皮膚の腺癌の化学療法・免疫療法

皮膚悪性腫瘍に対する化学療法および免疫化学療法の適応と現状 —乳房外パジェット病・汗腺癌—

宇原 久* 斎田 俊明*

Chemotherapy and immunotherapy for Extramammary Paget's disease and sweat gland carcinoma

Hisashi UHARA *, Toshiaki SAIDA *

* Department of Dermatology, Shinshu University School of Medicine

We report the efficacy of combination chemotherapy of low-dose cisplatin and fluorouracil (low-dose CF: cisplatin: 5-10mg/body, day1-5 (or 1-7), fluorouracil: 800-1000mg/body, day1-5 or 1-7) for extramammary Paget's disease. Low-dose CF was given to seven patients with metastatic lesions. There were 5 males and 2 females with an age range of 54-91; the median was 74 years. Toxicities including renal impairment and neutropenia were mild and reversible. Partial response was seen in 3 cases (duration: 4, 5, 6 months). Bone pain by metastasis and edema of the skin were also improved in some patients. We concluded that this protocol may be considered in the patients with advanced extramammary Paget's disease. We also review recent evaluation of therapeutic regimens for extramammary Paget's disease and sweat gland carcinoma. [*Skin Cancer (Japan)* 2003; 18: 93-98]

Key words: Extramammary Paget's disease, CDDP, Fluorouracil, Chemotherapy, Immunotherapy

はじめに

乳房外パジェット病や汗腺癌の治療は手術が基本であり、抗癌剤による治療が適応となる症例は少ない。したがって、抗癌剤治療の有効性を多数例で検証した報告は稀で、ほとんどが症例報告である。本稿では、これまでに報告されたレジメンによる腫瘍縮小率（完全緩解あるいは部分緩解）、奏効期間、自覚症状や他覚症状

の改善、生存期間などについて検討し、レジメンの有効性と限界について考察する。また、今後期待される新しい治療法についても触れた。

1. 乳房外パジェット病

1) 原発巣の治療（表1）

抗癌剤治療は手術不能例が対象となる。これまで mitomycin C (MMC)+ fluorouracil (5-FU) + 放射線療法（完全緩解（CR）：30 ヶ月）、carboplatin (CBDCA) + 5-FU 併用療法（CR：12 ヶ月）、bleomycin (BLM) や 5-FU の外用療法による有効例が報告されている^{1)~4)}。IFN- α

* 信州大学医学部皮膚科

表 1. 乳房外パジェット病（原発巣のみ）に対する抗腫瘍剤治療の効果

著 者	発表年	レジメン	病変の深達度	効果（奏効期間）	経 過
Secco	1984	MMC,5-FU+Rad	肛囲浸潤癌	CR (30 月)	
Vogt	1992	CBDCA+5-FU	表皮内	CR (12 月)	
上出-1	1984	IFN α	表皮内?	上皮化	
上出-2	1984	IFN α	表皮内?	扁平化	
上出-3	1984	IFN α	表皮内?	扁平化	
上出-4	1984	IFN α	表皮内?	扁平化	
池田	1985	IFN α	表皮内?	5 PR /5 (平均 72 日)	
横山	1987	IFN α	表皮内	組織学的に消失	
小林-1	1987	IFN α	表皮内	CR (12 月+)	※ OS:16 月+
小林-2	1987	IFN α	表皮内	CR (3 月)	OS:14 月+
安斎	1993	IFN α	表皮内	肉眼的には消失 (9 月)	肉眼的に再発後手術
広瀬	1997	IFN α	一部真皮内	紅斑部軽快浸潤部不変 (4 月)	電子線で CR (6 月)
漆原	1998	IFN α	浸潤	表皮内腫瘍細胞は消失	
今泉	1999	IFN α	表皮内?	組織学的に消失	
Watring	1978	BLM (topical)	表皮内	1CR+3PR /5	
Del Castillo	2000	5-FU (topical)	表皮内	CR	

※ OS: overall survival

表 2. 乳房外パジェット病（転移症例）に対する抗腫瘍剤治療の効果

著 者	発表年	レジメン	評価病変	効 果	経 過
Balducci	1988	MMC,5-FU	LN	CR (5 月)	
村田	1997	EPI,CPA,5-FU	P*, LN	CR (4 月) OS: 9 月	
福本	1997	VP-16+温熱療法	P, LN	CR(LN),P:軽快 (3 月)	↑ OS:12 月
池田	1993	EPI,VDS,5-FU	LN	PR	
徳田 1-3	1996	CDDP,5-FU (low dose)	P, LN, etc	PR (4-6 月)	OS:6-18 月
熊野-1	1996	VCR,DXR,MMC,5-FU	P,LN	PR	
熊野-2	1996	VCR,DXR,MMC,5-FU	P	PR パンツ型紅斑軽快	
山崎	1997	EPI,MMC,VCR,CBDCA,5-FU	LN	PR (16 月)	OS:24 月
Yamazaki	1999	EPI,MMC,VCR,CDDP,5-FU	LN	PR (3 月)→ope	OS:13 月
Oguchi	2001	Docetaxel	LN	PR (12 月)	OS:24 月+
清水-1	1994	VCR,DXR,MMC,5-FU		下肢の浮腫軽快	OS:12 月
清水-2	1994	VCR,DXR,MMC,5-FU		CEA 低下	OS:11 月
清水-3	1994	VCR,DXR,MMC,5-FU		水腎症軽快	OS:12 月+
志村-1	1994	CPA,PIR,CDDPP,LN		下腹部浮腫軽快,LN 縮小	OS:19 月
志村-2	1994	MTX,VP-16,CDDP	P	皮疹軽快, 疼痛軽減 (モルヒネ中止)	OS:14 月
岩村	1999	CPA,DXR,CDDP	LN	縮小	OS:26 月
遠藤	1999	ACMD,VCR	LN	縮小	
森田	1999	CDDP,5-FU (low dose)	P, LN	P 縮小, 下腹部浮腫軽快	OS: 8 月
宮本	2001	VP-16	皮膚転移	軽快	OS: 7 月

※ P: 原発巣 † OS: overall survival

の局注は表皮内病変には有効な場合がある^{5)~11)}。ただし、これらの治療による再発率や長期予後についての詳細なデータはない。

2) 転移巣の治療 (表 2)

抗癌剤治療によって長期 CR を得ることは極めて稀である。単剤では VP-16, docetaxel, 併

用療法では doxorubicin (DXR), epirubicin (EPI), cyclophosphamide (CPA), vincristine (VCR), CDDP, CBDCA, 5-FU, MMC からいくつかを組み合わせたレジメンが報告されている^{12)~26)}。奏効期間は通常数ヵ月以内であるが, EPI+MMC+VCR+CBDCA や docetaxel で12ヵ月以上の奏効期間が得られている^{19) 26)}。奏効部位は原発巣と転移リンパ節である。腫瘍縮小率には反映されないが, 抗腫瘍剤の投与によって, 腫瘍塞栓によるリンパ浮腫, 骨転移による疼痛に対して効果がみられ, 患者の QOL の改善に役立ったと評価できる症例が複数報告されている。なお, 単剤と多剤, あるいは薬剤量の多寡と臨床効果との関係は現時点では不明であり, 浮腫などの緩和を目標にする場合は, 単剤あるいは低薬剤量のレジメンも十分候補になりうる。

当科で施行した CDDP と 5-FU の少量持続投与の結果を表 3 に示した。7 例中 3 例に PR が得られている。

2. 汗腺癌

エックリン, アポクリンおよび由来が不明な皮膚の腺癌についての抗腫瘍剤治療例について検索した。Swanson らの 1986 年までの集計で

は, 単剤 (MTX, 5-FU, DXR, VDS, CPA, 等) で治療した 27 例中奏効例はなく, 多剤併用 (CDDP, DXR, VCR, 5-FU, MTX 等の組み合わせ) では 25 例中 CR 1 例, PR 2 例と報告されている²⁷⁾。1986 年以後では CPA, DXR, VCR, BLM 併用, DXR, MMC, VCR, 5-FU, CDDP 併用, 5-FU 単剤, tamoxifen 単剤 (エストロゲン受容体陽性例) などによる CR 例が報告されている (表 4)^{18) 27)~37)}。CPA と DXR が含まれているレジメンに有効例が多いとの報告がある²⁸⁾。奏効部位は原発巣とリンパ節, 肺, 骨の転移巣である。奏効期間は数ヵ月以内の症例が多いが, 前述の tamoxifen (36 ヶ月), CPA+DXR+VCR+BLM (24 ヶ月) などの長期的有効例も稀にみられる^{29) 32)}。

3. 今後期待される治療法 (表 5)

1) ホルモン療法

白崎らは, アンドロゲン受容体陽性例に対して LH-RH アゴニストと抗アンドロゲン剤を投与し, 転移リンパ節が縮小した症例を報告している^{38) 39)}。また, 同様にアンドロゲン受容体陽性例に対する合成黄体ホルモン系ステロイド療法や, エストロゲン受容体陽性例に対する抗エストロゲン剤である tamoxifen による治療など

表 3. 当施設における転移性乳房外パジェット病に対する Low dose FP 療法の効果

年齢・性	評価病変	効果 (奏効期間)	生存期間 (月)
1. 57M	陰嚢, 骨・肝転移	PR: 原発巣・肝転移巣ほぼ消失, 腰痛改善 (5月) (CPA+PM+5FU 先行投与無効)	12
2. 56M	陰嚢, LN・骨転移, DIC	PR: 原発巣軽快, LN: PR, DIC と腰背部痛改善 (4月)	6
3. 74M	陰嚢, パンツ型紅斑浮腫	PR: 原発巣消失, 下腹部浮腫軽快 (6月) 癌性リンパ管炎軽快	18
4. 82M	陰嚢, パンツ型紅斑浮腫, LN	NC: LN 縮小 (3週)	8
5. 91F	外陰, LN	NC: 原発巣縮小 (1月)	11+
6. 82F	LN	PD	12
7. 54M	陰嚢, LN	PD (EPI, MMC, VCR, CDDP, 5-FU で原発巣は消失, Docetaxel で 12 ヶ月 LN が PR, CPT-11 で効果あり)	24+

表4. 汗腺癌に対する化学療法の効果：1986年以後の報告例について

著 者	発表年	レジメン	評価病変	効果(期間)	経 過
Mezger-1	1986	CPA,DXR,VCR,BLM	lung	CR (24 月)	OS: 61 月 [*]
Mezger-2	1986	CPA,DXR,VCR,BLM	lung	PR (4 月+)	
Piedbois	1986	DXR,MMC,VCR,5FU,CDDP	lung, bone	CR (16 月)	OS: 50 月
Swanson	1989	5-FU	thorax	CR (3 月)	OS: 15 月
Ikegawa	1989	CDDP, DXR	lung	CR (5 月)	OS: 15 月
Sridher	1989	tamoxifen	LN, bone (ER+)	CR(LN)	OS: 47 月
				骨痛↓(36 月)	
村田	1990	DTIC, MCNU, VDS, PLM	lung	PR (10 週)	OS: 15 月
村木	1995	DXR,CDDP, MTX, BLM	LN	PR (5 月+)	
Bellman	1995	5-FU	P, LN, bone	P 縮小、浮腫軽快	OS: 24 月
山崎	1997	EPI,MMC,VCR,CBDCA,5-FU	lung, bone	PR	OS: 17 月
Morabito	2000	MTX, BLM	P, LN	PR (7 月)	OS: 11 月
Plunkett	2001	docetaxel	lung	PR (3 月)	
小澤	2001	DXR, CDDP (動注)	P, LN	PR	

※ OS: overall survival

† P: 原発巣

表5. 乳房外パジェット病・汗腺癌に対する新しい治療, 展望

1. ホルモン療法

- (1) 抗アンドロゲン療法: LH-RH アゴニスト+抗アンドロゲン剤で転移リンパ節が縮小。(アンドロゲン受容体陽性例)
(白崎, 2000)
- (2) 合成黄体ホルモン系ステロイド (アンドロゲン受容体陽性例)
- (3) Tamoxifen (エストロゲン受容体陽性例)

2. 抗 erbB-2 モノクローナル抗体: Trastuzumab (Herceptin)

- (1) 乳房外パジェット病のリンパ節転移症例の約 20% に erbB-2 過剰発現。(Takata, 2000)
- (2) erbB-2(3+)発現が約 40%。1 例(2+)は Trastuzumab の感受性試験で 56.6% の増殖抑制率。(南, 2002)

3. bisphosphonates (骨転移による疼痛などに対して)

が期待できる。乳癌と同様に、乳房外パジェット病や汗腺癌についても、ホルモン受容体の検索が治療法の選択に役立つ場合があるかもしれない。

2) 抗 erbB-2 モノクローナル抗体: Trastuzumab (Herceptin)

Takata は乳房外パジェット病のリンパ節転移症例の約 20% に erbB-2 の過剰発現があると報告している³⁸⁾。また、南らは Trastuzumab 治療の対象になる erbB-2 (3+) の発現が乳房外パジェット病の 40% 程度にみられたこと、また、erbB-2 (2+) の 1 例が Trastuzumab に対し

て 56.6% の増殖抑制を示したと報告している⁴⁰⁾。臨床効果はまだ不明であるが、今後の検討が期待される。

3) bisphosphonates

乳癌では、骨転移による疼痛の軽減や骨折などの予防に有効であることが示されている⁴¹⁾。乳房外パジェット病も骨転移を起こすことがあるので治療効果が期待される。当科では 2 例の骨転移症例に用いたが、有効性を確認できなかった。

まとめ

乳房外パジェット病や汗腺癌の進行期症例に対して抗腫瘍剤療法を行っても、長期の完全緩解が得られることは極めて稀である。しかし、奏効率には反映されないが、腫瘍塞栓による浮腫や骨転移による疼痛の軽減に有効であったという報告が少なからずみられる。特に、VP-16 少量持続内服療法や docetaxel などの単剤での治療、あるいは、CDDP と 5-FU の少量持続投与法は有害反応が少ないため、進行期症例に対する有効性について検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) Secco GB, Lapertoza G, Sertoli MR, et al : Perianal paget's disease : Case report of an elderly patient treated with polychemotherapy and radiotherapy. Tumori, 70 : 381-383, 1984
- 2) Vogt H, Bassermann R, Nathrath W : Cytooreductive combination chemotherapy for regionally advanced unresectable extramammary Paget carcinoma. Cancer, 70 : 704-708, 1992
- 3) Wartring WG, Roberts JA, Lagasse LD, et al : Treatment of recurrent Paget's disease of the vulva with topical bleomycin. Cancer, 41 : 10-11, 1978
- 4) Del Castillo LF, Garcia C, Schoendorff C, et al : Spontaneous apparent clinical resolution with histologic persistence of a case of extramammary Paget's disease : response to topical 5-fluorouracil. Cutis, 65 : 331-333, 2000
- 5) 上出康二, 桐 都志夫, 天野雅弘, 他 : 外陰部 Paget 病, 病変部へのインターフェロン (IF) 局注療法の検討. 日皮会誌, 94 : 1076, 1984 (抄録)
- 6) 池田重雄 : 皮膚悪性腫瘍に対する遺伝子組換え型ヒト白血球インターフェロン A (rIFN- α A, Ro22-8181) の臨床第二相試験. 癌と化学療法, 12 : 936-942, 1985
- 7) 横山寧恵, 山田 悟, 中村浩二, 他 : インターフェロンが奏効した外陰部 Paget 病. 西日皮, 49 : 161, 1987 (抄録)
- 8) 小林裕美, 染田幸子, 古川雅祥, 他 : インターフェロン局注療法が有用と考えられた乳房外 Paget 病の 2 例. 日皮会誌, 97 : 1-7, 1987
- 9) 安斎眞一, 小関 伸, 今泉 勤 : rIFN- α -2a の奏効した外陰部 Paget 病の 1 例. Skin Cancer, 8 : 317-320, 1993
- 10) 広瀬康昭, 三好 研, 児玉 肇 : IFN- α 局注と電子線により治療した肛門 Paget 病の 1 例. Skin Cancer, 12 : 120-124, 1997
- 11) 漆原一哉, 樋口哲也, 丸山隆児 : インターフェロン局注療法が有用であった外陰部 Paget 病再発例. 日皮会誌, 108 : 1340, 1998 (抄録)
- 12) Barducci L, Athar M, Smith GF, et al : Metastatic extramammary Paget's disease : Dramatic response to combined modality treatment. J Surg Oncol, 38 : 38-44, 1988
- 13) 村田雄峰, 杉江伸夫, 広田雄介, 他 : Epirubicin, cyclophosphamide, fluorouracil (ECF) 化学療法を試みた乳房外 Paget 病の 1 例. 皮膚科紀要, 92 : 229-232, 1997
- 14) 福本隆也, 増永郁子, 塩見祐子, 他 : Etoposide が奏効した外陰部 Paget 癌の 1 例. Skin Cancer, 12 : 13-17, 1997
- 15) 池田重雄, 清原祥夫, 石原和之, 他 : 皮膚癌, 図説臨床癌シリーズ I, 癌化学療法の進歩, メジカルビュー社, 東京, 1993, pp. 200-206
- 16) 徳田安孝, 小口真司, 山崎百合子, 他 : 5-FU と CDDP の低濃度持続投与法 (low dose FP 療法) が奏効した進行期乳房外 Paget 病の 3 例. 日皮会誌, 107 : 21-27, 1997
- 17) 熊野公子 : 治療困難な Paget 病の治療はやはり困難? Skin Cancer, 11 : 34-41, 1996
- 18) 山崎直也 : 進行期皮膚付属器癌, 特に腺癌の治療, 皮膚科領域の悪性腫瘍治療の最近の進歩. 癌と化学療法, 24 : 30-36, 1997
- 19) Yamazaki N, Yamamoto A, Wada T, et al : A case of metastatic extramammary Paget's disease that responded to combination chemotherapy. J Dermatol, 26 : 311-316, 1999
- 20) 清水信之, 占部篤道, 永江祥之介, 他 : 浸潤性乳房外 Paget 病に対する化学療法の試み. Skin Cancer, 9 : 170-174, 1994
- 21) 志村英俊, 村井哲夫, 三浦 猛, 他 : 腺癌を伴った乳房外 Paget 病の 2 症例. 泌尿紀要, 40 : 1033-1036, 1994
- 22) 岩村博史, 堀井泰樹, 徳地 弘, 他 : 著明な真皮内浸潤を認め, 早期に全身転移をきたした外陰部 Paget 病の 1 例. 泌尿紀要, 45 : 281-284, 1999
- 23) 遠藤由紀子, 松村隆史, 江本詩子, 他 : 多発性骨転移を伴った乳房外 Paget 病の 1 例. Skin Cancer, 14 : 311-315, 1999
- 24) 森田礼時, 金原拓郎, 八田尚人, 他 : Low Dose

- FP 療法が有効であった外陰部 Paget 病の 1 例. 皮膚臨床, 41:1475-1477, 1999
- 25) 宮本秀明: エトポシドが奏効した Paget 病. Skin Cancer, 16: 376-381, 2001
 - 26) Oguchi S, Kaneko M, Uhara H, et al: Docetaxel induced durable response in advanced extramammary Paget's disease: A case report. J Dermatol, 29: 33-37, 2002
 - 27) Swanson JD, Pazdur R, Sykes E: Metastatic sweat gland carcinoma: Response to 5-fluorouracil infusion. J Surg Oncol, 42: 69-72, 1989
 - 28) Coonley CJ, Kelsen DP, Huvos AG, et al: Chemotherapy of metastatic sweat gland carcinoma: A retrospective review. Am J Clin Oncol, 8: 307-311, 1985
 - 29) Mezger J, Remberger K, Schalhorn A, et al: Treatment of metastatic sweat carcinoma by a four drug combination chemotherapy: Response in two cases. Med Oncol Tumor Pharmacother, 3: 29-34, 1986
 - 30) Piedbois P, Breau L, Morere JF, et al: Sweat gland carcinoma with bone and visceral metastases: Prolonged complete remission lasting 16 months as a result of chemotherapy. Cancer, 60: 170-172, 1987
 - 31) Ikegawa S, Saida T, Obayashi H, et al: Cisplatin combination chemotherapy in squamous cell carcinoma and adenoid cystic carcinoma of the skin. J Dermatol, 16: 227-230, 1989
 - 32) Sridhar KS, Benedetto P, Otrakji CL, et al: Response of eccrine adenocarcinoma to tamoxifen. Cancer, 64: 366-370, 1989
 - 33) 村木敦郎, 橋本神一, 森田辰男, 他: 化学療法が奏した陰茎幹部エクリン汗孔癌の 1 例. 泌尿器外科, 11: 195-196, 1998
 - 34) Bellman B, Gregory NA, Silvers D, et al: Sweat gland carcinoma with metastases to the skin: Response to 5-fluorouracil chemotherapy. Cutis, 55: 221-224, 1995
 - 35) Morabito A, Bevilacqua P, Vitale S, et al: Clinical management of a case recurrent apocrine grand carcinoma of the scalp: efficacy of a chemotherapy schedule with methotrexate and bleomycin. Tumori, 86: 472-474, 2000
 - 36) Plunkett TA, Hanby AM, Miles DW, et al: Metastatic eccrine porocarcinoma: Response to docetaxel (Taxotere) chemotherapy. Ann Oncol, 12: 411-414, 2001
 - 37) 小澤麻紀, 高橋和宏, 加藤泰三: 動注化学療法と放射線療法の併用が有効であった腋窩の汗腺癌. Skin cancer, 16: 120-123, 2001
 - 38) 高田 実: 乳房外 Paget 病に関する新見. 皮膚臨床, 42: 1871-1876, 2000
 - 39) 白崎文朗, 高田 実, 石井貴之, 他: 進行期の乳房外パジェット病に対する抗アンドロゲン療法の試み. Skin Cancer, 16: 247-250, 2001
 - 40) 南 徹, 草壁秀成, 清金公裕: 進行期乳房外 Paget 病における Human epidermal growth factor type 2 モノクローナル抗体療法の有用性の検討. 日皮会誌, 112: 715, 2002
 - 41) Pavlakakis N, Stockler M: Bisphosphonates in breast cancer. Cochrane Review, In: The Cochrane Library, 1, Oxford, 2002 (02. 2. 22, 17: 44)