外陰部 Paget 病と重複癌

併発癌が主訴であった外陰部 Paget 病の 3 例

上出 康二* 中田 昌克* 和田 眞理* 松中 成浩*

Summary

併発癌が主訴であった外陰部 Paget 病の 3 例を報告した。症例 1, 75 歳男性, 悪性リンパ腫併発例。症例 2, 78 歳男性, 前立腺癌併発例。症例 3, 61 歳女性, 乳癌先行例。乳房外 Paget 病における重複癌発生頻度は, 自験例も含め 16.1%。下部消化器系, 泌尿生殖系の癌 (50%), 腺癌 (60%), 同時併発例 (50%) が多く, 重複癌後発症例で予後不良 (腫瘍死, 43.8%) の特徴を有した。その発生原因として, 共通の発癌物質による外陰部皮膚の汚染, 共通の発癌分泌因子, 微小表皮内転移などを推定した。

緒 言

従来より Paget 病を発症する個体には systemic cancer proneness を有し, systemic cancer の検索が必要であることがいわれている。われわれも主訴が他臓器ないし他部位の悪性腫瘍と診断を受けた症例で長期間外陰部に Paget 病を併発していた 3 例を最近相次いで経験したので報告する。あわせて乳房外 Paget 病における重複癌に関し, 定義, 重複癌の種類と特徴, 発生頻度, 発症機序について考察する。

症 例

症例 1: 75 歳, 男性

初 診: 昭和 61 年 7 月 25 日

既往歴: 59 歳時十二指腸潰瘍

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 1 カ月来右上腕伸側に急速に増大する腫瘍を訴え来院。入院後, 全身の皮膚の精査で陰茎背側に軽度掻痒を伴う紅色局面を見出した。患者によると昭和 60 年 9 月ごろ気づき市販の外用薬のみ塗布し医治は受けていなかった。

現 症: ①右上腕伸側; 10×6 cm 大の下床と可動性のない弾性硬の皮下腫瘍を認める。②陰茎背側; 直径 4 cm 大の落屑性紅色局面を認める。腋窩, 鼠径リンパ節は触知せず。

一般検査所見: 軽度の貧血, s-AC 52 mg/dl, IAP 431 mcg/ml, ferritin 180 ng/ml, PHA 3,079 cpm, control 1,460, Con A 5,466 cpm, control 1,460, OKT 3 62.5%, OKT 4 55.6%, OKT 8 15.5%, OKT 4/OKT 8 3.7, OKIA 1 14.6%, Leu 7 18.0%, NK 活性 9.5%, 血清 CEA, α -FP は検査せず。

病理組織学的所見: ①右上腕病巣 (初診時) (図 1); Grenz zone を介し真皮上層から少なくとも皮下脂肪組織まで, 円型あるいは軽度 convolute した核を有す, 細胞質の豊富ないわゆる

* Koji UEDE, Masakatsu NAKATA, Mari WADA, Masahiro MATSUNAKA: 和歌山県立医科大学皮膚科学教室

図 1. 症例 1。右上腕伸側の初診時組織所見
円型あるいは軽度 convolute した核を有し、細胞質の豊富な腫瘍細胞が浸潤。中にはきれこみのある巨大核を有す細胞も混在。non-Hodgkin's lymphoma, large cell type

clear cell を主体とした腫瘍細胞が浸潤。中には切れこみのある巨大核を有す細胞も混在。核分裂像も多数認める。異型細胞の表皮向性は認めない。病理組織学的診断は、non-Hodgkin's lymphoma, large cell type で、浸潤腫瘍細胞は CD3⁺ CD4⁺ CD8⁻ CD20⁻ HLA-DR⁻ helper/inducer T-cell lymphoma と考えられた。②陰茎病巣（図2）；表皮内には胞体が淡明で大型のあるいは角化細胞と同大の Paget 細胞が混在し、表皮内に散在性にあるいは胞巣を形成して認め、一部基底膜を破壊し真皮内へ浸潤するところもみられる。

治療および経過（図3）：入院当初、全身の精査で転移巣は認めなかった。悪性リンパ腫に対し CHOP 療法 2 クール、コバルト照射療法を、Paget 病巣に natural β -IFN（フェロン、東レ）の局注を試みた。しかし悪性リンパ腫病

図 2. 症例 1。外陰部組織所見
胞体の明るい Paget 細胞が表皮内に散在性に認める。一部真皮内へも浸潤

変は引き続き急速に拡大、肺転移、呼吸不全により入院後約 2 カ月で死亡した。

症例 2：78歳、男性

初 診：昭和61年12月 4 日

既往歴：68歳時腎盂炎

家族歴：特記事項なし。

現病歴：3 カ月前より食欲不振、排尿困難、血清 PAP の高値により当院泌尿器科紹介され精査の結果、右第一肋骨転移を伴う前立腺癌の診断を受ける。この際泌尿器科主治医に外陰部の皮疹を指摘され当科紹介された。患者によると、2 年前ごろ陰茎基部陰囊に初発し徐々に拡大。地元皮膚科を 3 カ所受診、加療されるも軽快しないまま放置していた。

現 症：①外陰部；陰囊、陰茎基部、恥骨部に褐色斑を伴う 8.5 cm × 4 cm 大の苔癬化局面を認める。両側鼠径リンパ節は触知せず。②膀胱鏡所見；膀胱頸部より後部尿道にかけ浸潤性の腫瘤を認めとくに前立腺部尿道ではほとんど

図 3. 症例 1. 治療および経過

図 4. 症例 2. 治療および経過

全周性に腫瘍の浸潤を認める。

一般検査所見：軽度貧血，血清 CEA 2.3 ng/ml， α -FP 3.3 ng/ml，s-AC 68 mg/dl，IAP 507 mcg/ml，PAP 24.5 ng/ml，PHA 21,082，control 100，OKT 3 67.6%，OKT 4 44.1%，OKT 8 21.0%，OKT 4/OKT 8 2.10，OKIA 1 2.7%，Lcu 7 20.9%，NK 活性 22%。

病理組織学的所見（初診時）：①前立腺（針生検）；poorly differentiated adenocarcinoma

clear cell type。②外陰部病巣；胞体の明るい大型の Paget 細胞を蜂巢状に認める。同細胞は表皮内，毛包内に局限し，汗器官や間質への明らかな浸潤を認めず。Paget 細胞は一部 alcian blue(+)，大部分ジアスターゼ抵抗性 PAS(+)，CEA(+)。

治療および経過（図 4）：前立腺癌；①除辜術，CDDP，CPM，ホルモン療法により血清 PAP 値の低下を認めたため，ホルモン療法の

60歳 女 左乳癌→外陰部 Paget 病

図 5. 症例 3. 治療および経過

み継続中。現在膀胱鏡にても前立腺癌病変は縮小。②外陰部 Paget 病; natural α -IFN (FPI-31, 扶桑) の局注により病巣は縮小 (奏効度, PR), 患者の希望もあり手術を行わず局注を継続。昭和62年 8 月健在。

症 例 3: 61歳, 女性

初 診: 昭和61年 8 月18日

既往歴: 昭和56年 4 月, 左乳癌のため広汎乳房切断術を受け, 術後 5-FU, tamoxifen の内服を続けるが再発を認めないため昭和 61 年 3 月で内服中止する。59 歳時肝血管腫。糖尿病 (+)。

家族歴: 父, 胃癌。母, 胆嚢癌。姉, 糖尿病。

現病歴: 昭和57年 1 月ころより外陰部の接触痛および発赤に気づいたため近医および皮膚科を計 4 カ所受診。いずれも外用療法のみ指示され, 延べ 3 年間外用を続けるも病変は拡大。子宮癌の定期検診のため当院分院婦人科を受診したときに外陰部病変を指摘され, 当科紹介を受け来院した。

現 症: 左大陰唇から会陰部, 肛門にかけ境界不明瞭な菲薄化した紅色調変化を認める。両側鼠径リンパ節は触知せず。

一般検査所見: 一般検血, 肝機能, 腎機能に異常なし。FBS 138 mg/dl, 血清 CEA 2.7 ng/ml, α -FP 3.3 ng/ml, s-AC 48 mg/dl, IAP 356 mcg/ml, OKT 3 70.1%, OKT 4 36.2%,

OKT 8 36.0%, OKT 4/OKT 8 1.01, OKIA 1 23.9%, Leu 7 32.3%, NK 活性 16%, ADCC 活性 44%。

病理組織学的所見: ①左乳房切除標本; well-differentiated ductal carcinoma。②外陰部病巣 (初診時); 胞体の明るい大型の Paget 細胞が表皮内散在性にあるいは基底膜直上に列をなして存在する。一部毛包内にも散在性に認めるが汗器官や真皮への浸潤はみられない。Paget 細胞は alcian blue(+), ジアスターゼ抵抗性 PAS (+), CEA(+)

治療および経過 (図 5): recombinant IL-2 (TGP-3, 武田) 局注後, 外陰部病巣広汎切除と分層植皮術施行。同時に右腋窩部皮膚を切除 (左腋窩皮膚は乳癌手術時に切除されている)。昭和63年 3 月健在。

考 按

1) 重複癌の定義¹⁾

重複癌とは一般に, ①各腫瘍は一定の悪性像を示す, ②各腫瘍は互いに離れた部位を占める, ③一方の腫瘍が他の腫瘍の転移であることが除外されなければならない, と定義される。この条件を満足するためには, 他癌との連続性および転移を詳細な肉眼的, 組織学的検索により否定するか, 組織学的, 組織化学的, 免疫組

表 1. 乳房外 Paget 病と重複癌症例（本邦報告例・自験例を含む）。
50例中 2 例は三重複癌のため計52例となる。

	乳房外 Paget 病	Paget 病先行	同時併発	重複癌先行
直 腸 癌	7	2 (1)	5	0
胃 癌	6	3 (2)	2	1
前立腺癌	6	2	3	1
膀胱癌	6	1	1	4 (1)
肝 臓 癌	4	1 (1)	3	0
結 腸 癌	4	2	2	0
乳 癌	3	0	1 (1)	2
悪性リンパ腫	2	0	2 (1)	0
子 宮 頸 癌	2	0	2	0
肛 門 癌	2	1 (1)	0	1
食 道 癌	1	1 (1)	0	0
肺 癌	1	1	0	0
腎 盂 癌	1	0	0	1
舌 癌	1	1	0	0
膵 癌	1	0	1	0
辜 丸 肉 腫	1	0	0	1
有棘細胞癌	2	1 (1)	1	0
基底細胞癌	2	0	2	0
計	52	16 (7)	25 (2)	11 (1)

() 死亡症例

組織的に両癌が全く別個のものであることを証明しなければならない。乳房外 Paget 病の場合これが困難な場合も少なくない。つまり近傍臓器癌から外陰部に連続性波及（経尿道，経直腸，経腔的）した場合，あるいは転移性皮膚癌が epidermotropic carcinoma の所見を呈した場合に一見 Paget 病様外観を示すからである。自験例では症例 2 が問題となるであろうが，亀頭部には肉眼的，組織学的に異常はみられず，また外陰部の組織に転移巣を疑う所見がみつからなかったことから一応否定的であるが，いずれも生検組織で検討しているため完全に否定されたわけではない。前立腺癌特異的腫瘍マーカー（PAP: prostata acid phosphatase¹⁷⁾ など）あるいは逆にアポクリン腺由来腫瘍に特異的と思われる腫瘍マーカー（GCDFP: gross cystic disease fluid protein¹⁸⁾ など）による免疫組織学的に，あるいは細胞内シアル酸の組織化学的

分析¹⁴⁾¹⁹⁾などにより両癌を比較検討する必要があると思われる。

2) 重複癌の種類と特徴（表 1）

文献上乳房外 Paget 病における重複癌の本邦報告例^{2)~16)}は 50 例を数える。その特徴は林原ら²⁾も指摘するように Paget 病巣近傍の下部消化器，泌尿生殖系の癌が 26 例で半数を占め，組織別では腺癌が 30 例で圧倒的に多い。重複癌合併時期は，同時併発例が 25 例（50%），重複癌後発例 16 例（32%），重複癌先行例 11 例（22%）で同時併発症例を半数に認める。重複癌合併時期と腫瘍死との関係についてみると，重複癌後発例 43.8%，先行例 9%，同時併発例 8% に腫瘍死を認め，当然ながら重複癌後発症例は圧倒的に予後不良である。

3) 重複癌発生頻度

乳房外 Paget 病における重複癌発生頻度について池田ら²⁾によれば 62 例中 11 例（17.7%），

石原¹¹⁾によれば28例中4例(14.3%)に重複癌がみられたと報告している。自験例では22例中3例(13.6%)であった。全癌における重複癌発生頻度は5%前後の報告¹⁾がなされている。これと比較すれば乳房外 Paget 病(とくに外陰部・肛門 Paget 病)は明らかに重複癌発生頻度は高く、皮膚癌中ではボーエン病と同程度に発生するものと思われる。

4) 重複癌発生機序

同時性重複癌では異時性重複癌と異なり先行重複癌治療時の化学療法や放射線療法による二次癌誘発を考慮しなくてよい。乳房外 Paget 病についていえば、重複癌の高頻度発生、同時併発癌や Paget 病巣近傍の消化器系や泌尿生殖系(つまり外陰部と直接連続する臓器)の重複癌および腺癌を多数認めるなどの種々の特徴から偶然に発生するとは考えがたい。これらの特徴より、消化器系、泌尿生殖系から、それらを癌化せしめる発癌物質の排泄による外陰部皮膚の汚染、共通の発癌分泌因子による腺癌誘発、近傍臓器からの微小な表皮内転移、税田ら²⁰⁾が指摘するように性ホルモン不均衡による前立腺癌、乳癌、子宮癌などの性ホルモン依存性臓器癌の誘発、自験例における癌家族歴にみられるような内因的素因などの可能性を考えたい。乳房外 Paget 病における重複癌発生は Paget 病発症機序を研究するうえでも興味あるものと思われる。

最後に、自験例でもみられるように外陰部 Paget 病の場合、患者はもとより皮膚科医でさえも股部白癬あるいは皮膚炎として軽くみなさ

れ、誤った治療を長期間続ける症例が非常に多い。いうまでもなく外陰部の難治性皮膚炎様病変は必ず生検し、乳房外 Paget 病と診断がついた場合、重複癌の高頻度発生、重複癌後発症例は予後不良であるという事実から、定期的に全身検査、とくに下部消化器系、泌尿生殖系の精査を、少なくとも血清 CEA, α -FP, PAP の検査を行い、重複癌の早期発見に努めることの重要性を痛感した。

文 献

- 1) 関根 毅：最新医学，40：1580-1587，1985.
- 2) 林原義明，他：医薬の門，25：69-74，1985.
- 3) 田代正昭：西日皮膚，37：296，1975.
- 4) 妙中俊文，他：日臨外会誌，43：139，1982.
- 5) 三好 紀，他：日皮会誌，92：360，1982.
- 6) 村田英俊，他：日皮会誌，94：1174，1984.
- 7) 葭矢信弘，他：日皮会誌，94：1417，1984.
- 8) 森 義顕，他：癌治，19：97，1984.
- 9) 小泉雄一郎：日皮会誌，94：761，1984.
- 10) 舟本 寛，他：産科と婦人科，51：106-110，1984.
- 11) 石原和之：最新医学，40：1675-1685，1985.
- 12) 太田有史，他：日皮会誌，95：1102，1985.
- 13) 平野 節，他：日皮会誌，96：769，1986.
- 14) 畑野武嗣，他：西日皮膚，48：769，1986.
- 15) 増田哲夫，他：日皮会誌，96：954，1986.
- 16) 福谷恵子，他：日泌尿会誌，77：1668，1986.
- 17) Jöbsis, A.C., et al.: Histochem. J., 13: 961-973, 1981.
- 18) Mazoujian, G., et al.: Am. J. Surg. Pathol., 8: 43-50, 1984.
- 19) 笹井陽一郎，他：西日皮膚，43：1193-1198，1981.
- 20) 税田武三，他：西日皮膚，40：292，1978.