

綜 説

悪性上皮性皮膚腫瘍概説

齋 田 俊 明  
信州大学医学部皮膚科学教室

Malignant Epithelial Skin Tumors

Toshiaki SAIDA

Department of Dermatology, Shinshu University School of Medicine

**Key words :** skin cancers, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, tumors of skin appendages, carcinogenesis

皮膚癌, 有棘細胞癌, 基底細胞癌, 皮膚付属器腫瘍, 発癌過程論

I はじめに

近年の生命科学の革新的な進展は、旧来、煩瑣な形態学的記載にとらわれてきた皮膚科学にも大きな影響を及ぼしつつある。たとえば、悪性黒色腫の免疫学や腫瘍発生過程論、Langerhans 細胞を中心とする細胞免疫学およびいくつかの遺伝性皮膚疾患などの分野において、画期的な新知見と概念の展開がみられている。

本稿では、このように新たな段階へと発展しつつある現代皮膚科学の立場から、上皮性の皮膚悪性腫瘍すなわち皮膚癌について、その基本的概念と最近の重要な研究成果を中心に概説する。それとともに、皮膚癌に関する未解決の問題点を明示し、今後の研究課題を展望してみたいと考える。

II 皮膚の悪性腫瘍とその疫学

皮膚に原発する悪性腫瘍の発生頻度には、明らかな人種差が認められる。たとえば、悪性黒色腫の発生頻度は、同一環境下で白人が黒人の10倍以上であることが知られている<sup>1)</sup>。この差は主として、紫外線の防壁に重要な役割を果たしているメラニン色素の多寡によるものである。皮膚にメラニン色素が少ない白人では、皮膚癌は諸臓器の悪性腫瘍の中でも最も発生頻度の高い腫瘍である。本邦の皮膚悪性腫瘍の患者数は、1980

年の全国推定で(悪性黒色腫も含めて)約3,000人,その訂正罹患率は4.56/10万/年であり,年間死亡者数は619人(このうち376人は悪性黒色腫による死亡)である。これは胃癌に比べると,患者数で約1/25,死亡数で約1/80程度である。しかし,悪性黒色腫を含めた皮膚癌の発生頻度は,近年,世界的に急増傾向にあり,本邦でもこの10年から15年で3倍以上に増加している。本邦人における皮膚癌の年齢別罹患率をみると,65歳以上で急増しているのが,近年の皮膚癌患者増加の主因のひとつは,高齢者人口の増加であると考えられる。また,後述するオゾン層破壊による紫外線量の増加も関与しているものと思われる。

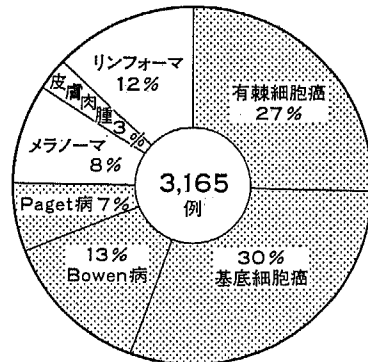


図1 皮膚原発悪性腫瘍の病型別相対頻度 (本邦44大学, 1971年~75年)<sup>2)</sup>

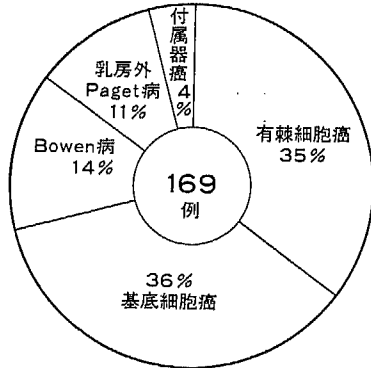


図2 信州大学皮膚科 (1977年1月~86年7月) における皮膚癌の病型別内訳

間葉系腫瘍も含めた本邦人の皮膚悪性腫瘍の病型別頻度をみると図1のごとくである<sup>2)</sup>。上皮性の皮膚癌が全体の約75%と多数を占め、悪性黒色腫は約8%、菌状息肉症を中心とする皮膚の悪性リンパ腫が12%、そして間葉系の肉腫が3%程度である。皮膚癌の病型別内訳を信州大学皮膚科の169例についてみると図2のごとくになる。有棘細胞癌 (35%) と基底細胞癌 (36%) が主要病型であって、Bowen病 (14%) と乳房外 Paget病 (11%) がこれに次ぎ、汗腺腫などの皮膚付属器癌 (乳房外 Paget病を除く) は4%と少数であることがわかる。本邦の他施設からの報告でも、これとほぼ同様な結果が得られている。図3に、これら各種の皮膚癌を正常皮膚の組織構築と関連させて図示した。

### Ⅲ 皮膚癌と発癌過程論

ヒトの皮膚癌の発癌過程には、種々の環境因子や宿主側の要因が複雑に関与している。それらの因子の中で、近年新たな知見がえられてとくに注目されているのがヒト乳頭腫ウイルスと紫外線である。

#### A ヒト乳頭腫ウイルス

疣贅 (イボ) のウイルスとして以前より知られていたヒト乳頭腫ウイルス human papilloma virus (HPV) が、ヒトにおける発癌因子としてとくに注目されるに至ったのは、遺伝子工学的手法により HPV DNA の型別分類とその同定が可能となってからである。現在では40型以上の HPV DNA が見出され、これらの各 DNA 型が疣贅の型や良性、悪性上皮性皮膚腫瘍の病型と密接に関連していることが明らかにされている<sup>3)</sup>。たとえば、尋常性疣贅は主として HPV 2型により、扁平疣贅は HPV 3型により生じる。各種の疣贅が多発する疣贅様表皮発育異常症の患者に生じる皮膚癌には HPV 5型が高率に検出される。また、外陰部の皮膚癌やBowen病および子宮頸癌には HPV 16型、18型の DNA が integrate された状態でかなり高率に検出される。

これらの HPV の発癌能について、現在精力的な研究が進められつつあり、以下の知見が明らかにされている。まず、HPV 16が発癌能を有することが、その初期遺伝子を移入 (transfection) されたマウスの株

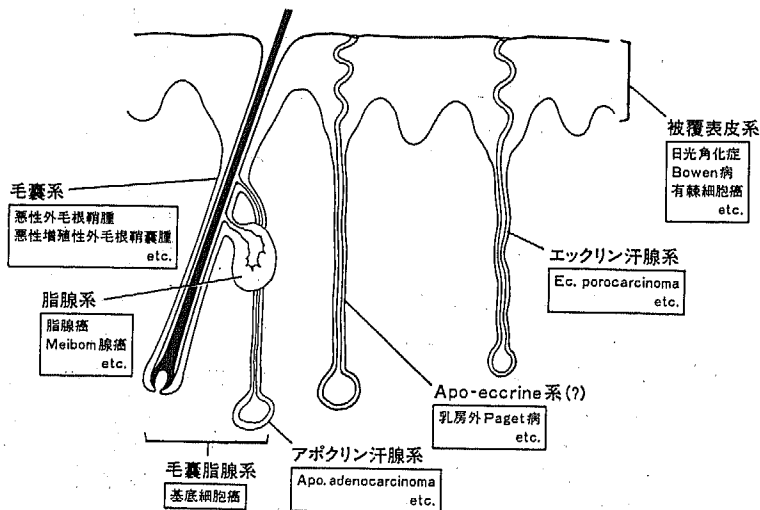


図3 各種の皮膚癌と皮膚の組織構築との対応関係

化細胞が“癌化”することにより確認された。この初期遺伝子のうち、E6 と E7 が癌化に必要な遺伝子であって、E6 はヌードマウスでの腫瘍結節形成 tumorigenicity に、E7 は *in vitro* での immortalization とコロニー形成能に関与していることが明らかにされている<sup>4)</sup>。E6、E7 のみでは初代培養の細胞を癌化させることができないという問題点が残されているものの、HPV による発癌機序の解明が遺伝子レベルで急速に進展してきているといえる。皮膚腫瘍における HPV DNA の検出は、blot hybridization や *in situ* hybridization などの方法にてなされているが、その陽性率は概して低い。われわれは、中島<sup>5)</sup>と共同して従来より高感度の HPV DNA の検出法を用い、各種の皮膚腫瘍組織中の HPV DNA について、現在検索中である。

**B 紫外線**

白人の皮膚癌の圧倒的多数が日光露出部に生じることからも、紫外線 (UV) が皮膚の発癌に重要な役割を果たしていることがわかる。地表に到達する紫外線は中波長紫外線 (UVB) の一部 (波長300nm 以上) と長波長紫外線 (UVA) であり、とくに UVB は直接に、あるいは活性酸素の産生を通して細胞核の DNA を傷害し、発癌の initiator としても、また promoter としても作用しうる<sup>6)</sup>。UVA には UVB の発癌能を増強させる作用があるとされる。上皮性の皮膚癌の発生には UV の総曝露量 (total accumulated dose) が、表在拡大型の悪性黒色腫の発生には時折くり返す大量の紫外線曝露 (episodic intense exposure) が関与するとされる<sup>1)7)8)</sup>。

他方、UV が宿主の免疫系に重要な影響を及ぼし、これが皮膚癌の発生と進展に大きな役割を果たしているらしいことが、最近明らかにされた。すなわち Kripke ら<sup>9)10)</sup>は、UVB 照射にて発生するマウスの皮膚癌が正常マウスでは免疫学的に拒絶されるのに対し、UVB 照射マウスでは拒絶されないこと、そしてこの拒絶反応の抑制が UVB 照射にて誘導されてくる suppressor T lymphocyte の作用によることを示した。この抑制機序の成立には、UVB 照射による表皮 Langerhans 細胞や NK 細胞活性の障害が関与している可能性が推測されている<sup>11)-13)</sup>。ヒトにおいても UV 照射による同様な免疫反応の変化が報告されている<sup>14)</sup>。これらのことは、個体(自己)と外界(非自己)の境界にある皮膚という臓器が免疫器官 (skin-associated lymphoid tissue=SALT) として重要な役割

を果たしている可能性を示唆しているものと思われる。このように、UV による皮膚癌の発生 (photocarcinogenesis) を考える際には、細胞核 DNA への傷害という直接的作用のみでなく、宿主の免疫系への影響 (photoimmunology) も考慮しなければならない。

近年、フロンガスの増量が成層圏のオゾン層を破壊し、そのために地表への UV 照射量が増加していると報じられている<sup>15)</sup>。このままていくと21世紀初頭には地表の UV 量は5~20%増加すると予測されている。地表への UV 量が年間1%増加すると、皮膚癌の発生率が3%上昇するとされる。近年の世界的な皮膚癌の増加傾向には、このことも関与していると考えられる。最近、フロンガス使用規制に関する国際条約が締結された背景には、このような状況があるのである。

**C 皮膚癌の発生に関与するその他の因子**

皮膚癌の発生に砒素や benzpyrene などの化学発癌物質が関与することもある。また、宿主側の因子として、DNA 修復機構の障害(色素性乾皮症患者など)や免疫不全状態(腎移植患者や AIDS 患者など)が発癌要因としてあげられる。老化や皮膚のメラニン産生能 (skin types) も発癌に関係する。慢性炎症などの局所的刺激が、発癌の promoter として作用しうる可能性もある。皮膚癌の発生には HPV や UV とともに、このような各種の因子が複雑に関与しているものと推測される (図4)<sup>16)</sup>。

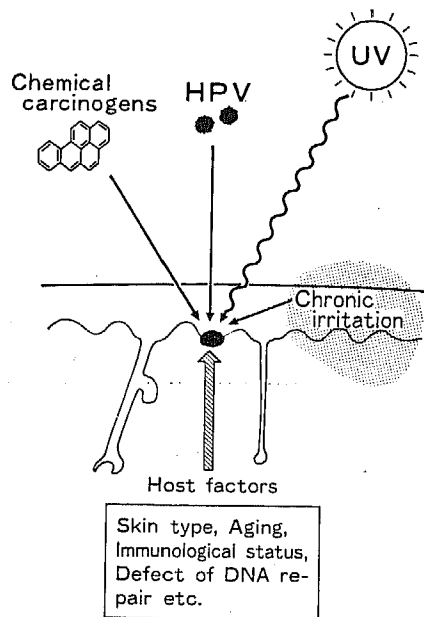


図4 ヒト皮膚の発癌に関与する因子

IV 有棘細胞癌とその前駆症

A 皮膚有棘細胞癌の前駆症とその進展過程

皮膚の有棘細胞癌 (SCC) には、しばしば何らかの先行病変ないし基礎疾患が認められ、たとえば白人の SCC の圧倒的多数は日光角化症に続発する。本邦人の SCC でも、その50~60%には何らかの先行病変がみられ、その中でもとくに熱傷瘢痕 (約36%) と慢性放射線皮膚炎 (約15%) が目立つ<sup>2)</sup>。われわれが文献的に検索したところ、表1—Iのごとき多種多様な皮膚病変が、SCC の発生母地となりうる事が示された。また、表1—IIに示した疾患の患者には皮膚癌などの悪性腫瘍が比較的高頻度に生じる。

皮膚における SCC の発生とその進展過程を臨床的、病理組織学的に詳しく検討してみると、浸潤癌

の成立に先立って、真皮内への侵入がごく浅層に限局されている段階の病変を認めうる事が多い。たとえば日光角化症や Bowen 病がその例であり、また熱傷瘢痕部や慢性放射線皮膚炎部に SCC が生じる場合にも、しばしば角化性病変 (瘢痕角化症 *cicatrix keratosis* や放射線角化症 *radiation keratosis* など) が先行してみられる。病理組織学的に、このような先行病変部の皮膚表層には *atypical keratinocyte* が見出されるが、真皮内へのはっきりした侵入、増殖像は通常認められない。したがって、このような病変は SCC *in situ* の段階にあるものと見做すことができる。表1—Iに列記した各種の発生母地から SCC が生じてくる場合も<sup>17)</sup>、多くはこのような SCC *in situ* の段階を経た後に、浸潤癌へと進展するものと考えられる。SCC におけるこれらの発生母地や先行病変と SCC *in situ* および SCC の相互関係は、図5のように考える理解しやすい。すなわち、横軸に細胞学的ないし組織学的な異型性の程度を、縦軸に真皮内方向への腫瘍の深達度をとると、これらの発生母地や SCC *in situ* と SCC の位置関係を図5のごとくに定めることができる。

ところで、SCC *in situ* は皮膚のどの深さにまで侵入したら (*invasive*) SCC になったといえるのであろうか。これは、図5で横軸の位置を皮膚のどの深さに定めたらよいかということである。“*Atypical keratinocyte* が表皮基底膜を破って真皮内へ侵入したときに SCC *in situ* は SCC になる”という考え方は正しいとはいえない。何故ならば、典型的な SCC *in situ* である Bowen 病においても、しばしば基底膜の

表1 皮膚有棘細胞癌の発生母地となりうる疾患

I 局所性	熱傷瘢痕, 慢性放射線皮膚炎, 慢性膿皮症, 慢性瘻孔 (骨髓炎など), 尋常性狼瘡, 慢性円板状紅斑性狼瘡, 粉瘤, 集簇性痤瘡, 下腿潰瘍, 先天性表皮水泡症, 脂肪性類壊死症, 持続性隆起性紅斑, 汗孔角化症, 硬化萎縮性苔癬, 扁平苔癬, Erythema ab igne, PUVA 療法 etc
II 全身性	色素性乾皮症, 疣贅様表皮發育異常症, 慢性砒素中毒, Werner 症候群, 同種腎移植患者 etc

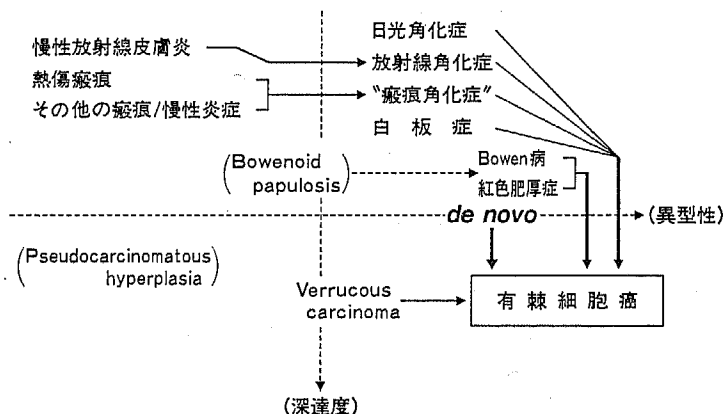


図5 皮膚有棘細胞癌 (SCC) と SCC *in situ* およびその前駆病変などの位置関係を示す模式図

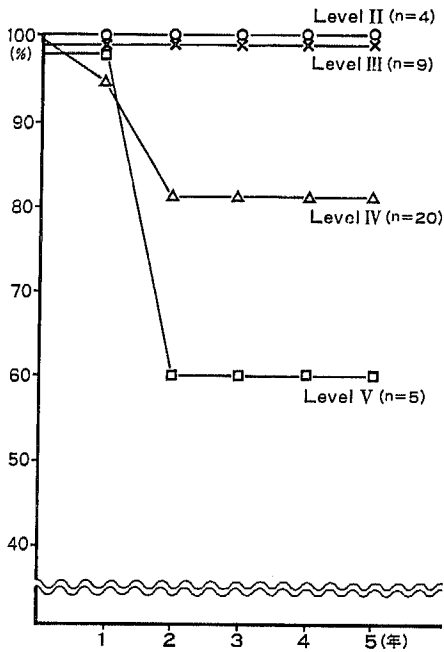


図6 Clarkのlevel分類別みた皮膚有棘細胞癌の生存曲線(信州大症例)

破壊が認められるし、また逆に、真皮内へ深く侵入した SCC の胞巣周囲にも基底膜を明瞭に認めうることもあるからである。基底膜領域の少なくとも basal lamina までは上皮細胞に由来するものであることが明らかにされている現在、そもそも(上皮性の)癌細胞が基底膜を“破壊”して、真皮内へ侵入するという概念自体に矛盾があるといえよう。それでは SCC *in situ* と SCC の境界をどこに引いたらよいのだろうか。われわれが、悪性黒色腫に関する Clark らの level 分類<sup>18)</sup>を援用して、信州大学皮膚科における SCC 症例の各 level 別の生存曲線をみてみたところ、図6のごとくになった<sup>19)</sup>。この図から、level III(真皮網状層に達する深さ)までの SCC には死亡例がみられないが、真皮網状層内への侵入を示す level IV以上の深さになると死亡例のみられることがわかる。したがって、皮膚の SCC に関しては level IIIとIVの境界、すなわち真皮網状層内への侵入の有無により SCC *in situ* と SCC とを分けるのが妥当であると考えられる。このような病変を SCC *in situ* と呼称することに抵抗があるのならば、これを皮膚 SCC の“早期癌”という概念でとらえてもよいであろう。(因に悪性黒色腫で

は level IIでも死亡例がみられる。このことは悪性黒色腫と SCC の生物学的悪性度の差異を反映しているといえよう。悪性黒色腫に関しては別の綜説<sup>20)</sup>にて詳述した。)また、より客観的な判定が可能な Breslow's tumor thickness(悪性黒色腫原発巣の厚さをマイクロメーターにて計測して mm にて表わすもの)<sup>21)</sup>の考え方を SCC に当てはめて検討してみることも今後必要と思われる。

### B 皮膚有棘細胞癌の Staging と予後

1986年に改訂された皮膚癌に関する UICC の TNM 分類と staging を表2に示した。この新分類に従った本邦人 SCC の5年生存率は、stage Iが100%、IIが95.9%、IIIが42.8%で、stage IVは0%である<sup>22)</sup>。しかし、この UICC の TNM 分類には、問題がある。すなわち、その T の判定に腫瘍の最大径を用いているが、既述したごとく、皮膚の SCC においても病巣の広がり(最大径)よりも、真皮内への侵入の深さが予後を決定している可能性が高いからである。

皮膚 SCC の予後に関連して、もうひとつ注意すべき点は、腫瘍細胞の分化の程度である。これについては以前より Broder 分類が知られており、今回の UICC 分類でも histopathological grading (G<sub>1</sub>~G<sub>4</sub>) が付記されている。また今後、分化度の判定に役立つマーカーなども見出される可能性があるかもしれない。Clark's level や tumor thickness をそろえた上で、SCC の分化度が予後にどのように影響するかという点は未だ不詳であるので今後の検討が望まれる。

なお、SCC の再発、転移を知るマーカーとして、血中 SCC 関連抗原値が有用であることが最近明らかにされた<sup>23)</sup>。SCC をはじめとする各種の皮膚癌の具体的な治療方針については別の拙著を参照されたい<sup>24)</sup>。

### C Verrucous Carcinoma について

Verrucous carcinoma とは、高分化な SCC の特異な1型であって、真皮内へ深く侵入することはあっても、ほとんど転移しないのが特徴である。角化性の結節ないし局面として、外陰部、下腿、口腔、足底などに好発し、従来表3に示すごとき種々の病名が用いられてきたが、最近では verrucous carcinoma と総称されることが多い<sup>25)</sup>。病理組織学的には、角化傾向の強い充実性胞巣の圧排性増殖よりなり、腫瘍細胞の異型性は胞巣辺縁部では認められるが、胞巣内側部の腫瘍細胞は N/C 比が低く、異型性も乏しい。

本腫瘍がほとんど転移しない理由として、1) きわめて高分化な SCC であるため、あるいは2) 発癌過

表2 皮膚癌に関する UICC 分類 (1986)

---



---

**T : Primary tumor**

TX : Primary tumor cannot be assessed  
 T0 : No evidence of primary tumor  
 Tis : Carcinoma *in situ*  
 T1 : Tumor 2 cm or less in largest dimension  
 T2 : Tumor more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension  
 T3 : Tumor more than 5 cm in greatest dimension  
 T4 : Tumor invades deep extradermal structures i.e. cartilage, skeletal muscle or bone

**Stage grouping**

Stage 0 : Tis N0 M0  
 Stage I : T1 N0 M0  
 Stage II : T2 N0 M0  
           T3 N0 M0  
 Stage III : T4 N0 M0  
           Any T N1 M0  
 Stage IV : Any T Any N M1

---

表3 Verrucous carcinoma の別称

---



---

Giant condylomata acuminata (Buschke and Lowenstein, 1925)  
 Papillomatosis cutis carcinoides (Gottron, 1932)  
 Verrucous carcinoma (Ackerman LV, 1948)  
 Epithelioma cuniculatum (Aird, 1954)  
 Oral florid papillomatosis (Rock and Fisher, 1960)

---

程論上の最終段階である conversion が完了していない腫瘍であるため、などの説明が可能と思われる。本腫瘍に放射線療法を実施すると通常の SCC へと進展して、転移を来す危険性が出てくるとされているのは、放射線がこの conversion をおこすためであるのかもしれない。また、本腫瘍の発生には、既述した HPV の関与も考えられる。このように、本腫瘍はヒトにおける発癌過程論の検討という観点からも、きわめて興味深い腫瘍である。

**D Bowen 病と Bowen 癌**

Bowen 病は代表的な皮膚の SCC *in situ* であって臨床的には鱗屑・痂皮を伴う局面状皮疹としてみられる。組織学的には、多核や巨大核を有する異型性の顕著な腫瘍細胞が表皮のほぼ全層に亘って密に増殖する。病巣部の真皮上層には稠密なリンパ球浸潤がみられ、腫瘍の部分的な消褪現象もまれならずみられる。このことは、宿主が腫瘍細胞に免疫学的に強く反応してい

ることを示唆しているものと思われる。この反応するリンパ球のクローンを分離し、対応する腫瘍抗原がどのような性状のものであるかを検討することは、今後の興味深い研究課題であろう。

Bowen 病も長期間放置されると真皮内への侵入、増殖を来すことがあり、転移の危険性も出てくる。この真皮内侵入巣の構成細胞も上述したと同様の細胞学的特徴を保持しているので、このような SCC を Bowen 癌と呼ぶ。

Bowen 病の腫瘍細胞はおそらく被覆表皮に由来する分化程度の低い細胞と考えられるが、われわれは最近、Bowen 病から進展した Bowen 癌の真皮内侵入巣の一部が形態学的にも細胞マーカー上からも汗腺分化を示したと考えられる症例を経験した<sup>26)</sup>。また、毛嚢分化や皮脂腺分化を呈したとされる Bowen 癌の報告も少数だがみられる<sup>27)28)</sup>。これらの事実は、皮膚腫瘍が、その発生と進展の過程で、多様な分化を呈しう

ることを示しているものと考えられて興味深い。

### V 基底細胞癌と腫瘍の生物学的悪性度

基底細胞癌 basal cell carcinoma (BCC) は基底細胞上皮腫 basal cell epithelioma と呼ばれ、多彩な臨床的、病理組織学的所見を呈する腫瘍だが、基本的には毛嚢脂腺系 pilosebaceous complex への分化傾向を示す、分化度の低い腫瘍であると考えられる。主として高齢者の顔面、頭部に好発し、表面平滑な灰黒色の結節ないし潰瘍性病変としてみられる。

BCC は生物学的悪性度という点できわめて興味深い腫瘍である。本腫瘍は原発局所では正常組織を破壊しつつ、無制限に拡大、増殖するが、転移することはほとんどない(転移の発生率は全 BCC の 0.03~0.1%程度とされる)<sup>29)</sup>。このような腫瘍を癌(悪性腫瘍)と呼んでよいのであろうか。腫瘍が良性か悪性かということは、その生物学的態度に関する概念である<sup>30)</sup>。しかし現時点では、われわれは腫瘍の生物学的態度そのものを直接判定することはできない。そこで、臨床的、病理組織学的な形態学的所見によって、それを判定しているわけである。現在、われわれが皮膚腫瘍の良性、悪性の判定に用いている形態学的な診断基準<sup>30)-32)</sup>によって BCC を診断すると、その広がりや組織構築の不規則性などにより悪性腫瘍(癌)と判定される。この判定結果は、本腫瘍が正常組織を破壊しつつ無制限に増殖し、放置されると宿主に重大な危害を及ぼさうという事実と合致するものといえよう。

しかし BCC は、通常の悪性腫瘍とは異なる次のような興味深い特徴を有する腫瘍でもある。すなわち、1) 本腫瘍は上皮性の腫瘍であるのに、腫瘍巢内に神経外胚葉系由来の細胞であるメラノサイトの共棲がみられること、2) 腫瘍巢周囲の間質が、正常の毛器官周囲の間質でみられると同様の所見を呈しうること、などである。したがって、BCC の腫瘍細胞は他系統の細胞や組織とある程度協調的な関係を保持しつつ増殖しているものと推測される。このような特徴は本腫瘍がほとんど転移しないこととあわせて、腫瘍の悪性度という問題を考察する上で、きわめて興味深い。なお、最近提唱された microcystic adnexal carcinoma なる疾患も BCC と同様の生物学的態度を示す腫瘍であると考えられる<sup>33)</sup>。

### VI 皮膚付属器癌

皮膚付属器癌とは、汗腺や毛嚢、皮脂腺などの癌を

いい、全皮膚癌の 4% を占める程度の比較的多数な腫瘍である。しかし、今後、疾患概念や診断基準が明確化し、また細胞マーカーなどによる検索が進歩すれば、報告例の増加することが考えられる。

皮膚付属器腫瘍を論じるに際しては、腫瘍(細胞)の起源とその分化の方向という問題を考察しておく必要がある。たとえば、“汗腺癌”とは汗腺組織に起源を有する癌ということなのだろうか? 皮膚腫瘍においてまれならざる多彩な病理組織学的所見を多数経験してみると、腫瘍細胞がその発生と進展の過程で多様な分化形質を発現しうるということを認めざるをえないように思われる<sup>34)</sup>。したがって、汗腺癌とは汗腺への分化傾向を呈する悪性腫瘍であって、その発生母地(母細胞)ないし起源を問わないということになるだろう。このような考え方は Pinkus が BCC の発生論に関連して提唱した“pluripotentiality and equipotentiality of the epidermal matrix cells”なる概念にも通じるものである<sup>35)</sup>。皮膚腫瘍は、ヒトの細胞における分化形質発現の調節機構を検討する上からも、興味深い研究対象になりうるものと思われる。

#### A 汗腺癌

汗腺系腫瘍の分類を考える上で、森岡・三島<sup>36)</sup>により提唱された二次元座標軸分類法は大変に興味深い。この分類法の原理は、腫瘍の起源ないし分化の方向と、悪性度ないし分化の程度とを二次元座標軸的に組み合わせ、この座標軸上に各腫瘍を位置づけようとするものである。エックリン汗腺系腫瘍に関する彼らの分類表を表 4 に示した。この分類法によれば、エックリン汗腺癌はエックリン汗腺の表皮内汗管部に相当する eccrine porocarcinoma、真皮内汗管部に相当する eccrine ductcarcinoma および分泌腺部に相当する eccrine spirocarcinoma の 3 型に分類されることになる。同様な考え方から三島<sup>37)</sup>は、アポクリン汗腺系の癌として apocrine porocarcinoma と apocrine spirocarcinoma の存在を想定している。しかし、実際に経験される汗腺癌の症例は、定型的な良性的汗器官腫瘍<sup>32)</sup>に類似する細胞学的、組織学的特徴を呈するか、あるいは独特な病理組織所見を呈する確立された entity としてみられるか、いずれかであることが多い<sup>38)</sup>。したがって、たとえば表 5 に示した Lever の分類法のごとき病名を用いる方が便利であると思われる<sup>25)</sup>。勿論、非定型的な病理組織所見を呈する汗腺系腫瘍もまれならず経験されるから、その場合には表 4 のごとき分類のどの位置に相当する腫瘍であるかを

表4 エクリン汗腺系腫瘍に関する森岡・三島の二次元座標軸分類<sup>36)</sup>

	Adenoma	Epithelioma	Carcinoma
Intraepidermal duct	Eccrine poroma	Eccrine poroepithelioma	Eccrine porocarcinoma
Intradermal duct	Eccrine ductoadenoma	Eccrine ductoepithelioma 1. solid type 2. adenomatous type 3. clear cell type	Eccrine ductocarcinoma
Gland	Eccrine spiroadenoma	Eccrine spiroepithelioma	Eccrine spirocarcinoma

表5 汗腺癌の分類

I. Eccrine 系

Malignant eccrine poroma (Eccrine porocarcinoma)

Malignant eccrine spiradenoma

Malignant clear cell hidradenoma

Malignant chondroid syringoma (Malignant mixed tumor of the skin)

Carcinoma of eccrine sweat gland:

Classic type

Mucinous carcinoma (Mendoza and Helwig, 1971)

Adenoid cystic carcinoma (Boggio, 1975)

II. Apocrine 系

Malignant hidradenoma papilliferum

Malignant cylindroma

Extramammary Paget's disease

Carcinoma of apocrine sweat gland:

Fairly well-differentiated adenocarcinoma

Moderately differentiated adenocarcinoma

Poorly differentiated adenocarcinoma

(Lever, W.F. et al.<sup>25)</sup>より作成)

検討するとよい。その際には、電顕所見や酵素組織化学的所見とともに、最近では各腫瘍の細胞マーカーや単クローン抗体を用いた免疫組織学的検索が役立つ<sup>39)</sup>。

なお、最近 Sato らが成人の腋窩に見出した新たな汗腺である apoecrine sweat gland の腫瘍であるものが既存の汗腺系腫瘍への中に存在している可能性もあり、今後の検討が待たれる。

B 乳房外 Paget 病

乳房外 Paget 病は外陰部や肛門周囲、腋窩などに紅斑性皮疹としてみられる腫瘍であって、病理組織学

的には乳房 Paget 病の場合と同様に、表皮とその付属器上皮内に粘液多糖類を含有する Paget 細胞の増殖がみられる。ただし、乳房外 Paget 病では下床に腺癌を伴うことはごくまれである。

乳房外 Paget 病の大部分はアポクリン汗腺の腫瘍であると考えられている。この点に関し、乳房 Paget 病が生じる乳腺が modified apocrine gland である事実は興味深い。乳房外 Paget 病の起源については、1) 真皮内に微小なアポクリン汗腺癌が存在し、その腫瘍細胞が経汗管性に表皮内へ拡大してくる可能性や、



2) 表皮内の pluripotential cell に由来し、それが癌化に際してアポクリン腺細胞への分化を呈したものである可能性、などが考えられる。

本腫瘍は、時に表在拡大型の悪性黒色腫や Bowen 病との組織学的鑑別が問題になりうる。しかし、乳房外 Paget 病細胞は通常、PAS 染色や alcian blue 染色が陽性であり、CEA とレクチンの 1 つである DBA 40 が陽性であることにより鑑別される。なお、乳房 Paget 病細胞は DBA がほとんど陰性であるとされる。われわれは最近、胸壁下部に生じた稀有なる Paget 病症例を経験した。その腫瘍細胞が DBA 強陽性であったことより、この症例を副乳に由来する乳房 Paget 病ではなく、異所性に生じた“ectopic”な乳房外 Paget 病であると診断した<sup>41)</sup>。

乳房外 Paget 病も表皮内から真皮内へ侵入すると転移を生じる危険性が出てくる。Clark's level や tumor thickness の概念を応用して、本腫瘍における真皮内への侵入の程度と予後との相関を明らかにすることが、今後の課題であると思われる。なお、血中の CEA 値が本腫瘍の再発、転移のマーカーとして役立つ<sup>42)</sup>。

### C 毛器官の癌

従来、“毛”の癌に関する記載はほとんどみられなかった。しかし近年、毛器官（への分化を示す）癌として 2, 3 の病型が提唱され、注目を集めている。この中で、malignant pilomatrixoma は石灰化上皮腫に類似する組織所見を呈する悪性腫瘍であって、毛母への分化傾向を示すものと考えられている<sup>43)</sup>。Malignant proliferating trichilemmal cyst は毛嚢峽部(脂腺開口部から起毛筋附着部までの間の毛嚢部分)への分化を示すと考えられるもので、ケラトヒアリン顆粒の形成を伴わない特有な角化 (trichilemmal keratinization) を示す。われわれは、多発性の trichilemmal cyst がみられた患者に生じ、所属リンパ節転移を来した稀有なる本腫瘍症例を経験している<sup>44)</sup>。

悪性外毛根鞘腫 malignant trichilemmoma は、近年とくに注目を集めている毛器官癌であって、trichilemmal carcinoma や follicular Bowen's disease などの別称がある。

本腫瘍は、病理組織学的には太く棍棒状に肥大する

表皮突起状の胞巣により構成され、各胞巣の辺縁部には Bowen 病でみられると同様の巨核や多核の細胞を伴う異型性の強い腫瘍細胞が存在し、胞巣内側部にはグリコーゲンを含む明澄な胞体の細胞が見出されるのが特徴である<sup>45)</sup>。本腫瘍は毛嚢の比較的深部への分化傾向を示す悪性腫瘍であると考えられている。この Malignant trichilemmoma は高齢者に好発し、本邦報告例 53 例中、65 歳以上のものが 43 例 (81%) を占める。われわれの検索では、13 例 (25%) に転移がみられ、うち 3 例は死亡している。本腫瘍は、主として外方増殖性 (exophytic) の腫瘍としてみられるが、このことは高齢者の胃癌が外方増殖性の腫瘍としてみられることが多いという事実と対応しているようで、興味深い<sup>46)</sup>。

### D 脂腺癌

脂腺の癌としては眼瞼のマイボーム腺癌がよく知られている。脂腺癌は眼瞼以外の皮膚にも生じうる。皮脂腺への分化を示した Bowen 癌については既述した<sup>28)</sup>。

## VII おわりに

以上、悪性上皮性皮膚腫瘍に関する基本的概念と近年の研究成果および今後の検討課題などにつき、筆者の私見も折り込みながら、その要点を解説した。

皮膚腫瘍は経過を追ってのきめ細かな観察が可能ならうに、生検などの検索も容易である。それゆえに、ヒトにおける発癌過程を *in vivo* で具体的に検討する上で、皮膚癌や悪性黒色腫は恰好の研究対象となりうるものと思われる。本稿でも触れたごとく、近年のこの方面における研究の進展は誠にめざましいものがあり、新たな段階への飛躍がうかがわれる。他科領域や基礎医学の研究者と協力しつつ、この方面の研究を精力的に押し進めることは、われわれ皮膚科医の重要な任務であると思われる。今、皮膚腫瘍学は新たな展開への入口にあるといえるのである。

本論文の一部は、その要旨を第 50 回日本皮膚科学会東日本学術大会の教育講演として発表した。資料収集などにつき御協力いただいた信州大学医学部皮膚科学教室の諸先生に謝意を表します。

## 文 献

- 1) Kopf, A.W., Kripke, M.L. and Stern, R.S.: Sun and malignant melanoma. J Am Acad No. 5, 1988

- Dermatol, 11 : 674-684, 1984
- 2) Tada, M. and Miki, Y. : Malignant skin tumors among dermatology patients in university hospitals of Japan. J Dermatol, 11 : 313-321, 1984
  - 3) 川島 真 : ヒト乳頭腫ウイルスの発癌能. 日皮会誌, 96 : 1339-1342, 1986
  - 4) 湯通堂満寿男 : ヒト乳頭腫ウイルスによる発癌について. 日皮会誌, 98 : 186, 1988
  - 5) 中島 孝 : 皮膚腫瘍とパピローマウイルス. 第4回日本皮膚悪性腫瘍学会総会, 特別講演, 1988年5月, 岐阜市
  - 6) Urbach, F. and Forbes, P.D. : Photocarcinogenesis. In : Fitzpatrick, T.B. et al. (eds.), Dermatology in general medicine, pp.1475-1481, McGraw-Hill, New York, 1987
  - 7) Houghton, A.N. and Viola, M.V. : Solar radiation and malignant melanoma of the skin. J Am Acad Dermatol, 5 : 477-483, 1981
  - 8) Holman, C.D., Armstrong, B.K. and Heenan, P.J. : A theory of the etiology and pathogenesis of human malignant melanoma. JNCI, 71 : 651-656, 1983
  - 9) Kripke, M.L. : Immunology and photocarcinogenesis : New light on an old problem. J Am Acad Dermatol, 14 : 149-155, 1986
  - 10) Ullrich, S.E. and Kripke, M.L. : Mechanisms in the suppression of tumor rejection produced in mice by repeated UV irradiation. J Immunol, 133 : 2786-2790, 1984
  - 11) Kripke, M.L., Lofgreen, J.S., Beard, J., Jessup, J.M. and Fisher, M.S. : *In vivo* immune response of mice during carcinogenesis by ultraviolet radiation. JNCI, 59 : 1227-1230, 1977
  - 12) Toews, G.B., Bergstressor, P.R. and Streilein, J.W. : Epidermal Langerhans cell density determines whether contact hypersensitivity or unresponsiveness follows skin painting with DNFB. J Immunol, 124 : 445-453, 1980
  - 13) 戸田憲一, 宮地良樹, 今村貞夫, 栗林景容 : 紫外線とNK活性. 皮膚紀要, 81 : 395-400, 1986
  - 14) Hersey, P., Haran, G., Hasic, E. and Edwards, A. : Alteration of T cell subsets and induction of suppressor T cell activity in normal subjects after exposure to sunlight. J Immunol 131 : 171-174, 1983
  - 15) Crawford, M. : United states floats proposal to help prevent global ozone depletion. Science 234 : 927-929, 1986
  - 16) 齋田俊明 : 皮膚腫瘍の発生機構. 朝田康夫ほか(編), 皮膚科専門医テキスト, 南江堂, 東京 (印刷中)
  - 17) Yamaji, K., Haniuda, K., Shindo, Y. and Saida, T. : Squamous cell carcinoma developing in thermal keratosis. J Dermatol, 15 : 180-183, 1988
  - 18) Clark, W.H., From, L., Bernardino, E.A. and Mihm, M.C. : The histogenesis and biologic behavior of primary malignant melanoma of the skin. Cancer Res, 29 : 705-725, 1969
  - 19) 荻野知恵子, 松井雅彦, 齋田俊明 : 有棘細胞癌の統計. 第101回日本皮膚科学会信州地方会, 1986年6月, 松本市
  - 20) 齋田俊明 : 悪性黒色腫の診断と治療. 皮膚臨床, 30 : 7-18, 1988
  - 21) Breslow, A. : Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg, 172 : 902-908, 1970
  - 22) 池田重雄, 斉藤公子, 鈴木 正, 富田敏夫, 清原祥夫, 高山紀子 : 集学的治療により治療した中等度進行癌5例について. 医薬の門, 26 : 139-145, 1986
  - 23) 丸口幸也, 八木晴夫, 三谷恒雄, 段野喜一郎, 今村貞夫 : 皮膚扁平上皮癌とSCC関連抗原. 皮膚臨床, 28 : 783-786, 1986
  - 24) 齋田俊明 : 皮膚癌. 日野原重明, 阿部正和 (編), 今日の治療指針1986年版, pp.607-608, 医学書院, 東京 1986
  - 25) Lever, W.F. and Schaumberg-Lever, G. : Histopathology of the skin. 6th ed., Lippincott, Philadelphia, 1983
  - 26) 岡部好位, 宇原 久, 河内繁雄, 松井雅彦, 齋田俊明 : 真皮内浸潤巣が汗腺分化を示したと考えられる Bowen 癌の1例. 第4回日本皮膚悪性腫瘍学会総会, 1988年5月, 岐阜市

- 27) Kao, G.F. : Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol*, 122 : 1124-1126, 1986
- 28) Jacobs, D.M., Sandles, L.G. and Leboit, P.E. : Sebaceous carcinoma arising from Bowen's disease of the vulva. *Arch Dermatol*, 122 : 1191-1193, 1986
- 29) Domarus, H.V. and Stevens, P.J. : Metastatic basal cell carcinoma : Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol*, 10 : 1043-1060, 1984
- 30) 齋田俊明 : 悪性腫瘍の増殖と転移機構. 朝田康夫ほか (編), 皮膚科専門医テキスト, 南江堂, 東京 (印刷中)
- 31) Ackerman, A.B. : Criteria for the histopathologic diagnosis of cancer. *N Engl J Med*, 304 : 176, 1981
- 32) 齋田俊明 : 良性上皮性皮膚腫瘍の病理組織診断 : アルゴリズム的診断手順の提唱. *皮膚臨床*, 30 : 521-527, 1988
- 33) Goldstein, D.J., Barr, R.J. and Cruz, D.S. : Microcystic adnexal carcinoma : A distinct clinicopathologic entity. *Cancer*, 50 : 566-572, 1982
- 34) 齋田俊明 : アポクリン汗器官の良性腫瘍. 広根孝衛 (編), 皮膚科 MOOK「皮膚の良性腫瘍」, 金原出版, 東京 (印刷中)
- 35) Pinkus, H. : Clinical, histologic and differential considerations. In : Rothman, S. (ed.), *the human integument* : pp.193, Am Ass Adv Sci, Washington D.C., 1959
- 36) 森岡貞雄, 三島 豊 : 真皮内エックリン汗管及び汗腺の腫瘍性分化 : 良性表皮内腫並びに癌性腫瘍. *日皮会誌*, 78 : 357-362, 1968
- 37) 三島 豊 : 汗器官腫瘍の最近の問題点. *皮膚臨床*, 20 : 951-968, 1978
- 38) 宇原 久, 松井雅彦, 齋田俊明, 橋本晋一 : Giant eccrine spiradenoma. *臨皮*, 43 : 839-843, 1988
- 39) 齋田俊明 : 腫瘍. 吉田彦太郎ほか (編), 皮膚科臨床検査法, 金原出版, 東京 (印刷中)
- 40) 大草康弘 : ヒト皮膚におけるレクチン結合様式の組織化学的研究. *日皮会誌*, 94 : 1165-1172, 1984
- 41) Saida, T. and Iwata, M. : "Ectopic" extramammary Paget's disease affecting the lower anterior aspect of the chest. *J Am Acad Dermatol*, 17 : 910-913, 1987
- 42) 大路昌孝, 古江増隆, 玉置邦彦 : 陰部 Paget病における carcinoembryonic antigen. *日皮会誌*, 95 : 1135-1144, 1985
- 43) Manivel, C., Wick, M.R. and Mukai, K. : Pilomatrix carcinoma : An immunohistochemical comparison with benign pilomatrixoma and other benign cutaneous lesions of pilar origin. *J Cutan Pathol*, 13 : 22-29, 1986
- 44) Saida, T., Oohara, K., Hori, Y. and Tsuchiya, S. : Development of a malignant proliferating trichilemmal cyst in a patient with multiple trichilemmal cysts. *Dermatologica*, 166 : 203-208, 1983
- 45) 相馬良直, 染谷 通, 五十嵐敦之, 飯島正文, 齋田俊明 : リンパ節転移をきたした malignant trichilemmoma の 1 例. *皮膚臨床*, 29 : 381-384, 1987
- 46) 丸山雄造 : 私信による

(63. 6. 21 受稿)