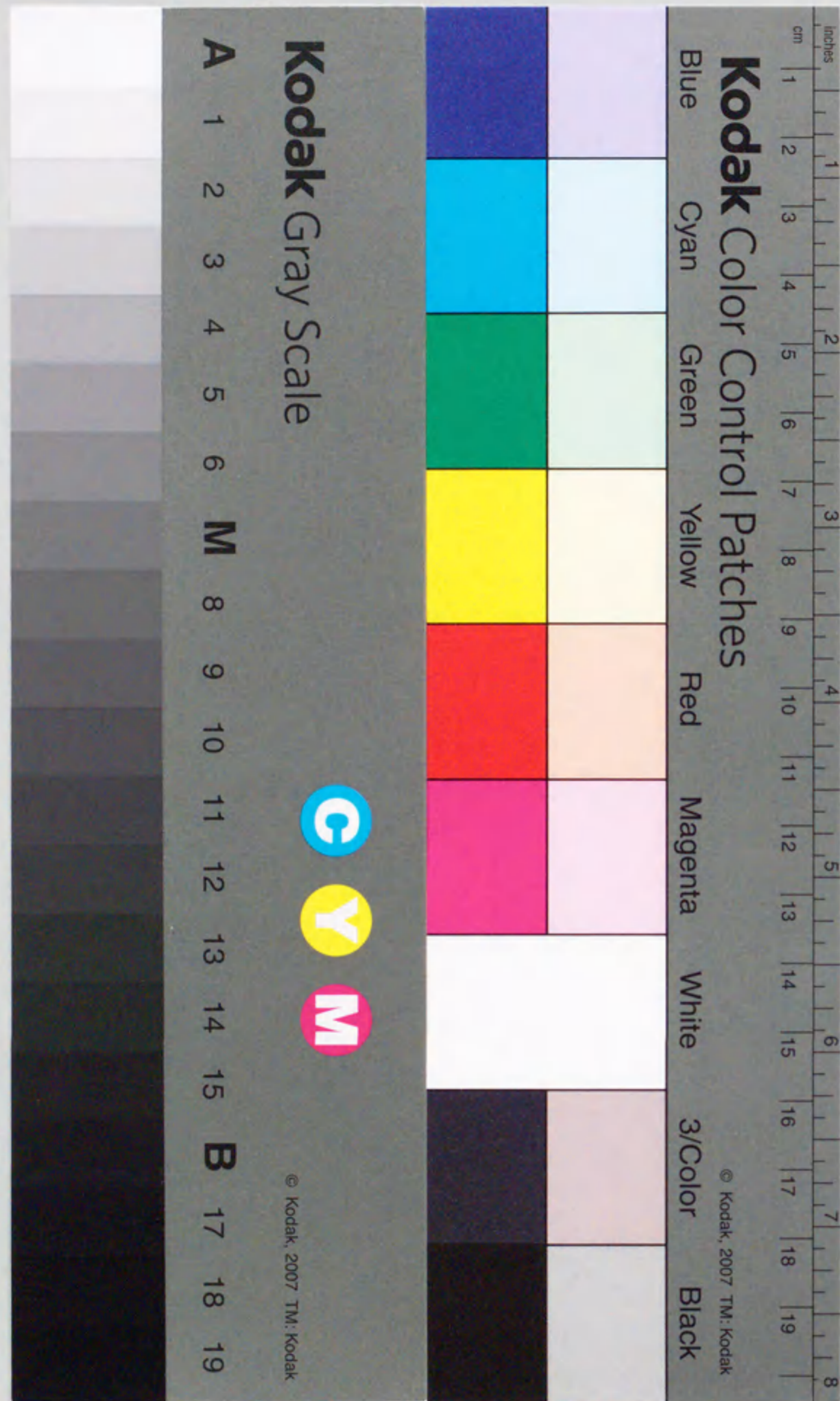


論文目録

岐阜大学

報告番号	乙第901号	氏名	神谷秀喜
主論文			
		進行期乳房外 Paget 病の臨床的検討およびケラチン発現の免疫組織化学的研究 平成6年3月発行予定 岐阜大医紀 42(2) : 掲載予定	1冊
参考論文			
		1) 小児の熱傷 平成4年8月発行 皮膚臨床 34(9) : 1363~1368	1冊
		2) Tumoral calcinosis の1例 平成4年12月発行 皮膚臨床 34(13) : 1803~1808	1冊
		3) Blepharochalasis の2例 平成6年3月 発行予定 皮膚臨床	1冊



進行期乳房外 Paget 病の臨床的検討
およびケラチン発現の免疫組織化学的研究

神谷秀喜, 小山田亮, 米田和史, 大原國章*

岐阜大学医学部皮膚科学講座 (主任 森 俊二教授)
* 虎の門病院皮膚科

Clinical and Immunohistochemical Studies Keratin
expression in Advanced Extramammary Paget's Disease

Hideki KAMIYA, Makoto OYAMADA Kazufumi YONEDA
and Kuniaki OHARA*

Department of Dermatology, Gifu University School of Medicine
(Director : Prof. S. MORI)

* *Department of Dermatology, Toranomon Hospital*

Reprinted from
ACTA SCHOLAE MEDICINALIS UNIVERSITATIS IN GIFU
Vol. 42 No. 2 March 1994.

進行期乳房外 Paget 病の臨床的検討
およびケラチン発現の免疫組織化学的研究

神谷秀喜, 小山田亮, 米田和史, 大原國章*

岐阜大学医学部皮膚科学講座 (主任 森 俊二教授)
* 虎の門病院皮膚科

Clinical and Immunohistochemical Studies Keratin
expression in Advanced Extramammary Paget's Disease

Hideki KAMIYA, Makoto OYAMADA Kazufumi YONEDA
and Kuniaki OHARA*

Department of Dermatology, Gifu University School of Medicine
(Director: Prof. S. MORI)

* Department of Dermatology, Toranomon Hospital

Histogenesis of extramammary Paget's disease (EMPD), especially of its advanced type remains unsettled among controversial theories. Recently, immunohistochemical and enzyme histochemical methods have been applied to clarify the etiology of this disease. By these methods, similarity between Paget's cells and sweat glands in regard to antigenexpression has been demonstrated.

In our study, 56 patients with EMPD have been observed. In this study group, 13 patients (25%) were identified clinically as advanced EMPD. The average age of the patients in our series was 69 years, and male to female ratio was 2 to 1. Associated malignancies were found in 5 cases (38%). Three cases with pulmonary and hepatic multiple metastases died of these tumors. In all of the 13 cases, one or several tumors were observed in the Paget lesions. These tumors showed similar histological patterns of adenocarcinomas in the rectum or colon. Histological features divided into three types, well-differentiated (2 lesions), moderately differentiated (6 lesions), and poorly-differentiated type (4 lesions).

Eight cases of advanced EMPD and 5 cases of rectal/colon carcinoma were investigated immunohistochemically with 17 antikeratin monoclonal antibodies and antiinvolucrin antibody. Paget cells and invasive tumor cells of advanced EMPD as well as Paget cells of EMPD reacted equally to anti keratin monoclonal antibodies which stains simple epithelia specifically and detected low molecular weight keratins. These histochemical findings may provide the evidence that advanced EMPD are related originally to the sweat gland epithelial cells. However, 5 cases of adenocarcinoma did not react significantly with antikeratin monoclonal antibodies. Because of instability of these histochemical stains, was rather difficult to discriminate advanced EMPD from adenocarcinoma.

Acta Sch Med Univ Gifu 42; 256-269 (1994)

Key words: Advanced Extramammary Paget's Carcinoma, Cytokeratin, Immunohistochemistry Adenocarcinoma

結 言

Paget 病は Sir James Paget (1874)¹⁾²⁾ により臨床的概念が確立されて以来、本症を特徴づける Paget 細胞の本質について様々な研究がなされてきた。乳房 Paget 病の発生源は、乳管上皮細胞由来 (下床癌由来) の説が有力であるが、乳房外 Paget 病の発生源に関しては統一見解が得られるには至っていない³⁾⁴⁾。表皮細胞起源、汗腺起源、多中心性起源、さらには下床癌の表皮内浸潤など発生源に関する様々な報告が見られる⁵⁾⁶⁾。一方、本来表皮内癌である Paget 病が進行期に至ると真皮内浸

潤を生じ、組織学的に腺腔構造を形成するものがあり、これを Paget 癌と呼ぶ。この段階では肛門癌や直腸癌などの腺癌と判別し難い症例も見られる。つまり組織発生や生物学的態度からも依然不明な点の多い腫瘍と言わざるを得ない。

そこで、本論文ではこの乳房外 Paget 病につき次の2点から検討を加えた。まず第一に統計的観察に基づき、経験例を加えて進行期の乳房外 Paget 癌についてその臨床的、組織学的特徴を考察する。第二に免疫組織化学的手法を用い、Paget 癌の発生、分化を検討する。すなわち近年、上皮系細胞に存在する中間系線維であるサイトケ

ラチンが Moll らにより19種類に分類され、それぞれ異なった組織内分布をすることが報告された⁷⁾⁸⁾。すでに Paget 病についてはケラチンの発現が確かめられており、他疾患とのケラチン発現パターンの比較が試みられている^{9)~12)}。しかし、進行期の Paget 癌や他の腺癌との比較を扱ったものはほとんど見られず、この点を主眼にケラチンとインボルクリン発現の免疫組織化学的比較検討を行った。

進行期乳房外 Paget 癌の臨床的検討

1. Paget 癌の定義

現在のところ、乳房外 Paget 病 (以下 P 病と略す) には公式に認められた病期分類や TNM 分類はない。したがって、進行期乳房外 Paget 癌 (以下 P 癌と略す) の明確な定義もなされていない。元来、P 病自体表皮内癌であり、ある期間を経て基底膜を破り、真皮内浸潤を来す。その時点で、腺腔形成や胞巣形成をなし、一見腺癌様構造を呈するものが見られる。同時に所属リンパ節や他臓器転移も出現する。この経過のなかで、どの時期をもって進行期とすべきか、Parmely ら (1975)¹³⁾ は表皮内に限局した in situ Paget 病と真皮内に浸潤を伴う invasive Paget 病に分け、臨床経過より前者を予後の良い benign type とし、後者を予後の極端に悪い malignant type としている。また宮里の TNM 試案¹⁴⁾ では、皮疹のみの場合と硬い腫瘍を形成した場合とを T ナンバーで区別し、硬い腫瘍を触れたものは全例で組織学的にも基底膜を破った浸潤癌を認めたと報告している。ただし、臨床上市明らかな腫瘍を触れない例のなかにも組織学的に浸潤癌を認める症例はあり、あくまで組織所見を考慮して浸潤癌を定義している。つまり、基底膜を破って真皮内に invasion を始めた時期が組織学的進行期にあたり、臨床的に硬い結節や腫瘍を形成する時期は臨床的進行期と呼ぶべきである。よって臨床的に進行期の P 癌は組織学的にも明らかな進行期の所見を示す場合が多い。今回はこの臨床的進行期に至った P 癌に絞って考察を進める。

2. 臨床統計的事項

①対象

1975年~1992年まで岐阜大学医学部附属病院皮膚科で扱った乳房外 Paget 病33症例。神谷が1989年~1992年の4年間に虎の門病院皮膚科にて、その治療に携わった23症例について、先の定義に基づいて P 癌とした症例を選別した。岐阜大学においては男性21例、女性12例の P 病のうち、男性4例、女性1例を P 癌と診断した。また虎の門病院においては男性13例、女性10例の P 病を経験し、うち男性4例、女性4例が初診時病棟内に臨床上市明らかな硬い腫瘍を触れ、P 癌とした (TABLE 1)。

②性別、年齢

P 病56例中13例を P 癌と診断した。そのうち男性が8例、女性が5例と、男性が女性の約2倍弱であった。全 P 病のうち25%が臨床的に進行期 P 癌として来院したこととなる。最小年齢は54歳、最年長は85歳で平均69歳である。60歳以上で初診となったものは約79%を占める。

③初診までの経過年数

自覚的に痒痒を訴えたり、明らかな皮疹に気付いてから初診までの期間は最短1年から最長15年で、平均3.9年である (はっきりとしない例3例を除く)。あくまで患者への問診によるもので、正確な罹病期間を表わしているかについては疑問がある。P 癌を除いた43例の平均経過年数が4.1年であり、P 癌の症状発現から初診までの期間が P 病のそれに比べて特に長いわけではない。腫瘍形成にまで至った患者は、それをおそらく皮膚癌であろうと自覚していることも多く、いたずらにそれをひた隠すことで受診が遅れるケースも見られた。

④P 癌の臨床像

従来の P 病は難治性の湿疹様病変、すなわち軽度の痒みを伴う不整形淡紅色斑が主病変となり、中心部には浸潤、糜爛面を見る。ときに脱色素斑、褐色色素斑が混在する¹⁵⁾。P 癌もこの P 病をベースに進展していくには遅くないが、いくつかの特徴ある所見を呈する例、他疾患との鑑別が紛らわしい例、全く P 病の原型をとどめない症例も見られた。各々の症例についてその臨床像を列記する。

まず進行期に至り、明らかな腫瘍、結節は認めないものの硬い浸潤を触れる局面を形成した症例が4例あった (症例 No. 1, 3, 4, 9)。局面の大きさはコイン大から手掌大まで種々であるが、すべての局面を板状硬に触れる場合 (FIG.1 No.4) と主に局面の各所に部分的にそれを触れる時があった。残りの9例はいずれも、局面内に孤立性~集簇性の結節ないし腫瘍の形成が見られた。腫瘍の大きさは拇指頭大のものから (FIG.2①, 症例 No. 11, No. 7)、鶏卵大のもの (FIG.2②, No. 2, No. 6) まで認められた。中には有茶性の腫瘍となったり (No. 14)、腫瘍どろろが融合して累々とした巨大な腫瘍塊を形成した症例もみられた (FIG.3, No. 5)。いずれの腫瘍も弾性硬、時には骨様硬の硬度を有した。これらは部位的な問題もあり、細菌感染、真菌感染を伴い悪臭を発することもあった (FIG.4, No. 6)。また症例 No. 12 では局面内に強い色素沈着を伴い、その中に大豆大結節が集簇しており、一見悪性黒色腫と紛らわしい症例であった (FIG.5)。

初診時に所属リンパ節を触れた症例は7例 (54%) であった。いずれも柔らかい炎症性の腫脹ではなく、硬く不整形のリンパ節であり、当初より転移を疑った。リンパ節腫脹のあった7例のうち後述のように組織学的に転移が証明されたものは6例であった。患者が肛門周囲の病変ではなく、鎖径部のリンパ節腫脹を主訴とした症例もみられた (No. 11)。

⑤他臓器転移の合併 (Paget 現象との関連)

他臓器の悪性腫瘍合併を認めたものは5例 (38%) であり、残りの8例は全経過を通じて P 癌以外の悪性腫瘍の合併はなかった。その内訳は、大腸癌、子宮癌、肺癌、乳癌が各1例で、剖検時に胃癌と前立腺癌の見つかった症例が1例ある。P 癌の症例を除いた43例の P 病では4例 (約10%) が悪性腫瘍を合併しており、P 癌の悪性腫瘍

TABLE 1 進行期 P 癌の自験例

症例 No.	年齢 性	初診までの経過年数	初診時の所見	他臓器癌	経過生死
1	63男	1年	陰茎部から陰囊左側に75×42mmの境界鮮明な紅斑または糜爛面。陰囊右側下端には35×32mmの硬い浸潤を触れる。	なし	5年後死亡 (肺転移)
2	83女	1.5年	両側大陰唇から下腹部にかけて糜爛面が見られ、恥丘部には鶏卵大腫瘍を認める。	なし	3年生存
3	65男	1.5年	陰茎部から単径部にかけて64×41mmの褐色調色素斑。陰囊左側背面には浸潤を触れる黒褐色の局面を認める。	なし	5年間再発なし
4	73女	4年	両側大陰唇から肛門周囲にかけての紅色糜爛局面と左大陰唇は数珠状の結節を認める。	大腸癌	2年後死亡 (肺, 肝, 骨転移)
5	85男	4.5年	陰囊全体が悪臭を放つ果々とした結節, 腫瘍で埋め尽くされている。	なし	1.5年後死亡 (肺, 胆, 骨転移)
6	73男	15年	陰囊全体が糜爛, 色素沈着の局面を形成し, 下面には鶏卵大の腫瘍を認める。	胃癌 前立腺癌	術後1ヵ月で死亡 (誤嚥性肺炎の合併)
7	80女	5年	左側大陰唇から単径部にかけて60×37mmの境界明瞭な紅斑とその中央部の拇指頭大結節。	なし	2年間再発なし
8	64男	2年	陰囊下面から肛門部にかけて地図状の糜爛面を認め, 肛門10時側には白苔の付着した小指頭大結節が存在。	なし	3年間再発なし
9	57女	数年	両側大陰唇から肛門部にかけて硬い浸潤を触れる扁平隆起性紅色局面。恥丘部には強い色素沈着が混在する。	子宮癌	1.5年後死亡
10	54男	3年	左陰囊部から陰股部にかけて浸潤性紅斑が見られ, その中央部には径5mmのボトリオミコーゼ様結節を認める。	なし	3年間再発なし
11	57女	数年?	肛門部を中心に15×22cmの紅色糜爛面が拡がり, 肛門6時には10×15×28mmの茶褐色弾性硬の腫瘍が突出する。	乳癌	1年間再発なし
12	67男	不明	右陰囊部には糜爛局面を認め, やや離れて単径部には大豆大結節が集簇する。	肺癌	1週間後 (肺癌によるDIC)
13	72男	1年	右陰囊部を中心に90×72mmの浸潤性局面を認め, 陰茎部には小指頭大の有茎性腫瘍が存在。	なし	2年後死亡 (脳幹出血)

合併率は明らかに高かった。

3. 経過および予後

13例中3例はP癌の他臓器転移が直接死因となった。P癌と診断し, 手術を行ってから各々1.5年 (No. 5), 2年 (No. 4), 5年 (No. 1) が経過している。手術方法等の詳細はここでは触れないが, いずれの3例とも当初より根治をめざして広範囲切除+両側単径リンパ節郭清 (症例No. 5は外腸骨リンパ節郭清も) を行っている¹⁶⁾。その後は化学療法は行わず, 外来にてビシパニール[®]の局注や放射線照射 (No. 5 骨転移巣に対して) を行っている。検査にて転移が確認された後, 特に肺転移が見つかったら, いずれも2ヶ月以内に死亡している。

それ以外の4例の死亡原因は, 術後1ヶ月で誤嚥性肺炎と腎不全の併発によるもの, 2年後に脳幹出血を起こしたものの, P癌手術後1.5年で子宮癌の転移によるもの, さ

らにP癌発見後に1週間で肺癌によるDICを起こしたものである。いずれも死亡前にP癌の転移は確認されていない。その他の6例は1年から5年の経過観察のうえ, 再発転移は認められていない。

4. 臨床的検討についての考察

P癌のみを対象として統計的観察を行った文献は見られない。そこでP病についての報告をもとに, 自験例との頻度や疫学的事項の比較検討を行った。

まず, 今回臨床的進行期と診断したP癌は全P病56例中13例, 25%であった。従来, 組織学的に真皮内浸潤のある浸潤癌として報告された頻度 (宮里¹⁴⁾: 30.6%, 大原ら¹⁵⁾: 30.3%) と比べ5%程度は少ない。臨床的には診断しえない浸潤癌があることは確かである。

次にP病における本邦文献⁶⁾¹⁴⁾¹⁵⁾では男性優位であり, 自験例P癌においても男性が女性の2倍弱であった。

発症年齢はP病が60歳以上の占める割合が高く, P癌でも60歳以上が79%を占め, 高齢者が多い傾向と一致する。

初診までの経過年数はP癌では平均3.9年で, P病における諸家の報告 (森⁶⁾: 3年以上が3分の2, 宮里¹⁴⁾: 4年, 大原ら¹⁵⁾: 3.6年) と比べて特に長いわけではない。P癌には緩慢な経過 (水平発育期) の後に進行期に至るものと, 急速に発育して短期間のうちに垂直発育期であるP癌へ至る場合とがある¹⁵⁾。



FIG. 1 73歳 女性 (NO. 4)
硬い浸潤を触れる局面を形成

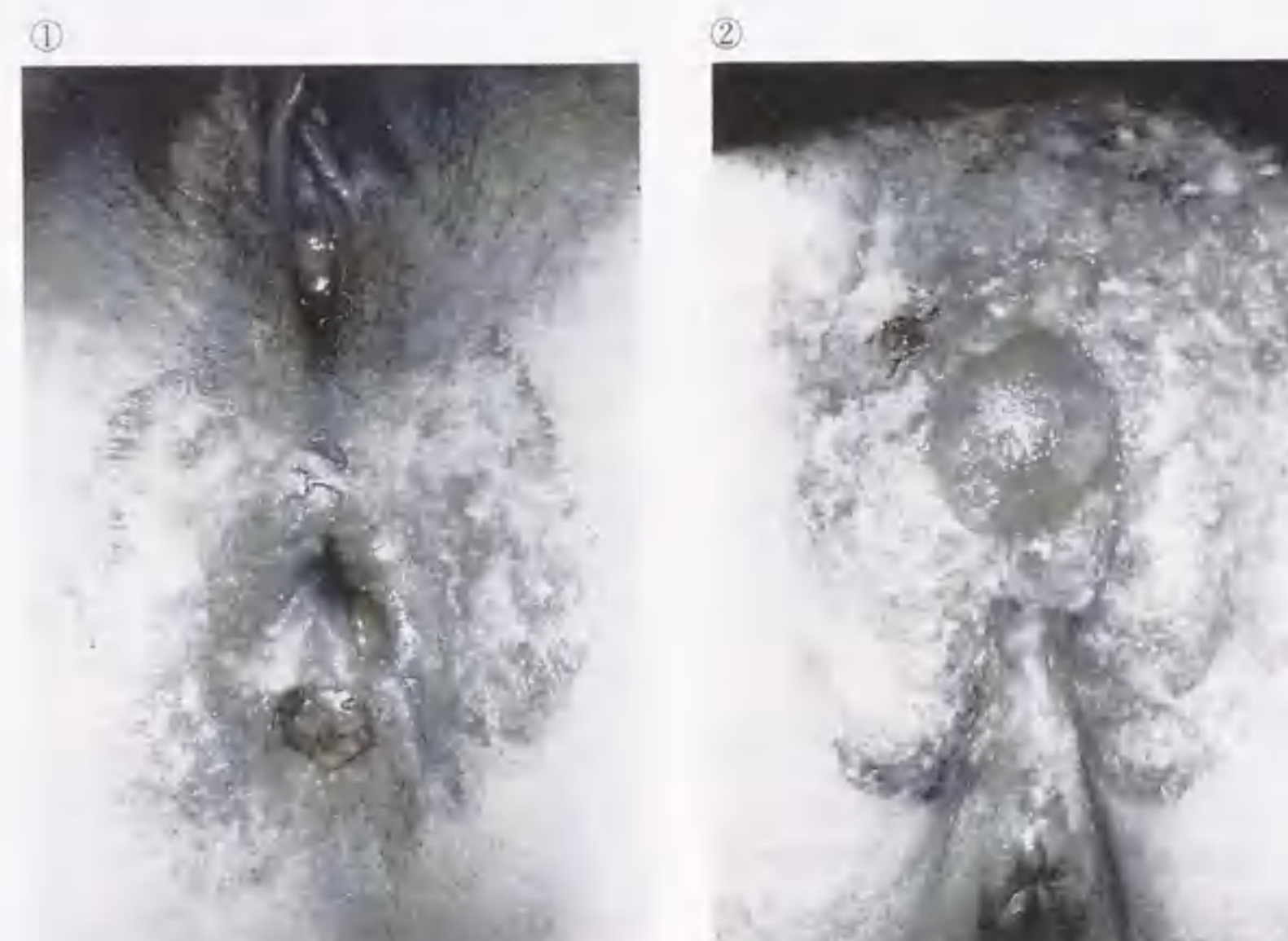


FIG. 2 ① 57歳 女性: 肛門6時の部分に拇指頭大の結節 (NO. 11)
② 80歳 女性: 恥丘部に鶏卵大の腫瘍 (NO. 7)

P癌の臨床像はP病をベースに硬い浸潤を触れる局面を形成し, その後局面の各所に様々な形, 大きさの結節や腫瘍を形成する。巨大な腫瘍塊やメラノーマと鑑別が紛らわしい症例もある。

P癌でリンパ節転移が確認されたのは約半数の46%であり, P病における報告 (宮里¹⁴⁾: 19%, 大原ら¹⁵⁾: 39.4%) と比べて高率である。

P癌の他臓器癌合併率は38%を数え, P病における諸家の報告 (宮里¹⁴⁾: 10%, 池田ら⁵⁾: 14.7%, 大原ら¹⁵⁾: 13.8%) に比べて明らかに高い。他臓器癌とP病との関わりは古くから議論の多いところである。あくまでP病と他の癌腫とは独立して生じたものとする考えと, P病の一部がいわゆる癌腫のPaget現象 (Pagetoid spread) として生ずる考え方がある^{17)~19)}。そもそもPaget現象とは明らかに周囲臓器に原発巣が存在し, Paget病変との連続性が認められるもの, すなわち表皮外に生じた癌細胞が表皮細胞と共生状態にあるものを指す⁶⁾。乳癌, 肛門癌, 膀胱癌, 胆管癌, Bowen癌の場合もPaget現象を起こしうる。特に肛門Paget病では直腸の粘液分泌細胞に由来する癌が見つかる例が多いとされる²⁰⁾。自験例でも (FIG. 2, No. 11), 肛門Paget病が進行期に至り結節を形成したのか, 逆に異所性肛門腺癌が先行して後にPaget現象を起こしたのか, さらに両者が全く別個に発生したのか, 組織学的には共に腺癌であることもあり判断に迷う症例がある。筆者としては, 本来のP癌と肛門癌を含めた他臓器癌とは別個に発生するという考えに立ち, 後述のごとく免疫染色にてその鑑別を試みた。したがって, ここで他臓器癌を合併した症例として記載したものにはPaget現象を含めていない。



FIG. 3 85歳 男性 (NO. 5)
腫瘍どうしが融合して累々とした巨大な腫瘍塊を形成。

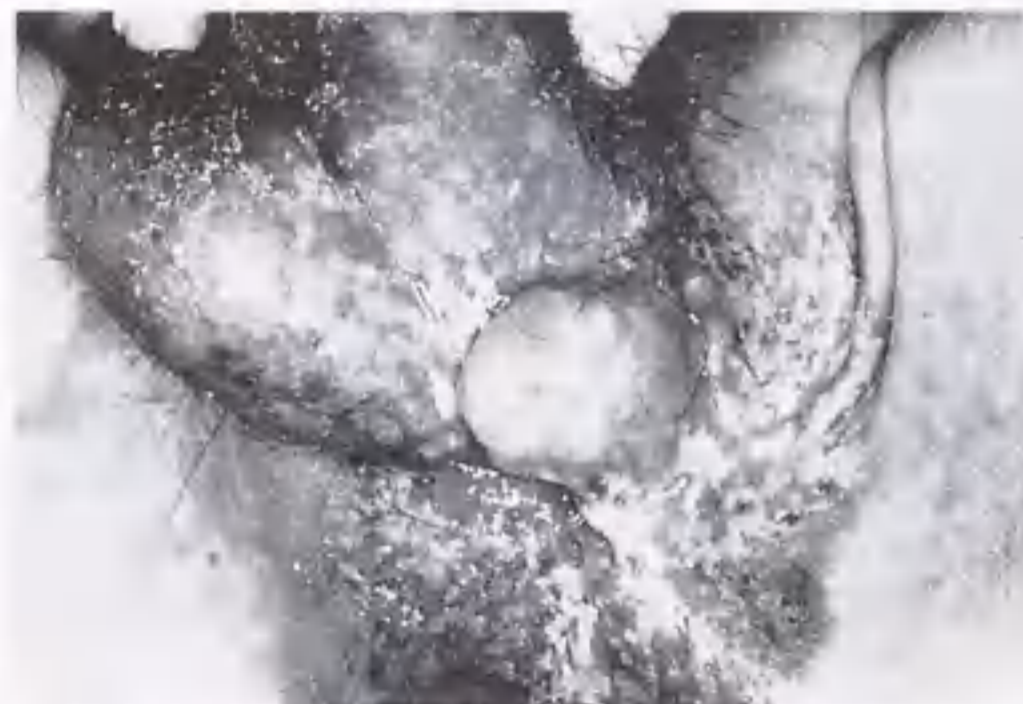


FIG. 4 73歳 男性 (NO. 6)
周囲に感染を伴う壊爛局面に鶏卵大腫瘍

進行期乳房外 Paget 癌の組織学的所見

1. 材料と方法

対象としたのは先の13症例であり、うち腫瘍部が16個で（同一局面内に複数の腫瘍形成が見られた症例があった）、その周囲の表皮の組織を合わせて390枚の標本を検討した。またリンパ節は転移のみられた6症例43個、転移巣は剖検をおこなった2例29標本について考察の対象とした。組織の観察は HE 染色を中心に、時に PAS 染色、アルシアンブルー染色を参考に病変の拡がりを確認した。

2. 原発巣集積部の所見

P 癌もその基本は本症に特有な大型、類円形、豊富な細胞質を持つ Paget 細胞（以下 P 細胞）である。表皮内で様々な形で増殖し（森の分類では6型）⁶⁾、病変の進行につれ、全表皮がこの明い大型細胞で占められるようになる²¹⁾²²⁾。表皮内胞巣は腺状構造を作るよりも、無定形細胞塊を形成するが多い（Pinkus）²³⁾²⁴⁾。しかし、中には初期の段階から表皮内でも P 細胞の数が環状に配列して、不完全な腺様構造ないしは裂隙を形成する部位が見られることがあった¹³⁾。

基底膜を破り、真皮内浸潤を来たすと P 癌特有の組織

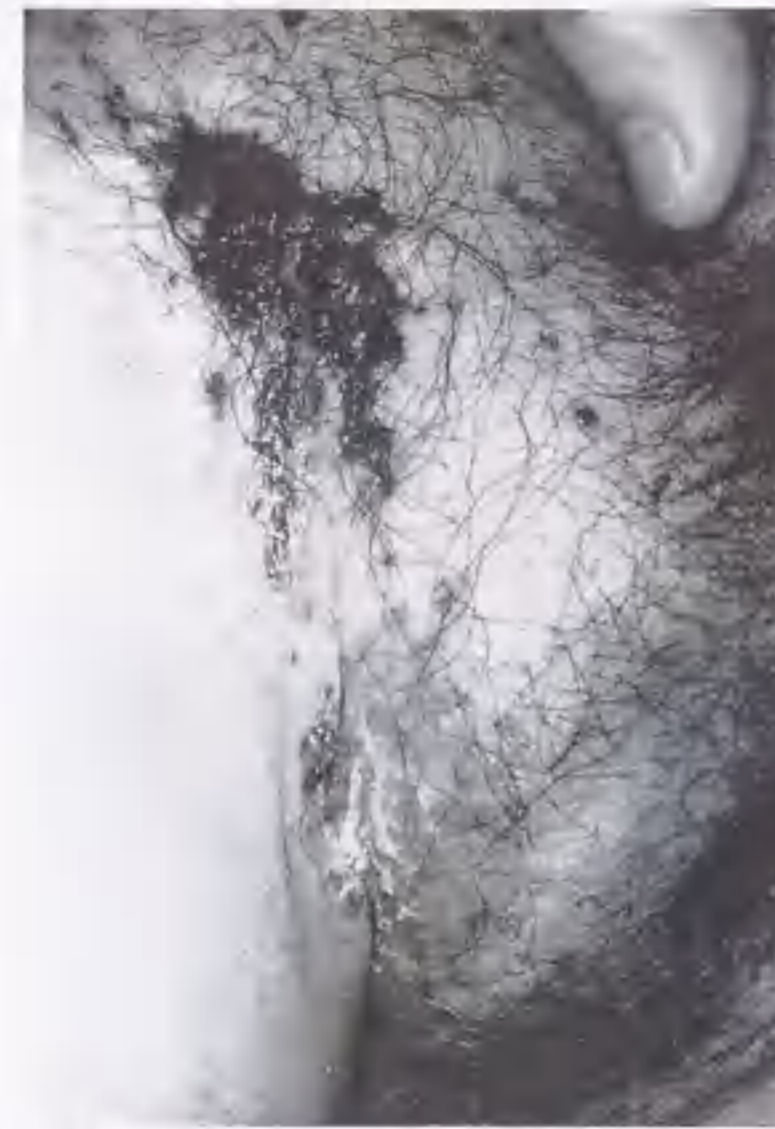


FIG. 5 67歳 男性 (NO. 12)
一見メラノーマと紛らわしい黒色結節の集簇

構築が認められる。腫瘍部の P 癌を大腸癌や肛門癌などの腺癌取扱い規約に則り、高分化型、中分化型、低分化型の3つに分けた²⁵⁾。高分化型のもは P 癌が“invasive adenocarcinoma”であることを最もよく表し、癌を構成する腺管が明瞭で大きく、高円柱状の細胞質を持ち、核は基底部に偏在して強い異型性を示す（FIG. 6, ①②）。結節や腫瘍部に限らず、その周囲の皮膚においても高い分化を示す腺癌形態が見られることがある（FIG. 7）。中分化型になると、全体として髄様癌のような形態を示し、腺管形成は不明瞭で管腔は小さくなる（FIG. 8）。低分化型になると、さらに管腔が不明瞭か、あるいはほとんど認められなくなる。この低分化型がいわゆる単純癌に相当する（FIG. 9, ①②）。その他には、腫瘍細胞が粘液様物質のなかに浮遊している像が見られる組織があり、これは腺癌のなかでも粘液産生癌とすべきかもしれない（FIG. 10）。

3. リンパ節転移部の所見

組織学的にリンパ節転移が確認されたのは6例である。そのうち1例は原発巣における高分化型の腺癌と同様の組織像を呈した（FIG. 11）。その他の症例は腺癌としての分化度に関わらず、リンパ節においては腺癌形態を示す症例は見られなかった。すなわちリンパ節においては腫瘍細胞が腺腔を作ることなく増殖する機会が多い。

4. 他臓器転移部の所見

13例のうち、P 癌の他臓器転移が認められたものは3例（23%）である。2例の剖検例を中心に転移様式の特徴について述べる^{26)~28)}。

まず肺転移の場合、2例ともに胸部 X 線写真上はびまん性網目状陰影 diffuse reticular pattern をとり、これはいわゆる癌性リンパ管症を呈していた（FIG. 12）。熊野

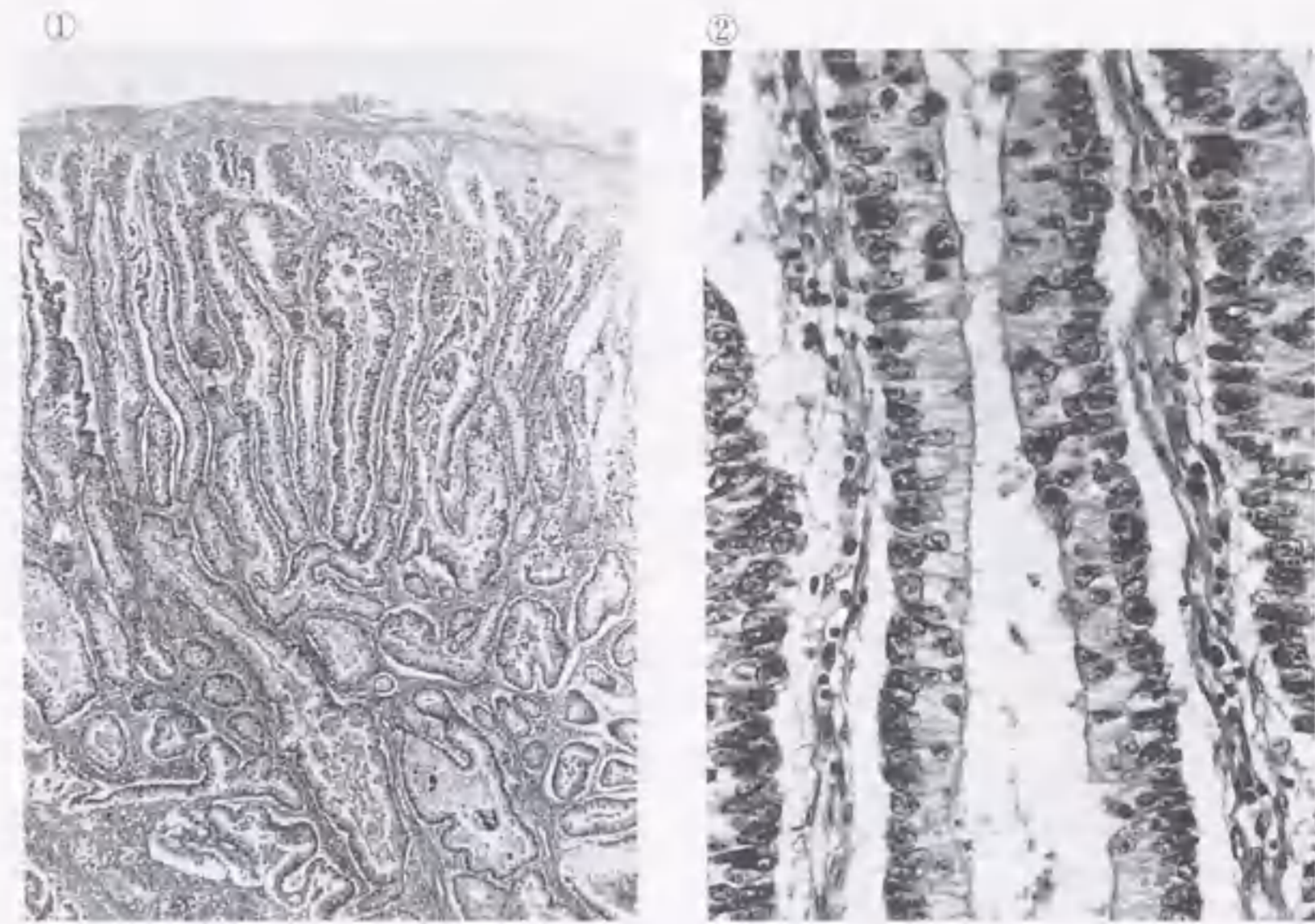


FIG. 6 ① 高分化型の P 癌 (NO. 11)
② 高円柱状の細胞質と基底部に偏在した核を持つ

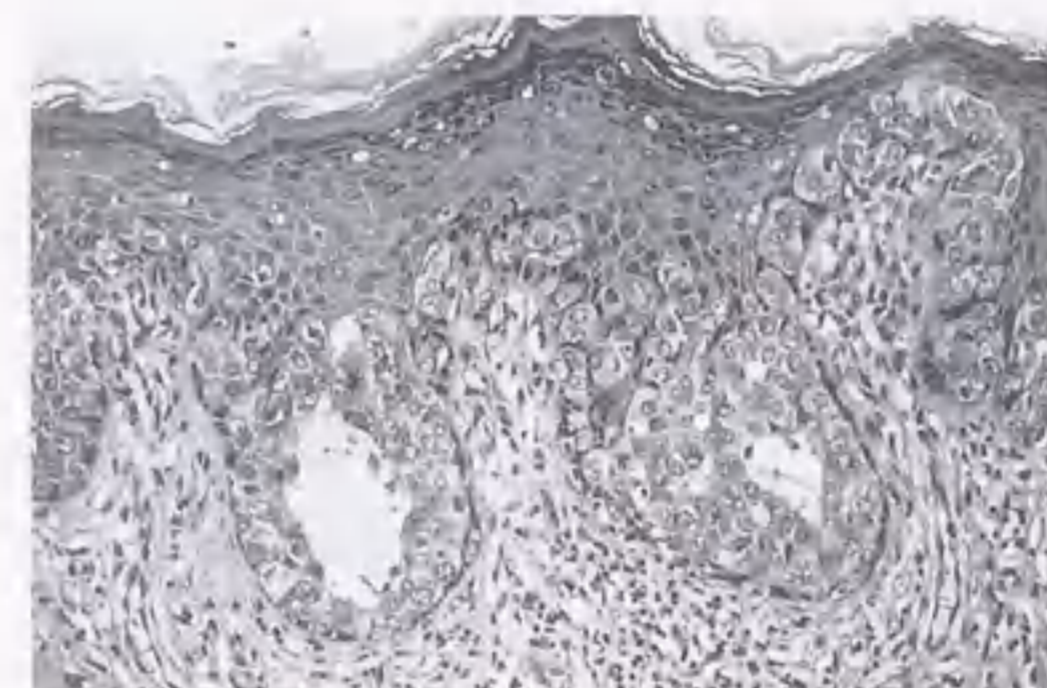


FIG. 7 腫瘍部に限らず、表皮内にも腺癌形態が見られる。(NO. 11)

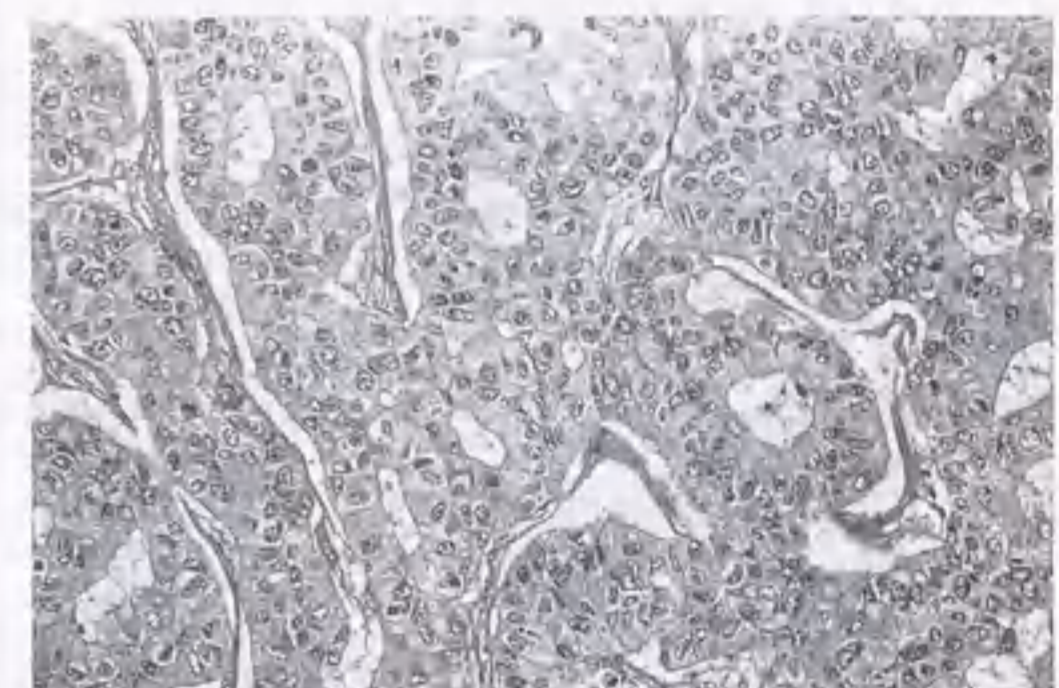


FIG. 8 中分化型の P 癌 (NO. 2)
腺管形成は不明瞭で、管腔は小さくなる。

ら³⁰⁾も P 癌の転移には、血行性転移も当然関与しているが、リンパ節に浸潤するとリンパ流を閉塞して、末梢のリンパ管に向かって癌細胞の逆流を惹起して癌性リンパ管炎を来たすと述べている。ただし画像上指摘できるのはかなり末期になってからで、剖検時所見としてのみ得られる場合も少なくない。もちろん他の固形癌同様、孤立性結節型 isolated nodular pattern の転移も認められる³¹⁾³³⁾。剖検時の肉眼所見では白色線条が散布しており、組織学的にはリンパ節転移巣と同様の組織像を呈した。すなわち、腺腔様構造を示すことは少なく、P 細胞が脈管内の腫瘍塞栓をしていた。一方肝臓の場合は主に isolated nodular pattern の転移が見られ、類洞内や門脈域のリンパ管内に目立って認められた（FIG. 13①）。その他、骨髄（FIG. 13②）、副腎、脾臓、後腹膜リンパ節、傍大動脈リンパ節、脾臓に遠隔転移が認められ、いずれも isolated

nodular pattern の転移が見られた。

5. 組織学的所見についての考察

宮里¹⁴⁾は P 癌における浸潤癌の組織構築を腺癌 adenocarcinoma と単純癌 carcinoma simplex の2型に大別し、単純癌のなかにも硬癌と髄様癌があるとした。ただし、ここで言う単純癌の定義が明確ではない。腫瘍を構成する細胞は元来、機能的分化形質を内蔵している。P 癌についても同様で、分化の方向に沿った組織段階があるべきであろう。そこで今回は浸潤癌となった P 癌を“invasive adenocarcinoma”として扱え、各々の組織像を検討した。すなわち、P 癌も腺管構造の分化度に応じて3型に分け、粘液産生癌を別に扱った。症例数は少ないが、自験例のなかでは高分化型 P 癌が2例、中分化型が6例、低分化型が4例、粘液産生癌が1例認められた。そして低分化型の P 癌が従来の単純癌に相当する。個々の細胞を詳細

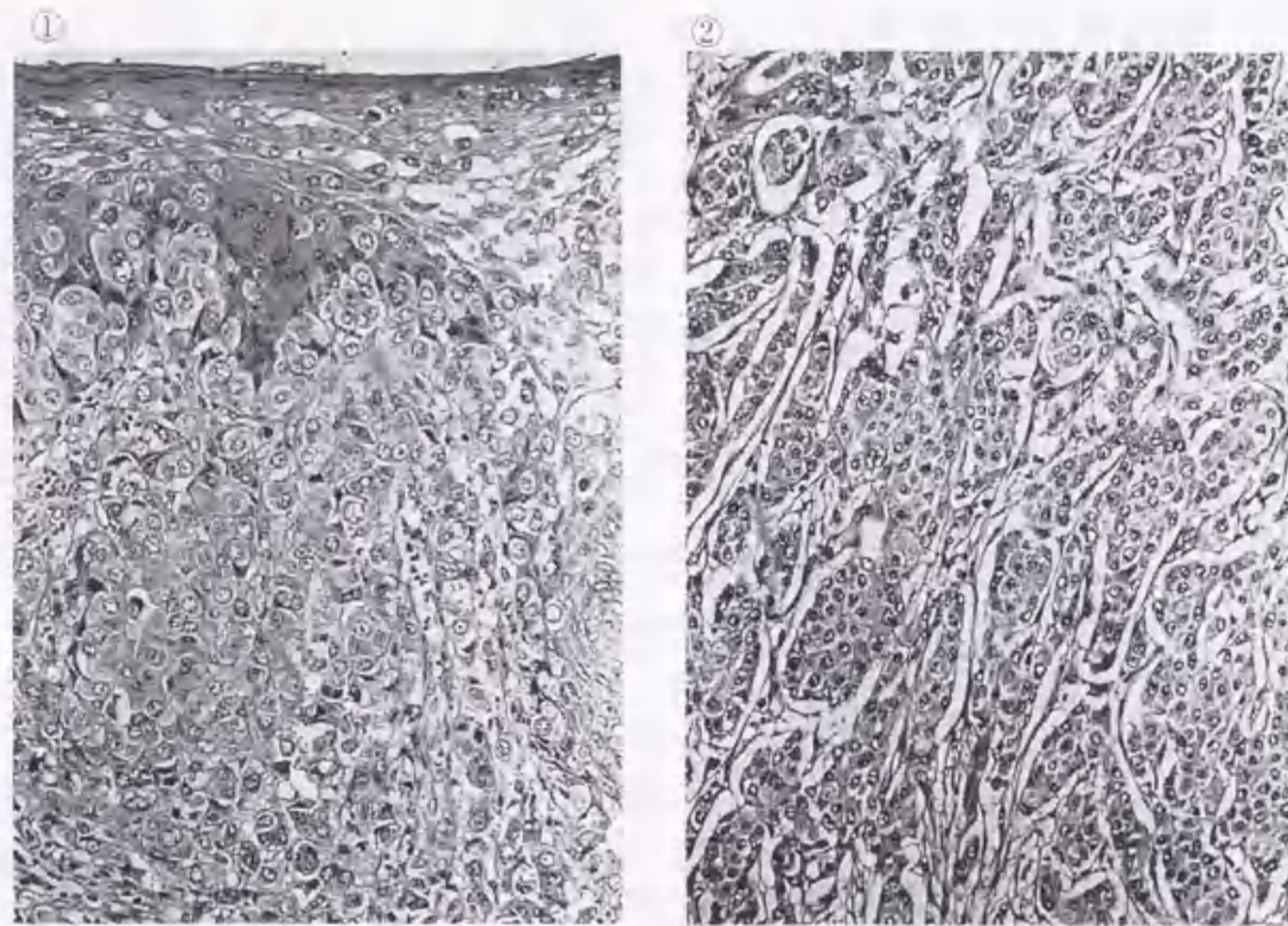


FIG. 9 ①② 低分化型の P 癌 (いわゆる単純癌) 管腔形成はほとんど見られない。(NO. 4)



FIG. 10 腫瘍細胞が粘液球物質のなかに浮遊 (粘液産生癌) (NO. 11)

に観察すると、単純癌の細胞に角化傾向が見られないことや、腫瘍細胞配列が胃癌、乳癌の転移像にきわめて類似していることより、腺癌としての形質を備えていると考えたい⁽¹⁴⁾。そこで敢えて低分化型の腺癌として位置付けた。

リンパ節、他臓器への転移像の組織像については、腺癌としての分化度に関わらず、腺癌形質を示すことなく P 細胞が増殖する場合が多かった。

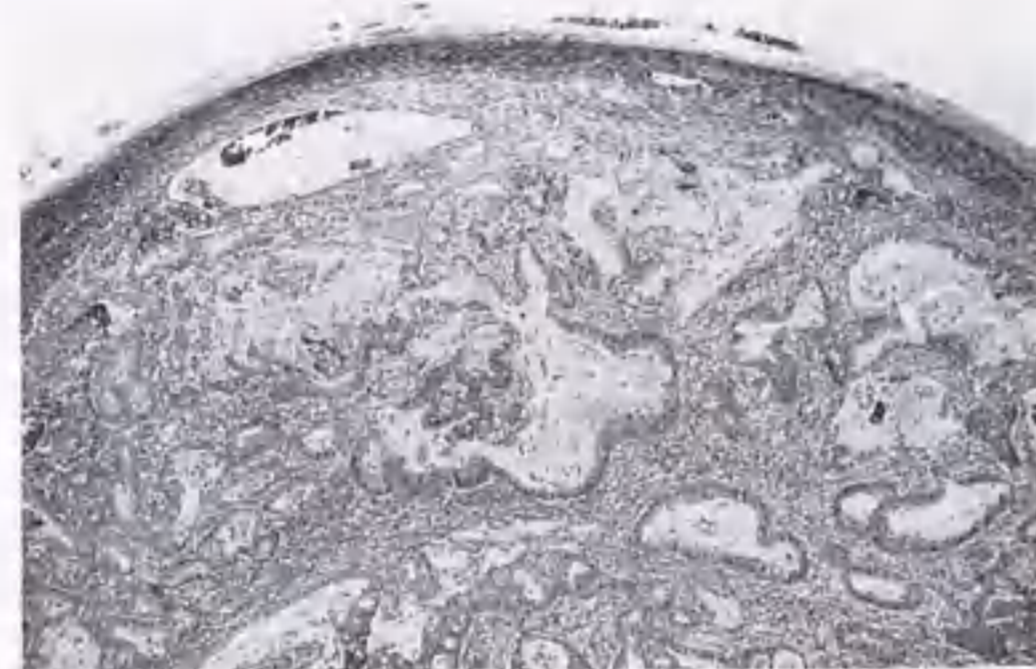


FIG. 11 P 癌のリンパ節転移像 (NO. 11) 原発巣の腺癌と同様の組織像を呈する。



FIG. 12 左図：P 癌の肺転移 X 線像。癌性リンパ管症を呈する。(NO. 4) 右図：剖検時所見。孤立性結節と白色線条が散布する。

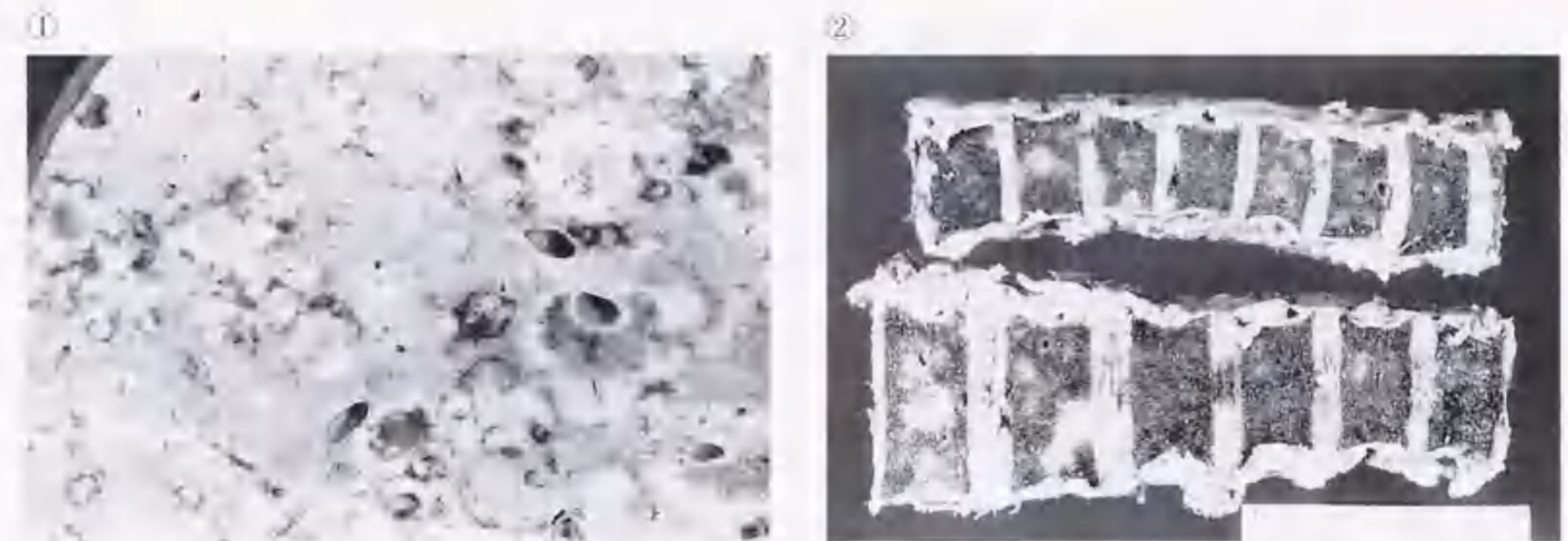


FIG. 13 ① P 癌の肝転移肉眼所見 ② 骨転移所見。孤立性結節が散在。

腫瘍部の腺癌としての分化度による予後の差異は症例数も少なく明確な結論は導けない。少なくとも、2例の高分化型のタイプは術後2年を経過して再発転移が認められないのに対し、4例の低分化型のタイプは1.5年から5年の経過で死んでいる。

進行期乳房外 Paget 癌の免疫組織化学的所見

1. 材料と方法

対象とした症例は前述の13例の P 癌のうち8例 (症例 No.4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12) と大腸癌3例、肛門癌2例である。大腸癌、肛門癌の症例は1992年に虎の門病院外科において摘出され、いずれも高分化型腺癌と診断された5例のパラフィン切片を借用した。なお、P 癌に対する抗ケラチン抗体染色にはすべてホルマリン固定パラフィン切片を用い、対照として正常ヒト表皮を使用した。

使用した抗体は17種類の抗ケラチンモノクローナル抗体と抗インボルタリン抗体 (Biomedical Tech 社) である。17種類の抗ケラチンモノクローナル抗体は 35βH11, 34βE12, 34βB4 (ENNZO 社), 4.1.18, AE1, AE3, KS13.1, 170.2.14 (Boehringer 社), LP34, MNF116 (Dakopatts), 6B10, KS1A3 (Sigma 社), RCK102, NCL5D3 (Sanbio 社), LDS68, CY-90 (Blomaker 社), CMA5.2 (Becton-Dickinson 社) である (TABLE 2)。

染色はパラフィン切片をキシロールで脱パラフィンし、0.3%過酸化水素水加メタノールで20分間処理して内因性ペルオキシダーゼ活性を阻止し、さらに PBS 洗浄後0.1%トリパンを用いて37℃で20~40分間前処理を行った。次に Vector 社の avidin biotin peroxidase complex を37℃30分間反応させ、最後に過酸化水素水加 DAB (0.03% hydrogen peroxide および0.2% 3'-ジアミノベンジジン酸塩) 反応を用いて発色させ、メタルグリーンで核染色後、ピオライトで封入した。

2. 結果

まず正常汗腺における染色態度、P 癌腫瘍部さらには腫瘍周囲の表皮内 Paget 細胞の染色結果について各々の所見を述べる (TABLE 3)。

AE1 はサイトケラチン10, 14ないし15, 16, 19を認識し、正常汗腺では導管部が陽性で特に内側の細胞が強く染色される。分泌部は筋上皮細胞が陽性で、分泌部腺細胞が弱陽性を示す。P 癌腫瘍部と表皮内 P 細胞はいずれも弱陽性に染色された (FIG. 14①②)。ただし、表皮の部分は全体にわたって陽性所見が得られるが、腺癌様部分は染色性にむらがあり、必ずしも全層にわたって染まるわけではなく、腫瘍部分全体の15%程度が陽性に染め出された。

サイトケラチン19を認識する170.2.14の場合、正常汗腺では分泌部、導管部のいずれも陽性所見が得られる。P 癌においても表皮内 P 細胞、腫瘍形成が見られた部分がともに陽性に染色された (FIG. 15①②)。

CAM5.2はサイトケラチン8, 18を認識する単層上皮型ケラチンで、一方 MNF116はサイトケラチン10, 17, 18を認識するが、いずれも汗腺分泌部を特異的に染め出すものである。両抗体ともに腺癌様部分、表皮内 P 細胞に陽性所見が得られた。ただし、AE1 同様、腺癌様部分の染色性にむらがあり、全層にわたる陽性所見は認められず、やはり10%程度の陽性率である (FIG. 16①②)。

RCK102抗体はサイトケラチン5, 8を認識し、正常汗腺分泌部が陽性、導管部は外側の細胞が陽性を示す。P 癌においてかなり染色性が弱いものの、弱陽性であると判断した (FIG. 17)。また単層上皮型ケラチンの LDS68, CY-90は真皮内汗管には親和性もなく、分泌部が弱陽性から陽性に染色される。これら2つの抗体も各々染色性が弱いものの、腺癌様部分、P 細胞ともに弱陽性を示した。

なお、汗腺分泌部、真皮内汗管のいずれにも親和性のないKS13.1, KS1A3 (いずれもサイトケラチン13を認識)、34βB4 (サイトケラチン1), 4.1.18, 35βH11 (ともにサイトケラチン8)、抗 Involucrin 抗体は P 細胞や P 癌のいずれの部分にも陰性を示し、真皮内汗管に親和性があっても分泌部への反応性が弱い。34βE12やLP34も P 癌において陽性所見は得られなかった。

次に大腸癌、肛門癌における染色結果を示す (TABLE 4)。明らかに陽性所見が得られたのは CAM5.2 (FIG. 18)。

TABLE 2 Antibodies used in this study

Antibody	Specificity	Antibody Source	Concentration
Keratin			
34βB4	Cytokeratin 1	Enzo	1 : 10
34βE12	Cytokeratin 1, 5, 10, 11	Enzo	1 : 10
AE3	Cytokeratin 1 to 8	Boehringer	1 : 10
6B10	Cytokeratin 4	Sigma	1 : 40
RCK102	Cytokeratin 5, 8	Sanbio	1 : 5
LP34	Cytokeratin 6, 18	Dakopatts	1 : 50
LDS68	Cytokeratin 7	BioMaker	1 : 50
35βH11	Cytokeratin 8	Enzo	1 : 10
4.1.18	Cytokeratin 8	Boehringer	1 : 5
CAM5.2	Cytokeratin 8, 18	Becton-Dickinson	Prediluted
NCL5D3	Cytokeratin 8, 18, 19	Sanbio	1 : 5
AE1	Cytokeratin 10, 14/15, 16, 19	Boehringer	1 : 40
MNF116	Cytokeratin 10, 17, 18	Dakopatts	1 : 50
Ks13.1	Cytokeratin 13	Boehringer	1 : 5
KS1A3	Cytokeratin 13	Sigma	1 : 20
CY-90	Cytokeratin 18	BioMaker	1 : 50
170.2.14	Cytokeratin 19	Boehringer	1 : 5
Involucrin	Involucrin (polyclonal)	Biomedical Tech	

TABLE 3 Immunohistochemical staining in normal skin and Paget carcinoma

	正常汗腺分泌部	真皮内汗管	P 癌
抗 keratin 抗体			
34βB4	-	- (基底細胞+)	-
34βE12	- (筋上皮細胞+)	+	-
AE3	+	+	-~±
6B10	-	-	-
RCK102	- (筋上皮細胞+)	- (基底細胞+)	±
LP34	±~+	+	-
LDS68	±~+	- (内壁細胞±)	±
35βH11	+	- (内壁細胞±)	±
4.1.18	+	- (内壁細胞±)	-
CAM5.2	+	-	+
NCL5D3	+	-	+
AE1	+	+	+
MNF116	+	-	+
Ks13.1	-	-	-
KS1A3	-	-	-
CY-90	+	-	±
170.2.14	+	+	+
抗 Involucrin 抗体	-	-	-

AE 1, 170.2.14, 35βH11 (FIG.19) の 4 種で, 4.1.18, MNF116, CY-90 が一部で弱陽性を示した。しかし, P 癌に比べると, いずれのケースも染色性が弱くむらが見られた。つまり, 腫瘍全体の染色性が弱い場合と腫瘍の 15%~20% にしか陽性率が得られない場合とがあった。

3. 免疫組織化学的所見についての考察

サイトケラチンはケラチン型中間径フィラメントを構成する蛋白で, 上皮系細胞に分布するケラチンは多数のサブユニット蛋白が存在する。Moll らは二次元電気泳動

法により, ケラチンを分子量 40~68 キロダルトンからなる 19 種類に分類^{7,18)}した。これらのケラチンは何種類かが組み合わせたり特定の上皮に分布し, 上皮細胞の種類, 細胞の分化, 病変の状態により異なったケラチンを発現する。近年多種類の抗ケラチン抗体が作製され, 様々な腫瘍の発生病理に対する検討に有効な手段となっている^{9)~12)}。P 病に対してもその解析が行われ, 次のような知見が得られている。すなわち, P 病においてもケラチンの発現は認められ, 主に正常汗腺分泌部腺細胞と同様の単層上皮型

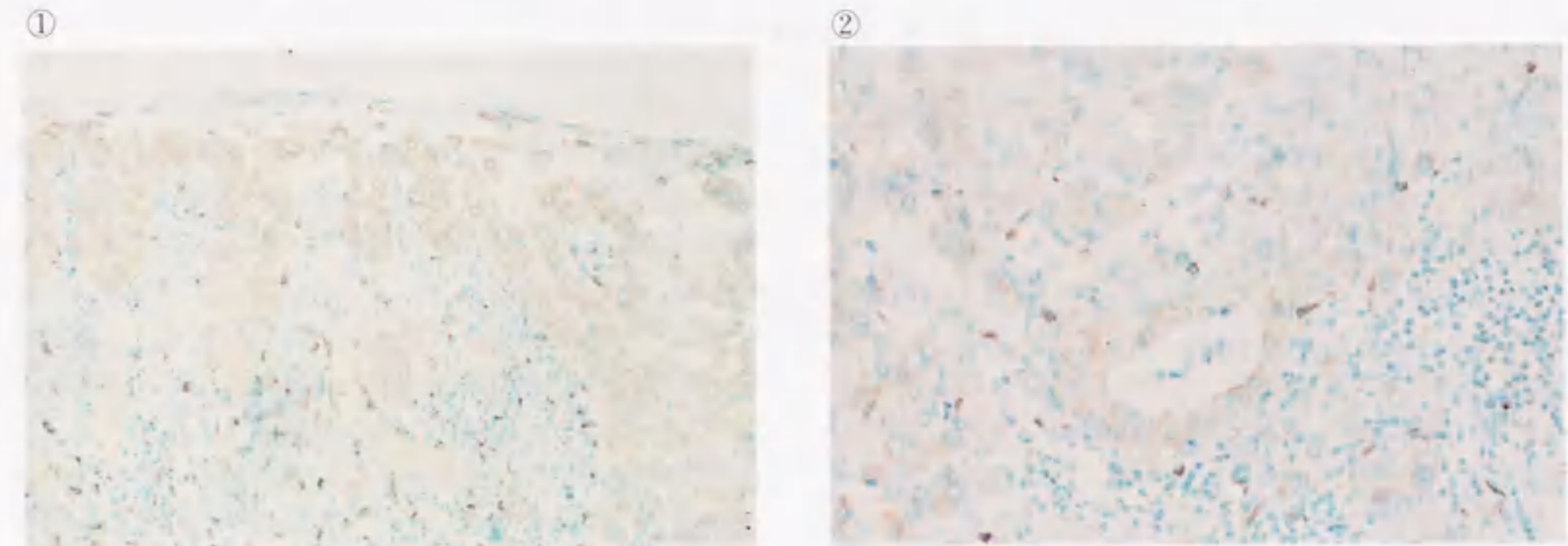


FIG. 14 P 癌。AE 1 染色

- ① 表皮内 P 細胞が陽性に染め出される。
② 腺癌様部分は染色性にむらが見られる。

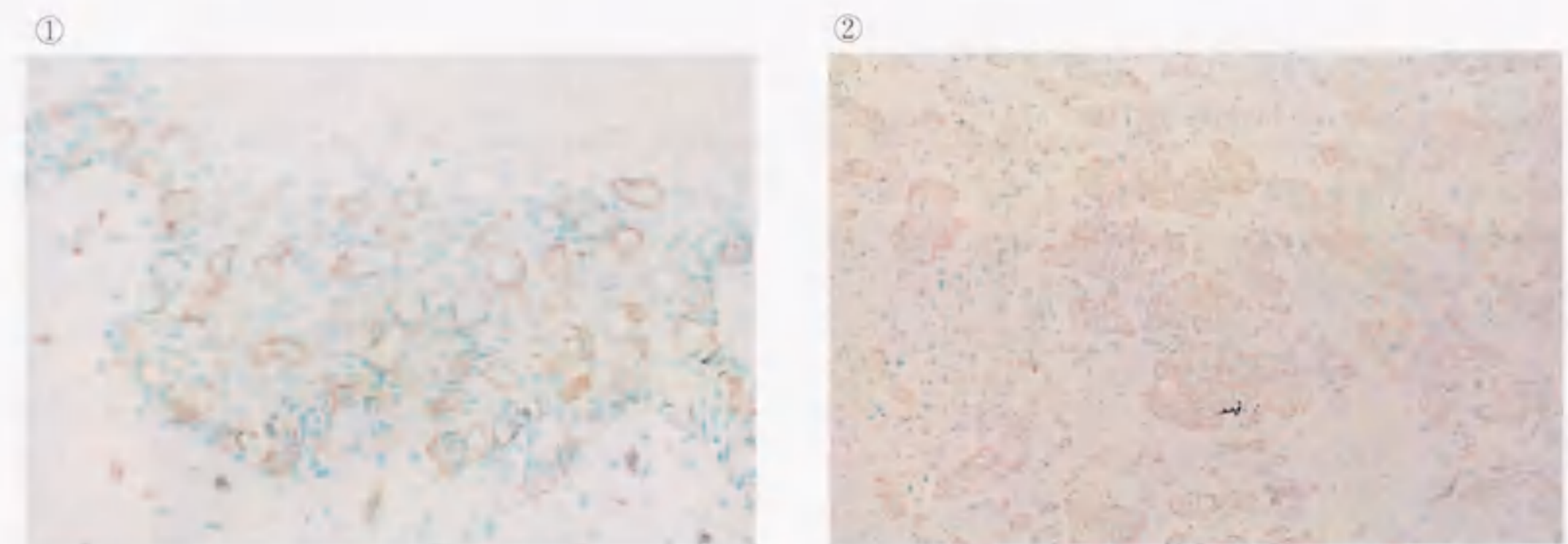


FIG. 15 170.2.14 (NO. 19) 染色

表皮内 P 細胞, P 癌腫瘍部がいずれも陽性に染色。

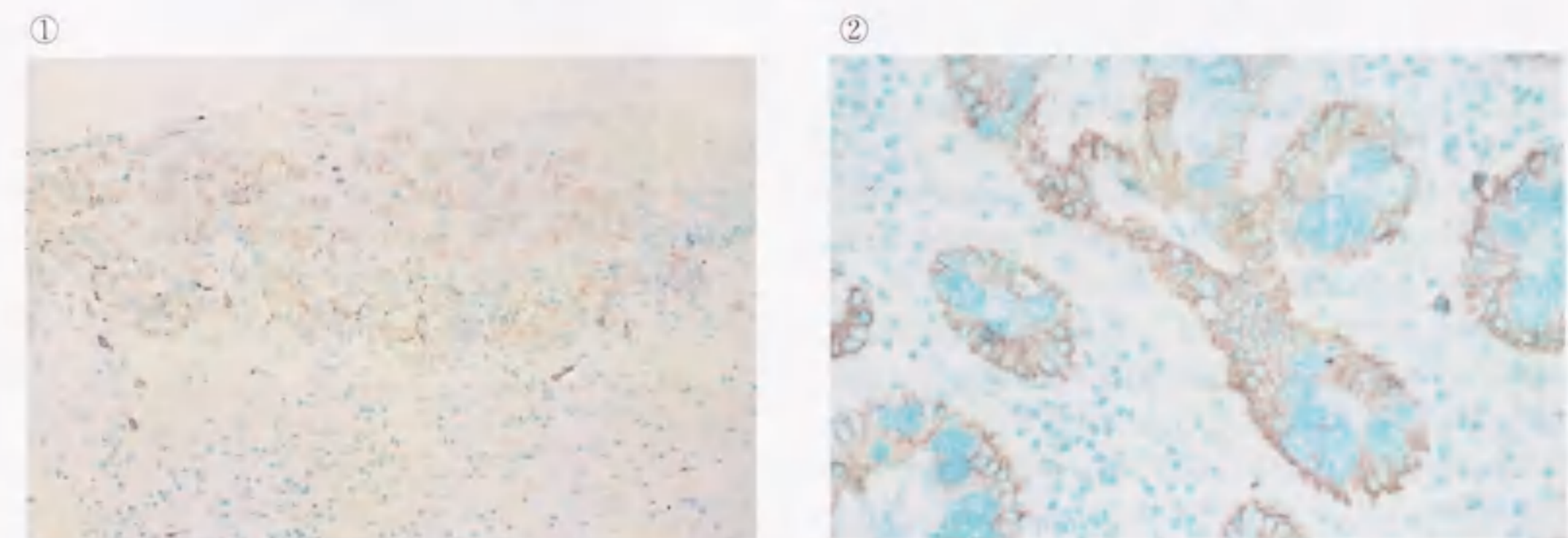


FIG. 16 P 癌。CAM 5.2 染色

ケラチンペプチドを有している可能性が高い^{34)~36)}。さらに外陰部, 腋窩などの様々な部位の P 病においてその発現パターンに差異はなく, また乳房 Paget 病との差異も明瞭ではない。そしてケラチンの発現パターンからはアポクリン腺かエクリン腺かどちらの起源なのかははっ

きりとした結論は得られていない^{11)12)37)~39)}。

一方進行期に至ると組織学的には極めて腺癌に近い様相を呈し, HE 染色所見でも肛門癌や直腸癌と判別し難い症例がある。特に自験例のなかにも, P 病が進展して P 癌に至ったのか, 従来腺癌が Paget 現象を起こしたの

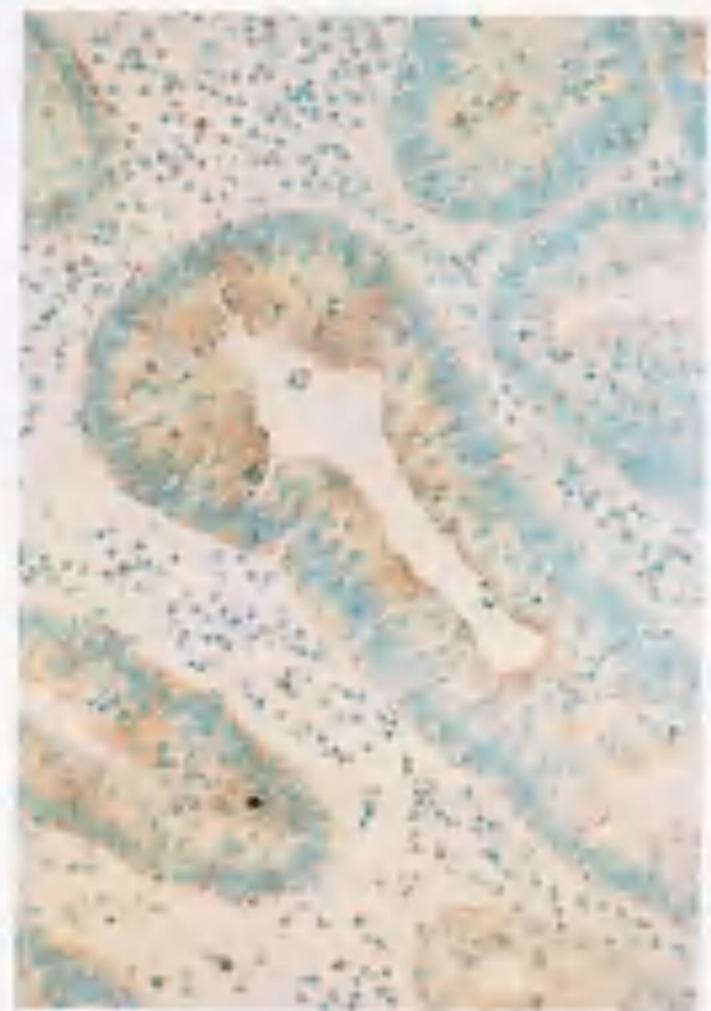
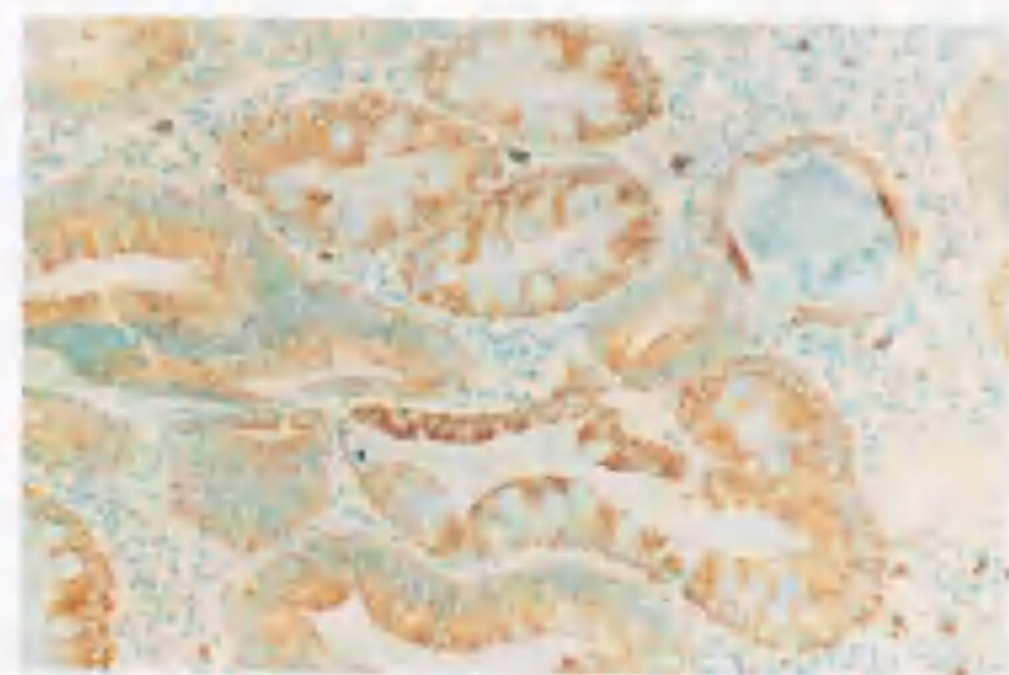
TABLE 4 Immunohistochemical staining in colon and anal carcinoma

症例	1	2	3	4	5
抗 keratin 抗体					
34 β B4	—	—	—	—	—
34 β E12	—	—	—	—	—
AE3	—	—	—	—	—
6B10	—	—	—	—	—
RCK102	—	—	—	—	—
LP34	—	—	—	—	—
LDS68	—	—	—	—	—
35 β H11	+	+	+	+	+
4.1.18	±	±	±	±	±
CAM5.2	±	±	±	±	±
NCL5D3	—	—	—	—	—
AE1	—~±	±	±	±	±
MNF116	—~±	—	—	—	—
Ks13.1	—	—	—	—	—
KS1A3	—	—	—	—	—
CY-90	—~±	—	—	—	—
170.2.14	±	±	±	±	±
抗 Involucrin 抗体	—	—	—	—	—

FIG. 17 P 癌。PKC 102 染色
P 癌に対する染色性はかなり弱い。

か、さらには腺癌と P 癌が全く別に発生したのか判断に迷う症例が含まれる。そこで、次の点についてモノクローナル抗ケラチン抗体と抗インボルクリン抗体を用いた免疫組織化学的検討を行った。すなわち従来の P 病と P 癌、そして大腸癌、肛門癌などの腺癌との間に染色性の違いが認められるか。換言すれば、P 癌が P 病としての分化形質を備え、さらには腺癌としての性格を持ち合わせているのかどうかという点を主眼に考察した。

P 癌に対して明らかに陽性所見を示した抗体は正常汗腺分泌部を選択的に染める CAM5.2, NCL5D3, MNF116 の3種と、分泌とともに真皮内汗管も染める AE1, 170.2.14 の2種である。CAM5.2 と NCL5D3 はともに 40, 45, 52.5 kDa の低分子量ケラチンを認識する単層上皮型の抗体で、表皮ケラチノサイトには親和性がなく、汗腺の分泌部と特異的に反応する。P 細胞に対しては Klaus ら⁴⁰⁾ が 71% の陽性率を示すと報告しており、従来から行われている

FIG. 18 大腸癌。CAM 5.2 染色
P 癌に比べ、さらに染色性が強い。FIG. 19 大腸癌。35 β H11 染色

CEA 染色と比べても遜色ない⁴¹⁾⁴²⁾。P 癌のいずれの部分に対しても全例陽性所見が得られ、特異性は高い。AE 1 は 50, 56.5 kDa の酸性ケラチンを認識し、正常表皮では基底細胞を特異的に染色し、汗腺分泌部、真皮内導管部、さらに外毛根鞘全層が染め出される。多種類の上皮系腫瘍が陽性となるため、やや特異性に欠けるが表皮内 P 細胞は全層にわたって陽性を示した。これらの染色所見は、今回検討したすべてにはほぼ共通した所見であった。しかし P 癌の腫瘍部分については、症例によりかなり染色性にむらが生じ、同じ腺癌様部分でも染色されない所も見られた。170.2.14 も表皮細胞とは親和性がなく、汗腺分泌部と導管内層に発現が見られる単層上皮型ケラチンで、P 癌に対して AE 1 と同様の染色態度を示した。

P 癌に対して弱陽性を示した抗体は CY 90, 35 β H11, LDS68, RCK102 の 4 種で、一部の AE 3 も弱陽性と判定した。弱陽性とは表皮内 P 細胞に対しての染色性の弱さであり、いずれの抗体も腺癌様部分を全体に薄く染め出している。CY 90 と 35 β H11 はいずれも汗腺分泌部を特異的に染色する単層上皮型ケラチンである。LDS68 や RCK 102 は正常皮膚においても分泌部への親和性が元来弱く、P 癌の染色性が弱い原因と思われる。そして P 癌に対して陰性を示した抗体のうち、34 β B 4, 34 β E12, 6 B10, Ks 13.1, KS1A3, 抗インボルクリン抗体はいずれも汗腺分泌部に親和性はない。しかし 4.1.18, LP34, AE 3 の一部は分泌部のケラチンを発現する抗体にもかかわらず、今回の結果では陰性を示した。従来よりパラフィン切片を用いた免疫染色の場合、使用したモノクローナル抗体の認識するエピトープの相違あるいは抗原のマスキングなどで、凍結切片と比べて異なった結果になることがある⁴³⁾。今回の結果もこの要因を念頭にに入れるべきであり、さらには P 癌そのものの抗原性の変化も考慮すべきかもしれない。

以上の結果から P 癌に対する免疫組織学的特徴をまとめると次のようになる。

- 1) 進行期の P 癌における P 細胞も Paget 病のそれと同様に、正常汗腺分泌部腺細胞とケラチン発現パターンはほぼ同じである。たとえ進行期にいたり腺癌様構造へ変化しても、Paget 病としての性格を備えていることになる。
- 2) P 病および P 癌そのものも汗腺腺細胞由来、若しくは汗腺腺細胞に分化している腫瘍であることを示唆している。
- 3) P 癌では個々の腫瘍細胞によって染色性にむらがある傾向が認められる。腫瘍細胞の 15~20% が陽性になるものや腫瘍単全体が薄く染色されるものが見られ、染色態度は全体として不安定である。その中でも CAM5.2, NCL5D3, MNF116 は陽性率が高く、P 癌の検出には有用である。

最後に他の腺癌の染色結果を加え、P 癌との相違を検討した。大腸癌、肛門癌の 5 例において下記のような特徴が見られた。

- 1) 5 例いずれの場合も P 癌に比べ、全体に染色性が弱い

傾向であった。これは P 癌でも一部と同様の所見を呈したが、さらに染色態度の不安定さが目立った。

2) 大腸癌、肛門癌においても分泌部腺細胞を染める抗体が 7 種類陽性ないし弱陽性を示した。ただし、AE 3, RCK102, LDS68 の 3 抗体は P 癌が陽性を示すのにに対し、すべて陰性となった。また MNF116, CY 90 は 1 例のみ弱陽性を呈したが、P 癌では全例で陽性ないし弱陽性であった。

従来報告では腺癌の場合、全表皮型ケラチンと単層上皮型ケラチンの両者に反応することが多いとされている⁴⁴⁾。しかし今回の結果ではその染色性に一定の傾向が掴みにくく、これをどう解釈すべきか。大腸癌や肛門癌は P 病とは異なり、癌腫そのものの抗原性が変化し、ケラチンにおいては鑑別不可能なものなのか、それとも 1) 2) をもって P 癌との相違点として理解してもよいのか、症例数も少なく明確に結論づけるのは難しいと考えられた。

総 括

1. 臨床的事項について

本来表皮内癌である P 病は進行期にいたると硬い結節や腫瘍を形成し、臨床的進行期の P 癌として定義づけられる。自験例の P 癌 13 症例を対象として、その臨床像を検討すると次のような特徴が同われる。

1) 今回集計した P 病および P 癌は総計 56 例で、うち 13 例 25% が P 癌であった。平均年齢は 69 歳、60 歳以上が 79% を占めた。受診までの期間は平均 3.9 年で、P 病のそれと比較して特に長いわけではなかった。これは緩慢な経過をとる P 癌と急速に進行期にいたるケースが含まれることを意味した。

2) 臨床像はまず P 病をベースに硬い浸潤を触れる局面を形成し、その後局面の各所に様々な形、大きさの結節や腫瘍が生じる。なかには巨大な腫瘍塊を形成する例や黒色腫と臨床的に鑑別が紛らわしい症例もあった。

3) 他臓器癌を合併した症例は 5 例 (38%)、P 癌の他臓器転移が認められたものは 3 例 (23%) であった。P 癌における悪性腫瘍の合併率は P 病に比べて明らかに高率であった。

2. 病理組織所見

表皮内の P 細胞は腺癌構造を作るよりも、無定形細胞塊を形成する場合が多かった。しかし真皮内浸潤を来たすと一部では特有の腺癌様構造を示し、組織構築は "invasive adenocarcinoma" としての性格を有した。P 癌にも分化形質に沿った組織段階があるとすれば、高分化、中分化、さらに従来単純癌と言われた低分化型の P 癌に分けられる。ただし、腫瘍部の腺癌としての分化度による予後の差異は症例数も少なく、明確な結論は下せなかった。

一方リンパ節、他臓器に転移した P 癌は腺癌としての分化度に関わらず、腺癌形態を示すことなく腫瘍塊を形成して増殖する場合が多かった。

3. 免疫組織学的所見

P病に対する免疫組織化学的検討により次のような所見が得られた。P病におけるP細胞もP病のそれと同様に、正常汗腺分泌部腺細胞とケラチン発現パターンはほぼ同じであり、たとえ進行期にいたり腺様構造へ変化しても、P病としての性格を備えていた。そしてP病も汗腺細胞由来、もしくは汗腺細胞に分化している腫瘍であることを示唆した。ただし、その染色態度は全体としてP病に比べて不安定であり、染色性にむらが生じたり、全体が薄く染色される場合があった。これは癌腫としての抗原性の変化やパラフィン切片の要因も考慮すべきであろう。一方、今回の染色では大腸癌や肛門癌の症例は染色性に一定の傾向が掴みにくく、ある程度はP癌と同様腺細胞のケラチンを発現しているが、明らかにP癌と鑑別可能な抗体は認められなかった。つまり抗ケラチン抗体を用いての免疫染色ではP癌と他の腺癌のPaget現象とを判別することは困難と考えられた。

文 献

- Paget J: On disease of the mammary areolarpreceeding cancerof the mammary gland. St. Barth Hosp Rep 10, 87-89 (1874)
- Crocker H R: Trans. Patho Soc London 40, 187-191 (1888-1889)
- William R Hart, Jonasthan B Millman: Progression of intraepithelial Paget's disease of the vulva to invasive carcinoma. Cancer 40, 2333-2337 (1977)
- Helwing E B, Graham J H: Anogenital(extramammary)Paget's disease-A clinicopathological study. Cancer 16, 387-403 (1963)
- 池田重雄, 三木吉治, 小島理一, 川村太郎, 安田利顕: Paget病を語る。皮膚臨床 12, 793-816 (1970)
- 森 俊二: 乳房外Paget病の研究。日皮会誌 75, 21-76 (1965)
- Moll R Franke WW, Schiller DL: The catagol of human cytokeratin: Patterns of expression in normal epithelia. Cell 31, 11-24 (1982)
- Cooper D, Schermer A, Sun T: Classification of human epithelia and their neoplasms using monoclonal antibodies to keratins: Strategies, applications, and limitations. Lab Inv est 52, 243-256 (1985)
- Moll I, Moll R: Cells of extramammary Paget's disease express cytokeratins different from those of epidermal cells J Invest Dermatol 84, 3-8 (1985)
- Kariniemi AL, Ramaekers F, Lehto VP, Virtanen I: Paget cells express cytokeratins typical of glandular epithelia. Br J Dermatol 112, 179-183 (1985)
- Vanstapel MJ, Gatter kC, Wolf-Peeters C, Millard PR, Desmnt VJ, Mason DY: Immunohistochemical study of mammary and extramammary Paget's disease. Histopathology 8, 1013-1023 (1984)
- Tazawa T, Ito M, Fujiwara H: Immunologic characteristics of keratin in extramammary Paget's disease. Arch Dermatol 124, 1063-1068 (1988)
- Parmley TH: Invasive vulvar Paget's disease. Obstet Gynecol 46, 341-352 (1975)
- 宮里 肇: 乳房外Paget病の知見補遺。日皮会誌 82, 519-539 (1972)
- 大原國章, 大西泰彦, 川端康浩: 乳房外Paget病の診断と治療。Skin Cancer 8, 187-208 (1993)
- 大原國章, 関 利仁, 井上由紀子, 佐久間将夫: 陰部 Paget 病の手術治療。臨皮 35, 261-266 (1988)
- 平井 孝, 加藤知行, 小林建司, 田中久雄, 中村榮男, 越川 卓: Pagetoid spreadを呈した肛門腺由来の肛門管癌の1切除例。手術 46, 1767-1770(1992)
- 北島敏行, 浜中 宏, 橋井裕子, 藤井公男, 立花隆夫, 宮地良樹, 今村貞夫: 下床に汗腺癌を認めた外陰部 Paget 病の一例。皮膚科紀要 84, 239-243(1989)
- 工藤通明, 小坂橋宏, 竹部兼太郎, 大崎和幸, 児島高寛, 加藤良二, 竹之下誠一, 長町幸雄: 肛門周囲 Paget 病を伴う肛門癌の1例。日消外会誌 24, 2090-2094 (1991)
- 藤原 章, 吉田正一, 加藤 洋, 柳沢昭夫, 菅野晴夫, 太田博俊, 高橋 孝, 西 満正, 丸山雅一: 肛門癌の病理。胃と腸 22, 279-290 (1987)
- Lever EF, Lever GS: Histopathology of the Skin. (ed7), Philadelphia, Lippincot 848p
- 池田重雄, 池川修一, 江角浩安, 増田哲夫, 林原義明: Paget細胞(特にCEA)。皮膚臨床 28, 1119-1137 (1986)
- Pinkus, H & Gould, SE: Extramammary Paget's disease and intraepidermal carcinoma. Arch Derm Syph 39, 479-502 (1939)
- Pinkus H & Mehregan, AH: Epidermotropic eccrine carcinoma. Arch Derm 88, 597-606(1963)
- 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約。東京, 金原出版, 1975 34-40
- 幸田 衛, 簇持 淳, 植木宏明: 乳房外 Paget 病の剖検例。臨皮 35, 617-622 (1981)
- 奥野 博, 西尾恭規, 竹内秀雄, 岡田謙一郎, 吉田修: 全身転移を来した外陰部 Paget 病の一例。泌尿紀要 34, 714-717 (1988)
- 名嘉真武司, 一木幹生, 笹井陽一郎, 益子直己: 全身転移を来した外陰部 Paget 病の剖検例。西日皮膚 43, 212-216 (1981)
- 黒川治朗, 竹村俊哉, 鹿子木基二: 外陰部 Paget 病の膀胱転移の一例。泌尿紀要 33, 774-778 (1987)
- 南光弘子, 渥美令子, 市原健一, 喜多村一幸, 長谷川洋機, 高橋健一, 大原國章: 術中突然死をみた外陰部 Paget 病の心転移例。日皮会誌 97, 1181-1188 (1987)
- 野手とし子, 鶴田和仁, 俵 哲, 荒木淑郎, 指宿一彦: 脳血管障害様症状で発生した乳房外 Paget 病の1剖検例。臨床神経学 22, 621-627 (1982)
- 河本博明, 森田健司, 石津謙治, 岡本卓三, 江川博彌, 林雄三: 全身転移をきたした乳房外(恥丘部) Paget 病の1剖検例。広島医学 40, 1341-1346(1987)
- 熊野公子, 村田洋三: Paget 癌肺転移の特徴。Skin Cancer 5, 80-88 (1990)
- 安斎真一: 正常汗腺, 汗器官腫瘍並びに乳房外 Paget 病の免疫組織化学的研究: 第II編 汗器官腫瘍並びに乳房外 Paget 病について。日皮会誌 100, 133-146 (1990)
- Kazuhumi Yoneda: Immunohistochemical Staining Properties of Keratin Type Intermediate Filaments in Mammary and Extramammary Pagets' Disease. J Dermatol 16, 47-53 (1989)
- Raymond B Nagle, David O Lucas, Kathleen M McDaniel, Virginia A Clark, Glenda M Schmalzel: New Evidence Linking and Extramammary Paget cells to a Common Cell Phenotype. Am J Clin Pathol 83, 431-438(1985)
- Hamm H, Vroom TM, Czarnetzki BM: Extramammary Paget's cell: Further evidence of sweat gland derivation. Dermatopathology 15, 1275-1281 (1986)
- Jeannet Guarnier, Cynthia Cohen, Patricia B DeRose: Histogenesis of Extramammary and Mmmary Paget Cells: An Immunohistochemical Study. Am J Dermatopathol 11, 313-318 (1989)
- Chasuree Sitakalin, Bernard Ackerman: Mammary and extramammary Pagets disease. Am J Dermatopathol 7, 335-340 (1985)
- Klaus FH, John RH, Margot SP: Immunohistochemical Stains in Extramammary Paget's Disease. Am J Dermatopathol 14, 402-407(1992)
- 勝見伸也: 抗CEA(Cacinoembryonic antigen)抗体による皮膚上皮性腫瘍の検討: 皮膚組織におけるCEAの存在意義について。新潟医学会雑誌 104, 374-380 (1990)
- 平井俊二: 乳房外Paget病における血液型物質関連抗原およびcarcinoembryonic antigenの局在の検討。日皮会誌 101, 1759-1768 (1991)
- Shinichiro Sumitomo, Yukihiko Tatemoto, Takahumi Tanimura, Masahiko Mori, Takaaki Nakamura, Shoji Fukusima, Nobuyuki Ito: Immunohistochemical Identification of Keratin, Involucrin, and Epithelial Membrane antigen in Pagets disease. Acta Histochem Cytochem 21, 61-72 (1988)
- 北島康雄: 中間系フィラメントの基礎と腫瘍診断。臨皮 43, 217-225 (1989)

