

皮膚疾患を伴った消化器癌症例の検討

自治医科大学消化器一般外科

島貫 公義 宮田 道夫 有馬進太郎
 柏井 昭良 金澤暁太郎
 同 皮膚科
 平 本 力 矢尾板 英 夫

GASTROINTESTINAL MALIGNANCY WITH DISEASE OF THE SKIN

Kimiyoshi SHIMANUKI, Michio MIYATA, Shintaro ARIMA,
Akira KASHII and Kyotaro KANAZAWA
 Department of Sutgery, Jichi Medical School
Chikara HIRAMOTO and Hideo YAOITA
 Department of Dermatology, Jichi Medical School

1974年から1983年の間に、皮膚疾患を伴った消化器癌症例(16例)として、胃癌857例中12例(皮膚筋炎3例、带状疱疹2例、天疱瘡1例、類天疱瘡1例、紅皮症1例、結節性痒疹1例、他3例)、結腸直腸癌303例中2例(皮膚筋炎1例、類天疱瘡1例)、胆嚢、胆道癌81例中2例(天疱瘡1例、带状疱疹1例)を経験し、年齢は平均66.7歳、男女比10:6であった。全体として分化型腺癌14例未分化型腺癌2例であった。治癒、非治癒切除術を問わず、主病変切除にて皮膚病変の改善を16例中9例に認めた。皮膚筋炎併存例はきわめて予後不良であり、皮膚病変出現時の癌検索にて必ずしも早期病変が発見されるわけではなかった。

索引用語：皮膚疾患と消化器癌

はじめに

皮膚は人体の表面を覆う器管として外界からの刺激に対して順応的または防御的に反応する。一方において皮膚はまた、体内の状態変化に伴ない特有の皮膚症状を呈し、全身疾患または内臓病変とともに経過する。この皮膚の変化はDermadromと称されている。これらの全身及び内臓疾患が悪性腫瘍である場合、Syndroma dermato-tumoraleと呼ばれる¹⁾。特異的皮膚病変は悪性腫瘍の皮膚転移の結果で認められ、非特異的皮膚病変は潜在している内臓悪性腫瘍と同時に、あるいは近い時期に発生し、悪性腫瘍の経過と平行して変化する場合と、独立した皮膚疾患が内臓悪性腫瘍に併発してくる場合があり、皮膚筋炎、黒色表皮症などが良く知られている。われわれは9年間に皮膚疾患

を伴った消化器癌16例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

対象、頻度：教室において1974年から1983年の9年

表1 皮膚疾患と消化器癌

皮膚疾患	症例	消化器癌	症例
皮膚筋炎	4	— 胃癌	3
		— 直腸癌	1
带状疱疹	3	— 胃癌	2
		— 胆嚢癌	1
天疱瘡	2	— 胃癌	1
		— 総胆管癌	1
類天疱瘡	2	— 胃癌	1
		— 直腸癌	1
結節性痒疹	1	胃癌	1
紅皮症	1	—	1
汗孔性角化症	1	—	1
白斑	1	—	1
シェーグレン	1	—	1

総数 16例

<1985年6月19日受理>別刷請求先：島貫 公義
 〒329-04 栃木県河内郡河内町薬師3311-1 自治医科大学消化器一般外科

間に、皮膚疾患と消化器癌が併存した症例は16例であり(表1)、皮膚疾患の内訳は皮膚筋炎4例、帯状疱疹3例、天疱瘡2例、類天疱瘡2例、結節性痒疹1例、紅皮症1例、汗孔性角化症1例、白斑1例、シェーグレン症候群に伴う皮膚病変1例である(図1~5)。これら消化器癌の内訳は、胃癌が12例と最も多く直腸癌2例、胆嚢癌1例、総胆管癌1例であった。同時期における部位別手術症例のうち皮膚疾患が認められた頻度は、胃癌12/857例(1.4%)、結腸直腸癌2/303例

(0.66%)、胆嚢及び胆道癌2/81例(2.44%)であった。皮膚疾患と消化器癌の組み合わせでは、皮膚筋炎では4例中3例が胃癌であり、その他の皮膚疾患全てに胃癌の併存が認められた。自治医大皮膚科における皮膚疾患中の消化器癌の併存の頻度は、皮膚筋炎4/6(66%)、天疱瘡2/24(8%)、類天疱瘡2/22(9%)、結節性痒疹1/40(3%)、紅皮症1/18(6%)、シェーグレン1/3(33%)などであった。

年齢、性別：年齢は52~80歳で、平均66.7歳、男性

図1 典型的膚所見(1)

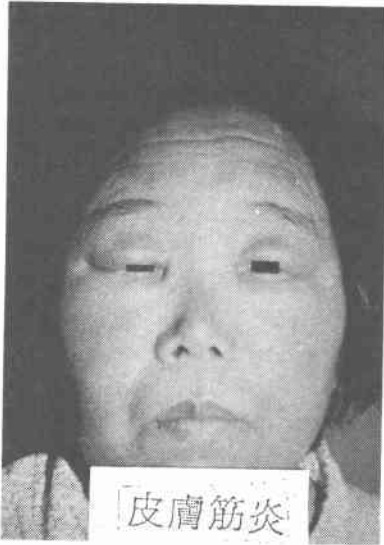


図3 典型的皮膚所見(3)



図2 典型的皮膚病所見(2)



図4 典型的皮膚所見(4)

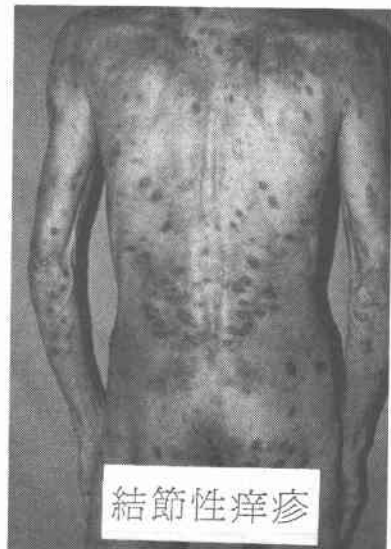


図5 典型的皮膚所見 (5)



では平均70.2歳，女性では61.0歳と男性は高齢者が多かった。性別では男性10例，女性6例であった。

診断経過：内臓悪性腫瘍と関係が問題となる Peutz-Jeghers 症候群，Gardner 症候群などの皮膚症状を伴う遺伝性症候群の症例はなく，全例，家族歴に特記すべきものはなかった。

16例中10例は消化器症状はなく，皮膚症状のため皮膚科を受診し，精査の過程で癌を診断された。汗孔性角化症，白斑，シェーグレン症候群の3例は皮膚症

状が先行し経過観察中に消化器症状が出現し消化器癌と診断された。皮膚筋炎の1例は，皮膚症状と同時に下血があり，直腸癌と診断された。また皮膚筋炎の1例は皮膚症状発現時に α -Feto-protein の高値を示し癌合併を強く疑われ，悪性腫瘍検索にて進行胃癌と診断された。さらに胆嚢癌の術後（切除不能例）7日目に帯状疱疹を併発した1例を認めた（表2）。

消化器癌の進行度と治療，予後（表3）：胃癌12例中9例では進行癌，3例は早期胃癌であり肉眼的所見では Borrmann 3型4例，2型3例，4型1例であり，皮膚筋炎の3例は全て進行癌であった。このうち1例には治癒切除術，他の2例は非治癒切除術であったが，いずれも予後は不良で，3例とも術後6カ月以内に死亡した。天疱瘡，類天疱瘡の2例は脳内出血にて死亡し手術は施行しなかった。帯状疱疹，結節性痒疹，紅

表2 症状出現と診断経過



表3 進行度と治療，および予後

	年齢	性	皮膚疾患	肉眼的分類	PHNS	Stage	病理所見	手術	術後皮膚病変	予後
・胃癌	61	M	結節性痒疹	II a advanced	P ₄ H ₂ N ₄ S ₀	I	分化型腺癌	治癒切除術	不変	生存
	72	F	帯状疱疹	Borr. 2型	P ₀ H ₀ N ₀ S ₂	II	"	"	軽快	"
	61	M	"	Borr. 3型	P ₀ H ₀ N ₀ S ₀	I	"	"	"	"
	78	M	汗孔性角化症	II a+ II c	P ₀ H ₂ N ₀ S ₀	I	"	"	不変	術後6ヵ月肺炎にて死亡
	75	M	白斑	Borr. 4型	P ₀ H ₀ N ₀ S ₂	IV	未分化型腺癌	非治癒切除術	"	術後7ヵ月死亡
	61	M	シェーグレン	Borr. 3型	P ₀ H ₀ N ₁ S ₁	II	"	治癒切除術	軽快	術後8ヵ月死亡
	69	M	紅皮症	II a	P ₀ H ₂ N ₀ S ₀	I	分化型腺癌	"	"	生存
	73	M	類天疱瘡	Borr. 3型	(-)	(-)	"	(-)	(-)	脳内出血にて死亡
	80	M	天疱瘡	II c	(-)	(-)	"	"	(-)	"
	69	M	皮膚筋炎	Borr. 2型	P ₀ H ₂ N ₁ S ₂	IV	"	非治癒切除術	軽快	術後3ヵ月死亡
	45	F	"	Borr. 2型	P ₀ H ₀ N ₁ S ₂	III	"	治癒切除術	"	術後6ヵ月死亡
	75	M	"	Borr. 3型	P ₀ H ₁ N ₁ S ₃	IV	"	Bypass術	不変	術後1ヵ月死亡
・直腸癌	52	F	皮膚筋炎				分化型腺癌	非治癒切除術	軽快	術後8ヵ月死亡
	68	F	類天疱瘡				"	治癒切除術	"	生存
・胆嚢癌	60	F	帯状疱疹				分化型腺癌	胆道ドレナージ	不変	生存
・総胆管癌	69	F	天疱瘡				分化型腺癌	非治癒切除術	軽快	術後17ヵ月後死亡

皮症例は Stage II 以下で治癒切除可能であり、予後は良好であった。皮膚筋炎例の皮膚症状経過は、治癒、非治癒切除にかかわらず主病変を切除した2例は一時的に軽快したが、Bypass手術施行例では不変であった。

直腸癌2例のうち、皮膚筋炎合併の1例は治癒切除術は施行できず、やがて肝転移が出現し、術後8カ月目に死亡したが、腫瘍切除後皮膚症状は一時的に改善した。類天疱瘡の1例は治癒切除術を施行し、術後ステロイド投与量を減量することができ、皮膚症状は消失し予後は良好であった。

天疱瘡にみられた総胆管癌は非治癒切除術であったが、術後皮膚症状の改善を示した。

病理：全体では分化型腺癌14例、未分化型腺癌2例で、分化型腺癌が多く、皮膚筋炎、天疱瘡群紅皮症、結節性痒疹にみられた消化器の癌はいずれも分化型腺癌であった。

考 察

1) 皮膚筋炎と悪性腫瘍：皮膚筋炎に悪性腫瘍が併存するとの報告は多く、本邦では胃癌が圧倒的に多い。自験例でも4例中3例は胃癌であり、1例が直腸癌であった。篠島ら²⁾の報告によると、本邦では患者にみられた悪性腫瘍166例中、消化器癌は99例でそのうち71例(71.7%)は胃癌であると報告している。胃癌に次いで肺癌14例、子宮癌12例、乳癌10例の順であり、直腸癌は4例と比較的少ないという。中條ら³⁾はさらに皮膚筋炎患者にみられた胃癌症例に対して検討を加えて、73例中記載の明らかな25例において、肉眼的進行度は Stage IV 23例、Stage I, III が各1例であったと報告している。自験例でも Stage IV 2例 Stage III 1例とかなりの進行癌であり、皮膚筋炎に合併する胃癌症例は進行癌である可能性が極めて高い、また胃癌例における病理組織を記載のあった16例と本例3例を合せて検討すると未分化型腺癌10例、分化型腺癌9例であり、病理組織学的には特有なものはないと思われる。

皮膚筋炎の確定診断後、早期に胃癌が発見されているが、必ずしも早期病変が発見されているわけではない。しかし、治癒、非治癒切除を問わず主病変切除によって、皮膚症状は自験例で3例中2例に、中條も³⁾59.1%に改善傾向を示したと報告している。これは腫瘍成分が皮膚症状の原因の一つとして予想されるものであり、免疫機構の異常のもとに悪性腫瘍の成分が抗原となり皮膚症状を発症させている可能性がある。さらに Grace⁴⁾、Curtis⁵⁾は自己腫瘍組織に対する循

環抗体の存在を証明しており、自己免疫的機序の関与を示唆している。

2) 帯状疱疹と悪性腫瘍：Wright は⁶⁾胃癌262例中2例、大腸癌353例中3例に帯状疱疹の合併を認め、腫瘍患者3,987例中34例(0.85%)、特に Lymphoma に高率に合併したと報告している。一般に帯状疱疹は造血系の悪性腫瘍と併存することが多く、悪性リンパ腫の20%以上に帯状疱疹の同時発生を認め⁷⁾、播種性帯状疱疹の場合その65%に造血系悪性腫瘍が見られる⁸⁾といわれている。本邦での消化器癌との合併率、両疾患の相関についての報告は少なく、田代⁹⁾は胃癌切除術後に発症した1例、相模¹⁰⁾は播種性帯状疱疹を合併し、IgM 低値、DNCB 貼布試験陰性であったが他の免疫学的検査は正常であった胃癌症例を報告している。

Ragozzino¹¹⁾は帯状疱疹罹患前後の悪性腫瘍の発症を検討しており、590例の帯状疱疹症例中、36例は悪性腫瘍の診断後に帯状疱疹に罹患し、乳癌が13例と最も多く、次いで結腸直腸癌が9例であった。残りの帯状疱疹罹患後の症例について経過観察したところ、大腸癌21例、乳癌14例、肺癌10例、膀胱癌7例、白血病4例、Lymphoma 3例が発症したと報告している。さらに、大腸癌21例中、帯状疱疹罹患後1年以内に癌と診断されたものは1例、2～5年以内のものは2例、他18例は6年以上経過後に発症し、男女比は7:14と女性に多く、帯状疱疹罹患後の女性は大腸癌に罹患する危険があると報告している。自験例3例中2例は皮膚症状が先行し、悪性腫瘍検索にて胃癌を診断され、残りの1例は胆嚢癌の経過中に帯状疱疹に罹患したものである。

担癌生体における免疫異常が帯状疱疹の発症誘因となっているのか、帯状疱疹のウイルス感染が癌発生の誘因になるかは不明である。

3) 類天疱瘡と悪性腫瘍：本邦でのこの両者の併存例の報告は少なく自験例を含めて検索しえたものは17例であった(表4)。胃癌8例、食道癌3例、子宮癌2例、膵癌、直腸癌、扁桃癌、悪性絨毛上皮腫の各1例であり、男性11例、女性6例である。17例中13例は消化器癌であり千見寺¹²⁾の報告でも腫瘍摘出により水疱発生、あるいは皮疹の消失をみたと報告している。自験例でも直腸癌摘出術後、皮膚症状の消失を認めている。これは腫瘍物質と皮膚病変の因果関係を予想させるものであるが Dahl ら¹³⁾は卵巣癌合併例で、腫瘍細胞を用いた抗基底膜抗体との反応を試みたが陽性所見は得られなかったと報告している。しかし Beutner¹⁴⁾

表4 類天疱瘡と悪性腫瘍

著者	年	性	悪性腫瘍
1 橋本	1969	57 F	胃 癌
2 柳田	1971	63 M	食 道 癌
3 石本	1971	42 F	子 宮 癌
4 安川	1972	69 M	胃 癌
5 林	1976	73 M	胃 癌
6 井藤	1976	59 M	肝 癌
7 仲	1978	34 M	悪性乳癌
8 千見孝	1980	72 M	胃 癌
9	"	64 M	胃 癌
10	"	54 F	胃 癌
11	"	74 F	子 宮 癌
12	"	55 M	膵 癌
13 吉川	1981	77 M	食 道 癌
14 木村	1983	54 M	食 道 癌
15 田村	1983	66 F	胃 癌
16 自験例	1985	73 M	胃 癌
17	"	68 F	直 腸 癌

らは抗基底膜抗体の臓器別結合能に関する報告で、類天疱瘡抗原が重層扁平上皮依存性があると述べており、食道癌との合併例では、腫瘍細胞の崩壊が類天疱瘡の発症要因の一つとなると予想される¹⁵⁾。しかし悪性腫瘍と類天疱瘡との因果関係については現在のところ不明である。

4) 天疱瘡と悪性腫瘍：著者らが検索しえた本邦における併存例は自験例を含め、胃癌3例、子宮癌2例、上顎洞癌1例、総胆管癌1例、悪性リンパ腫1例の8例であった。Krain¹⁶⁾は26例の天疱瘡をとともなる胸腺腫および悪性腫瘍を報告しているが、そのうち消化器癌は胃癌1例、食道癌1例の2例であり、54%がリンパ網内系腫瘍であり、全体の48%に自己免疫疾患の併存を認めたと報告している。その原因として、①悪性腫瘍が天疱瘡抗体を生産する。②悪性腫瘍が表皮細胞間物質と類似の抗原決定基を持ち、悪性腫瘍に対して作られた抗体が表皮細胞と交差反応する。③天疱瘡の治療に使用されるステロイドにより悪性腫瘍の発症が助長される。④自己免疫的素因の上に両疾患が発生するとの説をあげている。木花¹⁷⁾はさらに悪性リンパ腫に天疱瘡が合併した症例を報告しており、その中で、因果関係に触れ、治療によりリンパ腫組織、あるいは正常組織が破壊され、この破壊組織に対して個体が抗体を作るのではないかと報告している。

以上、皮膚筋炎、帯状疱疹、天疱瘡、類天疱瘡はそれぞれ独立した皮膚疾患としてあげられるものであるが、これらはいずれも統計的に内臓悪性腫瘍を併発してくる率が高く、悪性腫瘍検索を十分に行い、さらに経過観察を必要とするものである。

5) 反応性皮膚病変と悪性腫瘍：内因性の中毒やアレルギー性成因による反応性皮膚病変を伴う疾患として結節性痒疹と紅皮症があるが、われわれはこれに胃

癌を合併した症例を経験した。紅皮症と胃癌の併存例は、検索しえた限りでは岡田¹⁸⁾の噴門部早期胃癌の1例と、早期胃癌および胃切除後に上顎癌と併存した1例¹⁹⁾、および自験例の3例であった。紅皮症を伴う悪性腫瘍としてはSezary症候群、白血病、ホジキン病などが知られているが、上皮性悪性腫瘍の合併は少なく例外的である²⁰⁾。しかしCormia²¹⁾は乳癌に合併した紅皮症において腫瘍摘出とともに一時皮膚症状が軽快し、癌再発とともに皮膚症状が再度出現した例を報告している。

悪性腫瘍の痒疹の原因としては、悪性腫瘍の崩壊産物または代謝産物によるアレルギー性中毒反応が考えられており、悪性腫瘍としてはホジキン病、白血病、癌、カルチノイド、骨髄腫、菌状息肉症にしばしば認められている。

Dermadromとして、皮膚筋炎、帯状疱疹、天疱瘡、類天疱瘡、結節性痒疹、紅皮症などの疾患を診るにあたっては悪性腫瘍の併存を強く疑って精査をする必要がある。自験例では黒色表皮症の併存例はなかったが、これは悪性腫瘍との合併率は高く、病理組織学的にいずれも腺癌である特徴がみられ、その多く(60~90%以上)は胃癌であることも忘れてはならない。自験例における汗孔性角化症、白斑、シェーグレン症候群にとともなる皮膚病変は、たまたま胃癌が併存していたとも考えられるが、悪性腫瘍の合併例の報告²²⁾も認められ、その因果関係については今後の検討が必要と思われる。

結 語

以上、皮膚疾患を伴った消化器癌16例を報告し、文献的考察を行った。

文 献

- 1) 安田利顕：Syndroma dermato-tumorale. 臨床医 19：9—10, 1977
- 2) 篠島 弘, 野波英一郎, 池上文昭ほか：悪性腫瘍を合併した皮膚筋炎—本症の2例と本邦報告例の統計的観察—。皮の臨 19：743—752, 1977
- 3) 中篠知孝, 狩野葉子, 長島正治ほか：胃癌を合併した皮膚筋炎の一例。胃と腸 18：493—498, 1983
- 4) Grace JT, Dac JL: Dermatomyositis in cancer: Possible etiological mechanism Cancer 12：648—650, 1959
- 5) Curtis AC, Heckaman JH, Wheeler AH: Study of autoimmune reaction in dermatomyositis. JAMA 178：571—573, 1961
- 6) Wright ET, Winer LH: Herpes zoster and malignancy. Arch Dermatol 84：242—244, 1961

- 7) Holland JF, Fele E: In "Cancer medicin". Philad. Lea and Febiger, 1973, p1157
- 8) Merselis JG, Kaye D, Hook EW: Disseminated herpes zoster. *Ar. Arch Int Med* 113: 679-689, 1964
- 9) 田代正昭: 内蔵悪性腫瘍の皮膚表現. *日医新報* 2624: 7-11, 1974
- 10) 相模成一郎, 古川裕夫, 榊原嘉彦ほか: 播種性帯状疱疹と胃癌との合併症例. *臨皮* 29: 569-573, 1975
- 11) Ragozzino MW, Melton LJ, Kurano LT et al: Risk of cancer after herpes zoster. *N Engl J Med* 307: 393-397, 1982
- 12) 千見寺ひろみ, 田辺義次, 岡本昭二: 悪性腫瘍を合併した水疱性類天疱瘡の5例. *臨皮* 34: 855-860, 1980
- 13) Dahl MV, Ristow S: Bullous pemphigoid and ovarian cystadenocarcinoma. *Arch Dermatol* 114: 903-905, 1978
- 14) Beutner EH, Jordon RE, Chorzelski TP: The immunopathology of pemphigus and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 51: 63-80, 1968
- 15) 古川福実, 尾崎元昭, 今村真夫ほか: 食道癌を合併した水疱性類天疱瘡の一例. *皮紀* 76: 35-39, 1981
- 16) Krain LS Bierman SM: Pemphigus vulgaris and internal malignancy. *Cancer* 33: 1091-1099, 1974
- 17) 木花 光, 石川謹也, 橋本 隆: 悪性リンパ腫に合併した抗核抗体陽性の尋常性天疱瘡. *臨皮* 37: 359-362, 1983
- 18) 岡田俊夫, 津田広文, 斎藤利彦ほか: 紅皮症に合併した噴門部早期胃癌の一例. *胃と腸* 18: 499-502, 1983
- 19) 金澤暁太郎: 担癌個体にみられる生物学的異常. 草間 悟編, *臨床腫瘍学*, 東京, 南江堂, 1982, p86
- 20) 石橋康正, 久木田淳: Paraneoplastic syndrome Dermopathy. 一統計と成立機序一. *日臨* 38: 4546-4553, 1980
- 21) Cormia FE, Domonkos AN: Cutaneous reaction to internal malignancy. *Med Clin North Am* 49: 655-680, 1965
- 22) Thomas P: Sjogren's syndrome. dysimmunoglobulinaemia and malignant disease. *postgrad Med J* 49: 349-354, 1973