

症例報告

胃癌と悪性黒色表皮腫の併存 5 例

愛知県がんセンター病院消化器外科

稲垣 宏 紀藤 毅 山村 義孝
加藤 知行 中里 博昭

FIVE CASES OF GASTRIC CANCER IN ASSOCIATION WITH MALIGNANT ACANTHOSIS NIGRICANS

Hiroshi INAGAKI, Tsuyoshi KITO, Yoshitaka YAMAMURA,
Tomoyuki KATO and Hiroaki NAKAZATO

Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital

索引用語：悪性黒色表皮腫，胃癌

緒 言

黒色表皮腫 (acanthosis nigricans: AN) は皮膚の色素沈着，角化増生，および乳頭状増殖を特徴とし，約半数に胃癌を代表とする腹腔内悪性腫瘍の存在が認められ，これらは悪性黒色表皮腫 (malignant acanthosis nigricans: MAN) と呼ばれる^{1)~3)}。われわれは胃癌に併存した MAN 5 例を経験し，1 例に 8 年以上の長期生存を認め，他の 1 例において内分泌学および免疫組織学的検索が可能であったので報告する。

なお，用語はすべて胃癌扱い規約⁴⁾に従った。

症 例

5 例の要約を表 1 に示す。

症例 1：73 歳，女性，無職。

主訴：特になし。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：弟が肺癌で死亡。

現病歴：昭和 54 年 9 月検診にて胃の異常を指摘され 9 月 28 日当センターを受診，10 月 6 日入院となった。入院の 3 年前より顔面，頸部，腋下，陰部，腹部などに掻痒を伴う色素沈着が著明となってきたが放置していた。

入院時現症：体格は小，栄養は中等度，結膜に貧血，黄疸は認めず，表在リンパ節は触知しなかった。上腹部に可動性の腫瘤 (直径約 8cm) を触知した。肛門指診では異常を認めなかった。顔面，頸部，腋窩，腹部，

陰部，四肢の皮膚に肥厚を伴う色素沈着を認め，軽度の掻痒感を伴っていた。

入院時検査所見：一般検査はすべて正常範囲であった。胃透視検査にて幽門前庭部に全周性の Borrmann 3 型胃癌を認めた。胃内視鏡検査にてほぼ同様の所見を得，生検で腺癌が証明された。

手術：昭和 54 年 10 月 19 日に幽門側胃切除術を施行。A，全周，Borrmann 3，se，n₁，P₀，H₀，腫瘍の大きさは 8.5cm×7.5cm，病理学的検査の結果，中分化型管状腺癌であった。

術後経過：経過は良好で同年 11 月 24 日退院した。術後化学療法は施行しなかった。皮疹は術後次第に軽減し 1 年後には軽度の色素沈着のみとなり 7 年後には完全に消失した。術後 8 年以上を経過した昭和 63 年 7 月現在，再発徴候なく元気に生存している。

症例 2：68 歳，男性，会社員。

主訴：食思不振。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和 61 年 10 月ごろより食思不振および易疲労感あり，近医にて貧血を指摘され胃透視検査を受けたところ胃腫瘍を指摘されたため当センターを受診し昭和 62 年 1 月 6 日入院となった。入院 1 か月前より全身皮膚の色素沈着が急激に出現した。

入院時現症：体格は小，栄養は中等度，結膜に軽度の貧血を認めたが黄疸はなかった。表在リンパ節は触知せず，上腹部に可動性のない腫瘤 (直径約 5cm) を触知した。肛門指診では異常を認めなかった。顔面，腋窩，陰部，単径部などに角化増生，色素沈着が著明で

<1988年11月2日受理>別刷請求先：山村 義孝
〒464 名古屋市千種区鹿子殿 1-1 愛知県がんセンター病院消化器外科

表1 悪性黒色表皮腫5症例の要約

症例	年齢, 性	皮疹	先行病変	手術	病理組織	予後	その他
1. S. I.	73, F	高度	皮疹	胃切除, A, Borr. 3, se, n ₁ , P ₀ , H ₀	tub ₂	8年9か月生存中	皮疹は術後7年で完全消失
2. M. H.	68, M	高度	胃癌	胃空腸吻合, AD, Borr. 3, S ₃ , N ₃ , P ₀ , H ₀	tub ₂	1年死亡	内分泌学および免疫組織学的に検索
3. S. N.	46, M	中等度	胃癌	胃切除, A, Borr. 3, pm, n ₁ , P ₀ , H ₀	por	3年7か月死亡	胃癌再発時に皮疹出現
4. Y. S.	29, F	高度	胃癌	胃切除, c, IIc adv., se, n ₄ , P ₀ , H ₀	por	5か月死亡	術前よりVirchow(+)
5. I. G.	38, M	高度	胃癌	胃空腸吻合, A, Borr. 3, S ₃ , N ₂ , P ₀ , H ₀	por	5か月死亡	癌による幽門および総胆管閉塞あり

図1 入院時の皮膚所見, 項部(上)および陰部(下)に著明な色素沈着, 角化増生を認めた(症例2).



図2 皮膚組織所見. 黒色表皮腫に特徴的な表皮の角化増生, 乳頭状増殖, 基底層の色素沈着が認められた(症例2). Hematoxylin-Eosin 染色, ×20



あり(図1), 軽度の掻痒感を伴っていた。

入院時検査所見: 赤血球数 $345 \times 10^4/\text{mm}^3$, ヘモグロビン 10.6g/dl と軽度の貧血傾向が認められたがその他の異常は認められなかった。腫瘍マーカーはcarcinoembryonic antigen (CEA) 21.2ng/ml , carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) $1.86 \times 10^3\text{U/ml}$ と高値を示した。胃透視検査にて胃角から十二指腸球部におよぶ全周性の狭窄を認めBorrmann 3型胃癌と診断した。内視鏡検査にて幽門前庭部に狭窄を認め、生検の結果, 中分化型管状腺癌であった。昭和62年1月

30日に手術を施行。AD, 全周, S₃(臍, 結腸間膜), N₃, H₂, P₀であり, 他臓器浸潤が著明なため胃空腸吻合術に終った。術後イレウスを発症し3月19日癒着剝離術を施行した。7月19日に退院後外来にて経過観察していたが, 肺転移が出現し, 全身状態の悪化をみたため昭和62年12月1日再入院となった。再入院時には腹部腫瘍は増大し腹壁に露出していたが, 皮疹は不変であった。昭和63年1月21日死亡。

以下再入院時に施行した検査結果を示す。

露出腫瘍の病理組織所見: 露出した腫瘍を生検した。低分化腺癌にちかい中分化型管状腺癌の像であった。

皮膚組織所見: 単径部の皮膚を生検した。ANの特徴である著明な角化増生, 乳頭状増殖, 基底層の色素沈着を認めた(図2)。

腫瘍マーカーおよび内分泌学的検査: CEA, CA19-9, CA125, neuron specific enolase(NSE), polyamine

表2 症例2における内分泌学的検索および腫瘍マーカー

[ACTH] ¹⁾	25 pg/ml	Gastrin	52 pg/ml
17KS ²⁾	2.9 mg/day	Secretin	89 pg/ml
17OHCs ²⁾	6.4 mg/day	Insulin	<2.5 μ U/ml
[TSH]	3.0 μ U/ml	Estrogen	
T3	0.4 ng/ml	E1	52.4 pg/ml
T4	11.1 μ g/dl	E2	33.8 pg/ml
		E3	7.7 pg/ml
[α -MSH] ¹⁾	<1.0 pg/ml	LH	40.9 mIU/ml
[GH]	1.0 ng/ml	FSH	26.0 mIU/ml
[EGF] ²⁾	15.3 ng/mg CRE	Androsteron	0.069 ng/ml
		[Androstendione]	0.5 ng/ml
		[Testosterone] ¹⁾	1.3 ng/ml
CEA*	33.7 ng/ml	Polyamine ²⁾	
CA 19-9*	3500 U/ml	Putrescine*	81.4 μ mol/day
CA 125*	14.1 U/ml	Spermidine*	52.9 μ mol/day
NSE*	8.3 ng/ml	Spermine*	33.1 μ mol/day
AFP	<1.0 ng/ml		

* 異常値

[] 過去に報告された内分泌学的異常

1) 血漿中レベル 2) 尿中レベル 他はすべて血清中レベル

といった腫瘍マーカーの上昇が認められたが、内分泌学的には明らかな異常は認められなかった(表2)。

免疫組織学的検査：NSE, CEA, CA19-9について腫瘍中の局在を検討するために、ホルマリン固定パラフィン包埋切片に対してABC法を用いて免疫組織学的検査を行った。NSE, CEAは多くの癌細胞に染色性を認めたがCA19-9はわずかの細胞にのみ陽性であった。

症例3：46歳，男性。

胃切除後3年7か月にて癌性腹膜炎により再発死亡したが、手術時には認められなかった皮疹が再発時に唯一の再発兆候として出現した。腫瘍は低分化腺癌で病状の悪化にともない皮疹も進行したが皮疹の程度は中等度であった。

症例4：29歳，女性。

他医にて胃癌と診断され、手術目的で当センターに入院した時点で皮疹を指摘された。患者は術前よりすでにVirchowリンパ節転移が認められていた。胃切除術が施行され、腫瘍は低分化腺癌で高度のリンパ管侵襲(I₃)を示し術後5か月にて死亡した。皮疹の程度は高度で死亡まで変化は認められなかった。

症例5：38歳，男性。

手術目的で当院に入院した時点で皮疹を指摘された。手術時、腫瘍による幽門閉塞および脾、総胆管へ

の直接浸潤が認められ、胃空腸吻合術に終わった。腫瘍は低分化腺癌であり、術後5か月で死亡した。皮疹の程度は高度で死亡まで変化は認められなかった。

考 察

MANに併存する悪性腫瘍はきわめて進行したものが多く、なかでも胃癌の占める頻度が高い。近年種々の臓器の悪性腫瘍が報告されるようになり、欧米では³⁾MANの55.5%を胃癌が占め、胆道癌、子宮癌、乳癌、悪性リンパ腫がこれに続いている。本邦では胃癌の占める頻度はさらに高く、上野²⁾はMANの90.3%を占めると報告している。胃癌に併存したMANにおける確定診断後の平均生存期間は板井⁴⁾によると平均8.5か月でその予後は一般の胃癌に比べはるかに不良である。症例4、5も術後わずか5か月で死に至っている。長期生存例として高瀬⁵⁾は術後約2年間再発の徴候なく生存している1例を報告しているが、我々の症例1は8年以上再発なく生存しているまれな治癒例であると思われる。皮疹の組織学的裏づけは得られなかったがその特徴的な皮膚症状、臨床経過などよりMANの診断に関する問題はないと思われる。

皮疹の消長と癌の病態との関係については、われわれの5症例中4例が胃癌診断時に皮疹の存在を指摘されていたこと、症例1においては術後より皮疹は次第に軽快し、7年にして完全に消失したこと、症例3に

においては胃癌の再発時に皮疹の出現を見たことなどを考えると、以前より指摘されているように癌の進行の程度と皮疹とは平行すると思われる。症例3においては皮疹が唯一の再発徴候であり、その時点での他の臨床症状、諸検査にて再発を疑わせるものはなかった。皮疹の発現が胃癌再発の発見につながった症例として興味深い。

本症の病因として内分泌学的異常が指摘されている³⁾。その理由として皮疹が腫瘍の進行にともない出現し摘出により軽減すること、下垂体抽出物の投与により皮疹の発現が認められたこと⁷⁾、腫瘍にAPUD系由来の細胞が認められたこと⁸⁾などがあげられている。現在までに報告されている内分泌学的異常は adrenocorticotrophic hormone (ACTH), thyroid stimulating hormone (TSH), melanocyte-stimulating hormone (MSH), growth hormone (GH), epidermal growth factor (EGF), testosterone androstendione などである³⁾が、報告のなかには異常を認めないものもあり⁹⁾、われわれの症例2における内分泌学的検索でも有意な異常を示したものはなかった。

NSE¹⁰⁾は神経内分泌細胞およびこれら由来の腫瘍 (APUDoma) に高濃度に分布することが知られている。症例2において血清中 NSE 値の軽度上昇を認めため胃癌組織中の局在を免疫組織化学的に検討した。多くの癌細胞に染色性が認められたものの宇佐見らの報告¹¹⁾と比べて特異的な所見は得られなかった。また CEA, CA19-9, CA125, 尿中ポリアミンなどの腫瘍マーカーは高くなっており特に CA19-9は3,500U/ml とかなりの高値を示した。これらのうち CEA, CA19-9の癌組織における局在も免疫組織学的に検討したが、CEAの局在に特異的なものは認めなかった。また CA19-9は血清中に高濃度に存在したにもかかわらず組織中の CA19-9陽性細胞はわずかであった。こ

れは CA19-9の分子量が小さいためと考えられるが詳細は不明である。

MAN と悪性腫瘍の関連について今後の研究を期待する。

結 語

胃癌に併存した悪性黒色表皮腫の5例を経験し、このうち1例が術後8年以上経過し生存中である。他の1例に内分泌学的検討、および免疫組織学的検討を行ったが特異的な所見は得られなかった。

文 献

- 1) Curth HO: Acanthosis nigricans and its association with cancer. Arch Derm 57: 158-170, 1948
- 2) 上野賢一: 黒色表皮腫。癌の臨 4: 521-531, 1962
- 3) Riegel DS, Jacobs MI: Malignant acanthosis nigricans. J Dermatol Surg Oncol 6: 923-927, 1980
- 4) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約。改訂第11版。金原出版, 東京, 1985
- 5) 板井悠二, 木暮 喬, 奥山山治ほか: 悪性里色表皮腫と食道病変。癌の臨 22: 948-954, 1976
- 6) 高瀬孝子, 馬場 徹, 上野賢一ほか: 悪性里色表皮腫の長期観察例。臨皮 37: 1054-1055, 1984
- 7) Nordlund JJ, Lerner AB: Cause of acanthosis nigricans. N Engl J Med 293: 200-200, 1975
- 8) Hage E, Hage J: Malignant acanthosis nigricans a para-endocrine syndrome?. Acta Dermatol 57: 167-172, 1977
- 9) Walton S, Krause L, Marks J: A case of acanthosis nigricans—An investigative approach. Clin Exp Dermatol 9: 58-63, 1984
- 10) Tapia FJ, Polak JM, Barbosa AJM et al: Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumors. Lancet 1: 808-811, 1981
- 11) 宇佐見詞津夫, 林 周作, 大久保憲ほか: 消化器癌におけるエノラーゼ・アイソザイム。日外会誌 89: 30-38, 1988