

特別講演

外陰癌前駆病変の病理と臨床

長崎大学教授 山 辺 徹

International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD)の用語委員会では、外陰萎縮症や白斑症などの語は肉眼的所見の表現にすぎず、診断名としては不適当なことから、1976年にこれらを外陰ジストロフィー-vulvar dystrophiesの名称で一括した。そして増殖性ジストロフィー、硬化性苔癬および混合型ジストロフィーに分類した。日産婦用語委員会でもISSVD分類と名称に関して検討し、これを採用することにした。なお外陰癌の大部分は組織学的に扁平上皮癌であり、主として外陰 atypia から表皮内癌ないし Bowen 病を経て浸潤癌に進展するものと考えられる。

I. 主要病変の病理学的所見

1. 増殖性ジストロフィー-hyperplastic dystrophy

定型例では過角化を伴うため肉眼的に肥厚性の白色斑状病変としてみられるが、角化が軽度なため赤色斑として認められる例もある。組織学的には、過角化、有棘層肥厚としばしば錯角化の所見が特徴であり、表皮細胞に atypia を伴うもの（軽度、中等度および高度 atypia）と、伴わないものに分けられる。

電顕的には、有棘層の細胞質内にしばしば polysome を形成する豊富な ribosome と mitochondria を認め、種々の程度に tonofibril や keratohyaline 顆粒が存在し、基底層より表層へかけての分化勾配はよく保たれている。

表皮細胞の核 DNA 量（組織材料）は atypia のない例の中間層では2n、深層では3nに mode を示した。また高度 atypia のうちには深層において低2倍体より6倍体またはそれ以上にまたがる例もみられた。

2. 硬化性苔癬-lichen sclerosus

肉眼的に白色の扁平丘疹としてみられるが、周囲皮層面よりやや沈下性となり、左右対称性に生じることが多い。進行すると皸裂を形成し、晩期

には小陰唇は消失し狭窄をきたす。組織学的には、表皮の菲薄化および表皮突起の消失を示す。真皮ははじめ浮腫性であるが、いずれ膠原化する。

電顕的には、とくに基底細胞の小型化と空胞形成のほか、melanosome の減少が認められる。基底膜は所により網状または二重構造を示し、真皮の膠原線維はしばしば empty tube として観察される。

核 DNA は低2倍体より6倍体またはそれ以上に分布することがある。これは組織学的に萎縮性に見えても、むしろ活性の高いことを示唆しているといえる。

3. 混合型ジストロフィー-mixed dystrophy

組織学的に硬化性苔癬の表皮内に増殖性ジストロフィーの病巣が混在するもので、増殖性表皮に atypia を伴う例もある。

4. 表皮内癌-squamous cell carcinoma in situ

Bowen 病と表皮内癌は組織学的所見も生物学的態度も異なるとして、従来、分けて扱われることが多かった。しかしこれらの合併ないし移行型が存在することから、本態的に異なるものではないと考えられ、ISSVDでもこれらを表皮内癌として同一カテゴリーに含めている。組織学的に低分化型表皮内癌では角化層を除く表皮全層に基底型悪性細胞の増殖を認める。一方、Bowen 型では巨核や多核細胞の出現とともに、異角化を伴う表皮の分化傾向が認められる。高度 atypia を伴うジストロフィーとは鑑別困難なことがあり、また atypia との共存ないし移行もまれでない。類似病変として、若年女性に発生し、自然消退する bowenoid papulosis があるが、papilloma virus との関連が指摘される。

核 DNA 量の分布域は低2倍体より8倍体またはそれ以上と幅広く、上下層の間にほとんど差を認めないが、比較的分布域の狭い例もある。

5. 外陰 Paget 病

組織学および電顕的に mucopolysaccharide を含有する淡明な Paget 細胞 (apocrine 腺細胞由来) がとくに表皮深層に集簇性に認められる。本細胞は比較的大型の核小体を有し, mitochondria, 小胞体, ribosome および分泌顆粒などの細胞内小器官の発達が著しい。肉眼的には, やや肥厚性の湿疹様外観を呈する赤色斑を形成するが, 組織学的病巣はそれよりもかなり広い。

Paget 細胞の核 DNA 量は高2倍体より10倍体またはそれ以上に分布するが, それ以外の表皮細胞は3nにmodeを有していた。

Paget 病および表皮内癌はともに癌の表皮内発育型とみなされるが, いずれの場合も, 他の臓器癌を合併することがまれでない。

II. 外陰ジストロフィーの病因

硬化性苔癬は閉経後に好発することから, 低estrogen環境がその成因として重視されてきたが, 小児や正常月経周期女性にもみられること, estrogen剤外用によつてむしろ病状が悪化する場合のあることなどから, 今日では否定的意見もある。一方, 最近では硬化性苔癬の治療に testosterone 剤外用が有効とされている。

そこで, 硬化性苔癬の testosterone 局所療法例を中心に血中ホルモン動態について観察した。すなわち治療前の例では5 α -dihydrotestosterone (5 α -DHT) は対照群に比べて明らかに減少していたが, free testosterone は有意に高値であつた。この傾向は増殖性ジストロフィーでも認められるが, 硬化性苔癬で顕著であつた。そして硬化性苔癬への testosterone 剤塗布後には, 臨床所見の改善に伴つて5 α -DHTの上昇を示した。以上の結果から, ジストロフィー例の外陰皮膚では5 α -reductase 活性が低下しており, 硬化性苔癬の testosterone 局所療法後ではその活性が回復するものと推測される。すなわち, testosterone 剤塗布によつて, その部における5 α -reductase が活性化され, その結果, 5 α -DHTが増加したものと考えられる。

III. 外陰ジストロフィーと表皮内癌の関係

従来より外陰萎縮症や白斑症など, すなわち外

陰ジストロフィーにおける癌潜在能が論じられてきた。しかし文献に示された癌化頻度は大部分が少数例の経験からの推定値であり, 実際の follow up による報告は2, 3を数えるにすぎない。これらの成績を総合するとジストロフィーからの癌化は長期間の観察でも5%以下とみられ, atypia を伴うときのみ要注意として扱われるべきである。なお外陰萎縮症ないし硬化性萎縮性苔癬からの癌化例とされた報告は atypia を伴う混合型ジストロフィーであつた可能性が強い。

ところで, 表皮内癌と増殖性ジストロフィーにおける病巣を対比すると, 表皮内癌の肉眼的病変部は赤褐色調のことが多く, しかも atypia を示さないジストロフィーの白色病変部よりも, 全体としてはるかに狭い。これらの所見からも atypia のないジストロフィーの多くは表皮内癌発生とは無関係のようであり, むしろ病巣の狭い高度 atypia を伴う増殖性ジストロフィーの分野 (potential neoplastic field) から表皮内癌へ進展する場合が多いと考えられる。

IV. そのほかの癌前駆病変

尖形コンジローマと癌の関係については古くから賛否両論があるが, 最近, papilloma virus 感染の面から見直されてきている。また汗腺腫や粘表皮腫などからの癌化の可能性や, 色素性母斑のうちでも接合性母斑から悪性黒色腫への発生頻度の高いことが論じられている。

むすび

外陰の癌前駆病変とみなされるもののうち, とくに外陰ジストロフィーおよび表皮内癌について, 組織学的レベルで topographical な観察, 核DNA分布, 血液型物質や papilloma virus の局在および超微形態学的検索などから, 外陰癌の組織発生に関して検討した。また血中ホルモンおよび外陰皮膚5 α -reductase 活性の測定結果から, 外陰ジストロフィーの成因について考察した。これらの成績をもとに, 臨床的立場から外陰病変の診断手順とその意義および治療のあり方などについても論じたい。