

著明な真皮内浸潤を認め、早期に全身転移をきたした 外陰部 Paget 病の 1 例

奈良社会保険病院泌尿器科 (部長 : 堀井泰樹)

岩村 博史, 堀井 泰樹, 徳地 弘*, 新井 永植**

A CASE OF GENITAL PAGET'S DISEASE WITH SEVERE DERMAL INVASION AND EARLY DISSEMINATION

Hiroshi IWAMURA, Yasuki HORII, Hiromu TOKUCHI and Eishoku ARAI

From the Department of Urology, Nara Social Insurance Hospital

A 63-year-old man was referred to our hospital with a complaint of a scrotal mass which he first noticed 8 months ago. The mass was resected saving genital organs. Pathological diagnosis was extramammary Paget's disease with severe dermal invasion and many nuclear mitoses. The tumor was 15 mm in diameter, and 18 mm in thickness. The bilateral inguinal lymph nodes were dissected and multiple metastases were revealed in the right specimen. Since paraaortic lymph node metastases were detected later 5 cycles of chemotherapy consisting of cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin (CAP) followed by radiation therapy were performed. However, only a partial response could be obtained, and multiple brain metastases were revealed on computed tomographic scan. He died 22 months after discovery of this disease.

Since extramammary Paget's disease tends to grow slowly and horizontally, cases with such severe dermal invasion and early dissemination as in our case are unusual.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 281-284, 1999)

Key words : Extramammary Paget's disease, Scrotum, Dermal invasion, Tumor thickness

緒 言

乳房外 Paget 病は外陰部に好発する皮膚悪性腫瘍で、特に男性では陰嚢や陰茎に好発するため、泌尿器科医も遭遇しうる疾患である。組織学的に表皮内癌の形をとり、難治性の浸潤性紅斑などの皮膚病変が表皮に沿って平面的に緩徐に発育し、予後良好な例が多い。しかし、今回われわれが経験した 1 例は、早期より腫瘍を形成し、腫瘍径がわずか 15 mm なのに対して tumor thickness が 18 mm もあり、発症からわずか 1 年 10 カ月で脳転移のため死亡した。乳房外 Paget 病は緩徐に平面的に増大する傾向が強い疾患であり、これほど腫瘍径に対する tumor thickness 高度で、発症から早期に死亡に至る例は異例と思われるので報告する。

症 例

患者 : 65 歳, 男性

主訴 : 右陰嚢部無痛性腫瘍

既往歴・家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 1996 年 2 月に右陰嚢部無痛性腫瘍を自覚したが放置していた。しかし次第に増大すると共に、表面にびらんを形成し、出血してきたため、同年 10 月 9 日近医より当科を紹介され受診した。

初診時現症 : 右陰嚢に径 15 mm の境界明瞭、弾性硬の腫瘍を認め、その表面の一部はびらんを呈していた。また右ソケイ部のリンパ節を数個触知した。陰嚢以外の皮膚に異常所見を認めなかった。

初診時検査所見 : 末梢血液検査, 血液生化学検査, 尿検査いずれも異常なし。腫瘍マーカーは血清胎児特異抗原 (CEA) が 83.6 ng/ml (正常 2.5 ng/ml 以下)



Fig. 1. Gross appearance of the scrotal tumor.

* 現 : 京都大学医学部泌尿器科学教室

** 現 : 杉安病院泌尿器科

と高値であった。

以上より陰嚢腫瘍が疑われ、10月15日入院した。

入院後経過：入院翌日、確定診断および治療目的に、腰椎麻酔下腫瘍切除術を施行した。

手術所見：肉眼的に腫瘍は皮下組織に浸潤していたが、精巣への浸潤は認めず、辺縁を付け切除し、外性器は温存した。

病理所見：肉眼的に真皮内に腫瘍を形成し、表層部

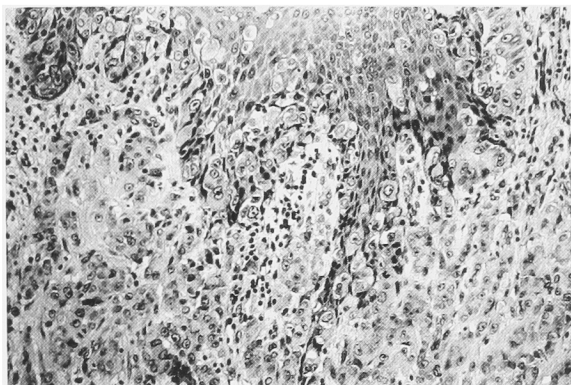


Fig. 2. Microscopic findings of the tumor show severe dermal invasion of atypical cells (H & E, $\times 100$).

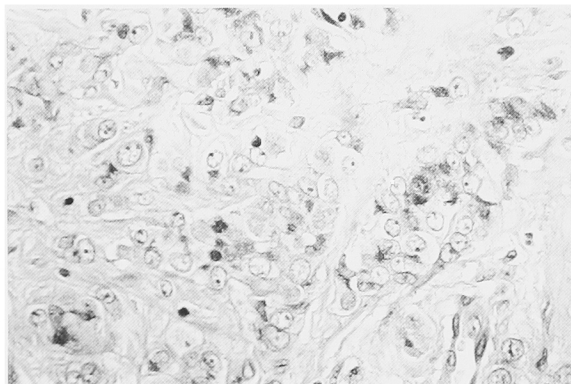


Fig. 3. Microscopic findings of the tumor (PAS, $\times 400$). Paget's cells contain much mucous substance in the cytoplasm.

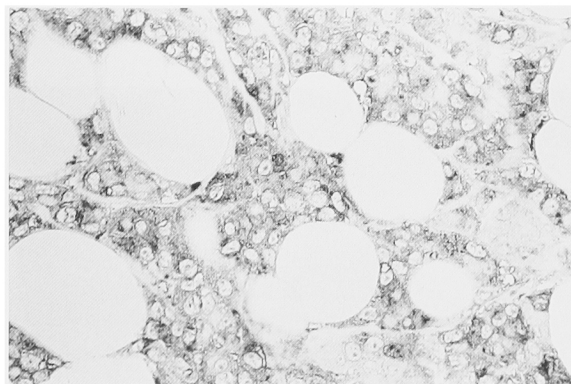


Fig. 4. Microscopic findings of the tumor in the dermis. (Immunohistochemical staining for CEA, $\times 400$) Paget's cells are stained positively.

からの深さ (tumor thickness) は最大 18 mm にもおよび、表層部は一部潰瘍を形成していた。組織学的には大型、淡明で豊富な胞体と核小体明瞭な核を持つ異型細胞が表皮基底層、皮膚付属器、真皮の表層から深層にかけて広く増殖し、腫瘍塊を形成していた。特殊染色では PAS, ケラチン, および CEA が陽性で乳房外 Paget 病と診断された。さらに10月28日、両側浅ソケイ部リンパ節郭清術を施行し、組織学的に右リンパ節転移を確認した。

術後経過：その後 CT 検査にて傍大動脈リンパ節転移が認められたため、CAP 療法 (cyclophosphamide 500 mg/m² adriamycin 50 mg/m² cisplatin 50 mg/m²) を計 5 コース施行した。化学療法終了時には、リンパ節は著明に縮小し、CEA は 6.5 ng/ml までに低下したが、5 コース目追加による CEA の低下はわずかであり、化学療法の限界と考え、残存する傍大動脈リンパ節に対し計 45 Gy の放射線治療を追加した。しかし CEA は 5.6 ng/ml までの低下に留まり、正常化はしなかった。

その後 7 月 10 日いったん退院したが、翌月 1 日、痙攣発作が出現し再入院した。頭部 CT 検査にて多発性脳転移が認められ、以後積極的治療は施さず、同年 12 月 31 日死亡した。

考 察

乳房外 Paget 病は 1897 年 Crocker¹⁾ により最初に報告された皮膚悪性腫瘍である。その起源は現在のところアポクリン腺由来という説が主流であるが、表皮の特定細胞に由来するという説も根強くある²⁾ 本疾患は 60 歳代の比較的高齢者に好発し、男性は女性に比べ 2～4 倍多く³⁻⁵⁾、約 9 割が陰嚢、陰唇といった外陰部に、その他肛門周囲、腋窩などアポクリン汗腺分布領域に生じる。症状は掻痒を伴う境界明瞭な浸潤性紅斑を典型症状とし、長い経過の後に表皮に沿って徐々に平面的に増大し、次第に本症例のように腫瘍や硬結を形成する例が約 3 割に認められる^{3,4)}。また本疾患は陰嚢と腋窩といった具合に、違う部位に多発することもある。さらに、直腸癌をはじめ、他の悪性腫瘍の合併率が 8.7～16.7%⁵⁾ と高いのも特徴であるが、その因果関係は定かでない。

検査所見としては、Paget 細胞が CEA を分泌するために血清中 CEA が上昇する例もしばしば認められ、そのような例では進行していることが多く、予後不良である。また本症例のように上昇した CEA は治療に反応して推移するため、経過をみる上で有効なマーカーとなりうる。

組織学的特徴は、大型で胞体の明るい、いわゆる Paget 細胞の存在で、表層上皮内および皮膚付属器内に限局する表皮内癌のかたちをとるが、長い経過の後

に基底膜を破り, 真皮内浸潤を認める場合もある。ただその場合も基底膜から 1 mm 以内の微小浸潤と, それ以上の浸潤とでは予後が異なり, 前者は表皮内癌の場合と同様予後良好であるが, 後者の場合は悪性度の高い腺癌としての生物学的態度をとり, やがて転移を生じ, 予後不良である^{3,6)} また浸潤度と tumor thickness, さらにリンパ節転移の有無は相関し, 宮本³⁾らの34例の検討によると in situ 症例と tumor thickness 1.0 mm 未満の20症例中転移を生じた症例はないのに対し, tumor thickness が 2.5 mm 以上の場合9例中8例に真皮内浸潤が認められ, そのうち6例にリンパ節転移が生じたという。現在のところ乳房外 Paget 病に対する病期分類は存在しないが, 最近では予後と相関性が高いことから悪性黒色腫に準じて tumor thickness による病期分類も行われ, 有用性が報告されている^{7,8)} またこのことは皮膚症状にもあらわれ, 腫瘤を形成した場合の浸潤癌の割合は65~89%^{3,4)}と高率なのに対して, そうではない場合の浸潤癌の割合はわずか6~9%と低率で, しかも前者の場合, 約3割にリンパ節転移を認めるといわれ, 腫瘤形成は予後不良因子である。

本症例の最大の特徴は発症早期より腫瘤を形成し, 腫瘤の径 15 mm に対し tumor thickness が 18 mm もあった点, および発症から死亡までの期間が22カ月と進行が非常に速い点である。Tumor thickness について言及した論文は少ないが, 宮本³⁾らの統計によると tumor thickness が 15 mm 以上の高度な症例は34例中わずか2例にしか認められない。しかも一般的にそのような症例のほとんどは発症からの経過が長くかつ平面的広がりをも伴った板状の腫瘤であり, 本症例のように早期の段階から浸潤傾向が強く球状の腫瘤を形成した例は, 表皮内癌の形をとりながら平面的に緩徐に発育する傾向が強い乳房外 Paget 病としては異例である。

本疾患の好発部位が外陰部であること, および発育が緩徐であることが関与していると思われるが, 発症に気づきながらも受診が遅れてしまう傾向があり, 初診までの期間は本例では8カ月と比較的短かったが, 文献上は平均4年前後と長く³⁻⁵⁾, また初期治療としてステロイド軟膏や抗真菌剤軟膏が塗布されている例も決して少なくなく⁵⁾, 治療が遅れる原因となりやすい。中山⁹⁾は皮膚病変から二次的に真菌が検出されることもあるので, 仮に検出されたとしても乳房外 Paget 病が必ずしも否定できず, 抗真菌剤軟膏で改善しなければ, 本疾患を疑う必要があると述べている。われわれ泌尿器科医も本疾患を認識し, 疑われる症例に対しては積極的に生検を施し, 正確な診断を下す必要がある。

治療に関しては外科的切除が唯一の治療法で, その

際肉眼的に健常と思われる部分にも浸潤していることがあり¹⁰⁾, 3 cm あるいは 5 cm の十分な surgical margin をつけて筋膜上で切除する方法が一般的である。ただ外陰部は排泄など機能的に重要な部位であり, 根治性のみならず機能温存面にも関心を向けなければならない。稲葉⁴⁾は周辺部の multiple biopsy を併用し, 縮小手術が可能と述べている。また切除標本の組織診断の結果, 1 mm 以上の真皮内浸潤を認めた場合, リンパ節の腫脹を認めなくても, 組織学的にリンパ節転移の可能性が高く, 両側ソケイ部リンパ節郭清術を施行すべきである。さらに組織学的に転移が証明されれば, 稲葉⁴⁾のように病巣部, ソケイ部に予防的照射をしている施設もある。なお本疾患の診断が下されれば, 肛門周囲, 腋窩なども注意深く観察し, 疑わしき場合は躊躇なく生検することも忘れてはならない。

すでに遠隔転移をきたしている症例や局所以外の遠隔部に再発をきたした症例に対しては, 手術療法の適応はなく, 化学療法や放射線療法が試みられてはいるが, 適応基準や使用する薬剤は一定しておらず, 実際本症例のように部分寛解を認める例は多いものの, 完全寛解をみた例はほとんど認めず, 患者は高齢者が多いので, 施行には十分な検討が必要と思われる。施行することになれば, 進行症例では血中 CEA が上昇していることが多く, その場合治療効果判定の有効なマーカーとなるので活用すべきである。

結 語

発症早期に腫瘤を形成し, 組織学的に著明な真皮内浸潤を認め, 発症からわずか1年10カ月で死亡した, 外陰部 Paget 病の1例を経験したので, 文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Crocker HR: Paget's disease affecting scrotum and penis. Trans Path Soc Lond **40**: 187-191, 1989
- 2) 三木吉治: 乳房外パージェット病—この Black Box. 日皮病理組織会誌 **2**: 23-30, 1996
- 3) 宮里 肇: 乳房外 Paget 病の知見補遺. 日皮会誌 **82**: 519-539, 1972
- 4) 稲葉義方, 石川 剛, 上出良一: 乳房外 Paget 病 48例の予後について. 臨皮 **44**: 1143-1147, 1990
- 5) 矢野健二, 細川 瓦, 垣淵正男: 乳房外 Paget 病 42例の統計的観察. 臨皮 **50**: 207-210, 1996
- 6) John RG and William RH: Vulvar Paget's disease: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases. Am J Surg Pathol **21**: 1178-1187, 1997
- 7) 舟木昌美, 辻野佳雄, 小池俊一, ほか: 乳房外 Paget 病, 腫瘤を生じなかった1例. 癌の臨 **43**: 901-904, 1997

- 8) 宮本麻子, 瀧澤好広, 久保美代子, ほか: 乳房外 Paget 病の病期分類と予後. 臨皮 **49**: 687-691, 1995
- 9) 中山凱夫: 乳房外 Paget 病の手術. 形成外科 **40**: 55-63, 1997
- 10) 鶴岡利樹, 露木重明: 当科における乳房外 Paget 病25例の検討. Skin Cancer **2**: 104-109, 1996
(Received on November 9, 1998)
(Accepted on January 19, 1999)