

無尿を契機に発見された外陰部 Paget 病の 1 例

大阪労災病院泌尿器科 (部長 : 三好 進)
植村 元秀, 向井 雅俊, 福原慎一郎
菅野 展史, 西村 健作, 三好 進

大阪労災病院皮膚科 (部長 : 谷垣武彦)
谷 垣 武 彦

大阪労災病院病理科 (部長 : 川野 潔)
吉田恭太郎, 川野 潔

A CASE OF EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE PRESENTING WITH ANURIA

Motohide UEMURA, Masatoshi MUKAI, Shinichiro FUKUHARA,
Nobufumi KANNO, Kensaku NISHIMURA and Susumu MIYOSHI

From the Department of Urology, Osaka Rosai Hospital

Takehiko TANIGAKI

From the Department of Dermatology, Osaka Rosai Hospital

Kyotaro YOSHIDA and Kiyoshi KAWANO

From the Department of Pathology, Osaka Rosai Hospital

A 64-year-old man was admitted with dyspnea and edema of the left lower extremity to the Department of Medicine, and referred to our department presenting with anuria and scrotal edema. Physical examinations revealed a large nodular tumor extending from his penis to the lower abdomen. He was diagnosed with penile tumor that had invaded into the retroperitoneal space. Histological findings revealed extramammary Paget's disease. Radiation therapy, low dose chemotherapy, and hormone therapy were performed, but he died of invasion and multiple metastasis of the tumor 5 months later.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 311-314, 2002)

Key words: Extramammary Paget's disease, Total androgen blockade

緒 言

外陰部 Paget 病は表皮内癌として知られ, 比較的予後が良いとされる. しかし, その一部に真皮内浸潤からリンパ節転移をきたし急速に進展する病型の存在が知られている. 今回われわれは無尿を契機に発見され, 初診より全経過 5 カ月で死亡した外陰部 Paget 病の 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者 : 64 歳, 男性

主訴 : 左下肢浮腫, 呼吸困難

家族歴・既往歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2000 年 3 月, 外陰部に潰瘍性病変が出現し, 徐々に広がっていった. さらに 5 月頃より, 左下肢腫脹を認め, 増悪するも放置していた. さらに 8 月, 呼吸困難も伴うようになったため当院内科受診し

た. 下肢浮腫は利尿剤の投与により一時軽減したが, その後尿量も減少し, 8 月下旬より無尿となった. 左下肢浮腫が増悪し, 陰囊の腫脹を認めたため, 9 月 7 日, 当科紹介受診. 陰囊浮腫および陰茎根部を中心と



Fig. 1. Gross appearance of external genitalia before therapy.

した腫瘤の形成を認めた (Fig. 1). クレアチニンは 7.7 mg/ml と上昇し, 腹部超音波上は軽度の水腎症であった. 陰茎腫瘍および急性腎不全の診断にて同年 9月8日, 入院した.

現症: 体格は中等度. 胸部は理学的に異常所見を認めなかったが, 腰背部から下肢にかけて特に左側を中心に著明な浮腫を認めた.

入院時検査成績: 血液生化学においては著明な貧血 (RBC $270 \times 10^4 / \text{mm}^3$, Hb 5.3 g/dl, Ht 16.9%), 腎

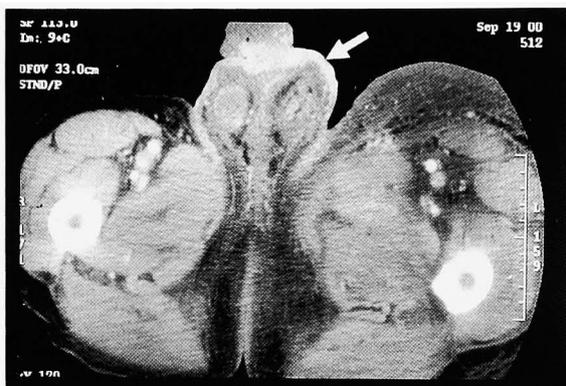
不全状態 (BUN 55 mg/dl, Cr 9.3 mg/dl) であった. AFP, CA19-9 は正常範囲内であったが, CEA は 212.5 ng/ml と高値を示した.

胸腹部骨盤 CT: 胸部においては左胸水の貯留を認めた. 腹部骨盤においては, 左側を中心に後腹膜リンパ節腫大を認め, 骨盤内のリンパ節へ連続しており, さらに鼠径部にもリンパ節の腫大を認めた. また著明な下半身の浮腫および軽度両側水腎症を認めた (Fig. 2A~C).

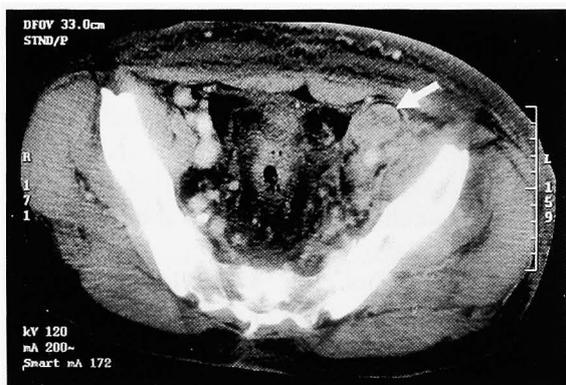
入院後, 呼吸状態を含め, 全身状態が不良であり, また水腎症が軽度である上に, 背部の浮腫が著明であるため, 経皮的腎瘻造設を避け, まずは血液透析にて急性腎不全の改善をはかった. 同時に陰茎腫瘍の組織学的診断確定のため, 生検を施行した.

病理組織学的所見: ムチン産生の強い細胞が目立ち, 粘液を貯留してその中に浮遊する像が見られた. また拡張したリンパ管内に増殖する像も伴っていた. 真皮内に広範囲に浸潤する腺癌であり, 浸潤型の Paget 病と診断した (Fig. 3).

以上により, 多発性リンパ節転移を伴う外陰部 Paget 病と診断し, 2000年9月29日, 後腹膜リンパ節, 左腸骨リンパ節, 陰茎に対して放射線療法を開始した (1.8 Gy \times 25 Fr, 計 45 Gy). 照射開始6日目頃より, 自尿を認めるようになり徐々に尿量は増加, クレアチニンも低下し背部を含め下肢の浮腫も改善していった. 水腎症は放射線療法前と同程度残存していたため, 10月13日, 右経皮的腎瘻造設術を施行した. 以後, 腎瘻と自尿はほぼ同量得られるようになり, 腎機能は完全に正常化した. 11月6日, 放射線療法が終了. CEA は前値 307.4 ng/ml に対し, 140.8 ng/ml まで低下した. 11月20日より, 侵襲の少ない低用量化学療法 (low dose FP 療法すなわち CDDP 10 mg および 5-FU 500 mg \times 5日間点滴静注. なお, 1コース3週間とした) を開始した. 骨髄抑制を含め副作用は出現せず安全に施行できた. 投与後7日目には,



(A)



(B)



(C)

Fig. 2. Abdominal and pelvic CT showed (A) penile tumor (arrow) and edema of the scrotum and the left lower extremity, (B) left external iliac lymph node swelling (arrow), and (C) paraaortic lymph node swelling (arrow).

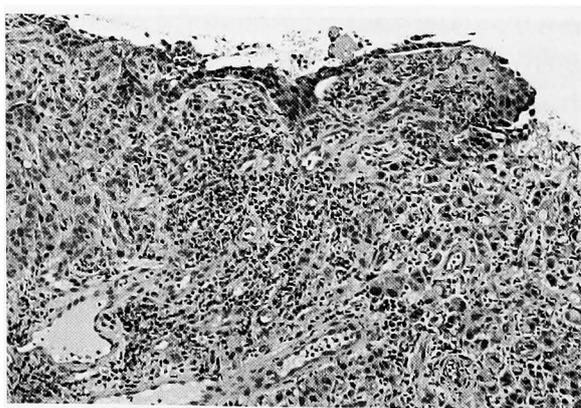


Fig. 3. Microscopic appearance of the specimen of tumor biopsy (adenocarcinoma) (HE \times 40).

CEA は 120.3 ng/ml に低下したが, 2 コース目開始時には CEA は再び 139.3 ng/ml に上昇していた. 2 コース終了後には, CEA はさらに上昇し (219.9 ng/ml), 全身倦怠感などの症状が出現した. また下腹部皮膚に転移巣が出現し, 下肢浮腫も再発したため, 化学療法の続行は断念した. より侵襲の少ない治療法として, 抗男性ホルモン療法が有用である可能性を示唆する報告がみられることから, 2001年1月より, ビカルタミドおよび LHRH アナログによる, total androgen blockade (以下 TAB) を施行した. しかし, 治療効果なく CEA も 444.2 ng/ml まで上昇. 2000年2月9日, 初診5カ月後に死亡した. なお, 剖検を施行したが, 肺, 肝, 横隔膜, 皮膚, 腸間膜, 副腎, 腎, 膀胱, 精巣など広範囲な転移および浸潤が確認された.

考 察

乳房外 Paget 病は比較的まれな腫瘍であるが, 診断は必ずしも困難ではなく, 教科書的には生検で診断が確定すれば広範囲切除を行えばよいとされている. また, 好発部位は外陰部で, とくに腋窩や他部位にも単発あるいは多発して発生することが知られている. また, 患者の多くが高齢者であること, 腫瘍の発生部位が外陰部であることから, 切除範囲やリンパ節郭清の有無など, 手術方法がしばしば問題になることがあり, さらに, 転移を生じた進行期症例に対しては, 標準的な治療が確立されておらず, その対応に苦慮することが多い. 自験例は, 初診時すでに後腹膜腔への広範なリンパ節転移および浸潤により腎後性の腎不全に至っており, またリンパ管の閉塞によると考えられる下肢の浮腫が著明であったが, 放射線療法により自尿が得られるほどの効果を得, また原発巣の外観も著明に改善した. しかしながら, 照射量には限界があり, つぎに他の治療法を選択せねばならなくなった. 近年, 化学療法剤, 特に 5-FU の効果を他の薬剤により増強させる種々の生物学的効果修飾法 (biochemical modulation; 以下 BCM) が開発され, 主として消化器癌の治療に使用されている. BCM は複数の化学療法剤を低用量で併用することが多いため, 低用量化学療法と呼ばれている. その代表は少量のシスプラチンを 5-FU の増強剤として用いる low dose FP 療法であり, 本邦では胃癌や大腸癌の治療に広く用いられている¹⁾ low dose FP 療法の利点は副作用が少なく, 長期間にわたる反復投与が可能なことであり, 仮に顕著な腫瘍縮小効果が認められなくても, 本法を長期間反復することにより, Paget 病の進行を遅延させることが可能であるのではないかと考えられている²⁾ 本法の多臓器転移をきたした3例の乳房外 Paget 病に試み, すべてに PR との報告も見られる³⁾

が, 自験例においては, ほとんど効果がなかった.

乳房外 Paget 病はしばしば連続性のない複数の解剖学的部位に同時発生するが, その好発部位は外陰部と腋窩であるのは前述の如くである. また外陰部のみと考えられた Paget 病でも注意深く観察すると複数の孤立性病巣が多発して存在していることがある. 従って本症がアポクリン汗腺の存在する皮膚に多中心性に発生する腫瘍であることに疑いがないと考えられる. アポクリン汗腺はアンドロゲン標的臓器のひとつであり, 腺細胞にはアンドロゲン受容体の発現が見られる. 乳房外 Paget 病はアポクリン汗腺細胞の異常であり, 高率にアンドロゲン受容体を発現しており^{4,5)}, リンパ節転移においても約60%の症例でアンドロゲン受容体の発現が認められるとされる²⁾ また, 外陰部 Paget 病の転移腫瘍から, ノードマウス可移植性腫瘍細胞株を樹立し, この細胞株が *in vivo* でアンドロゲン依存性増殖を示す報告もある⁶⁾ これらのことは乳房外 Paget 病がアンドロゲン依存性の腫瘍であることを強く示唆しており, その治療法としてアンドロゲン受容体の作用を遮断する内分泌療法が有用である可能性が高いと考えられている²⁾

自験例では, 低用量化学療法を断念後さらに全身状態が悪化し, 治療を中断するか, より低侵襲の治療を選択する必要があった. 前述の知見を踏まえ, より侵襲の少ない治療法として TAB を選択し投与したが, 効果が発現するまもなく死亡した. TAB は侵襲なく施行することが可能であることから, 症例を重ねることによりアンドロゲン受容体の存在と TAB の治療効果につき解明されることを期待する.

結 語

無尿を契機に発見された外陰部 Paget 病の1例を経験した.

なお, 本論文の要旨は第177回日本日尿器科学会関西地方会にて発表した.

文 献

- 1) 小西敏郎, 石原敬夫, 埜口武夫, ほか: Biochemical modulation による胃癌の化学療法. 消外 **21**: 1351-1361, 1998
- 2) 高田 実: 乳房外 Paget 病に関する新知見. 皮の臨 **42**: 1871-1876, 2000
- 3) 徳田安孝, 小口真司, 山崎百合子, ほか: 5-FU と CDDP の低濃度持続投与方法 (low dose FP 療法) が奏効した進行期乳房外 Paget 病の3例. 日皮会誌 **107**: 21-27, 1997
- 4) Diaz E, Carcangiu ML, Pioto VG, et al.: Extramammary Paget disease is characterized by the consistent lack of estrogen and progesterone receptors but frequently expresses androgen recep-

- tor. *Am J Clin Pathol* **113**: 572-575, 2000
- 5) Fujimoto A, Takata M, Hatta N, et al.: Expression of structurally unaltered androgen receptor in extramammary Paget's disease. *Lab Invest* **80**: 1465-1471, 2000
- 6) Nishi M, Tashiro M, Yoshida H, et al.: Stimulation of growth by both androgen and estrogen of the EMP-K1 transplantable tumor with androgen and estrogen receptors from human extramammary Paget's disease in nude mice. *J Natl Cancer Inst* **84**: 519-523, 1992

(Received on December 6, 2001)
(Accepted on February 15, 2002)