

M-VAC 療法が有効であった外陰部 Paget 病を伴う膀胱癌の 1 例

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 穂坂正彦教授)

宮本 浩, 飯沢 肇, 高橋 俊博, 三浦 猛

木下 裕三, 窪田 吉信, 穂坂 正彦

AN EFFECTIVE CASE OF M-VAC THERAPY FOR ADVANCED BLADDER CANCER WITH EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE

Hiroshi Miyamoto, Hajime Iizawa, Toshihiro Takahashi,
Takeshi Miura, Yuzo Kinoshita, Yoshinobu Kubota
and Masahiko Hosaka

From the Department of Urology, School of Medicine, Yokohama City University

A 66-year-old man complained of gross hematuria, lower abdominal mass and perineal skin erosion. Intravenous pyelography showed a filling defect in the right bladder wall. CT scan demonstrated multiple liver metastasis and lower abdominal mass. Skin biopsy of perineal lesion revealed extramammary Paget's disease. The histopathological study of bladder tumor and lower abdominal mass revealed both to be transitional cell carcinoma grade 3. After four courses of M-VAC therapy described by Sternberg in 1985, bladder tumor and metastatic lower abdominal mass disappeared with CT scan and this effect continued over 6 months. Skin biopsy after chemotherapy revealed a marked reduction in Paget's cell number.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1459-1462, 1990)

Key words: Bladder tumor, Extramammary Paget's disease, M-VAC therapy, Carcinoembryonic antigen

緒 言

外陰部 Paget 病は他臓器癌を合併する頻度が高いといわれており¹⁾, 特に泌尿器系の癌との合併が高率である。今回, われわれは外陰部 Paget 病を合併した膀胱癌患者を経験し, 治療として M-VAC 療法を施行したところ, 膀胱癌のみならず, Paget 病に対しても効果を得たので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 66歳, T.M. 男, 管理職
主訴: 肉眼的血尿, 下腹部腫瘍
家族歴: 特記すべきことなし
既往歴: 59歳, 虫垂切除術
現病歴: 1987年11月, 外陰部に疼痛, びらんを伴う湿疹を主訴に皮膚科を受診し, 皮膚生検の結果外陰部 Paget 病と診断された。1987年12月, 肉眼的血尿のた

め当科初診。

入院時現症: 外陰部, 陰嚢に疼痛を伴う広範なびら



Fig. 1. Gross appearance of perineal lesion

んを認めるが、肛門および外尿道口とは連続性はなかった。陰囊、陰茎包皮、下肢に浮腫がみられた (Fig. 1)。右下腹部に鶏卵大の腫瘍を触れるが他の表在性リンパ節の腫大は認めなかった。

入院時検査成績：末梢血液検査；異常なし。生化学検査；LDH 611 mU/ml, CEA 1,240 ng/ml, α FP < 5 ng/ml, 他異常なし。尿検査；沈渣 RBC 50/hpf, WBC 1/hpf, 尿細胞診 class III。

レ線所見：IVP；膀胱右側壁に陰影欠損と右水腎、尿管を認める。CT；膀胱右側壁の肥厚と右骨盤腔に腫瘍を認める (Fig. 2)。また肝臓に転移病巣と腹部大動脈に動脈瘤を認めた。胸部断層、骨シンチでは異常所見はなかった。

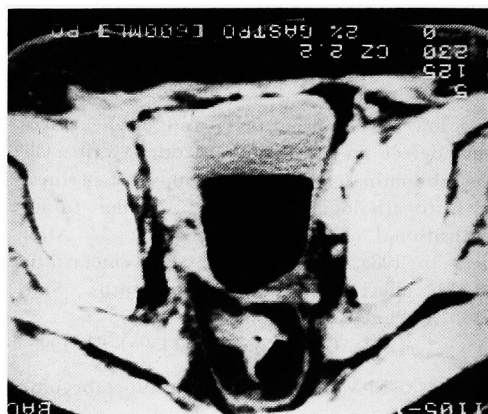


Fig. 2. Thickening in the right bladder wall

入院後経過：下腹部腫瘍と膀胱腫瘍、外陰部 Paget 病との関係を組織学的に確認するため、1988年2月5日、経尿道的膀胱生検と開放性腫瘍生検を施行。膀胱鏡所見では膀胱右上から側壁に胡桃大に局限した易出血性の顆粒状変化があった。下腹部腫瘍は腹膜外鼠径部から膀胱右壁にわたる鶏卵大、石様硬の腫瘍であった。病理組織学的検査の所見ではどちらも移行上皮癌、high grade であり、PAS 染色陰性であった。一方、外陰部皮膚生検の病理組織学的検査では、表皮内に胞体が淡明でかつ大型のいわゆる Paget 細胞が多数認められ (Fig. 3, 4)、PAS 染色陽性で組織学的に膀胱癌と鑑別可能であった。以上より外陰部 Paget 病を伴う進行膀胱癌と診断した。Paget 病は病巣が広範囲で手術適応はなく、また膀胱癌は進行癌で膀胱全摘術は不能であったため、全身化学療法として M-VAC 療法を原法に従い施行した。2クール目頃より膀胱癌の縮小と外陰部のびらん、炎症所見の改善がみられ、4クール終了時の IVP・CT 所見では

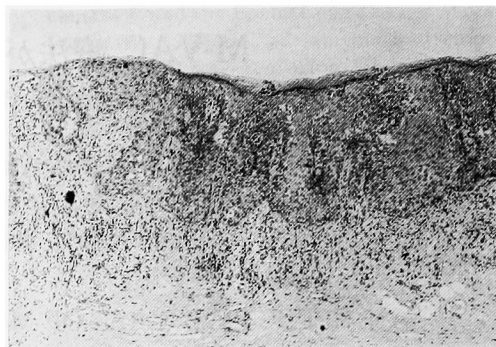


Fig. 3

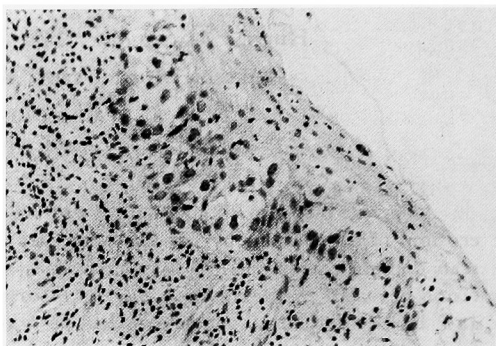


Fig. 4

Fig. 3・4. Paget cells of perineal lesion

膀胱壁の肥厚と下腹部転移巣の消失を認めた (Fig. 5)。外陰部も肉眼的に治癒し (Fig. 6)、組織学的にも Paget 細胞の著明な減少 (Fig. 7) と血中 CEA 値の低下を認めた (Fig. 8)。

M-VAC療法終了後も膀胱癌の画像診断上の消失は続いているが、Paget 病病変は再び潰瘍を形成しはじ

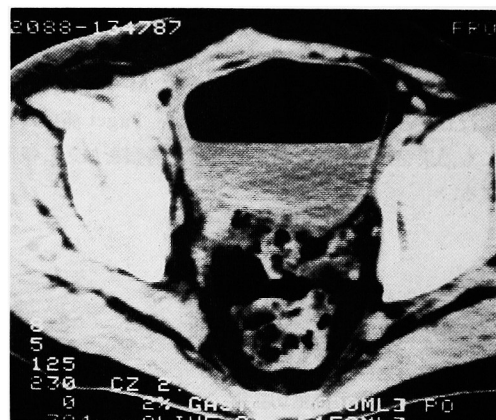


Fig. 5. After four courses of M-VAC therapy, the thickening in the bladder wall was disappeared with CT scan.



Fig. 6. Perineal lesion after chemotherapy

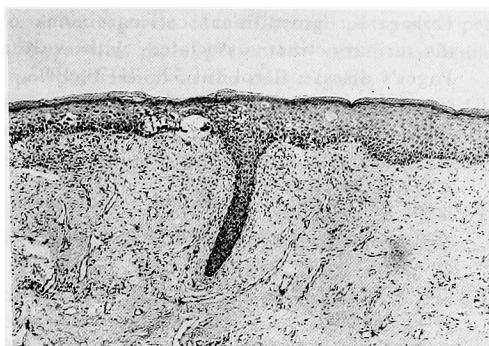


Fig. 7. Paget cells were diminished markedly.

め、同時に CEA 値は再び上昇している。また肝臓の転移病巣の病理組織学的根拠はないが、CEA 値の変化とよく相関した消長を示した。M-VAC 療法 4 クールにおける骨髄抑制の副作用は網状赤血球数で 8~10 日目、血小板数で 10~12 日目、白血球数で 17~19 日目に認められたが、すぐに回復している。また連続投与

による影響は特に認められなかった。他の副作用として嘔吐などの消化器症状や脱毛が認められたが軽度であった。

肝転移に対し M-VAC 療法は限界と考え、他の抗癌剤併用療法を施行したが効果を得られず、1989 年 4 月に死亡した。

考 察

外陰部 Paget 病は、他臓器癌を合併する頻度が高いといわれている。本邦では 53 例が報告されており、そのうち膀胱腫瘍との合併例は 9 例 (17%) であった²⁻¹⁰⁾。自験例では外尿道口および肛門周囲に病変を認めず、Paget 病病変との関連性を認めなかった。また病理組織学的に Paget 病細胞と膀胱癌細胞とが特殊染色上異なっており、外陰部 Paget 病と膀胱癌の同時合併例 (二重癌) と考えられた。このように外陰部 Paget 病と泌尿器系の癌とは発生母地が異なるにもかかわらず、統計上合併する例が多く報告されている (53 例中 20 例, 38%) ため、外陰部 Paget 病を認めた場合他臓器 (特に泌尿器系の) 合併癌の有無の検索が必要であると考えられた。

最近 eccrine, apocrine 腺に CEA が存在していること、Paget 細胞も CEA と強く反応することから、Paget 病はこれらの腺から発生した腺癌と考えられてきている¹¹⁾。それゆえ、外陰部 Paget 病の場合、バルトリン腺、傍尿道あるいは肛門周囲腺より発生することも考えられ、これらの十分な検索が必要である。Paget 細胞が CEA を産生することにより、Paget 細胞の組織診断が可能であり、さらに治療効果の判定など腫瘍マーカーとしても有用であると考えら

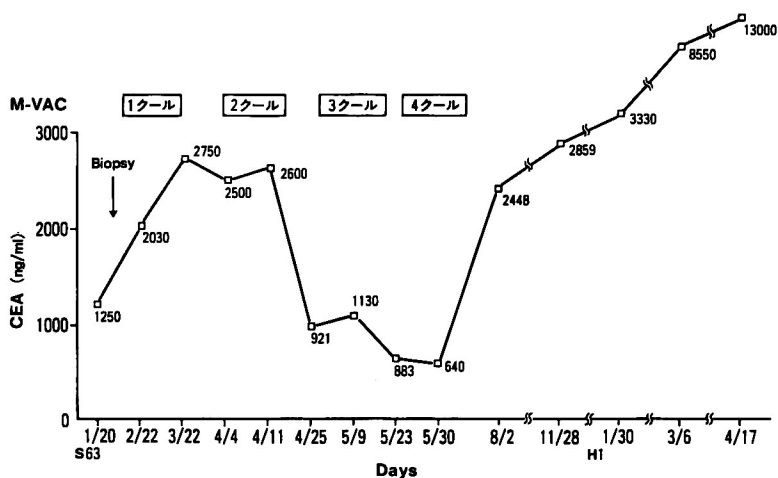


Fig. 8. M-VAC therapy improved serum level of CEA.

れた。自験例でも M-VAC 療法による Paget 病変の改善に伴い血清 CEA は低下し、肝転移病巣の増大と局所再発に伴い上昇した。

外陰部 Paget 病の治療は、放射線療法や抗癌剤による化学療法が無効なことから外科的に切除し、有茎皮弁などを利用して欠損部を補う治療法が行われている。自験例では、外陰部 Paget 病が広範囲なこと、肝転移と進行膀胱癌を合併しておりさらに腹部大動脈瘤も合併していたため、全身化学療法がまず適応と考えて M-VAC 療法を施行した。

M-VAC 療法は1985年に Sternberg らにより報告された、methotrexate (MTX), vinblastin (VBL), adriamycin (ADM), cisplatin (CDDP) による多剤併用化学療法の一つである¹²⁾。M-VAC 療法は尿路上皮癌に対し、60~70%の有効率 (CR+PR) を示し、膀胱癌の集学的治療法の一つとして本邦でも施行され始めている。今回は M-VAC 療法施行1クール目より肉眼的に外陰部 Paget 病のびらんが改善し、2クール終了時生検では、一部に Paget 細胞を認めるのみであった。また血清 CEA 値も低下した。一方、膀胱癌は3クール終了時で CT 上消失し、その効果は6カ月以上持続した。M-VAC 療法での副作用は、おもに消化器症状と骨髄抑制であった。

M-VAC 療法は膀胱癌のみならず他臓器癌にも有効なことから、本症例のように同時重複癌症例に選択されうる多剤併用療法のひとつと考えられた。ただ、効果は認められるものの、その有効持続期間が短いという報告もあり、現在検討され始めた膀胱癌の neo-adjuvant 療法の術前の化学療法として施行した後に根治的膀胱全摘術を行う治療法がより効果的と考えられる。しかし、本症例では肝転移病巣の存在や他の身体的理由で根治的手術療法が行えなかった。

結 語

外陰部 Paget 病を伴う膀胱癌患者に M-VAC 療法を施行し、膀胱癌病変はレ線上消失し、外陰部 Paget 病病変も軽快した。これまで外陰部 Paget 病に対する有効な化学療法の報告は少ない。

また、外陰部 Paget 病と CEA、他臓器癌の合併につき文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Chanda JJ: Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to malignancy. *J Am Acad Dermatol* **13**: 1009-1014, 1985
- 2) 林原義明, 増田哲夫, 斉藤公子, 池田重雄, 岡田耕市: 膀胱癌患者にみられた外陰部 Paget 病. *医薬の門* **25**: 69-74, 1985
- 3) 増田哲夫, 林原義明, 高山紀子, 田島公子, 池田重雄: 膀胱癌の術後4年目にみられた外陰部 Paget 病. *日皮会誌* **96**: 954, 1985
- 4) 宮脇義隆, 前田隆義, 佐野 隆, 岡村信介, 植木実: エクリン汗腺癌を合併した外陰部 Paget 病の組織像. *日臨細胞会誌* **23**: 467-473, 1984
- 5) Fukutani K, Kawabe K, Nijima T and Oohara K: Transitional cell carcinoma of the urinary tract associated with vulvar Paget's disease. *Urol Int* **42**: 71-73, 1987
- 6) 岡 晴夫, 佐藤康美, 田口圭樹, 佐山 猛, 斉藤良治, 真木正博: underlying adenocarcinoma を伴った外陰部 Paget 病の一例. *日本臨床細胞学会雑誌* **24**: 846, 1985
- 7) 平野 節, 岩堀泰隆, 坂本兼一郎, 古谷達孝: 前立腺癌を併発した両腋窩並びに外陰部 Paget 病の一例. *日皮会誌* **96**: 1536, 1986
- 8) 塩谷恵子, 三方律治, 河辺香月, 斉田俊明, 村上俊一, 新島端夫, 大原国章: 外陰部 Paget 病を合併した尿路上皮癌の3例. *日皮会誌* **77**: a 668-a 669, 1986
- 9) 中田昌克, 上出康二, 和田真理, 石井崇子, 松中成浩: 併発癌が主訴であった外陰部 Paget 病の3例. *皮膚* **29**: 680, 1987
- 10) 林原義明, 池田重雄: 外陰部 Paget 病と他臓器癌の合併. *癌と化療* **15**: 1569-1575, 1988
- 11) Mehred N, Azorides RM, Robert EG, Jocelyne Z and Neal SP: Paget disease of the skin. *Cancer* **50**: 2203-2206, 1982
- 12) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watoson RC, Ahmed T, Weiselberg R, Geller N, Hollander PS, Herr HW, Sogani PC, Morse MJ and Whitmore WF: Preliminary result of M-VAC for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **133**: 403-407, 1985

(Received on February 5, 1990)
(Accepted on July 5, 1990)