

腺癌を伴った乳房外 Paget 病の 2 症例

神奈川県立がんセンター泌尿器科 (部長: 近藤猪一郎)

志村 英俊, 村井 哲夫, 三浦 猛, 近藤 猪一郎

TWO CASE REPORTS OF EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE WITH ADENOCARCINOMA

Hidetoshi Shimura, Tetuo Murai, Takeshi Miura
and Iichiro Kondo

From the Department of Urology, Kanagawa Cancer Center

Two patients who suffered from extramammary Paget's disease with adenocarcinoma were treated with combination chemotherapy. Both patients who complained of scrotal induration were the Paget's cells with undifferentiated adenocarcinoma in pathology. We tried CAP (cyclophosphamide, pirarubicin, cisplatin) therapy on case 1, and MEC (methotrexate, etoposide, cisplatin) therapy on case 2. The primary lesion was reduced and the metastatic lesion, showed regression (Acta Urol. Jpn. 30: 1033-1036, 1994)

Key words: Paget's disease, Adenocarcinoma, Chemotherapy

緒 言

腺癌を伴った乳房外 Paget 病に対し 1 例は化学療法, 手術療法および放射線療法を, 他の 1 例は化学療法だけを施行した 2 症例を経験したので報告する。

症 例

症例 1

患者: 74歳

主訴: 陰嚢部腫瘍

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1989年 8 月頃より陰嚢部に硬結出現し, 近医受診後当院紹介される。

入院時現症: 体格中等度, 栄養状態やや不良。胸部に理学的所見異常なし。左陰嚢を中心とし陰茎, 下腹部におよぶ浸潤性紅斑が存在し, 陰嚢には 3×3 cm 大の腫瘍を認め (Fig. 1), 両側鼠径部リンパ節を触知した。

検査所見・血液検査異常なし。CT にて両側鼠径部リンパ節腫脹を認めた。

経過: 1990年 1 月 22 日腫瘍部生検施行。病理結果では転移性腺癌が疑われ全身の検索を行ったが原発巣は不明であり, 原発性陰嚢部腺癌と診断した。2 月 19 日から cyclophosphamide, 400mg/m², day 1, pirarubicin, 30 mg/m², day 1, cisplatin, 50 mg/m², day 2 を 1 コースとする CAP 療法を 2 コース施行した。

発赤部は軽度縮小し, 左右鼠径部リンパ節はそれぞれ 37%と 22%の縮小を認めた。化学療法後, 外陰部腫瘍摘出, 両側鼠径部リンパ節郭清, 皮膚移植術施行した。病理結果は腫瘍部では低分化型腺癌であり, 所々に腺管構造がみられ, 粘液の産生を認めた。周辺発赤部には腺癌の像はなく表皮内に胞体が PAS 陽性の Paget 細胞を認めた (Fig. 2)。鼠径部リンパ節には腺癌はみられたが Paget 細胞は認めなかった。術後外陰部に 6,000 rad の照射を行い, 骨盤内リンパ節郭



Fig. 1. Tumor (3×3 cm) with erosive lesion was recognized at the root of the penis in the left side.

清術を行ったがここにも腺癌の転移を認めた。10月13日退院したが、1991年5月8日、肝転移、第5腰椎転移、両側水腎症にて入院。右腎臓造設術施行し、5月31日外陰部腫瘍切除、皮膚移植術施行。病理結果は腺

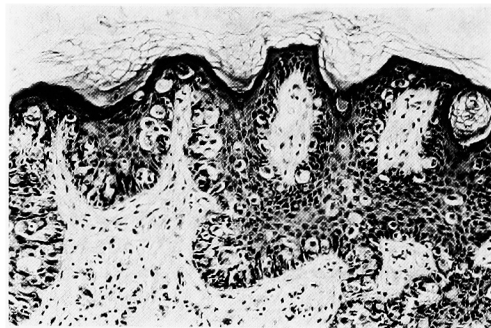


Fig. 2. Paget's cells were present in the epidermis.



Fig. 3. Tumor spread to the scrotum with erosion at the root of the penis.



Fig. 4. Microscopic appearance of the tumor. Paget's disease with undifferentiated adenocarcinoma.

癌の再発であり、断端陽性だった。以後は他院にて経過観察していたが初診より1年9ヵ月後の1991年9月20日癌性悪液質にて死亡した。

症例2

患者：56歳

主訴：陰囊部腫脹

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1991年7月頃より陰囊部に小豆大の腫瘍出現したが放置していた。腫瘍が増大し陰茎にもおよび変形をきたしたため近医受診。陰囊腫瘍が疑われ、1992年7月28日当院紹介された。

入院時現症：胸・腹部ともに理学的所見異常なし。陰囊は鰐卵大に腫脹しており、堅く、精巣は触知されなかった。陰茎の一部はびらんとなっていた (Fig. 3)。

検査所見：末梢血検査異常なし。生化学検査ではALPが535 mu/mlと高値を示し、CEA 6.1 ng/mlと軽度上昇していた。単純写真にて第6頸椎の圧迫骨折がみられ、全身に造骨性変化を認めた。CTにて陰囊の径は8 cm、厚さ2.3 cmだった。骨シンチでは全身骨に転移がみられ、ガリウムシンチでは胸椎および陰囊に集積がみられた。

経過：8月4日、陰囊部生検施行。病理結果は主として皮下に核異型度高度、核小体明瞭な細胞が数個の小集団を形成、あるいは小腺管を形成する転移性低分化型腺癌と診断されたため、全身の検索を行ったが原発巣はみられず、原発性陰囊部腺癌と診断された。8月19日よりmethotrexate, 150 mg/body day 1, etoposide, 100 mg/m² day 2~4, cisplatin, 20 mg/m² day 2~6, を1コースとするMEC療法を開始した。その間、骨転移の疼痛に対し硫酸モルヒネ徐放剤 (MSコンチン) を使用した。40 mgより開始し、最高420 mgまで増量した。2コース終了後より陰囊は軟らかくなり、縮小効果もみられた。4コース終了後CTにて陰囊径は6 cmに縮小、厚さも1.3 cmになり、陰茎びらん部も改善された。骨シンチでは肋骨における集積はほとんどみられず、頸椎および胸椎の集積像は淡くなっていた。ガリウムシンチでも陰囊部の集積はみられなかった。また、疼痛も軽減し硫酸モルヒネ徐放剤は徐々に減量し最後は中止した。11月25日、再度陰囊部生検施行。病理結果はPAS染色ではPAS陽性物質を認めるPaget細胞が存在し、その下床は核異型度高度、核小体明瞭な細胞が小腺管を形成する低分化型腺癌だった (Fig. 4)。また、生検部位に繊維化などは存在せず、化学療法による変化はみられなかった。

退院後経過観察していたが疼痛強くなり1993年4月

2日入院。骨シンチは悪化しており4月12日より再度、MEC療法開始した。4コース行い疼痛は軽減したが陰嚢の大きさは変わらず、8月5日一時退院したが、初診より1年3カ月後の1993年10月24日に癌性悪液質にて死亡した。

考 察

皮膚の腺癌では汗腺癌あるいは他臓器の転移が考えられる。他臓器よりの転移は消化管、子宮頸部、前立腺などからの転移が報告されている⁹⁾。本症例では2例ともに他に原発巣は認めず、組織学的にPAS陽性物質がみられ、汗腺由来の原発性陰嚢部腺癌と思われ Paget 細胞を伴っていた。

乳房 Paget 病は下床に発生した duct carcinoma の表皮内進展であろうと考えられており²⁾、外陰部 Paget 病においても表皮下に腺癌を合併することが稀ではなく、54%にみられたとする報告もみられる³⁾。本症例においても2例ともに腺癌に伴い Paget 細胞がみられた。この場合、腺癌を伴った Paget 病とするか、Paget 病を伴った腺癌とするかが問題となるが、臨床経過より両症例ともに最初に硬結が出現し、両症例ともにこの部位より腺癌が認められており、最初に発生した腺癌が表皮に進展し、表皮の局所的環境により、Paget 細胞を伴うようになったと考えられる。

Paget 細胞の起源としてはアポクリン腺起源説が有力であるものの、定説には至っていない。エクリン腺とアポクリン腺の同定には酵素組織学的、免疫組織学的、電顕所見などで判別するが、これらの手法をもってしても鑑別は困難である。本症例ではこれらの検索は行っておらず明らかではないが、陰嚢はアポクリン腺が豊富な部位なので、アポクリン腺由来が疑われた。

CEA は正常皮膚のエクリンおよびアポクリン汗管、分泌物に存在し汗腺癌でも陽性となることは知られている⁴⁾。木内ら⁵⁾は免疫組織学的に腫瘍組織内 CEA の存在が証明された、外陰部 Paget 病を報告しており、その増減は病巣の消長および腫瘍細胞の活動性を反映したものと述べている。自験例において症例1では正常だったが、症例2では入院時軽度上昇しており化学療法2コース終了後には腫瘍の縮小により正常値となり、化学療法の有効性を示しているものと思われる。

治療は腺癌を伴った乳房外 Paget 病においては、Paget 細胞自身が転移を起こしえる⁶⁾ので手術療法が主体となり、さらに①肉眼的に病巣が片側性でも反対側に組織学的に存在する場合があること、②正常と思

われる外陰部でも多中心性ないし lateral invasion が度々みられること、などから十分広い範囲に切除する必要がある⁷⁾。さらに、腺癌を伴った Paget 病の場合は予後がきわめて悪く⁸⁾、他の治療法との併用を行わなくてはならない。汗腺癌に対し化学療法を行った報告は少ないが Coonley ら⁹⁾によると、転移を伴った汗腺癌20例に化学療法を施行した結果では、単独で有効な化学療法剤はないが、doxorubicin と cyclophosphamide の組み合わせがもっとも効果が高く、第一選択の治療薬とされている。われわれの症例において症例1では cyclophosphamide と pirarubicin, cisplatin を組み合わせた CAP 療法を行い、鼠径部リンパ節に対し37%の縮小率がえられた。その後、局所の手術療法も行ったが、断端陽性であり、リンパ腺には転移もみられた。術後は全身状態より化学療法は行わなかった。症例2では初診時より骨転移がみられたため、局所は生検のみとし、われわれが尿路上皮癌に用いて良好な成績をえている MEC (methotrexate, etoposide, cisplatin) 療法¹⁰⁾を行った。4コース終了後には鎮痛剤は中止となり、骨シンチ、ガリウムシンチでも改善を認め、陰嚢の縮小もみられた。また、Voigt ら¹¹⁾の乳房外 Paget Carcinoma の報告では carboplatin 400 mg/m² day 1, carciun folinic acid 170 mg/m² day 1~5, 5-fluorouracil 350 mg/m² day 1~5, の多剤併用療法を6コース行い CR がえられたとしており化学療法の有効性が示唆される。本症例では腫瘍の縮小効果や鎮痛効果などの近接的効果はえられており、腺癌を伴った乳房外 Paget 病においても、手術療法との組み合わせによる積極的な化学療法の必要性が感じられた。

結 語

腺癌を伴った外陰部 Paget 病に対し化学療法を行った2症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Pinkus H and Mehregan AH: Epidermotropic eccrine carcinoma. A case combining features of eccrine poroma and paget's dermatosis. Arch Dermatol 88: 597-606, 1963
- 2) Ordonez NG, Awalt H and Mackey B: Mammary and extramammary Paget's disease: An immunocytochemical and ultrastructural study. Cancer 59 1173-1183, 1987
- 3) Lee SC, Roth LM, Ehrlich C, et al.: Extramammary Paget's disease of the vulva. A clinicopathologic study of 13 cases. Cancer

- 39:2540-2549, 1977
- 4) 名嘉真武司: 皮膚腫瘍における Carcinoembryonic antigen について. 日皮会誌 93: 1271-1279, 1983
 - 5) 木内一佳志, 三橋喜比古, 三上英樹, ほか: 血中 CEA の著名な高値を示した外陰 Paget 病の 1 例. 臨皮 39: 615-619, 1985
 - 6) Hart WR and Millman JB: Progression of intraepithelial Paget's disease of the vulva to invasive carcinoma. Cancer 40: 2333-2337, 1977
 - 7) 児玉省二, 木幡憲郎, 半藤 保, ほか: 外陰 Paget 病11例の臨床病理学的検討. 日産婦会誌 37: 861-870, 1985
 - 8) Breen JL, Smith CI and Gregori CA: Extramammary Paget's disease. Clin Obstet Gynecol 21: 1107-1115, 1978
 - 9) Coonley CJ, Schauer P, Kelsen DP, et al.: Chemotherapy of metastatic sweat gland carcinoma. Am J Clin Oncol 8: 307-311, 1985
 - 10) 三浦 猛, 村井哲夫, 近藤猪一郎, ほか: 尿路上皮癌に対する MEC (methotrexate, etoposide, cisplatin) 療法. 癌と化療 19: 731-733, 1992
 - 11) Voigt H, Bessermann R and Nathrath W: Cytoreductive combination chemotherapy for regionally advanced unresectable extramammary Paget carcinoma. Cancer 70: 704-708, 1992

(Received on February 14, 1994)
(Accepted on July 11, 1994)