

術前に直腸癌由来 Pagetoid spread と診断した 肛門腺癌由来 Pagetoid spread の 1 例

近森健太郎¹⁾ 岡田 倫明¹⁾ 河田 健二¹⁾ 山田 洋介²⁾
岡村 亮輔¹⁾ 板谷 喜朗¹⁾ 肥田 侯矢¹⁾ 小濱 和貴¹⁾

¹⁾京都大学医学部附属病院消化管外科

²⁾京都大学医学部附属病院病理診断科

肛門周囲の上皮内に隣接臓器癌が進展し Paget 病様の組織像を呈する現象を Pagetoid spread と呼ぶ。症例は 84 歳の女性で、主訴は肛門周囲の発赤であった。内視鏡で直腸癌を認め、肛門周囲皮膚の生検と免疫染色検査の結果から直腸癌由来の Pagetoid spread が考えられ、ロボット支援下直腸切断術と肛門周囲皮膚切除術を施行した。病理学的検討では肛門皮膚病変は直腸癌と連続しておらず、直腸癌とは別に肛門腺癌を認め、また肛門皮膚病変の免疫染色検査のプロファイルが直腸癌と一致せず、肛門腺癌と一致したため、肛門腺癌由来の Pagetoid spread と最終診断した。肛門腺癌はまれで、粘膜に病変を認めにくく、初期の発見は困難である。肛門周囲に Paget 細胞を認めた場合、肛門腺癌による Pagetoid spread の可能性を念頭に置き、免疫染色検査を含めた詳細な病理学的検討を行うことが重要である。

キーワード：Pagetoid spread, 肛門腺癌, 直腸癌

はじめに

乳房外 Paget 病は Paget 細胞と呼ばれる異型細胞が表皮内で増殖・進展することを特徴としており、原発巣によって原発性乳房外 Paget 病と続発性（二次性）乳房外 Paget 病に大別される。原発性乳房外 Paget 病は肛門周囲皮膚および生殖器周囲などのアポクリン腺の豊富な領域に発生し、肛門管に及ぶことがある。続発性乳房外 Paget 病は、皮膚に隣接する臓器の癌が上皮内を移動して表皮へ到達し表皮内癌の所見を呈することを特徴としており、その現象を Pagetoid spread と呼ぶ。原発性乳房外 Paget 病と Pagetoid spread の臨床病理像は類似しているが、治療方針は全く異なるため鑑別が重要である¹⁾。

今回、我々は Pagetoid spread を伴う肛門腺癌に、直腸癌を合併した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：84 歳，女性

主訴：肛門周囲発赤

既往歴：右母指 Bowen 病，乳癌，2 型糖尿病

現病歴：3 年前頃より肛門周囲の発赤を自覚していた。肛門皮膚病変（Fig. 1a）の生検の結果、表皮全層で異型細胞（Paget 細胞）の増殖が認められた（Fig. 1b）。免疫染色検査で CDX2 陽性，CK20 陽性，GATA3 陰性という所見を認めたため、原発性乳房外 Paget 病ではなく、腸管原発癌による Pagetoid spread

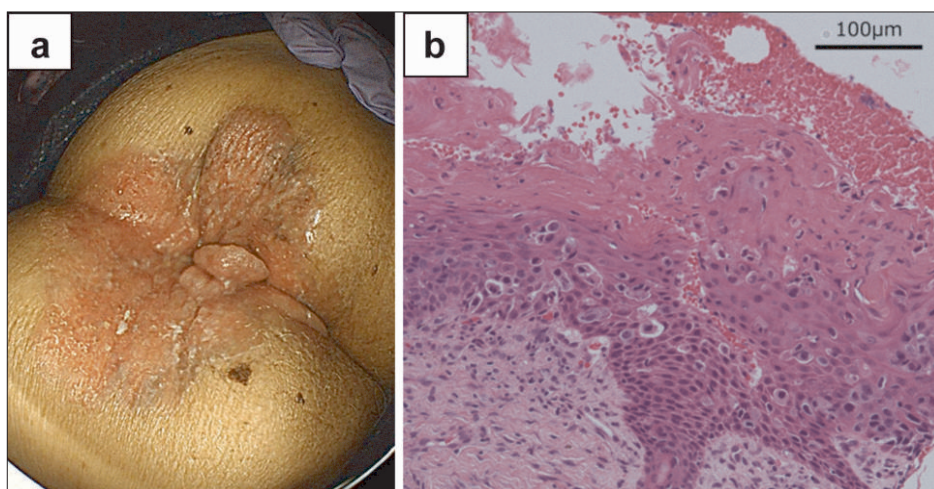


Fig. 1 (a) An erythematous skin lesion had spread around the anus. (b) Histological assessment of a skin biopsy showed the presence of Paget's cells.

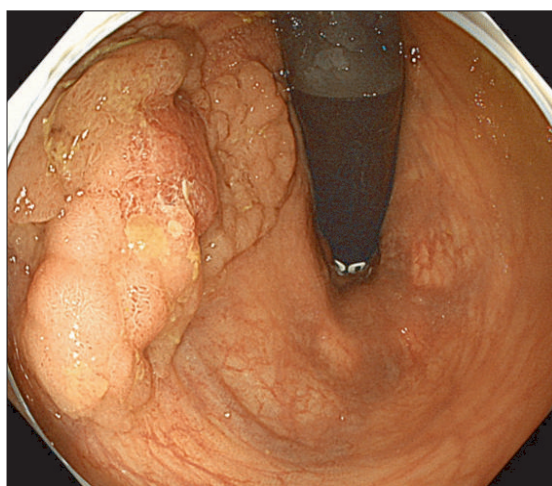


Fig. 2 Rectal cancer occurred as a laterally spreading type tumor located above the Hermann line.

が疑われた。下部消化管内視鏡検査で直腸癌を認めたため、直腸癌による Pagetoid spread と診断され、手術目的に外科紹介となった。

血液検査所見：腫瘍マーカーは CEA 4.1 ng/ml, CA19-9 16.0 U/ml といずれも正常範囲内であった。

下部消化管内視鏡検査所見：直腸後壁，Hermann 線直上に 30 mm 大の laterally spreading tumor granular type (LST-G) を認めた (Fig. 2)。生検で tubular adenocarcinoma (tub1)，深達度 SM の直腸癌と診断された。腫瘍と歯状線との間には正常粘膜が介在し、肉眼的に明らかな肛門皮膚病変との連続性は確認されなかった。

CT, MRI 所見：直腸間膜リンパ節の腫大や遠隔転移を認めなかった。

以上より、肉眼的に連続性を認めないものの Pagetoid spread を伴う直腸癌と診断し、ロボット支援下腹会陰式直腸切断術を施行した。

手術所見：

①会陰操作：肛門皮膚病変から 5 mm マージンを確保し皮膚切開を行った (Fig. 3a)。腔内進展を疑われたため腔後壁を含めて切除を行った。坐骨直腸窩脂肪を肛門挙筋直下まで切離しておいた。

②腹腔内操作：ロボット (da Vinci Xi) 支援下に、左結腸動脈を温存して上直腸動脈を切離し、直腸間

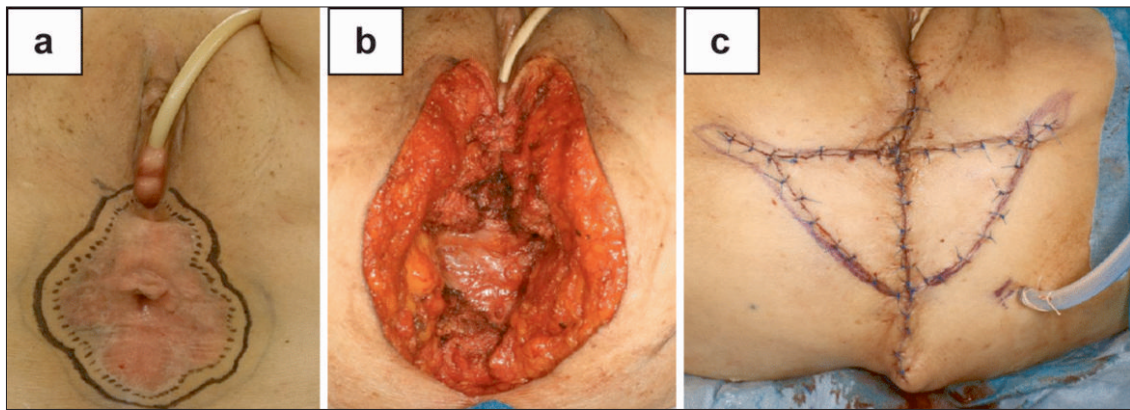


Fig. 3 Perianal skin incision and repair. (a) Skin incision (solid line) with a 5-mm margin from the erythematous lesion (dotted line). (b) Perineal view after removal of the perianal skin and anorectum. (c) Reconstruction with V-Y advancement flaps.

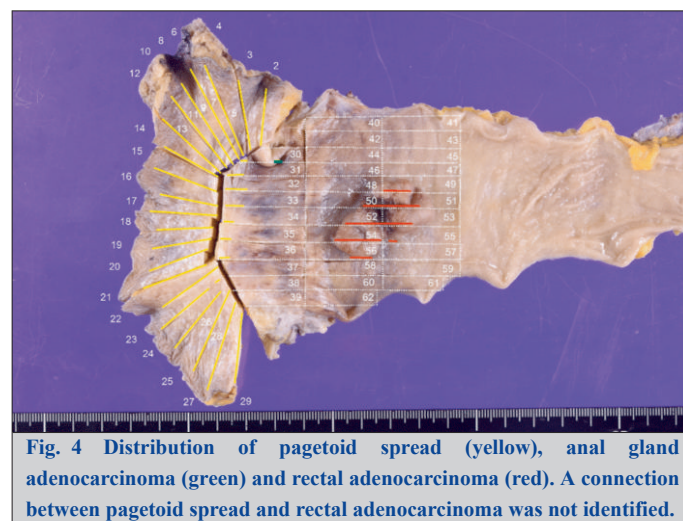


Fig. 4 Distribution of pagetoid spread (yellow), anal gland adenocarcinoma (green) and rectal adenocarcinoma (red). A connection between pagetoid spread and rectal adenocarcinoma was not identified.

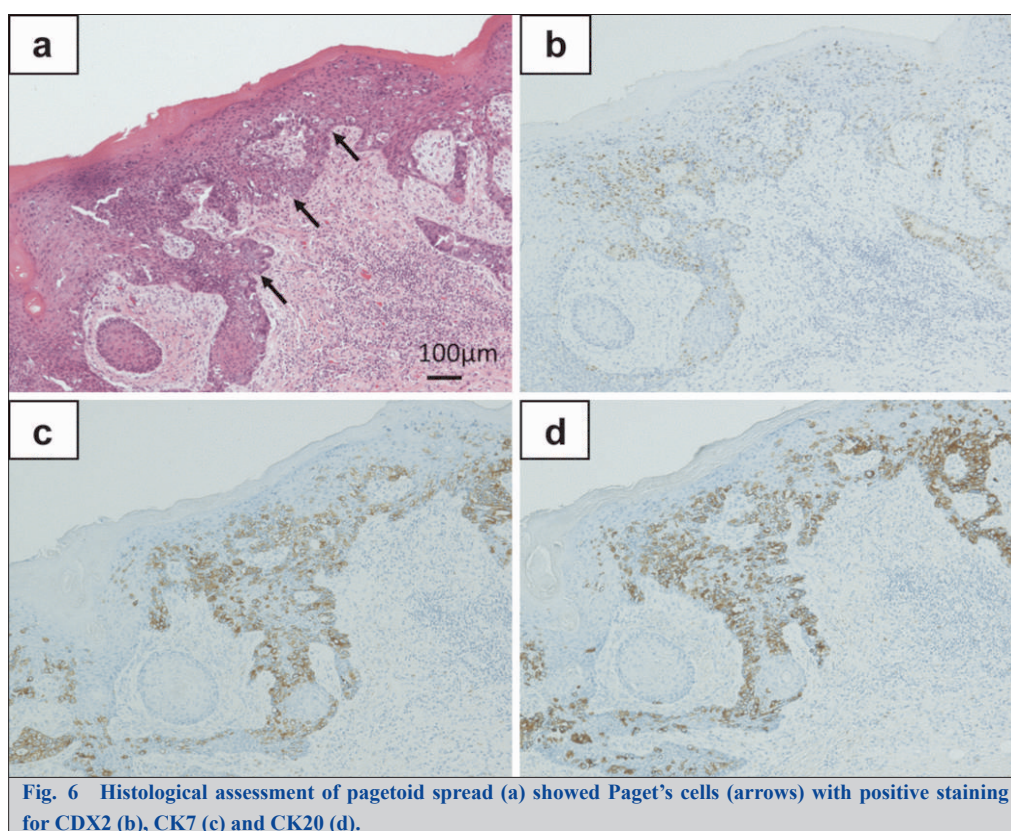
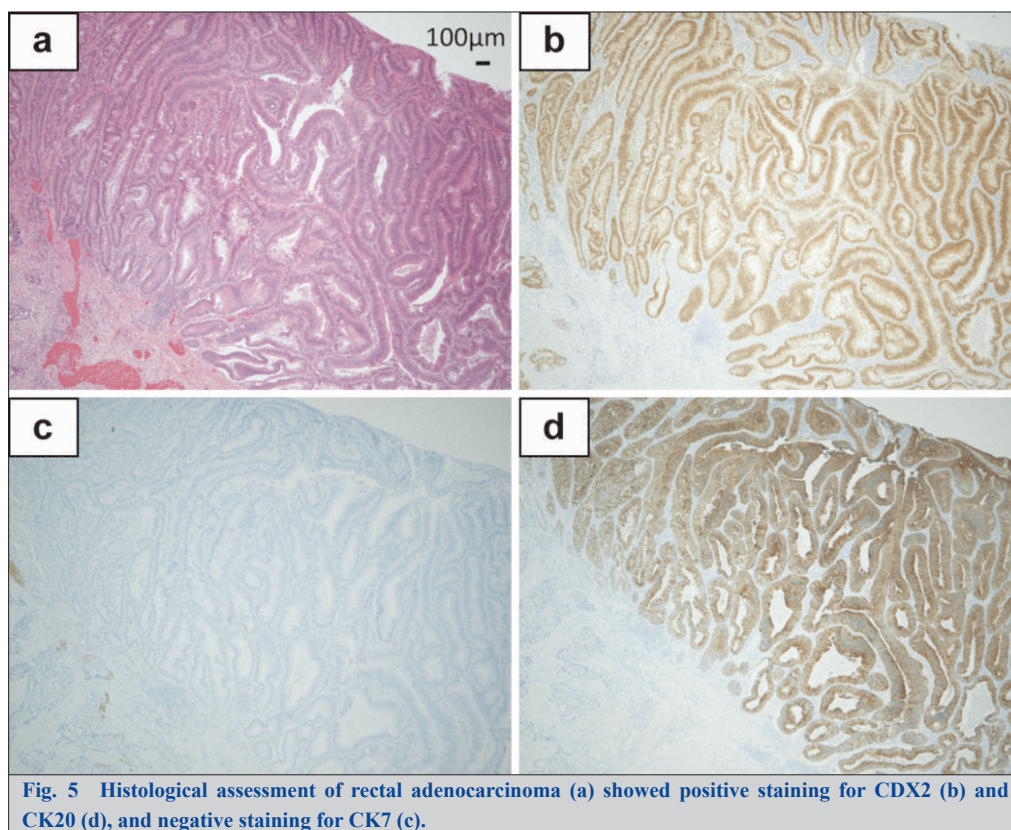
膜全切除を行った。肛門挙筋を切離して、先行した会陰からの切離層と全周性に交通させ、標本を摘出した (Fig. 3b)。

③会陰創の閉鎖：形成外科医により皮弁形成術で会陰創を閉鎖した (Fig. 3c)。

切除標本および病理組織学的所見：

直腸病変：粘膜下層に浸潤する (粘膜筋板より 3 mm)、高～中分化腺癌を認めた (Fig. 4, Fig. 5a)。脈管侵襲は認めなかった。免疫染色検査では、GCDFP15 陰性、CDX2 陽性 (Fig. 5b)、CK7 陰性 (Fig. 5c)、CK20 陽性 (Fig. 5d) であった。大腸癌取扱い規約第 9 版では、tubular adenocarcinoma, well to moderately differentiated. Rb, Type 0-IIa+Is, 40×20 mm, tub1>tub2, pT1b (SM), Ly0, V0, BD1, Pn0, pPM0, pDM0, pRM0, pN0 と診断した。

肛門皮膚病変所見：境界不明瞭な白色調の隆起性病変が存在し (Fig. 4)、表皮内に Paget 細胞の増殖を認めた (Fig. 6a, Fig. 7a, b)。脈管侵襲は認めなかった。全断面を検索した結果、30 番の切片上に粘膜下層の肛門管付属腺を置換するような腺癌の像を認め、肛門腺の上皮内癌を認めた (Fig. 7c)。Paget 細胞と肛門腺癌の両者とも、免疫染色検査で GCDFP15 陰性、CDX2 陽性 (Fig. 6b)、CK7 陽性 (Fig. 6c, Fig. 7d)、CK20 陽性 (Fig. 6d) を認めた。大腸癌取扱い規約第 9 版では、adenocarcinoma with pagetoid spread. PE, Type 0-IIb, 110×40 mm, tub1, pTis (M), Ly0, V0, Pn0, pPM0, pDM0, pRM0, pN0 と診断した。



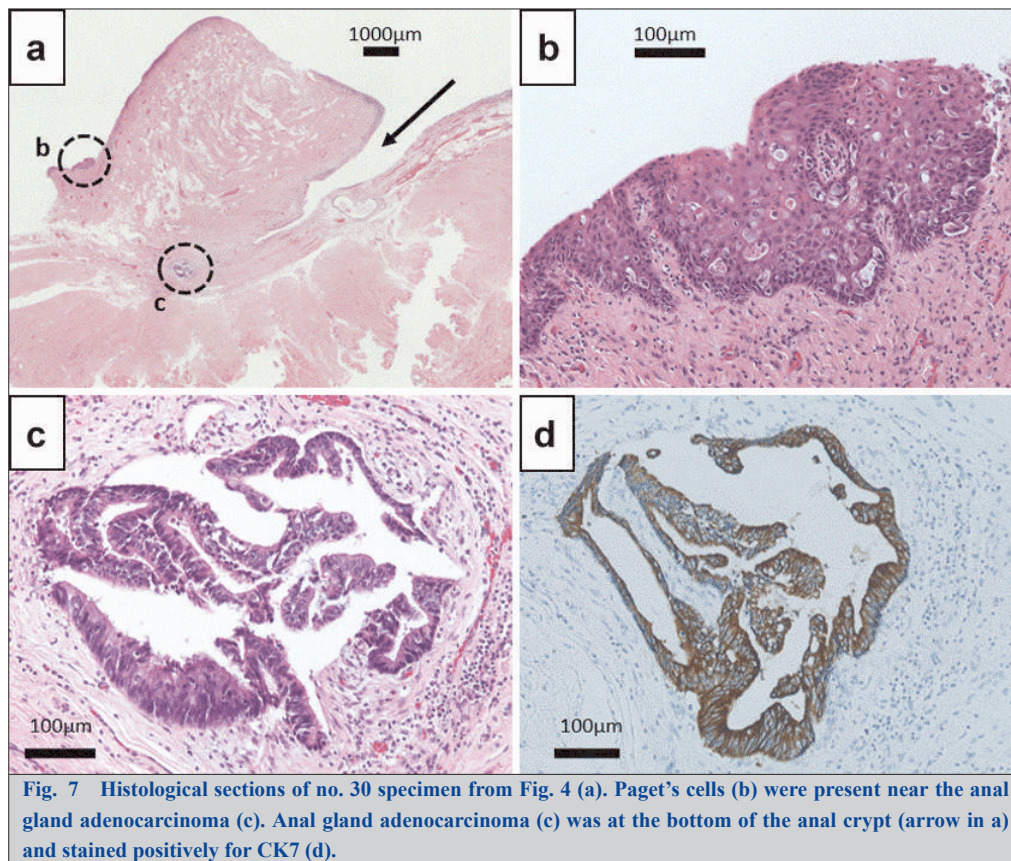


Fig. 7 Histological sections of no. 30 specimen from Fig. 4 (a). Paget's cells (b) were present near the anal gland adenocarcinoma (c). Anal gland adenocarcinoma (c) was at the bottom of the anal crypt (arrow in a) and stained positively for CK7 (d).

Table 1 Comparison of results from immunohistochemical staining				
	GCDFP15	CK20	CK7	CDX2
Rectal adenocarcinoma	—	+	—	+
Paget's cells	—	+	+	+
Anal gland adenocarcinoma	—	+	+	+

直腸癌と Paget 細胞に連続性を認めず、また前者で CK7 陰性、後者で CK7 陽性と免疫染色検査のプロファイルが異なっていることから、両者は原発巣が異なる腫瘍であると考えられた。そして、肛門腺癌と Paget 細胞が近接し、免疫染色検査のプロファイルが一致していたため (Table 1)、肛門腺癌由来の Pagetoid spread であると結論付けられた。

術後補助化学療法は行わず、術後 6 か月時点で無再発生存中である。

考 察

乳房外 Paget 病はアポクリン腺が存在する領域に好発する原発性乳房外 Paget 病と、皮膚に隣接する癌が上皮内を移動して表皮へ到達し、表皮内癌の所見を呈する続発性乳房外 Paget 病 (Pagetoid spread) に大別される¹⁾。双方とも臨床的には肛門周囲に紅斑や湿疹を肉眼的に認め、臨床病理像では腺癌が表皮内に進展し大型淡明細胞である Paget 細胞を認めるという点で似通っているが、原発巣が異なる病態であり治療方針も異なっている。皮膚原発乳房外 Paget 病の治療では局所切除が基本であり肛門温存が可能であるが、一方で Pagetoid spread を伴う直腸肛門管癌に対しては直腸切断術が治療の基本であり、肛門温存が難しくなる²⁾。そのため術前診断において、両者の鑑別が重要である。肛門周囲に Paget 病変を認めた症例では直腸肛門管癌を 25~69%に認めたという報告があり^{3)~5)}、肛門周囲に Pagetoid spread を認めた場合には直腸

肛門鏡や下部内視鏡などの検査を施行し、隣接する内臓癌を精査すべきである⁶⁾。

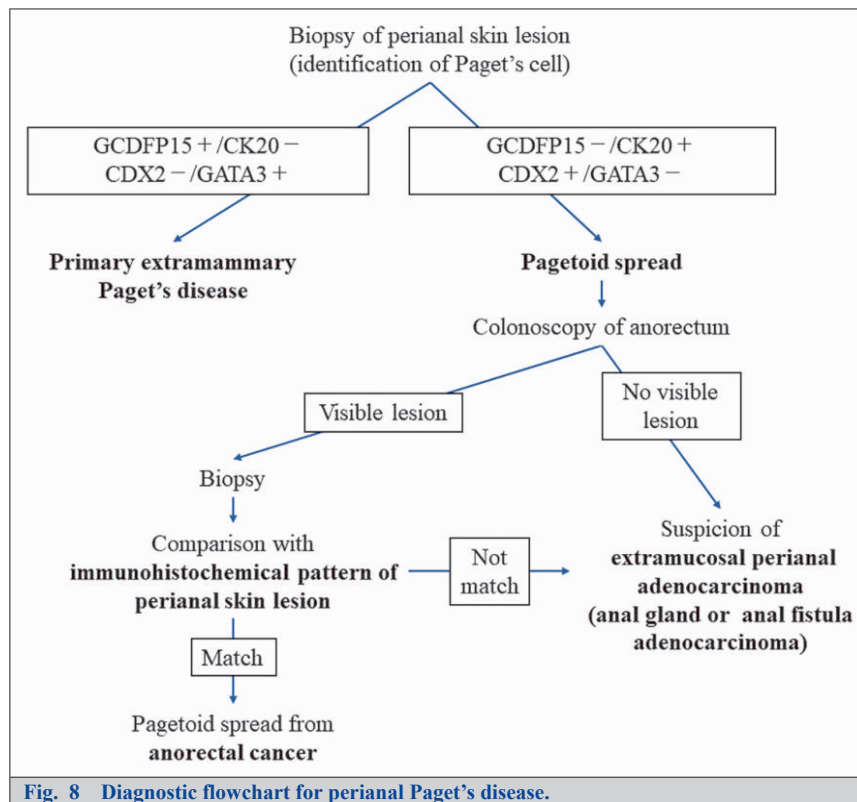
原発性乳房外 Paget 病と内臓癌の Pagetoid spread の鑑別には、GCDFP15、CK20、CK7 のような免疫染色検査が有用である。GCDFP15 はアボクリン腺やエクリン腺由来の腫瘍に陽性を示すマーカーであり、消化管腺癌に対しては陰性を示す⁷⁾。また、CK20 は消化管腺癌、尿路上皮癌で陽性を示すことが知られている⁸⁾。原発性乳房外 Paget 病では GCDFP15+/CK20-、直腸肛門管癌の Pagetoid spread では GCDFP15-/CK20+ となることが知られており、鑑別に役立つとされている³⁾⁹⁾。近年では CDX2 のように大腸癌に特徴的なマーカーが報告されている¹⁰⁾。また、乳癌や膀胱癌の診断に用いられる GATA3 も原発性乳房外 Paget 病で陽性となることが知られており、直腸肛門管癌の Pagetoid spread との鑑別に有用である¹¹⁾。

本症例における切除標本に対する免疫染色検査では、直腸病変が GCDFP15-/CK20+/CK7-/CDX2+ であったのに対し、肛門皮膚病変が GCDFP15-/CK20+/CK7+/CDX2+ という結果であり、直腸病変が CK7-、肛門皮膚病変が CK7+ と免疫染色検査のプロファイルが異なっていることから、それぞれが原発巣の異なる病変であることが示唆された。Ramalingam ら¹²⁾は肛門周囲に Paget 病変を伴わない直腸癌の 87% で CK20+/CK7- であったことを報告しており、直腸癌が Paget 病変を伴うか否かによって異なる発現パターンを示しうることを指摘している。一方で、Pagetoid spread を伴う直腸肛門管癌における CK20 と CK7 の組み合わせについては、CK20+/CK7+ が 59%、CK20+/CK7- が 39%、CK20-/CK7+ が 2%、CK20-/CK7- が 0% とする報告がなされており¹³⁾、一定の発現パターンを示していないのが事実である。このことから、隣接する直腸肛門管癌を認める Paget 病変に対しては、Paget 病変だけでなく隣接癌に対する免疫染色検査を行い、CK20 や CK7 の発現パターンを比較することが原発巣の鑑別診断に有効であると考えられる。

Pagetoid spread は、原発巣と連続性を認めるものが一般的である。連続性をもたない Pagetoid spread を伴う直腸肛門管癌はまれであり、肛門腺由来印環細胞癌が初期の原発巣切除や化学療法の影響で非連続性に表皮内浸潤を生じた症例¹⁴⁾や、直腸癌がリンパ管侵襲を示すことで表皮内への進展を生じたとする症例¹⁵⁾が報告されており、それぞれ粘膜面での連続性を有さないという点で共通している。今回の症例では、術前内視鏡で直腸病変と肛門皮膚病変の連続性を認めないものの、前述の非連続性 Pagetoid spread のような進展様式である可能性を考慮し、術前に直腸癌由来の Pagetoid spread と診断していた。切除標本でも肉眼的かつ病理学的に直腸病変と肛門皮膚病変との連続性を認めなかったが、直腸癌の脈管侵襲は認めておらず、また全断面に対する病理学的検索を行った結果、直腸癌とは別に、肛門皮膚病変に近接する部位に肛門腺癌の存在が明らかになった。前述の非連続性 Pagetoid spread 症例では原発巣の局在が肛門管主体であるのに対し、本症例の直腸癌は下部直腸に位置しており、肛門皮膚病変との距離が原発巣としては離れすぎているように見えた。さらに免疫染色検査を行い、肛門皮膚病変の Paget 細胞と肛門腺癌のプロファイルが一致していたため、肛門皮膚病変は肛門腺癌から生じた Pagetoid spread であると結論付けられた。

肛門腺由来の腺癌である肛門腺癌は、病変の主座が肛門管壁内にあるため、初期には癌組織を粘膜に認めず、早期発見が難しい¹⁶⁾。本症例では全断面での検索を行い肛門腺癌を発見しえたが、切り出し面がずれていれば発見されていなかった可能性がある。過去の非連続性の Pagetoid spread を伴う直腸肛門管癌の症例¹⁵⁾において、本症例のように微小な肛門腺癌が潜在していた可能性は否定できない。Pagetoid spread を伴う肛門腺癌は過去にも複数症例が報告されており、佐伯ら¹³⁾は Pagetoid spread を伴う直腸肛門管癌 81 例のうち 31 例 (38%) が肛門腺癌原発であったと報告している。そのため、Pagetoid spread の原発巣検索においては肛門腺癌の存在を念頭に置き、本症例のように Pagetoid spread に隣接する明らかな直腸肛門管癌を認めた場合においても、原発巣が肛門腺癌である可能性を考慮しておく必要がある。

肛門腺癌は早期発見が難しいこともあり、進行した状態で診断がつくことが多く¹⁷⁾、本症例のように肛門周囲 Pagetoid spread の切除標本において肛門腺の上皮内癌を認める報告例は比較的まれである。医学中央雑誌 (1991 年～2021 年) で「Pagetoid spread」をキーワードに検索したところ、Pagetoid spread を伴う肛門腺癌は 16 例あり、そのうち 4 例に上皮内癌の記載を認めた。また、本症例のように別病変として直腸癌



を合併していた報告は認めなかった。森谷ら¹⁷⁾は肛門腺の上皮内癌が連続性に肛門小窩を介して肛門上皮に進展、浸潤した症例を報告しており、肛門腺上皮内癌が肛門周囲 Pagetoid spread の発生機序における初期像である可能性を示唆している。本症例においても肛門腺上皮内癌が同様の進展様式を呈したと考えられる。

本症例を踏まえ、肛門周囲 Paget 病変の診断におけるフローチャート (Fig. 8) を作成した。まず肛門皮膚病変に対する免疫組織化学的評価を行い、皮膚原発 Paget 病と直腸肛門管癌の Pagetoid spread を鑑別することから始まる。また、並行して下部消化管内視鏡検査を行い、粘膜病変があればこれを生検する。この際、直腸型腺癌だけでなく管外型腺癌 (肛門腺癌や痔瘻癌) が併存していることを想定し、粘膜病変に対する免疫染色検査を行い、肛門皮膚病変と比較する。そのうえで直腸型腺癌あるいは管外型腺癌を鑑別することが重要と思われる。粘膜病変を認めない場合は、管外型腺癌の可能性を念頭に置いた診療が重要である。治療方針としては、原発性 Paget 病であれば肛門皮膚病変の局所切除が適応となる。直腸肛門管癌の Pagetoid spread では、根治性と手技的な問題から腹会陰式直腸切断術が選択されることが多いが、永久人工肛門となり術後 QOL を著しく低下させる。近年、Pagetoid spread の原発巣が粘膜内にとどまる場合、内外肛門括約筋を温存して病変粘膜と肛門皮膚病変を切除し肛門再建を行う術式が報告されており¹⁸⁾¹⁹⁾、手技の難しさ、根治性や機能についてはさらなる議論が必要であるものの、排便機能を温存できる術式として期待される。本術式は、粘膜病変を認めず、Pagetoid spread を強く疑う場合、つまり潜在的な肛門腺癌による Pagetoid spread が疑われる場合は、診断的治療と機能温存を両立できるため良い術式と考える。粘膜病変を有する Pagetoid spread で、免疫染色検査の結果から粘膜病変由来の Pagetoid spread と診断され、原発巣が進行癌であれば腹会陰式直腸切断術が選択されるべきである。一方で、本症例のような直腸癌と連続性のない Pagetoid spread では、潜在的な肛門腺癌を考慮して、前述の肛門温存手術と直腸癌の病期に応じた手術 (内視鏡的粘膜下層剥離術、経肛門的腫瘍切除、低位前方切除など) を組み合わせた術式も選択肢となりうるが、手技の煩雑さと根治性の問題から、人工肛門を受容できない症例など限定

的な選択になると考える。本症例では、高齢でもあり年齢的な肛門括約筋機能を考慮すると、術前に診断しえたとしても腹会陰式直腸切断術を選択したと思われる。

利益相反：なし

文献

- 1) 日本皮膚悪性腫瘍学会編. 皮膚悪性腫瘍取扱い規約. 第2版. 東京：金原出版；2010. p. 57-77.
- 2) Shutze WP, Gleysteen JJ. Perianal Paget's disease; classification and review of management; report of two cases. *Dis Colon Rectum*. 1990;33:502-7.
- 3) Goldblum JR, Hart WR. Perianal Paget's disease. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:170-9.
- 4) Chanda JJ. Extramammary Paget's disease: Prognosis and relationship to internal malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:1009-14.
- 5) Sahai A, Kodner IJ. Premalignant neoplasms and squamous cell carcinoma of the anal margin. *Clin Colon Rectal Surg*. 2006;19:88-93.
- 6) Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *BJOG*. 2005;112:273-9.
- 7) Mazoujian G, Pinkus GS, Davis S, Haagensen DE Jr. Immunohistochemistry of a gross cystic disease fluid protein (GCDFP-15) of the breast: a marker of apocrine epithelium and breast carcinomas with apocrine features. *Am J Pathol*. 1983;110:105-12.
- 8) Moll R, Löwe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas: a new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol*. 1992;140:427-47.
- 9) Ohnishi T, Watanabe S. The use of cytokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol*. 2000;142:243-7.
- 10) Lora V, Kanitakis J. CDX2 expression in cutaneous metastatic carcinomas and extramammary Paget's Disease. *Anticancer Res*. 2009;29:5033-7.
- 11) Zhao M, Zhou L, Sun L. GATA3 is a sensitive marker for primary genital extramammary Paget disease: an immunohistochemical study of 72 cases with comparison to gross cystic disease fluid protein 15. *Diagn Pathol*. 2017;12:51.
- 12) Ramalingam P, Hart WR, Goldblum JR. Cytokeratin subset immunostaining in rectal adenocarcinoma and normal anal glands. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:1074-7.
- 13) 佐伯 泰慎, 山田 一隆, 岩本 一亜, 田中 正文, 福永 光子, 野口 忠昭, ほか. 本邦における Pagetoid spread を伴う肛門管癌の治療成績. *日本大腸肛門病学会雑誌*. 2020;73:227-36.
- 14) 長沼 廣, 乙共 茂, 高屋 潔, 酒井 信光, 玉橋 信彰, 高橋 徹. 肛門周囲パジェット様浸潤を併発した肛門管原発印環細胞癌の1剖検例. *診断病理*. 2004;21:129-32.
- 15) 山岸 庸太, 岡田 祐二, 石川 雅一, 水野 章, 片野 晃一. 経上皮性に連続性のない Pagetoid spread を呈した肛門管癌の1例. *日本消化器外科学会雑誌*. 2010;43:448-53.
- 16) 黒川 彰夫, 木附 公介, 稲次 直樹. 肛門部癌の初期像について. *日本大腸肛門病学会雑誌*. 2008;61:976-80.
- 17) 森谷 行利, 富岡 憲明, 和泉 明宏, 瀧上 隆夫, 小林 直哉, 白川 靖博, ほか. Pagetoid spread をともなった肛門腺癌の1例. *日本大腸肛門病学会雑誌*. 2009;62:121-6.
- 18) Ishioka K, Koyama F, Kuge H, Inoue T, Obara S, Nakamoto T, et al. Anal gland adenocarcinoma in situ with pagetoid spread: a case report. *Surg Case Rep*. 2018;4:63.
- 19) 村瀬 佑介, 松橋 延壽, 高橋 孝夫, 岩田 至紀, 棚橋 利行, 松井 聡, ほか. Pagetoid spread を伴う肛門管癌に対し3科合同 hybrid 手術を行い肛門温存可能となった1例. *日本消化器外科学会雑誌*. 2020;53:992-1001.

CASE REPORT

Anal Gland Adenocarcinoma with Pagetoid Spread: A Case Report

Kentaro Chikamori¹⁾, Tomoaki Okada¹⁾, Kenji Kawada¹⁾, Yosuke Yamada²⁾,
Ryosuke Okamura¹⁾, Yoshiro Itatani¹⁾, Koya Hida¹⁾ and Kazutaka Obama¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Kyoto University Hospital

²⁾Department of Diagnostic Pathology, Kyoto University Hospital

An 84-year-old woman presented with perianal skin redness. Histopathological examination of skin biopsy revealed Paget's cells, and colonoscopy indicated rectal cancer. Thus, pagetoid spread of rectal cancer was diagnosed. Robot-assisted abdominoperineal resection of the perineal skin lesion was performed. A further histopathological examination revealed that Paget's cells were not contiguous with rectal cancer cells, and anal gland adenocarcinoma was thus identified. The immunohistochemical staining pattern of the pagetoid spread (CK20+/CK7+) was consistent with that of the anal gland adenocarcinoma (CK20+/CK7+), rather than with the rectal cancer (CK20+/CK7-). Therefore, we ultimately diagnosed pagetoid spread of anal gland adenocarcinoma. Anal gland adenocarcinoma is rare and difficult to detect in the early stage because the lesion is not exposed on the mucosal surface. Since anal gland adenocarcinoma was latent in the present case, a detailed immunohistopathological examination was necessary to diagnose the origin of the perineal Pagetoid spread accurately.

Key Words: Pagetoid spread, anal gland adenocarcinoma, rectal cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2022;55(9):591-599]

Reprint requests: Kentaro Chikamori Department of Surgery, Kyoto University Hospital
54 Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507 JAPAN

Accepted: March 23, 2022