

亀頭に Paget 現象を呈した前立腺導管癌の 1 例

鈴木 透¹, 東郷 容和¹, 安田 和生¹山本 裕信¹, 古倉 浩次¹, 流田 智史²¹宝塚市立病院泌尿器科, ²宝塚市立病院病理PROSTATIC DUCT ADENOCARCINOMA WITH PAGETOID
SPREAD ON THE GLANS PENIS: A CASE REPORTToru SUZUKI¹, Yoshikazu TOGO¹, Kazuo YASUDA¹,Hironobu YAMAMOTO¹, Kouji KOKURA¹ and Tomofumi NAGAREDA²¹The Department of Urology, Takarazuka Municipal Hospital²The Department of Pathology, Takarazuka Municipal Hospital

A 75-year-old male visited our division with asymptomatic erythema on the glans penis which he first noticed six months earlier. The patient underwent total cystoprostatectomy under the diagnosis of urothelial carcinoma of the urinary bladder four years earlier. At the time, the prostatectomy specimen incidentally revealed a prostatic acinar adenocarcinoma at the bilateral peripheral zone.

A skin biopsy of the erythema revealed intraepithelial Paget's cells, and the patient underwent total penectomy under the diagnosis of extramammary Paget's disease. Histopathological examination revealed continuous intraepithelial Paget's cells from the glans penis to the urethral navicular fossa, and a ductal carcinoma was detected beneath the urethral mucosa to the excisional margin. Because the Paget's cells expressed cytokeratin 20, the tumor was diagnosed as Pagetoid spread rather than Paget's disease. Re-examination of the previous prostatectomy specimen revealed prostatic duct adenocarcinoma with prostatic acinar adenocarcinoma. Therefore, the final diagnosis was prostatic duct adenocarcinoma with Pagetoid spread to the glans penis. Follow up at nine months revealed neither local recurrence, nor distant metastases, although no adjuvant therapy has been given.

(Hinyokika Kyo 52 : 887-890, 2006)

Key words : Prostatic duct adenocarcinoma, Pagetoid spread

緒 言

前立腺導管癌は前立腺癌全体の0.4~0.8%と言われ¹⁾, 本邦ではこれまで前立腺類内膜癌や類内膜腺癌, 乳頭状腺癌として報告されてきた。現行の前立腺癌取り扱い規約第3版には, 稀な腺癌として3者は同義語として使用されることが多いと記載されている²⁾。近年の免疫組織化学的検討, 電顕所見からは前立腺導管上皮を発生母地とする前立腺癌の一亜型と考えられており³⁾, 今回は前立腺導管癌として報告する。又 Paget 現象とは隣接臓器の腺癌が経上皮性に表皮へ直接浸潤したことで, Paget 細胞と言われる胞体の明るい大型の異型細胞が表皮内増殖を呈した現象である。これは Paget 病とは区別して考えられている⁴⁾。今回われわれは膀胱癌と前立腺癌の重複癌術後に Paget 現象を呈した非常に稀な1例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 75歳, 男性

主訴 : 亀頭の紅斑

既往歴 : 71歳時に多発性膀胱癌にて根治的膀胱全摘除術施行。この際前立腺から偶発癌を認めた(低分化腺癌, Gleason score 5+4=9, ew (+) [遠位端], pT2b)。術直後から LH-RH アナログを PSA が 0.001 ng/ml 未満となった術後10カ月目まで使用した。

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 上記術後再発, 転移なく経過していたが2004年11月頃から亀頭に自覚症状を伴わない紅斑局面が出現した。ステロイド外用剤にて軽快せず徐々に拡大してきたため, 2005年5月に局所麻酔下に同部の生検を行った。病理組織所見では表皮内に大型で明るい胞体を持つ, いわゆる Paget 細胞を認め乳房外 Paget 病と診断された (Fig. 1)。2005年6月精査加療目的で入院となる。

入院時現症 : 身長 163 cm, 体重 64 kg。外尿道口周囲から包皮小体にかけて境界明瞭で鮮紅色の紅斑を認めた (Fig. 2)。紅斑は一部尿道内へも連続していた。表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見 : 血液一般, 生化学では異常を認め

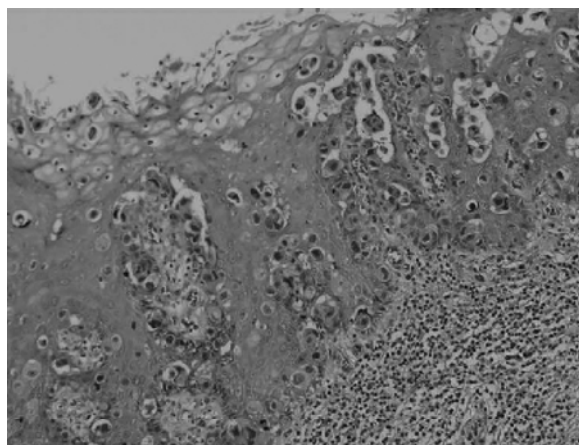


Fig. 1. Skin biopsy of the erythema revealed intraepithelial Paget's cells (HE, $\times 100$).



Fig. 2. Gross appearance of the penis. The erythema was recognized around the external urethral meatus.

ず、PSA は 0.027 ng/ml であった。検尿、尿沈渣も異常を認めなかった。

画像検査：CT にて局所再発や骨盤リンパ節、肺、肝臓に転移を認めなかった。

入院後経過：腋窩や会陰部、肛囲の皮膚には明らかな異常を認めず、外陰部乳房外 Paget 病の診断のもと 2005 年 6 月に陰茎全摘除術を施行した。摘除標本の病理組織所見では Paget 細胞は亀頭から尿道内へも連続して尿道舟状窩まで存在し、さらに尿道粘膜下の導管内に乳頭状に増殖する腫瘍細胞を認めた (Fig. 3)。この腫瘍細胞は尿道切除断端まで連続して存在した。以前の前立腺摘出標本にも、切除断端遠位端の尿道周囲導管内に、辺縁域の腺房型腺癌とは異なり乳頭状に増殖する腫瘍細胞を認めた (Fig. 4)。免疫組織化学染色では、Paget 細胞が cytokeratin 20 (CK 20) に陽性を示したため Paget 現象と診断された。Androgen receptor (AR) 染色は前立腺導管内の腫瘍細胞、尿道粘膜下導管内の腫瘍細胞どちらにも陽性を呈した。PSA 染色は前立腺導管内の腫瘍細胞は陽性、尿道粘膜下導管内の腫瘍細胞は陰性を呈した。PSA の染色性は異

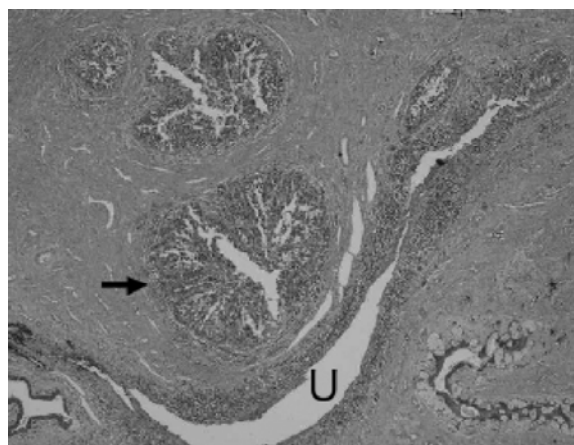


Fig. 3a. Histological findings of the penectomy specimen. Tumor cells were proliferating in the duct (arrow) close to the urethra (U) (HE, $\times 40$).

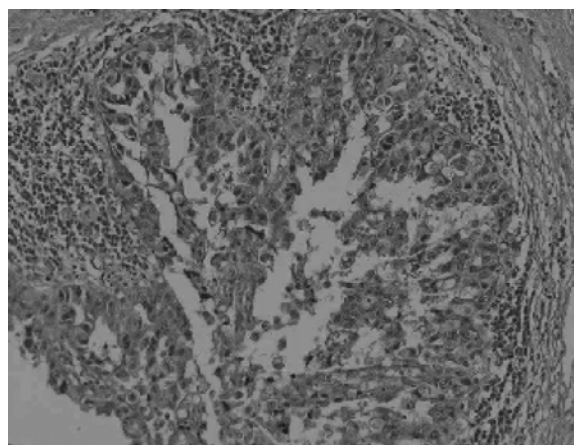


Fig. 3b Higher magnification of the intraductal lesion in Fig 3a ($\times 100$).

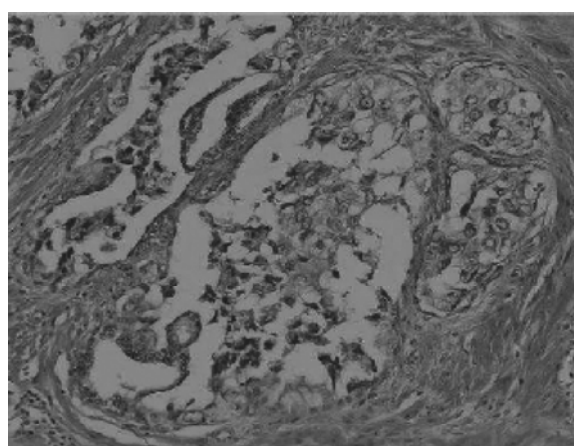


Fig. 4. Histological findings of the previous prostatectomy specimen. Tumor cells were proliferating in the periurethral duct at the distal margin (HE, $\times 100$).

なるものの、AR の染色性と組織像の類似性、その連続性から前立腺導管癌が尿道粘膜下を進展し亀頭に Paget 現象を呈したものと診断された。患者の希望も

あり術後 adjuvant therapy は行っていないが, 術後 9 カ月を経過した現在再発, 転移の徴候は認めていない。

考 察

前立腺導管癌は1967年に Melicow らが endometrial carcinoma of prostatic utricle として最初に報告し⁵⁾, 子宮内膜癌との類似性からミュー管遺残組織を発生母地とする腫瘍と考えられてきた。しかし, 近年の免疫組織化学的検討, 電顕所見からは前立腺導管上皮由来と考えられている³⁾。病理組織学的には単層あるいは重層する, 明るい細胞質と細胞基底部に核を持つ高円柱上皮が, 乳頭状あるいは篩状に分岐する像を示すのが特徴である。前立腺部尿道, 特に精丘付近の大型導管に好発するとされる。導管癌には通常の腺房型腺癌が77%にも合併するとされ⁶⁾, 腺房型腺癌同様に90.2%が PSA 染色陽性を示すとされる⁷⁾。しかし, 陽性細胞と陰性細胞が混在し一様には染色されないことが多く, 染色強度は腺房型腺癌と比較し有意に低いと言われている⁸⁾。又 AR 染色は導管癌も腺房型腺癌同様に腫瘍細胞核内に陽性像を呈することが多いとされる⁹⁾。

臨床症状の特徴は, 腺房型腺癌と異なり血尿や排尿障害を伴うことが多い。これは腫瘍が傍尿道域の導管から発生するために, 尿道内腔へ進展し易いことが原因と考えられる。検査所見は, 血尿を主訴とすることが多いことから膀胱鏡が施行されることが多く, その際前立腺部尿道, 精丘付近に friable polypoid worm-like white mass として観察されることが多い¹⁰⁾。

血清 PSA の上昇は, 腺房型腺癌と比較し55.8%と少ない⁷⁾。又直腸診所見は腺房型腺癌のように硬結を触知することは少ないとされるが, 導管癌は辺縁域から検出されることもあり硬結の触知が診断につながる可能性はある。ただしその場合は前述の膀胱鏡所見や臨床症状を伴いにくく, 又血清 PSA が正常の場合にはさらに診断に苦慮することが考えられる。実際に術前から導管癌と診断されている症例は少なく, BPH や尿道腫瘍の診断で手術を受け導管癌と診断されている症例が多い。自験例では術直前には PSA を測定しておらず, 直腸診では BPH の所見のみであった。その他 TRUS で高エコー域を呈したとの報告^{11, 12)}や, 前立腺嚢胞を認めた症例^{13, 14)}などが報告されている。

鑑別疾患としては, 病理組織学的に尿路上皮癌が挙げられるが, PSA 染色や high-molecular-weight cytokeratin (34 β E12) などの免疫組織化学染色により鑑別可能であるとされる¹⁾。前立腺導管上皮は元来未熟な分泌腺上皮の性格と尿路上皮の性格の両方を持つとされ, 尿道近位の一次導管からは尿路上皮癌や扁平上皮癌が, 二次導管からは腺癌が発生しやすいと考えら

れ, 導管癌は尿路上皮癌と腺癌の両性格を持つとされている⁶⁾。そのため鑑別困難であった症例の報告も散見される⁷⁾。自験例も尿路上皮癌との鑑別は重要であったが, 膀胱内の尿路上皮癌は多発していたものの側壁から頂部に存在し, 尿道から離れていたこと, PSA 染色陽性であったことから鑑別は可能であった。

治療は腺房型腺癌同様に, 内分泌療法, 前立腺全摘除術, 放射線療法が行われる。その他導管癌が c-erbB2 を高発現していることが多いため, 乳癌治療のハーセプチン (Trastuzumab) を使用する可能性を示唆する報告⁹⁾もあり興味深い。治療後の経過観察は, 腺房型腺癌同様に血清 PSA, CT, 骨シンチの他に膀胱鏡も必要であると考えられる。

予後は近年では腺房型腺癌同様と考えられているが, 血清 PSA 正常で膀胱鏡所見を認めない症例では, 発見時すでに進行癌となっていることも予想される。そのため血尿を呈した症例で膀胱鏡所見に異常を認めない場合には, 本疾患の可能性も念頭に置く必要があると考えられる。

乳房外 Paget 病は, 乳房以外の皮膚 (外陰, 腋窩, 肛門) において, 胞体の明るい大型異型細胞である Paget 細胞の表皮内増殖を認める皮膚悪性腫瘍である。乳房外 Paget 病には発見前後, 又は同時期に悪性腫瘍を伴うことが多いとされている。泌尿器系腫瘍では, 膀胱癌や前立腺癌の報告例が散見される^{15, 16)}。同時期に悪性腫瘍を認めた症例ではその連続性が問題視されるが, 両者に連続性を認めた場合は Paget 現象として Paget 病とは区別される。皮膚悪性腫瘍取扱い規約第1版によると, その鑑別には CK20 の免疫組織化学染色が有用で, Paget 現象では由来する悪性腫瘍に関係なく陽性所見を呈する⁴⁾。CK20 は消化管粘膜, 尿道粘膜に存在し, 皮膚原発の乳房外 Paget 病では陰性となるとされる¹⁷⁾。その他 GCDP15 (gross cystic disease fluid protein 15) の免疫組織化学染色でも鑑別可能とされる¹⁸⁾。GCDP15 は正常皮膚においてアポクリン汗腺細胞およびエクリン汗腺暗色細胞に存在する糖蛋白で, 汗腺由来とされる乳房外 Paget 病では陽性を示すとされる。今回は GCDP15 染色は行わなかったが, 原発腫瘍との連続性が明らかであれば CK20 のみで鑑別診断可能であると考えられる¹⁹⁾。

肛門, 直腸癌から肛門に Paget 現象を呈した報告は散見されるが²⁰⁾, 泌尿器系腫瘍からの Paget 現象は非常に稀である。自験例も膀胱癌, 前立腺癌の術後で当初は乳房外 Paget 病を疑った。病理組織学的には表皮内の Paget 細胞の他に, 尿道切除断端まで連続して尿道粘膜下導管内に乳頭状に増殖する腫瘍細胞を認めた。以前の前立腺摘出標本にも, 切除断端遠位端の尿道周囲導管内に, 辺縁域の腺房型腺癌と異なり乳頭状に増殖する腫瘍細胞を認めた。免疫組織化学染色で

は、Paget 細胞が CK20 に陽性を示したため Paget 現象と診断された。AR 染色は前立腺導管内の腫瘍細胞、尿道粘膜下導管内の腫瘍細胞どちらにも陽性を呈した。PSA 染色は前立腺導管内の腫瘍細胞は陽性、尿道粘膜下導管内の腫瘍細胞は陰性を呈した。導管癌の PSA の染色性は一様でないことを考慮し、PSA の染色性は異なるものの AR の染色性と両者の組織像の類似性、その連続性を重視し前立腺導管癌が尿道粘膜下を進展し亀頭に Paget 現象を呈したものと診断した。

乳房外 Paget 病と Paget 現象の鑑別は治療方針を決定するうえで重要で、Paget 現象は内臓癌そのものとして治療される。そのため会陰部や亀頭に Paget 病変を認めた場合は、尿道粘膜の観察、女性であれば膣の観察、肛囲であれば直腸、肛門内の観察が必要である。又粘膜病変は肉眼的には鑑別困難であることが多く、生検を行うことが望ましいとされる⁴⁾。一方乳房外 Paget 病は、手術を第一選択として low-dose FP (5-FU+CDDP) などの化学療法、放射線療法が行われることが多い²¹⁾。自験例は尿路変更後であったため躊躇せず陰茎全摘除術を行ったが、術前に前立腺導管癌由来の Paget 現象と診断がつけば、陰茎を温存して内分泌治療を行う選択肢もあったと考える。

結 語

亀頭に Paget 現象を呈した前立腺導管癌の非常に稀な 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Epstein JI: Subtypes of prostate carcinoma. In Walsh PC, et al.: Campbell's Urology. 8th ed p 3032-3034, WB Saunders Company, Philadelphia, 2002
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理 前立腺癌取扱い規約. 第 3 版. 金原出版, 東京, 2001
- 3) Bostwic DG, Kindrachuk RW and Rouse RV: Prostatic adenocarcinoma with endometrioid features-clinical, pathologic, and ultrastructural findings. Am J Surg Pathol **9**: 595-609, 1985
- 4) 日本皮膚悪性腫瘍学会編: 皮膚悪性腫瘍取扱い規約. 第 1 版. 金原出版, 東京, 58-69, 2002
- 5) Melicow MM and Pachter MR: Endometrial carcinoma of prostatic utricle (uterus masculinus). Cancer **20**: 1715-1722, 1967
- 6) 原田昌興: 前立腺癌の病理. 病期分類: 病理組織学的分類. 日臨 **58**: 61-66, 2000
- 7) 牛田 博, 小泉修一, 岡田裕作: 移行上皮癌と鑑別困難であった前立腺導管癌の 1 例. 泌尿紀要 **50**: 535-538, 2004
- 8) 右田 敦, 工藤惇三: 前立腺類内膜癌の 1 例. 西日泌尿 **62**: 597-599, 2000
- 9) 成岡健人, 鷹橋浩幸, 古里征國, ほか: 免疫組織化学的検討に基づく前立腺導管癌の独立性の意義. 診断病理 **20**: 217-222, 2003
- 10) Bostwic DG and Eble JN: Variants of prostatic carcinoma. In: Pathology of the prostate. Edited by Bostwic DG, 1st ed, p 95-98, Churchill Livingstone, New York, 1989
- 11) 横山和秀, 福岡 洋, 池田伊知郎, ほか: 前立腺類内膜癌の 1 例. 泌尿紀要 **43**: 153-156, 1997
- 12) 浜本幸浩, 後藤高広, 河村 毅, ほか: 前立腺被膜下摘除後発症した前立腺乳頭状腺癌の 1 例. 泌尿器外科 **14**: 679-682, 2001
- 13) 梶原 充, 牟田口和昭, 碓井 亜: 多房性嚢胞形成をきたした前立腺導管癌の 1 例. 泌尿紀要 **48**: 557-560, 2002
- 14) 福原慎一郎, 横山昌平, 葛原宏一, ほか: 前立腺導管癌 3 例の臨床的検討. 西日泌尿 **66**: 671-677, 2004
- 15) 宮本 浩, 飯沢 肇, 高橋俊博, ほか: 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. 泌尿紀要 **36**: 1459-1462, 1990
- 16) 平島徳幸, 三砂範幸, 中房淳司, ほか: 前立腺癌を合併し左乳房・恥骨部の 2 ヶ所に病変を認めた PSA 陽性異所性乳房外 Paget 病の 1 例. 日皮会誌 **115**: 15-21, 2005
- 17) 渡辺晋一: 皮膚付属器腫瘍の免疫組織化学—有用性とその注意点—. 病理と臨 **15**: 885, 1997
- 18) Goldblum JR and Hart WR: Perianal Paget's disease: a histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated rectal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol **22**: 170-179, 1998
- 19) 谷田宗男, 岡田 理, 窪田 卓, ほか: 肛囲 Paget 現象を伴う肛門管癌の 1 例. Skin Cancer **13**: 303-306, 1998
- 20) 川島拓也, 宇谷厚志, 山本克志, ほか: 微小肛門管癌の発見につながった肛囲 Paget 病の 1 例. 臨皮 **58**: 678-680, 2004
- 21) 神谷秀喜: 手許に置きたい診断基準とその解説—32 Paget 病. 皮膚臨床 **46**: 1612-1618, 2004

(Received on January 23, 2006)

(Accepted on May 31, 2006)