症例

Pagetoid spreadを伴った肛門管腺癌の1例

国立病院機構大阪医療センター外科

池 永 雅 一 三 嶋 秀 行 安 井 昌 義
宮 崎 道 彦 柏 崎 正 樹 平 尾 素 宏
藤 谷 和 正 中 森 正 二 辻 仲 利 政

A Case of Anal Canal Adenocarcinoma Associated with Pagetoid Spread

Masakazu IKENAGA, Hideyuki MISHIMA, Masayoshi YASUI,
Michihiko MIYAZAKI, Masaki KASHIWAZAKI, Motohiro HIRAO,
Kazumasa FUJITANI, Shoji NAKAMORI and Toshimasa TSUJINAKA

Department of Surgery, National Hospital Organization Osaka National Hospital

肛門Paget病と診断され、肛門周囲皮膚生検を施行したところ、肛門管癌が肛門周囲皮膚にPagetoid spreadを呈した症例を経験したので報告する。症例は64歳、男性。肛門部搔痒感にて近医受診し肛門周囲Paget病の診断を受けた。局所、腫瘍辺縁部皮膚生検(mapping biopsy)にて、癌細胞の小胞巣を認め、肛門管癌とそれに伴って発生した上皮内へのPagetoid spreadと診断した。局所切除では根治不可能であり、腹会陰式直腸切断術を施行した。病理組織検査にて、肛門管の高分化腺癌に由来する腺癌細胞が、肛門部皮膚への表皮内浸潤しPagetoid spreadを伴っていると診断された。皮膚生検にて肛門Paget病と診断つき次第、直腸肛門部の検索・生検が必要で、肛門Paget病とPagetoid spreadを伴う肛門管癌・直腸癌の鑑別診断を行い、再建術をも考慮した皮膚切離範囲の同定と治療方針決定のためにmapping biopsyは必要不可欠と考えられ、自験例でも有用であった。

索引用語: 肛門管癌 (anal canal cancer), Pagetoid spread

はじめに

乳房外Paget病は広範囲に表皮内進展する傾向の強い悪性腫瘍で、外陰部に好発するほか、腋窩や肛門周囲にも発生する。中でも肛門Paget病は比較的稀で、皮膚原発癌と隣接臓器悪性腫瘍(直腸・肛門管癌)の表皮内浸潤(Pagetoid spread)に区別される。皮膚原発癌は非浸潤癌であるが、隣接臓器悪性腫瘍によるものは浸潤癌であるので、その鑑別診断は治療方針決定に重要である。今回、われわれは初診時に肛門Paget病と診断され、確定診断目的で肛門周囲皮膚生検を施行したところ、肛門管癌が肛門周囲皮膚にPagetoid

spreadを呈した症例を経験したので報告する。なお記載は、大腸癌取扱い規約第6版¹⁾を用いた。

症 例

患 者: 64歳、男性。

主 訴: 肛門部搔痒感。

既往歴: 高血圧症、高脂血症にて内服治療中。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成16年10月、肛門部搔痒感出現したため、近医皮膚科受診した。皮膚生検にてPaget病と診断され、治療目的にて当院皮膚科紹介受診となった。

現 症: 身長176cm、体重77kg。血液学的検査

Fig. 1 In the perianal region, there was a well-defined, hypertrophied and round skin lesion with partial excoriation measuring 110 mm in diameter around the anus.

Fig. 2 Microscopic view of mapping biopsy. (a): Mucinous carcinoma was showed in the dermis (H. E. ×40). (b): Pagetoid cell was showed in the epidermis (H. E. ×200).

は異常なし。肛門を中心として5×7cmの浸潤性紅斑を認めた。発赤びらん状で、内部に小結節を伴っていた。

肛門周囲Paget病の診断のもと、治療方針決定のため直腸病変の検索、局所の皮膚生検、腫瘍辺縁部皮膚生検(mapping biopsy)、遠隔転移の有無の検索を施行した。

大腸内視鏡検査：内外痔核と粘膜の発赤、びらんを認めた。

局所、腫瘍辺縁部皮膚生検(mapping biopsy)：皮膚紅斑部辺縁より2cm離れた12カ所と紅斑内の小結節2カ所の生検を行った(Fig. 1)。病理組織学的検査にて、紅斑部辺縁の12カ所の皮膚組織に腫瘍成分は含まれていなかった。小結節部分では、真皮に粘液癌があり、上皮内には1カ所基底部に癌細胞の小胞巣を認めた。また上皮内に

Fig. 3 Macroscopic view of the resected specimen.

核小体の目立つ類円形核をもつ異型細胞や印環細胞が散在していた。以上より、肛門管癌とそれに伴って発生した上皮内へのPagetoid spreadと診断した。

胸部CT検査、腹部CT検査にて遠隔転移は認めなかった。

局所切除のみでは根治不可能であり、直腸肛門部をも含めた切除術が必要と判断し、治療目的にて外科転科となった。

手術所見：紅斑辺縁より2cm離れた外側を皮膚切除線とし、腹会陰式直腸切断術(自律神経温存, D2郭清¹⁾)を施行した。

切除標本：肛門部皮膚には広範囲に白色肥厚を認めた(Fig. 2)。

病理組織学的所見：白色肥厚の部分に一致して表皮内を核小体の目立つ大型類円形核を持つ異型細胞あるいは印環細胞が進展する像がみられ、部分的には真皮への微小浸潤を伴いPaget病の像を認めた。一カ所で連合縦走筋の最下端に粘液貯留がみられ、その一部に一層の粘液産生異型上皮がみられた。歯状線直上、直腸下端の小範囲には粘膜から一部粘膜下層に達する高分化腺癌がみられた。また肛門部皮膚の真皮に一カ所、粘液内に多数の印環細胞が集簇する粘液癌の小巣を認めた。脈管侵襲はなく、切除断端は陰性であった(Fig. 3, 4, 5)。以上より肛門管の高分化腺癌に由来する腺癌細胞が、肛門部皮膚への表皮内浸潤しPagetoid spreadを伴っていると診断された。最終

Fig. 4 Schema of histological mapping.

- ⋯ : Pagetoid lesion.
- ↓ : microinvasion to the skin.
- : Pagetoid cell.
- : small foci of the mucinous carcinoma.
- : mucinous pool under the muscle.
- ↔ : well differentiated adenocarcinoma which invadated to the submucosa.

診断は、PE, 5型, 110×60mm, mp, n(-), P0, H0, M(-), stage I。

術後2年, 無再発にて経過している。

考 察

Paget病とは1874年にPaget²⁾が乳頭, 乳輪に生じた特徴的な表皮内癌として報告している。以降は臨床的に紅斑, びらんを認め組織学的にPaget細胞が増殖する表皮内癌をPaget病と称し, 現在では乳房Paget病と乳房外に発生する乳房外Paget病に分類される³⁾。乳房外Paget病は外陰が最も多く, 肛門Paget病は1893年にDarierら⁴⁾が最初に報告し, その頻度は5%以下と報告されている⁵⁾。肛門Paget病は大山⁶⁾により, ①皮膚病変のみのもの(狭義のPaget病), ②汗管ないし汗腺癌を伴う肛門周囲Paget病, ③肛門癌・直腸癌に伴う肛門周囲Paget病, に分類されている。また明らかに

Fig. 5 (a): Pagetoid cell (H. E. ×100). (b): Small foci of the mucinous carcinoma. (H. E. ×100). (c): Mucinous pool under the muscle (H. E. ×100). (d): well differentiated adenocarcinoma which invadated to the submucosa (H. E. ×100).

周囲臓器に原発巣が存在し, Paget病変と連続性が証明されれば, Paget現象, Pagetoid spreadとして区別される。自験例では, 肛門管に僅かな範囲ではあるものの腺癌細胞を認め, それに伴って広範囲にPagetoid細胞を認めていることから, Pagetoid spreadを伴った肛門管腺癌と診断した。

本邦での報告例は, 1970年から2005年9月まで医学中央雑誌にて検索したところ(キーワード: Paget病, 肛門癌), 自験例も含めて34例の論文報告があった。これらの主訴は, 腫瘍や掻痒感が多く, 次いで出血, 肛門痛であった。皮膚病変が主たる症状で, 初診として皮膚科受診例もあり, 本症例も皮膚科での診断が先行していた。その診断により治療方針が大きく変わってくるので, 皮膚科, 外科・肛門科での本疾患に対する認識が必要である。すなわち肛門Paget病であれば, 表皮内浸潤であるのでQOLを考慮した肛門括約筋を温存した術式が選択できる可能性もある⁷⁾。しかしながら, Pagetoid spreadを伴う肛門管癌・直腸癌であれば, その原因である癌に対する根治術が必要である。以前の報告例の多くが, 肛門管癌の診断にて手術施行後の病理組織検索でPagetoid spreadを伴う肛門管癌と診断されている。1989年に清水ら⁸⁾が, 術前に肛門Paget病変を伴う肛門癌と診断し, 外科治療を行った症例を初めて報告している。

また矢野ら⁹⁾は皮膚切離範囲決定に際して、周辺皮膚のmapping biopsyを行い皮膚断端陰性を確保した症例を初めて報告している。ただしこの症例は術前診断が肛門Paget病であった。Pagetoid spreadを伴った肛門管癌と術前診断し、肛門周囲皮膚mapping biopsyを行った症例に関しては、小玉ら¹⁰⁾が初めて報告した。次いで小杉ら¹¹⁾も同様の報告をし、自験例は3例目である。皮膚切離範囲が小さいことにより断端陽性となり、追加の再切除が必要になった症例¹²⁾や、肛門Paget病の診断で括約筋温存術が施行されたがその後に直腸癌が判明し、直腸切断術が追加された症例もある¹³⁾。このように、肛門周囲に紅斑、結節、潰瘍、皮疹様の病変を認めたならば積極的に肛門Paget病を疑う必要がある。皮膚生検にて肛門Paget病と診断つき次第、直腸肛門部の検索・生検が必要で、肛門Paget病とPagetoid spreadを伴う肛門管癌・直腸癌の鑑別診断を行わなければならない。再建術をも考慮した皮膚切離範囲の同定と治療方針決定のためにmapping biopsyは必要不可欠と考えられ、自験例でも有用であった。

病理組織像に関して、Ackerman¹⁴⁾は狭義のPaget病と他臓器癌の表皮内浸潤したPagetoid spreadに分類し、その特徴を述べている。前者では均一な腫瘍細胞からなり、アポクリン腺様の腺組織を形成するのに対して、後者は皮膚に隣接する臓器様組織を形成し、管腔構造を呈することが多く、粘液貯留を伴うという特徴がある。また肛門腺由来の肛門管癌は粘液産生が著明で粘液産生癌(印環細胞癌)であり、Pagetoid spreadを伴った肛門管癌との因果関係が指摘されている。今回集計した報告例でも8例の肛門腺由来の肛門管癌と診断され、組織学的に粘液貯留を認めたものは9例であった。自験例は、明らかな肛門腺由来の癌との組織学的診断は不可能であったが、粘液貯留を認めている点では興味深い。

予後に関しては、遠隔転移やリンパ節転移のために姑息手術となった症例では、予後不良であるが、根治術が可能であった症例では無再発生存例

もある。積極的かつ正確に判定した切除範囲での根治手術が必要と考える。

結 語

肛門部病変を認めた場合には、直腸病変の検索、局所の皮膚生検、腫瘍辺縁部皮膚生検(mapping biopsy)を施行し、正確な評価を行い手術による根治手術が重要である。

参考文献

- 1) 大腸癌研究会：大腸癌取扱い規約第6版。金原出版、東京、1998
- 2) Paget J: On disease of mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Barth Hosp Res* 10: 87-89, 1874
- 3) 川端康浩：アポクリン汗腺の悪性腫瘍。玉置邦彦編、最新皮膚科学大系、第12巻、第1版、中山書店、東京、2002、p216-229
- 4) Darier J, Couilland P: Sur un cas demaladie de Paget de la region perineoaneale et scrotale. *Ann Dermatol Syph* 4: 25-31, 1983
- 5) 宮里 肇：乳房外Paget病の知見補遺一特にその悪性進展について一。日皮会誌82: 519-539, 1972
- 6) 大山勝郎：乳房外Paget病の臨床病理学的ならびに電顕的研究。日皮会誌91: 1207-1219, 1981
- 7) 牧野知紀、三嶋秀行、池永雅一他：根治手術を施行しえた肛門Paget病の1例。日本大腸肛門病会誌58: 250-254, 2005
- 8) 清水哲朗、加藤 博、山下芳朗他：肛門paget病変を伴う肛門癌の1例。日臨外会誌50: 1606-1611, 1989
- 9) 矢野誠司、木阪義彦、田村勝洋他：直腸癌を合併していた肛門Paget病の1切除例。日臨外会誌51: 723-727, 1990
- 10) 小玉正太、平井 孝、加藤知行他：Pagetoid spreadを伴った肛門管癌の1切除例。日消外会誌29: 1706-1710, 1996
- 11) 小杉光世、王 敏、寺畑信太郎他：肛門、外陰・陰にPagetoid spreadを伴った肛門管腺癌の1例。日本大腸肛門病会誌55: 359-365, 2002
- 12) 平井 孝、加藤知行、小林健司他：Pagetoid spreadを呈した肛門腺由来の肛門管癌の1切除例。手術46: 1767-1770, 1990
- 13) 増野年彦、磯田美登里、奥田由香他：Paget様病変のみられた肛門癌。西日皮59: 586-589, 1997
- 14) Ackerman AB: Differential Diagnosis in Dermatopathology. III, Lea & Febiger, Pennsylvania, 1992, p130-133