症例

乳頭部びらんを主訴とした乳頭部腺腫とPaget病の各1例

近畿大学医学部外科

武 本 昌 子 乾 浩 己 綿 谷 正 弘
橋 本 幸 彦 大 和 宗 久 塩 崎 均

Two Cases Presented with Incurable Nipple Erosion

Masako TAKEMOTO, Hiroki INUI, Masahiro WATATANI,
Yukihiko HASHIMOTO, Munehisa YAMATO and Hitoshi SHIOZAKI

Department of Surgery, Kinki University School of Medicine, Osaka, Japan

乳頭部びらんを呈するが、その病態が全く異なる乳頭部腺腫とPaget病の2例を経験した。症例1は53歳、女性。左乳頭部難治性びらんに対する皮膚生検の結果、乳癌を疑われ当院受診。生検標本の再検討より、乳管上皮の著しい増生は認められたが核異型が少なく、二相性は保たれていたため乳頭部腺腫と診断。乳頭部分切除を施行した。症例2は46歳、女性。右乳頭部難治性びらんに対して、乳頭部生検の結果Paget病と診断。さらに乳腺造影CTで同側乳頭乳輪部から3 cm下外側に径9 mmの濃染像を認めた。よって、乳頭・乳輪およびこの濃染部分を含めた乳房部分切除術を施行。切除標本では乳頭乳輪部のPaget病と、CTの濃染部に一致して非浸潤癌が認められた。乳頭部腺腫とPaget病は乳頭部びらんを形成するが、前者は限局性の良性疾患であり、後者は悪性で、しばしば同側乳房内に乳癌を併発する。乳頭部びらんでは両者を鑑別し、適切な範囲の外科的切除が求められる。

索引用語：乳頭部腺腫 (adenoma of the nipple), Paget病 (Paget's disease), 乳頭部びらん (nipple erosion)

緒 言

乳頭・乳輪部を中心に湿疹や難治性びらんを認める場合の鑑別疾患として、乳頭部腺腫とPaget病が挙げられる。乳頭部腺腫は乳頭部にびらんを呈する限局性の良性腫瘍であるが、Paget病は乳頭部乳管内に発生した乳癌の特殊型で、しばしば同側乳房内に乳癌を併発する。そのため両疾患では切除範囲が大きく異なる。

今回、ほぼ同時期に乳頭部の難治性びらんに対して長期間皮膚科にて治療を受けた後、同様の経過を辿って当科を受診した、乳頭部腺腫とPaget病の2例を経験した。乳頭部腺腫では悪性腫瘍との鑑別に苦慮し、また、Paget病では、同側乳房に併発していた非浸潤癌の検出に乳腺造影CTが有

効であった。これら主訴は同じでも全く病態の異なる2症例について、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1：53歳、女性。

主 訴：左乳頭部びらん。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：平成17年1月左乳頭部びらんが出現し、2月近医皮膚科を受診。外用剤塗布にて軽快傾向みられず、4月上旬同医にて皮膚生検施行。乳癌と診断され、4月中旬当院紹介され受診した。

初診時局所所見：乳頭部のびらは生検によりほぼ消失していた (**Fig. 1A**)。

生検標本の病理組織学的所見 (Fig. 1B**):**表皮

Fig. 1 Macroscopic (A) and microscopic (B) findings of the erosion on the right nipple. Most part of the erosion was removed by biopsy. (A) Although this lesion shows considerable stromal fibrosis which distort and entrap the epithelial elements, preserve double layer of epitheliums in the proliferating glands, minimal nuclear atypicity. (B) (HE×200) $\frac{A}{B}$

Fig. 2 Macroscopic (A) and microscopic (B) findings of the nipple of Case 2. Crust with scaling spreads over from the right nipple to areola. (A) Microscopic findings of biopsy specimen demonstrate Paget's cells that have voluminous, pale cytoplasm in the stratum spinosum, stratum granulosum, and stratum corneum. (HE×400) $\frac{A}{B}$

はびらんを形成し、その直下より伸長迂曲した腺管が密に増生していた。核の腫大を伴う上皮細胞が散見された。これらの所見から前医では乳癌が疑われたが、これらいずれの腺管も上皮の二相性が保たれていたため乳頭部腺腫と診断した。

乳腺超音波検査所見：左乳頭部直下に7×6×6 mm、境界明瞭、平滑、内部エコーを欠損したカテゴリ2の腫瘤像を認めたが、乳頭部を含めてその他の領域に異常所見を認めなかった。

マンモグラフィー所見：左E領域に径7 mmの境界明瞭平滑な腫瘤陰影を認め、カテゴリ3であった。

治療経過：以上より、乳頭部腺腫の診断にて、平成17年5月乳頭部分切除術施行。

切除標本の病理組織学的所見：切除標本内にわ

ずかに生検で認められたのと同様の腺腫構造が認められた。

症例2：49歳、女性。

主訴：右乳頭部びらん。

既往歴：42歳、両側豊胸術（シリコンバッグ挿入術）。

現病歴：平成17年2月頃より右乳頭部びらんが出現し、近医皮膚科にて治療を受けていたが、乳輪部までびらんが拡大したため、6月当科を受診。

初診時局所所見：乳頭から乳輪におよぶ、落屑を伴う痂皮形成がみられた（Fig. 2A）。

乳腺超音波検査所見：腫瘤性病変および腫瘤非形成性病変は認められず、カテゴリ1と診断。

マンモグラフィー所見：両側カテゴリ1。

乳腺造影CT：乳頭直下から約3 cm離れた右下

Fig. 3 Case 2: Breast enhanced CT shows a ringed enhancement 9mm isolated mass in a diameter in the right lower-outer quadrant 3cm from the nipple.

外側(D)領域に径9mmの辺縁がリング状に濃染する腫瘍が認められたが、その腫瘍と乳頭との間には連続性は認められなかった (Fig. 3)。

生検標本の病理組織学的所見 (Fig. 2B)：表皮はparakeratosisを伴いびらんを呈していた。同部の表皮有棘層内および基底側に淡明な胞体と核小体の明瞭な大型核を有するPaget細胞が増殖していた。間質浸潤はみられなかった。

治療経過：以上より、乳頭部病変は乳房Paget病と診断。しかし、造影CTで同側乳房内に認められた腫瘍は超音波を再検するも確認できなかった。平成17年7月全身麻酔下に乳頭乳輪および造影CTで高濃度を示した腫瘍部分も含めるべく乳房部分切除術を施行した。

切除標本の病理組織学的所見 (Fig. 4A, B)：乳頭表皮に淡明な胞体を有するPaget細胞が孤立散在性あるいは集簇して増殖し、一部に表皮基底層を破って浸潤していた。また、造影CTで認められた濃染部分にはほぼ一致して、異型細胞が乳管内に増殖した部分が認められ、非浸潤性乳管癌 (Ductal carcinoma in situ: DCIS) 低乳頭型と診断した。連続切片を作成して観察するも、このDCISと乳頭乳輪部のPaget病との連続性は認められなかった。切除断端の検索の結果、切除断端2mm以内にDCISを認めたため、後日局所麻酔下に追加切除を施行した。追加切除された標本内にはDCISは認められなかった。

Fig. 4 Case 2: Surgical specimen (A) and pathological findings. (HE×100) (B) DCIS with low-papillary type is observed in the right lower outer part of the breast that showed ringed enhanced lesion on enhanced CT. (black arrows) A
B

ホルモン受容体はPaget病の病変部ではエストロゲン受容体 (ER) は不明確 (PS=2, IS=1), プロゲステロン受容体 (PgR) は陰性 (PS=0, IS=0), DCISの病変部ではER陽性 (PS=4, IS=2), PgR陰性 (PS=0, IS=0) であった。

補助療法：局所治療として温存乳房に放射線治療 (50Gy) を施行し、全身治療としてタモキシフェン20mg/日を現在投与中である。

考 察

ともに乳頭部のびらんを主訴とする疾患でありながら、乳頭部腺腫とPaget病ではその病態と治療方法が全く異なる。

乳頭部腺腫は乳頭に局限して発生する良性腫瘍であり、乳癌取扱規約¹⁾では上皮性腫瘍の良性に分類され、「乳管内または乳輪直下乳管管内に発生する乳頭状ないし充実性の腺腫」とされている。臨床症状としては乳頭部の紅斑、湿潤、顆粒状小

Table 1 Case reports of concomitant or sequential breast cancers with Paget's disease

	n	The number of underlying breast carcinoma
Paone, 1981	50	An underlying cancer was 2cm or more from the nipple in six cases.
Ikeda, 1993	11	DCIS was identified far from the nipple in six cases and in two or more quadrants in five cases.
Kollmorgen, 1998	28	Fourteen cases of occult tumor were located centrally (within 2cm of the areolar margin) and the other cases were located peripherally. The seventeen cases had normal mammograms.
Yim, 1997	11	Mammography identified multifocal disease in four cases and failed to identify multifocal DCIS in seven cases, the two of which also had mammographical occult invasive ductal carcinoma in noncentral breast quadrants.
Wertheim, 1980	18	Four cases had invasive cancers in peripheral quadrants of the breast.

腫瘍などのPaget病に類似した病変として始まり²⁾, 多くは乳頭からの血性, 漿液血性の分泌を伴う。乳頭の湿潤病変は徐々に拡大し, びらん, 潰瘍を形成するとともに痂皮を伴う肉芽腫様となり, 易出血性となる。好発年齢は, 乳頭部腺腫では10代から70代まで幅広い年齢層で発症するとされているが, やや40代に多い傾向がある³⁾。病理組織所見では, 乳頭部腺腫の上皮細胞は充実性, 腺管状, 乳頭状といった種々の増殖パターンが混在し, 上皮細胞の増生が強く勢いがあり, 壊死・核分裂像・偽浸潤像等がみられる⁴⁾ことより乳管癌との鑑別が問題となる。今回の症例1でも同様の所見が認められたため, 乳癌との鑑別が困難であった。治療に関しては, 乳頭部腺腫は限局性の良性病変であることから, 局所切除のみで十分で, 乳頭乳輪の温存が可能である⁵⁾⁶⁾。

Paget病は全乳癌に占める頻度は約0.5%から4.3%と幅があるが⁷⁾⁸⁾, 比較的高齢者に多いとされている。確定診断はびらん部分の組織生検により, 特徴的なPaget細胞が乳頭上皮内にみられることから比較的病理組織診断は容易である²⁾。また, Paget病では高頻度に乳がんが併発し, その転帰は併発する乳癌に依存する⁹⁾。よって, 従来Paget病では高頻度に併存する非浸潤癌や浸潤癌を考慮して, 乳頭乳輪を含めて少なくとも2 cm深部まで乳腺組織を切除する必要があるとされていた。しかしながら, Paoneらの報告ではPaget病50例のうち6例(12%)で乳頭より2 cm以上離れた場所に非連続性に癌が存在したと報告し¹⁰⁾, Ikedaらは腫瘍を認めないPaget病11例中, 乳頭から離れた部位に非浸潤癌を認めたものが6例あ

り, そのうち5例は乳房を四半分したうちの2領域以上に広がっていたと報告している (Table 1)¹¹⁾。また, Kollmorgenらは腫瘍を認めないPaget病で, occult cancerを認めた28例中14例に乳輪外縁2 cmより末梢に癌が存在していたと報告している¹²⁾。さらにWartheimらの報告¹³⁾によると, 100例の乳房切除症例のうち18例がPaget病で, そのうち4例(22%)にE領域以外の場所に浸潤癌がみられた。今回の症例2においても, 乳頭から3 cm離れた部分に造影CTで濃染する領域に一致してDCISを認めたが, その病変はMMGや超音波検査では検出されなかった。Kollmorgenは腫瘍を認めないPaget病でoccult cancerを認めた28例中17例にはMMG上異常が認められなかったと報告し¹²⁾, YimらはPaget病で多中心性の病変を合併した11例に関して, MMG上多中心性の病変を指摘できたのは4例のみで, 残りの7例はMMG上合併病変を指摘できなかったと報告している¹⁴⁾。これらの結果が示すように, Paget病では高頻度に非浸潤癌や浸潤癌が広範囲にかつ不連続性に併存するが, その存在診断は困難を極める。よって様々な画像モダリティを駆使して併発乳がんの有無を検索し, 乳頭乳輪から2 cmまでの切除にこだわることなく, 画像上の病変部位は全て含めるべく切除線を決定する必要がある。

結 語

乳頭部腺腫は乳頭部にびらんを呈する限局性の良性腫瘍であるが, Paget病は乳頭部にびらんを呈する悪性腫瘍で, しばしば乳癌を併発する。しかもその存在診断にしばしば難渋する。そのため

術前に正しく乳頭部びらんの診断を行い, Paget病の場合には様々な画像診断を用いて併発乳がんの有無を明らかにし, 慎重に切除範囲を設定する必要がある。

参考文献

- 1) 日本乳癌学会編: 臨床・病理乳癌取り扱い規約. 第15版, 金原出版, 東京, 2004, p32-34
- 2) 菅又 章, 茂原 健, 宮下協二: 乳腺乳頭部腺腫 (Adenoma of the nipple) の1例および本邦報告例の集計. 日形会誌22: 460-465, 2002
- 3) 坂元吾偉, 芳賀駿介, 秋山 太他: 悪性と間違えやすい乳腺の良性病変. 篠原出版新社, 東京, 2004
- 4) 秋山 太: 乳頭部腺腫Adenoma of the nipple. 病理と臨16: 1156-1157, 1998
- 5) 重川 崇, 佐藤一彦, 津田 均: 乳腺乳頭部腺腫の1例. 外科67: 1095-1098, 2005
- 6) Vianna LL, Millis RR, Fentiman IS: Adenoma of the nipple: a diagnostic dilemma. Br J Hosp Med 55: 639-642, 1993
- 7) 佐藤栄一, 徳永正義: 乳頭部腺腫. 坂元吾偉監修, 取り扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス乳腺, 文光堂, 東京, 1999, p75-78
- 8) 馬場 基, 岩崎浩司, 高橋将人他: 乳房Paget病の5例. 北海道外科誌49: 150-154, 2004
- 9) Marcus E: The management of Paget's disease of the breast. Current Treatment Options in Oncology 5: 153-160, 2004
- 10) Paone JF, Baker RR: Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. Cancer 48: 825-829, 1981
- 11) Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, et al: Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. Radiology 189: 89-94, 1993
- 12) Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, et al: Paget's disease of the breast: a 33-year experience. J Am Coll Surg 187: 171-177, 1998
- 13) Warthein U, Ozzello L: Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast. Am J Surg Pathol 4: 543-549, 1980
- 14) Yim JH, Wick MR, Philport GW, et al: Underlying pathology in mammary Paget's disease. Am Surg Oncol 4: 287-292, 1997