症 例

エクリン汗腺癌を合併した外陰部 Paget 病の細胞像

大阪医科大学産科婦人科学教室

宮脇 義隆 前田 隆義 佐野 隆
岡村 信介 植木 実

表皮下床にエクリン汗腺癌を合併した外陰部 Paget 病の 1 例について、細胞学的所見を中心に形態学的検索を行った。

症例は 80 歳の経産婦で、外陰部掻痒感を主訴として来院した。組織診にて汗腺癌を伴う Paget 病と診断した。

細胞学的には大小 2 種類の異型細胞を認めた。大型の細胞は孤立散在性に出現し、胞体は豊富で明るく、細胞境界は明瞭で核周囲には halo が存在する。核は中央に存在し、類円形で核縁は菲薄であった。核クロマチンは細顆粒状で、核小体は明瞭で大きかった。一方、小型の細胞はシート状あるいは柵状に配列し、細胞境界が不明瞭で、胞体はレース状に淡染した。偏在傾向を示す核は円形または卵円形を呈し、核縁は軽度肥厚を認めた。核クロマチンは粗顆粒状で、核小体は数個存在した。これらの細胞は microvilli の充満した小管腔を形成し、原形質内には高電子密度の球状小体が存在するという電顕所見から、その細胞起源をエクリン汗腺由来と考えられた。

Key words : Vulva—Cytology—Paget's disease—Eccrine duct carcinoma—Case report

I. 緒 言

Paget 病は、臨床的に通常単発性の境界鮮明な鮮紅色湿潤ないしびらん面を形成する前癌性皮膚病変で、病理組織学的には、H-E 染色で大型の明るい原形質を有する、いわゆる Paget 細胞が表皮内に孤立性に、あるいは大小の集塊を形成してみられるのが特徴である。本症は現在、乳房 Paget 病と乳房外 Paget 病に大別され、その本態すなわち、腫瘍細胞の由来や組織発生などについていまだ結論のみられない疾患である。前者の場合、

乳管型乳癌の乳房皮膚表皮内進展との考え方^{3,8)}が定説になっているが、後者についてはその組織由来をめぐり数多くの説がみられる。また本疾患の場合、表皮下床に腺癌を合併する率が高く、その発症機序を考えるうえで興味ある所見と考えられる。

今回、われわれは表皮下床にエクリン汗腺癌を合併した外陰部 Paget 病の 1 例を経験し、細胞学的に興味ある知見があり、また病理組織学的、超微形態学的にも検討し得たので、若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者 : 80 歳, 3 回経妊 3 回経産婦。

主 訴 : 外陰部掻痒感および同部紅斑性硬結。

既往歴 : 47 歳時、腹式子宮筋腫核出術を受けたほか、特記すべき事なし。

家族歴 : 母親が乳癌にて死亡。

現病歴 : 昭和 44 年頃より外陰部掻痒感を断続的に認めたが、市販軟膏塗布程度で放置していた。昭和 54 年

Cytologic investigations of vulvar Paget's disease with underlying invasive eccrine duct carcinoma

Yoshitaka MIYAWAKI, M.D., Takayoshi MAEDA, M.D., Shinsuke OKAMURA, M.D., Takashi SANO, M.D., Minoru UEKI, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

論文印刷請求先 ☎569 大阪府高槻市大学町 2 の 7 大阪医科大学産科婦人科学教室 宮脇義隆

昭和 59 年 2 月 15 日受付

写真 1 左大陰唇部の表面は凹凸不整な小腫瘍（矢印）が集合し、壊死苔で被われている。

2月頃より左大陰唇部に数個の粟粒大の硬結が出現し、漸次腫大して発赤を伴ってきたため、昭和54年5月18日当科に初診した。

初診時所見：乳房部を含め、胸部および腹部に異常なく、リンパ節の腫大も認めなかった。内診にて子宮、両側附属器部および腔壁には異常所見がみられなかったが、左大陰唇部に 6.5×4.5 cm 大の比較的境界明瞭な紅斑性硬結を認めた。同部には白色の薄い痂皮形成があり、圧痛および出血傾向は伴わなかった（写真1）。病巣紅斑部を生理食塩水で湿潤させたのち、綿棒にて強く擦過して細胞診を行い、同時に生検標本の採取を行って光顕用、電顕用標本とした。

臨床経過：患者が高齢のため、手術療法は行わず、昭和54年7月20日当科に入院させたのち、患部に対して放射線療法（コバルト 4,000 Rad, ラジウム 1,000 mg/hr 照射）および、化学療法（テガフル 400 mg/日内服を行い、同時にブレオマイシン軟膏の局所密封塗布）の三者併用にて治療を施した。昭和55年4月1日、肉眼的に左右大陰唇の差異は認められなくなり、細胞診、組織診で腫瘍細胞が観察されなくなったため、軽快退院せしめた。退院後はテガフル 400 mg/日投与し、外来観察していたが、局所および全身の再燃増悪傾向は認めず、昭和56年12月31日自宅にて老衰により死亡した。

写真 2 散在性に出現する Paget 細胞で、胞体は大型で明るく、核は大きく中央にみられ、核小体の肥大が目立つ。（Pap. 染色、 $\times 400$ ）

写真 3 Paget 細胞の強拡大で、ほぼ平面的な配列をし、胞体は淡染している。また、核周囲に halo をみるものがある。核は楕円形の大型で、中には細顆粒状のクロマチンと大型の核小体を認める。（Pap. 染色、 $\times 1,000$ ）

III. 成 績

細胞診所見：少数の混在するエオジン好性の表層および中層細胞を背景にして、大小2種類の異型細胞を多数認めた。

大型の異型細胞は孤立散在性で平面的に出現し、細胞の大きさは 20μ から 30μ で境界は明瞭であった。胞体は豊富で明るく、淡青色を呈し、細胞は類円形から多核形を示し、核周囲には大型の halo がみられた。核は大型、類円形で、中央に存在した。核縁は平滑、菲薄であり、核クロマチンは細顆粒状で、核小体は赤く著明に腫大したものを中心に認め、多核小体の細胞も認められた（写真2, 3）。また数個の細胞が相互封入し、多核になった細胞も認められた（写真4）。

小型の異型細胞は、シート状あるいは柵状に配列した小集塊を形成して出現し、細胞境界は比較的不明瞭であ

写真4 Paget 細胞の中には相互封入により多核になった細胞を認め、crescent formation もみられる。(Pap. 染色, $\times 1,000$)

写真5 小型の腺系の細胞が細状に配列し、細胞質に粘液空胞もみられる。これらの核は腫大し核縁は不整で、クロマチンの増量と異型性を認める。(Pap. 染色, $\times 400$)

写真6 小型の腺系細胞の胞体は豊富でレース状に淡染し、細胞境界は不明瞭である。核は偏在し、核クロマチンは粗顆粒状に不均等分布している。(Pap. 染色, $\times 1,000$)

った。胞体は豊富であるが、大型異型細胞に比して菲薄でレース状に淡染した。細胞の大きさは 15μ から 20μ 、類円形ないし円柱状で、細胞相互の結合性は比較的密であった。核は腫大し偏在傾向を示し、核縁は不整で軽度

写真7 表皮内には大型の明るい原形質を有する Paget 細胞が小胞巣を形成して増殖し、角質層内に Paget 細胞を認める。(H-E 染色, $\times 100$)

写真8 表皮下床の真皮層には比較的小型の腫瘍細胞が索状あるいは小腺腔を形成しながら増殖し、一部は表皮内に浸潤している(矢印)。(H-E 染色, $\times 100$)

肥厚を認め、核クロマチンは粗顆粒状ないし細網状であった。核小体が数個存在する細胞を多数認めた。また、なかには細胞質に粘液空胞を形成し、三日月型の偏在核を有する印環状細胞も存在した(写真5, 6)。

組織所見：表皮全層にわたって、豊富で淡明な細胞質を有する大型の腫瘍細胞が数個以上ずつ集まって、周囲の表皮扁平上皮と明確に区別される小胞巣を形成し、角化層内にも増殖しているのが観察された(写真7)。その下床の真皮層には、表皮内の腫瘍細胞に比べて小型の腫瘍細胞が小腺腔を形成し、あるいは索状に配列しながら増殖して、一部は表皮内に浸潤を認めた(写真8)。PAS 染色によって、表皮内大型腫瘍細胞の胞体は濃染し、

Alcian-blue 染色では真皮内小型腫瘍細胞は青色に濃染したが、表皮内腫瘍細胞は一部の細胞が淡染したにすぎなかった(写真9)。

以上の所見より本例は汗腺癌を伴った外陰部 Paget 病と診断された。

電顕所見：真皮層にみられる腫瘍細胞は、小腺房を形成して配列し、内腔に向かって microvilli が突出していた。また腫瘍細胞間には小腔隙がみられ、ここにも細胞側壁より microvilli 様の細胞突起が形成されていた。原形質内には多数の高電子密度の球形小体がミトコンドリア、ゴルジ装置、粗面小胞体、グリコーゲン顆粒などとともに認められた。これらの所見の特徴より、本腫瘍

写真9 表皮内の Paget 細胞の胞体は Alcian-blue 染色では染色されなかったが、PAS 染色には濃染した。(PAS 染色, $\times 100$)

はエクリン汗腺癌と考えられた(写真10)。

一方、表皮内の Paget 細胞は超微形態学的に明瞭なトノフィブリンの集族を欠くこと、原形質の電子密度が低く著しく明調であることより周囲扁平上皮細胞とは容易に鑑別できた。Paget 細胞の細胞内小器官は細胞によって異なり、グリコーゲン顆粒、粗面小胞体、小型のゴルジ装置が認められるもの、あるいは巨大なミトコンドリアと大小の空腔によって原形質が充満されている細胞などもみられた。また、Paget 細胞相互は小型のデスモゾームによって結合するが、その数は乏しく、細胞間に小空隙が形成され、さらに数個の Paget 細胞により小腺腔が形成されていた。両方の空隙には microvilli 様の細胞突起が突出していた(写真11)。また、表皮内には Paget 細胞とともに下床のエクリン汗腺癌細胞が認められる部位もあった(写真12)。

IV. 考 察

Paget 病において、その表皮内病変とともに下床に癌性病変を認めることは稀ではなく、従来より、表皮と下床のいずれに最初の変化がみられるのかが議論の分かれるところであった。乳房 Paget 病の場合、精細な検索を行えば大半の病例に乳癌が証明され、乳房 Paget 病は乳癌の一形態であるとする説^{3,9)}が有力である。一方の乳房外 Paget 病では下床に癌性変化を欠く例もみられる

写真10 表皮下床の腫瘍細胞の電顕像 ($\times 14,000$)。原形質内に多数の高電子密度の球形小体を認め、腫瘍細胞間には小腔隙が存在し、microvilli 様の細胞突起(矢印)が充満している。

写真 11 表皮内の Paget 細胞相互は小型のデスモゾーム (矢印) によって結合しているが, 細胞間には小空隙を認め, microvilli 様の細胞突起 (太い矢印) によって充満されている. ($\times 14,000$)

写真 12 表皮内には Paget 細胞とともに下床の腫瘍細胞 (矢印) がみられる部位もあった. その上方の Paget 細胞は細胞内小器官が未発達で, 巨大ミトコンドリアと大小の空胞を認める. ($\times 8,000$)

が, Helwig⁵⁾ によれば 38 例中 23 例に癌の合併を確認している. 乳房外 Paget 病は乳房 Paget 病に比して表皮下癌性変化の部位は複雑であるが, 癌性変化の確認された例では, その部位と皮下の癌発生母体との間に一定の

むすびつきがみられる¹⁰⁾. すなわち女性の外陰部 Paget 病ではアポクリン腺ないしエクリン腺および肛門部皮膚粘膜移行部, 男性では前立腺などである. このことは, 乳房外 Paget 病では乳房 Paget 病と異なり, その表皮

内変化に関連する表皮下癌発生器官は単一ではないということが示唆される。

他方、エクリン汗腺癌は非常に稀な腫瘍とされており、Hashimoto⁴⁾ は皮膚病理検体 30 万例に 1 例ぐらいしかみられない稀な疾患と述べている。また彼はその病理組織学的特徴として、(1) 腫瘍細胞は腺房状、管状に増殖し、胞体は PAS 陽性で、Phosphorylase, Succinic dehydrogenase などのエクリン汗腺特有の酵素が特殊染色で証明される。(2) 診断を確定するために電顕所見は有用で、その特徴として腫瘍細胞は microvilli の充満したいくつもの小管腔を形成し、その小管腔は合体してより大きな管腔を形成する。(3) 細胞相互はデスモゾームによって接合され、原形質内はグリコーゲン顆粒、高電子密度の小体、ケラトヒアリン顆粒がみられるとしている。われわれの症例で上記所見について検討してみると、PAS 陽性の腫瘍細胞が索状あるいは小腺腔を形成して真皮層に増殖しており、電顕的にその腫瘍細胞は小型のデスモゾームによって結合され、腫瘍細胞相互は microvilli によって充満された小管腔を数多く形成し、原形質内にはグリコーゲン顆粒や高電子密度の球状小体の特徴的にみられた。

また、外陰部 Paget 病の電顕所見については Koss⁷⁾ は Paget 細胞はその細胞内小器官の違いによって 2 種類に分けられると報告している。すなわち、大きな Golgi 装置とこれに密接に関連する 2 重膜に囲まれた分泌顆粒を特徴とする secretory cell と、グリコーゲン顆粒、小さなゴルジ装置などを特徴とする non secretory cell に分けている。われわれの症例では、グリコーゲン顆粒、小型のゴルジ装置、粗面小胞体のみおもに認められる Koss のいう non secretory cell に類似したものと、巨大なミトコンドリアと大小空胞が原形質を充満している細胞の 2 つが観察された。

次に細胞学的には、外陰部 Paget 病における細胞診断学的意義について、Masukawa⁹⁾ は 5 例中 4 例に異型細胞の出現を認めたとし、その高い出現率より早期診断法としての意義を強調しているが、逆に Birge²⁾、Woodruff¹²⁾ はその出現率は低かったと報告している。児玉ら⁶⁾ は 6 例の本症を経験し、その組織像と細胞学的所見を対比することによって、組織学的に Paget 細胞が表層に露出した 2 例にのみ剝離細胞に異型細胞の出現がみられ、このような例が細胞診が有用であったと述べている。今回の症例では、剝離細胞学的に多くの異型細胞の出現をみたが、その組織像で Paget 病変が表層全体、角化層にまでみられたことは、この見解に合致すると考えられた。

さらに、外陰部 Paget 病の剝離細胞像については Benington¹⁾ ははじめ多くの報告^{9,11,13)} がある。それらの共通する特徴としては、腫瘍細胞は平面的な孤立散在性で一部は集簇性に出現する。細胞形は円形ないし類円形で、胞体は明るく、豊富で、細胞境界は明瞭である。核は大型で中心に存在するかまたは偏在する。核クロマチンは顆粒状で不均等分布を呈し、核小体は肥大し著明で複数認めることもある。腫瘍細胞の相互封入や crescent formation も特徴的にみられる。ときに胞体内にメラニン顆粒が存在し、悪性黒色腫との鑑別が問題となることがあるが、本症にみられるメラニン顆粒は胞体の一部にのみみられ、悪性黒色腫の場合はメラニン顆粒は細かく、胞体全体に厚く分布していることから鑑別される。

今回の症例で観察された細胞像では、異型細胞は 2 種類に鑑別することができた。一方は大型の異型細胞で、類円形、多稜形を呈し、胞体は豊富で明るく、細胞境界は明瞭であった。核は大型の類円形で偏在傾向を示し、核縁が平滑で、核クロマチンは細顆粒状を示す。核小体は赤色で腫大しており、これらは諸家の報告する Paget 細胞の特徴を示した。

他方は小型の異型細胞で、類円形ないし円柱状を呈し、上記の大型異型細胞が平面的、孤立散在性に出現するのに対し、シート状に重積傾向をもって出現した。胞体はレース状に好エオジンに淡染し、細胞境界は不明瞭であった。核は腫大し N/C 比が高く、偏在傾向を認め、核縁が不整で、核小体を数個認める細胞もあった。これらの所見は腺癌由来が強く示唆されるものであった。このように本症例ではその細胞像が組織像によく合致していたことから臨床的に細胞診が診断上非常に有用と考えられた。

Summary

Cytologic investigations of the case of vulvar Paget's disease with underlying invasive eccrine duct carcinoma were performed.

The patient, a 80 year-old woman, was admitted to our hospital because of vulva itch. Histological examination of the tumor revealed Paget's disease of the vulva with underlying sweat gland carcinoma.

Cytological studies of the case revealed the presence of large and small atypical cells. The former showed scattered distribution, and the cytoplasm was abundant and stained pale. Cytoplasmic rims were distinct. Perinuclear halos were frequently noted. The nuclei were

round and located centrally. The nuclear rims were thin and smooth. The chromatin patterns were finely granular. The nuclei were single, distinct and enlarged.

The latter were arranged in a sheet-like formation, but occasionally palisade patterns were found. Cytoplasmic rims were not distinct. The cytoplasm was stained pale and had a lace-like structure. Nuclei located eccentrically were round or oval with somewhat thick and irregular borders. The chromatin patterns were coarsely granular, and a few nucleoli were visible. The ultrastructural aspect suggested that the tumor cells might derive from the eccrine sweat glands because of the presence of dense granules and the formation of intracellular canaliculi in which microvilli were observed.

文 献

- 1) Benington, J.L., et al.: Detection of cells from extramammary Paget's disease of the vulva in a vaginal smear, Report of a case, *Obstet. and Gynecol.*, 27: 772~775, 1966.
- 2) Birge, E.A., et al.: Paget's disease of the vulva, *Obstet. Gynecol.*, 12: 425~429, 1958.
- 3) Greenwood, S.M. and Minkowitz, S.: Paget's disease in metastatic breast carcinoma, *Arch Derm.*, 104: 312~315, 1971.
- 4) Ken, Hasimoto: *Cancer Dermatology*, 103~111, Lea & Febiger, Philadelphia, 1979.
- 5) Helwig, E.L. and Graham, J.H.: Anogenital (extramammary) Paget's disease, A clinicopathological study, *Cancer*, 16: 387~403, 1963.
- 6) 児玉省二・他: 外陰部 Paget 病の細胞診とその病理組織, *日臨細胞誌*, 21: 104~111, 1982.
- 7) Koss, L.G. and Brockunier, A. Jr.: Ultrastructural aspects of Paget's disease of the vulva, *Arch. Pathol.*, 87: 592~600, 1969.
- 8) Inglis, K.: Paget's disease of the nipple with special reference to the changes in the ducts, *Am. J. Pathol.*, 22: 1~21, 1946.
- 9) Masukawa, T., et al.: Cytopathology of Paget's disease of the vulva, *Diagnostic abrasive cytology, Acta Cytol.*, 22: 476~478, 1978.
- 10) 森岡貞雄, 山口全一: 基本皮膚科学, 175~195, 医歯薬出版, 東京, 1976.
- 11) 須田耕一・他: 皮膚科領域における細胞診の応用, *日臨細胞誌*, 19: 123~130, 1980.
- 12) Woodruff, J.D., et al.: The dopa reaction in Paget's disease of the vulva, *Obstet. Gynecol.*, 14: 86~90, 1959.
- 13) 山田 喬・他: Paget 病の剥離細胞診, 特に悪性黒色腫との鑑別, *日臨細胞誌*, 17: 301~309, 1978.