症 例

移行上皮癌の上皮内進展との鑑別が困難であった再発外陰 Paget 病の 1 例

旭中央病院臨床病理科¹⁾, 同 泌尿器科²⁾, 千葉県がんセンター臨床病理部³⁾

野首 光弘¹⁾ 鈴木 良夫¹⁾ 佐藤 良重¹⁾ 林 光雄¹⁾
及川 剛宏²⁾ 松嶋 理³⁾

Paget 病で 10 年前に単純外陰切除術を受け外来通院中の 67 歳女性。排尿時痛を主訴とし、尿道口部腫瘍が認められた。外陰腔部の擦過細胞診ではクロマチン細顆粒状で密に増量し、核縁薄く、核小体著明な大型類円形核を有する淡い細胞質の異型細胞が認められ再発が推定された。一方、腫瘍の切除生検の組織診は上皮内癌で、当初、移行上皮癌が考えられていた。後に施行された外陰生検は Paget 病であり、また膀胱に悪性所見はなかった。結局、細胞像・粘液染色所見などを総合して、尿道口部腫瘍も再発の一部と結論された。

Key words : Extramammary Paget's disease—Morphology—Urinary tract—Recurrence—Case report

I. はじめに

外陰 Paget 病は腺系分化を示す表皮内腫瘍で、その起源には議論もあるが、表皮原発が考えられている^{1~3)}。予後を左右する深在浸潤癌“underlying invasive carcinoma”の合併は乳房 Paget 病と比較して少ない。一方、再発率が高く、その理由として肉眼的病変より組織学的病変の広がり大きいこと、多発例がみられること⁴⁾などが挙げられる。今回外陰生検に

先んじて尿道口部腫瘍の切除が施行され、上皮内進展を示す移行上皮癌との鑑別に苦慮した外陰 Paget 病を経験した。本例の病理診断に際して細胞診が有用であったので若干の考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者：67 歳，女性

主 訴：排尿時痛

既往歴：1981 年子宮筋腫で子宮および両側付属器切除

現病歴：1980 年頃より外陰部の搔痒あり。1988 年 57 歳時に Paget 病で単純外陰切除術を受けた。深在浸潤癌の合併はなかった。その後定期的に婦人科外来に通院していたが、1998 年になって排尿時の「ピリピリする感じ」を訴えた。外陰腔部の擦過細胞診（結果は陽性で Paget 病を推定）が施行されたが、外尿道口 6 時方向に認められた小指頭大の発赤した腫瘍の精査が優先され泌尿器科へ入院となった。臨床的にカルンクルとして腫瘍の切除生検が行われた。この際、細胞診は施行されなかった。腫瘍の組織診は上皮内癌

A case of recurrent vulvar Paget's disease difficult to differentiate from *in situ* spread of transitional cell carcinoma

Mitsuhiro NOKUBI¹⁾, M.D., Yoshio SUZUKI¹⁾, M.D., Yoshi-shige SATO¹⁾, C.T., I.A.C., Mitsuo HAYASHI¹⁾, C.T., I.A.C., Takehiro OIKAWA²⁾, M.D., Osamu MATSUZAKI³⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Urology, Asahi General Hospital

³⁾Division of Surgical Pathology, Chiba Cancer Center Hospital

論文別刷請求先 〒 289-2511 旭市イ 1326 旭中央病院病理野首光弘

平成 10 年 10 月 13 日受付

平成 10 年 12 月 19 日受理

であり、high-gradeの移行上皮癌が考えられた。切除直後の外尿道口擦過細胞診は陽性であった。膀胱鏡では異常所見はなく膀胱洗浄液細胞診は陰性、膀胱および外尿道口の生検は良性であった。再度の外尿道口擦過細胞診は疑陽性で、泌尿器科的には嚴重な経過観察の方針となった。婦人科へ転科となり外陰生検が施行され、Paget病再発と診断された。

III. 病理学的事項

細胞診所見：外陰腔部擦過では、好中球やオレンジGあるいはライトグリーン好性の扁平上皮細胞、メラニン含有細胞を背景に、クロマチン細顆粒状で密に増量し、核縁薄く、核小体著明な大型類円形核を有する淡い細胞質の異型細胞が、小集団ないし孤立散在性に認められた (Photo. 1 upper)。初回の外尿道口擦過では扁平上皮細胞、少数の移行上皮細胞を背景に、淡く広い細胞質を持ち、クロマチン細顆粒状で核小体の

Photo. 1 upper : Scrape smear from the vulvo-vaginal region. A large tumor cell in the center. Note the delicate cytoplasm and nucleus with granular texture. lower : Scrape smear from the urethral meatus. A tumor cell cluster with four nuclei in the center (Papanicolaou, $\times 40$)

みられる大型類円形核の異型細胞の平面的な小集団を少数認めた (Photo. 1 lower)。

組織診所見：10年前の外陰切除検体は 85×75 mmで、 60×65 mmの全周性の斑状病変がみられた。組織標本は明瞭な pagetoid pattern を呈し、表皮およびこれに連続する一部の付属器上皮内に大型類円形細胞の集団ないし孤立細胞が、認められた (Photo. 2)。腫瘍の細胞像は、核小体が目立ち、細かいクロマチンが密な大型類円形核で豊富な淡い細胞質を持つものが主体であった。alcian blue と periodic acid Schiff との重染色 (以下 Alb+PAS 染色) で酸性粘液陽性の細胞も認められた。腫瘍は上皮内にとどまっていた。検体断端については、皮膚側の標本では陰性であったが、尿道腔側の標本はうまく作成できていなかった。

尿道口腫瘍の組織標本では腺侵襲の形で上皮を置換して増生する、淡い細胞質豊かな大型細胞の腫瘍がみられた。非腫瘍性上皮細胞の小型核群の混在が認められたが、pagetoid pattern は概して不明瞭であった (Photo. 3 upper)。ほとんど腫瘍細胞に置換されており、既存の腺組織の詳細は不明であったが、重層円柱上皮が少量みられた。腫瘍上皮に細胞間橋や腺腔形成はみられなかった。核小体の目立つ腫瘍細胞が多かつ

Photo. 2 Section from the vulvectomy specimen. Large and pale tumor cells in the basal portion of the epidermis. Two sweat gland ducts are seen in the lower (H-E, $\times 40$)

Photo. 3 Sections from the polyp in the urethral meatus. upper: Magnified view of a tumor cell nest involving glandular portion. Note the large and pale tumor cells. Non-neoplastic cells with smaller nuclei are sparse and pagetoid pattern is inconspicuous. lower: In the surface epithelium, acid mucin containing tumor cells are seen beneath umbrella cells (upper: H-E, lower: Alb+PAS, $\times 40$)

た。腫瘤表面の上皮では被蓋細胞下に腫瘍細胞がみられたが、その量は比較的乏しく上皮の層の増加はなかった。膀胱生検は7ヵ所から採取されたが、悪性病変は認められなかった。外陰生検では、細かいクロマチンが密で核小体の目立つ核と豊富な淡い細胞質を持つ大型類円形細胞の小集団ないし孤立細胞が表皮内に認められた。

IV. 考 察

下部尿路系悪性腫瘍と pagetoid pattern を呈する外陰病変との関係では、外陰 Paget 病の尿路上皮内進展 (1例)、膀胱移行上皮癌の外陰上皮内進展 (2例)、べつべつの腫瘍 (5例) の三者に区別した報告⁵⁾がある。本例でも尿道口部の上皮内癌に関して、上皮内進展を示す high-grade の移行上皮癌と Paget 病と

の鑑別が問題になった。組織診では当初、移行上皮癌が考えられていた。しかし、その後の外陰生検で典型的な Paget 病の所見を認め、また、膀胱生検で悪性病変は認められなかった。

移行上皮癌の上皮内進展の場合は、pagetoid pattern を呈することもあるが通常型の上皮内進展に伴う副次的なものであり、また、粘液陽性の腫瘍細胞はほとんどみられないといわれている⁶⁾。尿道口部腫瘍の追加の Alb+PAS 染色標本では酸性粘液陽性の腫瘍細胞が比較的多く認められる部分があった (Photo. 3 lower)。さらに、豊かな淡い細胞質で細かいクロマチン、核小体の目立つ腫瘍細胞の比較的均質な出現、という組織標本および細胞標本における細胞像からは Paget 病が考えられた^{7,8)}。以上を総合して最終的には、尿道口部腫瘍も Paget 病再発の一部と結論された。

本例の診断過程における細胞診の役割を振り返ってみると、外陰腔部での再発をいち早く推定したのみならず、尿道口部腫瘍の組織標本についても細胞像の検討を促し鑑別診断に寄与したことが挙げられる。細胞像による腫瘍組織型推定を含め、病理診断における細胞診の重要性を再認識させられた症例であった。

外陰 Paget 病の治療方針に関しては、深在浸潤癌の合併が少ないことから保存的な切除術も勧められている⁹⁾。本例では、再発との診断後に主訴である局所の痛みを治療すべく外陰部の切除が追加されたが、尿路系も含めて今後の嚴重な経過観察が必要である。

V. おわりに

外陰切除の10年後に再発し、診断に細胞診が有用であった Paget 病の1例を報告した。

ご指導いただいた、泌尿器科村上先生、産婦人科押尾先生、宇田川先生、中央検査科大江先生をはじめとする諸先生方にお礼申し上げます。

Abstract

Background: Vulvar Paget's disease is an intraepidermal neoplasm with features of adenocarcinoma. Paget's cells probably differentiate *in situ* from multipotent epidermal precursors. Extension of urothelial carcinoma in a pagetoid fashion to genital mucosa may resemble genital

Paget's disease.

Case : A 67-year-old woman who had undergone simple vulvectomy for vulvar Paget's disease ten years before, complained of pain in urination. A caruncle-like tumor was found in the urethral meatus. Smears from the vulvo-vaginal region showed tumor cells with abundant cytoplasm stained faintly and large nuclei with granular chromatin, prominent nucleoli, and thin contours. This cytology suggested recurrent Paget's disease, however, histology of the sections from the excised tumor exhibited intraepithelial malignancy mimicking *in situ* spread of high-grade transitional cell carcinoma.

Conclusion : The urethral tumor was concluded to be Paget's disease. This conclusion depends not only on the fact that subsequent bladder examination revealed no malignancy and vulvar biopsy showed typical histology for Paget's disease, but also on findings obtained through mucin histochemistry and cytology of the tumor sections.

文 献

- 1) Elder, D. Lever's histopathology of the skin, 8th ed., Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997 : 736~738.
- 2) Damjanov, I., Linder, J. Anderson's pathology, 10th ed., St. Louis : Mosby, 1996 : 2245.
- 3) Roth, L.M., Lee, S.C., Ehrlich, C.E. Paget's disease of the vulva : a histogenetic study of five cases including ultrastructural observations and review of the literature. Am. J. Surg. Pathol. 1977 ; 1 : 193~206.
- 4) Gunn, R.A., Gallagher, H.S. Vulvar Paget's disease. A topographic study. Cancer 1980 ; 46 : 590~594.
- 5) Powell, F.C., Bjornsson, J., Doyle, J.A., Cooper, A.J. Genital Paget's disease and urinary tract malignancy. J. Am. Acad. Dermatol. 1985 ; 13 : 84~90.
- 6) Orozco, R.E., Zwaag, R.V., Murphy, W.M. The Pagetoid variant of urothelial carcinoma in situ. Hum. Pathol. 1993 ; 24 : 1192~1202.
- 7) 高島英世, 小野吉行, 平池秀和, 小松弘昌, 田中敏憲. 外陰ページェット病3症例の細胞学的研究. 日臨細胞誌 1982 ; 21 : 597~608.
- 8) 児玉省二, 小幡憲郎, 半藤 保, 後藤 明, 竹内正七, 永井絵津子. 外陰部 Paget 病の細胞診とその病理組織像. 日臨細胞誌 1982 ; 21 : 104~111.
- 9) Bergen, S., DiSaia, P.J., Liao, S.Y., Berman, M.L. Conservative management of extramammary Paget's disease of the vulva. Gynecol. Oncol. 1989 ; 33 : 151~156.