乳房外パジェット病の内分泌療法

進行期の乳房外パジェット癌に対する
抗アンドロゲン療法の試み

白崎 文朗^{*1}, 高田 実^{*1}, 石井 貴之^{*1}
藤本 晃英^{*1}, 八田 尚人^{*1}, 竹原 和彦^{*1}

Total Androgen Blockade Therapy for an Advanced case of Extramammary Paget's carcinoma

Fumiaki SHIRASAKI ^{*1}, Minoru TAKATA ^{*1}, Takayuki ISHII ^{*1}, Akihide FUJIMOTO ^{*1}, Naohito HATTA ^{*1}, Kazuhiko TAKEHARA ^{*1}

^{*} Department of Dermatology, Kanazawa University School of Medicine

Growth dependence with androgen (Nishi et al. J Natl Cancer Inst 84 : 519, 1992) and frequent expression of structurally unaltered androgen receptor (Fujimoto et al. Lab Invest 80 : 1465, 2000) in Extramammary Paget's disease (EMPD) may provide a rational basis for hormone therapy. We report the first attempt of total androgen blockade (TAB) therapy in a 78-year-old man with advanced EMPD. The TAB therapy, which is widely used for prostate cancer, consisted of oral administration of chlormadinone acetate 100 mg daily and subcutaneous injection of leuporelin acetate 3.75 mg every month. Although skin metastases on his lower abdomen gradually progressed, para-trachial lymphadenopathy disappeared and para-aortic lymph nodes decreased in size by more than 60%. He died of the disease one year after starting the TAB therapy. Future clinical trial is required to establish the role of TAB therapy in the management of advanced stage EMPD patients. [*Skin Cancer (Japan)* 2001 ; 16 : 247-250]

Key words : Extramammary Paget's disease, Total androgen blockade therapy, Androgen receptor, Metastasis

はじめに

転移を生じた進行期の乳房外パジェット癌の治療は化学療法が第一選択であるが、高齢の患者ではその副作用がしばしば問題となる。一方、

乳房外パジェット病の腫瘍細胞が高率にアンドロゲン受容体を発現していること¹⁾²⁾、本症の可移植性腫瘍細胞株がアンドロゲン依存性増殖を示すこと³⁾が報告され、本症の進行期例に対して抗アンドロゲン療法が有効である可能性が示唆されている¹⁾⁴⁾。最近我々は遠隔転移を生じた78歳の男性例に対して、初めて抗アンドロゲン療法を試み、部分的な腫瘍の退縮を観察したので報告する。

^{*1} 金沢大学皮膚科

症 例

患 者：78 歳，男性

初 診：1998 年 10 月 21 日

家族歴，既往歴：特記事項はない。

現病歴：約 10 年前に陰囊の無痛性結節に気付いた。結節は半年前より急速に増大し，1 ヶ月前より表面がびらんしてきた。

現 症：左陰囊に 5×5×3cm のびらんした紅色腫瘍があり，その周囲には紅斑を伴っていた（図 1）。これとは別に陰茎にも 2×1cm の紅斑を認めた。両鼠径部にはうずら卵大の硬いリンパ節を数個触知した。

臨床検査成績：WBC 4400/mm³，RBC 442 万/mm³，Hb 12.7g/dl，PLT 17.6 万/mm³，肝機能，腎機能，電解質異常なし。CEA 2.5 ng/ml，PSA 2.6 ng/ml，CA 19-9 35 U/ml，SCC < 1.0 ng/ml。X 線 CT では腹部大動脈周囲のリンパ節腫張を認めた。ガリウムシンチおよび骨シンチでは異常集積は認められなかった。下部尿路の診察では前立腺肥大症のみで，他に異常を認めなかった。

病理組織学的所見：腫瘍の切除標本は真皮全層における異型細胞の胞巣状増殖を示し，表皮内にも同様の細胞の増殖がみられた（図 2）。腫

瘍細胞の胞体は澄明で，免疫組織染色では CEA 陽性，HMB 45 は陰性であり，乳房外パジェット癌と診断した。

治療と経過：初診時すでに両鼠径から腹部大動脈周囲リンパ節におよぶ広範なリンパ節転移が存在したので，根治手術は断念し，原発腫瘍の切除と，両側浅鼠径リンパ節の可及的切除を行った。術後 3 ヶ月の検査では，腹部大動脈周囲リンパ節転移の増大と左上腕骨骨転移が認められた。そこで，low dose FP 療法（5-FU 500 mg/日，CDDP 10mg/日×5 日間）を 1 コール行ったが，効果は認められず，化学療法後の骨髓抑制が遷延した。さらに術後 4 ヶ月には下腹部にリンパ管の閉塞を伴う多発性の皮膚転移（いわゆるパンツ型転移）が出現し，気管支周囲のリンパ節腫張も認められるようになった。なお，血清 CEA 値の上昇は認められなかった。

この時点で患者の performance status は 0 で良好であり，また，本症例の腫瘍細胞におけるアンドロゲン受容体の発現が免疫染色と RT-PCR 法で確認されたので¹⁾，患者の同意を得たうえで，院内臨床試験として抗アンドロゲン療法を開始した。抗アンドロゲン療法は前立腺癌に対する完全アンドロゲン除去療法に準じ，LH-RH アゴニストの酢酸リユープロレリン（リユープリン®）3.75mg を月 1 回皮下に注射し，抗アンドロゲン剤の酢酸クロルマジノン（プロスター®）100mg を連日経口投与した⁵⁾。初回の LH-RH アゴニスト投与により，一過性に

図 1．初診時臨床像

図 2．病理組織像（H.E. 染色）

図 3. 完全アンドロゲン除去療法後の経過

図 4. X線CT

テストステロンが増加し、腫瘍細胞が刺激される可能性があるため、LH-RH アゴニストの皮下注射は抗アンドロゲン剤の内服開始2週間後から併用した。

抗アンドロゲン療法は6ヵ月間継続し、LH-RH アゴニストは計6回投与した(図3)。しかし、抗アンドロゲン剤は血清クレアチニン値の上昇のため開始後1ヵ月で一旦中止、その後の再投与でも同様であったため、以後は中止とした。抗アンドロゲン療法開始4ヵ月後のX線CT検査では、気管支周囲のリンパ節腫張は消失し、大動脈周囲のリンパ節腫張も約半分の大きさに縮小していることが確認された(図4)。しかし、左上腕骨の骨転移巣の大きさは不変であった。また、下腹部の皮膚転移は緩徐に増数、

増大したので、本治療法の効果は最終的にPDと判定された。その後、患者はホスピスに転院し、4ヵ月後の平成13年3月に永眠された。剖検は行われなかった。

考 案

外分泌腺由来の癌である乳癌や前立腺癌はいずれもホルモン依存性癌であり、それぞれエストロゲンおよびアンドロゲン依存性の増殖を示すので、これらホルモンを標的とした内分泌療法が治療手段として広く用いられている⁵⁾。一方、皮膚の外分泌腺であるアポクリン汗腺への分化を示す乳房外パジェット病も、同じくホルモン依存性癌であり、内分泌療法の適応になりうる¹⁴⁾。

税田ら⁶⁾はリンパ節転移のみられたパジェット癌で、リンパ節の部分摘出のみで郭清を施行しなかったにもかかわらず、同時に行った両側除睾術により術後2年間再発がみられなかった症例を報告し、本症に対するホルモン療法の可能性について言及している。一方、Nishiら³⁾は乳房外パジェット癌の皮膚転移巣から樹立された可移植性腫瘍細胞株EMP-K1の去勢マウスへの移植実験により、この移植腫瘍が外来性のアンドロゲンおよびエストロゲンに反

応して増殖することを示した。さらに最近、Fujimoto ら¹⁾は、乳房外パジェット病の原発例を対象に免疫組織化学、RT-PCR 法、FISH 法、DNA シークエンス法を行い、本症の腫瘍細胞には高率に正常なアンドロゲン受容体が発現していることを報告している。

以上の臨床的事実と実験成績を背景に、遠隔転移を有する乳房外パジェット癌の進行期例に対して、今回初めて完全アンドロゲン除去 (TAB) 療法による内分泌療法を試みた。抗アンドロゲン療法開始後も皮膚転移の増大と新生を認めたため最終評価は PD であったが、腹部大動脈周囲リンパ節の 50% 以上の縮小と、気管支周囲リンパ節の消失が観察され、乳房外パジェット癌に対する TAB 療法の有効性が強く示唆された。

TAB 療法は進行期の前立腺癌に対する治療法として広く行われている⁵⁾。副作用は比較的少なく、LH-RH アゴニストによる肝機能障害、性欲低下、ほてり感や、抗アンドロゲン剤による肝機能障害、消化器症状、乳房の腫張・圧痛などが認められる程度である。自験例では抗アンドロゲン剤の比較的稀な副作用である血清クレアチニン値の上昇が認められたが、それは可逆性であり、薬剤の中止により速やかに正常化した。

乳房外パジェット病の腫瘍細胞にはエストロゲンやプロゲステロンの受容体の発現は免疫組織化学的に陰性と報告されているが²⁾⁷⁾⁸⁾、本症の腫瘍細胞がアンドロゲンだけでなく、これらの女性ホルモンの影響を受けている可能性は否定できない。事実、Nishi ら³⁾は、可移植性細胞株 EMP-K1 がエストロゲンおよびプロゲステロンにも弱い増殖反応を示したことを報告している。また、田中ら⁹⁾ 本田ら¹⁰⁾ は前立腺癌の治療として両側除睾術または骨盤内臓全摘術とともに、ホルモン療法として合成エストロゲン剤の投与を行った症例に、それぞれ 4 ヶ月後および 4 年後に新たに乳房外パジェット病が発生したことを報告し、エストロゲン投与により

乳房外パジェット病の発症が誘発された可能性を推測している。この点に関しては注意が必要であり、本症に対する抗アンドロゲン療法にはエストロゲン製剤を用いず、LH-RH アゴニストと抗アンドロゲン剤の併用による TAB 療法を選択するべきであると考えられる。

TAB 療法は前立腺癌に対する標準的な治療法として既に確立されており、副作用も少ないので、進行期の乳房外パジェット癌に対する治療法のひとつの選択肢となり得ると思われる。今後の症例の蓄積が待たれる。

文 献

- 1) Fujimoto, A., et al. : Expression of structurally unaltered androgen receptor in extramammary Paget's disease. *Lab. Invest.*, 80 : 1465-1471, 2000.
- 2) Diaz de Leon, E., et al. : Extramammary Paget disease is characterized by the consistent lack of estrogen and progesterone receptors but frequently expresses androgen receptor. *Am. J. Clin. Pathol.*, 113 : 572-575, 2000.
- 3) Nishi, M., et al. : Stimulation of growth by both androgen and estrogen of the EMP-K1 transplantable tumor with androgen and estrogen receptors from human extramammary Paget's disease in nude mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, 84 : 519-523, 1992.
- 4) 高田実 : 乳房外パジェット病に関する新知見。皮膚臨床, 42 : 1871-1876, 2000.
- 5) 鈴木啓悦 : 前立腺癌とホルモン療法。Molecular medicine, 37 : 1124-1129, 2000.
- 6) 税田武三, 吉永愛子, 岡道基 : 下床に腺癌をともなう外陰部 Paget 病。西日皮膚, 40 : 292-298, 1978.
- 7) Lloveras, B., et al. : Estrogen receptors in skin appendage tumors and extramammary Paget's disease. *Mod. Pathol.*, 4 : 487-490, 1991.
- 8) Imakado, S., et al. : Lack of progesterone receptor expression in extramammary Paget's disease. *Acta. Derm. Venereol.*, 79 : 399, 1999.
- 9) 田中章, 高岩堯 : 前立腺癌を合併した乳房外 Paget 病。皮膚臨床, 25 : 686-687, 1983.
- 10) 本田栄, 柿添栄一, 小池俊一, 他 : 前立腺癌術後に外陰部 Paget 病と肝細胞癌を生じた 1 例。西日皮膚, 58 : 604-607, 1996.