エトポシドが奏効した Paget 病

エトポシド少量投与が奏効した
乳房外 Paget 病の 1 例

宮本 秀明*

Successful treatment of extramammary Paget's disease with oral low-dose Etoposide

Hideaki MIYAMOTO *

* Division of Dermatology, Kanagawa Cancer Center

We report a case of extramammary Paget's disease in which metastatic skin lesions were treated successfully with low-dose Etoposide administered orally over a 12-week period. The patient, an 84-year-old male, visited us because of a tumor and erythema of the scrotum in June 2000. At presentation, he had a tumor measuring 56 × 30 mm on the scrotum and erythema measuring 12 × 7 cm around the tumor. A CT scan revealed swollen lymph nodes in the bilateral groin. Surgery and lymph node biopsy were carried out in July 2000. Infiltration of tumor cells was revealed microscopically in the bilateral inguinal lymph nodes. Metastatic skin lesions developed on the abdomen two months after the operation, but the tumors regressed gradually and disappeared seven weeks after the introduction of oral low-dose Etoposide (25 mg/day) in October 2000. The serum level of carcinoembryonic antigen (CEA) decreased and was normalized 12 weeks after the start of administration. Because of the onset of interstitial pneumonia, administration of Etoposide was stopped in December 2000.

Although Etretnate was introduced after the pneumonia was resolved by steroid pulse therapy, metastatic skin lesions gradually developed and the patient died 11 months after the operation. Although Etoposide caused interstitial pneumonia in this patient, we conclude that its oral long-term use at a low dose is worth considering in patients with advanced extramammary Paget's disease. [*Skin Cancer (Japan)* 2001 ; 16 : 376-381]

Key words : extramammary Paget's disease, Etoposide, carcinoembryonic antigen, Etretnate

はじめに

* 神奈川県立がんセンター皮膚科（主任：宮本秀明部長）

乳房外 Paget 病に対する治療としては、手術が第一選択であり、リンパ節に転移がある場合

には根治的郭清が必要である¹⁾。しかし本疾患は高齢者に多く発症するのでriskが高いために手術ができない例もあり、またQOLを考えると進行期症例においては根治術を施行することが最良とは限らない。

今回われわれは陰嚢に腫瘤を形成し両側鼠径リンパ節転移を生じた症例に姑息的手術を施行し、その後の皮膚転移に対しエトポシドの少量長期経口投与を行い著効を得たので報告する。

症 例

患 者：84 歳男

主 訴：陰嚢の腫瘤と周囲の紅斑

初 診：2000 年 6 月 13 日

家族歴：特記事項無し

既往歴：20 歳，左耳手術

34 歳，虫垂切除

現病歴：2～3年前に陰嚢左側に米粒大の丘疹が出現し徐々に増大した。いんきんタムシの市販薬を塗布していたが、丘疹はさらに増大した。2000 年 1 月に腫瘤は自潰してきたので、某病院に受診したところ Paget 病を疑われ当科に紹介された。

現 症：ペニスの根元の左側の陰嚢に、表面がびらんの 56×30mm の半球状腫瘤があり、腫瘤の周囲には 12×7cm の紅斑性局面を認めた。びらんを伴った紅斑性局面はペニスに及んでいた(図1)。左鼠径には径1センチのリンパ節を3個触知した。

初診の10日後に、腫瘤、紅斑性局面、その周囲の白斑のそれぞれからパンチバイオプシーを施行した。

病理組織像：紅斑性局面の組織像であるが、腫瘍細胞は小塊状の胞巣を形成し、表皮基底層から真皮内に浸潤性に増殖していた。脈管侵襲もみられた(図2a. 弱拡大)。腫瘍細胞は小型の核小体を持つ類円形核と好酸性のやや豊富な胞体を有した。表皮には Paget 細胞がみられた(図2b. 強拡大)。悪性黒色腫との鑑別のために

図1. ペニスの根元の左側に、表面がびらんの 56×30mm の半球状腫瘤があり、腫瘤の周囲には 12×7cm の紅斑性局面を認めた。びらんを伴った紅斑性局面はペニスに及んでいた

HMB-45 染色を施行したが陰性だった。以上から乳房外 Paget 病と診断した。

治療経過：初診の17日後のCTにて両側鼠径リンパ節転移があることわかり、救命は難しいと考えた。患者・家族との話し合いの後「両側鼠径リンパ節郭清を含めた根治手術は行わず姑息的手術を行う」方針となった。

形成外科入院にて2000年7月19日、腫瘍と周囲の紅斑性局面の切除と両側鼠径リンパ節生検を施行した。手術は紅斑性局面の境界部から数mm離して切除し、scrotal flapにて覆った。得られた検体は引き伸ばされた状態で20×16cmであった。組織学的には生検時と同様の腫瘍細胞が表皮下から皮下に浸潤し、リンパ管侵襲が深部および側方断端に達しており、静脈侵襲もみられた。鼠径リンパ節は両側とも腫瘍細胞は陽性であった。

同年9月上旬、腹部への皮膚転移を認めた。左下腹部に紅斑を伴う丘疹が多発し、左鼠径や手術瘢痕部にも丘疹が多発していた(図3. 2000年10月6日)。この日からエトポシド25mg/日の内服を開始した。内服7日目(同年10月13日)には紅斑は薄くなり、左鼠径や手術瘢痕部

図 2a. 弱拡大 腫瘍細胞は小塊状の胞巣を形成し、表皮基底層から真皮内に浸潤性に増殖していた。脈管侵襲もみられた（紅斑性局面）（H.E.×10）

図 2b. 強拡大 腫瘍細胞は小型の核小体を持つ類円形核と好酸性のやや豊富な胞体を有した。表皮には Paget 細胞がみられた（H.E.×40）

の丘疹も減少し（図 4），その後一時期は皮疹がほとんど消失した。エトボシドの内服は 82 日間に亘ったが，内服中止した日（同年 12 月 26 日）も転移巣の増殖はかなり抑えられており，左下腹部の紅斑はほとんど認められず，左鼠径と陰茎のやや右上方の手術瘢痕部に米粒大の丘疹を 10 数個認めるのみであった（図 5）。

2000 年 12 月 22 日の Ga シンチおよび精査にて間質性肺炎の診断を得たので 2001 年 1 月 10 日入院し，同年 1 月 11 日からステロイドパルス療法（ソルメドロール 1g×3 日間を施行し軽快した。この時の皮膚生検で腹部の丘疹が Paget 病の皮膚転移であることを確認した。その後の治療としてインターフェロンαの注射も考えたが，副作用としての間質性肺炎の頻度がエトボシドより遙かに高いので断念した。2001 年 2 月 27 日エトレチナート 30mg/ 日の内服を開始し，同年 6 月 3 日まで続けた。エトレチナート内服開始後 1 週間は皮疹は消褪傾向を示したがその後は増大し，内服開始 2 ヶ月後には腹部と両側大腿におよぶ紅斑と多発性腫瘤を呈し，いわゆるパンツ型浸潤をきたした（図 4，2001 年 4 月 27 日）。その後皮膚症状はさらに増悪し，同年 6

月 3 日からは無尿となったので翌日入院となり，泌尿器科にて腎後性腎不全（腫脹した鼠径部リンパ節が尿管を圧迫したため）と診断された。無尿の状態が続き 2001 年 6 月 15 日永眠した。

CEA は術前術後ともに高値を呈したが，エトボシド内服開始後に値の低下を示して正常値に至り，内服中止後再び上昇した（表 1）。

表 1. CEA 値の変化（正常値<2.5ng/ml）

2000.	7. 7.	8.2 ng/ml	手術
	7.19.		
	8.18.	8.8 ng/ml	
	10. 6		エトボシド内服開始
	11.14.	3.2 ng/ml	
	12.26.	2.3 ng/ml	エトボシド内服中止
2001.	1.30.	2.9 ng/ml	
	2.27.		エトレチナート内服開始
	4.13.	4.7 ng/ml	
	6. 8.	13.9 ng/ml	
	6.15.		
			死亡

図3. 左下腹部に紅斑を伴う丘疹が多発し、左鼠径や手術瘢痕部にも丘疹が多発していた(2000年10月6日、エトポシドの内服開始日)

図4. 内服7日目には左下腹部や左鼠径や手術瘢痕部の丘疹は縮小した(2000年10月13日)

図5. 内服開始82日後にも丘疹の増大も増加もかなり抑えられており、左下腹部の紅斑はほとんど認められず、左鼠径と陰茎のやや右上方の手術瘢痕部に米粒大の丘疹を10数個認めるのみであった(2000年12月26日、エトポシドを中止した日)

図6. エトポシド中止4ヵ月後には腹部と両側大腿におよぶ紅斑と多発性腫瘍を呈した(2001年4月27日)

考 察

自験例は腫瘍を形成し、両側鼠径リンパ節転移も伴ったので、大原ら¹⁾のTMN私案ではT3N2M0でStage IVに相当し、救命は難しいと考えた。大原ら¹⁾は、両側鼠径リンパ節転移例は絶対的予後不良と言え、根治手術の適応が疑問視される、としている。

自験例では患者と家族に「1. 治療をしても救命しえない、2. このような症例でも両側鼠径リンパ節郭清を含めた根治手術が行われたことも他施設でかなりあるが、その場合も再発・転

移は必至であり全例死亡している、3. 手術以外の治療法として様々な化学療法^{3)~6)}、放射線療法、BRM等がある」ことを話した。初診時にscrotum上の腫瘍の表面のびらの疼痛とびらんからの浸出液に悩んでいたこともあり、前述の話し合いの結果両側鼠径リンパ節郭清を含めた根治手術は行わず姑息的手術を行った。手術直後に鼠径部への放射線療法や再発・転移後の化学療法やBRMについて再度患者および家族と話し合ったところ「放射線療法は希望せず、化学療法については副作用の強いものは希望しない」との意見であった。そこで術後2ヵ月弱に生じた腹部への多発性皮膚転移に対して、外来通院でも治療が可能なエトポシド内服を開始した。

Paget 病の治療にエトポシドが使われたのは本邦では 3 例^{7)~9)} だけであり、海外文献にはなかった。3 例のうち志村ら⁷⁾ の例は多剤併用療法の中の 1 剤として用いられたが、他の 2 例⁸⁾⁹⁾ は手術・化学療法後の再発や皮膚転移に対し単独ないしそれに近い形で少量長期投与が行われ、双方ともかなりの効果を得ている。福本ら⁸⁾ の症例では腫瘍切除+左鼠径リンパ節郭清術と化学療法後の皮膚転移に対し、エトポシド 25mg/ 日+使い捨てカイロ隔日貼付 4 週間とエトポシド 25mg/ 2 日 6 ヶ月間投与で皮膚転移巣の縮小と CEA の低下を認めた。小島ら⁹⁾ の症例では広汎外陰全摘術と化学療法後の局所再発に対してエトポシド 25mg/ 日を術後 263 日から 440 日内服し、経過良好である。

内服エトポシドの用法・用量として「A 法と B 法の 2 種があり、A 法：1 日 175mg ~ 200mg を 5 日間連続投与し、3 週間休薬（増減）。これを 1 クールとし、繰り返す。B 法：1 日 50mg を 21 日間連続投与し、1 ~ 2 週間休薬（増減）。これを 1 クールとし、繰り返す。肺小細胞癌に対しては A 法、悪性リンパ腫に対しては A 法あるいは B 法、子宮頸癌に対しては B 法を用いる」¹⁰⁾ との記載があるが、福本⁸⁾ や小島⁹⁾ の報告例および自験例の投与法はこの記載とは大いに異なっており、1 日量は少なく連続投与期間ははるかに長期にわたった。

エトポシドの内服薬の頻度の高い副作用としては白血球減少、貧血、血小板減少、脱毛…が挙げられている。しかし重大な副作用として汎血球減少等の骨髄抑制 (0.2%) とともに間質性肺炎 (0.2%) が記されており¹⁰⁾、頻度の低い副作用にも留意すべきことを今回痛感した。

間質性肺炎の治癒後、乳房外 Paget 病に対する治療としてインターフェロン α 注射も考えたが、副作用としての間質性肺炎の頻度がエトポシドより遙かに高いので使用を断念した。また強力な化学療法^{3)~6)} は患者および家族が希望しなかったので、エトレチナートの内服を開始した。今までにエトレチナートによる間質性肺

炎の報告はなかった。エトレチナートは単独投与でも有棘細胞癌に著効が得られた例¹¹⁾¹²⁾ が報告されており、また菌状息肉症やセザリ－症候群に対してのインターフェロンとの併用療法では 40% ~ 80%¹³⁾¹⁴⁾ の有効率が報告されている。さらに Emslie は¹⁵⁾ 乳房外 Paget 病の女性例 5 例に対しエトレチナート 25mg/ 日から投与開始し、10mg/ 日の維持量で良好な結果を得ている。自験例においてはエトレチナート 30mg/ 日開始後 1 週間くらいは皮疹は消褪傾向を示したがその後は増大し、4 ヶ月前のエトポシド内服開始時の様な著しい効果はみられなかった。

CEA は現時点で最も役に立つ腫瘍マーカーと考えられており、その評価は①いろいろな臓器由来の癌に出現するスペクトルのひろい腫瘍マーカーである、②癌の早期発見には役立たないにしても、良性疾患か悪性疾患かの判断には不可欠の情報である、③根治手術の成否の判断、再発の発見など癌の外科手術後の経過観察に最も有用である、④諸種の非観血的癌治療法の効果判定に有用である¹⁶⁾ と言われている。自験例においては表 1 のごとくエトポシド内服後には正常値まで低下がみられたが内服中止後は再び上昇しており、CEA は臨床効果を反映していると考えた。

自験例においては副作用（間質性肺炎）のためにエトポシドの内服の中止を余儀なくされたが、原疾患に対しては著効を示した。エトポシドは経口投与も可能であり今後も進行期の Paget 病の症例に対して有用と考え、ここに報告した。

謝 辞

陰部の手術をしていただいた神奈川県立がんセンター形成外科の清水調先生ならびに間質性肺炎の診断と治療をしていただいた同、呼吸器科の尾下文浩先生に深謝します。

文 献

- 1) 大原國章, 大西泰彦, 川端康浩: 乳房外 Paget 病の診断と治療. *Skin Cancer*, 8:187-208, 1993.
- 2) 村田洋三, 熊野公子, 伴正雄: パンツ型の浸潤をきたした皮膚悪性腫瘍の 4 例. *Skin Cancer*, 3:83-87, 1988.
- 3) Barducci, L., Athar, M., Smith, G.F., et al.: Metastatic extramammary Paget's disease; Dramatic response to combined modality treatment, *J. Surg. Oncol.*, 38:38-44, 1988.
- 4) Yokoyama, Y., Mabuchi, M., Kawabata, I., et al.: Metastatic vulvar Paget's disease responding to combination chemotherapy: Case report, *Jpn. J. Clin. Oncology.*, 20:426-430, 1990.
- 5) Voigt, H., Basserman, R., Nathrash, W., et al.: Cytoreductive combination chemotherapy for regionally advanced unresectable extramammary Paget carcinoma, *Cancer*, 70:704-708, 1992.
- 6) Yamazaki, N., Yamamoto, A., Wada, T., et al.: A case of metastatic extramammary Paget's disease that responded to combination chemotherapy, *J. Dermatol.*, 26:311-316, 1999.
- 7) 志村英俊, 村井哲夫, 三浦猛, 他: 腺癌を伴った陰囊の Paget 病. *泌尿紀要*, 40:1033-1036, 1994.
- 8) 福本隆也, 増永郁子, 塩見祐子, 他: Etoposide が奏効した外陰部 Paget 癌の 1 例. *Skin Cancer*, 12:13-17, 1997.
- 9) 小島秀規, 藤井一久, 川辺いづみ, 他: 産婦人科の進歩, 51:8-12, 1999.
- 10) 医療薬日本医薬品集: 日本医薬情報センター編: 第 24 版. 薬業事業社, 東京. 2001. 368-370.
- 11) 猪井孝: エトレチナートが奏効した有棘細胞癌の 1 例. *皮膚*, 28:772, 1986.
- 12) 刈谷公美, 中島英貴, 水野弓枝, 他: 下口唇部有棘細胞癌の切除後の両側唇弁反転法を用いた再建例. *臨皮*, 51:471-474, 1997.
- 13) Dreno, B., Celerier, P., Litoux, P.: Roferon-A in combination with Tigason in cutaneous T-cell lymphomas. *Acta Haematol.*, 89:28-32, 1993.
- 14) Knobler, R.M., Trautinger, F., Radaszkiewics, T., et al.: *J. Am. Acad. Dermatol.*, 24:247-252, 1991.
- 15) Emslie, E.S.: Paget's disease of the anus. *J. R. Soc. Med.*, 84:386, 1991.
- 16) Sugarbaker, P.H., Zamcheck, N., Moore, F.D.: Assessment of serial carcinoembryonic antigen (CEA) assays in postoperative detection of recurrent colorectal cancer. *Cancer*, 38:2310-2315, 1976.