Paget 病 micro invasion

大原 國章
虎の門病院皮膚科

要旨 Paget 病は表皮内癌として発症した後、長い時期を経て転移能のある浸潤癌に発展する。患者の予後を予測し、最適な治療方法を選ぶためには、浸潤癌か否かの病理判定が重要である。臨床的、病理的に結節を形成する浸潤癌であれば判定は比較的容易であるが、早期の浸潤例では、病理判定が困難であり、またそのような病期についての認識が一般にはまだ低い。Paget 癌の浸潤は表皮からの個別細胞あるいは小胞巢の直接浸潤として始まり、表皮直下に限局する。このような浸潤を、病理切片の作成過程における表皮や付属器の斜め切れと鑑別するには、基底細胞で取り囲まれているか、細胞の染色性、胞巢周囲の結合組織の態度、配列の仕方、孤立性かどうか、などに注目する。今のところ、組織学的な micro invasion と対応する臨床的な症状は明確でなく、臨床像から病理的な micro invasion を予測することは難しい。

Microinvasion

Kuniaki OHARA

Department of Dermatology, Toranomon Hospital

The microinvasive stage of Paget's disease is defined as proliferation of solitary or a small group of cancer cells in the subepidermal layer of the dermis. It is important to recognize this stage of the disease in order to anticipate the prognosis of the patients and to select the most suitable treatment. Key features to differentiate microinvasion of the disease with oblique cut pathology preparations are the absence of basal layer around the tumor nests, dense staining of the tumor cells, focally grouped or band like proliferation of tumor cells devoid of spiral or linear configuration and smaller size of the tumor cells compared with those in the epidermis. [*Skin Cancer (Japan)* 2008 ; 23 : 332-337]

Key words : Microinvasion, Prognosis, Invasive cancer

はじめに

一般に、癌患者の生命予後は癌細胞が基底層を超えて浸潤しているかどうかで大きく左右される。その意味で、表皮内癌と浸潤癌との病理学的判別が予後の予測や治療法の選択において重要となる。しかし、浸潤癌と一口に言っても、臨床的にも病理的にも明らかな結節病変を作っているものと、浸潤が始まったばかりのごく早

期の浸潤癌とでは、転移能や生命予後に違いがあると予想される。

ところが予想に反して、統計的調査によると、Paget 病においては表皮内癌と早期浸潤癌では長期生命予後に差がないと報告されている。理論的な予想と統計的な結果の違いの原因はどこから生じるのだろうか。早期浸潤の病理学的定義・判定が正確か否か、表皮内癌と早期浸潤が混同されていないか、筆者にはそれが疑問点に感じられた。

筆者らは少人数の研究グループを組織して、Paget 病の治療・統計についての研究を開始したところであるが、その内部においてすらこの病理判定が曖昧であった。そこで今回、早期浸潤の定義を改めて提唱したい。

Paget 病の進行経過

Paget 病は被覆表皮において表皮内癌として発症し（図 1）、やがて表皮基底層を超えて真皮内に直接に浸潤し始める。この、ごく早期の時期には腫瘍細胞は表皮直下に限局しており、個別性・あるいは小塊状に増殖している（図

図 1. 表皮内癌では Paget 細胞は表皮内に限局している

図 2. microinvasion: 表皮直下に、小塊状の胞巣が带状に増殖している

2)。この早期浸潤のことを筆者は microinvasion と名付けた。さらに進むと、明らかな結節病変となり脂肪織にまで至る（図 3）。

Microinvasion の病理

腫瘍細胞の浸潤は表皮直下・乳頭下層に限局し、個別細胞やいびつな形の小塊状の胞巣が真皮内に孤立性に浮遊している。びまん性の密な増殖や、網状層まで及ぶ浸潤は microinvasion の時期よりも進行した病期である。腫瘍細胞の形態は、表皮内の腫瘍細胞に比べて、核は小型で濃染性であり（図 4）、表皮から直接的に滴落

図 3. 浸潤癌: 大きな結節が皮下まで増殖している

図 4. 真皮に浸潤した腫瘍細胞は、表皮内の腫瘍細胞に比べて小型で濃染性で、表皮から直接的に滴落している

あるいは放射状に浸潤する（図5）。そしてこのような浸潤像は病理標本の一箇所にとどまらずに、多中心性に見られることがしばしばである。小胞巣を作る場合には管腔構造・腺様構造を呈することがあり、このときの腫瘍細胞は表皮内と同様な、大型の澄明・泡沫状の胞体と偏在性の核を持つ（図6）。

個別細胞だけが表皮直下に少数散在する場合HEだけでは見逃しかねないが、CEAなどの免疫染色が判別に有用である（図7）。

鑑 別

microinvasionと鑑別を要するのは、病理標本の作製の際に生じる表皮突起の斜め切れと、汗管・毛包の斜め切れである。

腫瘍細胞が表皮内で増殖すると、表皮が肥厚したり表皮突起が延長するようになる。この肥厚・延長は実際には3次元的に樹枝状に伸びる

のだが、薄切された病理切片の上では屈曲部が切断されるために、表皮の先端部が取り残されて、島状の胞巣として認識される（図8）。この場合は、胞巣周囲に不規則形の表皮肥厚があること、胞巣の最外層が正常な基底細胞でかこまれていること、胞巣周囲が結合組織で取り巻かれていることが鑑別の要点となる。

Paget病の病理学的特徴の一つが付属器に沿った進展であり（図9）、その腫瘍細胞がmicroinvasionと混同されやすい。

毛包は真皮内を直線的に貫いているが、標本の作製過程において毛包上皮の一部が斜め切れになったり、毛包が不連続に切り出されることがある（図10）。汗管は真皮・脂肪織内を螺旋状に旋回しており、病理標本上では不連続・間

図5. 放射状に浸潤する場合もある

図6. 管腔・腺様構造を示す胞巣

図7. 散在性の個別細胞が染色されている（左はCEA, 右はPAS）

図 8. 表皮直下に胞巣がみられるが、これは表皮の斜め切れ、胞巣は基底細胞でおおわれ、結合組織で取り囲まれている。周囲の表皮は不規則に肥厚・増生している

図 9. 毛包周囲の上皮に沿った浸潤。これらの腫瘍細胞は毛包上皮に囲まれているので、存在位置としては真皮内ではあるが、病理学的には表皮内癌ということである

歇的な島状の真皮内胞巣として描出されるのが常である（図 11）。

これらの上皮成分に本来の毛幹や汗管構造を伴っていれば、胞巣がたとえ孤立性であったとしても鑑別は容易である。胞巣が腫瘍細胞のみで成り立っている場合でも、その配列に汗管を想起させる方向性・配列を見出せれば microinvasion との区別が可能となる。また、胞巣周

囲を基底細胞が取り囲んでいれば、それは付属器成分の証左と言える。

鑑別が必要なもう一つの所見は付属器内に腫瘍細胞が充満した状態、いわゆる面胞癌である。これも本来は付属器内の腫瘍増殖なので、あくまで表皮内癌の 1 型に過ぎないが、病理切片上に単独の胞巣としてみられるときは浸潤癌と間違えやすい。複数の胞巣が一定の配列を成

図 10. 腫瘍胞巣内に既存の毛包成分が認められるので、浸潤癌ではなくて毛包の斜め切れである

図 11. 点々と続く胞巣の流れは、真皮内汗管の螺旋構造を想起させる

図 12. 面皰癌。複数の大型の胞巣だけが周囲の組織と無関係に存在し、基底細胞で囲まれている

図 13. ごく軽微な脱色素斑の臨床なのに、組織では既に microinvasion を来している

していて、付属器構造を想起させるときはこの配列パターンが鑑別のポイントになる（図 12）。単独に腫瘍胞巣が存在する場合には、むしろその孤立性、単独性こそが鑑別点である。なぜならば、面皰癌は大型の胞巣であるのにその周囲にはびまん性の浸潤癌を伴わないからで、もしも浸潤癌の一部としての大型胞巣ならば周囲にはっきりとした浸潤癌の組織があつてしかるべきである。

臨床との相関があるか

microinvasion の組織変化は極めて軽微であり、それは臨床症状には反映せず、したがって臨床症状から病理的な microinvasion は予測できない。臨床的には浸潤を触れない小さな白斑なのに、microinvasion を示すことがある（図 13）。逆に、表面が顆粒状の結節であっても、触診がやわらかい感触の場合には表皮増殖・乳頭状肥厚を伴う表皮内癌のことが多い。

今後の課題

上記の基準をふまえて正確な病期分類を行い、それに基づいた統計によって、表皮内癌と microinvasion の間に本当に予後の差がないか、そして治療法は同じで良いかも含めて、今後の研究を待ちたい。