肛囲Paget病

肛囲Paget病の1例

赤坂 俊英*¹ 遠藤 直樹*¹ 松田 真弓*¹
 昆 宰市*¹ 高山 和夫*² 井出 千束*³

Summary

75歳女性の肛囲Paget病の1例を報告した。下床に癌が存在し、その組織像は乳頭管状腺癌と多数の印環細胞を含む粘液細胞癌の2種類の癌組織が混在していた。また、癌の周囲の間質の膠原線維に沿って、主に印環細胞より成る癌細胞の多数の索状の浸潤を認めた。Paget細胞は基底層直上に散在する小型の印環細胞様細胞と、一部に腺様構造を有する胞巣を形成する細胞とが見られ、下床の癌の2種類の組織像を反映していた。電顕像でも明調細胞と暗調細胞の2種の細胞が観察され、これらの細胞は肛門粘膜上皮の杯細胞と円柱上皮に類似することから、肛門粘膜由来の腺癌がPaget現象を示したものと考えられる。

緒 言 症 例

乳房外Paget病は会陰部に好発するが、腋窩部や肛門周囲にも発症しうる。また、Paget病にはその病巣の近傍に癌腫を認めることがあり、その癌腫よりのPaget現象で表皮内に腫瘍細胞を認めることがある。

今回、われわれは肛門に癌腫を認め、肛門周囲から会陰部に皮疹を示した肛囲Paget病の1例を経験し、光顕的、電顕的観察を行ったので報告する。

患 者：75歳、女性、主婦

初 診：昭和62年12月2日

主 訴：肛囲の腫瘤および紅斑

既往歴：22歳時子宮後屈、38歳時虫垂炎、74歳時貧血

現病歴：昭和62年5月頃に肛門周囲にびらんと小腫瘤があるのに気付いたが放置していた。小腫瘤とびらんのどちらが先に生じたかは判然としない。12月にこれらの皮疹は拡大し、排便時に出血と疼痛を伴うようになり近医を受診した。この時生検を施行され皮膚癌の診断を受け当科に紹介された。

現 症：肛門部9時方向に径6mmの腫瘤が3個融合し径11mmの腫瘤を形成している。腫瘤は弾性軟で表面びらんと呈する。腫瘤を中心に殿裂、会陰、大陰唇、小陰唇、膣前庭、肛門齒状線までの径11cmのびらんの混じる紅斑局

* Toshihide AKASAKA, Naoki ENDO,
 Mayumi MATSUDA, Saiichi KON :
 岩手医科大学皮膚科学教室

*² Kazuo TAKAYAMA:
 岩手医科大学臨床病理学教室

*³ Chizuka IDE:
 岩手医科大学第二解剖学教室

面を認め、腫瘤に近い部位では板状の皮下硬結を触れる(図1)。両鼠径部リンパ節は小指頭大に2個触知する。

経過および治療：肛門部に腫瘤を認めリンパ節転移が疑われたので、直腸癌に準じて骨盤内臓器全摘出術、両鼠径リンパ節および傍直腸リンパ節郭清術を施行した。両深鼠径リンパ節と傍直腸リンパ節の3個に転移を認めた。

病理組織所見：紅斑およびびらん部分の表皮は不規則に肥厚し、一部に錯角化を認める。これらの表皮内に細胞質の明るい、表皮細胞の2倍程度の大きさの異型細胞、即ちPaget細胞が主に表皮の基底直上に散在あるいは胞巣を形成して認める(図2a)。Paget細胞は類円形で細胞質は淡明で微細顆粒状を示し、一部空胞化を呈している。核は染色質に富んでいるが小型で、細胞の周縁に三日月状に偏在するいわゆる印環細胞を多数認める。皮下浸潤を触れる部分の表皮は、不規則に表皮肥厚と表皮突起の延長を呈し(図2b)、その表皮内にPaget細胞を集簇して見られ一部に腺様構造を認め(図2c)、また紅

斑部分と同様の印環細胞を多数認める。さらに、浸潤部分の真皮中層から下層にかけて膠原線維の走行に一致する索状の腫瘍細胞の浸潤を散在

図1．臨床像。中心に腫瘤を認める。

図2a Paget細胞を多数認める(×200)。

2b 腺様構造を示す(×100)。

2c 印環細胞より成る胞巣(×200)。

して認め(図3), これらを構成する細胞は殆どが印環細胞であった。腫瘍部分では表皮直下の真皮上層から皮下組織にかけて大小の腫瘍塊を認め、腫瘍塊の周囲には無構造の粘液様物質で囲まれmucinous lakeを形成している(図4a)。また、腫瘍塊の中心部が壊死性無構造となっているものもある。これらを構成する腫瘍細胞は二種類の細胞が認められ、核はクロマチンに富み、胞体が好酸性の細胞(図4b)と、核は胞体の辺縁に偏在し胞体は空胞状でムチン様物質を入れる細胞(図4c)とが認められ、後者はそのほとんどが印環細胞である。前者の細胞よりなる腫瘍塊は充実性で、腺様構造を示す部分があり、核は腫瘍基底部に偏在し腺腔に面する部分は微絨毛様の構造を示し、乳頭管状腺癌である。また、後者の組織像は粘液細胞癌と判断した。これらの細胞の染色性について表1に示す。腫瘍部分の表皮は菲薄化し、その中に腫瘍

細胞が小塊状の胞巣を少数認めるが、紅斑部に見られた基底部直上の腫瘍細胞の浸潤は認めない。リンパ節転移巣はリンパ節固有の構造は失われ、腫瘤部分で見られたのと同様に二種類の腫瘍細胞が塊状に浸潤している。

図3. 真皮内の索状腫瘍細胞浸潤(×100)。

図4a 腫瘍塊とmucinous lake(×100)

4b 乳頭管状腺癌の部分(×400)

4c 粘液細胞癌の部分(×200)。

表 1 . Paget細胞の組織化学

	PAS	ジアスターゼ 消化	Alcian blue	ヒアルロ ニダーゼ 消化	CEA
表皮内Paget細胞	+	R	+	R	+
真皮内索状浸潤細胞	++	R	++	R	+
腫瘍部細胞	++	R	++	R	+
リンパ節転移巣	+	R	+	R	+

電顕的所見：電顕的に表皮内及び腫瘍ともに明調細胞clear cellと暗調細胞dark cellの2種類の細胞が見られた(図5)。明調細胞は細胞質の電子密度が低く、核は卵形で核小体は不明瞭なものが多い。細胞質はmitochondriaに富み、粗面小胞体、ribosome、分泌顆粒、lysosome(vesicle)なども豊富に認めるが暗調細胞に比較するとその頻度は小さい。暗調細胞は表皮内巣と索状浸潤部位に特に多く見られ、高電子密度の核は胞体の辺縁に圧排され、切れ込みを有するものを認め、核小体が発達している。細胞質は多数の分泌顆粒を有し、Golgi装置やその他の細胞内小器官に富んでいる(図6)。これらの2種類の細胞の電顕所見の特徴を表2に示す。表

図 5 . 腫瘍部の明調細胞(C)と暗調細胞(D)
(×2100)。

図 6 . 表皮内の暗調細胞。分泌顆粒が核の上方に集合している(×2600)。

皮内や腺様構造を示す部分では、細胞は縦長となりその底部に核、上部に豊富な分泌顆粒を有しているが、微絨毛は見られない。これらの細胞間には少数の小型の接着板を認め、また表皮基底膜の基板との半接着板は明瞭でない。

考 察

1 病理組織学的所見の検討

大山¹⁾は肛囲Paget病を、下床に癌が存在するか否かと、その癌の由来によって、1) Paget細胞が表皮内のみに見られ、下床に癌を認めないもの、2) 下床に汗腺癌が存在するもの、3) 下床に肛門癌あるいは直腸癌が存在するものの、3型に分類した。このうち2型と3型はいわゆるPaget現象によるものであるが、広義のPaget病に含めて分類されている。自験例は下床に肛門癌を有した肛囲Paget病の第3型にあたる。Arminskiら²⁾は肛囲Paget病31例を文献的に集計し、直腸癌あるいは粘液癌との合併が10例、アポクリン腺癌との合併が10例、有棘細胞癌との合併が4例、下床に癌を認めないもの7例と報告した。同様に、Williamsら³⁾も肛囲Paget病7例中4例が肛門癌を、1例が汗腺癌を伴い、下床に癌を見ないものが2例と報告し、肛囲

表 2 . 電顕所見 Ultrastructural features

		clear cell	dark cell
Nucleus	Size. Shape Nucleolus	ovoid poor	irregular well developed
Intracytoplasmic organelles	Mitochondria	++	+
	End. reticulum	+++	++
	Ribosome	++	+++
	Secretory granule	++	+++
	Lysosome (vesicle)	+	+++
Canaliculi	Intra. Canal	—	+
	Inter. Canal	+	++

Paget病のうちで下床に肛門癌あるいは直腸癌を伴うものの頻度が高いことを示した。従って、大山の肛門Paget病の第1型から第3型のうちで第3型の報告が最も多い^{4)~6)}。

2 肛門管の構造と肛門癌

肛門部（解剖学的に肛門管）は発生学的に外胚葉由来の肛門と内胚葉由来の直腸との境界部分にあたり、その上皮は肛門縁までは付属器を有する通常の表皮と同様の重層扁平上皮で覆われる。肛門縁より歯状線までの部位はPectenと呼ばれ、やはり重層扁平上皮で覆われるが、付属器やメラニンを欠くことを除けば皮膚と同様の構造なのでanodermと表現されている。歯状線から直腸との境界部までは胚細胞、肛門腺、肛門導管を散在する移行上皮（粘膜）であり、さらに直腸では円柱上皮に変わる。これらの円柱上皮の間に多数の杯細胞を混在している⁷⁾。この様に、範囲は狭いものの肛門管の構造は複雑であり、従って、肛門管に発生する悪性腫瘍の種類と由来も多彩である。肛門癌は主に移行上皮部分から発生する。しかし、狭い範囲に発生し組織像も直腸癌と類似しているために肛門癌と直腸癌の区別が困難なことが多い。肛門管に発生する癌の種類は組織学的に、1) 管状腺癌adenocarcinoma tubulare. 2) 乳頭管状腺癌adenocarcinoma papillotubulare. 3) 粘表皮癌mucoepidermoid carcinoma. 4) 膠様癌

colloid carcinoma. 5) 粘液細胞癌adenocarcinoma mucocellulare. 6) 扁平上皮癌（有棘細胞癌、基底細胞癌、Bowen病）などがある⁸⁾。これらの中で管状腺癌と乳頭管状腺癌が多い⁸⁾。しかし、肛門Paget病の下床に見られる癌の組織型は粘液細胞癌の報告が圧倒的に多く、次いで管状腺癌である⁹⁾。

3 肛門Paget病と印環細胞

森 は乳房外Paget病におけるPaget細胞の表皮内分布様式を、1) 散在型、2) 基底または基底直上部型、3) 胞巣形成型、4) 増殖型、5) 混在型、6) 蕾形成型の6型に分類した。自験例では表皮内に小型の印環細胞様の空胞細胞と小型の充実性の胞体を有する細胞が主に基底層直上に散在あるいは胞巣を形成して見られ、基底直上型あるいは混在型に相当する。自験例の様に、肛門Paget病において印環細胞を認める例が多い。また、下床の粘液細胞癌の組織中に印環細胞を多数認め、Paget現象を示した表皮内にも多数の印環細胞が見られる傾向にあること^{4,9)}は興味深い。

印環細胞は、乳癌、胃癌、直腸癌、肛門癌などの粘液分泌型の腺癌に見られ、その微細構造が杯細胞に類似しているとされる。杯細胞は肛門管の移行上皮や直腸上皮に豊富に存在している。自験例では下床に粘液細胞癌の部分と乳頭管状腺癌の部分があり、印環細胞は粘液細胞癌

の部分に多くみられた。

4 電顕学的所見

自験例における電顕的観察では胞体の電子密度の差から明調細胞と暗調細胞の2種類の細胞が認められた。明調細胞は粗面小胞体とミトコンドリアに富むが遊離リボソームが少ないために明調に見える。一方、暗調細胞は豊富な分泌顆粒と遊離リボソームより暗調となっている。この所見は大山の報告した明調細胞と暗調細胞の所見¹⁾に一致する。また、表皮内には暗調細胞が多く認められ、その分泌顆粒は胞体の上方に集まって見られ、核は小型で光顕で見られる印環細胞と考える。Ferenczyら¹⁰⁾は下床に癌を有する肛門Paget病の電顕的観察でPaget細胞を分泌顆粒の豊富な分泌細胞と分泌顆粒を認めない非分泌細胞の2種類に分け、表皮内の印環細胞は分泌細胞の表皮内浸潤であろうと推察した。この分泌細胞は自験例の暗調細胞に相当しよう。しかし、自験例の明調細胞にも暗調細胞に比較すると少ないものの分泌顆粒を豊富に認めることから、明調細胞は非分泌細胞とは異なる。大山¹⁾は下床に癌を認めない肛門Paget病の電顕的観察で細胞間腺腔を認めた。自験例では細胞間腺腔と共に細胞内腺腔も認め、エックリンおよびアポクリン汗腺由来の陰部および肛門Paget病と異なる。従って、自験例の暗調細胞は杯細胞に、明調細胞は肛門管上皮の円柱上皮に類似し、自験例の肛門Paget病は肛門管粘膜上皮、肛門腺あるいは直腸上皮由来の腺癌がPaget現象を呈したものと考える。

文 献

- 1) 大山勝郎：乳房外Paget病の臨床病理学的ならびに電顕的研究—第3報：外陰Paget病と乳房Paget病ならびに肛門Paget病との比較検討—，日皮会誌，**91**：1207-1219,1981.
- 2) Arminski, T. C. & Pollard, R. J. : Paget's disease of the anus secondary to a malignant papillary adenoma of the rectum. Dis. Col. & Rect., **16** : 46-55,1973.
- 3) Williams, S. L., Rogers, L. W. & Qan, S. H. Q. : Perianal Paget's disease : Report of seven cases. Dis. Col. & Rect., **19** : 30-40,1976.
- 4) Dockerty, M. B. & Pratt, J. H. : Extramammary Paget's disease : A report of four cases in which certain features of histogenesis were exhibited. Cancer, **5** : 1161-1169,1952.
- 5) 林 章彦, 高橋 孝, 梶川憲治, 西 満正, 山田 肅, 坂本吾偉, 馬場保昌 : 肛門Paget病変を伴う直腸癌の3例, 癌の臨床, **19** : 263-268,1973.
- 6) 有輪六朗, 隅越幸男, 岡田光生, 住江正治, 岩垂純一, 石田 裕 : 肛門Paget病変の病理学的検討, 大腸肛門誌, **32** : 478-484,1979.
- 7) Bacon, H. E. & Recio, P. M. : Surgical anatomy of the colon, rectum and anal canal : Anal canal, J. B. Lippincott, Philadelphia. 1962. pp57-62.
- 8) 西 満正, 高橋孝 : 肛門腫瘍, 現代外科学大系, 中山書店, 東京, 1973, pp276-305.
- 9) Takeshita, K., Izumori, S., Ebuchi, M., Yoshida, M., Kashimura, A., Murakami, T., Kagawa, S., Aoki, N. & Miyamoto, H. : A case of rectal carcinoma concomitant with Pagetoid lesion in the perianal region; Histopathological and electron microscopic observations. Gastro. Jap., **13** : 85-95,1978.
- 10) Ferenczy, A. & Richart, R. M. : Ultrastructure of perianal Paget's disease. Cancer, **29** : 1141-1149,1972