

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2013年6月13日放送

「第63回日本皮膚科学会中部支部学術大会②

教育講演 2-1 乳房外パジェット病—臨床経過からみた多様性」

東京大学 皮膚科  
准教授 門野 岳史

## はじめに

2012年の10月に大阪にて第63回日本皮膚科学会中部支部学術集会が行われました。その中の教育講演の一つで、「乳房外パジェット病」が取り上げられ、私が乳房外パジェット病について臨床経過からみた多様性という観点からお話をさせていただきました。

乳房外パジェット病は主として皮膚の外陰部に生じる皮膚悪性腫瘍です。アポクリン腺由来と考えられていますが、あまりはっきりしたことは分かっていません。したがって外陰部以外ではアポクリン腺に富む肛門、腋窩、臍部などに生じ、主に男性に発症します。

乳房外パジェット病はしばしば慢性湿疹に似た臨床像を示し、大多数の症例では長い時間をかけてゆっくりと表皮に沿って拡大するという経過を辿ります。このような症例では進行は遅く、腫瘍細胞が表皮から真皮へと浸潤し、更に所属リンパ節へと転移するまでに年単位での時間がかかります。一方、限られた乳房外パジェット病の症例では数ヶ月の間に結節が生じるとともに、速やかに所属リンパ節転移や遠隔転移をきたします。このように、乳房外パジェット病には進行が極めて緩徐な1群と急速に進行する1群という大きく異なった臨床経過を示す2つの群に大別されるのではないかという印象を個人的には持っています。即ち長期間に渡る上皮内癌の状態を経て徐々に悪性度が高くなる群と短期間で一気に遺伝子変異が進み悪性度が高くなる群とに分けられるのではないかということです。

## 治療法

乳房外パジェット病は通常手術療法が治療の第一選択となり広範囲切除が行われます。進行が緩やかな例では前述の通り体表に沿って緩徐に病変が拡大していくのですが、男性例と比較して女性例は手術が難しいことがしばしばあります。男性例では肛門の方向に進行すると厄介ですが、亀頭まで病変が達することはまれであり、通常十分な切除マーヂンをとって手術をすることが可能です。しかしながら、女性の場合は肛門に加えて、膣や尿道方向に病変が進展することが多く、しかも肉眼上病変の境界が極めて不明瞭です。殊に尿道口まで病変が達した場合は、まともに手術をすると自力で排尿ができなくなり膀胱瘻を置く必要も出てきます。したがって、高齢の女性で病変が尿道口に達したものに関しては放射線やイミキモド外用といった手術以外の方法を行ったり、更には経過観察したりするほうが良いのではないかと考えられます。

## 実際の症例

実際に経験した症例ですが、84歳時に受診された女性の患者さんで、外陰部に広範な乳房外パジェット病がみられました。手術を行ったのですが、残念ながら尿道口から奥に入り込んだ部分の腫瘍を取り残す結果となりました。ご高齢であったこと、進行がゆっくりであったこと、病理組織学的に病変が上皮に留まっていたことを踏まえて患者さんおよびご家族と相談し、尿道全摘は行わない方針としました。初回手術を行ってから数年のうちに取り残した部分が徐々に顕在化してきましたが、その進行は予想どおり緩徐でした。その後も引き続き経過観察を続けたのですが、現在94歳、初回手術から10年経ちました。確かに外陰部の再発病変は徐々に拡大していますが、腫瘤の形成や所属リンパ節の腫脹は出現せず、患者さんは今も元気に通院されています。このように高齢のため手術困難な場合に経過観察を行い、同様な経過を辿っている症例を何例か経験しています。また初診の患者さんにいつから乳房外パジェット病が発症したのか尋ねてみると5年以上であることはしばしばあります。このような1群は基本的には腫瘍細胞は上皮内に留まり、緩徐に長い年月をかけて水平方向に拡大するものと考えられます。



しかし、このような群でも余り長期間に渡ると転移をきたす場合があります。別の女性の患者さんの例ですが、52歳の時に初回手術を行い、その時点では病変は上皮内に留まっていた。しかしながらこの患者さんはその17年後69歳の時点で局所再発をきたしました。残念ながらその後の進行は急速で、その翌年にリンパ節転移および遠隔転移が出現し、その1年後即ち初診から19年後の71歳で逝去されました。ですから、このように進行が緩徐な群でもただ放置すればよいというわけではないということになります。

**長期間を経て再発転移した乳房外Paget病**



52歳時  
腫瘍広範切除  
薄筋皮弁にて被覆  
工肛門、腎瘻造設

**長期間を経て再発転移した乳房外Paget病**



69歳（17年後）  
局所再発

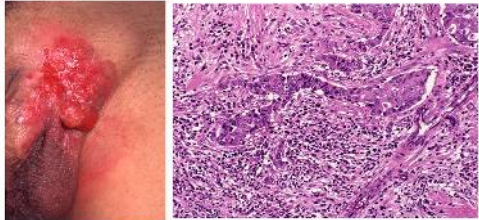
70歳（18年後）  
骨盤内リンパ節、  
肺、骨転移

71歳（19年後）  
逝去

### 急速に進行する症例

次に急速に進行する群についての話を致します。恐らくこの急速に進行する群は乳房外パジェット病全体の1割程度ではないかと思えます。急速に進行する群においては、乳房外パジェット病の腫瘍細胞は上皮に沿って水平方向に進行するのではなく、比較的早く深部に浸潤するとともに、通常は1年以内に結節を形成し、広範なリンパ節転移をきたします。病理組織学的に検討すると腫瘍細胞はあちこちでリンパ管に入り込み、しばしばリンパ管が腫瘍細胞で詰まっているような像がみられます。このような症例は当然のことながら予後不良であり、治療もなかなかうまく行きません。手術の適応にならない場合も多く、放射線療法や化学療法に頼らざるを得なくなります。現在、乳房外パジェット病に対する化学療法に関しては残念ながら標準治療というものは有りません。近年、ドセタキセルなどのタキサン系の抗がん剤がよく用いられるようになり、症例によってはかなりの効果を示す場合もあります。乳房外パジェット病は欧米人に少なく、日本人を初めとする黄色人種に比較的多いことより、今後臨床試験を組んでエビデンスを蓄積し、わが国発の化学療法が乳房外パジェット病の標準治療となることを願っています。

**急速進行例**



リンパ管塞栓像あり

### 同時多発的に出現する症例

もう一点、乳房外パジェット病の多様性について言及するとしたら、ダブル乳房外パジェット病更にはトリプル乳房外パジェット病が存在することでしょう。ダブル乳房外パジェット病とは解剖学的に離れた2カ所、トリプル乳房外パジェット病は解剖学的に離れた3カ所に同時多発的に乳房外パジェット病が出現する例のことを指します。この3カ所の組み合わせの殆どは外陰部と両腋窩になります。不思議なのは例えばトリプル乳房外パジェット病の場合は病変3カ所のうち2カ所が3カ所は上皮内病変であることです。従って単純にこれら3カ所の病変が転移によって生じるわけではありません。また日光露光部でもありませんので、日光角化症のように日光が誘因となって多発するわけでは有りません。

またボーエン病などのように体中至る所にできるわけではなく、殆どが外陰部と両腋窩というアポクリン腺が存在する特定の場所にしか出現しません。そのメカニズムは全く不明ですが、例えば外陰部と両腋窩の症例の場合、まず外陰部にパジェット病の腫瘍細胞が出現するとその腫瘍細胞がサイトカインを放出し、骨髄由来の細胞を腋窩に誘導することにより、腋窩の微小環境を変え新たなパジェット病の腫瘍細胞を生み出すことなどが考えられるのではないかと思います。実際、他の癌腫においては原発巣の腫瘍細胞がサイトカインなどを通じて骨髄由来の細胞を骨髄から転移する場所に誘導することが知られています。そして、これらの骨髄に由来する細胞が転移をする場所の微小環境を整えることによりがん細胞の転移が成立しやすい状態にすることが明らかとなってきています。

乳房外パジェット病は実に多様な臨床形態や臨床経過を辿ります。なかなか統一的にその仕組みについて説明するのは困難なのですが、今回の私のお話が乳房外パジェット病の更なる理解に繋がることを願って、終わりにさせていただきます。

