

肛門周囲 pagetoid spread を伴った肛門管癌の 1 例

東邦大学第 1 病理, 同 第 2 外科*

伊原 文恵 上田 一夫* 城原 直樹*
野中 博子 秋間 道夫 柴 忠明*

症例は68歳の男性。排便時出血にて近医を受診，肛門管癌と診断され当院に紹介受診となった。腫瘍は肛門周囲皮膚に白色変色域を伴っていたが，患者の希望で経肛門的腫瘍摘出術のみを施行した。歯状線上に長径2cmの隆起性腫瘍を認め，組織学的に粘液癌であった。肛門粘膜上皮内 pagetoid spread を認め断端陽性のため，後日腹会陰式直腸切除術施行した。肛門周囲皮膚の広範な pagetoid spread を伴い，粘液癌部は肛門腺との関連は不明であった。粘液癌とは非連続性に直腸高分化型の粘膜内腺癌の存在を認めた。

肛門管癌に合併する肛門周囲 pagetoid spread は比較的まれな病態であり，本邦では文献上自験例を含め30例の報告をみるのみであり，さらに直腸に粘膜内癌を合併した点でまれと考えられた。

はじめに

外科的肛門管は恥骨直腸筋附着部上縁から肛門縁までのわずか3~4cmの管状部分にすぎないが，その解剖は複雑で複数の上皮から形成されるため，その上皮成分を発生母地とする肛門管癌は多彩な肉眼的，組織的形態を示す。

一方，Paget 病は乳房に発生する湿疹様皮膚疾患として認識されているが，同様の皮膚病変が乳房外 Paget 病として主として外陰部を中心に報告されている。外陰部以外ではまれであるが肛門周囲，鼠径部，腋下などにて報告が散見され，特に肛門周囲 Paget 病は直腸，肛門に悪性腫瘍を合併する例が多い。

今回我々は，肛門管癌が pagetoid spread をきたしたと考えられた 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：68歳，男性

主訴：排便時出血

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1996年7月，排便時に出血を認め，近医にて歯状線上に小指頭大の腫瘍と肛門皮膚の白色調変化指摘され，8月17日当院受診となった。

現症：直腸診にて肛門管内に長径2cmの隆起性病変触知，肛門周囲は直径2cmの皮膚白色調変化を認め

た。表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見：血液・生化学的検査では特に異常所見は認められず，腫瘍マーカーも正常範囲であった。

大腸内視鏡検査：歯状線上に表面易出血性で粗大顆粒状を呈する隆起性病変を認めた (Fig. 1a) 。

入院後経過：患者の希望にて9月17日，経肛門的腫瘍摘出術を施行した後に9月30日，根治的手術を施行する2段階の手術となった。

第1回手術肉眼所見：局所切除検体の中央に2×1.5×1.5cmの1型隆起性病変を認めた。

同病理組織所見：歯状線肛門管部に発生した粘液癌で，深達は固有筋層深部にいたが粘膜表層部分では印環細胞癌の部分も伴っていた (Fig. 1b, 1c) 。肛門腺の存在は癌の浸潤で破壊されたため不明であった。腫瘍肛門側の重層扁平上皮内に基底側主体に明るい胞体を有する大型で印環細胞様の Paget 様細胞の断端に及ぶ浸潤を認めたため，後日，腹会陰式直腸切除術および両側鼠径リンパ節隔清術を施行した。

第2回手術肉眼所見：歯状線上に腫瘍摘出後潰瘍形成を認め，口側部直腸粘膜に粗大顆粒状変化を認めた。肛門周囲皮膚には7×2.5cmの白色調局面形成を認めた (Fig. 2) 。

同病理組織所見：前回の腫瘍摘出後潰瘍に隣接する部位で癌の浸潤はないが，口側1.3cmのリンパ管内およびさらに1.3cm口側の奨膜下脂肪織内に印環細胞癌の浸潤を認め，ew (+) のため，同部の周囲結合組織を追加切除した。直腸部粗大顆粒状粘膜は粘液癌腫瘍

< 2001年1月31日受理 > 別刷請求先：伊原 文恵
〒143 8540 東京都大田区大森西5 21 16 東邦大学医学部第1病理学教室

Fig. 1 Endoscopic findings (Fig. 1a) and histology of the anal canal tumor (Fig. 1b : HE stain $\times 10$, 1c : HE stain $\times 100$) Endoscopy revealed a Borrmann 1 type tumor. Histologically, the anal canal tumor was mucinous carcinoma, which invaded muscular propria deeply.

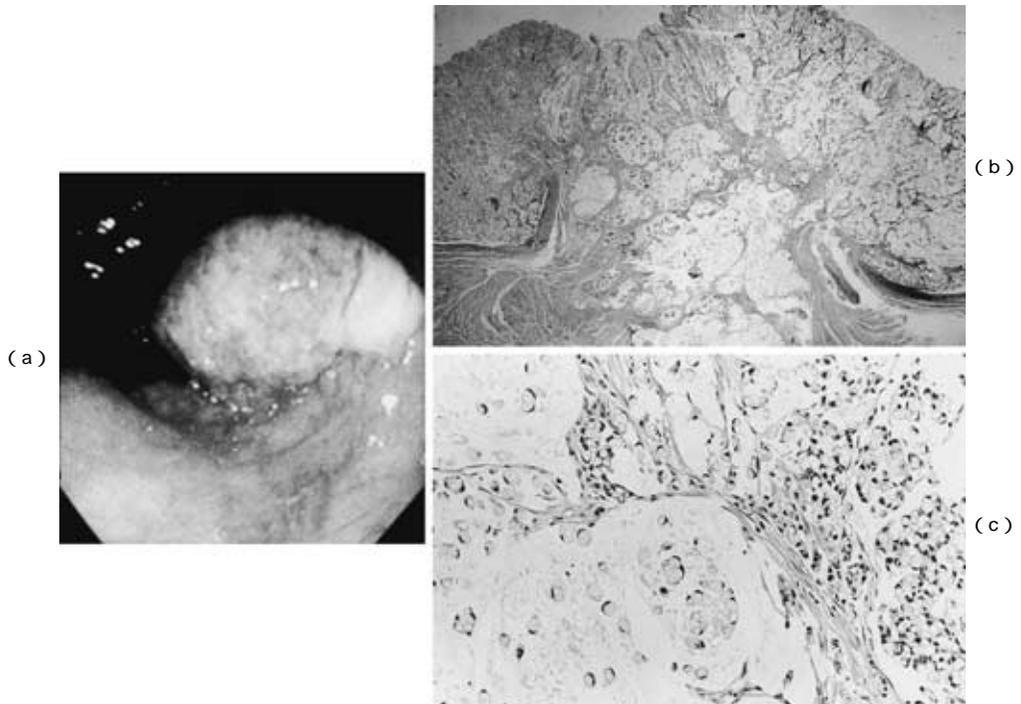
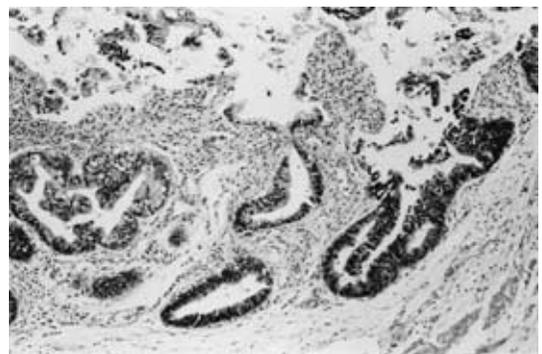


Fig. 2 Macroscopic appearance of the specimen at the abdominoperineal resection. The white discolored area was seen at the perianal skin (arrow-head)



部との明らかな連続性持たずに粘膜内癌の形で高分化型管状腺癌が存在した (Fig. 3). 肛門側に肛門粘膜から肛門周囲皮膚にかけて全周性7 \times 2.9cmの範囲で重層扁平上皮内に Paget 様細胞の浸潤認めるが (Fig. 4), 肛門腺は存在ははっきりせず両者の関係は明らか

Fig. 3 Histological findings show well differentiated intramucosal adenocarcinoma at the rectum.



でなかった . また , 痔瘻の形成もなく直腸型肛門管癌と診断した . 最終診断は mucinous carcinoma with pagetoid spread , a2 , ly3 , v0 , ow (-) , aw (+) , ew (+) , n1 (251 +) と診断し , 肛門周囲皮膚を追加切除した 5mm 間隔で作成した病変分布図に示すよう

Fig. 4 Histological findings of perianal skin shows large Paget's cell resembling signet ring cells within epidermis.

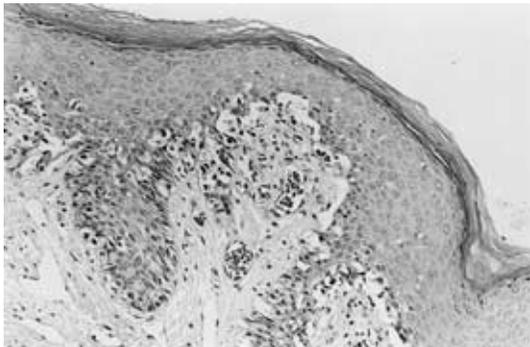
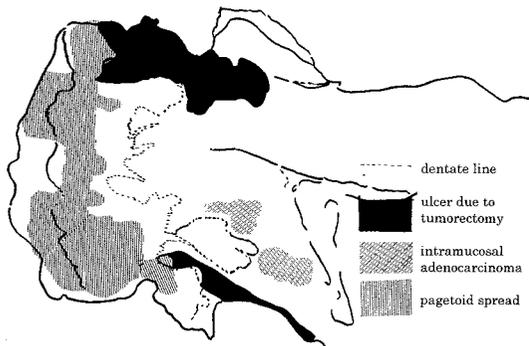


Fig. 5 Distribution schema of the lesion.



に pagetoid spread は広範に認められた (Fig. 5)。

粘液染色および免疫組織化学的染色結果：pagetoid spread および肛門管癌部分の粘液染色および免疫組織化学検査を施行した。PAS, alcian blue は肛門管癌に染色性が高いが, sialomucin, gastric mucin はほぼ同様の反応を示した (Fig. 6)。CEA および CA19-9にも明かな染色性の違いはなかった (Table 1)。なお、電顕的観察も行ったが癌部から Paget 様細胞への浸潤形式は明らかにできなかった。

術後 3年 2か月経過した現在、再発の徴候は認めていない。

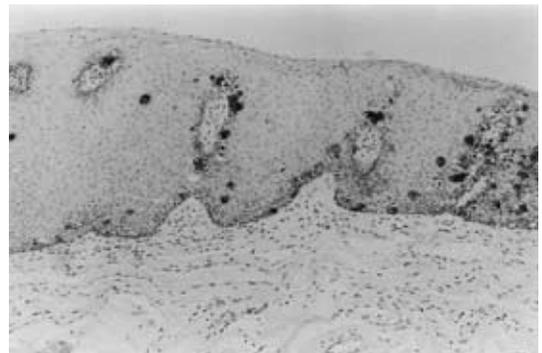
考 察

Paget 病は乳房の湿疹様病変を呈する悪性の皮膚病変として知られており、同様の病変が乳房外部分の皮膚に発生する事もあり、乳房外 Paget と総称されている。乳房外 Paget 病発生部位としては外陰、陰茎、腋

Table 1 Mucin histochemical and immunohistochemical findings

	anal cancer cell	pagetoid spread cell
PAS	+	+
alcian blue	+	+
PAS-AB	+	+ ~ -
sialomucin	+	+
gastric mucin (signet/mucinous)	+/ -	+
CEA	+	+
CA19-9	±	+

Fig. 6 Immunohistochemical findings for gastric mucin. Some Paget's cells show strong positive expression.



窩、肛門周囲などがある。本邦における報告例¹⁾と欧米における報告例²⁾では発生部位頻度に若干の相違があり、肛門周囲 Paget 病は欧米例に頻度が高い。肛門周囲 Paget 病は大山ら³⁾により①皮膚病変のみのも = 狭義の Paget 病、②汗管、汗腺癌にともなう肛門周囲 Paget 病、③肛門癌、直腸癌に伴う Paget 病 (下床の腺癌にともなう表皮内伸展?) の 3 型に分類され、③はさらに Paget 現象 (Paget phenomenon), Paget 病変 (Paget lesion), さらに我々が今回使用した pagetoid 浸潤 (pagetoid spread) といった語句を用いて表現されている。本症例は③の肛門管癌に合併した pagetoid spread をきたした 1 例であったが、皮膚原発である狭義の Paget 病を否定した理由としてこの Paget 様細胞が粘液に関する染色性が肛門管癌の特色とほぼ一致し、腫瘍マーカーの免疫組織化学的染色像もほぼ一致したという点で肛門管部の扁平上皮に由来するのでは

なく原発の粘液癌の表皮内進展による現象と見なした。Ackerman⁴は乳房外 Paget 病を表皮原発性と隣接臓器癌による表皮内伸展(続発性)とにわけ、その組織学的特徴を続発性は原発性に比べ腺腔構造が高頻度で出現し大型腺腔を形成すること、腫瘍細胞が多形でムチン貯留、とのべている。自験例では腺腔形成は目立たないが他は続発性の特色と一致していた。また、原発性 Paget 病では乳房アポクリン腺由来といわれる gross cystic disease fluid protein (GCDFP) 15 に対し陽性所見を示すとされており原発性・続発性の鑑別診断方法の1つとされている³⁾。

Paget 様細胞の表皮内伸展の機序としては上皮下のリンパ管または静脈内浸潤部から基底膜を破壊して上皮内へ侵入し水平方向へ拡大していったものと推察し電顕的観察を試みたが確定はできなかった。

肛門周囲 pagetoid spread に関しては本邦および欧米報告例に関して大きな差はなく原発巣としては直腸・肛門癌が多数しめ、その他結腸・胃癌などの報告例がある。本邦では今までに文献的には30例の報告があり⁵⁾⁻¹⁰⁾、合併癌病巣としては大部分が直腸癌および肛門癌があげられている。本症例は浸潤性の肛門管粘液癌の他に非連続性に直腸粘膜内癌(高分化型腺癌)の合併をみたがこれは偶発合併したものと考えられ pagetoid spread との関連は薄いと考えた。報告では本例同様高齢者、男性に多く、乳房外 Paget 病は従来、比較的予後良好の疾患とされていたが、上記のように他臓器癌の合併が高く、皮膚局所切除後再発率は20~44%と高率で¹¹⁾、所属リンパ節転移の頻度が比較的高く、死亡率は近年の報告では乳房外 Paget 病全体では5~44%に及ぶ¹¹⁾。本邦での肛門周囲 pagetoid spread をきたした直腸、肛門管癌報告例においても、少なくとも8例が死亡している。本症例も原発巣の大きさは2cm大で1型腫瘍の形態であったが、浸潤範囲は広範

圍でリンパ管の浸潤などの点からも手術直後には再発が憂慮された症例であった。以上の点をふまえ、pagetoid spread を示唆する白色病変を肛門周囲に伴う直腸、肛門管癌では十分な術前 mapping および手術時リンパ節廓清が必要と考えられた。

文 献

- 1) 林原義明, 池田重雄: 乳房外 Paget 病と多臓器癌の合併。癌と化療 15: 1569-1575, 1988
- 2) Chanda JJ: Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy. J Am Acad Dermatol 13: 1009-1014, 1985
- 3) 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。日皮会誌 91: 1207-1219, 1981
- 4) Ackerman AB: Primary extramammary Paget's disease vs. secondary extramammary Paget's disease. Differential diagnosis in dermatopathology III, Lea & Febiger, Philadelphia, 1992, p130-133
- 5) 小玉正太, 平井 孝, 加藤知行ほか: Pagetoid spread を伴った肛門管癌の1切除例。日消外会誌 29: 1706-1710, 1996
- 6) 望月能成, 石原伸一, 山崎安信ほか: 肛門周囲 Paget 病変を伴う肛門管癌の1例。日本大腸肛門病会誌 51: 103-117, 1998
- 7) 斉藤 京, 稲積豊子, 清水 宏ほか: 肛門に Paget 現象を呈した肛門管癌の1例。臨皮 52: 176-178, 1998
- 8) 森久阿津子, 延藤俊子, 幸田 衛ほか: 肛門 Paget 病が初発症状であった肛門管癌の1剖検例。臨皮 53: 758-760, 1999
- 9) 平松聖史, 松浦 豊, 河野 弘ほか: 肛門管腺癌を伴った肛門 Paget 病の1例。日臨外会誌 61: 1511-1514, 2000
- 10) 早馬 聡, 森田高行, 藤田美芳ほか: 肝・リンパ節再発を来した pagetoid spread を伴う肛門早期癌の1例。日消外会誌 33: 1785-1788, 2000
- 11) 梅原規子, 竹内謙二, 松本一年ほか: 肛門 Paget 病の2例。外科診療 4: 535-538, 1987

A Case of Anal Canal Cancer with Perianal Pagetoid Spread

Fumie Ihara, Kazuo Ueda*, Naoki Shirohara*, Hiroko Nonaka,
Michio Akima and Tadaaki Shiba*

First Department of Pathology, Toho University School of Medicine
*Second Department of Surgery, Toho University School of Medicine

A 68-year-old man consulting a physician, about anal bleeding was diagnosed with an anal canal tumor and visited our hospital. A white discolored area was seen at the perianal skin and was transanally excised at the patient's request. The 2 × 1.5 cm tumor was histologically as mucinous adenocarcinoma infiltrating the muscular propria and accompanied by perianal pagetoid spread. The man underwent abdominoperineal resection with complete resection of the pagetoid lesion in the perianal skin. Discrete, well-differentiated intramucosal adenocarcinoma was recognized in the rectum. Cancer of anal canal is rarely accompanied by pagetoid spread and only 30 cases have been reported to our knowledge. The patient is well with no evidence of recurrence 3 years and 2 months after operation.

Key words : anal canal cancer, pagetoid spread

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 515-519, 2001]

Reprint requests : Fumie Ihara First Department of Pathology, Toho University School of Medicine
5-21-16 Ohmorinishi, Ohta-ku, Tokyo, 143-8540 JAPAN
