日消外会誌　43（4）：448～453，2010年

症例報告

経上皮性に連続性のないPagetoid spreadを呈した肛門管癌の1例

いなべ総合病院外科，同　内科*

山岸　庸太　　岡田　祐二　　石川　雅一
水野　　章　　片野　晃一*

症例は78歳の女性で，肛門周囲の掻痒感を主訴に皮膚科を受診した．肛門皮膚に同心円状（8×9cm）でびらんを伴う隆起性病変を認め，皮膚生検にてPaget病と診断した．その後の精査にて直腸（Rb）にIsp型腫瘍を認め，生検にて高分化型腺癌，最終的にはPagetoid spreadを伴った肛門管癌との術前診断を得た．5cmの健常皮膚を切除するために，有茎腹直筋皮弁を用いた会陰部再建術を付加した腹会陰式直腸切断術（D2）を施行した．病理組織学的検査所見はIsp型，sm2，ly2，v0，n1，stage IIIa，肛門周囲の皮膚病変部と肛門管腫瘍との間には約6mmのびらんと約3mmの再生非腫瘍性扁平上皮が介在し，粘膜面における異型細胞の連続性を認めなかった．よって，高分化腺癌が肛門周囲皮膚真皮にリンパ管侵襲を示し，さらに表皮内へ向かってPagetoid spreadを呈したものと推定した．このような，Paget細胞の進展形式は検索しえたかぎりでは自験例のみであった．

はじめに

肛門周囲Pagetoid spreadは直腸，肛門管の腺癌が経上皮性に連続的に直接肛門の表皮に進展波及したものであり，大型淡明ないわゆるPaget細胞の浸潤を特徴とするまれな疾患である[1]．今回，我々は肛門管腺癌と肛門周囲のPaget病変部との間にびらんと再生非腫瘍性扁平上皮が介在し，粘膜面において異型細胞の連続性のないPagetoid spreadを呈した肛門管癌を経験したので報告する．

症　例

患者：78歳，女性

主訴：肛門周囲の掻痒感

家族歴：特記すべきことなし．

既往歴：特記すべきことなし．

現病歴：2003年9月より肛門周囲の掻痒感あり，当院外科を受診した．ステロイド軟膏による治療を継続したが，症状の改善がないために，2005年1月から通院が途絶えた．同年6月に当院皮膚科を受診し，生検にて肛門周囲Paget病と診断された．その後の精査にて，肛門管癌も認め，手術目的にて入院となった．

入院時現症：身長140cm，体重62kg，BMI 31.6，高度肥満，腹部は平坦・軟で，両側鼡径部リンパ節は触知しなかった．直腸肛門指診にて肛門管後壁に径約3cmの弾性硬の腫瘍を触知した．また，肛門周囲皮膚には肛門を中心に約8×9cmのびらんを伴う同心円状の境界明瞭な隆起性病変を認めた（**Fig. 1**）．

皮膚パンチ生検所見：大型で淡明な異型細胞が表皮基底層に並ぶように増生しており，一部で表皮と連続するように腺上皮で覆われた腺腔構造も認めた．肛門周囲Paget病の診断であった．

入院時血液検査所見：異常所見は認められず，CEAは1.9ng/mlであった．

注腸造影X線検査：下部直腸から肛門管にわたる後壁に径約3cmの隆起性病変を認めた（**Fig. 2**）．

下部消化管内視鏡検査：歯状線直上の肛門管後壁に径約3cmの表面凹凸不整，亜有茎性の隆起性病変を認めた．生検では，皮膚パンチ生検におい

＜2009年9月16日受理＞別刷請求先：山岸　庸太
〒511-0428　いなべ市北勢町阿下喜771　いなべ総合病院外科

Fig. 1 Gross appearance of the perianal lesion demonstrated an 8×9cm circular elevated eroded lesion around the anus.

Fig. 2 Barium enema revealed a 3×3cm elevated lesion in the posterior wall of the anal canal.

て認められた異型腺腔とよく類似した腺腔構造を認め，直腸型の高分化型腺癌と診断された．

胸腹部 CT：肺転移，肝転移，リンパ節腫大，腹水などの異常所見は認められなかった．

以上より，肛門周囲に Pagetoid spread を呈した肛門管癌と診断し，2005 年 8 月に手術を施行した．

手術所見：腹水，腹膜播種，肝転移を認めず，腹会陰式直腸切断術（D2）を施行した．肛門周囲の皮膚は Paget 病変部の肉眼的隆起部から 5cm の距離をとり広範囲に切除した． 12 時方向のみ，年齢を考慮し，膣を温存できる限界で切離した．

Fig. 3 Macroscopic appearance of the resected specimen. There was a 3×3cm villous tumor of the anal canal and a 15×4.0cm elevated eroded lesion in the perianal area. The line shows the cross-section of villous anorectal tumor in Figure 4.

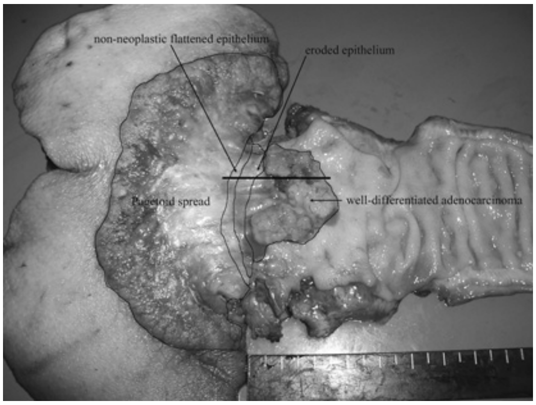
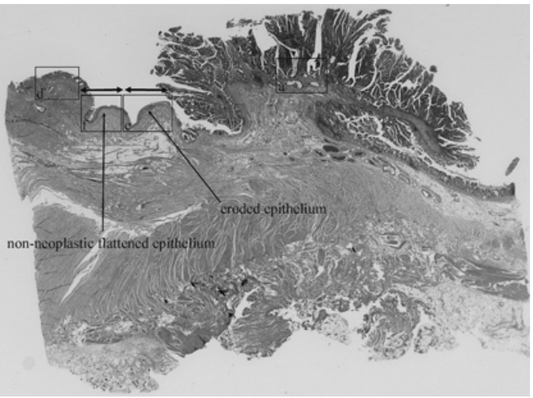


Fig. 4 Low power view of villous anorectal tumor of the line on Figure 3. There was an eroded and non-neoplastic flattened epithelium between the Pagetoid cells in the perianal lesion and the anorectal adenocarcinoma（double-ended arrows）.

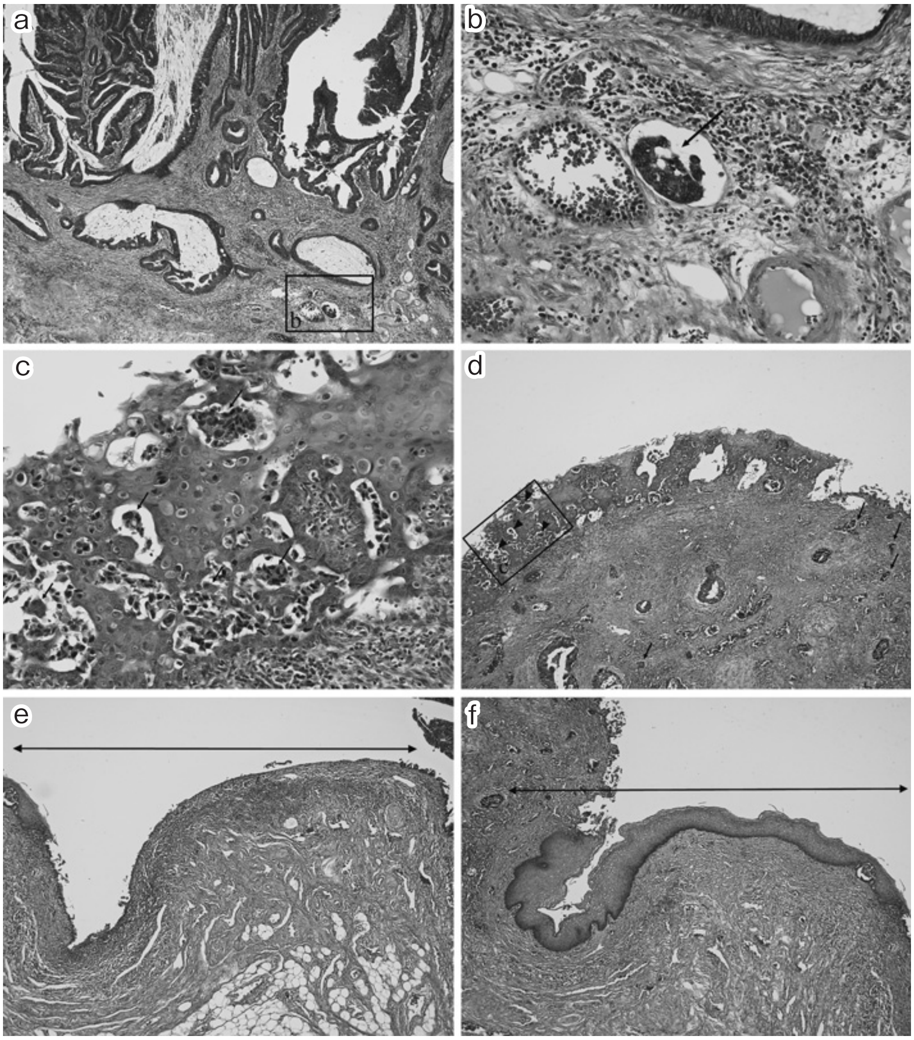


欠損部に対しては腹直筋有茎皮弁を用いて再建した．

摘出標本検査所見：肛門管から下部直腸にかけて 3×3cm の表面が絨毛状で柔らかく脆い亜有茎性腫瘍を認めた．また，肛門周囲皮膚には肛門を中心として 15×4.0cm のびらんを伴う隆起性病変を認めた（**Fig. 3，4**）．

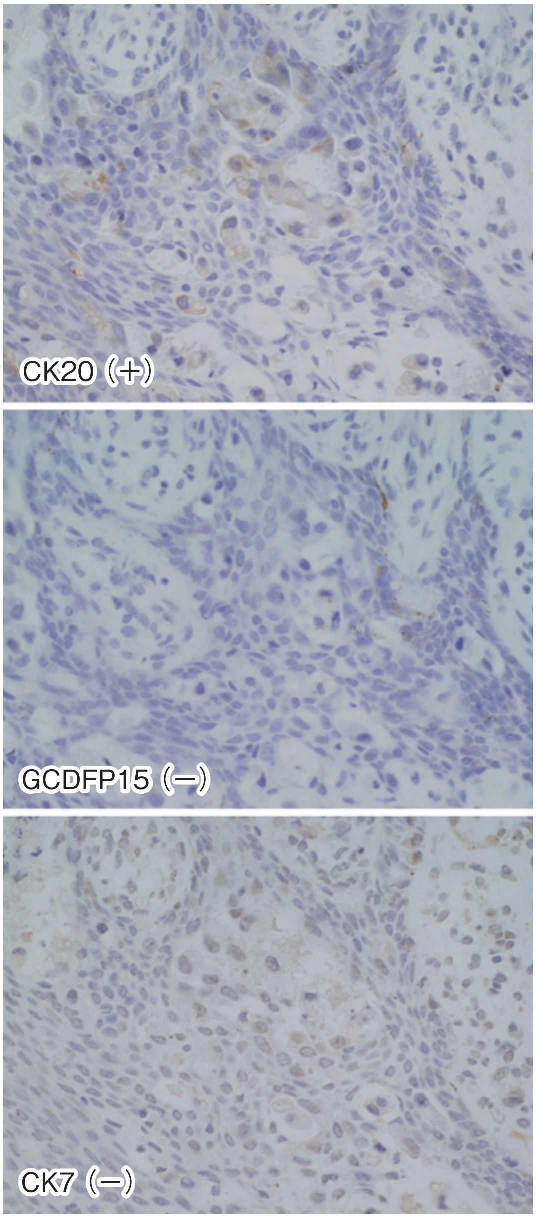
病理組織学的検査所見：肛門管の亜有茎性腫瘍の組織型は直腸型の高分化型腺癌であり，一部で

Fig. 5　Histology of the Pagetoid cells and adenocarcinoma（all H&E stains）　a: Well differentiated adenocarcinoma invaded from the mucosa to the submucosa（×40）．b：Lymphatic invasion was observed to a high degree（arrow）（×200）．c：There were typical Pagetoid cells characterized by clear cytoplasm and large pleomorphic nuclei（arrow）（×200）．d：Well differentiated adenocarcinoma invaded the submucosa（arrow） while pagetoid cells were observed in the epidermis（arrowhead）（×40）．e：The mucosa was extensively erosive but no malignant cells were seen in the epidermis（double-ended arrows）（×40）．f：The epidermis was covered with non-neoplastic flattened epithelium but no connection with the anorectal adenocarcinoma was seen（double-ended arrows）（×40）.



粘膜下層に浸潤しており（**Fig. 5a**），リンパ管侵襲が高度であった（**Fig. 5b**）．肛門周囲皮膚の隆起性病変の表皮内には明るい細胞質を有する大型の異型細胞（Paget 細胞）が散在性に浸潤（**Fig. 5c**），その直下の真皮内にはリンパ管侵襲を伴う腺癌の浸潤を認めた（**Fig. 5d**）．また，肛門周囲皮膚病変と肛門管腫瘍との間には約 6mm のびらんと約 3 mm の再生非腫瘍性扁平上皮が介在し，粘膜面における異型細胞の連続性を認めなかった（**Fig. 3, 4, Fig. 5e, f**）．さらに，この経上皮性に連続性の

Fig. 6　Perianal Pagetoid cells are positively stained for cytokeratin 20, negative for GCDFP15, CK7 (×40).



ない部分は，肛門管腫瘍の肛門側近傍で全周性に存在することを全割標本にて確認した. 以上より，肛門周囲皮膚病変は肛門管の直腸型高分化腺癌が肛門周囲皮膚真皮にリンパ管侵襲を示し，さらに表皮内へ向かって Pagetoid spread 類似の進展形式を呈したものと推定した．よって，これを皮膚転移とは分類せず，局所的なリンパ管侵襲に伴う皮膚所見の一つと判断し，最終診断は Isp 型，sm2，ly2，v0，n1 (251：1/5)，stage IIIa であった.

免疫組織化学染色検査：Gross cystic disease fluid protein 15（以下，GCDFP15）と cytokeratin 7(以下, CK7)は陰性, cytokeratin 20(以下, CK20)は陽性であり，肛門管癌に関連した Pagetoid spread と診断した（**Fig. 6**).

術後経過：術後 9 日目に原因不明の小腸穿孔にて再手術を施行した．その後，縫合不全も合併して小腸皮膚瘻となったが, 術後約 10 か月で軽快退院となった.

考　察

Paget 病とは明るい胞体を持った大型の Paget 細胞と呼ばれる異型細胞の表皮内増殖像を特徴とする悪性腫瘍であり，乳房に生ずる乳房 Paget 病と，乳房外に発生する乳房外 Paget 病に分類される[1].

肛門周囲 Paget 病は乳房外 Paget 病の 5% 程度の頻度であり，まれな疾患である[2]．さらに，皮膚付属腺原発（狭義）と直腸・肛門管癌の表皮内進展（Pagetoid spread：広義）の 2 種類に大別される．また，肛門周囲 Paget 病は高率（62.5%～88.5%）に直腸・肛門管癌を合併し[3)~6]，本症例も消化管の精査にて肛門管癌が発見されており，肛門周囲 Paget 病においては，術前の下部消化管の検索は必須と考える.

狭義の Paget 病は非浸潤癌であり予後は良好とされるが[7]，Pagetoid spread の本態は直腸・肛門管癌の表皮内への浸潤であり予後は不良である．治療法が両者で全く異なるために，鑑別診断は非常に重要である．近年，これらを鑑別するのに有用とされているのが，免疫組織化学的にアポクリン汗腺細胞およびエクリン汗腺暗色細胞に存在する GCDFP15 と，消化管粘膜上皮に発現する CK20 を染色することである．一般に，狭義の Paget 病では GCDFP15(＋)，CK20(－)となり，Pagetoid spread では GCDFP15 (－)，CK20 (＋) となることが多い[8)9]．さらに，後者の診断に CK7

を加える報告もある[10]．本症例は GCDFP15(－)，CK20(＋)，CK7(－)であり，肛門管癌に関連した Pagetoid spread と診断した．

皮膚悪性腫瘍取扱い規約において，Pagetoid spread とは「隣接臓器の腺癌が経上皮性に連続的に直接外陰や肛門の表皮に波及したもの」と定義されている[1]．

本症例は，肉眼的には認識することができなかったが，病理組織学的に肛門管腫瘍と肛門周囲 Paget 病変部との間には約 6mm のびらんと約 3 mm の再生非腫瘍性扁平上皮が介在しており，粘膜面における異型細胞の連続性を認めなかった．また，肛門周囲 Paget 病変部直下の真皮内にはリンパ管侵襲を伴う腺癌の浸潤を認めた. 以上より，肛門管の高分化腺癌が肛門周囲皮膚真皮にリンパ管侵襲を示し，さらに表皮内へ向かって Pagetoid spread 類似の進展形式を呈したものと推定した．Pagetoid spread の定義である「経上皮性に連続的」の部分に合致しないので，これを皮膚転移とする考え方もあるが，肛門管の高分化腺癌のリンパ管侵襲が肛門周囲 Paget 病変部直下の真皮内まで連続的に存在していることから，我々はこれを Pagetoid spread の亜型と診断した．医学中央雑誌（1999～2009 年）で「肛門管癌」,「Pagetoid spread」で検索したところ会議録を除く本邦報告例は 16 例，PubMed（同期間）で「perianal Pagetoid spread」で検索したところ報告例は 6 例であった．しかし，その中で本症例のような経上皮性の連続性を欠いた Pagetoid spread 類似の進展形式を記述した報告例は認めなかった．

外陰，肛門周囲 Paget 病変部は紅斑，灰白色，隆起，潰瘍，湿疹様を呈し，大きさの平均は約 3 cm（0.4～12cm）であったと Helwing[11]は報告している．本症例は肛門管癌そのものは粘膜下層までの浸潤を示す Isp 型（3×3cm）の比較的小さい腫瘍であったが，肛門周囲 Paget 病変部は 15×4.0 cm と大きな同心円状に拡がる浸潤範囲であったことも特徴的である．この機序としては，肉眼的に腫瘍は後壁に存在していたが，mapping では，ほぼ全周を腺癌が占めており，ここから肛門側に拡がるように Pagetoid spread を呈したと推測した．

Pagetoid spread の肛門皮膚の切除範囲は肉眼的病変部から 3cm 離して切除すれば十分とされている[12)13]．しかし，皮膚所見が乏しい場合や細く不規則に広がる症例もあるために，正確な皮膚切除線の決定には生検による術前の mapping が必要だとする意見もある[14]. 本症例では，さらに安全域を考慮して 5cm 離して切除した. 欠損部に対しては，既報告例のほとんどは単純閉鎖か V-Y 皮弁形成を施行していたが，我々は腹直筋有茎皮弁を用いた再建術を実施し，術後の経過は良好であった．

本症例は，肛門管癌が経上皮性に連続的にではなく，肛門周囲真皮にリンパ管侵襲を示すことによっても, Pagetoid spread 類似の進展形式を呈することがあることを組織形態学的に証明した初の報告例である．しかし，Pagetoid spread が生じる機序が完全には解明されていない現在では，自験例のような進展様式を呈した場合の臨床的意義も判然としないが，今後の症例の蓄積・分析によって明らかにされるものと期待される．

稿を終えるにあたり，病理組織学的検査所見に関して御指導を頂いた鈴鹿中央総合病院検査部病理，村田哲也先生，馬場洋一郎先生に感謝の意を表します．

文　献

1) 日本皮膚悪性腫瘍学会編：皮膚悪性腫瘍取扱い規約．第 1 版．金原出版，東京，2002
2) 宮里　肇：乳房外 Paget 病の知見補遺. 日皮会誌 **82**：519―539, 1972
3) Hayashihara Y, Ikeda S：Extramammary Paget's disease with internal malignancies. Jpn J Cancer Chemother **15**（Part-II）：1569―1575, 1988
4) Chanda JJ, Melbourne FL：Extramammary Paget's disease：prognostic and relationship to internal malignancy. J Am Acad Dermatol **13**：1009―1014, 1985
5) 山田達治，山口晃弘，磯谷正敏ほか：肛囲 Paget 病変を伴った肛門部粘液産生癌の 1 例. 日消外会誌　**28**：739―743, 1995
6) 久米川浩，白水和雄，磯本浩春ほか：子宮頸癌に対する放射線照射後に肛門周囲 Paget 病が先行した肛門癌の 1 例と本邦報告例の検討. 日本大腸肛門病会誌　**44**：206―211, 1991
7) 川端康浩：アポクリン汗腺の悪性腫瘍. 玉置邦彦編．最新皮膚科学体系．第 12 巻．第 1 版．中山書店，東京，2002，p216―229
8) Nowak MA, Guerriere-kovach P, Pathan A et al：

Perianal Paget's disease. Distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression. Arch Pathol Lab Med **122**：1077―1081, 1998
9) Goldblum JR, Hart WR：Perianal Paget's disease. A histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated rectal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol **22**：170―179, 1998
10) Wang NP, Zee S, Zarbo RJ et al：Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinomas. Appl Immunohistochem **3**：99―107, 1995
11) Helwing EB：Anogenital extramammary paget's disease. Cancer **16**：387―403, 1963
12) 矢野誠司，木坂義彦，田村勝洋ほか：直腸癌に合併していた肛門周囲 Paget 病の１切除例. 日臨外医会誌 **50**：1606―1611, 1989
13) 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**：98―102, 1998
14) 児玉正太，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―1770, 1996

A Case of Anal Canal Adenocarcinoma associated with Perianal Pagetoid Spread Lacking Connection within the Epidermis

Yota Yamagishi, Yuji Okada, Masakazu Isikawa,
Akira Mizuno and Kouichi Katano*
Department of Surgery and Department of Internal Medicine*, Inabe General Hospital

A 78-year-old woman with perianal itching not relieved by topical steroid treatment was found in physical examination to have a circular 8×9cm elevated eroded lesion around the anus. Punch biopsy showed perianal Paget's disease. Barium enema and colonoscopy showed a 3×3cm anorectal tumor proving on biopsy to be well-differentiated adenocarcinoma. Based on a preoperative diagnosis of anal canal adenocarcinoma associated with perianal Pagetoid spread, we conducted abdominoperineal resection of the rectum with D2 lymphadenectomy, accompanied by reconstruction of the perianal skin defect using an abdominal rectal muscle flap, maintaining a wide skin excision for an appropriate margin around the perianal lesion. Pathology showed well-differentiated adenocarcinoma, Isp, sm2, ly2, v0, n1, stage IIIa. Although Pagetoid cells were present in the epidermis and metastasizing adenocarcinoma was present within the dermal lymphatics, no connection was demonstrated between epidermal Pagetoid cells and anorectal adenocarcinoma. We hypothesized that adenocarcinoma infiltrated the lymphatics in the perianal dermis and induced a pattern of Pagetoid spread lacking connection within the epidermis. To the best of our knowledge, this is the first report of Pagetoid spread of anorectal adenocarcinoma.

Key words：anal canal cancer, perianal Pagetoid spread

〔Jpn J Gastroenterol Surg 43：448―453, 2010〕

Reprint requests：Yota Yamagishi Department of Surgery, Inabe General Hospital
771 Ageki, Hokusei-cho, Inabe, 511-0428 JAPAN

Accepted：September 16, 2009

©2010 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery Journal Web Site：http://www.jsgs.or.jp/journal/