

## ●症 例

## 肺転移をきたし CYFRA 陽性を示した乳房外 Paget 病の 1 例

濱田 邦夫 大沼 法友

要旨：症例は 82 歳女性。2002 年、左大陰唇原発乳房外 Paget 病にて病巣切除および鼠径リンパ節、閉鎖リンパ節郭清術を施行された。その後、局所再発や腹腔内リンパ節腫大は認められていない。2004 年 11 月下旬から咳と息切れが出現、近医にて感冒として治療を受けたが症状の改善を得られず、2005 年 1 月 17 日当院入院となった。抗菌治療は無効であった。両側性胸水は淡血性で浸出性であったが、細胞診、細菌検査では診断的情報が得られなかった。経気管支肺生検で得られた検体から乳房外 Paget 病肺転移と診断した。血清、胸水および腫瘍組織は CYFRA 陽性を示した。その後呼吸不全が緩徐に進行し、原病初発後約 3 年の経過で死亡した。

キーワード：乳房外 Paget 病、肺転移、癌性リンパ管症、癌性胸膜炎、CYFRA

Extramammary Paget's disease, Pulmonary metastasis, Lymphangitis carcinomatosa, Pleuritis carcinomatosa, Cytokeratin 19 fragment

## 緒 言

Paget 病はアポクリン汗腺由来の上皮性悪性腫瘍と考えられているが異論もあり、その由来については未だ見解が確立していない<sup>1)2)</sup>。乳房で発生した場合は単に Paget 病と呼ばれる。一方、外陰部、肛門周囲、腋窩など乳房以外の部位で発生した場合は乳房外 Paget 病と呼ばれ、皮膚癌に分類される。今回私たちは初発後約 3 年の経過で肺転移をきたした乳房外 Paget 病症例を経験した。これまで同疾患での肺転移に関する報告が少なく、また、検索しえた限り CYFRA 陽性を示した症例の報告はない。貴重な症例と考え若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：82 歳、女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴 なし。飲酒歴 なし。

職業歴：主婦。

現病歴：2002 年 3 月右大陰唇原発乳房外 Paget 病に対し、原発巣切除および右鼠径リンパ節、外腸骨リンパ節、閉鎖リンパ節郭清が施行された。原発巣は浸潤型で



Fig. 1 Chest X-ray film on the first day of admission shows bilateral infiltrates and pleural effusions. Enlargement of the cardiac shadow can also be seen.

あり、また、郭清リンパ節 19 個のうち 17 個に転移を認めたため、術後、補助化学療法 (5-FU+シスプラチン) 2 コースが施行され、その後定期的なフォローがなされていた。2004 年 11 月 25 日から発熱、咳嗽、息切れ、全身倦怠感が出現した。12 月 8 日に近医受診、胸部単純写真から肺炎が疑われてクラリスロマイシンが投与された。その後症状が悪化してきたため 2005 年 1 月 12 日当院を受診、胸部正面単純写真および胸部 CT で両側性の浸潤影と胸水を認めたため即日入院となった (Fig. 1, 2)。

入院時現症：身長 145cm、体重 51kg、体温 36.1℃、

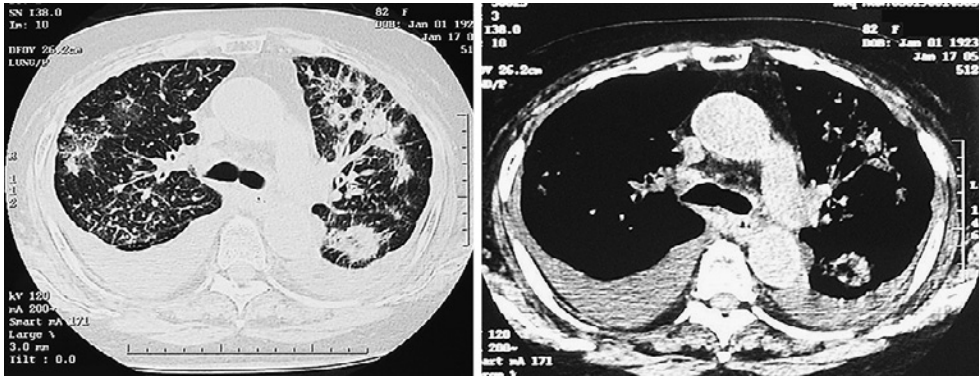


Fig. 2 Chest CT scan performed on the first hospital day: Bilateral pleural effusions, thickening of bronchovascular bundles and interlobular septa in the right lung, and consolidations in the left lung, were observed. These findings suggested metastatic lung cancer and lymphangitis carcinomatosa, although mediastinal lymph nodes were inconspicuous.

Table 1 Laboratory data on admission

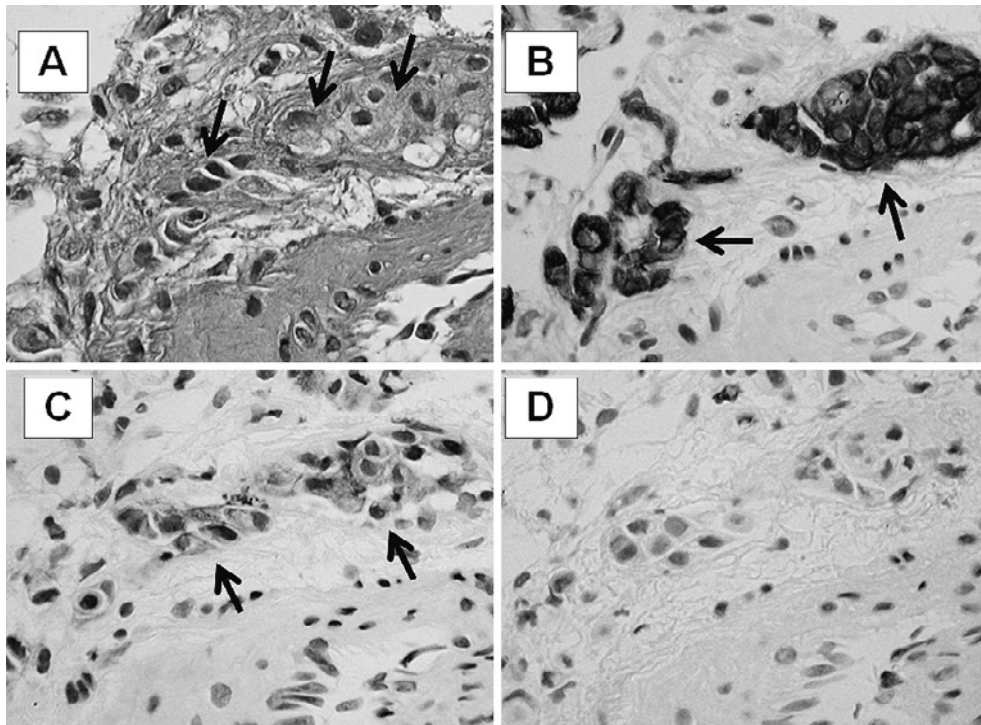
Hematology		Cre	0.7 mg/dl	Pleural effusion	
WBC	10,300/ $\mu$ l	BUN	15 mg/dl	TP	4.4 g/dl
Neut	64%	UA	7.9 mg/dl	LDH	227 IU/l
Lym	32%	Na	140 mEq/l	CYFRA	449 ng/ml
Mon	3%	Cl	104 mEq/l	Cell count	1,600/ $\mu$ l
Eos	1%	K	3.6 mEq/l	Cell differentials	
Bas	0%	Ca	9.3 mg/dl	Neut	8.0%
RBC	$413 \times 10^4$ / $\mu$ l	KL-6	202 U/ml	Lym	76.6%
Hb	13.4 g/dl			Eos	0.0%
Ht	40.0%	Serology		Bacteriology	negative
Plt	$32.8 \times 10^4$ / $\mu$ l	CRP	2.55 mg/dl	Cytology	Class II
Biochemistry		CEA	2.4 ng/ml	Bronchoalveolar lavage fluid	
TP	6.9 g/dl	CA19-9	13.0 U/ml	Cell differentials	
Alb	3.7 g/dl	CYFRA	66.7 ng/ml	Macroph	21%
AST	13 IU/l	SLX	27.7 U/ml	Neut	78%
ALT	33 IU/l			Lym	1.0%
LDH	207 IU/l	Blood gas analysis (room air)		Eos	0.0%
AIP	238 IU/l	pH	7.48	Bacteriology	negative
T-Bil	0.6 mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	42.4 Torr	Cytology	Class I
		PaO <sub>2</sub>	52.4 Torr		
		A-aDO <sub>2</sub>	44.6 Torr		

血圧 130/60mmHg, 脈拍 76 回/分・整, 両側眼球結膜に貧血や黄疸を認めず。表在リンパ節を蝕知せず。心音は整で雑音を聴取せず。呼吸回数 24 回/分, SpO<sub>2</sub> 96% (酸素 2L/分吸入下)。両背側で軽度の喘鳴を聴取, また, 両側下肺野で吸気時 crackles を聴取した。腹部は異常所見認めず。

入院時検査所見: 白血球増多と CRP 軽度高値を認めたが, 血液像は正常であった。KL-6 は正常範囲内, 腫瘍マーカーでは CEA が正常範囲内であったが, CYFRA が高値を示した。入院当日に施行した右胸腔穿刺で, 淡血性やや混濁した胸水を採取した。胸水は滲出性であり, 細胞分画ではリンパ球優位, 細菌培養陰性, 細胞診は

Class II であった。胸水中 CYFRA は 449ng/ml と極めて高い値を示した。胸腔穿刺は左右で計 3 回施行したが, いずれも細胞診は Class II であった。第 2 病日に左肺 B3 で気管支肺胞洗浄を施行, 洗浄液細胞分画では好中球が優位であったが, 細菌培養では菌陰性であり細胞診は Class I であった (Table 1)。

入院後の経過: 間質性肺炎, 器質化肺炎, 腫瘍性疾患, 癌性リンパ管症などを背景にした肺炎を想定し, イミペネム/シラスタチンとクラリスロマイシンを開始した。第 6 病日には炎症所見は改善したが, 画像の改善は得られなかった。血液および胸水中 CYFRA が高値であったため, 他臓器原発扁平上皮癌の肺転移も疑ったが, 婦



**Fig. 3** Pathologic findings of the lung specimens obtained by transbronchial biopsy: A. HE stain (original magnification  $\times 40$ ) shows Paget cells which are large and have pale cytoplasm (indicated with arrows). B, C, and D show immunohistochemical stains for cytokeratin (CK) 7, CK19, and CK20, respectively. CK7 and CK19 were positive, consistent with the location of Paget cells (indicated by arrows). CK20 was negative. These findings confirmed pulmonary metastasis of extramammary Paget's disease.

人科的検索，耳鼻科的検索，上部消化管内視鏡検査ではいずれも悪性所見を認めなかった。第44病日に右肺B3aにて経気管支肺生検を施行，Paget細胞が確認され，免疫組織化学染色ではEMA (epithelial membrane antigen) (+)，CEA (+)，サイトケラチン (CK) 7 (+)，CK19 (+)，CK20 (-) であり，乳房外Paget病の肺転移として矛盾しない所見が得られた (Fig. 3)<sup>3)~5)</sup>。以上から乳房外Paget病肺転移，癌性リンパ管症および両側癌性胸膜炎と診断した。乳房外Paget病に関しては有効な化学療法レジメンがなく，また，症例は高齢で診断確定時には全身状態が不良であったため，緩和ケアを選択した。その後呼吸不全の進行のため原病発症3年後，肺転移発見7カ月後に永眠された。ご家族の同意が得られず剖検は施行できなかった。

### 考 察

乳房外Paget病手術後約3年後に両側肺転移，癌性リンパ管症および癌性胸膜炎を来して死に至った症例を報告した。2004年9月前院受診時 (初発2年6カ月後，当院初診4カ月前) には局所再発は認められなかった。また，当日施行された胸部腹部CTでは腹部リンパ節腫大は認められなかったが，胸膜の部分的肥厚と肺野の

淡いスリガラス状影が認められた。これらの部位は後に顕在化した病巣部位と一致することから，この時点ですでに肺転移があったと考えられる。

一般に乳房外Paget病は必ずしも悪性度の高い疾患とは考えられてはいない。しかし，Paget病における遠隔転移合併率は，今川らは17.1%，菊池らは10.3%と報告している<sup>6)7)</sup>。本疾患で皮下への浸潤を示す浸潤型は高率に再発や遠隔転移をきたして予後不良とされる<sup>8)9)</sup>。また，PiuraらやFineらは，非浸潤型であっても早期から遠隔転移をきたして予後不良であった症例を報告している<sup>10)11)</sup>。

乳房外Paget病ではリンパ行性転移が疾患の特徴としてあげられており，本疾患のような肺転移，癌性リンパ管症，癌性胸膜炎への進展は，決してまれな病態ではないと考えられる。肺転移による呼吸不全死の報告，また，剖検時に肺転移が確認されたという報告は少なからず見うけられる<sup>12)~20)</sup>。佐藤らは陰囊から発症した69歳男性で，初発2年3カ月後に多発肺転移による呼吸不全で死亡した症例を報告した<sup>16)</sup>。この報告の中で佐藤らは，原発病変切除時には遠隔転移所見は認めず，剖検時に手術部位には再発所見は認めなかったことを報告しており，本症例と類似した経過であったと考えられる。肺転

Table 2 Pulmonary Metastases of Extramammary Paget's Disease in Japan

Authors	Year	Age	Sex	Pulmonary and Pleural Metastases		Other Metastases	Markers	Treatment	Cause of Death
				Type of Lesions	Diagnosis				
Koda et al <sup>(15)</sup>	1981	66	male	NA *	autopsy	vertebrae, lymphnodes (paraaortic, paratracheal, hilar)	NA	operation radiotherapy	respiratory failure
Koda et al <sup>(15)</sup>	1981	71	male	NA	autopsy	liver, vertebrae, lymphnodes (paraaortic, portal, hilar)	NA	radiotherapy	hepatic failure, gastric hemorrhage
Sato et al <sup>(16)</sup>	1987	69	male	multiple nodules	autopsy	tonsil, thyroid gland, liver, kidney, adrenal gland, lymphnodes (cervical, supraclavicular, paratracheal, hilar, pancreatic head, retroperitoneal, mesenteric, inguinal)	CEA **	chemotherapy	NA
Hori et al <sup>(20)</sup>	1991	62	male	multiple white granules, pleuritis	autopsy	bone (sternum, ribs, vertebrae, humerus), liver, spleen, lymphnodes (paratracheal, hilar, parapancreatic, paraaortic, inguinal)	CEA	IL-2 chemotherapy	NA
Kato et al <sup>(17)</sup>	1996	68	male	multiple nodules	autopsy	scalp, adrenal gland, bone (vertebrae, ribs), lymphnodes (paratracheal, inguinal)	CEA	operation radiotherapy chemotherapy	respiratory failure
Kitajima et al <sup>(19)</sup>	1997	82	male	nodule	clinical	axillary skin, inguinal lymphnodes	CEA	operation radiotherapy	alive
Asano et al <sup>(4)</sup>	1997	68	male	lung: NA pleuritis	clinical	NA	CEA	operation	NA
Murata et al <sup>(13)</sup>	1997	69	male	interstitial invasion	autopsy	liver, pancreas, paraaortic lymphnodes	CEA	chemotherapy	respiratory failure
Suma et al <sup>(18)</sup>	1999	79	male	NA	clinical	lymphnodes (cervical, abdominal, pelvic, inguinal) femur	CEA	radiotherapy	NA
Minatohara et al <sup>(12)</sup>	2006	56	male	lymphangitis	clinical		NA	operation radiotherapy chemotherapy	respiratory failure
Imagawa et al <sup>(6)</sup>	2007	77	male	reticular shadows	clinical	lymphnodes (pelvic, inguinal)	NA	operation radiotherapy	NA
Hamada et al (current case)	2009	82	female	lymphangitis pleuritis	clinical	not detected	CYFRA ***	operation radiotherapy	respiratory failure

\* NA, not available; \*\* CEA, carcinoembryonic antigen; \*\*\* CYFRA, cytokeratin 19 fragment

移をきたした乳房外 Paget 病について、文献を入手しえた範囲で Table 2 にまとめた。佐藤らは 1987 年の報告の中で、それ以前の全身転移症例の詳細な情報をまとめており、参照されたい<sup>16)</sup>。

本症例では、初回治療後は局所再発が認められず、また、腹腔内のリンパ節に腫大所見は認められていない。初発時にすでに肺転移をきたしており、その後 3 年の経過で顕在化したか、あるいは、手術時に画像ではとらえられないような微小なリンパ節転移が腹腔内あるいは骨盤腔内に存在し、そこから経過中に肺転移をきたしたかという問題については、剖検が施行できなかったこともあり不明のまま残った。

一般に乳房外 Paget 病では CEA が代表的な腫瘍マーカーとされている<sup>214)</sup>。本症例も前院で CEA がフォローされていたが、発症時から死亡直前まで CEA は正常範囲内であった。本症例では扁平上皮癌系の腫瘍マーカーである CYFRA (サイトケラチン 19 フラグメント) が、末梢血液および胸水中で高値を示した。経気管支鏡肺生検検体を用いた免疫組織化学染色では、Paget 細胞に一致して CK19 が陽性であった (Fig. 3C)。これらの結果から CYFRA が本症例での腫瘍マーカーと考えられる。乳房外 Paget 病とサイトケラチンに関しては少なからぬ論文があるが、その多くは CK7 および CK20 の乳房外 Paget 病診断における有用性について論じている<sup>3)~5)</sup>。国内外の文献を検索しえた限りでは、乳房外 Paget 病と CK19 または CYFRA に関する報告は見いだせず、本報告が第一報と思われる。

以上、肺転移をきたした乳房外 Paget 病症例を報告した。社会の高齢化が進むにつれて、乳房外 Paget 病の発症数増加が予想され、肺転移症例を呼吸器専門医が診る機会も増すと考えられる。

謝辞：本症例は第 90 回日本呼吸器学会北海道地方会で発表された。前院主治医でもあり様々なご教示をいただきました北海道がんセンター皮膚科加藤直子先生、文献蒐集にもご尽力いただいた当院皮膚科大田光仁先生、また、胸部画像診断でご教示をいただいた京都大学病院放射線科小山貴先生に深謝申し上げます。

### 引用文献

- 1) Alsaad KO, Obaidat N, Dube V, et al. Vulvar apocrine adenocarcinoma: a case with nodal metastasis and intranodal mucinous differentiation. *Pathol Res Pract* 2009; 205: 131—135.
- 2) Guarner J, Cohen C, DeRose PB. Histogenesis of extramammary and mammary Paget cells. An immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 1989; 11: 313—318.

- 3) Lundquist K, Kohler S, Rouse RV. Intraepidermal cytokeratin 7 expression is not restricted to Paget cells but is also seen in Toker cells and Merkel cells. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 212—219.
- 4) Ohnishi T, Watanabe S. The use of cytokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2000; 142: 243—247.
- 5) Bilenchi R, Andreassi A, Santopietro R, et al. Vulvar Paget disease. Two cases with cytokeratin 7 and 20 expression. *Minerva Ginecol* 2001; 53: 363—366.
- 6) 今川孝太郎, 宮坂宗男, 山崎明久, 他. 当院で経験した乳房外 Paget 病の臨床的検討. *日本形成外科学会誌* 2007; 27: 219—226.
- 7) 菊池英維, 津守伸一郎, 黒川基樹, 他. 宮崎大学医学部皮膚科学教室開講以来 27 年間に経験した乳房外 Paget 病 58 例の統計. *西日本皮膚科* 2005; 67: 387—391.
- 8) Crawford D, Nimmo M, Clement PB, et al. Prognostic factors in Paget's disease of the vulva: a study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 351—359.
- 9) Kodama S, Kaneko T, Saito M, et al. A clinicopathologic study of 30 patients with Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 63—70.
- 10) Piura B, Vardy D, Meirovitz M, et al. Extramammary Paget's disease recurring on the skin of the lower abdomen and entire right leg two and half years after simple vulvectomy for minimally invasive Paget's disease of the vulva. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76: 217—220.
- 11) Fine BA, Fowler LJ, Valente PT, et al. Minimally invasive Paget's disease of the vulva with extensive lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 262—265.
- 12) 湊原一哉, 横山明子, 鈴木康司, 他. 骨転移により大腿骨骨折を繰り返した乳房外 Paget 病の 1 例. *臨床皮膚科* 2006; 60: 828—831.
- 13) 村田雄峰, 杉江伸夫, 広田雄介, 他. Epirubicin, Cyclophosphamide, Fluorouracil (ECF) 化学療法を試みた乳房外 Paget 病の 1 例. *皮膚科紀要* 1997; 92: 229—232.
- 14) 浅野一弘, 柏木孝之, 田村俊哉, 他. 巨大腫りゅうを形成した乳房外 Paget 病の 1 例. *皮膚科の臨床* 1997; 39: 701—704.
- 15) 幸田 衛, 簗持 淳, 植木宏明. 乳房外 Paget 病の剖検例. *臨床皮膚科* 1981; 35: 617—622.
- 16) 佐藤宣貴, 神林裕行, 我妻亜喜雄, 他. 全身転移を伴った陰囊部 Paget 病の 1 剖検例. *癌の臨床* 1987; 33: 1294—1301.
- 17) Kato N, Matsue K, Sotodate A, et al. Extramam-

- mary Paget's disease with distant skin metastasis. *J Dermatol* 1996; 23: 408—414.
- 18) 須磨升美, 猿喰浩子, 井上千津子, 他. 頸部皮膚に遠隔転移をきたした外陰部 Paget 病. *皮膚* 1999; 41: 77—80.
- 19) 北島進司, 山本敬三, 小芦雄介, 他. Paget 病 Triple Extramammary Paget 病の 2 例. *皮膚科の臨床* 1997; 39: 705—708.
- 20) 堀 美佳, 伊藤孝明, 宮崎孝夫, 他. 多臓器に転移した乳房外 Paget 病の 1 剖検例. *皮膚* 1991; 33: 681—687.

### Abstract

#### A case of cytokeratin 19 positive extramammary Paget's disease with pulmonary metastases

Kunio Hamada and Norihiro Onuma

Division of Internal Medicine, Chitose City Hospital

An 82-year-old woman was admitted because of progressing cough and dyspnea. Two years prior to admission, she had undergone an operation for extramammary Paget's disease which resected the primary lesion, the left labium majora, and ipsilateral inguinal and obturator lymph nodes. Thoracic images showed diffuse infiltrative shadows and bilateral effusions. Repeated thoracenteses revealed no microbes or malignant cells. Antibiotic treatment was ineffective. Transbronchial lung biopsy specimens revealed Paget cells, and immunohistochemical stains confirmed pulmonary metastases of Paget's disease. Cytokeratin 19 fragments were positive in the serum, pleural effusion, and lung biopsy specimens. The patient died of respiratory failure 3 years after the initial diagnosis of extramammary Paget's disease.