

## 乳房 Paget 病の 6 例

富田 香<sup>1)</sup>, 河合由紀<sup>1)</sup>, 森 毅<sup>1)</sup>, 久保田良浩<sup>1)</sup>, 梅田朋子<sup>1)</sup>, 阿部 元<sup>1)</sup>,  
石田光明<sup>2)</sup>, 岡部英俊<sup>2)</sup>, 谷 眞至<sup>1)</sup>

1) 滋賀医科大学 外科学講座 乳腺・一般外科

2) 滋賀医科大学 検査部病理部

## Six Cases of Paget's Disease of the Breast

Kaori TOMIDA<sup>1)</sup>, Yuki KAWAI<sup>1)</sup>, Tsuyoshi MORI<sup>1)</sup>, Yoshihiro KUBOTA<sup>1)</sup>, Tomoko UMEDA<sup>1)</sup>,  
Hajime ABE<sup>1)</sup>, Mitsuaki ISHIDA<sup>2)</sup>, Hidetoshi OKABE<sup>2)</sup>, Masaji TANI<sup>1)</sup>

1) Division of Breast and General Surgery, Department of Surgery

2) Division of Diagnostic Pathology Department of Clinical Laboratory Medicine,

Shiga University of Medical Science

**Abstract** Paget's disease of the breast shows eczematous changes of the nipple-areolar complex, and characteristic histopathological feature of this condition is the presence of Paget's cell in the keratinizing epithelium of the nipple, which has large and pale cytoplasm and round or oval shape with large nuclei and prominent nucleoli. Paget's disease of the breast is limited to non-invasive or micro-invasive, and has a favorable prognosis. Paget's disease with invasive lesions is classified as Pagetoid cancer. We report six cases of Paget's disease of the breast. Four cases were performed mastectomy and two cases were performed breast-conserving surgery. Four cases were performed sentinel lymph node biopsy. Skin biopsy and cytology, and Magnetic resonance imaging (MRI) were useful for the diagnosis of Paget's disease. In particular, MRI detected the extent of intraductal lesions and identified otherwise disease. MRI for patients with Paget's disease was useful to distinguish it from Pagetoid cancer and determine the extent of surgical treatment.

**Keywords** Paget's disease, breast-conserving surgery, MRI, sentinel lymph node biopsy

### はじめに

乳房 Paget 病とは、乳癌取扱い規約第 17 版<sup>[1]</sup>において「乳頭・乳輪の表皮内進展を特徴とする癌で、乳管内進展がみられ、間質浸潤が存在しても軽度なもの」と定義されている。乳癌全体における頻度は 0.5~2%

程度とされ、多くは非浸潤性ないしは微小浸潤に限られることから、予後が良好であることが多い<sup>[2, 3]</sup>。

当科において 1998 年から 2013 年 12 月までに乳房 Paget 病を 6 例経験した (表 1)。これは同時期の乳癌手術症例 950 例中の 0.63% にあたる。この 6 例に、若干の文献的考察を加え報告する。

Received: January 9, 2015. Accepted: March 17, 2015.

Correspondence: 滋賀医科大学 外科学講座乳腺一般外科 河合 由紀  
〒520-2121 大津市瀬田月輪町 yuki9560@belle.shiga-med.ac.jp

表 1 症例一覧

	年齢・性別	主訴	部位	診断	MMG	US	MRI	手術	術後病理診断	ホルモン受容体・HER2
症例1	68歳女性	乳頭の搔痒、異常分泌	右	擦過細胞診 皮膚生検	微小円形石灰化の線状分布	乳管拡張	施行せず	Bt+Ax(I)	Paget病、乳頭部以外に進展なし	情報なし
症例2	62歳女性	乳頭びらん	左	皮膚生検	異常なし	乳管拡張	乳頭皮膚肥厚	Bt+Ax(I)	Paget病、間質浸潤軽度	情報なし
症例3	64歳女性	乳頭の疼痛、びらん	左	擦過細胞診 皮膚生検	乳輪皮膚肥厚	所見なし	乳管内進展像 乳頭の造影効果あり	Bt+SN	Paget病、間質浸潤軽度	ER(-), PgR(-), Her2(1+)
症例4	44歳女性	乳房腫瘍、血性分泌	右	術中迅速病理検査	FAD、微小円形石灰化区域性分布	腫瘍(IDC)	乳頭の造影効果あり	Bp+SN	IDC+Paget病	浸潤性乳管癌のみ検査
症例5	72歳女性	乳頭びらん	右	擦過細胞診	所見なし	乳管拡張	乳輪乳頭に限局する造影効果あり	Bt+SN	Paget病、浸潤なし	ER(-), PgR(-), Her2(3+)
症例6	55歳女性	乳頭びらん	右	皮膚生検	所見なし	所見なし	左乳房部分切除術後 両乳房内に濃染される病変指摘できず	Bp+SN	Paget病、浸潤なし	ER(+), PgR(-), Her2(3+)

\*IDC: Invasive ductal carcinoma

\*Bt: 乳房切除術

\*Ax(I): 腋窩リンパ節 (レベル I) 廓清

\*Bp: 乳房部分切除術

\*SN: センチネルリンパ節生検

## 症例

症例 1: 68 歳、女性

主訴: 右乳頭の搔痒、乳頭異常分泌

現病歴: 右乳頭搔痒のため近医を受診。擦過細胞診および生検により Paget 病を疑われ、当科紹介受診。マンモグラフィ (MMG) では線状微細石灰化を右乳腺内に認めた。

超音波検査 (US) では、乳管拡張のみを認めた。擦過細胞診で Class V であり、Paget 病 TisN0M0 Stage0 の術前診断のもと、右胸筋温存乳房切除術+腋窩リンパ節 (レベル I) 廓清を施行した。

病理学的所見では、乳頭部以外の進展を認めず Paget 病と診断された。ホルモン受容体、上皮成長因子受容体 (HER2) の情報なし。

術後は、補助療法なしで経過観察とし、16 年間無再発生存中である。

症例 2: 62 歳、女性

主訴: 左乳頭びらん

現病歴: 左乳頭びらんのため近医を受診。皮膚生検の結果 Paget 病と診断されたため、当科紹介受診。

MMG では特に所見を認めなかった。

US では左乳管拡張のみを認めた。

核磁気共鳴画像法 (MRI) では、造影効果のある乳輪皮膚肥厚を認めた。TisN0M0 Stage0 の術前診断のもと、左胸筋温存乳房切除術+腋窩リンパ節 (レベル I) 廓清を施行した。

病理組織学的所見では、Paget 病であり、間質浸潤を

軽度認めた。乳頭周囲の乳管内には中心部に壊死を伴う腫瘍細胞の増生を認めた。

ホルモン受容体、HER2 の情報はなし。

術後は、アナストロゾールによる内分泌療法を行い、10 年間無再発生存中である。

症例 3: 64 歳、女性

主訴: 左乳頭びらん、疼痛

現病歴: 左乳頭びらんのため近医受診。擦過細胞診にて Paget 病を疑われ、当科紹介受診。

MMG では、乳輪皮膚肥厚を認めた。

US では特記すべき所見無し。

MRI では、乳管内進展と、乳頭の造影効果 (図 1) を認めた。

皮膚生検により、Paget 病 TisN0M0 Stage0 と診断した

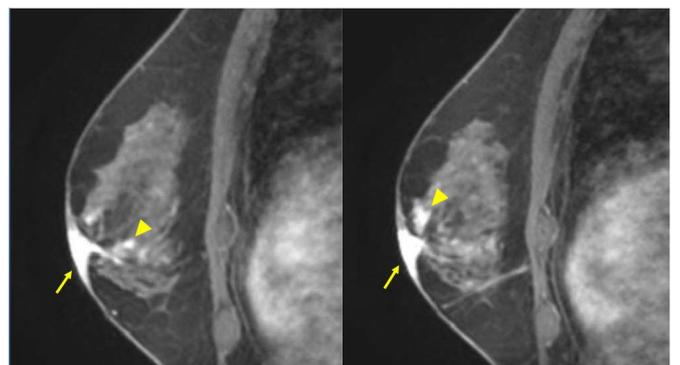


図 1 乳房 MRI (症例 3)

左乳頭部とその周囲

に扁平病変を認めた(矢印)。さらに、乳頭近傍に乳管内への進展を認めた(矢頭)。

## 乳房 Paget 病の 6 例

ため、左胸筋温存乳房切除術+センチネルリンパ節生検を施行した。

病理組織学的所見では、Paget 病であり、間質浸潤は軽度であった。拡張した乳管内には Paget 細胞の増生を認め、ほか MRI で指摘されていない病変は認めなかった。エストロゲン受容体(ER) (-) (0%)、プロゲステロン受容体(PgR) (-) (0%)、HER2(1+)であった。

術後は補助療法無しで経過観察。術後 4 年経過しているが、無再発生存中である。

### 症例 4 : 44 歳女性

主訴：右乳房腫瘍、乳頭血性分泌

現病歴：右乳房腫瘍のため近医を受診し、乳癌を疑われて当科紹介受診。その際、右乳頭のびらんを認めた。

MMG では、局所的非対称性陰影 (FAD) と、区域性微小円形石灰化を認めた。US では右乳房 C 領域に 1.7cm の不整な腫瘍を認めた。

MRI では右乳房 C 領域に早期濃染する腫瘍を認めた他、右乳頭に造影効果あり、互いに連続性はなかった (図 2)。針生検にて右乳房腫瘍は浸潤性乳管癌 T1N0M0 Stage I と診断されたため、右乳房部分切除術+センチネルリンパ節生検を施行した。その際、術中迅速病理検査にて乳頭部びらんは Paget 病と診断されたため、右乳輪乳頭切除を追加した。

病理組織学的所見では、浸潤性乳管癌と乳頭部病変には連続性がなく、浸潤性乳管癌と Paget 病の同時多発癌と診断された。浸潤性乳管癌は ER(+)(100%)、PgR(-)(0%)、HER2(2+)、FISH では増幅なし、Paget 癌については免疫組織学的検査されていない。

術後は、術後補助化学療法、右乳房に対する放射線照射を行ったのち、タモキシフェンによる内分泌療法中。術後 3 年経過しているが、無再発生存中である。

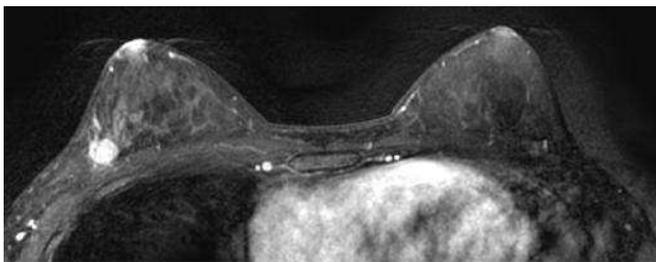


図 2 乳房 MRI (症例 4) 右乳房に濃染される腫瘍影と、右乳輪乳頭に造影効果を認めた。右乳輪乳頭はアーチファクトの可能性も示唆されたが、左右差があり乳房 Paget 病を反映していると考えられた。

### 症例 5 : 72 歳女性

主訴：右乳頭びらん

現病歴：右乳頭びらんのため近医受診。軟膏を処方されるが改善なく、Paget 病を疑われ当科紹介受診。

MMG では特に所見は認めなかった。

US では、乳管拡張を認めた。

MRI では、乳輪乳頭に限局する造影効果を認めた。擦過細胞診にて Class V (図 3) であり、Paget 病 TisN0M0 Stage 0 と診断したため右胸筋温存乳房切除術+センチネルリンパ節生検を施行した。

病理組織学的所見では、Paget 病であり浸潤性病変を認めなかった。ER(-)(0%)、PgR(-)(0%)、HER2(3+)であった (図 4)。

術後は、対側乳癌の予防目的にアナストロゾールによる補助内分泌療法施行中、術後 1 年半経過しているが無再発生存中である。

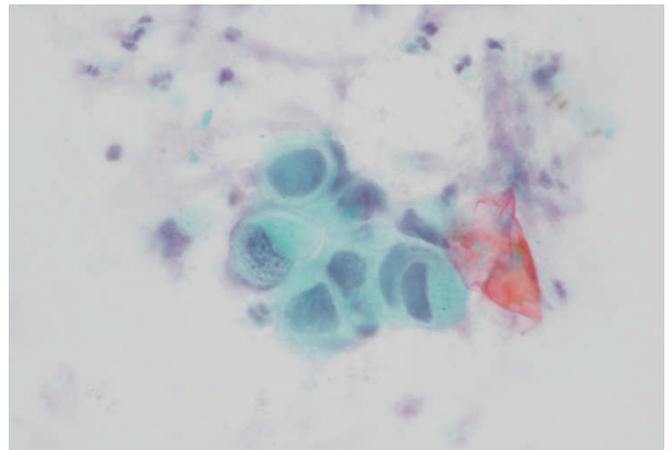


図 3 擦過細胞診 (症例 5) 核が大きく、明るい豊富な細胞質を持つ、大型の類円形細胞の集塊を認めた。パパニコロウ染色、400 倍

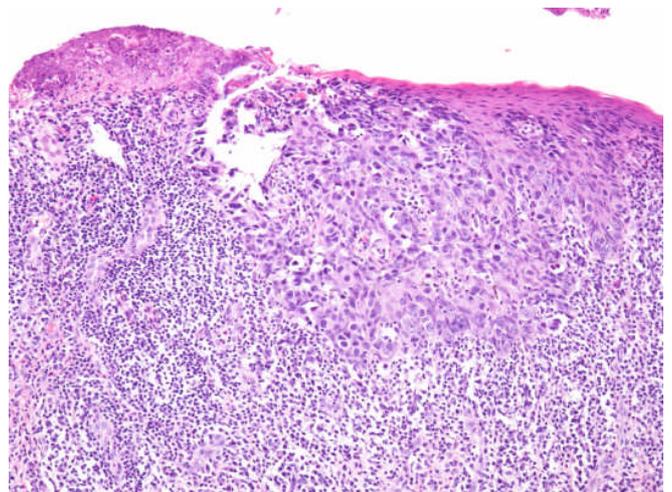


図 4 病理組織所見 (症例 5) 浸潤性病変を認めない。HE 染色、200 倍

### 症例 6 : 55 歳女性

主訴：右乳頭びらん

現病歴：6 年前に左乳癌のため他院で術前化学療法、左乳房部分切除術+センチネルリンパ節生検を施行し、その後タモキシフェン内服、左残存乳房に放射線治療

施行された。右乳頭びらんをみとめ、皮膚生検の結果 Paget 病と診断され、乳房切除術をすすめられた。乳房温存を希望されたため当院紹介受診。MMG では左乳房の術後変化以外に特記すべき所見なし。

US では特記すべき所見なし。

MRI では左乳房部分切除後、両乳房内に濃染される病変は認めなかった。左術後癒痕のため、右乳輪乳頭との比較読影できず (図 5)。

持参された皮膚生検の標本から Paget 病と診断し、MRI より乳房部分切除が可能と考えられたため、TisN0M0 Stage0 の診断のもと右乳房部分切除術+センチネルリンパ節生検を施行した (図 6)。

病理組織学的所見では、Paget 病であり浸潤性病変は認められなかった。ER(+)(100%)、PgR(-)(0%)、HER2(3+)であった。術後は、右残存乳房に放射線治療を行い、アナストロゾールによる補助内分泌療法を施行中である。術後 8 ヶ月経過しているが、無再発生存中である。

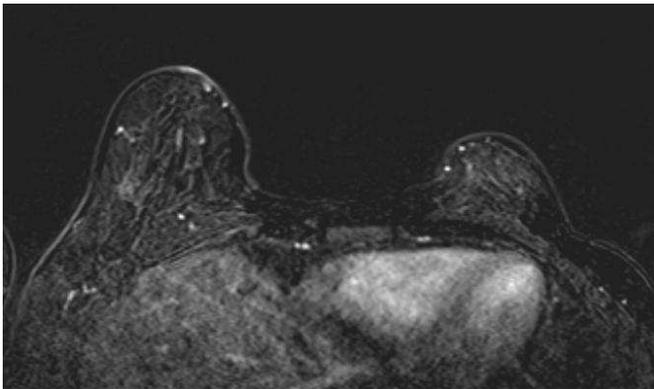


図 5 乳房 MRI (症例 6) 左乳房部分切除後。両乳房内に濃染されるような病変は認めない。乳輪乳頭については、左側術後癒痕があり比較困難であった。

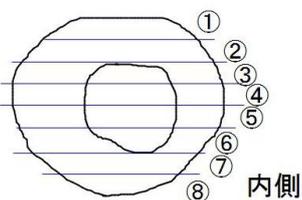
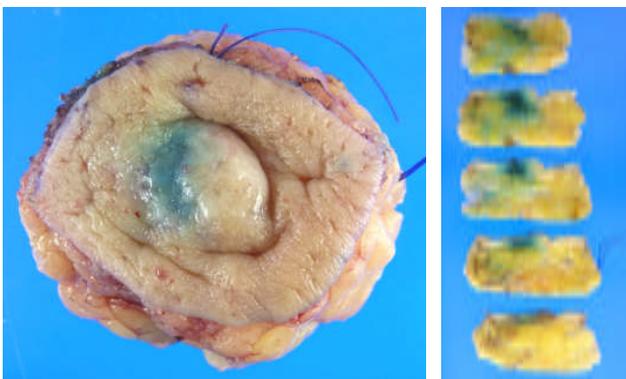


図 6 標本写真 (症例 6) 乳輪乳頭を含む、乳房部分切除を行った。

### 考察

乳房 Paget 病は 1874 年に Paget により「乳頭及び乳輪の湿疹」として記載され、それが癌の進展によるものであると報告された<sup>[4]</sup>。乳輪・乳頭の湿疹様変化を示し、病理学的には乳頭表皮に進展した大型の明るい泡沫状の細胞質と、大きく目立つ核をもつ円形ないし卵円形の Paget 細胞がみられる。乳腺内癌巣が非浸潤性ないしは微小浸潤に限られることから、リンパ節転移はみられないことが多く、予後は良好である。

しかし広義の Paget 病の中には、乳腺内癌巣の管外浸潤が著しい「Pagetoid 癌」が含まれる。Pagetoid 癌は浸潤癌が本体であり、その予後は主癌巣の組織型に依存するが、リンパ節転移が多く予後は不良である傾向がある<sup>[3]</sup>。現在、通常の乳癌と比べて、Paget 病は乳房切除を選択されていることが多い。これは術前に乳房併存病変の存在がとらえにくく、Pagetoid 癌との鑑別が困難な場合があるためとされてきた<sup>[5]</sup>。

Chen らの報告によると、発生仮説には、①Paget 細胞は乳癌から発生するという epidermatropic theory と、②表皮近傍から独自に発生するという intraepidermal transformation theory の 2 つが考えられている<sup>[5]</sup>。どちらが有力かは結論が出ておらず、①の仮説から常に Paget 病には連続する乳癌病変が存在する可能性を念頭に置かねばならない。この報告の中で予後因子とされたものは母地の浸潤癌の大きさとリンパ節転移のみであり、放射線照射併用の温存手術の成績は乳房切除術と差がなく、手術法は生存率に無関係であった。つまり現在は乳房切除が選択されがちな Paget 病であるが、乳房温存術も十分選択肢に入る。

今回我々の症例では、MRI での病変の広がり診断が切除標本の病理所見と合致しており、Pagetoid 癌との鑑別に有用であることが考えられた。症例 4 では浸潤性乳管癌との合併例であり、術中迅速病理で乳頭のびらんが Paget 病の可能性があると診断され、部分切除術を施行した。しかし術前の MRI でも、切除標本でも、乳頭病変は浸潤性乳管癌との連続性はなく、Pagetoid 癌との鑑別が可能であった。

乳頭部 Paget 病と診断された場合、併存する乳房内病変の検索において MMG よりも MRI の方が優れていた (感度 34% vs. 54%) との報告<sup>[6]</sup>もあり、NCCN ガイドラインでは、原発乳癌がマンモグラフィ、超音波または身体検査で確認されていない腋窩リンパ節腺癌または乳頭部 Paget 病の場合において、MRI は原発癌を特定する上で有用であると推奨されている。また、他の乳房内病変がない場合、すなわち狭義の Paget 病では、MRI による疾患の範囲を診断し、乳房切除および腋窩病期診断、もしくは乳輪・乳頭切除および放射線照射を行うことが推奨度カテゴリー 2A とされてい

る<sup>[7]</sup>。実際、術前に十分評価を行ったのち、乳房部分切除を施行した報告もある<sup>[8]</sup>。またこの NCCN ガイドラインにおいて腋窩病期診断は、カテゴリー2A としてセンチネルリンパ節生検で行うことが推奨されている。自験例でも症例 3、4、5、6 はセンチネルリンパ節生検を施行し、いずれも転移陰性を確認した。

Paget 病の免疫染色では、ホルモン受容体陰性、HER2 陽性が多いとされている<sup>[9,10]</sup>。自験例では 3 例で検討されており、ホルモン受容体は 2 例が陰性、1 例が陽性であった。HER2 陽性は 2 例であった。Paget 病に対して、術後補助薬物療法としての内分泌療法及び抗 HER2 療法の意義について検討した報告はない。Paget 病の術後補助治療は併存する乳癌のリスクに準じて行うべきとされている<sup>[9,11]</sup>。自験例の検討からは、Paget 病の予後は良好であることより、無治療で経過観察のみ、または非浸潤癌の術後補助療法としての対側乳癌予防目的の内分泌療法のみで良いのではないかと推測される。

今後は、MRI 等画像診断を用いて十分な乳房内病変の検索を行い、不必要な乳房切除術を避け、乳房温存術およびセンチネルリンパ節生検、術後放射線照射による Paget 病の治療が可能と考えられるが、今後の症例数の蓄積と検討によるエビデンスの確立が望まれる。

## 結語

Paget 病の診断には擦過細胞診や皮膚生検、MRI などが有用であった。特に MRI では乳管内進展や併存病変を描出することが可能であり、切除範囲の決定や Pagetoid 癌との鑑別に役立った。

現在では乳房切除術が選択されることが多い Paget 病であるが、MRI 等による十分な画像診断のもとで、温存療法および術後放射線照射の適応を判断する症例が増加すると思われる。

なお、本論文の要旨は第 10 回日本乳癌学会近畿地方会（2012 年 11 月、大阪）で発表した。

## 文献

- [1] 日本乳癌学会編：臨床・病理 乳癌取扱い規約. 第 17 版, 金原出版, 東京, p29, 2012
- [2] Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE 3rd: Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg.*, 187:171-177, 1998.
- [3] 木下智樹, 坂元吾偉, 蒔田益次郎, 秋山太, 岩瀬拓士, 吉本賢隆, 渡辺進 霞富士雄: 乳房の Paget 病 乳腺内腫瘍触知の有無からみた臨床病理学的検討. *乳癌の臨床*, 5:529-536, 1990.
- [4] Paget J: On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Barth Hosp Res*, 10:87-89, 1874.
- [5] Chen CY, Sun LM, Anderson BO. : Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical

presentation, and treatment in the U.S. *Cancer*, 107:1448-1458, 2006

- [6] Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Van Zee K, Cody HS 3rd, King TA: MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg.*, 206:316-321, 2008.
- [7] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer v.2. 2013. (Accessed Feb 25, 2014, at [http://www.jccnb.net/pdf/gl\\_2013\\_2.pdf](http://www.jccnb.net/pdf/gl_2013_2.pdf))
- [8] 日野 佑美, 久松 和史, 平林 直樹, 多幾山 渉, 坂谷 暁夫, 金子 真弓: 乳頭部くりぬき円状部分切除術を施行した乳房 Paget 病の 4 例、日本臨床外科学会雑誌 2012 年 71 巻 12 号 3059-3063
- [9] Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, Ryder K.: Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer*, 95:1-7, 2002.
- [10] Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, Rosali dos Santos G, Viale G, Luini A.: Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*, 112:513-521, 2008.
- [11] Jamari FR, Ricci A Jr, Deckers PJ. Paget's disease of the nipple-areola complex. *Surg Clin North Am*, 76:365-381, 1996.

## 和文抄録

乳房 Paget 病は乳輪乳頭の湿疹様変化を示し、病理学的には乳頭表皮に進展した大型の明るい泡沫状の細胞質と、大きく目立つ核をもつ円形ないし卵円形の Paget 細胞を特徴とし、非浸潤ないしは微小浸潤に限られ、予後は良好である。浸潤性病変を有する場合は Pagetoid 癌として区別される。今回、当科で経験した乳房 Paget 病の 6 例を報告する。4 例は乳房切除術を施行したが、浸潤癌を合併した 1 例と最近の 1 例は乳房部分切除術を行った。また、最近の 4 例はセンチネルリンパ節生検術を行った。診断には擦過細胞診や皮膚生検、核磁気共鳴画像法 (MRI) などが有用であった。特に、MRI は乳管内進展や併存病変を描出することが可能であり、切除範囲の決定や Pagetoid 癌との鑑別に役立った。

キーワード：乳房 Paget 病、乳房部分切除術、MRI、センチネルリンパ節生検。