

学位論文抄録

乳房外パジェット病の日本人患者におけるHER-2の発現およびその臨床における意義について
(The expression and clinical significance of HER-2 in Japanese patients with extramammary
Paget's disease.)

増 口 信 一

指導教員

尹 浩 信 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻皮膚病態治療再建学

学位論文抄録

[目的] 癌遺伝子 (*c-erbB-2*) として同定された癌遺伝子産物である human epidermal growth factor receptor type2 (HER-2) が多くの癌で増幅され過剰表現されることが報告されており、特に乳癌においては、治療への応用 (trastuzumab) が実際おこなわれている。乳房外パジェット病は、皮膚原発の上皮 (表皮) 内癌で、外陰部に好発し、組織学的にパジェット細胞とよばれる胞体の明い大型の異型細胞が主に表皮内で増殖することを特徴としている。今回、乳房外パジェット病患者において、HER-2 の発現およびその臨床における意義について検討し、治療への応用を目指すことを目的とした。

[方法] 当科における 2006 年から 2009 年の 4 年間にわたる乳房外パジェット病の患者 31 人からの病変部の皮膚サンプルを用いた。その腫瘍細胞について HER-2 の免疫組織化学的染色を行った。染色の程度の評価として、近接する正常表皮細胞と比較し、同等 (陰性: -)、わずかに強い (弱陽性: 1+)、非常に強い (強陽性: 3+)、またそれらの中間を陽性: 2+とした。さらに各患者の臨床と HER-2 陽性との関連性について統計学的解析を行った。また低分子量サイトケラチン 7 (CK7)、過ヨウ素酸シッフ染色 (PAS)、癌胎児性抗原 (CEA) および上皮細胞膜抗原 (EMA) についても腫瘍細胞について免疫組織化学的染色を行った。

[結果] 乳房外パジェット病患者 31 例のうちの 19 例 (61%) が HER-2 陽性であった。浸潤癌 (Ca.) は 4 例、微小浸潤 (micro invasion) は 7 例、*in situ* は 20 例であったが、浸潤癌 4 例すべてにおいて HER-2 陽性で、弱陽性 (1+) : 2 例、強陽性 (3+) : 2 例であった。一方、*in situ* 20 例では HER-2 陰性が 11 例 (55%)、HER-2 弱陽性 (1+) および陽性 (2+) がそれぞれ 6 例 (30%)、3 例 (15%) で、強陽性 (3+) のものはなかった。その中で、浸潤癌と HER-2 強陽性 (3+) の間には有意な相関がみられた ($p < 0.02$)。リンパ節転移を来たした症例は 4 例であったが、いずれも HER-2 陽性で、弱陽性 (1+) が 2 例、強陽性 (3+) が 2 例であった。さらにリンパ節転移の存在と HER-2 強陽性 (3+) の間に有意な相関が認められた ($p < 0.02$)。また CK7、PAS、CEA および EMA に対して、腫瘍細胞はすべて陽性であった。

[考察] 乳房外パジェット病の深部への浸潤およびリンパ節転移に HER-2 の過剰発現が重大な役割を果たしている可能性が考えられる。

[結論] HER-2 強陽性の乳房外パジェット病患者は、浸潤癌となりリンパ節転移をきたすリスクが高い可能性がある。また進行期症例の乳房外パジェット病において、trastuzumab のような HER-2 に対する分子標的療法が有用となりうることを示唆している。