

膣, 陰唇に続発性乳房外 Paget 病を呈した膀胱上皮内癌の 1 例

塚田 光¹, 早川 望¹, 佐々木雅英¹, 松原 圭輔¹
山田 龍治¹, 青木 直人¹, 相田紘一郎¹, 中澤 龍斗¹
篠田 和伸¹, 土居 正知², 大原 樹³, 鈴木 直³
小池 淳樹², 菊地 栄次¹

¹聖マリアンナ医科大学腎泌尿器外科, ²聖マリアンナ医科大学病理診断科

³聖マリアンナ医科大学産婦人科

VAGINAL AND VULVAL SECONDARY EXTRAMAMMARY
PAGET'S DISEASE ASSOCIATED WITH UROTHELIAL
CARCINOMA IN SITU: A CASE REPORT

Hikaru TSUKADA¹, Nozomi HAYAKAWA¹, Masahide SASAKI¹, Keisuke MATSUBARA¹,
Ryuji YAMADA¹, Naoto AOKI¹, Koichiro AIDA¹, Ryuto NAKAZAWA¹,
Kazunobu SHINODA¹, Masatomo DOI², Tatsuru OHARA³, Nao SUZUKI³,
Junki KOIKE² and Eiji KIKUCHI¹

¹The Department of Urology, St Marianna University School of Medicine

²The Department of Diagnostic Pathology, St Marianna University School of Medicine

³The Department of Obstetrics and Gynecology, St Marianna University School of Medicine

The patient is an 80-year-old woman who initially underwent transurethral resection of a bladder tumor (TURBT) 7 years ago for bladder cancer at another hospital and was diagnosed with urothelial carcinoma (UC), high grade, pT1, followed by 8 cycles of intravesical BCG instillation therapy. Subsequently, her voiding urine cytology began to show suspicion of malignancy. When voiding urine cytology started to show positive findings, two transurethral biopsies of bladder mucosae and one selective upper tract urine cytology were performed with no evidence of malignancy, so she was followed up as an outpatient. She began experiencing spontaneous pain near the urethra and pain on urination 5 years after the initial TURBT. At this time, cystoscopy revealed redness on the posterior bladder wall. Additionally, redness of the vagina and induration of the labia were observed, raising suspicion of Paget's disease or Bowen's disease. She underwent a biopsy of the vulvar, which revealed UC. Ultimately, biopsies of the bladder, urethra, and vulvovaginal regions were performed at our hospital to determine a treatment plan. Immunohistochemical staining of the vulva was positive for cytokeratins 7 and 20 and negative for GCDFP15, confirming a diagnosis of extramammary Paget disease secondary to bladder CIS. As a result, the patient underwent radical surgery, including removal of the vagina, uterus, bladder, and labia. Pathological findings showed extensive CIS in the vagina and labia majora. Herein, we report a very rare case of secondary extramammary Paget disease extending from bladder CIS to the vagina and labia.

(Hinyokika Kyo 71 : 301-305, 2025 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_71_9_301)

Key words : Secondary extramammary Paget disease, Urothelial carcinoma, Bladder cancer, Carcinoma in situ

緒 言

Paget 病は胞体の明るい大型の異型細胞 (Paget 細胞) が表皮内で増殖する疾患で, 外陰や腋窩の皮膚に生じるものを原発性乳房外 Paget 病という。一方, 皮膚に隣接する臓器の癌が上皮内を進展し表皮に達し, 表皮内癌の所見を呈することを Paget 現象といい, 肛門管癌や直腸癌, 婦人科癌, 膀胱癌などが外陰部領域の皮膚に Paget 現象を呈したものを続発性乳房外 Paget 病という¹⁾。原発性および続発性乳房外 Paget 病の臨

床病理組織像は酷似しているが, 治療法がまったく異なるため両者を鑑別することが重要とされている。

今回, 膀胱上皮内癌 (carcinoma in situ, CIS) から膣・外陰部に続発性乳房外 Paget 病を呈した症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 80歳, 女性

既往歴 : 肺非結核性抗酸菌症, 左乳癌術後, 子宮頸癌術後, 腰部脊柱管狭窄症

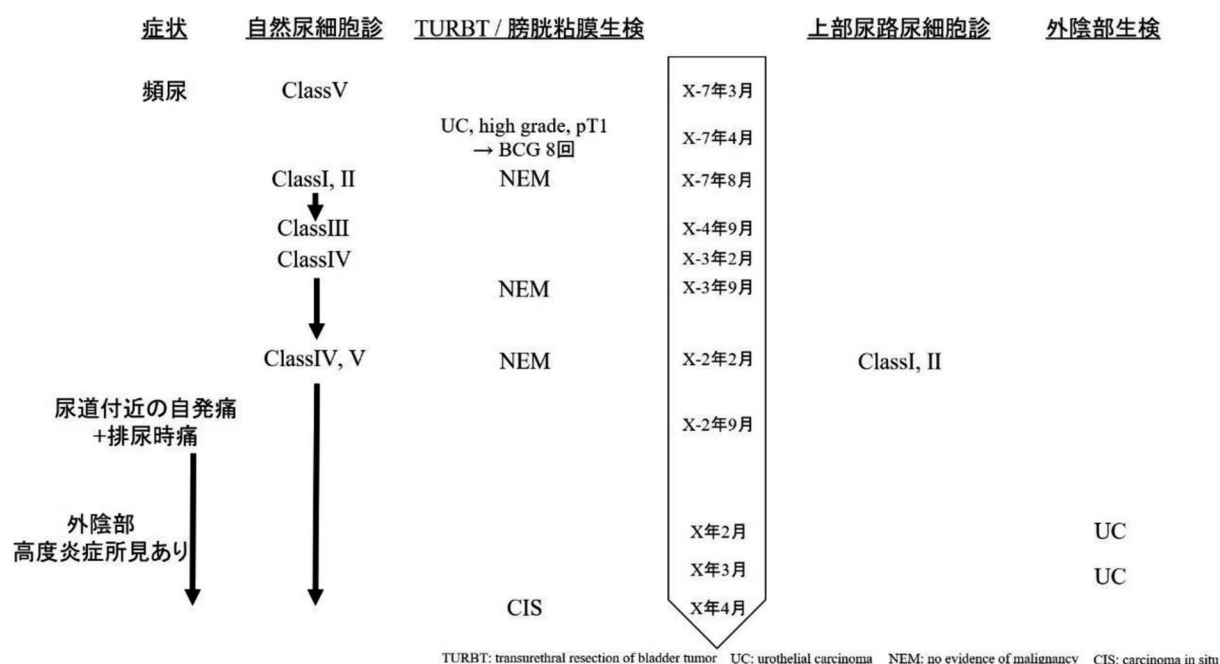


Fig. 1. Clinical course at another hospital prior to referral to our institution.

家族歴：姉；乳癌

現病歴：膀胱内の尿路上皮癌（urothelial carcinoma, UC）および外陰部浸潤疑いで当院に紹介受診となった。当院紹介受診までの経過を Fig. 1 に示す。当院受診の7年前に頻尿を主訴に医療機関を受診し、自然尿細胞診 class V を認め経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）が施行され、UC, high grade, pT1 の診断となった。術後、Bacille Calmette-Guerin（BCG）膀胱内注入導入療法（8回）が施行された。初回 TURBT の41ヵ月後から自然尿細胞診 class III を散見し始め、46ヵ月目には class IV を認めるようになった。初回 TURBT の53ヵ月後に膀胱粘膜生検を、さらにその5ヵ月後に逆行性尿路造影、上部尿路尿細胞診採取と膀胱粘膜生検が施行されるも明らかな悪性所見を認めなかった。しかしその後も自然尿細胞診は class IV, V が持続した。初回 TURBT の約65ヵ月後からは尿道付近の痛みと排尿時痛が出現し、その約1年後、当院受診1年前には尿閉を来した。当院受診4ヵ月前には外陰部の高度炎症を認め、乳房外 Paget 病や Bowen 病を疑い2施設の皮膚科にて外陰部生検がそれぞれ1回ずつ施行され、UC の診断となった。さらに、膀胱粘膜生検で UC, high grade, CIS の診断となり、治療目的に当院紹介受診となった。

現 症：身長 156 cm, 体重 50 kg, 血圧 135/84 mmHg, 脈拍81回/分, 体温 36.6℃

血液生化学検査：WBC 3,600/ μ l, Hb 11.8 g/dl, Plt 25.3万/ μ l, PT >105%, APTT 35.8 SEC, TP 6.6 g/dl, TBil 0.7 mg/dl, AST 17 U/l, ALT 13 U/l, LDH 191 U/l, ALP 59 U/l, γ -GTP 19 U/l, Cr 0.65 mg/dl, Na 134 mEq/l, K 4.2 mEq/l, CRP <0.03 mg/dl



Fig. 2. Macroscopic findings of the vulva. The vulva appeared erythematous and swollen, with tenderness present in the affected areas.

尿定性：比重 1.007, pH 7.0

尿沈渣：RBC 5~9/HP, WBC 10~19/HP

外陰部所見：外尿道口・膣を中心に発赤および腫脹を認め、自発痛と同部位に著明な圧痛を認めた（Fig. 2）。

膀胱鏡所見：明らかな腫瘍性病変は認めないものの、膀胱全体に粘膜は発赤し、易出血性であった（Fig. 3）。尿道は肉眼的に明らかな悪性を疑う所見は認めなかった。

画像所見：MRI 検査では、外陰部・尿道・膀胱ともに非特異的な所見を認めるのみで、明らかな悪性所見は指摘されなかった。造影 CT にて、明らかな上部尿路腫瘍および転移の所見を認めなかった。

臨床経過：初診翌月に治療範囲決定のマッピング目的に、外陰部発赤部および膣、膀胱頸部、尿道の生検

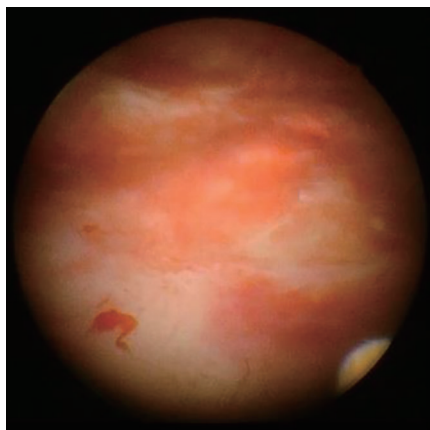


Fig. 3. Cystoscopic findings. Erythematous and hemorrhagic mucosa was observed throughout the entire bladder.

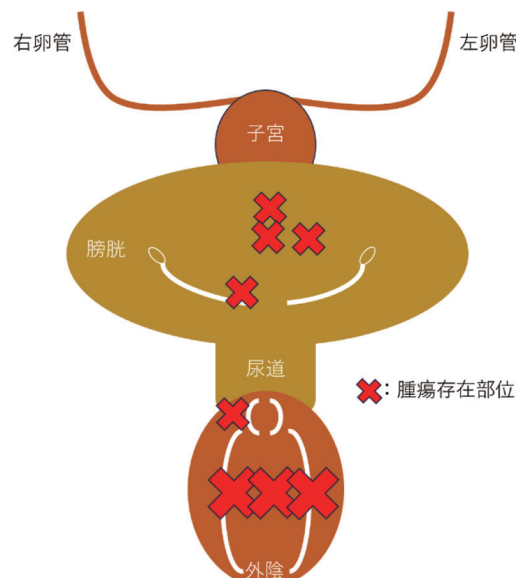


Fig. 4. Schema of tumor location in the resected specimen. The figure illustrates the tumor location. The tumor was found in the bladder and vulvovaginal region but not in the urethra.

を施行した。外陰部・膣から豊かな胞体と大型核を有する異型細胞を認め、CK7, CK20, GATA3, p63はいずれも陽性であった。膀胱頸部5時方向からは、UC, CIS が検出された。尿道は全周性に5カ所生検を行ったが、いずれも癌を認めなかった。外陰部・膣から検出された異型細胞は形態から Paget 細胞と考えられ、免疫染色の結果は UC の所見であった。この時点で続発性乳房外 Paget 病と診断した。本症例では CIS 病変のみで明らかな筋層浸潤を認めなかったが、患者本人と相談の上、膀胱・膣・子宮全摘除術、陰唇切除術、尿管皮膚瘻造設術を施行した。摘出検体において、膀胱内から UC, CIS が検出されたが、膀胱内の粘膜上皮の多くは剥離されて評価困難であった。また尿道には悪性所見を認めなかった (Fig. 4)。一方、外

陰部からは Paget 細胞 (Fig. 5A) が検出され、CK7 陽性 (Fig. 5B), CK20 陽性 (Fig. 5C), GATA3 陽性 (Fig. 5D), p63 陽性 (Fig. 5E) であり、膀胱内の UC と同様の染色像を示した。さらに、GCDFP15 は陰性 (Fig. 5F) であり、最終的に UC CIS, pagetoid spread to vulva (secondary Paget disease), surgical margin negative の診断となった。また皮膚病変は大陰唇まで進展していたが、断端陰性であった。術後経過は良好であり、2年後の時点で明らかな再発や転移なく経過して

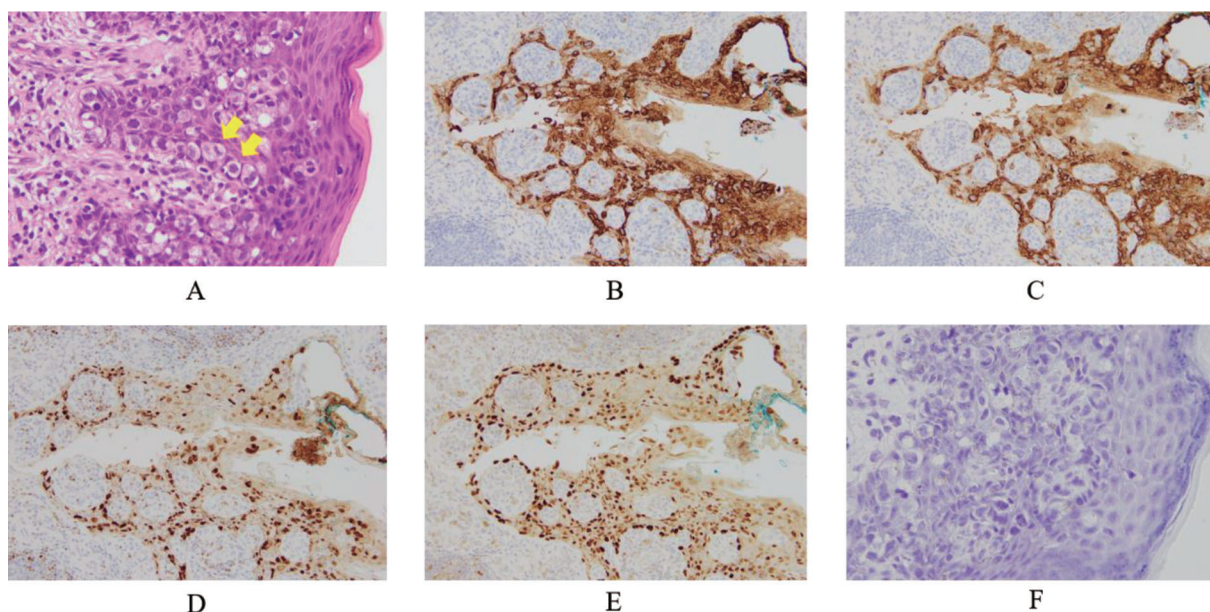


Fig. 5. Hematoxylin/Eosin and immunohistochemical staining of vulva in the resected specimen. Hematoxylin and Eosin staining of the vulva (A) revealed large Paget cells with abundant, pale cytoplasm (arrow) ($\times 200$). Immunohistochemical staining was positive for cytokeratin 7 (B, $\times 200$), cytokeratin 20 (C, $\times 200$), GATA3 (D, $\times 200$), and p63 (E, $\times 200$), as well as negative for GCDFP15 (F, $\times 400$).

いる。

考 察

乳房外 Paget 病は、原発性と続発性とに分類される。原発性乳房外 Paget 病は好発部位が外陰部、腋窩、肛門であることからアポクリン汗腺由来と考えられているが²⁾、一方で汗腺だけでなく毛包への浸潤も認めることから表皮由来とされることもある³⁾。一方、続発性乳房外 Paget 病は、肛門管癌や直腸癌、婦人科癌、膀胱癌などが外陰部領域の皮膚に Paget 現象を呈したものである。Paget 現象とは、皮膚に隣接する臓器に発生した癌が、その臓器内の上皮から皮膚の表皮内に進展し、表皮内癌の所見を呈する現象である。外陰部の乳房外 Paget 病に占める続発性の割合は15~20%とする報告⁴⁾があり、UC を原発とする続発性乳房外 Paget 病は、女性では1985年から2019年までの35年間でわずか20例であったと報告されている⁵⁾。男性においても同等の報告がなく、稀な疾患である^{6,7)}。

続発性乳房外 Paget 病の肉眼的所見としては、紅斑や出血などを認め、湿疹や接触性皮膚炎に類似した所見を呈する。一方で原発性乳房外 Paget 病の肉眼的所見も類似しており、鑑別に苦慮することがある。病理組織学的所見として、Hematoxylin-Eosin 染色では、原発性と続発性乳房外 Paget 病の所見は類似している。これらの鑑別には、免疫組織染色が有用とされ、原発性乳房外 Paget 病において陽性を示すものはCK7, GCDFP15, CEA などが典型的であり、CK20, estrogen receptor (ER) などは陰性を示す。一方で、続発性乳房外 Paget 病は直腸癌や婦人科癌、UC が Paget 現象を呈したものであるため、原発に応じた免疫組織染色の特徴を示す。UC が原発の続発性乳房外 Paget 病においてはUCで陽性となるCK7, CK20, p63, uroplakin II などが陽性を示し、GCDFP15 や CEA は陰性を示すとされる^{1,8)}。GCDFP15 は正常皮膚において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糖蛋白で、アポクリン汗腺系の腺癌である乳房外 Paget 病では陽性になるが、他臓器癌の Paget 現象の場合には通常陽性とはならない⁹⁾。本症例では、今までの報告^{8,9)}と同様に膀胱内と外陰部の組織で共にCK7, CK20, GATA3 が陽性を示し、GCDFP15 陰性を示していたため、UC の続発性乳房外 Paget 病と最終的に診断した。

乳房外 Paget 病に対する治療は、原発性と続発性で異なる。続発性の治療は、ガイドラインが存在せず確立された治療法はないものの、原発巣の治療に加えて、皮膚病変の切除を行うとする報告がある^{5,7,10,11)}。原発性が真皮以深への浸潤を伴うことがあるのに対し、続発性では真皮以深に浸潤することが

稀であるため、マッピング生検を行った上で1~3 cm のマージンをつけ、脂肪層での分層切除が行われる¹⁰⁾。本症例では、外陰部病変の辺縁が境界明瞭であり、マージン確定の皮膚生検はしなかった。また辺縁は肛門周囲まで到達せず、肛門鏡でも明らかな異常所見がないことを確認した上で、産婦人科医と相談し、1 cm 程度のマージンをとり陰唇と外陰部を切除した。また術前に行った膣生検で、膣口より1 cm 程度入り込んだ部位を生検したにも関わらず、Paget 細胞を伴う CIS を認めていた。本症例は膀胱 CIS 症例であり、皮膚病変の切除とともにBCG再導入療法で膀胱温存を行う選択肢も挙げられたが、尿道への浸潤が完全に否定できないこと、膣内への進展を正確に診断できていないこと、そして患者本人の膀胱刺激症状が強かったことなどから、BCG再導入は希望されず、外陰、膣、子宮も含めた根治的手術を行った。

続発性乳房外 Paget 病は、皮膚に連続する臓器癌が粘膜上皮から皮膚表皮へ進展する Paget 現象を呈するとされ、臓器癌と Paget 病変には連続性をもつと考えられるが、本症例では明らかな連続性は指摘できなかった。過去の報告では連続性進展以外の機序として遊離癌細胞の着床やリンパ行性に進展する可能性が示唆されている^{10,12)}。本症例においては、排尿に伴い尿路上皮癌細胞が外陰部に生着したり、膀胱鏡や術中の尿道カテーテルなどの経尿道的操作により剥離した尿路上皮癌細胞が外陰部に移植したため明らかな連続性が指摘できなかった可能性が考えられる。さらに本症例ではそもそも続発性乳房外 Paget 病ではなく Kiyohara ら¹³⁾の報告のようにリンパ節を介した転移であった可能性も否定できない。その可能性も念頭におき、全身化学療法を選択肢も提示したが、患者が希望せず根治手術のみを施行するに至った。しかしながら、術後2年経過した現在も明らかな転移・再発は認めていない。

結 語

膣、陰唇に続発性乳房外 Paget 病を呈した膀胱上皮内癌の1例を経験した。稀な疾患であり、機序など不明確な点も多い。さらなる症例集積が望まれる。

本報告の要旨は第74回西日本泌尿器科学会で発表した。

文 献

- 1) 日本皮膚科学会：乳房外パジェット病診療ガイドライン2021. pp 225-244, 金原出版, 東京, 2021
- 2) 宮里 肇：乳房外 Paget 病の知見補遺—特にその悪性進展について—。日皮會誌 **82** : 519-539, 1972
- 3) 大原國章, 大西泰彦, 川端康浩：乳房外 Paget 病の診断と治療。Skin Cancer **8** : 187-208, 1993

- 4) Goldblum JR and Hart WR : Vulvar Paget's disease: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases. *Am J Surg Pathol* **21** : 1178-1187, 1997
- 5) Kajtezovic S, Walker AR, Hjalmarsson B, et al. : Management of secondary Paget's disease of the vulva associated with transitional cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* **148** : 1697-1702, 2022
- 6) Salamanca J, Benito A, García-Peñalver C, et al. : Paget's disease of the glans penis secondary to transitional cell carcinoma of the bladder: a report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol* **31** : 341-345, 2004
- 7) Nishikawa R, Honda M, Masago T, et al. : Extramammary Paget's disease of the glans penis secondary to urethral recurrence of bladder carcinoma after radical cystectomy: a case report. *IJU Case Rep* **2** : 202-205, 2019
- 8) Koyanagi Y, Kubo C, Nagata S, et al. : Detection of pagetoid urothelial intraepithelial neoplasia extending to the vagina by cervical screening cytology: a case report with renewed immunochemical summary. *Diagn Pathol* **14**: doi: 10.1186/s13000-019-0788-2, 2019
- 9) Martín-Fuentes A, Sánchez-Herreros C, Cuevas-Santos J, et al. : Extramammary Paget disease secondary to a transitional cell carcinoma of the bladder. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* **81** : 318-320, 2015
- 10) 神田壮平, 大久保和俊, 飛田卓哉, ほか : 膀胱全摘尿管皮膚瘻造設術後に続発性乳房外 Paget 病を来した 1 例. *泌尿紀要* **63** : 381-386, 2017
- 11) Wilkinson EJ and Brown HM : Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol* **33** : 549-554, 2002
- 12) 南村和宏, 滝沢明利, 竹島徹平, ほか : 膀胱癌を原発とする続発性亀頭部 Paget 病の非連続性晩期再発の 1 例. *泌尿紀要* **58** : 345-348, 2012
- 13) Kiyohara T and Ito K : Epidermotropic secondary extramammary Paget's disease of the glans penis from retrograde lymphatic dissemination by transitional cell carcinoma of the bladder. *J Dermatol* **40** : 214-215, 2013

(Received on January 8, 2025)

(Accepted on April 14, 2025/