

膀胱全摘除術後11年に発症した二次性乳房外 Paget 病の 1 例

西村 裕貴, 隠岐 雄太, 野々村大地

松崎 恭介, 西村 健作

国立病院機構大阪医療センター泌尿器科

A CASE OF SECONDARY EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE
DEVELOPED AT 11 YEARS AFTER CYSTECTOMY

Yuki NISHIMURA, Yuta OKI, Daichi NONOMURA,

Kyosuke MATSUZAKI and Kensaku NISHIMURA

National Hospital Organization Osaka National Hospital

An 82-year-old woman previously underwent cystectomy and ureterocutaneous ureteral fistula for bacillus calmette guerin-resistant bladder cancer at the age of 70 years old in February 2012. Pathological examination revealed a pTisN0. In October 2020, the patient experienced vulvar itching and pain, which prompted her to consult a gynecologist. Vulvovaginitis was diagnosed, and the patient was observed. However, in June 2023, the vulvar itching persisted, prompting a biopsy for refractory erosions of the vulva. Paget cells were identified in the epidermis, and immunostaining (CK7 (+), CK20 (+), p63 (+), GATA3 (+), and GCDFP15 (-)) was used to diagnose secondary extramammary Paget's disease due to urothelial carcinoma. Magnetic resonance imaging revealed a 25 mm mass in the pelvic floor, and a biopsy showed the same immunostaining pattern as the skin lesion. Consequently, a diagnosis of local recurrence 11 years after cystectomy and associated secondary extramammary Paget's disease was established. Owing to the evidence of invasion of the mass into the levator ani muscle, she underwent laparoscopic rectal resection plus combined resection of the tumor, perineum, and levator ani muscle in October. Currently, she is 3 months postoperatively without evidence of recurrence.

(Hinyokika Kyo 70 : 335-341, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_70_10_335)

Key words : Secondary extramammary Paget's disease, Bladder cancer, Urothelial carcinoma, Cystectomy

緒 言

Paget 病は WHO 分類で乳房 Paget 病と乳房外 Paget 病に分類される。さらに後者は皮膚原発である原発性乳房外 Paget 病と他臓器癌由来である二次性乳房外 Paget 病とに分類される。今回われわれは膀胱全摘尿管皮膚瘻造設術後11年に発症した二次性乳房外 Paget 病の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 82歳, 女性

主 訴 : 外陰部の掻痒感, 疼痛

既往歴 : 心室性期外収縮, 尿路感染症

併存症 : 脂質異常症

内服薬 : ビソプロロール, ロスバスタチン

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2004年 3 月, 尿細胞診陽性のため経尿道的膀胱生検を施行した。Urothelial Carcinoma (UC), carcinoma in situ の診断にて BCG 膀胱内注入療法を 1 コース (8 回) 施行した。

2006年 9 月, 尿細胞診 Suspicious for malignancy が続

き膀胱生検を施行し, 病理診断は carcinoma in situ であった。BCG 膀胱内注入療法 2 コース目を施行した。2 コース目は排尿時痛のため 7 回で終了した。

2011年12月, 再度尿細胞診 Suspicious for malignancy が続き膀胱生検を施行し, 病理診断は carcinoma in situ であった。2012年2月, BCG 抵抗性膀胱癌に対し膀胱全摘 (尿道・子宮・両側卵巣・膣部分合併摘除) および両側尿管皮膚瘻造設術を施行した。病理結果は pTis pN0 であった。

2020年10月, 外陰部の掻痒感・疼痛のため婦人科を受診した。外陰部の擦過細胞診が陰性であったため外陰炎の診断で経過観察となった。

2023年 6 月外陰部の掻痒感は改善しなかったため皮膚科を受診した。外陰部生検を施行され, 尿路上皮癌による二次性乳房外 Paget 病と診断した。8 月, 骨盤部 MRI 検査にて骨盤底に 25 mm の腫瘍性病変を認め, 腫瘍針生検にて尿路上皮癌再発と診断した。

現 症 : 身長 149.5 cm, 体重 42.0 kg, Performance Status (PS) 0, 大陰唇, 陰核から肛門部にびらんを伴う境界不明瞭な紅斑を認めた (Fig. 1)。

皮膚病変の病理組織学的所見 : 表皮内に胞体が淡紅



Fig. 1. Erythema with indistinct borders with erosions from labia majora and nucleus to anus.

色で類円形の Paget 細胞を認めた。免疫染色は cytokeratin (CK) 7 陽性, CK20 陽性, p63 陽性, GATA3 陽性, gross cystic disease fluid protein (GCDFP) 15 陰性であった (Fig. 2)。

骨盤部 MRI：不整形構造をした 25 mm の腫瘍を骨盤底に認めた。肛門挙筋への浸潤も認めるが、その他に転移所見はなかった (Fig. 3)。

骨盤底腫瘍病変の病理学的組織診断：著明な核の腫大・濃染を示す異型細胞の充実性胞巣を認める。免疫染色は CK7 陽性, CK20 陽性, p63 陽性, GATA3 陽性で皮膚病変と同様の免疫染色パターンを示した

(Fig. 4)。

以上より膀胱全摘除術11年後の局所再発およびそれに伴う二次性乳房外 Paget 病と診断した。皮膚病変と腫瘍を切除の方針とし、術前に辺縁より 1 cm の箇所ですべて 8 カ所 mapping biopsy を施行し、すべて悪性所見ないことを確認した。2023年10月、全身麻酔下に皮膚腫瘍切除・腫瘍合併切除術を施行した。外陰部皮膚は腫瘍辺縁に 1 cm のマージンを取り膀胱全摘除時に残存した陰も切除した。また腫瘍は肛門挙筋への浸潤も認めていたため腹腔鏡下にて直腸切除・ストマ造設術も同時に行い、外陰部の皮膚欠損部を腹直筋皮弁で充填した。

摘除標本および病理組織所見：腫瘍は皮膚粘膜と隣接していた。外陰部粘膜・表皮内に尿路上皮癌の Pagetoid な進展を認め、腫瘍部は著明な核の腫大・濃染を示す異型細胞の充実性胞巣を認めていた (Fig. 5)。

術後経過：術後 3 カ月時点で皮膚病変や局所の再発なく経過良好である。

考 察

乳房外 Paget 病は、1889年 Crocker¹⁾ により陰茎と陰嚢に発生した Paget 病として初めて報告された疾患であり、腋窩、会陰部、肛門周囲などのアポクリン汗腺に一致した皮膚に発生する表皮内腺癌である。好発年齢は50～80歳であり、女性に多く²⁾、外陰部癌に占める割合は1～5%と稀である³⁾。乳房外 Paget 病は皮膚にのみ病変を有する原発性乳房外 Paget 病と皮膚病変以外に他臓器癌を合併する二次性乳房外 Paget 病

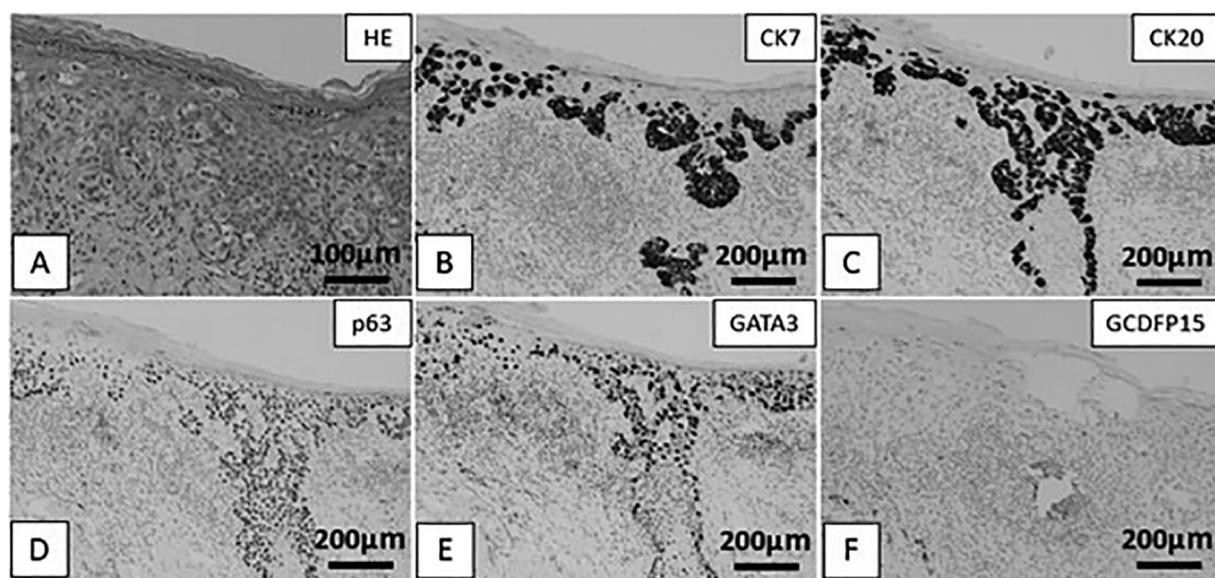


Fig. 2. Histopathology examination showed Paget cells in the epidermis of the vulva, characterized by pale red, oval-shaped cell bodies (A: HE stain, ×100). Immunohistopathological examination using CK7, CK20, p63 and GATA3 showed positive staining and GCDFP15 showed negative staining (B: CK7 ×200, C: CK20 ×200, D: p63 ×200, E: GATA3 ×200, F: GCDFP15 ×200).

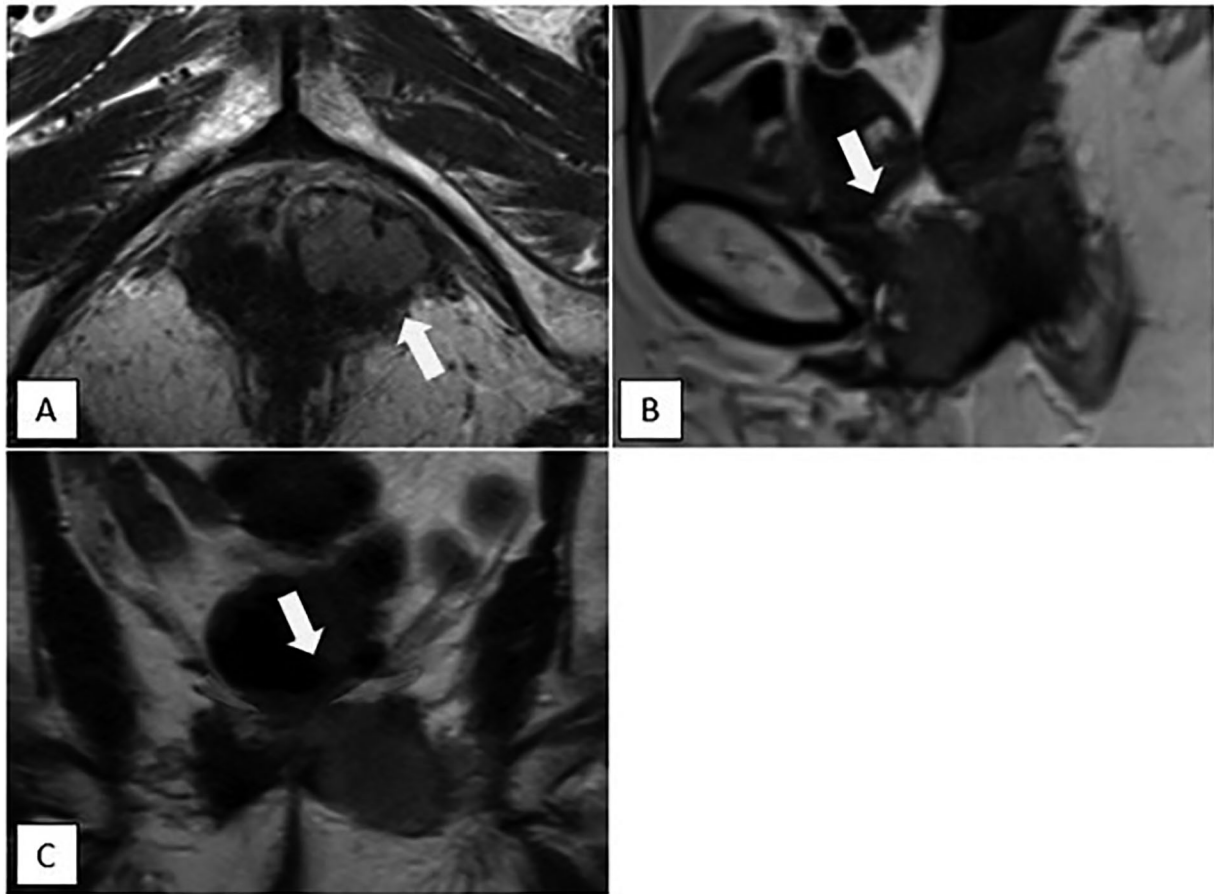


Fig. 3. Pelvic MRI examination (T2WI): A 25 mm mass is identified in the pelvic floor (A, B). The mass showed infiltration into the levator ani muscle (C) (→: mass, ■: levator ani muscle).

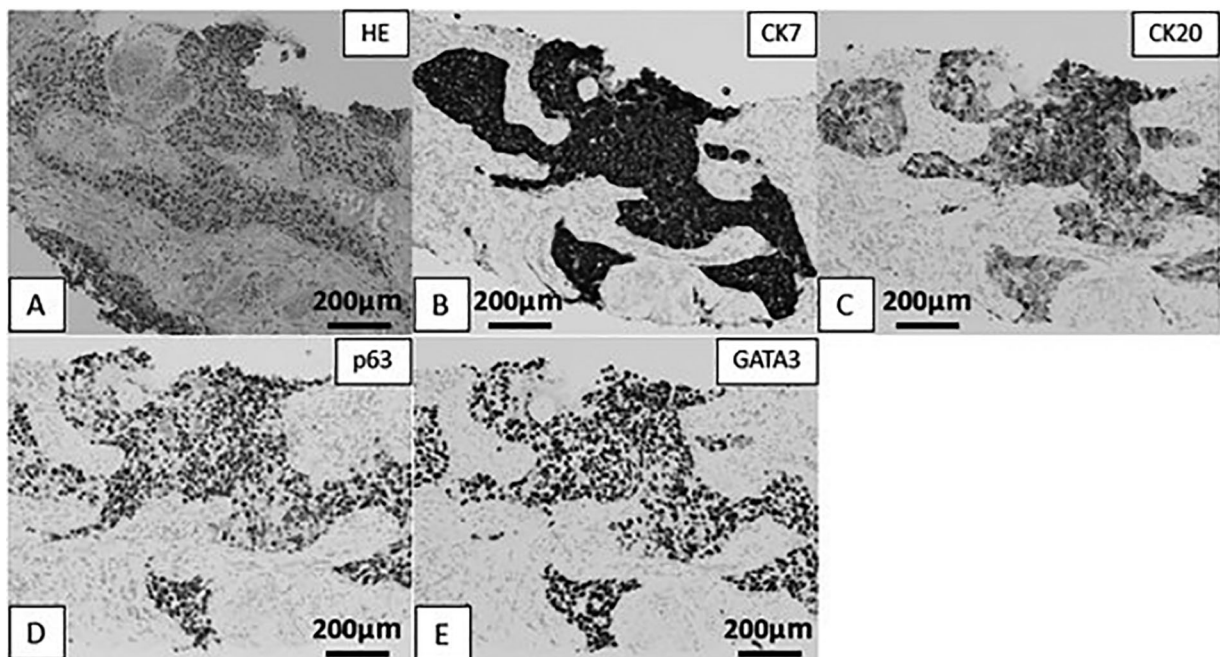


Fig. 4. Histopathological examination showed markedly enlarged and hyperchromatic nucleus, demonstrating a solid nest of atypical cells (A: HE stain, $\times 200$). Immunohistopathological examination using CK7, CK20, p63, and GATA3 showed positive staining (B: CK7 $\times 200$, C: CK20 $\times 200$, D: p63 $\times 200$, E: GATA3 $\times 200$).

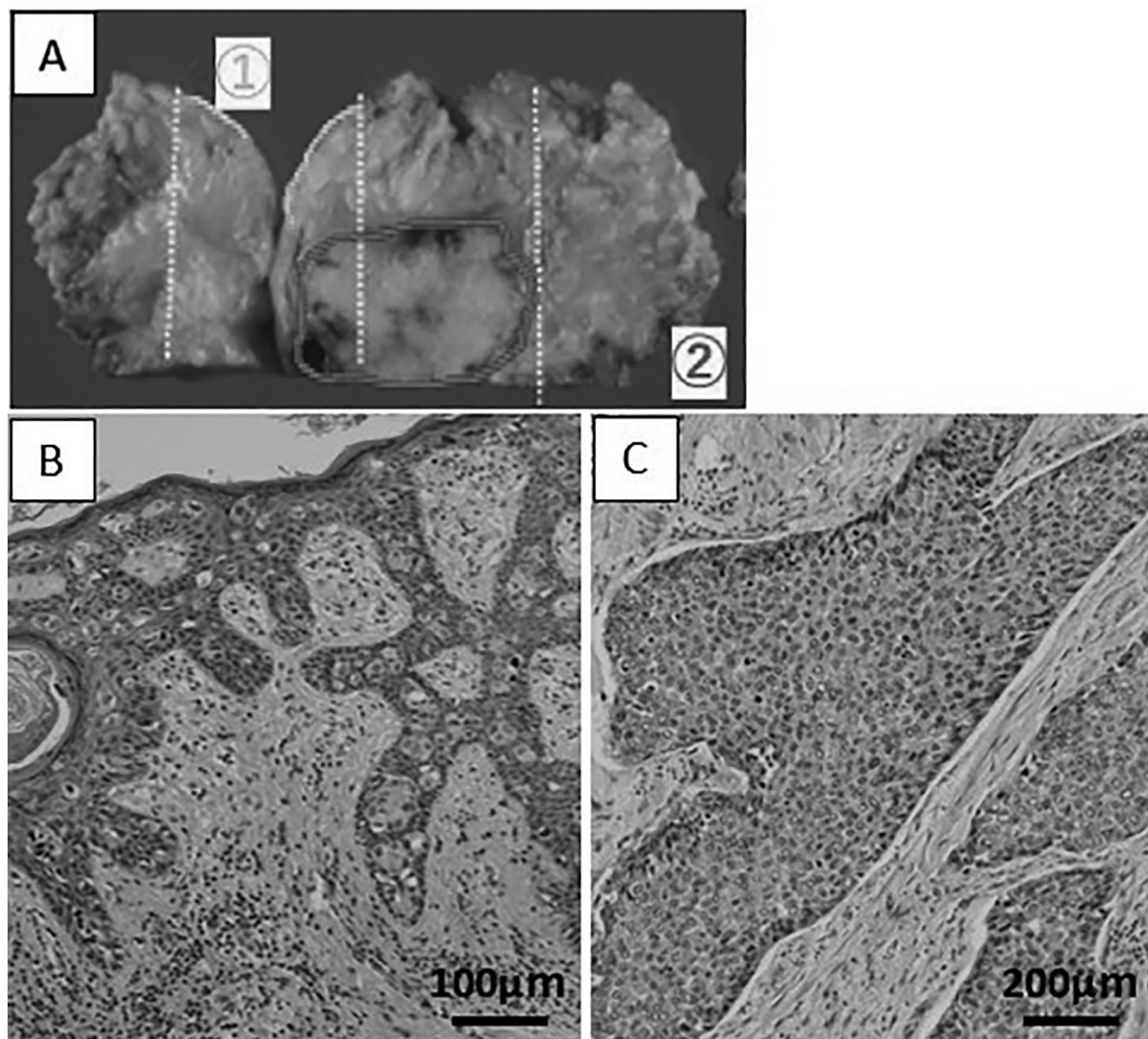


Fig. 5. The mass was adjacent to the skin mucosa (A). Histopathological examination showed Paget cells in the epidermis of the vulva in the area 【①】, characterized by pale red, oval-shaped cell bodies (B: HE stain, $\times 100$). Histopathological examination showed a markedly enlarged and hyperchromatic nucleus, demonstrating a solid nest of atypical cells in the area 【②】 (C: HE stain, $\times 200$).

とに分類される。二次性 Paget 病の原発巣としては肛門癌、直腸癌、膀胱癌、子宮癌、膣癌が多く、直腸肛門癌は肛門部に、尿路上皮癌は外尿道口部、子宮癌・膣癌は膣前庭部に Paget 病を生じることが知られており、外陰部 Paget 病に占める二次性の割合は15~20%とされている⁴⁾。そのため近接する内臓の精査をするべきとの報告が1985年に Chanda⁵⁾ によりなされた。原発性乳房外 Paget 病であれば、皮膚病変に存在する病変のみの治療で根治性を求めるが、二次性乳房外 Paget 病の場合には併存する癌に対する治療も必要であり、原発性が二次性の鑑別が重要である。しかし原発性と二次性は類似した皮膚病変や組織形態を有するため HE 染色のみでの鑑別は困難である。両者の鑑別には免疫染色が有用であり、二次性の場合原発巣の癌種と同様の免疫染色パターンを示す。本症例におい

ても皮膚病変の免疫染色は CK7 (+), CK20 (+), p63 (+), GATA3 (+), GCDFP15 (-) であり、尿路上皮癌で示す免疫染色パターンと同様であった。

二次性乳房外 Paget 病は「皮膚に隣接する内臓の癌が粘膜上皮から皮膚表皮へ進展する」とされているため発症様式は連続性進展と考えられる。しかし、連続性を認めない二次性乳房外 Paget 病の症例もあり、消化器外科領域において、肛門管癌からリンパ行性に肛門周囲に二次性乳房外 Paget 病を発症したとする報告もある⁶⁾。本症例は骨盤底腫瘍が皮膚粘膜と隣接しており、腫瘍から連続性に粘膜上皮を伝い皮膚表皮へ進展したと考えられる。

原発性乳房外 Paget 病の治療については基本的には外科的切除術が第1選択となる³⁾。皮膚悪性腫瘍ガイドライン⁷⁾によると、病巣の肉眼的境界が不明瞭な部

分においては境界と推定される部分から 1 cm 程度の部分で mapping biopsy が推奨されており, 切除範囲は mapping biopsy にて陰性が確認できればその箇所, 境界明瞭な部位においても 1 cm のマージンをとることが推奨されており, 境界より 1~2 cm のマージンが適切である⁸⁾. しかし, 併存症などで手術困難な場合や患者の希望などで放射線治療が選択されることもある. 放射線治療は原発性乳房外 Paget 病に対し有効であると報告⁸⁾があり, 有害事象も少ないことから手術の代替療法として第一に考慮されるべきである. その他イミキモドクリームや光線力学療法も症状緩和治療としての選択肢として挙がる. 化学療法では推奨す

るレジメンはなく, 標準化された有効な化学療法は確立されておらず, ドセタキセルや S-1 を使用した報告も散見されるが, 症例数は少なく有効性は不明である⁷⁾. 二次性乳房外 Paget 病の場合は通常は上皮内に限局する場合が多く, 手術の場合皮下脂肪層までの切除でよく表皮内に限局した症例の 5 年生存率が 77~93% と予後は比較的良好である^{9,10)}.

原発性乳房外 Paget 病の治療に関して手術や放射線治療などガイドラインに記載されている治療法は複数あるが, 一方で, 二次性乳房外 Paget 病の治療に関しては確立した治療法がないのが現状である. 皮膚病変に対して, 切除可能な範囲であれば手術により切除す

Table. Reported cases of secondary extramammary Paget's disease derived from bladder cancer

文献	報告数	年齢	性別	病理診断 (膀胱)	皮膚病変 部位	前治療	前治療から 発症まで	皮膚 以外の 他病変	皮膚病変に 対する治療
石澤ら (2000) ¹³⁾	1 例	77	F	UC	外陰部	膀胱全摘	7 年	骨盤底 腫瘍	放射線
南村ら (2012) ⁶⁾	1 例	81	M	T2	龟头	膀胱全摘	14 年	なし	切除
神田ら (2017) ¹⁴⁾	6 例	78	M	不明	ストマ 周囲	膀胱全摘 + 回腸導管	13 年	不明	切除
		69	F	CIS	ストマ 周囲	膀胱全摘 + 尿管皮膚 瘻	2 年	尿管	切除
		77	M	T4	ストマ 周囲	膀胱全摘 + 尿管皮膚 瘻	4 年	尿管	切除
		84	M	CIS	ストマ 周囲	膀胱全摘 + 尿管皮膚 瘻	4.5 年	尿管	切除
		73	M	不明	ストマ 周囲	骨盤内蔵全摘 + 回腸 導管	14 年	不明	切除
		85	M	T2a	ストマ 周囲	膀胱全摘 + 右腎尿管 + 尿管皮膚瘻	4 年	なし	切除
Kotaro T, et al. (2021) ¹⁵⁾	5 例	72	F	CIS	外陰部	不明	不明	不明	不明
		53	F	CIS	外陰部	なし	術前	膀胱内	不明
		58	F	CIS	外陰部	なし	術前	膀胱内	不明
		59	F	NMIBC LG	外陰部	TURBT	8 年	子宮頸 部・膣	イミキモド
		68	F	T2a CIS	外陰部	膀胱全摘	11 カ月	なし	CO2 レーザー
Shuntaro Y, et al. (2023) ¹⁶⁾	13 例	76	F	CIS	外陰部	膀胱全摘	6 カ月	なし	切除
		81	F	CIS	外陰部	TURBT	3 年	膀胱内	切除
		68	M	CIS	龟头	なし	術前	膀胱内	不明
		68	M	CIS	龟头	膀胱全摘	4 年	尿道口・ 龟头	不明
		81	F	CIS	外陰部	TURBT	数年	不明	切除
		64	F	HG	外陰部	膀胱全摘	3 年	尿道断 端	切除
		72	M	不明	龟头	膀胱全摘	9 年	なし	切除
		71	M	HG	龟头	TURBT	4 年	なし	切除
		47	M	CIS	龟头	膀胱全摘	9 年	龟头・ 尿道口	切除
		75	F	Infiltrative UC	外陰部	なし	術前	膀胱内	不明
		75	M	CIS	龟头	膀胱全摘	5 年	尿道	切除
		77	F	UC	外陰部	膀胱全摘	5 年	なし	不明
自験例		80	F	Ta	外陰部	TURBT	7 年	膀胱内	GC
		82	F	CIS	外陰部	膀胱全摘	11 年	骨盤底 腫瘍	切除

るという原発性乳房外 Paget 病に準ずる治療法を選択する、もしくは切除可能な範囲であっても尿路上皮癌など原発腫瘍の皮膚進展・皮膚転移として化学療法など原発腫瘍に対する全身治療を選択するかで意見が分かれる。

本症例において術前より皮膚科・形成外科・消化器外科とのディスカッションを行い手術可能と判断したため手術による切除とした。皮膚科医により、病変から 1 cm のマージンで mapping biopsy を行い、悪性所見のないことを確認しマージン箇所切除した。外陰部・骨盤部腫瘍を合併切除に伴い欠損部位が大きくなるため皮弁が必要であり、血流が豊富であること・筋量が多いことから腹直筋皮弁を選択した。右腹直筋には尿管皮膚瘻造設されていたため、左腹直筋を使用しストマは左腹直筋外側に造設した。切除した Paget 病は表皮内に限局しているおり、予後は比較的良好であると予想される。

われわれが調べた限りで膀胱癌による二次性乳房外 Paget 病の過去の報告は27例あり (Table¹¹⁻¹⁵)、治療法は手術による切除が16例と原発性乳房外 Paget 病に準じた治療法を選択した症例が多かった。本症例と同様、皮膚病変以外に病変を認め連続性に皮膚粘膜に進展する症例は16例報告されているが、他の病変を認めることなく、術後に皮膚病変のみ出現する症例も7例報告されている。尿路上皮癌の Paget 様変化は CIS の1表現型である、膀胱 CIS の12~16%は Paget 様変化を起こすとする報告¹³⁾もあるため、半数近くの病理結果が CIS であったことと関連すると考える。

膀胱全摘後に骨盤底に再発した腫瘍から連続性に進展した外陰部病変に対し放射線治療を行った症例¹²⁾では、照射後18カ月間再発なく経過していた。また、経尿道的腫瘍切除術後に膀胱内再発と外陰部病変を認めた症例¹⁵⁾においては、皮膚病変に対する治療は尿路上皮癌に対する全身治療としてプラチナ製剤ベースの化学療法を選択し治療を行ったが、症状増悪はなかったものの皮膚病変は残存していたため、2nd line であるペムプロリズマブも使用されていた。本症例は高齢であったが、患者の全身状態は良好であり耐術能も問題なく、再発巣は骨盤底腫瘍のみで手術により皮膚病変と腫瘍は同時に切除できる範囲にあると判断したため、原発性乳房外 Paget 病の治療に準じ手術を選択した。皮膚病変以外にも病変を合併する16例の内でも手術による切除を選択する症例が8例と半数であった。二次性乳房外 Paget 病は原発巣から連続性に進展するとされているため原発巣も含め切除可能な範囲であることが多い可能性があり、皮膚病変は上皮内に限局する場合が多く、上皮内に限局した症例は5年生存率もよいことから皮膚病変以外にも病変を合併する場合でも手術による切除を選択する症例が多いと考えら

れる。ただ術後の再発や予後に関する報告、手術以外の治療での治療成績に関する報告は少なく、今後のさらなる症例の蓄積が待たれる。

結 語

膀胱全摘除術後11年に発症した二次性乳房外 Paget 病の1例を経験した。難治性の皮膚症状や尿路上皮癌の治療歴のある患者が外陰部の皮疹を生じた場合は本疾患を念頭に置き、皮膚生検を施行すべきである。また皮膚病変より原発巣が発見される症例もあり、全身検索を行い、適切な治療を行うことが重要である。

文 献

- 1) Crocker HR: Paget's disease affecting the scrotum and penis. *Trans Pathol Soc London* **40**: 187-191, 1889
- 2) Zollo JD and Zeitouni NC: The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* **142**: 59-65, 2000
- 3) Shepherd V, Davidson EJ and Davies-Humphreys J: Extramammary Paget's disease. *BJOG: Int J Obstet Gynecol* **112**: 273-279, 2005
- 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) Nosis and relationship to internal malignancy. *J Am Acad Dermatol* **13**: 1009-1014, 1985
- 6) 山岸庸太, 岡田祐二, 石川雅一, ほか: 経上皮性に連続性のない Pagetoid spread を呈した肛門管癌の1例. *日消外会誌* **43**: 448-453, 2010
- 7) 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版, 乳房外パジェット病診療ガイドライン 2021
- 8) Ishizuki S and Nakamura Y: Extramammary Paget's disease: diagnosis, pathogenesis, and treatment with focus on recent developments. *Curr Oncol* **28**: 2969-2986, 2021
- 9) 中岡啓喜, 大塚 壽, 三木吉治, ほか: 乳房外 Paget 病の治療. *Skin Cancer* **7**: 215-218, 1992
- 10) 吉田直矢, 田中荘一, 坂東正士: 乳房外 (陰部) Paget 病の臨床像・予後の検討. *日臨外会誌* **60**: 921-926, 1999
- 11) 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
- 12) 石澤俊幸, 阿部優子, 大山正俊, ほか: 外陰部 Paget 現象を生じた再発性膀胱癌. *Skin Cancer* **15**: 88-92, 2000
- 13) 神田荘平, 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
- 14) Takahashi K, Kikuchi A, Horiuchi A, et al.: Vulvar extramammary paget disease detected by cytology for cervical cancer screening: a case report and literature review. *Am J Case Rep* **22**: e933655-1-6, 2021

- 15) Yamamoto S, Shimomura T, Kasai K, et al. : Pagetoid spread of urothelial carcinoma controlled without resection. IJU Case Rep **6** : 65-69, 2023

(Received on March 28, 2024)
(Accepted on June 6, 2024)