

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

神田 壮平¹, 大久保和俊¹, 飛田 卓哉¹, 河野 仁¹
高橋 毅¹, 光森 健二¹, 嶋田 俊秀², 西村 一男¹

¹大阪赤十字病院泌尿器科, ²大阪赤十字病院病理診断科

A CASE OF SECONDARY EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE AROUND THE CUTANEOUS STOMA AFTER RADICAL CYSTECTOMY

Sohei KANDA¹, Kazutoshi OKUBO¹, Takuya HIDA¹, Jin KONO¹,
Takeshi TAKAHASHI¹, Kenji MITSUMORI¹, Toshihide SHIMADA², Kazuo NISHIMURA¹

¹The Department of Urology, Osaka Red Cross Hospital

²The Department of Diagnostic Pathology, Osaka Red Cross Hospital

We present a case of secondary extramammary Paget's disease around the cutaneous ureterostomy stoma after radical cystectomy. An 85-year-old man with bacillus calmette-guérin refractory high-grade urothelial carcinoma underwent radical cystectomy and cutaneous ureterostomy construction. After right ureter cancer diagnosis, he underwent right nephroureterectomy 3 years after the cystectomy. He developed refractory dermatitis around the cutaneous stoma 1 year after the nephroureterectomy. Skin biopsy revealed secondary extramammary Paget's disease, cured by skin excision around the cutaneous stoma and skin grafting. Multiple urothelial carcinoma metastases were detected 6 months later; he died of urothelial cancer 1 month later.

(Hinyokika Kiyo 63 : 381-386, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_9_381)

Key words : Secondary extramammary Paget's disease, Cutaneous stoma, Radical cystectomy

緒 言

続発性乳房外 Paget 病は、皮膚に隣接する内臓癌が粘膜上皮から皮膚表皮へ進展した疾患であり、皮膚汗腺由来の Paget 細胞が表皮内進展する原発性乳房外 Paget 病とは区別される。今回われわれは膀胱全摘尿管皮膚瘻造設後に、ストマ周囲に発生した続発性乳房外 Paget 病の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 85 歳, 男性

主 訴 : ストマ周囲のびらん

家族歴, 既往歴 : 特記すべきものなし

現病歴 : 2009 年 4 月, 多発膀胱腫瘍で TURBT を施行。Urothelial carcinoma (UC), G3, pT1 および 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。

12 月に膀胱内再発を認め再度 TURBT を施行。病理診断は UC, G3, pTa および G2, pT1 であった。膀胱全摘除術を勧めるも患者の膀胱温存の希望が強く, BCG 膀胱内注入療法 2 コース目を施行した。2010 年 5 月, 右尿管口部の乳頭状腫瘍をはじめとした

膀胱内再発を認め, 組織診断とともに UC, G3, pTa であった。この時点では逆行性尿路造影 (RP) で右上部尿路に欠損像を認めなかった。6 月, 膀胱全摘および両側尿管皮膚瘻造設術施行。両側の尿管の断端は術中病理迅速診断で陰性を確認し, 右下腹部をストマ部位とする尿管皮膚瘻を造設した。病理診断は UC, G3, pT2a, u-rt0, u-lt0, ur0, ew0, ly0, v0, pN0 であった。

2013 年 5 月, 右水腎症の悪化と肉眼的血尿が出現。8 月, 腹部 CT 検査, 尿管鏡検査で右中部尿管に壁肥厚と狭窄を認め右分腎尿細胞診陽性より, 右尿管癌と診断した。10 月, 後腹膜鏡下右腎尿管全摘除術を施行した。腎下極より下方は癒着が強く剥離が困難であったため, 開腹し尿管を剥離し, ストマ部位まで切除した。病理診断は urothelial carcinoma, G3, pT1, u-rt0, ly0, v0 であった。2014 年 6 月, ストマ周囲のびらんが出現した。

現 症 : 左尿管口の右側に 1.8×1.6 cm の発赤を伴うびらんあり (Fig. 1C, Fig. 1A, B については後述)。

画像, 病理所見 : CT, RP で左上部尿路に異常を認めず, 細胞診も陰性であった。

経 過 : ステロイド軟膏, 酸化亜鉛軟膏の塗布を 3

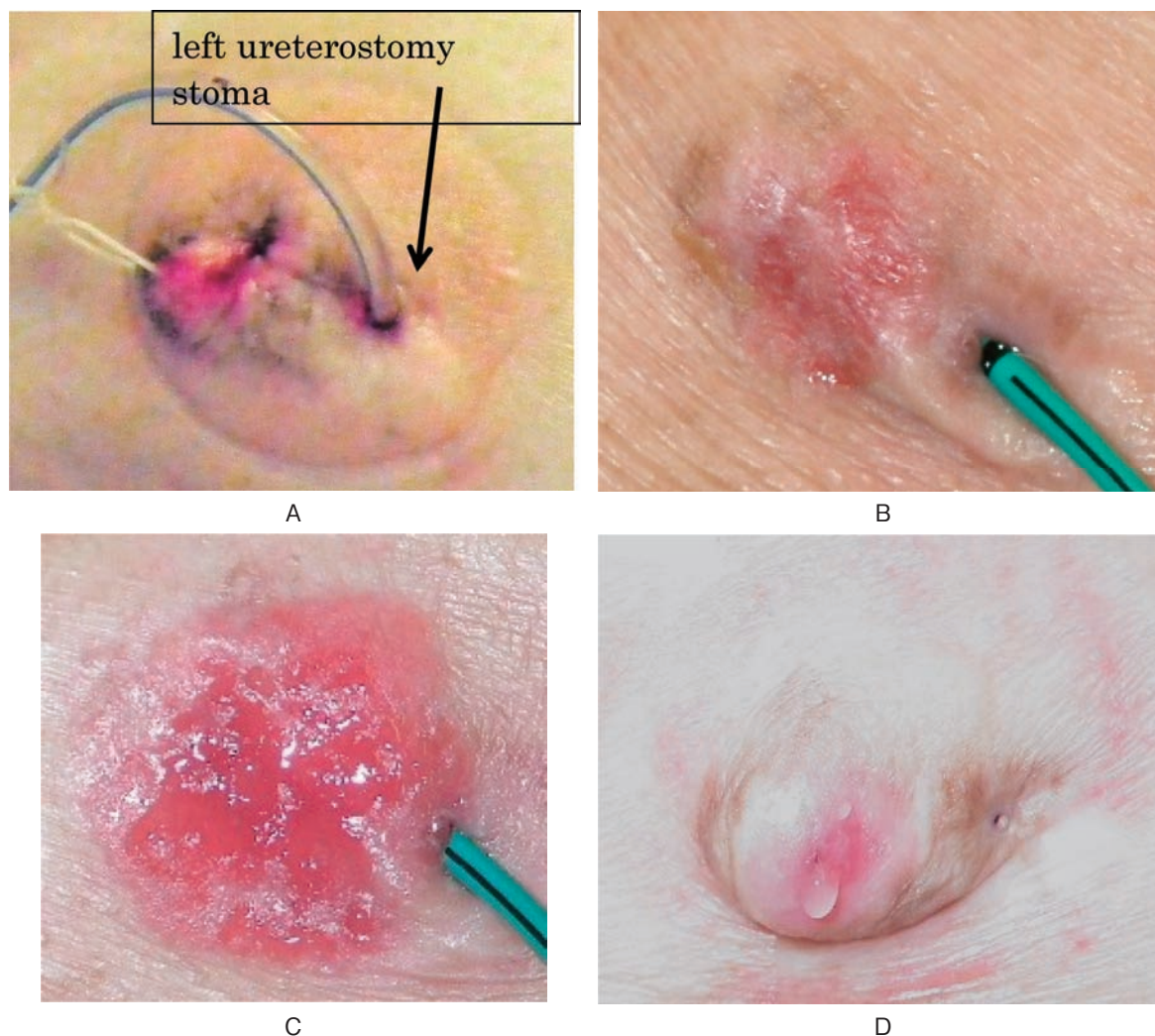


Fig. 1. Gross appearance of cutaneous ureterostomy stoma before and after right nephroureterectomy. A: Shortly after the operation. B: Six months later. C: Eight months later. D: before the operation.

カ月行うも皮膚びらんの改善を認めなかったため、2014年10月、びらん部の擦過細胞診を施行。Urothelial carcinoma が疑われたため、皮膚生検を施行し pagetoid spread urothelial carcinoma と診断された。続発性乳房外パジェット病の診断で、12月、全身麻酔下に皮膚腫瘍切除植皮術を施行した。ストマ部皮膚は腫瘍辺縁に 3 cm のマージンを取り左尿管口部とともに脂肪組織の深さで切除した (Fig. 2A)。左鼠径部より皮膚を採取し分層植皮した。左尿管も、植皮した皮膚に縫合した (Fig. 2B)。

病理組織所見：腫瘍中心部では典型的な尿路上皮癌であるが、辺縁部では HE 染色で胞体の明るい大型異型細胞である Paget 細胞が主に表皮内に、一部で真皮内に広がっており (Fig. 3)、免疫染色では cytokeratin (CK) 7 陽性、CK20 陽性であった。これらから尿路上皮癌が腺様分化を来し、pagetoid な進展を来したと考えられた。以上より pagetoid spread urothelial carcinoma, G3, subcutaneous invasion と診断した。合併切除した左尿管断端には悪性所見を認めなかった。

術後経過：局所再発なく経過していたが (Fig. 4)、2015年6月にCTで多発肺、肝臓、リンパ節転移を認めた。積極的治療の希望なく、7月に死亡した。

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。淡紅褐色から鮮紅色の斑状病変が特徴であり、真皮以深に進行すると Paget 癌と表記される。組織学的に、胞体の明るい大型異型細胞である Paget 細胞の表皮内存在により診断される。海外文献によると好発年齢は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⁾。一方、本邦報告では男性に多いとするものが多く⁴⁾、性差に関しては人種差が存在する可能性がある。乳房外 Paget 病では内臓癌を合併することがあるため、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。その

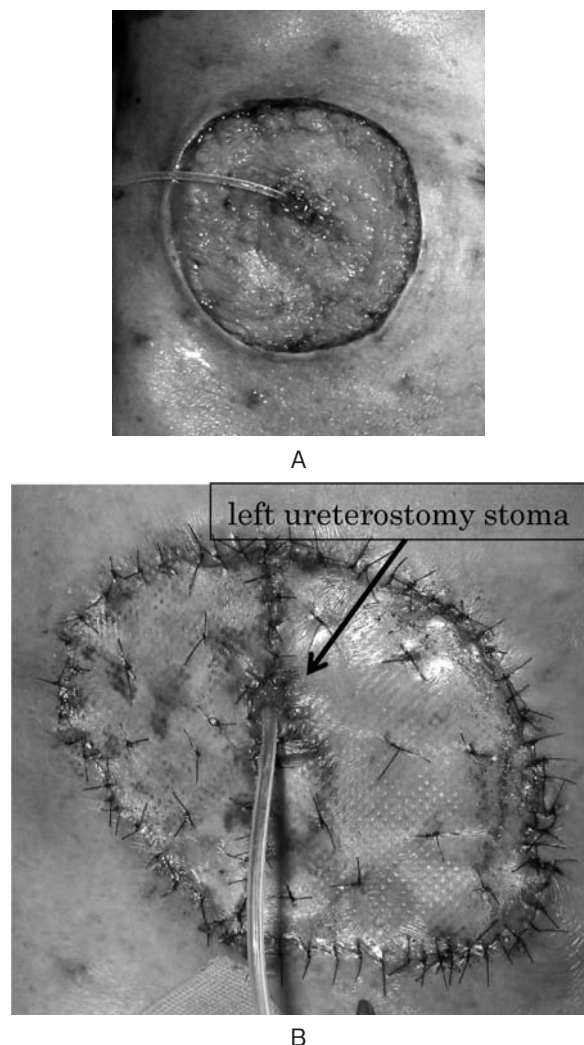


Fig. 2. A. The tumor was extirpated with 3 cm margins, including the left stoma. B. Subsequently, skin transplantation using skin graft from the left inguinal area was performed.

後 Edward⁶⁾ は尿路上皮由来の外陰部 Paget 病類似の 3 例を検証し、治療法の違いから皮膚汗腺細胞由来の原発性乳房外 Paget 病と、隣接する内臓癌由来の続発性乳房外 Paget 病に分けることを提唱した。皮膚に隣接する内臓の癌が上皮内を進展し表皮に到達し表皮内癌の所見を呈することをパジェット現象といい、尿路上皮癌は外尿道口部に、子宮癌、膣癌は膣前庭部に、直腸肛門癌は肛門部にパジェット現象を生じることが知られている。これらのパジェット現象により続発性乳房外パジェット病が引き起こされと考えられている。外陰部 Paget 病に占める続発性の割合は15~20%とされ、原発巣の頻度は肛門癌、直腸癌、膀胱癌が多い⁷⁾。

続発性乳房外 Paget 病の多くは原発巣の悪性度が高く進行性であることが多いため、予後不良とされている^{8,9)}。よって速やかに生検し診断をつけることが肝要であるが、原発性と続発性は類似した皮膚病変を呈

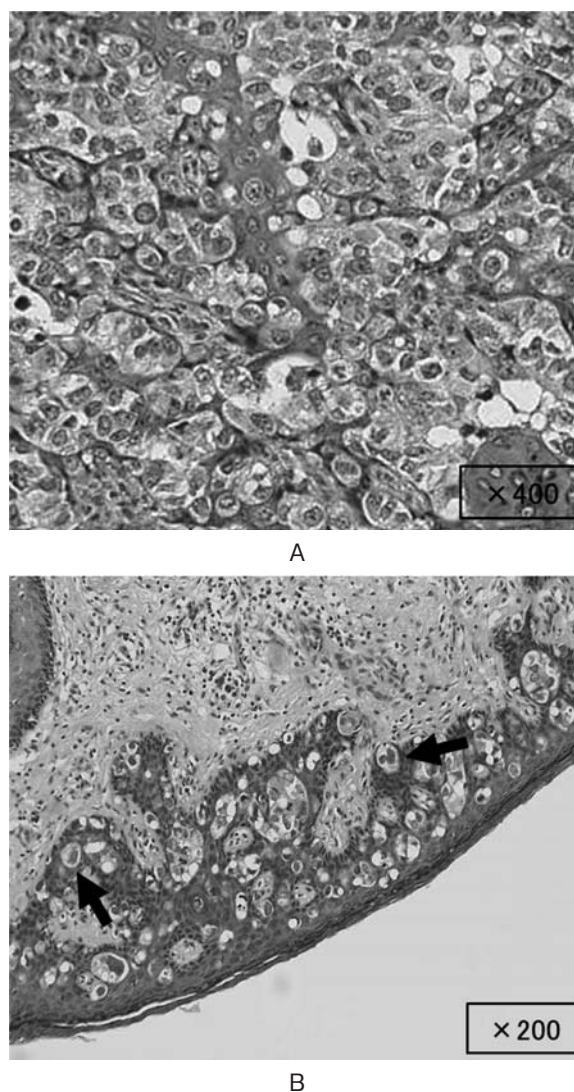


Fig. 3. A. Histopathological findings of the resected skin lesion showed typical urothelial carcinoma in the central part of the tumor (H & E stain $\times 400$). B. Paget's cell with nuclear enlargement and abundant clear cytoplasm (arrow) in the peripheral zone of the tumor (H & E stain $\times 200$).

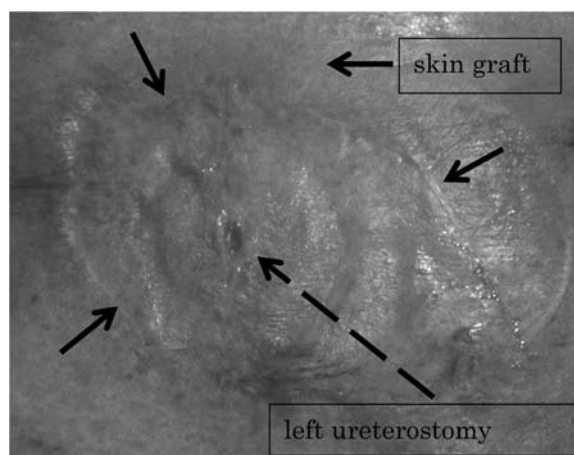


Fig. 4. Grafted skin revealed no local recurrence.

し HE 染色のみでは鑑別が困難である。両者の鑑別に免疫染色が有用であることが近年報告されている。Ohnishi ら⁹⁾は15例の原発性乳房外 Paget 病患者と 7 例の続発性乳房外 Paget 病患者を比較検討し、原発性では CK7 陽性、CK20 陰性となり、続発性では CK7、20 とともに陽性となる傾向が強いとしている。また Kohler ら¹⁰⁾の報告では、原発性では gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15) が20例中16例で陽性であったとしている。本症例では GCDFP-15 は調べていないが、CK7、20 とともに陽性であり続発性乳房外 Paget 病として矛盾しない結果であった。

乳房外 Paget 病は原発性か続発性により、手術における切除範囲が異なってくる。原発性では腫瘍周囲のマッピング生検を行ったうえで、1~3 cm のマージンを取り筋膜上での全層切除を行う。これは約20%の症例で真皮で深への浸潤や病変直下に腺癌を伴うためである¹¹⁾。真皮で深への浸潤が確認された場合はリンパ節郭清を追加する。一方、続発性乳房外 Paget 病の場合は原発巣の治療に加えて皮膚病変の切除を行う。1~3 cm のマージンをつけることは原発性と同様であるが、真皮で深に浸潤することが稀であるため脂肪層での分層切除が行われる。本症例は腫瘍辺縁に 3 cm のマージンを取り脂肪層で腫瘍と左尿管を合併切除し分層植皮することにより断端陰性で切除しえて、局所再発を来たさなかった。なお皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインによると、病巣の肉眼的境界が明瞭な部分や mapping biopsy で negative であれば切除マージンは 1 cm が推奨されており、境界不明瞭な部位では 3 cm のマージンをとることが推奨されている。本症例では、皮膚科医の判断により、病変から 3 cm のマージンで全周性に mapping biopsy を行い、悪性所見のない

ことを確認し 3 cm マージンで腫瘍を切除した。

本症例の続発性乳房外 Paget 病がいつ、どのように発症したかを考察する。続発性乳房外 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」とされており、隣接する内臓癌と Paget 病変とは連続性があると考えるのが妥当である。自験例では、病変は皮膚のみであり、残存する左上部尿路には腫瘍を認めず、連続性はなかった。元来、続発性乳房外 Paget 病の発症様式は連続性進展とされ、とくに CIS の存在が重要視された。1952年に Melicow ら¹²⁾は、尿路上皮癌の Paget 様変化は CIS の 1 表現型であると報告しており、膀胱 CIS の 12~16%は Paget 様変化を起こすとする報告^{13,14)}もある。一方、連続性進展だけでは説明できない症例も存在しており、連続性進展以外の機序として上部尿路上皮癌の腔内播種が示唆されている¹⁵⁾。上部尿路癌の治療後にはしばしば膀胱内再発を来すことが知られており、その機序としては腔内播種が考えられている¹⁶⁾。これにならない上部尿路に CIS がなく病変の連続性も認めない続発性乳房外 Paget 病の症例でも、Paget 病変の発症に腔内播種の機序が考えられている。さらに、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続発性乳房外 Paget 病を発症したとする報告もある¹⁷⁾。以上より、続発性乳房外 Paget 病の発症機序には、隣接する内臓粘膜上皮から皮膚表皮への連続進展のみではなく、腔内播種やリンパ行性の存在も示唆されている。

次に、本邦での続発性乳房外 Paget 病の報告を集計、考察した。膀胱全摘尿路変向術後の尿路ストマ周囲に発生した続発性乳房外 Paget 病は自験例を含め 6 例の報告があった。これらの臨床学的特徴を Table 1

Table 1. Summary of the patients with secondary extramammary Paget's disease around the urinary stoma after radical cystectomy

Report	Age, Sex	Urinary diversion	Years after urinary diversion	Extent of resection	Upper urinary tract CIS	Synchronous occurrence	Consecutiveness	Outcome
Nakata (2010)	78, M	Ileal conduit	13	Skin lesion	NA	+	—	NA
Ito (2013)	69, F	Ureterocutaneostomy	2	Skin + right lower ureter	+	+	+	NA
Ishida (2013)	77, M	Ureterocutaneostomy	4	Skin + right nephroureter	+	+	+	NA
Sakatani (2013)	84, M	Ureterocutaneostomy	4.5	Skin + right nephroureter	—	+	—	Alive and well 1 year after PD resection
Kubota (2014)	73, M	Ileal conduit	14	Skin + ileal conduit mucosa	—	NA	NA	Alive and well 7 months after PD resection
Kanda (2016)	85, M	Ureterocutaneostomy	4	Skin + lower end of left ureter	—	+	—	DOD 7 months after PD resection

NA, not available; PD, Paget's disease; DOD, death of disease; UUT, upper urinary tract.

にまとめた。全例で免疫染色により続発性乳房外 Paget 病と診断されている。上部尿路に CIS の併発があるものは、上部尿路病変とストマ部病変に連続性を認めた^{18,19)}。一方上部尿路に尿路上皮癌のみで CIS の併発がないものは、病変の連続性を認めなかった²⁰⁾。また 1 例は連続する上部尿路に悪性所見を認めなかったとしているが、上部尿路の精査がなされおらず、原発巣はあるものの同定しえなかった可能性が考えられる²¹⁾。1 症例²²⁾以外はすべて連続性進展もしくは腔内播種で説明可能である。

自験例では Paget 病変は皮膚のみであり、残存する左上部尿路には腫瘍を認めなかった。したがって連続性進展、腔内播種ともに説明困難である。そこで、今回の病変発症よりも 8 カ月前に行われた右腎尿管全摘除術直前のストマ部所見を見直した (Fig. 1D)。右腎尿管全摘直後 (Fig. 1A) に発赤を認め、術後 6 カ月 (Fig. 1B)、術後 8 カ月 (Fig. 1C) と経過するにつれ、左尿管皮膚瘻部の右側にのみ発赤が広がっていたことが判明した。このことより、右尿管癌からの続発性乳房外 Paget 病がすでにあり、かつ右腎尿管全摘除術時に取り残され、増大した可能性があると考えられた。右腎尿管全摘時の尿路上皮癌は中部尿管のみに存在しており、尿管断端には CIS は存在しなかった。右尿管皮膚瘻ストマ部への Paget 病変出現の機序には腔内播種が一番考えやすいと思われた。

結 語

膀胱全摘尿管皮膚瘻造設術後に皮膚瘻部に続発性乳房外 Paget 病を発症した 1 例を経験した。尿路変更後のストマ造設部に難治性皮膚炎を生じた場合は本疾患も念頭に置き、速やかに皮膚生検を施行するべきである。また原発巣が進行癌である可能性があるため、全身検索を行い、遅滞なく適切な治療を行うことが重要であると考えられる。また、連続性を持って進展してきているとは限らないので過去の病歴も含めた上部尿路癌の存在には十分な注意が必要である。

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) 大原 国, 大西 泰, 川端 康: 乳房外 Paget 病の診断と治療. *Skin Cancer* **8**: 187-208, 1993
- 5) Chanda JJ: Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy. *J Am Acad Dermatol* **13**: 1009-1014, 1985
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Salamanca J, Benito A, Garcia-Penalver 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
- 9) Ohnishi T and Watanabe S: The use of cytokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* **142**: 243-247, 2000
- 10) Kohler S and Smoller BR: Gross cystic disease fluid protein-15 reactivity in extramammary Paget's disease with and without associated internal malignancy. *Am J Dermatopathol* **18**: 118-123, 1996
- 11) Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D, et al.: Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol* **77**: 183-189, 2000
- 12) Melicow MM and Hollowell JW: Intra-urothelial cancer: carcinoma in situ, Bowen's disease of the urinary system: discussion of thirty cases. *J Urol* **68**: 763-772, 1952
- 13) McKenney JK, Gomez JA, Desai S, et al.: Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: a detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg Pathol* **25**: 356-362, 2001
- 14) Orozco RE, Vander Zwaag R and Murphy WM: The pagetoid variant of urothelial carcinoma in situ. *Hum Pathol* **24**: 1199-1202, 1993
- 15) 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
- 16) Habuchi T, Takahashi R, Yamada H, et al.: Metachronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding. *Lancet* **342**: 1087-1088, 1993
- 17) 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
- 18) Ito F, Kihara K, Shiomi K, et al.: Peristomal pagetoid spread of urothelial carcinoma of the ureter. *Rare tumors* **5**: e49, 2013
- 19) Ishida M and Okabe H: Pagetoid spread of urothelial carcinoma in the epidermis surrounding a ureterocutaneousostomy. *J Cutan Pathol* **40**: 775-776, 2013
- 20) 酒谷 徹, 松井喜之, 大久保和俊, ほか: 尿管皮膚瘻周囲に発生した二次性乳房外 Paget 病. *臨泌* **67**: 611-615, 2013

- 21) 久保田典子, 石川雅士, 濱畑淳盛, ほか: 回腸導管を用いた尿路ストーマ周囲に発生した乳房外 Paget 病. 皮膚臨床 **56**: 1189-1192, 2014
- 22) 仲田かおり, 藤原規広, 船坂陽子, ほか: 尿管・回腸を経て皮膚瘻開口部に浸潤し Paget 現象を来した尿管癌の 1 例. 日皮会誌 **120**: 255, 2010
(Received on February 13, 2017)
(Accepted on May 8, 2017)