

外陰部に発生した乳房外パジェット病を契機に 診断された尿路上皮癌再発の1例

独立行政法人国立病院機構東広島医療センター泌尿器科¹⁾

独立行政法人国立病院機構東広島医療センター皮膚科²⁾

椎野裕登^{*1)}・桐島史明¹⁾・白根 聡¹⁾・西田健介¹⁾・望月英樹¹⁾
間所直樹²⁾

(受付日: 2025 年 5 月 1 日, 受理日: 2025 年 6 月 17 日)

抄録:

症例は76歳, 女性。X-5年に膀胱上皮内癌(CIS)に対してBCG膀胱内注入療法の治療歴あり。X年, 外陰部の皮膚掻痒感と疼痛を主訴に皮膚科受診。皮膚生検で乳房外パジェット病(extramammary Paget's disease 以下 EMPD)と診断された。膀胱CISとの関連が疑われ, 当科紹介。膀胱, 右腎盂尿管のCISおよび, 外陰部EMPDの診断で, 右腎尿管, 膀胱尿道全摘, 外陰部皮膚摘除術および左尿管皮膚瘻造設術を施行した。病理学的に尿路上皮CISに伴う二次性EMPDと診断した。術後12カ月経過も, 再発転移は認めていない。尿路上皮癌の経過中, 外陰部にEMPDを疑う病変が発見された場合は, 尿路上皮癌の進展による二次性EMPDの可能性を考慮する必要がある。
(西日泌尿, 87: 330-335, 2025)

キーワード: 乳房外パジェット病, 尿路上皮癌

緒 言

EMPDは原発性と他臓器癌が進展した二次性に分類される。今回我々は外陰部に発生したEMPDを契機に診断された尿路上皮癌再発の1例を経験したので報告する。

症 例

患者 76歳, 女性

主訴 外陰部皮膚掻痒感, 疼痛

既往歴 膀胱CISでBCG膀胱内注入療法, 小児麻痺(左上下肢軽度麻痺: PS 3)

現病歴 X-5年に前医泌尿器科で膀胱CISに対してBCG膀胱内注入療法を施行後, 経過観察されていた。X年7月, 9カ月前から自覚した外陰部の皮膚掻痒感と疼痛を主訴に近医皮膚科受診。EMPDの疑いで当院皮膚科に紹介。皮膚生検でEMPDと診断された。膀胱CISとの関連が疑われ, 前医泌尿器科紹介。尿細胞診陽性,

CTで右腎盂粘膜肥厚所見を認め, 精査加療目的に当科紹介となった。

外陰部所見 膣粘膜境界部から大陰唇に紅色局面を認めた(Fig. 1)。

検査所見 膀胱鏡で膀胱頂部に粘膜不整。尿細胞診陽性。CT(Fig. 2)で右水腎症並びに右腎盂尿管移行部の粘膜肥厚を認めた。リンパ節転移, 遠隔転移は認めなかった。MRIで骨盤内臓器や外陰部に腫瘍性病変は指



Fig. 1 Vulvar findings.

* 〒739-0041 広島県東広島市西条町寺家513
TEL 082-423-2176, FAX 082-422-2675

摘されず。下部消化管内視鏡検査は施行していない。RP では右腎盂尿管移行部の狭窄，右腎盂尿細胞診陽性。膀胱多部位生検を施行し，膀胱頸部を含めた 10 カ所全てで CIS が検出された。

治療経過 膀胱，右腎盂尿管の CIS および，外陰部 EMPD の診断で，同年 12 月に後腹膜鏡下右腎尿管全摘，腹腔鏡下膀胱尿道全摘，外陰部皮膚摘除術および左尿管皮膚瘻造設術を施行した。手術時間は 547 分，術中出血量は 620 ml。リンパ節郭清は PS 不良であること，膀胱癌・尿管癌ともに上皮内癌であったこと，EMPD の郭

清範囲が明確でないことから施行しなかった。外陰部皮膚摘除術は，皮膚科医にて外陰部腫瘍の切除前にマッピング生検を施行し，切除範囲を決定して摘除を行った (Fig. 3)。

病理検査 膀胱の広範囲，右腎盂内の中中部，下極，右上部尿管に広がる CIS を認めた (Fig. 4A, B)。尿道や外尿道口の切り出し・標本作成を行い，外陰部皮膚，尿道口には，HE 染色で重曹扁平上皮内に増生する大型多角形腫瘍を認め，核形は不整で核偏在性があり，細胞質

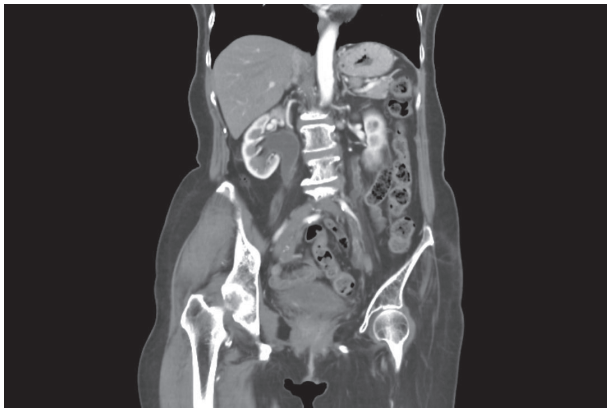


Fig. 2 CT findings.



Fig. 3 Extent of vulvectomy.

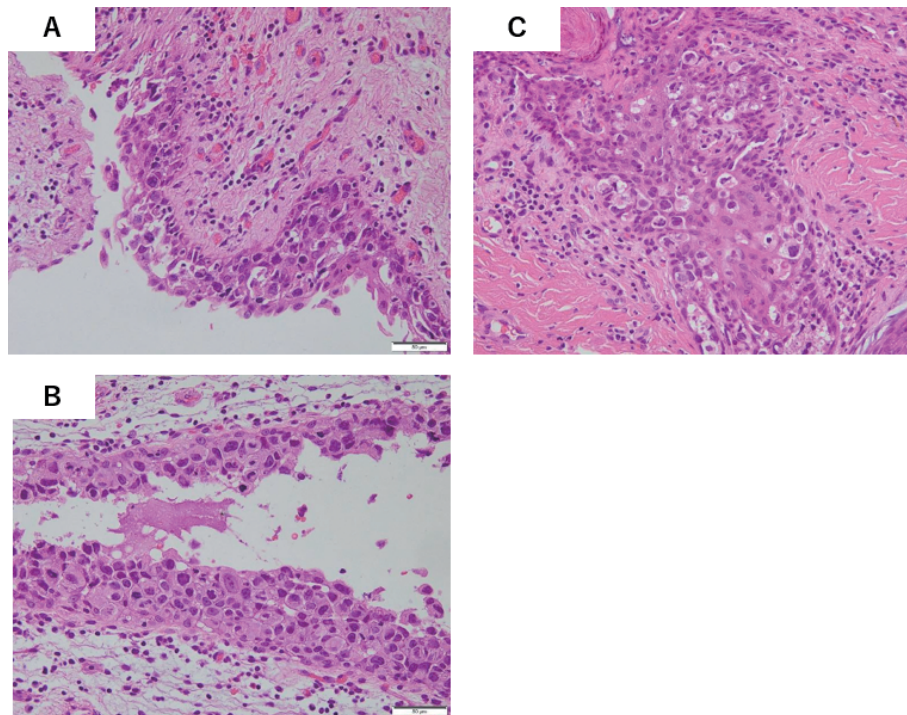


Fig. 4 A: Bladder. CIS (HE, × 200). B: Right ureter. CIS (HE, × 200). C: Vulvar. Paget's cell (HE, × 200).

は好酸性細顆粒状で粘液空胞や褐色色素顆粒を有し、パジェット細胞であると確認された (Fig. 4C)。免疫組織検査では、膀胱、尿管の CIS 及び外陰部 EMPD において、ともに GCDFP15 が陰性 (Fig. 5A, B), CK20 が陽性 (Fig. 5C, D) であった。また CK7 は共に陽性, CEA は共に陰性であった。外陰部の切除断端は陰性。外陰部 EMPD と膀胱 CIS の間は広範なびらんを呈しており、腫瘍の連続性までは確認が困難であった。以上の結果から膀胱 CIS (pTis), 右腎盂尿管 CIS (pTis) および二次性 EMPD と診断した。

術後経過 経過は良好で術後 12 カ月経過も、再発転移は認めていない。

考 察

外陰部に発生した EMPD を契機に診断された尿路上皮癌再発の 1 例を報告した。尿路上皮癌を治療後の経過観察中、外陰部に EMPD を疑う皮膚病変を認めた場合は、二次性 EMPD の可能性を考慮して尿路上皮癌再発の有無を精査する必要がある。

パジェット病は、乳房パジェット病ならびに EMPD に分類され、ともに胞体の明るい大型の異型細胞 (パジェット細胞) が表皮内で増殖する疾患である。前者は、

乳管上皮にパジェット細胞が生じ、乳頭や乳輪に進展した状況で、乳癌に準じる。後者は、外陰や腋窩の皮膚に生じる皮膚癌で、乳房パジェット病とは異なる疾患である¹⁾。さらに EMPD は、原発性と二次性に分けられ、原発性 EMPD はアポクリン汗腺由来もしくは表皮由来と考えられているが、二次性 EMPD は肛門管癌並びに直腸癌が肛門皮膚へ進展してきた場合や膀胱癌や婦人科系癌が外陰部皮膚に進展してきた状況を示す。従って、二次性 EMPD は厳密にはパジェット病ではなく、あくまで他癌腫が外陰部領域の皮膚に進展したものである¹⁾。

尿路上皮癌に続発して女性の外陰部に発生した二次性 EMPD の報告は稀であり、検索しうる限り自験例を含めて 13 例の報告があった (Table 1)²⁻¹¹⁾。集計すると、年齢は 64 歳から 81 歳 (中央値 76 歳) と高齢者に多い。尿路上皮癌に対する前治療は、BCG 膀胱内注入療法が 5 例、膀胱全摘除術が 4 例、膀胱部分切除術が 1 例、前治療なしが 3 例であった。尿路上皮癌の病理を掲載していた 9 症例のうち自験例含めて 5 例が CIS であり、尿路上皮癌の中で CIS は二次性 EMPD を続発するリスクが高い可能性がある。また前治療から二次性 EMPD の発生までの期間は 11 カ月から 18 年 (中央値 5.5 年) であった。11 カ月で発症した症例以外はいずれも尿路上

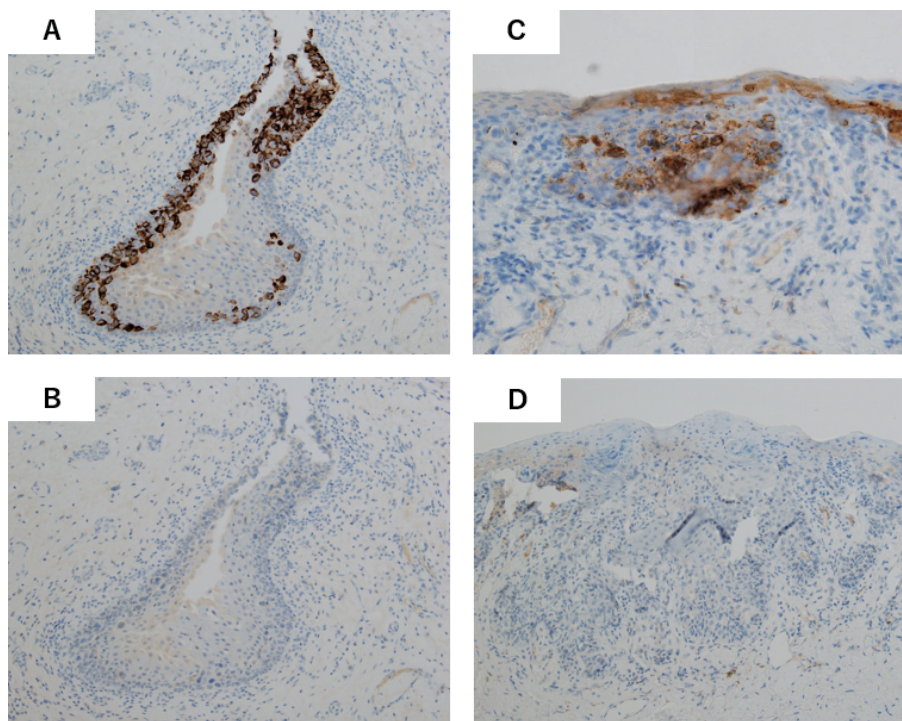


Fig.5 A: Bladder. CK20 positive (Immunohistochemistry, $\times 200$).
B: Bladder. GCDFP15 negative (Immunohistochemistry, $\times 200$).
C: Vulvar. CK20 positive (Immunohistochemistry, $\times 200$).
D: Vulvar. GCDFP15 negative (Immunohistochemistry, $\times 200$).

Table 1 Report of 13 cases of secondary extramammary Paget's disease.

	Age	Primary	Pathology	Treatment for primary site	Time from initial treatment to EMPD diagnosis	Treatment for EMPD	Outcome
古賀・他 ⁵⁾ 1997	70	none	none	none	no data	total pelvic exenteration, vulvectomy	no recurrence
石澤・他 ³⁾ 2000	77	bladder	UC	cystectomy	7 years	radiation therapy	no recurrence
Wilkinson et al. ⁶⁾ 2002	76	bladder	CIS	BCG	18 years	vulvectomy	no data
	81	bladder	CIS	BCG	6 years	vulvectomy	no recurrence
Brown et al. ⁷⁾ 2005	76	no data	No data	none	no data	none	no data
	81	bladder	CIS	none	no data	none	no data
Kurashige et al. ⁸⁾ 2013	64	bladder	UC high-grade	cystectomy	3 years	vulvectomy	no data
Kiyohara et al. ⁹⁾ 2013	72	bladder	No data	cystectomy	9 years	urethrectomy	no data
Chen et al. ¹⁰⁾ 2018	75	bladder	MIBC	right nephroureterectomy, partial cystectomy	5 years	none	decreased
Primo et al. ⁴⁾ 2019	65	bladder	UC low-grade	TUR-BT, mitomycin and BCG	2 years	chemotherapy	PR
Koyanagi et al. ¹¹⁾ 2019	68	bladder, urethra	MIBC, CIS	left nephroureterectomy, cystectomy	11 months	CO2 laser	no recurrence
Yamamoto et al. ²⁾ 2023	80	bladder	UC high-grade	TUR-BT, BCG	7 years	chemotherapy	no recurrence
Our case. X	76	bladder	CIS	BCG	5 years	right nephroureterectomy, cystectomy, vulvectomy	no recurrence

EMPD : extramammary Paget's disease, UC : urothelial carcinoma, MIBC : muscle invasive bladder cancer

皮膚癌を治療後、長期経過した後に二次性 EMPD を発症しており、長期経過していても外陰部の皮膚病変には注意を払う必要がある。

EMPD の確定診断には皮膚生検が必須である。免疫組織検査では CK7 は原発性・二次性 EMPD ともに陽性²⁾、CEA は二次性 EMPD では陰性である³⁾。また原発性と二次性 EMPD の鑑別には GCDFP15 と CK20 が用いられる。GCDFP15 は免疫組織学的に汗腺・乳腺・唾液腺で陽性だが、消化管は陰性である。CK20 は免疫組織学的に消化管上皮・尿路上皮・メルケル細胞に、およびこれらが腫瘍となった場合でも消化管腺癌・尿路上皮癌・メルケル細胞癌で陽性となる。原発性 EMPD では GCDFP15 が陽性、CK20 が陰性となる。一方、直腸癌や尿路上皮癌から進展した二次性 EMPD は GCDFP15 が陰性、CK20 が陽性となる¹⁾。今回の集積でも、石澤ら³⁾や Primo ら⁴⁾は再発性尿路上皮癌に併発した外陰部の二次性 EMPD において GCDFP15 が陰性、CK20 が陽性であったと報告している。自験例では、まず免疫組織検査がこれらの報告と一致していたこと、次に外陰部と膀胱内の病変がびらんを介して隣接していたこと、さらに他臓器において二次性 EMPD となりうる癌腫を認めないことから尿路上皮癌再発および外陰部への浸潤に伴う二次性 EMPD であると断定した。

二次性 EMPD の治療は、表皮内病変であることが多いため、外科的切除が第一選択となる。しかし高齢者に生じる傾向があり、そのため合併症で手術が困難である場合は放射線療法が選択されることもある。今回集計した症例のうち追加治療を施行した 10 例中、自験例含め 8 例で外科的治療（うち 1 例は化学療法も併用）を施行した。外科的切除を施行しなかった 2 症例に関しては患者の希望によって放射線療法と化学療法が選択された。化学療法については症例報告が散見される程度であり、有効性が確立された薬物療法は現時点ではなく¹⁾、原疾患に対するレジメンが選択されている。今回の集計では 2 例で GC 療法が施行されていた²⁾⁴⁾。自験例でも再発時の治療選択として GC 療法も考慮している。

本症例においては、外陰部の皮膚生検にて EMPD が検出されていたこと、膀胱や右腎盂尿管の広範囲に CIS を認めていたことから、外陰部 EMPD も含めて尿路上皮癌の全摘除術を選択した。現在再発なく経過しているが、今後も慎重に経過観察を行う方針である。

結 語

外陰部に発生した EMPD を契機に診断された尿路上皮癌再発の 1 例を報告した。

文 献

- 1) 吉野公二・他：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. 日皮会誌. **131**: 225-244, 2021.
- 2) Yamamoto, S. et al.: Pagetoid spread of urothelial carcinoma controlled without resection. *IJU Case Rep.* **6**: 65-69, 2023.
- 3) 石澤俊幸・他：外陰部 Paget 現象を生じた再発性膀胱癌. *Skin Cancer.* **15**: 284-288, 2000.
- 4) Primo, W. Q. S. P. et al.: Vulvar Paget disease secondary to high-grade urothelial carcinoma with underlying massive vascular embolization and cervical involvement: case report of unusual presentation. *Diagn. Pathol.* **14**: 125, 2019.
- 5) 古賀文隆・他：外陰部 Paget 病を合併し、陰核部皮膚に Paget 様進展を呈した浸潤性膀胱癌の 1 例. 日泌尿会誌. **88**: 503-506, 1997.
- 6) Wilkinson, E. J. and Brown, H. M.: 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) Brown, H. M. and Wilkinson, E. J.: Cytology of secondary vulvar Paget's disease of urothelial origin: a case report. *Acta Cytol.* **49**: 71-74, 2005.
- 8) Kurashige, Y. et al.: Paget phenomenon of the vulva with histopathological features of high-grade urothelial carcinoma (transitional cell carcinoma). *Eur. J. Dermatol.* **23**: 556-557, 2013.
- 9) 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.
- 10) Chen, Y. C. et al.: Vulvar extramammary Paget's disease secondary to urothelial carcinoma presenting with a small painful erosion of the vulva. *Indian Dermatol. Online J.* **9**: 471-473, 2018.
- 11) Koyanagi, Y. 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**: 9, 2019.

RECURRENT UROTHELIAL CARCINOMA DIAGNOSED DUE TO
EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE OF THE VULVA: A CASE REPORT

YUTO SHIINO, FUMIAKI KIRISHIMA, SATOSHI SHIRANE,
KENSUKE NISHIDA AND HIDEKI MOCHIZUKI

Department of Urology, National Hospital Organization
Higashihiroshima Medical Center, Hiroshima, Japan

NAOKI MADOKORO

Department of Dermatology, National Hospital Organization
Higashihiroshima Medical Center, Hiroshima, Japan

Abstract :

The patient was a 76-year-old woman who underwent BCG intravesical injections for carcinoma in situ (CIS) of the bladder in the year X-5. In the year X, she visited a dermatologist with the chief complaints of itching and pain in the vulva. She underwent a skin biopsy and was diagnosed with extramammary Paget's disease (EMPD). She was introduced to our department because of a suspected association with the previous CIS. She was diagnosed with urothelial carcinoma of the bladder and right ureter, and secondary EMPD. She underwent laparoscopic radical right nephroureterectomy, laparoscopic total cystectomy, total urethrectomy, vulvectomy and left ureteral cutaneous fistula creation. Pathologically, she was diagnosed with secondary EMPD due to skin spread of CIS. Twelve months after surgery, there was no evidence of recurrent metastasis. When a patient with CIS is found to have a suspected EMPD lesion on the vulva, the possibility of secondary EMPD spread of urothelial carcinoma should be considered.

(Nishinohon J. Urol. **87**: 330-335, 2025)

key words: extramammary Paget's disease, urothelial carcinoma
