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

県西部浜松医療センター泌尿器科

古賀 文隆* 後藤 修一 鈴木 滋

A CASE OF INVASIVE BLADDER CANCER WITH PAGETOID SKIN LESION OF THE VULVA AND ANOGENITAL PAGET'S DISEASE

Fumitaka Koga, Shuichi Gotoh and Shigeru Suzuki
Department of Urology, Hamamatsu Medical Center

A 70-year-old female was admitted to our hospital with a complaint of gross hematuria for two months. She had a 5 years history of eczematous vulvar skin eruption. With the diagnosis of T3N0M0 bladder cancer and anogenital Paget's disease, she underwent pelvic exenteration, vulvectomy and reconstruction of the vulva.

Histopathological examinations and mucin stains revealed anogenital Paget's disease and invasive bladder cancer which extended to the clitoral skin and formed Pagetoid skin lesion. CEA and cytokeratin staining demonstrated identical expression pattern in bladder cancer cells and Paget's cells, which suggested both neoplastic cells originated from one progenitor cell.

Key words: extramammary Paget's disease, Pagetoid skin lesion, bladder cancer

要旨: 症例は70歳女性。5年来の掻痒感を伴う外陰部湿疹様皮膚病変と2カ月来の肉眼的血尿・排尿困難を主訴に来院。T3N0M0膀胱癌と外陰部 Paget 病の診断にて、骨盤内臓全摘術、外陰切除術、外陰形成術を施行した。

病理組織所見およびムチン染色所見から、本例は外陰部 Paget 病を先行合併し、膀胱原発癌が尿道粘膜下を進展し陰核部皮膚で Paget 様表皮内進展を呈した極めて稀な症例であると考えられた。また膀胱腫瘍細胞と Paget 細胞の CEA およびサイトケラチン発現様式は同一であり、各腫瘍細胞は同じ progenitor cell より発生したものと考えられた。

キーワード: 乳房外 Paget 病, Paget 様皮膚病変, 膀胱癌

緒 言

乳房外 Paget 病は外陰部・肛門に好発する乳房外皮膚の湿疹様皮膚疾患で、病理組織学的には Paget 細胞による表皮内腫瘍性病変であり¹⁾他臓器癌の合併頻度も高い²⁾。Paget 細胞は大型の核、明瞭な核小体、淡明な細胞質を特徴とする大型の円形細胞で、しばしば periodic acid-Schiff (PAS), mucicarmine, alcian blue (Al-B) 陽性の胞体を持ち、細胞質は carcinoembryonic antigen (CEA) 染色陽性を示す¹⁾³⁾。

一方、Paget 様皮膚病変は他臓器由来の腫瘍細胞が表皮向性進展し、臨床所見・病理組織所見ともに Paget 病類似の皮膚病変を形成したものである¹⁾⁴⁾。

われわれは、乳房外 Paget 病を合併し陰核部皮膚で Paget 様病変を形成した浸潤性膀胱癌症例を経験したので若干の考察を加え報告する。

症 例

患者は70歳未婚女性。1990年より続く掻痒感を伴う外陰部皮膚糜爛と1995年3月に出現した肉眼的血尿・尿線細小・頻尿を主訴に同年5月、県西部浜松医療センター皮膚科受診。外陰部に境界明瞭な発赤・糜爛を認め(Fig. 1)、外陰部 Paget 病の疑いで5月29日入院となった。

大陰唇の皮膚生検では hyperkeratosis と PAS・mucicarmine・Al-B 染色陰性の大型で淡明な腫瘍細胞を表皮内に認めた。尿細胞診は Class V であり、膀胱鏡で膀胱前壁から内尿道口周囲にかけて黄白色の広基性充実性腫瘍を認め、同部生検で未分化癌の病理組織診断を得た。双手診では鶏卵大の硬い膀胱腫瘤を触知した。

排泄性尿路造影で上部尿路に異常所見はなく、骨盤部 CT では表面に石灰化を伴う膀胱前壁腫瘤を認め、骨盤内リンパ節腫大はなかった。胸部単純・胸部部

*現: 獨協医科大学泌尿器科

Fig. 1 Gross appearance of the skin lesion at initial presentation.

CT・骨シンチでは転移の所見を認めなかった。血液・血液化学は異常所見なく、腫瘍マーカーはCEAとSCCがそれぞれ26.8, 3.5ng/mlと高値を示した。

T3N0M0膀胱癌と外陰部 Paget 病の術前診断の下、7月18日に根治的手術を施行した。

手術所見：膀胱は周囲組織との癒着はなかった。外陰皮膚は術前生検で腫瘍細胞がないことを確認してあるラインで切除した。術中迅速病理診断にて歯状線付近の肛門管扁平上皮内への腫瘍細胞の進展を認めたため肛門温存は不可能と判断し、骨盤内臓全摘術、回腸導管・人工肛門造設術、外陰切除術、外陰皮膚欠損部の筋皮弁置換術および植皮術を施行した。

肉眼的病理所見：表面に結石の付着した膀胱腫瘍は前壁から頸部におよぶ5cm大の黄白色の充実性腫瘍で、壁外進展は認めなかった。尿道粘膜には明らかな腫瘍性病変は認めなかった。外陰皮膚は肥厚し境界明瞭な糜爛を認めた。

病理組織所見：膀胱 (Fig. 2)；腫瘍細胞は多形性に富んでおり、keratinizationを伴う中分化型扁平上皮癌、低分化型扁平上皮癌、低分化型移行上皮癌で構成されており (SCC>TCC, G3>G2)、脈管には腫瘍細胞の浸潤を認める (ly2, v (+))。

尿道 (Fig. 2)；尿道粘膜に腫瘍細胞はなく、尿道全長にわたり粘膜下に膀胱部病変と同一組織型の腫瘍細胞塊が散在する。

陰核部皮膚 (Fig. 3)；陰核部表皮下に低分化型移行

Fig. 2 Grade 3 transitional cell carcinoma cells (A: HE, $\times 200$) extend to the clitoral skin through the urethral stroma (B: HE, $\times 40$).

上皮癌の腫瘍細胞塊があり表皮内病変と連続する。

会陰部および肛周皮膚 (Fig. 4)；膀胱および陰核部皮膚病変とは形態の異なる大型の円形腫瘍細胞が表皮内基底層を中心に散在する。表皮下病変は認めない。

CEA およびムチン染色所見：膀胱部、陰核部皮膚および肛周皮膚病変について、CEA 染色およびPAS, mucicarmine, Al-B を用いたムチン染色を行った。結果は Table 1 に示す。

Cytokeratin (CK) 染色所見：膀胱、陰核部皮膚および肛周皮膚病変について CEA 陽性 pT2 低分化型移行上皮癌と陰囊皮膚乳房外 Paget 病をコントロール症例として、5 種類の抗 CK モノクローナル抗体 (CK8, 9, 13, 18, 19: DAKO 社) を用いて腫瘍細胞の CK 発現パターンを検討した。結果は Table 2 に示す。

術後経過：腫瘍マーカーは正常化し、筋皮弁と移植皮膚の生着も順調であった。臀部皮膚が一部欠損していたが約1カ月後には上皮化が完了した。補助療法は施行していない。

術後8カ月目の現在、再発を認めていない。

Fig. 3 Microscopic appearance of the clitoral skin lesion. Neoplastic cells same as in the bladder lesion extend into the epidermis in Pagetoid fashion (A : HE, ×100. B : HE, ×200. arrow : epidermic lesion).

考 察

乳房外 Paget 病は近接他臓器の癌を高率に合併することが指摘されている¹²⁾。近接臓器癌合併乳房外 Paget 病症例では、皮膚病変と近接臓器癌の間に連続性はなくそれぞれ異なる腫瘍細胞で構成され、例えば膀胱癌合併外陰部 Paget 病では連続性のない両病変部はそれぞれ移行上皮癌と Paget 細胞と形態の異なる腫瘍細胞で構成される⁵⁾。これに対して、Paget 様皮膚病変は近接他臓器癌細胞の上皮内進展や皮膚転移後の表皮向性進展により形成されるため原発病巣と皮膚病変は同一の腫瘍細胞で構成される。膀胱原発癌による Paget 様皮膚病変形成は極めて稀でこれまで数例の報告しかなく、いずれも尿道粘膜内進展によるものである⁴⁾⁵⁾。本例では膀胱腫瘍細胞は多形性に富み、陰核部皮膚病変が膀胱と同一のムチン染色陰性の低分化型移行上皮癌細胞で構成されることより、膀胱原発の腫瘍細胞が尿道間質を経て陰核部表皮下へ進展し、少なくとも陰核部周囲皮膚で Paget 様病変を形成した

Fig. 4 Microscopic appearance of the perianal skin lesion (HE, ×200). The neoplastic cell has pale cytoplasm, a large nucleus and a prominent nucleolus.

Table 1 Histochemical staining of 3 lesions

	CEA	PAS	Alcian blue	Mucicarmin
Bladder	++	—	—	—
Clitoral skin	++	—	—	—
Perianal skin	++	+	+	±

ものと考えられた。一方、会陰部および肛囲皮膚病変は膀胱・陰核部皮膚病変とは組織型が異なるムチン染色陽性の腫瘍細胞で構成され、排尿症状出現の5年以前から会陰部皮膚症状があったという臨床経過もあわせ、乳房外 Paget 病が膀胱癌に先行合併したと考えられた。

本例の Paget 様病変と Paget 病の腫瘍細胞について5種類のCKの発現を検討した結果、全病変部で同一の染色パターンを示しCK13は陰性であった。一方、低分化型移行上皮癌と陰囊 Paget 病のコントロール症例のCK13の染色性は前者で陽性、後者で陰性であった。CK13の発現は、移行上皮癌において high grade 症例で高率に消失すると報告されているが⁶⁾、Paget 病では検討されていない。本例において、原発巣が別と考えられる2病変間で同一のCK発現パターンを示したことは、Paget 細胞の組織発生と Paget 様病変発現機序を考察するにあたり興味深い結果と考えられる。

乳房外 Paget 病における Paget 細胞の組織発生について定説は未だ存在しない。組織化学的に Paget 細胞、アポクリン腺上皮細胞およびアポクリン腺癌細胞は同様のムコ多糖を有し、酵素組織化学的所見、免疫染色所見や電顕所見で同一性が示されている³⁾⁷⁾⁸⁾ため、アポクリン腺の腺上皮細胞が癌化して表皮内に進

Table 2 Cytokeratin staining patterns

	CK7	CK8	CK13	CK18	CK19
<Normal Control>					
Bladder mucosa	++	++	++ (basal layer)	+	+
Epidermis	-	-	+	-	-
<Case Control>					
CEA+G3 TCC	+	+	+	±	+
Ex Paget's disease	++	++	-	±	++
<The presented case>					
Bladder lesion	++	+	-	+	±
Clitoral skin					
Dermic lesion	++	+	-	+	+
Epidermic lesion	++	+	-	±	+
Perianal skin	++	+	-	±	+

CEA+G3 TCC: A case of CEA-positive grade 3 transitional cell carcinoma, Ex Paget's disease: A case of extramammary Paget's disease of the scrotum

展したものが Paget 細胞であるとする説が現在最も支持されている。しかし、乳房外 Paget 病において丹念な病理学的検索にもかかわらずアポクリン腺癌が発見されない症例も多く報告⁹⁾¹⁰⁾されている上、皮膚病変と連続性のない近接臓器癌の合併が多いという事実をこの仮説では説明できない。一方、Paget 細胞は表皮内の胎生期遺残細胞である内胚葉由来の未分化細胞から発生したという説がある。すなわち発生学的に外陰、肛門皮膚は内胚葉と外胚葉との境界にあたる部位であり、成人において境界部表皮内の cloacogenic remnant cell が癌化したとする説¹¹⁾である。この未分化細胞は肛門管においては存在すると報告される¹²⁾が、尿路上皮については確認されていない。この仮説では近接臓器癌の合併やアポクリン腺癌の合併が認められない症例の存在も説明可能である。

本例は cloaca 由来臓器である膀胱原発の癌にアポクリン腺癌を伴わない乳房外 Paget 病を併発したこと、病変部全ての腫瘍細胞が一樣に CEA 強陽性を示し、CK8, 9, 13, 18, 19 の発現パターンが同一であったことから、外陰皮膚と膀胱上皮内の multipotential cloacogenic remnant cell からそれぞれの腫瘍細胞が発生し後者では CK13 の発現消失とともに Paget 様病変も形成したものではないかと考えられた。

本論文の要旨は第84回日本泌尿器科学会総会で発表した。

稿を終えるにあたり、本症例の診断・治療・病理組織学的検討に際し御協力・御助言を頂いた県西部浜松医療センター皮膚科山中克二先生・同形成外科深水秀一先生、同病理部小澤享史先生・川根一哲氏・高田宏美氏、獨協医科大学病理名誉教授山田喬先生に深謝致します。

文 献

- 1) Lever, W.F. and Schaumburg-Lever, G.:

Extramammary Paget's disease. in *Histopathology of the Skin*. 6th ed., p513—514, JB Lippincott Co., Philadelphia, 1983.

- 2) Chanda, J.J.: Extramammary Paget's disease: Prognosis and relationship to internal malignancy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **13**, 1009—1014, 1985.
- 3) Nelson, G.O., Hazel, A. and Bruce, M.: Mammary and extramammary Paget's disease. An immunocytochemical and ultrastructural study. *Cancer*, **59**, 1173—1183, 1987.
- 4) Turner, A.G.: Pagetoid lesions associated with carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, **123**, 124—126, 1980.
- 5) Powell, F.C., Bjornsson, J., Doyle, J.A. and Cooper, A.J.: Genital Paget's disease and urinary tract malignancy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **13**, 84—90, 1985.
- 6) Moll, R., Achtstatter, T., Beht, E., Stander, J.B., Ittensohn, M. and Franke, W.W.: Cytokeratins in normal and malignant transitional epithelium. *Am. J. Pathol.*, **132**, 123—144, 1988.
- 7) Kariniemi, A.L., Forsman, L., Wahlstrom, T., Vesterinen, E. and Andersson, L.: Expression of differentiation antigens in mammary and extramammary Paget's disease. *Br. J. Dermatol.*, **110**, 203—210, 1984.
- 8) Ansai, S., Hozumi, Y. and Kondo, S.: An immunohistochemical study of BCA-225 in various skin cancers. *J. Dermatol.*, **21**, 20—24, 1994.
- 9) Fetherston, W.C., Facog, and Friedrich, E.D.: The origin and significance of vulvar Paget's disease. *Obstet. Gynecol.*, **39**, 735—744, 1972.
- 10) Helwig, E.B. and Graham, J.H.: Anogenital (extramammary) Paget's disease. A clinicopathological study. *Cancer*, **16**, 387—403, 1963.
- 11) Salazar, G. and Frable, W.J.: Extramammary Paget's disease. A case involving the prostatic urethra. *Amer. J. Clin. Path.*, **52**, 607—612, 1969.
- 12) Grinvalsky, H.T. and Helwig, E.B.: Carcinoma of the anorectal junction. *Cancer*, **9**, 480—488, 1956.

(1996年5月23日受付, 10月16日受理)