

陰茎 Verrucous Carcinoma の 1 例

—In situ Hybridization 法による Human Papillomavirus の検出—

大阪警察病院泌尿器科 (部長: 藤岡秀樹)

安永 豊, 高寺 博史, 黒田 秀也, 岸本 知己*, 藤岡 秀樹

大阪警察病院病理部 (部長: 辻本正彦)

大西あゆみ, 辻本 正彦

A CASE OF VERRUCOUS CARCINOMA OF THE PENIS WITH DETECTION OF HUMAN PAPILOMAVIRUS USING THE IN SITU HYBRIDIZATION METHOD

Yutaka Yasunaga, Hiroshi Takatera, Hideya Kuroda,

Tomomi Kishimoto and Hideki Fujioka

From the Department of Urology, Osaka Police Hospital

Ayumi Onishi and Masahiko Tsujimoto

From the Department of Pathology, Osaka Police Hospital

A case of penile verrucous carcinoma is reported. The patient had a previous history of condyloma acuminatum of the penis. No signs of squamous cell carcinomas were observed in the histopathological findings.

We also detected the histologic evidence of human papilloma virus (HPV) infection in the result of the study by in situ hybridization. The local positive reaction of HPV infection for type 6/11 was seen, and was related to the kiliocytosis. However other types of HPV (16/18, 31/33, 51) were negative.

(Acta Urol. Jpn. 39: 769-772, 1993)

Key words: Verrucous carcinoma of the penis, Human papillomavirus, In situ hybridization

緒 言

今回われわれは陰茎に発生した Verrucous carcinoma の 1 例を経験し, in situ hybridization (以下 ISH と略す) 法を用いて human papillomavirus (以下 HPV と略す) の局在を証明したので報告する。

症 例

患者: 40歳, 男性

主訴: 陰茎腫瘤および陰茎痛

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 約10年前に他院にて陰茎コンジローマの焼灼治療を受けた。

現病歴: 陰茎亀頭部の増大する腫瘤の精査治療目的に1991年11月当院皮膚科より紹介を受けた。

現症: 陰茎亀頭部全体を覆うカリフラワー状の腫瘍を認める。

陰茎腫瘍と診断し, 一部を biopsy したところ, verrucous carcinoma との診断であった。

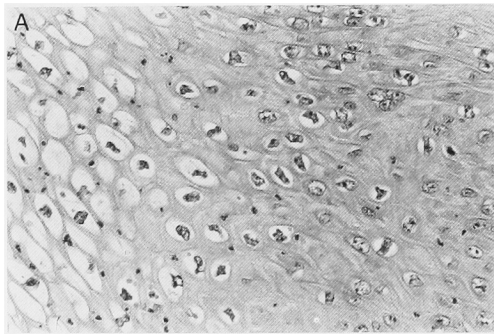
入院時検査所見: 一般検査では WBC 15,000/mm³, 生化学検査において γ -GTP 156 V/l, 空腹時血糖 304 mg/dl と高値を認める以外とくに異常を認めなかった。また尿検査では細胞診 class IV, 細菌培養で β -streptococcus, Staphylococcus aureus が検出された。

入院後糖尿病の管理を始める一方, 陰茎腫瘍に対して, 1991年11月19日腫瘍に覆われた亀頭切除術を施行した。術後は創感染を併発することもなく, 2週目に退院となった。術後の排尿動態も良好である。

*現: 愛染橋病院泌尿器科



Fig. 1. Microscopic view: The underlying stroma along a "broad-front" that frequently had club-shaped extensions consisted of well differentiated squamous cell epithelium. (H&E, $\times 150$)



HPV type 6/11

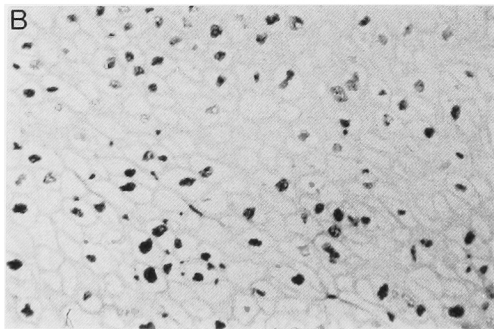


Fig. 2 A; Microscopic appearance of the resected tumor.. Koilocytosis is noted. (H&E, $\times 400$)
B; Positive in situ hybridization signal with HPV 6/11 probe in the verrucous carcinoma. (Biotin-streptavidin-alkaline phosphatase)

病理組織所見・比較的高分化の扁平上皮細胞が重層しつつ外方に向かって乳頭状に増殖し、その先端は棍棒状に突起する、いわば "broad-front" inversion

pattern を示しており、表面には dyskeratosis を伴う角質増生がみられる (Fig. 1)。基底膜は一部で不明瞭であるが、間質には炎症性細胞の浸潤を認めるのみである。強拡大像でも細胞異型は軽度であり、扁平上皮癌の所見はえられなかった。また明るく抜けた胞体をもち濃染する核が halo として特徴的な koilocyte が認められ、HPV の感染を疑わせた (Fig. 2; A)。

市販されている ISH キット (ENZO PathoGene[®] DNA probe assay) を使って、この組織標本中の HPV の局在を調べたところ、type 6/11 の HPV-DNA probe に対して、koilocyte が陽性所見を示した (Fig. 2; B)。ほかの DNA type 16/18, 31/33/51 の probe に対しては陽性所見はえられなかった。

考 察

Verrucous carcinoma は1948年に Ackerman¹⁾ が口腔内に発生した扁平上皮癌の亜型として報告したのが最初で、疣贅状形状をとりながら緩徐に発育し、しばしば周囲組織へ侵襲をしめすものの、組織学的には高分化な扁平上皮癌とされ、口腔内のみならず、陰茎、外陰部、膣、肛門にも発生することが知られている。なかにはリンパ節や肺に転移をきたした症例²⁾ もみられるが、一般には陰茎の verrucous carcinoma は通常の陰茎癌とは異なり、組織学的には良性で予後良好とされている。Buscuke-Loewenstein³⁾ が最初に報告した giant condyloma との異同性が論じられているが、condyloma のなかでも severe な atypia を認めるものとの病理組織学的鑑別は必ずしも容易ではない。

また疣贅状腫瘍の発生原因のひとつとして、HPV の関与が認められている。HPV は papovavirus 科に属する DNA ウイルスのひとつで、現在60種類以上のサブタイプが同定されている。Verrucous carcinoma をはじめ condyloma acuminatum など男性外性器に発生する腫瘍に HPV が関与していることについては、DNA 抗原の存在を免疫組織学的に証明したり⁴⁾、あるいは電顕によって直接ウイルス粒子を確認する⁵⁾ といった方法で証明されてきた。最近は分子生物学的に HPV-DNA の検索がなされ、Southern blot hybridization 法⁶⁾ を用いて HPV-type 6, 11 が verrucous carcinoma に見い出されている。またホルマリン固定切片からも検索のできる ISH 法⁷⁾ が開発され、われわれはこの方法を用いて自験例の HPV の検出を行い、Fig. 2 に示したように HPV type 6/11 の存在を証明した。

Verrucous carcinoma について HPV-DNA 検索

をおこなった文献報告のほとんどは type 6/11 である^{6,8,9,10-12)}が, それ以外のタイプとして type 54¹³⁾, 57¹⁴⁾などが発見された報告もある。condyloma acuminatum の場合には, ほぼ90%近くの割合で HPV 6/11 が検出されている⁹⁾ことを考えると, verrucous carcinoma は condyloma の類縁疾患といえることができる。

一方 condyloma のなかでも強い細胞異型を伴うもの⁷⁾や, 陰茎癌¹⁵⁾では HPV 16/18 の検出率が高いことが報告されている。また婦人科領域で行われている子宮頸癌のスクリーニングでも同じく HPV 16/18 の陽性率が半数以上にのぼっており¹⁶⁾, 子宮頸部の HPV 感染陽性者の sexual partner の検索では 53%に陰茎 condyloma が認められた報告¹⁷⁾や, 実際に partner 男性の尿道上皮から HPV-DNA を hybridization 法で証明した報告¹⁸⁾などから, 造腫瘍性を持つ性行為感染症としての病的意義についても注目されている。

さらに HPV と他の尿路腫瘍との関連については, 膀胱 CIS 10例中1例に HPV type 16が検出された報告¹⁹⁾や, 膀胱移行上皮癌20例のうち4例(20%)に HPV が認められた報告²⁰⁾, また前立腺癌組織に ISH 法で HPV type 16 の存在を証明したもの²¹⁾などの報告がみられるなど, HPV が尿路生殖器に発生する腫瘍に幅広く関与していることが示唆されている。

治療に関しては化学療法や放射線療法が確定した結論がえられていないこともあり, 外科的治療が主体とされている。本症例については HPV genotype の結果から, condyloma に準じて腫瘍組織を十分に含めた局所切除が適切であると思われた。ただし HPV 16/18 のように malignant potential を強く有する genotype の場合には, SCC に準じた治療方法を考慮する必要もあろう。治療の前からも HPV の局在の証明さらにその genotype の同定が望まれよう。

結 語

陰茎に発生した verrucous carcinoma の1例を経験した。また ISH 法を用いて HPV type 6/11 の局在を証明した。

ISH 法はホルマリン固定切片を材料とし, 比較的容易に HPV の検出を行うことができるため, 臨床スクリーニングにおいて非常に有用な手段と思われた。

疣贅状疾患の治療面においても HPV genotype の同定が重要であると思われた。

本論文の要旨は第140回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Ackerman LV: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* **23**: 670-678, 1948
- 2) 住吉義光, 秋山昌範, 前林浩次, ほか: 肉腫様変化を伴う陰茎 Verrucous carcinoma の1例. *西日泌尿* **49**: 1177-1180, 1985
- 3) Buschke A and Lowenstein L: Uber carcinomahnliche Condylomata Acuminata des Penis. *Klin Wschr* **4**: 1726, 1925
- 4) 村尾 烈, 舟田和幸, 太田充代, ほか: 陰茎の Condyloma acuminatum の Papillomavirus 抗原の検索. *細胞核病理誌* **25**: 37-40, 1988
- 5) 徳中莊平, 西原正幸, 山口 聡, ほか: 男児外尿道口に生じた尖圭コンジローマ. *臨泌* **41**: 1089-1091, 1987
- 6) Okagaki T, Clark BA, Zachow KR, et al.: Presence of human papilloma virus in verrucous carcinoma (Ackerman) of the vagina. *Arch Pathol Lab Med* **108**: 567-570, 1984
- 7) Wells M, Griffiths S, Lewis FA, et al.: Demonstration of human papilloma virus types in paraffin processed tissue from human anogenital lesions by in situ DNA hybridization. *J Pathol* **152**: 77-82, 1987
- 8) Zachow KR, Ostrow RS, Render M, et al.: Detection of human papilloma virus DNA in anogenital neoplasias. *Nature* **300**: 771-773, 1982
- 9) Gissmann L, De Villiers EM and zur Hausen H: Analysis of human genital warts (condylomata acuminata) and other genital tumors for human papilloma virus type 6 DNA. *Int J Cancer* **29**: 143-146, 1982
- 10) Lehn H, Ernst TM and Sauer G: Transcription of episomal papilloma virus DNA in human condylomata acuminata and Buschke-Lowenstein tumours. *J Gen Virol* **65**: 2003-2010, 1984
- 11) Boshart M and zur Hausen H: Human papilloma viruses in Buschke-Lowenstein tumors. *J Virol* **58**: 963-966, 1986
- 12) Pyrhonen S, Maiche AG and Mantjarvi R: Verrucous carcinoma of the penis; *Br J Urol* **68**: 102-104, 1991
- 13) Favre M, Kremsdorf D, Jablonska S, et al.: Two new human papilloma virus types (HPV 54 and 55) characterized from genital tumours. *Int J Cancer* **45**: 40-46, 1990
- 14) De Villiers EM, Behnam AH, von Doerberitz C, et al.: Two newly identified human papilloma virus types (HPV40 and 57) isolated from mucosal lesions. *Virology* **171**: 248-253, 1989

- 15) Iwasawa A, Kumamoto Y and Fujinaga K: Detection of human papilloma virus deoxyribonucleic acid in penile carcinoma by polymerase chain reaction and in situ hybridization. *J Urol* **149**: 59-63, 1993
- 16) Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, et al.: A papilloma virus DNA from an cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* **80**: 3812-3815, 1983
- 17) 田勢 享, 及川直弘, 土岐利彦, ほか: 外陰 Condyloma と子宮頸部病変との関連性および sexual partner の検索. *日臨細胞会誌* **25**: 683-689, 1986
- 18) Della Torre G, Donghi R, De Campos Lima PO, et al.: Human papilloma virus genomes in male urethral cells. *Am J Pathol* **141**: 1181-1186, 1992
- 19) Kitamura T, Togo Y, Ueki T, et al.: Presence of human papilloma virus type 16 genome in bladder carcinoma in situ of a patient with mild immunodeficiency. *Cancer Res* **48**: 7207-7211, 1988
- 20) Shibutani YF, Schoenberg MP, Carpiniello VL, et al.: Human papilloma virus associated with bladder cancer. *Urology* **40**: 15-17, 1992
- 21) Ibrahim GK, Gravitt PE, Dittrich KL, et al.: Detection of human papilloma virus in the prostate by polymerase chain reaction and in situ hybridization. *J Urol* **148**: 1822-1826, 1992

(Received on March 12, 1993)
(Accepted on May 20, 1993)

(迅速掲載)