

多臓器転移に対して多剤併用化学療法を行った 陰茎癌の1例

岐阜大学医学部附属病院泌尿器科（主任：出口 隆教授）

水谷 晃輔，清家 健作，菅原 崇

増栄 孝子，横井 繁明，江原 英俊

高橋 義人，石原 哲，出口 隆

MULTIPLE METASTASES OF THE PENILE CANCER : AN EXPERIENCE OF COMBINATION CHEMOTHERAPY

Kosuke MIZUTANI, Kensaku SEIKE, Takashi SUGAWARA,

Takako MASUE, Shigeaki YOKOI, Hidetoshi EHARA,

Yoshito TAKAHASHI, Satoshi ISHIHARA and Takashi DEGUCHI

From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine

A 49-year-old man with penile cancer (cT3N1M0) was referred to our hospital. The pathologic diagnosis was squamous cell carcinoma. The patient underwent penectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy without postoperative adjuvant therapy. Six months later, we found multiple metastases of the penile cancer in the lungs. The patient was then treated with combination chemotherapy of cisplatin, methotrexate, bleomycin. However, the tumors were aggressive and did not respond to the therapy. We discuss the use of combination chemotherapy in the case of advanced penile cancer.

(Acta Urol. Jpn. 50: 223-226, 2004)

Key words: Penile cancer, Lung metastases, Combination chemotherapy

緒 言

進行陰茎癌は通常鼠径リンパ節転移から骨盤リンパ節転移をきたし、癌悪液質から死の転帰を取ることが多い。しかし血行性転移に関しては稀であり本邦での報告は少ない。今回、われわれは多臓器転移をきたした進行陰茎癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：49歳，男性

主訴：膿汁，腫脹を伴う陰茎腫瘍

家族歴 既往歴：特記すべきことなし

現病歴：2002年4月，上記主訴を訴え近医受診。陰茎癌（高分化型扁平上皮癌）の診断で当科紹介受診。臨床診断 T3N1M0 であったが，局所病変が進行し感染を伴い敗血症が併発する可能性があったため，術前化学療法，放射線療法は実施せず，2002年4月15日陰茎全摘除術，同年5月17日に二期的に両側鼠径部および骨盤内リンパ節郭清術を行った。両側浅鼠径リンパ節のみに転移を認めた。患者の強い希望のため，術後補助化学療法は実施せず，1カ月に1度外来で血清 SCC 測定，腹部 CT 検査などで経過観察していた。同年10月初旬頃より咳嗽の出現を認めた。10月17日に

施行した胸部単純X線撮影にて空洞を伴った多発性の腫瘍陰影を認め，術後最低値が1.4 ng/ml となった SCC が1.7 ng/ml と上昇傾向を示していたため，陰茎癌の再発が疑われ，当科再入院となった。

再入院時現症：咳嗽を認め，胸部聴診上，ラ音を聴取した。両側下肢には軽度の浮腫を認めたが，表在リンパ節の腫脹などは認めなかった。また視診上，局所再発は認めなかった。

再入院時検査所見：末梢血検査では，白血球が15,600/mm³ と上昇を認めたが貧血や血小板減少は認めなかった。血液生化学検査では CRP: 30.9 mg/dl, LDH: 217 IU/l および ALP: 506 IU/l と上昇が認められた。腎機能および肝機能には異常を認めなかった。

画像診断：胸部X線写真，胸部 CT (Fig. 1) にて両肺野に niveau を伴う多発性の結節陰影を認めた。

治療経過：画像診断と SCC の再上昇より陰茎癌の多発肺転移を疑い，2002年11月26日確定診断のため肺生検を実施した。この時点では可能性の高い順に，①陰茎癌多発肺転移，②Septic emboli, ③Wegener 肉芽腫などの血管炎を疑った。CT ガイド下肺生検による病理組織診断は陰茎癌肺転移であった。病理組織像 (Fig. 2) では原発巣と同様にクロマチンの増加，

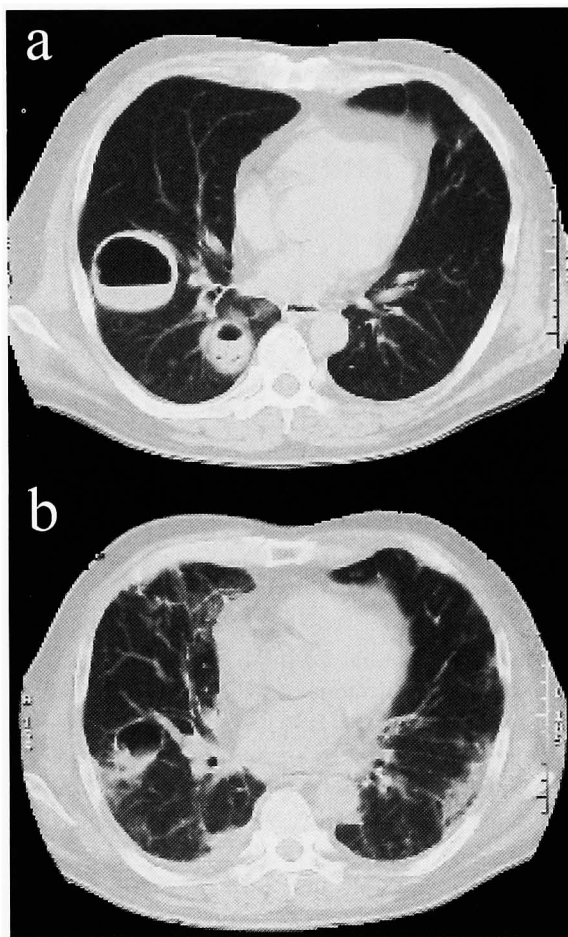


Fig. 1. CT of the lung. a. Multiple metastases of the penile cancer appear as cystic lesions. b. Cystic lesions were reduced after 3 courses of combination chemotherapy.

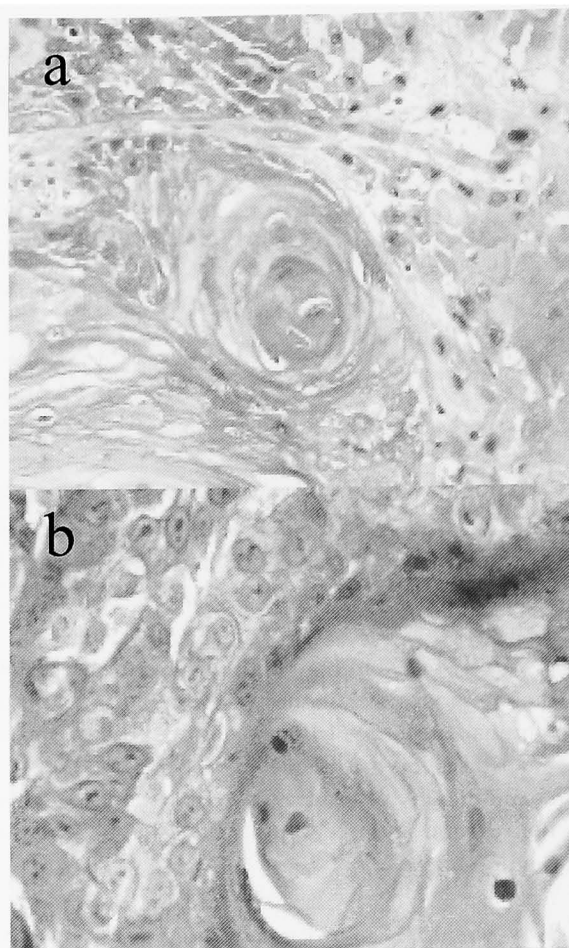


Fig. 2. a. Light microscopic photograph of the primary penile cancer. b. Light microscopic photograph of a pulmonary cystic lesion obtained by lung biopsy. The squamous pearls are surrounded by clusters of squamous cells.

Table 1. Combination chemotherapy protocol

Methotrexate: 1 日目に 200 mg/m ³ (350 mg/body) 静注
Bleomycin: 2-6 日目に 20 mg/m ³ ・day (35 mg/body・day) 持続静注
Cisplatin: 2-6 日目に 10 mg/m ³ ・day (15 mg/body・day) 点滴静注

好酸性の細胞質，扁平上皮癌に特徴的な癌真珠を認めた。

患者の同意のもと化学療法を行うこととし，2002年12月4日から Table 1 の regimen で治療を開始した。2 コース目は2002年12月18日に開始したが白血球減少のため化学療法開始後5日目に中止し，G-CSF の100 mg/day の投与にて白血球数の速やかな回復を見た。2003年1月11日からの3コース目実施にあたっては呼吸機能や肺拡散能の低下を認めたため，bleomycin を1日15 mg から10 mg へと減量した。化学療法開始後の SCC は1コース目を終了し2コース目の開始直前には，7.4 mg/dl から2.1 mg/dl まで低下した。この結果化学療法は有効と判断し継続した。3

コース終了時の SCC は2.1 mg/dl と上昇を認めなかった。咳嗽に関しては一時軽快し，投与されていたリン酸コデインが中止できた。胸部X線写真では腫瘍像が淡くなっていることが確認できた。胸部 CT では腫瘍像は縮小ないしは不変であった。しかし2002年12月10日施行した腹部 CT では肝臓に転移とおもわれる腫瘍が新たに出現し，その後の骨シンチ，頭部 MRI では頭骨頭頂部に転移巣を認めた。

以上より陰茎癌多臓器転移，progressive disease と診断し，肺拡散能，呼吸機能をはじめとした全身状態の低下のため，化学療法終了後4週目に咳嗽に対するリン酸コデイン，酸素投与を開始し経過観察をしていたが，2003年3月23日に他院にて永眠された。

考 察

陰茎癌¹⁾は他の多くの悪性腫瘍と異なり遠隔転移により死亡する症例は稀である。血行性転移は1～3%の頻度で発生するが，肺，肝転移がもっとも多く次い

で骨, 脳, 皮膚の順となっている^{2,3)} 本邦では, 陰茎扁平上皮癌の肺転移の報告は文献上見つけられなかった。

一般的に陰茎扁平上皮癌に対する治療法は, 局所とリンパ節転移に対して行われ, 手術療法, 化学療法, 放射線療法が使われる。陰茎癌の多臓器転移に対する抗癌化学療法の報告は少なく, 本邦ではほとんど報告されていない。陰茎扁平上皮癌に対して使用されている薬剤は vincristine, bleomycin, methotrexate, cisplatin, 5-fluorouracil などがあるが, これらの薬剤が単剤で使用されることはなく, 多剤併用療法が行われている。現在使用されている組み合わせは VBM 療法 (vincristine, bleomycin, methotrexate), PF 療法 (cisplatin, 5-fluorouracil), MPB 療法 (bleomycin, methotrexate, cisplatin), PMB 療法 (MPB 変法) などがある。

Pizzocaro ら⁴⁾は鼠径リンパ節陽性例12例に対して adjuvant chemotherapy として, 手術困難な固定された鼠径リンパ節転移と考えられる5例に neoadjuvant chemotherapy として VBM 療法を施行した。前者では11例が complete response (CR) をえられ, 後者では3例がリンパ節廓清術が実施可能であり, かつ20, 27, 72カ月の disease free をえられたという比較的良好的な結果を報告している。副作用に関しては骨髄抑制1例, 肺線維症2例, 発熱 (>38°C) 4例, 皮膚掻痒症8例であり, 外来での実施が可能であった。

しかし, 陰茎癌に対して単剤で最も有効な薬剤は bleomycin, methotrexate, cisplatin であり, 現在は MPB 療法が主流になっている。MPB 療法の奏効率は1991年の Dexeus ら⁵⁾によると, 手術不可能例または転移を有する陰茎癌12例を含む泌尿生殖器癌14例に対して72% (CR 14%, partial response; PR 57%) と言われていた。その後追試した Corral ら⁶⁾の報告によると局所進行陰茎癌, リンパ節転移例に対して行われた phase II study の21例について, 単剤ではそれぞれ約20%であった奏効率が57%となり, うち PR 38% (8例), CR 19% (4例) がえられている。6例が disease free となり, 3例が adjuvant surgery が実施可能となった。また肺転移3例を含む多臓器転移例は5例あったが, CR, PR はそれぞれ1例ずつであった。平均生存率は27.8カ月であった。陰茎癌21例に加えて他の泌尿器系扁平上皮癌8例に対して行われた MPB 療法の副作用は grade III または grade IV の好中球減少が13%, 血小板減少は6%であった。他に腎障害6.7%, 口内炎2.6%が認められた。治療関連死は1例であった。副作用が grade III または grade IV となったときは, 投与量をそれぞれ25, 50%減量を要した。以上の成績より MPB 療法の奏効率は高いが, 奏効期間が短いことが問題であり, その有用性

は手術可能になることであると結論づけている。

MPB 療法と同じ3剤を使用した regimen には methotrexate の投与量を1/6に減じた PMB 療法がある。Haas ら⁷⁾は局所進行陰茎癌およびリンパ節転移例の計45例に対して PMB 療法を実施し, うち40例を評価した。その奏効率は32.5% (CR 12.5%, PR 20.0%) であり, 治療関連死を5例認めた。また, 評価可能な残り36例中6例に重篤な副作用を認めた。

PF 療法は, Hussin ら⁸⁾により再発 (4例) または手術不可能例 (2例) の陰茎癌5例と尿道癌1例に対して実施され, 陰茎癌に PR, 尿道癌に CR がえられている。平均奏効期間は11.3カ月であった。PF 療法は現段階では使用経験が非常に少なく評価が困難で, 陰茎癌に対する一般的な治療法とは言い難い。

今回われわれは効果が期待でき, 治療関連死も少ない MPB 療法を選択した。われわれの症例では一時的に肺病変の縮小を認め, 咳嗽をふくめ自覚症状の改善が認められた。しかし多臓器病変の拡大を認め, 最終的には治療のかいなく永眠されている。自験例は Corral らの報告と同様に MPB 療法にて一時的 PR がえられたが約3カ月で再燃している。今後, リンパ節転移を含む陰茎癌の多臓器転移に対する治療のさらなる研究が求められる。

結 語

今回, われわれは他臓器転移を来した陰茎扁平上皮癌に対して, 抗癌化学療法を試みた1例を若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, et al.: Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol* **32**: 5-15, 1997
- 2) Lynch Jr DF and Pettaway CA: Tumors of the penis. In: Campbell's urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al. 8th ed., pp 2945-2981, WB Saunders Company, Philadelphia, 2002
- 3) Burgers JK, Badalament RA and Drago JR: Penile cancer clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am* **19**: 247-256, 1992
- 4) Pizzocaro G and Piva L: Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin and methotrexate for inguinal metastasis from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* **27**: fasc. 6b, 1988
- 5) Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, et al.: Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol* **146**: 1284-1287, 1991

- 6) Corral DA, Sella A, Pettaway CA, et al.: Combination chemotherapy for metastatic or locally advanced genitourinary squamous cell carcinoma: a phase II study of methotrexate, cisplatin and bleomycin. *J Urol* **160**: 1770-1774, 1998
- 7) Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, et al.: Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis. A Southwest Oncology Group study. *J Urol* **161**: 1823-1825, 1999
- 8) Hussin A, Benefetto P and Sridhar KS: Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell cancers. *Cancer* **65**: 433-438, 1990

(Received on August 5, 2003)
(Accepted on December 26, 2003)