

5 %酢酸試験が局所再発部の同定に有用であった陰茎癌の1例

篠原 雅岳¹, 細川 幸成¹, 飯田 孝太², 大西 健太¹
伊丹 祥隆¹, 林 美樹¹, 藤本 清秀³

¹多根総合病院泌尿器科, ²松阪中央総合病院泌尿器科, ³奈良県立医科大学泌尿器科学教室

THE EFFICACY OF THE USE OF ACETIC ACID TEST IN A CASE OF LOCAL RECURRENCE OF PENILE CARCINOMA

Masatake SHINOHARA¹, Yukinari HOSOKAWA¹, Kouta IIDA², Kenta ONISHI¹,
Yoshitaka ITAMI¹, Yoshiki HAYASHI¹ and Kiyohide FUJIMOTO³

¹The Department of Urology, Tane General Hospital

²The Department of Urology, Matusaka General Hospital

³The Department of Urology, Nara Medical University

A 62-old-year male presented to our hospital with induration of the prepuce and bleeding from the glans penis that occurred during sexual intercourse. Scrape cytology was performed, which showed class V, suspected squamous cell carcinoma. Computed tomography showed no metastases, and magnetic resonance imaging revealed no invasion of the corpus spongiosum. Circumcision and resection of the glans tumor were performed. Histopathological examination revealed squamous cell carcinoma in situ. We diagnosed the case as penile carcinoma in situ (pTisN0M0, UICC stage 0, and Jackson stage I). At 6 months postoperatively, local recurrence of penile carcinoma was detected by visual inspection after 5% acetic acid staining, and tumor resection was performed. At 9 months postoperatively (after the 2nd resection), the patient has remained disease-free, with no evidence of recurrence.

(Hinyokika Kiyo 61 : 103-107, 2015)

Key words : Penile carcinoma, Acetic acid

緒 言

酢酸試験は、子宮頸癌に対するスクリーニングとして途上国を含め世界中で普及している検査である。3～5 %の酢酸溶液を子宮頸部に塗布し、コルポスコープで酢酸による色調変化と血管像を観察し、狙い生検を行うことで子宮頸部の浸潤前病変の有無、進展度を判定することが可能となる。陰茎上皮内癌は陰茎癌の前駆病変と考えられ、多くの症例で HPV 陽性であることから、子宮頸癌発症の自然史と類似しているところが多いと言われており¹⁾、陰茎癌に対する酢酸試験の有効性も散見される²⁾。

今回、われわれは陰茎上皮内癌の局所再発に対して、子宮頸癌のスクリーニングとして有用性が確立している酢酸試験を施行し、再発部を同定しえた症例を経験したため、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 62歳, 男性

主 訴 : 亀頭部の出血

既往歴 : 32歳時, 真性包茎に対して包皮環状切除術

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2008年に尿道狭窄による排尿困難で近医泌

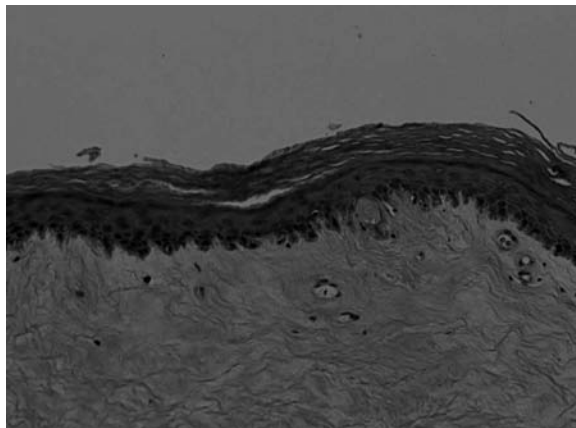
尿器科に通院しており、その頃から亀頭部に腫瘍性病変を自覚していた。しかし、精査施行されるも異常を指摘されず経過観察となり、以降受診していなかった。2013年5月、包皮先端の硬結と翻転困難を自覚、また、性交時に亀頭部からの出血を認めたため当院受診となった。

入院時現症 : 身長 175 cm, 体重 90 kg。包皮先端は白く変色しており伸展不良、翻転困難であった。亀頭部右側包皮下に易出血性の硬結を伴う腫瘤を触知し、腫瘤周囲に白苔の付着を認めた。鼠径部にリンパ節を触知せず。

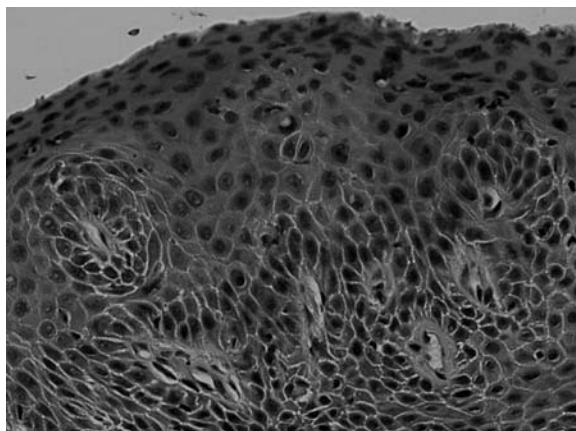
検査所見 : 血液検査は WBC $5.3 \times 10^3 / \mu\text{l}$, RBC $469 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb 15.9 g/dl, PLT $19.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$, ALT 42 IU/l, AST 27 IU/l, CRP 0.24 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 4.5 mEq/l, Cl 105 mEq/l, SCC 1.1 ng/ml。陰茎白苔培養は *Prevotella bivia*, *Peptostreptococcus anaerobius* が検出された。陰茎腫瘤擦過細胞診は class V, squamous cell carcinoma 疑いであった。

画像検査所見 : 腹部造影 CT では明らかな転移巣など認めず。陰茎腫瘍に対して施行した造影 MRI では、亀頭周囲の包皮に早期濃染を示す部位を認めたが、陰茎海綿体周囲の低信号は保たれており、明らかな浸潤は指摘されなかった。

臨床経過：亀頭部包皮の翻転は困難であり，外診では腫瘍の発生部位の同定が困難であったが，造影MRI画像では包皮から発生する陰茎癌と考えられ，臨床病期 cT1N0M0 の陰茎癌と診断した．陰茎部分切除術を勧めるも，患者の陰茎温存の強い希望もあり，再発の危険について十分説明した上で，まずは包皮環状切除術を施行した．固く線維化した包皮を切開したところ，包皮と亀頭部の強い癒着を認めた．慎重に癒着を剥離し，亀頭部を確認したところ，腫瘍は亀頭部より発生しているように思われた．包皮を環状切除し，亀頭部を生検．術中迅速病理に提出したところ，包皮組織に悪性所見は認めず，亀頭部腫瘍生検部で squamous cell carcinoma を認め，亀頭部より発生した陰茎癌と診断し，亀頭部の腫瘍を切除後，腫瘍切除部とその周囲をレーザー焼灼した．永久標本での病理組織診断は，やはり包皮に悪性所見は認めず，亀頭部腫瘍は重層扁平上皮との類似性を残した異型上皮が厚い層を作って乳頭状に増殖し，表層では過角化・錯角化を伴っており，間質浸潤を認めず squamous cell carcinoma in situ と診断した (Fig. 1a, b)．MRI 所見と術中所見/病理所見が異なっていたため，再度MRIを見返したところ，亀頭周囲包皮の早期濃染部位は，包皮の炎症による変化が考えられ，亀頭部より発生する過角化・錯角化を伴った高分化型の扁平上皮癌は，T2強調像で亀頭部に低信号で示される部位であることが示唆された (Fig. 2)．腫瘍切除部周囲をレーザー焼灼したものの，腫瘍切除断端は陽性であったため，腫瘍残存の可能性を考慮し，外来にて厳重に経過観察を行っていたところ，術後1カ月で外尿道口周囲と亀頭部右側に初回手術における残存腫瘍の増大を疑う病変を認めた (Fig. 3a)．前回の手術による創傷はまだ治癒過程であり，腫瘍と正常組織の境界は不明瞭であったため，陰茎部分切除も考慮したが，患者の陰茎温存の希望が強く，腫瘍の局在を少しでも明瞭にするため，5%酢酸試験を施行した．5%酢酸を塗布した綿球を陰茎全体に5分間押し当て，色調変化を観察したところ，外尿道口周囲と亀頭部右側の隆起性病変のみが白変し，境界が明瞭となった (Fig. 3b)．白変した腫瘍部に対して3mmの切除マージンをつけ残存腫瘍切除術を施行し，その周囲に対してレーザー焼灼術を施行した．病理組織診断は高分化型の扁平上皮癌であり浸潤傾向は認めず，pT1aと診断された．再手術から約6カ月後に，亀頭部左側に肉眼で白色調を呈する部位を認めた (Fig. 4a) が，判然としないため5%酢酸試験を施行した．亀頭部左側の白色調を呈していた部位は，酢酸試験で変化を認めなかったが，亀頭部右側に5%酢酸試験で新たに白変する部位を認めたため，再度腫瘍切除術を施行した (Fig. 4b)．今回は酢酸試験で白変した部位の切除と同時に，元々肉眼で白色調を呈したが5%酢酸試験で白変を認めなかった部位の生検も追加した．病理組織診断は，5%酢酸試験



a



b

Fig. 1. Histopathological diagnosis. a) There was no evidence of malignancy in the foreskin. HE stain ($\times 40$). b) Histopathological diagnosis was squamous cell carcinoma in situ. HE stain ($\times 200$).

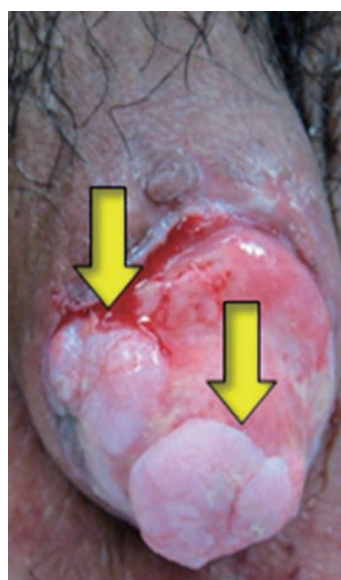


Fig. 2. T2-weighted MRI showed the tumor (arrow). Tumor showed low intensity signal around the glans.

noma in situ と診断した (Fig. 1a, b)．MRI 所見と術中所見/病理所見が異なっていたため，再度MRIを見返したところ，亀頭周囲包皮の早期濃染部位は，包皮の炎症による変化が考えられ，亀頭部より発生する過角化・錯角化を伴った高分化型の扁平上皮癌は，T2強調像で亀頭部に低信号で示される部位であることが示唆された (Fig. 2)．腫瘍切除部周囲をレーザー焼灼したものの，腫瘍切除断端は陽性であったため，腫瘍残存の可能性を考慮し，外来にて厳重に経過観察を行っていたところ，術後1カ月で外尿道口周囲と亀頭部右側に初回手術における残存腫瘍の増大を疑う病変を認めた (Fig. 3a)．前回の手術による創傷はまだ治癒過程であり，腫瘍と正常組織の境界は不明瞭であったため，陰茎部分切除も考慮したが，患者の陰茎温存の希望が強く，腫瘍の局在を少しでも明瞭にするため，5%酢酸試験を施行した．5%酢酸を塗布した綿球を陰茎全体に5分間押し当て，色調変化を観察したところ，外尿道口周囲と亀頭部右側の隆起性病変のみが白変し，境界が明瞭となった (Fig. 3b)．白変した腫瘍部に対して3mmの切除マージンをつけ残存腫瘍切除術を施行し，その周囲に対してレーザー焼灼術を施行した．病理組織診断は高分化型の扁平上皮癌であり浸潤傾向は認めず，pT1aと診断された．再手術から約6カ月後に，亀頭部左側に肉眼で白色調を呈する部位を認めた (Fig. 4a) が，判然としないため5%酢酸試験を施行した．亀頭部左側の白色調を呈していた部位は，酢酸試験で変化を認めなかったが，亀頭部右側に5%酢酸試験で新たに白変する部位を認めたため，再度腫瘍切除術を施行した (Fig. 4b)．今回は酢酸試験で白変した部位の切除と同時に，元々肉眼で白色調を呈したが5%酢酸試験で白変を認めなかった部位の生検も追加した．病理組織診断は，5%酢酸試験



a



b

Fig. 3. The penis one month postoperatively. a: before application of acetic acid. Gross appearance showed swelling penis and the induration on the dorso-lateral aspects of the penis. b: after application of acetic acid. Acetic acid caused the induration to whiten, which made it more visible.

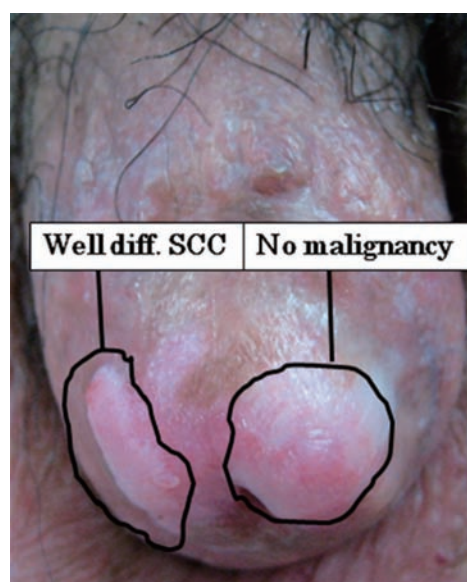
で白変を認めた亀頭部右側の白変部位から非浸潤性の高分化型扁平上皮癌 (pT1a) を認め、酢酸試験で陽性とならなかった肉眼での白色調部は悪性所見を認めなかった。以後、外来で経過観察しているが、最終術後から9カ月現在、再発を認めていない。

考 察

陰茎扁平上皮癌は男性悪性腫瘍の0.4~0.6%と非常に稀な疾患である¹⁾。罹患率には地域差があることが報告されており、日本では10万人あたり0.4人、欧米



a



b

Fig. 4. The penis six month postoperatively. a: before application of acetic acid. There was white lesion on the left side of the glans. b: after application of acetic acid. The acetic acid caused the right side areas of the glans to whiten. However, there was no change in color on the left side of the glans, which showed no evidence of malignancy histopathologically.

では10万人あたり1人、東南アジア、ラテンアメリカ、東/南アフリカでは多く、10万人あたり1.5~4人である³⁾。とりわけ、パラグアイやプエルトリコで多く、全男性の10%とも推測されている⁴⁾。好発年齢は50~70歳である⁵⁾。陰茎癌原発巣の発生部位については、亀頭部が34.5%と最も多く、次いで包皮が13.2%、陰茎幹部が5.3%であるとされている⁶⁾。

陰茎癌の危険因子としては、包茎、亀頭包皮炎、慢性炎症、陰茎外傷、喫煙、硬化性苔癬、不衛生、

HPV 感染, HIV 感染, 乾癬患者に対する PUVA 療法などが挙げられる³⁻¹⁰⁾。

このなかでも, 陰茎癌と HPV の関連性は多数報告されており, 30編の論文をまとめた計1,266例の systematic review によると, 陰茎癌全体の HPV 検出率は 47.9%であり, 16型との関連が最も強く 30.8%であり, 続いて 6 型で 6.7%, 18型で 6.6%であったと報告されている¹¹⁾。今回, われわれが用いた 5 %酢酸試験は, HPV と関連がある部位を“acetowhite reaction”と呼ばれる反応¹²⁾で病変部位を白色にすることで, 視診では鑑別困難な陰茎癌の診断の補助となり, 子宮頸癌などでも同様に補助診断として用いられているもの¹³⁾である。

陰茎海綿体または尿道海綿体に浸潤を認めない早期陰茎癌 (Tis, Ta, T1a) に対しての治療としては, EAU ガイドラインでは 5 %イミキモドクリームまたは 5-FU クリームなどの局所塗布剤による外用療法, 包皮環状切除術と広範囲局所切除術 (Moh's micro-surgery など), CO₂ または Nd-YAG レーザーを用いたレーザー治療など, 種々の陰茎温存治療が推奨されている¹⁴⁾。また NCCN ガイドラインでも Tis~Ta であれば陰茎温存療法が推奨されており, T1 であれば, 広範囲局所切除術, レーザー治療, 亀頭切除術, また陰茎部分切斷術も推奨されている。T1 で grade 3~4 の場合は広範囲局所切除術, 亀頭切除術, 陰茎部分切斷術, さらに切斷端の進達度により陰茎全切斷術や化学療法併用放射線療法も推奨されている。本症例は, 再発時に病理組織結果で T1a を認めており, NCCN ガイドラインでは, 陰茎海綿体への浸潤を認めなくとも陰茎部分切斷術または陰茎全切斷の施行が推奨されているが, 患者の強い希望もあり局所切除+レーザー治療を再び施行した。広範囲局所切除術やレーザー治療といった陰茎温存治療は審美面と機能面ともに良好な結果が得られる一方で, 再発率の高さが問題視されている。陰茎癌 Tis~T3 症例に対する治療別再発率の review では, partial/total penectomy の再発率が 4 %であるのに対し, レーザー治療では 18.3% (Tis : 14.2%, T1-3 : 20.6%) であったとされ¹⁵⁾, 局所再発に最も関連する危険因子は surgical margin ($p < 0.0001$, HR 2.9) であったとする報告もある¹⁶⁾。また, 局所再発の 20%は治療部位以外の部位に発症したとする報告もみられる¹⁷⁾。これらの報告をもとに, 再発率の高い陰茎温存術を施行するにあたり, 可能な限り再発防止に努めるためには, surgical margin を 3 mm 以上確保すること¹⁸⁾と, random biopsy による術中迅速病理確認¹⁹⁾が推奨されている。陰茎温存術を施行するにあたり, surgical margin の確保のために腫瘍の局在を明瞭にすることはきわめて重要である。われわれは, 子宮頸癌のスクリーニングで

ある酢酸試験を陰茎癌に応用することで良好な局所コントロールを行えたという報告²⁾を参考に, 今回の再発病変に対して, 5 %酢酸試験を施行した。陰茎癌に対する 5 %酢酸試験の報告はまだ少ないが, 子宮頸癌に対してはスクリーニングとして途上国を含め世界中で普及している検査である。インドの農村での無作為比較試験の結果では, 酢酸試験を施行しスクリーニングを行った 75,360 人と, 酢酸試験を施行せずにその他のスクリーニングのみでフォローした 76,178 人を追跡調査し, 酢酸試験群で子宮頸癌による死亡率が 31%減少したと報告されている²⁰⁾。また, 5-Fu 軟膏とイミキモドクリームによる局所治療を施行した陰茎上皮内癌の治療効果判定生検時にも, 5 %酢酸試験が有用と考え, 診断補助として用いられた報告がある²⁾。陰茎癌の約 50%は HPV 感染が関与しているということ¹¹⁾と, 陰茎癌と子宮頸癌の自然史が酷似している¹⁾という点に注目し, 子宮頸癌のスクリーニングである酢酸試験が, 陰茎温存術において癌の局在を明瞭化し, 再発率低下につながることを期待できる。今回の症例に関しても, 肉眼的に腫瘍の局在が不明瞭な状況に対して, 酢酸試験を施行し, 白変部位と変化しない部位を認めた。白変部位からは高分化型の扁平上皮癌が検出され, 変化しない部位からは癌の検出は認めなかった。

また, 再発率の高い局所治療を施行する際に, 鼠径リンパ節への転移がないかどうか常に念頭に入れておく必要があると思われる。NCCN ガイドラインでは, 触知可能な鼠径リンパ節腫大がない場合, 低リスク (Tis, Ta, T1 で grade 1) ではサーベイランスも推奨されているが, 中リスク (T1 で grade 2) で脈管侵襲を認める場合や, 高リスク (T2 または grade 3) の場合は鼠径部リンパ節郭清が推奨されている。また, いずれのリスクであっても, ダイナミック造影センチネルリンパ節生検の施行も推奨されている。今回は低リスクであったため, サーベイランスとしているが, 常に鼠径リンパ節に転移がないかどうかを視野に入れておく必要もあると思われる。

結 語

今後, 陰茎温存治療後の局所再発率をさらに低下させるため, surgical margin の確保, random biopsy の施行とともに, 術後再発に対する酢酸試験の有効性について, 症例を蓄積し検討する必要がある。

文 献

- 1) Pettaway CA, Lance RS and Davis JW : Tumors of the Penis. Campbell-Walsh Urology 10th ed: 901-933, 2012
- 2) Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, et al. : Treatment of

- carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol* **62**: 923–928, 2012
- 3) Parkin DM and Bray F: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* **24**: 11–25, 2006
 - 4) Calmon MF, Tasso Mota M, Vassallo J, et al.: Penile calcinoma: risk factors and molecular alterations. *Scientific World Journal* **11**: 269–282, 2011
 - 5) Pow-Sang MR, Ferreira U, Pow-Sang JM, et al.: Epidemiology and natural history of penile cancer. *Urology* **76**: S2–6, 2010
 - 6) Hernandez BY, Barnholtz-Sloan J, German RR, et al.: Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998–2003. *Cancer* **113**: 2883–2891, 2008
 - 7) Larke NL, Thomas SL, dos Santos Silva I, et al.: Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cause Control* **22**: 1097–1110, 2011
 - 8) 湯村 寧, 森山正敏, 佐々木 毅, ほか: 陰茎癌 59症例の臨床的検討. *日泌尿会誌* **98**: 819–825, 2007
 - 9) Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, et al.: Penile cancer. *J Am Acad Dermatol* **54**: 369–391, 2006
 - 10) Stern RS: Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation: The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med* **322**: 1093–1097, 1990
 - 11) Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, et al.: Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Cause Control* **20**: 449–457, 2009
 - 12) Shabbir M, Minhas S and Muneer A: Diagnosis and management of premalignant penile lesions. *Ther Adv Urol* **3**: 151–158, 2011
 - 13) Wattleworth R: Human papilloma virus infection and the links to penile and cervical cancer. *JAOA* **111**: S3–S10, 2011
 - 14) Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, et al.: EAU penile cancer guidelines 2009. *Eur Urol* **57**: 1002–1012, 2010
 - 15) Solsona E, Bahl A, Brandes SB, et al.: New developments in the treatment of localized penile cancer. *Urology* **76**: S36–S42, 2010
 - 16) Lont AP, Gallee MP, Meinhardt W, et al.: Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma: clinical implications of a local recurrence. *J Urol* **176**: 575–580, 2006
 - 17) Meijer RP, Boon TA, van Venrooij GE, et al.: Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. *Urology* **69**: 759–762, 2007
 - 18) Minhas S, Kayes O, Hegarty P, et al.: What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int* **96**: 1040–1044, 2005
 - 19) Solsona E, Bahl A, Brandes SB, et al.: New developments in the treatment of localized penile cancer. *Urology* **76**: S36–S42, 2010
 - 20) Shastri SS, Mittra I, Mishra GA, et al.: Effect of VIA Screening by Primary Health Workers: Randomized Controlled Study in Mumbai, India. *JNCI* **106**: 3, 2014

(Received on August 25, 2014)

(Accepted on October 31, 2014)