

## 陰茎原発紡錘形細胞肉腫の1例

木村 友和<sup>1</sup>, 及川 剛宏<sup>1</sup>, 池田 篤史<sup>1</sup>, 吉野 喬之<sup>1</sup>末富 崇弘<sup>1</sup>, 宮崎 淳<sup>1</sup>, 島居 徹<sup>1</sup>, 橋本 孝之<sup>2</sup>杉田真太郎<sup>3,4</sup>, 野口 雅之<sup>4</sup>, 西山 博之<sup>1</sup><sup>1</sup>筑波大学大学院人間総合科学研究科腎泌尿器外科学 (泌尿器科学)<sup>2</sup>筑波大学大学院人間総合科学研究科放射線腫瘍学分野 (放射線腫瘍科)<sup>3</sup>日立製作所日立総合病院病理科<sup>4</sup>筑波大学大学院人間総合科学研究科

筑波大学附属病院病理部分子情報・生体統御医学専攻 (診断病理学)

## SPINDLE CELL SARCOMA OF THE PENIS: A CASE REPORT

Tomokazu KIMURA<sup>1</sup>, Takehiro OIKAWA<sup>1</sup>, Atsushi IKEDA<sup>1</sup>, Takayuki YOSHINO<sup>1</sup>,  
Takahiro SUTOMI<sup>1</sup>, Jun MIYAZAKI<sup>1</sup>, Toru SHIMAZUI<sup>1</sup>, Takayuki HASHIMOTO<sup>2</sup>,  
Shintaro SUGITA<sup>3,4</sup>, Masayuki NOGUCHI<sup>4</sup> and Hiroyuki NISHIYAMA<sup>1</sup><sup>1</sup>The Department of Urology and Andrology, Doctoral Program in Clinical Sciences,  
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba<sup>2</sup>The Department of Radiation Oncology, Doctoral Program in Clinical Sciences,  
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba<sup>3</sup>The Department of Pathology, Hitachi General Hospital<sup>4</sup>The Department of Pathology, Doctoral Program in Clinical Sciences,  
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

A 75-year-old man, with a past history of radiation therapy for prostatic carcinoma ten years ago, was referred to our hospital with complaints of penile tumor. After pathological examination by core biopsy, the patient was treated by radical penectomy for a penile tumor. Pathological examinations demonstrated that the tumor was composed of pleomorphic spindle cells without any differentiation tendency and diagnosed as spindle cell sarcoma. Although the patient had a past history of radiation therapy for the prostate, the causal relation of development of penile sarcoma with the radiation therapy was uncertain because the main tumor was very near but outside of the irradiation field. The sarcoma rarely occurs in the penis, and this is the first report of penile spindle cell sarcoma, to our knowledge.

(Hinyokika Kyo 58 : 299-305, 2012)

**Key words :** Penile mass, Spindle cell sarcoma, Penis

## 緒 言

肉腫は全身の間質組織から発生しうが、陰茎に発生する事は稀である。陰茎肉腫の組織型としては平滑筋肉腫や線維肉腫、横紋筋肉腫、Kaposi 肉腫、血管肉腫、類上皮肉腫などがあげられるが<sup>1,2)</sup>、紡錘形細胞肉腫の報告例は認めない。一方、泌尿器科領域に発生した肉腫は前立腺癌に対する放射線治療後に骨盤骨や骨盤内リンパ節に発生した報告例が散見される<sup>3,4)</sup>。今回われわれは放射線治療の既往がある陰茎紡錘形細胞肉腫を経験したので報告する。

## 症 例

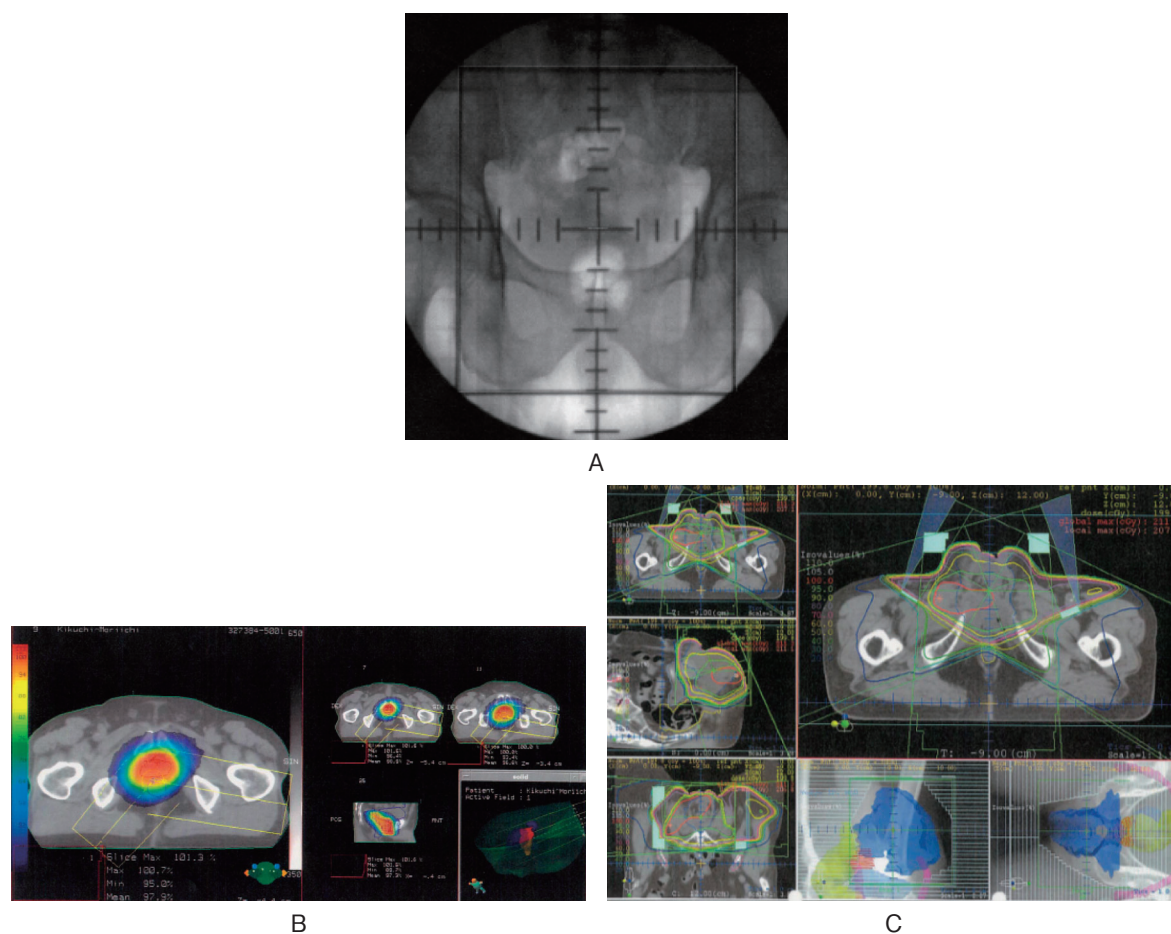
患者 : 75歳 男性

主訴 : 陰茎部腫瘍

既往歴 : 虫垂炎 (20歳)。交通事故にて腹部手術 (40歳 : 輸血歴あり)。前立腺癌にて放射線治療 (65歳)。腎硬化症、慢性腎不全 (72歳)。閉塞性動脈硬化症、出血性胃潰瘍、慢性C型肝炎 (74歳)。

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2000年に前立腺癌 (cT3bN0M0 : PSA 10.7, Gleason score 5+5=10) に対してホルモン併用放射線治療 (小骨盤領域 ; 10 MV, X線, 前後対向二門照射, 41.4 Gy/23回。前立腺, 精嚢 ; 10 MV, X線, 回転原体照射, 18.0 Gy/10回。前立腺 ; 10 MV, X線, 回転原体照射, 10.8 Gy/6回。計 70.2 Gy/39回 (Fig. 1)) を施行され、計3年間のホルモン療法 (リュープロレン, ビカルタミド) 以後、経過観察で前立腺癌の再発所見は認めなかった。2010年9月の定期受診の際に徐々に増大する陰茎部腫瘍の存在を訴えた。

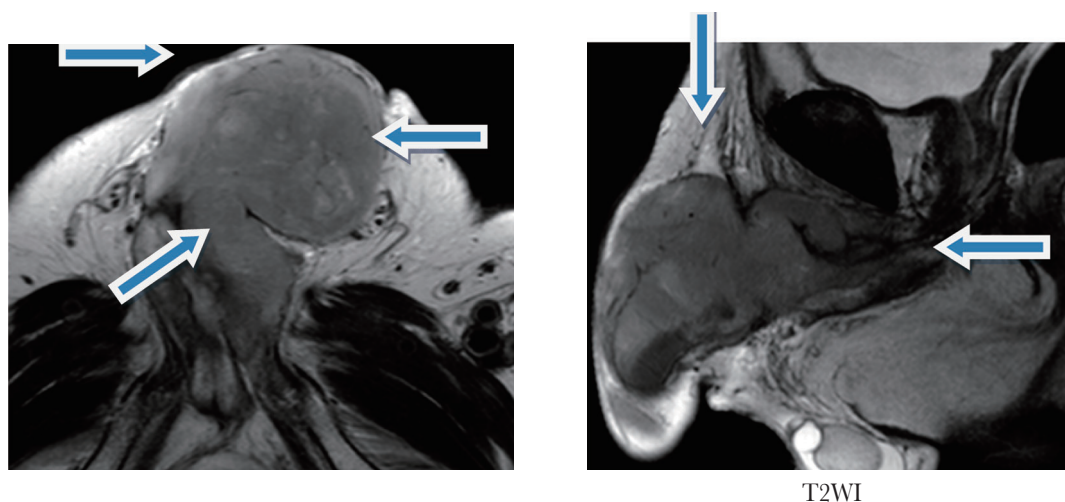


**Fig. 1.** The irradiation range for primary prostate cancer. A; small pelvis B; prostate and seminal vesicle C; post-operative area.

身体所見：陰茎根部左背側に弾性軟で可動性のある長径4 cmの腫瘤を触知した。

検査所見：血算・血液生化学・尿検査上，Cre 1.70 mg/dl（基準値：0.61～1.04），BUN 31.6 mg/dl（基準値：8.0～20.0），尿蛋白陽性以外には異常を認めなかった。腫瘍マーカーは，PSA 0.138 ng/ml（正常値：4.0以下）であった。

画像所見：MRIでは陰茎筋膜内側に左側優位に陰茎海綿体を圧排・浸潤する比較的境界明瞭，分葉型の腫瘍性病変を認めた。腫瘍は陰茎海綿体と尿道海綿体の間に入り込むように進展し，T2強調画像で均一な中間信号，T1強調画像で低信号を呈し，拡散強調画像で著明な拡散低下を呈した。腫瘍は陰茎根部にも迫り尿道球にも一部浸潤が疑われた。有意なリンパ節腫



**Fig. 2.** T2WI MRI imaging examined before operation.

大は認めなかった (Fig. 2).

臨床経過: 確定診断を得るため2010年11月に局所麻酔下にて陰茎部腫瘍生検を施行した. 肉眼的には白色の充実性腫瘍であり, 病理学的に核分裂像が7~10個/高倍率視野で認められたため, 悪性の紡錘形細胞腫瘍と診断された. その後急速に増大傾向を認めたため, 2011年1月に陰茎全摘除術を施行した.

手術所見: 全身麻酔下, 碎石位で陰茎癌に対する陰茎全摘除術に準じ陰茎海绵体は恥骨弓の起始部で切除した. 陰茎肉腫に関しては, 局所再発は多いものの, 非常にリンパ節転移が少ないとされており, 本症例においては癌ではなく肉腫との診断であったため, リンパ節廓清については施行しなかった. 球部尿道海绵体には肉眼的に浸潤を認めなかったため新外尿道口は会陰部に作成した. 腫瘍は尿生殖隔膜まで達しており, 強固な癒着を認めたが肉眼的には完全切除し得た (Fig. 3). 手術時間は4時間14分で出血量は390 mlであった.

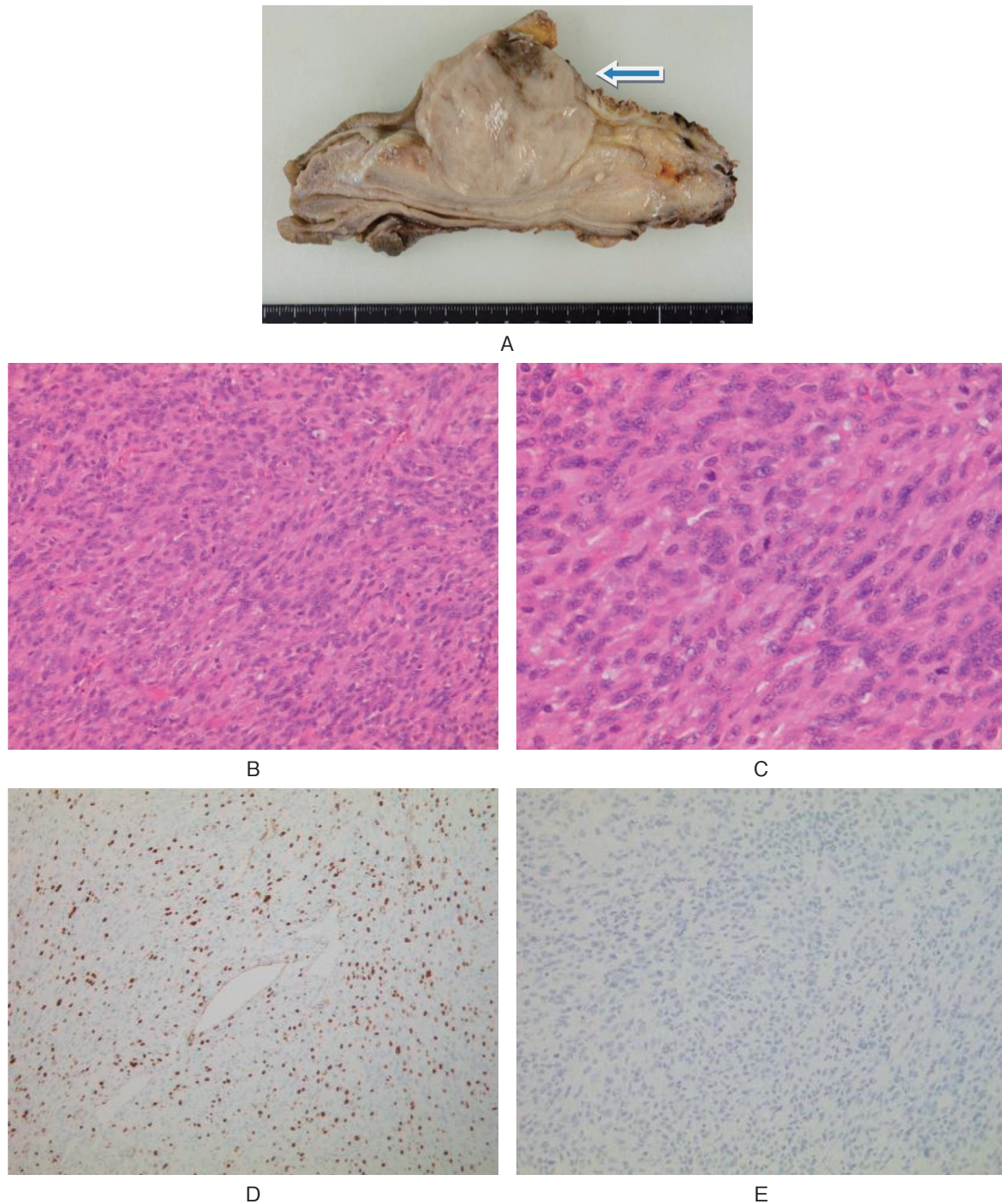
病理学的所見: 肉眼的に陰茎体背側に陰茎海绵体から皮下組織にかけて6×5 cm大の結節状腫瘍が認められた (Fig. 4A). 組織学的に腫瘍組織では軽度の核形不整を示す卵円形から短棒状の核と, 細胞境界の不明瞭な淡好酸性胞体を有する紡錘形の腫瘍細胞が束状で密に配列し増殖していた (Fig. 4B). 腫瘍細胞の大

きさは均一で, 核多形性は軽度であり, 核分裂像は7個/10高倍率視野(400倍)と高頻度に観察された (Fig. 4C). 腫瘍は肉眼で見られた陰茎背側の結節状腫瘍のみならず, 陰茎切断面である陰茎海绵体の起始部まで広範囲に浸潤し, 陰茎根部の切除断端に達していた. 免疫組織化学で腫瘍細胞は vimentin で陽性を示す以外, pankeratin, EMA, desmin, h-caldesmon, HHF-35, S-100 protein, CD34 はいずれも陰性であったが (Fig. 4D), 腫瘍組織のごく一部で  $\alpha$ -SMA の陽性像が認められた. また, 腫瘍の MIB-1 index は58.1%と高値であり, 腫瘍の高い増殖能がうかがわれた (Fig. 4E). 以上から陰茎に発生した紡錘形細胞肉腫と診断された.

術後経過: 経過は良好で術後7日目に尿道カテーテルを抜去し, 術後11日目に退院した. 術後の追加治療は施行せず, 術後6カ月の時点では明らかな局所再発や遠隔転移を認めなかったが, 術後9カ月に会陰部に6 cmの局所再発を認めた. 2011年9月に同様に全身麻酔下, 碎石位にて再発腫瘍摘出術, 尿道合併切除術, 膀胱瘻造設術を施行した. 手術時間は4時間, 出血量は1,600 mlであった (Fig. 5). 再発腫瘍の剥離断端にも腫瘍細胞が認められた. 初回の術中所見では断端を大きく切除する場合は, 尿生殖隔膜を含めた骨盤底筋群や前立腺, 恥骨も切除しなければならず根治切



Fig. 3. The pictures are preoperation, postresection, and postoperation appearance.



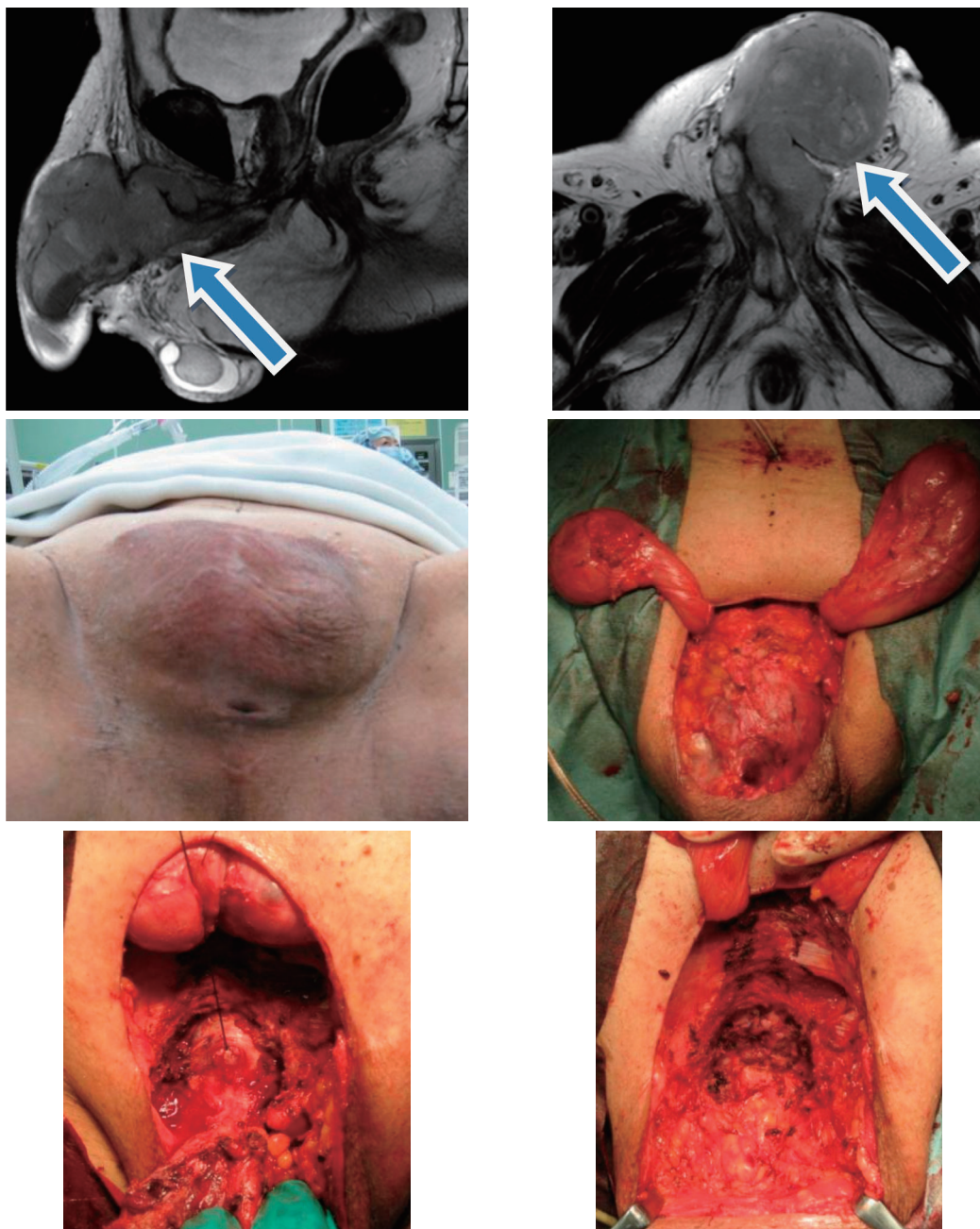
**Fig. 4.** A: Macroscopic findings of formalin-fixed penile tumor. B: Microscopic findings of hematoxylin-eosin stained specimen. Fascicular proliferation of spindle-shaped tumor cells ( $\times 200$ ). C: Microscopic findings of hematoxylin-eosin stained specimen. Tumor cells exhibited mild nuclear pleomorphism and occasional mitotic activity ( $\times 400$ ). D: Immunohistochemistry of Ki-67. Many tumor cells were positive for Ki-67. MIB-1 labeling index of tumor cells was 58.1% ( $\times 100$ ). E: Immunohistochemistry of pankeratin. Tumor cells were negative for pankeratin ( $\times 200$ ).

除は不可能であると判断していた。再発時に毎回手術で切除するという意見もあったが、耐用線量までの照射が可能であるとの放射線治療科の意見を踏まえて、効果に関しては強いエビデンスはないものの、術後早期の放射線治療での局所コントロールを目指して術後補助放射線治療（術後腫瘍床：6.10 MV，X線，三次

元原体照射，50G y/25回（Fig. 1C））を施行した。

## 考 察

陰茎に発生する悪性腫瘍は比較的稀で，米国での陰茎悪性腫瘍の発生率は0.3～0.6%とされ，そのうち95%以上が陰茎癌であり，陰茎原発の肉腫の報告はき



**Fig. 5.** T2WI MRI imaging examined before operation, preoperation, and postresection appearance at recurrence.

わめて稀である<sup>6)</sup>。

陰茎軟部腫瘍46例をまとめた報告で22例の悪性腫瘍は、Kaposi 肉腫 4 例、血管肉腫 3 例、平滑筋肉腫 3 例、線維肉腫 2 例、隆起性皮膚線維肉腫 1 例、悪性末梢神経鞘腫瘍 2 例、悪性リンパ腫 2 例、分類不能 5 例であり、発生部位は陰茎14例、亀頭部 6 例、包皮 2 例であった<sup>1)</sup>。

軟部腫瘍の組織型診断は形態観察のみでは困難な場合がしばしば経験されるが、免疫組織化学を併用し腫瘍の分化方向を総合的に判断することで確定診断をえることが一般的となっている。本症例のような陰茎に発生しうる紡錘形細胞からなる悪性新生物としては肉

腫様扁平上皮癌が最も多く、第一に鑑別診断にあがるが、肉腫様扁平上皮癌の大半では pankeratin が陽性となるためこれらの免疫組織化学が有用である。また、紡錘形細胞肉腫としては平滑筋肉腫や悪性末梢神経鞘腫瘍が鑑別に上がるが本症例では h-caldesmon, desmin, HHF-35 などの筋系マーカーや神経系マーカーである S-100 protein が陰性であるため鑑別が可能であった。また  $\alpha$ SMA がごく一部で陽性であったが、pankeratin, desmin, HHF-35 を始め、EMA, CD34, S-100 もすべて陰性であり、神経、筋、血管、上皮などに対する各種免疫染色で明確な分化傾向を示す所見はなかった。そのため病理学的にほとんど分化傾向を

有さない紡錘形細胞肉腫と診断された。陰茎に発生した紡錘形細胞肉腫はこれまで国内外を含めて報告はない。

肉腫に対する治療は一般的には外科手術による完全切除が第一選択となるが、切除不能例や不完全切除例に対しては化学療法が用いられる。Doxorubicin や ifosfamide が用いられた報告が多いが、感受性は低く全生存期間は4~12カ月と報告されている。Gaetanらは放射線治療後の肉腫に対して化学療法が行われた25例の治療経験を報告しているが、やはり有効率は低いとされる<sup>7)</sup>。術前化学療法は、化学療法の感受性を見極められることや縮小した場合に隣接する重要臓器の合併切除を最小限にできることから意義があるとされる<sup>8)</sup>。近年、平滑筋肉腫に関して Taxan 系, gemcitabine の有効性も示されており, TKI (imatinib, sunitinib, sorafenib, pazopanib) や bevacizumab, mTOR 阻害薬などで治療を行った報告も散見される<sup>6)</sup>。

陰茎肉腫についての予後は組織型が様々で症例数が少ないこともあるが4カ月から2年程で腫瘍関連死しているものから、15年以上長期生存を得られたものまで幅が広く明確ではないが、予後不良とする報告が多い<sup>1)</sup>。

本症例は前立腺癌に対する放射線治療の既往を有していることが特徴である。放射線治療後の二次発癌は1900年代に放射線作業者の慢性的な暴露に伴う皮膚癌が報告され、1922年に初めて肉腫の発生例が報告された<sup>10-12)</sup>。Markらは放射線治療後の肉腫発生のリスクは0.03~0.8%と報告した<sup>13)</sup>。放射線照射後に発生する肉腫の診断に関してはCahanらが報告した post-irradiation sarcoma (PIS) の診断基準<sup>14)</sup>があり、①病理学的に肉腫と診断されること、②放射線治療の既往があること、③数年間の潜在期があること、④以前の照射範囲内に発生すること、の4つを満たすことで診断される<sup>7,15)</sup>。潜在期間としては原発巣の放射線治療後3~12年に発生したと報告されている<sup>10)</sup>。

前立腺癌に対する放射線治療後の肉腫については、Pickersらが9,890例中11例に肉腫の発症を認めたと報告している<sup>15)</sup>。発生部位は照射野内の骨盤腔内、鼠径部などのリンパ節や軟部組織、骨盤・大腿骨で<sup>3,4)</sup>陰茎で発生した例は認めなかった。組織学的には骨肉腫が最も多く、紡錘細胞肉腫は1例にとどまる<sup>3)</sup>。

本症例は病理学的に陰茎海绵体起始部まで腫瘍が慢性に浸潤しており、局所再発の危険性は高いと考えていた。しかし紡錘細胞肉腫に対する有効な化学療法がないこと、腎機能障害を認めたこと、高齢であることを考慮し経過観察としたが、短期間に局所再発をきたした。切除可能であったが今後も再発する可能性は高く慎重に経過観察を行っている。また前立腺癌に対する放射線照射の既往については、陰茎断端までおよ

ぶ腫瘍の局在と照射野の一部にかかっていた可能性があり、放射線治療との因果関係は否定できなかった。

## 結 語

陰茎に発症した紡錘細胞肉腫の1例を経験した。本症例では前立腺癌に対する放射線治療の既往があり、直接の因果関係は不明であるが、照射域内あるいはその近傍に軟部組織腫瘍を認めた場合は肉腫の発症を念頭に置く必要があると考えられた。

本論文の要旨は、第88回日本泌尿器科学会茨城地方会において発表した。

## 文 献

- 1) Dehner LP and Smith BH: Soft tissue tumors of the penis: a clinicopathologic study of 46 case. *Cancer* **25**: 1431-1447, 1970
- 2) Katona TM, Lopez-Beltran A, Cheng L, et al.: Soft tissue tumors of the penis: a review. *Anal Quant Cytol Histol* **28**: 193-206, 2006
- 3) McKenzie M, MacLennan I, Bainbridge T, et al.: Post-irradiation sarcoma after external beam radiation therapy for localized adenocarcinoma of the prostate: report of three cases. *Urology* **53**: 1228, 1999
- 4) Prevost JB, Bossi A, Debiec-Rychter M, et al.: Post-irradiation sarcoma after external beam radiation therapy for localized adenocarcinoma of the prostate. *Tumori* **90**: 618-621, 2004
- 5) Lucia MS and Miller GJ: Histopathology of malignant lesions of the penis. *Urol Clin North Am* **19**: 227-246, 1992
- 6) Morgan SS and Cranmer LD: Systemic therapy for unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas: past, present, and future. *Curr Oncol Rep* **13**: 331-349, 2011
- 7) Kuten A, Sapir D, Robinson E, et al.: Postirradiation soft tissue sarcoma occurring in breast cancer patients: report of seven cases and results of combination chemotherapy. *J Surg Oncol* **28**: 168-171, 1985
- 8) des Guetz G, Chapelier A, Pouillart P, et al.: Post-irradiation sarcoma: clinicopathological features and role of chemotherapy in the treatment strategy. *Sarcoma* ID764379, 2009
- 9) Robinson E, Neugut AI and Wylie P: Clinical aspects of postirradiation sarcomas. *J Natl Cancer Inst* **20**: 233-240, 1988
- 10) Huvos AG, Woodard HQ, Cahan WG, et al.: Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. a clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer* **55**: 1244-1255, 1985
- 11) Wiklund TA, Blomqvist CP, Raty J, et al.: Postirradiation sarcoma: analysis of a nationwide cancer registry material. *Cancer* **68**: 524-531, 1991
- 12) Amendola BE, Amendola MA, Miller CH Jr, et al.: Radiation-associated sarcoma: a review of 23 patients

- with postradiation sarcoma over a 50-year period. *Am J Clin Oncol* **12**: 411-415, 1989
- 13) Mark RJ, Poen J, Parker RG, et al.: Postirradiation sarcomas: a single-institution study and review of literature. *Cancer* **73**: 2653-2662, 1994
- 14) Cahan W, Woodard H and Higinbotham N: Sarcoma arising in irradiated bone. *Cancer* **1**: 3-28, 1948
- 15) Pickles T and Phillips N: The risk of second malignancy in men with prostate cancer treated with or without radiation in British Columbia, 1984-2000. *Radiother Oncol* **65**: 145-151, 2002
- (Received on November 10, 2011)  
(Accepted on March 2, 2012)