

集学的治療により完全寛解が得られた進行陰茎癌の1例

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

郭 俊逸*, 西尾 恭規, 岡田 裕作
竹内 秀雄, 吉田 修

COMPLETE REMISSION OF STAGE III PENILE CANCER BY MULTIDISCIPLINARY TREATMENT: REPORT OF A CASE

Junne Yih KUO, Yasunori NISHIO, Yusaku OKADA,
Hideo TAKEUCHI and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. O. Yoshida)*

A case of penile cancer with bilateral metastatic inguinal lymph nodes in a 68-year-old male is reported. We used combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin, and cisplatin for 2 courses before ilioinguinal lymphadenectomy. The surgical specimen of ilioinguinal lymph nodes revealed no viable tumors.

It is clear that this combination therapy was effective against metastatic penile cancer and the role of preoperative chemotherapy is becoming increasingly important in metastatic penile cancer. This chemotherapy and surgical approach deserves additional trial in patients with metastatic penile cancer.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1051~1055, 1988)

Key words: Advanced penile cancer, Multidisciplinary treatment, Complete remission

緒 言

陰茎癌は比較的稀な疾患であり、本邦においては男子泌尿器系疾患の0.19%、男子泌尿器悪性腫瘍の4.49%を占めるにすぎない¹⁾。しかし放置した場合には進行が早く、大多数が1年以内に死亡し予後不良である²⁾。Schellhammer らの集計によれば鼠径リンパ節転移を伴わない症例では5年生存率が53~90%であるのに対し、リンパ節転移のあるものでは20~50%にすぎない³⁾。したがって、進行陰茎癌の治療成績を如何に向上させるかが現時点での治療の課題であるが、未だ有効な化学療法は確立されておらず大きな問題である。今回、われわれは methotrexate, bleomycin, cisplatin による三者併用化学療法と両側腸骨、鼠径リンパ節郭清術を組み合わせた集学的治療により、完全寛解をみた stage III 陰茎癌を経験したので報告する。

症 例

患者：68歳、男性
主訴：両側鼠径リンパ節腫脹
既往歴：5年前より糖尿病、慢性肝炎で近医にて加療を受けている。
家族歴：特記すべきことなし
現病歴：生来、仮性包茎だった、1986年1月より、両側鼠径リンパ節の腫脹に気づいていたが、放置していた。同年4月より、亀頭部に潰瘍が出現、患者自身で軟膏など塗布したが軽快しなかった。同年5月、両側鼠径リンパ節腫脹が次第に増大し、同年5月31日近医より紹介され来院、陰茎癌および両側鼠径リンパ節転移の疑いにて入院となった。
入院時現症：体格中等度。血圧 124/80 mmHg。脈拍 68/min。眼瞼結膜に貧血、黄疸を認めず。胸部、腹部に異常所見を認めなかった。右鼠径部に1個のウズラ卵大および数個の小指頭大のリンパ節腫脹、左鼠径部に1個の大豆大および数個の小指頭大のリンパ節腫脹を認めた。包皮は仮性包茎ならびに癒着で翻転不

* 現：京都専売病院

能であったが、先端の亀頭部が少し露出でき、同部位より疣状の腫瘍を認めた。

入院時検査所見・(1) 尿所見・混濁(－), 蛋白(－), 糖(+), 尿沈渣: RBC 0~1/hpf, WBC 3~5/hpf. (2) 血液一般検査: RBC $413 \times 10^4/\text{ml}$, WBC 5,500/ml, Hb 14.6 mg/dl, Ht 43.7%, Plt $12.7 \times 10^4/\text{ml}$ (3) 血液生化学: GOT 65 IU/l, GPT 46 IU/l, LDH 468 IU/l, Alp 81 IU/l, TP 6.8 g/dl, Alb 4.0 mg/dl, T-Bil 0.9 mg/dl, T-Chol 150 mg/dl, Cre 0.8 mg/dl, 尿酸 2.7 mg/dl, BUN 12 mg/dl, Glu 215 mg/dl, Ca 8.5 mg/dl, P 2.6 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 3.6 mEq/l, Cl 108 mEq/l (4) 血液凝固検査: 出血時間 5分30秒, プロトロンビン時間 11.7秒, 活性化トロンボプラスチン時間 36.6秒, フィブリノーゲン 377 mg/dl (5) X線所見: 胸部X線上, 特に異常を認めなかった. IVP では両側上部尿路に異常を認めなかった. CT および MRI にて両側鼠径リンパ節の腫大を認めた (Fig. 1). (6) 治療経過: 両側鼠径リンパ節転移を有する陰茎腫瘍の診断にて1986年6月16日, 包皮背面切開, 腫瘍生検施行. 亀頭および包茎の左側に炎症を伴う疣状腫瘍を認め, 腫瘍の直径は約5 cm であった. 病理組織学的診断では未分化扁平上皮癌を認めた (Fig. 2). 6月27日陰茎部分切除術 (Fig. 3) ならびに右鼠径リンパ節生検を施行した. リンパ節の病理組織診断で未分化の扁平上皮癌の転移像を認めた (Fig. 4). 以上の所見より stage III の陰茎癌と診断し, 7月4日より methotrexate, bleomycin, cisplatin による術前化学療法を2コース施

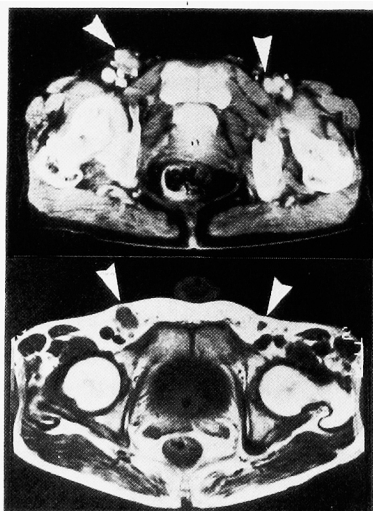


Fig. 1. CT and MRI: The arrows indicate the bilateral enlarged inguinal lymph nodes.

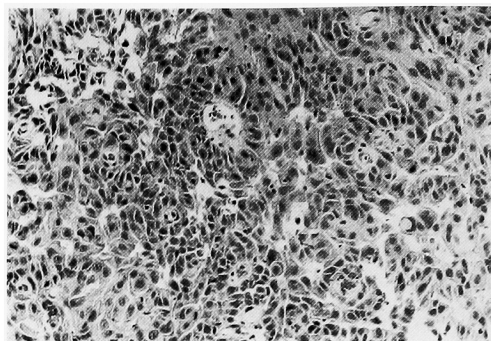


Fig. 2. Microscopic view of penile cancer. Primary tumor is composed of undifferentiated squamous cell carcinoma (HE stain, $\times 400$)

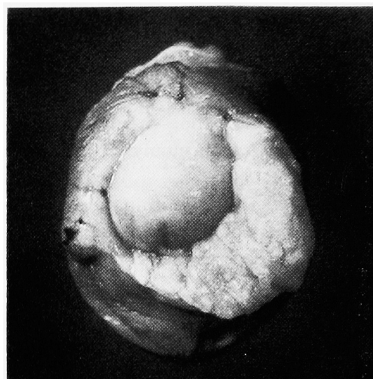


Fig. 3. Gross appearance of penile cancer involving the prepuce. The dorsal incision had been made previously before partial penectomy.

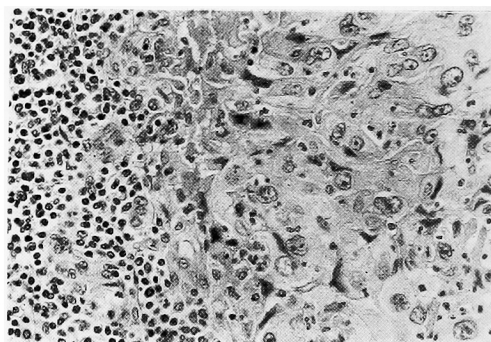


Fig. 4. The biopsy of right inguinal lymph node revealed undifferentiated squamous cell cancer. (HE stain, $\times 400$)

行した (Table 1). 化学療法により両側腫脹したリンパ節は著明に縮小した. 8月29日広範陰茎切断術および両側腸骨, 鼠径部リンパ節郭清術を施行. 病理組織診断ではリンパ節に癌細胞の残存は認めなかった. 10

Table 1. Treatment plan (MBD regimen*)
MTX: methotrexate,
BLM: bleomycin,
CDDP: cisplatin.

		Day			
		1	4	8	15
MTX	40 mg/m ² i.v.	○			○
BLM	10 mg i.v.	○		○	○
CDDP	50 mg/m ² i.v.		○		

* Cycles repeated every 21 days

月28日よりさらに同様の化学療法を2コース施行。現在、術後1年6ヵ月、退院1年4ヵ月であるが転移、再発の所見はなく健在である。

考 察

陰茎癌転移の経路は浸潤性、リンパ行性、血行性であるがリンパ行性転移が主である。なかでも鼠径リンパ節は陰茎癌の好発転移部位であり、同部の転移の有無は予後を決する重要な因子である。鼠径リンパ節転移を伴わない症例では5年生存率が53~90%であるのに対し、リンパ節転移のあるものでは20~50%にすぎない。

陰茎の包皮のリンパ流については、陰茎の遠位側に発したリンパ流はリンパ管の net-work を経由して、陰茎根部で互いに交通し、両側浅鼠径部に注ぐといわれ、論議のないところである⁴⁾。しかし、大多数の陰茎癌は亀頭に発生するため亀頭からのリンパ流はリンパ節転移の面で重要な臨床的意義をもつが亀頭からのリンパ流についてはまだ論議の多いところで、直接、浅鼠径部リンパ節に注ぐとする説や、深鼠径部および腸骨リンパ節に注ぐとする考えもある^{5,6)}。Puras は鼠径リンパ節に転移のない場合には、他に転移は証明されなかったとしている⁷⁾。Ekstrom らによれば片側リンパ節腫脹を伴う転移の症例では60%の両側転移が認められる、これはリンパ流が陰茎根部で互に交通し、両側浅鼠径部に注ぐことを証明している⁸⁾。1980年 Harty らは文献上の報告をふまえて大部分の陰茎亀頭部のリンパ流は浅鼠径リンパ節を経由して、深鼠径リンパ節や外腸骨リンパ節に注ぐことが最も多く、直接、浅鼠径リンパ節を経由せず、外腸骨リンパ節に注ぐのは稀であると報告している⁹⁾。

初診時、陰茎癌では鼠径部リンパ節腫脹が50%以上に認められるが、そのうち、50%は転移ではなく、原発巣の感染による炎症性の腫脹と報告されている^{8,10)}

したがって、鼠径部リンパ節転移の有無は原発巣の治療を行い、十分な抗生物質を行った後に、リンパ節腫脹が触知される場合に生検を施行し確定診断することが必要である。

一般的に、リンパ節転移に対する治療法は手術療法、化学療法、放射線療法がなされているが、そのなかでも手術療法は最も有効な手段でリンパ節郭清の意義は確立されている。陰茎癌はリンパ節郭清を伴う根治術により、治癒可能な癌である。これはほかの尿路性器癌とは相違しているところである^{2,3)}。

文献上、鼠径リンパ節転移症例の中で約30%は腸骨リンパ節転移を伴っているとされている^{7,11)}。Hopman は以下の理由で腸骨、鼠径リンパ節を含めた広範囲郭清術を支持している。(1)手術手技の進歩により、合併率が明らかに減少している。(2)転移が鼠径リンパ節を経由せず、腸骨リンパ節に skip する可能性がある。(3)リンパ節転移がある場合には、リンパ節郭清術が最も有効な治療手段である。(4)陰茎癌における治療失敗の最も多い原因は陰茎切除後の経過観察中に発生する手術不能のリンパ節転移である。(5)腸骨、鼠径リンパ節郭清により適切な staging が可能である¹²⁾。Hardner によれば鼠径リンパ節転移例の平均生存期間は腸骨、鼠径リンパ節郭清術では9.1年であるのに対し、鼠径リンパ節のみ施行した場合の生存期間は、5.0年と短い¹⁰⁾。したがって、鼠径リンパ節転移を認める場合には腸骨リンパ節を含む鼠径リンパ節郭清術が合理的であるといえる。

陰茎癌の治療法としては、以上の手術療法のほかに、放射線や化学療法も広く行われている。そのうち、放射線療法はリンパ節に対しては効果が低いといわれ、主として、原発巣に対して行われている¹³⁾。

一方、化学療法については、進行癌における化学療法は確立されていないのが現状である。過去、陰茎癌に対する化学療法剤としては methotrexate, bleomycin, cisplatin などが広く用いられてきたが、単剤での有効率は11~60%でいずれも partial response にとどまるものが多かった¹⁴⁾。Bleomycin は早期症例に有効であるが進行癌に対しては限界があるを指摘されている¹⁵⁾。Ahmed, Yagoda らは進行癌症例に対し、bleomycin, methotrexate, cisplatin を各単剤投与し、methotrexate が3者の中では比較的有效率がよく53%であるが、有効期間は短く、平均3ヵ月間のみであったと報告している。cisplatin によっても著効を認めなかった¹⁴⁾。

多剤併用療法の報告は症例数が少なく、確立された regimen はない。Williams らの報告では進行癌の3

例に vincristin と bleomycin の併用療法を行っているが有効例はなかった¹⁶⁾。Lokich らは bleomycin と methotrexate の投与で部分寛解をみた1例を症例報告している¹⁷⁾。しかし、Persky らは手術的完治不能の鼠径リンパ節転移の3症例に術前に methotrexate, bleomycin, cisplatin の3者併用療法を施行し、さらに外科的切除を加えることにより、2例に完全寛解が得られ、それぞれ術後3年、5年で再発なく生存していると報告している¹⁸⁾。

自験例では両側鼠径リンパ節転移を伴う陰茎癌で、リンパ節郭清術に先行して化学療法を施行すべきであると判断し、陰茎癌に類似する頭頸部扁平上皮癌に63%有効率を示す methotrexate, bleomycin, cisplatin による MBD 療法を採用した¹⁹⁾、術前に2コース施行後、両側腸骨、鼠径リンパ節郭清術を施行したが病理組織学上、残存腫瘍細胞はなく、完全寛解と判断した。これらの3剤はお互いに作用機序が異なると同時に、Ahmed, Yagoda らによると3例の間に cross resistance も存在しないと述べており、すぐれた併用療法と考えられる。また、本療法は軽度の嘔気を認めるが重篤な骨髄抑制、肺腺維症、腎機能の低下を認めず、副作用の面からも安全に施行できるものと考えられ、今後、進行陰茎癌に対する化学療法として、試みられるべき regimen と考えられる。

結 語

68歳男子で両側鼠径リンパ節転移を伴う stage III の陰茎癌症例に対し methotrexate, bleomycin, cisplatin による術前三者併用化学療法と両側腸骨、鼠径リンパ節郭清術により、完全寛解をみた1例を報告した。適切な化学療法を中心とした集学的治療により、従来予後不良であった進行陰茎癌も根治の可能性があるものと考えられる。

本稿の要旨は第14回尿路悪性腫瘍研究会（東京）において発表した

文 献

- 1) 赤坂 裕, 今村一男, 中西欽也, 丸山行孝, 菅孝幸, 近藤常郎, 中川長生, 甲斐祥生: 陰茎癌症例の検討 附 調査による陰茎癌の概観. 日泌尿会誌 57: 291-304, 1966
- 2) Mc Dougal WS, Kirchner FK Jr., Edwards RH and Killion LT: Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. J Urol 136: 38-41, 1986
- 3) Schellhammer PF and Grabstald H: Tumors of the penis. Campbell's Urology (edited by Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA), 5th ed., pp. 1583-1606, Saunders C., Philadelphia, 1986

- 4) Riveros M, Garcia R, Cabanas R: Lymphadenography of the dorsal lymphatics of the penis. Cancer 20: 2026-2031, 1967
- 5) Bruhns C: Ueber die Lymphgefäße der äusseren männlichen Genitalien und die Zuflüsse der Leistendruesen, Arch Anat physiol Anat Abst., p. 281-293, 1900
- 6) Cuneo and Marcille: Note sur les lymphatiques du gland. Bull Mem Soc Anat Paris Series 6, 3: 671-674, 1901
- 7) Puras A, Gonzales-Flores B, Rodriguez R: Treatment of carcinoma of the penis. Proceedings of the Kimbrough Urological Seminar 12: 143-152, 1978
- 8) Ekstrom T and Edsmyr F: Cancer of the penis: A clinical study of 229 cases. Acta Chir Scand 115: 25-45, 1958
- 9) Harty JI and Catalona WJ: Carcinoma of the penis. Principles and management of urologic cancer (edited by Javadpour N) 2nd ed., pp. 581-597, Baltimore Co., London 1983
- 10) Hardner GJ, Bhanalaph T, Murphy GP, Albert DJ and Moore RH: Carcinoma of the penis: Analysis of therapy in 100 consecutive cases. J Urol 108: 428-430, 1972
- 11) Riveros M and Gorostiaga R: Cancer of the penis. Arch Surg 85: 377-382, 1962
- 12) Hoppman HJ and Fraley EE: Squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 120: 393-398, 1978
- 13) Bleodorn, FG: Penis and male urethra. Textbook of radiotherapy (edited by Fletcher GH), 3rd ed., pp. 886-893, Lea & Febier, Philadelphia, 1980
- 14) Ahmed T, Sklaroff R and Yagoda A: Sequential trials of methotrexate, cisplatin and bleomycin for penile cancer. J Urol 132: 465-468, 1984
- 15) 広川 勲, 中野 巖, 市川篤二: 陰茎腫瘍の化学療法. 臨泌 31: 147-154, 1977
- 16) Williams RD, Blackard CE: Chemotherapy for metastatic squamous cell carcinoma of penis. Urology 4: 69-72, 1974
- 17) Lokich JJ, Frei E: Phase II study of concurrent methotrexate and bleomycin chemotherapy. Cancer Res 34: 2240-2242, 1974
- 18) Persky L, deKernion J: Carcinoma of the penis. CA-A Cancer J for Clinicians 36: 258-273, 1986
- 19) Chiuten D, Volgl SE, Kaplan BH and Greenwald E: Effective outpatient combination

chemotherapy for advanced cancer of the
head and neck. Surg Gyn & Obst 151: 659-

662, 1980

(1988年2月3日迅速掲載受付)