

持続勃起症を契機に診断された乳頭状腎細胞癌陰茎転移の1例

望月 拓¹, 伊藤 悠城¹, 栗田 華代¹, 石垣 華子¹
林 博文¹, 堀田 綾子², 齋藤 生朗², 平井耕太郎¹

¹独立行政法人国立病院機構相模原病院泌尿器科

²独立行政法人国立病院機構相模原病院病理科

MALIGNANT PRIAPISM DUE TO METASTATIC PAPILLARY RENAL CELL CARCINOMA: A CASE REPORT

Taku MOCHIZUKI¹, Hiroki ITO¹, Kayo KURITA¹, Hanako ISHIGAKI¹,
Hirofumi HAYASHI¹, Ayako HORITA², Ikuo SAITO² and Kotaro HIRAI¹

¹The Department of Urology, National Hospital Organization Sagami National Hospital

²The Department of Pathology, National Hospital Organization Sagami National Hospital

A 70-year-old man presented in December, 2010 with priapism persistent for over a month. The patient had no history of medications for erectile dysfunction, penis trauma, or traumatic sexual activities. A blood gas measurement of the cavernosum was performed, but only fibrosis tissue was aspirated and no blood was obtained. Color-flow Doppler imaging of the penis revealed blood flow in the corpora cavernosa of the penis, suggesting the occurrence of nonischemic priapism. Enhanced chest and abdominal computed tomography revealed a left renal cyst, and the wall of the cyst showed contrast enhancement. No other obvious obstructive mass or tumor was detected in the pelvic cavity. Gradually, necrotic changes of the glans penis appeared, and total penectomy was performed. Histopathological examination of penectomy tissue specimens suggested papillary renal cell carcinoma metastases to the penis. Consequently, open left radical nephrectomy was performed. Pathological diagnosis revealed papillary renal cell carcinoma pT2, and the patient was diagnosed with stage IV (pT2N0M1) renal cell carcinoma. Treatment was provided by intravenous temsirolimus therapy that resulted in partial remission and stable disease, which in turn relieved cancer pain.

(Hinyokika Kyo 58 : 549-552, 2012)

Key words : Malignant priapism, Metastatic papillary renal cell carcinoma, Temsirolimus

諸 言

悪性腫瘍が原発性もしくは続発性の持続勃起症を引き起こすことがしばしば報告されている。今回われわれは持続勃起症を契機に診断され、temsirolimus（薬品名：トリーセル）にて加療した転移性乳頭状腎細胞癌の症例を経験した。若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：70歳，男性

主訴：陰茎の腫脹

既往歴：境界型糖尿病

現病歴：2010年12月，1カ月前からの軽度の疼痛を伴った勃起の持続を主訴に当科を受診した。持続勃起症と診断し局所麻酔下で脱血，海綿体内血液ガス分析を試みたが，海綿体内の線維化傾向が強く血液の吸引は不可能であった。経過が長く疼痛も軽度でありカラードップラーエコー検査にて血流を確認できたこと

から，非虚血性持続勃起症と判断した。勃起不全症の治療歴や陰茎外傷の既往はなく，原因として特発性，血液疾患や悪性腫瘍の転移などが考えられた。その後の原因検索のため施行した骨盤部造影 CT，MRI では，陰茎根部や海綿体に器質的疾患を認めなかった。腹部造影 CT では 100 mm×90 mm の壁の造影効果を伴った左腎嚢胞を認め，腎腫瘍合併の可能性が疑われた。腹部造影 MRI でも左腎嚢胞内に充実部を認め腫瘍の存在が疑われた (Fig. 1)。

これら全身検索の間に徐々に亀頭部が黒色に変化し，エコーで海綿体内構造が壊死性変化を生じ崩壊していることが確認された。陰茎の疼痛が強く炎症反応の上昇を認めたため，2011年1月陰茎切除術，左腎腫瘍加療目的に入院となった。

入院時現症：胸部，腹部には異常を認めなかった。陰茎は硬く腫脹し圧痛を認めた。

入院時検査所見：Hb 13.4 g/dl (13.5～17.0 g/dl)，LDH 885 IU/l (119～229 IU/l)，CRP 0.48 mg/dl (<0.4 mg/dl) 以外に異常所見を認めなかった。

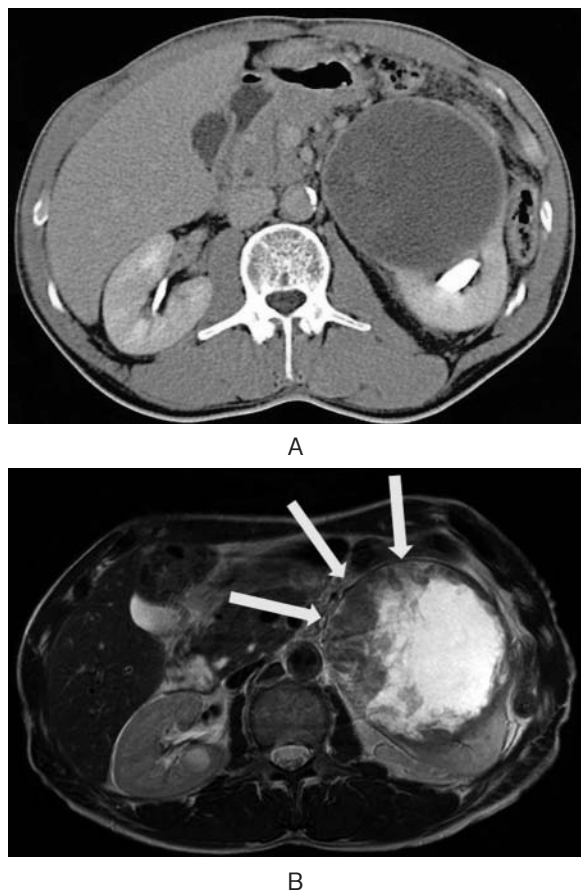


Fig. 1. A: Enhanced abdominal CT showing a left renal cyst (100×90 mm), and the wall of the cyst showing contrast enhancement. B: Abdominal magnetic resonance imaging showing a solid component in the left renal cyst.

入院後経過：2011年1月，碎石位にて陰茎切除術を施行した。一部陰茎温存を考え末梢側3分の1を始めに切開したが，陰茎海綿体内は白膜のみが保たれるのみでその他は壊死組織が充満していた。そのため部分切除では不十分と判断し陰茎全摘除術を行った。陰茎海綿体の茎部は非常に硬く線維化が顕著であったが，悪性腫瘍の原発もしくは転移を疑う腫瘍性病変などは肉眼的には確認されなかった。陰茎海綿体は全摘出し陰囊正中に尿道海綿体断端を開放し外尿道口を形成した。手術時間は3時間20分，出血量は110 mlであった。

病理組織学的所見：陰茎先端3分の1での断面は壊死組織で満たされていた (Fig. 2)。陰茎海綿体および尿道海綿体に多形性が強く核不整な腫瘍細胞の充実性増殖を認めた (Fig. 3)。免疫染色の結果サイトケラチン AE1/AE3 陽性，ビメンチン陽性，CD10 陰性，CK20 陰性，CK7 陰性，34βE12 陰性であった。陰茎背動静脈には腫瘍塞栓を認め，腫瘍細胞は海綿体洞に充満しており広範な壊死，出血，膿瘍形成を伴っていた。切除断端は陽性であった。

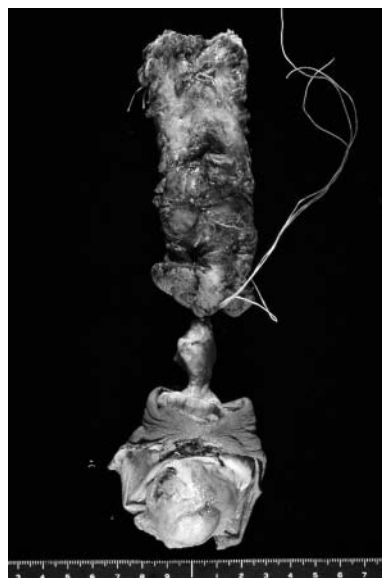


Fig. 2. Gross appearance of surgically resected specimen of the penis.

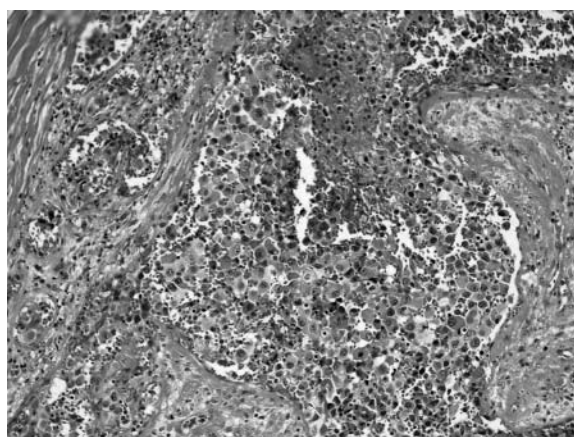


Fig. 3. Histological findings of penectomy tissue (HE stain ×400).

術後経過：陰茎転移の原因として左腎腫瘍が疑われ，1月経腹的左腎摘除術を施行した。腎下極に直径120 mm 大の囊胞性腫瘍を認め，囊胞内には多量の黄色酒粕様組織が充満していた。手術時間は4時間，出血量 300 ml であった。悪性腫瘍の陰茎転移は予後が非常に悪く^{1,2)}根治性が低いと判断されたため，本人の ADL も考慮し尿道の追加切除は行わなかった。病理組織学的診断は papillary renal cell carcinoma type 1 であった。左腎の下極に 12×11×8 cm の膨張性発育を示す黄色の腫瘍を認めた (Fig. 4)。腫瘍細胞は好酸性細胞質と核腫大を有し，乳頭状・管状構造を示した (Fig. 5)。低分化成分の免疫染色では陰茎切除検体と同様の所見を認め，これより乳頭状腎癌の陰茎転移と診断した。この時点で補正 Ca 8.9 mg/dl，Hb 13.2 g/dl，LDH570 IU/l であり Motzer のリスク分類³⁾における予後不良群と判断された。

腎摘除術後，外尿道口を形成した尿道海綿体断端が

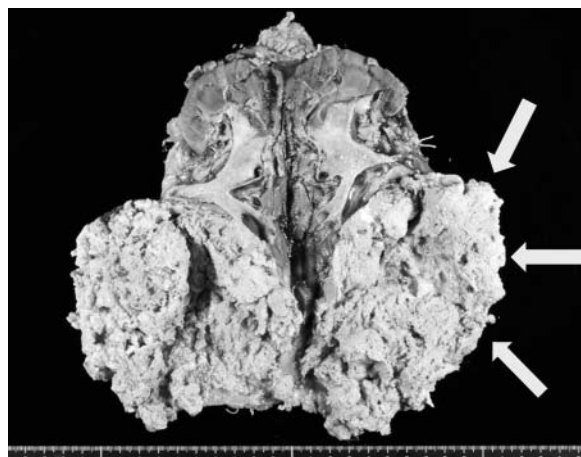


Fig. 4. Gross appearance of surgically resected specimen of the renal tumor.

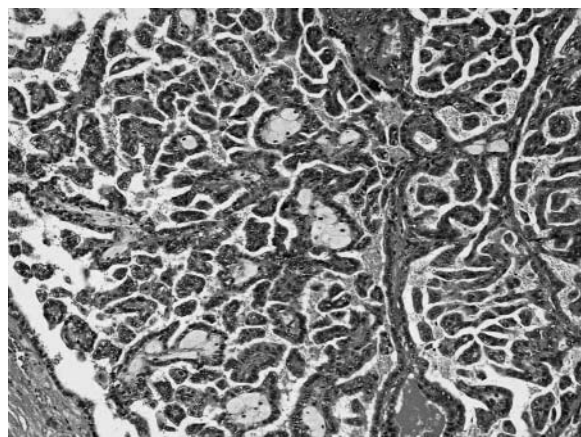


Fig. 5. Histological findings of the renal tumor (HE stain ×400).

発赤・腫脹し、強い局所疼痛と排尿障害が出現したため2月に恥骨上膀胱瘻を造設した。2010年NCCNガイドラインでは、temsirolimusが非淡明細胞癌、予後不良群に対してfirst choiceとされており、temsirolimus 25 mg/weekの点滴加療を開始した。Temsirrolimus 2

回目投与以降、肉眼的に尿道腫瘍の発赤・腫脹は改善、局所疼痛も速やかに消失した。3回目からは外来で投与を継続し、その後4カ月は画像上もPR-SDの小康状態であり局所疼痛も自制内であった。5カ月頃より徐々に骨転移や肺転移、鼠径リンパ節転移が出現し局所疼痛も増悪傾向となり temsirolimus の投与を中止した。2011年7月より癌性疼痛に対して強オピオイドを導入、2011年10月全身状態悪化し永眠された。

考 察

続発性持続勃起症を来す悪性腫瘍の原発巣は多岐にわたり、膀胱(27~35%)、前立腺(26~32%)、腎(8~17%)、消化器疾患(8%)、精巣、肺、肝臓、骨・軟部組織などの報告がある^{1,4,5)}。70%以上が泌尿器科領域の悪性腫瘍であるが、比較的腎腫瘍の頻度は低い傾向である^{6,7)}。本邦では自験例を含め12例が報告されている⁸⁾。Table 1に本邦における腎癌の陰茎転移症例を示す。初診時持続勃起症を主訴とするものは42%であり、陰茎転移を診断されてからの平均予後は4カ月であった。腎癌のmalignant priapismに対し分子標的治療を行ったのは自験例が初めての報告であり、予後は他の報告と比較して良好であった。

Malignant priapismとは、原発性または続発性に腫瘍細胞が陰茎海綿体に転移または直接浸潤し血液の灌流障害を引き起こすことが原因となったもので、静脈性持続勃起症を呈することが多いとされる^{2,9)}。転移形式としては動脈性、逆行性静脈性、逆行性リンパ行性などが考えられており^{2,10)}、CT、MRIといった骨盤内画像検査のほか、海綿体の吸引細胞診、陰茎生検が診断方法として有用である^{1,2,11)}。悪性腫瘍の証明のためには陰茎生検が最も優れているとされるが¹⁾、自験例では肉眼的にも画像上も明らかな腫瘍やリンパ節腫脹を認めず陰茎生検は施行しなかった。穿刺吸引細胞診はその有用性が報告されており^{1,11,12)}、腫瘍の

Table 1. Reported cases of penile metastasis of renal cell carcinoma

No	報告者	報告年	年齢	初診時陰茎所見	患側	組織型	治療	診断後の転帰
1	斉藤	1934	57	持続勃起症	左	不明	放射線治療	1 M 後死亡
2	阿部	1963	42	陰茎腫瘍	右	不明	不明	死亡
3	小松原	1971	65	陰茎腫瘍	左	RCC	保存治療	3 M 後死亡
4	石戸	1980	75	持続勃起症	右	RCC	保存治療	2 M 後死亡
5	大藪	1981	63	陰茎硬結	左	RCC	左腎摘、化学療法、陰茎切断術	10 M 後死亡
6	寛	1984	42	持続勃起症	右	RCC	保存治療	1 M 後死亡
7	中島	1997	52	陰茎腫瘍	左	ペリニ管癌	左腎摘、INF療法	4 M 後死亡
8	高橋	1998	69	陰茎腫瘍	右	RCC	右腎塞栓術、INF療法、化学療法	3 M 後死亡
9	服部	1998	64	持続勃起症	左	RCC	保存治療	4 M 後死亡
10	中野	1998	49	陰茎腫瘍	左	RCC	保存治療	5 M 後死亡
11	中島	2001	52	陰茎腫瘍	不明	RCC	不明	4 M 後死亡
12	自験例	2012	70	持続勃起症	左	RCC	左腎摘、分子標的治療	8 M 後死亡

局在が明らかでない場合には特に有用な診断法と考えられる。自験例は海綿体の線維化が強く吸引細胞診を行えなかったが、初診時に確定診断を得られていれば早期に分子標的薬を開始でき、さらなる生存期間の延長を期待できた可能性もある。Malignant priapism の頻度は持続勃起症の約10%と言われており⁹⁾、画像上局所に異常を示さない場合でも全身検索の結果悪性腫瘍の転移が疑われる場合は、迅速な吸引細胞診または局所生検を検討する必要があると考えられた。

転移性腎癌に対する分子標的治療では、従来汎用されてきたインターフェロン療法による免疫治療と比較して、無増悪生存期間、全生存期間の延長が確認されている^{13,14)}。その中でも mTOR 阻害剤である temsirolimus は転移性腎癌予後不良群に対しても全生存期間延長をもたらすことが知られている¹⁵⁾。一般的に今回の症例のような転移性陰茎腫瘍は予後不良であり、80%以上が半年以内に死亡するという報告もある^{12,16)}。われわれは今回、temsirolimus により術後半年ほどの PR-SD の状態をえることに加え、局所疼痛の改善による大幅な患者 QOL の改善をえるに至った。この結果は転移性腎癌予後不良群に対する mTOR 阻害剤の有用性を改めて支持するものであり、また持続勃起症を呈した転移性腎細胞癌に対する分子標的薬が全生存期間延長のみならず患者 QOL の改善にも貢献する可能性があることが示唆された。

結 語

今回、われわれは持続性勃起症を契機に診断された転移性乳頭状腎細胞癌の症例を経験し、若干の文献的考察を加え報告した。Temsirrolimus によりわずかな期間だが疼痛緩和、病勢抑止の効果を得られた。

文 献

- 1) Chan PT, Bégin LR, Arnold D, et al.: Priapism secondary to penile metastasis: a report of two cases and a review of the literature. *J Surg Oncol* **68**: 51-59, 1998
- 2) 沖波 武, 石戸谷 哲, 今村正明: 持続勃起症を来した悪性黒色腫陰茎転移の1例. *泌尿紀要* **55**: 149-152, 2009
- 3) Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al.: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **17**: 2530-2540, 1999
- 4) Krco MJ, Jacobs SC and Lawson RK: Priapism due to solid malignancy. *Urology* **23**: 264-266, 1984
- 5) Nezu FM, Dhir R, Logan TF, et al.: Malignant priapism as the initial clinical manifestation of metastatic renal cell carcinoma with invasion of both corpora cavernosum and spongiosum. *Int J Impot Res* **10**: 101, 1998
- 6) Puppo P, Perachino M, Ricciotti G, et al.: Malignant priapism due to a huge renal carcinoma. *Eur Urol* **21**: 169-171, 1992
- 7) Daniels GF Jr and Schaeffer AJ: Renal cell carcinoma involving penis and testis: unusual initial presentations of metastatic disease. *Urology* **37**: 369-373, 1991
- 8) 高橋久弥, 平野恭弘, 石川 晃, ほか: 陰茎転移をきたした腎癌の1例. *泌尿紀要* **46**: 463-465, 2000
- 9) 藤井秀岳, 森田壮平, 木村泰典: 持続勃起症を呈した前立腺 Neuroendocrine carcinoma の1例. *泌尿紀要* **57**: 337-339, 2011
- 10) Abeshouse BS and Abeshouse GA: Metastatic tumors of the penis: a review of the literature and a report of two cases. *J Urol* **86**: 99-112, 1961
- 11) Sagar SM and Retsas S: Metastasis to the penis from malignant melanoma. *Clin Oncol* **4**: 130-131, 1992
- 12) Kurul S, Aykan F and Tas F: Penile metastasis of cutaneous malignant melanoma; a true hematogenous spread?: case report and review of the literature. *Melanoma Res* **16**: 259-261, 2006
- 13) Chowdhury S, Larkin JM and Gore ME: Recent advances in the treatment of renal cell carcinoma and the role of targeted therapies. *Eur J Cancer* **44**: 2152-2161, 2008
- 14) Escudier B: Signaling inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer J* **14**: 325-329, 2008
- 15) Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, et al.: Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* **108**: 1556-1563, 2011
- 16) Matuszewska K, Matuszewski M, Kowalczyk A, et al.: Penile metastases from urogenital primaries. *Neoplasma* **49**: 346-348, 2002

(Received on March 15, 2012)
(Accepted on May 30, 2012)