

陰茎癌患者における Human papillomavirus (HPV) 感染の検討

湯村 寧¹, 服部 裕介¹, 納田 英幸¹, 近藤 慶一¹

野口 和美¹, 佐々木 毅², 春日 純³, 窪田 吉信³

¹横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器科, ²同病理部

³横浜市立大学医学部泌尿器科

THE RELATIONSHIP BETWEEN HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) INFECTION AND PENILE CANCER

Yasushi YUMURA¹, Yusuke HATTORI¹, Hideyuki NODA¹, Kei-ichi KONDO¹,
Kazumi NOGUCHI¹, Takeshi SASAKI², Jun KASUGA³ and Yoshinobu KUBOTA³

¹The Department of Urology, Yokohama City University, Medical Center

²The Department of Pathology, Yokohama City University, Medical Center

³The Department of Urology, Yokohama City University, School of Medicine

Human papillomavirus (HPV) may be carcinogenic effectors in a variety of human lower genital tract malignancies. We evaluated HPV status with respect to clinical and pathological features and prognosis of penile carcinoma. We searched for HPV infected cells (Koilocytosis) within the primary lesion of cancer tissue from 78 patients with penile squamous cell carcinoma. The following variables were recorded: age, tumor size, clinical stage, lymphatic and venous invasion, histologic and nuclear grade, Broders grade, infiltration status, and lymph node and distant metastasis. Koilocytosis were detected 55.1% (43 of 78) of patients. Tumors with Koilocytosis had better differentiation ($p=0.0443$) and lower grade (better keratinized) in Broders grading system ($p=0.0116$) than HPV negative tumors. No difference was found in the 5-year survival rate ($p=0.5693$). Our data suggest that the presence of Koilocytosis does not influence prognosis in penile cancer.

(Hinyokika Kiyo 55 : 671-675, 2009)

Key words : Penile cancer, Human papillomavirus (HPV), Koilocytosis

緒 言

Human Papilloma Virus (HPV) は性交渉により伝播され, genotype によっては癌化を促進させることが知られている¹⁾. 近年, 子宮頸癌をはじめとして, 頭頸部, 口腔などの扁平上皮癌と HPV 感染との関連が重要視されている²⁻⁶⁾が, 陰茎癌についても, HPV 感染との関連が報告されている⁷⁻¹¹⁾. 今回われわれは陰茎癌患者の癌組織における HPV 感染細胞 (Koilocyte) とその集簇 (Koilocytosis) の有無について, その頻度を調査した. 結果に若干の考察を加え報告する.

対象および方法

1988年1月から2008年11月の間に横浜市立大学泌尿器科の関連23施設で経験された陰茎癌症例88例を対象とした. このうち, 病歴・病理所見が不明な症例 (3例) 追跡期間が3カ月に満たない症例 (5例) 局所切除を行わなかった症例 (2例) など10例を除外した78例の癌組織を調査した. 平均年齢67.0歳 (46~91歳) で全例扁平上皮癌であった. また患者の病歴, 既往歴

についても調査したが, 尖圭コンジローマの既往を持つものはいなかった. また, パートナーの HPV 感染については調査していない.

全例において, 各施設からプレパラートと切り出し図を借用し, 当院の1名の経験ある病理医により, 病理所見の再調査を行い, 深達度, 分化度, 核異形度, 脈管浸潤の有無, 腫瘍浸潤形態について調査した. その際に癌組織中の HPV 感染細胞の有無を判定した. 組織の再調査は, 借用したすべてのプレパラートを使用して行っており, 枚数は統一できないが, おおむね1症例あたり10~20枚の観察を行った.

一般に, HPV に感染した細胞は核が濃縮し, 細胞質が空胞化する (Koilocyte). これらが集簇して存在し, Koilocytosis とよばれる¹⁾ (Fig. 1). これは HPV 感染に特徴的な所見であり, われわれは全症例において, Koilocytosis の癌組織中での集簇の有無を確認した.

TNM 分類については1997/2002年度版をもちいた. また, 通常の分化度の他に皮膚癌で用いられる, 腫瘍内の角化の程度をしめす Broders 分類についても調査

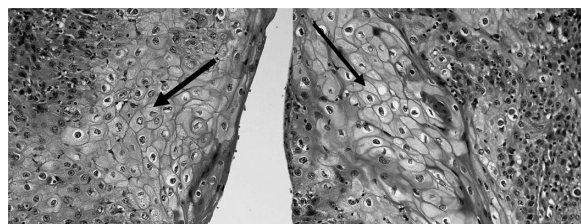


Fig. 1. HPV infectious cells (Koilocytosis): These are recognized cytologically by nuclear enlargement, hyperchromasia, well-defined perinuclear halo (arrow). HE stain $\times 20$.

した。

以上の病理所見、臨床所見、転帰と癌組織中の Koilocytosis の有無との関連を調べた。Koilocytosis と各所見との関連については、 χ^2 乗検定を行い判定した。観察期間は手術日から起算し2009年2月を end point とし、78例の疾患特異的生存率および生存に与する因子を解析した。生存率は Kaplan-Meier 法で

Table 1. Clinical and pathologic characteristic of patients

Age	Median	67
	Mean	67.0 $\pm$ 11.3 (46-91)
Location	Glans	56
	Shaft	10
	Foreskin	12
Tumor size (cm)	Median	3.0
	Mean	3.41 $\pm$ 2.30 (0.25 $\pm$ 15.0)
Amputation	Total penectomy	23
	Partial penectomy	45
Penile conserve	Tumor resection	7
	Circumcision	3
LND	Not done	48
	ILND	29
	PLND	4
Irradiation	Not done	64
	done	14
Chemotherapy	Not done	45
	done	33
N	0/1/2/3	55/8/9/6
M	0/1	76/2
UICC Stage	I/II/III/IV	38/22/10/8
pT	1/2/3/4	45/22/8/3
Differentiation (max)	well/mod/por	35/36/6
核異形度	1/2/3	30/35/13
Broders	1/2/3/4	27/26/17/8
v	なし/あり	61/17
ly	なし/あり	66/12
inf (max)	$\alpha/\beta/\gamma$	11/56/11
Y-K grade (max)	1/2/3/4	1/22/39/16
Koilocytosis	なし/あり	35/43

ILND: Inguinal lymph node dissection, PLND: Pelvic lymph node dissection.

Table 2. Frequency of clinical and pathologic variables by Koilocytosis

Univariate analysis (Logrank)			
	Variable	Categorries	p value
1	Age	<67, ≥ 67	0.7019
2	Size	<3.0, ≥ 3.0	0.074
3	Penectomy	Done, not done	0.1368
4	T	T1/T2, T3, T4	0.0551
5	Differentiation	well, mod/poor	0.0881
6	核異形度	G1/G2/G3	0.6586
7	Broders	G1/G2/G3/G4	0.9099
8	inf	$\alpha, \beta/\gamma$	0.0172
9	Y-K grade	G1, G2, G3/G4	0.0727
10	v	yes, no	0.0011
11	ly	yes, no	<0.0001
12	N	yes, no	0.0002
13	M	yes, no	<0.0001
14	Koilocytosis	yes, no	0.5693

算出し Log rank 法で有意差を検定した。

なお統計解析は Stat View ver.4.0 を用いた。

結 果

Table 1 に患者の臨床、病理学的背景を示す。78例全例外科的切除を行ったが68例で陰茎の切断術を行い、10例は陰茎温存を試みた。

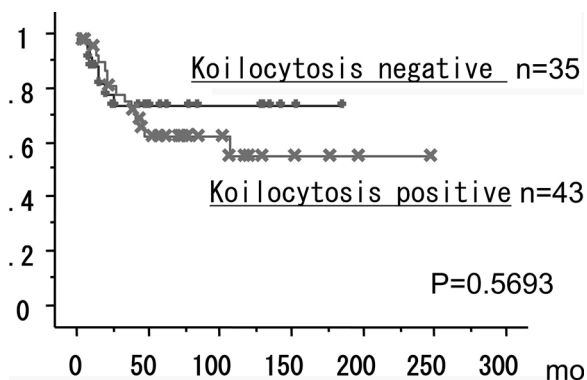
リンパ節転移は23例に見られ、2例の他臓器転移例も認められた。観察期間の平均値は55.4カ月(3.0~248.1カ月)で中央値は40.6カ月であり、この間20例が癌死した。5年での疾患特異的生存率は65.9%であった。HPV 感染細胞は78例のうち43例(55.1%)で認められた。臨床、病理所見と Koilocytosis の有無との関連を調査すると、Koilocytosis は、分化度の高い癌、Broders grade の低い癌、すなわち角化傾向の強い癌において有意に頻度が高かった (Table 2)。単変量解析により予後に関する因子を検討したところ、浸潤様式 (inf)、尿管浸潤の有無 (v, ly)、リンパ節転移の有無 (N)、他臓器転移の有無 (M) において有意差を認めた。Koilocytosis の有無と予後には関連はなかった (Table 3, Fig. 2)。

考 察

Human Papilloma Virus (HPV) は直径 55 nm の小型腫瘍 virus で約 8000 bp の環状 2 本鎖 DNA をゲノムとして保有する。現在まで培養にはいたっておらず、ウイルスの分離や抗体測定法などは確立していないが、遺伝子のクローニングは盛んに進んでおり、現在までに90種類以上の遺伝子型 (genotype) の存在が明らかになっている。疾患・感染部位により、皮膚型、疣贅状表皮発育異常症型、性器・粘膜型に分類される

Table 3. Actuarial cancer specific survival rate according to clinical and pathologic variables

Variable		Koilocytosis		p value
		Negative	Positive	
Age	<67	17	21	0.9814
	≥67	18	22	
Location	Glans	21	35	0.0567
	Foreskin	9	3	
	Shaft	5	5	
Size	<3.0 cm	17	17	0.4234
	≥3.0 cm	18	26	
T	T1	22	23	0.0551
	T2	7	15	
	T3	4	4	
	T4	2	1	
Differentiation	well	11	25	0.0443
	mod	19	16	
	poor	5	2	
核異形度	G1	10	20	0.1951
	G2	17	18	
	G3	8	5	
Broders grade	G1	9	18	0.0116
	G2	8	18	
	G3	12	5	
	G4	6	2	
Stage	I	18	20	0.7057
	II	11	11	
	III	3	7	
	IV	3	5	

**Fig. 2.** Cumulative probabilities for cancer-specific survival according to Koilocytosis.

が、このうち性感染症の原因となる type は性器・粘膜型の HPV であり、最も遺伝子型が多く存在する¹²⁾。このうち 6, 11型が尖圭コンジロームでは多く検出され、癌で検出されることは少なく low risk type, または benign type と呼ばれ、一方で 16, 18型が子宮頸癌、外陰癌をはじめとする扁平上皮癌で最も多く検出される。そのため、これらの type を含めた10数種類の HPV が high risk type, または malignant type

といわれている¹⁾。

各臓器の扁平上皮癌と HPV の関連については多くの報告がある。ほとんどの報告は、癌組織の in situ hybridization や DNA-PCR を行い、HPV 感染の頻度と genotype の頻度について述べている。発生部位別にみると、子宮頸癌は90%以上にHPV感染が認められ⁶⁾、頭頸部癌が25~40%²⁻⁴⁾、外陰癌で32%であった⁵⁾。陰茎癌における HPV 感染の頻度は30~80%⁷⁻¹¹⁾であり、genotype は、16型が最も多く、次いで18型が多い。また HPV は尖圭コンジローマの病原体でもあるが、岩澤は陰茎癌において、長期間を経て尖圭コンジローマが悪性化する可能性があるとして述べている¹²⁾。実際、コンジローマでも16, 18型が検出され、癌からも、コンジローマでよく見かけられる、low risk type の 6, 11型が検出されることもある⁸⁾。今回の調査ではわれわれも患者の既往歴を調査したが、尖圭コンジローマの既往を持つものはいなかった。

われわれの調査結果における感染の頻度も諸家の報告とほぼ一致している。しかし、諸家の報告はすべて in situ hybridization, DNA-PCR を用いて、genotype の頻度を調べており、われわれの調査結果を検討する場合、Koilocytosis イコール HPV 感染としてよいのかという疑問が生じる。陰茎癌での報告はなかったが、Abadi らは子宮頸部の高分化上皮異形成 (Cervical Intraepithelial Neoplasia: CIN) において、Koilocytosis と HPV の関連を調査した。Koilocytosis が認められる組織での PCR 法で調査した HPV 検出率はそれぞれ 69.5%であった¹³⁾。この理由として患者によっては HPV が消失してしまうこともあるためとしている。また、High risk type の HPV 検出率はさらに低く Koilocytosis が認められる組織で33.2%であった。癌腫は異なるが、Koilocytosis が必ずしも現時点での HPV 感染を示唆していないこと、High risk type の HPV DNA が存在するとは限らないことが言えると思われる。一方で Aggarwal らは尿路上皮癌における Koilocytosis と HPV の関連について報告しているが、low grade の腫瘍では、20例のうち 9 例に、high grade の腫瘍では13例中 2 例の組織中に Koilocytosis が見られ、HPV, DNAは、low grade で11例、high grade で 3 例に認められたと述べている。

High grade な癌で Koilocytosis や HPV, DNA の検出率が低い理由として、高度異形によってウイルスが感染した細胞が減少するためではないかとのべている¹⁴⁾。自験例においても高分化癌の方が Koilocytosis の頻度が有意に高く、他家の報告でも同様の報告がある^{15,16)}。陰茎癌でも、HPV は低分化癌では感染細胞 (Koilocyte) を形成しにくい、もしくは形成しても早期のうちに癌細胞に置き換わってしまっている可能性も

考えられる。

Aggarwal らの報告は Abadi らの報告よりもウイルスの有無と Koilocytosis との整合性は高いと思われるが、HPV が組織中に存在することと Koilocytosis が存在することは完全には同義ではないことを示している。癌腫によって差があるので、この結果が陰茎癌でもあてはまるかはわからないが、確実な HPV 感染の頻度を調べるには、Koilocytosis のみを調査するのでは不十分であると思われる。

HPV 感染と予後に関しては、影響しないとするものの、HPV が検出された症例は予後がよいとする報告もある。Lont らの報告では HPV DNA が存在した症例は有意に予後が良好であり、その原因として、HPV 陽性の症例はリンパ管浸潤をおこさない、垂直方向への浸潤が多く、びまん性に浸潤しないためではないか、と述べている¹¹⁾。また、HPV 感染ではなく、Koilocytosis が認められる症例は認められない症例よりも予後が良いとする報告もある¹⁶⁾。Koilocytosis は分化度の高い癌に多くみられるため、分化度が予後因子になっている場合には予後に影響すると思われる。

われわれの症例では Koilocytosis の有無は予後に有意差は認められなかったが、角化の進んだ、分化度の高い癌で認められる頻度が有意に高かった。われわれの調査では分化度、Broders 分類はいずれも予後との関連性は低いため予後に有意差がなかったと思われる。

いずれにせよ、確実な HPV 感染の頻度を調べること、HPV 感染と病理所見や予後、Koilocytosis の有無との比較を行うためには in situ hybridization, DNA-PCR などで HPV を調査する必要がある。現在、HPV の malignant type, benign type を in situ hybridization を用いて簡便に判定できるキットも市販されている。今後われわれもそれらなどを用いて調査を行い、陰茎癌患者の HPV genotype を調査してゆこうと考えている。

結 語

1. 陰茎癌78例について HPV 感染 (Koilocytosis) の有無と病理組織、転帰、予後との関連について臨床的検討を行った。

2. 78例のうち、43例 (55.1%) に Koilocytosis が認められ、病理所見において分化度の高い癌、角化傾向の強い癌に多く、統計学的に有意差を認めた。

3. 78例の追跡期間は平均55.4カ月で、その間、20例が癌死した。5・10年生存率はそれぞれ65.9, 61.5%であった。

4. Koilocytosis の有無と予後には有意な差は認められなかった。

文 献

- 1) 日本性感染症学会編：尖圭コンジローマその他の性器ヒト乳頭状ウイルス感染症を含む一。性感染症診断・治療ガイドライン2006。日性感染症会誌 **17**：48-50, 2006
- 2) Li W, Thompson CH, O'Brien CJ, et al.: Human papillomavirus positivity predicts favourable outcome for squamous cell carcinoma of the tonsil. *Int J Cancer* **106**: 553-558, 2003
- 3) Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, et al.: Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* **104**: 336-344, 2003
- 4) Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al.: Evidence for a casual association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* **92**: 709-720, 2000
- 5) Ansink AC, Krul MRL, De Weger RA, et al.: Human papillomavirus, Lichen sclerosus, and squamous cell carcinoma of the vulva: detection and prognostic significance. *Gynecol Oncol* **52**: 180-184, 1994
- 6) Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al.: Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a Worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* **87**: 796-802, 1995
- 7) Bezerra ALR, Lopes A, Santiago GH, et al.: Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer* **91**: 2315-2321, 2001
- 8) Senba M, Kumatori A, Fujita S, et al.: The prevalence of human papillomavirus genotypes in penile cancers from northern Thailand. *J Med Virol* **78**: 1341-1346, 2006
- 9) Iwasawa A, Kumamoto Y, Fujinaga K: Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in penile carcinoma by polymerase chain reaction and in situ hybridization. *J Urol* **149**: 59-63, 1993
- 10) Wiener JS, Effert PJ, Humphrey PA, et al.: Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in squamous cell carcinoma of the penis: a retrospective analysis of primary and metastatic lesions by differential polymerase chain reaction. *Int J Cancer* **50**: 694-701, 1992
- 11) Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, et al.: Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer* **119**: 1078-1081, 2006
- 12) 岩澤晶彦, 菅生元康：尖形コンジローマ。性感染症 STD。熊澤浄一, 田中正利編, 第一版, pp 186-204, 南山堂, 東京, 2004
- 13) Abadi MA, Ho GYF, Burk RD, et al.: Stringent criteria for histological diagnosis of Koilocytosis fail to eliminate overdiagnosis of human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 1.

- Hum Pathol **29** : 54–59, 1999
- 14) Aggarwal S, Arora VK, Gupta S, et al. : Koilocytosis : correlations with high-risk HPV and its comparison on tissue sections and cytology, urothelial carcinoma. Diagn Cytopathol **37** : 174–176, 2009
- 15) De Paula AAP, Netto JCA, Freitas Jr R, et al. : Penile carcinoma : the role of Koilocytosis in groin metastasis and the association with disease specific survival. J Urol **177** : 1339–1343, 2007
- 16) Ornellas AA, Nobrega BLB, Chin EDK, et al. : Prognostic factors in invasive squamous cell carcinoma of the penis : analysis of 196 patients treated at the Brazilian National Cancer Institute. J Urol **180** : 1354–1359, 2008
- (Received on March 27, 2009)
(Accepted on June 9, 2009)