陰茎癌の治療について

(5年以上観察した陰茎癌30症例の検討)

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室 三 木 誠
(主任: 町田豊平教授) 町 田 豊 平

OF THE TREATMENT FOR A CARCINOMA OF THE PENIS

(Analysis of 30 Cases Followed up over 5 Years)

Makoto Miki and Toyohei Machida

Department of Urology, Jikei University School of Medicine

(Director: Prof. Toyohei Machida)

This paper contains results of our experienced 30 cases of the penile cancer and description of our own abstraction for the treatment.

We have treated 30 cases of a carcinoma of the penis in the last 17 years between 1954 to 1970 and been able to trace all of them up for prognosis over 5 years.

Sixty-six per cent of patients were in their fifties and sixties and the interval of onset to clinic visit varied from a half month at the shortest to 12 years at the longest case, averaging one year and eleven months. Twenty-three patients were phimotic (76%) and the inguinal lymphnode metastasis was proved in 9 cases (30%) at the time of initial visit.

All 30 cases were classified by Jackson's staging as follows; Stage I: 6 cases, Stage II: 8 cases, Stage III: 10 cases and Stage IV: 6 cases.

The number of patients who survived over 5 years in each stage was all 6 in stage I, 6 in stage II, 4 in stage III and 0 in stage IV, and over-all survival rate was 53.3%.

The treatment consisted of surgery, irradiation and the Bleomycin chemotherapy.

The Bleomycin chemotherapy preceded in recent 11 cases because it gives maximum effect in cases who have not been treated before. One of the eleven cases has been living six years and a half, being treated with Bleomycin alone without evidence of cancer either clinically or histologically. Six patients have been observed to be with tumor shrunk but cancer cells remained histologically. They required additional treatment of surgery or irradiation. The remaining 4 cases did not respond to the Bleomycin chemotherapy at all.

The era of surgical amputation as a initial treatment of the penile cancer is over. In the consideration to preserve both function and shape of the penis, we believe the treatment should be as described here; the biopsy of the lesion when suspected and circumcision if needed at the same time. The patient who has pulmonary disease or dysfunction, or older than 70 years of age should be treated by radiotherapy first. The cases out of the above category should be treated with Bleomycin first. When the patient does not respond to Bleomycin beyond the fifth injection, that is after a total of 75 mg, the radiation therapy is then added because most effective cases will show obvious improvement by that time. This combination therapy gives a better result with minimal dose of radiation. Therefore, use of Bleomycin may be considered any time even when the radiotherapy starts first. The surgery comes last, only when these treatment fails.

緒 言

陰茎癌は比較的稀な疾患とは云え、患者の肉体的精神的苦痛は計り知れぬものがあり、泌尿器科領域では重要な疾患のひとつである。内部臓器の癌と異なり、早期発見が可能な筈であるが、患者の羞恥心などのため想像以上に発見が遅れ、機能と形態を保存する治療が困難になることが少なくない。

ところで陰茎癌の治療方針は、Bleomycin の登場により近年著しく変化してきている¹⁻⁶⁾。そこでわれわれが1954年から1970年の17年間に治療を行ない、以後5年以上経過観察しえた陰茎癌30症例について、臨床的に検討し、とくに陰茎癌の治療について考察を加えてみた。

対象症例

今回対象とした陰茎癌は30症例で、全て上記17年間に慈恵医大附属病院（本院ならびに分院）を訪れた症例である。年齢分布は表1に示す如く、最年少は25歳最年長は80歳であり、60歳代が14例と最も多く、50歳代と60歳代で全体の2/3を占めている。

表 1 年 令

年 令	症 例 数
20 才 代	1
30 "	2
40 "	3
50 "	6
60 "	14
70 "	3
80 "	1

(30例について)

最年少 25才
最年長 80才

表 2 主 訴

陰茎部腫瘍または硬結	25例 (83.3%)
陰茎部疼痛	6 例 (20.0%)
陰茎部潰瘍	3 例 (10.0%)
陰茎部瘻孔	2 例 (6.7%)

(30例について)

主訴は表2の如く、陰茎部腫瘍または硬結を訴えるものが25例（83.3%）と多いのは当然であるが、他に陰茎部疼痛、潰瘍、瘻孔などがある。また 初診時の症状では表3の如く、何らかの 排尿異常を呈するものが25例（83.3%）、陰茎部自発痛を有するものが17例（56.7%）

表 3 初診時症状

排尿異常 （尿腺細小 尿腺分裂 排尿時痛）	25例 (83.3%)
陰茎部自発痛	17例 (56.7%)

(30例について)

表 4 陰茎の変化自覚より初診までの期間

陰茎の変化発現より 初診までの期間	症 例 数
0～1 月	2
1 月～	4
3 月～	6
6 月～	7
1 年～	3
1 年 6 月～	4
—	—
5 年～	1
10 年～	3

(30例について)

最短 半月
最長 12年
平均 1年11月

もあつた。このことは腫瘍の自覚だけではなかなか医師を訪れず、日常生活に何らかの苦痛があらわれて、はじめて受診することを物語っている。陰茎の変化自覚より初診までの期間をみると、表4の如く最短半月最長12年平均1年11月で、実に10年以上が3例もある。包茎を有していたものは23例（76.7%）で、既往に淋疾または梅毒のあるものは4例（13.3%）、ワ氏反応陽性者は2例（6.7%）であつた。

組織診断では1例が基底細胞癌で、他は全て扁平上皮癌であつた。

治療法と治療成績

稀な疾患であるから、多くの症例について治療別に予後を比較検討することは極めて難しい。われわれの30症例でも、17年間にわたるものであるから、時の経過と共に治療法も異なつてきている。表5は30症例を来院順にならべ、実施した治療法を示したものである。当初手術療法中心であつたが、最近は放射線療法、化学療法を行なう頻度が増してきている。

治療法別にみると、手術療法のみ5例、放射線療法のみ5例、化学療法のみ3例、手術療法と放射線療法の併用7例、手術療法と化学療法の併用6例、放射線療法と

表5 陰茎癌の治療（30例について）

（ ）は他医での治療									
	氏名	生殖 器全	陰全 切	陰全 切	陰全 切	リンパ 節	放 射 線 療 法	化 学 療 法	
1	佐 ○		○			○			
2	米 ○			○			(X)		
3	田 ○		○			○			
4	澤 ○			○				MMC	
5	渡 ○		○			○			
6	土 ○						Co		
7	伊 ○	○					(X)		
8	伊 ○		○						
9	小 ○			○			X+Co		
10	牟 ○			○			Co		
11	宮 ○	○					Co		
12	秋 ○						X		
13	浅 ○					○	(Co)		
14	細 ○						Co		
15	須 ○			○		○			
16	長谷○			○				MMC	
17	松 ○						Co		
18	竹 ○							BLM	
19	高 ○	○					Co	BLM	
20	京 ○			○				BLM	
21	伊 ○						Co		
22	中 ○	○						BLM	
23	桜 ○							BLM	
24	堀 ○			○			Co		
25	高 ○						X	BLM	
26	枝						X+L	BLM	
27	小 ○			○				BLM	
28	藤 ○	○						BLM	
29	千 ○			○			X	BLM	
30	小野○							BLM	

X : X線, Co : Telecobalt, L : Linac電子線
MMC : Mitomycin C, BLM : Bleomycin

化学療法の併用2例，手術療法・放射線療法・化学療法の3者を行なったもの2例である．なお手術療法と放射線療法を併用する場合，症例11までは原則として手術療法を先行させたが，それ以後は病状により適宜決定した．放射線療法は原則的には6000rads以上を目標にしたが，治療効果，臨床症状などいろいろの条件により，6000rads未満で中止せざるを得ない例もあった．また化学療法のうち，Bleomycin療法は全てに先行させた（Bleomycin使用例は後で詳述する）．

予後については，治療法別の統計を出す程の例数がないので，全体の粗生存率をみると，1年73.3%，3年56.7%，5年53.3%である．5年以上生存したものの16例のうち3例は，6年目および10年目に他疾患で死亡しているが他の13例はなお健在であり，最長12年を経過して

いる．このうち5例は，現在3～6カ月に1回の割で造設した外尿道口の拡張をしているが，他の8例は定期検査のみではほぼ満足すべき日常生活を送っている．

ところで単径リンパ節転移と予後との関係は極めて興味がある．表6は初診時の単径リンパ節の状態を示したものである．初診時両側の単径リンパ節腫脹を認めたものは14例（46.7%），片側の単径リンパ節腫脹を認めたもの4例（13.3%）で，併せて18例（60.0%）であり，そのうち病理組織診で明らかに癌の転移像が認められたものは9例である．これは全症例に対し30%，リンパ節腫脹例に対し50%である．そしてこの9例中8例が1年以内に死亡している．

表6 初診時単径リンパ節の状態

		病 理 組 織 診		
		転 移	炎 症	著変なし
両側腫脹	14例 (46.7%)	5 例	4 例	5 例
片側腫脹	4 例 (13.3%)	4 例	(1 例)	—
計	18例 (60.0%)	9 例	4 例 (1 例)	5 例
↓				
		全症例に対し	リンパ節腫脹例に対し	
単径リンパ節転移例		30%	50%	
(30例について)				

図1は症例21の初診時の外観である．この例の如く，初診時陰茎の形態をほとんどどめぬ程に変化した3例についてその予後を見ると，いずれも来院後1年以内に死亡している．

これらの結果から，陰茎癌の発育は比較的遅いとはいえ，初診時に単径リンパ節転移があつたり，陰茎の変形が著しい例では，如何なる治療を行なおうと予後は極めて不良であると云える．

なお陰茎癌の臨床的な stage 分類には種々のものがあり，われわれは Jackson⁷⁾ の分類に従つて予後を検討してみた．

- stage I : Those confined to glans and/or prepuce.
- stage II : Those extending onto shaft of penis.
- stage III : Those with malignant, but operable, groin nodes.
- stage IV : Those with a primary tumor extending off the shaft of the penis and/or those with inoperable groin nodes or distant metastases.

Jackson, S.M. : Brit. J. Surg. 53, 33, 1966.

われわれの30例は、stage I 6例、stage II 8例、stage III 10例、stage IV 6例となり、stage III が最も多い。それぞれの stage について1年、3年、5年生存例数を調べると表7に示す如くである。先にものべた如く、症例数が少なく治療法もさまざまであり、stage とその予後との関係のべるには多少問題がある。しかし5年後の生存者がstage I では全例、stage II では8例中6例、stage III では10例中4例、stage IVでは無しという結果は、stage が予後に関連を持つことを示しているといえよう。

表7 生存例数観察例数による

stage	観 察 年 数		
	1 年	3 年	5 年
I	6/6	6/6	6/6
II	7/8	6/8	6/8
III	7/10	5/10	4/10
IV	2/6	0/6	0/6
計	22/30	17/30	16/30
(粗生存率)	(73.3%)	(56.7%)	(53.3%)

(生存例数/観察例数
stage は Jackson⁷⁾による)

従来陰茎癌の予後を左右する因子として、癌組織が Buck's fascia を破つて浸潤しているか否かが問題とされていたが、臨床的にこれを適確に診断する方法について詳しい報告はない。われわれはこの目的に陰茎海绵体造影法⁹⁾を応用しており、腫瘍の浸潤度を決めるよい方法と考えている。図2は症例19の陰茎海绵体造影で側方から撮影した像、図3はその前後像である。いずれも淡く写っている陰茎輪廓と、濃く造影されている陰茎海绵体像の変化から、癌組織が Buck's fascia を破り陰茎海绵体内へと浸潤している状態が推察される(後に手術によりこの事実を確認した)。

Bleomycin 使用例について

Bleomycin が扁平上皮性腫瘍に対してすぐれた治療効果を示すことは、既に多くの報告から明らかであり、陰茎癌に対しても広く使用されている¹¹⁻¹³⁾。われわれも陰茎癌30症例中11症例に対し Bleomycin を使用したので、まず3例の代表症例を上げてみたい。

第1例、中村某、68歳、男子。

現病歴：生来仮性包茎あり、1年6ヵ月前に冠状溝右側に小腫瘤を認め、さらに11ヵ月前右単径部の腫大に気付いたが、いずれも疼痛がないため放置していた。やがてそれらが潰瘍を形成し、左単径部にも腫瘤を生じてき

た。自分で軟膏など塗布していたが、次第に増大してきたので来院した。来院まで体調には特別の異常なく梱包の仕事に従事していた。

治療経過：初診時陰茎は図4の如く変形していた。すなわち陰茎根部の皮膚はやや浮腫状で、腫瘍の浸潤のためか根部全体が硬く膨隆し、包皮は腫瘍化し一部壊死状にくずれて亀頭や外尿道口も判然としなかつた。右単径部腫瘤は7.5×7.5cm の拡がりをもち、全体にくずれて潰瘍化し表面凹凸不平で、白色の汚穢苔をつけていた。左単径部にはくるみ大の硬いリンパ節腫大が2コあり、底部での癒着はないが、皮膚とは強く癒着しており、圧痛はなかつた。早速陰茎の腫瘍とリンパ節の生検を行ない扁平上皮癌とそのリンパ節転移であることを確認した。治療はまず Bleomycin 15mg 週2回静注をはじめた。合計45mg 使用時より、図5の如き右単径部の腫瘍は次第に縮小しはじめ、300mg 使用後には図6の如く肉眼的にはほとんど消失し、わずかに瘢痕を残すのみとなり、陰茎部腫瘍もかなり縮小してきた。ところが一方、脱毛、発熱、手掌硬化、口内炎などの Bleomycin によると思われる副作用がひどくなつたため、その投与を中止した。その後40日を経過して右単径部と陰茎部に再び腫瘍性変化が生じ、少しずつ増大しはじめたので Bleomycin の静注を再開した。結局 Bleomycin 645mg を使用したが、今回は腫瘍の肉眼的縮小はほとんど認められず、再び副作用が生じてきたので、生殖器全剝出術と両単径リンパ節廓清術を行なつた。術後12日目肺炎を起し、突然心不全を併発し死亡した。

組織学的所見：初診時の陰茎部および右単径部生検 (cp 68—4009) では、主に非角化型の扁平上皮癌の像であり、深部への浸潤が認められた(図7)。なお一部には角化型の部も認められた。

Bleomycin 300mg 使用後(図6の如く右単径部の腫瘍はほとんど消失している)の同部の生検 (cp 68—6390) では、角化および錯角化型の扁平上皮癌のみから成つていた(図8)。腫瘍細胞の壊死および類壊死巣は明瞭ではなかつた。

前述の経過をとり死亡し、その剖検 (S 9115—75) 時の主要所見では、両単径部に広汎な壊死を伴つた角化型扁平上皮癌が残存しており(図9)、肺には多発性の転移巣を認め、一部肺血管内の腫瘍栓塞を認めた(図10)。また肺胞壁は線維化を伴ない肥厚し、肺胞内にも fibrin 塊の集積をみとめた(図11)。これらは Bleomycin (合計645mg 使用) による肺の変化と考えられるものであ

图 1

图 2

图 3

图 4

图 5

图 6

图 7

图 8

图 9

图 10

图 11

图 13

图 12

图 14

图 15

图 16

图 17

图 18

図 19

図 20

図 21

図 22

る。

第2例，桜井某，72歳，男子。

現病歴：生来仮性包茎あり，2カ月前より陰茎繫帯部に小腫瘍が発生したのに気付いたが，疼痛なきため放置しておいた。それが次第に増大し，小指頭大になつてきたので来院した。

治療経過：初診時包皮を反転すると陰茎繫帯部に小指頭大の血管に富んだ広基性腫瘍を認めた。早速環状切除術と腫瘍ならびに単径リンパ節の生検を行なつた。図12はその前後の陰茎である。腫瘍は扁平上皮癌であり，リンパ節には転移像はなかつた。Bleomycin 15mg 週2回静注をはじめたところ，合計60mg 終了頃より腫瘍は次第に縮小して来た。しかし105mg 使用後より，静注後38℃位の発熱，四肢先端の皮膚硬化などを認めるようになった。結局合計270mg 使用し，これらの副作用が強くなつたので，Bleomycin を中止した。このころには腫瘍はほとんど扁平化し，注射終了後10日目にはわずかに糜爛を残すのみとなつた。3月後には肉眼的に全く異常

を認めず，腫瘍が存在した部の生検でも後述の如く悪性像を見なかつた。その後6年5ヵ月を経過し，図13の如く陰茎には全く異常を認めず健康である。

組織学的所見：初診時の陰茎腫瘍部生検（cp 68—5047）では，明らかに浸潤性の角化型扁平上皮癌の像であつた（図14）。

Bleomycin 195mg 使用後（肉眼的にはほとんど腫瘍は消失している）の同部の生検（cp 68—5327）では，小円形細胞を主体とした炎症性変化がみられ，癌は認められなかつた。最も強い変化の見える所で，表皮は基底細胞の過形成を主体とし軽度の異形を伴ない，所謂軽度乃至中等度の dysplasia の所見であつた（図15）。

Bleomycin 270mg 使用後3月（肉眼的には異常を認めない）の同部の生検（cp 69—1575）では，皮下組織は線維化を示し，極く軽度の小円形細胞の浸潤を認めるが，表皮にも深部にも異形や癌組織を認めなかつた（図16）。

第3例，千葉某，59歳，男子。

現病歴：包茎はない。2年前酔つてドブに落ち亀頭下部に外傷を受け、自分で治療していたがなかなか治らず、次第に増大し腫瘍化して来たので来院した。

治療経過：初診時図17の如く冠状溝右側に4.0×3.0×2.0 (cm)、左側に1.0×1.0×1.0 (cm) の硬く、表面不平、白色苔を有した腫瘤を認め、冠状溝全体に浅い潰瘍状の変化があつた。生検では扁平上皮癌であつた。単径リンパ節への転移は認められず、陰茎海绵体造影でも全く異常を認めなかつた。Bleomycin 15mg 週2回静注を開始し、合計45mg 終了頃より腫瘍は次第に縮小しはじめ、合計120mg 使用した時には図18の如く腫瘍は驚く程小さくなつた。さらに Bleomycin をつづけ 合計300mg 使用した時点で、肉眼的には冠状溝の糜爛のみとなつたが、両手足の皮膚の硬化が著しくなつたので Bleomycin を中止した。糜爛の部を生検したところ未だ悪性細胞を認めたので、X線治療に切り換え2門照射で合計3705 rads 照射した。腫瘍はもちろん糜爛も消失し肉眼的には著変を認めなくなつた。しかしながらその1月後には冠状溝に2カ所米粒大の糜爛が生じ、急速に増大する傾向を示すようになった。治療に対して患者の協力が十分に得られぬまま、やむなく Bleomycin 15mg 週2回静注を再開したが、今回は腫瘍の縮小はほとんどみられず、両下肢の浮腫と両手足の皮膚硬化が極めて著しくなつてきたので、合計495mg 使用後 Bleomycin の使用を中止した。結局腫瘍端より3 cm のところで陰茎を部分切除し、その後5年を経て健在である。

組織学的所見：初診時の陰茎腫瘍部生検 (cp 70—4092)では、所謂 keratin pearl を伴う著しい角化型の扁平上皮癌の像で浸潤性であり、壊死像は欠いていた (図19)。周囲の上皮には pseudoepitheliomatous hyperplasia と炎症所見がみられた。

Bleomycin 165mg 使用後 (肉眼的には腫瘍はほとんど消失) の生検 (cp 70—4762) では、類壊死におちいり萎縮性の癌組織が僅かにみられたが、主体は肉芽組織からなつていた (図20)。

Bleomycin 300mg 使用後 (肉眼的には糜爛のみ) の生検 (cp 70—5199) では、扁平上皮癌組織の著しい変性像、類壊死、壊死巣が目立つていた。核は濃染し腫大するかまたは濃縮していた。胞体は空胞状または染色不良となつていた。好中球の浸潤を伴つた壊死巣もみられ小のう胞状となつていた (図21)。

前述の如き経過をとり結局手術を行なつたが、その陰茎部分切断材料 (cp 71—1463) では、深部へ浸潤を示す角化型扁平上皮癌の像がみられ、大部分は viable であつた (図22)。切断端への浸潤はなく、所属リンパ節への転移巣も認められなかつた。

以上代表例3例について述べたが、われわれが Bleomycin を使用した陰茎癌症例は表8の如く全部で11例である。11例のうち Bleomycin のみで治療したのは3例で、他は放射線療法や手術療法を加えている。Bleomycin の投与方法は全て静注とし、投与量は原則として1回15mg で、使用した総量は最低120mg 最高645mg

表8 Bleomycin 使用例

No	氏名	年令	BLM	投与方法 投与量	BLM以外の治療	副作用	効果	転帰
1	竹 ○	80	15 mg 2 x/w 30 mg 2 x/w	240 mg	—	発熱、食思不振、平指肥厚 全身倦怠、血管硬化	+	死
2	高 ○	25	15 mg 2 x/w 30 mg 2 x/w	335 mg	⁶⁰ Co-tele 4000 R 生殖器全剝	全身倦怠、色素沈着、血管硬化、 肺線維症(解剖)	—	死
3	京 ○	51	15 mg 2 x/w	300 mg	陰茎部分切断	頭痛、右示指血行障害	—	生
4	枝	68	15 mg 2 x/w	225 mg	X線 4550 R 電子線 3200 R	両手掌循環不全、硬化	+	生
5	中 ○	68	15 mg 2 x/w	645 mg	生殖器全剝	脱毛、発熱、手掌硬化、肺線 維症(解剖)	+	死
6	小 ○	64	15 mg 2 x/w	150 mg	投与前に陰茎部分切断	(—)	+	生
7	桜 ○	72	15 mg 2 x/w	270 mg	—	発熱、両手浮腫	+	生
8	高 ○	65	15 mg 2 x/w	120 mg	X線 4000 R	発熱	—	死
9	藤 ○	74	15 mg 2 x/w	180 mg	生殖器全剝	両下肢浮腫、頭痛、全身倦怠	+	生
10	千 ○	59	15 mg 2 x/w	495 mg	X線 3700 R 陰茎部分切断	両下肢浮腫、両手足皮膚硬化	+	生
11	小野○	69	15 mg 2 x/w	450 mg	—	発熱、口内炎、両下肢浮腫	—	死

であつた。副作用は150mg 使用の1例を除き、他の10例に何らかのかたちであらわれている。最も多いのは発熱と手足の皮膚の硬化であり、その他臨床的には従来の報告⁴⁾³⁴⁾と同様、口内炎などの粘膜症状、食欲不振、全身倦怠感、血管硬化、両下肢の浮腫などを認めたが、Bleomycin の投与中止によりほとんど回復した。肺線維症は剖検し得た3例のうち、Bleomycin 335mg 使用例と645mg 使用例の2例に認められ、120mg 使用例にては明らかな変化はなかつた。他の例でも胸部X線撮影、肺機能検査などで注意し観察したが、臨床的には特別の変化は認められなかつた。

Bleomycin の臨床的効果判定は、外見上腫瘍が消失したもの(卅)、腫瘍が著明に縮小したもの(卅)、腫瘍がやや縮小したもの(十)、腫瘍が不変か増大したもの(一)という基準に従つた。死亡5例のうち明らかな癌死は3例であり、他は食道静脈瘤破裂と脳卒中がそれぞれ1例づつである。

表9 Bleomycin の治療成績 (11症例)

臨床効果判定基準 (広川による)	症例数	病理組織診(治療後)		
		悪性像 なし	悪性像 あり	未確認
著効 卅 (外見上腫瘍の消失したもの)	1	1	0	0
有効 卅 (外見上腫瘍の著明縮小)	3	0	3*	0
やや有効 十 (外見上腫瘍のやや縮小)	3	0	1	2
無効 一 (不変および増悪)	4	0	4	0

* Bleomycin の影響は認められる

Bleomycin を使用した11症例について、臨床効果と病理組織学的所見との関係を示すと表9の如くである。Bleomycin のみにより、肉眼的にはもちろん組織学的にも全く悪性像を認めなくなつたのは、前述の桜井例だけであり、先に図示した2症例(中村某例、千葉某例)を含め大部分の例で、例え肉眼的には著明な改善がみられても、組織学的には完全に治り得ず、かつ副作用もあり結局は他の治療法に変更せざるを得なかつた。

考 按

陰茎癌の臨床に関する統計的事項については既に多くの報告⁹⁾¹²⁾があり、われわれの30例についても一部は既に報告¹³⁾した。今回まとめた臨床成績も既発表のものとはほぼ同様の傾向を示しているので、一般的事項についてはふれない。ここではただ Bleomycin の導入により大きく変りつつある陰茎癌の治療法を中心に、自験例の成

績から考察を加えてみたいと思う。

1. 陰茎癌治療法の変遷

陰茎に出来た癌を外科的に摘除すべきとの考えは、既に Paul of Aegina (629—690) により述べられており、その後 Abulcasis (936—1013), Jean Yperman (1295—1351) らにひきつがれ、1878年の Cabadé による本格的陰茎切断術へ進展している¹⁴⁾。そしてその後の麻酔学をはじめとする諸種医療背景の進歩発展に伴ない、今日まで手術法も着実に進歩し、現在では方法論的にはほぼ確立されたと云えよう。即ち原発巣に対し陰茎部分切断術、陰茎全切断術、性生殖器全切除術が施行され、単径リンパ節転移に対しては単径リンパ節廓清術が基本的な手術療法であり、欧米をはじめ本邦でもほぼ同様に行なわれている。

手術療法について、放射線療法が1930年代から盛んに用いられるようになり、以来 the Norwegian Radium Hospital の Engstad¹⁵⁾ (1948) および Knudsen and Brennhovd¹⁶⁾ (1967) の2度にわたる報告をはじめ、数多くの報告¹⁷⁾²¹⁾がある。しかし放射線療法は手術療法とちがひ、ある意味では未だ発展途上にあり、使用する線源のちがひ、照射方法のちがひなど極めて多種多様な方法が実施されている。今日行なわれている主なものでも、Radium 針に代表される組織内照射法、Radium および他の人工放射性アイソトープによる mold 照射法、超高エネルギー放射線装置即ち Telecobalt(γ 線), Linac (X線, 電子線), Betatron (X線, 電子線)による照射法などがある。これらの中どれが最良であるかの判断はむづかしいが、適応を撰び慎重に照射すれば、Broedom²²⁾も云う如く直径2cm 以下のものならほとんど100%治癒するという良い結果が得られている。

本邦での治療法の傾向について、赤坂¹²⁾ (1966) は全国の主要医療機関から報告された陰茎癌264例を集計し、各種の統計的観察を行なつている。それによると、264例の陰茎癌治療の内訳は、陰茎切断術とリンパ節廓清を行なつた後放射線治療を行なつたものが54例(21.95%), 陰茎切断術を行なつた後放射線治療を行なつたものが53例(21.54%)で最も多く、次が陰茎切断術とリンパ節廓清を行なつたもので42例(17.07%), また陰茎切断術のみが38例(15.44%), その他の治療法56例(未処置または不明21例を含まず)であつた。これからもわかる通り1965年市川¹³⁾により Bleomycin が用いはじめられるまでの陰茎癌の治療は、上述の手術療法と放射線療法が主な治療法であり、化学療法は補助的療法として時

に用いられたに過ぎなかつた。

Bleomycin の発見、陰茎癌に対する有効性の確認、臨床応用の普及、かくして化学療法が手術療法、放射線療法とはば肩をならべるだけの治療法になつたわけである。さらに手術療法や放射線療法があくまでも局所の治療法であるのに対し、後者は全身的な治療法と云える点で、また形態と機能を保つ治療法と云う点で、今後の陰茎癌の治療法の主要な柱であることは間違いない。そして最近では Bleomycin と放射線療法の併用により、よりすぐれた効果が期待できるとの報告^{23)~25)}も多い。以上治療法の歴史的な流れを概観したが、この傾向は教室の症例にたいする治療法にもみられている。即ち表5でも示したが、当初は手術療法が中心であり、ついで放射線療法が積極的に行なわれる傾向となり、最近ではまず Bleomycin が用いられ、他の治療法が併用されるようになって来た。

ここで興味あることは、米国、欧州と日本との間に治療法に対する考え方に多少の差がみられていることである。即ち米国では一部をのぞき未だに手術療法を第一義的に考える傾向がつよく、欧州では放射線療法を第一撰択とする傾向がつよい。そして Bleomycin に対する考えも日本程に確立していないようである。いずれにしても今後はこの三種の治療法を陰茎癌の病態に合せ、如何に上手く組合せてゆくかが、陰茎癌治療上の問題点となる。

2. 病期分類について

陰茎癌の治療法を論ずる場合、しばしば病期分類がなされる。代表的なものに Hansson (1938)²⁶⁾, Engelstad (1948)¹⁵⁾, Murrel and Williams (1965)¹⁷⁾, Jackson (1966)⁷⁾らの分類がある。われわれは簡明と思える Jackson の分類に従つた。河合ら²⁷⁾は Jackson の分類の欠点は、原発腫瘍と転移の状態がもりこまれているが、実際表現する場合、stage I と stage II は原発腫瘍の状態、stage III と stage IV が単径リンパ節の状態をあらわしているから、正確に表現するには、たとえば stage II + III というように複雑になることであるとしている。しかし Jackson によれば、stage II + III は stage III なのであり、原発腫瘍の状態が如何にかかわらず、単径リンパ節転移がありそれが operable なら stage III なのであるから、われわれはこの分類法を比較的簡単明瞭なものと考えている。とはいえ、あまり単純化されており、主観的に決定される要素が多く客観性に乏しいことを認めざるを得ない。陰茎癌の TNM 分類については、すでに1966

年 UICC 委員会から参考案が示されているが、その分類方式には臨床上疑義があり²⁷⁾²⁸⁾、未だ検討されている。しかし癌の TNM 分類の理念は将来正しく生かされる必要があり、国際共通語としての TNM 分類は陰茎癌についても正しく規定されることが急務である。

3. 手術療法の適用とその問題点

陰茎癌の治療に際し、手術療法を中心に行つた場合の問題についてまず考えてみたい。

原発腫瘍が包皮表面に限局する小さいものは環状切除術でも充分であり、手術による問題は特にない。しかしこのような例は極く稀である。

陰茎に腫瘍が限局している場合には、一般に腫瘍から2 cm 末梢での陰茎切断、所謂部分的陰茎切断術が行なわれる²⁹⁾。この場合、術後の排尿にはほとんど問題はないとしても、性生活にはかなりの障害を来すし、それに伴う精神的負担は極めて大きい。とくに陰茎全切断術が適用される場合には、外尿道口は会陰におかれることになり、排尿体位も変えねばならず、性生活は不可能になり肉体的精神的負担はさらに大きくなる。その上さらに性生殖器全剔出術などが行なわれた場合の患者の苦痛ははかり知れないものがある。

このような事実から、陰茎切除という手術療法による問題点をまとめてみると、第1に陰茎の形態と機能に障害をおよぼし、それに伴つて精神的肉体的苦痛が大きいこと、第2には新設した外尿道口に狭窄やそれに伴う各種の障害が起ることである。陰茎癌を手術療法により治したとしても、その後別種類の肉体的精神的苦痛を残すことは出来るだけさける必要がある。そのために放射線療法や化学療法が、形態と機能を保つ治療法として注目されるわけである。

4. 放射線治療法とその限界

今日まで広く行なわれてきた放射線療法には、① Radium 針に代表される組織内照射法、② Radium および他の人工放射性アイソトープによる mold 照射法、③ 超高エネルギー放射線装置、Telecobalt (γ線)、Linac (X線、電子線)、Betatron (X線、電子線)による照射法などがある。

① Radium 針に代表される組織内照射法はすでに60年以上の長い臨床経験の積重ねがあり、多くの報告¹⁰⁾¹⁵⁾¹⁶⁾³⁰⁾³¹⁾がある。陰茎癌の治療法としては捨てがたいものではあるが、超高エネルギー放射線療法の発達にともなつて、次第に適応例が少なくなつてきている。今日では超高エネルギー放射線療法の後に残つた腫瘍に対する補

助療法として最適との考え方もある²²⁾が、この場合には一般に1000~1500rads が追加される。もちろん本法は単径部転移にも利用出来るが、目的部に有効線量を照射するには技術的にも熟練を要し、この点も本法の適用範囲をせばめているといえよう。現在われわれはほとんど用いていない。

② Radium および他の人工放射線アイソトープによる mold 照射法は、陰茎の解剖学的特性に合せて考えられた方法で、著者の一人町田ら³²⁾も ^{60}Co を用いて良結果を得ている。目的とする部に有効な照射が出来ると同時に、照射後の局所の副作用も極めて少なくすむので今日なおすぐれた治療法であり、陰茎の形態と機能を保つという立場からはすてがたい治療法である。とくに病巣が陰茎の先半分に限局している場合には好結果が期待される。その反面単径部転移例では他の治療法を併用しなければならない。

Bloedorn²²⁾ は Radium を用い箱型 mold では5500rads/8日、円筒型 mold では皮膚に最高6000rads で、中心軸で4000~5000rads/8日を越えるべきでないと述べている。著者の一人町田は ^{60}Co を用い、円筒型 mold を使い週1回2000rads 照射し、皮膚の反応をみながら6000rads 以上を目標として治療したことを報告した。

③ 超高エネルギー放射線装置による照射法(γ 線, X線)は全ての浸潤病巣、進行癌、単径リンパ節転移などに対しても用いられ適応範囲もひろい。原発巣に対し5000rads/3~4週~6000rads/5~6週を目標に照射するのが一般的である²²⁾といわれており、われわれは Linac を使用して6000rads/5週を目標として治療している。なお単径リンパ節転移がある場合には、単径リンパ節のみならず、腸骨リンパ節をも含めて照射する必要がある。今日多くの施設で Telecobalt, Linac, Betatron による照射法がとり入れられており、当分の間は最も利用される方法であろう。そして放射線だけで100%の治癒が得られる直径2cm以下の病巣のみならず、それ以上のものにおいても、よりよい治療効果が期待出来るよう。

なお超高エネルギー照射法では build up factor のため、皮膚の障害が比較的少なくなつた。しかし陰茎の皮膚は放射線に対する反応が強く、照射による障害が他の部の皮膚より起りやすい。陰茎の中には海綿体と尿道などが含まれており、腫瘍を崩壊するだけの線量が照射されれば、ほとんどの例で陰茎の萎縮と線維化が起り、それに伴う症状が出てくる。そして折角形態と機能の変化を最小限にとどめたとしても、排尿障害や尿道痛が漸

次強くなり、結局は手術的療法を行わなければならないこともある。この辺りに放射線療法の限界があると思われる。

ところで Linac 電子線や Betatron 電子線を陰茎癌の治療に用いた報告²¹⁾²⁷⁾もあり、御厨ら²¹⁾は腫瘍に均等に照射出来ること、治療技術が簡単であること、術者の被曝、患者の性腺被曝が少ないこと、患者の苦痛が少ないこと、出力が大きいので照射時間が短くてすむことなどを利点として上げている。そして小さい腫瘍の場合には、少ない分割回数が1回の照射線量を多くして照射、即ち1回1000~2000rads、週1回計6000~7000rads でよい、しかし大きい腫瘍の場合には1回200~300rads、週1200~1500rads 計7000rads 以上というように、分割照射の方が安全であるという。

5. Bleomycin 療法について

Bleomycin は梅沢ら³³⁾により発見された抗腫瘍性抗生物質であり、最初の臨床的研究は市川らにより1965年より行なわれた。そして陰茎癌に対して最初にその有効性が確認されている。Bleomycin には A 群 (A_{1-6} , demethyl A_2 , A'_2 -a, A'_2 -b) B 群 (B_{1-6} , B'_1) があり、現在臨床に供されているものは、塩酸 Bleomycin A_2 を50%以上、塩酸 Bleomycin B_4 を3%以下、塩酸 Bleomycin B 群総量を35%以下含有した脱銅品である。Bleomycin の生体内分布や制癌作用などに関しては既に詳しく報告されているが、それらの概略を広川⁴⁾ は次の如く述べている。

注射された Bleomycin は高い血中濃度を示し主に尿中に排泄され、また諸臓器特に皮膚、肺、腎、腹膜、リンパ等に比較的高い濃度で分布するが、各 Bleomycin によつて一様ではない。また各臓器に Bleomycin を不活性化作用があり、この不活性化作用は肝、腎、脾等で強く、皮膚、肺等では弱い。こうした Bleomycin の臓器内濃度分布と不活性化作用は、制癌作用および副作用と密接な関係があるものと考えられる。細胞内にとりこまれた Bleomycin は SH 化合物と共に DNA と反応して DNA 鎖を切断して低分子化をきたす。また Bleomycin は DNA ligase の反応を阻害するため Bleomycin による DNA の崩壊が著しく促進される結果、Bleomycin のとりこまれた細胞が癌細胞であれば癌細胞死を来すために制癌作用を示すものと考えられる。とくに Bleomycin が扁平上皮癌に奏効する理由としては、この癌の組織では他の組織に比べて Bleomycin が高濃度に分布することおよび不活性化作用が軽度であること

Bleomycin が効く例では使用開始後比較的早い時期に腫瘍の縮小が起り、われわれの症例中でも、3例が45mg 使用頃より急速に腫瘍の縮小をみている。そこで Bleomycin を使用しつつ、患者の状態、腫瘍の状態を十分に観察し、5本すなわち75mg 使用しても効なきときは、計画的に放射線療法との併用にきりかえるのがよいと考える。また逆に放射線療法からはじめる場合でも、Bleomycin を併用すれば少ない線量で好治療効果が得られる²⁵⁾ので、Bleomycin の適宜併用療法を常に考えておいた方がよい。

寺島³⁷⁾は、Bleomycin は放射線損傷の修復過程を阻止するため、放射線治療の際に放射線効果をいつそう増強する可能性をもつていると述べており、松沢³⁸⁾もまた Bleomycin は放射線治療後の癌細胞の回復を阻害すると報告している。一方山下²⁴⁾は陰茎癌を含む各種悪性腫瘍に対し Bleomycin と放射線療法の併用療法を行なった結果、Bleomycin を150mg 程度にとどめると放射線は充分量照射出来るが、Bleomycin を150mg 以上投与すると放射線の照射線量を減少させねばならず、さらに Bleomycin の副作用のことを考え、Bleomycin の使用量を減じ放射線療法に主眼をおいた方が治療効果がよいとのべている。また放射線と Bleomycin を併用した場合、100~200mg の Bleomycin を投与して、少なくとも1000~2000rads の放射線量は減少し得たようだと報告している²⁵⁾。これらの報告からしても、この併用療法こそ陰茎癌の治療法として最も期待される治療法と考えられる。今後細胞周期依存的感受性変動にもとづいた治療方針が定められれば、Bleomycin の量を少なくしても同様の効果が得られ、当然副作用も少なくなるであろう。なお現在われわれは併用療法の場合照射後30分に Bleomycin 15mg を静注している。

以上の治療法により局所の腫瘍を control 出来ない場合には、もちろん手術療法に頼ることになる。

7. 治療成績について

われわれの30症例についての詳細は前述の通りであり、5年の粗生存率は53.3%であつた。先にものべた通り、臨床病期や進行度の基準が一定ではないので、この成績を従来の諸家の報告と直接対比させることには多少の問題がある。しかしこの点を考えないで比較してみると、Hansson²⁶⁾ の70% (40症例)、Engelstad¹⁵⁾ の66.7% (57症例)には及ばないが、Ledermann³⁹⁾ の54% (44症例)、Staubitz ら⁴⁰⁾ の51% (145症例)、Jackson⁷⁾ の58% (130症例)、Marcial³⁰⁾ の53.14% (175症例)に匹敵す

る成績である。

ただ従来の多くの成績が放射線療法と手術療法を主な治療法としていたのに対し、われわれの例では30症例中11症例に、最初の治療法として Bleomycin が使用された点が違っている。

またわれわれの症例の中、stage I のものでは5年生存率が6例中6例100%であり、Engelstad¹⁵⁾ や Broedorn²²⁾ が直径2cm 以下のものなら放射線療法だけで100%治しうると云つたことも首肯できる。とくに注目できるのはこの6例中1例は、Bleomycin だけで完治しその後6年5ヵ月を経て全く健康であることである。

結 語

1. 5年以上経過観察し得た陰茎癌30症例について、年齢分布、主訴、初診時症状、陰茎の変化自覚より初診までの期間、包茎の合併、性病との関係、組織診断、治療法、予後などに関して検討した。

2. 治療としては、手術療法、放射線療法、化学療法(主に Bleomycin)、またこれらの併用療法などさまざまであるが、とくに Bleomycin を使用した11症例をとり上げ、臨床的に検討した。

3. Bleomycin 療法のみで完治し、6年5ヵ月を経た1例を含む3例について詳述し、Bleomycin 療法による病巣の肉眼的変化と組織学的変化を対比した。

4. 30症例についての1年、3年、5年の粗生存率は夫々73.3%、56.7%、53.3%であつた。また Jackson の stage 分類によれば、stage I 6例、stage II 8例、stage III 10例、stage IV 6例であり、5年生存率は夫々100%、75%、40%、0%であつた。

5. 各種治療法について考察し、とくに Bleomycin 療法については、その問題点、今後の課題などにも言及した。

6. 現時点における陰茎癌に対するわれわれの治療方針を述べた。

稿を終るに当り、組織診断に関し種々御教示下さった聖マリアンナ医科大学病理学教室牛込新一郎助教授に深く感謝致します。

本論文の一部は第9回癌治療学会において報告した。

文 献

- 1) 市川篤二：日本医事新報，2269，37，1967.
- 2) 市川篤二：日本臨牀，27，1618，1969.
- 3) Ichikawa, T., Nakano, I. and Hirokawa, I.: J. Urol., **102**, 699, 1969.
- 4) 広川 勲：臨床泌，26特，221，1972.
- 5) 武田克之：綜合臨床，20，1516，1971.

- 6) Kyalwazi, S.K., Bhana, D. and Harrison, N.W.: *Brit. J. Urol.*, **46**, 698, 1974.
- 7) Jackson, S.M.: *Brit. J. Surg.*, **53**, 33, 1966.
- 8) 三木 誠, 入倉英雄, 斎藤賢一, 南 武: *臨床泌尿*, **25**, 8, 1971.
- 9) Edwards, R.H. and Sawyer, J.L.: *South. Med. J.*, **61**, 843, 1968.
- 10) Alexander, L.L., Medina, A., Benninghoff, D.L., Camiel, M.R. and Aron, B.S.: *N. Y. State. J. Med.*, **71**, 1946, 1971.
- 11) Hardner, G.J., Bhanalaph, T., Murphy, G.P., Albert, D.J. and Moore, R.H.: *J. Urol.*, **108**, 428, 1972.
- 12) 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: *日泌尿会誌*, **57**, 291, 1966.
- 13) 南 武, 千野一郎, 三木誠, 小林睦生: *泌尿紀要*, **11**, 321, 1965.
- 14) Murphy, L.J.T.: *The History of Urology*, p. 487, Charles C Thomas, Illinois, 1972.
- 15) Engelstad, R.B.: *Amer. J. Roentgenol.*, **60**, 801, 1948.
- 16) Knudsen, O.S. and Brennhovd, I.O.: *Acta Chir. Scand.*, **133**, 69, 1967.
- 17) Murrell, D.S. and Williams, J.L.: *Brit. J. Urol.*, **37**, 211, 1965.
- 18) Vaeth, J.M., Green, J.P. and Lowy, R.O.: *Am. J. Roentgenol.*, **108**, 130, 1970.
- 19) Duncan, W. and Jackson, S.M.: *Clin. Radiol.*, **23**, 246, 1972.
- 20) Almgard, L.E. and Edsmyr, F.: *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **7**, 1, 1973.
- 21) 御厨修一, 中野政雄, 飯田孔陽, 梅垣洋一郎, 松本恵一, 中内浩二, 岡田清己: *癌の臨床*, **12**, 512, 1966.
- 22) Broedorn, F.G.: in *Textbook of Radiotherapy*, Fletcher, G.H., 2nd ed., p. 772, Lea and Febiger, Philadelphia, 1973.
- 23) Jorgensen, S.J.: *Europ. J. Cancer*, **8**, 603, 1972.
- 24) 山下久雄, 長瀬徹也, 鎌田力三郎, 中条秀夫, 五味誠, 本多芳男, 網野三郎, 堀口信夫, 金田浩一, 横山正, 御厨修一, 松本恵一: *日本癌治療学会誌*, **7**, 1, 1972.
- 25) 山下久雄, 長瀬徹也, 網野三郎, 阿部公彦, 鎌田力三郎, 中条秀夫, 金田浩一, 横山 正, 五味 誠, 小林敏雄, 御厨修一: *癌と化学療法*, **1**, 571, 1974.
- 26) Hansson, C.J.: *Acta Radiol.*, **19**, 443, 1938.
- 27) 河合恒雄, 中尾日出男: *臨床泌尿器科*, **28**, 113, 1974.
- 28) 高安久雄, 大田黒和生: *癌の臨床*, **13**, 386, 1967.
- 29) Whitmore, Jr. W.F.: in *Urology*, Campbell, M.F. and Harrison, J.H., 3rd ed., p. 1199, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1970.
- 30) Marcial, V.A., Figueroa-Colon, J., Marcial-Rojas, R.A. and Colon, J.E.: *Radiology*, **79**, 209, 1962.
- 31) 日下部明夫: *日医放誌*, **6**, 14, 1947.
- 32) 町田豊平, 田崎暎生, 荒居竜雄, 池田道雄, 望月幸夫: *臨床皮泌*, **20**特, 681, 1966.
- 33) Umezawa, H., Maeda, K., Takeuchi, T. and Okami, Y.: *J. Antibiotics, Ser. A*, **19**, 200, 1966.
- 34) 市川篤二, 椿 茂和, 広川 勲: 第6回日本癌治療学会総会シンポジウム, 寺島東洋三: *癌と化学療法*, **1**, 533, 1974.
- 35) 寺島東洋三: *癌と化学療法*, **1**, 533, 1974.
- 36) Watanabe, M., Takabe, Y., Katsumata, T. and Terashima, T.: *Cancer Research*, **34**, 878, 1974.
- 37) 寺島東洋三: *ブレオ文献集*, 21, 1970.
- 38) 松沢大樹: 第19回日本医学会総会シンポジウム, *癌の化学療法*, 1975.
- 39) Ledermann, M.: *Brit. J. Urol.*, **25**, 224, 1953.
- 40) Staubitz, W.J., Lent, M.H. and Oberkircher, O.J.: *Cancer*, **8**, 371, 1955.

(1976年3月6日受付)