

## 九州沖縄地区におけるガイドライン出版以前の陰茎癌診療の実態調査

くまもと県北病院泌尿器科<sup>1)</sup> 中部徳洲会病院泌尿器科<sup>2)</sup> 産業医科大学医学部泌尿器科学講座<sup>3)</sup>  
佐賀大学医学部泌尿器科学講座<sup>4)</sup> 大分大学医学部腎泌尿器外科学講座<sup>5)</sup> 鹿児島大学医学部泌尿器科学教室<sup>6)</sup>  
宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座泌尿器科学分野<sup>7)</sup> 久留米大学医学部泌尿器科<sup>8)</sup>  
北九州市立医療センター泌尿器科<sup>9)</sup> 福岡大学医学部腎泌尿器外科学講座<sup>10)</sup> 志田泌尿器クリニック<sup>11)</sup>  
福岡大学筑紫病院泌尿器科<sup>12)</sup> 長崎労災病院泌尿器科<sup>13)</sup> 九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野<sup>14)</sup>  
琉球大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学講座<sup>15)</sup> 熊本大学大学院生命科学研究部泌尿器科学講座<sup>16)</sup>

山口隆大<sup>\*1)</sup>・呉屋真人<sup>2)</sup>・東島克佳<sup>3)</sup>・東武昇平<sup>4)</sup>・佐藤竜太<sup>5)</sup>  
鑑野秀一<sup>6)</sup>・向井尚一郎<sup>7)</sup>・上村慶一郎<sup>8)</sup>・立神勝則<sup>9)</sup>・坪内和女<sup>10)</sup>  
志田洋平<sup>11)</sup>・石井 龍<sup>12)</sup>・酒井英樹<sup>13)</sup>・松岡弘文<sup>10)</sup>・羽賀宣博<sup>10)</sup>  
江藤正俊<sup>14)</sup>・井川 掌<sup>8)</sup>・賀本敏行<sup>7)</sup>・榎田英樹<sup>6)</sup>・秦 聡孝<sup>5)</sup>  
野口 満<sup>4)</sup>・藤本直浩<sup>3)</sup>・斎藤誠一<sup>15)</sup>・神波大己<sup>16)</sup>

(受付日: 2023 年 9 月 25 日, 受理日: 2023 年 11 月 27 日)

### 抄録:

本邦の陰茎癌診療ガイドライン導入前の時代における, 九州沖縄地区の陰茎癌患者に対する実際の診療パターンを明らかにすることを目的に 2009 年から 2020 年にかけて, 九州・沖縄地域の大学病院およびその関連施設で治療を受けた陰茎癌および陰茎上皮内癌患者の診療データを後方視的に収集した。TNM 分類は米国がん合同委員会分類(AJCC)第 7 版を用いた。結果として 211 人のデータが収集され, 年齢中央値は 72 歳, 扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma, 以下 SCC) が最も多い病理組織で (91.0%), 陰茎上皮内新生物 (Penile intraepithelial neoplasia, 以下 PeIN) はわずか 1.4% であった。臨床病期 (cStage) 0, I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV, unknown の割合は, それぞれ 9.0%, 24.2%, 20.9%, 2.4%, 10.0%, 13.7%, 14.2%, 5.7% であった。原発巣に対する外科的治療については, 陰茎温存手術が 21.7%, 陰茎切断術が 78.3% であった。領域リンパ節管理では, 低ステージ (cStage 0-IIA) 患者は郭清しないことが多く, 高ステージ (cStage IIB-IV) 患者は鼠径リンパ節郭清±骨盤リンパ節郭清 (inguinal lymph node dissection (以下 ILND) ± pelvic lymph node dissection (以下 PLND)) を行うことが多くなっている。放射線治療は 26 人に 28 件, 化学療法は 34 人に 38 レジメンの治療が行われた。本調査は, 本邦ガイドライン以前の陰茎癌治療に関する国内最大級のリアルワールドデータであり, 今後の大規模前向き研究に有用と考えられる。

(西日泌尿. 86: 98-107, 2024)

キーワード: 陰茎癌, 手術, 化学療法, 放射線療法, 実態調査

## 緒 言

陰茎癌は希少癌であり, 日本では人口 10 万人に対する年間の陰茎癌患者数は 0.4 人ほどである<sup>1)</sup>。本邦における陰茎癌診療ガイドラインは 2021 年発刊となったが,

それまでは海外のガイドラインを参考に治療が行われてきた。海外のガイドラインを利用する際には, 背景となる医療制度や医療事情の相違を理解する必要があり, 内容全てが国民皆保険制度下の日本に対応したものではないことに注意が必要である。

これまで日本での陰茎癌の報告は, 一つの県での最大でも 59 人の報告が散見され<sup>2-4)</sup>, 最近ではがん登録データベースを使用した 1000 人を超える報告があったが, そのデータベースの特性上, 治療経過を詳しく知ること

\* 〒 865-0005 熊本県玉名市  
TEL 0968-73-5000, FAX 0968-73-2867  
E-mail yanc5th@yahoo.co.jp

が困難なものであった<sup>5)</sup>。このため本邦での診療ガイドライン導入前の陰茎癌診療の実態を把握するため、九州沖縄地区における陰茎癌患者の情報を後ろ向きに集積し、その特徴や診療実態について検討を行った。

## 対 象 と 方 法

本研究は九州泌尿器科共同研究として行い、九州沖縄地区 12 大学病院とその関連病院から陰茎癌の診療情報を後方視的に集積して、検討する研究である。対象は 2009 年 1 月から 2020 年 12 月までに施設で診療された陰茎悪性腫瘍および陰茎上皮内腫瘍である。20 歳未満の患者、他の悪性腫瘍の陰茎転移の患者は除外された。

調査項目は初診時年齢、主訴、患者背景（包茎の有無、喫煙歴）、腫瘍局在、腫瘍径、cTNM、cStage、病理診断（組織型、p16<sup>INK</sup>）、管理（原発巣、領域リンパ節、転移巣それぞれに対する手術、放射線療法、化学療法）などである。

病理診断は各施設での結果を採用し、TNM 分類や cStage は AJCC 分類第 7 版を用いて統一した。WHO2016 で大きな改訂がなされた SCC のサブタイプは調査対象からはずした。

本研究は熊本大学における人を対象とする医学系研究倫理 1656 号で許可（2019/5/10 付け）され、各参加施設の倫理審査承認を得て実施された。

## 結 果

本研究では 211 人の患者データが集まった、その患者特徴を Table 1 に示す。

初診時年齢は年齢とともに増加の傾向があり（Fig. 1）、70 歳代が 80 人（38%）で最多であった、50 歳より前に診断されたのは 14 人（7%）と少数で、年齢の中央値は 72 歳であった。

主訴を Table 2 に示す。主訴が複数の患者もいたため、総数は患者数よりも大きい。最多は陰茎腫瘍で 124 人、続いて陰茎痛 21 人、陰茎出血 18 人であり、局所症状が全体で 195 人（83.3%）と多数を占めた。排尿障害、血尿などの排尿症状や、鼠径部症状、体重減少の全身症状の患者もみられた。

リスクファクターとして包茎、喫煙歴について調査を行った。包茎ありは 114 人（54.0%）、手術加療後が 11 人（5.2%）、包茎なしは 72 人（34.1%）であった。喫煙は、current もしくは past smoker が 115 人（54.5%）であった。

原発腫瘍部位を Fig. 2 に示す。亀頭が 48.8% と最多で、続いて冠状溝を中心とした亀頭—陰茎幹部の

29.4%、包皮の 11.8% と続いた。先端病変と幹部病変に分けると、亀頭までの先端病変が 63.5% と半数以上であった。原発腫瘍径は中央値 30 mm であった。

病理診断結果を Table 3 に示す。ほとんどが SCC で 91.0% を占めた。PeIN はわずか 1.4% であった。他のタイプとしては、verrucous carcinoma（3.3%）、sarcomatoid carcinoma（1.4%）、adenocarcinoma（0.5%）、adenosquamous carcinoma（0.5%）、epithelioid angi-

Table 1 Characteristics of the 211 patients

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| Age (years)                         | 72 (30-92) |
| Phimosis                            |            |
| no                                  | 72 (34.1)  |
| postoperative                       | 11 (5.2)   |
| yes                                 | 114 (54.0) |
| unknown                             | 14 (6.6)   |
| Smoking                             |            |
| no                                  | 75 (35.5)  |
| current/past                        | 115 (54.5) |
| unknown                             | 21 (10.0)  |
| Tumor diameter (mm)                 | 30 (4-125) |
| Clinical T category                 |            |
| Ta/Tis                              | 19 (9.0)   |
| T1                                  | 90 (42.7)  |
| T2                                  | 59 (28.0)  |
| T3                                  | 30 (14.2)  |
| T4                                  | 8 (3.8)    |
| TX                                  | 5 (2.4)    |
| Clinical N category                 |            |
| N0                                  | 133 (63.0) |
| N1                                  | 21 (10.0)  |
| N2                                  | 36 (17.1)  |
| N3                                  | 21 (10.0)  |
| NX                                  | 0          |
| Clinical M category                 |            |
| M0                                  | 200 (94.8) |
| M1                                  | 9 (4.3)    |
| MX                                  | 2 (0.9)    |
| Initial treatment of primary lesion |            |
| local excision                      | 28 (13.2)  |
| circumcision                        | 16 (7.6)   |
| glansectomy                         | 1 (0.5)    |
| partial penectomy                   | 121 (57.3) |
| total penectomy                     | 36 (17.1)  |
| emasculatation                      | 5 (2.4)    |
| none                                | 4 (1.9)    |
| Radiotherapy                        |            |
| no                                  | 185 (87.7) |
| yes                                 | 26 (12.3)  |
| Chemotherapy                        |            |
| no                                  | 177 (83.9) |
| yes                                 | 34 (16.1)  |

Data for categorical variables are shown as n (%).

Data for continuous variables are shown as median (min-max).

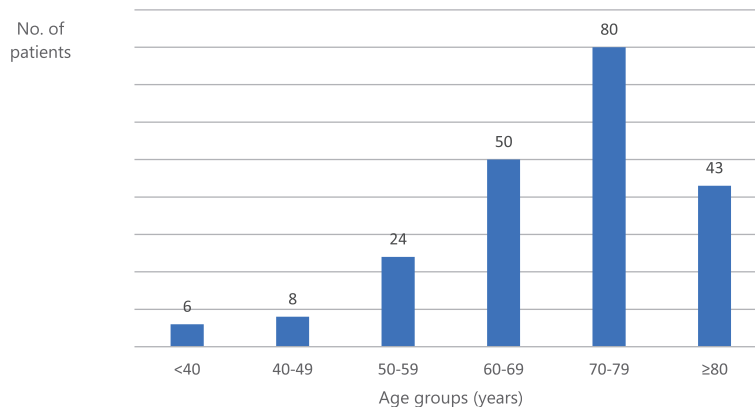


Fig. 1 Age distribution of patients

Table 2 Chief complaints

|              | Symptom                 | No. of patients (%) | Subtotal (%) |
|--------------|-------------------------|---------------------|--------------|
| Local/penis  | mass                    | 124 (53.0)          | 195 (83.3)   |
|              | pain                    | 21 ( 9.0)           |              |
|              | bleeding                | 18 ( 7.7)           |              |
|              | abnormal skin           | 16 ( 6.8)           |              |
|              | ulcer                   | 7 ( 3.0)            |              |
|              | phimosis                | 5 ( 2.1)            |              |
|              | balanoposthitis         | 5 ( 1.7)            |              |
| Local/others | dysuria                 | 9 ( 3.8)            | 18 (7.7)     |
|              | hematuria               | 4 ( 1.7)            |              |
|              | meatus discharge        | 2 ( 0.9)            |              |
|              | urinary tract infection | 1 ( 0.4)            |              |
|              | fistula                 | 1 ( 0.4)            |              |
|              | scrotal abscess         | 1 ( 0.4)            |              |
| Groin        | mass                    | 6 ( 2.6)            | 7 (3.0)      |
|              | pain                    | 1 ( 0.4)            |              |
| Systemic     | body weight loss        | 2 ( 0.9)            |              |
| Asymptomatic |                         | 4 ( 1.7)            |              |
| Unknown      |                         | 8 ( 3.4)            |              |

ocarcinoma (0.5%), carcinosarcoma (0.5%), basal cell carcinoma (0.5%) がみられた。HPV 感染関連扁平上皮癌を示す p16<sup>INK</sup> の免疫組織染色については、検査なしが 197 人 (93.4%) と大多数を占めていた。

cTNM 分類について、原発病変が皮膚にあり海绵体まで到達しない cTa/is/1 は 109 人 (51.7%), 陰茎および尿道海绵体に浸潤がみられる cT2 が 59 人 (28.0%), 尿道に浸潤がみられる cT3 が 30 人 (14.2%), 隣接臓器への浸潤のある cT4 が 8 人 (3.8%) であった。

領域 (鼠径) リンパ節が触れない cN0 は 133 人 (63.0%), 領域リンパ節が触れるあるいは骨盤リンパ節腫大のある cN1-3 は 78 人 (37.0%) であった。遠隔転移がみられる cM1 は 9 人 (4.3%) であった。臨床病

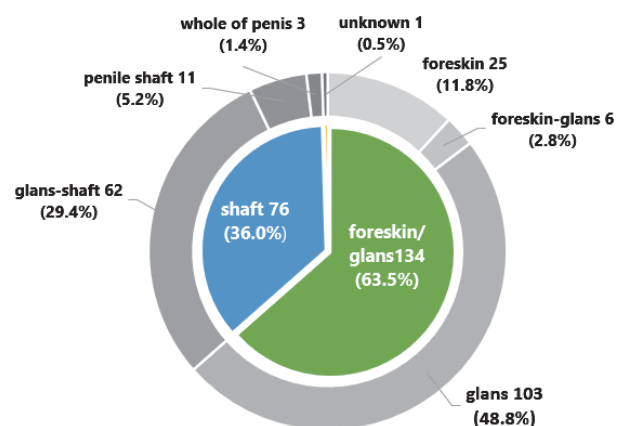


Fig. 2 Tumor site

Table 3 Pathological diagnoses

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| Malignant epithelial tumors      |            |
| squamous cell carcinoma          | 192 (91.0) |
| verrucous carcinoma              | 7 ( 3.3)   |
| sarcomatoid carcinoma            | 3 ( 1.4)   |
| adenocarcinoma                   | 1 ( 0.5)   |
| adenosquamous carcinoma          | 1 ( 0.5)   |
| Precursor lesions                |            |
| penile intraepithelial neoplasia | 3 ( 1.4)   |
| Mesenchymal tumors               |            |
| epithelioid angiosarcoma         | 1 ( 0.5)   |
| Others                           |            |
| carcinosarcoma                   | 1 ( 0.5)   |
| basal cell carcinoma             | 1 ( 0.5)   |
| unknown                          | 1 ( 0.5)   |

Data are shown as n (%).

Table 4 Clinical stages

| Clinical stage | TNM classification<br>(AJCC 7th edition) |      |    | No. of patients (%) |
|----------------|------------------------------------------|------|----|---------------------|
| 0              | Tis/Ta                                   | N0   | M0 | 19 (9.0)            |
| I              | T1a                                      | N0   | M0 | 51 (24.2)           |
| IIA            | T1b-2                                    | N0   | M0 | 44 (20.9)           |
| IIB            | T3                                       | N0   | M0 | 5 (2.4)             |
| IIIA           | T1-3                                     | N1   | M0 | 21 (10.0)           |
| IIIB           | T1-3                                     | N2   | M0 | 29 (13.7)           |
| IV             | T4                                       | anyN | M0 | 30 (14.2)           |
|                | anyT                                     | N3   | M0 |                     |
|                | anyT                                     | anyN | M1 |                     |
| unknown        |                                          |      |    | 12 (5.7)            |

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

期の詳細を Table 4 に示す。臨床病期ごとの患者の割合は、cStage0, I, II A, II B, III A, III B, IV, unknown の順でそれぞれ 9.0 %, 24.2 %, 20.9 %, 2.4 %, 10.0 %, 13.7 %, 14.2 %, 5.7 % であった。

臨床病期ごとの手術療法の施行率および一次手術（陰茎温存手術，根治的陰茎切断術の割合），二次手術，三次手術への移行率を Table 5 に示す。207 人（98.1 %）の患者で何らかの手術加療が施行され，4 人（1.9 %）では原発巣への手術が施行されなかった。一次手術として，陰茎温存手術は 45 人（21.7 %），全除精術を含む陰茎切断術は 162 人（78.3 %）に行われていた。二次手術への移行率は陰茎温存手術で 53.3 %，陰茎切断術では 3.7 % であった。三次手術への移行は，最初に陰茎切断術を受けた患者では認めなかった。

cStage 別の領域リンパ節に関する生検および郭清手

術について Table 6 に示す。生検は cStage の進行とともに実施率の上昇がみられ，全体の生検実施率は 24.6 %，dynamic sentinel node biopsy（DSNB）が cStage I / unknown において計 7 例で行われていた。郭清について，局所リンパ節切除のみは 11.8 %，ILND（+ PLND）は 30.8 %，実施なしが 57.3 % であった。cStage 別の選択された領域リンパ節管理方法は，cStage 0 / I / II A では実施なしが最多で，cStage II B / III A / III B / IV では ILND + PLND が最多であった。

放射線治療について Table 7 に示す。26 人の患者に対して 28 件の放射線治療が施行された。局所に対して，照射の目的としては根治照射が 5 件，術後などの支持的照射が 2 件，姑息的照射が 8 件であった。また，遠隔部に対して 13 件の放射線治療がなされた。

化学療法について Table 8 に示す。34 人の患者に対

**Table 5** Treatments for the primary lesions

| cStage  |          | First surgery |                             | Second surgery            |                                 | Third surgery                |
|---------|----------|---------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 0       | done     | 19 (100%)     | penis-sparing<br>amputation | 3 (15.8%)<br>16 (84.2%)   | 1/3 (33.3%)*<br>2/16 (12.5%)*   |                              |
|         | not done | 0             |                             |                           |                                 |                              |
| I       | done     | 50 (98.0%)    | penis-sparing<br>amputation | 17 (34.0%)<br>33 (66.0%)  | 6/17 (35.3%)*<br>1/33 (3.0%)*   | 1/6 (16.7%)**                |
|         | not done | 1 (2.0%)      |                             |                           |                                 |                              |
| IIA     | done     | 44 (100%)     | penis-sparing<br>amputation | 8 (18.2%)<br>36 (81.8%)   | 8/8 (100%)*<br>1/36 (2.8%)*     | 2/8 (25.0%)**                |
|         | not done | 0             |                             |                           |                                 |                              |
| IIB     | done     | 5 (100%)      | penis-sparing<br>amputation | 0 (0%)<br>5 (100%)        |                                 |                              |
|         | not done | 0             |                             |                           |                                 |                              |
| IIIA    | done     | 21 (100%)     | penis-sparing<br>amputation | 0 (0%)<br>21 (100%)       | 1/21 (4.8%)*                    |                              |
|         | not done | 0             |                             |                           |                                 |                              |
| IIIB    | done     | 27 (93.1%)    | penis-sparing<br>amputation | 5 (18.5%)<br>22 (81.5%)   | 3/5 (60.0%)*                    |                              |
|         | not done | 2 (6.9%)      |                             |                           |                                 |                              |
| IV      | done     | 29 (96.7%)    | penis-sparing<br>amputation | 9 (31.0%)<br>20 (69.0%)   | 6/9 (66.7%)*<br>1/20 (5.0%)*    |                              |
|         | not done | 1 (3.3%)      |                             |                           |                                 |                              |
| unknown | done     | 12 (96.7%)    | penis-sparing<br>amputation | 3 (25.0%)<br>9 (75.0%)    |                                 |                              |
|         | not done | 0             |                             |                           |                                 |                              |
| total   | done     | 207 (98.1%)   | penis-sparing<br>amputation | 45 (21.7%)<br>162 (78.3%) | 24/45 (53.3%)*<br>6/162 (3.7%)* | 3/24 (12.5%)**<br>0/6 (0%)** |
|         | not done | 4 (1.9%)      |                             |                           |                                 |                              |

\*Transition rate to second surgery.

\*\*Transition rate to third surgery.

**Table 6** Management of regional lymph nodes

| cStage  | n   | No. of biopsies<br>[DSNB] (%) | No. of dissections (%) |              |            |
|---------|-----|-------------------------------|------------------------|--------------|------------|
|         |     |                               | LNx                    | ILND (+PLND) | none       |
| 0       | 19  | 0 [0] (0)                     | 2 (10.5)               | 1 (5.3)      | 16 (84.2)  |
| I       | 51  | 8 [6] (15.7)                  | 0                      | 5 (9.8)      | 46 (90.2)  |
| IIA     | 44  | 9 [0] (20.5)                  | 4 (9.1)                | 14 (31.8)    | 26 (59.1)  |
| IIB     | 5   | 2 [0] (40.0)                  | 0                      | 4 (80.0)     | 1 (20.0)   |
| IIIA    | 21  | 8 [0] (38.1)                  | 5 (23.8)               | 12 (57.1)    | 4 (19.0)   |
| IIIB    | 29  | 11 [0] (37.9)                 | 8 (27.6)               | 11 (37.9)    | 10 (34.5)  |
| IV      | 30  | 12 [0] (40.0)                 | 6 (20.0)               | 17 (56.7)    | 7 (23.3)   |
| unknown | 12  | 2 [1] (16.7)                  | 0                      | 1 (8.3)      | 11 (91.7)  |
| total   | 211 | 52 [7] (24.6)                 | 25 (11.8)              | 65 (30.8)    | 121 (57.3) |

cStage: clinical stage; DSNB: dynamic sentinel node biopsy; LNx: lymph node resection; ILND: inguinal lymph node dissection; PLND: pelvic lymph node dissection.

して 38 レジメンの化学療法が施行された。レジメンは 9 種類みられ、最多は TIP 療法で、続いて FP 療法、PPF 療法の順に使用されていた。補助化学療法は 19 人の患者に施行され、再発に関して、再発なし / 再発あり / 再発不明はそれぞれ 9 人 (47.4%) / 7 人 (36.8%)

/3 人 (15.8%) であった。陰茎癌死に関しては、生存・他因死 / 陰茎癌死 / 生死不明はそれぞれ 12 人 (63.2%) / 6 人 (31.6%) / 1 人 (5.3%) であった。再発なしの患者で陰茎癌死は 0% で、再発あり患者では局所・領域リンパ節再発 4 人のうち陰茎癌死は 25%、遠隔再発

Table 7 Radiotherapy treatments

| cStage  | n   | Local   |            |            | Distant | Cumulative no.<br>(no. of patients) |
|---------|-----|---------|------------|------------|---------|-------------------------------------|
|         |     | radical | supportive | palliative |         |                                     |
| 0       | 19  | 0       | 0          | 0          | 0       | 0                                   |
| I       | 51  | 3       | 0          | 0          | 1       | 4 (4)                               |
| IIA     | 44  | 1       | 1          | 0          | 1       | 3 (3)                               |
| IIB     | 5   | 0       | 0          | 0          | 0       | 0                                   |
| IIIA    | 21  | 0       | 0          | 1          | 1       | 2 (2)                               |
| IIIB    | 29  | 1       | 1          | 2          | 5       | 9 (8)                               |
| IV      | 30  | 0       | 0          | 5          | 5       | 10 (9)                              |
| unknown | 12  | 0       | 0          | 0          | 0       | 0                                   |
| total   | 211 | 5       | 2          | 8          | 13      | 28 (26)                             |

cStage: clinical stage

Table 8 Chemotherapy treatments

| cStage  | n   | Regimen and no. of patients      |                                                           | Cumulative no.<br>(no. of patients) |
|---------|-----|----------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|         |     | Supportive                       | Systemic                                                  |                                     |
| 0       | 19  |                                  |                                                           | 0                                   |
| I       | 51  |                                  | TIP 1                                                     | 1 (1)                               |
| IIA     | 44  |                                  | TIP 3                                                     | 3 (3)                               |
| IIB     | 5   |                                  |                                                           | 0                                   |
| IIIA    | 21  | BMP 1, TIP 1                     | FP 1, TIP 2                                               | 5 (4)                               |
| IIIB    | 29  | BMP 1, FP 1, TIP 1, PPF 1, TPF 1 | FP 2, TIP 1, THP+CDDP 1                                   | 9 (8)                               |
| IV      | 30  | BMP 1, FP 2, TIP 6, PPF 3        | FP 1, TIP 3, PPF 1, GC 1,<br>ADM+IFM+CDDP 1, paclitaxel 1 | 20 (18)                             |
| unknown | 12  |                                  |                                                           | 0                                   |
| total   | 211 | 19                               | 19                                                        | 38 (34)                             |

cStage: clinical stage; BMP: bleomycin+methotrexate+cisplatin; TIP: paclitaxel+ifosfamide+cisplatin;

FP: 5-FU+cisplatin; PPF: paclitaxel+cisplatin+5-FU; TPF: docetaxel+CDDP+5-FU;

THP: pirarubicin; CDDP: cisplatin; ADM: adriamycin; IFM: ifosfamide; 5-FU: 5-fluorouracil.

3人はすべて陰茎癌死であった。一方、全身化学療法は19人の患者に施行され、生存・他因死は7人（36.8%）、陰茎癌死は12人（63.2%）であった。

## 考 察

九州沖縄地区は日本の西南に位置し、主に九州島と沖縄本島で構成され、8つの県に人口約1400万人（2019年4月時点）が住んでいる<sup>6)</sup>。日本の医療情勢として疾患によるセンター化は進んでおらず、今回、九州沖縄地区の全12の大学病院と、その主な関連施設に呼びかけて、陰茎癌の患者登録を行った。当然それ以外の施設で診療を受けた陰茎癌患者は存在していると考えられるものの、211名と多くの症例が集まった。陰茎癌はこれまで本邦では人口10万人あたり0.4人という報告があり<sup>1)</sup>、2019年の九州沖縄の男性人口676万人で概算すると、本研究期間において九州沖縄地区における陰茎癌の約60%の症例が登録されたものと推測される。

これまで日本では、がん登録データを用いた大規模研究が1つ報告されているが<sup>5)</sup>、それ以外は単施設もしくは大学とその関連施設からの60人未満の小さな規模の報告がなされているのにとどまっていた。よって本研究はこれまでの日本における陰茎癌のケースシリーズ研究の報告としては最大のものとなる。

病理について本研究ではSCCが91%、前駆病変1.4%とSCCが大多数を占めていた。一方でがん登録からの報告では前駆病変は26.5%であり<sup>5)</sup>、大きな乖離を認めた。おそらく我々のデータは比較的大規模な泌尿器科施設から収集されたため前駆病変は少なく、前駆病変は皮膚科や泌尿器科クリニックで治療されて含まれていない可能性が示唆される。

HPV感染の関連について本研究では病理におけるp16<sup>INK</sup>の免疫組織評価についても調査を行ったが、施行は14人（6.6%）、未施行は197人（93.4%）であり、本邦の陰茎癌においてHPV評価はまだ一般的ではない

といえる。背景として陰茎癌病理組織に関して HPV 関連、非関連に分類されるようになったのは WHO2016 分類からであり、本研究の対象の多くは、それ以前に診断されていたためと考えられる。このため本研究では SCC のサブタイプについては調査を行わなかった。

本邦で陰茎癌に対して認められている術式は陰茎部分切断術および陰茎全切断術であり、陰茎温存手術は保険収載されていない。海外では陰茎温存手術の報告は多く、様々な術式がみられる一方で、本邦での陰茎温存手術に関するエビデンスは皆無である。海外の EAU ガイドラインでは陰茎温存手術は Ta/Tis/T1a (cStage 0/ I) で陰茎遠位部の腫瘍がよい適応とされる<sup>7,8)</sup>。本研究ではそのような条件の患者は 59 人であり、そのうち初回原発巣治療において陰茎温存手術が選択されたのは 19 人 (32.2%) にとどまっていた、現状では陰茎温存手術が積極的に行われているとは言い難い。レーザー治療など陰茎温存手術の保険収載が待たれる。また、本研究では手術目的は調べられておらず、Table 5 での陰茎温存手術に関して cStage 進行例では生検目的であった可能性が考えられるので注意を要する。初回の陰茎温存手術を行った患者は、局所コントロールのための 2 次手術移行率は 53.3% と高い。対して初回の陰茎切断術を行った患者の 2 次手術移行率は 3.7% と低く、海外の報告における 3.8~5.3%<sup>9,10)</sup> と比較して同等の成績といえた。陰茎温存手術については、局所再発率が高いという短所があり、嚴重なフォローが必要であるものの、患者 QOL の観点から今後本邦においても積極的に取り入れるべきと考えられるが、日本人における QOL 研究はなされておらず、欧米の価値観のもとにそのまま導入すべきかどうかの判断は難しく、まずは本邦での QOL 研究を期待したい。

領域リンパ節管理については、cN0 において以前の EAU ガイドライン 2009 年版<sup>7)</sup>と 2014 年版<sup>8)</sup>では同様に原発巣病理結果  $\geq$  T1G2 で DSNB での領域リンパ節評価が勧められ、さらに 2014 年版では DSNB あるいは modified (superficial) ILND も選択肢とされる<sup>8)</sup>。DSNB は本邦では保険認可されておらず、本研究においても 7 件のみの施行であった。本研究での cStage II A ではリンパ節生検は 20.5% にとどまり、59.1% が郭清なしであり、領域リンパ節評価が少ない印象がもたれ、低侵襲である DSNB が本邦で保険未収載であることが影響している可能性が考えられる。一方、cStage II B は患者数が少なかったが、領域リンパ節郭清施行が 80.0% と高い実施率であった。cN1-2 に関して、EAU ガイドラインでは 2009、2014、2018 年版と一貫して切

除リンパ節の術中迅速あるいは FNAC での陽性で陽性側の標準リンパ節郭清がすすめられている<sup>7,8,11)</sup>。本研究では lymphadenectomy (LNx) + ILND (+PLND) の実施率は cStage III A/ III B でそれぞれ 80.9%/65.5% であった。cStage III A では積極的に領域リンパ節郭清がなされ、cStage III B では領域リンパ節郭清実施が少ない印象であったが、概ね海外のガイドラインを参考にした管理が行われていると考えられた。

陰茎癌の放射線治療について本研究から検討すると、本邦において根治目的、支持目的での放射線療法の選択は限られた症例のみであり、大多数は局所および遠隔転移に対して姑息的な照射が行われている。

化学療法については、局所進行癌に対する周術期補助化学療法、転移性癌に対する全身化学療法目的で行われており、cStage 進行とともに施行される割合は増加し、cStage IV においては 60% の患者で化学療法がおこなわれている。主な薬剤はシスプラチン、5-FU、タキサン系の抗癌剤を使用するレジメンが主流である。日本において陰茎癌の適応症の記載のある抗癌剤は未だ無いが、患者ごとに海外のガイドラインを参考に治療がなされている。本研究でも海外のガイドラインで推奨されている TIP や FP 療法が選択されるケースが多く、また以前の EAU ガイドライン 2009 年版<sup>7)</sup>において補助化学療法の項で記載のあった BMP 療法が本研究の補助化学療法で採用されているのも、その影響と考えられる。本研究は本邦診療ガイドライン以前の診療実態であり、多彩なレジメンと SCC 以外の組織型への化学療法施行患者も含めた研究であることを念頭に入れておく必要はあるが、補助化学療法群での非再発率 47%、陰茎癌死亡率 32%、全身化学療法群での陰茎癌死亡率 63% との結果が得られた。今後、ガイドラインを参考に TIP あるいは 5-FU とシスプラチンを含んだレジメンに集約化されると予想され、さらなる研究報告が待たれる。

希少癌で大規模な前向き臨床試験が困難である陰茎癌において、今後も海外のガイドラインを参考とする流れは続くと考えられるが、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬なども組み込んだ、効果的で副作用の少ない治療法の開発が望まれる。

本研究にはいくつかの制約がある。後方視的研究である点、多施設共同研究のため病理学的診断、治療方針も異なる点、泌尿器科の比較的大きな施設を対象に集められた症例のため cStage 0/ I 期の患者が少なくバイアスがかかった可能性がある点などである。また原発巣手術の項目では、手術の目的について調査がなされておらず、cStage III B や IV 期で生検目的の陰茎温存手術患

者が多く含まれる可能性があり、二次手術移行への解釈には注意が必要である。

これまで陰茎癌診療においては我が国の診療ガイドラインは存在せず、海外のガイドラインを参考に施設ごとで治療を行ってきた。海外のガイドラインには手術療法、化学療法によっては保険診療で認められていない治療法も推奨されており、本邦でのガイドライン作成が待たれていたが、2021年に陰茎癌診療ガイドライン初版が発刊された。ガイドライン出版後の診療実態については、すぐに劇的に変化するものではないと考えられるが、ガイドラインが作成されたことにより実臨床において共通の意識をもって診療することが期待できる。その上で陰茎温存手術や化学療法など保険未収載のものに関して、日本での研究報告を基にエビデンスを積み重ねて改訂されていくことが望ましい。陰茎癌の治療に関してエビデンスの高い研究はこれまで皆無であったが、現在海外にてネオアジュバント化学療法（＋放射線療法）の意義や予防的骨盤内リンパ節郭清の意義を調べる第3相 Randomised control study である InPACT 試験 (NCT02305654) が進行中であり、これは陰茎癌初のエビデンスレベルの高い研究結果が得られるとされ注目されており、その結果は将来の本邦ガイドラインに影響を与えるものと考えられる。

本研究は陰茎癌において、これまでで最大の観察研究であり、今後大規模かつ前向き研究が行われる際には、この研究結果が参考になると考える。

## 結 語

九州沖縄地区における診療ガイドライン以前の陰茎癌診療の現状を報告した。

## 謝 辞

本研究に多大なるご協力、ご援助をいただきました九州泌尿器科連合地方会理事会、および研究関連施設の先生方に深謝いたします。

国立病院機構熊本医療センター：山中達郎先生・菊川浩明先生

原三信病院：横溝晃先生・内藤誠二先生

大分医療センター：住野泰弘先生・奈須伸吉先生

九州がんセンター：中村元信先生

県立宮崎病院：黒岩顕太郎先生

鹿児島市立病院：松田良一郎先生・五反田文徳先生

大分県立病院：友田稔久先生

日赤長崎原爆病院：鶴崎俊文先生

都城医療センター：慶田喜文先生・山崎丈嗣先生

鹿児島医療センター：水間浩平先生・千代丸剛先生

国立病院機構長崎医療センター：大仁田亨先生・錦戸雅春先生

九州医療センター：坂本直孝先生

熊本中央病院：原一正先生・濱田泰之先生

別府医療センター：井上亨先生

佐世保共済病院：中村貴生先生・江口二郎先生

県立日南病院：鬼塚千衣先生

済生会熊本病院：占部裕己先生・渡邊紳一郎先生

長崎みなとメディカルセンター：渡辺淳一先生

佐世保市総合医療センター：古川正隆先生

県立延岡病院：山下康博先生

藤元総合病院：長野正史先生

大分大学医学部附属病院：三股浩光先生

今村総合病院：西村博昭先生・中川昌之先生

## 文 献

- 1) 厚生労働省健康局がん・疾病対策課 全国がん登録罹患数・率報告 2018  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000942181.pdf> (2022年5月15日アクセス)
- 2) Yamada, Y. et al.: Long-term Follow-up Study of Penile Cancer. *Int. J. Urol.* **5**: 247-251, 1998.
- 3) Yumura, Y. et al.: Carcinoma of Penis: Report of 59 Cases and Review of Literature. *Jpn. J. Urol.* **98**: 819-825, 2007.
- 4) Kato, T. et al.: Clinical Analysis of 35 Cases of Penile Cancer. *Acta Urol.* **57**: 363-366, 2011.
- 5) Tanaka, K. et al.: Characteristics of Penile Cancer in Japan: An Analysis of Nationwide Hospital-Based Cancer Registry Data. *Int. J. Urol.* 2020 doi: 10.1111/iju.14247.
- 6) 総務省 人口調査 2019  
<https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2019np/incex.html> (2022年5月15日アクセス)
- 7) Pizzocaro, G. et al.: EAU Penile cancer Guidelines 2009. *Eur. Urol.* **57**: 1002-1012, 2010.
- 8) Hakenberg, O. W. et al.: EAU Guidelines on Penile Cancer: 2014 Update. *Eur. Urol.* **67**: 142-150, 2015.
- 9) Leijte, J. A. P. et al.: Recurrence Patterns of Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Recommendations for Follow-up Based on a Two-Centre Analysis of 700 Patients. *Eur. Urol.* **54**: 161-169, 2008.

- 10) Djajadiningrat, R. S. et al.: Penile Sparing Surgery for Penile Cancer – Does it Affect Survival? J. Urol. **192**: 120–126, 2014.
- 11) Hakenberg, O. W. et al.: EAU Guidelines on Penile Cancer: 2018 Update. <https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>

REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE PATTERN FOR PATIENTS WITH  
PENILE CANCER IN THE KYUSHU-OKINAWA AREA OF JAPAN DURING  
THE PRE-GUIDELINE ERA

TAKAHIRO YAMAGUCHI

Department of Urology, Kumamoto Kenhoku Hospital, Tamana, Kumamoto, Japan

MASATO GOYA

Department of Urology, Chubu Tokushukai Hospital, Kitanakagusuku, Okinawa, Japan

KATSUYOSHI HIGASHIJIMA AND NAOHIRO FUJIMOTO

Department of Urology, School of Medicine, University of  
Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Fukuoka, Japan

SHOHEI TOBU AND MITSURU NOGUCHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Saga, Japan

RYUTA SATO AND TOSHITAKA SHIN

Department of Urology, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu, Oita, Japan

SHUICHI TATARANO AND HIDEKI ENOKIDA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima, Kagoshima, Japan

SHOICHIRO MUKAI AND TOSHIYUKI KAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Miyazaki, Japan

KEI-ICHIRO UEMURA AND TSUKASA IGAWA

Department of Urology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Fukuoka, Japan

KATSUNORI TATSUGAMI

Department of Urology, Kitakyushu Municipal Medical Center, Kitakyushu, Fukuoka, Japan

KAZUNA TSUBOUCHI, HIROFUMI MATSUOKA AND NOBUHIRO HAGA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Fukuoka, Japan

YOHEI SHIDA

Shida Urology Clinic, Nagasaki, Nagasaki, Japan

TATSU ISHII

Department of Urology, Fukuoka University Chikushi Hospital, Chikushino, Fukuoka, Japan

HIDEKI SAKAI

Department of Urology, Nagasaki Rousai Hospital, Sasebo, Nagasaki, Japan

MASATOSHI ETOH

Department of Urology, Graduate School of Medical Sciences,  
Kyushu University, Fukuoka, Fukuoka, Japan

SEIICHI SAITO

Department of Urology, Graduate School of Medicine,

University of the Ryukyus, Nishihara, Okinawa, Japan

TOMOMI KAMBA

Department of Urology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Kumamoto, Japan

**Abstract :**

**Objectives:** To clarify the actual clinical practice pattern for patients with penile cancer in the Kyushu-Okinawa area of Japan during the era before the introduction of the Japanese Penile Cancer Clinical Practice Guidelines.

**Methods:** We retrospectively collected and examined medical data for patients with penile cancer and penile intraepithelial neoplasia treated at university hospitals and their affiliated institutions in the Kyushu-Okinawa area between 2009 and 2020. The tumor-node-metastasis classification used was based on the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer classification.

**Results:** Data for 211 patients were collected. The median age was 72 years, squamous cell carcinoma was the most common pathology (91.0 %), and penile intraepithelial neoplasia accounted for only 1.4 %. The rates of clinical stage (cStage) 0, I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV and unknown were 9.0 %, 24.2 %, 20.9 %, 2.4 %, 10.0 %, 13.7 %, 14.2 % and 5.7 %, respectively. Regarding surgical treatment for the primary lesions, 21.7 % and 78.3 % of patients underwent penile-sparing surgery and penile amputation, respectively. As for regional lymph node management, low-stage (cStage 0-IIA) patients more frequently did not undergo dissection, while high-stage (cStage IIB-IV) patients were more frequently treated with inguinal lymph node dissection  $\pm$  pelvic lymph node dissection. Radiotherapy was administered in 28 sessions to 26 patients, and chemotherapy was administered as 38 regimens to 34 patients.

**Conclusions:** This survey is the largest observational study in Japan on the actual clinical practice pattern for penile cancer treatment during the pre-guideline era and may provide useful data for future large-scale prospective studies. (Nishinohon J. Urol. **86** : 98-107, 2024)

key words : Penile cancer, Surgery, Chemotherapy, Radiotherapy, Surveillance

---