

陰茎の扁平上皮癌に対するプレオマイシンの使用経験

赤坂 裕・今村一男・甲斐祥生
丸山行孝・近藤常郎

昭和大学医学部泌尿器科学教室
(主任：赤坂裕教授)

(昭和 43 年 7 月 10 日受付)

I. 緒 言

プレオマイシンは、1962年梅沢等により *Streptomyces verticillus* から得られた抗腫瘍性の抗菌性を有する新抗生物質である。構造は未だ明らかでないが、作用機作は DNA-polymerase の特異阻害とみられている。市川等はこれを膀胱、前立腺、陰茎等の悪性腫瘍に使用し、扁平上皮癌にほとんど特異的に効果のあることを発見した。

吾々は陰茎の扁平上皮癌 3 例にプレオマイシンを使用する機会を得たので、その治療経過、副作用等について述べる。

II. 症 例

症例 1 氏 79 才

初 診：昭和 42 年 7 月 5 日

既往歴、家族歴：特記すべきことはない。

現病歴：包茎はなかつた。昭和 42 年 1 月頃陰茎亀頭部に発疹様腫瘍が発生したのに気附いていたが、医師の診察はうけず、売薬を購入して塗布していた。その後、腫瘍が漸次増大してきたので、昭和 42 年 6 月末、本学皮膚科を訪ずれ、陰茎癌の診断の下に当科に廻されてきた。

局所および各リンパ節所見・陰茎亀頭部のほぼ全本から包皮（とくに繫帯部附近）にかけ角化の強い陰茎癌であつた。触診では鼠径部リンパ節およびその他のリンパ節に転移はみられなかつた。

プレオマイシン注射による諸変化：

(1) 局所の変化；写真 1 および写真 2 は初診時の局所写真である。昭和 42 年 7 月 8 日よりプレオマイシン 1 回 15 mg, 週 2 回静注法で治療を開始したが、血管壁の変化（硬化し注射針の刺入が困難となる）が強くなったので 15 回以後は筋注法に変えた。3 回注射後、腫瘍はやや縮小したように見えた。それ以後は腫瘍の大きさはあまり変らなかつたが、角化層が漸次脱落して柔らかい部分が現われてきた。写真 3 および写真 4 は 13 回注射後の局所の写真である。写真 5 および写真 6 は 18 回注射後の局所の写真で、腫瘍は一局部に残存するのみとなつている。写真 7, 写真 8 は 9 月 29 日に 19 回目

の注射をした後中断し、昭和 43 年 1 月 24 日（このとき 20 回目の注射）に来院したときの局所の写真で、始め亀頭全体から包皮（包皮では 3 時位の方向から 10 時位の方向）にかけてあつた腫瘍が、右約 1/3 残つているだけとなつているが、腫瘍そのものは治療中柔くなつていたものが、中断後は角化がひじょうに強く、治療前の形にかえつてしまつている。それ以後は来院していない。

(2) 病理組織学的変化；写真 9, 写真 10 はプレオマイシン注射前の病理組織標本、写真 11, 写真 12 はプレオマイシン 4 回注射後の病理組織標本、写真 13, 写真 14 はプレオマイシン 12 回注射後のものである。これらを見るとプレオマイシンにより癌細胞が変性を起したことが観察される。

(3) 一般状態；2 回注射後より嘔気、嘔吐を訴え、以後漸次その症状は増強して行つた。これに対し、抗ヒスタミン剤を投与したが効果はなかつた。17 回注射後胃の透視、18 回注射後胃カメラを施行したが胃には変化はみられなかつた。胃の症状が出るために患者は注射の続行を嫌がり、20 回終了後来院していない。胸部のレントゲン検査を施行したが変化はなかつた。

(4) 諸検査事項；

(i) 血液一般 第 1 表のとおり、特別の変化はみられなかつた。

(ii) 生化学的検査 第 2 表のとおり、特別の変化はみられなかつた。

(iii) 尿検査 第 3 表のとおり、特別の変化はみられなかつた。

症例 2 氏 65 才

初 診：昭和 42 年 8 月 12 日

既往歴：中学 2 年のとき真性包茎の診断の下に手術をうけたが、手術はできなかつたと言われた。昭和 25 年に陰茎亀頭部に痒みがあり、以後亀頭包皮を繰り返していた。

家族歴：特記すべきことはない。

現病歴：左大腿部に神経痛様疼痛があり、本学整形外科を訪ずれ、レントゲン検査で左尿管下部に結石様の陰



写真 1 症例 1 氏
ブレオマイシン注射開始前

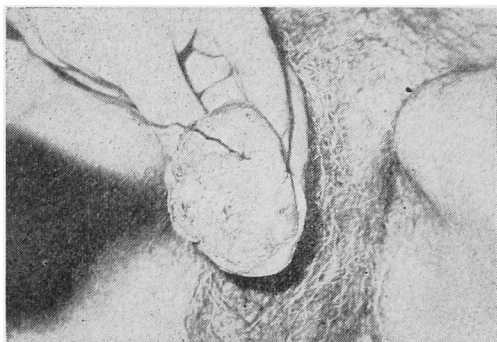


写真 2 症例 1 氏
ブレオマイシン注射開始前



写真 3 症例 1 氏
ブレオマイシン 13 回注射後

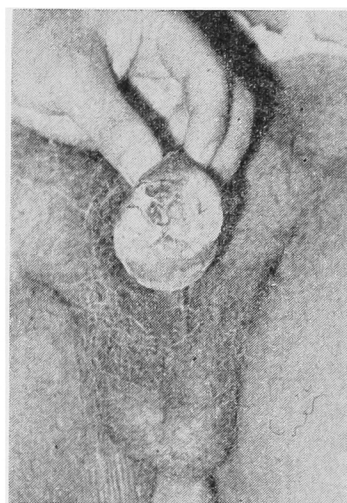


写真 5 症例 1 氏
ブレオマイシン 18 回注射後

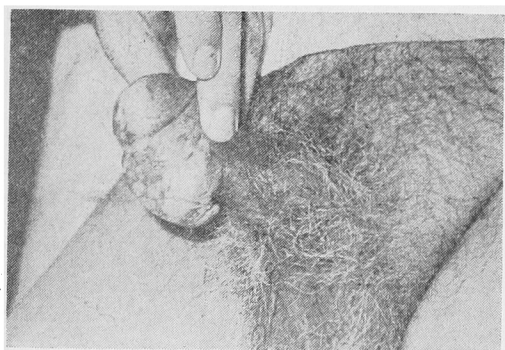


写真 4 症例 1 氏
ブレオマイシン 13 回注射後

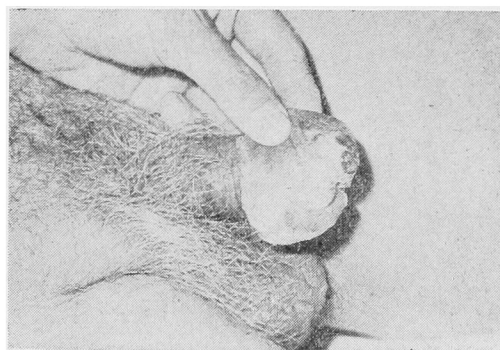


写真 6 症例 1 氏
ブレオマイシン 18 回注射後

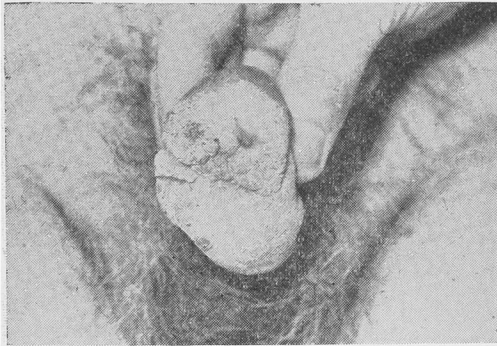


写真 7 症例 1 氏
ブレオマイシン 19 回注射後

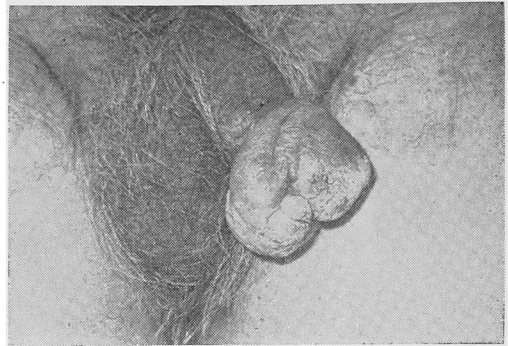


写真 8 症例 1 氏
ブレオマイシン 19 回注射後

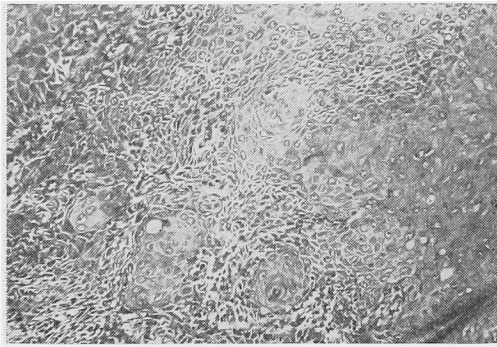


写真 9 症例 1 氏
ブレオマイシン注射開始前の病理組織標本(×10)
亀頭の扁平上皮は不規則に増殖しその増殖層の中に
角化巣がみられる

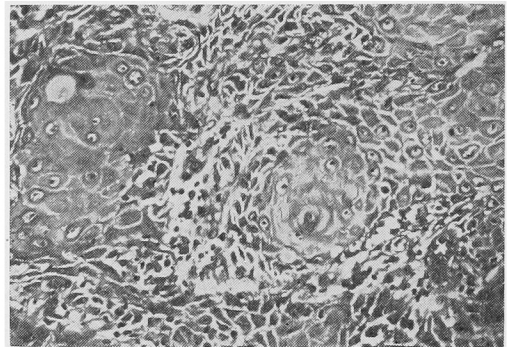


写真 10 症例 1 氏
ブレオマイシン注射開始前の病理組織標本(×20)
写真 9 の一部拡大
不規則に増殖した癌細胞巢の中心部に角化層を認める。
間質には白血球、好酸球、リンパ球の細胞浸潤を認める



写真 11 症例 1 氏
ブレオマイシン 4 回注射後の病理組織標本(×4)
扁平上皮は異型増殖し、その中に角化巣を認める。
間質には流慢性に細胞浸潤を認める

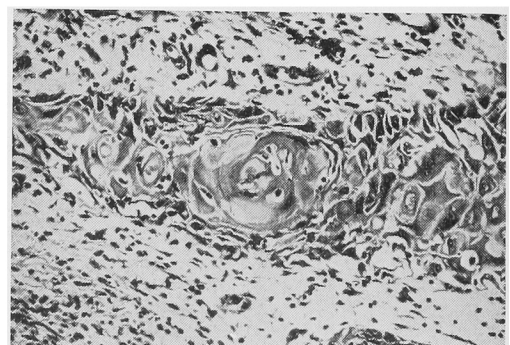


写真 12 症例 1 氏
ブレオマイシン 4 回注射後の病理組織標本(×20)
写真 11 の一部拡大角化が明瞭にみられる

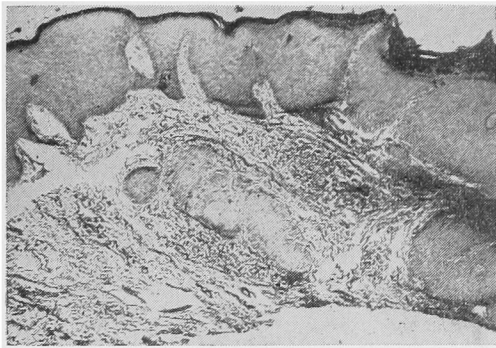


写真 13 症例 1 氏

ブレオマイシン 12 回注射後の病理組織標本(×4)
 扁平上皮は肥厚し、粘膜下層に 1 カ所角化を伴った扁平上皮癌細胞巣がみられる

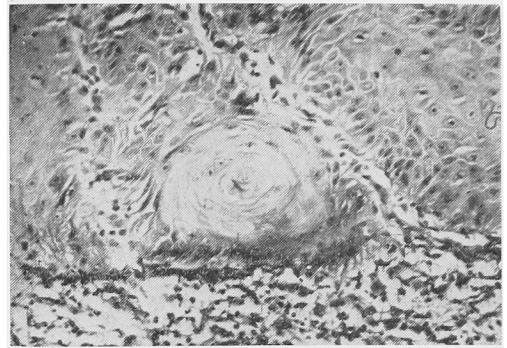


写真 14 症例 1 氏

ブレオマイシン 12 回注射後の病理組織標本(×20)
 写真 13 の一部拡大 癌細胞巣の癌細胞は著しい変性に陥っている

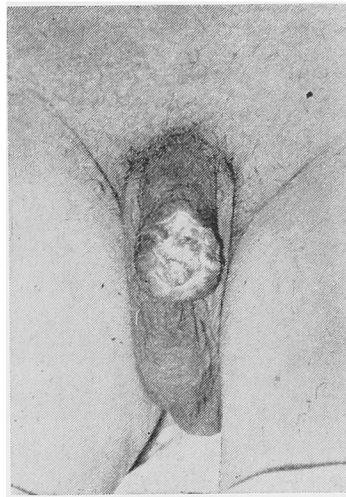


写真 15 症例 1 氏

ブレオマイシン注射開始前

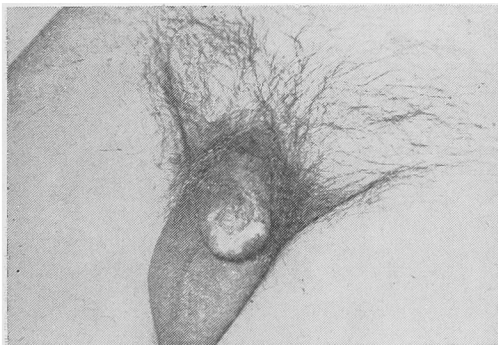


写真 16 症例 2 氏

ブレオマイシン 40 回注射後

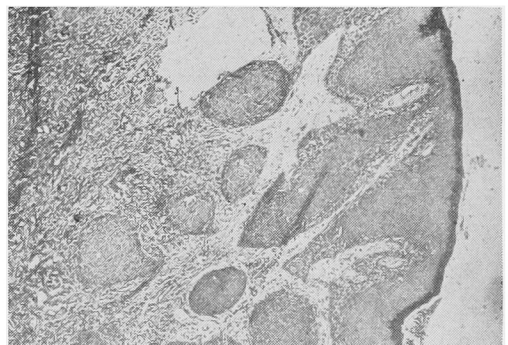


写真 17 症例 2 氏

ブレオマイシン注射開始前の病理組織標本(×4)
 亀頭の扁平上皮は不規則に増殖し、粘膜下層には蜂巣状構造を示して扁平上皮癌細胞が増殖している

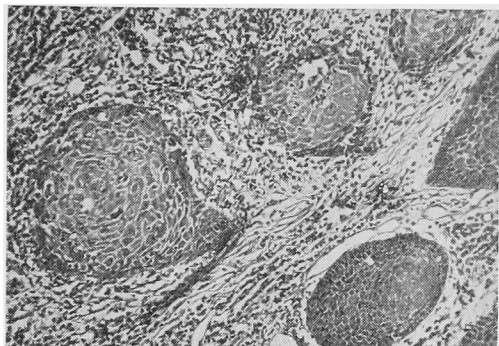


写真 18 症例 2 氏

プレオマイシン注射開始前の病理組織標本(×10)
写真 17 の一部拡大

不規則な形を示す癌細胞がみられるが、この写真では明かな角化はみられない。間質には滲漫性に白血球、リンパ球、好酸球の浸潤を認める



写真 19 症例 2 氏

プレオマイシン 27 回注射後の病理組織標本(×10)
滲漫性に線維化の強い組織で、所々に円形細胞浸潤を認める

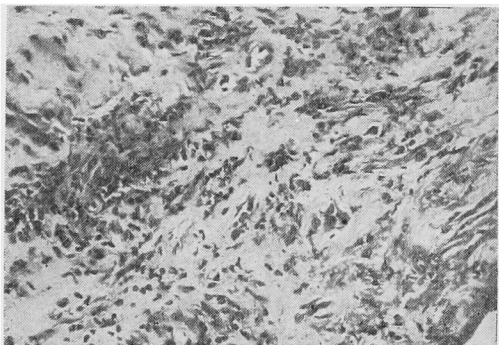


写真 20 症例 2 氏

プレオマイシン 27 回注射後の病理組織標本(×20)
写真 19 の一部拡大

この写真では、線維化した中に核の濃縮した癌細胞が 2, 3 個集団を作つて散在性に存在するのが認められる

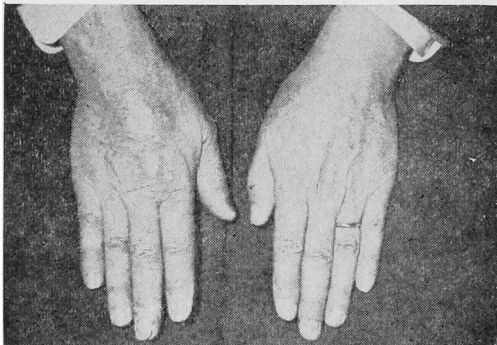


写真 21 症例 2 氏

プレオマイシン 25 回注射後

右第 3 指爪廓炎、その他の爪に変形のあるものもみられる



写真 22 症例 3 氏

プレオマイシン注射開始前



写真 23 症例 3 氏

プレオマイシン 40 回注射後

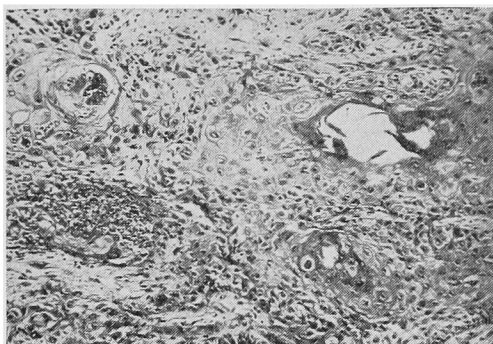


写真 24 症例 3 氏

ブレオマイシン 20 回注射後の病理組織標本(×10)
角化を伴った扁平上皮癌巣は、蜂巣状構造を作な
つて瀰漫性に増殖している。間質には白血球の浸潤
がみられる

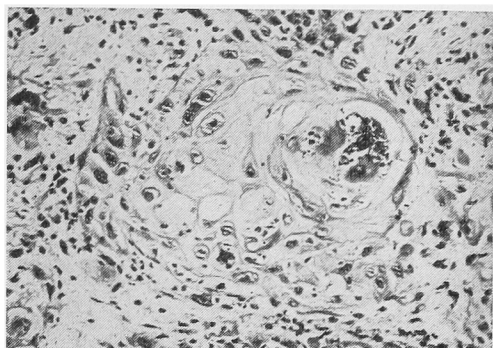


写真 25 症例 3 氏

ブレオマイシン 20 回注射後の病理組織標本(×20)
写真 24 の一部拡大
角化を伴った癌細胞巣で、この細胞巣の周囲には
白血球の浸潤がみられる

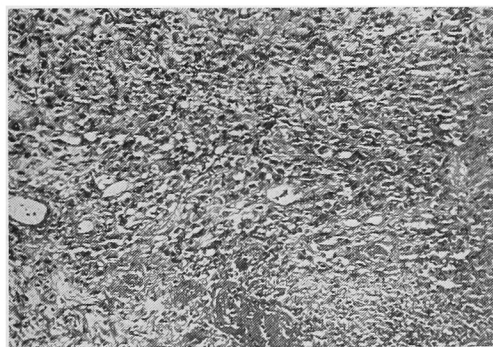


写真 26 症例 3 氏

ブレオマイシン 40 回注射後の病理組織標本(×10)
核の著しい濃縮変性に陥った癌細胞

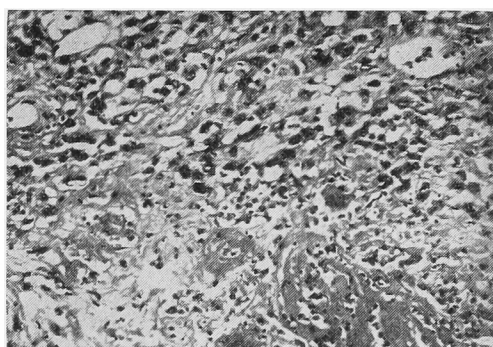


写真 27 症例 3 氏

ブレオマイシン 40 回注射後の病理組織標本(×20)
写真 26 の一部拡大 癌細胞の変性が著しい

第 1 表 氏 血液一般

	血色素量	赤血球数	ヘマトグ リット	白血球数	血 液 像						
					Pro.	St	Sg	E	B	Mo.	Ly.
治 療 前	13.8	471×10 ⁴	39	5,500		3	53	3		1	40
5 回終了後	11.2	381×10 ⁴	39	7,200		6	68			8	18
9 回終了後	13.7	383×10 ⁴	38	4,700		2	42		2	5	49
12 回終了後	13.7	407×10 ⁴	39	8,500		3	65	2		12	18
17 回終了後	14.9	427×10 ⁴	42	9,500		3	72	5	1	4	15
19 回終了後	15.0	416×10 ⁴	43	6,400	0.5	3	44.5	0.5	1.0	3.0	47.5

影があるので当科を紹介された。しかし尿管結石はなかつた。

局所および各リンパ節所見：第 1 図は初診時の亀頭部およびその附近の模型図で、包皮は亀頭部に癒着したかのように翻転できず、亀頭部のほぼ 12 時位の方向に小豆大の肉芽組織様の腫瘤があつた。また包皮の数カ所に

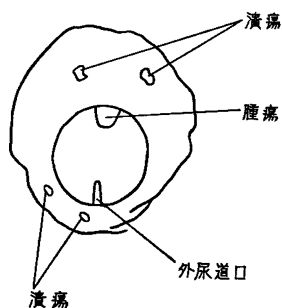
潰瘍がみられた。触診では鼠径部リンパ節およびその他のリンパ節に転移はみられなかつた。真性包茎の手術と腫瘤よりの試験切片採取を同時に行なつた。包茎の手術は、包皮が亀頭によく癒着しているように思われたので、包皮を亀頭より剥離する予定で下部組織より剥離してみると、下から出てきたのは亀頭の粘膜ではなく白膜

第2表 氏 生 化 学 検 査

	総蛋白	A/G比	黄疸指数	アルカリ フォ	酸フォ	GOT	GPT	尿素N	Na	K	Cl
治療前	7.0	1.8	4	3.0	0.4	11	12	16.5	138	3.6	101
5回終了後	6.6	1.4	—	2.4	0.6	13	8	15.2	142	3.9	109
9回終了後	7.4	1.5	6	—	—	14	8	19.7	141	3.6	—
12回終了後	7.6	1.2	3	2.5	0.5	13	10	15.9	142	3.4	108
17回終了後	6.8	1.4	3	3.2	0.7	20	9	12.5	136	3.2	105
19回終了後	7.6	1.1	3	2.3	0.6	24	14	16.3	149	4.4	110

第3表 氏 尿 検 査

	蛋 白	糖	ウ ロ ビ リ ン	赤 血 球	白 血 球	上 皮 細 胞	細 菌
治療前	—	—	正	—	—	+	—
5回終了後	—	—	正	—	—	+	—
12回終了後	—	—	正	—	—	+	—

第1図 症例2 氏の
初診時の局所の横写図

であった。すなわち、この患者は先天性亀頭欠損症であると思われた。潰瘍部のみを切除縫合し、そのまま手術前と同じように陰茎を蔽った。そのときの試験切片の検査で扁平上皮癌であることが判明した。なお患者の左大腿部の神経痛様の疼痛はこの腫瘍とは関係のないものと思われる。

プレオマイシン注射による諸変化

(1) 局所の変化；写真 15 はプレオマイシン注射前

で第1回の試験切片採取後の写真である。昭和 42 年 8 月 28 日よりプレオマイシン 1 回 15 mg, 週 2 回静注法で治療を開始し、3 回目の注射より筋注とした。写真 16 は 40 回注射終了後の写真であるが、腫瘍は全くみられない。

1 月 20 日 40 回 (2 クール) 注射後は暫らく休業のため来院していない。

(2) 病理組織学的変化；写真 17, 写真 18 は外来初診時の試験切片の病理組織標本, 写真 19, 写真 20 はプレオマイシン 27 回注射後のものである。これらを見るとプレオマイシンにより癌組織が他の組織で置き換えられつつあることが分る。40 回終了時は試験切片採取を拒否されたので採取できなかった。

(3) 一般状態；5 回注射終了後頭痛があつたが、その後は訴えなく、プレオマイシン注射の影響ではなかつたかもしれない。8 回注射後指先に力が這入らない感じがするようになったが、その他の一般状態に変化はなかつた。25 回注射後爪がかさかさになり、爪下より排膿がみられるようになったので皮膚科を受診せしめたところ爪廓炎の診断の下にサルファ剤の内服とクロマイ P 軟膏の局所塗布で間もなく治癒した (写真 21)。胸部レントゲン検査を施行したが異常はなかつた。

(4) 諸検査事項；

(i) 血液一般 第 4 表のとおり、特別の変化はみられなかつた。

(ii) 生化学的検査 第 5 表のとおり、特別の変化はみられなかつた。

第4表 氏 血 液 一 般

	血色素	赤血球数	ヘマトク リット	白血球数	血 液 像					
					St	Sg	E	B	Mo.	Ly.
治療前	13.4	374×10^4	41	6,700	8	57			3	31
40回終了後	14.9	464×10^4		4,500	4	53	8		12	23

第5表 氏 生 化 学 検 査

	総蛋白	A/G比	黄疸指数	チモール混濁	CCF	アルカリフォ	酸フォ	GOT	GPT	尿素N	Na	K	Cl
治療前	7.4	1.7	3	2.3	(-)	2.2	0.6	10	12	15.0	143	3.9	108
40回終了後	7.6	1.4	4	3.6	(--)	—	—	16	10	16.7	140	4.8	110

第6表 氏 尿 検 査

	蛋 白	糖	ウ ロ ビ リ ン	赤 血 球	白 血 球	上 皮 細 胞	細 菌
治療前	—	—	正	—	—	+	—
40回終了後	—	—	正	—	—	+	—

(iii) 尿検査 第6表のとおり、特別の変化はみられなかった。

症例 3 氏 65 才

初診：昭和 43 年 2 月 24 日

既往歴：若い頃より分裂病の治療をうけたことがある以外、特記すべきことはない。

家族歴：特記すべきことはない。

現病歴：生来包茎であった。昭和 39 年頃から陰茎亀頭部に腫瘤があるのに気付いていたが、放置していた。その間腫瘤は漸次増大していた。

昭和 42 年 5 月、右鼠径部のリンパ節の腫大に気付き、某医院に於いて 5 月 6 日リンパ節硬結の試験切除を行ない、その結果、癌の転移であることが判明、5 月 9 日陰茎部分切断術をうけた。9 月 10 日、本院放射線科に入院、爾来 Co⁶⁰ 14600 レントゲン照射後、5-FU 250 mg を 9 回静脈内注射を施行した。その間 Co⁶⁰ 照射を開始した直後、右鼠径部リンパ節転移の部分の皮膚が破れ、潰瘍状となり現在に至っている。

局所および各リンパ節所見：陰茎は部分切断を行なった部分に手術のためと思われる硬結がある。各リンパ節

は、右鼠径部は潰瘍状をなし、白苔で蔽われ辺縁部は一部肉芽様に盛りあがりみられる。

プレオマイシン注射による諸変化：

(1) 右鼠径部の変化；写真 22 は初診時の右鼠径部の写真である。昭和 43 年 2 月 27 日より脱銅プレオマイシン 1 回 15 mg、隔日に週 3 回ずつの筋注法を開始した。31 回注射より 1 回 15 mg、日曜日を除く毎日注射に変更した。数回注射後より右鼠径部潰瘍状の部分の白苔は柔かくなり、よくとれるようになり潰瘍状部分の面積もやや縮小したかにみえたが、その後はあまり変化はみられていない。写真 23 は 40 回注射後の右鼠径部の潰瘍状の部分の写真である。やや大きくなったようにもみえるが、長さを測定してみるとほぼ等しかった。

(2) 病理組織学的変化；プレオマイシンの注射を開始する前の病理組織標本は手違いのため作製できなかった。写真 24、写真 25 はプレオマイシン 20 回注射後のもので、写真 26、写真 27 は 40 回注射終了後のものである。20 回終了後と 40 回終了後とは明らかな差がみられ、癌細胞の変性が著るしい。

(3) 一般状態；3 回注射終了後頃より潰瘍状部分の痛みはよくなってきたという。その他は胃の症状、皮膚の変化等はいずれも現われていない。また、ずつと 37 °C 台の発熱をみているが、胸部レントゲン検査等で変化はみられていない。

(4) 諸検査事項；

(i) 血液一般 第7表のとおり、特別の変化はみられなかった。

第7表 氏 血 液 一 般

	血色素	赤血球数	ヘマトクリット	白血球数	血 液 像						
					Myl.	St	Sg	E	B	Mo.	Ly.
治療前	12.6	408×10 ⁴	35	6,800		3	74	3	1	6	13
6回終了後	12.0	379×10 ⁴	36	4,500		9	66	5		9	11
12回終了後	13.0	404×10 ⁴	39	7,500		3	84	2		5	6
18回終了後	12.2	429×10 ⁴	37	4,900		9	56	3	1	23	8
24回終了後	12.0	379×10 ⁴	35	3,800	1	8.5	73	3	0.5	8.5	5.5
32回終了後	12.2	402×10 ⁴	34	6,400		7	71	8		9	5
37回終了後	12.8	406×10 ⁴	40	9,200		8	74	10	2	4	2

第8表 氏 生 化 学 検 査

	総蛋白	A/G比	黄疸指数	チモール混濁	硫酸亜鉛	コバルト	アルカリフォ	GOT	GPT	尿素N	Na	K	Cl
治療前	6.6	1.4	3	0.8	2.0	R-	2.1	9	2	6.0	133	4.4	99
6回終了後	6.2	1.4	3	0.6	—	R-	2.0	7	3	4.5	134	4.0	103
12回終了後	6.6	1.4	4	0.9	2.5	R-	2.6	11	5	3.5	137	4.1	100
18回終了後	6.0	1.4	3	0.6	2.1	R-	2.2	9	6	7.5	131	4.1	102
24回終了後	—	1.4	2	—	3.4	—	2.5	6	5	5.5	122	4.4	102
32回終了後	6.0	1.1	—	—	—	R-	2.5	15	3	5.0	—	4.2	97
37回終了後	6.0	1.2	2	0.3	2.0	—	3.5	20	16	4.5	121	4.5	94

第9表 氏 尿 検 査

	蛋 白	糖	ウ ロ ビ ゲ リン	赤 血 球	白 血 球	上 皮 細 胞	細 菌
治療前	—	—	正	—	—	+	—
12回終了後	—	—	正	—	—	+	—
32回終了後	—	—	正	—	—	+	—

(ii) 生化学的検査 第8表のとおり、特別の変化はみられなかった。

(iii) 尿検査 第9表のとおり、特別の変化はみられなかった。

III. 考 按

症例1および症例2は含銅プレオマイシン、症例3は脱銅プレオマイシンを使用した。梅沢によれば脱銅プレオマイシンは含銅プレオマイシンに比し毒性が少なく、制癌作用は変わらないという。またプレオマイシン中A₂分画は皮膚に濃度が高く、扁平上皮癌に好ましい成分と推定されている。

効果について：市川、中野、広川等、また高安、阿等は扁平上皮癌にことに有効であると述べているが、また、いつぼう五十嵐、伊藤等は放射線療法で癒化したものではその効果は望み薄であると述べている。吾々の用いた症例はいずれも扁平上皮癌である。症例1および症例2は外見では腫瘤の縮小がみられ、病理組織学的にも癌細胞の空胞変性、他組織との置換等がみられるし有効と思われる。症例3は当科に来る前、Co⁶⁰ 14600レントゲンおよび5-FUの静注をうけている。プレオマイシン注射により右鼠径部の潰瘍状部分が一時縮小するかみえたが、その後あまり変化は起っていない。しかし病理組織学的には20回注射後と40回注射後でははつきりした差がみられ、40回注射後では癌細胞の変性が著しい。

副作用について：市川等は脱毛、食欲不振、嘔気、嘔

吐、口内炎、手指が太く硬くなること、発熱、皮膚色素沈着、手指関節痛、血管の硬結、肺炎等をあげ、治療を中止すると1~2カ月で治癒するという。また嘔気等にはレスタミン、ミノファーゲンC等が有効であったという。また小川らは以上の他に患部疼痛をあげており、また松本等は静脈閉塞、嘔声をもみたという。

吾々の症例では、症例1には頑固な嘔気、嘔吐、食欲不振等が起り、レスタミンを投与したがこれを防ぐことはできなかった。症例2では指先の脱力感、爪廓炎および爪の変形を起したが、治療により治癒した。症例3では脱銅プレオマイシンを使用しているが、現在までのところ副作用は起っていない。

IV. 結 語

1) 吾々は3例の陰茎癌(扁平上皮癌)のうち、2例に含銅プレオマイシン、1例に脱銅プレオマイシンを使用した。

2) 3例とも有効であった。

3) 副作用は、含銅プレオマイシンを使用した2例のうち1例に嘔気、嘔吐、食欲不振が起り、他の1例に爪廓炎および爪の変形が起った。脱銅プレオマイシンを用いた症例では40回注射後もみるべき副作用は発見されていない。

終りに臨み本研究に援助を惜まれなかった国立東京第一病院長 市川篤二博士に衷心より感謝致します。

THE EFFECT OF BLEOMYCIN ON SQUAMOUS CELL
CARCINOMA OF PENIS

HIROSHI AKASAKA, KAZUO IMAMURA, YOSHIO KAI,
YUKITAKA MARUYAMA & TSUNEO KONDO

Department of Urology, School of Medicine, Showa University

Bleomycin has been proved to be useful in our 3 cases of squamous cell carcinoma of penis. As for its side effects, anorexia with nausea and vomiting in one case and deformity of nails and paronychia in another case have been noted. No side effects have been observed in the last case treated with copper free bleomycin.