

陰茎癌の疫学と病因

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40303

陰茎癌の疫学と病因

重原 一慶^{*1} 島村 正喜^{*1} 並木 幹夫^{*2}

* 1 石川県立中央病院泌尿器科 * 2 金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学 (泌尿器科)

要旨：陰茎癌は人口 10 万人当たり約 0.04 ~ 4.0 人と稀な悪性腫瘍である。陰茎癌患者の多くが包茎を合併していることや、新生児期に割礼手術を受けるユダヤ教徒には陰茎癌はほとんど認められないことなどから、包茎が陰茎癌の最大のリスク因子であると考えられてきた。しかし近年の研究で、陰茎癌の約半数の症例でヒトパピローマウイルス感染が関与していることがわかってきた。本稿では、陰茎癌の疫学と病因について解説する。

key words 陰茎癌, 包茎, パピローマウイルス

はじめに

陰茎癌は男性の悪性腫瘍のなかで 0.5% 未満と稀な癌である。その罹患率は、人口 10 万人当たり約 0.04 ~ 4.0 人と報告され、発症年齢は 60 歳台に最も多いとされている¹⁾。従来は、陰茎癌患者の多くが包茎を合併していることや、新生児期に割礼手術を受けるユダヤ教徒などには陰茎癌はほとんど認められないことなどから²⁾、包茎によって包皮内側に恥垢を含めた様々な微生物や分泌物などが貯留し、慢性刺激により発癌を促していると考えられてきた。しかし近年の研究で、陰茎癌の約半数の症例でヒトパピローマウイルス感染が関与していると報告され始め、婦人科の子宮頸癌と同様に性行為関連疾患である可能性も指摘されるようになった。

本稿では、まず陰茎癌の疫学と病因について解説し、ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染と

の関連性についての現在の知見について紹介する。

I 陰茎癌の疫学

本邦における陰茎癌の罹患率は人口 10 万人あたり 0.4 ~ 0.5 人、男子尿路性器悪性腫瘍の 2 ~ 8% を占める³⁾。欧米での年齢調整罹患率は人口 10 万人あたり 1.0 人と報告されており、本邦では欧米に比べて罹患率は低い¹⁾。東南アジア (タイ・ベトナム)、ラテンアメリカ (パラグアイ、プエルトリコ、ペルー、ブラジル)、東・南アフリカ諸国では、他の地域に比べて高い罹患率が報告されており、人口 10 万人あたり 1.5 ~ 4.0 人とされている¹⁾。特にパラグアイやプエルトリコでは、陰茎癌の罹患率は全男性の約 10% にも達すると推測されている⁴⁾。一方、ユダヤ教徒の多いイスラエルにおける陰茎癌の罹患率は人口 10 万人あたり 0.04 人と最も低い (図 1)。このように陰茎癌の罹患率には地域差が認められ、陰茎癌の発症には生活環境や衛生状態、生活習慣など様々な要素が関連していると考えられる。

II 陰茎癌の病因 (リスク要因)

包茎、亀頭包皮炎症、生殖器の不衛生が最大の陰茎癌のリスク要因ではないかと考えられてきた。しかし、最近は必ずしも包茎との関連性が認めら

Penile Carcinoma ; Epidemiology and Risk factors
Kazuyoshi Shigehara^{*1}, Masayoshi Shimamura^{*1} and
Mikio Namiki^{*2}
Department of Urology, Ishikawa Prefectural Central
Hospital^{*1}; Department of Integrative Cancer Therapy and
Urology, Kanazawa University Graduate School of Medical
Science^{*2}

key words : Penile carcinoma, papillomavirus, phimosis

* 1 金沢市鞍月東 2-1 (076-237-8211) 〒 920-8641

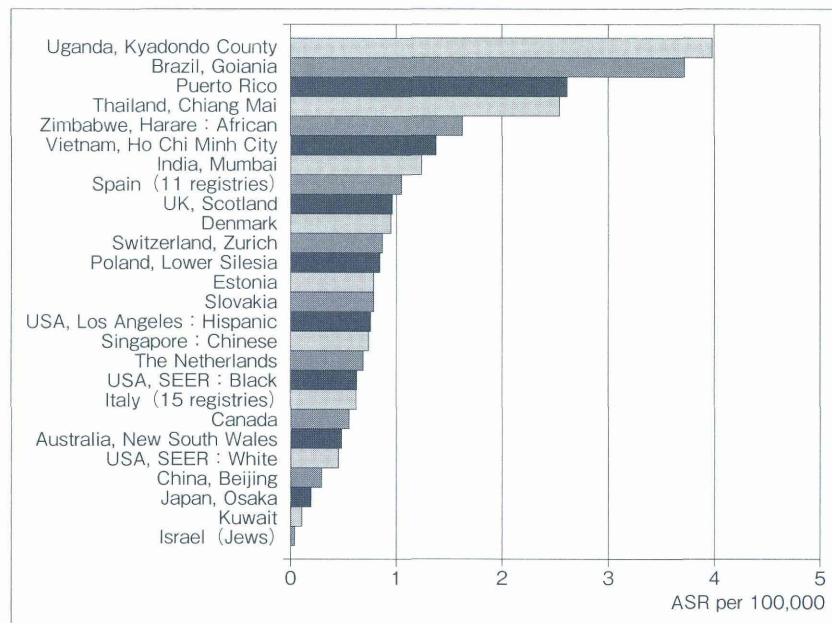


図1 陰茎癌の年齢調整罹患率の比較, 1993～1997年(文献1より引用)

れず、むしろ HPV 感染の関与が示唆される報告が増加している。また、梅毒や尖圭コンジローマなどの性感染症や、性パートナーが多いこと、HIV 感染、喫煙、化学物質もリスク因子として報告されている(表1)。

1. 包茎と環状切除術

生下時の割礼を行う地域では、明らかに陰茎癌の発症頻度が低くなっている事実から²⁾、包茎が最も強い陰茎癌のリスク因子の1つであるとされており、そのリスク比は4.9～37.2と報告されている⁵⁾。包茎による陰茎癌発症の機序としては、包茎による包皮の閉鎖環境が様々な微生物や分泌物を含んだ恥垢を貯留させ、それによる慢性刺激・炎症が発癌を促進させるのではないかと考えられている。実際、陰茎癌患者の45%に亀頭包皮灸の既往があったことも報告されており、包茎を含む亀頭の衛生環境が重要な要素となっていると考えられる⁶⁾。

2. HPV 感染

子宮頸癌の原因ウイルスである HPV のうち、癌を引き起こすとされる高リスク型 HPV は15種類以上同定されている。近年、HPV は子宮頸癌以外に口腔癌・咽頭癌・肛門癌・皮膚癌などと関連があることが報告されるようになり、ヒトの癌の約10%が HPV 感染に関連していることが示唆されている⁷⁾。泌尿器科領域では、従来から陰茎癌と HPV 感染との関連性について指摘されてきたが、陰茎癌の罹患率は極めて低く、あまり重

要視されてこなかった。しかし、近年の診断技術の向上や、HPV 感染予防ワクチンの開発に伴い、陰茎癌における HPV 感染の関連性について多数研究がされるようになってきた。

過去の報告では、陰茎癌における HPV 検出率は、サンプル数2～241例において19.7%～100%とされており^{8～10)}、調査された地域、サンプルの種類、検出法の精度により陰茎癌における HPV 検出率は大きく異なっている。2009年の systematic review によると、Brackes らは30編の論文(個々の研究のサンプル数は2～171例)の、計1,266例における HPV 検出率は47.9%と報告している(表2)⁸⁾。型別頻度では、HPV16が30.8%と最も多く、次いで HPV6 (6.7%)、HPV18 (6.6%)であった。また、陰茎癌における地域別の HPV 検出率は、アジア (59.3%)、北アメリカ (48.7%)、ヨーロッパ (45.9%)、南アメリカ (39.7%) の順であった。一方、2010年のスウェーデンの報告では、241例の陰茎癌組織における Real Time PCR 法を用いた HPV 検出率は82.9%であり、最も多かったのが HPV16であった¹¹⁾。HPV 検出の有無とリンパ節転移、腫瘍グレード、ステージにおける関連性は認めなかった。われわれの検討でも日本人陰茎癌17例における PCR 法を用いた検討では、HPV 検出率は8例(47%)であり、さらに *in situ* hybridization 法にて腫瘍組織内に HPV-DNA の存在を確認している(図2)。

表 1 陰茎癌のリスク因子

1. 包茎 恥垢、亀頭の衛生状態、亀頭包皮炎
2. ヒトパピローマウイルス（HPV）感染症 高リスク型 HPV：16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 低リスク型 HPV：6
3. 喫煙
4. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症
5. 性感染症 尿道炎の既往、梅毒、尖圭コンジローマ
6. その他 化学物質：PUVA、ミネラルオイル注入 陰茎外傷

表 2 地域別の陰茎癌における HPV 検出率の比較（文献 8 より引用改変）

地域	国	陰茎癌		HPV 検出率 (%)	adjusted OR (95% CI)
		研究数	サンプル数		
北アメリカ	アメリカ、メキシコ	9	349	48.7	1.0
南アメリカ	ベネズエラ、パラグアイ、アルゼンチン ブラジル	7	302	39.7	0.5 (0.3 ~ 0.8)
アジア	日本、中国、ベトナム、タイ	5	258	59.3	2.7 (1.8 ~ 4.0)
ヨーロッパ	フランス、イタリア、オーストリア スペイン、オランダ、ドイツ	11	357	45.9	0.7 (0.4 ~ 1.3)
合計		30	1,266	47.9	

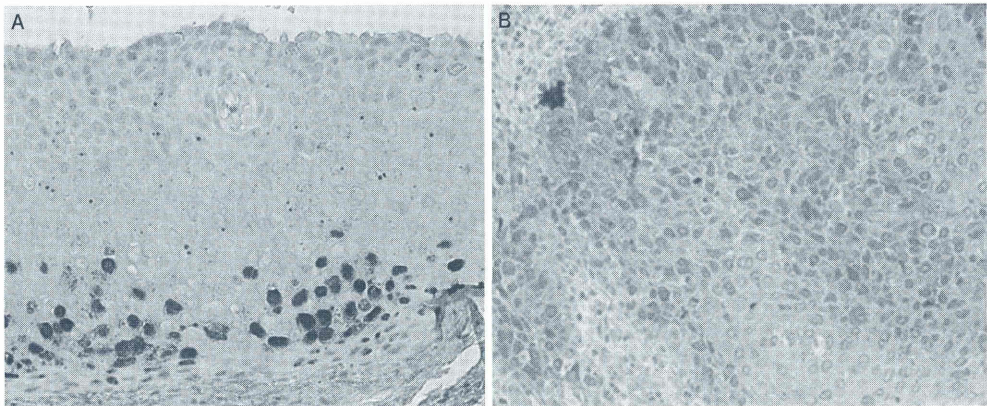


図 2 陰茎癌組織における *in situ* hybridization による HPV-DNA の確認（PIN 症例：A）と p16-INK4A の高発現（浸潤性陰茎癌：B）（×200）

報告により HPV 検出率は大きく異なっているが、現在の知見では、陰茎癌のおよそ半数は HPV 感染が関連しているものと考えられる。

3. 喫煙

陰茎癌発症のリスクは、非喫煙者に比べ 2.8 ~ 3.2 倍高いとされており^{4, 12)}、そのリスクは用量依存性に高くなることも報告されている¹³⁾。また、喫煙は陰茎癌進行のリスクになり得ることも報告されている⁴⁾。

4. HIV 感染症

HIV 感染に伴う免疫不全が HPV 感染関連の発癌に影響を与えうるか否かについては明確なコンセンサスは得られていないが、アメリカおよびウガンダでは HIV 感染をもった男性における陰茎癌の発症率は有意に高いと報告されている^{14, 15)}。

5. 化学物質

乾癬、白斑症、皮膚 T リンパ腫に対する光化学療法 PUVA（ソラレン 8-methoxypsoralen + UV-A）による陰茎癌発症のリスクの上昇が報告

されている⁴⁾。また、陰茎海綿体内のミネラルオイルの注入も、局所の炎症・肉芽形成を促進し発癌に関連する可能性も示唆されている。

Ⅲ HPV 感染による陰茎癌発症のメカニズム

HPV 感染による発癌には HPV-E6, E7 蛋白が発癌に強く関与している¹⁷⁾。HPV-E6 蛋白は p53 のユビキチン化を促すことによってプロテアソームによる分解機構を促進し p53 の機能を喪失させる。さらに E6 は、p53 の転写促進活性を抑制し、二重に p53 を不活化する。もう一つの HPV 発癌蛋白である E7 蛋白は Rb 蛋白を不活化する¹⁶⁾。ここで、p16^{INK4A} は Rb の不活化を抑制する癌抑制蛋白であり、癌では p16 は高頻度に変異・欠損を示す。しかし、HPV 感染細胞では、Rb 蛋白は E7 により不活化されているため p16 の発現が高いまま増殖し、p16 の高発現は E7 の高発現を反映し、子宮頸癌の指標とされている¹⁶⁾。Stankiewicz らは、陰茎癌 102 例を対象に HPV 検出率と p16 および p53 の発現との関係について免疫染色を用いて調査し、HPV 検出率は 56% であり、p16 の発現と HPV 感染は有意に関連しており、p53 発現とは関連なかったと報告している¹⁷⁾。また、別の検討では p16 の発現は陰茎癌における HPV 感染の有無に対し、感度 67%、特異度 91% で関連していたと報告されている¹⁸⁾。われわれの検討でも HPV 陽性の陰茎癌検体のほとんどで p16^{INK4A} の高発現を確認している(図 2)。

これらの結果から、HPV 陽性陰茎癌の発癌には、HPV-E7 蛋白を介した Rb 蛋白不活化の経路が深く関与しているものと考えられる。

おわりに

陰茎癌は一般的には罹患率は低いものの、地域によっては高いところもあり、その約半数は HPV 感染が関連していることを考えると、HPV 感染予防ワクチンを男性にも適応することにより、その発症予防に寄与し得ると考えられる。すでに世界 70 カ国以上で男性に対しても 4 価ワクチン(ガーダシル)が認可されており、今後、陰茎癌の罹患率が減少していくか否かについてサーベランスしていく必要があろう。

文 献

- 1) Parkin DM and Bray F : Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* **24** (Suppl 3): 11-25, 2006
- 2) Hoppmann HJ and Fraley EE : Squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* **120**: 393-398, 1978
- 3) 守殿貞夫 : 陰茎癌の臨床—治療の現況について. *日泌尿会誌* **83**: 1-15, 1992
- 4) Calmon MF, Tasso Mota M, Vassallo J, et al : Penile carcinoma : risk factors and molecular alterations. *Scientific World Journal* **11**: 269-282, 2011
- 5) Larke NL, Thomas SL, dos Santos Silva I, et al : Male circumcision and penile cancer : a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* **22**: 1097-1110, 2011
- 6) Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, et al : Penile cancer. *J Am Acad Dermatol* **54**: 369-391, 2006
- 7) zur Hausen H : Papillomavirus infections — a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* **1288**: F55-78, 1996
- 8) Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, et al : Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* **20**: 449-457, 2009
- 9) Gregoire L, Cubilla AL, Reuter VE, et al : Preferential association of human papillomavirus with high-grade histologic variants of penile-invasive squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* **87**: 1705-1709, 1995
- 10) Liegl B and Regauer S : Penile clear cell carcinoma : a report of 5 cases of a distinct entity. *Am J Surg Pathol* **28**: 1513-1517, 2004
- 11) Kirrander P, Kolaric A, Helenius G, et al : Human papillomavirus prevalence, distribution and correlation to histopathological parameters in a large Swedish cohort of men with penile carcinoma. *BJU Int* **108**: 355-359, 2011
- 12) Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al : History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* **85**: 19-24, 1993
- 13) Hellberg D, Valentin J, Eklund T, et al : Penile cancer : is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour? *Br Med J (Clin. Res. Ed.)* **295**: 1306-1308, 1987
- 14) Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al : Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* **20**: 1645-1654, 2006
- 15) Newton R, Bousarghin L, Ziegler J, et al : Human papillomaviruses and cancer in Uganda. *Eur J Cancer Pre* **13**: 113-118, 2004
- 16) 飯原久仁子 : ヒトパピローマウイルスと子宮頸癌—HPV の分子病理からワクチンまで—. *モダンメディア* **53**: 115-121, 2007

17) Stankiewicz E, Prowse DM, Ktori E, et al : The retinoblastoma protein/p16 INK4A pathway but not p53 is disrupted by human papillomavirus in penile squamous cell carcinoma. *Histopathology* 58: 33-39, 2011

18) Cubilla AL, Lloveras B, Alejo M, et al : Value of p16 INK4a in the pathology of invasive penile squamous cell carcinomas : A report of 202 cases. *Am J Surg Pathol* 35: 253-261, 2011