前立腺癌 Stage A：本邦規約と TNM との比較および予後

旭中央病院泌尿器科（主任：村上信乃院長）
田中　方士，鈴木　規之，中津　裕臣
村上　信乃，松嵜　　理*，島崎　　淳**

STAGE A PROSTATE CANCER: COMPARISON OF SUBCLASSIFICATION BETWEEN JAPANESE RULE AND TNM, AND OUTCOME

Masashi TANAKA, Noriyuki SUZUKI, Hiroomi NAKATSU,
Shino MURAKAMI, Osamu MATSUZAKI and Jun SHIMAZAKI
From the Department of Urology, Asahi General Hospital

Between 1980 and June, 2002, transurethral resection of prostate was performed aginst 3294 cases of benign prostatic hyperplasia, and 144 cases of stage A cancer were detected (4.4%). Among these cases, 136 cases which had complete records of examination were studied. Annual number of stage A and A1 : A2 ratio were not influenced by introducing PSA determination from 1991, although the number of T1c has been increasing gradually. Since subclassification of stage A is different between Japanese rules (A1 ; 3 chips of cancer with well-differentiated adenocarcinoma, A2 ; others) and TNM (Tla ; 5% of less number of chips with cancer, Tlb ; others), two criteria were compared. Coincidence was found with 93.7%, and disagreement was due to ratio of number of chips with cancer to whole number resected, or different grade. The former difference was caused by a larger or smaller prostate. Most cases of A1 and A2 were subjected to watchful waiting or subsequent therapy. PSA was elevated in 10 cases (7%), two of which died from progression of cancer. Other cases were disease-free. Individual pathological findings are important for subclassification of stage A.

(Acta Urol. Jpn. **49**: 579–582, 2003)

Key words: Prostate cancer, Stage A, A1A2, Tlab

緒　　言

前立腺肥大症として手術された切除標本の5～10%に癌組織がみいだされ，stage A に分類されてきた[1]1991年以来本邦で PSA 検査が普及し，直腸診や画像で癌の局在がみられなくても PSA 検査が普及し，直腸診や画像で癌の局在がみられなくても PSA 異常値で生検により癌が見出される T1c が分類されるにつれ，stage A の内容が変化してきた．今回 stage A と T1c の動向につき検討した．

つぎに stage A の亜分類について，癌の見出されるチップにつき UICC は1987年までは3チップまたはそれ以下を A1，それ以上を A2 としたが，1992年からは切除したチップ数の5％までを A1，それ以上を A2 としている．本邦の取り扱い規約は1992年（第2版）は A1 を3チップまでの高分化癌，それ以外を A2 としたが，2001年（第3版）は A1 を限局性の高分化癌のみとする[2]　ただし限局性の定義はふれていない　これらの分類の差異をあきらかにすべく，チップ5％のみの分類と分化度を加味した A1，A2 のものについて，異同をみた．さらに stage A 症例の予後を追跡した．

対象と方法

1980年1月より2002年6月までに旭中央病院において前立腺肥大症と診断され，下部尿路症状および排尿状態より手術適応と見なされ，癌が疑われない3,294例に対して，TUR-P を実施した．すべての症例は術前にホルモン剤の投与をうけておらず，また既往に前立腺癌の治療歴はない．切除標本のすべてに組織学的検索を行い，前立腺癌組織をみた stage A は144例（4.4%）であった．このうち，チップ数および組織学的分化度の判明している136例を対象とした．Stage A の亜分類として，3チップまでの高分化癌を A1，それ以外を A2 としたもの（日本分類）と，総チップ

* 現：君津中央病院病理
** 現：千葉大学医学部名誉教授

数の5％またはそれ以下のチップに癌を有するT1aと，それ以上に癌をみるT1b（TNM分類）の両分類を行い，比較した．

1991年以後PSA測定が導入され，局所所見を欠くが総PSA値4.0以上の症例に生検が行われてT1cに分類された．したがって1991年以降stage AとT1cの患者数を比較した．

組織学的分化度は高，中，低分化度分類およびGleason scoreによった．総PSA測定はAxSYM PSA Dainapack kit (Dainabot, Tokyo) を用いた．正常上限は4 ng/mlとした．PSA再上昇は前立腺全摘除術では0.2 ng/ml以上のとき，それ以外はTUR-P以後の値より経時的増加でほぼ正常上限に達したときとした．統計解析はMann-Whitney's Uおよびχ^2 testによった．

結　　果

A1の患者年齢は71.0歳（中央値）（72.1±6.2, M±SD），A2のそれは76.0（75.4±7.1）であり，両群間に差をみとめた（$p<0.01$）．切除重量は両群間に差をみとめなかった（A1; 12.0, 15.7±10.9, A2; 14.7, 18.5±14.9）．両群のGleason scoreはA1が3（3.7±1.0），A2が5（4.8±1.4）で差をみた（$p<0.0001$）．

A1, A2の症例数をTable 1にしめす．T1cは1993年より診断されはじめ，その後症例数が急増したが，A1とA2の症例数はあまり変化なく，両者の比はほぼ7：3であり，T1c増加と関係をみなかった．PSA測定開始後のA1の52例中24例（46％），A2の32例中25例（78％）がPSA異常値，生検陰性であって，TUR-PによりstageAと診断された．

136例のA1およびA2症例をTNMで再分類を行い，両者を比較した．A1でT1aと一致したのが88例（64.7％），A2でT1bと一致が39例（28.7％）と，127例（93.4％）に両分類の一致をみた．

不一致9例（6.6％）をTable 2にしめす　癌のチップが3以上の高分化癌（A2）であるが大きな前立腺で総チップ数が多く，癌が5％以下のためT1aが5例（3.7％，症例1～5），総チップ数の5％以下のT1aであるが中分化癌のためA2が1例（0.7％，症例6）および癌のチップは3以下でA1であるが前立腺が小さいため総チップ数の5％以上に癌があるのでT1bが3例（2.2％，症例7～9）であった．

A1は経過観察，A2は根治的治療を第1選択としたが，全身状態，合併症，年齢および患者の選択により，いくつかの治療が行われた（Table 3）．不一致9例（Table 2）の治療は両分類のうち進行したstageにしたがった．症例6はA2であったが，その後の治療を患者が選択しなかった．

PSAの再上昇はA1T1aの7例（8％，経過観察6例，74月，全摘1例，9月），A2，T1aの1例（81月，放射線），A2T1bの2例（5％，経過観察1例104月，放射線1例，96月）にみられた．以上より

Table 1. Number of patients staged as A1, A2 and T1c

	A1	A2	A1 : A2	T1c
1980-90	39	13*	7 : 3	
1991-93	17	9**	7 : 3	3
1994-96	12	9*	6 : 4	26
1997-99	13	5	7 : 3	53
2000-02 June	10***	9**	5 : 5	84
Total	91	45	7 : 3	139

Patients of A1 are T1a except three cases (* : T1b).
Patients of A2 are T1b except six cases (* : T1a).

Table 2. Cases of different substages

No.	Age (yrs.)	Grade	Gleason score	A1/A2	T1a/b	Ajuvant	Outcome
1	69	well	3	A2	1a	Radiation	PSA↑ 6 y 9 m. later
2	71	well	4	A2	1a	Endocrine	Death from other disease
3	73	well	3	A2	1a	Radiation	Surviving, 8 y 11 m
4	74	well	3	A2	1a	Endocrine	Surviving, 8 y 4 m
5	77	well	4	A2	1a	None	Surviving, 1 y 3 m
6	64	moderately	5	A2	1a	None	Surviving, 2 y 6 m
7	77	well	4	A1	1b	Ope	Surviving, 1 y
8	59	well	3	A1	1b	Ope	Surviving, 9 m
9	71	well	3	A1	1b	Ope	Surviving, 6 m

Ope : Total prostatectomy.

Table 3. Adjuvant treatment

	None	Total prostatectomy	Radiation	Endocrine therapy	Total
A1	76 (83%)	7 (8%)	1 (1%)	7 (8%)	91
A2	6 (13%)	9 (20%)	17 (38%)	13 (29%)	45

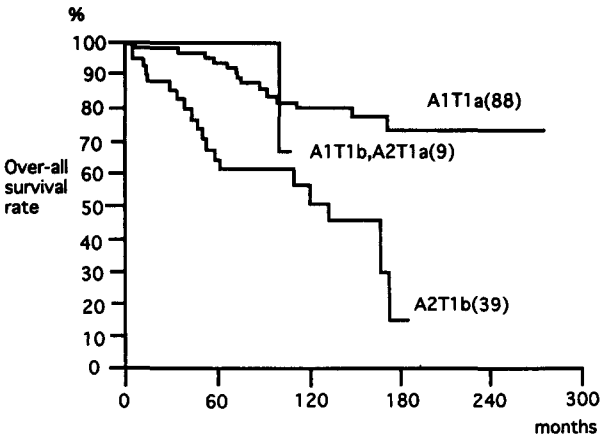

Fig. 1. Overall survival rate. Number in parentheses is the number of cases. A1T1a vs A2T1b ; p<0.001.

PSA 再上昇は全体の7％，A1，A2 がそれぞれ7％であった．いずれも PSA 再上昇時局所増悪または遠隔転移はない．

再上昇時全摘1例はいまだ追加療法せず，その他は内分泌療法を実施した．癌死が2例あり，いずれも A1T1a で1年4月および3年1月で PSA 再上昇，ついで局所再燃をおこし，7年10月および12年4月で癌死した．他の例は内分泌療法により制癌効果がえられて生存中である．

全例の Overall survival を Fig. 1 にしめす　治療法はまちまちであるが A1T1a は良い予後であり，A2T1b はやや低い生存率を示した（p<0.001）．診断時の A2T1b が A1T1a より高年齢であったので，他病死によるためとみられた．癌死は A1T1a の2例のみのため，癌特異生存率はほぼ100％であった．

考　　察

近年の本邦における前立腺癌の患者数の増加はいちじるしく，本報告の T1c の増加もこれを表すといえる．しかし，A1 や A2 の症例数はあまり変わらず，前立腺癌の増加に影響されなかった．一方アメリカでは stage A の頻度はすべての前立腺癌の動向に比例してその10％をしめており[3]，本邦の傾向と異なる．

本邦では A1 はその後の治療は不必要であるが，A2 は追加治療が必要とされてきた．A2 に相当する T1b は癌の被膜貫通が26％あったというので[4]，局所進行癌を含むためである．現在の TNM は容積のみを因子として T1a，T1b に亜分類しているので本邦の A1，A2 と TNM の分類の差異をみた結果，6.6％に差があった（Table 2）．これらの後療法は進行した病期をとったので侵襲的治療が選択された．しかしその妥当性は検討項目であろう．

A1 と A2 の比はほぼ半数から3：1まで分布しており[5~7]，本報告も2：1であった．A1 は多くが organ-confined である[8,9]　T1a は72％が移行領域にあり，TUR-P ですべて切除出来るので，追加治療が不要という[10]　しかし辺縁領域より移行領域に浸潤するものもあり，チップ数のみでは正確に分離出来ない[11]　A1 の24～40％が extensive disease という報告もある[12]ので，分類に組織所見の考慮を要する[13]　欧米でも分化度を亜分類の因子として，T1a を Gleason score 2～4 のみとしたが，その後の検討で5，6も T1a に含めた[14,15]　また癌のチップが5％以下でも Gleason score 8 以上は A2T1b に含めると提案された[16]　新しい stage grouping では癌のチップ5％まででもⅠ期を高分化[17]か Gleason score 2～4[18]のみで，中分化以上はⅡ期としている．本邦では分化度は同じであるが癌容積を限局性としており範囲が曖昧となる．前述のごとく5％は前立腺の大きさに影響されるので，チップ数のほうが判定しやすく，これに分化度を加味すべきであろう．中分化については今後の課題である．

以前進行を局所再発または遠隔転移で判定して A1，A2 がそれぞれ2％および9％であったが[19]，今回 PSA 再上昇をみた結果どちらも7％であった．T1b の5年 PSA failure-free survival は50％とされたが[20]，近年の手術成績では10％となっている[21]　本報告でも A2 の積極的治療の結果良い成績をえた．A1 については経過観察例の PSA 再上昇が肥大症の腺腫の一部が残存するため，すべてを癌の再発といえず，診断に注意を要すると考えた．

結　　語

1980～2002年6月に旭中央病院において前立腺肥大症の TUR-P を3294例に実施し，144例の stage A（4.4％）をみいだしたので，検査所見の判明せる136例につき検討した．Stage A の患者数と亜分類の比は，PSA 検査導入1991年以後の T1c 症例増加と関係がなかった．本邦分類（A1，A2）と TNM で比較した結果，93.7％は一致したが，相違は切除切片数によるためと分化度によった．疾患関連死亡は2例で，全体として良い予後を示した．治療を考慮した stage A の亜分類は個々の病理学的所見を因子として加える必要を述べた．

文　　献

1) Cantrell BB, Deklerk DP, Eggleston JC, et al.: Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade. J Urol **125**: 516-520, 1981
2) 日本泌尿器科学会，日本病理学会．前立腺癌取り扱い規約，第3版，金原出版，東京，2001
3) Merrill RM and Wiggins CL: Incidental detection of population-based prostate cancer incidence rates

through transurethral resection of the prostate. Urol Oncol **7**: 213-219, 2002

4) Christensen WN, Partin AW, Walsh PC, et al.: Pathologic findings in clinical stage A2 prostate cancer: relation of tumor volume, grade and lacation to pathological stage. Cancer **65**: 1021-1027, 1990

5) 目黒則男，前田 修，細木 茂，ほか：T1a, T1b 前立腺癌検出における PSA, PSAD 値の有用性について．泌尿紀要 **44**：639-643, 1998

6) 早川隆啓，三矢英輔，小島宗門，ほか：経尿道的前立腺切除術にて発見された前立腺癌の臨床的検討．泌尿紀要 **48**：13-16, 2002

7) Breda G, Silvestre P, Giunta A, et al.: Stage A1 prostate cancer: follow-up with digital exploration, prostate markers, fine-needle aspiration, ultrasonographically guided needle biopsy and biopsies of the residual prostate with resectoscope. Eur Urol **25**: 116-118, 1994

8) Partin AW, Yoo JK, Carter HB, et al.: The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with lopcalized prostate cancer. J Urol **150**: 110-114, 1993

9) Zincke H, Oestering JE, Blute ML, et al.: Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (T2c or lower) prostate cancer. J Urol **152**: 1850-1857, 1994

10) Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, et al.: Relationship between clinical stage and histological zone of origin in early prostate cancer: morphometric analysis. Br J Urol **68**: 499-509, 1991

11) Voges GE, McNeal JE, Redwine EA, et al.: The predictive significance of substaging stage A prostate cancer (A1 versus A2) for volume and grade of total cancer in the prostate. J Urol **147**: 858-863, 1992

12) Larsen MP, Carter HB, and Epstein J1: Can stage A1 tumor extent be predicted by transurethral resection tumor volume, percent or grade? a study of 64 stage A1 radical prostatectomies with comparison to prostates removed for A2 and B disease. J Urol **146**: 1059-1063, 1991

13) Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al.: Combination of prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. JAMA **277**: 1445-1451, 1997

14) Epstein JI, Paull G, Eggleston JC, et al.: Prognosis of untreated stage A1 carcinoma: a study of 94 cases with extended follow-up. J Urol 136: 837-839, 1986

15) Thompson IM: Latent carcinoma of the prostate. Eur Urol **39**: 41-42, 2001

16) Carter HB and Partin AW: Diagnosis and staging of prostste cancer. In: Campbell's Urology, Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al. 8th ed, pp 3055-3079, Sounders, Philadelphia, 2002

17) TNM Classification of malignant tumours 6th Ed, pp 184-187, 2002

18) Ajcc Cancer Staging Manual 6th Ed, pp 309-316, 2002

19) Amakasu M, Akimoto S, Akakura K, et al.: Disease progression in stage A prostate cancer. Int J Urol **2**: 39-43, 1995

20) D'Amico AV: Combined-modality staging in predicting prostate-specific antigen outcome after definitive local therapy for men with clinically localized prostate, In: Prostate Cancer, Principles & Practice. Edited by Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV, 1st Ed, pp 254-268, Lippincott, Philadelphia, 2002

21) Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol **167**: 528-534, 2002

(Received on February 17, 2003
Accepted on July 26, 2003)