

前立腺癌の臨床統計・臨床病期, Gleason score, 年齢と予後に関する検討

公立豊岡病院泌尿器科 (医長: 金丸洋史)

金丸 洋史, 白波瀬敏明, 五十川義晃, 諸井 誠司*

奥野 博*, 木原 裕次**, 郭 俊逸***

谷口 隆信****, 荒井 陽一*****

CLINICAL AND STATISTICAL STUDIES ON PROSTATIC CANCER: PROGNOSTIC VALUE OF CLINICAL STAGE, GLEASON SCORE AND AGE

Hiroshi Kanamaru, Toshiaki Shirahase, Yoshiaki Isogawa,
Seiji Moroi, Hiroshi Okuno, Yuuji Kihara,
Junne Yih Kuo, Takanobu Taniguchi and Youichi Arai

From the Department of Urology, Public Toyooka Hospital

We assessed the outcome of 200 patients with prostatic cancer treated at the Public Toyooka Hospital from 1980 to 1989. The patient's age varied from 53 to 94 years (mean 76.8). Overall actuarial survival rate at 5 and 10 years were 52% and 25%, respectively. The 5-year survival according to clinical stage was 69% for stage A, 66% for stage B, 43% for stage C and 32% for stage D disease. A significant difference was noted between the survival of patients with stage A or B and those with stage C or D. Patients with Gleason score of less than 7 showed significantly better survival as compared to those with Gleason score of 7 or more (5-year survival, 64% vs 33%). No significant difference was observed between the survival of patients under the age of 75 and those 75 or older.

(Acta Urol. Jpn. 40: 387-392, 1994)

Key words: Prostatic cancer, Prognostic factor

緒 言

前立腺癌の臨床像は早期癌から進行癌まで多岐にわたり, その全体像を明らかにするには, 多数の症例に対する長期間の経過観察が不可欠である。

今回われわれは, 1980年から1989年の間に公立豊岡病院で治療を開始した前立腺癌症例 200 例の転帰につき, 調査を行った。そして, 主として臨床病期, Gleason score および年齢と予後との関係について解析したので報告する。

対象および方法

1980年から1989年の間に, 公立豊岡病院において, 前立腺癌と診断された症例 200例を対象とした。診断時年齢は53歳から94歳で, 平均76.8歳であった。

前立腺癌の診断は, 前立腺生検組織あるいは手術標本の病理組織学的検索結果によった。

臨床病期および組織学的分類は泌尿器科・病理, 前立腺癌取扱い規約¹⁾に基づき分類し, Gleason score は Gleason の分類²⁾に基づき算出した。

初回治療方法は, 内分泌療法 127例 (精巣摘除術46例, エストロゲン47例, 精巣摘除術+エストロゲン34例), 前立腺全摘除術 35例, 放線線治療 23例, 化学療法 1例, 無治療14例であった (Table 1)。

初回治療後の追加治療としては, 内分泌療法群で

*現: 京都大学医学部泌尿器科学教室

**現: 武田病院泌尿器科

***現: 中華民国国立陽明学院外科

****現: 福井医科大学生化学教室

*****現: 倉敷中央病院泌尿器科

Table 1. Initial treatment for prostate cancer patients with various clinical stages

Initial Treatment	No. of Cases	Clinical Stage						
		A1	A2	B1	B2	C	D1	D2
Prostatectomy	35	0	0	20	11	4	0	0
Radiation	23	0	3	5	6	9	0	0
Endocrine Therapy	127	0	8	10	19	42	9	39
Chemotherapy	1	0	0	1	0	0	0	0
No treatment	14	7	3	1	2	1	0	0

は、再燃時に化学療法を11例に、放射線療法を5例に施行した。

前立腺全摘群では、術後の補助療法として、化学療法を11例に施行したが、内分泌療法は原則として施行しなかった（例外として pN2 の1例のみ、術後エストロゲンを投与した）。そして経過観察中、再発を認めた4例に内分泌療法を追加した。

放射線治療は、原則として骨盤内リンパ節廓清を施行後、⁶⁰Coを用いて前立腺部に60~70Gy外照射した。pN0例の場合、前立腺部のみとし、pN+例は骨盤内リンパ節部にも50~60Gy照射した。治療後、内分泌療法は併用せず、再燃を認めた6例に内分泌療法を追加した。

初回治療として化学療法を行った1例は、再燃時に内分泌療法を施行した。

患者の転帰については、診療記録および電話による聞き取り調査の結果により、生死の確認をした。治療開始日を起算日とした観察期間は7日から12年7月で、中間値は4年2月であった。

生存率の計算は、日本癌治療学会・癌規約総論²⁾、および前立腺癌取扱い規約に基づき、Kaplan-Meier法を用いた。有意差の検定は、一般化Wilcoxon (GW) 検定を用い、検定結果が境界域 ($0.01 < P < 0.1$) の場合はログランク (LR) 検定を併用した。

結 果

1) 臨床病期、組織学的分類および Gleason Score

臨床病期分類は、A1 7例、A2 14例、B1 37例、B2 38例、C 56例、D1 9例、D2 39例であった。

組織学的分類は、高分化癌46例、中分化癌71例、低分化癌60例、分類不能23例であった。

Gleason score (GS) は、200例中150例に判定が可能であった。その内訳は、GS2 6例、GS3 8例、GS4 12例、GS5 19例、GS6 33例、GS7 40例、GS8 16例、GS9 9例、GS10 7例であった。臨床病期別の Gleason score の分布と平均値について Table 2 に示した。病期が進むにつれ Gleason score の平均

Table 2. Relationship between Gleason score and clinical stage

Clinical Stage	Number of Cases										Mean Score
	Gleason Score										
	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
A1	1		3								3.5
A2	1		2	1	2	3	1	1			5.9
B1	2	3	3	7	5	5	1		2		5.5
B2	1	5	1	6	11	7	1		1		5.6
C	1		2	4	8	13	5	4	2		6.8
D1							4	2	2		7.8
D2			1	1	7	8	6	2	2		7.1

値も増加する傾向を認めた。

2) 年齢と臨床病期・Gleason score との関係

74歳以下 (N=72) と75歳以上 (N=128) における臨床病期の分布と Gleason score の平均値を比較した。

その結果、74歳以下では病期A 5例、B31例、C16例、D20例であり、75歳以上ではA16例、B44例、C40例、D28例であった。病期A、B対C、Dの症例数の比率をもとめると、74歳以下は1:1、75歳以上は1:1.1であった。

Gleason score の平均値は、74歳以下が6.3、75歳以上が6.2で有意差を認めなかった。

3) 前立腺癌症例全体の転帰

全症例中、119例が死亡した。そのうち、66例は死因が明らかであり、癌死31例、他因死35例であった。死因を特定できなかった53例中、31例は自宅での死亡であった。一方、非死亡例81例中、観察途中が67例、追跡不能が14例であった。

全体での3年実測生存率は67%、5年では52%、7年では39%、10年では25%であった。

4) 臨床病期と生存率の関係

臨床病期別の5年実測生存率は、それぞれ、病期A 69% (A1 83%、A2 63%)、B 66% (B1 75%、B2 57%)、C 43%、D 32% (D1 30%、D2 32%) であった。病期A、B (N=96) と C、D (N=104) の二群

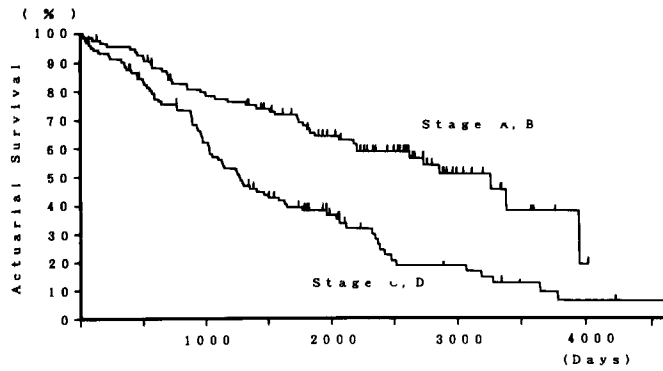


Fig. 1. Comparison of actuarial survival between patients with clinical stage A or B and those with stage C or D. A significant difference was noted ($P < 0.0001$).

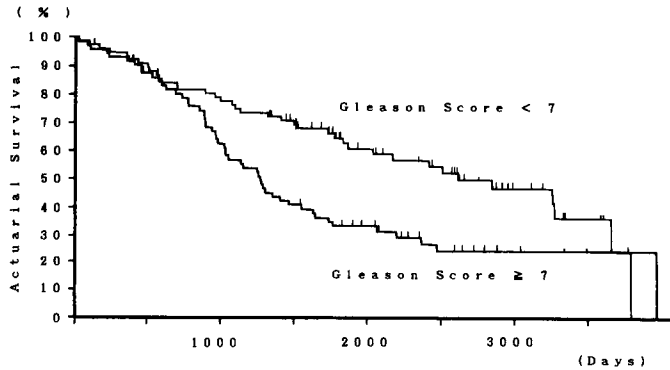


Fig. 2. Comparison of actuarial survival between patients with Gleason score of less than 7 (stage A 10, B 44, C 15, D 9) and those with Gleason score 7 or more (stage A 5, B 17, C 24, D 26). A significant difference was noted ($P = 0.0026$).

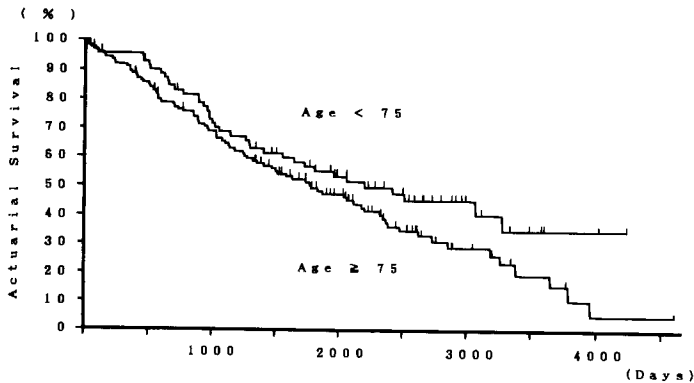


Fig. 3. Comparison of actuarial survival between patients under the age of 75 (stage A 5, B 31, C 16, D 20) and those 75 or older (stage A 16, B 44, C 40, D 28). No significant difference was noted.

に分けて比較すると、5年生存率は、A, B 67%, C, D 38%で統計学的に有意な差を認めた ($P < 0.0001$) (Fig. 1).

5) 組織学的分類と生存率の関係

組織学的分類別の5年生存率は、それぞれ、高分化型65%、中分化型55%、低分化型37%であった。高分化型と低分化型では有意な差を認めた ($P = 0.0039$) が、高分化型と中分化型、中分化型と低分化型では有意な差を認めなかった。

6) Gleason score と生存率の関係

Gleason score 別の5年生存率は、それぞれ、GS2 25%, GS3 63%, GS4 73%, GS5 73%, GS6 64%, GS7 40%, GS8 27%, GS9 30%, GS10 14%であった。

GS6以下 ($N = 78$) と GS7以上 ($N = 72$) の二群に分けて比較すると、5年生存率は、GS6以下 65%, GS7以上 33%で有意な差を認めた ($P = 0.0026$) (Fig. 2).

7) 年齢と生存率の関係

年齢74歳以下と75歳以上の二群で、生存率を比較した。74歳以下の5年生存率は55%、75歳以上は50%であったが、統計学的に有意な差ではなかった (Fig. 3).

8) 臨床病期・Gleason score・年齢と生存率の関係

臨床病期A, BとC, Dで、それぞれGS6以下とGS7以上、年齢74歳以下と75歳以上に分けて、生存率を比較した (Table 3).

Table 3. Comparison of actuarial survival according to clinical stage, Gleason score and age

Gleason Score and Age	5-year Actuarial Survival (%)	
	Clinical Stage	
	A, B	C, D
GS < 7	66 (N=54)	63* (N=24)
GS ≥ 7	64 (N=22)	19* (N=50)
Age < 75	71 (N=36)	39 (N=36)
Age ≥ 75	64 (N=60)	37 (N=68)

* $P = 0.018$ (Generalized Wilcoxon test)

まず、臨床病期A, Bでは、GS6以下 ($N = 54$) の5年生存率は66%、GS7以上 ($N = 22$) は64%であった。また、年齢74歳以下 ($N = 36$) の5年生存率は71%、75歳以上 ($N = 60$) は64%であり、いずれも有意な差を認めなかった。

一方、臨床病期C, Dでは、GS6以下 ($N = 24$) の5年生存率は63%、GS7以上 ($N = 50$) の5年生存率は19%で、有意な差を認めた ($P = 0.018$, GW; $P = 0.011$, LR)。また、年齢74歳以下 ($N = 36$) の5

年生存率は39%、75歳以上 ($N = 68$) は37%で有意な差を認めなかった。

考 察

本邦における前立腺癌の治療は、従来は内分泌療法が主流であった⁴⁾。これに対し、近年は、病期に応じた治療法の選択がなされ、前立腺全摘術、放射線療法、化学療法など幅広い治療が行われるようになってきた⁵⁾。

公立豊岡病院でも、1982年から骨盤内リンパ節廓清術を開始し、それに引き続いて、放射線療法や前立腺全摘術を積極的に行ってきた^{6,7)}。

このような、治療形態の変化を背景として、1980年から89年までの10年間の前立腺癌200例の予後調査を行い、主として三つの治療前因子 (臨床病期, Gleason score, 年齢) と生存率との関係について解析した。

前立腺癌の予後と最も関係ある因子は病期とされている⁸⁾。今回の結果でも、5年生存率は、病期A 69% B 66%, C 43%, D 32%と、病期が進むにしたがって、生存率の低下を認めた。特に、病期C, D群の生存率はA, B群と比較して有意に低く、進行前立腺癌の予後は不良であった。

今回の病期別の成績と、従来の内分泌療法による本邦の他施設の成績との比較を試みたが、病期A, Bに関しては、多数例の治療成績の報告が意外に少なかった。そのなかで、1966年から1980年までの多施設共同研究⁹⁾が症例数もかなり多く、比較の対象として適当と思われた。その結果によれば、内分泌療法の5年生存率は、病期A 69%, B 66%, C 46%, D 31%であり、われわれの成績とほとんど同様であった。

もちろん、単純な比較はできないが、前立腺全摘術や放射線療法などの治療法の導入が、果たして全体の遠隔成績の向上に寄与しえたかどうかの評価は、今回の解析では結論が出せなかった。今後は、病期A, Bを中心に、治療法別の遠隔成績について、progression free survival や cause specific survival の検討をふくめ、さらに詳細な解析を行う予定である。

つぎに、組織学的分化度や Gleason score (GS) と生存率との関係を見ると、これまでの多くの報告^{4, 8, 10, 12)}と同様、分化度の低いほど、あるいは Gleason score が大きくなるほど、生存率が低下する傾向を示した。

従来、GS 4以下は予後良好、GS 8以上は不良で、GS 5~7はその中間、という位置づけをされてきた¹³⁾。しかし、最近ではGS 7以上を high grade すべき

とする考え方も多くなっており¹⁴⁾, 今回の解析でも, GS 7 以上では GS 6 以下と比較して生存率が有意に低下していた。

そこで, さらに病期 A, B 群と C, D 群の二群で, それぞれ GS 6 以下と GS 7 以上に分けて生存率を比較した。その結果, A, B 群では, GS 6 以下と GS 7 以上で, 生存率に有意な差を認めなかったが, C, D 群では GS 6 以下の生存率 (5 年生存率 63%) と比較して, GS 7 以上の成績はきわめて不良 (19%) であった。

局所に限局した前立腺癌における, Gleason score の臨床的意義については, 骨盤内リンパ節廓清や前立腺全摘術の結果から多くの報告¹³⁻¹⁵⁾があり, Gleason score と腫瘍の進展度 (被膜浸潤・精囊浸潤・リンパ節転移) あるいは腫瘍の再発率との間に強い相関を認めている。

したがって, 病期 A, B 群においても, Gleason score は重要な予後因子の一つと推測されるが, 実測生存率を用いた今回の解析では, 明らかな差異を認めなかった。その原因として, A, B 群の臨床経過は長期間におよぶことが多く, その間の治療法も多岐にわたり, Gleason score 以外の要素が予後に影響を与える余地があったと考えられる。

今後は, 前述のごとく, 前立腺全摘術症例あるいは放射線治療例といった同一の治療背景をもった集団に焦点を絞り, 組織学的所見と予後との関係について検討を行う予定である。

これに対し, 病期 C, D 群では, 治療法がほぼ一律 (内分泌療法) であり, その制癌効果には限界がある。したがって, A, B 群と比較して, 腫瘍の悪性度がより直接的に予後を左右し, Gleason score による生存率の差として認められたものと思われる。

治療開始時の年齢に関する今回の調査では, 平均年齢が 77 歳であり, 当院の膀胱癌, 腎癌の平均年齢 (それぞれ 67 歳, 64 歳)^{16, 17)}と比較して 10 歳以上高齢であった。1970~80 年代の他施設の報告^{10-12, 18)}も同様で, 70 歳台を中心とした年齢分布となっている。1959 年の前立腺癌の全国集計¹⁹⁾では, 60 歳台が中心であったことを考えると, 高齢化の傾向にあるといえる。そこで, この年齢の要素が予後にどう影響するかを検討した。

便宜上, 74 歳以下と 75 歳以上の二群に分けて生存率を比較したところ, 統計学的に有意ではないが, やや 75 歳以上の生存率が低い傾向を示した。しかし, 病期 A, B 群と C, D 群の比率や Gleason score の平均値は, 74 歳以下と 75 歳以上ではほぼ同じであった。

治療面で, 高齢者ほど, より保存的な治療法を選択

する傾向があった点を考慮にいれる必要はあるが, 年齢による若干の生存率の差は, 主として年齢に対応する期待生存率の差を反映しているように思われた。

文献的にも, 臨床的前立腺癌の年齢と予後の関係については, 一定の見解はない^{8, 20)}。年齢により個々の腫瘍の性格に本質的な差異は生じず, それぞれの病期や組織所見に応じた予後を示すと考えてよいのではないだろうか。

ただ, 高齢であることから, 経過観察上の影響は無視できないものがある。当院の患者の在住範囲は比較的広域であるため, 加齢とともに通院困難となる症例が多かったり, これも地域的特性から, 自宅での死亡例が多く, 死因の特定が困難な症例が多かった。

したがって, 今回は実測生存率のみを用いて解析を行ったが, 今後は経過観察や追跡調査をさらにきめ細かく行い, 死因の特定をはかる必要があると思われる。また, さらに症例を蓄積し, 多変量解析を用いた予後因子の検討も行いたいと考える。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理, 前立腺癌取り扱い規約, 第 2 版, 金原出版, 東京, 1992
- 2) Gleason DF, Mellinger GT and the veterans administration cooperative urological research group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* **111**: 58-64, 1974
- 3) 日本癌治療学会, 癌の治療に関する合同委員会, 癌規約総論委員会編: 日本癌治療学会・癌規約総論, 金原出版, 東京, 1991
- 4) 高安久雄, 小川秋実, 小磯謙吉, ほか: 前立腺癌の治療成績. *日泌尿会誌* **69**: 426-435, 1978
- 5) 大石賢二, 荒井陽一, 竹内秀雄, ほか: 前立腺早期癌 (stage A, B) の治療の現況と問題点. *泌尿紀要* **37**: 789-793, 1991
- 6) 荒井陽一, 谷口隆信, 郭 俊逸, ほか: 前立腺癌に対する staging pelvic lymphadenectomy の検討. *泌尿紀要* **32**: 401-406, 1986
- 7) 荒井陽一, 岡田裕作, 岡田謙一郎, ほか: 神経保存的前立腺全摘術の成績. *泌尿紀要* **34**: 1403-1409, 1988
- 8) 島崎 淳, 丸岡正幸: 前立腺癌. ベッドサイド泌尿器科学, 診断・治療編. 吉田 修編. 第一版, pp. 372-386, 南江堂, 東京, 1986
- 9) 熊本悦明, 塚本泰司, 梅原次男, ほか: 前立腺癌内分泌療法臨床的検討 (第 2 報): 前立腺癌治療症例の予後一特に内分泌療法施行例の予後の検討と死因, 副作用の分析. *泌尿紀要* **36**: 285-293, 1990
- 10) 赤倉功一郎, 井坂茂夫, 布施秀樹, ほか: 本邦における前立腺癌の治療動向: 最近 5 年間における

- 9 施設の統計. 泌尿紀要 34:123-129, 1988
- 11) 今井強一, 鈴木孝憲, 林 雅道, ほか: 前立腺癌 予後因子の研究. 日泌尿会誌 81: 1217-1224, 1990
 - 12) 内田克紀, 根本良介, 石川 悟, ほか: 前立腺癌の臨床病理学的研究: Gleason 分類による本邦例と米国例との組織学的比較. 日泌尿会誌 78: 12-17, 1987
 - 13) Kramer SA, Spahr J, Brendler CB, et al.: Experience with Gleason's histopathologic grading in prostatic cancer. J Urol 124: 223-225, 1980
 - 14) Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, et al.: Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: A study of 196 cases with long-term followup. J Urol 150: 135-141, 1993
 - 15) Partin AW, Yoo, J, Carter HB, et al.: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 150: 110-114, 1993
 - 16) 金丸洋史, 白波瀬敏明, 諸井誠司, ほか: 膀胱全摘除術をおこなった膀胱癌症例の治療成績. 泌尿紀要 39: 433-438, 1993
 - 17) 金丸洋史, 白波瀬敏明, 五十川義晃, ほか: 腎細胞癌の治療成績および予後因子の検討. 泌尿紀要 40: 5-8, 1994
 - 18) 藤目 真, 鈴木 明, 星野 十, ほか: 前立腺癌の治療成績. 日泌尿会誌 77: 711-715, 1986
 - 19) 市川篤二. 前立腺癌の統計的観察. 日泌尿会誌 50: 633-640, 1959
 - 20) Catalona WJ and Scott WW: Carcinoma of the prostate. In: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, et al. 5th ed., pp. 1463-1534, W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1986

(Received on October 1, 1993)
(Accepted on December 27, 1993)