

前立腺癌の組織学的悪性度と予後

—前立腺癌取扱い規約分類と Gleason 分類の比較検討—

北里大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小柴 健教授)

内 田 豊 昭・吳 幹 純・中 條 弘 隆

高 木 裕・村 山 雅 一・本 田 直 康

五十嵐 正 道・石 橋 晃・小 柴 健

CORRELATION BETWEEN HISTOLOGICAL GRADING AND PROGNOSIS OF PROSTATIC CARCINOMA

—A COMPARATIVE STUDY OF JAPANESE GENERAL RULES OF PROSTATIC
CANCER (JGRPC) AND GLEASON'S CLASSIFICATION—

Toyoaki UCHIDA, Mikitoshi GO, Hiroataka NAKAJO,
Yutaka TAKAGI, Masakazu MURAYAMA, Naoyasu HONDA,
Masamichi IGARASHI, Akira ISHIBASHI and Ken KOSHIBA

*From the Department of Urology, Kitasato University School of Medicine
(Director: Prof. K. Koshiba)*

One hundred and sixty-seven patients with newly diagnosed, previously untreated prostatic adenocarcinoma, during the period between July, 1971 and March, 1984, were studied. The histopathologic specimens of the prostate were classified by the Japanese General Rules of Prostatic Cancer (JGRPC) and by Gleason's classification. The number of patients with well, moderately and poorly differentiated prostatic carcinomas according to the JGRPC classification was 42, 74 and 51 respectively, and the number of the patients with Gleason's pattern 1, 2, 3, 4, and 5 was 24, 20, 32, 43 and 48, respectively. The number of patients with Gleason's score (primary plus secondary pattern) 2 to 4, 5 to 7 and 8 to 10 groups was 40, 76 and 51 respectively. There was no significant difference in survival rate between well and moderately differentiated groups, but the survival rate of the group with poorly differentiated tumor was significantly lower than that of the moderately differentiated ($p < 0.01$) and well differentiated ($p < 0.001$) groups. There was no significant difference in 10-year survival rate between the score 2-4 and score 5-8 groups, but the score 9-10 group had a significantly lower survival rate than the score 5-8 group ($p < 0.01$) and score 2-4 ($p < 0.005$) group. JGRPC and Gleason's classification are thought to be equally useful in estimating prognosis of prostatic cancer, but the former is more concise and easily applicable than the latter.

Key words: Prostatic carcinoma, Grading, Prognosis

緒 言

本邦における尿路系悪性腫瘍の中で前立腺癌は、膀胱癌について多く、今後社会の高齢化への移行とともに近い将来のうちに欧米と同様、成人男子癌の中で重要な位置を占めてくるものと考えられる。

前立腺癌における組織学的悪性度分類は、Gleason (1966)^{1),2)}による腺構造と増殖パターンを基盤とした5段階分類, Mayo Clinic (1969)³⁾による小葉構造,

細胞形態, 核所見, 核小体の有無, 細胞質所見, 分裂能, 浸潤性を重視した4段階分類, Mostofi (1975)⁴⁾による腺構造の分化と核の退形度の度合による3段階分類, Gaeta (1979)⁵⁾による腺構造と核所見を組み合わせた4段階分類, M. D. Anderson Hospital (1982)⁶⁾による腺管形式の度合を重視した3段階分類, また最近発表された前立腺癌取扱い規約⁷⁾は腺管形式の度合から分類する3段階分類法と, 多種のものが用いられている。

今回われわれは、北里大学病院開設以来過去13年間に当科に入院し加療した前立腺癌症例179例中、病理組織学的に前立腺癌と診断された167例について、前立腺癌取扱い規約分類⁷⁾および欧米で広く使用されている Gleason 分類^{1,2)}ののっとり組織学的悪性度と予後との関係について比較検討したので報告する。

対 象

1971年7月より1984年3月までの12年8カ月間に北里大学病院泌尿器科において入院治療をうけ、病理組織学的に前立腺癌と診断された167例を対象とした。症例の年齢は55歳から90歳で平均年齢は72.4歳であった。

病理組織採取の手段は経尿道的前立腺切除術146例、経直腸的針生検法18例、根治的前立腺摘出術3例であった。

悪性度分類法：

悪性度は前立腺癌取扱い規約⁷⁾および Gleason 分類^{1,2)}ののっとり以下のごとく分類した。前立腺癌取扱い規約は以下の3群に分類している。

高分化腺癌 (well-differentiated)：

腺管が極めて明瞭で、均一な管状腺管からなるものをいい、腺管の大きさや腫瘍内間質量の多寡を問わない (WHO 分類：simple glands, small acinar, large acinar)。

中分化腺癌 (moderately differentiated)：

腺管が不規則で、篩状腺癌または融合管状腺癌あるいは両者の和が優勢なもの (WHO 分類：cribriform, fused glands) をいう。

低分化腺癌 (poorly differentiated)：

腺管形式に乏しく、管腔は狭小かあるいはほとんど認められず、充実ないし索状の癌巣を示すもの (WHO 分類：solid, trabecular) をいう。

なお標本不良などのため分化度が不明なものは、分化度分類不能腺癌 (adenocarcinoma, unclassified) としている。

Gleason 分類^{1,2)}は、腫瘍の悪性度だけでなく伸展様式も加味し以下の5型に分類されている。

Pattern 1: 境界が比較的明瞭で周囲に伸展のみられない一様の腺管構造を示す高分化型腺癌。

Pattern 2: 高分化型であるが、1型と比較し、より腺管構造が多様な型を呈し、軽度周囲に広がっているが比較的境界は明瞭である。

Pattern 3: 小腺管から大腺管を示す中分化型で、周囲に伸展する発育様式を呈し、乳頭状あるいは節状構造を呈する。

Pattern 4: raggedlyに伸展し、融合管状腺管を示し、しばしば明細胞を伴い、腎細胞癌に似る。

Pattern 5: 軽度の腺管構造のみが残り低分化型腺癌で管腔の中に瀰漫性に伸展している。また Gleason は病理組織学的に最も優勢を示す本来の型 (primary pattern) と次に優勢を示す第2群の型 (secondary pattern) の合計を集計し集計 score 2 から10までに分類している。

なお生存率は累積生存率を算定し、両群の有意差の検定は generalized Wilcoxon test⁸⁾ を用いた。

結 果

前立腺癌取扱い規約による悪性度と浸潤度との関係を見ると高分化群は stage A が30例と大半を占め、ついで stage B, C, D が6例, 4例, 2例の順であった。中分化群は stage A から stage D までまんべんなく属しそれぞれ20, 9, 21, 24例であった。低分化群は stage A が9例, B が6例, C が15例, D が21例とほとんどが stage C, D に属していた (Table 1)。Gleason score と浸潤度をみると score 2 から5は stage A, B, score 6 から9が各 stage にまんべんなく属し、score 10は stage C, D に主に属していた (Table 2)。

前立腺癌取扱い規約における高分化型が42例、中分化型74例、低分化型51例、Gleason 分類では pattern 1 が24例、pattern 2 が20例、pattern 3 が32例、pattern 4 が43例、pattern 5 が48例であった。また

Table 1. 前立腺癌取扱い規約による悪性度と浸潤度

Stage/Grade	A	B	C	D	Total
Well	30	6	4	2	42
Mode	20	9	21	24	74
Poor	9	6	15	21	51
Total	59	21	40	47	167

Table 2. Gleason 分類による悪性度と浸潤度

Gleason score	浸潤度				
	A	B	C	D	Total
2	17	3	2	0	22
3	5	1	0	1	7
4	8	1	2	0	11
5	4	3	1	1	9
6	6	1	3	8	18
7	7	4	13	10	34
8	3	2	5	5	15
9	5	4	5	7	21
10	4	2	9	15	30
Total	59	21	40	47	167

高分化型は Gleason 分類の pattern 1 から 2, 中分化型は pattern 2 から 4, 低分化型は pattern 4 から 5 に属していた (Table 3).

Gleason 分類の合計スコアは score 2 が22例, score 3 が7例, score 4 が11例, score 5 が9例, score 6 が18例, score 7 が34例, score 8 が15例, score 9 が21例, score 10 が30例であった。また高分化型は Gleason score の 2 から 5, 中分化型は 5 から 8, 低分化型は 9 から 10 に属していた (Table 4).

前立腺癌取扱い規約の悪性度分類⁷⁾による生存率は, 高分化群 (42例) の3年生存率89%, 5年78%, 8年78%, 10年68%, 中分化群 (74例) の3年生存率80%, 5年76%, 8年44%, 10年44%, 低分化群 (51例) の3年生存率55%, 5年26%, 8年12%, 10年12%であった。各群について有意差を比較したところ高分化群と中分化群に有意差は認められなかったが, 中分化群と低分化群では $p < 0.01$, 高分化群と低分化群は $p < 0.001$ で両群間に有意差が認められた (Fig. 1).

Gleason 分類^{1,2)}による累積生存率は, pattern 1 (24例) では3年90%, 5年82%, 8年82%, 10年82%, pattern 2 (20例) は3年88%, 5年65%, 8年65%, 10年40%, pattern 3 (32例) では3年80%, 5年80%, 8年48%, 10年48%, pattern 4 (43例) では3年80%, 5年76%, 8年43%, 10年43%, pattern 5 (48例) では3年52%, 5年24%, 8年8%, 10年8%であった (Fig. 2).

さらに Gleason score による累積生存率を比較すると, score 2~4 群 (40例) では3年88%, 5年77

%, 8年77%, 10年66%, score 5~8 群 (76例) では3年80%, 5年76%, 8年45%, 10年45%, score 9, 10群 (51例) では3年58%, 5年29%, 8年11%, 10年11%であった。各群について有意差を比較したところ, score 2~4 群と score 5~8 群では有意差は認められなかったが, score 5~8 群と score 9, 10 群は,

Table 3. 前立腺癌取扱い規約分類と Gleason 分類による悪性度の比較
JGRPC: 日本前立腺癌取扱い規約分類

Gleason pattern	JGRPC			Total
	Well	Moderate	Poor	
1	24	0	0	24
2	18	2	0	20
3	0	32	0	32
4	0	40	3	43
5	0	0	48	48
Total	42	74	51	167

Table 4. 前立腺癌取扱い規約分類と Gleason 分類 (合計スコア) による悪性度の比較
JGRPC: 日本前立腺癌取扱い規約分類

Gleason score	JGRPC			Total
	Well	Moderate	Poor	
2	22	0	0	22
3	7	0	0	7
4	11	0	0	11
5	2	7	0	9
6	0	18	0	18
7	0	34	0	34
8	0	15	0	15
9	0	0	21	21
10	0	0	30	30
Total	42	74	51	167

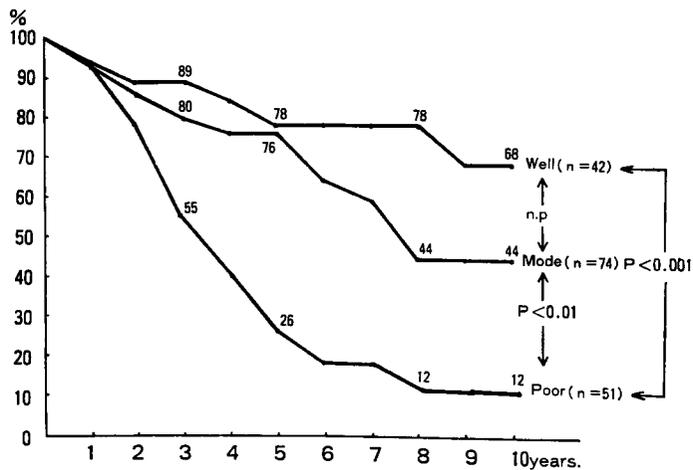


Fig. 1. 前立腺癌取扱い規約分類による悪性度別実測生存率

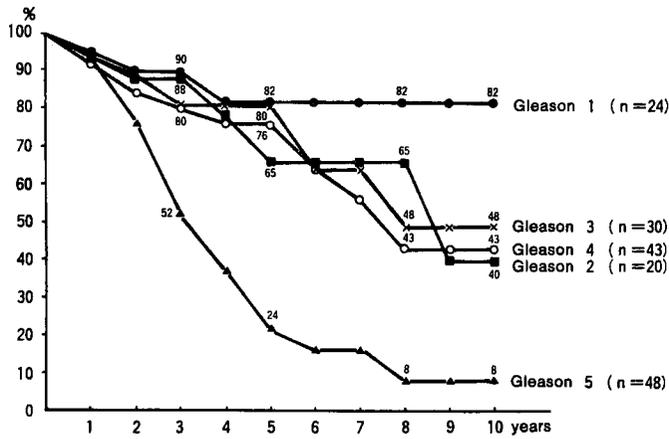


Fig. 2. Gleason 分類別実測生存率

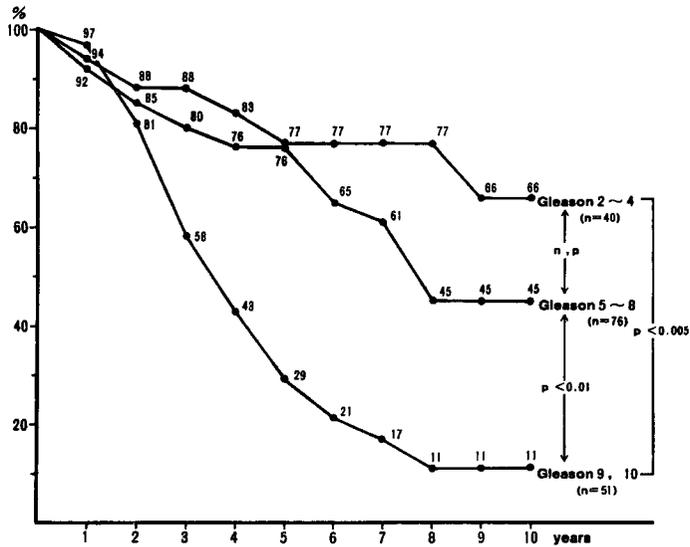


Fig. 3. Gleason 分類の合計スコア別実測生存率

$p < 0.01$, score 2~4 群と score 9, 10 群では, $p < 0.005$ で両群間に有意差が認められた (Fig. 3).

考 察

泌尿器科悪性腫瘍の中で前立腺癌は、膀胱癌、腎細胞癌とともに重要な悪性腫瘍である。日本における前立腺癌訂正死亡率は、1950年0.2、1975年2.32⁹⁾と増加傾向を示している。米国では男子悪性腫瘍中罹患率で第2位を占めており、Haenzel and Kunihara¹⁰⁾の報告のごとく、米国在住白人および日本人一世と日本在住日本人における前立腺癌の死亡率は、米国在住日本人一世が両者の中間を占めていると報告してお

り、本邦における食生活をはじめとする生活環境が欧米型に変化しつつある現在、今後とも前立腺癌は男子成人の悪性腫瘍の中でも重要な位置を占めてくるものと思われる。

前立腺に発生する悪性腫瘍の大部分は腺癌であり、これらの組織学的悪性度と予後との間には相関関係があることが示されている。しかし現在まで多くの組織学的悪性度分類法が提唱されており、どれを日常使用すべきか困惑することがある。

前立腺癌に対する悪性度分類法は、1926年 Broders¹¹⁾の分類に始まる。Broders は分化度の割合から、grade 1 は分化型が1/4を占めるとし、以下 grade

2 は分化型と未分化型が 1/2 ずつ, grade 3 は分化型 1/4, 未分化型 3/4, grade 4 は全て未分化型と 4 型に分類した. その後数多くの悪性度分類法が報告されているが, その中でも現在用られている代表的悪性度分類法について年次的にみると, 1966年 Gleason¹⁾ が270例の前立腺癌症例をもとに 5 pattern 分類を発表し, pattern が上昇するにつれて予後は悪くなったと報告した. Gleason 分類は最も優勢な組織分化像 (primary pattern) とそれにつく分化像 (secondary pattern) の合計 score に浸潤度 score を加算した総合点を指標としている. しかし最近では主に, 浸潤度 score を除外した primary pattern と secondary pattern の合計 score である 2 から 10 の 9 段階で示すことが多いようである. その後彼らグループは精力的に Gleason 分類にのって報告している. Mellinger ら¹²⁾ は270例について集計し, Gleason pattern が浸潤度とよく相関し, また癌死の割合も pattern 1 では 0% であったが, pattern 5 では 50% と pattern が上昇するにつれて癌死の割合も上昇したと報告している. さらに 1972年 Gleason ら³⁾ は 1,032例の前立腺癌症例について Gleason 分類にのって分類し, primary および secondary pattern とともに死亡率とよく相関したと報告している. ついで 1975年, Mostofi⁴⁾ が組織学的分化度だけでなく核の異型度も加味し 3 段階分類を報告した. grade 1 は高分化型で核の異型度が軽度のもの, grade 2 は中等度の核異型性を有するもの, grade 3 は高度の核異型性を伴った腺管で腺構造が消失しているものとしている. Harada ら¹³⁾ は Mostofi 分類による核の大きさおよび核の異型性について予後を比較検討したところ, 核の大きさのみでは予後に差は認められなかったが, 核の異型性が高くなるに従って死亡率も上昇したと報告している. ついで 1970年 Gaeta ら⁵⁾ が, 169例の前立腺癌症例を 16年間経過観察し, 腺構造と核異型度から 4 段階分類し, 予後を検討報告している. その結果, 悪性度と浸潤度がよく相関すると共に癌死亡率も grade 1 は 16% に対し, grade 2 は 64%, grade 3 は 89%, grade 4 は 94% とよく相関したと報告している. 1980年代に入ってから上記の分類の中でも Gleason 分類による悪性度と予後の検討が比較的多く報告されている. Kramer (1980) ら¹⁴⁾ は 144例について Gleason 分類とリンパ節転移率を検討したところ, Gleason score が 8, 9, 10 群では 29 例中 27 例 (93%) にリンパ節転移が認められたのに対し, Gleason score 2, 3, 4 群では 31 例中 0 例 (0%) であったと報告し, Gleason score はある程度 stage を予測する手助けになると述べて

いる. また Thomas (1982) ら¹⁶⁾ は 130 例について Gleason 分類と Gaeta 分類⁵⁾ の 2 分類法で分類し, Gleason 分類がよく予後と相関したと報告している. さらに Gleason score 7 以上の 86% は stage C 以上, Gleason score 2 から 5 は全て stage A あるいは stage B であったと報告している.

Sogani¹⁶⁾ は, 1962年から 1965年に治療した 82例の前立腺癌症例について悪性度を Gleason 分類で判定し, その後の生存率を検討したところ, Gleason score 4 ないし 5 では癌死例 12.5%, score 6 では 82.5%, score 7 から 8 では 80%, score 9 から 10 では 100% と報告し, Gleason 分類は生存率の良好な指標になると述べている. しかし Gleason 分類の場合でも, primary pattern と secondary pattern を決定する量的な判定は検査の主観によって決定されるだけでなく, 前立腺癌の多彩な分化像には primary pattern, secondary pattern のみでなく third pattern がより悪性度が高い場合が認められる場合もある. さらに primary pattern と secondary pattern の合計 score 5 の場合, 2-3, 3-2, 1-4, 4-1 は同 score になるなどの問題点が考えられる. また Harada ら¹³⁾ は Gleason が判定した 584例のスライド標本を再検討し, Gleason の primary pattern は 64%, secondary pattern は 44%, 合計 score ではわずかに 38% が一致したのみであったと報告している. また異なった時期に同一者が判定した 772例では, primary pattern の 81%, secondary pattern の 73% が一致したと報告し Gleason 分類における再現性について問題としている.

また本邦では矢谷ら (1986)¹⁷⁾ が 50 例の前立腺癌症例について種々の分類法を用いて組織学的悪性度を検討した結果, 3 段階分類法とくに本邦における前立腺癌取扱い規約分類が, 観察者間の診断不一致率が低くかつ再現性が高かったと報告している.

前立腺癌における悪性度分類法について述べる時, 考慮しなければならない問題として組織標本採取法の違いがある. 現在の組織診確定法として針生検法あるいは stage A 前立腺癌の場合は経尿道的前立腺切除術 (以下 TURP) が主流の現在, 採取された組織片は前立腺癌の極く一部のみを検索しているにすぎないと考えられる. Catalonia ら¹⁸⁾ は 66例の前立腺癌症例について検討し, 生検の場合 under-staging 21例 (33%), over-staging が 5 例 (8%) 認められたと報告し, また Lange ら¹⁹⁾ は 72例を検討し, TURP および針生検群は 38% が under-grading であったと報告している. さらに Mills ら²⁰⁾ は 53例について生検時 (針生検 38例, TURP 15例) と根治的前立腺癌

出術時における悪性度を Gleason 分類ののっとり比較検討したところ、51%が一致したが5%は over-grading, 45%が under-grading, つまり生検時の方が悪性度が低く出たと報告している。以上のごとく、組織採取法が生検の場合20~40%が under-grading として判定されることが多いことを考慮する必要があると思われる。

理想的な分類法としては、診断基準が簡明で再現性が高く、また観察者間の不一致率が低く、そしてなによりも stage や予後の間に強い相関関係の得られることが望まれる。

本邦における前立腺癌取扱い規約分類は、WHO 分類¹⁾を基本として Mostofi 分類²⁾と Gaeta 分類³⁾を単純化させたものと思われる。われわれの成績では高分化群42例中30例(71%)が stage A, 低分化群51例中36例(71%)が stage C, D であった。また高分化群は Gleason pattern 1 から 2 に属し、中分化群は Gleason pattern 2 から 4, 低分化群は Gleason pattern 4, 5 に属していた。生存率からみると高分化群の10年生存率は68%に対し、中分化群44%, 低分化群12%に悪性度が高くなるに従って予後も不良であった。

以上本邦における前立腺癌取扱い規約分類は、Gleason 分類に劣らず予後と正の相関関係を示しており、今後症例の蓄積に伴いさらに有用性が確立されるものと思われる。

結 語

北里大学病院泌尿器科において、1971年7月から1984年3月までの13年間に経験した179例の前立腺癌症例中病理組織学的に当科にて確定し得た167例について悪性度の面から検討し、以下の結果を得た。

- 1) 前立腺癌取扱い規約による悪性度分類では、高分化型42例、中分化型74例、低分化型51例に分類された。
- 2) Gleason 分類による悪性度分類では、pattern 1 が24例、pattern 2 が20例、pattern 3 が32例、pattern 4 が43例、pattern 5 が48例という内容であった。また Gleason score による分類では score 2 が22例、score 3 が7例、score 4 が11例、score 5 が9例、score 6 が18例、score 7 が34例、score 8 が15例、score 9 が21例、score 10 が30例であった。
- 3) 前立腺癌取扱い規約分類と Gleason 分類による悪性度を比較すると、高分化型は Gleason score 2 から 5 に、中分化型は 5 から 8, 低分化型は 9 から 10 に属していた。

4) 各悪性度別の5年および10年生存率は、高分化型群5年78%、10年68%、中分化型群5年76%、10年44%、低分化型群5年26%、10年12%であった。高分化群と中分化群間の生存率に有意差は認められなかったが、中分化群と低分化群間は $p < 0.01$, 高分化群と低分化群間は $p < 0.001$ で有意差が認められた。

5) Gleason pattern 別における5年および10年生存率は、pattern 1 群は5年82%、10年82%、pattern 2 群は5年65%、10年40%、pattern 3 群は5年80%、10年48%、pattern 4 群は5年76%、10年43%、pattern 群は5年24%、10年8%であった。

6) Gleason score による生存率は、score 2 から4群では5年77%、10年66%、score 5 から8群では5年76%、10年45%、score 9, 10 群は5年29%、10年11%であった。各群を比較すると score 2 から4群と5から8群間に有意差は認められなかったが、score 5 から8群と score 9, 10 群間は $p < 0.01$, score 2 から4群と score 9, 10 群間は $p < 0.005$ で有意差が認められた。

以上より前立腺癌取扱い規約分類は Gleason 分類に比し簡明であり、かつ浸潤度、予後とも高い相関関係が得られた。

文 献

- 1) Gleason DF: Classification of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 50: 125~128, 1966
- 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) Utz DC and Farrow GM: Pathologic differentiation and prognosis of prostatic carcinoma. *JAMA* 209: 1701~1705, 1969
- 4) Mostofi FK: Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 59: 111~117, 1975
- 5) Gaeta JF, Asirwatham JE, Miller G and Murphy GP: Histologic grading of primary prostatic cancer: A new approach to an old problem. *J Urol* 123: 689~693, 1980
- 6) Brawn PN, Ayala AG, Von Eschenbach AC, Hussey DH and Johnson DE: Histologic grading study of prostatic adenocarcinoma. *Cancer* 49: 525~532, 1982
- 7) 前立腺癌取扱い規約. 日本泌尿器科学会・日本病理学会編. 金原出版, 東京, 1985
- 8) 富永祐民: 治療効果判定のための実用統計学—生命表法の解説—. 蟹書房, 1983
- 9) 瀬木三雄: 世界各国のがん死亡—46カ国における

- 部位別癌訂正死亡率(1975)―癌の臨床 27・395
~419, 1981
- 10) Haenzel W and Kuniyama M: Studies of Japanese migrants. 1. Mortality from cancer and other disease among Japanese in the United States. *J Nat Cancer Inst* 40: 43~68, 1968
 - 11) Broders AC: Carcinoma. Grading and practical application. *Arch Pathol* 2: 376~381, 1926
 - 12) Mellinger GT, Gleason DF and Bailar J III: The histology and prognosis of prostatic cancer. *J Urol* 97: 331~337, 1967
 - 13) Harada M, Mostofi FK, Corle DK, Byar DP and Trump BF: Preliminary studies of histologic prognosis in cancer of the prostate. *Cancer Treatment Rep* 61: 223~225, 1977
 - 14) Kramer SA, Spahr J, Brendler CB, Glenn JF and Paulson DF: Experience with Gleason's histopathologic grading in prostatic cancer. *J Urol* 124: 223~225, 1980
 - 15) Thomas R, Lewis RW, Sarma DP, Coger GB, Rao MK and Roberts JA: Aid to accurate clinical staging-histopathologic grading in prostatic cancer. *J Urol* 128: 726~728, 1982
 - 16) Sogani PC, Israel A, Liederman PH, Lesser ML and Whitmore WF: Gleason's grading of prostatic cancer: A predictor of survival. *Urology* 25: 223~227, 1985
 - 17) 矢谷隆一・曾我俊彦・三浦 悟・伊藤浩二・中林洋・草野玉男・白石泰三・野田雅俊・吉田利通・前立腺癌の各種組織学的分化度分類法の評価. 癌の臨床 32: 176~180, 1986
 - 18) Catalona WJ, Stein AJ and Fair WR: Grading errors in prostatic needle biopsies: Relation to the accuracy of tumor grade in predicting pelvic lymph node metastases. *J Urol* 127: 919~922, 1982
 - 19) Lange PH and Narayan P: Understaging and undergrading of prostate cancer. *Urology* 21: 113~118, 1983
 - 20) Mills SE and Fower JE Jr: Gleason histologic grading of prostatic carcinoma: Correlation between biopsy and prostatectomy specimens. *Cancer* 59: 346~349, 1986
 - 21) WHO: Histological typing of prostatic tumors (International histological classification of tumors, No 22), Geneva: WHO, 1980 (1987年1月23日受付)