

前立腺肥大症に対する経尿道的切除術標本よりの 前立腺偶発癌の診断法

旭中央病院泌尿器科 (部長: 村上信乃)

村上 信乃, 五十嵐辰男, 山城 豊, 藤田 良一

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

布施 秀樹, 島崎 淳

帝京大学市原病院病理部 (主任: 長尾孝一教授)

松 崙 理

DIAGNOSIS OF ADENOCARCINOMA IN TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE: HOW MUCH SAMPLING IS ADEQUATE

Shino MURAKAMI, Tatsuo IGARASHI, Yutaka YAMASHIRO
and Ryoichi FUJITA

*From the Department of Urology, Asahi General Hospital
(Chief: Dr. S. Murakami)*

Hideki FUSE and Jun SHIMAZAKI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University
(Director: Prof. J. Shimazaki)*

Osamu MATSUZAKI

*From the Department of Pathology, Ichihara Hospital Teikyo University
(Director: Prof. K. Nagao)*

The amount of prostatic tissue necessary to detect carcinoma in transurethral resection specimens with reasonable accuracy, was evaluated. The samples were taken from the patients with a clinical diagnosis of benign prostatic hypertrophy. Prostate chips from 647 such patients were examined microscopically. An average of 2.5 g of sample was mounted in each block. Adenocarcinoma was diagnosed in 58 cases (9.0%). Among them, 40 cases were in stage A1, and 18 in stage A2. Incidental carcinoma was found more frequently in prostate chips weighing less than 20 g. To detect carcinoma with 95% probability, at least 2 slides should be examined in stage A2, and 6 slides in stage A1.

Key words: Incidental prostatic cancer, Transurethral prostatectomy

緒 言

最近の高齢化社会を反映して、どこの施設でも前立腺肥大症 (以下 BPH) の手術例が増加しているが、同時にその手術標本より発見される偶発癌、すなわち stage A の前立腺癌 (以下 A 癌) の症例も増加しているようである。このように偶然発見される A 癌の大部分の臨床経過は良好であるが、一部には進行癌に進む例もあり、BPH の手術標本の組織学的検索はなおざ

りには出来ない。本症の確実な診断のためには、摘出標本では Step Section 法による検索が不可欠であり、経尿道的切除術 (以下 TUR) 標本では全切除切片 (以下全 chip) の検索が必要である。われわれは従来より、TUR 標本に関しては全 chip の検索を行っているが、病理検査室の負担は大なるものである。今回、全 chip の検索に代り得る、A 癌を見落とさない他の効率の良い検索法を見つけることを目的として、過去の TUR 標本より発見された A 癌を材料と

して、種々検討したので報告する。

対象および方法

1978年1月より1987年7月までに、旭中央病院泌尿器科(538例)と千葉大学泌尿器科(109例)でBPHとしてTURされた647例の、全chipの組織学検索でA癌と診断された58例(旭中央50例、千葉大8例)を対象とした(偶発癌頻度9.0%)。なおchipは出来るだけ多くを1枚のスライドにのせるようにしたので、1スライド当たり約20chip前後で、ほぼ2.5g相当であった。

これらA癌58例と癌合併のないBPH 589例について、年齢、切除重量、検索したスライドの枚数を比較した。さらにA癌を癌病巣が5chip以下で、かつ組織分化度が高分化型をA₁、それ以外をA₂に分類した後、A₁A₂別に、検索したスライド枚数(N)と、癌が存在したスライド枚数(C)を調べた。その結果より、各症例毎にR枚をとり出す組合せを下式

$${}_N C_R = \frac{(N-1)(N-2)\dots(N-R+1)}{R(R-1)(R-2)\dots 1}$$

で求め、そのR枚の検索で癌が全く発見されない組合せを

$${}_{(N-C)} C_R = \frac{(N-C)(N-C-1)(N-C-2)\dots(N-C-R+1)}{R(R-1)(R-2)\dots 1}$$

の式で求め、これより逆にR枚の検索で癌が発見される確率(P)を下式で求めた。

$$P = 1 - \frac{{}_{(N-C)} C_R}{{}_N C_R} = 1 - \frac{(N-C)(N-C-1)\dots(N-C-R+1)}{N(N-1)(N-2)\dots(N-R+1)}$$

結 果

58例のA癌はA₁ 40例、A₂ 18例に分類された。A癌の平均年齢は、癌合併のない589例のBPHのそれとほぼ同じであった。一方A癌の平均切除重量は、BPHと比較すると有為な少ない値であったが、A₁とA₂では差を認めなかった。また検索したスライドの枚数もA癌の方が有為な少なかったが、スライド1枚当たりの切除重量は両者に差を認めなかった(Table 1)。

以上のごとくA癌の切除重量はBPHと比較すると少なかったため、全TUR 647例を改めて切除重量を10g未満、10g台、20g以上の3群に分けて、各群でのA癌の頻度を比較した。その結果は10g未満で11.3%、10g台で10.1%であったのに、20g以上では4.1%と極端に少ない頻度であった。すなわち切除重量が20g未満の小さなBPHにA癌合併が多い結果であった(Table 2)。

次にA癌全例の検索したスライド数と、癌が存在したスライド数を調べた結果をA₁ A₂別に表示する(Table 3)。

これを既述の式に当てはめて、各症例毎にR枚の検索で癌が発見される確率Pを求め、N数以上をすべて1.0として、1枚より10枚迄の各枚毎の確率を平均化しグラフ化した(Fig. 1)。A₂に関しては95%以上の確率でA癌を発見するために必要最少限のスライド数は2枚であった。一方A₁では1枚のスライド検索で42%、2枚で69%、3枚で79%、4枚で88%、5枚で93%、6枚で96%、7枚で98%、8枚で99%の確率で診断可能であり、6枚のスライド、平均切除重量15gの検索でやっと95%に達する成績であった。

考 察

A癌の頻度に関する報告では、5~20%とその数値に差がある¹⁻⁹⁾。この数値の差は、報告者の手術標本の検索法の差によるようで、Step Section法を採用した施設での数値は高くなっている^{2,4,9)}。TUR標本でも、無作為に選んだ一定数のchipの検索を、全chipの検索に変更したNewmanら⁶⁾はその頻度が8%から14%に上昇したと報告している。同じことはオーストリアのBartelら⁷⁾も3%から8%に上昇したと報告しているが、この数値はNewmanらのアメリカの施設と比較するとやや低いようである。この原因としてもちろん地域差もあるだろうが、その他に、全chipの検索とは言え、彼らが1ブロックに包埋した切除重量が5gと比較的多かったことが考えられる。すなわちこのように多数のchipを1コブロックにすると、薄切した時にスライドの上に現れずに、検索漏れとなるchipが少なくないと想像されるからである。

Table 1

	Age(y)	Weight(g)*	slides**	Weight/slide
BPH	73.1±10.6	18.1±15.1	7.4±6.3	2.45
Incidental			A1 11.4±7.1 (n=40)	5.1±1.8
Carcinoma	73.8± 8.1	12.9± 9.3	A2 13.1±6.4 (n=18)	2.52

** p<0.005

Table 2

	Specimens(No.)	Cancer(No.)	Cancer(%)
(1)<10 g	231	26	11.3
(2)10-19	247	25	10.1
(3)20>	169	7	4.1
Total	647	58	9.0

(1), (2)
(2), (3)
(1)+(2), (3) } $p < 0.05$

Table 3

	A ₁	A ₂	A ₁	A ₂	A ₁	A ₂
1/2	5	0	1/5	2	0	1/8
2/2	1	1	2/5	3	0	5/8
1/3	4	0	3/5	0	1	8/8
2/3	4	0	5/5	0	4	1/10
3/3	1	2	1/6	2	0	10/10
1/4	4	0	4/6	0	1	2/11
2/4	4	1	5/6	0	1	4/11
3/4	1	0	6/6	0	1	
4/4	0	3	1/7	1	0	
						Total
						40
						18

number of slides
with cancer / total number
of slides

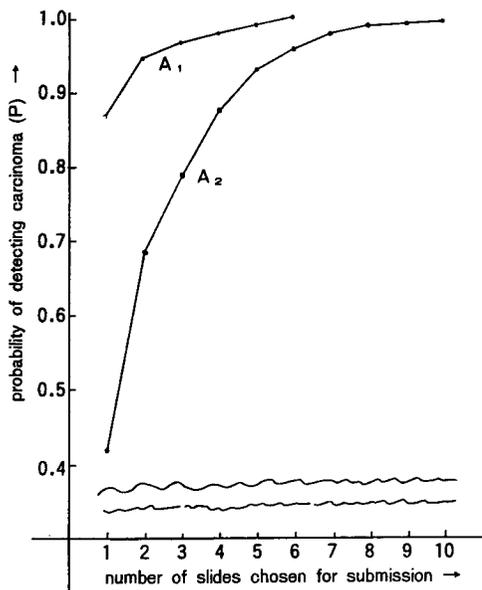


Fig. 1

A癌を見落とさないためには、2g以下を1ブロックとするのが望ましいとされている点⁹⁾からみると、われわれのスライド1枚当たりの切除重量2.5gはやや多く、そのため9.0%と他の報告と比較すると若干少なめの数値になったのかも知れない。また、特に20g以上切除した大きなBPHでのA癌頻度は4.1%と20g未満の半分以下の数値であった。この原因の一つ

として Moore ら¹⁰⁾の言うように、小さなBPHでは、癌好発部位とされる外科的被膜近くが容易にTURされるのに対し、大きなBPHでは、特に未熟な術者によっては、被膜近くまで切除が及ばないことが考えられる。しかし前立腺を被膜に近い外周部と、尿道に近い中心部に分けてTURし、各々での癌出現率を比較した Rohr ら¹¹⁾の報告では、特に外周部に癌が多いという事実はなかったとしており、小さなBPHにA癌合併が多かった今回の成績の理由については、今後可及的に被膜近くまで切除することや、スライド1枚当たりの切除重量を2g以下にするなどして、更に検討を加えたいと考えている。

一方A癌は Jewett¹²⁾により、病巣が限局性で組織分化度が高分化型をA₁とし、癌が瀰漫性に広がる例や未分化型をA₂に分類され、前者の予後は良好とされている。この分類は広く使われているが、限局性の定義に関しては、癌病巣が全体の5%以下、TURでのchip3以下または5以下など一致していない¹³⁾。われわれは5chip以下をA₁とした結果、A₁40例、A₂18例と全体の約2/3がA₁であった。この傾向は Barnes ら¹⁴⁾のA₁71%、A₂29%の成績など多くの報告と同じであるが、反対にA₁の方がA₂より多いという報告も少なくない^{7,15)}。この違いの原因は検索法の差によるものと考えられる。すなわち、全chipを詳しく検索することにより、病巣の小さなA₁の発見率が增加すると思われるからである。しかしこのように詳しく検索して発見しても、A₁は癌の進行が緩徐であるので、治療方針として、一般に無治療で経過観察のみとする施設が多いようである。そこで、そんなに予後良好なA₁なら、その発見のために、面倒な全chipの検索が果たして必要かという疑問が起こってくる。しかし観察期間の比較的短い従来の報告では予後良好であったA₁も、Epstein ら¹⁶⁾は8年以上の長期観察で50例中8例に再燃を認め、Blute ら¹⁷⁾の23例の60歳以下の比較的若年者のA₁例の10年以上の観察でも、進行癌に進んだ6例を紹介しているなど、最近の文献ではA₁の長期予後は必ずしも良好でないようである。また31例のA癌の内、2例は病巣が極く限局しているのに未分化型のA₂であったという Moore ら¹⁰⁾の報告もあるので、限局性の小病巣を見落とさないためには、やはり全chipの検索が望ましい方法であると言えよう。しかし本法は検査室の負担や経済性を考えると問題がある。そこで今回A癌を診断するのに必要なスライド数を確率的に検討したのだが、その結果、A₂に関しては切除重量に関係なく2枚のスライドの検索で95%の確率で診断可能であったのに、A₁

では同じ診断率をあげるためには6枚(平均切除重量15g)のスライドの検索が必要であった。この成績はMurphyら¹⁸⁾の無作意に選んだ12gのchipの検索で、A₁の90%が診断可能であるという報告や、Ralphら¹⁹⁾の平均切除重量12.8gで8枚のスライドの検索でA₂の全例と、A₁のほとんどが診断可能であったという成績とほぼ同じであった。

以上の結果より、経済性および省力的にみてTUR標本の組織学的検査は、平均余命が長く、長期生存の期待出来る60歳未満では全chipの検索が望まれるが、60歳以上に対しては、無作意に選んだ15gまでの6枚のスライドでA癌のスクリーニングを行い、その結果によって更に全chipの検索に移ることも可能であると考えている。

結 論

BPHとしてTURされた647例の内、全chipの組織学的検索でA癌の発見された58例(9.0%)を対象として、A癌診断のための組織検索方法について検討し、以下の知見を得た。

① A癌59例は病巣が限局性で高分化型のA₁40と、病巣が瀰漫性に広がるか低分化型のA₂19であった。

② 切除重量10g未満のBPHにA癌合併率が高く、重量増加に従い合併率は低下した。

③ A癌全例の検索スライド数と癌が存在したスライド数より確率を算出した結果、95%の確率でA癌診断可能な検索スライド数はA₂で2枚、A₁で6枚(平均切除重量15g)であった。

④ 以上の結果より、A癌診断のためBPHのTUR標本の組織学的検査は、6枚までのスライド、切除重量15gではほぼ十分と考えた。

文 献

- 1) 横山正夫, 河村 毅, 福谷恵子, 東海寺文夫, 鈴木 徹, 金村三樹郎: 手術標本の病理学的検索で発見された前立腺癌の治療法とその成績. 日泌尿会誌 **73**: 1269-1276, 1982
- 2) 黒田昌男, 古武敏彦, 宇佐美道之, 清原久和, 三木恒治, 吉田光良, 細木 茂, 石黒信吾: 前立腺肥大症における連続平行剖面による潜在癌の検索. 日泌尿会誌 **74**: 401-408, 1983
- 3) 堀内誠三, 保坂義雄, 親松常男, 中沢速和, 小松秀樹, 藤目 真, 吉野信二: 前立腺潜在癌の治療とその成績. 日泌尿会誌 **76**: 1006-1014, 1985
- 4) 内田克紀, 石川 悟, 根本良介, 小磯謙吉, 原田昌興: Step-section法による前立腺偶発癌の病理組織学的検討. 日泌尿会誌 **78**: 24-28, 1987
- 5) 滝川 浩, 香川 征, 黒川一男: 前立腺癌 Stage

- Aの臨床的検討. 日泌尿会誌 **78**: 470-476, 1987
- 6) Newman AJ Jr., Graham MA, Carlton CE Jr. and Lieman S: Incidental carcinoma of the prostate at the time of transurethral resection: Importance of evaluating every chip. J Urol **128**: 948-950, 1982
 - 7) Bartsch G, Dietze O, Hohlbrugger G, Marberger H, Mikuz G: Incidental carcinoma of the prostate. Grading and tumor volume in relation to survival rate. World J Urol **1**: 24-28, 1983
 - 8) Yamabe H, ten Kate FJW, Gallee MPW, Schroeder FH, Oishi K, Okada K and Yoshida O: Stage A prostatic cancer; A comparative study in Japan and the Netherlands. World J Urol **4**: 136-140, 1986
 - 9) Denton SE, Choy SH and Valk WL: Occult prostatic carcinoma diagnosed by the step-section technique of the surgical specimen. J Urol **93**: 296-298, 1965
 - 10) Moore GH, Lawshe B and Murphy J: Diagnosis of adenocarcinoma in transurethral resectates of the prostate gland. Am J Surg Pathol **10**: 165-169, 1986
 - 11) Rohr LR: Incidental adenocarcinoma in transurethral resections of prostate: Partial versus complete microscopic examination. Am J Surg Pathol **11**: 53-58, 1987
 - 12) Jewett HJ: The present status of radical prostatectomy for stage A and B prostatic cancer. Urol Clin North Am **2**: 105-124, 1975
 - 13) Sheldon CA, Williams RD and Fraley EE: Incidental carcinoma of the prostate: A review of the literature and critical reappraisal of classification. J Urol **124**: 626-631, 1980
 - 14) Barnes R, Hirst A and Rosenquist R: Early carcinoma of the prostate: Comparison of stage A and B. J Urol **115**: 404-405, 1976
 - 15) Dhom G and Hautumm B: Die Morphologie des klinischen Stadium O des Prostatakarzinoms. (incidental carcinoma) Urologie A **14**: 105-111, 1975
 - 16) Epstein JI, Paull G, Eggleston JC and Walsh PC: Prognosis of untreated stage A prostatic carcinoma: A study of 94 cases with extended followup. J Urol **136**: 837-839, 1986
 - 17) Blute ML, Zincke H and Farrow GM,: Long-term followup of young patients with stage A adenocarcinoma of the prostate. J Urol **136**: 840-843, 1986
 - 18) Murphy WM, Dean PJ, Brasfield JA and Tatum L: Incidental carcinoma of the prostate: How much sampling is adequate. Am J Surg Pathol **10**: 170-175, 1986

(1987年9月16日迅速掲載受付)