

前立腺癌 152 例の臨床的および病理組織学的検討

神奈川県立がんセンター泌尿器科（部長：近藤猪一郎）

近藤猪一郎，三浦 猛，志村 英俊

神奈川県立がんセンター臨床研究所病理（科長：原田昌興）

原 田 昌 興

三ツ境成人病クリニック

藤 井 浩

CLINICAL AND PATHOLOGICAL STUDY OF 152 CASES OF PROSTATIC CANCER

Ichiroh Kondoh, Takeshi Miura and Hidetoshi Shimura

From the Department of Urology, Kanagawa Cancer Center

Masaoki Harada

From the Laboratory of Pathology, Clinical Research Institute, Kanagawa Cancer Center

Hiroshi Fujii

Mitsukyo Seijinbyo Clinic

A total of 152 prostatic cancer patients who underwent mainly hormone therapy was conducted. Our histological grading system combined with structure atypism—SAT and nuclear anaplasia —NAN allowed for more accurate prognosis of prostatic cancer patients. The prognosis of G3 patients was obviously poor. The over-all 5-year survival rate for prostatic cancer patients with G1, G2 and G3 was 80%, 57% and 17%, respectively. The 5-year reactivation rate for patients with G1, G2 and G3 was 14%, 32% and 87%, respectively. The period for reactivation after initial hormone therapy for prostatic cancer patients with G1, G2 and G3 was 11.4, 10.0 and 3.2 years, respectively.

Further improvements in survival for the patients with G3 prostatic cancer will require the development of effective systemic chemotherapy and the re-consideration of appropriate use of hormone therapy.

(Acta Urol. Jpn. 38: 671-676, 1992)

Key words: Prostatic cancer, Reactivation, Survival rate

緒 言

前立腺癌は、最近、環境の変化や、高齢化に伴い増加する傾向にある癌の一種である。特に、60～70歳代に多く、この年代の人の診療ではつねに念頭に置かなければならない疾患となっている。しかしながら、その発生部位の関係から、初期症状を示すことがなく、早期発見が難しい。したがって、根治手術を行うことは少なく、大部分は女性ホルモン投与を主体とした内分泌療法が行われている。確かに女性ホルモン投与による寛解率はかなり良いが、一方では、循環器系障害、

インポテンツなどの副作用、あるいは、再燃という問題がある。そこで、当院開設以来の症例を分析し、今後の治療法について検討を試みた。

症例および方法

症例：1969年4月より、1990年12月までに、前立腺腫瘍と診断されたものは、167例であり、その内訳はTable 1に示すごとくである。これらの症例は、共同研究者の原田が、あらためて見直した結果診断されたものである。このうち、adenocarcinomaと診断された、152例について検討を行った。Grade：前立

腺癌取り扱い規約による規約分類 (SAT) に細胞異型 (NAN) を加えた grade 分類を用いた。両者をそれぞれ3分類し、その合計が、2-3を G1, 4を G2, 5-6を G3. とした¹⁾。Stage: A₂, B₁, B₂ を一群としました, C, D₁ も、すべて staging operation を行った訳ではないので、一群として観察した。再燃: 原発巣の増大, 転移巣の増大または新転移巣の出現, 血中マーカーの上昇のいずれかが見られ、かつ、血中 testosterone 値の低下の見られたものを再燃とした。ただし、古い症例は血中 testosterone 値を測定してい

ないので、さらにホルモンを投与し改善の見られぬ例を再燃と判定した。生存率・非癌死亡率・非再燃率: Kaplan-Meier 法を用い、有意差検定には、log-rank test を使用した。

結 果

初診時年齢分布: Fig. 1 に示す。60~70 歳代が主である。初診時主訴: 原発巣だけでなく、転移巣に基づく症状もみられ、これらを年代別に分けてみると (Fig. 2), 高齢になるほど排尿困難が多くなる。初診時合併症: これも年代別に分けると (Fig. 3), 高齢になると心血管系障害が増加してくる。

初診時の grade および stage: Table 2 に示すよ

Table 1. 前立腺腫瘍 (1969-1990)

組 織 所 見	例数	%
Adenocarcinoma	152	91.0
Ductal carcinoma	5	3.0
Rhabdomyosarcoma	1	0.6
Leiomyosarcoma	1	0.6
Highly anaplastic sarcomatoid	1	0.6
組織所見未確定	7	4.2
計	167	100.0

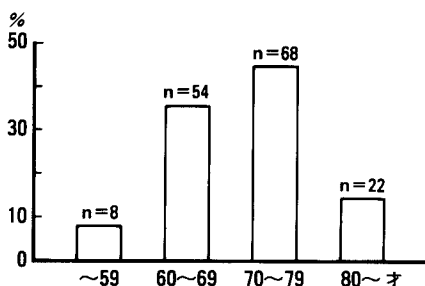


Fig. 1. 前立腺癌年齢分布 (1990年12月31日まで)

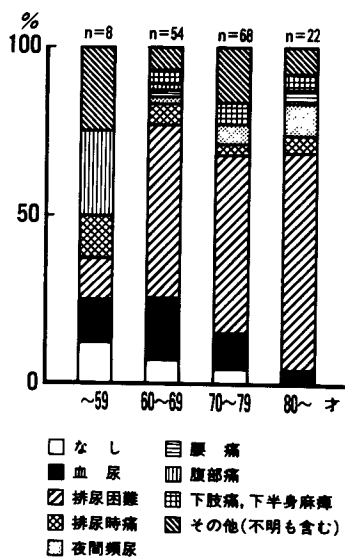


Fig. 2. 年代別主訴

Table 2. Grade と stage の関係

Grade \ Stage	G 1	G 2	G 3	不明	計
A1	5 (100.0) (27.8)	0 (0.0) (0.0)	0 (0.0) (0.0)	0 (0.0) (0.0)	5 (100.0) (3.3)
A2・B ₁ ・B ₂	4 (26.7) (22.2)	8 (53.3) (12.3)	2 (13.3) (3.4)	1 (6.7) (9.1)	15 (100.0) (9.9)
C-D ₁	5 (9.4) (27.8)	27 (50.9) (41.5)	16 (30.2) (27.6)	5 (9.4) (45.5)	53 (100.0) (34.9)
D ₂	4 (5.1) (22.2)	30 (38.5) (46.2)	40 (51.3) (69.0)	4 (5.1) (36.4)	78 (100.0) (51.3)
不 明	0 (0.0) (0.0)	0 (0.0) (0.0)	0 (0.0) (0.0)	1 (100.0) (9.1)	1 (100.0) (0.7)
合 計	18 (11.8) (100.0)	65 (42.8) (100.0)	58 (38.2) (100.0)	11 (7.2) (100.0)	152 (100.0) (100.0)

うに, high stage になれば, high grade という, 凡その関係は見られるが, stage D でも G1 の場合もある. これを年代別に観察すると, Fig. 4, 5 に見られるように, 50歳代以下のものは, stage, grade とともに進行しているものが多い. Stage 別予後: 生存率を Fig. 6 に示す. log-rank test では, $A_2 \cdot B_1 \cdot B_2$ 群と D_2 群間にも, 危険率0.05以下で有意の差が認められる. これを, 非癌死亡率でみると (Fig. 7), A_1 では癌死例がなく, $C \cdot D_1$ 群と D_2 群間に危険率0.05以下で有意の差を認める. Grade 別予後: 生存率は,

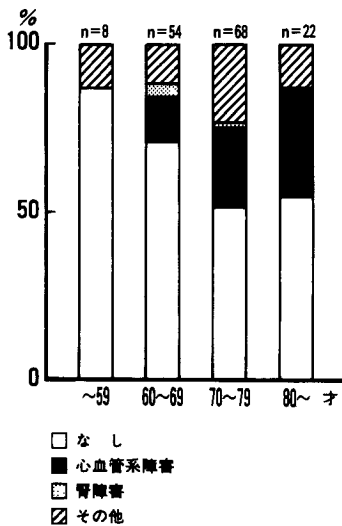


Fig. 3. 年代別合併症

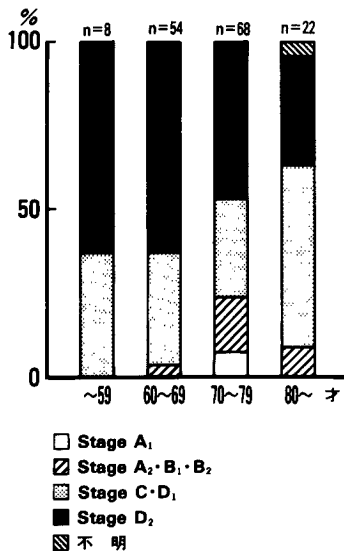


Fig. 4. 年代別 stage

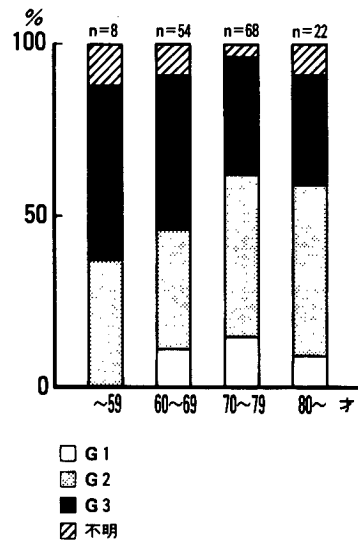


Fig. 5. 年代別 grade

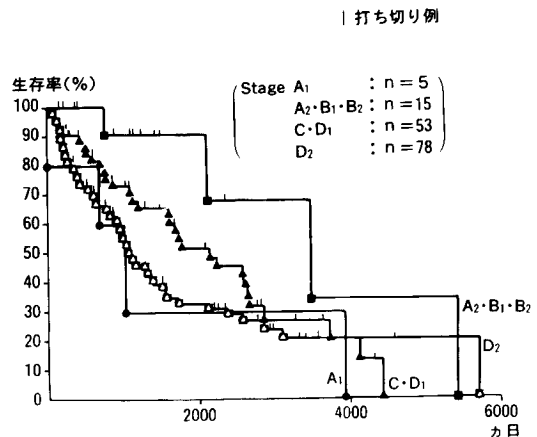


Fig. 6. Stage 別生存率

Fig. 8 に示すように, G3 群の予後が悪く, 他の2群との間に, 危険率0.001以下で有意差が認められる. 非癌死亡率では (Fig. 9), 同様であるが, G1 群ではほとんど癌死せず, 10年目で27%に過ぎない. Grade 別非再燃率: Fig. 10 に示す. これらの症例は, 全例ホルモン投与例で, 3カ月後 NPCP 判定で PD となった無効例は除いてある. G3 群は, 他の2群にたいし, 危険率0.0001以下で有意差が認められる.

ホルモン使用後, 4週目におけるマーカーの反応別生存率: 正常値まで下降した例 (group 1), 下降せるもなお異常値を示す例 (group 2) 最初から正常値のままの例 (group 3), および, 異常値のままか, あるいは, 上昇した例 (group 4), の4群に分けて観察し

た (Fig. 11). group 4 の予後が悪いのは当然であるが, group 2 も予後が悪く, group 1 および 3 に対

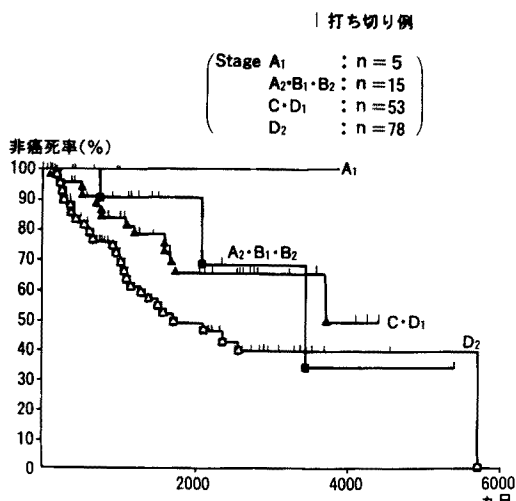


Fig. 7. Stage 別非癌死亡率

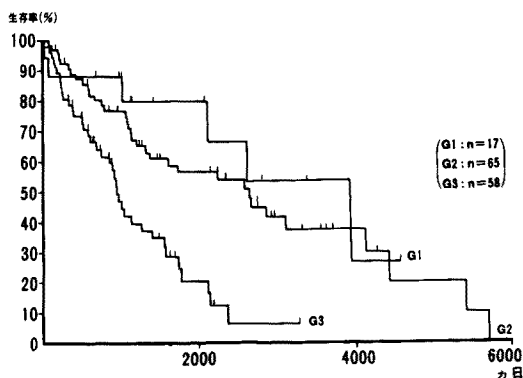


Fig. 8. Grade 別生存率

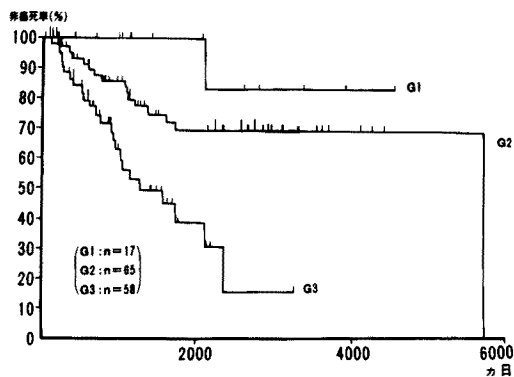


Fig. 9. Grade 別非癌死亡率

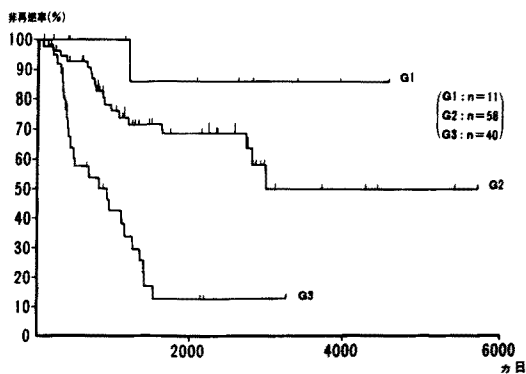


Fig. 10. Grade 別非再燃率 (ホルモン使用例—無効例を除く)

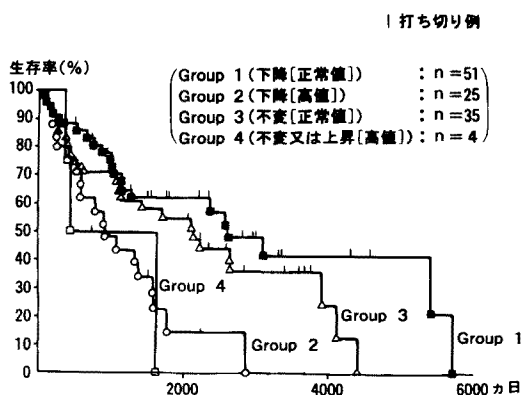


Fig. 11. ホルモン使用後4週目におけるマーカーの反応別生存率

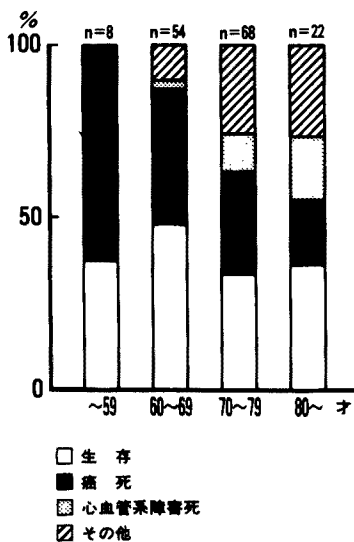


Fig. 12. 年代別死因

して、それぞれ、危険率0.01, 0.05以下で有意差を認める。

初診時年齢別死因: 初診時の年齢別に死因を見ると (Fig. 12), 50歳代で発見されたものの死亡例は全例癌死であるが、高齢化するに従い癌死が減少し、心血管系障害死などの死亡が増えてくる。

考 察

前立腺癌取り扱い規約では, well, moderately, および, poorly という規約分類が使用され, 細胞異型はできれば併記したほうが良いとされている。熊本らは²⁾, NAN の grade の検索が SAT の分化度のみの検索以上に, 症例の臨床経過を詳細に予測しえるとして, NAN の重要性を報告している。また, 一方では, Gleason's score を推奨している人もある³⁾。われわれも Gleason's score 別に生存率をみてみたが, 症例数が少ないため, あまりきれいな関係はえられなかった。そこで, SAT, と NAN を加えた grade を用いることとした。

本論文で取りあつかった症例は, 一部に radiation, あるいは, UFT 内服を併用しているが, 大部分はホルモン療法を施行したものである。前立腺癌の予後に影響を与える因子として, stage と grade が挙げられるが, 前者はほとんど差がない。特に, わが国では stage C 以上で発見されることが多いが, C・D₁ と D₂ の予後はほとんど同じである。しかし, 癌死だけを取り上げてみると, 始めて差が出てくる。これに比し, grade では, 明確な差が出てくる。従って, 前立腺癌の予後を決定する因子としては, grade がより重要であると思われる。

この stage と grade を, 年代で分けて観察すると, 50歳代が特に悪い。平均生存期間は, 50歳代 5.2 年, 60歳代 8.6 年, 70歳代 5.7 年, 80歳代以上は 6.1 年というように, 60歳代以降のものに比して, 50歳代は短くなっている。これは, われわれの症例数が少ないための結果かと思われたが, 共同研究者の原田が集めた約 1,500 例の分析結果でも同様の結果がえられている。若年者に low grade, low stage の癌が何故発見されないのか, その真の理由は未だ不明だが, 症状がないため泌尿器科を受診することが少ないことに原因があるのかもしれない。

われわれの stage 別の 5 年間までの生存率は, 米国の VACURG study⁴⁾ のそれとほぼ同様である。これ以上の成績をえるためには, G3 の主要素である medullary, あるいは, column-cord type の癌細胞を標的とする何らかの化学療法を考えなくてはならな

い。これらの細胞は, DHT の conversion rate, あるいは, 5- α reductase activity⁵⁾ の低下がみられ, ホルモンにたいする反応性がないといわれる。従来は, 再燃に対して化学療法を行うことが多かったが, 今後は, G3 の前立腺癌には, 初回治療の段階から化学療法を組み込んでいくのが望ましい。しかしながら, ここでわれわれ臨床にたずさわるものにとって, 困った問題がある。それは, 病理学者間に grade の判定が, なかなか一致しないということである。その一つの原因は, 生検針の切れ味にもあり, crush された組織は G3 と診断されやすい, それゆえ, ホルモン投与後 4 週目でのマーカーの変化を目安とすることも, 一つの方法である。

一方, ホルモン療法は, かならずしも優れた療法といえない。G1 の症例などで CR が見られ, 骨転移の消失も見られることは事実であるが, しかし, 前述の VACURG study^{4,6)} の結論では, estrogen は前立腺癌に効果はあるが, 生存率では placebo 投与群より劣り, さらに, 心血管系障害死を生じる可能性が強いと述べている。この論文の約 2,000 例という症例数は, かなり重要である。われわれの症例の初診時の合併症を見ると, 高齢になるに従い心血管系障害が増加しており, また, 死因も癌死が減り, 心血管障害死が増えている。これと estrogen との因果関係は不明だが, 使用せずにすむならば, それに越したことはない。

前立腺癌は, はじめから heterogenous な構成を示しており, そのうちの androgen independent な部分が段々と成長し表面に現れてくる。これが, 再燃という現象であろうと思われる。初診時の生検所見と比べて, 再燃時のそれは, medullary, あるいは, column-cord のものが増えてくる⁷⁾ ということは, この説を示唆するものと思われる。また, G3 の症例が再燃を生じる率も高く, 再燃までの期間も短いことも, それを示唆しているといえよう。しかし, この説のほかにも, 再燃現象を説明する考え方があり, それは, 癌細胞自身が環境の変化に応じて自分の性格を変えて行く, adaptation ということである。この場合には, 通常行われているホルモン療法が, 本当に良い方法であるか疑問が投げかけられる。これらの説のうち, どれが本当なのか, 今後追及すべき課題である。

前立腺癌を年代で分けて考える意義は, 若年者では合併症もほとんどなく, より aggressive な治療が可能であり, 他方, 高齢者では, より副作用の少ない治療を行う, あるいは, 場合によっては, follow のみで経過を見て行くというようなモデルとなる, という

ことにある。そして、その結果がえられたならば、それを前立腺癌の最も多い60～80歳の症例に応用して行くということにある。ただし、この場合、重要なことは、症例数を増やすことで、全国登録が最も望ましいが、できなければ、少なくとも県単位で行うべきであろう。

結 語

前立腺癌 152 例の統計分析を行った。前立腺癌（主としてホルモン療法を行った）の予後の判定には、通常の規約分類（structural atypism-SAT）に、細胞異型度（nuclear anaplasia-NAN）を加味した grade 分類が有用である。G3 の予後は、有意に悪い。再燃も、grade によってきれいに分けられ、G3 では、再燃率が高く、また、再燃までの期間も有意に短い。

今後、前立腺癌の予後の向上をはかるには、G3 の主たる構成要素である medullary, column-cord type の癌細胞に対し、有効な化学療法を考えなければならない。他方、ホルモン療法も必ずしも良い方法とはいえず、再検討の必要があると思われる。

文 献

- 1) 原田昌興：前立腺癌の病理学的研究：秋田県内の

臨床例および本邦 135 例剖検例について前立腺癌班研究報告（第 5 報），51-58，1982

- 2) 熊本悦明，塚本泰司，梅原次男，他：前立腺癌の病理組織学的所見．日泌尿会誌 **82**：967-975，1991
- 3) 内田克紀，根本良介，石川 悟，他：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
- 4) The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg Gynecol Obstet **124**: 1011-1017, 1969
- 5) 藤井 浩：前立腺癌の組織学的，内分泌学的研究 日泌尿会誌 **72**：1413-1428，1981
- 6) Byar DP: The Veterans administration co-operative urological research group's studies of cancer of the prostate. Cancer **32**: 1126-1130, 1973
- 7) Harada M, Fujii H, Kitajima N, et al.: Correlative study of the metabolic activity of testosterone and histological patterns in prostate cancer and its histological changes due to hormone therapy. Proceedings of the First Workshop on Prostate Cancer **25**: 25-28, 1990

(Received on September 9, 1991)

(Accepted on January 8, 1992)