

前立腺偶発癌の再発および顕性化因子に関する検討

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 山中英寿教授)

鈴木 孝憲, 清水 俊寛, 今井 強一, 山中 英寿

群馬大学医療技術短期大学部病理学教室 (主任 : 鈴木慶二教授)

鈴木 慶二

足利赤十字病院泌尿器科 (部長 : 高橋溥朋)

高橋 溥朋

STUDIES OF PROGRESSIVE FACTORS OF STAGE A PROSTATIC CANCER

Takanori SUZUKI, Toshihiro SHIMIZU,

Kyouichi IMAI and Hidetoshi YAMANAKA

From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine

Keiji SUZUKI

From the Department of Pathology, Medical Care and Technology, Gunma University

Hiroto T. TAKAHASHI

From the Department of Urology, Ashikaga Red Cross Hospital

We studied the progressive factors for incidental carcinoma of the prostate of 38 patients. Effects of anti-androgen drugs for the development of incidental carcinoma were examined.

There were no statistical differences with age, tumor size, histopathological grade, or invasion of BPH capsule. However, the tumor progression rate was high for a tumor size of more than 10 mm or poorly differentiated adenocarcinoma. Therefore, tumor progression was related with tumor size and histopathological grade. Of 15 patients with stage A1 disease, two patients had tumor progression. Patients with stage A1 disease are being followed with no treatment, but radical treatment may be necessary for young men. Patients with stage A2 disease must be treated with radical prostatectomy, radiation therapy or hormone therapy case by case.

None of the patients who were treated with anti-androgen drugs had stage A1 disease. Patients not treated had stage A1 and A2 diseases. Anti-androgen drugs may have inhibited the development of stage A1 disease.

(Acta Urol. Jpn. 35: 259-263, 1989)

Key words: Stage A prostatic cancer, Progressive factors

緒 言

前立腺偶発癌 (stage A, incidental carcinoma) は臨床的に前立腺癌と診断されず、たまたま前立腺肥大症などの手術試料の病理組織学的検索で癌がみいだされ、前立腺内に限局し、しかも転移のないものである¹⁾。その予後は良好であるが一部に不良のものがあ

り、前立腺癌の予後を左右する因子に遠隔転移の有無があり、転移の存在する例は予後不良である²⁾。今回前立腺偶発癌例の局所再燃および顕性化因子について検討したので、文献的考察を加え報告する。

対象および方法

群馬大学病院で1961年10月より1987年4月までに臨床的に前立腺癌と診断されずに前立腺被膜下摘除術ま

り、治療法についても議論されている²⁻⁵⁾。

たは経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) を施行された533例中病理組織学的に発見された前立腺偶発癌22例, 1974年1月より1987年4月までに膀胱癌の診断で膀胱全摘除術を施行された73例中発見された前立腺偶発癌3例, および1980年以降関連病院で発見された前立腺偶発癌13例, 計38例を対象とした。

前回報告⁷⁾の substaging では A1 15例, A2 23例であった。再発例は5例で, 局所再燃1例, 局所再燃および骨転移2例, 骨転移2例であった。再発時の病理組織学的検索は経直腸的前立腺生検を4例に施行した。病期 A1 の治療内容は無治療10例, 内分泌療法4例, 化学療法1例, A2 の治療内容は無治療4例, 内分泌療法18例, 化学療法1例であった。

再発までの期間は A1 では2年7カ月, 4年6カ月, A2 では5カ月, 6年9カ月, 14年8カ月であった。

有意差の検定には t 検定, χ^2 検定を用いた。

結 果

1. 年齢分布と再発頻度について

前立腺偶発癌の年齢分布は64歳以下3例, 65~74歳15例, 75~84歳17例, 85歳以上3例であった。再発例は65~74歳の15例中2例 13.3%に, 75~84歳の17例中3例 17.6%にみられ, 各年齢群に有意差はみられなかった。非再発例の平均年齢73.8 $\pm$ 7.4歳, 再発例の平均年齢71.6 $\pm$ 4.3歳で, 有意差はみられなかった (Fig. 1)。

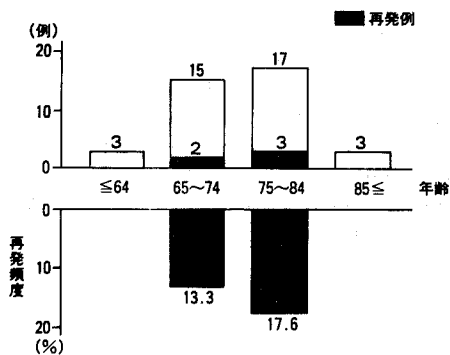


Fig. 1. 年齢分布と再発頻度

2. 腫瘍の大きさによる再発頻度

前立腺被膜下摘除術および膀胱全摘除術例について検討した。腫瘍長径5mm以内16例中2例 12.5%に, 5~10mmの9例中1例 11.1%に, 10mm以上の7例中1例 14.3%に再発がみられた。各大きさ群に有意差はみられなかった (Fig. 2)。しかし腫瘍の大きい例に再発率が高い傾向が少しみられた。

3. 摘出重量分布と再発頻度について

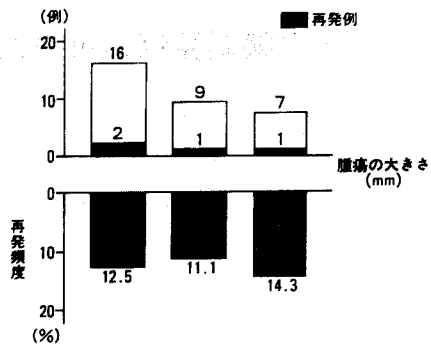


Fig. 2. 腫瘍の大きさによる再発頻度 (前立腺被膜下摘除例)

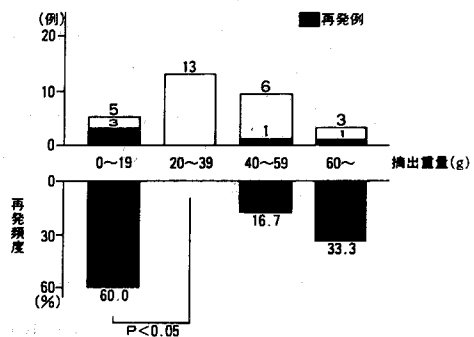


Fig. 3. 摘出重量分布と再発頻度 (被膜下および TUR-P 例)

前立腺被膜下摘除術および TUR-P 例について検討した。摘出重量 19g 以下の5例中3例 60%に, 40~59gの6例中1例 16.7%に, 60g以上の3例中1例 33.3%に再発がみられ, 20~39gの13例には再発はみられなかった。摘出重量 19g 以下群と 20~39g 群に有意差 ($p<0.05$) がみられたが, 他の重量群間には有意差は認められなかった (Fig. 3)。

4. 病理組織学的分化度別再発頻度について

前立腺癌取扱い規約分類¹⁾では高分化腺癌24例中2

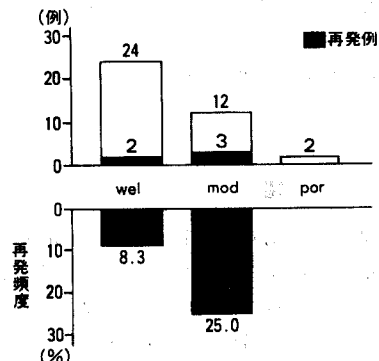


Fig. 4. 組織学的分化度別再発頻度 (前立腺癌取扱い規約分類)

例 8.3%に, 中分化腺癌12例中3例 25%に再発がみられ, 低分化腺癌2例に再発はみられなかった. 各群間には有意差はみられなかった (Fig. 4). primary score と secondary score の和で判定する Gleason score⁶⁾ でみると score 2~4の16例中2例 12.5%に, score 5~7の19例中3例 15.8%に再発がみられ, score 8~10の3例に再発はみられなかった. 各群間に有意差はみられなかった (Fig. 5). 前立腺癌取扱い規約の最も悪性度の高い組織像で再分類すると高分化腺癌20例中2例 10%に, 中分化腺癌12例中2例 16.7%に, 低分化腺癌6例中1例 16.7%に再発がみられた. 各群間には有意差はみられなかったが, 悪性度の高い組織像が存在する例ほど再発率が高い傾向

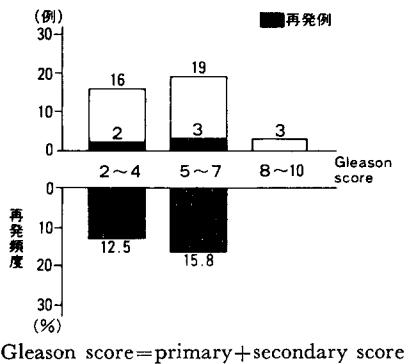
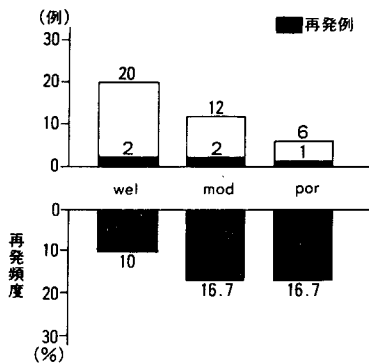


Fig. 5. 組織学的分化度別再発頻度 (Gleason 分類)



分化度分類は最も悪性度の高いもので分類した。

Fig. 6. 組織学的分化度別再発頻度 (前立腺癌取扱い規約分類)

が示唆された (Fig. 6). 手術時と再発時の組織像の変化は1例に中分化腺癌, 2例に高分化腺癌より中分化腺癌, 中分化腺癌より低分化腺癌と分化度が悪化し, 1例には癌組織が存在せず, 1例は検査が施行されていなかった (Table 1). 再発時の組織学的分化度は手術時より悪性度の高いものがみられる傾向であっ

Table 1. 手術時および再発時の組織像の変化

No.	症例	病期	手術時分化度	再発時分化度
1	I.N.	A ₁	wel	mod
2	S.F.	A ₁	wel	癌組織なし
3	J.K.	A ₂	mod	por
4	K.S.	A ₂	mod	mod
5	H.Y.	A ₂	mod	検査未施行

た. したがって前立腺偶発癌の再発および顕性化には組織学的分化度が重要であると思われる.

7. 癌発生部位と被膜浸潤の有無による再発率について

癌主病巣が腺腫の辺縁にあり, かつ腺腫の中央より2分の1外側の例を type A, 癌主病巣が腺腫の辺縁にあり, かつ腺腫の中央より2分の1内側まで増大した例を type B とした. 2分の1内側に発生した例はみられなかった. 癌組織が肥大症組織で完全に覆われている例を被膜浸潤 (-) (cap (-)), 覆われていない例を被膜浸潤 (+) (cap (+)) とした.

Type A は腫瘍の大きさ 5 mm 以内の例および type B は腫瘍の大きさ 10 mm 以上の例が有意に多かったが, 再発率は type A が12.5%, type B 14.3%で両者間に有意差はみられなかった. また cap (-) 群10.5%, cap (+) 群16.7%の再発率で両者間に有意差はみられなかった (Fig. 7). しかし type B すなわち腫瘍の大きい例に, および cap (+) 群に再発率の高い傾向がみられた.

Type	被膜浸潤	腫瘍の大きさ (mm)		
		<5	5~10	10≤
A	cap(-)	●○○○○ ○○○○○ ○○○	▲○○○○	
	cap(+)	●○○	○○	○
B	cap(-)			○
	cap(+)		○○○	●○○

判定不能1例. ●: 骨転移例 ▲: 局所再発例

Fig. 7. 腫瘍発生部位による再発頻度

8. 術前抗アンドロゲン剤投与と前立腺偶発癌の発生頻度および術後再発頻度について

群馬大学病院症例について検討した. 術前エストロゲン剤投与例および不明例は除外した. エビプロスタント, パラプロスト投与例は無投与群とした. 抗アンドロゲン剤にはプロステール, デボスタット, プロステチンを使用した. なお3群の年齢に有意差はみられ

なかった。

無投与群438例中 A1 10例2.3%, A2 9例2.1%に、3ヵ月未満投与群29例中 A2 2例6.9%に、3ヵ月以上投与群53例中 A2 2例3.8%に前立腺偶発癌の発生がみられたが、3ヵ月未満および3ヵ月以上投与群に A1 の発生はみられなかった (Table 2)。投与群間の発生頻度に有意差はみられなかったが、抗アンドロゲン剤が前立腺偶発癌 (A1) の発生を抑制していることが示唆された。術後再発例についてみると投与群19例中4例 21.1%に再発がみられ、3ヵ月未満および3ヵ月以上投与群計4例に再発は認められなかった。各投与群間に有意差はなかったが、術前同様抗アンドロゲン剤は術後再発に何等かの影響を与えているものと考えられた。

Table 2. 術前抗アンドロゲン剤投与と前立腺偶発癌の発生頻度

投与期間	症例数	A ₁	A ₂
無投与	439	10 (2.3%)	9 (2.1%)
3ヵ月未満投与	29	0	2 (6.9%)
3ヵ月以上投与	53	0	2 (3.8%)

考 察

前立腺癌の予後に重要な因子は stage と組織学的分化度である。非転移例に比較し転移例は予後不良で、高分化腺癌例に比較し低分化腺癌例も予後不良である^{6,9)}。前立腺癌を自然史の中でみると前立腺偶発癌 (stage A) は stage B, C, D の出発点である。stage は A→B→C→D とするのが一般的であるが、より高い stage C や Dへスキップして進行する例がある一方、stage A にとどまっている例もみられる⁹⁾。したがって前立腺偶発癌の診断時における転移能、増殖能に関する因子についての病理組織学的検討は重要であり、治療法にもかかわる問題である。

年齢では前回報告⁷⁾の前立腺偶発癌の発生においては高齢者に有意に多くみられ、また低分化腺癌傾向がみられた。再発に関しては年齢に有意差はみられなかったが、Blute ら¹⁰⁾は60歳以下の stage A 例の長期経過観察の結果、A1 15例中4例に progression をみ、若年者に対しては術後慎重なる経過観察が必要であると述べている。McNeal ら¹¹⁾は70歳以上の高齢者に低分化腺癌の頻度が高いと述べている。低分化腺癌の頻度が高い高齢者は平均余命が短く、若年者は長期生存が期待でき A1 例でも progression がみられることがある。これらの理由により術後再発に対する年齢分布に差がみられなかったと思われた。

腫瘍の大きさについて McNeal¹²⁾ は 1 cm³ を越え

ると転移能を有すると述べている。また progression 現象を示す低分化腺癌組織を獲得した腫瘍が転移能を有すると述べている¹¹⁾。腫瘍の大きさと組織学的分化度は相関すると考えられ⁷⁾、腫瘍の大きさの小さい、かつ高分化腺癌の頻度が高い A1 は予後良好で再発も少なく、腫瘍の大きさが大きい、かつ中および低分化腺癌の頻度が高い A2 は予後不良で再発、癌死例が多い²⁻⁵⁾。今回の検討では腫瘍の大きさおよび組織学的分化度に明らかな有意差はみられなかったが、腫瘍長径の大きい例に僅かながら再発率の高い傾向がみられ、組織像の存在で分類すると低分化腺癌例がより高い再発率を示すことが示唆された。

Lilien ら¹³⁾は摘出重量が 55 g を越えると前立腺偶発癌の発生が2倍に増加すると述べているが、われわれの検討では摘出重量と前立腺偶発癌の発生に差はみられなかった⁷⁾。摘出重量と再発率については 19 g 以下群が 20~39 g 群に比較し有意に再発率の増加が認められた。これは腺腫の小さい例では外科的被膜が厚いことが予想され、そこに腫瘍残存の危険性があり、術後の前立腺生検や secondary TUR-P を施行し病理組織学的に腫瘍残存の確認が必要であったことが示唆された¹⁴⁾。

堀内ら⁵⁾は断端腫瘍の陽性例と陰性例で5年実測生存率に差はなかったと報告している。今回の検討でも cap (−) 群と cap (+) 群に再発率の差はみられなかったが、cap (+) 群に少し高い傾向がみられた。cap (+) 群は外科的被膜に腫瘍残存が認められるので、病理組織学的に腫瘍残存の確認とその結果により治療法を選択する必要があると考えられた。

前立腺肥大症および癌にはアンドロゲン依存性が認められ、臨床的に抗アンドロゲン剤が使用されている¹⁵⁾。抗アンドロゲン剤が前立腺偶発癌の発生に影響を与えている可能性について検討した結果、抗アンドロゲン剤投与群に A1 発生が認められず、また再発例もみられなかった。症例数が少なく結論を出すのは慎重でなければならないが、A1 にはアンドロゲン依存性があり A2 にはアンドロゲン非依存性病巣が混在している可能性を示唆していると思われた。現在抗アンドロゲン剤が前立腺肥大症の治療薬剤として使用されているが、これら薬剤が前立腺偶発癌の病態を modify している可能性があると思われた。

前回⁷⁾および今回の検討により前立腺偶発癌の顕性化因子、術後再発に関する因子として、促進的に作用するものとしては年齢すなわち promotion の期間、組織学的には腫瘍の大きさと組織学的分化度、抑制的に作用するものとして抗アンドロゲン剤の投与が考え

られた。また臨床的に重要なことは腫瘍残存の有無の確認, すなわち正確な staging と以上の結果をもとにした治療法の選択である。stage A1 例に対しては摘出標本の step section 法または全切除切片検索により病理組織学的に再確認し, 外科的被膜の腫瘍残存の有無を確認する。その結果 A1 であれば無治療で経過観察する。低分化腺癌組織が一部にみられる例は厳重に観察する。また 60 歳以下の症例では Eggleston ら¹⁰⁾ のいう神経保存前立腺全摘出術を考慮してもよいものとする。前記の Blute ら¹⁰⁾ の報告と同様に A1 例に再発が 15 例中 2 例に認められたからである。stage A2 例ではリンパ節または遠隔転移の危険性があり¹⁷⁾, CT, リンパ管造影, 超音波検査, 骨シンチなどの検索が必要である。その結果 A2 症例に対しては前立腺全摘出術, 内分泌療法, 放射線療法などが必要と思われる。

結 語

前立腺偶発癌の顕性化および再発因子について検討した。促進的に作用するものとしては年齢, 腫瘍の大きさ, 組織学的分化度, 抑制的に作用するものとして抗アンドロゲン剤の投与が考えられた。症例数が少なく結論を出すには慎重でなければならないと思われる。今後症例を追加し検討したいと考えている。

本論文の要旨の一部は第46回日本癌学会総会(口演)において発表した。また本研究の一部は1987年度厚生省がん研究助成金(潜在性前立腺がんの発育・進展に関する実験的および臨床的研究)により行われたことを付記する。

文 献

- 1) 泌尿器科・病理 前立腺癌取扱い規約第1版, 日本泌尿器科学会・日本病理学会編, 金原出版, 東京, 1985
- 2) Correa RJ, Anderson RG, Gibbons RP and Mason JT: Latent carcinoma of the prostate. Why the controversy? *J Urol* **111**: 644-646, 1974
- 3) Golimbu M, Schinella R, Morales P and Kurusu S: Differences in pathological characteristics and prognosis of clinical A2 prostatic cancer from A1 and B disease. *J Urol* **119**: 618-622, 1978
- 4) 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
- 5) 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: 前立腺潜在性癌の治療とその成績. A retrospective study. *日泌尿会誌* **76**: 1006-1014, 1985
- 6) Gleason DF and The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma. *Urologic Pathology*, pp. 171-198, Lea & Febiger, Philadelphia, 1988
- 7) 鈴木孝憲, 神保 進, 今井強一, 山中英寿, 鈴木慶二, 高橋博朋, 北浦宏一, 小屋 淳, 柴山勝太郎: 前立腺偶発癌の病理組織学的検討. *日泌尿会誌* **79**: 1529-1534, 1988
- 8) Gaeta JF, Asirvatham 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
- 9) Whitmore WF: The natural history of prostatic cancer. *Cancer* **32**: 1104-1112, 1973
- 10) 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
- 11) McNeal JE, Bostwick DG, Kindorachuk RA, Redwine EA, Freiha FS and Stamey TA: Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* **11**: 60-63, 1986
- 12) McNeal JE: Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer* **23**: 24-34, 1969
- 13) Lilien OM, Schaefer JA, Kilejian V and Andaloro V: The case for perineal prostatectomy. *J Urol* **99**: 79-86, 1968
- 14) 鈴木孝憲, 神保 進, 稲葉繁樹, 清水俊寛, 今井強一, 山中英寿, 鈴木慶二: 前立腺肥大症および前立腺癌の発生部位に関する病理組織学的検討—特に前立腺偶発癌の取扱いに対する一考察. *日泌尿会誌* **79**: 1806-1810, 1988
- 15) 志田圭三, 伊藤善一, 山中英寿: アンドロゲン・ホト臨床 **23**: 1203-1219, 1975
- 16) Eggleston JC and Walsh PC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: pathological findings in the first 100 cases. *J Urol* **134**: 1146-1148, 1985
- 17) Donohue RE, Pfister RR, Weigel JW and Stonington OG: Pelvic lymphadenectomy in stage A prostatic cancer. *Urology* **9**: 273-275, 1977

(1988年3月9日受付)