

前立腺偶発癌 Stage A の予後についての検討

日本泌尿器科学会東海地方会泌尿器腫瘍登録委員会（委員長：三宅弘治教授）

村瀬 達良, 栗山 学, 前田 真一
安藤 裕, 伊藤 博, 渡邊 秀輝

PROGNOSIS IN STAGE A PROSTATE CANCER

Tatsuro MURASE, Manabu KURIYAMA, Shin-ichi MAEDA
Yutaka ANDO, Hiroshi ITOH and Hideki WATANABE
From the Tokai Urological Cancer Registry

In 39 hospitals in the Tokai region of Japan, 815 cases with prostatic cancer were registered between 1988 and 1991, 91 of which (13.3%) were diagnosed as stage A. Eighty cases of stage A cancer were subclassified into stage A1 (33 cases) or stage A2 (47 cases). A detailed investigation was performed on these 80 subclassified cases with respect to tumor markers, treatment methods and prognosis.

The tumor marker, prostate specific antigen (PSA) was positive in 18.5% of the A1 cases and 53.8% of the A2 cases. Endocrine therapy was administered in 45.5% of the A1 and 78.7% of the A2 cases. There was 1 (3.0%) case of progression in the stage A1 group, and 2 cases in stage A2 group. The 5-year survival rate was 97.0% for stage A1 and 88.6% for stage A2. The prognosis of prostatic cancer in stage A was fairly good in both the A1 and A2 subclasses in our series.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 639-643, 1996)

Key words: Incidental prostatic cancer, Stage A1, Stage A2, Therapy, Prognosis

緒 言

病期 A の前立腺癌すなわち臨床的に前立腺癌と診断されず、たまたま前立腺肥大症や膀胱癌などの手術標本の病理組織学的検索で見いだされる偶発癌は最近の報告では増加の傾向がある。原田ら¹⁾の集計では被膜下摘出術で4.4~20.0%, TUR-P で1.9~20.6%の率で発見されているという。エコーの画像診断の進歩や PSA などの腫瘍マーカーの導入で検診により発見される low stage の癌も多くなっている。Low stage の前立腺癌の natural history が必ずしも明瞭でないため治療方針の上で論争がある。今回東海地区の多施設共同研究により retrospective にデータを集積し stage A の前立腺癌の症例について統計的観察を行ったので報告する。

対 象 と 方 法

1988年から1991年の3年間に、愛知、岐阜、三重、静岡の東海4県の39施設より815例の前立腺癌の登録がなされた。このうち1994年5月に追跡調査がなされ、予後の判明した683症例のうち stage A と登録された91例を対象とした。Stage A はすべての症例の13.3%にあたる。Stage A を泌尿器科、病理前立腺癌取扱規程²⁾により stage A1 としたもの33例, stage A2 としたもの47例, stage A とのみ登録されたのは

11例であった。これらの症例において A1, A2 と鑑別された80症例について marker, 治療法, 再発, 予後について報告する。

なお PSA 値は施設により測定キットが異なるが、多くの施設では Markit-F[®] が使用され、一部の施設では Eiken PSA[®] が使用されていたので (Markit-F) = 1.9150 + 0.7761X (Eiken PSA)³⁾ によって補正した。

結 果

Stage A と診断された初診時の年齢分布は55~89歳で平均74.1歳であった。

A1 と診断されたのは33例で年齢分布は57~87歳で平均72.3歳であり、A2 は47例、年齢分布は60~89歳、平均75.6歳であり、A1, A2 の年齢分布を Table 1 に示す。組織分化度は A1 は全例高分化型, A2 は高分化型18例, 中分化型18例, 低分化型8例, 不明3例であった (Table 2)。Stage A とのみ登録された症例は高分化型10例, 不明1例であった。

80例の stage A1, A2 と診断された契機は経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) 73例, 前立腺被膜下摘出術7例であった。

A1, A2 の前立腺癌の3種のマーカーの陽性率について、Table 3 に示す。なお PSA は 3.6 ng/ml 以上を、PAP は 3 ng/ml 以上を、 γ -Sm は 4 ng/ml 以上

Table 1. Age distribution in stages A1 and A2

Age	A1	A2
55-59	2	0
60-64	4	3
65-69	6	8
70-74	6	10
75-79	10	11
80-84	2	8
85-89	3	7
Total	33	47

Table 2. Histological grade by cellular differentiation in stages A1 and A2

	Well	Moderate	Poor	Unknown	計
A1	33	—	—	—	33
A2	18	18	8	3	47

Table 3. Positive rate of tumor marker in stages A1 and A2

Marker	A1	A2
PSA	18.5%	53.8%
PAP	12.1%	15.4%
γ -SM	30.3%	54.8%

を異常値とした。A1 では PSA は18.5%, PAP は12.1%, γ -Sm では30.3%が陽性を示した。A2 では PSA は53.8%, PAP では15.4%, γ -Sm は54.8%の陽性率であり、A1 に比べ PSA, γ -Sm に異常値を示すことが多かった。なお PSA が 3.6 ng/ml 以上の異常値を示したものは A1 で 4 例, A2 で 21 例あり、これらの症例が1992年の TNM 分類⁴⁾での T1c 症例に相当すると思われる。

進行例について Table 4 で示す A1 で進行したのは33例中1例 (3.0%), A2 では47例中2例 (4.3%)であった。A1 で進行した症例は23月後に骨転移が確認された (case 1)。A2 での進行例は11カ月後に marker の上昇がみられ局所の増悪も認められたもの (case 2) と63カ月後に骨転移がみられたもの (case 3) である。Fig. 1 に A1, A2 の臨床癌への非進行率を示す。A1 では癌死例はなかったが、A2 症例では1例癌死例があった。

Stage A 癌と判明したあとの治療法に関して内分泌療法の施行の有無を見ると A1 で内分泌療法がされたのは15例 (45.5%), A2 では37例 (78.7%) で A2

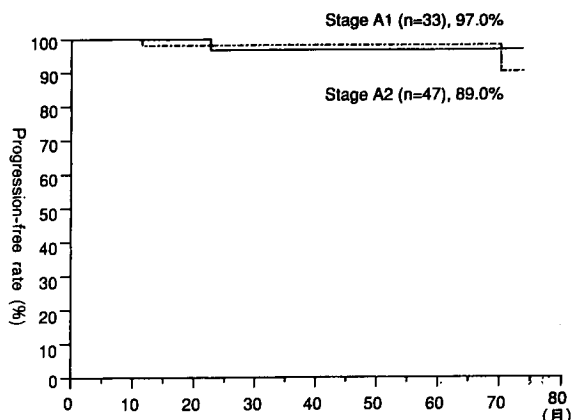


Fig. 1. Progression-free rate in stages A1 and A2.

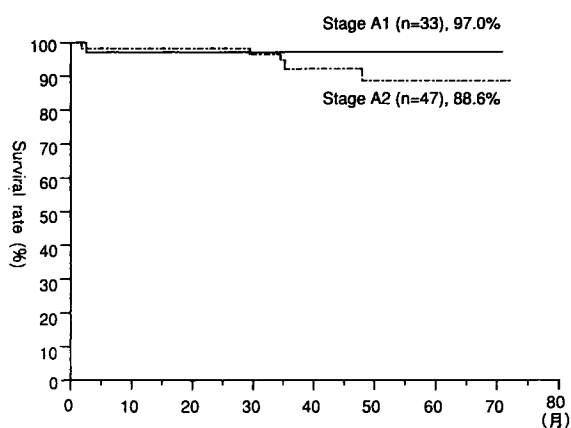


Fig. 2. Survival rate in stages A1 and A2.

例では何らかの治療がされている例が多かった。A2 で前立腺全摘を施行されたのは5例で全 A2 症例の10.6%であった。術後の P stage は pT0 が1例, pT1 が2例, pT2 が1例, pT3 が1例という結果であった。

Fig. 2 は生存率を Kaplan-Meier 法で算出したものである。Stage A1 では97.0%であり、stage A2 では88.6%であった。A1, A2 の生存率は統計的な有意差を認めなかった。

考 察

Stage A 癌はほとんどが臨床的に癌の疑いがもたれず被膜下切除術ないし TUR-P などの病理学的検査によって発見される癌である。Stage A は1960年 Bauer ら⁵⁾によって grade と癌巣の容積で予後に差があることが見いだされ、Jewett⁶⁾ が stage A の sub

Table 4. Cases with disease progression

No.	年齢	Stage	分化度	治療	進行の様式	転帰
1	70	A1	well	なし	骨転移	生存
2	60	A2	poorly	なし	局所増悪	癌死
3	85	A2	不明	ホルモン	骨転移	生存

Table 5. Reports of disease progression rate in stages A1 and A2.

報告年	報告者	A1	A2
1988	浅 川 ⁷⁾	0 %	44.4%
1989	黒 住 ⁸⁾	0 %	50.0%
1991	前 田 ⁹⁾	11.1%	26.3%
1992	河 村 ¹⁰⁾	0 %	20.0%
1994	藤 田 ¹¹⁾	3.2%	3.7%
1995	Amakasu ¹²⁾	2 %	9 %

class として A1, A2 を区別したことに始まる. 本邦でも1985年に取り扱い規約が作成され A1, A2 の定義がなされた. 本邦において A1, A2 癌の治療予後についてのまとまった症例数についての報告は欧米に比べ少ない. Table 5 に本邦 stage A 癌の報告例の進行率をまとめるが, 各報告者の症例数が少なく一概に論じられないが, A1 で進行した例は0~11.1%, A2 では3.7~50%である. 筆者ら今回の調査では A1 は3.0%, A2 では4.3%が進行しており A2 に関しては他の報告者に比べ進行した率が低かった. 癌が発見されてから進行までの期間は Amakasu¹²⁾らは平均40.5月であり低分化型ほど早期に進行するとしている. 筆者らの今回の集計では A1 1例, A2 2例のみが進行が確認されたのみであり, 癌の進行の速度と分化度については結論づけられなかった.

A1, A2 の治療方針は前立腺癌の進行が一般に slow growing であるためにその治療法とその risk に関する論争がある. A1 では無治療で経過を観察するのが一般的である. Kearsse¹³⁾らは A1 は BPH と予後に差はなく watchful waiting よいとしている. 本邦での報告例における A1 は0~11%が進行している. 一方では Epstein の review¹⁴⁾によれば A1 の8~27%が進行癌となっており積極的に全摘を行うべきという報告もある. 特に比較的若い年齢層の者には手術手技の進歩から合併症も少ないので全摘を行うべきだと彼らは主張している^{15,16)} A1 と A2 を鑑別することは治療方針を決めるにあたって重要である. しかし A1, A2 の分類基準の国際的な見解の一致がえられておらず, 予後を比較する上で問題がある. Amakasu ら¹²⁾は欧米のこれまで報告では A1 の癌巣の容積が日本の前立腺取り扱い規約の癌病巣と比べ15倍も大きく, そしてかならずしも高分化型のみを A1 としていないので日本での A1 の再発進行が少ないのではないかと推論している. A2 は A1 に比べ癌の再発転移の可能性が高く¹⁷⁾ 予後が期待できる年齢においては全摘を選択するのが一般的であるが, 今回の集計では A2 のうち5例 (10.6%) のみが全摘されていた. A2 症例の全摘は年齢の因子が重要な問題であるが今回の集計では A2 症例の77%が70歳以上であり

Table 6. Reports of 5-year survival rate in stages A1 and A2.

報告年	報告者	A1	A2
1987	根 本 ²¹⁾	90.2%	69.2%
1988	浅 川	100 %	100 %
1991	大 石 ²²⁾	100 %	75 %
1991	前 田	75 %	80 %
1993	内 田 ²³⁾	84 %	66 %
1995	Amakasu	100 %	約95%*

* 報告者のグラフより外挿

全摘にいたらなかったと思われる. Amakasu¹²⁾らの最近の報告では A2 109例中13例12%が全摘されていたと報告している. 欧米においても A2 でも進行例は少なく経過観察のみで良いという Adolfsson, Johansson ら^{18,19)}の報告があり一律に A2 直ちに全摘の方針とは決められないのが現状であろう. McNeal ら²⁰⁾は全摘標本の詳細な検索から TUR により発見される stage A の癌は transitional zone が癌の占拠部位でありその解剖学的特徴から前立腺被膜へと浸潤していくものは少ないとしている.

A1, A2 の生命予後はかなりよいとの報告が多い. Table 6 は本邦での stage A 癌の5年生存率の報告例である. A1 では75~100%であるが, A2 の方がやや悪く筆者らの集計と大差はなかった.

今回の筆者らの集計から A1 は死亡例もなく “watchful waiting” の方針を是とするものであるが, A2 も今回の集計では転移進行例は少なく個々の症例の組織病理や病変が限局性の瀰漫性であるかによって全摘か経過観察かの対応に差が出てくるのはやむをえないと思われる.

Stage A の PSA の陽性率は本邦報告例では0~41%とばらつきがある. 筆者ら集計では A1, A2 併せて33.5%とかなり高率の陽性率であった. 栗山²⁴⁾らは3.6 ng/ml を越えるものを陽性とした場合は stage A では29%が陽性であったとしている. A1 と A2 をわけて報告している荒井ら²⁵⁾は A1 が40%, A2 は50%の陽性率としており筆者らの検討では A1 は18.5%, A2 は53.8%の陽性率であり, A1 と A2 の間に差がみられた.

Monda ら²⁶⁾は多数例の前立腺肥大症と偶発癌の分析から PSA が4.1~10 ng/ml の範囲にはいったのは BPH では31%, A1 では24%であり, 10 ng を越える値を示したのは BPH では10%, A2 では29%であり, A1 と比べ BPH との差が PSA で認められ, T1a (A1) では平均 2.4 ng/ml, T1b (A2) では平均 5.9 ng/ml と報告しており T1a と T1b との PSA の値の違いを強調している.

PSA が marker として日常臨床にかなり普及し触診上正常でも PSA が異常値を示す症例に遭遇するこ

とが多くなっている。1992年 TNM 分類が改訂され触診上正常で、画像診断上も正常であるが PSA が異常値を示し、生検で癌と確認されたものは T1c と規定された。これによると A2 のかなりの部分が T1c に含まれてくることになる。筆者らの集計では A1 4例、A2 21例が 3.6 ng/ml 以上でありこれらが T1c 例に相当すると思われた。Epstein ら²⁷⁾は T1c は T1a と T2 腫瘍の中間の予後を示すと報告している。本邦では穎川ら²⁸⁾は T1c は T2b と悪性度が似ている報告している。まとまった報告がまだ少なくある程度数の集積した報告が待たれる。

結 語

91例の登録された stage A の前立腺癌のうち stage A1 33例、stage A2 47例計80例について統計的観察を行い以下の結論をえた。

1. Stage A1 の PSA の陽性率は18.5%, A2 では53.8%であった。

2. 進行した例は A1 で1例3.0%, A2 で2例4.3%であった。

癌死例は A1 症例ではなく、A2 症例で1例認めた。前立腺全摘術は A2 症例の5例 (10.6%) に行われた。

3. 5年生存率は A1 では97.0%, A2 では88.6%であり、両者に有意差はなかった。

4. Stage A 症例中で PSA が異常値を示した症例の TNN 分類による T1c に相当する症例は A1 で4例、A2 で21例あった。

文 献

- 1) 原田昌興, 山中英寿: 前立腺肥大症手術時に発見される偶発癌への対応, 前立腺肥大症診療マニュアル (前立腺研究財団編) pp. 286-303, 金原出版, 東京, 1990
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 前立腺取扱規約, 金原出版, 東京, 1992
- 3) Kuriyama M, Akimoto S, Akaza H, et al.: Comparison of various assay systems for prostate-specific antigen standardization. *Jpn J Clin Oncol* **22**: 393-399, 1992
- 4) Schroder FH, Hermanek P, Denis L, et al.: The TMN classification of prostate cancer. *Prostate suppl*: 129-138, 1992
- 5) Bauer WC, MCGavran MH, Carlin MR: Unsuspected carcinoma of the prostate in superapubic prostatectomy specimens: A clinico-pathological study of 55 consecutive cases. *Cancer* **13**: 370-378, 1960
- 6) Jewett HJ: The present status of radical prostatectomy for stage A and B prostatic cancer. *Urol Clin North Am* **2**: 105-124, 1975
- 7) 浅川正純, 柿木宏介, 井関達男, ほか: Stage A 前立腺癌の臨床検討—特に Stage A1 と Stage A2 の分類について—. *日泌尿会誌* **79**: 1622-1626, 1988
- 8) 黒住武史, 八木擴朗, 尾本徹男, ほか: Stage A 前立腺癌の臨床病理学的検討. *厚生病年報* **16**: 237-241, 1989
- 9) 前田 修, 細木 茂, 木内利明: 前立腺偶発癌の臨床的検討. *泌尿紀要* **37**: 135-139, 1991
- 10) 河村秀樹, 小野孝司, 平川真治, ほか: 前立腺偶発癌17例の予後. *西日泌尿* **54**: 1029-1031, 1992
- 11) 藤田公生, 松島 常, 山崎 哲, ほか: 前立腺偶発癌患者の予後の検討. *泌尿器外科* **7**: 575-577, 1994
- 12) Amakasu M, Akimoto S, Akakura K, et al.: Disease progression in stage A prostate cancer. *Int J Urol* **2**: 39-43, 1995
- 13) Kears W Jr, Seay T and Thompson I: The long-term risk of development of prostate cancer in patients with benign prostatic hyperplasia: correlation with stage A1 disease. *J Urol* **150**: 1746-1748, 1993
- 14) Epstein JI: Cancer detected incidental to simple prostatectomy (Stage A1). *J Cell Biochem suppl* **16**: 78-82, 1992
- 15) Gronberg H, Damber JE, Jonson H, et al.: Patient age as a prognostic factor in prostate cancer. *J Urol* **152**: 892-895, 1994
- 16) Epstein JI, Oesterling JE and Walsh PC: The volume and anatomical location of residual tumor in radical prostatectomy specimens removed for stage A1 prostate cancer. *J Urol* **139**: 975-979, 1988
- 17) Brawn PN, Johnson EH, Speights VO, et al.: Long-term survival of stage A prostate carcinoma, atypical hyperplasia/adenosis and BPH. *Br J Cancer* **69**: 1098-1101, 1994
- 18) Adolfsson J and Carstensen J: Natural course of clinically localized prostate adenocarcinoma in men less than 70 years old. *J Urol* **146**: 96-98, 1991
- 19) Johansson J, Adami H, Andersson S, et al.: High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* **267**: 2191-2196, 1992
- 20) McNeal JE, Villers AA, Redwine EA: Capsular penetration in prostate cancer. Significance for natural history and treatment. *Am J Surg Pathol* **14**: 240-247, 1990
- 21) 根本良介, 内田克紀, 石川 悟, ほか: Stage A 前立腺癌の組織像と予後. *日泌尿会誌* **78**: 107-112, 1987
- 22) 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
- 23) 内田豊昭, 呉 幹純, 穎川 晋, ほか: 経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) 後に発見された前立腺偶

- 発癌の予後. 日泌尿会誌 **84**: 1293-1300, 1993
- 24) 栗山 学, 江崎奈々, 篠田育男, ほか: 新しい EIA による前立腺特異抗原の測定, とくに早期前立腺癌と前立腺肥大症との鑑別診断における有用性について. 日泌尿会誌 **84**: 244-250, 1993
 - 25) 荒井陽一: 前立腺特異抗原 (PSA) などの腫瘍マーカー. Medicament News 1435号, 1994
 - 26) Monda JM, Barry MJ and Oesterling JE: Prostate specific antigen cannot distinguish stage T1a (A1) prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. J Urol **151**: 1291-1295, 1994
 - 27) Epstein JI, Walsh PC and Carmichael M: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (Stage T1c) prostate cancer. JAMA **271**: 368-374, 1994
 - 28) 穎川 晋, 桑尾定仁, 宋 成浩, ほか: 直腸診, 画像診断では検出できない前立腺癌 (T1C 癌) の臨床病理学的検討. 日泌尿会誌 **86**: 1108-1116, 1995

(Received on December 4, 1996)
(Accepted on June 24, 1996)