

前立腺癌の組織分類について Gleason 分類の検討

埼玉医科大学泌尿器科学教室（主任：岡田耕市教授）

内島 豊・楠山 弘之・岡田 耕市

HISTOLOGIC GRADING OF PRIMARY PROSTATIC CARCINOMA —STUDY OF GLEASON HISTOLOGIC GRADING—

Yutaka UCHIJIMA, Hiroyuki KUSUYAMA and Koichi OKADA

*From the Department of Urology, Saitama Medical School
(Director: Prof. K. Okada)*

Gleason histologic grading for prostatic carcinoma was evaluated in a retrospective analysis. The present study comprises 98 cases of prostatic adenocarcinoma followed from January, 1973 to December, 1985. Histological materials were obtained by needle biopsy, transurethral resection or by suprapubic prostatectomy. Such slides were examined by a pathologist without previous knowledge of the patients and were assigned according to the General Rules for Clinical and Pathological Studies on Prostatic Cancer (1985) or Gleason system. Most patients fell within a Gleason score of 6, 7 and 8, and had a correspondingly high stage tumors. The survival rate for the patients was analyzed according to Gleason score. Because of the small numbers of patients some scores were combined. There were no cancer deaths for the 15 patient with a Gleason score under 5. Patients with a higher score (9~10) had a poorer prognosis (32% of survival rate at 2,234 days), but there was no significant correlation between a Gleason score of 6, 7 or 8, or that of a higher score (9~10) and survival rate.

Key words: Prostatic carcinoma, Gleason score

緒 言

前立腺癌は米国において男性の悪性腫瘍の発生頻度で第2位に相当し¹⁾、なかでも100歳以上の男性では80%の割合で前立腺癌が存在することが報告されている²⁾。日本においてもその頻度は上昇し、適切な治療法の確立が急務となっているが、いまだ治療法について統一した見解はなく、内分泌治療、手術的治療あるいは放射線治療の意義について議論されている状態である^{3,4)}。治療法の選択には前立腺癌の臨床病期および組織像についての正確な診断が必須となるが、手術前後で臨床病期が異なる症例も多く、また前立腺癌の組織分類に関してまだ統一したものはなく、「日本前立腺癌取扱い規約」（以下取扱い規約と略す）⁵⁾のなかでも前立腺癌組織分類各型と予後との関係はこれからの検討課題であると記載されており、予後に有意に相関する組織分化度をもって腫瘍を位置づけるという組

織分類法にかなった最良の前立腺癌の組織分類はまだ提示されておらず、これらが時に症例にとり不適切な治療法を選択する要因となっている。

近年前立腺癌にたいして Gleason の組織分類法が行なわれ、それが予後とよく相関することが報告されており⁶⁾、われわれは取扱い規約および Gleason の組織分類法⁷⁾に基づいて前立腺癌症例を分類し、各分類法と予後との関係について検討することにより、最適な組織分類法について検討を加えたのでここに報告する。

対象および方法

1973年1月から1985年12月までの13年間に、埼玉医科大学泌尿器科において組織学的に前立腺癌と診断され、かつ未治療の98症例を対象とした。臨床病期は直腸診、血液検査所見、尿道X線撮影、前立腺超音波検査、リンパ管撮影、骨X線撮影および骨シンチグラム

で診断し、前立腺生検術、経尿道的前立腺切除術あるいは恥骨上式前立腺摘出術で得られた組織を取扱い規約および Gleason 分類に従って組織分類を行ない、各群の生存曲線の解析には Kapan-Meier 法を使用した。

結 果

前立腺癌98症例の臨床病期は stage A 8例 (8.2%), stage B 16例 (16.3%), stage C 25例 (25.5%), および stage D 49例 (50.0%) で全症例の半数を stage D 症例が占めた。組織分化度は取扱い規約により分類すると高分化腺癌 (以下 wel と略す) 8例 (8.2%), 中分化腺癌 (以下 mod と略す) 41例 (41.8%), 低分化腺癌 (以下 por と略す) 47例 (48.0%) および分化度分類不能腺癌 (以下 unc と略す) 2例 (2.0%) である (Table 1)。

次に Gleason 分類により分類すると score の分類不能の4例を除く94例について、score 2 が1例 (1.1%), score 3 が1例 (1.1%), score 4 が3例 (3.2%), score 5 が10例 (10.6%), score 6 が23例 (24.5%), score 7 が20例 (21.3%), score 8 が22例 (23.4%), score 9 が4例 (4.3%), score 10 が10例 (10.6%) であり、score が6から8の症例が大部分を占めた (Table 2)。

臨床病期と取扱い規約の組織分類との関係を検討すると臨床病期の進んだものほど組織分化度が悪化する傾向を示したが、臨床病期の A で por の組織分化度を示す症例や、臨床病期の D で、その組織分化度が wel の症例も認められた (Table 3)。

臨床病期と Gleason の組織分類との関係を検討すると臨床病期が進むにつれて、その組織の score は高くなる傾向を示したが臨床病期が A あるいは B にもかかわらず、その score が10を示す症例を認めた (Table 4)。

取扱い規約と Gleason 分類との間には非常によい相関を認めた (Table 5)。

98症例の治療法としては除手術を含めた内分泌療法単独が53例 (54.1%), 内分泌療法 + 化学療法29例

Table 1. Grading score at presentation.

Grading	Number (%)
Well	8 (8.2)
Moderate	41 (41.8)
Poor	47 (48.0)
Unc	2 (2.0)

Table 2. Gleason score at presentation.

Gleason Score	Number (%)
2	1 (1.1)
3	1 (1.1)
4	3 (3.2)
5	10 (10.6)
6	23 (24.5)
7	20 (21.3)
8	22 (23.4)
9	4 (4.3)
10	10 (10.6)

Table 3. Clinical stage vs Grading score.

Grading Stage	Well	Moderate	Poor
A	3	3	2
B	0	8	7
C	2	10	13
D	3	19	26

Table 4. Clinical stage vs Gleason score.

Score Stage	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	1	0	1	2	0	1	2	0	1
B	0	0	1	3	2	3	3	0	4
C	0	0	1	3	6	8	5	1	1
D	0	1	0	2	15	8	12	3	4

Table 5. Grading score vs Gleason score.

Score Grading	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Well	1	1	1	2	2	0	0	0	0
Mod	0	0	2	7	12	12	8	0	0
Poor	0	0	0	0	9	8	13	4	10

(29.6%), 化学療法のみ11例 (11.2%) であり無治療は5例であった。内分泌療法のなかで女性ホルモン剤と

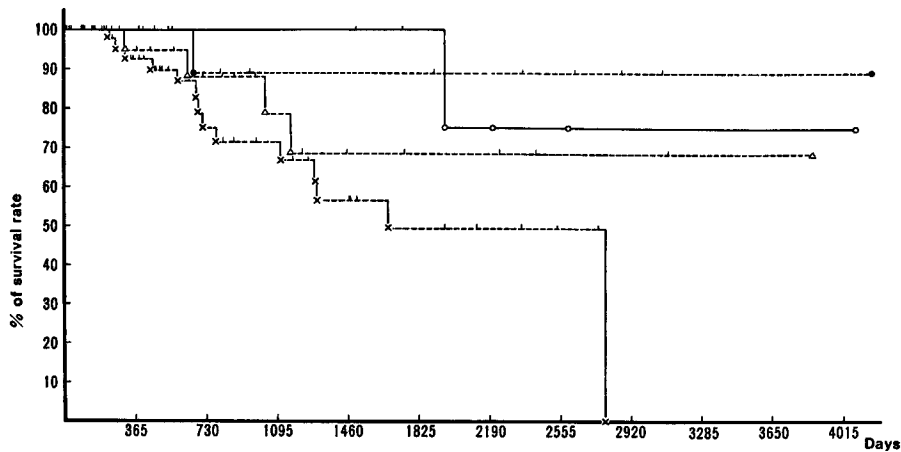


Fig. 1. Survival rate of clinical stage A (○—○: 8 cases); stage B (●—●: 16 cases); stage C (△—△: 25 cases); and stage D (×—×: 49 cases).

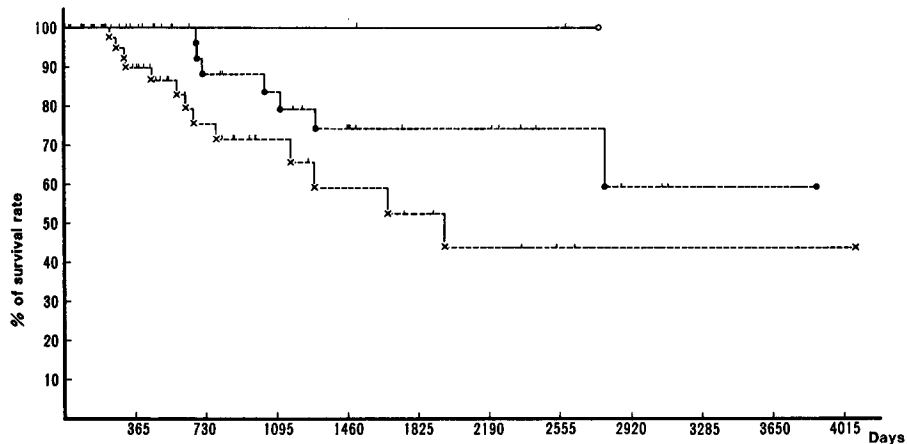


Fig. 2. Survival rate of well differentiated carcinoma (○—○: 8 cases); moderately differentiated carcinoma (●—●: 41 cases); and poorly differentiated carcinoma (×—×: 47 cases).

しては hexestrol (Hexron®) あるいは diethylstilbesterol diphosphate (Honvan®) を使用した。

98症例中1986年12月の時点で生存していた症例は44例(44.9%)で、死亡していた症例は31例(うち20例は癌死)で、残り23例は生死不明であった。

臨床病期別の生存率について検討すると病期が進むにつれて生存率は低下する傾向を示した (Fig. 1). stage A と stage B との間には生存率に有意の差を認めなかった. stage A と stage C との間では1,548日と1,935日でそれぞれ5%の危険率で stage A の方が有意に高い生存率を示した. stage A と stage D との間では556日で5%, 834日, 1,112日, 1,390日, 1,668日および1,946日で0.1%の危険率で stage A の方が有意に高い生存率を示した. また stage D では生死不明の症例を除き全例2,782日までに癌死してい

た. stage B と stage C との間には生存率に有意の差は認めなかった. stage B と stage D との間では556日および1,390日で5%, 1,668日, 1,946日, 2,224日, 2,520日および2,780日で1%の危険率で stage B の方が有意に高い生存率を示した. stage C と stage D との間には生存率で有意の差を認めなかった.

取り扱い規約の分類による各分化度の生存率を検討すると低分化度になるにつれて、その生存率は低下する傾向を示した (Fig. 2). wel と mod との間では1,096日で5%, 1,370日, 1,644日, 1,918日, 2,192日, 2,466日および2,740日で1%の危険率で wel の方が有意に高い生存率を示した. wel と por との間では548日で5%, 822日, 1,096日, 1,370日, 1,644日, 1,918日, 2,192日, 2,466日および2,740日で0.1%の危険率で wel の方が有意に高い生存率を示した.

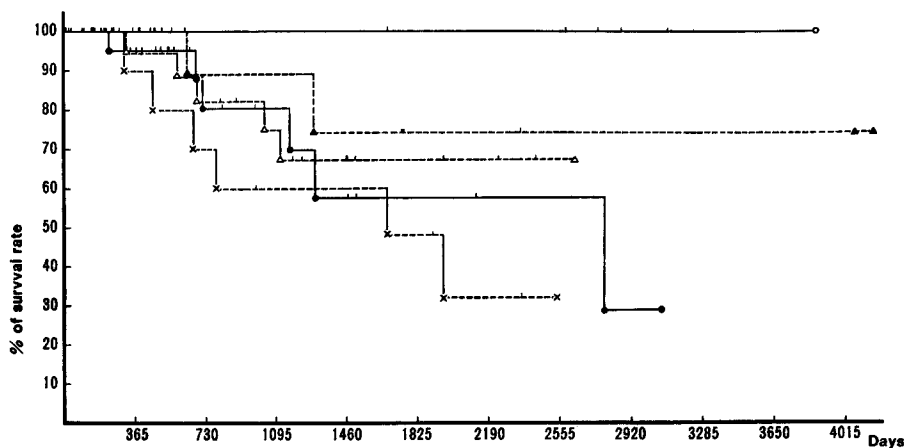


Fig. 3. Survival rate of Gleason score 2~5 (○—○: 15 cases); score 6 (●—●: 23 cases); score 7 (△……△: 20 cases); score 8 (▲……▲: 22 cases); and score 9~10 (××……×: 14 cases).

mod と por との間では387日, 2,322日および2,709日で5%の危険率で mod の方が有意に高い生存率を示した。

Gleason 分類による各 score の生存率を検討した。score の2から5までを症例数が少ないため1群とし、9から10までをやはり1群として検討した。score が2から5と score が6との間では1,228日で5%, 1,535日, 1,842日, 1,149日, 2,456日, 2,763日および3,070日で1%の危険率で、score が2から5の方が有意に高い生存率を示した (Fig 3)。score が2から5と score が7との間では1,048日で5%, 1,310日, 1,572日, 1,834日, 2,096日, 2,358日および2,620日で1%の危険率で score が2から5の方が有意に高い生存率を示した。score が2から5と score が8との間には生存率に有意の差を認めなかった。score が2から5と score が9から10との間では759日で5%, 1,012日, 1,265日, 1,518日および1,771日で1%, 2,024日, 2,277日および2,530日で0.1%の危険率で score が2から5の方が有意に高い生存率を示した。score が6と score 7, score 8 および score が9から10との間では、各々いずれの群の間にも生存率に有意の差を認めなかった。同様に score が7と score が8および score が9から10との間では各々生存率に有意の差を認めず、score が8と score が9から10との間でも生存率に有意の差を認めなかった。

考 察

前立腺癌の組織学的評価について Gleason⁹⁾ は腺の分化度に着目して組織分化度を5つのパターンに分

類し、最も優勢な分化像 (primary pattern) とそれにつぐ分化像 (secondary pattern) の各々について点数にて評価し、その score が高くなるにつれて症例の予後が不良になり、さらに両者の score の合計と生存率との間に相関性があることを報告し、前立腺癌の組織学的分類法としてこの分類法が有用であると述べている^{6,7)}。Kramer ら⁹⁾ も前立腺癌228症例で骨盤リンパ節への転移の有無を、Gleason の組織分類法を使用して術前に予測可能かどうかを検討し、score の合計が2, 3および4の症例では1例もリンパ節転移を示さず、score の合計が8以上の症例では93%でリンパ節転移を示さなかったことから、臨床的に Gleason の組織分類法は有効であり、特に staging のリンパ節廓清を施行すべきかどうかを術前に判断する基準になると述べている。Sogani ら¹⁰⁾ も前立腺癌82症例の検討から Gleason score あるいは Gleason score と臨床病期を点数化してその合計点が、各々生存率と統計的に意義ある相関を示したと報告するなど、Gleason の分類法を臨床的に評価する報告が多い¹¹⁾が、Sagalowsky ら¹²⁾ は前立腺癌90症例の骨盤リンパ節転移の有無と Gleason の組織分類法との関係を検討し、その score が4以下の症例では1例もリンパ節転移は認められなかったが、score が7, 8および9の症例では各々43.5%, 60%と44.4%の陽性率しか示さなかった点から、Gleason の組織分類法は必ずしも正確に骨盤リンパ節の状態を反映しないと述べている。自験例においては臨床病期が進むにつれて score が高くなる傾向を示したが、stage A の症例で score が10の症例を、stage D の症例で score が3の症例が認められたり、生存率と

の関係においても score が 2 から 5 以下の群は score が 6, 7 および 9 から 10 の群に対し、有意に高い生存率を示したものの score が 8 の群との間には有意差を認めず、しかもこの組み合わせ以外の各 score の間においてはいずれも生存率に有意の差が認められず、Barzell ら¹³⁾ も score が 2 から 4 までの群と score が 5 から 7 までの群との間に生存率に差を認めなかったと報告しており、Gleason の組織分類のみで前立腺癌の予後を論じるのは危険があると考えられた。山科は¹⁴⁾ Gleason の組織分類そのものについて、この分類法は分化度の異なる部位の量的な関係が無視されており、随伴病巣の大きさについては検討されていないこと、score について 3-2 も 2-3 も同じ評価得点として扱われるが、臨床上添ないであろうが score が 1-4 などの症例も同列に評価されてしまうこと、primary と secondary 以外の移行病変が無視できない症例もあることなどの問題点を提示しており、さらに最も基本的な点として Gleason の組織分類が前立腺癌の構造異型から分化度を捕らえており、癌細胞そのものの異型度が軽視されることが問題であるとし、この点では取扱い規約も同様であると指摘している。

癌細胞の異型性と腺分化の異型度の両者を考慮にいたれた前立腺癌の組織学的分類法としては、1975年に Mostofi¹⁵⁾ が grade I から grade III の 3 段階に分類する方法を提案し、その分類法が予後の判定に有用であると述べ、Gaeta ら¹⁶⁾ も同様な観点から前立腺癌を組織学的に grade の I から IV までの 4 段階に分類し、mortality index (癌死亡率) が grade I で 0.036, grade II で 0.099, grade III で 0.18 および grade IV で 0.346 と grade が高くなるにつれて上昇を示したと報告し、彼らの分類法は初診時の臨床病期やその後の治療法に関係なく予後を推定するのに十分有用であると述べている。Shroeder ら¹⁷⁻¹⁹⁾ は会陰式前立腺摘出術を施行した前立腺癌 346 例の病理標本を詳細に検討し、組織学的に腺分化、核の異型性そして核の分裂像の 3 種類が予後の決定に最も重要なかわりを持つことを示し、この 3 種類のパターンを組み合わせた新しい組織分類法を提案している。Gleason の組織分類法を含めてまだ統一した分類法は前立腺癌については得られていないが、今後自験例を含めて症例数を増やすことにより各分類法の意義について検討していく必要があるが、複数の分類法（たとえば Gleason と Shroeder らの分類）にて比較評価した結果を臨床的に利用することも有用であると考えられる¹⁴⁾。

結 語

1973年1月から1985年12月までに、埼玉医科大学泌尿器科で経験した未治療の前立腺癌98症例について、取扱い規約および Gleason の分類に基づいて組織学的に分類し、予後との関係について検討した。

1. Gleason 分類の score は取扱い規約の分類とよい相関を示した。

2. Gleason 分類の score は臨床病期が進むにつれて高くなる傾向を示したが、stage A で score が 10 の症例が 1 例認められ、stage D で score が 3 の症例を認めた。

3. Gleason 分類の score が低い症例の生存率は最もよかったが、各 score の群間では必ずしも生存率に有意の差を認めなかった。

本論文を終るにあたり、終始御助言を頂いた本学第一病理学教室の山科元章講師に深謝いたします。

文 献

- 1) Chodak GW and Schoenberg HW: Early detection of prostate cancer by routine screening. *JAMA* 252: 3261~3264, 1984
- 2) Hirnst AE and Bergman RT: Carcinoma of the prostate in men 80 or more years old. *Cancer* 7: 136~141, 1954
- 3) Resnick MI: Hormonal therapy in prostatic carcinoma. *Urology* 24: 18~23, 1984
- 4) Olsson CA, Babayan R and White RV: Surgical management of stage B or C prostatic carcinoma: radical surgery vs radiotherapy. *Urology* 25: 30~32, 1985
- 5) 泌尿器科・病理前立腺癌取扱い規約. 日本泌尿器学会, 日本病理学会編, 第 1 出版, 金原出版株式会社, 東京, 1985
- 6) 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
- 7) Gleason DF and The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma. *Urologic Pathology: The Prostate*, 171~197, Lea & Febiger, Philadelphia, 1977
- 8) Gleason DF: Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother. Rep* 50: 125~128, 1966
- 9) 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
- 10) Sogani PC, Israel A, Lieberman PH, Lesser ML and Whitmore WF: Gleason grading of prostate cancer: A predictor of survival. Urology 25: 223~227, 1985
 - 11) Babaian RJ and Grunow WA: Reliability of Gleason grading system in comparing prostate biopsies with total prostatectomy specimens. Urology 25: 564~567, 1985
 - 12) Sagalowsky AI, Milam H, Reveley LR and Silva FG: Prediction on lymphatic metastases by Gleason histological grading in prostatic cancer. J Urol 128: 951~952, 1982
 - 13) Barzell W, Bean MA, Hilaris BS and Whitmore WF: Prostatic adenocarcinoma: Relationship of grade and local extent to the pattern of metastases. J Urol 118: 278~282, 1977
 - 14) 山科元章: 前立腺癌の組織分類法—Gleason 分類をめぐって. 日本医事新報 3256: 27~31, 1986
 - 15) Mostofi FK: Grading of prostatic carcinoma. Cancer Chemother Rep 58: 111~117, 1975
 - 16) Gaeta JF, Asirwatham JE, Miller G and Murphy GP: Histological grading of primary prostatic cancer: A new approach to an old problem. J Urol 123: 689~693, 1980
 - 17) Schroeder FH, Blom JHM and Mostofi FK: Grading of prostatic cancer (1): An analysis of the prognostic significance of single characteristics. Prostate 6: 81~100, 1985
 - 18) Schroeder FH, Blom JHM, Hop WCJ and Mostofi FK: Grading of Prostatic cancer: II. The prognostic significance of the presence of multiple architectural patterns. Prostate 6: 403~415, 1985
 - 19) Schroeder FH, Hop WCJ, Blom JHM and Mostofi FK: Grading of prostatic cancer: III. Multivariate analysis of prognostic parameters. Prostate 7: 13~20, 1985
(1978年2月2日迅速掲載受付)