

経尿道的前立腺切除術にて発見された 前立腺癌の臨床的検討

名古屋泌尿器科病院 (院長：小島宗門)

早川 隆啓, 三矢 英輔, 小島 宗門

丸善ビルクリニック (院長：早瀬喜正)

早 瀬 喜 正

CLINICAL STUDY ON PROSTATIC CANCER DETECTED INCIDENTALLY BY TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE

Takahiro HAYAKAWA, Hideo MITSUYA and Munekado KOJIMA

From the Nagoya Urology Hospital

Yoshimasa HAYASE

From the Maruzen Clinic

Transurethral resection of the prostate (TUR-P) was performed on 463 consecutive patients with clinically diagnosed benign prostatic hyperplasia (BPH) between April 1994 and June 2000. Pathological examinations of resected prostatic tissues revealed prostatic cancer in 15 (3.2%) of them. Eight (53.3%) of them were in stage A1, and 7 (46.7%) in stage A2. Between 15 cases with prostatic cancer and those with BPH, clinical features including age, serum prostate specific antigen (PSA) levels, prostatic volume, PSA density (PSAD), and resected prostatic tissue weight were compared. As a result, age was the only parameter related with prostatic cancer with a statistically significant difference. The higher the age, prostate cancer was found more frequently. Postoperatively, radical prostatectomy and antiandrogen therapy were performed in 1 and 9 cases, respectively. The remaining 5 cases are being followed with no treatment for prostatic cancer, and have shown no findings suggesting recurrence. These 15 cases are all living disease-free at present. It seems of importance to explain preoperatively the possible detection of prostatic cancer in association with TUR-P, particularly for elderly patients aged 80 years or older.

(Acta Urol. Jpn. 48: 13-16, 2002)

Key words: Benign prostatic hyperplasia, Prostatic cancer, Transurethral resection

緒 言

前立腺肥大症 (以下 BPH) との術前臨床診断にて経尿道的前立腺切除術 (transurethral resection of the prostate: 以下 TUR-P) が行われた際, 2 から10%の頻度で切除組織から前立腺癌が発見されると報告されている¹⁻³⁾。その発見頻度は施設により異なり, 術前の前立腺生検の適応の違いなどがその原因と考えられている。そこで今回私たちは, 当院にてこれまでに行われた TUR-P のうち, 超音波ガイド下での体系的な前立腺生検が導入された時期以降の症例を対象に, TUR-P で発見された偶発前立腺癌につき臨床的側面から検討したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

対 象 ・ 方 法

対象は, 当院にて系統的な前立腺生検を導入した1994年4月から2000年6月までに, BPH の臨床診断にて TUR-P が施行された463例である。前立腺切除標本に対する病理学的検索の結果, そのうち15例 (3.2%) で前立腺癌が検出された。病理学的検索は, 切除重量30 g までは全切片を, それ以上の場合は全体のうち30 g を検索対象とした。病期分類は前立腺癌取り扱い規約 (第2版)⁴⁾にしたがった。15例の前立腺癌について病期や治療法を検討するとともに, 術前生検の有無・年齢・血清前立腺特異抗原 (prostate specific antigen: PSA) 値・前立腺容積・PSA density (PSAD)・切除前立腺重量について非癌 (BPH) 448例と比較検討した。

前立腺生検は超音波ガイド下に経会陰的に行い, 6

ないし12分割生検で行った⁵⁾ PSA の測定には ACS-PSA キット (正常値 4.0 ng/ml 以下) を用いた. 前立腺容積は経直腸超音波断層法 (transrectal ultrasonography: 以下 TRUS) を用いて, 前後径×左右径×上下径× $\pi/6$ で求めた. 血清 PSA 値を前立腺容積で除した値を PSAD とした. 統計学的解析には, Student の t 検定, Mann-Whitney の U 検定および χ^2 乗検定を用い, $p < 0.05$ の時に有意差ありとした.

結 果

1) 病理および病期分類

15例の前立腺癌の病理分類は, 高分化型腺癌13例 (87%), 中分化型腺癌2例 (13%) で高分化型腺癌が多くみられた. 病期分類では, 病期 A1 が8例 (53.3%), 病期 A2 が7例 (46.7%) で, ほぼ同様であった (Table 1).

2) 術前生検の有無

463例中, 225例 (48.6%) は術前の生検にて癌が否定された後に TUR-P が行われており, 残りの238例 (51.4%) は術前の生検なしに TUR-P が行われていた. 術前生検を行った225例より7例 (3.1%), 術前生検を行わなかった238例より8例 (3.4%), 計15

例 (3.2%) の前立腺癌が発見され, その発見頻度はそれぞれ3.1%と3.4%ではほぼ同じであった (Table 2).

前立腺癌例での検討では, 病期 A1 では8例中7例で術前生検が行われていなかったのに対し, 病期 A2 の7例中6例で術前生検が行われており, 両者の間には有意な違いがみられた ($p < 0.05$) (Table 1).

3) 年 齢

前立腺癌15例の平均年齢は 74.7 ± 6.1 歳で, BPH 448例の平均年齢 69.8 ± 7.4 歳に比べ有意に高齢であった ($p < 0.05$). 年齢が高くなるに従い前立腺癌の発見率は高くなり, 69歳以下で2.0% (4/201), 70歳代で3.2% (7/213), 80歳以上で10.8% (4/34)であった. 80歳以上では69歳以下と比べ, 前立腺癌の発見率は高く統計学的にも有意差が認められた ($p < 0.01$). なお病期 A1 と病期 A2 症例の間では, 年齢に有意差は認めなかった.

4) PSA

前立腺癌の術前 PSA 値は平均 9.0 ± 10.2 ng/ml で, BPH 例 (平均 8.8 ± 12.0 ng/ml) との間に有意差は認めなかった (Table 2).

一方, 病期 A1 (8例) の PSA 値は1.2から 7.0

Table 1. Summary of 15 cases with prostatic cancer after TUR-P

症例 No.	年齢	病期分類	組織型	術前前立腺生検	術前 PV (ml)	術前 PSA (ng/ml)	PSAD (ng/ml/ml)	切除重量 (g)	TUR-P 後の治療
1	74	A1	高分化型腺癌	—	18.8	1.2	0.06	14.0	抗男性ホルモン療法
2	70	A1	高分化型腺癌	—	36.0	1.5	0.04	24.0	前立腺全摘
3	75	A1	高分化型腺癌	—	32.0	1.8	0.06	10.0	抗男性ホルモン療法
4	69	A1	高分化型腺癌	—	29.0	3.0	0.10	15.0	抗男性ホルモン療法
5	85	A1	高分化型腺癌	—	28.5	3.0	0.11	11.0	抗男性ホルモン療法
6	66	A1	高分化型腺癌	—	22.0	3.1	0.14	33.0	抗男性ホルモン療法
7	82	A1	高分化型腺癌	—	16.2	4.0	0.25	15.0	経過観察
8	69	A1	高分化型腺癌	+	47.6	7.0	0.15	13.0	経過観察
9	84	A2	高分化型腺癌	—	37.0	6.3	0.17	12.0	経過観察
10	72	A2	中分化型腺癌	+	40.6	6.9	0.17	17.0	抗男性ホルモン療法
11	79	A2	高分化型腺癌	+	46.3	10.6	0.23	20.0	抗男性ホルモン療法
12	73	A2	高分化型腺癌	+	34.9	10.6	0.30	5.0	経過観察
13	72	A2	中分化型腺癌	+	38.0	11.7	0.31	10.0	抗男性ホルモン療法
14	81	A2	高分化型腺癌	+	29.8	29.8	1.00	10.0	抗男性ホルモン療法
15	69	A2	高分化型腺癌	+	52.0	35.1	0.68	21.0	経過観察

PV: prostatic volume, PSAD: PSA density.

Table 2. Regression analyses of age, PSA, PV, PSAD and preoperative prostatic biopsy of the prostate cancer and normal prostate

	癌 (15例)		非癌 (448例)		検定
年齢 (歳)	66-85	(74.7 ± 6.1)	73.0	48- 92 (69.8 ± 7.4)	70.0 $P < 0.05$
PSA (ng/ml)	1.2-35.1	(9.0 ± 10.2)	6.3	0.1- 95.4 (8.8 ± 12.0)	4.9 NS
前立腺容積 (ml)	16.2-52.0	(33.9 ± 10.4)	34.9	11.7-139.5 (42.2 ± 18.5)	39.0 NS
PSAD (ng/ml/ml)	0.04- 1.0	(0.25 ± 0.26)	0.17	0.01- 2.32 (0.20 ± 0.24)	0.13 NS
切除重量 (g)	5.0-33.0	(15.3 ± 6.9)	14.0	5.0- 60.0 (19.2 ± 10.9)	17.0 NS
術前生検 (有/無)	7例/8例		218例/230例		NS

※最小値-最大値 (平均値±標準偏差) 中央値.

ng/ml, 中央値 3.0 ng/ml で, 病期 A2 (7例) の6.3 から 35.1 ng/ml, 中央値 10.6 ng/ml に比較し有意に低値であった ($p<0.05$).

5) 術前前立腺容積

前立腺癌例の前立腺容積は平均 33.9 ± 10.4 ml で, BPH 例 (平均 42.2 ± 18.5 ml) との間に有意差は認めなかった (Table 2).

一方, 病期 A1 (8例) の前立腺容積は16.2から 47.6 ml, 中央値 28.8 ml で, 病期 A2 (7例) の 29.8から 52.0 ml, 中央値 38.0 ml に比較し有意に低値であった ($p<0.05$).

6) PSAD

前立腺癌例の PSAD は平均 0.25 ± 0.26 で, BPH 例 (平均 0.20 ± 0.24) との間に有意差は認めなかった (Table 2).

一方, 病期 A1 (8例) の PSAD は0.04から0.25, 中央値0.11で, 病期 A2 (7例) の0.17から1.00, 中央値0.30に比較し有意に低値であった ($p<0.005$).

7) 切除重量

前立腺癌例の切除重量は平均 15.3 ± 6.9 g で, BPH 例 (平均 19.2 ± 10.9 g) との間に有意差は認めなかった (Table 2).

同様に, 病期 A1 と病期 A2 症例の間でも, 切除重量に有意差は認めなかった.

8) 術後治療

前立腺癌に対する治療としては, 前立腺全摘除術が1例, 抗男性ホルモン療法が9例に行われた. 5例は無治療で経過観察されているが, PSA の上昇など前立腺癌再発の徴候はみられていない. なお15例全例が現在生存中である (Table 1).

考 察

BPH に対する外科的治療としては, TUR-P が現在でも gold standard として広く行われている. しかし切除前立腺組織に癌が発見されることがあり, 術前術後の患者への説明, 術前前立腺生検の施行および術後の治療に苦慮する場合がある. TUR-P で発見される偶発前立腺癌の頻度は施設により異なり, 検索組織量および術前の前立腺生検の適応やその方法の違いなどがその原因と考えられる.

TUR-P で発見された偶発前立腺癌 (病期 A) のうち, 病期 A1 は病巣が3切片以内の高分化型腺癌で, 病期 A2 はびまん性病変または中～低分化型腺癌と規定されている⁴⁾ しかし TUR-P で切除された組織の場合, 組織検索量が規定されていないため, 検索量が少ない場合は癌が見過ごされる可能性がある. 当院での組織検索量は切除重量 30 g までは全切片を, それ以上の場合全体のうち 30 g を検索している. 全切片の検索が理想と思われるが, 自験例では463例中395

例 (85.3%) で切除重量が 30 g 以下であり, したがって実際には大部分の症例で全切片が検索されていたことになる.

直腸診や TRUS で癌が疑われる場合は前立腺生検が行われ, 術前に前立腺癌は除外されることになる. しかし, それらで異常を認めず PSA のみ高値の場合には, 生検を行うかどうか苦慮するところである. 私たちの術前の前立腺生検の適応は, PSA 値にかかわらず触診あるいは TRUS にて前立腺癌を疑う場合, PSA 値のみが異常の時は, PSA 10.0 ng/ml 以上の場合, PSA 4.1 ng/ml から 10.0 ng/ml のグレイゾンの時は, PSAD が0.20以上の場合である. 術前の前立腺生検の適応基準が甘い場合には, 本来生検で発見されるべき前立腺癌が TUR-P で発見されることになり, 偶発前立腺癌の発見頻度が高くなるのは当然である. 私たちの適応基準, とくに PSA 異常高値例に対するものは, PSA を用いた前立腺癌のスクリーニング法⁶⁾に準ずるもので大きな問題はないと思われる. しかし, TUR-P 前の前立腺生検の適応基準については, 今後さらに検討される必要がある.

一方, 生検による前立腺癌の検出能は, Hodge ら⁷⁾により開発された超音波ガイド下での体系的6カ所生検により大きく向上した. したがって, その導入前後では, 前立腺癌の除外という点で TUR-P の患者背景に大きな違いがあるものと考えられる. 今回の検討対象を体系的6カ所生検を導入した1994年4月以降の症例としたのは, そのような理由からである.

術前の生検についてみると, 検討対象とした463例中, 225例 (48.6%) は術前の生検にて癌が否定された後に TUR-P が行われており, 残りの238例 (51.4%) は術前の生検なしに TUR-P が行われていた. 術前生検を行った225例より7例, 術前生検を行わなかった238例より8例, 計15例の前立腺癌が発見され, その発見頻度はそれぞれ3.1%と3.4%でほぼ同様であった. しかし, これらの前立腺癌を病期別に分類すると, 術前生検を行った症例では7例中6例 (86.0%) が病期 A2 であった. 一方, 術前生検を行わなかった症例では病期 A2 は8例中1例 (13.0%) に過ぎず, その頻度には有意な違いが認められた. 術前生検を行った症例は, 生検の適応となる異常があり, そのために病期 A2 の頻度が高くなったと考えられる. また今回病期 A2 7例中6例に術前生検が行われ, すべて12カ所生検を行っていたが癌は検出されなかった. TUR-P での切除切片の4～6切片から癌を認めていることから考え TZ (transition zone) 癌であり, BPH のため TZ が大きく癌病巣を生検で発見するのは困難であったと考えられた. 目黒らも BPH の診断にて手術施行した202例中23例 (11%) に癌を認め, T1a 8例, T1b 13例であったとしている. 彼らは年

年齢 PSA 値 前立腺容積・切除重量 切除率・PSAD を比較し、BPH と T1a 癌との間ではすべての項目で有意差は認めなかった。一方、BPH と T1b 癌を比較すると、PSA 値と PSAD が T1b 癌で有意に高値で、前立腺容積・切除重量は T1b 癌で有意に低値であった⁸⁾

今回行った偶発前立腺癌と BPH の比較検討では、統計学的有意差が認められたのは年齢のみであった。前立腺癌の発見率は高齢になるにしたがい高くなり、とくに80歳以上では10.8%という高率であった。Amakasu らも同様の傾向であった⁹⁾ 80歳以上の場合には10例中1例の頻度で前立腺癌が発見されることになり、その点について術前に十分に説明しておくなければならない。

偶発前立腺癌の治療として、病期 A2 で75歳以下の場合には、前立腺全摘除術の適応となることが多い。その場合、先行して行われた TUR-P が前立腺全摘除術を手技的に困難とすることがある。また TUR-P そのものが不必要であった可能性もあり、TUR-P 前の前立腺癌の検索には十分注意する必要がある。福岡らも病期 A の前立腺全摘除術に関して、前立腺前面の組織を尖部に向かって切開する際、前立腺の実質が薄くなっているため途中で開いてしまうことがあり注意が必要と述べている³⁾ Zincke らの前立腺全摘除術 3,170例の検討によれば、T1a では49例中44例 (88.0%) が、T1b でも177例中120例 (67.8%) が限局癌であった。このことは病期 A の前立腺癌の場合、前立腺全摘除術にて完全治癒が期待できる症例が多いことを示している¹⁰⁾

予後に関して内田らは、20年間に BPH の診断にて TUR-P を施行した 2008例中107例 (5.3%) の前立腺癌について検討している。前立腺癌死は病期 A1 では30例中1例 (3.3%) と少ないものの、病期 A2 では77例中14例 (18.2%) と高い頻度でみられ、病期 A2 に対しては前立腺全摘除術を含めた積極的な治療を奨めている²⁾

結 語

TUR-P で発見された偶発前立腺癌につき検討し、若干の文献的考察を加えて報告した。TUR-P を施行した463例中15例 (3.2%) に前立腺癌を認めた。8例

(53.3%) が病期 A1, 7例 (46.7%) が病期 A2 であった。術前生検の有無 年齢・血清 PSA 値 前立腺容積 PSAD・切除重量につき前立腺癌と BPH との間で比較検討した結果、年齢のみに有意差を認めた。TUR-P の術前説明に際しては、手術に伴い偶発前立腺癌が発見される可能性があることを、とくに80歳以上の高齢者に対しては十分説明する必要があると考えられた。

なお本論文の要旨は、第50回日本泌尿器科学会中部総会 (2000年12月2日) において発表した。

文 献

- 1) 田中洋造, 青山秀雄, 百瀬 均, ほか: TUR-P により前立腺肥大症と診断された後に発生した前立腺癌の検討. 泌尿紀要 **47**: 11-14, 2001
- 2) 内田豊昭, 呉幹純一, 額川 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
- 3) 福岡 洋, 酒井直樹, 近藤慶一, ほか: 前立腺偶発癌 (A 癌) の臨床的検討. 泌尿器外科 **13**: 165-169, 2000
- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 前立腺癌取り扱い規約 (第2版). 金原出版, 1992
- 5) Kojima M, Hayakawa T, Saito T, et al.: Transperineal 12-core systematic biopsy in the detection of prostate cancer. Int J Urol (印刷中)
- 6) Watanabe H: Mass screening program for prostatic cancer in Japan. Int J Clin Oncol **6**: 66-73, 2001
- 7) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al.: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol **142**: 71-75, 1989
- 8) 目黒則男, 前田 修, 細木 茂, ほか: T1a, T1b 前立腺癌検出における PSA, PSAD 値の有用性について. 泌尿紀要 **44**: 639-643, 1998
- 9) Amakasu M, Akimoto S, Akakura K, et al.: Disease progression in stage A prostate cancer. Int J Urol **2**: 39-43, 1995
- 10) Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al.: Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol **152**: 1850-1857, 1994

(Received on June 4, 2001)

(Accepted on August 10, 2001)