

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

済生会奈良病院泌尿器科 (部長: 青山秀雄)

田中 洋造, 青山 秀雄

奈良県立奈良病院泌尿器科 (部長: 三馬省二)

三馬 省二, 田中 宣道, 明山 達哉

高の原中央病院泌尿器科 (部長: 松木 尚)

松木 尚, 谷 満

星が丘厚生年金病院泌尿器科 (部長: 百瀬 均)

百瀬 均, 小野 隆征

高井病院泌尿器科 (部長: 谷 善啓)

谷 善啓, 増田 安政

国立奈良病院泌尿器科 (医長: 田中雅博)

田 中 雅 博

PROSTATIC CANCER DEVELOPING AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

YOZO TANAKA and Hideo AOYAMA

*From the Department of Urology, Saiseikai-Nara
Hospital*

Shoji SAMMA, Nobumichi TANAKA

and Tatsuya AKIYAMA

*From the Department of Urology, Nara Prefectural
Nara Hospital*

Hisashi MATSUKI and Mitsuru TANI

*From the Department of Urology, Takanohara
Chuo Hospital*

Hitoshi MOMOSE and Takamasa ONO

*From the Department of Urology, Hoshigaoka
Koseinenkin Hospital*

Yoshihiro TANI and Yasumasa MASUDA

From the Department of Urology, Takai Hospital

Masahiro TANAKA

*From the Department of Urology, National
Nara Hospital*

From January 1993 to June 1998, 319 cases were histopathologically diagnosed as prostatic cancer. In 7 of the 319 cases (2.2%) transurethral resection of the prostate (TUR-P) had been performed and a diagnosis of benign prostatic hyperplasia had been made with the resected specimens. The interval between TUR-P and the diagnosis of prostatic cancer ranged from 22 months to 15 years. All the cases showed an elevation of the prostate specific antigen (PSA) value (6.4–399 ng/ml, Tandem-R: RIA) at the time of cancer diagnosis. In 2 cases, PSA was measured in cancer screening. The clinical stage was stage B1 in 2 cases, stage B2 in 2 and D2 in 3. Only one case had been regularly followed-up after TUR-P, in which cancer was diagnosed by needle biopsy 22 months after TUR-P, because of the sustained high PSA values. Since most of such patients have an advanced stage of prostate cancer, it is of importance to have periodical follow-up examinations after TUR-P. The measurement of PSA appears the most reliable means in this way.

(Acta Urol. Jpn. 47: 11–14, 2001)

Key words: Prostatic cancer, Post TUR-P

緒 言

頻度は低いが⁸, 手術標本の病理組織学的検査で良性前立腺肥大症 (BPH) と診断された後に発生する前立腺癌症例を経験する. 文献的には, 前立腺癌症例の 3.9–5.1% が BPH 手術の既往を有し^{1,2)}, 逆に, BPH 手術の既往を有する症例の 0.7–1.7% に手術一定期間後に前立腺癌が発生した^{1,3)}と報告されている.

今回われわれは, 経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) により病理組織学的に BPH と診断され, 一定期間後

に前立腺癌と診断された症例について検討したので報告する.

対 象 と 方 法

1993年1月から1998年6月末までの5年6カ月間に, 研究参加施設で病理組織学的に前立腺癌と診断された319例のうち, 過去に TUR-P を受けており, その病理組織診断が BPH であった7例 (2.2%) を対象とした. TUR-P 時の年齢は61–70歳 (平均65.4歳) で, 前立腺癌診断時の年齢は69–79歳 (平均74.6

歳)であった。7例のうち6例が研究参加施設でTUR-Pを受けていた。TUR-Pの切除標本の病理組織学的診断では、原則として可能なかぎり多くの切片が検索されていたが、他施設でTUR-Pを受けた症例については、病理診断用プレパラートの作成方法は不明であった。前立腺特異抗原(PSA)測定に用いたキットは、TUR-P時はMarkit-M(EIA)またはTandem-R(RIA)で、前立腺癌診断時は全例がTandem-R(RIA)であった。

これら7例について臨床的に検討すると共に、BPH術後に発生した前立腺癌症例の本邦報告例を集計した。

結 果

TUR-P時の臨床像をTable 1に示す。TUR-P前のPSA測定は7例中4例で行われており、その測定値は2.7~13 ng/mlで、カットオフ値(Markit-M: 3.6 ng/ml, Tandem-R: 4.0 ng/ml)以上を示したのは1例のみであった。TUR-P前に針生検を受けていたのは7例中3例であった。針生検の理由は、1例がPSA高値のため、残る2例はPSA以外の前立腺腫瘍マーカーが高値のため前立腺癌が疑われたが、直腸診で癌を疑われた症例はなかった。

前立腺癌診断時の臨床像をTable 2に示す。前立腺癌診断時の主訴はPSA高値と排尿関連症状が多く、1例は転移性骨腫瘍の原発巣の精査であった。PSA値は6.4~399 ng/mlで全例が高値を示した。2

例(症例4, 5)は他科でスクリーニング検査としてPSAを測定されていた。直腸診において癌が疑われる所見を示したのは4例であった。TUR-Pから癌診断までの期間は22カ月~15年で、6例は6年以上経過していた。TUR-P後に同一施設で継続して経過観察を受けた期間は4~66カ月(平均24カ月)で、癌診断まで継続して経過観察を受けていたのは1例(22カ月)のみであった。この症例はTUR-P前よりPSAが13 ng/mlで高値を示し、針生検標本、TUR標本ともにBPHの診断であったが、TUR-P術後もPSA高値が続いたため再度針生検が行われ癌と診断された。

前立腺癌の臨床病期は、stage B1, B2がそれぞれ2例、stage D2が3例であった。癌細胞の分化度は、高分化型が4例、中分化型が2例、低分化型が1例であった。治療は、1例(stage B1, 高分化型)に根治的前立腺全摘除術が行われ、他の症例には内分泌療法が行われた。

考 察

前立腺癌とBPHは発生母地が異なることから、手術標本でBPHと診断された後に前立腺癌が発生しても不思議ではない。本研究におけるTUR-P後の前立腺癌発生率は2.2%(319例中7例)であった。TUR-Pを受けた全症例が同一施設で術後経過観察を受けているわけではなく、また、観察期間が異なるため正確ではないが、今回の調査期間中に研究参加施設

Table 1. Clinical data at the time of TUR-P

Case	Age	Chief complaints	DRE*	PSA (ng/ml)	Biopsy
1	64	Unknown	Unknown	NM**	Not done
2	68	Pyuria	BPH	NM	Not done
3	61	Pollakisuria, voiding difficulty	Unknown	NM	Done
4	62	Voiding difficulty	BPH	2.7	Done
5	70	Voiding difficulty	BPH	3.4	Not done
6	64	Pollakisuria	BPH	2.9	Not done
7	69	Pollakisuria, Voiding difficulty	BPH	13	Done

* DRE: digital rectal examination, ** NM: not measured.

Table 2. Clinical data at the time of cancer diagnosis

Case	Age	Chief complaints	DRE*	PSA (ng/ml)	Consecutive follow-up after TUR	Interval between TUR and diagnosis	Clinical stage	Cell***	Therapy
1	79	Pollakisuria, Incontinence	Pca**	20	Unknown	15 yrs	D2, T4N0M1	Wel	None
2	79	Incontinence	Pca	16	5 yrs	10 yrs 4 mos	D2, T3N0M1	Wel	Endocrine
3	75	Metastatic bone tumor	Pca	399	6 mos	13 yrs 7 mos	D2, T4N2M1	Por	Endocrine
4	69	Elevated PSA	Pca	6.4	5 yrs 6 mos	7 yrs 4 mos	B2, T2N0M0	Wel	Radical prostatectomy
5	78	Pollakisuria, Elevated PSA	BPH	12	4 mos	8 yrs	B1, T2N0M0	Wel	Endocrine
6	70	Pollakisuria	BPH	18	10 mos	6 yrs 1 mo	B2, T2N0M0	Mod	Endocrine
7	71	Elevated PSA	BPH	14	1 yr 10 mos	1 yr 10 mos	B1, T2N0M0	Mod	Endocrine

* DRE: digital rectal examination, ** Pca: prostatic cancer suspected, *** Cell: cancer cell differentiation.

で行われた TUR-P は671件で、TUR-P を受けた症例における前立腺癌発生率は1.0%となり、過去の報告¹⁻³⁾と同等の頻度であると推察される。60歳以上を対象とした前立腺癌集団検診における前立腺癌発生率が約1.0%⁴⁾であることから、今回の検討における前立腺癌発生率は高いとはいえない。しかし、TUR-P 標本において BPH と診断されても、術後に前立腺癌が発生する可能性があることは患者に対して十分に説明する必要があると考えられる。

BPH に対する TUR-P 後の前立腺癌の発見には、1) 残存前立腺組織からの癌の新たな発生、2) TUR-P 時の残存組織内微小癌病巣の存在、あるいは、3) 切除標本の不十分な組織学的検索による癌病巣の見落とし、の3通りが考えられる。河村ら⁵⁾は、前立腺癌160例のうちBPH に対する開放手術の既往のある6例について開放手術摘出標本を step-section 法により病理組織学的に再検索したところ、2例に癌病巣を認めたと報告している。癌診断までの術後期間と前立腺癌の自然史⁶⁾を考慮すると、上記の2) または3) である可能性が高いことから、可能なかぎり多くの TUR 切片を検索する必要がある。TUR で得られた全切片を病理組織学的に検索することは一般病院では困難な場合が多いが、大保ら⁷⁾は TUR 切片検索の一方法として、肉眼的に黄色から橙黄色を呈する切除切片は病理組織学的に検索すべきであるとしている。

自験例7例を含めた BPH 手術後に発生した前立腺癌の本邦報告35例^{2,3,5,8-12)}を Table 3 にまとめた。

BPH 手術から癌診断までの期間は11カ月～24年(平均79カ月)であった。Schwarz ら¹⁾は391例の前立腺癌症例のうち BPH に対する手術既往のある20例(5.1%)を解析し、手術から癌診断までの期間については、4年以内の10例(50%)と7～27年後に診断された群の二極性を示したと報告している。今回われわれが行った35例の集計においても Schwarz らの報告と同様に、4年以内が14例(40%)を占め、さらに7～10年後に診断された群と二極性を示す傾向が認められた(Fig. 1)。これらの術後比較的早期に前立腺癌と診断される症例では、手術時すでに癌が存在していた可能性が高いと考えられている。

主訴は、排尿困難が15例(43%)、血尿が9例(26%)で排尿関連症状が多かった。前立腺腫瘍マーカー高値が診断のきっかけとなったのは4例(11%)と少なく、PSA が高値を示した自験例3例以外では前立腺性酸性フォスファターゼが高値であった1例のみであった。自験例7例の主訴では PSA 高値が3例でもっとも多く、そのうち2例は他科にて癌スクリーニングとして PSA が測定されていた。35例中 PSA 値の記載がある21例中20例が高値を示し、自験例では全例が高値を示した。今後は、PSA をきっかけとし

Table 3. Summary of 35 cases with prostatic cancer developing after surgery for BPH

Age :	69-94 yrs (Mean, 76.8 yrs)	
Interval between operation and cancer diagnosis :	11 mos-24 yrs (Mean, 6 yrs 7 mos)	
Chief complaints : (cases, with repetition)	Voiding difficulty	15
	Hematuria	9
	Pollakisuria	5
	Elevated tumor marker	4
	Metastatic bone tumor	3
	Urinary incontinence	2
	Others	2
PSA value : (cases)	3.6-890 ng/ml	
	Over cut-off value	20
	Under cut-off value	1
	Unknown	14
Cancer cell differentiation : (cases)	Well	9
	Moderate	9
	Poor	17
Clinical stage : (cases)	A	1
	B	9
	C	7
	D	18
Therapy : (cases, with repetition)	Endocrine therapy	18
	Radical prostatectomy	2
	Chemotherapy	2
	Radiotherapy	2
	Unknown	15

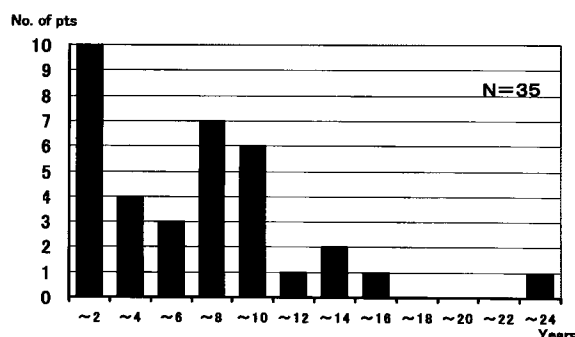


Fig. 1. Distribution of interval between operation and cancer diagnosis in 35 cases reported in Japan.

て診断される症例が増加してくるものと予測される。前立腺癌診断時の病期は、stage A が1例(2.8%)、B が9例(26%)、C が7例(20%)、D が18例(51%)で、stage C と D の進行癌が71%を占めていた。自験例では stage B が7例中4例と、比較的早期に診断されていた。この原因としては、われわれは最近の症例を集計したため、癌スクリーニングとして PSA を測定された2例を含めて PSA 高値をきっかけとして診断された症例が多かったことが挙げられる。

PSA の普及に伴い、本邦においても前立腺癌発見率は著明に上昇している。しかし一方では、低侵襲治療の概念と共に、BPH の治療法として高温度治療、

マイクロ波治療, 超音波治療などの低侵襲手術が普及している。これらの治療においては組織検索が十分にできないため癌が見落とされることが予測されることから, これらの低侵襲治療後は長期間の経過観察が必要である。Schwarz ら¹⁾は, BPH 手術後の前立腺癌症例19例中16例に直腸診で異常が認められたと報告している。われわれも7例中4例に直腸診で癌を疑わせる所見を得ている。直腸診は簡便な検査であるが, T1c 癌に代表されるように, 現在では早期前立腺癌に対して PSA がもっとも感受性の高いスクリーニング検査であることは疑う余地はない。自験例でも全例で PSA が高値を示したように, 前立腺癌早期発見には PSA 測定と直腸診による経過観察が有用であると思われる。しかし, Marks ら¹³⁾は BPH 手術後の82例について術後5年間 PSA を測定したところ, 6例(7.3%)に浸潤性癌が発生したが, 癌診断時の PSA は正常値であったと報告している。したがって, BPH 術後のスクリーニングにおいては, PSA 値, 特に PSA 値の経時的変化 (PSAV) が有用であると考えられるが, このような症例における PSA のカットオフ値の設定や PSA 測定間隔など今後さらに検討する必要がある。

結 語

1993年1月から1998年6月までの5年6カ月間に前立腺癌と診断された319例のうち, 過去に TUR-P により病理組織学的に BPH と診断されていた7例(2.2%)について臨床的に検討した。PSA 高値のため受診した症例が3例で, うち1例は TUR-P 前より継続して PSA が高値であった。残る4例も PSA は高値であった。TUR-P から癌診断までの期間は22カ月から15年であったが, 6例は6年以上であった。TUR-P 後も直腸診, PSA 測定による長期間の経過観察が必要である。

本論文の要旨は第87回日本泌尿器科学会総会, 1999年4月大阪において発表した。

文 献

- 1) Schwarz I, Wein AJ, Malloy TR, et al.: Prostatic cancer after prostatectomy for benign disease. *Cancer* **58**: 994-996, 1986
- 2) 桑田善弘, 松岡則良, 藤田 潔, ほか: 前立腺肥大症術後に発生した前立腺癌の4例. *西日泌尿* **56**: 82-84, 1994
- 3) 福岡 洋, 武田光正, 野村 栄, ほか: 前立腺肥大症に対する TUR-P 術後数年経過して発見された前立腺癌. *泌尿紀要* **38**: 903-906, 1992
- 4) 人間ドック健診における前立腺検査調査—1996年度—, 前立腺集団検診全国集計—1996年度— 前立腺研究財団, 前立腺検診協議会, 編, 発行. 1998
- 5) 河村秀樹, 平川真治, 根本良介, ほか: 被膜下前立腺摘除術後に顕在化した前立腺癌の臨床病理学的検討. *日泌尿会誌* **83**: 1823-1827, 1992
- 6) 渡辺 決, 沖原宏治, 小島宗門, ほか: 前立腺癌の自然史. *臨と研* **74**: 336-341, 1997
- 7) 大保亮一, 大園誠一郎 腫瘍病理学. ベッドサイド泌尿器科学, 診断 治療編. 吉田 修編, 第3版, pp 325-387, 南江堂, 東京, 1999
- 8) 横田欣也, 平石攻治, 米沢正隆, ほか: 前立腺肥大症術後に生じた前立腺癌の1例. *西日泌尿* **50**: 1611-1613, 1988
- 9) 白井千博, 池田彰良: 良性前立腺肥大症術後に認められた前立腺癌の1例. *神奈川医会誌* **16**: 188-192, 1989
- 10) 石津和彦, 小西基彦, 城甲啓治, ほか: 前立腺肥大症切除10年後にみとめられた前立腺癌の1例. *泌尿器外科* **4**: 731-732, 1991
- 11) 高井計弘, 深澤 立, 小山康弘, ほか: 前立腺肥大症の術後2年以内に発症した前立腺癌. *臨泌* **49**: 865-868, 1995
- 12) 我喜屋宗久, 小川由英: 前立腺肥大症切除後に発生した前立腺癌. *西日泌尿* **60**: 706-708, 1998
- 13) Marks LS, Dorey FJ, Rhodes T, et al.: Serum prostate specific antigen levels after transurethral resection of prostate: a longitudinal characterization in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **156**: 1035-1039, 1996

(Received on February 25, 2000)

(Accepted on July 27, 2000)