

前立腺癌の組織学的分化度と予後の関係

—前立腺癌取扱い規約分類と Gleason 分類の比較検討—

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 川村寿一教授)

日置 琢一, 杉村 芳樹, 桜井 正樹

林 宣男, 栃木 宏水, 川村 寿一

三重大学医学部病理学教室 (主任 : 矢谷隆一教授)

矢 谷 隆 一

三重県前立腺疾患研究会

CORRELATION BETWEEN HISTOLOGIC GRADING AND PROGNOSIS OF PROSTATIC CANCER

—COMPARING THE GRADING SYSTEM OF THE JAPANESE GENERAL
RULES OF PROSTATIC CANCER WITH GLEASON'S GRADING—

Takuichi Hioki, Yoshiki Sugimura, Masaki Sakurai,
Norio Hayashi, Hiromi Tochigi and Juichi Kawamura

From the Department of Urology, Mie University School of Medicine

Ryuichi Yatani

From the Department of Pathology, Mie University School of Medicine

To evaluate the correlation between the histological grade and the prognosis, we reviewed 100 cases of prostatic cancer according to the Japanese General Rules of Prostatic Cancer (JGRPC) and Gleason grading system. The study led to the following results: (1) There was a close relation between the JGRPC grade and Gleason score (GS). (2) The JGRPC grade and Gleason score were equally concerned with the clinical stage. (3) There were significant differences in survival rate between well and moderately, well and poorly differentiated groups by the JGRPC grading system, and between GS 2-4 and GS 5-7, GS 2-4 and GS 8-10 groups by the Gleason score. (4) In proportion to the JGRPC grade, the cancer death rate increased lineally in each stage. (5) When the patients were grouped according to their JGRPC grades of main lesion and accompanied lesion, the cancer death rate increased in the cases with lower differentiated elements.

We conclude that the JGRPC grading system is easily comprehensible, and equal with the Gleason grading system to predict the prognosis of prostatic cancer.

(Acta Urol. Jpn. 36: 921-926, 1990)

Key words: Prostatic cancer, Histologic grading, Prognosis

緒 言

前立腺癌では、臨床病期と共に病理組織学的分化度が予後とよく相関することが知られている。前立腺癌の病理組織学的分化度分類法は、1926年に Broders¹⁾ が4段階分類法を提唱して以来、Gleason (1966)²⁾, Mayo Clinic (1969)³⁾, Mostofi (1975)⁴⁾, Gaeta (1980)⁵⁾, M.D. Anderson Hospital (1982)⁶⁾ など多くの分類法が発表された。このうち Gleason 分類

は、予後と良く相関する分類法として欧米で比較的広く使用されている。本邦ではこれら欧米の分類法が個別に利用されていたが、1985年に前立腺癌取扱い規約⁷⁾において独自の組織学的分類法(以下規約分類, JGRPC)が提唱された。しかし規約分類の有用性に関しては、未だ評価が定まっているとは言えない。今回われわれは、前立腺癌患者の予後調査により規約分類, Gleason 分類と予後との関係を比較し、規約分類の有用性を検討したので報告する。

対象および方法

1973年1月より1987年12月までの15年間に三重大学泌尿器科において前立腺癌と診断された患者は119例であった。このうち病理組織標本が再評価可能で、予後の明らかであった初回治療例100例を対象とした。症例の年齢は47歳～90歳、平均72歳であり、1988年5月31日現在における生存例33例、死亡例67例（癌死49例）経過観察期間は3～179カ月（平均41カ月）であった。臨床病期は前立腺癌取扱い規約⁷⁾の通りに、直腸診、膀胱尿道鏡、膀胱尿道造影、経直腸超音波断層法、CT スキャン、リンパ管造影、骨単純X線写真、骨シンチグラフィーで分類した。病理組織採取の手段は経会陰的針生検法96例で、被膜下前立腺摘出術時の偶発癌を4例に認めた。対象症例の診断後に施行された治療法は、前立腺全摘術2例、内分泌療法単独72例、内分泌療法＋放射線療法10例、内分泌療法＋化学療法6例、放射線療法単独1例、その他9例であった。病理組織学的分化度は、規約分類および Gleason 分類の通りに、病期などの臨床的情報を持たない病理医 (R.Y.) が行った。Gleason 分類は、最も優勢な組織像 (primary pattern) とついで優勢な組織像 (secondary pattern) の和による Gleason score (GS) を用いた。累積生存率の算出には Kaplan-Meier 法を用い、5年、8年および10年における生存率の検定には Z test を用いた。

結 果

1. 規約分類と Gleason 分類の関係

前立腺癌100例の病理組織学的分化度は、規約分類により分類すると、高分化腺癌 (well) 13例、中分化

Table 1. Relationship between Gleason primary pattern and JGRPC grade

Gleason pattern	1	2	3	4	5	Total
JGRPC grade						
Well	1	11	1			13
Moderate			49	1		50
Poor				34	3	37
Total	1	11	50	35	3	100

Table 2. Relationship between Gleason score and JGRPC grade

Gleason score	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
JGRPC grade										
Well	1	1	4	7						13
Moderate				6	29	15				50
Poor						26	6	5		37
Total	1	1	4	13	29	41	6	5	0	100

腺癌 (moderate) 50例、低分化腺癌 (poor) 37例であった。Gleason 分類の primary pattern と規約分類との関係は、pattern 1 と 2 は規約分類の高分化腺癌に、pattern 3 は中分化腺癌に、pattern 4 と 5 は低分化腺癌にほぼ相当した (Table 1)。Gleason score により分類すると、規約分類の高分化腺癌は Gleason score では GS 2～5 に属し、中分化腺癌は GS 5～7 に、低分化腺癌は GS 7～9 に属した (Table 2)。個々の症例においても、規約分類と Gleason 分類とはよく対応していた。

2. 組織学的分化度と臨床病期との関係 (Fig. 1)

規約分類によると、各分化度中に Stage D の占める割合は、高分化腺癌で23%であるのに対し、中分化

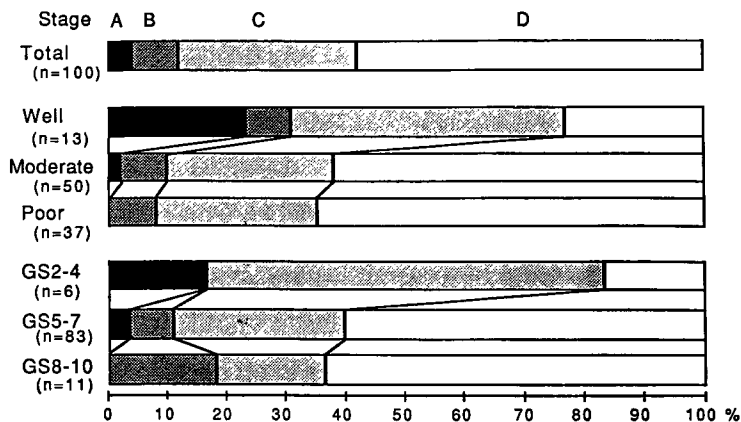


Fig. 1. Relationship between clinical stage and histological grade

腺癌, 低分化腺癌では62%, 65%と高かった。その逆に stage A の占める割合は, 高分化腺癌で23%であるのに対し, 中分化腺癌, 低分化腺癌では2%, 0%と低かった。この傾向は Gleason 分類においても同様に認められた。

3. 組織学的分化度と累積生存率との関係

前立腺癌 100 例における 5 年, 8 年, 10 年生存率は 32%, 22%, 16%であった。規約分類における 5 年, 8 年, 10 年生存率は, 高分化腺癌 65%, 65%, 48%, 中分化腺癌で 24%, 17%, 11%, 低分化腺癌で 31%, 17%, 6%であった。高分化腺癌と中分化腺癌, 高分化腺癌と低分化腺癌との間には 5 年生存率で $p < 0.05$, 8 年生存率で $p < 0.01$ の有意差が認められた。Gleason 分類における 5 年, 8 年, 10 年生存率は GS 2~4 で 83%, 83%, 42%, GS 5~7 で 29%, 21%, 15%, GS 8~10 で 34%, 11%, 11%であった。GS 2~4 と GS 5~7 の間には 5 年, 8 年生存率で $p < 0.01$, GS 2~4 と GS 8~10 の間には 5 年生存率で $p < 0.05$, 8 年生存率で $p < 0.01$ の有意差が認められた。

Stage C, D の症例に限ると, 規約分類における 5 年, 8 年, 10 年生存率は, 高分化腺癌で 65%, 65%, 49%, 中分化腺癌で 18%, 9%, 0%, 低分化腺癌で 28%, 12%, 0%であった (Fig. 2)。高分化腺癌と中分化腺癌との間には 5 年, 8 年生存率で $p < 0.01$, 高分化腺癌と低分化腺癌との間には 5 年生存率で $p < 0.05$, 8 年生存率で $p < 0.01$ の有意差が認められた。Gleason 分類における 5 年, 8 年, 10 年生存率は GS 2~4 で 80%, 80%, 40%, GS 5~7 で 24%, 15%, 8%, GS 8~10 で 33%, 0%, 0%であった (Fig. 3)。GS 2~4 と GS 5~7 の間には 5 年, 8 年生存率で $p < 0.01$ の有意差が認められた。

4. 癌死症例の検討

今回検討した 100 例中, 癌死症例は 49 例であり, stage A, B には癌死症例はみられなかった。stage C, D 症例に限ると病理組織学的分化度別の癌死亡率は, 規約分類では中分化腺癌と低分化腺癌との間に癌死亡率の差はあまりなかった。Gleason 分類では GS 6 で高値を示す以外, score が高くなるほど癌死亡率は高値を示す傾向にあった (Table 3)。臨床病期別に

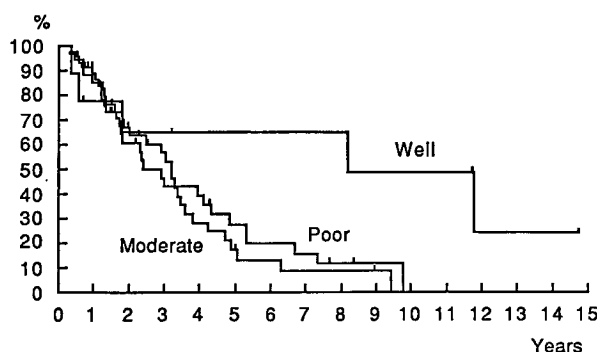


Fig. 2. Survival rate of prostatic cancer by JG RPC grade

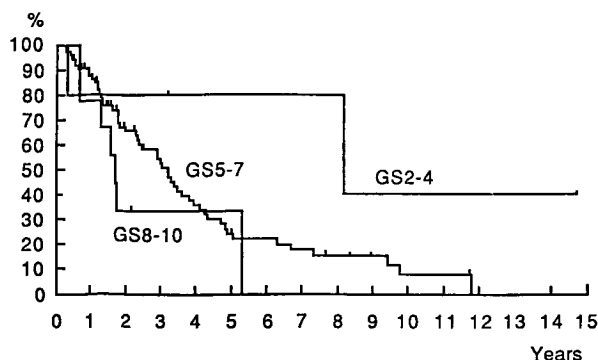


Fig. 3. Survival rate of prostatic cancer by Gleason score

Table 3. Cancer death rate of prostatic cancer by JGRPC grade and Gleason score

JGRPC grade	Well		Moderate		Poor		Total
No. patient	9		45		34		88
Total yrs follow up	61.3		143.6		132.5		271.3
No. cancer death	2		24		23		49
Cancer death rate*	0.038		0.213		0.217		0.181

Gleason score	GS2-4	GS5	GS6	GS7	GS8	GS9	Total
No. patient	5	9	26	39	5	4	88
Total yrs follow up	26.9	35.6	71.7	116.9	10.4	9.8	271.3
No. cancer death	1	3	16	22	3	4	49
Cancer death rate*	0.037	0.084	0.223	0.188	0.290	0.410	0.181

*: Cancer death rate = $\frac{\text{No. cancer death}}{\text{Total yrs follow up}}$

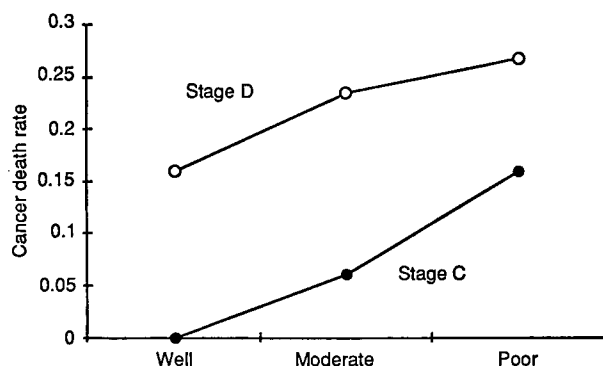


Fig. 4. Cancer death rate of each stage and JGRPC grade; there are no cancer death in stage A and B

Table 4. Cancer death rate of prostatic cancer by JGRPC grades of main lesion and accompanied lesion

JGRPC grade	Well	Well	Mod	Mod	Mod	Poor	Poor
Accompanied lesion	Well	Mod	Well	Mod	Poor	Mod	Poor
No. patient	4	5	6	25	15	27	8
Total yrs follow up	26.6	26.0	19.2	62.4	31.0	87.7	18.4
No. cancer death	0	2	3	15	6	17	6
Cancer death rate*	0	0.077	0.156	0.241	0.194	0.194	0.326

*: Cancer death rate = $\frac{\text{No. cancer death}}{\text{Total yrs follow up}}$

規約分類の分化度別癌死亡率 (Fig. 4) をみると, 各 stage において分化度と癌死亡率の間には直線的な関係がみられた. また stage D では, stage C に較べて高い癌死亡率を示し, 分化度による癌死亡率の差は小さくなっていた. 規約分類をさらに随伴病変の分化度により分類すると, 他の成分を随伴しない中分化腺癌で高値を示す以外, 低分化な成分を含むほど癌死亡率は高値を示す傾向にあった (Table 4).

考 察

Gleason²⁾ が1966年に提唱した Gleason 分類は,

腺構造と増殖様式を基盤とした5段階分類法であり, 最も優勢な組織像 (primary pattern) と次いで優勢な組織像 (secondary pattern) の両者を加えて score 2~10 の9段階に score 化している点に特徴がある. その後彼ら^{8,9)} は症例を重ね, primary pattern, score, さらに臨床病期を加えた13段階の category が予後と良く相関することを示している. それに対し Mostofi⁴⁾, Gaeta⁵⁾ は, Gleason 分類に細胞の異型度が考慮されていないことが, 分類を困難にし, 再現性を低下させていると指摘して, 腺構造と核所見を加えた独自の分化度分類法を提唱した.

Harada ら¹⁰⁾は, Gleason 分類の再現性について Gleason らの標本を再判定して検討し, Gleason による primary pattern, secondary pattern, Gleason score の判定と彼らの判定との一致率はそれぞれ 64 %, 44 %, 38 %であり, 診断一致率は十分ではないが, 癌死亡率に関しては Gleason らの成績とよく一致したと報告している. Bragn ら⁶⁾は, Mostofi 分類を用いたところ98%の症例が grade 2, 3 に集中し, 分化度による予後の差があまりなかったとし, 腺管形成の度合いから分類する M.D. Anderson Hospital 分類の有用性を示した. Morenas ら¹¹⁾, ten Kate ら¹²⁾は, これらの分類法を比較した結果, 腺管構造の異型性にて分類する Gleason, M.D. Anderson Hospital 分類の方が, 核の異型性を加味した Mostofi 分類より再現性が高いとしている. 本邦では共著者の矢谷 ら¹³⁾が, Gleason, Mayo clinic, Mostofi, Gaeta, M.D. Anderson Hospital の5種の分類法に日本の規約分類を加えて再現性を検討している. 規約分類は腺管形成の度合いから分類する3段階分類法で, 矢谷らは観察者間の診断不一致性は規約分類で最も低く, Gaeta の分類で最も高いと報告しており, このことから規約分類は再現性の高い分化度分類法であると考えられている.

一方, 各種の分化度分類法と予後との相関に関しては, それぞれ自己の分類法の優秀さが主張されているが, 未だ一定の見解は得られていない. Schroeder ら¹⁴⁾は 346 例の前立腺癌患者において病理組織学的所見と予後との相関を検討し, 腺管構造の異型性, 核の異型性, 核分裂像の有無が予後に影響を与えると報告している. 規約分類と予後との相関についての報告¹⁵⁻¹⁷⁾では, 内田ら¹⁶⁾は規約分類が Gleason 分類と同程度に予後と相関すると報告している. 今回のわれわれの検討でも規約分類は Gleason 分類と同程度に予後と相関を示すと考えられた. しかし, われわれの結果では諸家の報告に較べて中分化腺癌の生存率が低く, 低分化腺癌との間に予後の差が認められず, この傾向は規約分類にも Gleason 分類にも認められた. これは, われわれの中分化腺癌症例中に stage D の占める割合が高かったためと考えられる. 臨床病期別での癌死亡率の検討で示したように, 各 stage においては規約分類の分化度と癌死亡率の間に直線的な関係がみられた. この点を考慮すると, 規約分類は予後とよく相関する分化度分類法であると考えられた.

Gleason score は随伴病変の所見を取り入れた点で独創的であり, Schroeder ら¹⁸⁾も, 癌組織内の最も低分化な成分が予後を決定し, 高分化な成分の混在は

低分化癌の予後を改善させたと報告している. 前立腺癌取り扱い規約においても, 随伴病変のみられる場合には併記することとされており, その所見を加味すると, 低分化な成分を含むほど癌死亡率は高値を示す傾向が認められた. このことは癌組織内に異質性を示すことの多い前立腺癌では注目すべきことと考えられ, 臨床医としてはその所見にも十分留意することが必要と思われた.

文 献

- 1) Broders AC. Carcinoma. Grading and practical application. Arch Pathol 2: 376-381, 1926
- 2) Gleason DF: Classification of prostatic carcinoma. Cancer Chemother Rep 50: 125-128, 1966
- 3) Utz DC and Farrow GM: Pathologic differentiation and prognosis of prostatic carcinoma. JAMA 209: 1701-1705, 1969
- 4) Mostofi FK: Grading of prostatic carcinoma. Cancer Chemother Rep 59: 111-117, 1975
- 5) 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
- 6) Brawn PN, Ayala AG, Von Eschenbach AG, Hussey DH and Johnson DE: Histologic grading study of prostatic adenocarcinoma. Cancer 49: 525-532, 1982
- 7) 前立腺癌取り扱い規約. 日本泌尿器科学会・日本病理学会編. 金原出版, 東京, 1985
- 8) 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
- 9) Gleason DF and The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In Urologic Pathology: The Prostate. Edited by Tanenbaum M, pp. 171-197, Lea & Febiger, Philadelphia, 1977
- 10) Harada M, Mostofi FK, Corle DK, Byar DP and Trump BF: Preliminary studies of histologic prognosis in cancer of the prostate. Cancer Treat Rep 61: 223-225, 1977
- 11) ten Kate FJW, Gallee MPW, Schmitz PIM, Joebsis AC, van der Heul RO, Prins MEF and Blom JHM: Problems in grading of prostatic carcinoma: interobserver reproducibility of five different grading systems. World J Urol 4: 147-152, 1986
- 12) De Las Morenas A, Siroky MB, Merriam J

- and Stilmant MM : Prostatic adenocarcinoma: reproducibility and correlation with clinical stages of four grading systems. *Hum Pathol* **19**: 595-597, 1988
- 13) 矢谷隆一, 曾我俊彦, 三浦 悟, 伊藤浩二, 中野洋, 中林 洋, 草野五男, 白石泰三, 野田雅俊, 吉田俊通 前立腺癌の各種組織学的分化度分類法の評価. *癌の臨床* **32**: 176-180, 1986
- 14) Schroeder FH, Blom JHM, Hop WCJ and Mostofi FK : Grading of prostatic cancer. (I) An analysis of the prognostic significance of single characteristics. *Prostate* **6**: 81-100, 1985
- 15) 内島 豊, 楠山弘之, 岡田耕市 : 前立腺癌の組織分類について—Gleason 分類の検討—. *泌尿紀要* **33**: 1193-1198, 1987
- 16) 内田豊昭, 呉 幹純, 中條弘隆, 高木 裕, 村山雅一, 本田直康, 五十嵐正道, 石橋 晃, 小柴健 : 前立腺の組織学的悪性度と予後—前立腺癌取扱い規約分類と Gleason 分類の比較検討—. *泌尿紀要* **34**: 116-122, 1988
- 17) 古川洋二 : 前立腺癌症例の Gleason 分類による再評価. *J Jpn Soc Cancer Ther* **23**: 2606-2610, 1988
- 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

(Received on November 9, 1989)

(Accepted on January 16, 1990)