内分泌療法抵抗前立腺癌および再燃前立腺癌

(1) 経時的生検による悪性度評価と予後に関する意義

吉 田 和 弘
長 谷 川 潤
日本医科大学泌尿器科学教室
(主任: 秋元成太教授)
由 井 康 雄
西 村 泰 司
秋 元 成 太

HORMONE RESISTANT AND HORMONALLY ESCAPED PROSTATIC CANCER

—Time Decision of Therapeutic Alteration Based on Grading

Reevaluation by Repeat Needle Biopsy—

Kazuhiro Yoshida, Jun Hasegawa, Yasuo Yui, Taiji Nishimura and Masao Akimoto

Department of Urology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

(Director: Prof. M. Akimoto)

To clearize the limitation and the refractory mechanism during endocrine therapy for prostatic cancer patient, retrospective correlative analysis of histological grading with prognosis were studied. The pathological specimens were reviewed by Gleason's grading system on repeatedly biopsied and TUR materials in consecutively followed sixty nine patients initially consulted in 1974-1980.

1) By Gleason's predominant pattern, actuarial five-year survival rate was 55.6% for pattern I, II., 56.5% for pattern III, 32.7% for pattern IV, and 27.7% for pattern V, in needle biopsied specimens before treatment.

2) Histological comparison between initial biopsied and re-biopsied or TUR-P specimen during endocrine therapy showed grade up in eleven of thirty-five (31.4%) in stage C and fourteen of thirty-eight (36.8%) in stage D cases. In addition, no grade change was revealed in fourteen of thirty-five (40%) of stage C and twenty-two of thirty-eight (57.8%) in stage D.

3) In refractory and/or dead cases of initially clinical stage B to D patients, 25 of 60 cases (41.6%) revealed grade-up. In addition, 24 of 54 cases (44.4%) of stage C and D patients including five cases of Gleason score 10 was found no change of grading figure.

Getting together, in our study, consideration of tumor grade by Gleason system provided a more accurate prediction of prognosis. These results corroborate that re-evaluation of histological grade by repeat biopsy during endocrine therapy for prostatic cancer patient is more helpful to make determination of the therapeutic alteration positively.

要旨: 前立腺癌に対する内分泌療法の限界とその再燃機序を明らかにする目的で昭和49~55年に診断・治療を行った69症例を選択し、反復針生検を中心とした組織悪性度(Gleason 分類)の再評価と予後との関連を検討して以下の結果を得た。

(1) 未治療針生検像の primary pattern による実測五年生存率はそれぞれ pattern 1, 2 55.6%, pattern 3 56.5%, pattern 4 32.7%, pattern 5 27.7%であった。

(2) 内分泌療法中に得られた針生検および TUR-P 組織像と未治療針生検組織像との比較では悪性度上昇を認めるもの stage C 31.4% (11/35), stage D 36.8% (14/38). 不変例は stage C 40.0% (14/35), stage D 57.8% (22/38) であった。

(3) 内分泌療法の効果別判定では、とくに再燃増悪群・死亡群の最終針生検像と未治療生検像の比較

において悪性度上昇を示すものは41.6% (25/60)であり, stage C, D群では44.4% (24/54)であった。

以上より前立腺癌の内分泌療法において, とくに再燃増悪例に腫瘍構築上悪性度上昇あるいは不変例が多く予後不良の徴候を示すものとして注目された。この点で前立腺癌の内分泌治療途上における反復針生検組織の悪性度の再評価を行うことは治療方法の変更を積極的に示唆するに足りうるものと考えている。

緒 言

前立腺癌の初診時臨床病期は stage C, D の進行例が圧倒的に多く, 諸家の報告でも実測五年生存率はそれぞれ概ね50%, 20%前後と低い。最近では従来より行われてきた内分泌療法に対して多くの疑問や反省が提起されている。前立腺癌の治療に関連して組織悪性度, 臨床病期, 血清酸性フォスファターゼなどの腫瘍マーカー測定, RI 骨スキャンなど従来の検査・治療上のパラメーターについて数多くの報告がなされてきたが, これらを用いた予後判定の指標として確実に評価されたものはない。前立腺癌に対する内分泌療法の近接効果は多数の症例にみられるが, その後の再燃機序や予後を左右する因子あるいは治療中に的確にその治療効果を評価できる因子の解明が待たれている。今回, われわれは前立腺癌に対する内分泌療法の治療効果を評価する目的で治療前および治療途上の針生検組織像を中心に比較検討したが, いくつかの知見を得たので報告する。

対象および方法

昭和49年1月より昭和55年12月(7年間)に日本医科大学附属病院泌尿器科にて診断のなされた前立腺癌は81症例で, その中から stage B 以上で, かつ十分に治療・経過観察のなされた69症例を選択し対象とした。初診時臨床病期ならびに治療効果に関する評価はNPCP 効果判定規準に準じて行った。対象症例の初診時臨床病期は stage B 9例, stage C 28例, stage D 32例であった。これら症例に対する治療法の内訳は, (1) 除手術単独群13例, (2) エストロゲン剤単独投与群6例, (3) 除手術+エストロゲン剤投与群4例, (4) 除手術+エストロゲン剤投与+その他(化学療法, 放射線療法を含む)9例であり, それぞれ全身状態・社会的事情や再燃などの理由で治療法の選択や併用がなされた。また, 69症例のうち初回治療として20症例にTUR-Pが併行され, これらを含む28症例に計42回のTUR-P治療がなされた。さらに水腎症症例に対する腎機能保全の目的で15症例に尿路変更術がなされた。病理組織学的検討は初診時経会陰前立腺生検材料を対照とし, 治療経過中に反復針生検のなされたもの(82

検体)およびTUR-P組織材料, 解剖例の前立腺組織(3検体)について比較を行った。病理組織標本はヘマトキシリン・エオジン染色がなされ, 悪性度の評価はGleason分類¹⁾に基づいて行った。

結 果

(1) 臨床病期別五年実測生存率 (Fig. 1)

初診時臨床病期別の各生存率は stage B 75%, stage C 60%, stage D 21%であった。

(2) 初診時針生検組織像における組織悪性度と五年実測生存率 (Fig. 2, 3)

Fig. 2は69症例の初診時針生検組織像のうち最も predominant を示す“primary pattern”による生存率を示した。pattern 1, 2では55.6%, pattern 3 56.5%, pattern 4 32.7%, pattern 5 27.7%であった。Fig. 3

Fig. 1 Actual survival rate clinical stage

Fig. 2 Actual survival rate by histological grade (Gleason's primary pattern)

Fig. 3 Actual survival rate by histological grade (Gleason's score: primary and secondary patterns)

は同一組織内における組織型のうち優位を占める2型の構築の合計, すなわち Gleason's score と五年生存率を示した. score 2~4では50%, score 5~6 52.4%, score 7~8 46.2%, score 9~10 29.1%を得た. なお, pattern 1.2および score 2~4に含まれる症例のうち, それぞれ9例中3例および6例中3例は同一症例であり, いずれも脳血管障害・急性心筋硬塞にて3年以内の死亡となったため生存率の低値をもたらす結果であった.

(3) 初診時針生検組織像と内分泌治療前 TUR-P 組織の悪性度比較 (Fig. 4)

内分泌療法を始める前に排尿障害の改善を目的として行った TUR-P 組織 (20検体) と同一症例の針生検組織の悪性度を比較した. TUR-P 材料にて悪性度が高く評価されたものは9例 (45%) で, その内訳は stage

Fig. 4 Comparison of Histological Grade between Perineal Biopsy and TUR Materials (befor treatment)

B 1例, stage C 2例, stage D 6例であった. 一方, 反対に TUR-P 材料にて悪性度が低く評価されたものは stage D の4例を含む計5例 (25%) であった.

(4) 内分泌療法途上の針生検組織像の変化 (Fig. 5)
内分泌療法にて経過観察中に直腸診所見より前立腺サイズの不変あるいは腫大を来した症例を中心に不随意に反復針生検を行った. 初診時生検後第1回再生検迄の平均期間は12.6ヵ月 (最短3ヵ月, 最長18ヵ月), また初診時生検後第2回再生検迄の平均期間は30.3ヵ月 (最短9ヵ月, 最長67ヵ月) であり, 未治療生検組織像と再生検組織像における組織悪性度の変化を検討

Fig. 5 Change of Histological Grade during Endocrine Therapy.

Table 1 Change of Histological Grade after endocrine therapy in refractory cases

Primary Biopsy		Final Biopsy Grading			
Grade	Gleason's Score	Gleason's Score	Initial Clinical Stage		
			B(n=6)	C(n=25)	D(n=29)
I	2-4	2-4	—	—	—
		5-6	1	2	3
		7-8	—	3	1
		9-10	—	—	1
II	5-6	2-4	—	1	—
		5-6	1	4	2
		7-8	4	2	3
		9-10	—	—	2
III	7-8	2-4	—	—	—
		5-6	—	1	3
		7-8	—	4	5
		9-10	—	3	3
IV	9-10	2-4	—	—	—
		5-6	—	1	1
		7-8	—	—	—
		9-10	—	4	5

した。初診時 stage C と診断された症例（25例）のうち反復生検（60検体）により悪性上昇と評価されたものの31.4%（11/35），悪性度低下を示したものの11.4%（4/35）であった。一方，stage D 症例（29例，67検体）では悪性度上昇例は36.8%（14/38），不変例57.8%（23/38），および悪性度低下例7.8%（3/38）であった。

(5) 治療効果よりみた組織悪性度の変化 (Table 1)

各症例の最終生検材料あるいは剖検により得られた前立腺組織像と初診時針生検組織像を比較し，治療効果別にみた組織悪性度の変化を検討した。内分泌治療において効果群と判定された症例（9 症例）では悪性度の上昇例と低下例がいずれも 4 例（44.4%）であった。一方，再燃例あるいは死亡例（計60症例）の比較では悪性度上昇を示すものの初診時 stage B 6 例中 5 例（83.3%），stage C 25 例中10例（40.0%），stage D 29 例中10例（34.4%）であった。悪性度に変化を認めなかった症例は初診時 stage B 症例の 6 例中 1 例（16.6%），stage C 25 例中12例（48.0%），stage D 29 例中12例（41.3%）であり，さらに悪性度の改善と評価された症例は stage C 25 症例中の 3 例（12.0%）と stage D 29 症例中の 4 例（13.8%）であった。なお，悪性度不変と評価された25症例中 9 例は Gleason's score 9-10 症例であった。

考 察

前立腺癌の治療は Huggins C. ら²⁾の提唱した内分泌療法が依然として主流をなし，過去40余年にわたり君臨してきた。この内分泌療法が前立腺癌治療として

特筆される点として，初回治療ではきわめて多くの有効例がみられることであろう。しかし，現今報告される内分泌療法の効果持続期間は症例によって多様であり，かつ治療効果判定は病勢進行が緩徐であるという理由から早期に，また的確に決論づけられるものではない。比較的長い臨床経過をもち一時的寛解を示す一方，再燃あるいはホルモン抵抗性を来すようになる前立腺癌の本性を解明する必要がある。

前立腺癌の組織構築は heterogenicity が特徴とされ，この点で悪性度診断は病理学者にとって難しい腫瘍とみなされている。悪性度評価については glandular pattern あるいは cytologic feature についてそれぞれ幾つかの分類が提唱され，報告者により用いられる分類が異なるため統一した評価がなされない。こうした点に留意し Gaeta J.F.³⁾は組織型と細胞悪性度の双方の診断を一元化するとともに，より単純な分類が望ましいとしている。また，Tannenbaum M.⁴⁾は組織悪性度の評価に矛盾した臨床病期を示す場合，例えばきわめて高分化型腫瘍で広範囲な骨転移を示す症例では病理診断上の問題よりも再生検による再評価の必要性を挙げている。事実，未分化型腫瘍症例の10%，あるいは stage D 症例の20%強に実測五年生存を越える成果がみられる。

未治療針生検像からみた前立腺癌の組織型は70-80%が分化型腺癌とされるが，内分泌療法の予後報告からみると必ずしも分化型腫瘍が内分泌治療に奏効するとは断言しえない。この点に関して，分化型腫瘍の中には一時的に内分泌療法に効果を発現しても stage が進むにつれて未分化な component が増す傾向にあることを指摘する報告⁵⁾もみられる。これらの点を考えると low stage 症例であっても未分化な組織像を部分的に有する症例を含め，分化型腫瘍においては complete response と判断しえぬ症例は再燃・増悪を来す可能性のあることを十分うかがえる。

一方，Gleason D.F. ら¹⁾は外科的にリンパ節転移巢を検討して前立腺の腫瘍構築からみた組織悪性度と臨床深達度には相関がみられるとしたが，その後の追試にて否定する報告⁶⁾⁷⁾もみられる。今回，われわれの症例に対して行った内分泌療法の効果に関して，臨床病期とともに Gleason による組織悪性度分類を用いた反復針生検組織像の変化を比較し予後との関連について検討してみた。その結果，臨床病期と実測生存率の相関は諸家の報告とほぼ近似するものであった (Fig. 1)。

未治療針生検による前立腺の組織悪性度別に五年実測生存率を primary pattern (Gleason's pattern) のみによる比較のほか, primary pattern+secondary pattern (Gleason's score) についても検討してみた。

結果として, 悪性度の低い pattern 1, 2 および score 2~4 群ではいずれにも含まれる 3 例が脳・心血管障害による早期死亡をきたしたため諸家の報告より統計学上低い生存率を示した。しかし, その他の pattern および score 群においては悪性度の上昇につれて生存率の低下をもたらす結果であった (図 2, 3)。

前立腺癌治療途上において経時的に針生検を行い, 組織像の変化を検討した報告はきわめて少い。Dhom G. ら⁹⁾は内分泌療法あるいは放射線治療にみる前立腺組織像の変化を反復針生検により積極的に検討し報告した。その結果を要約すると, 直腸診による前立腺サイズ縮小化と組織悪性度の改善は多数例において正相関がみられると報告している。反面, 彼らは前立腺萎縮を示した中の 56 例中 11 例 (28.6%) に組織像の変化がみられなかった結果にも注目している。自験例における反復針生検組織相互の比較をみる限り, 悪性度上昇と判断された症例は初診時 stage C (25 症例) の 31.4% (11/35), stage D (29 症例) の 36.8% (14/38) であった (Fig. 5)。これら悪性度上昇例に組織学的悪性度不変症例を加えると stage C 症例 71.4% (25/35) および stage D 症例 92.1% (35/38) にも達した。

組織学的変化の比較は定期的生検により, かつ厳密な治療内容別に検討することが望ましいことは言うまでもないが, 著効例や複雑な日常診療にあって全例に施行することは難しい。われわれが行った再燃あるいは不変と効果判定された場合に行えた反復針生検組織像の比較した結果から, 内分泌療法では組織悪性度の改善をもたらすことは少いと判断された。一般に, 前立腺癌の内分泌療法の影響としてもたらされる前立腺組織像の変化は化学・放射線治療の影響として起る細胞破壊や組織の広範な壊死所見に似た変化を示すことはない。しかも, たとえ内分泌療法有効例においても再生検材料にはば腫瘍細胞集塊が得られること, すなわち腫瘍巣が存続する事実を十分に留意する必要がある。

次に, 内分泌治療の臨床効果別に未治療生検組織像と個々の症例の最終生検組織の比較を行った。再燃あるいは死亡例 (計 60 症例) のうち stage C, D 群 (計 54 例) では悪性度上昇を示したものの 37% (20/54) であり, これに不変例を加えると 81.4% (44/54) であった (表

1)。この点においても前立腺癌の内分泌療法のみでは少なくとも組織悪性度の改善は期待されず, 広範な腫瘍病巣をもつ stage C, D 群における予後不良の徴候を如実に示す結果の裏づけとなるものと考えている。

藤井⁹⁾は前立腺組織像と組織内 DHT 濃度について検討し, 寛解期にある前立腺癌細胞と再燃期のそれには androgen 依存性という biological property に明らかな差があるとしている。また, 再燃現象には癌細胞がいかなる組織形態上の変化があっても biological property の変化こそ androgen 依存性を失っていることを示すことであるとし, 加えて再燃例の組織形態が未治療例と大きく異なっていることを指摘している。

一部前述した如く, 前立腺癌に対する反復生検は報告者あるいは症例により再生検までの期間が一定せず, 加えて治療法や組織悪性度評価も異っている。以上の問題をふまえ, 内分泌療法途上に反復して前立腺生検を行い組織像を再評価する意義は次の理由による。

初診時生検により前立腺癌組織の heterogeneity, 癌細胞の viability を知り, さらに反復針生検により悪性度の比較検討することで治療法の変更時期を知りうる重要な手がかりの 1 つとしてよいのではないかと考えている。

結 語

(1) 前立腺癌 69 症例に内分泌療法を行い, 未治療および治療途上に行った針生検組織像の比較をするとともに予後との関連を検討した。

(2) 臨床病期と五年実測生存率は諸家の報告と近似する結果であった。

(3) 初診時生検組織像を Gleason 分類を用いて評価し, 悪性度から五年生存率を検討すると pattern および score 別のいずれにおいても悪性度上昇とともに生存率の低下傾向がみられた。

(4) 個々の症例に反復して行った針生検組織の悪性度変化を検討した結果, 悪性度上昇を示すもの stage C 31.4% (11/35), stage D 36.8% (14/38), 悪性度不変のもの stage C 40% (14/35), stage D 57.8% (22/38) を得た。

(5) 内分泌治療中, 再燃あるいは死亡例の最終針生検組織像と未治療生検組織像の比較では, stage C, D 群の 37% (20/54) に組織悪性度の上昇変化がみられ, これに不変例を加えると 81.4% (44/54) に達した。

以上より, 前立腺針生検材料の Gleason 分類による

組織悪性度評価は予後を良く反映した。また、内分泌治療の結果として組織悪性度の改善は期待できない。反復針生検による組織悪性度の再評価は再燃時の治療法変更を積極的に行うための重要な indicator となるものと思われる。

本論文の要旨は第73回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Gleason, D.F., Mellinger, G.T. and T. and The Administration Cooperative Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J. Urol.*, 111, 58—64, 1974.
- 2) Huggins, C. and Hodges, C.V.: Studies on prostatic cancer. *Cancer Res.*, 1: 293—297, 1941.
- 3) Gaeta, J.F.: Glandular profiles and cellular patterns in prostatic cancer grading. *Urology*, 17, 33—37, 1981.
- 4) Tannenbaum, M.: Diagnostic criteria for his-

topathologic evaluation of prostatic tissue section. *Urology*, 5, 407—410, 1975.

- 5) Krammer, S.A.: Experience with Gleason's histopathologic grading in prostatic cancer. *J. Urol.*, 124, 223—228, 1980.
- 6) Wilson, J.W.L., Morales, A. and Bruce, A.W.: The prognostic significance of histological grading and pathological staging in carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 130, 481—483, 1983.
- 7) Zincke, H., Utz, D.C., Benson, R.C. Jr. and Patterson, D.E.: Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy for stage C adenocarcinoma of prostate. *Urology*, 24, 532—539, 1984.
- 8) Dhom, G. and Degro, S.: Therapy of prostatic cancer and histopathological follow-up. *The Prostate*, 3, 531—542, 1982.
- 9) 藤井 浩: 前立腺癌の組織学的, 内分泌学的研究. *日泌尿会誌*, 72, 1413—1428, 1981.

(1985年5月30日受付)