Stage A 前立腺癌の組織像と予後

	根	本	良	介
筑波大学臨床医学系泌尿器科	内	田	克	紀
(主任: 小磯謙吉教授)	石	川		悟
	小	磯	謙	吉
神奈川県立衛生短期大学病理	原	田	昌	興

STAGE A CARCINOMA OF THE PROSTATE: HISTOLOGY IN RELATION TO SURVIVAL RATE

Ryosuke Nemoto, Katsunori Uchida, and Kenkichi Koiso

Department of Urology, Institute of Clinical Medicine, The University of Tsukuba

(Director: Prof. K. Koiso)

Masaaki Harada

Department of Pathology, Kanagawa Prefecture College of Nurse and Technology

We reviewed 60 cases of incidental carcinoma treated conservatively. Five year survival rate depending histological grade of Mostofi's, differentiation and Gleason's classification showed a significant difference. Cases in which well differentiated adenocarcinoma involved ≤ 3 chips in a transurethraly resected specimen or ≤ 5 mm diameter of total lesion in an enucleated specimen were classified as stage A₁ (30 cases) and all others were classified as stage A₂ (30 cases). Patients with stage A₁ tumors significantly were better (P less than 0.05) than those with A₂, the 5 year survival rates being 88% and 69%, respectively. We believe that patients in stage A₂ should be treated aggressively. However, we recommend conservative therapy for patients in stage A₁.

要旨: 前立腺の Stage A 癌 (incidental cancer, 偶発癌) 60例を臨床病理学的に検索した。その結果, 以下の知見を得た。1) 組織学的悪性度を grade, 分化度および Gleason 分類で分類し, 各症例群の生存曲線を求めた結果いずれも明らかな差が認められた。2) Stage A 癌を癌巣の大きさと組織学的悪性度から A1癌と A2癌に分類すると, 5年生存率で A1癌90%, A2癌69%となり, 生存曲線の差で有意の値を得た。3) 以上の結果から, Stage A 癌の治療方針を決定する上で, 組織学的悪性度をふまえた, A1, A2分類が重要である。

緒 言

Stage A 前立腺癌 (incidental cancer, 偶発癌) は直腸診で腫瘍硬結を触れず, 臨牀的に前立腺肥大症の診断で手術され, 術中あるいは術後の病理組織検査で癌の診断がついた症例をいう¹⁾²⁾。これらの症例の多くは予後良好であるが約10%近くが将来進行癌に移行するといわれており³⁾, 本邦でもその予後について詳細な成績が報告されている⁴⁾⁵⁾。

我々もすでに Stage A 癌の組織像と予後についての概略を報告したが⁶⁾, 今回は更に組織学的検索を詳細に行い, Stage A 癌の A1, A2分類の意義について比較検討したので報告する。

材料および方法

1. 材料: 1972年から1983年までの間に原田により集計された Stage A 前立腺癌60例のプレパラート標本を用いた⁷⁾。症例はすべて新鮮例で, 前立腺肥大症として手術されたものである。標本の採取法は, 被膜下前立腺摘出45例, 経尿道的切除 (TUR) 15例である。

病理組織学的診断は1人 (M.H.) が行い予後との関連は別個に行った追跡調査に基づいて計算した。

2. 組織学的分類: 組織学的悪性度は, 1) 分化度 (differentiation), 2) 異型度 (grade), 3) Gleason 分類により表した。

分化度は構築異型性の観点から表現したもので, 細

図1 Stage A 前立腺癌の分類

異型度	I	II	III
腫瘍径			
< 5 mm *	A ₁		
≤ 3 chips **			
≥ 5 mm		A ₂	
≥ 4 chips			

* 前立腺摘出術
** TUR

図2 Stage A1. 高分化癌で比較的均一な腺管構造をもって結節状に増殖し、周囲間質への浸潤傾向も乏しい。癌巣は直径6mm 以下。

図3 Stage A2. 高分化癌であるが、間質量は豊富で周囲への浸潤傾向も強く、癌巣は直径6mm 以上に発育している。

図4 Stage A2. 篩状腺管構造の目立つ中程度分化癌で、核異型度も中程度を示している。癌巣境界部の浸潤も不規則である。

図5 Stage A2. 癌巣は微小なものであるが、腺管形成傾向の乏しい微小腺管状ないし索状増殖を示す低分化癌。

胞及び核の異型性は含まれていない。

異型度分類は Mostofi の分類に基づき構築異型性に細胞や核の異型度を加味したものである⁸⁾。

Gleason 分類の詳細については既に報告したとおりで、組織学的所見の優勢像と副次的組織像をもって primary と secondary pattern に分け、それぞれを 1 ～ 5 の score で分類した⁹⁾。

3. A1癌と A2癌 (図 1) : A1癌 ; 摘出組織の標本中で直径5mm 未満の大きさ、または TUR 標本で 3 片以内の組織片に癌巣が認められる大きさで、いずれも低異型度の癌 (図 2)。A2癌 ; 直径5mm 以上、もしくは TUR 標本中 4 片以上に病巣が認められる大きさの癌あるいは癌巣の大きさに関わらず中等度以上の組織異型度を示す癌 (図 3, 4, 5)。

4. 生存率 : Kaplan-Meier 法で計算し¹⁰⁾、生存曲線の差を generalized Wilcoxon 法により検定した¹¹⁾。なお、消息不明例および観察中途生存例は打ち切り例と

表 1 A 1, A 2 癌の内訳

内 訳	A 1	A 2
平均年齢	72.6	71.7
組織材料		
TUR	6	9
摘出術	24	21
治療		
なし	20	9
除睾術	5	15
ホルモン剤	5	6
(除睾術なし)		

表 2 Stage A 癌の Grade と予後

Grade	症例数	5 生 率 (%)	有意差
I	36	84	0.05
II	17	72	
III	7		

表 3 Stage A 癌の分化度と予後

分化度	症例数	5 生 率 (%)	有意差
高 (well)	34	85	0.05
中 (moderate)	20	75	
末 (poor)	6		

して生存率の図の上に示した。対象の60症例中死亡者は15名で、45名の生存者中5年以上追跡しえた症例は30例である。

各症例に対する治療の内訳を表1に示した。前立腺全摘出術による外科的根治手術は1例もなく、除睾術もしくは女性ホルモンによる内分泌療法が31例(52%)に施行された。

結 果

1. Stage A 癌と組織学的悪性度：Stage A 癌における組織像を grade, 分化度, Gleason score により示した。grade 分類では I が36例, II と III が24例でそれぞれの5年生存率は84%と72%であった(表2)。分化度でみると、高分化癌34例, 中等度ないし低分化癌26例で、それぞれ85%, 75%の5年生存率であった(表3)。Gleason 分類では Gleason sum で 2～4 が40例, 5～10が20例で、それぞれの5年生存率は85%と63%であった(表4, 5)。

表 4 Stage A 癌の Gleason 分類

Primary	症例数	secondary	症例数
1	27	1	27
2	19	2	12
3	8	3	10
4	4	4	3
5	2	5	8

表 5 Stage A 癌の Gleason 分類と予後

Gleason sum	症例数	5 生 率 (%)	有意差
2	24	85	0.05
3	6		
4	10		
5	4	63	
6	6		
7	1		
8	4		
9	4		
10	1		

表 6 A 1, A 2 癌の組織像と予後

組織像	A 1	A 2
grade		
I	30	6
II	0	17
III	0	7
分化度		
高	28	6
中	2	18
低	0	6
Gleason sum		
2-4	30	10
5-7	0	11
8-10	0	9
5 年生存率 (%)	90.2±6.7	69.0±9.0 (p<0.05)

2. A1癌とA2癌：全症例の平均年齢は72.1歳で、その内訳はA1癌72.6歳, A2癌71.7歳と両者の間に有意の差は認められなかった。検索例中, A1癌はTUR 6例, 摘出24例, A2癌はTUR 9例, 摘出21例より見いだされた。

A1, A2癌における組織像の内訳を表6に示した。A1癌は分類の規定に従い全例が grade I であった。A2癌では grade II 以上が24例(87%)で、このうち grade I の6例は癌巣が5mm(もしくは4片)以上の症例で

図6 Stage A 癌の生存曲線

あった(表6)。

分化度との関係では、A1癌の2例だけが中等度の分化癌で、その他はすべて高分化癌であった。A2癌では中等度以上の分化癌が24例(80%)であった。

Gleason 分類ではA1癌のすべてが score 2以下であるのに対し、A2癌では score 3以上が Primary patternで14例(46%)、secondary patternで21例(70%)であった。これを Gleason sumで示すとA1癌のすべてが4以下であるのに対し、A2癌では5以上が20例(66%)を占めた。

Stage A 癌の5年生存率をA1とA2に分けて計算すると、それぞれ 90.2 ± 6.7 、 69.0 ± 9.0 となり、生存曲線の差は generalized Wilcoxon testで有意の差を示した(図6)。

考 案

病理組織学的所見や病巣の大きさと予後との関係から、前立腺の Stage A 癌が uniform な腫瘍ではないことはよく知られている。Jewett はこれを A1癌(focal, low grade)と A2癌(diffuse, high grade)に分類する事を提唱した¹⁾。以後、これらの subclass に基づくいくつかの分類基準が報告されてきたが、いずれも A1を低異型度癌、A2を中等度以上の異型度癌とすることに異論はないようである。しかし、focal と diffuse の両者を区別する基準については明らかではない。主に癌病巣の大きさを基準にして、TUR の場合には3～5片以下、50%以下あるいは片葉に限るもの A1癌とする意見もある^{12)~14)}。

今回の報告では低異型度癌については癌病巣の大きさを摘出標本で5mm未満、TUR 標本で3片以内に限るものを A1癌とし、中等度以上の異型癌については癌巣の大きさを問わず、すべて A2癌とした。この点に

ついては矢谷らが前立腺潜在癌のうち浸潤癌の90%以上が5mm以上の径を有していると報告しているのを参考にした¹⁵⁾。また、アメリカの病理学者の90%以上は、摘出標本5mm以下、TUR 標本で3片以内を A1癌と診断しているという報告もあり¹⁶⁾、今回の我々の分類も一応妥当なものと思える。

組織学的異型度と病巣の大きさは良く相関する。Heaney らによれば、高分化癌の92%は小病巣で、中等度以上の未分化癌ではその80%が大病巣を形成しているという¹⁷⁾。Bauer らは顕微鏡の弱拡大視野内におさまる小病巣が高分化癌29例中19例(66%)であるのに対し、中等度以上の低分化癌26例ではわずかに5例にすぎなかったと報告している¹⁸⁾。我々の成績でも、高分化癌34例のうち、腫瘍径5mm以上もしくはTUR 標本で4片以上の大きさになる癌巣はわずかに6例(20%)であった。この傾向は剖検より得られた潜在癌にも認められる。すなわち、矢谷らは120例の潜在癌を分析し、非浸潤癌(Gleason score; 1, 2)の66.6%が5mm未満の小病巣であるのに対し、浸潤癌(Gleason score; 3以上)では5mm未満が17.6%であったと報告している¹⁵⁾。この剖検例での報告は欧米の報告でも同じである¹⁹⁾。

癌巣の組織学的悪性度や大きさは予後とも良く相関する。Sheldon らは高分化癌で5年生存率75%、10年生存率59%であるのに対し、中等度以上の未分化癌では5年生存率59%、10年生存率31%と報告している³⁾。また、Cantrell らの報告では、腫瘍部占拠率5%以下の focal な癌では進行癌に移行する率がわずかに2%であるのに対し、50%以上の占拠率では60%が進行癌に移行すると述べている¹²⁾。本邦の報告でも、限局性癌と瀰漫性癌および分化癌と未分化癌のあいだで5年生存率に有意の差が報告されている⁴⁾⁵⁾。我々の今回の成績では組織学的悪性度を grade 分類、分化度による分類および Gleason 分類のいずれも生存率の曲線の差で有意な相関を示した。

A1, A2分類は癌巣の大きさと組織学的悪性度との二つの要素を取り入れた分類である。今回の成績では A1癌に比べ、A2癌は有意に予後不良であった。Golimbu らは、リンパ節転移が A1癌でほとんど認められなかったのに対し、A2癌では B1癌より頻度が高く予後不良であると述べている²⁰⁾²¹⁾。

以上の点から、Stage A 癌の中でも A2癌を見逃すことなく診断することが重要な事は言うまでもない。我々は、前立腺肥大症の摘出標本を step-section によ

り調べた結果, grade I 癌のほとんどが径10mm 以内に分布するのに対し, grade II 以上の癌の大多数が10 mm 以上の径を有することを指摘した²²⁾. また, これらの癌巣の大多数が腺腫の周辺に分布していることから²³⁾, 摘出標本の病理学的検索を効率よく行うことにより Stage A2癌の診断を確実にすることが出来る. すなわち, 摘出標本においては, 最大限10mm 幅の section とし, 主に腺腫の外側を調べるようにする. 大きな腺腫ではリンゴの皮をむくように標本を切り出し, 外側だけを検索するのも一方法かと思える. 又, TUR 標本では, 腺腫周辺に注意し, 少なくとも3~4片ごとの切片を病理組織学的に検索することが必要と思われる.

Stage A 癌に対する治療法について, 多くの議論がなされてきたが, 現在のところ次のような基本方針が成り立つ¹⁾⁴⁾⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾²⁰⁾. A1癌に対しては治療の必要はなく経過観察だけで十分で, staging operation も不用である. A2癌に対しては stage B 癌と同様の根治的治療が必要である. staging operation によるリンパ節転移の確認も必要で, 転移が無ければ根治的治療の対象とし, 臨床的顕在癌の局所療法に準じた方針が決定されるべきであろう.

結 語

前立腺の Stage A 癌 (incidental cancer, 偶発癌) 60例の臨床病理学的検索の結果, 次の知見を得た.

1. 組織学的悪性度を grade, 分化度および Gleason 分類で分類した症例群の生存曲線にはいずれも明らかな差が認められた.

2. Stage A 癌を癌巣の大きさと組織学的悪性度から A1癌と A2癌に分類すると, 5 年生存率で A1癌 90%, A2癌 69% となり, 生存曲線の差で有意の値を得た.

3. 以上の結果から, Stage A 癌の治療方針を決定する上で, 組織学的悪性度をふまえた, A1, A2分類が重要である.

本論文に用いた症例は1972~1983年の間に, 原田が登録集計したもので以下の諸施設の協力を得た. 関係機関の泌尿器科医並びに病理医の諸先生がたに深謝します. 筑波大学付属病院, 県立中央病院, 平鹿組合総合病院, 由利組合総合病院, 雄勝中央病院.

文 献

- 1) Jewett, H.J.: The present status of radical prostatectomy for stage A and B prostatic cancer. *Urologic Clinics of North. America*, 2, 105—124, 1975.

- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器, 病理前立腺癌取り扱い規約(第1版), 金原出版, 東京, 1985.
- 3) Sheldon, C.A., Williams, R.D. and Fraley, E.E.: Incidental carcinoma of the prostate: A review of the literature and critical reappraisal of classification. *J. Urol.*, 124, 626—631, 1980.
- 4) 横山正夫, 河村 敦, 福谷恵子, 東海林文夫, 鈴木徹, 金村三樹郎: 手術標本の病理学的検索で発見された前立腺癌の治療法とその成績. *日泌尿会誌*, 73, 1269—1276, 1982.
- 5) 堀内誠三, 保坂義男, 親松常男, 中沢 和, 小林秀樹, 藤目 誠, 吉野信二: 前立腺潜在癌の治療とその成績—A Retrospective study. *日泌尿会誌*, 76, 1006—1014, 1985.
- 6) Nemoto, R., Harada, M., Uchida, K., Koiso, K., Abe, R. and Kato, T.: Incidental carcinoma of the prostate: Histopathology and natural history. *Jan. J. Clin. Oncol.*, 15, 619—623, 1985.
- 7) 根本良介, 原田昌典: 前立腺癌の臨床病理学的研究. 1. 秋田県における罹患率の算定. *泌尿紀要*, 28, 269—271, 1982.
- 8) Harada, M., Mostofi, F.K., Corle, D.K., Byar, D. P. and Trump, G.F.: Preliminary studies of histologic prognosis in cancer of the prostate. *Cancer Treat. Rep.*, 61, 223—225, 1977.
- 9) Gleason, D.F., Mellinger, G.T. 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.
- 10) Kaplan, E.S. and Meier, P.: Non-parametric estimation from incomplete observation. *Am. Stat. Assoc. J.*, 53, 457—480, 1958.
- 11) Gehan, E.A.: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily single-censored samples. *Biometrika*, 52, 203—233, 1965.
- 12) Cantrell, B.B., Deklerk, D.P., Eggleston, J.C., Biotnott, J.K. and Walsh, P.C.: Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade. *J. Urol.*, 125, 516—520, 1981.
- 13) Donohue, R.E., Pfister, R.R., Weigel, J.W. and Stonington, O.G.: Pelvic lymphadenectomy in stage A prostatic carcinoma. *Urology*, 6, 273—275, 1977.
- 14) Catalona, W.J. and Scott, W.W.: Carcinoma of the prostate: A review. *J. Urol.*, 119, 1—10, 1978.
- 15) Yatani, R., Chigusa, I., Akazaki, K., Stemmerman, G.N., Welsh, R.A. and Gorrea, P.: Geo-

- graphic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int. J. Cancer*, 29, 611—616, 1982.
- 16) Golimbu, M., Classer, J., Schinella, R. and Morales, P.: Stage A prostate cancer from pathologist's view point. *Urology*, 18, 134—136, 1981.
 - 17) Heaney, J.A., Chang, H.C., Daiky, J.J. and Prout, G.R. Jr.: Prognosis of clinically undiagnosed prostatic carcinoma: the influence of endocrine therapy. *J. Urology*, 118, 283—287, 1977.
 - 18) Bauer, W.C., McGarvan, M.H. and Carlin, M. R.: Unsuspected carcinoma of the prostate in suprapubic prostatectomy specimens: a clinicopathological study of 55 consecutive cases. *Cancer*, 13, 370—378, 1960.
 - 19) Scott, R., Mutchnik, D.L., Laskowski, T.Z. and Schmalhorst, W.R.: Carcinoma of the prostate in elderly men: incidence, growth characteristics and clinical significance. *J. Urology*, 101, 602—607, 1969.
 - 20) Golimbu, M. and Morales, P.: Stage A2 prostatic carcinoma: Should staging system be reclassified?. *Urology*, 13, 592—596, 1979.
 - 21) Golimbu, M., Schinella, R., Morales, P. and Kursus, S.: Differences in pathological characteristics and prognosis of clinical A2 prostatic cancer from A1 and B disease. *J. Urol.*, 119, 618—622, 1978.
 - 22) Nemoto, R., Harada, M., Uchida, K. and Koiso, K.: Incidental carcinoma in Japan: Tumor size and histological characteristics. *Appl. Pathol.*, 3, 215—220, 1985.
 - 23) Uchida, K., Nemoto, R., Koiso, K. and Harada, M.: Incidental prostatic carcinoma diagnosed by the step-section technique of the surgical specimen: Histopathological characteristics in Japanese cases. (in press).

(1986年3月28日受付)