前立腺癌の組織学的検討：生検時および剖検時の比較

千葉大学医学部泌尿器科学教室（主任：島崎 淳教授）

安藤 研 布施 秀樹 島崎 淳

旭中央病院泌尿器科（部長：村上信乃）

村 上 信 乃

帝京大学医学部付属市原病院病理部（主任：長尾孝一教授）

松 寄 理

COMPARISON OF GRADE OF PROSTATE CANCER BETWEEN PRETREATMENT AND AUTOPSY

Ken Ando, Hideki Fuse and Jun Shimazaki

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University, Chiba

(Director: Prof. J. Shimazaki)

Shino Murakami

Department of Urology, Asahi General Hospital

(Director: S. Murakami)

Osamu Matsuzaki

Department of Surgical Pathology, Ichihara Hospital, University of Teikyo, School of Medicine, Ichihara

(Director: Prof. K. Nagao)

In 37 cases of prostate cancer treated by endocrine therapy, grade was compared between the specimen obtained at the start of treatment and that at autopsy.

Nine cases of 23 of moderately differentiated cancers as the start of the treatment progressed to poorly differentiated cancers and the other showed no change during the courses. There were similar grades during whole courses in cases showing poorly differentiated cancers at the start of treatment.

Seven cases of 16 of poorly differentiated cancers at the start showed unresponsiveness to endocrine therapy.

At autopsy, the same grade was observed between the prostate and the sites of metastases.

要旨：前立腺癌は経過中に組織学的分化度を変化し、再燃後には、低分化傾向がみられることを既に報告した（日泌尿会誌，74：989，1983）。今回さらに症例を追加し、生検時と剖検時の病理組織像の比較を行なった。用いた37例は、全例癌死であり、いずれも内分泌療法が施行された。生検剖検間に取扱い規約による分化度の変化をみたものが9例、不変のものは28例であり、前者はすべて中分化型が低分化型となったもので、後者は中分化型12例、低分化型16例であった。低分化型で分化度の不変のものに内分泌療法無効例が多かった。生検剖検間で取扱い規約により不変とされた28例でも Gleason score でみると、その40%は剖検時 score が大となっていた。したがって内分泌療法後に再燃したものは、治療前に比べて、低分化傾向になるとみなせた。剖検時、転移部位の分化度は、多くは、原発巣と同じ分化度であった。

緒 言

Huggins ら¹⁾により提唱された前立腺癌に対する内分泌療法は治療開始時には、有効性が高く、治療の主

体をなしてきたが、数年のうちに過半数が内分泌療法に対する反応性を失ない再燃する。再燃例の予後はよくなく、前立腺癌の治療上、その対策は重要な問題と

なる。再燃の機序は、いろいろ討議されているが、まだ不明である²⁾。既に当教室より³⁾内分泌療法後再燃するに従い、組織像の変化することを報告したが、今回さらに症例を加えて内分泌療法に対する反応性の変化と組織像との関係を検討した。

対象および方法

1963年より1984年までに千葉大学および旭中央病院泌尿器科において剖検した前立腺癌37例を対象とした。治療開始時、生検組織材料をえたが、これは針生検35例、前立腺全摘除術および被膜下摘除術は、それぞれ1例であった。

初回治療として内分泌療法⁴⁾（去勢および直後よりジエチルスチルベストロール 2 燐酸250～500mg 1カ月投与、以後ヘキサステロール30mg/日またはエチニルエストラジオール1～3mg/日投与）を施行したものが27例、放射線療法 7 例、下垂体照射 2 例および前立腺全摘除術 1 例である。初回放射線療法の全例と前立腺全摘除術 1 例はすべて再発し、その後、内分泌療法を実施された。初回ないし追加内分泌療法の治療効果の不十分なものと内分泌療法後、再燃した例には化学療法を追加した。

内分泌療法等により制癌後、原発巣ないし転移巣の新たな発生や増悪したものを、それぞれ局所または全身再燃とした⁵⁾。この診断にはレ線、骨シンチグラフィおよび前立腺超音波断層法を用いた。酸性フォスファターゼの上昇のみは、再燃と判定しなかった。

病理組織分化度（以下 grade）は Gleason system⁶⁾および前立腺癌取扱い規約⁷⁾に従った。Gleason system は、pattern 1, 2を高分化型、3を中分化型、4, 5を低分化型としたが、これは、ほぼ取扱い規約の高、中および低分化型と同じであったため区別しなかった。また primary pattern と secondary pattern の Gleason 評点の和を score とした。原発巣の生検時と剖検時の grade（取扱い規約）を比較し、grade の変化したものを変化群、変わらないものを不変群とした。

結 果

1) 生検時および剖検時の grade：生検時の grade は、中分化型21例(57%)、低分化型16例(43%)であった。score でみると、8が大部分を占め、以下6および9、ついで5および10となっており、悪性度の大である score 8以上が90%以上を占めた（Table 1）。

生検と剖検の比較では、不変群がほぼ3/4を占め、他は変化群であった。変化群は、全例、中分化型が低分化型となったものであった（Fig. 1）。なお、前立腺全

Table 1. 生検時の組織所見

生検時 grade*	例 数
中 分 化 型	21 (57)
低 分 化 型	16 (43)
計	37

Gleason score	例 数
5	1 (3)
6	2 (5)
8	31 (84)
9	2 (5)
10	1 (3)
計	37

* 前立腺癌取扱い規約 () : %

Fig. 1. 症例 K.A.

a, 中分化型（前立腺，生検），b, 低分化型（前立腺，剖検）

摘除術を施行した例は、全摘標本は、中分化型、剖検では、前立腺欠損部を介して膀胱直腸瘻をなし、そこに低分化型腺癌の浸潤があった。不変群は、中分化型21例のうち57%（Fig. 2）および両者とも低分化型のものであった（Table 2）。Gleason score では、変化群は、3 + 5 であった8例のうち6例が5 + 5 となって

Fig. 2. 症例 K.Y.

a. 中分化型（前立腺，生検），b. 中分化型（前立腺，剖検）

Table 2. 生検と剖検の比較

生検・剖検時 grade*	例 数
変 化 群	9 (24) (全例，中分化型)
不 変 群	28 (76) (中分化型 12) (低分化型 16)

* 前立腺癌取扱い規約 (): %

いた。3 + 2 のものも剖検時，5 + 5 と変化していた。不変群は，5 + 3 が5 + 5 となったものが6 例と最も多く，剖検時 score の大きくなったものは，40%を占めており，不変群として分類されていても，その内容は，低分化傾向を示した。37例全体では，57%のものが score が大となった（Table 3）。

2）初診時 stage：変化群は stage C 5 例，D 4 例，不変群は，それぞれ10例および18例であり，不変群に stage D の占める割合が大であった。

3）初診時年齢および観察期間：変化群の初診時年齢は，55～83歳，平均68.0歳，不変群のそれは，47～83

Table 3. 生検・剖検間の Gleason score の変化

生検・剖検時 grade*	Gleason score		例数
	生検時 score	剖検時 score	
変化群（9例）	3 + 5	→ 5 + 5	6
	3 + 5	→ 5 + 3	1
	3 + 5	→ 5 + 4	1
	3 + 2	→ 5 + 5	1
不変群（28例）	3 + 5	→ 3 + 5	9
	5 + 3	→ 5 + 5	6
	5 + 3	→ 5 + 3	4
	5 + 3	→ 5 + 4	2
	3 + 3	→ 3 + 5	2
	5 + 5	→ 5 + 5	1
	5 + 4	→ 5 + 4	1
	3 + 5	→ 4 + 5	1
	5 + 4	→ 5 + 5	1
	5 + 3	→ 4 + 3	1

* 前立腺癌取扱い規約
□：剖検時，Gleason score が大となったもの

Table 4. 初診時血清酸性フォスファターゼ値

生検・剖検時 grade*	酸性フォスファターゼ値		
	高 値	正常値	計
変 化 群	8	1	9
不 変 群	18	10	28
計	26	11	37

* 前立腺癌取扱い規約

歳，平均69.4歳であり，差をみなかった。
観察期間は，前者が2～102ヵ月，平均26.2ヵ月，後者が2～105ヵ月，平均31.0ヵ月とこれも差をみなかった。
4）初診時酸性フォスファターゼ値：変化群は高値を示したものが8例，正常値のものが1例，不変群は，それぞれ18例および10例であり，変化群に酸性フォスファターゼ高値を示すものが多かった（Table 4）。
5）治療内容：変化群は内分泌療法7例，内分泌療法＋放射線療法1例および下垂体照射1例であった。不変群は14例が内分泌療法，13例が内分泌療法＋放射線療法および1例が下垂体照射であり，内分泌療法＋放射線療法の占める割合が大であった（Table 5）。

6) 治療効果：内分泌療法有効例(再燃)は，変化群，不変群両者に差をみなかった。変化群は不変群に比し，局所再燃様式をとるものが多かった (Table 6)。

Table 5. 両群の治療内容

生検・剖検時 grade*	治 療 内 容		
	内分泌療法	内分泌療法 放射線療法併用	下垂体照射
変化群	7	1	1
不変群	14	13	1
計	21	14	2

* 前立腺癌取扱い規約

Table 6. 内分泌療法の効果

治 療 効 果	生検・剖検時 grade*		計
	変化群	不変群	
無効	3	10 (中 ¹⁾ 3,低 ²⁾ 7	13
再燃 ³⁾ (全身)	1	10 (中4,低6)	11
再燃 (局所+全身)	4	7 (中4,低3)	11
計	8	27	35

* 前立腺癌取扱い規約

¹⁾ 中分化型 ²⁾ 低分化型 ³⁾ 原発巣は臨床的に制癌状態

考 按

前立腺癌は80%以上の例が，初回内分泌療法に反応する⁸⁾。しかし数年のうちに過半数がホルモンに対する反応性を失ない再燃する。なお今回の検討では，対象が剖検例のため内分泌療法無効例が35%と多かった。前立腺癌の組織像は，多様性で異なる grade の組織が混在している。最近，grade とアンドロゲン結合蛋白ないし前立腺癌組織中ジヒドロテストステロン (DHT) との関係が観察され，grade の低いものは，両者が少ないことが示された^{9)~11)}。またアンドロゲン結合蛋白および DHT は，内分泌療法に対する反応性と

Table 7. grade 別の内分泌療法の効果

生検時 grade*	剖検時 grade*	内分泌療法の効果				計
		有効→再燃 (全身, 局所+全身)			無効	
中 ¹⁾	低 ²⁾ 変化群	5	1	4	3	8
中	中 } 不変群	8	4	4	3	11
低	低 }	9	6	3	7	16

* 前立腺癌取扱い規約 ¹⁾ 中分化型 ²⁾ 低分化型

Table 8. 剖検時遠隔転移部位

転移部位	変化群 (9 例)	不変群 (28例)	計 (37例)
リンパ節	7 (78)	28 (100)	35 (95)
骨	8 (89)	27 (96)	35 (95)
肺	4 (44)	17 (61)	21 (57)
肝	1 (11)	13 (46)	14 (38)
副 腎	1 (11)	5 (18)	6 (16)
腹膜・腸管	1 (11)	2 (7)	3 (8)
乳 房	0 (0)	1 (4)	1 (3)

(): %

関係することがいわれており^{10)~12)}，アンドロゲン依存性の指標とみなされる。したがって grade とアンドロゲン依存性が関連することになり，今回の検討でも低分化型に内分泌療法無効例が多かった。以上のことより，低分化癌は高分化および中分化癌より予後が悪いといえる^{13)~16)}。

同一症例で grade の変化について検討した報告は少なく，放射線療法前後の grade の変化をみた Kiesling の報告¹⁷⁾，cryosurgery による組織学的変化を検討した Peterson のそれ¹⁸⁾等を散見するのみである。前

Fig. 3. C.Y.

a. 中分化型(前立腺, 剖検), b. 低分化型(リンパ節, 剖検)

Fig. 4. 症例 R.T.

a. 中分化型(前立腺, 剖検), b. 低分化型(肝臓, 剖検)

Table 9. 前立腺と遠隔転移部位の grade が異なる例

症例	生検時, 前立腺の grade*	剖検時, 前立腺および遠隔転移部位の grade*				
		前立腺	リンパ節	肝	肺	骨
1	中 ¹⁾	中	低 ²⁾			
2	中	中	低		低	中
3	中	中	低	低	低	
4	中	中	低	低		低
5	中	中				低
6	中	中	低	低	低	低
7	中	低				中
8	中	中	低			
9	中	中	低		低	低
10	中	中	低	低	低	低
11	低	低	中			中
12	中	中	低			低
13	低	低	中			中

* 前立腺癌取り扱い規約 ¹⁾ 中分化型 ²⁾ 低分化型

立腺癌は経過が長く、剖検まで follow up できる症例が少ないこと、治療後の生検が技術的に困難なことも一因と思われる。

今回、剖検時の原発巣の grade が生検時のそれに比

し、過半数の例で低分化傾向が示された。なお前回、低分化癌が剖検時、中分化型となった例を報告したが³⁾、さらに剖検時の全部位を検討した結果、低分化癌としたほうが良いとみなせたので、本報告では、それに従った。異なる grade よりなる前立腺癌は、依存性の異なる組織の集合とみなしうるので、内分泌療法施行中に grade の高いアンドロゲン依存性のある組織が脱落し、低分化の組織が残ри、結局は、反応性のないものの集団となることが考えられる。この点からみると低分化癌は内分泌療法抵抗性の可能性が大きい。低分化癌でも内分泌療法開始時に反応し、早く再燃することより、もし低分化癌の cell cycle が高分化や中分化癌のそれより短かければ、早く性質が変化することも考えられる¹⁹⁾。

局所が臨床的に制癌されているものでも、剖検時、癌組織の残存をみた。このことは、内分泌療法により低分化傾向になるが、再燃するためには、なんらかの機序で、これら残存した組織の性質が変化し増殖することを要するのだろう。自験例で中分化型から低分化型に grade の変化したものに局所再燃例が多かった

ことは、このことを示唆している。再燃例の進展が早いことも、これを裏付けているものといえる。ちなみに内分泌療法後に再燃したものの組織のアンドロゲン結合蛋白は、ほとんどみられないことも内分泌療法反応性の消失をうかがわせる²⁰⁾。

遠隔転移部位の組織像について、原発巣のそれと比較検討した報告は少ないが、悪性度の高い低分化の組織が転移に関与するとの報告もある²¹⁾。リンパ節に関しては、staging pelvic lymphadenectomyによってえられたリンパ節の grade は、原発巣のそれと差がないとするものが多い^{22)~24)}。したがって今回、剖検時、転移巣の grade は、原発巣と同様、低分化傾向を示したが、内分泌療法による影響と考えてよいだろう。

前立腺癌の進行に伴い、grade が変化し低分化傾向を示すことを見出した。したがって前立腺癌は、1つの治療法により制癌されたごとくみえても残存する組織より再燃する可能性を示すものであり、臨床的経過をよく説明できる。以上をふまえて、前立腺癌の対策に役立てたいと考えている。

結 語

前立腺癌剖検例37例について治療開始時の生検組織像と剖検時のそれを比較検討した。

生検時、中分化型21例(57%)、低分化型16例(43%)であったが、剖検時、前者は9例が低分化型となり、12例は grade に変化なかった。後者はいずれも grade は不変であった。37例中25例(68%)が剖検時低分化型となった。また、たとえ両者間に grade の差をみなくとも Gleason score でみると不変群28例中、40%は低分化傾向をみた。

低分化型で不変群に内分泌療法無効例が多かった。

剖検時、転移部位の grade は、13例(34%)は、前立腺と異なる grade を示したが、多くは、原発巣と同じであった。

文 献

- 1) Huggins, C. and Hodges, C.V.: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Research*, 1, 293—297, 1941.
- 2) 島崎 淳, 宮内大成, 安藤 研, 榊鏡年清, 山口邦雄, 角谷秀典, 岡野達弥, 小玉孝臣: 前立腺癌のホルモン応答機構. *臨床科学*, 19, 1312—1321, 1983.
- 3) 安藤 研, 丸岡正幸, 榊鏡年清, 島崎 淳, 松寄理: 前立腺癌剖検例の病理組織学的検討. *日泌尿会誌*, 74, 989—993, 1983.

- 4) 島崎 淳, 伊藤晴夫, 宮内大成, 布施秀樹, 井坂茂夫: 前立腺癌の内分泌療法. *Oncologia*, 10, 82—98, 1984.
- 5) 布施秀樹, 安藤 研, 原 繁, 座間秀一, 島崎淳: 前立腺癌の再燃と再燃癌に対する化学療法. *泌尿紀要*, 31, 281—287, 1985.
- 6) Gleason, D.F.: Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother. Rep.*, 50, 125—128, 1966.
- 7) 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.
- 8) 島崎 淳, 伊藤晴夫, 脇坂正美, 丸岡正幸, 宮内大成, 野積邦義, 内藤 仁, 松村 勉, 小玉孝臣: 前立腺癌とホルモン療法. *臨床科学*, 17, 877—885, 1981.
- 9) Matsumura, T., Naito, H., Yamaguchi, K., Ito, H., Matsuzaki, O., Kambegawa, A. and Shimazaki, J.: Histochemical observation of R1881-binding protein in human prostatic cancer. *Urol. Internat.*, 38, 25—28, 1983.
- 10) Geller, J., Vega, D.J. De La, Albert, J.D. and Nachtsheim, D.A.: Tissue dihydrotestosterone levels and clinical response to hormonal therapy in patients with advanced prostate cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 58, 36—40, 1984.
- 11) 武田克治: 前立腺癌における androgen 依存性の biochemical indicator としての前立腺組織内 androgen 濃度に関する研究. *日泌尿会誌*, 76, 1125—1137, 1985.
- 12) Yamaguchi, K., Sumiya, H., Fuse, H., Matsuzaki, O., Ito, H. and Shimazaki, J.: Androphilic protein studied histochemically in stage D2 prostatic cancer. *Cancer*, 61, 1425—1429, 1988.
- 13) Gaeta, J.F., Asirvatham, J.E., Miller, G. and Murphy, G.P.: Histologic grading of primary prostatic cancer: A new approach to an old problem. *J. Urol.*, 123, 689—693, 1980.
- 14) Wilson, D.E., Harper, M.E., Jensen, H.M., Ikeda, R.M., Richards, G., Peeling, W.B., Pierrepont, C.G. and Griffiths, K.: A prognostic index for the clinical management of patients with advanced prostatic cancer: A British prostate study group investigation. *The Prostate*, 7, 131—141, 1985.
- 15) Sogani, P.C., Israel, A., Lieberman, P.H., Lesser, M.L. and Whitmore, W.F. Jr.: Gleason grading of prostate cancer: A predictor of survival. *Urology*, 25, 223—227, 1985.
- 16) 熊本悦明, 塚本泰司, 島崎 淳, 大島博幸, 吉田修, 斉藤 泰, 原田昌興: 前立腺癌の予後因子の分

- 析—前立腺癌の内分泌療法における検討—。協栄生命研究助成論文集 II, 21—33, 1986.
- 17) Kiesling, V.J., Mcaninch, J.M., Goebel, J.L. and Agee, R.E.: External beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: A clinical follow up. *J. Urol.*, 124, 851—854, 1980.
 - 18) Petersen, D.S., Milleman, L.A., Rose, E.F., Bonney, W.W., Schmidt, J.D., Hawtrey, C.E. and Culp, D.A.: Biopsy and clinical course after cryosurgery for prostatic cancer. *J. Urol.*, 120, 308—311, 1978.
 - 19) Lala, P.K.: *Methods in cancer research*, Edited by Harris Busch vol VI 4—95, Academic Press, New York, and London, 1971.
 - 20) 角谷秀典, 石井弘之, 布施秀樹, 松寄 理, 島崎 淳: 前立腺癌アンドロゲン結合蛋白の組織化学: Gleason 分類および再燃例について。第75回日本泌尿器科学会総会, 1987.
 - 21) Heaney, J.A., Chang, H.C., Daly, J.J. and Prout, G.R. Jr.: Prognosis of clinically undiagnosed prostatic carcinoma and the influence of endocrine therapy. *J. Urol.*, 118, 283—287, 1977.
 - 22) Kodama, T., Gotohda, E., Takeichi, N., Kuzumaki, N. and Kobayashi, H.: Histopathology of regression of tumor metastasis in the lymph nodes. *Cancer Res.*, 35, 1628—1636, 1975.
 - 23) Murphy, P., Gaeta, J.F., Pickren, J. and Wajzman, Z.: Current status of classification and staging of prostate cancer. *Cancer*, 45, 1889—1895, 1980.
 - 24) 布施秀樹, 座間秀一, 秋元 晋, 島崎 淳, 松寄 理, 村上信乃, 五十嵐辰男: 前立腺癌の staging pelvic lymphadenectomy. *泌尿紀要*, 32, 1465—1470, 1986.

(1988年 3 月 1 日受理)