

## 前立腺癌の日米頻度差についての病態病理学的比較

原田 昌興\*

## はじめに

前立腺癌は米国はじめ欧米先進諸国では男性の人口 10 万対 23.7~52.3 と肺癌に次いで第 2 位にランクされる高死亡率を示し、罹患率では全部位中最高頻度のがんであるが、本邦では 1997 年の粗死亡率 10.2 で、欧米に比べるとはるかに低率であり、男性がん死因のうち直腸がんに次いで第 8 位を占めるに過ぎない<sup>1)</sup>。しかし、罹患数は 1995 年の統計で 11,304 名、全男性がん罹患者の 4.3% をしめ、食道がん、膵臓がんより高頻度の発生を示し、近年はとくに増加傾向が著しい。1998 年の年齢調整死亡率は 10 万対 8.6 で、過去 20 年間に 2 倍以上となっている (図 1)。この増加傾向は今後も続き、

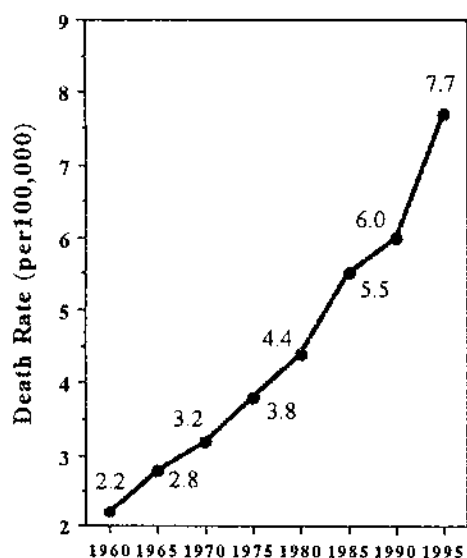


図 1. 前立腺癌年齢調整死亡率の年次推移

2015 年には罹患率 20.3、死亡率は 9.8 にまで上昇すると予測され、現在泌尿器科領域で最も高頻度に見られる腫瘍であり、すべての悪性新生物の中で最も増加傾向が著しい。

前立腺癌は典型的な高齢者発生がんであり、この著増傾向は近年の人口高齢化と無縁ではないであろうが、その要因のみでは説明は困難である。今や世界の最長寿国に仲間入りした日本と、米国の前立腺臨床癌の頻度が何故この様に異なるかについての病理学的比較検討を中心にお示ししたい。

## 1. 前立腺癌の組織学的分類

前立腺癌の確診は組織学的になされ、組織型及び異型度により分類される。前立腺癌の約 98% は腺癌であり、その異型度は組織分化度 differentiation、すなわち腺管形成の成熟度、ないし細胞、特に核異型度 nuclear anaplasia あるいは分化度と核異型度の両者を指標として判定される。本邦では 1985 年に泌尿器科学会と病理学会の合同委員会による前立腺癌取扱い規約が定められ、一般病理医が抵抗なく容易に適用可能で、判定者間の誤差の少ない単純化した指標、すなわち分化度のみによる、高、中、低分化腺癌の 3 段階分類を規定している<sup>2,3)</sup>。米国では近年 Gleason 分類と呼ばれる前立腺癌のみに適用される特異な分類法が推奨されている。Gleason 分類は腺管形態と浸潤性増殖態様によって Pattern 1 (Grade 1) から Pattern 5

\* 神奈川県立がんセンター臨床研究所 所長

〒241-0815 横浜市旭区中尾 1-1-2 Tel: 045-391-5761 Fax: 045-366-3157

(Grade 5) までの5型に分類し、前立腺癌の組織学的多様性を考慮して優勢な組織型 primary grade と随伴組織型 secondary grade をそれぞれ判定、両異型度の和により2から10までの9段階のスコアに分類する<sup>3,4)</sup>。実際にはスコア2-4、5、6、7、8-10 ないし2-4、5-6、7、8-10の4~5段階に集約される。異型度分類は予後因子として有用であることが望まれるが、日米症例とも本邦規約分化度分類でも、Gleason 分類でも有意の関連を認める。日米症例間で異型度による予後の差はみられない<sup>5)</sup>。

## 2. 前立腺の日米非臨床癌発生頻度の比較

前立腺癌は、臨床的に1)臨床癌、2)オカルト癌 (occult carcinoma)、3)偶発癌、4)ラテント癌 (latent carcinoma) に区別される<sup>2,6)</sup>。オカルト癌は、原発巣の発見に先立ち骨転移などにより癌の存在が明らかな臨床癌であり、ラテント癌は、生前癌の徴候はなく剖検時の前立腺組織の検索で発見される非臨床癌で、両者は明確に区別しなければならない。偶発癌は良性病変、主として前立腺肥大症の診断のもとに治療目的で施行された経尿道的切除術あるいは被膜下摘除術などによる外科的切除組織材料の病理学的検索で発見される癌であり、ラテント癌とともに pathologist cancer である。前立腺ではこの偶発癌、ラテント癌などの非臨床癌が極めて高率に発見される。本邦における臨床癌の頻度は欧米に比ぶべくもないが、偶発癌の頻度は平均 5.5~7.0%程度、欧米でも 7.1~8.1%であ

まり差はない<sup>7-9)</sup>。ラテント癌の頻度も50歳以上男性の平均 20%前後に発見されており、欧米でも 20 数%であり、やはり頻度差のないことは以前より指摘されている (表 1)。偶発癌もラテント癌も加齢と共にその頻度は対数的に上昇し、80 歳以上高齢者でのラテント癌の頻度は実に 35%~45%に達し、年齢依存性癌としての特徴を示す。日本は米国より高齢者人口の割合が多いと推測されるが、臨床癌の頻度は極めて低率で、ラテント癌と臨床癌との比率は、日本在住日本人では 138:1、ハワイ移住日本人では 23:1、米国黒人は 13:1 と実に日本人の十倍も高い発生頻度を示している<sup>10)</sup>。

## 3. 日米偶発癌の病理学的比較

偶発癌は臨床的に stage A 癌と位置付けられ、A 癌は癌巣の大きさや分化度、組織異型度により A1 と A2 に亜分類されるが、未だ国際的に統一された基準はない<sup>7-9)</sup>。本邦では、高分化の微小癌、すなわち経尿道切除術材料では 3 切除片ないし 5 片以内、摘出術組織では片葉ないしは径 10mm 以下の高分化癌のみを A1 とし、それ以外はすべて A2 に分類している<sup>2)</sup>。米国 51 例、本邦 131 例の A 癌の分化度分布を比較すると、本邦例では高分化症例が、米国では中分化症例が多く、A 癌の分化度分布は異なる<sup>5)</sup>。Gleason score 分布でも、本邦例では Gleason grade 2-4 の症例の比率が高く、米国例では Gleason score 5-7 の症例がほぼ半数以上を占めている。反面、本邦例では低分化の Gleason

表 1. 本邦及び欧米における前立腺偶発癌・ラテント癌の頻度

	自験例	本邦報告	欧米報告
被膜下摘除術 (SCP)	9.9%	6.9% (4.5 - 20.0%)	8.1% (4.7 - 24.0%)
系尿道切除術 (TUR)	9.6%	5.4% (1.9 - 20.6%)	7.1% (3.5 - 21.7%)
ラテント癌 (剖検例)		19.9% (4.3 - 31.3%)	19.4% (12.0 - 46.0%)

score 8-10 の頻度が米国よりも高い。本邦例のうち Stage A2 相当例のみに限定して米国例と比較すると、本邦 A2 では低分化症例が米国例より有意に頻度が高いが、Gleason score 7 までの症例には有意の頻度差は見られない (図 2)。つまり、米国の stage A 癌は A2 に相当する例が多いと推測され、また本邦の A2 には高異型

度であるのに発見されなかった症例が存在することが示唆される。本邦 A2 と米国の全 A 癌における種々組織学的パラメーター平均値の比較でも Gleason primary grade は若干本邦例で高値である以外は明らかな差がなく、米国 A 癌は A2 相当例が多いものと推察される (図 3)。

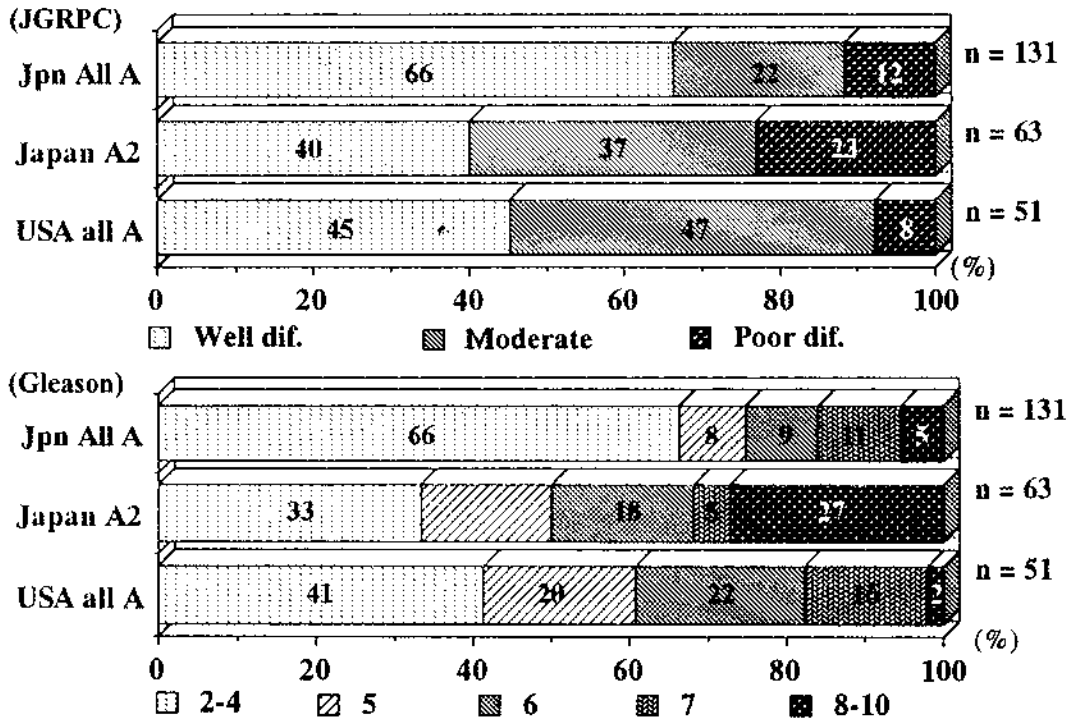


図 2. 日米 Stage A 癌の分化度および Gleason score 別症例の頻度

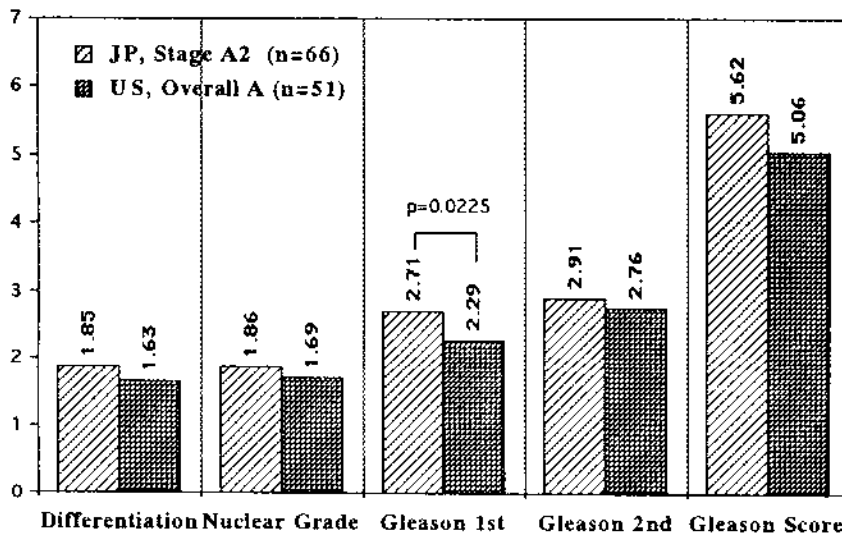


図 3. 本邦 Stage A2 症例と米国全 Stage A 症例の組織学的パラメーターの比較

4. WHO-Mostofi による組織型分類による比較

WHO-Mostofi により編纂された前立腺癌組織型分類<sup>6)</sup>では、腺癌を large acinar, small acinar, cribriform, solid/trabecular の pattern に分けている。この分類に準拠して若干の修飾を加え、大・小単純腺管 (large and small simple gland, LSG)、微小腺管 (micro-gland, MIC)、融合腺管 (fused gland, FUS)、篩状腺管 (cribriform, CRB)、髄様・充実 (medullary/solid, MED)、索状 (column-cords/trabecular, CC) の 6 組織型を規定して、各症例におけるそれぞれの組織要素の構成率を簡易計測により求め分析した。全 A 癌の平均組織構成では、日米両群とも LSG の比率が最も高率であり、本邦例では米国例に比して若干 MIC、CRB の構成比に相違が見られるが著明な差はない。しかし、米国の A 癌と本邦の A2 のみを比較すると、本邦 A2 例では LSG は 48% に過ぎず、CRB、FUS、CC の構成率が有意に高い傾向が認められる (図 4)。さらに、前立腺全摘術の施行された Stage B 症例の組織構成を日米で比較してみると、本邦例ではやはり米国例に比して CRB の構成率が高い傾向を示していた。臨床的進行癌、転移陽性の Stage D 症例ではこの傾向がより明らかで、進行癌の組織態様には日米で著しい相違が認められる。

すなわち、米国例は既に骨転移などの転移陽性の Stage D 症例においても高分化組織型である LSG の平均構成率が 38% と全構成組織要素のうち最も比率が高いが、本邦の Stage D 例で

は LSG は平均 19% で CRB の構成率が 30% と最も高率である (図 5)。

LSG は高分化微小癌である Stage A1 の基本組織型であり、米国例は偶発癌から浸潤進行癌まで一貫してこの単純腺管型組織型が優勢な増殖を示し、stage 進行と共に微小腺管・MIC さらに索状浸潤癌・CC などへと進行し、より低分化の組織要素の構成率が増大しているが、Stage C 症例でも LSG の構成率は 60% にも達し、基本的な単純腺管癌としての性格を維持している。一方、本邦例では stage B までは単純腺管型組織型が比較的優勢であるが、stage C、D では単純腺管要素 26% より管内性増殖型の組織要素・篩状腺管要素・CRB の構成率が 31% と優勢傾向を示し、同一 stage 症例でも日米で組織態様が明らかに異なる。

組織形態は連続的なもので、Stage A1 あるいはラテント癌の基本組織型である高分化単純腺管は脱分化過程で微小腺管、融合、索状増殖型へと変化し、篩状腺管癌は管腔内増殖を主体とし、辺縁不整な融合状ないし髄様増殖癌へと進行すると推測される (図 6)。この単純腺管型の癌は末梢腺房上皮から発生し、篩状腺管型はやや導管部近位の腺管上皮から発生し管内性に増殖すると考えられ、組織発生過程も異なる可能性がある。米国例は末梢腺房上皮のがん化による高分化単純腺管性微小癌がその基本組織構成を保持したまま進行癌へと移行するが、本邦の A2 においては既に LSG は 50% に過ぎず、CRB が米国 A 癌の 9% に対して 16%、

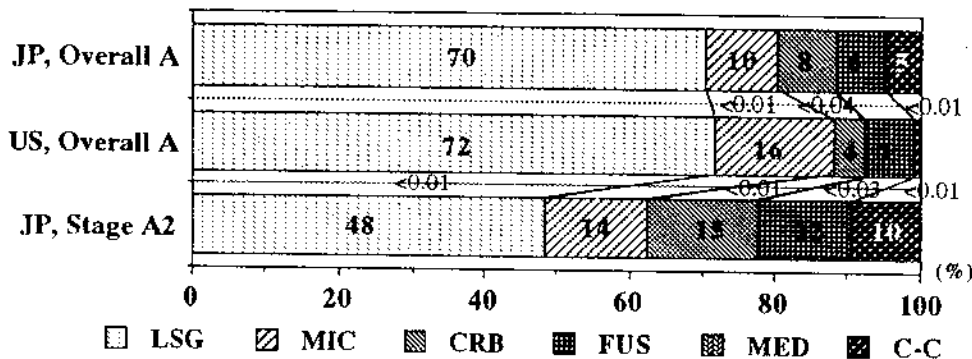


図 4. 日米 Stage A 癌の WHO 分類組織型要素の平均構成率の比較

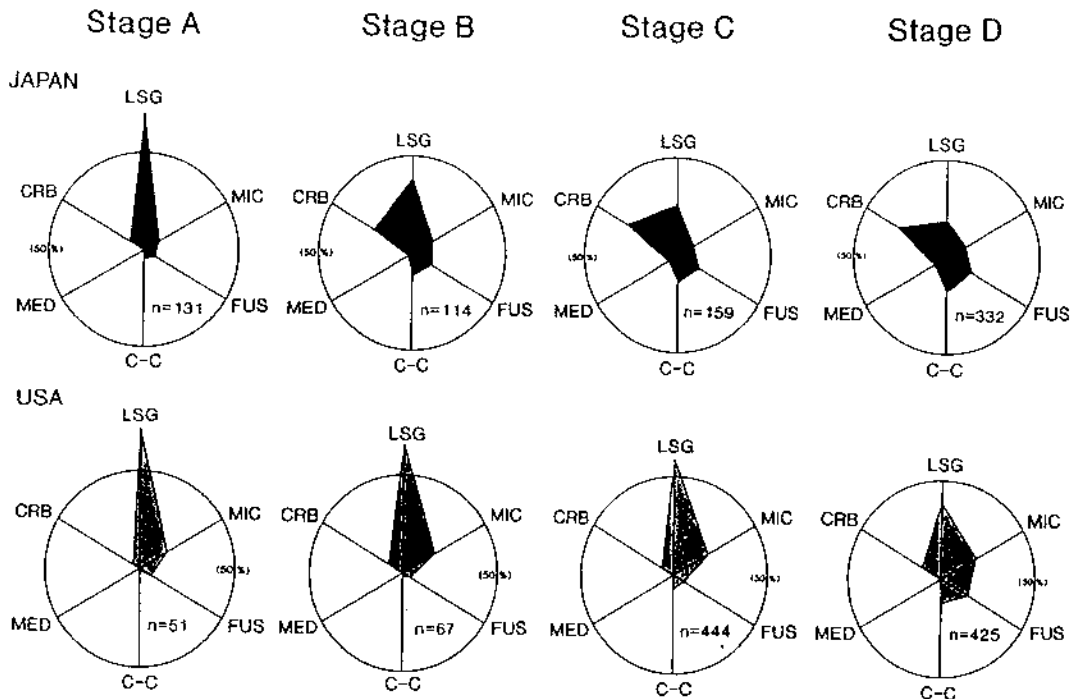


図 5. 日米前立腺癌の Stage 進行に伴う平均的組織型構成の推移

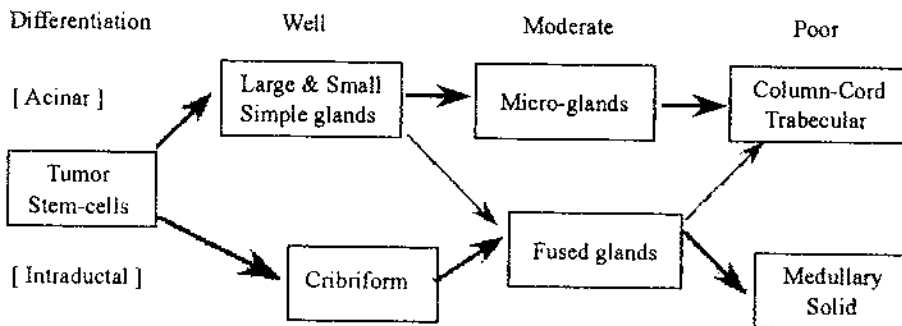


図 6. 末梢腺房性癌と管内性増殖型腺癌の脱分化過程での組織型移行

さらに低分化の髄様・索状要素も 10%弱存在し、A1 症例とは異質の組織態様を示している。つまり、本邦の臨床癌は A1 症例が増殖進展したものではなく、米国例とは異なる機転で、末梢腺房ではなく導管近位の上皮より発生した癌の少なくない可能性も示唆される。

### 5. 日米臨床癌発生頻度差についての考察

赤崎、矢谷らはラテント癌を非浸潤型(Latent non-infiltrative type, LNT)と浸潤型(Latent infiltrative type, LIT)に亜分類し、日本人で母国在住者とハワイ在住者における比較検討を行い、母国在住者では LIT は 8.7%であったの

に対して、ハワイ在住日本人では 19.1%、発見癌の大きさも 10mm 以上の癌が母国在住の 10/47 (21%) に対してハワイ在住では 15/46 (33%) と高率であったと述べている<sup>11,12)</sup>。すなわち同じ遺伝的背景を持つ日本人でも、ハワイ在住者では明らかに LIT の頻度あるいはより生長した癌が多いとの事実は、臨床癌発生の頻度差には食生活をはじめ生活環境要因が影響している可能性が示唆される。しかし、移住日本人における臨床癌の頻度は米国白人の頻度にまでは達せず、同じ米国人でも白人と黒人では黒人の方がはるかに罹患率、死亡率共に高率で、若年発生例が多い。前立腺癌はがんの中

では増殖緩慢な腫瘍であり、臨床癌の芽はかなり若年期に発生していると想定される。実際に30歳代でのラテント癌の発見率は日本人6%に対して米国では10倍30%であったとの報告もあり、若年者ラテント癌の頻度は明らかに米国人で高率である<sup>13)</sup>。また、前立腺癌でも他の癌と同様家族性発生例があり、欧米では5~10%が1番染色体上にある遺伝性前立腺癌遺伝子(HPC-1)等の異常による遺伝性の早期発生例と言われている。従って、人種差、遺伝的背景の相違も発癌リスク要因の一つであることは否定できない。

前立腺癌は基本的にアンドロゲン依存性癌、つまりその発生、増殖進展はアンドロゲンにより促進される癌であり、頻度差にはアンドロゲン濃度の人種間差が関与している可能性もある。実際に、前立腺癌の好発するオランダ人のアンドロゲン濃度は日本人より明らかに高値であり、米国の中でも特に死亡率の高い黒人では白人より平均約15%高値を示し、生理的アンドロゲン濃度差の関与も窺われる<sup>14)</sup>。近年、分子疫学的な検討により、アンドロゲン作用の鍵となるアンドロゲン受容体や5 $\alpha$ -還元酵素をコードする遺伝子多型の頻度差が前立腺癌の罹患リスクに関係するとの報告がある。アンドロゲン受容体遺伝子の転写活性領域にあるCAG(グルタミン)繰り返し配列数は、黄色人種、白人、黒人の順に減少、死亡率、罹患率頻度と逆相関を示し、この繰り返し配列の減少が危険因子であるとも言われている<sup>13)</sup>。

食生活との関連では、脂肪特に動物性脂肪摂取量が前立腺癌発生の危険因子となるとの指摘があり、肥満者では血中ステロイドホルモン結合蛋白が低下し、遊離型アンドロゲンが増加し危険因子になり得るとの報告もある。逆に、トマト等に含まれるリコピン(lycopene)、大豆食品等に豊富な植物性エストロゲン様作用物質イソフラボン(isoflavone)は前立腺癌発生に防御的に作用する事が示唆されている<sup>15)</sup>。また、前立腺癌患者では血中のIGF-1レベルが

高く、アンドロゲンと共同して癌細胞増殖を促進しているとの報告がある。英国で完全菜食主義者と非菜食(肉類摂取)者との遊離型テストステロンレベルなどホルモンレベルには有意の差はないが、完全菜食主義者ではIGF-1レベルは有意に低く、前立腺癌発癌リスクの低下に寄与している可能性が示唆されている<sup>16)</sup>。本邦の臨床的癌発生頻度が低いことと日本の食事とは無縁ではないかも知れない。

癌は多段階過程、複数の遺伝子変異の蓄積で発育進展する。癌抑制遺伝子p53の変異頻度、発生時期には日本と米国で差はないが、遺伝子変異の態様は異なり、日本人では60%がプリン塩基からピリミジン塩基へ、ないしはその逆のtransversion変異であるのに対して、欧米例では70%がプリン塩基間またはピリミジン塩基同士のtransition変異を示している。一般にtransversion変異は外因性、transition変異は内因性要因によることが多いとされていることから、日本と欧米では発癌要因に違いのあることも示唆されている<sup>10,13)</sup>。

前立腺の分泌腺上皮はprostate specific antigen(PSA)を分泌する。このPSAは腺癌上皮でも分泌されるので、通常癌の発育に伴い、血清中のPSAレベルの上昇が見られる。勿論PSAは前立腺上皮のマーカーであるので肥大症特に腺性過形成では上昇することも少なくない。しかし、肥大症では上皮細胞の増殖は癌に比べれば軽度である。実際にPSAレベルと癌の進行度の関連をみるとPSA高値例ほど進行症例が多い。しかし、正常レベル4.0ng/ml以下でも癌の症例は存在し、臨床的に直腸診あるいは超音波画像などでは癌の徴候がないが、PSA値が上昇しているため生検が施行され発見される癌が近年増加している。このような癌はTNM分類でT1cと呼ばれ一種の偶発癌的な症例であり、近年、前立腺癌検診あるいは早期発見の指標としてPSA測定はきわめて有用とされている。本邦における前立腺癌症例の増加には、このようなPSAを指標とする早期発見癌の

増加要因も関係している可能性がある。

## 6. まとめ

本邦における前立腺の偶発癌、ラテント癌の頻度は欧米と大差はない。日米臨床癌の頻度、死亡率が著しく異なるのは、微小癌進展過程を含む臨床癌の発生過程の相違によるものと想定される。すなわち、欧米では若年期に発生した末梢腺房上皮由来の微小癌が加齢と共に臨床的早期癌、進行癌へと進展しやすい生体環境にあるが、本邦の高分化微小癌の多くは著明な発育、進展を示すことなく、長期間あるいは終生微小癌に留まるものが多く、本邦の臨床癌は発生当初から米国例とは異なる機転で発生、進展する可能性が考えられる。この違いには人種による遺伝的危険因子の相違、食生活を含む生活環境要因の相違など多因子が関与していると想定される。

## 参考文献

- 1) がんの統計編集委員会：がんの統計，1999年版．がん研究振興財団，東京，1999.
- 2) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編：前立腺癌取扱い規約．第2版，金原出版，東京，1992.
- 3) 原田昌興：前立腺癌の組織学的分類．泌尿器外科 8: 971-977, 1995.
- 4) Gleason DF and VACURG: Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Urologic Pathology. The Prostate (ed by Tannenbaum M), p 171-197, Lea & Febiger, Philadelphia, 1977.
- 5) 原田昌興, 根本良介, 内田克紀, 赤座英之, 小磯謙吉, Mostofi FK: 日米前立腺癌の病理組織学的比較 .日泌尿会誌 ,84: 1110-1118, 1993.
- 6) Mostofi FK, Sesterhenn I, Sobin LH: Histological Typing of Prostate Tumours. In International Histo-logical Classification of Tumours. No. 22, WHO, Geneve, 1980.
- 7) 原田昌興, 根本良介, 内田克紀, 松下和彦: 前立腺偶発癌・Stage A 癌 Stage A1 と A2 分類についての病理学的考察．泌尿器外科 , 2: 213-219, 1989.
- 8) 原田昌興, 山中英壽ほか: 前立腺肥大症手術時に発見される偶発癌への対応．前立腺肥大症診療マニュアル(前立腺研究財団編), 金原出版, 東京, pp. 286-303, 1990.
- 9) 原田昌興: 前立腺肥大症手術時に発見される偶発癌．前立腺癌診療マニュアル(前立腺研究財団編), 金原出版, 東京, pp. 25-33, 1995.
- 10) 矢谷隆一: ヒト前立腺癌の発生と進展 地理病理学的・分子病理学的アプローチ . 日病会誌 , 86: 47-62, 1997.
- 11) Akazaki K, Stemmermann GN: Comparative study of latent carcinoma of the prostate among Japanese in Japan and Hawaii. J Natl Cancer Inst 50: 1137-1144, 1973.
- 12) Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN et al: Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. Int J Cancer, 29: 611-616, 1982.
- 13) 渡辺昌俊, 福留寿生, 中山剛, 白石泰三, 矢谷隆一: 前立腺癌の国際比較．病理と臨床 16: 1375-1380, 1998.
- 14) de Jong FH, Oishi K, Hayes RB et al: Peripheral hormone levels in controls and patients with prostatic cancer or benign prostatic hyperplasia: Results from the Dutch-Japanese case-control study. Cancer Res, 51: 3445-3450, 1991.
- 15) 大野良之, 若井建志: 前立腺癌の疫学．前立腺癌診療マニュアル(前立腺研究財団編), 金原出版, 東京, pp112-139, 1995.
- 16) Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Key TJ: Hormones and diet: low insulin-like growth factor-1 but normal bioavailable androgens in vegan men. Br J Cancer, 83: 95-97, 2000.