

1

前立腺癌ラテント癌の頻度と悪性ポテンシャルは？

A 序論

1. ラテント癌の頻度について

前立腺ラテント癌とは「生前、臨床的に前立腺癌の徴候が認められず、死後の解剖により初めて前立腺癌の存在を確認した症例」と定義されている。剖検の件数が減少している現代においてラテント癌の報告は少なく、正確な頻度は世界的にもよく知られていない。従来の報告ではラテント癌の頻度は4.3～46%とされ、かなりの変動を認める¹⁾。日本人男性においては50歳以上では20%以上で認められ、加齢に従って頻度は高くなり80歳以上では約50%と高頻度に発見される²⁾。ただし、人種、地域、年齢によって頻度は大きく異なり、欧米と日本での剖検例における前立腺ラテント癌の頻度差は、罹患率の相違に比較して小さいことが知られている²⁾。1965～1979年に収集された米国黒人、米国白人、コロンビア人、ハワイ在住日系人および日本在住日本人を対象とした剖検の比較研究では、50歳以上における年齢調整後のラテント癌の頻度は米国黒人で最も多く36.9%、最も少ないのは日本在住日本人で20.5%であった²⁾（表1）。日本人と米国黒人の罹患率は数十倍とかなりの差があるのに対し、ラテント癌の頻度は2倍弱と差が少なかった（図1）。上記研究の1983年以降（1983～1993年）における日本在住日本人のラテント癌の頻度は約35%と有意に増加していた³⁾。さらに2008～2011年に収集されたZlottaらの報告では、白人（ロシア人）とアジア人（日本人）の剖検について比較し、前立腺ラテント癌は白人で37.3%、アジア人で35.0%と近似した結果が示された。全体では60歳以上で40%以上、80歳以上では約60%にラテント癌を認めた⁴⁾。日本人の群の方が、年齢が有意に高いことや前立腺癌以外の癌死した症例が多いことが認められるが、従来の報告に比べ近年の日本人のラテント癌は急速に増加していることが示唆される。これらは臨床的前立腺癌と同様に日本人の生活様式の欧米化が主な原因である可能性が示唆される⁵⁾。

2. ラテント癌の悪性ポテンシャルについて

ラテント癌は剖検時に初めて発見される癌であるが、癌の自然史からみると早期の癌と考え

表1 各群におけるラテント癌の頻度（1965～1979年）

グループ	都市	収集時期	ラテント癌 (%)	罹患率 (%)
日本人	数都市	1965～1978	20.5	2.7～8.5
ハワイ日系人	ホノルル	1969～1978	25.6	24.6
米国白人	ニューオリンズ	1969～1978	34.6	36.1～44.6
米国黒人	ニューオリンズ	1969～1978	36.9	67.1～77.0

(Yatani R, et al. Int J Cancer. 1982; 29: 611-6 より)²⁾

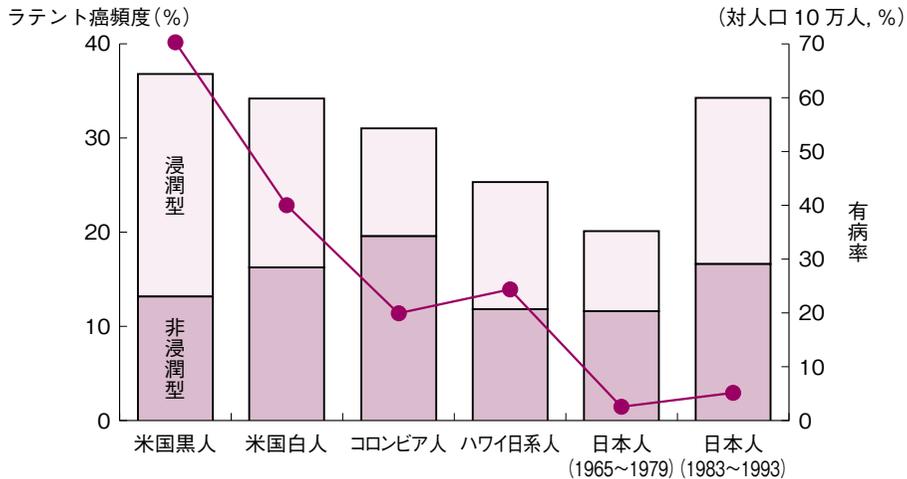


図1 各群における有病率とラテント癌の頻度
(白石泰三, 他. 臨牀と研究. 1997; 74: 342-5 より)¹⁰⁾

られる。剖検ではなく、前立腺肥大症で切除された前立腺に発見された場合、偶発癌 (T1a, T1b) と診断される。このようにラテント癌と偶発癌は重複し得る。一般的にラテント癌の多くは臨床癌にならずに経過し、一部は緩徐な経過をたどって臨床癌に進展すると考えられている。前立腺のラテント癌が臨床癌に進展するまでの期間については明らかでなく、若年者の剖検による検討で、微小なラテント癌は30歳代から認められるとした報告⁶⁾や、白人がラテント癌から臨床癌へ進展する期間は11～12年（黒人はそれより1年短い）と推測している報告⁷⁾がある一方で、発癌から癌死にいたるまでの期間は45年以上と推測している報告がある^{1, 8)}。前立腺癌は比較的緩徐な経過をたどるものが多いが、数ヶ月のうちに急速に進行するものもあり、ラテント癌から臨床癌になるまでの期間は非常に幅が広い。

1965～1979年の剖検においてラテント癌の組織学的分化度を浸潤性型と非浸潤性に分けて比較すると、非浸潤型の頻度は各国で有意差はなかったが、浸潤型の頻度は地域により大きく変動し、浸潤型の頻度は臨床癌有病率とより相関していた。しかし、1983～1993年の日本人の浸潤型は、約2倍に増加しており、日本人と他人種の差がなくなりつつある²⁾。

2000年以降のロシア人と日本人の剖検の比較において、グリソンスコア7以上を占める割合は23.2%、51.4%と報告されている⁴⁾。これらは患者背景が大きく異なることから日本人の一般を反映しているとはいえないが、従来の日本人の報告より近年のラテント癌の増加傾向が示されていることは事実である。本邦ではラテント癌の約1%が臨床癌に進展するとされる報告もある⁹⁾。これらグリソンスコア7以上の症例が臨床癌として進行する頻度も不明であるが、増加傾向にある可能性も考えられる。

B エビデンス

1] Yatani R, et al (Int J Cancer. 1982; 29: 611-6)²⁾

目的▶ 前立腺ラテント癌の有病率についての報告は様々であり、定義や評価方法も統一されていない。標準化した方法・手技でラテント癌の有病率や臨床的特徴を人種差、地域差等について検討した。

対象▶ 米国黒人 178 例、米国白人 253 例、コロンビア人 182 例、ハワイ在住日本人 417 例、日本在住日本人 576 例の剖検例について 3 mm スライスで 2 人の病理医が評価した。ラテント癌は浸潤型 (LIT) と非浸潤型 (LNT) に分類された。腫瘍サイズは最大径で評価された。

結果▶ ラテント癌は米国黒人、米国白人、コロンビア人で日本在住日本人に比較して有意に多く認められた。ハワイ在住日本人と日本在住日本人の間に有意差を認めなかった。LNT の頻度は各国で有意差はなかったが、LIT の頻度は、日本在住日本人は、米国黒人、米国白人、コロンビア人より有意に低く、ハワイ在住日本人と比較しても低い傾向があった。すべての人種において LIT は LNT に比べ腫瘍長が大きかったが、人種間でも差があり、黒人の LIT 腫瘍径は、コロンビア人とハワイ在住の日本人よりも有意に大きく、白人はコロンビア人、日本在住日本人に比べ有意に大きかった。

結論▶ ハワイ在住日本人と日本在住の比較は同一人種の環境による相違を、米国黒人と米国白人の比較は同一環境による人種差をみているが、いずれの比較とも差がみられ、環境、人種による影響が考えられた。LIT の頻度は有病率と相関していた。

2] 和田鉄郎, 他 (日泌尿会誌. 1992; 83: 315-20)¹⁰⁾

目的▶ 1983 年以降に解剖された日本人男性 500 例について前立腺ラテント癌の病理組織学的特性と腫瘍体積を検討した。

対象▶ 生前に前立腺疾患の治療および手術を受けていない剖検例 500 例の前立腺組織。年齢は 0 ~ 102 歳までで 50 歳以上が約 85% であった。

結果▶ ラテント癌は 104 例 (22%) に認められ、80 歳以上では 44% で認めた。ラテント癌の腫瘍体積は 4.8 ~ 18.463 mm³ であった。

結論▶ 腫瘍体積 200 mm³ 以上では治療の必要性を考える診断基準と考えられる。

3] Zlotta AR, et al (J Natl Cancer Inst. 2013; 105: 1050-8)⁴⁾

目的▶ 白人に比べアジア人は前立腺癌の発生率、死亡率は低いとされている。PSA スクリーニングの浸透度の低い地域の白人とアジア人の剖検例について検討した。

対象▶ 前立腺癌以外の原因で死亡し剖検が行われたロシア人 220 例、日本人 100 例の 2 群間における前立腺癌有病率、グリソンスコア、病理学的ステージ、病変部位、腫瘍体積について比較検討した。

結果▶ 前立腺癌有病率は白人で 37.3%、アジア人で 35.0% であった。60 歳以上では 40% 以

上に前立腺癌を認め、80歳以上では約60%に前立腺癌を認めた。グリソンスコアが7以上の症例は白人(23.1%)、アジア人(51.4%)であった。

結論▶ ロシア人、日本人の剖検例で近似した前立腺ラテント癌が見つかった。グリソンスコア7以上の症例が多数存在することがわかり、臨床的に重要でない前立腺癌 (insignificant cancer) の定義は、再評価する必要があると考えられる。

C 根拠となった臨床研究の問題点と限界

日本人ラテント癌が増加している報告の一方で、同一施設での1955～1960年および1991～2000年における剖検例の比較検討では40歳以上での前立腺ラテント癌の頻度が4.8%から1.2%へ減少したとの報告があり¹¹⁾、PSAスクリーニングの普及により、微小前立腺癌や低悪性度の前立腺癌をより多く見つけることとなり、ラテント癌の頻度が低下する可能性や、地域や時代により発見率は大きく変動することを示唆している。Zlottaらの報告はPSAスクリーニングの普及していない地域として敢えてロシア人と日本人が選ばれている⁴⁾。また、日本人の剖検群の方が高齢であること(ロシア人、日本人の平均寿命はそれぞれ63.0歳、79.6歳と大きな開きがある)、前立腺癌以外の癌死が日本人に優位に多いことなどのlimitationはある。また、研究デザインや病理学的評価においても報告ごとにばらつきがある。当然ながら、より薄い標本では微小癌の発見率も増加する。画一された病理学的評価の確立が望まれる。

D 本邦の患者に適用する際の注意点

ラテント癌は生前に診断されれば過剰診断・治療の対象となりうる。臨床において前立腺ラテント癌の存在は、insignificant cancerに対する治療戦略として常に論議となり、近年では超低リスク群の前立腺癌を中心にactive surveillance (AS)が推奨されるが、米国において実際にASを選択する患者は10%以下という報告もある^{12, 13)}。背景にはラテント癌とはいえ、癌を抱える患者の不安が大きいがあげられる。泌尿器科医はラテント癌の背景を理解し、患者が十分に理解できるよう説明する必要がある。

E コメント

現在のところグリソンスコア7以上の症例は積極的治療対象となる。ラテント癌の解明が進むことにより将来的にASの対象となる適応拡大される可能性が考えられる。

文献

- 1) 白石泰三, 松陰 裕, 矢谷隆一. 前立腺ラテント癌. In: 前立腺研究財団, 編. 前立腺診療マニュアル. 東京: 金原出版; 1995. p.13-24.
- 2) Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, et al. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer*. 1982; 29: 611-6.
- 3) Yatani R, Shiraisi T, Nakakuni K, et al. Trends in the frequency of latent prostate cancer in Japan from 1965-1979 to 1982-1986. *J Natl Cancer Inst*. 1988; 80: 683-7.
- 4) Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy:

- cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 1050-8.
- 5) Namiki M, Akaza H, Lee SE, et al. Prostate Cancer Working Group report. *Jpn J Clin Oncol.* 2010; 40 Suppl 1: i70-75.
 - 6) Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol.* 1993; 150: 379-85.
 - 7) Etzioni R, Cha R, Feuer EJ, et al. Asymptomatic incidence and duration of prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 1998; 148: 775-85.
 - 8) 渡辺 決. 前立腺癌の自然史. In: 前立腺研究財団, 編. 前立腺癌診療マニュアル. 東京: 金原出版; 1995. p.1-12.
 - 9) 白石泰三, 渡辺昌俊, 矢谷隆一. ラテントがん. 臨牀と研究. 1997; 74: 342-5.
 - 10) 和田鉄郎, 大石幸彦, 田代和也, 他. 日泌尿会誌. 1992; 83: 315-20.
 - 11) Konety BR, Bird VY, Deorah S, et al. Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at autopsy before and after the prostate specific antigen era. *J Urol.* 2005; 174: 1785-8.
 - 12) Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1117-23.
 - 13) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1310-9.

〈田代康次郎, 穎川 晋〉