

前立腺移行域癌に対する局所治療に関する病理学的検討

—ロボット支援前立腺全摘標本における腫瘍局在の解析—

藤田保健衛生大学大学院
医学研究科 腎泌尿器外科学 (指導教授：白木良一)

西野 将

緒 言

前立腺癌は加齢とともに発生頻度が増し、多くが60歳以降に発症する。地域差が顕著で欧米では悪性腫瘍による死亡原因の上位を占め、特に米国では男性癌死亡原因の第2位を占めている。東アジアでは現在のところ低率であるが、本邦では罹患率、死亡率ともに年々増加している。他の癌に比べ高齢者に多く発症し、全世界での前立腺癌年齢調整罹患率(年齢調整罹患率：/10万人/年)は40.2であり、胃癌(80.0)、大腸癌(64.2)、肺癌(58.2)、に次いで4番目である¹。前立腺癌発症の危険因子としては、家系、人種、性生活習慣や食事などが挙げられる。国立がん研究センターの統計予測によれば、1985年の年齢構成を基準人口とした年齢調整罹患率によると、1975年は(人口10万人対)7.1であったのが、1990年13.4、2000年22.9、2006年40.2と時代とともに増加している。前立腺癌は本邦男性において2015年のがん罹患数では第1位と報告されている²。

罹患率増加の一因として血清前立腺特異抗原(prostate specific antigen：PSA)を用いたスクリーニング検査の普及が挙げられる³。1979年にPSAが発見され、検査法の確立とともに前立腺癌検診に応用された。米国では1990年台初頭にPSAスクリーニング検査が前立腺癌罹患率の急激な増加に影響したといわれているが、本邦においても同様に人間ドックや日常診療において、PSAスクリーニング検査が普及した。

PSA高値を指摘されたことを契機に前立腺生検を実施し、前立腺癌診断に至る機会が増加している⁵。前立腺生検実施については超音波ガイド下生検が一般的であるが、近年MRIを含めた画像診断の進歩により、MRIと超音波を組み合わせた狙撃生検(target biopsy)の有用性が報告され、腫瘍局在により従来の生検法では診断が困難であった前立腺癌に関しても早期発見と早期治療が可能となりつつある⁶⁻⁸。

前立腺癌の発生部位については、McNealが提唱した中心域(central zone：CZ)、移行域(transitional

zone：TZ)、辺縁域(peripheral zone：PZ)の分類が現在まで一般的に用いられ(図1)、70%が辺縁領域、20%が移行域、10%が中心域に発生するといわれている⁹。また、ほとんどの前立腺癌は多クローン性で、多中心性発生をすると一般的に考えられており、これが前立腺癌の局在診断を困難にしている理由である。

前立腺癌はほとんどが腺癌であり、予後あるいは治療成績と関連するとされる病理分類にGleason分類がある。Gleason分類は、1966年、Dr. Donald F. Gleasonが考案した前立腺癌のgrading法である。Gleason分類は腫瘍腺管の組織構築と浸潤様式を加味した組織学的所見から悪性度を推測する指標で、組織学的形態を1～5のpatternに分類する(図2)。各標本の癌病巣内の面積上、量的に優勢な上位2つのpatternの和をGleason score(GS)とする。最も多いものを第1 pattern、次いで多いものを第2 patternと表現する。その後、1974年、1977年にはpattern3～5に関する組織構築が追記され、旧Gleason分類となった。更に、2005年にISUP(International Society of Urologic Pathology)のコンセンサス会議によって改訂が行われ、現在のGleason分類(ISUP2005)に至っている¹⁰⁻¹⁴。2014年には前立腺癌診療において、信頼性の高い予後

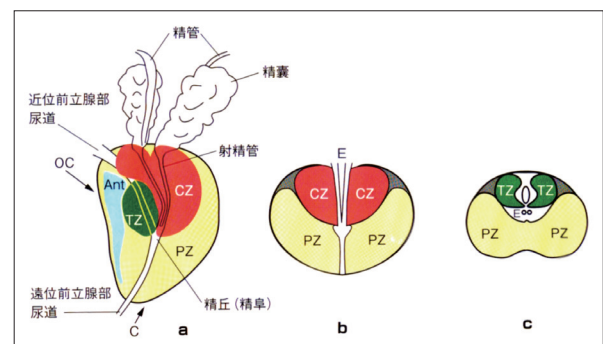


図1 McNealの前立腺領域区分
a：全体像，b：前額面，c：水平断面
CZ：中心領域(central zone)，TZ：移行領域(transition zone)，PZ：辺縁領域(peripheral zone)，Ant：前部領域(anterior fibromuscular stroma)，E：射精管(ejaculatory duct)

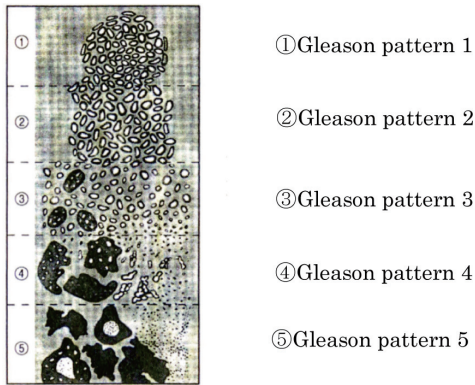


図2 Gleason 分類
Gleason 分類は腫瘍腺管の組織構築と浸潤様式を加味した組織学的所見から悪性度を推測する指標で、組織学的形態を1～5の pattern (grade) に分類する。Gleason pattern 1 から Gleason pattern 5 に進むにしたがって、悪性度が高くなる。各標本の癌病巣内の面積上、量的に優勢な上位2つの pattern の和を Gleason score (GS) とする。最も多いものを第1 pattern、次いで多いものを第2 pattern とする。

因子である Gleason score について、近年の前立腺癌診療により即した評価システムにすることを目的として、ISUP2014 に改訂された。今後、Gleason score に基づいた新しいグレード分類により、悪性度評価の精度向上が期待されている^{15,16}。

前立腺癌の治療として革新的な進歩をもたらしたホルモン療法は、1940年代に Huggins らにより報告された^{17,18}。外科的去勢術によりアンドロゲンを低下させると、前立腺癌の進行が抑制されることを報告し、男性ホルモン（アンドロゲン）が前立腺癌の発生、進行において重要であることを示した。以降両側精巣摘除のみであったホルモン療法は、徐放性 luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) アゴニストや非ステロイド性アンチアンドロゲン剤が開発され、両者を用いた combined androgen blockade (CAB) 療法は、進行性前立腺癌や再燃性前立腺癌の中心的な治療として確立されている。さらに現在では、精巣のみならず、アンドロゲン産生臓器である、副腎や前立腺由来のアンドロゲン抑制をターゲットとした、androgen targeted therapy という概念につながり、新薬の開発と臨床応用が進んでいる¹⁹。

PSA スクリーニングの普及や前立腺針生検の普及、診断技術の向上を背景として、限局性前立腺癌の早期発見と早期治療の機会が増加した。限局性前立腺癌に対する治療選択として、無治療経過観察 (active surveillance : AS)、放射線治療、手術療法と前述のホルモン療法に大別されるが、時代の変遷とともに、前立腺癌治療はより低侵襲治療へとシフトしている。

放射線治療に関しては、組織内照射療法と外照射療法に大別され、永久挿入密封小線源療法 (Brachytherapy)、強度変調放射線治療 (intensity-modulated

radiation therapy : IMRT)、粒子線療法 (陽子線、重粒子線) など実施可能な各種モダリティーが進歩し、低侵襲でかつ良好な成績が報告されている²⁰。

手術療法については、1905年に Young らにより経会陰式前立腺全摘除術が前立腺癌に対する根治的手術として確立したことに始まる²¹。さらに1945年、今日の開創手術の gold standard である恥骨後式前立腺全摘除術が Millin によって報告された。当初、前立腺肥大症に対する前立腺被膜下摘除術として報告されたが、1954年に Chute が悪性腫瘍に対して施行し、現在の恥骨後式前立腺全摘除術の原型となった²³。さらに、1979年に Walsh らにより、前立腺の詳細な解剖学的検討が示された²⁴。前立腺は男性の小骨盤腔内で膀胱出口部から膜腰部尿道の間に尿道を取り巻いて存在するが、前立腺尖部ではサントリーニ静脈叢 (dossal vein complex (DVC)) が発達している。また、尿禁制をつかさどる尿道括約筋が前立腺尖部に隣接し、前立腺側方には勃起に関与する陰茎海綿体神経が局在する事も明らかとなった。局所の詳細な解剖学検討がなされたことにより、各々の構造が明らかにされると、詳細な解剖学的見知をもとに、術中の良好な出血コントロールと、尿禁制、勃起能を担保する手術術式として恥骨後式前立腺全摘除術 (RRP : retropubic radical prostatectomy) が機能温存手術として確立された。この術式は、限局性前立腺癌に対する標準術式として今日まで広く普及している。その後、低侵襲治療として腹腔鏡下手術が出現し、泌尿器科においても普及しはじめた。

1998年に Guillonneau らにより腹腔鏡下前立腺全摘除術 (LRP : laparoscopic radical prostatectomy) が報告された²⁵。LRP は腹腔鏡による局所の拡大視野と、気腹による出血量の減少とともに、術後疼痛の軽減や早期回復などの利点が期待され、2000年頃より世界的に普及した。以降、腹腔鏡の拡大視野からは、新しい骨盤内の解剖学的知見が得られるとともに、技術の向上と術式の標準化が行われ、癌制御において開腹手術と同等の治療成績が得られるようになり、限局性前立腺癌に対する標準的術式とされるに至った。

さらに、手術支援ロボット da vinci surgical system (da Vinci™) (図3) を用いたロボット支援前立腺全摘除術 (RARP : robot-assisted radical prostatectomy) が2001年に Binder らによって報告され、RARP は米国を中心に全世界へと普及した。従来の腹腔鏡下手術と比較し、ロボット支援手術は臨場感あふれる立体画像を術者の意思で調節できる視覚的要素に優れ、7方向の関節自由度を有する鉗子により術者の動きと同様の操作ができる動作的要素を備えている (図4)。この特徴により、腹腔鏡により得られる微細な解剖学的構



図3-1 Surgeon Console (当科における手術 dual console の実例)



図3-2 Patient Cart (da Vinci™ Xi)



図3-3 Vision Cart

図3 da Vinci™システム

da Vinci サージカルシステムは “Surgeon Console”, “Patient Cart”, “Vision Cart” から構成されている。

造を3次元画面で観察しながら、開腹手術と同様の感覚で手技が可能となり、より緻密な手術操作を行える術式として発展、²⁷⁻²⁹ 定着した。さらにロボット支援手術は技術革新が進み、現在ではSからSi, Xiと新機種へ進化した。特にSi, Xiではdual consoleを備えることにより、手術支援以外に複数術者によりプロクタリングを行いながら実際の手術操作を進めることが可能となった。

当科では前立腺癌に対し2009年8月よりロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術(RARP)を開始した。2012年4月からRARPは保険適応となり、本邦における年間RARP手術症例数は2011年640例から、2012年2,300例、2014年5,890例、2015年13,000例と飛躍的に増加した。

当科におけるRARPの導入は、開始当初よりRharらの術式に準じ、内骨盤筋膜を開放せず膀胱頸部に側方よりアプローチし膀胱頸部離断を行っている。前立腺周囲の骨盤内支持組織を極力温存することで、いわゆるComplete Pelvic Preservationを施行し前立腺を摘除する。膀胱頸部離断における側方アプローチは、解剖学的ランドマークに乏しく、正しい層に入らないと出血しやすいという短所もあり、手技の習得には修練が必要である。一方、膀胱頸部の温存が可能で、中葉肥大や経尿道的前立腺切除術(transurethral resection of the prostate: TUR-P)後等の手術困難症例においても膀胱頸部離断が容易に行える長所があり、前立腺周囲組織を前立腺摘除前の解剖学的構造に回復させることで、尿路再建に伴う術後の尿禁制の予防に寄与できると考えられる。³⁰

前立腺癌は術前に正確な癌の局在診断を行うことが困難である。そのため外科的切除断端(Surgical mar-

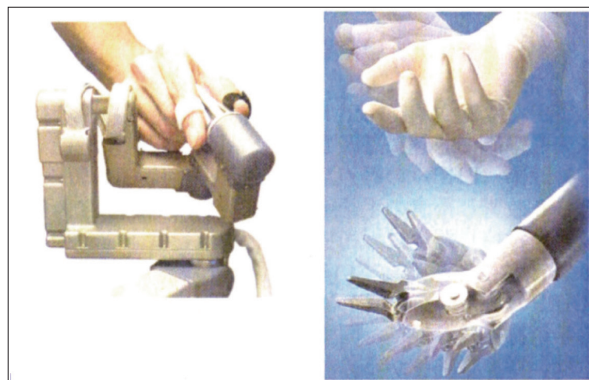


図4 da Vinci™のマスターコントローラーと鉗子の可動性
“Surgeon Console”のマスターコントローラーにより、7方向の関節自由度を有する鉗子により術者の動きと同様の操作ができる。

gin: SM)を常に陰性に維持することは容易ではない。前立腺癌における外科治療では癌制御と性機能温存、尿禁制を含めたいわゆる“トライフェクタ”を目指した術式の確立が求められている。現在までのところ、RARPが開腹手術や腹腔鏡手術に比べSM陽性(Positive surgical margin: PSM)率の低下に寄与する事や生化学的再発を低下させるとのエビデンスは得られていない。トライフェクタの達成に向け、術前に患者因子(PSA, GSなど)、リスク分類、MRI、生検陽性部位などを参考に神経温存(Nerve sparing: NS)施行の可否や神経温存実施側を検討し、切除範囲・断端処理の方法を決定する。良好な3次元画像と鉗子操作の優位性により、RARPでは諸因子の検討に基づき工夫を行う術式選択が可能であり、癌制御を最優先としながら、術後尿禁制や性機能の回復(維持)にも寄与できると考えられる。当科での後ろ向き解析ではNS施行例では尿禁制の回復が早期であり、若年

者では生検陰性側および陽性側でも陽性本数が少ない等の条件を元に神経温存を積極的に実施している。³¹

RARPでは緻密な手術操作が可能であり、神経温存を含め正常組織を極力温存することにより術後QOLの改善および早期の機能回復が期待される。一方、限局性前立腺癌治療は手術療法、放射線療法いずれにおいても、基本的には前立腺全体に対する外科切除あるいは放射線照射（Total therapy）が今日の治療における主流である。これは、治療前に癌の局在を正確に判定することが画像診断上、困難であることに起因する。近年ではMRIを中心とする診断技術の向上とともに、低侵襲治療、機能温存への期待が高まっており、より選択的に前立腺癌存在部位を中心に加療する局所療法（focal therapy：FT）の概念が生まれている。特に欧米を中心として根治的手術加療を希望し、かつ術後尿禁制や性功能の維持を希望する症例に対して脚光を浴びている。

本研究の目的として①限局性前立腺癌に対し、当科で側方アプローチにより実施したRARPから得られた前立腺摘出標本をもとに病理学的に検討を行う。特に先行研究に加えて症例数を増やし詳細な検討を追加する。②近年限局性前立腺癌に対する治療選択としてFTが注目されている。特に移行域（transitional zone：TZ）に発生するTZ癌については、一般的に低悪性度で予後良好であるが³²、近年TZ癌の増加と悪性度の変化が報告されている。前立腺癌の発生部位ならびに悪性度の再検討に基づき、ロボット時代における前立腺癌の検討が急務である。当科におけるRARP経

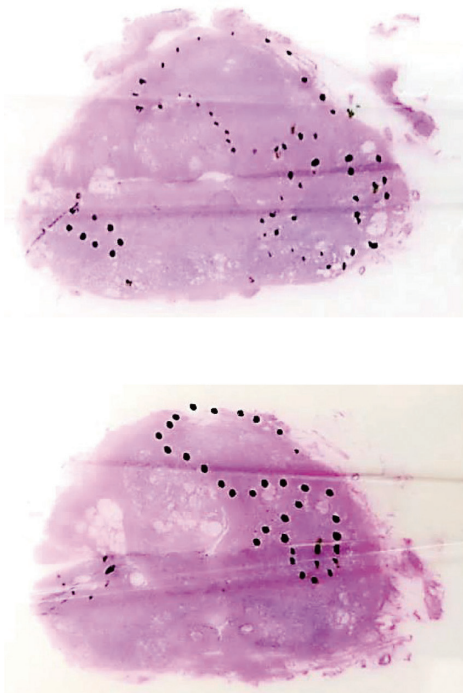


図5 プレパラートのマッピング（点線で囲んだ部位が腫瘍）

験の優位性を生かし、辺縁域（peripheral zone：PZ）温存治療の可能性について検討する。また前立腺癌の腫瘍局在と臨床経過を病理学的に解析する事により、今後導入が期待される局所療法（FT）の適応拡大について、本研究が寄与する可能性について論じる。

第1章 前立腺全摘除術症例における病理学的検討 （腫瘍局在と外科的切除断端について）

目 的

先行研究として2009年8月～2012年12月に、当院において限局性前立腺癌に対してRARPを施行した200例のうち、術前内分泌療法を行っていない150例を対象とし、得られた病理標本を用いて腫瘍部のマッピング（前立腺全摘標本から作られたプレパラートの腫瘍部分のマーキング）を行い（図5）、腫瘍局在を分類した。腫瘍占拠部位と術後のPSA再発のリスク因子を検討するため、PSM（図6）について検討した。腫瘍の占拠部位については従来の報告同様、古典的発生部位（辺縁域（PZ））に高率に認められたが、従来の報告と異なり新たに移行域（TZ）にも比較的多くの

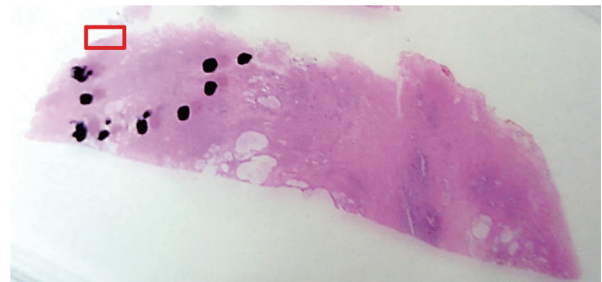


図6-1 PSM弱拡大像（肉眼像）：赤枠内がPSM存在部位

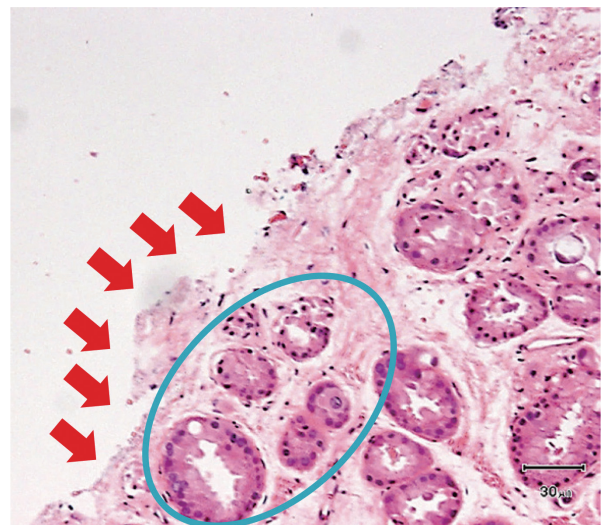


図6-2 PSM強拡大像（×200）：図6-1赤枠内を拡大

図6 外科的切除断端陽性（positive surgical margin：PSM）
切除断端（赤矢印）には被膜様構造がなく、前立腺癌（青円内）と切除断端が接しており、外科的切除断端陽性と診断される。

癌局在を認め、近年の欧米からの報告と一致する結果であった。本研究では、さらに症例数を追加し悪性度の変化について検討した。

対象と方法

2009年8月～2013年8月に、当科において限局性前立腺癌に対してRARPを施行した300例のうち、術前にホルモン治療(LH-RHアゴニスト投与およびCAB療法)などの前治療を行っていない272例を対象とした。

RARP症例から得られた病理標本を、先行研究と同様に腫瘍部のマッピングを行い、腫瘍占拠部位、切除断端陽性部位について検討した。全摘標本は前立腺尖部から膀胱頸部まで5mm間隔のstep sectionを作製し検討した。病理診断は泌尿器科医1名(M. N)と泌尿器病理専門医1名(T. T)で行なった。

臨床病期分類、全摘標本における病理学的事項については前立腺癌取扱い規約第4版に準拠した。Gleason scoreは2005年International Society of Urological Pathology Pathologists (ISUP)改訂版に準拠した。

全摘標本を、精囊(seminal vesicle (SV)), 膀胱底部(Base): AB (anterior base)・PB (posterior base), 最大径(Middle): TZ (transitional zone)・L (lateral)・PL (posterior lateral)・P (posterior), 尖部(Apex): AA (anterior apex)・PA (posterior apex)の部位別に分類し(図7), 各々の部位で腫瘍の有無を検討した。

PSA再発の定義に関しては、4週毎に測定したPSAが2回連続で0.2ng/ml以上となった場合をPSA再発とした。また、術後、一度も0.2を下回らなかった場合、手術日をもってPSA再発とした。

統計学的解析については、SPSS ver. 22.0 for Windows (IBM Japan)を用いた。PSA非再発率についてはKaplan-Meier法を用いて算出し、log-rank検定を行った。p < 0.05を統計学的有意とした。

結 果

患者の手術時年齢は51-77歳(中央値65歳)、初診時PSA(initial PSA:iPSA)は1.6-46.8ng/ml(中央

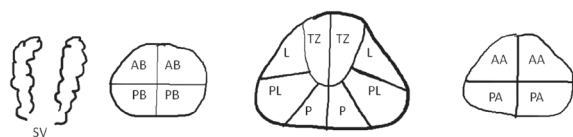


図7 マッピングにおける模式図
精囊(seminal vesicle (SV)), 膀胱底部(Base): AB (anterior base)・PB (posterior base), 最大径(Middle): TZ (transitional zone)・L (lateral)・PL (posterior lateral)・P (posterior), 尖部(Apex): AA (anterior apex)・PA (posterior apex)

値7.0ng/ml), 前立腺体積7.5-118ml(中央値26.3ml), PSA density (iPSA/前立腺容積(volume): PSAD) 0.041-2.546(中央値0.27), であった。生検におけるGSは3+3:103例(37.9%), 3+4:75例(27.6%), 4+3:46例(16.9%), 4+4以上:48例(17.6%), 臨床病期はT1c:58例(21.3%), T2a:88例(32.4%), T2b:77例(28.3%), T2c:44例(16.2%), T3a:5例(1.8%)であった(表1-1)。手術成績は、手術時間93-570分(中央値172分), console time 63-515(中央値135分), 神経温存は208例(76.5%)に行った。出血量は10-1,000ml(中央値150ml),

表1 患者背景 (n = 272)

表1-1 術前因子

術前因子		
年齢(才)	50-77(中央値65)	
iPSA (ng/ml)	1.6-46.8(中央値7.0)	
前立腺体積(ml)	7.5-118(中央値26.3)	
PSAD	0.04-2.54(中央値0.27)	
生検Gleason score	3+3 ≥	103(37.9%)
	3+4	75(27.6%)
	4+3	46(16.9%)
	4+4 ≤	48(17.6%)
臨床病期	T1c	58(21.3%)
	T2a	88(32.4%)
	T2b	77(28.3%)
	T2c	44(16.2%)
	T3a	5(1.8%)

表1-2 手術結果

手術結果		
出血量(ml)	10-1000(中央値150)	
摘出重量(g)	14-96(中央値36.5)	
手術時間(分)	93-570(中央値172)	
Console time	63-515(中央値135)	
神経温存	+	208(76.5%)
	-	64(23.5%)

表1-3 病理学的因子

病理学的因子		
腫瘍最大径(mm)	2-37(中央値15)	
全摘標本 Gleason Score (pT0症例, 判定不能例を除く)	3+3 ≥	47(18.8%)
	3+4	104(41.6%)
	4+3	69(27.6%)
	4+4 ≤	30(12.0%)
病理病期	0	7(2.6%)
	2a	75(27.6%)
	2b	24(8.8%)
	2c	57(21.0%)
	2+	51(18.8%)
	3a	44(16.2%)
	3b	14(5.1%)
切除断端陽性	87(31.9%)	

表2 前立腺全摘標本におけるマッピング結果

右側 (n=272)								
精囊	膀胱底部		最大径部				尖部	
	AB	PB	TZ	L	PL	P	AA	PA
7 (2.5%)	29 (10.6%)	19 (6.9%)	103 (37.8%)	78 (28.6%)	100 (36.7%)	43 (15.8%)	97 (35.6%)	87 (31.9%)
左側 (n=272)								
精囊	膀胱底部		最大径部				尖部	
	AB	PB	TZ	L	PL	P	AA	PA
9 (3.3%)	21 (7.7%)	26 (9.6%)	104 (38.2%)	94 (34.5%)	114 (41.9%)	39 (14.3%)	104 (38.2%)	101 (37.1%)

()は272例中の割合

表3 全症例のPSMの部位 (n = 105)

尖部	47ヶ所(44.8%)
外側辺縁部	31ヶ所(29.5%)
腹側	26ヶ所(24.8%)
膀胱側断端	1ヶ所(0.9%)

* 標本内に複数箇所の断端陽性部位が存在する症例あり。上表は全PSMを併せたもの。

摘出重量14-96g(中央値36.5g)であった(表1-2)。腫瘍最大径は2-37mm(中央値15mm),全摘標本における病理結果のGSは3+3以下:47例(18.8%),3+4:104例(41.6%),4+3:69例(27.6%),4+4以上:30例(12.0%),病理病期(病理学的T stage(pT))はpT0:7例(2.6%),pT2a:75例(27.6%),pT2b:24例(8.8%),pT2c:57例(21.0%),pT2+:51例(18.8%),pT3a:44例(16.2%),pT3b:14例(5.1%),PSMを87例(31.9%)に認めた(表1-3)。

全摘標本における腫瘍部のマッピングでは,腫瘍の分布は外側辺縁部(PL:右36.7%,左41.9%),尖部(AA:右35.6%,左38.2%,PA:右31.9%,左37.1%)に多く認めた。移行域にも比較的多く局在した(TZ:右37.8%,左38.2%)。その他の腫瘍分布については,精囊(SV:右2.5%,左3.3%),膀胱底部(AB:右10.6%,左7.7%,PB:右6.9%,左9.6%),辺縁部(L:右28.6%,左34.5%),後部(P:右15.8%,左14.3%)であった(表2)。

外科的切除断端陽性症例の腫瘍局在部位(105ヶ所)は,尖部が47ヶ所(44.8%),外側辺縁部が31ヶ所(29.5%),腹側26ヶ所(24.8%),膀胱側断端1ヶ所(0.9%)と尖部が最多であった(表3)。

PSMの予測因子に関する検討では,単変量解析では,iPSA,PSA density(PSAD),生検におけるGS4+3以上,腫瘍最大径,全摘標本におけるGS8以上,病理病期2+・3a以上,切除断端陽性において有意差をみとめたが(表4),多変量解析では有意差を認めた項目はなかった。

術後観察期間は1~76か月(中央値36か月)で,

表4 PSA failureに対する単変量Cox比例ハザード分析(n=272)

表4-1 術前因子

	ハザード比	95%信頼区間	p値
年齢	0.999	0.948-1.053	0.988
iPSA	1.069	1.032-1.108	<0.001
前立腺体積	0.982	0.960-1.004	0.109
PSAD	3.591	1.797-7.175	<0.001
生検 Gleason score	3+3 ≥	1.000	-
	3+4	2.491	0.905-6.854
	4+3	4.797	1.773-12.979
	4+4 ≤	6.475	2.510-16.700
臨床病期	T1c	1.000	-
	T2a	1.470	0.518-4.172
	T2b	2.166	0.780-6.016
	T2c	2.821	0.964-8.254
	T3a	2.686	0.314-23.005

表4-2 手術結果

	ハザード比	95%信頼区間	p値
出血量	1.001	0.999-1.002	0.318
摘出重量	0.986	0.961-1.011	0.262
手術時間	0.999	0.994-1.004	0.723
Console time	0.999	0.993-1.005	0.685
神経温存	+	0.640	0.333-1.232
	-	1.000	-

表4-3 病理学的因子

	ハザード比	95%信頼区間	p値
腫瘍最大径	1.077	1.038-1.119	<0.001
全摘標本 Gleason Score (pT0症例,判定不能例を除く)	3+3 ≥	1.000	-
	3+4	2.356	0.516-10.754
	4+3	3.759	0.823-17.159
	4+4 ≤	14.182	3.220-62.446
病理病期	0	-	-
	2a	1.000	-
	2b	2.936	0.734-11.740
	2c	0.655	0.120-3.536
	2+	7.179	2.414-21.342
	3a	3.993	1.202-13.266
	3b	15.345	4.476-52.614
切除断端陽性	3.210	1.741-5.918	<0.001

5年 PSA 非再発率は82.4%であった(図8)。

また、SM 陰性症例と PSM 症例の PSA 非再発率を比較したところ、SM 陰性症例の5年 PSA 非再発率は89%、PSM 症例は68.7%と、SM 陰性症例が有意に高かった($p < 0.001$) (図9)。

また、切除断端陽性症例(87例)における PSA 再発について検討した。断端の Gleason pattern による PSA 非再発率については、Gleason pattern 3の群の5年 PSA 非再発率は82.4%、Gleason pattern 4および5の群は63.3%と、Gleason pattern 4以上の群と比較して Gleason pattern 3の群は PSA 非再発率が有意に高かった($p = 0.042$) (図10)。最大断端長による PSA 再発については、最大断端長2mm未満の群の5年 PSA 非再発率は86.6%、最大断端長2mm以上の群は56.2%と、最大断端長2mm未満の群の方が、2mm以上の群に比べ PSA 非再発率が有意に高かった($p = 0.011$) (図11)。

第2章 移行域癌(TZ癌)に関する検討について

目 的

前立腺癌の発生は75%が辺縁領域から、20%が移行域から、5%が中心域からと報告されている⁹。近年、前立腺癌の分布に関する報告や、TZ癌の生化学的再発との関連性、MRI fusionなどの生検法に関する報告など、TZ領域を含む前立腺腹側に発生する前立腺癌に関連した報告が増加している。しかしながら、近年手術加療の中心となる RARP と TZ癌の特徴について検討した報告は、病理学的な検討を含め未だ十分に行われていないのが現状である。

TZ癌は1980年代の終わりまでは、前立腺肥大症(benign prostatic hyperplasia : BPH)に対して行われる TUR-P で偶然発見されたものが主であった。一方近年、PSA スクリーニングと BPH の薬物治療が普及し、TUR-P で癌が発見される頻度は激減した³²。

従来、TZ癌は、Gleason score が低く、前立腺外

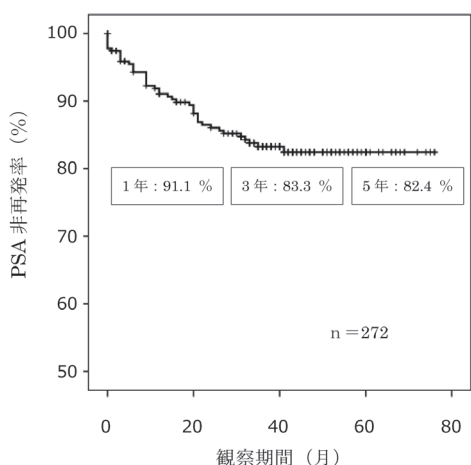


図8 全症例における PSA 非再発率

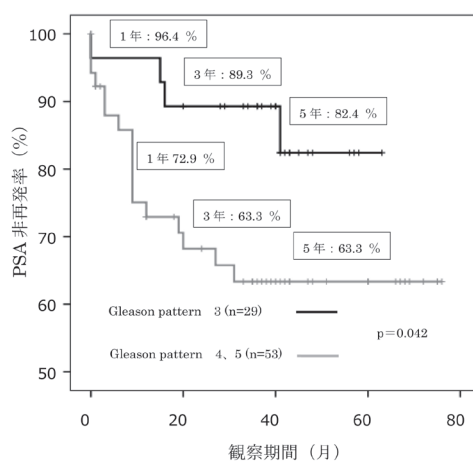


図10 断端の Gleason pattern による PSA 非再発率

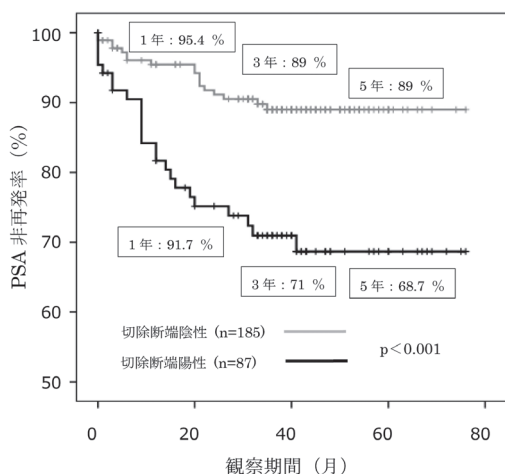


図9 切除断端陰性群と切除断端陽性群における PSA 非再発率

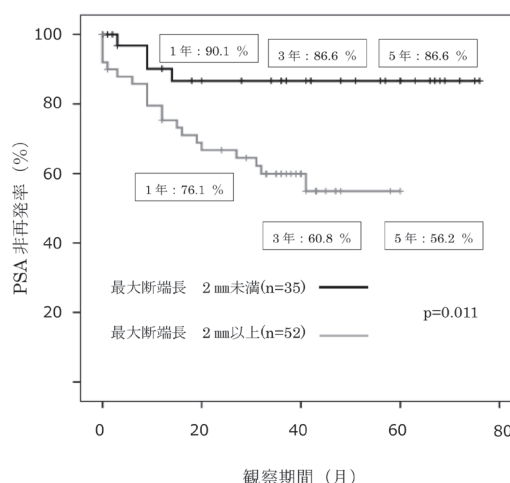


図11 最大断端長による PSA 非再発率

浸潤や精嚢浸潤が少なく、結節状のものが多く事が特徴とされてきた。一方進行例では、腫瘍体積の増大とともに前方の前立腺前方部（anterior fibromuscular stroma：AFMS）への浸潤や繊維筋層を超えてPZへ浸潤する形式が報告されており、このような特徴の腫瘍では低分化癌（Gleason pattern 4や5）が発生している可能性が高いとの報告も散見される^{37,38}。TZ癌に対する検討の多くは欧米からの報告であり、本邦におけるTZ癌の臨床病理学的検討は少ない。本研究では、TZ癌が主体であった症例に着目し、TZ癌以外の群との間で臨床所見及び手術検体の病理所見の違い、術後PSA再発について検討する。

対象と方法

2009年8月～2013年8月に、当院で限局性前立腺癌に対しRARPを施行した300例のうち、術前にLH-RHおよびCAB療法を行っていない272例を対象とし、腫瘍部のマッピングを行った。マッピングによ

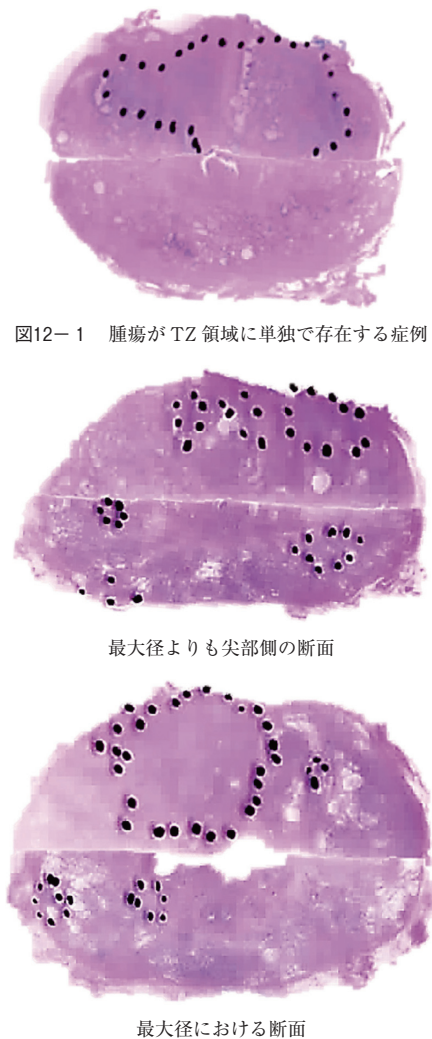


図12-1 腫瘍がTZ領域に単独で存在する症例

図12-2 腫瘍が多発しているが、占拠面積の1/2以上がTZ領域に存在する症例（点線で囲んだ部位が腫瘍）

図12 TZDC症例の代表例（腫瘍は黒枠内）

り腫瘍占拠部位を同定後、癌の局在からTZ dominant cancer 群（TZDC 群）とTZ dominant cancer 以外の群（not-TZDC 群）に分類した。Garciaらは、TZ癌として、TZ領域に多くのmain tumorがあるものや腹側の辺縁領域のものをTZ癌と定義している³⁹。また、Hikmat, Fineらは全摘標本の前立腺部尿道の中央で水平線を引いて、それよりも腹側に位置する最大径のものを、腹側の腫瘍（TZ tumor, APZ tumor）として定義している⁴⁰。本研究において、TZDCは、前立腺部尿道より腹側に位置し、TZ領域に単独で存在する最大径のもの、あるいは、占拠面積の1/2以上がTZ領域に存在するものと定義した（図12）。

年齢、iPSA、前立腺体積、PSAD、生検時Gleason score、clinical stageなどの術前因子、出血量や手術時間、神経温存の有無などの手術結果、前立腺全摘標本におけるGleason score、pathological stage、腫瘍最大径などの病理学的因子を両群間で比較した。

統計学的解析については、SPSS ver. 22.0 for Windows (IBM Japan) を用いた。両群間の比較にはMann-WhitneyのU検定、 χ^2 乗検定を用いた。PSA非再発率についてKaplan-Meier法を用いて算出し、log-rank検定を用いた。p < 0.05を統計学的有意とした。

結 果

腫瘍局在のマッピングの結果から、TZDC群は64例、not-TZDC群は208例であった。

両群間で比較したところ、術前因子において年齢、前立腺体積、PSADに関し両群ともに有意な差はなかった。iPSAは、TZDC群の中央値7.5ng/ml、not-TZDC群の中央値6.8ng/mlと有意にTZDC群が高値であった（p = 0.037）。生検時のGleason scoreにおいて3 + 4以下と4 + 3以上に分け割合を比較したとこ

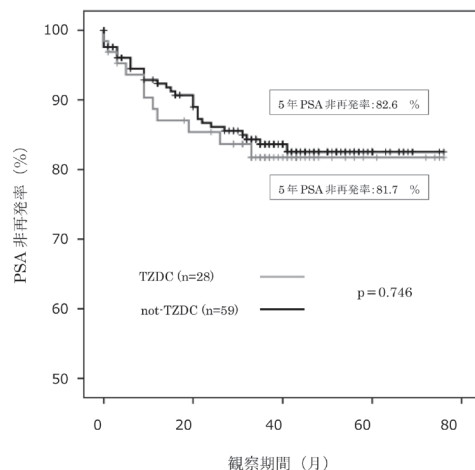


図13 TZDCとnot-TZDCのPSA非再発率

前立腺移行域癌に対する局所治療に関する病理学的検討

表5 TZ DC 群 (n = 64) と not-TZDC 群 (n = 208) の患者背景

表5-1 術前因子

		TZDC (n=64)	not-TZDC (n=208)	p値
年齢(才)		52-72 (中央値65)	50-77 (中央値65)	0.892
iPSA (ng/ml)		1.6-46.8 (中央値7.5)	3.9-38.2 (中央値6.8)	0.037
前立腺体積 (ml)		7.9-106 (中央値29.1)	7.5-118 (中央値25.7)	0.801
PSAD		0.04-1.37 (中央値0.29)	0.07-2.54 (中央値0.24)	0.176
生検Gleason score	3+3 ≥	21 (32.8%)	82 (39.4%)	0.029
	3+4	25 (39.1%)	50 (24.0%)	
	4+3	5 (7.8%)	41 (19.7%)	
	4+4 ≤	13 (20.3%)	35 (16.8%)	
臨床病期	T1c	8 (12.5%)	50 (24.0%)	0.030
	T2a	31 (48.4%)	57 (27.4%)	
	T2b	15 (23.4%)	62 (29.8%)	
	T2c	9 (14.1%)	35 (16.8%)	
	T3a	1 (1.6%)	4 (1.9%)	

表5-2 手術結果

		TZDC (n=64)	not-TZDC (n=208)	p値
出血量 (ml)		10-800 (中央値150)	20-1000 (中央値150)	0.648
摘出重量 (g)		23-72 (中央値36)	14-96 (中央値37)	0.695
手術時間 (分)		93-355 (中央値172)	95-570 (中央値174)	0.197
Console time (分)		65-277 (中央値125)	63-515 (中央値136.5)	0.146
神経温存	+	44 (68.8%)	164 (78.8%)	0.128
	-	20 (31.3%)	44 (21.2%)	

表5-3 病理学的因子

		TZDC (n=64)	not-TZDC (n=208)	p値
腫瘍最大径 (mm)		5-37 (中央値18)	2-35 (中央値13)	<0.001
全摘標本 Gleason Score (pT0症例, 判定不能 例を除く)	3+3	12 (19.7%)	35 (18.5%)	0.652
	3+4	28 (45.9%)	76 (40.2%)	
	4+3	13 (21.3%)	56 (29.6%)	
	4+4 ≤	8 (13.1%)	22 (11.6%)	
病理病期	0	0 (0%)	7 (3.4%)	0.059
	2a	9 (14.1%)	66 (31.7%)	
	2b	6 (9.4%)	18 (8.7%)	
	2c	18 (28.1%)	39 (18.8%)	
	2+	15 (23.4%)	36 (17.3%)	
	3a	12 (18.8%)	32 (15.4%)	
	3b	4 (6.3%)	10 (4.8%)	
切除断端陽性		28 (43.7%)	59 (28.3%)	0.031

ろ, TZDC 群で Gleason score は有意に低かった ($p = 0.029$)。また, 臨床病期に関しては T2b 以下と T2c 以上に分けて検討したところ, TZDC 群で臨床病期は有意に低かった ($p = 0.030$) (表5-1)。手術結果において, 出血量, 摘出重量, 手術時間, Console time, 神経温存の各項目で両群間に有意差を認めなかった(表5-2)。病理学的因子において, 腫瘍最大径では, TZDC 群の中央値 18mm, not-TZDC 群の中央値 13mm と TZDC 群が有意に大きかった ($p < 0.001$)。また, 切除断端陽性率においては, TZDC 群が 28 例 (43.7%), not-TZDC 群が 59 例 (28.3%) であり, 切除

断端陽性率は TZDC 群の割合が有意に高かった ($p = 0.031$)。全摘標本の GS, 病理病期においては両群間に有意差を認めなかった(表5-3)。

PSM の予後因子として重要である, 断端の Gleason pattern, 最大断端長に関する検討では, 両群間に有意差を認めなかった(表6)。

TZDC 群における, 外科的切除断端陽性 28 例 (陽性箇所 34ヶ所) の腫瘍局在部位は, 尖部が 17ヶ所 (50%), 腹側が 17ヶ所 (50%) であった(表7)。また, not-TZDC 群の外科的切除断端陽性 59 例 (陽性箇所 71ヶ所) の腫瘍局在部位は, 外側辺縁部 31ヶ所 (43.7

表6 断端陽性症例におけるTZDC群とnot-TZDC群の病理学的結果

		TZDC (n=28)	not-TZDC (n=59)	p値
断端Gleason pattern	3	10 (38.5%)	19 (33.9%)	0.803
	4以上	16 (61.5%)	37 (66.1%)	
断端最大長	2mm未満	7 (25%)	28 (46.6%)	0.064
	2mm以上	21 (75%)	31 (53.4%)	

断端のGleason patternを評価できなかった症例はTZDC群で2例、not-TZDC群で3例。

表7 TZDC群の外科的切除断端陽性の部位 (n = 34)

尖部	17ヶ所(50.0%)
腹側	17ヶ所(50.0%)

*標本内に複数箇所の断端陽性部位が存在する症例あり。上表は全PSMを併せたもの。

表8 not-TZDC群の外科的切除断端陽性の部位 (n = 71)

外側辺縁部	31ヶ所(43.7%)
尖部	30ヶ所(42.3%)
腹側	9ヶ所(12.5%)
膀胱側断端	1ヶ所(1.4%)

*標本内に複数箇所の断端陽性部位が存在する症例あり。上表は全PSMを併せたもの。

%), 尖部30か所(42.3%), 腹側9か所(12.6%), 膀胱側断端1ヶ所(1.4%)であった(表8)。

PSA再発に関してはTZDC群の5年PSA非再発率は81.7%, not-TZDC群は82.6%と、TZDC群とnot-TZDC群で有意差を認めなかった(p = 0.746)(図13)。

考 察

当科では前立腺癌に対し2009年8月よりRARPを開始し、現在まで手術症例数は730例を数える。この間2012年4月からRARPは保険適応となり、手術症例数は飛躍的に増加し、2013年以降では当科における前立腺癌に対する手術症例はすべてRARPで行われているのが現状である。今日、低侵襲治療への期待は非常に高まっている。術後、比較的長期の生命予後が見込まれる前立腺癌の外科治療では、癌制御と性機能温存、尿禁制を含めたいわゆる“トライフェクタ”を目指した術式の確立が求められている⁴¹。良好な3次元画像と鉗子操作の優位性から、RARPは臨床的諸因子の検討に基づいた術式選択が可能であるとともに、癌制御を最優先としながら、術後尿禁制や性機能の回復(維持)に寄与できる²⁹。そのため、症例の蓄積とともに新たな手技術式向上の可能性を秘めている。当科ではRARP導入当初から一貫してRhaらの術式に準じた側方アプローチによる膀胱頸部離断を行っており³⁰、手術手技の伝承も同様のシステムで行われていることから、手技の施設内ならびに術者ごとの向上とともに、得られる前立腺摘除標本も比較的均一化した状況下で病理診断へ至っている。今回の病理診断に関しても、診断医2名により検証がなされており、病理診断において

も評価が均一化されている。

PSMはPSA再発を予測する重要な因子とされている⁴³。本研究においても諸家の報告と同様にPSMはPSA再発を左右する因子であることが確認された。

Udoらは、前立腺全摘術を行った2150例のうち、PSM症例207例の切除断端の長さ⁴⁴と最大Gleason patternのPSA再発の関連について比較検討をおこなっている。切除断端の長さについては、1mm以下、1~3mm、3mm以上に細分して検討したところ、長さが短いほどPSA再発率は低いと報告している。切除断端の最大Gleason patternについては、Gleason pattern 3と4・5についてPSA再発を検討し、組織学的悪性度の低い切除断端であるほどPSA再発率が低いと報告している。本研究においては、切除断端の腫瘍の最大長について、2mm未満の群と2mm以上の群に分けて比較しているが、上記報告と同様の結果であった。また、切除断端のGleason patternについても同様の結果を得ており、RARP時代における病理学的検討は、臨床経過においても従来の諸家の報告と同様の結果を示した。

本邦においても、PSAが前立腺癌スクリーニングに使用され、前立腺癌がより早期に発見される頻度が増加した。限局性前立腺癌の治療において、前立腺全摘術は根治性の高い治療として広く行われている一方、断端陽性に至った場合、PSA再発のリスクが高い。現状では術中における切除断端の病理学的確認は、術中迅速病理を行うなどの工夫で可能となるが、判定時間中は術中操作の進行を中止するなど理想的とはいえない。近年、da Vinci™のFirefly™や共焦点顕微鏡内視鏡(Confocal endomicroscopy: CLE)の応用などにより、術中組織診断を補助する技術革新がなされている。前立腺全摘除術における切除断端陽性のリスク因子は、術前PSA、GS、臨床病期、BMI、前立腺容積、骨盤の形状、腫瘍局在が尖部であること等の諸報告がある^{47, 48}。今後は術前のリスク因子と画像診断を踏まえての拡大切除あるいは機能温存手術の術式適応に加えて、技術革新を踏まえた新規技術の術中導入に伴う切除断端陽性の軽減が期待される。

前立腺癌の解剖については、これまでMcNealが提唱した分類が現在まで一般的に用いられてきた。病理学的な分類や割合、腫瘍の位置については前立腺癌の

多くが辺縁領域から発生し、主要な発生部位とされてきた。⁹一方移行域や腹側の腫瘍については、従来前立腺癌の発生が少なく、予後も辺縁領域から発生する癌と比較し良好であると考えられてきた。³²しかしながら、近年の欧米を中心とした報告では、前立腺癌は辺縁領域のみならず腹側（Anterior）からも比較的発生頻度が高いことが報告されているが、³⁴移行域に発生する腫瘍における悪性度に視点を当てた報告は依然少ない。

解剖学的にはTZは2葉から構成され、前方では表面を覆う線維筋層により境界され、後方および側方では、PZにより境界される。この解剖学的特徴からTZに発生する癌（TZ癌）は、大きくなるにつれ腹側の周囲の構造を侵して進展する。前面の繊維筋層に浸潤しやすい一方で、被膜外へは浸潤しにくいと考えられている。⁴⁹またTZ癌は基本的には、腫瘍体積そのものが大きく、³⁷低悪性度のものが多いとされてきた。しかし、TZや腹側に発生する癌はPZに発生する癌と比較して、腹側に存在するため、直腸診や画像での同定が困難である。また、前立腺針生検では組織採取困難な部位に局在し、癌の検出が困難である為、^{50,51}確定診断しにくい傾向にあるとされている。TZ癌は腫瘍が巨大化することもあり、その場合被膜に進展する可能性が高まる。これは言い換えるとTZ癌は診断困難な為、腫瘍が大きくなってから診断され、大きくなるにつれて高悪性度の病変を含む可能性を含んでいる。この場合、PZ癌と同様の悪性度を持つにいたると考えられている。⁴⁹

今回の検討では、先行研究と同様、TZ癌は存在頻度も比較的高く、TZDC群とnot-TZDC群間において、PSA非再発率に有意な差を認めなかった。

Iremashviliらは前立腺全摘症例をTZ癌、PZ癌、TZ+PZに分類し、TZ癌とPZ癌における生化学的非再発率について比較し有意差を認めない。³⁵また、Lukeらは、前立腺全摘術を施行した断端陽性を有するTZ癌とPZ癌の生化学的非再発率について比較検討し、同様に有意差を認めなかった。本研究における検討結果と同様の報告と考えられ、人種差と研究背景、エンドポイントが違うことを考慮しても今回検討したTZ癌の予後が、PZ癌と差が無いことを示している。

従来TZ癌はPZ癌と比較して予後が良好と考えられた理由として、早期発見される症例については、予後が比較的良好であるという結論に関しては異論のないところと考えられる。しかし、近年の本邦からの報告では、TZ癌の予後については、不良とする報告が散見される。Takahashiらは前立腺全摘術を行った欧米人と日本人のTZ癌について検討し、日本人の症例では、PSAが高く、臨床病期が進行して診断され、

Gleason scoreも高い傾向であると報告している。また、人種間による相違については、ヘルスケアの実践よりも、生物学的な違いに起因するものではないかと付け加えている。⁵³本研究では、iPSAに関しては同様にTZDC群で高い傾向にあったが、一方Gleason scoreや臨床病期については異なり悪性度は低かった。近年本邦におけるTZ癌は増加傾向にあり、TZのみに限局した症例は3割程度と推定され、今後症例の集積によるさらなる検討が待たれる。

本研究の結果から、切除断端陽性率はTZ癌で有意に高かった。一方でTZ癌はそれ以外と比較しPSA非再発率に有意な差は認めない。この結果から、本研究におけるTZ癌は、例え断端陽性であっても生物学的再発を認めにくいことが推測された。この理由につき検討すると、従来TZ癌として発見されたものの多くは、報告の如く進行が緩徐であったと考えられる。そのため、TZ癌でも、より腹側近くに位置する腫瘍は、経直腸的生検では生検針による病変採取が困難であったと推測される。従ってTZ癌は系統的な生検のみでは採取するのが難しく、診断が遅延し、進行した段階で診断に至るといった臨床的背景がある。系統的経直腸的生検により、^{54,55}辺縁部の腫瘍の見逃しは減少したものの、前立腺前面や尖部のいわゆる臨床的意義のある癌については見逃されやすい。このような臨床的背景を基に、前立腺癌検出率の向上を目的として、近年では、⁷経会陰式生検やテンプレートを用いてのSaturation biopsy、生検前にMRIを施行して病変部位を特定し、^{8,56}狙撃生検（target biopsy）を系統的経直腸的生検に追加して行う試みもなされている。また、臨床的意義のある腫瘍の見逃しを減少させる目的で、MRIと経直腸超音波を組み合わせて前立腺針生検を行う、MRI-US Fusion生検も臨床応用され、^{57,58}検出率の向上が報告されている。画像検査と生検手技の発展により、臨床的意義のある前立腺癌を早期に発見できる可能性が広がりがつつある。今後、病変検出法の進歩によりTZ癌とPZ癌の真の生物学的な差が明らかになることが期待される。

今日、限局性前立腺癌に対する治療は発展と多様化を示している。^{57,58}手術治療（前立腺全摘術（開創下、腹腔鏡下、ロボット支援）、放射線治療（密封小線源療法（brachytherapy）、強度変調放射線療法（intensity modulated radiotherapy：IMRT）、陽子線、重粒子線）など各治療の適応と、質の向上が今後も課題となる。手術治療については手術時の高い侵襲と、尿失禁、性機能の低下などの合併症が問題となり、放射線治療については排尿障害や直腸炎などの長期予後を含めた合併症が重要課題である。また、PSA検診の普及により、臨床的に治療を要しない癌の検出機会も増

え、一部の限局性前立腺癌については過剰治療に至る可能性も示唆されている⁵⁹。このような背景から、近年、低リスク前立腺癌患者を中心に、臨床的に治療が必要と判断した時点で治療介入を行う PSA 監視療法 (Active surveillance : AS) が行われている。AS の目的は、前立腺癌における過小評価と、過剰診療の回避が目的である。前立腺癌外科治療における“トライフェクタ”^{60,61}を目指した術式の確立が求められているが、手術治療後の尿失禁や勃起障害は、手術の侵襲とともに術後の患者の QOL に大きく影響する。

近年従来とは異なる新たな限局性前立腺癌治療として、局所療法 (focal therapy : FT) が注目されている^{62,63}。FT は、癌治療と機能温存の両立を目指した治療である。FT は癌病巣だけをピンポイントで治療することにより、癌制御とともに極力臓器の機能温存を図り、患者の QOL を高めることを目的としている。限局性前立腺癌、特に低リスク症例に対する FT は根治的治療と PSA 監視療法の間位置する治療概念である。前立腺癌に対する FT の候補として、高密度焦点式超音波治療 (high-intensity focused ultrasound : HIFU)⁶⁴、凍結療法 (cryosurgery)⁶⁵、局所放射線療法 (focal brachytherapy)⁶⁶などが報告されている。一方で手術加療においては、ロボット支援手術の技術を応用した前立腺局所外科切除術が期待されている。

FT において癌制御が最重要であることは言うまでもないが、前立腺癌の局在診断の困難さから、患者の予後に影響を及ぼす significant cancer をいかに早期に診断し、適切な FT を行うかが重要課題となる。近年 MRI を中心とする技術や診断技術の進歩により、比較的限局した癌病巣や悪性度の高い癌病巣を診断することが可能となりつつある^{8,56}。また、前立腺膜特異抗原 (Prostate specific membrane antigen : PSMA) を用いた PET-CT への臨床報告もなされ、FT の基盤となる前立腺癌診断技術の発展は近年目覚ましい^{67,68}。

現時点での FT については、HIFU や凍結療法が中心におこなわれ^{69,70}、密封小線源を用いた局所放射線治療も散見される^{71,72}。いずれも低侵襲でかつ機能温存が期待されることから近年適応拡大が行われつつある。一方ロボット支援手術の技術を応用した局所外科治療については、前述の如く術中の前立腺癌局所診断が課題である。TilePro を用いた術中支援システムへの応用は、術前 MRI の情報追加に加え、術中 Indocyanine green 蛍光法を用いた daVinciTM の FireflyTM、CLE の併用^{45,46}など、術中補助診断技術の進歩により、適応拡大に対する応用基盤が整備されつつある。今回検討した TZ 癌は、従来考えられていたよりも症例が比較的多く、PZ を温存することで、術後の機能温存の向上につながるため、ロボット支援手術における FT (PZ 温存手術 :

移行域を含めた腹側前立腺を en-block に部分切除し、膀胱頸部と尿道を吻合して、PZ を温存する術式⁷³)の適応対象と考えられた。手術加療を希望される症例で、かつ強く機能温存手術を希望される場合、PZ 温存手術は理想的な FT となりうるであろう。FT の対象となる significant cancer の局在は TZ、PZ 双方に同程度存在すると想定されるが、今回の TZ 癌の検討からも、現時点では適応に関してはより慎重な配慮が必要と考えられる。一方、本研究における TZ 癌は、例え切除断端陽性であっても生物学的再発を認めにくいことが推測され、癌根治性には比較的影響されにくい事が示された。将来、移行域癌や腹側の癌について、早期発見、早期診断がより確実に行われるようになれば、ロボット支援手術を応用した FT により、尿禁制や性機能も含めた、より洗練された機能温存前立腺癌手術治療の確立が期待される。本研究により得られた成果と、今後継続して得られる病理診断結果の蓄積により、特に TZ 癌に対する FT を含む前立腺癌手術加療へのさらなる応用が期待される。本研究がその症例選択基準に対し一助になる事と考えられた。

結 語

当科におけるロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘術 272 例から得られた摘出標本を基に病理学的検討を行った。

McNeal が提唱した領域別分類を基に腫瘍局在を検討したところ、従来の報告同様外側辺縁部、尖部に多く認められたが、RARP 時代では移行域にも 38% と比較的多く存在した。

外科的切除断端陽性の腫瘍局在部位は、尖部で最も多かった (44.8%)。

PSA 再発をきたす重要な予測因子である外科的切除断端陽性については、本研究においても、諸家の報告と同様に重要な予測因子であることが確認された。さらに、詳細な検討では、断端の Gleason pattern 3 (vs 4 または 5) および最大断端長 2 mm 未満 (vs 2 mm 以上) で PSA 再発率が有意に低く (それぞれ $p = 0.042$, $p = 0.011$)、切除断端の Gleason pattern と癌陽性切除断端長とが PSA 再発に密接に関連していることが確認された。

移行域を含め、腹側に発生する腫瘍についても比較的多く存在した事から、移行域が主な癌 (TZDC) について検討したところ、本研究では 64 例 (23.5%) が相当した。

TZDC の特徴としてはそれ以外と比較し、iPSA が高く、腫瘍最大径は大きく、切除断端陽性率が有意に高かった。一方生検時の Gleason score は低く、臨床病期は有意に低かった。

PSMの予後因子として重要である断端の Gleason pattern, 最大断端長に関する検討では, TZDCとそれ以外で両群間に有意差を認めず, PSA再発に関しても同様に有意差を認めなかった。

近年, より低侵襲かつ根治性の高い治療法の開発に対する期待が増大しており, ロボット支援前立腺全摘除術(RARP)においても, QOL回復をより意識した局所療法(FT)への応用が期待される。TZ癌は症例が比較的多く, PZを温存することで, 術後の機能温存の向上につながるため, ロボット手術におけるPZ温存手術の良い適応対象と考えられた。本研究におけるTZ癌は, 例え切除断端陽性であっても生物学的再発を認めにくいことが推測され, 癌根治性には比較的影響されにくい事が示された。

今後, 術前の画像診断等による詳細な腫瘍局在の解析により, 移行域癌に対しては洗練された機能温存治療の確立が期待される。本研究が, その症例選択基準に対し一助になる事と考えられた。

謝 辞

本稿を終えるにあたり, 終始, 御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜りました, 藤田保健衛生大学腎泌尿器外科学講座白木良一教授に深甚なる謝意を申し上げます。また, 日頃より, 多くの御指導と御校閲を賜りました同科日下守教授に深謝申し上げます。本研究に際して, 病理標本の病理診断を賜り, 終始変わらぬ熱心な御指導を賜りました, 愛知医科大学病理診断科都築豊徳教授に深謝いたします。また, 本研究を行うに際し, 細部にわたる御指導をいただきました藤田保健衛生大学腎泌尿器外科学講座引地克先生, 日常診療において御高配いただきました中津川市民病院泌尿器科部長田中利幸先生に心より感謝いたします。そして, 本研究を進めるにあたり, 終始変わらぬ御協力, 御指導をいただきました藤田保健衛生大学腎泌尿器外科学講座の教室員の皆様, 関連施設の先生方に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会(2012)前立腺がん診療ガイドライン2012年版. pp.12-13, 金原出版, 東京
- 2) 国立研究開発法人国立がん研究センター 2015年のがん罹患数, 死亡数予測. http://www.ncc.go.jp/jp/information/press_release_20150428.html
- 3) 鈴木一実, 小林 実, 菅谷泰宏, 貫井 昭, 徳江章彦(2003)初回系統的生検の臨床的検討—移行域生検および追加直腸指診下経直腸的生検陽性例の詳細—. 癌の臨 49(8). 677-688.
- 4) Neppl-Huber, C., Zappa, M., Coebergh, J. W., Rappiti, E., Rachtan, J., Holleczeck, B., Rosso, S., Aareleid, T., Brenner, H., and Gondos, A.; EUNICE Survival Working Group. (2012) Changes in incidence, survival and mortality of prostate cancer in Europe and the United States in the PSA era: additional diagnosis and avoided death. *Ann Oncol.* 23(5). 1325-1334.
- 5) 山田裕紀, 小出晴久, 袖須 恒, 下村達也, 三木健太, 鷹橋浩之, 颯川 晋(2005)前立腺再生検により発見された前立腺癌の特徴. 泌外 18(8). 1042-1044.
- 6) 浮村 理(2009)前立腺癌診療におけるTRUSの役割. 臨画像 25(5). 469-476.
- 7) 鴨井和実(2014)MRI-US Fusion生検. 泌外 27(3). 281-286.
- 8) Jambor, I., Kähkönen, E., Taimen, P., Merisaari, H., Saunavaara, J., Alanen, K., Obsitnik, B., Minn, H., Lehotska, V., and Aronen, H. J. (2014) Prebiopsy multiparametric 3T prostate MRI in patients with elevated PSA, normal digital rectal examination, and no previous biopsy. *J. Magn. Reson. Imaging* 41(5). 1394-1404.
- 9) McNeal, J. E. and Redwine, E. A. (1988) Zonal distribution of prostatic adenoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am. J. Surg. Pathol.* 12(12). 897-906.
- 10) Gleason, D. F. (1966) Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother. Rep.* 50. 125-128.
- 11) Bailar, J. C. 3rd., Mellinger, G. T., and Gleason, D. F. (1966) Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation: preliminary report. *Cancer Chemother. Rep.* 50. 129-136.
- 12) 白石泰三, 森永正二郎(2009)腫瘍病理鑑別アトラス前立腺癌. pp.15-19, 文光堂, 東京
- 13) 白木良一, 丸山高広, 日下 守, 星長清隆(2012)前立腺癌の臨床的評価方法とその意義. *Curr. Ther.* 30(9). 888-893.
- 14) 笥 善行, 賀本敏行(2013)実践的 泌尿器腫瘍病理診断—カンファレンス形式で学ぶ—. pp.234-244, 中山書店, 東京
- 15) 鷹橋浩幸, 佐藤 俊, 萬 昂士(2015)前立腺癌の新しいグレード分類—Gleason分類からの旅立ち—. *Prost. J.* 2(2). 205-209.
- 16) Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., and Humphrey, P. A.; Grading

- Committee. (2016) The 2014 international society pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma : definition of grading patterns proposal for a new grading system. *Am. J. Surg. Pathol.* 40(2). 244–252.
- 17) Huggins, C. and Hodges, C. V. (1941) Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1. 293–297.
- 18) Huggins, C. (1942) Effect of orchietomy and irradiation on cancer of the prostate. *Ann. Surg.* 115. 1192–1200.
- 19) 鈴木啓悦 (2013) 前立腺癌に対するホルモン療法のパラダイム・シフト. 東邦医学会誌 60(4). 204–212.
- 20) 日本泌尿器科学会 (2012) 前立腺がん診療ガイドライン 2012年版. pp.144–147, 金原出版, 東京
- 21) Young, H. H. (1905) The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 16. 315–321.
- 22) Millin, T. (1945) Retropubic prostatectomy : a new extravesical technique : report of 20 cases. *Lancet* 2(6380). 693–696.
- 23) Chute, R. (1954) Radical retropubic prostatectomy for cancer. *J. Urol.* 71. 347–372.
- 24) Reiner, W. G. and Walsh, P. C. (1979) An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J. Urol.* 121. 198–200.
- 25) Guillonneau, B., Cathelineau, X., Barret, E., Rozet, F., and Vallancien, G. (1998) Laparoscopic radical prostatectomy. Primary evaluation after 28 interventions. *Press Med.* 27. 1570–1574.
- 26) Binder, J. and Kramer, W. (2001) Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.* 87. 408–410.
- 27) 橋本 剛, 吉岡邦彦, 並木一典, 大野芳正, 橋政昭 (2014) 前立腺癌に対するロボット手術の現状. 癌と化療 41(11). 1340–1348.
- 28) 中島耕一 (2015) 前立腺がん治療における前立腺全摘術の発展. 東邦医学会誌 62(1). 24–29.
- 29) 白木良一 (2016) ロボット支援前立腺全摘術. *PET J.* 29. 47–49.
- 30) 白木良一, 丸山高広, 日下 守, 石瀬仁司, 深谷孝介, 引地 克, 早川将平, 深見直彦, 佐々木ひと美, 石川清仁, 星長清隆 (2013) ロボット支援前立腺全摘術—前方・側方アプローチ—. 泌外 26(4). 403–408.
- 31) 白木良一, 深谷孝介, 西野 将, 城代貴仁, 石瀬仁司, 引地 克, 早川将平, 糠谷拓尚, 深見直彦, 日下 守, 星長清隆 (2014) 断端陽性率を低下させるための創意・工夫. 泌外 27(9). 1437–1442.
- 32) 大保亮一, 大園誠一郎, 荒井陽一 (2015) 新・泌尿器科臨床病理学. pp.114–118, インターメディアイカ, 東京
- 33) 金尾健人, 住友 誠 (2014) 全摘標本の3次元解析に基づいた前立腺癌の生検法. 泌外 27(3). 293–299.
- 34) Fine, S. W. and Reuter, V. E. (2012) Anatomy of the prostate revisited : implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. *Histopathology* 60. 142–152.
- 35) Iremashvili, V., Pelaez, L., Jordá, M., Manoharan, M., Rosenberg, D. L., and Soloway, M. S. (2012) Prostate Cancers of Different Zonal Origin : Clinicopathological Characteristics and Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy. *Urol.* 80(5). 1063–1069.
- 36) 鴨井和実 (2014) MRI-US Fusion 生検. 泌外 27(3). 281–286.
- 37) Erbersdobler, A., Huhle, S., Palisaar, J., Graefen, M., Hammerer, P., Noldus, J., and Huland, H. (2002) Pathological and clinical characteristics of large prostate cancers predominantly located in the transition zone. *Prostate Cancer Prostatic* 5. 279–284.
- 38) Sahnon, B. A., McNeal, J. E., and Cohen, R. J. (2003) Transition zone Carcinoma of the prostate gland : a common indolent tumor type that occasionally manifests aggressive behavior. *Pathol.* 35. 467–471.
- 39) Garcia, J. J., Al-Ahmadie, H. A., Gopalan, A., Tickoo, S. K., Scardino, P. T., Reuter, V. E., and Fine, S. W. (2008) Do Prostatic Transition Zone Tumors Have a Distinct Morphology? *Am. J. Surg. Pathol.* 32(11). 1709–1714.
- 40) Al-Ahmadie, H. A., Tickoo, S. K., Olgac, S., Gopalan, A., Scardino, P. T., Reuter, V. E., and Fine, S. W. (2008) Anterior-predominant prostatic Tumors : Zone of Origin and Pathologic Outcomes at Radical Prostatectomy. *Am. J. Surg. Pathol.*

- 32(2). 229 – 235.
- 41) Bianco, F. J. Junior., Scardino, P. T., and Eastham, J. A. (2005) Radical prostatectomy : long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urol.* 66(5). 83 – 94.
- 42) 白木良一, 深谷孝介, 星長清隆 (2014) ロボット支援手術について : 導入の体制. *Prostate J.* 1(1). 3 – 8.
- 43) 大保亮一, 大園誠一郎, 荒井陽一 (2015) 新・泌尿器科臨床病理学. pp.99 – 105, インターメディカ, 東京
- 44) Udo, K., Cronin, A. M., Carlino, L. J., Savage, C. J., Maschino, A. C., Al-Ahmadie, H. A., Gopalan, A., Tickoo, S. K., Scardino, P. T., Eastham, J. A., Reuter, V. E., and Fine, S. W. (2013) Prognostic impact of Subclassification of radical prostatectomy Positive margins by linear extent and gleason grade. *J. Urol.* 189(4). 132 – 1307.
- 45) Manny, T. B., Patel, M., and Hemal, A. K. (2014) Fluorescence-enhanced robotic radical prostatectomy using real-time lymphangiography and tissue marking with percutaneous injection of unconjugated indocyanine green : the initial clinical experience in 50 patients. *Eur. Urol.* 65 (6). 1162 – 1168.
- 46) Lopez, A., Zlatev, D. V., Mach, K. E., Bui, D., Liu, J. J., Rouse, R. V., Harris, T., Leppert, J. T., and Liao, J. C. (2016) Intraoperative optical biopsy during Robotic assisted radical prostatectomy using confocal endomicroscopy. *J. Urol.* 195 (4P1). 1110 – 1117.
- 47) Ficarra, V., Novara, G., Secco, S., D’Elia, C., Boscolo-Berto, R., Gardiman, M., Cavalleri, S., and Artibani, W. (2009) Predictors of positive surgical margins after laparoscopic robot assisted radical prostatectomy. *J. Urol.* 182. 2682 – 2688.
- 48) Hong, S. K., Chang, I. H., Han, B. K., Yu, J. H., Han, J. H., Jeong, S. J., Jeong, H., Byun, S. S., Lee, H. J., and Lee, S. E. (2007) Impact of variations in bony pelvic dimensions on performing radical retropubic prostatectomy. *Urol.* 69. 907 – 911.
- 49) 大保亮一, 吉田 修, 荒井陽一 (2008) 泌尿器科臨床病理学. pp.34 – 36, インターメディカ, 東京
- 50) Takashima, R., Egawa, S., Kuwano, S., and Baba, S. L. (2002) Anterior distribution of Stage T1c non palpable tumors in radical prostatectomy specimens. *Urol.* 59. 692 – 697.
- 51) 片平和博, 森下昭治, 木谷公亮, 濱田泰之 (2009) MRI による前立腺癌診断. *臨画像* 25(5). 488 – 496.
- 52) O’Neil, L. M., Walsh, S., Cohen, R. J., and Lee, S. (2015) Prostate carcinoma with positive margins at radical prostatectomy : role of tumor zonal origin in biochemical recurrence. *BJU Int.* 116 (3). 42 – 48.
- 53) Takahashi, H., Epstein, J. I., Wakui, S., Yamamoto, T., Furusato, B., and Zhang, M. (2014) Differences in prostate cancer grade, stage, and location in radical prostatectomy specimens from United states and Japan. *Prostate.* 74. 321 – 325.
- 54) 井上誠也, 瀬島健裕, 川本文弥, ツナビ・バナイオタ, 平野慎二, 山口徳也, 岩本秀人, 真砂俊彦, 森實修一, 引田克弥, 八尾昭久, 日向信之, 本田正史, 村岡邦康, 磯山忠広, 高橋千寛, 武中篤 (2013) 前立腺生検における画像検査陽性部位に対する TRUS 下ターゲット生検の有効性の検討. *泌外* 26(8). 1241 – 1243.
- 55) 岩田 健, 沖原宏治, 小林加奈, 鴨井和実, 三木恒治 (2013) 前立腺密封小線源治療用ソフトを応用したプレートガイド下経会陰的前立腺生検—前立腺癌の 3D マッピング表示の試み—. *泌外* 26(臨増). 575 – 577.
- 56) 片平和博, 木谷公亮, 濱田泰之 (2014) 生検前 MRI の意義. *泌外* 27(3). 271 – 280.
- 57) NCCN clinical practice Guidelines in oncology prostate cancer. Version 2. 2014.
- 58) 日本泌尿器科学会 (2012) 前立腺がん診療ガイドライン 2012 年版. pp.86 – 87, 金原出版, 東京
- 59) Ito, K. (2009) Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer : evidence, controversies and future perspectives. *Int. J. Urol.* 16 (5). 458 – 464.
- 60) Parker, C. (2003) Active surveillance : an individualized approach to early prostate cancer. *BJU Int.* 92. 2 – 3.
- 61) 杉元幹史 (2014) 前立腺癌監視療法の適応と可能性. *Pharma Med.* 32(3). 15 – 19.
- 62) 浮村 理 (2016) 前立腺癌の局所療法— Targeted Focal Therapy of Prostate Cancer : 標準化前立腺癌局所療法—. *泌外* 29(2). 107 – 111.
- 63) 小路 直 (2014) 前立腺癌局所治療. *J. Endourol.* 27. 328 – 335.
- 64) Shoji, S., Nakano, M., Nagata, Y., Usui, Y., Terauchi, T., and Uchida, T. (2010) Quality of life following high-intensity focused ultrasound for the

- treatment of localized prostate cancer : a prospective study. *Int. J. Urol.* 17(7). 715 – 719.
- 65) Hubosky, S. G., Fabrizio, M. D., Schellhammer, P. F., Barone, B. B., Tepera, C. M., and Given, R. W. (2007) Single center experience with third-generation cryosurgery for management of organ-confined prostate cancer : critical evaluation of short-term outcomes, complications, and patient quality of life. *J. Endourol.* 21. 1521 – 1531.
- 66) Lilleby, W., Stensvold, A., and Dahl, A. A. (2013) Intensity-modulated radiotherapy to the pelvis and androgen deprivation in men with locally advanced prostate cancer : a study of adverse effects and their relation to quality of life. *Prostate* 73. 1038 – 1047.
- 67) Zamboglou, C., Schiller, F., Fechter, T., Wieser, G., Jilg, C. A., Chirindel, A., Salman, N., Drendel, V., Werner, M., Mix, M., Meyer, P. T., and Grosu, A. L. (2016) (68)Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT versus histopathology in primary localized prostate cancer : a voxel-wise comparison. *Theranostics* 6(10). 1619 – 1628.
- 68) Sterzing, F., Kratochwil, C., Fiedler, H., Katayama, S., Habl, G., Kopka, K., Afshar-Oromieh, A., Debus, J., Haberkorn, U., and Giesel, F. L. (2016) (68)Ga-PSMA-11 PET/CT : a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur. J. Med. Mol. Imaging* 43(1). 34 – 41.
- 69) Chaussy, C. G. and Thuroff, S. F. (2011) Robotic high intensity focused ultrasound for prostate cancer : what have we learned in 15 years of clinical use? *Curr. Urol. Rep.* 12. 180 – 187.
- 70) Shah, T. T., Ahmed, H., Kanthabalan, A., Lau, B., Ghei, M., Maraj, B., and Arya, M. (2014) Focal cryotherapy of localized prostate cancer : a systematic review of the literature. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 14(11). 1337 – 1347.
- 71) Nguyen, P. L., Chen, M. H., Zhang, Y., Tempany, C. M., Cormack, R. A., Beard, C. J., Hurwitz, M. D., Suh, W. W., and D’Amico, A. V. (2012) Update results of magnetic resonance imaging guided partial prostate brachytherapy for favorable risk prostate cancer : implications for focal therapy. *J. Urol.* 188. 1151 – 1156.
- 72) Cosset, J. M., Cathelineau, X., Wakil, G., Pierrat, N., Quenzer, O., Prapotnich, D., Barret, E., Rozet, F., Galiano, M., and Vallancien, G. (2013) Focal brachytherapy for selected low-risk prostate cancers : a pilot study. *Brachytherapy* 12. 331 – 337.
- 73) Villers, A., Puech, P., Flamand, V., Haber, G. P., Desai, M. M., Crouzet, S., Leroy, X., Chopra, S., Lemaitre, L., Ouzzane, A., and Gill, I. S. (2016) Partial Prostatectomy for Anterior Cancer : Short-term Oncologic and Functional Outcomes. *Eur Urol.* doi : 10.1016/j.eururo.2016.08.057.