

PROSTATIC CARCINOMA AT AUTOPSY
IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎の剖検例における前立腺癌

1. PREVALENCE AND RELATION TO RADIATION

1. 有病率および放射線との関係

MICHAEL A. BEAN, M.D.

RYUICHI YATANI, M.D. 矢谷隆一

PAUL I. LIU, M.D., Ph.D.

KAICHI FUKAZAWA, M.D. 深沢嘉一

FRANTZ W. ASHLEY, Ph.D.

SHOICHIRO FUJITA, M.S. 藤田正一郎



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所－原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC 業績報告書は、ABCC の日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

PROSTATIC CARCINOMA AT AUTOPSY IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎の剖検例における前立腺癌

1. PREVALENCE AND RELATION TO RADIATION

1. 有病率および放射線との関係

MICHAEL A. BEAN, M.D.
RYUICHI YATANI, M.D. 矢谷隆一
PAUL I. LIU, M.D., Ph.D.
KAICHI FUKAZAWA, M.D. 深沢嘉一
FRANTZ W. ASHLEY, Ph.D.
SHOICHIRO FUJITA, M.S. 藤田正一郎



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES — NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with Funds Provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
U.S.A. NATIONAL CANCER INSTITUTE
U.S.A. NATIONAL HEART AND LUNG INSTITUTE
U.S.A. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

米国学士院—学術会議と日本国厚生省国立予防衛生研究所
との日米共同調査研究機関

米国原子力委員会, 米国癌研究所, 米国心臓・肺臓研究所
米国環境保護庁および日本国厚生省国立予防衛生研究所
の研究費による

PROSTATIC CARCINOMA AT AUTOPSY

IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎の剖検例における前立腺癌

I. PREVALENCE AND RELATION TO RADIATION

I. 発生率および放射線との関係

MICHAEL A. BEAN, M.D.

RYUICHI YATANI, M.D.

PAUL I. LU, M.D., Ph.D.

KANJI FUKAZAWA, M.D.

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

The assistance and support provided by the many pathologists in Hiroshima and Nagasaki and at the University Medical Schools of the two cities is gratefully acknowledged. Particular thanks are due to Dr. Kaneyoshi Akazaki, Director of the Aichi Cancer Institute, Nagoya, for his help as consultant in this project and for permitting us to quote some of the results of his own studies.

本調査の実施にあたり援助と支持をいただいた広島・長崎両市ならびに広島大学・長崎大学の医学部の病理学者の諸君に深謝する。また、顧問として助言をいただき、研究成績の引用を許していただいた愛知がんセンター所長赤崎兼義博士に特に感謝の意を表する。

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by
U.S. ATOMIC ENERGY COMMISSION
U.S. NATIONAL CANCER INSTITUTE
U.S. NATIONAL HEART AND LUNG INSTITUTE
U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

本調査は、広島・長崎両市ならびに広島大学・長崎大学の医学部の病理学者の諸君の協力により、愛知がんセンターの援助により実施された。

この報告は、広島・長崎両市ならびに広島大学・長崎大学の医学部の病理学者の諸君の協力により、愛知がんセンターの援助により実施された。

CONTENTS

目 次

Summary	要 約	1
Introduction	緒 言	2
Materials and Methods	材料および方法	3
Results	結 果	6
Discussion	考 察	10
References	参考文献	12

Table 表	1. Prevalence of prostatic adenocarcinoma at routine autopsy in the Life Span Study sample, over 50 years of age, Hiroshima and Nagasaki, 1961-69 寿命調査集団の通常剖検例中50歳以上の者に認められた前立腺腺癌の有病率, 1961-69年, 広島および長崎	7
	2. Biological activity of prostatic adenocarcinoma in 1357 ABCC autopsies, Hiroshima and Nagasaki ABCC剖検1357例における前立腺腺癌の生物学的活動性, 広島および長崎	7
	3. Biological activity of prostatic adenocarcinoma by histological type 前立腺腺癌の生物学的活動性: 組織型別	7
	4. Differentiation vs biological activity for 103 small acinar prostatic adenocarcinomas 小腺房前立腺腺癌103例における分化と生物学的活動性との比較	9
	5. Prevalence of prostatic adenocarcinoma, multiple section special study, Hiroshima and Nagasaki 前立腺腺癌の有病率, 多切片特別調査, 広島および長崎	9
	6. Prevalence of prostatic adenocarcinoma by exposure, multiple section special study, Hiroshima and Nagasaki 前立腺腺癌の有病率, 多切片特別調査: 被曝状態別, 広島および長崎	9

Figure 図	1. Well differentiated small acinar adenocarcinoma 分化の明確な小腺房腺癌	5
	2. Cribriform type of prostatic adenocarcinoma 篩型の前立腺腺癌	5

Approved 承認 6 July 1972

PROSTATIC CARCINOMA AT AUTOPSY IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎の剖検例における前立腺癌

1. PREVALENCE AND RELATION TO RADIATION

1. 有病率および放射線との関係

MICHAEL A. BEAN, M.D.^{1*}; RYUICHI YATANI, M.D. (矢谷隆一)¹; PAUL I. LIU, M.D., Ph.D.¹;
KAICHI FUKAZAWA, M.D. (深沢嘉一)²; FRANTZ W. ASHLEY, Ph.D.³; SHOICHIRO FUJITA, M.S. (藤田正一郎)³

ABCC Departments of Pathology¹ and Statistics,³ and Department of Pathology, Research Institute for
Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University.²

ABCC 病理部,¹ 広島大学原爆放射能医学研究所病理部門,² および ABCC 統計部³

SUMMARY

The occurrence of prostatic adenocarcinoma was examined in 1357 routine JNII-ABCC Life Span Study sample autopsies of men 50 years old or older who died between 1961 and 1969. There was an overall prevalence of 8.7% which included 6.6% with latent carcinomas and 2.1% with biologically active carcinomas. Based on death certificates for this group of men, the prostatic carcinoma rate was 0.44% but at autopsy it was found that 1.2% of the deaths were due to prostatic carcinoma. Compared with actual autopsy findings, the death certificate diagnosis was falsely negative in 81%, falsely positive in 50% with an overall diagnosis rate of 37.5%. Radiation exposure had no effect on prevalence, histological type, or biological activity.

Three age-matched groups of 71 autopsies each, with radiation exposures of 100 rad or more, 0 rad, and not in city at the time of the A-bomb were studied for prostatic carcinoma by examining sections taken from the entire prostate at 5 mm intervals. This intensive study showed no indication of a radiation effect. Some factors which might

要 約

1961年から1969年の間に死亡して剖検された予研-ABCC 寿命調査対象者中の50歳以上の男子1357人における前立腺癌の頻度を調査した。全体としての有病率は8.7%であり、そのうち潜在性癌が6.6%、生物学的活動性癌が2.1%であった。これらの対象群の死亡診断書に基づく前立腺癌の頻度は0.44%であったが、剖検の結果では、前立腺癌が死因であったものは1.2%であることがわかった。実際の剖検所見と比較した場合の死亡診断書における診断は、見落としが81%、誤診が50%あり、全体としての診断率は37.5%であった。有病率、組織型および生物学的活動性のいずれにも放射線被曝の影響は認められなかった。

年齢構成が同じになるように、放射線被曝が100 rad以上の者、0 radの者および原爆時に市内にいなかった者をそれぞれ71例選び、この三つの群について前立腺全体から5 mm間隔で切片を作製して前立腺癌の有無を検査した。この徹底的な調査の結果では、放射線影響の形跡はみられなかった。日本における報告に死因として前立腺

Keywords: Prostatic carcinoma, latent carcinoma, radiation pathology, prevalence

* U.S. Public Health Service, Environmental Protection Agency, Office of Research and Monitoring Radiation Research, assigned to ABCC

米国公衆衛生局環境保護部調査研究・放射線監視技術開発部門所属医師, ABCCへ派遣

explain the low reported incidence of prostatic cancer as a cause of death in Japanese are discussed.

INTRODUCTION

In Japan prostatic adenocarcinoma is apparently increasing in both clinical incidence and autopsy prevalence.¹⁻⁸ Based upon analysis of death certificates Segi et al.⁷ found that the rate per 100,000 population for prostatic adenocarcinoma as a reported cause of death was 0.84 for 1954-55, and 1.85 for 1964-65. Pathologists also have been reporting an increase in autopsy prevalence of prostatic adenocarcinoma in Japan.^{1,3-6,8} Compared to other countries prostatic adenocarcinoma in Japan is an infrequent cause of death. Of the countries studied by Segi et al.,⁷ Japan ranked 25th in age-adjusted death rate for malignant neoplasms of the prostate in 1964-65. When multiple sections were taken through the entire prostate in the course of special autopsy studies of nonfatal prostatic carcinomas, investigators found the prevalence of latent carcinoma in Japanese to vary from 13% to 22%. These findings were consistent with similar reports from the United States where multiple sections of prostates removed at autopsy revealed many small foci of latent carcinoma not found in the routine autopsy examination.⁹⁻¹⁴

Until recently the prevalence rates in different countries could not be compared reliably because of differences in the criteria for diagnosis of prostatic carcinoma, because the likelihood of finding carcinomatous foci was related to the number of blocks of tissue examined, because of variation in techniques and because data for age correction often was not provided although adenocarcinoma of the prostate is heavily age-dependent.^{9, 11-15} To overcome these problems, Akazaki,¹ has undertaken a study of entire prostate glands submitted from Japan, Colombia, Hawaii, and continental United States. These prostates had been removed at routine autopsies in which there was no suspicion that carcinoma of the prostate was present. Each prostate was cut horizontally at 3 mm intervals, all tissue was embedded in paraffin, and an hematoxylin and eosin slide was prepared from each block. He found the age-adjusted autopsy prevalence rates for latent prostatic adenocarcinoma to be 21.2% for Japan, 31.3% for Colombia, 25.3% for Japanese Hawaiians, and 30.8% for the United States. Although these findings suggested that latent prostatic carcinoma was less frequent in Japanese than in

癌が低頻度であることを説明する若干の要因について考察を加えた。

緒言

日本では、前立腺腺癌の臨床的発生率および剖検有病率がともに増加しているようである。¹⁻⁸ 瀬木ら⁷は、死亡診断書の解析に基づき、死因として報告されている前立腺腺癌の100,000人当たり有病率は、1954-55年には0.84、1964-65年には1.85であったことを報告した。また、日本において剖検によって認められる前立腺腺癌の増加も病理学者によって報告されている。^{1, 3-6, 8} 外国に比べて、日本では死因としての前立腺腺癌の頻度は低い。瀬木ら⁷が調べた各国のうち、日本は、1964-65年において前立腺の悪性新生物年齢訂正死亡率では第25位であった。特別の剖検調査の過程で、採取された前立腺全体から多くの組織切片が作製され、それをもとにして研究者らは、日本人の非致命性前立腺癌のうち潜在性癌の有病率は13%から22%であると報告している。この所見は、剖検によって採取された前立腺からの多くの組織切片を調べた結果、常例剖検では認められない潜在性癌の多数の小病巣が認められたという米国における同様の報告と一致する。⁹⁻¹⁴

最近までは、前立腺癌の診断基準の差異、癌病巣発見の可能性が検査した組織ブロックの数と関連があること、技法における差異、ならびに前立腺腺癌が年齢に大きく左右されるにもかかわらず多くの場合年齢訂正の資料が得られないことなどのため、各国の有病率を正確に比較することができなかった。^{9, 11-15} これらの問題を克服するため、赤崎¹は、日本、コロンビア、ハワイおよび米国本土から提供を受けた前立腺の全組織について調査を行った。これらの前立腺は常例剖検において採取され、前立腺癌の疑いのないものであった。各前立腺は3mm間隔で水平に切断し、組織はすべてパラフィンに包埋され、各組織ブロックからヘマトキシリン・エオジン染色のスライド標本1枚が作られた。赤崎は、剖検における潜在性前立腺腺癌の年齢訂正有病率は、日本人では21.2%、コロンビア人では31.3%、ハワイ在住の日系人では25.3%、米国人では30.8%であったと報告した。これらの所見は、潜在性前立腺癌は北米および南米よりも日本のほうが少

North and South Americans, the prevalence of latent prostatic carcinoma was remarkably high in Japan when compared with the low reported death rate for this carcinoma.

The primary purpose of our investigation was to elucidate the relationship, if any, between radiation exposure and the prevalence of prostatic adenocarcinoma at autopsy and secondly, to provide additional information concerning the prevalence of prostatic adenocarcinoma and its role as a disease entity in Japanese.

MATERIALS AND METHODS

The JNIIH-ABCC Life Span Study (LSS) sample¹⁴ is a fixed sample of approximately 100,000 persons who were living in Hiroshima or Nagasaki in 1950, most of whom were in one of the cities at the time of the bomb (ATB). The sample is divided into four comparison groups based on distance from the hypocenter ATB as follows:

- A. Located 0-1999 m from the hypocenter
- B. Located 2000-2499 m from the hypocenter
- C. Located 2500-9999 m from the hypocenter, matched by age and sex to Group A
- D. Located 10,000+ m or not in either city ATB, matched by age and sex to Group A.

Subsequently the actual dose in rad corrected for shielding (T65D) was estimated for exposed persons.¹² The autopsy rate during the period 1961-69 varied between 35% and 45% of all deaths in the sample.

The study was conducted in two parts. The first portion of the study involved all autopsies performed on male subjects 50 years of age or older at the time of death and who were in the LSS sample. Autopsies on subjects under age 50 were excluded because of the very low prevalence of prostatic carcinoma in young men. The period 1961-69 was selected for study because during this time a high proportion of persons in the sample who died were autopsied and autopsies were performed with no significant selection bias with respect to radiation exposure. There were 1210 Hiroshima and 272 Nagasaki cases which fitted the above criteria. However, prostatic tissue had been examined at autopsy in only 1104 of the Hiroshima and 253 of the Nagasaki autopsies.

The first portion of the study dealt with an intensive review of the original routine autopsy slides and

ないことを示唆しているが、日本においてはこの癌による報告死亡率の低いことに比べると潜在性前立腺癌の有病率は著しく高かった。

本調査の主要目的は、放射線被曝と剖検時に認められた前立腺癌の有病率との間に関連があればそれを究明し、前立腺癌の有病率および前立腺癌の日本人における疾患としての意義に関する追加資料を提供することにあった。

材料および方法

予研-ABCC 寿命調査の対象集団は、1950年に広島または長崎に居住していてそのほとんどが原爆時両市のいずれかにいた者からなる約100,000人の固定集団である。¹⁴ この集団は、爆心地からの距離によって次の四つの比較群に分類されている。

- A. 爆心地から 0 - 1999 m の位置にいた者。
- B. 爆心地から 2000 - 2499 m の位置にいた者。
- C. 爆心地から 2500 - 9999 m にいた者で、A 群と年齢および性に対応させた者。
- D. 10,000 m 以上離れた者または原爆時市内にいなかった者で、A 群と年齢および性に対応させた者。

その後、各被爆者の遮蔽状態を考慮して実際の被曝線量 (rad 単位) の推定 (T 65D) が行なわれた。¹² 1961 - 69 年の期間における剖検率は、調査集団における全死亡例の 35% - 45% であった。

調査は二つの部分に分けて実施された。第1部は、寿命調査集団の対象者中、死亡時50歳以上の男子で剖検を受けた全例について行なわれたものである。若年者では前立腺癌の有病率がきわめて低いので、50歳未満の剖検例は除外した。1961 - 69年の期間には対象集団中の死亡者で剖検を受けた者の割合が高く、剖検例も放射線被曝に関して有意な偏りがなく選択されたので、これを調査期間として選んだ。上記の基準に該当した例は広島1210例、長崎272例である。しかし、剖検で前立腺組織の検査を実施したのは、広島1104例、長崎253例にすぎなかった。

調査の第1部では、診断や解釈の画一性を確認するため、1357例の全剖検例に関する常例剖検スライドおよび解剖

protocols of all 1357 autopsies to ensure a uniformity of diagnosis and interpretation. The second portion of the study was limited to 213 cases in which multiple sections of the entire prostate were examined. The prostate glands retained after autopsy were inspected and if the prostate appeared to be intact except for the block of tissue removed at autopsy the case was selected for study. There were 71 autopsies on men who had been exposed to an estimated dose of 100 rad or more.¹² These irradiated cases were then age-matched with autopsies of 71 men who had received no radiation ATB (0 dose) and 71 men who were not in the city ATB. There were 15 additional men who were autopsied and who had been exposed to 100 rad or more ATB whose prostate glands could not be used for this study because a major portion of the gland was no longer available. In the accepted cases, sections of the entire gland were made at 5 mm intervals perpendicular to the urethra. The prostatic tissue was embedded in paraffin and a histologic section was made from each block and stained with hematoxylin and eosin. Recuts and special stains were made of equivocal lesions as required. An average of 12.97 with a range of 6 to 38 blocks per prostate gland was made in this portion of the study.

For the purpose of this investigation, latent carcinoma was defined as adenocarcinoma confined to the prostate gland and not causing evidence of significant clinical disease such as urinary tract obstruction. Active carcinoma, secondary diagnosis was defined as adenocarcinoma of the prostate which had spread beyond the prostate capsule but which was not the primary cause of death or the major underlying disease process. Active carcinoma, primary diagnosis was defined as prostatic adenocarcinoma which had either caused the patient's death directly or had been the primary underlying disease process. Use of the term "occult carcinoma" was intentionally avoided because of the ambiguity of meaning of this term.

Histologically, prostate adenocarcinoma was defined according to criteria used by others.^{4, 6, 10, 13, 16-19} The most important criteria for this diagnosis was the loss of the normal glandular orientation of acini in lobules and the infiltration of small, abnormal acini through the prostate stroma and between normal glands. These were termed small acinar adenocarcinomas (Figure 1). Cribriform type (Figure 2) was used for the more cellular carcinomas including those referred to as carcinoma simplex and medullary carcinoma^{13, 16, 20} even though

記録について徹底的な検討を行なった。第2部は、前立腺全体から作られた多くの組織切片を対象に検査が行なわれた213例に限定した。剖検後に保存された前立腺組織を調べ、剖検時に使用された組織ブロックを除いて完全な組織であると考えられた場合には調査の対象として採択した。推定線量100 rad以上の線量に被曝した男子の剖検例は71例であった。¹² そこでこれらの放射線被曝例と年齢が対応し原爆時に放射線を受けなかった(0線量)男子71例、および原爆時市内にいなかった男子71例の剖検例を組み合わせた。このほかに原爆時100 rad以上を受けた男子の剖検例で、前立腺組織の大部分が欠如していたために本調査に用いられなかった者が15例あった。採択例においては前立腺全体について尿道に対して垂直に5 mm間隔で切片を作った。前立腺組織切片はパラフィン包埋し、各組織ブロックから組織切片を作り、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。疑問のある病変については必要に応じて追加切片作製および特別染色を行なった。本調査の第2部では、1例の前立腺から6-38ブロック、平均12.97ブロックが作製された。

本調査では、潜在性癌は前立腺に限定された腺癌で、尿管閉鎖のような有意な臨床疾患の原因となっていないものと定義した。活動性癌(二次診断)とは前立腺嚢外に広がってはいるが、原死因または主要基礎疾患過程にはなっていない前立腺腺癌と定義した。また、活動性癌(一次診断)とは前立腺腺癌が直接死因であったか、または主要基礎疾患過程であったものと定義した。「occult carcinoma (潜在性癌)」という英語表現は、その意義のあいまいさゆえに意識して使用を避けた。

前立腺癌の組織学的定義は、他の研究者が用いた基準によった。^{4, 6, 10, 13, 16-19} この診断の最も重要な基準は、小葉腺房の正常な腺配列欠如ならびに前立腺間質全域および正常な各腺間への異常腺房浸潤があった状態を示す。これらを小腺房型腺癌と呼んだ(図1)。単純癌および髄癌^{13, 16, 20}と呼ばれるものを含むところのより細胞性の癌に対しては、たとえ小腺房といえるような小さな部分が存在していても篩型と呼んだ(図2)。神経周囲浸潤はし

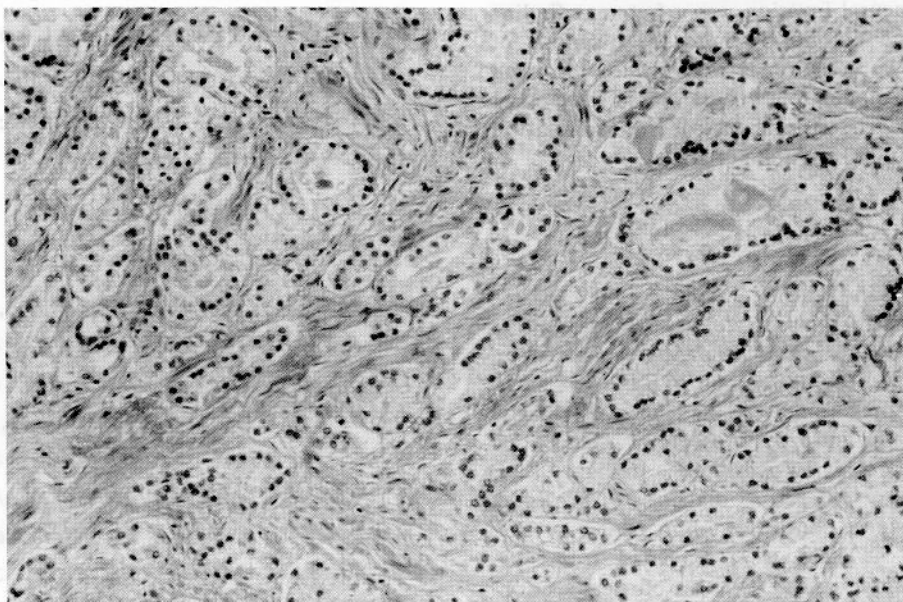


FIGURE 1 Well differentiated small acinar adenocarcinoma

図1 分化の明確な小腺房腺癌

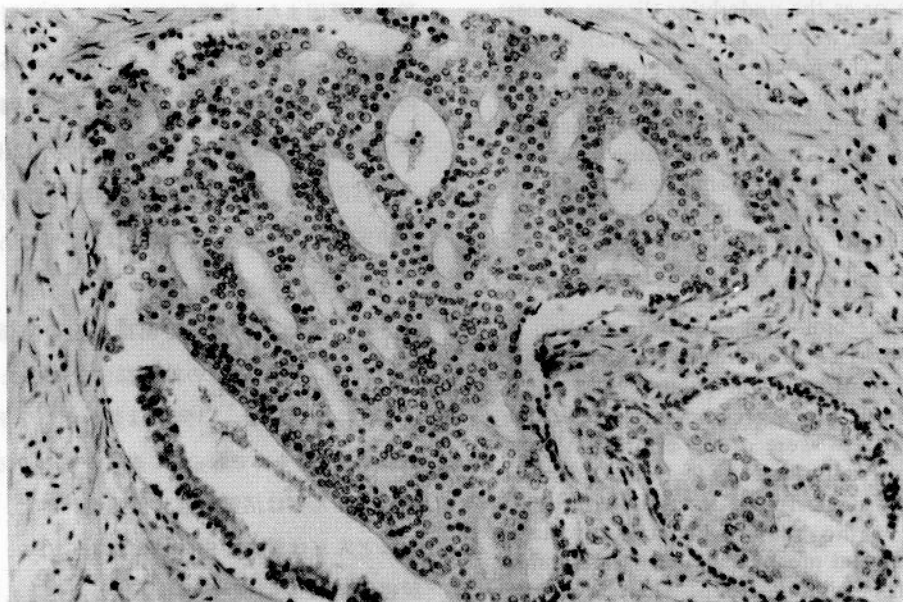


FIGURE 2 Cribriform type of prostatic adenocarcinoma

図2 篩型の前立腺腺癌

small areas which could be called small acinar were present. Perineural invasion was a frequent finding but its absence did not exclude the diagnosis of carcinoma. The carcinomas were graded into well differentiated, moderately differentiated and poorly differentiated. The criteria used for differentiation are described fully by Yatani et al.²¹

RESULTS

As can be seen in Table 1, in the period 1961-69 adenocarcinoma of the prostate was present in 8.7% of 1357 routine autopsies of men 50 years of age or older who were in the LSS sample. Of the 118 cases of adenocarcinoma found, 48 had been previously diagnosed by the autopsy prosectors. Thus, the prevalence before review was 4.1%. In eight other cases the autopsy prosector's diagnosis of prostatic carcinoma was not confirmed upon review of the original slides. These were excluded from the number of positive cases. One histological section had been made in 80% of the cases, 18% had two sections, and approximately 2% had more than two sections. There was a significant increase in the prevalence of prostatic carcinoma with age.

Table 2 shows the biological activity of the prostatic adenocarcinomas. Prostatic adenocarcinoma as the cause of death or as the underlying disease process (primary diagnosis) was present in 16 (1.2%) of the 1357 autopsies. There were 12 other cases (0.9%) with prostatic carcinoma which had extended beyond the gland (active carcinoma, secondary diagnosis) but which was not related to the cause of death. Latent prostatic adenocarcinoma was found by routine examination in 90 of the 1357 autopsies giving a prevalence of 6.6% for latent prostatic adenocarcinoma.

Table 3 shows the biological activity in relation to histological type. The carcinomas were divided into small acinar, cribriform, and other types. The majority (113) of adenocarcinomas were of the small acinar type, 13 were of the cribriform type, and 2 could not readily be classified into a distinct type. As shown in Table 3, most cribriform carcinomas are in the group of the active prostatic adenocarcinomas and most small acinar carcinomas are in the latent carcinoma group. There were only 4 cribriform carcinomas in the 90 latent prostatic adenocarcinomas (4.4%). However, there were 9 cribriform carcinomas in the 28 active prostatic carcinomas (32.1%). Distant metastases were present in 12 of the 16 active, primary diagnosis cases and in 2 of the 12 active, secondary diagnosis cases.

ばしば認められた所見であったが、それが認められない場合でも癌の診断を除外することはしなかった。癌はそれぞれ、よく分化したもの、中等度に分化したもの、および分化不良のものに分類した。鑑別に用いた基準については矢谷らの報告²¹において詳述する。

結 果

表1に示すように、1961-69年の期間に、寿命調査対象者中50歳以上の日本人の男子について行なった常例剖検1357件のうち、前立腺腺癌が認められたのはその8.7%であった。認められた腺癌118例のうち、48例は以前に執刀医によって診断されていたものである。したがって、今回の検討以前の有病率は4.1%であった。別の8例では執刀医が前立腺癌と診断していたが元のスライドを検討した結果、それを確認できなかった。これらは、陽性例の数から除外した。組織切片は陽性例の80%に1枚、18%に2枚、そして約2%に2枚以上が作製されていた。前立腺癌の有病率には、年齢とともに有意な増加が認められた。

表2は、前立腺腺癌の生物学的活動状態を示す。前立腺腺癌が死因または基礎疾患過程(一次診断)として認められたのは1357例の剖検のうち16例(1.2%)であった。そのほか、前立腺癌が腺外に広がった(活動性癌、二次診断)が、死因とは関係のなかったものが12例(0.9%)あった。常例剖検で潜在性前立腺腺癌が認められたのは1357例中90例であり、その有病率は6.6%であった。

表3は、生物学的活動と組織型との関係を示す。癌を小腺房型、篩型とその他の型に分類した。腺癌の大半(113)は小腺房型、13例は篩型および2例は明確な型に分類できないものであった。表3からわかるように、篩型癌のほとんどは活動性前立腺腺癌の群に、また小腺房癌のほとんどは潜在性癌の群に認められる。潜在性前立腺腺癌90例のうち、篩型癌はわずか4例(4.4%)であった。しかし、活動性前立腺癌28例のうちに、篩型癌が9例あった(32.1%)。遠隔組織への転移は、活動性、一次診断16例中12例に、同二次診断では12例中2例に認められた。

TABLE 1 PREVALENCE OF PROSTATIC ADENOCARCINOMA AT ROUTINE AUTOPSY
IN THE LIFE SPAN STUDY SAMPLE, OVER 50 YEARS OF AGE,
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1961-69

表1 寿命調査対象集団の通常剖検例中50歳以上の者に認められた
前立腺腺癌の有病率, 1961-69年, 広島および長崎

Age 年齢	Cases Studied 調査例数	Carcinomas Found 認めた癌例数	%
50-59	146	3	2.1
60-69	466	32	6.9
70-79	500	42	8.4
80 +	245	41	16.7
Total 合計	1357	118	8.7

TABLE 2 BIOLOGICAL ACTIVITY OF PROSTATIC ADENOCARCINOMA IN
1357 ABCC AUTOPSIES, HIROSHIMA AND NAGASAKI

表2 ABCC 剖検1357例における前立腺腺癌の生物学的活動性, 広島および長崎

Activity 活動性	Mean Age 平均年齢	Cases 例数	%
Latent 潜在性	75	90	6.6
Active, secondary diagnosis 活動性 (二次診断)	76	12	0.9
Active, primary diagnosis 活動性 (一次診断)	77	16	1.2
Total 合計		118	8.7

TABLE 3 BIOLOGICAL ACTIVITY OF PROSTATIC ADENOCARCINOMA BY HISTOLOGICAL TYPE

表3 前立腺腺癌の生物学的活動性: 組織型別

Activity 活動性	Total 計	Type 型			Distal Metastases 遠隔部位への転移
		Small Acinar 小腺房	Cribriiform 篩状	Other その他	
Latent 潜在性	90	85	4 (4.4%)	1	0
Active, secondary diagnosis 活動性 (二次診断)	12	7	5 (32.1%)	0	2
Active, primary diagnosis 活動性 (一次診断)	16	11	4	1	12
Total 合計	118	103	13	2	14

The histologic differentiation of the 103 small acinar adenocarcinomas was examined in relation to biologic activity classification (Table 4). The biologically active small acinar adenocarcinomas were more poorly differentiated to a significant degree than were the latent carcinomas. That is, 15 of 18 (83.3%) active carcinomas were poorly differentiated whereas 16 out of 85 (18.8%) latent carcinomas were poorly differentiated.

The carcinomas found by routine autopsy methods were also examined by histological type and biological activity in relation to radiation exposure but no effect of radiation exposure was found.

Prostatic adenocarcinoma was the autopsy cause of death in 16 of the 1357 autopsies. Of these 16 patients only 3 (19%) were diagnosed as having prostatic carcinoma on the death certificate. Thus, there were 13 cases of prostatic adenocarcinoma which caused death but which were not diagnosed as such by death certificates. Only three of the six cases (50%) diagnosed on death certificate as carcinoma of the prostate were confirmed at autopsy. Using death certificate diagnosis as a measure of the clinical awareness of prostatic adenocarcinoma in this group of cases, there was an 81% false negative rate and a 50% false positive rate. Six cancers were reported and 16 were found giving an overall report rate of 37.5%.

Table 5 shows the findings of the multiple step section study of prostate glands. Of 213 prostates systematically studied, there were 27.2% with adenocarcinoma. There is a statistically significant age dependence (i.e. an increase in prostatic carcinoma with age). No significant difference was found when the cases were divided into radiation exposure groups in either Nagasaki or Hiroshima or the two cities together (Table 6). Nineteen of 71 age-matched cases examined from men not in either city ATB had prostatic adenocarcinoma as did 20 of 71 age-matched cases that had estimated 0 rad dose and 19 out of 71 cases with estimated dose of 100 rad or more ATB. A total of 58 carcinomas was found in the 213 extensively sectioned cases. Of these carcinomas, 56 were classified as latent prostatic carcinoma (i.e. they were limited exclusively to the prostate and did not show signs of biological activity). No significant ($P > 0.01$) difference in type, size as estimated by the number of paraffin blocks containing tumor, or differentiation of the carcinomas were found when comparisons were made on the basis of radiation exposure status. There were 18 well differentiated, 24 intermediate,

小腺房腺癌 103例の組織分化と生物学的活動性分類との関連を調べた(表4)。生物学的活動性小腺房腺癌は、潜在性癌よりも有意に分化が不良であった。すなわち、活動性癌の場合は、18例中15例(83.3%)が分化不良であったが、潜在性癌の場合は85例中16例(18.8%)であった。

常例剖検で認められた癌と放射線被曝との関係についても、組織型および生物学的活動性に調べたが、放射線被曝の影響は認められなかった。

1357例の剖検のうち、16例は剖検により前立腺腺癌が死因と認められた。これら16例のうち、死亡診断書に前立腺癌と診断されていたのは、わずか3例(19%)であった。したがって、13例では前立腺腺癌が死因になっているにもかかわらず、死亡診断書にはその診断がなされていなかった。死亡診断書で前立腺癌として診断されていた6例のうち、剖検で確認されたのはわずか3例(50%)にすぎなかった。死亡診断書を用いてこれらの症例における前立腺腺癌に対する臨床的認知の状況を調べたところ、偽陰性率は81%、偽陽性率は50%であった。癌として報告されたのは6例であり、検知されていたのは16例であったから、総報告率は37.5%となっている。

表5には、多階段切片法による前立腺の検査所見を示した。系統的に調査を行なった前立腺213例のうち、腺癌のあるものは27.2%であった。統計的に有意な年齢依存性が認められた。すなわち、前立腺癌は年齢とともに増加していた。症例を被曝群別に分類した場合、長崎および広島それぞれ単独で、あるいは両市合計でも有意な差は認められなかった(表6)。原爆時両市にいなかった男子71例のうちの19例、推定線量が0 radの71例中20例および原爆時の推定線量が100 rad以上であった71例中の19例に前立腺腺癌が認められた。213例中に認められた癌の総例数は58例であった。このうち、56例は潜在性前立腺癌と分類された。すなわち、癌病変は前立腺に限定され、生物学的活動性の徴候は示さなかったものである。放射線被曝の状態に基づいて比較を行なった場合、癌についての病型、腫瘍包埋パラフィンブロック数をもとに推定した大きさ、または分化においては有意な差($P > 0.01$)は認められなかった。分化のよく行なわれていた腺癌は18例、中等度のもの24例、および分化不良のもの16例で

TABLE 4 DIFFERENTIATION VS BIOLOGICAL ACTIVITY FOR 103 SMALL ACINAR PROSTATIC ADENOCARCINOMAS

表4 小腺房前立腺腺癌 103 例における分化と生物学的活動性との比較

Differentiation		Activity 活動性		
分化		Latent 潜在性	Secondary Diagnosis 二次診断	Primary Diagnosis 一次診断
Well	明確	21	0	0
Medium	中等度	48	3	0
Poor	不明確	16	4	11
Total	合計	85	7	11

TABLE 5 PREVALENCE OF PROSTATIC ADENOCARCINOMA, MULTIPLE SECTION SPECIAL STUDY, HIROSHIMA AND NAGASAKI

表5 前立腺腺癌の有病率，多切片特別調査，広島および長崎

Age at Death 死亡時年齡		Cases 例數	With Carcinoma 癌例數	
			Number 例	%
50-59		21	4	19.0
60-69		72	12	16.7
70-79		87	27	31.0
80		33	15	45.5
Total	合計	213	58	27.2

TABLE 6 PREVALENCE OF PROSTATIC ADENOCARCINOMA BY EXPOSURE, MULTIPLE SECTION SPECIAL STUDY, HIROSHIMA & NAGASAKI

表6 前立腺腺癌の有病率，多切片特別調査：被曝状態別，広島および長崎

Exposure		Cases 例数	Carcinoma	癌
被曝状態			Number 例	Mean Age 平均年齢
Not in city				
市内にいなかった者		71	19	73
0 dose	0線量の者	71	20	72
100+ rad	100 rad 以上の者	71	19	73
Total	合計	213	58 (27.2%)	

and 16 poorly differentiated adenocarcinomas. Two cases which were biologically active had no radiation exposure. The mean age at death of the carcinoma cases were similar for the three radiation exposure groups.

DISCUSSION

In the present study, prostatic adenocarcinoma as a clinically significant disease was found in 2.1% of the 1357 routinely autopsied males 50 years of age or older in the LSS autopsy series. It was the immediate or underlying cause of death in 1.4% of these autopsies. Latent prostate carcinoma was found in 6.6% of these autopsies. The overall prevalence of all types of prostate carcinoma was 8.7% and the prevalence was heavily age dependent.

It is difficult to make a comparison between the prevalence rates of previous Japanese studies and our work because of the lack of reports in the literature on the routine autopsy prevalence. However, the *Annals of the Pathological Cases at Autopsy in Japan*, edited by the Japanese Pathology Society²² for the year 1967 lists 6720 cases of autopsied males over the age of 50 years. In this series, there was a prevalence rate of 1.4% for carcinoma of the prostate including all types of carcinoma. The 4.1% prevalence obtained in the JNIIH-ABCC routine autopsy series prior to review is higher than expected but not as striking as the 8.7% prevalence found upon review of the routine sections. Some of this increase is no doubt to be expected from an intensive diagnosis directed review. Another contributory possibility that must be considered is that prostatic adenocarcinoma, particularly latent carcinoma, has not been a well known pathological entity in Japan until recent years and hence was underdiagnosed.

Recently, Akazaki¹ found a crude prevalence rate of 22% for latent carcinoma of the prostate in Japanese when he examined multiple sections of the entire prostate gland. This compares with our rate of 27% studied for latent carcinoma in a similar way. When our series is age-adjusted to Akazaki's, the rate for our series becomes 26.4% compared to his rate of 22%. It appears that the routine autopsy prevalence for all prostatic carcinomas in Japan is as high as 8.7% while in America the rate is in the range of 11-14%.^{9,16,19,23} On the other hand, when the entire prostate is examined histologically the prevalence in Japanese men appears to be 22%-28% compared to a range of 30%-35% for American men.^{1,9-11,13,17}

あった。生物学的活動性のあったもの2例は、放射線に被曝していなかった。癌症例の死亡時平均年齢は、三つの放射線被曝群とも近似していた。

考 察

今回の調査では、剖検調査において常例剖検を受けた50歳以上の男子1357例のうち、2.1%に臨床的に有意な疾患として前立腺癌が認められた。これらの剖検例の1.4%においてはこれが直接死因または原死因であった。また、これらの剖検例の6.6%に潜在性前立腺癌が認められた。すべての型の前立腺癌の総有病率は8.7%であり、その有病率は強い年齢依存性を示した。

常例剖検における有病率に関する文献報告がないため、従来の日本における調査とわれわれの調査結果とを比較することは困難である。ただし、日本病理学会編の「日本病理剖検輯報」²² 1967年版では、6720例の50歳以上の男子剖検例を登載している。この調査では、すべての型の癌を含めて前立腺癌の有病率は1.4%であった。本調査での検討実施以前に予研一ABCCの常例剖検で得られた有病率の4.1%は、期待されたよりは高かったが、常例切片の検討の結果認められた8.7%の有病率ほど著明なものではなかった。この増加のいくぶんかは、徹底的な診断検討を行なった場合当然期待されるべきものである。もう一つ、考えなければならない可能性は、前立腺癌、特に潜在性癌は近年まで日本ではあまりよくは知られていなかった疾患であった関係から過少に診断されていたことである。

最近、赤崎¹は、前立腺全体についての多くの切片を用いての検査で、日本人における潜在性前立腺癌の粗有病率は22%であると報告している。これは、われわれが同様の方法で調べた潜在性癌の有病率27%に匹敵する。われわれの調査対象者の年齢を赤崎のそれに訂正した場合、赤崎の有病率22%に対してわれわれの有病率は26.4%となる。日本では、常例剖検で認められるすべての前立腺癌の有病率は8.7%のようであるが、米国のそれは11%-14%の範囲である。^{9,16,19,23} 一方、前立腺全体についての組織検査の場合には、日本人の男子における有病率は22%-28%であるのに対して、米国人の男子におけるそれは30%-35%^{1,9-11,13,17}である。

These data do not explain why the death rate due to prostatic adenocarcinoma is so much higher in the United States compared with Japan when the prevalence rates are not so strikingly dissimilar. From Segi's data,⁷ based on death certificate diagnosis the rate for prostatic carcinoma in the United States in 1964-65 was 12.7 deaths per 100,000 compared to the Japanese rate of 1.85. Haenszel et al² reported an apparent increase in the incidence of prostatic cancer among Japanese immigrants in the United States based on death certificate reports. Wynder et al²⁴ in commenting in this discrepancy could not find an etiological lead to explain the rarity of prostatic cancer as a cause of death in Japanese in Japan and the increased incidence among Japanese immigrants in the United States. Of some interest to this point is our finding of a low death certificate diagnosis rate (37.5%) when compared to the actual autopsy prevalence of carcinoma of the prostate as a cause of death. An important factor here is the observation that in Japanese medicine rectal examinations are not routinely performed. Also it should be noted that reports of the histopathologic recognition of latent carcinoma of the prostate as a morphological entity began to appear only recently in Japan (i.e. in the 1950's and reports in the literature became common in the 1960's) whereas numerous reports appeared in Western countries beginning in the 1930's. These factors may be contributory to understanding the discrepancy in incidence of clinical prostatic cancer between Japanese in Japan and Japanese immigrants in the United States.

Of special interest is the clear cut finding of a lack of effect of radiation on the occurrence of prostatic adenocarcinoma. Radiation and chemical carcinogens have been used effectively in producing some sarcomas and squamous cell carcinomas of the prostate in experimental animals.²⁵ However, in general, attempts to induce prostatic adenocarcinoma by radiation of experimental animals have not been successful. Thus, our findings are consistent with the predictions based on the experimental animal studies.

An important question which must be considered, however, in any discussion of radiation effect on prevalence of carcinoma concerns the possibility that carcinoma may not increase in prevalence but simply occur at a younger period of life. There is an insufficient number of 20 to 50 year old men in the autopsy series to answer this question.

有病率がさほど著しく異ならないのに、米国で前立腺癌による死亡率が日本に比べて高い理由は、上記の資料によっては説明できない。死亡診断書の診断をもとにした瀬木の資料⁷によれば、1964—65年における米国の前立腺癌による死亡率は100,000人当たり12.7であったが、日本では1.85であった。Haenszelら²は、死亡診断書に基づき、米国へ移住した日本人の間において前立腺癌の発生率に明らかな増加のあることを報告している。Wynderら²⁴は、この差に関する報告の中で、日本にいる日本人の死因としての前立腺癌はまれであるのに、米国へ移住した日本人にその発生率が増加していることを説明する手がかりは見いだせなかったと述べている。この問題について、興味あることには、われわれは剖検上死因として認められる前立腺癌の実際の有病率に比べて、死亡診断書における診断率の低かった(37.5%)ことを認めた。その一つの要因として、日本の医師は常例検診で直腸検査を行っていないということも考えられる。また日本では、形態学的疾患として潜在性前立腺癌が組織病理学的に認められた報告はようやく最近になって、すなわち、1950年代に現われ始め、一般的に文献に掲載されるようになったのは1960年代に至ってからであるが、欧米では1930年代以来多くの報告がなされていることに注目すべきである。これらの因子は、日本に在住する日本人と米国へ移住した日本人との間における臨床的前立腺癌の発生率における差異を理解するうえで役だつかもしれない。

特に興味深いのは、前立腺癌の発生には放射線の影響は認められないという明確な所見である。放射線および発癌剤は、実験動物の前立腺にある種の肉腫および扁平上皮癌を誘発するのに有効であるとして利用されてきた。²⁵ しかし、実験動物に放射線によって前立腺癌を誘発する試みは概して成功していない。²⁶ したがって、われわれの所見は、動物実験をもとにして得られた予測と一致するものである。

しかし、癌の有病率に及ぼす放射線の影響に関し検討を加える場合に考慮しなければならない重要な問題点は、癌の有病率は増加しないで、単により若い年齢期に発生するのかもしれないという可能性のあることである。この問題に対する解答を得るには、剖検された20歳から50歳までの男子の例数では不十分である。

REFERENCES

参考文献

1. AKAZAKI K: Comparative studies on the prevalence of latent prostate cancer among the Japanese, American, and Colombian males. Director's Report, 1968-1969. Nagoya, Aichi Cancer Center Research Institute
2. HAENSZEL W, KURIHARA M: Studies of Japanese migrants. 1. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Nat Cancer Inst* 40:43, 1968
3. KARUBE K: Study of latent carcinoma of the prostate in the Japanese based on necropsy material. *Tohoku J Exp Med* 74:265, 1961
4. MATAKE H: Histological studies on the latent carcinoma of the prostate gland. *Fukuoka Igaku Zasshi-Fukuoka Acta Med* 52:829, 1961
5. OOTA K, MISU Y: A study on latent carcinoma of the prostate in Japanese. *Gann* 49: Suppl 1958. p 283
6. OOTA K: Latent carcinoma of the prostate among the Japanese. *Acta Un Int Cancr* 17:952, 1961
7. SEGI M, KURIHARA M, MATSUYAMA T: Cancer mortality for selected sites in 24 countries. No.5 (1964-1965). Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine, Sendai, 1969
8. TAZAKI H: Pathological studies on the prostate glands of Japanese, with special reference to latent malignancy. *Keio J Med* 11:253-73, 1962
9. BARON E, ANGRIST A: Incidence of occult adenocarcinoma of the prostate. *Arch Pathol* 32:787, 1941
10. EDWARDS LN, STEINTHORSSON E, NICHOLSON D: An autopsy study of latent prostatic carcinoma. *Cancer* 6: 531, 1953
11. FRANKS LM: Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol* 68:603, 1954
12. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68
13. MOORE RA: The morphology of small prostatic carcinoma. *J Urol* 33:224, 1935
14. Research Plan for Joint ABCC-JNIH Pathology Studies in Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 12-62
15. BUTLER J, BRAUNSTEIN H, FREEMAN DG, GALL EA: Incidence, distribution and enzymatic activity of carcinoma of the prostate gland. *Arch Pathol* 68:243, 1959
16. DIXON EJ, MOORE RA: Tumors of the male sex organs, section 8, fasc 31b and 32, Atlas of Tumor Pathology. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1952
17. McNEAL JE: Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer* 23:24, 1969
18. MELLINGER GT, GLEASON D, BAILAR J: Histology and prognosis of prostatic cancer. *J Urol* 97:331, 1967
19. RICH AR: On the frequency of occurrence of occult carcinoma of the prostate. *J Urol* 33:215, 1935
20. TOTTEN RS, HEINEMANN MW, HUDSON PN, SPROUL EE, STOUT AP: Microscopic differential diagnosis of latent carcinoma of the prostate. *Arch Pathol* 55:131, 1953

21. YATANI R, BEAN MA, LIU PI, FUJITA S, ASHLEY FW, FUKAZAWA K, STEER A: Prostatic carcinoma at autopsy in Hiroshima and Nagasaki, Japan. Histopathologic study of latent carcinoma. To be published
22. 日本病理学会(編): 日本病理剖検輯報(昭和42年1月1日—12月31日). 東京, 1968年
(Japanese Pathological Society (Ed): Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan (1/I-31/XII, 1967). Tokyo, 1968)
23. HALPERT B, SHEEHAN E, SCHMALHERST WR, SCOTT R Jr: A survey of 5,000 autopsies. Cancer 16:737, 1963
24. WYNDER EL, MABUCHI K, WHITMORE W: Epidemiology of cancer of the prostate. Cancer 28:344, 1971
25. HORNING ES, DINOCHOWSKI L: Induction of prostate tumors in mice. Br J Cancer 1:59, 1947
26. UPTON AC, KIMBALL AW, FURTH J, CHRISTENBERRY KW, BENEDICT WM: Some delayed effects of atomic bomb radiation in mice. Cancer Res 20:1, 1960