前立腺癌病期B，Cにおける内分泌療法の臨床的検討

館林厚生病院泌尿器科（院長：加藤宣雄）
上井　崇智，岡崎　　浩，中村　敏之，加藤　宣雄

群馬大学医学部泌尿器科学教室（主任：山中英壽教授）
鈴木　和浩，山中　英壽

CLINICAL STUDY OF ENDOCRINE THERAPY IN STAGE B AND C PROSTATE CANCER

Takatoshi UEI, Hiroshi OKAZAKI, Toshiyuki NAKAMURA and Nobuo KATOU
From the Department of Urology, Tatebayashi Kousei Hospital
Kazuhiro SUZUKI and Hidetoshi YAMANAKA
From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine

To evaluate the usefulness of endocrine therapy for stage B and C prostate cancer, we carried out a retrospective study on overall survival rate, cause-specific survival, PSA recurrence-free rate, and their predictive factors in 118 patients with stage B prostate cancer, 61 with stage C prostate cancer who underwent endocrine therapy at our department between 1985 and 2001. The cause-specific survival rate and PSA recurrence-free rate of stage B patients who underwent endocrine therapy were well, and they will take a good clinical course. Thus, in this stage of prostate cancer, aged patients and patients with complications may be good candidates for endocrine therapy. The cause-specific survival rate and PSA recurrence-free rate in the stage C patients who underwent endocrine therapy were significantly low. In stage C patients, endocrine therapy should be combined early with other methods such as radiotherapy. In the stage B patients who underwent endocrine therapy, PSA and Gleason score appeared to be associated with the cause-specific survival rate and PSA recurrence-free rate.

(Acta Urol. Jpn. **49**: 639–643, 2003)

Key words: Prostate cancer, Stage B, Stage C, Endocrine therapy

緒　　言

前立腺癌に対する内分泌療法がHugginsらにより提唱されて以来，その有用性は高く評価されてきた．今回われわれは前立腺癌病期B，Cに対する内分泌療法を評価する目的で，1985年～2001年に当院にて内分泌療法を施行した前立腺癌病期B，病期C症例の全生存率，疾患特異生存率，PSA再発率およびその予測因子の存在をretrospectiveに検討した．

対象と方法

1985年より2001年までに当院において診断された前立腺癌495例（病期A72例，病期B183例，病期C65例，病期D140例）のうち病期B，Cの診断にて内分泌療法を施行し，PSAで経過を追うことができたそれぞれ118例，61例を対象とした．それらに関し全生存率，疾患特異生存率，PSA再発率およびその予測因子の存在をretrospectiveに検討した．

初期治療は病期および年齢を考慮して決定した．原則として病期Bの73歳以下の症例には前立腺全摘除術もしくは放射線療法を，また病期Bの74歳以上の症例および病期Cの症例には内分泌療法（LH-RHアナログ or 精巣摘除術）を施行した．病期Bを73歳で区切ったのは，日本人男性の平均余命10年を考慮したものである．検討症例の内分泌療法内容は，病期BにおいてLH-RHアナログ：106例，精巣摘除術：12例，また病期CにおいてLH-RHアナログ：55例（うち導入時にDRS-P使用した症例が16例），精巣摘除術：6例であった．

PSA測定キットは1994年以前はMarkit-M（cut off値：≦1.8 ng/ml），それ以降はTandem-R（cut off値：≦4.0 ng/ml）を使用した．Markit-Mについては換算式にて補正して検討した[1]　PSA再発は，nadirに達してから連続3回上昇したときの初回時と定義した．

生存率およびPSA再発はKaplan-Meier法で算

出し，2群間の統計学的有意差検定には generalized Wilcoxon 法を使用した．

今回検討した病理組織学的診断および Gleason score は，single pathologist によるものであり，stage 分類および組織学的分化度は前立腺癌取扱い規約第3版に準じた[2]

結　　果

病期B，病期Cの全生存率，疾患特異生存率，PSA非再発率を検討した．診断時年齢は病期B：平均75.3歳（SD 6.6），病期C：平均77.6歳（SD 6.6）であった．診断時 PSA は病期B：平均 22.7 ng/ml（中央値 11 ng/ml），病期C：平均97.8 ng/ml（中央値 50

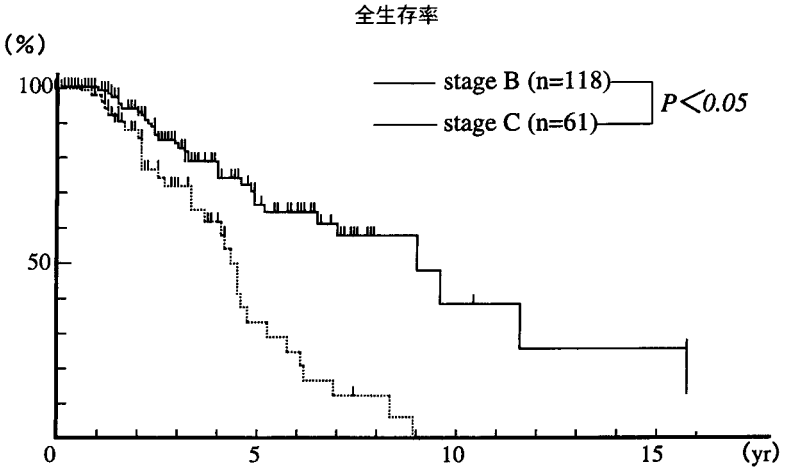

Fig. 1.　Over all survival in stage B and C prostate cancer.

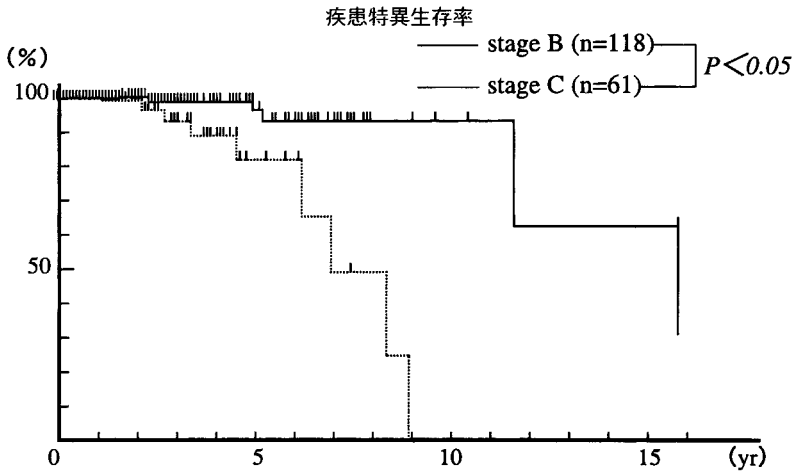

Fig. 2.　Cause-specific survival in stage B and C prostate cancer.

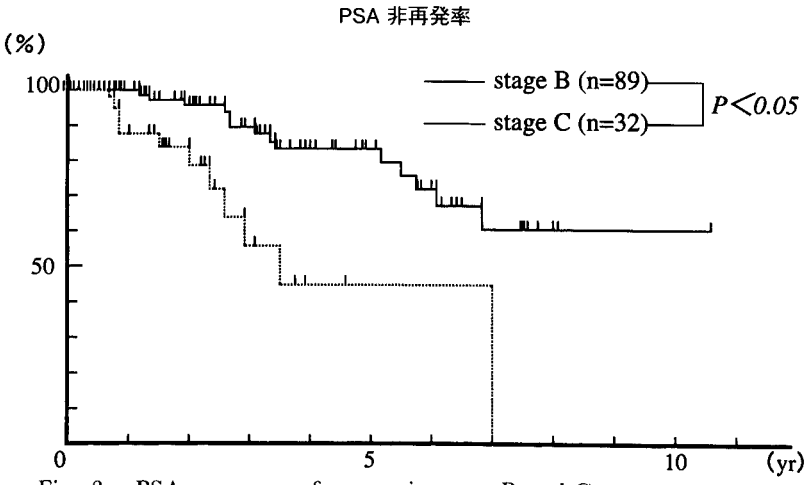

Fig. 3.　PSA recurrence-free rate in stage B and C prostate cancer.

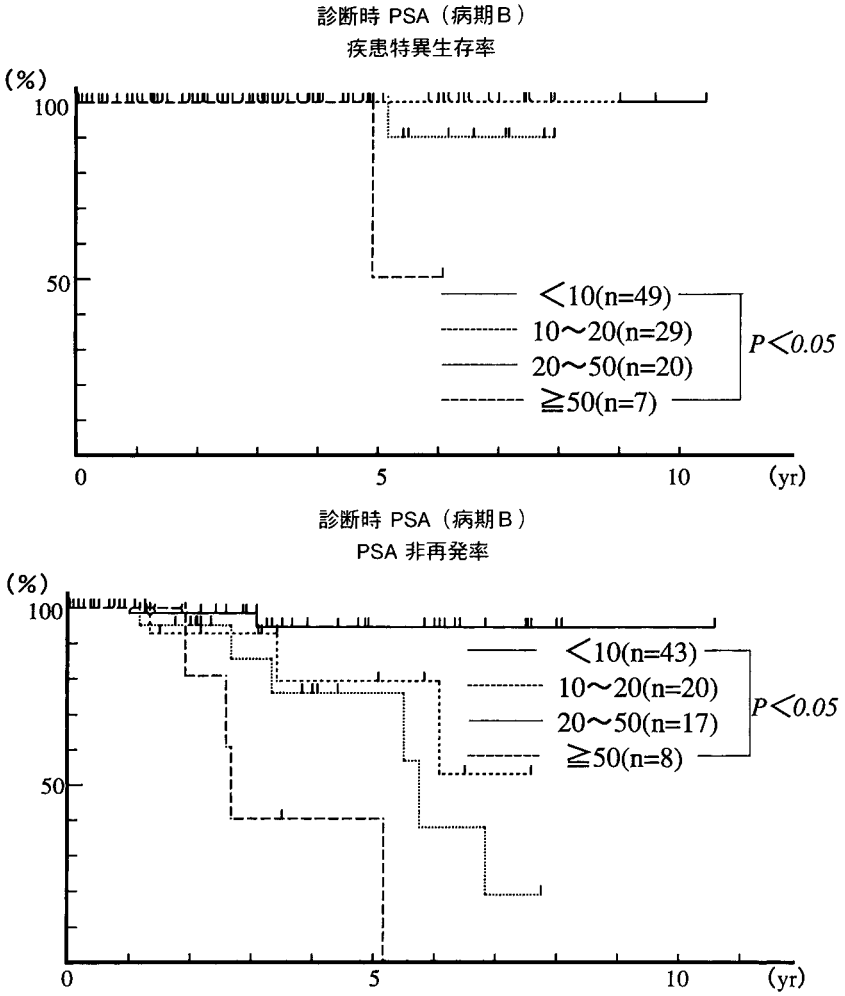

Fig. 4. Prognostic predictive factors in stage B prostate cancer 1 (PSA).

ng/ml）であった．全生存率（Fig. 1）は病期Bが有意差をもって病期Cより良好で，5年生存率は病期B65.9%，病期C33.0%であった．疾患特異生存率（Fig. 2），PSA 非再発率（Fig. 3）も全生存率と同様に病期Bが有意に良好で，5年特異生存率は病期B95.2%，病期C80.8%，また5年 PSA 非再発率は病期B81.8%，病期C44.4%であった．

次に病期B，病期Cにおける疾患特異生存率，PSA 非再発率の予測因子を診断時 PSA，Gleason score，年齢，PS に関して検討した．病期Bの疾患特異生存率に関しては，PSA ≦10 ng/ml と ≧50 ng/ml，Gleason score ≦6 と ≧8 および Gleason score 7 と ≧8 において有意差をもっておのおの前者が良好であった（Fig. 4A，B）．また PSA 非再発率に関しても，PSA ≦10 ng/ml と ≧50 ng/ml，Gleason score ≦6 と ≧8 において有意差をもって前者が良好であり，特に PSA においては低いほど良好な傾向が認められた（Fig. 5A，B）．ただし，病期Bに PSA ≧50 ng/ml の症例が8症例存在していることに留意が必要である．病期Cに関しては疾患特異生存率，PSA 非再発率ともに有意差を示す因子はなかった．

考　　察

今回の検討で，病期B症例の全生存率，疾患特異生存率，PSA 非再発率のうち，疾患特異生存率，PSA 非再発率は高く，良好な臨床経過を示すと考えられる．この結果は，高齢者は前立腺癌死が少なく，癌あり他因死が多くを占めていることが推察される．内分泌療法単独と前立腺全摘除術の randomized trial は行われておらず単純な比較はできないが，平野ら[3]は限局性前立腺癌に対して前立腺全摘除術症例と内分泌療法症例とを疾患特異生存率で比較した場合，有意差はなかったと報告している．また Johansson ら[4]は223例の早期前立腺癌症例に対し無治療あるいは delayed hormonal therapy により約10年間 follow up し，全生存率は44%であったが疾患特異生存率は87%と良好であったと報告し，高齢者や有合併症症例に対して全摘除術など侵襲治療の必要性に疑問を投げかけている．全摘除術の有用性は周知のごとくであるが，内分泌療法は高齢者や有合併症症例は良い適応と思われる．ただし，性機能などの QOL や費用の問題を考えると，今後放射線療法の積極的併用による休薬な

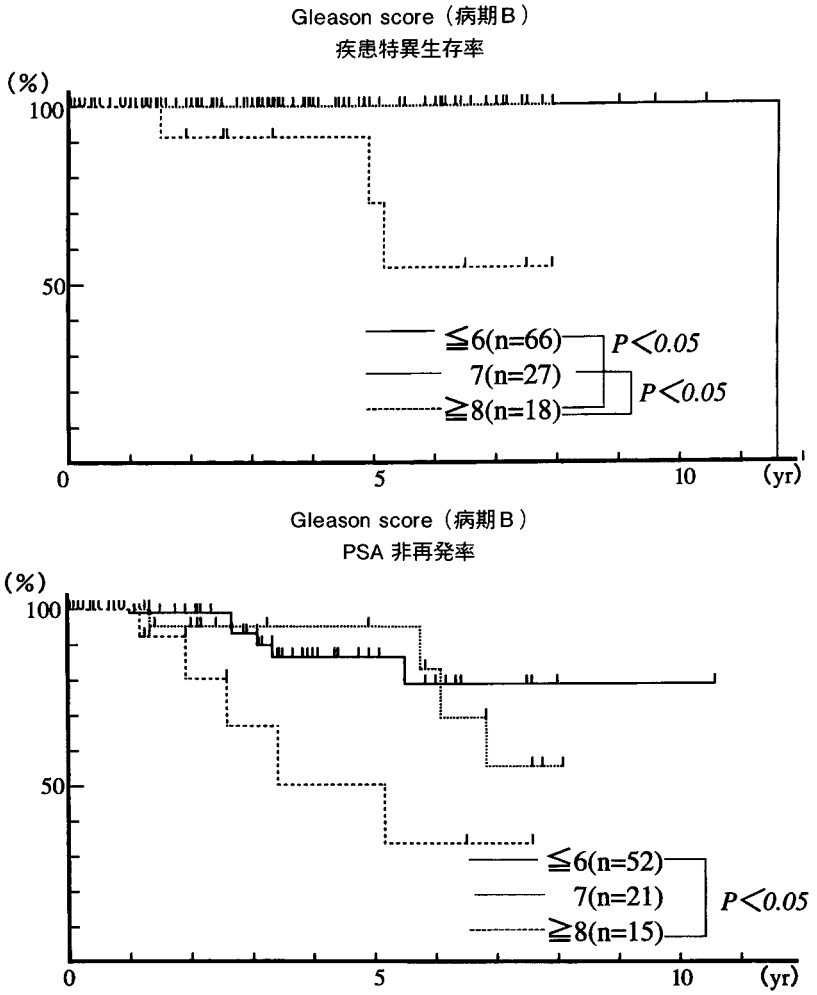

Fig. 5. Prognostic predictive factors in stage B prostate cancer 2 (Gleason score).

も選択肢の1つと考えられる．また現在複数の施設で進行中である間欠的内分泌療法の臨床試験の結果報告も待たれるところである．

内分泌治療病期C症例の生存率，PSA 非再発率は決して良好とはいえず，内分泌療法単独では限界があると考えられる．これに関しては以前より問題とされており[5]，放射線療法や化学療法などの併用治療法の有用性が報告されている．相模ら[6]は去勢術と放射線療法の併用で病期C症例の5年生存率75%，立花ら[7]はエストロゲン先行放射線療法で病期Cの5年非再発率81%，5年累積生存率59%と良好な成績をあげている．また岩澤ら[8]は内分泌療法，放射線療法，化学療法の同時期併用にて5年生存率90.4%と報告している．今後当院においても内分泌療法と放射線療法の併用症例の長期成績を検討していきたいと考えている．

予後因子の検討では病期Bで“診断時 PSA”，“Gleason score”に有意差を認め，重要な予後因子であると考えられる．熊本ら[9]は全 stage の前立腺癌内分泌療法症例497例における予後因子の多変量解析の結果，“年齢”，“病期”，“Gleason's primary score”，“Gleason's secondary score”，“前立腺局所反応”，“ACP（総酸フォスファターゼ値）の反応”を予後因子として挙げており，腫瘍マーカー，病理学的所見が影響を与えている結果は本検討と同様であった．

結　　語

当院にて内分泌療法を施行した前立腺癌病期B，病期C症例の全生存率，疾患特異生存率，PSA 非再発率およびその予測因子を検討，文献的考察も加味し以下の結果が得られた．

1) 内分泌療法病期Bは疾患特異生存率，PSA 非再発率ともに良好な臨床経過を示すと考えられた．高齢者や有合併症症例は良い適応と思われるが，コストや QOL の点を考慮すると，今後放射線療法の積極的併用や間欠的内分泌療法なども十分に検討される必要があると考えられる．

2) 前立腺癌病期Cに対しての内分泌療法は生存率，PSA 非再発率が示す通り単独治療では限界があり，早期より放射線療法など併用療法の検討の必要性があると考えられる．

3) 前立腺癌病期Bに対しての内分泌療法において，PSA，Gleason score が疾患特異生存率，PSA 非

再発率に影響を与えていると考えられた．

文　　献

1) Stamey TA: Second Stanford conference on international standardization of prostate-specific antigen immunoassays: September 1 and 2, 1994. Urology **45**: 173-184, 1995
2) 日本泌尿器科学会，日本病理学会編：泌尿器科．病理　前立腺癌取扱い規約．第3版，金原出版，東京，2001
3) 平野敦之：限局性前立腺癌の治療．内分泌療法．泌尿紀要 **42**：829-832，1996
4) Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, et al.: High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. JAMA **267**: 2191-2196, 1992
5) 熊本悦明，塚本泰司，梅原次男，ほか：前立腺癌内分泌療法の臨床的検討（第2報）．前立腺癌治療症例の予後，特に内分泌治療法施行例の予後の検討と死因，副作用の分析．泌尿紀要 **36**：285-293，1990
6) 相模浩二，仁平寛巳：去勢と放射線療法の併用前立腺癌の基礎と臨床．p 210-211，財団法人前立腺研究財団編，金原出版，1988
7) 立花裕一，河合恒雄，小林　剛，ほか：前立腺癌病期Cにおけるエストロジェン先行放射線療法の成績．日泌尿会誌 **84**：463-468，1993
8) 岩澤俊久，松本英亜：前立腺癌病期Cに対する内分泌，放射線，化学療法併用の治療成績．泌尿紀要 **42**：869-874，1996
9) 熊本悦明，塚本泰司，梅原次男，ほか：前立腺癌内分泌療法の臨床的検討（第1報）．前立腺癌内分泌療法における予後因子の多変量解析による検討．泌尿紀要 **36**：275-284，1990

(Received on November 11, 2002
Accepted on August 14, 2003)