

病期 D2 前立腺癌の予後因子：単変量および 多変量解析による検討

千葉大学医学部泌尿器科学教室（主任：島崎 淳教授）
榊鏡 年清，秋元 晋，赤倉功一郎，島崎 淳

旭中央病院泌尿器科（部長：村上信乃）
村 上 信 乃

PROGNOSTIC FACTORS IN STAGE D2 PROSTATE CANCER : RESULTS OF UNIVARIATE AND MULTIVARIATE ANALYSES

Toshikiyo MASUKAGAMI, Susumu AKIMOTO, Koichiro AKAKURA and Jun SHIMAZAKI
From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

Shino MURAKAMI
From the Department of Urology, Asahi General Hospital

To evaluate prognostic factors in stage D2 prostate cancer, 235 patients who had been treated with endocrine therapy were investigated. With univariate analysis, performance status, hemoglobin concentration, serum alkaline phosphatase, LDH, histological grade, extent of disease (EOD), and response of tumor markers at 3 months were shown to be significant prognostic factors. To compare these 7 factors, multivariate analyses was performed in 196 cases. Cox proportional hazard model demonstrated that LDH, followed by response of tumor markers at 3 months, histological grade, and EOD were significant for predicting prognosis.

We concluded that the patients whose serum LDH was above the normal range and/or whose tumor markers were not or had not been normalized 3 months after the onset of endocrine therapy were in the high risk group, and should be given more aggressive treatment.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 269-274, 1996)

Key words: Prostate cancer, Prognostic factors

緒 言

Huggins の抗男性ホルモン療法の提唱以来遠隔転移を有する病期 D2 前立腺癌は、現在でも内分泌療法の適応であり去勢術や LH-RH アナログと、エストロゲンまたは抗アンドロゲンの単独もしくは併用による内分泌療法が広く行われている。内分泌療法に当初より抵抗性の内分泌無効例は 5～25%であり、大多数例には効果的な治療法であるが、経時的に抵抗癌に移行し10年後の制癌生存は約10%とされ、ほとんどが再発癌死か他因死する。内分泌療法の予後に関連する因子の検討は数多くなされてきたが¹⁻⁵⁾、腫瘍マーカーの反応性を含めた多変量解析の報告は少ない。今回病期 D2 前立腺癌を対象として、単変量および Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析にて検討した。

対象と方法

1981年より1992年に千葉大学医学部泌尿器科および旭中央病院において初回治療として内分泌療法を施行

した病期 D2 前立腺癌症例235例をもちいた。初診時の年齢は53歳から90歳（平均73.9, 中央値75歳）である。1994年12月31日の時点で転帰は生存57例、癌死117例、他因死52例、死因不明4例、追跡不能7例であった。死因不明例は、今回の検討から除外した。観察期間は平均40.8カ月、中央値31カ月であった。

初回治療の内訳は、去勢術+エストロゲン剤140例、去勢術+酢酸クロルマジノン58例、去勢術+アナンドロン5例、去勢術+エストラサイト3例、去勢術のみ1例、LH-RH 剤18例（単剤16例、エストロゲン剤との併用1例、酢酸クロルマジノンとの併用1例）、エストロゲン剤ないし抗アンドロゲン剤単独10例（フルタミド5例、エストロゲン剤4例、TZP-4238 1例）と約9割近くが去勢術を含む治療法であった。これらを、内分泌療法無効となるまで行った。内分泌療法に抵抗性になった後、performance status や腎機能の良好なものに対しては Ifosphamide や CDDP を含む全身化学療法⁶⁾を施行した。

検討した項目は宿主側因子として年齢、PS、ヘモグロビン、血清アルカリフォスファターゼ (ALP)、

Table 1. Results of univariate analyses

Variables	Category (No. of cases)	p values
1. Age:	75 yrs. old or older (118) / younger than 75 yrs. old (117)	N.S.
2. Performance status:	PS 0 (6), 1 (159) / PS 2 (43), 3(12), 4 (8)	p<0.01
3. Hb:	12 g/dl or more (146) / less than 12 g/dl (80)	p<0.01
4. ALP:	normal (120) / elevated (107)	p<0.01
5. LDH:	normal (179) / elevated (45)	p<0.01
6. Histological grade:	well (9), moderately (124) / poorly (94)	p<0.01
7. EOD:	EOD 0 (9), 1 (112), 2 (54) / EOD 3 (27), 4 (23)	p<0.01
8. Pretreatment values of PSA / PAP:	less than 3-fold of upper limit of normal (52) / 3-fold of upper limit of normal or more (166)	N.S.
9. Response of PSA / PAP at 3 months from start of treatment:	PR, NC, PD (72) / CR (112), normal-normal (30)	p<0.01

Cases of unknown: performance status (7), Hb (9), ALP (8), LDH (11), histological grade (8), EOD (10), pretreatment values of PSA/PAP (17), response of PSA/PAP at 3 months (21)

血清 LDH を、腫瘍側因子として組織学的分化度、骨スキャンでみた骨転移の拡がり⁷⁾および治療前腫瘍マーカー値として血清前立腺性酸性フォスファターゼ (PAP) または前立腺特異抗原 (PSA) を用いた。また内分泌療法の反応性は、PAP または PSA での治療開始後3月後における変動によった。PAP と PSA の両者を測定した例では、PSA による結果を用いた。PAP の測定は栄研化学またはダイナボットのキット。PSA の測定は栄研または大日本製薬のキット (マーケット F, マーケット M) にて行った。これらの正常上限は PAP では、3 ng/ml であり、PSA では栄研キット 3 ng/ml, 大日本製薬キット 3.6 ng/ml であった。performance status は、W.H.O. の5段階分類を用いた。病期分類、組織学的分化度および PAP, PSA を用いた効果判定は前立腺癌取り扱い規約によった。

生存率は前立腺癌死以外の死因を打ち切りとする cause-specific survival で示し、単変量解析の検定には一般化 Wilcoxon 検定を用いた。単変量解析にて予後との関連を認めた項目間の相関性をファイ係数にて求めた。235例中196例には Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った。実際の解析には、S.A.S. のプログラムを用いた。

結 果

単変量解析: 検討した項目は2群に分け (マーカーの、治療開始後3カ月後における変動のみ3群) p 値をみた。9項目の内、年齢および治療前マーカー値は予後と関連しなかったが、他の7項目はいずれも統計学的な差を認めた (Table 1)。

Performance status (Fig. 1) と治療開始後3カ月血清腫瘍マーカー値の変動 (Fig. 2) とを示す。治療開始後3カ月血清腫瘍マーカー値の変動は、治療開始前から正常で3カ月時も正常な群と、治療前は高値で3カ月時に正常化したものの予後には差がなく、治療開

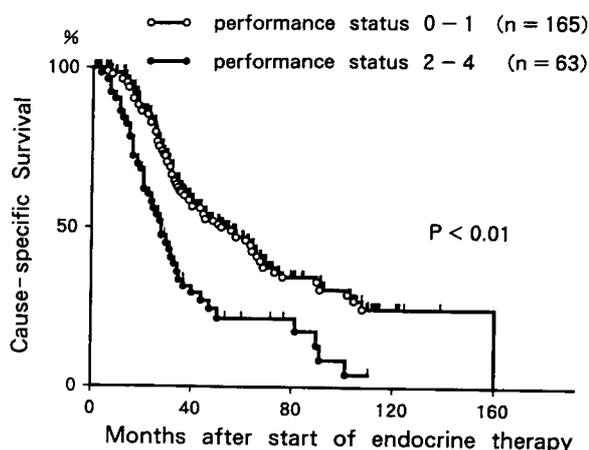


Fig. 1. Cause-specific survival curves according to performance status.

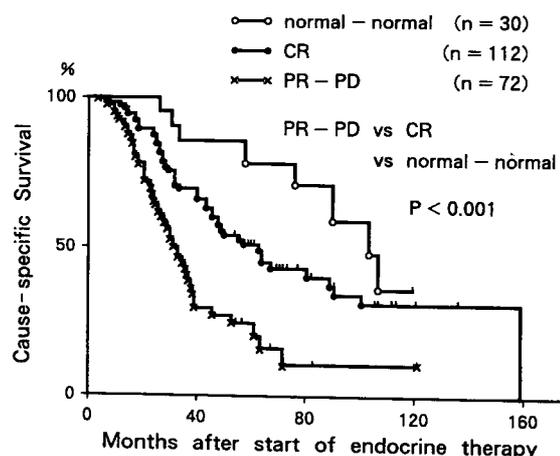


Fig. 2. Cause-specific survival curves according to short-term response of PSA/PAP.

始後3カ月時になお高値を保ち続けた群の予後より良かった (Fig. 2)。

多変量解析: 単変量解析にて有意差のえられた performance status, ヘモグロビン, 血清 ALP, 血清 LDH, 組織学的分化度, 骨転移の拡がりとしての

Table 2. Correlation among prognostic variables expressed as phi coefficient

	Hb	ALP	LDH	Histological grade	EOD	Response of PSA/PAP
PS	0.223	0.509	0.520	0.428	0.588	0.435
Hb		0.143	0.384	0.428	0.293	0.252
ALP			0.528	0.245	0.608	0.398
LDH				0.457	0.656	0.483
Histological grade					0.400	0.388
EOD						0.520
Response of PSA/PAP						—

Table 3. Categorization of prognostic variables

Variables	Category	Scores	No. of cases
1. Performance status:	PS 0-1 / PS 2-4	0 or 1	148/ 48
2. Hb:	<12 g/dl / 12 g/dl \leq	0 or 1	67/129
3. ALP:	normal / elevated	0 or 1	104/ 92
4. LDH:	normal / elevated	0 or 1	155/ 41
5. Histological grade:	well or moderately / poorly	0 or 1	113/ 83
6. EOD:	EOD 0-2 / EOD 3-4	0 or 1	153/ 43
7. Response of PSA/PAP:	normal-normal	0	
	CR	0	
	PR, NC, PD	1	133/ 63

EOD, 内分泌療法の反応性の指標として治療開始後3カ月目の腫瘍マーカー値の変動の7項目を取り上げ, 各項目間の相関性を検討した (Table 2). EODとLDHとが最も関連性があり, つぎにEODと血清ALPであった. 以上の7項目がそろっている196例に対して多変量解析を行った. 解析にさいしてTable 3のごとくカテゴリー項目の数量化を行った. 治療開始後3カ月目の腫瘍マーカー値の変動では, 高値から正常のもの, 正常から正常のものは予後に差を認めなかったため, あわせて一群とした. 多変量解析による結果では以上7項目の内, 統計学的に有意な項目は, 血清LDH, 治療開始後3カ月時の腫瘍マーカー値の変動, 組織学的分化度であり, ついで骨転移の拡がりの順であった (Table 4). 残りのperformance status, ヘモグロビン, 血清ALPは予後因子としての関与は低かった.

Table 4. Results of multivariate analysis

Variables	Hazard Ratio	95% CI	p value
1. Performance status	0.680	0.414-1.119	0.1290
2. Hb	0.772	0.490-1.217	0.2652
3. ALP	1.189	0.734-1.927	0.4822
4. LDH	2.655	1.658-4.251	0.0001
5. Histological grade	2.163	1.401-3.340	0.0005
6. EOD	2.309	1.379-3.866	0.0015
7. Response of PSA/PAP	2.602	1.641-4.126	0.0001

考 察

前立腺癌の予後因子について, 単変量解析を用いて, 多くの検討がなされてきた. 治療開始時の年齢⁸⁾, performance status^{2,7)}, 貧血⁸⁾, 血清ALP⁹⁾, 血清LDH^{2,10)}, 原発巣の組織学的分化度¹¹⁾, 骨転移の拡がり⁷⁾, 治療前腫瘍マーカー値¹²⁾, 内分泌療法の反応性に関連するものとして治療後一定期間後の腫瘍マーカーの正常化の有無¹²⁾, 治療による腫瘍マーカーの変化率¹³⁾, 前立腺癌組織のアンドロゲン結合蛋白の有無¹⁴⁾, 5 α ジヒドロテストステロン濃度¹⁵⁾, アンドロゲン受容体量¹⁶⁾, 血清テストステロン濃度^{17,18)}, および癌遺伝子の産物であるras p-21の出現¹⁹⁾, 腫瘍の増殖に関連する因子としてAgNORs数²⁰⁾, proliferating cell nuclear antigen²¹⁾, Ki 67²²⁾, DNA ploidy²³⁾などが検討されてきた. 最近, 喫煙が予後と関連するとの報告²⁴⁾がなされた. 関連があるとされた項目も別の報告では逆の結果であったのが多く, その原因として, 対象の治療法が異なること, 病期が一定でないこと, 観察期間が異なること, また生存曲線の算定の際, 死因を前立腺癌死のみとするのか, 全死因とするのかなどが考えられる. これらが報告者により異なることが, 予後因子の検討を困難なものとしている. 特に治療法は, ここ10年来LH-RHアナログや抗アンドロゲンの開発に伴う臨床試験のため既存の薬剤もしくは去勢術との比較試験も含めて数多くの治療法の導入となり複雑になった. 前立腺

癌では、高齢者での癌であることより、他病死例が転移病期でも約半数であり²⁵⁾、これらも死亡例に含めての生存率の算定では、前立腺癌により予後が規定される因子の検討は不十分なものとなる。われわれの施設では、病期 D2 には、去勢術および薬剤の併用というほぼ単一の治療法を大部分の患者に行っており、一部臨床治験で治療を開始した例は短期の治験期間が終われば、上述した通常の治療法に変更した。病期 D2 のみを対象として、また死因を前立腺癌死のみとした cause-specific survival にて、いくつかの因子の予後におよぼす影響を検討、発表してきた^{12,19,20,26)} これらの中で、予後因子であったものは、performance status, 貧血, 血清 ALP, 血清 LDH, 原発巣の組織学的分化度, 骨転移の拡がり, 治療後 3~6 カ月後の腫瘍マーカーの正常化の有無, 前立腺癌組織のアンドロゲン結合蛋白の有無などであった。治療前腫瘍マーカー値, 癌遺伝子の産物である ras p-21, 腫瘍の増殖に関連する因子としての Ag NORs 数は予後因子でなかった。

開始時の performance status は予後に関連する因子とする報告が多い。performance status は貧血, 骨転移の拡がりなどと同様に癌容積を反映するからであろう。治療前血清 ALP が予後因子であるとの報告も多く、同じく骨への転移癌容積の反映と説明される。原発巣の組織学的分化度は予後因子とする報告が多い。組織学的分化度は生物学的悪性を表現しており、低分化のものは予後不良である。治療開始時より 3 カ月時の PSA/P AP 値の変動は予後因子であった。一般に内分泌療法への反応性は予後に関連するとされているが、6 カ月時に行った前立腺癌における臨床効果判定基準と予後との関連について、われわれはすでに報告した²⁷⁾ この分類で原発巣である前立腺の大きさや腫瘍マーカーの変化による個別の効果判定と予後とは関連がみられたが、骨シンチ, 骨単純 X 線像による骨転移巣の効果判定は予後との関連が低かった。これは、判定可能な効果が現れるまでに時間がかかり、治療開始後 3~6 カ月程度では進行例は別にして、response 例では骨シンチ, 骨単純 X 線像に変化がないものが多いためであろう、また一時的な画像上の増悪 (flare phenomenon) の関与も考えられる。これに対してマーカーの変動のみでも、治療開始後比較的早期に予後の推測が可能であり、临床上重要と考えた。内分泌療法開始後の前立腺の萎縮の程度も予後との関連がみられている²⁸⁾ 癌の縮小とマーカーの低下との相関からも当然であろう。

単変量解析にて複数項目が予後との関連が認められたときに、いずれの項目がより予後に寄与しているかが問題となる。この解決法として、多変量解析が行われている。重回帰分析では観察途中の症例や消息不

明の症例がある場合 (censored case), これを用いることができず, censored case を集計から除けば, 集計対象者が偏り, 現実の患者経過を反映しない。今回, 使用した Cox の比例ハザードモデルはこのような問題点に対処するために登場してきた。比例ハザードモデルでは, 予後因子の寄与の程度を生存期間の延長の長さにより測るのでなく, 相対的な死亡確率 (ハザード比) として表現する。また, ハザード比を計算する際には, censored case の観察期間を死亡確率の計算の中に入れておくことができ, そのため実際の患者の経過に近い状態で各要因の寄与を調べることができる。

病期 D2 前立腺癌 134 例を対象として治療後の PSA の推移, テストステロン, 血清 ALP, 年齢, および治療法が多変量解析にて治療前値の 10% 未満への減少のあるのは, 予後と関連していたとの報告²⁹⁾ が最近なされた。年齢 (75 歳にて 2 群化), performance status (0~1, 2~4 で 2 群化), 組織学的分化度 (高, 中, 低分化で 3 群化), 治療前酸性フォスファターゼ (正常値の 2 倍にて 2 群化), 転移部位 (骨, その他の部位で 2 群化) の 5 項目にての別の検討⁵⁾ では, performance status が最も予後と関連していたという。240 例の病期 D2 を無作為に去勢術か LH-RH アナログに割り振りをした対象¹⁸⁾ で, 骨痛の有無, 年齢, 治療前の Hb や Ht, 酸性フォスファターゼ, 血清 ALP, テストステロン, performance status の 7 つの項目での解析の結果, 骨痛の有無, テストステロン, 血清 ALP, performance status の順に予後因子であり, 他は予後因子でなかった。European Organization for Research on Treatment of Cancer の報告³⁾ は, 転移性癌では, performance status, 血清 ALP, T 分類の三つが予後と強く関連していた。アメリカからの報告⁴⁾ では, 単変量解析にてテストステロン, EOD が予後と関連したが多変量解析では EOD のみが, 予後の指標であった。このように, 検討項目の組み合わせや, 各項目を何群化するかなどは, 各報告により異なるが, 血清 ALP, performance status, EOD が多変量解析にて予後因子との報告が多い。今回の検討では, 組織学的分化度と EOD は予後と関連したが血清 ALP, performance status は関連性が少なかった。これは, いままでの検討では入っていなかった血清 LDH と治療後のマーカーの変化という強い因子が加わっての解析の結果によるものと考えられる。血清 LDH は, 内分泌療法不応性癌の多変量解析でも予後因子との報告³⁰⁾ もあり, 従来精巣腫瘍のマーカーでは知られてはいたが, 前立腺癌での予後因子としては, 一般的には用いられていなかった。

以上の結果より, 治療前 LDH の高値のものと治

療後のマーカーの正常化しないものは、内分泌療法の高危険群であり、これらの患者の予後を改善するには、集学的治療法や新たな薬剤の開発が必要であろう。

結 語

235例の内分泌療法を施行した病期 D2 前立腺癌を対象として、予後因子を検討した。

1) 単変量解析では performance status, ヘモグロビン値, 血清アルカリフォスファターゼ値, 血清 LDH, 組織学的分化度, 骨転移の拡がり (EOD), 内分泌療法の反応性が重要な因子であった。

2) 以上の7項目をすべて施行した196例を対象として, Cox の比例ハザードモデルを用いて行った多変量解析では血清 LDH, 内分泌療法の反応性, 組織学的分化度, 骨転移の拡がり (EOD) が重要な因子であった。以上の結果より, 治療前 LDH の高値のものと治療後のマーカーの正常化しないものは, 内分泌療法の高危険群であった。

文 献

- 1) Smedley HM, Sinnott M, Freedman S, et al.: Age and survival in prostatic carcinoma. *Br J Urol* **55**: 529-533, 1983
- 2) 古川洋二, 田中啓幹: 前立腺癌の予後関連因子の検討. *西日泌尿* **48**: 351-355, 1986
- 3) de Voogt HJ, Suci S, Sylvester R, et al.: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: Results from 2 European organization for research on treatment of cancer trials. *J Urol* **141**: 883-888, 1989
- 4) Ernst DS, Hanson J, Vernner PM, et al.: Analysis of prognostic factors in men with metastatic prostate cancer. *J Urol* **146**: 372-376, 1991
- 5) 田丁貴俊, 井川幹夫, 松原昭郎, ほか: 前立腺癌の内分泌療法および放射線療法における予後因子の解析. *日泌尿会誌* **84**: 1975-1979, 1993
- 6) Akimoto S, Ohki T, Akakura K, et al.: Chemotherapy for endocrine-therapy-refractory prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **32** (Suppl): S18-S22, 1994
- 7) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al.: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* **61**: 195-202, 1988
- 8) Wilson DW, Harper ME, Jensen HM, et al.: A prognostic index for the clinical management of patients with advanced prostatic cancer: a British prostate study group investigation. *Prostate* **7**: 131-141, 1985
- 9) Imai K, Tomaru Y, Ohnuki T, et al.: Significance of a new stratification of alkaline phosphatase and extent of disease in patients with prostate carcinoma with bone metastasis. *Cancer* **69**: 2983-2989, 1992
- 10) Ishibe T: Prognostic usefulness of serum lactic dehydrogenase and its fifth isoenzyme levels in carcinoma of the prostate. *Int Urol Nephrol* **8**: 221-225, 1976
- 11) Willson DW, Harper ME, Jensen HM, et al.: A prognostic index for the clinical management of patients with advanced prostatic cancer: A British prostate study group investigation. *Prostate* **7**: 131-141, 1985
- 12) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 正井基之, ほか: 病期 D2 前立腺癌内分泌療法による前立腺性酸性フォスファターゼ, γ -セミノプロテインおよび前立腺特異抗原の変動と予後. *泌尿紀要* **36**: 783-791, 1990
- 13) Arai Y, Yoshiki T and Yoshida O: Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostate cancer. *J Urol* **144**: 1415-1419, 1990
- 14) Yamaguchi K, Sumiya H, Fuse H, et al.: Androphilic protein studied histochemically in stage D2 prostatic cancer. *Cancer* **61**: 1425-1429, 1988
- 15) 森岡政明, 戦 泰和, 小浜吉照, ほか: 前立腺の Androgen dependency に関する臨床的検討. *西日泌尿* **49**: 21-31, 1987
- 16) Trachtenberg J and Walsh PC: Correlation of prostatic nuclear receptor content with duration of response and survival following hormonal therapy in advanced prostatic cancer. *J Urol* **127**: 466-471, 1982
- 17) Ishikawa T, Soloway MS, Zwaag VD, et al.: Prognostic factors in survival free of progression after androgen deprivation therapy for treatment of prostate cancer. *J Urol* **141**: 1139-1142, 1989
- 18) Chodak GW, Vogelzang NJ, Caplan RJ, et al.: Independent prognostic factors in patients with metastatic (Stage D2) prostate cancer. *JAMA* **265**: 618-621, 1991
- 19) Sumiya H, Masai M, Akimoto S, et al.: Histochemical examination of expression of ras p21 protein and R 1881- binding protein in human prostatic cancers. *Eur J Cancer* **26**: 786-789, 1990
- 20) Masai M, Abe K, Akimoto S, et al.: Argyrophilic nucleolar organizer regions in benign hyperplastic and cancerous human prostate. *Prostate* **20**: 1-13, 1992
- 21) Naito S, Sakamoto N, Kotoh S, et al.: Proliferating cell nuclear antigen in needle biopsy specimens of prostatic carcinoma. *Eur Urol* **26**: 164-169, 1994
- 22) Sadi MV and Barrack ER: Determination of growth fraction in advanced prostate cancer by KI-67 immunostaining and its relationship to the time to tumor progression after hormonal therapy. *Cancer* **67**: 3065-3071, 1991
- 23) Miller J, Horsfall DJ, Marshall VR, et al.: The

- prognostic value of deoxyribonucleic acid flow cytometric analysis in Stage D2 prostatic carcinoma. *J Urol* **145**: 1192-1196, 1991
- 24) Daniell HW: A worse prognosis for smokers with prostate cancer. *J Urol* **154**: 153-157, 1995
- 25) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, ほか: Stage D2 前立腺癌の内分泌療法. *日泌尿会誌* **79**: 1-10, 1988
- 26) 正井基之, 秋元 晋, 井坂茂夫, ほか: Stage D2 前立腺癌の長期生存例の予後因子の検討. *日泌尿会誌* **36**: 667-671, 1990
- 27) 田中方士, 秋元 晋, 正井基之, ほか: 前立腺癌における骨転移進展度と内分泌療法の効果: 骨シンチグラフィによる検討. *日泌尿会誌* **83**: 1036-1042, 1992
- 28) Kojima M, Ohe H and Watanabe H: Kinetic analysis of prostatic volume in patients with stage D2 prostatic cancer treated with LHRH analogues in relation to prognosis. *Br J Urol* **75**: 492-497, 1995
- 29) Reynard JM, Peters TJ and Gillatt D: Prostate-specific antigen and prognosis in patients with metastatic prostate cancer-a multivariable analysis of prostate cancer mortality. *Br J Urol* **75**: 507-515, 1995
- 30) Petrylak DP, Scher HI, Li Z, et al.: Prognostic factors for survival of patients with bidimensionally measurable metastatic hormone-refractory prostatic cancer treated with single-agent chemotherapy. *Cancer* **70**: 2870-2878, 1992

(Received on October 9, 1995)

(Accepted on January 16, 1996)

(迅速掲載)