

前立腺癌の臨床的検討：予後因子について

北野病院泌尿器科（部長：山内民男）

堀井 泰樹, 吉田 徹, 平井 慎二, 山内 民男

CLINICAL STUDIES ON THE PROGNOSTIC FACTORS
IN PROSTATE CANCER

Yasuki HORII, Toru YOSHIDA, Shinji HIRAI and Tamio YAMAUCHI

From the Division of Urology, Kitano Hospital

To evaluate the prognostic factors and the outcome of treatment, a retrospective study was done on 141 patients with prostate cancer who were newly diagnosed at Kitano Hospital between January 1985 and November 1996.

In recent years, the number of patients and the ratio of low stage cancer have increased. The overall 5-year crude survival rate was 49.9%. The 5-year crude survival rate for clinical stage A, B, C and D was 67%, 70%, 62% and 30% respectively. The overall 5-year disease-specific survival rate was 65.6%. The 5-year disease-specific survival rate for clinical stage A, B, C and D was 100%, 89%, 72% and 42%, respectively.

By univariate analysis, clinical stage, Gleason score, prostate specific antigen (PSA) level, and patient age were prognostic factors for disease-specific survival of prostate cancer. According to Cox's regression analysis by the stepwise forward regression method, clinical stage and Gleason score were selected as more valuable prognostic factors than PSA level, patient age, comorbidity, and initial treatment. In Gleason score 2 to 8, the prognosis became significantly worse as clinical stage advanced, but in Gleason score 9 and 10 the prognosis was poor regardless of clinical stage.

(Acta Urol. Jpn. 44 : 701-705, 1998)

Key words: Prostate cancer, Prognostic factors

緒 言

前立腺癌の治療は、Huggins ら¹⁾による報告以来、内分泌療法がほとんど唯一の治療方法であったが、前立腺特異抗原の発見および検査方法の改良による高感度化、CT・MRI・経直腸超音波断層などの画像診断の発達および前立腺生検の術式の改善により早期発見が可能となり、局在癌に対する放射線療法、根治的前立腺全摘術の術式の改良・普及など、治療方法の変化とあいまって、今後前立腺癌の治療成績の改善が期待される。

当科においても数年前より早期発見および根治的前立腺全摘術を積極的にこなしてきているが、その評価の基礎として、過去11年間に北野病院泌尿器科で治療された前立腺癌患者について臨床的検討を行ったので報告する。

対象および方法

1985年1月より1996年11月まで北野病院泌尿器科を初診した141例の前立腺癌患者を対象とした。初診時年齢は48歳から90歳、中央値74歳であった。

臨床病期は前立腺癌取り扱い規約²⁾に基づき分類

し、病理組織学的異型度は、Gleason の分類³⁾に基づき算定した。生検方法は、1996年4月までは経会陰的に2から4カ所の針生検、それ以後は経直腸の超音波断層監視下による Systematic sextant biopsy を行っている。

PSA 測定方法は、1987年12月より Markit F 法により、1992年4月より Markit M 法により、1995年7月からは Tandem R 法により測定している。解析には、Kuriyama ら⁴⁾の換算式により Tandem R 法に換算したものをを用いた。

カルテおよび電話調査により予後を確認した。15例が最近の予後不明であり、カルテ上の最終受診日における状態により検討した。初診よりの経過観察期間中は、35日から12年6カ月、平均3年1カ月であった。

Kaplan Meyer 法により5年実測生存率および5年疾患特定生存率を計算した。予後因子の検討は、単変量解析は一般化 Wilcoxon 法により、多変量解析は Cox 比例ハザードモデルによる回帰分析により行なった。Software は SPSS for Windows Medical Pack を使用した。

結 果

1) 年次別変化

初診患者数は、1985年から1992年は、平均8.9人、1993年から1996年は、平均17.5人と近年倍増している (Fig. 1)。また PSA のみ異常のため生検され診断された症例 (T1c 症例) および早期の症例の割合がしだいに増加している (Fig. 2)。

2) 臨床病期, Gleason score, PSA

臨床病期は、A 8例、B 35例、C 43例、D 55例であった。Gleason score は、score 2 から4が17例、score 5 から7が68例、score 8 から10が50例、不明6例であった。臨床病期と Gleason score, PSA (Tandem R に換算) のクロス表を Table 1 に示した。病期が進むにつれて Gleason score の高いものの比率が高くなっている。

3) 治療

臨床病期別の初期治療を Table 2 に示した。根治的前立腺摘出術は、原則として術前診断 stage C 以下、75歳以下で、全身状態の良好なものに施行し、それ以外のものには内分泌療法を行っている。stage D で根治的前立腺全摘もしくは膀胱前立腺全摘を施行した4例は、T4 症例であった。

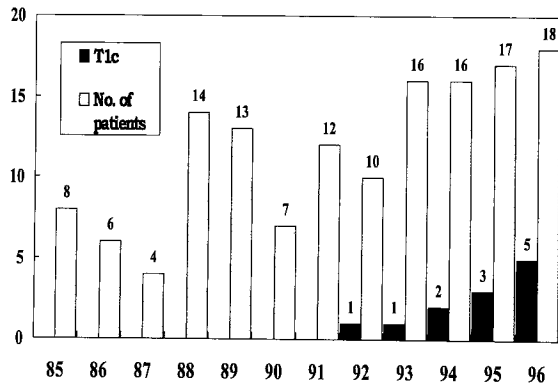


Fig. 1. Chronological changes in the number of patients.

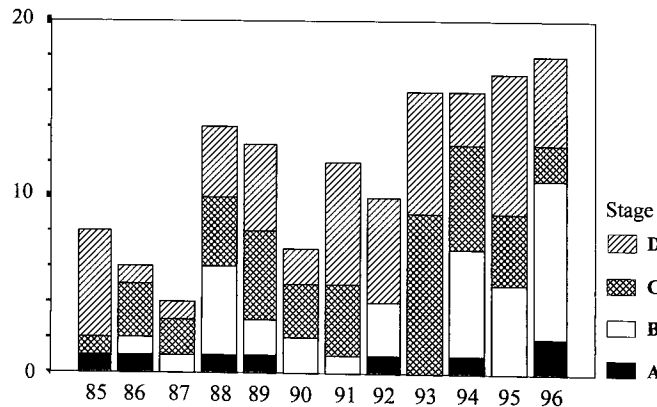


Fig. 2. Chronological changes in the distribution of clinical stage.

4) 転 帰

141例の転帰は、前立腺癌死34例、他病死19例、経過観察中73例、追跡不能15例であった。5年実測生存率は、全体で49.9%であり、臨床病期別には、A 67%, B 70%, C 62%, D 30%であった。

Table 1. Gleason scores and PSA levels according to clinical stage

	Clinical stage				Total
	A	B	C	D	
Gleason score					
2 to 4	6	4	5	2	17
5 to 7	1	25	19	23	68
8 to 10		6	18	26	50
Unknown	1		1	4	6
PSA (ng/ml)					
Under lowerlimit	1	2		2	5
<10	2	5	2	2	11
10 to 99.9	3	26	29	13	71
100 to 999.9		1	6	18	25
1,000<				11	11
Unknown	2	1	6	9	18

Table 2. Initial treatments and clinical stages

	Clinical stage				Total
	A	B	C	D	
Radical prostatectomy or cystoprostatectomy					
Monotherapy	0	8	3	1	12
Adjuvant hormone therapy	0	4	8	2	14
Neoadjuvant therapy	0	2	1	1	4
Hormone therapy					
Castration	0	4	7	3	14
Castration+Hormone	0	5	5	12	22
DES*	1	1	6	20	28
Maximum androgen blockade	0	5	4	7	16
Others	4	6	9	7	26
Chemotherapy					
None	0	0	0	2	2
Total	8	35	43	55	141

* DES: diethylstilbestrol diphosphate.

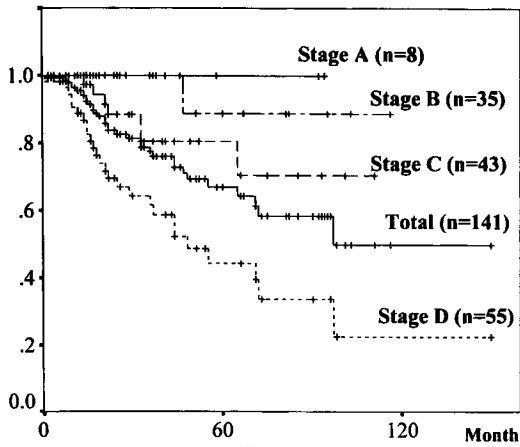


Fig. 3. Disease-specific survival curves according to clinical stage.

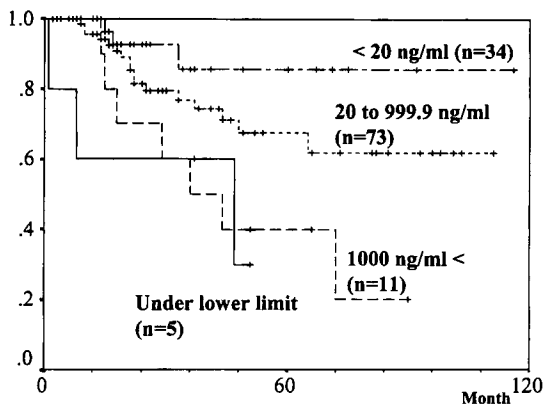


Fig. 4. Disease-specific survival curves according to PSA level.

疾患特定5年生存率は、全体で65.6%、臨床病期 A 100%、B 89%、C 72%、D 43%と、臨床病期が進むにつれ有意な ($P < 0.01$) 予後の悪化を認めた (Fig. 3).

Gleason score により3群に分けると、疾患特定5年生存率は、score 2 から4が100%、score 5 から7が69%、score 8 から10が47%であり、Gleason scoreが高いほど有意に ($P = 0.02$) 予後が悪かった。

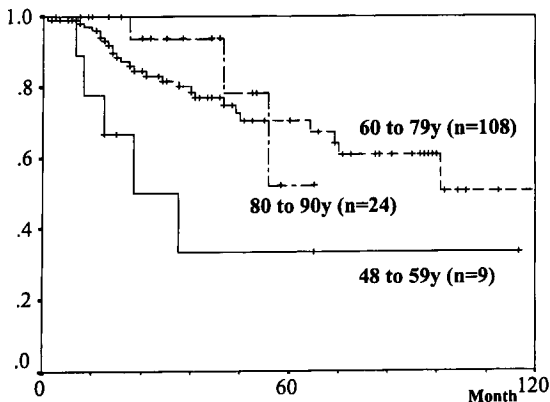


Fig. 5. Disease-specific survival curves according to patient age.

症例数が少ないので有意差は出ないが、PSA が測定限界以下の群の予後が不良であった。PSA が上昇している群の中では PSA が高値になるほど有意に ($P = 0.02$) 予後不良であった (Fig. 4)。

60歳未満の群ではそれ以上の群と比較し、有意に ($P = 0.04$) 予後不良であった (Fig. 5)。

臨床病期Cの治療において前立腺全摘群の予後が内分泌療法群の予後より良かったが、有意差を認めなかった。

5) Cox 比例ハザードモデルによる予後因子の検討 (Table 3)

臨床病期, Gleason score, PSA (tandem R に換

Table 3. Cox's regression analysis of prognostic factors for prostate cancer

Selected variables	Wald statistic	P value	Hazard ratio	95% confidence interval	
				Lower	Upper
Gleason score	17.99	0.00	4.85	2.34	10.06
Clinical stage	10.91	0.01	3.04	1.57	5.88

Selected categories of variables: Gleason score; 1 (Score 2-4), 2 (Score 5-8), 3 (Score 9-10). Clinical stage; 1 (A, B), 2 (C), 3 (D).

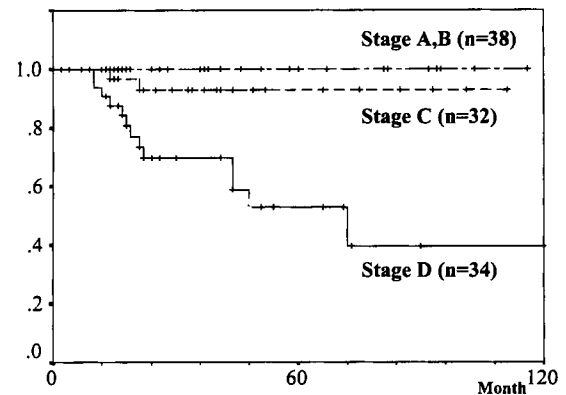


Fig. 6. Disease-specific survival curves according to stage at Gleason score 2 to 8.

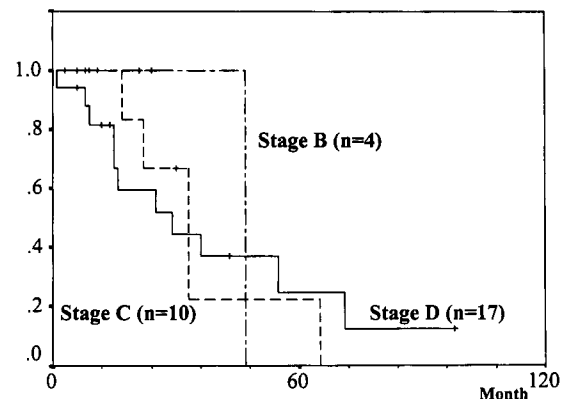


Fig. 7. Disease-specific survival curves according to stage at Gleason score 9 and 10.

算), comorbidity (心肝腎疾患など併存疾患の有無をスコア化したもので, 計算法は Charlson⁵⁾の方法に拠った), 年齢, 初期治療を種々のカテゴリーに分けて, 疾患特定生存期間に対する影響を検討した. 変数選択法は, 変数増加法により, 変数投入の検定にはスコア統計量を用い, 変数除去の検定には最大偏尤推定に基づく尤度比統計量を用いた. その結果, Gleason score と臨床病期が予後因子として選択された. 選択された変数のカテゴリーに従って患者を分類し, 疾患特定生存率曲線を描くと, Gleason score 2 から8では, 臨床病期が予後を規定していると考えられるが (Fig. 6), Gleason score 9, 10 では, 臨床病期に関わらず予後不良であった (Fig. 7).

考 察

食事・生活習慣の欧米化, 高齢化, 検診などによる早期発見 診断により, わが国でも前立腺癌患者がしだいに増加してきている.

自験例では, 平均年齢72.3歳で, 70歳代が46.8%と最も多くなっている. 市川 (1959年)⁶⁾, 高安ら (1978年)⁷⁾の報告では, 60歳代が最も多かったが, 最近の報告^{8,9)}ではわれわれと同様70歳代が最も多く, しだいに高齢化が進んでいる. 男性の平均寿命が, 1959年の65.2歳から1995年の76.3歳と高齢化している¹⁰⁾の一致している.

より早期の診断は, 腫瘍マーカーの感度向上・画像診断の向上およびそれに伴う生検手技の精度の向上 前立腺癌集団検診などによりもたらされたと考えられるが, われわれの症例でも PSA のみ異常のため生検され診断された症例および早期の症例の割合がしだいに増加している. Catalona ら¹¹⁾は, 直腸診で悪性所見がなく, PSA が2.6から 4.0 ng/ml という正常域でも22% (73/332)に前立腺癌を認めており, その全例が臨床的に局在癌で, 前立腺全摘を施行した52例中42例 (81%)が病理学的にも前立腺限局性であった. 将来さらに低ステージ化が進むだろうと推測され, 早期発見による予後の改善が期待される.

文献上, 臨床的前立腺癌の年齢と相対生存率との関係については, 一定の見解はない^{12,13)} われわれの検討では, 年齢による差 違は, 実測生存率では認められなかったが, 疾患特定生存率では, 60歳未満の群でそれ以上の年齢に比べ有意に予後不良であった. 若年者群の予後不良の原因は不明であるが, 遺伝性前立腺癌はより若い年代にみられ, high grade, high stage である¹⁴⁾ことから, 若年者における遺伝性前立腺癌と予後との関連について検討する必要があるかもしれない.

Cox の比例ハザードモデルに基づく回帰分析¹⁵⁾は, 癌患者の生存の予測因子の多変量解析にはなくてはな

らないものであるが, 予測因子として解析に投入する変数の一部が互いに強く相関している場合は, その変数を入れるか入れないかで結果として得られる係数およびハザード比は大きく異なってくることがある. また有意水準は予測変数との関連の強さを正確に反映しない可能性がある. 臨床上の危険因子は互いに相関していることが多いので, 解析結果の理解に支障をきたすことが少なくない. こういう場合, 予測変数の選択により, 優れた予測変数とは思えない変数を除外したモデルを構築することは1つの良い解決法であると考ええる. またこの方法は, 危険因子の最適なカテゴリー化を行ないたい時にも有効であると考ええる.

現在最も広く使用されている前立腺癌の予後因子は, 臨床および病理学的病期・組織分化度・PSA・年齢 comorbidity である¹⁶⁾ 今回のわれわれの Cox 回帰分析による検討では, 以上のうち病理学的病期を除いた項目を変数選択法にかけた結果, Gleason score と臨床病期が, 疾患特定生存曲線に有意に関連する変数として選択され, 他の項目は Gleason score と臨床病期に比較し, 疾患特定生存曲線の予測因子として重要ではないとして棄却された. 選択されたカテゴリーに従って患者を分類し, 疾患特定生存率曲線を描くと, Gleason score 9, 10の前立腺癌では, 臨床病期によらず予後不良であった. 悪性度が高くても, 病理学的に前立腺限局性であれば前立腺全摘を施行することにより予後良好である¹⁶⁾ことから, Gleason score の高い群に対する積極的な治療が必要であると考えられた.

臨床病期別成績の他施設との比較であるが, 1991年以降の報告^{8,9,17-21)}では全体の実測5年生存率は, 48.4%から56%とほぼ緒家の報告は一致しているが, 臨床病期別の実測5年生存率は, stage A が37%から71%, stage B が54.2%から90%, stage C が35.4%から62%, stage D が30%から48.2%と報告者により相違が大きい. この理由として, 施設毎の臨床病期診断の微妙な違い, また症例数 経過観察期間・打ち切り症例数のばらつき, 治療方法の違いなどがあげられている. 疾患特定5年生存率を数値で出しているところは少ない. 山下ら²⁰⁾は, 全体で44.9%, 臨床病期 A 75%, B 92.9%, C 60.6%, D 23.6%と報告している.

われわれの成績では, 他家に比較し臨床病期Cの5年生存率がやや良好であった. 臨床病期Cの治療において根治的前立腺摘出術群の予後がホルモン療法の予後より良い傾向を示したことが影響しているのかもしれないが, まだまだ症例数も少なく経過観察期間も短いので, 今後他の危険因子も考慮し, さらに検討を要すると考える.

結 語

1985年1月より1996年11月まで北野病院泌尿器科を初診した141例の前立腺癌に対し臨床的検討を行なった。

1) 初診患者数および stage の低い症例の割合が近年増加していた。

2) 5年実測生存率は、全体で49.9%, 臨床病期 A67%, B70%, C62%, D30%, 疾患特定5年生存率は、全体で65.6%, 臨床病期 A100%, B89%, C72%, D43%と、臨床病期が進むにつれ有意な予後の悪化を認めた。

3) Gleason score が高いほど有意に予後が悪かった。

4) 60歳未満の群でそれ以上の群に比較し、有意に予後不良であった。

5) 変数選択法を用いた Cox 回帰分析による検討では、臨床病期と Gleason score とが、PSA, 年齢, comorbidity, 初期治療に比較し、疾患特定生存の予測因子としてより重要な変数として選択された。Gleason score 2 から 8 では、臨床病期が予後を規定していると考えられるが、Gleason score 9, 10 では、臨床病期に関わらず予後不良であった。

本論文の要旨は第35回日本癌治療学会総会 (1997年10月, 京都) において発表した。

文 献

- 1) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. 1. the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* **1**: 293-297, 1941
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理, 前立腺癌取り扱い規約, 第2版, 金原出版, 東京, 1992
- 3) Gleason DF, Mellinger GT and Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol* **111**: 58-64, 1974
- 4) Kuriyama M, Akimoto S, Akaza H, et al.: Comparison of various assay systems for prostate-specific antigen standardization. *Jpn J Clin Oncol* **22**: 393-399, 1992
- 5) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al.: A new

method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* **40**: 373-383, 1987

- 6) 市川篤二: 前立腺癌の統計的観察. *日泌尿会誌* **50**: 633-640, 1959
- 7) 高安久雄, 小川秋実, 小磯謙吉, ほか: 前立腺癌の治療成績. *日泌尿会誌* **69**: 426-435, 1978
- 8) 金丸洋史, 白波瀬敏明, 五十川義晃, ほか: 前立腺癌の臨床統計: 臨床病期, Gleason score, 年齢と予後に関する検討. *泌尿紀要* **40**: 387-392, 1994
- 9) 岡根谷利一, 水沢弘哉, 米山威久, ほか: 前立腺癌169例の臨床的検討. *泌尿紀要* **42**: 563-567, 1996
- 10) 厚生統計協会: 生命表. 国民衛生の動向, pp. 77-82, 厚生統計協会, 東京, 1997
- 11) Catalona WJ, Smith DS and Ornstein DK: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. *JAMA* **277**: 1452-1455, 1997
- 12) Gronberg H, Damber JE, Jonsson H, et al.: Patient age as a prognostic factor in prostate cancer. *J Urol* **152**: 892-895, 1994
- 13) Montie JE: Current prognostic factors for prostate carcinoma. *Cancer* **78**: 341-344, 1996
- 14) Gronberg H, Isaacs SD, Smith JR, et al.: Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA* **278**: 1251-1255, 1997
- 15) Cox DR: Regression models and life-tables. *J Royal Stat Soc* **34**: 187-220, 1972
- 16) Oefelein MG, Smith ND, Grayhack JT, et al.: Long-term results of radical retropubic prostatectomy in men with high grade carcinoma of the prostate. *J Urol* **158**: 1460-1465, 1997
- 17) 鈴木和浩, 中村敏之, 加藤宣雄, ほか: 前立腺癌の臨床的観察. *西日泌尿* **53**: 181-185, 1991
- 18) 笹川 亨, 富田善彦, 照沼正博, ほか: 前立腺癌の臨床的検討. *西日泌尿* **53**: 17-20, 1991
- 19) 竹前克明, 浅利豊紀, 天野俊康, ほか: 前立腺癌の臨床統計的観察. *西日泌尿* **54**: 163-167, 1992
- 20) 山下敦史, 林 宣男, 杉村芳樹, ほか: 前立腺癌の臨床的検討—当科における最近21年間184例の成績—. *泌尿紀要* **41**: 447-453, 1995
- 21) 藤井昭男, 郷司和男, 森末浩一, ほか: 前立腺癌の臨床的検討. *日泌尿会誌* **87**: 964-972, 1996

(Received on April 21, 1998)

(Accepted on July 13, 1998)