

## Stage D2 前立腺癌症例の検討

藤田記念病院泌尿器科 (院長: 藤田幸雄)

天野 俊康\*, 押野谷幸之輔, 宮崎 公臣, 藤田 幸雄

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 久住治男教授)

久 住 治 男

### CLINICAL STUDIES OF STAGE D2 PROSTATIC CANCER

Toshiyasu Amano, Yukinosuke Oshinoya, Kimiomi Miyazaki  
and Yukio Fujita

*From the Department of Urology, Fujita Memorial Hospital*

Haruo Hisazumi

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University*

Between 1981 to 1991, 126 patients were diagnosed with prostatic cancer from histological reports. Stage D2 prostatic cancer was confirmed in 38 of these cases at the time of the initial diagnosis (group  $\alpha$ ). Of 38 patients in group  $\alpha$ , 13 had recurrence of disease after a good response to the initial treatment, 19 had no recurrence after the treatment and the other 6 patients showed no response to the initial treatment for prostatic cancer. Seven patients showed progression of the disease to stage D2 during the observation period (group  $\beta$ ). These forty-five patients with stage D2 prostatic cancer were analyzed. Poorly differentiated adenocarcinoma was the most frequently observed histological grade, followed by moderately differentiated. The grade of the extent of the disease (EOD) on bone scan was classified as EOD I in 26, EOD II in 13 and EOD III in 4, with no significant differences in the survival rate found among these groups. The sensitivity rate of prostate specific antigen was higher than that of other serum tumor markers. Twenty-three patients died during the observation period. 18 of the 23 died of prostatic cancer.

(Acta Urol. Jpn. 39: 225-229, 1993)

**Key words:** Prostatic cancer, Stage D2, Bone scan, Prostate specific antigen

### 緒 言

前立腺癌は、前立腺集団健診、超音波を中心とした画像診断法および腫瘍マーカーの進歩などのより、早期発見される症例もある一方で、初診時すでに骨などに遠隔転移を有する症例も多数認められるのが現状である。これらは、泌尿器科医にとってしばしば治療に窮する場合もあり、もっとも重要な病態の一つである。今回われわれは、126例の前立腺患者のうち、初診時より stage D2 と診断された38例および経過観察中に stage D2 に進行した7例の計45例を対象として検討を行ったので報告する。

### 対象および方法

1981年1月より1991年8月までの10年8カ月間に、

組織学的に前立腺癌と診断された126例のうち、初回治療前に骨シンチグラフィ、X線学的検査などにより stage D2 と診断された38例を $\alpha$ 群とし、経過観察中に stage D2 に進行した7例を $\beta$ 群とした。これら $\alpha$ および $\beta$ 群の計45例を対象とした。

再燃に関しては、腫瘍マーカーの上昇、前立腺局所病変の増悪、新病変の出現のいずれかを認めたときとした。 $\alpha$ 群38例の観察期間は2~117カ月、平均24.5カ月であり、観察期間中に13例に再燃が認められた。また、 $\alpha$ 群のうち6例は初回治療に反応を示さなかった。 $\beta$ 群は治療後に再燃再発して進行したもので、再燃性前立腺癌であり、初回治療から再燃までの期間および再燃から癌死までの期間を $\alpha$ 、 $\beta$ 両群で比較検討した。

さらに、これらの症例における組織学的分化度、腫

\* 現: 金沢大学医学部泌尿器科学教室

瘍マーカー、骨シンチグラフィによる骨転移進展度および生存率などにつき検討を加えた。腫瘍マーカーは、RIA法による前立腺酸フォスファターゼ (PAP)、ガンマセミノプロテイン ( $\gamma$ -Sm) および前立腺抗原 (PA) を測定した。測定 kit には、PAP は PAP-栄研 (栄研化学)、 $\gamma$ -Sm は  $\gamma$ -Sm 中外 (中外製薬)、PA は PSA テスト-栄研 (栄研化学) を使用した。組織学的分化度は、前立腺癌取扱い規約<sup>1)</sup>に従った。骨転移進展度は、Soloway らの分類<sup>2)</sup> (The extent of disease, EOD<sup>2)</sup>~IV) によって行った。生存率は  $\alpha$  群は初診日、 $\beta$  群は stage D2 と診断された日を観察開始日とし、Kaplan-Meier 法にて算出し、一般化 Wilcoxon 検定にて統計学的有意差を検討した。

## 結 果

### (1) 年齢分布

当科初診時の年齢分布は、 $\alpha$  群では60歳より90歳、平均75.9歳、 $\beta$  群では63歳より81歳、平均74.0歳であった。前立腺癌全体では、126例において57歳より90歳、平均74.3歳であり<sup>3)</sup>、あきらかな差異は認められなかった。

### (2) 初回治療

組織学的に前立腺癌と診断されたのち、内分泌療法単独治療の5例および化学療法単独治療の1例以外は、内分泌および化学療法の併用療法をうけていた (Table 1)。なお、去勢術は、 $\alpha$  群11例および  $\beta$  群の2例に施行されていた。

Table 1. Initial treatment for 45 cases with stage D2 prostatic cancer.

	Hormonal therapy	Chemo-therapy	Hormonal & Chemotherapy	(Castration)
Group $\alpha$	4	1	33	(11)
$\beta$	1	0	6	(2)
Total	5	1	39	(13)

The combination of hormonal and chemotherapy was administered most frequently. 13 of 45 patients had had castration.

### (3) 組織学的分化度

初回診断時の組織学的分化度は、 $\alpha$  群、 $\beta$  群いずれにおいても低分化腺癌 (Poorly differentiated adenocarcinoma: por) がもっとも多く、高分化腺癌 (Well-differentiated adenocarcinoma: wel) は45例中3例 (6.7%) のみであった (Table 2)。

Table 2. Histological grade in stage D2 prostatic cancer.

Grade	Wel.	Mod.	Por.
Group $\alpha$	2	13	23
$\beta$	1	2	4
Total (%)	3(6.7)	15(33.3)	27(60.0)

Poorly differentiated adenocarcinoma was the most frequent. Well-differentiated adenocarcinoma accounted for only 6.7% of the cases.

### (4) 骨シンチグラフィによる骨転移進展度

Soloway らの分類<sup>2)</sup>にしたがって、骨シンチグラフィの骨転移の状態を EOD 0~IV の5段階に分類した。EOD I が26例と最も多く、ついで II が13例であった (Table 3)。EOD 0 は、大動脈周囲リンパ節に転移を認めたが骨転移は認められなかった症例である。また、EOD IV は経過観察中に stage C から D2 に進行した1例のみであった。

骨シンチグラフィによる骨転移進展度分類において骨転移の軽度な EOD 0~I の27例と骨転移の進行した EOD II~IV の18例とに分け、両群間にて cause-specific の生存率の有意差を検討したが、有意差は認められなかった ( $p=0.06$ )。さらに新鮮例である  $\alpha$  群のみで EOD 0~I の24例と II~IV の14例との間でも同様に生存率に有意差は認められなかった ( $p=0.11$ )。

Table 3. The extent of the disease (EOD) on bone scan.

EOD grade	0	I	II	III	IV
Group $\alpha$	1	23	12	2	0
$\beta$	0	3	1	2	1
Total (%)	1 (2.2)	26 (57.8)	13 (28.9)	4 (8.9)	1 (2.2)

EOD grade I was found in 57.8%, followed by grade II and III.

### (5) 治療前の前立腺腫瘍マーカー値

初回治療前に血中の RIA 法による前立腺酸フォスファターゼ (PAP)、ガンマセミノプロテイン ( $\gamma$ -Sm) および前立腺抗原 (PA) を測定した。PAP は 3.0 ng/ml、 $\gamma$ -Sm は 4.0 ng/ml、PA は 3.0 ng/ml を正常上限とし、前立腺癌取扱い規約<sup>1)</sup>の酸性フォスファターゼ値記載法に従い、0 は正常範囲内、1 は2倍未満および2は2倍以上とした。 $\beta$  群も初回治療前の値でまだ病期が進行していない時点のものであるためか、PAP は正常を示したものが多かった。3種のマーカー

の陽性率は, PAP 62.6%,  $\gamma$ -Sm 66.6%, PA 90.6% と PA が最も高く, PA が正常値の2倍以上を示したものが75%認められた (Table 4). さらに,  $\alpha$  群のうち観察期間中に再燃の認められた13例の再燃時および  $\beta$  群の stage D2 へ進行した時点での各マーカーも検討したが, PAP,  $\gamma$ -Sm, PA の陽性率は,  $\alpha$  群でそれぞれ 50.0, 50.0, 62.5%,  $\beta$  群では 0, 50.0, 75.0%であった. 症例数もわずかで今後の症例の追加検討が必要だが, PA の陽性率がやはりもっとも高かった.

また, PAP,  $\gamma$ -Sm および PA それぞれの正常群, 異常群の間にて生存率の有意差検定を行ったが, 今回の検討ではいずれの間にも有意差は認められなかった.

(6) 臨床経過および死因の検討

$\alpha$  群38症例中初期治療に反応した32例中, 13例に再燃を認めた.  $\beta$  群の7例も再燃をきたし stage D2 に進行したものと考えられ, この両群における初回治療から再燃までの期間および再燃から癌死までの期間につき検討を加えた.  $\alpha$  群のうち再燃したものは初回治

療より9~34カ月, 平均19.8 $\pm$ 8.9カ月後,  $\beta$  群では9~42カ月, 平均22.7 $\pm$ 13.1カ月後に再燃が認められた.  $\alpha$  群の再燃例13例中9例は再燃から4~33カ月, 平均9.8 $\pm$ 8.9カ月後に前立腺癌死した. 他の4例は再燃から1カ月が2例, 4および8カ月が各1例で癌あり生存の状態である.  $\beta$  群7例中4例が再燃から3~8カ月, 平均4.8 $\pm$ 2.2カ月後に前立腺癌死した. 他

Table 4. Serum tumor markers in 45 cases of stage D2 prostatic cancer.

	PAP			$\gamma$ -Sm			PA		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2
Group $\alpha$	11	6	21	10	8	13	3	5	22
$\beta$	6	0	1	1	1	0	0	0	2
Total	17	6	22	11	9	13	3	5	24

0, 1 and 2 in serum tumor markers indicated that the data of the markers were within the normal range, less than twice and more than twice the normal range, respectively. The sensitivity rate of prostatic specific antigen was the highest.

Table 5. Analysis of the cause of death.

	Rate of death	Prostatic cancer	Aging	Cardio-vascular	Renal failure	Gastric cancer
Group $\alpha$	19/38	14	1	1	2	1
$\beta$	4/7	4	0	0	0	0
Total	23/45	18	1	1	2	1

Twenty-three of the 45 patients died during the observation period. Eighteen (78.3%) died of prostatic cancer.

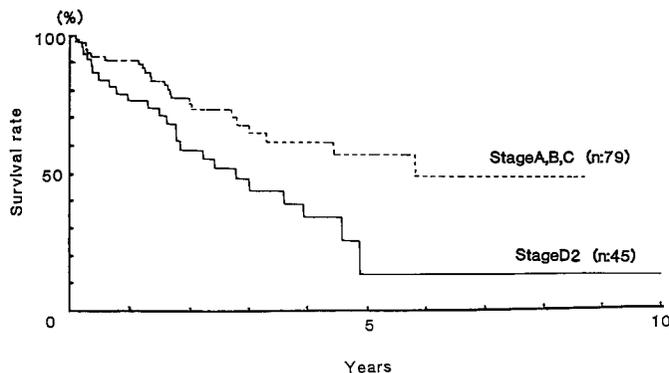


Fig. 1. Survival rate in stage A-C and stage D2 of prostatic cancer. The 45 cases with stage D2 had a poor prognosis as compared with those with stage A, B and C ( $p < 0.05$ ).

の3例は再燃から11, 15および27カ月の観察期間で癌あり生存の状態である。α群の再燃例およびβ群とも症例数が多くなく、両群間において再燃時を起点とした cause-specific な生存率には有意差は認められなかった ( $p=0.84$ )。

α群で観察期間中に再燃の認められなかったものは19例であった。これらの制癌期間は3~117カ月、平均28.2カ月であった。この19例中5例が治療後4~46カ月後に死亡し、その死因は、腎不全2例、心血管障害、老衰、胃癌が各1例であった。これらは、観察期間中の死亡者数も少なく、比較的子後良好と考えられた。

また初回治療に反応を示さなかったものがα群のうち6例認められ、うち5例は治療開始2~11カ月後に癌死しており、1例は治療4カ月後に癌あり生存中である。全群あわせて前立腺癌死は18例(78.3%)を占めた (Table 5)。

今回検討した stage D2 症例45例全体としての生存率は、1年で76.2%、3年で43.4%、5年で12.7%と低値を示した。前立腺癌全体での126例の生存率は、1年で88.3%、3年で58.4%、5年で40.7%であった<sup>9)</sup>が、stage A, B および C 症例の計79例の1年、3年および5年生存率はそれぞれ90.9%、64.4%、56.7%であり、stage D2 の生存率はこれらに比し有意 ( $P<0.05$ ) に不良であった (Fig. 1)。特に、経過観察中に stage D2 に進行したβ群では観察期間も短く、7症例と少数ではあったが、3年生存率は35.7%と低値を示した。

## 考 察

前立腺癌は、診断時すでに転移を有する stage D 症例がもっとも多く<sup>9)</sup>、早期発見を目的とした前立腺集団検診の集計でも stage D が21%認められ<sup>4)</sup>、遠隔転移を有する前立腺癌の臨床的検討は重要である。

今回の検討において、stage D2 の年齢分布は前立腺癌全体のそれとは有意差が認められなかった。

Huggins ら<sup>5)</sup>の報告以来、前立腺癌の内分泌療法が盛んに行われ、特に stage D2 の大多数の症例に対して施行されている現状である。今回の45症例の初回治療にも内分泌療法は重要な位置を占め、化学療法との併用が中心となっていた。内分泌療法単独と、化学療法との併用との間で生存率の差など症例数も少なく十分な検討は困難であるが、早期からのシクロホスファミド併用群のほうが内分泌単独よりも予後が良いとの報告もあり<sup>6)</sup>、今後の検討課題と考える。なお、去勢術は13例に施行されていたが、今後は LH-RH

agonist による medical castration<sup>7)</sup> なども新しい治療法として期待される。

前立腺癌の臨床病期の進行にともない、組織学的に低分化のものが増加する<sup>8,9)</sup>。今回の stage D2 の検討でも、α群、β群ともに低分化 (poor) が最も多く、低分化癌は浸潤性でかつ転移能も高いことが推察される。前立腺癌の遠隔転移は骨に多いことは周知であり、Soloway らの骨転移の分類によって生存率に有意差が認められたこと<sup>2)</sup>は、意義深いものと考えられる。Ernst<sup>9)</sup>らは stage D 症例の予後因子の分析において、骨スキャン上の病巣の拡がりのみが生存率と有意に相関があったと報告している。今回の検討では、骨転移の進展度を Soloway らの分類によって行ったが、EOD I および II が多く分布に偏りがあつたうえに、症例数も45と不十分であったためか、骨転移の進展度と生存率の間に有意な相関は認められなかった。しかしながら、広範囲な骨転移の存在は、それだけ治療を要する病巣の広がりをも意味し、骨転移の進展度を正確に診断することは、臨床的にも重要なことと考えられた。

PAP,  $\gamma$ -Sm および PA の3種の前立腺腫瘍マーカーに関しては、stage D2 症例において PA が陽性率90.6%ともっとも高かった。stage A~C においても、やはり PA の陽性率は PAP および  $\gamma$ -Sm より高値を示し<sup>3)</sup>、sensitivity の高いマーカーと考えられた。さらに、PA の値は臨床病期の進行とともに上昇を示し<sup>3,10)</sup>、骨シンチの結果の予測になりうるとの報告<sup>11)</sup>もあり、stage D2 症例における治療効果のモニターともなり<sup>12)</sup>、前立腺癌、特に stage D2 において、PA は非常に重要な腫瘍マーカーであると思われた。鈴木ら<sup>13)</sup>は、初回治療に反応した99例の前立腺癌症例のうち B2 3例、C 8例、D1 3例、D2 14例の計28例に再燃が認められ、stage D2 は stage C より有意に再燃までの期間が短かったとしており、これは stage D2 の予後を不良にする一因であると考えられた。さらに再燃後約6年の観察期間で20例が死亡し、いずれも前立腺癌死であったと報告しており、再燃性前立腺癌の治療の困難さを示していると思われた。今回の検討においても、初回治療に反応しなかったα群の6例中5例が11カ月以内に癌死しており、再燃の認められたα群の13例中9例が4~33カ月、β群は7例中4例が3~8カ月後に癌死した。これらの点より、前立腺癌の治療において、初回治療に対する反応および再燃の有無が重要であると考えられた。

β群として示した stage D2 へと進行した7症例中6例は stage C から進行したが、もう1例は stage

A2 の高分化癌から進行し, 再燃 8 カ月後に癌死した。まれではあるがこのような症例を経験すると, 前立腺癌治療とくに再燃症例の治療の困難性を痛感する。しかしながら一方において上村ら<sup>14)</sup>は, 高分化腺癌, stage A および B, 長期内分泌療法を継続し再燃がなく, 去勢術をしているものに対して, ホルモン剤の投与の中止を試みている。再燃の認められない患者に対し長期間にわたり漫然とホルモン剤の投与することは, 副作用の点からみても問題があろう。今後これらの問題も含めて, 症例をかさね臨床経過を注意深く観察していることが重要と考えられた。

## 結 語

1981年1月より1991年8月までの10年8カ月間に, 組織学的に前立腺癌と診断された126例のうち, stage D2 と診断された45例に対して臨床的検討を加えた。

- 1) 初診時より stage D2 と診断されたものは38例であり, うち13例が再燃を認め, 6例は初回治療に反応しなかった。また, 経過観察中に stage D2 へと再燃進行したものが7例あった。
- 2) 初回治療としては内分泌および化学療法の併用が最も多く, 去勢術は13例に施行された。
- 3) 組織学的分化度の検討では低分化腺癌が最も多く, 高分化腺癌は6.7%のみであった。
- 4) 骨転移進展度による分類では, EOD I が26例と最も多く, ついで EOD II が13例であったが, 今回の検討では EOD 分類による生存率の差は認められなかった。
- 5) 前立腺腫瘍マーカーの陽性率は, PAP 62.6%,  $\gamma$ -Sm 66.6%, PA 90.6%と PA がもっとも高く, PA が正常値の2倍以上を示したものが75%認められた。
- 6) 初回治療に無反応であったもの, および観察期間中に再燃を認めた26症例中18例が, 治療開始あるいは再燃後33カ月以内に前立腺癌死した。

## 文 献

- 1) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 前立腺癌取り扱い規約。第1版, 金原出版, 東京, 1985
- 2) 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

- 3) 天野俊康, 押野谷幸之輔, 宮崎公臣, ほか: 前立腺癌の臨床的検討. *西日泌尿* 54: 1521-1525, 1992
- 4) 前立腺癌検査協議会. 人間ドック健診における前立腺検査調査報告. —1989年度—. 前立腺癌検査協議会, 東京, 1991
- 5) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. *Cancer Res* 1: 293-297, 1941
- 6) Murphy GP, Beckley S, Brady MF, et al.: Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 51: 1264-1272, 1983
- 7) 岩動孝一郎, 近藤靖司, 平沢 潔, ほか: 前立腺癌患者に対する LH-RH 作動薬長期投与の精巣内分泌機能におよぼす影響について. *日泌尿誌* 80: 1466-1473, 1989
- 8) 山本憲男, 島袋智之, 松山豪泰, ほか: 前立腺癌—この10年間の臨床的研究—. *泌尿紀要* 37: 705-710, 1991
- 9) Ernst DS, Hanson J, Venner PM, et al.: Analysis of prognostic factors in men with metastatic prostate cancer. *J Urol* 146: 372-376, 1991
- 10) Hudson MA, Bahnsen RR and Catalona WJ: Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 142: 1011-1017, 1989
- 11) Chybowski FM, Keller JJL, Bergstralh EJ, et al.: Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 145: 313-318, 1991
- 12) Kuriyama M, Wang MC, Lee CI, et al.: Use of prostate-specific antigen in monitoring prostate cancer. *Cancer Res* 41: 3874-3876, 1981
- 13) 鈴木和浩, 中村敏之, 加藤宣雄, ほか: 再燃前立腺癌の臨床的観察. *泌尿紀要* 37: 595-600, 1991
- 14) 上村博司, 里見佳昭, 菅原敏道, ほか: 前立腺癌の長期経過観察例の検討—ホルモン剤投与中止の可能性をさぐる—. *日泌尿誌* 82: 260-267, 1991

(Received on July 7, 1992)  
(Accepted on December 3, 1992)