

前立腺癌における内分泌療法後の 前立腺特異抗原の変動と予後

大田原赤十字病院泌尿器科 (部長: 池内幸一)
堀口 明男, 畠山 直樹, 池内 幸一

DYNAMICS OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN AS PROGNOSTIC FACTORS IN ENDOCRINE TREATMENT FOR PROSTATE CANCER

Akio HORIGUCHI, Naoki HATAKEYAMA and Koichi IKEUCHI
From the Department of Urology, Ootawara Red Cross Hospital

Prostate-specific antigen values provide important and unique information about prostate cancer to clinicians. However, there is conflicting information about the prognostic significance of the dynamics of PSA decline and elevation after treatment. To provide further insight into the dynamics of PSA as prognostic factors, we herein studied various PSA values as possible prognostic factors in 93 patients with prostate cancer treated with endocrine therapy. Thirteen (14.0%) had stage B tumors, 20 (21.5%) had stage C tumors, and 60 (64.5%) had stage D tumors. The overall 5-year survival rate was 41.2%. Relapse was observed in 32 (34.4%) patients. The influence of pre- and post-treatment PSA (both absolute and percentage values) on survival was analyzed. Normalization of PSA value was associated with prolonged survival regardless of interval to reach the lowest PSA level. The absolute value of PSA at 3 or 6 months following treatment was a significant discriminator, while the pre-treatment PSA level and percentage values of post-treatment PSA were not. These data show that the PSA nadir and PSA value at 3 or 6 months following treatment provide important prognostic information.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 31-35, 1999)

Key words: Prostate cancer, Prostate specific antigen

緒 言

前立腺特異抗原 (以下 PSA) は前立腺癌の治療過程において治療効果および再燃の予測に非常に有用な腫瘍マーカーであることが広く認められている。現在までにさまざまな PSA パラメーターが予後因子として論じられてきているが、実際に治療過程のどの時点での PSA 値が有用であるかについては意見の分かれるところである。今回われわれは当院にて内分泌療法を施行した93例の前立腺癌の臨床統計をもとに現在までに報告された PSA パラメーターを振り返り、予後因子としての PSA 値の意義について検討を加えたので報告する。

対 象 と 方 法

1985年から1997年までに当院にて内分泌療法を施行した前立腺癌患者93例を対象とした。年齢は55歳から90歳 (平均74.3歳) で、観察期間は3ヵ月から143ヵ月 (平均26.8ヵ月) であった。原則として前立腺生検にて病理組織学的診断を得た後に CT, MRI, 骨シンチなどの画像診断を施行し stage C, または stage

D と診断された症例、および70歳以上の stage B の症例に対し内分泌療法を施行した。初診時の臨床病期は stage B 13例 (14.0%), stage C 20例 (21.5%), stage D 60例 (64.5%) であった。病理組織学的所見は高分化型腺癌が18例 (19.4%), 中分化型が49例 (52.7%), 低分化型が17例 (18.2%), 不明が9例 (9.7%) であった。内分泌療法は初回治療として diethylstilbesterol diphosphate (以下 DES-P) 500 mg を10日間点滴静注または両側精巣摘除術を施行し、継続治療として抗アンドロゲン製剤の単独投与、または精巣摘除術が施行されていない患者には LH-RH アナログ製剤との併用による total androgen blockade (以下 TAB) を施行した。治療内容のうちわけは DES-P+TAB が45例、DES-P+抗アンドロゲン剤投与が8例、両側精巣摘除+抗アンドロゲン剤単独投与が13例、TAB のみが16例、抗アンドロゲン剤単独投与が11例であった。PSA 値の再上昇、転移巣の増悪、新たな転移巣の出現など再燃と考えられた症例は32例 (34.4%) であった。再燃例の初診時臨床病期は stage B が1例、stage C が6例、stage D が25例であった。原則として治療開始前、治療開始後毎月

PSA を測定した。PSA の測定は MARKIT-F または ACS-PSA キットを用いた。MARKIT-F キットの測定値は ACS-PSA キットに換算して検討し、正常値は 2.2 ng/ml 以下とした。換算はケミルミ ACS-PSA キットに添付された換算式を用いて以下の様に計算した。

$$Y=0.70X+0.93$$

Y: ACS-PSA キットでの換算値

X: MARKIT-F キットの測定値

治療開始日は内分泌療法を開始した日とした。2 群間の有意差の比較は t 検定を用いた。他因死を死亡の時点で打ち切りとして扱った cause-specific survival rate を Kaplan-Meier 法にて算出した。有意差の検定は generalized Wilcoxon test を用いた。

結 果

1998年2月現在で、生存40例、癌死30例、他因死13例、追跡不能が10例であった。全症例の5年生存率は41.2%、50%生存期間は39.9カ月であった (Fig. 1)。

以下に予後因子と考えられた項目別に検討した結果を列挙する。

1. 初診時年齢

60歳未満、70歳以下、80歳以下、90歳以下の4群で比較した。50%生存期間はそれぞれ27.3カ月、26.5カ月、39.9カ月、50.0カ月であったが各群間に有意差は

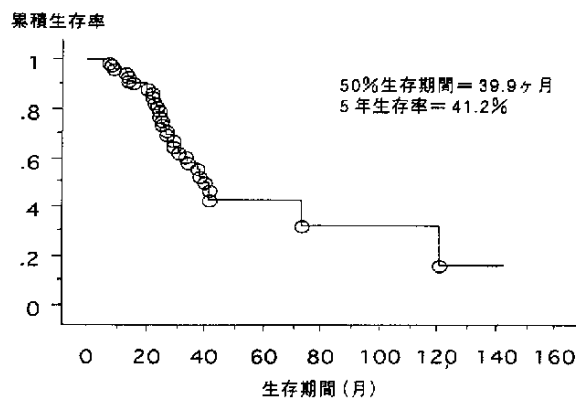


Fig 1. Overall survival for all patients.

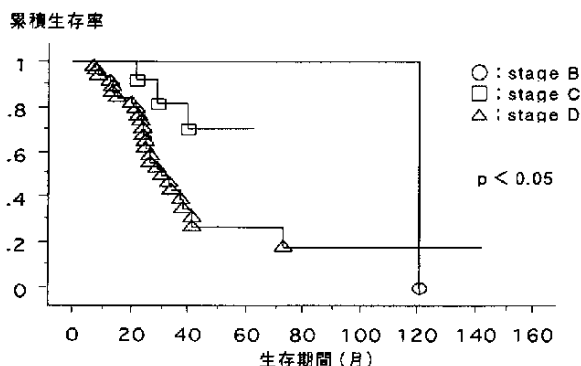


Fig 2. Overall survival according to clinical stage.

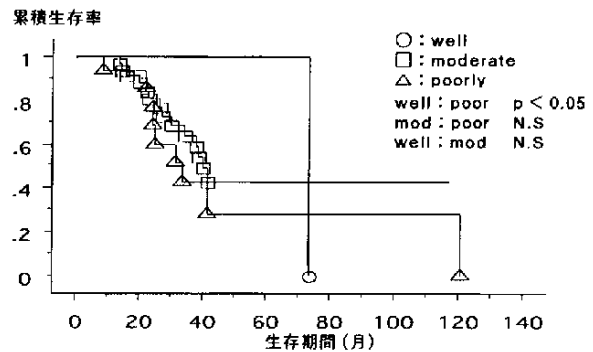


Fig 3. Overall survival according to histological grade.

認められなかった。

2. 初診時臨床病期、組織型

stage B, stage C, stage D の各 stage 群の間の生存率に有意差を認めた (Fig. 2)。組織型別の50%生存期間は高分化型腺癌が73.4カ月、中分化型腺癌が39.9カ月、低分化型腺癌が33.3カ月であった。高分化型と低分化型の間には生存率の有意な差が認められたが、高分化型と中分化型、および中分化型と低分化型の間には差は認められなかった (Fig. 3)。

3. 治療開始前 PSA 値

治療開始前の PSA 値は平均 498.1 ng/ml (最小値 0.8 ng/ml, 最大値 8,200 ng/ml, 中央値 80.9 ng/ml) であった。93例中4例 (4.3%) は治療開始前の PSA 値が正常範囲内であった。組織型別の平均値は高分化型 153 ng/ml (中央値 32.6 ng/ml), 中分化型 601 ng/ml (中央値 83.4 ng/ml), 低分化型 408 ng/ml (中央値 98.9 ng/ml) であった。stage D に限って見ると高分化型 392 ng/ml (中央値 131.1 ng/ml), 中分化型 848 ng/ml (中央値 140.9 ng/ml), 低分化型 522 ng/ml (中央値 105.9 ng/ml) であった。全症例でも stage D のみでも各組織型の間に治療前 PSA 値の有意な差は認められなかった。臨床病期別には stage B 43.8 ng/ml (中央値 31.3 ng/ml), stage C 101.5 ng/ml (中央値 28.2 ng/ml), stage D 726 ng/ml (中央値 141.1 ng/ml) であった。stage D は他の stage に比べ有意に高値であったが、stage B, stage C の間に有意差は認められなかった。治療前 PSA 値の中央値 (80.9 ng/ml) を境界に高値の群と低値の群に分け予後と比較したが両群間に差は認められなかった (Fig. 4)。stage C 以上の high stage 群に限ってみても予後に関して有意差は認められなかった (Fig. 4)。各病期で中央値を境界にした2群で生存率の比較を行ったが有意差は認められなかった。

4. 治療開始後 PSA 値

治療開始1カ月後、3カ月後、6カ月後の PSA 値に関しておのおの正常値に回復した群としなかった群で生存率を検討した。また治療前 PSA 値の10%以下

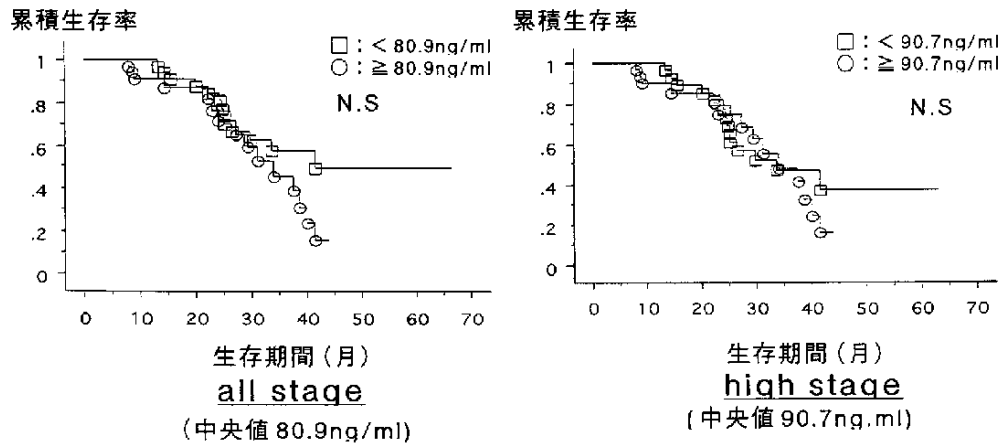


Fig. 4. Overall survival according to pre-treatment PSA level.

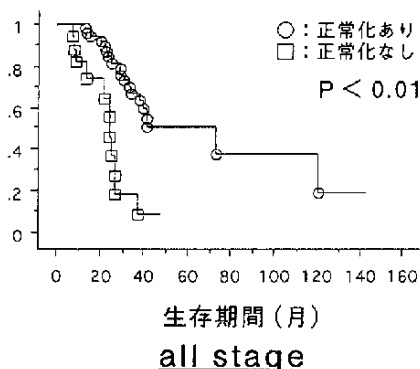
Table 1. Survival according to absolute PSA levels and percentage PSA at 1, 3 and 6 months after the start of treatment.

	All stage	High stage
1 カ月後 PSA 値		
正常化の有無	N.S	N.S
PSA/治療前 PSA $\geq$, <10%	N.S	N.S
3 カ月後 PSA 値		
正常化の有無	p<0.05	p<0.05
PSA/治療前 PSA $\geq$, <10%	N.S	N.S
6 カ月後 PSA 値		
正常化の有無	p<0.01	p<0.01
PSA/治療前 PSA $\geq$, <10%	N.S	N.S

high stage: stage C or stage D

に低下した群としなかった群で同様に生存率を検討した (Table 1). 1 カ月後の PSA 値では正常値に回復した群としなかった群の間に生存率の差は認められなかった. PSA 値の低下率でも同様に差は認められなかった. 3 カ月後, および 6 カ月後の PSA 値では正常化の有無で生存率の差が見られたが, PSA 値の低下率での差は見られなかった. high stage 群でも同様の結果であった.

累積生存率



累積生存率

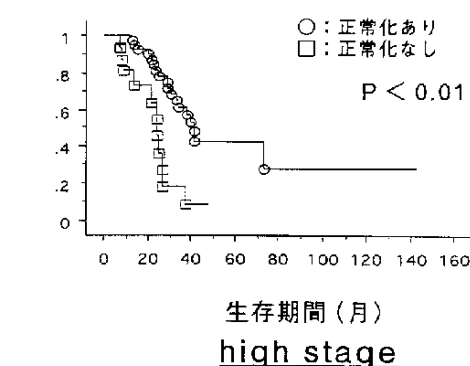


Fig. 5. Overall survival according to normalization of PSA level.

5. PSA 値の正常化の有無

治療開始後の期間にかかわらず治療期間中に PSA 値が正常化したのは 66 例 (70.1%) であった. 正常化した群と正常化しなかった群とで生存率を比較したところ正常化した群が有意に生存率が高かった. high stage 群でも同様の結果であった (Fig. 5).

6. PSA 最大減少率

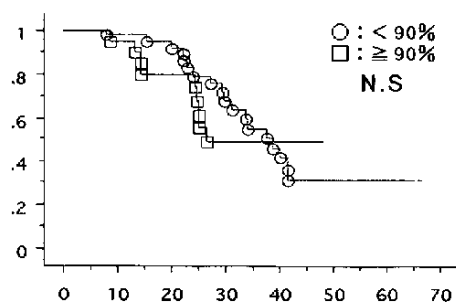
柿沼ら¹⁾の報告による計算式に基づき PSA の最大減少率を計算した. PSA 最大減少率は平均 88.5% (最小値 30.7%, 最大値 99.9%, 中央値 97.3%) であった. 90% 以上の減少率を認めた例は 60 例 (64.5%) であった. 90% 以上の減少を認めた群とそれ以下の群で生存率を比較したが有意な差は認めなかった. high stage 群でも同様の結果であった (Fig. 6).

7 最低値到達時間

治療開始後に PSA の最低値 (PSA nadir) をむかえるまでの時間, すなわち最低値到達時間は平均 3.7 カ月 (中央値 3.0 カ月) であった. 最低値到達時間が 3 カ月より長い群と短い群, さらに 6 カ月より長い群と短い群でそれぞれ生存率を比較したがすべて有意な差は認められなかった (Fig. 7).

$$\text{PSA 最大減少率} = (\text{治療前 PSA 値} - \text{PSA 最低値}) / \text{治療前 PSA 値}$$

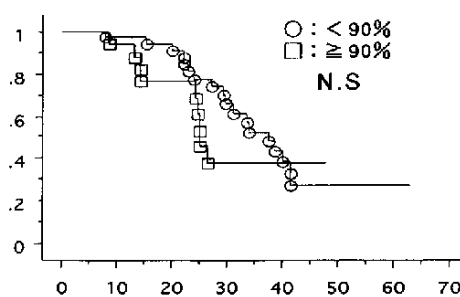
累積生存率



生存期間 (月)

all stage

累積生存率

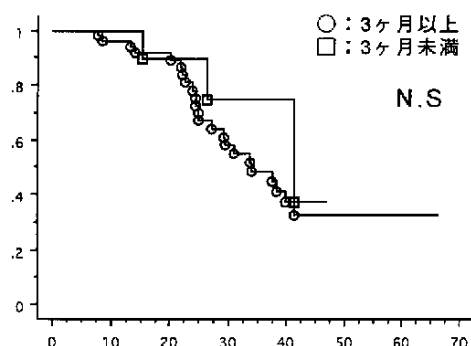


生存期間 (月)

high stage

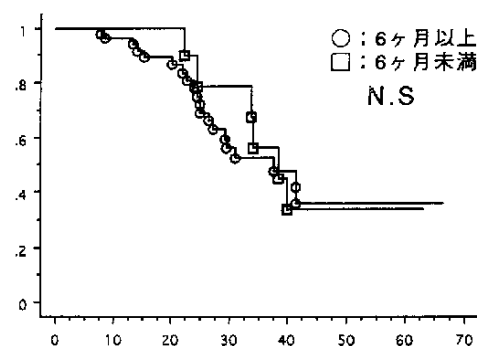
Fig 6. Overall survival according to maximum PSA decrease rate.

累積生存率



生存期間 (月)

累積生存率



生存期間 (月)

Fig 7. Overall survival according to the time to PSA nadir.

考 察

PSA は前立腺癌の診断において最も鋭敏なマーカーであるのみならず、治療面においても効果判定、再燃の予測に非常に有用であることは論を待たない¹⁻¹⁵⁾。しかしながら内分泌療法後に予後と関係なく PSA が推移している可能性が示唆されており²⁻⁴⁾、予後推定のためのパラメーターとしては意見の別れるところであるように思われる。現在までに予後と関連があると報告されてきた PSA のパラメーターには治療前 PSA 値、治療後 1, 3, 6 カ月 PSA 値、PSA 半減期、PSA 最低値、PSA 値の正常化の有無、最低値到達時間、PSA 倍加速度などがあげられる⁵⁻¹³⁾。以下に今回検討した各種パラメーターにつき考察を加える。

1 治療前 PSA 値について

自験例では stage 別には stage D のみ他の stage に比べ有意に高値を示した。血清中の PSA 値は前立腺癌の体積に相関していることから stage D が有意に高値であったことは当然であろう³⁾。stage B と stage C の間に差を認めなかったのは画像診断による

staging が不正確であった例が存在した可能性が考えられる。組織型別には有意差を示さなかった。Petros ら⁴⁾は分化度が低下しただけ PSA 産生能は低下すると述べているが自験例では差を認めなかった。治療前 PSA 値と予後の関連については意見が分かれているように思われた^{1,4-7,10-12)}。Fowler ら⁷⁾は局在腫瘍では関連があるが、遠隔転移例では関連がないと報告し、Petros ら⁴⁾は治療前 PSA 値が 300 ng/ml 以上の例は予後が悪いと報告している。自験例では予後との相関は認められなかった。

2. 経時的な推移

治療開始後 3 カ月値、6 カ月値が検討されている例が多いと思われた。Petros ら⁴⁾は 3, 6 カ月時の PSA の正常化が良好な予後因子であると述べており、Reynard ら⁶⁾は 3, 6 カ月時の PSA 値が治療前の PSA 値の 10% 以下に低下することが良好な予後因子であると報告している。報告例によって絶対値、低下率の差はあるものの治療開始後 3, 6 カ月値は予後と密接な関連があると思われた^{2,5,11)}。自験例では低下率では差が認められず、正常化で差が認められた。治療開始後早期の PSA の変動についての検討も散見さ

れた。篠田⁹⁾は内分泌療法後7日目に PSA が治療前の50%以下に低下した群は低下しなかった群に比べ再燃率が高いと述べている。Arai¹⁰⁾らは治療開始1カ月後に PSA が治療開始前値の80%以上低下した例は予後が良好であると述べている。しかしながら自験例では治療開始後早期の絶対値の低下, および低下率ともに良好な予後因子ではなかった。治療開始1カ月後の PSA 値が予後と関連しなかった理由として, Petros ら⁴⁾が述べる様に治療によるアンドロゲンレベルの低下が細胞単位の PSA 産生の低下を引き起こしたに過ぎず, 1カ月の時点では腫瘍体積の縮小を反映していなかったためと考えられる。小松ら³⁾も内分泌療法後の PSA 値の著明な低下は癌細胞の細胞死にのみ依存しているとは限らないと述べている。

3. PSA 値の正常化, nadir, 低下率

柿沼ら⁶⁾は PSA nadir は治療に対する反応を最も良く反映する指標であると述べており, PSA の正常化が良好な予後因子であることを強調している。自験例では正常化するまでの時間にかかわらず PSA の正常化は良好な予後因子でありながら PSA の減少率では予後の差が認められなかった。これは治療過程において PSA の絶対値の低下が予後に関連していることを示唆していると思われる。

4. 最低値到達時間

Arai ら¹⁰⁾は PSA nadir 値が治療開始後1カ月以内に得られた例は3カ月以上を要した例に比べ予後が良好であったと述べている。しかしながら自験例では予後と最低値到達時間の間に相関は認められなかった。小川ら²⁾が述べるように PSA 値を急速に低下させること自体が治療効果に反映するか否かは疑問であるように思われた。

結 語

1985年から1997年の間に当院にて内分泌療法を施行した前立腺癌患者93例を対象に前立腺特異抗原(PSA)の変動と予後の関連を中心とした臨床的検討を行った。

1. 治療開始前 PSA 値による予後の差は認められなかった。stage C 以上の high stage 群でも有意差を認めなかった。

2. 治療開始後の PSA 値の経時的推移では3カ月後, 6カ月後の PSA の正常化が良好な予後因子であると思われた。1カ月後の PSA 値と予後の間には相関は認められなかった。

3. 治療過程における PSA 値の正常化は正常化するまでの期間を問わず良好な予後因子であった。

4. 最低値到達時間と予後の間に相関は認められなかった。

文 献

- 1) 柿沼秀秋, 佐々木隆聖, 佐藤一成, ほか: 内分泌治療を施行した Stage D2 前立腺癌における PSA 値の変動と予後. 日泌尿会誌 **87**: 997-1003, 1996
- 2) 小川 修, 吉田 修: 進行前立腺癌に対する各種内分泌療法. 泌尿器外科 **10**: 5-9, 1997
- 3) 小松秀樹: 進行前立腺癌に対する内分泌化学療法. 日泌尿会誌 **88**: 375-385, 1997
- 4) Petros JA and Andriole GL: Serum PSA after antiandrogen therapy. Urol Clin North Am **20**: 749-756, 1993
- 5) 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酸性ホスファターゼ, 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
- 6) 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 **175**: 507-515, 1995
- 7) Fowler JE, Pandey P, Seaver LE, et al.: Prostate specific antigen regression and progression after androgen deprivation for localized and metastatic prostate cancer. J Urol **153**: 1860-1865, 1995
- 8) 秋元 晋, 正井基之, 北川憲一, ほか: 再燃前立腺癌における, 腫瘍マーカー倍加時間. 日泌尿会誌 **84**: 450-456, 1993
- 9) 篠田育男: 前立腺癌患者の経過観察における腫瘍マーカーの臨床的研究—Prostate-specific antigen (PA) と PAP γ Sm についての検討—. 日癌治療会誌 **25**: 2627-2639, 1990
- 10) Arai Y, Yoshiki T and Yoshida O: Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. J Urol **144**: 1415-1419, 1990
- 11) 篠原信雄, 野々村克也, 小柳知彦: D2 の経過. 泌尿器外科 **8**: 103-108, 1995
- 12) Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, et al.: Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol **11**: 607-615, 1993
- 13) Matzkin H, Soloway MS, Schellhammer PF, et al.: Prognostic factors in stage D2 prostate cancer treated with a pure nonsteroidal antiandrogen. Cancer **72**: 1286-1290, 1993
- 14) 早川邦弘, 木村 哲, 池内幸一: 前立腺癌治療における内分泌療法の有用性—単一施設の160症例, 12年間の臨床統計—. 日泌尿会誌 **85**: 1256-1262, 1994
- 15) 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 May 13, 1998)

(Accepted on October 26, 1998)