

PAP (前立腺性酸性ホスファターゼ) 高値の前立腺癌の予後

—Stage D0 という分類に関する考察—

斎藤 俊弘, 北村 康男, 小松原秀一
新潟県立がんセンター新潟病院泌尿器科PROGNOSIS OF PROSTATE CANCER WITH ELEVATED
PROSTATIC ACID PHOSPHATASEToshihiro SAITO, Yasuo KITAMURA and Shuichi KOMATSUBARA
The Department of Urology, Niigata Cancer Center Hospital

To evaluate the significance of prostatic acid phosphatase (PAP), we analyzed 1,029 prostate cancer patients who were treated at the Niigata Cancer Center. We classified clinically localized prostate cancer with elevated PAP as stage D0. When stage D0 was not taken into account, the 5-year cause-specific survival rate for stage A, B, C and D was 94.7, 97.9, 87.7 and 42.4%, respectively. Taking stage D0 into account, the cause-specific survival curve for stage D0 patients was similar to those for stage B,C patients. The 5-year cause-specific survival rate for stage D0 was 92.2% considering above 3 ng/ml as elevated PAP. A significant correlation was found between PAP and cause-specific survival for all cases but no correlation was found for non-metastatic disease patients. The significance of PAP in the staging of prostate cancer is limited.

(Hinyokika Kiyo 52 : 177-180, 2006)

Key words : Prostate cancer, Acid phosphatase

緒 言

前立腺癌取扱い規約第3版で Jewett Staging System (いわゆる ABCD 分類) の項を見ると, 第2版までには記載のなかった stage D0 という分類が登場した¹⁾ 第3版の ABCD 分類は Jewett の分類を日本語訳したものとされている. Stage D0 という分類自体は古くからあったもので, その定義は「臨床的には転移を認めないが血清酸性ホスファターゼの持続的上昇を認める」である. しかしながらこの分類, 「血清酸性ホスファターゼの持続的上昇」というのはどういう状態をさすのかが曖昧である. また, 「前立腺癌登録では D0 を省く」という但し書きが付いているため, これをどう扱うべきか困惑することになる.

文献的にも stage D0 という分類が記載されているものは多くない. 最近の海外文献では前立腺全摘などの根治療法後に明らかな臨床的病変が認められないにもかかわらず PSA の上昇が認められるいわゆる PSA failure と同義に記載されているものがある²⁻⁴⁾ しかし, 規約での記載はあくまでも酸性ホスファターゼであり, Jewett 分類の原文も acid phosphatase について書かれたものであった⁵⁾ 一方, 転移は認められないが血清 PAP 高値を認める症例と解釈されている文献もある⁶⁾ 今回われわれは stage D0 を「転移が認められないにもかかわらず PAP 高値をとる前立腺癌」と

解釈し, その予後を調べることで stage D0 という分類および PAP の意義について考察した.

対 象 と 方 法

1982~2004年の間に当院で経験した病理学的診断のある前立腺癌症例のうち, 診断時 PAP の数値の記載があり病期診断がなされていた1,029例を対象とした. 臨床病期分類は前立腺癌取扱い規約第3版に記載の Jewett staging system によった. 臨床的に転移の認められない症例のうち初診時の PAP が高値の症例を stage D0 に分類し, この分類を採用した場合と採用しない場合の生存曲線の比較を行い, あわせて PAP 値や PSA 値と予後の関係について検討した. 生存率の検討は Kaplan-Meier 法で行い, 有意差検定は logrank 法を用いた.

結 果

1) 患者背景因子

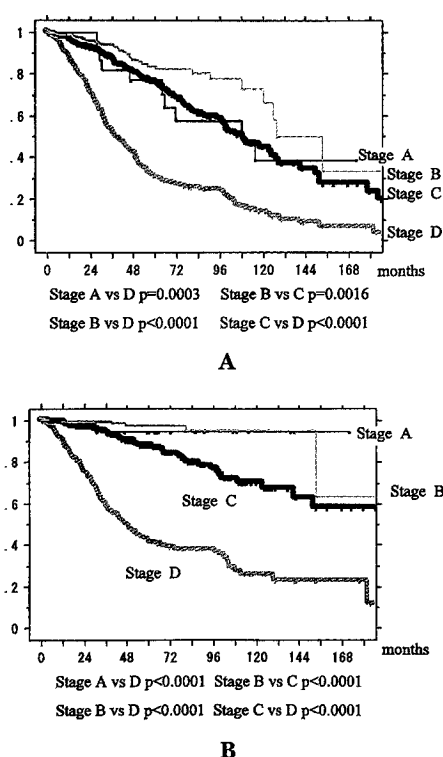
対象症例の背景因子を Table 1 に示した. なお観察期間は 0~263カ月, 平均41.5カ月である.

2) 生存率

Fig. 1 に stage D0 を採用しない場合の Kaplan-Meier 法による生存曲線を示した. 5年生存率, 疾患特異的5年生存率はそれぞれ stage A で77.0, 94.7%, stage B で83.9, 97.9%, stage C で76.4,

Table 1. Patient characteristics

年齢	48-93歳 (平均72.1歳)
臨床病期	Stage A 26 例 Stage B 402例 Stage C 290例 Stage D 311例 (stage D0 を採用しない場合)
分化度	高分化306例 中分化505例 低分化214例 判定不能, その他 4 (優勢な分化度を示した)
PAP	0.1-14,390 ng/ml (中央値 3.0 ng/ml)
PSA	1.1-28,000 ng/ml (中央値 21 ng/ml) (PSA は1988年以降の881例)

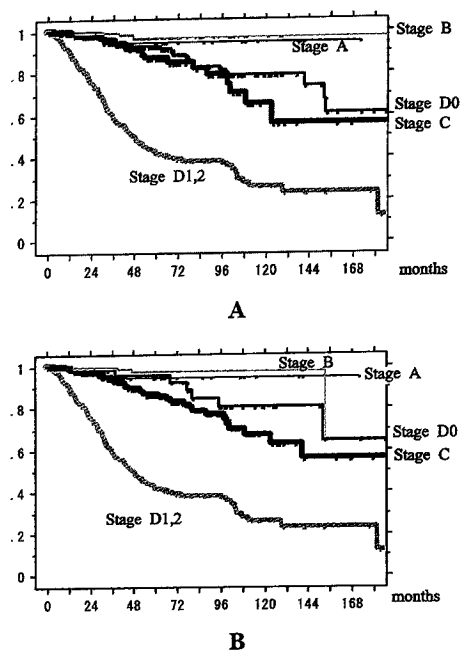
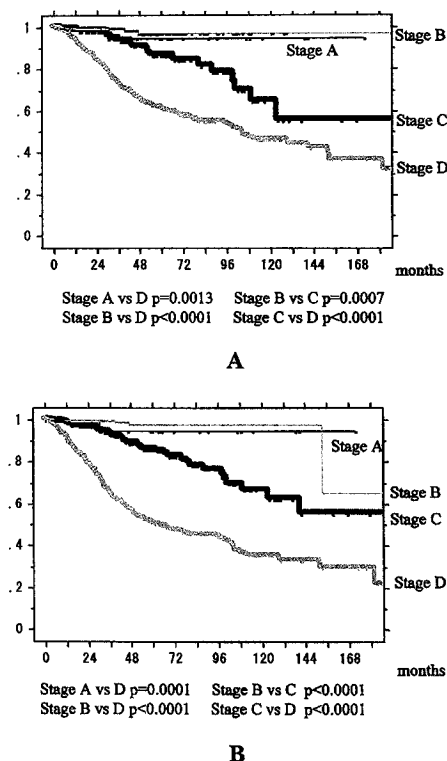
**Fig. 1.** Overall survival (A) and cause-specific survival (B) curves for stage A, B, C, D prostate cancer.

87.7%, stage D で30.9, 42.4%であった。

3) Stage D0 を考えた生存率

転移がなく PAP が高値 (3 ng/ml または 10 ng/ml を超える) の症例を stage D0 と分類した場合の疾患特異的生存を示す Fig. 2 にみられるように stage D0 の生存曲線は stage D1, 2 より stage B, C に近かった。Stage D0 の疾患特異的 5 年生存率は PAP 3 ng/ml 超とした場合は 92.2%, 10 ng/ml 超とした場合で 95.6%であった。Stage D0 を stage D に含めて A, B, C, D 4 群の比較を行った場合の生存曲線は Fig. 3 に示した。

4) PAP 値別の生存率

**Fig. 2.** Cause-specific survival curves for stage A, B, C, D0, D1.2 prostate cancer classifying non-metastatic disease with elevated PAP (A: PAP > 3 ng/ml, B: PAP > 10 ng/ml) as stage D0.**Fig. 3.** Cause-specific survival curves for stage A, B, C, D prostate cancer classifying non-metastatic disease with elevated PAP (A: PAP > 3 ng/ml, B: PAP > 10 ng/ml) as stage D0.

診断時 PAP で 3 ng/ml 以下, 3~10, 10超の 3 群に分けて生存曲線を描くと PAP 高値な群ほど有意に

予後が悪かった。しかし, stage D1, 2 を除いた症例 (転移の認められない症例) のみで PAP の値と予後に

ついて検討すると 3 群間に生存率の差は見出せなかった (Fig. 4)。

5) PSA 値別の生存率

初診時の PSA (データのある 881 例) で 30 ng/ml 以下, 30~100, 100 超の 3 群に分けて生存曲線を描くと PSA 高値な群ほど有意に予後が悪かった。Stage D1, 2 を除いた症例 (転移の認められない症例) のみでの検討でも PSA 高値な群ほど有意に予後が悪かった (Fig. 5)。

考 察

PAP は acid phosphatase の前立腺特異分画であり, 1970 年代以降は前立腺癌の腫瘍マーカーとして欠くことのできない存在であった^{7,8)}。しかし 1990 年代には PSA に比べてその腫瘍マーカーとしての価値が低いことが明らかにされ^{9,10)}, 現在ではほとんどかえりみられることがなくなった。実際, PAP 陰性前立腺癌が多く存在することはよく知られるところであり, 良性前立腺疾患で PAP 高値が見られる場合もある。前立腺肥大症と早期前立腺癌における PAP 陽性率の間に有意差を認める報告は少なく¹¹⁾, PAP の早期前立腺癌の診断に対する有用性は高くない⁸⁾。しかし, 健常者, BPH 症例における偽陽性率は低く, PAP 異常値を示した症例では前立腺癌, それも進行病期の可能性が高い¹¹⁾。また, 再燃前立腺癌治療時に病勢の進行が PSA よりむしろ PAP に反映されているような経過をたどる症例が散見されたり, 稀に PSA はグレイゾーン程度であるにもかかわらず PAP が著明高値をとる stage D2 前立腺癌を経験することもあるので「PAP の価値はまったくない」とまで言い切ることができるのかには多少の疑問も残るものの, 総合的に PSA の優位性が認められた今日ではすでに PAP の役割はほとんど終わったと考えられる。当施設でも遅ればせながら 2005 年になって原則的にルーチン測定していた PAP の測定を中止した。前立腺癌取り扱い規約第 3 版の腫瘍マーカーの項でも「前立腺性酸性フォスファターゼ (PAP) は現在ほとんど用いられない」とされている。

しかしその反面, 規約第 2 版までには記載のなかった stage D0 という PAP に基づく分類が登場した。「D0 は一般に必ずしも受け入れられるものとはいいがたく, 前立腺癌登録では D0 を省く」という但し書きがあるとはいえ, stage D0 を考えるならば PAP を捨てきれないことになる。このような状況に困惑したため, われわれは今回のような検討を行ってみた。

その結果, PAP の値は Fig. 4 に示したように全症例で検討すれば予後とよく相関するものの, 転移のない症例に限って検討した場合には予後との関連がはっきりしなかった。同様の検討を PSA で行えば全例で

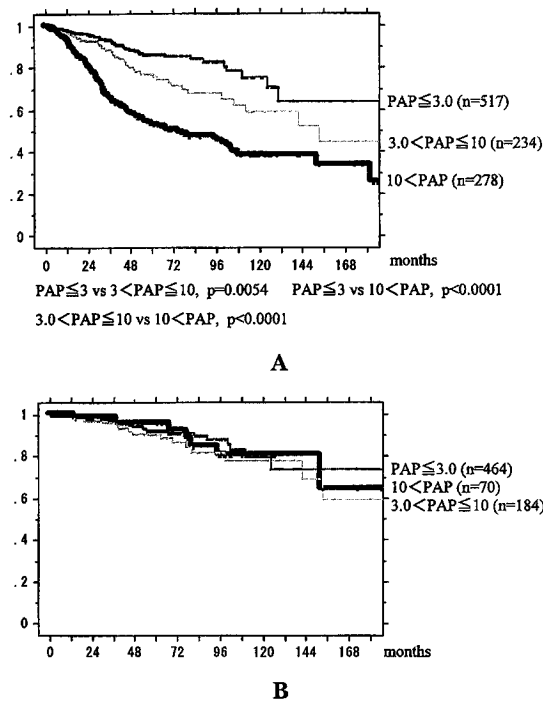


Fig. 4. Cause-specific survival curves according to PAP value for all cases (A) and non-metastatic disease (B).

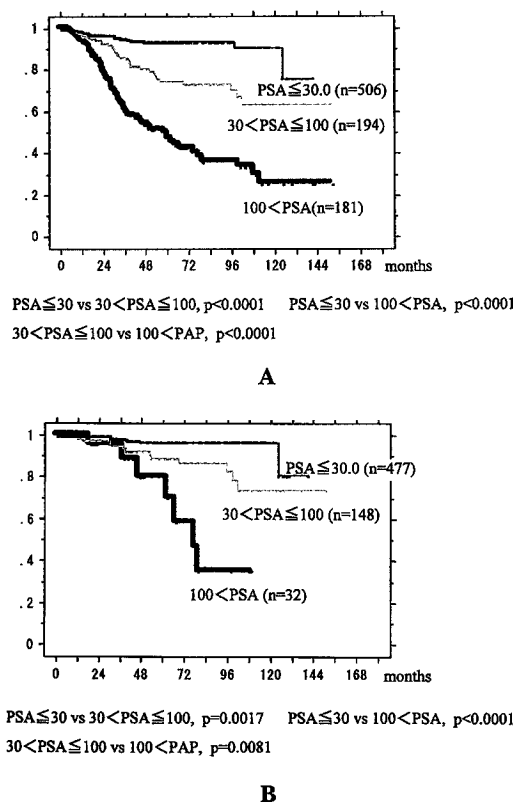


Fig. 5. Cause-specific survival curves according to PSA value for all cases (A) and non-metastatic disease (B).

検討しても転移のない症例に限って検討しても Fig. 5 に示したように予後との関係を明確に示すことが出来るにもかかわらずである。そのため「転移がないが PAP 高値の症例」を stage D0 と分類した場合、生存曲線は stage D よりむしろ stage B, C に近いカーブとなり、stage D0 を stage D としてカテゴライズすると Fig. 3 のように stage ABCD 間の生存曲線のコントラストが弱まってしまう。この結果からこの患者群を stage D のカテゴリーに入れるのは予後という観点からはあまり合理的ではないといえよう。

最近の文献では stage D0 を PSA 再発のようなものと解釈する場合が多く¹²⁾、まさに PSA 再発とはほぼ同義に扱っている海外論文もあり²⁻⁴⁾、PAP を PSA と読みかえるならばこのカテゴリーは明快なものといえるので今後このような形で定着するのも知れない。しかし、stage D は転移が存在するというカテゴリーであるという感覚から考えると、PSA 再発は転移とは限らず局所再発もありうるという観点からややなじまない感じも残る。

前立腺癌取り扱い規約第3版においては ABCD 分類よりもむしろ TNM 分類を主たるものとした記載に変化しており、ABCD 分類は今後少しずつ使用機会が減っていくものと思われるが、stage D0 というカテゴリーの扱いを今後どうするべきかの検討は必要と考える。

結 語

診断時の PAP 値と前立腺癌の予後について検討した。PAP は臨床的 staging に匹敵するような予後因子とはいえ、PSA の測定がルーチンとなった現在における有用性は低いものと思われた。

文 献

- 1) 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3版，金原出版，東京，2005
- 2) Higano C, Shields A, Wood N, et al.: Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology* **64**: 1182-1186, 2004
- 3) Ferrari AC, Stone N, Stock R, et al.: 13-cis retinoic acid and complete androgen blockade in advanced hormone-naïve prostate cancer patients: report of a phase II randomized study. *J Clin Oncol* **20**: 538-544, 2002
- 4) Bubley GJ: Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* **58**: 5-9, 2001
- 5) Catalona WJ: Staging. In *Prostate cancer*. Grune & Stratton, Inc. Orlando, pp. 57-83, 1984
- 6) Ornstein DK, Rao GS, Johnson B, et al.: Combined finasteride and flutamide therapy in men with advanced prostate cancer. *Urology* **48**: 901-905, 1996
- 7) 栗山 学, 高橋義人: 前立腺性酸性ホスファターゼ (PAP). *日臨* **57**: 526-528, 1999
- 8) 伊藤貴章, 三木 誠: PAP および PSA の臨床的意義. *ホルモンと臨* **51**: 505-508, 2003
- 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) Kontturi M: Is acid phosphatase (PAP) still justified in the management of prostatic cancer? *Acta Oncol* **30**: 169-170, 1991
- 11) 栗山 学: 前立腺疾患 '96 前立腺癌 診断のための検査と評価 腫瘍マーカーはどこまで役立つか. *臨泌* **50**: 163-165, 1996
- 12) 鳶巢賢一: 前立腺癌の病期分類. *日臨* **63**: 225-230, 2005

(Received on April 12, 2005)
(Accepted on September 8, 2005)