

前立腺癌内分泌療法の臨床的検討 (第4報). 内分泌療法の初期効果と予後

札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任: 熊本悦明教授)

熊本 悦明, 塚本 泰司, 梅原 次男

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

島崎 淳, 布施 秀樹¹⁾

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大島博幸教授)

大島 博幸, 竹内 弘幸²⁾

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

吉田 修, 岡田謙一郎³⁾

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 斉藤 泰教授)

斉藤 泰, 金武 洋

神奈川県立衛生短期大学病理学教室 (主任: 原田昌興教授)

原 田 昌 興⁴⁾

砂川市立病院泌尿器科 (部長: 田宮高宏)

田 宮 高 宏⁵⁾

CLINICAL STUDIES ON ENDOCRINE THERAPY FOR PROSTATIC CARCINOMA (4) : INITIAL RESPONSE TO ENDOCRINE THERAPY AND PROGNOSIS

Yoshiaki Kumamoto, Taiji Tsukamoto and Tsugio Umehara

From the Department of Urology, Sapporo Medical College

Jun Shimazaki, Hideki Fuse

From the Department of Urology, School of Medicine Chiba University

Hiroyuki Ohshima, Hiroyuki Takeuchi

From the Department of Urology, School of Medicine Tokyo Medical and Dental University

Osamu Yoshida, Ken-ichiro Okada

From the Department of Urology, Faculty of Medicine Kyoto University

Yasushi Saito, Hiroshi Kanetake

From the Department of Urology, School of Medicine Nagasaki University

Masaoki Harada

From the Department of Pathology, Kanagawa Prefectural College of Medical Technology

¹⁾ 現: 富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室

²⁾ 現: 社会保険三島病院泌尿器科

³⁾ 現: 福井医科大学泌尿器科学教室

⁴⁾ 現: 神奈川県立がんセンター臨床研究所病理部

⁵⁾ 現: 田宮泌尿器科医院

Takahiro Tamiya

From the Department of Urology, Sunagawa City Hospital

We have already pointed out by the use of multivariate analysis that local response of the prostate is one of the important prognostic factors in patients receiving endocrine therapy. Herein, we investigated how the local response to endocrine therapy affects the survival rate or the survival period. We also studied the relationship between the local response and histopathological findings. The local response of prostate was not correlated with the stage progression. Sixty-seven percent of the patents in each stage had an initially favorable local response of the prostate, in which the primary tumor became flattened or reduced by endocrine therapy. By contrast, the local response of the prostate was well correlated with the prognosis in each stage. Patients with a flattened or reduced primary lesion following endocrine therapy showed a higher survival rate or a longer survival period than those with the unchanged lesion. This result has confirmed that the local response of prostate to endocrine therapy is useful in predicting clinical courses of patients.

Grade of structural atypism (SAT), one of the pathological findings, had a correlation with local response of the prostate. With an elevation of the SAT grade, the proportion of patients with unchanged primary lesion was increased.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1505-1510, 1991)

Key words: Prostatic carcinoma, Initial response, Prognosis

結 言

著者らはすでに前立腺癌内分泌療法施行例における予後因子を多変量解析により検討しその結果を報告した¹⁾。その報告の中で前立腺局所腫瘍の治療後の変化の程度（前立腺局所反応）が前立腺癌症例の臨床経過に強く影響する要因でもあることを示した。すなわち、重回帰分析では治療後3, 5, 7年目においては stage につぐ有意 ($p < 0.05 \sim 0.01$) な予後因子であり、数量化理論Ⅱ類による3, 5, 7, 10年目における検討でもその偏相関係数の大きさからするとつねに上位を占める因子であった。さらに Cox の重回帰型生命表法による検討でもこの因子が有意 ($p < 0.05$) な予後規制因子であることが明らかになっている。

これまででは、予後因子としての前立腺局所反応と予後に関する多数例での検討は比較的少ない。

そこで、本論文では内分泌療法による初期効果としての前立腺局所反応の程度と生存率あるいは生存期間、前立腺癌の病理組織学的所見などとの関係を検討したのでその結果を報告する。

対 象 と 方 法

第2報²⁾において既述したように、治療開始6カ月間（初期治療）を、内分泌療法を主体に治療した未治療前立腺癌が497例を対象とした。このうち、初期治療が内分泌療法のみであった内分泌療法単独群の症例は443例（88%）で、治療開始6カ月以内に種々の臨床的理由ではかの治療を追加した内分泌療法+追加療法群の症例は54例（12%）であった。

内分泌療法による初期効果は、治療前および治療開始6カ月以内の前立腺局所反応の程度をもとに以下のように判定した。この判定時期を採取したのは、本研究が retrospective なものであったため判定時期に多少の幅があったこと、治療開始4～6カ月目に追加療法が行われている症例があったことによる。

まず治療前の局所腫瘍の大きさを泌尿器科、病理取り扱い規約に準じ、平坦、正常、軽度腫大（小鶏卵大）、中等度腫大（鶏卵大）、高度腫大（鶯卵大）の5段階に分類した。治療後6カ月目の局所腫瘍の大きさより前立腺の局所反応を評価した。治療後局所腫瘍が触診上平坦となった場合を“平坦化”とし、これが治療前よりも1段階以上縮小した場合を“縮小”と判定した。局所腫瘍の大きさが治療後も同様の場合、あるいは増大した場合を“不応”とした。

なお、内分泌療法の効果が不十分のため治療開始6カ月以内に他の治療法を追加した症例では、追加治療開始時点で前立腺局所反応の程度に評価した。

病理組織学的所見の評価は著者の一人である原田が一括して行ない、第3報で示したように前立腺癌の組織構築の異型（structural atypism=SAT）の程度および核の異型（nuclear anaplasia=NAN）の程度を3段階（1：軽度異型、2：中等度異型、3：高度異型）に分類した³⁾。

臨床病期は、泌尿器科、病理、前立腺癌取り扱い規約に従い、stage A, B, C, D に分類した。なお、stage Dはすべて stage D₂ の症例であった。

なお、各区間の生存率は life-table 法を用いて算出し、生存率の差の検定、生存期間の差の検定にはそれ

ぞれ Z-検定, 一般化 Wilcoxon 検定を用いた. また順位のある 2 群間の比較に関しては, Spearman の順位相関検定を用いて検定した.

結 果

内分泌療法の前立腺癌治療効果を, 既述したように前立腺局所反応の程度から検討した.

(1) 前立腺局所反応の程度と予後 (Table 1, Fig. 1~4)

治療前および治療後 6 カ月の時点で前立腺局所反応の程度を評価し得た 357 例を検討の対象とした.

357 例における内分泌療法後の前立腺局所反応の stage 毎の割合を Table 1 に示した. stage B 以上で, その変化の程度の割合を検討してみると, 治療後の前立腺局所反応の程度は, stage の進行とは直接関係しなかったが, stage B-D の症例においては平坦化, 非平坦化の割合でみると stage の進行に伴い平坦化の割合が減少する傾向があった. 全体としては 2/3 の症例では, 前立腺局所が内分泌療法に比較的良好に反応し 1/3 の症例では内分泌療法にはほとんど反応を示

さないという結果が示された.

これら 357 例の生存率, 生存期間を“平坦化”群, “縮小”群, “不応”群の 3 群で比較検討した. その結果, “不応群”は他の 2 群より明らかに生存率, 生存期間が不良であった (Fig. 1).

以上の症例に関し, さらに stage および各群別の生存率, 生存期間を検討した.

[Stage B]: stage B では“平坦化”群, “縮小”群, “不応”群の予後の差は明らかではなかった (Fig. 2). しかし, 3 群とも症例が少数であったため“平坦化”群と“縮小”群を同一群として“不応”群と生存期間を比較すると, 前者のそれが後者より明らかに延長していた ($p < 0.05$).

[Stage C]: stage C においても stage B と同様に“平坦化”および“縮小”群の生存率, 生存期間が“不応”群のそれを上まわっていた (Fig. 3). しかし, やはり“平坦化”群と“縮小”群との生存率, 生存期間の差は明らかではなかった.

[Stage D]: stage D では, 全体を通じて“平坦化”群, “縮小”群, “不応”群の順で生存率が低下する傾向が認められた (Fig. 4). “平坦化”群あるいは“縮小”群の生存期間は“不応”群より明らかに延長していた.

以上のように各 stage とも前立腺局所反応が“不応”であった場合には, それ以外の場合よりも明らかに予後不良であることが示された.

なお, stage 間の生存率の比較検討では stage B の“不応”群のそれは stage C の“平坦化”群あるいは“縮小”群のそれと特に 5 年目頃までは近似していた. 一方, stage C の“不応”群の生存率は stage D の

Table 1. 内分泌療法に対する前立腺局所反応

Stage ¹⁾	症例数	前立腺局所反応 ¹⁾		
		平坦化	縮 小	不 応
A	4	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)
B	54	21 (38.9)	14 (25.9)	19 (35.2)
C	117	30 (25.6)	45 (38.5)	42 (35.9)
D	182	43 (23.6)	81 (44.5)	58 (31.9)
計	357	95 (26.6)	142 (39.8)	120 (33.6)

1) $p > 0.1$ (Spearman の順位相関検定) 症例数 (%)
Stage B-D の症例における平坦化と非平坦化の割合の差:
 $p < 0.1$ (Spearman の順位相関検定)

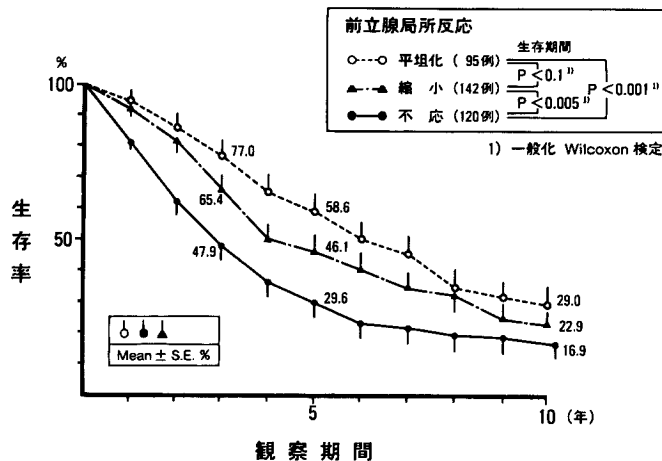


Fig. 1. 内分泌療法に対する前立腺局所反応と予後—全症例

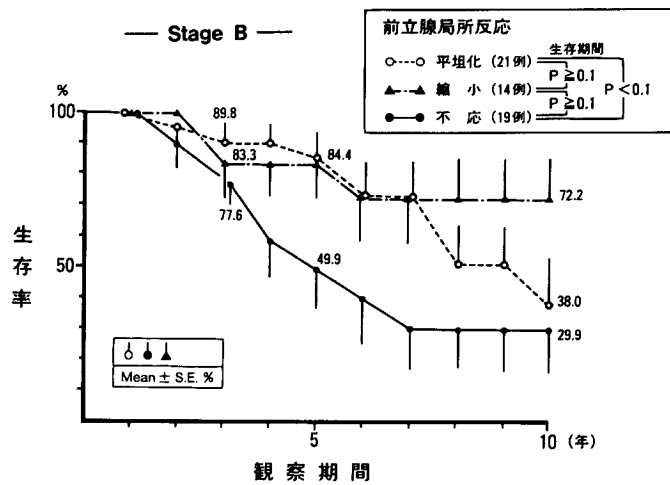


Fig. 2. 内分泌療法に対する前立腺局所反応と予後—Stage B

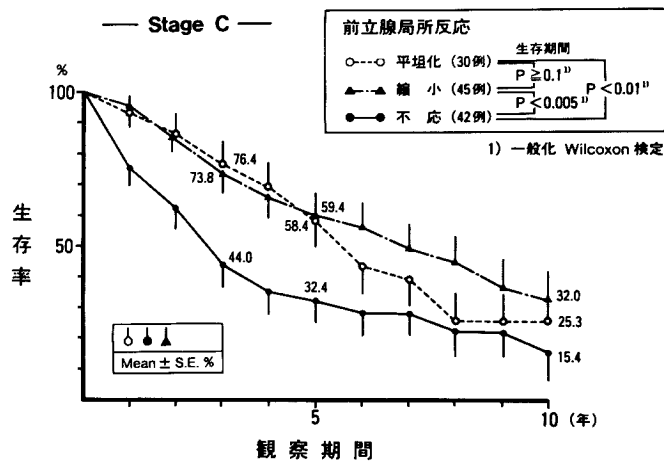


Fig. 3. 内分泌療法に対する前立腺局所反応と予後—Stage C

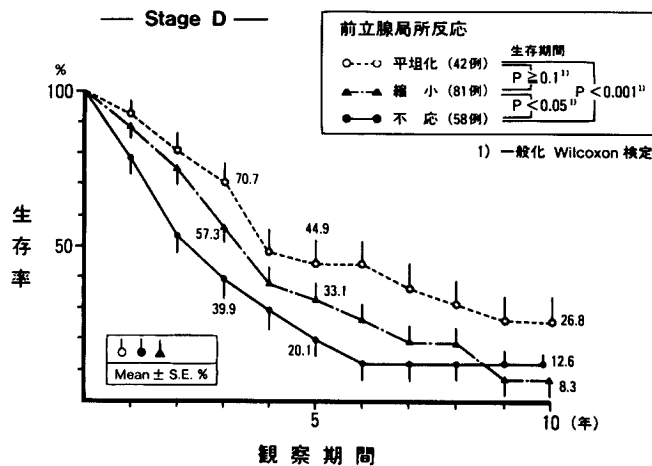


Fig. 4. 内分泌療法に対する前立腺局所反応と予後—Stage D

“平坦化”群あるいは“縮小”群のそれより不良で、むしろ5年目頃まではstage Dの“不応”と大差がなかった。

(3) 前立腺局所反応と総酸フォスファターゼの反応との関係 (Table 2)

前立腺局所反応の程度と総酸フォスファターゼ (ACP) の反応の程度との関係を Table 2 に示した。なお、ACP の反応の程度に関しては前立腺局所反応の評価と同様の時期に以下のように評価した。

“正常”: 治療前および治療後評価時期の ACP がともに正常の場合, “正常化”: 治療前上昇していた ACP が正常化した場合, “非正常化”: 治療前上昇し

ていた ACP が正常化しなかった場合あるいは治療前正常であった ACP が逆に上昇し, 異常値を示した場合。

その結果, 前立腺局所反応と ACP の反応の程度には明らかな相関関係は認められなかったが, 治療前 ACP が上昇していた症例では, その“正常化”と“非正常化”の割合が前立腺局所反応の程度と相関していた。

(4) 病理組織学的所見と前立腺局所反応の程度との関係 (Table 3)

今回対象とした症例の病理組織学的所見の詳細に関しては第3報³⁾において詳述したが, これらの所見すなわち前立腺癌の組織構築の異型 (SAT) と核の異型 (NAN) の程度と, 内分泌療法後の前立腺局所反応の程度との関係を検討した。

SAT, NAN と前立腺局所反応の程度との関係では (Table 3), SAT の grade が増すにつれ“平坦化”, “縮小”の例が減少し, “不応”の例が明らかに増加し, SAT の grade と前立腺局所反応とに相関関係のあることが示された ($p < 0.05$, Spearman の順位相関検定)。NAN の grade と前立腺局所反応の程度との関係では, NAN の grade の上昇に伴い“平坦化”の割合が低下する傾向があった。

考 察

前立腺癌の内分泌療法に対する反応性を検討する方法としては, これまでに行われてきた原発巣, 転移巣あるいは生化学的諸検査値の治療後の変化の程度, さらに最近では前立腺癌組織内の androgen receptor の生化学的あるいは組織化学的検討, 前立腺癌組織内 5 α -reductase 活性, dihydrotestosterone への変換率などの検討が行われている。このうち, 前立腺癌組織内の androgen receptor (あるいは R-1881 結合蛋白, アンドロゲン結合蛋白) に関しては, これまでの検討ではこれの有無と内分泌療法の初期効果との相関性を示唆する報告がある⁴⁻⁷⁾。

今回の検討では内分泌療法に対する前立腺局所反応の程度を取り上げ, これらと生存率, 生存期間との関係を検討した。この反応の程度に関しては他の多くの要因, 例えば病理組織学的所見などが関係している。したがって, この反応の程度が明らかに予後と関係するか否かは, 他の因子の影響を除くかあるいは補正したうえで検討しなければならない。このような多変量解析による検討に関しては既に報告した¹⁾。その結果, さきに示したように前立腺局所反応の程度はほかの因子とは独立して予後に有意に影響することが明らかに

Table 2. 内分泌療法に対する前立腺局所反応と ACP の反応との関係

(全症例)

前立腺局所反応 ²⁾	症例数	ACP の反応 ²⁾		
		正 常	正常化 ¹⁾	非正常化 ¹⁾
平 坦 化	93	26 (27.9)	40 (43.1)	27 (29.0)
縮 小	136	39 (28.7)	54 (39.7)	43 (31.6)
不 応	113	34 (30.1)	34 (30.1)	45 (39.8)

1) 治療前 ACP 上昇例 症例数 (%)

2) $p < 0.1$ (Spearman の順位相関検定)

(治療前 ACP 上昇例のみ)

前立腺局所反応 ¹⁾	症例数	ACP の反応 ¹⁾	
		正常化	非正常化
平 坦 化	67	40 (59.7)	27 (40.3)
縮 小	97	54 (55.7)	43 (44.3)
不 応	79	34 (43.0)	45 (57.0)

症例数 (%)

1) $p < 0.05$ (Spearman の順位相関検定)

Table 3. 病理組織学的所見と内分泌療法に対する前立腺局所反応との関係

(Structural atypism : SAT)

SAT ¹⁾	症例数	前立腺局所反応 ¹⁾		
		平坦化	縮 小	不 応
1	19	8 (42.1)	9 (47.4)	2 (10.5)
2	171	48 (28.1)	71 (41.5)	52 (30.4)
3	97	22 (22.7)	38 (39.2)	37 (38.1)

1) $p < 0.05$ (Spearman 順位相関検定) 症例数 (%)

(Nuclear anaplasia : NAN)

NAN ¹⁾	症例数	前立腺局所反応 ¹⁾		
		平坦化	縮 小	不 応
1	50	17 (34.0)	24 (48.0)	9 (18.0)
2	175	46 (26.3)	67 (38.3)	62 (35.4)
3	62	15 (24.2)	27 (43.6)	20 (32.2)

症例数 (%)

1) $0.1 < p < 0.2$ (Spearman 順位相関検定)

なっている。

一般に、内分泌療法後の前立腺局所の反応とその後の臨床経過との間には明らかな関係があることが示されている。Newling⁸⁾は Carpentier⁹⁾らの検討結果を引用し、去勢後超音波断層法で測定された前立腺重量の減少程度とその後の臨床経過とが平行することを報告している。また、大江¹⁰⁾も去勢後に一定容積にまで前立腺が縮小する日数を超音波断層法を用い検討し、stage D の症例ではこの日数が35日以下であった場合の5年生存率は85.0%と良好であったのに対し、35日以上であった場合のそれは12.0%と明らかな差があったとしている。

今回の検討では、前立腺局所反応の程度を触診で評価しているため、各検者の主観的要素が加味されていることは明らかである。しかし、それにもかかわらずこの反応が明らかに生存率、生存期間に影響していることは臨床的にきわめて重要であると思われる。今後の検討では上述した超音波断層法、コンピューター断層法の利用によりさらに有用な所見が得られることが期待できると考えられる。

なお、今回の検討では組織構築の異型度 (SAT) と前立腺局所反応の程度とが良く相関した。Ito⁵⁾らは病理組織学的分化度が R-1881 結合蛋白の有無と関連し、かつ分化度、R-1881 結合蛋白の有無のいずれもが内分泌療法に対する反応性とも相関したことを報告している。原田¹⁰⁾も 5 α -reductase 活性、dihydrotestosterone への転換率などの testosterone 代謝能から見た内分泌依存性が分化度と関連性を持つことを示している。今回の前立腺局所反応と SAT の検討結果はこれらの報告を支持する所見と考えられた。

結 語

(1) 前立腺局所反応の程度と stage、予後との関係を検討してみると、前立腺局所反応の程度と stage との間には明らかな相関はなかった。

各 stage における前立腺局所反応の程度と予後とは良く相関した。すなわち、前立腺局所が治療後“平坦化”あるいは“縮小”した群の生存率、生存期間は“不応”群より明らかに良好であり、この変化が予後を予測する上で有用と考えられた。

(2) 病理組織学的所見のうち SAT の grade は、前

立腺局所反応の程度とは明らかに相関していた。

なお、本研究の一部は協栄生命健康事業団および大和ヘルス財団の援助により行われた。

文 献

- 1) 熊本悦明, 塚本泰司, 梅原次男, ほか: 前立腺癌内分泌療法の臨床的検討, 第1報: 前立腺癌内分泌療法における予後因子の多変量解析による検討. 泌尿紀要 36: 275-284, 1990
- 2) 熊本悦明, 塚本泰司, 梅原次男, ほか: 前立腺癌内分泌療法の臨床的検討, 第2報, 前立腺癌症例の予後—特に内分泌療法施行例の予後の検討と死因の分析. 泌尿紀要 36: 285-293, 1990
- 3) 熊本悦明, 塚本泰司, 梅原次男, ほか: 前立腺癌内分泌療法の臨床的検討, 第3報, 病理組織学的所見による内分泌療法の臨床的検討, 第3報, 病理組織学的所見による内分泌療法施行例の予後. 泌尿紀要 36: 295-305, 1990
- 4) 大野一典, 梅原次男, 熊本悦明: 前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法の治療効果と前立腺組織内 androgen receptor content との相関に関する研究. 日泌尿会誌 75: 1212-1224, 1984
- 5) Ito H, Yamaguchi K, Sumiya H, et al.: Histochemical study of R1881-binding protein, prostatic acid phosphatase, prostatespecific antigen and γ -seminoprotein in prostatic cancer. Eur Urol 12: 49-53, 1986
- 6) Pertschuk LP, Macchia RJ and the New York Prostate Cancer Binding Site Study Group: Histochemical androgen binding assay in prostatic cancer. J Urol 131: 1096-1098, 1984
- 7) Yamaguchi K, Sumiya H, Fuse H, et al.: Androphilic protein studied histochemically in stage D₂ prostatic carcinoma. Cancer 61: 1425-1429, 1988
- 8) Newling DWW: Criteria for response to treatment of metastatic prostatic cancer. Prog Clin Biol Res 185A: 206-220, 1985
- 9) 大江 宏, 渡辺 決: 去勢術症例における前立腺癌の kinetics, 財団法人前立腺研究財団編, 前立腺癌の基礎と臨床—診療マニュアル, 金原出版, 東京, pp. 196-197, 1988
- 10) 原田昌興, 穂坂正彦: テストステロン代謝能と組織型との関連性, 財団法人前立腺癌の基礎と臨床診療マニュアル, 金原出版, 東京, pp. 10-12, 1988.

(Received on December 27, 1990)
(Accepted on March 25, 1991)