

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

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

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

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

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

砂川市立病院泌尿器科 (部長: 田宮高宏)

田 宮 高 宏

CLINICAL STUDIES ON ENDOCRINE THERAPY FOR PROSTATIC CARCINOMA (1): MULTIVARIATE ANALYSES OF PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH PROSTATIC CARCINOMA GIVEN ENDOCRINE THERAPY

Yoshiaki Kumamoto, Taiji Tsukamoto and Tsugio Umehara

From the Department of Urology, Sapporo Medical College

Jun Shimazaki and Hideki Fuse

From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

Hiroyuki Ohshima and Hiroyuki Takeuchi

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

Osamu Yoshida and Ken-ichiro Okada

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Yasushi Saito and Hirshi Kanetake

From the Department of Urology, School of Medicine, Nagasaki University

Masaoki Harada

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

Takahiro Tamiya

From the Department of Urology, Sunagawa City Hospital

The general trend on the treatment for prostatic carcinoma has been changing from endocrine therapy alone to an alternative type according to stage. We evaluated clinically the favorable

and unfavorable outcome of endocrine therapy in Japan, so that others will be appropriately evaluated.

In a cooperative study made by members of five universities, 572 patients with clinically or histologically reconfirmed prostatic carcinoma were entered in this retrospective study.

We studied the true influence of prognostic factors on the prognosis of 497 patients with prostatic carcinoma who had received endocrine therapy, employing multivariate analyses, such as quantification method II, multiple regression analysis and Cox's proportional hazard model. Twelve factors were considered in the study; "age", "stage", "histological findings (structural atypism=SAT, nuclear anaplasia=NAN, Gleason's primary and secondary pattern)", "pretreatment level of total acid (ACP) and of alkaline phosphatase (ALP)", "castration performed or not performed", "dosis of estrogen", "type of response of local prostatic tumor and of ACP to endocrine therapy"

Analysis of the "importance" of a prognostic factor by a partial correlation determined by quantification method II, revealed "stage" to have the greatest "importance" on prognosis throughout the entire period. "Response of local prostatic tumor", "response of ACP" and "Gleason's primary pattern" tended to be important factors for prognosis, in particular, in the first half period, and "age" and "Gleason's secondary pattern" were important in the latter half.

Multiple regression analysis revealed the "stage", once again to be the most influential factor on the prognosis for the entire observation period. Also "response of local prostatic tumor", "SAT" and "Gleason's primary pattern" affected the patients' prognosis in the first half of the observation period. In the latter half, "age" became more of an influential factor than "histological findings".

Analysis with Cox's proportional hazard model revealed that "response of ACP", "stage", "age", "Gleason's primary and secondary pattern", and "response of local prostatic tumor" were definitely the more influential prognostic factors, of which chisquare values (or t values) were statistically significant.

Comparison of the significant factors in each multivariate analysis revealed that common influential prognostic factors, such as "age", "stage", "histological findings (mainly Gleason's primary and secondary pattern)", "response of local prostatic tumor" and "response of ACP" were coincident to the clinical impression. The clarification of these factors would be clinically beneficial when treating patients with endocrine therapy.

(Acta Urol. Jpn. 36: 275-284, 1990)

Key words: Prostatic carcinoma, Prognostic factors, Multivariate analyses

緒 言

前立腺癌に対する内分泌療法が Huggins 氏により提唱されて以来その有効性が高く評価され治療法の主流となっていた。しかし、その後治療抵抗例や再燃例も少なくないことが明らかになるとともに、estrogenの副作用による心、脳血管系障害の多発も欧米を中心に注目されるようになってきて、今や内分泌療法反省期に入りつつあると言ってもよい。

本邦の報告でも最近では初期治療での他療法併用率が3～4割に達するようになっており、前立腺癌治療の変貌期にある。

したがって、今後は内分泌療法の治療成績をまとめた形で集計することが不可能になると考えられる。しかし、新しい治療法を検討する場合、内分泌療法との比較が必要である。その基本資料である今まで行われてきた内分泌療法の成績をこの時点でまとめておくことは、臨床上今後のためにも意義があると言えよ

う。しかも、その基礎的資料とすべき集計は可能な限り多施設例であることが望ましい。そこで、この点に関心のある5大学が共同研究として過去の症例をまとめ分析検討したのが本報告シリーズである。

本論文では、一連のわれわれの研究の総論として前立腺癌の予後因子を多変量解析を用いて検討した結果をまとめた。

前立腺癌の予後に関係する因子としては、一般にstage, 病理組織学的所見などが挙げられているが、これらの因子のみでなくその他の因子もまた互に関連性を持つことが少なくない。しかも、それぞれの因子のカテゴリーの集合には偏りが通常認められている。そのため、多くの因子の独立した予後全体に与える影響の客観的な“重みづけ”を分析し評価するため多変量解析を行った。

その分析所見に基づきそれら予後因子の臨床的な意義に関して検討したところを述べてみる。

Table 1. 多変量解析に用いた予後因子とそのカテゴリー

予後因子	カテゴリー	後因子	カテゴリー
A. 年齢 ¹⁾ : 暦年齢 (治療開始時)		G. SAT	
	<50歳		(1) Grade 1
	50~59歳		(2) Grade 2
	60~69歳		(3) Grade 3
	70~79歳	H. NAN:	
	≥80歳		(1) Grade 1
B. Stage			(2) Grade 2
	(1) A		(3) Grade 3
	(2) B	I. Gleason's primary score:	
	(3) C		(1) Pattern 1
	(4) D		(2) Pattern 2
C. ACP 値:			(3) Pattern 3
	(1) 正常		(4) Pattern 4
	(2) 2 倍以内上昇		(5) Pattern 5
	(3) 2 倍以上上昇	J. Gleason's secondary score:	
D. ALP 値:			(1) Pattern 1
	(2) 正常		(2) Pattern 2
	(2) 2 倍以内上昇		(3) Pattern 3
	(3) 2 倍以上上昇		(4) Pattern 4
E. 前立腺局所反応:			(5) Pattern 5
	(1) 正常	K. 去勢の有無:	
	(2) 正常化		(1) あり
	(3) 改善		(2) なし
	(4) 不変ないし増悪	L. Estrogen 投与量:	
F. ACP の反応:			(1) Estrogen 以外
	(1) 正常		(2) 少量
	(2) 正常化		(3) 中等度
	(3) 改善		(4) 大量
	(4) 不変ないし増悪		

ACP 値: 治療前総酸フォスファターゼ値, ALP 値: 治療前アルカリフォ
スファターゼ値, SAT: Structural atypism, NAN: Nuclear anaplasia.

(1) 重回帰分析では暦年齢の実数を用いた。

対象および方法

1966年1月1日から1980年12月31日までに札幌医科大学, 千葉大学, 東京医科歯科大学, 京都大学, 長崎大学の各泌尿器科で治療開始した前立腺癌症例 572 例中, 初期治療 (治療開始 6 カ月間) が内分泌療法を主体とした症例は 497 例であった。

データ解析に用いた多変量解析の方法は, 数量化理論Ⅱ類^{2,4)}, 重回帰分析²⁾, Cox の重回帰型生命表法^{3,5-7)} による分析, の 3 種である。解析には SAS (statistical analysis system) により大型コンピューターを用いて行った。

検討した予後因子としては, Table 1 に示したごとく 12 因子を取り挙げた。すなわち, ① “年齢”, ② “stage” (泌尿器科・病理, 前立腺癌取扱い規約による), ③~⑥病理組織学的所見 (“structural atypism = SAT”, “nuclear anaplasia = NAN”, Gleason's

primary score”, “Gleason's secondary score”), ⑦ ~⑧治療前の “血清総酸” および “アルカリフォスファターゼ値”, さらに内分泌療法の内容である ⑨ “去勢の有無” や, ⑩ “estrogen の投与量” についても検討因子に加えた。また内分泌療法に対する前立腺癌の治療初期の反応の程度も検討因子として取り上げ, ⑪ 前立腺全体の触診上の大きさ (泌尿器科・病理, 前立腺癌取扱い規約による) の変化 (“前立腺局所反応”) および ⑫ 総酸フォスファターゼ値の変化 (“ACP の反応”) を予後因子として検討した。

なお前立腺局所反応および ACP の反応の程度は, 治療開始後 6 カ月の所見により以下のように評価した。

＜前立腺局所反応＞: “正常化” — 触診上前立腺が触れない (平坦化), “改善” — 前立腺の大きさの 1 段階以上の縮小, “不変” あるいは “増悪” — 1 段階未満の縮小あるいは大きさの増大。

〈ACP の反応〉：“正常”—治療前、後とも正常値，“正常化”：異常値を示した ACP が正常値に復する，“改善”：異常値が 50%以上の改善を呈する，“不変”あるいは“増悪”：異常値の 50%未満の改善あるいは増加，ないしは正常値が異常値となった場合とした。

前立腺癌の病理組織学的所見はすべて病理学的分析担当の原田が一括して検討した。そして，structural atypism (SAT), nuclear anaplasia (NAN) について以下のように判定した（なおこれらの詳細に関しては第 3 報に記載した）。

SAT：腺管形成傾向の程度，全体の小葉構造の乱れを中心に 3 段階 (SAT 1, 2, 3) に判定した。これらの 3 段階の判定はそれぞれ高分化癌，中分化癌，低分化癌にほぼ相当する。

NAN：核の大小不同，核分裂像，濃染性，核小体の顕在化などを中心に NAN 1, 2, 3 に判定した。NAN 1 は核の異型性が最も低く NAN 3 は最も高い，NAN 2 はその中間を示すものと判定した。

Estrogen の投与量は，初期治療期間（治療開始 6 カ月間）の一日投与量を基に少量：diethylstilbestrol diphosphate（あるいは hexestrol）300 (30) mg/日未満，中等量：300 (30) mg/日，大量：300 (30) mg/日以上に分類した。他の estrogen 剤に関しては上記

の薬剤の量に換算して分類した。

結 果

(1) 数量化理論Ⅱ類による検討

数量化理論Ⅱ類での検討では，説明変数（独立変数）が“カテゴリー化された離散変数”であるため，各因子における欠損値をそれぞれ 1 つのカテゴリーに集合させ，解析を行った。なお治療開始 3 年に満たない症例はなかったが，この期間に経過が不明となった症例が 42 例あったため検討対象症例数は 455 例となった。また 5，7，10 年目の解析の対象症例数は各経過観察期間に満たない症例および経過不明となった症例を除いた，それぞれ 415 例，386 例，361 例であった。

種々の因子が内分泌療法の前後の予後にどの程度関与するかを数量化理論Ⅱ類により偏相関係数を算出しその影響度の順位を検討した。さらに，各因子内の各カテゴリー別に予後への影響度の“重み”を分析した。治療開始 3 年，5 年，7 年，10 年のそれぞれの時期において，偏相関係数の大きい上位 6 因子につき図示したのが Fig. 1-4 である。

これらの予後因子を偏相関係数の大きさに従い 3，5，7，10 年それぞれの観察時点での順位付けを行い，これらも Fig. 1-4 に示した。この 10 年の順位累積を計算すると，“stage”が最も上位に位置し次いで

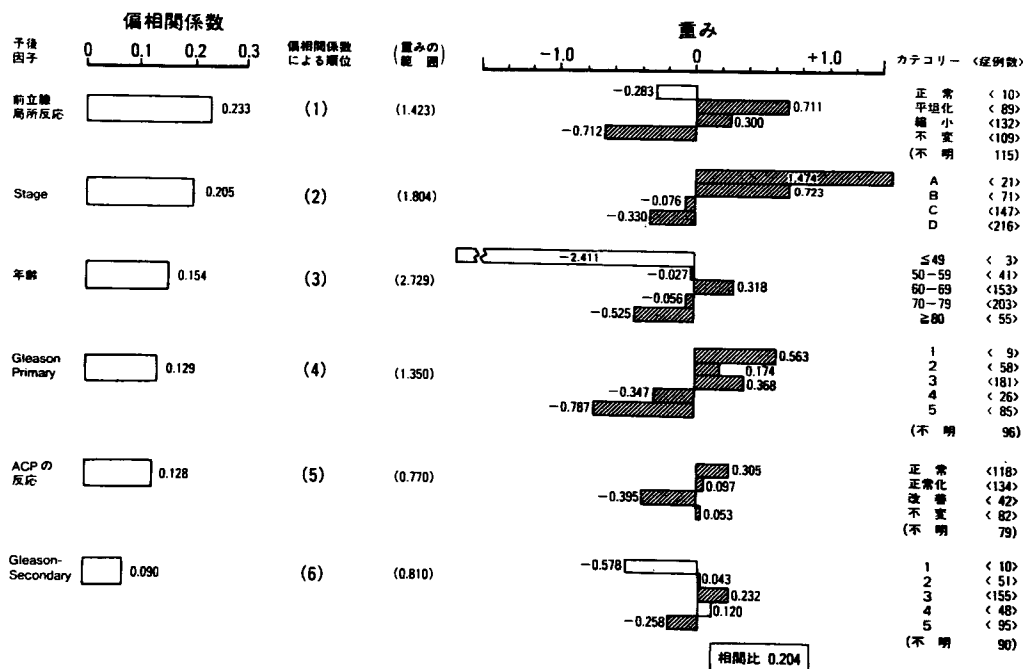


Fig. 1. 数量化理論Ⅱ類による予後因子の検討—3 年目（偏相関係数の上位 6 因子のみ）

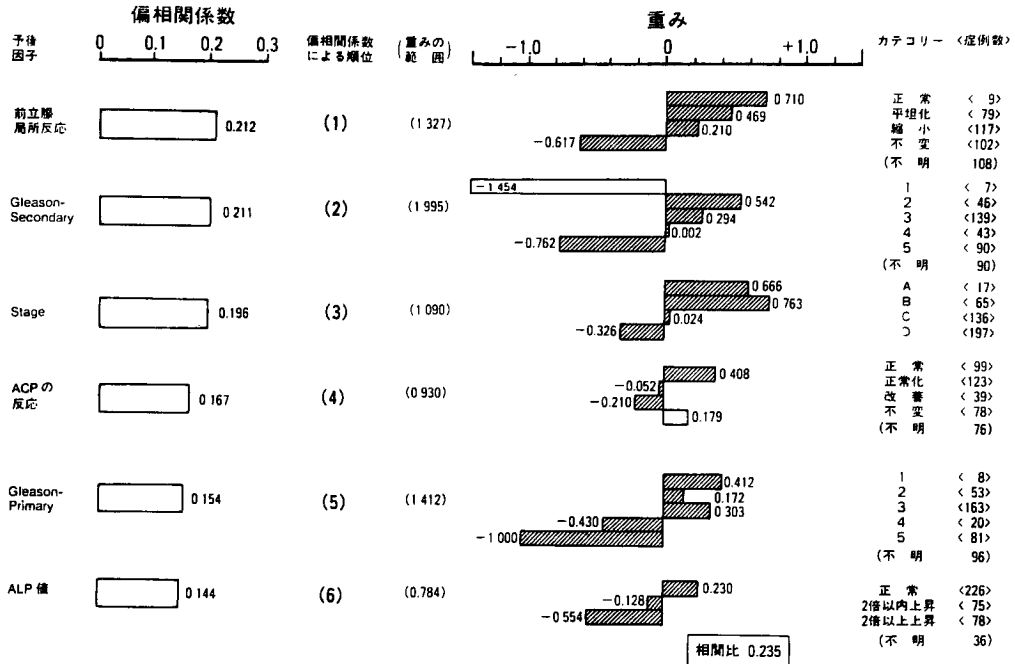


Fig. 2 数量化理論Ⅱ類による予後因子の検討—5年目(偏相関係数の上位6因子のみ)

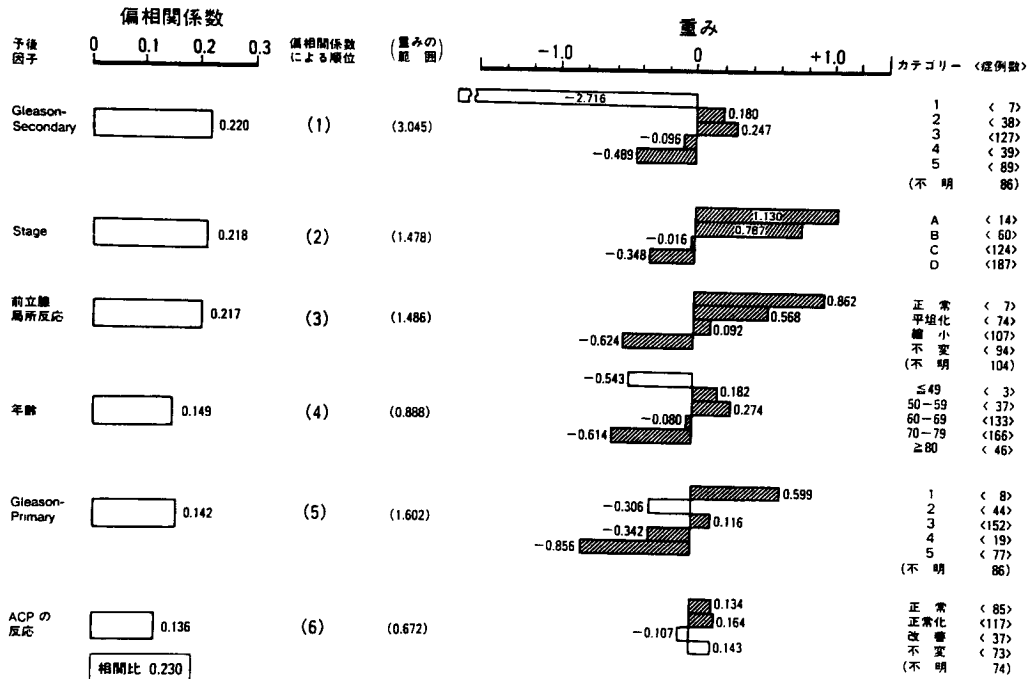


Fig. 3. 数量化理論Ⅱ類による予後因子の検討—7年目(偏相関係数の上位6因子のみ)

“前立腺局所反応”がそれに続いている。

この両者がこの分析法からは最も重要な予後因子と
言うことになる。ついで “Gleason’s secondary”,

“Gleason’s primary” が順位累積11, 16となって第
2ランクの重要な予後因子であることが示唆されてい
る。さらに, “年齢”, “ACPの反応”がそれについ

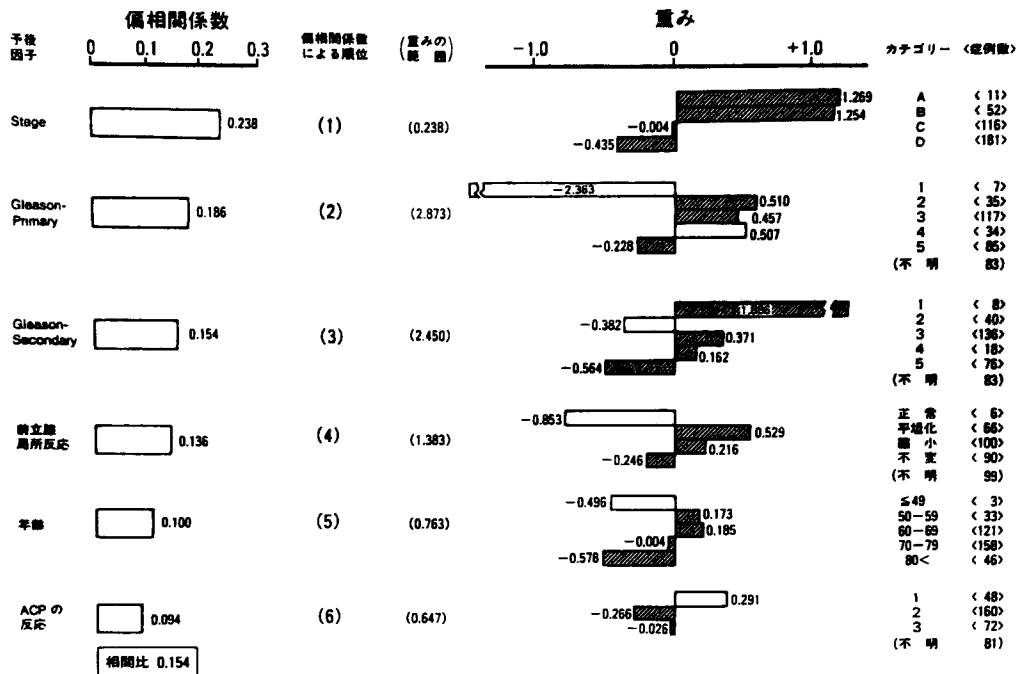


Fig. 4. 数量化理論Ⅱ類による予後因子の検討—10年目（偏相関係数の上位6因子のみ）

で重要な予後因子と言うことになる。

なお、経過年次での順位を経年的な変化としてみると、“stage”は全経過を通じて順位が1位～3位と常に上位にあり、各時点での予後に対する“重み”が大きいことがわかった。一方、“前立腺局所反応”は3、5年の順位が1位と上位であったが、その後下降する傾向があった。同様の傾向は“ACPの反応”においても認められ、これらの因子は経過と共に予後に対する“重み”が小さくなる傾向にあった。これらとは逆に、病理組織学的所見での“Gleason's primary および secondary”はその順位が経過と共に上昇する傾向があった。最終的には stage とともに組織学的所見が重要であることがわかる。なお、“Gleason's secondary”は、“Gleason's primary”と比較すると5年目以後にその予後への“重み”が大きくなると思われた。

“Estrogen 投与量”あるいは“去勢”などの因子の順位は下位であり、予後に対する影響度が相対的に低い結果であった。

(2) 重回帰分析による検討

ついで、予後因子の“重み”の順位のみでなく寄与率も算出する重回帰分析を行ってみた。重回帰分析では検討する予後因子のデータがすべて揃っている症例でしか統計学的処理ができない。さらに、検討した

3, 5, 7, 10年目までに観察期間の達しない症例およびこの期間に経過不明となった症例も除外しなければならない。そのためそれらを除外するとそれぞれの期間の検討対象症例は243例, 215例, 198例, 181例であった。

それら症例について治療開始後3, 5, 7, 10年目における各因子の予後への寄与率および寄与率の増分についてまとめたのが Table 2 である。Table には因子のうち変数増加法により有意水準が $p=0.15$ 以下のもののみを記載した。

観察年各時点における12因子全体の寄与率は多少増減するが最小12.7% (10年)～最大23.0% (7年)であり、これらの12因子以外の要因もかなり予後に影響することが示唆されている。

しかし、いずれの時点においても前項での数量化理論Ⅱ類での検討成績と同じく“stage”の予後への寄与の程度が最も大きく、12因子全体の寄与率を100%としてその50～82%を占める程になっており、stageの重要性が示されている。

ついで前立腺局所所見、それよりやや寄与率の低いものとして病理組織学的所見が続いている。これらは数量化理論Ⅱ類と同じ所見である。ただ、“年齢”が7, 10年で意義が出ているのは注目される。

さらに、予後への影響度の有意性を表すt値（偏回

Table 2. 重回帰分析による予後因子の検討

< 3 年目 >				< 5 年目 >			
予 後 因 子	寄与率	寄与率の増分	有意水準 (p)	予 後 因 子	寄与率	寄与率の増分	有意水準 (p)
1. Stage	0.061	0.061	0.0001	1. Stage	0.108	0.108	0.0001
2. 前立腺局所反応	0.088	0.027	0.009	2. 前立腺局所反応	0.127	0.019	0.033
3. ACP の反応	0.110	0.022	0.015	3. ALP 値	0.140	0.013	0.073
4. Gleason's pri.	0.125	0.015	0.048	4. Gleason's pri.	0.153	0.013	0.077
5. SAT	0.136	0.011	0.077	6. SAT	0.164	0.011	0.096
				4. Gleason's sec.	0.179	0.015	0.057
				7. ACP の反応	0.189	0.009	0.131
12因子全体	0.167	—	—	12因子全体	0.200	—	—
重相関係数 0.409 (F=3.843, p=0.001)				重相関係数 0.448 (F=4.238, p=0.001)			
< 7 年目 >				< 10 年目 >			
予 後 因 子	寄与率	寄与率の増分	有意水準 (p)	予 後 因 子	寄与率	寄与率の増分	有意水準 (p)
1. Stage	0.120	0.120	0.0001	1. Stage	0.064	0.064	0.001
2. 年 齢	0.158	0.038	0.003	2. 年 齢	0.090	0.026	0.025
3. 前立腺局所反応	0.189	0.031	0.007				
4. ALP 値	0.199	0.010	0.114				
12因子全体	0.230	—	—	12因子全体	0.127	—	—
重相関係数 0.479 (F=4.626, p=0.001)				重相関係数 0.357 (F=2.053, p=0.023)			

Table 3. 重回帰分析による予後の検討 (t 値による検討)

(t 値 = 偏回帰係数/標準誤差)				
予 後 因 子	3 年目	5 年目	7 年目	10 年目
A. 年 齢	1.471	0.839	② 2.849**	② 2.019*
B. Stage	④ 2.203*	② 2.377*	① 3.447***	① 2.843**
C. SAT	-2.094*	-2.577**	-2.269*	-1.821
D. NAN	-1.550	-0.977	-0.986	0.141
E. Gleason's pri.	① 3.077**	① 2.691**	1.658	1.214
F. Gleason's sec.	1.516	③ 2.250*	1.689	1.012
G. ACP 値	② 2.852**	1.009	0.004	-0.077
H. ALP 値	-1.427	1.117	1.117	-0.037
I. 去 勢	-0.604	-0.592	-0.193	0.60
J. Estrogen 投与量	0.480	-0.841	-0.963	0.335
K. 前立腺局所反応	③ 2.235*	④ 2.134*	③ 2.847**	1.126
L. ACP の反応	0.972	1.058	0.985	1.430

*** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05, ①~④: t 値による

偏係数/標準誤差)を検討した (Table 3).

予後因子の影響度は, 治療開始後 5 年目までは “stage”, “前立腺局所反応”, つぎに “SAT”, Gleason's primary の病理組織学的所見などの t 値の絶対値が大きく, これらの因子が予後に有意に影響していた. 一方, 治療後 7 年目以後ではこれらの因子のうち病理組織学的所見の影響度が低下し, 代って “stage” “年齢” の影響度が強くなり, 予後に強く有意な因子となっていた.

以上の重回帰分析の結果からも, “stage” が観察期間全体にわたる予後規制因子であると共に 3 年, 5 年と観察期間が短い間, “病理組織学的所見”, “前立腺局所反応” が予後に影響を与え, 観察期間が長く 7 年, 10 年になると “年齢” の因子の予後への影響度が大きくなることが示された. この重回帰分析でもやはり “去勢”, “Estrogen 投与量” などの治療内容に関する項目の予後への影響度は相対的に低かった.

(3) Cox の重回帰型生命表法による検討

Table 4. Cox の重回帰型生命表法による予後因子の検討

予 後 因 子	χ^2 値	(t 値=回帰係数/S.E.)	リスク比
1. ACP の反応	7.62**	(2.77** = 0.205/0.074)	1.85
2. Stage	7.19**	(2.69** = 0.320/0.119)	2.61
3. 年 齢	5.48*	(2.36* = 0.026/0.011)	2.84
4. Gleason's sec.	4.58*	(2.13* = 0.252/0.118)	2.74
5. Gleason's pri.	4.57*	(2.13* = 0.322/0.151)	3.62
6. 前立腺局所反応	4.51*	(2.51* = 0.266/0.106)	1.96
7. SAT	3.33	(-1.83 = -0.563/0.294)	2.92
8. ALP 値	0.51	(0.71 = 0.081/0.114)	1.10
9. ACP 値	0.41	(0.64 = 0.075/0.118)	1.16
10. NAN	0.28	(-0.53 = -0.103/0.195)	1.23
11. 去 勢	0.01	(0.16 = 0.018/0.114)	1.04
12. Estrogen 投与量	0.00	(-0.05 = -0.003/0.062)	1.01

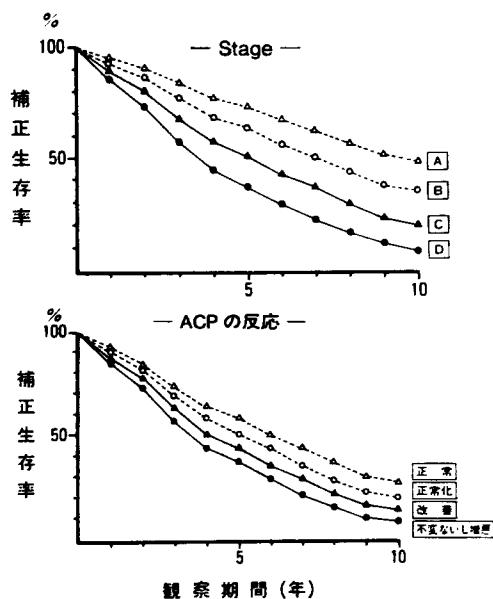
*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ 

Fig. 5. Cox の重回帰型生命表法による補正生存率曲線—I

本検討でも重回帰分析の場合と同様予後因子のデータの全てが揃っている 243 例について検討した。この分析法は10年の経過全体の検討である。

12因子のそれぞれ独立した予後への影響度を示したのが Table 4 である。各因子の回帰係数の勾配の有意性を示す χ^2 値あるいは t 値は、“ACP の反応”、“stage”、“年齢”、“Gleason's secondary”、“Gleason's primary”、“前立腺局所反応”の順に大きく、これら 6 因子は $p < 0.05$ の有意水準で明らかに予後への影響を持つことが示された。

したがって、これらの 6 因子は独自に予後へ強く影響することが示された。またこれら 6 因子のリスク比

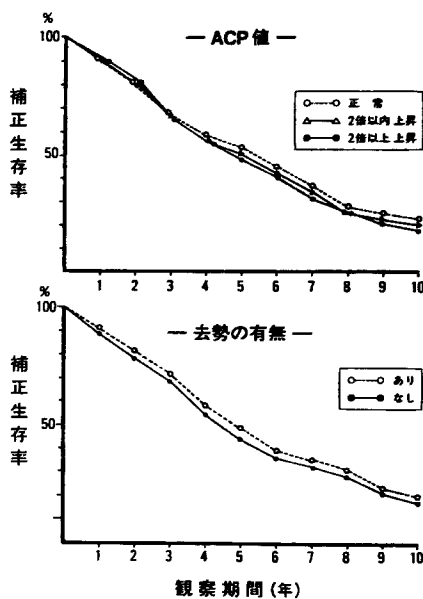


Fig. 6. Cox の重回帰型生命表法による補正生存率曲線—II

(有利な状態と不利な状態の比)は1.85～3.62と高く、残りの他の 6 因子の多くはリスク比が1.00に近似し小さかった。

つぎに Cox の重回帰型生命表法で算出された“補正生存率”を生存率曲線として、上記の χ^2 値 (t 値) が有意 ($p < 0.05$) であった 6 因子のうち“stage” ($p < 0.01$) と“ACP 反応” ($p < 0.01$) の場合を図示したのが Fig. 5 である。“補正生存率”曲線において、それぞれの因子内における細かいカテゴリ分類を行った場合、そのカテゴリ分類が予後推定に意義のあることが示されている。他の“年齢”、“病理組織学的所見”、“前立腺局所反応”も同様な所見となって

Table 5. 数量化理論Ⅱ類と重回帰分析で示された予後因子の比較 (上位6因子)

< 3 年目 >			
数量化理論Ⅱ類		重回帰分析	
1. 前立腺局所反応		1. Gleason's pri.	
2. Stage		2. ACP 値	
3. 年齢		3. 前立腺局所反応	
4. Gleason's pri.		4. Stage	
5. ACP の反応		5. Gleason's sec.	
6. Gleason's sec.		6. 年齢	

< 5 年目 >			
数量化理論Ⅱ類		重回帰分析	
1. 前立腺局所反応		1. Gleason's pri.	
2. Gleason's sec.		2. Stage	
3. Stage		3. Gleason's sec.	
4. ACP の反応		4. 前立腺局所反応	
5. Gleason's pri.		5. ALP 値	
6. ALP 値		6. ACP 値	

< 7 年目 >			
数量化理論Ⅱ類		重回帰分析	
1. Gleason's sec.		1. Stage	
2. Stage		2. 年齢	
3. 前立腺局所反応		3. 前立腺局所反応	
4. 年齢		4. ACP の反応	
5. Gleason's pri.		5. Gleason's pri.	
6. ACP の反応		6. ALP 値	

<10年目>			
数量化理論Ⅱ類		重回帰分析	
1. Stage		1. Stage	
2. Gleason's pri.		2. 年齢	
3. Gleason's sec.		3. ACP の反応	
4. 前立腺局所反応		4. Gleason's pri.	
5. 年齢		5. ACP 値	
6. NAN		6. Gleason's sec.	

数量化理論Ⅱ類における順位は偏相関係数の大きさによる。重回帰分析における順位はt値の大きさによる

いる。

しかし、ACP 値、去勢の有無などのように有意水準が0.1以上になっている因子のカテゴリー内の予後の差は認められなかった (Fig. 6)。

(4) 各分析法による結果の比較

今回の分析で明らかになった重要な予後因子が各分析法で一致するか否かを最後に比較検討した。今回の数量化理論Ⅱ類、重回帰分析による検討では各期間とも、きわめて類似した因子が予後因子として認められている。すなわち、Table 5 に示したように両分析で明らかにされた予後因子を、数量化理論Ⅱ類では偏相関係数の大きさで、また重回帰分析ではt値の大きさで順位付けしてみると、いずれの期間においても上位6因子は共通している場合が多いことがわかる。さらに、これらの比較検討からは、各観察時点で多少の違いはあるものの“年齢”、“stage”、病理組織学的所見の“Gleason's primary pattern”、“Gleason's secondary pattern”、また内分泌療法に対する“前立腺局所反応”、“ACP の反応”などが重要な予後因子としていずれの分析法でも共通していた。さらにこれらの重要とされた予後因子と Cox の重回帰型生命表法による解析において認められた有意な予後因子である“年齢”、“stage”、“Gleason's primary pattern”、“Gleason's secondary pattern”、“前立腺局所反応”、“ACP の反応”などと比較すると、これらはきわめて一致した結果となっていた。このことは、このような因子が内分泌療法における予後因子として明らかに

重要であることを示している所見と考えられた。

考 察

Paulson⁸⁾ は内分泌療法に抵抗性となった進行前立腺癌において25因子の生存率を検討し、その中で“年齢 (65歳以上あるいは未満)”、“骨の疼痛の有無”、“胸水の有無”、“転移の部位”あるいは“performance status”、“LDH”、“S-GOT”、“ALP”、“ACP”のlevel、により生存率が異なることから、これらの因子が予後因子であることを報告している。

しかし、前立腺癌におけるこれらの因子の多くは互いに複雑な関連性を持っており、しかも各因子におけるカテゴリーには通常の臨床データの場合にはかなりの分布の“偏り”が存在する。したがって1つの因子のカテゴリー間の単純な生存率の比較のみでは、カテゴリー間の生存率の真の差すなわちその因子が明らかに予後に影響を与えているか否かを決定することは困難となる。このような問題点を解決するためには、多変量解析による検討が必要であり今回の検討目的もこの点に存在する。

Byar らは⁹⁾ Veterans Administration Urological Research Group (VACURG) の資料をもとに前立腺癌の予後因子を多変量解析により検討している。その中で、上記のようなある因子の治療後の変化の程度をいわば“マーカー”として利用することの有効性を述べているが、治療法が異なるとそれらの変化の程度への影響に差が生ずることから、その選択には

充分な配慮が必要であるとしている。今回の検討では前立腺癌症例の治療は内分泌療法であり、治療法の差による影響は少ないと考えられた。

今回検討の対象とした因子としては12因子を取り上げたが、臨床的に予後因子としてみなされている治療前に判定される因子とともに、内分泌療法後の前立腺局所腫瘍(“前立腺局所反応”)や ACP 値の変化(“ACPの反応”)などの治療に対する初期反応の程度も予後因子としての検討に加えてみた。

いずれの分析法を用いても“年齢”、“stage”、“Gleason's primary score”、“Gleason's secondary score”、“前立腺局所反応”、“ACP の反応”などが重要な予後因子であることが明らかになった。このような結果はわれわれの臨床的印象とも一致し、多変量解析による分析が妥当なものであることを意味するものと言える。

結 語

多変量解析によって示された重要な予後因子は“年齢”、“stage”、病理学的所見(主に“Gleason's primary”、“Gleason's secondary”など)、“前立腺局所反応”、“ACP の反応”などであり、どの解析方法を用いてもほぼ共通した結果であった。これらの検討結果より、前立腺癌の内分泌療法を行う上での予後因子が明らかになり、臨床上有用な所見であると思われる。

統計学的解析に種々御助言戴いた愛知県がんセンター研究所富永祐民副所長兼疫学部長、札幌医科大学公衆衛生学教室三宅浩次教授、森 満講師に深謝致します。

また、大型コンピューターによる統計処理に御協力戴いた日本化薬株式会社医薬データセンター所長吉田彰夫氏に感謝します。

なお本研究の一部は、協栄生命健康事業団、大和ヘルス財団の援助によって行われた。

文 献

- 1) 赤倉功一郎, 井坂茂夫, 布施秀樹, 秋元 晋, 今井強一, 山中英寿, 赤座英之, 新島端夫, 森山信男, 河邊香月, 松本恵一, 手嶋伸一, 古畑哲彦, 武田 尚, 藤井 浩, 近藤猪一郎, 古武敏彦, 宇佐美直之, 松村陽右, 島崎 淳: 本邦における前立腺癌の治療動向: 最近5年間における9施設の統計. 泌尿紀要 34: 123-129, 1988
- 2) 富永祐民: 多変量解析の応用. 治療効果判定のための実用統計学—生命表法の解説と臨床試験の実際—. 改訂4版, pp. 50-75, 蟹書房, 東京, 1985
- 3) Lee ET: Statistical methods for survival data analysis. pp. 298-337, Lifetime Learning Publications, Belmont, 1980
- 4) 佐藤俊哉: 判別分析. 多変量解析ハンドブック. 柳井晴夫, 高木廣文編集, 第1版, pp. 126-159, 現代数学社, 東京, 1986
- 5) Cox DR: Regression models and life table method. J Royal Stat Soc Series B 34: 187-220, 1972
- 6) 富永祐民: Cox の重回帰型生命表法 (比例ハザードモデル) の理論と応用. 前掲(文献2), pp. 123-134.
- 7) 服部芳明: 非線形モデル. 前掲(文献4), pp. 166-182.
- 8) Paulson DF: Management of stage D prostatic carcinoma. In: Principles and Management of Urologic Cancer. Edited by Javadpour N. 2nd ed., pp. 417-430, Williams & Wilkins, Baltimore, London, 1983
- 9) Byar DP and Corle DK: Analysis of prognostic factors for prostatic cancer in the VACURG studies. In: Controlled Clinical Trials in Urologic Oncology. Edited by Murphy GP, Prout GR and Schroeder FH pp. 147-169, Raven Press, New York, 1984

(Received on May 26, 1989)
(Accepted on October 25, 1989)