

初診時骨シンチグラフィーによる前立腺癌 骨転移症例の予後の検討

山形大学医学部泌尿器科学教室（主任：鈴木 駿一教授）

久保田洋子，沼沢 和夫，鈴木 仁

柿 崎 弘，鈴木 駿 一

STUDIES ON PROGNOSIS OF PROSTATE CANCER WITH BONE METASTASIS BY USING PRETREATMENT BONE SCINTIGRAPHY

Yoko KUBOTA, Kazuo NUMASAWA, Hitosi SUZUKI,

Hiroshi KAKIZAKI and Kiichi SUZUKI

From the Department of Urology, Yamagata University School of Medicine

The pretreatment bone scans on 40 patients with prostate cancer with bone involvement were reviewed and the prognostic impact of the initial extent of bone metastasis was evaluated.

On the bases of the number or extent of bone metastasis, the patients were divided into 2 groups and survival for each group was compared. We also assessed the correlations between the extent on bone metastasis and other pretreatment characteristics: age, symptoms, serum acid phosphatase, serum alkaline phosphatase, and the histological differentiation of primary tumor. At the same time, the prognostic impacts of these pretreatment characteristics were evaluated.

The extent of bone metastasis on the scan correlated with survival, but other characteristics did not have a predictive value except for histological grade. Though the histological differentiation of primary tumor was related to survival, the survival rates differed by the initial extent of disease among the same histological grade patients. Thus the extent of bone metastasis was shown to predict survival in metastatic prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1693-1699, 1989)

Key words: Prostate cancer, Bone metastasis, Bone scintigraphy

緒 言

前立腺癌のおもな転移部位は骨であり，初診時既に骨転移を有する症例が比較的多い。しかしその治療経過はすべて同様であるとはいえず，骨転移すなわちすべて予後不良であるとは限らない。これまで進行性前立腺癌の risk factor としては組織学的分化度，年齢などがあげられ^{1,2)}，自覚症状の有無や生化学的所見についても検討が行われているが^{3,4)}，治療前の骨転移巣の広がりや予後に対して検討した報告は少ない。1979年 Hovsepian ら⁵⁾は単純X線撮影により肺と骨の転移巣を定量化し予後の指標となりうることを報告した。また，1988年に Soloway ら⁶⁾により骨シンチグラフィーによる転移巣の広がりや予後の関係が

評価されたが，従来評価されていたその他の予後因子とのかわりについては述べられていない。

よって，今回われわれは骨転移を有する前立腺癌患者の，初診時の骨シンチグラフィー所見による転移の広がりや予後の関係の評価し，さらにその他の初診時にえられる種々の所見と予後の関係を比較検討し若干の知見をえたので報告する。

対象および方法

対象は1977年7月から1988年5月までに当院に入院し治療を受けた骨転移を有する前立腺癌患者50例で，年齢は60歳から84歳，平均71.7歳であり，全症例とも治療前に問診を行い前立腺癌の転移による自覚症状の有無を確認し，さらに前立腺生検，骨シンチグラフィー

一および血中前立腺性酸フォスファターゼおよびアルカリフォスファターゼの定量を行った。骨シンチグラフィ撮影に当たっては、99m テクネシウム MDP (methylene diphosphonate) を用い、20 mCi を静注後3時間で全身前面像および後面像の撮影を行った。スキャンニングスピードは、70 cm/min とし、2 pass にて撮影した。まず全例同様な条件で撮影し、とくに activity が高い部分については、その部分が 5K count/cm² となるように調整し、スポット撮影を追加した。これにより、転移巣を Soloway ら⁶⁾ の判定基準にしたがい数値化した。すなわち、1/2 椎体大またはそれ以下の大きさの骨シンチ陽性像を1と算定し、骨シンチ上で全身の骨転移巣の面積を椎体の面積と比較し、簡易的に定量化した。1椎体大の陽性像は2と算定した。なお、前面像と後面像で大きさに差のある転移巣は大きい方をもって判定を行った。血中前立腺性酸フォスファターゼは、 α -ナフチル酸法を用いて測定し、アルカリフォスファターゼは、Bessy-Lowry 法にて測定した。生検標本はホルマリン固定、ヘマトキシリンエオジン染色を行い、悪性度を前立腺癌取扱規約にしたがい3段階に評価した。分化度別症例数は、高分化腺癌2例、中分化腺癌19例、低分化腺癌19例であった。

治療は、12例に対し去勢とエストロゲン療法を、28例に対し去勢とエストロゲン、シスプラチン投与の内分泌化学療法を行った。この治療法の予後については当教室の沼沢が⁷⁾ すでに報告しているので今回は初診時における骨転移巣と予後の関係だけについて検討した。観察期間は1~110.3カ月、平均32.1カ月であり、生存率算定には Kaplan-Meier 法を用い、生存曲線の差の統計学的有意性は、一般化 Wilcoxon 法

にて検定し、特定時点での2群間の生存率の差には Z 検定を用いた。なお、観察期間は1988年8月1日までとした。また、各群の背景因子の比較においては χ^2 検定および t 検定を用いた。

結 果

治療前の骨転移の広がりや初診時の骨シンチグラフィ所見により、前述の方法にて数値化して判定した。その結果にしたがい、転移数10以上と10未満の2群に分類し、各群の生存率を比較した。転移数10未満の症例は40例中16例(40%)であり、転移数10以上の症例は40例中24例(60%)であった。転移数10未満の群の3年および5年生存率はともに73.3%で、10以上の群の39.1%および32.6%に比較し良好な成績であり、2群の3年 ($p<0.05$) および5年 ($p<0.02$) 生存率間に統計学的有意差がえられた (Fig. 1)。

この2群の背景因子につき、一般に予後と関係があるとされる種々の factor に注目して比較を行った (Table 1)。転移によると思われる自覚症状があった症例は23例で、眼窩転移による眼球突出の1例、下肢麻痺3例以外はすべて腰痛または大腿部痛であった。転移数10以上の群において、自覚症状を有する症例が多く、酸フォスファターゼ値高値の症例および悪性度が高い症例が多い傾向がみられたが、統計学的には有意差はみられなかった。一方、アルカリフォスファターゼ値については、転移数10以上の群に高値の症例が多く、異常値を示した患者数および検査値の平均共に、転移数10未満の群に比較し、有意差が認められた。生検の組織像でも、転移数10以上の群で低分化癌15例(62.5%)、10未満の群で低分化癌4例(25.0%)と転移数が多い群に低分化癌が多い傾向を示したが統

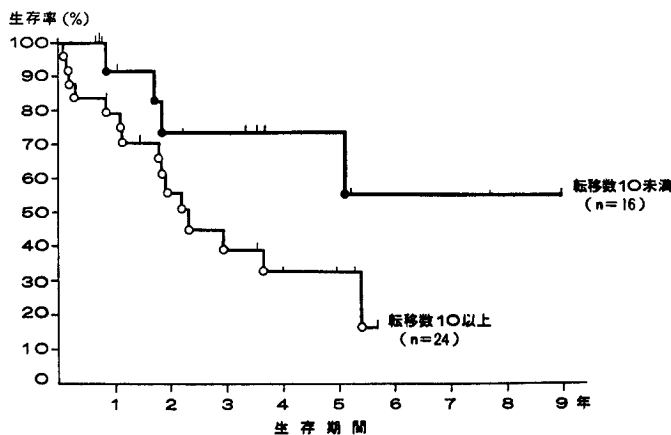


Fig 1. 骨転移数別生存率

Table 1. 骨転移数と他因子との比較

factor 転移数	年 令	自覚症状有り	生検組織像	
			低分化癌	中分化癌
10 以上	70.3±5.9	16/24 (66.6%)	15/24 (62.5%)	9/24 (37.5%)
10 未満	71.9±6.2	7/16 (43.8%)	4/16 (25.0%)	10/16 (62.5%)
Mean ± SD				

factor 転移数	前立腺性酸フォスファターゼ		アルカリフォスファターゼ	
	高値例数	実測値平均	高値例数	実測値平均
10 以上	21/24 (87.5%)	96.0±200.8	23/24 (95.8%)*	401.7±319.8*
10 未満	9/16 (56.3%)	21.5±40.7	8/16 (50.0%)*	173.6±141.6*
Mean ± SD			(*; P<0.05)	

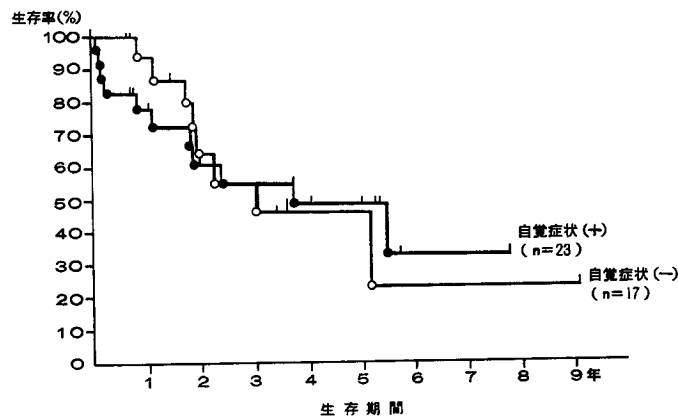


Fig. 2. 自覚症状別生存率

計学的に有意差はなかった。

なお、転移数10以上の群で内分泌化学療法を受けた症例は17/24 (70.8%)で、転移数10未満の群で内分泌化学療法を受けた割合 11/16 (68.8%)と差がなかった。

骨転移数による予後の差が各群の背景因子の差によるものでないことを確認するために、前述の種々の factor と予後の関係を評価した。まず転移によると思われる自覚症状の有無により患者を2群に分け、予後と比較した。自覚症状を有する群の5年生存率は48.1%で自覚症状を有さない群の45.9%と比較し有意差を認めなかった (Fig. 2)。また、初診時の血中前立腺酸フォスファターゼ値により正常群と高値群を比較したが酸フォスファターゼが高値群の5年生存率は45.0%、正常群の5年生存率は50.0%であり両群の生存曲線に有意差を認めなかった (Fig. 3)。つぎに、血中アルカリフォスファターゼ値正常群と高値群の生

存曲線を比較したが (Fig. 4)、アルカリフォスファターゼ高値群の5年生存率は43.1%、正常群の5年生存率は57.1%であり、やはり、両群の生存曲線に有意差は認められなかった。さらに治療前の前立腺生検標本の悪性度により患者を分類し、その予後と比較した (Fig. 5)。高分化癌は2例にしか認められず、1例は初診後22カ月目に癌死し、他の1例は3年7カ月現在生存中であるが、1つの群として論じるには症例数が少ないため、悪性度別の予後の比較は Fig. 5 のごとく中分化癌および低分化癌症例について検討した。中分化癌症例の3年および5年生存率は82.0%と72.7%であり、低分化癌症例の3年および5年生存率は34.9%および27.9%である。中分化癌症例の生存曲線は低分化癌症例の生存曲線に比較し、統計学的に有意に良好な成績であった ($p<0.05$)。

つぎに、とくに予後に関して統計学的に有意差が認められ、重要と思われた2因子すなわち、組織学的分

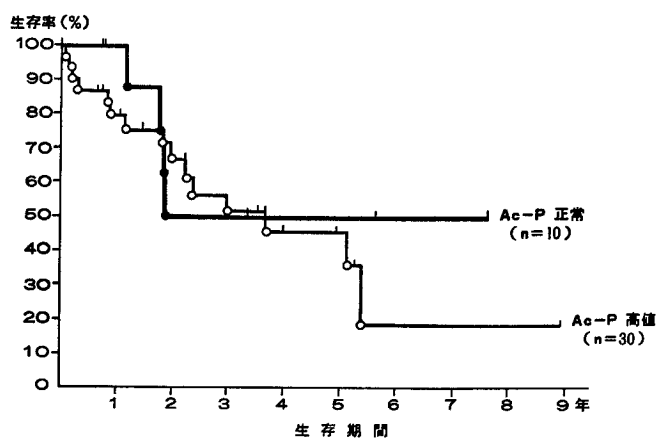


Fig. 3. 酸フォスファターゼ値別生存率

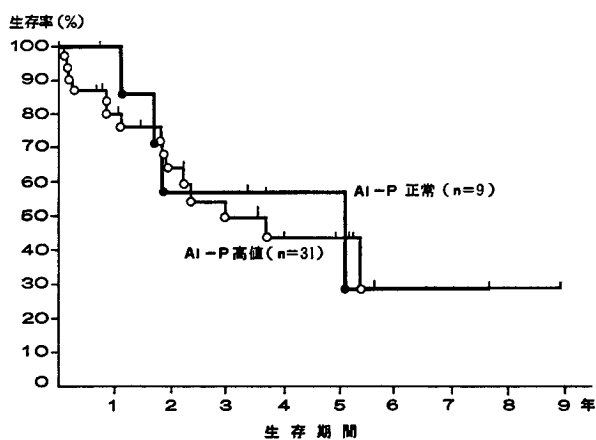


Fig. 4. アルカリフォスファターゼ値別生存率

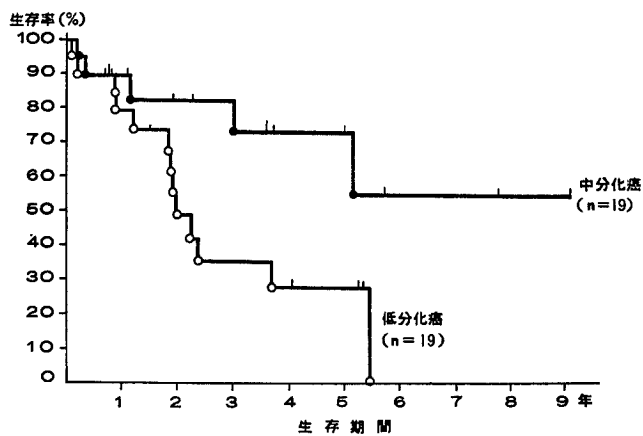


Fig. 5. 組織学的分化度別生存率

化度と骨転移数の両者の予後に対する関連性をさらに明快にする目的で, その両者により患者を分類し, 予後を比較した (Table 2). 転移数10未満の群で中分化癌の10例中癌死例はなく, 骨転移を有する症例中でもこのような患者の予後は比較的良好であると思われたが, 同じ中分化癌群においても転移数10以上の症例では9例中3例に癌死がみられた. さらに, 低分化癌においては, 転移数10未満の症例は4例のみであったが, そのうち2例が局所再燃で癌死した. また, 低分化癌で10以上の転移を認める症例においては15例中9例, 60%が骨転移の再燃増悪により観察期間中に癌死

Table 2. 組織学的分化度および転移数別症例数

分化度 転移数	低分化	中分化	高分化	
10以上	●●●●●● ●●●●●● ○○○○○	●●●●●● ○○○○○		12/24 (50.0)
10未満	●●○○	●○○○○○ ○○○○○	●○	3/16 (18.8)
	11/19 (57.9)	3/19 (15.8)	1/2 (50.0)	15/40 (37.5)

●; 癌死 ○; 他因死 癌死症例数/症例数 (%)

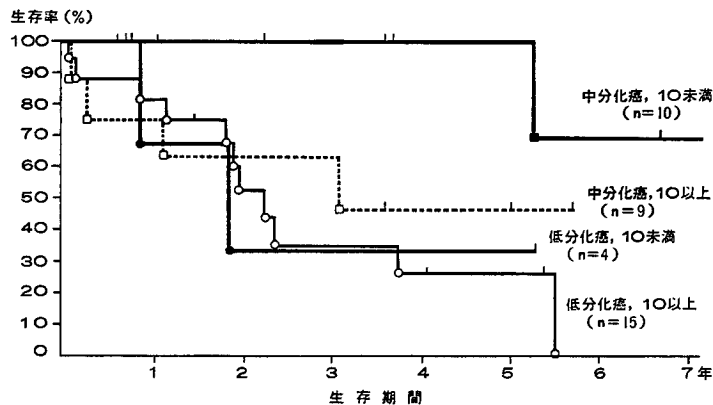


Fig. 6. 組織学的および転移数別生存率

しており, このような症例は予後がきわめて不良であると思われた.

さらに骨転移数および組織学的分化度別の生存曲線を比較した (Fig. 6). 中分化癌で, 転移数10未満の症例群の3年および5年生存率はともに100%で, 中分化癌で転移数10以上の群では62.5%および46.8%であった. 低分化癌で転移数10未満群では3年および5年生存率は共に33.3%であり低分化癌で転移数10以上群ではそれぞれ34.8%と26.1%であった. 中分化癌で転移数10未満の群は, 他の群の生存曲線に比較し統計学的に有意に良好な結果であった ($P < 0.05$).

考 察

骨シンチグラフィは古くから前立腺癌骨転移の診断, 治療効果判定, ならびに治療経過観察の目的に用いられ, 各種マーカー測定と同様に有用性が認められている. とくに治療による骨シンチグラフィの変化は予後の評価の上で有用とされ, 多くの報告がみられる⁸⁻¹⁰⁾. また, 最近, 骨シンチグラフィ上の骨転移の面積をコンピューターにより処理し定量化する試み

がなされている¹¹⁻¹²⁾が, このような方法は全ての施設で行えるものではなく, 一般の臨床の場では用いがない. 一方, 1988年に Soloway ら⁹⁾は骨シンチによる転移巣を椎体の大きさと比較し, そのおよその面積を概測し, 治療効果判定に有用であることを報告した. この方法は, 椎体の50%大またはそれ以下の転移巣を1と算定するものであり, 転移の数と共に面積も加味され, さらに大がかりな装置がなくても判定できる便利な方法である. われわれも, この方法にしたがい転移巣を数値化した³⁾が, 症例数が40例と少ないこともあり, 転移数10以上の群と10未満の群の2群に分け予後と比較検討した. 骨転移数10以上の症例群は10未満の症例群に比較し, 明らかに予後が悪く, 初診時にすでに広い骨転移を持つ症例は予後が悪いことがわかった.

さらに, 初診時の骨転移巣の広がり, 従来から検討されていた risk factor, すなわち年齢や自覚症状の有無, 生化学的所見や組織像などとの様な関係にあるかについても検討を行った.

まず年齢については2群ともほとんど差がなく, 骨転移の広がりや年齢とはまったく別の要因であると思

われた。

自覚症状では、骨転移数が多い症例群で骨転移に伴う自覚症状がやや多い傾向を示したが、統計学的有意差はなかった。自覚症状の有無は、骨転移の進行度および performance status の両者を反映して予後にかかわりを持っていると思われるが、われわれの症例では自覚症状の有無による予後の差がなかったことにより、骨転移の広がりには自覚症状の有無に比較して優れた予後因子であると思われた。

つぎに、初診時の前立腺性酸フォスファターゼ値も同様に骨転移が多い群で異常値を示す症例が多く検査値の平均も高い傾向が認められたが、統計学的に有意差は認められなかった。骨転移の広がりとは酸フォスファターゼ値について、根本ら¹²⁾は骨シンチグラムでの転移面積を computerized digitizer を用いて定量化し前立腺性酸フォスファターゼとの間には相関関係は認められなかったと述べているが、われわれの結果でも同様に関係は認められなかった。その原因には前立腺原発巣からの酸フォスファターゼの影響も否定できず、さらに、酸フォスファターゼ正常例の存在の影響も考えられる。

つぎに酸フォスファターゼと予後に関しては、骨転移の有無、すなわち stage を反映する意味において初診時酸フォスファターゼ値は予後とのかかわりを持っているとされるが¹³⁾、骨転移を有する症例群中においての予後因子としての意義には異論がある。Byar¹⁴⁾は骨転移を有し酸フォスファターゼが正常な症例は高値例に比べて予後がよいと報告しているが、島崎ら¹⁵⁾は治療前の酸フォスファターゼはその後の経過と余り関係がないとしている。今回の症例群においては、前立腺性酸フォスファターゼが正常群と異常群間に生存率の差が認められず、予後との関係は見いだされなかった。

アルカリフォスファターゼは異常症例数、平均値ともに転移数10以上の群において有意に高かった。根本ら¹²⁾も骨転移巣の広がりとはアルカリフォスファターゼ値が相関があることを述べており、この2つの factor は同じ症例群の抽出を行う手段であると思われる。しかし、実際には生存率には差が無い結果がえられた。すなわち、アルカリフォスファターゼは骨転移巣の広がりを反映する点で予後との関係を持っているが、骨シンチによる判定の方がより正確であり、予後因子としての確であるといえよう。

一方、治療前の前立腺組織像では転移数10以上の群に未分化癌がやや多い傾向がみられたが、統計学的有意差はなく、2つの factor が各々別個に予後とのか

かわり合いを持つことが予想される。組織学的分化度別の生存率では、中分化癌群の予後が未分化癌群に比較し明らかに良好であったが、さらに詳細に検討すると、中分化癌群でも転移数が10以上の症例は未分化癌群同様に予後が不良であることより、転移巣の広がりには、やはり組織学的分化度とは別個に予後に対する意義を持つものと思われた。

以上より初診時に前立腺癌骨転移症例の予後を推測する factor として転移巣の広がりが有用であると思われ、とくに中分化癌では初診時骨転移の広がりが予後に対し重大な意義を持つと思われた。

結 語

前立腺癌骨転移症例に対し初診時の骨シンチグラフィーにより転移巣の広がりを評価し、予後判定における有用性およびその他の、従来予後因子とされる factor との関連性を検討した。その結果、骨転移巣の広がりが、予後の重要な指標となると思われた。さらに骨転移巣の広がりを評価する手段として骨シンチグラフィーによる簡易的定量化でも十分な情報が得られることが示された。

文 献

- 1) 古武敏彦, 三木恒治, 黒田昌男 泌尿器・男性生殖器癌の予後因子. 癌と治療 15 : 2216-2223, 1988
- 2) Gleason DF, Mellinger GT and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group : Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 111: 58-64, 1974
- 3) 滝川 浩, 香川 征, 淡河 洋一, 黒川 一男, TEKK グループ : 再燃前立腺癌の臨床的検討. 日泌尿会誌 78 : 1545-1552, 1987
- 4) Byar DP, Huse R, Bailar JC III, and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: An exponential model relating censored survival data and concomitant information for prostatic cancer patients. J Natl Cancer Inst 52: 321-326, 1974
- 5) Hovsepian JA and Bayar DP : Quantitative radiology for staging and prognosis of patients with advanced prostatic carcinoma. Urology 14: 145-150, 1979
- 6) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S and Mo-inuddin M: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. Cancer 61: 195-202, 1988

- 7) 沼沢和夫, 久保田洋子, 鈴木 仁, 柿崎 弘, 高見沢昭彦, 斉藤雅昭, 鈴木駿一, 加藤弘彰, 平野和彦: 進行性前立腺癌新鮮例に対する内分泌化学療法. 日泌尿会誌 **80**: 39-47, 1989
- 8) Corrie D, Timmons JH, Bauman JM and Thompson IM: Efficacy of follow-up bone scans in carcinoma of the prostate. *Cancer* **61**: 2453-2454, 1988
- 9) Pollen JJ, Gerber K, Ashburn WL, and Schmidt JD: Nuclear bone imaging in metastatic cancer of the prostate. *Cancer* **47**: 2580-2594, 1981
- 10) 住吉義光, 淡河洋一, 滝川 浩, 香川 征, 黒川一男, 井口博善: 前立腺癌骨転移における骨シンチグラフィの画像解析. 西日泌尿 **49**: 1717-1722, 1987
- 11) Drelichman A, Decker DA, Al-Sarraf M, Vaitkevicius VK and Muz J: Computerized bone scan: a potentially useful technique to measure response in prostatic carcinoma. *Cancer* **53**: 1061-1065, 1984
- 12) 根本真一, 林正健二: 前立腺癌骨転移の指標としての尿中ハイドロキシプロリンの検討 (II) 骨シンチグラムにおける前立腺癌転移巣の広がりと生化学マーカーとの関連について. 日泌尿会誌 **75**: 53-58, 1984
- 13) 今村秋彦, 星 博昭, 陣之内正史, 鮫島仁彦, 渡辺克司: 前立腺癌患者に対する骨シンチグラフィと血清アルカリフォスファターゼ, 血清総酸フォスファターゼ, 血清前立腺性酸フォスファターゼ. 核医学 **25**: 177-181, 1988
- 14) Byar DP: VACURG studies on prostatic cancer and its treatment, In: *Urologic Pathology: The prostate*. Edited by Tanenbaum M. 1st ed. pp. 241-267, Lea & Febiger, Philadelphia, 1977
- 15) 島崎 淳, 布施秀樹, 秋元 晋, 赤倉功一郎: 前立腺癌の治療の現況. 癌と化療 **15**: 212-218, 1988
(1989年1月19日受付)