

## Stage D<sub>2</sub> 前立腺癌患者の内分泌療法における retrospective にみた予後因子の検討

杏林大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 千野一郎教授)

工藤 潔, 永田 美保, 林 信義

今村 博彦, 木村 光隆, 三村 晴夫

松山 恭輔, 穴戸 悟, 千野 一郎

### RETROSPECTIVE CLINICAL EVALUATION ABOUT PROGNOSIS FACTORS IN STAGE D<sub>2</sub> PROSTATIC CANCER TREATED WITH ENDOCRINE THERAPY

Kiyoshi Kudo, Miho Nagata, Nobuyoshi Hayashi,  
Hirohiko Imamura, Mitsutaka Kimura, Haruo Mimura,  
Kyosuke Matsuyama, Satoru Shishido and Ichiro Chino  
*From the Department of Urology, Kyorin University School of Medicine*

Of 91 patients with prostatic cancer treated at our Department of Urology, from January 1976 through December 1987, 42 cases of stage D<sub>2</sub> cancer treated with endocrine therapy were evaluated retrospectively with regard to clinical parameters and prognoses.

The patients with marked increase in the level of the prostatic acid phosphatase (PACP), and the lactate dehydrogenase (LDH) in serum, and marked decrease in volume of hemoglobin (Hb) had a poor prognosis. The patients who took a long time to obtain a favorable response to the therapy had a poor prognosis. The response grade in NPCP criteria at 3 months after the initiation of therapy reflected the prognosis, and showed good correlation to the grade of favorable response.

(Acta Urol. Jpn. 37: 129-134, 1991)

**Key words:** Stage D<sub>2</sub> prostate cancer, Endocrine therapy, Prognosis factor

#### 緒 言

前立腺癌患者の約50%は、初診時、すでに転移を有しており、約80%に臨床効果をもたらす内分泌療法が、いまなお、前立腺癌の治療の主役であることに異論はないものとする。しかしながら、内分泌療法に対する反省も報告され<sup>1)</sup>、近年、多くの問題点も指摘されている<sup>2)</sup>。そのうち、治療に対する反応性や反応期間の予測は、臨床的に非常に重要である。われわれは、当教室における前立腺癌患者の予後を調査、検討したので報告する。

#### 対象および方法

症例は1976年1月より1987年12月までの12年間に、杏林大学泌尿器科において診断、治療した91例の前立腺癌患者のうち、内分泌療法が施行され、3ヵ月以上生存した、臨床病期 D<sub>2</sub> の42例であり、年齢は55歳か

ら88歳、平均 73±8.5 歳であった。組織分化度は前立腺癌取扱い規約<sup>3)</sup>に従い、治療効果の判定は National Prostatic Cancer Project (NPCP) の基準<sup>4)</sup>に従った。生存率の算出は累積生存率を用い、治療開始日を起点、1989年12月を終点とし、区間有意差検定は Z test、生存率の有意差検定は一般化 Wilcoxon test による。

検討項目は、(1)組織分化度、(2)直腸診所見、(3)骨転移度、(4)酵素法による前立腺性酸性フォスファターゼ値 (PACP)、(5)アルカリフォスファターゼ値 (ALP)、(6)LDH 値、(7)血色素量 (Hb)、(8)治療に対する反応日、(9)近接効果度、などである。なお、骨転移の評価は骨シンチにより、個所別に数え、例えば腰椎全体に骨硬化像があっても1とし、また、肋骨1カ所のみ硬化像のような、あいまいなものは、骨レ線像あるいは骨 CT 像で転移を確認した。治療に対する反応は自覚症状、PACP、および直腸診所見による。す

なわち、自覚症状はカルテの記載から、明らかに原発巣あるいは転移巣による症状の改善を、PACP は 50%以上の下降を、反応ありとした。また、直腸診による腫瘍量の正確な評価は不可能ではあるが、自験例のごとき進行癌では、ほとんどの症例で、前立腺サイズと腫瘍量とが平行すること、治療により前立腺量の縮小と腫瘍の軟化がみられることが経験的に分かったので、これを臨床的効果の指標とし、前立腺癌取扱い規約<sup>3)</sup>の臨床的所見記載法の 1 ランク以上の縮小、軟化をもって反応あり、とした。さらに、これら 3 者は、治療初期のうちは連動する傾向を示し、いずれかの改善が、他の悪化をとまわずにみられた場合を反応あり、と評価した。

治療は、42例中22例は diethylstilbestrol diphosphate (DES) と除瘤術との併用、17例は DES のみ、2例は除瘤術のみ、そして1例は酢酸クロールマジノン (CMA) のみによってなされ、ホルモン療法期間は、DES は 250~500 mg の連日静注 7~10 回後、200~300 mg の内服を 5~120 カ月、CMA は 100 mg、27 カ月であった。

追跡期間は 6 カ月から 11 年 8 カ月におよび、平均 44 カ月であった。なお、原因不明死や他因死と思われたものもすべて癌死としてあつかった。

## 結 果

### 1) 組織分化度による生存率 (Fig. 1)

予想外に、中分化が最も良い結果であり、4 年から 5 年にかけて、高分化、低分化に対し有意差を示したが、全体の生存率に、3 群間で有意差はみられなかった。

### 2) 直腸診所見による生存率 (Fig. 2)

クルミ大以下の small 群 (S) と鶏卵大以上の

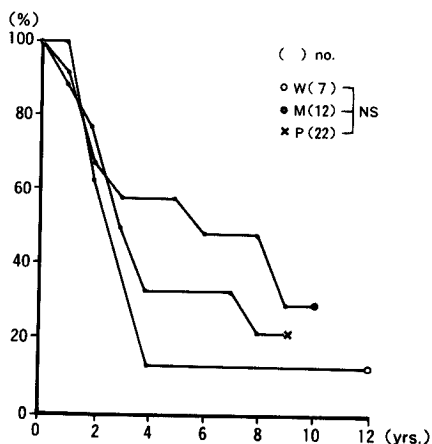


Fig. 1. Survival rate by grade

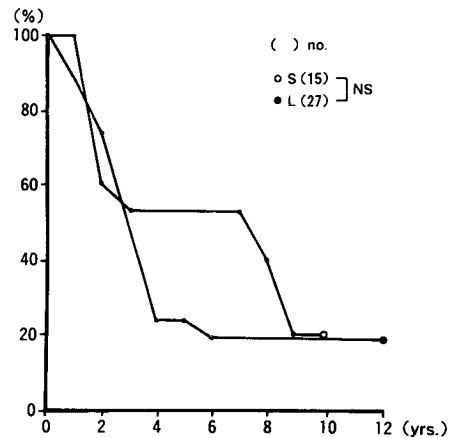


Fig. 2. Survival rate by digital examination

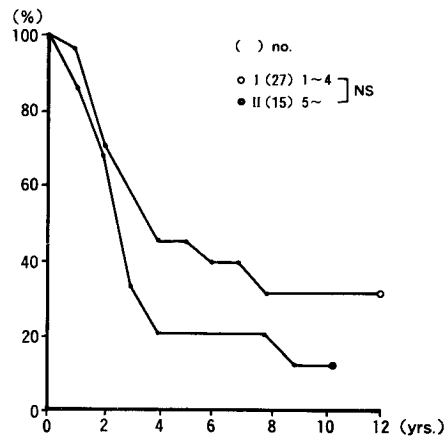


Fig. 3. Survival rate by bone metastasis

large 群 (L) との比較において、S は L に対し、6~7 年の生存率は有意に良好であったが、全体の生存率に有意差はみられなかった。

### 3) 骨転移度による生存率 (Fig. 3)

骨シンチグラムにより、骨転移度を、I. 5 カ所未満、II. 5 カ所以上の 2 群に分け、生存率を検討した。骨転移の程度は予後と平行する傾向を示したものの、II 群の 3 例に各、100 カ月以上の長期生存がみられたため、全体の生存率に有意差は認められない結果となった。

### 4) PACP による生存率 (Fig. 4)

PACP 値正常の 2 例を除き、I. 0.9~50 ku., II. 51 ku. 以上の 2 群に分け、生存率をみると、PACP 値と生存率は逆の相関傾向を示し、有意に II 群の予後は不良であった。

### 5) ALP による生存率 (Fig. 5)

ALP 値を, I 3~10 ku., II 11~50 ku., III 51 ku. 以上に分類し, 生存率を見ると, 3年から7年に

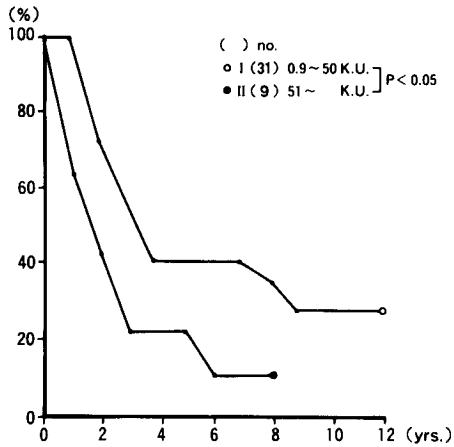


Fig. 4. Survival rate by PACP level

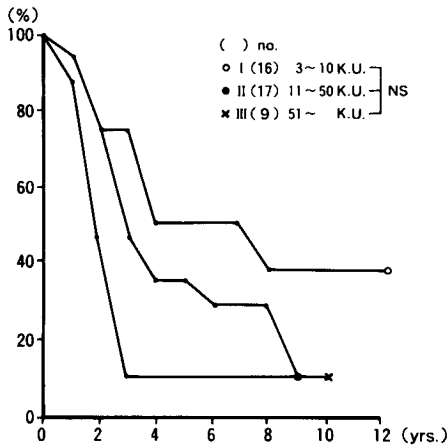


Fig. 5. Survival rate by Al-p level

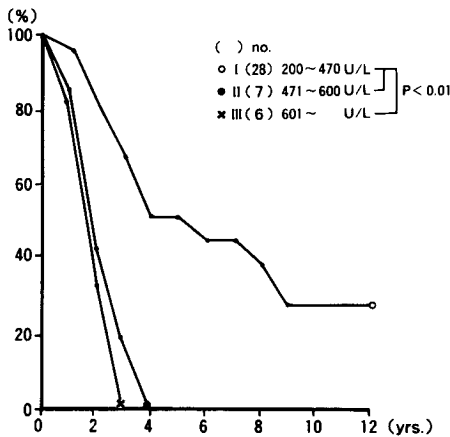


Fig. 6. Survival rate by LDH level

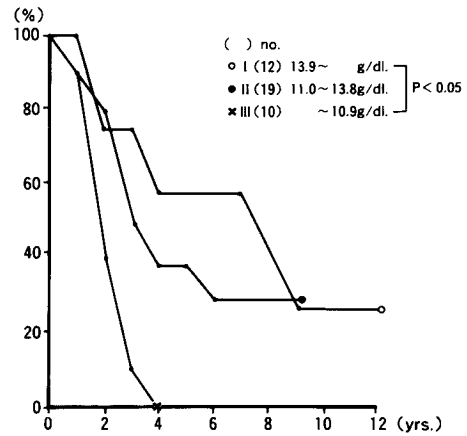


Fig. 7. Survival rate by Hb level

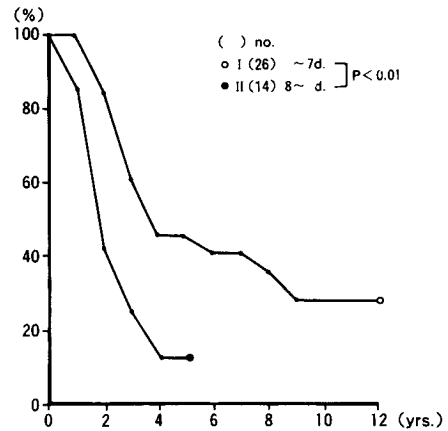


Fig. 8. Survival rate by initial favorable response date

かけて, IIIはI, IIに対し, 有意に予後不良であったが, I, II間, および全体の生存率には有意差はなく, PACP ほどの明瞭な関連性は認められなかった.

#### 6) LDH による生存率 (Fig. 6)

LDH 値を, I 200~470 u/L, II 471~600 u/L, III 601 u/L 以上, に分類し, 生存率をみると, 観察途中のIIの2例, IIIの1例を除くと, 4年までに, II, IIIの全例が癌死し, I, II間, I, III間に有意差が認められた.

#### 7) Hb. による生存率 (Fig. 7)

Hb. 値を I 13.9 g/dl 以上, II 11.0~13.8 g/dl, III 10.9 g/dl 以下に分類し, 生存率をみると, Hb が低値になるに従い, 生存率も低下し, 3年以後に有意差が認められた.

#### 8) 治療に対する反応日による生存率 (Fig. 8)

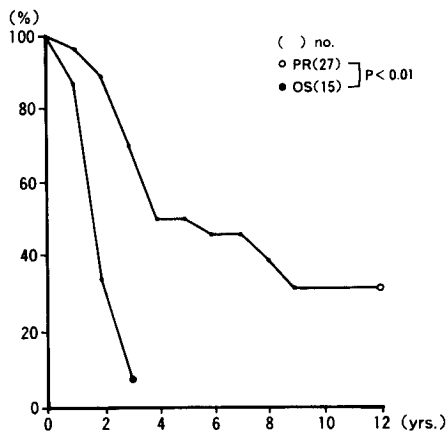


Fig. 9. Survival rate by early effectiveness according to NPCP evaluation criteria

治療に対する反応日を, I. 7日以内, II. 8日以上の2群に分け, 生存率をみると, II群はI群に比して, 有意に予後不良であった。

#### 9) 近接効果による生存率 (Fig. 9)

治療開始3ヵ月後にみられた近接効果を NPCP の基準でみると, 有効と思われる objective stable (OS) 以上は97%に認められたが, PR と OS を比較すると, 2年以後に有意差がみられ, OS は予後不良であった。

## 考 察

前立腺癌の抗男性ホルモン療法は, 1941年, Huggins and Hodges<sup>6)</sup> によって報告され, 以来, 治療の主流を占めてきた。しかしながら, 進行性前立腺癌患者の70~80%にみられる高い近接効果にも拘らず, 約50%は3年以内に再燃し, 再燃例の予後は不良とされる<sup>6-8)</sup>。したがって, ホルモン療法に対する反応性や反応期間の予測は非常に重要であり, 病理組織学的, 生化学的研究によって, 種々検討されている<sup>6)</sup>。

臨床的な予後関連因子として, 小林ら<sup>9)</sup> は stage, 組織型, 酸フォスファターゼ, アルカリフォスファターゼ, 尿路通過障害, 赤沈, 血色素量, リンパ球数, BUN を, 古川ら<sup>10)</sup> は performance status, T.N.M 分類, 組織学的悪性度 (Mostofi および Gleason 分類) およびアルカリフォスファターゼを, 丸岡ら<sup>11)</sup> は前立腺性酸性フォスファターゼの正常化, 組織分化度を, そして仁平<sup>12)</sup> は初期治療に対する反応度, 貧血をあげている。

われわれの検討は進行症例のみについてのものであり, 検討項目のうち, 臨床検査成績の多くは異常値な

ので, 比較の便宜上, 一部は正常値群, 軽~中等度異常値群, そして高度異常値群の3群に分類して行った。

組織分化度とホルモン依存性には相関性が示唆され<sup>13)</sup>, 一般に, 低分化の予後は不良とされる<sup>11,14)</sup>が, 有意差をみない, との報告<sup>12,15)</sup>もあり, 特に高分化と中分化との有意差は示されていない。われわれの成績では, 中分化が最も良い傾向を示したが, 有意差はみられず, その理由として, 穿刺生検による限られた組織片では, tumor heterogeneity, primary tumor の带状構成という, 本症の特性を充分証明しえないこと<sup>6)</sup>, また, androgen receptor の関与<sup>16)</sup>, なども考えられるが, 本検討における症例は全例が stage D<sub>2</sub> であるという特異性, そして症例数が少ないことによる bias が最大の原因であろう。前立腺の直腸診には客観性に欠け, 腫瘍量を正確に評価できない, などの欠点はあるが, 本検討のごとき進行例では, 一般に, 前立腺サイズと腫瘍量とは平行する傾向がみられること, 大きな腫瘍の予後は不良となることが予想される, などの理由から直腸診所見を反応評価の指標として検討した。しかし, 予期したごとく, L群は予後不良の傾向を示したものの, 分化度や BPH の関与も示唆され, 両群間に有意差は認められなかった。

Soloway ら<sup>17)</sup> は, ホルモン療法を受けた進行性前立腺癌患者の骨転移度を4群に分類し, 予後との関連を検討し, 骨転移度と予後の悪化度が並行することを認めている。本報告においても, 同様の傾向は認められたが, 有意差は得られず, その理由は前述のごとく, 広範な骨転移を有した20例中3例の長期生存がみられたためと考えられた。

ALP と予後との関連性も認められており<sup>9,10,18,19)</sup>, 自験例においても, 高度異常値群の予後は有意に不良であり, 転移性前立腺癌の85%は骨転移とされ<sup>17)</sup>, ALP の骨転移のマーカーとしての有意性<sup>18-20)</sup>から当然のことであろう。

PACP は特異性に欠けるとはいえ, 前立腺癌の腫瘍マーカーとして, 頻用されており<sup>20)</sup>, その高値例の予後は不良とされている<sup>6,9,11,21)</sup>。自験例においても, PACP 51 ku. 以上は予後不良であった。なお, 図には示さなかったが, PACP 正常の2例中1例は低分化型であり, 3年で癌死したごとく, 酸性フォスファターゼ産生の乏しい, 低分化癌の存在にも注意が必要であろう<sup>22)</sup>。

LDH と前立腺癌の予後との関連についての報告はみあたらないが, LDH の悪性腫瘍のマーカーとしての意義は広く知られており, 本検討では, 高値例は有意に予後不良であった。LDH は進行性前立腺

癌の経過観察に有用と思われた。

前述のごとく、進行性前立腺癌の多くは骨転移を有しており、当然のことながら貧血に帰結する。小林ら<sup>9)</sup>は Hb 12 g/dl 未満例を予後不良とし、仁平<sup>12)</sup>は1年以内の死亡例の半数に貧血を認めている。本検討でも、Hb. と予後とは相関し、特に Hb 11 g/dl 未満例の予後はきわめて不良であった。

Vihko ら<sup>23)</sup>は、PACP の下降率がホルモン療法に対する反応度を予告し、PACP が除手術後7日以内に正常化した例は12カ月間進行しなかった、と報告し、丸岡ら<sup>14)</sup>は、内分泌療法中に、血清酸性フォスファターゼが1度でも正常化した群の予後は良好であったと、報告している。本報告において、われわれは治療に対する反応を、自覚症状、PACP、そして直腸診所見から判断し、予後との関連を検討した結果、全例に有利な反応がみられ、改善パターンは PACP の先行20例、症状の先行18例、PACP と症状の同時3例、直腸診所見の先行1例であり、増悪例はみられず、反応の遅延は予後不良因子となりえることを認めた。

前立腺癌の転移部位の多くは骨であることから、薬物療法による臨床効果判定法には多くの論争がみられる<sup>24)</sup>。われわれは、NPCP<sup>3)</sup>の効果判定基準に従って、治療3カ月後の近接効果と予後との関連を検討し、有効と思われる OS 以上を97%に認め、PR、OS 間の予後に有意差が示された。松岡ら<sup>25)</sup>は、内分泌併用化学療法と内分泌療法を比較し、両群間の予後に有意差を認めなかったが、同様に、近接効果が予後に反映されることを示唆している。なお、治療法による予後への影響も当然のことながら考えられるのでホルモン単独群と除手術併用群とを比較したが、有意差は得られなかった。

本検討結果から、内分泌療法中の進行性前立腺癌の予後を左右する因子として、PACP、LDH、Hb., 治療に対する反応性、そして近接効果などが考えられた。

## 結 語

1976年1月より1987年12月までに経験した前立腺癌患者のうち内分泌療法が施行された臨床病期 D<sub>2</sub> 42例について、臨床的事項と予後との関連を検討した結果、PACP、LDH、そして Hb. の著しい異常値、治療に対する反応の遅延、そして近接効果などが予後不良因子として考えられた。

## 文 献

1) The Veterans Administration Cooperative

- Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* **124**: 1011-1017, 1967
- 2) Lepor H and Catalona WJ: Is early or delayed androgen deprivation best? *Problem in Urology* **1**: 133-143, 1987
- 3) 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1版, 金原出版, 東京, 1985
- 4) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R. et al: Chemotherapy programs of the National Prostatic Cancer Project (NPCP). *Cancer* **45**: 1937-1946, 1980
- 5) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. *Cancer Res* **1**: 293-297, 1941
- 6) Grayhack JT, Keeler TC and Kozlowski J M: Carcinoma of the prostate. Hormonal therapy. *Cancer* **60**: 589-601, 1987
- 7) Sogani PC and Fair WR: Treatment of advanced prostatic cancer. *Urol Clin North Am* **14**: 353-371, 1987
- 8) 町田豊平, 三木 誠: 前立腺がん. 総合臨牀 **33**: 119-123, 1984
- 9) 小林徳朗, 三品輝男, 都田慶一, ほか: 前立腺癌の臨床統計的観察. 西日泌尿 **41**: 487-496, 1979
- 10) 古川洋二, 田中啓幹: 前立腺癌の予後関連因子の検討. 西日泌尿 **48**: 351-355, 1986
- 11) 丸岡正幸, 安藤 研, 野積邦義, ほか: 前立腺癌の内分泌療法. 日泌尿会誌 **73**: 432-437, 1982
- 12) 仁平寛己: 前立腺癌の内分泌療法. 日泌尿会誌 **77**: 1910-1914, 1986
- 13) 藤井 浩: 前立腺癌の組織学的, 内分泌学的研究. 日泌尿会誌 **72**: 1413-1429, 1981
- 14) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, ほか: Stage D<sub>2</sub> 前立腺癌の内分泌療法. 日泌尿会誌 **79**: 1-10, 1988
- 15) 福谷恵子, 三方律治, 武内 巧, ほか: 前立腺癌の治療成績. 日泌尿会誌 **78**: 1821-1826, 1987
- 16) Matsumura T, Naito H, Yamaguchi K, et al.: Histochemical observation of R1881-binding protein in human prostatic cancer. *Urol Int* **38**: 21-28, 1983
- 17) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al.: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* **61**: 195-202, 1988
- 18) Wajsman Z, Chu TM, Bross D, et al.: Clinical significance of serum alkaline phosphatase isoenzyme levels in advanced prostatic carcinoma. *J Urol* **119**: 244-246, 1978
- 19) Bishop MC, Hardy JG, Taylor MC, et al.: Bone imaging and serum phosphatases in prostatic carcinoma. *Br J Urol* **57**: 317-326, 1985

- 20) 島崎 淳, 布施秀樹: 前立腺癌の腫瘍マーカー.  
臨泌 **39**: 379-386, 1985
- 21) The Veterans Administration Cooperative  
Urological Research Group: Factors in the  
prognosis of carcinoma of the prostate. J  
Urol **100**: 59-65, 1968
- 22) Bruce AW: Acid phosphatase in clinical med-  
icine. Problems in Urology **1**: 21-33, 1987
- 23) Vihko P, Kontturi M, Lukkarinen O, et al..  
Immunoreactive prostatic acid phosphatase  
in prostatic cancer. J Urol **133**: 979-982,  
1985
- 24) 赤座英之, 宇佐美道之, 古武敏彦, ほか: 前立腺  
癌の薬物療法における臨床効果判定基準につい  
て. 泌尿紀要 **33**: 894-904, 1987
- 25) 松岡 啓, 吉武信行, 野口正典, ほか: 前立腺癌  
初期治療における内分泌併用化学療法の検討. 日  
泌尿会誌 **79**: 1559-1566, 1988
- (Received on March 19, 1990)  
(Accepted on August 13, 1990)