

原 著

前立腺癌再燃時におけるガンマセミノプロテイン (γ -Sm) の 予後因子としての有用性について

岩 渕 和 明

The Clinical Usefulness of Gamma-Seminoprotein as a Prognostic Factor at Relapse of The Prostate Cancer
KAZUAKI IWABUCHI (Department of Urology Saitama Medical School, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan)

In the present report, it was clarified whether or not cancer markers, namely prostate specific antigen (PSA) and gamma-seminoprotein (γ -Sm), could predict the prognosis for recurrent prostate cancer. Of 139 patients who were diagnosed with prostate cancer over a ten year period between January 1989 and December 1998, data obtained from 43 patients with recurrent prostate cancer were statistically analyzed. Levels of PSA and γ -Sm were measured using the enzyme immunoassay (EIA) method. These patients with relapse prostate cancer were divided into two groups with respect to the median of each marker. Differences in survival periods following relapse were compared by the Kaplan-Meier method. Although PSA and γ -Sm/PSA ratio did not have any statistically significant effect on survival, the 50% survival for the low γ -Sm group (2 years and 7 months) was significantly longer than that for the high γ -Sm group (1 year and 2 months). Also, the γ -Sm/PSA ratio at the time of relapse was significantly lower than that at the initial treatment. As a result, even though PSA was totally ineffective in predicting prognosis following relapse, γ -Sm was shown to be a useful prognostic factor following relapse.

Keywords: prostate cancer, gamma-seminoprotein, prostate specific antigen, free-to-total prostate specific antigen ratio, cancer marker

J Saitama Med School 2002;29:177-180

(Received March 11, 2002)

緒 言

前回、治療前に測定された前立腺特異抗原 (PSA)、ガンマセミノプロテイン (γ -Sm) 値およびその比が予後の推測に役立つかを検討し、 γ -Sm/PSA 比 (= Free/Total PSA ratio) および γ -Sm が予後推定因子として有用であることを報告した。

しかし、再燃前立腺癌については Scher らの指摘のごとく Androgen independent, hormone sensitive と Androgen independent, hormone resistant なものの混在が推測されており¹⁾、したがって、再燃後の生存期間にも、ホルモンの均一性の介在があるかも知れないし、何を指標にすると再燃後の予後を推測できるかも不明である。

また、これらについての検討はほとんどなされていない。

今回、43 例の前立腺癌症例において再燃確認時点での PSA, γ -Sm の腫瘍マーカーならびにその比により

再燃以後の予後を推定しうるかを検討したので報告する。

対象と方法

埼玉医科大学泌尿器科においては、1989 年 1 月より 1998 年 12 月までの 10 年間に、前立腺針生検材料、経尿道的前立腺切除術および恥骨上式前立腺摘出術の手術標本に対し前立腺癌と病理診断がなされたのは 139 件である。これらの症例のうち再燃が確定診断された 43 例を対象に再燃時の PSA, γ -Sm について検討を行った。

PSA はマーカーキット M-PA (enzyme immunoassay 法, 正常値: 3.6 ng/ml 以下), γ -Sm はフィルスタット γ -Sm (enzyme immunoassay 法, 正常値: 4.0 ng/ml 以下) を用いた。定期の追跡は通常約 3 ヶ月ごとの測定がなされているが、再燃が疑われた場合には毎月 1 回の測定を行った。

また、前立腺癌の臨床病期分類 (Stage) および病理学的組織分類 (Grade) は前立腺癌取り扱い規約に準じた¹⁴⁾。

なお、再燃の判定基準は

- ・ PSA 値が正常域をはずれ、かつ前値の 50% 以上の上昇を 2 回認めたもの。
- ・ 前立腺局所再燃を認めたもの。
- ・ 新たなる転移巣の出現を認めたもの。

のいずれかをみたすものとした。

再燃と判定した時点での PSA, γ -Sm の単独, γ -Sm/PSA 比を中央値で低値および高値 2 群にわけ、高値群・低値群間群について、再燃後の生存期間の差異について Kaplan-Meier 法により解析した。生存曲線間では log-rank 検定を用いて有意差を検討した。

なお、前立腺癌症例には高齢者が多く、死因について癌死と他因死の区別が必ずしも容易でないため、今回の検討ではこれらを死亡例として一括して解析した。

マーカーおよび比に関して相関係数は Spearman の順位相関を用いて求めた。

初期治療前と再燃時のマーカーおよび比の比較には Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。

群分けしたマーカーと比ごとに対する背景因子の有意差検定には Wilcoxon の順位和検定と分割表分析による χ^2 検定を行った。

検定には市販の StatView4.5 (Abacus Concepts 社) を用いた。

結 果

1. 背景因子

症例 43 例の年齢は 43–84 歳、平均 70.3 歳、中央値 68 歳であった。

初期治療開始より再燃までの期間は 7–359 週、中央値 70 週であった。

再燃後観察期間は 1–345 週、中央値 74 週 (28 週, 115 週) であった。

再燃例の初期治療時の Stage は A が 1 例, C が 4 例, D₂ が 38 例であった。初期治療は非エストロゲン療法が 34 例 (除精術: 6 例, LH-RH アゴニスト + 非ステロイド性抗アンドロゲン剤 (chlormadinone acetate 100 mg/day または flutamide 375 mg/day): 28 例), エストロゲン療法 (diethylstilbestrol phosphate 300 mg/day) が 9 例であった。

また再燃後の治療としてはエストロゲン療法 (diethylstilbestrol phosphate 300 mg/day) が 34 例, 非ステロイド性抗アンドロゲン療法 (flutamide 375 mg/day) が 2 例, 化学療法 (fluorouracil, etoposide, cisplatin: ただし投与量・期間は症例で異なる) が 14 例, 放射線療法 (60 Gy/6 週) が 2 例, 副腎皮質ホルモン少量投与療法 (prednisolone 10 mg/day) が 8 例であった。なお、これらには重複しているものが存在する。

マーカーおよびその比の中央値 (最低値–最高値) は PSA (ng/ml) が 初期治療前が 130 (1.0–4380), 再燃時が 20.0 (0.8–1390) で有意に初期治療前が高値 ($p < 0.001$) であった。 γ -Sm (ng/ml) は初期治療前が 82.0 (1.0–4190), 再燃時が 5.6 (0.9–100.0) で有意に初期治療前が高値 ($p < 0.001$) であった。 γ -Sm/PSA 比は初期治療前が 0.70 (0.05–3.27), 再燃時が 0.24 (0.006–3.11) で有意に初期治療前が高値 ($p < 0.005$) であった (Table 1)。

Table 1. Median (minimum-maximum) value of cancer marker and those ratio before therapy and at relapse time

	before therapy	at relapse	Wilcoxon signed rank test
PSA (ng/ml)	130.0 (1.0–4380)	20.0 (0.8–1390)	$p < 0.001$
γ -Sm (ng/ml)	82.0 (1.0–4190)	5.6 (0.9–100.0)	$p < 0.001$
γ -Sm/PSA ratio	0.70 (0.05–3.27)	0.24 (0.006–3.11)	$p < 0.005$

マーカーの相関では PSA : γ -Sm は初期治療前が +0.826, 再燃時が +0.539 であった。PSA : γ -Sm/PSA 比は初期治療前が -0.132, 再燃時が -0.234 であった。 γ -Sm : γ -Sm/PSA 比は初期治療前が +0.089, 再燃時が +0.269 であった (Table 2)。

Table 2. Correlation of PSA, γ -Sm and γ -Sm/PSA ratio (Spearman rank correlation coefficient)

	before therapy	at relapse
PSA : γ -Sm	+0.826	+0.539
PSA : γ -Sm/PSA	-0.132	-0.234
γ -Sm : γ -Sm/PSA	+0.089	+0.269

2. 再燃後生存期間への影響

全症例 43 例における PSA および γ -Sm/PSA 比においては有意な生存への影響を認めなかった (Fig. 1, Fig. 2)。

γ -Sm では低値群の再燃後 50% 生存期間が 2 年 7 ヶ月、高値群は 1 年 2 ヶ月と低値群が有意に良好であり ($p < 0.005$, Fig. 3), γ -Sm の高値群と低値群間における再燃時 PSA, 初期治療時 Grade, Stage では有意差は認められず、年齢, γ -Sm/PSA 比では γ -Sm 低値群で年齢が有意に高く ($p < 0.05$), γ -Sm/PSA 比が有意に低くなる ($p < 0.001$) ことが認められた (Table 3)。

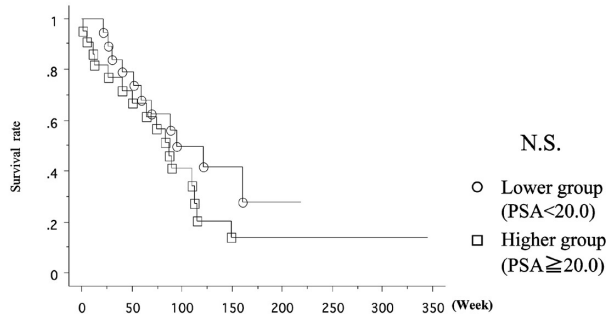
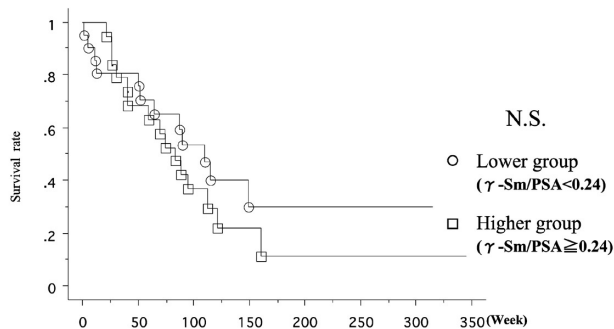
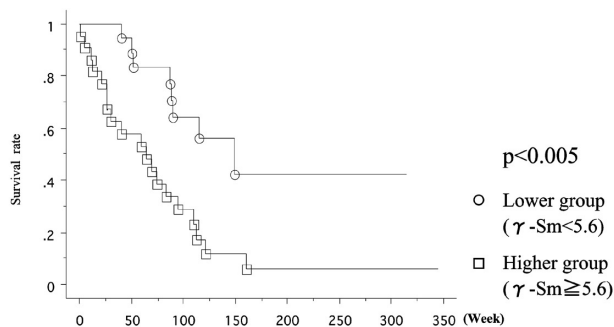


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve in PSA. (log-rank test)

Fig. 2. Kaplan-Meier survival curve in γ -Sm/PSA ratio. (log-rank test)Fig. 3. Kaplan-Meier survival curve in γ -Sm. (log-rank test)Table 3. Background of γ -Sm in all patient (n=43)

	γ -Sm		
	higher group (γ -Sm ≥ 5.6 , n=22)	lower group (γ -Sm < 5.6, n=21)	
Age*	63(42-83)	72(54-81)	p<0.05 *
Stage A	0	1	N.S. **
B	0	0	
C	1	3	
D ₁	0	0	
D ₂	21	17	
Grade well	0	2	N.S. **
mod.	16	13	
poor.	6	6	
PSA*(ng/ml)	28.0(1.8-1390)	16.0(0.8-193.0)	N.S. *
γ -Sm/PSA *	0.90(0.04-3.11)	0.14(0.006-1.75)	p<0.001 *

*: median (minimum-maximum) value

*: Wilcoxon rank-sum test

*: Contingency table (χ^2 test)

また、年齢別の再燃後生存期間の比較では有意に高齢者群が予後良好であった ($p < 0.05$, Fig. 4) が年齢の高値群と低値群間における再燃時 PSA, γ -Sm/PSA 比, 初期値治療時 Grade, Stage に有意差は認められず, γ -Sm だけに高齢者群で γ -Sm が有意に低くなる ($p < 0.05$) ことが認められた (Table 4).

さらに初期治療が非エストロゲン療法である 34 例に限定した検討でも再燃時 PSA および γ -Sm/PSA 比においては有意な生存への影響を認めず, 再燃時 γ -Sm では低値群が有意に再燃後の良好な生存期間の延長が認められた ($p < 0.05$).

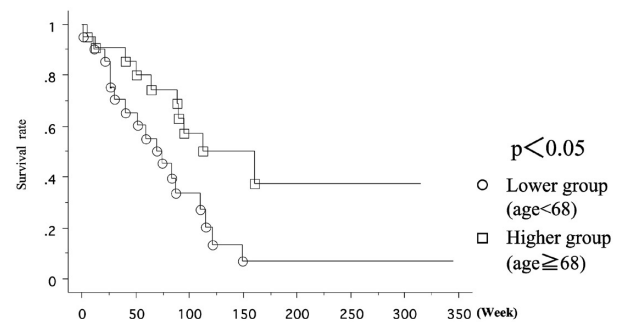


Fig. 4. Kaplan-Meier survival curve in age. (log-rank test)

Table 4. Background of age in all patient (n=43)

	Age		
	higher group (age ≥ 68 , n=22)	lower group (age < 68, n=21)	
Stage A	1	0	N.S. **
B	0	0	
C	4	0	
D ₁	0	0	
D ₂	17	21	
Grade well	2	0	N.S. **
mod.	12	17	
poor.	8	4	
PSA*(ng/ml)	17.0(0.8-1100)	27.0(7.1-1390)	N.S. *
γ -Sm*(ng/ml)	3.1(0.9-73.0)	8.6(1.3-100.0)	p<0.05 *
γ -Sm/PSA *	0.18(0.006-3.11)	0.37(0.02-1.85)	N.S. *

*: median (minimum-maximum) value

*: Wilcoxon rank-sum test

*: Contingency table (χ^2 test)

考 察

再燃確認の時点で測定された PSA 値はその後の予後推定する因子としては力価が小さく, 臨床的意義は少ないと考えられた。

一方, 年齢が加味されたときには再燃時 γ -Sm 値がその後の予後と深く相関していることが示唆されていた。

年齢が再燃後の予後に相関し, 予後推定因子のひとつ

つであることについて、高齢者の結腸²⁾、肺³⁾、胸部^{4,5)}、前立腺⁶⁾、腎臓⁷⁾、メラノーマ⁸⁾などでは進行が遅延がするという報告があり⁹⁻¹¹⁾、再燃前立腺癌においても同様である可能性が予測される。

また、初診時の γ -Sm/PSA比は予後因子として有用であったものの一旦再燃をみた後の予後の予測に関して有力なものではなかった。この理由として、初診時および再燃時に測定される各々のマーカー値間の背景の差異、さらに再燃診断時の癌病勢(Stageを規定する因子)の不均一性、症例数の違い、などが考えられたが原因を明示することはできなかった。

黒川らはPSA ratioは治療による影響を受けず変化しないと報告している¹²⁾。しかし、今回の研究では再燃時に γ -Sm/PSA比は有意に低下した($p < 0.05$)。これはSteinらによる再燃時のPSA ratio低下の報告と合致したものである¹³⁾。なお、 γ -Sm/PSA比はPSA ratioと約同等のものであることは前述した。黒川らによれば4週間後の一時点のPSA ratioが検討されたが、今回の検討症例は、初期治療開始より長期間(中央値1年5ヶ月)にわたって経過観察が行われたものであり、観察期間による差異と考える。

今後 γ -Sm (Free PSA)の研究がさらに進むことが予想される。今回の検討結果はこのFree PSAが再燃の時点において予後予測を可能にする有用な因子となりうる可能性を示唆するものであった。

結 語

前立腺癌の再燃時において前立腺特異抗原(PSA)の値により再燃後の予後の推定はできなかったにもかかわらず、ガンマセミノプロテイン(γ -Sm)値が再燃後の予後因子としても有用であることが示唆された。

(本論文の要旨は第66回日本泌尿器科学会東部総会において発表した。)

謝 辞

最後に本検討を行うにあたり御指導いただいた埼玉医科大学泌尿器科学教室 岡田耕市教授、加藤幹雄助教授に深謝いたします。

参考文献

- 1) Scher HI, Steineck G, Kelly WK. Hormon-refractory (D3) prostate cancer. Refining the concept. *Urology* 1995;46:142-8.
- 2) Calabrese CT, Adam YG, Volk H. Geriatric colon cancer. *Am J Surg* 1973;125:181-4.
- 3) Ershler WB. Bronchogenic cancer, metastasis, and aging. *J Am Geriatr Soc* 1983;31:673-6.
- 4) Herbsman H, Feldman J, Seldera J, Gardner B, Alfonso AE. Survival following breast cancer surgery in the elderly. *Cancer* 1981;47:2358-63.
- 5) Schottenfeld D, Robbins GF. Breast cancer in elderly women. *Geriatrics* 1971;26:121-31.
- 6) Wilson JM, Kemp IW, Stein GJ. Cancer of the prostate. Do younger men have a poorer survival rate? *Br J Urol* 1984;56:391-6.
- 7) Saitoh H, Shiramizu T, Hida M. Age changes in metastatic patterns in renal adenocarcinoma. *Cancer* 1982;50:1646-8.
- 8) Ershler WB, Stewart JA, Hacker MP, Moore AL, Tindle BH. B16 murine melanoma and aging: slower growth and longer survival in old mice. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:161-4.
- 9) Armitage P, Doll R. A two stage theory of carcinogenesis in relation to the age distribution of human cancer. *Br J Cancer* 1957;11:161-9.
- 10) Stein WD. Analysis of cancer incidence data on the basis of multistage and clonal growth models. *Adv Cancer Res* 1991;56:161-213.
- 11) Pili R, Guo Y, Chang J, Nakanishi H, Martin GR, Passaniti A. Altered angiogenesis underlying age-dependent changes in cancer growth. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1303-14.
- 12) 黒川真輔, 鈴木一実, 森田辰男, 小林裕, 村石修, 徳江章彦. 前立腺マーカーとしてのFree/Total PSA比の有用性の検討. *西日泌尿* 2001;63:589-93.
- 13) Stein A. Serum free/total prostatic-specific antigen in prostate cancer patients treated with LH-RH agonists. *Eur J Urol* 1997;32:61-8.
- 14) 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2版. 東京; 金原出版; 1992.