多変量解析による前立腺癌予後因子の検討

- 1) 群馬大学医学部泌尿器科
- 2) 桐生厚生総合病院泌尿器科
- 3) 佐久市立国保浅間総合病院泌尿器科

今井 強一¹⁾ 鈴木 孝憲¹⁾ 小林 幹男¹⁾ 高橋 修¹⁾
 中田 誠司¹⁾ 松尾 康滋¹⁾ 土屋 清隆¹⁾ 山中 英寿¹⁾
 登丸 行雄²⁾ 三木 正也³⁾

群馬大学グループ泌尿器腫瘍研究会

THE ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS FOR PROSTATE
CANCER BY MULTIVARIATE ANALYSIS

Kyoichi Imai¹⁾, Takanori Suzuki¹⁾, Mikio Kobayashi¹⁾, Osamu Takahashi¹⁾, Seiji Nakata¹⁾,
 Yasushige Matsuo¹⁾, Kiyotaka Tsuchiya¹⁾, Hidetoshi Yamanaka¹⁾,
 Yukio Tomaru²⁾ and Masaya Miki³⁾

1) Department of Urology, Gunma University School of Medicine

2) Department of Urology, Kiryu Kosei Hospital

3) Department of Urology, Asama General Hospital

Multivariable analysis (quatication method I and II) was used to investigate the relationship between survival rates and prognostic factors. The items studied were age, stage, pathological differentiation, gait disturbance, acid phosphatase and erythrocyte sedimentation rate (ESR). The data were available for 353 patients for all items.

The significance of each item was evaluated in all patients-group, subgroup stratified by their cause of death, and subgroup stratified by their stage. The significance of age and gait disturbance which represent the general condition was proven in all patients, non-cancer death group and stage ABC group. In the cancer death group, stage D group was the most significant as prognostic factor. ESR was the most significant in the stage D group and the significance was gradually increased with the observation time.

Key words: prostate cancer, prognostic factor, multivariate analysis

要旨: 予後因子研究の重要性は各症例の予後予測といった意味のみならず, 治療法等における比較評価時にも有用な情報を提供する。

前立腺癌353症例において, 年齢・歩行障害・赤血球沈降速度 (ESR)・酸性ホスファターゼ・病期・病理学的分化度の6因子からなる予後因子研究を行った。検討法は全症例・死因別・病期別に対象を分け, 多変量解析数量化1・2類を用いて施行した。

年齢・歩行障害といった全身状態を表す因子は全症例・非癌死・病期 A, B, C を対象とした時その重要度は高かった。癌死例対象では病期が, また病期 D 症例対象においては ESR の重要度が高かった。ESR は病期 D において観察年数3年目よりその重要度が高かった。

キーワード: 前立腺癌, 予後因子, 多変量解析

緒 言

前立腺癌予後因子の研究を, 年齢・病期・病理学的悪性度・腫瘍マーカー・活動性・赤血球沈降速度 (ESR) の6項目を対象に, 生存因子と (前立腺) 癌死因子と

いう視点より行った。これらの中で前4因子は腫瘍学における予後因子として基本的なものであり^{1)~5)}, それぞれ生存因子ないしは癌死因子として有効な予後因子であることが前立腺癌においても唱えられてい

る¹⁾²⁾⁴⁾。高齢者に見られる本疾患の予後は合併症あるいは活動性といった患者の健康度とも関係があり、症例の全身状態を表す因子を含んだ研究方法が採用される事が望ましい。この全身状態を表す因子として medical score⁶⁾、performance status⁷⁾等が使用されている。しかし、これらは生存予後にて評価した時は有効な因子となり得ても、癌死予後との関連性では疑問が持たれる因子である。

そこで、上記因子中より腫瘍学上の基本因子・症例数・単独因子としての生存予後に対する有用性等を考慮して年齢・病期・病理学的分化度・腫瘍マーカー・活動性としての歩行障害の程度・ESR を選び、それらの予後因子としての重要性を前立腺癌症例全体・病期 D の症例あるいは癌死症例の 3 種に層別化し、多変量解析にて再評価した。

対象と方法

1974～1988年に群馬大学ならびにその関連病院で発見された新鮮前立腺癌1,087症例中、検討項目 (Table 1) がすべて記載されていた353例を対象とした。年齢因子は50歳以下・60歳代・70歳代・80歳以上の4群に分類された。病期ならびに病理学的悪性度分類 (以後分化度)は前立腺癌取り扱い規約⁸⁾に従った。ESR は1時間値をもって検討し、20mm 以下・21～49mm・50mm 以上の3群に分類した。ESR は外的要因によって容易に影響を受けるので、入院と同時に検査された場合のみを評価対象とした。歩行障害は独歩入院・車椅子入院・担送入院に分類された。酸性ホスファターゼ (AP) は治療前値を対象とし、正常・異常の2群にて検討をした。AP 値はRIA 法にて41例、総 AP 法にて82例、前立腺性 AP 酵素法にて230例が測定されていた。

各因子 (以後 item) の category 方向、すなわち年齢なら高齢化に・歩行障害は無より有りに・ESR は低値より高値へ・病期は進行に・分化度は未分化に・AP は異常値に向かい予後不良と予想した。検討結果がこの予想に沿った時は正の相関とし、逆の時は負の相関とした。

今回は治療因子は割愛したが、95%以上の症例において去勢術・エストロゲン・プロゲステロン・LHRH アナログあるいはエストラサイト療法等の内分泌療法が施行されていた。

本研究でも item 別に癌死因子としての有用性を評価した。死因は、各医療機関毎に死亡台帳・電話あるいは手紙により調査されその報告に従い決定された。

生存率は generalized Wilcoxon 法により、他は χ^2 検定により評価され、 $p \leq 0.05$ にて有意の差あるいは相関があると判断した。また多変量解析は数量化1類

Table 1 Items studied for all patients

item	category			
	1	2	3	4
age	≤ 59 (19)	60-69 (85)	70-79 (180)	≥ 80 (69)
gait disturbance	can walk (282)	on chair (51)	in bed (20)	
ESR	≤ 20 (172)	21-50 (120)	< 50 (61)	
AP	normal (151)	abnormal (202)		
stage	A (27)	B (61)	C (73)	D (192)
tumor differentiation	well (56)	moderately (153)	poorly (144)	

() : number of patients

Table 2 Independency of items studied

	AP	tumor differentiation	stage	ESR	gait disturbance
age	**	ns	ns	ns	***
gait disturbance	ns	ns	ns	**	
ESR	ns	ns	ns		
stage	**	**			
tumor differentiation	***				

ns : not significant, ** : $p \leq 0.01$, *** : $p \leq 0.001$

と2類で行った⁹⁾。

結 果

I. 各 item の基本的検討

前立腺癌予後因子研究において ESR を item として使用した多変量解析報告はない。ここでは ESR を中心に各 item の独立性と重要度の確認を行った。

検討 item 間の重複を避ける目的と、相関性が強い item 間における互いの干渉により生ずる多変量解析の正確な評価の妨げを防止するために、解析を行う前に各 item 間の独立性を χ^2 検定にて検討した。年齢と歩行障害・年齢と AP・歩行障害と ESR・病期と分化度・病期と AP・分化度と AP に有意の正の相関を示した (Table 2)。死因別 (Ⅲの項参照) あるいは病期別 (Ⅳの項参照) にも各 item の独立性を検討したが、全症例における場合とほぼ同様の結果であったので割愛した。病期・分化度・年齢・腫瘍マーカー (AP) といった item は相互に相関性を示す事が多かったが、これら緒言でも述べた様に予後因子研究 (特に前立腺癌において) の基本的骨格を成すものと考えられたので対象 item として使用した。ESR と歩行障害に相関性が

認められたが、(1) 歩行障害と年齢に相関 ($p \leq 0.01$) が認められたものの ESR と年齢間には認められなかった。(2) ESR の年齢は以後に提示された結果の如く item として異なった動きをしている部分があった事の 2 点より異なった性格を有する item として使用を決定した。

各 item 別に、それぞれの category 間で生存曲線の統計的検定を施行した (Table 3)。歩行障害・ESR・分化度にすべての category 間で有意の差を認めた。また、年齢では 70 歳代と 80 歳以上、病期では B と D ならびに C と D の category 間にのみ有意の差が認められた。AP では有意の差は認められなかった。

II. 全症例における多変量解析

診断から死亡日までの生存日数を数量化 I 類より得られた偏相関係数により検討した。偏相関係数は他因子の影響を除いた各因子の予後に対する重みと考えることができる。この重みに従い生存予後不良の順位決定すると、ESR・病期・歩行障害・分化度・年齢・AP であった。全身状態を表す item が比較的上位を占めていた。各 item の category を検討すると歩行障害・ESR・分化度は正の相関性を示したが、年齢 (50 歳代)・病期 (特に A)・AP (正常) においては負の相関性を示した (Table 4)。この問題は考察のところで再び述べる事とする。この時の基準日数は 1,167.5 日、重相関係数は 0.4181 であった。

数量化 II 類にて年度別に生存予後に対する関連性を検討した (Table 5)。年齢の偏相関係数は経過と共に上昇し、逆に分化度は下降の傾向がみられた。また AP は常に低い値を示した。item 全体の中で個々の重みを決定するといった意味からすると各年度における順位はめまぐるしく変り、有効な情報とはならなかった。この原因を前立腺癌死が全死因中に約 50% のみしか含まれないことにあると考え、死因別に解析を行った。

III. 死因別多変量解析

前立腺癌死と他因死に分け、各 item との相関をみた。全死亡例 183 例の内訳は、前立腺癌死 83 例・他因死 80 例・不明 20 例であった。不明を除いた 163 例にて死因との相関性検討を行った。年齢・病期・AP に有意の差が認められ、ESR・分化度・歩行障害には有意の相関

Table 3 Statistical evaluation for survival rates

item	category					
	1 vs 2	1 vs 3	1 vs 4	2 vs 3	2 vs 4	3 vs 4
age	ns	ns	ns	ns	ns	**
gait disturbance	**	**	—	**	—	—
ESR	**	**	—	**	—	—
AP	ns	—	—	—	—	—
stage	ns	ns	ns	ns	**	**
tumor differentiation	*	**	—	**	—	—

ns : not significant, * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$,

(—) : no evaluable category

Table 4 Multivariate analysis by quantification method I (in all patients)

item	category				partial coefficient
	1	2	3	4	
age	-59.2	95.6	33.5	-180.8	0.1300(5)
gait disturbance	82.2	-306.3	-56.6		0.1966(3)
ESR	135.5	-8.7	-305.4		0.2122(1)
AP	-37.0	20.9			0.0378(6)
stage	-276.9	14.4	293.0	-69.4	0.2098(2)
tumor differentiation	326.5	25.7	-89.6		0.1683(4)

constant term = 1167.5 days, correlation ratio = 0.4181

() : order of significance as prognostic factor

Table 5 Multivariate analysis by quantification method II (in all patients)

No. of alive PTS	283	213	143	92	66	39
No. of dead PTS	47	86	127	150	160	171
observation year	1	2	3	4	5	6
age	0.1269(3)	0.0862(5)	0.0898(5)	0.1277(4)	0.1450(3)	0.2534(1)
gait disturbance	0.2690(1)	0.1821(3)	0.2435(1)	0.1603(3)	0.1039(5)	0.1550(3)
ESR	0.0591(5)	0.0926(4)	0.2088(2)	0.2125(1)	0.1807(1)	0.0906(5)
AP	0.0477(6)	0.0461(6)	0.0135(6)	0.0729(6)	0.0516(6)	0.0100(6)
stage	0.1173(4)	0.1999(2)	0.2018(3)	0.0810(5)	0.1122(4)	0.1611(2)
tumor differentiation	0.2170(2)	0.2450(1)	0.1931(4)	0.1961(2)	0.1798(2)	0.0994(4)
correlation ratio	0.1733	0.1725	0.2238	0.1608	0.1423	0.1492

() : order of significance as prognostic factor, PTS : patients

Table 6 The relationship between cause of death and item

item	category	cause of death			statistical evaluation ^(a)
		prostate cancer	others	unknown	
age	1	7	4	0	**
	2	27	10	5	
	3	39	45	10	
	4	10	21	5	
gait disturbance	1	60	62	12	ns
	2	16	11	6	
	3	7	7	2	
ESR	1	37	35	9	ns
	2	27	36	5	
	3	19	9	6	
AP	1	23	38	5	**
	2	60	42	15	
stage	1	0	10	1	**
	2	5	15	2	
	3	17	18	3	
	4	61	37	14	
tumor differentiation	1	6	13	1	ns
	2	29	31	10	
	3	48	36	9	

^(a): Statistical evaluation was performed between prostate cancer and others by chi-square test (**: $p \leq 0.01$, ns: not significant).

は認められなかった(Table 6)。ただし、ESRはcategoryを50mm未満群と以上群に分け検討すると有意の差($p \leq 0.05$)が得られた。また年齢は若い群に癌死亡率が高かった。

死因別に多変量解析を行うに当たり、歩行障害における車椅子・担送ならびに病期のA・Bの各2群は症例数が少な過ぎるので、それぞれ1群にまとめた。

数量化I類による前立腺癌死群(Table 7)の解析結果を偏相関係数の大きな順にみると、病期・年齢・分化度・ESR・AP・歩行障害であった。この時の病期が示した偏相関係数は0.4790と全症例における結果(Table 4)より高い値であった。category間ではAPのみが期待された生存日数と負の関連を示した。また全症例の項でみられた若年齢群の生存予後不良(Table 4)は認められなかったが、59歳以下群(category 1)と80歳以上群(category 4)の期待生存日数はわずか473.7日しか異ならず若い年齢群の予後不良傾向を示した。他因死群(Table 8)における偏相関係数の順位は歩行障害・年齢・病期・ESR・分化度・APであり、歩行障害・年齢の偏相関係数も癌死群におけるそれよりも上昇した。category間では年齢における若年齢群の生存予後不良がここでは明らかに示され

Table 7 Multivariate analysis by quantification method I (in patients died of prostate cancer)

item	category				partial coefficient
	1	2	3	4	
age	229.5	47.6	-11.5	-244.2	0.2025(2)
gait disturbance	59.1	-154.3			0.1708(6)
ESR	116.8	-57.6	-145.7		0.1944(4)
AP	-169.5	65.0			0.1825(5)
stage	581.4	536.6	-197.2		0.4790(1)
tumor differentiation	320.6	59.1	-75.8		0.1994(3)

constant term=1738.1 days correlation ratio=0.6513

(): order of significance as prognostic factor.

た。病期におけるcategory 1(A+B)においても期待生存日数は負の相関がみられた。

数量化II類を用いて、前立腺癌死症例群・と他因死症例群を別々に検討した(Table 9, 10)。前立腺癌死群においては、年齢・歩行障害は初年度のみ高い順位を得たが以後下降した。ESR・APは中～下の順位であった。病期・分化度は初年度のみ低い順位であったが以後は高い順位であった。死因に拘らず検討した時より、各itemもその重さについての順位、偏相関係数

も安定し、相関比も上昇した。他因死群についても数量化Ⅱ類解析を用いて検討した。前立腺癌死群と対比しながら結果を見ると、歩行障害の高順位は長期化した。年齢はこの群では4～6年目という後半部分で高

Table 8 Multivariate analysis by quatification method I (in patients died of other causes)

item	category				partial coefficient
	1	2	3	4	
age	-455.9	324.7	69.1	-212.5	0.2246(2)
gait disturbance	122.9	-416.4			0.2585(1)
ESR	56.3	59.5	-450.2		0.1791(4)
AP	30.3	-26.7			0.0303(6)
stage	-279.7	234.4	81.2		0.2027(3)
tumor differentiation	236.9	47.5	-130.1		0.1475(5)

constant term=1191.8 days, correlation ratio=0.4043

() : order of significance as prognostic factor.

い順位を占めていた。ESR・APは両群同様な結果であった。病期は3～6年度に高い順位を認めたが、その偏相関係数は前立腺癌死群における時よりも低かった。分化度は観察1～2年で高い順位と相関性を示したが、以後急速に順位と偏相関係数は低下した。

IV. 病期 ABC と D における多変量解析

病期を ABC 群と D 群にわけ予後因子研究を行った。歩行障害因子を3段階 category に分けると category 当たりの症例数が小さくなり過ぎるので、自力歩行可能群と歩行不能群の2段階 category で検討を加えた。検討された症例の item と category の関連は Table 11, 12 の如くであった。

病期 ABC 群の数量化Ⅰ類解析結果における各 category の期待生存日数をみると、ESR の20以下群・病期 A+B 群・分化度の中分化群が期待された生存日数より短かった (Table 13)。偏相関係数は順位は年齢・歩行障害といった item が上位を占め、分化度・病期が

Table 9 Multivariate analysis by quantification method II (in patients died of pca)

observation year	1	2	3	4	5	6
No. of alive PTS*	59	39	21	11	8	5
No. of dead PTS	24	44	62	72	75	78
age	0.3029(2)	0.2532(3)	0.1075(5)	0.1185(5)	0.0980(5)	0.1581(2)
gait disturbance	0.3580(1)	0.0974(5)	0.0917(6)	0.0393(6)	0.1319(2)	0.0235(6)
ESR	0.1374(4)	0.1272(4)	0.2262(4)	0.2032(3)	0.1142(4)	0.1564(3)
AP	0.1306(5)	0.0194(6)	0.2550(3)	0.1802(4)	0.0608(6)	0.0825(4)
stage	0.1414(3)	0.2846(1)	0.4991(1)	0.3749(1)	0.2906(1)	0.3688(1)
tumor differentiation	0.0758(6)	0.2584(2)	0.3209(2)	0.2298(2)	0.1291(3)	0.0722(5)
correlation	0.3052	0.2754	0.4541	0.3189	0.1969	0.2428

() : order of significance as prognostic factor

*PTS : patients

Table 10 Multivariate analysis by quantification method II (in patients died of other causes)

observation year	1	2	3	4	5	6
No. of alive PTS*	60	46	28	18	11	6
No. of dead PTS	20	34	52	62	69	74
age	0.2650(3)	0.1198(6)	0.1511(3)	0.2076(3)	0.2028(2)	0.2545(1)
gait disturbance	0.2978(2)	0.2523(2)	0.3472(1)	0.2511(1)	0.1133(4)	0.1234(4)
ESR	0.0868(5)	0.1546(3)	0.1216(5)	0.1570(4)	0.1799(3)	0.1413(3)
AP	0.0139(6)	0.1260(4)	0.0081(6)	0.0889(6)	0.0270(6)	0.0189(6)
stage	0.1532(4)	0.1223(5)	0.1700(2)	0.2329(2)	0.2476(1)	0.2023(2)
tumor differentiation	0.3972(1)	0.2643(1)	0.1378(4)	0.1034(5)	0.0797(5)	0.0566(5)
correlation ratio	0.2833	0.1805	0.1679	0.1423	0.1230	0.1413

() : order of significance as prognostic factor

*PTS : patients

これに続いた。基準生存日数は1,242.0日、重相関係数は0.3105であった。

病期D群における各categoryの期待生存日数をみ

Table 11 Prognostic factors studied for stage A, B and C

item	category			
	1	2	3	4
age	≤59 (7)	60-69 (36)	70-79 (87)	≥80 (31)
gait disturbance	can walk (138)	cannot walk (23)		
ESR	≤20 (90)	21-50 (54)	>50 (17)	
AP	normal (102)	abnormal (59)		
stage	A (27)	B (61)	C (73)	
tumor differentiation	well (42)	moderately (67)	poorly (52)	

() : number of patients

Table 12 Prognostic factors studied for stage D

item	category			
	1	2	3	4
age	≤59 (12)	60-69 (49)	70-79 (93)	≥80 (38)
gait disturbance	can walk (144)	cannot walk (48)		
ESR	≤20 (82)	21-50 (66)	>50 (44)	
AP	normal (49)	abnormal (143)		
tumor differentiation	well (14)	moderately (86)	poorly (92)	

() : number of patients

ると、年齢の若年齢群・APの正常群が期待生存日数より短かった (Table 14)。偏相関係数の順位はESRが0.3168と他より圧倒的に高い値を示した。分化度・年齢といったitemがこれに続いた。基準生存日数は1,352.8日、重相関係数は0.1742であった。

Table 13 Multivariate analysis by quantification method I (in patients with stage A, B or C)

item	category				partial coefficient
	1	2	3	4	
age	940.7	397.7	-126.8	-123.9	0.3321(2)
gait disturbance	152.9	-622.3			0.3969(1)
ESR	-91.7	225.6	-385.5		0.2596(5)
AP	85.1	-109.8			0.1149(6)
stage	-403.3	98.2	173.6		0.2660(4)
tumor differentiation	379.3	-196.6	-19.1		0.2763(3)

constant term = 1242.0 days, correlation ratio = 0.3105

() : order of significance as prognostic factor

Table 14 Multivariate analysis by quantification method I (in patients with stage D)

item	category				partial coefficient
	1	2	3	4	
age	-25.1	-6.7	114.7	-203.0	0.1914(3)
gait disturbance	65.3	-143.7			0.1371(4)
AP	-146.6	44.3			0.1149(5)
ESR	278.3	103.3	-296.6		0.3168(1)
tumor differentiation	334.4	128.1	116.0		0.1954(2)

constant term = 1352.8 days, correlation ratio = 0.4174

() : order of significance as prognostic factor

Table 15 Multivariate analysis by quantification method II (in patients with stage A, B or C)

No. of alive PTS*	136	114	83	50	38	24
No. of dead PTS	12	23	38	55	62	65
observation year	1	2	3	4	5	6
age	0.0079(6)	0.1588(6)	0.1909(2)	0.3762(3)	0.3653(1)	0.3956(1)
gait disturbance	0.3416(1)	0.3303(2)	0.3974(1)	0.2962(1)	0.2280(2)	0.2139(2)
ESR	0.0417(5)	0.0877(3)	0.0863(6)	0.0549(4)	0.0409(6)	0.0506(6)
AP	0.0636(4)	0.0639(4)	0.1570(4)	0.2617(6)	0.2207(3)	0.1574(3)
stage	0.1029(3)	0.1649(5)	0.1279(5)	0.0924(2)	0.1218(5)	0.1259(4)
tumor differentiation	0.2120(2)	0.1221(1)	0.1759(3)	0.1707(5)	0.1305(4)	0.1265(5)
correlation ratio	0.1846	0.1653	0.2214	0.2545	0.2279	0.2201

() : order of significance as prognostic factor

*PTS : patients

Table 16 Multivariate analysis by quantification method II (in patients with stage D)

No. of alive PTS*	147	99	60	42	28	15
No. of dead PTS	35	63	89	95	98	106
observation year	1	2	3	4	5	6
age	0.1300(3)	0.1540(3)	0.1532(4)	0.2144(3)	0.1683(3)	0.2097(3)
gait disturbance	0.2642(1)	0.1444(4)	0.1935(3)	0.1084(5)	0.0715(5)	0.1715(4)
ESR	0.0749(4)	0.1579(2)	0.3160(1)	0.3568(1)	0.3198(1)	0.2304(2)
AP	0.0367(5)	0.1173(5)	0.0980(5)	0.1160(4)	0.1360(4)	0.1582(5)
tumor differentiation	0.2018(2)	0.2784(1)	0.2395(2)	0.2382(2)	0.2227(2)	0.2455(1)
correlation ratio	0.1371	0.1607	0.2139	0.2284	0.1818	0.1706

() : order of significance as prognostic factor

*PTS : patients

病期 ABC 群の数量化Ⅱ類解析において偏相関係数の各 item の変動をみると (Table 15), 歩行障害は常時高値を, 年齢は前期 1 ~ 3 年に低値であったが後期 5 ~ 6 年では高い値を示した. 病期 D において同様な検討を行った (Table 16). 歩行障害は初年度のみ高い偏相関係数値を, 年齢は後期に高い傾向を示した. ESR は 3 年目より高い値を, 分化度は常時 1 ないし 2 位の順位を示した.

考 察

全例を対象とした時, 年齢と歩行障害・ESR と歩行障害・病期と分化度・病期と AP・分化度と AP の間に相関性 (Table 2) が得られた事はほぼ我々の臨床認識に近いものとして納得がいった. しかし年齢と AP の間に相関性が認められたことは予想外であった. 年齢と病期との間には相関性は認められず, 高齢者に特に AP 値が高い症例がいたわけでもなく AP 産生能が高まっているとは思えなかった (結果割愛). また高齢者における肝・腎あるいは他の AP 排泄機構が低下することによって生じているとも考えたが確証はない.

今回の対象症例群では AP を正常と異常に分け検討したが, 生存率の有意の差を認めることが出来なかった. また, category を 2 倍以下と以上に分けても同様であった. 今回の対象症例の母体となった 1,087 例中, AP が測定された 712 例について正常値の 2 倍以下と以上で検討すると生存率に有意の差が見出された (結果割愛). この様に AP の生存因子としての評価はかなり微妙なものであり, 検討症例数によってはこのような結果になるものとも思われる. しかし, AP の癌死因子としての有用性は認められた. 癌死群のみの検討 (Table 7) では期待される生存日数は “正常” は “異常” に比べ短かった. これは病期 D 症例のみの解析 (Table 14) においても認められた. 単純に解釈するならば, 癌死する正常 AP 値を示す (あるいは病期 D の

正常 AP 値を示す) 症例は癌死する異常 AP 値 (あるいは病期 D の異常 AP 値を示す) 症例より予後不良となるが, これは我々の一般的経験とは合わない. 本研究では 3 種類の測定法によって得られた AP 値を正常値上限との比にて評価をしたが, それらの前立腺癌に対する感度 (sensitivity) は異なっている¹⁰⁾とされているので, 同一測定に限定した解析が好ましい様に思われる. しかし, 測定法別検討では 1 群当たりの症例が少なくなり, RIA 測定法群では観察期間が短いといった問題があったので本研究は測定法を考慮にいれずに行われた. AP 測定法あるいは正常値/異常値とした category 化ならびに治療への反応性を含め再検討されるべき問題である.

全症例を対象とした時, 数量化Ⅰ類では全身状態を表すものが予後因子として重要度が高かった事はこの疾患の特性を物語っている. 死因解析でも本疾患の約半数は前立腺癌以外の疾患で死亡している事も上記と同じ理由によると考えて良いであろう. そこで, より純化した前立腺癌予後因子の研究の為, さらに症例群を死因あるいは病期別に分け検討した. 癌死症例における検討では年齢・歩行障害といった全身状態と密接に関連すると思われる item に代り, 病期あるいは分化度といった癌一般の予後因子研究で重要とされている item⁹⁾が予後因子として重要度を増した. また病期 D に前立腺癌死が多い事より病期を ABC と D に分け検討したが, 前者では全身状態関連因子が, 後者では ESR と分化度が予後因子としての重さを評価された.

ESR は貧血・血中タンパク濃度・感染といった全身状態と密接に関連している事が知られているので¹¹⁾, ESR は全身状態を表す item として我々は考えていた. しかし, 多変量解析結果は, ESR が病期 D 前立前立腺癌の重要な予後因子であり, 観察年数が 3 年以上となった時より重要度が発揮される因子と考えられ

る。こういった結果は我々がこれら取組もうとしている時間経過と予後因子価値変化の相関性すなわち time dependent prognostic factor の必要性を示唆している¹²⁾。

本研究の年齢因子解析結果では全症例における検討 (Table 4)・癌死の解析 (Table 6) ならびに病期別検討 (Table 14) のいずれも年齢因子における“若年齢”は負の生存因子であり、癌死と有意の相関性を示すものであった。この結論は若年齢者における癌は高齢者のそれよりも、より生命に対して危険度の高いものであるという考え方¹³⁾¹⁴⁾によっても支持される。しかし、死因別検討 (Table 7, 8) では逆に癌死症例の若年齢群は期待生存日数が長く、非癌死群が短いという一見矛盾する結果が得られたが、若年群と高齢群の期待生存率の差をを思えば若年群の予後は不良と考えられる。

今回の対象母体となった1,087例においても、病期 A 症例の生存率は病期 B と C の間に在り、この生存率は癌死の影響をまったく受けていない (結果割愛)。今回の全症例における検討 (Table 4) において、病期 A の期待される生存日数は-276.9日と病期 D の-69.4日より短かった。死因別検討 (Table 8, ここでは病期 A+B として検討) 病期別検討 (Table 13) においても同様な結果が得られた。これに対して適切な説明が出来ない。

本研究は治療法に関する因子はまったく考慮にいれずに行われた。しかし、この中には早期癌における前立腺全摘や内分泌療法における LHRH agonist といった予後に影響を与える可能性が含まれている問題も多く今後の検討課題となった。

本研究における対象症例数が353であった事はいまだ我々の施行しようとしている研究目標に十分に耐えられる数ではない。幸い、我々のグループには毎年約130例以上の新鮮前立腺癌が登録されてくる体制が整っている¹⁵⁾、近い将来これらを対象に Cox 比例 Hazard 検定による解析を行う予定である。

文 献

- 1) Sylvester, R.J., Suci, S. and Yamanaka, H.: Prognostic factors for randomization and stratification and endpoints for the evaluation of trials. in EORTC Genitourinary Group Monograph 5: Progress and Controversies in Oncological Urology 2, p. 275, Alan, R., Liss, Inc., Paris, 1988.
- 2) Emrich, L.J., Piore, R.L., Murphy, G.P., Brady, M.F. and the Investigators National Prostatic Cancer Project: Prognostic factors in patients with advanced stage prostate cancer. Cancer Research, 45, 5173-5179, 1985.
- 3) Molinari, R. and Bonadonna, G.: General Prognostic Factors. Handbook of Medical Oncology. 3rd ed., p. 45-52, Masson, Milano, 1988.
- 4) Pilepich, M.V., Krall, J.M., Sause, W.T., Johnson, R.J., Russ, H.H., Hanks, G.E., Perez, C.A., Zininger, M. and Martz, K.L.: Prognostic factors in carcinoma of the prostate-analysis of RTOG study 75-06. Int. Radiation Oncology Biol. Phys., 13, 339-349, 1987.
- 5) Carlson, N.L.T., Christesen, I.B.J., Schroeder, H., Bro, V., Erichsen, G., Hamborg-Pedersen, B., Jensen, K.B. and Nielsen, O.H.: Prognostic factors in neuroblastomas treated in Denmark from 1943 to 1980. Cancer, 58, 2726-2735, 1986.
- 6) Henry, K. Miller, J., Loening, S. and Fallon, B.: Comparison of transurethral resection to radical therapies for stage B bladder tumors. J. Urol., 140, 964-967, 1988.
- 7) WHO: Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO offset publication, No. 48, Geneva, 1979.
- 8) 前立腺癌取扱い規約. 第1版, 日本泌尿器科学会・日本病理学会編. 金原出版, 東京, 1985.
- 9) 古川俊之, 田中 博: 重回帰分析. 数量化 I, II 類. 多変量解析プログラムパッケージ入門. 第1版, p. 17-39, p. 128-150, 医学書院, 東京, 1983.
- 10) Bruce, A.W. and Choe, B.K.: Tumor Markers in Prostatic Disease. in Adenocarcinoma of prostate. p. 47-62, Springer-Verlag, London, 1987.
- 11) 三輪史朗: 血液検査. 臨床検査提要, 29版, p. 225-319, 金原出版, 東京, 1983.
- 12) Suci, S., Sylvester, R.J. and Yamanaka, H.: Time dependent prognostic factors in advanced prostatic cancer. (in press)
- 13) Wilson, D.W., Harper, H.M., Jensen, H.M., Ikeda, R.M., Richards, G., Peeling, W.B., Pierrepoint, C.G., and Griffiths, K.: A prognostic index for the clinical management of patients with advanced prostatic cancer: A british prostate study group investigation. Prostate, 7, 131-141, 1985.
- 14) Catalona, W.J. and Scoatt, W.W.: Carcinoma of the Prostate. Campbell's Urology, Vol. 2, 4th ed., p. 1085-1124, Saunders Co., Philadelphia, 1979.
- 15) 中田誠司, 松尾康滋, 清水信明, 川島清隆, 今井強一, 山中英寿, 黒沢 功, 喜連秀夫, 三木正也, 清水嘉門: 群馬県における前立腺癌患者の臨床統計的観察. 北関東医学, 38, 143-147, 1988.
(1990年5月2日受理)