再燃前立腺癌における, 腫瘍マーカー倍加時間

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

秋元 晋 正井 基之 北川 憲一
仲村 寿一 島崎 淳

DETERMINATION OF TUMOR MARKER DOUBLING TIME IN THE PATIENTS WITH PROSTATE CANCER RELAPSED FROM ENDOCRINE THERAPY

Susumu Akimoto, Motoyuki Masai, Norikazu Kitagawa, Toshikazu Nakamura and Jun Shimazaki
Department of Urology, School of Medicine, Chiba University
(Director: Prof. J. Shimazaki)

Twenty seven patients with endocrine therapy relapsed prostate cancer were studied by measuring their prostatic acid phosphatase (PAP), prostate specific antigen (PSA), gamma-seminoprotein (γ -Sm) and alkaline phosphatase (ALP) serially before change of the treatment, and tumor marker doubling time was calculated.

The exponential increase in PAP, PSA and γ -Sm was observed in all patients and ALP showed a similar pattern in some. The values of PAP doubling time were the same as those of PSA, but γ -Sm doubling time was slightly longer than the former ones. Tumor marker doubling time correlated with survival after the increase in markers, and also with time between the start of endocrine therapy and the increase in markers. Patients who showed either NC or PR to chemotherapy had a longer tumor marker doubling time than those with PD. In cases showing progression of bone metastasis, patients with exponential increase in ALP showed worse prognosis when compared with those showing other patterns.

From these results, it was demonstrated that determination of tumor marker doubling time in patients with endocrine therapy relapsed prostate cancer was a valuable method to measure rate of regrowth, and to assess the prognosis after relapse.

Key words: prostate cancer, tumor marker doubling time

要旨: 27例の内分泌療法再燃前立腺癌において, 前立腺性酸性ホスファターゼ(PAP), 前立腺特異抗原(PSA), ガンマセミノプロテイン(γ -Sm)およびアルカリホスファターゼ(ALP)を, 経時的に治療の変更前に測定し, 腫瘍マーカー倍加時間を算出した。すべての例で PAP, PSA および γ -Sm の対数的増加を, ALP では, 一部の症例で同様にみられた。PAP 倍加時間の値は, PSA 倍加時間と同じであるが, γ -Sm 倍加時間はこれらよりも, わずかに長かった。腫瘍マーカー倍加時間は, マーカー上昇からの予後と相関しており, また内分泌療法の開始よりマーカー上昇までの期間とも相関を示した。化学療法に対する効果が PR もしくは NC であった症例の腫瘍マーカー倍加時間は, 効果が PD であった症例よりも長かった。骨転移の増悪をみた例においては, ALP の対数的上昇をみたものの予後は, 他のパターンを示したもののよりも悪かった。

これらの結果より, 内分泌療法再燃前立腺癌で腫瘍マーカー倍加時間の測定は, 再増殖の速度および再発後の予後を知るための価値ある方法であることが示された。

キーワード: 前立腺癌, 腫瘍マーカー倍加時間

緒 言

腫瘍倍加時間は、腫瘍の増殖能を示すものであり、これを求めることは腫瘍の特徴を知り対策をたてるのに重要である。乳癌を含めた癌腫や肉腫の肺や皮下の転移巣の経時的な体積の変化より腫瘍倍加時間が算出されている¹⁾が、前立腺癌では、骨転移病巣は定量化が困難であり、また骨以外に測定し得る転移巣の少ないことより、倍加時間の把握は難しかった。

前立腺癌には、腫瘍マーカーとして、前立腺性酸性ホスファターゼ (PAP)、前立腺特異抗原 (PSA) およびガンマセミノプロテイン (γ -Sm) があり^{2)~4)}、腫瘍マーカー値と前立腺癌の摘除容積とが相関することが報告された⁵⁾。このことより、腫瘍マーカーの推移より腫瘍マーカー倍加時間が求められれば、原発巣や転移巣の測定より得られる腫瘍倍加時間同様の有用性が期待される。

今回、再燃時に腫瘍マーカーは異常値を示した以降の観察において、対数的に上昇することが判明したので、腫瘍マーカー倍加時間を算定しその臨床的意義を検討した。なおアルカリホスファターゼ (ALP) も、一部の症例において対数的に上昇したのでこれについても併せて検討した。

対象および方法

初回治療として内分泌療法を行い、その後再燃した27例を対象とした。これらの内分泌療法の近接効果は良好で、6カ月の時点で腫瘍マーカーが異常前値のものは正常化し、前立腺癌の非観血的治療効果判定基準⁶⁾にて奏効度がPRであった。初回内分泌療法⁷⁾は、去勢直後よりジエチルスチルベステロール2燐酸250~600mg/日を1カ月間投与し、以後ヘキサステロール30mg/日またはエチニルエストラジオール1.0~1.5mg/日内服したもの(19例)もしくは去勢と共に抗アンドロゲン剤の酢酸クロルマジノン100mg/日を投与(3例)、またはアナンドロン150~300mg/日を投与(3例)した。アナンドロン投与は、その後平均9カ月後に酢酸クロルマジノンに変更した。再燃後は、血清PAP、PSA、 γ -SmおよびALPの少なくとも1つが異常値となった時点から内分泌療法が継続されて化学療法に切り替わるまでに3回以上測定された値を用いて倍加時間を求めた。これら症例は、1979年から1989年の間に治療が開始され、初診時の臨床病期はA2: 1例、C: 3例、D1: 5例、D2: 18例であった。臨床病期および組織学的分化度は、前立腺癌取り扱い規約⁸⁾によった。

再燃は、前立腺原発巣の30%以上の増大か骨およびリンパ節における新病変の出現のいずれか一つをもって、再燃時期とした。再燃の内訳は、骨病変の悪化を示したもの、16例、原発巣の増大9例、両者をみたものの2例である。

再燃後の治療として、21例にcyclophosphamide (CPM)、adriamycin (ADM)、CDDP、ifosphamide、etoposideなどを用いた多剤併用療法を行った。その内訳は、施行年代順に、CPM、ADM、CDDP併用療法(CAP)2例、ifosphamide、ADM、CDDP併用療法(IAP)12例、DWA2114R、CPM、ADM併用療法1例、etoposide、ADM、CDDP併用療法(EAP)6例であった。CAP療法、IAP療法は既報⁹⁾の方法にて行い、DWA2114Rを含む併用療法ではDWA2114Rは800mg/m²、CPM 500mg/m²、ADM 30mg/m²、EAP療法ではetoposide 150mg/m²、ADM 30mg/m²、CDDP 60mg/m²を用いた。残りの7例はPerformance status (PS)の悪化もしくは心腎機能の低下により、化学療法は施行されなかった。他病を併発した2例を除いた19例を対象として、化学療法開始後3カ月の時点で前立腺癌の非観血的治療効果判定基準を用いて化学療法の効果を判定した。

腫瘍マーカーおよび一般生化学の測定は通常、治療開始後2週、4週以降2カ月毎に実施した。PAPの測定は、RIA法(栄研キット)もしくはEIA法(ダイナボットキット)を用い正常上限は3ng/mlとした。なお両キットによる測定値はほぼ同一であった⁹⁾。PSAはRIA法(栄研キット)、 γ -SmはEIA法(中外キット)を用い正常上限値はそれぞれ3、4ng/mlとした。ALPは、Bessay-Lowry法にておこない、72~206IU/Lを正常値とした。腫瘍マーカーの倍加時間の算定は、腫瘍マーカー値を縦軸に、横軸に時間(日)を示す片対数グラフにプロットして求めた。複数の腫瘍マーカーが再燃時異常値を示した場合、最も早く異常値となった時を、腫瘍マーカー上昇日とした。

2群間の有意差の検定はt検定を用い、生存率の算定は、Kaplan-Meier法により、その有意差の検定は、generalized Wilcoxon法によった。

結 果

1. 腫瘍マーカー倍加時間

PAPは、測定した27例中8例は再燃後も正常値のままであった。4例はPSAより遅れて異常値となったため、異常値となってから2回以下の測定で他治療へ変更したので、除外した。したがって、残り15例でPAP

図1 Y.T. 67歳, 病期D2内分泌療法治療後のマーカーの変動.

倍加時間を算定した。再燃してから治療法の変更前に、数回測定し得た PSA および、 γ -Sm は18例と9例であり、これより PSA 倍加時間および Sm 倍加時間を計測した。いずれの腫瘍マーカーも、再燃時異常値となつてから治療法変更まで対数的に上昇した。代表例を示す(図1)。病期 D2, 低分化腺癌, 骨転移は Extent of Disease¹⁰⁾ (EOD) 3 であり, 除手術およびエストロゲン投与を行っていたが, 1年6ヵ月後 PSA が異常値となり, ついで PAP, ALP が上昇した。PAP, PSA 倍加時間はそれぞれ24.6日と26.8日であった。骨シンチグラフィにより腸骨, 坐骨に新病変出現が明らかとなり化学療法を施行したが, PSA が異常値となつてから10ヵ月後に癌死した。

PAP, PSA および γ -Sm 倍加時間は, それぞれ 17.4~144日 (平均値52.8日, 中央値36.0日), 21.3~159.0日 (平均値68.8日, 中央値44.4日), 32.4~174.0日 (平均値89.4日, 中央値75.0日) であった。これら3腫瘍マーカー倍加時間の, 相関性を見た(図2)。いずれもよく相関しており, PAP 倍加時間と PSA 倍加時間は, ほぼ同じ値を示したが γ -Sm 倍加時間は, 若干長い値であった。

2. 腫瘍マーカー倍加時間と臨床像

複数の腫瘍マーカー倍加時間を算定しているものはその平均値を用いることより, 全症例の倍加時間を求めた。腫瘍マーカー倍加時間は, 17.4~156.0日(平均値64.6日, 標準偏差45.5日, 中央値41.3日)であった。腫瘍マーカー倍加時間と, 腫瘍マーカーが異常値となつてからの生存期間との関連をみた(図3)。異常値

図2 PAP 倍加時間, PSA 倍加時間および γ -Sm 倍加時間の相関。

となつてから再燃と診断されるまでは, 平均3.8ヵ月であった。腫瘍マーカー倍加時間の中央値で2群に分けて検討したところ, 腫瘍マーカー倍加時間の短いものは, 長いものよりも明らかに腫瘍マーカーが異常値を示してからの子後は不良であった。

内分泌療開始より腫瘍マーカーが異常値を示すまで

図3 腫瘍マーカー倍加時間と腫瘍マーカー再上昇からの予後

図4 腫瘍マーカー倍加時間と治療開始より腫瘍マーカー再上昇までの期間との相関

図5 治療開始より腫瘍マーカー再上昇までの期間と腫瘍マーカー再上昇からの予後

の期間と腫瘍マーカー倍加時間との関係をみた (図4)。両者に正の相関を認めた。腫瘍マーカーが異常値を示すまでの期間を、中央値にて2群に分け腫瘍マーカー上昇からの予後をみると、同様に両群に差をみた (図5)。以上より再燃までの期間が長い例は、腫瘍マーカー倍加時間が長く予後も良いことが分かった。腫瘍マーカー上昇時の年齢と腫瘍マーカー倍加時間との関連は、認めなかった (図6)。

図6 腫瘍マーカー倍加時間と再燃時の年齢との相関

図7 ALP 対数的上昇の有無と腫瘍マーカー再上昇からの予後

腫瘍マーカー倍加時間と化学療法の効果との関係を調べた。化学療法を複数回施行している場合には、最も良いものを1症例1効果とした。奏効度 PR (4例), NC (7例), PD (8例) の腫瘍マーカー倍加時間の平均値および標準偏差は、それぞれ 104.9 ± 43.3 (日), 61.8 ± 51.2 (日), 38.4 ± 16.9 (日) であり、効果の不良な例の腫瘍マーカー倍加時間の平均値は、より良い例のものより短かったが、統計的な差はなかった。PR と NC の症例を合わせた場合、平均値および標準偏差は 77.5 ± 51.1 (日) となり PD と比べて明らかに腫瘍マーカー倍加時間は長かった。これより、腫瘍マーカー倍加時間は再燃後の予後のみでなく、再燃後の化学療法の近接効果とも関係していることが示された。

3. ALP の、再燃時の対数的上昇

再燃時に骨転移増悪を示した18例を対象にして、再燃前後の ALP の変動をみた。腫瘍マーカーの変動と同様に、対数的上昇するもの (7例) と、正常値を持続するか異常値を示しても、不規則に細かい変動をするもの (11例) の2つの群に分けられた。前者の腫瘍マーカーが異常値を示してから予後は、後者よりも

明らかに不良であった(図7)。

考 察

Collins ら¹¹⁾は、腫瘍の増殖は対数的に進行するため倍加時間により腫瘍の増大が表現できるとした。転移性肺腫瘍において肺 X-p により腫瘍倍加時間を算出し、その長短は予後の重要な指標であるとの報告がなされた¹²⁾。本邦においても、草間¹³⁾が、胃切除後腹壁瘢痕部における再発腫瘍が対数的に増大することを発表して以来、腫瘍倍加時間について検討がなされてきた¹⁴⁾。

前立腺癌における腫瘍倍加時間の報告は、会陰部皮下腫瘍を計測して2~67日としたもの¹⁵⁾がある。腫瘍倍加時間とは異なるが、癌の発育のパラメーターとして、前立腺癌細胞の世代時間を求めた報告¹⁶⁾がある。in vitro で thymidine labeling index 法を用いて、10~280日(平均40日)と計算された。

腫瘍マーカー倍加時間の報告は、Staab ら¹⁷⁾が、再発大腸癌においてCEAが片対数上直線的に上昇し、CEA倍加時間を算定し得ることおよびCEA上昇からの予後とCEA倍加時間とは強く相関することを発表したのが最初である。その後、胃癌および大腸癌におけるAFP、CEAなどの腫瘍マーカーを用いての報告がなされた^{18)~20)}。肺および肝での画像より得られた腫瘍倍加時間と、腫瘍マーカー倍加時間とは、ほぼ等しいことが示された¹⁸⁾。また、術後の甲状腺髄様癌の観察においても、血中カルシトニンの倍加時間と手術からの予後との強い関連が認められた²¹⁾。

前立腺癌の3つの腫瘍マーカー倍加時間は、個々の症例ではほぼ同じ値であった。このことは、内分泌療法再燃時に増殖している癌細胞は腫瘍マーカー分泌能において、異常値を示した場合には3つのマーカーともほぼ同等であることを示している。 γ -Sm倍加時間が若干長い理由は γ -Smが高濃度で実際より低値に測定されるため²²⁾であろう。同一症例において複数の腫瘍マーカーにより算定された倍加時間が同じであったことは、消化器癌におけるAFP、CEAを用いた報告と¹⁸⁾、同様であった。

前立腺癌の腫瘍マーカー倍加時間は、大腸癌における報告10.0~102.0日¹⁷⁾(平均値47.0日、中央値46.0日)、23.0~112.0日¹⁸⁾(平均値68.2日、中央値66.0日)、18.6~145.2日²⁰⁾(平均値64.2日、中央値52.5日)との比較で、発育の遅いとされる前立腺癌も再燃時は大腸癌と大差なかった。消化器癌における報告同様、前立腺癌においても再発時の腫瘍マーカー倍加時間と、再

発後の予後との関連がみられたことより、腫瘍マーカー倍加時間は内分泌療法再燃後の予後を知る、良い指標であると考え、内分泌療法開始より腫瘍マーカー上昇までの期間と、再燃時の腫瘍マーカー倍加時間とが相関することは、治療中における内分泌療法抵抗性癌細胞の増殖能を反映していると推測できよう。

年齢により、前立腺癌マーカー倍加時間の差をみなかったが、これは消化器癌における腫瘍倍加時間の報告と同様の結果であるが、乳癌においては²³⁾高齢者の腫瘍倍加時間は、長いと報告されている。

再燃前立腺癌に対する化学療法の近接効果は、予後をよく反映することは既に報告⁸⁾した。今回、CAP療法、IAP療法、EAP療法など症例により施行された化学療法は異なるが、化学療法の効果がPRもしくはNCであった症例の腫瘍マーカー倍加時間は効果がPDのものよりも長かった。このことは、再燃時増殖能の高い腫瘍は、病状の進行が早くそのために予後が悪いだけでなく、化学療法に対する反応性が悪いことも、予後を不良なものにしていることを示していると考ええる。

進行病期前立腺癌の予後因子²⁴⁾として、PS²⁵⁾、組織学的分化度²⁶⁾、治療開始後の腫瘍マーカーの正常化の有無⁴⁾、EODのgrade¹⁰⁾²⁷⁾、R-1881結合蛋白の有無²⁸⁾などが、ある。これらの予後因子は、腫瘍の増殖能、進行度および内分泌療法の反応性などを表わしているものであろう。内分泌療法再燃後の予後因子について、PSが重要な因子であることを既に報告した⁸⁾。今回前立腺癌の再燃時、腫瘍の増殖能と予後との関係を明らかにした。骨の転移容積の経時的变化の定量化が困難なため、これより腫瘍倍加時間が求め難い本疾患において、腫瘍マーカーを用いて腫瘍の倍加時間を求めることは、前立腺癌細胞の性状を知るのに有用であろう。また、この測定は、今後治療前の癌細胞の性状の把握などにも応用出来ると考えられる。

一部の症例で、ALPが腫瘍マーカーとほぼ同時に対数的上昇を示し、これらの症例の再燃以後の予後は、ALPが対数的上昇を示さなかったものより悪かった。骨転移増悪時、ALPの変動に異なる2つの型のみられることは、骨新生に相違があると考えられ、それが腫瘍の発育や局所の反応性と関係あることであろう。

結 語

内分泌療法再燃前立腺癌27症例を対象として、再燃時の腫瘍マーカー(PAP、PSAおよび γ -Sm)倍加時間を算定し、その臨床的意義について検討した。ALP

も、一部症例において対数的に上昇したので、併せ検討した。その結果、以下の結論を得た。

1. PAP, PSA および γ -Sm のいずれの腫瘍マーカーも、再燃時異常値となった例はすべて治療変更までは対数的に上昇し、腫瘍マーカー倍加時間を算定し得た。

2. PAP 倍加時間と PSA 倍加時間は、同一症例ではほぼ同じ値を示したが、 γ -Sm 倍加時間は若干長かった。これら3つの腫瘍マーカー倍加時間のいずれか複数を算定した症例は、その平均値を用いることより、27例の倍加時間を算出し、17.4~156.0日(平均値64.6日、中央値41.3日)を得た。

3. 腫瘍マーカー倍加時間の短いものは、長い症例よりも、腫瘍マーカーが異常値を示してからの子後が不良であった。内分泌療法開始より腫瘍マーカーが異常値を示すまでの期間と、腫瘍マーカー倍加時間とは正の相関を示した。

4. 化学療法に対する効果がPRもしくはNCであった症例の腫瘍マーカー倍加時間は、効果がPDであった症例よりも長かった。

5. 再燃時に骨転移増悪を示した症例のなかで、ALPが対数的に上昇したものは、腫瘍マーカーが異常値を示してからの子後が不良であった。

文 献

- 1) 草間 悟：癌の治療と癌の時間学。癌と化学療法, 9, 559—569, 1982.
- 2) 丸岡正幸：Radioimmunoassay による前立腺性酸性ホスファターゼの研究。日泌尿会誌, 74, 311—320, 1983.
- 3) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 島崎 淳：前立腺癌における腫瘍マーカー(前立腺性酸性ホスファターゼ, γ -セミノプロテイン, 前立腺特異抗原)の検討。泌尿紀要, 34, 1389—1396, 1988.
- 4) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 正井基之, 井坂茂夫, 島崎 淳：病期 D2 前立腺癌内分泌療法による前立腺性酸性ホスファターゼ, γ -セミノプロテインおよび前立腺特異抗原の変動と予後。泌尿紀要, 36, 783—791, 1990.
- 5) Stamey, T.A., Kabalin, J.N., McNeal, J.E., Johnstone, I.M., Freiha, F., Redwine, E.A. and Yang, N.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J. Urol., 141, 1076—1083, 1989.
- 6) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編：前立腺癌取り扱い規約, 第2版, 東京, 1992.
- 7) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, 島崎 淳, 矢谷 隆一：Stage D2 前立腺癌の内分泌療法。日泌尿会誌, 79, 1—10, 1988.
- 8) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 正井基之, 島崎 淳：前立腺癌内分泌療法無効例と再燃例に対する化学療法の効果。泌尿紀要, 37, 31—37, 1991.
- 9) 榎鏡年清, 安藤 研, 島崎 淳：Enzymeimmunoassay 法による前立腺性酸性ホスファターゼの検討。泌尿紀要, 30, 1691—1695, 1984.
- 10) Soloway, M.S., Hardeman, S.W., Hickey, D., Raymond, J., Todd, B., Soloway, S. and Moinuddin, M.: Stratification of patients with metastatic prostatic cancer based on extent of disease on initial bone scan. Cancer, 61, 195—202, 1988.
- 11) Collins, V.P., Loeffler, R.K. and Tivey, H.: Observations on growth rates of human tumors. Am. J. Roentgenol., 76, 988—1000, 1956.
- 12) Morton, D.L., Joseph, W.L., Ketcham, A.S., Geelhoed, G.W. and Adkins, P.C.: Surgical resection and adjunctive immunotherapy for selected patients with multiple pulmonary metastases. Ann. Surg., 178, 360—366, 1973.
- 13) 草間 悟：悪性腫瘍転移のテクノロジー。臨床科学, 12, 1118—1123, 1976.
- 14) Yoshino, M.: Growth kinetics of hepatocellular carcinoma. Jpn. J. Clin. Oncol., 13, 45—52, 1983.
- 15) Haddad, F.S., Haddad, L., Griffin, E.E., Haddad, R. and Haddad, Z.: Doubling time and annual doubling rate of human prostatic cancer. Urology, 29, 35—39, 1987.
- 16) Meyer, J.S., Sufrin, G. and Martin, S.A.: Proliferative activity of benign human prostate, prostatic adenocarcinoma and seminal vesicle evaluated by thymidine labeling. J. Urol., 128, 1353—1356, 1982.
- 17) Staab, H.J., Anderer, F.A., Hornung, A., Stumpf, E. and Fischer, R.: Doubling time of circulating CEA and its relation to survival of patients with recurrent colorectal cancer. Br. J. Cancer., 46, 773—781, 1982.
- 18) 高橋 豊, 磨伊正義, 秋本龍一, 草間 悟：腫瘍マーカーを用いた肝転移巣の発育速度とその臨床的意義。日消外会誌, 18, 927—931, 1985.
- 19) 高橋 豊, 磨伊正義, 荻野知己, 上田 博, 上野雅資, 草間 悟：再発胃癌の時間学。日外会誌, 87, 604—607, 1986.
- 20) 山田一隆, 石沢 隆, 中野静雄, 春山勝郎, 桂紀, 長谷茂也, 鮫島隆志, 丹羽清志, 高尾尊身, 島津久明：大腸癌肝。肺転移再発症例の臨床病理的特徴と carcinoembryonic antigen ダブリングタイム値に関する検討。日消外会誌, 22, 2660—2665,

- 1989.
- 21) Miyauchi, A., Onishi, T., Morimoto, S., Takai, S., Matsuzuka, F., Kuma, K., Maeda, M. and Kumahara, Y.: Relation of doubling time of plasma carcitonin levels to prognosis and recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Ann. Surg.*, 199, 461—466, 1984.
 - 22) 藤野淡人, 向井伸哉, 川上達央, 横山英二, 真下節夫, 遠藤忠男, 石橋 晃, 小柴 健, 青木芳和, 伊藤 啓: 血清 γ -seminoprotein と prostate-specific antigen 測定値の相関性についての臨床的検討. *日泌尿会誌*, 82, 541—550, 1991.
 - 23) Kusama, S., Spratt, J.S., Donegan, W.L., Watson, F.R. and Cunningham, C.: The gross rates of growth of human mammary carcinoma. *Cancer*, 30, 594—599, 1972.
 - 24) 島崎 淳, 秋元 晋, 正井基之: 前立腺癌. *Oncology and Chemotherapy*, 7, 302—307, 1991.
 - 25) de Voogt, H.J., Suci, S., Sylvester, R., Pavone-Macaluso, M., Smith, P.H., Pauw, M. and Members of The European Organization for Research on Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: Results from 2 European organization for research on treatment of cancer trials. *J. Urol.*, 141, 883—888, 1989.
 - 26) 正井基之, 秋元 晋, 井坂茂夫, 島崎 淳, 矢谷隆一: Stage D2 前立腺癌の長期生存例の予後因子の検討. *泌尿紀要*, 36, 667—671, 1990.
 - 27) 田中方士, 秋元 晋, 正井基之, 島崎 淳, 村上信乃: 前立腺癌における骨転移進展度と内分泌療法の効果. 骨シンチグラフィーによる検討. *日泌尿会誌*, 83, 1036—1042, 1992.
 - 28) Yamaguchi, K., Sumiya, H., Fuse, H., Matsuzaki, O., Ito, H. and Shimazaki, J.: Androphilic protein studied histochemically in stage D2 prostatic cancer. *Cancer* 61, 1425—1429, 1988.

(1992年12月2日受理, 特別掲載)