初期治療として内分泌療法を行った前立腺癌 Stage D2 における予後因子の検討

北海道大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小柳知彦教授)

松田 博幸 篠原 信雄 野々村克也
能中 修 出村 孝義 小柳 知彦

PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATIC CANCER (STAGE D2) INITIALLY TREATED WITH ENDOCRINE THERAPY

Hiroyuki Matsuda, Nobuo Shinohara, Katsuya Nonomura, Osamu Nohnaka,
Takayoshi Demura and Tomohiko Koyanagi
Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine
(Director: Prof. T. Koyanagi)

(Background) In order to make clear the prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer (stage D2) whose initial treatment was hormone therapy, we reviewed 34 men with newly diagnosed advanced prostatic cancer for 6 years from May 1987 at the Hospital of Hokkaido University.

(Methods) All patients had histologically proven prostatic adenocarcinoma. The mean age was 67.9 years (range 54 to 86 years). Median follow-up period was 26 months (range 5 to 66 months). The parameters studied were age, performance status, histological grade, extent of disease on bone scan, pretreatment values of PSA, γ -Sm, PAP and PSA/ γ -Sm ratio, posttreatment values of PSA, γ -Sm and PAP at 6th month, and the ratio of PSA at 3rd month to PSA at 6th month.

(Results) Univariate analysis revealed that performance status (PS0 vs. PS2, $p=0.006$, PS1 vs. PS2, $p=0.016$) and extent of disease on bone scan ($p=0.004$) in background factors, γ -Sm ($p=0.005$) among pretreatment values of markers, PAP at 6th month ($p<0.001$) and the ratio of PSA at 3rd month to PSA at 6th month ($p<0.001$) among posttreatment values of markers, significantly related with the cause-specific survival. Based on multivariable analysis, PAP at 6th month and the ratio of PSA at 3rd month to PSA at 6th month were significantly correlated with the cause-specific survival at 24th month and 36th month, respectively.

(Conclusion) We conclude that posttreatment values of markers are more important prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer (stage D2) following hormone therapy than pretreatment background factors and values of markers.

Key words: prostatic cancer stage D2, prostatic tumor marker, prognostic factor

要旨: (背景と目的) 初回治療として内分泌療法を施行した Stage D2前立腺癌について、治療前の背景因子および治療前後のマーカーの値と予後との関係について検討した。

(対象と方法) 1987年5月からの6年間に、北大病院で治療した Stage D2前立腺癌34例を対象とした。検討したパラメーターは、背景因子として、年齢, performance status, 組織学的異型度, 骨シンチの病変の広がり, 治療前マーカーとして、PSA, γ -Sm, PAP, PSA/ γ -Sm比, 治療後マーカーとして、6カ月後の PSA, γ -Sm, PAP, PSAの3カ月値/6カ月値比を用いた。

(結果) 単変量解析では、背景因子のうち performance status (PS0 vs. PS2, $p=0.006$, PS1 vs. PS2, $p=0.016$) と骨シンチの病変の広がり ($p=0.004$) が、治療前マーカーのうち γ -Sm ($p=0.005$) が、治療後マーカーのうち PAP の 6 カ月値 ($p<0.001$) と PSA の 3 カ月値/6 カ月値比 ($p<0.001$) が有意に予後と相関した。多変量解析からは、これらのパラメーターのうち、PAP の 6 カ月値と PSA の 3 カ月値/6 カ月値比が、それぞれ 24 カ月目と 36 カ月目において一番予後を規定する因子であった。

(結論) 以上のことより、前立腺癌 Stage D2 における予後因子として、治療前の背景因子やマーカーの値よりも、治療後のマーカーの動きの方がより重要であることが示唆された。

キーワード：前立腺癌 Stage D2, 前立腺腫瘍マーカー, 予後因子

緒 言

一般に Stage D2 の前立腺癌に対し、初期治療として内分泌療法が広く行われているが、その治療の有用性を治療前あるいは治療中に予測するパラメーターについては、いまだ明らかではない。

そこで今回われわれは、初期治療として内分泌療法の施行された前立腺癌 Stage D2 症例における、治療前の背景因子や腫瘍マーカーの値と、治療後のマーカーの推移について検討し、これらにより予後の予測が可能かどうか検討した。

対象および方法

対象は、1987 年 5 月以来 6 年間に、北海道大学泌尿器科において治療した前立腺癌 Stage D2 のうち、初期治療として内分泌療法を施行した症例で、観察期間が 3 カ月以上有する 34 例である。年齢は 54 歳から 86 歳、平均 67.9 歳、観察期間は 5 カ月から 66 カ月、中央値 26 カ月であった。日本癌治療学会基準による一般全身状態 (performance status; PS) は PS 0 が 17 例、PS 1 が 12 例、PS 2 が 5 例であった。日本泌尿器科学会前立腺癌取扱い規約¹⁾にもとづく組織学的異型度では、高分化腺癌; 2 例、中分化腺癌; 22 例、低分化腺癌; 10 例であった。転移部位は、骨のみ; 23 例、リンパ節のみ; 2 例、肺のみ; 1 例、骨とリンパ節; 7 例、肺とリンパ節; 1 例であり、Soloway らによる骨転移の程度を表す指標である Soloway scale (extent of disease on bone scan; EOD)²⁾では、EOD 0 (骨転移巣なし); 4 例、EOD 1 ($1 \leq$ 骨転移巣 < 6); 13 例、EOD 2 ($6 \leq$ 骨転移巣 ≤ 20); 9 例、EOD 3 ($20 <$ 骨転移巣); 7 例、EOD 4 (superscan); 1 例であった。34 例に対する初期治療としての内分泌療法は多岐にわたり、去勢術; 7 例、LH-RH analogue; 4 例、estramustine phosphate; 4 例、diethylstilbestrol diphosphate; 2 例、chlormadinone acetate; 5 例、去勢術に加え estramustine phosphate を内服したもの; 9 例、LH-RH analogue に加え estramustine phosphate を内服

したもの; 3 例であった。

検討項目としては、治療前背景因子として年齢 (70 歳未満 vs. 70 歳以上)、performance status (PS 0 vs. PS 1 vs. PS 2)、組織学的異型度 (高分化腺癌 vs. 中分化腺癌 vs. 低分化腺癌)、Soloway scale (EOD 0, 1 vs. EOD 2, 3, 4) の各因子を用い、それぞれの群の生存率の差を検討した。

前立腺腫瘍マーカーとして、前立腺特異抗原 (PSA)、 γ -セミノプロテイン (γ -Sm)、前立腺酸性フォスファターゼ (PAP) を用いた。PSA の測定は栄研化学のキットを用いた RIA 法 (正常値: 3.0 ng/ml 以下) により、 γ -Sm の測定は中外製薬のキットを用いた EIA 法 (正常値: 4.0 ng/ml 以下) により行った。PAP は RIA 法あるいは EIA 法 (正常値: 3.0 ng/ml 以下) により測定した。

マーカーにおける予後予測のパラメーターとして、まず治療前値としては、PSA は 40 ng/ml 以上と 40 ng/ml 未満、60 ng/ml 以上と 60 ng/ml 未満、100 ng/ml 以上と 100 ng/ml 未満を用い、 γ -Sm は 10 ng/ml 以上と 10 ng/ml 未満を、PAP は、20 ng/ml 以上と 20 ng/ml 未満で分けて検討した。また PSA/ γ -Sm 比を 5.0 で分けて検討した。

次に治療後 6 カ月目までの PSA、 γ -Sm、PAP の正常化の有無と予後との関係について検討した。さらに治療後 3 カ月時点での PSA 値と 6 カ月時点での PSA 値の比、すなわち 3 カ月値/6 カ月値比 (1 未満 vs. 1 以上) を用いた。

生存率曲線は、内分泌療法開始日を起点とし、転帰確認日を終点とした、cause-specific survival rate³⁾を用いた Kaplan-Meier 法にて作成し、その有意差の検定には一般化 Wilcoxon 検定を用いた。

さらに上記方法にて有意差の出た項目については、重回帰分析による多変量解析⁴⁾⁵⁾にても検討した。

結 果

1. 全症例の生存率曲線と治療前マーカー値

表 1 各背景因子別の生存率の検討

背景因子		平均生存期間	検 定*
年齢	70歳未満 (n=22)	28.5カ月	p=0.62
	70歳以上 (n=12)	19カ月	
Performance status (PS)	PS0 (n=17)	32カ月	PS0 vs. PS1 p=0.47
	PS1 (n=12)	25カ月	PS0 vs. PS2 p=0.006
	PS2 (n=5)	13カ月	PS1 vs. PS2 p=0.016
組織学的異型度	高分化 (n=2)	19.5カ月	高分化 vs 中分化 p=0.51
	中分化 (n=22)	27.5カ月	高分化 vs 低分化 p=0.47
	低分化 (n=10)	23カ月	中分化 vs 低分化 p=0.84
Soloway scale (EOD)	0, 1 (n=17)	35カ月	p=0.004
	2, 3, 4 (n=17)	17カ月	

*一般化 Wilcoxon 検定

図 1 全症例の生存率曲線

図 2 Soloway scale (EOD) 別の生存率曲線の比較

前立腺癌 Stage D2全34症例の生存率曲線は図 1 のごとくで、1 年、3 年生存率は、それぞれ91.1%、40.9%であった。今回の検討では、生存率を cause-specific survival として計算したが、前立腺癌以外の死亡は、脳梗塞で死亡した 2 症例、心不全で死亡した 1 症例、他の癌にて死亡した 1 症例の計 4 症例であった。

各マーカーの治療前値と陽性率を述べると、PSA は 5.7ng/ml から3,020ng/ml (中央値：62.0ng/ml)，陽性率100% (33/33)， γ -Sm は3.2ng/ml から1,200ng/ml (中央値：9.2ng/ml)，陽性率96.7% (29/30)，PAP は0.9ng/ml から790ng/ml (中央値：20.0ng/ml)，陽性率90.9% (30/33) であった。PSA/ γ -Sm 比は0.53から82.7 (中央値：5.3) であった。

2. 背景因子と生存率の検討 (表 1)

年齢，performance status (PS)，組織学的異型度，Soloway scale (EOD) の各背景因子別に生存率を検討した。年齢は70歳未満の22例と70歳以上の12例の 2 群に分けたが、生存率に有意差はなかった。performance status 別の生存率では、PS 2群 (5 例) は PS 0群 (17例) あるいは PS 1群 (12例) に比較し有意に

予後不良であったが (それぞれ $p=0.006$ ， $p=0.016$)，PS 0群と PS 1群の間には有意差を認めなかった。組織学的異型度別の生存率では、高分化腺癌 (2 例)，中分化腺癌 (22例)，低分化腺癌 (10例) のそれぞれの群の間に有意差を認めなかった。また Soloway scale 別の検討では、low scale 群 (EOD 0, 1)，17例は high scale 群 (EOD 2, 3, 4) 17例に比較して有意に ($p=0.004$) 予後良好であった (図 2)。

3. 治療前マーカー値と生存率の検討 (表 2)

まず治療前値を各パラメーター毎に分けて生存率の差を検討した。治療前値 PSA が40ng/ml 以上の群 (22 例) と40ng/ml 未満の群 (11例) の生存率を比較したが、この 2 群間に統計学的有意差は無かった。また中央値に近い値の60ng/ml で分けた場合も、100ng/ml で分けた場合も同様に有意差はなかった。

γ -Sm は、治療前値を中央値に近い値の10ng/ml で分けた場合、図 3 のごとく 2 群間に統計学的有意差がみられた ($p=0.005$)。

PAP については、中央値に近い値の20ng/ml で分けた場合、生存率に有意差はなかった。同様に正常値で

表2 治療前マーカー値と生存率の検討

		平均生存期間	検 定*
前値 PSA	<40 (n=11)	35ヵ月	p=0.53
	≥40 (n=22)	21.5ヵ月	
	<60 (n=16)	35ヵ月	
	≥60 (n=17)	17ヵ月	
	<100 (n=22)	32ヵ月	
前値 γ-Sm	≥100 (n=11)	17ヵ月	p=0.11
	<10 (n=16)	35ヵ月	p=0.005
	≥10 (n=14)	21.5ヵ月	
前値 PAP	<20 (n=16)	35ヵ月	p=0.087
	≥20 (n=17)	21ヵ月	
	PSA/γSm 比		
PSA/γSm 比	<5 (n=14)	27ヵ月	p=0.62
	≥5 (n=16)	28.5ヵ月	

*一般化 Wilcoxon 検定

図3 治療前 γ-Sm 値10ng/ml 以上群と10ng/ml 未満群の生存率曲線の比較

分けた場合も統計学的有意差はなかった。

PSA/γ-Sm 比は、中央値に近い値の 5 以上の群 (16 例) と 5 以下の群 (14 例) に分けて検討したが、この 2 群間に統計学的有意差はなかった。

以上より、治療前値においては、γ-Sm のみ10ng/ml で 2 群に分けた場合、生存率に差が出たが、PSA、PAP、PSA/γ-Sm 比の治療前値は、どのパラメーターで分けても生存率に差が出なかった。

4. 治療後マーカー値と生存率の検討 (表3)

ついで治療後 6 カ月目までのマーカーの正常化の有無と予後との関係を検討した。PSA については、3 カ月値/6 カ月値比をも用いた。治療後 6 カ月目までに PSA は53.1% (17/32)、γ-Sm は51.9% (14/27)、PSA は60.7% (17/28) が正常化した。3 カ月値/6 カ月値比は 1 以上のものが17例、1 未満のものが11例であった。

PSA が治療後 6 カ月以内に正常化した群と正常化しなかった群の 2 群に分けた時の生存率の差には、統

表3 治療後マーカー値と生存率の検討

		平均生存期間	検 定*
PSA 6 カ月値	正常 (n=17)	35ヵ月	p=0.20
	異常 (n=15)	26ヵ月	
γ-Sm 6 カ月値	正常 (n=14)	35ヵ月	p=0.22
	異常 (n=13)	26ヵ月	
PAP 6 カ月値	正常 (n=17)	36ヵ月	p<0.001
	異常 (n=14)	19ヵ月	
PSA 3ヵ月値/6ヵ月値比	<1 (n=11)	17ヵ月	p<0.001
	≥1 (n=17)	35ヵ月	

*一般化 Wilcoxon 検定

図4 PSA 3 カ月値/6 カ月値比 1 以上群と 1 未満群の生存率曲線の比較

計学的有意差はなかった。PSA の 3 カ月値/6 カ月値比は、1 以上であった症例は 1 未満であった症例に比較して有意に (p<0.001) 予後良好であった (図4)。

γ-Sm の治療後 6 カ月目までの正常化の有無について 2 群に分けた場合、生存率に有意差はなかった。

PAP は 6 カ月以内に正常化した群は正常化しなかった群よりも有意に (p<0.001) 予後が良好であった (図5)。

以上より、治療後 6 カ月目までに PAP が正常化した群は正常化しなかった群よりも予後良好であったが、γ-Sm、PSA の正常化は予後に影響しなかった。しかし PSA の 3 カ月値/6 カ月値比は 1 以上の群は 1 未満の群よりも予後良好であった。

5. 多変量解析

次に、上記検討にて有意差のでた performance status, Soloway scale, 治療前 γ-Sm 値, PAP の治療後 6 カ月値, PSA の 3 カ月値/6 カ月値比の 5 項目を説明変数として、多変量解析を行った。

重回帰分析で考慮した要因と与えた点数は、表4の通りで、予後因子についての予後の観察期間別重回帰

表4 重回帰分析で考慮した要因と与えた点数

要 因	与 え た 点 数
performance status	0=0, 1=1, 2=2
Soloway scale	0=0, 1=1, 2=2, 3=3, 4=4
治療前 γ -Sm 値	10ng/ml 未満=1, 10ng/ml 以上=1
6 カ月後 PAP 値	正常=0, 異常=1
PSA 3 カ月/6 カ月値比	1 未満=0, 1 以上=1
生 死	生存=0, 死亡=1

図5 PAP 治療後6 カ月値正常群と異常群の生存率曲線の比較

表5 予後因子についての観察期間別重回帰分析結果 (t 値)

説 明 期 間	観 察 期 間	
	24カ月	36カ月
performance status	0.364	1.050
Soloway scale	0.023	-1.123
治療前 γ -Sm 値	1.122	0.585
6 カ月後 PAP 値	1.971	1.022
PSA 3 カ月/6 カ月値比	1.618	1.785

分析を行った(表5)。観察期間24カ月では、PAP の治療後6 カ月値が、36カ月では、PSA の3 カ月値/6カ月値比が一番予後に影響を与える因子であった。この時の重相関係数² (R²) は、24カ月で0.662 (p=0.0013)、36カ月で0.540 (p=0.0266) であり、有意に予後の予測性は大きかった。

考 察

一般に前立腺癌は high stage で発見されることが多く、本邦では前立腺癌の半数近くは Stage D2で発見される。Stage D2においては、組織学的異型度はより低分化が多く、マーカーは高く、PSA はほぼ100%陽性である⁶⁾。前立腺癌 Stage D2の5 年生存率は20~30%と報告⁷⁾⁸⁾されており、今回の検討でも、5 年生存率は

18.4%と、以前の報告とほぼ同等の結果であった。Stage D2の治療法はさまざまであるが、内分泌療法が主体であり、今回は初期治療がホルモン療法の症例のみについて検討した。

前立腺癌 Stage D2の予後を規定する因子については、これまでさまざまな報告がなされてきているが、一致した見解を得ていない。治療前のパラメーターについての報告として、Soloway らは骨転移の程度によって予後に差があったと述べ、EOD score の臨床的有用性を述べている²⁾。一方、EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer) の報告では、治療前の performance status (PS)、hemoglobin (Hb)、alkaline phosphatase (ALP) などが有意な予後因子であったと報告している⁹⁾。

前立腺腫瘍マーカーの臨床的意義については、すでに多くの検討がなされており、特に PSA の有用性が広く知られているところである。最近では治療後のマーカーの動きと予後との関係を調べた報告も散見される^{10)~12)}。PSA は、前立腺癌の診断において false positive が多いものの、最も鋭敏で重要なマーカーであり、治療面においても、前立腺全摘後の経過観察、放射線治療、内分泌療法の効果判定及び治療後の経過観察、relapse の早期診断に有用であることはすでに認められている¹³⁾。しかし、内分泌療法施行時には、PSA の下降が必ずしも前立腺癌細胞の減少を意味しないことが知られており、PSA を予後判定のパラメーターとするという点で必ずしも意見の一致は得られていない¹⁴⁾。Stamey ら¹⁰⁾は、治療開始後6 カ月までの PSA (Yang assay) の正常化が予後良好のサインとしており、また Mulders ら¹¹⁾も、6 カ月目までに PSA 値 (Tandem-E) が10ng/ml 以下になった症例で予後が良好であったとしている。一方、Matzkin ら¹²⁾は時期を問わず、治療による PSA (Tandem-R) の最低値、すなわち nadir 値が予後に重要であるとしている。

今回の検討では症例数が少なかったことや、PSA がより sensitive なことが影響したのか、治療後6 カ月までの正常化の有無からは予後を予測しえなかった。しかし、予後判定の上で既存の PSA パラメーター以外に、今回われわれが用いた3 カ月値/6 カ月値比が良い指標になると思われた。つまり、PSA は急激に下がる必要はなく、正常値にならなくてもゆっくりでも下がり続けているか、値が stable で変化がなければ、予後良好の指標になりえると考えられる。

さらにわれわれは、前立腺マーカーの一つである

γ -Sm についても検討した。PSA には血中で α 1-アンチキモトリプシン (ACT) 等と結合している分画 (PSA-ACT complex) と free のまま存在している分画 (free PSA) が知られており、抗 PSA 抗体はこの両者 (total PSA) を認識するのに対して、抗 γ -Sm 抗体は free PSA のみ認識するとされている¹⁵⁾。つまり今回の検討からは、治療前においては、 γ -Sm で統計的有意差があったことより、total PSA よりも free PSAの方が、予後をより良く規定すると考えられた。また、Demura らは PSA と γ -Sm の比から前立腺癌の早期診断を行っているが、この値と予後との関係については不明である¹⁶⁾。われわれの検討は Stage D2 のみの検討であったが、PSA/ γ -Sm 比と予後との関係には有意差がみられなかった。

PAP は、Huggins and Hodges¹⁶⁾以来50年以上にわたってモニターとして使われてきた。PAP は PSA と比べた場合、screening としては PSA に劣るが、正常値まで下降することが、良い治療の指標になると言われている¹⁷⁾。今回の Stage D2 の結果でも PAP は正常値まで下がるのが良い予後の指標になった。秋元らの報告でも PAP の正常化の有無で見ており、特に3カ月以降に正常値に達した症例は予後良好であったと述べている¹⁸⁾。

前立腺癌における予後因子の多くは、互いに複雑な関連性を持っており、しかも実際の臨床上のデータからは、かなりの分布のかたよりが生ずる。したがって、一つの因子の単純な生存率の比較のみでは、本当に予後に影響を与えているのか否かは判断できない。このような問題点を解決するため、今回の検討では、多変量解析による検討も行った。その結果、観察期間24カ月では、PAP の治療後6カ月値の正常化が、36カ月では、PSA の3カ月値/6カ月値比が1以上であることが、一番予後に影響を与える因子であった。すなわち、前立腺癌 Stage D2 における予後因子として、治療前の背景因子やマーカーの値よりも、治療後のマーカーの動きのほうがより重要であることが示唆された。

結 語

1987年5月からの6年間に、当科で初回治療として内分泌療法を施行した Stage D2 前立腺癌34例について、治療前の背景因子および治療前後のマーカーの値と予後との関係について検討した。

1. 治療前背景因子としては、年齢、組織学的異型度は予後との関連性がなかったが、performance status

と Soloway scale について予後との関連性があった。

2. 治療前マーカー値は、PSA, PAP, PSA/ γ -Sm 比については、どのパラメーターで分けても生存率に差がなかったが、 γ -Sm のみ10ng/ml で2群に分けた場合に有意差があった。

3. 治療後6カ月時点での PSA, γ -Sm の正常化は、予後良好の指標とはなりえなかったが、PAP の正常化と、PSA の3カ月値/6カ月値比が1以上であることが、予後良好の指標となった。

4. 多変量解析より、24カ月時点では PAP の6カ月値が、36カ月時点では PSA の3カ月値/6カ月値比が、最良の予後規定因子であることが示された。

尚、本論文の要旨は第320回日本泌尿器科学会北海道地方会および第82回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会、日本病理学会編：泌尿器科・病理。前立腺癌取扱規約，第2版，金原出版，東京，1992。
- 2) Soloway, M.S., Hardeman, S.W., Hickey, D., Raymond, J., Todd, B., Soloway, S. and Moinuddin, M.: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*, **61**, 195—202, 1988.
- 3) Lepor, H., Kimball, A.W. and Walsh, P.C.: Cause-specific actuarial survival analysis: A useful method for reporting survival data in men with clinically localized carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, **141**, 82—84, 1989.
- 4) 富永祐民：治療効果の評価のための統計学シリーズ (3) 多変量解析の応用。癌と化学療法，**6**，883—894, 1979.
- 5) 長田 理：重回帰関数の検定。Macintosh—医学—統計マニュアル，第1版，p.218—225，真興交易医書出版部，東京，1993。
- 6) 松田博幸，南谷正水，谷口光太郎，松野 正，小柳知彦：前立腺癌における radical TUR-P の意義。西日泌尿，**55**，1547—1550, 1993。
- 7) 田丁貴俊，井川幹夫，松原昭郎，白根 猛，福島雅之，中原 満，相模浩二，碓井 亜：前立腺癌の内分泌療法および放射線療法における予後因子の解析。日泌尿会誌，**84**，1975—1979, 1993。
- 8) Stamey, T.A. and McNeal, J.E.: Adenocarcinoma of the prostate. In *Campbell's Urology*, 6th ed., p. 1159—1221, Saunders Co., Philadelphia, 1992.
- 9) de Voogt, H.J., Sucin, S., Sylvester, R., Pavonemacaluso, M., Smith, P.H., de Pauw, M. and Members of the European Organization for

- Research on Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group: Multivariate analysis of prognostic factor in patients with advanced prostatic cancer. Results from 2 European organization for research on treatment of cancer trials. *J. Urol.*, **141**, 883—888, 1989.
- 10) Stamey, T.A., Kabalin, J.N., Ferrari, M. and Yang, N.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. IV. Antiandrogen treated patients. *J. Urol.*, **141**, 1088—1090, 1989.
 - 11) Mulders, P.F.A., del Moral, P.F., Theeuwes, A. G.M., Oosterhof, G.O.N., van Berkel, H.T.H. and Debruyne, F.M.J.: Value of biochemical markers in the management of disseminated prostatic cancer. *Eur. Urol.*, **21**, 2—5, 1992.
 - 12) Matzkin, H., Eber, P., Todd, B., Zwaag, R. and Soloway, M.S.: Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 prostatic cancer. *Cancer*, **70**, 2302—2309, 1992.
 - 13) Cooper, E.H., Armitage, T.G., Robinson, M.R. G., Newling, D.W.W., Richards, B.R., Smith, P. H., Denis, L. and Sylvester, R.: Prostatic specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostatic cancer. *Cancer*, **66**, 1025—1028, 1990.
 - 14) Petros, J.A. and Andriole, G.L.: Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol. Clin. N. Amer.*, **20**, 749—756, 1993.
 - 15) Demura, T., Watarai, Y., Togashi, M., Hirano, T., Ohashi, N. and Koyanage, T.: Measurement of prostate specific antigen and γ -seminoprotein ratio: A new means of distinguishing benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J. Urol.*, **150**, 1740—1745, 1993.
 - 16) Huggings, C. and Hodges, C.V.: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, **1**, 293—297, 1941.
 - 17) Lowe, F.C. and Trauzzi, S.J.: Prostatic acid phosphatase in 1993, its limited clinical utility. *Urol. Clin. N. Amer.*, **20**, 589—595, 1993.
 - 18) 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.

(1995年9月11日受付, 11月20日受理)