内分泌治療を施行した Stage D2前立腺癌における PSA 値と予後の検討

¹⁾秋田大学泌尿器科教室

²⁾秋田赤十字病院泌尿器科

³⁾市立秋田総合病院泌尿器科

⁴⁾岩手県立胆沢病院泌尿器科

柿沼 秀秋¹⁾ 佐々木隆聖¹⁾ 佐藤 一成¹⁾ 平野 繁⁴⁾
三浦 邦夫²⁾ 佐々木秀平³⁾ 加藤 哲郎¹⁾

PROGNOSTIC IMPORTANCE OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN PATIENTS WITH HORMONALLY TREATED STAGE D2 PROSTATE CARCINOMA

Hideaki Kakinuma¹⁾, Ryusei Sasaki¹⁾, Kazunari Sato¹⁾, Shigeru Hirano⁴⁾,
Kunio Miura²⁾, Shuhei Sasaki³⁾ and Tetsuro Kato¹⁾

¹⁾Department of Urology, Akita University School of Medicine

²⁾Akita Red Cross Hospital

³⁾Akita City Hospital

⁴⁾Iwate Prefectural Isawa Hospital

(Background) The objective of this study is to evaluate the relationship between PSA value and prognosis of the patients with stage D2 prostate carcinoma.

(Methods) Serum prostate specific antigen was analyzed in 61 patients with stage D2 prostate carcinoma submitted to hormone therapy.

(Results) The median values of PSA parameters were 77.6 ng/ml for the initial PSA, 91.8% for the maximal decrease, 2.7 ng/ml for the nadir, 1.1 months for the half-life time, 3.0 months for the time to nadia, 3.2 months for the doubling time after progression and 0.39 for the ratio of antemortem versus initial PSA. The median biochemical progression-free time was 15.0 months and the median actuarial survival after progression was 24.9 months. The progression-free time was significantly correlated with the normalization of PSA ($p<0.001$) and the initial PSA of less than 100 ng/ml ($p<0.05$), and the survival time after progression was significantly correlated with the doubling time ($p<0.05$). The normalization of PSA was affected by initial value, maximal decrease rate and half-life time of PSA respectively, but not by the histological grade of the primary tumors. The doubling time was not correlated with these factors nor with the progression-free time.

(Conclusion) The results show that the initial value, nadir level and doubling time of PSA can be used as prognostic parameters for prostatic carcinoma. Both the low ratio of premortem versus initial PSA, which may reflect an increase of stem cell fraction, and the PSA doubling time after relapse, which seems similar to or shorter than that of untreated cases, will indicate an aggressive potential of hormone-refractory tumors.

Key words: prostate carcinoma, prostate specific antigen, hormone therapy, prognosis

要旨: (背景と目的) 内分泌療法に反応した Stage D2前立腺癌症例の血清前立腺特異抗原 (PSA) と予後の関係を検討した。

(対象と方法) 内分泌療法を施行した新鮮 Stage D2前立腺癌61症例を対象とした。

(結果) PSA パラメーターの中央値は、初期値77.6ng/ml, 最大減少率91.8%, 最低値2.7ng/ml, 半減時間1.1か月, 最低値到達時間3.0か月, 再燃後の倍加時間3.2か月ならびに初期値に対する死亡前 PSA 値の比0.39であった。非再燃期間は中央値15か月, 再燃後の生存期間は中央値24.9か月であり, 再燃率に有意に関与する PSA パラメーターは治療後の最低値 (正常化の有無, $p < 0.001$) と初期値であった ($p < 0.05$)。また再燃後の生存期間には PSA 倍加期間が有意に関与した ($p < 0.05$)。PSA の正常化には, PSA の初期値, 最大減少率と半減時間が関与したが, 組織悪性度は関与しなかった。PSA 倍加時間はいずれの PSA パラメーターおよび非再燃時間とも相関しなかった。

(結論) 以上より前立腺癌の予後因子として PSA の初期値, 治療後の正常化の有無ならびに再燃後倍加時間が有用と考えられた。なお初期値に対して死亡直前の PSA 値が相対的に低く未分化型 stem cell 分画の増加を示唆すること, また再燃後の PSA 倍加時間が未治療例と同等ないしそれ以上速いことは, ホルモン再燃腫瘍の増殖能の高さを裏付けると考えた。

キーワード: 前立腺癌, 前立腺特異抗原, 内分泌療法, 予後

緒 言

前立腺特異抗原 (prostate specific antigen, PSA) に関する近年の知見は, 血清 PSA 値が全腫瘍容積の指標となり得ることを明らかにしつつある。事実, PSA は前立腺癌のスクリーニングと治療効果の判定に汎用されているだけでなく, 予後規定因子としての意味づけがなされようとしている¹⁾²⁾。このため PSA 値の計量解析が試みられつつあるが, 客観的指標とするには資料の集積と多角的な解析が必要と思われる。われわれは内分泌治療を行った Stage D2前立腺癌症例の PSA 値を計量解析するとともに予後との関係を検討した。

対象と方法

1989年から1993年までの5年間に当科およびその関連施設を受診した新鮮 Stage D2前立腺癌症例のうち, 初期治療に内分泌療法を施行し, 治療後の PSA が最大15%以上減少した61症例を対象とした。治療開始時の年齢は平均72.3歳 (範囲: 54~92) であった。確定診断は前立腺生検, 胸部と骨の単純 X 線写真, 骨シンチならびに腹部 CT で行った。原発巣の初診時組織像は低分化腺癌27例 (44%), 中分化腺癌19例 (31%), 高分化腺癌8例 (13%) および分化度不明7例 (12%) であった。治療開始日からの観察期間は中央値474日 (範囲33~2,290) であった。

初期治療の内容は Diethylstilbestrol-diphosphate (DHE), LH-RH アナログ, 抗アンドロゲン剤ならびに除睾術の単独 (20例) または併用 (41例) であった。うち13例では放射線療法 (骨のみ7例, 骨と原発巣4例, 原発巣のみ2例) を, また4例には TUR-P を施行した。再燃後も内分泌療法を継続したが, うち9例にはシスプラチン, アドリアシンあるいはエトポシドに

よる全身化学療法を併用した。

PSA は主に Markit-F kit (正常上限3.6ng/ml, RIA 法, ポリクローナル抗体) で1~3か月間隔で測定したが, Eiken-kit (正常上限3.0ng/ml, EIA 法, ポリクローナル抗体) で測定した例では1.2倍して Markit-F kit 測定値に補正した。再燃は PSA 値で判定し, PSA 値が正常化した例では正常値を越えた時点を, また PSA 値が正常化しなかった例では再上昇前の最低値となった時点をそれぞれ再燃日とした。

PSA 倍加時間 (Td) は Schmid らと Zagars らの方法に従って求めた³⁾⁴⁾。すなわち再燃後の PSA の対数変換値を Y 軸に, 経過時間を X 軸にプロットして, 最小二乗法により相関関数を求め, 回帰直線の傾き (a 値) から以下に示す計算式より算出した。

$$Td = 1/a \times (\ln 2)$$

半減時間 (Th) は治療後最低値を示すまでのデータを用いて Td と同様に算出した。

PSA 最大減少率 (Maximal% decrease, M%) は初期値と最低値から以下の計算式で求めた。

$$M\% = (I_{\text{initial}} \text{ PSA} - \text{Nadir PSA}) / I_{\text{initial}} \text{ PSA}$$

半減時間 (Th) と倍加時間 (Td) の有意差検定には分散分析 (ANOVA) と t 検定を用いた。再燃率と生存率は Kaplan-Meier 法で算出し, Generalized Wilcoxon test で有意差を検定した。なお生存率は他因死を除外した前立腺癌特異的生存率で求めた。

結 果

1. 治療前後の PSA パラメーター

PSA 初期値は100ng/ml 未満が32例 (52%) 100ng/ml 以上200ng/ml 未満が14例 (23%) ならびに200ng/ml 以上が15例 (25%) で, 中央値は77.6ng/ml (範囲

Table 1 PSA parameters in 61 hormonally treated patients

PSA parameters	No. pts.(%)	Median(mean±SD, range)	Statistical significance for the progression free time.
Initial value		77.6 (285.6±557, 5.7-3620)	p<0.05
<100ng/ml	32(52)		
<200ng/ml	14(23)		
≥200ng/ml	15(25)		
NadirPSA		2.7 (17.8±55.8, 0.8-320)	p<0.001
≤3.6ng/ml	36(59)		
>3.6ng/ml	25(41)		
Time to nadir PSA		3.0 (7.9±9.5, 1-53.3)	——
≤3mos.	29(48)		
>3mos.	32(52)		
Maximal decrease		91.8 (87.1±18.6, 15.3-99.9)	N.S.
<90%	19(31)		
<95%	17(27)		
≥95%	21(42)		
Half-life time		1.1 (2.5±5.4, 0.2-40.4)	N.S.
<1mos.	27(44)		
<2mos.	16(26)		
≥2mos.	18(30)		
Time to normalization*		2.5 (3.8±3.4, 1-14.6)	——
≤3mos.	23(64)		
>3mos.	13(36)		
Doubling time #		3.2 (3.8±3.4, 0.55-12.4)	——
<3.2mos.	17(50)		
≥3.2mos.	17(50)		
Ratio of\$ antemortem PSA /initial PSA	7	0.39(2.6±2.9, 0.07-5.9)	——

*Data in 36 patients with normalized PSA. # Data in 34 patients with hormone-refractory tumor. \$Data in 7 patients who died of the prostate cancer

5.7～3,620) であった (Table 1).

治療後に PSA は全例で低下し、最低値は中央値2.7 ng/ml (0.8～320)、最低値到達時間は中央値3.0カ月 (1～53.3) であった。PSA 最大減少率は中央値91.8% (15.3～99.9) で、90%以上の最大減少率を示した症例は38例 (69%) あった。

治療開始後の PSA 対数変換値と経過時間は負の相関を示し、相関係数は平均0.85であった。PSA 半減時間は中央値1.1カ月 (0.2～40.4) で、2 カ月未満の症例は43例 (70%) あった。

PSA が正常化したのは36例 (59%) で、正常値到達時間は中央値2.5カ月 (1.0～14.6)、うち23例 (64%) は3 カ月以内に正常化した。

2. 再燃と PSA パラメーター

観察期間中に34例 (56%) で再燃を認め、うち10例が癌死した。非再燃期間の中央値は15カ月、1 年非再燃率は57%であった。生存期間の中央値は50カ月、5

Fig. 1 Kaplan-Meier curves, progression-free time curve and actuarial survival curve for 61 patients.

Fig. 2A Kaplan-Meier curves, according to the nadir PSA levels, of the proportion of progression free patients.

Fig. 2B Kaplan-Meier curves, according to initial PSA levels, of the proportion of progression free patients.

年生存率は44%であった (Fig. 1).

再燃率と PSA パラメーターとの相関をみると、再燃率に有意に関与するのは PSA の正常化の有無と初期値であった (Table 1)。すなわち非再燃期間の中央値は、PSA 正常化群の32カ月に対して PSA 非正常化

群では4.5カ月 ($p < 0.001$, Fig. 2A), また PSA 初期値100ng/ml 未満の群の27.6カ月に対して100ng/ml 以上の群では8.8カ月であった ($p < 0.05$, Fig. 2B)。

PSA 正常化群では初期値100ng/ml 未満が66% (非正常化群32%), 最大減少率95%以上が53% (非正常化

Table 2 PSA parameters in 61 patients (normalized PSA vs. non-normalized PSA)

variables	Median (mean $\pm$ SD, range) No. pts. (%)		
	normalized PSA	non-normalized PSA	p-value
Pathology			N.S.
poor	18 (50)	9 (36)	
moderate	11 (31)	8 (32)	
well	5 (14)	3 (12)	
unknown	2 (5)	5 (20)	
Initial value	31.5 (155.4 $\pm$ 296, 5.7-1300)	148 (473 $\pm$ 801, 7.7-3620)	$p < 0.05$
< 100ng/ml	24 (66)	8 (32)	
< 200ng/ml	7 (19)	7 (28)	
≥ 200 ng/ml	5 (14)	10 (40)	
Maximal decrease	96.3 (93.7 $\pm$ 6.8, 73-99.3)	90.1 (77.6 $\pm$ 25.3, 15.3-99.5)	$p < 0.01$
< 90%	7 (19)	12 (48)	
< 95%	10 (28)	7 (28)	
$\geq 95\%$	19 (53)	3 (12)	
Half-life time	0.9 (1.1 $\pm$ 0.9, 0.2-4.3)	2.3 (4.6 $\pm$ 8.1, 0.5-40.4)	$p < 0.01$
< 1mos.	23 (64)	4 (16)	
< 2mos.	9 (25)	7 (28)	
≥ 2 mos.	4 (11)	14 (56)	
Time to Nadia PSA	2.9 (8.3 $\pm$ 11.3, 1.0-53.3)	4.5 (7.3 $\pm$ 6.3, 1.4-25.4)	N.S.
≤ 3 mos.	19 (53)	10 (40)	
> 3mos.	17 (47)	15 (60)	
Doubling time	2.7 (3.7 $\pm$ 4.4, 0.6-18.4)	3.6 (3.8 $\pm$ 2.4, 0.1-11.0)	N.S.
< 3.2mos.	8 (50)	9 (47)	
≥ 3.2 mos.	7 (50)	10 (53)	

群12%), また半減時間1カ月未満が64%(非正常化群16%)を占め、それぞれ非正常化群との間に有意差をみた。しかし原発巣の組織悪性度は両群間に差はなかった(Table 2)。いっぽう PSA 正常化群36例の再燃率は各 PSA パラメーターと有意な相関を認めなかった。

3. 再燃後の PSA パラメーター

再燃例34例の再燃後の PSA 対数変換値と経過時間は相関係数の平均が0.81と正の相関を示し、PSA 倍加時間の中央値は3.2カ月であった。また前立腺癌死した7例の死亡1~3カ月前の PSA 値と初期値の比は中央値0.39 (0.07~5.9) であった (Table 1)。

PSA 倍加時間と初診時組織像, PSA 初期値, 最大減少率, 半減時間, 正常化の有無および非再燃期間との間には有意な相関を認めなかった (Table 3)。再燃後の生存期間は中央値24.9カ月であったが, PSA 倍加時間が3.2カ月(中央値)以上の群が3.2カ月未満の群に比較して生存率は有意に高かった($p < 0.05$) (Fig. 3)。

考 察

PSA のパラメーターとして治療前の初期値と density, 治療後の減少率, 半減期間, 最低値と velocity,

あるいは再燃後の倍加時間などがとりあげられ, 前立腺癌の予後規定因子として検討されている^{5)~13)}。Miller らは内分泌療法後の Stage D2前立腺癌において PSA 再上昇から平均7カ月後に臨床的にも再燃をみたと報告し⁶⁾, 今日では PSA が前立腺癌再燃の鋭敏かつ客観的な指標として広く認められている⁷⁾。我々も PSA の再上昇を再燃の指標として, PSA パラメーターと予後の関係を解析した。

PSA は前立腺癌の腫瘍容積を反映するとみなされることから, PSA 初期値と予後との関係は以前から重視されてきた。Matzkin らは, PSA 初期値 (Tandem-R 法, 正常 ≤ 4.0 ng/ml) が0~99, 100~499ならびに ≥ 500 ng/ml の3群の平均非再燃期間がそれぞれ36, 12.7および7.4カ月であったことから, PSA 初期値が100ng/ml 以上の症例の予後が不良とした⁸⁾。自験例でも初期値100ng/ml 以上では再燃率が有意に高く, 治療開始時の腫瘍容積を反映した PSA 初期値が予後に関与する成績であった。これに対して Fowler らは, 局在腫瘍例では初期値が再燃率に有意に関与したが, 転移腫瘍例では初期値と再燃率の間に相関がみられなかったと報告している⁷⁾。このような報告者間による成績の異同は, 患者背景ならびに治療内容の差と不統一性に起因すると考えられる。

荒井らは治療開始1カ月後に PSA が80%以上の減少率を示した症例の再燃率が低く, 治療1カ月後の PSA 減少率と再燃率が相関すると報告した⁹⁾。これに対し Fowler らは, PSA 半減時間と最低値到達時間のいずれも再燃率に相関しないと報告した⁷⁾。自験成績

Table 3 Doubling time of PSA and other parameters in 34 patients with hormone-refractory tumor

Variables(No. pts.)	Mean Td(Mos.)	p-value
Pathology		N.S.
poor (16)	3.0	
moderate (10)	3.2	
well (4)	7.1	
unknown (4)	5.2	
Initial PSA		N.S.
<100ng/ml (14)	3.4	
<200ng/ml (10)	3.0	
≥ 200 ng/ml (10)	5.2	
Maximal decrease		N.S.
<90% (9)	3.0	
<95% (9)	2.7	
$\geq 95\%$ (16)	4.4	
PSA half Life Time		N.S.
≤ 1 mos. (17)	4.0	
>1mos. (17)	3.6	
Normalized PSA*		N.S.
Yes (15)	3.7	
No (19)	3.8	
Progression free time		N.S.
≤ 10 mos. (20)	4.1	
>10mos. (14)	3.7	

*Normal range, ≤ 3.6 ng/ml.

Fig. 3 Kaplan-Meier curve, according to doubling time, of the survival rate after progression for 34 relapsed patients.

も Fowler らと同様に、半減時間と最大減少率は再燃率と相関せず、治療後の PSA 減少速度が必ずしも非再燃期間の長短に関与しないことを示した。

自験成績では非再燃期間の中央値は PSA 正常化群の32カ月に対して非正常化群では4.5カ月であった。Miller らは PSA 正常化群と非正常化群の平均非再燃期間をそれぞれ30カ月と7カ月とし⁶⁾、また Fowler らは治療後の最低値が再燃率に有意に関与すると、それぞれ報告した⁷⁾。いずれの成績も治療後の PSA 最低値、すなわち PSA が正常値以下になるか否かが予後を規定する上で最も重要な因子であることで一致している。

PSA の正常化に関与する因子に関しては、自験例を含め諸家の成績が prospective study によるものではないため、解析が困難である。このような制約があるものの、自験成績では治療開始時の原発巣の組織悪性度と PSA 正常化との間に有意の相関をみなかった。Fowler らと Miller らも、PSA 最低値と組織悪性度との間に相関をみなかったことから、その理由として各腫瘍における androgen dependent cell と androgen independent cell の構成比の多様性をあげている^{6,7)}。自験成績では、PSA 正常化の予測指標として PSA の初期値、最大減少率ならびに半減時間が利用できることが示された (Table 2)。いずれにせよ PSA 最低値は治療に対する反応を最もよく反映する指標であり、治療の面からいえば total androgen ablation あるいは抗癌剤の併用による total cell killing の有用性を示唆すると考える。

PSA 倍加時間は再燃後の腫瘍増殖速度を定量化し、かつ予後を判断する目的で導入されたパラメーターである³⁾¹⁵⁾。内分泌療法後の再燃例の PSA 倍加時間 (中央値) について秋元らは1.5カ月 (対象27例)¹¹⁾、Fowler らは2.5カ月 (43例) と報告し⁷⁾、自験成績では3.2カ月 (36例) であった。PSA 倍加時間は前立腺細胞の増殖動態の指標となるものであり、事実秋元らは倍加時間の長い症例の予後が良好とし¹¹⁾、自験成績でも倍加時間が3.2カ月 (中央値) 以上の症例では再燃後生存率が有意に高かった。しかしながら、倍加時間に関与する因子として他の PSA パラメーター、原発巣組織像ならびに非再燃期間を検討したが、いずれも倍加時間との間に有意の相関をみなかった。

前立腺癌細胞による PSA 産生はホルモンの直接的影響下にあるとされる^{17~21)}。しかし再燃時の PSA 産生能と腫瘍増殖動態に関して十分な解析はなされてお

らず、内分泌療法未施行 Stage D2前立腺癌の倍加時間に関する明確な資料もない。しかし Stamey らと Shmid らが図示した PSA 値³⁾¹⁶⁾から計算すると、無治療例6症例の倍加時間は中央値8.7カ月 (平均31.7±37.8, 範囲6.4~89) である。また Fowler らは、具体的な資料を提示していないが未治療症例の倍加時間は中央値4.0カ月と述べている。これら未治療例と自験成績を含めた諸家の治療例のデータとを比較すると、ホルモン抵抗性前立腺癌の PSA 倍加時間は未治療例と同等ないしはむしろ短い傾向にあるといえる。アンドロゲン依存性動物腫瘍では去勢術後の再燃腫瘍の増殖速度が去勢前とほとんど変わらないと報告されており¹⁸⁾²¹⁾、ヒト再燃前立腺癌においても同様の状況にあるといえる。

いっぽう初期 PSA に対する死亡直前 PSA の比は自験7例では中央値0.39 (範囲0.07~5.8)、Fowler らの報告24例では1.2 (0.01~12.6) であり、いずれも死亡時の PSA 値は治療前に比べてけっして高くない。すなわち、死亡時の全腫瘍容積は治療開始時より増大している筈であるから、再燃例では腫瘍容積当たりの PSA 産生能が治療前より低いことを示している。ホルモン抵抗性となった再燃腫瘍では stem cell 分画が著明に増加することが動物実験系で明らかにされており¹⁸⁾、ヒト再燃前立腺癌でも PSA 産生能の低い未分化型の stem cell 分画が増加していると類推される。したがって再燃時における PSA の上昇はたとえ変動値が小さくとも重大な意味をもち⁷⁾、再燃例の予後は PSA の絶対値ではなく倍加時間によって判断するのが適切と考える。

結 語

内分泌療法を施行した Stage D2前立腺癌61例の PSA パラメーターと予後を検討して、以下の結果を得た。

1) PSA を指標とした非再燃期間は中央値15カ月、再燃後の生存期間は中央値24.9カ月であった。PSA パラメーターの中央値は、初期値77.6ng/ml, 最大減少率91.8%, 最低値2.7ng/ml, 半減時間1.1カ月, 最低値到達時間3カ月, 再燃後の倍加時間3.2カ月ならびに初期値に対する死亡直前の比0.39であった。

2) 再燃率に有意に関与する PSA パラメーターは治療後の最低値 (正常化の有無) と初期値であり、半減時間、最大減少率ならびに最低値到達時間は関与しなかった。

3) PSA の正常化には、PSA の初期値、最大減少率

と半減時間が関与したが、組織悪性度は関与しなかった。

4) 再燃後の生存期間には PSA 倍加時間が有意に関与した。

5) 初期値に対して死亡直前の PSA 値が相対的に低く未分化型 stem cell 分画の増加を示唆すること、また再燃後の PSA 倍加時間が未治療例と同等ないしはそれ以上速いことは、ホルモン再燃腫瘍の増殖能の高さを裏付けると考えた。

文 献

- 1) Kuriyama, M.: Prostate-specific antigen as a tumor marker in prostate cancer. *Int. J. Urol.*, **1**, 99—113, 1994.
- 2) Oesterling, J.E.: Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor maker for adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.*, **145**, 907—923, 1991.
- 3) Schmid, H.P., McNeal, J.E. and Stamey, T.A.: Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*, **71**, 2031—2040, 1993.
- 4) Zagars, G.K. and Pollack, A.: The fall and rise of prostate-specific antigen levels after radiation therapy for prostate cancer. *Cancer*, **72**, 832—842, 1993.
- 5) Benson, M.C., Whang, I.S., Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S.A., Olsson, C.A. and Cooner, W. H.: Prostate specific antigen density: A means of distinguishing benign prostatic hyper trophy and prostate cancer. *J. Urol.*, **147**, 815—816, 1992.
- 6) Miller, J.I., Ahmann, F.R., Drach, G.W., Emerson, S.S. and Bottaccini, M.R.: The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J. Urol.*, **147**, 956—961, 1992.
- 7) Fowler, J.E., Pandey, P., Seaver, L.E., Feliz, T. P. and Braswell, N.T.: Prostate specific antigen regression and progression after androgen deprivation for localized and metastatic prostate cancer. *J. Urol.*, **153**, 1860—1865, 1995.
- 8) 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.
- 9) Arai, Y., Yoshiki, T. and Yoshida, O.: Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J. Urol.*, **144**, 1415—1419, 1990.
- 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 anti-androgen treated patients. *J. Urol.*, **141**, 1088—1090, 1989.
- 11) 秋元 晋, 正井基之, 北川憲一, 中村寿一, 島崎淳: 再燃前立腺癌における腫瘍マーカー倍加時間. *日泌尿会誌*, **84**, 450—456, 1993.
- 12) Ernst, D.S., Hanson, J., Venner, P.M. and Uro-oncology group of Northern Alberta: Analysis of prognostic factors in men with metastatic prostate cancer. *J. Urol.*, **146**, 372—376, 1991.
- 13) Matzkin, H., Perito, P.E. and Soloway, M.S.: Prognostic factors in metastatic prostate cancer. *Cancer*, **72**, 3788—3792, 1993.
- 14) Fossa, S.D., Waehre, H. and Paus, E.: The prognostic significance of prostate specific antigen in metastatic hormone-resistant prostate cancer. *Br. J. Cancer*, **66**, 181—184, 1992.
- 15) Stamey, T.A., Ferrari, M.K. and Schmid, H.P.: The value of serial prostate specific antigen determinations 5 years after radiotherapy: Steeply increasing values characterize 80% of patients. *J. Urol.*, **150**, 1856—1859, 1993.
- 16) Stamey, T.A. and Kabalin, J.N.: Prostate-specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *J. Urol.*, **141**, 1070—1075, 1989.
- 17) Akakura, K., Bruchovsky, N., Goldenberg, S.L., Rennie, P.S., Buckley, A. and Sullivan, L.D.: Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumor. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer*, **71**, 2782—2790, 1993.
- 18) Bruchovsky, N., Rennie, P.S., Coldman, A.J., Goldenberg, S.L., To, M. and Lawson, D.: Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the shionogi carcinoma. *Cancer Res.*, **50**, 2275—2282, 1990.
- 19) Landstrom, M., Damber, J.E. and Bergh, A.: Prostatic tumor regrowth after initially successful castration therapy may be related to a decreased apoptotic cell death rate. *Cancer Res.*, **54**, 4281—4284, 1994.
- 20) Leo, M.E., Bilhartz, D.L., Bergstralh, E.J. and Oesterling, J.E.: Prostate specific antigen in hormonally treated stage D2 prostate cancer: Is it always an accurate indicator of disease status? *J. Urol.*, **145**, 802—806, 1991.
- 21) Isaacs, J.T. and Coffey, D.S.: Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res.*, **41**, 5070—5075, 1981.

(1995年8月26日受付, 1996年3月19日受理)