

前立腺癌組織内慢性炎症強度の生存転帰に与える影響

宇部興産中央病院泌尿器科¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野²⁾

島 袋 智 之^{*1)2)}・大見千英高¹⁾・長 光 涼 子¹⁾・白 石 晃 司²⁾・松 山 豪 泰²⁾

(受付日: 2021 年 5 月 13 日, 受理日: 2021 年 7 月 6 日)

抄録:

背景: 前立腺癌における組織内慢性炎症細胞浸潤の臨床的意義はよく分かっていない。そしてその生存予後に与える影響も不明である。

対象と方法: 当院で診断加療され、ヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色された前立腺針生検組織で組織内炎症所見の評価が可能であった 123 例を対象とした。慢性炎症強度 (inflammatory intensity score: IIS) の判定はわれわれの既報の方法を用いた。

結果: 年齢中央値は 72 歳。観察期間中央値は 42 カ月で、加療中に 24 例 (19.5%) の死亡例を認めた。IIS 低スコア群と高スコア群の 2 群に分けて生存率曲線を求めると、両曲線間には有意差があり、高スコア群ほど予後が良好であった。低スコア群に対する高スコア群の死亡のハザード比は 0.316 (95% confidence interval; 0.117-0.853, $P = 0.0230$) で、約 68% 死亡リスクが低下した。IIS は単変量解析で予後予測因子の傾向はあったが、有意差はなかった。ステップワイズ変数選択法を用いた多変量解析の結果、独立した有意な予後予測因子は血清 LDH 値のみであった。

結語: 前立腺癌組織内 IIS は、ある程度前立腺癌の進行ひいては生存予後に関与する可能性を示唆する結果を得た。しかしながら、前立腺癌の有意な予後予測因子は代謝因子の血清 LDH 値のみであった。

(西日泌尿, 84: 140-145, 2021)

キーワード: 前立腺癌・組織内慢性炎症強度・予後予測因子・生存

緒 言

前立腺癌における前立腺組織内慢性炎症細胞浸潤の臨床的意義はよく分かっていない。多くの研究論文が前立腺組織内慢性炎症細胞の浸潤所見はごく一般的に認められることを報告しており、良性疾患ほどその頻度はより顕著なようである^{1)~4)}。

慢性炎症は損傷された組織を修復置換するために細胞増殖を刺激し、感染誘発性発癌を推進することが、大腸や食道、胃、膀胱、肝臓で知られている⁵⁾⁶⁾。現在では、成人癌の約 20% は種々の原因による慢性炎症によって惹起されると報告されてもいる⁷⁾。

われわれは $\leq$ cT3N1M0 かつ初期治療として男性ホルモン除去療法 (ADT) を受けた前立腺癌患者を対象に、前立腺針生検組織内の IIS と生存予後に関する予備的研究を報告した⁸⁾。有意差は無いものの、炎症強度が高度

なほど予後が良い傾向が見られたため、今回転移を有する症例も含めた解析を試みたので報告する。

対 象 と 方 法

対象患者 2000 年 10 月から 2020 年 9 月までの 20 年間に、宇部興産中央病院泌尿器科を受診し、prostate-specific antigen (PSA) 検査、直腸診、超音波検査から前立腺生検の適応と判断され、病理学的に前立腺癌の診断を受けた患者は 350 例である。そのうち、H&E 染色された前立腺針生検組織で、組織内炎症所見の評価が可能であった 123 例を対象とした。対象が全例でない理由は保管倉庫からプレパラート検体を取り出すことが、あまりにも困難であったためである。全員日本人で、宇部市とその周辺に在住していた。この研究は、宇部興産中央病院の臨床研究管理委員会の承認を得て行われた (管理番号: 70160502)。

目的 主目的は前立腺針生検組織内 IIS が全臨床病期前立腺癌の予後予測因子になり得るかの検討、副目的はこの IIS 評価法の前立腺癌診療における意義の検討とし

* 〒 755-0151 山口県宇部市西岐波 750
TEL 0836-51-9338, FAX 0836-51-9252
E-mail: shimaube@siren.ocn.ne.jp

た。

方法 経直腸的に原則 10 カ所の前立腺針生検組織を採取した。全例、入院前検査として尿沈渣と尿細菌培養検査を行い、尿路感染症を有さないことを確認している。病理学的診断は病理専門医により、前立腺取り扱い規約に基づき行われた⁹⁾。組織内炎症細胞浸潤様式の分類は既報に基づき行った⁸⁾。すなわち、H&E 染色された針生検組織の全切片を光学顕微鏡下に観察し、分類した。針生検切片標本は、病理検査部員により、観察者とは無関係に整理棚から取り出され検鏡用に準備された。これら病理学的評価の際には、対象患者の生存転帰は完全に blind とした。

前立腺癌の臨床経過は、紙媒体の臨床経過記録（カルテ）と 2016 年 1 月から導入された電子カルテを用いて集積した。前立腺癌の治療は、「前立腺癌診療ガイドライン」に則りながらも¹⁰⁾、最終的には当該患者の病期診断や年齢、Eastern Cooperative Oncology Group-performance status (ECOG-PS)、既往歴、合併症、要望などを参考に本人・家族を含め相談し決定した。

炎症強度スコアリング IIS は、組織内炎症最優勢部位における広がり (Extent 1~3) と程度 (Grades 1~3) を加算した値と定義した。炎症所見の解剖学的存在部位は、予備的研究結果からスコアに含めなかった⁸⁾。

フォローアップ 詳細な病歴と、注意深い身体学的評価、血液学的評価そして治療効果や副反応評価は治療期間中原則 1~3 カ月毎の定期的な外来診察により行われた。画像評価は PSA 上昇、症状出現など、必要と判断された時に随時行った。

生存期間は病理学的診断確定日から死亡日あるいは最終観察日までとした。

統計処理 StatView を用いた統計解析は、無転移 (M0) 症例と有転移 (M1) 症例における質的変数の分布の偏りの有無をカイ二乗検定で行い、また M0 と M1 症例の量的変数分布の差の検定は Mann-Whitney's U test を用いた。累積生存率曲線は Kaplan-Meier method を用い、logrank 検定を行った。さらに、生存転帰に及ぼす影響は Cox's proportional hazards model を用いて検討した全ての臨床項目を説明変数とし、単変量および通常の変数解析、さらに統計的に意味のある共変量を選択する目的でステップワイズ変数選択法（増加法）を用いた多変量解析を行った。

P 値は 0.05 を有意水準とした。

結 果

対象患者の初期治療法・臨床病理学的背景

全対象患者 123 例の初期治療法の内訳は、原則として combined androgen blockade (CAB) 療法を行った ADT 群 88 例、Surgery (S) 群 17 例、Radiotherapy (R) 群 12 例、そして watchful waiting (WW) 群 6 例であった。S 群と R 群を curative therapy とし、その他の群を non-curative therapy として Table 1 に提示した。WW 群は高齢、高度な進行性病変や高度な合併症を有する、あるいは治療拒否などが主で、いわゆる監視療法 (active surveillance) 症例は含まれていない。

全症例の年齢中央値は 72 歳で、初診時に転移を有さない群 (M0) と有する群 (M1) の 2 群に分けて、それぞれの臨床病理学的背景を Table 1 に示した。初診時の body mass index (BMI) を除いた全ての項目で、両群間に有意差を認めた。観察期間の中央値は両群とも 42 カ月で、その経過中に M0 群で 4 例 (5%)、M1 群で 19 例 (46%) の死亡例を認めた。

組織内炎症強度別累積生存率曲線

Fig. 1 に IIS 2 以下 (低スコア群) と 3 以上 (高スコア群) の 2 群に分けた生存率曲線を示した。両スコア群とも 50% 生存期間 (MST) には到達していなかった。両生存率曲線間には有意差 ($P = 0.016$, logrank test) があり、高スコア群ほど予後が良好であった。低スコア群に対する高スコア群の死亡のハザード比は 0.316 で、約 68% 死亡リスクが低下した ($P = 0.023$)。

単変量および多変量解析による予後予測因子の検討

全 123 症例の診断時からの累積生存率に及ぼす各臨床項目 (説明変数) の影響を Cox's proportional hazards model を用いて解析した (Table 2)。単変量解析で有意な予後予測因子は年齢、ECOG-PS、cN と cM 分類、Gleason score、血清 alkaline phosphatase (ALP) と lactic acid dehydrogenase (LDH)、hemoglobin (Hb)、そして calcium (Ca) 値であった。IIS はその傾向があったが、有意差はなかった。また、治療法別解析は単調尤度のため解析不能であった。ECOG-PS は予後との関連が強く、Cox の比例ハザードモデルの単一因子解析でも HR が 0.051 と極めて低い値となった。多変量解析では、ECOG-PS の HR が異常値となるため、これを除外した全説明変数を用いた解析を試みた。通常およびステップワイズ変数選択法（増加法）による多変量解析の結果、独立した有意な予後予測因子は血清 LDH 値のみであった。

考 察

全臨床病期前立腺癌の予後を予測する最も強力な因子は転移巣の有無であることをわれわれは報告し、この所見に基づき臨床リスク新分類を提案した¹¹⁾。今回、この有転移症例を含む前立腺癌患者を対象に、前立腺針生検組織内 IIS の全生存率 (OS) に及ぼす影響を後方視的に検討した。

診断時の主要な臨床病理学的項目を遠隔転移の有無で 2 群に分け比較検討すると、予測通り BMI を除く全項目

で両群間に有意差を認めた (Table 1)。このことは、転移を有する症例はすでに増殖・進行・転移するための中
間代謝物の準備、エネルギー獲得の効率化、代謝能の再調節が完了している、より悪性度の高い症例であることを強く示唆する。そしてこの癌の変容に対し、生体は生体防御機構を発現させているのを lymphocyte-to-neutrophil ratio (LNR) の変動は示唆し、ECOG-PS の変化はすでに生体の恒常性を維持する機構にも破綻がきつであることを示していると思われる。

IIS にも有意差を認め、M0 群の方がスコアはより高

Table 1 Baseline clinicopathological characteristics of patients with prostate cancer in this study.

		Clinical status			P value
		All n=123*	M0 n=80	M1 n=41	
Age, years	Median	72.0	71.5	74.0	0.043
	IQR	68.0-78.0	67.5-76.5	69.8-78.3	
ECOG-PS	< 2	109	79	28	< 0.001
	≥ 2	14	1	13	
Gleason score	≤ 6	21	19	1	< 0.001
	=7	42	32	9	
	≥ 8	60	29	31	
Body mass index (kg/m ²)	Median	23.1	23.2	22.1	0.167
	IQR	21.2-24.9	21.4-25.1	19.9-24.1	
PSA (ng/ml)	Median	20.6	11.3	351.0	< 0.001
	IQR	9.1-147.8	7.8-23.7	45.2-1000.0	
ALP (U/L)	Median	249.0	212.0	416.0	< 0.001
	IQR	193.3-323.5	182.0-264.5	247.8-936.5	
LDH (U/L)	Median	187.0	183.5	217.0	0.002
	IQR	166.3-219.5	164.0-201.5	176.5-286.8	
LNR	Median	0.480	0.621	0.418	0.022
	IQR	0.309-0.647	0.548-0.880	0.281-0.635	
IISs (n)**	Median	2	3	2	0.004
	IQR	2-3	2-3	1.5-2	
Primary therapies	Curative therapy	29	29	0	< 0.001
	Non-curative therapy	94	51	41	
No. of deaths (%)**		24 (19.5)	4 (5.0)	19 (46.3)	
Follow-up period (months)	Median	42.0	42.0	42.0	

Key: IQR, interquartile range; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status; PSA, prostate-specific antigen; ALP, alkaline phosphatase; LDH, lactic acid dehydrogenase; LNR, lymphocyte-to-neutrophil ratio; IIS, inflammatory intensity score. *2cases and ** 1 case with unknown metastasis.

Table 2 Univariate and stepwise multivariate (#1) or ordinary multivariate analysis (#2) of survival predictors based on the overall survival of patients with prostate cancer.

	Univariable			Multivariable 1			Multivariable 2		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age, years	1.082	1.017– 1.152	0.013						
ECOG-PS	0.051	0.021– 0.122	< 0.001						
cT classification	0.631	0.271– 1.466	0.284						
cN classification	3.241	1.277– 8.229	0.013						
cM classification	9.602	3.263–28.253	< 0.001						
Gleason score	0.381	0.158– 0.920	0.032						
Body mass index (kg/m ²)	1.001	0.934– 1.072	0.985						
PSA (ng/ml)	1.000	1.000– 1.000	0.597						
ALP (U/l)	1.001	1.001– 1.001	< 0.001						
LDH (U/l)	1.014	1.008– 1.020	< 0.001	1.011	NE	< 0.001	1.010	1.001–1.019	0.036
Hb (g/dl)	0.693	0.579– 0.829	< 0.001						
Plt (/mm ³)	1.005	0.997– 1.012	0.215						
WBC (/mm ³)	1.000	1.000– 1.000	0.300						
Ca (mg/dl)	0.282	0.165– 0.481	< 0.001						
LNR	2.014	0.226–17.947	0.530						
IIS	0.767	0.578– 1.017	0.065						

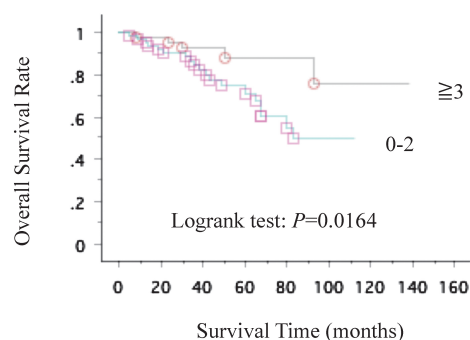
Key: HR, hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status; PSA, prostate-specific antigen; ALP, alkaline phosphatase; LDH, lactic acid dehydrogenase; Hb, hemoglobin; Plt, platelets; WBC, white blood cells; Ca, calcium; LNR, lymphocyte-to-neutrophil ratio; IIS, inflammatory intensity score; NE, not estimable by using forward stepwise regression method.

かった。しかし、この結果は慎重に判断するべきである。第一に、転移をきたすような症例は前立腺生検組織での癌領域の占める割合が高く、その分炎症判定領域が相対的に狭くなること。第二に、触診上あるいはCT/MRI画像や超音波画像上疑わしい領域がより明確であり、その分生検本数が減る傾向があること、第三に、全身状態もより不良の患者が多く、生検本数を減らし体への負担を減らそうとする意識が働くことなどにより、IIS評価のための領域が相対的に減少するというバイアスがかかっている可能性があるからである。

そのことも念頭におきながら Fig. 1 を眺めると、IIS 高スコア群の低スコア群に対する死亡ハザード比は 0.32 で、有意差を持って高スコア群の予後は良好であった。この差は大きく、単なる IIS 判定時の組織領域バイアスだけでは無い、何らかの効果が潜んでいる可能性がある。

この疑問に答えるために、判定可能な限りの臨床項目を説明変数として用い、単変量およびステップワイズ変数選択法（増加法）を用いた多変量解析を行った（Table 2）。単変量で有意差を示したのは、年齢、ECOG-PS、cN および cM 分類、Gleason score、そして ALP、LDH、Hb、Ca の血中測定値であった。前述した理由で ECOG-PS を除外した多変量解析の結果、有意差を有す

HR for death $\geq 3/0-2$: 0.316, 95%CI: 0.117 – 0.853, $P=0.023$



No. at risk:

IIS 0-2: 72 53 37 20 11 2 0
IIS ≥ 3 : 50 40 27 19 11 4 4 0

Fig. 1 Kaplan-Meier survival curves according to chronic inflammatory intensity score categories (IIS 0-2 or ≥ 3). Key: HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

る独立した予後予測因子は血清 LDH 値のみであった。IIS 値はその傾向を示すも、有意ではなかった。症例をさらに集積することにより有意差は出る可能性はあるが、IIS 判定時のバイアスを考えると、今回の結果は妥当なものと思われる。

われわれの前立腺癌全症例での検討や去勢抵抗性前立

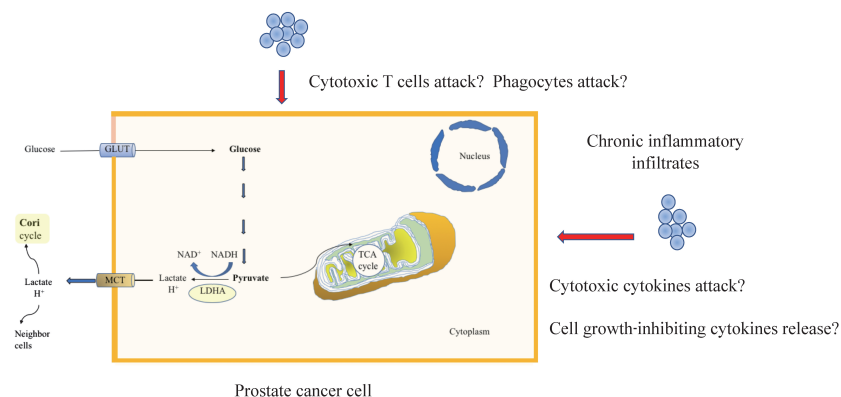


Fig. 2 Suggested microenvironment of prostate cancer with chronic inflammatory infiltrates.

Key: LDHA, lactate dehydrogenase A; GLUT, glucose transporter; MCT, monocarboxylate transporter; NADH, nicotinamide adenine dinucleotide (reduced): NAD⁺, nicotinamide adenine dinucleotide (oxidized).

腺癌（CRPC）症例での検討¹¹⁾¹²⁾，さらに今回の検討において常に血清 LDH や ALP などの代謝因子の関与が最重要予後予測因子として同定されるのは偶然だろうか？ 通常，前立腺癌などの増殖細胞は LDH，特に LDH-A タンパク質を高レベルで発現し，細胞から分泌される乳酸を産生する。分泌された乳酸は炭素原子を含む単なる老廃物ではなく，乳酸は Cori 回路を通して再利用され，肝臓でグルコースを産生したり，神経細胞などの他の細胞で燃料供給源として利用されたりする。LDH に触媒される反応は可逆反応であり，乳酸はピルビン酸に変換され，ピルビン酸はその後ミトコンドリア内へ輸送され，生体代謝活性遂行に必須な“エネルギー通貨”としての ATP を産生する。今回，重要な予後予測因子として代謝機構の中心プレーヤーである血清 LDH が同定されたことは，前立腺癌患者の生存予後を改善し，新しい治療戦略を考える際には増殖細胞としての前立腺癌細胞の代謝機構のさらなる解明と理解が必須であることを示している^{13)~15)}。従来の報告や今回の検討結果から得られた前立腺癌微小環境の仮説的なイラスト画を **Fig. 2** に示した。

今回の検討から，前立腺針生検組織を用いて判定した慢性炎症細胞浸潤所見は，その正確な機構は不明ながら，ある程度前立腺癌の進行ひいては生存予後に関与している可能性を示唆するものであった。しかしながら，あくまでもより重みのある予後予測因子は血清 LDH の代謝因子であり，今後の研究のフォーカスは，この代謝機構のさらなる理解と制御に向かうようになっていくと思われる。

この研究の限界は，単一施設における比較的少数例の，H&E 染色組織切片のみを用い，浸潤炎症細胞分画の検

討もない後方視的研究であるということである。しかしながら，前立腺針生検組織における慢性炎症細胞の浸潤強度は，ある程度生存予後にも寄与している可能性があることを示しており意義のあることと思われた。今後，炎症細胞の前立腺癌発症機構に及ぼすさらなる研究や，浸潤した慢性炎症細胞の果たす生体防御機構の観点からの研究も期待された。

結 語

前立腺針生検組織内慢性炎症細胞浸潤の，OS に及ぼす影響とその存在意義について，自験例を用いて後方視的に検討し考察を加えた。慢性炎症細胞の浸潤強度は，その正確な機構は不明ながら，ある程度前立腺癌の進行ひいては生存予後に関与する可能性を示唆する結果を得た。しかしながら，より重要な予後予測因子は代謝因子の血清 LDH であり，今後の研究のフォーカスはこの代謝機構の制御に向かうのではないかとと思われる。

文 献

- 1) Nickel, J. C. et al.: Chronic prostate inflammation is associated with severity and progression of benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms and risk of acute urinary retention. *J. Urol.* **196**: 1493-1498, 2016.
- 2) Terakawa, T. et al.: Inverse association between histological inflammation in needle biopsy specimens and prostate cancer in men with serum PSA of 10-50ng/ml. *Urology.* **72**: 1194-1197, 2008.
- 3) Inamura, S. et al.: Prostatic stromal inflammation

- is associated with bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*. **78**: 743-752, 2018.
- 4) Sfanos, K. S. et al.: The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nat. Rev. Urol.* **15**: 11-24, 2018.
 - 5) Coussens, L. M. and Werb, Z.: Inflammation and cancer. *Nature*. **420**: 860-867, 2002.
 - 6) De Marzo, A. M. et al.: Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat. Rev. Cancer*. **7**: 256-269, 2007.
 - 7) Sfanos, K. S. and De Marzo, A. M.: Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology*. **60**: 199-215, 2012.
 - 8) 島袋智之・他：前立腺針生検組織における炎症反応と前立腺癌－予備的研究－西日泌尿 **82**: 588-595, 2021.
 - 9) 泌尿器科・病理・放射線科：前立腺癌取扱い規約，第4版，金原出版株式会社，東京，2010.
 - 10) 日本泌尿器科学会編：前立腺癌 診療ガイドライン 2016年版，メディカルレビュー社，東京，2016.
 - 11) 島袋智之・他：全臨床病期前立腺癌を対象にした予後予測のための臨床リスク分類の新提案．西日泌尿 **84**: 56-65, 2021.
 - 12) 島袋智之・他：去勢抵抗性前立腺癌診断時の転移巣の有無が生存予後に与える影響．西日泌尿 **83**: 14-21, 2021.
 - 13) Vander Heiden, M. G. et al.: Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. **324**: 1029-1033, 2009.
 - 14) Doherty, J. R. and Cleveland, J. L.: Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. *J. Clin. Invest.* **123**: 3685-3692, 2013.
 - 15) Pavlova, N. N. and Thompson, C. B.: The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metabolism*. **23**: 27-47, 2016.

EFFECTS OF CHRONIC INFLAMMATORY INFILTRATES FOUND IN PROSTATE CANCER NEEDLE BIOPSY ON SURVIVAL

TOMOYUKI SHIMABUKURO, CHIETAKA OHMI AND RYOKO NAGAMITSU

Department of Urology, Ube-kohsan Central Hospital, Ube, Japan

TOMOYUKI SHIMABUKURO, KOJI SHIRAISHI AND HIDEYASU MATSUYAMA

Department of Urology, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Ube, Japan

Abstract:

Background: The clinical significance of chronic inflammatory infiltrates (CIIs) in prostate needle biopsy is unclear, and their effects on survival remain unresolved.

Patients and Methods: One hundred and twenty-three patients with prostate cancer in whom CIIs could be evaluated using hematoxylin-eosin-stained biopsy samples were enrolled in this study. The inflammatory intensity score (IIS) was evaluated according to our previously reported method.

Results: The median age of all patients was 72 years. Median follow-up was 42 months, and 24 (19.5%) patients died during this period. There was a significant difference between the overall survival of the low- and high-IIS cohorts, and the high-IIS cohort had a better prognosis. The hazard ratio for high-IIS cohort to low-IIS cohort deaths was 0.316 (95% confidence interval, 0.117-0.853, $P = 0.0230$). IIS showed a tendency as a prognostic factor in univariate analysis, but this was not significant. In stepwise multivariate analysis, the only significant and independent prognostic factor was serum lactic acid dehydrogenase (LDH).

Conclusions: The IIS of prostate needle biopsy may have the potential to be a prognostic factor, but with regard to metabolic factors, serum LDH is more important. (Nishihon J. Urol. **84**: 140-145, 2021)

key words: prostate cancer, chronic inflammatory infiltrates in needle biopsy, prognostic predictive factors, survival