

臨床病期B前立腺癌に対する内分泌療法と前立腺全摘除術の比較検討

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-12-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 江川, 雅之, 並木, 幹夫, 横山, 修, 鈴木, 孝治, 布施, 秀樹, 三崎, 俊光 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40203

1. 臨床病期 B 前立腺癌に対する内分泌療法と 前立腺全摘除術の比較検討

江川 雅之*¹ 並木 幹夫 横山 修*²

鈴木 孝治*³ 布施 秀樹*⁴ 三崎 俊光*⁵

*¹ 金沢大学医学部泌尿器科 *² 福井大学医学部泌尿器科 *³ 金沢医科大学泌尿器科

*⁴ 富山医科薬科大学医学部泌尿器科 *⁵ 市立砺波総合病院泌尿器科

要旨：1987 年から 1996 年に、北陸地区で治療された 457 例の臨床病期 B 前立腺癌について調査し、特に内分泌療法（248 例）と前立腺全摘除術（199 例）を比較した。この 2 群間では、全生存率、疾患特異的生存率ともに差はなく手術の優位性は示されなかった。組織型別では、内分泌療法が施行された高分化癌（56 例）で癌死症例は認められなかったが、低分化癌（49 例）の予後は不良であり全摘群との間に有意な差が認められた。

key words 前立腺癌、内分泌療法、前立腺全摘除術

はじめに

臨床病期 B 前立腺癌に対する標準治療法として、米国では NCI-PDQ が、ヨーロッパでは EAU Guidelines などに代表される、エビデンスに基づくガイドラインが示されている。NCI-PDQ では、リンパ節郭清を伴う前立腺全摘除術や外照射療法に加え、careful observation などが推奨されている。内分泌療法は、neoadjuvant hormone therapy (NHT) が clinical trial とし

て施行可能である。一方ヨーロッパでは、期待余命 10 年以下の高および中分化癌で watchful waiting、低分化癌で放射線療法が推奨されている。期待余命 10 年以上では前立腺全摘除術と放射線療法が推奨されているが、内分泌療法は、根治治療に適さない症状のある患者にのみ推奨されている。

本邦では、前述のようなガイドラインはなく、欧米で示されたガイドラインなどを参考にして、各施設で決定しているのが現状と思われる。当科では、期待余命 10 年以上の患者では、前立腺全摘除術や内照射療法が主に施行されているが、治療の合併症等を受け入れがたい場合には、内分泌療法が選択されている。欧米で推奨される選択肢の一つである待機的治療が選択されることは、当科も含め本邦では、現時点では稀であると思われる。

今回、本邦における臨床病期 B 前立腺癌に対する治療法について検討することを目的に、北陸地区における現況について解析した。特に治療法の中心となる前立腺全摘除術と内分泌療法とを比較検討し、問題点や今後の課題等について考察した。

Comparative study of hormone therapy and radical prostatectomy in patients with clinical stage B prostate cancer

Masayuki Egawa *¹, Mikio Namiki, Osamu Yokoyama *², Kouji Suzuki *³, Hideki Fuse *⁴ and Toshimitsu Misaki *⁵
Department of Urology, Kanazawa University School of Medicine *¹; Department of Urology, Fukui University School of Medicine *²; Department of Urology, Kanazawa Medical University *³; Department of Urology, Toyama Medical and Pharmaceutical University School of Medicine *⁴; Department of Urology, Tonami General Hospital *⁵

key words : prostate cancer, hormone therapy, radical prostatectomy

*¹ 金沢市宝町 13-1 (076-265-2395) 〒 920-8640

表 1 北陸地区 32 施設から登録された臨床病期 B 前立腺癌症例 (1986 ~ 1996)

Clinical stage	Number of patients entered	Eligible	Incomplete patient record	Not available for follow-up
B1	216	189	3	24
B2	320	268	6	48
Total	536	457	9	70

表 2 保存的治療が行われた症例の, 診断後 1 年以内に行われた治療法

Conservative treatment	number
LH-RH agonist + antiandrogen	70
Castration + antiandrogen	41
Castration + estramustine phosphate	37
Antiandrogen	17
LH-RH agonist	16
Castration + estrogen	16
LH-RH agonist + antiandrogen + tegafur/uracil	13
LH-RH agonist + estramustine phosphate	9
LH-RH agonist + estrogen	8
Estrogen	7
Others	14
Total	248

表 3 前立腺全摘が施行された症例の, 診断後 1 年以内に行われた治療法

Radical prostatectomy (RP)	number
RP + LH-RH agonist + antiandrogen	61
RP + antiandrogen	32
RP	27
RP + LH-RH agonist	22
RP + castration + antiandrogen	11
RP + castration	9
RP + estrogen	9
RP + castration + estramustine phosphate	6
RP + castration + estrogen	6
RP + LH-RH agonist + estramustine phosphate	5
Others	11
Total	199

I. 対象・方法

対象は, 北陸地区の 4 大学を含む 32 施設において, 1987 ~ 1996 年の 10 年間に治療された臨床病期 B 前立腺癌患者 536 例である (表 1)。調査記録用紙の記載不備のため患者情報が十分得られない 9 例および追跡が全く不可能であった 70 例を除いた臨床病期 B1 189 例, B2 268 例, 計 457 例であった。これら患者に対して行われた治療方法, 治療法別の生存率を検討した。生存率は, Kaplan-Meier 法を用い, 全死亡原因を含めた overall survival, 他因死を除く前立腺癌死による disease specific survival および progression free survival を求め, Log-rank test により検定した。

II. 結 果

保存的治療が行われた 248 例の, 診断後 1 年以内に行われた治療法は Maximal androgen blockade (MAB) 療法が 70 例と最も多く, ついで castration と antiandrogen 療法が 41 例, castration と estramustine phosphate の併用が 37 例であった (表 2)。248 例全例に組織学的診断直後より内分泌療法が開始されており, 症状の出現や疾患の進行により治療を開始する待機的治療を受けた患者は認められなかった。

一方前立腺全摘除術を受けた患者は 199 例であ

り, 約 90 % の症例に術前後の内分泌併用療法が行われていた (表 3)。この他, 放射線療法の併用が保存的治療群に 4 例, 全摘群に 6 例認められたが, この 10 例を除外し, 内分泌療法群 248 例と全摘群 199 例の 2 群について以降の検討を行った。

表 4 に内分泌群と全摘群それぞれの背景因子の比較を示す。平均年齢は, 内分泌群 75.3 歳, 全摘群 68.2 歳で有意な差が認められた。また臨床病期については, 内分泌群に B2 症例が多い傾向が認められた。Performance status (PS), および合併症の頻度に関しても, 両治療群間に有意な差が認められ, 内分泌群は, 全摘群に比し, 高齢, high risk 症例が多いことが示された。内分泌群と全摘群の overall survival は, 110 ヶ月でそれぞれ 78.4 %, 43.6 % と有意な差が認められたが, 患者背景の差がその理由と考えられた。

一方 Disease specific survival は, 110 ヶ月で全摘群が 83.2 %, 内分泌群が 69 % であり, 有意な差は認められなかった (図 1)。高齢者, high risk 症例の多い内分泌群での生存率の低下は, 主に他病死によるものであり, 両群間の前立腺癌死の頻度に差はなく, 外科的治療単独または外科的治療追加による予後延長は示されなかった。

局所進展または転移出現を疾患の進行とみなし, progression free survival を算出した (図 2)。この検討でも両群間に有意な差は認められず, 前立腺全摘除術の優位性は示されなかった。

今回の調査は retrospective study であり、患者背景による bias が大きいと考えられた。bias の軽減を目的に、70 歳以下で PS 0～1 の患者だけを選択し両群間の disease specific survival を検討したところ、110 ヶ月で内分泌群 94 %、全摘群 91 %であった (図 3)。全症例を対象とした

表 4 症例の背景因子の比較 (内分泌 vs 全摘)

	Hormone therapy	Radical prostatectomy	P-value*
No. of patients	248	199	
Age (mean age)	48 ~ 92 75.3	50 ~ 91 68.2	p<0.0001
Stage			
B1	91	92	
B2	157	107	p=0.05
Histology			
well	63	51	
moderate	124	91	
poor	61	57	N.S.
P. S.			
0	158	169	
1	46	23	
2 ≤	35	7	p<0.001
Complication			
Cardiovascular	52	27	
Cerebrovascular	25	4	
others	9	9	p<0.001

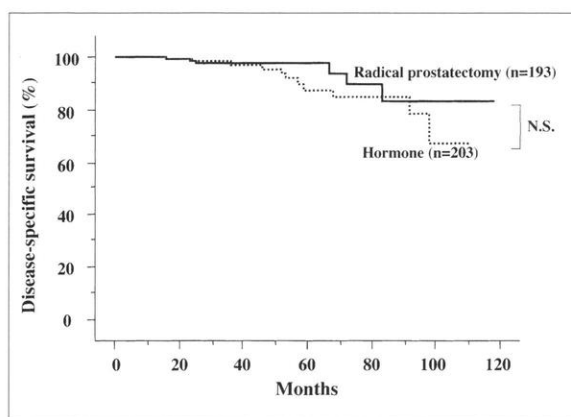


図 1 疾患特異的生存率の比較 (内分泌 vs 全摘)

検討と比べ、両群とも生存率は上昇し、さらに 2 群間の差も全く認められなかった。

両治療法における組織学的分化度別の disease specific survival を検討した。内分泌療法低分化群の生存率は 100 ヶ月で 43.1 %と最も低く、内分泌療法高分化、中分化、および全摘中分化群との間に有意な差が認められた (図 4)。内分泌群では分化度間に生存率の有意な差が認められるのに対し、全摘群では分化度間に生存率の有意な差は認められなかった。

全摘群 199 例のうち病理学的病期の判明した 186 例につき、臨床病期と病理学的病期の関係を検討したところ、病理学的病期 C 84 例、D1 26 例であり、実に全体の約 60 %が understage であった (表 5)。

表 5 臨床病期と病理学的病期の比較 (全摘 186 症例)

Clinical stage	Pathological stage				total
	B1	B2	C	D1	
B1	32	14	29	10	85
B2	5	25	55	16	101
total	37	39	84	26	186

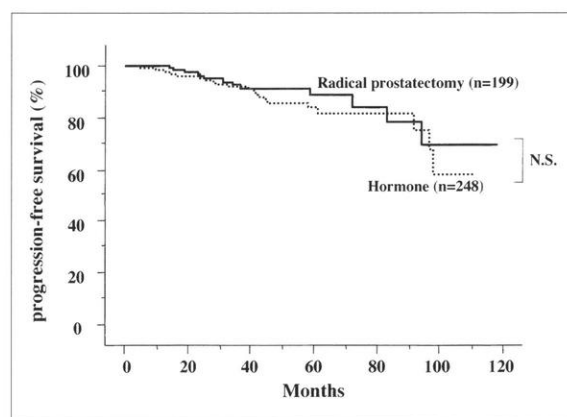


図 2 非再発 (再燃) 生存率の比較 (内分泌 vs 全摘)

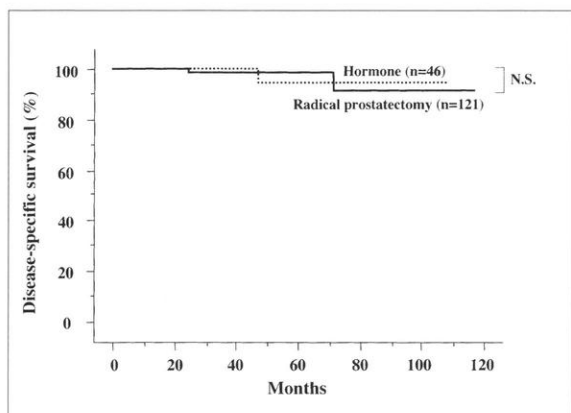


図 3 ≤ 70 歳、PS0-1 患者における疾患特異的生存率の比較 (内分泌 vs 全摘)

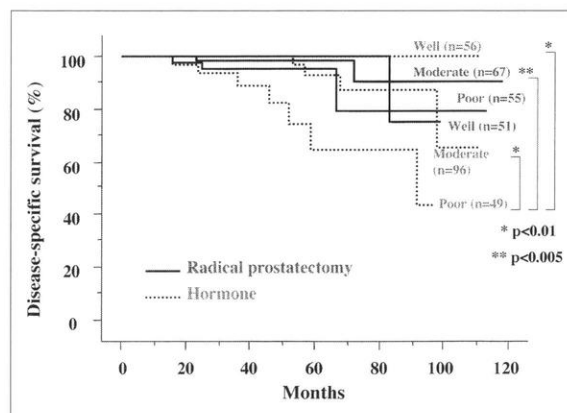


図 4 疾患特異的生存率の比較 (内分泌 vs 全摘 well vs mod vs poor)

Ⅲ. 考 察

今回の調査にて、北陸地区では検討可能であった447名全員が何らかの初期治療を受けており、欧米で推奨される選択肢である待機的治療は施行されなかった。また、全摘単独治療はわずか27名であった。内分泌群と全摘群との間に生存率に差は認められなかったが、内分泌療法が施行された低分化癌症例では、有意な生存率の低下が認められた。

今回、臨床病期 B 前立腺癌患者に対する前立腺全摘除術の優位性は示されなかった。背景因子に偏りがあることや多くの全摘患者で何らかの内分泌療法が併用されているという bias を考慮する必要があるが、これらはいずれも全摘群にとっては有利な bias と考えられる。一方で約 60 % に認められた understage については、全摘群に不利な bias と考えられるが、内分泌群の病理学的病期が不明であることから、どの程度予後に影響したかを比較することはできない。いずれにせよ、prospective に randomize された研究を行わなければ正確な回答は得られない。

今回、内分泌群の予後は高・中分化癌では良好であった。特に高分化癌では前立腺癌死症例はなく、内分泌療法による根治の可能性をも考えさせられる結果であった。近年待機的治療でも、症例によっては長期生存が得られるとの報告があり¹⁾、それとの比較も必要ではあるが、一方で内分泌療法の根治性を強調する報告も散見される。Labrie らは、6.5 年以上継続して MAB 療法を行った臨床病期 B2 および C 患者では、少なくとも 5 年以上 PSA 再発を生じなかった症例が高率に認められたことを報告し、内分泌療法による根治の可能性を示唆した²⁾。NHT 後の病理学的治療効果と術後無再発生存率を比較したわれわれの検討でも、観察期間 8 年で、grade2 が 80 %、grade3 が 100 % と、より長期の内分泌療法にて

予後が延長される可能性が示された³⁾。

まとめ

今回の解析にて、臨床病期 B 前立腺癌に対する全摘除術の優位性は示されなかったが、内分泌療法による根治の可能性についても検討する価値があることを示唆する結果と考えられた。しかし、副作用、合併症、さらには医療経済的な観点からの検討も必要であり、特に待機的治療との比較は、今後は是非必要であろうと考えられた。

研究協力病院

藤田記念病院、福井県立病院、福井赤十字病院、福井県済生会病院、福島泌尿器科医院、芳珠記念病院、石川県立中央病院、国立病院機構金沢医療センター、国家公務員共済組合連合会北陸病院、金沢社会保険病院、公立能登総合病院、公立松任石川中央病院、公立加賀中央病院、市立輪島病院、長谷川病院、氷見市民病院、公立学校共済組合北陸中央病院、厚生連高岡病院、黒部市民病院、富山市民病院、富山県立中央病院、富山赤十字病院、富山労災病院、国家公務員共済組合連合会舞鶴共済病院、長野赤十字病院、国家公務員共済組合連合会横浜栄共済病院

文 献

- 1) Adolfsson, J.: Conservative management of clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, **1**, 59-65, 1997.
- 2) Labrie, F., Candas, B., Gomez, J-L., et al.: Can combined androgen blockade provide long-term control or possible cure of localized prostate cancer? *Urology*, **60**, 115-119, 2002.
- 3) Kitagawa, Y., Koshida, K., Mizokami, A., et al.: Pathological effects of neoadjuvant hormone therapy help predict progression of prostate cancer after radical prostatectomy. *Int J. Urol.*, **10**, 377-382, 2003.