

原著論文

自治医科大学泌尿器科における根治的前立腺
摘除術症例の検討

鈴木 一実, 貫井 昭徳, 森田 辰男

(目的) 根治的前立腺摘除術 (RRP) 症例の検討を行い, 今後の治療方針の一助とする。(方法) 1996年1月より2005年4月までの期間に RRP を施行した225例を対象とし, 患者年齢, 治療前血清 PSA 値, Gleason grade, 手術時間, 出血量, 同種血輸血の有無, pT および pN 病期, PSA failure, 生存期間等について検討した。(結果) 患者年齢は中央値66.4歳, 治療前血清 PSA 値は平均16.5ng/mlであった。自己血貯血は211例 (93.8%) に準備し, うち9例が同種血輸血を必要とし, 同種血輸血回避率は95.7%であった。平均手術時間は283分, 平均出血量は1207mlであった。PSA failure は34例 (15%) に認め, Gleason grade (GG) の高い症例に有意に多く認められた。観察期間内の癌死症例はなかった。(結論) RRP は安全に行えていることが確認されたが, 患者選択には GG を含めた再考の余地があるものと考えられた。

(キーワード: 前立腺癌, 根治的前立腺摘除術, PSA failure)

I はじめに

前立腺癌は平均寿命の延長および PSA を用いた検診やスクリーニングの普及により, 我が国において増加傾向にある¹⁾。さらに PSA 関連パラメーターの臨床応用や, 系統的な前立腺生検の確立により, 比較的若年者の早期癌症例が急増している^{2,3)}。早期癌に対する標準的な治療の一つとして当科においても根治的前立腺摘除術を施行しているが, 病理学的に切除断端陽性例や術後の PSA failure を度々経験する。今後の手術対象症例の選択を含めた前立腺癌の治療方針を再検討するため, 当科で施行した根治的前立腺摘除術施行症例の検討を行ったので報告する。

II 対象と方法

1996年1月より2005年4月までの間に前立腺癌臨床病期 T1~3N0M0と診断され, 恥骨後式根治的前立腺摘除術 (Radical retropubic prostatectomy: RRP) を施行された225例を対象とした。患者年齢は50~76歳 (中央値66.4歳) であり, 術後観察期間は0.6~110.2か月 (中央値

29.6か月) であった。病理学的評価は前立腺癌取扱規約第3版⁴⁾に基づき行った。検討項目は手術方法, 手術数の年次変化, 患者年齢, 治療前血清 PSA 値 (基準値4.0ng/ml未満), 生検検体の Gleason grade (primary grade), 手術時間, 術中出血量, 同種血輸血の有無, pT および pN 病期, PSA failure, 生存期間などである。当科の標準的な治療方針を表1に示すが, 当科の治療方針の転換や, 患者の希望などにより様々な治療法が施行されている。なお生検検体の評価では secondary Gleason grade の記載のないものが多く含まれるため, primary grade で評価した。また PSA failure は RRP 後は PSA が測定感度以上を示した時期を PSA 再発日とする場合もあるが, 他臓器で産生される PSA や, 良性前立腺組織の残存などによる PSA noise 入る可能性があり, 本検討では3回連続の PSA 上昇を PSA failure とし, PSA 再発日は PSA nadir と最初の上昇ポイントとの中間点とした⁴⁾。また PSA failure に影響を及ぼす因子の検討では臨床病理学的因子を2群にわけ, Kaplan-Meier 法にて検討し, log-rank

表1 根治的前立腺摘除術に関する治療方針

対象	75歳以下, PS良好, 臨床病期 T3N0M0以下
術前ホルモン療法	1999年頃までは約3か月施行後に手術それ以降は直ちに手術
術後補助療法	被膜外浸潤(cap)(+)または切除断端(ew)(+)であれば外照射(約60Gy) pN1であればホルモン療法

testで検定し, $p < 0.05$ を有意とした。

III 結果

①全症例の治療内容

RRPのみが68例(30.2%), 術前ホルモン療法(Neoadjuvant hormone therapy: NHT)+RRPが45例(20.0%), RRP+外照射(Radiotherapy: RT)が60例(26.7%), NHT+RRP+RTが14例(6.2%), RRP+RT+ホルモン療法(HT)が14例(6.2%) (但しHTは術直後およびPSA failure後開始症例を含む), NHT+RRP+RT+HTが3例(1.3%), NHT+RRP+HTが9例(4.0%)であった。

②手術方法

開腹手術で勃起に関わる神経血管束を温存しない手術が219例(97.3%), 開腹手術かつ片側神経血管束温存手術が5例(2.2%), 腹腔鏡補助下前立腺摘除術が1例(0.4%)であった。

③手術数の年次変化(図1)

2003年まではほぼ手術件数が増加傾向にあった。

④患者年齢

60歳代が最多で126例(56.0%)であった。次いで70~76歳で74例(32.9%), 50歳代は25例(11.1%)であった。

⑤治療前血清PSA値(図2)

血清PSA値は4.0~10.0ng/mlのいわゆるgray zoneの症例が99例(44.0%)と最も多かった。

⑥Gleason grade (GG) (Primary grade)

GG1が16例(7.1%), GG2が63例(28.0%), GG3が79例(35.1%), GG4が17例(7.5%), GG5が8例, GG不明が42例(18.7%)であった。

⑦手術時間

全体では137~510分(平均282.5分)であった。手術術式別では開腹手術かつ神経血管束温存なしで137~490分(平均280.5分), 開腹手術かつ片側神経血管束温存ありで280~367分(平均323.8分), 腹腔鏡補助下前立腺摘除術で510分であった。

⑧術中出血量

手術中膀胱切開時より尿が血液量に含まれるが, 全体で120~7230ml(平均1207ml)であった。手術術式別では開腹手術かつ神経血管束温存なしで平均1187ml, 開腹手術かつ片側神経血管束温存ありで平均2167ml, 腹腔鏡補助下前立腺摘除術で775mlであった。

⑨同種血輸血(図3)

RRPを行う際に400~1200mlの自己血貯血の準備が行えた症例は211例(93.8%)であった。

同種血輸血が必要となった症例は16例(7.1%)であった。自己血貯血準備症例(211例)においては同種血輸血は9例のみ必要とな

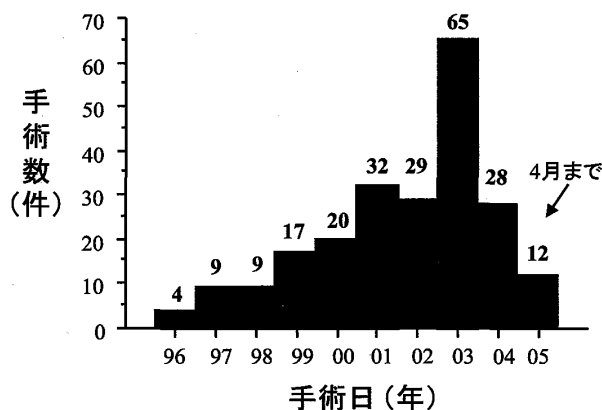


図1: 手術数の年次変化

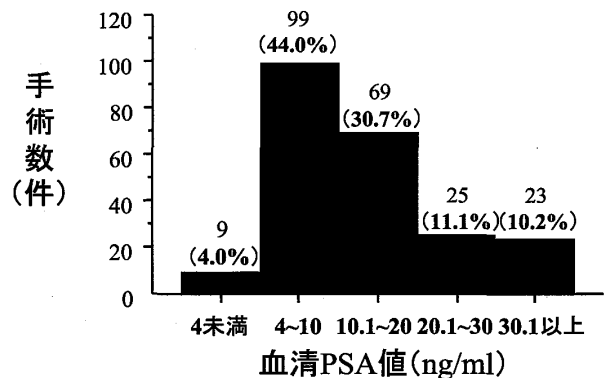


図2: 治療前血清PSA値

		自己血貯血		
同種血輸血		あり	なし	計
	あり	9	7	16
	なし	202	7	209
	計	211	14	225

図3：同種血輸血の有無

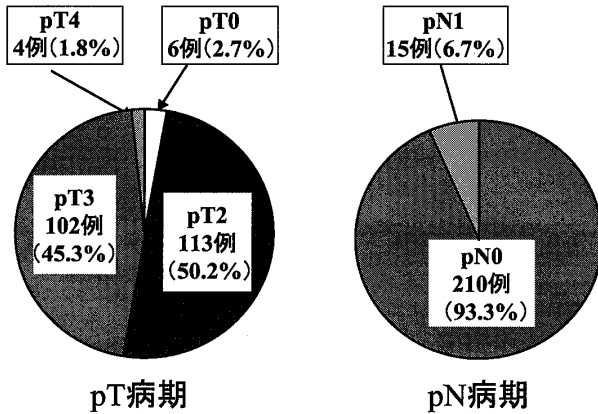


図4：pT および pN 病期

り、同種血輸血回避率は95.7%であった。

⑩術後合併症

術後の生命に関わる重篤な合併症は1例(0.4%)に肺梗塞を認めたが、速やかな加療で無事退院しており、手術関連死は認めなかった。

⑪pT および pN 病期 (図4)

pT 病期においては pT0 を 6 例 (2.7%) に認めた。内訳は NHT ありが 4 例, NHT なしが 2 例であった。また 4 例 (1.8%) が pT4 であった。pN 病期においては pN1 を 15 例 (6.7%) に認めた。

⑫PSA failure

PSA failure をきたした症例は全体で 32 例 (14.2%) であった。pN0 症例 (210 例) では 28 例 (13.3%) であった。PSA failure までの期間は全体で 1.3~56.9 か月 (中央値 21.6 か月), pN0 症例で 1.3~52.5 か月 (中央値 19.3 か月) であった。3 年 PSA failure free survival は全体で 92.9%, pN0 症例で 94.3% であった。

⑬PSA failure に影響を及ぼす因子の検討

患者年齢 (平均値 66.4 歳で 2 群に分類), 治療前血清 PSA 値 (平均値 16.5 ng/ml で 2 群に分類), NHT の有無, GG (不明を除く 183 例で検討) (GG1,2 と GG3~5 の 2 群に分類), pT 病期

(pT0,2 と pT3,4 で 2 群に分類) に関して, 全体 (225 例) および pN0 症例 (210 例) において検討した。全体では患者年齢 ($p=0.2018$), 治療前血清 PSA 値 ($p=0.1840$), NHT の有無 ($p=0.8806$), pT 病期 ($p=0.5467$) は有意差は認められず, GG のみ有意差を認めた (図 5)。

pN0 症例においても患者年齢 ($p=0.5037$), 治療前血清 PSA 値 (平均値 16.5 ng/ml で 2 群に分類) ($p=0.1048$), NHT の有無 ($p=0.9925$), pT 病期 ($p=0.4699$) は有意差を認めず, GG のみ $p=0.0280$ で有意差を認めた。

⑭ pT3 or pT4, pN0 症例 (N=91) における adjuvant radiotherapy の PSA failure に対する効果 (図 6)

adjuvant radiotherapy の PSA failure に対する効果は確認できなかった。

⑮生存率

観察期間内に死亡した症例は 3 例 (1.3%) であった。しかし 3 例とも他因死であり, cause-specific survival は 100% であった。

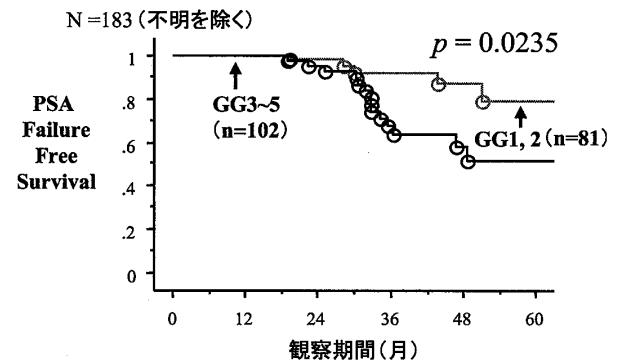


図5：Gleason grade 別の PSA Failure

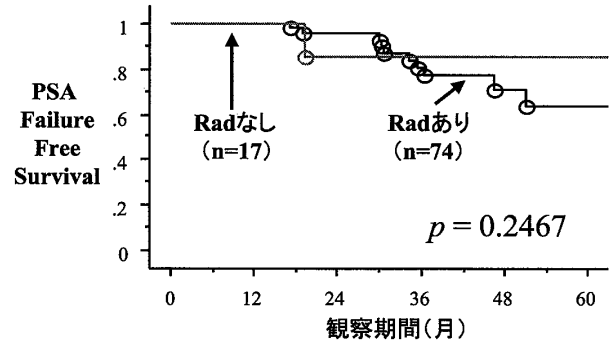


図6：pT3 or pT4, N0 症例 (N=91) における adjuvant radiotherapy の PSA Failure に対する効果

IV 考察

早期前立腺癌に対する RRP は、標準的治療の一つであり、本検討でも1998年より徐々に手術件数が増加している。しかし2003年をピークに減少に転じたのは、Partin らが提唱した RRP 時の病理学的病期を術前の血清 PSA 値、生検検体の Gleason score、臨床病期にて推測する nomogram⁵⁾など、いわゆる取りきれぬ癌か否かを術前に評価しうるエビデンスが出てきたことや、栃木県においても小線源治療が開始されたこと、さらには HT+RT などの手術以外の治療が有効である可能性が報告されてきたこと⁶⁾などが理由として考えられる。

RRP 前に NHT を行う意義については未だに議論の余地がある⁷⁻¹¹⁾。本邦における Homma らの前向き無作為化比較試験においては、NHT により前立腺体積は有意に減少し、外科的切除断端陽性率や所属リンパ節転移陽性率も有意に低下しているが⁷⁾、PSA failure をエンドポイントにするとその意義に関しては不明である¹⁰⁾。本検討においても、NHT の有無による PSA failure の発生率に有意差は認められなかった。

また本検討において pT0 症例を 6 例 (2.7%) に認めた。内訳は NHT ありが 4 例、NHT なしが 2 例であったが、この NHT なしの 2 例において生検検体で癌が存在したにも拘わらず、全摘検体の全割標本で癌が認められなかった理由は不明である。

手術の安全性に関しては、最近では自己血貯血を 800~1200ml 準備して手術に臨んでいるが、同種血輸血回避率は 95.7% であった。他の報告では症例数や患者背景の違いがあるものの、同種血輸血回避率は 67~100% と報告されており¹²⁻¹⁴⁾、自験例の成績は満足のものと考えられる。また術後の重篤な合併症は 1 例に肺梗塞を認めたのみで、手術関連死は認めず、安全性は高いと考えられた。

最近の前立腺全摘除術の臨床成績の報告では、井上らは cause-specific survival は 3 年で 100%、5 年で 98%、PSA failure free survival は 3 年で 61%、5 年で 60% と報告している¹⁵⁾。また Homma らは T1b~T3N0M0 で NHT 後に RRP 施行した症例で 5 年の cause-specific

survival で 91% と報告している¹⁶⁾。自験例では 3 年時の PSA failure free survival は全体で 92.9%、pN0 症例で 94.3% であり、3 年 cause-specific survival は 100% であり、良好な臨床成績であると考えられた。また PSA failure に影響を及ぼす因子の検討では Homma らは臨床病期、治療前血清 PSA 値、癌の分化度を報告しているが¹⁰⁾、本検討では GG のみ有意であった。

また pT3、pT4 癌に対する adjuvant radiotherapy については、約 60Gy 程度の線量にて術後の PSA failure が有意に低下するとの報告が散見されるが¹⁷⁾、われわれの検討ではその有効性が確認できなかった。理由としては、一つに T3 の中には切除断端陽性 (ew(+)) および被膜外浸潤陽性 (cap(+)) があるが、cap(+のみであれば癌が取り切れている可能性があること、二つ目として本検討での観察期間がやや短かく、全体として PSA failure 発生症例自体が少ないことなどがあげられる。今後更なる検討が必要である。

以上より、当科における RRP は安全に施行されており、術後の臨床経過も良好であるが、術後の合併症である尿失禁¹⁸⁾や勃起障害など QOL についての検討も必要であると考えられた。また生検検体の GG が術後の PSA failure 予測に有用であることが示唆された。今後生検検体の GG を RRP を施行する上で参考にしたいと考えている。

文 献

- 1) 黒川真輔, 鈴木一実, 満純孝, 他: 自治医科大学泌尿器科における前立腺癌の臨床統計. 自治医大紀要 22: 191-195, 1999.
- 2) 黒川真輔, 鈴木一実, 森田辰男, 他: 前立腺癌マーカーとしての Free/Total PSA 比の有用性の検討. 西日泌尿 63: 589-593, 2001.
- 3) 鈴木一実, 小林実, 菅谷泰宏, 他: 初回系統的な前立腺針生検の臨床的検討. 一移行域生検及び追加直腸指診下経直腸的生検陽性例の詳細一. 癌の臨床 49: 677-681, 2003.
- 4) 泌尿器科・病理 前立腺癌取扱い規約第 3 版: 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 金原出版.
- 5) Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al.: Contemporary update of prostate cancer

- staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58 : 843-8, 2001.
- 6) Yamanaka H, Ito K, Naito S, et al. : Effectiveness of adjuvant intermittent endocrine therapy following neoadjuvant endocrine therapy and external beam radiation therapy in men with locally advanced prostate cancer. *Prostate* 63 : 56-64, 2005.
- 7) Homma Y, Akaza H, Okada K, et al. : Preoperative endocrine therapy for clinical stage A2, B, and C prostate cancer : An interim report on short-term effects. *Int J Urol* 4 : 144-151, 1997.
- 8) 古賀寛史, 内藤誠二, 藤本直浩, 他 : 九州沖縄地区における根治的前立腺摘除術前のネオアジュバントホルモン療法の現状。—九州沖縄蓄アンケート調査結果—*西日泌尿*64 : 13-21, 2002.
- 9) Klotz LH, Goldenberg L, Jewett M, et al. : CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy : 36-month post-treatment PSA results. *Urology* 53 : 757-763, 1999.
- 10) Homma Y, Akaza H, Okada K, et al. : Early results of radical prostatectomy and adjuvant endocrine therapy for prostate cancer with or without preoperative androgen deprivation. *Int J Urol* 6 : 229-237, 1999.
- 11) 蜂矢隆彦, 岡田清己, : Stage C 前立腺癌におけるネオアジュバントホルモン療法先行前立腺全摘除術の長期成績. *泌尿器外科*13 : 393-395, 2002.
- 12) 阿部俊和, 小成晋, : 根治的前立腺摘除術における貯血式自己血輸血の検討. *西日泌尿*63 : 507-509, 2001.
- 13) 佐藤文憲, 笠木康弘, 野村威雄, 他 : 泌尿器科手術における貯血式自己血輸血の検討. *西日泌尿*62 : 508-511, 2000.
- 14) 川島清隆, 中野勝也, 宮本重人, 他 : 泌尿器科悪性腫瘍手術における貯血式自己血輸血. *日泌尿会誌*91 : 8-13, 2000.
- 15) 井上省吾, 宮本克利, 池田洋, 他 : 根治的前立腺全摘除術の臨床的検討. *西日泌尿*67 : 258-262, 2005.
- 16) Homma Y, Akaza H, Okada K, et al. : Endocrine therapy with or without radical prostatectomy for T1b-T3N0M0 prostate cancer. *Int J Urol*, 11 : 218-224, 2004.
- 17) Schild ES : Radiation therapy after prostatectomy : now or later? *Semin Rad Oncol* 8 : 132-139, 1998.
- 18) 鈴木一実, 村石修, 森田辰男, 他 : 前立腺全摘除術後の術後早期尿失禁に関する検討. *臨泌尿* 55 : 1197-1200, 2001.

A clinical study on patients with prostate cancer who underwent radical prostatectomy at the Department of Urology, Jichi Medical University

Kazumi Suzuki, Akinori Nukui, Tatsuo Morita

Abstract

(Objective) To evaluate the efficacy of radical retropubic prostatectomy (RRP) for patients with clinical T1-3N0M0 prostate cancer. (Method) We evaluated 225 prostate cancer patients who underwent RRP at our institution between January 1996 and April 2005. The patients' age, pretreatment serum PSA level, Gleason grade (GG) (primary grade) in the biopsy specimens, the operation time, blood loss, homologous blood transfusion, pT, and pN stages, PSA failure, and survival period were examined. (Results) The mean patients' age was 66.4 years, and the mean pretreatment serum PSA level was 16.5ng/ml. Autologous blood could be prepared in 211 patients (93.8%). The rate of avoiding homologous blood transfusion was 95.7% (202 of 211 patients). The mean operation time was 283 minutes, and the mean blood loss was 1210ml. There were 34 patients with PSA failure (15.0%). The patients with high GG significantly had more PSA failure than those with lower GG. None of our patients died of prostate cancer. (Conclusion) We think that more consideration is required for the patient selection including GG, even if RRP can be safely done.