

報告

自治医科大学附属さいたま医療センターにおける
前立腺癌の臨床的検討小林 裕¹⁾, 平井 勝¹⁾, 鷲野 聡¹⁾,
松崎 敦¹⁾, 森田辰男²⁾

要 旨

PSA 測定が前立腺癌の診断に広く用いられてからの臨床像を明らかにするため、1997年から2006年までの自治医科大学附属さいたま医療センター（当センターと略す）における前立腺癌458症例の臨床的検討をおこなった。

臨床病期では Stage A35例, B313例, C39例, D71例であり, Stage A, B が全体の75%を占めており限局性前立腺癌の割合が高かった。症例数は2003年以降急激に増加しておりさいたま市の PSA 検診が2002年に開始された影響と考えられた。

実測5年生存率は全体で89%, 臨床病期別生存率は Stage A94%, Stage B93%, Stage C92%, Stage D66%であった。5年 PSA 非再発率は Stage A94%, Stage B84%, Stage C68%, Stage D34%であった。生存率, PSA 非再発率ともに Stage A, B, C が有意に D よりも良好であった。

当センターにおける限局性前立腺癌の治療成績は満足のいく結果であった。治療法別（根治手術、放射線治療、内分泌治療）での治療成績の有意差は認めなかった。

今後 PSA 検診によりいっそう多くの早期前立腺癌の症例の頻度が高くなることが予測される, また限局性前立腺癌に対する治療法の選択肢も多岐にわたってきている。このため QOL を第一に重視した治療が望まれる。

(キーワード: 前立腺癌, PSA)

I はじめに

1979年に PSA (prostate specific antigen) が登場し、1990年代以降これが前立腺癌検診へ応用され、前立腺癌はいわゆる PSA 時代を迎えることとなった。このため、現在 PSA 検査により前立腺癌の早期発見が可能となってきた。一方治療においては1949年に Huggins ら¹⁾が開発し、開始された抗男性ホルモン療法が現在でも主体であるが、最近種々のホルモン剤が開発され、その選択肢は多様となってきた。さらに長年効果が期待できないとされていた抗癌剤にも有効なものが登場し臨床の場で用いられてきている。この結果、前立腺癌は泌尿器癌の中では治療可能な疾患と考えられてきて

いる。

しかしながら実際の臨床の現場では、今も進行性の前立腺癌は不治の病でありその予後は悲観的である。そこで著者らは PSA 時代の前立腺癌の臨床像を明らかにするため、自治医科大学附属さいたま医療センター（当センターと略す）における前立腺癌症例について臨床的検討を行った。

II 対象と方法

当センターにおいて1997年1月から2006年12月までに病理組織学的に前立腺癌と診断された458例を対象とした。これらの症例における初診時年齢、治療内容について検討した。また生

1) 自治医科大学さいたま医療センター 総合Ⅱ泌尿器科
2) 自治医科大学医学部腎泌尿器外科学講座

存率の予後因子、PSA再発の因子として下記の1)–5)のそれぞれの因子について検討した。

1) 臨床病期 (stage)

2) 分化度

3) PSA risk, (初診時 PSA 値 low risk : 10ng/ml 以下, intermediate risk: 10–20ng/ml, high risk: 20ng/ml 以上)

4) Gleason score (GS) risk (low risk: GS 2-6, intermediate risk: GS 7, high risk: GS 8-10)

5) NCCN risk, (low risk: T2a 以下, PSA 10ng/ml 以下, GS 6以下 intermediate risk: T2a–T2c, PSA 10–20ng/ml, GS 7 high risk: T3a 以上, PSA 20ng/ml 以上, GS 8以上)

さらに局所浸潤性前立腺癌である Stage C を含めた Stage A, B の限局性前立腺癌について初回治療内容別の臨床的検討を行った。

当センターにおける限局性前立腺癌の初回治療方針は75歳以下の症例では合併症がなければ原則的に前立腺全摘除術 (ただし Stage C では症例に応じて根治手術, 放射線療法を選択), 76歳以上の症例では内分泌治療または放射線治療を施行した。

臨床病期分類は過去の文献と比較するため Jewett Staging System を用いた。

また病期診断は CT スキャン, 骨シンチグラフィ, 経直腸前立腺エコーを用いた。

分化度, Gleason score など病理学的組織分類は前立腺取り扱い規約に準じた。

PSA 測定は2002年までは Tandem – R, 以降は Tandem CLEIA を用いた。

PSA 再発は前立腺全摘除術後では PSA 値が 0.2ng/ml 以上に上昇, 放射線治療後では治療終了後3カ月経過後3回続けての PSA 値の上昇, さらに内分泌療法では nadir 後3回続けての PSA 値の上昇と定義した。

統計学的検討について生存率は Kaplan - Meier 法, 検定は Log rank 検定を行い独立性の検定は χ^2 検定を用いた。

Ⅲ 結果

A. 当センター (1997-2006年) における検討結果

1. 症例数の推移

1997年以来患者数の推移は増加傾向にあり2003年以降急激な増加を見ている, これはさいたま市における2002年より開始された前立腺癌検診の影響と考えられた。(Fig.1)

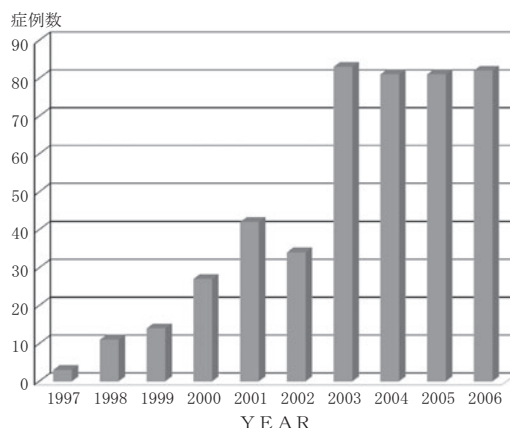


Fig.1 年次別症例数

2. 年齢分布

年齢は51歳から100歳まででその中央値は72歳であった。年齢分布としては70歳代が245例(53%)でもっとも頻度が高かった。どの年代も7割以上は限局性前立腺癌が占めていた。(Fig.2)

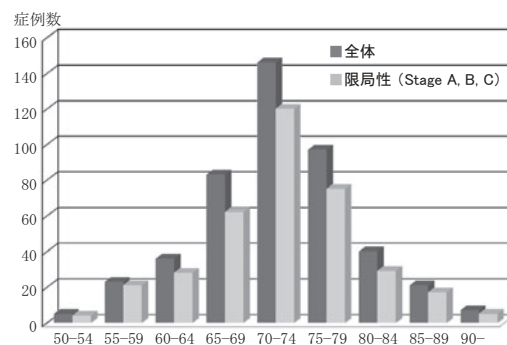


Fig.2 年齢分布および限局癌の割合

3. 臨床病期分類と病理組織学的分化度

臨床病期分類, 病理組織学的分化度, GS risk, NCCN risk の内容については Table 1 参照 (Table 1)。

年齢	51歳-100歳	中央値72歳
Stage	A	35
	B	313
	C	39
	D	71
PSA risk	low	119
	intermediate	162
	high	142
	不明	35
GS risk	low	173
	intermediate	72
	high	95
	不明	118
分化度	高分化	131
	中分化	200
	低分化	119
	不明	8
NCCN risk	low	83
	intermediate	108
	high	196
	不明	71

Table 1 患者背景

4. 初回治療内容

内分泌療法246例 (56%), 前立腺全摘術 (根治術と略す) が107例 (24%), 放射線療法が57例 (13%), 内分泌化学療法20例 (4%), watchful waiting 14例 (3%), 不明およびその他が14例 (4%) であった。(Table 2)

初期治療内容		
内分泌療法		56%
アンチアンドロゲン	27	
LH-RHアゴニスト	34	
MAB	174	
外科的去勢	4	
エストラムスチン	7	
根治術	107	24%
放射線療法	57	13%
内分泌化学療法	20	4%
W.W	14	3%
その他	2	
不明	12	
	458	100%

Table 2 初期治療内容

5. 生存率

症例全体の実測5年生存率は89%であった。

臨床病期別生存率は StageA が94%, StageB が93%, StageC が92%, StageD が66%であつ

た。

StageD と StageA, B, C の間に統計学的有意差を認めた (p<0.05)。(Fig.3-A)

分化度別生存率は高分化腺癌が97%, 中分化腺癌が86%, 低分化腺癌が81%であった。高分化腺癌, 中分化腺癌と低分化腺癌との間で統計学的有意差を認めた (p<0.05)。(Fig.3-B)

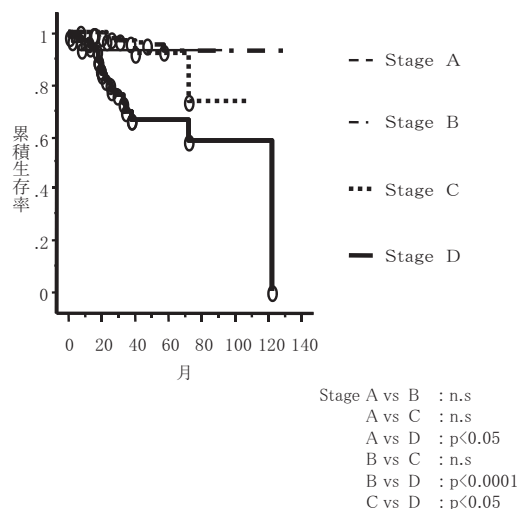


Fig.3-A 臨床病期別生存率

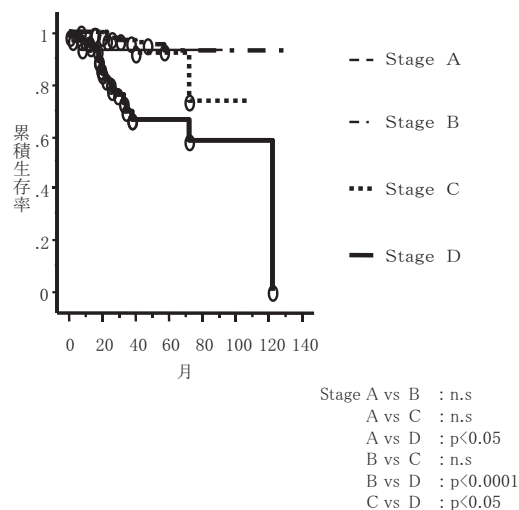


Fig.3-B 分化度別生存率

PSA risk 別での生存率では low risk が88%, intermediate risk が97%, high risk が81%,

intermediate risk と high risk との間で統計学的有意差を認めた ($p < 0.01$)。 (Fig.3-C)

GS risk 別での生存率は low risk が86%, intermediate risk が82%, high risk が82%であった。 low risk と intermediate risk, high risk との間で統計学な有意差を認めた ($p < 0.05$)。 (Fig.3-D)

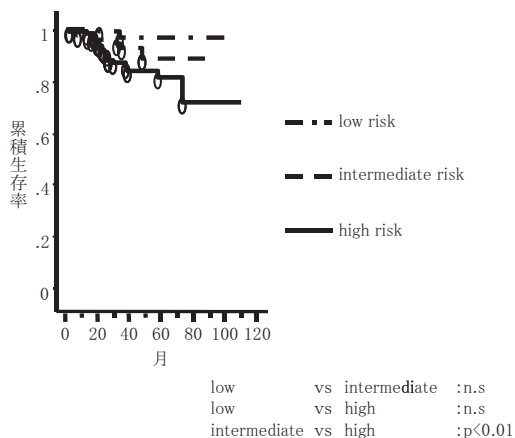


Fig.3-C PSA risk 別生存率

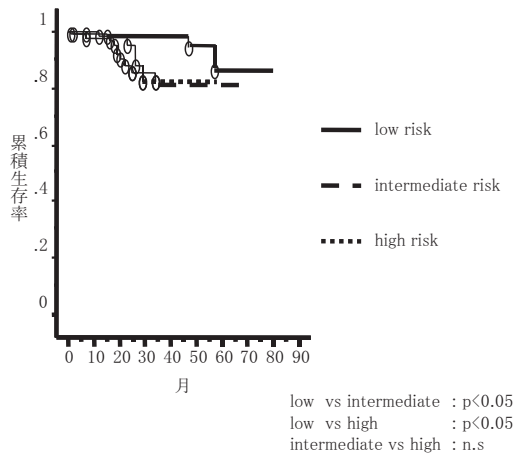


Fig.3-D GS risk 別生存率

NCCN risk での生存率は low risk が97%は intermediate risk が92%, high risk が82%であった。 intermediate risk と high risk との間に統計学な有意差を認めた ($p < 0.05$)。 (Fig.3-E)

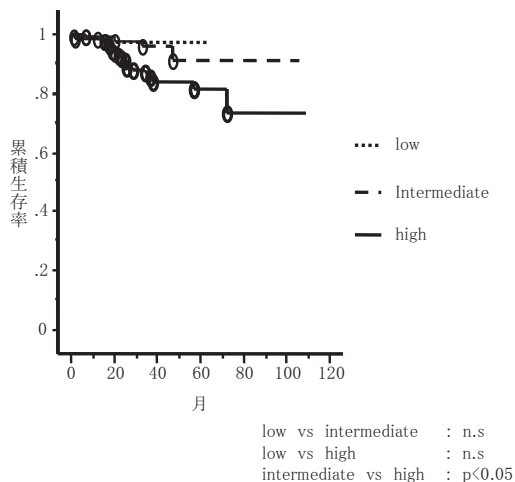


Fig.3-E NCCN risk 別生存率

6. PSA 非再発率

臨床病期別 5年 PSA 非再発率は StageA が94%, StageB が81%, StageC が67%, StageD が34%であった。 StageA と B との間では統計学的有意差は認められなかったがそれ以外では有意差を認めた ($p < 0.05$)。 (Fig.4-A)

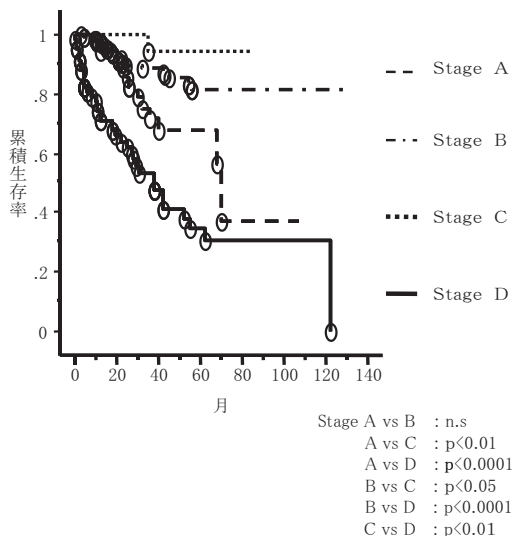


Fig.4-A 臨床病期別 PSA 非再発

分化度別 5年 PSA 非再発は高分化腺癌が88%, 中分化腺癌が71%, 低分化腺癌が51%であった。すべての分化度との間で統計学的有意差を認めた ($p < 0.01$)。 (Fig.4-B)

PSA risk での 5 年 PSA 非再発では low risk が 78%, intermediate risk が 89%, high risk が 49% で high risk と intermediate risk および low risk との間で統計学的有意差を認めた ($p < 0.01$) (Fig.4-C)

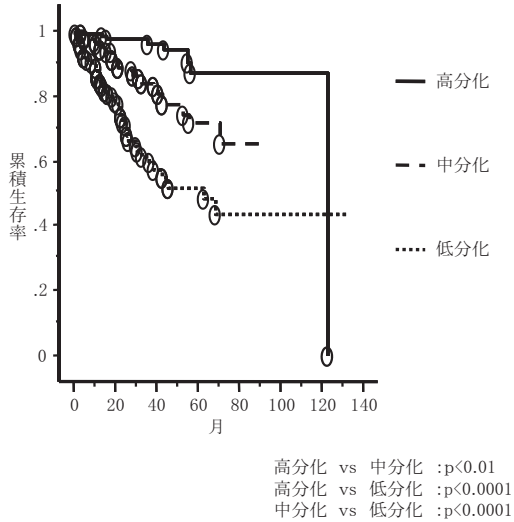


Fig.4-B 分化度別 PSA 非再発

NCCN risk での 5 年 PSA 非再発は high risk が 53%, intermediate risk が 89%, low risk が 77% であった。統計学的に high risk と, intermediate risk, low risk との間で有意差を認めた ($p < 0.001$)。 (Fig.4-E)

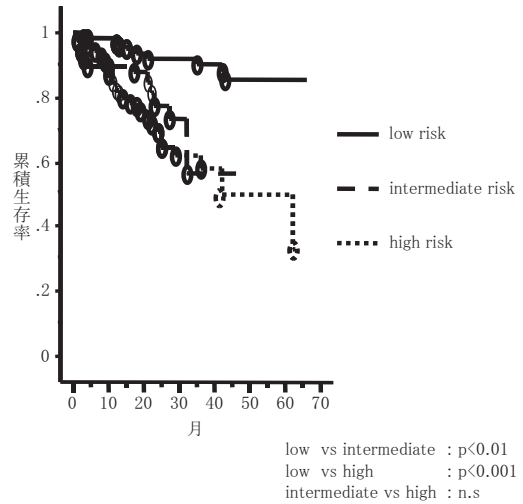


Fig.4-D GS risk 別 PSA 非再発

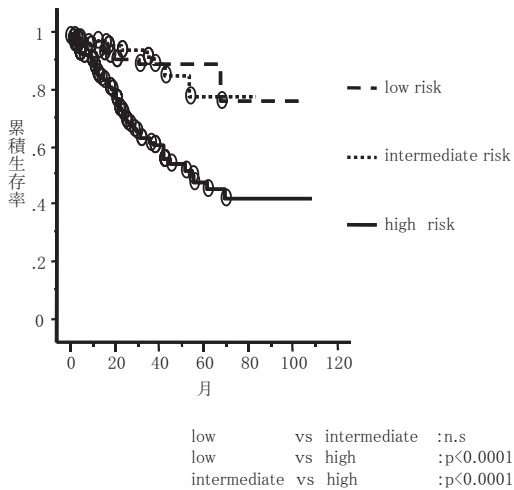


Fig.4-C PSA risk 別 PSA 非再発

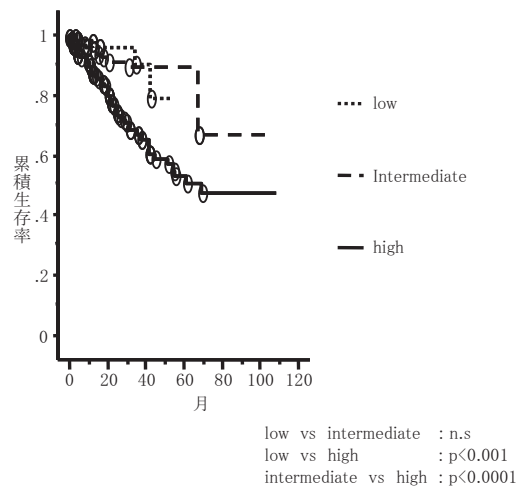


Fig.4-E NCCN risk 別 PSA 非再発

GS risk 別での 5 年 PSA 非再発は low risk が 85%, intermediate risk が 57%, high risk が 49% であった。low risk と intermediate risk, high risk との間で統計学的な有意差を認めた ($p < 0.001$)。 (Fig.4-D)

これらの因子を単変量解析すると生存率に影響与える因子は Stage, 分化度, GS risk, NCCN risk であった。また多変量解析で有意差を持った因子は Stage のみであった。

PSA 非再発に影響する因子として単変量解

析では Stage, 分化度, PSA risk, GS risk, NCCN risk すべてが統計学的に有意な因子であった。一方多変量解析では Stage, 分化度, PSA risk が有意な因子であった。(Table 3)

単変量解析		
変数	ハザード比	P
Stage	21.94	<0.0001
分化度	10.29	<0.001
PSA risk	3.72	n.s
GS risk	6.31	<0.05
NCCN risk	6.11	<0.05

多変量解析		
変数	ハザード比	P
Stage	11.83	<0.001
分化度	2.82	n.s
PSA risk	2.11	n.s
GS risk	0.54	n.s
NCCN risk	0.59	n.s

Table 3 生存率と各因子

単変量解析		
変数	ハザード比	P
Stage	48.56	<0.0001
分化度	36.05	<0.0001
PSA risk	27.35	<0.0001
GS risk	24.29	<0.0001
MCCN risk	18.94	<0.0001

多変量解析		
変数	ハザード比	P
Stage	12.49	<0.001
分化度	10.47	<0.001
PSA risk	6.34	<0.05
GS risk	0.11	n.s
NCCN risk	1.48	n.s

Table 3 PSA 再発と各因子

B. 限局性前立腺癌の治療別成績

当センターにおける限局性前立腺癌 StageA, B, C の臨床病期別 5 年生存率は90%

以上であり良好な成績であった。そこでこれらの症例における臨床的検討を行い、初回治療法別(根治術, 内分泌, 放射線)の治療成績を検討した。

年次別症例数の変化は全体の症例数の増加と同様2003年から急速に症例数が増加していた。2003年以降, 治療内容の割合は内分泌療法, 根治術, 放射線療法の順に多かった。(Fig.5)

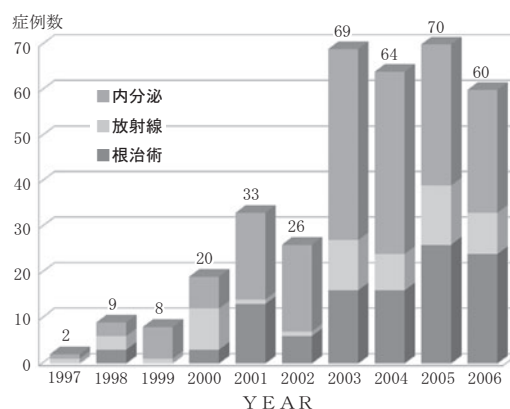


Fig.5 限局性癌年次別推移(治療法別)

治療内容は根治術(107例), 内分泌療法(197例), 放射線療法(57例)であった。

放射線治療の線量は平均64.8Gy (range: 44Gy-72Gy)であった(ただし2005年以降はすべて70Gy以上)。治療別での年齢は根治術, 放射線治療, 内分泌治療, それぞれ中央値68歳 (range: 53-81), 72歳 (range: 51-81), 75歳 (range: 52-100)であり, 根治術, 放射線, 内分泌の順に年齢は高齢となっていた。年齢については各群で有意差が認められた ($p < 0.001$)。これは当センターの治療方針では根治術の適応が原則75歳以下の症例を対象としていることによるものと考えられる。

治療前の PSA 値は平均値, 中央値で根治術, 放射線, 内分泌の順に 29.4ng/ml, 11.6ng/ml (range:0.04-808ng/ml) 46.1ng/ml, 14.0ng/ml (range:2.0-1300ng/ml), 39.0ng/ml, 13.0ng/ml (range:1.0-550ng/ml) であった。

統計学的に有意な差は認められなかった。

また Stage, NCCN risk, GS risk についても

治療法別での症例の偏りは認められなかった。

そこでこれら治療法別での実測5年生存率を検討すると根治術は100%, 内分泌療法94%, 放射線療法89%の順に高率であった。しかしながら統計学的には有意差は認められなかった。

観察期間の中央値はそれぞれ根治術24ヶ月, 内分泌療法31ヶ月, 放射線療法30ヶ月であった。

PSA再発は根治術と放射線治療, 内分泌治療の順に11例, 10例, 21例に認められ5年非再発率はそれぞれ86%, 73%, 77%であり放射線治療での再発率が高かったが統計学的に有意差は認められなかった。

IV 考察

本邦ではPSA検査の導入, さらにPSAを用いた前立腺癌検診により1990年後半から前立腺癌の罹患率, 死亡率の上昇を認めている²⁾, 当センターの前立腺癌症例の年次別推移をみても2001年の天皇陛下の前立腺癌手術および2002年のさいたま市の前立腺癌検診の開始を契機に症例数の増加を見ている。これは世間における前立腺癌に対する認識が深まった結果と考えている。

前立腺癌の生存率については5年累積全生存率において赤倉らは45%³⁾, 斎藤らは59%⁴⁾, 高田らは71.7%⁵⁾と報告している。これらの論文の中の症例の多くは2000年以前の症例が中心と考えられる。自験例は1996年以降いわゆるPSA時代の症例で検討しているが実測5年生存率は89%であり他の報告と比較して良好であった。臨床病期別の生存率は疾患特異的生存率でStageA, B, C, Dそれぞれ78.2%から100%, 72.2%から92%, 51.0%から87.5%, 30.0%から48.4%との報告がある^{3), 4), 5)}, 自験例は実測生存率であるがStageAが94%, StageBが93%, StageCが92%, StageDが66%であった。当センターではStageC, Dの5年生存率が非常に良好でありこれが全体としての生存率を引き上げていたと考えられた。しかし一方臨床病期別5年PSA非再発率はStageAが94%, StageBが81%, StageCが67%, StageDが34%であった, StageCの非再発率はその生存率より極めて低下している, これはPSA再

燃後にさまざまな治療が試みられ, 生命予後の延長が図られているためと考えられる。しかしながら最終的にPSA再燃のコントロールができなければ5年以降の生存率は急速に低下する可能性が示唆される。

生存率と各因子との関係は単変量解析, 多変量解析両方で有意差を持った因子はStageのみであった。一方PSA非再発に関係する因子では単変量解析においてはStage, 分化度, PSA risk, GS risk, NCCN riskのすべてが有意な因子であり, 多変量解析ではこの内Stage, 分化度, PSA riskが有意な因子であった。従来, PSA再発の因子として治療前のPSA値, 生検時のGS, Stageさらにこれらの組み合わせにて再発や予後を予測している⁶⁾が我々の検討では症例数の問題もありNCCA riskやGS riskは再発の因子や予後因子とはなり得なかった。しかしながらPSA再発が予後を決定する^{7), 8)}と考えるとlow stageないしPSA値が低い状態での診断, 治療開始が予後の改善につながると考えられる。今後もPSA検診のいっそうの充実が期待されるところである。

高田ら⁶⁾は1996年までの生存率の報告と1997年以降の報告を比較し疾患特異的生存率においてStageCが59.7%から78.2%, StageDが33.2%から41.4%へと改善していると報告している, これはPSA時代前後での比較と考えられる。

自治医科大学本院における1997年までの前立腺癌症例について黒川ら⁹⁾の報告によると5年生存率はStageC 72.2%, StageD 47.0%であった。当センターでは本院と同様の療方針で治療を行っている, このことを考慮し, 生存率を比較すると, 当センターにおける1997年以降StageC, Dの5年生存率はそれぞれ92%, 66%であり治療成績はPSA時代後に向上している感がある。PSA測定による前立腺癌の早期発見はStageA, Bのlow Stage症例では予後の改善につながると考えられる, しかしながらhigh Stageの状態で見逃された症例においては治療法の進歩がなければ予後の改善は達成できないと考えられている。このため近年内分泌治療不応性となった再燃癌の治療においては抗アンドロゲン剤の交代療法やセカンドライ

ンの内分泌治療さらに化学療法など様々な治療が施行され予後の改善が図られている。また著者らはPSA再燃を遅らせる工夫として進行性前立腺癌にたいし初期治療から化学療法を導入し内分泌療法と併用する内分泌化学療法を施行している。具体的にはNCCN high risk症例に対しシスプラチン、アドリアマイシン、エストラムスチンの併用療法さらに最近ではドセタキセルとエストラムスチンまたはMAB (maximum androgen blockade) 併用による内分泌化学療法を施行している。従来、初期内分泌化学療法の有効性については否定的な報告がなされていたが¹⁰⁾ 最近、高田ら⁵⁾、酒井ら¹¹⁾ および東ら¹²⁾ がシスプラチンを中心とした内分泌化学療法にて予後の改善を認めたと報告している。またUrakawaらはStageD2症例に対しシスプラチンとエストラムスチンによる導入化学療法を行い15年以上に及ぶPSA上のCRを認めた症例を報告している¹³⁾。さらに初回内分泌治療にエストラムスチンを併用して従来の内分泌療法単独治療よりも治療成績が向上したとの報告も認められる¹⁴⁾。著者らの経験では比較的若年者(75歳以下)のNCCN high risk症例(20症例)に内分泌化学療法を施行し、この結果実測5年生存率は50%であったが7年から10年のPSA上CRを示した長期生存症例も認められ、期待できる結果を得ている。このプロトコールは現在も継続中である(未発表)。このこともStageC、Dの予後が改善された一因と考えている。

1990年から2000年までの各報告をみてもStageA、Bの限局性前立腺癌の5年生存率は70%から100%であり^{3), 4), 5), 9), 15)} これらStageの治療成績は良好である、自験例における限局性前立腺癌の治療成績についてはStageCを含めても良好な治療成績であった。また前立腺全摘除術、内分泌治療、放射線治療(外照射)など治療法別による優位性も観察されなかった。

これらの治療成績を考慮すると限局性前立腺癌の治療法選択は前立腺全摘除術では尿失禁、勃起障害、周術期の合併症、放射線治療では膀胱炎、直腸潰瘍、内分泌治療では勃起障害、男性更年期障害、骨密度の低下、さらに医療コストなど全般を含め、QOLを重視した治療法が

第一選択となる。

最後に、PSA時代に伴い早期前立腺癌の発見頻度がさらに高くなると考えられる、このことは前立腺癌症例では10年以上にわたる長期の経過観察が必要となることを意味している。同時に長期的な前立腺癌治療に伴う副作用の軽減を考慮した治療法、個々人のQOLにあわせたオーダーメイドの治療が求められることになる。一方high stageの前立腺癌については現状においても根治は困難である、これらに対しては初回から化学療法を導入した内分泌化学療法や分子標的薬などPSA再発を可能な限り遅らせる治療法や再発時にも効果が期待できる内分泌治療薬の開発が望まれる。

文献

- 1) Huggins C and Hodges CV : Studies on prostatic cancer. *Cancer Res* 1: 293-297, 1941
- 2) 若井健志 : わが国における前立腺癌の疫学動向と欧米との比較. *日本臨床* 63: 207-212, 2005
- 3) 赤倉功一郎, 井坂茂夫, 布施秀樹ほか : 本邦における前立腺癌の治療動向 : 最近5年間における9施設の統計. *泌尿紀要* 34, 13, 23-129, 1988
- 4) 斎藤俊弘, 笠原 隆, 北村康男ほか : 当院における前立腺癌1,000例の臨床統計. *日泌尿会誌* 97: 519-597, 2006
- 5) 高田 剛, 波多野浩士, 佐藤元孝ほか : 大阪警察病院における前立腺癌症例の臨床的検討. *日泌尿会誌* 98: 700-709, 2007
- 6) D' Amico AV, Whittington R, Markowicz SB, et al : A validated system for predicting PSA outcome following radical prostatectomy in the PSA era : 10-year results. *Cancer* 2001 (in review)
- 7) Zagars GK, Pollack A : kinetics of serum prostate specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 44: 213, 1997
- 8) D' Amico AV, Hanks GE : Linear regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer. *Cancer*

- 72: 2638, 1993
- 9) 黒川真輔, 鈴木一実, 満 純孝ほか: 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
 - 10) Kubota, Y. : Chemotherapy-endocrine therapy in patients with stage D2 prostate cancer. Prostate 26: 50-54, 1995
 - 11) 酒井英樹, 正野武文, 南 祐三ほか: 進行性前立腺癌に対する初期化学内分泌療法が無作為比較試験. 西日泌尿 61, 401-404, 1999
 - 12) 東 治人, 勝岡洋治: 進行性前立腺癌に対する内分泌化学療法の治療効果. 泌尿器外科17 (8) : 902-908, 2004
 - 13) Urakawa S, Shinya H, Sumura M et al. : Long-term control or possible cure ? Treatment of stage D2 prostate cancer under chemotherapy using cisplatin and estramustin phosphate followed by maximal androgen blockade. : Int Urol Nephrol 40 : 365-368, 2008
 - 14) Senj Hoshi, Osamu Yamaguchi, Tomoaki Fujioka et. al. : A randomized comparative study of endocrine monotherapy and a combination of estramustine phosphate with the endocrine therapy in patents with untreated stage D prostate cancer. Int J Clin Oncol 11 : 303-308, 2006
 - 15) 宇野雅博, 高田俊彦, 米田尚生ほか: 前立腺癌326例の治療成績、泌尿器外科 17 (11) : 1215-1219, 2004

Clinical analysis of prostate cancer at Saitama Medical Center, Jichi Medical University

Yutaka Kobayashi¹⁾, Masaru Hirai¹⁾, Satoshi Washino¹⁾,
Atsushi Matsuzaki¹⁾, and Tatsuo Morita²⁾,

Abstract

We analyzed 458 patients with prostate cancer treated at Saitama Medical Center, Jichi Medical University between 1997 and 2006 to clarify the clinical picture of this disease in the era of PSA monitoring.

Clinical stage was A in 35 cases, B in 313, C in 39, and D in 71 (75% of patients were stages A or B). The number of patients has sharply increased since 2003, probably due to the introduction of PSA screening in Saitama City in 2002. The overall five-year survival rate of the 458 patients was 89% (94% for stage A, 93% for stage B, 92% for stage C, and 66% for stage D). The five-year PSA recurrence-free rate was 94% for stage A, 81% for stage B, 68% for stage C, and 34% for stage D. The overall survival rate and the five-year PSA recurrence-free rate were significantly better for stages A, B and C than for stage D ($p < 0.05$).

Localized prostate cancer treatment at our hospital had a generally satisfactory outcome. There were no significant differences in the overall survival rate between the three treatments (surgery, radiation, and endocrine therapy). Widespread use of the PSA screening test should allow the detection of more patients with prostate cancer at an early stage. Diagnosis at an early stage increases the number of therapeutic options available, allowing us to select the best treatment while considering quality of life as the most important factor.

1) Department of Urology, Jichi Medical University Saitama Medical Center

2) Department of Urology, Jichi Medical University