

(別冊)

前立腺全摘除術症例100例の予後の検討

岩手県立北上病院 泌尿器科

梶川 恒雄, 城 蘭子

岩手県立中央病院 泌尿器科

佐久間 芳文

岩手県立一戸病院 泌尿器科

高田 耕

赤坂病院 泌尿器科

船木 廣英, 赤坂 俊幸

三愛病院附属矢巾クリニック 泌尿器科

藤島 幹彦

前立腺全摘除術症例100例の予後の検討

岩手県立北上病院 泌尿器科

梶川 恒雄, 城 蘭子

岩手県立中央病院 泌尿器科

佐久間 芳文

岩手県立一戸病院 泌尿器科

高田 耕

赤坂病院 泌尿器科

船木 廣英, 赤坂 俊幸

三愛病院附属矢巾クリニック 泌尿器科

藤島 幹彦

【要旨】前立腺全摘除術症例100例を対象に、摘出標本の病理診断結果およびアジュバント療法が予後にどのように影響しているかを検討した。PSA再発を100例中27例に認め、うち臨床的再発に進行したのは10例、癌死は4例であった。浸潤進展度の各因子・リンパ節転移を共変量とした比例ハザードモデルでは、全100例を対象とするとsvのみ、アジュバント療法なし79例を対象とするとv, cap, svがPSA再発の危険因子であった。PSA再発率と分化度、ステージのKaplan-Meier法の結果では、分化度は全100例では有意差なし、アジュバント療法なし79例では有意差あり、ステージはどちらの症例群でも有意差を認めた。pT3b症例（精嚢浸潤症例）では、アジュバント療法を行うことでPSA再発率が有意に低下し、PSA再発までの期間も有意に延長され、アジュバント療法の適応と考えられた。

Key words : 前立腺癌, 手術, 予後, PSA再発, 病理組織

はじめに

近年、岩手県内でも前立腺特異抗原（以後PSA）を用いた前立腺癌検診が各地で行われ、根治的治療が可能な限局癌が数多く発見されている。その標準的治療法として前立腺全摘除術が選択される機会も増え、各医療機関において施行されている。しかし、限局癌として手術を行い、根治術を施行できたと考えられる症例においてさえ、最大35%にも再発を生じる事が知られている¹⁾。これには画像診断などで再発部位が同定されなくてもPSAの上昇のみで再発（PSA再発）と診断する前立腺癌の特殊性もあるが²⁾、再発がこれだけ高率に起こる以上、再発を予測し適切にアジュバント療法を施行することが前立腺癌治療には不可欠である。今回、私たちは前立腺全摘除術症例100例について、摘出標本の病理診断結果（浸潤進展度の各因子、ステージ、分化度）およびアジュバント療法の有無が予後にどのように影響しているかをretrospectiveに検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

1994年11月から2002年3月までに、岩手県立中央病院、赤坂病院、三愛病院附属矢巾クリニック、岩手労災病院で前立腺全摘除術（外腸骨リンパ節、閉鎖リンパ節郭清）を施行した症例のうち、術後、PSAが0.2ng/ml未満となり、経過観察を最低24ヶ月間以上行え、癌死以外では継続できている100例を対象とした。観察期間は24ヶ月間から112ヶ月間（中央値54ヶ月間）であった。年齢は66.2 ± 5.4歳（47～75歳）、初診時PSAは23.4 ± 28.4ng/ml（2.8～151ng/ml）、87例でネオアジュバント療法が施行され、その期間は3.9 ± 2.5ヶ月間（1～10ヶ月間）であった。摘出標本の診断は各病院毎に行ったため複数の病理医によったが、前立腺癌取り扱い規約（第3版）に準拠して評価を行った。PSA再発はPSAが0.2ng/mlを超えた時点と定義した。摘出標本の浸潤進展度の各因子（リンパ管浸潤(ly)、血管浸潤(v)、神経線維周囲浸潤(pn)、切除断端浸潤(ew)、被膜貫通(cap)、精嚢浸潤(sv)、尿道浸潤(ur))・リンパ節転移(n)とPSA再発の関係を

表1 治療経過

100例	➔	<ul style="list-style-type: none"> ● adjuvant療法なし: 79例 	<ul style="list-style-type: none"> 分化度 高分化型: 12例 中分化型: 53例 低分化型: 14例
		<ul style="list-style-type: none"> ステージ pT2a : 24例 pT2b : 31例 pT3a : 15例 pT3b : 9例(n+ : 2例) 	
	➔	<ul style="list-style-type: none"> ● adjuvant療法あり: 21例 	<ul style="list-style-type: none"> 分化度 高分化型: 2例 中分化型: 3例 低分化型: 16例
		<ul style="list-style-type: none"> ステージ pT2a : 3例 pT2b : 0例 pT3a : 7例 pT3b : 11例(n+ : 5例) 	

表2 臨床経過

● PSA failure	: 27例 (27.0%)	
▪ adjuvantなし	: 22例 (27.8%)	
▪ adjuvantあり	: 5例 (23.8%)	↓ 全症例に対する% / PSA failureに対する%
● 臨床的再発	: 10例 (10.0% / 37.0%)	
▪ adjuvantなし	: 7例 (8.9% / 31.8%)	
▪ adjuvantあり	: 3例 (14.3% / 60.0%)	↓
● 死亡	: 4例 (4.0% / 14.8%)	
▪ adjuvantなし	: 2例 (2.5% / 9.1%)	
▪ adjuvantあり	: 2例 (9.5% / 40.0%)	

生存分析回帰モデル（比例ハザードモデル）を用い、どの因子がPSA再発に強く影響するかを解析した。また、ノンパラメトリック生存分析（Kaplan-Meier法）でPSA再発率と分化度、ステージ、アジュバント療法の有無の関係を解析した。解析に際しては危険率(p) 5%以下を有意とした。

結 果

摘出標本の病理診断結果は、pT2aPN0M0 27例、pT2bPN0M0 31例、pT3aPN0M0 22例、pT3bPN0M0 13例、pT3bPN1M0 7例で限局癌は57例（57%）であった。分化度は高分化型14例、中分化型56例、低分化型30例であった。

治療経過を表1に示す。アジュバント療法を術後1ヶ月以内に開始した追加療法と定義すると、アジュバント療法を行わず経過をみたのが79例、アジュバント療法を行ったのが21例であった。ハイステージ、低分化度の症例にアジュバント療法を行っている傾向はあるが、retrospectiveな検討であるためアジュバント療法の実施の判断、その内容に一定の基準はなく、施設、主治医の判断で行われた。そのため、pT3bでもアジュバント療法を行わなかった症例が9例あり、逆にpT2aの限局癌でも3例にアジュバント療法が施行されていた。実際に施行されたアジュバント療法の内容は、CAB 11例、antiandrogen剤単独2例、LH-RH agonist単独8例であった。

臨床経過を表2に示す。PSA再発は27例（27.0%）に認め、そのうちアジュバント療法なしが22例（27.8%）、アジュバント療法ありが5例（23.8%）であった。PSA再発症例に対するsalvage療法も施設、主治医の判断で行われたため、その内容は様々で、アジュバント療法なしではantiandrogen剤単独6例、watchful waiting 5例、放射線療法4例、CAB 4例、LH-RH agonist単独

3例であった。アジュバント療法ありではantiandrogen剤の変更が4例、antiandrogen剤の追加が1例であった。臨床的再発に進行したのは局所再発6例、骨転移4例の計10例（10.0%）で、アジュバント療法なしでは局所再発3例、骨転移4例の計7例（8.9%）、アジュバント療法ありでは遠隔転移はなく局所再発3例（14.3%）であった。癌死は4例（4.0%）で、アジュバント療法なしが2例（2.5%）、アジュバント療法ありが2例（9.5%）であった。

浸潤進展度の各因子・リンパ節転移をそれぞれ単変量にした場合のPSA再発に対するハザード比を表3に示す。単変量解析では、全症例100例を対象とするとv, ew, sv, ur, nが、アジュバント療法なし79例を対象とするとly, v, ew, cap, sv, ur, nの各因子が有意にハザード比が高値であった。次にそれぞれを共変量とした場合のハザード比を表4に示す。全症例100例を対象とするとsvのみがハザード比6.08で有意に高値、アジュバント療法なし79例を対象とするとv 18.29, cap 3.07, sv

表3 比例ハザードモデル（単変量解析）

対象	全100例		adjuvantなし79例	
	ハザード比		ハザード比	
ly	1.75	n.s	2.53	p<0.05
v	3.27	p<0.05	7.28	p<0.05
pn	1.06	n.s	0.84	n.s
ew	2.34	p<0.05	2.88	p<0.05
cap	2.01	n.s	2.87	p<0.05
sv	5.11	p<0.05	7.15	p<0.05
ur	4.08	p<0.05	7.76	p<0.05
n	4.83	p<0.05	17.57	p<0.05

全100例（左）、adjuvant療法なし79例（右）を対象とし、摘出標本の浸潤進展度の各因子をそれぞれ単変量とした場合のPSA failureに対するハザード比

表4 比例ハザードモデル (多変量解析)

対象	全100例		adjuvantなし79例	
	ハザード比		ハザード比	
ly	0.51	n.s	0.61	n.s
v	2.42	n.s	18.29	p<0.05
pn	0.83	n.s	0.37	n.s
ew	0.95	n.s	1.04	n.s
cap	1.55	n.s	3.07	p<0.05
sv	6.08	p<0.05	17.62	p<0.05
ur	0.87	n.s	0.64	n.s
n	1.05	n.s	0.93	n.s

全100例 (左), adjuvant療法なし79例 (右) を対象とし, 摘出標本の浸潤進展度の各因子をそれぞれ共変量とした場合のPSA failureに対するハザード比

17.62の3因子が有意に高値であった。

全症例100例を対象としたPSA再発率と分化度, ステージのKaplan-Meier法の結果を図1に示す. 分化度については, 分化度が低くなるとPSA再発率は増加する傾向を認めたが有意差には到らなかった. ステージについてはステージが高くなるにしたがって有意にPSA再発率が増加した. 特にpT3bでは21例中13例(61.9%)がPSA再発を起し, 他のステージに比較して予後が極めて不良であった. アジュバント療法なし79例を対象とした結果を図2に示す. 対象をアジュバント療法なしに限定すると分化度でも有意差を認めた. また, ステージでの検討でもステージが進むほどPSA再発率が増加することがより明確になった. この症例群でもpT3bは10例中8例

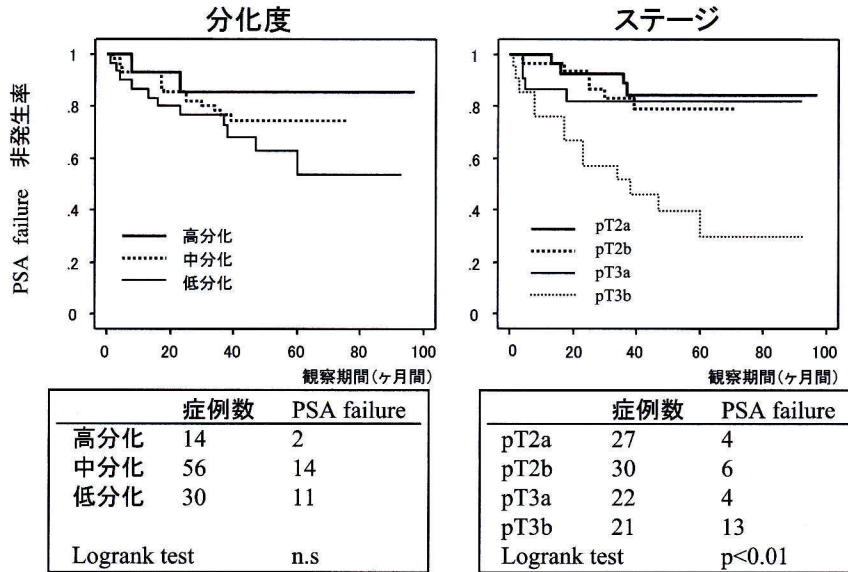


図1 全100例を対象としたPSA failureに対するKaplan-Meier法

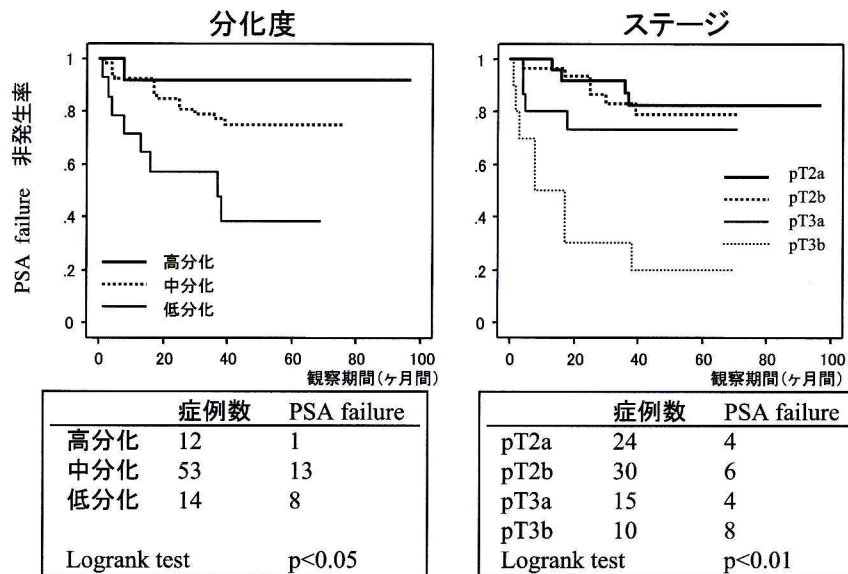


図2 adjuvant療法なし79例を対象としたPSA failureに対するKaplan-Meier法

表5 PSA failure症例

adjuvantなし 1						adjuvantなし 2					
症例	PSA failure までの期間	分化度	ステージ (UICC 1997)	再発	生死	症例	PSA failure までの期間	分化度	ステージ (UICC 1997)	再発	生死
1.	2ヶ月間	por.	pT3bN1M0	あり	死亡	16.	25ヶ月間	mod.	pT2bN0M0	なし	生存
2.	2ヶ月間	mod.	pT3bN1M0	あり	生存	17.	25ヶ月間	mod.	pT2bN0M0	なし	生存
3.	3ヶ月間	por.	pT3bN0M0	あり	生存	18.	30ヶ月間	mod.	pT2bN0M0	なし	生存
4.	4ヶ月間	mod.	pT3aN0M0	あり	生存	19.	36ヶ月間	mod.	pT2aN0M0	なし	生存
5.	4ヶ月間	mod.	pT3aN0M0	なし	生存	20.	37ヶ月間	por.	pT2aN0M0	なし	生存
6.	4ヶ月間	por.	pT2bN0M0	なし	生存	21.	38ヶ月間	por.	pT3bN0M0	なし	生存
7.	5ヶ月間	mod.	pT3aN0M0	なし	生存	22.	39ヶ月間	mod.	pT2bN0M0	なし	生存
8.	8ヶ月間	por.	pT3bN1M0	あり	死亡	adjuvantあり					
9.	8ヶ月間	wel.	pT3bN0M0	なし	生存	1.	23ヶ月間	por.	pT3bN1M0	あり	死亡
10.	13ヶ月間	por.	pT2aN0M0	なし	生存	2.	23ヶ月間	wel.	pT3bN0M0	あり	生存
11.	17ヶ月間	mod.	pT3bN0M0	あり	生存	3.	34ヶ月間	mod.	pT3bN1M0	あり	死亡
12.	17ヶ月間	mod.	pT3bN0M0	あり	生存	4.	47ヶ月間	por.	pT3bN0M0	なし	生存
13.	17ヶ月間	mod.	pT3bN0M0	なし	生存	5.	60ヶ月間	por.	pT3bN1M0	なし	生存
14.	17ヶ月間	por.	pT2aN0M0	なし	生存						
15.	18ヶ月間	mod.	pT3aN0M0	なし	生存						

(80%)と極めて高率にPSA再発を起こしていた。

PSA再発症例27例（アジュバント療法なし22例，アジュバント療法あり5例）の，PSA再発までの期間，分化度，ステージ，臨床的再発の有無，生死を表5に示す。アジュバント療法なしでPSA再発を起こしたのはpT2a 4例，pT2b 6例，pT3a 4例，pT3b 8例であった。これに対して，アジュバント療法ありでPSA再発を起こしたのは5例全例がpT3bであった。臨床的再発をおこしたのはアジュバント療法なしのpT3a 1例を除き10例中9例がpT3bであった。癌死症例は4例全例がpT3bであった。以上の結果に加え，多変量解析による危険因子の検討，Kaplan-Meier法による検討からもpT3bの予後が他のステージに比べて極めて悪いことが示されたためpT3bについてさらに検討を加えた。pT3b 21例を対象としたPSA再発をエンドポイントとしたKaplan-Meier法およびPSA再発までの期間を図3に示す。アジュバント療法なしの方が有意にPSA再発率が

増加することに加え，PSA再発までの期間もアジュバント療法ありの37.4±16.0ヶ月に比べ11.8±12.3ヶ月と有意に短いことが示された。ついで4例全てがpT3bである死亡症例について検討を加えた。死亡をエンドポイントとしたKaplan-Meier法およびPSA再発までの期間，死亡までの期間を図4に示す。症例数が4例と少ないため，Logrank test，t検定とも統計学的有意差には至らなかったが，PSA再発までの期間は5.0±4.2ヶ月に対して28.5±7.8ヶ月，死亡までの期間も24.0±14.1ヶ月に対して55.0±15.6ヶ月とアジュバント療法を行うことでも延長する傾向が示された。

考 察

限局性前立腺癌の標準的治療法として前立腺全摘除術は一つの地位を確立している。その背景にはDVCや神経血管束をはじめとする局所解剖の確立³⁾と，それをもとにした合併症の少ない洗練された術式の開発があげ

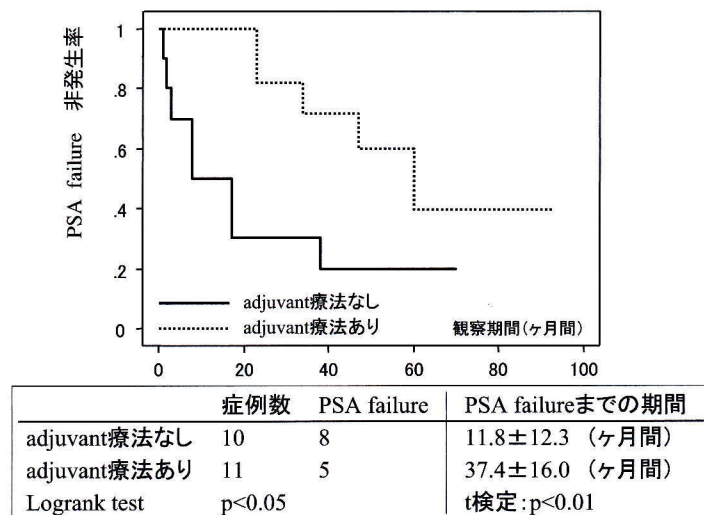


図3 pT3b 21例を対象としたPSA failureに対するKaplan-Meier法

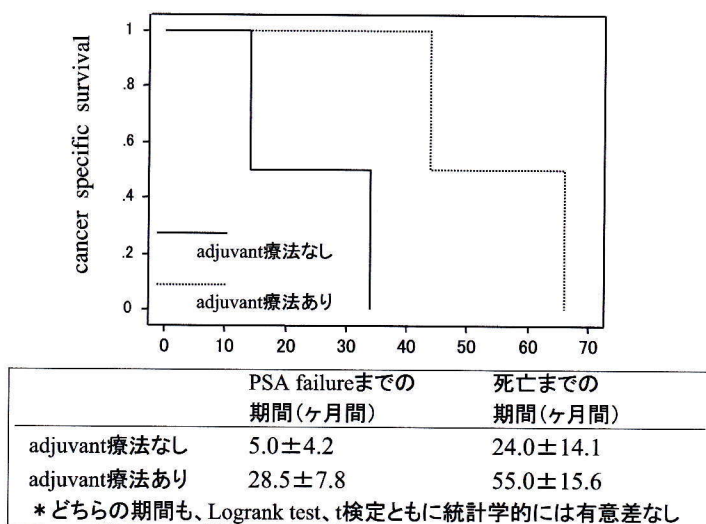


図4 死亡症例4例を対象とした癌死に対するKaplan-Meier法

られる^{4) 5)}。一方、残念ながら再発、転移の率も高率で、PSA再発は5年から15年で15~68%にも生じるとされ^{1) 6) 7)}、PSA再発後8年以内に34%に転移が生じ、転移出現から5年の間に、その43%が癌死するとの報告もある¹⁾。これだけ高率に再発が起こる以上、治療成績向上のためには再発に影響する因子を明らかにし、必要に応じてアジュバント療法を施行することが不可欠である。そこで今回、私たちは再発の危険因子を明確にし、アジュバント療法施行の指標を作成するのを目的に、摘出標本の病理診断結果と予後の関係を検討した。浸潤進展度の各因子・リンパ節転移とPSA再発の関係を生存分析回帰モデル(比例ハザードモデル)を用いて解析したところ、多変量解析では全100例ではsvのみ、アジュバント療法なし79例を対象とするとv、cap、svに有意差を認めた。Hullらは1,000例の前立腺全摘除術症例について再発予後因子を多変量解析した結果、術前PSA、cap、sv、ew、Gleason score、nがPSA再発の有意な危険因子であったと報告している⁸⁾。今回の私たちの検討ではcap、svは一致したが、ew、nは有意差を認めなかった。この原因としては、私たちの症例の大部分がネオアジュバント療法を施行されていたため、これにより断端陽性、リンパ節転移がマスクされ、結果に影響を与えた可能性が考えられた。

ノンパラメトリック生存分析(Kaplan-Meier法)では、分化度は全100例を対象とすると有意差を認めなかった。アジュバント療法なし79例に限定すると有意差を認めるようになったが、この結果から分化度(悪性度)よりステージの方が、より予後に影響する可能性が示唆された。ただし、今回の検討ではGleason scoreが全例で診断されておらず、それによる検討が不可能であった。

より予後に密接に関係すると考えられるGleason scoreによる評価を行えば違う結果になったかもしれない。ステージによる検討では、pT3bが明らかに他のステージより予後不良であった。また、臨床的再発を起こした10例中9例、癌死症例の4例全例がpT3bであった。さらに多変量解析による検討でもsvは明らかにPSA再発の危険因子であったことから、pT3b症例について検討を追加したところ、アジュバント療法をした群の方が、アジュバント療法をしない群より有意にPSA再発率が低かった。また、PSA再発までの期間もアジュバント療法を行うことで有意に延長した。全例がpT3bである死亡症例4例についての検討でも、症例数が少ないため統計学的有意差には至らなかったが、死亡までの期間がアジュバント療法なしの24.0±14.1ヶ月に対してアジュバント療法あり55.0±15.6ヶ月と延長する傾向を示した。山崎らはPSA再発について多変量解析を行うとsvのみが選択されたと報告しており⁹⁾、Ebsteinらは精嚢浸潤例に比較すると切除断端陽性例や被膜浸潤例は必ずしも予後不良でないこと、精嚢浸潤例はリンパ節転移を伴わなくても予後不良であると述べている¹⁰⁾。このような過去の報告は今回の私たちの検討結果と一致するものであり、精嚢浸潤例(pT3b)はアジュバント療法を行うべきであると考えられた。

今回の私たちの検討はretrospectiveな検討であり、そのため、ネオアジュバント療法施行の判断・期間、アジュバント療法施行の判断・内容について一定の基準がなく、それぞれの主治医の判断で施行された。そのため、均一な症例群とは言い難く、今回の検討結果に影響を与えた可能性は否定できない。ただし、このように多彩な症例群は現実の臨床を反映しているとも言える。この症例群

で明らかな危険因子と判断された精嚢浸潤例 (pT3b) については, アジュバント療法を施行した上で嚴重な経過観察が必要と考えられた。

前立腺癌治療の予後判定のエンドポイントとして PSA再発が適切であるかはコンセンサスが得られていない。本来, 死亡をエンドポイントとするのが好ましいと考えられるが, 経過が長いことの多い前立腺癌の場合, 検討に長い期間を要し, 経過中に他因死するケースも多く, 正確な予後判定が非常に困難である。しかし, 癌治療にとって最も重要なことは生存率の向上であり, 再発が長期間コントロール出来るのであれば再発そのものはさほど重要ではないのかもしれない。今後, 死亡をエンドポイントとした大規模なスタディが施行され, 断端陽性例, pT3a症例なども含めアジュバント療法施行の明確な指標が示されることが望まれる。

結 語

1. 前立腺全摘除術症例100例を対象に, 摘出標本の病理診断結果およびアジュバント療法が予後にどのように影響しているかを検討した。
2. PSA再発は27例, 臨床的再発に進行したのは10例, 癌死は4例であった。
3. 浸潤進展度の各因子・リンパ節転移を共変量とした比例ハザードモデルでは, 全100例を対象とするとsvのみ, アジュバント療法なし79例を対象とするとv, cap, svがPSA再発の危険因子であった。
4. PSA再発率と分化度, ステージのKaplan-Meier法では, 分化度は有意差なし, ステージは有意差を認めた。
5. pT3b症例ではアジュバント療法を行うことで有意にPSA再発率が低下, PSA再発までの期間も延長され, アジュバント療法の適応と考えられた。

文 献

- 1) Pound CR, et al : Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 281 : 1591-1597, 1999.
- 2) Carroll P, et al : PSA after radical treatment. Eur Urol 40, Suppl 2 : 9-16, 2001.
- 3) Reiner WG, et al : An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol 121 : 198-200, 1978.
- 4) Catalona WJ, et al : Nerve-sparing radical prostatectomy : extraprostatic tumor extension and preservation of erectile function. J Urol 134 : 1149-1151, 1985.
- 5) Ravery V, et al : Improving the exposure of the prostate in radical retropubic prostatectomy : Longitudinal bunching of the deep venous plexus. J Urol 142 : 1282-1284, 1989.
- 6) Klotz LH, et al : Longterm followup of randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. J Urol 170 : 791-794, 2003.
- 7) Soloway MS, et al : Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxM0 prostate cancer. 5-year results. J Urol 167 : 112-116, 2002.
- 8) Hull GW, et al : Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive cases. J Urol 167 : 528-534, 2002.
- 9) 山崎春城, 他 : 局所前立腺癌に対する根治的全摘除術の治療成績. 日本泌尿器科学会雑誌 88 : 909-916, 1997.
- 10) Epstein JI, et al : Correlation of pathologic findings with progression following radical retropubic prostatectomy. Cancer 71 : 3582-3593, 1993.

別刷請求先 :

(〒024-8507) 北上市九年橋3丁目15番36号

岩手県立北上病院泌尿器科 梶川恒雄

The Prognosis After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer : 100 Cases Results

Tsuneo Kajikawa, Ranko Joh

Department of Urology, Iwate Prefectural Kitakami Hospital

Yoshifumi Sakuma

Department of Urology, Iwate Prefectural Central Hospital

Koh Takata

Department of Urology, Iwate Prefectural Ichinohe Hospital

Hiroyoshi Funaki, Toshiyuki Akasaka

Department of Urology, Akasaka Hospital

Mikihiko Fujishima

Department of Urology, Yahaba Clinic

A study was conducted on the effects of pathological diagnosis results of resected specimens and adjuvant therapy on prognosis in 100 cases of radical prostatectomy. PSA recurrence was observed in 27 of the 100 cases, of which 10 cases progressed to clinical recurrence and 4 cases died of the cancer. According to a proportional hazard model using invasiveness factors and lymph node metastasis as covariates, risk factors for recurrence of PSA were determined to consist of sv only for all 100 cases, and v, cap and sv for 79 cases that did not undergo adjuvant therapy. According to results obtained using the Kaplan-Meier method for PSA recurrence rate, degree of differentiation and stage, there were no significant differences in degree of differentiation among the 100 cases while significant differences were observed among the 79 cases that did not undergo adjuvant therapy, and significant differences were observed for stage in both case groups. Among pT3b cases (cases of seminal vesicle invasion), adjuvant therapy resulted in a significant decrease in PSA recurrent rate and the time until PSA recurrence was significantly prolonged, thus suggesting that adjuvant therapy is indicated.

Key words : Prostate cancer, Operation, Prognosis, PSA failure, Histopathology