

氏名（本籍）	土屋邦洋	（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	乙第1514号	
学位授与日付	令和5年11月15日	
学位授与要件	学位規則第4条第2項該当	
学位論文題目	Chronological Changes of Lower Urinary Tract Symptoms in Elderly Patients with Prostate Cancer after Low-Dose-Rate Prostate Brachytherapy	
審査委員	（主査）教授	松橋 延壽
	（副査）教授	任 書晃 教授 磯部 真倫

論文内容の要旨

【目的、緒言】

前立腺癌は男性に最も多い悪性腫瘍とされており、2020年には全世界で1,414,259人が診断、375,304人が癌死している。一方で悪性腫瘍としては進行が緩やかで予後良好であり、高齢者の超低リスクおよび低リスクの局所限局性前立腺癌では経過観察や監視療法が適応となることも多い。米国のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは、期待余命が10年以上の中リスク前立腺癌患者と、5年以上の予後が期待できる高リスク及び超高リスク前立腺癌患者に対し、根治的治療を行う事を推奨している。世界に類を見ない超高齢者社会を迎えている本邦において、高齢前立腺癌患者に対する根治的治療の選択やその適応は患者個々で考える必要がある。限局性前立腺癌に対する根治治療として手術療法や放射線療法が行われており、ヨウ素125密封小線源永久挿入療法（LDR-BT）は、放射線治療の一つである内照射療法に分類される。LDR-BTは限局性および局所進行性前立腺癌の根治的治療法として、良好な治療成績が報告されている。一方で前立腺周囲にある尿道や直腸などの正常組織への放射線被爆が問題とされており、特に高齢者で泌尿生殖器毒性（GU）の発生が高いとの報告がある。GUの中では、頻尿や尿意切迫感などの下部尿路症状（LUTS）は治療後必発である。多くの患者で緩徐にLUTSが改善する一方、高齢患者では回復に長期間を要することが多く、治療前と同等の状態まで回復しないとといった問題も報告されている。

本研究では、LDR-BTを施行された75歳以上の限局性前立腺癌患者（高齢者群）において、LUTSの経時的変化を評価することを目的とし、75歳未満の前立腺癌患者（対照群）と比較検討を行った。

【対象と方法】

2000年8月から2015年12月の期間に、岐阜大学医学部附属病院にてLDR-BTを施行した臨床病期T1c, T2, T3aステージの前立腺癌患者484例を対象に後ろ向きコホート研究を実施した。LDR-BTの処方線量は、LDR-BT単独、LDR-BT+外照射併用において、各々145Gy, 104Gyとした。治療前の前立腺体積が50ml以上の症例では、体積縮小目的に術前にアンドロゲン遮断療法（ADT）を施行した。中リスク症例ではADTもしくは外照射を併用、高リスクおよび超高リスク症例ではADTと外照射を併用とした。治療後の前立腺浮腫等による尿排出障害予防のため、LDR-BT施行後は全例で α 1遮断薬を開始し、LUTSが改善するまで継続した。LUTSの評価は国際前立腺症状スコア（IPSS）、過活動膀胱症状質問票（OABSS）、QOLスコア（IPSS-QOL）を使用し、LDR-BT前、LDR-BT後1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48および60か月目に施行した。主要評価項目はIPSS, OABSS, IPSS-QOLの改善までの期間とし、改

善の定義は LDR-BT 施行後それぞれのスコアが治療前の値に戻ることと定義した。副次評価項目として、OABSS の改善とそれに関連する臨床的因子の検討を行った。

【結果】

コホート全体の中央追跡期間は 73.0 ヶ月、全患者の中央年齢は 66 歳であり、登録された患者は高齢者群で 27 例、対照群で 457 例であった。高齢者群は対照群と比較して、前立腺体積が中央値で 21.2ml 対 25.0ml と有意に低く ($p=0.026$)、NCCN リスク分類において予後不良な中リスクおよび高リスク前立腺癌の割合がそれぞれ 22.2%対 14.6%、29.6%対 10.5%と有意にハイリスクであった ($p=0.045$)。線形混合モデルによる両群の経時的変化では、対照群では IPSS、OABSS、IPSS-QOL が LDR-BT 後 3 か月目に増加したが、高齢者群では IPSS および OABSS が LDR-BT 後 1 か月で増加した。また、治療前のスコアに改善するまでの期間は両群とも 18-36 か月を要し、統計学的に有意な差を認めなかった。多変量解析にて、治療前 OABSS および治療前から治療後早期の OABSS 変化率が、OABSS 改善を予測する独立した予測因子であった。年齢と OABSS の改善には統計学的に関連は認めなかった。

【考察】

先行研究では、LDR-BT の 5 年後でのグレード 2 以上の GU 毒性の割合が、80 歳以上の高齢患者で有意に高かったと報告されている。今回の検討では 75 歳以上を高齢者と定義し、また有害事象の検討ではなく LUTS の変化を検討したものであるという違いがあるが、本研究では高齢者群と対照群に治療後の LUTS の改善には有意差を認めなかった。患者の年齢に関係なく尿路症状のモニタリングが重要であることが示唆された。また本研究では治療前の OABSS と、治療後早期の OABSS の変化率が OABSS 改善の予測因子であり、これまで行われてきた研究で関連があったとされる前立腺への総線量や尿道への照射量、および ADT 併用の有無は関連を認めなかった。これらに関して、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

【結論】

本研究は高齢者の前立腺癌患者における LDR-BT 後の LUTS について IPSS、OABSS、IPSS-QOL を用いての時間的変化を評価した研究である。IPSS、OABSS、IPSS-QOL の経時的変化は、高齢者群と対象群で有意な差を認めなかった。また治療前の OABSS および治療後早期の OABSS の変化率は、OABSS の改善を予測する因子であった。これらの因子を持つ高齢の前立腺癌患者に LDR-BT が選択される際には、LUTS のモニタリングが重要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

申請者 土屋邦洋は、限局性前立腺癌に対してヨウ素 125 密封小線源永久挿入療法 (LDR-BT) を行った高齢患者において、下部尿路症状 (LUTS) の経時的な変化が非高齢者と有意な差がなく、18-36 か月をかけて改善することを明らかにした。また過活動膀胱症状質問票 (OABSS) による LUTS の評価において、治療前 OABSS 値および治療後早期の OABSS 変化率が、治療後の LUTS 改善に関連する因子であることを示した。本研究の成果は限局性前立腺癌を有する高齢患者における LDR-BT と LUTS の経時的な関係性を明らかにし、泌尿器科学の発展に少なからず寄与するものと認められる。

[主論文公表誌]

Kunihiro Tsuchiya, Makoto Kawase, Keita Nakane, Masahiro Nakano, Koji Iinuma, Daiki Kato, Manabu Takai, Yuki Tobisawa, Takayuki Mori, Hirota Takano, Tomoyasu Kumano, Masayuki Matsuo, Takayasu Ito, Takuya Koie : Chronological Changes of Lower Urinary Tract Symptoms in Elderly Patients with Prostate Cancer after Low-Dose-Rate Prostate Brachytherapy
Life 13(7), 1507 (2023) <https://doi.org/10.3390/life13071507>