

東京慈恵会医科大学および関連施設間での前立腺癌における 臨床像と診断に関する調査

村 上 雅 哉¹ 菅 谷 真 吾¹ 木 村 高 弘²
加 藤 伸 樹³ 梁 田 周 一⁴ 中 條 洋⁵
遠 藤 勝 久⁶ 鈴 木 博 雄⁷ 後 藤 博 一⁸
田 代 和 也⁹ 清 田 浩¹⁰ 岸 本 幸 一¹¹
池 本 庸¹² 近 藤 直 弥¹ 颯 川 晋²

¹ 町田市民病院泌尿器科

² 東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座

³ 神奈川県立汐見台病院泌尿器科

⁴ 平塚共済病院泌尿器科

⁵ 社会保険大宮総合病院泌尿器科

⁶ JR 東京総合病院泌尿器科

⁷ 立正佼成会附属佼成病院泌尿器科

⁸ 富士市立中央病院泌尿器科

⁹ 厚木市立病院泌尿器科

¹⁰ 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター泌尿器科

¹¹ 東京慈恵会医科大学附属柏病院泌尿器科

¹² 東京慈恵会医科大学附属第三病院泌尿器科

(受付 平成 24 年 6 月 11 日)

A SURVEY OF CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER AT THE JIKEI UNIVERSITY HOSPITAL AND AFFILIATED HOSPITALS.

Masaya MURAKAMI¹, Shingo SUGAYA¹, Takahiro KIMURA², Nobuki KATO³
Shuichi YANADA⁴, Hiroshi NAKAJYO⁵, Katsuhisa ENDO⁶, Hiroo SUZUKI⁷
Hirokazu GOTO⁸, Kazuya TASHIRO⁹, Hiroshi KIYOTA¹⁰, Kouichi KISHIMOTO¹¹
Isao IKEMOTO¹², Naoya KONDO¹, and Shin EGAWA²

¹Department of Urology, Machida Municipal Hospital

²Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

³Department of Urology, Kanagawa Prefectural Shiomidai Hospital

⁴Department of Urology, Hiratsuka Kyosai Hospital

⁵Department of Urology, Social Insurance General Omiya Hospital

⁶Department of Urology, JR Tokyo General Hospital

⁷Department of Urology, Rissho Kosei-kai Hospital

⁸Department of Urology, Fuji City General Hospital

⁹Department of Urology, Atsugi city Hospital

¹⁰Department of Urology, The Jikei University Katsushika Medical Center

¹¹Department of Urology, The Jikei University Kashiwa Hospital

¹²Department of Urology, The Jikei University Daisan Hospital

OBJECTIVE: To clarify the differences in clinical features and treatments of prostate cancer among 12 institutions, including The Jikei University Hospital and its affiliated hospitals, we examined the results of prostate needle biopsy and the therapeutic strategy for newly diagnosed cases of prostate cancer to standardize the method of diagnosis and treatment.

METHODS: The results of prostate needle biopsy and the therapeutic strategy for newly diagnosed prostate cancer in 2007 were compared among the institutions.

RESULTS: A total of 1590 transrectal prostate needle biopsies were performed and 682 cases (42.9%) of prostate cancer were diagnosed. A total of 819 patients with newly diagnosed prostate cancer were treated. Of these patients, 275 (33.6%) were treated with hormonal therapy, 243 (29.7%) were treated with radical prostatectomy; RP and 218 (26.6%) were treated with radiotherapy.

CONCLUSION: The survey suggests that the patient characteristics and therapeutic strategies differ somewhat among 12 institutions.

Further investigation is required regarding whether the difference in therapeutic strategy affects outcomes.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2013;128:17-23)

Key words: prostate cancer, prostate specific antigen (PSA), prostate needle biopsy, therapeutic strategy

I. 緒 言

現在、日本における前立腺癌の推定罹患数は約2万人といわれ、男性の全癌患者の中で6.4%を占める。罹患数・年齢調整罹患率はともに増加傾向であり、2020年には肺癌について男性悪性腫瘍の2番目になると予測されている¹⁾。一般に初期の前立腺癌は無症状であるため、早期診断には血清前立腺特異抗原 (PSA) 測定による前立腺癌検診が重要とされてきた。PSA 高値などにより前立腺癌が疑われた場合は、経直腸の前立腺針生検が選択され、その結果、簡便で、汎用されている D'Amico リスク分類により、治療方針が決定される。近年、米国および本邦において、PSA 検診の前立腺癌死亡率低下に対する有効性についての疑問も呈されている。一方で、欧米に比べ検診普及率は低く、その事が本邦における初発前立腺癌にハイリスク癌が多いことの原因であるとも考えられている²⁾。また、PSA 検診の採用は自治体が決定しているため、国内においても自治体間での検診普及率の差が前立腺癌の臨床像に影響を与えている可能性が推察されている。

前立腺癌は手術、放射線治療、ホルモン療法、待機療法など治療の選択肢が多い一方で、腹腔鏡手術、小線源療法、重粒子線療法など特殊な設備・技術を要する治療も多く、治療内容には地域差、施設差があると考えられるが、これまでに地域差、施設差に関する検討は行われていない。今回われ

われは、前立腺癌の臨床像、治療内容の地域間、施設間の違いを検討するために、東京慈恵会医科大学 (慈恵医大) の附属病院を含めた関連12施設での前立腺針生検の成績と各施設での新規前立腺癌患者の治療方針について調査を行った。

II. 対象と方法

平成19年1月1日から平成19年12月31日に慈恵医大の関連12施設 (東京慈恵会医科大学附属病院・青戸病院 (現・葛飾医療センター)・柏病院・第三病院・社会保険大宮総合病院・厚木市立病院・平塚共済病院・立正佼成会附属佼成病院・富士市立中央病院・町田市民病院・JR東京総合病院・神奈川県立汐見台病院) の泌尿器科において前立腺針生検を受けた前立腺癌の既往のない前立腺癌患者を対象とした。各施設を順に、A病院、B病院、C病院、D病院、E病院、F病院、G病院、H病院、I病院、J病院、K病院、L病院として明記する。生検方法は、各施設で定められているが、日帰りから2泊3日の入院で行っており、検査時の麻酔は、患者の希望、直腸診のみでも痛みが強い患者以外は、キシロカインゲルの直腸内注入による浸潤麻酔を行っていた。生検本数は8-10本で、病理医は各施設の病理医または、慈恵医大の病理医が、前立腺癌取扱い規約 (2001年版) に基づき行った。検討項目は前立腺針生検の陽性率と各施設で前立腺癌の浸潤パターン、構造異型の程度をスコ

アリングしたグリソンスコア (GS), 新規前立腺癌患者における平均年齢, 初診時PSA値, 局所癌リスク分類別/臨床病期別リスク分類 (PSA値・GS・臨床病期を組み合わせたD'Amicoの分類³⁾) および治療方針とした。有意差検定には各施設における生検陽性率, 治療方針の検討には χ^2 検定を, 各施設におけるリスク分類, リスク別治療方針, 新規局所限局前立腺癌患者の治療傾向の検討にはt検定を用い, $P < 0.05$ を有意差ありとした。

III. 結 果

1. 前立腺針生検

平成19年に行われた経直腸の前立腺針生検の患者総数は1,590人であった。そのうち682人(42.9%)が前立腺癌と診断された。各施設の針生検陽性率をFig. 1に示す。大学病院群と関連病院群を比較しても生検陽性率に有意差はなかった($p = 0.133$)。また, 前立腺癌と診断された中で

GS7が234人(34.3%), GS ≤ 6 が215人(31.5%), GS ≥ 8 が233人(34.2%)を占めた。各施設間でもGS $\leq 6, 7, \geq 8$ で有意差は無かった($p = 0.9626$)

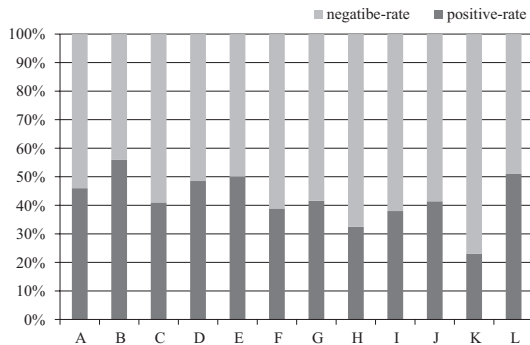
2. 新規前立腺癌に対する治療方針

1) 患者背景

平成19年に新規前立腺癌患者の治療を開始した患者総数は819人である。平均年齢は68~74.1歳, 平均PSAは12.4~326 ng/mlであった。

2) リスク分類における治療方針

局所限局前立腺癌患者819人をPSA, 直腸診による臨床病期, GSからなるD'Amicoのリスク分類に従い施設ごとに集計した(Table 1)。全体では低リスク群: 230人(28%), 中間リスク群: 291人(35.5%), 高リスク群: 298人(36.5%)であった。また, 大学病院群と関連病院群を比較すると, 低リスク群: 163人(30.5%) vs 67人(23.5%), 中間リスク群: 198人(37.1%) vs 93人(32.6%), 高リスク群: 173人(32.4%) vs 125人(43.9%)であり, 大学病院群の方が, 有



- A ; The Jikei University Hospital
- B ; The Jikei University Katsushika Medical Center
- C ; The Jikei University Kashiwa Hospital
- D ; The Jikei University Daisan Hospital
- E ; Social Insurance General Omiya Hospital
- F ; Atsugi city Hospital
- G ; Hiratsuka Kyosai Hospital
- H ; Rissho Kosei-kai Hospital
- I ; Fuji City General Hospital
- J ; Machida Municipal Hospital
- K ; JR Tokyo General Hospital
- L ; Kanagawa Prefectural Shiomidai Hospital

Fig. 1. Positive rate of prostate needle biopsy.

Table 1. Characterization of patients as newly diagnosed prostate cancer stratification by D'amico classification

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
Case	320	57	101	56	41	58	25	33	22	58	19	29
D'Amico classification (%)												
Low	36.9	14.1	30.7	10.7	14.7	20.6	16	36.4	18.2	25.8	26.3	31.1
Intermediate	36.6	33.3	39.6	39.3	34.1	32.8	8	39.4	22.7	39.7	31.6	37.9
High	26.6	52.6	29.7	50	51.2	46.6	76	24.2	59.1	34.5	42.1	31

A; The Jikei University Hospital B; The Jikei University Katsushika Medical Center C; The Jikei University Kashiwa Hospital D; The Jikei University Daisan Hospital E; Social Insurance General Omiya Hospital F; Atsugi city Hospital G; Hiratsuka Kyosai Hospital H; Rissho Kosei-kai Hospital I; Fuji City General Hospital J; Machida Municipal Hospital K; JR Tokyo General Hospital L; Kanagawa Prefectural Shiomidai Hospital

意に低リスク群が多く、高リスク群が少なかった ($p = 0.0041$) (Fig. 2). 初期治療としては内分泌療法が275人 (33.6%) ともっとも多く、次が243人 (29.7%) の前立腺全摘術であった。低リスク群では前立腺全摘が73人 (31.7%), 放射線療法が72人 (31.3%) とほぼ同数で多く、待機療法が42人 (18.7%) であったのに対し、内分泌療法は36人 (16.5%) と他の群に比べ少なかった。中間リスク群では前立腺全摘が103人 (35.4%) ともっとも多く、内分泌療法併用を含む放射線療法が80人 (27.5%), 内分泌療法が79人 (27.1%) とほぼ同数であった。高リスク群では、内分泌療法が160人 (53.7%) と半数以上を占めた。前立腺全摘術は67人 (22.5%) に施行されているが、開腹前立腺全摘術が94%を占めた。また、放射線治療は66人 (22.1%) に施行しているが、低リスク群・中間リスク群と比べ小線源療法が少なく、ホルモン療法併用外照射併用高線量率組織内照射 (HDR/EBRT) が多かった。一方で待機療法を選択した患者はいなかった (Table 2).

次に、リスク別で大学病院群と関連病院群の初期治療の比較をした (Fig. 3). 前立腺全摘術においては、低リスク群・中間リスク群ともに有意差はなかったが、高リスク群において大学病院群が多かった。放射線療法においては、各リスク群の大学病院群が多かった。一方で、内分泌療法は少なかった。待機療法においては、低リスク群では

有意差はないが、中間リスク群では大学病院群が有意に多かった ($p < 0.0001$).

次に局所限局前立腺癌間患者の施設毎の治療方針の違いを検討した (Fig. 4). 大学病院 (総数521人) と関連病院 (総数298人) に分けての検討では、前立腺全摘術: 170人 (32.6%) vs 76人 (25.5%) 放射線療法: 185人 (35.6%) vs 36人 (12.1%) ・内分泌療法: 119人 (22.6%) vs 173人 (58.0%) ・待機療法群: 47人 (9.2%) vs 13人 (4.4%) であった (Fig. 5). 患者背景は異なるものの、大学病院群で有意に前立腺全摘・放射線治療が多く、関連病院群では内分泌療法が多いという結果であった ($p < 0.0001$). 初診時転移症例 (臨床病期D) は大学病院群10.4%であったのに対しに関連病院群では16.4%であった ($p = 0.9077$).

IV. 考 察

前立腺癌は、剖検による検討で、高齢者の60-70%に生命予後に影響しない前立腺癌が存在し、70歳以降では20-30%に癌が認められるとの報告もあるほど罹患率が高い疾患である一方で⁴⁾⁻⁶⁾, 一般に他臓器癌に比べ進行は緩徐であり、手術・放射線・内分泌療法など多くの治療が有効である疾患である。2012年版前立腺癌診療ガイドライン⁷⁾ では、前立腺癌初期治療のアルゴリズムとして、まず限局性癌・局所進行癌・遠隔転移を有す

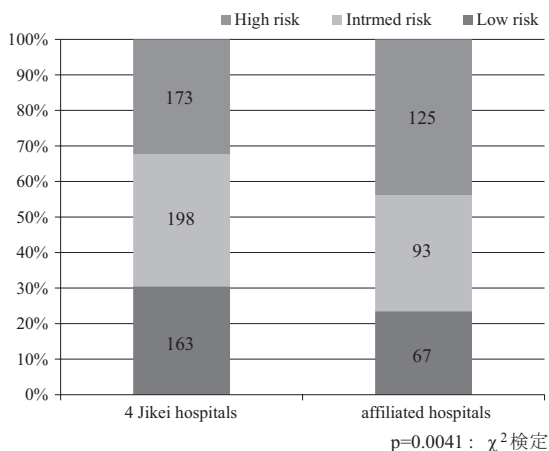


Fig. 2. A comparison of patients as newly diagnosed prostate cancer of D'Amico classification in 4 Jikei hospitals vs affiliated hospitals.

Table 2. therapy of patients as newly diagnosed prostate cancer

	Total	Local prostate cancer			Total
		Low risk	Intrmd risk	High risk	
		230	291	298	819
RP	Open	47	72	63	182
	Laparoscopic	26	31	4	61
	Brachytherapy	55	52	1	108
Radiation	HDR/EBRT	0	0	37	37
	EBRT	6	19	25	50
	others	11	9	3	23
	Hormonal therapy	36	79	160	275
	Active surveillance	42	18	0	60
	Others	7	11	7	25

HDR/EBRT: Combined High dose rate brachytherapy and Extra beam radiation therapy
EBRT: External beam radiotherapy

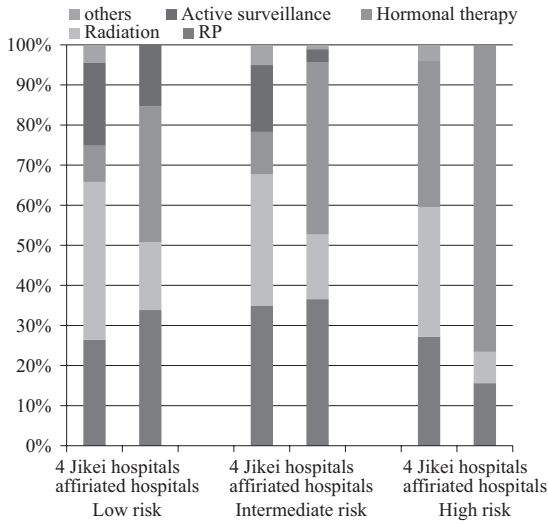


Fig. 3. A comparison of the trend of prostate cancer treatment for patients as newly diagnosed prostate cancer according to D'Amico classification in 4 Jikei hospitals vs affiliated hospitals.

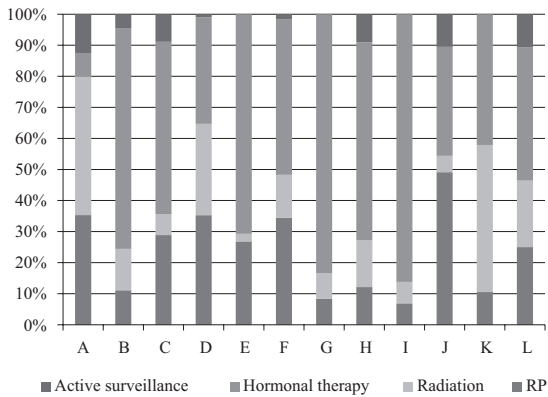


Fig. 4. The trend of prostate cancer treatment for patients as newly diagnosed prostate cancer.
 A; The Jikei University Hospital
 B; The Jikei University Katsushika Medical Center
 C; The Jikei University Kashiwa Hospital
 D; The Jikei University Daisan Hospital
 E; Social Insurance General Omiya Hospital
 F; Atsugi city Hospital
 G; Hiratsuka Kyosai Hospital
 H; Rissho Kosei-kai Hospital
 I; Fuji City General Hospital
 J; Machida Municipal Hospital
 K; JR Tokyo General Hospital
 L; Kanagawa Prefectural Shiomidai Hospital

る癌に病期診断を行い、限局性癌はさらにD'Amico分類で低・中間・高リスクに分類する。限局性癌の治療として、手術療法・放射線療法が主となし、低リスクではPSA監視療法、中間・高リスクでは放射線療法とホルモン療法の併用も考慮される。局所進行癌は超高リスクに分類され、治療は主として、放射線療法とホルモン療法の併用であるが、過大評価症例もあるため、手術療法も選択肢の一つとなる。遠隔転移を有する癌での標準的初期治療はホルモン療法とされている^{8) 9)}。

また、欧米では男性における癌罹患率が1位、死亡率が2位であることから、近年注目を集め、その結果、本邦においても前立腺癌検診の普及などにより、診断数が増加している。しかしながら、検診普及率には地域差があり、診断法である前立腺針生検方法や治療法にも施設間による差があることが想定された。そこで、今回われわれは、関連病院間における前立腺癌の臨床像の違いを明確にし、将来的には診断および治療方法の標準化を目指すことを目的に、本検討を行った。

PSA検診が普及している欧米に比べ、本邦ではPSA検診の普及率はいまだ低く、2006年度前立腺研究財団の調査では全国で検診を導入している市町村は71.2%であった¹⁰⁾。このことは本邦において、ハイリスク前立腺癌が多い原因とも考えられるが、欧米との差が検診暴露率によるものであるかは、さらに詳細な検討が必要である。本検討における前立腺針生検1,590人のうち、358人(22.5%)を占める慈恵医大附属病院では2007年4月より前立腺がん地域医療連携CaPMnet (Cancer of the Prostate Management network) を運用しており、600施設余りの医療機関と連携し、大学病院と診療所の役割を明確化している¹¹⁾。また、関連病院でもJR総合病院、厚木市民病院のある新宿区、厚木市などでは前立腺癌検診を行っている。今回の検討では、これら3施設は生検受診者の平均年齢 ($p = 0.017$)・平均PSA値 ($p = 0.107$)は低い傾向にあるものの、生検陽性率・癌のGSには有意差を認めなかった ($p = 0.107$)。癌特異生存率に検診暴露率が関与してくるかは、今後の検討課題であるが、年齢、PSA値が低くとも生検陽性率に有意差ないことから、検診を受けることにより、前立腺癌をより早期に発見できる可能性が

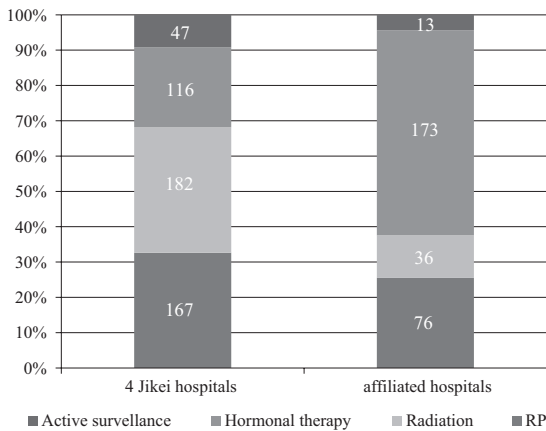


Fig. 5. A comparison of the trend of prostate cancer treatment for patients as newly diagnosed prostate cancer in 4 Jikei hospitals vs affiliated hospitals.

あると考えられた。

施設ごとにおける治療方針の検討では、施設間で患者背景・治療方針に違いがあることが示唆された。局所前立腺癌におけるD'Amicoのリスク分類による検討では、関連病院にくらべ、大学病院において低リスク癌が有意に多かった。これは、紹介率や地域の検診普及率が影響していることが考えられた。低リスク群では手術または放射線治療による根治療法が多い一方で、高齢者を中心に待機療法も行われ、内分泌療法の導入は少数であった。中間リスク群では、治療が分散していた。高リスク群は一般にsingle modalityによる治療では根治が困難とされるため、内分泌療法が導入・併用される症例が多かった。また、放射線治療でもホルモン療法併用HDR/EBRTや手術でも拡大リンパ節郭清を施行する開腹手術が選択される症例が多かった。また、各リスク群における大学病院群と関連病院群の治療方針においても大きく違いが見られた (Fig. 3)。

施設間での治療方針の検討では、大学病院では前立腺全摘術、放射線治療が多く、関連病院では内分泌療法が多いという傾向がみられた。これに影響を与える因子として、患者背景および治療設備の違いが考えられた。PSA検診曝露率は米国が70-80%であるのに対して、日本は5-10%と推定されている¹²⁾。そのため、初診時の転移癌比率は米国では5%であるのに対し、本邦では

30%といわれている。今回の検討でも大学病院群における初診時転移症例 (病期D) が10.4%であったのに対し関連病院群では16.4%と多かった ($p = 0.9077$)。

また、放射線治療の選択率は関連病院間でも大きな差が認められた。今回最も症例数の多かった慈恵医大附属病院では、主に低～中間リスク群の放射線治療に対して小線源療法、高リスク群に対してHDR/EBRTを施行可能な施設であり、放射線治療を希望する患者様の紹介も近年増加している。病院ごとの放射線治療設備の有無だけではなく、施設周辺の放射線治療設備を保有する施設との病誌連携の構築も影響を与えていると考えられた。さらに、かかりつけ病院の放射線の治療設備の有無により患者側の治療選択にバイアスがかかることも考えられ、それが施設間の差につながっている可能性も考えられた。

本検討の問題点として、病理診断の施設差が挙げられる。施設毎の病理診断は各施設の病理医が行っているが、前立腺癌におけるグリソンスコアの診断は病理医によってばらつきがある事が知られている¹³⁾。本検討では中央病理診断を行っていないため、施設間の病理診断の不一致がリスク診断、治療選択、予後に影響を与えている可能性は否定できない。

本検討では、慈恵医大附属病院、関連病院間で一定の患者背景および治療方針の違いが存在することが示唆された。しかし、現在の医療情勢の中で各施設が独自の特徴を発揮することは必要でもある。慈恵医大泌尿器科学講座では、各疾患の治療方針の標準化を目的として、「臨床プロトコル」を毎年発行してきた。それにより低リスク群の内分泌療法が少ない、高リスク群での待機療法が少ないなど、各リスク群に対する基本的な治療方針は一定のコンセンサスが得られていることが確認された。しかしながら、本検討で認められた治療方針の違いが、生存率に影響を与えうるものであった場合には各施設間格差と認識されるため、患者の予後を含めた今後の検討が必要であると考えられた。

V. 結 論

平成19年に、慈恵医大附属病院を含めた関連12施設で行った前立腺針生検の成績と各施設での新規前立腺癌患者の治療方針を検討した。

施設毎の生検陽性率に有意差はなかったが、治療方針の違いが存在した。

その違いが患者の予後に関わるかは今後の検討が必要である。

本研究にご協力いただいた各施設の先生方に厚く御礼申し上げます。

著者の利益相反 (conflict of interest:COI) 開示:
本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 大野ゆう子. 日本のがん罹患の将来推計. がん統計白書2004. 東京: 篠原出版新社; 2004. p.201-7.
- 2) Kubota Y, Ito K, Imai K, Yamanaka H. Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in Japanese communities. *Prostate*. 2002; 50: 262-9.
- 3) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998; 280: 969-74.
- 4) Rullis I, Shaeffer JA, Lilien OM. Incidence of prostatic carcinoma in the elderly. *Urology*. 1975; 6: 295-7.
- 5) Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo*. 1994; 8: 439-43.
- 6) Shiraishi T, Watanabe M, Matsuura H, Kusano I, Yatani R, Stemmermann GN. The frequency of latent prostatic carcinoma in young males: the Japanese experience. *In Vivo*. 1994; 8: 445-7.
- 7) 日本泌尿器科学会. 前立腺癌診療ガイドライン 2012年版. 東京: 金原出版; 2012. p.82-7.
- 8) National Comprehensive Cancer Network[Internet]. NCCN Guidelines & Clinical Resources. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. [accessed 2012-10-08]
- 9) Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1 : screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. *Eur Urol*. 2011; 59: 61-71.
- 10) 前立腺研究財団. 前立腺がん検診 市町村別実施状況 (2006年10月調査). 東京: 財団法人前立腺研究財団; 2007. p. 3-5.
- 11) 山崎春城. 前立腺がん地域医療連携. 泌外. 2010; 23: 781-6.
- 12) Sirovich BE, Schwartz LM, Woloshin S. Screening men for prostate and colorectal cancer in the United States: does practice reflect the evidence? *JAMA*. 2003; 289: 1414-20.
- 13) Barqawi AB, Turcanu R, Gamito EJ, Lucia SM, O'Donnell CI, Crawford ED, et al. The value of second-opinion pathology diagnoses on prostate biopsies from patients referred for management of prostate cancer. *J Clin Exp Pathol*. 2011; 4: 468-75.