

氏 名	河野 直明
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博士 甲第670号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成25年 3月7日
学位論文題目	Stage C 前立腺癌に対する内分泌ホルモン療法併用強度変調放射線治療（IMRT）の中期治療成績
審査委員	主査 教授 寺田 智祐 副査 教授 木村 博 副査 教授 遠山 育夫

## 論文内容要旨

※整理番号	675	(ふりがな) 氏名	こうののほあき 河野直明
学位論文題目	Stage C 前立腺癌に対する内分泌ホルモン療法併用強度変調放射線治療 (IMRT) の中期治療成績		
<p>【目的】 内分泌療法併用強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT) を当院にて施行した Stage C 前立腺癌症例について、その治療成績を遡及的に検討した。</p> <p>【対象・方法】 ネオアジュバント内分泌療法を併用、2003年7月から2007年11月に当院にてIMRTを施行した Stage C 前立腺癌 35 例を対象とした。年齢 50~80 才 (中央値 71 才)、初診時 PSA5.1~160.0ng/ml (中央値 28.0ng/ml)、10ng/ml 以下 2 例、10-20ng/ml 10 例、20ng/ml 以上 23 例であった。Gleason Score (以下 GS) は 6 以下 3 例、7 が 14 例、8 以上 18 例であった。また、PSA20ng/ml 以上、かつ GS8 以上を高悪性群と定義した (高悪性群 14 例)。観察期間は 7~84 カ月 (中央値 58 カ月) であった。内分泌療法は、LHRH アナログおよび抗アンドロゲン薬併用、もしくは LHRH アナログ単独で行われ、3~6 カ月後に IMRT を開始、終了時には内分泌療法は中止している。内分泌療法は全例施行、期間は 4~20 カ月 (中央値 7 カ月) であった。IMRT は、前立腺・精嚢を Target Volume とし、マージン 7~8mm と設定、5 門照射を基本とし、1 回線量 2Gy 総線量 74Gy で行った。PSA 再発基準は Phoenix 定義に従い、PSA nadir より 2.01ng/ml 以上の上昇を基本としたが、PSA 上昇 2.01ng/ml 未満でもサルベージ内分泌療法が開始されていれば、その時点で PSA 再発とした。これらの検討には Kaplan-Meier 法を、その検定には Log-rank 法を用いた。有害事象は CTCTAE version3.0 に準拠し評価した。</p> <p>【結果】 11 例が PSA 再発と判定され、全例にサルベージ内分泌療法が開始された。PSA<math>\geq</math>20ng/ml が 9 例、GS<math>\geq</math>8 が 8 例と大部分を占め、11 例中この両条件を満たす高悪性群は 8 例であった。臨床的再発は 1 例で、死亡症例はなかった。5 年疾患特異生存率 100%、PSA 非再発生存率 66.3%であった。5 年 PSA 非再発生存率は GS7 以下 82.3%、GS8 以上 55.5%と、GS8 以上で不良な傾向であった (P=0.13)。同様に、PSA20ng/ml 未満 83.3%、20ng/ml 以上 60.8%と、これも PSA20ng/ml 以上で不良な傾向となった (P=0.20)。また、非高悪性群と高悪性群の比較では、非高悪性群 85.7%、高悪性群 39.2%と、5 年 PSA 非再発生存率は高悪性群にて有意に不良であった (P=0.0098)。急性期有害事象は Grade2 が尿路 5 例 (14.2%)、直腸 4 例 (11.4%) で、Grade3 以上は認めなかった。晩期有害事象は Grade2 以上は認めなかった。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【考察】IMRT は腫瘍への線量集中性を高める手法として開発され、前立腺癌では、近接する膀胱・直腸の線量を低減し、前立腺へより多くの線量を照射することが可能となる。結果、高度の直腸・膀胱障害を避けつつ、高い治療効果が望めることとなり、治療効果、副作用の両面で従来の照射に勝るとされる。一方、内分泌療法には、微小転移巣に作用し遠隔転移のリスクを減少させることと、放射線治療の効果を増強し局所再発のリスクを減少させるという 2 つの効果があるとされる。従って、局所進行前立腺癌 (T3~4)、特に GS8 以上、あるいは PSA20ng/ml 以上のリスクの高い前立腺癌には併用して行うことが非常に有効と考えられる。

高リスク前立腺癌を対象とした内分泌療法併用 IMRT については、Zelevsky が 81Gy の IMRT で、8 年 PSA 非再発生存率 67%、また Meerleer が 74~76Gy の IMRT で、5 年 PSA 非再発生存率 74%、Grade3 の有害事象も全体で 1~3%と報告している。我々の検討は Stage C 前立腺癌であり、これらの報告と同様の高リスク前立腺癌を対象としているが、5 年 PSA 非再発生存率は 66.3%で、諸家の報告と遜色ないと思われる。しかしながら、高悪性群に限れば、5 年 PSA 非再発生存率は 39.2%で、必ずしも十分なものとは言えない。PSA 非再発生存率は前立腺癌制御の指標とされるが、この向上にはまず局所制御が重要で、局所の線量増加の必要がある。線量増加を行う上では、安全性が問題となるが、今回の検討における直腸・尿路有害事象は、諸家の報告と遜色なく、我々はこれらの安全性に基づき、2008 年より照射線量を 74Gy から 76Gy へ増加させており、加療成績の改善が期待される。将来的にはこれを 78Gy とし、より局所への加療強度を上げていく予定である。また、高悪性群には潜在的転移が含まれるケースもあり、前立腺局所に高線量を与えても、これだけでは加療成績が必ずしも良好なものになるとは言えない。従って、更なる成績向上の為に、アジュバント内分泌療法の追加、また、リンパ節領域の照射も考慮する必要があるものと思われる。

【結論】Stage C 前立腺癌の内分泌療法併用 IMRT は、重篤な有害事象もなく、安全な治療法と思われる。諸家の報告と比較しても中期成績としては遜色ないものと考えられた。これらの結果に基づき、更なる成績向上の為に、内分泌療法・IMRT のそれぞれの治療強度を上げて今後の加療に取り組む必要がある。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	675	氏名	河野 直明
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>Stage C をはじめとする高リスク群の前立腺がんに対しては、内分泌ホルモン療法を併用した放射線治療が行われることが多い。これまでの放射線治療としては3次元原体照射が中心であったが、最近では、病変部に最適な線量を最大限照射できる強度変調放射線治療 (IMRT) が多く用いられている。本論文では、Stage C の前立腺がん患者 (35 例) を対象とした、ネオアジュバント内分泌ホルモン療法併用 IMRT の治療成績を、有効性と安全性の観点から後ろ向きに検討したものである。</p> <p>その結果、次のことを明らかにした。1) 5年の疾患生存率は100%、またPSA非再発生存率は66.3%であった。2) 5年PSA非再発生存率は、Gleason Score 8以上並びにPSA 20 ng/mL以上で不良な傾向であり、高悪性群で非高悪性群よりも有意に不良であった。3) Grade 3以上の急性期有害事象と、Grade 2以上の有害事象は認められなかった。また、本治療の有効性と安全性の成績は、既報告 (海外) と比較して遜色ないものであった。</p> <p>本論文は、Stage C 前立腺がん患者の内分泌療法併用 IMRT の日本人での成績について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 555 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 25 年 1 月 30 日)</p>			