

氏名（本籍）	村上 基弘		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 9958 号		
学位授与年月	令和 3 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	中間リスク・高リスク前立腺癌に対する陽子線治療で併用する最適なホルモン療法の検討		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	西山 博之
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	熊田 博明
副査	筑波大学講師	博士（医学）	長谷川直之
副査	筑波大学助教	博士（医学）	堀 大介

論文の内容の要旨

村上基弘氏の博士学位論文は、中間リスク・高リスク前立腺癌に対する陽子線治療で併用する最適なホルモン療法について検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）

著者は、外部放射線治療は前立腺癌に対する根治的治療法の一つであり、低リスク群に対しては放射線治療単独、中間リスク群に対しては 4～6 ヶ月程度の短期ホルモン療法との併用、高リスク群に対しては 2～3 年間の長期ホルモン療法との併用が行われ、ホルモン療法の併用は従来の 65～70 Gy 程度までの照射においては生化学的再発率や全生存期間の点で治療成績を改善することが示されているが、70Gy を超える線量の放射線治療にホルモン療法を併用する場合の最適な期間は不明である点を指摘している。

著者は、陽子線治療はその物理的特性から従来の X 線治療と比較して安全な高線量照射を実現できると考えられており、本邦では 2008 年 1 月から 2011 年 12 月までの間に実施された前立腺癌患者への陽子線治療の良好な成績が報告されたが、この後ろ向き研究ではホルモン療法併用法が多岐に渡っており、その最適な併用法については言及することができていなかった点を指摘している。筆者は、ホルモン療法の実施期間が多岐に混在することに着目し、本データを用いて最適なホルモン療法について検討することにより、中間リスク・高リスク前立腺癌患者の陽子線治療に併用するホルモン療法の有効性の評価とホルモン療法を併用すべき患者群や適切な併用期間について明らかにすることを目的として本研究を立案している。

（方法）

著者は、対象を先行研究で登録された 2008 年 1 月から 2011 年 12 月までの間に国内の全 7 施設で陽子線治療を受けた前立腺癌患者のうち National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 分類における中間リスク群の 520 名、高リスク群の 556 名とした。全例に照射線量 70～80 GyE の陽子線治療が実施されており、ホルモン療法の併用は、中間リスク群/ 高リスク群のそれぞれ 46.9%/ 88.1%に対し

て行われ、併用期間は多岐に渡っているとのことである。

著者は、生化学的再発を Phoenix の定義 (PSA 最低値 + 2.0ng/mL) に基づいて判定し、陽子線治療の最終日から最終追跡日までを観察期間とし、生化学的非再発期間は陽子線治療の最終日から生化学的再発までの期間とした。ホルモン療法併用の有無、併用期間と生化学的再発との関係の評価するために総線量、治療前 PSA 値、Gleason スコア、T 病期をモデルに含めた Cox 回帰分析を行った。

(結果)

筆者は、中間リスク群の解析を行い、全体としてはホルモン療法の併用により生化学的再発の相対リスクが有意に低下した (HR 0.49、95%信頼区間 (95%CI) 0.26-0.93、 $p = 0.029$) が、6 ヶ月を超えるホルモン療法による再発リスク低下は認めず、中間リスク因子 (PSA 値 10~20ng/mL、Gleason スコア 7、T 病期 2b~2c) の数ごとのサブグループ解析では、ホルモン療法による再発リスク低下は複数のリスク因子を有する群でより明らかになることを見出した。

次に著者は、高リスク群全体では、6 ヶ月を超えるホルモン療法の併用が有意に再発リスクを低下させ (HR 0.54、95%CI 0.32-0.90 ; $p = 0.018$)、特に 21 ヶ月以上のホルモン療法が再発リスクを低下させる傾向があることを見いだした。更に、高リスク因子 (PSA 値>20ng/mL、Gleason スコア 8~10、T 病期 3a~4) の数ごとのサブグループ解析を行ったところ、21 ヶ月以上のホルモン療法は 2 個のリスク因子を有する群で再発リスクを有意に低下させる事も見いだした。一方、リスク因子を 1 つ有する患者では 12 ヶ月以上のホルモン療法により再発リスクが低下する傾向が見られることも示した。

(考察)

著者は、過去の報告では中間リスク群前立腺癌の高線量の強度変調放射線治療と 5~7 ヶ月間のホルモン療法の併用が治療成績を改善したことが示されていること、他の報告ではホルモン療法の期間を 16 週間から 36 週間に延長しても治療成績を改善させなかったことが示されている点に触れている。著者は、陽子線治療と 6 ヶ月以下のホルモン療法の併用によって生化学的再発の相対リスクが低下するが、6 ヶ月を超えるホルモン療法による更なる再発リスク低下は認められないことを明らかにしており、過去の X 線治療についての研究と一致していることを示した。中間リスク因子の数ごとのサブグループ解析の結果から、著者は単一のリスク因子を有する患者群に対してはホルモン療法の必要性がない可能性があるかと考察している。

著者は、過去の研究で、高リスク群において高線量 X 線治療と 24 ヶ月のホルモン療法併用が 4 ヶ月の併用と比較して治療成績を改善させることが示されていること、他方、36 ヶ月間のホルモン療法は 18 ヶ月のホルモン療法と比較して治療成績を改善しないことも示されていることに触れている。著者は、陽子線治療に併用するホルモン療法の期間として 6 ヶ月間を超え、特に 21 ヶ月以上が再発リスクを低下させることを明らかにしており、過去の報告と概ね一致していることを示している。高リスク因子の数ごとのサブグループ解析の結果から、著者は単一のリスク因子を有する群では再発リスク低下は限定的であり、ホルモン療法の期間を短縮できる可能性があるかと考察している。

審査の結果の要旨

(批評)

前立腺癌に対する標準治療としてホルモン療法併用放射線療法は定着してきている一方、ホルモン療法は全身治療であるため男性ホルモン低下にともなう有害事象もありホルモン療法の最適な方法は臨床上大きな課題の一つである。著者は、放射線療法の進歩に伴う治療成績の向上を基に、最適なホルモン療法の期間が異なる可能性に着目し、陽子線治療症例の大規模研究データを用い高リスク因子の数ごとのサブグループ解析から最適な併用ホルモン療法の期間を短縮できる可能性を明らかにした点は高く評価できる。

令和 3 年 1 月 4 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。