

筑波大学

博士(医学)学位論文

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

2020

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

村上 基弘

1. 目次

1. 目次	1
2. 要旨	3
3. 緒言	7
1) 疫学	7
2) 前立腺癌のリスク分類	7
3) 前立腺癌の治療法	11
4) 前立腺癌に対する外部放射線治療とホルモン療法	12
5) 前立腺癌に対する陽子線治療	14
4. 目的	16
5. 方法	17
1) 患者背景	17
2) 治療法	23
3) 評価と解析	23
① 評価	23
② 統計解析	24
4) 倫理	25
6. 結果	26

1) 生化学的再発	26
2) 中間リスク群	26
3) 高リスク群	30
7. 考察	36
1) 中間リスク群に対するホルモン療法期間について	36
2) 高リスク群に対するホルモン療法期間について	38
3) 本研究の問題点について	38
8. 結論	41
9. 文献	42
10. 謝辞	51
11. 用語集	52
12. 出典	54

2. 要旨

1) 目的

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る。ホルモン療法の併用は、従来の65～70 gray (Gy)程度までの照射においては生化学的非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へのホルモン療法を併用する場合の最適な期間は未だ不明である。

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いる。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。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なかった。しかし、逆にホルモン療法の実施期間が多岐に混在するために、本データを用いて最適なホルモン療法の期間を検討できるのではないかと考えた。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を評価し、ホルモン療法を併用すべき患者群や適切な併用期間を検討することを本研究の目的とした。

2) 方法

対象は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NCCN (National Comprehensive Cancer Network)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。照射線量は70~80 gray equivalent (GyE)であった。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た。

生化学的再発はPhoenixの定義 (PSA最低値 + 2.0ng/mL) に基づいて判定された。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Cox回帰分析を用いた。

3) 結果

中間リスク群全体では、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、併用期間に関しては、6 か月以下のホルモン療法を施行した結果と比較して、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られなかった。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明らかであったが、1 つの中間リスク因子を有する症例ではホルモン療法の併用効果は明らかではなかった。

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った。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では、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た (HR 0.30、95% CI 0.07-1.38; $p = 0.123$)。

4) 結論

中間リスク前立腺癌で複数のリスク因子を有する患者には 6 ヶ月以下の短期ホルモン療法が必要であるが、単一のリスク因子を有する患

者にはホルモン療法が不要である可能性が示された。同様に、高リスク群には6ヵ月以上、特に21ヶ月程度の長期ホルモン療法を併用すべきであるが、高リスク因子が1つしかない患者ではホルモン療法による再発リスク低下は限定的であり、本研究の結果からは12ヵ月間のホルモン療法が望ましいことが示唆された。

3. 緒言

1) 疫学

前立腺癌は発生頻度の高い疾患であり、世界では年間約 120 万人が発症し、死亡者は年間 35 万人と報告されている [1]。本邦でも、新規に診断される患者数が年々増加しており、2018 年に約 10 万人が新規に前立腺癌と診断され 12000 人以上が前立腺癌で死亡したと推定されている [2]。近年の検診や治療の進歩により患者の予後が改善されてきたことから、腫瘍のコントロールだけでなく患者の生活の質を維持することも重要な治療目標となっている。

2) 前立腺癌のリスク分類

転移のない前立腺癌に対し、リスク分類に基づく治療アルゴリズムが使用され、手術、放射線治療、ホルモン療法、およびそれらを組み合わせた集学的治療が行われる。リスク分類は複数提案されており、NCCN (National Comprehensive Cancer Network)、D'Amico、EAU (European Association of Urology) などによって定義されている。本邦においては NCCN (表 1) または D'Amico (表 2) の分類が主に用いられてきた。3 つの因子 (T 病期、Gleason スコア、前立腺特異抗原 (prostate specific antigen : PSA) 値) を用いて、再発リスク毎に低リスク、中間リ

スク、高リスクに分類するという点で2種類の分類は類似しているが、NCCN 分類では T 病期 2c かつ Gleason スコア 7 以下かつ PSA 値 20 以下の場合には中間リスクとなるが、D'Amico 分類では高リスクとなるという違いがある。最近では、D'Amico 分類では T3 の症例の分類が規定されていないため、本邦では NCCN の分類が頻用される傾向にある。

表 1 NCCN リスク分類

リスク	PSA (ng/mL)	Gleason スコア	T 病期
低リスク	<10	≦ 6	T1~T2a
中間リスク	10~20	7	T2b~T2c
高リスク	20<	8~10	T3a

低リスクはすべての条件を満たすことが必要。

高リスクは 1 因子でも満たせば、高リスクとなる。

中間リスクは、低・高リスク以外に分類されるもの。

超高リスクは、T3b~T4、Gleason スコアの第 1 パターンが 5、
または Gleason スコア 8~10 の陽性コア数が 5 本以上のものを指す。

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

PSA : 前立腺特異抗原

表 2 D'Amico リスク分類

リスク	PSA (ng/mL)	Gleason スコア	T 病期
低リスク	<10	≦ 6	T1~T2a
中間リスク	10~20	7	T2b
高リスク	20<	8~10	T2c

低リスクはすべての条件を満たすことが必要。

高リスクは 1 因子でも満たせば、高リスクとなる。

中間リスクは、低・高リスク以外に分類されるもの。

PSA：前立腺特異抗原

3) 前立腺癌の治療法

前立腺癌の主な治療方法として手術、放射線療法、ホルモン療法、化学療法などがあり、限局性前立腺癌に対する根治的治療としては手術と放射線療法を中心とした治療が行われる。

前立腺全摘除術はランダム化比較試験で無治療経過観察と比較して全生存率と癌特異的生存率の改善が証明されており[3]、期待余命が10年以上の低～中間リスク症例に対して特に推奨される。後遺症として術後尿失禁や性機能障害の頻度が高いが[4]、頻尿・尿勢低下などの下部尿路症状については改善効果があることが知られている[5]。

放射線療法には X 線や荷電粒子線を用いた外部放射線治療と、線源を前立腺組織内に刺入して内部から照射する組織内照射がある。外部放射線治療は低リスク群から高リスク群まで行われ、高齢者等の手術が強く推奨されない患者に対しても実施される。外部放射線治療の有効性、併用療法等の詳細については次項で述べる。組織内照射はヨウ素 125 線源を用いた永久挿入密封小線源療法と、イリジウム 192 線源を用いた高線量率組織内照射の 2 通りがあり、本邦では前者を実施する施設の方が多い。永久挿入密封小線源療法は低リスク群に対しては単独で、中間リスク群や高リスク群に対しては外部照射やホルモン療法

との併用で行われ、有効性が示されている[6]。治療後の有害事象として外部放射線治療では放射線性直腸炎に伴う直腸出血、組織内照射では尿意切迫感や頻尿の頻度が高い[7]。

前立腺癌は男性ホルモンに依存しており、黄体形成ホルモン放出ホルモン（luteinizing hormone-releasing hormone : LH-RH）アゴニスト、あるいはアンタゴニストによる内科的去勢や[8]、それに抗アンドロゲン薬を併用する複合アンドロゲン遮断（combined androgen blockade : CAB）療法などのホルモン療法が有効である。ホルモン療法は転移を有する前立腺癌や根治的治療後の再発に対して使用される他、根治的放射線治療との併用も行われる。

化学療法は主に去勢抵抗性前立腺癌に対してドセタキセルやカバジタキセルが用いられる。これらはタキサン系の殺細胞性抗癌剤であり、好中球減少等の血液毒性や、脱毛、倦怠感、末梢神経障害等の非血液毒性を有する。近年では新規ホルモン薬であるエンザルタミド、アピラテロンが去勢抵抗性前立腺癌の治療に用いられるようになっている。

4) 前立腺癌に対する外部放射線治療とホルモン療法

近年の大規模比較研究で前立腺癌特異的死亡率、病勢進行、転移、全死亡率などが評価され、外部放射線治療の治療成績は手術と同等であ

った[9]。その結果、外部放射線治療は前立腺癌の根治的治療法として確立されている。また、1990年代から2000年代に実施されたランダム化比較試験およびメタアナリシスでは、中間リスクおよび高リスク前立腺癌患者に対する放射線治療へのホルモン療法併用の有効性が検討された。その結果、従来の65~70 gray (Gy)程度までの照射では中間リスク症例では4~6ヶ月、高リスク症例では2~3年間のホルモン療法併用が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た[10-13]。一方で、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未だ不明であるが[14]、60-80Gy程度の線量域において線量増加に伴い生化学的非再発率が改善されることが示されたことから[15, 16]、実臨床では70Gyを超える線量の放射線治療とホルモン療法との併用が行われている。放射線治療に併用するホルモン療法は、CAB療法や内科的去勢単独療法が主に用いられる。しかしながら、ホルモン療法は骨・脂質・糖代謝に影響を及ぼすため、骨折・メタボリックシンドローム・糖尿病のリスクを高めることから[17-19]、必要最小限の併用が望ましく、個々の症例に対して最適な投与期間の検討が必要と考えられる。

以上から、本邦における前立腺癌の外部照射では、低リスクに対して

は外部照射のみ，中間リスクでは6か月間のホルモン療法併用，高リスクでは3年程度の長期ホルモン療法を併用する施設が多いのが現状である。前立腺癌診療ガイドラインでは「中間リスク症例に対しては、4～6ヶ月程度のホルモン療法（照射前±同時併用）が推奨される」、「高リスク症例に対してはアジュバント療法が推奨されるが、80Gy程度の高線量照射では、その有効性は不明確である」と記載されている[20]。

5) 前立腺癌に対する陽子線治療

前立腺癌の放射線治療として最も広く行われている治療法は強度変調照射法（intensity modulated radiation therapy : IMRT）である。IMRTは不均一な放射線強度を持つビームを多方向から照射することにより、通常のX線を用いて病巣部の形状に一致した線量分布を得る照射方法である。前立腺癌の治療においては高線量が照射される直腸の体積を減らすことで、病巣への線量増加が可能である。しかし、多方向からのビームを用いることから前立腺周囲の低線量が照射される範囲は広くなる。

一方で陽子線治療は、その物理的性質からIMRTに比べて周辺臓器である直腸や膀胱が照射される範囲を縮小できるため、安全な高線量照射を実現できると考えられている[21-23]。Iwataらは、2008年1月

から 2011 年 12 月までの間に本邦で実施された前立腺癌患者への陽子線治療の長期成績を報告し、中間リスク群 520 名、高リスク群 556 名の 5 年生化学的再発生存率はそれぞれ 91.0%、83.1%と良好な成績を報告している [24]。この後ろ向き研究では、ホルモン療法を施行するかどうか、および併用するホルモン療法の併用期間については各施設が決定していたため、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なかった。しかし、逆にホルモン療法の実施期間が多岐に混在するために、本データを用いて最適なホルモン療法の期間を検討できるのではないかと考えた。

4. 目的

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を評価し、ホルモン療法を併用すべき患者群や適切な併用期間を検討することを本研究の目的とした。

5. 方法

1) 患者背景

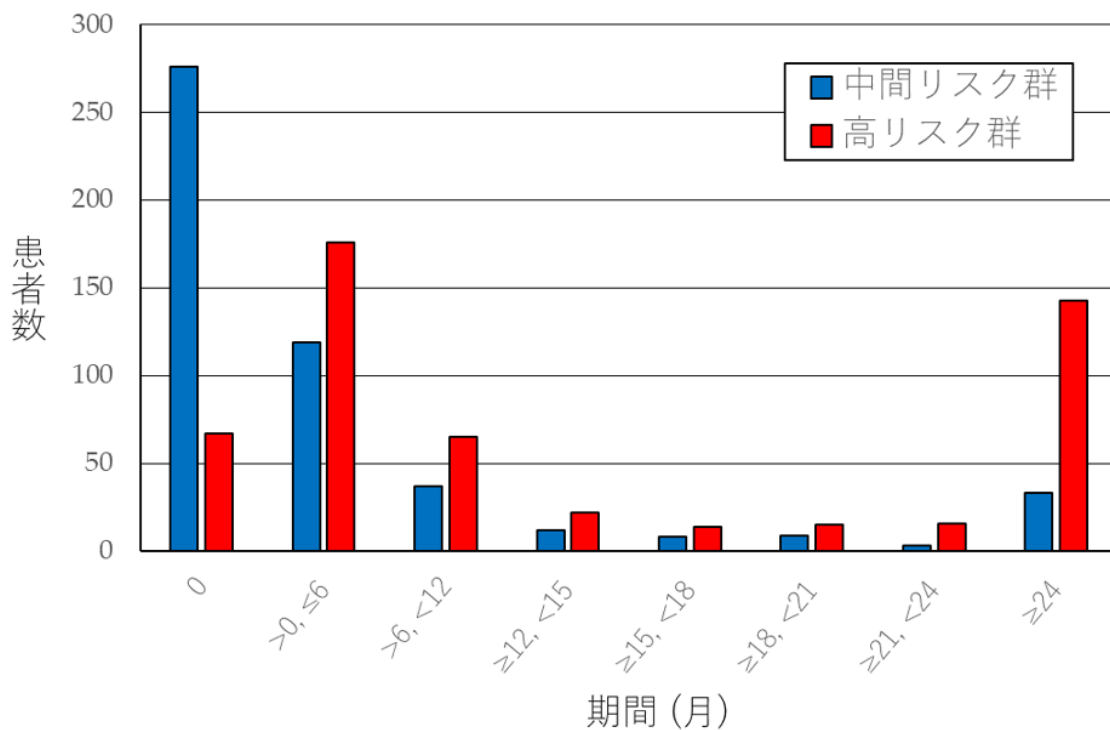
本研究の対象は、先行研究で登録された、2008年1月から2011年12月までの間に国内の全7施設で陽子線治療を受けた前立腺癌患者のうち、1) 原発性前立腺癌が組織学的に証明されている、2) CT スキャン及び骨シンチでリンパ節転移、遠隔転移の無いことが確認されている、3) 日本人男性、4) 骨盤部への放射線治療歴が無い、5) ホルモン感受性またはホルモン療法未施行、6) 生存者の最低追跡期間 6 ヶ月、7) 書面によるインフォームドコンセントが得られている、の条件を満たした患者のうち NCCN 分類における中間リスク群の 520 名、高リスク群の 556 名とした。ただし、Gleason スコアの第一パターンや陽性コア数についての情報は取得されていなかったため、超高リスク群は高リスク群に含めた。中間リスク群患者では、3つのリスク因子 (PSA 値 10~20ng/mL、Gleason スコア 7、T 病期 2b~2c)を 1つ/2つ/3つ有する患者はそれぞれ 318 名 (61.2%)/ 170 名 (32.8%)/ 31 名 (6.0%)であった。同様に、高リスク群患者では、高リスク因子 (PSA 値 >20ng/mL、Gleason スコア 8~10、T 病期 3a~4)を 1つ/2つ/3つ有する患者はそれぞれ 360 名 (64.9%)/ 129 名 (23.2%)/ 66 名 (11.9%)

であった。リスク因子の内訳ならびにリスク因子を有する数を表 3 に示した。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た。中間リスク群と高リスク群におけるホルモン療法の併用期間を図 1 に示した。ホルモン療法期間ごとの患者背景を、中間リスク群は①ホルモン療法を受けていない患者、②6 ヶ月以下のホルモン療法を受けた患者、③6 ヶ月を超えるホルモン療法を受けた患者の 3 群に分けて示した(表 4 (a))。同様に高リスク群は①ホルモン療法を受けていない患者、②6 ヶ月以下のホルモン療法を受けた患者、③6 ヶ月を超え、24 ヶ月未満のホルモン療法を受けた患者、④24 ヶ月以上のホルモン療法を受けた患者の 4 群に分けて示した(表 4 (b))。中間リスク群、高リスク群いずれも年齢や Performance Status、糖尿病の有無には有意差を認めなかったが、長期のホルモン療法が行われた群ほど有意に PSA 値の高く、T 病期が進行した患者が多かった。Gleason スコア、総線量に有意差は無かった。

表 3 患者背景

		中間リスク群	高リスク群
患者数		520	556
年齢	中央値 ± SD	67 ± 7	69 ± 7
PSA 値 (ng/mL)	<10	319 (61.6%)	228 (41.1%)
	10~20	199 (38.4%)	112 (20.2%)
	>20	0	215 (38.7%)
Gleason スコア	≤ 6	112 (21.5%)	27 (4.9%)
	7	408 (78.5%)	119 (21.6%)
	8~10	0	406 (73.5%)
T 病期	1c~2a	378 (72.7%)	233 (42.2%)
	2b~2c	142 (27.3%)	123 (22.6%)
	3a~4	0	195 (35.2%)
中間リスク因子数	1	318 (61.2%)	
	2	170 (32.8%)	
	3	31 (6.0%)	
高リスク因子数	1		360 (64.9%)
	2		129 (23.2%)
	3		66 (11.9%)

SD : 標準偏差、PSA : 前立腺特異抗原



患者数	
中間リスク群	276 118 37 12 8 9 3 33
高リスク群	66 176 65 22 14 15 16 143

図 1 ホルモン療法実施期間

表 4 ホルモン療法期間ごとの患者背景

(a) 中間リスク群

ホルモン療法期間	月	0	0<, ≤6	6<	p 値
患者数		276	118	102	
年齢	中央値 ± SD	67 ± 6	69 ± 6	68 ± 7	0.075
PS	0	264 (95.7%)	109 (91.6%)	96 (94.1%)	0.20
	1~	12 (4.3%)	9 (8.4%)	6 (5.9%)	
糖尿病	なし	246 (89.1%)	110 (93.3%)	91 (89.2%)	0.58
	あり	30 (10.9%)	8 (6.7%)	11 (10.8%)	
PSA 値 (ng/mL)	中央値 ± SD	7.5 ± 3.9	8.9 ± 4.3	9.5 ± 4.3	0.028
Gleason スコア	中央値 ± SD	7 ± 0.4	7 ± 0.4	7 ± 0.4	0.92
T 病期	1c-2a	216 (78.3%)	80 (67.2%)	63 (61.8%)	0.004
	2b-2c	60 (21.7%)	38 (32.8%)	39 (38.2%)	
総線量 (GyE)	中央値 ± SD	74 ± 0.5	74 ± 1.3	74 ± 1.4	0.24

SD : 標準偏差、PSA : 前立腺特異抗原、PS : Performance Status

(b)高リスク群

ホルモン療法期間	月	0	0<, ≤6	6<, <24	24≤	p 値
患者数		66	176	132	143	
年齢	中央値 ± SD	66 ± 8	68 ± 7	70 ± 7	69 ± 8	0.08
PS	0	62 (94%)	155 (88%)	117 (89%)	128 (90%)	0.59
	1~	4 (6%)	21 (12%)	15 (11%)	15 (10%)	
糖尿病	なし	59 (89%)	153 (87%)	117 (89%)	127 (89%)	0.93
	あり	7 (11%)	23 (13%)	15 (11%)	16 (11%)	
PSA 値 (ng/mL)	中央値 ± SD	8.5 ± 11.3	12.7 ± 20.7	11.4 ± 30.1	23.3 ± 59.9	<0.001
Gleason スコア	中央値 ± SD	8 ± 0.9	8 ± 0.9	8 ± 0.9	8 ± 1.0	0.37
T 病期	1c-2a	43 (64.2%)	67 (38%)	56 (42.4%)	46 (32.4%)	<0.001
	2b-2c	16 (23.9%)	54 (30.7%)	27 (20.5%)	25 (17.6%)	
	3a-4	8 (11.9%)	55 (31.3%)	49 (37.1%)	71 (50%)	
総線量 (GyE)	中央値 ± SD	76 ± 1.8	74 ± 0.7	74 ± 1.3	76 ± 2.0	0.11

SD：標準偏差、PSA：前立腺特異抗原、PS：Performance Status

2) 治療法

陽子線治療では全例に CT を用いた 3 次元治療計画が行われた。患者ごとに熱可塑性の固定具を作成し、排便および排尿コントロールの下で 2~3mm 厚の CT 画像を撮影した。臨床標的体積 (Clinical Target Volume : CTV) は前立腺と精嚢基部または精嚢全体を加えたものとした。計画標的体積 (Planning Target Volume : PTV) は、患者のセットアップや臓器の移動による不確実性を考慮し CTV に対して 5~10mm のマージンを付加して設定された。照射線量と線量分割は 70~80 gray equivalent (GyE)/ 35~40 fractions (fr)であった。処方線量はターゲットの中心で計算され、左右対向 2 門照射で処方線量の 90%以上で PTV をカバーするよう計画された。毎日の画像照合には直交 2 方向の X 線透視または CT を用い、前立腺に埋め込まれた位置合わせ用金属マーカー、または骨構造の誤差が 2mm 以内になるよう行われた。

3) 評価と解析

① 評価

陽子線治療後の患者は定期的な PSA 測定を含む経過観察が行われ、生化学的再発は Phoenix の定義 (PSA 最低値 + 2.0ng/mL) に基づいて判定された。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。

② 統計解析

生化学的再発のハザード比の推定に Cox 回帰分析を用い、共変量として陽子線治療の総線量、PSA 値、Gleason スコア、T 病期をモデルに含めた。中間リスク群では①ホルモン療法を併用した患者と併用しなかった患者の比較、②併用した症例については、6 ヶ月を超えるホルモン療法を受けた患者と 6 ヶ月以下のホルモン療法を受けた患者の比較、を行った。さらに、中間リスク因子の数ごとのサブグループ解析として、ホルモン療法を併用した患者と併用しなかった患者の比較を行った。加えて、リスク因子を 2 つ有する患者については、6 ヶ月を超えるホルモン療法を受けた患者と 6 ヶ月以下のホルモン療法を受けた患者の比較を、リスク因子が 1 つのみの患者については、リスク因子の種類ごとにホルモン療法を併用した患者と併用しなかった患者の比較を行った。

同様に、高リスク群では、①ホルモン療法を併用した患者と併用しなかった患者の比較、②併用した症例では、6 ヶ月を超えるホルモン療法を受けた患者と 6 ヶ月以下のホルモン療法を受けた患者の比較に加え、③6 ヶ月以上 X ヶ月未満のホルモン療法を受けた患者、X ヶ月以上のホ

ホルモン療法を受けた患者の比較を行った（Xは12, 15, 18, 21, 24とした）。さらに高リスク因子の数に関するサブグループ解析として、③の解析でハザード比が最も大きくなった X ヶ月を同定し、ホルモン療法期間 6~X ヶ月の患者と X ヶ月以上の患者を比較した。さらにリスク因子が 1 つの患者については、6 ヶ月以上 X ヶ月未満のホルモン療法を受けた患者、X ヶ月以上のホルモン療法を受けた患者の比較を行った（Xは12, 15, 18, 21とした）。

解析は全て SPSS version 25.0 (IBM、ニューヨーク州、アメリカ合衆国) を用いて行われ、 p 値 <0.05 を有意差が認められる条件とした。

4) 倫理

本研究における解析・研究はヘルシンキ宣言に則って行われており、また当院の院内倫理委員会で承認された(#H30-190)。Iwata らの先行研究は患者本人から文書で同意を得て行われた陽子線治療の診療記録を用いた後方視的研究として各施設の倫理委員会の許可を得て行われ、研究実施についての情報が各施設において公開されている。本研究は二次解析の目的を含む情報を当院及び先行研究参加施設で公開した。

6. 結果

1) 生化学的再発

中間リスク群の生化学的再発率は 8.8%であり、中間リスク因子を 1 つ/ 2 つ/ 3 つ有する患者ではそれぞれ 7.2%/ 10.6%/ 16.7%であった。

高リスク群の生化学的再発率は 15.1%であり、高リスク因子を 1 つ/ 2 つ/ 3 つ有する患者ではそれぞれ 11.6%/ 18.6%/ 27.3%であった。

2) 中間リスク群

ホルモン療法を併用した患者と併用しなかった患者の累積生化学的再発生存関数を図 2 (a) に示した。ホルモン療法併用により生化学的再発の相対リスクの有意な低下が認められた (ハザード比 (HR) 0.49、95%信頼区間 (95%CI) 0.26-0.93、 $p=0.029$)。6 ヶ月を超えるホルモン療法は、6 ヶ月以下のホルモン療法と比較して再発リスクの低下は得られなかった (図 2 (b))。中間リスク因子の数ごとのサブグループ解析の forest plots を図 3 に示した。ホルモン療法による再発リスクの低下は、リスク因子を 1 つ有する群と比較して、2~3 個のリスク因子を有する群でより明らかであった。一方、2 個のリスク因子を有する群においても 6 ヶ月を超えるホルモン療法による再発リスクの低下は認められなかった (HR 1.27、95%CI 0.29-5.53 $p=0.750$)。リスク因子を 1

つ有する患者では、リスク因子の種類に関わらずホルモン療法併用による有意な再発リスク低下は認められなかったが、Gleason スコア 7 の患者群において再発リスクが低下する傾向が見られた（図 4）。

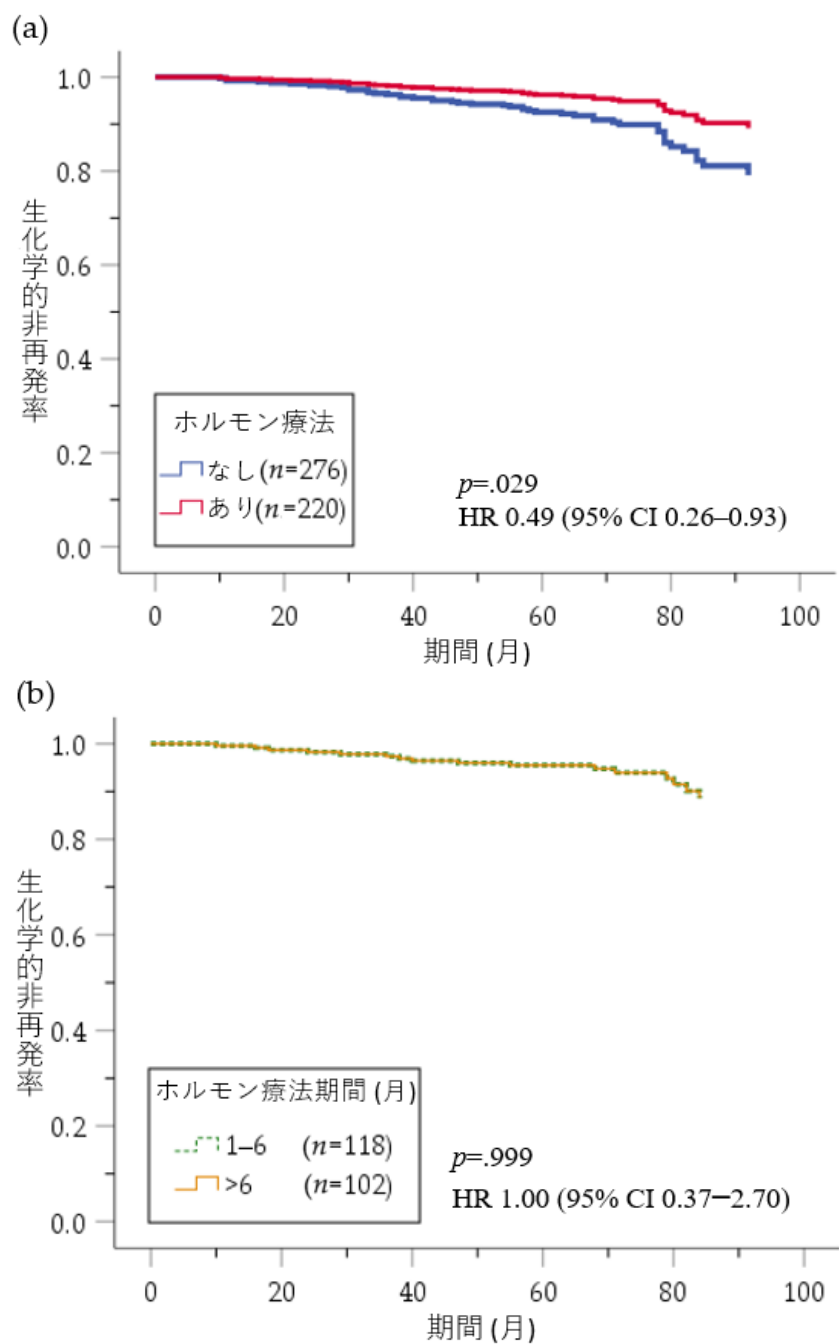


図2 中間リスク群の累積生化学的再発生存関数

(a) ホルモン療法併用ありとなしの比較

(b) ホルモン療法6ヶ月以下と6ヶ月超の比較

HR：ハザード比、95%CI：95%信頼区間

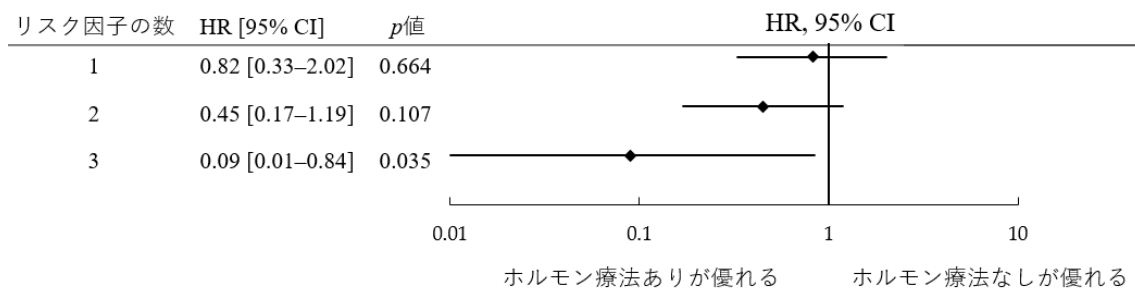


図 3 中間リスク因子数ごとの生化学的再発ハザード比

HR : ハザード比、95%CI : 95%信頼区間

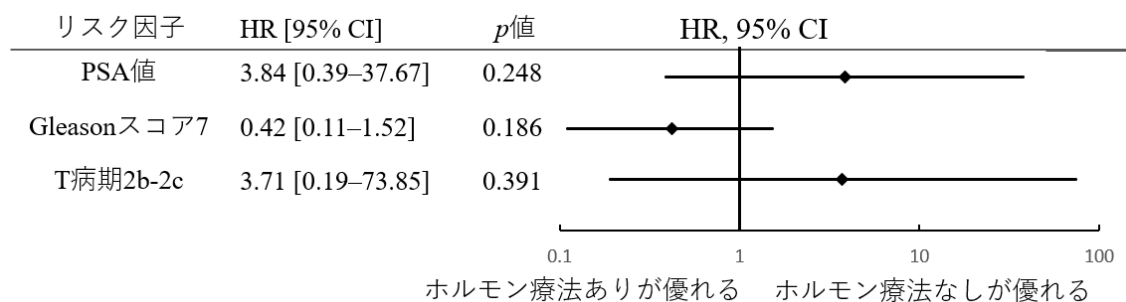


図 4 中間リスク因子を 1 つ有する患者における、リスク因子種類別の生化学的再発ハザード比

HR : ハザード比、95%CI : 95%信頼区間

3) 高リスク群

ホルモン療法を併用した患者と併用しなかった患者の累積生化学的非再発生存関数を図 5(a) に示した。全症例では、ホルモン療法併用による生化学的再発の相対リスクの有意な低下は認められなかった (HR 0.75、95%CI 0.36-1.55、 $p=0.433$) が、6 ヶ月を超えるホルモン療法は 6 ヶ月以下のホルモン療法と比較して再発リスクを有意に低下させた (図 5 (b) HR 0.54、95%CI 0.32-0.90、 $p=0.018$)。6 ヶ月以上 X ヶ月未満のホルモン療法を受けた患者と、X ヶ月以上のホルモン療法を受けた患者の比較 (図 6) では、有意水準には達しなかったが X=21 としたときに 2 群間の差が最大となり、21 か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った。高リスク因子の数ごとのサブグループ解析 (図 7) では、21 ヶ月以上のホルモン療法は単一のリスク因子を有する患者群においては再発リスクの低下を認めず、2 個のリスク因子を有する患者において再発リスクを低下させた。3 個のリスク因子を有する患者でも再発リスクを低下させる傾向が見られたが、有意水準には達しなかった。一方、リスク因子を一つ有する患者について、6 ヶ月以上 X ヶ月未満のホルモン療法を受けた患者と、X ヶ月以上のホルモン療法を受けた患者の比較 (図 8) では、X=12 としたときに 2 群間の差

が最大となり、12 か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た。

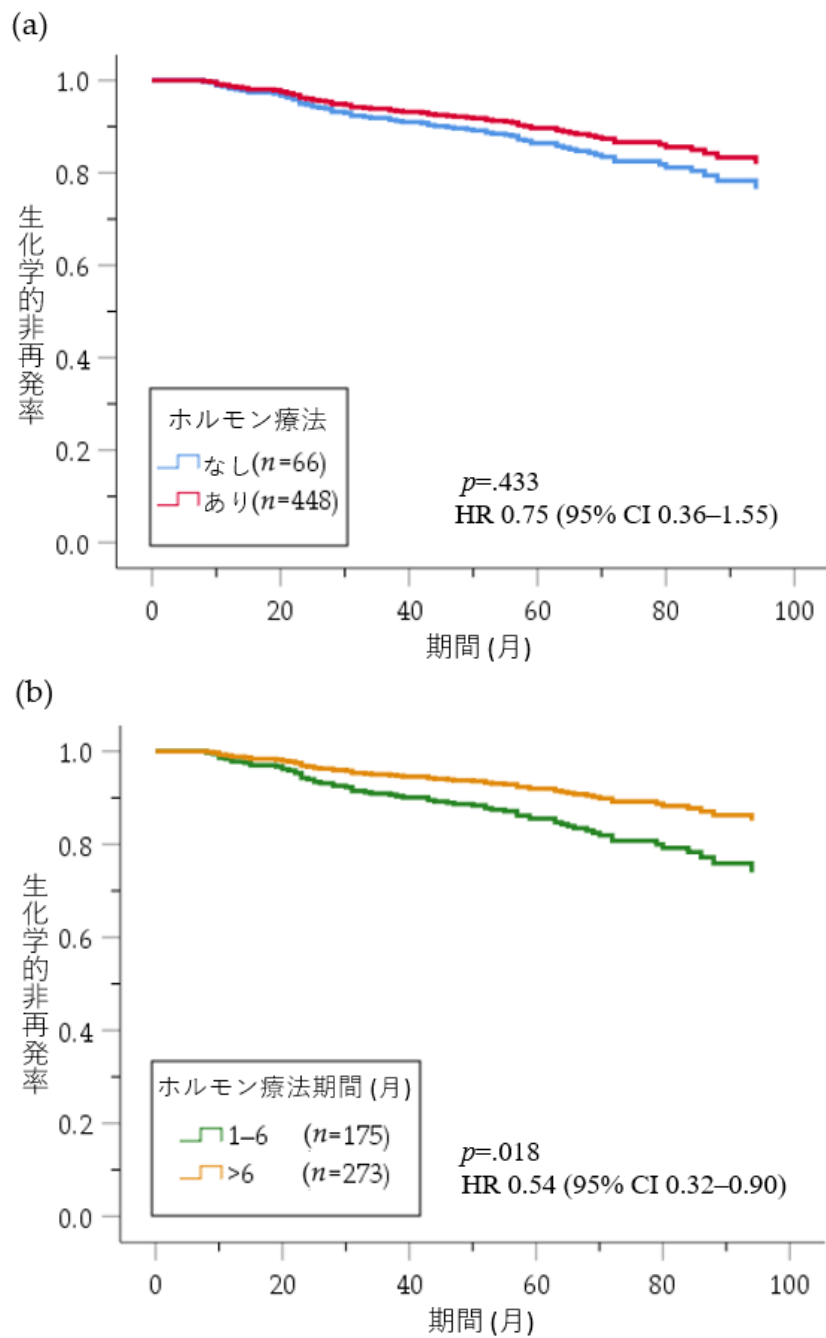
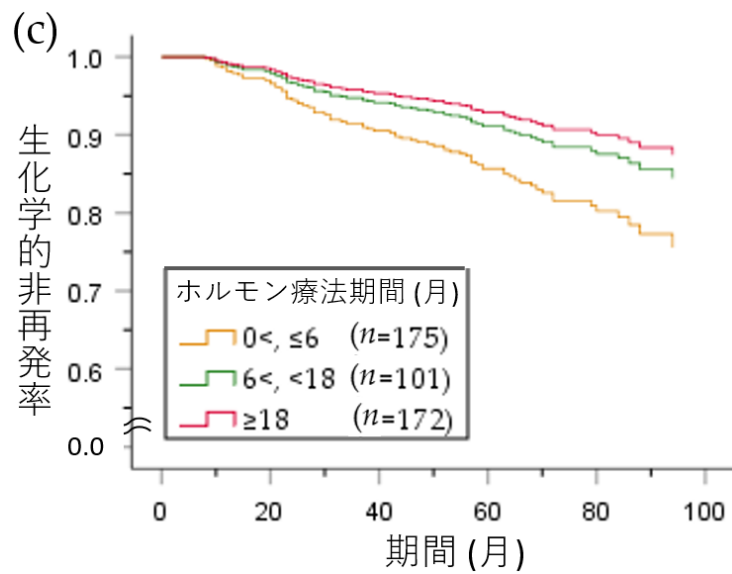
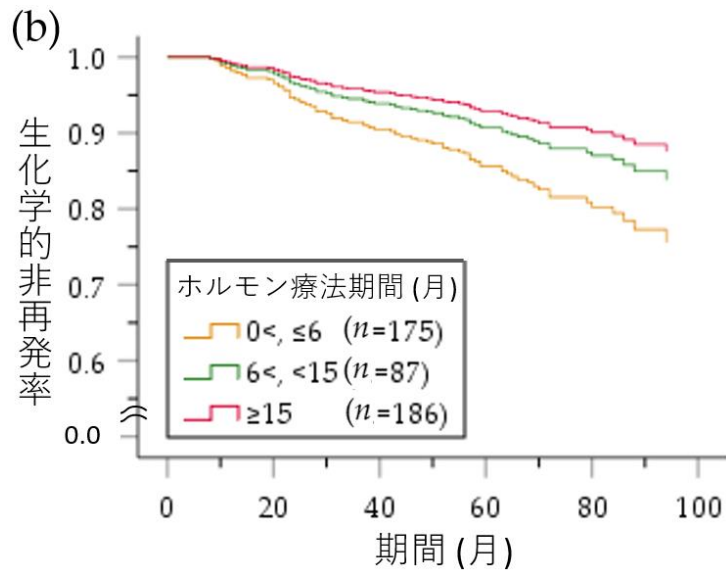
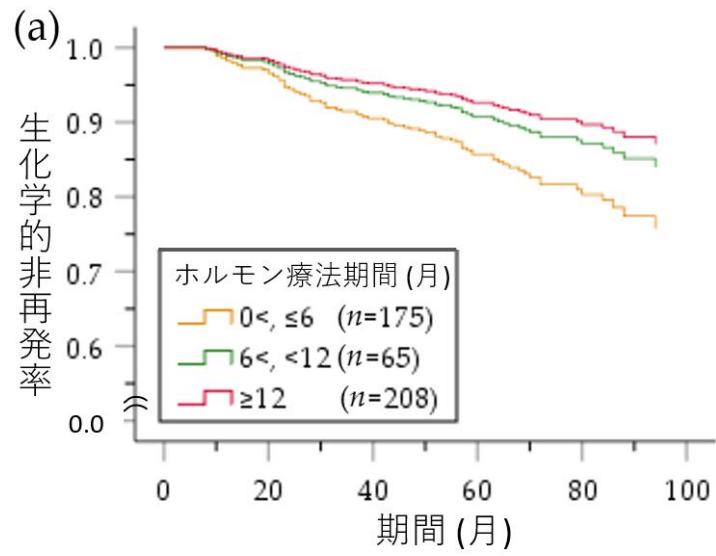


図 5 高リスク群の累積生化学的再発生存関数

(a) ホルモン療法併用ありとなしの比較

(b) ホルモン療法 6 ヶ月以下と 6 ヶ月超の比較

HR : ハザード比、95%CI : 95%信頼区間



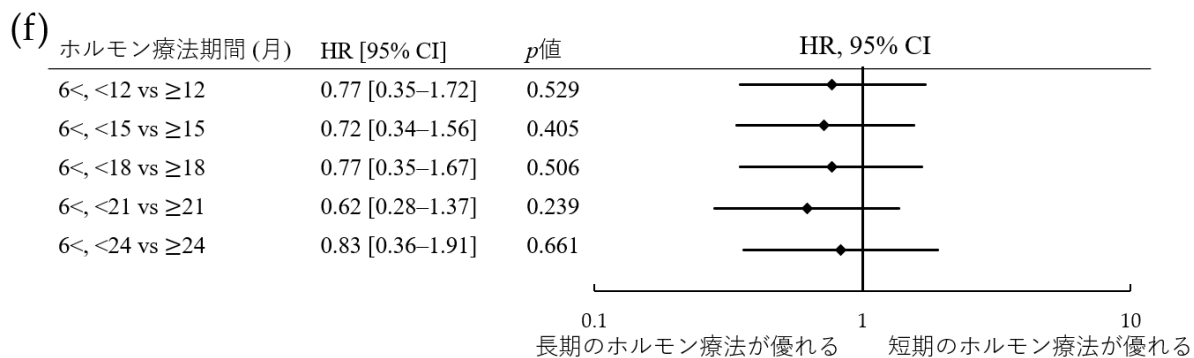
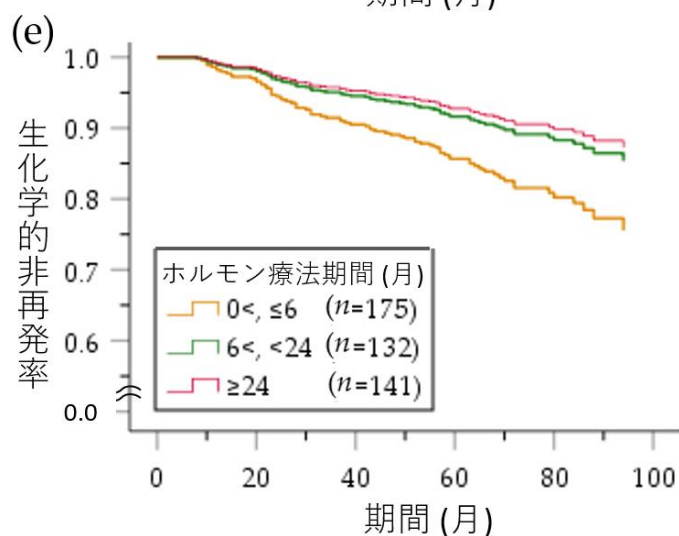
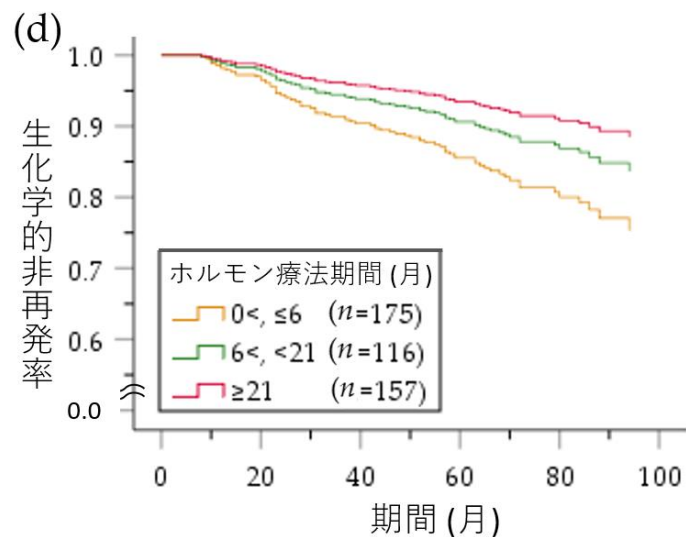


図 6 高リスク群におけるホルモン療法期間ごとの累積生化学的再発生存関数

(a)~(e) ホルモン療法期間 6~X ヶ月と X ヶ月以上の比較

(f) forest plots

HR : ハザード比、95%CI : 95%信頼

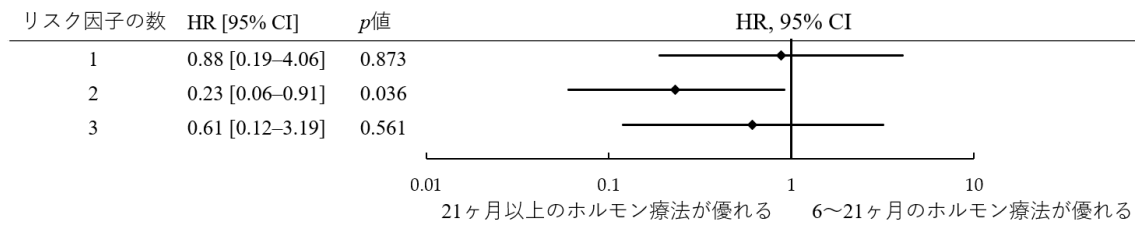


図 7 高リスク因子数ごとの生化学的再発ハザード比

HR : ハザード比、95%CI : 95%信頼区間

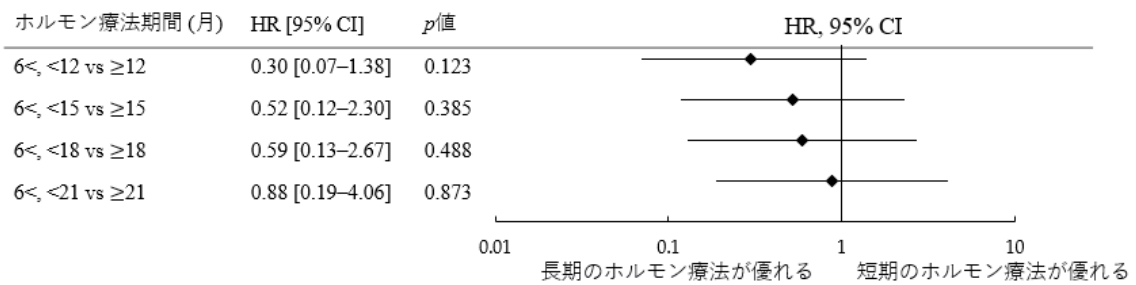


図 8 高リスク因子を 1 つ有する患者における、ホルモン療法期間ごとの生化学的再発ハザード比

HR : ハザード比、95%CI : 95%信頼区間

7. 考察

1) 中間リスク群に対するホルモン療法期間について

本解析では陽子線治療と 6 ヶ月以下の短期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ことが示されたが、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かった。高線量の放射線治療とホルモン療法の併用についての報告では、81Gy 以上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放射線治療単独と比較して中間リスク前立腺癌患者の非再発生存率、遠隔転移、前立腺癌特異的死亡率を改善させることが示されている [25]。また、他の報告では X 線を用いた放射線治療に併用するホルモン療法の期間を 16 週間から 36 週間に延長しても中間リスク前立腺癌患者の治療成績を改善させなかったことが示されている [26]。本研究はこれらの報告と矛盾せず、高線量の陽子線治療においても同様の傾向が示された。高線量の放射線治療と 4 ヶ月間のホルモン療法併用が非再発生存率を改善することが報告されているが [27]、本解析において 6 ヶ月以下のホルモン療法を施行された患者の多数が 6 ヶ月間であったことから、4 ヶ月程度のホルモン療法の有効性は議論できない。直腸有害事象のリスク低減の観点からは放射線治療前のホルモン療法による前立腺

体積の減少が望ましく、ホルモン療法開始 3 ヶ月間で最も有意な縮小が期待されることから[28]、最適な併用期間は少なくとも 3 ヶ月間であると考えられる。

中間リスク因子の数ごとのサブグループ解析では、単一のリスク因子を有する患者群においてホルモン療法併用による再発リスクの低下は認められず、ホルモン療法の必要性がない可能性が示唆された。

Kawamura らは、PSA 値 < 10ng/mL、Gleason スコア 7 (3+4)、T 病期 1c~2b の中間リスク患者に対する重粒子線治療後の 5 年非再発生存率を 97.5%と報告しており、これは同報告中の低リスク群の 5 年非再発生存率 (92.7%) と比較しても遜色なかった[29]。Serrano らも、中間リスク群のうちでリスク因子が単一かつ Gleason スコアの優勢パターンが 3 (3+4 または 3+3) であり生検時の検体陽性率が 50%未満である患者群の予後は低リスク群に近く、放射線治療単独が適していることを報告した[30]。本解析においては Gleason スコア 3+4 と 4+3 とを区別しておらず、陽性検体数の情報も無いことから、これらの報告と本解析の結果が一致しているかどうかを判断することはできない。しかしながら、中間リスク群の中には高線量陽子線治療単独での治療が適切な群が存在していると考えられる。ホルモン療法の併用が真に必要な

とされる患者の特性を明らかにするには、さらなる研究が必要である。

2) 高リスク群に対するホルモン療法期間について

本解析では、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 ヶ月以上の併用が再発リスクを低下させることが示された。Zapatero らは、高線量の X 線治療とのホルモン療法併用期間を 24 ヶ月と 4 ヶ月の 2 群で比較するランダム化比較試験を行い、高リスク群で長期ホルモン療法が生化学再発を低下させ全生存期間も延長することを報告した[31]。他方、別のランダム化比較試験では 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が示された[32]。本研究の結果は、70Gy を超える X 線治療との併用期間を検討したこれらの結果と概ね一致している。

サブグループ解析では、単一のリスク因子を有する患者群では 21 ヶ月以上のホルモン療法による再発リスク低下は認められなかった。この群では 12 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ったが有意水準には達さず、最適な併用期間を判断することはできなかった。

3) 本研究の問題点について

本研究は後方視的解析であり、潜在的な選択バイアスが存在する可

能性がある。また総線量・分割回数といった治療プロトコルの違い、施設間でのホルモン療法併用の有無・期間のばらつきが大きい。表 4 に示したように、PSA 値が高い症例や T 病期の進行した症例に対してより長期のホルモン療法が行われた傾向があった。個々の症例の状況に応じて各治療施設がホルモン療法の必要性を検討し、併用の有無や期間を決定したためにこのような偏りが生じたと考えられる。本研究ではこれらの偏りを考慮し、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。

いくつかのサブグループ解析において有意差が認められなかったことは、サンプルサイズが不十分であったためと考えられる。死亡イベントが少ないため死亡リスクの解析は行っていないが、放射線治療後の生化学的再発が全生存率に影響を及ぼすことは過去に報告されており [33, 34]、本研究ではそのサロゲートマーカーとして生化学的再発の相対リスクを検討した。

本解析には上記の問題点があるが、今後の前向き研究や蓄積されたデータの解析に向けて有用な知見を提供するものとする。本邦では中間リスク群前立腺癌に対する陽子線治療の多施設共同前向き試験 (UMIN000025453)、高リスクを含めた陽子線治療を行った全症例の

前向き登録事業（UMIN000003937）が進行中であり、本研究に加えてさらなるエビデンスが得られることが期待される。

8. 結論

中間リスク群ならびに高リスク群前立腺癌患者を対象とした高線量陽子線治療との併用ホルモン療法の後方視的解析から、中間リスク群においては複数のリスク因子を有する患者には6ヶ月以下の短期ホルモン療法が必要であるが、単一のリスク因子を有する患者にはホルモン療法が不要である可能性が示された。同様に、高リスク群には6ヵ月以上、特に21ヶ月程度の長期ホルモン療法を併用すべきであるが、高リスク因子が1つしかない患者ではホルモン療法による再発リスク低下は限定的であり、併用期間を短縮できる可能性が示された。高リスク因子の数に応じたホルモン療法の適切な期間はランダム化試験で決定されるべきであるが、本研究からは高リスク因子が単一の患者では12ヵ月間、複数の患者では21ヵ月間のホルモン療法が望ましいことが示唆された。

9. 文献

1. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018, 68, 394-424, doi:10.3322/caac.21492.
2. Cancer Information Service. Cancer Statistics in Japan. Available online: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html (Accessed on 31 Dec2019).
3. Bill-Axelson, A.; Holmberg, L.; Garmo, H.; Rider, J.R.; Taari, K.; Busch, C.; Nordling, S.; Häggman, M.; Andersson, S.O.; Spångberg, A., et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014, 370, 932-942, doi:10.1056/NEJMoa1311593.
4. Penson, D.F.; McLerran, D.; Feng, Z.; Li, L.; Albertsen, P.C.; Gilliland, F.D.; Hamilton, A.; Hoffman, R.M.; Stephenson, R.A.; Potosky, A.L., et al. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol* 2005, 173, 1701-1705, doi:10.1097/01.ju.0000154637.38262.3a.
5. Slova, D.; Lepor, H. The short-term and long-term effects of

radical prostatectomy on lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2007, 178, 2397-2400; discussion 2400-2391, doi:10.1016/j.juro.2007.08.004.

6. Fisher, C.M.; Troncoso, P.; Swanson, D.A.; Munsell, M.F.; Kuban, D.A.; Lee, A.K.; Yeh, S.F.; Frank, S.J. Knife or needles? A cohort analysis of outcomes after radical prostatectomy or brachytherapy for men with low- or intermediate-risk adenocarcinoma of the prostate. *Brachytherapy* 2012, 11, 429-434, doi:10.1016/j.brachy.2012.04.009.

7. Pardo, Y.; Guedea, F.; Aguiló, F.; Fernández, P.; Macías, V.; Mariño, A.; Hervás, A.; Herruzo, I.; Ortiz, M.J.; Ponce de León, J., et al. Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. *J Clin Oncol* 2010, 28, 4687-4696, doi:10.1200/JCO.2009.25.3245.

8. Schally, A.V.; Arimura, A.; Kastin, A.J.; Matsuo, H.; Baba, Y.; Redding, T.W.; Nair, R.M.; Debeljuk, L.; White, W.F. Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Science* 1971, 173, 1036-1038, doi:10.1126/science.173.4001.1036.

9. Hamdy, F.C.; Donovan, J.L.; Lane, J.A.; Mason, M.; Metcalfe,

C.; Holding, P.; Davis, M.; Peters, T.J.; Turner, E.L.; Martin, R.M., et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016, 375, 1415-1424, doi:10.1056/NEJMoa1606220.

10. Lawton, C.A.F.; Lin, X.; Hanks, G.E.; Lepor, H.; Grignon, D.J.; Brereton, H.D.; Bedi, M.; Rosenthal, S.A.; Zeitzer, K.L.; Venkatesan, V.M., et al. Duration of androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: long-term update of NRG oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017, 98, 296-303, doi:10.1016/j.ijrobp.2017.02.004.

11. Bolla, M.; de Reijke, T.M.; Van Tienhoven, G.; Van den Bergh, A.C.; Oddens, J.; Poortmans, P.M.; Gez, E.; Kil, P.; Akdas, A.; Soete, G., et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009, 360, 2516-2527, doi:10.1056/NEJMoa0810095.

12. Bolla, M.; Van Tienhoven, G.; Warde, P.; Dubois, J.B.; Mirimanoff, R.O.; Storme, G.; Bernier, J.; Kuten, A.; Sternberg, C.; Billiet, I., et al. External irradiation with or without long-term androgen

suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010, 11, 1066-1073, doi:10.1016/S1470-2045(10)70223-0.

13. Roach, M.; Lu, J.; Pilepich, M.; Asbell, S.; Mohuidden, M.; Terry, R.; Grignon, D.; Lawton, C.; Shipley, W.; Cox, J. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: A meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 47, 617-627, doi:10.1016/S0360-3016(00)00577-0.

14. Ishikawa, H.; Tsuji, H.; Murayama, S.; Sugimoto, M.; Shinohara, N.; Maruyama, S.; Murakami, M.; Shirato, H.; Sakurai, H. Particle therapy for prostate cancer: The past, present and future. *Int J Urol* 2019, 26, 971-979, doi:10.1111/iju.14041.

15. Hou, Z.; Li, G.; Bai, S. High dose versus conventional dose in external beam radiotherapy of prostate cancer: a meta-analysis of long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015, 141, 1063-1071, doi:10.1007/s00432-014-1813-1.

16. Zaorsky, N.G.; Palmer, J.D.; Hurwitz, M.D.; Keith, S.W.; Dicker, A.P.; Den, R.B. What is the ideal radiotherapy dose to treat prostate

- cancer? A meta-analysis of biologically equivalent dose escalation. *Radiother Oncol* 2015, 115, 295-300, doi:10.1016/j.radonc.2015.05.011.
17. Shahinian, V.B.; Kuo, Y.F.; Freeman, J.L.; Goodwin, J.S. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005, 352, 154-164, doi:10.1056/NEJMoa041943.
18. Mitsuzuka, K.; Kyan, A.; Sato, T.; Orikasa, K.; Miyazato, M.; Aoki, H.; Kakoi, N.; Narita, S.; Koie, T.; Namima, T., et al. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016, 19, 57-62, doi:10.1038/pcan.2015.50.
19. Alibhai, S.M.; Duong-Hua, M.; Sutradhar, R.; Fleshner, N.E.; Warde, P.; Cheung, A.M.; Paszat, L.F. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol* 2009, 27, 3452-3458, doi:10.1200/JCO.2008.20.0923.
20. 日本泌尿器科学会（編）. 前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版. 東京：メデイカルレビュー社：2016. p142-6.
21. Vargas, C.; Fryer, A.; Mahajan, C.; Indelicato, D.; Horne, D.; Chellini, A.; McKenzie, C.; Lawlor, P.; Henderson, R.; Li, Z., et al.

Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 70, 744-751, doi:10.1016/j.ijrobp.2007.07.2335.

22. Mendenhall, N.P.; Hoppe, B.S.; Nichols, R.C.; Mendenhall, W.M.; Morris, C.G.; Li, Z.; Su, Z.; Williams, C.R.; Costa, J.; Henderson, R.H. Five-year outcomes from 3 prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014, 88, 596-602, doi:10.1016/j.ijrobp.2013.11.007.

23. Nihei, K.; Ogino, T.; Onozawa, M.; Murayama, S.; Fuji, H.; Murakami, M.; Hishikawa, Y. Multi-institutional Phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, 81, 390-396, doi:10.1016/j.ijrobp.2010.05.027.

24. Iwata, H.; Ishikawa, H.; Takagi, M.; Okimoto, T.; Murayama, S.; Akimoto, T.; Wada, H.; Arimura, T.; Sato, Y.; Araya, M., et al. Long-term outcomes of proton therapy for prostate cancer in Japan: a multi-institutional survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group. *Cancer Med* 2018, 7, 677-689, doi:10.1002/cam4.1350.

25. Zumsteg, Z.S.; Spratt, D.E.; Pei, X.; Yamada, Y.; Kalikstein, A.; Kuk, D.; Zhang, Z.; Zelefsky, M.J. Short-term androgen-deprivation therapy improves prostate cancer-specific mortality in intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013, 85, 1012-1017, doi:10.1016/j.ijrobp.2012.07.2374.
26. Pisansky, T.M.; Hunt, D.; Gomella, L.G.; Amin, M.B.; Balogh, A.G.; Chinn, D.M.; Seider, M.J.; Duclos, M.; Rosenthal, S.A.; Bauman, G.S., et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol* 2015, 33, 332-339, doi:10.1200/JCO.2014.58.0662.
27. Dubray, B.; Salleron, J.; Guerif, S.; Le Prise, E.; Reynaud-Bougnoix, A.; Hannoun-Levi, J.; Nguyen, T.; Hennequin, C.; Cretin, J.; Fayolle-Campana, M., et al. Does short-term androgen depletion add to high dose radiotherapy (80 Gy) in localized intermediate risk prostate cancer? Final analysis of GETUG 14 randomized trial (EU-20503/NCT00104741). *J Clin Oncol* 2016, 34, doi:10.1200/JCO.2016.

34.15_suppl.5021.

28. Langenhuijsen, J.F.; van Lin, E.N.; Hoffmann, A.L.; Spitters-Post, I.; Alfred Witjes, J.; Kaanders, J.H.; Mulders, P.F. Neoadjuvant androgen deprivation for prostate volume reduction: the optimal duration in prostate cancer radiotherapy. *Urol Oncol* 2011, 29, 52-57, doi:10.1016/j.urolonc.2009.03.024.

29. Kawamura, H.; Kubo, N.; Sato, H.; Mizukami, T.; Katoh, H.; Ishikawa, H.; Ohno, T.; Matsui, H.; Ito, K.; Suzuki, K., et al. Moderately hypofractionated carbon ion radiotherapy for prostate cancer; a prospective observational study "GUNMA0702". *BMC Cancer* 2020, 20, 75, doi:10.1186/s12885-020-6570-8.

30. Serrano, N.A.; Anscher, M.S. Favorable vs unfavorable intermediate-risk prostate cancer: a review of the new classification system and its impact on treatment recommendations. *Oncology (Williston Park)* 2016, 30, 229-236.

31. Zapatero, A.; Guerrero, A.; Maldonado, X.; Alvarez, A.; Gonzalez San Segundo, C.; Cabeza Rodriguez, M.A.; Macias, V.; Pedro Olive, A.; Casas, F.; Boladeras, A., et al. High-dose radiotherapy with short-term

or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015, 16, 320-327, doi:10.1016/S1470-2045(15)70045-8.

32. Nabid, A.; Carrier, N.; Martin, A.G.; Bahary, J.P.; Lemaire, C.; Vass, S.; Bahoric, B.; Archambault, R.; Vincent, F.; Bettahar, R., et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: a randomized phase III trial. *Eur Urol* 2018, 74, 432-441, doi:10.1016/j.eururo.2018.06.018.

33. Kasuya, G.; Ishikawa, H.; Tsuji, H.; Nomiya, T.; Makishima, H.; Kamada, T.; Akakura, K.; Suzuki, H.; Shimazaki, J.; Haruyama, Y., et al. Significant impact of biochemical recurrence on overall mortality in patients with high-risk prostate cancer after carbon-ion radiotherapy combined with androgen deprivation therapy. *Cancer* 2016, 122, 3225-3231, doi:10.1002/cncr.30050.

34. Abramowitz, M.C.; Li, T.; Buyyounouski, M.K.; Ross, E.; Uzzo, R.G.; Pollack, A.; Horwitz, E.M. The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer. *Cancer* 2008, 112, 55-60, doi:10.1002/cncr.23139.

10.謝辞

本学位論文は、筆者が筑波大学附属病院陽子線医学利用研究センターで行った研究をまとめたものである。本研究に関してご指導ご鞭撻を頂いた、筑波大学附属病院 放射線腫瘍科 櫻井英幸教授、量子科学技術研究開発機構 QST 病院 石川仁副病院長に心より感謝申し上げます。また、本研究における診療に多大なる貢献を頂いた、筑波大学附属病院、国立がん研究センター東病院、静岡県立静岡がんセンター、兵庫県立粒子線医療センター、南東北がん陽子線治療センター、福井県立病院、メディポリス国際陽子線治療センター 放射線科、泌尿器科、および関わった全ての方に心より感謝する。

11. 用語集

CTV (clinical target volume)	臨床標的体積； 肉眼的に確認できる腫瘍に加えて、臨床的に腫瘍の進展が疑われる範囲を含むもの
-------------------------------------	--

PTV (planning target volume)	計画標的体積； CTV の生理的な動きや、位置決めと照射機器の幾何学的不確かさなどの不確実性を考慮して CTV にマージンを付加して決定されるもの
-------------------------------------	--

GyE (gray equivalent)	グレイ イクイヴァalent； 粒子線の線量を X 線と等価なものとして表現したもの
------------------------------	---

Gleason スコア	グリーソン スコア； 前立腺癌の組織学的悪性度分類。 組織学的形態を 1～5 のパターンに分類したものを基本とし、各標
-------------	---

本において最も広い面積を有するものを第1パターン、次いで広い面積を有するものを第2パターンとして、その合計を Gleason スコアとする。

12. 出典

本学位論文では、Cancers 12 (2020) (doi:10.3390/cancers12061690) に CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)のもと open access として掲載された論文の内容を、MDPI からの許可を得て再利用している。