審査様式２－１

氏　　名	木村　友和
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博甲第　7575　号
学位授与年月	平成　27 年　11 月　30 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	前立腺癌に対して初期アンドロゲン除去療法を行われた症例の大規模データベースによる研究

主　　査	筑波大学教授	医学博士	千葉　滋
副　　査	筑波大学教授	博士(医学)	佐藤　豊実
副　　査	筑波大学准教授	博士(医学)	鈴木　英雄
副　　査	筑波大学准教授	医学博士	内田　和彦

論文の内容の要旨

（目的）

前立腺癌の TNM 分類第７版（2010 年改定）では、腫瘍、リンパ節、遠隔転移という従来の因子に加え、新たに PSA と Gleason score が加えられた Prognostic Grouping (PG)が採用された。しかし前立腺癌治療における重要な選択肢であるアンドロゲン除去療法が選択された患者における予後評価としての PG の有効性は未だ明確でない。そこで、J-CaP(Japan study group of Prostate Cancer)研究会のアンドロゲン除去療法が行われたデータベースを用いて、研究①「TNM 第７版 Prognostic Grouping」の妥当性を検討し、また、研究②「Stage Ⅳ若年性前立腺癌症例の予後解析」を行う。

（対象と方法）

J-CaP 研究会データベースのうち、研究①では初期治療としてアンドロゲン除去療法が行われた予後解析可能症例の 15259 例を対象とし、PSA と GS を用いた層別解析を行った。得られた結果を用いて修正予後分類(Modified Grouping；MG)を作成した。

研究②では Stage Ⅳ期でかつ 75 歳以下である 3006 例を対象とし、55 歳以下（若年群)、56 歳から 65 歳（中年群)、66 歳から 75 歳(高齢群）と年齢で３群に分類して検討を行った。

Primary Endpoint は全生存率（OS）とし、Kaplan - Meier 法により生存率を推定し、各群の生存曲線は log - rank 法で検討した。背景因子については χ 二乗検定、統計学的有意差は $p<0.05$ とし、すべての解析は JMP10 (SAS Institute, Inc., Cary, NC)で行った。

（結果）

研究①

病期別患者の5年OSは、Iで90.1%、IIAで88.4%、IIBで85.6%、IIIで 80.6%、IVで 57.1%であった。TNM各因子、PSA、Gleason scoreで層別化した生存解析を行ったところ、IIBとIVで明らかに5年OSの分布が不均一であった。IIBの中で、T1-T2bかつPSA 20ng/mL以上かつGleason score 8以上の群では80.3～83.6%とI、IIAの5年OSと同等であるのに対して、T2cかつGleason score 8以上の群は75.7～82.8%とIIIの5年OSと近似していた。また、同じIVでも、M1かつGleason score 8以上、もしくはM1かつPSA 100 ng/mL以上の群では5年OSは46.9~61.4%であったが、その他の群では66.3～86.2%と比較的良好であった。

そこで、IIBを予後良好なIIB1 と予後不良なIIB2に、進行癌のIVも予後良好群のIV1 と予後不良群のIV2とに分類し、アンドロゲン除去療法を行った患者に対する修正分類として、A (I, IIA, IIB-1),B (IIB-2, III)、C(IV1)、D(IV2)とするMGを提唱した。MGで分類した生存解析での5年OSは、Aで88.2%、Bで80.3% 、Cで72.9%、Dで49.5%とよりモデル適合性はPGよりも改善した。

研究②

背景因子の検討では、若年群は中年群、高齢群と比較してリンパ節転移、Gleason score 5の成分を有する割合が高かったが、その他の因子には有意差を認めなかった。年齢別生存解析では、若年群の5年OSは36.3%、中年群は62.1%、高齢群は59.8%であり、若年群で明らかに予後不良であった(p=0.003)。また、転移の有無による年齢の影響について検討したところ、有転移症例では、若年群が有意に予後不良であったが(p<0.001)、転移なし群では年齢群間での予後に有意差は認めなかった。IV期の予後不良患者(IV2)における背景因子の検討では、若年群でGleason score 8以上の割合が高かった以外には、明らかな差は認めなかった。また単変量および多変量解析では、年齢がTNM各因子及びGleason scoreと同様に独立した予後因子であり、多変量解析における若年群のハザード比は1.837 であった。

（考察）

本研究①では、同じPGに分類されたとしてもIIB期限局癌とIV期進行癌のそれぞれで予後が2つに層別化できることを示した。限局癌でも進行癌でもアンドロゲン除去療法によく反応する群と反応性が低い予後不良群が混在しているため、アンドロゲン除去療法患者ではmPGの方がより適切に予後評価できる分類方法である。

また有転移症例においては、従来の予後因子に加え55歳以下の若年であること自体が強い予後因子であることを明らかにした。本研究の結果はStage IV期だが治療が統一されていない米国の大規模データベースの結果を支持するものであったが、J-CaPデータベースは治療方法が含まれているため有用な情報である。

本研究の限界点としては、後方視的検討であること、この15年で内分泌療法やその他の治療方法が開発されてきたこと、メカニズムに迫る分子生物学的な検討ができないことなどのいくつか指摘される。しかしながら、本研究はアンドロゲン除去療法という均一な治療法による15000例を超える実地臨床のデータベースから導き出されたアウトカムであり、日常臨床に十分応用可能な知見である。近年ではさらに基礎も臨床も新規発見が次々出てきているが、本研究での基礎的データをもとに、次世代の治療戦略に合ったデータベースの再構築も必要である。

審査の結果の要旨

（批評）

本論文の前半で著者は、わが国で前立腺癌に対する初期治療としてアンドロゲン除去療法（内分泌療法）が行われた 15259 例のデータベースを利用し、最新の TNM 分類（Prognostic Grouping）による予後予測の妥当性を検討した上で、著者自身が Prognostic Grouping の修正版である「修正 Prognostic Grouping」を提唱し、その優越性を示した。さらに後半では、有転移症例では、コホート中の若年群（55 歳以下）で予後不良であることも明らかにした。アンドロゲン除去療法は前立腺癌治療において重要な選択肢であり、その予後予測をより正確に行う指標を示した。また、初期治療としてアンドロゲン除去療法が行われたコホート内において、若年であることがリスク因子として明確にされた。これらはいずれも、今後の前立腺癌治療において非常に有用な情報であり、高く評価される。

平成 27 年 10 月 1 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。