

京都大学	博士（医学）	氏名	相澤 理人
論文題目	<p>Increased risk of disease progression in younger men: Analysis of factors predicting biochemical failure and castration-resistant prostate cancer after high-dose intensity-modulated radiation therapy for nonmetastatic prostate cancer</p> <p>(若年男性における病勢悪化リスクの増加非転移性前立腺癌に対する高線量強度変調放射線治療後の生化学的再発と去勢抵抗性前立腺癌化への予測因子に関する解析)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>悪性腫瘍の治療後再発率と疾患罹患時年齢の関連性が幾つかの腫瘍において報告されており、治療方針決定に用いられるようになりつつある。一方で、前立腺癌における年齢と根治治療後再発率の関連性については、いまだ一致した見解は得られていない。非転移性前立腺癌の根治治療の一つとして確立している外部放射線治療(EBRT)においても、治療後再発率に与える年齢の影響を検討した研究は少なく、その評価は定まっていない。さらに、既存の検討対象は、70Gy以下の低線量で加療された症例が大部分であり、現在標準とされている強度変調放射線治療(IMRT)などによる高線量で加療された症例を対象とした検討は存在しない。そこで本研究では、非転移性前立腺癌への高線量IMRTの長期データを用いて、年齢が治療後再発率に与える影響を検討した。</p> <p>2000年9月から2011年5月に京都大学医学部附属病院放射線治療科においてIMRTを施行した連続した非転移性前立腺癌症例のうち、前立腺局所へ74Gy以上の高線量が投与された中～超高リスク症例(NCCNリスク分類)を対象とした。非転移性前立腺癌は他癌と比較して治療成績が良好であり、一般的に原病死が極めて少ないため、原病死を直接予測する因子解析は統計手法上困難である。その為、原病死のサロゲートとして確立している去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)化を主要評価項目として用いた。生化学的再発(BF)率、CRPC化率は、再発を伴わない死亡を競合リスクとした累積発生率として算出した。また、IMRT施行時年齢がそれぞれに与える影響度を、既存の他の再発予測因子(グリーンスコア、局所進行度、prostate-specific antigenなど)を共変量とした多変量解析(Fine-Gray比例ハザード回帰分析)を行い評価した。解析では、年齢中央値の70歳をカットオフとして、若年者群(70歳以下)と高齢者群(71歳以上)の2群に分け、比較を行った。</p> <p>対象症例は367例、観察期間中央値は8.8年(四分範囲:6.9-10.8年)であった。IMRT施行後10年でのBF率、CRPC化率は、高齢者群でそれぞれ25.0%(95%信頼区間:18.4-32.0%)、6.8%(95%信頼区間:3.4-11.8%)であったのに対し、若年者群でそれぞれ37.7%(95%信頼区間:30.1-45.3%)、17.8%(95%信頼区間:11.9-24.7%)と、若年者群で有意に高率な治療後再発を認めた(p=0.02, p=0.012)。多変量解析の結果、IMRT施行時の低年齢(70歳以下)は、BF、CRPC化の両方に対する独立したリスク因子であった(BF:ハザード比1.691[95%信頼区間:1.159-2.466], p=0.0064、CRPC化:ハザード比2.579[95%信頼区間:1.282-5.187], p=0.0079)。</p> <p>以上より、非転移性前立腺癌への高線量IMRT施行例において、低年齢は治療後再発(BF)および病勢進行(CRPC化)の独立したリスク因子であることが示された。本研究は、非転移性前立腺癌へのEBRT後の再発形式として、CRPC化率を評価項目とした再発予測因子の解析を行った初めての報告である。非転移性前立腺癌への現在の標準療法の一つである高線量IMRTにおいて、若年者</p>			

では有意に高率な再発および救済治療への抵抗性を来すことが示され、生存成績が不良である可能性が示唆された。その為、若年の前立腺癌患者においては新規ホルモン剤や化学療法の使用などさらなる治療強度強化を行うことで生存成績改善の可能性を期待しうることを明らかにした点において、臨床的に意義深いと考えられる。本研究で明らかになった点について、前向き試験などさらなる研究において検討されることが期待される。

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、非転移性前立腺癌への高線量強度変調放射線治療(IMRT)において、治療後再発率と年齢の関連性を検討したものである。悪性腫瘍の治療後再発率と疾患罹患時年齢の関連性が幾つかの腫瘍において報告され治療方針決定に用いられるようになりつつある一方で、前立腺癌におけるその評価は定まっていない。本研究では、生化学的再発(BF)に加えて、生存成績のサロゲートとされる去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)化と年齢の関連性の有無を検討した。

中リスクから超高リスク前立腺癌に対して高線量IMRTを行った367名の治療後10年でのBF率、CRPC化率は、相対的低年齢者(IMRT施行時70歳以下)で共に有意に高値であった(BF: p=0.02, CRPC化: p=0.012)。また多変量解析の結果、相対的低年齢者はBF、CRPC化について共に独立した予測因子であることが示された(BF: p=0.0064, CRPC化: p=0.0079)。上記の結果より、非転移性前立腺癌への現在の標準療法の一つである高線量IMRTにおいて、相対的低年齢者では有意に高率な再発および救済治療への抵抗性を来すことが示され、生存成績が不良である可能性が示唆された。

以上の研究は、非転移性前立腺癌に対する放射線治療後再発に関して、相対的低年齢が新たな予測因子である可能性を初めて示した点において臨床的意義が高く、今後の非転移性前立腺癌治療の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和3年1月22日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。