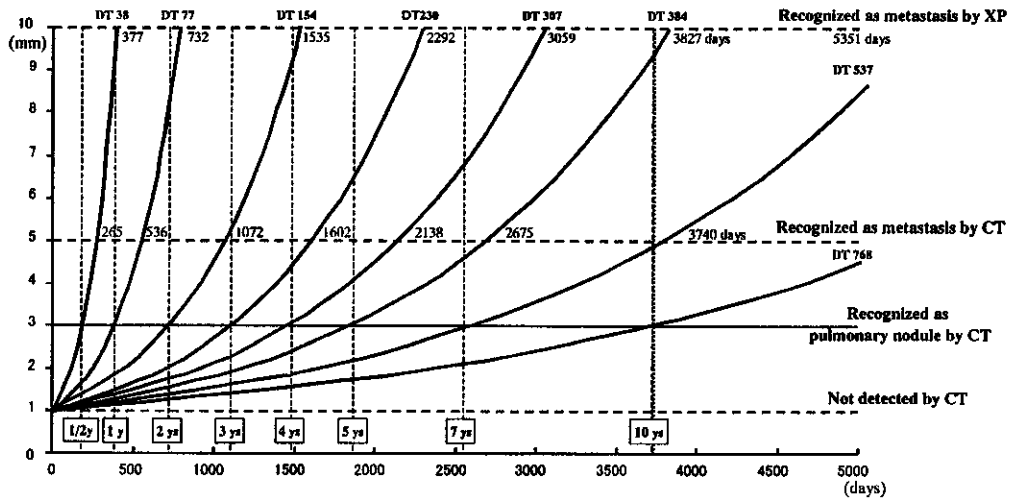


図10. Growth curve of 1mm of RCC lung metastasis calculated by tumor doubling time



F. 望まれる腎細胞癌の術後 follow-up とは

患者にとって有益かつ経済効率のよい妥当性のある follow-up とは、その患者に将来起こりうる不利益を事前に無駄なく的確に予知しうる、科学的に立証された術後検査のスケジュールを意味し、腎細胞癌に望まれる follow-up プロトコルとは natural history に立脚するものに他ならない。個々の患者に発生した腎細胞癌の生物学的悪性度を明らかにし、同じ範疇に属する多数例の腎細胞癌から得られた treated natural history に立脚した tailor-made follow-up が理想とするものであるが、現実にはその域に到達していない。現時点では特異的な腫瘍マーカーが未だ開発されていない腎細胞癌においては、経時的に行う画像診断に頼らざるを得ない状況にある。また腎細胞癌において follow-up スケジュールが確立しないもう一つの理由として、腎細胞癌に有効な治療法が確立していないことにある。術前のインフォームドコンセントで腎細胞癌は 10 年以上経過しても転移巣が出現する可能性があり、一旦進行すれば有効な治療法がないと説明された患者においては、定期的な診断を受けて遠隔転移がないことを確認することほど心の癒しはない。したがって、過剰な follow-up のスケジュールでも寛容する傾向にあるが、NUORG において設定した腎細胞癌術後 follow-up プロトコル(図 5) は、患者の癒しを満足させ、追跡不能症例を最小限にし treated natural history を prospective に解析しようとする学問的な意味合いにおいては極めて厳格な follow-up であるが、限られた医療資源下において経済的効率を求められ、また無駄なく的確に予知しうる効率性においても必ずしも満足できるものではない。

治癒切除し得た腎細胞癌症例のroutine follow-up

	1年	2年	3年	4	5年 ~	10年
High-risk Group (T3aNo, TanyN+)						
再診	5/y (1/3/6/9/12)	4/y (15/18/21/24)	2/y	2/y	1/y→	
血液検査	3/y (1/6/12)	2/y (18/24)	1/y	————→		
胸部XP (*:CT)	4/y (3/6*/9/12*)	2/y (18/24*)	2/y (30/36*)	1/y	————→	
腹部US	2/y (3/12)	1/y (24)	————→			1/2y ———→
骨シンチ	1/y (12)	#				
頭部CT	#					
Intermediate-risk Group (T1b-2No, G1-2)						
再診	3/y (1/6/12)	2/y (18/24)	2/y	2/y	1/y	————→
血液検査	3/y (1/6/12)	2/y (18/24)	1/y	————→		
胸部XP (*:CT)	2/y (6/12)	2/y (18/24*)	1/y (36)	1/y (48*)	1/y	————→
腹部US	1/y (12)	————→				1/2y ———→
low-risk Group (T1aNo, G1-2)						
再診	3/y (1/6/12)	2/y (18/24)	2/y	2/y	1/y	————→
血液検査	3/y (1/6/12)	2/y (18/24)	1/y	————→		
胸部XP (*:CT)	2/y (6/12)	1/y (24*)	1/y	1/y	1/y (60*)	1/y→
腹部US	1/y (12)	————→				1/2y ———→

: performed when indicated by history or physical examination.

他施設の腎細胞癌術後 follow-up をみると、表 2 の如くいずれの施設においても、術後短期間に集中して胸部単純 XP が施行され、骨転移に対する骨シンチや脳転移に対する頭部 CT は転移が疑わしい症状が出現した時点で施行されている。近年小さい腎細胞癌に対する患側腎温存手術が盛んに行われているが、単発性の腎細胞癌の局所再発頻度は 5%前後といわれ、対側腎に発生する頻度とほぼ同等と言われている。手術時に画像診断で検知されていない多発性の腫瘍が診断される大きさまで発育するには、腫瘍 DT からみて数年を要するものが殆どである。新しく開発された手技の有用性の検証には手術後の詳細な腎機能の評価や画像診断による形態学的な評価が求められるが、日常診療においては年 1 回の腹部の US や CT で必要十分と考えられる。MN/CA9 モノクローナル抗体を用いた循環血液中の腎細胞癌細胞の検出など、種々の転移因子の解明が試みられているが、未だ実験的診断の域を出ない状況であることから、治癒切除しえたと考えられる腎細胞癌でも、術後 2 年以内の早期に転移する high risk 群 (T3No または TanyN+, G3)、術後転移の可能性が極めて少ない low risk 群 (T1No, G1-2)、および両者の中間群 (T2No, G1-2) に分けて、表 3 に示すような follow-up の計画を立てることが妥当と考える。

表2. Follow-up of patients with renal cancer by institutions

		Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6-10
NCC Japan T1	OV+BT+CXP	3	2	2	2	2	1
	Abd.US/CT	1	1	1	0	0	
NCC Japan T2/3	OV+BT+CXP	4	3	3	2	2	
	Abd.US/CT	1	1	1	1	1	
	Ch.CT	*	*	*	*	*	
	Bone Scinti	*	*	*	*	*	
	Brain CT	*	*	*	*	*	
Roswell Park CI	OV+BT+CXP*	2	2	2	1	1	
	*: not performed for patient with T1 lesions						
Univ.Washington MC	OV+BT+CXP	2	2	2	1	1	
	Abd.CT	1+1*	2*	0	0	0	
	Ch.CT	1*	0	0	0	0	
	Bone Scinti	1#					
	*: for patients with T3,T4 or N+						
Memorial Sloan-	OV+BT+CXP	2	2	2	1	1	
Kettering CC	OV+BT				1	1	
	Abd.US/CT#	2	2	2	2	2	
	#: for asymptomatic patients with von Hippel-Lindau disease						

OV: office visit, BT: blood test, CXP: chest Xp

今回の検討から、術前に肺 CT を含む正確な術前病期診断がなされていることを前提として、High risk 群においては術後6ヶ月、1年、2年および3年目に肺野の helical CT、術後1年目に骨シンチで転移巣の有無を検査する。中間型には術後2年と4年に肺 CT、増殖の遅いものは術後3年と5年に肺 CT を施行することで、腎細胞癌の最も頻度の高い転移の可能性を効率的に予知することが可能と考えられる。一方、既に述べた如く、術後の follow-up は転移巣の有無の検索のみを目的とするものではなく、患者の心の癒しについても十分に配慮すべきである。適切な間隔で患者の身(心)体所見をとり、長期間にわたる患者と医師との信頼関係を構築し、十分な追跡調査を可能にすることも術後 follow-up の重要な要素となる。このことから図 11 に示す如く、術後定期的に再診を行い、血液学的検査を含めた全身像の把握と肺 CT の所見に基づいて適切な間隔で胸部 XP 診断を行うことは妥当性があると考えられる。

表3. 治癒切除し得た腎細胞癌症例のroutine follow-up

	1年	2年	3年	4	5年 ~	10年
High-risk Group (T3aNo, TanyN+)						
再診	5/y (1/3/6/9/12)	4/y (15/18/21/24)	2/y	2/y	1/y→	
血液検査	3/y (1/6/12)	2/y (18/24)	1/y	————→		
胸部XP (*:CT)	4/y (3/6*/9/12*)	2/y (18/24*)	2/y (30/36*)	1/y	————→	
腹部US	2/y (3/12)	1/y (24)	————→			1/2y ———→
骨シンチ	1/y (12)	#				
頭部CT	#					
Intermediate-risk Group (T1b-2No, G1-2)						
再診	3/y (1/6/12)	2/y (18/24)	2/y	2/y	1/y	————→
血液検査	3/y (1/6/12)	2/y (18/24)	1/y	————→		
胸部XP (*:CT)	2/y (6/12)	2/y (18/24*)	1/y (36)	1/y (48*)	1/y	————→
腹部US	1/y (12)	————→				1/2y ———→
low-risk Group (T1aNo, G1-2)						
再診	3/y (1/6/12)	2/y (18/24)	2/y	2/y	1/y	————→
血液検査	3/y (1/6/12)	2/y (18/24)	1/y	————→		
胸部XP (*:CT)	2/y (6/12)	1/y (24*)	1/y	1/y	1/y (60*)	1/y→
腹部US	1/y (12)	————→				1/2y ———→

: performed when indicated by history or physical examination.

G. 結 語

有効な治療法が未だ開発されていない腎細胞癌においては、術後早期発見による生存期間の延長は期待しえない現状において、術前の正確な病期診断に加えて術前に行うインフォームドコンセントが術後 follow-up に極めて重要な位置を占める。偶然に発見される腎細胞癌の予後が極めて良いことが明らかになった一方で、10年以上経過して思わぬ肺転移をおこす特異な症例があることから今後個々の症例に応じて、いたずらに患者の不安をかき立てない説明を配慮すべきである。腎細胞癌の自然史が十分に解明されていない現状において、今後予後予測因子を解明していくとともに、科学的に検証された治療成績を基に個々の患者の病態を正確に把握し、経済効率を考慮した適切な術後 follow-up のスケジュールを患者に示すことが必要である。

泌尿器癌患者のフォローアップ方法

3. 膀胱癌患者のフォローアップ

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授

研究協力者 黒田昌男 大阪府立成人病センター泌尿器科

研究要旨 膀胱癌患者の術後フォローアップは、各施設によりさまざまであり、過剰に検査が行われていることも多い。医療費が増大していく中で、医療コストを増大させないような効率のよいフォローアップを行うことは重要な課題である。再発を早期に発見し、なおかつ無駄な検査を省くためには、再発の起こりやすい時期に濃厚に検査を行い、再発が起こりにくい時期には検査を省くようにしなければならない。このような考えに基づいて、膀胱癌患者の術後の再発時期、再発部位を背景因子とともに検討し、新しい膀胱癌術後フォローアップのガイドラインを作成した。このガイドラインに従ってフォローアップを行った場合に、従来のフォローアップに比べて、医療費の削減が可能となる。この削減可能となる医療費を算出した。

A. 研究目的

癌の術後のフォローアップにおいて、限られた医療費で最大の効果をあげるためには、その癌の術後再発を起こしやすい背景因子とその時期とを明確にし、再発が起こりやすい症例の再発の多い時期にのみ濃厚な検査を行うことが効率のよいフォローアップであることは明らかである。無駄な検査（再発が見つからない検査）をできるだけ少なくし、再発を見落とすことをなくしながら、効率のよいフォローアップを行うことが医療費の削減につながる。

浸潤性膀胱癌の根治的膀胱全摘除術後の再発は、組織学的深達度、組織学的異型度などにより頻度が異なり、その時期にも差違がある。再発をきたしても、無症状で小さい転移であれば、抗癌化学療法により完治も可能となる。

そこで、膀胱癌症例の術後再発しやすい背景因子とその時期を検討し、従来のフォローアップでの効率の悪い検査を省き、効率のよいフォローアップガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

大阪府立成人病センター泌尿器科において、1979～1999年に膀胱癌にて根治的膀胱全摘除術を行った351例中フォローアップ可能であった330例を対象とした。非治癒手術あるいは手術死の15例、転院などでフォローアップのできなかった6例は今回の検討から除外した。

330例の術後の再発部位、再発時期、自覚症状の有無について検討した。組織学的深達度、組織学的異型度などの背景因子と再発率についても検討した。さらに各検査の陽性率を算出した。

これらの結果により作成した新しいフォローアップガイドラインでかかる医療費を、従来のフォローアップでの医療費と比較した。

C. 研究結果

根治的膀胱全摘除術を行った330例の年齢は、33～87歳（平均64歳）で、男273例、女57例であった。経過観察期間は2～250か月（中央値64か月）で、100例（30%）に再発を認めた。

表1 膀胱全摘除術後の再発部位

骨	29
肺	24
骨盤内	21
リンパ節	18
上部尿路	16
肝	10
尿道	3
皮膚	1
部位不明	1

図1 膀胱全摘除術後の再発時期

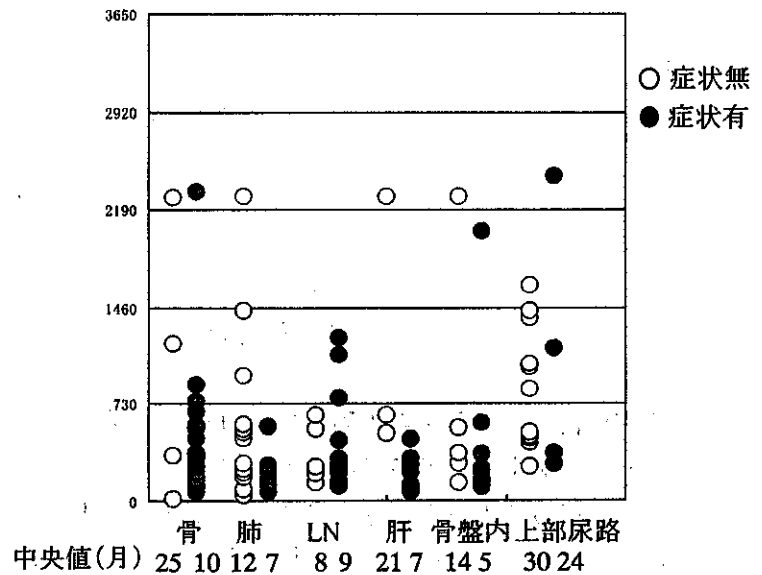
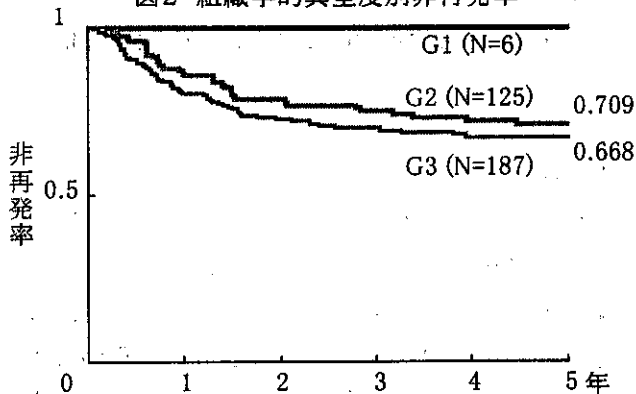


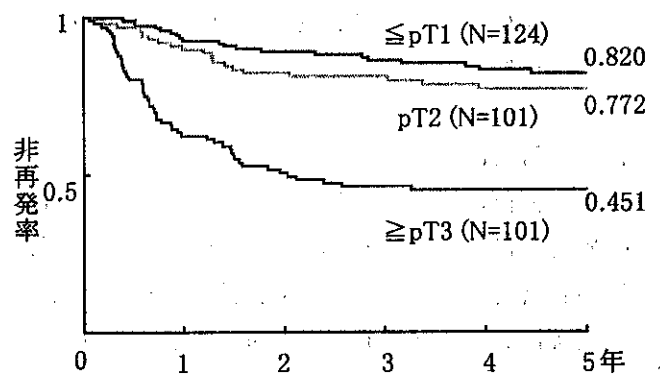
図2 組織学的異型度別非再発率



再発部位は、骨転移がもっとも多く 29 例、ついで肺転移 24 例で、骨盤内再発は 21 例であった (表 1)。骨・肺・リンパ節・肝転移、骨盤内再発、上部尿路再発の症状の有無別再発時期を図 1 に示す。肺転移には症状のないものが多くみられ、骨転移のほとんどは症状を有していた。これには、フォローアップとして胸部レ線が頻用されているが、骨シンチは通常行われないことによると考えられる。上部尿路再発を除き、多くの再発は、2 年以内に起こっていた。上部尿路再発の時期の中央値は、症状のない症例で 30 か月、症状のある症例では 24 か月と、他の再発・転移より遅く起こっていた。

組織学的異型度別に非再発率をみると、症例の少ない G1 は再発がないが、症例のほとんどを占める G2、G3 では非再発率に差を認めない (図 2)。

図3 組織学的深達度別非再発率



組織学的深達度別 (1997 年版 TNM 分類¹⁾ に準拠) では、pT1 以下、pT2、pT3 以上に分類すると、組織学的深達度が進むにつれて、再発率が高くなっている。とくに、膀胱壁外に浸潤する pT3 以上では再発率が 50% を超えている (図 3)。

再発した 100 例の再発部位のうち、第一に再発したと考えられる部位について集計した。多臓器転移の場合には、もっとも大きい転移巣をもつものを初発転移巣と推定し集計した。組織学的深達度別に、発見の契機となる症状あるいは検査について表 2 に示す。図 4 に再発時期を示す。肺転移やリンパ節転移は、無症状で発見されることが多かった。組織学的深達度が高くなるに従い、再発率は高くなり、再発時期は早くなっている。ほとんどの再発は 2 年以内に起

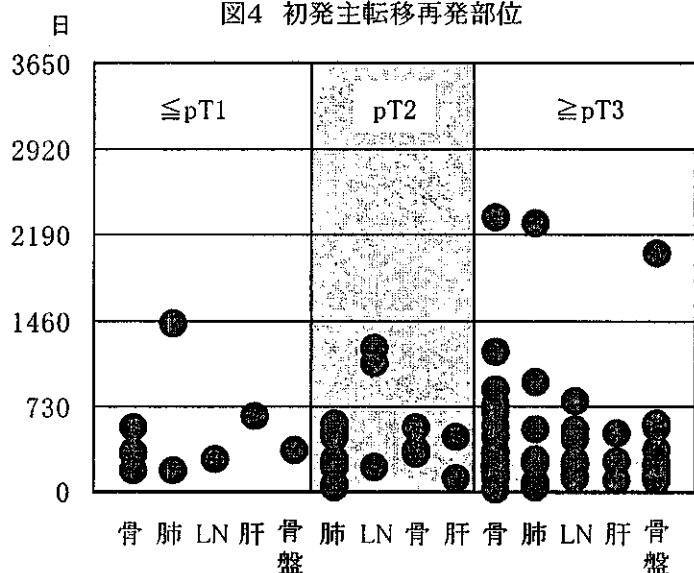
表2 初発主転移再発部位

初発部位	症例数	診断までの 期間(中央値)	症状	DRE	診断法			
					血液	胸X	CT,US	骨シンチ
pT1以下								
骨	4	6-18 (12)	4					
肺	2	6-47 (26)				2		
リンパ節	2	9-186 (97)	2					
肝	1	21						1
骨盤内	1	11	1					
pT2								
肺	8	1-18 (7)	3			5		
リンパ節	4	6-40 (23)	3					1
骨	3	10-17 (11)	3					
肝	2	3-15 (9)	2					
pT3以上								
骨	18	0-75 (8)	15			2		1
肺	8	1-75 (8)	1			7		
リンパ節	8	3-25 (8)	4			1		3
肝	3	3-16 (8)	2					1
骨盤内	18	3-66 (5)	14	2				2

こっているが、とくに pT3 以上では、再発が診断

きたした症例の全摘標本をみると、組織学的深

図4 初発主転移再発部位



されるまでの期間の中央値は1年以内であった。

膀胱全摘除術後の上部尿路再発は、16例(4.8%)に認められた(表3)。尿管断端の再発が10例で、腎盂内再発が6例であった。同時に遠隔転移のみられた1例を除く15例中9例で、手術療法で治癒しており、上部尿路再発を早期に発見することは非常に重要である。再発時期は、転移や骨盤内再発と比べると、8~129か月と術後年余を経て再発することも多く、長期間のフォローアップが必要となる。また、上部尿路再発を

表3 膀胱全摘除術後の上部尿路再発

部位	症例数	再発時期(月)
尿管断端	10	8-129 (中央値:22)
片側	8 (3)	
両側	2 (1)	
腎盂	6	9-80 (中央値:40)
片側	5 (3*)	
両側	1	

治癒率 9/15=60% ():癌死

*手術関連死:1 同時に遠隔転移:1

達度は pTis~pT3 までであったが、pT1 および

表4 膀胱全摘除術後の上部尿路再発

全摘標本の深達度	
pTis	7
pT1	5
pT2	3
pT3	1

pT3 の各1例に随伴性上皮内癌が認められ、その他の14例はすべて原発性あるいは続発性上皮内癌症例であった(表4)。すなわち、全的標

本に上皮内癌を認めない症例では上部尿路再発はみられず、上部尿路再発についてのフォローアップは上皮内癌の認められた症例を中心に行うべきであると考えられる。発見の契機となった検査をみると、無症状の12例では、排泄性尿路造影あるいは尿細胞診でほとんどが発見されており、フォローアップでは、排泄性尿路造影と尿細胞診は必須と考えられる(表5)。

再発時に異常所見のあった検査の陽性率を算出すると、腹部CTおよび骨シンチの異常所見が各25件ともっとも多かったが、施行された全検査からの陽性率では、それぞれ2.7%、11%であった(表6)。骨シンチは、定期的に行うことが少なく症状のある症例に行われることが多いので、陽性率が高くなっている。無症状で発見する

ことが治癒と結びつき重要であるが、無症状で検出できた率は1%前後である。検査の効率を高めるためには、組織学的深達度の高い再発しやすい症例に、再発しやすい2年以内に集中して検査を行い、再発しにくい症例や術後2年の検査はできるだけ省くことが、医療費の節約になると考えられる。とくに、造影剤を用いた腹部CTは単価が高く(表7)、2年以降は陽性率も低いため(図5)、無症状の症例に対しては2年以内に限ることが必要であろう。

大阪府立成人病センターでの従来のフォローアップで、膀胱全摘後にかかる医療費は、5年間で501,080円であった(表8)。このうちの約60%が腹部CTに費やされており、腹部CTを適切に削減することが医療費の節約となる。

表5 上部尿路再発部位と発見の契機となった検査

無症状	12
排泄性尿路造影	7
尿細胞診	4
超音波検査	1
症状あり	4
腫瘍	2
血尿	1
発熱	1

表6 再発時に異常所見のあった検査

検査	異常所見/全検査	無症状症例
腹部CT	25/920 (2.7%)	9 (1.0%)
骨シンチ	25/238 (11%)	4 (1.8%)
胸部レ線	23/2374 (1.0%)	14 (0.61%)
血液検査	14/3310 (0.42%)	4 (0.12%)
腹部超音波検査	11/781 (1.4%)	6 (0.76%)
排泄性尿路造影	10/1105 (0.91%)	8 (0.73%)
尿細胞診	8/2595 (0.31%)	5 (0.19%)
胸部CT	2/56 (3.4%)	1 (1.7%)

表7 経過観察中の諸検査の単価

血液検査	¥3,900
尿細胞診	¥2,500
胸部レ線(2枚)	¥3,780
排泄性尿路造影(8枚)*	¥13,500
CT腹(造影あり5枚)	¥37,000
CT胸(造影なし5枚)	¥16,200
骨シンチ	¥56,800
超音波検査	¥6,200
MRI(造影あり6枚)	¥38,000
膀胱鏡	¥9,700

診断料、管理料、材料費、造影剤などの薬剤費、再診料を含む実際の医療費。同じ月に複数の検査を行えば、保険点数上は、かなりコストが下がる。

図5 膀胱全摘除術後の腹部CTの陽性率

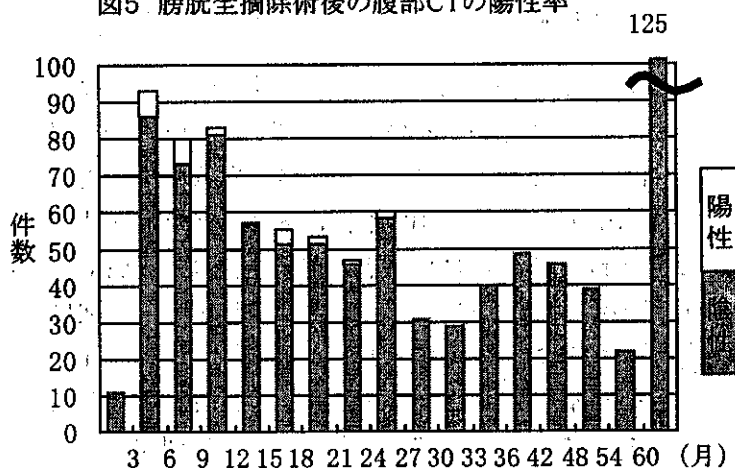
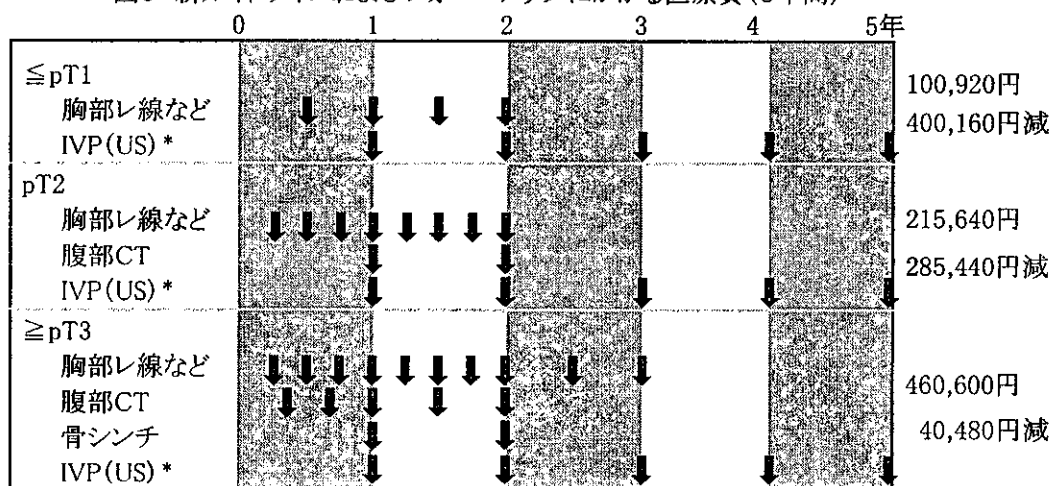


表8 従来のフォローアップで、膀胱全摘後にかかる医療費(5年間)

検査	回数	医療費*
血液検査(¥3,900)	15	¥58,500
尿細胞診(¥2,500)	15	¥37,500
胸部レ線(2枚 ¥3,780)	11	¥41,580
CT腹(造影あり5枚 ¥37,000)	8	¥296,000
IVP(8枚 ¥13,500)	5	¥67,500
合計		¥501,080

*診断料、再診料などを含む

図6 新ガイドラインおよびフォローアップにかかる医療費(5年間)



前述したように、再発率は組織学的深達度によってかなり異なり、上部尿路再発を除くほとんどの再発は2年以内に起こることから、膀胱全摘除術後の新しいフォローアップガイドラインを策定した(図6)。ガイドラインを組織学的深達度別にして、再発の少ないpT1以下で腹部CTは行わないこととし、pT2で合計2回のみとすることにより、効率よく医療費を削減できる。pT3以上では、2年以降の腹部CTは止め、2年以内の骨転移が多いので、1年目と2年目に骨シンチを行うと、フォローアップに要する医療費はほとんど変わらない。ただ、骨転移は難治性であり、発見しても生存期間の延長につながることはないの、早期に発見するメリットは少ない。

D, 考察

フォローアップの要点は、できるだけ早期に転移を発見することであり、無症状のうちに見つけ

ることが重要である。効率よく転移を見つけるためには、膀胱癌の再発様式を分析し、再発しやすい時期に再発が起こりやすい臓器を検査する必要がある。初発転移巣(表2)とその発見時期(図4)からみて、肺転移は、無症状で発見されることが多く、再発しやすい時期に胸部レ線を行うことはきわめて重要である。リンパ節転移も無症状で発見されることが比較的多く、腹部CTが重要となる。胸部レ線は医療費があまり高くないので問題ないが、腹部CTを頻回に行うと医療費がかさむので、フォローアップとしては再発しやすい症例に対して再発しやすい時期にのみ行うべきである。肺転移、リンパ節転移ともに2年以内に起こることがほとんどで、2年以内に重点的に検査を行うべきである。

従来、根治的膀胱全摘除術後のフォローアップは、施設ごとに、症例の背景因子(組織学的異型度、組織学的深達度など)に関係なく同一

表9 膀胱全摘除術後のフォローアップ

	1年					2年					3年					4年					5年							
	通液検査院	血液細胞診	尿道洗滌	腹部CT	胸部レ線	通液検査院	血液細胞診	尿道洗滌	腹部CT	胸部レ線	通液検査院	血液細胞診	尿道洗滌	腹部CT	胸部レ線	通液検査院	血液細胞診	尿道洗滌	腹部CT	胸部レ線	通液検査院	血液細胞診	尿道洗滌	腹部CT	胸部レ線			
MSKCC	5	5	5	3	2	3	3	3	4	2	2	1	2	2	2	4	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1		
RPCI	4	4	4	4	0	2	2	3	3	3	3	0	2	1	2	2	2	0	1	1	2	2	2	2	0	1	1	
UWMC	5	5	5	5	3	2	2	3	3	3	3	2	2	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	1	1		
NCCH	6	6	6	2	2	2	1	5	5	5	2	2	2	1	3	3	3	2	1	2	1	2	2	2	1	1	1	
OMCC	5	5	5	0	3	3	1	4	4	4	0	2	2	1	2	2	2	0	1	2	1	2	2	2	0	1	2	1

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
 RPCI: Roswell Park Cancer Institute
 UWMC: University of Washington Medical Center
 NCCH: 国立がんセンター中央病院
 OMCC: 大阪府立成人病センター

尿道洗滌:尿道洗滌液細胞診

表10 膀胱全摘除術後のCT

	pT1以下	pT2	pT3以上
症例数	124	102	93
無症候性再発数	3 (1)	6 (1)	19 (5)
腹部CT総件数	311	312	272
腹部CTのコスト(万円)	1150	1154	1006
2年以降の無症候性再発数	1*(0)	0	3**(0)
2年以降の腹部CTの件数	183	150	101#
2年以降の腹部CTのコスト(万円)	677	555	373

():CTで発見された症例 *肺 **肺:2 骨:1 #有所見:2

の基準で行われることが普通であった。表9に米国の3施設と本邦の国立がんセンターおよび大阪府立成人病センターのフォローアップガイドラインを示す²⁾。血液検査、尿細胞診、尿道洗滌液細胞診、腹部CT、胸部レ線、IVPについてその年間検査回数を比較した。Roswell Park Cancer Instituteにおいては腹部CTは行われていない。大阪府立成人病センターでは尿道洗滌液細胞診を行っていない。それ以外はすべて頻度の差はあるもののすべてフォローアップとして行われている。このような画一的なフォローアップでは、組織学的深達度の低い症例では再発が少なくほとんどの検査は無駄となっている。これらの検査の中で、医療費の高額なものは腹部CTであ

る(表7)。

Slatonら³⁾も、膀胱全摘除術後のフォローアップは病期別のプロトコルを用いるべきであると述べている。高価な画像診断を適正に減らすことにより、医療費の削減が可能となるとしている。

今回検討した330例をSlatonらの表に準拠して腹部CTの医療費を計算したものを表10に示す。2年以降に腹部CTで無症状の再発が発見できた症例は1例もなく、異常所見があったのもpT3以上の2件のみであった。2年以降の腹部CTにかかった医療費は約1600万円であり、新しいガイドラインでは、少なくともこの分は削減できる。

E. まとめ

根治手術として膀胱全摘除術を行った膀胱癌患者 330 例の再発について検討し、適切なフォローアップガイドラインを作成した。ほとんどの再発は 2 年以内にみられ、組織学的深達度の高い症例で再発が多くみられた。根治手術を行った全症例を同一のガイドラインに沿ってフォローアップするのではなく、再発率が低いと推定される症例に対しては、検査を減らすことにより医療費の節約が可能となる。

F. 文献

- 1) International Union Against Cancer: TNM classification of malignant tumours. Sobin LH, Wittekind Ch (eds) Wiley-Liss, New York, 1997.
 - 2) Herr HW, Kakizoe T, Huben RP, Ellis WJ, Lange PH: Urinary bladder carcinoma. In: Johnson FE, Virgo KS (eds) Cancer patient follow-up, Mosby, St. Louis, 432-43 1997.
 - 3) Slaton JW, Swanson DA, Grossman HB, Dinney CPN: A stage specific approach to tumor surveillance after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 162:710, 1999.
- 1) International Union Against Cancer: TNM classification of malignant tumours. Sobin

4. 医療経済を含めた前立腺全摘後患者の至適 Follow-up

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授
 研究協力者 庭川 要 国立がんセンター中央病院泌尿器科
 藤元博行 国立がんセンター中央病院泌尿器科医長
 薦巢賢一 国立がんセンター中央病院総合病棟部長
 土井直人 東京大学医学部泌尿器科学教室助手
 垣添忠生 国立がんセンター中央病院病院長

研究要旨 前立腺全摘後の術後患者における Follow-up において、効率の良い検査項目と至適検査間隔について評価した。1989年から1999年に当施設で前立腺全摘を実施した221例の患者を、retrospective に検討した。対象の80%の患者は術後、除睾術を中心としたホルモン療法を受けていた。再燃は検出限界を上回るPSAか、骨シンチ・CTなどの画像診断で明らかな転移を認めた場合と定義した。平均経過観察期間は46.3カ月で、30例の再燃を認めた。いずれの再燃例もPSA上昇によって発見された。検出限界以下のPSAで、再燃を指摘できた例はなかった。術後一年以内に再燃の認められた例では、その後のPSA倍加時間は1.2カ月～13.7カ月、平均4.6カ月と早く、術後一年以降で再燃が発見された例では倍加時間は、2.8カ月～31.5カ月、平均10.6カ月であった。従って、adjuvant hormone 療法下であっても、PSAが必要十分な経過観察の検査項目であると考えられた。再燃後のPSA倍加時間に基づくと、ultrasensitive assay を用いた場合は、術後1年間は4カ月毎、その後は年1～2回の経過観察が妥当と思われる。

A. 研究目的

PSAの導入後、欧米における前立腺全摘の症例数は著明に増加しており、日本においても増加の一途をたどっている1)。しかしながら至適 Follow-up スケジュールは確立されたとはいえず、いまだ議論の余地がある2)。幾つかの施設における公表された経過観察のスケジュールを表1に示した3)。

この研究では、放置できない再燃を見逃すことなく、医療コストを低減するために、必要な経過観察の期間、至適な経過観察の検査項目、至適な検査頻度について検討した。

B. 研究対象と方法

1989年6月から1999年5月の期間に、

当センターで前立腺全摘を実施、経過観察をしたT1cからT3の前立腺癌患者221例を後ろ向きに検討した。年齢は48才から84才で平均61.3才。経過観察期間は0カ月から144カ月で平均46.3カ月であった。ほとんどの患者では3カ月から12カ月の術前ホルモン療法を受けていた。術後も221例中177例では除睾術を中心としたホルモン療法を継続していた。術後のホルモン療法の有無は、Gleason score, リンパ節転移の有無、原発巣の病期を元に患者と相談して決定した。

全ての患者は術後3カ月ないし4カ月毎に血清PSAを計測した。PSA測定は1997.7までは、Delfiaで、それ以降はLumipulseを用いた。また実質上は、ほとんどの患者においてPSAの上昇がなくと

も、年一回のCTと骨シンチグラムが実施された。対象患者の多くがホルモン療法を受けており、このことが臨床経過に修飾を加えることを予想したためである。再燃は、連続2回、PSAが測定限界(0.1ng/ml)を上回るか、画像上明らかな転移巣や再発巣を指摘できた場合、あるいは局所生検で再燃を確認できた場合とした。PSAが測定限界を上回った場合は、全例、CT・骨シンチグラム・直腸診や経直腸超音波断層撮影を実施し、必要に応じて局所生検を追加した。

全摘時の病期分類、断端陽性の有無、Gleason分類に基づいた組織型、と再燃の関係について検討した。次に経過観察中の年次再燃率について分析した。またどの検査で再燃を検出し得たかと、その再燃形式を検討した。最後に至適経過観察間隔を考察するため、再燃後のPSA倍加時間を算出した。

病期分類はTNM分類第4版(1992年)によって行った。断端は前立腺中央部を5mmのstep sectionの横断面で、尖部と基部は縦断面で評価した。PSA倍加時間の計測は、対数表示とした上で線形回帰によって算出した。統計解析は、Fisher's exact testとWelch's t-testを用いた。

C. 研究結果

全摘時の病理所見や、術後のホルモン療法の有無と再燃の関係を表2に示した。原発巣の病期や、断端陽性の有無と再燃の有無には、有意な関連を見いだせなかった。Gleason scoreと再燃の有無は、予想とは逆にGleason sumが小さい方が再燃率が高かったが、この群は明らかに術後のホルモン療法を受けていない例が多かった。一方、術後のホルモン療法は、一般に再燃のリスクが高い方により多く実施されたが、再燃率は非実施群より低く、少なくとも再燃の発見を遅らせる効果が認

められる($p=0.00018$)。全摘時の所見や、術後のホルモン療法の有無からその後の再燃を無視しうる群を抽出することは困難であった。

図1に術後の年次別、非再燃経過観察例数を示す。図2に年次別の再燃症例数を示す。術後5年以上経過した後再燃が起こった症例は3例で、全再燃症例の10%を占めた。この3例は全例術後ホルモン療法実施群であった。

PSAの上昇を伴わないで、画像上転移を指摘できた例はなかった。30例の再燃症例は全てPSAが検出限界を超えて見つかった。これらの例では、全てPSA上昇判明時にCTと骨シンチグラムが実施されたが、この時点で画像上再発や転移が指摘された症例はなかった。30例中6例はその後の経過観察で再燃部位の同定が可能であった(肺転移1例、骨転移3例、生検で局所再燃を証明2例)。PSAが測定限界を超えてから、再燃部位の同定ができるまでの期間は3カ月から36カ月で平均16カ月であった。また再燃部位の同定が可能であった時のPSAは、0.6ng/mlから28.1ng/mlで平均7.58ng/ml、中央値3.4ng/mlであった。逆に再燃部位の同定ができなかった症例20例での最大のPSAは0.6ng/mlから4.61ng/ml、平均1.33ng/mlであった。再燃例30例の内20例でホルモン療法の追加や、放射線治療の追加が実施された。PSAが測定限界を超えてから治療開始までの期間は、1カ月から64カ月で平均20カ月中央値15カ月であった。再治療開始時のPSAは0.53ng/mlから28.1ng/mlで平均5.9ng/ml、中央値1.9ng/mlであった。PSAの上昇を認めてもまだ再治療をしていない10例の最大のPSAは、0.1ng/mlから2.6ng/mlで平均0.74ng/ml、中央値0.26ng/mlである。

図3に再燃の認められた30例の内、PSA上昇時に速やかに追加治療が実施

された例を除いた 26 例について、術後 PSA の推移を示す。Gleason sum が 6 以下か 7 以上の群、術後ホルモン療法の有無で分けた場合は、再燃後の PSA 倍加時間に明らかな差を指摘することはできなかった。表 3 に各群間の PSA 倍加時間を示す。術後 12 カ月以内に PSA が測定限界を超えた症例では、その後の PSA 上昇が非常に早いことがある。これらの症例では、PSA 倍加時間は、1.2 カ月から 13.7 カ月で、平均 4.6 カ月であった。再燃が術後一年以降に観察された例での PSA 倍加時間は、2.8 カ月から 31.5 カ月で平均 10.6 カ月で両者に有意差があった。

D. 考察

前立腺全摘術後の至適経過観察を検討する上で、以下の 4 つの問題について考察した。1) 再燃の早期発見が、患者の生命予後の向上に結びつくか否か。2) 全摘時の病理所見やその後の治療、あるいは一定期間の非再発の事実からその後の再燃を無視しうる患者群の抽出が可能か否か。3) 経過観察において再燃を検出する効果的な検査方法はなにか。4) 無視できない再燃を見逃さないために経過観察の妥当な頻度はどれくらいか。

1) もし再燃の早期発見が、患者の予後向上に貢献しないとすると、厳密な経過観察は、医療者のみならず、患者にとっても無用のことである。前立腺全摘後の再燃に対して、ホルモン療法や局所の放射線治療が想定される。再燃の早期発見により早期にホルモン療法を開始することで、前立腺局所の病変のコントロールが可能であったり、患者の生命予後を向上するか否かは、現時点でははっきりしていない (4.5.6)。PSA 上昇の早期発見は、より小さな腫瘍容積で癌の再燃を予知しうることは明らかであり、この状況では残存腫瘍は骨盤内に限局している期待から、適切な局所治療によって生存予後を改善する可能性は

ある (4)。しかし、前立腺全摘後の PSA 上昇に対する早期放射線治療も有意に優れた治療効果をもたらさなかったとの報告もある (7)。同様に、早期にホルモン療法を実施することの有用性についても議論の余地があるとされる (5)。T3b や Gleason score 8 以上の症例に対しては、前立腺全摘後の早期補助治療が生命予後の向上に有用とする報告 (6) があり、Mayo Clinic (8.9) の成績では、前立腺全摘時にリンパ節転移を有する症例では、早期ホルモン療法が生命予後の向上をもたらせたとされる。Valicenti, R.K. らは、T3 N0 の high risk 症例に対して、早期の高線量放射線照射が有用であったと報告している (10)。いずれにせよ、前立腺局所限局癌にたいして早期再燃発見が生命予後の向上に結びつくか否かは、議論の余地があり、EORTC 30943 (immediate versus deferred hormonal treatment for PSA recurrence after definitive local treatment) や、EROTIC 22911 (postoperative external radiotherapy versus no immediate further treatment in patients with pN3pN0 prostatic adenocarcinoma) などの大規模無作為研究の結果を待つ必要がある。

2) 前立腺全摘時の病理所見から、その後の再燃が無視しうる患者群を抽出する事が可能とする報告は見あたらない。我々の結果も同様であった。PSA の初期値、PSA velocity、PSA の最小値、Gleason score、pT 病期、精嚢浸潤の有無らは再燃の risk を予想する因子として指摘されている (11.12) が、再燃が稀とするには至らない。Pound, C. R. らは、大多数の症例が術後ホルモン療法を受けていない前立腺全摘後患者群において、術後 5 年以降でも再燃患者の 25% に相当する再燃が認められたと報告し (13)、我々の患者は大多数が術後ホルモン療法を実施していたが、

術後5年以降における再燃が10%を占め、9年後でも再燃が起こり得た。長期経過観察の恩恵は現時点でははっきりしない2)にせよ、当面は経過観察を続けていく必要があるであろう。

3) 術後ホルモン療法を実施しない前立腺全摘後患者において、血清 PSA の測定は、再燃の指摘にもっとも有用であることはよく知られている13,14)。理論的には前立腺全摘後の PSA は、たとえ ultrasensitive assay (検出限界 0.03ng/ml) を用いても、検出し得ないレベルである4)。PSA 上昇を伴わない再燃巢の出現は、術後のホルモン療法の有無に関わらず稀である8,13,15)。PSA 上昇を伴わない再燃の出現は、非常に high grade の腫瘍か、anaplastic な腫瘍であるとされている3)。AUA 泌尿器科医らは、PSA が測定限界以下の前立腺術後患者において、自覚症状がない場合は、再燃が証明されることが稀であり、また費用-効果の見地から、CT、骨シンチグラム、MRI は実施すべきでないと考えている2)。我々の検討の対象は、ホルモン療法を術後実施した症例が大多数を占めるが、PSA 上昇を伴わないで再燃を指摘し得た例はなかった。また PSA 上昇時に即座に実施した CT や骨シンチグラムで再燃巢を指摘し得た症例もなかった。PSA の上昇を指摘されてから再燃巢の同定されるまでには3カ月から36カ月の期間が必要であった。従って、術後ホルモン療法を実施した例においても、PSA の測定は再燃の早期発見に、もっとも頼りになる検査であるといえる。また今回の結果では、再燃の早期発見の唯一の検査方法でもあった。

4) 経過観察の頻度の検討のため再燃後の PSA 倍加時間を検討した。PSA の倍加時間は、ホルモン療法の有無や、Gleason score 別には有意な差を認めなかった。Rabban, F. らも、個々の症例において、前立腺全摘時の所見から、再燃

後の PSA 倍加時間を推定することは困難としている16)。明らかな PSA 倍加時間に差が認められたのは、再燃が術後1年以内に起こったか、それ以降に起こったかで分けた場合であった(表3)。術後1年以内に PSA が上昇した症例の最短の PSA 倍加時間は1.2カ月であり、術後一年以降に PSA 上昇を認めた症例での最短の PSA 倍加時間は、2.8カ月であった。一方、我々の経験では再燃の局在が明らかになった時のもっとも低い PSA は 0.6ng/ml である。また一般的に前立腺全摘後では、0.4ng/ml 以上の PSA は、将来の再燃巢の出現を予告するとされている17)。以上より、Clinical failure の兆候を見逃さないために、少なくとも PSA 0.4ng/ml 以下で再燃を見つけることを目的とすると、測定感度 0.1ng/ml のキットを用いた場合は、術後一年間は、2.4 カ月毎、術後一年以降は 5.6 カ月毎の検査が必要となる。また測定感度 0.03ng/ml のキットを使用した場合は術後一年間は 4.6 カ月毎、それ以降は 10.4 カ月毎の PSA 測定は必要である。

E. まとめ

前立腺全摘患者 221 例を retrospective に検討した。手術時の所見からその後の再燃を稀とみなして経過観察を不要とする事は困難であった。また同様に一定期間の非再発の事実からその後の再燃を稀とすることはできなかった。術後のホルモン療法の継続下でも PSA は、早期再燃発見のために唯一で最善の検査方法であった。0.03ng/ml を検出限界とする PSA 測定キットを用いた場合、術後一年間は4カ月毎、それ以降は年1~2回の PSA 測定を実施。PSA 異常値を認めるか、患者が何らかの症状を自覚した場合、CT・骨シンチグラムなどの画像検査を追加する方法は、一つの経過観察のスケジュールとして提示できる。

F. 文献

- 1 Kakizoe T: Prostate carcinoma. In: Johnson FE, Virgo KS (eds). Cancer patients follow-up, Mosby-Year Book, St Louis, 1997: 395-400.
- 2 Joseph OH, John WC, David K, et al: Current followup strategies after radical prostatectomy: a survey of American Urological Association Urologists. J. Urol. 1999; 161: 520-3.
- 3 Huben RP: Prostate carcinoma. In: Johnson FE, Virgo KS (eds). Cancer patients follow-up, Mosby-Year Book, St Louis, 1997: 378-89.
- 4 Stamey TA, Graves HCB, Wehner N, Ferrari M, Freiha FS. Early detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy by an ultrasensitive assay for prostate specific antigen. J. Urol. 1993; 149: 787-92.
- 5 Bhayani SB, Andriole GL. Hormonal manipulation for rising PSA after radical prostatectomy. Semin. Urol. Oncol. 1999; 17: 148-53.
- 6 Ruffion A, Valignat C, Champetier D, Lopez JG, Perrin P. Observation / delayed treatment for rising PSA after radical prostatectomy: Pros and Cons. Semin. Urol. Oncol. 1999; 17: 135-40.
- 7 McCarthy JF, Catalona WJ, Hudson MA. Effect of radiation therapy on detectable serum prostate specific antigen levels following radical prostatectomy: early versus delayed treatment. J. Urol. 1994; 152: 1786-91.
- 8 Zinke H. Extended experience with surgical treatment of stage D1 adenocarcinoma of prostate: Significant influences of immediate adjuvant hormonal treatment on outcome. Urology. 1989; 33: 27-36.
- 9 Seay TM, Blute ML, Zincke H. Long-term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation. J. Urol. 1998; 159: 357-64.
- 10 Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, et al. Durable efficacy of early postoperative radiation therapy for high-risk pT3N0 prostate cancer: the importance of radiation dose. Urology. 1998; 52: 1034-40.
- 11 D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. J. Urol. 1998; 160: 2096-101.
- 12 D'Amico AV, Desjardin A, Chung A, et al. Assessment of outcome prediction models for patients with localized prostate carcinoma managed with radical prostatectomy or external beam radiation therapy. Cancer. 1998; 82: 1887-96.
- 13 Pound CR, Christens-Barry OW, Gurganus RT, Partin AW, Walsh PC. Digital rectal examination and imaging studies are unnecessary in men with undetectable prostate specific antigen following radical prostatectomy. J. Urol. 1999; 162: 1337-40.
- 14 Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence

and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. J.Urol. 1994; 152: 1821-5.

15 Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. J.Urol. 1995; 154: 2128-31.

16 Rabbani F, Perrotti M, Baster A,

Fair WR. Prostate specific antigen doubling time after radical prostatectomy: Effect of Neoadjuvant androgen deprivation therapy. J.Urol. 1999; 161:847-52.

17 Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. Urology. 1994; 43: 649-59.

表1：各施設における前立腺全摘後の経過観察スケジュール

	OFFICE VISIT	PSA	CBC	MCBT	BONE	PELVIC CT
Year 1						
Memorial Sloan-Kettering	4	4			a	a
Roswell Park	5	5	1	1	b	b
Univ Washington	4	4	1		b	b
Japan: Natl Cancer Ctr	5	5	2	2	c	c
Year 2						
Memorial Sloan-Kettering	2	2			a	a
Roswell Park	3	3			b	b
Univ Washington	3	3			b	b
Japan: Natl Cancer Ctr	4	4	1	1	c	c
Year 3						
Memorial Sloan-Kettering	2	2			a	a
Roswell Park	2	2			b	b
Univ Washington	2	2			b	b
Japan: Natl Cancer Ctr	4	4	1	1	c	c
Year 4						
Memorial Sloan-Kettering	2	2			a	a
Roswell Park	2	2			b	b
Univ Washington	1	1			b	b
Japan: Natl Cancer Ctr	3	3	1	1	c	c
Year 5						
Memorial Sloan-Kettering	2	2			a	a
Roswell Park	2	2			b	b
Univ Washington	1	1			b	b
Japan: Natl Cancer Ctr	3	3	2	1	c	c

Office Visit: Includes digital rectal examination

CBC: complete blood count

MCBT: multichannel blood tests

a: Performed if a detectable prostate specific antigen level after radical prostatectomy indicates recurrence.

b: Performed if clinically indicated

c: Performed only if clinically indicated or if prostate specific antigen levels increase.

		total cases number	recurred cases		p (Fisher's exact test)
			number	%	
Stage	pT2 pN0	78	10	12.8	0.214
	pT3 pN0	92	11	11.2	
	pT4 or pTx pN1 ≤	49	9	18.4	
surgical margin	positive	75	14	18.7	0.956
	negative	141	16	11.3	
Gleason's sum	7 ≤	154	16	10.4	0.029
	6 ≥	66	14	21.2	
Adjuvant Hx	+	177	16	9.0	0.00018
	-	42	14	33.3	

表 2：病理所見、術後ホルモン療法と再燃の頻度

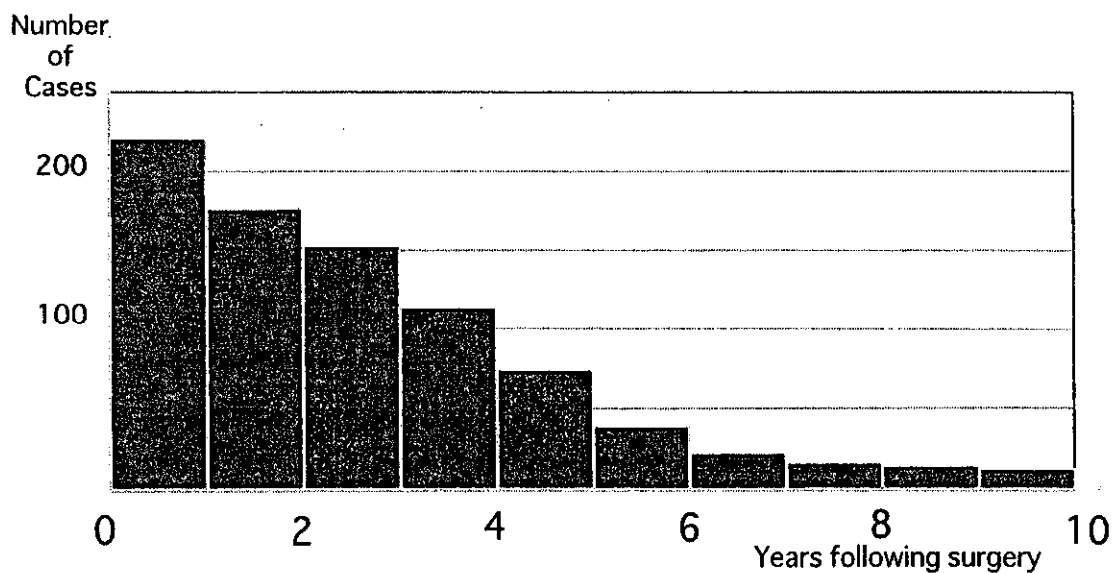


図 1：年次別非再燃経過観察症例数

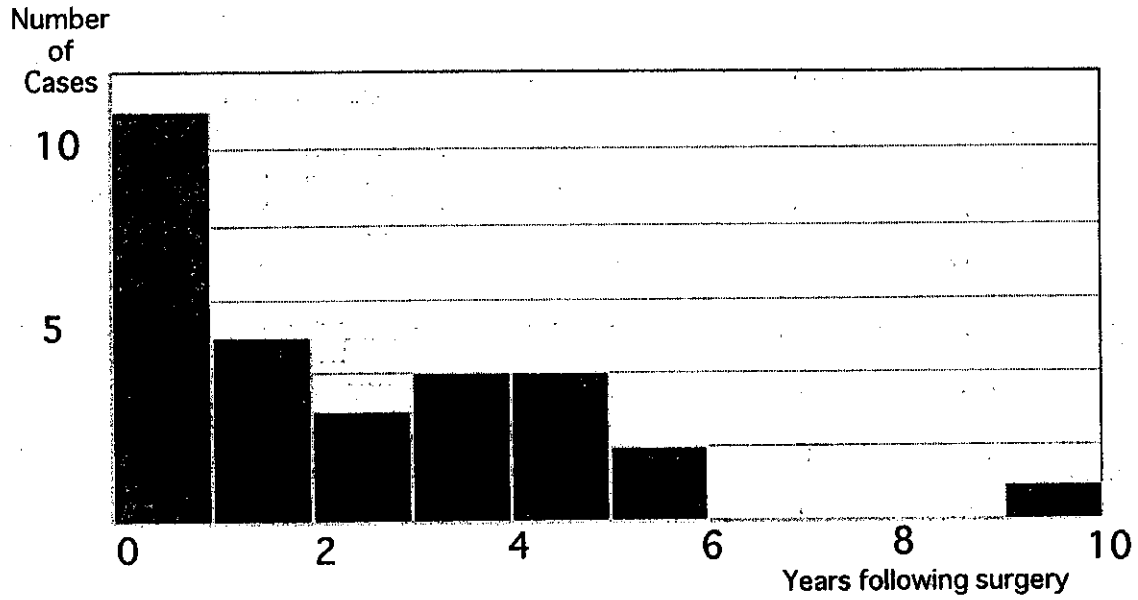


図2：年次別再燃症例数

表3：再燃後のPSA倍加時間（単位：月）

	分布	平均	中央値	標準偏差	Welch's t-test P(2-tail)
Gleason sum 6以下	1.56~31.5	9.55	7.30	8.64	0.503
Gleason sum 7以上	1.22~13.72	7.64	6.57	4.66	
術後ホルモンあり	1.93~13.72	7.58	7.00	4.38	0.491
術後ホルモンなし	1.22~31.5	9.46	7.61	8.54	
術後12カ月以内再燃	1.22~13.72	4.64	2.01	4.76	0.019
術後13カ月以降再燃	2.78~31.5	10.57	8.98	6.79	