

Table 5. Patient age and the length of hospital days

	症例数	在院日数 (日)		最大	最小
		平均±標準偏差	中央値		
全体	69	29.2±14.5	27	86	8
-59歳	6	18.0± 8.2	17	29	8
60-69歳	36	27.9±15.9	21	86	13
70歳-	27	33.9±12.2	33.5	65	14

療が生存率だけでなく医療経済的にも有効であることが推察された。Pensonらは限局性前立腺癌の初年度の治療費は最初の治療法と adjuvant therapy 有無に

関係しており、早期発見の必要性を主張している²⁾。しかし医療制度の異なる本邦においては欧米の報告をそのまま当てはめることが困難である。われわれの調べたかぎり、早期前立腺癌に関する医療経済分析の報告は今回が最初であると思われる。

Neoadjuvant 療法は病期過小評価や局所浸潤による不完全切除の可能性を前提として、手術前に内分泌療法を一定期間実施し腫瘍の縮小ないし消失をはかり、腫瘍の完全摘出(治癒切除)を目的として行われてきた³⁾。Neoadjuvant 療法により手術標本における断端陽性率の低下したとの報告もあり⁴⁾、neoadjuvant 療法は手術療法の適応範囲の拡大に大きく寄

Table 6. First-year treatment costs stratified by age at treatment

Group	I	II	III	p value (ANOVA)
治療時の年齢	-59	60-69	70-	
患者数	6	36	27	
外来				
平均投薬料	42,402	22,062	54,567	0.16
平均注射料	39,463	38,593	58,600	0.65
平均外来費用合計	227,552	181,036	241,349	0.36
入院				
平均手術・麻酔料	413,385	445,541	470,535	0.10*
平均入院管理料	381,440	506,304	567,445	0.17†
平均入院費用合計	961,293	1,196,212	1,326,068	0.19†
平均請求総額	1,188,845	1,377,248	1,489,859	0.12‡

単位：円，* I p<0.05 vs III, † I p<0.01 vs III, ‡ I p<0.05 vs III.

Table 7. First-year treatment costs stratified by the length of hospital stay

Group	I	II	III	p value (ANOVA)
在院日数 (日)	<20	20-30	>30	
患者数	26	18	25	
平均外来費用合計	142,095	251,186	246,160	0.041*
入院				
平均手術・麻酔料	420,136	450,725	480,780	0.0048†
平均入院管理料	385,465	469,118	700,460	<0.0001‡
平均入院費用合計	954,707	1,143,184	1,573,655	<0.0001§
平均請求総額	1,096,802	1,394,371	1,819,815	<0.0001§

単位：円，* I p<0.05 vs III, † I p<0.01 vs III, ‡ I p<0.01 vs II, I p<0.0001 vs III, II p<0.001 vs III, § I p<0.0001 vs II/III, II p<0.01 vs III.

病名 (術名): 前立腺癌 (前立腺全摘術)

DAY	入院当日	手術前日	手術当日	1 POD	2 POD	3 POD	4 POD	5 POD	6 POD	7 POD	8 POD	退院
食事	普通食	夕食止め (ニフレック)	絶食	午後より飲水可	常食	常食	常食	常食	常食	常食	常食	
検査				血算・生化					血算・生化		ウロフロ・残尿測定	
治療処置			手術後 ICU 入室	午後 ICU より帰室	点滴 2本	ドレーン 抜去		回診時尿道カテーテル 抜去		半抜鉤	全抜鉤	
投薬				帰室後抗生剤 点滴×1	抗生剤 点滴×2	抗生剤 内服 (3日間)						

Fig. 1. Radical prostatectomy care path.

与してきたが予後の向上に貢献しているかどうかはいまだ結論は出ておらず, 最近では否定的な意見も見られる⁵⁾. Neoadjuvant 療法の大きな欠点として, 手術療法の最大の意義である「腫瘍の正確な病期と分化度の把握」ができないことがあげられる. 手術難易度に対する neoadjuvant 療法の影響についても様々な意見がある. Schulman は手術時間, 出血量において neoadjuvant 療法有意との報告をしたが⁶⁾, 最近の報告では難易度への影響は認めていない^{4,7)}. 今回の検討で neoadjuvant 療法群の中に, 術後膀胱尿道吻合部狭窄にて再入院し内尿道切開術を施行した症例が1例あった. その症例を除いて検討すると手術・麻酔料に統計的有意差を認めなかった. したがって neoadjuvant 療法の手術による影響は少ないと考えられる.

また在院日数が延長するほど医療費は高騰しており, 入院費の減少は在院日数の短縮をそのまま反映したものである. 今回の調査において高齢者ほど在院日数が延長する傾向があり, そのことが医療費の高騰の原因となっていた. さらにパス導入により在院日数の削減が可能となった. パス導入により入院費の削減だけでなく, 投薬・注射料の大幅な減少は手術の適応のある症例に対して術前の内分泌療法を原則的に行わなくなったこと, 術後の点滴抗生物質の使用量が減少したことが医療費の抑制の原因となったと考えられる. Liwin らはパス導入により前立腺全摘術において入院費が20%削減され, 入院日数も28%の減少を認めたことより, パスの有用性を報告している⁸⁾. また短期間の入院日数は患者自身に高い満足度(=QOL)がえられるとしている⁹⁾.

パス導入の outcome の中で, 平均在院日数以上に重要な指標は“治療効果”である. パス導入の大前提は医療の質の保証であり, いくら在院日数が短縮できても医療の質が低下してしまえば意味がない. われわれはこれまでに前立腺全摘患者に対して患者のQOLの側面からも研究を進めている^{10,11)}. 今後はより長期間における評価および腹腔鏡下前立腺全摘術や放射線治療など異なる治療法における比較が行われ, 治療の効率化や質の管理に向けたさらなる検討が望まれるところである.

結 語

1. 限局前立腺癌において前立腺全摘術1年間にかかる費用を計算し様々な方面より医療経済的效果を検討した. 1年間にかかる医療費に影響する主な因子は, neoadjuvant および adjuvant therapy を含めた内分泌療法および在院日数などであった.

2. 早期の診断および治療が生存率だけでなく医療経済的にも有効であると考えられた.

3. 今後パスの導入を含め治療の効率化や質の管理に向けた検討が必要であると思われる.

文 献

- 1) Arai Y, Egawa S, Tobisu K, et al.: Radical retropubic prostatectomy: time trends, morbidity and mortality in Japan. *BJU Int* **85**: 287-294, 2000
- 2) Penson DF, Schonfeld WH, Flanders SC, et al.: Relationship of first-year costs of treating localized prostate cancer to initial choice of therapy and stage at diagnosis: results from the CaPSURE database. *Urology* **57**: 499-503, 2001
- 3) Scott WW and Boyd H: Combined hormone control therapy and radical prostatectomy in the treatment of selected cases of advanced carcinoma of the prostate: a retrospective study based upon 25 years of experience. *J Urol* **101**: 86-92, 1969
- 4) Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, et al.: Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. *J Urol* **154**: 424-428, 1995
- 5) Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett M, et al.: CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy: 36-month post-treatment PSA results. *Urology* **53**: 757-763, 1999
- 6) Schulman CC: Neoadjuvant androgen blockade prior to prostatectomy: a retrospective study and critical review. *Prostate suppl* **5**: 9-14, 1994
- 7) Macfarlane MT, Abi-Aad A, Stein A, et al.: Neoadjuvant hormonal deprivation in patients with locally advanced prostate cancer. *J Urol* **150**: 132-134, 1993
- 8) Litwin MS, Smith RB, Thind A, et al.: Cost-efficient radical prostatectomy with a clinical care path. *J Urol* **155**: 989-993, 1996
- 9) Litwin MS, Shpall AI and Dorey F: Patient satisfaction with short stays for radical prostatectomy. *Urology* **49**: 898-906, 1997
- 10) Arai Y, Okubo K, Aoki Y, et al.: Patient-reported quality of life after radical prostatectomy. *Int J Urol* **6**: 78-86, 1999
- 11) Namiki S, Tochigi T, Kuwahara M, et al.: Health related quality of life after radical prostatectomy in Japanese men with localized prostate cancer. *Int J Urol* **10**: 643-650, 2003

(Received on August 25, 2003)
(Accepted on November 4, 2003)

東北大学における初回生検, 再生検の 適応・方法^{*1)}

石戸谷滋人^{*2)} 伊藤 明宏 佐藤 信
斎藤 誠一 荒井 陽一

Keyword 前立腺癌, 再生検, 辺縁領域

要旨 東北大学において一般臨床例と検診例に対して PSA 4.0 ng/ml 以上の全例と 2.0~4.0 ng/ml で free/total PSA 比が 0.12 未満の例に対して, 外来で局所麻酔下に 10~12 か所生検を行っている。310 症例に対しての初回生検の癌発見率は 43.8~47.5%であった。初回生検陰性だが癌が引き続き疑われる症例に対しては約 6 か月の間隔をおいて, 採取部位を変更して尖部辺縁領域から 6 か所と移行領域も含めた辺縁領域内側 6 か所の計 12 か所から再生検を行っている。現在までのところ 18 例中 3 例 (16.7%) に癌が発見された。これら再生検で見つかる癌は尖部の辺縁領域に集中している傾向がある。

① はじめに

PSA の普及とともに一般臨床, 検診を経て前立腺生検を受ける患者数が飛躍的に増大している。当然のことながら前立腺癌の診断には生検が必須であり, 生検方法も超音波ガイド下多所分割生検が標準となった^{1,2)}。本稿では東北大学における初回生検と再生検の適応と方法, 問題点について成績を交えて論述する。

② 初回生検

まず, 東北大学泌尿器科における前立腺生検の適応について述べる。一般臨床においては 50 歳以上の男性には最低 1 回 PSA (AxSYM[®]) を測定, 4.0 ng/ml 以上の症例には全例生検を勧めている。また, 平成 13 年度からは宮城県内の一部の自治体の協力を得て PSA 単独による前立腺癌検診を

行っており, 4.0 ng/ml 以上の全例 (平成 15 年度からは 2.0~4.0 ng/ml で free/total PSA 比が 0.12 未満の例も追加) を生検の適応としている³⁾。いずれの場合も PSA の情報とは別に, 直腸診や経直腸超音波検査 (TRUS) にて所見を認めた例は生検対象に追加している。

2002 年 2 月から 2004 年 2 月までの間に 310 症例に対して超音波ガイド下経直腸的多所生検を行っている。当初の 146 例は 10 分割生検を行っていたが, 途中から図 1 のごとく尖部 2 か所を加えた 12 か所生検に変更した (141 例)。これは自験例その他での全摘標本のマッピングの結果から, 他の領域への癌病巣の併存の有無にかかわらず尖部腹側には高頻度に癌病巣が存在していることが判明した結果を受けてのことである⁴⁾。Hodge ら¹⁾が提唱して当初 6 か所採取から始まったコアの本数は, その後多くの施設でその数を増

*1) Indications and techniques of initial and repeat extended multisite prostate biopsy

*2) Shigeto Ishidoya, Akihiro Ito, Makoto Satoh, Seiichi Saito and Yoichi Arai: 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻泌尿生殖器学講座泌尿器科学分野 (〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1)

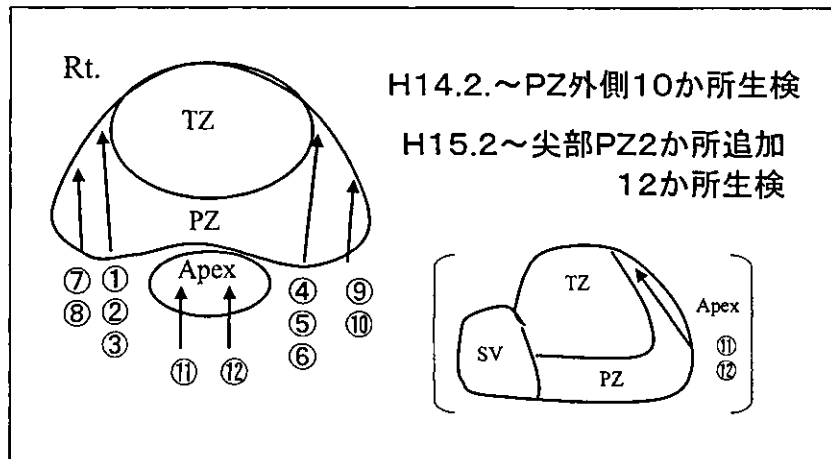


図 1 東北大学病院での前立腺針生検部位 (初回生検版)

表 1 前立腺生検の成績 (初回生検)

	生検数	癌症例	癌発見率
10 か所	146	64	43.8%
12 か所	141	67	47.5%
		↓	
		尖部 PZ にのみ (+)	6/67
		⑪ ⑫	(9.0%)

やして検討が成された。それによれば 10~12 本採取のほうがより癌発見率が高まり、その癌の多くが臨床的に意味があるとの報告が多い^{5~7)}。

当科では生検は原則として外来で行い、検査前日より 5 日間ニューキノロン剤を内服させ、当日はさらにアミノグリコシド製剤を筋注している。体位は左側臥位とし TRUS 下に前立腺を観察し全体の体積と移行領域 (TZ) の体積を計測後、両側の神経血管束に 1% リドカインを各 2 ml 注入する。直腸内は消毒していない。生検針は 18G のものを用いている。当初図 1 における尖部の生検 (⑪ ⑫ に相当) を追加するにあたってはサントリニ静脈叢への穿破を危惧していたが、実際に施行してみると、十分にプローブを倒して観察、穿刺予定ラインの長さをエコー画面でイメージすることによって安全かつ確実に組織を採取できている。TRUS 上所見が存在した場合には 12 本に加えて狙撃生検も行う。採取した組織は被膜側と中枢側とが判別できるように色素でマーキングのうえで病理検査へ提出する。当施設では病理医との取

り決めにより病理レポートには Gleason score, WHO histological grading の他に local rule として占拠度を記載している。約 12 mm の生検コアのうちの癌の占める長さが 25% 未満を占拠度 1, 25~50% を占拠度 2, 50% 以上を占拠度 3 とし、これに被膜との関係を付加する。たとえば、“⑧ : 8/12 mm, 占拠度 3, 被膜側” とレポートにあれば、底部寄りの右葉の神経血管側付近に大きな癌病巣が存在することを意味することになる。全摘術に際しては右側の神経温存は不可能などの臨床的な判断を下すことができる。ベイラー医科大のグループも述べているが、6 か所ではなく 12 か所から、特に lateral side のコアからの情報は全摘標本における病理結果との相関性が高く、治療前に被膜外浸潤の有無や Gleason score, 腫瘍体積を想定するうえで有用である⁸⁾。

このようにしてわれわれが行った初回生検の結果を表 1 に示す。尖部の 2 か所の生検を追加することによって癌発見率は 43.8% から 47.5% に上昇している。ここで注目すべきは尖部の ⑪, ⑫ か

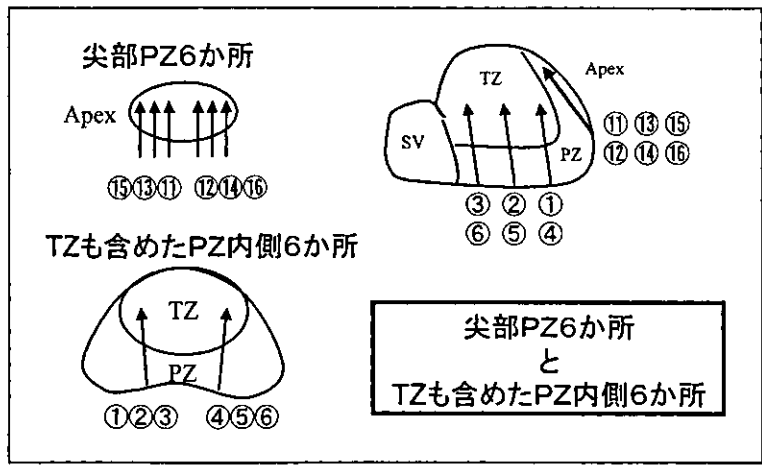


図 2 再生検版 (尖部 PZ 中心のプロトコール)

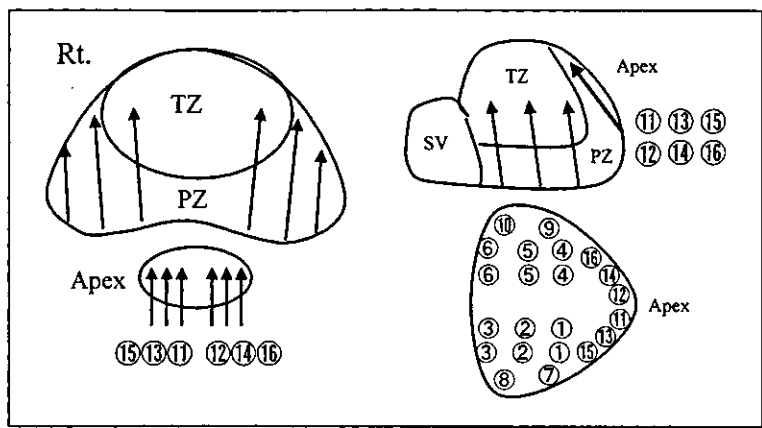


図 3 初回 12 か所+再生検 12 か所=計 24 か所

らのみ癌が検出された症例が 67 例中 6 例 (9.0%) 存在したことである。1 割近い症例が尖部のみに癌病巣を有していると考えることができ、この尖部生検の追加は意義のあるものと考えている。

③ 再生検

初回生検では陰性であったが、臨床的には癌の疑いが引き続く例は多い。このような症例に対してどのくらいの間隔をおいて、どの部位から、何か所のコアを採取してくるか、明確な基準はまだ存在しない。初回生検における PIN (prostatic intraepithelial neoplasia) の有無や PSA velocity (PSAV), PSA doubling time (倍加時間), PSA density (PSAD)などを指標にした基準が諸家より報告されている^{9,10)}。

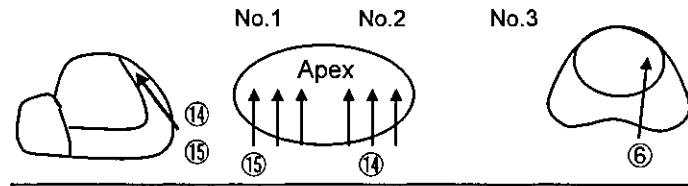
初回生検の病理標本にて白血球浸潤などの炎症像が認められた場合には前立腺炎の修飾による PSA 偽陽性を考えてニューキノロン剤を 4 週間経口投与後に PSA を再検する。Atypia や PIN の場合には 3~6 か月の間隔をおいて再生検を行う。

一般臨床において初回生検が陰性であった例に対しては 3 か月ごとに外来で PSA と F/T 比を測定、経過を追っている。前述した PSA の基準 (4.0 ng/ml 以上の全例と 2.0~4.0 ng/ml で free/total PSA 比が 0.12 未満の例) に該当し続ける場合には 6 か月後を目途に再生検を行う。検診例における初回生検陰性例は経過観察として 1 年後に必ず PSA 単独前立腺癌検診を受診してもらっている。

図 2 に当施設における再生検用の検体採取法

表 2 再生検プロトコルでの癌検出：3例/18生検

No.	Age	PSA	生検回数	コア (mm)	GS	cT	治療
1	65	4.50	3回目	#15 (2.0)	3+4	T1c	全摘術
2	67	9.57	5回目	#14 (1.0)	3+4	T1c	全摘術
3	71	5.22	2回目	#6 (0.7)	3+4	T1c	全摘術



を示した。この方式を採用するにあたっては、1) 前回採取しなかった領域に癌が存在する可能性が高い、2) significant cancer が尖部の辺縁領域 (PZ) に潜んでいるだろう、以上2つのコンセプトに基づいて、TZも含めたPZ内側の6か所を採取し、さらに尖部PZを集中的に6か所採取、計12か所とする。初回生検版12か所と再生検版と12か所とで計24か所の異なる部位から採取することになり、図3に示すように前立腺のPZはほぼ網羅的にカバーする分布となる。現在までにこの再生検版の組織採取を18例に施行し、3例(16.7%)に癌が検出された。この3例はいずれも12本中1本からのみ癌が見つかり、その部位はそれぞれ⑥、⑭、⑮であった(表2、図2参照)。この結果からも、一般には生検しにくいとされる尖部のPZに癌が潜んでいることが窺える。

北里大学のグループは初回生検陰性の81例に対して4~8か所採取の再生検を行い14例(17.3%)に癌を見いだしたという¹⁰⁾。MDアンダーソン癌センターの再生検の報告でも89人中15人(16.9%)の発見率であり、われわれの成績(16.7%)にきわめて近似している¹¹⁾。PSAをベースにした再生検の基準で以て多部位からの再生検を行っても、癌発見率が16~17%に留まるといふ事実は興味深い。PSAが4.0 ng/ml以上であっても癌が存在しない例が多いのか? 微小な癌があってもわれわれが単に探せないでいるだけなのか? そのような癌があるとすれば探す必要性があるのか? 今後再生検の症例数を増やし、陰性例のフォローアップも継続して答えを見いだしていく予定でいる。

文献

- 1) Hodge KK, McNeal SE, Terris MK, et al : Random systematic versus directed ultrasound-guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 142 : 71-74, 1989
- 2) 石戸谷滋人, 尾形幸彦, 稲葉康雄, 他 : PSAおよび経会陰的多所生検法を併用した前立腺癌スクリーニングシステムの成績. *日泌尿会誌* 90 : 579-585, 1999
- 3) 伊藤明宏, 千葉 裕, 青木大志, 他 : 宮城県対がん協会のがん検診センターにおける平成13年度前立腺癌検診の成績. *腎泌尿防医誌* 11 : 63-64, 2003
- 4) Takashima R, Egawa S, Kuwano S, et al : Anterior distribution of stage T1c nonpalpable tumors in radical prostatectomy specimens. *Urology* 59 : 692-697, 2002
- 5) Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, et al : Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 165 : 1554-1559, 2001
- 6) Taylor III JA, Gancarczyk KJ, Fant GV, et al : Increasing the number of core samples taken at prostate needle biopsy enhances the detection of clinically significant prostate cancer. *Urology* 60 : 841-845, 2002
- 7) Singh H, Canto EI, Sariat SF, et al : Improved detection of clinically significant curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol* 171 : 1089-1092, 2004
- 8) Singh H, Canto EI, Sariat SF, et al : Six additional systematic cores enhance sextant biopsy prediction of pathological features at radical prostatectomy. *J Urol* 171 : 204-209, 2004
- 9) Ellis W and Brawer M : Repeat prostate needle biopsy : Who needs it? *J Urol* 153 : 1496-1498, 1995
- 10) 松本和将, 額川 晋, 須山一穂, 他 : 陰性生検後の前立腺再生検適応条件決定の検討. *日泌尿会誌* 90 : 41-48, 1999
- 11) Mian BM, Naya Y, Okihara K, et al : Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy. *Urology* 60 : 836-840, 2002

Key words

前立腺特異抗原 (PSA)

東北大学医学部泌尿器科 講師 石戸谷滋人

前立腺特異抗原 (prostate specific antigen : PSA) とは前立腺上皮で生成分泌されるタンパク質で、前立腺癌の診断と治療にきわめて有用なマーカーである。正常値とよべるものではなく、年齢とともに徐々に上昇してくる。女性は測定限界以下である。

現在では単独採血による前立腺癌検診や人間ドックのオプションでのチェックが広く一般化している。種々の測定キットがあるものの4.0ng/mLを一応基準値とし、これを上回る場合に精密検査 (前立腺生検) へ回す場合が多い。最近では一般医家がPSAをチェックして泌尿器科専門医を紹介するケースも増加してきている。検診では4.0~10.0ng/mLの15~30%、10.1~20.0ng/mLの40~50%、20.1ng/mL以上の約80%に癌が検出される。ただ、PSAは前立腺に特異的ではあるが前立腺癌特異的ではないため、大きな前立腺肥大症や前立腺炎などによっても高値を示すことがあり、偽陽性の一因となる。不必要な生検を減らし、この優れたマーカーをさらに効果的に活用するのが現在の課題とされている。

また、PSAは診断確定後の治療効果モニタリングにおいても必須の項目である。前立腺全摘除術後やホルモン療法中はPSAがいったん測定限界近くになることが多いが、これが再上昇を始めれば体内のどこかで再発、再燃してきたと判断することができる。

2004年7月現在、PSA測定の保険診療点数は180点である。

参考文献

- 1) Catalona WJ, et al : Measurement of prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 324 : 1156~1161, 1991

前立腺生検

東北大学医学部泌尿器科 講師 石戸谷滋人

前立腺生検とは文字どおり前立腺の組織採取により癌の有無を病理学的に判断することであるが、その意味合いは他の悪性疾患と多少異なる。直腸診や画像診断で前立腺癌が疑われて、その確認目的で生検を行う場合もあるが、現在では前立腺特異抗原 (PSA) という優れたスクリーニングのマーカーがあるため、生検の過半は検診や人間ドックに基づく無作為系統的多所生検である。

胃癌や乳癌などが怪しい個所を狙って採取するのに対して、前立腺癌ではPSAが高値というだけでほとんどの場合どこに癌が存在するのか不明なため、前立腺全体からランダムに多数の検体を採取してくることになる。採取方法は経直腸超音波ガイド下に経直腸的または経会陰的に6~12カ所採取することが多い。無麻酔での外来検査も可能であるが、腰椎麻酔下に短期入院で行う施設もある。従来行われていた示指ガイド下のTru-Cut針による採取は検出率が著しく低く、もはやほとんど行われず、PSAスクリーニングに引き続いての系統的多所生検で発見される癌には根治可能な早期癌の割合が高く、多くの症例が前立腺全摘除術や放射線治療などへと供されている。このように有用な生検であるが、短所としてはランダム採取であるため、癌が検出さ

れなかった場合が必ずしも癌が存在しないことにはならないこと、検査後の合併症として血尿、血便と感染症が起りえることである。

参考文献

1) 石戸谷滋人・他：PSAおよび経会陰的多所生検法を併用した前立腺癌スクリーニングシステムの成績. 日泌尿会誌 90 (5) : 579~585, 1999

ノモグラム

四国がんセンター泌尿器科 医長 住吉義光

ノモグラムは複数の因子を変数としてロジスティック回帰分析を用い、病態予測を確率として表すものである。前立腺癌での病態予測には、病理組織学的病期、再発などがある。病理組織学的病期を予測する代表的なものにPartinノモグラムがあり、これは臨床病期、前立腺特異抗原（PSA）値、生検でのGleason scoreを変数として算出されている。ここで重要な点は、臨床病期は直腸指診のみで行い、画像所見や生検結果は加味していない。例えば直腸指診で片葉の1/2未満に癌結節を触知し、生検で両葉から癌が検出された場合、臨床病期はあくまでT2aであり、決してT2cではない。Partinらは1993年にJohns Hopkins大学での症例で、1997年に他の施設を加え対象症例数を増やして発表した。その後、2001年に今日手術症例として最も多いT1cに対応した新たなノモグラムを作製し、グローバルに使用されている。しかしながら、人種差などにより若干の差が認められる。本邦では顯川らの報告があるが、対象数が200例弱と少ない。このため、現在限局性前立腺癌の臨床病理研究会が主体となり、2,000例を目標にデータを集積中で、早晚日本版ノモグラムが公開されるであろう。

治療後の再発予測に関するノモグラムで代表的なのはKattanらおよびD'Amicoらが作製したものである。これは前立腺全摘除術後のPSA failureを術前の臨床病期、PSA値、Gleason scoreより予測するものである。これらは米国以外の医療機関により検証され、運用可能とのコンセンサスが得られている。このことは、同一の術者や病理医でのデータをもとに作製されたノモグラムが、普遍的に使用可能と確認されたわけで意味深い。残念ながら、本邦での検証はされていない。前述の病理組織学的病期予測ノモグラムと同時に前立腺全摘除術のPSA failure予測ノモグラム日本版も作製中である。また、治療後の再発予測ノモグラムとして放射線療法（外照射、組織内照射）後のものも多数報告されている。

T1c前立腺癌

四国がんセンター泌尿器科 医長 住吉義光

T1c前立腺癌は、診断に前立腺特異抗原（PSA）検査と経直腸的超音波（TRUS）ガイド下生検（systemic biopsy）の普及により新たに追加された臨床病期である。すなわち、PSA値の上昇によりのみ発見される癌であり、直腸指診で癌結節を触知せず、画像検査で癌が描出されないものをいう。この場合の画像診断は一般にTRUS検査をさす。T1cにTRUS所見を加味するかどうかに関してはコンセンサスが得られていない。ただし、最近の傾向としてその予後との関連より、触知不能でTRUSで描出できる癌はT1cとするよりもT2と診断する

ようである。

T1cのstagingでのpitfallに次のようなものがある。PSA値の上昇を認め前立腺一侧の1/2未満に結節を触知し生検を行った。その結果、結節を触れた側から癌は検出されず、正常と思われた反対側から癌が発見された。この場合の臨床病期はT2aであり、決してT1cではない。次に、PSA値の上昇を認め、直腸指診正常で生検を行ったが癌は検出されなかった。T1c癌を強く疑い、経尿道的手術（TUR）を行い、病理組織学的検査にて癌が発見された。この場合の臨床病期はT1aあるいはT1bであり、決してT1cではない。

T1c癌の病態は、治療を必要とせず無治療で天寿を全うできるようなinsignificant cancerから局所進行あるいは転移を認めるようなものまできわめて幅広い。すなわち、T1c癌の術後の病理組織学的検査で、前立腺限局癌である確率は50～60%とされている。T1c癌の予後を予測するためには、PSA値や生検でのGleason scoreを加味し、判定することが重要である（前ページ「ノモグラム」の項参照）。

PSA検診が普及している米国においては、T1c癌の著明な増加を認め、本邦においてもその傾向がある。T1c癌の病態をより鮮明にし、的確な対処法を確立することがグローバルに急務となっている。

Original Article

Recovery of health related quality of life after radical prostatectomy in Japanese men: A longitudinal study

SHUNICHI NAMIKI,¹ TATSUO TOCHIGI,² MASAACKI KUWAHARA,²
NAOMASA IORITANI,³ KOJI YOSHIMURA,⁴ AKITO TERAJ,⁴ HARUO NAKAGAWA,¹
SHIGETO ISHIDOYA,¹ MAKOTO SATOH,¹ AKIHIRO ITO,¹ SEIICHI SAITO,¹
NOBUO KOINUMA⁵ AND YOICHI ARAI¹

¹Department of Urology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, ²Department of Urology, Miyagi Cancer Center, Natori, Japan, ³Department of Urology, Sendai Shakaihoken Hospital, Sendai, ⁴Department of Urology, Kurashiki Central Hospital, Kurashiki and ⁵Department of Health Administration and Policy, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

Abstract

Background: We performed a longitudinal survey of health related quality of life (HRQOL) after radical retropubic prostatectomy (RP) in Japanese men with localized prostate cancer.

Methods: The present study started with self-reported HRQOL assessments provided by 72 patients who received only RP. The RAND 36-Item Health Survey and the University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index were administered before and 3, 6 and 12 months after RP.

Results: Patients who underwent RP showed problems in some domains of general HRQOL, but these problems diminished over time. Urinary function declined substantially at 3 months and continued to recover at 6 and 12 months, but scored lower than the baseline. Urinary bother at 3 months had a significant decrease, but at six months it turned out to be the same as the baseline. The data of sexual function and bother showed a substantially lower score after RP. The sexual bother score of the younger men was significantly worse than that of the older men. Those who underwent nerve sparing procedures experienced significantly better recovery of urinary and sexual functions than the non-nerve sparing group.

Conclusion: Despite reports of problems with sexuality and urinary continence, general HRQOL was mostly unaffected by RP after 6 months. Although there was a substantial decrease in urinary function, recovery from urinary bother was rapid. Deterioration of the sexual domain was remarkable throughout the postoperative period. Therefore, careful attention should be given to preoperative counseling, especially for younger patients.

Key words Japanese men, longitudinal study, prostate cancer, quality of life, radical retropubic prostatectomy.

Introduction

Prostate cancer has recently received considerable attention because its incidence and mortality rate have significantly increased in developed countries, which may reflect the widespread use of serum prostate specific antigen (PSA) screening.¹

Some management options are available for patients with localized prostate cancer, including radical surgery, external-beam irradiation, brachytherapy and expectant management for selected patients. Radical retropubic prostatectomy (RP) particularly has gained popularity among Japanese urologists over the last decade.² As prostate cancer is increasingly diagnosed at early stages and, therefore, with more favorable survival outcomes, the basis on which patients select primary therapy has shifted toward considerations of health-related quality of life (HRQOL).^{3,4} Accordingly, HRQOL assessment has become an important form of outcome-based research that may weigh heavily on the justification for

Correspondence: Yoichi Arai MD, Department of Urology, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan. Email: yarai@uro.med.tohoku.ac.jp

Received 16 September 2003; accepted 20 January 2004.

health care expenditures and treatment selection by patients.

Several authors have reported longitudinal HRQOL data after prostate cancer therapy, suggesting that patients undergoing RP have low HRQOL scores just after treatment in almost all general and disease specific areas, but at one year, most HRQOL domains recover except for urinary and sexual domains.^{5,6} Because the patients of these HRQOL studies were predominantly white men, the results may not likely be extrapolated to those of other ethnic background, such as Japanese men.

Previously, we detailed HRQOL after RP in Japanese men with localized prostate cancer.^{7,8} However, there are few studies with longitudinal data in which HRQOL is measured before treatment and at periodic intervals after treatment. Longitudinal HRQOL data collection facilitates the assessment of changes with time by comparing each patient to his own individual baseline. We now report how HRQOL changes in Japanese men undergoing RP followed for one year. To our knowledge, this is the first report that documents the feasibility of longitudinal HRQOL with established validated instruments in Japanese men undergoing RP.

Patients and methods

Patient population and data collection

Between November 2000 and August 2002, men who underwent RP with localized prostate cancer (T1-T3N0M0) were enrolled at Tohoku University Hospital, two affiliated hospitals and Kurashiki Central Hospital. Radical prostatectomy was performed using essentially the same technique as originally described by Walsh and all procedures were carried out by staff urologists at each institute.⁹

All patients were informed of their cancer diagnosis before being asked to fill out the HRQOL questionnaires. Every patient who agreed to participate in this study received a questionnaire from their urologists with an informed consent form and a prepaid envelope for returning the questionnaire. The questionnaires were administered at four terms in time. The baseline interview was conducted after the diagnosis. Follow-up interviews were conducted in person at scheduled study visits of 3, 6 and 12 months after RP.

Quality of life methodology

We measured the general and prostate specific HRQOL using two types of instruments. The general HRQOL

was assessed with the RAND 36-Item Health Survey version 1.2 (SF-36).^{10,11} The general scale covers eight domains, four physical and four emotional. The eight scales are scored separately from 0 to 100 with a higher score representing a better quality of life. The prostate specific HRQOL was assessed with University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index (PCI), developed by Litwin and colleagues.¹² The disease-specific items encompass urinary, bowel and sexual problems and the extent of bother from problems in each area. Both questionnaires have already been translated into Japanese and their validity and reliability have been previously tested.^{13,14}

Statistics

Quality of life scores for the various domains are shown as mean \pm SD in 0–100 scales with a higher score always representing better HRQOL. Because we collected baseline pretreatment HRQOL data before surgery, the patients served as their own controls. The analysis focused on comparing each HRQOL score of the postoperative groups with the baseline scores. The inspection value was shown by using average \pm SD deviation and statistical analysis made $P < 0.05$ significant by using the χ^2 test and the Mann-Whitney U -test.

Results

Background characteristics of the study group

While 104 patients were asked to participate in the study, a total of 32 patients dropped out for various reasons; two patients had no interest in the study before baseline. Some dropped out at the postoperative period because of a lack of motivation ($n = 4$), one patient was treated at another hospital after RP and 25 patients who received hormonal ablation, postoperative radiotherapy or both were found to be ineligible because the additional therapy could possibly affect HRQOL change. Thus, we analyzed 72 eligible patients (Tohoku University Hospital, 14 patients; Miyagi Cancer Center, 13 patients; Sendai Shakaihoken Hospital, 7 patients; Kurashiki Central Hospital, 38 patients) who received only RP and none of them showed PSA and/or clinical recurrence after 12 months.

Table 1 lists the distributions of patients with prostate cancer according to selected demographic and clinical characteristics. The mean patient age was 66.6 ± 5.1 years (median, 67; range, 55–76). In detail, 9.7% ($n = 7$) of the patients were younger than 60

Table 1 Demographic and clinical characteristics of study population

Characteristic	Number of patients
Age at survey (years)	
55–59	7
60–64	15
65–69	26
70–74	21
75–79	3
PSA at diagnosis (ng/mL)	
≤4.0	1
4.1–10.0	61
10.1–20.0	10
Pretreatment tumor stage	
T1	49
T2	20
T3	3
Gleason score	
≤6	44
≥7	28
Nerve sparing	
Bilateral	12
Unilateral	49
None	11
Working status	
Full-time worker	30
Part-time worker	6
Retired/no job	36
Marital status	
Married	70
Unmarried	2
Selected conditions	
Diabetes	5
Cardiovascular disease	7
Other cancer	4
Hypertension	19
Gastrointestinal disease	13

years, 56.9% ($n = 41$) were between 60 and 69 years old and 33.3% ($n = 24$) were older than 69 years. At the time of the survey, 95.8% of the men were married or lived with a partner and 48.6% were employed.

The respondents showed a median preoperative PSA of 6.71 ng/mL (range, 3.3–17.6). Histopathologically organ-confined disease was found in 83.3% ($n = 60$) of the surgical specimens. Most patients (84.7%) experienced comorbidities, most common of which were hypertension (26.3%), diabetes (6.9%), gastrointestinal (18.0%) or cardiovascular (9.7%) disease and other kinds of carcinoma (5.6%), but these comorbidities have been well controlled. Of the 72 patients, 11 (15%) patients did not undergo nerve preservation and the remaining 61 (85%) patients underwent either unilateral (49 [68%] patients) or bilateral (12 [17%] patients) nerve-sparing surgery.

SF-36 and the University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index

The questionnaire submission rates among these patients were 86% ($n = 62$) 3 months, 85% ($n = 61$) 6 months and 86% ($n = 62$) 12 months after baseline. The mean HRQOL scores are shown in Table 2 (general scales) and Table 3 (disease specific scales) at pretreatment (baseline) and 3, 6 and 12 months after RP with higher scores representing better quality of life. At the baseline, men treated with RP had similar SF-36 scores to an age-matched sample of men without disease (data not shown).¹³ Of the eight SF-36 domains, role limitations due to physical problems, bodily pain and role limitations due to emotional problems significantly decreased at 3 months ($P = 0.008$, $P = 0.027$ and $P = 0.019$, respectively), but at 6 months these domains recovered to the baseline. Mental health scored statistically higher after the postoperative period ($P = 0.029$ at 3 months, $P = 0.002$ at 6 months and $P = 0.017$ at 12 months). Other domains, including physical function, vitality, social function and general health perception showed no significant difference between baseline and any of the observation periods.

According to PCI scores, which represent disease-specific HRQOL, urinary function substantially declined at 3 months and continued to recover at 6 and 12 months but scored lower than the baseline ($P < 0.001$). Urinary bother had a significantly worse score than that of baseline at 3 months ($P = 0.018$). However, at six months after surgery it returned to the baseline. No significant difference was observed in bowel function or bowel bother between the baseline and any of the postoperative time groups. The data regarding sexual function showed a substantially lower score at 3 months and remained at a deteriorated level at 6 months and 12 months ($P < 0.001$). Similarly, sexual bother scored significantly lower at each postoperative time point ($P < 0.001$ at 3 months, $P = 0.023$ at 6 months and $P = 0.008$ at 12 months).

The mean disease-specific HRQOL scores stratified by age are shown in Table 4. At baseline, sexual function was higher in younger patients (65-years-old or younger) than in older patients (older than 65 years, $P < 0.001$), but there was no difference in other domains. Both groups had substantial impairment in sexual function throughout the follow-up time. After 12 months, younger men demonstrated significantly higher sexual function than older men ($P = 0.023$). In contrast to sexual function, the scores of sexual bother of older men were considerably better than those of younger men throughout the postoperative time ($P < 0.05$). With regard to urinary function the scores of younger men

Table 2 SF-36 scores of patients treated with radical prostatectomy

	Mean \pm SD	<i>P</i> -value vs baseline	Mean \pm SD	<i>P</i> -value vs baseline
	Physical function		Mental health	
Baseline	91.0 \pm 8.5	–	71.0 \pm 21.3	–
3 months	87.9 \pm 12.7	0.193	78.5 \pm 20.4	0.029
6 months	87.8 \pm 14.8	0.657	82.4 \pm 15.5	0.002
12 months	87.9 \pm 19.8	0.262	79.1 \pm 17.5	0.017
	Role limitation physical		Role limitation emotional	
Baseline	88.5 \pm 20.6	–	86.9 \pm 19.9	–
3 months	77.8 \pm 27.5	0.008	77.7 \pm 26.7	0.019
6 months	85.5 \pm 21.4	0.436	88.0 \pm 18.4	0.316
12 months	88.0 \pm 24.3	0.436	87.3 \pm 23.5	0.425
	Bodily pain		Social function	
Baseline	85.5 \pm 17.4	–	84.3 \pm 23.4	–
3 months	78.1 \pm 19.9	0.027	82.9 \pm 24.1	0.558
6 months	82.9 \pm 19.9	0.569	90.4 \pm 18.0	0.096
12 months	80.7 \pm 21.8	0.682	87.9 \pm 15.8	0.082
	General health perception		Vitality	
Baseline	62.2 \pm 13.1	–	70.0 \pm 19.9	–
3 months	64.1 \pm 16.9	0.317	69.7 \pm 21.4	0.905
6 months	61.5 \pm 14.2	0.222	75.5 \pm 16.6	0.106
12 months	67.1 \pm 17.2	0.215	71.9 \pm 20.7	0.546

Each domain is scored from 0 to 100 with higher scores representing better quality of life.

Table 3 University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index scores of patients treated with radical prostatectomy

	Mean \pm SD	<i>P</i> -value vs baseline	Mean \pm SD	<i>P</i> -value vs baseline
	Urinary function		Urinary bother	
Baseline	95.5 \pm 12.6	–	87.1 \pm 22.0	–
3 months	71.1 \pm 22.7	<0.001	79.8 \pm 26.3	0.018
6 months	83.2 \pm 21.4	<0.001	88.9 \pm 22.9	0.545
12 months	80.8 \pm 22.9	<0.001	85.1 \pm 25.0	0.798
	Bowel function		Bowel bother	
Baseline	90.3 \pm 11.6	–	93.6 \pm 15.4	–
3 months	86.7 \pm 17.8	0.493	91.5 \pm 18.1	0.622
6 months	89.5 \pm 12.5	0.849	93.4 \pm 14.9	0.862
12 months	87.4 \pm 15.1	0.634	90.3 \pm 17.4	0.370
	Sexual function		Sexual bother	
Baseline	36.7 \pm 24.1	–	73.5 \pm 25.9	–
3 months	6.0 \pm 8.7	<0.001	55.6 \pm 31.5	<0.001
6 months	9.9 \pm 13.0	<0.001	61.1 \pm 30.9	0.023
12 months	8.6 \pm 10.6	<0.001	58.6 \pm 35.0	0.008

Each domain is scored from 0 to 100 with higher scores representing better quality of life.

were better than those of older men at 6 months after the operation ($P = 0.039$). At 12 months, however, there were no significant differences between each postoperative group. In detail, the patients under 60 years old reached the baseline level within six months (98.0 at baseline, 77.1 at 3 months, 94.3 at 6 months and 90.6 at 12 months). On the other hand, the patients over 69 years old did not recover from the baseline urinary incontinence (90.6 at baseline, 70.1 at 3 months, 69.9 at

6 months and 72.9 at 12 months). No significant difference was found in the bowel domains between the younger and older groups at any time point.

Impact of nerve sparing procedure

Figure 1 shows PCI scores stratified by nerve sparing (NS group) and non-nerve sparing surgery (NNS group). The mean age of the NNS group was 2.3 years

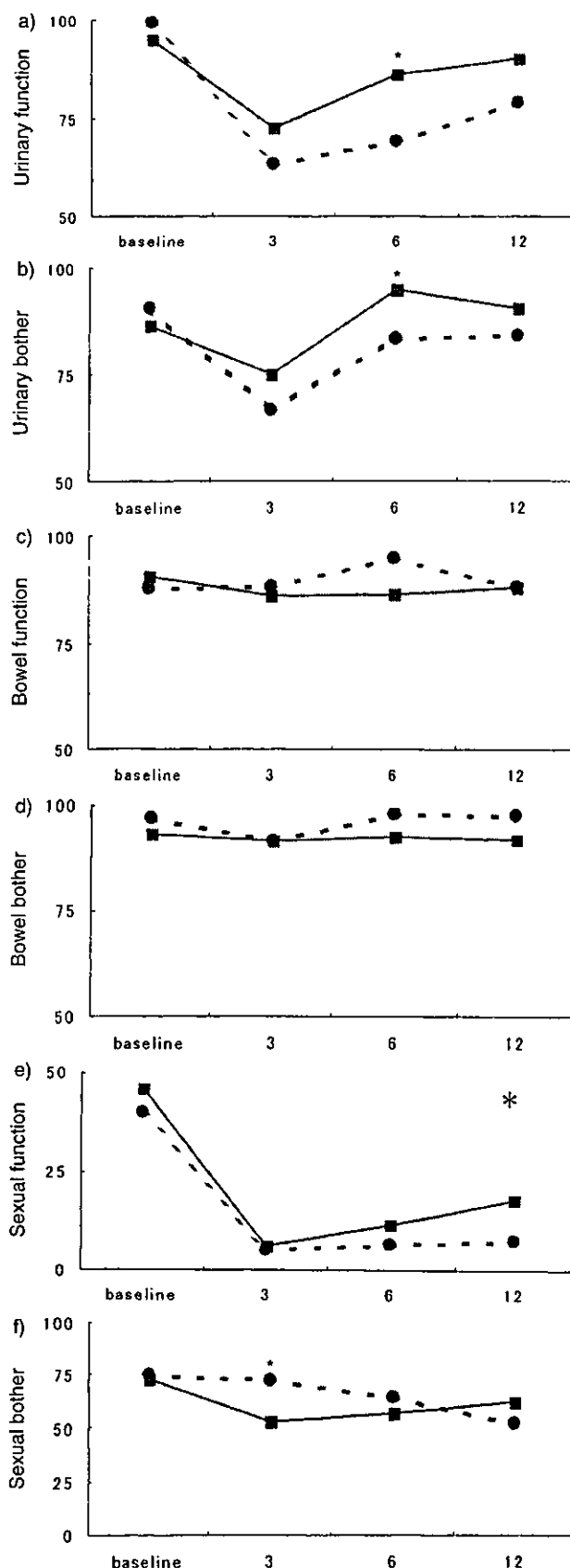
Table 4 University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index scores of patients in the age groups

	54–65 years	66–77 years	P-value
Number of patients	25	47	–
Urinary function			
Baseline	96.0 ± 13.4	93.4 ± 13.1	0.171
3 months	73.1 ± 24.0	67.9 ± 27.3	0.498
6 months	87.7 ± 20.5	75.5 ± 25.2	0.039
12 months	85.1 ± 17.3	79.1 ± 24.7	0.122
Urinary bother			
Baseline	90.5 ± 20.5	83.9 ± 20.1	0.063
3 months	80.8 ± 23.8	69.2 ± 33.6	0.169
6 months	94.2 ± 14.7	86.2 ± 26.5	0.195
12 months	88.2 ± 19.3	83.9 ± 27.0	0.351
Bowel function			
Baseline	92.0 ± 11.0	87.8 ± 12.5	0.773
3 months	85.6 ± 22.6	85.6 ± 15.3	0.514
6 months	86.5 ± 13.5	88.3 ± 16.3	0.119
12 months	88.7 ± 10.4	86.9 ± 16.7	0.812
Bowel bother			
Baseline	94.8 ± 16.9	90.6 ± 17.1	0.792
3 months	95.2 ± 14.2	92.4 ± 17.7	0.454
6 months	93.3 ± 18.1	92.6 ± 14.7	0.741
12 months	90.8 ± 19.0	90.1 ± 16.9	0.778
Sexual function			
Baseline	43.5 ± 23.3	23.7 ± 21.0	<0.001
3 months	7.1 ± 10.6	6.0 ± 8.9	0.303
6 months	10.1 ± 11.8	8.7 ± 11.0	0.259
12 months	16.0 ± 16.9	7.9 ± 11.2	0.023
Sexual bother			
Baseline	77.6 ± 25.3	72.2 ± 27.3	0.414
3 months	46.2 ± 35.8	63.4 ± 30.5	0.034
6 months	51.0 ± 29.6	66.5 ± 30.5	0.031
12 months	48.7 ± 28.2	68.6 ± 31.7	0.037

Data are presented as mean ± SD. Each domain is scored from 0 to 100 with higher scores representing better quality of life.

higher than that of the NS group (65.7 compared to 68.0, $P = 0.26$). At baseline, there was no difference in any QOL scores between the two groups. Both groups had low scores of urinary function just after treatment. However, at 6 months the scores of the NS group were better than those of the NNS group (86.5 compared to

Fig. 1 Longitudinal changes in mean University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index (UCLA PCI) scores of the six scales (urinary function, urinary bother, bowel function, bowel bother, sexual function, sexual bother) between the nerve sparing (■, NS) group and the non-nerve sparing (●, NNS) group. The Y axis shows the UCLA PCI scores, with higher scores representing better outcomes. Asterisks indicate statistically significant differences ($P < 0.05$).



69.8, $P < 0.05$). No differences were observed in the bowel domain at any of the postoperative periods. Both groups had low scores of sexual function after RP. At 12 months after surgery, the NS group had significantly improved sexual function compared to the NNS group (16.9 compared to 5.9, $P < 0.05$). Furthermore, there was a tendency for the sexual function scores of the younger patients (60 years old or younger) in the NS group to continue to recover more rapidly over the following year following treatment (50.2 at baseline, 7.7 at 3 months, 11.4 at 6 months and 19.6 at 12 months).

Discussion

In contrast to earlier studies that evaluated QOL after treatment in cross-sectional analyses, we followed up patients prospectively for up to a year after diagnosis and treatment.^{15,16} The tendencies we observed indicated that, in several domains, most patients had a rapid recovery to the preoperative baseline of general HRQOL by 6 months postoperatively. In particular, patients undergoing RP had significant declines in physical domains, such as role limitations due to physical problems and bodily pain, but had significant improvements in these scores in the following 6 months, with values returning almost to pretreatment levels. Furthermore, mental health, classified as the mental domain of SF-36, revealed that some postoperative groups had higher scores than the preoperative group. According to Talcott *et al.*, SF-36 scores initially decreased during the postoperative stage, but recovered to baseline by 12 months.⁶ Braslis *et al.* stated that tension levels prior to RP are likely to be elevated by the anticipation of major surgery, the recent diagnosis of malignancy and fear of surgical outcome.¹⁷ They found that, after surgery, with the relief accompanying the perceived cure, the tension level was reduced and a reduction in tension was correlated with a reduction in feelings of confusion, depression and anger - a finding similar to ours.

Urinary incontinence after RP is multifactorial in nature. Since definitions vary widely, it is difficult to evaluate the true rate of post-prostatectomy urinary incontinence. In one national sample from the USA, incontinence requiring the use of pads was found in 39% of men after perineal prostatectomy and 56% of men after RP.¹⁸ Catalona and Bigg defined continence as the absence of the need to wear pads to keep outer garments dry and included in this definition 'men with occasional leakage of one or two drops of urine with severe abdominal straining'.¹⁹ In their series, incontinence was observed in 6% of patients. In a contempo-

rary series of 156 patients undergoing RP, Leach *et al.* reported that 3 months after surgery, 72% of men required no or only a single protective pad and 87% indicated that they experienced no bother or only slight bother from incontinence.²⁰ According to the present survey, depending on the information reported by patients, it appears to be difficult for patients treated with RP to return to the baseline. However, younger patients noted sufficient improvement in urinary function after one year. Interestingly, the recovery from urinary bother was observed early at 3 months and in the remaining postoperative periods, showing that postoperative incontinence, if any, was minimal in the majority of the patients and their problems were not so severe. Recent longitudinal investigations have shown that, while declines in urinary function are quite common in the first few months following RP, this function improves substantially one year after treatment.^{21,22} In the longitudinal study by Litwin *et al.*, 61% of men treated with RP had reportedly recovered pretreatment urinary function one year after treatment.²³

Regarding pelvic symptoms, no differences in bowel dysfunction and its associated bother were observed between the preoperative groups and any of the postoperative groups. This finding is not surprising, since RP is unlikely to have a great effect on rectal function.

Although the majority of postoperative patients reported good general HRQOL, significant deterioration of sexual function and sexual bother were observed throughout the postoperative periods. The present study, using the SF-36 and the PCI, both of which are used worldwide, could provide various kinds of useful information for patient-centered outcome evaluations. Kakehi suggested that Japanese patients with decreased sexual activity felt less sexual dissatisfaction than American patients.¹⁴ Moreover, the deterioration of sexual activity did not appear to impact HRQOL in Japanese as much as in American patients.²⁴ However, the ages in the present study groups were higher than those of the American study, suggesting a possible influence of age on sexual domains. Although the small number of patients might limit the reliability of our results, younger patients may have higher expectations, care more about sexual function at baseline and, therefore, report lower sexual bother scores due to postoperative sexual dysfunction. Accordingly, greater emphasis needs to be placed on the risk of postoperative erectile dysfunction in preoperative counseling. Further studies are necessary to examine the impact of demographic factors such as age, ethnicity and marital status on HRQOL in men who are treated for localized prostate cancer.

In recent years, an anatomical approach to preserving the neurovascular bundles that control erection has been used in certain men. The reported potency rates of nerve-sparing RP have varied widely in published studies, from 18% to 63%.²⁵⁻²⁷ Gratnek *et al.* reported that there were much higher levels of potency and continence after nerve sparing RP.²⁸ The present study revealed that men who underwent nerve-sparing RP had a more rapid recovery of urinary function than those in the non-nerve-sparing RP group. Furthermore, the sexual function score of the younger patients in the NS group was better than that in the NNS group one year after surgery. However, both groups scored significantly lower than the baseline level, which might show no differences of sexual bother score. Definitive conclusions regarding the nerve-sparing procedure are difficult to draw, as men who choose it show better postoperative HRQOL scores, not only in regard to disease specific HRQOL, such as urinary and sexual function, but also in general HRQOL. Compared to those who do not choose nerve-sparing RP, those who choose this procedure often have better prognoses, less extensive disease, better pretreatment functional status and, most importantly, better pretreatment sexual function. Without randomized studies, the superiority of this procedure over standard RP cannot be definitively determined.

We acknowledge several limitations in this prospective observational study. Firstly, the present study had relatively few patients, consistent with its design as a feasibility study of longitudinal collection and we did not have a sufficient length of follow-up. Secondly, trends in HRQOL might differ for these individuals. A selection bias may have occurred with regard to patients who agreed to participate in this study. Adjusting for these factors may alter the results in the sexual or urinary domains of disease specific HRQOL.

Despite these limitations, our findings must be confirmed or refuted by the longitudinal data of others. Ethnic or cultural differences in the human cost related to localized prostate cancer treatment also appear to be important. Cross-cultural comparative studies of the changes in disease-specific HRQOL using common instruments will certainly contribute to the global advancement of outcome assessment following treatment for localized prostate cancer. A richer understanding of the changes in HRQOL after RP will enable physicians to provide clinically relevant information that allows patients who elect surgery to be comfortable with their choices. Our goal is to provide data on changes in HRQOL to assist physicians in counseling patients in the selection of the preferred treatment for prostate cancer.

Conclusions

We performed a longitudinal survey of HRQOL after RP in Japanese men. Despite reports of problems with sexuality and urinary continence, general HRQOL was mostly unaffected by RP after 6 months. Although there was a substantial decrease in urinary function, recovery from urinary bother was rapid. Deterioration of the sexual domain was remarkable throughout the postoperative period. Therefore, careful attention should be given to this issue in preoperative counseling, especially in younger patients.

Acknowledgments

This work was supported in part by a grant from the Ministry of Health and Welfare of Japan (11-10). We thank R. Toda for editorial assistance.

References

- 1 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimate of the world wide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int. J. Cancer* 1999; **80**: 827-41.
- 2 Arai Y, Egawa S, Tobisu K *et al.* Radical retropubic prostatectomy: Time trends, morbidity and mortality in Japan. *BJU. Int.* 2000; **85**: 287-94.
- 3 Mettlin CJ, Murphy GP, Babaian RJ *et al.* Observations on the early detection of prostate cancer from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1997; **80**: 1814-17.
- 4 Barry MJ. Quality of life and prostate cancer treatment (editorial comment). *J. Urol.* 1999; **86**: 1632-4.
- 5 Litwin MS, Flanders SC, Pasta DJ *et al.* Sexual function and bother after radical prostatectomy or radiation for prostate cancer: multivariate quality-of-life analysis from CaPSURE. *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. Urology* 1999; **54**: 503.
- 6 Talcott JA, Rieker P, Clark JA *et al.* Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer; results of a prospective cohort study. *J. Clin. Oncol.* 1998; **16**: 275.
- 7 Arai Y, Okubo K, Aoki Y *et al.* Patient-reported quality of life after radical prostatectomy. *Int. J. Urol.* 1999; **6**: 78-86.
- 8 Namiki S, Tochigi T, Kuwahara M *et al.* Health related quality of life after radical prostatectomy in Japanese men with localized prostate cancer. *Int. J. Urol.* 2003; **10**: 643-50.
- 9 Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. *Campbell's Urology*, 6th edn Philadelphia: W.B. Saunders 1992, 2865-86.
- 10 Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ.* 1993; **2**: 217.
- 11 Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form

- health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care* 1992; **30**: 473.
- 12 Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Brook RH. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Med. Care* 1998; **36**: 1002-12.
 - 13 Fukuhara S, Ware JE Jr, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 health survey. *J. Clin. Epidemiol.* 1998; **51**: 1045-53.
 - 14 Kakehi Y, Kamoto T, Osamu O, Arai Y, Litwin MS, Fukuhara S. Development Japanese version of the UCLA Prostate Cancer Index: a pilot validation study. *Int. J. Clin. Oncol.* 2002; **7**: 306-11.
 - 15 Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Leach GE *et al.* Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA* 1995; **273**: 129-35.
 - 16 Shrader-Bogen CL, Kjellberg JL, McPherson CP *et al.* Quality of life and treatment outcomes. *Cancer* 1997; **79**: 1977-86.
 - 17 Braslis KG, Santa-Cruz C, Brickman AL, Soloway MS. Quality of life 12 months after radical prostatectomy. *Br. J. Urol.* 1995; **154**: 1420-25.
 - 18 Bishoff JT, Motley G, Optenberg SA. Incidence of fecal and urinary incontinence following radical peritoneal and retropubic prostatectomy in a national population. *J. Urol.* 1998; **160**: 454-8.
 - 19 Catalona WJ, Bigg SW. Nerve-sparing radical prostatectomy in the management of prostatic cancer: Evaluation of results after 250 patients. *J. Urol.* 1990; **143**: 538-44.
 - 20 Leach GE, Trockman B, Wong A, Hamilton J, Haab F, Zimmern PE. Post-prostatectomy incontinence: urodynamic findings and treatment outcomes. *J. Urol.* 1996; **155**: 1256-9.
 - 21 Potosky A, Legler J, Albertsen P *et al.* Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J. Natl Cancer Inst.* 2000; **92**: 1582-92.
 - 22 Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS *et al.* Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: The prostate cancer outcomes study. *J. Am. Med. Assoc.* 2000; **283**: 354-60.
 - 23 Litwin MS, Mcguigan KA, Shpall AI, Dhanani N. Recovery of health related quality of life in the year after radical prostatectomy: Early experience. *J. Urol.* 1999; **161**: 515-19.
 - 24 Litwin MS, Melmed GY, Nakazon T. Life after radical prostatectomy: a longitudinal study. *J. Urol.* 2001; **166**: 587-92.
 - 25 Talcott JA, Reiker P, Probert KJ *et al.* Patient reported impotence and incontinence after nerve-sparing radical prostatectomy. *J. Natl Cancer Inst.* 1989; **16**: 1117-23.
 - 26 Litwin MS, Flanders SC, Pasta DJ, Stoddard ML, Lubeck DP, Henning JM. Sexual function and bother after radical prostatectomy or radiation for prostate cancer: multivariate quality-of-life analysis from CaPSURE. *Urology* 1999; **54**: 503-508.
 - 27 Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J. Urol.* 1993; **150**: 905-907.
 - 28 Gralnek D, Wessells H, Cui H. Differences in sexual function and quality of life after nerve sparing and non-nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J. Urol.* 2000; **163**: 1166.

局所前立腺癌に対する外科療法

荒井 陽一 齋藤 誠一 並木 俊一
石戸谷 滋人 佐藤 信

Radical prostatectomy for localized prostate cancer

Yoichi Arai, Seiichi Saito, Shunichi Namiki, Shigeto Ishidoya, Makoto Satoh
Department of Urology, Tohoku University Graduate School of Medicine

Abstract

With widespread use of PSA screening, radical prostatectomy has gained popularity among Japanese urologists over the last decade. Recent understanding of pelvic anatomy and improvement in surgical technique have substantially reduced its morbidity. Early recovery of urinary continence is possible and improvement of sexual function after surgery may be enhanced by use of sildenafil and nerve reconstructive surgery. As prostate cancer is increasingly diagnosed at early stages and therefore with more favorable survival outcomes, the basis on which patients select primary therapy has shifted toward considerations of health-related quality of life. Accordingly, QOL assessment has become an important form of outcomes based research that may weigh heavily on the treatment selection by patients.

Key words: radical prostatectomy, quality of life, prostate cancer

はじめに

前立腺全摘術は、限局性前立腺癌に対する最も根治性の高い治療法の一つである。現在、種々のアプローチ法が行われているが、恥骨後式前立腺全摘術が最も普及している¹⁾。一方、腫瘍の根治性を確保しつつ排尿機能や性功能を温存する、という目標もクリアする必要があり、適応決定や成績の評価には細心の注意が必要である。

本稿では標準術式である恥骨後式前立腺全摘術を念頭に置きながら、治療選択における考え方、治療成績、QOLを含めたアウトカム、などについて概説する。

1. 局所前立腺癌に対する治療選択の過程

癌の診断や治療の過程では、医療者側が疾患全般の客観的な医療情報を提供し、患者自身が生活様式や価値観と照らし合わせて治療法を決定することが重要である。前立腺癌の場合も同様であり、主にPSA高値で見つかる早期癌においてはその自然史が十分理解されていないこともあり、患者参加型の治療法決定が重視されなければならない。当科では前立腺生検で癌が見つかった場合、文書による簡単な説明とともに米国NCI患者用癌情報PDQの日本語版ホームページ(<http://www.ncijapan.com>)へのアクセスを勧めている。癌の診断の後、患者自身が十

分な情報を得るために、ある程度の時間的余裕が必要であり、この間に病期診断のための画像診断検査を並行して進める。

臨床病期診断が確定すると、悪性度(前立腺癌では Gleason score), PSA 値などのデータを総合的に判断し、病理学的病期の予測や予後に対する見通しなどについての情報まで提供できる。これらの情報に基づいて、考えられる治療選択肢と治療後の経過(治療成績と QOL に対する影響)についての詳細な説明を行う。患者はこれらの情報を整理統合し、自分に最も適した治療方法を選択することになる。

2. 前立腺全摘術の適応とノモグラム

前立腺癌の治療法決定に臨床病期、悪性度など腫瘍側因子が重要であることは論をまたないが、患者年齢も同程度に重要である。特に前立腺全摘術の適応は、期待余命が少なくとも 10 年以上(理想的には 15 年以上)あることが世界的なコンセンサスとなっている。すなわち高齢者にむやみに侵襲の高い治療法を行っても生存期間の延長につながらないばかりか、QOL 低下のみが残ることになることを肝に銘じるべきである。臨床病期、Gleason score, PSA 値の臨床パラメータを用いて病理学的病期を予測するノモグラムが提案されており、適応決定の重要な参考となる。臨床病期の中でも特に PSA 高値で見つかる触知不能(T1c)癌は幅広いスペクトラムを有している。2001 年、Partin らは主にこの T1c 癌に焦点を当てた新しいノモグラムを作成している²⁾。ただし、米国で使われているノモグラムが、そのまま我が国で使用可能かどうかについては不明な点も多く、注意が必要である。現在、日本版ノモグラム作成プロジェクトが進行中であり、その完成がまたれるところである。

3. 神経温存の適応

前立腺全摘術で性功能温存のためには、少なくとも片側の勃起神経が温存されることが必須である。また神経温存が術後の尿禁制に影響することも報告されている。現時点で神経温存の

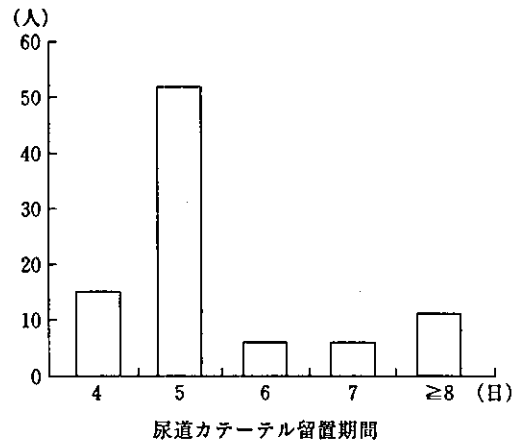


図 1 前立腺全摘術後の尿道カテーテル留置期間 (n=90)

約 90% では術後 1 週間以内の留置期間である。

適応を確実に判断できる明確な基準は存在しない。生検で癌が証明された患側はすべて神経切除を行う、という厳しい基準で行っている施設もあれば、一定の生検所見を満たした場合に神経温存をする、という施設まで様々である。著者らの施設における神経温存の基準は必ずしも一様ではないが、直腸診で触知しない、生検所見で被膜側に癌が存在しない、Gleason grade 4 未満である、生検内の癌長が 3 mm 以下である、などを参考としている。T1c 癌で腫瘍が前立腺の前方に分布していることが予想される場合は、両側温存の良い適応になる。もちろん、患者側の希望の有無も重要な判断基準になる。

4. 前立腺全摘術の周術期合併症

手術経験の蓄積に伴って周術期合併症は年々減少傾向にある¹⁾。術後の尿道カテーテル留置期間も短縮される傾向にあり、ちなみに東北大学病院での最近の 90 例では、術後カテーテル留置期間の中央値は 5 日間(4-21 日間)であった。約 3/4 の症例で 5 日以内に抜去されている(図 1)。カテーテル抜去直後の一過性排尿困難が 4.4%、尿道吻合部リークによるカテーテル留置延長が 4.4%であった。尿禁制回復の点でもカテーテル抜去直後から良好な症例が増えていく。24 時間パッドテスト=0g の割合は、カ

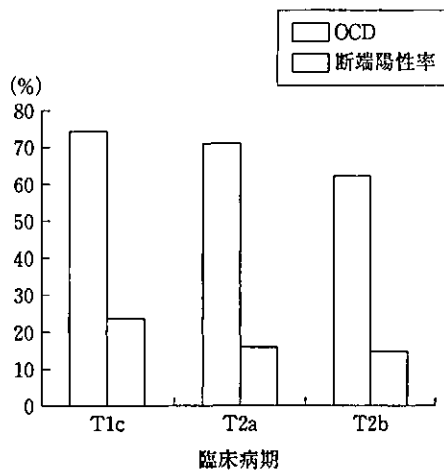


図2 臨床病期別の organ-confined disease (OCD) の割合と外科切除断端陽性率 (n=207)

テーテル抜去直後で58%，抜去5日目で82%であった³⁾。

5. 前立腺全摘術の成績

著者が所属していた倉敷中央病院泌尿器科における過去10年間の成績を示す。1993-2003年まで手術単独治療が行われたT1/T2前立腺癌は207例であった。臨床病期別ではT1c 152例，T2a 42例，T2b 13例，である。病理組織学的にorgan-confined disease (OCD)はT1c 74.3%，T2a 71.4%，T2b 61.5%であった(図2)。切除断端陽性率はT1c 24.3%，T2a 16.7%，T2b 15.3%でT1c症例の断端陽性部位の半数以上は前立腺尖部に認められた。触知不能癌の腫瘍分布に関する研究では尖部の前方で最も密度が高いことが報告されている⁴⁾。T1c症例の手術ではDVC処理を含めた尖部の確実な剥離が最も重要である。症例全体の3年，5年PSA無再発率はそれぞれ77%，67%であった。T1cとT2aの成績はほぼ同等であった。進展度別では，OCDの3年，5年PSA無再発率はそれぞれ88%，84%と良好であった。しかしnon-OCDではそれぞれ，43%，13%と有意に不良であった。今後ノモグラムなどの利用により，手術によって真に利益を受ける症例をより厳密に選択することが必要である。

6. QOLを含めたアウトカム評価

PSA時代に発見される早期前立腺癌の治療オプションは多様である。しかし，良い適応のもとで選択されれば，それぞれの治療成績にはあまり大きな差がないことが予想されている。また早期前立腺癌治療後の経過は比較的長い。患者側からみたアウトカム評価の重要性が強調されるゆえんである。治療後のQOLの回復過程に関する客観的な情報支援は，患者の臨床決断を助けるとともに医療者と患者との良好な関係を形成するのに極めて重要である。

著者らはこれまで前立腺癌治療法別のQOL回復過程に関し，多施設共同前向き研究を行ってきた⁵⁾。それによれば身体的QOLでは術後早期にやや低下するものの，6カ月目には術前と同じレベルまで回復していることが明らかとなっている。精神的QOLでは，術後の方が有意に良好であった(図3)。これは癌の告知や手術を間近に控えて低下したQOLが術後に回復してくるとも解釈できよう。疾患特異的QOLの変化についてはUCLA Prostate Cancer Indexを用いて検討した。排尿機能は術後3カ月で有意に低下している。その後徐々に回復するが，12カ月の時点でも術前状態までは回復していないことがわかる(図4)。一方，排尿負担感(排尿機能に並行して術後早期に悪化するものの，6カ月目には術前状態まで回復している。このことは，6カ月以降は尿失禁が残存するものの，前述したようにその程度は軽くQOLへの影響は少ないことが推察できる。特に若年者では排尿機能の回復が良好であった。これに対して性機能と性負担感の回復は不良であり，12カ月においても有意な改善は得られていない(図5)。年齢別にみると若年者では高齢者に比べて術後の性機能回復が良好な傾向が認められるが，それにもかかわらず性負担感(性機能回復過程とその程度について，十分な理解を得ておくことが重要である。