

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K11622

研究課題名(和文) ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術後患者のQOLの特徴と関連因子の経年的比較

研究課題名(英文) Health Related Quality of Life in Japanese Patients with Localized Prostate Cancer: Comparative Retrospective Study of Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy Versus Radiation Therapy

研究代表者

三好 陽子 (MIYOSHI, Yoko)

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号：80746967

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：限局性前立腺がん患者におけるHRQOL について、RARPと放射線療法後を遡及的に比較することを目的とした。2010年10月から2014年12月までの間に大学病院で治療を受けたRARP群154人と放射線療法群(IMRT群41、LDR群35、LDR + EBRT群18)について、治療前と治療後1、3、6、12、24か月にSF-8健康調査を実施した。RARP群のPCS中央値は、治療後1か月は放射線療法群より有意に低かったが、3か月後には差がなくなり、6、12、24か月後には有意に高くなった。MCS中央値についても、治療後1か月は放射線療法群より有意に低かったが、3か月後以降は差がみられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

根治的前立腺切除術および放射線療法は、限局性前立腺がんの標準的な治療法である。複数ある治療法の中から治療選択するには、患者の年齢、パフォーマンスレベル、合併症などの医療情報だけでなく、治療後の生活の質への影響も考慮することが重要である。患者・家族にとって、異なる治療法の中から選択することは容易ではない。医療従事者は、決定が下される前に治療に関するあらゆる情報を提供し、自己決定を支援することが望ましい。本研究成果から得られた知見は、前立腺がん患者にとって、治療法選択時の貴重な判断材料となるだけでなく、医療従事者にとっても患者の意思決定支援に役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：Our purpose was to compare HRQOL after RARP versus radiation therapy in Japanese patients with localized prostate cancer retrospectively. Patients receiving RARP or radiotherapy at Tottori University Hospital between October 2010 and December 2014 were enrolled in a retrospective observational study with follow-up for 24 months to December 2016. The SF-8 Health Survey was performed before treatment and 1, 3, 6, 12, and 24 months post-treatment. Complete responses to the questionnaire were obtained from 154/227 patients receiving RARP, 41/67 patients receiving IMRT, 35/82 patients receiving LDR, and 18/28 patients given LDR + EBRT. The median PCS score of the SF-8 Health Survey was significantly lower at 1 month after prostatectomy than radiotherapy, but was similar for both treatments at 3 months, and was significantly higher at 6, 12 and 24 months after prostatectomy. The median MCS score was also significantly lower in the prostatectomy group at 1 month, but not from 3 months onwards.

研究分野：保健学

キーワード：限局性前立腺がん ロボット支援前立腺全摘除術 放射線療法 健康関連QOL SF-8 治療選択 意思決定支援

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 申請者の所属する大学の医学部附属病院では、局所性前立腺がん患者に対し、2010年にロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術(以下、RARP)を導入し、5年間に200例以上の実績を挙げている。非RARP患者の排尿障害に関する先行研究は散見するが、RARPを受けた患者の健康関連QOL(以下、HRQOL)評価に関する研究はほとんど行われていない。

(2) 根治的前立腺切除術および放射線療法は、限局性前立腺がんの標準的な治療法である。複数ある治療法の中から治療選択するには、患者の年齢、パフォーマンスレベル、合併症などの医療情報だけでなく、治療後のQOLへの影響も考慮することが重要である。患者・家族にとって、異なる治療法の中から選択することは容易ではない。医療従事者は、決定が下される前に治療に関するあらゆる情報を提供し、自己決定を支援することが望ましい。

2. 研究の目的

(1) 限局性前立腺がんの日本人患者におけるRARPと放射線療法後のHRQOLを遡及的に比較すること

3. 研究の方法

(1) 対象は、申請者の所属する大学の医学部附属病院において、2010年10月から2014年12月までにRARPまたは放射線療法を受けた限局性前立腺がん患者で、その内訳は、RARP群227人、放射線群177人であった。なお、放射線療法群は、強度変調放射線治療(以下、IMRT)67人、永久挿入密封小線源療法(以下、LDR)82人、LDR併用外照射療法(以下、LDR+EBRT)28人であった。

(2) データ収集について、HRQOLは、日本版のSF-8健康調査(以下、SF-8)を用いて評価し、治療前および治療後1、3、6、12、24か月のフォローアップ期間について後ろ向きに調査した。SF-8のカットオフ値は50に設定され、スコアが高いほどQOLが高いことを示す。SF-8の使用許諾は、iHope International(京都、日本)から取得した。

(3) 分析方法について、SF-8の内部整合性は、Cronbachの係数の算出、データの正規性は、Shapiro-Wilk検定を用いて確認した。人口統計学的特徴は、記述統計を用いた。RARP群と放射線療法群における年齢と前立腺特異抗原(以下、PSA)の群間比較は、Kruskal-Wallis検定、またClinical stage、Gleason scoreおよびNCCN clinical riskの群間比較はCramerの関連係数を算出し評価した。治療前のHRQOLの群間差を確認するために、独立変数を病理学的stage、従属変数を治療法として、多重ロジスティック回帰分析を用いた。フォローアップ期間におけるRARP群と放射線療法群のHRQOLスコアの比較については、一般線形モデル(反復測定)を用い、有意差が認められた場合には、Scheffeの多重比較法を用いて具体的な群間の差をそれぞれ確認した。SF-8スコアと年齢、治療前PSA値の関係については、Spearmanの順位相関係数を用いて相関関係を確認した。 $P < 0.05$ (両側)を有意差ありとした。なお、統計ソフトは、IBM SPSS Statistics for Windows (Version 25)を用いた。

(4) 倫理的配慮については、個人情報とプライバシー保護を遵守し、文書による対象への説明と自由意思による同意を得た。鳥取大学医学部倫理審査委員会承認を受けた。本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言(世界医師会1964年ヘルシンキ総会採択、その後の改正を含む)及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年12月文部科学省・厚生労働省告示第3号、その後の改正を含む)に従って本研究を実施した。

4. 研究成果

(1) フォローアップ期間にアンケートに完全回答した患者の割合は、RARP群67.8%(154/227)、IMRT群61.2%(41/67)、LDR群42.7%(35/82)、LDR+EBRT群64.3%(18/28)であった。対象の臨床的特徴の概要を表1に示す。治療前の平均年齢は、RARP群65.0歳、IMRT群71.6歳、LDR群68.2歳、LDR+EBRT群70.1歳、治療前の平均PSA(mg/dL)は、それぞれ9.7、27.1、7.5、4.7であり、PSAはIMRT群およびLDR+EBRT群よりRARP群で有意に低かった。Clinical stage、Gleason scoreと各治療群との関係を示すCramer's Vは、それぞれ0.37、0.35であり、関係は弱いことがわかった。表2に示すように、治療前の年齢およびPSAと平均SF-8スコアの間に関連関係はみとめられなかった。NCCN clinical riskは4群間で異なっていたが、NCCN clinical riskは治療法に影響はみとめられなかった(オッズ比:0.61)。

(2) SF-8の内部整合性について、Cronbach係数は0.9であった。図1は、フォローアップ期間中の各治療群のSF-8スコア(平均および標準偏差)の変化を示している。参考値として60~69歳の240人の日本人男性の平均値(2007年国民標準値)を表示した。本研究では、限局性前立腺がん患者の治療後24か月間のフォローアップ期間におけるHRQOLの特徴について

明らかとなった。RARP 群の治療後 1 か月の PCS は、放射線群より低い、3 か月後に回復し、6、12、および 24 か月は放射線療法群より良好であった。MCS も同様に、RARP 群の治療後 1 か月は放射線療法群より低く、3 ヶ月後にその差は消失し、その後フォローアップ期間において、治療法による差はなかった。

(3) 治療前のリスクバイアスの影響や生化学的再発リスクとの関連については留意が必要である。今後も症例数や長期追跡データの蓄積を継続する予定である。以上のことから、限局性前立腺がん患者の HRQOL は、RARP 術後 1 か月は放射線療法群より劣っていたが、術後 3 か月で回復し、6、12、24 か月後では放射線療法群より優れていたことを示唆した。これらの知見は、限局性前立腺がん患者にとって治療法選択時の貴重な判断材料となるだけでなく、医療従事者にとっても患者の意思決定支援に役立つことが期待される。

表 1. Characteristics of the patients

Variable	RARP <i>n</i> = 154	IMRT <i>n</i> = 41	LDR <i>n</i> = 35	LDR+EBRT <i>n</i> = 18
Pretreatment age (years)				
Mean ± SD	65.0 ± 6.4	71.6 ± 5.5**	68.2 ± 7.8	70.1 ± 6.7*
Range	48–76	60–80	44–81	57–80
Pretreatment PSA (mg/dL)				
Mean ± SD	9.7 ± 6.6	27.1 ± 28.2**	7.5 ± 2.7	24.7 ± 20.9**
Range	1.2–39.2	4.1–122.5	4.4–14.0	4.7–86.9
Clinical stage, <i>n</i> (%)				
T1c	32 (20.8)	1 (2.4)	8 (22.9)	2 (11.1)
T2a	72 (46.8)	10 (24.4)	22 (62.9)	6 (33.3)
T2b	6 (3.9)	5 (12.2)	0	4 (22.2)
T2c	31 (20.1)	0	5 (14.3)	2 (11.1)
T3a	12 (7.8)	18 (43.9)	0	4 (22.2)
T3b	1 (0.6)	7 (17.1)	0	0
Gleason score, <i>n</i> (%)				
≤ 6	33 (21.4)	2 (4.9)	14 (40.0)	0
7	68 (44.2)	6 (14.6)	20 (57.1)	5 (27.8)
≥ 8	53 (34.4)	33 (80.5)	1 (2.9)	13 (72.2)
NCCN clinical risk, <i>n</i> (%)				
Low	18 (11.7)	1 (2.4)	7 (20.1)	0
Intermediate	74 (48.1)	12 (29.3)	28 (80.3)	3 (16.7)
High	62 (40.3)	28 (68.3)	0	15 (83.3)

Kruskal-Wallis test with Bonferroni's correction: ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ (two-sided)

EBRT, external beam radiation therapy; IMRT, intensity-modulated radiation therapy; LDR, low dose rate brachytherapy; PSA, prostate-specific antigen; RARP, robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy; SD, standard deviation.

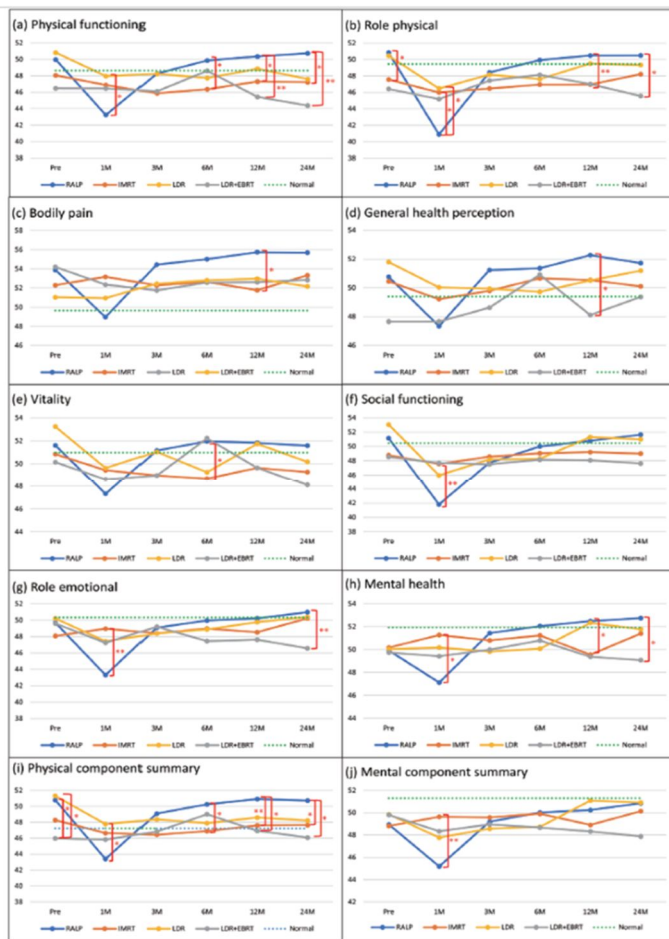
Significant differences between the RARP group and other groups were assessed by the Kruskal-Wallis test for age and prostate-specific antigen, or by Cramer's coefficient of association for clinical stage and Gleason score.

表 2. Correlations between age or preoperative PSA and the baseline SF-8 scores

<i>N</i> = 248	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS
Age	-0.068	-0.045	0.029	0.049	0.023	0.039	0.010	0.046	-0.047	0.078
Pretreatment PSA	0.056	0.095	0.006	-0.004	0.018	0.033	0.137	0.087	0.021	0.104

Spearman's rank correlation coefficients are shown.

BP, bodily pain; GH, general health perception; MCS, mental component summary; MH, mental health; PCS, Physical component summary; PF, physical functioning, RE, role emotional; RP, role physical; SF, social functioning, VT vitality.



☒ 1. Mean SF-8 scores in each group. Error bars

represent the standard deviation. RARP group: blue line; IMRT group: orange line; LDR group: yellow line; LDR+EBRT group: gray line; dashed green: national standard value. Although box-and-whisker plots are most frequently used for such data, a line graph has been employed here to facilitate comparison of multiple changes over time. Significant differences determined using the general linear model with Scheffé's test: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (two-sided).

1M, 1 month after treatment; 3M, 3 months after treatment; 6M, 6 months after treatment; 12M, 12 months after treatment; 24M, 24 months after treatment; Normal, national standard value; Pre, pretreatment.

< 引用文献 >

Douay YE, Soori Kumaran P, Agarwal M, Srivastava A, Grover S, Muda liar K, et al. A cohort study investigating patient expectations and satisfaction outcomes in men undergoing robotic assisted radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol*. 2011;43:405–15. PMID: 20700654.

The Japanese Urological Association. Clinical practice guideline for prostate cancer, Japanese Urological Association 2016 ed. Tokyo: Medical Review Co., Ltd; 2016.

Kakehi Y, Sugimoto M, Taoka R, committee for establishment of the evidenced-based clinical practice guideline for prostate cancer of the Japanese Urological Association. Evidenced-based clinical practice guideline for prostate cancer (summary: Japanese Urological Association, 2016 edition). *Int J Urol*. 2017;4:648–66. PMID: 28667698.

Namiki S, Egawa S, Baba S, Usui Y, Terachi T, Yoshimura K, et al. Quality of life after laparoscopic or open radical prostatectomy: Interim report on multi-institutional longitudinal study in Japan. *Japanese Journal of Endourology and ESWL*. 2004;17:211–5.

Wallerstedt A, Nyberg T, Carlsson S, Thorsteinsdottir T, Stranne J, Tyrirtzis SI, et al. Quality of life after open radical prostatectomy compared with robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol Focus*; 2019;5:389–98. PMID: 29366855.

Miyake H, Miyazaki A, Furukawa J Hinata N, Fujisawa M. Prospective assessment of time-dependent changes in quality of life of Japanese patients with prostate cancer following robot-assisted radical prostatectomy. *J Robotic Surg*. 2016;10:201–7. PMID: 26885662.

Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;62:405–17. PMID: 22749852.

Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;62:418–30. PMID: 22749850.

Sato M, Mori T, Shirai S, Kishi K, Inagaki T, Hara I. High-dose-rate brachytherapy of a single implant with two fractions combined with external beam radiotherapy for hormone-naïve prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:1002–9. PMID: 18448272.

Ghilezan M, Martinez A, Gustason G, Krauss D, Antonucci JV, Chen P, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy delivered in two fractions within one day for favorable/intermediate-risk prostate cancer: Preliminary toxicity data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:927–32. PMID: 22197086.

Ohashi T, Yorozu A, Saito S, Tanaka N, Katayama N, Kojima S, et al. Urinary and rectal toxicity profiles after permanent iodine-125 implant brachytherapy in Japanese men: Nationwide J-POPS multi-institutional prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 93:141–9. PMID: 26279031.

Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2012;1:112–27. PMID: 22001105.

Murray L, Henry A, Hoskin P et al and PROBATE group of GEC ESTRO. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: A systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol.* 2014;110:213–28. PMID: 24485765.

Fukuhara S, Suzukamo Y. *Manual of the SF-8 Japanese Version.* Kyoto: Institute for Health Outcomes and Process Evaluation Research; 2004.

Fukuhara S, Ware JE Jr, Kosinski M, Wada S, Gandek B, et al. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol.* 1998;1:1045–53. PMID: 9817122.

Zeliadt SB, Moynour CM, Blough DK, Penson DF, Hall IJ, Smith JL, et al. Preliminary treatment considerations among men with newly diagnosed prostate cancer. *Am J Manag Care.* 2010;6:121–30. PMID: 20455638.

Song L, Chen RC, Bensen JT, Knafl GJ, Nielsen ME, Farnan L, et al. Who makes the decision regarding the treatment of clinically localized prostate cancer-the patient or physician?: Results from a population-based study. *Cancer.* 2013;19:421–8. PMID: 22786794.

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. PMID: 7799493.

Shrader-Bogen CL, Kjellberg JL, McPherson CP, Murray CL. Quality of life and treatment outcomes: Prostate carcinoma patients' perspectives after prostatectomy or radiation therapy. *Cancer.* 1997;9:1977–86. PMID: 9149026.

McCammon KA, Kolm P, Main B, Schellhammer PF. Comparative quality-of-life analysis after radical prostatectomy or external beam radiation for localized prostate cancer. *Urology.* 1999;4:509–16. PMID: 10475363.

- ⑳ Lubeck DP, Litwin MS, Henning JM, Stoddard ML, Flanders SC, Carroll PR. Changes in health-related quality of life in the first year after treatment for prostate cancer: Results from CaPSURE. *Urology.* 1999;3:180–6. PMID: 9886609.
- ㉑ Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellhammer PF. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: Differences based on treatment modality. *J Urol.* 2001;166:947–52. PMID: 11490252.
- ㉒ Hashine K, Numata K, Koizumi T, Azuma K, Sumiyoshi Y. Health-related quality of life after radical prostatectomy or radiotherapy. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2005;96:495–502 (in Japanese). PMID: 15948410.
- ㉓ Yoshida K, Hiratsuka J, Jo Y, Imajo Y. Evaluation of short-term changes in the health-related quality of life of patients with localized prostate cancer receiving high-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy: Comparison with patients receiving radical retropubic prostatectomy. *Jpn Soc Ther Radiol Oncol.* 2006;18:99–106. DOI: 10.11182/jastro.18.99. Japanese with English abstract.
- ㉔ Walz J, Gallina A, Saad F, Montorsi F, Perrotte P, Shariat SF, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3576–81. PMID: 17704404.
- ㉕ Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, et al. Health outcome after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1582–92. PMID: 11018094.
- ㉖ Chen RC, Basak R, Meyer AM, Kuo TM, Carpenter WR, Agans RP, et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. *JAMA.* 2017;317:1141–50. PMID: 28324092.
- ㉗ Akakura K, Isaka S, Akimoto S, Ito H, Okada K, Hachiya T, et al. Long-term results of a randomized trial for the treatment of stages B2 and C prostate cancer: Radical prostatectomy versus external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities. *Urology.* 1999;54:313–8. PMID: 10443731.
- ㉘ S. Mohammad J, Laura NN, Larry TS. Recovery of urinary function after robotic-assisted laparoscopic prostatectomy versus radical perineal prostatectomy for early-stage prostate cancer. *Int Urol Nephrol.* 2018;50:2187–91. PMID: 30328088.
- ㉙ Chien GW, Slezak JM, Harrison TN, Jung H, Gelfond JS, Zheng C, et al. Health-related quality of life outcomes from a contemporary prostate cancer registry in a large diverse population. *BJU Int.* 2017;120:520–9. PMID: 28425193.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Miyoshi Yoko, Morizane Shuichi, Honda Masashi, Hikita Katsuya, Iwamoto Hideto, Yumioka Tetsuya, Kimura Yusuke, Yoshioka Shin-ichi, Takenaka Atsushi	4. 巻 63
2. 論文標題 Health Related Quality of Life in Japanese Patients with Localized Prostate Cancer: Comparative Retrospective Study of Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy Versus Radiation Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Yonago Acta Medica	6. 最初と最後の頁 55 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.33160/yam.2020.02.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計31件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 28件）

〔図書〕 計1件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉岡 伸一 (YOSHIOKA Shinichi) (00191544)	鳥取大学・医学部・教授 (15101)	
研究分担者	森實 修一 (MORIZANE Shuichi) (50419496)	鳥取大学・医学部附属病院・講師 (15101)	
研究分担者	武中 篤 (TAKENAKA Atsushi) (50368669)	鳥取大学・医学部・教授 (15101)	