

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

吉岡 まき

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題 目 : Additional Mid-Peripheral Biopsies to the Systematic Lateral-Peripheral Sextant Biopsy Provides an Improvement in Prostate Cancer Detection in Japanese Men (系統的辺縁領域外側 6 カ所生検に内側生検を追加することは日本人男性の前立腺癌検出率を改善する)

掲載誌 : Journal of St. Marianna University 2021; 12: 1-8

主査 鈴木 直
副査 小池 淳樹
副査 伊澤 直樹

[論文の要旨・価値] 近年本邦において罹患が増加傾向にある前立腺癌の診断には、数十年前から超音波ガイド下生検が用いられている。欧米では、前立腺癌の検出率を上げるために様々な生検様式が試されてきたが、日本人に対しては未だ十分とは言えない。著者らは、Terris らが報告した辺縁領域外側の 6 ヶ所を系統的な生検としてきたが、2004 年より辺縁領域内側 4 カ所を追加した 10 カ所生検を施行している。また生検時の合併症である感染症に対して高用量 Levofloxacin 単回投与をしてきたが、2009 年から Flomoxef sodium を追加している。

そこで本研究では、①辺縁領域内側の 4 カ所を追加することで前立腺癌の検出率が改善するか？、②Flomoxef sodium 追加投与により感染合併症の発症を抑制できるか？、について検討が行われた。対象は、2003 年 1 月から 2016 年 11 月に聖マリアンナ医科大学病院本院において PSA 4.0ng/ml 以上で、かつ初回の経直腸的前立腺生検が施行された 1,541 症例（6 カ所生検群：251 例、10 カ所生検群：1,290 例）である。生検は経直腸的超音波ガイド下で 18 ゲージ組織採取用穿刺針を用いて、両側の辺縁領域外側の前立腺尖部、中部、底部より採取し（6 カ所生検）、10 カ所生検はさらに両側の辺縁領域内側の前立腺中部、底部より 4 カ所を追加採取した。感染予防のために生検前日から Levofloxacin 500mg を内服投与とし、2009 年 4 月からは生検直前に Flomoxef sodium 500mg の静脈内投与を追加した。解析項目は年齢、血清 PSA 値、前立腺体積、癌が検出された生検本数、合併症（急性前立腺炎、迷走神経反射、尿閉、出血、精巣上体炎）とした。解析の結果、10 カ所生検では 6 カ所生検と比べて、前立腺癌の検出率が有意に高かった（44.2% vs 51.0%、 $p=0.0047$ ）。PSA 値 4.0-10.0ng/ml のサブグループでは 10 カ所生検群で前立腺癌の検出率は有意に高値であり（28.7% vs 38.5%、 $p=0.032$ ）、また臨床的意義のない癌の検出率は両群間で有意差を認めなかった（7.5% vs 5.2% $p=0.367$ ）。なお、10 カ所生検で癌が検出された患者 659 人のうち、56 人（8.5%）は内側 4 カ所のみで癌を認めた。一方、合併症に関しては、6 カ所生検群より 10 カ所生検群で急性前立腺炎の発症率が増加したが、Levofloxacin 内服に Flomoxef sodium 静脈内注射を追加したことにより顕著に低下した（4.6% vs 0.4%、 $p<0.0001$ ）。

欧米諸国からの報告では、内側の追加生検は前立腺癌検出率向上に寄与しないとされていたが、本研究において内側追加生検によって、特に PSA 4.0-10.0ng/ml のサブグループで特に癌検出率が有意に高値となり、欧米からの報告とは異なる結果であった。以上より、日本人における前立腺癌の好発部位が欧米人と異なることが推察された。本研究成果として、経直腸的前立腺生検において、辺縁領域内側 4 カ所を追加生検することで監視療法の適応となる臨床的意義のない癌の検出率を増加させることなく、癌検出率が有意に高くなることが示された。そして、生検本数の追加は急性前立腺炎の発症率は 3.1%から 4.6%に増加させたが、予防投与として Flomoxef sodium を追加することにより抑制できることが明らかになった。

本研究において、適切な感染症対策を講じた上で著者らが考案した前立腺生検の工夫を行うことで、日本人の前立腺癌の検出率を上げることが明らかにされたことから、本研究成果は医学的に大変価値が高い論文であると思われる。

[審査概要] 教育棟 5 階セミナー室 6 において主査、副査 2 名、陪席 5 名のもと審査が行われた。まず申請者による約 20 分間のプレゼンテーションが行われ、良くデザインされたスライドを用いた分かりやすい的確な発表が行われた。40 分の質疑では、多数症例を解析した大変意義のあるデータではあるが、症例の選択法等のセレクションバイアスに関して、前立腺癌の罹患が近年増加していることが検出率増加に繋がった可能性に関して、その後の治療介入に関して、そして生検担当者の手技による検出率や感染率に関するバイアスに関して、さらに現在の前立腺生検の実情など深い討論が展開されたが、申請者は的確に真摯に回答した。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 申請者は、研究の背景や要点、将来の展望に併せて、本研究の限界に関しても真摯にかつ明確に発表していた。外国語試験は参考文献の一部を課題として行ったが、読解力はあると評価した。申請者は十分な専門知識と研究遂行能力を持ち、その人柄を含め、学位授与に値する素晴らしい人物であると判断した。