

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する
標準的治療法の確立に関する研究

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 内藤 誠二

平成21（2009）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する
標準的治療法の確立に関する研究

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 内藤 誠二

平成21（2009）年 3月

研究報告書目次

目 次 (1)

I. 総括研究報告	
早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究 内藤 誠二	1
II. 分担研究報告	
1. 根治的前立腺摘除術後のPSA再発に関する臨床的検討 賀本 敏行	3
2. 根治的前立腺摘除術後のPSA再発に関する臨床的検討 羽瀧 友則	4
3. 根治的前立腺摘除術後のPSA再発に関する臨床的検討 大家 基嗣	5
4. 根治的前立腺摘除術後のPSA再発に関する臨床的検討 平尾 佳彦	6
5. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討 佐藤 威文	7
6. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討 篠原 信雄	8
7. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討 後藤 百万	9
8. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討 住吉 義光	10
9. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討 小松原秀一	11
10. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討 藤澤正人	12
11. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討 額川 晋	13
12. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討 藤元 博行	14
13. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討 宇佐美 道之	15

目 次 (2)

14. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討 川島 清隆	16
15. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討 栃木 達夫	17
16. 転移性前立腺癌に対する新規治療法の開発に関する研究 野口 正典	18
17. 早期前立腺癌に対する根治術後のQOLの解析と新たなbiomarkerの開発に関する研究 笈 善行	19
18. 早期前立腺癌に対する根治術後のQOLの解析と新たなbiomarkerの開発に関する研究 中川 昌之	20
19. 前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究 塚本 泰司	21
20. 前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究 宮永 直人	22
21. 前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子・蛋白解析研究 市川 智彦	23
22. 早期前立腺癌に対するミニマム創根治術後の排尿機能に関する検討 野村 照久	24
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	25
IV. 研究成果の刊行物・別刷	29

I 総括研究報告書

早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究

研究代表者 内藤誠二

研究要旨

「早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究」（phase III 試験）を継続している。

研究代表者氏名： 内藤誠二
所属機関名、職名：九州大学大学院医学研究院
泌尿器科学分野、教授

セキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。研究の第三者的監視：JCOGは厚生労働省がん研究助成金指定研究5班（17指-1～5）を中心に、同計画研究班6班および厚生労働科学研究費がん臨床研究事業22研究班、計33班の任意の集合体であり、JCOGに所属する研究班は共同で、Peer reviewと外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOGのプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。

A. 研究目的

限局性前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後のPSA再発患者に対して、内分泌療法前に放射線療法を行うことの臨床的有用性を、内分泌療法単独とのランダム化比較試験により評価し、標準的治療法の確立を目指す。Primary endpointは抗アンドロゲン剤（ピカルタミド）のTime-to-Treatment Failure (TTF)とし、secondary endpointはプロトコル治療のTTF、全生存期間、臨床的無再発生存期間、放射線、抗アンドロゲン剤、LH-RHアナログの有害事象、QOLとした。

B. 研究方法

登録時に適格患者は以下のA群（内分泌療法群）かB群（放射線療法群）にランダム割付される。治療開始後、臨床再発またはPSA再発を認めた場合、または有害事象や患者拒否により治療継続が困難となった場合、Time to treatment failure (TTF)と判断する。A群では抗アンドロゲン剤による治療とその後のTTFに対するLH-RHアナログ治療をもってプロトコル治療とし、B群では前立腺床に対する64.8Gyの外照射、その後TTFを生じたらA群と同様の治療をもってプロトコル治療とする。本年度はプロトコル改訂を行い、登録期間は7年、追跡期間は登録終了後5年とし、総研究期間は12年に延長した。

（倫理面への配慮）

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化されている。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守している。

- 1) 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセ

C. 研究結果

1) 当研究はJapan Clinical Oncology Group (JCOG) にプロトコル審査及び、データマネージメントを依頼し研究を行なっている。H21年2月27日現在、131名の登録が得られているが、重篤な有害事象は認めていない。放射線治療の品質管理も良好である。2) 本研究は、H14-効果（がん）-030およびH17-がん臨床-003として採択され、H16年5月からの4年間に各群100名を目標に患者登録を開始した。登録症例数が予定を下回っていたことが問題であったが、全施設での適格患者の調査、参加施設の入れ替え、患者への説明医の固定、コアメンバーによる縮小班会議の定期的開催、説明パンフレットの作成、配布、カルテ用シール等の配布などの対策を行った結果、H20年1月からH21年2月末までに41例の登録があり、登録数は急増している。H20年9月には、登録数が100例を超え、中間解析を行った。その結果、JCOG効果安全性評価委員会から「研究の続行」を承認され、登録期間の延長を指示された。そのため、プロトコル改訂を行い、登録期間を7年、追跡期間は登録終了後5年とし、総研究期間を12年とした。今後も、患者を確実にrecruitすることで登録を推進し、目標症例数200例を達成したい。

D. 考察

登録患者数が当初の予定を下回っているが、H19年、H20年度は登録数が急増しており、さらなる登録推進のための工夫、努力を積極的に行って、試験の円滑な進行を図り、目標症例数200例を達

成したい。

E. 結論

H21年2月27日現在までに131名の患者登録を行い、プロトコール治療を実施中であるが、両群ともに治療による重篤な有害事象は認めていない。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Usami M, Akaza H, Arai Y, et al. Bicalutamide 80mg combined with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) versus LHRH-A monotherapy in advanced prostate cancer: findings from a phase III randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 10: 1-8, 2007.
2. Hinotsu S, Akaza H, Usami M, et al. Japan Study Group of Prostate Cancer (J-CaP).

Current status of endocrine therapy for prostate cancer in Japan analysis of primary androgen deprivation therapy on the basis of data collected by J-CaP. *Jpn J Clin Oncol* 37:775-781, 2007.

3. Nagata Y, Sonoda T, Mori M, et al. Dietary isoflavones may protect against prostate cancer in Japanese men. *J Nutr* 137:1974-1979, 2007.
4. Yoshimitsu K, Kiyoshima K, Irie H, et al. Usefulness of apparent diffusion coefficient map in diagnosing prostate carcinoma: correlation with stepwise histopathology. *J Magn Reson Imaging* 27:132-139, 2008.

2. 学会発表 なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし。

II-1 分担研究報告書

研究分担者 賀本 敏行

根治的前立腺摘除術後のPSA再発に関する臨床的検討

研究要旨

前立腺癌における AKT の活性化と悪性度との相関についての検討を行った。

研究分担者氏名： 賀本 敏行
所属機関名、職名：京都大学泌尿器科 准教授

A. 研究目的

前立腺全摘標本における AKT、リン酸化 AKT の発現と悪性度との関係について検討する。また、AR や Ki-67 の発現との関係も検討する。

B. 研究方法

52 例の前立腺全摘患者の病理標本から、癌組織のみをスライドに並べた Tissue Microarray を作成し、AKT 及びリン酸化 AKT 抗体を用いた免疫染色法を用いて、その癌組織における発現と Gleason grade、AR 発現、Ki-67 発現との比較を行った。

C. 研究結果

AKT 及びリン酸化 AKT の発現強度は、Gleason grade と有意な相関を認めた (AKT: $p=0.002$, リン酸化 AKT: $p=0.032$)。また、AR 発現、Ki-67 発現も AKT 発現 (いずれも $p<0.001$)、リン酸化 AKT 発現 (AR: $p<0.001$, Ki-67: $p=0.008$) と有意な相関を認めた。AKT の発現とリン酸化 AKT の発現の間にも有意な相関を認めた ($r=0.644$, $p<0.001$)。

D. 考察

前立腺癌における AKT 及びリン酸化 AKT の発現は、その悪性度と相関し、AR 発現や Ki-67 発現とも相関する傾向を認めた。

E. 結論

前立腺全摘標本における AKT 及びリン酸化 AKT の発現を免疫染色法にて評価することにより、PSA 再発を予測することが可能であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

研究者とテーマ

1, Shimizu Y, Segawa T, Inoue T, et al. Increased Akt and phosphorylated Akt expression are associated with malignant biological features of prostate cancer in Japanese men. BJU Int 100: 685-690, 2007.

2, 清水洋祐、井上貴博、戸田好信、賀本敏行、小川修. 「前立腺癌の組織マイクロアレイ解析」日本臨床 増刊号 前立腺癌 基礎・臨床研究のアップデート p65-p68, 2008.

3, 賀本敏行. 「系統的生検の歴史と現状」日本臨床 増刊号 前立腺癌 基礎・臨床研究のアップデート p268-p272, 2008.

2. 学会発表

1, 清水洋祐、中村英二郎、井上貴博、清川岳彦、吉田徹、寺田直樹、小林恭、白石泰三、賀本敏行、小川修. 「前立腺癌組織マイクロアレイを用いた PSA 再発の予測式の作成」第 95 回日本泌尿器科学会総会

2, 小林恭 中村英二郎 井上貴博 清水洋祐 清川岳彦 賀本敏行 小川修. 「前立腺癌における S6 kinase シグナルの制御機構」第 95 回日本泌尿器科学会総会

3, 寺田直樹、清水洋祐、吉田徹、小林恭、神波大己、高橋毅、清川岳彦、中村英二郎、賀本敏行、小川修. 「新規アンドロゲン依存性前立腺癌 Xenograft を用いたアンドロゲン非依存性獲得の機序に関する検討」第 95 回日本泌尿器科学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

II-2 分担研究報告書

研究分担者 羽瀧 友則

根治的前立腺摘除術後のPSA再発に関する臨床的検討

研究要旨

前立腺癌患者に対する根治的前立腺摘除術後の PSA 再発に関わる、臨床的ならびに遺伝的因子の探索的検討を行った。

研究分担者氏名： 羽瀧友則
所属機関名、職名：秋田大学泌尿器科 教授

A. 研究目的 根治的前立腺摘除後の PSA 再発予測は、前立腺癌の治療戦略上、極めて重要な問題である。PSA 再発を予測する新たなマーカーの開発ならびに再発例に対する治療法の適切な評価のための探索的研究を行った。

B. 研究方法 臨床的因子として、①前立腺再生検、②T4 症例に対する膀胱前立腺摘除術、③高脂膳食遺伝的因子として④オステオプロテジェリン(OPG)多型、⑤線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR)-4 多型と前立腺癌進行との関連性を検討すると共に⑥骨密度と内分泌療法との関連を検討した。

C. 研究結果 ①前立腺再生検陽性症例では臨床病期や病理学的病期は良好であったが、PSA 再発に関しては差を認めず、初回生検陰性の前立腺癌の予後は決して良好ではなかった。②T4 症例に対する膀胱前立腺摘除術は、明らかな PSA 再発予防効果や予後改善効果は明確では無いが、術後局所再発時の QOL 低下を予防できる可能性がある。③高脂膳食摂取と前立腺癌の増殖に正の相関を認め、その増殖にはインスリン様増殖因子 (IGF)-1 の関与が示唆された。④OPG -223T>C 多型の T アレルは骨芽細胞における OPG 発現を亢進させることにより、宿主側の予後を規定している可能性が示唆された。⑤FGFR-4 388Arg アレルならびに rs2011077 G アレルは前立腺癌の発症と癌の進行に関連していたが PSA 再発との関連は明らかでなかった。⑥日本人の前立腺がん患者の骨密度は一般的に高く、内分泌療法による低下は顕著ではなかった。

D. 考察 再生検陽性例は初回生検陽性例と同程度の術後 PSA 再発リスクを持つと考えて対処する必要がある。T4 前立腺癌に対する膀胱前立腺摘除術は PSA 再発や予後改善への寄与は明らかではないが、QOL を維持するための選択枝となりうる。前立腺癌進行に関わるマーカーの検討では、高脂膳食摂取、OPG ならびに FGFR-4 遺伝子多型が前立腺癌の進行に関与していた。これらの因子の PSA 再発に対する寄与については、今後更なる検討が

必要である。また、日本人前立腺癌患者の骨密度は比較的高く、内分泌療法の影響を受けにくいことが示された。PSA 再発と肥満との関連が指摘されているが、この経路に IGF-1 が関与している可能性がある。

E. 結論 前立腺癌進行におけるいくつかの臨床的因子、遺伝学的因子の検討ならびに治療に対する評価を行った。今後、PSA 再発の予測マーカーとしての有用性の検討、各種治療法における規模を広げたアウトカム検証が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Yuasa T, et al. Characterization of prostate cancer detected at repeat biopsy. BMC Urol 8:14, 2008.
2. Ma Z, et al. Polymorphisms of fibroblast growth factor receptor 4 have association with the development of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia and the progression of prostate cancer in a Japanese population. Int J Cancer 123:2574, 2008.
3. Wang W, et al. Bone mineral density in Japanese prostate cancer patients under androgen-deprivation therapy. Endocr Relat Cancer 15:953, 2008.
4. Narita N, et al. A genetic polymorphism of the osteoprotegerin gene is associated with an increased risk of advanced prostate cancer. BMC Cancer. 8:224, 2008.
5. Narita S, et al. Candidate genes involved in enhanced growth of human prostate cancer under high fat feeding identified by microarray analysis. Prostate 68:321, 2008.

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-3 分担研究報告書

研究分担者 大家 基嗣

根治的前立腺摘除術後のPSA再発に関する臨床的検討

研究要旨

根治的前立腺摘除術が施行された初回生検陽性例と再生検陽性例における PSA 再発の比較検討を行った

研究分担者氏名： 大家基嗣
所属機関名、職名：慶應義塾大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

根治的前立腺摘除術が施行された症例において、初回生検で診断された症例と再生検で診断された症例で臨床病理像および PSA 再発の比較検討を行った。

B. 研究方法

根治的前立腺摘除術を施行した 151 例を対象とした。平均年齢は 65.6 ± 5.0 歳、術前 PSA 値は 11.6 ± 7.0 ng/ml、平均観察期間は 25.1 ヶ月であった。症例の内訳は初回生検陽性 122 例、再生検陽性 29 例であった。2 群間で Kaplan-Meier 法を用い術後 PSA 非再発生存率を算出し、年齢・術前 PSA 値・前立腺体積・臨床病期・Gleason's score・被膜浸潤・断端陽性・精嚢浸潤・血管浸潤・リンパ管浸潤・神経線維周囲浸潤について比較検討を行なった。

C. 研究結果

年齢・術前 PSA 値・前立腺体積・臨床病期には有意差を認めなかったが、Gleason's score は再生検陽性群で有意に低かった ($p < 0.05$)。他の病理組織学的所見には有意差を認めなかった。再生検陽性群では PSA 非再発生存率が有意に高かった ($p < 0.05$)。

D. 考察・結論

2. 実用新案登録 なし

根治的前立腺摘除術が施行された症例において、再生検で癌が検出された症例では Gleason score が低く、PSA 再発も低かった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishimoto K, Nakashima J, Hashiguchi A et al. Prediction of extraprostatic extension by prostate specific antigen velocity, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. *Int J Urol* 15:520-523, 2008

2. Ozu C, Nakashima J, Horiguchi Y, et al. Prediction of bone metastases by combination of tartrate-resistant acid phosphatase, alkaline phosphatase and prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *Int J Urology* 15:419-422, 2008.

2. 学会発表

1. 田中伸之, 中島 淳, 井手広樹, 前田高宏, 吉峰俊輔, 香野日高, 菊地栄次, 宮嶋 哲, 中川 健, 大家基嗣. 根治的前立腺摘除術が施行された初回生検陽性例と再生検陽性例の比較検討. 第73回日本泌尿器科学会東部総会, 2008年9月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

II-4 分担研究報告書

研究分担者 平尾 佳彦

根治的前立腺摘除術後のPSA再発に関する臨床的検討

研究要旨

術前臨床病理所見から根治的前立腺摘除術後のPSA再発は術後病理所見と同等に予測可能か？

研究分担者氏名： 平尾佳彦
所属機関名、職名：奈良県立医科大学大学泌尿器科
教授

A. 研究目的

根治的前立腺全摘除術後の生化学的再発予測因子について、術前臨床病理学的パラメータおよび術後病理学的パラメータについて検討した。

B. 研究方法

1997年から2004年に奈良県立医科大学および関連施設において前立腺全摘除術を施行した症例のうち、治療前後に補助治療を施行していない255例(cT1a-3aNOMO)を対象とした。術前パラメータとして、生検時PSA、生検時グリソンスコア、臨床病期、%陽性コア、D'Amicoらの報告に準じたcalculated cancer volume (cVca)を用い、術後パラメータとして、手術時グリソンスコア、被膜外浸潤(ECE)、精嚢浸潤(SVI)、切除断端陽性(PSM)を用いた。

C. 研究結果

255例中、観察期間中(平均観察期間 53 ヶ月; 12-127 ヶ月)に77例が生化学的再発を来した。術前パラメータの中で、生検時PSA、生検時グリソンスコア、臨床病期、%陽性コア、calculated cancer volume (cVca)が単変量解析において独立した生化学的再発予測因子であった。術後パラメータでは、手術時グリソンスコア、ECE、SVIおよびPSMが独立した再発予測因子であった。Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析では、術前パラメータではcVcaが独立した再発予測因子であり、術後パラメータでは、SVIおよびPSMが独立した再発予測因子であった。術前後のパラメータで、それぞれ独立した再発予測因子であったcVca、SVIおよびPSMを用いた多変量解析では、cVcaが独立した再発予測因子であった。

D. 考察

前立腺全摘除術後の生化学的再発において、術前に得られる臨床病理学所見から算出されるcVcaが独立した再発予測因子であった結果は、術後の

病理学所見を得られない放射線治療やホルモン治療を行う症例においても利用可能なパラメータとして期待できる。但し、cVcaと実際の腫瘍体積の相関については今後の研究課題である。

E. 結論

術前に得られる臨床病理学パラメータから計算される腫瘍体積は前立腺全摘除術後の生化学的再発予測因子となることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 田中宣道、藤本清秀、原本順規、森田 昇、山本雅司、金子佳照、平尾佳彦、島田啓司、小西登、前立腺全摘除術後の生化学的再発予測因子としての前立腺腫瘍体積。泌尿器外科 20: 1087-1090, 2007.

2. 学会発表

1. Tanaka N, Matsumura Y, Tomioka A, et al. Can preoperative clinicopathological parameters be the predictor of the postoperative biochemical recurrence in the patients who received radical prostatectomy? 22nd Annual Congress of the European Association of Urology, 2007.

2. 田中宣道、篠原雅岳、喜馬啓介、他。前立腺全摘症例におけるPSA再発規定因子についての臨床病理学的検討。第58回日本泌尿器科学会中部総会, 2008.

3. 池田朋博、田中宣道、岸野辰樹、他。前立腺全摘除術施行510例の生化学的再発因子についての臨床病理学的検討。第96回日本泌尿器科学会総会, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-5 分担研究報告書

研究分担者 佐藤 威文

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討

研究要旨

ハイリスク前立腺癌における自殺遺伝子治療後の臨床病理学的効果につき、検討を行った。

研究分担者氏名： 佐藤威文
所属機関名、職名：北里大学泌尿器科 講師

同遺伝子治療により、その臨床効果と合わせて患者免疫の応答が確認された。今後、腫瘍特異的免

A. 研究目的

単独治療では治療後に再発する可能性が高い（ハイリスク群）限局性前立腺癌に対し、Herpes Simplex Virus-thymidine kinase（以下：HSV-tk）遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に注入し、抗ウイルス剤であるガンシクロビルを全身投与した後、根治的前立腺摘除術を施行した場合の直接的な抗腫瘍効果と、間接的な免疫学的効果の解析・評価につき、検討を行った。

B. 研究方法

臨床的に遠隔転移を認めず、かつ術後5年以内に35%以上の確率で再発するとされる予後不良前立腺癌（Kattan Nomogram 115点以上）を対象とし、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に注入し、抗ウイルス剤であるガンシクロビルを全身投与した後（計2サイクル施行）、根治的前立腺摘除術を施行した。

C. 研究結果

遺伝子治療後の HE 標本において、アポトーシス小体の確認や、上皮系マーカーの CAM5.2 抗体による免疫染色で、癌細胞の萎縮不明瞭化が確認された。また PSA 免疫染色では癌細胞の染色性低下や、抗 ssDNA 抗体免疫染色で、陽性細胞が散見された。変性した癌組織内には L26 陽性 B cell よりも、cytotoxic T cell の CD8 が優位に浸潤しており、さらに CD68 陽性を示すマクロファージの遊走も増加していた。

D. 考察

以上の所見からは術前遺伝子治療によって、癌細胞がアポトーシスにより変性消失していると考えられた。

E. 結論

疫の誘導の可能性につき、解析・検討を進めている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Satoh T, Ishiyama H, Matsumoto K, et al. Prostate-specific antigen 'bounce' after permanent (125)I-implant brachytherapy in Japanese men: a multi-institutional pooled analysis. *BJU Int* 25: 1-5, 2008.

2. Ishiyama H, Satoh T, Kitano M, et al. Four-year experience of interstitial permanent brachytherapy for Japanese men with localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 38:469-473, 2008.

3. Namiki S, Kwan L, Kagawa-Singer M, et al. Sexual function reported by Japanese and American men. *J Urol* 179:245-249, 2008.

2. 学会発表

Satoh T, Sakata T, Okayasu I, et al. L-type Amino Acid Transporter 1 Expression in Prostate Cancer: Association With Cancer Progression and High-Grade Malignancy. American Urological Association Annual Meeting. #298 Orlando, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-6 分担研究報告書

研究分担者 篠原 信雄

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討

研究要旨

前立腺癌細胞における AR のユビキチン-プロテオソーム系を研究し、前立腺癌細胞で発現が亢進していた E3 ユビキチン・リガーゼ TRIM68 の役割について検討した。

研究分担者氏名： 篠原 信雄
所属機関名、職名：北海道大学泌尿器科准教授

A. 研究目的

アンドロゲン受容体（AR）は、転写制御因子として男性ホルモンの作用を調節する核内受容体のひとつで、前立腺癌の増殖・進展ばかりでなく、正常の前立腺においても重要な役割を果たしている。細胞内において、AR の発現はリン酸化、アセチル化、ユビキチン化などいくつかの翻訳後修飾機構によって調整されていると考えられている。我々は、前立腺癌細胞における AR のユビキチン-プロテオソーム系を研究し、前立腺癌細胞で発現が亢進していた E3 ユビキチン・リガーゼ TRIM68 の役割について検討した。

B. 研究方法

前立腺癌細胞として LNCaP 細胞を用い、E3 ユビキチン・リガーゼ TRIM68 の機能解析を行った。

C. 研究結果

1. ユビキチン・リガーゼ TRIM68 は AR と相互作用することで DHT の存在下で AR の転写活性を増強した。
2. TRIM68 は TIP60 と p300（AR の co-factor）と相互作用して、AR の活性化を引き起した。
3. 前立腺癌細胞に TRIM68 を過剰発現させることにより PSA の分泌が亢進した。一方、

TRIM68 のノックダウンにより PSA の分泌は減少した。またノックダウンにより、前立腺癌細胞の細胞増殖、コロニー形成能は阻害された。

4. TRIM68 の発現は正常組織にくらべ前立腺癌組織において有意に亢進していた。

D, E. 考察と結論

TRIM68 は AR のコファクターとして機能していることが明らかになった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyajima N, Maruyama S, Bohgaki M, et al. TRIM68 regulates ligand-dependent transcription of androgen receptor in prostate cancer cells. *Cancer Res* 68 : 3486-3494, 2008

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-7 分担研究報告書

研究分担者 後藤 百万

早期前立腺癌に対する根治的前立腺摘除例の臨床病理学的検討

研究要旨

D, Amico 分類で低リスク群の早期前立腺癌 124 例に対する、根治的前立腺摘除術の病理学的検討および PSA 再発に対する検討を行った。断端陽性率は 15 例 (9.5%)、cap 陽性は 27 例 (17%)、SV 陽性は 4 例 (2.5%)、PSA 非再発率は 5 年 93%、また癌特異的生存率は 5 年 100%と、良好な臨床成績であった。

研究分担者氏名： 後藤百万
所属機関名、職名：名古屋大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

早期前立腺癌に対しては外科的治療、外照射放射線治療、小線源治療、重粒子線治療など、各種の治療法が行われているが、本研究では、特に根治的前立腺摘除例の病理学的検討、PSA再発について検討した。

B. 研究方法

2001年から2007年までに名古屋大学附属病院泌尿器科および関連施設において行われた根治的前立腺摘除例425例のうち、D, Amico分類で低リスク群 (PSA 10 ng/ml以下、Biopsy Gleason 6以下) 160例について、病理学的検討、及びPSA再発(0.2ng/ml以上)について検討した。年齢は平均66歳、PSA中央値は5.6 ng/mlで、124例(78%)に術前内分泌療法を行っていた。

C. 研究結果

摘出標本での病理結果は、pT0: 21例、pT2a: 73例、pT2b: 40例、pT3a: 22例、pT3b: 4例であった。断端陽性率は、15例(9.5%)、cap陽性は 27例(17%)、SV陽性は4例(2.5%)であった。PSA非再発率は、5年93%であった。また、癌特異的生存率は5年100%であった。

D. 考察

Low risk 前立腺癌の手術による5年PSA非再発率は、Scardino等が92.5%、Cataloma等が84%と報告しており、自験例も同等であった。Low risk 前立腺癌に対する放射線治療として、外照射ではZelevsky等が5年PSA非再発率90%と報告し、小線源治療としてBlasko等が94%と報告している。各治療とも良好であることが示されており、QOLや男性機能などの比較検討が今後必要である。

E. 結論

Low risk前立腺癌に対する治療として、手術療法は良好な成績であった。

G. 研究発表

1. 学会発表

木村恭祐、上平修、他：再発リスク分類による前立腺全摘治療成績の検討、第96回日本泌尿器科学会総会、4月、2008年

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-8 分担研究報告書

研究分担者 住吉 義光

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討

研究要旨
前立腺全摘標本における切除断端の検討を行った

研究分担者氏名： 住吉 義光
所属機関名、職名：独立行政法人国立病院機構
四国がんセンター、第一病棟部長

A. 研究目的

2005年にISUPにより改訂されたグリソンスコアに基づき前立腺全摘標本のレビューを行い、切除断端陽性について臨床病理学的検討を行った。

B. 研究方法

1993年から2007年までの全摘症例中、術前ホルモン療法を施行していない臨床病期T2まででレビューの終了した329例を対象とした。前立腺を縦断面で3分割(底部・中部・尖部)、横断面で4分割(前方・側方・後側方・後方)し、切除断端陽性部位と臨床病理学的因子を比較した。また、2003年までの125例でPSA再発との関連を検討した。

C. 研究結果

断端陽性率は35.6%、陽性部位は縦断面では尖部：60.9%、中部：25.2%、底部：13.9%であり、横断面では前方：37.4%、後側方：31.3%、後方：25.2%、側方：6.1%であった。断端陽性に関連する因子は腫瘍径と手術年のみで、PSAやグリソンスコア、臨床病期は有意な因子ではなかった。PSA再発に関連する因子は切除断端のみで、5年PSA非再発率は切除断端陽性：41.0%、陰性：86.3%であった。また、陽性部位を尖部前方とそれ以外に分類するとそれぞれの5年PSA非再発率は21.4%、49.2%であった。

D. 考察

切除断端陽性頻度の高い尖部前方は他の部位に比べPSA再発をきたしやすかった。尖部前方の病巣は有意差こそないものの他部位に比較し大きく、手術に際し注意が必要である。

E. 結論

PSA検診が前立腺癌診断に導入されたことにより

stage migrationが起こっている。また、手術手技も改良されてきている。そのため今回の結果、特にPSA非再発率がそれ以後の症例に当てはまるとは限らない。今後さらに症例を増やし観察期間も延ばし検討が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-9 分担研究報告書

研究分担者 小松原秀一

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討

研究要旨

病期C前立腺癌のホルモン併用放射線療法の治療成績に関する検討。

研究分担者氏名： 小松原秀一
所属機関名、職名：県立がんセンター新潟病
院 副院長

A. 研究目的

ステージCに対してはホルモン+放射線といった「集学的治療」が望ましいと考えているが、年齢、co-morbidity、患者さんの価値観など様々な要素を考えて実際は「柔軟な対応」をすることになる。今回は当院にて治療を受けたStage C症例の検討を行った。

B. 研究方法

ホルモン単独 151 例、ホルモン+照射 121 例、ホルモン+前立腺全摘術 26 例の Stage C 症例を対象にて、生存率、疾患特異的生存率、Relapse free survival などの検討を行った。

C. 研究結果

10年 Relapse free survival では、ホルモン療法では 33.0%、ホルモン+照射は 82.3%、ホルモン+前立腺全摘術では 75.9%であった。多くの予後因子を解析すると局所療法（照射または前立腺全摘術）の併用の有無と Gleason score が独立した予後良好因子であった。

D. 考察

Stage C 前立腺癌ではホルモン+照射といった局所療法を併用した集学的治療が明らかに survival benefit をもたらす患者群が存在すると思われるので、ホルモン単独療法は限られた患者群が対象であることが望ましいと思われた。

E. 結論

ステージC前立腺癌に対してはホルモン+照射

といった集学的治療が望ましいと考える。しかし、前立腺癌は比較的緩やかな進行をとる疾患である上に高齢者も多いため、全例にaggressiveな治療をやる必要はないと考える。

どのような症例にホルモン単独のようなmildな治療をやるべきなのかは、データに基づいた検討が望まれる。

ホルモン単独治療でスタートしたとしても「ホルモン単独」にこだわる理由はなく、second lineとしての照射を考慮するのの一法と思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

原昇、斎藤俊弘、北村康男、他、無治療経過観察とした前立腺癌症例：経過とMRI所見の検討、第96回日本泌尿器科学会総会

斎藤俊弘、若月俊二、北村康男、他、シンポジウム：臨床病期C前立腺癌の治療戦略～病期C前立腺癌への内分泌単独療法、第96回日本泌尿器科学会総会

伊佐早悦子、西山勉、斎藤俊弘、他、前立腺癌患者におけるアンドロゲン抑制療法の血中insulin-like growth factor 1に対する影響、第96回日本泌尿器科学会総会

斎藤俊弘、若月俊二、北村康男、小松原秀一、T1c前立腺癌の検討、第46回日本癌治療学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-10 分担研究報告書

研究分担者 藤澤正人

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討

研究要旨

神戸大学における腹腔鏡下前立腺全摘の治療成績(癌制御、尿禁制、勃起機能)を明らかにする。

研究分担者氏名： 藤澤正人
所属機関名、職名：神戸大学大学院
腎泌尿器科学 教授

A. 研究目的

神戸大学では 2000 年に腹腔鏡下前立腺全摘 (LRP) を開始し、本邦においては本術式の先駆的役割を果たして来た。2008 年 1 月までに、260 例の LRP を行なったので、その治療成績(癌制御、尿禁制、勃起機能)を検討した。

B. 研究対象

対象は神戸大学にて施行された LRP260 例のうち、術前内分泌療法未施行で、術後 6 ヶ月以上観察可能であった 203 例とした。術式は原則として Montsouris 法に準じて行ない、尿道吻合は連続吻合で行なった。年齢は 66.7±5.9 歳、術前 PSA10.4±7.8ng/ml、臨床病期は T1c:80 例、T2:113 例、T3:10 例、生検時 Gleason は 6 以下:92 例、7:94 例、8-10:17 例であった。癌制御については手術時期を 4 期 (I:2000.4-2003.2、II:2003.3-2004.7、III:2004.8-2006.5、IV:2006.6-2008.1)に分けて解析した。

C. 研究結果

1) 癌制御: 断端陽性率は pT2a-b:13.8%、pT2c:30.7%、pT3a:69%、pT3b:58.8%であった。pT3 では初期の症例に比べIV期症例で陽性率が低下した。部位別では尖部が 24%と高率であったが、IV期では 15%に低下した。pT2、pT3a、pT3b における 3 年および 5 年生化学的無増悪生存率は、92%、81%、41%および 85%、51%、41%であった。
2) 尿禁制: 尿禁制の定義はパッド使用無しとした。1、3、6、12 ヶ月後の尿禁制率は、13%、42%、64%、79%であった。術前 IIEF-5 値および神経温存の尿禁制に関する影響を検討した結果、術後 3 ヶ月で神経温存群が、術後 6 ヶ月で IIEF-5 高値群が有意に尿禁制回復が良好であった。
3) 勃起機能: 術前性交渉可能症例における術後 12 ヶ月での性交渉可能率は、両側温存、片側温存、非温存でそれぞれ、57%、24%、16%であった。

術後性機能に影響を及ぼす因子は、単変量解析では、術前 IIEF-5 値、両側神経温存施行で、多変量解析では両側神経温存施行のみであった。

D. 考察

今回の LRP の治療成績は、癌制御、尿禁制、勃起機能、いずれにおいても十分満足のできるものではなかったが、特に断端陽性率においては低下傾向にあり、近年の症例ではほぼ満足のいく成績であった。しかし、learning curve は従来の報告どおり長く、短期間に多くの症例を蓄積しにくい本邦においては、技術修得に比較的時間を要することが確認された。

E. 結論

今後、技術の進歩により癌制御、尿禁制、勃起機能、いずれも成績の改良が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Terakawa T., Miyake H., Tanaka K., et al. Surgical margin status of open versus laparoscopic radical prostatectomy specimens, Int J Urol 15, 704-707, 2008.
2. Takenaka A, Soga H, Kurahashi T, et al. Early recovery of urinary continence after laparoscopic versus retropubic radical prostatectomy: evaluation of preoperative erectile function and nerve-sparing procedure as predictors. Int Urol Nephrol, Epub Sep 23, 2008.

2. 学会発表

1. 武中篤、寺川智章、村時基次、ほか。シンポジウム「限局性前立腺癌の治療成績アップデート」腹腔鏡下根治的前立腺全摘除術。第 58 回日本泌尿器科学会中部総会(滋賀)。2008.11.14

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-11 分担研究報告書

研究分担者 颯川 晋

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討

研究要旨

腹腔鏡下前立腺全摘除術における側視下尖部処理法の有用性の検討

研究分担者氏名： 颯川 晋
所属機関名、職名：東京慈恵会医科大学泌尿器科、
教授

A. 研究目的

前立腺摘除術において、尖部処理は根治性を高めるための重要なひとつのポイントである。今回我々は、腹腔鏡下前立腺摘除術で右外側のトロカールからの側視を併用した尖部処理を行い、切除断端陽性率と術後尿失禁の回復について、その有用性を検討した。

B. 研究方

2004年10月から2008年3月に慈恵医大病院で腹腔鏡下前立腺全摘除を行った144例を対象とした。2007年2月以前に手術を施行した68例は前立腺尖部処理を通常の臍部トロカールからの視野で行い（Group1）、それ以降の76例は同処理を側視下（Group2）で行った。これらの手技による切除断端陽性率と術後尿失禁の回復について比較した。

C. 研究結果

A. 研究結果

Group1における断端陽性は23例（35.9%）であったのに対し、Group2では16例（21.9%）と低下していた（ $p=0.07$ ）。尖部断端に関してはGroup1が19例（29.7%）であったのに対し、Group2では10例（13.7%）と有意に低かった（ $p=0.03$ ）。尖部背側断端に関してもGroup1が9例（14.1%）であったのに対し、Group2では2例（2.7%）と有意に低かった（ $p=0.03$ ）。この断端陽性率の改善は特にpT2症例で顕著であった。pT2症例における全断端陽性率は側視

下尖部処理により、30.6%から6.5%に有意に低下した（ $p=0.006$ ）。術後尿失禁に関しても、術3ヶ月後におけるパッド無使用率がGroup1が55.8%であったのに対し、Group2では71.7%（ $p=0.01$ ）と有意に改善していた。

D, E. 考察と考察

側視下尖部処理は比較的容易な手技である。本術式は尖部後方のnotchも直視で確認でき、marginの確保において有用である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Saito S, Murayama Y, Pan Y, et al. Haptoglobin- β chain defined by monoclonal antibody RM2 as a novel Serum marker for prostate cancer. *Int J Cancer* 123, 633-640 2008

2. 学会発表

Sasaki H, Sanuki K, Miki J, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: Device of prostate apex incision to improve the surgical margin status of distal urethra. AUA annual meeting 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-12 分担研究報告書

研究分担者 藤元 博行

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討

研究要旨

膀胱前立腺全摘出標本において認められた前立腺偶発癌を用いて、早期前立腺癌と年齢や PSA 値の関係について検討を行った。

研究分担者氏名：藤元博行
所属機関名、職名：国立がんセンター中央病院
泌尿器科医長

は検出し得ない可能性が高い。

E. 結論

日本人において腫瘍容積 0.5ml 以上の前立腺癌を検出するための適切な PSA カットオフ値として、3.0ng/ml が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

A. 研究目的

PSA 低値でも高悪性度の前立腺癌が見られることから、生検を勧める PSA カットオフ値は下げられつつある。その結果「根治可能な早期癌」の発見率が向上する一方で、ラレント癌のような「臨床的に意味のない前立腺癌」の発見が増加し、それらの症例に対して本来不必要な治療がなされてしまう可能性が存在する。そこで、浸潤性膀胱癌に対する膀胱前立腺全摘術標本に見られた前立腺偶発癌の頻度とその病理学的特徴、ならびに PSA 値等の臨床的諸因子との関係を明らかにし、生検を勧める適切な PSA カットオフ値を検討することを目的として本研究をおこなった。

B. 研究方法

国立がんセンター中央病院にて 1995 年 7 月から 2008 年 4 月までの間に浸潤性膀胱癌に対して根治的膀胱前立腺全摘術を施行した男性患者 349 人を対象とした。摘出標本内の前立腺偶発癌の有無や病理学的諸因子と、手術時の年齢や術前の PSA 値などとの関係を検討した。

C. 研究結果

91 人 (26.1%) の患者に前立腺偶発癌が認められた。腫瘍容積の増大に伴い被膜外浸潤や低分化癌の頻度が上昇する傾向が認められた。PSA 低値 (4.0ng/ml 未満) でも 21.9% の患者に前立腺癌は認められた。年齢や PSA 値が上昇するほどその頻度は増加し、またいわゆる「臨床的に意味のある癌」の頻度も増加した。腫瘍容積が 0.5ml を超える症例は 18 例存在したが、そのうち 15 例における術前 PSA 値は 3.0ng/ml 以上であった。

D. 考察

PSA 低値でも「臨床的に意味のある癌」は認められるが、その腫瘍容積は小さく、通常の生検で

II-13 分担研究報告書

研究分担者 宇佐美 道之

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討

研究要旨

前立腺癌に対する前立腺全摘除術の治療成績の検討を行った。

研究分担者氏名： 宇佐美 道之
大阪府立成人病センター 泌尿器科 主任部長

A. 研究目的

前立腺癌に対する前立腺全摘除術の長期治療成績、および予後に影響を与える因子について検討した。

B. 研究方法

1995年1月から2002年12月の間に当院で施行した前立腺全摘除術の206症例を対象とした。術後にPSA値が0.1ng/mlを超えて持続的上昇を認めた場合に生化学的再発と定義した。

C. 研究結果

患者背景は、手術時年齢が中央値65歳(48-74)、臨床病期はT1が84例、T2が84例、T3が38例であった。診断時のPSA値は中央値10.5ng/ml(2.3-135)であった。術前補助内分泌療法を159例に施行した。手術時に除睾術を40例に行った。術後補助内分泌療法を7例に、術後補助放射線療法を7例に施行した。病理学的病期はT0が14例、T2が87例、T3aが91例、T3bが11例、T4が3例であった。病理学的に所属リンパ節転移を9例に認めた。死亡を13例(癌死2例、他因死11例)に認めた。除睾術と術後補助療法を施行しなかった152例の観察期間の中央値は74.5ヶ月で、そのうち生化学的再発が45例に認められ、5年非再発生存率は71.3%であった。これら152例においては病理学的病期が生化学的再発の危険因子であった。術前補助内分泌療法の有用性は認められなかった。

D. 考察

今回の研究の対象症例は1990年代に診断された症例が多い。1990年代には画像診断の精度が低かった。したがって臨床診断が再発因子と有意に関連しなかったと考えられた。

E. 結論

画像診断の精度の向上を考慮し、臨床診断必要で

ある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Usami M, Akaza H, Arai Y et.al. Bicalutamide 80mg combined with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) versus LHRH-A monotherapy in advanced prostate cancer: findings from a phase III randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 10, 1-8, 2007.

2. Akaza H, Usami M, et.al. The 5th Conference on Asian Trends in Prostate Cancer Hormone Therapy, Asian Pacific Journal of Cancer 8, 3-12, 2007.

2. 学会発表

小野 豊、竹澤健太郎、吉田栄宏、他、前立腺全摘除術後の生化学的再発に対する予後規定因子の検討。第46回日本癌治療学会2008.10、名古屋

宇佐美道之、ホルモン再燃前立腺癌治療の最近の動向。第57回日本泌尿器科学会中部総会2007.11、奈良

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-14 分担研究報告書

研究分担者 川島 清隆

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討

研究要旨
早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討

研究分担者氏名： 川島清隆
所属機関名、職名：栃木県立がんセンター 医長

A. 研究目的

早期前立腺癌に対する各種治療法の現状を明らかにすると共に前立腺全摘術の根治性向上を目指して術式の更なる改良を図り、病理学的に検討した。

B. 研究方法 平成20年1月から12月までの外照射（IMRT、125I小線源治療、全骨盤照射）の件数を前立腺全摘術と比較した。前立腺全摘術は全例小切開腹腔鏡補助下前立腺悪性腫瘍手術として行った。特に本年度は肛門挙筋・尿道直腸筋と前立腺尖部、Denonvillier's fasciaと直腸縦走筋、pedicleと膀胱筋層との解剖学的検証を徹底的に行い更なる術式の改良を行った。またハイビジョン内視鏡による手術の記録を行い、摘出標本のマクロ、ミクロ所見と比較し術式の改良に反映させることを繰り返した。

C. 研究結果

期間中のそれぞれの治療件数はIMRT 51例、125I小線源治療 21例、全骨盤照射 24例、前立腺全摘術 81例であった。前立腺全摘術での病理組織学的検討ではpT2:37例、pT3:30例、pT4:4例であった。pT2症例では断端陽性率1.5%を達成することが出来た。更に皮膜外進展を認めるpT3症例でも断端陽性率は29.4%とであった。出血量は63-2204ml（中央値354ml）であった。

D. 考察

切開創は小さいが内視鏡による拡大画像下の手術により更に解剖的理解を進めることができ良好な成績を得ることが出来た。また正確な剥離操作により本術式では直腸損傷は皆無であり、また出血量も低減させ輸血も不要となった。

E. 結論

解剖学的な手術を行うことで良好な根治性が得

られた。Multi modalityの時代にあって精度の高い手術を行えば根治手術前立腺全摘術には高いアドバンテージがあることが明らかになった。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

1. 平成20年4月25日 前立腺全摘術における正確な尖部処理 一完全摘出のための解剖学的アプローチ.（日本泌尿器科学会総会）
2. 平成20年6月29日 栃木県立がんセンターにおける前立腺全摘術の5年間の変遷（日本泌尿器科学会栃木・群馬合同地方会）
3. 平成20年9月19日 小切開による根治性向上を目指した拡大前立腺全摘術（日本泌尿器科学会東部総会）
4. 平成20年10月30日 栃木県立がんセンターにおける前立腺全摘術の治療成績（日本癌治療学会）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案