

201020016A

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22年度 総括研究報告書

研究代表者 内藤 誠二

平成23 (2011) 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22年度 総括研究報告書

研究代表者 内藤 誠二

平成23（2011）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. 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		
橋根 勝義	-----	3
2. 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	-----	4
3. 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		
寛 善行	-----	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		
神波 大己	-----	6
5. 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	-----	7
6. 根治的前立腺摘除術後のPSA再発に関する臨床的検討		
羽瀨 友則	-----	8
7. 早期前立腺癌に対する根治術後の排尿・性機能に関する研究		
西沢 理	-----	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		
篠原 信雄	-----	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		
川島 清隆	-----	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		
颯川 晋	-----	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		
後藤 百万	-----	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		
北村 康男	-----	14
13. 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	-----	15

目 次 (2)

14. 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	----- 17
15. 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	----- 18
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 井川 幹夫	----- 19
17. 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 栃木 達夫	----- 20
18. 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 塚本 泰司	----- 21
19. 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 堀江 重郎	----- 22
20. 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	----- 23
21. 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 荒井 陽一	----- 24
22. 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	----- 25
23. 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 谷川 俊貴	----- 26
24. 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 杉村 芳樹	----- 27
25. 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 西村 和郎	----- 28
26. 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	----- 29
27. 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 宮崎 淳	----- 30
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 31
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 36

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

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」（第Ⅲ相臨床試験）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のプロトコール審査委員会、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（ビカルタミド）のTime-to-Treatment Failure(TTF)とし、secondary endpointはプロトコール治療の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ール治療とし、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ール治療とする。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年を予定している。

(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ー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)にプロトコール審査及び、データマネージメントを依頼し研究を行なっている。H23年3月1日現在、201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、全施設での登録候補患者の調査、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、登録数は増加し、直近の1年間であるH22年2月以降では40名の登録が得られている。しかし、H22年12月の定期JCOGの施設監査の際、不適格登録の指摘を受け、調査した結果、合計9例の不適格登録があることが判明したため、登録数を10例増やし、計210例とした。登録期間の平成23年5月までに目標の患者登録を完遂できよう、さらに積極的に患者登録推進に努める所存である。

D. 考察

登録患者数が当初の予定を下回っているが、H19年以降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210例を達成したい。

E. 結論

H23年3月1日現在、201名の登録を行い、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. Kuroiwa K, Shiraishi T, Naito S, et al. Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigators: Gleason score correlation between biopsy and prostatectomy specimens and prediction of high-grade gleason patterns: significance of central pathologic review. Urology 77:407-11, 2011
2. Kuroiwa K, Shiraishi T, Ogawa O, et al. Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigator

s: Discrepancy between local and central pathological review of radical prostatectomy specimens. J Urol 183: 952-957, 2010

3. Yokomizo A, Shiota M, Kashiwagi E, et al. Statins reduce the androgen sensitivity and cell proliferation by decreasing the androgen receptor protein in prostate cancer cells. Prostate. 71:298-304 2010

2. 学会発表

1. 横溝 晃、内藤誠二、鷲巣賢一. 「根治術後の救済放射線療法の治療成績と予後因子」2010年7月17日、尿路悪性腫瘍研究会
2. 横溝 晃、塩田真己、柏木英志、他. 「スタチンによる前立腺癌のアンドロゲン受容体発現低下と増殖抑制効果」2010年12月11日、前立腺シンポジウム

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 橋根 勝義

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陽性部位と PSA 非再発率の間に
関連は認めなかった。

研究分担者氏名： 橋根 勝義
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、泌尿器科医長

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病理組織学的検討を行
い、切除断端陽性部位と PSA 再発について検討し
た。

B. 研究方法

1993 年から 2008 年までの全摘症例 564 例中、術
前および術直後のホルモン療法を施行していな
い 437 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、PSA 非再発率との関連を
検討した。

C. 研究結果

pN1 は 32 例 (7.3%)。pT2pN0/x は 311 例で、断
端陽性率は 97 例 (31.2%)、pT3pN0 は 94 例で、
断端陽性は 47 例 (50%) であった。陽性部位は
pT2 で縦断面では尖部：78.4%、中部：18.6%、
底部：3.1%であり、横断面では前方：56.7%、
後側方：19.6%、後方：16.5%、側方：7.2%で
あった。pT3 では、尖部：36.2%、中部：44.7%、
底部：19.1%であり、横断面では前方：14.9%、
後側方：36.2%、後方：38.3%、側方：10.6%で

あった。また、陽性部位を尖部前方とそれ以外に
分類すると尖部前方の断端陽性率は pT2 で 49.5%、
pT3 で 12.8%であった。それぞれの 5 年 PSA 非再
発率は pT2 で 78.6%、pT3 では 48.1%であった。
pT2 で断端陰性の 5 年 PSA 非再発率は 91.3%、断
端陽性では 53.7%で、断端陽性部位による差は認
められなかった。

D. 考察

pT2 症例では切除断端陽性は尖部前方に多く、陽
性部位による PSA 非再発率に差は認められなかつ
た。

E. 結論

前立腺全摘標本における切除断端陽性部位につ
いて検討したが、陽性部位による PSA 非再発率に
差は認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

第62回日本泌尿器科学会西日本総会（鹿児島）
第18回中国四国前立腺疾患研究会（岡山）

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 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

早期前立腺癌における根治的前立腺摘除術の病理結果ならびに 15 年の長期成績につき、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

A. 研究目的

血清前立腺特異抗原（PSA）測定 of 臨床導入により、前立腺癌検出効率は飛躍的に向上し、欧米のみならず本邦においても、その発症頻度は急激に増加してきている。当院においては、日本人男性の 5α -還元酵素活性が低いことに基づき、その PSA cut-off 値を 2.1 ng/ml に設定し診断を進めてきた。当検討では、根治的前立腺摘除術の長期成績を確認すると共に、前述の PSA 4.0 ng/ml 未満症例と PSA 4.0 - 10.0 ng/ml 症例における overall survival (OS)、cancer-specific survival (CSS) の差異についても比較・検討を行った。

B. 研究方法

対象は 1991 年 8 月より 1998 年 2 月までに根治的前立腺摘除術が施行された 140 例を対象とした。手術時年齢は中央値 64 歳 (49-73 歳)、診断時 PSA 中央値 8.7 ng/ml (0.5-136.0 ng/ml)、術後観察期間中央値は 12.3 年 (1 カ月-18.7 年) であった。

C. 研究結果

全体における術後 10 年、15 年での OS はそれぞれ 78.8 %、68.3 % であり、同じく術後 10 年、15 年での CSS はそれぞれ 85.7 %、83.8 % であった。また PSA 4.0 ng/ml 未満群と PSA 4.0 - 10.0 ng/ml 群における 15 年での OS はそれぞれ 77.8 %、63.4 %、同 CSS はそれぞれ 88.0 %、83.0 % であり、logrank-test による OS、CSS の比較検討で共に有意差を認めなかった。

D. 考察

前立腺摘除術後の長期成績が確認されると共に、死亡症例の約半数を他因死が占める結果が明らかとなった。

E. 結論

今回の症例群については、現在も経過観察を継続しているが、現時点では PSA 4.0 - 10.0 ng/ml 群に対する PSA 4.0 ng/ml 未満群の OS、ならびに CSS の優位性は確認できなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukushima K, Satoh T, Baba S, Yamashita K. 1,2-Fucosylated and -N-acetylgalactosaminylated prostate-specific antigen as an efficient marker of prostatic cancer. *Glycobiology*. 2010; 20:452-460.
2. Ishiyama H, Nakamura R, Satoh T, et al. Differences between intraoperative ultrasound-based dosimetry and postoperative computed tomography-based dosimetry for permanent interstitial prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2010 ;9:219-223.
3. Kimura M, Mouraviev V, Tsivian M, et al. Current salvage methods for recurrent prostate cancer after failure of primary radiotherapy. *BJU Int*. 2010;105:191-201.

2. 学会発表

1. Satoh T, Fukushima K, Yamashita K, et al. 1,2-Fucosylated and N-acetylgalactosaminylated prostate-specific antigen as an efficient marker of prostatic cancer. #380 AUA annual meeting 2010/5/30 San Francisco, 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-1 分担研究報告書

研究分担者 笥 善行

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

研究要旨

早期前立腺癌に対する根治術後の QOL 解析と新たなバイオマーカーの開発に関して研究を行った。

研究分担者氏名： 笥 善行

所属機関名、職名：香川大学医学部泌尿器科 教授

A. 研究目的

早期前立腺癌では治療選択肢が多岐にわたるが、各々の治療法の cancer control の観点からのアウトカムは高い水準で肩を並べているため、有害事象を含めた QOL の変化といったソフトエンドポイントが注目されるようになった。そこで、本研究では、各種治療介入に伴う早期前立腺癌患者の QOL の経時的推移を明らかにする。一方、早期前立腺癌の治療法選択や治療後の経過観察において、血清 PSA が临床上頻用されているが、PSA は残念ながら前立腺肥大症や前立腺炎との鑑別能が低い欠点がある。また、病勢の悪化指標としても不十分な側面がある。本研究では患者血清や尿を用いた新たなバイオマーカーの探索も目的とした。

B. 研究方法

1) QOL 解析: 前立腺全摘術施行患者（とりわけ神経温存術や神経移植術併用患者）、放射線治療患者、ホルモン療法施行患者、PSA 監視療法中の患者に関して EPIC 日本語版および SF-8 (日本語版) 調査票を用いて、縦断的に QOL score の測定を行う。2) バイオマーカーの開発: 早期前立腺癌、進行期前立腺癌患者、前立腺肥大症患者および対応する健常男性の血清や尿を採取し、各種の micro-inhibitory RNA (miRNA) レベルを測定し、早期前立腺癌と前立腺肥大症を鑑別するマーカー、進行前立腺癌患者に特徴的な miRNA を探索する。

C. 研究結果

1) 2006 年 4 月から 2009 年 2 月に当科および関連協力施設で治療開始した前立腺癌患者 201 例を手術群 (54 例)、外照射群 (32 例)、小線源療法群 (58 例)、ホルモン療法群 (57 例) に分け検討した。手術群では排尿サマリースコアと排尿負担感スコアの早期の低下は、尿失禁スコアの低下の影響が考えられた。性機能スコアは術後早期に低下するが、性負担感スコアの低下はなかった。小線源療法群では、早期の排尿サマリースコアの低下は尿失禁スコア及び排尿

刺激・下部尿路閉塞スコアの低下が影響していた。手術群と異なり排尿刺激・下部尿路閉塞スコア低下の影響が反映していた。ホルモン療法群では 6 ヶ月後にホルモン機能スコアとホルモン負担感スコアの低下を認めた。外照射群では性機能スコアの変化が無いが性負担感が他群と比べて低い傾向を認め、sexual desire が強い人が多い可能性が示された。2) 血清サンプルに対する解析から、有症候性前立腺肥大症と早期前立腺癌を鑑別する可能性のある 2 種類の miRNA (has-miR-485-3p と has-miR-567) を見出した (特許出願中)。

D. E. 考察と結論

前立腺摘除術後の長期成績が確認されると共に、死亡症例の約半数を他因死が占める結果が明らかとなった。今回の症例群については、現在も経過観察を継続しているが、現時点では PSA 4.0 - 10.0 ng/ml 群に対する PSA 4.0 ng/ml 未満群の OS、ならびに CSS の優位性は確認できなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugimoto M, Oka M, Tsunemori H, Kakehi Y. Effect of a phytotherapeutic agent, Eviprostat®, on prostatic and urinary cytokines/chemokines in a rat model of nonbacterial prostatitis. Prostate (in press)
2. Sugimoto M, Shiraishi T, Tsunemori H, et al. Pathological findings at radical prostatectomy in Japanese prospective active surveillance cohort. Jpn J Clin Oncol 2010; 40: 973-979. BJU Int. 2010;105:191-201.

2. 学会発表

1. 山下資樹、笥 善行他 前立腺癌患者の縦断的 QOL 評価：治療方法間比較 第 98 回日本泌尿器科学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況
出願準備中

II-1 分担研究報告書

研究分担者 神波 大己

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

前立腺全摘術を施行した症例を用い、PSA 再発に基づくあらたなりスク分類を構築した。

研究分担者氏名： 神波 大己
所属機関名、職名：京都大学泌尿器科 院内講師

A. 研究目的：D' Amico のリスク分類は予後予測に有用であるが、intermediate および high risk 群は多様な集団をなしており、より予後に反映するリスク分類を構築する必要がある。今回我々は前立腺全摘術を施行した症例を用い、あらたなりスク分類を構築した。

B. 研究方法：1997年6月から2005年12月に京都大学病院泌尿器科で施行した開放根治的前立腺全摘 270 例を対象に、PSA 再発に基づきリスク分類を再構築した。

C. 研究結果：270 例の初診時 PSA の中央値は 9.4 ng/ml であった。生検時 Gleason score は 6 以下が 122 例、7 が 114 例、8 以上が 44 例であった。臨床病期は cT1a, b が 2 例、cT1c が 167 例、cT2a が 47 例、cT2b が 51 例、cT2c 以上が 5 例であった。全 3 年 PSA 非再発率は、72.2% であった。D' Amico の分類の low、intermediate、high リスク群各々の 3 年 PSA 非再発率は 89.2、79.8、43.1% であった。当院での low、intermediate リスク群は同様な予後を示す集団であったが、high リスク群うち、cT2b 以上、Gleason score 7 以上、PSA 10 以上のどれか 1 つのみのリスク数であれば high リスク群でも 3 年 PSA 非再発率は 71.4% で、intermediate リスク群に近い予後であった。一方上記項目のうち 2 つあるいは 3 つリスク数のある high リスク群の 3 年 PSA 非再発率は各々 34.3%、20% であった。

D. 考察と結論：D' Amico のリスク分類のうち high リスク群を再分類することで、より予後に反映しうるリスク分類を構築できた。今後はこうしたより予後の悪いリスク群に対する治療法を検討す

る必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 清水洋祐、井上貴博、神波大己、他. 局所進行性前立腺癌に対する根治的放射線治療後の救済ホルモン療法の検討. 泌尿器外科 23, 2010
2. Kobayashi T, Inoue T, Shimizu Y, et al. Activation of Rac1 is closely related to androgen-independent cell proliferation of prostate cancer cells both in vitro and in vivo. Mol Endocrinol 24:722-34, 2010
3. Terada N, Shimizu Y, Kamba T, et al. Identification of EP4 as a potential target for the treatment of castration-resistant prostate cancer using a novel xenograft model. Cancer Res.70:1606-15, 2010.

2. 学会発表

1. 清水洋祐、井上貴博、神波大己、小川修、ほか. 前立腺全摘除術後のPSA再発に対する救済放射線療法の検討. (第98回日本泌尿器科学会総会)
2. 神波大己、清水洋祐、井上貴博、小川修、ほか. 局所進行性前立腺癌に対する外照射放射線療法のネオアジュバント内分泌療法. (第98回日本泌尿器科学会総会)
3. Inoue T, Kamba T, Shimizu Y, et al. The potential usefulness of prostate-specific antigen doubling time for predicting the efficacy of salvage hormonal therapy against biochemical failure after curative radiation therapy for locally advanced prostate cancer. (Asian Congress of Urology 2010, Taipei)

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 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

ステージ C 前立腺癌に対する根治的前立腺全摘除術、放射線治療およびホルモン療法の治療成績

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

ステージ C 前立腺癌における根治的前立腺全摘除術 (RP)、外部照射 (EBRT) およびホルモン治療 (ADT) の治療成績について後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

1997 年以降 2008 年まで当科で治療されたステージ C 症例 281 例を対象とした。治療の内訳は RP : 68 例、EBRT : 46 例および ADT : 167 例で、平均年齢 (歳) は RP : 67.5、EBRT : 71.6、ADT : 76.4 で、診断時平均 PSA 値 (mg/mL) は RP : 48.5、EBRT : 50.3、ADT : 72.3 であった。平均観察期間 (月) は RP : 55、EBRT : 34、ADT : 51 であった。RP 群は 11 例 (16%) が neoadjuvant MAB 療法を施行され、26 例 (38%) が adjuvant 療法を受けた。原則として、EBRT は IMRT (74Gy)、ADT は MAB を施行した。RP 群は治療後 PSA が 0.2ng/mL 以上になった時点、EBRT 群は nadir+2ng/mL となった時点、ADT 群は PSA の 3 点上昇が確認された時点での最初の上昇日を再発・再燃日とし、PSA 非再発 (ADT は非再燃) 率および全生存率を比較した。Cox 比例ハザードモデルでは各治療群の再発・再燃予測因子を検討した。

C. 研究結果

生化学的 5 年非再発率は、RP 群 42.2%、EBRT 群 90.2%、ADT 群 61.2% であった。5 年全生存率は、RP 群 87.8%、EBRT 群 95.7%、ADT 群 83.2% であった。非再発率については、RP 群と EBRT 群あるいは ADT 群の間に有意差を認めしたが、ADT 群と EBRT 群の間に有意差はなかった。再発や再燃予測因子に有意なものはなく、ADT 群で陽性コアのみが再燃予測因子であった。

D. 考察

RP 群、ADT 群、EBRT 群の順に非再発率が高かったが、全生存率はいずれの治療群間にも差を認めない研究者とテーマ

かった。EBRT 群は 91% の症例が neoadjuvant MAB を施行されており、観察期間も他より短いことが、非再発率の高さに影響している可能性があった。

E. 結論

ステージ C 症例に対する RP や ADT 治療後の PSA 非再発率は低かったが、全生存率ほどの治療法も比較的高かった。今後の長期観察による検討も必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka N, Fujimoto K, Asakawa I, et al. Variations in health-related quality of life in Japanese men who underwent iodine-125 permanent brachytherapy for localized prostate cancer. Brachytherapy 9: 300-306, 2010.

2. Tanaka N, Fujimoto K, Hirayama A, et al. Trends of the primary therapy for patients with prostate cancer in Nara Uro-oncological Research Group (NUORG): a comparison between the CaPSURE data and the NUORG data. Jpn J Clin Oncol 40: 588-92, 2010.

2. 学会発表

1. Shimada K, Anai S, Fujimoto K, et al. A novel signal associated with reactive oxygen species for maintenance of prostate cancer stem cell-like population. 第 69 回日本癌学会学術総会, 2010.

2. Anai S, Miyake M, Tanaka N, et al. Photodynamic detection using 5-ALA of prostate cancer cells in the urine obtained following prostate massage. 第 69 回日本癌学会学術総会, 2010.

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 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

根治的前立腺摘除術後のPSA再発に関わる分子生物学的ならびに臨床的マーカーの探索的検討ならびにハイリスク症例に対する新たな治療法の開発を行った。

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（RRP）後の PSA 再発予測ならびにハイリスク前立腺癌に対する治療戦略の確立は臨床上極めて重要な問題である。我々は、PSA 再発を予測する新たな分子生物学的マーカーの探索、ならびにハイリスク症例における RRP の成績向上のための新たな治療法の開発とその臨床病理学的評価を行った。

B. 研究方法 ① chromogranin-A (CHGA)、② endothelin-1 (ET-1)、③ 骨密度 (BMD) について、前立腺癌の病理組織学的悪性度や PSA 再発を予測するマーカーとしての臨床的意義を検討した。また、CHGA と ET-1 の遺伝子多型が前立腺癌の発症や術後の PSA 再発に与える影響を検討した。④ ハイリスク限局性前立腺癌に対して、MAB + docetaxel + estramustine によるネオアジュバント化学内分泌療法（Neoadjuvant chemo-hormonal therapy; NACH）が前立腺癌組織に及ぼす影響を病理組織学的・分子生物学的に評価し、さらに PSA 再発に対する効果を検討した。

C. 研究結果 ①②前立腺摘除標本における CHGA 発現と RRP 後の PSA 再発、ET-1 発現とグリソンスコアとの間に有意な関連を認めた。CHGA ならびに ET-1 の遺伝子多型と前立腺癌の発症や臨床病理学的因子、PSA 再発との関連は認められなかった。③生検組織のグリソンスコアが 8 以上の症例は、7 以下と比較して、診断時の骨密度が有意に低かった。④NACH は、断端陽性率を低下させ、癌組織の Bcl-2 発現を亢進させた。

D. 考察 限局性前立腺癌における ET-1 と CHGA の発現は癌の悪性度や進展への関与が示された。また、BMD と組織学的悪性度との関連に関しては、内分泌環境の個体差が、BMI と前立腺癌の悪性度の両者に影響を与えているためと考えられた。これらのマーカーは、RRP 後の PSA 再発の予測マ

ーカーとなりうる可能性がある。また、NACH による PSA 再発抑制効果が期待され、本治療によって誘導された Bcl-2 は再発時の治療標的分子となりうる。

E. 結論 RRP 後の PSA 再発を予測する分子生物学的因子の検討を行い、予測マーカーとしてのいくつかの候補分子や臨床因子を同定した。また、ハイリスク限局性前立腺癌における新たな治療法として、NACH を開発し、その有効性を報告した。今回の検討で得られた PSA 再発に対するマーカーや NACH の臨床的有用性の確立には、より規模を拡大したアウトカム検証が必要であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ma Z, Tsuchiya N, Yuasa T, et al. Clinical significance of the polymorphism and expression of chromogranin A and endothelin-1 expression in prostate cancer. J Urol. 2010;184(3):1182.
2. Yuasa T, Maita S, Tsuchiya N, et al. Relationship between bone mineral density and androgen-deprivation therapy in Japanese prostate cancer patients. Urology. 2010;75(5):1131.
3. 成田伸太郎, 熊澤光明, 沼倉一幸, 他. ハイリスク限局性前立腺癌に対するネオアジュバント化学内分泌療法の治療成績. 泌尿器外科. 2010;23(8):1135.
4. Kato T, Habuchi T, Tsuchiya N, et al. Mass screening of prostate cancer and its impact on inhabitants in Akita Prefecture, Japan. Aktuelle Urol. 2010;41: S53.

2. 学会発表

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 西沢 理

早期前立腺癌に対する根治術後の排尿・性機能に関する研究

研究要旨

前立腺癌根治術後の排尿・性機能の研究の一端として夜間頻尿に重点を置き、10名の前立腺癌根治術患者を対象として術前・術後に下部尿路症状、睡眠の質、日中の眠気についてアンケート調査を行った。平均夜間排尿回数は術前、術後で1.6回、2.4回であった。夜間頻尿は術前に6名、術後に8名で、過活動膀胱は術前に8名、術後に9名で認められた。夜間頻尿と睡眠障害との関連は認められなかった。

研究分担者氏名： 西沢 理
所属機関名、職名：信州大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

前立腺癌根治術後の排尿・性機能はこれまで尿失禁やEDに着目され、種々の検討が行われてきた。下部尿路症状の中で、もっとも頻度が高く、日常生活に影響を与える症状である夜間頻尿については検討が十分になされているとは言えない。今回、前立腺癌根治術後患者の夜間頻尿と夜間頻尿と関連の高いとされる睡眠障害について、前立腺癌根治術の術前・術後において比較検討を行った。

B. 研究方法

2009年8月から2009年11月に前立腺全摘術を行った10名の患者を対象として、術前・術後(1カ月)にアンケート調査を行った。下部尿路症状について過活動膀胱症状質問表(OABSS)を、睡眠の質についてピッツバーグ睡眠質問表(PSQI)を、日中の眠気についてエップワース睡眠尺度(ESS)を用いて評価した。PSQI総合得点とESSはそれぞれ障害とされるカットオフ値を5.5点、11点とした。

C. 研究結果

夜間排尿回数は術前には0, 1, 2, 3回がそれぞれ2, 2, 4, 2名であり、平均回数は1.6回であった。術後にはそれぞれ0, 2, 2, 6名であり、平均回数は2.4回であった。夜間頻尿(夜間排尿回数2回以上)は術前には6名に、術後には8名に認められた。OABSSから過活動膀胱と判定されたのは術前には8名、術後には9名であった。PSQI総合得点の術前の平均総合得点は6.2点であり、カットオフ値である5.5点以上は3名であった。術後の平均総合得点も6.2点であり、カットオフ値である5.5点以上も3名であった。術前のカットオフ値以上の3名の夜間排尿回数は2.3回、カットオフ値以下の7名の夜間排尿回数は1.3回であった。術後のカットオフ値以上の3

名の夜間排尿回数は2.7回、カットオフ値以下の7名の夜間排尿回数は2.1回であった。ESSは術前の平均点数は8.9点であり、カットオフ値である11点以上は4名であった。術後の平均点数は7.3点であり、カットオフ値である11点以上は2名であった。術前のカットオフ値以上の4名の夜間排尿回数は2回、カットオフ値以下の6名の夜間排尿回数は1.3回であった。術後のカットオフ値以上の2名の夜間排尿回数は2回、カットオフ値以下の8名の夜間排尿回数は2.5回であった。

D. 考察

前立腺全摘術の術前には夜間頻尿が60%、過活動膀胱が80%、術後には夜間頻尿が80%、過活動膀胱が90%で認められており、前立腺全摘術患者の蓄尿症状について十分な配慮が必要であると思われた。不眠症、抑うつ、不安障害などの不眠に対して高い信頼性・妥当性が示されているPSQIや日常生活における活動の中で経験する眠気を評価するESSを用いての検討ではPSQI, ESSのいずれにおいてもカットオフ値以上、以下で夜間排尿回数に差がなく、夜間頻尿と睡眠障害との関連は認められなかった。

E. 結論

前立腺癌根治術患者では術前、術後に一定の割合で過活動膀胱、夜間頻尿を有する患者が存在する。

G. 研究発表

1. 学会発表

山岸貴宏, 西沢 理, 横山 仁, 他. 前立腺全摘術患者の夜間頻尿と睡眠障害の検討. 第170回信州地方会 発表予定

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 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

PSA 監視療法における PSA kinetics（とくに PSA doubling time）の意義について検討した。

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 PSA 監視療法は、局所限局性前立腺癌において前立腺全摘除術などの根治療法を施行しなくてもよい可能性がある患者に対し、定期的経過観察することで過剰な治療を回避するという治療法である。現在、様々な治療前因子を用い、PSA 監視療法の適応基準の検討がなされているが、いまだ明確な適応基準はない。また、その経過観察方法や治療開始基準についてもコンセンサスが得られてはいない。PSA kinetics を監視療法中の積極的治療開始基準として用いているという報告は多いが、その検証については十分になされているとはいえない。そこで、PSA kinetics が PSA 監視療法中の積極的治療開始基準として相応しいか、また PSA 監視療法の適応基準、すなわち治療をしなくてもよい癌の予測因子となるか術前に複数回 PSA 測定した手術症例を仮想的な PSA 監視療法症例として手術のアウトカムにより検討した。。

B. 研究方法 対象は PSA が 10ng/ml 以下、術前 2 回以上測定可能であった症例で、前治療をおこなわず前立腺全摘除術を施行した T1-2N0M0 症例とした。臨床病期、生検病理(Gleason score: GS)、治療前 PSADT により術後病理学的アウトカムとの関連を検討した。また、それらが PSA 再発に関する独立予後因子となるかを検討。

C. 研究結果 1. 術後病理所見 (GS \geq 7、被膜浸潤、切除断端陽性) は治療前 PSADT が短期 (<36 ヶ月) であった群はそれ以外と比較して有意な差は認めなかった。
2. PSA 再発は治療前 PSADT が短期 (<36 ヶ月) であった群はそれ以外と比較して有意な差は認めなかった。
3. Cox 比例ハザードモデルによる解析でも治療前 PSADT は予後予測因子とはならなかった。

D. E. 考察と結論 PSA 監視療法において、治療前 PSADT により根治術後所見および予後を予測するのは困難であることが示された。

RRP 後の PSA 再発を予測する分子生物学的因子の検討を行い、予測マーカーとしてのいくつかの候補分子や臨床因子を同定した。また、ハイリスク限局癌における新たな治療法として、NACI を開発し、その有効性を報告した。今回の検討で得られた PSA 再発に対するマーカーや NACI の臨床的有用性の確立には、より規模を拡大したアウトカム検証が必要であると考えられる。

G. 研究発表
なし

2. 学会発表

丸山 寛、篠原信雄、他「PSA 監視療法の適応基準と治療開始基準～PSA kinetics の検討」第 48 回日本癌治療学会総会、京都。

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 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学的検討

研究要旨

前立腺癌における手術療法の成績を解析し多様な治療手段のある現在における手術の意義を検討した。

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
泌尿器科 医長

A. 研究目的

現在早期前立腺癌に対する治療法としては前立腺全摘術の他、3D-CRT, IMRT などの外照射、125I 小線源治療など低侵襲で治療効果の高い方法が普及し更に重粒子線や陽子線も行われている。豊富な治療法が存在する中での手術療法の意義を検討した。

B. 研究方法

20年1月1日より2010年12月31日までの間に102例の前立腺全摘術（小切開腹腔鏡補助下前立腺前立腺全摘術）を対象に検討した。手術は根治性と機能温存を追求し術式の改良に努めた。

C. 研究結果

同期間中の放射線治療は IMRT 53例、3DCRT 1例、125I 小線源治療 15例、全骨盤照射 16例であった。初回根治治療としての放射線治療は合計 85例であった。IMRT、125I 小線源治療は底、中間リスクを対象とし全骨盤照射はホルモン療法併用で高リスク群に対し施行している。前立腺全摘術は 102例であった。術前のリスク分類は低リスク 4例、中間リスク 52例、高リスク 46例であった。術後病理診断の結果が出ている 100例について検討すると pT2、pT3、pT4 それぞれ 63例、36例、1例であった。断端陽性は 15例（15%）に認めた。pT 毎の断端陽性率は pT2、pT3、pT4 それぞれ 4.8%、44%、0%であった。リンパ節転移を 12例に認めた。出血量の平均は 417.9ml であった。

自己血輸血の準備は行わず同種血輸血を 1例で行った（術前より貧血の強い症例）。直腸損傷は 1例に術後直腸尿道瘻を認めたが禁食のみにて自然治癒した。その他大きな合併症を認めなかった。

D. 考察

早期前立腺癌（限局癌、pT2）での断端陽性率は 4.8%と満足のものであった。また出

血量も少なく、合併症の頻度も低かった。小切開腹腔鏡補助下前立腺全摘術はより精密な処理を可能にし、断端陽性率の低下、出血量の改善に寄与した。中間リスク、pT2でも1例リンパ節転移を認めておりしっかりとした郭清（拡大郭清）を行う事が重要と考えられた。

E. 結論 前立腺全摘術は早期前立腺癌に対し安全で根治性の高い有効な治療法であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 川島清隆、飯田勝之、新保正貴、石井元：ステージC前立腺がんに対する拡大手術の可能性 泌尿器外科、2010；Vol.23 No.8 1127-1128
- 川島清隆：小切開による拡大前立腺全摘術 小切開・鏡視外科学会誌、2010；Vol.1 No.1 137-142
- 川島清隆：二人で行う小切開腹腔鏡補助下前立腺全摘術 日本ミニマム創泌尿器内視鏡外科学会誌；Vol.2 No.1 119-121

2. 学会発表

- 平成22年4月24日 ハイリスク前立腺癌に対する拡大手術の可能性 -根治性向上のための解剖学的アプローチ- (Tokyo Expert Congerence)
- 平成22年4月77日 恥骨前立腺靭帯、内骨盤筋膜、肛門挙筋と前立腺、尿道の関係 -腹腔鏡補助下手術所見による解剖的理解- (日本泌尿器科学会総会)
- 平成22年7月17日 手術療法と拡大リンパ節郭清の適応と限界 (尿路悪性腫瘍研究会)
- 平成22年10月22日 栃木県立がんセンターの前立腺全摘術の変遷 (癌治療学会)
- 平成22年12月20日 ビデオシンポジウム 前立腺全摘術 (日本ミニマム創泌尿器科内視鏡外科学会)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-1 分担研究報告書

研究分担者 額川 晋

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

High risk 前立腺癌に対する拡大リンパ節郭清術の意義

研究分担者氏名： 額川 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

High risk 前立腺癌において、標準リンパ節郭清では、リンパ節転移の診断についての評価が不十分である可能性がある。拡大郭清術を施行したHigh risk 前立腺癌におけるリンパ節転移について評価することで、その意義について検討する。

B. 研究方法

2004年4月より2009年3月までに、当院にて前立腺全摘除術を施行した487例のうち、局所限局性のHigh risk 癌（D'Amico分類）の139例を対象とした。郭清範囲により標準郭清群（閉鎖節のみ）と拡大郭清群（左右の閉鎖リンパ節および内外腸骨リンパ節）とした。腹腔鏡手術は全例で標準郭清術が施行された。

C. 研究結果

前立腺全摘除術が施行された139例のうち、標準郭清群は92例（66%；開腹術59例、腹腔鏡手術33例）、拡大郭清群は47例（34%）であった。標準郭清群、拡大郭清群それぞれの平均年齢は65.1歳、64.8歳、平均PSAは12.8、18.4ng/mLであった。リンパ節転移例は13例（9.4%；それぞれ2例、11例）に認められ、平均摘出リンパ節はそれぞれ7.8個、18.2個であった。郭清部位別では、en-block郭清のため評価困難であった2例を除いた11例のうち閉鎖節は6例（54%）、外腸骨節3例（27%）、内腸骨節3例（27%）であった。また拡大郭清群47例のうちリンパ節転移は13例（27%）に認められ、うち5例では閉鎖節領域の転移は認められなかった。

D. 考察

Martinら（Eur Urol.2008）は、リンパ節転移陽性患者122人において、外腸骨リンパ節に9%、内腸骨リンパ節に21%、閉鎖リンパ節に16%の転移
厚生科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

をそれぞれ単独で認めたと報告している。また、内腸骨リンパ節と閉鎖節あるいは外腸骨リンパ節に同時に転移を認めたものは49%であり、内腸骨リンパ節単独もしくは他の陽性部位も含めたものは70%であった。今回の検討では、複数域の同時転移例は外腸骨リンパ節と閉鎖節に1例認められた。各領域の単独転移は閉鎖節、外腸骨リンパ節、内腸骨リンパ節の順にそれぞれ45%、18%、27%であり、少数例の検討ではあるがリンパ節転移例の45%が標準郭清では検出困難であったことが示唆された。

E. 結論

High risk 前立腺癌では、標準リンパ節郭清ではリンパ節転移を過小評価しうる可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasaki H, Miki J, Kimura T, et al. Upfront transection and subsequent ligation of the dorsal vein complex During laparoscopic radical prostatectomy. Int. J. Urol. 2010;17:960-1.

2. 学会発表

- 1) Sasaki H, Miki J, Kimura T, et al. Lateral view dissection the prostatico-urethral junction to reduce Apical margin positivity in laparoscopic radical prostatectomy. The 3rd World Congress on Controversite in Urology (CURy) Feb 25 Athens, Greece.
- 2) 三木 淳、山本順啓、稲葉裕之、他。前立腺針生検、前立腺全摘のGleason Score相違の検討
第98回日本泌尿器科学会総会 平成22年4月 盛岡

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 後藤 百万

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
High risk 限局性前立腺癌に対する術前長期内分泌療法手術療法の有用性
および risk 分類に関する検討を行った

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

米国において high risk 前立腺癌に対する根治療法として放射線療法が一般的には普及しているが、我が国においては手術療法が施行される場合もあり手術療法のみで治療する症例も一定割合存在している。本研究では、high risk 前立腺癌に対し術前長期内分泌療法を施行し手術療法にて治療する症例を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

2000年1月より2010年8月までに名古屋大学付属病院・小牧市民病院・社会保険中京病院において施行された根治的前立腺摘除術のうち診断時 PSA > 20ng/ml または 生検 Gleason-score 8 以上の症例を High-risk 前立腺癌と定義し計 303 例を対象として、生化学的再発を endpoint として解析を行った。術前内分泌療法は 1 年を目標として施行された。

C. 研究結果

手術時平均年齢は 68 (44~80) 歳。cT1c91 例 cT2 121 例 cT3a48 例 cT3b12 例。術前内分泌療法は 6 カ月未満が 136 例、6 カ月以上が 164 例あった。診断時

PSA は 20ng/ml 未満が 42%、20ng/ml 以上が 58%、生検時 Gleason score は 8 未満が 33%、8 以上が 65%であった。各群を、PSA 20ng/ml 以上/未満・Gleason score (GS) 8 以上/未満・術前内分泌療法 (HT) 6 ヶ月以上/未満の 3 因子で 6 群に分類すると、6 群間で統計学的に有意差が認められ (log rank test, P=0.0001)、high GS・low PSA・HT 6M 以上の群が最も良好な成績で 3 年の PSA recurrence free survival が 78%であった。一方 high GS・high PSA・HT 6M 未満の群は、3 年以内に全例 PSA failure となった。

D. 考察

Gleason score が 8 以上・診断時 PSA が 20ng/ml 未満で術前内分泌療法が 6 カ月以上施行された群が high risk 前立腺癌の中で最も良好な治療成績を示した。

E. 結語

より長期のフォローを行い、生存率を endpoint としてさらなる解析が肝要と思われる

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

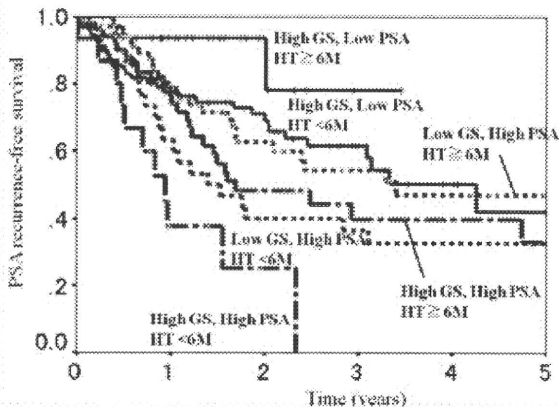
2. 学会発表

小松智徳、服部良平他：ハイリスク前立腺癌に対する術前長期内分泌療法の有効性についての検討、第 98 回日本泌尿器科学会総会、4 月、2010 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-1 分担研究報告書

研究分担者 北村 康男

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

転移のみられない前立腺癌の治療に関する諸問題について臨床的検討を行った。

研究分担者氏名： 北村 康男
所属機関名、職名：新潟県立がんセンター新潟病院 泌尿器科部長

A. 研究目的

早期前立腺癌に対する治療選択肢は多岐にわたるが、それぞれの治療において臨床的な諸問題が様々に指摘されている。当院症例の経験などから考察する。

B. 研究方法

- 1) 当院で最近導入した前立腺密封小線源治療の成績を検討するとともに、比較的まれである早期死亡例の事例検討を行う
- 2) PSAが100ng/ml以上であるにもかかわらず画像上転移を持たない症例について臨床的検討を行う。
- 3) 内分泌治療でひきおこされる貧血について検討する

C. 研究結果

- 1) 当院の小線源治療は大きな問題なく治療が導入できた。自殺による早期死亡例が見られ、規定により前立腺摘出を行った。
- 2) PSAが100ng/ml以上であるにもかかわらず画像上転移を持たない症例の予後は、画像上転移を持つ症例よりも良好であった。しかし、そのような症例にに対する局所放射線治療が予後改善に寄与するかは明らかでなかった。
- 3) 内分泌治療により、血清 IGF-1 濃度が上昇し、ヘモグロビン濃度が減少していた。

D. 考察

- 1) 小線源治療症例を集積し、その成績を明らかにしていく必要がある。

2) PSAが100ng/ml以上であるにもかかわらず画像上転移を持たない症例には潜在的転移層がある場合が多いと考えられる。

3) 内分泌治療により、赤芽球中でIGF-1が不活化されるのかもしれないと考えられる。

E. 結論

今後も臨床経験を集積し、種々の知見を得ることで前立腺癌治療の成績向上に努めたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hara N, Nishiyama T, Takizawa I, et al. Decline of the Red Blood Cell Count in Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer: Impact of ADT on Insulin-like Growth Factor-1 and Erythropoiesis. Urology. 2010

2. 学会発表

1. 斎藤俊弘 若月俊二 北村康男、他. PSAが100ng/ml以上であるにもかかわらず画像上転移を持たない前立腺癌の検討 第98回日本泌尿器科学会総会 4月16~19日・盛岡市
2. 田中研介、松本康男、杉田公、他. 前立腺密封小線源永久挿入療法の初期経験および早期死亡例の経験について 第106回新潟臨床放射線学会 7月10日・新潟市

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 野口 正典

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

研究要旨

転移性前立腺癌におけるテラーメイド型癌ペプチドワクチン療法の基礎ならびに臨床研究

研究分担者氏名： 野口 正典
所属機関名、職名：久留米大学先端癌治療研究センター 教授

A. 研究目的

HLA-A2 陽性の再燃前立腺癌患者を対象として開発された 12 種類と HLA-A24 陽性の再燃前立腺癌患者を対象として開発された 14 種類の癌ペプチド候補のうち、患者特異免疫系（血中 IgG 抗体）に認識されることが確認される、もしくは末梢血リンパ球中のキラーT 細胞前駆体(CTLp)に認識されることが臨床試験前に確認されたペプチドに限定して投与し、同時に低用量エストラムスチンを投与する併用療法の臨床的有用性をこれまで再燃前立腺癌患者に行われている常用量エストラムスチン単独療法とのランダム化比較試験により評価する。但し、HLA-A2 と HLA-A24 がともに陽性の患者においては、全ペプチド候補 26 種類から選択する。本研究の主目的は 2 療法間における増悪するまでの期間（中央値）(Time to progression: TTP)の比較であり、副次目的は、QOL と有害事象（安全性評価）と全生存期間の比較である。

B. 研究方法

試験デザイン

ランダム化比較臨床試験(2 群設定)

A 群：ペプチド・低用量エストラムスチン併用療法群..... 40 名

B 群：常用量エストラムスチン単独群.....40 名

臨床試験の評価指標（エンドポイント）

① プライマリー・エンドポイント：ペプチドワクチン・低用量エストラムスチン併用療法と常用量エストラムスチン単独療法との増悪期間（中央値）を比較する。

② セカンダリー・エンドポイント：ペプチドワクチン・低用量エストラムスチン併用療法と常用量エストラムスチン単独療法とのQOLと有害事象を比較する。

★ペプチドワクチン・エストラムスチン併用療法と常用量エストラムスチン単

独療法による抗腫瘍効果(臨床効果)の判定。効果判定は、判定に必要な対象病変ごとに判定し、測定可能病変および評価可能病変に対する効果を前立腺癌取り扱い規約（2001年4月/第3版）に従い判定する。測定可能病変を有しない場合は、第一判定基準を14日毎測定の血中PSA値とする。

③ サード・エンドポイント：主観的効果の記載（転移病巣に由来する疼痛、原発巣に由来する排尿障害に基づく症状、PS、及び癌の進行/改善に伴う体重の増減）およびWHOの質問集（FACT調査票）を用いたQUALITY OF LIFEのスコアの変動を評価する。また長期予後（progression free survivalおよび生存率）に対する効果も検討する。

④ フォース・エンドポイント：ペプチドワクチン・エストラムスチン併用療法と常用量エストラムスチン単独療法との免疫反応の変化(細胞傷害性T細胞=Cytotoxic T Lymphocyte, CTL 前駆細胞誘導の有無及び抗ペプチド抗体の有無)を投与前後のサンプルを用いて検討する。

C. 研究結果

ワクチン投与におけるもっとも頻回に認められた有害事象は、Grade 2 以下の投与部の皮膚反応であり、重篤な有害事象は認めず、安全に投与可能であった。観察期間中央値は9.4ヶ月(0.8-28.3)でPFS中央値は、A群で8.5ヶ月、B群で2.8ヶ月と有意にA群でPFSの延長を認めた(Log-rank test: $p = 0.012$, Hazard ratio: 0.28)。また全生存期間においても有意にA群が延長(Log-rank test: $p = 0.0328$, Hazard ratio: 0.303)していた。ワクチン投与群においてはIgG反応を64%に、CTL反応を72%の患者に認めた。

D. 考察

近年、このような癌特異免疫反応を誘導する分子基盤の研究分野においてこれまではHLA-クラスI抗原の中でも発現頻度の高いHLA-A2および-A24抗原上に提示されるペプチドを中心に、広範な研究がなされている。しかし、臨床研究成果は芳しくなく有効例がほとんど得られなかった。そこで我々テラーメイド型のワクチン療法をと試み

た。投与前末梢血中のペプチド特異的 CTL 前駆体の検出及び、投与前血漿中のペプチド特異抗体の測定を実施して、反応陽性のペプチドを上位 4 種類まで選択して投与するプロトコールとした。これはリンパ節での CTL 賦活化効率を上げるために役立つものと予想をされる。実際に、非テララーメイド型投与に比して、早期にかつ強い免疫賦活が大多数 (70-90%) の症例で認められるにいたった。一方、上記のテララーメイドペプチドワクチンの有害事象は投与部位の炎症反応が主体であり、重篤な副作用は認められなかった。

E. 結論

テララーメイド型ペプチドワクチン・低用量エストラムスチン併用療法は、再燃前立腺癌において従来のエストラムスチン療法より有効であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Noguchi M, Kakuma T, Uemura H, et al. A randomized phase II trial of personalized peptide vaccine plus low dose estramustine phosphate (EMP) versus standard dose EMP in patients with castration resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother* 59: 1001-1009, 2010.
2. Sasada T, Komatsu N, Suekane S, et al. Overcoming the hurdles of randomized clinical trials of therapeutic cancer vaccine. *EJC* 46: 1514-1519, 2010.
3. Yanagimoto H, Shiomi H, Satoi S, et al. A phase II study of personalized peptide vaccination combined with gemcitabine for non-resectable pancreatic cancer patients. *Oncology Rep* 24: 795-801, 2010.
4. Komatsu N, Terasaki Y, Moriya F, et al. α -tubulin 5-derived peptide induces cytotoxic T lymphocytes restricted to the HLA-A24 allele in prostate cancer patients. *Experimental and Therapeutic Medicine* 1: 833-839, 2010.

5. Iseki K, Matsunaga H, Komatsu N, et al. Evaluation of a new oil adjuvant for use in peptide-based cancer vaccination. *Cancer Science* (in press)

6. Noguchi M, Uemura H, Naito S, et al. A phase I study of personalized peptide vaccination using 14 kinds of vaccine in combination with low-dose estramustine in HLA-A24-positive patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate* (in press)

2. 学会発表

1. Noguchi M, Mine T, Komatsu N, et al. Assessment of immunological biomarkers in patients with advanced cancer treated by personalized peptide vaccination 2010 ASCO meeting
2. 守屋普久子、末金茂高、山田 亮、他. ドセタキセル抵抗性再燃前立腺癌に対するテララーメイドペプチドワクチン第II相臨床試験 日本癌免疫療法学会、2010.
3. 野口正典、峯 孝志、小松誠和、他. 進行癌に対するがんペプチドワクチン療法における免疫学的バイオマーカーの検討 日本癌治療学会 2010.
4. 末金茂高、野口正典、守屋普久子、他. 標準治療抵抗性尿路上皮がんに対するテララーメイドペプチドワクチン療法第II相試験 日本癌治療学会 2010.
5. 野口正典 再燃前立腺癌に対するがんペプチドワクチン療法の開発 日本泌尿器科学会中部総会 2010.

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