

厚生労働科学研究費補助金（臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業）  
分担研究報告書  
予後予測法の臨床的評価

研究分担者 齊藤史郎 東京医療センター泌尿器科医長

研究要旨：J-POPSコホート1, 2の6430例の治療成績を解析した。NCCNリスク分類での5年PSA非再発率は、低リスク群98.3%、中リスク群95.2%、高リスク群90.8%で、極めて良好であった。PSA非再発率と種々の特徴量との関係についての、機械学習での解析結果について討議を行った。前立腺癌小線源治療は比較的low侵襲で治療効果が高く、安全性にも優れた治療であることが示された。

#### A . 研究目的

本研究の目的は、「日本における前立腺癌に対するヨウ素125密封小線源永久挿入療法に関する前向きコホート研究（J-POPS, Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent I-125 seed Implantation）」によって得られたビッグデータ等を用いて、本治療の治療成績、有害事象頻度等を解析するとともに、臨床情報を機械学習させることにより、新しい前立腺癌の予後予測システムを開発することである。

#### B . 研究方法

J-POPS は 74 施設が参加した多施設共同研究であると同時に、シード治療に関する世界一のデータベースである。2005年7月から症例の集積が始まり、2007年6月までの2年間に2,354例の症例が登録された（コホート1）。これはその時点での国内における全治療件数の約40%にあたり、J-POPSのデータは日本全体での治療状況を反映したものになる。さらなる症例を蓄積を目指し、2007年7月から2010年12月までにさらに4,994例が登録され（コホート2）、合計

7,348例の症例を蓄積された。それらの症例が最低5年間の経過観察を経て本研究の基となるデータベースが完成した。

2019年10月24日および2020年1月18日のJ-POPS 分担研究委員会および班会議にて、研究代表者、研究分担者および研究協力者と、本研究の概要、今後の研究計画について討議を行った。

（倫理面への配慮）

本研究はすでにJPOPSで登録され、匿名化された既存データのみを用いる観察研究であり、患者への侵襲は伴わない。また、JPOPS研究のコホート1およびコホート2のデータセットについては臨床研究情報センターにおいて厳重に管理されている。

#### C . 研究結果

コホート1のうち2,316人の中央値60ヶ月での解析では、Phoenixの生化学的再発の定義（PSA nadir + 2）において8.4%しか再発をしておらず、5年の全生存率は97.3%、生化学的非再発率は89.1%であった。

同じくコホート1のデータにおいては、排尿に関する（GU）Grade2以上の有害事象は急性期7.36%、晩期5.75%、腸管に関する（GI）Grade2以上のものは急性期1.03%、晩期1.86%となっている。多変量解析では直腸でのGrade2以上の有害事象に関与する因子は直腸線量、外照射の併用、術中計画法（interactive planning）であることも示されている。同じく多変量解析でのGUに関与する因子は年齢、前立腺体積、治療前の国際前立腺症状スコア、飲酒歴であった。

J-POPSにおける性機能の調査では、治療前の機能に問題ない人がシード単独治療後3年目に同様の機能が保たれていた率は28.7%とされており、諸処の報告よりも低いものとなっている。

J-POPSコホート1の症例から生活の質（QOL）をSF-8およびExpanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) で調査している。その結果、小線源単独で治療したものは排尿において治療後QOLの低下がみられ、外照射併用にて治療したものは排便においてQOLの低下がみられたが、いずれも一時的なもので3年以内に回復している。

2019年10月24日および2020年1月18日のJ-POPS分担研究委員会および班会議にて、研究代表者、研究分担者および研究協力者と意見交換を行い、コホート1, 2の治療成績等の解析、ロジスティック回帰分析、機械学習からPSA非再発確率を求めてリスク分類を行う手法等について、討議した。

さらに経過観察期間を延ばして、治療後の転帰を確認する研究案について、討議を行った。

## D . 考察

シード治療は比較的低侵襲で治療効果が高く、優れた治療であることが、今回のビッグデータ解析にて明らかとなった。コホート1, 2のビ

ッグデータでのPSA非再発率については、今年度の解析では、Phoenixの定義を用いたが、現在、JPOPS定義（PSAが1を超えて3回以上上昇した場合を再発とする）でのPSA非再発率についても解析中であり、今後、JPOPS定義、Phoenix定義の優劣について、解析を継続する予定である。

前立腺がんの症例数は国内で増加しているが、治療法の選択肢が増えることによりシード治療の件数が減少しているものと考えられる。放射線治療においても強度変調放射線療法（IMRT）定位照射、粒子線治療などが保険収載され広く行われるようになってきており、手術においてはロボット支援前立腺全摘術（RARP）が一般的な手技となってきたり症例数が飛躍的に増加している。このような状況下、シード治療は実施施設数や治療件数の減少が見られるものの、治療実施施設からは長期の治療成績が多数報告されており、その多くは他の治療法と同等かそれ以上のものとなっている。

前立腺癌小線源療法の治療成績は極めて良好であり、今後、経過観察期間を延ばして、治療後の転帰を確認する研究について検討を行っている。

## E . 結論

コホート1, 2のビッグデータを用いて、予後因子解析を行った。今後の前立腺癌小線源治療のさらなる普及にあたり、J-POPSのビッグデータは大いに活用できると考えられる。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Koga H, Naito S, Ishiyama H, Yorozu A, Saito S, Kojima S, Higashide S, Kikuchi T, Nakamura K, Dokiya T, Fukushima M;

- J-POPS Study Group. Patient-reported health-related Quality of Life Up to Three Years after The Treatment with Permanent brachytherapy: Outcome of the large scale, prospective longitudinal study in Japanese-Prostate Cancer Outcome Study by Permanent I-125 Seed Implantation (J-POPS) brachytherapy. *Brachytherapy*. 8(6):806-813, 2019.
- 2) Katayama N, Yorozu A, Nakamura K, Fukushima M, Kikuch T, Saito S, Dokiya T. Biochemical outcomes and predictive factors by risk group after permanent iodine-125 seed implantation: Prospective cohort study in 2,316 patients. *Brachytherapy* 18:574-582, 2019.
  - 3) Tanaka N, Fukushima M, Yorozu A, Saito S, Ohashi T, Katayama N, Dokiya T, Kikuch T, Nakamura K, Higashide S, Kojima S. Genitourinary Toxicity after Permanent Iodine-125 Seed Implantation: The nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS). *Brachytherapy* 18:484-492, 2019.
  - 4) Nakamura K, Ohga S, Yorozu A, Saito S, Kikuchi T, Dokiya T, Fukushima M, Yamanaka H. Institutional patient accrual volume and the treatment quality of I-125 prostate seed implantation in a Japanese nationwide prospective cohort study. *Strahlenther Onkol*. 195:412-419, 2019.

## 2. 学会発表

- 1) 前立腺癌永久挿入密封小線源治療の長期成績

と再発予測因子の検討. 小池 慎、矢木康人、山東典晃、藪崎 亮、青木啓介、中村 憲、石岡桂、小津兆一郎、西山 徹、白石 悠、戸矢和仁、萬 篤憲、斉藤史郎. 第107会日本泌尿器科学会総会. 2019/04/19. 名古屋

2) EPICを用いたヨウ素125密封小線源永久挿入療法とロボット支援下前立腺全摘除術のQOL比較. 中村 憲、小池 慎、山東典晃、藪崎 亮、青木啓介、石岡 桂、矢木康人、小津兆一郎、西山 徹、斉藤史郎. 第107会日本泌尿器科学会総会. 2019/04/19. 名古屋

3) Quality of life after prostate cancer treatment comparison between robot assisted radical prostatectomy and brachytherapy. Nakamura K, Koike S, Santo N, Yabusaki R, Aoki K, Ishioka K, Yagi Y, Ozu C, Nishiyama T, Toya K, Yorozu A, Saito S. 2019 American Brachytherapy Society Annual Meeting. 2019/06/13. Miami, USA

4) Long term outcomes of prostate brachytherapy and its predictors of recurrence. Koike S, Santo N, Yabusaki R, Aoki K, Nakamura K, Ishioka K, Yagi Y, Ozu C, Nishiyama T, Toya K, Yorozu A, Saito S. 2019 American Brachytherapy Society Annual Meeting. 2019/06/15. Miami, USA

5) 高リスク前立腺癌に対するシード線源永久挿入小線源療法. 斉藤史郎. 日本泌尿器腫瘍学会第5回学術集会. 2019/10/26. 福岡

## G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし