

研究課題： 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
課題番号： H17ーがん臨床-003
主任研究者： 九州大学大学院 医学研究院 泌尿器科学分野
内藤誠二

1 本年度の研究成果

本研究は平成 16 年 5 月 17 日より泌尿器科腫瘍研究グループの試験 JCOG0401 として、4 年間で各群 100 名を目標に患者登録を開始した。平成 19 年 11 月 12 日現在、82 名の患者登録が得られている。定期モニタリングにより、プロトコル逸脱、安全性を中心に評価を行ったが、現在までのところ試験遂行上問題となるようなものは認めていない。登録患者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、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、H18 年 11 月からの 1 年間では 42 例の登録があり、登録数は急増している。

また、平成 19 年 9 月から本研究の登録促進と根治的前立腺摘除術後の PSA 再発の臨床背景を明らかにするため、臨床調査を開始した。各施設の倫理委員会の承認を得た後、後向きに患者データを調査し、連結不可能匿名化を行い、データを研究事務局で集計し、病理結果や PSA 値の推移などの患者背景因子とイベント（死亡、前立腺癌による死亡、臨床再発、PSA 増悪など）との相関を検討中である。PSA 値の推移に着眼すると、0.1ng/ml を超えて PSA 再発と確認された患者でも、本試験において治療開始となる 0.4ng/ml に 1 年以内に到達しそうな、比較的早い PSA の上昇を示す患者は 90 名、一方、非常に緩やかな上昇しか示さない患者は 98 名で、PSA 倍加時間には大きな差がみられることが明らかとなった。

2. 前年度の研究成果

日本における PSA 再発の状況把握のため、全参加施設を対象に過去 5 年間に根治的前立腺摘除術を受けた患者、1192 名の臨床データを後ろ向きに調査、解析した。PSA 再発は全患者の 25.3% に認められ、再発までの期間の中央値は 369 日であった。治療としては内分泌療法、放射線療法、経過観察がほぼ同じ割合で行われており、標準的治療法が確立されていないことを裏付けるものであった。これらの結果は BJU Int, 98:549-553, 2006 に報告した。

登録症例を増やすため、泌尿器科腫瘍研究グループの膀胱癌研究 JCOG0209 のみに参加していた 2 施設を本研究への参加施設に組み入れた。また、長期間患者未登録で、各種調査への対応も悪かった 2 施設を inactive とみなして、新規施設との入れ替えを行った。これらの新規 4 施設は IRB の承認を得、登録可能な状況になっている。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

早期前立腺癌における根治的前立腺摘除術後の再発は、通常まず PSA の再上昇(PSA 再発)で発見されるが、その再発が局所か、遠隔転移か、さらには両者の合併かを画像的に

同定することは困難である。一般的には、局所再発であれば局所放射線療法、遠隔転移による再発であれば全身的治療としての内分泌療法が適当と思われるが、実際には明確な根拠もなくこれらの治療法が適宜選択されているのが現状である。すなわち根治術後の PSA 再発患者におけるこれら 2 つの治療法の有用性についての明らかなエビデンスはなく、標準的治療法は確立されていないのが現状である。

本研究の目的は、PSA 再発患者を対象に、内分泌療法群と放射線療法群（放射線療法を先行させ、治療に失敗したらその後は内分泌療法群と同じ治療に移行する）によるランダム化比較試験を行い、内分泌療法に放射線療法を先行させることの意義を明らかにして、PSA 再発に対する標準的治療法を確立することである。このような前向きの試験はこれまで国内外で報告がなく、現在進行中のものもみられない。この研究で、前立腺癌の根治術後の PSA 再発に対する適切な治療指針が確立されれば、一部の患者においては内分泌療法あるいは放射線療法を避けることによって副作用が回避できるのみならず、最終的には医療費の軽減にもつながるものと期待される。

登録患者数が予定を下回っていたが、H18 年 11 月からの 1 年間では 42 例の登録があり、登録数は急増している。来年度はさらに患者登録推進に努める所存である。

4. 倫理面への配慮

本研究は、各施設の倫理審査委員会における承認を得た場合にのみ、その施設において実施が可能としている。また、患者登録に先立ち、研究の目的、方法（治療法のランダム化を含む）について文書と口頭による説明を行い、患者本人の文書による同意が得られた場合にのみ研究参加できるものとしている。説明内容には未解決な問題を解決するための臨床研究であること、研究協力の任意性と撤回の自由、たとえ参加を拒否しても不利益を被ることがないこと、個人情報には十分保護されること、研究成果の公表、特別の費用負担がないことが含まれる。内分泌療法は遠隔転移と局所再発の両者に有効と思われるが、放射線療法は局所再発にしか効果が期待できない。本試験では、遠隔転移例も放射線療法群に割り付けられる可能性があるが、放射線療法無効例にはただちに内分泌療法が追加されるデザインとしているため、これらの患者の不利益は最少限に抑えられていると考えられる。試験実施中は JCOG 規定に従って、患者の安全性等に関する年 2 回の中央モニタリングが行われ、参加施設での科学性倫理性確保の確認のための施設訪問監査も行われる。

5. 発表論文集

Yokomizo A, Tobisu K, Kawamoto H, Nihei K, Ishizuka N, Naito S. Randomized Controlled Trial to Evaluate Radiation plus Endocrine Therapy or Endocrine Therapy alone for PSA failure after radical prostatectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0401. Jpn J Clin Oncol. 2005; 35:1-3.

Naito S. Evaluation and management of prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer. Jpn J Clin Oncol. 2005; 35:365-74

Yokomizo A, Murai M, Baba S, Osamu Ogawa O, Tsukamoto T, Niwakawa M, Tobisu K, Kinukawa N and Naito S. Percentage of positive biopsy cores, preoperative prostate-specific antigen (PSA) level, pT and Gleason score as predictors of PSA recurrence after radical prostatectomy: a multi-institutional outcome study in Japan. *BJU Int.*, 98:549-553, 2006.

6. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所 属 機 関 及 び 現 在 の 専 門 (研究実施場所)	⑤所属機関 における 職名
内藤 誠二	ランダムイズ研究の 総括ならびに前立腺 癌の発生と進展に関 する疫学、遺伝子・ 蛋白解析研究	熊本大学医学部 昭和49年卒業 医学博士 泌尿器科学	九州大学大学院医学研 究院泌尿器科学分野	教授
横溝 晃	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	九州大学医学部 平成3年卒業 医学博士 泌尿器科学	九州大学病院泌尿器科	講師
寛 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	京都大学大学院 平成1年卒 医学博士 泌尿器科学	香川大学医学部泌尿器 科学	教授
小川 修	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	京都大学医学部 昭和57年卒 医学博士 泌尿器科学	京都大学大学院医学研 究科泌尿器科学	教授
馬場 志郎	早期前立腺癌に対す る各種根治療法の臨 床病理的検討	慶応義塾大学医学部 昭和48年卒 医学博士 泌尿器科学	北里大学医学部泌尿器 科	教授
大家 基嗣	早期前立腺癌に対す る各種根治療法の臨 床病理的検討	慶應義塾大学 昭和56年卒 医学博士 泌尿器科学	慶應義塾大学医学部泌 尿器科学	准教授

羽瀧 友則	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	東北大学医学部 昭和 55 年卒 医学博士 泌尿器科学	秋田大学医学部泌尿器科学	教授
野々村 克也	早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討	北海道大学医学部 昭和 50 年卒 医学博士 泌尿器科学	北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学	教授
庭川 要	早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討	信州大学医学部 平成元年卒業 医学博士 泌尿器科学	静岡県立静岡がんセンター泌尿器科	部長
松岡 啓	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	久留米大学大学院 昭和 54 年卒 医学博士 泌尿器科学	久留米大学医学部泌尿器科学	教授
井川 幹夫	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	広島大学医学部 昭和 52 年卒 医学博士 泌尿器科学	島根大学医学部泌尿器科学	教授
平尾 佳彦	早期前立腺癌に対する新規治療法の開発に関する研究	奈良県立医科大学 昭和 47 年卒 医学博士 泌尿器科学	奈良県立医科大学医学部泌尿器科学	教授
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的検討	三重大学医学部 昭和 55 年卒 医学博士 泌尿器科学	名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科	教授
西澤 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	東北大学医学部 昭和 48 年卒 医学博士 泌尿器科学	信州大学医学部泌尿器科学	教授
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的検討	徳島大学医学部 昭和 54 年卒 医学博士 泌尿器科悪性腫瘍	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

塚本 泰司	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	札幌医科大学 昭和 48 年卒 医学博士 泌尿器科学	札幌医科大学医学部泌尿器科	教授
高橋 公太	早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討	新潟大学医学部 昭和 49 年卒 医学博士 泌尿器科学	新潟大学教育研究院歯学系泌尿器科	教授
杉村 芳樹	早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討	三重大学医学部 昭和 53 年卒 医学博士 泌尿器科学	三重大学大学院医学系研究科泌尿器科学	教授
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的検討	神戸大学医学部 昭和 59 年卒 医学博士 泌尿器科学	神戸大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学	教授
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	岩手医科大学 昭和 56 年卒 医学博士 泌尿器科学	東京慈恵会医科大学泌尿器科	教授
大園 誠一郎	限局性前立腺癌に対する新規治療法の開発に関する研究	奈良県立医科大学 昭和 51 年卒 医学博士 泌尿器科学	浜松医科大学医学部泌尿器科学	教授
赤座 英之	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	東京大学医学部 昭和 48 年卒 医学博士 泌尿器科学	筑波大学大学院人間総合科学研究科機能制御医学専攻	教授
市川 智彦	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	千葉大学医学部 平成 1 年卒 医学博士 泌尿器科学	千葉大学大学院医学研究院遺伝子機能病態学	教授
武田 正之	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	新潟大学医学部 昭和 56 年卒 医学博士 泌尿器科学	山梨大学大学院医学工学総合研究部泌尿器科学	教授

寺井 章人	早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討	京都大学医学部 昭和 57 年卒 医学博士 泌尿器科学	倉敷中央病院 泌尿器科	主任部長
中川 昌之	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	熊本大学医学部 昭和 56 年卒 医学博士 泌尿器科学	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科泌尿器科学	教授
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的検討	京都大学医学部 医学博士 泌尿器科学	国立がんセンター中央病院泌尿器科	医長
荒井 陽一	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	京都大学医学部 昭和 53 年卒 医学博士 泌尿器科学	東北大学大学院医学系研究科泌尿・生殖器科学	教授
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的検討	新潟大学医学部 昭和 45 年卒 医学博士 泌尿器科学	新潟県立がんセンター新潟病院	副院長
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的検討	大阪大学医学部 昭和 44 年卒 医学博士 泌尿器科学	大阪府立成人病センター泌尿器科	主任部長
堀江 重郎	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	東京大学医学部 昭和 60 年卒業 医学博士 泌尿器科学	帝京大学医学部泌尿器科学	主任教授
山口 秋人	早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討	九州大学医学部 昭和 48 年卒業 医学博士 泌尿器科学	原三信病院	副院長
富田 善彦	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	新潟大学医学部 昭和 60 年卒業 医学博士 泌尿器科学	山形大学医学部腎泌尿器外科学分野	教授

上田 昭一	早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討	熊本大学医学部 昭和 47 年卒業 医学博士 泌尿器科学	熊本大学大学院医学薬学研究部泌尿器病態学	教授
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	山形大学医学部 昭和 60 年卒業 医学博士 泌尿器科悪性腫瘍	栃木県立がんセンター泌尿器科	副主幹兼医長
栃木 達夫	早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討	東北大学医学部 昭和 53 年卒業 医学博士 泌尿器科学	宮城県立がんセンター医療局泌尿器科	医療部長