

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： H20-がん臨床-一般-016  
研究代表者： 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200例（各群100例）を目標に患者登録を開始した。平成21年11月末現在、154例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、若手医師の分担研究者への採用、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、平成19年12月からの1年間では39例、平成20年12月からは1年間で33例の登録があり、本年度に限ってみても平成21年4月から11月末までの8ヵ月間に22例と、登録数は最近着実に増加している。この経過で研究が継続された場合、研究期間を平成23年5月までに延長することで、目標登録数に到達可能であることが見込まれている。

## 2. 前年までの研究成果

平成16年5月から平成21年3月末（前年度）までの登録総数は132例であった。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）との相関を検討した。その中でPSA再発後、ファーストラインの救済放射線治療を行った患者は77名で、その3年のPSA非再発率は60%であった。PSA再発と統計的に有意に関連する臨床因子は、PSA倍加時間、放射線治療前のPSA値、全摘標本の切除断端、pTステージ、生検および標本のGleason scoreであった。

さらに、平成20年9月のJCOG効果安全性評価委員会の中間解析結果に関する審査でも、登録期間を平成23年5月まで延長しても、有効性・安全性の評価に問題となるような影響は生じないことが予想され、試験継続が承認された。

## 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、根治的前立腺摘除術後の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、H20年12月からの1年間では33例の登録があり、登録数は継続して増えている。来年度も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

1. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, Hirao Y; Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer1. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*. 2009, 115:3437-45.
2. Kuroiwa K, Uchino H, Yokomizo A, Naito S. Impact of reporting rules of biopsy Gleason score for prostate cancer. *J Clin Pathol*. 2009, 62(3):260-3.
3. Shiota M, Yokomizo A, Tada Y, Inokuchi J, Kashiwagi E, Masubuchi D, Eto M, Uchiyama T, Naito S. Castration resistance of prostate cancer cells caused by castration-induced oxidative stress through Twist1 and androgen receptor overexpression. *Oncogene*. 2009, in press.
4. Shiota M, Yokomizo A, Tada Y, Inokuchi J, Tatsugami K, Kuroiwa K, Uchiyama T, Fujimoto N, Seki N, Naito S. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  Coactivator-1  $\alpha$  Interacts with the Androgen Receptor (AR) and Promotes Prostate Cancer Cell Growth by Activating the AR. *Mol Endocrinol*. 2009. in press.

#### 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
内藤 誠二	ランダム化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 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	根治的前立腺摘除術後のPSA再発に関する臨床的検討	九州大学医学部 平成3年卒 医学博士 泌尿器科学	九州大学病院泌尿器科	講師
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	北里大学医学部 平成6年卒 医学博士 泌尿器科学	北里大学医学部泌尿器科	講師
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	徳島大学医学部 昭和63年卒 医学博士 泌尿器科学	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター	医長

庭川 要	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	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
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	京都大学大学院医学研究科 平成 15 年卒業 医学博士 泌尿器科学	京都大学大学院医学研究科器官外科学講座泌尿器科学	助教
羽瀨 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	京都大学医学部 昭和 61 年卒 医学博士 泌尿器科学	秋田大学医学部生殖発達医学講座泌尿器科学分野	教授
西澤 理	早期前立腺癌に対する根治術後の排尿・性功能に関する研究	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
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	奈良県立医科大学 昭和 47 年卒 医学博士 泌尿器科学	公立大学法人奈良県立医科大学医学部泌尿器科学	教授
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学的検討	北海道大学医学部 昭和 59 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	准教授
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学的検討	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
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	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
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 平成元年卒 医学博士 泌尿器科学	香川大学医学部泌尿器科学	教授
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	久留米大学医学部 昭和 55 年卒 医学博士 泌尿器科学	久留米大学病院泌尿器科	准教授
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	慶応義塾大学 医学部 昭和 62 年卒 医学博士 泌尿器科学	慶応義塾大学医学部泌尿器科	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学的検討	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
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
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 平成元年卒 医学博士 泌尿器科学	千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学	教授
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

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学的検討	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
颯川 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	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
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	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
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学的検討	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
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
野村 照久	早期前立腺癌に対する根治術後の排尿、性功能に関する研究	山梨医科大学 平成元年卒 医学博士 泌尿器科学	山梨大学医学部泌尿器科	講師
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
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学的検討	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
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
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
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	京都大学医学部 昭和63年卒 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
谷川 俊貴	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	新潟大学大学院 平成3年卒 医学博士 泌尿器科学	新潟大学医歯学総合病院泌尿器科	講師
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学的検討	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 腎泌尿器外科学	教授
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
宮永 直人	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	聖マリアンナ医科大学 昭和61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腎泌尿器科学	講師
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	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