

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11141

研究課題名(和文) 早期前立腺癌に対する監視療法の精度を高めるためのmpMRIプロトコールの確立

研究課題名(英文) Establishment of active surveillance program involved by mpMRI for early prostate cancer

研究代表者

杉元 幹史 (Sugimoto, Mikio)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：10243768

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：監視療法の適応症例を含んだ前立腺癌患者において、術前MRIと前立腺全摘後の病理所見とを詳細に比較した。その結果、MRIで明らかな所見が見られない領域においても臨床的に予後を規定すると思われる重要な癌が存在することがわかった。つまり、MRIのみに基づいて監視療法を遂行するのは、現時点ではまだ危険だと判断できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義
より安全性を担保した監視療法プログラムには、現時点では再生検が必要である。今後は遺伝子を含めた新規バイオマーカー、新規画像検査の発展が待たれる。

研究成果の概要(英文)：Comparison between MRI and pathological findings showed that there are significant cancers that clinically determine prognosis even in areas where no clear findings are found on MRI. In other words, performing active surveillance based solely on MRI is still dangerous at this time.

研究分野：泌尿器科癌

キーワード：前立腺癌 監視療法 MRI

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

(1) PSA (前立腺特異抗原: Prostate Specific Antigen) の登場と普及によって、早期の前立腺癌が多く発見されるようになってきた。しかし一方、過剰診断・過剰治療が大きな問題となって表出してきた。前立腺癌には多くのラレント癌、すなわち前立腺癌以外の死因で死亡した人のなかで、かなりの割合 (70 歳以上では約 30-50%) の人が前立腺癌を持っていることが知られている。つまり、前立腺癌の多くは生命予後を障害しないと考えられる。そのような観点から、現在の前立腺癌治療は過剰であると考えられる。前立腺癌の根治療法 (手術、放射線治療) には当然コストが発生する。また、治療後の副作用も決して少なくない。その過剰治療に対する現実的な解決策の一つが、治療を先延ばしにするという監視療法である。

(2) 残念ながら前立腺癌の病勢を的確に表すバイオマーカーは存在しない。そのため従来の監視療法プログラムでは、安全性のためには定期的な針生検で組織学的に調べることが必須である。しかし、前立腺針生検は疼痛や感染症、出血のリスクを伴った侵襲的な検査であるため、患者はなかなか受け入れにくい。それが監視療法が一般化しない大きな要因であると考えられる。

一方、近年の画像検査の進歩はめざましい。前立腺癌診断においては、MRI 検査で病巣の部位がかなりの確率で診断可能となってきている。前立腺での MRI 所見は PIRADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System) カテゴリー 1 から 5 までで分類される。カテゴリーの数値が高いほど癌の確定診断に近づくように設定されている。そこで、監視療法での生検の代用として MRI 検査が有用であれば、患者にとってのメリットは計り知れない。また、監視療法を選択する患者数も増加することは間違いない。

2. 研究の目的

まず前立腺全摘標本での病理所見と、その術前の MRI 所見を比較する。それによって MRI 所見がどの程度病理学的所見、特に臨床的に重要な癌を検出しているのかを評価する。それらのデータをもとに、MRI 検査を併用することによって監視療法プログラム中に安全性を担保しながら前立腺生検頻度を減らすことができるかどうかを検討する。

3. 研究の方法

(1) 前立腺全摘標本と術前 MRI 所見の比較

MRI 撮像後に前立腺全摘除術を実施した患者の術後全割標本で、MRI 所見が実際の病理所見をどの程度反映するかを調査する。MRI 所見における、PIRADS カテゴリー 1 および 2 の部位、すなわち悪性の所見がないと考えられる領域と PIRADS カテゴリー 3 以上の部位での病理像を比較検討する。

(2) 監視療法患者での MRI 評価

監視療法プログラム (PRIAS study) の患者で、定期的生検前には MRI を撮像し、その後プロトコール生検を実施する。MRI 所見と生検の病理所見を比較することで、MRI 検査の精度 (陽性・陰性的中率) を評価する。

4. 研究成果

(1) 前立腺部位別の PIRADS カテゴリー分布

前立腺は大きく分けて 2 つの領域に分類される。尿道に近い内部は移行域 (TZ: transition zone)、前立腺の外周を形成する部分は辺縁域 (PZ: peripheral zone) として区分けされている。

全摘標本の解析では、術前 MRI で PIRADS カテゴリー 1 または 2 の部位は、辺縁域では 16%、移行域では 35% であった。(図 1) 移行域と辺縁域で PIRADS カテゴリー 1, 2 の分布が異なることが判明したことは初めての知見である。このことは非常に示唆に富み、今後の MRI 所見とその判定に影響を与えるものと考えられる。

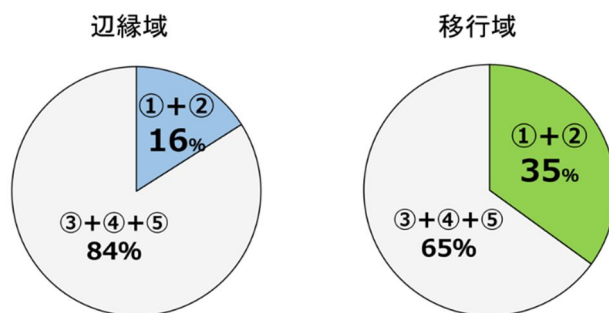


図1

(2) 部位別 PIRADS カテゴリーと前立腺癌悪性度

重要な所見として、辺縁域で癌陽性となった MRI 部位では、高確率に臨床的に重要な癌(生命予後に関わると考えられる癌:前立腺癌の悪性度の指標である Gleason score が高値、あるいは、癌の腫瘍量が多い(0.5ml 以上)もの)が発見された。一方、移行域では癌陽性率は低かった(Table. 1)。ここでもやはり前立腺の部位(移行域と辺縁域)では MRI 所見と組織学的所見の齟齬があることがわかった。すなわち、辺縁域の癌では、MRI カテゴリー1,2、つまり MRI では悪性所見のない箇所でも、臨床的に悪性度の高い重要な癌が潜んでいることがわかった。

(3) PIRADS カテゴリーと組織型

さらに今回判明した新たな知見として、PIRADS カテゴリーと組織型がある。具体的には、PIRADS カテゴリーと篩状腺管(Cribriiform)の存在率が相関していることもわかった。(Table. 2)

現在まで MRI 所見と前立腺癌の組織型の関連を見た報告はない。篩状腺管は悪性度が高いものとして知られており、その存在が PIRADS カテゴリースコアによって予測できるとしたら術前評価が非常に確実なものになるだろう。

(4) 監視療法での MRI 評価

これに関しては、本研究期間中での症例数が少なかったため、正式な評価をするまでには至っていない。現在は症例集積中である。

(5) 結論と今後の展望

前立腺全摘標本と術前 MRI 所見との比較の結果より、MRI 所見は前立腺の部位によって異なること、また組織型をある程度反映していることがわかった。一方、MRI で検出できない部位にもある一定の割合で、臨床的に重要な癌が存在することもわかった。つまり現段階では MRI 検査だけでは、前立腺癌の本来の悪性度は完全には評価できないこと、すなわち MRI の限界も明らかとなった。その結果より、現時点では監視療法プログラムにおいては MRI のみでは、安全に生検を省略できないだろうと考えられる。今後は実際の監視療法患者について症例を集積の上で再検討を行う予定である。

Table1. PI-RADS1,2vsPI-RADS5
 辺縁域で癌陽性となったMRI陽性部位の病理学的比較

	PI-RADS1,2	PI-RADS5	P-Value
患者数	6	15	
MRI陽性部位	6	15	
PSA(ng/ml;median)	7.1(4.5-7.8)	6.8(4.5-28.8)	0.112
Gleason score(%)			
6	16.7	0	0.114
7	66.7	6.7	0.004
8 ≤	16.7	93.3	0.001
EPE(%)	16.7	53.3	0.134
Cancer volume ≥ 0.5ml(%)	0	93.3	0.000
significant cancer(%)	83.3	100	0.114
Cribriform(%)	0	80	0.001
Inflammation(%)	0	13.3	0.359

Table2. PI-RADS1,2vsPI-RADS5
 移行域で癌陽性となったMRI陽性部位の病理学的比較

	PI-RADS1,2	PI-RADS5	P-Value
患者数	2	14	
MRI陽性部位	2	14	
PSA(ng/ml;median)	5.5(5.1-5.9)	6.0(4.0-20.9)	0.340
Gleason score(%)			
6	50	7.1	0.097
7	50	92.9	0.139
8 ≤	0	0	-
EPE(%)	50	28.6	0.834
Cancer volume ≥ 0.5ml(%)	0	85.7	0.009
significant cancer(%)	50	92.9	0.097
Cribriform(%)	0	7.1	0.705
Inflammation(%)	0	0	-

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 杉元 幹史	4. 巻 1
2. 論文標題 前立腺癌のClinical Questionに応える -即時根治療法を開始する前立腺癌と監視療法を開始する前立腺癌の鑑別-	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 武田薬品工業株式会社 医療関係者向け学術印刷物	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 平間 裕美, 杉元 幹史	4. 巻 VOL.72 NO.13
2. 論文標題 新規バイオマーカー proPSA 癌診断時・監視療法中の生検負担低減につながるか? -	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床泌尿器科	6. 最初と最後の頁 1050-1053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Drost FH, Rannikko A, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Remmers S, van der Poel HG, Bangma CH, Roobol MJ; PRIAS study group.	4. 巻 Feb;7
2. 論文標題 Can active surveillance really reduce the harms of overdiagnosing prostate cancer? A reflection of real life clinical practice in the PRIAS study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transl Androl Urol.	6. 最初と最後の頁 98-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 加藤 琢磨, 杉元 幹史	4. 巻 第72
2. 論文標題 PROに基づく各種限局性前立腺癌の治療戦略の評価 監視療法 - ほかの治療法とのQOL比較および患者希望での治療変更理由	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床泌尿器科	6. 最初と最後の頁 1058 1066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤 琢磨	4. 巻 55回
2. 論文標題 監視療法患者のQOLに関する縦断的検討-PRIAS-JAPAN study-	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本癌治療学会学術集会抄録集	6. 最初と最後の頁 4-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 内藤 宏仁	4. 巻 70
2. 論文標題 前立腺全摘標本での病理と術前MRI所見との関連 PI-RADSは病理所見を正確に反映するか?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 香川県医師会誌	6. 最初と最後の頁 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 杉元 幹史	4. 巻 5
2. 論文標題 前立腺癌監視療法中の再生検におけるreclassification予測因子の検討 PRIAS-JAPAN研究の結果より	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本泌尿器科学会総会	6. 最初と最後の頁 83-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 杉元 幹史	4. 巻 105回
2. 論文標題 PRIAS-JAPANの現状報告	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本泌尿器科学会総会	6. 最初と最後の頁 8-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto Mikio, The PRIAS-JAPAN study group, Hirama Hironi, Yamaguchi Akito, Koga Hirofumi, Hashine Katsuyoshi, Ninomiya Iku, Shinohara Nobuo, Maruyama Satoru, Egawa Shin, Sasaki Hiroshi, Kakehi Yoshiyuki	4. 巻 33
2. 論文標題 Should inclusion criteria for active surveillance for low-risk prostate cancer be more stringent? From an interim analysis of PRIAS-JAPAN	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World J Urol.	6. 最初と最後の頁 981 ~ 987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤 琢磨, 杉元 幹史	4. 巻 24
2. 論文標題 【まるごと 基礎 ~ 最新まですべてがわかる! 前立腺がん Up-to-date】前立腺がんに対する監視療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Uro-Lo: 泌尿器Care & Cure	6. 最初と最後の頁 32-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 , 杉元 幹史, 加藤 琢磨, 宮内 康行	4. 巻 2
2. 論文標題 臨床 早期前立腺癌に対する監視療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Espoir	6. 最初と最後の頁 25-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Takuma Kato, Mikio Sugimoto, Yoshiyuki Kakehi, PRIAS-JAPAN Study Group
2. 発表標題 Active surveillance in young prostate cancer patients: From the PRIAS-JAPAN study
3. 学会等名 16th Urological Association of Asia congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉元 幹史
2. 発表標題 合併症・QOLからみた各種限局がん治療の比較
3. 学会等名 第34回前立腺シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 琢磨, 杉元 幹史, 寛 善行, 山口 秋人, 古賀 寛史, 篠原 信雄, 丸山 覚, 荒井 陽一, 三塚 浩二, 福原 浩, 潁川 晋, PRIAS-JAPAN研究グループ
2. 発表標題 60歳未満の監視療法の解析－PRIAS-JAPAN studyより－
3. 学会等名 第106回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 琢磨, 杉元 幹史, 寛 善行, 山口 秋人, 古賀 寛史, 篠原 信雄, 丸山 覚, 荒井 陽一, 三塚 浩二, 福原 浩, 潁川 晋, PRIAS-JAPAN研究グループ
2. 発表標題 監視療法の中間報告－PRIAS-JAPAN studyより－
3. 学会等名 第106回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 琢磨, 阿部 陽平, 内藤 宏仁, 松岡 祐貴, 宮内 康行, 田島 基史, 田岡 利宜也, 常森 寛行, 上田 修史, 杉元 幹史, 寛 善行, 二宮 郁, 橋根 勝義, 福森 知治, 金山 博臣, PRIAS-JAPAN
2. 発表標題 前立腺癌監視療法における初回プロトコール生検T0症例の検討-PRIAS-JAPAN studyより-
3. 学会等名 第103回日本泌尿器科学会四国地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 琢磨, 阿部 陽平, 内藤 宏仁, 松岡 祐貴, 宮内 康行, 田島 基史, 田岡 利宜也, 常森 寛行, 上田 修史, 杉元 幹史, 寛善行
2. 発表標題 前立腺癌監視療法患者における1年目プロトコル生検時の好中球リンパ球比, 血小板リンパ球比の検討
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takuma Kato, Youhei Abe, Hirohito Naito, Yuki Matsuoka, Yasuyuki Miyauchi, Motofumi Tajima, Rikiya Taoka, Hiroyuki Tsunemori, Nobufumi Ueda, Mikio Sugimoto, Yoshiyuki Kakehi D e p a r t m e n t of Urology, Faculty of medicine, Kagawa university
2. 発表標題 Outcomes of the patients with pT0 on first protocol biopsy during active surveillance for early prostate cancer From the PRIAS-JAPAN study
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 琢磨
2. 発表標題 前立腺癌監視療法における初回プロトコル生検 T 0 症例の検討 - PRIAS-JAPAN studyより -
3. 学会等名 日本泌尿器腫瘍学会 第4回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉元 幹史
2. 発表標題 前立腺癌監視療法の現状と課題「PRIAS-JAPANの現状報告」
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉元 幹史
2. 発表標題 OP83-1前立腺癌監視療法中の再生検における reclassification予測因子の検討 -PRIAS-JAPAN研究の結果より-
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉元 幹史
2. 発表標題 Should inclusion criteria for AS be more stringent? -From the interim analysis of PRIAS-JAPAN-
3. 学会等名 34th Korea-Japan Urological Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤 琢磨
2. 発表標題 監視療法患者のQOLに関する縦断的検討 -PRIAS-JAPAN study-
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤 琢磨
2. 発表標題 監視療法患者のQOLに関する縦断的検討 -PRIAS-JAPAN study-
3. 学会等名 日本泌尿器腫瘍学会 第3回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤 琢磨
2. 発表標題 A longitudinal assessment of health-related quality of life in patients undergoing active surveillance for early prostate cancer in Japan (PRIAS-JAPAN)
3. 学会等名 2018 Genitourinary Cancers Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内藤 宏仁
2. 発表標題 Can multiparametric MRI (mpMRI) findings using Prostate Imaging Data Reporting System (PI-RADS) v.2 predict histopathological features of prostate?
3. 学会等名 34th Korea-Japan Urological Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内藤 宏仁
2. 発表標題 前立腺全摘標本での病理と術前MRI所見との関連-PI-RADSは病理所見を正確に反映するか？-
3. 学会等名 第100回日本泌尿器科学会四国地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内藤 宏仁
2. 発表標題 前立腺全摘標本での病理と術前MRI所見との関連 -PI-RADSは病理所見を正確に反映するか？-
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内藤 宏仁
2. 発表標題 前立腺全摘標本での病理と術前MRI所見との関連. -PI-RADSは病理所見を正確に反映するか? -.
3. 学会等名 平成29年度香川県医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takuma Kato
2. 発表標題 Department of Renal and Genitourinary surgery, Hokkaido University, Tohoku University Graduate School of Medicine, Jikei University School of Medicine, Outcomes of the patients with pT0 on first protocol biopsy during active surveillance for early prostate cancer: From the PRIAS-JAPAN study
3. 学会等名 ASCO-GU2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takuma Kato
2. 発表標題 Outcomes of the patients with pT0 on first protocol biopsy during active surveillance for early prostate cancer: From the PRIAS-JAPAN study
3. 学会等名 AUA Annual Meeting 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takuma Kato
2. 発表標題 Active surveillance in elderly prostate cancer patients: From the PRIAS-JAPAN study
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤 琢磨
2. 発表標題 高齢者（75歳以上）に対する監視療法-PRIAS-JAPAN studyより-
3. 学会等名 日本泌尿器腫瘍学会 第5回学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田岡 利宜也 (TAOKA RIKIYA) (10403784)	香川大学・医学部・助教 (16201)	
研究分担者	筧 善行 (KAKEHI YOSHIYUKI) (20214273)	香川大学・大学本部・学長 (16201)	
研究分担者	常森 寛行 (TSUNEMORI HIROYUKI) (20380173)	香川大学・医学部附属病院・講師 (16201)	
研究分担者	加藤 琢磨 (KATO TAKUMA) (70625673)	香川大学・医学部・助教 (16201)	
研究分担者	田島 基史 (TAJIMA MOTOFUMI) (60524064)	香川大学・医学部附属病院・助教 (16201)	