

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590812

研究課題名(和文) 臨床的重要前立腺がんを診断する新たなスクリーニングシステムの開発

研究課題名(英文) Development of new screening system for detecting only clinical significant prostate cancer

研究代表者

大東 貴志 (Ohigashi, Takashi)

国際医療福祉大学・大学病院・教授

研究者番号：80185371

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：PSA20ng/mlで初回生検を受けた患者について、生検前にPSA関連マーカーおよび尿PCA3スコアを測定した。ROC解析では、PCA3スコアは、すべての前立腺がん予測、陽性コア数が3以上の予測においてPSA関連マーカーより高いAUCを示した。一方、要治療癌の予測においては単独ではF/T比が最もAUCが大きかった。多変量ロジスティック解析で有意の、PCA3スコアとF/T比を組み合わせるノモグラムを作成したところ、これによる前立腺要治療癌予測AUCは、単独因子よりも高かった。このノモグラムを臨床応用することにより、過剰診断、過剰治療を回避できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated that PCA3 score and other parameter can predict 'significant carcinoma' in biopsy specimen. According to Receiver operating characteristics (ROC) analysis, PCA3 score had the greater AUC for predicting all prostate all cancer as well as positive core more than 2. However, ROC predicting significant cancer showed PCA3 score showed less AUC than PSA free/total ratio. A stepwise multivariate logistic regression analysis revealed that both PSA F/T and PCA3 score were the independent significant predictors of significant cancers. Using these two factors, a nomogram was developed to predict significant cancers in biopsy. In ROC analysis, the value of nomogram showed a greater AUC than any other single factors. Because PSA F/T ratio and PCA3 score were measured easily from the patient's sample, this nomogram seems to be useful for men with moderately elevated PSA to introduce more precise clinical management plans.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 スクリーニング ノモグラム バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

(1) 前立腺がんは、わが国において最も増加しているがんの1つである。近年、前立腺特異抗原(Prostate Specific Antigen = PSA)の普及につれて、早期に診断されるケースが増加しており予後は著しく改善している。このことから、日本泌尿器科学会では PSA 検診を推奨しているが、厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班の提言では、PSA 検診は前立腺がん死亡率を下げるというエビデンスに乏しいとしている。また過剰診断、過剰治療の弊害からも PSA 検診を推奨していない。一般的に、前立腺がんは進行が遅く、高齢者に多く発生するため生涯にわたり、生命予後に関与しない症例も見られている。将来、臨床的に有害となる前立腺がんかどうかを判断する材料として、がんの体積やがんの組織学的悪性度(Gleason Score)が重要とする報告が多く認められる(参考文献)。

(2) 現在の前立腺がんのスクリーニングの手法としては、PSA 値のカットオフを設定し、一定以上のものに全例前立腺生検を行って、がんの有無を診断し、がんが認められたほとんどの者が治療を受けている。最近では、前立腺がんの検出を高めるために PSA のカットオフ値を下げる傾向があり、また生検検体数も多くなっている。この結果、将来臨床的に問題とならないがんも多く診断され、結果として不必要な検査、治療が実施され、多くの医療費資源を費やす他、治療に伴う副作用のため患者の生活の質を侵害している。

(3) 最近 PSA とはまったく異なった前立腺がんの新しいバイオマーカーである前立腺がん遺伝子 3 (PCA3) が、注目評価されている。このバイオマーカーはわが国では一般化されていないが、尿中の PCA3 mRNA/PSA mRNA の比をスコア化して使用する。欧米の報告では PCA3 スコアと生検のがん検出率とは相関が見られ、重要がんとも関連が見られた。しかし、わが国をはじめとするアジア諸国では十分なデータがなく、検討が必要である。

(参考文献)

Ohigashi T, Kanao K, Mizuno R, Kikuchi E, Nakashima J, Oya M: Predicting the probability of significant prostate cancer in Japanese men with serum prostate-specific antigen less than 10 ng/mL: development of a novel pre-biopsy nomogram. *Int J Urol*. 2010 Mar;17(3):274-80. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02453.

2. 研究の目的

(1) 当研究では、わが国において PCA3 スコアなどの新規マーカーを用いて、臨床的重要がんを検出する生検前新規スクリーニングシステムを確立し、評価することを目的としている。

(2) 具体的には生検でのがん検出の有無、陽性コア数、病理所見を解析し、既存のマーカーとともに臨床的重要がんの有意な予測因子を多変量解析によって調べ、ノモグラムを作成し、検討を加えるものである。

3. 研究の方法

(1) 当大学の倫理委員会により、ヒトを用いた前向き臨床研究の承認を受けた。

(2) 本研究機関で PSA 高値あるいは他の理由で癌が疑われて生検を受けた者のうち、PSA20ng/ml で初回生検を受け、生検前の PCA3 スコアおよび PSA 関連マーカーの解析が可能であった 63 人の患者を対象とした。生検の結果で Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) の基準の Inclusion criteria 以外の癌を要治療癌とした。具体的には臨床病期 T1c/T2 かつ PSA ≤10.0 ng/ml で PSA density <0.2、生検での陽性コアが 1-2 本で Gleason score 3+3=6 以下のものを観察治療癌とした。

(3) PCA3 スコアの測定法は、直腸指診により前立腺を圧迫した後に初尿を 5 ml 採取し、-80 度で保存した。PCA3 とコントロールのための PSA のメッセンジャー RNA を定量的 RT-PCR によって測定し、PCA3 mRNA/PSA mRNA 比に 1000 を乗じたものを PCA3 スコアとする。PCA3 mRNA の定量はわが国で確立していないため、イギリスのラボに委託した。

(4) PCA3 スコアと生検時に重要がんに関連があるとされている病理所見すなわち、前立腺生検のがん陽性率、陽性コア数、陽性コア中のがん割合、Gleason Score との関連についてロジスティック回帰分析を行う。さらに他の PSA 関連マーカーや前立腺体積などの因子も併せた多変量解析により、PCA3 スコアが有意な独立因子かどうかを検討する。有意な因子よりノモグラムを作成、優位性について検討を加えた。

4. 研究成果

(1) 各患者群でのマーカーの比較

対象の生検患者 63 人のうち病理診断で癌の診断がされたものは 37 人であった。このうち 10 人が PRIAS の基準により観察可能癌と診断され、27 人は要治療癌であった。3 群の各マーカーおよびパラメーターの比較を表 1 に示した。がん無とがんあり (N v.s. I, S)、要治療癌とそれ以外 (N, I v.s. S) の 2 群間での比較では、PSA を除くすべての項目で優位の差が認められた。(表 1)

(2) PCA3 スコアと PSA 関連マーカーの相関

PSA 関連マーカーと PCA3 スコアの相関を調べたところ PSAD とのみ弱い相関があり、その他は有意な相関がみられなかった。また、前立腺体積とも相関がみられず、PCA3 スコアは独立した因子であった。

(3) PCA3 スコアと前立腺癌悪性度

PCA3 スコアの全前立腺癌、陽性コア 3 本以上の前立腺癌、Gleason score 7 以上の前立腺癌、PRIAS の基準による要治療癌を予測する因子としての能力を ROC 分析により他の因子と比較した。全前立腺癌および陽性コア 3 本以上の前立腺癌を予測する因子としては PCA3 スコアが最も大きな曲線下面積 (AUC) を示したが、Gleason score 7 以上の前立腺癌予測においては PSATZ density が、要治療癌予測においては PSAF/T 比が最も AUC が大きかった。このことより、PCA3 スコア単独では、要治療前立腺癌予測因子としての有用性は低かった。(図 1)

(4) 要治療前立腺癌予測因子の多変量解析検討したパラメーターを reduced multivariate logistic 解析したところ、最終モデルに残った独立因子は PSA/F/T 比と PCA3 スコアであった。

	odds ratio	95%CI	p value
F/T (%)	0.828	0.740-0.926	<0.001
PCA3 Score	1.015	1.002-1.031	0.025

(5) ノモグラムの作成と要治療癌予測因子としての有用性の検討
多変量解析で残った PSA/F/T 比と PCA3 スコアを用いて、要治療癌予測ノモグラムを作成した(図2)。ROC 分析を用いて、単独因子と比較したところ、すべての単独因子よりも AUC が大きかった。

	要治療癌の AUC
PSA	0.516 ±0.076
F/T	0.801 ±0.055
PSAD	0.738 ±0.062
PSATZD	0.758 ±0.060
PCA3	0.731 ±0.064
ノモグラム	0.823 ±0.053

(6) 結論と今後の展望
F/T 比と PCA3 スコアはそれぞれ、血液、尿検体から容易に測定可能であり、超音波や MRI など特別な機器は必要としないという利点がある。当研究は限られた症例を用いた研究であり、さらに検討を重ねる必要があるが、このノモグラムを生検適応決定のスクリーニング検査とすることにより、過剰診断、過剰治療を回避できる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Hashimoto T, Yoshioka K, Nagao G, Nakagami Y, Ohno Y, Horiguchi Y, Namiki K, Nakashima J, Tachibana M.: Prediction of biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 784 Japanese patients. *Int J Urol*. 2015 Feb;22(2):188-93. doi: 10.1111/iju.12624

Kanao K, Komori O, Nakashima J, Ohigashi T, Kikuchi E, Miyajima A, Nakagawa K, Eguchi S, Oya M: Individualized prostate-specific antigen threshold values to avoid overdiagnosis of prostate cancer and reduce unnecessary biopsy in elderly men. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Sep;44(9):852-9. doi: 10.1093/jco/hyu084

Okubo H, Ohori M, Ohno Y, Nakashima J, Inoue R, Nagao T, Tachibana M: Prediction of non-biochemical recurrence rate after radical prostatectomy in a Japanese

cohort: development of a postoperative nomogram. *Int J Urol*. 2014 May;21(5):479-83

Hashimoto T, Yoshioka K, Gondo T, Ozu C, Horiguchi Y, Namiki K, Ohno Y, Ohori M, Nakashima J, Tachibana M: Preoperative prognostic factors for biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2014 Aug; 19(4):702-7. doi: 10.1007/s10147-013-0611-0.

Ohno Y, Nakashima J, Izumi M, Ohori M, Hashimoto T, Tachibana M: Association of legumain expression pattern with prostate cancer invasiveness and aggressiveness. *World J Urol*. 2013 Apr;31(2):359-64. doi: 10.1007/s00345-012-0977-z

〔学会発表〕(計 4 件)

大東貴志、山下英之、越田竹朗、荒川孝、水野隆一、中島淳：前立腺癌予測における PCA3 の有用性に対する検討。第 101 回日本泌尿器科学会総会 2013/4/25-28 札幌

Takashi Ohigashi: The efficacy of PCA3 for predicting significant prostate cancer before biopsy. 33rd Congress of the Societe Internationale D'Urologie 2013/9/8-9/12 Vancouver, Canada

Takashi Ohigashi: Nomogram including Prostate Cancer Gene 3 Score and PSA free/total ratio predicts significant prostate cancer before biopsy. 34rd Congress of the Societe Internationale D'Urologie 2013/4/10/12 -10/15 Glasgow, Scotland

大東貴志、山下英之、越田竹朗、荒川孝、水野隆一、中島淳 PCA3 スコアと PSA free/total 比を用いた要治療前立腺がん予測ノモグラムの作成。第 103 回日本泌尿器科学会総会 2015/4/18-21 金沢

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大東 貴志 (OHIGASHI Takashi)
国際医療福祉大学・三田病院・教授
研究者番号：80185371

(2) 研究分担者

中島 淳 (NAKASHIMA Jun)
東京医科大学・医学部・教授
研究者番号：10167546

(3) 研究分担者

水野 隆一 (MIZUNO Ryuichi)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：60383824

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

表 1	がん無 (N)	観察可能癌(I)	要治療癌(S)	P-Value N vs I, S	P-Value N, I vs S
Number	26	10	27		
PSA (ng/ml)	6.25 (2.52-19.3)	5.59 (2.95-9.73)	5.80 (2.58-19.9)	0.593	0.825
Prostate volume (cc)	43.7 (15.8-108.4)	38.0 (15.5-76.7)	22.6 (15.0-76.7)	<0.0001	<0.0001
TZ volume (cc)	23.4 (4.8-73.2)	16.8 (5.8-54.8)	9.2 (4.2-31.8)	<0.0001	<0.0001
F/T (%)	18.0 (5-37)	15.5 (9-25)	10.5 (5-23)	0.0024	<0.0001
PSAD (ng/ml/cc)	.136 (.050-.285)	.160 (.065-.198)	.243 (.106-.970)	0.0101	0.0012
PSATZD (ng/ml/cc)	.284 (.073-1.82)	.374 (.090-.875)	.593 (.188-2.89)	0.0036	0.0005
PCA3 score	17.0 (1.0-105)	50.5 (5-147)	58.5 (9-280)	<0.0001	0.0017

Values are indicated as median (range) Variables for the different groups were compared using Mann-Whitney U-test

図 1 各前立腺癌予測の ROC 分析

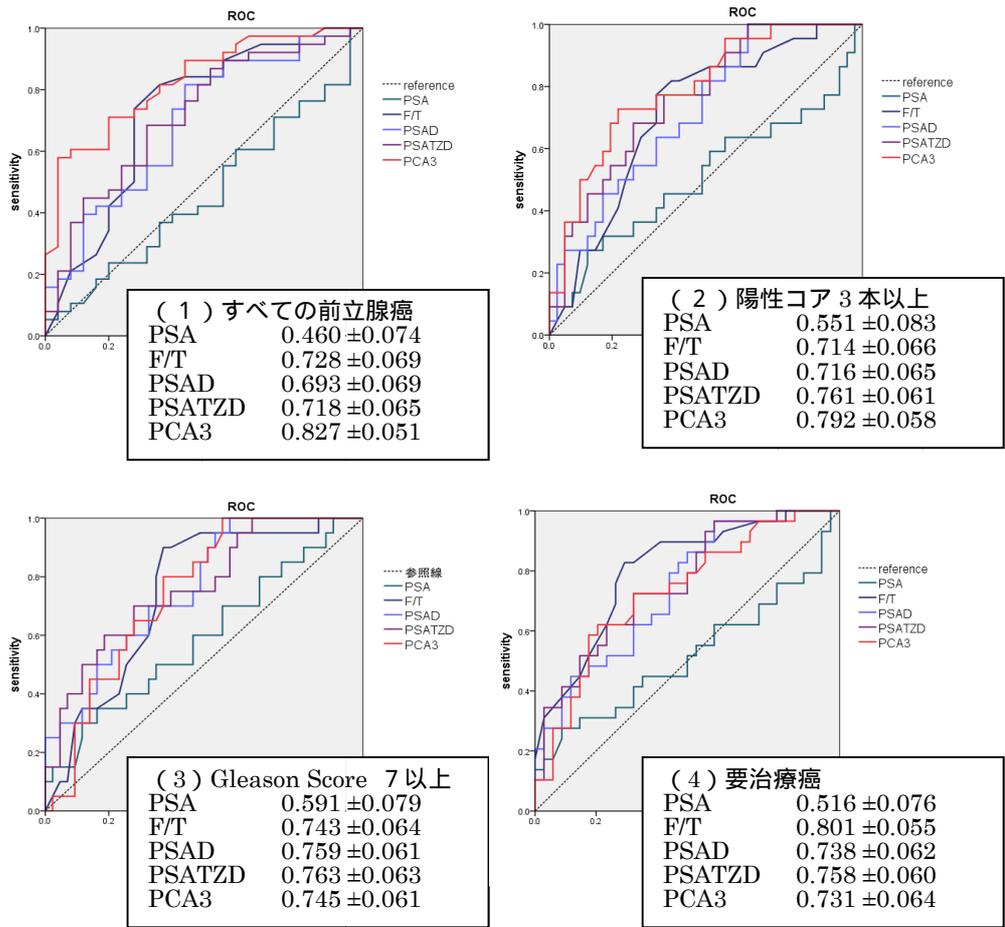


図 2 要治療癌予測ノモグラム

