

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：16201  
 研究種目：基盤研究(B)  
 研究期間：2012～2014  
 課題番号：24390369  
 研究課題名(和文) PSA監視療法中の前立腺癌患者の病勢増悪予測指標としてのp2PSAの有用性の検討  
  
 研究課題名(英文) Study on the usefulness of p2PSA as a predictor of clinical progression in prostate cancer patients undergoing active surveillance  
  
 研究代表者  
 箕 善行 (Takehi, Yoshiyuki)  
  
 香川大学・医学部・教授  
  
 研究者番号：20214273  
  
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：第一のコホートである厚生労働省研究班のPSA監視療法選択患者に関して、PSA監視療法開始時の血清中p2PSA関連マーカー(%p2PSAやProstate health index(Phi))を含めた臨床検査値と1年後の再生検での病理所見上の悪化との関連性を検討した。その結果、1年後の生検上の悪化の有無を予測する因子として多変量解析では%p2PSAとPhiのみが独立した予測因子であった。  
 第二のコホートに関しては、PRIAS-JAPAN試験の付随研究として倫理委員会の承認が得られた25施設の患者を対象に現在血清を順次保存している。200例集積された時点で解析を開始する予定である。

研究成果の概要(英文)：In the Japanese multicenter study cohort (the 1st cohort of this project), predictive value of serum p2PSA-related indices and other clinicopathological features at the time of starting active surveillance (AS) for the pathological reclassification at 1 year re-biopsy were investigated. By multivariate logistic regression analysis, baseline %p2PSA and 'Phi (the Prostate Health Index)' were the only independent predictive factors for pathological upgrade at 1 year after AS commencement.  
 In the PRIAS-JAPAN study cohort (the 2nd cohort of this project), longitudinally stored frozen sera are under collection from patients who are newly enrolled at 25 institutions where the Institutional Review Board approved the accompanying study. The 1st analysis on the predictive value of %p2PSA and Phi for pathological reclassification is scheduled to be carried out after collection of sera from 200 patients (projected time: the end of 2015).

研究分野：泌尿器科学

キーワード：低リスク前立腺癌 PSA監視療法 p2PSA

### 1. 研究開始当初の背景

2000年代後半から PSA テストの普及が進み、日本人においても早期前立腺癌の発見頻度が格段に高くなってきていた。一方で、前立腺癌では潜在癌(生命予後に影響を与えないと考えられる癌)の存在が以前から指摘されてきたが、PSA テストを主体とするスクリーニングにより、生涯にわたって根治的治療を必要としない前立腺癌をも発見してしまう過剰診断の危険性が指摘されるようになった。本研究を計画した 2010 年頃には米国の US Preventive Service Task Force から PSA スクリーニングを推奨しない、との提言も出されるようになった。早期発見しなおかつ前立腺癌死亡率を低下させるためには PSA テストを堅持するべきとの臨床現場の医師の意見と、集団でのスクリーニングは risk-benefit バランスが悪いとの疫学者の立場が鋭く対立する事態となっていた。そのような背景のもと、過剰診断の結果生じる過剰治療を唯一回避する現実的な手段として PSA 監視療法が注目されるようになった。

### 2. 研究の目的

PSA 監視療法における問題点として、患者選択の際大きな判断材料となる診断時の生検の信頼性と経過観察中の病勢増悪を予知するマーカーとしての PSA への信頼性がともに十分でない点が挙げられる。現在一般的に施行される前立腺生検の方法は、経直腸的超音波画像下に系統的な多箇所生検であるが、どうしてもサンプリングエラーの危険性は回避できない。また、PSA は前立腺組織特異的な血清マーカーではあるが、前立腺癌特異的なマーカーでないため信頼性が十分でないと考えられる。

PSA の前駆体としていくつかの分子形態が存在することが知られているが、その中で p2PSA は前立腺癌に特異性が高く、さらに悪性度との関連も報告されている。本研究では PSA 監視療法における p2PSA 関連マーカーの PSA 監視療法における臨床的有用性を明らかにする目的で計画された。すなわち、1) 初診時の生検病理組織診断の過小評価を補う指標として、2) PSA 監視療法中の病勢増悪を予知するための指標として、の 2 点での p2PSA 関連マーカーの有用性を明らかにするために計画された。

### 3. 研究の方法

香川大学医学部泌尿器科学教室は、PSA 監視療法に関する 2 つの多施設共同臨床研究の責任研究施設として、2001 年より活動している。一つは、厚生労働省がん研究助成金研究(11-10)の支援で計画された PSA 監視療法に関する前向き観察研究試験で、もう一つはオランダを中心に世界 17 ヶ国で展開中の PRIAS (Prostate cancer Research International: Active Surveillance) という PSA 監視療法の前向き観察研究試験である。

前者の厚労省班研究で登録された患者は原則全例で前向きに 3 ヶ月毎に血清が凍結保存されており、これを融解して p2PSA や PSA 関連マーカーの測定を行う。また、PRIAS 研究では当初、血清保存を計画していなかったが、2012 年にプロトコルを改訂して付随研究として以後の登録患者の血清を前向きに保存開始している。本研究では、第一のコホートに関して p2PSA 関連パラメーターである PHI (Prostate Health Index) や % p2PSA などを算出し、再生検時に初診時の選択規準より病理所見が悪化 (reclassification) する割合との関連を、Reclassification に関連する可能性のある前立腺の容積、生検の陽性コアの本数、など他の臨床的パラメーターとともに解析する。その他に、PSA 監視療法継続率などとの関連も解析する。

次に、現在も登録中の PRIAS 参加患者に関して上記の第一のコホートで得られた結果の妥当性を確認する。さらに経時的に保存された血清を用いて、p2PSA、および p2PSA 関連パラメーターである PHI などの kinetics が病勢増悪を予知しうるかどうかを明らかにする。

### 4. 研究成果

厚労省班研究で登録された PSA 監視療法施行患者の初診時血清 PSA 値、free-PSA、p2PSA 関連パラメーターである %p2PSA および PHI を測定した。その結果と 1 年後の再生検で reclassification 検出率を比較したところ、%p2PSA および PHI が強く相関していた (Hirama H, et al. J Cancer Res Clin Oncol 2014)。しかし、経時的に保存された PSA 監視療法中の血清中の %p2PSA や PHI の倍加時間などの kinetics と病勢悪化との関連は今のところ有意な関連性を認めていない(未発表データ)。

なお、PRIAS に登録中で付随研究に同意した患者の血清は現在までに約 130 症例ほど集積し得たが、再生検での reclassification との関連に関しては症例集積が 200 に達した時点で解析予定である。

なお、本研究費により、PSA 監視療法に関する以下の調査、及び解析も行った。

- 1) 本邦における PSA 監視療法の実態調査: 日本泌尿器科学会の基幹教育施設に勤務する泌尿器科指導医を対象に PSA 監視療法に対する認識、実施率などを調査した (Mitsuzuka K, et al. Int J Urol, 2015)。
- 2) 厚労省班研究班で集積した PSA 監視療法患者に関して、もし、患者選択基準をさらに厳しく設定した場合に安全性がどの程度向上するか、また、逆に PSA 監視療法の適応となりうる患者をどの程度失うかについて推計を行った (Sugimoto M, et al. World J Urol 2014)。
- 3) PRIAS に登録された世界 17 ヶ国の PSA 監視療法患者の中間解析をオランダの

Erasmus Medical Center と協力して行い、日本人患者の特性を洗い出した(Bul M, et al. Eur Urol 2013)。

- 4) PRIAS に登録された日本人患者と日本人以外の患者における PSA 監視療法中の QOL を比較した。その結果、PSA 監視療法 1 年目までは、QOL の有意な低下は認められなかったが、physical component summary score が低下する傾向が日本人で認められた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 11 件)

#### 【英文】

1) Should inclusion criteria for active surveillance for low-risk prostate cancer be more stringent? From an interim analysis of PRIAS-JAPAN.

Sugimoto M, Hirama H, Yamaguchi A, Koga H, Hashine K, Ninomiya I, Shinohara N, Maruyama S, Egawa S, Sasaki H, Takehi Y; The PRIAS-JAPAN study group.

**World J Urol.** 査読有 2014 Nov 27. [Epub ahead of print]

2) The impact of baseline [-2]proPSA-related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year during active surveillance for low-risk prostate cancer: the Japanese multicenter study cohort.

Hirama H, Sugimoto M, Ito K, Shiraiishi T, Takehi Y.

**J Cancer Res Clin Oncol.** 査読有 2014 Feb;140(2):257-63.

3) Rac1-dependent lamellipodial motility in prostate cancer PC-3 cells revealed by optogenetic control of Rac1 activity.

Kato T, Kawai K, Egami Y, Takehi Y, Araki N.

**PLoS One.** 査読有 2014 May 21;9(5):e97749.

4) Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study.

Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Takehi Y, Rannikko A, Bjartell A, van der Schoot DK, Cornel EB, Conti GN, Boevé ER, Staerman F, Vis-Maters JJ, Vergunst H, Jaspars JJ, Strölin P, van Muilekom E, Schröder FH, Bangma CH, Roobol MJ.

**Eur Urol.** 査読有 2013 Apr;63(4):597-603.

5) Bangma CH, Bul M, van der Kwast TH, Pickles T, Korfage IJ, Hoeks CM, Steyerberg EW, Jenster G, Kattan MW,

Bellardita L, Carroll PR, Denis LJ, Parker C, Roobol MJ, Emberton M, Klotz LH, Rannikko A, Kakehi Y, Lane JA, Schröder FH, Semjonow A, Trock BJ, Valdagni R.

Active surveillance for low-risk prostate cancer. **Crit Rev Oncol Hematol.** 査読有 2013 Mar;85(3):295-302.

6) Active surveillance as a practical strategy to differentiate lethal and non-lethal prostate cancer subtypes.

Takehi Y.

**Asian J Androl.** 査読有

2012 May;14(3):361-4.

7) Updated results from the European Randomized Study of Prostate-Specific Antigen (PSA) Screening for Prostate Cancer: are Asian countries encouraged to promote PSA screening?

Sugimoto M, Takehi Y.

**Asian J Androl.** 査読有

2012 Jul;14(4):522-4.

#### 【和文】

8) 平間 裕美, 杉元 幹史, 箕 善行

特集 限局性前立腺癌に対する低侵襲治療の最新知見

限局性前立腺癌に対する active surveillance.

**Prog.Med** 査読有 34:27-31, 2014

9) 箕 善行

PSA 監視療法. **泌尿器外科** 査読有 26(5):777-782, 2013

10) 平間 裕美, 箕 善行

Controversial Topics 低リスク前立腺癌に対する Active Surveillance.

**Prostate Cancer Front Line** 査読有 Vol.2(1)2-5, 2013

11) 平間 裕美, 杉元 幹史, 箕 善行

PSA 監視療法は有効なのか？.

**腫瘍内科** 査読有 12(5),522-529, 2013

[学会発表](計 6 件)

1) 杉元 幹史, 平間 裕美, 上田 修史, 山口 秋人, 橋根 勝義, 篠原 信雄, 瀬川 晋, 箕 善行

PSA 監視療法における QOL 評価—他施設共同前向き試験 PRIAS-JAPAN の 3 年間の結果—.

**第 102 回日本泌尿器科学会総会**  
2014.04.26 神戸国際会議場(神戸市)

2) 平間 裕美, 杉元 幹史, 上田 修史, 山口 秋人, 橋根 勝義, 篠原 信雄, 瀬川 晋, 箕 善行

PSA 監視療法が多施設共同前向き試験、

PRAIS-JAPAN 研究の中間報告.  
**第 102 回日本泌尿器科学会総会**  
2014.04.26 神戸国際会議場(神戸市)

3) 杉元 幹史, 平間 裕美, 笥 善行, 前田  
佳子, 松田 公志, 木下 秀文, 北村 康男,  
斎藤 俊弘, 内藤 誠二, 横溝 晃, 市川  
智彦, 坂本 信一, 鈴木 和浩, 伊藤 一人,  
PRIAS-JAPAN 研究グループ  
PRIAS-JAPAN研究における中間報告.  
**第52回日本癌治療学会** 2014.08.28 パシフ  
ィコ横浜(横浜市)

4) 平間 裕美, 杉元 幹史, 笥 善行, 赤倉  
功一郎, 千葉 量人, 鈴木 啓悦, 神谷 直  
人, 小川 修, 神波 大巳, 寺地 敏郎, 野本  
剛史, 賀本 敏行, 月野 浩昌,  
PRIAS-JAPAN 研究グループ  
PSA監視療法を施行する患者はQOLが良好  
か?-PRIAS-JAPAN study cohortより-.  
**第52回日本癌治療学会** 2014.08.28 パシフ  
ィコ横浜(横浜市)

5) 古賀 寛史, 山口 秋人, 杉元 幹史, 平  
間 裕美, 二宮 郁, 橋根 勝義, 丸山 寛,  
篠原 信雄, 三木 淳, 佐々木 裕, 穎川  
晋, 三塚 浩二, 荒井 陽一, 笥 善行,  
PRIAS-JAPAN 研究グループ  
低リスク前立腺癌に対するPSA監視療法に  
おける1年目再生検の意義.  
**第52回日本癌治療学会** 2014.08.30 パシフ  
ィコ横浜(横浜市)

6) Hiromi Hirama, Mikio Sugimoto, Xia  
Zhang, Minhaj Uddin Ahmed Syed,  
Nobufumi Ueda, Hiroyuki Tsunemori,  
Kazuto Ito, Taizo Shiraiishi, Kiyohide  
Ishikura, Satoshi Tokunaga, Yoshiyuki Y.  
ヤングウロロジストコンテスト 準グラ  
ンプリ受賞  
[-2]proPSA predicts pathological  
reclassification in patients undergoing  
repeat biopsy 1 year after active  
surveillance for low risk prostate cancer.  
**第 64 回日本泌尿器科学会西日本総会**  
2012.11.10 あわぎんホール(徳島市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

笥 善行 (Kakehi, Yoshiyuki)  
香川大学・医学部・教授  
研究者番号：20214273

### (2) 研究分担者

杉元 幹史 (Sugimoto, Mikio)  
香川大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号：10243768  
張 霞 (Tyou, Ka)  
香川大学・医学部・助教  
研究者番号：30524061  
平間 裕美 (Hirama, Hiromi)  
香川大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：50552725

### (3) 連携研究者

なし