

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20166

研究課題名(和文) カット長を長くした新たな生検針による、臨床上有用でない前立腺癌の識別能の向上

研究課題名(英文) Impact of a novel biopsy instrument with 25 mm side-notch needle on the detection of prostate cancer in transrectal biopsy.

研究代表者

梶川 圭史 (Kajikawa, Keishi)

愛知医科大学・医学部・助教

研究者番号：70620045

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌の診断には前立腺針生検が行われるが、臨床的に有意でない癌の検出が増えることで、過剰治療につながるものが危惧されている。そこで臨床的に有意な癌とそうでない癌を識別するための方法が必要である。

カット長の長い生検針をTASK社と共同で作成し、従来の生検法でありながら生検採取量を増やす事で、より正確な腫瘍量を評価することを目的とした。

新たな生検針の安全性を確認し、前立腺癌の検出能が高いことを確認した。さらに、前立腺全摘除術の全摘標本を用い、臨床上有意でない前立腺癌の識別能を、シミュレーション結果を元に評価したところ、合計生検コア腫瘍長が識別能が高い有用な因子であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：There is recent concern that widespread PSA testing and extended core needle biopsies have led to the overtreatment of PCa, particularly when detected at its early stages. We developed a novel biopsy instrument that extends the side-notch length to 25 mm and the stroke length to 28 mm, and here we report the results of our evaluation of its impact on the detection of prostate cancer in TRNB. The novel biopsy instrument with a 25 mm side-notch can take longer tissue samples safely and has a higher rate of prostate cancer detection in transrectal biopsy. Our data suggest that total length of cancer in cores is the optimal measure of tumor extent in prostate biopsy specimens for identifying small volume prostate cancer.

研究分野：前立腺癌

キーワード：前立腺癌 前立腺針生検 生検腫瘍量 生検コア腫瘍量 Insignificant cancer active surveillance
腫瘍体積 合計コア腫瘍長

1. 研究開始当初の背景

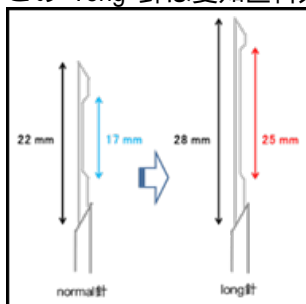
近年 PSA(前立腺特異抗原)検診が広く行われるようになったため、現在の生検方法で診断された前立腺癌患者すべてを治療することによって、過剰治療となる懸念が生じている。このような背景から腫瘍体積が小さく低リスクの前立腺癌に対しては即時治療行わずに能動的に監視を行っていく、active surveillance (AS、待機療法) が過剰治療を回避する一つのオプションとして受け入れられている。AS は臨床的に意義のない前立腺癌 (insignificant cancer) に対して行われる。現在 AS の組み入れ基準には、PSA や Gleason score 以外に前立腺針生検の生検腫瘍量の概念が含まれているものの、その生検腫瘍量のパラメータは様々で、その有用性に関しては十分な検討がなされていない。前立腺癌の腫瘍体積は生検検体におけるコア腫瘍量が反映していると考えられていることから、生検コア腫瘍量が AS の適応基準の一つとされている。前立腺生検で前立腺癌と診断された患者が、過剰治療を回避するための AS を安全に行えるかどうかの適応判定に、生検コア腫瘍量と全摘標本における腫瘍量の関係性の研究をする必要性がある。

2. 研究の目的

これまで、臨床的に意義のない前立腺癌 (insignificant cancer) を識別するにあたり、前立腺針生検における生検腫瘍量の有用なパラメータの検討と insignificant cancer の識別に有用な生検方法のシミュレーションを行ってきた。今回、シミュレーション結果に基づき新たな生検針を開発し、それを実際に臨床で使い安全性と有用性について検証した。さらに、その新たな生検針を用いて採取した組織から、有用と示唆された生検腫瘍量のパラメータを算出し、AS に有用となる insignificant cancer の識別能について検証する。

3. 研究の方法

申請者は、シミュレーション結果を実証するにあたり、まず TASK 社との共同で、安全性の確認されたカット長が 25 mm の生検針 (long 針) を実際に作製した。尚、この新たに作製した生検針は、厚生労働省の薬事承認を受けている。(プライムカット L, 認証番号: 226ABBZX00164000, 認証日: 2014 年 12 月 2 日, JAN コード: 4571225309217) 今回、この long 針は愛知医科大学病院の泌尿器科



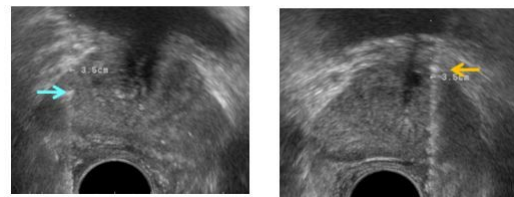
で生検を行う患者の中でも、当院倫理委員会で承認を受けた長針生検同意書で同意の得られた患者を対象に用いている。

1. long 針の安全性の確認

実際の臨床において、同意を得られた患者さんを対象に、long 針を用いた経直腸前立腺針生検を行っている。

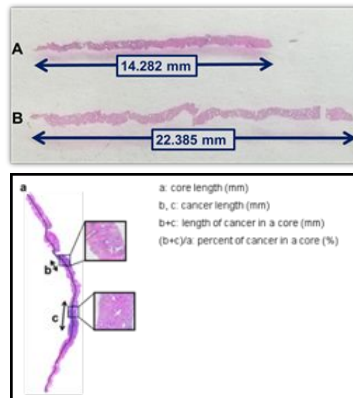
当教室では、年間 200 名程度の前立腺生検を行っており、年間を通して各種合併症(肛門出血、肉眼的血尿、感染症、排尿障害など)に関して評価を行っている。これに関しては、検査後に共通の合併症評価シートを用い、全症例において評価を行う。また、カット長を長くすることで、疼痛の増悪も懸念されたため、生検後にフェイススケールを用いて患者の自己疼痛評価を行って頂いている。

実際の経直腸前立腺針生検(右: normal, 左: long)



2. 生検コア長、コア腫瘍長の計測

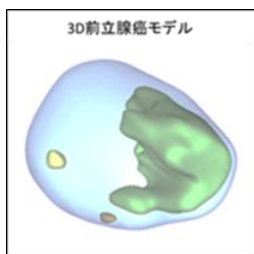
long 針で行った症例の生検のコア 1 本 1 本の長さを、病理スライド上で計測を行ない、生検コアにおける腫瘍部位をマークし長さを計測する。生検コア長との比率から実測での腫瘍占拠率や最大コア腫瘍長、合計コア腫瘍長を測定することで、各種生検腫瘍量パラメータを算出する。また、生検結果とも照らし合わせることで、生検陽性率の算出が可能であり、normal 針と long 針とでの統計学的に比較検討を行なっている。



3. 前立腺全摘標本の腫瘍部位のマッピング

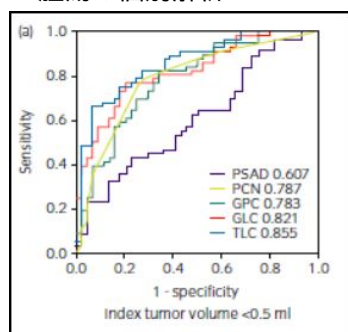
実際に long 針で生検を行い、局所前立腺癌と診断され、当教室で前立腺全摘除術を受けた患者さんを対象とする。当教室では年間約 100 例の前立腺全摘除術が行われている。全摘標本上で腫瘍部位を Gleason score 別でマッピングを行う。生検結果と断端陽性率の関係性についても検証できるように、この際に断端陽性の有無とその部位・長さの計測も行う。

4. 前立腺三次元モデルの構築



3. でマッピングした標本をスキャンでコンピューターに取り込み、ソフトウェアの 3D slicer (www.slicer.org) を用いて三次元モデルの構築を行う。

5. 腫瘍の個別解析



前立腺三次元モデルを用いて、前立腺内の腫瘍個数や最大腫瘍体積、合計腫瘍体積といった腫瘍の個別解析を行う。

6. 前立腺生検腫瘍量と全摘腫瘍体積の関係性の統計学的解析

生検腫瘍量の各種パラメーターに、PSA や PSAD、前立腺体積、年齢、生検陽性本数などを含めた項目の中で、insignificant cancer を識別するのに最も有用なパラメーターを単変・多変量解析を用いて解析を行う。シミュレーションや通常生検針における結果から有用性が示唆された合計コア腫瘍長(TLC)の有用性の確認も行う。さらに、insignificant cancer の識別能を ROC 分析の AUC から算出し、normal 針の結果と比較することで、カット長を長くすることによる識別能の向上に関して検証する。

7. 生検コア腫瘍量(特に TLC)のカットオフ値の算出

0.5 ml 以上の腫瘍を含まない前立腺癌と判定するための TLC のカットオフ値の算出を統計学的に行う。

8. Insignificant cancer の概念に基づいた検証

腫瘍体積と Gleason score や全摘標本における断端陽性の有無を合わせることで定義される insignificant cancer を、生検腫瘍量とその他の因子(年齢、前立腺体積、PSA、PSAD、T stage、MRI 所見)を組み合わせることで、AS に適した患者を検出できるか検討し、新たな組み入れ基準(ノモグラムの作成)を確立する。

9. 生検コア腫瘍量の評価を含めた生検結果に基づき、実際に AS を臨床で行い経過検証を行う。

設定した生検コア腫瘍量のカットオフ値、

Gleason score、PSA や年齢を考慮して作成したノモグラムを用いて、AS の組み入れ基準を満たす患者を対象に AS を行い、その後の PSA の経過や転機を追って、AS への組み入れ基準の妥当性の検証を行う。

4. 研究成果

新たな生検針の安全性を確認し、前立腺癌の検出能が高いことを確認した。さらに、前立腺全摘除術の全摘標本を用い、臨床上有意味でない前立腺癌の識別能を、シミュレーション結果を元に評価したところ、合計生検コア腫瘍長(TLC)が識別能として最も有用な因子であることが示唆された。

TLC のカットオフ値を設定することで、今後は生検結果から、臨床的に有意な前立腺癌を適切に識別し、過剰治療を回避すべく安全な AS の選択をするひとつの根拠になる指標を示すことができた。

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2件)

Article DOI: 10.1111/iju.13722

Article: Impact of a novel biopsy instrument with 25 mm side-notch needle on the detection of prostate cancer in transrectal biopsy

Journal: International Journal of Urology

Author: Kent Kanao, Keishi Kajikawa, Ikuo Kobayashi, Hiroyuki Muramatsu, Shingo Morinaga, Genya Nishikawa, Yoshiharu Kato, Masahito Watanabe, Kenji Zennami, Kogenta Nakamura, Makoto Sumitomo

〔学会発表〕(計1件)

学会: Society of Urologic Oncology 2017
演題名: The novel biopsy instrument with a 25 mm side - notch improves the detection rate of prostate cancer in transrectal prostate biopsy

発表: Keishi Kajikawa, Kent Kanao, Ikuo Kobayashi, Miho Sugie, Masanobu Saito, Shingo Morinaga, Hiroyuki Muramatsu, Genya Nishikawa, Yoshiharu Kato, Masahito Watanabe, Kogenta Nakamura, Makoto Sumitomo

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕なし

〔その他〕なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者:

梶川圭史 (Kajikawa Keishi)

愛知医科大学・医学部・助教

研究者番号: 70620045

(2)研究分担者: なし

(3)連携研究者: なし

(4)研究協力者: なし