



治療選択の迷いどころ、 限局がんと転移がんの狭間を探る

井上 貴博 先生 三重大学医学部附属病院 腎泌尿器外科 教授

今日の話は非常に難しいテーマで、まだ確固たる治療法はありませんが、このような病状について考えてもらう際の参考になればと思っています。

根治治療か、全身治療か

一般的に、限局がん、つまり前立腺の中にとどまっているがんであれば、根治治療を目指して手術、放射線治療を行っています。一方、残念ながら転移がある場合には、全身治療、すなわち薬物療法を主体とした治療をすることになっています。

今のところ、限局がんか転移がんかの見極めは、CT、骨シンチ、あるいは前立腺のMRIで判定しており、その結果に基づいて、治療方針を示しています。

ところが、限局がんという前提で治療をやっても、再発する方がおられます。手術時に「先生、もう治りますね?」と聞かれるんですけど、2~3割は再発しますということを必ずお伝えしないとイケない状況です。

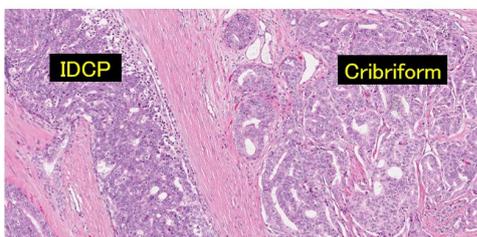
根治治療後の再発の多くは、見極め時に、既にどこかに、画像では見えない転移があった可能性が高いと思われます。では、どういったがんが転移しやすいと言えるのでしょうか。

IDC-Pと篩状構造 (Cribriform) の術後評価

まずは、近年、前立腺がん注目されている病理の用語を説明しておきます。

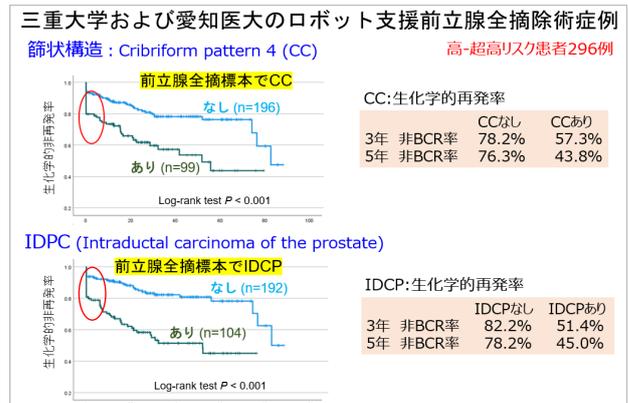
予後不良と言われている病理学的指標

Gleason grade 4; 篩状構造 (Cribriform pattern) を呈する腺管
IDCP: 高頻度に Gleason score 8 以上の高悪性度浸潤癌が、既存の導管に浸潤し、内腔に沿って進展したもの。篩状増殖も示す。



顕微鏡で見ると、顔付きの悪い特殊ながんが見つかることがあります。代表例としては、篩 (ふるい) 状構造の腺管を持つクリブリフォーム (Cribriform) があります。また、これとは別に、前立腺の腺管内にがんが入り込んだ IDC-P (Intraductal carcinoma of the prostate) という病変もあります。このような病理像を持つ人は、限局がんでも再発しやすいことが分かっています。

前立腺がん詳しい病理医がいる三重大学と愛知医大で、高・超高リスクで、上記の特徴をもった患者さん、約300名のデータを集めて予後 (生化学的非再発率) を解析した結果を示します。

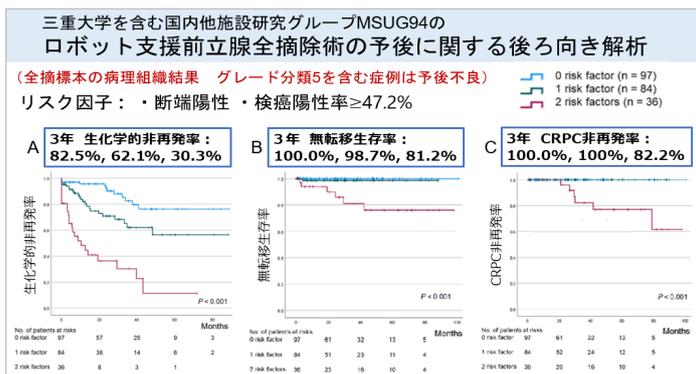


上側の図は篩状の腺管 (Cribriform) を持つ患者さんですが、3年で約40%、5年だと約60%の人が再発しています。さらに手術直後にPSAの下がりが悪いことが分かります (赤丸部分)。残念ながら既に転移を起こしてるんですね。

下側のIDC-Pの方も同様です。3年で約50%、5年だと55%の人が再発しています。篩状腺管と同様、手術時からすでに転移があったと思われる方が一定数おられます。

断端陽性と生検陽性率の術後評価

次は、三重大学を含む国内複数施設での前立腺全摘の予後についての後ろ向き解析データになります。



病理学的に顔付きの悪いグレード分類5の人でも、リスク因子の有無によって、さらに悪い人を分類することができます。ここで用いた因子はこの二つです。

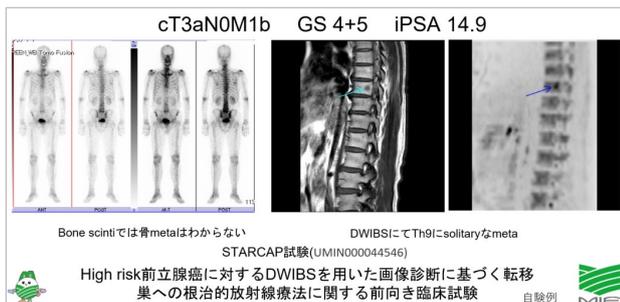
- ① 術後の断端陽性
- ② 生検の陽性率 (47.2%以上)

この左側の図によると、①、②両方の因子を持つてる人は、非常に再発しやすいことがわかります。中央の図では転移をする(しない) 確率、右側の図では去勢抵抗性がんになる(ならない) 確率が分かりますが、いずれも、この二つの因子があれば、転移をする確率、去勢抵抗性になる確率が高くなっています。

これまでの画像検査で限局がんだと思っていたけれど、こうした予後不良因子がある場合には、見えない転移巣の存在が想定され、手術や放射線治療をしても、再発してくることが多いわけです。

画像診断の発達：全身MRI (DWIBS)

最近いろんな画像診断が発達してきて、従来型のCT、骨シンチ、前立腺のMRIだけでなく、全身MRI (DWIBS) というのが使えるようになってきました。



これはその具体例です。前立腺に大きながんがあり、グレード分類5でPSAが高い。そして一般的なCT、骨シンチでは転移はみあたらない。ところが、全身

MRIでは、この胸椎の9番目に1カ所だけ転移と思われるところがみつかりました。今までの画像診断では限局がんだったものが、全身MRIを使うと、最終的に転移がんであると診断されたわけです。

PSMAを標的とする画像診断と治療

● PSMA-PET検査

日本では未承認ですが、PSMA-PETという新しい画像診断も出てきており、これまでわからなかった転移が見えるようになってきました。PSMAとは、細胞の表面にあって、前立腺がんになると増える特異的な蛋白質です。

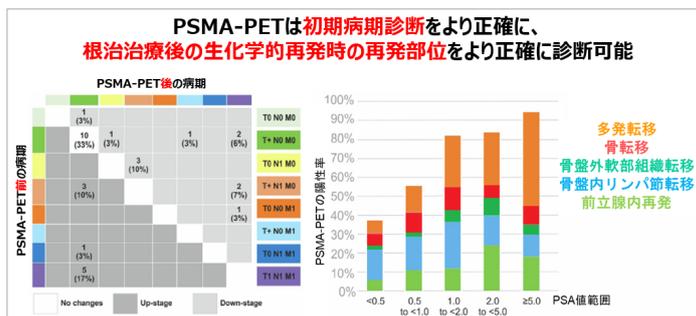
PSMA-PETというのは、このPSMAに特異的にくっつく物質に、PETに感応する放射性物質を付けた薬剤を注入して行う画像診断で、初期診断やPSA再発の人のがんの在りかを見つけるのに非常に有用です。

● PSMA(標的)治療：

PSMAを標的にした画像診断は、治療にも応用されています。PETに反応する放射性物質の代わりに、治療用の放射性物質をくっつけて体内に注入すると、骨、リンパ節、臓器を問わず、PSMAを持つ全ての前立腺がん細胞にくっついて、内側から放射線でがんを攻撃することが可能であり、海外ではすでに、PSMA-PETによる診断と、PSMA(標的)治療が有効に組み合わせられ、進行がんの治療に用いられています。

PSMA-PET画像診断の有用性

次の図は、PSMA-PET検査後に、従来の画像検査による病期判定がどう変わったかを示しています。



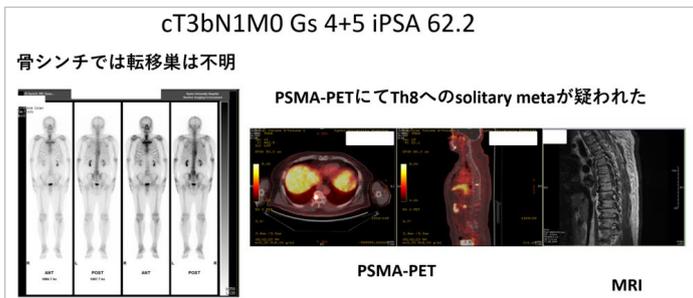
左側の淡いグレー部分のマス目は、新たにがんが見つかったことを示していますが、逆に、これまでの画

像検査（CT）でリンパ節転移があると診断されても、PSMA-PETでは光らなかつたという人もいます。PSMA-PETをすればがんが見つかり病期が上がるとは限りません。下がる人もおられるわけです。

右側の棒グラフは、根治的治療後にPSA再発をした人に対して、PSMA-PETでがんが見つかる確率を、PSA値を区分して調べたものです。従来型の画像検査では、PSA0.5ではまず転移は見つかりません。ところが、PSMA-PETでは、PSA0.5未満でも4割ぐらいの方に転移が見つかり、PSA 2 から 5 ではほぼ90%の人に転移が見つっています。

転移個所が特定できれば、治療方針も変わる

具体例として、局所進行がんてリンパ節転移あり、根治治療として放射線治療（ホルモン治療併用）を行った例があります。



PSAが上がってきたので、当時、私がいた京都大学の臨床試験でPSMA-PETを行いました。すると、従来型の画像診断（骨シンチ、CT）では分からなかつたのですが、PSMA-PETでは胸椎の8番目が光っているのが分かりました。かつ、ここ以外に転移がなかつたので、根治を目指して胸椎の8番に放射線を照射しました。この方はその後、薬物療法をせずに骨転移の制御ができています。

補助放射線治療 vs 救済放射線治療

術後にPSAが上がる人に対する放射線治療には2パターンがあります。

- ①術後引き続きすぐに補助放射線治療を行う
- ②術後再発を確認後、救済放射線治療を行う

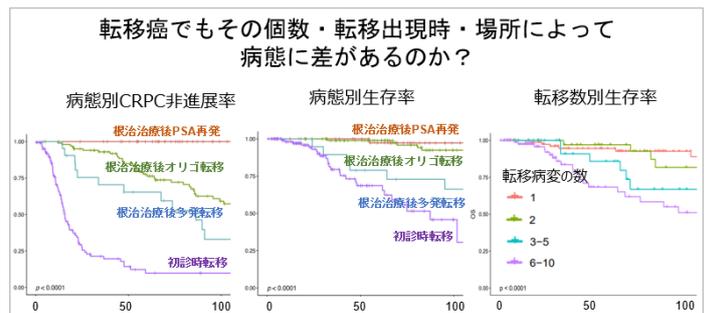
海外の三つのランダム比較試験では、両者にほとんど差がないという結果でした。ですから、現状では後者

のほうが多くなっています。

ただ、この比較試験は母集団が雑多で信頼性に乏しく、さらにきちんと有用性を明らかにしていく必要があります。

病態の違いと予後の良し悪し

転移がんと言えば、従来は一律薬物治療でしたが、転移の個数、出現時、その部位によって病態に違いがあり、それぞれ治療方針も変わるのではないかと最近言われています。多様な転移がんの病態に合わせて治



それぞれの病態に応じて、左側はCRPC（去勢抵抗性前立腺がん）になっていない割合、中央は生存率を示しています。

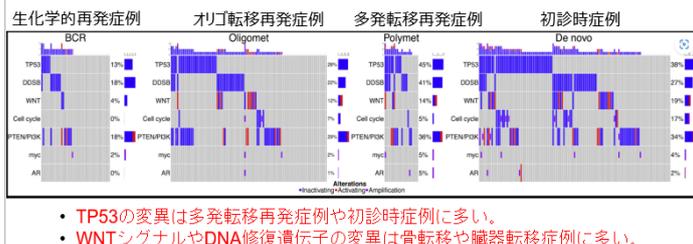
病態に応じて線色を変えています。紫のラインは初診時から転移のある人、青は根治治療後に多発転移が出た人、緑は再発時に少数転移があった人、橙はPSA再発の人ですが、明らかに予後が違います。特に紫と青の予後が悪いですね。根治治療後に多発転移が出てくる人（青）は、おそらく既に転移があつて、初診時に転移がある人（紫）に近い病態だということが、この生存率のデータから分かっていただけだと思います。

右側は、転移数の違いによる予後の良し悪しをみたものですが、転移が6から10個の人は明らかに予後が悪い。一方、1、2個の人は非常に成績がいい。このように、転移が少ない人の中には、うまく治療をすれば、根治を目指せるケースがあるかもしれません。

病態と生物学的遺伝情報

次の図は、病態ごとの生物学的な遺伝情報を示した論文なので、少しややこしいかも知れません。

転移癌でもその個数・転移出現時・場所によって病態に差があるのか？

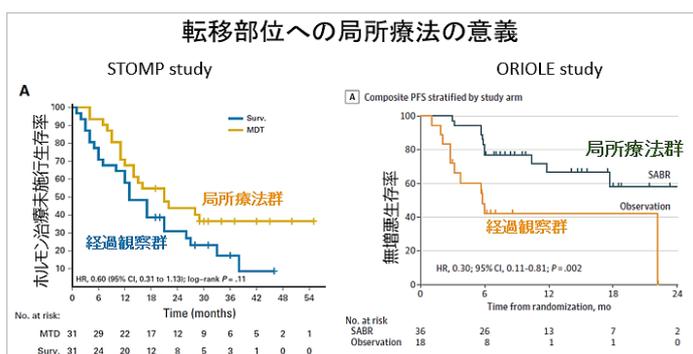


左から生化学的再発（PSA再発）をした人、再発時の転移が少数の人（オリゴ転移）、転移が多数出てきた人、初診時にたくさん転移がある人です。

一番上のTP53というがん抑制遺伝子は、非常に予後の悪い指標で、図の右に行くほどその変異率が高いというデータが出ています。特に初診時に転移のある人と、多発転移再発の人は、TP53の変異が45%、38%と、ほぼ同等ですが、オリゴ転移の人は28%、PSA再発の人は13%で、病態が明らかに異なります。

また、WNTシグナル、あるいはDNA修復にかかわる変異のある方は、臓器転移や骨転移が多いことも分かっており、遺伝学的、生物学的にも、再発パターンによって病態が異なると言われてしています。

少数転移に対する局所治療（MDT）

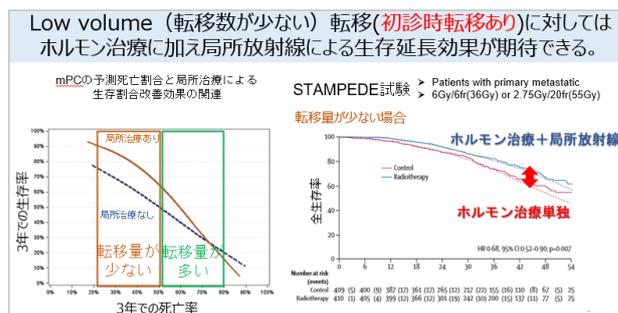


最近、少数転移に対して、積極的に転移部への局所治療（MDT）をしようという考えが出てきています。

これはまだ確固たるデータではないのですが、再発時に転移部（骨、リンパ節）に対して局所治療（手術、放射線治療）をする方が、全身治療（薬物療法）を開始するまでの期間を延ばせるというデータも出てきています。

転移がんに対する局所（前立腺）照射

初診時にすでに転移のある方には、前立腺に放射線治療をしようという試みも出てきています。



従来、転移のある方は薬物治療主体で、前立腺には目を向けなかったのですが、最近では、転移が少ない人には前立腺に放射線治療をしたほうがいいんじゃないかというデータが出てきています（左側）。

また、転移量が少ない場合、ホルモン治療単独の人と、ホルモン治療と前立腺に対する局所放射線治療を併用した人では、後者のほうが明らかに予後が良いというデータもあります（右側）。

最近の泌尿器科、放射線科の治療方針も、このようなデータに基づいて、局所治療をする方が増えてきているように思います。転移がんと診断されても、局所療法（MDT）で、病状がコントロールできる人もおられるので、転移がんと言っても限局がんに近い場合もあるわけです。

おわりに

今後は、新しい画像診断により、従来型のCT、骨シンチでは分からなかった病態を明らかにし、実際の病態に見合った適切な治療方針を決めることで、これまでの「限局がんと転移がんとの狭間」に対する治療が大きく変わってくるのではないかと考えています。

われわれも新しい画像診断が早く使えればいいなと思っています。

（要約：岡本光浩）