

泌尿器悪性腫瘍の根治性と QOL を両立させる治療体系確立のための多角的研究

(The diversified studies to establish both curability and quality of life following treatment of genitourinary cancer)

弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座 准教授
古 家 琢 也

癌治療の最終目標は、患者の QOL を担保しつつ癌の根治を実現し、患者およびその家族に最大限の満足を提供することにある。手術療法は薬物療法や放射線療法とともに、癌治療の 3 本柱の一つであるが、いかに手術療法が進歩しても一つの治療手段のみで癌の根治を達成することは困難と言わざるを得ない。

腹腔鏡手術の登場により、癌治療に対する手術においても低侵襲な術式が求められるようになってきた。そこで我々は、患者の負担が軽微な低侵襲手術を確立するべく、ミニマム創内視鏡補助手術をまず前立腺全摘除術に導入した。これまでの手術は臍下 15 cm 程度の切開を置いて行われてきたが、本術式では 6 cm の皮膚切開にて行う事が可能となり、患者の侵襲を大幅に軽減させ、かつ手術成績ならびに腫瘍学的アウトカムもこれまでのものと比べ大幅に改善することに成功した¹⁾。また、創の縫合についても水平マットレス連続縫合を導入し、手術部位感染 (SSI) の発生を大幅に減少させた。その後、より難易度の高い膀胱全摘除術についてもミニマム創手術を導入した。従来の術式では、恥骨から臍上 5 cm 程度の皮膚切開を要していたが、本術式では 8 cm の創で尿路変向を含むすべての操作を行う事が可能となった。これにより手術成績のみならず、SSI やイレウスなどの周術期合併症を大幅に軽減させることが可能となった²⁾。

癌に対する治療として、手術療法単独では十分な根治性を確保することは困難である。特に筋層浸潤膀胱癌は悪性度が高く、予後不良な疾患である。術式の改良や周術期管理の改善が図られているにも関わらず、周術期死亡率や合併症の発生頻度は依然として高いままである。一方、手術単独での 5 年全生存率は 50~60% 程度と、その予後も未だ低いままである。そこで、我々は術前化学療法と手術療法を併用することを試みた。本邦あるいは欧米のガイドラインでは、筋層浸潤膀胱癌に対する術前化学療法のレジメンは、シスプラチンをベースとするものが推奨されている。また投与コースも、3~4 コース行う事が原則とされている。しかし、腎機能障害や食欲不振、嘔気など、シスプラチンの有害事象が高度であることが問題となってきた。特に筋層浸潤膀胱癌の多くは 70 歳代であり、腎機能不良例や心合併症を有する症例も少なくない。加えて、手術までの待機期間が 3 か月以上となるため、術前化学療法中に進行する例も少なくないという問題もある。そのため、一般臨床での術前化学療法の実施率は 10-20% と低いものであった。そこで我々は、シスプラチンよりも毒性が低く使用しやすいカルボプラチンとゲムシタピンによる併用術前化学療法を 2 コース施行し、その後 1 カ月以内に手術を行うといったプロトコルを開発した³⁾。この方法は、たとえ術前化学療法の効果がなかった場合でも、遅滞なく手術を行えるといった利点を有する。本検討では、グレード 3/4 以上の消化器合併症や腎機能障害等の重篤な合併症を認めなかったこともあり、95% 以上の症例で術前化学療法を完遂できた。また、術前化学療法で癌が消失した症例を約 25% に認め、また 5 年全生存率は約 80% 程度とこれまでの報告に比べ大幅に改善した。

同時に、高リスク前立腺癌の治療成績改善に取り組んだ。高リスク前立腺癌は悪性度の高い疾患であり、手術単独治療での 5 年生物学的非再発率 (BRFS) は 50% 程度であった。そこで我々は、LHRH アゴニスト + エストラムスチン 2C を 6 か月間投与した後に、前立腺全摘除術を施行する治療法を開発した。この治療により、5 年 BRFS が 80% 台とこれまでの報告に比べ、大幅に改善させることに成功した⁴⁾。また有害事象もほとんどないため、ほぼ全例で完遂可能であり、ミニマム創前立腺全摘除術と組み合わせることによって、高リスク前立腺癌に対する低侵襲治療が実現した。

以上の治療法の開発により、筋層浸潤膀胱癌や高リスク前立腺癌に対する予後の改善が実現できたものの、効果の得られない症例も少なからず認める。そのため、各々の症例の悪性度や生命予後を正確に予知できるバイオマーカーの開発が重要な研究課題であった。そこで、我々はブチリルコリンエステラーゼ (BChE) に着目した。この酵素は患者の栄養状態の指標になるとされ、低栄養状態の患者で低値を示す一方、健常人においてもBMIと相関することが知られており、BMIの高い症例ではBChEが高値を示すことが知られていた。一方癌患者においては、肝機能や肝転移の有無に関わらず、癌性悪液質等の進行症例でBChEが低値を示すことが明らかとなっていたものの、その機序は不明であった。そこで、腎細胞癌に関し検討を行ったところ、BChEが低値を示す症例で予後が悪いとの結果が得られた。次いで、筋層浸潤膀胱癌や前立腺癌についても同様の検討を行ったところ、腎細胞癌と同様にBChEが低値を示す症例では、有意に予後不良であるとの結果が得られた⁵⁾。BChEが癌のバイオマーカーとして有用な可能性が示唆されるものの、なぜBChEと癌の予後が相関するのか不明な点が多い。最近の研究で、摂食促進ペプチドであるグレリンとBChEが負の相関をするといった報告もあり、今後の研究課題としたい。

また我々は、臨床的アプローチと共に宿主の免疫と癌細胞との関連性について糖鎖に注目して検討を展開している。NK細胞が攻撃対象を見分ける方法はいくつかあるが、NK細胞のNKG2Dレセプターが癌細胞のMICA (MHC class I-related chain A) を認識して攻撃することがよく知られている。我々は、生物学的悪性度の高い癌細胞がcore2 O-glycanを合成し、さらにGalectin 3が付着することで、NK細胞の攻撃を逃れていることを明らかにした。core2 O-glycanの発現を制御することが可能となれば、新規の癌治療が開発できる可能性があり、さらに検討を進めていく予定である。

文献

- 1) Koie T, Yamamoto H, Hatakeyama S, Kudoh S, Yoneyama T, Hashimoto Y, Kamimura N, Ohyama C. Minimum incision endoscopic radical prostatectomy: clinical and oncological outcomes at a single institute. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:805-10.
- 2) Koie T, Ohyama C, Yamamoto H, Hatakeyama S, Kudoh S, Yoneyama T, Hashimoto Y, Kamimura N. Minimum incision endoscopic radical cystectomy in patients with malignant tumors of the urinary bladder: clinical and oncological outcomes at a single institution. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:1101-5.
- 3) Koie T, Ohyama C, Hashimoto Y, Hatakeyama S, Yamamoto H, Yoneyama T, Kamimura N. Efficacies and safety of neoadjuvant gemcitabine plus carboplatin followed by immediate cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer, including those unfit for cisplatin: a prospective single-arm study. *Int J Clin Oncol.* 2013;18:724-30.
- 4) Koie T, Ohyama C, Yamamoto H, Hatakeyama S, Yoneyama T, Hashimoto Y, Kamimura N. Safety and effectiveness of neoadjuvant luteinizing hormone-releasing hormone agonist plus low-dose estramustine phosphate in high-risk prostate cancer: a prospective single-arm study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012;15:397-401.
- 5) Koie T, Ohyama C, Yamamoto H, Hatakeyama S, Imai A, Yoneyama T, Hashimoto Y, Kitayama M, Hirota K. Significance of preoperative butyrylcholinesterase as an independent predictor of survival in patients with muscle-invasive bladder cancer treated with radical cystectomy. *Urol Oncol.* 2014;32:820-5.