

高齢化社会に対応した腎・泌尿器悪性腫瘍の低侵襲医療システムの開発

(Development of a minimally invasive medical system for urological malignancies for an aging society)

弘前大学大学院医学研究科 先進血液浄化療法学講座

嶋山真吾

はじめに

2019年における我が国の総人口に占める65歳以上の割合は28.4%となり、過去40年間で約4倍になった。さらに直近の推計によると65歳以上が28.9%、75歳以上が14.9%となっており、我が国は世界に類を見ないスピードで高齢化が進行中である。高齢者に対する適切な医療提供は医療現場におけるアンメット・ニーズである。多くの臨床試験は比較的状态の良い患者群を対象にしており、実臨床で対応が必要な患者群とは大きな差があることはよく知られている。欧米の大規模データでは、臨床試験と実臨床の年齢差は6歳程度と報告があり、この差は無視できない。しかし、高齢者を対象にした臨床試験はほとんどなく、今後もレベルの高いエビデンスが出てくる可能性は低い。そのため、客観的かつ定量的な脆弱性（フレイル）評価法、低侵襲な診断と治療法の選択が急務であり、これらを含む低侵襲医療システムの開発を目指して研究を進めてきた。

低侵襲医療を行うにあたり、重要なキーワードは、①フレイル評価、②低侵襲な診断法、③低侵襲な治療法の選択と開発である。

実臨床有用なフレイル評価ツールの開発

高齢者は様々な身体・認知機能の低下、並びに重篤な併存疾患（心疾患など）を持つことが多く、適切な治療を行うためフレイル評価法が注目されているが、未だに標準化された評価法がない。現在、複数のフレイル測定ツールが提唱されているが、簡単なものから複雑なものまで多岐にわたる。最も正確に測定できるとされる Rockwood モデルは70項目以上の測定を要するため、正確である一方、実臨床には向かないという弱点を持つ。臨床でよく使われるのは Geriatric 8（質問8つ、17点満点で14点以下がフレイル）、Fried フレイルスコア（5つの測定項目、3点以上でフレイル）、modified Frailty index（合併症を主とした11項目、2つ以上でフレイル）である。簡単なものは臨床応用しやすいが、実測を伴わない質問ベースの評価法が有用なのかは十分に検討されていない。また、フレイル評価と治療選択に関連した検討はほとんどなされておらず、まだ課題が多い。以上のように、フレイル評価は大変重要で注目を浴びているが、どのツールも明確なフレイルを定義するに至っていない。これはフレイルという概念が「フレイルあり・なし」といったカテゴリ的なものではなく、連続的に変化するものだからだと推測される（図1）。そこで、

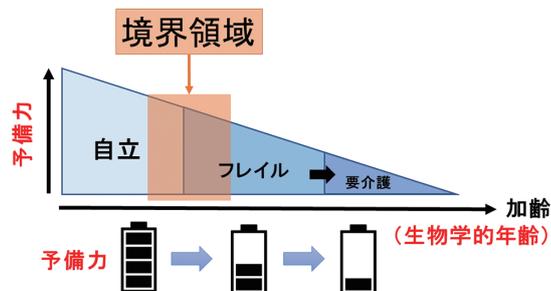


図1 フレイルと非フレイルの連続性

フレイルは電池の充電のように連続的に減少していく身体・認知能力の低下と考えられる。また、初期には可逆的な境界領域が存在する。

我々は岩木健康増進プロジェクトのデータを用いて連続変数を用いて定量的なフレイル評価スコアを開発した¹。本スコアで最も重要な点は、癌で治療をしている患者群と、癌のない健常人との差を用いてスコア化した点である。本手法は、年齢、性別、ボディマス指数、簡便な質問（精神的因子）、簡単な測定（歩行速度と握力）、そして血液検査（ヘモグロビンとアルブミン）の10因子を組み合わせた手法であり、過去のフレイル評価の良いところを集約したものである。このフレイル評価スコアは予後と有意に相関し、癌の情報をいわずとも予後予測ができる可能性が示唆された。更に、このフレイル評価スコアは筋層浸潤膀胱癌の手術適応や尿路変向方法の選択、前立腺癌の手術適応決定に有益であることも明らかになった。まだまだ今後の更なる検討が必要であるが、高齢者の医療介入を選択する上で有用なツールになる可能性があり、開発意義は大きい。

低侵襲な診断法の開発

悪性腫瘍の診断には組織生検が必要である。泌尿器科では内視鏡、針生検といった侵襲を伴う検査が多く、腎盂尿管癌においては全身麻酔下に尿管鏡検査が必要となるため、容易に施行できるものではない。特に高齢者においては、内視鏡や生検など侵襲を伴う検査が困難な場合が多く、より低侵襲な診断法の開発が必要である。そこで、疾患特異的な血清糖鎖プロファイルを同定し、前立腺癌、腎細胞癌、尿路上皮癌のバイオマーカーとして利用可能であることを明らかにした²。血液中の免疫グロブリンに付加される糖鎖プロファイルは各癌で明らかに異なっており、これは免疫システムが癌細胞を認識し、何らかの免疫応答を起こしている可能性がある。特に尿路上皮癌では、膀胱鏡検査、尿管鏡検査といった高侵襲な検査を回避できる可能性があり、本研究成果の意義は大きい。また、前立腺癌も過剰診断が言われている癌種である。前立腺特異抗原（PSA）の登場により、早期発見に大きく寄与したが、治療の必要のない低悪性度の前立腺癌も多く見つかってしまうことが問題となっている。そこで我々はPSAの癌性糖鎖変異（S2,3PSA）³に着目し、この糖鎖変異を検出する測定システムを開発した。本検査を用いると、診断の特異度を14%から72%へ大幅に改善することができた。特異度の改善は「病気なし群の検査陰性者数（negative in health）、S2,3PSAは生検に伴う有害事象を回避できる診断ツールとして有用であり、保険収載へ向けた臨床試験を終え、2022年内の承認を目指して申請中である。

手術侵襲の評価

低侵襲な治療法を選択するには、どの術式が低侵襲か知る必要がある。経験的に腹腔鏡下手術/ロボット支援手術は低侵襲と思われるが、明確にその低侵襲性を示したデータは少ない。そこで我々はcfDNA総量を用いて手術侵襲を定量化できないか検討を行った。cfDNAは死細胞から放出されると考えられており、それには正常細胞、癌細胞、免疫細胞を含む。これら死細胞の総量は外傷における侵襲と相関することが報告されており、手術侵襲も評価できる可能性がある。泌尿器科手術患者196名を対象に手術前後でcfDNA量を測定すると中央値で約2.5倍に増加しており、その増加は開腹手術で高く（3-4倍）、腹腔鏡下手術/ロボット支援手術で低い（2-3倍）ことが示された⁴。これらの結果は腹腔鏡下手術/ロボット支援手術の低侵襲性を示唆しており、高齢者に対する腹腔鏡下手術/ロボット支援手術は妥当と思われる。今後は、高齢者に対する腹腔鏡下手術/ロボット支援手術の有用性を検討する予定である。

低侵襲な治療法の開発

標準治療が困難な患者群に対する代替治療を考える必要がある。特に問題になるのが、高齢で腎機能が低下した進行性尿路上皮癌の治療である。これらの患者はシスプラチンを用いた標準治療が困難であるため、より低侵襲なカルボプラチン併用化学療法を開発し、その治療効果並びにQOLが標準治療と同等であることを証明した。その過程で患者報告と医師報告のアウトカムに差があることもわかり、患者目線での評価の重要性も報告した。

手術が困難な高齢患者には手術以外の治療選択が必要であるが、既存の抗癌剤治療、放射線、免疫療法も重篤な副作用が問題となる。我々は薬剤を高濃度で腫瘍のみに到達させる腫瘍血管特異的ペプチドを開発した。更に、このペプチドとホウ素のコンパウンドを作成し、ホウ素中性子補足療法に応用した。その結果、治療群では腫瘍が有意に縮小し、高い抗腫瘍効果を得ることが出来た。まだマウスモデルでの検討であるが、低侵襲で高精度な次世代放射線治療法の開発に向け、検討を継続中である⁵。

終わりに

高齢者の客観的かつ定量的な脆弱性評価は容易ではなく、低侵襲治療の開発もまだ道半ばである。しかしながら、高齢化社会に対応した医療システム作りは喫緊の課題であり、今後もさらなる創意工夫を継続していきたい。

文献

1. Soma O, Hatakeyama S, Okamoto T, Fujita N, Hamano I, Tanaka T, Momota M, Yoneyama T, Yamamoto H, Imai A, Yoneyama T, Hashimoto Y, Yoshikawa K, Kawaguchi T, Saitoh H, Nakaji S, Suzuki T, Ohyama C. Multicenter prospective study validating the efficacy of a quantitative assessment tool for frailty in patients with urological cancers. *Med Oncol.* 36: 88, (2019).
2. Hatakeyama S, Amano M, Tobisawa Y, Yoneyama T, Tsuchiya N, Habuchi T, Nishimura S, Ohyama C. Serum N-glycan alteration associated with renal cell carcinoma detected by high throughput glycan analysis. *J Urol.* 191: 805-13, (2014).
3. Yoneyama T, Ohyama C, Hatakeyama S, Narita S, Habuchi T, Koie T, Mori K, Hidari KI, Yamaguchi M, Suzuki T, Tobisawa Y. Measurement of aberrant glycosylation of prostate specific antigen can improve specificity in early detection of prostate cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 448: 390-6, (2014).
4. Konishi S, Narita T, Hatakeyama S, Yoneyama T, Yoneyama MS, Tobisawa Y, Noro D, Sato T, Togashi K, Okamoto T, Yamamoto H, Yoneyama T, Hashimoto Y, Ohyama C. Utility of total cell-free DNA levels for surgical damage evaluation in patients with urological surgeries. *Sci Rep.* 11: 22103, (2021).
5. Yoneyama T, Hatakeyama S, Sutoh Yoneyama M, Yoshiya T, Uemura T, Ishizu T, Suzuki M, Hachinohe S, Ishiyama S, Nonaka M, Fukuda MN, Ohyama C. Tumor vasculature-targeted (10)B delivery by an Annexin A1-binding peptide boosts effects of boron neutron capture therapy. *BMC Cancer.* 21: 72, (2021).