



NCI キャンサーブレティン2011年3月08日号 (Volume 8 / Number 5) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for March 8, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/030811>

■特集記事

「卵巣癌早期発見のためのバイオマーカー開発研究からの疑問」

■癌研究ハイライト

- ・乳房の疑わしい画像所見の評価に外科的生検が過剰に実施されている
- ・化学療法に放射線療法を併用すると早期ホジキンリンパ腫の転帰が改善される
- ・HER2 陽性乳癌に化学療法後のトラスツズマブ(ハーセプチン)投与は有効
- ・進行性前立腺癌において骨関連の副作用リスクがデノスマブにより低下
- ・ヒトパピローマウイルス感染が男性に高率で見つかる

■特別レポート

「PSA 上昇速度により前立腺癌の検出精度は向上しない」

■各界のトピック

「CT 検査時の放射線被ばくを大幅に低減」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

ゲストコメント

クローズアップ

注目の臨床試験

議会情報

その他の情報

特集記事

■ 卵巣癌早期発見のためのバイオマーカー開発研究からの疑問

長い間待たれていた卵巣癌早期発見のための**バイオマーカー**評価試験の結果が発表された。ここで示されたのは、従来の CA-125 タンパクの血中濃度が最良の疾患予測因子だということである。しかし、スクリーニング検査でこの疾患による死亡率低下が見込めるならば、より正確なバイオマーカーの開発を行うべきであると、3月号の Cancer Prevention Research 誌に掲載された論文で研究者らは締めくくっている。

この**試験**で検討された28種類の血清バイオマーカー候補のなかには、CA-125 より評価の高いものはなかった。しかし、スクリーニングに必要な検査は、診断より6カ月以上前にさかのぼって腫瘍からのシグナルを検出できるものでなくてはならないが、CA-125 で検出されるシグナルは診断までの6カ月間がもっとも強かったと研究者らは述べた。

残念な結果のようにも思えるが、この知見は今後も卵巣癌の早期発見への努力姿勢を伝えるものであると著者らは述べた。この考え方に応えて、今回の試験には参加していない幾人かのバイオマーカー専門家が、この知見の持つ意義を強調した。

「これは画期的な試験です」と、付随**論説**記事の共著者である米国国立癌研究所(NCI) 癌疫学・遺伝学部門の Dr. Mark H. Greene 氏は述べた。「この分野は CA-125 とともに始まりましたが、これらのバイオマーカーをこの分野での改善とみなせるかを判断する長年の卵巣癌バイオマーカー研究において、われわれははじめて厳正な解析結果を得ました。」

今回の結果は卵巣癌の有効なスクリーニング手段を見つけることのできる新たなアプローチが必要なことを示していると、彼は続けて述べた。(本試験の**予備的な結果**は2009年に発表された。)

探究の加速化

この10年間に卵巣癌のバイオマーカー候補として同定されたものは数十種類以上あるが、大多数は妥当性が評価されず、実用化には至らなかった。この進展を後押しするために、NCIの早期発見研究ネットワーク(EDRN)部長と**前立腺癌、肺癌、大腸癌、卵巣癌(PLCO)スクリーニング試験**(Prostate, Lung,

Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial)の責任者が今回の妥当性評価試験を考えた。研究者らには PLCO 試験の参加者から採取した高品質の血液サンプルを扱う権利が付与された。このなかには、PLCO 試験期間中に卵巣癌を発症した女性から採取した診断以前の検体という貴重なサンプルも含まれている。

今回の試験では、症状のない女性から採取した診断前の検体に対する卵巣癌バイオマーカーの精度と、これとは別の女性集団から採取した診断時の検体に対する卵巣癌バイオマーカーの精度が比較評価された。研究責任者であるブリガム&ウィメンズ病院の Dr. Daniel Cramer 氏は、ここで得られた知見には別の解釈も出てくだろうと述べたうえで、CA-125 についてさらに研究を深める必要性を強調した。

CA-125 が初めて認知されるようになったのは30年前であり、それ以来、CA-125 は卵巣癌患者の治療の有効性評価に広く用いられているが、このタンパクはスクリーニング検査には不向きである。血中濃度が上昇するのは、病期が早い段階の卵巣癌の患者の約半数に限られており、また卵巣癌以外の原因で血中濃度が上昇することもある。しかし、依然としてCA-125 は卵巣癌の早期検出バイオマーカーとしてもっとも優れている。

「この結果が示しているように、CA-125 がそれほど重要なのだとしたら、このタンパクをもっとよく知る必要があると私は考えます」とCramer氏は述べた。例えば、進行性卵巣癌女性のなかにはCA-125値が正常な場合もあり、この現象を理解することからCA-125タンパクをスクリーニング検査にもっと活用できる可能性が生まれるかもしれないと彼は述べた。

今回の試験を解釈すると、もっとも重要な点は、新しいバイオマーカーが必要であるということと、研究者らがバイオマーカーを発見し開発する最適な方法を再考すべきであるということになるだろう。これまでは、研究者らが入手できる検体が診断時に採取した血液サンプルであるため、このような検体から大多数のバイオマーカー候補が同定されてきた。

しかし、このような検体は病期が進んだ場合のものであることが多く、新たな知見が示唆しているように、早期検出目的には有用でない場合もある。

「これらのバイオマーカーの発見方法について、もっとよく知る必要があります」と本試験の共著者であるNCI 癌予防部門の Dr. Claire Zhu 氏は述べた。同氏はバイオマーカーパネルの評価枠組みに関する付随報告の筆頭著者でもある。「また、われわれには最善の方法がわかりませんが、この試験によりこの分野での議論が活性化することを期待しています」。

PLCO 試験では、研究者の要望に応じて、限られた検体をバイオマーカー研究目的に利用できるいくつかの大規模ランダム化試験の1つである。「診断前の検体は他の検体よりも疾患の生物学を反映しているものですから、ここでこそ発見がなされなければなりません」とEDRN を率いる Dr. Sudhir Srivastava 氏は述べた。

卵巣癌を検出できる単一のバイオマーカーがないならば、複数のバイオマーカーをまとめたバイオマーカーパネルで代用できるかもしれないという研究者はこれまで多かった。今に至るまでこのアイデアの検証は行われていないが、少なくとも今回の場合は、バイオマーカーパネルはCA-125の精度とほとんど変わりなかった。

「検証されたバイオマーカーパネルには有用性は全くありませんでした」と、トロント大学の研究者であり癌のバイオマーカーについての論文を執筆した共著者の Dr. Eleftherios Diamandis 氏は述べた。「残念ながらこの研究が伝えていることは、われわれがバイオマーカー発掘の困難さを過小評価してきたということです」。

しかし、このような研究を実施する最良の方法は、PLCO 試験から得られた高品質の検体を用いた今回の試験のように、厳正な妥当性試験を通じてであるということを知ることができたと言った彼は付け加えた。

進歩とともに生じた新たな疑問

前進するにつれてわかってきたことは、たぶん最大の問題は卵巣癌の生物学とはなんであるか、ということである。バイオマーカーの開発からより優れた戦略が得られたとしても、はたしてその女性の命を救えるだけ早期に検出可能なバイオマーカーが本当に血中に存在するかどうかは、誰も知らないということである。

「症状のない人では、検出できるくらい強いシグナルがあるとは限りませんので、検出するのは非常に困難です」と、共著者のノースカロライナ大学チャペルヒル校の Dr. David Ransohoff 氏は述べた。「これらすべての研究を終えても、よいバイオマーカーが本当に存在するのかどうか、われわれには実際のところわからないのです」。

早期検出のため、時間をかけていくつかのバイオマーカーの血中濃度の上昇を調べている研究者もいる。このような長期的研究のうらにある考え方は、各人にはそれぞれのバイオマーカーに対して自然の(ベースライン)値があり、卵巣癌を発症するとこれらのバイオマーカーのなかの1つ、もしくは複数が増加し始めるだろうという考えである。

「バイオマーカーの長期間の情報が、一時点における1つのバイオマーカー値よりもずっと意味を持つであろうということを期待しています」と、共著者のマサチューセッツ総合病院の Dr. Steven Skates 氏は述べた。「疾患をできるだけ早い段階で発見するためには、バイオマーカーが1つであれ複数であれ、一定期間での値の上昇がもっとも感度の高い指標となるかもしれないと考えています」。

現在、このアプローチ(CA-125をバイオマーカーとして用いた血液検査で卵巣癌リスクが高いことが示された場合には、その後超音波検査を実施)が、前向き試験である英国多施設共同卵巣がんスクリーニング試験(UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening)の1群で検証中である。「このアプローチが有効であるかを確かめる試験の結果までには、あと数年間待たなければなりません」と Skates 氏は述べた。

この英国での臨床試験では、外科的手術の実施にはCA-125と経膈超音波検査がどちらも陽性であることが必要である。一方、PLCO 試験では、外科的手術の実施にはCA-125もしくは経膈超音波試験のどちらかが陽性であればよい。PLCO 試験の結果は数カ月後に予定されている。

それまでのあいだに、妥当性試験の実施により、過去10年間の研究成果の評価が行われ、今後どのように進んでいくべきかを考える機会が生まれる。

「このような研究から、バイオマーカーの発見過程について学ぶべき事柄があるかを知る必要があります」と Ransohoff 氏は述べた。「また、なぜ信頼できる結果を得るまでこれだけ時間がかかったのかということや、いかにしてバイオマーカーの発見と妥当性評価の過程を改善させるかを知ることも役立つでしょう」。

この10年間に、いく人かの研究者が予備データに基づいて卵巣癌のバイオマーカー候補について強力な主張を行ってきたと Ransohoff 氏は述べた。これらのバイオマーカーは結局、成功を収めることができなかったが、これらの主張はメディアによって繰り返され、早期検出に誤った期待を抱かせることになった。「おそらく、新たなデータを立証できるのはデータ自身で

しよう」とGreene氏は述べた。「しかし、この試験はこのような研究をどのように行うべきかを示す実によりモデルなのです」。

--- Edward R. Winstead

参考文献:"Ovarian Cancer Study Tests Lead Time of Potential Biomarkers"

原文画像訳

[写真右解説]研究者らはこれまで10年以上にわたって早期卵巣がんを検出できる血液検査の開発に奮闘してきた。28種類の有力なバイオマーカー候補の妥当性を厳密に評価したところ、これまで通りCA-125が最良の疾患予測因子であることがわかった。(写真提供:Daniel Sone氏)[[画像原文参照](#)]

癌研究ハイライト

◆ 乳房の疑わしい画像所見の評価に外科的生検が過剰に実施されている

フロリダ州の健康管理データを総合的に分析した結果、疑わしい乳房病変の診断のために、妥当と認められるよりも高い頻度で外科的生検が用いられている。この研究結果が、American Journal of Surgery 誌 2011 年 2 月 8 日号電子版で発表された。マンモグラフィなど乳房の画像診断で発見された疑わしい病変部を詳細に調べる際には、ほとんどの症例で侵襲性の高い外科的切開生検よりも針生検を実施することが、医療ガイドラインで推奨されている。

フロリダ大学の Dr. Stephen Grobmyer 氏らは、フロリダ州健康管理局(Florida Agency for Health Care Administration)の外来手術と外来処置のデータを登録したデータベースを精査した。経皮的針生検とも呼ばれる低侵襲乳房生検(MIBB)を受けた患者の割合は、フロリダ州で調査を実施した5年間(2003~2008年)で増加傾向にあるが、2008年に外科的切開生検を受けた患者の割合は依然として約30%にのぼっている。この割合は、切開生検の適正な割合として2009年の

コンセンサス会議で提唱された5~10%よりかなり高い、と著者らは述べている。MIBBの実施率は学術的医療機関のほうが非学術的医療機関よりも高かった。

MIBBは外科的切開生検と比較して傷が小さくて済み、感染やあざなどの合併症も少なく、費用もかからない。生検を実施した乳房病変の大半は良性と診断される。MIBBは精度が高いため、針生検を実施する多くの症例で患者は外科的切開生検を回避できると著者らは述べている。

「これらの結果は、疑わしい画像所見が検出された乳房病変の評価におけるMIBBの有効性について、医療関係者と患者にさらに知らせる努力が必要であることを示唆している」と著者らは述べている。「外科的切開生検の実施率を下げることは優先して取り組むべき事項である」。

◆ 化学療法に放射線療法を併用すると早期ホジキンリンパ腫の転帰が改善される

5件のランダム化臨床試験の合算したデータから、早期ホジキンリンパ腫の治療には、化学療法に放射線療法を追加すべきであることが示された。この2種の

治療の組み合わせは現在ホジキンリンパ治療の標準となっている。

しかし、放射線療法を控えても早期の癌患者の生存率は下がらない可能性を示唆する研究者もいる。放射線療法は生存者に遅発性の副作用を起こす可能性があり、患者が治療時に比較的若年のときにその傾向がある。これら副作用として二次癌があり、胸部に放射線治療を施した若い女性には乳癌が最もよくみられる。

コクラン共同計画の研究者らが、5件の臨床試験に参加した1,245人のデータを利用しメタ解析を行った。各試験では、化学療法単独を6サイクル受けた患者と、化学療法6サイクルに加えて放射線療法を受けた患者とを比較した。患者らはステージIまたはステージIIで、予後は良好または不良のどちらかであった。試験の追跡期間中央値は2年から11.4年であった。

放射線療法と化学療法を併用した患者は、化学療法を単独で受けた患者よりも生存期間が長かった。著者らは、化学療法単独ではなく併用療法を受けた患者は11～55人に1人の割合で生存すると推測した。併用

療法を受けた患者は再発のリスクも低く、また化学療法単独ではなく併用療法を受けた患者は6人に1人の割合で再発も防げたと推測された。

どちらか一方の治療を受けた患者が試験中に発症した副作用は類似していた。しかし、「二次的悪性腫瘍のような長期間の副作用は・・・前述の試験の観察時期で報告されたよりも後に起こりうる」と、著者らは説明した。このような長い時間のずれがあるため、副作用による死亡の原因が2群間で違いがあるかどうかを有効データから検討することが不可能となっている。

現在、2件の臨床試験において、ポジトロン断層造影法(PET)スキャンを用いて早期ホジキンリンパ腫患者が放射線療法を省略できるかどうかを試験中である。(これら臨床試験についての記述は、[こちら](#)と[こちら](#)で見ることができる。)

◆ HER2 陽性乳癌に化学療法後のトラスツズマブ(ハーセプチン)投与は有効

標準的化学療法後に1年間のトラスツズマブ(ハーセプチン)療法を加えると、初期のHER2陽性乳癌の女性の無病生存期間が改善する。この結果は、大規模多施設臨床試験であるハーセプチン補助療法試験(HERA試験)の第3次分析から得られた。HERA試験は、標準的化学療法後にトラスツズマブを投与する群と、標準的な化学療法のみ群(観察群)に無作為に割り付けられた患者の転帰を比較するものである。4年間の追跡調査の結果がLancet Oncology誌2011年2月25日号に掲載された。

イタリア、ミラノのサンラファエル研究所(San Raffaele Institute)のDr. Luca Gianni氏は、患者を無作為に、1年間のトラスツズマブ補助療法を受ける群(トラスツズマブ群)1,703人と観察群1,698人に割りつけた。(2年間のトラスツズマブ補助療法を受ける第3群はこの分析に含まれていない)。中央値4年間の追跡期間中に、無再発または無病生存率はトラスツズマブ群で78%超、観察群で約72%であった。この24%のリスク低下は高い統計学的な有意性を示した。

トラスツズマブは、HER2と呼ばれるタンパクを過剰産生する腫瘍細胞を標的にして増殖を阻害するモノクローナル抗体である。全乳癌の約20%を占めるHER2陽性癌は悪性度が高く、このタイプの乳癌では病気の再発と死亡のリスクが高い。トラスツズマブは、HER2過剰

発現転移性乳癌の女性の生存期間を延長する。HERA試験は、トラスツズマブによる治療が初期の患者にも有益であるかどうかを調べる目的で開始された臨床試験のうちの1つである。

HERA試験の以前の分析結果とは異なり、4年間の追跡の結果、2群の間で全生存に統計学的な有意差は見られなかった。「これらの結果はおそらく、患者の52%が観察群からトラスツズマブ群に転向したことが大きく影響している」とヘルシンキ中央病院のDr. Heikki Joensuu氏は付随論説で述べている。HERA試験の初期段階の結果により、1年間のトラスツズマブ投与によって再発リスクが低減する明らかな利益が示されたため、無病で心臓疾患(トラスツズマブによって起こりうる副作用)のない観察群の患者には、トラスツズマブ投与に転向する選択肢が提示された。

最新の分析では、標準的化学療法後にトラスツズマブを投与すると初期のHER2陽性乳癌治療に効果があり、トラスツズマブ治療は「うつ血性心不全の発現率も低く、依然としておおむね好ましい安全性プロファイルを示している」という「追加保証が得られた」とJoensuu氏は述べている。トラスツズマブを化学療法と同時に投与するか、化学療法後に投与するか(心臓合併症のリスクはトラスツズマブと一部の抗癌剤との併用で増大する)、トラスツズマブの使用期間など、依然として解決すべき

問題は残っていると Joensuu 氏は指摘している。

◆ 進行性前立腺癌において骨関連の副作用リスクがデノスマブにより低下

1,904 人を対象とした第 3 相ランダム化臨床試験の結果によれば、去勢抵抗性前立腺癌の男性において骨折や他の骨関連事象(SRE)のリスクを低減することに対し、生物薬剤である**デノスマブ**(Xgeva)は**ゾレドロン酸**よりもさらに有効であるとの結果が出た。この試験結果を一つの根拠として、2010 年、固形癌患者における SRE のリスクを低減する目的のため、FDA はデノスマブを承認することとなった。(デノスマブは骨折リスクの高い閉経後女性に対し骨粗鬆症の治療にも承認されており、その適応症に対し Prolia の商品名で販売されている。)デノスマブの製造会社である Amgen 社の資金援助で行われた臨床試験の結果は、2 月 15 日付け Lancet 誌電子版で報告された。

この臨床試験の参加者らは、今までにビスフォスフォネートによる治療を受けたことがなかった。ビスフォスフォネートはゾレドロン酸を含む薬物群で、進行性前立腺癌の男性に対し SRE を予防するための現在の標準治療となっている。SRE とは、骨折、脊椎圧迫の発症、あるいは骨痛を緩和するための放射線療法または手術を施行することとして定義されている。デノスマブを投与された男性は、ゾレドロン酸を投与された男性と比較して最初の SRE が確認されるまでの平均期間が 18%長かった(20.7 カ月対 17.1 カ月)と、試験を率いた Dr. Karim Fizazi 氏らは報告した。デノスマブによる治療は無増悪や全生存期間のどちらにおい

ても改善に関与していなかった。

副作用の発生率やタイプは、両治療群どちらも類似していた。顎の骨破壊や骨死(骨壊死)はデノスマブ投与群で多く認められたが、リスクの増大は統計学的に有意ではなかった。

ゾレドロン酸は静脈内に投与せねばならず、急性アレルギー反応や腎機能への障害など重篤な副作用の可能性があると、研究者らは述べた。「こういった制限はデノスマブにはない」と記している。

試験の結果は「転移性の去勢抵抗性前立腺癌男性の治療における画期的な出来事とはまだなっていない」と、ジョージワシントン大学の Dr. Jeanny B. Aragon-Ching 氏は関連論評で記している。しかし続けて同氏はこの結果により、癌治療におけるデノスマブの臨床での使用や影響について多くの問題提起がなされたと述べている。例えば、デノスマブはゾレドロン酸よりかなり高価であるため、Aragon-Ching 氏は、最初の SRE 発症までの時間が、ゾレドロン酸よりわずかに長くなるというだけで「特に生存や予後の有益性がない場合に、ゾレドロン酸よりもデノスマブの選択が正しいとするのに臨床的な意味が十分あるかどうか」という疑問を提起した。

その他の関連記事: デノスマブは多発性骨髄腫と固形癌にも有効

癌を対象としたデノスマブの別のランダム化第 3 相臨床試験の結果が、2011 年 2 月 22 日付け Journal of Clinical Oncology (JCO) 誌電子版に発表された。FDA 承認されているデノスマブの適応は骨関連事象(SRE)の軽減であり、一部この臨床試験も根拠となっている。この臨床試験は、前立腺癌の臨床試験と同様のデザインで、多発性骨髄腫とさまざまなタイプの進行固形癌(ただし、前立腺癌と乳癌を除く)の患者約 1,800 人が登録されている。デノスマブを投与された患者は、ゾレドロン酸を投与された患者と比較して、SRE のリスクが低下したが、統計学的に有意な差ではなかった。JCO 誌の付随論評で、米シアトルにあるスウェーデン癌研究所の Dr. Howard West 氏が、デノスマブ治療の経済的な側面と、転移性癌患者へのバイオマーカー主導型治療の可能性についても言及している。

◆ ヒトパピローマウイルス感染が男性に高率で見つかる

男性における性器ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染の発生率に関する研究によると、研究参加者の半数が少なくともウイルスの1つの型に感染していることが判った。そのウイルスの中には性器いぼや癌を引き起こす可能性のある型も含まれていた。感染の発生率は高く、年齢(18歳~70歳)による偏りは比較的なかった。この研究は H・リー・モーフィットがんセンター & 研究所の Dr. Anna Giuliano 氏らにより 2月28日付け Lancet 誌電子版に掲載された。

およそ 40 種類の HPV は性行為により感染する。HPV の型の中には性器いぼを発症させるものもあれば、癌の原因となるものもある(いわゆる高リスクまたは発癌性タイプ)。男性では HPV に関連する癌として、陰茎癌、口腔癌、中咽頭(扁桃腺を含む頭頸部の一部)癌、肛門管癌などがある。

子宮頸癌の 70%に関与する 2つの高リスク型 HPV の持続的感染を予防する 2種類のワクチンが、若年女性における子宮頸癌や外陰部癌、膣癌などの予防のため FDA によって承認されている。これらワクチンの一つであるガーダシルは、90%の性器いぼの原因となっている 2つの型の HPV 感染をも予防するもので、若年の女性・男性における性器いぼ予防適応が承認されている。昨年 12 月、ガーダシルは若年女性・男性における肛門癌予防適応が承認された。男性における HPV 感染の自然経過に関する新しい知見から、国際的に男性における HPV ワクチン接種の利用について、現実的な費用対効果モデルを構築するのにさらなる情報が必要であることがわかったと研究者らは述べ

た。

男性における HPV の保有率と除去率を調べるため、コホート試験にブラジル、メキシコ、米国の男性 1,159 人が組み込まれた。新たに感染するには性的行動が強く関連しており、感染除去の可能性も同様である。HPV 型のどれかに感染する期間の中央値はおよそ 7 カ月で、発癌性である HPV16 型ではおよそ 12 カ月であった。3 年の試験期間が終了するまでに、男性のほとんどで HPV 感染が消滅していた。

女性では、HPV 感染のリスクは年齢が上がるにつれ低下することが知られている。しかしこの研究から、男性では逆に感染リスクは生涯一定であることが明らかとなった。「もし本当に男性が新しく HPV に感染するリスクが生涯に渡って高いままであるとすると、老年男性へのワクチン接種が必要になることもあるだろう」と、研究者らは述べている。

研究への組み込みに厳格な基準を設けたため、HPV 発生の推定率は 3 カ国の全男性に対して一般化できないと研究者らは記している。また研究者らは、今まで行なわれたすべての研究でも男性において HPV 感染率が高いという結果が得られているが、これら結果に基づいたほかの集団における感染率について結論を出すことに警告を発している。

さらに情報を得るには「ヒトパピローマウイルス (HPV) と癌」を参照のこと。

その他の関連記事：2006 年の肺癌研究を撤回

New England Journal of Medicine 誌に発表された研究論文 (NCI Cancer Bulletin 2006 年 8 月 15 日号で報告) の著者らが論文を撤回した。Dr. Anil Potti 氏らが撤回を要請した論文は、初期の非小細胞肺癌の予後を改善するゲノムモデルに関するもので、撤回の理由は、協同研究を行っている American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) と Cancer and Leukemia Group B (CALGB) が実施した研究データを用いて「肺メタジーンモデルの妥当性確認を裏付ける結果を再現しようとしたが成功しなかった」ためである。この研究に関する NCI Cancer Bulletin 記事には撤回についての注釈が追加された。

特別レポート

■ PSA 上昇速度により前立腺癌の検出精度は向上しない

前立腺特異抗原(PSA)値の急速な上昇を根拠にして、ただちに前立腺生検を勧めるべきではないという**研究**の結果が、2月24日付け Journal of the National Cancer Institute (JNCI) 誌電子版で発表された。

PSA 値の変化速度、つまり PSA 上昇速度は、前立腺癌の存在を示すマーカーとして研究されてきた。全米総合癌情報ネットワーク(NCCN)および米国泌尿器学会(AUA)の2団体はその臨床勧告で、PSA 上昇速度が一定の閾値(年間 0.35 ng/mL)を超える男性については、総 PSA 値が針生検の標準的な下限値を下回っており、**直腸指診**(DRE)で異常所見がない場合でも、針生検の実施を考慮するよう推奨している。

今回の新たな研究での知見は、これらの臨床勧告が改正されるべきであることを示唆している、と著者らは結論づけた。

「概して PSA 上昇速度は標準的予測モデルあるいは PSA 自体の予測精度を向上させる重要な因子ではありませんでした」と、スローンケタリング記念がんセンター(MSKCC)の Dr. Andrew Vickers 氏らは書いている。「ガイドラインの実施が患者の転帰を向上させると信じるに足る理由は何もなく、実際は PSA 上昇速度を根拠にすることで、必要のない生検を数多く実施することになります」。

PSA 上昇速度は、PSA 値の経時的な変化を動的に評価する、PSA 動態(PSA kinetics)の一つである、と NCI 癌予防部門の Dr. Howard Parnes 氏は説明する。PSA 上昇速度に加え、PSA 値の倍加時間などの測定も PSA 動態に含まれる。

「直感的に、バイオマーカーの経時的な変化を調べたほうがより有益な情報が得られると考えるでしょう」と、Parnes 氏は述べた。本研究の結果では、PSA 上昇速度に関してはそれがあてはまらないことが示された。「PSA 値の上昇が認められた場合に泌尿器科医が生検を勧めるのは、癌を見逃したくないからだということはお分かりでしょう」と彼は付け加えた。

本研究の実施にあたり、研究者らは NCI が資金提供した前立腺癌予防試験(**Prostate Cancer Prevention Trial**: PCPT)のプラセボ群の男性 5500 人以上についてのデータを用いた。この臨床試験では、試験登録時に PSA 値が 3.0 ng/mL を下回り、DRE で異常所見がなかった 55 歳以上の男性が、フィナステリド投与群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた。

通常の PSA 検査を受けるほか、PSA 値が 4.0 ng/mL 以上の患者については前立腺生検が勧めら

れ、さらに、大多数が PSA 値にかかわらず試験終了時に生検を受けた。その結果、全範囲の PSA 値を通じて「PCPT は PSA 上昇速度について理想的なテストケースを提供している」と著者らは記している。

「PSA 上昇速度が一定の閾値を超える男性に針生検を勧めること」が患者の転帰を向上させると信じるに足る根拠は何もなく、実際は PSA 上昇速度を根拠にすることで、必要のない生検を数多く実施することになります。

**- Dr. Andrew Vickers 氏
および共同研究者**

研究者らは、年齢、PSA 値、DRE 所見、前立腺癌の家族歴、および前立腺生検実施歴などの標準的なりスクモデルに、年間 0.35 ng/mL の閾値を超える PSA 上昇速度を併用した場合に、モデルの予測精度が向上したかどうかを評価した。PSA 上昇速度のさまざまな測定方法に加え、より悪性の癌(Gleason score 7 以上と定義)および「臨床的に重要な」癌(一般的に用いられる Epstein の基準で定義)の検出を PSA 上昇速度が向上させるかどうかという点から、この分析がなされた。

すべての場合において、PSA 上昇速度の併用によるモデルの予測精度の向上はわずかであった。実際 PSA 閾値を 4.0 ng/mL から 2.5 ng/mL に下げて前立腺生検を勧めるほうが、より有効であることをこの分析は示している。

PSA 上昇速度をモデルに加えることで、新たに 115 例の癌(必ずしも致命的癌ではない)が特定されたが、一方で癌が検出されない「必要のない生検」を 433 例実施することとなった。生検の PSA 閾値を 2.5 ng/mL に下げた場合には必要のない生検の実施はほぼ同数であったが、新たに 24 例の癌を同定した。

本研究の知見に関する AUA の声明で、カリフォルニア大学医学部泌尿器科部長である Dr. Peter Carroll 氏は、「前立腺生検を実施するかどうかは、PSA 値異常と DRE 所見の両方あるいはその一方に加え、あらゆる因子も考慮に入れた上で決定しなければなりません」と述べた。PSA 上昇速度は「ある場合には」それらの因子の一つとなりうる、と同氏は述べた。

実際の臨床では、前立腺生検実施歴がある患者の PSA 上昇速度が増加した場合、再び生検を実施することが多い、と Parnes 氏は説明する。そのような状況では、PCPT の試験責任医師らにより開発された risk calculator(前立腺癌予測モデル)を用いることを同

氏は勧めている。(JNCI 誌に発表された研究でのリスクモデルはこの PCPT risk calculator に基づいている。)これはオンライン calculator で、一般の前立腺癌ならびに悪性度の高い前立腺癌を生検で検出できる可能性を予測するものである。

PSA 上昇速度が生検実施を決定する根拠として盛んに用いられている現在、本研究での知見は有益であ

る、と Parnes 氏は述べる。「この知見により、医師と患者とがデータに基づいた話し合いをできるようになり、リスクの推定に取り組んでいるのだということを理解できます」と彼は続けた。

--- Carmen Phillips

参考文献:『「よりスマートな」前立腺癌の生検法の検証』(2010/10/19 号 NCI ブレティンスポットライト記事)

各界のトピック

■ CT 検査時の放射線被ばくを大幅に低減

1980 年代以降、米国では医用画像による年間 1 人当たりの平均被ばく量が **6 倍近くにまで増大した**。この被ばくによる健康リスクに関しては、まだ議論が決着していないが、医師や研究者らは、現代の医用画像がもたらす多大な利益を維持しつつ被ばくを低減することを希望している。

2 月 24、25 両日、米国国立生物医学画像・生物工学研究所(NIBIB)、Eunice Kennedy Shriver 米国国立小児保健・人間発達研究所、米国国立心肺血液研究所、NCI、および画像・生物工学研究所連合は、被ばく量低減を推進するための会議「CT 被ばく線量管理サミット—1mSv 以下の検査をめざして」を主催した。(ミリシーベルト、略して mSv は、電離放射線の被ばくによる全身健康リスクを概算するために科学者が用いる単位である)。

放射線を用いる医用画像の中でも、**コンピューター断層撮影**(CT)装置の使用は、過去数十年間にとりわけ増加している。目標は、CT 検査総件数の 95%につき、平均被ばく線量を現在の 7mSv から 1mSv 以下に削減することである、と米国放射線医学会長 Dr. James Thrall 氏は述べる。

「これまでは、少しずつ、徐々に線量低減を達成することに焦点を合わせて尽力してきました」と FDA の医療機器・放射線保健センター所長である Dr. Jeffrey Shuren 氏は語った。「(当)サミットは根本的に違います。つまり、CT 撮影による被ばくを 1mSv 以下に低減するという大胆な目標を設定し、これまでのように、たった数パーセントポイントというのではなく、大きな単

位で被ばく線量を減らすことを目指しています」。

「CT 撮影のあらゆる側面に対するアプローチを大きく変革することによってしか、この目標を達成することはできないと確信しています」と Shuren 氏は続けた。

すでに診断医学の 2 領域で 1mSv 以下の CT 検査の実現可能性が示されている。発表者らはサミットで、心 CT および小児 CT から学んだ教訓について報告した。例えば、いくつかの病院で心 CT を施行する放射線科医らは、CT 撮影時間を短くし、1 回の検査に必要な X 線管電流を低減、さらに放射線を必要としない他の付随的診断法を活用することによって、平均被ばく線量を 1mSv 以下に減らした。(記事内の画像を参照)

小児科では、世界的な **Image Gently**(やさしく画像撮影)キャンペーンを通じて、小児の比較的小さな身体の写真は格段に少ない被ばく線量で正確に撮影できる、という意識向上に成功した。「ぴったりサイズの適正線量」というテーマがこのサミットを貫いていた。「患者は誰もが標準(サイズ)というわけではありません」とメイヨークリニックの Dr. Cynthia McCollough 氏は述べる。CT 被ばく線量低減プログラムはいずれも、新生児から病的肥満の成人にいたるまで、さまざまな体格の患者に対して被ばく線量を考慮する必要がある、と同氏は説明する。

ミシガン大学医学部の Dr. Leslie Quint 氏によれば、放射線科の医師と技師は、主治医が要求する部位に限局した検査を行えば、すぐに被ばく線量を低減でき

るという。Quint 氏らが検討したいくつかの胸部画像検査の研究により、CT 検査による全被ばく線量の 21～57%が、検査の最初と最後の余分な部位の画像撮影によるものであることがわかった。さらに、同氏らが自施設での全身 CT 検査を見直したところ、不必要な部位の画像撮影のために被ばく線量が平均で 10%過剰となっていることがわかった。

検査時の過剰線量の理由の一端は、装置を操作する人々への適切な訓練が不十分で、個々の患者ごとに CT 装置に入力されている撮影条件の科学的根拠を理解していないことにあるかもしれないと、複数のサミット参加者が指摘した。いかなる検査であれ、放射線技師がリアル・タイムで下す選択は最終的な被ばく線量を左右するため、訓練の改善は肝要であるとサミット参加者らは合意した。

サミット参加者はまた、CT 装置のハードウェア、ソフトウェア両面で、被ばく線量低減の新たなハイテク技術の必要性について議論した。例えば、X 線源や照射野を形成する装置(コリメーター)など、現代の CT 装置のハードウェア部分には、被ばく線量を低減する余地が大いにあり、ドイツ Erlangen-Nuremberg 市の Friedrich-Alexander 大学医学物理学研究所の Dr. Willi Kalender 氏は述べる。

また、検査過程のあらゆる段階でのコンピューターによる判断支援システムの開発も、例えば医師が重複検査を指示することを防ぎ、装置上で最適のプロトコル選択を保証することによって、線量低減に役立つ。さらに、患者に照射する前に新たなプロトコル候補のあらゆる面を評価するために、放射線医が高度なシミ

ュレーターを用いてノイズやコントラストを試すこともできる。装置によって収集されたデータから画像を作る方法(画像再構成)の革新によって、画像検査の品質を維持したうえで、さらなる被ばく線量の低減が可能となるであろう。

また、この分野では CT 使用に関するエビデンスに基づく臨床ガイドラインが大いに有益であろうが、今はまだ存在しないと、スローンケタリング記念がんセンターの Dr. Hedvig Hricak 氏は述べた。

サミット 2 日目は、NIH を含め、将来この領域の研究資金を支給する可能性がある諸機関が優先順位を定めることによって締めくくられた。サミット中に招集された 3 つの作業部会の提言が、出版準備中である。これらの提言は「この豊富な情報をいかに膨らませ、いかに活用し、いかに保健医療企業体や国家の実用的利益と改善につなげるか」に焦点を合わせている、と NIBIB 所長の Dr. Roderic Pettigrew 氏は結論付けた。

--- Sharon Reynolds

当サミットの記録ビデオは[オンライン](#)で閲覧可能

原文画像訳

【右上画像下キャプション訳】

わずか 0.7mSv の被ばく線量を用いたカラー表示の心 CT 画像。この画像は、診断目的に用いるのに十分な品質である。(画像提供: 米国国立心肺血液研究所 Dr. Marcus Chen 氏と Dr. Andrew Arai 氏)

【左下画像キャプション訳】

血流塞栓を探すために撮影された冠動脈の CT 画像。この画像撮影にはわずか 0.7mSv の被ばく線量がい用いられた。(画像提供: 米国国立心肺血液研究所 Dr. Marcus Chen 氏と Dr. Andrew Arai 氏)

[[画像原文参照](#)]

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ ゲストコメント【原文】

「癌情報の普及に新戦略」

Dr. Bradford Hesse 氏 (NCI)、Dr. Barbara Powe 氏 (ACS)、Dr. Galen Cole 氏 (CDC) による報告。今やコミュニケーション手段として、フェイスブックやツイッターのような参加型メディアは非常に重要な役割を果たしている。これらの新メディアの活用方法を協議するため、2月、ACS (アメリカ癌協会) および CDC (疾病管理予防センター)、NCI がジョージア州アトランタで全米先端科学実践会議 (state-of-the-science-and-practice meeting) を開催した。会議の様子はビデオ公開され、ツイッターと E メールによる意見交換を受け付けた。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/030811/page4>

当記事は、癌情報特集シリーズ第 6 弾です。シリーズの他の記事は下記 URL から。

<http://www.cancer.gov/aboutnci/ncicancerbulletin/series/page1>

◆ クローズアップ【原文】

「癌細胞の上皮間葉移行」

癌細胞は、どのように原発巣から他の部位に移動して、転移癌となるのか。固形癌の多くは上皮細胞から発生する。上皮細胞は基底面で互いに密着し臓器の構造的基盤となっていて、原則的にこの結合から離れて隣接する組織や他の臓器に移動あるいは血流に乗ることはできない。しかし、なぜか癌細胞は体の他の部位に移動し、転移癌を形成する。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/030811/page6>

◆ 注目の臨床試験【原文】

「膵臓切除した膵臓癌患者に対する術後療法」

膵頭切除した膵臓腺癌患者において、ゲムシタビン塩酸塩を用いた術後療法をエルロチニブ塩酸塩ありの場合となしの場合と比較し、その後、同レジメンで、カペシタビンまたはフルオロウラシルを用いた化学放射線療法を行う場合と行わない場合と比較した、ランダム化第 III 相試験 (RTOG-0848)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/030811/page7>

◆ 議会情報【原文】

「第 112 議会における予算審議」

長引く歳出予算審議により、第 112 議会内でのイデオロギー的また現実的な立場の違いが浮き彫りとなった。今議会では、前議会で成立しなかった 2011 年度通期の政府歳出が審議されている。NIH など政府機関への予算割り当てに関し、前議会では 2010 年度の水準を維持するための法案が成立したが、2011 年 3 月 4 日以降の予算は新議会が決定する。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/030811/page9>

◆ その他の情報【原文】

「国立癌諮問委員会の新メンバーを発表」

「Dr. Greenwald 氏、NCI 癌予防部門のアシスタントディレクターに就任」

「NCI、癌コントロールの専門家と患者を結びつけるオンラインコミュニティを設置」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/030811/page10>

『NCI 広報誌キャンサーブレティン日本語版』

★メルマガ登録

<http://www.mag2.com/m/0000232914.html>

『海外癌医療情報リファレンス』 <http://www.cancerit.jp>

NCI キャンサーブレティン 2011年3月8日号

監修者名（記事順）

勝俣 範之（乳腺科・腫瘍内科／国立がん研究センター中央病院）

原 文堅（乳腺科／四国がんセンター）

後藤 悌（呼吸器内科／東京大学大学院）

辻村 信一（獣医学／農学博士・メディカルライター）

中村 光宏（医学放射線／京都大学大学院）

顧問

古瀬 清行（日本・多国籍臨床試験機構JMT0）

久保田 馨（呼吸器内科医長／国立がん研究センター中央病院）

この翻訳に関して細心の注意を払っておりますが、全内容を保証するものではありません。

一般社団法人 日本癌医療翻訳アソシエイツ