



NCI キャンサーブレティン2011年8月9日号 (Volume 8 / Number 16) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for August 9, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/080911>

■特集記事

「放射線治療後の二次癌リスクと関連するゲノム領域を特定」

■癌研究ハイライト

- ・携帯電話の使用は、小児や若年者の癌リスクを高めない
- ・マンモグラフィ読影のコンピュータシステムは、癌検出の向上に繋がらない
- ・高い乳腺密度は、癌リスクおよび高悪性度腫瘍の増加に関連する
- ・遺伝子研究により非ホジキンリンパ腫治療に糸口
- ・頭頸部扁平上皮癌の複雑な遺伝特性が明らかに

■クローズアップ

「前立腺癌に対するロボット手術が増加」

■スポットライト

「乳癌検診個別化の新たな指針」

■～その他の記事タイトルと要約（原文）～

注目の臨床試験

各分野のトピック

NCI ウェブサイト Cancer.gov 最新情報

その他の情報

特集記事

■ 放射線治療後の二次癌リスクと関連するゲノム領域を特定

治療の一環として放射線治療を受けたホジキンリンパ腫の小児における二次性原発癌の長期的リスクについて重要な鍵となるかもしれない新たな研究結果が発表された。この研究では、小児ホジキンリンパ腫のサバイバーにおける二次癌リスクの増大と強い関連のある一塩基多型(SNP)と呼ばれる遺伝子変異体が、6番染色体上に2カ所特定されたのである。

6月24日付 Nature Medicine 誌に発表されたこの研究は、二次癌リスクに焦点を合わせた初のゲノムワイド関連解析の一つである。また、特定の治療介入を受けた群に研究対象集団を限定している点で、現時点で稀少な研究の一つである。

ホジキンリンパ腫と診断された小児および思春期小児の約90%が治癒する。しかし、治癒は代償を伴う。つまり、サバイバーの20%近くが二次癌を発症し、それがこの集団における死因の第2位となっている。

どの患者において二次癌リスクが高いのか、したがって別の治療を行うべきか、あるいは成長の過程でより注意深く二次癌の発症を検査すべきであるかを特定しようと、懸命に研究した、と統括責任医師であるシカゴ大学の Dr. Kenan Onel 氏は説明する。

この研究結果が「興味をそそる」理由はそればかりではない、と Onel 氏は述べる。「このような曝露という条件下で、[これらの遺伝子変異]は大きな影響力を持つように思われます」高リスクの SNP を持つサバイバーは、それらの SNP を持たないサバイバーに比べ、二次癌を発症する確率が高かった。

しかし、これは比較的小規模の試験であり、研究結果を検証するにはより大規模な試験が必要であると、彼は強調した。「もっと多くの研究をして初めて、その結果をもとに医師や患者が治療法を選択できると言えるのです」。

関連する染色体領域を見つけるために、Onel 氏らは放射線治療を受けた178人の小児ホジキンリンパ腫サバイバーの DNA を精査した。検査を行った患者のうち96人が、二次癌を発症した患者であった。3カ所の遺伝子変異(SNP)が、二次癌の高リスクと相関があった。

同様の治療を受けた別の集団(二次癌を発症した患者

62人、発症しなかった対照71人)でこの結果の追試を行ったところ、6q21という染色体領域の2つの SNP が二次癌リスクの増大と統計的に有意な相関を示した。

これらの遺伝子変異が癌リスクを増大させる具体的な仕組みは明確でない。しかし、変異がみられる6番染色体の領域は、PRDM1 という遺伝子の付近にある。最近の別の研究によれば(こちらとこちらを参照)、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の一部のタイプにおいては、PRDM1 が腫瘍抑制遺伝子である可能性が指摘されている。

細胞株で行った追加の実験で、Onel 氏らは、リスク変異(アレル)の存在が PRDM1 タンパクのレベルの低さと相関すること、また、放射線照射に応じて PRDM1 タンパクの濃度が上昇するのは二次癌「保護的」アレルを有する細胞においてのみであることを示した。

しかしながら、それ以外の遺伝子も関与している可能性を Onel 氏らは否定できなかった。

放射線治療と組み合わせたときに、二次癌を発症しやすくするうえで2つのリスク変異(アレル)が果たす役割を明らかにする一助として、放射線治療を受けなかったサバイバーを含む類似の解析を行う必要がある、と NCI 癌疫学・遺伝学部門(DCEG)内、放射線疫学科の Dr. Lindsay Morton 氏は説明した。



2つの遺伝子変異が、放射線治療を受けた小児ホジキンリンパ腫サバイバーにおける二次癌リスクの上昇と強く相関している。

将来はサバイバーの医療をもっと効果的に一人ひとりに合わせ、二次癌の負荷を減らすことがわれわれの願いです。

—Dr. Lindsay Morton氏

この研究は「二次癌の発症に関する遺伝的傾向と環境曝露の間の複雑な相互作用についてのさらなる研究に

向けて」先鞭をつけるものである、と Morton 氏と DCEG のトランスレーショナル・ゲノム学研究室長の Dr. Stephen Chanock 氏は、論文と同時掲載の解説に記した。将来の研究では、放射線量の役割や、たとえばある種の化学療法など他の治療法の役割を評価する必要があると両氏は述べている。

今回の研究結果が、ホジキンリンパ腫以外の小児癌サバイバーにも当てはまるかどうかを調べることも、重要な将来プロジェクトとなろう、と Onel 氏は述べた。

米国には 1,200 万人近い癌サバイバーがおり、今後、治療法や診断ツールの改善につれてその数は増え続ける。「この研究は、二次癌を後々発症するリスクが高いであろう患者の同定に向けた重要な第一歩です」と Morton 氏は述べた。「将来はサバイバーの医療をもっと効果的に一人ひとりに合わせ、二次癌の負荷を減らせることがわれわれの願いです」。

— Carmen Phillips and Edward R. Winstead

癌研究ハイライト

◆ 携帯電話の使用は、小児や若年者の癌リスクを高めない

7月27日付 Journal of the National Cancer Institute (JNCI) 誌電子版に掲載された報告によると、ヨーロッパの4カ国において実施された、小児および若年者を対象とした携帯電話の使用に関する初めての研究で、脳腫瘍のリスク増加は認められなかったことが明らかになった。

デンマーク、スウェーデン、ノルウェーとスイスの研究者らは、2004～2008年に脳腫瘍と診断された7～19歳の小児および若年者を対象とした、多施設症例対照研究を実施した。スイス熱帯公衆衛生研究所(バーゼル市)の Dr. Denis Aydin 氏率いる研究者らは、脳腫瘍患者352人、健康な対照者646人とその家族らに聞き取り調査を行った。

研究者らは、日常的に携帯電話を使用した子供は、非使用者より脳腫瘍と診断される可能性が高いという統計学上の有意性はなかったと報告した。加えて、5年以上携帯電話を使用していた子供の脳腫瘍の発症リスクも統計学上有意性はなかった。また、通常、携帯電話でもっとも高値の放射線(電磁波)曝露を受ける部分においても、脳腫瘍のリスク増加が認められなかった。

一部の子供については、携帯電話会社からのデータを得ることもできた。これらの子供では、家族が携帯電話

を利用し始めてから脳腫瘍のリスクが増大したが、携帯電話会社に記録されていた携帯電話使用の頻度と関連は認められなかったという。

以前の疫学調査で、成人では、携帯電話の使用と脳腫瘍の相対的なリスク増加は認められていない。今回の調査は、小児や若年者の発達段階にある脳や神経システムは、潜在的に携帯電話の使用による健康被害をより受けやすいかもしれないという懸念に対処したものであった。

「脳腫瘍の傾向と携帯電話の使用の監視を継続する」と、NCIの癌疫学・遺伝学部門のチーフである Dr. Martha Linet 氏は述べた。「他の現在進行中の研究には、米国毒性プログラムによるげっ歯類に対する携帯電話周波数の曝露の大規模調査、ヨーロッパ5カ国における携帯電話使用者25万人を対象とする前向き研究、脳腫瘍と診断された10～24歳の青年2,000人と同数の対照者を比較する13カ国における症例対照研究などがある」。

関連記事:「携帯電話と癌リスク—Dr. Martha Linet 氏との対話」

◆ マンモグラフィ読影のコンピュータシステムは、癌検出の向上に繋がらない

マンモグラフィ上の疑わしい箇所を鑑別する放射線科医を補助するために、高価なコンピュータシステムが作られ広く利用されているが、乳癌の検出には役に立たないかもしれないことが、新たな研究で示唆された。カリフォルニア大学デービス校の Dr. Joshua J. Fenton 氏が率いたこの研究の結果は、7月27日付 Journal of the National Cancer Institute (JNCI) 誌電子版に掲載された。

米国内のコンピュータ支援診断 (CAD) の成績を判定するための初めての大規模臨床試験の結果、この技術は浸潤性乳癌検出の改善にはつながらなかった。この知見は、1998～2006年に乳癌サーベイランス・コンソーシアムの参加施設に入院した女性約684,000人および160万以上の乳房写真のデータを基にしたものであった。

CADシステムは、米国内で行われるほとんどのマンモグラフィ読影の読影で役立っているが、メディケア公的保険に対する直接の費用は年間30万ドルを超えていると筆者らは指摘した。米国食品医薬品局は、限られたデータに基づき1998年にこのCAD技術を承認し、メディケアはその直後より支払いを開始した。

2007年に、住民を対象とした集団ベースの解析研究の中間結果が発表された。当時は、CADを使用した場合の偽陽性率は、CADを使わずに放射線科医によるマンモグラフィの読影の偽陽性率より有意に高いことが明

らかとなった。

最新の解析データは、2007年の中間報告で評価されたデータのほぼ2倍であったが、結論は基本的に同じであった。JNCI誌の編集者の要約によると、マンモグラフィ読影の読影にCADを使用することの健康に対する恩恵は、「未だ明確でなく、そして、このデータは、一連の費用は潜在的利益を上回るかもしれないことを示唆している」。

CAD技術が一般的である理由は、一つにはマンモグラフィ装置にCADが組み込まれているためであり、これは米国内で増加しつつある。さらに別な理由として、メディケア診療報酬からの奨励金があると、テキサス大学MDアンダーソンがんセンターの Dr. Donald Berry 氏は付随論説で指摘した。

研究者と装置の製造会社は、システム改良のための研究をするべきであると、Berry氏は続けた。「しかし、これは試験的設定で起きるべきことであって、有益よりも有害であるかもしれない技術を何百万人もの女性に実施すべきではない。その一方で、経済的な動機は、CADシステム利用の増加をあおるかもしれない」。

関連記事:「マンモグラフィ調査によりCAD(コンピュータ読影支援システム)を評価」

◆ 高い乳腺密度は、癌リスクの増加と高悪性度腫瘍に関連する

閉経後の女性を対象とした研究により、乳腺密度(乳腺濃度ともいう)が高いと乳癌リスクが高いこと、さらに、高悪性度の腫瘍を発症する傾向があることも明らかとなった。この知見は、7月27日付 Journal of the National Cancer Institute 誌電子版に掲載された。

脂肪が少なく乳腺と結合組織が多い高濃度の乳腺組織は、乳癌のリスク要因として知られている。そして、高濃度乳腺組織のマンモグラフィ読影は、より難しいことが多い。しかし、乳腺密度の高い女性に特有の乳癌が発症するかどうかは明らかではない。

ハーバード医科大学の研究者らは、1989～2004年の間に乳癌に罹患した1,042人と健康な対照者1,794

人の看護師健康調査のデータを解析した。乳癌患者群の平均乳腺密度は対照群より高かった。乳腺密度が一番高い女性は、乳腺密度が一番低い女性より癌を発症する可能性が3倍以上高かった。

乳腺密度の高さは、非浸潤性腫瘍と非常に強い関連があった。さらに、乳腺密度は、より大きな腫瘍や、高グレードおよびエストロゲン受容体陰性といった悪性度が高い傾向の腫瘍とも関連していた。著者らは、研究上のいくつかの制限を指摘した。もっとも重要なことは、この知見は閉経後女性にのみ適応されるかもしれないことである。

付随論説で、カリフォルニア大学サンフランシスコ校の

Dr. Karla Kerlikowske 氏とフレッドハッチンソンがん研究センターの Dr. Amanda Phipps 氏は、「マスキング効果」(高濃度乳腺組織では、マンモグラフィによる微小腫瘍の検出が妨げられる効果)が、今回認められた高濃度乳腺組織と、大きく悪性度が高い腫瘍との関連性の原因であるかもしれないと示唆した。

さらに両氏は、発現している上皮および間質細胞の数との相互作用のために、高濃度乳腺組織において腫瘍が多く発生するのかもしれないと提唱した。

この結果は、「予後不良と予測される特徴の腫瘍を含め、

生物学的に多様なさまざまな乳癌タイプにおいて、乳腺密度は重要なリスク因子である」ことを示唆していると、論説者は記している。「乳癌のすべてのタイプ、特にエストロゲン受容体陰性において乳腺密度との関連性の大きさを考慮すれば、全てのタイプの腫瘍で乳腺密度をリスク予測因子に含めるべきである」と結論づけた。

関連記事:「[マンモグラフィの乳腺密度と癌リスク](#)」

◆ 遺伝子研究により非ホジキンリンパ腫治療に糸口

クロマチンの正常な DNA パッケージング(クロモソーム内のタンパク質-DNA 複合体形成機構)を破壊する遺伝子変異がある種の**非ホジキンリンパ腫**(NHL)に共通して認められ、その疾患群における病因となっている可能性が、新たな研究により示唆された。その研究は、クロマチンリモデリングと呼ばれる過程における DNA パッケージングの適切な制御が、癌では崩壊している可能性を示唆する近年増えつつある研究報告を支持するものであった。

7月27日付 Nature 誌電子版の BC (ブリティッシュ・コロombia) 癌協会(バンクーバー)の Dr. Marco Marra 氏とその共同研究者らの**報告**によると、これらの変異に関する知見にもとづいて非ホジキンリンパ腫の治療戦略を立てることが可能であることが述べられた。

NHL の生物学的機構をさらに明らかにするため、彼らは 2 種のもっとも一般的な NHL であるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者 13 人および濾胞性リンパ腫患者 1 人を対象にゲノム塩基配列解析を実施した。またさらに NHL 患者 113 人の遺伝子変異を調査した結果、癌の発症に関与する可能性のある再発性突然変異を有する 26 個の遺伝子を同定した。

もっとも頻繁に変異が認められたタンパク質群をコードする 5 個の遺伝子は、ヒストンの化学的修飾に関与するものであり、DNA をパッケージングするクロマチンタンパク質である。ヒストンの修飾が起こると、クロマチンの DNA パッケージングが緩められ遺伝子発現が促進される。一方、ヒストンが脱修飾されると、DNA パッケージングがより高度に凝縮され遺伝子発現が抑制される。このようにヒストン修飾に関与するタンパクがゲノム全体の遺伝子活性を変化させることができる。

その 5 個の遺伝子のひとつである MLL2 の変異は、濾胞性リンパ腫患者の 89% に認められ、NHL 患者にもっとも頻発する変異遺伝子のひとつである。著者らは、他の癌種でも同様にこの遺伝子が変異していることに着目し、MLL2 タンパクが一般的に腫瘍形成の抑制に関与している可能性がある」と指摘している。

著者らが注目した 2 番目に変異が頻発した遺伝子である MEF2B は、今まで癌との関連性が認められなかったが、この遺伝子の変異パターンは既知の他の癌関連遺伝子に認められた変異パターンと類似している。これらの結果から、彼らはヒストン修飾に関与する遺伝子変異がある種の NHL の発症における主要現象である可能性がある」と結論づけた。

これらの結果から NHL のヒストン関連遺伝子変異の最近の報告が確認され、拡張された。(参考文献 1、2)。同様の遺伝子変異は**腎臓癌の形成および小児の癌である髄芽腫**にもみられる。ヒストン修飾などの細胞内のエピジェネティックな変化に逆行する作用を有する薬剤の投与が可能であるが、最近同定された変異と癌との関連性は明確ではないと警告する研究者もいる。

「この研究は、今まで誰もこれらの疾患に関与するとは考えられたことのなかった遺伝子のリストを研究者らに提示し、極めて多数の新しい道を開いた」と筆頭著者である BC 癌協会の Ryan Morin 氏は語った。そして特定の変異に限られたある種の NHL 亜型にのみ認められることから、その変化を確認できれば、医師がその疾患を診断し、最適の治療法を選択するのに役立つはずであると彼はつけ加えた。

◆ 頭頸部扁平上皮癌の複雑な遺伝特性が明らかに

2つの独立した多施設研究チームにより、最も高頻度の頭頸部の癌種である頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)に関連する未知の遺伝子欠失が多数同定された。研究者らは、数十人もの患者の組織検体を用いてDNAのタンパク質をコードしている全領域(エキソーム)の配列を決定し、その結果が7月28日付 Science 誌電子版に2報の論文として掲載された(参考文献3、4)。

本研究は MIT(マサチューセッツ工科大学)とハーバード大学の共同施設であるブロード研究所、ピッツバーグ大学癌研究所、ジョンズホプキンス大学キンメルがんセンターおよびテキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの研究者らの主導により実施された。

喫煙、アルコールの過剰摂取、**ヒトパピローマウイルス(HPV)**の感染は、HNSCC のリスク因子として知られ、口腔咽頭部に発生する癌に関与している。多くの種の HNSCC では、5年生存率は、過去40年でほとんど改善されていない。

HNSCC の発症に関与していると思われる欠失遺伝子や変異遺伝子を探索するために、研究者らは、腫瘍組織の全エキソーム配列と同一患者から得たそれらに相当する正常細胞のエキソーム配列を比較した。両研究チームは、最も高頻度に認められる遺伝子異常である TP53 腫瘍抑制遺伝子内の変異など、これまでも HNSCC に関与するとされていた遺伝子異常を同定した。

また、両チームは HNSCC の想定外の遺伝子変異も多数同定した。もっとも特筆すべきは NOTCH1 遺伝子内および扁平上皮細胞分化(より未成熟で細胞分裂速度の速い、特殊な扁平上皮細胞へと成熟する細

胞による過程)に関与するその他の遺伝子群内に認められた。

「分化の段階、つまり腫瘍細胞の**グレード**と、HNSCC の臨床的な予後因子は必ずしも一致するわけではない」と2報の論文うちの一方の研究統括著者である、ピッツバーグ大学の Dr. Jennifer Grandis 氏は述べた。「ゆえに、細胞分化に関与するような一連の遺伝子に変異が見つかったことは驚きである」。

両研究から、HPV 陰性腫瘍よりも HPV 陽性腫瘍の方が遺伝子変異がかなり少なく、HPV 陽性 HNSCC の方が予後が良好であるという考えを裏づけるものであり、別々の疾患としてそれぞれに異なる治療を行う必要性を示す。

このような集学的共同研究によって「はじめて頭頸部癌の複雑な生物学を理解できるようになる」と Grandis 氏は述べた。「これはひとつの疾患ではないのは明らかだ。顕微鏡下では同一のものに見えても、これは複数の疾患なのである」。

「確かに、慎重ながら楽観的というわけにはいかないが、HNSCC のような生物学的複雑性を模索することによって、最終的には新規の治療標的が明らかになるだろうと確信している」と、Grandis 氏は述べた。

「私たちはまだこれらの遺伝子発見の小さな一歩を踏み出したばかりである」と Grandis 氏は続けた。次のもっとも大事な段階は、腫瘍形成をおこす変異群の部分集合を同定し、それらを標的化する方法を発見することである。「患者の腫瘍が目の前にあり、私たちに語りかけていることはわかる。でも言っている内容を理解できるかどうかは別の問題である」。

その他の医学誌発表—あるタイプの脳腫瘍に主要な遺伝子変異を発見

研究者らは、成人の脳腫瘍として2番目に多い乏突起膠腫の形成に重要な役割を果たす2個の遺伝子内の変異を同定した。

8月4日付 Science 誌電子版に掲載された本研究において、ジョンズホプキンス大学キンメルがんセンターの Dr. Chettan Bettegowda 氏と共同研究者らは、7検体の乏突起膠腫を対象にエキソーム(DNAのタンパク質コードする部位全体)の配列を決定し、2つの遺伝子 CIC と FUBP1 の変異が高頻度に見られたことを報告した。彼らはさらに27検体の乏突起膠腫を対象に配列決定を行い、その2つの遺伝子が高頻度に変異していることを再確認した。その遺伝子変異パターンはよくみられる腫瘍抑制遺伝子と一致していた。

「われわれが腫瘍の大部分で変異する遺伝子を検出したときはいつも、発生や腫瘍の生物学的機能に重

要な遺伝子によって制御される経路と考えられる」と共著者である Dr. Nickolas Papadopolos 氏はニューズリリースで述べた。

その遺伝子の変異状態が予後判定に利用できるのか、その遺伝子を治療標的にできるのかを決定するにはさらに研究が必要であると Bettgowda 氏は述べている。

スポットライト

■ 前立腺癌に対するロボット手術が増加

米国食品医薬品局 (FDA) が、初めて腹部手術および骨盤手術に対するロボット手術システムを承認してから 11 年間で、その使用は飛躍的に増加している。現在、ダヴィンチ手術システムは、米国において施行される根治的前立腺全摘除術 5 件中 4 件において使用されるに至っている。このロボットシステムは、婦人科癌や頭頸部癌など、前立腺癌以外の癌治療にもますます使用されるようになってきている。ダヴィンチの製造業者である Intuitive Surgical 社によると、米国内の病院で 1,000 台以上のロボットシステムが導入されているという。

最近の研究では、ロボット前立腺全摘除術が優勢であるこの状況は、非常に多くの影響をもたらしていることが示唆されている。すなわち、前立腺癌患者がロボットシステムを導入している病院に大量に移動し、年々、前立腺全摘除術の施行数が全体として増加しているのである。後者に関しては、前立腺癌の罹患率が若干減少しているのと同時に起こっているため、ある種の懸念をもたらしている。

いかにしてロボット前立腺全摘除術がこれほど急速に増加したのか、そして患者と医療制度にとってどういう意味を持つのかは、いまだ研究中であり、議論されている点である。しかしながら、この変化は、前立腺癌の手術療法を永続的に変容させたようだ、とニューヨーク市マウントサイナイ医療センター泌尿器外科医の Dr. Hugh Lavery 氏は見ている。

「従来の開腹手術および腹腔鏡下での手術は、陰を潜めてしまっているように思います」と Lavery 氏は言う。入手可能なデータによれば、患者や外科医らはロボット手術を「強く求めている」ことが示唆されており、実際そうなりつつある。

人々の興味を引きつけるテクノロジーと魅了される支持者

インターネットの検索エンジンで「ロボット手術 前立腺癌」と入力してみると、ロボット手術を受けた患者による称賛に満ちた証言、手術機器ダヴィンチを用いて腹腔内を移動しながら組織の縫合、切断、脂肪除去などを見せる動画が出てくることが多い。これらの動画では、外科医は部屋の反対側におり、頭を制御盤 (コンソール) にうずめて、ロボットの制御装置を手にししながら、手術野を鮮明かつ立体画像で映し出すカメラの補助のもとに機器を操作している。[\(ロボットシステムの詳しい作動の仕方はこちら\)](#)

インターネット上の動画は、個々の病院およびロボットシステム製造業者によるマーケティング・キャンペーンの一環にすぎない。400 病院のホームページを対象とした調査結果が 5 月にオンライン掲載された。それによると全体の 37% がホームページ上でロボット手術を取り上げており、61% がロボットの製造業者による文章を転載、また 3 分の 1 近くのサイトで、ロボット手術により癌のコントロールの改善につながるとい旨が書かれていたことがわかった。

「テクノロジーの発展が、よりよい治療に結びつく関連づける傾向にあります」と主任研究医師の Dr. Marty Makary 氏 (ジョンズホプキンス大学) は説明する。

Makary 氏は、複雑な臓器手術を含む手術の多くを腹腔鏡下で実施しているという。ロボットでは十分な触覚フィードバックが得られず、手術時間が長くなると考えるためである。しかし、複数の研究者らによれば、従来の腹腔鏡下手術は高度な技術が必要と考えられており、現在では前立腺全摘除術に用いられることはまれである。ある概算では、米国における腹腔鏡下での

前立腺摘除術数は、毎年、全体の1%にも満たないという数字が出ている。

ロボットを使用した前立腺摘除術を受けたいがために、患者が受診してくることもよくあると、Dr. William Lowrance氏(ユタ大学ハンツマン癌研究所・泌尿器癌専門医)は述べる。ロボット手術に関して「インターネット上の情報や、良好な治療成績を得た友達や親戚からの情報によるものでしょう」と説明する。Lowrance氏が実施する前立腺摘除例のうち約70%は、ダヴィンチを用いて実施している。

患者同士のロコミとロボット手術が低侵襲であるという事実が、ロボット手術が注目される2大要素となっている、と年間600件近いロボット前立腺全摘除術を施行するDr. Ash Tewari氏(ニューヨーク・プレズビテリアン病院／ワイルコーネル医療センター前立腺癌研究所所長)は言う。

外科医がロボット手術の技術を習熟するのは、かなり困難であることがいくつかの研究で実証されている。しかし、Dr. Warner K. Huh氏(アラバマ大学バーミングハム総合癌研究所・婦人科癌専門医・外科医)によれば、ロボットは多くの低侵襲手術の施行を容易にするという。

「外科医の多くは、ロボットの使用によって低侵襲手術がより効率的かつ安全に施行できると感じており、それが急増の大きな理由であると思います」とHuh氏は述べる。

ロボット手術の増加は、単なるマーケティング現象にとどまらないとTewari氏は認めている。「多くの科学的根拠に支えられたものであり、われわれはこの分野をよりよいものへと発展させ、ロボット手術の宣伝以上のものになりたいと考えています」と同氏は述べている。

今日までの科学的根拠

今日までの諸研究によれば、ロボット手術が、出血量の点で、従来の腹腔鏡下手術に匹敵し、出血量および入院期間の点で開腹手術よりも優れているということに異論はないようである。手術後の回復期間も、ロボット手術の方が開腹手術よりも短いとみられる。

しかし、癌のコントロール、排尿のコントロールおよび性的機能という3つの大きな転帰に関してはどの方法が他よりも優れているのか、はっきりとした答えがまだ存在しないとLowrance氏は指摘する。

複数の手術方法を比較する大規模ランダム化臨床試

験を実施することは、現時点では不可能とみられる。コーネル大学で、Tewari氏はロボット前立腺全摘除術と開腹手術を比較する試験実施の承認を得たことがある。しかし、この試験は実現されることはなかった。ロボットなしでの手術にランダムに振り分けられることを望む患者が十分にいないため、と同氏は言う。

また、ランダム化試験では十分な情報が得られない可能性さえある。「開腹手術を施行する外科医の多くは優れた成績を上げているので、これ以上の成績を上げることは難しいかもしれません」とLavery氏は述べる。「いずれの手術でも熟達した外科医が行うのであれば、優れた結果が得られることとなるでしょう」。

「ロボット時代」のピーク?

全米各地で手術用ダヴィンチシステムの使用が目覚ましく、急速に増加していることは、国民レベルで影響を与えたと思われる。3月に開催された米国泌尿器科学会年次総会でLavery氏が発表した試験結果によると、1997年から2004年にかけて米国で施行された前立腺全摘除術の数は、年間約60,000件と一定した数であることが明らかになった。

しかし、2005年から2008年、Lavery氏らはこの時代を初期の「ロボット時代」と呼んでいるが、前立腺全摘除術およびロボット手術の件数が急増した。前立腺全摘除術の件数は2008年にはおおよそ88,000件に増加し、ロボット手術の件数は2004年に約9,000件であったのが、2008年には約58,000件に跳ね上がった。

近年、狭い地理的地域を調べた2つの異なる分析が行われ、一方の試験はニューヨーク、ニュージャージーおよびペンシルベニアで、もう一方はウィスコンシンで調査がなされたが、同様の結果であった。しかし、この他にも明らかになったことがある。ロボットを所有している病院では、根治的前立腺全摘除術の施行数が有意に増加していた。同時に、ロボットを所有していない病院では、同手術の施行数が減少していたのである。

「全体的な結果としては、科学技術が引き金となって集団規模で突然起こった一極化を表しており、これは過去に例をみないものです」とニューヨーク、ニュージャージーおよびペンシルベニアの試験を実施したDr. Karyn Stitzenberg氏(ノースカロライナ大学腫瘍外科)らは書いている。手術以外の治療法(監視療法を含む)を本来強く勧められる患者が、代わりに手術を選択していることを、手術施行数の増加が意味しているのかどうかは「推測に過ぎない」とLowrance氏は

述べた。

「個人的な見解ですが、概して根治的前立腺全摘除術の施行率はピークを迎えており、下降傾向をたどるのではないかというふうに感じます」と同氏は述べる。その理由の一部として、限局性低リスク前立腺癌男性に対する**監視療法への注目が高まっている**ことが挙げられる。

コスト面での影響は不明

もう一方の不確かな側面とは、この極めて高価な技術の使用増加によって、何らかの経済的影響が起こらないのかという点である。病院側は、ロボットを使用した手術を施行しても、非常に多くの追加費用がかかるにもかかわらず、費用が余分に支払われるわけではない。

ロボット自体の費用はどこであっても、120 万ドルから170 万ドルかかる(しかも多くの病院では複数台所有している)、必要な年間メンテナンス契約は約 15 万ドルであり、ロボットを 1 回使用するごとに使い捨て器具の費用が 2,000 ドルかかる。研究によれば、ロボットを使用した場合、手術を 1 回施行するごとに追加される費用は、実に 4,800 ドルにのぼる可能性があることが示唆されている。

しかし、入院期間が減少し、輸血の必要が少なくなれば、これらの費用の一部は補うことができるかもしれない。実際、Lowrance 氏らが近刊で発表する研究データによると、メディケア患者群を対象に、さまざまな要因で補正し、ロボットの固定費用を除外した後のロボット前立腺全摘除術+次年度に必要な医療費は、開腹手術+次年度の治療にかかる費用と差がなかつ

た。

Lavery 氏によれば、ダヴィンチの他に FDA による承認を得ている手術用ロボットは現在ないが、少なくとも 2 社が同様のロボットシステムを開発しており、最終的にはダヴィンチの競合品となりうるという。そうすれば、これまでより費用を抑えることができるであろう。

ロボット前立腺全摘除術の極端な一極化は、両刃の剣であると Stitzenberg 氏らは結論づけた。多くの試験では、手術の件数が多ければ治療成績がよくなることを示しており、すなわち前立腺全摘除術を施行する施設数が少なくなれば、治療の全体的な質は改善される可能性があることが示唆される。しかし、一極化は、特に地方では、市場の力により手術ができる外科医が制限されてしまい、治療へのアクセスが不足してしまうのではないかと不安もまた高まる。

ロボット前立腺全摘除術の急速な成長は、医学分野における科学技術の役割についてという大きな議論と置き換えると、Lowrance 氏は確信している。例えば、ロボット手術より何万ドルもの費用が余分にかかる**強度変調放射線治療**と**陽子線治療**は、いずれも従来の**放射線療法**よりも良好な治療成績は得られていないにもかかわらず、限局性前立腺癌の治療として人気を集めるようになっている。

「大きな問題は、新しい科学技術の取り込みおよびその費用と、それがもたらす(臨床上の)付加価値とのバランスをどう取っていくかです。こうした試験を実施するのは困難ですが、(新しい科学技術に)常に価値があるのかを問い続けなくてはなりません」。

— Carmen Phillips

前立腺だけではない: 婦人科癌にもロボット手術が浸透している

従来の腹腔鏡下での低侵襲手術は、20 年にわたって婦人科癌に対する一般的な治療となっていると Dr. Warner Huh 氏(アラバマ大学バーミングハム総合癌研究所)は述べる。しかし、多くの外科医はロボット手術に切り替えている。特にロボット手術は、肥満女性に対する重大な新しい選択肢となっていると、Huh 氏は述べる。従来の腹腔鏡下での手術では、肥満女性に対しては施行できないことがよくあるため、ロボット手術が出てくる前はこうした患者は、概して、開腹手術を受けなくてはならなかった。

「肥満女性に対する開腹手術は、困難を極めるものです」と同氏は言う。「中には、切開に関連して、ひどい合併症を起こすこともありました」。

アラバマ州は、肥満率が米国内で最も高い州の一つであり、多くの女性にとって、ロボット手術は臨床上、重要な新しい選択肢となっている。同氏によれば、肥満患者に対する開腹手術後の平均入院期間は 4~5 日であったという。現在は、ロボット手術を施行した場合、平均入院期間は 24 時間以内であることも少なくない。合併症の発症率は、開腹手術では 5~10%程度だったのが、ロボット手術では 1~2%に低下した。

「病的肥満女性に対する、これらの疾患の治療方法が一変しました」と Huh 氏は語る。

ここ 10 年における前立腺癌治療に対するロボット手術の華々しい成長は、子宮頸癌および子宮内膜癌等の婦人科癌治療に対するものとよく似ている。(婦人科癌へのロボット手術は、通常子宮切除の際に施行され、リンパ節切除を伴うこともある。)

【上段画像下キャプション訳】

NCI 泌尿器腫瘍科の Dr. Peter Pinto 氏と Dr. Gennady Bratslavsky 氏が、前立腺全摘除術を受ける患者に対して、ダヴィンチ手術システムで手術を施行する準備をしているところ

(写真提供: Bill Branson 氏、NIH)

【下段画像下キャプション訳】

Dr. Peter Pinto 氏が低浸襲前立腺手術を施行するため、ダヴィンチロボットの制御盤(コンソール)に座っているところ

(写真提供: Bill Branson 氏、NIH)

[画像原文参照]

クローズアップ

■ 乳癌検診個別化の新たな指針

2009 年 11 月に発表された米国予防医療作業部会 (USPSTF) の乳癌検診に関する推奨の最新改訂は、多くの女性と担当医の間に混乱を巻き起こした。

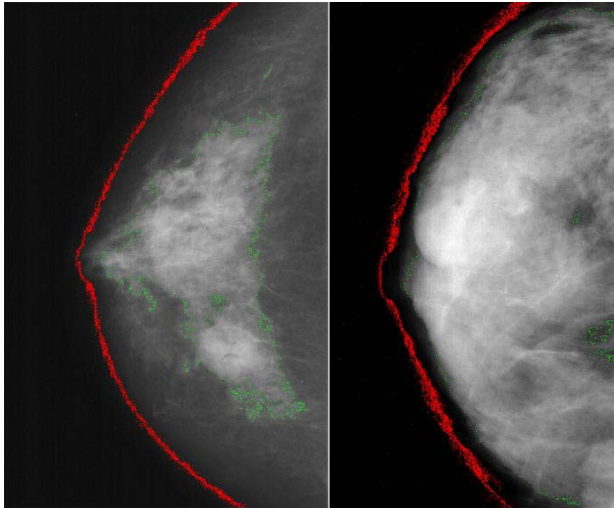
この推奨に加えられた最も重要な変更は、小さいものであったが影響は大きかった。40 歳以上のすべての女性に定期的なマンモグラフィを実施するのではなく、50 歳未満の検診は「個別に判断し、患者の状況を考慮すべきである」とされた。

「推奨は、50 歳未満の女性はマンモグラフィ検診を受診すべきではないという意味に広く解釈されましたが、それは委員会の意図とは異なっており、あまりよい方策とはいえません」とアリゾナ州立大学の生物医学情報学の教授で、2009 年の発表時に USPSTF の副委員長であった Dr. Diana Petitti 氏はいう。「残念なことに、40 代の女性に『定期的なマンモグラフィ検診を推奨しない』という文言がひとり歩きしてしまったのです」。

「医師や女性たちには、個々人のリスク因子を総合的に判断して方針を決めるよう強調してきました」と Petitti 氏は説明する。このアプローチをとる上で以前から障害となってきたのが、個々の患者の乳癌リスク予測に利用できる指針がないことである。

個人のリスク因子の影響

先月 Annals of Internal Medicine 誌に発表された研究では、ミネソタ州パークニコレット医療サービス (Park Nicollet Health Services) の Dr. John Schousboe 氏率いる研究者グループが、既知のリスク要因に基づいてグループ分けした女性に対するマンモグラフィ検診の健康上の利益と費用対効果を調査した。その結果、乳腺密度は、早期の検診から利益を得る可能性のある人を示す重大な指標であることがわかった。



脂肪の多い乳房と乳腺密度の高い乳房のマンモグラフィ画像

脂肪の多い乳房（左側）と乳腺密度の高い乳房（右側）のマンモグラフィ画像。高密度組織の領域が広いとマンモグラフィでは白く映り、腫瘍を覆い隠して検出を難しくする

「われわれは、[USPSTF のガイドラインを]単に改定するに留まらず、現在わかっている事実に基づいて個人のリスク評価を行う方法に関する指針を策定しようとしました」と Schousboe 氏はいう。

Schousboe 氏らは、SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) データベースから年齢別の乳癌発症率および死亡率データ、乳癌サーベイランス・コンソーシアムのマンモグラフィ検診で検出された乳癌および偽陽性結果のデータを収集した。乳癌サーベイランス・コンソーシアムは、NCI の癌制御・人口学部門 (DCCPS) が 15 年以上にわたって資金提供をしているプロジェクトである。また、Schousboe 氏らは、スウェーデンのデータベースから乳癌診断後の QOL の変化に関するデータも取り入れた。

Schousboe 氏らはこの情報から、40~49 歳、50~59 歳、60~69 歳、70~79 歳の女性に、毎年、2 年ごと(2 年に 1 度)、3 年ごと、4 年ごとにマンモグラフィ検診を実施する場合の健康上の利益と生涯コストを調べるモデルを構築した。各年齢グループ内で、乳腺密度、乳房生検の受診歴、乳癌の家族歴という既知のリスク要因に基づいて予測を改良した。乳腺密度は、放射線科医によって乳房画像報告データベースシステム (BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System) を用いた臨床診療で報告されている。BI-RADS では、女性の乳腺組織を最も密度の低い 1 から最も密度の高い 4 までの 4 つのカテゴリに分類する。

40~49 歳の女性で、乳腺密度が低く (BI-RADS のカテゴリ 1 または 2)、他のリスク因子がない場合、2

年ごとのマンモグラフィ検診の費用対効果は高くない。これに対し、40~49 歳の女性で、乳腺密度が高い (BI-RADS カテゴリ 3~4) か平均的 (BI-RADS カテゴリ 2) で、乳癌の家族歴と乳房生検の受診歴がある場合、2 年ごとのマンモグラフィ検診は費用対効果は高い。

自分のリスクを知ることはとても重要です。乳腺密度が有用である理由は、家族歴など他のリスク要因は該当する人が比較的少数だからです。しかし、乳腺密度の高い人は母集団の半数に上り、40~49 歳の女性では半数を超えます。

—Dr. John Schousboe 氏

乳腺密度は比較的年齢の高い女性のリスクにも影響を及ぼすことを新たな知見は示唆した。50~59 歳および 60~69 歳の女性では、BI-RADS のカテゴリ 2、3 または 4 の場合に 2 年ごとのマンモグラフィ検診の費用対効果は高かったが、カテゴリ 1 で他のリスク因子がない場合に費用対効果は高くなかった。このグループの女性には 3~4 年おきにマンモグラフィを受診することを Schousboe 氏らは提案している。

費用対効果は、医師や女性たちがリスクグループ間での検診の健康上の利益を比較するために役立つと DCCPS の応用研究プログラムの副主任である Dr. Rachel Ballard-Barbash 氏は述べる。「予防の領域では、大人数をふるいにかけて、実際にリスクのある比較的少数の人を見つけ出す必要があります。」

「生存年数を 1 年延長させるために非常に高額のコストがかかる場合、総合的な利益は相対的に低く、マイナスの効果が相対的に高いといえます。1 人が利益を得るためにあまりにも多くの人をスクリーニングしなければならないことによって、コストが高くなるのです」と Ballard-Barbash 氏はまとめた。

個人のリスクを知るには

Annals of Internal Medicine 誌の研究の著者らは、40 歳で実施する初回マンモグラフィ検診に基づいて将来の検診を決定することを主張している。「女性は 40 歳でマンモグラフィを受診し、乳腺密度が平均または低く、他の乳癌リスク要因がない場合は 50 歳で再度スクリーニング (乳腺密度の再評価を含む) を実施し、そこから定期的な検診を開始します」。

「自分のリスクを知ることとはとても重要です。乳腺密度が有用である理由は、家族歴など他のリスク要因に該当する人が比較的少数だからです。しかし、乳腺密度の高い人は母集団の半数に上り、40～49歳の女性では半数を超えます」と Schousboe 氏はいう。

「最適な検診方針を決定するために乳腺密度を用いることが可能であるとの知見は刺激的な結果である。なぜなら、**バイオマーカー**開発やリスクの監視、およびリスクに基づく乳癌検診に今後利用できるかもしれない生物学的メカニズムが存在することを示唆しているからである」ロンバルディ総合がんセンターの Dr. Jeanne Mandelblatt 氏は付随の**論評**で述べている。

乳腺密度の背景にある生物学的なメカニズムは十分解明されていないが、Petitti 氏は次のように述べる。「これらは重要な今後の課題ではありますが、[リスクに基づく個別化]開始のための十分な情報は揃ったと考えています。しかし、医師がこの種の情報を伝えることができるかどうかは別の問題です」。

「プライマリケア医に課された時間的な制約が、この伝達を困難にしている」と Schousboe 氏は論評している。女性の医療歴に記録されたリスク情報に基づいて自動的に検診を促す通知を出せるような電子医療記録があれば、過度の仕事を抱える医師の助けになるかもしれないとつけ加えた。

個別化癌検診の今後の展望

Dr. Ballard-Barbash 氏によると、全米のいくつかの研究グループが、乳癌のリスクをスコアに変換できるよう個人情報と家族歴を把握する短い質問票を開発している。

さらに、PROSPR (Population-Based Research Optimizing Screening through Personalized Regimens) と呼ばれる NCI の新しいプログラムでは、既知のリスク要因に基づいて、乳癌、大腸癌、子宮頸癌の検診を個人に合わせて改良する方法を研究する。

個別のリスクに基づいて検診の推奨を改定していくという考え方は、他の医療分野では以前から標準となっていると Ballard-Barbash 氏は説明する。たとえば循環器疾患では、定期的な心疾患検診から利益を受けるであろう高リスク患者を特定するために、フラミンガム・リスクスコアなどのガイドラインが用いられている。「乳癌ではまだ定量的な度数が設定できていません」と Ballard-Barbash 氏は述べている。

個別のリスクに基づいて検診の推奨を改定していくという考え方は、他の医療分野では以前から標準となっています。

Schousboe 氏らの研究と今後 PROSPR から生じる研究は、「非常に大規模な女性の集団から収集したデータに基づくもので、まさにわれわれが必要としている研究なのです。[その種の研究は]どの生物学的特性がリスクに影響を及ぼすのか、特定のタイプの検診から利益を享受する女性としない女性を判別するリスクプロファイルをどのように突き止めるかを明らかにする試みです」と Ballard-Barbash 氏は結論づけている。

—Sharon Reynolds

関連記事:「**高い乳腺密度は、癌リスクの増加と高悪性度腫瘍に関連**」

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ 注目の臨床試験【原文】

「KRAS 変異状態に基づく肺癌標的治療の比較」

KRAS 野生型または変異型の進行非小細胞肺癌における、AZD6244 MEK 阻害剤とエルロチニブのいずれかの単独および併用のランダム化第 II 相試験 (NCI-10-C-0218)。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/080911/page6>

◆ 各分野のトピック【原文】

「トランスレーショナル研究: 分子情報を癌医療に生かす」

NCI トランスレーショナル研究会議 2011 が 7 月 28、29 日にワシントン DC で開催され、800 人以上の研究者、患者支援者、関連企業の代表者、政府関係者が出席した。会議では、癌基礎研究の成果を患者の治療上の利益に転換するスピードを加速することを目的として、分子情報と臨床の融合が模索された。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/080911/page7>

◆ NCI ウェブサイト Cancer.gov 最新情報【原文】

「デザインを一新した HINTS ウェブサイトが公開」

NCI の癌制御・人口学部門が、デザインを新しくした医療情報動向に関する全国調査 (HINTS: Health Information National Trends Survey) を公開した。HINTS は、米国人が健康関連情報をどのように見つけ、利用し、理解しているかの実態を全国から代表者を選んで調査するものである。新しいデザインでは、利用者にとって便利な双方向機能が追加されている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/080911/page8>

◆ その他の情報【原文】

「NCI 所長、タウンホールミーティングにて任期 1 年目の総括」

ミーティングのビデオキャストは <http://videocast.nih.gov/Summary.asp?File=16763> で視聴可能。

「NCI の癌疫学・遺伝学部門 (DCEG) Dr. Chatterjee 氏、統計学の賞を受賞」

「NCI の研究者が NIH ディレクター賞を受賞」

「NCI の癌研究センターの Dr. Gonzalez 氏ら、診断テストの功績で賞を受賞」

「ヒト被験者保護の規定変更に対する意見を募集」

米国政府は、ヒト被験者を含む研究を規制するルールの変更を検討しているが、倫理、安全性、監視などの変更内容に対する意見を一般から求めている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/080911/page9>

『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8月9日号

監修者名（記事順）

寺島 慶太（小児科／テキサス小児病院）

原 文堅（乳腺科／四国がんセンター）

石井 一夫（ゲノム科学／東京農工大学）

榎本 裕（泌尿器科／東京大学医学部附属病院）

上野 直人（乳癌、幹細胞移植／MDアンダーソンがんセンター）

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／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