

座談会 前立腺癌の診断, 治療—その多様性と将来展望

(2000年6月8日(木) 日本泌尿器科学会総会, 於 札幌)

京都大学泌尿器科教授

[司会] 小 川 修

国立がんセンター中央病院病棟部長

薦 巢 賢 一

京都大学泌尿器科助教授

寛 善 行

三重大学第二病理学講座教授

白 石 泰 三

小川 今日「前立腺癌の診断, 治療—その多様性と将来展望」というテーマで3人の先生にお集まり頂きました。

白石先生は三重大学で前立腺の病理を中心に非常に幅広い研究を, また薦巢先生は国立がんセンターで多くの臨床症例を経験されておられます 寛先生は, TICを含めた前立腺癌のコンセンサスを得るための厚生省の研究班を結成されて研究を進めておられます 本日はこの様に非常に活発な活動をされておられる3人の先生方にお話を伺ってきたいと思います。

まず前立腺癌の自然史からですが, 癌が本当に増えているかどうかという事に関してお聞きしたいと思います 白石先生は疫学調査という形で色々研究されておられますが, 日本人の前立腺癌に関する自然史について何か明らかになっている点などございますか。

白石 私どもの所では, 主に剖検時に得られた前立腺でラテント癌の頻度を中心に30年位前から調べていました。当初から1つ困ったなと思っていましたのは, リアルタイムの罹患率, いわゆる臨床癌の頻度がなかなか現れて来ないという事です。特に世界的なレベルで比較を行おうとしますと, 新しいデータが少なく, かなり遅れてから出てきます その様な背景がありますが, 実感としてはやはり前立腺癌は実際に増えているのではないかと考えています 例えば前立腺の生検標本が増えたという事もありますし, もう1つは, 特に1985年以降の剖検例で見えますと実際にラテント癌の頻度が増えている事が挙げられます 死亡時に見つかる癌ですので臨床的な癌とは少し意味は違いますが, 前立腺癌の自然史の中では比較的初期の癌をラテント癌と考えております。そうしますと, 発癌過程における初期段階の癌の頻度が, この20~30年の間に各年代層で10%位増えています その辺りを念頭に置きますと, 臨床癌も今後ますます増えていくのではないかと考えています



小川 臨床の方から薦巢先生いかがですか。

薦巢 実感として確実に増えています 1990年前後の外来の患者数で最も多かったのが膀胱癌でしたが, 1992年頃から入れ替わってきており現在では最も頻度の高い癌が前立腺癌になっています

白石先生の発言に関連して, 何故前立腺癌が増えているかについて考えますと, 一因としてPSAによる早期発見が考えられます また, 基本的に潜在癌の頻度から考えても加齢と共に増える癌ですから, 高齢化社会の中で当然増えてくる事が1つです それから同世代でも意識が変わり, しかもPSAという武器ができましたから, 同人口でも比率的にはより多くの人が検診を受けるため当然増えてきます。もう1つは, 同世代でも既に高頻度にラテント癌が出てきているため, その人たちが長生きした場合には今よりは明らかに臨床癌が増えていくといった予測です

白石先生に質問ですが, 同世代で高頻度にラテント癌が増えたといった場合, 単に頻度だけではなくて分化度やサイズはいかがでしょう。実際に分化度やサイズが同世代でも変化してきているとなると, これから先の発見頻度は増々高くなっていくだろうと思います

白石 調べた範囲で言いますと、予想に反して小さな癌が増えております 国際比較をしますと頻度が高い所ほど平均的な腫瘍は大きい。つまり米国人、特に黒人はラテント癌も大きかったのですが、日本人に限り、経時的に年代が新しくなりますと頻度が増え小さな癌が増えたという事です

薦巢 今の日本人の癌は相変わらず潜在癌が増えていくけれど高分化型であるという事ですか。

白石 いいえ、小さいのですが分化度は低いのです。ラテント癌の中では、高分化型よりも中低分化型の方が臨床癌の頻度差をよく反映していると言われており、その点では日本人で増えている癌は中低分化型という事と合致しますが、大きさの点で小さい癌が増えていることは未だ説明が成されていません。

小川 アメリカでは、ここ2〜3年臨床癌の頻度、死亡率とも減ってきています。ただ、PSAのスクリーニングを行っていないイギリス等でも同じような傾向があって、PSAのスクリーニングだけで頻度や死亡率減少を説明するのは無理があるのではと言われていきます 日本でも将来的にはそういう傾向になると予想されるのでしょうか。

薦巢 今、どれ位 PSAのスクリーニングや multiple core biopsy が浸透しているかが問題です。ある程度 maximum に達したら多分プラトーになって少し低下するのではないかと思います 恐らく日本も欧米と同じ傾向が出るのではないですか。

寛 よく PSAのスクリーニングで経済効率がどの位上がるかという事について盛んに研究されていますが、日本でも阿曾先生の行かれた藤枝市などでかなり aggressive にされています PSAのスクリーニングで癌が見つかる頻度ですが、子宮頸癌の smear 細胞診と匹敵するか或いはそれ以上です それだけを見ると効率が良い様に見えます

薦巢 スクリーニングの開始当初はそうなのです 同じ地域で2回目、3回目となるに従いその発見率は下がってきます。同じグループに対して行っていくと、最初は割合に進行した癌が何人か発見され、次からは2回目、3回目のチェックになってきますから本格的に小さな癌の人達の中からのスクリーニングになってきます

寛 先ほど白石先生が言われた事は大変面白いと思ったのですが、中分化型や比較的未分化な顔をしていた癌細胞でもすぐに大きくなる訳ではなくて、何らかの引金がないと一気に大きくはならないのかなという事を感じます

白石 そうですね。増殖のスピードが様ではなく、ゆっくりしている時期と速い時期とまた遅くなったりする時期などがあると思います その切り替えがどの様なメカニズムで行われるのかという点には非常に興

味があります 増殖のスピード、ダイナミックな動きというのが捉えられれば非常に面白いと思います

小川 ラテント癌と臨床癌は、黒人と白人と黄色人種の間でもかなり違うと思うのですが、分子生物学的面からのアプローチでの説明がつくのかどうか、いかがですか。

白石 なかなか一筋縄ではいけないと思いますが、例えば代表的な癌遺伝子の ras などを見ますと、日本の方が遥かに変異の頻度が高いという事があります。ラテント癌では日本の方が進展が速いかといいますがその逆だと思います。臨床癌とラテント癌の頻度を見ますと、米国のハイリスクグループである黒人が白人よりも進展は速いと予想されますが、癌遺伝子に関してそれを裏付けるようなデータは得られておりません。

小川 今年の AUA でも、黒人と白人の癌のどちらの予後が良いとか悪いとか多方面からディスカッションがされていたのですが、生物学的な悪性度では日本人の前立腺癌というのはどうでしょう。転移のある癌の内分泌療法の前調査統計を見ると、私は若干、日本人の方が progression free survival も cause specific survival も良い様な感じがしていますが、そのあたり薦巢先生いかがですか。

薦巢 どうでしょう。そういう比較がないから判らないですね。B2、CとかDになる癌の中で、pathological に見て日本人の癌の方が cribriform、Gleason 分類のパターン3の方が多いという話を神奈川県立がんセンターの原田先生がされていました。私も比較はそんなにした事がないのですが、Mayo Clinic で標本を150人位見せてもらった事がありますが、cribriform が非常に少ないのです 日本人の癌は origin とか進展様式が違うのではないかという印象をちょっと持ちました。アメリカの方が腺癌の高分化と言われる様な microtubular で、そこから低分化になってパラパラと全身に散っていくパターンが圧倒的に多かったです。ホルモンに対する sensitivity が違うのかもしれない。その話を原田先生にしたら先生もそうだとおっしゃいました。

白石 臨床癌において日米間の罹患率と死亡率の差を見てみると、罹患率の差の方が大きく死亡率の差は小さいのです。この事から考えると、臨床癌に限れば日本人の方が biological に悪いのではないかと思っています。前立腺癌でも、内分泌療法が効かなくなって死亡され剖検されたという症例を日米で比較した事があります。骨への転移に関してはあまり差がないか若しくはアメリカの例の方が多様な気がしたのですが、肺や肝臓など臓器への転移は日本人の方が多い。ただ、どうしても国際比較でするので、比較する

際に母集団が同じかどうかというのがいつも問題になります。転移の様式も少し違うのではないかと思います。

小川 病理の話が出ましたので、病理診断の方に話を移していきたいと思います。現在、前立腺癌の組織学的分類には Gleason score や WHO 分類など様々なものがあり、種々の問題点があると思います。臨床サイドから見た問題点というのはどういうものが考えられますでしょうか。

寛 色々あって一概に言うのは難しいのですが、まず現在では Gleason 分類の score で論文を書かないとアクセプトされにくい風潮になっている事があげられます。それで皆、病理の先生に Gleason score で付けて下さいとお願いする様になりました。京都大学でも、この4~5年は Gleason score で付けてばらつきも少なくなってきました。本当に前立腺癌の悪性度が Gleason score に反映されているかどうかという事については、臨床を行っていて少し discrepancy があるのではないかという感じがします。

Gleason score のスコアリングそのものについても、最近 Johns-Hopkins 大学の Epstein らのグループがインターネットでホームページを開設して、スコアリングのトレーニングをやってくれるようになりました。入ってみると、なるほどと初めて理解することもあったのですが、それにしても非常に概念的な感じがして、臨床の立場から言うとしり込みしにくい所もあるのではないかと思います。

白石 日本における Gleason 分類と言いますと2つの問題があると思います。1つは Gleason 分類自体がまだあまり広まっていないという問題。もう1つは、標準化というか再現性というか、誰が付けてもある程度同じ結果が出るかどうかという問題です。ただ、アメリカにおいてもまだ再現性の問題というのがかなり大きく、そういう背景があるから彼らがインターネット上で tutorial (訓練用) のホームページを未だに開いていると聞いています。

小川 病理学会ではこの Gleason 分類の問題に関して何か話題や議論があるのでしょ

白石 病理学会の中で前立腺など泌尿器病理を研究している人がそれほど多くないという事も理由の1つですが、少なくとも前立腺癌の取扱い規約の委員をされておられる様な病理の先生の間では、やはりある程度 Gleason 分類をどうするか、標準化をどうするかという問題意識はあります。今年(2000年)10月に名古屋で国際病理学会が開かれます。その時に、新しく改訂されるであろう前立腺癌の WHO 分類の案が示されると予想されていますので、その全貌を知った上で日本の規約を変えていかなければいけないという動きはあります。ただ、Gleason 分類が WHO 分類に入る

かどうかはまだはっきりしませんので、日本の取扱い規約に Gleason 分類がどこまで含まれていくかという事ははっきりしない所です。

小川 つまり、病理医の educational な面でも日本は米国よりまだ少し遅れていると考えて良いのですか。

白石 正直に言いますと、病理学会において他の臓器に関しても標準化といいますか、education という意味では遅れた面があります。それがこの数年、病理学会においても色々な tutorial なコースが開かれるようになり、その中で前立腺も出てくる様になりましたので状況は急速に変わりつつあると思います。

薦巢 臨床の側で病理の先生方に何を期待するかというと、目の前の患者さんに「あなたの癌はこういう癌で、こういう質の良し悪しです。ですから、これを踏まえてこういう治療法を考えましょう」という説明をするための拠り所です。Gleason 分類というのは、元々予後に相関する pathology として開発されたもので、WHO 分類に比べ Gleason 分類が普及したのはこれが臨床経過を反映するかなり有力な基準になったためだと思います。

寛 ただ、その調査をされた時期は患者さんの病気の population が現在とは全然違うように出ているので、それが今大きな問題になってきているのではないかと思います。先生が患者さんの前で説明しなければならぬ圧倒的多数は転移のない患者さんで、そういった患者さんにあなたの将来はこうなるという話をしようとする際、本当に Gleason 分類だけで良いかという事が1つの問題だと思います。

白石 さきほどの Epstein の論文にも書いてありますが、Gleason 分類が出たのは今から30年も前ですから、biopsy が殆ど行われていない頃です。手術で得られた標本を見て所見と予後を比べていましたので、現在の実状とはやはり若干ずれてきています。例えば biopsy 標本での Gleason 分類をどうするかという事には、少し modification が要るのではないかという意見は最近よく出てきます。その evidence を得るためには、スコアリングが標準的な再現性のある手法で行われているという事が前提となります。それがアメリカの現状でもまだ施設によって非常に差があるという事です。少数の pathologist が見て集めたデータはまだ良いと思うのですが、これが幾つかの施設のものを合わせるとなると、データの再現性という事が非常に問題になってきます。

小川 教育を受けた pathologist であれば、ほぼ一致する位の所までもっていけるという感じなのです。

白石 最近、インターネットなどいわゆる画像を簡単に送ったり見たりする事ができるようになりましたので、かなり良くなっているのではないかと思います。

一番良い方法は、学会などで実際にそのコースを受ける事で、セルフトレーニングよりは遥かに良い結果が得られます

小川 病理の先生がここにおられるので、病理側に対する要望など何か他にございますか。

筧 非常に現実的で次元の低い話かもしれませんが、実際には泌尿器科医が3人もいる病院は少なく、surgical pathologist がおられない事が多いので、先生がさきほど言われましたように、必ずしも全ての泌尿器科医が前立腺の pathologist として長けている訳ではないという事も十分有りうる訳です。実際には、数本の生検の所見から、患者の前立腺を取るか取らないかというかなり重要な決定をしなければならないのに、時々本当にこれは癌なのかという事になってしまいます。泌尿器科医として最低限癌か癌でないかというのを見分けなくてはいけないのに、前立腺癌はそこが難しく医師個人のレベルに委ねられます。やはり、病理の先生にもコンサルト出来る様なシステムが本当はあった方が良いと思います。というのは、疾患そのものの頻度が増えたけれども前立腺を診る病理の先生はまだまだそう多くなく、胃癌を診る病理の先生に比べれば遥かに少ないのです。変な話ですが、癌がないのに前立腺癌と診断されている人がかなりいるのではと危惧します

白石 ある意味で Gleason 分類はルールに則れば簡単で、慣れてくればそんなに困らないと思います。それよりは癌か癌でないかの鑑別の方が遥かに難しく、コンサルテーションというのはどうしても必要だと思います。これもさきほど述べた事と重複しますが、病理学会自体が診断病理の方に随分傾きつつありまして、全国のおよび各ブロック単位でコンサルテーションがかなり進む様になりました。この10年間で見ても、個人的にも他の分野でもコンサルテーションが非常に多くなっており、割と気楽に行えるようになりつつあります。そういう意味では、前立腺の生検に関しましてもコンサルテーションをもっと利用されれば良いと思います。

小川 臨床医が、例えば検査会社に検査を依頼し、得られた結果を自分で見てどうもおかしいという時に、臨床医から違う病理医にコンサルトするというのは可能なのですか。

筧 それはどうでしょうか。個人的にきたら白石先生も見られると思いますが、費用の支払面でのシステムが恐らくないと思います。

白石 そういうシステムはないですね。さきほど言いましたコンサルテーションシステムは病理学会で行っています。ですから、想定しているのは病理医と病理医の間のコンサルトです。勿論、結果に関しては最終的な責任はコンサルトを受けた方ではなく、依頼した

方が結果を鑑みて彼の責任で診断します。私自身もコンサルトを受けることもある訳ですが、泌尿器の先生から依頼がある場合と病理の先生から依頼がある場合と2つのケースがありますが、やはり私自身としては病理の方から受ける方が望ましいと思います。

小川 臨床医として、コンサルテーションが必要と判断した時には、前の先生に1回戻って本当にそうなのですかという事を言わないといけないという事です。ね。

白石 万一泌尿器の先生から送られたとしても、そのコンサルトの結果をまた元の病理の先生にも戻して頂けると有難いです。

筧 複数(2, 3人)の病理医がスクリーニングを行って最終チェックをするというシステム、例えば病理医が1人しかいない所でも、近隣の施設でチームを作って、疑わしいものは皆で見て最終レポートを出すなど、そういった作戦は今のところ考慮されていないのですか。

白石 全例においてそれをやっている所はないと思います。

筧 Pathologist は自己防衛のために、できたら公式のレポートを書く際、1人で判断して書くよりは何人かのチームで書くというシステムを作っておかないと、もし採取した全割標本で癌が見つからなかった時、前のプレパラートについて疑義があるという事になり、カルテを見せて欲しいとなった場合に、臨床医はそれで責任を殆ど免れて pathologist の判断の責任になると思われます。

白石 全国的に見ると、東の方は診断病理をやっている病理が多くて、1つの病院で複数の病理医がいる病院は結構ありますが、西の方は大学病院以外は1人の病理医が担当している所が殆どです。

筧 そういう人達は、今のコンピュータのネットワークを使って画像だけでも写して、お互いにディスカッションして答えを書くというシステムをオフィシャルに作っておくべきだと思います。

白石 ですから、私ども三重県では毎月1回集まって症例検討会を行っています。また、いわゆる遠隔病理診断、テレパソロジーの装置が県下の病院で10施設位入っています。それを使ってチェックするのは可能ですが、実際に先生が言われるように癌の全症例チェックまでは行っていません。

筧 病院も今はネットワークの時代ですから、病院だけの小さなグループでやらないで、本当に大きな組織で行うという意味で pathology もネットワークで作業する様になっていくでしょうね。

白石 そうですね。例えば同じ町、市に同じ規模の病院が3つ位ある様な所では、病理を含めて検査を1つにまとめれば、病理医もそこに複数置けますが、今は

各病院に1人ずつ3人ばらばらです。まとめてしまうという事も話としてはありますがまだ具体的な検討には到っていません。

小川 病理診断の話題は面白くてきりがありませんが、次に治療に話を移していきたいと思います。

前立腺癌の治療は非常に多様になってきました。Watchful waiting から放射線, それもブラキセラピーから外照射, 手術も open surgery から腹腔鏡という様に非常に多岐に渡った治療が考えられる様になりました。それらに対応してわれわれも色々な事を考えて治療を選択しないといけない時代になってきました。何を考えながら治療法を選択していくか, 特に最初は限局性の T_{1c} を含めた Stage B もしくは C に関してどういう治療法選択のポイントがあるのかというお話をお聞きしたいと思います。

薦巢 治療法選択の哲学というか, 最も振り出しの所から感じている事を話したいと思います。1990年代はターニングポイントだったと思います。1980年代に QOL という言葉が出てきて, インフォームドコンセントが出てきたけれどもそれは mature ではありませんでした。しかし, 1990年代に入ってから明らかに癌の治療でインフォームドコンセントが非常に重要な位置を占めたと思います。前立腺癌は治療法の選択肢, つまりオプションが沢山あります。そのオプションの1つ1つに特徴があって, 長所, 短所が随分と違います。非常に複雑多岐な組み合わせが出来るものですから, その中で一体何を選べば良いのかという事が重要になります。時代の流れもあって, 治療法の選択の基本は患者に良く説明をし, 良く理解をして頂きその中で一番納得出来るものを選んで頂くという, それまでの日本の癌治療のスタンスからすると前立腺癌は突拍子もなく変わった癌になったと思います。特に限局癌, 早期癌に関しては明らかにどれをやっても割合長生きする時代ですから, 年齢とか基礎的な健康状態を鑑みて選択することはものすごく難しくなってきました。その中で私は自己選択が基本だと思います。十分な理解の上の自己選択がわれわれにとっては理想なのですが, そうはいかない幾つかの問題もあります。

薦 誰でも, 癌が見つかりましたと言われれば気持ちの良い人はいなくて, 何とかしてくれと思う人もいるでしょう。そういう人を相手に, こんな治療法もあるしこんな治療法もある, とりあえず治療しないでも良いかもしれないなどと言う事は, 一般の医学的知識の少ない患者さんにとってなかなか理解しにくい所があります。なおかつ自己選択という非常に大変な事を患者さんはしなければならぬ時代になって来たという気が今しています。

小川 個々の癌の個性を加味した自然史がまだよく判っていないという所が大きな問題なのだと思います。

す 寛先生は, QOL 調査を非常に積極的にやっておられるのですが, 前立腺癌の QOL に関して先生の研究内容などを少しお話し頂ければと思います。

寛 薦巢先生が言われた様に, 基本的に限局性前立腺癌の患者さんの場合, 今のところ日米でのゴールドスタンダードは前立腺全摘除術であるという事は間違いありません。一方, その他の方法でも結構遜色ない治療成績が出てきているので, 全摘が患者さんの日常生活において精神的にも肉体的にもどれ位影響を与えていくのかを評価するべきであり, これも患者さんに与える情報としては, 個々の腫瘍細胞の情報と同じ位価値のあるものだと思います。では, QOL を評価するための何か良い物差しはあるのかという点, これも診断, 治療の方が先行していて, 特に限局性前立腺癌の患者さんの QOL を測る物差しはまだありませんでした。それで, カリフォルニア大学の Litwin という方たちが開発した UCLA Prostate Cancer Index というのがありまして, それをわれわれの研究に使うと思って日本語版の作成に入りました。大きく分けると尿失禁と勃起機能, 放射線治療の場合の直腸障害に関しての症状自体と, それがどの位患者さんにとって bother になってくるかという2点が中心となります。実は京都大学の賀本先生と independent に訳してみようと試みたのですが, 2人とも同じ様な所で訳しにくい所が出てきてしまいました。例えば変な話ですが, 勃起機能についての所で彼らの質問項目の中には最近1週間の anal insertion に関しての評価があるのですが, 日本人の患者さんに肛門挿入というのを本当に言葉に出して質問紙に書いたらびっくりして逃げってしまうのが目に見えています。これはとてもそのまま日本語には出来ないという事で, その辺の所を適当にぼかしたりして原案を作りました。それを日本語が良く判る MD の方に逆翻訳してもらった上で原作者に問い合わせをし, 最終的にどうにか日本語バージョンの案の様なものが出来ました。今それを妥当性テストにかけている最中です。これが完了すると, さきほどから話が出ている国際比較研究が出来る事になり, 同じ前立腺全摘術を受けていても, アメリカと日本とヨーロッパでは QOL がこういう風に違ったり良かったりというデータがやっと出ます。この UCLA Prostate Cancer Index は幾つかの点では日本人に馴染まない所もありますが, 一応われわれはそれの日本語版を頑張って作っています。

小川 QOL の国際比較というのは, 前々からの非常に大きな課題ですので, 是非お仕事を進めて頂けたらと思います。

薦巢 先生も QOL の国際比較などで何かお仕事をされたとお聞きしていますが。

薦巢 私は患者さんに説明をし, 理解してもらって自

分で選んで頂くというのが大原則だと言いましたが、実は説明するための確かな材料を未だ十分に持っていないというのが問題です。実際にどれ位の大きさの癌がどんな質の悪さの癌がどこにあるかすら本当は判っていないのです。それが、もしある程度病理像として捉えられたとしても、次はこれが果たしてどの治療でどの位の生存が期待出来るのか、それすら判りません。Pathologyとしての存在様式が神様の目で見ても全てが見通せても先の事が判らないし、仮に先が判ったとしても、そのご本人がそれを喜んで受け入れてくれるかどうか判りません。それがQOLの評価という事です。同じ手術を行って同じ様な結果が得られたとしても、その人にとってハッピーだったのかどうかは受ける人の理解や人生設計、その人の描いている人生のイメージからどれだけずれたかによっても異なると思います。その辺の所が判りませんし、それがまた文化によっても違います。

その中の研究として、日本人とブラジル人の比較調査があります。検討したのは、神経温存の前立腺全摘術に対する認識です。対象になった人は、健康な45~70歳までの人で、日本人が約60人、ブラジル人が約115人で平均年齢は殆ど同じです。しかし、宗教と子供の数つまり家族構成は日本人とブラジル人では全然違って、学歴はどちらかというと日本人の方が高学歴です。男の人に質問したのは前立腺全摘術後の寿命と性機能の取引についてです。長生きする代わりに性機能を失うかもしれないが、逆に性機能を温存しようという事に固執した場合にはその分命が目減りするでしょう。どこで妥協しますかという質問をしたところ、妥協点がかなりずれていました。日本人は家族のために長生きしている方が良く、性機能の問題ではないという人が圧倒的に多く出ましたけれども、ブラジル人は性機能を温存する方がずっと大事で、そのために寿命が少し位短くなってもしょうがないという人が多かった。文化的にちょっと違います。同じ手術の中でもそうですから、手術以外でも様々な選択肢があり、その中で失うものと得るものが何であるかを見て妥協点を探す事になります。

つまり、これは個別性の問題だと思います。さきほどお話した様に1990年代何が変わってきたかという、良く説明をしてご本人に選んで頂く。しかも、その選択肢は人によって違うという事です。総合的にどういう選択をするかという文化的な違いとして集合にすると日本人の特徴、ブラジル人の特徴が出るけれども、やはり基本は個別性だと思います。

小川 医師のパターンニティが発揮出来ない所があるという事です。インテリジェンスのある患者さんであればきちんと選択して頂けると思いますが、なかなか理解してもらえない患者さんに関してはわれわれがあ

る程度主導しなければ非常に難しいと思います。

寛 今の患者さんのインテリジェンスと経済的な基盤、それから色々な背景、例えば結婚されてどういう同居家族がいるかという事もQOL調査と一緒に検討しようとしている所ですが、大いに関係あると思います。患者さんには個人的な性格というものがある、日本人ではあまり説明しすぎるのも一つの問題になるんじゃないかと思います。今、小川先生がパターンニティと言われましたが、ある意味では治療する医師の側は、そういう所をはっきりしてあげなくてはならないという気がします。そうでないと、さあこれだけディスプレイしましたので後は自由に選びなさいという事でいくと、日本人は考えすぎてしまう難しさもまたありますね。

小川 内分泌不応癌の治療に進めますが、薦巢先生の所では、内分泌不応癌に対して何かユニークな治療をされていると伺いましたが。

薦巢 私の所では、DC (dendritic cell)、いわゆる樹状細胞を使った免疫療法を10例位経験しておりますが、やはり難しいというのが実感ですね。

寛 樹状細胞をformingしているもの自体がまだ良いものを使っていないみたいですね。

薦巢 Tumour proteinで、何で感作するかというのですが、PAPなのです。PAPでは本当は良くないので、できたらPSAが良いですね。

寛 PSMAというのも良いですね。やはり抗原の研究が進めば、また治療の方も進んでいくと思います。

以前、薦巢先生から伺ったのですが、治療自体は患者さんは随分ケロッとした顔して帰って行かれると聞きました。殊に高齢者の多い前立腺癌の患者さんにはぴったりの全身的な治療だと思います。

薦巢 リスクと云ったらアフェレーシスの体外循環ですね。それに耐えうる循環動態かどうかはリスクになるだけで、一旦それを終えてしまえば少し微熱が出る位で全く問題ないです。1人効いた患者さんがいましたが、あれで効いてくれるのだったら誠に有難いです。

小川 Chemotherapyとか、何か積極的にトライされている治療法はありますか。

薦巢 ずっと試みていないですね。ただ、もう1回考え直しても良いとは思いますが。やはりchemotherapyは病理像次第だと思います。病理像によって、chemotherapy或いはchemo-endocrine therapyで、しかも早期に治療するとかなり良い状況が作れるという可能性のある群がいる様な気がします。あまりresponseは良くないですがホルモン療法だけでも効く低分化型もあるし、その中にchemo-sensitiveのものがある様な気がします。今まできちんと選んで治療していないのではないかと思います。

小川 そうですね。だから、オーダーをちょっと変えてやれば非常に生存期間が延びる様な一群が確かにある様な気がします。分子を使っても良いのですが、それを病理学的に診断できれば一番良いと思います

寛 最初の未治療時の biopsy の所見で endocrine に対する responsiveness も予測できて、抗癌剤に対する感受性に対しても予測できるという所までくると、治療の個別化ができると思います。前立腺癌の基礎研究は研究としては進んできていますが、残念ながら患者さんの予後を図ったりする臨床レベルまで持っていないと思います。

小川 内分泌不応癌の治療を入院で行うとするとかなり QOL を落とすので、なるべく内服薬でという形になりますね。

寛 どうしても治療不応になった患者さんのファーストラインとしては、エストラサイトをベースに、抗癌剤としてビンブラスチンとか VP-16 を組み合わせた治療が一般的に多い様ですね。もう少し QOL を加味して副腎皮質ステロイドを使っていく、或いは個人的にはサイクロホスファミドも結構良く使いますが、水腎症が消えた、いわゆるリンパ節転位が消えたりするケースがあります。しかし、十分満足する程の奏効期間が得られないので、予後考えた場合にはあまり利点がないかもしれません。

小川 それもさきほどの個別性の話と同じだと思います。内分泌不応癌で、その後の化学療法に関しても非常に良く効く患者さんと全然効かない患者さんと、これも個性があります。それを混同するからどの治療法も駄目だという話になってしまいますけれど、きちんと振るい分けることができれば、多分この人はこの治療という形で個別化が出来るのではないかという気はします。不応性のメカニズムに関して、白石先生の所は何か研究されていますか。

白石 ホルモン不応性という事で、乳癌のエストロゲン不応性について検討しておりますが、前立腺の場合ですと androgen receptor の promoter 領域のメチル化に関して少し研究しています。最初に始めたのは培養細胞ですが、ホルモン不応性の培養株ではメチル化が起こるという事は判りました。ただ、男性ホルモンがなくても増殖できるという事をどのように理解するかまで踏み込まないといけないというのが現状です。

小川 そろそろ時間も迫って参りましたので、今後10年また20年先の癌研究に関して、一人一人お話を伺いたいと思います。白石先生は病理の立場で10年先を見越した病理学会の今後と前立腺癌の基礎研究に関して抱負がございましたらお願いします。

白石 前立腺癌の研究という面から申し上げますと、やはり中長期的には各癌の個性を探るという事に尽きると思います。今は基本に戻って材料をきちんと集め

るという所から、もう1回始めなければいけないと思っております。いわゆる日本人の前立腺癌の株細胞なり移植株というのをある程度数を樹立して、そういうデータを基に各癌の個性を見極めたいと思っています。

もう1つ、病理診断に関しましては取りも直さず標準化を進めていかなければいけません。確かに症例が増えている、病気が増えているという事は追い風になったと思います。例えば、胃生検の診断に関しては、それ程地域差があるとかばらつきがあって困るという話はありませんので、数が増えてくればある程度解決されると思います。そういう事を背景に、インターネットや新しいテクノロジーを使って標準化を進めていかないといけないと思っています。

薦 10、20年先はどう考えてもゲノムの話になり私達の手から離れるのではないのでしょうか。ゲノム診断と顕微鏡的診断、放射線学的診断、クリニカルなナチュラルコース、或いは治療に対する response その辺が全て繋がってしまうのではないのでしょうか。そうすると、もう私達の役目は、如何に良いサンプルを採ってくるかだけで後は悲しいかな報告待ちになります。但し、その間には物凄い過程があると思います。先程申し上げましたファクターをお互いにきちんと整理しないとイケません。臨床医は臨床の側できちんと記載して記録していく事です。こういう治療をしたらこういう response があった、こういうナチュラルコースをとったという事を正確にきちんと整理し確認していかないと駄目です。

小川 ゲノムの方で飛躍的に研究を進めていくのとは反対に、臨床医としてはもっと臨床情報をしっかり蓄積して正しく記載するという地道な努力が必要だという事ですね。寛先生、何か班研究を組織しておられる立場から。

寛 前立腺癌の研究というのは、日本人の方も沢山されるようになってきて良い研究が出ていると思います。やはりアメリカ主導というのは間違いのない所で1つの潮流があると思います。ヨーロッパの方はヨーロッパの方で前立腺癌に対する考え方が少し違う様な気もしますし、治療に関しても差があるのは間違いありません。日本人はやはり日本人なりの治療の方法があるだろうし、それはここ10年でどう変わるか、日本人自体の気質も変わるかもしれないです。前立腺癌の最終的なエンドポイントはもちろん治療して治るという事です。これ程共存して行き易い癌も少ないので、そういう点でその国の人達の思想にまで深く関わった病気だと思います。また、少し偏った所がある様に思いますのでなるべく冷静に日本からも情報を発信して、じっくりデータを出して世界に紹介したいと思っています。

小川 寛先生が言われる様に、「日本人の前立腺癌」というのは確かに重要な認識だと思います。日本で日本人を治療しているだけですから「日本人の前立腺癌」というのをしっかり診るという事と、もう1つはアメリカ主導の研究に惑わされずに、追従型ではなく

て本質をついた鋭い研究を続けていけたらと思います。

それでは今日は皆さん、どうも有難うございました。