

<特集「最新の手術テクノロジー」>

## 画像融合ナビゲーションによる 前立腺標的生検と前立腺癌病巣標的化手術

多賀 英人\*, 浮村 理

京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学

### Prostate Targeted Biopsy and Lesion-targeted Surgery of Prostate Cancer with Image Fusion Navigation

Hideto Taga and Osamu Ukimura

*Department of Urology,*

*Kyoto Prefecture University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

「前立腺癌診療ガイドライン」の2016年度版では、限局性前立腺癌に対する新しい治療選択肢の一つとしてfocal therapyがはじめて記載され、続いて、新規改訂される「前立腺癌診療ガイドライン」において、その方向性が明らかになろうとしている。Focal therapyは、前立腺癌病巣のみを治療しながら、正常な前立腺組織や周辺臓器機能を最大限維持することで、制癌性と機能（射精・勃起・排尿）温存とを両立させることを目標としている。近年、multi-parametric MRIにより前立腺癌が一定の信頼度をもって可視化され、加えて、digital技術の発展に伴い画像融合医療技術の進歩により、予後に影響する臨床的に重要な癌病巣（index lesion）を手術野のdigital空間に立体的に把握することができるようになった。前立腺癌手術の新たなテクノロジーは、ロボット支援手術をリードしてきたロボット支援前立腺全摘除術であることは世界に広く認識されているが、我々は、そのさらに次世代の「最新のテクノロジー」として、MRI-visible Lesion Targeted Focal Therapyを研究開発し、世界に先駆けて臨床試験を進めている。今回は限局性前立腺癌におけるfocal therapyの現状と今後の展望について、若干の文献的考察とともに報告する。

キーワード：限局性前立腺癌，局所療法，凍結療法，マイクロ波熱凝固治療。

#### Abstract

The 2016 edition of the “Guidelines for the Management of Prostate Cancer” has first proposed focal therapy as part of the treatment option for localized prostate cancer. The goal of focal therapy is to achieve both cancer control and functional preservation (ejaculation, erection, urinary function) by maximally main-

令和5年6月15日受付 令和5年6月20日受理

\*連絡先 多賀英人 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地

tyagapy@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.132.08.513

taining of the normal prostatic tissues while treating only the sites of cancer lesions with its surgical safety margin. In recent years, with innovation of multi-parametric MRI and advances in digital technology to allow image-fusion, clinically important cancer lesions (index lesions to determine patient's prognosis) can be identified in digitalized surgical space with digital coordinates. Robot-assisted radical prostatectomy, which has led robot-assisted surgery, is widely recognized around the world as a new technology for localized prostate cancer surgery. We have researched and developed "the state-of-the-art technology", in the next-generation, named by MRI-visible Lesion Targeted Focal Therapy, and are proceeding with clinical trials ahead of the rest of the world. In this article, we report on the current status and future prospects of focal therapy in localized prostate cancer.

**Key Words:** Localized prostate cancer, Focal therapy, Cryotherapy, Microwave.

## はじめに

前立腺癌は本邦の男性癌罹患率の第1位で、毎年9万人以上が新規に診断される<sup>1)</sup>。しかし、現状では、前立腺臓器全体の摘出や、ホルモン治療を併用した放射線治療が標準的治療であり、加えて、超高齢者では根治治療でないにもかかわらず高額なホルモン治療を実施されていることが多い日本の特殊な事情がある。限局性前立腺癌の予後は概して良好(Stage 1-3の5年生存率は100%)であることから、現状の侵襲的な治療選択肢による関連合併症を如何に軽減し、男性癌罹患率の第1位である前立腺癌に対する医療費も軽減できるかが、高齢化社会を迎えた日本において解決すべき大きな課題とされている<sup>2)</sup>。特に、限局性前立腺癌の根治的手術法(radical therapy)としては、前立腺を全摘するため、術後に射精は不可能となり、周辺臓器である尿道括約筋、骨盤底筋、勃起神経を含む神経血管束などの周辺組織を損傷する危険性があり、術後の尿失禁や勃起障害が、手術を受けるときの意思決定で大きなハードルとなっている<sup>3)</sup>。そのため、患者への身体的かつ経済的負担を軽減しつつ、腫瘍学的転帰を損なわない新たな治療選択肢の開発が急務である。他の臓器の癌腫では、胃癌や大腸癌の内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)、膀胱癌の経尿道的内視鏡手術、腎癌の経皮的凍結治療など、癌病巣のみを部分的に治療することが標準的な治療となっている。一方で前立腺癌の場合は、90%以上が多巣性(multifocal)であ

るため、前立腺癌の一部のみを治療しても癌の制御は得られないと古くから考えられていた<sup>4)</sup>。しかし、実は、これらの癌だけ治療をしている癌種も、前立腺癌と同様に、時間的・空間的に多発している点では同様である。特に、前立腺癌を早期発見できれば、その予後は、他の癌と比較しても、最も予後の良い癌であり、低侵襲な「癌だけ治療戦略」が最も相応しい臓器であるといっても過言ではない。事実、前立腺癌の予後は、治療すべき臨床的に意義のある前立腺癌病巣(index lesionまたはsignificant cancer)によって規定されうるとの報告が多数あり、癌病巣がmultifocalであってもその中のindex lesionを制御するfocal therapyによって臓器全体治療と同等の予後を得て、生活の質も維持できると考えられている。前立腺癌手術の新たなテクノロジーは、ロボット支援手術をリードしてきたロボット支援前立腺全摘除術であることは世界に広く認識されているが、我々は、そのさらに次世代の「最新のテクノロジー」として、MRI-visible Lesion Targeted Focal Therapyを研究開発し、世界に先駆けて臨床試験を進めている。

## MR-US image fusion targeted biopsyと targeted focal therapy

近年の前立腺MRIおよび画像融合によるナビゲーション下標的生検の進歩により、digital 3次元空間にindex lesionの位置を正確に把握できるようになった。Multiparametric-MRI (mp-MRI)はT2強調、拡散強調、ダイナミック造影

画像を用いて、臨床的に意義のある癌の存在する可能性をPI-RADsとよばれるスコアで点数化し、画像により癌の存在可能性を定量的指標で評価できる<sup>5)</sup>。またmp-MRIの3次元前立腺画像に、超音波(US)の3次元前立腺画像をコンピュータ解析で融合(MR-US image fusion)さ

せ、画像融合によるナビゲーション下に標的の生検を行うことで、従来の系統的(無作為)生検法と比較して、より正確に、標的病変を狙い撃ち生検することができる(図1)<sup>6)</sup>。さらにこのMR-US image fusion targeted biopsyは従来の系統的(無作為)生検法と比較して、significant

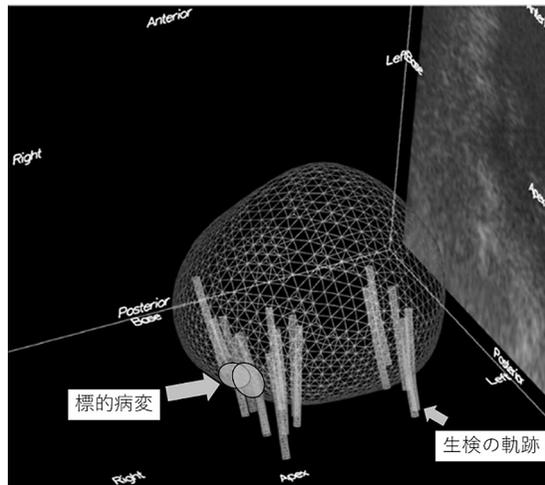


図1 MR-US image fusion targeted biopsy

前立腺(メッシュで囲まれた部分)内の標的病変の位置と実際の生検の軌跡が3Dで表示される。文献<sup>6)</sup>より引用、加筆修正した。

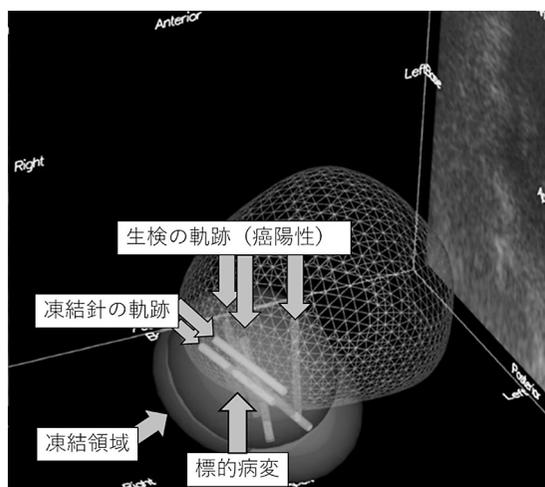


図2 Cryotherapy

凍結領域が生検の軌跡(癌陽性)だけでなく、MRIで確認された標的的病変部を完全に覆っていることがわかる。文献<sup>6)</sup>より引用、加筆修正した。

cancer 検出率に優れ, insignificant cancer の検出を低減する<sup>7)</sup>. これらの生検技術の進歩により, 2022年4月よりMR-US image fusion targeted biopsy は「前立腺針生検法: MRI撮影及び超音波検査融合画像によるもの」として保険適応(D-413-1, 8210点)となった.

Index lesion の digital 3次元空間における位置診断が可能になったことから, その病変を的確に標的化治療しようとする focal therapy が大きく発展した. 癌の digital 3次元空間における位置診断に関して, 浮村らは, Active surveillance 下にある癌患者で, 系統的生検により偶然にサンプリングされたMRIで見えない微小癌陽性であった生検の軌跡を digital 3次元空間に記録する技術を用いて, その癌陽性針生検軌跡内の既知の微小癌病巣を, 時間経過を経た Surveillance においても, その微小癌部分を正確に標的とした Surveillance targeted biopsy が実施可能であり, その結果, 癌の自然史(癌の病理学的な経時的変化)をとらえることができると報告している<sup>8)</sup>. これらの digital 3次元空間の目標を, 正確に穿刺することを可能にした画像融合ナビゲーション(「過去に実施した3次元超音波 digital データ」と「現実の3次元超音波 digital データ」との画像融合)技術の確立により, 針生検の穿刺のみならず, 穿刺術を用いた癌標的化治療と

しての focal therapy により癌病巣を正確に標的化して治療することができる. また focal therapy の目標は, 癌の制御かつ QOL の維持にある. 前立腺周囲には勃起神経を含む神経血管束, 尿道括約筋, 尿道, 膀胱, 直腸が存在する. これら正常組織の機能障害を可能な限り回避し, 勃起機能および射精機能を含む性機能温存, 尿禁制など排尿機能温存や排便機能温存を図ることで, 患者の QOL を維持することに大きな需要・臨床的意義がある. 当院で世界に先駆けて画像誘導下に試行した癌病巣標的化凍結療法の図を示す(図2).

現在 focal therapy は, 凍結手術(cryotherapy), マイクロ波組織凝固法(microwave), 高強度集束超音波療法(HIFU), など様々な方法が試みられている<sup>8)</sup>. また日本においては当院で「前立腺癌病巣標的化凍結治療: 医師主導治験(PROCRY) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 05500846)」が進行している. 本稿では当院および関連施設にて行った focal therapy のパイロット試験の結果とともに凍結療法, マイクロ波組織凝固法について概説する.

### 1. 凍結療法(cryotherapy)

前立腺癌に対する凍結療法は Gonder らによって1967年に初めて報告された<sup>9)</sup>. 超音波ガイド

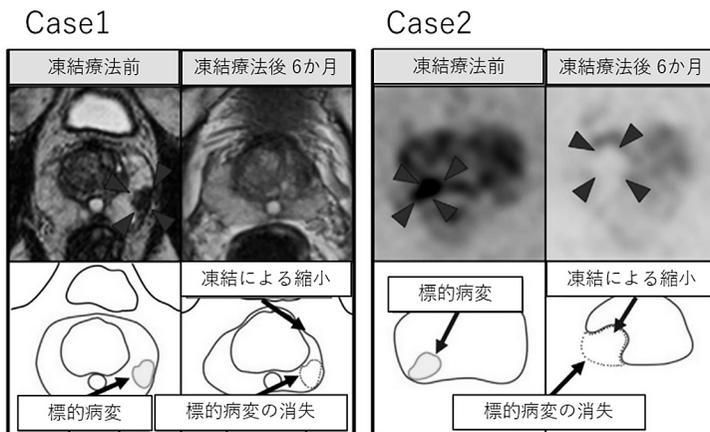


図3 Cryotherapyによる癌病巣の画像的变化

Case1, Case2ともに, MRI (T2強調, 拡散強調画像)において, 治療前と比較し, 標的病変の消失が確認できる. 文献<sup>10)</sup>より引用, 加筆修正した.

下にindex lesionへ経会陰的に凍結用ニードルを穿刺する。凍結用ニードル内を高圧アルゴンガスが還流した際に、ジュール・トムソン効果によってニードル先端部外周に癌細胞の致死的低温領域を作り出す。急冷により細胞内または細胞外で水結晶を形成し物理的な細胞破壊をもたらされるとともに浸透圧差により細胞死を導く。また凍結壊死の際には癌抗原の細胞外暴露が促進されることから抗腫瘍免疫反応を活性化させることも知られている。術中、温水をカテーテル内で還流できるwarming catheterを尿道に留置して尿道粘膜を保護し、一方、温度センサーを挿入して術中の温度をモニタリングし、神経血管束・尿道括約筋を常温に維持しつつ、腫瘍中心が細胞の致死的低温になることを確認する。

当院において本邦における凍結治療の保険収載を目指した臨床試験のパイロット試験として患者5例に対する限局性前立腺癌に対する癌病巣標的化凍結療法を施行し報告した<sup>10)</sup>。対象はmp-MRIにて単独のindex lesion (PI-RADs 3以上)を有し、MRI-US fusion biopsyによってsig-

nificant cancerが検出され、系統的生検で、index lesion以外は癌陰性であった患者とした。5例全例において、術後PSA<4.0ng/mlおよびPSA低下率50%以上を達成し、フォローのMRIでindex lesionの消失を確認できた(図3)。

## 2. マイクロ波熱凝固治療 (Microwave)

マイクロ波熱凝固治療は深部凝固電極ニードルの周辺にラグビーボール状にマイクロ波を発生させ、組織を熱凝固壊死に導く技術であり、本邦では肝細胞癌や子宮内膜症に保険適応がある。細胞膜や細胞内構造膜の熱損傷だけでなく、構造タンパクの変性・凝固、血液供給の低下による虚血細胞死をもたらす<sup>11)</sup>。

我々はパイロット試験として限局性前立腺癌5例に対し、index lesionに対するマイクロ波熱凝固治療を行った<sup>12)</sup>。結果、重篤な有害事象はなく、MRI陽性でかつ生検で癌陽性が判明している病変部位は、5人の患者全てにおいて、プロトコール治療後に消失したことが確認された(図4)。QOLに関しても治療前の排尿、排便、性機能の維持が確認され、患者の満足度が高い

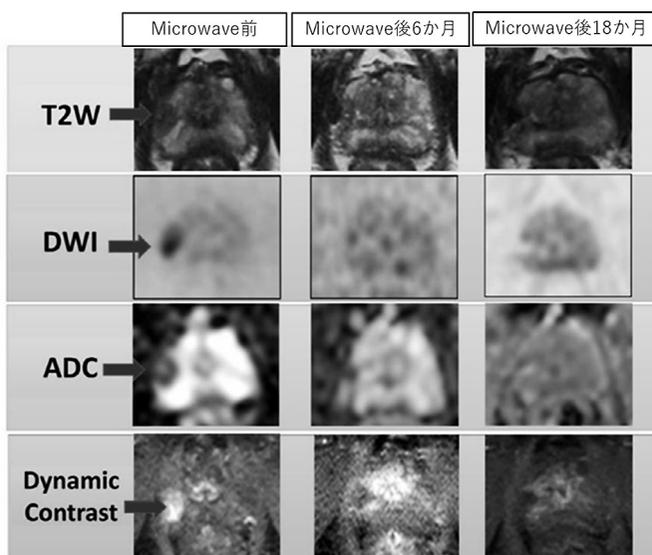


図4 Microwaveによる癌病巣の画像的变化

T2強調、拡散強調、ADC、ダイナミック造影画像において、術前の病変は、術後6ヶ月および18ヶ月のMRIで消失している。文献<sup>12)</sup>より引用、加筆修正した。

という結果を得た。

## 今後の展望

画像融合ナビゲーションによる標的生検や標的治療を行うことができるようになり、focal therapyが前立腺癌の新しい治療選択肢となりつつある。制癌性と機能温存を両立できるfocal therapyが日本に広がることは、根治治療でないにも関わらずホルモン治療を実施されている高齢の前立腺癌患者、性機能温存や尿失禁回避を希望する前立腺癌患者にとって多大な利益をもたらす、前立腺癌治療関連の医療費の削減にも貢献できると考えられる。現在当院で試行中の医師主導試験（PROCRY）を含め、focal therapy関連の臨床試験がいくつか進行している。海外では、中低リスクの限局性前立腺癌患者で、余命が10年以上ある男性を対象に、radical therapy（手術、放射線治療）に対するfocal therapyの非劣性を示すための無作為化比較試験が現在行われている<sup>13)</sup>。臓器温存・機能温存戦略であるfocal therapyはradical therapyと異なり、再

発（治療部位の再発、あるいは、未治療部位における新規病変の出現）を来した場合でもre-treatmentを行うことができる。またfocal therapy後に、従来の治療選択肢を選択することもできる点も特記すべきところである。課題として、フォローアップ方法について、前立腺全体を治療しようとする手術や放射線治療に用いられているPSA値を、そのままfocal therapyに当てはめることはできないため、focal therapyに特有の血清学的評価指標の開発が待たれている。現在、血清PSA、mp-MRI、治療部位生検などの複数の臨床評価指標によりその有効性評価を行おうとする臨床試験が進行している。これらの臨床試験の結果を踏まえ、本治療が有効かつ安全に実施できる治療技術と臨床評価指標を確立し、前立腺癌診療ガイドラインにおいて、この新しい治療選択肢が標準治療の一つになることが期待される。

開示すべき潜在的利益相反はない。

## 文 献

- 1) 日本対癌協会, 癌の部位別統計, [https://www.jcancer.jp/about\\_cancer\\_and\\_knowledge/%E3%81%8C%E3%82%93%E3%81%AE%E9%83%A8%E4%BD%8D%E5%88%A5%E7%B5%B1%E8%A8%88](https://www.jcancer.jp/about_cancer_and_knowledge/%E3%81%8C%E3%82%93%E3%81%AE%E9%83%A8%E4%BD%8D%E5%88%A5%E7%B5%B1%E8%A8%88)
- 2) 日本泌尿器科学会. 前立腺癌ガイドライン2016年版. 東京: メディカルレビュー社, 176-177. 2016.
- 3) Eggener S. Commentary on: "Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer." Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, Hoffman RM, Potosky AL, Stanford JL, Stroup AM, Van Horn RL, Penson DF. Department of Urologic Surgery and the Center for Surgical Quality and Outcomes Research, Vanderbilt University, Nashville, TN.: N Engl J Med; 368: 436-445, 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1209978. Urol Oncol 32: 513-514, 2014
- 4) Ahmed HU. The index lesion and the origin of prostate cancer. N Engl J Med 361: 1704-1706, 2009
- 5) Turkbey B and Purysko AS. PI-RADS: Where Next? Radiology: 223128, 2023
- 6) Ukimura O, Gross ME, de Castro Abreu AL, Azhar RA, Matsugasumi T, Ushijima S, Kanazawa M, Aron M, and Gill IS. A novel technique using three-dimensionally documented biopsy mapping allows precise re-visiting of prostate cancer foci with serial surveillance of cell cycle progression gene panel. Prostate 75: 863-871, 2015.
- 7) Bass EJ, Pantovic A, Connor MJ, Loeb S, Rastinehad AR, Winkler M, Gabe R, and Ahmed HU. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging targeted biopsy techniques compared to transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis 25: 174-179, 2022
- 8) Fujihara A and Ukimura O. Focal therapy of localized prostate cancer. Int J Urol, 2022
- 9) Gonder MJ, Soanes WA, and Shulman S. Cryosurgical treatment of the prostate. Invest Urol 3: 372-378, 1966
- 10) Inoue Y, Ushijima S, Shiraiishi T, Fujihara A, Hongo

- F, and Ukimura O. Biochemical and magnetic resonance image response in targeted focal cryotherapy to ablate targeted biopsy-proven index lesion of prostate cancer. *Int J Urol* 26: 317-319, 2019
- 11) Lodeizen O, de Bruin M, Eggener S, Crouzet S, Ghai S, Varkarakis I, Katz A, Dominguez-Escrig JL, Pahernik S, de Reijke T, and de la Rosette J: Ablation energies for focal treatment of prostate cancer. *World J Urol* 37: 409-418, 2019
- 12) Boku H, Kaneko M, Yamada Y, Morinaga Y, Konishi E, Uno A, Ito-Ihara T, Yamada A, Horiguchi G, Teramukai S, Fujihara A, Shiraishi T, Yamada T, Ueda T, Matsugasumi T, Ohashi M, Horiuchi D, Inoue Y, and Ukimura O: Microwave focal therapy of prostate cancer: a non-clinical study and exploratory clinical trial. *BJU Int* 130: 776-785, 2022
- 13) Reddy D, Shah TT, Dudderidge T, McCracken S, Arya M, Dobbs C, Emberton M, Fiorentino F, Day E, Prevost AT, Staffurth J, Sydes M, Winkler M, and Ahmed HU: Comparative Healthcare Research Outcomes of Novel Surgery in prostate cancer (IP4-CHRONOS): A prospective, multi-centre therapeutic phase II parallel Randomised Control Trial. *Contemp Clin Trials* 93: 105999, 2020

## 著者プロフィール



## 多賀 英人 Hideto Taga

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・病院助教

略歴：2012年 京都府立医科大学医学部医学科 卒業

京都第一赤十字病院 研修医

2014年 京都府立医科大学泌尿器科学 前期専攻医

2015年 京都府立医科大学附属北部医療センター 助教

2016年 近江八幡市立総合医療センター 専攻医

2017年 西陣病院 腎泌尿器科 専攻医

2018年 京都府立医科大学泌尿器科学 後期専攻医

2019年 京都府立医科大学泌尿器科学 大学院入学

2023年 京都府立医科大学泌尿器科学 病院助教

専門分野：再生医療，間質性膀胱炎

- 主な業績：1. [Taga H](#), Hosokawa Y, Manabe T, Hagiwara N, Yamada T, Iwata T & Miyashita H. A Case of Primary Testicular Mucinous Carcinoma. *Hinyokika Kiyo* **65**: 87-91, 2019
2. Inoue Y, Kishida T, Kotani S I, Akiyoshi M, [Taga H](#), Seki M, Ukimura O & Mazda O. Direct conversion of fibroblasts into urothelial cells that may be recruited to regenerating mucosa of injured urinary bladder. *Sci Rep* **9**: 13850, 2019
3. Nakamura Y, Tsuji K, Shiraishi T, Sako S, Ogura R, [Taga H](#), Inoue Y, Ohashi M, Ueda S, Yamada T, Ueda T, Fujihara A, Hongo F & Ukimura O. Novel device for dividing core needle biopsy specimens to provide paired mirror image-like tissues for genetic and pathological tests. *Sci Rep* **13**: 6610, 2023
4. Shiraishi T, Inui S, Inoue Y, Saito Y, [Taga H](#), Kaneko M, Tsuji K, Ueda S, Ueda T, Matsugasumi T, Taniguchi H, Ueno A, Yamada T, Yamada Y, Iwata T, Fujihara A, Hongo F & Ukimura O. Usefulness of a novel device to divide core needle biopsy specimens in a spatially matched fashion. *Sci Rep* **10**: 17098, 2020