

## セカンドオピニオンの受診方法

宇都宮セントラルクリニック

野口記念インターナショナル画像診断クリニック 佐藤俊彦

いよいよ3月になり春一番が吹いて花粉症の季節になってきました。

中国のPM2.5も飛んできているようで、数日前から、西日本のPM2.5濃度が急上昇し続けており、金沢でも基準値を超えたと読売新聞は報じています。岡山県でも速報値で90を記録した地点も出てきており、和歌山県海南市でも基準値を超え、そして今日、東京都内に黄砂が降り注ぎ、おそらく都内のPM2.5濃度は基準値を超えました。これを吸い込むのも問題ですが、実際には、水質汚濁が今後指摘されてくるのだと思います。今後、今降り注いでいますPM2.5が水源を汚染するのは避けられず、農作物にも影響を与えることとなります。

また天然水・湧水・井戸水も汚染されることもあり得、今は調査されていませんが、今後、問題になるはずです。

関東近辺は放射能汚染問題があり、西日本に避難された方も多いですが、西日本方ではPM2.5の濃度が異常な濃度になってきており、しかも今後6月にかけて黄砂+PM2.5が襲来するとされており、九州から西日本・中部地方は連日汚染にさらされることになりかねません。

そして水源問題に関しては、決して行政は発表しないでしょうから、水道水を使わない、ペットボトルは海外物を買う等しないといけないかもしれません。今の日本は地震・放射能汚染問題・PM2.5・黄砂等々、このままいけば住めない土地になるかもしれず、次回巨大地震が襲えば、集団海外移住も考えるべきかもしれません。

2年たっても今の東北地方の復興の遅れを見れば、もし巨大地震が関東を襲えば、日本は総崩れになり、復興などあり得ず、住めない国になるかもしれません。

中国を「公害を巻き散らかす国」というならば、日本は「放射能を巻き散らかしている国」なわけで、両国の国民は自衛のために、国外脱出を本気で考えなければいけないかもしれません。

ここに北朝鮮の核爆弾が炸裂でもすれば、極東はひどく住めないところになってしまうかもしれません。こうなると、南半球へ移住ですね。太陽黒点の問題

もありますので、北半球の寒冷化の問題もあり、もしかしたら？オーストラリアが時差もなくいいのかもしれませんが。

がんのセカンドオピニオン外来を行っている、術後の画像診断が全く実施されていないケースが意外にも多く、がんを専門とする施設でも、これが現実であると思われまます。

### 1. なぜ、術後の画像診断が必要なのか？

術後の放射線治療や化学療法を実施するのに、re-staging 目的の画像診断は極めて重要で、まずは術後の画像診断に必要な PET/CT および頭部造影 MRI を実施するべきと考えます。

## BAK(免疫)療法を行うにあたり 必要な検査

### 1 画像診断(PET/CT・造影MRI)

➔ 見える「がん」の特定

### 2 テロメスキャン

➔ 見えない「がん」の特定

転移が明らかな患者さんに関しては、PET/CT および頭部造影 MRI を実施します。  
術後の再発転移が明らかでない患者さんに関しては、PET/CT および頭部造影 MRI にテロメスキャンを組み合わせることが重要です。

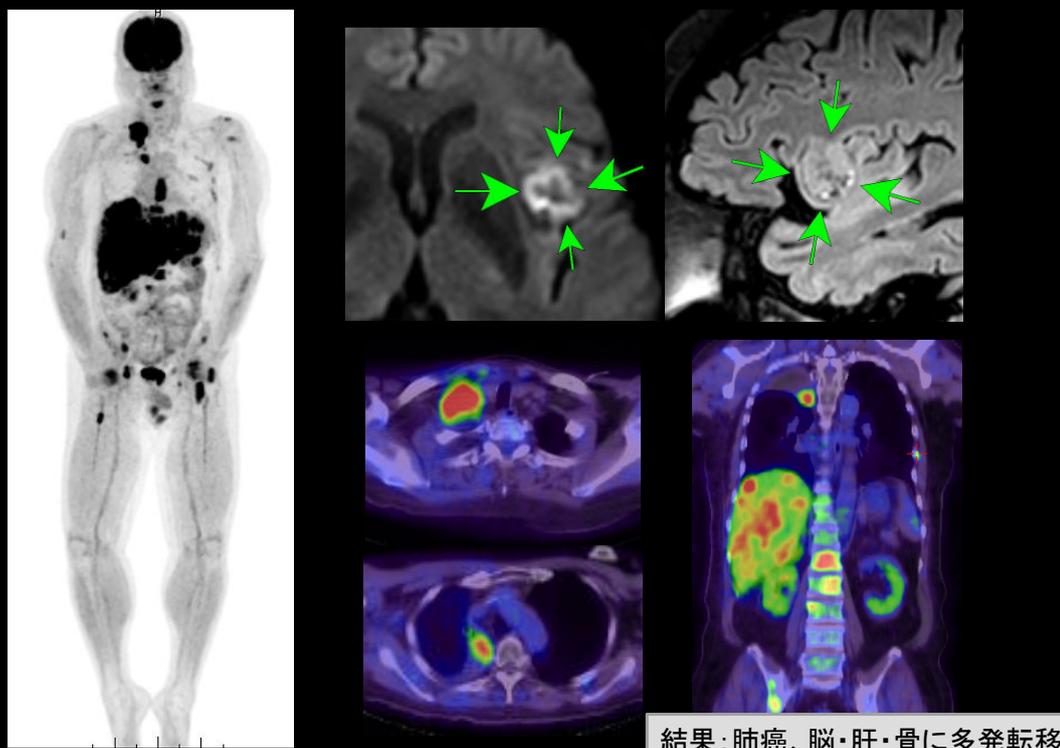
62歳の男性患者さんは、肺小細胞がんで化学療法を実施していましたが、骨転移を診断されて、re-staging 目的のために PET/CT および頭部造影 MRI を実施しました。

頭部 MRI では、左側頭葉に転移性腫瘍を認め、ほかに、脊椎への骨転移、左上腕骨・右大腿骨への転移を認めます。

肝臓全体の転移や右鎖骨上窩リンパ節転移も認めます。

#### Re-Staging症例(小細胞肺癌)

抗癌剤治療中に腫瘍マーカー上昇。Re-stagingのためPET/CT、MRI施行



術後の治療が本当に成功しているのか？今の治療効果を正確に第三者が評価することに意義があると考えます。もし、治療効果が思わしくなければ、治療方針を大きく変更する必要があるからです。

できるだけ、放射線照射によりがん細胞数を減らし、QOLを維持した方が良いので、tomotherapyを開始しました。

当院では、クリニック C4の青木先生に治療を依頼しています。

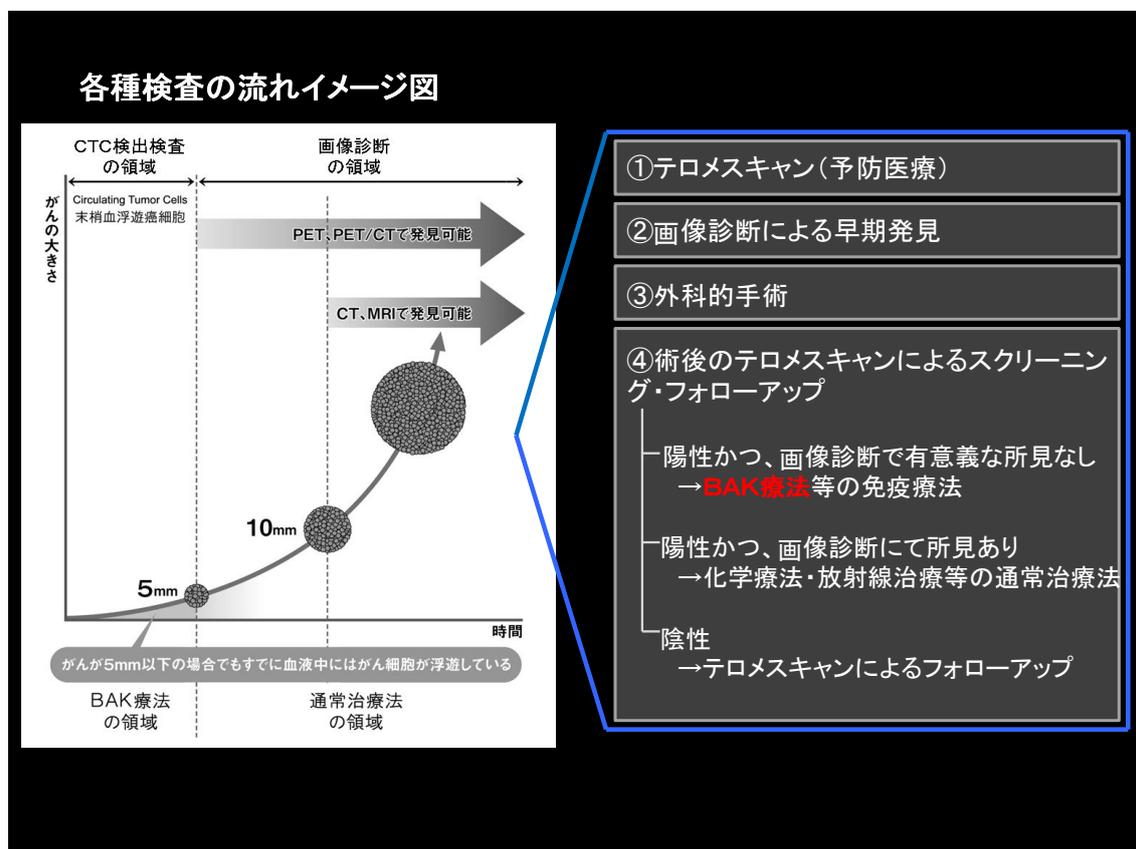
(<http://www.cccc-sc.jp>)

このように、骨転移や脳転移など、患者さんのQOLを著しく損なう可能性のある転移に関しては、まずPETで確認し、その画像をガイドにtomotherapyを実施します。これは、患者さんのQOLを維持するために重要な治療法であると思います。

## 2. なぜ、画像診断とテロメスキャンを組み合わせるのか？

画像診断の限界として、MRおよびCTでは、せいぜい1cm大の腫瘍陰影を検

出するのが限界であると考えます。しかも、小さい腫瘍は、がんの特徴を十分に備えていないために、存在診断はできても、質的診断が困難である場合が少なくありません。一方、PETの分解能は、5mm程度で、それ以下の腫瘍に関しては、画像診断の限界領域と考えます。



テロメスキャンは、CTCを用いて、画像診断の限界の5mm以下の腫瘍を検出します。画像との組み合わせで、画像診断で完治したと診断されている患者さんに対する細胞レベルでの治療効果を判定するための補助診断として重要な役割を果たします。

したがって、5mm以下の領域のがんの存在を確認する方法が求められてきました。それがCTC (circulating tumor cells)を検出する方法でした。私どもが実施しているテロメスキャンは、二つのノーベル賞を受賞した技術を応用しています。

テロメスキャンでは、遺伝子改変ウイルスを、採血した血液中に入れます。遺伝子改変は、クラゲの発光遺伝子(ノーベル賞)をアデノウイルスに組み込んであり、ウイルスが増えると、発光蛋白も増えて蛍光発色するようになっていきます。また、がん細胞は、テロメラーゼ(ノーベル賞)活性が高いことがわかっており、この働きによってがん細胞は何度も増殖することができます。このように、テロメラーゼによりウイルスが増殖を繰り返し、蛍光発光タンパク質

を産生することで、がんを蛍光発光させるのです。これを顕微鏡で観察し、細胞レベルでがんの存在を確認することが可能となりました。

CTC とは、血液中を流れているがん細胞のことです。腫瘍ができますと、血液にがん細胞が漏れてきます。それが、どこかに遠隔転移して増大することで、転移巣を形成していきます。したがって、転移巣を形成する前に、細胞レベルでの診断を実施することで、早期に治療を追加・再開できる訳です。

テロメスキャンとは・・・  
 テロメラーゼ活性依存的に癌細胞で増殖し、  
**GFP**を発現する改変型アデノウイルス  
 CTCにテロメスキャンを感染させ、蛍光発光  
 したものを観察することで、がんの治療前後  
 における効果判定や各細胞の  
 Phenotype(性質・特徴)の観察を同時に行  
 うことが可能に。

■テロメスキャン®の構造

hTERT-プロモーター E1A IRES E1B CMVp GFP

ITR ΔE1 ヒトアデノウイルス5型ゲノム ΔE3

TelomeScan

正常細胞 (テロメラーゼ活性-)

感染

癌細胞 (テロメラーゼ活性+)

蛍光発光

原発巣

癌細胞

転移

CTC

血液

新生血管

癌細胞

© Vitalax - by che chen

### 血中浮遊癌細胞 (CTC)

CTC(circulating tumor cells)の存在は  
 がんの転移に関する予後不良因子  
 と言われている！

癌の転移に関係し、CTCを検出する事  
 で、がんの予後予測や治療効果判定  
 に有用であると報告されている

テロメスキャンの原理は、遺伝子改変ウイルスにより、テロメラーゼ陽性細胞を検出することです。CTCの臨床的な意味は、転移巣が大きくなる前に、早期にCTCを検出することで、化学療法や免疫治療の開始時期を早期に実施することおよび効果判定に使うことです。

### 3. テロメスキャンの臨床的な意味は？

CTCを用いたLiquid Biopsy(液体生検)が可能となります。がん細胞内の遺伝子解析や最適な抗がん剤の選択などにも、応用が可能となります。

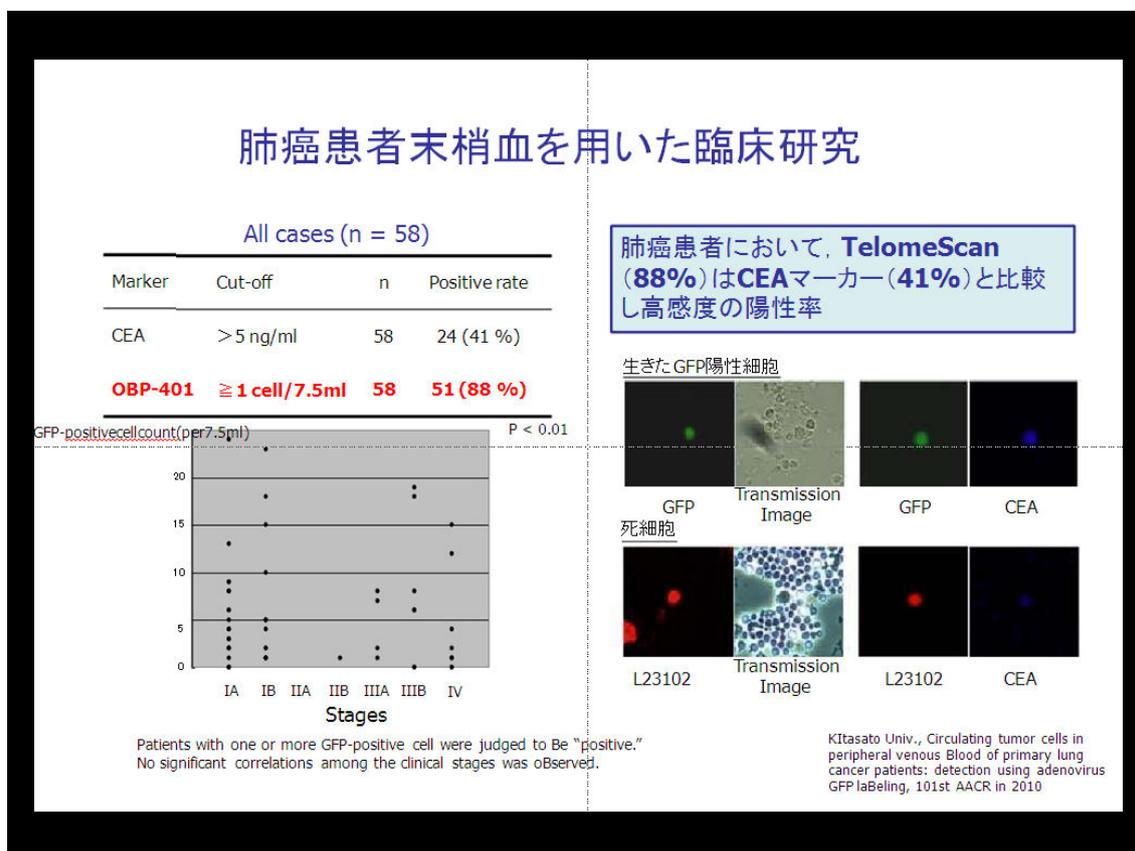
とくに、抗体医薬や分指標的薬剤の選択に使われています。

また、CTCを計測することで、腫瘍摘出後の治療方法の選択(化学療法や免疫治療を実施するかどうか?)、がん治療の効果判定・超早期がんの発見に期待されています。

肺がんの患者さんの例で見ると、早期がんでも末期がんでも、CTCのカウ

ントが高い患者さんがいることがわかります。つまり、早期がんで手術してもすぐに再発してくるのは、がん細胞は小さくても、すでに CTC が多数出ているために、血行性転移を起こしやすい患者さんがいるということです。

したがって、がんで手術した場合必ず CTC を実施することが重要なのです。



がんのサイズで、早期肺がんを診断していますが、早期だからといって、必ずしも CTC が少ないとは限りません。したがって、がんを診断されたら、CTC を必ずチェックする必要があります。CTC が強陽性の場合、画像で取りきれたと判断されても、再発リスクが高いことがわかります。重要なのは、画像と同時に実施することです。

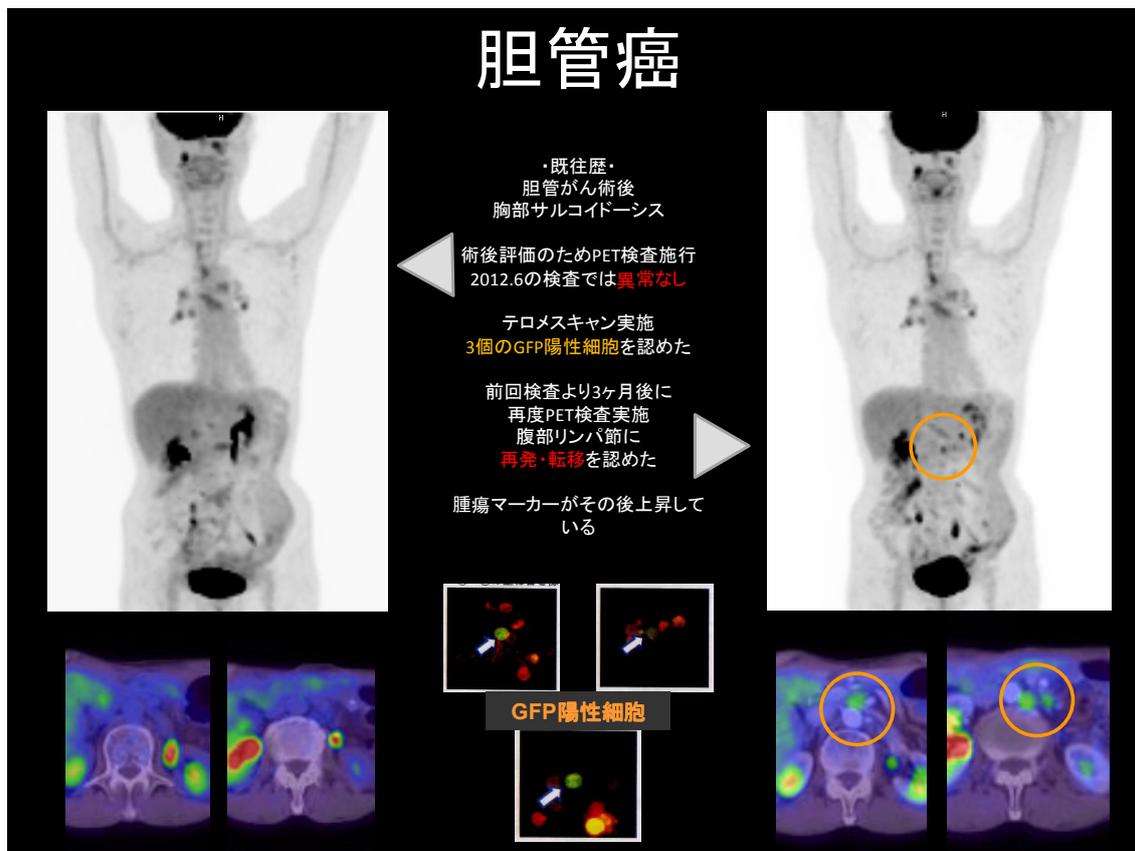
#### 4. テロメスキャンと腫瘍マーカーの関係は？

腫瘍マーカーが上昇する前に、CTC では異常が認められます。つまり、腫瘍マーカーよりも早く異常を検出できますので、経過観察には必須の検査です。

また、腫瘍マーカーが元々正常ながん患者の経過観察には無効なので、CTC がファーストチョイスになります。

下部胆管がんの患者さんですが、術後の PET 検査では、腫瘍がきれいに取り除かれています。CTC では、3個のがん細胞が検出され、3ヶ月後の PET では大動脈周囲リンパ節にリンパ節転移を認めています。同時に3ヶ月後の採血では腫瘍マーカーの上昇を認めています。

その後、転移性肝腫瘍を認め、血行性転移を予測することが可能でした。



術後の評価で、PET 陰性・CTC 陽性の場合、血行性転移が起きてくる可能性が大きいため、術後の化学療法や免疫治療を組み合わせる必要があると考えます。この患者さんの場合、腫瘍マーカーは3ヶ月後から上昇してきて、その段階で、PET でも肝転移とリンパ節転移が出現しています。術後の評価として、画像診断+テロメスキャンは必須と思われます。

## 5. 卵巣がん術後

卵巣がん術後に化学療法を実施して、化学療法を続けるほうがいいのかどうかの相談があり、PET/CT およびテロメスキャンを実施しました。

術後の PET/CT 検査では、右卵巣がんは切除されており、明らかな再発や転移の所見を認めません。しかし、テロメスキャンでは、6 個の異常細胞を認めました。

これまでの化学療法では効果がないと判断して、新しい抗がん剤に切り替えるか？あるいは、免疫治療を選択するか？を患者さんと相談し、BAK 療法を実施することになりました。

BAK 療法を1クール（1 2回）実施した後の PET/CT では、明らかな局所再発を認めません。CTC でも、明らかな異常細胞を認めませんでした。

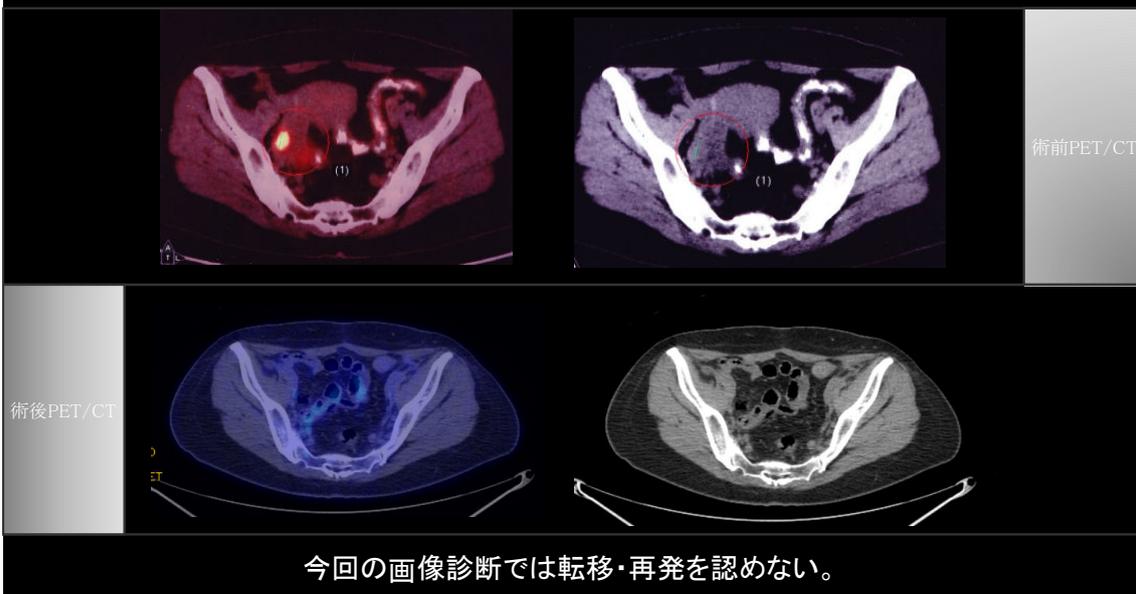
したがって、術後の化学療法に関する正しい評価とその後の免疫治療が功をそ

うして完治しています。

## Case 1 卵巣癌術後

臨床情報

2011年9月に卵巣癌の診断にて手術  
病理の結果はovarial serous systadenoma、Stage II cの診断  
追加療法としてTaxol 210mg,CBP 400mg×6回施行  
今回、セカンドオピニオンのためPET/CT、MRI、テロメスキャン施行

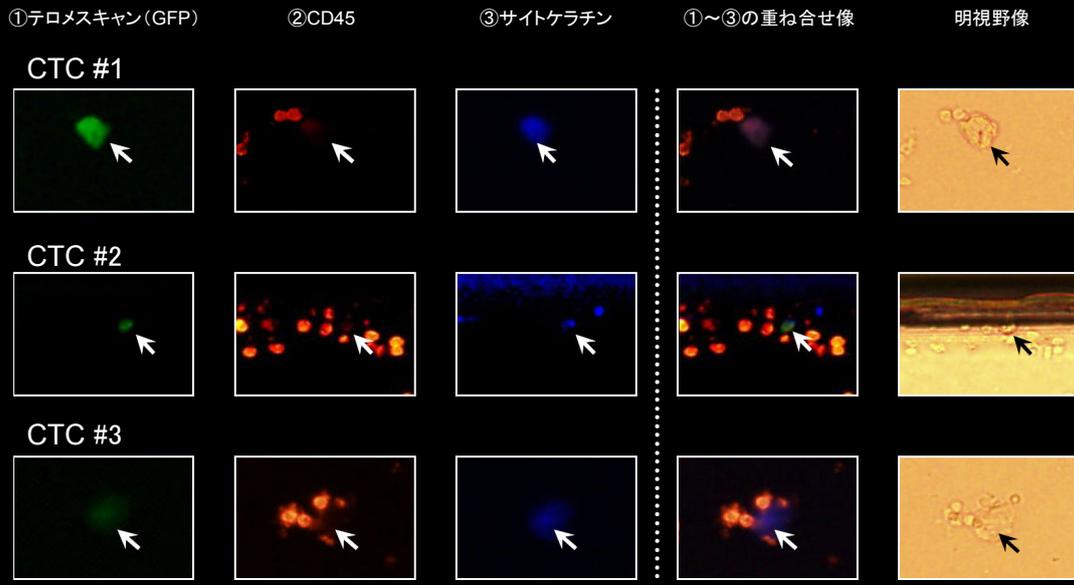


術前の PET/CT（上段）では、右卵巣に FDG の集積を認め、卵巣がんを認めます。術後の PET/CT(下段)では、右卵巣がんの消失を認めます。化学療法は効いたかに見えますが、同時に実施したテロメスキャンでは異常細胞が6個確認されています。

# CTC検査画像 1

検査結果**	GFP陽性細胞(サイトケラチン陽性/CD45陰性)	3	個/5mL
	【参考】GFP陽性細胞(サイトケラチン陽性/CD45陰性/形態不明瞭)	3	個/5mL

## GFP陽性細胞(サイトケラチン陽性/CD45陰性)



テロメスキャンでは、サイトケラチン(上皮細胞のマーカ―=がん)陽性細胞が6個中6個で、検出された蛍光発光陽性細胞はすべてがん細胞であることがわかります。

## 6. 食道がん術後

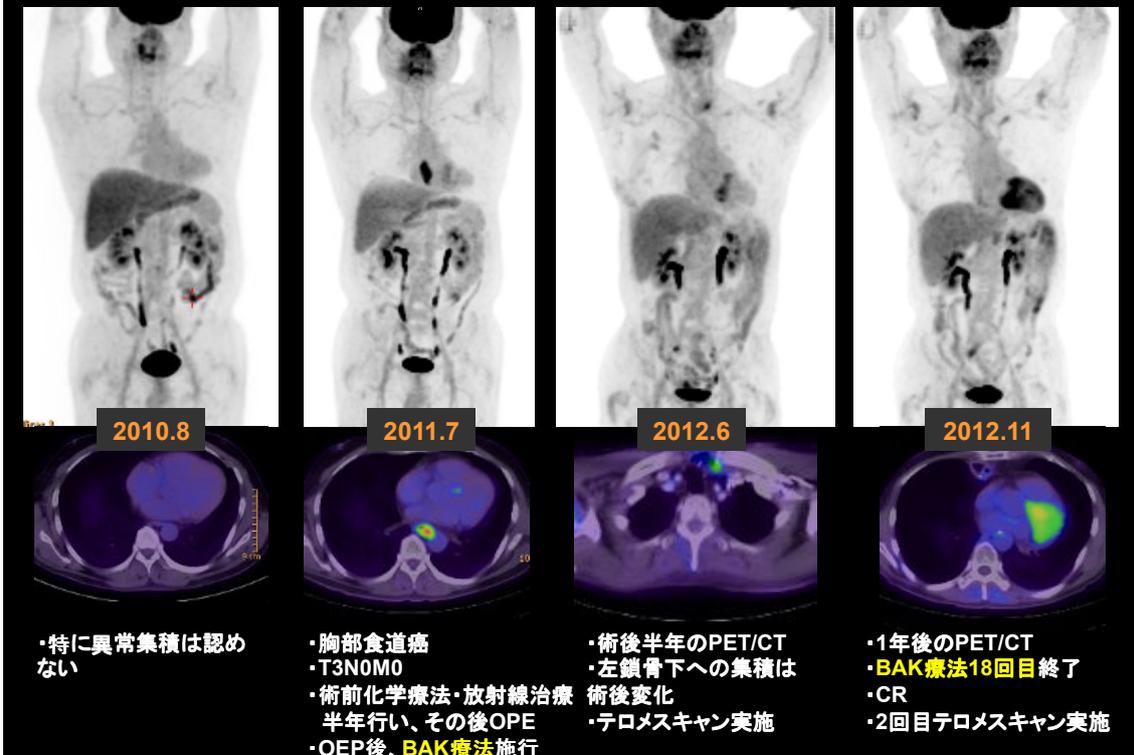
食道がんの患者さんで、発見時のPET(左から2番目)では、下部食道にがん腫瘤を認めます。明らかな遠隔転移やリンパ節転移を認めません。

化学療法と放射線治療後に手術を実施し、術後のPET(左から3番目)では明らかな局所再発や遠隔転移を認めませんが、テロメスキャンで2個のがん細胞を認めました。

その後BAK療法を18回終了したあとのPET/CT(右端)では、明らかな局所再発や転移を認めません。テロメスキャンでも、がん細胞の消失を確認しました。

免疫療法を継続することで、経過観察する予定です。

# 食道癌



・特に異常集積は認めない

・胸部食道癌  
・T3N0M0  
・術前化学療法・放射線治療  
半年行い、その後OPE  
・OPE後、BAK療法施行

・術後半年のPET/CT  
・左鎖骨下への集積は術後変化  
・テロメスキャン実施

・1年後のPET/CT  
・BAK療法18回目終了  
・CR  
・2回目テロメスキャン実施

2011.7に食道癌（T3N0M0）にて化学療法・切除術施行。その後BAK療法。半年後のPET/CT検査にて術後性変化に伴う左鎖骨下への集積を認めるが、再発病変は無し。テロメスキャン実施。術後1年のPET/CT検査にて再発病変は認められませんでした。この間、計18回のBAK療法施行。

また、テロメスキャンも実施し、GFP陽性細胞（サイトケラチン陽性）が2個から0個になる。これは体の中のがん細胞が無くなった事を示しています。

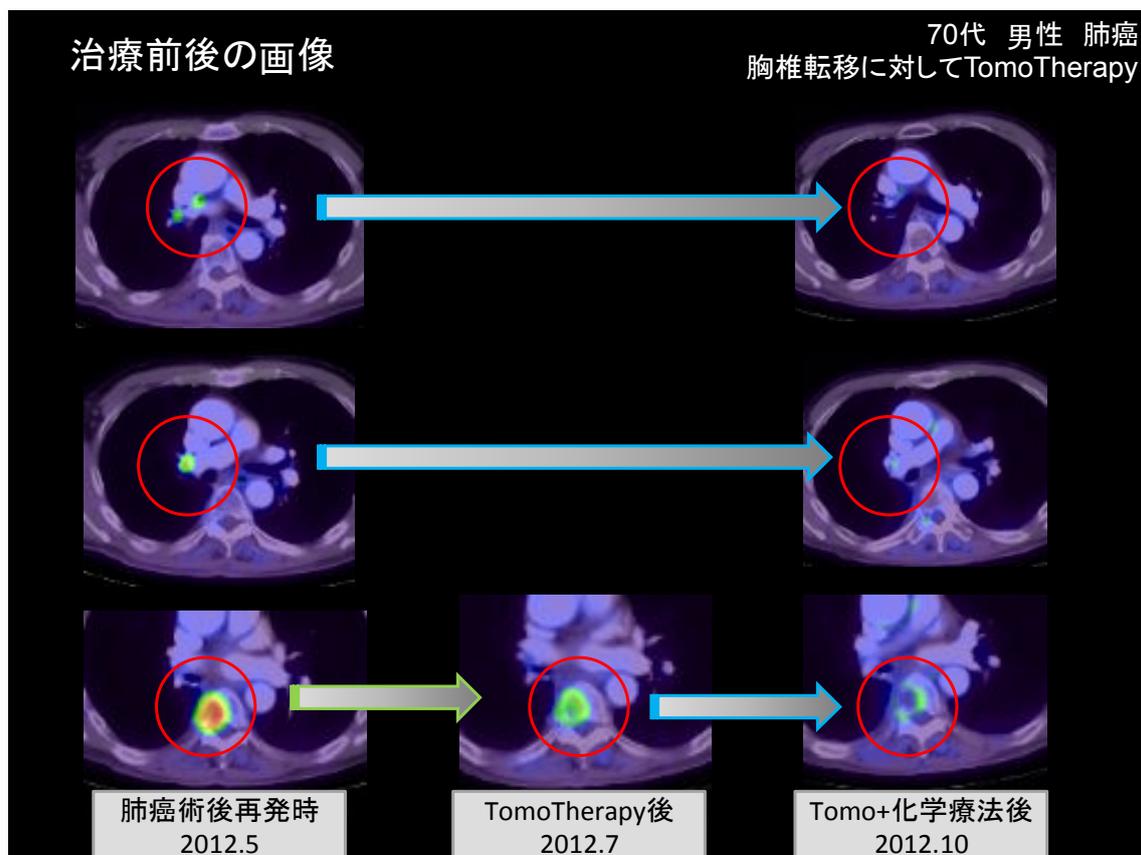
## 7. Tomotherapy とは？

強度変調放射線治療(IMRT)を使用し、360°方向から照射し治療を行います。これにより従来の放射線治療より、よりがんの形に対応させた照射が可能になります。また、IMRTを使用する事で、正常組織を透過する線量を少なくしながら、腫瘍への線量集中性を高く設定することができます。そのため、正常細胞へのダメージを抑えながら短時間での治療が可能となるのです。

多発転移のある患者さんでも、すべての腫瘍を照射できるので、根治性は疑問ですが、QOLの改善には有効な治療方法です。

治療例1：肺がんの術後の患者さんで、縦隔リンパ節転移および胸椎椎体転移を認めました。そこにtomotherapy+化学療法で治療を実施して、照射術後のPET/CTでは完全に腫瘍陰影の消失を認めます。

照射術後の副作用も全く認めませんでした。

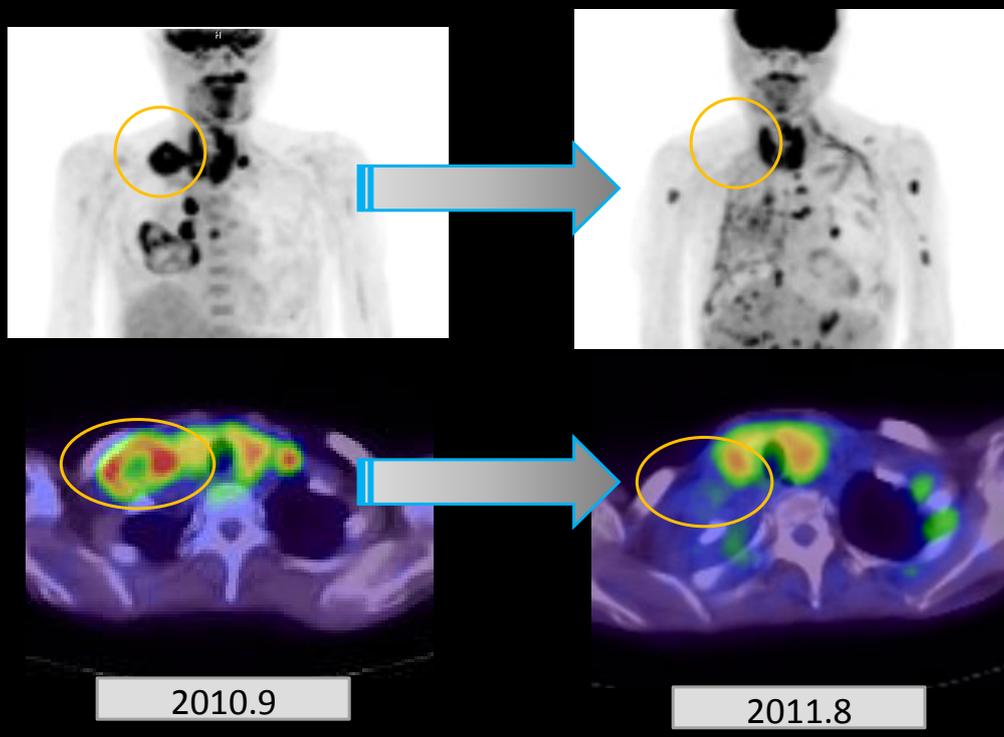


**TomoTherapy** では、副作用もなく、安全な照射が実施でき、**QOL** の改善に大きく貢献することができました。

治療例 2：右肺腺癌術後の患者さんで、右上腕神経叢にリンパ節転移を認め、右上肢のがん性疼痛に悩んでいた患者さんに対して、**tomoTherapy** を実施しました。

腫瘍は完全に消失し、右上腕のがん性疼痛も完治して、**QOL** の改善に大きな効果をもたらしました。

60代 女性 肺癌  
右鎖骨下転移に対してTomoTherapy



このように、患者さんの QOL の改善に tomotherapy は有効であり、特にがん性疼痛の除去、がん性圧迫骨折の予防に有効とされます。

これに、化学療法あるいは免疫治療を併用することで、患者さんの QOL 改善に大きく貢献すると思われま

### まとめ

がんの診療は、予防>精密検査・診断>手術+治療>術後評価というサイクルで診療が実施されています。しかし、一般の治療医療機関では、どうしても混雑から術後の評価に関しては、十分な検査や経過観察体制が整備されているとは言い難い状況です。

当院は、腫瘍マーカーがあがってきた、あるいは術後なにも経過観察の画像診断を実施されていない患者さん向けに、まずは re-staging を PET/CT および頭部造影 MRI を用いて実施して、問題となっているところを tomotherapy でたたき、あわせて、テロメスキャンを実施しています。さらに、PET/CT や頭部造影 MRI で再発所見がなく、テロメスキャンで陽性の患者さんには、積極的に免疫細胞療法を実施しています。

術後の経過観察外来がセカンドオピニオン外来であり、画像診断の資料をお持ちになって、受診されることを強くお勧めします。