

令和時代の泌尿器低侵襲医療

赤塚 純 近藤 幸尋

日本医科大学付属病院泌尿器科

Minimally Invasive Urology in the Reiwa Era

Jun Akatsuka and Yukihiro Kondo

Department of Urology, Nippon Medical School

Key words: urology, minimally invasive surgery, robotic surgery, AI, precision medicine

はじめに

低侵襲医療—当科の取り組み—

新たな令和時代を迎え、医療情勢は日々変わりつつある。世界に先駆け超高齢社会に突入した日本では、患者にやさしい低侵襲医療が広く求められている。われわれ日本医科大学泌尿器科では低侵襲医療の実現に向けて、内視鏡・ロボット支援下手術の推進、遺伝子パネルに基づく個別化医療の導入、人工知能 (AI) 技術を用いた新規診断システムの開発研究を行っている (Fig. 1)。本稿ではこれら取り組みの概略について紹介させて頂く。

1. 内視鏡・ロボット支援手術の推進

医用工学の発展に伴い新医用機器の開発が進み、治療や診断領域の画期的な進歩をもたらしてきた。このような医用工学の発展は低侵襲医療を目指したものである。泌尿器科は内視鏡手技が必要不可欠であり、低侵襲医療の進歩とともに歩んできた。日本医科大学泌尿器科では歴史的に、低侵襲外科手術 (膀胱温存治療、経尿道的手術、内視鏡ハイブリッド手術、腹腔鏡下/ロボット支援下手術など) を先進的に行ってきた。

てきた。泌尿器科領域の腹腔鏡下手術では副腎腫瘍に対する腹腔鏡下副腎摘除術がこれらの起源とされている¹。その後、腹腔鏡下手術は腎癌、腎盂尿管癌に対する根治術、尿路再建が必要となる前立腺癌や膀胱癌、さらには腎盂尿管移行部狭窄症に対する治療に適応が拡大した。腹腔鏡下前立腺全摘除術は、1998年に Guillonnetau らが確立し²、本邦においては2006年に認可された。本術式は鉗子操作が少し難しいものの低侵襲性に優れており、明視野で手術が可能なことなど開腹手術にない特性を有した。日本医科大学泌尿器科では、全国に先駆けて腹腔鏡下前立腺全摘除術を導入した³。553例の手術成績としては⁴、手術時間は平均262分、出血量は476mL、周術期合併症は154例 (29.8%) で認め、その殆どは Clavien Grade 2 以下であった。断端陽性は164例 (29.7%) に認め、病理病期別断端陽性率は pT2/pT3 でそれぞれ 19.9/41.7%、3年、5年、10年の PSA 非再発率は 86.0%、83.1%、80.7% であった。当院の成績は諸家の報告と比較し遜色ない成績を達成していた⁵。

日本医科大学泌尿器科の腹腔鏡手術の原点は、腹腔鏡下前立腺全摘除術の実践である (Fig. 2)。本術式の習得を基軸とし、他の泌尿器腹腔鏡下手術や内視鏡手術に応用し、多くの泌尿器腹腔鏡技術認定医を輩出してきた。

腹腔鏡下手術

1990年代から腹腔鏡下手術が急速に広がりを見せ

ロボット支援下手術

Da Vinci サージカルシステムは、3次元映像を見な

Correspondence to Jun Akatsuka, Department of Urology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: s00-001@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)



Fig. 1 日本医科大学泌尿器科が目指す低侵襲医療

がらロボットアームを用いて安全性の高い低侵襲手術を可能にした⁶。2012年に本邦で保険収載されると、精細な視野確保や繊細な鉗子操作が可能なことより急激に普及した。当科では600症例以上のロボット支援腹腔鏡下前立腺悪性腫瘍手術 (da Vinci) を経験し、腫瘍制御のみならず術後男性機能や尿禁制の保持に対して良好な治療成績を達成している。2020年 (令和2年) に国産の手術支援ロボット hinotori⁸が、泌尿器科領域の使用において製造販売承認をうけた。hinotoriは、高い操作性に加え高精細な3次元画像を有している。さらには将来の遠隔手術実現を視野にいたしたネットワークシステムを有し、今後の医療課題解決に向けた拡張性が期待される。日本医科大学附属病院でもhinotoriを用いた手術を開始しており、低侵襲手術における新たなステージを迎えた。

さらには2022年 (令和4年) ロボット支援下手術の適応拡大を受け、根治的腎摘除術、腎尿管全摘除術、副腎摘除術が新たに泌尿器科領域において保険収載された。これら新規術式導入を円滑に進め、令和時代の泌尿器低侵襲手術を推進していきたい。

2. 遺伝子パネルに基づく個別化医療の導入

2020年 (令和2年) にBRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) 患者の治療薬として、PARP 阻害薬リムパーザ[®] (オラパリブ) が承認され、前立腺癌治療も本格的にゲノム医療の時代に入った。

PARP 阻害薬リムパーザ[®]

前立腺癌は、病勢が進行したmCRPCになる過程で、AR 遺伝子などドライバー遺伝子変異が出現する。転移組織細胞においてもHRR (相同組換え修復) 関連遺伝子変異が見られ、前立腺癌のBRCA1/2など

HRR 関連遺伝子変異は、進行期では germline 変異だけでなく somatic 変異も高頻度に発現している⁷。HRR 関連遺伝子は、DNA 損傷修復機構のうちの二本鎖修復を担う遺伝子群であり、BRCA1/2の頻度が最も高い⁷。これら遺伝子変異があると、DNA 損傷修復機能が不安定になる。そのためHRR 関連遺伝子変異陽性のmCRPCでは既存治療の効果が乏しく、予後不良であることが知られている⁸。

PARP 阻害薬オラパリブは、HRR 関連遺伝子変異陽性のmCRPC患者を対象とした無作為化非盲検第III相試験であるPROfound試験にて有用性が評価された⁹。BRCA1/2 又は ATM 遺伝子変異陽性患者において、PARP 阻害薬オラパリブ投与群は、標準治療薬投与群と比較して、主要評価項目である画像診断に基づく無増悪生存期間および、主な副次評価項目である全生存期間においても有意な延長を認めた。2022年 (令和4年) 現在、前立腺癌のコンパニオン診断として、F1CDx 及び F1LiquidCDx は腫瘍組織検体ないし全血検体を用いて germline 変異 (生殖細胞系列変異) 及び somatic 変異 (体細胞変異) を評価し、BRCAAnalysis 診断システムは全血検体を用いて germline 変異を評価している。前立腺癌の進行期であるCRPCでは somatic 変異が約50%存在するため、germline 変異と somatic 変異の違いを理解したうえで評価することが重要である。

現在までに日本医科大学泌尿器科では、コンパニオン診断28症例 (F1CDx: 19症例, F1LiquidCDx: 9症例) を経験した。そのうちBRCA 遺伝子変異を4症例に認め、2症例はPARP 阻害剤による治療継続中である (令和4年6月現在)。昨今の研究に基づき precision medicine としてPARP 阻害剤の治療が可能になった。mCRPCの中でも予後の悪いBRCA 遺伝子変異陽性の症例を適切に同定し、病態にあった治療選択を行うことが肝要である。

3. Doctor-friendly な AI 技術研究

1956年ダートマス会議から、「人工知能: AI (Artificial Intelligence)」という言葉が始まる。現在のAI技術を支えるのは機械学習や深層学習技術であり、これらの技術を画像分類、分子創薬、オミクス解析などに応用する試みが世界レベルで進んできた。これまでに、われわれは泌尿器悪性腫瘍を対象として「Doctor-friendly な AI 技術」を用いた医工連携の研究を継続的に行ってきた。AIのブラックボックス問題解明への挑戦を通して、医学への発展につながるこ

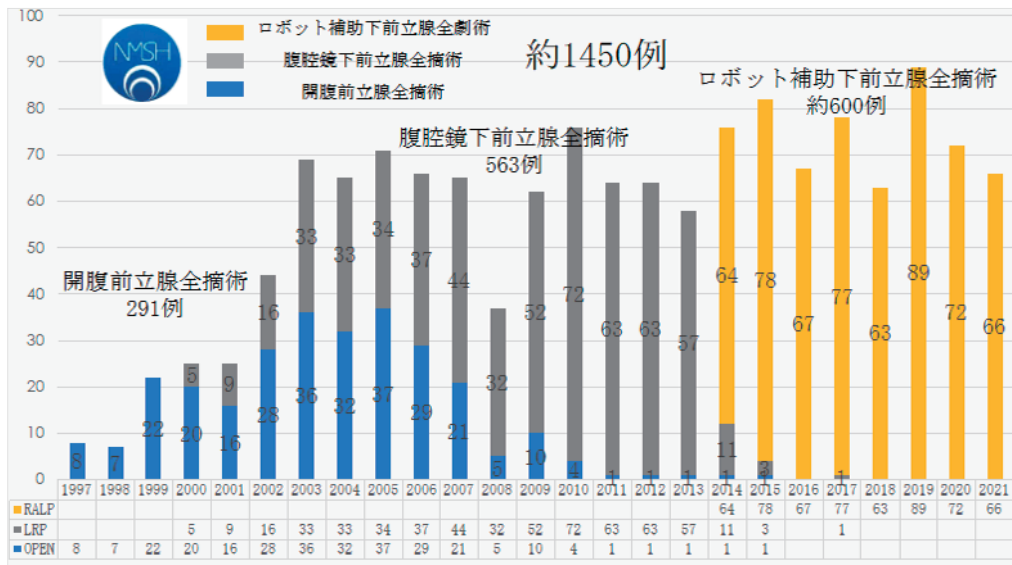


Fig. 2 日本医科大学付属病院泌尿器科における前立腺全摘術の変遷

とを目指している。

AI と人間の視点の違い

令和元年に日本で開催されたG20（20カ国・地域首脳会議）では、AIの開発や利活用に向けたAI原則が宣言された¹⁰。AIのブラックボックス問題が注目され、判断根拠を人間が理解することの重要性が問われるようになった。「AIと人間のアプローチの違い」を解明することは、幅広いAI医療応用につながる。

われわれは三次元再構築した前立腺病理画像とMRIに対して説明可能な深層学習アルゴリズムを適用した¹¹。AIの前立腺MRI画像の分類精度は、画像レベルでAUC（Area Under the Curve）0.90（95%信頼区間：0.87～0.94）であった。AIが重要視した領域は、放射線科医が診断した領域と70.5%が合致し、病理医が同定した癌領域と72.1%が合致していた。病理学的所見を反映した微小画像の認識が、AIの分類精度向上に役立っている可能性が示唆された。これらの取り組みは、AIと人間の視点の違いに迫るとともに、MRIに対するAIの説明可能性に対して、はじめて定量的・医学的評価を行ったものである。

マルチモーダルAI解析：前立腺超音波画像を用いた取り組み

マルチモーダル解析は新しいAIパラダイムの一つであり、複数種類のデータを統合的に処理する深層学習の手法として発展が期待されている。マルチモーダルAI解析は、精密な医療画像や遺伝子情報などのビッグデータに対するより進んだ解析が期待される。

超音波検査は簡便性や非侵襲性やリアルタイム性に優れている。一方でノイズやアーチファクトなど画像自体の問題や観察者内および観察者間変動（intra- and inter-observer variability）などの問題を有しており¹²、画像自体の可能性を広げるためには客観性の高い判断や技術が求められている。われわれは、前立腺超音波画像と臨床情報に対して深層学習を組み合わせた解析を行い、高悪性度前立腺がんの判別精度（AUC）を評価した¹³。自動抽出されたエコー画像を用いて、高悪性度がんの判別を行ったところ、AUCは0.816 [95% CI 0.725～0.908]であった。また、血中PSA等のデータを加えて解析することで、判別精度をさらに上げることができた（0.835 [95%CI 0.753～0.916]）。これは臨床データのみを用いて解析した場合（AUC=0.691）と比べ、有意に高い結果であった（p=0.007）。本研究は、超音波画像の新たな可能性を開拓し、医療のさらなる発展に貢献するものである。

がんの未知なる特徴をAIが発見

深層学習を用いた画像認識技術を病理画像に適用する研究は、AIの活用分野の一つとして注目される。理化学研究所、愛知医科大学と実施した共同研究では、医師の診断情報が付いていない病理画像から、がんに関わる知識をAIが自力で獲得する技術を開発し、前立腺がん再発の予測精度を上げる新たな特徴を提示するアルゴリズムを報告した¹⁴。複数の深層学習と非階層型クラスタリングを、医師の診断情報が付いていない前立腺病理画像（日本医科大学付属病院：20年間13,188枚）に対して適用した。AIが見つけた要

素には、前立腺がん病理診断基準のほか、がん領域以外の部位の特徴が含まれていた。これらの特徴を用いて、がんの予後予測の検証を行ったところ、前立腺がんのグリソングレード分類 (AUC=0.744) よりも高い精度 (AUC=0.820) で再発予測ができた。情報量に富んだ画像から、人間が理解できる情報を引き出し、既存の基準を超えた新たな知識の獲得が可能になることを示した。本研究結果は、手術後の高悪性度ががんの再発予測法として、個々に合った治療選択に貢献し、画像から新たな知識を獲得するための自動解析手法として役立つと考える。さらに、ブラックボックスといわれている AI の解析根拠を紐解く一歩として、信頼できる医療 AI の実現に貢献すると期待している。

まとめ

日本医科大学泌尿器科では低侵襲医療の実現に向けて、低侵襲手術の推進、個別化医療の導入、“Doctor-friendly な AI 技術” の開発研究を行っている。令和時代を迎え、患者さんに優しい低侵襲医療は広く求められるだろう。当科ではこれら低侵襲医療の取り組みに対して、さらに力を入れ推進していきたい。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文献

1. Go H, Takeda M, Takahashi H, et al: Laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism: a new operative method. *J Laparoendosc Surg* 1993; 3: 455-459.
2. Guillonnet B, Vallancien G: Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique. *J Urol* 2000; 163: 1643-1649.
3. Kondo Y, Matsuzawa I, Kimura G, et al: Laparoscopic radical prostatectomy: initial 30-case experience. *Int J Clin Oncol* 2003; 8: 312-316.
4. 松沢一郎, 濱崎 務, 木村 剛ほか: 腹腔鏡下前立腺全摘に於ける長期治療成績. *Japanese Journal of Endourology* 2016; 29: 192-196.

5. Tooher R, Swindle P, Woo H, et al: Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol* 2006; 175: 2011-2017.
6. Binder J, Kramer W: Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001; 87: 408-410.
7. Abida W, Armenia J, Gopalan A, et al: Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol* 2017; 2017: PO.17.00029.
8. Lang SH, Swift SL, White H, et al: A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. *Int J Oncol* 2019; 55: 597-616.
9. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al: Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2091-2102.
10. G20: AI 原則. https://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/g20/osaka19/pdf/documents/jp/annex_08.pdf Accessed June 26, 2022
11. Akatsuka J, Yamamoto Y, Sekine T, et al: Illuminating Clues of Cancer Buried in Prostate MR Image: Deep Learning and Expert Approaches. *Biomolecules* 2019; 9: 673.
12. Mitterberger M, Horninger W, Aigner F, et al: Ultrasound of the prostate. *Cancer Imaging* 2010; 10: 40-48.
13. Akatsuka J, Numata Y, Morikawa H, et al: A data-driven ultrasound approach discriminates pathological high grade prostate cancer. *Sci Rep* 2022; 12: 860.
14. Yamamoto Y, Tsuzuki T, Akatsuka J, et al: Automated acquisition of explainable knowledge from unannotated histopathology images. *Nat Commun* 2019; 10: 5642.

(受付: 2022年6月28日)

(受理: 2022年7月7日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。