

前立腺がん診療の現況

日本赤十字社和歌山医療センター 第一泌尿器科部

伊藤 哲之 *Noriyuki Ito*

はじめに

前立腺がんは男性だけの癌ですが、頻度が高く、性ホルモンと関係し、新しい治療も次々と開発されている注目すべきがんです。この総説では、前立腺がん診療の本邦と本院の現況についてお伝えしたいと思います。私が医師になった35年ほど前は、前立腺がんの特異的マーカーであるPSAがまだ臨床応用されていないため早期がんの状態で見つかることは珍しく、ほとんどが転移のある進行がんの状態で診断されていました。そのため、技術的に難しいこともあり、前立腺全摘除術はごく限られた症例で行われていました。

前立腺について

前立腺は男性のみにある臓器です。膀胱の下に位置し、尿道のまわりを取り囲み、栗の実のような形をしています。前立腺は精液の主成分である前立腺液をつくっています。前立腺液にはPSAというタンパク質が含まれており、PSAは前立腺がんの特異的な優れた腫瘍マーカーとなっています。

(令和3年11月9日受付)(令和4年2月14日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
第一泌尿器科

伊藤 哲之

前立腺がんの特徴

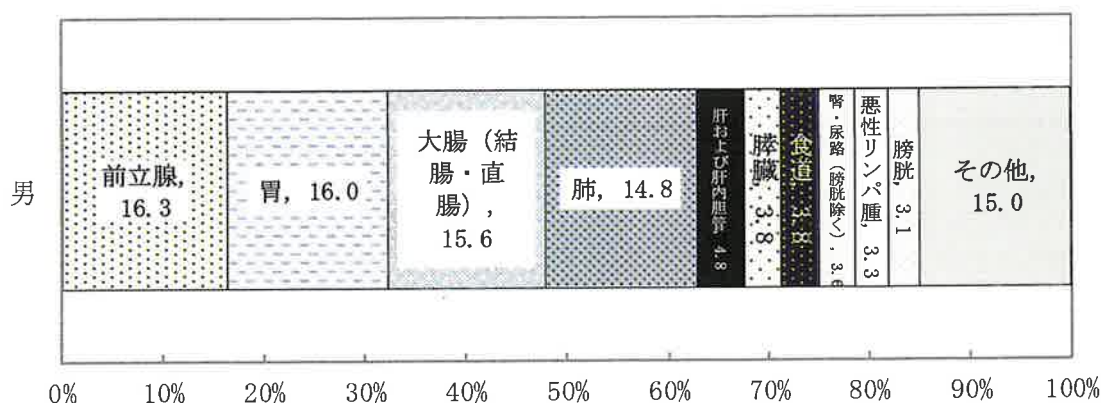
前立腺がんは、前立腺の細胞が正常な細胞増殖機能を失い、無秩序に自己増殖することにより発生します。女性の子宮内膜癌、卵巣がん、乳がんと同様に性ホルモン依存性がんです。前立腺がんは異なった遺伝子異常のあるがんが前立腺内に多発することが多いですが、早期に発見すれば治療することがほとんど可能です。また、多くの場合比較的ゆっくり進行します。近くのリンパ節や骨(ほとんどが造骨性)に転移することが多いですが、肺、肝臓などに転移することもあります。

症 状

早期の前立腺がんは、多くの場合自覚症状がありません。しかし、尿が出にくい、排尿の回数が多いなどの下部尿路の症状が出ることもあります。進行すると、上記のような排尿の症状に加えて、血尿や、腰痛などの骨への転移による痛みがみられることがあります。

疫 学

前立腺がんと新たに診断される人は1年間に10万人あたり117.9人です。年齢別にみた罹患率(りかんりつ)は、60歳ごろから高齢になるにつれて顕著に高くなります。2017年の全国がん登録では、男性では胃がん、大腸がん、肺がんを追い越して1番目に罹患率が高くなり、2018年でも一位でした(図1)¹⁾。男性の生涯がん罹患率は65%ですが、前立腺がんの生涯がん罹患率は10.8%であり、男性の9人に一



【図1】部位別罹患率(全国がん登録2017)

人が前立腺がんにかかることとなります。年齢調整罹患率も上昇しています。2020年の当院がん登録では新規前立腺がん患者数は男性で4番目であり、和歌山県においてPSA検査などの啓蒙活動をもっと積極的に行っていく必要があるのかもしれない。

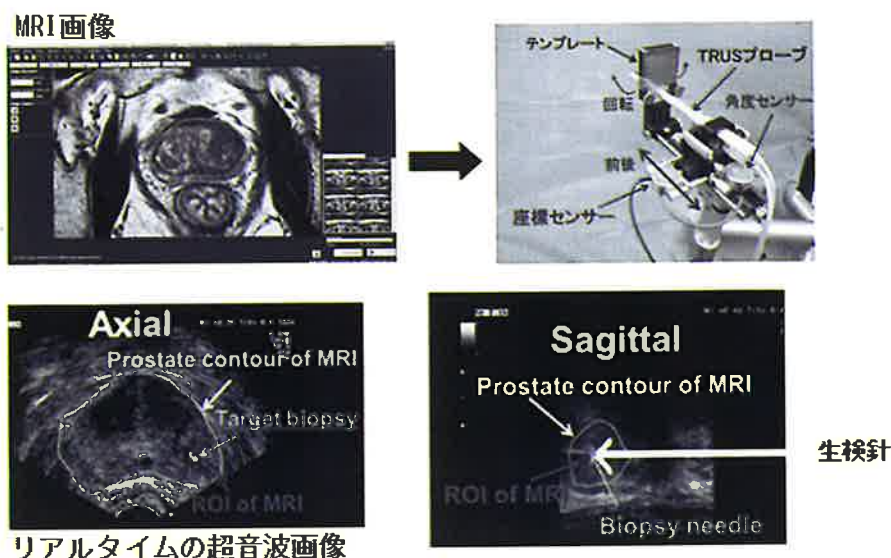
ほかの原因で死亡した男性を調べて前立腺がんがあったことが確認されることがあります。このように死後の解剖によりはじめて見つかるがんをラテントがんといい、驚くべきことに80歳以上であれば50%以上の人に見つかります²⁾。このことから、症状を引き起こすことなく寿命にも関係がない、治療の必要のない早期前立腺がんが多いことが分かります。

逆に、診断時に転移のある進行がんIV期で見つかるのは16-17%であり(2019年院内がん登録全国集計)³⁾、PSAが臨床応用されるまでは進行がんで見つかることがほとんどだったことを考えると随分改善しているのですが、依然6人に一人ぐらいは進行がんとして診断されていることになります。

検査

前立腺がんの特異的な血中腫瘍マーカーであるPSAの採血、局所評価としては直腸診とMRI、転移検索としてはCT、骨シンチが有用です。FDG-PETの有用性は限定的ですが、本邦未承認の前立腺特異的膜抗原(PSMA)を標

的としたPSMA-PETはかなり期待でき、数年後の保険認可が期待されています。前立腺がんは画像のみで確定診断とすることは難しく、確定診断と、治療方針を決めるために必要なリスク分類をするために、前立腺針生検により病理標本を採取する必要があります。前立腺局所の診断にはMRIが最も正確なのですが、通常、針生検はリアルタイムに経直腸超音波画像を確認しながら、10-20本程度の系統的針生検(前立腺を一定の間隔を開けて行う生検)を行います。当院では、MRIの所見を針生検に直接応用できる先進医療(核磁気共鳴画像-経直腸的超音波画像融合画像に基づいた前立腺生検)を2020年11月から行っています(図2)⁴⁾。診断能力が高いMRI画像を事前に撮影し、画像の中で唯一リアルタイムに表示できる超音波検査画像と融合させることによって、今まで見つけられなかった小さながんの位置をより正確に把握し、その部位の組織を採取できるようになりました。検査は1泊2日の入院で行い、先進医療(健康保険適用外)のため検査費用は約110,000円です。患者さんにとっては費用以外は問題のない優れた技術であり(病院の収入にもなりますが)、今後2-4年ぐらいで健康保険認可されるものと期待されています。



【図2】 BiojetTM 3D-MRI/TRUS Image Fusion Prostate Biopsy System

診断と治療

限局性前立腺がんは、PSA 値、病期 (cT), 生検組織のグリソンスコアによりリスク分類を行い、治療を検討します。もっとも一般的な D'Amico と NCCN のリスク分類を示します (図3)⁵⁾。治療方針を考える上で最も大切なのは、その患者さんの余命を考えて、今回のがんが将来転移を起こすような悪いがんになる可能性を判断することです。平均余命表を参考にご覧ください (図4)⁶⁾。

リスク分類で超低リスクと考えられる場合は、積極的監視療法 (active surveillance) が第一選択となります。この治療法は無治療ではなく、PSA の f/u と1年後の前立腺針生検などにより積極的に状態を監視して、必要な時に根治的治療を開始する方法です⁷⁾。生涯治療を開始する必要がない患者さんが半数です。85歳以上などの長期予後が期待できない場合も積極的監視療法の適応になります。そのため、尿路の自覚症状がない85歳以上の患者さんは、PSA 軽度高値は精査不要と考えられています。

低リスクの場合は、小線源治療 (放射性物質を前立腺内に埋め込む方法)、根治的摘除術、

	項目	D'Amico		NCCN	
Very low	PSA			<10	&
	GS			≤6	&
	+ core			<3 cores	&
	%/core			≤50%/core	&
	T分類			T1c	&
	PSAD			<0.15	&
Low	PSA	≤10	&	≤10	&
	GS	≤6	&	≤6	&
	T分類	T1-T2a	&	T1-T2a	&
Inter-mediate	PSA	10.1-20	&/or	10-20	or
	GS	7	&/or	7	or
	T分類	T2b	&/or	T2b-T2c	or
High	PSA	20 <	or	20 <	or
	GS	8~10	or	8~10	or
	T分類	T2c	or	T3a	or
Locally Advanced	PSA			any	
Very high	GS			any	
	T分類			T3b~T4	

略語: PSA = prostate specific antigen GS = Gleason score

PSAD = PSA density

1) D'Amico AV, et al JAMA. 1998 ; 280 : 969-74.

2) NCCN ガイドライン 2010年 第1版

【図3】 限局性前立腺がんリスク分類

(単位: 年)

年齢	男			女		
	令和元年	平成30年	前年との差	令和元年	平成30年	前年との差
0歳	81.41	81.25	0.16	87.45	87.32	0.13
50	32.89	32.74	0.14	38.49	38.36	0.13
55	28.34	28.21	0.14	33.79	33.66	0.13
60	23.97	23.84	0.14	29.17	29.04	0.13
65	19.83	19.70	0.13	24.63	24.50	0.12
70	15.96	15.84	0.12	20.21	20.10	0.11
75	12.41	12.29	0.12	15.97	15.86	0.11
80	9.18	9.06	0.12	12.01	11.91	0.09
85	6.46	6.35	0.11	8.51	8.44	0.07
90	4.41	4.33	0.08	5.71	5.66	0.05

【図4】 平均余命表 (2019年)

放射線外照射単独療法をお勧めします。小線源治療は brachytherapy と呼ばれ制癌効果は強くないですが低侵襲な治療で、希望された場合は大阪などの他院を紹介しています。

中リスクの場合は、根治的摘除術、あるいは放射線外照射＋ホルモン療法半年程度併用の治療をお勧めしています。

高リスクの場合は、根治的摘除術（超ハイリスク症例は拡大リンパ節廓清を併用）、あるいは放射線外照射＋ホルモン療法 2.5 年程度併用をお勧めしています。

転移のある進行性前立腺がんに対しては、根治は期待できませんが、ホルモン療法などの薬物療法が中心となります。

根治的摘除術 (ロボット支援腹腔鏡下前立腺摘除術)

根治的摘除術はロボット支援腹腔鏡下前立腺摘除術 (RARP あるいは RALP) を行います。開腹手術と比較して制癌性、出血量などが統計上有意に優れており、20 万円ほどのロボット支援手術加算のついた保険点数がついています。手術する側としても RARP の方が圧倒的に容易で、前立腺にどの程度組織を付けて摘出するかなどを自由に選択することが可能で、手術成績も向上しています。しかし、前立腺が骨盤括約筋にめり込んでいるために、術後尿失禁の合併症がどうしても問題となります。術後 1 年で 9 割の方は気にならない程度まで回復しますが、1 割程度の方は多少なり腹圧性尿失禁が継続しています。高度の尿失禁がある場合は人工括約筋を挿入することも可能ですが、RARP の今後の課題となっています。前立腺による排尿障害が改善すること、手術後再発時にもう一つの根治治療（放射線治療）を追加できることが、放射線治療にないメリットとなります。そのため、60 歳台などの長期余命が期待される場合は、RARP をお勧めすることが多くなっています。

進歩する放射線治療

当院において採用されている強度変調回転照射法 (Volumetric Modulated Arc Therapy : VMAT) は、IMRT (intensity-modulated radiation therapy) の応用型で、日本で従来行われていた回転原体照射に強度変調の機能を加えた照射法です。装置を回転速度と線量率を変化させながら回転して強度変調を行うことで治療時間が短縮されています⁸⁾。放射線治療の問題点であった従来の 8 週間ほどの治療期間ですが、当院では中程度寡分割照射をすでに開始しており、安全で効果を減弱することなく 5-6 週間に短縮できています。2019 年院内がん登録全国集計では、限局性前立腺がんの治療の多くは手術か薬物療法のみでしたが、当院では、79 歳以上の方は原則 RARP の適応外としており、限局性前立腺がん患者の約半数が根治的放射線治療を受けていただくようになりました。将来超寡分割照射による治療が可能になれば放射線治療がさらに低侵襲になり、より一般的になると予想されています。

薬物療法

転移がある進んだ病期 (ステージ) の場合は、内分泌療法 (男性ホルモンを下げる治療) が基本です。1941 年に Huggins 教授が前立腺がんに対して内分泌療法 (合成ホルモン剤投与、あるいは除睾術) が奏効することを発見し、ノーベル医学賞を受賞されています。1990 年代に長期徐放性 LHRH analogue (リュープロレリンとクロルマジノン) と抗男性ホルモン剤 (ビカルタミド) が臨床で使用可能となり、内分泌療法の基本形が確立されました。通常の内分泌療法はいずれ効果がなくなりますが、それを補う第二世代のアンドロゲン受容体軸標的薬 (ARAT) が 4 種類 (イクスタンジ、ザイティガ、アーリーダ、ダロルタミド) 発見され、最近になって臨床応用されています。

ARATによる内分泌療法も効果がなくなったら、抗がん剤治療（ドセタキセル、カバジタキセル）となります。内分泌療法が無効となった前立腺がんの10%程度にBRCA1/2遺伝子異常があることが判明し、そのようながんに特異的に効果があるPARP阻害薬（オラパリブ）が昨年より使用可能となり、大いに期待できます。BRCA1/2遺伝子異常は遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）の原因遺伝子でもあり、BRCAAnalysisあるいは遺伝子パネル検査（Foundation One）が、PARP阻害薬のコンパニオン診断検査となっています。

予 後

前立腺がんの中には、進行がゆっくりで、寿命に影響しないと考えられるがんもあります。がん登録の10年生存率が最近メディアで大きく取り上げられたのでご存知の方も多いと思いますが、全症例の相対生存率（がん以外の死亡症例を除外）が98.8%と、全ての癌腫で一番高い生存率でした（図5）⁹⁾。これは、適切な時に適切な治療をしていればⅢ期までは10年後に癌死する可能性はほとんどないことを表していますが、注目してほしいのはⅣ期の患者です。10年相対生存率が45.5%と治療を受けても半分以上の方が癌死しており、今後の課題です。

前立腺がん治療の将来像

進行性の前立腺がん（去勢抵抗性前立腺がん）に対して、放射線同位元素（ルテシウムなど）に前述のPSMAを結合させて行う標的治療は、芸能人がオーストラリアで治療を受けたことで耳にされたことがあるかもしれません¹⁰⁾。本邦では保険認可までまだ数年かかると考えられますが、かなり有望な治療になると考えられます。

前立腺全摘後などの難治性の腹圧性尿失禁に対しては、ヒト皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞を括約筋に注入する国内治験が終了しており、通常の保険診療として使用可能になる日は遠くないと期待できます¹¹⁾。

少し先の事になると思われませんが、前立腺の中に多発する限局性前立腺がんのうち、放置すると転移する悪性度の高いものをMRIやPETなどで鑑別できるようになれば、MRI-超音波融合画像ガイドに経会陰からの凍結療法などの局所療法（focal therapy）を早期に繰り返すことや、放射線外照射治療がピンポイントで可能になると、50年後には根治的前立腺摘除術が不要になるかもしれません。

部位		I	II	III	IV	全症例	手術症例	手術率 (%)	病气判明率 (%)	追跡率 (%)
前立腺 C61 (男)	症例数	204	4,017	1,046	821	6,216	2,020	32.5	97.9	94.3
	実測生存率 (%)	85.7	82.4	69.2	32.9	73.5	90.8			
	相対生存率 (%)	100.0	100.0	97.7	45.5	98.8	100.0			
腎臓など C64-66	症例数	880	241	219	432	1,833	1,523	83.1	96.7	94.9
	実測生存率 (%)	76.9	57.3	47.4	9.2	53.6	62.6			
	相対生存率 (%)	89.5	67.4	56.3	11.6	62.8	73.2			
膀胱 C67	症例数	700	231	165	141	1,289	1,164	90.3	96.0	95.1
	実測生存率 (%)	57.4	53.2	38.0	7.9	48.3	51.2			
	相対生存率 (%)	73.6	65.0	48.7	9.3	61.1	64.7			

【図5】部位別臨床病期別10年相対生存率（全がん協）

終わりに

前立腺がん診療の本邦と本院の現況を概説しました。

複雑化する前立腺がん診療の理解の一助になれば有り難いです。

参考文献

- 1) 厚生労働省 HP
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000624853.pdf>
 [アクセスした日 2021. 11. 8]
- 2) 中外医学社
<http://www.chugaiigaku.jp/upfile/browse/browse1669.pdf>
 [アクセスした日 2021. 11. 8]
- 3) 2019 年院内がん登録全国集計
https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/hosp_c/pdf/2019_report.pdf
 [アクセスした日 2021. 11. 8]
- 4) タカイ医科工業株式会社 HP
<https://takai-hs.co.jp/product/biojet/>
 [アクセスした日 2021. 11. 8]
- 5) 前立腺がん診療ガイドライン 2012 年版
- 6) 厚生労働省 HP
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life20/dl/life18-02.pdf>
 [アクセスした日 2021. 11. 8]
- 7) 前立腺がん診療ガイドライン 2016 年版
- 8) 溝脇尚志. 前立腺癌に対する寡分割照射. Prostate Cancer Front Line 2021 ; 10 : 2-6
- 9) 全がん協生存率
<https://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seizonritsu/seizonritsu2013.html>
 [アクセスした日 2021. 11. 8]
- 10) Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu] Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP) : a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet 2021 ; 397 : 797-804
- 11) 大学病院医療情報ネットワーク
<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=browses&action=browses&recptno=R000025641&type=summary&language=J>
 [アクセスした日 2021. 11. 8]