

①

# —第6回—

広島市立 広島市民病院  
拠点病院(K-net)「がん講座」

開催日

2008年1月17日(木)

会場

広島市立広島市民病院 講堂

①

広島市立広島市民病院 拠点病院(K-net)  
「がん講座(第6回)」

## がん治療の最前線 「前立腺がん・放射線治療」

日時：平成20年1月17日(木) 19:00～

場所：広島市立広島市民病院 中央棟 10階講堂

### プログラム

座長 広島市立広島市民病院  
泌尿器科 主任部長 荒巻 謙二 先生

19:00 前立腺がんの診断  
前立腺がんに対する内分泌療法  
泌尿器科 部長 三枝 道尚 先生

19:30 前立腺癌の治療  
前立腺癌に対する手術療法と小線源療法  
泌尿器科 江原 伸 先生

20:00 新時代の放射線治療  
—最新治療装置を配備して—  
放射線科 副部長 伊東 淳 先生

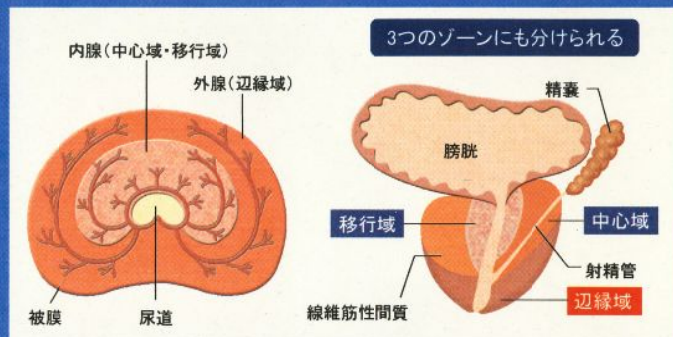
# 前立腺がんの診断 前立腺がんに対する 内分泌療法

広島市立広島市民病院 泌尿器科  
三枝道尚

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## 前立腺の構造

内腺: 尿道に接する内側の部分  
外腺: 被膜近く外側の部分

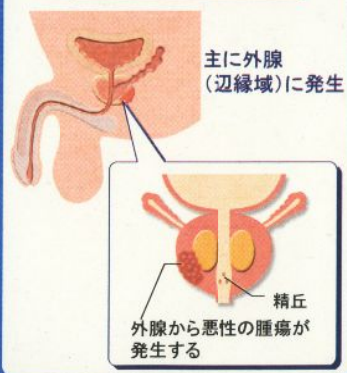


前立腺の働き: 前立腺液を分泌して、精子の運動・保護に関与

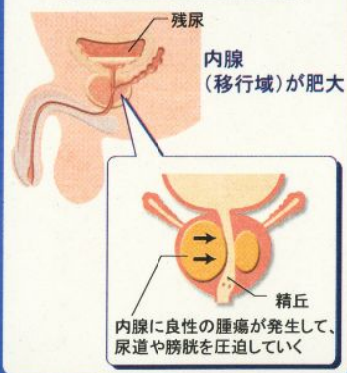
2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## 前立腺がんと前立腺肥大の違い

### 前立腺がん



### 前立腺肥大



2つは異なる病気だが、それぞれ合併して起こることも多い

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

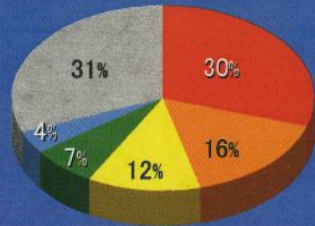
疫学

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

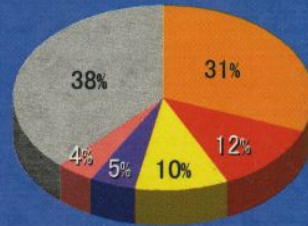
## 米国の男性における前立腺がんの状況

米国では罹患率第1位、死亡率2位

部位別罹患率(2001年)



部位別死亡率(2001年)



■ 前立腺がん ■ 肺癌\* ■ 直腸・結腸がん ■ 膵臓がん  
■ 白血病 ■ 膀胱がん ■ 非ホジキンリンパ腫 ■ その他

\*肺・気管・気管支

出典 US Cancer Statistics: 2001 Incidence and Mortality

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## 増えている前立腺がん

■ 欧米諸国では大変多いがん  
アメリカ:男性のがんの罹患数第1位・死亡数第2位

■ 日本では... 泌尿器科がんの第1位  
もっとも増えているがんの一つ

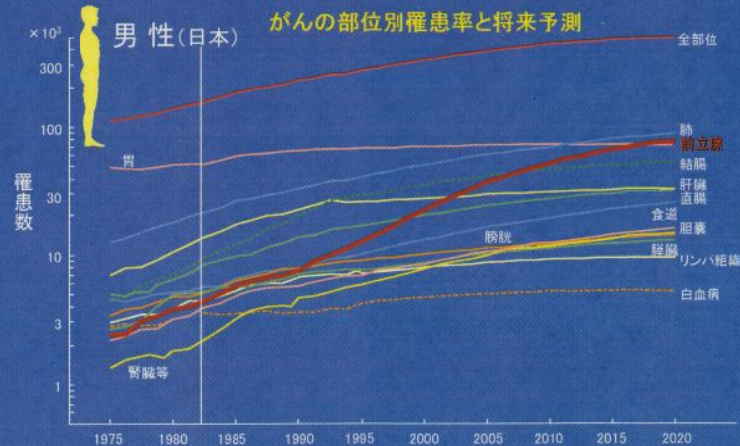


\* 2020年には、  
男性のがん罹患数の第2位に!

出典 大野ゆう子 ほか がん統計白書-罹患/死亡/予後-(大島 明 ほか編) 権原出版社 2004より

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## 2020年には男性のがん罹患率第2位



出典 大野ゆう子 ほか がん統計白書-罹患/死亡/予後-(大島 明 ほか編) 権原出版社 p202-217, 2004

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## 前立腺がんが増加している背景

■ 社会の高齢化



■ 食生活の欧米化  
(動物性脂肪の摂取量が増加)



■ 診断法の進歩  
(腫瘍マーカー:PSA検査の普及)



2008/1/17 K-NET がん治療最前線

前立腺癌の有名な人



④  
診断

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

症状から・PSAから



直腸診、PSA

経直腸的超音波、(MRI)



前立腺生検

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

症状から・PSAから



直腸診、PSA

経直腸的超音波、(MRI)



前立腺生検

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## 前立腺癌の症状

- ・初期は症状はない
- ・排尿困難、頻尿、尿失禁、排尿痛
- ・肉眼的血尿、血精液症
- ・腰痛
- ・進行しても無症状のことがある
- ・(ALP高値)

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## PSA

- ・PSA (Prostate Specific Antigen: 前立腺特異抗原)
- ・前立腺上皮細胞から分泌されるプロテアーゼであり、精液の液状化に関与している
- ・血中には $\alpha$ 1-antichymotrypsin (ACT)などと結合した結合型complexed PSA (PSA-ACT)と、結合せず単独で存在するfreePSAがある
- ・前立腺癌ではcomplexed PSAが増加し、肥大症ではfree PSAが増加する

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

**PSA  $\leq$  4.0**

4~10: いわゆるグレーゾーン

当科では約32%に癌が検出された  
直腸診に異常がなくても約30%に検出された

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

症状から・PSAから



直腸診、PSA

経直腸的超音波、(MRI)



前立腺生検

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

⇒ 1年で0.75↑  
の癌の  
要検出  
各年の前立腺  
癌の割合  
PSA 2.0 と

5

## 直腸診 (触診)

直腸壁ごとに前立腺の状態を確認



- 大きさや硬さ
- 弾性
- 前立腺表面の凹凸
- 触れると痛みがあるか

しかし、最近では触知不能癌  
 といって、触診では異常を  
 認めない癌が増加している

触知不能癌・T1c癌



2008/1/17 K-NET がん治療最前線

⑥

症状から・PSAから



直腸診、PSA

経直腸的超音波、(MRI)



前立腺生検

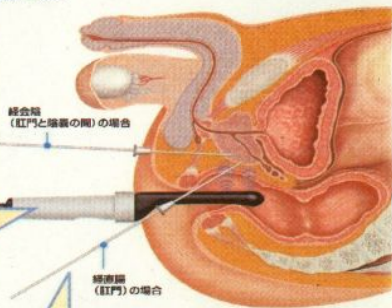
2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## 経直腸超音波断層法および前立腺生検

### ●パワードップラー法による診断



血流の多い癌性病巣



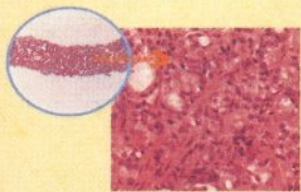
経会陰  
 (肛門と陰嚢の間)の場合

経直腸  
 (肛門)の場合

### ●生検後の病理写真



前立腺肥大



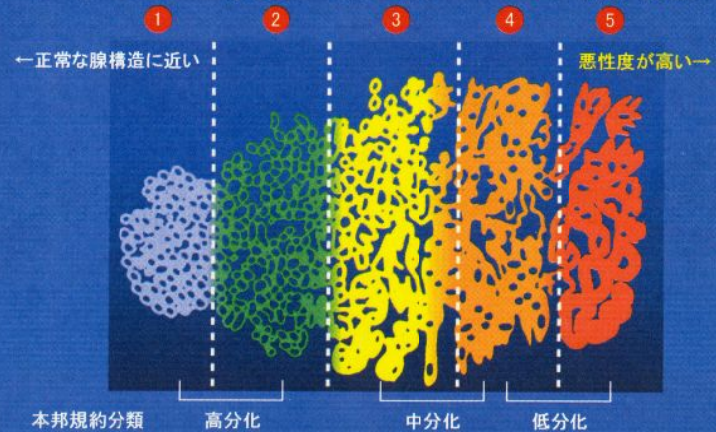
前立腺癌

### ●組織診 (Gleasonスコアの図)



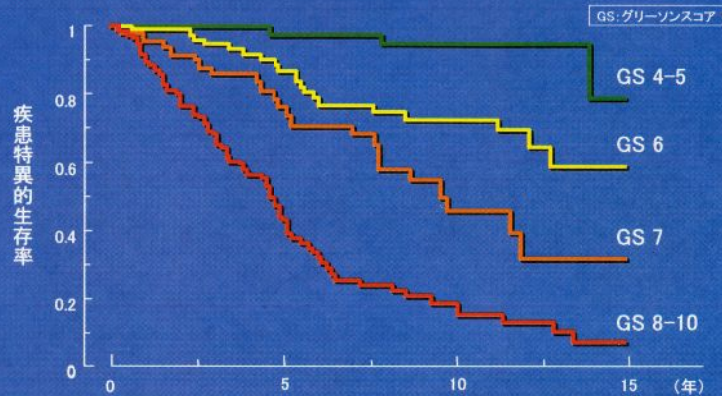
## 前立腺がんの組織学的分類

グリーソン分類 (腺の構造と増殖パターンにより5段階に分類)



## グリーンスコアからみた生存率の比較

グリーンスコアが低いほど生存率が高い



⑦  
前立腺がんと診断されたら



骨シンチ、CT、MRIによる  
病期診断

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## 前立腺がんの臨床病期分類/TNM分類

TNM分類【T:原発腫瘍 N:リンパ節転移 M:遠隔転移】

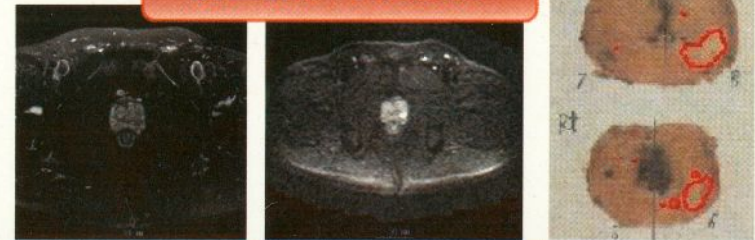
偶発または触知不能	限局性	局所浸潤	転移あり
<p>前立腺手術などで偶発的に発見</p> <p>T1a 切除組織の ≤5%</p> <p>T1b 切除組織の &gt;5%</p> <p>T1c 触診や画像では診断できず、PSA上昇等による針生検で確認</p>	<p>前立腺に限局して存在</p> <p>T2a 片葉の 1/2以内</p> <p>T2b 片葉の 1/2を超える</p> <p>T2c 両葉へ浸潤</p>	<p>前立腺被膜を越えて進展</p> <p>T3a 被膜の外へ進展 (片葉または両葉)</p> <p>T3b 精嚢に浸潤</p> <p>T4 膀胱頸部、外括約筋、直腸、肛門等筋、骨盤壁</p> <p>精嚢以外の隣接組織に固定または浸潤</p>	<p>転移あり</p> <p>所属リンパ節転移</p> <p>N1 所属リンパ節への転移</p> <p>遠隔転移</p> <p>M1 骨、肺、肝などへ転移</p> <p>M1 所属リンパ節以外のリンパ節への転移</p>

注) T1~4と診断された場合でも、リンパ節や前立腺以外の臓器に転移が認められた場合は転移性となる

TNM分類(UICC2002年改訂第6版)をものに模式化

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

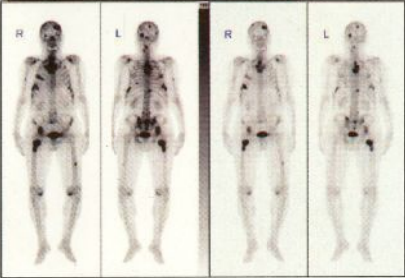
## 前立腺がんのMRI



2008/1/17 K-NET がん治療最前線



前立腺がんの画像



2008/1/17 K-NET がん治療最前線

8

# 治療

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## 治療法を決める重要な要素

- ◆ がんの病期(進展度) **悪性度**
- ◆ 患者さんの年齢
- ◆ 全身状態、合併症の有無
- ◆ 患者さんの希望

グリソンスコア

PSA



2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## 治療の種類

大きく「局所的治療」と「全身的治療」に分ける

	待機療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>定期的なPSA値の検査</li> </ul>
局所的治療	手術療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>前立腺全摘除術 </li> </ul>
	放射線療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>外照射法 </li> <li>組織内照射法</li> </ul>
全身的治療	内分泌療法 (ホルモン療法)	<ul style="list-style-type: none"> <li>精巣摘出術(除睾術) </li> <li>薬物療法(注射薬・内服薬)</li> </ul>
	その他の治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>化学療法(抗がん剤による治療)など</li> </ul>

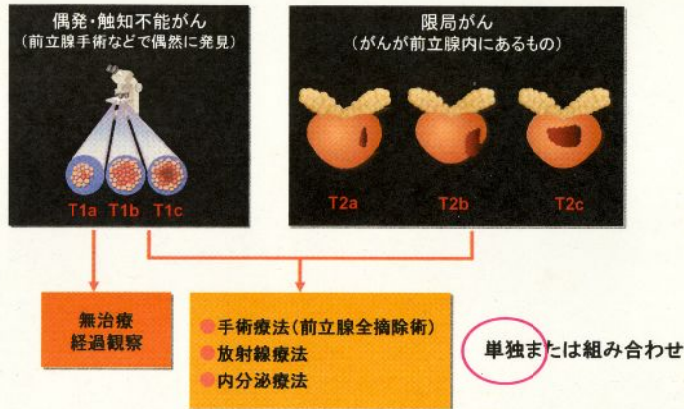
根治療法と緩和療法という概念もある

2008/1/17 K-NET がん治療最前線



## 限局癌

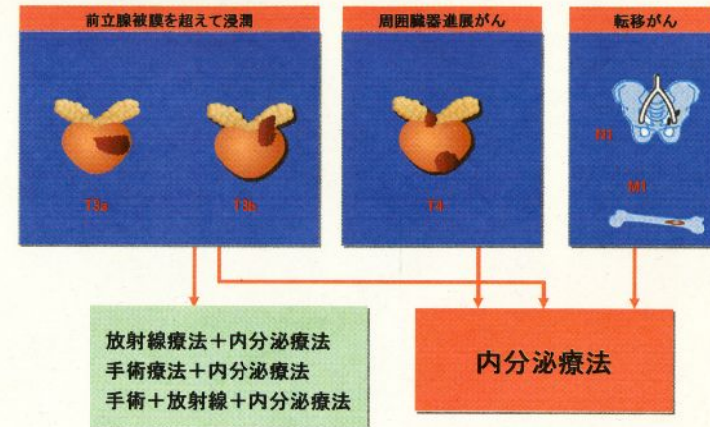
限局性の早期がんでは、根治治療を行う



2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## 局所進行癌・転移癌

内分泌療法単独、あるいは各種治療法を併用



2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## 待機療法

### 1. 待機遅延内分泌療法

二次治療として内分泌療法を想定、症状が出てから治療開始

### 2. PSA監視療法 (積極的待機療法)

二次療法として手術療法や放射線療法の根治療法を想定しながら、PSAで厳密に経過観察

グリソンスコアが6以下で、PSAが20以下・・・  
期待余命が15年以上の場合は慎重に・・・

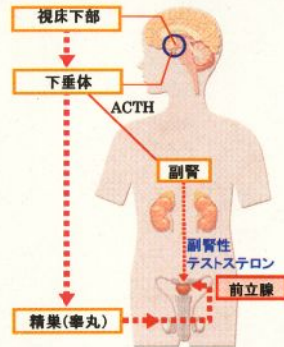
2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## 内分泌療法

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

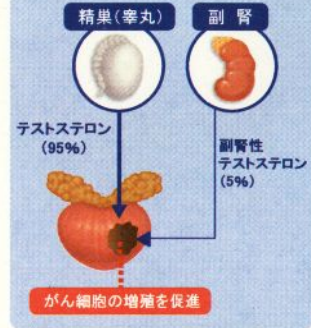
### 前立腺がん細胞の増殖を促す男性ホルモン

#### 男性ホルモンの分泌経路



LH-RH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン  
 CRH: 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン  
 LH: 黄体ホルモン ACTH: 副腎皮質刺激ホルモン

前立腺がんの多くは男性ホルモン依存性



2008/1/17 K-NET がん治療最前線

### 内分泌療法とは

男性ホルモンの働きを抑えて、前立腺がん細胞の増殖を抑制する“全身的”な治療法



#### 特徴

- ・多くの患者さんに有効: 適応が広い
- ・身体への負担が少ない: 副作用が少ない

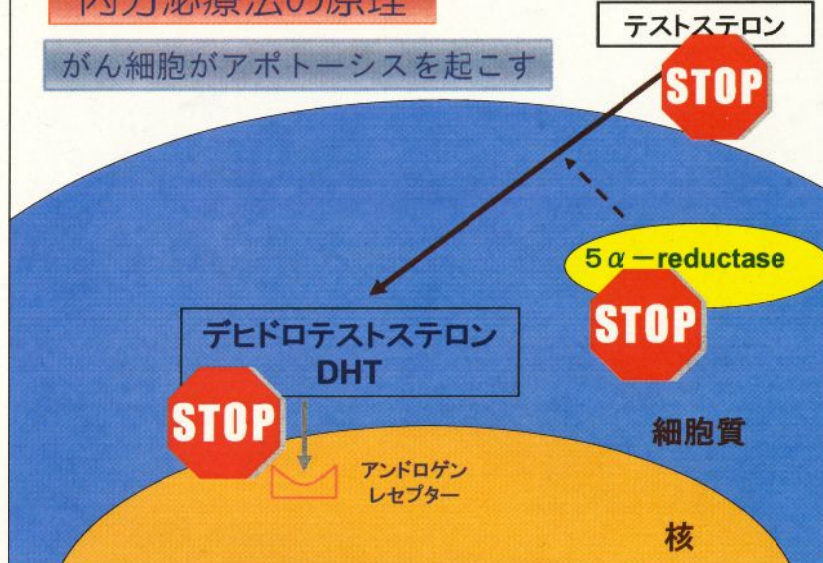
#### 適応

- ・進行期、転移期を中心に幅広く用いることができる
- ・手術や放射線治療の前後に組み合わせることもある

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

### 内分泌療法の原理

がん細胞がアポトーシスを起こす



### 内分泌療法の方法

#### 1 男性ホルモンの分泌を抑える方法

- A 手術で精巣を取る
- B 精巣での男性ホルモンの分泌を抑える薬を投与 (LH-RHアゴニストなど)

ゾラデックス・リュープリン

#### 2 前立腺細胞内で、男性ホルモンの作用発現を抑える方法

カソデックス・オダイン、プロスタール

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## LH-RHアゴニスト



初回投与直後

● 下垂体のLH-RH受容体のdown regulationによるLH、テストステロンの低下

● 利点

- 4週ごとに1回の投与。
- 可逆的去勢。
- 精巣摘出術と同等の効果<sup>1)</sup>。



連続投与時

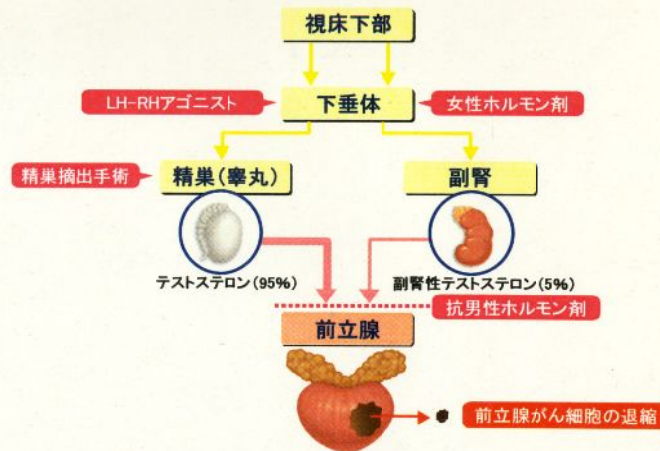
● 問題点

- 投与開始直後に症状の増悪が起こることがある (flare-up)。
- 性機能が低下。
- ホットフラッシュが頻発。

LH-RH受容体

<sup>1)</sup> Kelsey, A.V., et al. Br. J. Urol., 67, 502, 1991.

## 内分泌療法の作用メカニズム



2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## 内分泌療法の併用療法について

LH-RHアゴニスト



精巣からの男性ホルモンの分泌を抑制

抗男性ホルモン剤



前立腺内における男性ホルモンの働きをブロック

精巣と副腎から分泌される男性ホルモンの影響を最大限に抑え、治療効果をも高めることを目的に行われている

CAB療法  
(MAB療法)

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## 一般的な内分泌療法

基本は去勢: LH-RH analogue

ゾラデックス・リュープリン

アンチアンドロゲン剤の追加

カソデックス・オダイン・プロスタール

AWS確認後、アンチアンドロゲン交替療法

女性ホルモン登場 ホンバン

ステロイド

困った

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

### Q1: AWS ?

アンドロゲン除去症候群: antiandrogen withdrawal syndrome といって、CAB中にPSAが上昇した場合、アンチアンドロゲンを中止すると、PSAが下降する現象。ARの変異であると推測されている。約30%の頻度で起こる。

### Q2: アンチアンドロゲン交替療法とは?

CABにおいて、ある薬剤が無効になった場合、別の薬剤を投与すると有効な場合がある。薬剤間で差があるが、約40%程度で起こる。

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

### Q1: 去勢とアンチアンドロゲンはどちらが有効か?

去勢。アンチアンドロゲンは性関連の副作用が少ない。外科的去勢とLH-RH aは同等の効果を持つ。

### Q2: 去勢単独とCABではどちらが有効か?

言い換えれば、即時CABか遅延CABかの問題。世界的な報告では、僅かにCABが優っていた。最近本邦での結果も出てきたが、生存率でCABの方が有意の良好。

### Q3: 内分泌療法はずっと継続するのか?

最近、間欠的内分泌療法という概念が拡大しつつある。

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

### Q1: 去勢とアンチアンドロゲンはどちらが有効か?

去勢。アンチアンドロゲンは性関連の副作用が少ない。外科的去勢とLH-RH aは同等の効果を持つ。

### Q2: 去勢単独とCABではどちらが有効か?

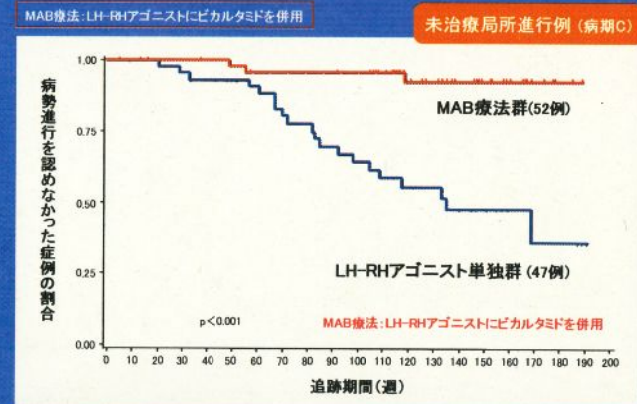
言い換えれば、即時CABか遅延CABかの問題。世界的な報告では、僅かにCABが優っていた。最近本邦での結果も出てきたが、生存率でCABの方が有意の良好。

### Q3: 内分泌療法はずっと継続するのか?

最近、間欠的内分泌療法という概念が拡大しつつある。

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

## MAB療法の治療成績/病勢進行までの期間



(ビカルタミドとLH-RHアゴニスト併用の国内第III相試験における全症例の解析)  
対象: 未治療の病期Cの進行前立腺がん患者  
追跡期間: 中央値 127週以上

Akaza H, et al. Proc. ASCO, Abstr. 4948, 2009

2009/1/17 K-NET がん治療最前線

## 内分泌療法のまとめ

- 適応は非常にひろい
- 近接効果は非常に良好であり、副作用も少ない
- LH-RH analogueによる内分泌療法が基本
- Anti-androgenを併用するいわゆるCAB (Combined Androgen Blockade)も広く行われている
- AWS (Anti-androgen Withdrawal syndrome)の存在
- CABにおいて、anti-androgen交代療法も有効な場合がある
- ステロイドが奏功する場合も多い
- **内分泌療法に不応となった場合、治療は困難**

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

以上、

前立腺がんについて概説致しました

- 今後どんどん増加すると予想される癌
- PSAの導入によって早期発見も増えている
- 手術療法、放射線療法、内分泌療法が治療の3本柱
- 内分泌療法抵抗性の癌の治療が今後の課題

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

ご清聴  
ありがとうございました

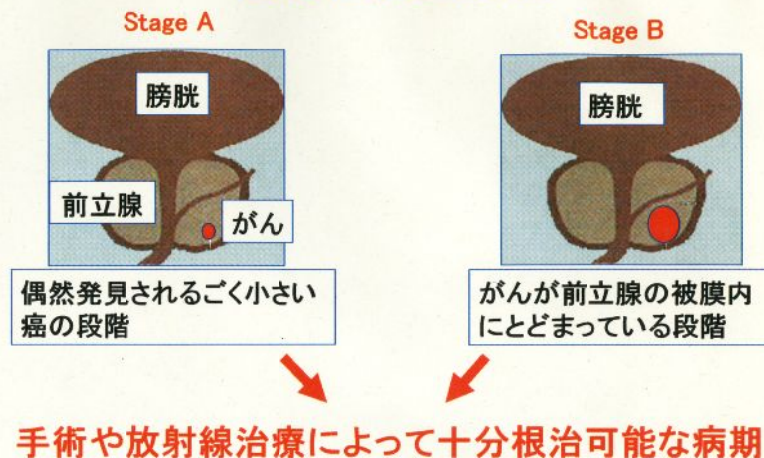
2008/1/17 K-NET がん治療最前線

# 前立腺癌の治療

## 前立腺癌に対する手術療法と小線源療法

泌尿器科 江原 伸

### 限局性前立腺癌



## 治療方針を決定する因子

### 医療者の立場から見ると...

#### 医学的要素

- ・ PSA (前立腺特異抗原)
- ・ Gleason score (癌細胞の悪性度)
- ・ 臨床病期分類 (TNM分類)
- ・ 年齢 (75歳)
- ・ 合併症 (糖尿病・心筋梗塞・脳梗塞etc.)

## 治療方針を決定する因子

### 患者さんの立場から見ると...

#### 個人的・社会的要素

- ・ 手術に対する不安 (体力的・精神的不安)
- ・ 放射線に対する不安 (放射線障害)
- ・ 入院期間 (社会復帰までの時間)
- ・ 治療費 (経済的な問題)

## 限局性前立腺癌の治療方針

医療者側  
医学的要素  
医学的根拠

患者側  
社会的要素  
個人的要素

- ・ 待機療法
- ・ ホルモン治療
- ・ 放射線治療：密封小線源療法, 外照射
- ・ 前立腺全摘出手術

## 限局性前立腺癌の治療方針

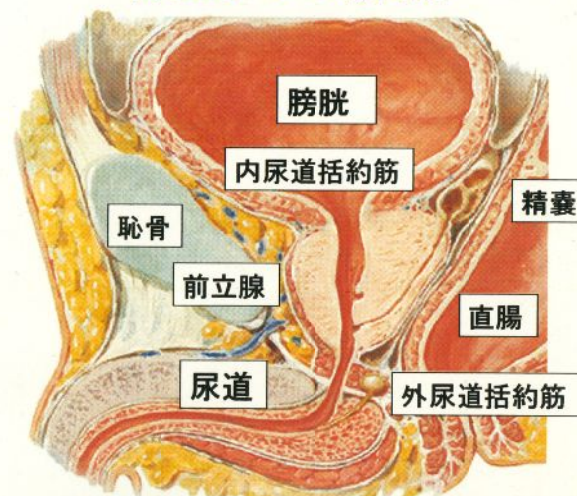
非再発率

合併症

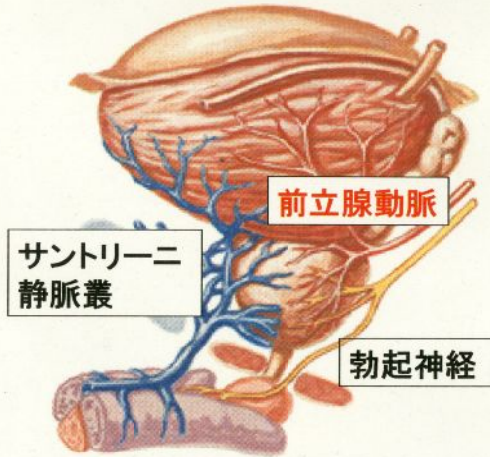
非再発率と合併症を天秤にかけ、治療法が選択される

## 根治的前立腺全摘出術

## 骨盤内の解剖



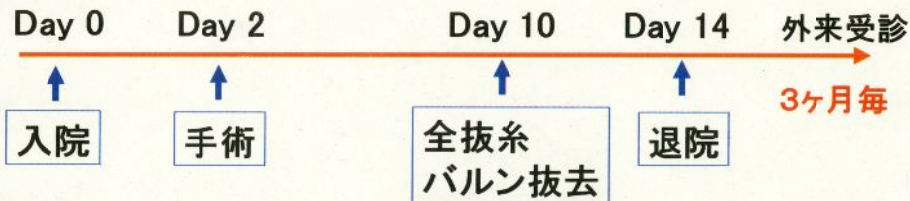
### 前立腺周囲の解剖



### 根治的前立腺全摘出術の合併症

- ・出血(出血量800ml)
  - ・直腸損傷
  - ・尿失禁
  - ・性機能障害
- 
- ・自己血貯血(1200ml)
  - ・一時的な人工肛門
  - ・骨盤底筋体操
  - ・内服治療(抗コリン剤)
  - ・勃起神経温存手術(射精は不可)
  - ・内服治療(PDE5阻害薬)

### 入院スケジュール

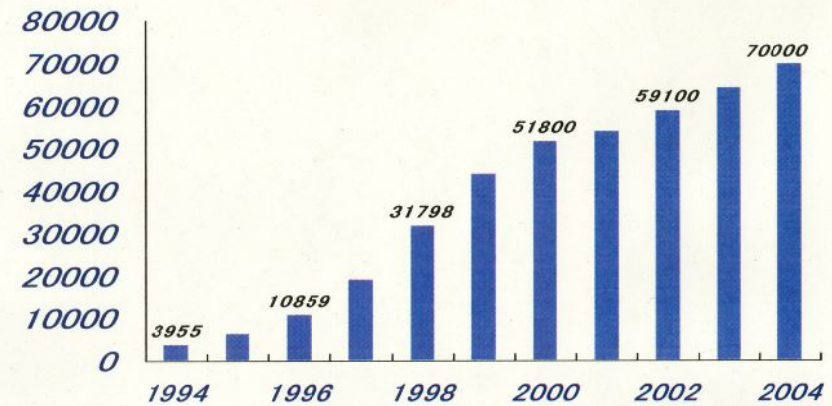


### 密封小線源治療



### 米国での小線源治療件数

限局性前立腺癌治療の3分の1を占める



(Shanahan TG, 第18回 日本Endourology・ESWL学会, 2004より抜粋)

### 密封小線源治療

- ・ 1980年代後半に開発、その後欧米にて急速に普及
- ・ 2003年9月 国立病院東京医療センターにて開始
- ・ 現在まで約5000例に対し、治療施行。



### 挿入される線源

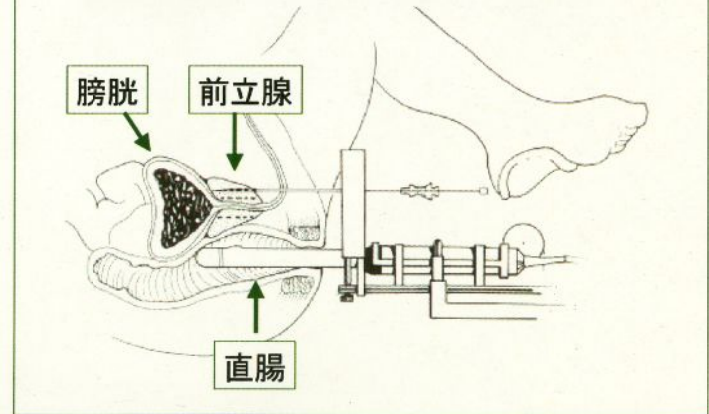
ヨウ素125 (<sup>125</sup>I):  $\gamma$ 線, 1個あたりの放射能は13.1MBq  
 半減期は約60日、1年間放射能を放出  
 1回当たり挿入される線源数は50~100個



チタンカプセル内に  
<sup>125</sup>I が結合した銀製短線

### 密封小線源治療

#### 経直腸的エコーガイドによる治療



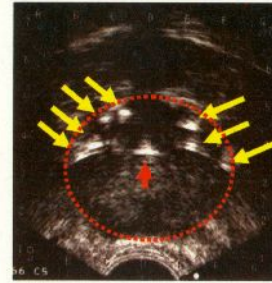
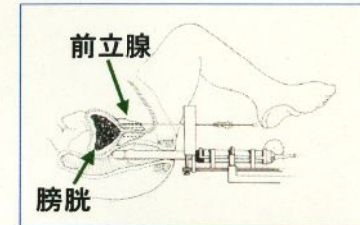
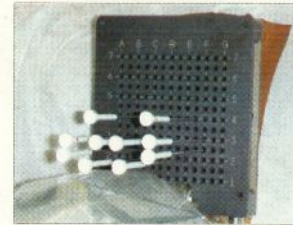
## 密封小線源治療



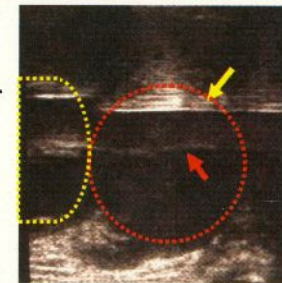
- ・腰椎麻酔 (サドルブロック)
- ・高位載石位
- ・治療時間 60-90分

## 密封小線源治療

18



↑ アプリケーター針  
↑ 尿道

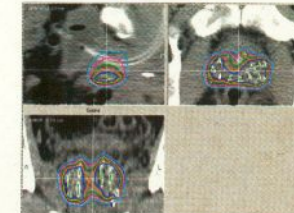
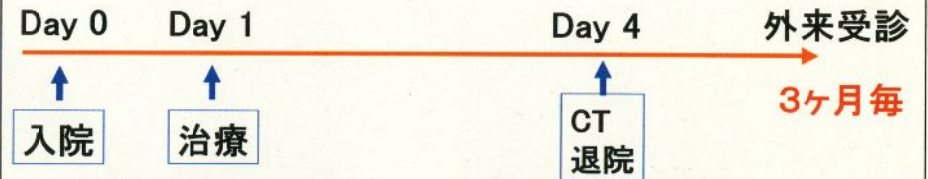


## I<sup>125</sup>シード線源の挿入

### I<sup>125</sup> シード線源の挿入



## 入院スケジュール



### 合併症

治療 1ヶ月後の早期合併症

合併症 : 62.4 %

自覚症状

排尿困難 : 48.4 %

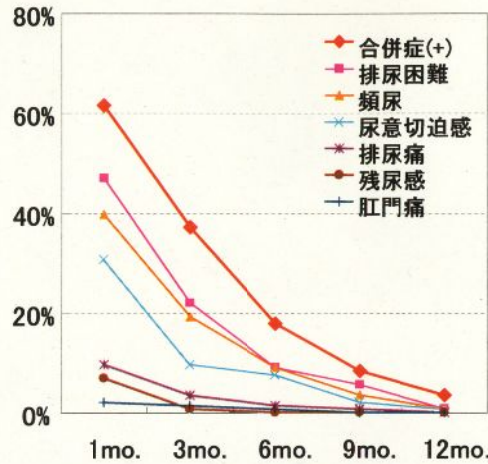
頻尿 : 41.2 %

尿意切迫感 : 31.9 %

排尿痛 : 10.4 %

残尿感 : 7.2 %

肛門痛 : 1.9 %



### 合併症

代表的な晚期合併症

血便 (放射線性直腸炎)

排尿障害 (放射線性前立腺炎)

性機能障害

大腸内視鏡 (止血術)

内服薬 (αブロッカー) 経尿道的手術

内服薬 (PDE5阻害薬)



### 摘出手術と小線源治療

合併症を比較してみると...

- 排尿機能 (尿失禁 vs 排尿困難)
- 血便の有無
- 性機能

前立腺全摘出術後と小線源治療後のQOL評価

### 主観的QOLのprospective研究

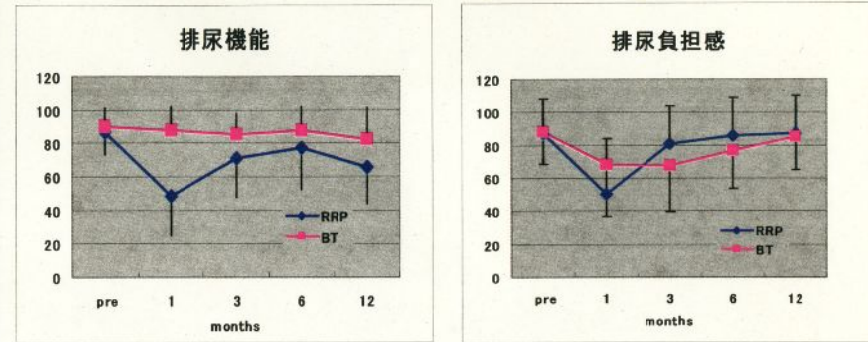
疾患特異的QOL UCLA Prostate Cancer Index (PCI)

対象: 2004年1月~2005年3月 未治療限局性前立腺癌

永久刺入密封小線源治療(BT) 36症例

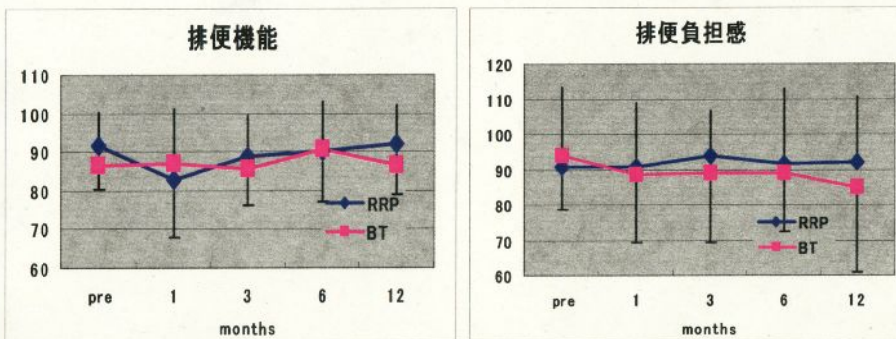
根治的前立腺摘除術(RRP) 37症例

### 排尿機能のQOL評価



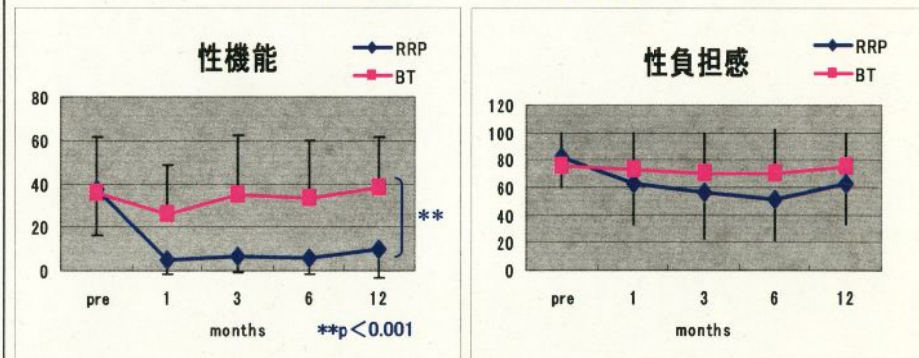
排尿機能・負担感ともに全摘術後、一時的に悪化するも1年後には回復。小線源治療後は1年を通じて安定

### 排便機能のQOL評価



排便機能・負担感ともに治療後1年を通じて安定

### 性機能のQOL評価



手術後、性機能・負担感ともに悪化。小線源治療は1年を通じて安定

## 適応症例の比較

- 手術と小線源治療では適応症例が異なる？
- 手術と小線源療法では非再発率に差がある？

## 限局性前立腺癌のリスク分類

21

T2a  
(片葉50%以下に存在)



T2aまで,  
PSA: 10 ng/ml以下  
Gleason score: 6以下

Low risk group

T2c (両葉に存在)



T2b-T2c  
PSA: 10-20 ng/ml  
Gleason score = 7

Intermediate risk group

T3a (被膜外に進展)



T3a  
PSA: 20 ng/ml以上  
Gleason score: 8以上

High risk group

(NCCNガイドライン2004年改定)

## 治療別にみた各リスク群の5年非再発率

	全摘出術	小線源治療
Low	80~90 (%)	80~90 (%)
Intermediate	60~70 (%)	50~70 (%)
High	40~50 (%)	30~40 (%)

## 根治的前立腺全摘出術

どのような患者さんが適応になる？

理想的には・・・

PSA < 10 ng/ml  
Gleason score 7以下  
T分類: T2b



- Low risk group
- Intermediate risk group

(前立腺癌診療ガイドライン2006年版)

## 密封小線源治療

どのような患者さんが適応になる？

限局性前立腺癌の中でも

○ PSA < 10 ng/ml  
Gleason score 6以下 → Low risk group  
T分類: T2a

(NCCNガイドライン2004年改定)  
(前立腺癌診療ガイドライン2006年版)

## High risk groupに対する治療は？

22

T3a (被膜外に進展)



T3a以上

PSA: 20 ng/ml以上

Gleason score: 8以上

- ・ ホルモン治療 & 前立腺全摘出術
- ・ 小線源治療 & 外照射治療
- ・ IMRT (外照射治療) がより効果的

## 最後に

### 医療者側

・病期  
・PSA値  
・グリソンスコア  
・年齢  
・既往歴



### 患者側

・治療に対する不安  
・合併症  
・就業・社会活動  
・治療費・治療期間

専門医による患者個々にあった治療の選択