

## 総 説

前立腺癌の診断と治療  
— 当院2000例の経験をふまえて —Management of Prostate Cancer  
— The Results of 2000 Cases in Niigata Cancer Center Hospital —斎藤 俊弘  
Toshihiro SAITO

## 要 旨

近年, 前立腺癌の症例数は激増している。ライフスタイルの欧米化など疫学的な要因に加え, 前立腺特異抗原 (PSA) によるスクリーニングの浸透がその理由として大きい。前立腺癌の特徴として, 1) 高齢者に多い, 2) 比較的進行がゆっくりである, 3) ホルモン療法が奏功するといったことが挙げられ, その診断治療においてはこれらをふまえた上での適切な対応が望まれる。1983年以降2009年6月までの当院における前立腺癌2009例の臨床病期別5年生存率はStage I 64.1%, Stage II 91.6%, Stage III 78.6%, Stage IV 39.6%であり, 疾患特異的にはStage I 100%, Stage II 99.1%, Stage III 90.5%, Stage IV 49.7%であった。本邦の前立腺癌症例は様々な面で欧米の症例と異なることが指摘されており, 本邦症例を集積し治療法のさらなる洗練や個別化をめざしたい。

## はじめに

前立腺癌は過去には本邦で決して頻度の高い疾患ではなかったが, 食生活などライフスタイルの欧米化や人口構成の高齢化などの疫学的要因に加え, 集団検診を含めた前立腺特異抗原 (PSA) によるスクリーニングの浸透<sup>1), 2), 3)</sup>により近年は患者数が激増しており, この疾患に対する関心が急速に高まってきている<sup>4)</sup>。PSAおよびその関連パラメーター<sup>5), 6)</sup>, 系統的な前立腺生検を中心とした診断法が確立し, 前立腺全摘除術または根治照射といった根治療法の普及とその改良がなされ, 比較的的自然史の長い疾患であるにもかかわらず, 新たな知見や新たな方向性が次々に加わり, 診断治療をめぐるコンセンサスは刻一刻と変化している。

筆者は以前に1983–2003年の前立腺癌1000例について検討したが<sup>7)</sup>, その後数年でさらに1000例を蓄積し, 2000例を超える自院経験例の症例データベースを持つに至った。症例数の増加は目をみはるばかりであるが, その主な要因はより早期の癌が多く発見されてきていることにある。過去には大部分が有症状症例であり初診時に過半数が進行癌であった

が<sup>8)</sup>, 現在は無症状もしくは症状軽度でPSA測定をきっかけに発見される早期の癌が主体をなすようになった。後述する当院での治療成績を参照していただくとよいが, 比較的予後良好で緩徐な進行をとる疾患であり, 高齢者が多いために他因死の頻度が高く, 特に早期前立腺癌の場合では根治療法施行のあるなしにかかわらず前立腺癌死する症例はごく少数である。

## I スクリーニングと診断

古くは直腸診と酸フォスファターゼ<sup>9), 10)</sup>が前立腺癌の診断の基本とされてきた。しかし, 酸フォスファターゼはすでにその役割を終え, 現在では完全にPSAにとってかわられた。また, 直腸診は今でも泌尿器科において前立腺診察の基本であるが, 熟練した泌尿器科医による直腸診と比較しても, PSAのほうが癌の検出において優れている。実際, 昨今の前立腺癌診断のきっかけはPSA異常であることが多く, むしろ有症状症例のほうが少なくなっている<sup>7)</sup>。

前立腺癌の診断においては画像診断に十分なものが無い。経直腸的超音波検査やMRIも行われる

が早期の症例においては決め手にならず、もっぱら確定診断は経直腸的前立腺針生検によっている。そのため現在前立腺癌はほとんどの症例が「PSAを根拠に針生検を行って診断される」といってよい。

PSAは4ng/ml以上を異常値とすることが多いが、前立腺肥大症や前立腺炎など良性前立腺疾患でも軽度の異常値をとることが多く、癌と良性疾患の鑑別に効率の良いカットオフ値はおおむね10ng/mlである。そのため4-10ng/mlの値は「グレイゾーン」と称されるが、グレイゾーンでの前立腺癌の検出率(陽性的中率)が2割程度でしかないため、しばしばこの領域で前立腺の生検を行うことの是非が議論される。Free/Total PSA ratio<sup>5),6)</sup>などの様々なPSA関連パラメーターが有用ではあるが、絶対の決め手にはならない。また、PSAの値は様々な要因によって変動することが知られており、検診などで指摘された値が再検により自然下降していたというような現象にもしばしば遭遇する<sup>11)</sup>。

PSAがグレイゾーン(4-10ng/ml)の状態の前立腺癌が発見された場合、ほとんどの場合早期であり、その予後は良好である。ただし、PSAがグレイゾーン程度でも直腸診で明らかな腫瘤を形成している局所進行例や転移を有する症例もまれには存在するため注意が必要ではある。とはいえ、そのような症例は直腸診や症状から診断が可能の場合が多く、「無症状の検診症例でPSAがグレイゾーンで直腸診正常」ならば進行した前立腺癌である恐れはまずないといえる。

また注目すべき事実の一つに「ラテント癌」の存在がある。生前、臨床的に前立腺癌の徴候が認められず、死後の剖検により初めて前立腺癌(死因にはなっていないもの)の存在を確認した場合を「ラテント癌」と呼んでいる。前立腺癌以外の原因で死亡した男性の約2-3割に前立腺癌(ラテント癌)があるとされており、つまり治療してもしなくても命には関係の無い前立腺癌が相当数存在するということである。この事実から、(早期)前立腺癌は進行のスピードがきわめてゆっくりであり、高齢者に対する治療の必要性は必ずしも無いという結論が導き出される。一般的に平均余命が10年(日本人男性ではおおむね75歳にあたる)未満の患者さんには原則的に根治治療の適応はなく、内分泌療法もしくは経過観察といった保存的治療が通常行われる。

以上より、基本的には「若年者の場合は積極的に早期癌を診断して根治治療を行い、高齢者の場合は無用な心配でかえってQOLを落とすことの無いように診断はゆったりしたペースで行って治療も肉体的負担の少ない内分泌療法を適切なタイミングで行う」という考え方が妥当と思われる。この観点から高齢者に対する前立腺癌検診の是非が議論されるこ

ともある。本邦では前立腺癌検診の年齢上限に関するコンセンサスはなく、新潟県では前立腺癌検診の年齢上限は設定せずに、カットオフ値を甘くすることで対応しているが、米国泌尿器科学会や米国癌学会では平均余命10年を検診の上限としている<sup>12)</sup>。

なお、年齢を度外視しても前立腺癌検診自体を疑問視する考えもある。2007年に厚生労働省班会議は「死亡率減少効果のエビデンスが乏しいため対策型の実施は勧められない」という結論を出し、一時マスコミを賑わした。前立腺癌検診導入による死亡率減少効果は様々な疫学データから示されているが<sup>13)</sup>、大規模無作為化比較対照試験(RCT)で死亡率減少効果が未だ明らかでないというのがその根拠であった。しかしその後PSAを用いた前立腺がんスクリーニングに関して欧州で進行中のRCTであるEuropean Randomized Study of Screening for Prostate Cancer(ERSPC)と米国で進行中のProstate, Lung, Colorectal, and Ovarian(PLCO) Cancer Screening Trialの前立腺がん死亡率減少効果に関する第1報が2009年に発表された。PLCO研究ではPSA検診による死亡率減少効果が認められなかったとしているが<sup>14)</sup>、ERSPCではPSAスクリーニング群ではコントロール群に対して前立腺癌死が20%減少すると結論した<sup>15)</sup>。相反するこれらの重要な研究結果に関して日本泌尿器科学会は「PLCO研究は、コントロール群(非検診群)のコンタミネーションの問題が大きすぎて、RCT研究としてすでに破綻しており、科学的に価値のない研究になっている」という論拠でERSPCの結果(死亡率が減少する)を支持している。検診には医学的側面の他に当然社会的側面もあるため、批判的意見にも耳をかたむけながら前立腺癌検診をすすめていくべきであると考ええる。

前立腺癌との診断が確定した場合は、その進行度を把握(Stage診断)する必要がある。Stage診断について概説すると、Stage Iとは偶発癌(良性前立腺の診断で手術した際にたまたま高分化の癌組織がわずかにみられた場合)、Stage IIは前立腺に限局した癌、Stage IIIは前立腺周囲に浸潤したもの、Stage IVは転移を有するものである。なおStage A, B, C, DでカテゴライズするJewett Staging Systemも汎用されるが大略このI, II, III, IVにそれぞれ相当する。

最近では前立腺肥大症の手術をする際にまずは前立腺癌を否定するというステップをていねいに踏むことが多く、Stage Iの頻度はますます減少している。そのため早期前立腺癌とはStage IIをさすものと理解してよく、Stage Iはむしろ「特殊な病態」ととらえた方がわかりやすい。

ただし、Stage IIとStage IIIは触診や画像所見などで臨床的に判断し区別するものの(典型的な症例はともかく)その境界は極めて曖昧と言って良く、し

ばしば臨床現場に混乱をまねいている。そのため最近では生検標本の悪性度やPSA値を重視したrisk分類が登場してきているがここでは割愛する。

## II 治療

### Stage II (限局性前立腺癌)

早期前立腺癌の治療法に関しては様々な議論がある。複数の治療選択肢がさまざまな工夫改良を加えながらそれぞれに新しい知見を加えてきている状態である。1) 根治手術 (前立腺全摘除術), 2) 放射線治療 (外照射または小線源治療), 3) 内分泌療法, 4) 無治療経過観察 (PSA監視療法) の4つが主な選択肢として挙げられる。

Stage II であるならばどの治療法によっても疾患特異的生存率は良好である。前立腺癌は緩徐な進行をとる疾患であるため、Stage II 前立腺癌の治療を生命予後の観点から評価するにはどんなに少なく見積もっても10年以上の観察期間は必要であり、説得力のある結論を出すには15年もしくは20年の観察が必要と思われる。しかし、前立腺癌患者の平均年齢が70歳台前半であることを考えると、その歳月の間に患者さんの多くは高齢化してしまう。比較的若年者の早期前立腺癌の治療成績を検討することが望まれるが、この観点からのまとまった報告はあまり見ない。

また、15年という歳月は、診断治療上のコンセンサスやトレンドが大きく変貌するに十分な期間であり、現在後ろ向きに検討している治療成績で長期の検討がなされているものは (良し悪しはともかく) いわば「古い時代の治療」が行われた結果であることも無視できない。このような観点から、Stage II 前立腺癌に関するそれぞれの治療法の優劣を結論づけるのは困難である<sup>16)</sup>。

本邦では前立腺癌に対して病期のいかににかかわらず大部分の症例に内分泌療法を行ってきた古くからの実績があり、限局性前立腺癌に対しても内分泌療法で制御してきた経験がある、予後への寄与という観点からは限局性前立腺癌に対する根治療法 (前立腺全摘除術や根治的放射線療法) の意義は決して大きいものではないと思われる。前立腺癌の根治療法の適応は平均期待余命10年以上というのがほぼコンセンサスと思われるが、われわれは平均期待余命が10-15年の患者群 (70-75歳の日本人) でも根治治療のメリットはさほど大きくないものと考え、現在当科では前立腺全摘除術の適応は原則70歳以下としている (放射線治療は侵襲がより低いという観点から高齢でも選択している)。

他方、根治療法には予後への寄与という面以外に、根治的治療を行うことで内分泌療法を避けることができるという利点も考えられる。内分泌療法は生体

内の内分泌環境を急激に変化させ更年期状態を作り出すため、それに伴う有害反応が認められるが、治療効果を優先するため最近まで本邦では比較的軽視されてきた。今後は根治療法により内分泌療法を避けようというメリットがどれほどのものなのかのより正確な評価も必要となろう。

治療成績がいずれも大差なく良好となれば、治療にまつわる負担や副作用・後遺症などの側面、すなわち治療中、治療後のQOL (Quality of Life) がどうかという問題が前面に出てくることになる。しかしQOLというものはいうまでもなく個人の価値観や人生観、そして家庭環境や社会的地位などきわめてパーソナルで我々医療者が安易には踏み込み得ない部分にもかかわっている。そのため、早期前立腺癌はインフォームドコンセント (informed consent) を充分に行ったうえで患者さんに決定をゆだねるインフォームドデシジョン (informed decision) が重要となる。医療におけるパターンリズムは否定される方向に向かっているのは間違いなく、医療者はそれをしっかりふまえたうえで、患者さんのdecision makingにかかわる必要がある。実際の現場では患者さん主導の決定が難しい場合が多く、患者さんの動揺や混乱をまねくことをしばしば経験するが、それに対する解決策は「充分なコミュニケーションをとることで最終的に患者さんの納得できる解決法を模索する努力を続ける」ということに尽きる。さいわい緩徐な進行をとる疾患であるため、早期前立腺癌であるならばdecision makingに数ヶ月もしくはそれ以上の時間をかけることが治療上不利になることはない。充分に納得頂いた上で治療に進むことができるよう心がけている。

また、2009年3月から当院でも前立腺癌に対するヨード125を用いた密封小線源永久挿入療法が開始され、早期前立腺癌の治療選択肢が一つ増えた。前立腺の中に直接放射性同位元素を埋め込んで、内部から放射線照射が行われるという治療であり、性機能障害が少ない、治療期間が外照射に比較すれば短いなどのメリットがある。治療効果は手術に匹敵するが、手術を凌駕するものではなく、進行例や悪性度の高い症例には適応がない。QOL面を重視した治療といえる。

### Stage III (局所進行前立腺癌)

「照射単独」と「内分泌+照射」の比較で後者が勝るとの大規模比較試験<sup>17)</sup> および、最近発表された「内分泌単独」と「内分泌+照射」の比較でもやはり後者が勝るとの大規模比較試験<sup>18)</sup> などの結果、stage III 前立腺癌の治療の標準的な第一選択は「内分泌+照射」であることはほぼ確立したと思われる。手術療法に関しては「充分に選択された患者さんに

対して適応がある」とされる記載が多く、議論のあるところであるが、若年者を中心に試みる価値はあると思われ、さらなる検討が望まれる<sup>19)</sup>。当科では内分泌+照射の治療実績が以前から豊富であり、一定の成果を上げてきた<sup>20)</sup>。

### StageⅣ（進行前立腺癌）

PSA検診の普及した昨今においても一定の割合で初診時に既に骨転移などを有する進行癌の症例も見られる。しかし、前立腺癌では内分泌療法がよく奏功するために、進行癌においても内分泌療法を中心とした治療で病状、症状、QOLの改善を大きく期待できる。そのため原発巣が不明の骨転移病変がみられた場合などはPSA検査を行うことで前立腺原発の可能性を探ることが肝要である。前立腺癌の骨転移であるならば治療による劇的な効果を期待できるからである。

しかし、一旦は奏功した内分泌療法に抵抗性となる「再燃」といわれる問題があるために内分泌療法は万能というわけではない。このため化学療法との併用などの試みがなされている<sup>21)</sup>。最近、再燃前立腺癌に対するDocetaxelの有効性（延命効果）が示され、頻用されるようになってきた<sup>22)</sup>。当院でもDocetaxelでの治療症例が増加しているが、あくまでも前立腺癌治療の薬物療法の中心は内分泌療法であるので、化学療法を使用する（内分泌療法に併用する）タイミングがどうあるべきかの検証がこれからの大きな課題であると考えている。また、骨転移症例に対してビスフォスフォネート製剤がQOL向上に寄与することが示されており、前立腺癌では進行例の多くに骨転移を持つのでこの方面での成果も期待されている。経口ビスフォスフォネート製剤の使用によってStageⅣ前立腺癌の生存率が改善すると

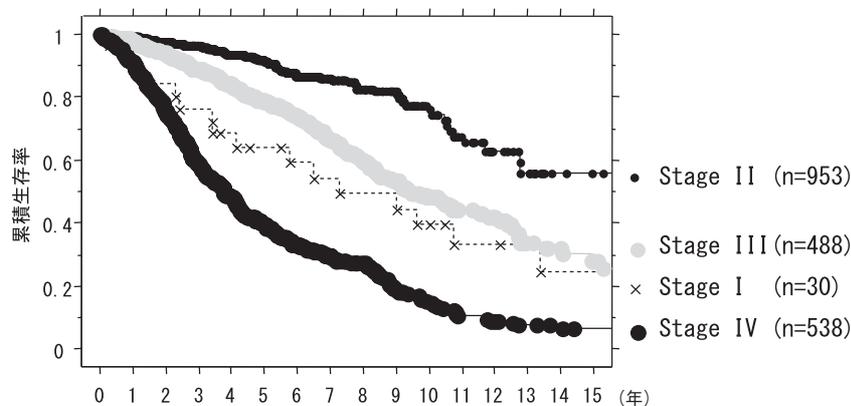
の報告もあり<sup>23)</sup>、QOLのみならず予後改善にも寄与しうると考えられる。

### Ⅲ 当院の成績

1983年以降2009年6月までの新潟県立がんセンター新潟病院における前立腺癌2009例の治療成績を示す。臨床病期はStageⅠが30例、StageⅡが953例、StageⅢが488例、StageⅣが538例であった。臨床病期別5年生存率はStageⅠ 64.1%、StageⅡ 91.6%、StageⅢ 78.6%、StageⅣ 39.6%（図1）、疾患特異的には、StageⅠ 100%、StageⅡ 99.1%、StageⅢ 90.5%、StageⅣ 49.7%であった（図2）。治療は全摘手術が主体をなす症例が288例、根治照射が主体をなす症例が517例、内分泌療法や経過観察など保存的治療が1204例であった。図3はStageⅡ症例の治療法別の疾患特異的生存率を示すが、どの治療法でも予後はおおむね良好といえる。図4はStageⅢ症例の治療法別の疾患特異的生存率を示す。なお、これら治療法別の生存率は背景因子に違いがあるため、これのみで各々の治療の優劣を結論づけられるものではない。単なる「当院の治療実績」として理解されたい。また、図5にはPSA値別の疾患特異的生存率を示したが、PSA値が低い症例は予後良好であることがわかる。

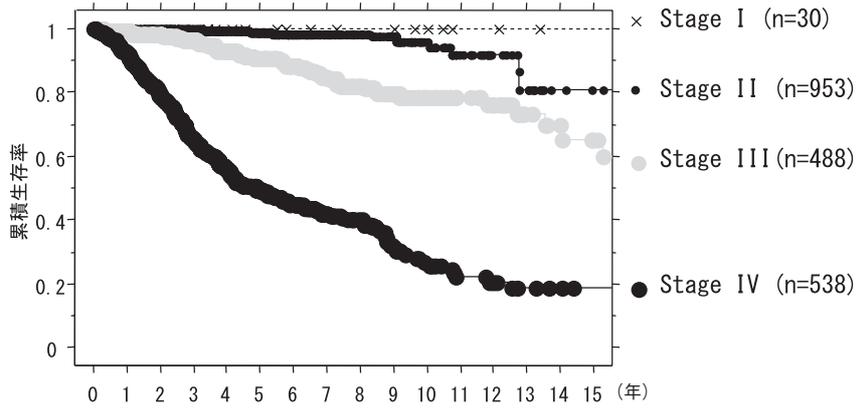
### おわりに

以上、前立腺癌の診断と治療の現況について、当院の成績も加えて概説した。本邦の前立腺癌症例は様々な面で欧米の症例と異なることが指摘されており、本邦の前立腺癌症例の知見が集積されることで治療選択の洗練、個別化がなされていくことを期待したい。



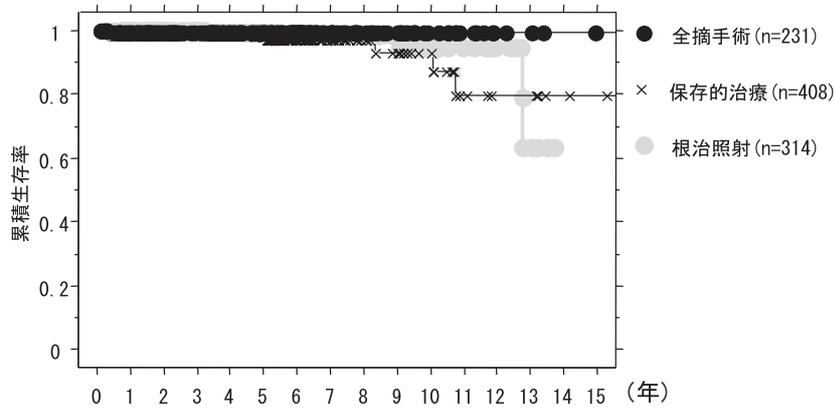
5年, 10年生存率: StageⅠ (64.1% 39.4%) StageⅡ (91.6% 77.4%)  
StageⅢ (78.6% 48.0%) StageⅣ (39.6% 15.3%)

図1 Stage別全生存率



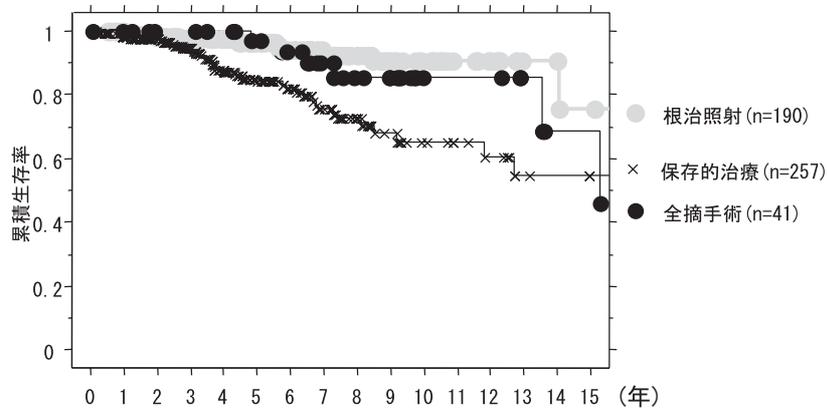
5年, 10年生存率: Stage I (100% 100%) Stage II (99.1% 96.1%)  
 Stage III (90.5% 78.3%) Stage IV (49.7% 26.9%)

図2 Stage別疾患特異の生存率



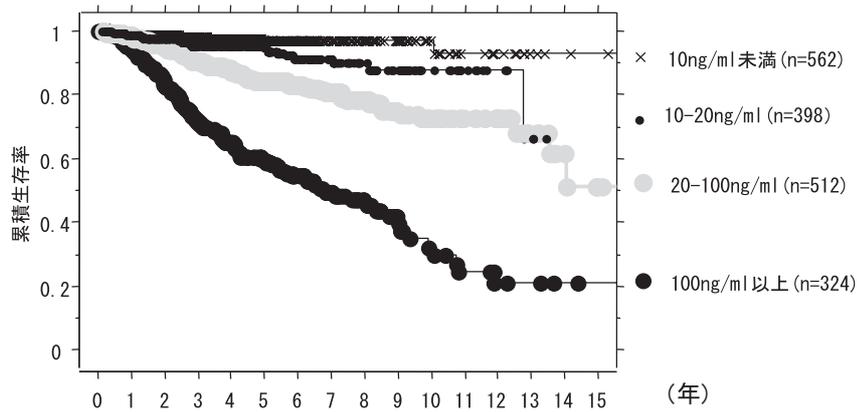
疾患特異の5,10年生存率: 全摘手術 (99.5% 99.5%) 根治照射(99.5% 94.9%)  
 保存の治療 (98.1% 93.3%)

図3 Stage II 治療法別疾患特異の生存率



疾患特異の5,10年生存率: 全摘手術(96.9% 85.7%) 根治照射(96.7% 90.5%)  
 保存の治療 (84.0% 65.2%)

図4 Stage III 治療法別疾患特異の生存率



疾患特異的5.10年生生存率 : 10ng/ml未満 (97.0% 97.0%) 10-20ng/ml(94.5% 88.0%)  
20-100 ng/ml (84.6% 72.5%) 100ng/ml 以上 (59.9% 32.2%)

図5 PSA値別疾患特異的生存率

## 文 献

- 小松原秀一, 富田善彦, 西山 勉, 他: 新潟県における前立腺がん検診の現況 - 平成16年度からの全県実施にむけて - 新潟県医師会報 649: 1-6, 2004.
- 斎藤俊弘, 小松原秀一, 西山 勉, 他: 新潟県における前立腺癌検診の現況 - 二次検診における生検の実態調査 - 泌尿器外科 18: 994-996, 2005.
- 小松原秀一, 西山 勉, 波田野彰彦, 他: 新潟県の前立腺癌検診 - 試行から全県への展開 - 泌尿器外科 22: 1027-1029, 2009.
- 斎藤俊弘: 前立腺癌診療の現況. 新潟県医師会報 691: 9-12, 2007.
- 北村康男, 鈴木一也, 斎藤俊弘, 他: 前立腺癌: 生化学診断法 / PSA, Free / total PSA ratio. 日本臨床 60: 112-116, 2002.
- Hara N, Kitamura Y, Saito T, et al: Total and free prostate-specific antigen indexes in prostate cancer screening: value and limitation for Japanese populations. Asian J Androl 18: 429-434, 2006.
- 斎藤俊弘, 笠原 隆, 北村康男, 他: 当院における前立腺癌1000例の臨床統計. 日泌尿誌 97: 591-597, 2006.
- 渡辺 学: 前立腺癌の治療. 県立がんセンター新潟病院医誌. 31: 85-89, 1992.
- 斎藤俊弘, 北村康男, 小松原秀一: PAP (前立腺性酸性ホスファターゼ) 高値の前立腺癌の予後 - StageD0という分類に関する考察 - 泌尿紀要 52: 177-180, 2006.
- Saito T, Hara N, Kitamura Y, et al: Prostate-Specific Antigen / Prostatic Acid Phosphatase Ratio Is Significant Prognostic Factor in Patients with Stage IV Prostate Cancer. Urology 70: 702-705, 2007.
- 斎藤俊弘, 北村康男, 小松原秀一: 前立腺生検前のPSA再測定の意味. 泌尿紀要 52: 773-776, 2006.
- Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW: Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. CA Cancer J Clin 59: 27-41, 2009.
- Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al: Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. Urology 58: 417-424, 2001.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 360: 1310-1319, 2009.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 360: 1320-1328, 2009.
- Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, et al: Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. Ann Intern Med 148: 435-448, 2008.
- Bolla M, Gonzalez D, Warde P et al: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med 337: 295-300, 1997.
- Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al: Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet 373: 301-308, 2009.
- Stratton KL, Chang SS: Locally advanced prostate cancer: the role of surgical management. BJU Int 104: 449-454, 2009.
- Saito T, Kitamura Y, Komatsubara S, et al: Outcomes of locally advanced prostate cancer: a single institution study of 209 patients in Japan. Asian J Androl 8: 555-561, 2006.
- 斎藤俊弘, 北村康男, 小松原秀一: 新鮮ステージD2前立腺癌に対する化学内分泌療法. 泌尿紀要 51: 789-792, 2005.
- Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 26: 242-245, 2008.
- Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, et al: Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. Lancet Oncol 10: 872-876, 2009.