

## 前立腺がんとかかりつけ医

東京泌尿器科医会 会長／武蔵野陽和会病院 院長 長倉 和彦

### 1. はじめに

内科あるいは総合診療医として、日常多くの患者をみておられる先生に、前立腺がんの病態を理解していただき、かかりつけ患者から予後不良な前立腺がんを出さないようにするにはどうしたらよいか、また、前立腺がんが診断された患者、あるいは治療開始後の患者への対応には何が必要なのか、述べてみたいと思います。前立腺がんを念頭において、日頃からどのように準備し、対処すべきか、皆様の診療の参考になれば幸いです。

### 2. 前立腺がんの疫学

前立腺がんの罹患率は、2012年までは第4位でしたが、ここ数年間に急激に上昇し、2015年の推計では、男性のがんの第1位になりました。前立腺がんは典型的な高齢者がんで、年齢が上がるに従って罹患率が急上昇します。平均寿命が延びるに従って、生涯罹患率も上がってくるようになります。加えて、PSA検診と前立腺生検などの技術向上により発見率が上がったことが、罹患率の急激な上昇をもたらしました。発見される前立腺がんは増加していますが(図1)、死亡数で見ると、若干の上昇にとどまっております。年齢調整死亡率では徐々に下がってきています。高齢化、罹患率の

上昇があり、反対に早期がんの増加、治療法の進歩が交錯して、結果として死亡率がゆるやかな低下傾向にあります(図2)。

生涯罹患率で見ると、男性のおよそ11人に1人であり、胃がん、肺がん、大腸がんとはほぼ同レベルになりました。

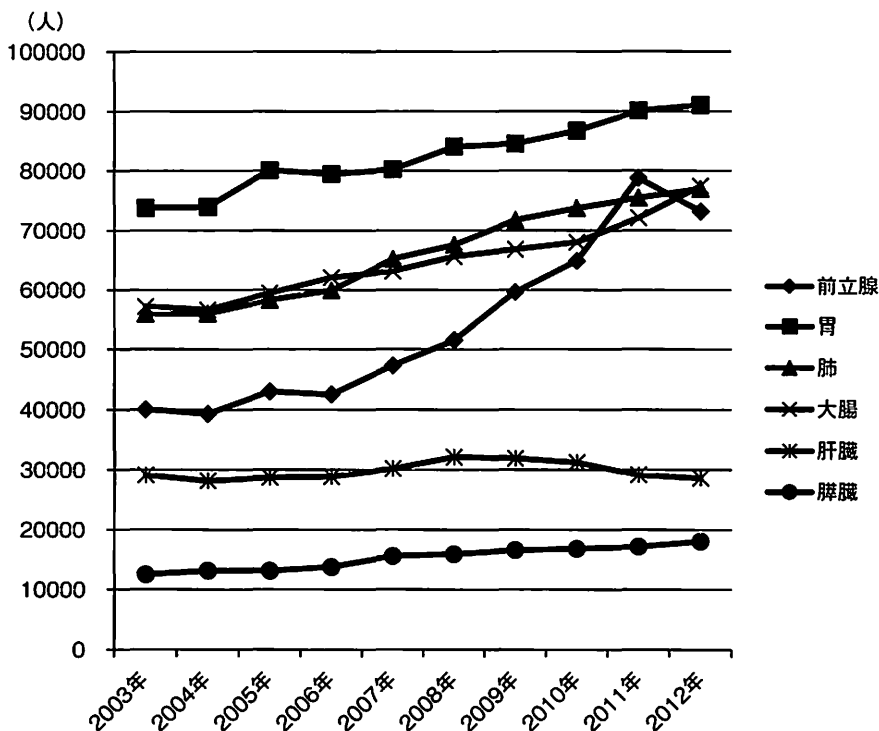
ポイント：50歳未満ではほとんどみられず、50代から増加する疾患です。70歳未満であれば、早めに発見することで癌死を防ぐことができる可能性を示しています。一方、70歳以上で発見された場合には、余命とがんの進行速度から、癌死の確率は高くないと考えられます。

### 3. PSA 検査について

PSAは前立腺がんの発見に最も有用な検査です。PSAそのものは、前立腺から分泌されるセリン蛋白分解酵素であり、その一部が血液中に混入することで、血中PSAとして計測されます。がん細胞は、その産生が多いのではなく、血液中への混入率が高くなるため、前立腺がんのマーカーとして利用可能です。ただし、前立腺肥大、炎症、その他の刺激でも上昇がみられ、実際は前立腺組織のマーカーです。PSAの体内での半減期は2～4日ですので、何らかの前立腺への刺激があった場合は、数週間おいてから、炎症等がみられた場合には、治療後しばらくしてから検査すべきです。PSAの正常域は一般的に0～4.0 ng/mLとされていますが、2016年版の日本泌尿器科学会のガイドラインでは、年齢階層別基準値を推奨しています。それによると、50～64歳では0.0～3.0 ng/mL、65～69歳で0.0～3.5 ng/mL、70歳以上で

長倉 和彦 (ながくら かずひこ)。昭和51年慶應義塾大学医学部卒業。主研究領域：泌尿器がん、尿路結石

本編は平成28年10月9～10日に東京都で行われた第30回日本臨床内科医学会での講演を整理、要約したものである。



出典 国立研究開発法人国立がん研究センター  
[http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/annual.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html)

図1 男性の部位別がんの罹患数

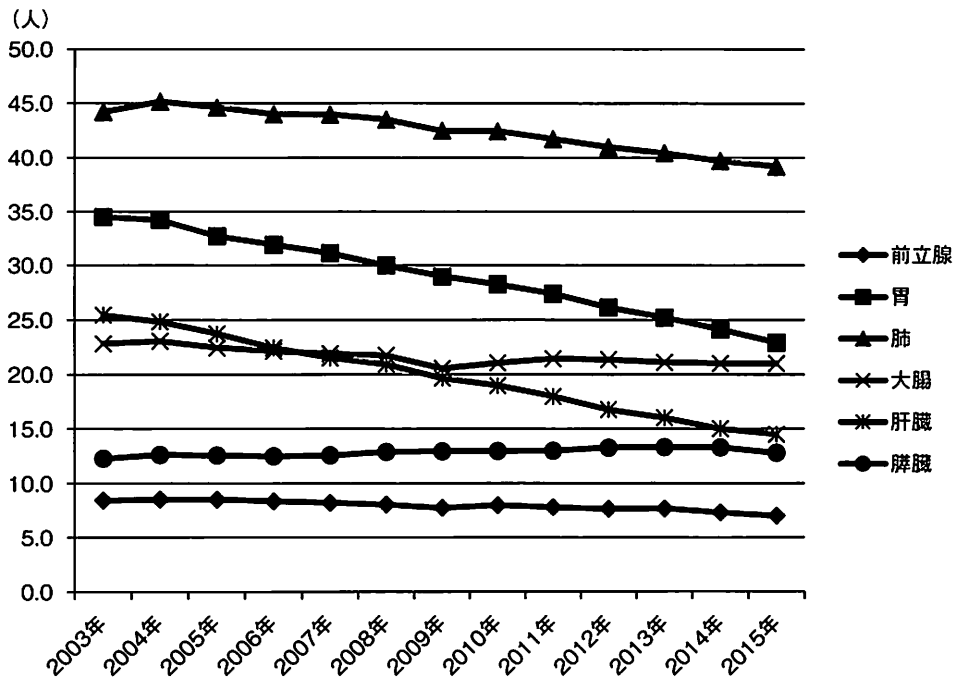
0.0~4.0 ng/mL とされています。また、PSA は大きな前立腺の場合には必然的に高くなりますので、同じ値であっても、小さい前立腺ほどがんの可能性が高くなります。

ポイント：PSA 値は 20% 程度の生理的変動があります。上昇したら、炎症、あるいは前立腺への刺激がなかったか確認して、もう一度検査してみてもよいと思います。4.0 を超えていれば、3ヵ月後にもう一度検査できますが、正常域での上昇の場合には、「前立腺がんの疑い」という病名をいったん中止しなくてははいけません。その後、同じ病名をつけることはできない原則になっていますので、ある期間をあけてから再検せざるをえないと思います。保険診療で認められる再検査までの期間は、審査機関によって異なると思われます。短期間で、複数回同じ疑い病名をつけると査定されます。

## 4. PSA 検診について

日本泌尿器科学会では前立腺がん特異的死亡率の低下に有効であると認めています。国によっては、PSA 検診の有用性を認めていない場合もあります。日本においても、対費用効果、有害性については検証されていません。検診によってがんを見つける過程には、さまざまな患者への負担もあり、利益と不利益を説明のうえ、実施すべきとされています。米国泌尿器科学会では 55~69 歳には有効であるとされます。55 歳未満は検診による発見率が低く、70 歳以上では、検診で発見する必要がないという立場です。欧州泌尿器科学会では 10~15 年の余命があり健康状態が良好で、自己決定能力があれば、その意義があるとしています。

これら諸外国における検討では、コントロール



※人口 10 万人当たりの死亡数，年齢調整率の基準人口を 1985 年日本モデル人口とした場合  
 出典 国立研究開発法人国立がん研究センター  
[http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/annual.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html)

図 2 男性の年齢調整部位別がん死亡率

群のなかに、PSA 検査がすでに日常診療中に行われている症例が多く存在していることがわかっています。検診で追加の PSA 検査をしなくてもよいといっていますが、PSA 検査が有用でないとはいっていません。かかりつけ医によって、必要時に PSA を検査されている場合には、検診は必須ではありませんが、それ以外の患者には有用です。また、検診は、致死性となる可能性のある前立腺がんを見つけることが重要であって、治療を要さないような高齢者の初期がんを見つける必要は本来の目的ではありません。検診対象にはある一定の制限を設けてもよいのかもしれませんが、

検診等で、PSA が年齢階層別基準値を超えていたら泌尿器科専門医に紹介し、専門医は生検など以後の精査に進むべきか判断することになります。基準値を超えていない場合で、PSA 1.0 以下は 3 年後、1.1 以上は 1 年後に再検査をしたほうがよいとされています。

ポイント：日常診療において PSA 値がやや高くても、一時的上昇の要素がある場合や、年齢から急がないと判断できる場合には、経過をみることも可能だと思いますが、PSA 検診においては、基準値を超えていたら専門医に紹介して、以後を委ねるのが原則です。

## 5. 前立腺がんの診断

紹介を受けた専門医は、前立腺触診所見、フリー/トータル PSA 比、PSA 濃度、PSA 上昇速度、経直腸超音波検査、あるいは MRI 等に年齢も加味して、生検の必要性を検討します。標準的な前立腺生検では一般に 10~12 本の検体を採取します。生検病理検査からは、悪性度（グリソンスコア）、陽性コア数、がんの容積比率などが得られます。グリソンスコアは、検体内のがん領域の組織悪性度を 1~5 の 5 段階の悪性度スコアに評価

します。がん組織のなかで主たる領域の悪性度スコアと従たる領域のスコアを足して算出します。スコアは1~5ですから、計算上は2~10 までになりますが、実臨床の間ではおおむね3+3=6から5+5=10 までになります。また、同じ7でも3+4と4+3は異なり、後者のほうが悪性度が高いことになります。生検では、PSA 4~10で20~40%程度、PSA 10~20では50%程度に前立腺がんが発見されています。前立腺がんが発見されたら、画像診断により、浸潤の有無、転移の有無などが検討されます。

画像等により、転移がなく、臓器限局のがある場合には、PSA 値、臨床病期、生検組織のグリソンスコア、生検陽性コア数などから、ノモグラムを利用して、術後病理結果を予測します。米国、日本をはじめ、多くのノモグラムが作成されていますが、米国での1万例を超える症例から作成されたPartinノモグラムの場合では、T1aからT2cまでの各臨床病期別に、PSA 値とグリソンスコアから、臓器限局、前立腺外浸潤、精嚢腺浸潤、リンパ節転移の可能性について予測することができます。また別に、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) やD'Amicoなど、病期、グリソンスコア、PSA 値の結果から進行のリスクを分類する方法があり、それらの予測結果と、年齢や身体の状態などを加味して、治療法が選択されることとなります。放置すればがんが進行して生命に危険を及ぼす可能性があるか、それはいつか、治療をすることでその可能性を軽減できるかを検討します。

ポイント：診断は専門医に委ねられると思います。腰痛や歩行困難などの症状があり、骨転移を有する状態で診断される症例は減少していますが、50歳以上で、骨病変が疑われる症状や腹部リンパ節の異常が疑われる症状を有している場合には、PSA 検査をしてみるべきであると考えます。

表1 前立腺がんの治療法

局所根治治療
●前立腺全摘手術（開腹、腹腔鏡下、ロボット支援腹腔鏡下）
●放射線外照射（IMRT など）、内部照射（密封小線源、高線量組織内照射）
●陽子線、重粒子線治療
●高密度焦点式超音波（HIFU）、凍結療法
全身抑制治療
●内分泌治療
・外科的去勢術
・LHRH アゴニスト・アンタゴニスト（リウプロレリン、ゴセレリン、デガレリクス）
・抗アンドロゲン剤（ピカルタミド、フルタミドなど）
・新規抗アンドロゲン剤（エンザルタミド、アピラテロン）
●化学療法（エストラムスチン、ドセタキセル、カバジタキセル）
●骨転移治療（ゾレドロン酸、デノスマブ、塩化ラジウム 223）

## 6. 前立腺がんの治療法（表1）

前立腺がんの治療法は、監視療法、局所根治治療と全身抑制治療の3つに分けられます。

監視療法は、低リスクの早期がんに対して、PSA を含む前立腺がんの経過をみて、必要になったら治療を開始する方法です。高齢の場合は、余命が短くなるので、中リスクであっても治療が必要になる可能性が低くなり、監視療法の対象となることがあります。

局所根治治療の標準は手術ですが、開腹、腹腔鏡下、ロボット支援腹腔鏡下手術があります。アプローチが違うだけで手術の基本的な部分ではどの手術でも同じです。がんの治療効果としては、それぞれ遜色はないとされていますが、腹腔鏡やロボット支援手術では出血が少なく、輸血の必要性がほとんどなくなっています。ロボット支援手術では、術後の尿失禁率が低下するとの意見もありますが、開腹や腹腔鏡手術であっても、術者の熟練度によりそれらは改善します。

手術によらない局所根治治療として、代表的なのは放射線治療です。現在の主流はIMRTによる放射線外照射で、周囲への照射を少なくできるため、より高線量の放射線が使用できます。直腸・膀胱の放射線障害は減少していますが、20%程度にはみられます。ヨウ素125を密封したシードを埋め込む小線源治療も根治療法の一つですが、中リスク以上の場合には、外照射と併用することもあります。

施設は限られ、保険適応外になりますが、重粒子線や陽子線治療も行われています。この治療の特徴は、希望の深さにエネルギーを集中させることができるので、周囲組織への影響が少ないことがあげられます。ほかには、高密度焦点式超音波治療(HIFU)、凍結治療等があります。これらも、少量ずつ組織を壊死させる方法であり、手術を希望しない患者や患者状態から手術リスクが高いと考えられる場合など、放射線療法などと同じ考え方から選択されます。今後、技術改良され、がんの局在診断も進歩すると、積極的に第一選択として選ばれる時代がくと推察されます。

がんの抑制を目的とする全身治療では、内分泌治療が主となります。LHRHアゴニストかアンタゴニストによる化学的去勢術、あるいは進行がん患者が希望すれば外科的去勢術も行われます。これらにより精巣からの男性ホルモンが分泌されなくなりますが、副腎からの男性ホルモン分泌が残るので、抗アンドロゲン剤を併用して、CAB(combined androgen blockade)とすることもあります。単独で開始して、PSAが再上昇した場合にCABに変更してもかまいません。いずれの治療にしても、早期にPSAが低値になり、そのレベルを長期間持続できた症例ほど予後が良くなります。CABにしてから再燃した場合には、去勢抵抗性前立腺がんとなり、以後の治療は複雑化します。抗アンドロゲン剤を休薬して、AWS(anti-androgen withdrawal syndrome)により、一時的にPSA低下を期待することもできます。他の抗アンドロゲン剤に変更する交代療法も多くの場合有効です。

去勢抵抗性となり、従来の治療薬が無効になったあとは、新規開発されたエンザルタミドやアピラテロンなどの抗アンドロゲン剤、ドセタキセル、カバジタキセルなどの抗がん剤を使用します。最新の治療剤としては、ラジウムを用いた骨転移治療薬もありますが、日本では使用開始されたばかりであり、本邦での有効性については、今後の結果を待つ必要があります。その他、骨転移の悪化や骨折の予防の目的で、ゾレドロン酸やデノスマブが用いられることがあります。

ポイント：治療法はさまざまです。根治されていけばよいのですが、根治されていない症例や当初より内分泌治療を行っていた症例では、その治療は長期にわたります。それぞれの薬剤の使用は、前立腺がんの進行の程度によってある程度限定されています。新規抗アンドロゲン剤や抗がん剤が用いられるのは、去勢抵抗性がんのみであり、治療としては後期に限定されています。

## 7. 治療の流れ

一般的に、転移を伴わない前立腺がんであれば、治療法によって生命予後が変わるのは10年以上先といわれています。そのため、余命が10年以下であれば、あえて積極的な根治治療などを選ぶ必要がないと考えられます。逆に、治癒する確率が低くても、70歳未満であって余命が長い場合には手術を積極的に勧めることもあります。これは、手術で取りの残したがん組織があっても、急激ながんの播種が起きにくいことと、残存がんの後治療により、手術をした結果ががんの治療に悪影響を与えることが少ないとされているからでもあります。

各個人では、リスク分類やノグラムによって、今後の進行を予測して、余命や身体状況を勘案して、最適な治療法を選択することになります。早期がんである場合には、治療を見合わせて、PSAを含む前立腺がんの経過をみて、必要になったら治療を開始する監視療法も選ばれます。特に、年

齡が上昇するに従って、余命が短くなり、治療が必要になる可能性が低くなるため、監視療法の対象も増えることとなります。これまでの報告では、2~7年の観察期間で、20~30%程度の患者が治療を開始していますが、その予後が悪化したとの報告はありません。残りの症例は治療が必要でなかったことになり、無駄な治療をしないという本法の有用性が示されています。

前立腺限局がんであって余命が10年以上あり、患者の身体的精神的状況が良好な場合のみ手術療法が推奨されます。余命が20年以上の場合には、非常に低いリスクの前立腺がんであっても手術を選択すべきと考えられます。これらの根治可能ながんの場合には、放射線治療、陽子線、重粒子線、高密度超音波治療などが、手術の代替治療として行うことができます。早期がんであれば、ほぼ手術と同等に近い成績が得られています。75歳以上である場合は、監視療法か、治療が必要な場合には内分泌治療などが選択されます。局所浸潤がんであれば、放射線治療と内分泌治療の併用も勧められますが、70歳未満であれば、完治の可能性は低くても手術から開始することもあります。転移がんの場合には、その多くが内分泌治療から始められます。

一般に、手術後の場合はPSA 0.2、放射線治療など手術によらない根治治療の場合にはPSA 2.0、あるいは、いずれの場合も3回続けて上昇したら、再燃と判断します。手術治療後に再燃した場合には、局所の放射線治療も考慮対象になります。それが不可能ないしは有効でない場合、または放射線等の局所根治治療を行って再燃した場合には、内分泌治療が行われます。内分泌治療開始以降、再びPSAが上昇した場合には、前項で述べたとおり、新規抗アンドロゲン剤や抗がん剤を含むあらゆる手段が用いられることとなります。

前立腺がんの治療法は、きわめて多岐にわたっており、リスク分類、ノモグラムの利用で、初期治療が選ばれたとしても、再発した症例や転移浸潤がんでは個別にその状況ごとに検討されるので、一定の流れにはなりません。

ポイント:前立腺がんの治療開始後においても、医療連携によりその治療に携わることがあると思います。連携の場合には連携手帳があり、そこにデータや指示が記載されていますし、治療病院に戻す基準も書かれています。

内分泌治療で用いるLHRH製剤には、1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月の製剤があります。PSA等の監視のペースや内服薬の有無によって使用薬剤が変わることになります。たとえば、抗アンドロゲン剤のフルタミドは毎月採血検査をすることが求められていますし、新規の抗アンドロゲン剤であるアピラテロンでは当初3ヵ月間は2週ごとに採血が必要ですので、それに見合ったLHRH製剤を選ぶこととなります。

在宅医療をされている場合には、末期の去勢抵抗性がんの症例もあるかと思えます。状況は多岐にわたりますので、治療を担当している泌尿器科医と密な連絡を取って、いつまで、どのように治療を続けるか、本人、家族を交えてアセスメントを取っておく必要があります。

## 8. ま と め

前立腺がんの生涯罹患率はほぼ10%となり、胃がん、大腸がん、肺がんと同レベルですが、他のがんとの違いは死亡率が低いこと、より高齢者に多いことです。一度診断されれば長い付き合いが必要です。内科医として日頃診療している高齢男性のなかには、すでに前立腺がんの治療中の患者も多くいるでしょうが、一方で多くの潜在患者もいるはずで

す。50歳を過ぎたら、患者に一度はPSA検査を勧めてください。50歳代の男性でPSAがやや高い場合には必ず専門医を受診させることをお勧めします。70歳以上の高齢者と同列に判断することは危険です。PSA 4.0以下であっても、まれに進行がんが混在します。このような症例は、グリソンスコアが非常に高く、未分化で精液成分の産生が少なくPSA値に反映されないことで発見が遅れることとなります。次いで60歳代でも、早期発見

が予後を左右します。50歳代ほどではありませんが、PSA 4.0付近やそれを超えたら専門医に紹介してください。

前立腺がんは、一部を除き進行の緩やかながんであり、早期であれば完治します。また、骨転移を伴う前立腺がんとして見つかったとしても、ほとんどの場合5年以上の生命予後があります。発見されたとしても、落ち着いて対処するよう指導してください。

繰り返しになりますが、若年の前立腺がんは進行の速いものがあり、余命が長いこととあいまって、その個人の予後に大きな影響があります。年齢が若いほど、発見を早くする必要があることを念頭においてくだされば幸いです。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告

なし。

## 文 献

- 1) 日本泌尿器科学会編：2016年版 前立腺癌診療ガイドライン。メジカルビュー社，東京，2016
- 2) NCCN Clinical Prostate Guidelines in Oncology 2016 Ver3. available at <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/japanese/prostate.pdf>
- 3) D'Amico AV, et al : Biochemical outcome after radical prostatectomy, external radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA, 280 : 969-974, 1998
- 4) Partin AW, et al : The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol, 150 : 110-114, 1993