

限局性前立腺癌の治療方針

前立腺癌の治療方針は、限局性前立腺癌（ステージ A から C）と転移性前立腺癌（ステージ D）で大きく方針が異なります。また、限局性前立腺癌においても、癌と診断されたときの年齢、PSA（前立腺特異抗原、腫瘍マーカー）、針生検での癌の悪性度（グリーソンスコア）、ステージ（癌の広がり）によって治療後どれくらい再発しやすいか（再発リスク）がある程度予測できるので、再発リスクによって治療方針が異なります。

ステージ D では全身治療としてのホルモン療法が治療の中心となります。ホルモン療法以外にも、骨盤部リンパ節転移のみの場合、骨盤部に広範囲に放射線療法（外照射）を行うことがあります。骨にも転移がある場合は、その痛みがあまりに強いときに骨に外照射を行うことによって痛みを軽減させることがあります。

【限局性前立腺癌の再発リスク分類】（金沢大学病院の定義に基づく）

I. 低リスク群

PSA が 10.0 以下、かつ 悪性度（グリーソンスコア）が 6 以下、かつ 病期（ステージ）2a（病理学的に癌が片葉のみに局在）

II. 中リスク群

ステージは T2a または T2b（病理学的に癌が片葉のみに局在）で、PSA が 10.1 から 20.0 まで、あるいは悪性度（グリーソンスコア）が 7

III. 高リスク群

PSA が 20 を超える、あるいは悪性度（グリーソンスコア）が 8 以上、あるいはステージ T3a（病理学的に癌が両葉に局在）

IV. 超高リスク群

ステージ T3b（精嚢への浸潤）または T4（膀胱または直腸への浸潤）

【転移性前立腺癌】

ステージ D で、骨に最も転移しやすく（約 80%）、次にリンパ節（約 40%）、肺（約 10%）に転移します。

【前立腺全摘除術】

尿道と膀胱から前立腺と精嚢を切断摘除し、膀胱と尿道を再びつなぎ直す手術です。手術時間は3～4時間です。現在当科では、ほぼ全例でロボット補助下の内視鏡手術を行なっています。ロボット手術では、術者は立体画像を見ながら、操作性の良いロボット鉗子を操作することで緻密な手術をすることが可能です。ロボットによる前立腺全摘術は、欧米では2000年頃より始まり、日本においても2012年に保険適応となっからは、導入施設も増加し、現在標準的に行われています。当院では2009年から先進医療により日本の中でもかなり早い時期から同手術を開始、2012年4月からは保険適応となり、2022年末までに600例以上を施行しています。ロボット手術では創が小さいため、術後疼痛が少なく、また、出血量は平均100～200ml程度で、輸血が必要となったことはほとんどありません。前立腺全摘術は、画像で周囲への浸潤の明らかでない局所前立腺がんのほぼすべてに適応となりますが、MRI検査により、明らかに精嚢まで達している場合には、手術で取り切れないことが多いために手術適応としてはおりません。手術には全身麻酔が必要であり、他の治療されている病状や全身状態にもよりますが、通常は75歳以下の患者様に手術をお勧めしています。術後の主な合併症として尿失禁と勃起障害（ED）があります。当科での経験では、ロボット手術では従来の開腹手術と比較して尿失禁の改善が早く、日常生活に支障のない状態まで改善する患者様は術後3か月で70%、1年で90%以上です。また、前立腺の周囲には勃起を司る神経が網の目のように走っており、前立腺摘除の際、ある程度の損傷を受けますが、癌の状態によっては、神経を多く残すことも可能です。術後に勃起が改善してくる割合は、術中の神経を残す程度によって異なり、20～70%程度です。

【放射線療法】

前立腺癌は、一般的に放射線感受性の低い癌です。特に悪性度の高い前立腺癌の場合は、より多くの放射線量を照射する必要があります。従来、年齢や心臓病等の合併症のために前立腺全摘除術が困難とされていた早期前立腺癌、あるいは手術の適応外と診断された局所進行性前立腺癌（ステージC）に対して、ホルモン療法あるいは放射線療法（外照射）の併用が行われてきました。しかし、通常の外照射の場合、前立腺だけでなく、その背側にある直腸や頭側の膀胱にも若干照射されます。前立腺がんを確実に治療するためには75グレイ以上（グレイとは放射線の強さの単位）の照射線量が必要と考えられます。しかし、70グレイ以上で放射線性直腸炎や膀胱炎などの副作用（下痢、血便、頻尿、排尿時痛、残尿感等）が約10-20%の頻度で生じます。照射線量が75グレイになると、治療効果はさらに高くなるものの、合併症は30%以上となり、その重症度も高くなってきます。従って、日本では外照射のみでは通常約70グレ

イまでしか前立腺には照射しません。したがって、従来の外照射では、治療に限界があり、手術より成績が劣ると言われています。しかし、最近では強度変調放射線治療（IMRT）という特殊な外照射や、ブラキーセラピー（前立腺組織内照射）という特殊な方法で前立腺内の放射線量を75グレイ以上に上げ、かつ前立腺外への線量を低下させることによって治療効果を高めて合併症を軽減させることができます。

一般的に放射線療法の場合合併症として、尿意切迫感（10%）、頻尿（10%）、切迫性尿失禁（数%）、血尿、尿道狭窄、下痢、血便などがあります。多くの場合、数ヶ月で多くの合併症は改善しますが、10%程度の患者さんでは改善しにくいこともあります。またごくわずかですが、二次発癌を引き起こす可能性も否定はできません。

当院で前立腺がんに対して行っている放射線療法は、3通りあります。それぞれの治療法には長所と短所があります。

1) 強度変調放射線治療（IMRT）

体の外からコンピュータを駆使することによって、照射範囲をより限局して前立腺に原則76グレイ（2グレイ × 38回）、照射する方法です。

長所：心臓の病気など合併症のある場合でも可能。

骨盤内リンパ節転移にも照射できる。

1回照射時間が約20分なので、通院も可能。

短所：平日に毎日1回20-30分照射するので、治療に約2ヶ月（1週間5回×8週）かかります（原則通院）。遠方の方は入院することもあります。

IMRTによる合併症は従来行われていた原体照射と同等ですが、安全性を高めて、治療効果を向上させています。手術やブラキーセラピーのように出血を伴う処置をすると困る場合（例えば、抗凝固薬をなかなか中止できない人）などには良い適応です。治療の精度を向上させるため、治療開始約2週間前に会陰部（肛門と陰囊の間）から局所麻酔下に前立腺内に非常に小さな金マーカー（3mm×0.5mmを2カ所に埋め込み、照射を行うこともあります。金マーカーは永久に体内に残りますが、全く日常生活に支障はありません。

外照射の前後にホルモン療法（下記別頁参照）を併用することがあります。

2) 組織内照射（ブラキーセラピー）

(A) 小線源永久留置組織内照射（LDRブラキーセラピー）

一般的には中リスク以下の前立腺がん単独療法として行っていますが、高リスクの前立腺がんでも、ホルモン療法と外照射（IMRT）を併用することで治療効果を高めています。

方法：痛みのないように、腰椎麻酔下（原則下半身のみの麻酔）で陰嚢と肛門の間（会陰部）から針を挿入し、ヨウ素125という弱い放射能をもった5mm程度の小さな線源を前立腺の中に50-100個埋め込みます。治療時間は2時間前後かかります。

少しでも直腸への被爆の影響を減らすために、スパーサーという吸収性のゲルを前立腺と直腸の間に注入することもあります。

前立腺が大きい場合は、治療前に3-4ヶ月間ホルモン療法（下記別頁参照）を行うこともあります。

長所：多臓器への影響が少ない。

内部に高線量を加えることができるので、低リスク群では手術と同程度の成績。

麻酔下での線源留置中の患者への負担が少ない。

尿失禁・EDが比較的少ない。

入院期間が4日間。

短所：体内に永久に線源が残る。治療後1ヶ月間は赤ちゃんとの添い寝は控えてください。

前立腺肥大症の手術を受けた人ではできない。

前立腺が50g以上ある場合は不可能。

入院期間中、個室に入らなければならない（個室の差額が発生）。

(B) 高線量率組織内照射（HDR-ブラキーセラピー）

当院では高リスクと超高リスクの前立腺癌を対象に行っています。このため、約6ヶ月間のホルモン療法を行った後にHDRブラキーセラピーを行います。

ステージ等（特にT3b以上）により、HDRブラキーセラピー後にも約2年間ホルモン療法（下記別頁参照）を継続することがあります。

方法：入院後、原則痛みの全くない腰椎麻酔下で陰嚢と肛門の間（会陰部）から前立腺に向けて15-17本の中空の針（ほぼボールペンの芯の太さ）を挿入します。その針の中にイリジウム192という高線量の放射能をもつ線源

を挿入し、前立腺の中から高いエネルギーを1回だけ（13グレイ）照射します。照射は15分程度で終了し、抜針します。1回13グレイの組織内照射は、通常の外照射に換算すると約54グレイに相当します。この治療の2週間後、原則通院（遠方の方の場合は入院や他施設での通院照射も配慮します）で、IMRTを44グレイ（2.2グレイ×20回）骨盤内に約1ヶ月かけて行います。つまり、通常の外照射に換算すると合計約100グレイ相当となります。尚、HDRブラキーセラピーの針を挿入するときに、その後のIMRTに備えて前立腺内にIMRTの項で述べた金マーカーを3個留置します。

長所：多臓器への影響が少ない。

内部に高線量を加えて、前立腺の周辺にもある程度の放射線を照射できるので、前立腺の外に出ている（浸潤）と考えられる高リスク群でも治療効果が期待でき、高リスク、超高リスク群（精嚢浸潤、膀胱浸潤）では手術より成績は良好です。

尿失禁は比較的少ない。

前立腺肥大症の手術を受けた人でも可能。

短所：入院期間が約10日間。

外照射と併用しなければならない（約1ヶ月間毎日通院）。

前立腺重量が50g以上ある場合は治療効果が不十分になる可能性。

治療後尿道狭窄が起こることがあり、尿道切開術を必要とすることがある（約10%）（過去9年間では手術を要する尿道狭窄は認めていません）。

尿意切迫感が続くことがある（10%）。

HDR-ブラキーセラピー + 外照射（IMRT） + ホルモン療法の成績です。

5年非再発率 ステージ T3b以下：93%、T4：70%

骨盤内リンパ節転移あり：65%

【ホルモン療法】

前立腺は男にしかない臓器で、精液の一部を作っています。つまり、「男性ホルモン」の影響を受けています。

前立腺から発生した前立腺がんも「男性ホルモン」の影響を受けています。もっとわかりやすく言えば、「男性ホルモンは前立腺がんの大切な栄養分」なのです。転移部位も前立腺がん由来である限り、男性ホルモンは転移した前立腺がんの大切な栄養分なのです。したがって治療は、男性ホルモンを除去し、栄養分を取り除くのが最も効果的で

す。これが「ホルモン療法」です。

ところで、男性ホルモンは約 90-95%が精巣（睾丸）から分泌されており、残り約 5-10%は副腎と呼ばれる腎臓の上にある小さな臓器から分泌されています。

◆ 精巣からの男性ホルモンの取り除き方

1. 1ヶ月、3ヶ月、ないし6ヶ月に1回の皮下脂肪への注射（リュープリン、ゾラデックス、またはゴナックス）（お腹または腕）、
または
2. 精巣を摘出する（去勢術、約 30-60 分の手術）
これで全体の 95%の男性ホルモンを除去できることとなります。
多くの患者は去勢手術をせずに、注射による治療を希望しています。

◆ 副腎からの男性ホルモンに対する処置

- これは薬では取り除けません。（転移性前立腺癌では副腎から分泌される男性ホルモンの合成を阻害する薬剤を使用することはあります）
- 代わりに、前立腺がん到達する男性ホルモンをブロックする薬（経口の抗男性ホルモン薬）を毎日内服します。
第1世代抗男性ホルモン薬（ビカルタミド、カゾデックス）
これらの薬で副腎由来の男性ホルモンの多くがブロックできます。

おもな副作用：女性の更年期障害と類似（ほてり、汗、寝汗、いらいらなどの精神症状）。

全体の 50%程度が発生します。

骨粗鬆症、性欲減退、肥満傾向

肝機能障害、軽度貧血

糖尿病のある人は、血糖値が高くなる傾向がありますので、注意が必要です。

このホルモン療法により、転移のあるステージD（または4期）であっても 90%以上の前立腺がんは改善します。たいていの場合、PSA の劇的な改善を認めます。また、骨の痛みや排尿障害などの症状を伴う場合にも改善が十分に期待できます。

ステージDの場合、数年後には半数以上の症例で再発し、ホルモン療法に抵抗性となり、以後の治療に難渋しています。しかし、10年経過しても再発しない患者さんも 10%程度おられます。

現在では、従来の第 1 世代の抗男性ホルモン薬に代わって、第 2 世代の経口の抗男性ホルモン薬(アピラテロン、エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミド)などを従来のホルモン療法に併用することもあります。保険上の制約などもあるため、それらを使用する必要がある場合はまたご説明いたします。

高リスク、超高リスクの前立腺癌の場合は、ホルモン療法と他の治療法(放射線療法)を併用して施行し(集学的治療法)、治療成績を向上させることができます。

このため、患者さんの年齢、病状、合併症、希望などを総合的に考えた上で、治療方針を決定いたします。

【その他の治療法】

私たちの施設では行っておりませんが、その他の治療法もあります。

1) 重粒子線療法、陽子線療法

X線ではなく、重粒子線、陽子線といった特殊なエネルギー源をもちいて前立腺に外照射のように照射する方法で、やはり外照射よりも治療効果を向上させることができると言われています。現在では健康保険での治療が可能となっています。単純には比較できませんが、私たちの行っているホルモン療法併用高線量率組織内照射と治療効果は同等のようです。アメリカでは、IMRT と陽子線の治療効果は同等と報告されています。

2) サイバーナイフ(定位放射線治療)(富山市五幅町)

IMRT をさらに改良し、前後左右から自由に前立腺に放射線を照射する方法です。1回の照射線量を上げ、照射回数を5回に減らして行っています。この治療法では、照射回数を減らしてもIMRTとほぼ同等のことができます。この治療も健康保険の範囲内で治療が可能です。原則、非浸潤性前立腺癌(ステージ \leq T2)が対象です。

状況に応じて、他施設に紹介する場合があります。

これらの治療法はすべてが万能というわけではありません。それぞれの治療法に一長一短があります。

また100%治癒するという保証はできませんが、最大限の効果が出るよう努力いたします。

主治医とよく相談し、納得した上で治療方針を決定していただければと思います。

2023年(令和5年)5月10日

金沢大学附属病院 泌尿器科 科長 溝上 敦