NHO岡山医療センター 第9回がん市民公開講座

テーマ：前立腺癌の診断と治療

～前立腺癌の治療～

NHO岡山医療センター 泌尿器科医師 藤田竜二

前立腺癌治療の種類

PSA監視療法

経過観察

手術療法

局所治療

放射線療法

内分泌療法

その他（化学療法・骨転移の治療）

全身療法

NHO岡山医療センター 前立腺癌治療変遷

前立腺癌治療の考え方

	限局性			局所進行		転移・進行	
	低リスク	中リスク	高リスク			N(+)	M(+)
経過観察	PSA 監視療法						
手術療法	前立腺全摘除術						
放射線療法	根治的外照射					姑息的 照射 対症照射	
	小線源療法 (単独)	小線源療法+外照射					
薬物療法	(局所療法と併用が基本)*			内分泌療法		(単独)	
	※内分泌療法単独で治療されることもある					化学療法	

前立腺癌に対する年齢別治療法

高齢になるほど内分泌療法が主体に

前立腺癌の治療法

PSA監視療法

手術療法

放射線療法

内分泌療法

その他（化学療法・骨転移の治療）

PSA監視療法とは

近年、PSA検診の普及により、
極めて早期に診断される前立腺癌が増加！

早期前立腺癌に対し、**過剰治療**を行う可能性がある。

厳重に経過を観察しながら、治療開始のタイミングを見極める。

PSA監視療法の適応症例

NCCNガイドラインでは、

- 臨床病期T1c
- PSA値10ng/mL未満
- 陽性コアにおける腫瘍占拠率50%以下
- PSA density 0.15ng/mL/g未満
- Gleasonスコア6以下
- 生検陽性コア数2以下

→**超低リスク群**

PSA監視療法

前立腺癌の治療法

PSA監視療法

手術療法

放射線療法

内分泌療法

その他（化学療法・骨転移の治療）

簡易生命表からみた男女別平均余命（年）

年齢（歳）	男性	女性
55	25.5	31.4
60	21.3	26.9
65	17.4	22.4
70	13.9	18.2
73	11.9	15.8
75	10.7	14.2
77	9.5	12.7
80	7.9	10.6
85	5.7	7.7

前立腺全摘出術は、一般に**75歳まで**。

前立腺周囲の解剖（側面）

前立腺全摘除術

前立腺全摘除術の概略

尿道膀胱吻合

摘出標本

前立腺全摘除術の種類

◀ 開腹手術 (創 10 - 15cm)

◀ ミニマム創手術 (創 6 - 8cm)

◀ 腹腔鏡手術 (創 5-12mm 5ヶ所)

◀ ロボット支援手術 (創 5-12mm 5ヶ所)

前立腺全摘除術（ミニマム創内視鏡下手術）

- 臓器がようやく取り出せる創（ミニマム創）をおき、創から解剖学的剥離面を剥離展開して、広い剥離腔を腹膜外に作る。
- 創から内視鏡を挿入して拡大視を行うとともに、創からの直視による立体視を行う。
- 創は状況次第で必要十分に延長し、テーラーメイドの低侵襲手術を行う。
- ガスを使わず、腹腔内は操作せず、トロカーポートは用いない。

	開放手術	腹腔鏡手術	ミニマム創手術
立体視	あり	なし	あり
拡大視	なし	あり	あり
腹腔内	損傷	損傷	非損傷
ガス	不使用	使用	不使用

※ 腹腔鏡下小切開前立腺悪性腫瘍手術

前立腺全摘除術（腹腔鏡下手術）

腹腔鏡を用いて、開腹せずに前立腺を摘出する手術

- 5カ所の穴から、腹腔鏡や手術用具を体内に入れる
- 炭酸ガスでお腹を膨らませ、手術に必要なスペースを作る

特徴

- 腹腔鏡により、体内から細かな様子を確認しながら手術を行える
- 開腹手術よりも術後の痛みが少なく、回復が速い
- 適応は、開腹手術と同じ

注意が必要なポイント

- 肺の機能に問題がある方には適さない
- がんの治療成績や副作用の頻度は、開腹手術と同等
- 腹腔鏡下手術に習熟した施設でのみ実施できる

前立腺全摘除術（ロボット支援手術）

ダ・ビンチ サージカルシステム

前立腺全摘除術に伴う合併症

勃起不全

- 神経温存を行わなかった場合は必発
- 神経温存を行った場合、十分な勃起能が回復するまでに数ヵ月～約1年位を要する(回復しないこともある)

尿失禁

- 多くはカテーテル抜去後の一過性のもの

その他

- 尿道狭窄、直腸損傷
- 尿道損傷、リンパのう腫

術後失禁対策：骨盤底筋体操

1 あおむけに寝て

足を肩幅に開き、ひざを少し立てて肛門をキューツとしめたまま、5つ数える。

2 ひざとひじを床につける

肛門をキューツとしめたまま、5つ数える。床に新聞を広げて読みながらやってみよう。

3 机にもたれて

足を肩幅に開き、手を肩幅に開いて机の上につき、体重をのせる。肩とおなかの力を抜き、肛門だけをキューツとしめる。

4 いすに座って

床につけた足を肩幅に開き、背筋を伸ばす。肩とおなかの力を抜き、肛門をキューツとしめあげる。

手術後から継続することが大切

NHO岡山医療センター過去5年間の手術件数

	H 21年	H 22年	H 23年	H 24年	H 25年
総手術件数	370	322	368	387	364
全身麻酔	119	116	119	113	112
腰椎麻酔	153	130	154	184	177
局所麻酔・その他	85	60	78	82	68
腎摘除術	12	17	12	15	9
移植用腎採取術	20	16	16	12	10
腎尿管全摘除術	4	10	11	11	16
腎部分切除術	7	12	8	8	8
膀胱全摘除術	6	3	7	7	8
前立腺全摘除術	29	15	33	39	35
TURBT (TURBO)	79	74	81	105	115
TURP (TUEB)	36	34	37	33	25
前立腺生検	145	129	132	112	134

H25年前立腺全摘術（ミニマム創）治療成績

pT	No. Pt	pN	EPE1	RM1	NS+
pT2a	3	0	0	0	2
pT2b	3	1	0	0	1
pT2c	24	1	0	3	12
pT3a	3	1	3	2	1
pT3b	1	0	1	1	0
total	34	2 リンパ節 転移あり	4 11.8%	6 断端 陽性	15 神経 温存
pT2a-c	30	2 6.7%	0 0.0%	3 10.0%	15 50.0%

NS+ : 神経温存

前立腺癌の治療法

PSA監視療法

手術療法

放射線療法

内分泌療法

その他（化学療法・骨転移の治療）

前立腺癌における放射線療法の役割

放射線療法とは

前立腺に放射線を照射して、癌細胞を死滅させる治療法
「外照射法」と「組織内照射法」の2つの方法があります。

手術に比べて身体的な
負担が少ない

手術が難しい高齢の患者さん
でも治療が可能

痛みなどの症状緩和を目的に
行うこともある

前立腺癌の放射線療法

外照射法

組織内照射法

三次元原体照射（3D-CRT）

- 三次元治療計画装置CTを用い、腫瘍の拡がりにより一致した複雑な照射野を作成。
- 前立腺に線量が集中し、膀胱や直腸への線量が低く抑えられる。

強度変調放射線治療（IMRT）

- 三次元原体照射（3D-CRT）をより高度化した照射法。
- 病変が正常臓器を取り囲む場合でも、正常組織への線量を抑え、病変部への高線量投与が可能。
- 3D-CRTを超える高線量を安全に投与可能。

粒子線治療：陽子線、重粒子線治療

- 重粒子線治療は、炭素イオン線という放射線を癌細胞に照射する治療法。

小線源治療

低線量率組織内照射法（LDR）

- 前立腺内に小線源を埋め込み、癌細胞を死滅させる新しい放射線療法。
- 日本でも2003年9月から開始され普及しつつある。

高線量率組織内照射法（HDR）

- 前立腺内に針を挿入し、放射線を照射する方法。
- ごく一部の施設でしか導入されていない。

など

放射線療法-組織内照射法

みつぼうしょうせんげん

密封小線源治療

前立腺内にカプセルに密封された放射線の小線源(ヨウ素125)を埋め込み、がん細胞を死滅させる新しい放射線療法。

線源 (シード) の大きさ と 構造

- 入院: 短期間
- 挿入時間: 1~2 時間程度
- シードは埋め込んだままでよい

写真: 日本メジフィジックス株式会社提供

適 応

- がんが前立腺内に限局している場合 (病期T2) で、悪性度が低い方

上記で適応になりにくい場合

- 前立腺が非常に大きい
- 前立腺肥大症の手術歴がある
- 治療上問題となる合併症がある、など

副作用

- 大きな副作用は少ない
- 主なもの (ほとんどが一時的)
 - ・ 排尿困難、排尿痛、肛門痛、血尿、血便、頻尿、
 - ・ 便意頻回など

密封小線源（組織内照射療法）

ヨウ素125シード線源

実際に小線源を刺入中の写真

テンプレート

5mm間隔で刺入用の穴があり、縦と横の座標を用い、線量計画通りの位置に刺入するために使用する。

超音波ガイド下に刺入する

組織内照射法（密封小線源治療）

前立腺内に挿入された線源のX線写真

外照射療法の実際

外照射の様子

印をつけた部位に放射線を照射。

照射中は同じ姿勢を保ち、動かないようにする。

治療に費やす時間は
20分程度
* 1回の照射時間は5分程度。

通常、1日1回、週5日の照射を7週間続ける。

放射線療法 - 外照射法

体の外から前立腺に放射線を照射し、がん細胞を死滅させる治療法

写真提供:京都大学 放射線腫瘍学・画像応用治療学教室

特徴

- 従来から広く行われている治療法
- 外来で治療が可能

適応

- 早期の限局がん(T1,T2)が主体
- 局所進行(T3)の患者さんや、局所進行が予想される方では内分泌療法と併用

主な副作用

- 早期: 排尿痛、排尿困難、頻尿、血尿など
- 晩期: 尿道狭窄、直腸潰瘍、勃起不全など

外照射法の主な副作用（合併症）

早期合併症

治療中・または治療終了直後

- 皮膚の炎症
- 排尿時痛、排尿困難、頻尿
- 下痢、排便困難、肛門痛
- 血尿、血便 など

晚期合併症

治療後半年から数年後

- 尿道狭窄（尿道が狭くなる）
- 直腸潰瘍（直腸に潰瘍ができる）
- 性機能障害 など

前立腺癌に対する外照射法の変遷

通常放射線治療

三次元原体照射
(3D-CRT)

強度変調放射線治療
(IMRT)

線量集中性

低

高

照射線量

66~70Gy

~74Gy

≥80Gyも可能

特徴

膀胱や直腸が高線量域に含まれる。
治療成績は70%(70Gy)が限界と考えられる。

ターゲットの形状に一致した照射計画が可能。

線量の集中に限界があり、線量増加に伴う副作用の増加が懸念される。

事前に設定した理想とする照射目標を満たすように、コンピュータが照射計画を最適化。

現時点では、治療計画やその精度管理に多大な労力と時間を要する。

稼働施設がまだ少ない。

写真提供：
京都大学 放射線腫瘍学・
画像応用治療学
平岡真寛先生

強度変調放射線治療 (IMRT)

IMRT: Intensity modulated radiation therapy

IMRTの概念図

単一強度の照射
による線量分布

強度変調した照射
による線量分布

- 三次元原体照射(3D-CRT)をより高度化した照射法であり、専用のコンピュータを用いた逆方向計画による最適化と、各照射野内の放射線強度を変調できることが特徴である。
- 病変が正常臓器を取り囲む場合でも、正常組織への線量を抑え、病変部への高線量投与が可能である。
- 3D-CRTを超える高線量を安全に投与できる。

写真提供: 京都大学 放射線腫瘍学・画像応用治療学 平岡眞寛先生

強度変調放射線治療機 (IMRT)

BrainLab, Germany

放射線の種類

LET: liner energy transfer

放射線の種類

通常の放射線

粒子線

放射線の中で電子より重いものを粒子線、ヘリウムイオン線より重いものを重粒子線と呼びます。重粒子線治療とは、この重粒子線を活用した放射線治療で、特に炭素イオンが活用されています。

粒子線の特徴（各種放射線の生体内における分布）

陽子線や炭素イオン線などの荷電粒子線は、ある一定の深さでブラッグピークと呼ばれる高線量域を形成するという物理学的特性を有する。

前立腺癌の治療法

PSA監視療法

手術療法

放射線療法

内分泌療法

その他（化学療法・骨転移の治療）

内分泌療法（ホルモン療法）

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
- 身体への負担が少ない

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

内分泌療法の併用療法について

主な組み合わせ

皮下注射

(LH-RHアゴニスト、アンタゴニスト)

精巣からの男性ホルモンの分泌を抑制

抗アンドロゲン剤

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、治療効果を高めることを目的に行われている

CAB療法
(MAB療法)

内分泌療法の作用メカニズム

脳視床下部: LH-RH、CRH

脳下垂体: LH、ACTH

LH-RH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン

LH: 黄体形成ホルモン(性腺刺激ホルモン)

CRH: 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン

ACTH: 副腎皮質刺激ホルモン

LH ACTH

副腎性テストステロン(5%)

前立腺癌細胞の増殖

テストステロン(95%)

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. 脳下垂体に作用して、
間接的に男性ホルモンの
分泌を抑える薬剤
【注射:LHRHアゴニスト】

または

B. 手術で直接男性ホルモ
ン(精巣)を取り除く
【去勢術】

(AもBも効果は同じ)

2 前立腺細胞内で、 男性ホルモンの受容体 を抑える方法

C. 【抗アンドロゲン剤】

主な内分泌療法の種類

作用	男性ホルモンの分泌を抑制				男性ホルモンの受容体を抑制
種類	外科的 去勢術	LH-RH アゴニスト 1ヵ月製剤 3ヵ月製剤	LH-RH アンタゴニスト	女性ホルモン (エストロゲン剤)	抗アンドロゲン剤 (ステロイド性、非ステロイド性)
方法	手術で精巣を取り除く	通院で皮下注射		毎日内服	毎日内服
主な副作用	性機能の低下、ほてりなど	ほてり、性機能の低下など		浮腫、女性化乳房、性機能の低下、長期投与による心血管系の副作用、肝機能障害など	女性化乳房、ほてり、性機能の低下、肝機能障害など

LH-RH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン

精巣摘出術（去勢術）

● 利 点

- テストステロンが速やかに低下。
- 1回の手術（局所麻酔）で済む。
- 安価。
- 通院が困難な方。

● 問題点

- 不可逆的去勢による精神的苦痛を伴う。
- 性機能が低下。
- ホットフラッシュが頻発。
- 1泊2日の入院が必要。

LH-RHアゴニスト

初回投与直後

LH-RH受容体と結合

LH分泌能を一過性に亢進

連続投与时

LH-RH受容体数の減少
(down regulation)

LH分泌能低下

テストステロン低下

LH-RH受容体

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週ごとまたは12-13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¹⁾。

● 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。

1) Kaisary, A.V. et al.: Br J Urol, 67, 502, 1991.

主な抗アンドロゲン剤

本邦で前立腺癌治療に使用されている抗アンドロゲン剤

ステロイド性

クロルマジノン酢酸エステル

非ステロイド性

フルタミド

* 不斉炭素

ビカルタミド

ステロイド性と非ステロイド性 抗アンドロゲン剤の違い

ステロイド性

- アンドロゲン受容体との結合阻害間脳へのnegative feedback作用によるLH、テストステロンの低下
- **利 点**
 - LH-RHアゴニストとの短期併用によりflare-upを予防。
 - 副腎由来アンドロゲンの作用も抑制。
- **問題点**
 - 性機能が低下。
 - 心血管系の副作用。

非ステロイド性

- アンドロゲン受容体との結合阻害
- **利 点**
 - 単独投与で性機能への影響が少ない。
 - LH-RHアゴニストとの短期併用によりflare-upを予防。
 - 副腎由来アンドロゲンの作用も抑制。
- **問題点**
 - 女性化乳房が頻発。

エストロゲン剤

間脳へのnegative feedback作用によるLH、テストステロンの低下、末梢での直接作用

● 利 点

- 経口投与が可能。
- 安価。
- LH-RHアゴニストとの短期併用によりflare-upを予防。
- 再燃時の大量投与で症状を軽減。

● 問題点

- 心血管系の副作用。
- 性機能が低下。

作用

参考 本田幹彦ほか: 日本臨牀, 56(8), 2145, 1998.
Goa, K.L. et al.: Drugs & Aging, 12(5), 401, 1998.
金武 洋: 臨泌, 50(4), 190, 1996年増刊.

ホルモン療法でみられる主な副作用

ホルモン療法では男性ホルモンの低下に伴い、性機能障害、ほてり、骨粗鬆症などの副作用が見られることがあります。

内分泌療法の副作用対策

ホットフラッシュ

- 漢方薬を試みる(桂枝茯苓丸など)
- 休薬して様子を見る

骨密度低下

- カルシウム、ビタミンD摂取(日光浴)
- 運動する
- ビスホスホネート製剤の投与

前立腺癌の治療法

PSA監視療法

手術療法

放射線療法

内分泌療法

◀ その他（化学療法・骨転移の治療）

進行前立腺癌に対する化学療法

- 抗がん剤：ドセタキセル
3週間に1回点滴、通院で可能。
副作用：下痢，白血球減少，倦怠感，食欲不振など

Int J Clin Oncol. 2013 Apr;18(2):306-13. doi: 10.1007/s10147-012-0380-1. Epub 2012 Feb 21.

Prolonged treatment with three-weekly docetaxel plus daily prednisolone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicenter, phase II, open-label, non-comparative, extension study in Japan.

Nishimura K¹, Nonomura N, Hashine K, Kanayama HO, Ozono S, Miura T, Miki T, Kakehi Y, Arai Y, Ogawa O, Fujita R, Nonomura K, Mizokami A, Hoshi S, Akaza H.

- 骨転移に対する薬物治療

ゾレドロン酸（骨代謝を調整する）

デノスマブ（ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤）

※菌の治療を行う時は、
必ず投与を中止する

病期別生存率

前立腺がんの治療法選択の要素

- 病期（病気の進行度，悪性度）
- 年齢
- 合併症など身体的条件
- 仕事など社会的条件
- 通院距離など地理的条件

主治医とよく話し合って、
総合的に決定しましょう。

覚えておいていただきたいこと

前立腺がんは、早期に発見できれば治る病気です

男性は**50歳**※を過ぎたら、
定期的に前立腺がん検診を受けましょう！

※ 人間ドックを受診する方や、ご家族に前立腺がん患者さんがおられる方などは、40歳からの受診が勧められます。

骨転移により骨折等の骨関連事象を起こすと、その後のQOLは著しく低下し、予後が悪化。

『骨関連事象を如何に防ぐか！』が最も大切

骨関連事象を予防可能な『くすり』を使用

ゾレドロン酸（月1回、点滴投与）
または デノスマブ（月1回、皮下注射）

※歯の治療を行う時は、必ず投与中止する

- ゾレドロン酸：
ビスフォスフォネート製剤
- デノスマブ：
ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤

PSA監視療法（経過観察）

定期的な検査で最適な治療開始時期を見極める

PSA監視療法

(3~6か月ごと)

特徴

- 治療開始まで、生活の質(QOL)を高く保つことができる

適応(目安)

- 限局がん(T1c~T2)の患者さんで、グリーンスコアが6以下、PSAが10ng/mL未満の方など
- 高齢の方(平均寿命まで10年未満の方)

注意が必要なポイント

- 治療開始が遅れる危険性がある
- **がんに対する不安が強い場合には適さない**

※: PSAの増加の様子や生検の結果などから判断

放射線治療後に注意が必要な合併症

	早期有害事象 (照射開始後90日以内)	晩期有害事象 (照射開始後90日以降)
消化管障害	非血性下痢、テネスマス (しぶり腹)、腹痛、血便 など	下痢、血便、腹痛、粘液便、 直腸出血、便意逼迫、壊死、直腸 狭窄、瘻孔形成 など
尿路障害	頻尿、排尿時痛 など	尿失禁、尿道狭窄、血尿 など
その他	照射部位内臀部の皮膚の 発赤、ただれ など	勃起機能不全

直腸晩期有害事象の危険因子

患者側危険因子	<ul style="list-style-type: none"> ● 直腸手術既往例 ● 炎症性腸疾患 ● ataxia-telangiectasia遺伝子の変異 ● 動脈硬化・高血圧 ● 膠原病 ● 糖尿病 ● 痔疾 ● 急性有害事象発症例
放射線治療側危険因子	<ul style="list-style-type: none"> ● 放射線総線量 ● 放射線療法(密封小線源<IMRT<3D-CRT) ● 1回線量 ● 線量容積効果

高線量の照射では、晩期の消化管障害(直腸出血など)の発生に注意が必要。

各種内分泌療法の作用機序

病期B 治療法別生存率

重粒子線（炭素イオン線）治療

重粒子線治療は、炭素イオン線という放射線を癌細胞に照射する治療法

- 放射線医学総合研究所（放医研）：千葉市稲毛区
- 世界最大の重イオン加速器（炭素イオン）HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba)
- 現在、高度先進医療（約350万円）で認可（2012年12月現在）

ご静聴ありがとうございました。