

前立腺がんの 診断(集検を含む)と治療

群馬大学医学部泌尿器科 山中 英寿

CONTENTS

- シリーズ企画1 **前立腺がんの疫学** 増えている前立腺がん
-
- シリーズ企画2 **前立腺がんと遺伝** 家族性前立腺がんと遺伝性前立腺がん
-
- シリーズ企画3 **前立腺がんの診断** PSA、DRE、TRUSによる診断
-
- シリーズ企画4 **前立腺がんの検診** PSA検診
-
- シリーズ企画5 **限局性前立腺がんの治療** 手術療法か、放射線療法か、内分泌療法か
-
- シリーズ企画6 **転移性前立腺がんの治療** 内分泌療法の限界
-



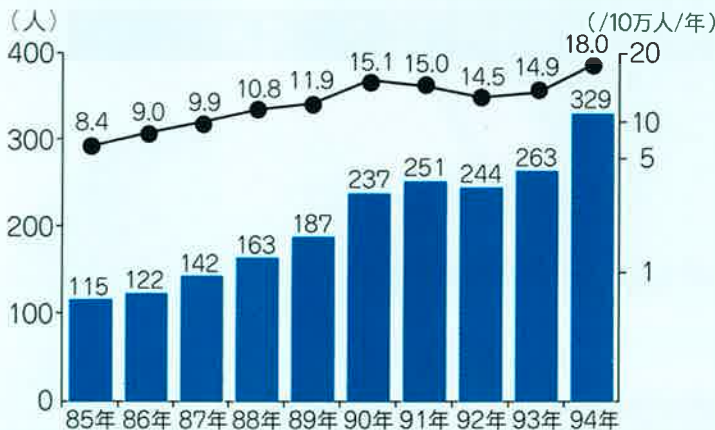
東ソー株式会社

TOSOH

【前立腺がんの疫学】 増えている前立腺がん

前立腺がんは典型的な男子高齢者がんである。そのため、長寿国である欧米先進諸国において発生率および死亡率ともに高い。すなわちアメリカ合衆国、北欧諸国において高く、アジア諸国においては著しく低い。このように前立腺がんの発生・死亡頻度には国差が見られるが、同一国内にあっても人種差がある。例えば、1985年の米国ロサンゼルスでの人種別の年齢調整発生率(人口10万対・基準人口は世界人口)をみると、黒人：82.7、白人：51.9、日本人：32.9、フィリピン人：28.6、中国人：19.8、韓国人：8.9となり、発生率は最高値をとる黒人と最低値をとる韓国人との間では約6倍の開きがある。また、日本人が居住する国を変えた場合に、発生率がどのように変化するかということについて

群馬県における前立腺がん粗発生数(人)と年齢調整発生率(/10万人/年)



も検討されているが、それによるとハワイやロサンゼルスに移住することにより発生率は日本在住の日本人の2-3倍になることが明らかになった。このことは前立腺がんの発生に影響を与える因子のひとつに環境因子があることを示している。

従来低いとされていたわが国の前立腺がんの発

生率および死亡率は近年増加の傾向にある。わが国の前立腺がんの死亡数の推移をみると1950年代には年間100例以下であった死亡数が1970年代には1000例台、1980年代には2000例台、1990年代には4000例台に増加している。年齢調整死亡率でみても、1960年には1.41、1970年には2.07、1980年には2.73、1990年には3.73とゆっくりではあるが確実な増加がみられている。われわれは1985年から群馬大学泌尿器科およびその関連病院において発見された未治療前立腺がんのがん登録を開始し、群馬県内の前立腺がんに関する正確な情報が得られるようになってきている。1985年から1994年までの群馬県内の前立腺がん患者総数は2053人であり、その間の変動を発生数と比較すると1985年には115例、1994年には329例と約3倍の増加である。年齢調整発生率で比較すると1994年が1985年の約2倍の増加であった(図)。疫学者の将来予測では、死亡実数が2010年には1995年の約3倍になるだろうといわれている。

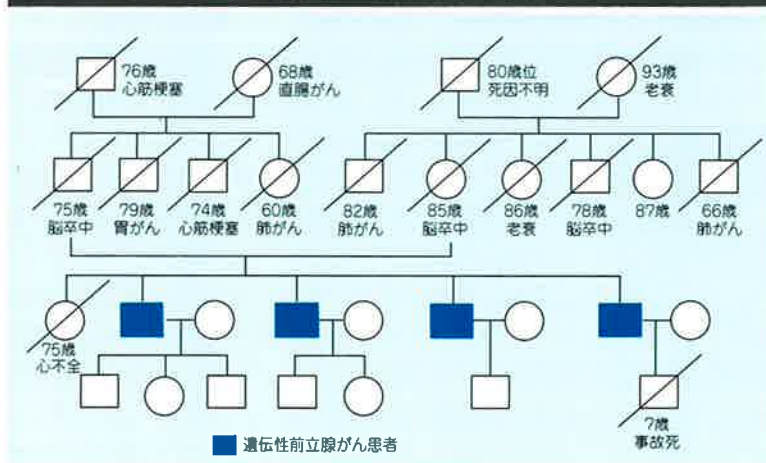
【前立腺がんと遺伝】

家族性前立腺がんと遺伝性前立腺がん

乳がんや大腸がんの一部には明らかな遺伝性が証明され、その責任遺伝子が同定されているが、前立腺がんでも一部に遺伝性のものが存在するのではないかと指摘されはじめています。前立腺がん患者の家族歴の対照群の家族歴を比較検討したcase-control studyによって家族歴が前立腺がんの危険因子であることが明らかにされてきた。すなわち、前立腺がん患者群の方が対照群に比較して前立腺がん家族歴に有意な差があることが示された。

このように欧米においては家族内発生に関する研究は昔から多く行われているが、わが国においては研究報告は少ない。われわれの教室からの報告が多数例の報告としては唯一のものである。臨床病態像の比較検討で、わが国の家族性前立腺がんは散発性前立腺がん

遺伝性前立腺がん家系の一例



んに比べて診断時年齢が低いというのが特徴であった。家族内の単純な集積と定義される家族性前立腺がんとは異なって遺伝性前立腺がんには家族によって代々受け継がれる責任遺伝子が存在する。すなわち、遺伝性前立腺がんは家族性前立腺がんの特殊型といえる。

このような遺伝性前立腺がんの臨床的条件としてJohns Hopkins大学の研究グループは次のような条件をあげている。(1)第1度近親者(親、子、兄弟)に発端者を含めて3人以上の患者がいる(父と2人の息子、または3人の兄弟など)(2)発端者の父方あるいは母方に3世代にわたり、前立腺がんの患者がいる(父方の祖父、父、父方の叔父、発端者、または母方の祖父、母方の叔父、発端者など)(3)第1度近親者のうち、発端者を含めて2人の若年性前立腺がん(55歳以下)がいる—という条件である。

最近、Johns Hopkins大学、NIH、スウェーデンUmea大学の共同研究で遺伝性前立腺がんの発症と遺伝子(HPC1遺伝子)が1番染色体の長腕に存在することが明らかにされた。第1度近親者の少なくともひとりに前立腺がん患者のいる男性(高リスク男性)にはPSAスクリーニング検査は有益であると思われる。

【前立腺がんの診断】

PSA、DRE、TRUSによる診断

前立腺がんは典型的な男子高齢者がんであるので、50歳以上男子患者が受診した場合には、前立腺がん関連症状である排尿困難、血尿、腰痛や神経痛の有無について聞くとともに、家族歴について、特に父親、兄弟の前立腺がん罹患の有無について聞くことは重要である。

第1度近親者(親、子、兄弟)が前立腺がんを患っている場合には、当人の発病のリスクが高くなるからである。

問診が終わったらPSA(Prostate Specific Antigen、前立腺特異抗原)検査、DRE(Digital Rectal Examination、直腸内触診)TRUS(Transrectal Ultrasound、経直腸的超音波診断)を行う。

PSAは1979年にWangらにより分離・同定された分子量約3万4000の糖蛋白であり、前立腺の腺上皮より分泌される分泌タンパクの1つである。

前立腺がん細胞もPSA産生能を持っており、しかも、前立腺がん病巣では器質的、機

PSA検査による前立腺がんのスクリーニング
(Tandem Rキット使用)

	PSA (ng/ml)
正常	≤ 4.0
軽度にごんを疑う	4.1 ~ 10.0
強度にごんを疑う	> 10.1

能的分泌構造の破綻・消失が起こっているためにごん細胞から分泌されたPSAが血中に漏れ出やすくなる。前立腺がん患者におけるこの性質を利用して前立腺がんの診断を行う。

現在、わが国において、10を越えるPSA測定キットが上市されている。それぞれのキット間の相関性は高いが、実測値は異なるので相互に値を比較するときには換算式が必要になる。早期がんをスクリーニングしようとする場合のカットオフ値の設定は表

のごとくにして行っている。

PSA検査が終わったら、次にDREおよびTRUSを行う。

前立腺内にがんが限局している場合(T2)には前立腺内に硬い芯があるように感じることが多いが、進展した状態(T3)では前立腺に石様硬で凹凸のある腫瘤を触知する。さらに進展すると(T4)、前立腺は固定されて動かなくなる。

前立腺がんをエコーで診断するには経腹的走査よりも経直腸的走査のほうが優れている。前立腺がん病巣の多くは低エコー領域として捉えられるが、低エコー領域ががんに特異的であるとはいえない。

早期がんを発見するにはPSAを主にDRE、TRUSを従にして行うことが一般的である。

【前立腺がんの検診】

PSA 検診

大部分の前立腺がんの好発部位が前立腺辺縁部にあることから前立腺がんの臨床症状は出現が遅い。また局所症状が出る前に骨転移が起こり、腰痛などの骨転移症状が起こってから整形外科からの紹介で前立腺がんが診断されることも稀ではない。すなわち、初診時にはすでに約85%が根治不可能な病期C、Dであることは泌尿器科医の経験するところである。そこで、前立腺がんを早期に発見し、治療することにより、上述の現状を打破しようという考え方が出てきた。前立腺がん早期スクリーニング(前立腺がん検診)の思想である。

とくに近年、腫瘍マーカーであるPSA (Prostate Specific Antigen, 前立腺特異抗原)の前立腺がん検診の第1次スクリーニングにおける優秀性が証明されるにつれ、PSAによる前立腺がん検診(PSA検診)がわが国各地で行われるようになった。

わが国で行われている前立腺がん検診は人間ドック健診のなかで前立腺検査として、あ

表. 現在、前立腺がん検診について提供しうる情報

- 1 検診を受けるか否かは、各自の生きる目標、不安とリスクの容認の程度によって決定する。前立腺がんによるリスクを最小にし、長く生きる確率を最大にしたい場合には検診を受けた方がよい。
- 2 実際の検診は血液検査(と触診)のみであるので、不快感はほとんどない。しかし、生検やがんが発見されて治療をうけた場合の合併症も皆無ではない。
- 3 検診で最も利益を得ると考えられるのは平均余命が10—15年以上の男性である。高齢になるにつれて、他の病気で死ぬ確率が高くなるので利益を得る確率は減る。
- 4 第1度近親者(親、子、兄弟)の少なくとも1人に前立腺がん患者のいる高リスク男性には検診は有益である。
- 5 検診に伴う合併症のリスクを最小にし、検診によって前立腺がん死が減ることが明らかになることが判明してから(大規模無作為試験の後)受けたいと思っている人は検診を受けるべきではない。

るいは集団検診として行われている。現在、年間約12万人の人が人間ドック健診での前立腺検査を受けている。一方、1975年京都府立医大グループによってはじめられた集団検診は1997年現在、30都道府県、36グループで行われ、1995年度までの延べ受診者数は約10万人である。その中から約800人の前立腺がんが発見されている。

それらの約半数は病期Bの早期がんであった。このことは集団検診により早期がん発見が可能であることを示している。

前立腺がんは以下のような理由から検診に適したがんであるといえる。①前立腺がんには安全で被検者に負担のかからないPSAとDREという診断方法がある。特にPSAは判定に熟練を必要としない優れた診断方法である。経過観察という概念を取り入れれば、“PSAのみ”の1次検診(PSA検診)を現在各市町村で行われている一般健康審査にドッキングさせることで受診者への負担も少ない集団検診システムが可能になる。②検診により早期がんが発見される。③早期がんが発見されれば、根治させうる治療法が存在する。しかし、前立腺がんの検診については、現在あい反する考え方があることも否定できない。反対論者の意見も参考にして現在われわれが提供しうる情報は表のごとくに集約できる。

【限局性前立腺がんの治療】

手術療法か、放射線療法か、内分泌療法か

限局性前立腺がん(病期A、B)の治療法についてはいまだ泌尿器科専門医の間でも統一の見解が得られておらず、非常にcontroversialな問題を多く含んでいる。すなわち、われわれ泌尿器科医が治療手段として持っている内分泌療法、手術療法、放射線療法のうち、どの治療法をどのような患者に選択したらよいか。手術療法、放射線療法を行う場合には前治療(neoadjuvant therapy)としての内分泌療法は必要なのか、必要ないのか。もし行うとしたら、neoadjuvant therapyの期間はどれくらいが適切なのか?。後療法(adjunct therapy)としての内分泌療法は必要なのか、必要ないのか。行うとしたら、いつまで行うのか。これらの問いかけに対して完全に答え得るgold standardを持ち合わせていないというのが現状である(病期A、Bに対する我々の現在の治療指針は表のごとくである)。

最近10年において優れた腫瘍マーカーであるPSA(Prostate Specific Antigen、前立腺特異抗原)の広い普及により、

表 早期がんに対する治療方針(群大)	
病期A1	嚴重に経過観察
病期A2、B	①69歳以下、合併症なし。 ・前立腺全摘除術を第1選択。 ・neoadjuvant therapyを6-12か月。正常化が手術をおこなう条件 ②70歳以上、または69歳以下でも合併症がある場合。 ・内分泌療法を第1選択

以前よりも前立腺がん患者がより若く、より限局した状態で発見されるようになったことも治療選択に関する論議が盛んになったひとつの理由である。また、前立腺全摘除術が以前に比較して格段に安全に、術後合併症を少なく行い得るようになったことがもう一つの理由である。

さらにlow-gradeの前立腺がんのあるものは直ちに治療をしなくてもよさそうだというところに泌尿器科医が臨床的経験から気付いたことも議論が盛んになったさらに大きな理由である。

PSAは優れたモニターであり、前立腺がんの治療効果判定に威力を発揮するが、放射線単独療法についてPSAを使つての欧米での検討では以前に思われていたよりも完全治癒率が低い、即ち、PSA failure rateが高いということが判明した。そこで、放射線医は手術療法に匹敵する治療効果を上げるべく、PSAで患者を層別化しlow PSA群の患者に対しては放射線療法が完全治癒率を上昇させるのではないかという検討や、Brachytherapyの有効性についての検討に着手している。

しかし、局所浸潤がん(T3、T4)に対しては手術療法、放射線療法ともに治療効果はまったく現状では満足すべきものではない。以前からの精巣摘除術やエストロゲン療法に比較して優れた内分泌療法であるLH-RH agonist製剤を手術療法のneoadjuvant、adjuvant療法、さらに放射線療法の併用治療としていかに組み入れていくかが、当面の課題であろう。

【転移性前立腺がんの治療】 内分泌療法の限界

前立腺がんの好発部分が尿道よりはなれた前立腺辺縁部であることから局所症状の出現が遅い。そのために前立腺がんの患者は病期C、Dの進行がんの状態で来院することが多い。病期B以下の限局がんの治療法としては手術療法が第一選択となり、根治性を期待できるが、病期C、Dの進行がんに対しては全身的治療法である内分泌療法が第一選択となる。

内分泌療法としては古くから両側精巣摘除術、エストロゲン療法が行われている。しかし、約10年前から両者の弱点を併せて解消できる利点(精巣を取らずに、副作用が少ない)をもったLH-RHアゴニスト療法がわが国でも行われるようになってきている。病期Dについての治療効果を生存率(カプラン・マイヤー法)で比較した場合に、両側精巣摘除術、エストロゲン療法、LH-RHアゴニスト療法の間では有意な差はみられないので、治療後のQOL効果が高いLH-RHアゴニスト療法が将来は病期Dの第一選択になるであろう。

表 前立腺がんの外来受診時の
前立腺がん病期分布

病期A、B (早期がん)	15%
病期C (浸潤がん)	40%
病期D (転移がん)	45%

(群馬大学附属病院)

内分泌療法後の転移性前立腺がんの予後は著しく悪く、5年実測生存率は20-30%である。とくに初診時の骨転移の程度、一般状態(performance status)、血中アルカリフォスファターゼ値が進行がんの重要な予後因子であり、これらの因子の程度から予後を判定することが可能である。骨転移がみられる病期D 2前立腺がんの場合には、初めは奏効した内分泌療法は遅かれ早かれ必ず無効となり再燃する。再燃発現のメカニズムには遺伝子変

化、すなわちがん遺伝子、がん抑制遺伝子の変化や増殖因子による調節機構の破綻などが関係している可能性が指摘されている。

しかし、臨床の現状をみると、このような基礎研究の治療への応用の道はほど遠い。われわれ臨床家が唯一できることは進行がんになる前に早期がんの発見につとめることである。幸いなことにPSAという前立腺がんのスクリーニングに適した腫瘍マーカーがある。PSA単独検診が有効であることをわれわれは群馬県における長年のフィールド研究によって明らかにしてきた¹⁾。

転移性前立腺がんの治療成績を画期的に向上させる手段をもたない現状をかんがえると、当分の間は第2次予防である検診にその任を負わせざるをえない。将来、前立腺がん転移遺伝子などの解明が進み、転移抑制方法が臨床応用される日が一日も早く到来することを切望している所以である。

【文献】1) 山中英壽、久保田裕、湯浅久子、坂西理恵：前立腺がんの集団検診。Pharma Medica.15,51-55, 1997.

A little known fact about PSA testing...

NOT ALL PSA ASSAYS ARE CREATED EQUAL.
IN TODAY'S TESTING ENVIRONMENT,
THE CHOICE IS CRITICAL.



4 OUT OF 5 OF THE
TOP CANCER HOSPITALS
USE THE TOSOH PSA ASSAY

Top cancer hospitals based on "America's Best Hospitals"
U.S. News & World Report, July 24, 1995

The Tosoh PSA equally measures all forms of PSA. And because Tosoh PSA values are not dependent upon varying amounts of free PSA in samples, you're assured consistently accurate performance test after test. Full automation, continuous random access, and low cost per reportable result make Tosoh the top choice for PSA Testing.



前立腺特異抗原PSA測定用試薬

Eテスト「TOSOH」II(PA)

Eテスト「TOSOH」II(PA)は前立腺がんの診断や治療結果の判定、術後の経過観察に特に優れた前立腺特異抗原PSAの測定キットです。

米国FDAで許可されており、米国の主要病院で広く使用されています。

Eテスト「TOSOH」IIシリーズは全自動エンザイム免疫アッセイ装置AIA-21をはじめAIAシリーズの専用試薬です。

腫瘍マーカー、婦人科関連、甲状腺疾患、糖尿病、感染症などの検査に29項目のラインアップを揃え、ワールドワイドにご提供しています。

- 特長**
- 1 米国FDAで認可されています。
 - 2 2つのモノクローナル抗体を使用しており、complex PSAとfree PSAの両方に等しく反応します。
 - 3 高感度EIA法により前立腺全摘後の再発の早期発見に有用です。
 - 4 従来法(RIA法)との相関が良好で、米国主要病院で広く用いられています。
 - 5 全自動EIA測定により、安定した信頼性のあるデータが得られます。



製造販売元

東ソー株式会社
バイオサイエンス事業部

東京本社 営業部 ☎(03)5427-5181 〒105-8623 東京都港区芝3-8-2
大阪支店 バイオサイエンス ☎(06)6344-3857 〒530-0004 大阪市北区堂島浜1-2-6
名古屋支店 バイオサイエンス ☎(052)211-5730 〒460-0003 名古屋市中区錦1-17-13
福岡支店 ☎(092)781-0481 〒810-0001 福岡市中央区天神1-13-2
仙台支店 ☎(022)266-2341 〒980-0014 仙台市青葉区本町1-11-1
カスタマーサポートセンター ☎(0467)76-5384 〒252-1123 神奈川県綾瀬市早川2743-1
バイオサイエンス事業部ホームページ <http://www.tosoh.co.jp/science/>