

前立腺癌 診療ガイドライン

2012年版

日本泌尿器科学会 編

金原出版株式会社

2012年版 序

この度、『前立腺癌診療ガイドライン』が全面的に改訂される運びとなりました。前立腺癌診療は、高齢化を迎えて前立腺癌患者が急増する中で、今や泌尿器科診療の極めて大きな領域となっております。これは、癌の専門病院や癌手術を行う急性期病院にとどまらず、術後の長期管理や早期診断の観点から、診療所や保健行政との関連でも当てはまります。

このように重要な疾患である前立腺癌に対して、日本泌尿器科学会では、既に2006年版の診療ガイドラインを刊行しております。しかし、最近の急速な医学の発展や治療法の多様化に伴い、医療の実際はより複雑な様相を呈するようになって参りました。

この事態に対して、専門家集団である本学会が中心となり、2011年時点での最新の知見に基づいて診療の指針をまとめたものが、このガイドラインです。構成は11章からなる総論と、63個のクリニカルクエスチョンからなっています。検診、診断、そして多様な治療方法について、誰しもが抱くような疑問に回答を提供しています。最後にはリスク分類やノモグラムなどの実践的な参考資料も添付されています。

作成にあたっては、平尾佳彦教授を中心として本学会の会員が参画するとともに、日本癌治療学会、日本放射線腫瘍学会ならびに日本臨床腫瘍学会からもご協力をいただいております。その努力に感謝申し上げるとともに、深い敬意を表するものです。

最後となりますが、このガイドラインが前立腺癌の診療とその発展に役立つことを確信して、序といたします。

平成24年4月

社団法人日本泌尿器科学会

理事長 本間 之夫

2012年版 作成にあたって

このたび『前立腺癌診療ガイドライン 2006年版』が6年ぶりに改訂され、『前立腺癌診療ガイドライン 2012年版』として新たに刊行されるにあたり、改訂作業開始時の日本泌尿器科学会理事長として、ご挨拶申し上げます。

『前立腺癌診療ガイドライン 2006年版』は当時の日本泌尿器科学会理事長 守殿貞夫先生のご指導のもと、厚生労働省の医療技術評価総合研究事業の一環として厚生労働科学研究費補助金を受けて作成されましたが、今回は日本泌尿器科学会の主導で改訂することになりました。前立腺癌の診断、治療はまさに日進月歩で、2006年版からの6年間にも大きな変化があり、早期の改訂が望まれていましたが、ようやく皆様のご要望にお応えすることができますことを大変嬉しく思っております。ボランティアとして改訂作業にご協力頂きました作成委員・研究協力者の皆様のご努力に心から敬意を表しますとともに、厚く御礼申し上げます。

厚労省は第3次対がん10か年総合戦略として、全国どこでも質の高いがん医療を受けることができるよう「がん医療の均てん化」を目指しています。ガイドラインを整備して、全国どこでも基本的に同じ方針で診療にあたることはこの目的を達成するためのひとつの方策になると思いますし、何といたっても患者さんと医療従事者の信頼関係を構築する上でも、最新のエビデンスに基づくガイドラインの果たす役割は極めて大きいと思います。もちろん、ガイドラインとはあくまで取り組むことが望ましいとされる指針や、基準となる目安であり、法的な拘束力はありませんので、常に状況に応じた適切な利用を心がけていただかねばならないことは申すまでもないことです。

本ガイドラインは泌尿器科医を対象に作成されたもので、患者さん用のガイドラインは別途準備中と聞きますが、本ガイドラインを上手に使っていただくことによって、わが国の前立腺癌の診療のレベルが向上し、最終的には患者さんに恩恵がもたらされることを期待しています。

平成 24 年 4 月

社団法人日本泌尿器科学会

前理事長 内藤 誠二

2012年版 発刊によせて

日本泌尿器科学会が、その事業の一環として2006年に発刊した『前立腺癌診療ガイドライン2006年版』が、全面的に改訂されます。

前回はそうでしたが、今回も多く日本の泌尿器科学会の会員が、委員長平尾佳彦先生以下、多大な努力を傾注されて完成されました。その投入された膨大な時間とエネルギーを多とし、関係者の御努力に感謝申し上げ、また深甚なる敬意を表したいと思います。

この5年間に、前立腺癌診療は大きく変わりました。手術も、放射線治療も、化学療法も、内分泌療法も、緩和医療も…。

また、厚生労働省のがん研究助成金の支援を得た多施設共同研究や、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 研究も進められました。結果を得るには時間のかかる研究もありますが、日本初のエビデンスで、世界の前立腺癌診療に貢献できる可能性も出てきたことは嬉しい限りです。

前立腺癌の生物学的多様性と、治療選択肢の多彩なことから、「自分はどう身を処すべきか」、患者さん、家族は大いに悩みます。時には、泌尿器科医も判断に苦慮する状況すらあります。

私は4年前に、国立がんセンター総長を定年退職し、現在はボランティアですが公益財団法人日本対がん協会会長を務めています。月に一度、私も日本対がん協会の「がん相談コーナー」に出て、一家族30分の枠で、2時間を担当しています。この相談に見えるのは、圧倒的に前立腺癌の患者さんと家族です。

そう、それだけ、前立腺癌診療には難しい判断がついて回るのだと思います。その意味で、今回のガイドライン改訂は、私も含めて泌尿器科医にとって、そして熱心な患者さん、家族のためにも、極めて意義深く、かつ時宜にかなったもの、と強く感じます。

本書が、わが国の前立腺癌診療の現状をさらに進化させ、医師、患者関係を円滑にする重要な契機となることを強く願って、発刊のお祝いとさせていただきます。

平成24年4月

公益財団法人日本対がん協会

会長 垣添 忠生

2012年版 発刊にあたって

近年、前立腺癌診療に関わる分野における情報量は多く、個々の分野での評価についても追加修正されることが少なからずあります。そのような観点からみると、『前立腺癌診療ガイドライン 2006年版』が全面改訂され、『2012年版』が出版されるということは時宜を得ています。国内外から出版されているいくつかの前立腺癌関係のガイドラインには、前立腺癌を専門とする泌尿器科医が必ずしも関わっているとは思えないガイドラインがあります。その意味では、日本泌尿器科学会が編集した本ガイドラインの各項目のすべての担当者は、前立腺癌診療のエキスパートであり、日々の診療経験の中から得られた貴重な学識に基づいての記述であり、前立腺癌の診療に携わっておられる医療者の皆さんには、診療の際には本書を傍らにおいて日々の診療に役立てていただけるものと思われます。

ご存知のように、前立腺癌診療における基本となる対応は、前立腺癌を早期に発見し、適切な治療を患者さんに提供することに尽きます。すなわち、前立腺癌にはいろいろな顔があり、前立腺癌を患う患者さんも、そのバックグラウンドは様々です。ひとりひとりの前立腺癌患者さんが納得する治療こそ最適な治療といえ、そのような治療を提供することこそ泌尿器科医の大きな役割であると思われます。その意味では、各章ごとに付記されているクリニカルクエスションは前立腺癌の診療に直接携わっている医療者に役立つのみならず、患者さん、ご家族の皆さんからの直接の質問にも答えられるように配慮されており、前立腺癌の患者さんを診療する際に常時必携の書といえます。ぜひとも本ガイドラインを携帯しての日常診療を心がけていただきたいと思います。

最後に、前立腺癌の疫学、予防、検診、診断、治療の各分野における我が国のエキスパートである執筆者の皆さん、ならびに、日本泌尿器学会理事長 本間之夫先生、日本泌尿器科学会前理事長 内藤誠二先生、ガイドライン作成委員会委員長 平尾佳彦先生に、『前立腺癌診療ガイドライン 2012年版』がタイムリーに出版されたことを深謝いたします。

平成 24 年 4 月

財団法人前立腺研究財団
理事長 山中 英壽

改訂にあたって

『前立腺癌診療ガイドライン』の改訂に際し、本ガイドライン改訂の概要を述べさせていただきます。2006年に刊行された『前立腺癌診療ガイドライン2006年版』は厚生労働科学研究費補助金を受け、当時の守殿貞夫日本泌尿器科学会理事長を主任研究員として2006年5月に出版されました。この診療ガイドラインは、本邦の泌尿器癌診療領域の最初のものとして、主に一般泌尿器科医を対象にして、前立腺癌の疫学から緩和医療に至る広い範囲を網羅し、日常診療での疑問を定式化したクリニカルクエスチョン（CQ）として抽出し、作成されました。当時は『EBMに基づく前立腺肥大症診療ガイドライン』が既に刊行されていましたが、CQ形式としては最初のものであり、114CQ、233ページで構成されるものでした。現在でこそ、泌尿器科領域では多くのガイドラインが作成され、EBMに基づく診療ガイドラインの意義ならびに作成手順については、広く理解されていますが、当時は手探りの状態で、各大学から総数317人のボランティアを募って作業を分担する、まさに日本泌尿器科学会の総力を結集したものでありました。

前立腺癌の診療は、患者数が急激に増大したことにより、診断・治療の両者において日進月歩に発展し、国内外で新しいエビデンスが数多く発信されています。本診療ガイドラインは初版刊行後6年を経過して改訂の必要性が高まり、日本泌尿器科学会腫瘍部会の指示により2009年度から改訂作業に着手しました。

今回の改訂では、基本的な形式は『前立腺癌診療ガイドライン2006年度版』を踏襲しましたが、対象は初版の一般泌尿器科医から前立腺癌の診療に従事する医療者に絞りました。領域として新たに「予防」、「検診」を加え、「薬物療法」は「ホルモン療法」と「化学療法、その他」に細分し、「待機療法」は「PSA監視療法」に名称を変更しました。「外科治療」については、名称を「手術療法」に変更し、その普及度を考慮して腹腔鏡下手術等を担当する委員を追加しました。文献検索は、2004年4月から2011年8月末までの文献探索を行い、CQの数は、『2006年度版』の114CQから63CQに整理しました。構造化抄録は、成書には掲載しない方針としましたが、構造化抄録は学会共有の貴重な財産であり、発刊後、ウェブサイトで公開する予定であります。本邦の前立腺癌の診療は、ロボット支援下腹腔鏡手術や薬物治療の新しい展開が迫っており、本邦からのエビデンス発信が大いに期待され、本診療ガイドラインが数年以内に再改訂されることを願います。

最後に、本ガイドライン改訂にご協力いただいた先生方に深甚なる感謝を申し上げますとともに、このガイドラインが前立腺癌の診療に携わる方々の日常診療に役立ていただき、本邦の前立腺癌診療の均てん化に寄与することを期待する次第です。

平成24年4月

前立腺癌診療ガイドライン2012年版・作成委員長
奈良県立医科大学泌尿器科学教室

平尾 佳彦

2006年版 序

この度、前立腺診療ガイドラインが刊行されることになりました。言うまでもなく前立腺癌は勤務医、開業医を含めて泌尿器科診療の一つの課題であります。しかし、診断方法、前立腺特異抗原（PSA）値、画像診断、病理組織所見等の病期や悪性度の判定、治療方法の選択を巡って一定の基準が確立されているとは言えず、さらに外科手術の他、小線源治療などの放射線治療、薬物治療など治療方針決定にも一定の見解を見出すことの難しい分野と理解しています。利用者の立場からQ & A形式とグレード化を取り入れた「日本人を対象としたEBMに基づく」ガイドラインは画期的であり、泌尿器科以外の先生方にも活用していただける内容であると理解しています。

本ガイドラインの作成は厚生労働科学研究費補助金の交付を受け、守殿貞夫前理事長を中心として、平尾佳彦教授、原 勲助教授をはじめとする多数の日本泌尿器科学会会員、日本癌治療学会ならびに日本放射線腫瘍学会から参加いただいた300名を超える先生方のご努力で完成されました。

本ガイドラインが皆様の診療にお役立ちできることを期待、確信する次第です。

平成18年3月

社団法人日本泌尿器科学会
理事長 奥山 明彦

ガイドライン作成委員

研究調整・総括	守殿 貞夫
全体構成	大島 伸一
文献評価	平尾 佳彦
疫 学	鈴木 和浩
診 断	荒井 陽一
外科治療	藤元 博行
放射線療法	颯川 晋
薬物療法	赤座 英之
待機療法・緩和医療	原 勲 笥 善行
文献探索・構造化抄録	樋之津史郎
作成指導・評価	長谷川友紀

前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版作成委員

研究調整・総括	平尾 佳彦	(奈良県立医科大学泌尿器科学教室教授)
疫学	鈴木 和浩	(群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学教授)
予防	赤座 英之	(東京大学先端科学技術研究センター・総合癌研究国際戦略推進研究寄附部門教授)
検診	伊藤 一人	(群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学准教授)
診断	荒井 陽一	(東北大学大学院医学系研究科医科学専攻外科病態学講座泌尿器科学分野教授)
治療総論	小川 修	(京都大学医学部医学研究科泌尿器科学教室教授)
PSA 監視療法	笥 善行	(香川大学医学部泌尿器科教授)
手術療法	藤元 博行	(国立がん研究センター中央病院泌尿器・後腹膜腫瘍科科長)
	寺地 敏郎	(東海大学医学部外科学系泌尿器科学教授)
放射線療法	颯川 晋	(東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座教授)
ホルモン療法	大園誠一郎	(浜松医科大学泌尿器科学教室教授)
化学療法, その他	三木 恒治	(京都府立医科大学泌尿器外科学教室教授)
緩和医療	原 勲	(和歌山県立医科大学泌尿器科学教室教授)
文献探索・構造化抄録	樋之津史郎	(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻薬剤疫学分野准教授)
事務局	田中 宣道	(奈良県立医科大学泌尿器科学教室講師)

目次

前立腺癌診療ガイドライン改訂の経緯および手順	1
前立腺癌診療のアルゴリズム	6
PSA 検査の得失 (PSA 検査前に説明すべき事項)	7

1. 疫学

総論	10
CQ1 前立腺癌の罹患率・死亡率はどのくらいか?	12
CQ2 ラテント癌の性質と頻度はどのくらいか?	14
CQ3 前立腺癌の家族歴は前立腺癌発症リスクとして重要か?	16
CQ4 前立腺肥大症と前立腺癌の関係はどのようになっているのか?	18

2. 予防

推奨グレード

総論	20
CQ1 ライフスタイル (食生活, 禁煙, 運動) の改善は前立腺癌の予防に有用か?	C1 21
CQ2 機能性食品 (大豆, 緑茶, セレン, ビタミン E 等) で前立腺癌は予防できるか?	C1 24
CQ3 5 α 還元酵素阻害薬は化学予防薬として有用か?	C2 26

3. 検診

推奨グレード

総論	30
CQ1 前立腺がん検診により前立腺癌の転移癌罹患率・死亡率は低下する のか?	B 33
CQ2 前立腺がん検診の受診対象年齢は何歳に設定すべきか?	C1 36
CQ3 前立腺がん検診ではどのような検査が推奨されるのか?	A 39
CQ4 前立腺がん検診で推奨される PSA 基準値は?	B 41
CQ5 前立腺がん検診の受診間隔はどのくらいが適当か?	C1 43
CQ6 前立腺がん検診の主な利益と不利益は?	B 45
CQ7 前立腺がん検診の費用対効果についての評価は?	C1 48

4. 診断

推奨グレード

総論	52
CQ1 直腸診は前立腺癌の診断に有用か?	B 57
CQ2 前立腺癌の早期診断において, PSA 検査の特異度を向上させる方法 は?	C1 59
CQ3 前立腺生検で推奨される生検部位と生検本数は?	A, B 61
CQ4 経直腸生検と経会陰生検のどちらが勧められるか?	A 64

CQ5	前立腺生検における周術期管理として推奨される方法は何か？ また合併症の頻度はどれくらいか？	A, C1..... 66
CQ6	初回生検で陰性の場合、再生検を勧める有用なパラメーターは何か？	B..... 68
CQ7	2回目の生検でも陰性の場合、積極的に癌を検索すべきか？	C1..... 70
CQ8	原発巣の評価（T-病期診断）には、どのような検査が勧められるか？	B..... 72
CQ9	リンパ節の評価（N-病期診断）には、どのような検査が勧められるか？	B..... 74
CQ10	遠隔転移巣の評価（M-病期診断）には、どのような検査が勧められるか？	C1..... 76
CQ11	PSA 値、臨床病期、生検所見は病理学的病期の予測に有用か？	B..... 78

5. 治療総論

はじめに.....	82
1. リスク分類とノモグラムの臨床への応用と注意点.....	83
2. 前立腺癌初期治療のアルゴリズム.....	86
3. 根治治療における補助療法—ネオアジュバントとアジュバント—.....	88
1) 手術療法における補助療法.....	88
2) 放射線療法における補助療法.....	88
4. 再発・再燃の定義・診断法とその意義.....	90
5. 根治治療後の経過観察方法.....	92
1) 手術療法後.....	92
2) 放射線療法後.....	92
6. 根治治療後の救済療法.....	94
7. 地域連携医療「前立腺がん地域連携」.....	96

6. PSA 監視療法

推奨グレード

総論.....	98	
CQ1	PSA 監視療法に適しているのはどのような患者か？	B..... 101
CQ2	PSA 監視療法を安全に施行するための標準的な経過観察方法と治療開始基準はあるか？	B..... 103
CQ3	PSA 監視療法を選択した限局性前立腺癌患者の予後は、他の治療法と比較して差があるか？	B..... 106
CQ4	PSA 監視療法は、患者の精神面を含めた QOL に影響を及ぼすか？	B..... 109

7. 手術療法

推奨グレード

総論.....	112	
CQ1	前立腺全摘除術が勧められるのは、どのような患者か？	B, C1..... 115
CQ2	前立腺全摘除術でリンパ節郭清は必要か？ 必要ならば郭清の範囲は決まっているか？	C1, C1..... 118

CQ3	前立腺全摘除術における尿禁制を保つ有効な手技はあるか？ また術後失禁に対する有効な治療法はあるか？	C1, B..... 121
CQ4	前立腺全摘除術における性機能を保つ有効な手技はあるか？ また術後性機能障害に対する有効な治療法はあるか？	B, C1, C1..... 124
CQ5	腹腔鏡下, ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術は経恥骨後式と手術 適応, 治療成績に違いがあるか？	C1..... 127
CQ6	経会陰式前立腺全摘除術は経恥骨後式に比較して, どのような利点・ 欠点があるか？	B..... 131
CQ7	ミニマム創内視鏡下前立腺全摘除術はどのような利点・欠点があるの か？	C1..... 134
CQ8	術後アジュバント療法の適応と方法は確立しているか？	B, B..... 137
CQ9	前立腺全摘除術後のPSA再発症例には, どのような救済療法が勧めら れるか？	C1, C1, C1...140

8. 放射線療法

推奨グレード

総論.....	144	
CQ1	前立腺癌は, 放射線感受性が高いのか？	C1..... 150
CQ2	放射線療法が勧められるのは, どのような患者か？	B, B, C1,B... 152
CQ3	前立腺癌に対する放射線療法により尿失禁・性機能障害は起こる か？	C1..... 154
CQ4	陽子線および重粒子線治療はどのような患者に勧められるか？	C1..... 157
CQ5	高線量率組織内照射, 永久挿入密封小線源療法はどのような患者に 勧められるか？	C2, C1, B, C1 159
CQ6	永久挿入密封小線源療法, 外照射併用療法はどのような症例に適応 されるのか？	B, C1..... 161
CQ7	ホルモン療法併用は放射線療法の長期予後を改善させるか？	C1, C1, C1.. 163
CQ8	骨盤リンパ節に対する外照射は治療成績を向上させるか？	C1..... 167
CQ9	放射線療法後の局所再発には, どのような救済療法が勧められる か？	C1..... 169

9. ホルモン療法

推奨グレード

総論.....	172	
CQ1	限局性前立腺癌に対するホルモン単独療法は予後改善が期待できる か？	B..... 176
CQ2	combined androgen blockade (CAB) 療法は, 去勢単独療法と 比べて優れているか？	A..... 178
CQ3	進行性前立腺癌に対するホルモン療法は, 早期開始より症状発現後 に開始することが推奨されるか？	C2..... 180
CQ4	ホルモン療法の間欠的投与は持続的投与と比較して推奨されるか？	C1..... 181
CQ5	ホルモン療法に伴う有害事象およびその対策にはどのようなものが 推奨されるのか？	B, C1..... 183

CQ6	ホルモン療法が長期間奏効している患者にホルモン療法を中断してもよいか？	C1.....	186
CQ7	去勢抵抗性前立腺癌に対する anti-androgen withdrawal syndrome (AWS) の確認ならびに非ステロイド性抗アンドロゲン薬の交替療法は推奨されるか？	B, B.....	188
CQ8	去勢抵抗性前立腺癌に対する low dose steroid (低用量ステロイド) 療法は有効か？	C1.....	190

10. 化学療法, その他

推奨グレード

総論.....	194		
CQ1	ドセタキセルの投与量・投与間隔はどのようなものが推奨されるか？	B.....	196
CQ2	ドセタキセルを投与するときに注意すべき有害事象にはどのようなものがあるか？	B.....	198
CQ3	ドセタキセル再燃後の治療にはどのようなものが推奨されるか？	B.....	200
CQ4	前立腺癌骨転移に対する薬物療法にはどのようなものが推奨されるか？	B.....	202

11. 緩和医療

推奨グレード

総論.....	206		
CQ1	前立腺癌の骨転移による疼痛をどう管理するか？	A.....	209
CQ2	前立腺癌の脊椎転移から脊髄麻痺をきたした場合の対処法は？	A.....	212
CQ3	進行性前立腺癌による尿路症状（排尿困難, 血尿）の対処法は？	B.....	214
CQ4	前立腺癌の進展に伴う水腎症から腎機能低下をきたしている場合にどう対処すべきか？	B.....	216

資料

資料 1. 前立腺癌のリスク分類.....	220
資料 2. 限局性前立腺癌における根治的前立腺摘除術の病理学的病期予測のための日本版ノモグラム.....	221
資料 3. 初期ホルモン療法を施行する前立腺癌患者のリスク分類.....	225

前立腺癌診療ガイドライン改訂の経緯および手順

I. 前立腺癌診療ガイドライン改訂の経緯

前立腺癌診療ガイドラインは、平成 14～16 年度厚生労働科学研究費補助金を受け、当時の守殿貞夫理事長を主任研究員として日本泌尿器科学会の総力を結集して、主に一般泌尿器科医を対象に 2006 年 5 月に出版された。この診療ガイドラインは、本邦における『EBM を用いた診療ガイドライン作成・活用ガイド』¹⁾に準拠しており、臨床疑問の定式化〔クリニカルクエスチョン (CQ) 作成〕を行い、批判的吟味を加えて CQ に対するアンサー〔クリニカルアンサー (CA)〕を作成することによって、実際の診療ガイドラインとして適用させるという形式が採用された。前立腺癌の診療は日進月歩に発展しており、国内外で新しいエビデンスが数多く発信されている。初版後 6 年が経過したガイドラインの改訂の必要性が高まっているなかで、日本泌尿器科学会腫瘍部会の指示により改訂作業が着手された。2010 年 8 月に第 1 回会議が開催され、その後、5 回の全体会議を通して改訂作業を進めたが、基本としては電子メールを用いた通信審議を行った。

今回の改訂にあたって、基本的な形式は『前立腺癌診療ガイドライン 2006 年版』を踏襲した。今回は、読者対象を初版の一般泌尿器科医から、前立腺癌の診療に従事する医療者とした。また、記載される領域として予防、検診を新たに加え、薬物療法はホルモン療法と化学療法、その他に細分し、待機療法は PSA 監視療法に名称を変更した。外科治療については、手術療法に名称を変更したうえで、その普及度を考慮して腹腔鏡下手術等を担当する委員を追加した。作成委員ならびに各班の研究協力者一覧は表 1 に示す。文献検索は、前回文献探索を行った 2004 年 4 月以降、2011 年 8 月末までの文献探索を行い、批判的吟味の上、エビデンスレベルを評価して改訂作業を行った。CQ 数は、『2006 年版』では 114CQ と他泌尿器疾患の診療ガイドラインと比較して多かったため、討議の上 63CQ に整理した。構造化抄録は各章の総論、CQ ごとに記載した参考文献について作成したが、諸学会の診療ガイドラインとの整合を取り、『2012 年版』には掲載しない方針とした。しかし、構造化抄録は学会共有の貴重な財産であり、発刊後、日本泌尿器科学会のホームページを通じてウェブサイトで公開する予定である。

II. 前立腺癌診療ガイドライン改訂の手順

他の診療領域と同様に、泌尿器科領域では多くのガイドラインが作成され、EBM に基づいた診療ガイドラインの意義ならびに作成手順については、広く理解されているので、本項ではその解説は割愛する。

『2006 年版』でも強調されているが、本診療ガイドラインは「日本における前立腺癌診療ガイドライン」作成を目標にして、文献探索を医学中央雑誌まで範囲を広げた。しかしながら、エビデンスレベルの観点から対象が海外の文献が主体にならざるを得ず、今後本邦からのエビデンスの発信が望まれる。今回も改訂において、この診療ガイドラインが必ずしも本邦の実情を反映していない面があるが、海外で既にエビデンスが認められているが、本邦で診療報酬に収載されていないものや未承認のものについては、各班の判断により、重要なものは「本邦未承認」と明記の上、取り上げた。

表 1 前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版作成班 班員一覧

担当分野	班長	研究協力者			
研究調整	平尾佳彦 奈良医大 泌尿器	内藤誠二 九州大学 泌尿器	塚本泰司 札幌医大 泌尿器	長谷川友紀 東邦大学 社会医学/医療 政策・経営	米盛 勲 国立がん研究セ 中央 臨床腫瘍
		勝俣範之 日本医大武蔵小杉 臨床腫瘍			
1. 疫学	鈴木和浩 群馬大学 泌尿器	酒井英樹 長崎大学 泌尿器	松井 博 群馬大学 重粒子線医学セ		
2. 予防	赤座英之 東京大学 先端科学技術研究セ	深貝隆志 昭和大学 泌尿器	高橋 悟 日本大学 泌尿器	堀江重郎 帝京大学 泌尿器	宮永直人 水戸済生会 泌尿器
3. 検診	伊藤一人 群馬大学 泌尿器	康永秀生 東京大学 医療経営政策	舛森直哉 札幌医大 泌尿器	沖原宏治 京府医大 泌尿器	川島清隆 栃木がんセ 泌尿器
4. 診断	荒井陽一 東北大学 泌尿器	武中 篤 鳥取大学 泌尿器	久米春喜 東京大学 泌尿器	木村 剛 日本医大 泌尿器	黒岩顕太郎 九州大学 泌尿器
		石戸谷滋人 東北大学 泌尿器			
5. 治療総論	小川 修 京都大学 泌尿器	金山博臣 徳島大学 泌尿器	大山 力 弘前大学 泌尿器	福森知治 徳島大学 泌尿器	井上貴博 京都大学 泌尿器
6. PSA 監視療法	笈 善行 香川大学 泌尿器	篠原信雄 北海道大学 泌尿器	市川智彦 千葉大学 泌尿器	江藤正俊 熊本大学 泌尿器	杉元幹史 香川大学 泌尿器
7. 手術療法	藤元博行 国立がん研究セ中央 泌尿器	増田 均 東京医歯大 泌尿器	松原昭郎 広島大学 泌尿器	海法康裕 東北大学 泌尿器	三宅秀明 神戸大学 泌尿器
		北村 寛 札幌医大 泌尿器	藤本清秀 奈良医大 泌尿器		
	寺地敏郎 東海大学 泌尿器	田中正利 福岡大学 泌尿器	羽瀧友則 秋田大学 泌尿器	中川 健 慶應大学 泌尿器	角野佳史 金沢大学 泌尿器
8. 放射線療法	颯川 晋 慈恵医大 泌尿器	斎藤史郎 国立東京医療セ 泌尿器	赤倉功一郎 東京厚生年金 泌尿器	賀本敏行 宮崎大学 泌尿器	山田裕紀 慈恵医大 泌尿器
		溝脇尚志 京都大学 放射線治療	三木健太 慈恵医大 泌尿器	萬 篤憲 国立東京医療セ 放射線	唐沢克之 都立駒込 放射線診療
		青木 学 慈恵医大 放射線治療	秋元哲夫 国立がん研究セ東 放射線治療		
9. ホルモン療法	大園誠一郎 浜松医大 泌尿器	鈴木啓悦 東邦大学佐倉 泌尿器	並木幹夫 金沢大学 泌尿器	島居 徹 筑波大学 地域臨床教育セ	西村和郎 大阪成人病セ 泌尿器
		井川 掌 長崎大学 泌尿器	古瀬 洋 浜松医大 泌尿器	高山達也 浜松医大 泌尿器	
10. 化学療法, その他	三木恒治 京府医大 泌尿器	野々村祝夫 大阪大学 泌尿器	那須保友 岡山大学 泌尿器	大家基嗣 慶應大学 泌尿器	三股浩光 大分大学 泌尿器
		鴨井和実 京府医大 泌尿器			
11. 緩和医療	原 勲 和歌山医大 泌尿器	松山豪泰 山口大学 泌尿器	柑本康夫 和歌山医大 泌尿器	月山 淑 和歌山医大 緩和医療	
文献探索・ 構造化抄録	樋之津史郎 京都大学 薬剤疫学	田中宣道 奈良医大 泌尿器	鈴木孝明 奈良医大 付属図書館		
事務局	田中宣道 奈良医大 泌尿器	穴井 智 奈良医大 泌尿器	弘 恵子 奈良医大 泌尿器		

文献探索については、今回、日本医学図書館協会に委託した。前回、各章ごとに網羅的に検索式を作成し、検索雑誌を26誌に限定し、各班で文献の仕分けを行ったが、今回はCQごとにキーワードを割り当てて検索を行い、対象雑誌も限定せずにPubMedおよび医学中央雑誌から検索を行った。検索漏れを防ぐ目的で、検索年は前回と少しオーバーラップさせることにより2004年4月～2011年8月までに収録された文献を対象とした。

検索された文献は前回と同様、全てデータベースに展開させ、各小班に送付し、批判的吟味を行うべき文献を抽出した。今回は日本泌尿器科学会から各大学を通じて、総数317名のボランティアを募って構造化抄録を作成したが、今回は各班の研究協力者が全ての作業を行った。対象とした文献の批判的吟味を行い『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007』に準じてエビデンスレベル(表2)を定め、集約したエビデンスを検討し、本邦の実情などを勘案して、CQに対するCAを作成してそれぞれに推奨グレード(表3)を定めた。CQによっては十分なエビデンスがないときは、各班で討議して各班の合意でCAを作成した。またCQによっては、複数のCAを作成して、それぞれに推奨グレードをつけた。エビデンスレベルが十分でないCQの推奨グレード(C)については、「行うよう勧められる(C1)」と「行わないよう勧められる(C2)」と分けた。疫学についてはエビデンスレベルを分類できない文献が多く、あえてレベル分類は付与しなかった。また、CQは臨床的な想定質問であり、各章にあてはまる全ての関連事項を網羅することはできないので、章ごとに総論を設けて、既に周知のことや境界的な事柄については総論として記述した。治療総論については治療の各章の作成が終わった後に、治療総論の担当者が各章を総括して作成した。

Ⅲ. 『2012年版』ガイドライン改訂のポイント

今回の改訂では、事業主体が厚生労働科学省研究費補助金から日本泌尿器科学会に移った。またガイドライン利用対象が、泌尿器科医を含む実地医家と医療者から、前立腺癌の診療に携わる医療

表2 エビデンスのレベル分類(質の高いもの順)

I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究(コホート研究)
IVb	分析疫学的研究(症例対照研究, 横断研究)
V	記述研究(症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

(Minds 診療ガイドライン選定部会監修: Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院, 2007年, p15表4より転載)

表3 Minds 推奨グレード

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり, 行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり, 行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが, 行うよう勧められる。
C2	科学的根拠がなく, 行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり, 行わないよう勧められる。

(Minds 診療ガイドライン選定部会監修: Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院, 2007年, p16より転載)

者へと具体化したことから、今回は可能な限り CQ を絞り込むことに努め、11 章で 63CQ に絞り込んだ (表 4)。今回は CQ を絞り込んだが、1つの CQ に対して複数の回答を認め、また、各章の CQ に含まれない内容については各章の総論に記述した。

『2006 年版』と『2012 年版』の章立てと CQ 数ならびに探索した文献数を表 4 に示す。前述のように『2006 年版』では章ごとにキーワードを付けて文献検索を行い、また、対象雑誌も限定して行われたが、今回は各 CQ にそれぞれキーワードを割り当てて検索を行い、対象雑誌も限定せずに PubMed および医学中央雑誌から検索を行った。検索期間は検索漏れを防ぐ目的で、前回と少し重複させ 2004 年から 2011 年 8 月までの期間の論文を対象とした。表 4 のごとく前回の 4,662 論文から、今回の一次検索数は CQ 全体で PubMed : 7,912 論文、医学中央雑誌 : 2,578 論文であった。2004 年以前の文献に関しては、前回作成の構造化抄録を用いて必要文献を引用することとし、前回引用されていない文献に関しても分担者の判断で引用することも可とした。また、ASCO などの重要な学会の abstract に関しても必要に応じて引用可能とした。また、現在は本邦保険適用がない治療でもエビデンスレベルが高く、本邦においても将来保険適用が見込まれるものについても、本邦における保険適用がないことを付記した上で記載可能とした。

『2006 年版』ガイドラインでは「抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会」の基準に準じて推奨グレード、エビデンスレベルが付けられたが、今回は『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007』の推奨グレードとエビデンスレベルの分類を用いた。

推奨グレード別にみた各 CQ の一覧は下記に記すが、1つの CQ に対して複数の CA があるものは、CA ごとの推奨グレードで記載した (表 5)。推奨グレード A と評価された CQ は 7CQ にすぎず、大半は推奨グレード B, C1 のカテゴリーに入っている。

前立腺癌のリスク分類は治療方針決定の指針として、広く本邦でも用いられており、代表的な D'Amico と NCCN のリスク分類を資料として巻末に掲載した。また、限局性前立腺癌における病理学的病期予測として、Partin のノモグラムが本邦で用いられてきたが、限局性前立腺癌の臨床病理研究会が 1,188 例を集積して日本版ノモグラムを作成しており、本ガイドラインでは日本版ノモグラムとして巻末に掲載した (資料)。

表 4 クリニカルクエスション数と探索文献数

2006 年版			2012 年版			
	CQ	文献数	CQ	文献数		
				PubMed	医学中央雑誌	
疫学	13	821	疫学	4	774	256
診断	17	1,222	予防	3	157	28
治療総論	—	—	検診	7	1,135	480
外科治療	18	739	診断	11	1,399	622
放射線治療	45	958	治療総論	—	—	—
薬物療法	11	777	PSA 監視療法	4	60	5
待機療法	6	145	手術療法	9	2,023	446
緩和医療	4		放射線療法	9	1,114	319
合計	114	4,662	ホルモン療法	8	664	245
			化学療法、その他	4	343	71
			緩和医療	4	243	106
			合計	63	7,912	2,578

表5 推奨グレード別にみたCQ一覧

推奨グレード	CQ番号
A	検 CQ3 診 CQ3, 4, 5 ホ CQ2 緩 CQ1, 2
B	検 CQ1, 4, 6 診 CQ1, 3, 6, 8, 9, 11 監 CQ1, 2, 3, 4 手 CQ1, 3, 4, 6, 8, 8 放 CQ2, 2, 2, 5, 6 ホ CQ1, 5, 7, 7 化 CQ1, 2, 3, 4 緩 CQ3, 4
C1	予 CQ1, 2 検 CQ2, 5, 7 診 CQ2, 5, 7, 10 手 CQ1, 2, 2, 3, 4, 4, 5, 7, 9, 9, 9 放 CQ1, 2, 3, 4, 5, 5, 6, 7, 7, 7, 8, 9 ホ CQ4, 5, 6, 8
C2	予 CQ3 放 CQ5 ホ CQ3

予後予測因子については、Kattan ノモグラムなどが米国を中心に各施設で治療した多数症例を基に作成されている。しかし、予後予測因子についてはそれぞれの施設の治療成績が基準になっており、これらのノモグラムをそのまま本邦に当てはめることができないので、このガイドラインでは記載しない。本邦では依然として高リスクの癌が多く、また限局性前立腺癌に内分泌療法が施行される頻度が高いという特徴がある。ホルモン療法に関しては、本邦から J-CaP 研究会が中心になって J-CAPRA スコアが提唱され、予後との関連が明らかにされているので、巻末に資料として記載する。

IV. 外部評価

本改訂にあたり、各章の初校が作成された時点で、外部評価として日本臨床腫瘍学会ならびに改訂班外部評価委員の計5名ならびに日本泌尿器科学会役員と腫瘍専門領域委員会委員に初校を送付した。また、日本泌尿器科学会ホームページを通じて意見公募を行い、寄せられた意見を基に各章の最終校を作成した。

V. 利益相反

本ガイドラインは社会貢献を目的として作成されたものである。各委員個人と企業間との講演活動等を通じた利益相反は存在する。しかし、本ガイドラインの勧告内容は、科学的根拠に基づくものであり、特定の団体や製品・技術との利害関係により影響を受けたものではない。作成に要した費用は、日本泌尿器科学会の疾患ガイドライン作成助成金により賄われた。

本ガイドラインが前立腺癌の診療に少しでも役立てば、作成委員一同の幸いとするところである。

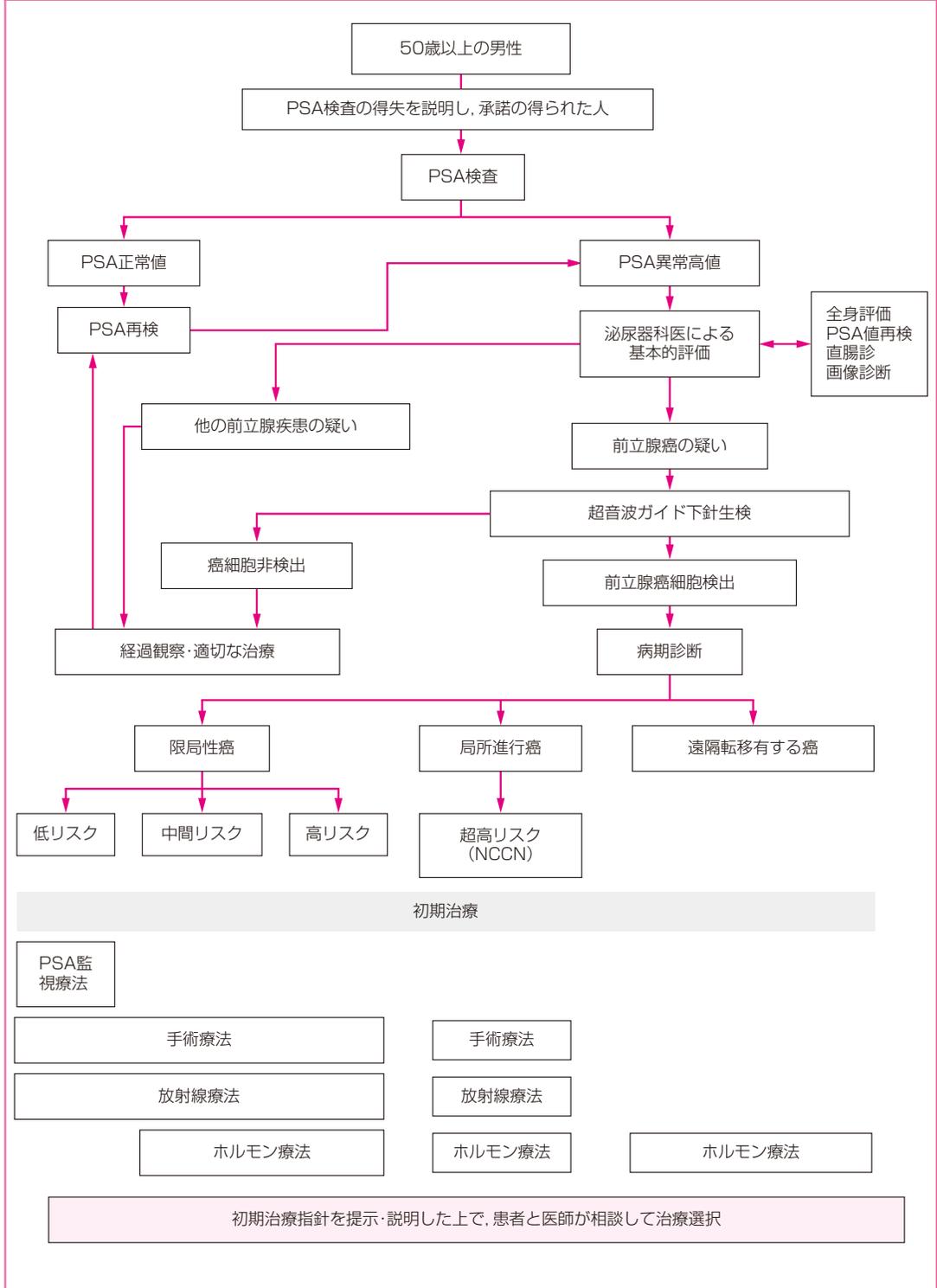
2012年4月

前立腺癌診療ガイドライン 2012年版作成委員一同

参考文献

- 1) 中山健夫. EBMを用いた診療ガイドライン作成・活用ガイド. 金原出版, 2004.

前立腺癌診療のアルゴリズム



PSA 検査の得失（PSA 検査前に説明すべき事項）

前立腺癌診断の方法と PSA 検査の精度について

1. 前立腺癌の診断は前立腺特異抗原（PSA）の測定や直腸診によって行われます。
2. PSA 検査は症状の出ないうちに癌を見つける手段であり，早期発見に役立ちます。何らかの症状が現れた時には，すでに癌が前立腺の外に広がり始めている可能性が高くなります。症状が出る前の早い段階で発見できれば，癌が外に広がっている可能性は低くなります。
3. 前立腺癌があれば，80～90% で PSA が上昇します。しかし PSA が上昇しない前立腺癌もあります。
4. 前立腺の炎症や前立腺肥大症でも高くなる可能性があります。
5. PSA 検査の異常で発見される前立腺癌の中には，直接死亡に影響しない癌が見つかることもあります。

PSA 高値例に対する精密検査について

1. PSA 検査で異常値が出た場合には，泌尿器科専門医による診察をうけて下さい。その結果で癌の疑いが高い場合には，確定診断のために前立腺生検が必要になります。
2. 前立腺生検とは，通常は超音波で前立腺を観察下に直腸から細い針で前立腺の組織を取り，病理医による癌の診断を行う検査です。
3. 前立腺生検を行った場合，感染や直腸からの出血，血尿が起こることがありますが，重い合併症はほとんどありません。
4. 前立腺生検で前立腺癌細胞が検出されない場合でも，癌が完全に否定されるわけではありません。専門医の定期的な診察が必要です。

1. 疫学

CQ1 前立腺癌の罹患率・死亡率はどのくらいか？

CQ2 ラテント癌の性質と頻度はどのくらいか？

CQ3 前立腺癌の家族歴は前立腺癌発症リスクとして重要か？

CQ4 前立腺肥大症と前立腺癌の関係はどのようになっているのか？

総論

前立腺癌の罹患数は2008年に全世界で年間約90万人、男性癌の13.7%をしめ、第2位である¹⁾。年齢調整罹患率は10万人あたり28.5（世界人口基準）で第2位、先進国で高く発展途上国で低く、5倍以上の差がある¹⁾。死亡数は年間約26万人、6%をしめ、第6位である¹⁾。

本邦では2006年の罹患数が年間約4万2千人、年齢調整罹患率は40.2（昭和60年人口モデル）で胃癌、大腸癌、肺癌に次いで第4位である²⁾。死亡数は2009年に10,036人、年齢調整死亡率は10万人あたり7.7で、肺癌、胃癌、大腸癌、肝臓癌、膵臓癌、結腸癌、食道癌、直腸癌に次いで第9位であり、2002～2005年の8.5をピークに減少傾向にある³⁾。罹患率の国際比較には癌登録の制度とスクリーニングの普及程度の差が大きく関係しているため、正確な比較は困難である。PSA値の推移の国際比較を検討した研究では本邦と西欧の罹患率の差は2倍程度であると予測されている⁴⁾。

一方、ラテント癌は臨床癌と異なり地域差が少なく、加齢に伴って増加し、50歳以上では約20～30%に認められる。その多くは臨床癌とならずに経過するが、一部の癌が長い期間を経て臨床癌に進展すると考えられている。

発症リスクとして、決定的なものは同定されていないが、遺伝的要因が確実な危険因子と考えられている。第一度近親者や第二度近親者^{注)}に罹患者が存在することや、その発症年齢が若年であることによって発症リスクが高まるとされている^{5,6)}。発症にかかわる単一の責任遺伝子は同定されていないが、8q24領域に存在する遺伝子多型と発症リスクの関連が報告されている⁷⁾。外的な要因としては、確実な証拠はないものの、動物性脂肪を摂取する機会の多い欧米風の食生活が、前立腺癌の危険性に関与することが示されている⁸⁾。食品に関しては、豆類・穀物の摂取は前立腺癌罹患率と負の相関関係があり、砂糖、ミルク、油脂に正の相関が示唆されている⁹⁾。

同じ前立腺疾患である前立腺肥大症との関係も重要である。加齢に伴う罹患率の上昇やアンドロゲン依存性などの共通点があるが、それぞれの発生における互いの関与は不明である。前立腺癌と前立腺肥大症は、発症年齢が重なることから、同一個人に同時に発生することがあるが、早期前立腺癌には特有の症状がなく、臨床症状から前立腺肥大症と鑑別することは困難である¹⁰⁾。排尿障害で外来を受診した症例の4～7%に前立腺癌が発見されたことが、本邦および海外より報告されており、何らかの排尿症状を訴えて外来を受診した症例における前立腺癌発見率は、無症状例に対する前立腺癌検診における癌発見率に比べて高く、PSA値測定、直腸診による前立腺癌の鑑別診断が必要である^{11,12)}。

注) 第一度近親者・第二度近親者

遺伝学的用語で、遺伝子の1/2を共有するものを第一度近親者、1/4を共有するものを第二度近親者と呼ぶ。具体的には、父母、子、同胞（兄弟姉妹）が第一度近親者となる。第二度近親者には、祖父母、孫、おじ・おば、甥・姪、異父母の兄弟姉妹までが入る。法律用語の第一親等・第二親等とは示す範囲が異なる。

参考文献

- 1) Jemal A, Bray F, Melissa M, et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69-90.
- 2) 国立がん研究センターがん対策情報センター：地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975～2006年）：available at：http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/odjrh3000000hwsa-att/cancer_incidence（1975-2006）. xls：accessed on September 17, 2011.
- 3) 国立がん研究センターがん対策情報センター：人口動態統計によるがん死亡データ（1958年～2009年）：available at：http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/odjrh3000000hwsa-att/cancer_mortality（1958-2009）. xls：accessed on September 17, 2011.
- 4) Ito K, Raaijmakers R, Roobol M, et al. Prostate carcinoma detection and increased prostate-specific antigen levels after 4 years in Dutch and Japanese males who had no evidence of disease at initial screening. *Cancer* 2005; 103: 242-50.
- 5) Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate.* 1990; 17: 337-47.
- 6) Bratt O. Hereditary prostate cancer：clinical aspects. *J Urol.* 2002; 168: 906-13.
- 7) Amundadottir LT, Sulem P, Gudmundsson J, et al. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. *Nat Genet.* 2006; 38: 652-8.
- 8) Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 1571-9.
- 9) 中田誠司, 今井強一, 山中英寿, 他. 日本および世界における前立腺癌死亡と食摂取様式の相関分析. *癌の臨床.* 1994; 40: 831-6.
- 10) 伊藤一人, 山本巧, 大井勝, 他. 前立腺集団検診受診者における国際前立腺症状スコア（I-PSS）の傾向と QOL index との関係. *泌尿器外科.* 2001; 14: 868-71.
- 11) 福多史昌, 舛森直哉, 田中吉則, 他. 下部尿路症状を主訴とする受診症例における前立腺癌発見率. *臨床泌尿器科.* 2005; 59: 133-8.
- 12) Lepor H, Owens RS, Rogenes V, et al. Detection of prostate cancer in males with prostatism. *Prostate.* 1994; 25: 132-40.

CQ1

前立腺癌の罹患率・死亡率はどのくらいか？

罹患率は、全世界で10万人あたり28.5であり、全癌のなかで2番目であり、欧米など先進国に多い。本邦は米国の10分の1程度の罹患率とされていたが、PSA値の推移をもとにした推定では欧州との較差は2倍程度とされている。死亡率は、全世界で10万人あたり7.5であり、全癌のなかで6番目である。米国では1992年以後減少傾向で、本邦でも2005年以後減少傾向である。

■ 解説 全世界での前立腺癌罹患数は2008年のデータでは、年間約90万人と報告され、すべての男性癌の13.7%を占め、2番目に多い¹⁾。年間死亡数は約26万人で6%を占め、6番目に多い。罹患率は世界人口を基準とした年齢調整罹患率は、全世界で28.5と2番目に多く、先進国で62.0と最多であるのに対し、発展途上国では12.0で5番目と、5倍以上の差がある¹⁾。年齢調整死亡率は、全世界で7.5と6番目に高い。先進国では10.6で3番目に高く、発展途上国では5.6で6番目に高い¹⁾。米国では死亡率が1990～1992年をピークに減少が続いており、2007年には39%低下している²⁾。

本邦から報告されたデータでは、2006年の罹患数は年間約4万2千人、基準人口を昭和60年モデル人口とした場合の年齢調整罹患率は40.2で、胃癌(80.0)、大腸癌(64.2)、肺癌(58.2)に次いで第4位であった³⁾。罹患数は2020年には肺癌に次いで2番目になることが予想されており、死亡数も同年には2000年の2.8倍(約2万1千人)に増加することが予想されている^{4,5)}。2009年の死亡数は年間10,036人、年齢調整死亡率は7.7で、肺癌(42.5)、胃癌(29.0)、大腸癌(20.7)、肝臓癌(19.7)、膵臓癌(12.9)、結腸癌(12.5)、食道癌(9.2)、直腸癌(9.2)に次いで第9位であった⁶⁾。年齢調整死亡率は2002～2005年の8.5をピークとして減少傾向であり、2009年は7.7であった。

前立腺癌の罹患率の国際比較には癌登録の精度の違いと、スクリーニングの普及の差が関係しているため、正確な比較は困難である。2002年のデータでは北米が119.9、西欧が61.6であるのに対して、本邦は12.6と報告されている⁷⁾。しかし、スクリーニングで正常であったPSA値が異常値となる推移の国際比較を検討した最新の研究では、本邦と西欧の罹患率の差は2倍程度しかないと予測されている⁸⁾。

■ 参考文献

- 1) Jemal A, Bray F, Melissa M, et al. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 2011; 61: 69-90.
- 2) Siegle R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer Statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin. 2011;

61: 212-36.

- 3) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ (1975~2006年): available at : http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/odjrh3000000hwsa-att/cancer_incidence (1975-2006). xls : accessed on September 17, 2011.
- 4) 大野ゆう子, 中村隆, 大島明, 他. 日本のがん罹患の将来推計. がん・統計白書—罹患/死亡/予後—2004 (大島明, 黒石哲生, 田島和雄, 編). 篠原出版新社; 2004. 204-17.
- 5) 黒石哲生, 広瀬かおる, 田島和雄, 他. 日本のがん死亡の将来予測. がん・統計白書—罹患/死亡/予後—2004 (大島明, 黒石哲生, 田島和雄, 編). 篠原出版新社; 2004. 219-34.
- 6) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 人口動態統計によるがん死亡データ (1958年~2009年): available at : http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/odjrh3000000hwsa-att/cancer_mortality (1958-2009). xls : accessed on September 17, 2011.
- 7) Parkin DM, Bray F, Jerlay F, et al. Global Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005; 55: 74-108.
- 8) Ito K, Raajimakers R, Roobol M, et al. Prostate carcinoma detection and increased prostate-specific antigen levels after 4 years in Dutch and Japanese males who had no evidence of disease at initial screening. Cancer. 2005; 103: 242-50.

CQ2

ラテント癌の性質と頻度はどのくらいか？

ラテント癌は加齢に伴い増加し、50歳以上では約20～30%に認められる。臨床癌と異なり地域差が少ない。また、一部の癌が長い期間を経て臨床癌に進展するが、多くは臨床癌とならずに経過すると考えられている。

■ 解説 ラテント癌とは、生前、臨床的に前立腺癌の徴候が認められず、死後の解剖により初めて確認される癌である。ラテント癌の頻度は加齢に伴い増加し、50歳以上では約13.0～26.5%に認められるとの報告がある¹⁻⁴⁾。また、欧米と本邦における前立腺ラテント癌の頻度の差は、罹患率の相違に比較して小さいことが知られている。

米国の黒人、白人、コロンビア人、ハワイ移住の日本人および日本在住の日本人を対象とした同一の検索方法、組織判定基準での比較研究がなされており、50歳以上における年齢調整(5集団の全対象症例の年齢分布で調整)後のラテント癌の頻度はそれぞれ、36.9%、34.6%、31.5%、25.6%および20.5%であった¹⁾。さらにラテント癌を浸潤型と非浸潤型に分けた場合、非浸潤型腫瘍の頻度は各国で有意差はなかったが、浸潤型腫瘍の頻度は、日本在住の日本人は、米国の黒人、白人、コロンビア人より有意に低く、ハワイ在住の日本人と比較しても低い傾向があった。ハワイ在住の日本人は、米国の黒人とは浸潤型腫瘍の頻度に有意な差があったが、白人、コロンビア人とは差がなかった¹⁾。同一施設での1955年～1960年および1991年～2000年における剖検例の比較検討では、40歳以上での前立腺ラテント癌の頻度が4.8%から1.2%へ有意に減少したとの報告があり、PSA検査の普及によりラテント癌の頻度が低下する可能性が示唆されている⁵⁾。

前立腺のラテント癌が臨床癌に進展するまでの期間の解明は難しい。若年者の剖検による検討で、微小なラテント癌は30歳代から認められると報告されている⁶⁾。ラテント癌から臨床癌へ進展する期間は11～12年と推測している報告がある一方で⁷⁾、発癌から癌死に至るまでの期間は45年以上と推測している報告がある^{8,9)}。前立腺癌は比較的ゆっくり増殖するものが多いが、稀に数カ月のうちに急速に進行するものがあり、ラテント癌から臨床癌になるまでの期間は非常に幅が広い。いずれにせよ、一般的にラテント癌の多くは臨床癌にならずに経過し、一部は緩徐な経過をたどって臨床癌に進展すると考えられている。

■ 参考文献

- 1) Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, et al. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer*. 1982; 29: 611-6.

- 2) Karube K. Study of latent carcinoma of the prostate in the Japanese based on necropsy material. *Tohoku J Exp Med.* 1961; 74: 265-85.
- 3) Akazaki K, Stemmerman GN. Comparative study of latent carcinoma of the prostate among Japanese in Japan and Hawaii. *J Natl Cancer Inst.* 1973; 50: 1137-44.
- 4) 和田鉄郎. 最近の日本人の前立腺潜伏癌（ラテント癌）の臨床病理学的検討. *日本泌尿器科学会雑誌.* 1987; 78: 2065-70.
- 5) Konety BR, Bird VY, Deorah S, et al. Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at autopsy before and after the prostate specific antigen era. *J Urol.* 2005; 174: 1785-8.
- 6) Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol.* 1993; 150: 379-85.
- 7) Etzioni R, Cha R, Feuer EJ, et al. Asymptomatic incidence and duration of prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 1998; 148: 775-85.
- 8) 白石泰三, 松陰宏, 矢谷隆一. 前立腺ラテント癌. 前立腺癌診療マニュアル. 前立腺研究財団, 金原出版. 1995; 13-24.
- 9) 渡辺 汎. 前立腺癌の自然史. 前立腺癌診療マニュアル. 前立腺研究財団, 金原出版. 1995; 1-12.

CQ3

前立腺癌の家族歴は前立腺癌発症リスクとして重要か？

遺伝的要因が危険因子として重要であり、第一度近親者に罹患者が存在することや癌診断時年齢が若年であることは、発症リスクを高める。

■解説 前立腺癌の決定的な危険因子はいまだ不明であるが、家族歴を有することは有力な危険因子であると考えられ、遺伝的近親度、診断時年齢、家系内罹患者と関連する。

第一度近親者に1人の前立腺癌患者がいた場合、前立腺癌罹患率は2倍になり、さらに、第一度近親者に2人以上の前立腺癌患者がいた場合、前立腺癌罹患危険率は5~11倍に増加する¹⁾。また、父親が60歳以上で前立腺癌の診断を受けている場合は1.5倍、兄弟が60歳以上で診断された場合で2倍、父親が60歳未満で診断された場合で2.5倍、兄弟が60歳未満で診断された場合で3倍リスクが増加する。第一度および第二度近親者に2名の前立腺癌が存在する場合は4倍、3人以上に存在する場合は5倍リスクが増加する²⁾。本邦からは、第一度近親者に前立腺癌患者が存在する場合、オッズ比 (odds ratio ; OR) : 5.6 [95% 信頼区間 (confidence interval ; CI) : 1.5-20.5] で前立腺癌発症リスクが増加すると報告された³⁾。

Carter らは前立腺癌を家族内集積性の観点から、遺伝性前立腺癌、家族性前立腺癌、および散発性前立腺癌に分類した。遺伝性前立腺癌は、①一核家族内に3人以上の前立腺癌患者、②3世代にわたる前立腺癌患者、③55歳以下で発症する前立腺癌患者が2人以上、のいずれか一つの条件を満たす場合とされ、①~③を満たさない前立腺癌患者2人の家系は家族性前立腺癌と定義された。本邦では0.7%、欧米では5~10%が遺伝性前立腺癌の条件を満たしているとの報告がある⁴⁻⁶⁾。

分子遺伝学的解析も進んでおり、2006年に欧州系とアフリカ系人種による前立腺癌家系を用いた全ゲノム罹患同胞対連鎖解析から、8q24に存在するD8S529においてMaximum lod score 2.11の強い連鎖が認められ、rs1447295 A alleleとDG8S737-8 alleleの遺伝子多型が前立腺癌リスクを増加すると報告された⁷⁾。日本人を対象として用いた解析では、rs1447295のA allele carrier (CA or AA) (オッズ比 : 2.36, 95%CI : 1.41-3.94, p=0.002)とDG8S737の-12 allele carrier (-12/X or -12/-12) (オッズ比 : 1.86, 95%CI : 1.11-3.00, p=0.02)が、家族性前立腺癌群において、前立腺癌発症リスクを増加することが示された⁸⁾。

参考文献

- 1) Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990; 17: 337-47.
- 2) Bratt O. Hereditary prostate cancer : clinical aspects. *J Urol*. 2002; 168: 906-13.
- 3) Suzuki T, Matsuo K, Wakai K, et al. Effect of familial history and smoking on common cancer risks in Japan. *Cancer*. 2007; 109: 2116-23.
- 4) Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer : epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 1993; 150: 797-802.
- 5) 大竹伸明, 中田誠司, 深掘能立, 他. 本邦における家族性前立腺癌の最新知見. *日本臨床*. 2002; 60: 467-73.
- 6) Valeri A, Azzouzi R, Drelon E, et al. Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. *Prostate*. 2000; 45: 66-71.
- 7) Amundadottir LT, Sulem P, Gudmundsson J, et al. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. *Nat Genet*. 2006; 38: 652-8.
- 8) Hamano T, Matsui H, Sekine Y, et al. Association of SNP rs1447295 and microsatellite marker DG8S737 with familial prostate cancer and high grade disease. *J Urol*. 2010; 184: 738-42.

CQ4

前立腺肥大症と前立腺癌の関係はどのようになっているのか？

加齢に伴う罹患率上昇やアンドロゲン依存性などの共通点があるが、それぞれの発生における関係は不明である。しかし、同時に発生することがあるため、下部尿路症状のある患者には前立腺癌の鑑別診断が必要である。

■ 解説 前立腺肥大症と前立腺癌には、加齢に伴う罹患率の上昇やアンドロゲン依存性などの共通点があるが、それぞれの発生における互いの関与は不明である。両者の好発年齢が重なることから、同一個人に発生することがあるが、早期前立腺癌には特有の症状がなく、臨床症状から前立腺肥大症と早期前立腺癌を鑑別することは困難である¹⁾。

本邦において、下部尿路症状（lower urinary tract symptoms；LUTS）を主訴に泌尿器科外来を受診した50～79歳の504症例を対象とした前立腺癌の発見率の調査が行われ、PSA値異常は21%、直腸診のみの異常は4%の症例で認められている。さらに、PSA値あるいは直腸診異常症例の58%に前立腺生検が行われ、4.4%に前立腺癌が発見されている²⁾。海外でも、臨床的に排尿症状を有して外来を受診した症例における前立腺癌発見率は6.7%と報告されている³⁾。したがって、何らかの排尿症状を訴えて外来を受診した症例における前立腺癌発見率は、無症状例に対する前立腺癌検診における癌発見率に比べて高く、PSA値測定、直腸診による前立腺癌の鑑別診断が必要である。

■ 参考文献

- 1) 伊藤一人, 山本巧, 大井勝, 他. 前立腺集団検診受診者における国際前立腺症状スコア（I-PSS）の傾向とQOL index との関係. 泌尿器外科. 2001; 14: 868-71.
- 2) 福多史昌, 舩森直哉, 田中吉則, 他. 下部尿路症状を主訴とする受診症例における前立腺癌発見率. 臨床泌尿器科. 2005; 59: 133-8.
- 3) Lepor H, Owens RS, Rogenes V, et al. Detection of prostate cancer in males with prostatism. Prostate. 1994; 25: 132-40.

2. 予防

CQ1	ライフスタイル（食生活、禁煙、運動）の改善は前立腺癌の予防に有用か？	C1
CQ2	機能性食品（大豆、緑茶、セレン、ビタミンE等）で前立腺癌は予防できるか？	C1
CQ3	5 α 還元酵素阻害薬は化学予防薬として有用か？	C2

総論

前立腺癌は、医学的視点のみならず、社会経済的、さらには文化的視点からも大きな関心を寄せられる疾患である。罹患率の高いこと、しかし欧米とアジアという対比では罹患率の差が顕著であること、そして、治療法が多様であり、“癌”と診断されながら、時には無治療での経過観察（PSA 監視療法）が推奨されるという特殊性が、ことを複雑化している。さらに、PSA（前立腺特異抗原）という鋭敏な腫瘍マーカーが存在し、それを利用したスクリーニングシステムが世界的に普及している。その結果、早期癌の診断確率が急増し、主に社会経済的見地からのスクリーニング是非論が勃発している。また、前立腺癌においては、その発癌の要因としてアンドロゲンとの関わりが強く、さらに、生活環境との関わりが指摘され、これらを考慮した予防戦略の構築が積極的に検討されている。癌の生物学的特性を論ずる場合、遺伝子変化からの議論が多い。しかし、前立腺癌の予防を考えるには、生活環境因子や宿主側因子に関する議論も重要である。現在、前立腺癌のリスク低減因子として、日本を含めたアジアの大豆食品摂取量の多さが指摘されている。

近年、前立腺癌化学予防への関心の高まりは著しい。しかし、最も高いエビデンスで証明された5 α 還元酵素阻害薬において high grade の癌は、むしろ対照群より高率に発生したという病理学的結果や、薬剤特有の副作用への懸念、さらに医療費負担の問題などを考慮すると、前立腺癌の化学予防は一般的に支持されにくい。新たな対象者の選択基準や、より正確なバイオマーカーの確立が必要となる。医薬品による予防は、むしろ、早期低リスク癌患者を対象とした治療としての位置づけが妥当な方向性かもしれない。

大豆食品など、食事の側面からの介入は、比較的問題は少ないと思われる。しかし、食事という習慣や文化に密接する問題では、その介入の方法に慎重さが必要である。アジアでの前立腺癌の低罹患率が食事形態と相関があると仮定しても、アジア型食事形態を欧米に求めることは、食文化を変えるに等しく妥当ではない。この場合、食事に関する科学的検討から新たな予防法の開発を目指すことが必要である。

CQ1

ライフスタイル（食生活、禁煙、運動）の改善は前立腺癌の予防に有用か？

推奨グレード
C1

ライフスタイルには幅広い要素が含まれるが、食生活では機能性食品（大豆、緑茶、セレン、ビタミンE、リコピン等）や、魚、コーヒー、野菜などの成分がリスクを低下させ、また運動もリスクを低下させる可能性が報告されている。一方では、食事からの乳製品、カルシウムや脂肪、肉の摂取や喫煙がリスクを上昇させる可能性が報告されている。ライフスタイルを改善することによって前立腺癌の発症を予防できたとの明確なエビデンスはないが、これまでの報告により、その改善が前立腺癌の予防に有効である可能性がある。

背景・目的 前立腺癌の罹患率には国や地域により最高20倍もの差があることが知られている。一方、古くから日本人の前立腺癌の罹患率は欧米のそれより非常に低いものであったが、米国へ移民した日本人の前立腺癌の罹患率は、日本に住む日本人と米国に住む米国人の間になることが知られている^{1,2)}。このことより、何らかの環境因子が前立腺癌のリスクを高めていることが推測されてきた。ここでは、環境因子としてライフスタイルが前立腺癌のリスクに関与するかを検討し、それをもとにライフスタイルの改善により前立腺癌の予防が可能かどうかを検証する。

解説 食生活を含めたライフスタイルと前立腺癌のリスクの関係を検討した研究は膨大な数があり、また多くの要素が結論を得られていない。ここでは、前立腺癌のリスクを下げる可能性がある要因と、上げる可能性がある要因に分けて解説する。

1. 前立腺癌のリスクを下げる可能性がある要因

上述した機能性食品は、前立腺癌のリスク低下に関与する有力な因子として報告されている（本章CQ2）。コーヒーと前立腺癌のリスクについては一定の見解を見ていないが、最近米国から報告された5万人の男性を20年間経過観察した大規模なコホート研究では、多量のコーヒーの摂取は進行前立腺癌の発症リスクを低下させたと報告している³⁾。魚とそれに含まれるオメガ3脂肪酸は、前立腺癌のリスクを低下させる可能性が報告されている。スウェーデンからのコホート研究で、約6千人を対象として食事を30年間経過観察した結果、魚を全く摂らない人は大量に摂取する人に比べ2~3倍の前立腺癌の発症を認めることを報告している⁴⁾。しかし、最近の8件のコホート研究と9件の症例対照研究のレビューでは魚、オメガ3脂肪酸摂取と前立腺癌のリスクに関連を認めなかったとの報告もあり⁵⁾、現状ではその関係は明確ではない。また、野菜（特にアブラナ科の野菜：ブロッコリー、わさびなど）や果物の摂取と前立腺癌のリスクも一定していない。米国で行われた症例対照研究では、野菜の摂取が前立腺癌リスクの低下と

関連していることを報告している⁶⁾。一方、欧州の果物と野菜の摂取とその後の前立腺癌との関連を調べた大規模なコホート研究では、果物、野菜の摂取と前立腺癌の発症には有意な関連は観察されなかった⁷⁾。また、食事以外では最近の米国で行われた症例対照研究では、適度の運動をしている男性の方が前立腺癌の頻度が低いことを報告している⁸⁾。また、最近の身体活動と前立腺癌の関連を検討した報告で、19件のコホート研究と24件の症例対照研究を検討したメタアナリシスでも、運動は前立腺癌のリスク低下に関与することを報告している⁹⁾。

2. 前立腺癌のリスクを上げる可能性がある要因

食事から摂取されるカルシウムおよび乳製品が、前立腺癌のリスクを上げるとの報告が古くから見られている。最近欧米で行われた10件のコホート研究のメタアナリシスでは、乳製品およびカルシウムの摂取量が最も高い男性は、摂取量が最も低い男性よりも前立腺癌が発生しやすいということを報告している¹⁰⁾。しかし、別の45件の主に症例対照研究のメタアナリシスでは、乳製品、ミルクの摂取量と前立腺癌の発症には関係を認めなかったとの報告もあり、乳製品と前立腺癌のリスクの関連は明確でない¹¹⁾。脂肪摂取も古くから多くの研究が前立腺癌のリスクとの関連を報告しており、米国から報告されたコホート研究5件を含む29件のメタアナリシスでは、脂肪の摂取と前立腺癌の発症に有意に関係を認めたと報告している¹²⁾。

一方最近では、関連を認めないと報告も相次いでいる。欧州で行われた大規模なコホート研究では、脂肪摂取と前立腺癌の摂取には関係を認めなかったことを報告しており、一定の見解が得られていないのが現状である¹³⁾。肉の摂取に関しては、特によく焼かれた肉と前立腺癌のリスクとの関連が問題視されている。米国で行われた22件の症例対照研究の検討では、肉の消費と前立腺癌の発症が有意に相関していることを報告しており、肉の摂取と前立腺癌のリスクの可能性が示唆されている¹⁴⁾。また、食事以外では喫煙に関しても一定の見解を見ていなかったが、最近まとめられた24のコホート研究のメタアナリシスでは、喫煙本数、年数が多い男性は前立腺癌のリスクが上がることを報告している¹⁵⁾。

このように、様々な要因がいろいろな手法と症例数で検討されているが、ほぼ全ての要因で研究により相反する結果が報告されている。さらには、無作為化比較試験(randomized controlled trial; RCT)による研究結果は全く見られないため、大部分の要因が前立腺癌との因果関係が不明なのが現状である。今後は、これまでのように1つの要因と前立腺癌のリスクの関連を個々に検討する方法では、予防効果の有無を判断するのは困難と思われる。食事だけでなく身体活動なども含めた総合的な干渉を患者に行い、コントロール群と比較することで、総合的なライフスタイルの変更により前立腺癌の予防が可能かどうか検討することが急務と思われる。

現状では、ライフスタイルを変更することによって前立腺癌の予防ができたとの明確なエビデンスはない。しかし、上述したリスクを下げる可能性がある要因を取り入れ、また、リスクを上げる要因を避けるライフスタイルに変更すれば、前立腺癌の予防にある程度の効果が期待できると考えられる。

参考文献

- 1) Ross RK, Shimizu H, Paganini-Hill A, et al. Case-control studies of prostate cancer in blacks and whites in southern California. *J Natl Cancer Inst.* 1987; 78: 869-74.
- 2) Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, et al. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer.* 1991; 63: 963-6.
- 3) Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, et al. Coffee Consumption and Prostate Cancer Risk and Progression in the Health Professionals Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 876-84. (Ⅲ)
- 4) Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, et al. Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet.* 2001; 357: 1764-6. (Ⅲ)
- 5) Terry PD, Rohan TE, Wolk A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers : a review of the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 532-43. (Ⅲ)
- 6) Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS, et al. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer : a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9: 795-804. (IVb)
- 7) Key TJ, Allen N, Appleby P, et al. Fruits and vegetables and prostate cancer : no association among 1104 cases in a prospective study of 130544 men in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2004; 109: 119-24. (Ⅲ)
- 8) Antonelli JA, Jones LW, Banez LL, et al. Exercise and prostate cancer risk in a cohort of veterans undergoing prostate needle biopsy. *J Urol.* 2009; 182: 2226-31. (IVa)
- 9) Liu Y, Hu F, Li D, et al. Does Physical Activity Reduce the Risk of Prostate Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2011; 60: 1029-44. Jul 19.[Epub ahead of print] (Ⅲ)
- 10) Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk : a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 1768-77. (Ⅲ)
- 11) Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer : a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutr Cancer.* 2008; 60: 421-41. (IVa)
- 12) Dennis LK, Snetselaar LG, Smith BJ, et al. Problems with the assessment of dietary fat in prostate cancer studies. *Am J Epidemiol.* 2004; 160: 436-44. (Ⅲ)
- 13) Crowe FL, Key TJ, Appleby PN, et al. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1405-13. (Ⅲ)
- 14) Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001; 23: 72-81. (IV)
- 15) Huncharek M, Haddock KS, Reid R, et al. Smoking as a risk factor for prostate cancer : a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health.* 2010; 100: 693-701. (Ⅲ)

CQ2

機能的食品（大豆，緑茶，セレン，ビタミンE等）で前立腺癌は予防できるか？

推奨グレード
C1

大豆イソフラボン，イクオール，茶カテキン，リコピン，セレンウム，ビタミンEなどの機能的食品による前立腺癌発症予防が注目されてきている。これらの研究は，さまざまな基礎研究を経て臨床試験へと発展した。しかし，疫学的研究や臨床研究からは有効性における最終結論が出ている機能的食品はなく，今後さらなる研究の発展が望まれている。

■ 背景・目的 近年，本邦では前立腺癌が増加しているが，それでもアジアの国々は欧米と比較し，前立腺癌の発症率が低い。酸化ストレスやそれに引き続いて起こる炎症は，前立腺癌を含む多くの発癌に大きな役割を担っていると考えられている。従来日本人が多く摂取してきた，豆類などのポリフェノールを含む機能的食品の摂取が，前立腺癌の予防につながるか検証する。

■ 解説 豆類などの phytoestrogens を含む食事摂取が，アジアでの前立腺癌の低発症率に関与していることが示唆されている¹⁾。特に大豆イソフラボン，イクオール，茶カテキン，リコピン，セレンウム，ビタミンEなどの機能的食品に前立腺癌の予防効果があるか研究されている²⁻⁵⁾。米国を中心として11の機能的食品や化学予防薬のRCTが計画された⁶⁾。ビタミンEの発癌予防におけるRCT(12研究, 167,025名)のメタアナリシスでは，ビタミンE摂取は前立腺癌の発症を有意に減少させるとされた⁷⁾。しかし，セレンウムとビタミンEの発癌予防を検証した大規模国際RCT(the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial ; SELECT)ではビタミンEはむしろ前立腺癌の発癌リスクを高めることが明らかになった⁸⁾。前立腺癌の発生は，遺伝，年齢，人種，環境等が複雑にからみ，単一の因子で説明することは難しく，またRCTには長期間の経過観察を要する。したがって，現在機能的食品の摂取を勧めるエビデンスには乏しい。そのような背景から，根治的前立腺全摘除術後のPSA再発に対し，大豆イソフラボンなどの機能的食品の摂取のRCTが行われ，PSA doubling timeを2.6倍延長させたとの報告がされている⁹⁾。今後，機能的食品が前立腺癌の二次，三次予防に有効か，長期的なRCT研究が行われることが望まれる。

■ 参考文献

- 1) Sonoda T, Nagata Y, Mori M, et al. A case-control study of diet and prostate cancer in Japan : possible protective effect of traditional Japanese diet. *Cancer Sci.* 2004; 95: 238-

42. (IVb)

- 2) Schmid HP, Fischer C, Engeler DS, et al. Nutritional aspects of primary prostate cancer prevention. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 188: 101-7.
- 3) Jayachandran J, Freedland SJ. Prevention of prostate cancer : what we know and where we are going. *Am J Mens Health.* 2008; 2: 178-89.
- 4) Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8152-60.
- 5) Stroepe SA, Andriole GL. Update on chemoprevention for prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2010; 20: 194-7.
- 6) Barqawi A, Thompson IM, Crawford ED. Prostate cancer chemoprevention : an overview of United States trials. *J Urol.* 2004; 171 : S5-8 ; discussion S9.
- 7) Alkhenizan A, Hafez K. The role of vitamin E in the prevention of cancer : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Saudi Med.* 2007; 27: 409-14.
- 8) Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer : the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011; 306: 1549-56. (I)
- 9) Schroder FH, Roobol MJ, Boeve ER, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study in men with prostate cancer and rising PSA : effectiveness of a dietary supplement. *Eur Urol.* 2005; 48: 922-30 ; discussion 930-1. (II)

CQ3

5 α 還元酵素阻害薬は化学予防薬として有用か？

推奨グレード
C2

大規模 RCT により，5 α 還元酵素阻害薬では有意な前立腺癌罹患率減少効果（23～25%）を認めたが，悪性度の高い癌は増加することが示唆された。また，現時点では前立腺癌死亡率減少効果に関しての有用性は明らかではない。

■ 背景・目的 5 α 還元酵素は，テストステロンを活性型のジヒドロテストステロン（DHT）に変換することで，前立腺癌の発生に関与するとされる¹⁾。5 α 還元酵素には1型と2型があり，5 α 還元酵素阻害薬であるフィナステリド，デュタステリドはそれぞれ，2型のみ，1，2型両方の作用を阻害する。これらの5 α 還元酵素阻害薬が前立腺癌の化学予防薬として有用かを検証する。

■ 解説 5 α 還元酵素阻害薬フィナステリドによる化学予防の研究としては，2003年に大規模な前向き RCT（Prostate Cancer Prevention Trial；PCPT）の結果が報告された²⁾。55歳以上，直腸診所見正常，PSA値3.0 ng/mLの男性18,882人における7年間の経過観察中の前立腺癌罹患率を比較したところ，フィナステリド投与群で18.4%，プラセボ群で24.4%であり，フィナステリドの予防投与で24.8%の前立腺癌罹患率減少効果を認めた。しかし，減少したのは悪性度の低い癌（Gleasonスコア \leq 6）であり，悪性度の高い癌（Gleasonスコア7～10）の罹患率はフィナステリド投与群で6.4%とプラセボ群の5.1%に比べて増加していた（ $p=0.005$ ）。また，性機能に関する有害事象はフィナステリド投与群で多かった。

その後フィナステリド投与群で悪性度の高い癌が増加した理由の解析が行われ，前立腺体積減少の影響，悪性度の低い癌に対するより強い縮小効果，PSAの癌検出感度の増加などが報告された^{3,4)}。このような経緯の中，American Society of Clinical Oncology（ASCO）とAmerican Urological Association（AUA）は合同で，関連する15のRCTに対するシステマティックレビューに基づいて，前立腺癌化学予防のための5 α 還元酵素阻害薬使用に関するClinical practice guidelineを作成した^{5,6)}。しかし，フィナステリド投与が悪性度の高い癌の発生を増加させる可能性を完全に否定することはできないとした。

2010年にデュタステリドによる化学予防の研究として，Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events（REDUCE）studyの結果が報告された⁷⁾。55歳以上75歳以下，PSA値2.5～10.0 ng/mL，6カ月以内の生検陰性の男性8,122人における4年間の経過観察中の前立腺癌罹患率をプラセボ群と比較したところ，デュタステリド投与群で22.8%の前立腺癌罹患率減少を認めた（ $p<0.001$ ）。ただし，フィナステリドと同様

に、減少したのは悪性度の低い癌（Gleason スコア ≤ 6 ）であり、悪性度の高い癌（Gleason スコア7~10）の罹患率は、デュタステリド投与群で6.7%、プラセボ群で6.8%と差がなかった（ $p=0.81$ ）。しかし、Gleason スコア8~10の癌についてみると、デュタステリド投与群で0.9%、プラセボ群で0.6%と有意ではないが、デュタステリド投与群で多かった（ $p=0.15$ ）。

その理由としてはPCPTと同様のバイアスに加えて、REDUCE studyに特有なバイアス、すなわち観察期間中の2年目に行く scheduled biopsyによって、デュタステリド投与群よりも多く検出されたプラセボ群の悪性度の低い癌が、もし検出されずに4年後まで未治療で経過すれば、PSA 監視療法中の再生検でみられるような up-grade のために Gleason スコア8~10の癌検出率に差がなくなるという指摘がある⁷⁾。しかし、Food and Drug Administration (FDA) が最近行った REDUCE study の解析によると、PCPTと同様に modified Gleason scale を適応した場合、Gleason スコア8~10の癌罹患率は、デュタステリド投与群で1.0%、プラセボ群で0.5%（相対リスク：2.06）となり、PCPTにおけるフィナステリド投与群で1.8%、プラセボ群で1.1%（相対リスク：1.70）に類似するという⁸⁾。

また現時点では、5 α 還元酵素阻害薬の前立腺癌死亡率、全死亡率に対する効果、ならびに費用対効果に関する検討は十分でない^{9,10)}。

参考文献

- 1) Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al. 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black male. *Lancet*. 1992; 339: 887-9. (IVa)
- 2) Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349: 215-24. (I)
- 3) Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, et al. Finasteride and high-grade prostate cancer in the prostate cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99: 1375-83. (I)
- 4) Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, et al. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 1128-33. (I)
- 5) Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al. use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention : American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1502-16. (I)
- 6) Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al. use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention : American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical practice guideline. *J Urol*. 2009; 181: 1642-57. (I)
- 7) Andriol GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1192-202. (I)
- 8) Theoret MR, Ning YM, Zhang JJ, et al. The risks and benefits of 5 α -reductase inhibitors for prostate-cancer prevention. *N Engl J Med*. 2011; 365: 97-99. (I)
- 9) Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, et al. 5 α -reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention : an updated Cochrane systematic review. *BJU int*. 2010; 106: 1444-51. (I)
- 10) Svatek RS, Lotan Y. Cost utility of prostate cancer chemoprevention with dutasteride in men with elevated prostate specific antigen. *Cancer Prev Res*. 2011; 4: 277-83. (IVa)

3. 検診

CQ1	前立腺がん検診により前立腺癌の転移癌罹患率・死亡率は低下する のか？	B
CQ2	前立腺がん検診の受診対象年齢は何歳に設定すべきか？	C1
CQ3	前立腺がん検診ではどのような検査が推奨されるのか？	A
CQ4	前立腺がん検診で推奨される PSA 基準値は？	B
CQ5	前立腺がん検診の受診間隔はどのくらいが適当か？	C1
CQ6	前立腺がん検診の主な利益と不利益は？	B
CQ7	前立腺がん検診の費用対効果についての評価は？	C1

総論

欧州で前立腺特異抗原（prostate specific antigen ; PSA）検査を用いた前立腺がん検診の死亡率低下効果を検証していた European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)によって、死亡率低下効果が証明された¹⁾。その後の ERSPC のスウェーデンセッションの14年間の長期経過観察により、intention-to-screen 解析で44%と、癌死亡率を約半減させることが報告された²⁾。米国における、1992年以降の前立腺癌死亡率の低下の起因として³⁾、1980年代後半からの二次予防（PSA検診）の普及と、それに続く適切な三次予防（治療）が挙げられる。一方、本邦の前立腺癌死亡数は上昇し続けており⁴⁾、住民検診や人間ドックなどでのPSA検診の受診機会を広げ、多くの検診対象者に適切な検診システムを提供することが急務である。住民検診での前立腺がん検診の実施率は、財団法人 前立腺研究財団による2009年度の調査⁵⁾では72.5%であり、人間ドックでは、同財団が平成17年に行った調査⁶⁾によると、PSA検査をオプ

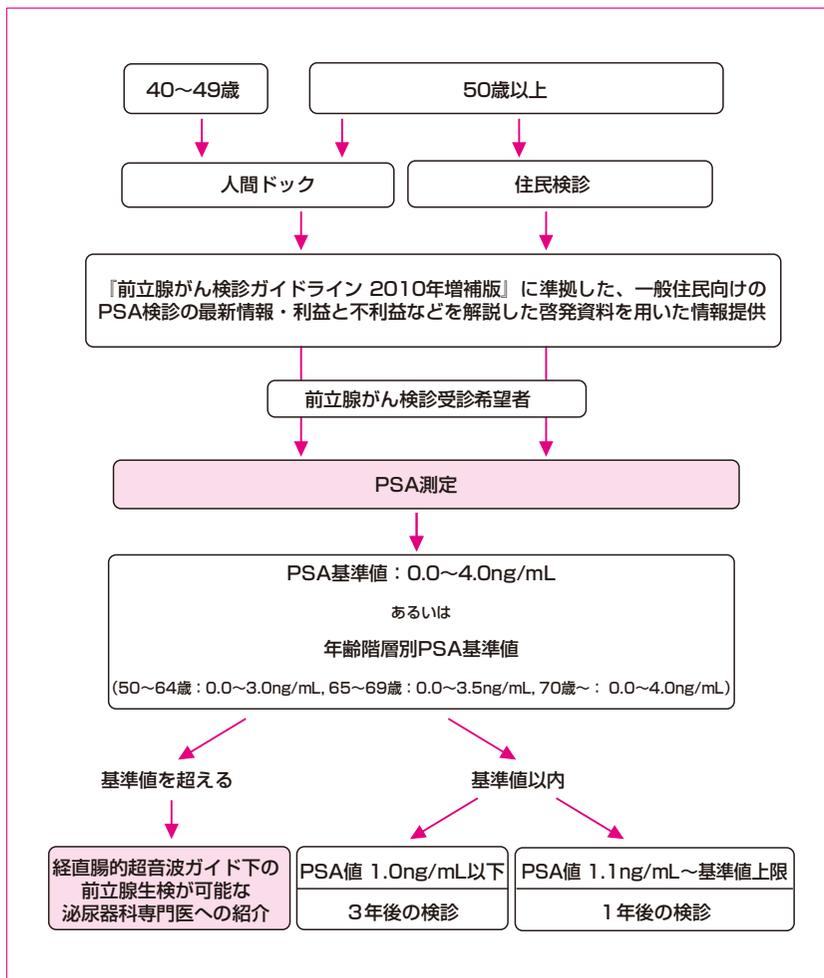


図 住民検診・人間ドックにおける受診対象年齢と泌尿器科専門医紹介までの前立腺がん検診アルゴリズム

ションで選べる施設は約90%と報告されており、受診機会は徐々に増えているものの、推定の暴露率は10%程度と低く、発見される前立腺癌の20~30%はいまだに骨転移を伴っている^{7,8)}ことが問題である。

平成13~17年度の前立腺研究財団による前立腺がん検診の全国調査⁹⁾では、252市町村、456,613人を対象に解析が行われ、検診受診者のPSA値分布は、全体の7.3%がPSA値4.1 ng/mL以上となり、51.3%、78.1%の受診者はPSA値がそれぞれ1.0 ng/mL以下、2.0 ng/mL以下であった。PSA値4.1 ng/mL以上の症例割合は、49歳以下では0.8%と低いのに対し、50~59歳では2.1%、60~69歳では5.8%、70~79歳では10.7%、80歳以上では15.5%と加齢に伴い高くなった。年齢階層別PSA基準値を採用している市町村があることから、精密検査対象者は8.0%であった。精密検査以降のデータ集計が可能であった精密検査対象者36,565人のうち、57.9%が精密検査を受診し、精密検査受診者に対する生検施行率は59.6%であった。前立腺癌発見率(前立腺癌症例数/検診受診者数)は1.11%であった。

がん検診の導入にあたり、死亡率低下効果という最も重要な利益が明らかになったPSA検査を用いた前立腺がん検診ではあるが、一方で、その死亡率低下の過程において過剰診断、過剰治療や治療による生活の質(quality of life; QOL)の低下によって不利益を受ける可能性もある。それらの不利益は、PSA監視療法やQOLを考慮に入れた低侵襲的治療の進歩により、近い将来解決に向かうものと期待されているが、現時点での、検診の受診による利益と不利益を正しく啓発したうえで、受診希望者に対して最適な前立腺がん検診システムを提供することが重要である¹⁰⁾。

参考文献

- 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1320-8. (II)
- 2) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 725-32. (II)
- 3) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60: 277-300. (IVb)
- 4) 平成21年 人口動態統計月報年計(概数)の概況(厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課): 第6表 死亡数・死亡率(人口10万対), 死因単分類.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai09/toukei6.html> (V)
- 5) 財団法人 前立腺研究財団. 前立腺がん検診市町村実施状況: 2009年5月調査. 財団法人前立腺研究財団, 東京, 2010. (V)
- 6) 山中英壽, 島崎淳, 伊藤一人, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告(平成17年度). *泌尿器外科.* 2007; 20: 1113-5. (V)
- 7) Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Clinicopathological statistics on registered prostate cancer patients in Japan: 2000 report from the Japanese Urological Association. *Int J Urol.* 2005; 12: 46-61. (IVb)
- 8) 武智浩之, 伊藤一人, 山本巧, 他. 前立腺がん検診暴露率と発見がん症例の臨床的特徴. *泌尿器外科.* 2005; 18: 997-9. (IVa)
- 9) 前立腺がん撲滅推進委員会・財団法人 前立腺研究財団. 広域研究: 日本における前立腺が

ん検診の広域研究. 対照研究：前立腺がん検診の死亡率減少効果に関する検証研究：総括報告書（平成13～17年度）. 前立腺研究財団. 東京. 2011. (V)

- 10) The Committee for Establishment of the Guidelines on Screening for Prostate Cancer and Japanese Urological Association. Updated Japanese Urological Association Guidelines on prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer in 2010. *Int J Urol.* 2010; 17: 830-8.

CQ1

前立腺がん検診により前立腺癌の転移癌罹患率・死亡率は低下するのか？

推奨グレード
B

信頼性の高い無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) で、PSA 検査を基盤とした前立腺がん検診の実施により、進行癌や転移癌の罹患率が低下し、前立腺癌死亡率が低下することが証明された。

■ 背景・目的 がん検診の主目的は癌死亡率の低下であるが、前立腺がん検診の有効性に関する大規模な RCT として、欧州では ERSPC¹⁾、米国では Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening 研究が実施され²⁾、中間解析や追加解析が公表された^{3,4)}。スウェーデン・イエテボリの RCT では、長期経過観察による進行癌罹患率・死亡率低下効果に関する検証結果が報告された^{5,6)}。

■ 解説 本邦における外来発見癌と検診発見癌の進行度の比較では、PSA 検診の市町村検診導入前の 1982~1991 年と、導入後の 1992 年以降にわけて比較を行った結果、転移癌の割合は、外来発見癌に比べ検診発見癌では有意に低く、さらに、検診発見癌でも、PSA 検査導入前では転移癌比率は 25%であったのに対し、導入後は 11%に減少した⁷⁾。また、検診暴露率の高い市町村ほど、癌登録に占める転移癌症例比率は低くなる⁸⁾。時系列研究では、1995~2004 年間の推定の検診暴露率が 65%と高い地域において、全発見癌に占める転移癌症例比率は 1995~1999 年は 8%であったのに対し、2000~2004 年にはさらに 3%にまで低下したことが報告されている⁹⁾。

ERSPC に約 60%の症例を提供しているスウェーデン・イエテボリの RCT の中間解析では、イエテボリ在住の 50~64 歳の住民約 20,000 人を検診群とコントロール群に無作為に割り付け、10 年間の経過観察で、進行癌 (転移癌と PSA 値 100 ng/mL 以上の癌と定義) 罹患率が検診群では対照群と比べ 49%低下することがわかった⁵⁾。

ERSPC の前立腺癌死亡率低下効果を検証した中間解析では、55~69 歳の 162,243 人を検診群 (72,890 人) とコントロール群 (89,353 人) に無作為に分け、平均 8.8 年間観察した結果が報告された¹⁾。検診群のなかで実際に少なくとも 1 回は PSA 検診を受診した症例 (コンプライアンス) の割合は 82.2%と高く、検診間隔は一部の地域を除き、基本的に 4 年で実施した。intention-to-screen 解析で、検診群はコントロール群に比べ 20%の有意な前立腺癌死亡率低下効果が証明され、検診群のコンプライアンスとコントロール群のコンタミネーション (コントロール群に振り分けられたが検診を受診した症例) の割合を補正した場合、前立腺癌死亡率低下は 31%となった³⁾。

ERSPC の中間解析結果では、経過観察期間が短いことから、前立腺癌死亡率低下効果が過小評価されていたが、2010 年に ERSPC に一部の症例を提供しているスウェーデ

ン・イエテボリの RCT から、14 年間の長期結果観察結果が報告された⁶⁾。対象は 50～64 歳の男性で、約 2 万人を検診群とコントロール群に無作為に分け、検診群では 2 年ごとの検診受診を推奨し、検診群の約 75% の人が少なくとも 1 回は検診を受診した。intention-to-screen 解析では、検診群はコントロール群と比較して、44% 死亡率が低下し、検診群の実際の検診受診者では 56% 死亡率が低下することが証明された。イエテボリ研究の検診効率の検証では、1 人の前立腺癌死亡を減らすために必要な検診受診者数は 293 人で、必要な癌診断症例数は 12 人であることがわかった。

PLCO 研究は、約 7 万 6 千人を検診群とコントロール群に無作為に分け、検診群では PSA 検診を 1 回/年で 6 年間、直腸診を 1 回/年で 4 年間予定した²⁾。コントロール群では通常の医療ケアが行われたが、コントロール群のコンタミネーションが大きく、研究登録前の 3 年間で 44% の参加者が PSA 検査の実施歴があり、研究開始後 1 年間で 40% が PSA 検診を受診している。コントロール群で発見された前立腺癌は、転移/局所進行癌は 4.6% と少なく、検診群の臨床病期分布と変わりがなく、前立腺癌死亡率も両群間で同じであった。本邦の住民検診における PSA 検診暴露率が 5% 以下の市町村では、癌登録に占める転移癌症例比率は約 30% と報告されており⁸⁾、PLCO 研究のコントロール群は、非検診群として検診群と比較検証することは妥当ではない¹⁰⁾。その後、PLCO 研究の問題点の一つである研究登録前の PSA 検査実施歴などを補正した再解析がなされた⁴⁾。合併症により軽度の合併症のみの群と重篤な合併症を有する群とに分け、10 年の経過観察による死亡率低下効果の検証を行った。合併症がない、あるいは軽度のみの群の分析で、前立腺癌死亡率は検診群で 44% 低下していた。また RCT の割付け群にかかわらず、研究開始以前の 3 年間で PSA 検査を受けていた群と、PSA 検査を受けていなかった群を比較したところ、前者の死亡率は後者に比べ 45% 低下していた。

また、これらの研究の成果を、実践的かつ高い信頼性で検証した研究は、オーストラリアのチロル地方の研究である¹¹⁾。チロル地方では、1993 年より 45～75 歳の住民に対し無料で PSA 測定を提供を開始し、検診暴露率は 86.6% に上昇し、2008 年の時点の実測死亡率は死亡率の予測値に対して 64% 低下していた。

参考文献

- 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1320-8. (Ⅱ)
- 2) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1310-9. (Ⅱ)
- 3) Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol.* 2009; 56: 584-91. (Ⅲ)
- 4) Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 355-61. (Ⅲ)
- 5) Aus G, Bergdahl S, Lodding P, et al. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer--results from a prospective, popula-

- tion-based randomized controlled trial. *Eur Urol.* 2007; 51: 659-64. (II)
- 6) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 725-32. (II)
 - 7) Kubota Y, Ito K, Imai K, et al. Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in Japanese communities. *Prostate.* 2002; 50: 262-9. (IVa)
 - 8) 武智浩之, 伊藤一人, 山本巧, 他. 前立腺がん検診暴露率と発見がん症例の臨床的特徴. *泌尿器外科.* 2005; 18: 997-999. (IVa)
 - 9) Okihara K, Kitamura K, Okada K, et al. Ten year trend in prostate cancer screening with high prostate-specific antigen exposure rate in Japan. *Int J Urol.* 2008; 15: 156-60. (IVa)
 - 10) Ito K. Words of wisdom. Re : Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *Eur Urol.* 2009; 56: 743-4. (V)
 - 11) Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria : prostate cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. *Int J Public Health.* 2011 Jun 17. [Epub ahead of print]. (III)

CQ2

前立腺がん検診の受診対象年齢は何歳に設定すべきか？

推奨グレード
C1

年齢下限の設定において、50歳未満時のPSA基礎値が将来の前立腺癌発症リスクの予測因子となることが報告されている。年齢上限の設定においては、平均余命の観点から一律的な年齢設定に否定的な見解が報告されており、年齢設定を支持する明確な根拠は認めない。

■背景・目的 前立腺がん検診における受診対象年齢下限・上限に関する有効性評価を目的とした、日本人を対象とするRCTや症例対照研究の報告がないのが現状である。『前立腺がん検診ガイドライン2010年増補版』では¹⁾、年齢下限の設定に関して、癌の発見を目的としている住民検診では、一般的には50歳から受診対象としている。家族歴を有する症例では、受診開始年齢を40歳に引き下げて受診機会を提供することが望ましく、人間ドックなどの受益者負担形態での検診では、高危険度群の同定と将来の癌発見時のメリットを考え、40歳からの受診が推奨されている。一方、年齢上限に関しては、画一的な年齢上限を設定することは困難であるものの、PSA値が経年的に安定しており、平均余命が10年以下の男性は、それ以降のPSA検診による前立腺癌発見の恩恵は少ない可能性があるとも記載されている。年齢下限・上限に関して方向性を示す根拠の総括と、精度管理の観点からみた推奨すべき検診システムを考察する。

■解説**【年齢下限】**

中央値17年、23年の縦断的観察から、50歳以下のPSA基礎値が25～30年後の進行性前立腺癌発症の強い予測因子であることが証明され、PSA基礎値に応じたリスク分類を行い、検診間隔を規定することが推奨されている^{2,3)}。

本邦における人間ドック・企業検診では、50歳未満の受診率は全体の10～20%程度であり、45～49歳のPSA基礎値確定後の経年的なPSA値は45歳未満の群と比較して徐々に上昇傾向を示していることから⁴⁾、受益者負担形態での検診であれば40歳代でのPSA基礎値を確認することが望ましい。若年者のPSA検診により、さらにlead timeが長くなる可能性が懸念されるが、PSA検診に関する海外の報告(lead time: 5.4～6.9年)と対比して⁵⁾、本邦のそれは比較的短い⁶⁾(2.2～3.3年)。

【年齢上限】

米国における80歳以上のPSA検診受診率は17.2%であるのに対し⁷⁾、本邦の住民検診における同年齢の検診受診率の詳細は不明である。しかしながら、住民検診における市町村別の算定では、80歳以上に受診機会を維持している市町村は約50%と報告され

ている⁸⁾。近年の本邦の年齢上限設定に関する報告は賛否両論がある⁹⁻¹¹⁾。PSA 暴露率が欧米並みになった段階で年齢上限設定の必要性を唱える報告もあるが¹¹⁾、本邦の依然低い PSA 暴露率の現状を考えると、進行癌が 80 歳以上でも少なからず発見されることから、一律的な年齢上限設定は困難である。

高齢者の健康状態・平均余命は個人差が大きいことから、厳格な PSA 検診の年齢設定は平均余命の長い高齢者における、悪性度の高い前立腺癌発見のベネフィットを妨げる¹²⁾。また、70 歳以上の年齢階層別の解析で PSA や PSA velocity を用いても、PSA 検診を中止する明確なカットオフ値が確立できないことから¹³⁾、受診対象年齢を設定することはふさわしくない。前立腺研究財団は、年齢上限の設定推奨はしておらず、年齢上限を設けない理由として、①80 歳以上の検診受診者は全受診者の 6% 程度であり比率的に多くないこと、②検診受診に自己決定権を与えることの方が個々の健康状態の良さ（合併症の少なさ＝余命の長さ）を反映していると推測されることを挙げている⁸⁾。また、日本泌尿器科学会『前立腺がん検診ガイドライン 2010 年増補版』¹⁾で推奨されているように、PSA 基準値（PSA 値が 0.0～1.0 ng/mL の人は 3 年後、1.1 ng/mL～基準値上限の人は毎年受診推奨）を導入すれば検診費用（試算）は 50% 抑制可能であり、年齢上限の議論を行う前に、精度管理ならびに費用対効果のより高い住民検診の普及が急務であると考えられる。

参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会. 前立腺がん検診ガイドライン 2010 増補版. 金原出版. 2009; 6-7.
- 2) Ulmert D, Cronin AM, Bjork T, et al. Prostate-specific antigen at or before age 50 as a predictor of advanced prostate cancer diagnosed up to 25 years later : A case-control study. BMC Medicine. 2008; 6: 6.(IVb)
- 3) Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, et al. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. Cancer. 2011; 117: 1210-9.(IVb)
- 4) 野畑俊介, 菱田朝陽, 阿部謙一, 他. 若年者 (49 歳以下) における前立腺がん検診の検討. 泌尿器外科. 2009; 22: 1039-41.(V)
- 5) Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening : Importance of methods and context. J Natl Cancer Inst. 2009; 101: 374-83.(V)
- 6) Ito K, Yamamoto T, Miyakubo M, et al. Lead time of prostate cancer detected in population based screening for prostate cancer in Japan. J Urol. 2007; 178: 1258-64.(V)
- 7) Bynum J, Song Y, Fisher E, et al. Variation in prostate-specific antigen in men aged 80 and older in fee-for service medicare. J Am Geriatric Soc. 2010; 58: 674-80.(V)
- 8) 沖原宏治, 三神一哉, 鴨井和実, 他. 我が国における前立腺がん住民検診の年齢上限設定の現況-前立腺がん検診研究班 (田中班), 年次報告書からの考察-. 日本がん検診・診断学会誌. 2011; 18: 190-2.(V)
- 9) 古賀寛史, 宮崎良春, 内藤誠二, 他. 前立腺がん検診における高齢受診者の現状. 泌尿器外科. 2009; 22: 973-4.(V)
- 10) 影山幸雄, 井上雅晴, 福井直隆, 他. 80 歳以上の高齢者に対する前立腺癌スクリーニングへの提言. 泌尿器外科. 2009; 22: 1043-4.(V)

- 11) 高橋悟, 伊藤一人. 検診の実施間隔についての過激な提言 前立腺がん. 日本がん検診・診断学会誌. 2011; 18: 233-6. (VI)
- 12) Hoffman KE, Nguyen PL, Ng AK, et al. Prostate cancer screening in men 75 years old or older : an assessment of self-reported health status and life expectancy. J Urol. 2010; 183: 1798-802. (V)
- 13) Mourravier V, Broadwater G, Sun L, et al. Can prostate-specific antigen and prostate-specific velocity be used for prostate cancer screening in men older than 70 years? Urology. 2008; 71: 1020-3. (V)

CQ3

前立腺がん検診ではどのような検査が推奨されるのか？

推奨グレード
A

住民検診におけるスクリーニング検査として、血清 PSA 測定が推奨される。人間ドック検診においては、前立腺癌診断感度の向上の観点から、血清 PSA 測定と直腸診の併用も考慮される。

■ 背景・目的 前立腺がん検診に適したスクリーニング検査の要件として、精度が高い、再現性が高い、低侵襲（安全）である、容易である、安価である、などが挙げられる。さらに、スクリーニング検査により、検診集団における前立腺癌死亡率の低下が得られなければならない。本邦の実情に即したスクリーニング検査法について考察する。

■ 解説**【スクリーニング検査の精度】**

一次検診において血清 PSA 測定、直腸診、経直腸的超音波検査を行った本邦の研究では、PSA の感度は 80.4%、直腸診の感度は 49.0%、経直腸的超音波検査の感度は 45.1%と報告されており¹⁾、PSA の感度が最も高い。PSA は検診に適したスクリーニング検査の要件をほぼ満たしている。直腸診は、簡便、安価、即時的に結果が得られるなどの利点を有するが、労力や時間の問題から、多数の受診者を対象とする住民検診における施行は必ずしも容易ではない。また、PSA や直腸診が正常で経直腸的超音波検査のみが異常を示す前立腺癌は少なく、労力、時間、費用などの点からも経直腸的超音波検査はスクリーニング検査法としては適さない。

【本邦におけるスクリーニング検査法の現状】

住民検診においては、血清 PSA 測定のみが 97.0%、PSA + 直腸診が 0.9%、その他・不詳が 2.2%であった²⁾。平成 20 年度の人間ドック検診においては、血清 PSA 測定のみが 60.6%、PSA + 直腸診が 21.2%、PSA + 直腸診 + 経腹的超音波検査が 4.7%、PSA + 経腹的超音波検査が 13.5%であった³⁾。

【スクリーニングによる前立腺癌死亡率の低下】

欧州における RCT である ERSPC では、基本的に 4 年に 1 回の血清 PSA 測定（一部の対象では直腸診や経直腸的超音波検査を併用）により、前立腺癌死亡率の有意な低下が示されている^{4,5)}。米国における RCT である PLCO では、毎年の血清 PSA 測定（6 年間）と直腸診（4 年間）によるスクリーニングが施行された⁶⁾。intention-to-screen 解析では死亡率低下効果は示されなかったが、合併症がない人・軽度の合併症のみを有する人を対象とした場合には PSA と直腸診によるスクリーニングの有効性が認められ

た⁷⁾。スウェーデンのイエテボリにおける RCT では、2 年毎の PSA 単独スクリーニングにより前立腺癌死亡率の低下が認められている⁸⁾。一方、直腸診単独スクリーニングによる前立腺癌死亡率を検証した直接的証拠には 1 つの時系列研究と 4 つの症例対照研究があるが、2 文献は死亡率低下効果あり、3 文献は低下効果なしと結果に一貫性を認めなかった⁹⁾。

【各種ガイドラインにおける推奨検査】

前立腺がん検診による利益と不利益を説明したうえで、希望者のみに対してスクリーニングを行うことは、いずれのガイドラインにおいても共通である。米国泌尿器科学会は、血清 PSA 測定と直腸診の併用によるスクリーニングを推奨している¹⁰⁾。米国癌協会は、血清 PSA 測定をスクリーニング検査法として推奨し、直腸診をオプションとしている¹¹⁾。日本泌尿器科学会編集『前立腺がん検診ガイドライン 2010 年増補版』では、血清 PSA 測定によるスクリーニングを推奨している⁹⁾。なお、人間ドック検診においては、前立腺癌診断感度の上昇の観点から直腸診の併用も好ましいとしている。

■参考文献

- 1) Imai K, Ichinose Y, Kubota Y, et al. Diagnostic significance of prostate specific antigen and the development of a mass screening for prostate cancer. *J Urol*. 1995; 154: 1085-9. (IVb)
- 2) (財)前立腺研究財団資料.
- 3) 宮久保真意, 伊藤一人, 山中英壽, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告:平成 20 年度調査. *泌尿器外科*. 2010; 23: 1203-7.
- 4) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1320-8. (II)
- 5) Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2009; 56: 584-91. (III)
- 6) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1310-9. (II)
- 7) Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 355-61. (III)
- 8) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomized population-based prostate cancer-screening trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 725-32. (II)
- 9) 日本泌尿器科学会編. 直腸診の有効性の評価と PSA 検査との併用の意義. 前立腺がん検診ガイドライン 2010 年増補版. 金原出版. 2009; 19-20.
- 10) Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement : 2009 Update. American Urological Association.[home page on internet]. Available from : <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/psa09.pdf>.
- 11) Prostate Cancer : Early Detection. American Cancer Society.[home page on internet]. Available from : <http://www.cancer.org/Cancer/ProstateCancer/MoreInformation/ProstateCancerEarlyDetection/index>.

CQ4

前立腺がん検診で推奨される PSA 基準値は？

推奨グレード
B

PSA 基準値は、全年齢で 0.0~4.0 ng/mL、あるいは、年齢階層別基準値（50 歳~64 歳：0.0~3.0 ng/mL、65 歳~69 歳：0.0~3.5 ng/mL、70 歳以上：0.0~4.0 ng/mL）が推奨される。

■ 背景・目的 前立腺がん検診で推奨される PSA 基準値以下においても、前立腺生検を全例に行った場合、ある程度の確率で癌が診断される。一方で、微小癌や悪性度の低い癌の割合は PSA 値が低いほど多いことがわかっている¹⁾。検診における PSA 検査の基準値は、過剰診断を極力避け、治療が必要かつ可能な段階で癌を診断し、治療に結びつけることで、癌死亡率の低下を目的に設定することが求められる。

■ 解説 PSA 基準値は、本邦の多くの検診で 4.0 ng/mL 以下の基準値が使用され、年齢階層別 PSA 基準値（50~64 歳：0.0~3.0 ng/mL、65~69 歳：0.0~3.5 ng/mL、70 歳以上：0.0~4.0 ng/mL）を採用する検診も増加している²⁾。高齢者の PSA 基準値上限を引き上げるとは、検診受診対象の若年齢層から検診暴露率が低い本邦の現状では、時期尚早である³⁾。

PSA 値と癌診断率の関係については、Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) の副次的研究において、PSA 値 4.0 ng/mL 以下の 2,950 症例に対するプロトコル生検の結果から、前立腺癌発見率は 15.2%であり、PSA 値 2.0~3.0 ng/mL、3.0~4.0 ng/mL では、それぞれ 23.9%、26.9%と高い。

PSA 基準値上限を超えた場合の癌診断率は 40~50%であり、検診受診者の 9 割強は PSA 値が基準値以内であること、PSA 値 4.0 ng/mL 以下の生検陽性率は約 15%であるとの PCPT の結果から、仮に 50 歳以上の男性全員に生検を行った場合、PSA 値 4.0 ng/mL 以下の前立腺癌は、全体の約 75%を占め、PSA 基準値 0.0~4.0 ng/mL の設定における癌診断感度は約 25%となる。

癌診断感度の改善と治療の根治性向上を主目的に、欧米では PSA 基準値上限を 3.0 ng/mL や 2.5 ng/mL に引き下げる傾向にあるが、一方で、不必要な生検や過剰診断数が増加する可能性がある。PSA 検診の本質的な目的は、癌診断感度の向上ではなく、検診の不利益である過剰診断を避け、治療が必要かつ可能な段階で効率よく癌を診断し、癌死を減少させることにある。イエテボリの RCT では、PSA 基準値上限を 2.5~3.0 ng/mL に設定した場合、14 年間の経過観察中に検診群では癌死亡率が半減したことが証明された⁴⁾。また米国の PLCO 研究の再解析では、健康な男性に PSA 値 4.0 ng/mL の基準値設定で検診を提供した場合、10 年間で癌死亡率が約半減すると報告されている⁵⁾。

また、治療法の進歩により、治癒可能な癌のステージはより広くなると期待されることから、本邦の前立腺がん検診で汎用されている PSA 基準値は、がん検診の目的達成において妥当と考えられる。

がん検診では、外来診療のように、PSA 値が変動する行為や薬剤に細かい注意を払うことは困難であるが、PSA 値を低下させる薬剤には注意が必要である。前立腺肥大症の治療薬のクロルマジノン酢酸塩（プロスタール）⁶⁾、アリルエストレノール（パーセリン）⁷⁾、デュタステリド（アボルブ）⁸⁾、男性型脱毛症薬であるフィナステリド（プロペシア）⁹⁾は PSA 値を平均で約 50% 低下させるが、変動幅には個人差がある。可能であれば治療開始前、あるいは約 3 カ月間の休薬後に PSA 値を測定することが好ましい。治療開始後で医学的に休薬が困難な場合、暫定的に PSA 値を 2 倍にして判定を行うなどの注意が必要である。

参考文献

- 1) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2239-46. (Ⅲ)
- 2) Ito K, Yamamoto T, Kubota Y, et al. Usefulness of age-specific reference range of prostate-specific antigen for Japanese men older than 60 years in mass screening for prostate cancer. *Urology.* 2000; 56: 278-82. (Ⅳa)
- 3) 山本巧, 伊藤一人, 大井勝, 他. 前立腺がん集団検診における年齢階層別発見がんの臨床病理学的検討. *日本がん検診・診断学会誌.* 2003; 10: 118-22. (Ⅳa)
- 4) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 725-32. (Ⅱ)
- 5) Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 355-61. (Ⅲ)
- 6) Fujimoto K, Hirao Y, Masumori N, et al. Prostate-specific antigen changes as a result of chlormadinone acetate administration to patients with benign prostatic hyperplasia: a retrospective multi-institutional study. *Int J Urol.* 2006; 13: 543-9. (Ⅳb)
- 7) 今井利一, 梅田宏, 古賀文隆, 他. アリルエストレノール投与による血中 PSA 値の変化について. *泌尿器外科.* 1999; 12: 253-7. (Ⅳa)
- 8) Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, et al. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5 α -reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urol.* 2006; 176: 868-74. (Ⅳa)
- 9) España F, Martínez M, Royo M, et al. Changes in molecular forms of prostate-specific antigen during treatment with finasteride. *Brit J Urol.* 2002; 90: 672-7. (Ⅳa)

CQ5

前立腺がん検診の受診間隔はどのくらいが適当か？

推奨グレード
C1

PSA 値が 0.0~1.0 ng/mL の場合は 3 年ごと、PSA 値が 1.1 ng/mL~基準値上限では毎年の検診受診が推奨される。

■ 背景・目的 前立腺がん検診において、適切な検診受診間隔の設定は、診断精度を維持しつつ費用対効果比の改善が見込めるため、理想的な前立腺がん検診システムの構築に欠かせない。米国では、毎年の PSA 検診受診が推奨され、1992 年以降の死亡率は低下傾向にあり¹⁾、欧州の RCT では 2 年²⁾、あるいは 4 年間隔の検診受診間隔の設定³⁾により、前立腺癌死亡率の低下効果があることが証明されたが、前立腺癌の罹患予測因子である PSA 基礎値に応じて検診間隔を設定することが、理論的には優れている。

■ 解説 欧州の RCT である ERSPC の検診群では、基本的に 4 年間隔での検診受診を推奨し、対照群と比較して有意な死亡率低下効果が得られ²⁾、スウェーデン・イエテボリの RCT では、2 年間隔の検診受診を推奨し、14 年間で前立腺癌死亡率が約半減することが証明された³⁾。また、米国において、PSA 検診は毎年の実施が推奨され、1990 年と比較し、2006 年の前立腺癌死亡率は 39% 低下しており¹⁾、またオーストリアのチロル地方では、基本的に毎年の検診受診を推奨しており、PSA 検診導入後の 20 年間で癌死亡率は予測値に対して 64% 低下した⁴⁾。

検診受診間隔の設定を 1~4 年にすることで死亡率低下効果が期待できるが、PSA 基礎値は、将来の癌罹患リスクと密接に関係し⁵⁻⁹⁾、さらに人種差を超える癌罹患危険因子であることから^{5,6)}、検診受診間隔は PSA 基礎値に応じて設定することがより推奨される。

PSA 基礎値別の 5 年間の累積 PSA 異常 (4.0 ng/mL 以上) 症例比率は、0.0~1.0 ng/mL、1.1~2.0 ng/mL、2.1~3.0 ng/mL、3.1~4.0 ng/mL においてそれぞれ 1.3%、7.5%、30.0%、61.5% と、PSA 基礎値に応じて PSA 異常症例率が高くなった⁷⁾。PSA 基礎値と将来の癌発見率の関係からは⁸⁾、PSA 値が 2.1~3.0 ng/mL では 1 年後の前立腺癌発見率は 1.6%、3.1~4.0 ng/mL では 5.5% と高いことから、毎年の検診受診が勧められる。0.0~2.0 ng/mL の症例の検診間隔は、局所進行癌や転移癌への進展リスクを極力避けるために、現時点では 1.1~2.0 ng/mL では毎年、0.0~1.0 ng/mL では 3 年ごとの受診が推奨されている。

前立腺癌の自然史と PSA 検査の癌診断における特性から、将来、検診受診歴、年齢、

過去の PSA 動態などを参考に、死亡率低下効果と費用対効果比がともに優れた、より適切な検診間隔が設定できる可能性がある。

■ 参考文献

- 1) Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60: 277-300. (Ⅲ)
- 2) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1320-8. (Ⅱ)
- 3) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 725-32. (Ⅱ)
- 4) Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria : prostate cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. *Int J Public Health.* 2011 Jun 17.[Epub ahead of print]. (Ⅲ)
- 5) Ito K, Raaijmakers R, Roobol M, et al. Prostate carcinoma detection and increased prostate-specific antigen levels after 4 years in Dutch and Japanese males who had no evidence of disease at initial screening. *Cancer.* 2005; 103: 242-50. (Ⅳa)
- 6) McGreevy K, Rodgers K, Lipsitz S, et al. Impact of race and baseline PSA on longitudinal PSA. *Int J Cancer.* 2006; 118: 1773-6. (Ⅳa)
- 7) Ito K, Yamamoto T, Ohi M, et al. Cumulative probability of PSA increase above 4.0 ng/mL in population based screening for prostate cancer. *Int J Cancer.* 2004; 109: 455-60. (Ⅳa)
- 8) Ito K, Yamamoto T, Ohi M, et al. Possibility of re-screening intervals of more than one year in men with PSA levels of 4.0 ng/mL or less. *Prostate.* 2003; 57: 8-13. (Ⅳa)
- 9) Candas B, Labrie F, Gomez JL, et al. Relationship among initial serum prostate specific antigen, prostate specific antigen progression and prostate cancer detection at repeat screening visits. *J Urol.* 2006; 175: 510-6. (Ⅳa)

CQ6

前立腺がん検診の主な利益と不利益は？

推奨グレード

B

PSA 検診を受診することの利益は、癌を早期に発見できること、転移癌への進行リスクと前立腺癌死亡のリスクが低くなることである。一方、検診受診による主な不利益は、生検に伴う合併症、過剰診断、過剰治療、治療に伴う QOL の低下などがある。ただし、検診受診による過剰治療や QOL 低下の不利益は、PSA 監視療法、低侵襲治療をはじめとする治療の進歩により減少していく可能性がある。PSA 検診を受診しないことによる不利益は、診断や治療タイミングの遅れによる転移癌への進行、予後短縮などがあり、現時点でよい解決策はない。

背景・目的 有効性が確立されたどのようながん検診であっても、検診受診に伴う利益と不利益が存在するが、本邦では、検診受診の正しい自己判断の補助になる、最新かつ適切ながん検診関連の情報が含まれた啓発資料を活用した検診システムの構築が遅れている。RCTによって、がん検診の最も重要な目的である死亡率低下効果が証明された前立腺がん検診であっても、検診受診から治療までの過程で不利益を被る場合もある^{1,2)}。検診受診により受診者に起こり得る利益と不利益を正しく啓発したうえで、受診希望者に対して最適な前立腺がん検診システムを提供することが重要である。

解説 PSA 検診を受診することによる主な利益は、前立腺癌で死亡する確率や転移癌で発見される危険が低くなること¹⁻⁵⁾、臨床的に重要な癌を早期に発見することで、病状、価値観、合併症に対する受容、社会的な状況などに応じて、治療効果と QOL 障害のバランスから、最も自分自身に適した治療方法を、多彩な治療選択肢から選べることである。

一方、PSA 検診を受診することによる主な不利益は、稀に存在する PSA 値が全く上昇しない前立腺癌の場合、PSA 検査を継続受診しても見逃されること⁶⁾、精密検査としての前立腺生検の合併症として、重篤なものは極めて少ないものの、時に発熱、直腸からの出血、血尿、血精液症を認めることがあること⁷⁾、標準的な生検でも 20~30% の前立腺癌が見逃される可能性があり、注意深い経過観察が必要であること⁸⁾、PSA 値や直腸診にて前立腺癌が疑われ前立腺生検を行った場合 50~80% の確率で、結果的に不必要な生検を受けることになること⁹⁾、検診発見癌の中には、特に PSA 検診普及率が高い欧米で問題となっているが、小さくて悪性度が低い、臨床的意義のない癌が見つかり（過剰診断）、それらに対して治療が行われる（過剰治療）場合があること^{1,10)}などが挙げられる。また、適切な治療により生命予後が改善した場合でも、治療（手術療法・放射線療法・ホルモン療法など）に伴う合併症により QOL が低下する危険性がある。

しかし、PSA 検診の不利益に対する対策は、現時点でも実践されているものが多い。具体例としては、PSA 値が全く上昇しない前立腺癌は、排尿に何らかの異常を認めた場合、泌尿器科専門医を受診し、直腸診や経直腸的超音波検査を行うことで、多くの場合診断することができる。また、出血（尿道出血、血尿、血便、血精液症）も治療を要したものは0.8%以下と低い。前立腺生検後に発熱や前立腺炎を発症し、稀に前立腺炎から敗血症に至る場合があるが、適切に治療することで多くの場合治癒し、生検が原因の死亡は0.0005%と低い⁷⁾。前立腺生検の偽陰性については、泌尿器科専門医のもとでPSA値の変動など経過を定期的に観察することで、多くは根治可能な状態で発見することができる¹¹⁾。また、不必要な生検を避けるための様々なPSA関連マーカーやMRIなど画像診断の開発が進められ、より適切な生検適応症例の選択が可能になってきている。

過剰治療に対するQOL低下については、放射線療法ではヨウ素125小線源療法やIMRTなどの低侵襲治療が普及している。手術では腹腔鏡補助下、ロボット補助下、小切開手術などの新技術の導入、手技の改良により切開創の縮小、出血量の減少、失禁の低減、性機能の温存など低侵襲化が図られている。PSA監視療法については、詳細は6. PSA監視療法で述べるが、過剰治療を減らす、あるいは一定期間、即時治療によるQOL障害を避けられる治療戦略として期待されている^{12,13)}。

参考文献

- 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1320-8. (II)
- 2) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 725-32. (II)
- 3) Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria : prostate cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. *Int J Public Health.* 2011 Jun 17. [Epub ahead of print]. (III)
- 4) Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 355-61. (III)
- 5) Aus G, Bergdahl S, Lodding P, et al. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer--results from a prospective, population-based randomized controlled trial. *Eur Urol.* 2007; 51: 659-64. (II)
- 6) Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA.* 1995; 273: 289-94. (IVa)
- 7) Kakehi Y, Naito S ; Japanese Urological Association. Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy : a nation-wide survey in Japan. *Int J Urol.* 2008; 15: 319-21. (IVb)
- 8) 山本巧, 他. 前立腺特異抗原 (PSA) による前立腺がん検診と精度管理. *日本がん検診・診断学会誌.* 2004; 11: 37-9. (IVb)
- 9) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer : results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol.* 1994; 151: 1283-90. (IVb)
- 10) Heijnsdijk EA, der Kinderen A, Wever EM, et al. Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *Br J Cancer.* 2009; 101: 1833-8. (IVa)
- 11) Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, et al. Active surveillance compared with initial treat-

- ment for men with low-risk prostate cancer : a decision analysis. JAMA. 2010; 304: 2373-80. (IVa)
- 12) Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2010; 28: 126-31. (IVa)

CQ7

前立腺がん検診の費用対効果についての評価は？

推奨グレード
C1

2009年に欧州におけるRCTでの前立腺がん検診の死亡率低下効果が報告されて以降、同結果を応用した経済分析が複数実施されている。それらによれば、同検診は過剰診断・過剰治療による余剰費用の負担が大きく、総体的に費用対効果は必ずしも優れているとはいえないとされた。

■背景・目的 医療サービスの費用対効果を分析する前提として、当該サービスがもたらす死亡率低下・障害回避・QOL改善などの効果が証明済みであることが求められる。有効でない医療サービスは、いかに安価であろうと実施する意義は乏しく、そもそも費用効果分析の対象にもならない。患者ではなく健常者集団を対象とするがん検診は、①低侵襲であり、②RCTで死亡率低下効果が立証されており、かつ③費用対効果に優れていることが理想である。前立腺がん検診は、欧米各国で広く実施されてきたにもかかわらず、長年にわたり②の要件を欠き、それゆえに③の正確な評価すら困難であった。

しかし、2009年に出版されたERSPCの中間報告では、9年間フォローアップ後の検診群における前立腺癌死亡の相対リスクが0.80(95%CI:0.65~0.98)となり、検診による有意な死亡率低下効果が示された¹⁾。これにより、費用対効果についても信頼性の高いデータを基にした分析が可能となった。本項では、前立腺がん検診の経済評価に関して、ERSPC報告以降の文献を中心に解説する。

■解説 ERSPC報告以前は、費用効果分析に必要な死亡率低下効果に関する信頼性の高いデータがなかった。そのため、極めて楽観的な仮定値を用いた分析と悲観的な仮定値を用いた分析との間で、費用対効果の計算結果に著しい乖離が認められた²⁾。

ERSPC報告のデータを引用した欧州での前立腺がん検診の費用分析によると、非検診群10万人を25年間追跡調査すると仮定した場合、2,378人の前立腺癌が発見され、検診・治療を含めた総費用は約3,028万ユーロと試算された。一方、検診群10万人からは4,956人に前立腺癌が発見され、その総費用は約6,069万ユーロと試算された。そのうち、PSA検診自体の費用は総費用の約5%(304万ユーロ)にとどまり、過剰診断・過剰治療にかかるコストが総費用の約39%(2,367万ユーロ)となった³⁾。

ERSPC報告のデータ(number needed to screen; NNS=1410, number needed to treat; NNT=48)に米国の医療費データをあてはめた費用効果分析では、1人の前立腺癌死亡を回避するために必要な費用は約522万ドル、費用対効果比は約26.3万ドル/生

存年となった。また、1生存年あたり費用を10万ドル未満に低減するには、NNTが21を下回る必要があると試算された⁴⁾。

上記の文献データからは、前立腺がん検診の費用対効果は必ずしも優れているとはいえない。しかし、2010年に報告されたイエテボリ研究ではNNS=293、NNT=12とされ、ERSPC報告の結果よりも優れた検診効率を認めるデータが示された⁵⁾。これらのデータも踏まえたさらなる費用対効果の検討が待たれる。

いずれにしても前立腺がん検診の費用を押し上げる最大の要因は、過剰診断・過剰治療による余剰費用である。今後、前立腺がん検診の有効性のみならず経済効率性を改善するには、過剰診断を克服する技術革新が重要となると考えられる。

参考文献

- 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Eng J Med.* 2009; 360: 1320-8. (II)
- 2) Imamura T, Yasunaga H. Economic evaluation of prostate cancer screening with prostate-specific antigen. *Int J Urol.* 2008; 15: 285-8. (V)
- 3) Heijnsdijk EA, der Kinderen A, Werer EM, et al. Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *Brit J Cancer.* 2009; 101: 1833-8.
- 4) Shteynshlyuger A, Andriole GL. Cost-effectiveness of prostate specific antigen screening in the United States : extrapolating from the European study of screening for prostate cancer. *J Urol.* 2011; 185: 828-32.
- 5) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 725-32. (II)

4. 診断

CQ1	直腸診は前立腺癌の診断に有用か？	B
CQ2	前立腺癌の早期診断において、PSA 検査の特異度を向上させる方法は？	C1
CQ3	前立腺生検で推奨される生検部位と生検本数は？	A, B
CQ4	経直腸生検と経会陰生検のどちらが勧められるか？	A
CQ5	前立腺生検における周術期管理として推奨される方法は何か？ また合併症の頻度はどれくらいか？	A, C1
CQ6	初回生検で陰性の場合、再生検を勧める有用なパラメーターは何か？	B
CQ7	2 回目の生検でも陰性の場合、積極的に癌を検索すべきか？	C1
CQ8	原発巣の評価（T-病期診断）には、どのような検査が勧められるか？	B
CQ9	リンパ節の評価（N-病期診断）には、どのような検査が勧められるか？	B
CQ10	遠隔転移巣の評価（M-病期診断）には、どのような検査が勧められるか？	C1
CQ11	PSA 値、臨床病期、生検所見は病理学的病期の予測に有用か？	B

総論

前立腺癌のエビデンスを探る診断の手法として直腸診 (digital rectal examination ; DRE) と血清 PSA 測定が広く用いられている。その診断には経直腸的超音波検査 (transrectal ultrasound ; TRUS) 下生検による腺癌の証明が必須である。

1. 直腸診と PSA

直腸診による異常所見は、全前立腺癌症例の 15~40% に認められるが、無症状で前立腺癌が疑われない人々に直腸診を行った場合、癌が発見されるのは 0.1~4% に過ぎない¹⁾。一方、直腸診は PSA と組み合わせることにより、早期の前立腺癌の発見率が上昇するとされており、施行が望まれる^{2,3)}。

従来から PSA の高値が前立腺癌のリスクであることは認識されていたが、Prostate Cancer Prevention Trial の結果から、PSA 低値が必ずしも癌の存在を否定し得ないことが判明した⁴⁾。従来から使用されている 4.0 ng/mL という生検基準としての PSA カットオフ値の概念は消失しつつある。PSA 値が 4.0~10.0 ng/mL における前立腺癌の陽性反応的中率 (PPV) は相変わらず約 25~40% であるため、この PSA レベルの約 60~75% の男性は不必要な生検を受けることになる。

PSA の特異度を向上させる (不必要な生検を回避する) 目的で様々な試みがなされている。様々な付加手段として①PSA 存在様式 (% free PSA, complexed PSA, [-2] pro PSA など)、②前立腺体積依存性パラメーター (PSA density ; PSAD, PSA density of the transition zone ; PSATZ など)、③時間依存性パラメーター (PSA velocity ; PSAV, PSA doubling time など)、④年齢階層別基準値、などが存在する。しかし日常診療において前立腺生検を考慮する場合、PSA 測定以外に推奨されるルーチンな付加手段は現在のところ存在しない。対象者の年齢を考慮して PSA カットオフ値を設定することは有用な可能性がある⁵⁾。

2. 前立腺生検

病理診断には経直腸的超音波ガイド下の 18 G 針による前立腺生検がスタンダードとなっている。1989 年に Hodge らが提唱した経直腸的系統的 6 カ所生検は、その後の前立腺癌疑い症例に対する標準的生検法となった⁶⁾。その後、癌の検出率と合併症の観点から種々の改良が加えられた。2006 年のメタアナリシス等の結果より、初回生検においては標準的 6 カ所生検に PZ 外側 4~6 カ所を加えた 10~12 カ所の生検が推奨されている⁷⁾。その他の部位では、尖部腹側生検は癌検出率をさらに高める可能性がある⁸⁾。

生検アプローチ法としては経直腸生検と経会陰生検とがあるが、癌検出率では両者は同等と考えられている^{9,10)}。経直腸アプローチでは、生検時の鎮痛効果において、2% リドカイン前立腺周囲神経ブロックが 1~2% リドカインゲル直腸内注入に比べ優れている¹¹⁾。しかし、リドカインゲル直腸内注入の併用により、経直腸プローブ挿入時不快感やリドカイン前立腺周囲注入時の痛みも軽減される¹²⁾。経会陰アプローチでは、広範囲の会陰部局所麻酔や脊椎麻酔が行われる¹³⁾。生検の感染予防にはニューキノロン単回投与が有用である¹⁴⁾。最も頻度の高い合併症は血尿である。合併症は軽微なものも多く、

重篤なものは非常にまれである¹⁵⁾。

初回生検で陰性であったからといって癌の存在を完全には否定できない。再生検での癌の発見率は約20%とされる¹⁶⁾。再生検を勧める最も有用な単一のパラメーターとして受け入れられているのは% free PSA であり、そのカットオフ値は25%とされる¹⁷⁾。しかし、単一のパラメーターでの再生検における癌予測には限界がある。複数の因子を組み合わせたノモグラムによる予測により、再生検の感度と特異度を向上させることができる¹⁸⁾。

2回目の生検でも癌が検出されなかった場合、3回目以降の生検を積極的に行うよう勧めるだけの明確な根拠はない。生検回数を重ねるごとに陽性率は低下し、低グレード/ステージの癌が検出される割合が増加する¹⁹⁾。3回目以降の生検を追加するのは、癌の存在を非常に強く疑う場合にのみに限られる。精度の高いMRI診断により臨床的に重要な癌を効率的に検出できる可能性がある²⁰⁾。

3. 病期診断

前立腺癌の初回診断時の病期診断は直腸診とPSA測定、骨シンチグラフィーに加えてCT、MRI、特別な場合には胸部レントゲンも行われる。

1) T-病期診断

最初に行うべきは病巣が被膜内にとどまっているか(T1, T2)、被膜をこえているか(T3, T4)を見極めることで、これが以後の治療方針の選択に大変重要である。一方、すべての症例で原発巣の正確な病期決定が必要なわけではない。より詳細な原発巣の評価は、それが治療方針の決定に直接影響する場合に限って推奨される。したがって、用いた診断ツールによりT-病期診断が異なることがあり、これを付記することが望ましい。また、生検所見は考慮しないという解釈が一般である。

直腸診は局所浸潤を過小評価しがちであり、直腸診と病理学的病期との一致率は50%以下と報告されている²¹⁾。

TRUSやCTは、腫瘍の局所浸潤の評価には信頼性が十分とはいえない²²⁾。MRI技術の進歩により診断能向上が認められる²³⁾。しかし、顕微鏡的な癌を検出することは不可能であるため、病期分類における臨床的有用性は限られる。

2) N-病期診断

リンパ節の評価は、それが治療方針の決定に直接関わってくる場合にのみ適応があり、これは通常根治的治療を希望している患者が対象となる。PSA測定だけでは個々の患者のリンパ節転移の有無の予測は難しい。リンパ節転移が存在する確率はPSA、臨床病期、生検時のGleasonスコアの組み合わせによって異なっている。したがって、個々の症例での転移の確率を考えてリンパ節の評価の検査を行う必要がある。たとえば、日本版ノモグラムではPSAが10.0 ng/mL以下、臨床病期T2a以下、かつGleasonスコアが6以下の症例ではリンパ節転移は5%未満であるが、これらの症例では場合によっては根治治療を行う前のリンパ節の評価を省略できる²⁴⁾。

リンパ節の評価における最良の方法は、開放手術または鏡視下手術によるリンパ節郭清術である。ただし、半数以上のリンパ節転移が閉鎖リンパ節よりも外に存在したとい

う報告があり、通常の閉鎖リンパ節の郭清だけでは不十分である²⁶⁾。リンパ節転移の診断はCTもMRIも感度、特異度ともに差はなく、それぞれ40%、80%程度であり、必ずしも満足できるものではない²⁷⁾。

3) M-病期診断

骨転移の存在とその進展は個々の患者の予後を的確に反映する。骨シンチグラフィーはテクネチウムジホスホネートの骨/軟部組織比が非常に高いことから、骨転移の検出に最も広く普及している優れた検査方法である。骨以外の転移部位に関しては、胸部レントゲン、超音波検査、CT、MRIなどの手段が適応となり得る。

前立腺癌の病期診断に骨シンチグラフィーをルーチンに使用することが問題視されている。新規に前立腺癌と診断された未治療症例での検討では、PSA値が10.0 ng/mLを超えかつ直腸診陽性の症例、またはGleasonスコアが8以上の症例にのみ、病期診断目的での骨シンチグラフィーは考慮すべきであると報告されている²⁷⁾。

4. 病理学的病期の予測

前立腺癌症例において、癌が前立腺内に限局しているかいないか(T2であるかT3以上であるか)を見極めることはその後の治療方針の選択において大変重要である。最終的な病期の予測にはPSAや生検組織におけるGleasonスコア、臨床病期などが重要視される。しかし、それらのパラメーター単独では正確な病期予測は困難である。

PSA値、臨床病期、生検Gleasonスコアを組み合わせたノモグラムは、最終的な病理学的病期の予測に有用である。代表的なものにPartinノモグラムがあり、広く使用されている^{28,29)}。一方、Partinノモグラムは米国人を対象にしたデータであるためそのまま日本人に適用するには問題がある。2008年には本邦の大規模症例を用いて2001 Partinノモグラムの妥当性を検証するとともに、日本版ノモグラムが開発された²⁴⁾。日本人症例においては、2001 Partinノモグラムに比して、日本版ノモグラムの方がより正確に病理学的病期を予測可能であった。

参考文献

- 1) Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E, et al. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ*. 1990; 300: 1041-4. (V)
- 2) Luboldt HJ, Bex A, Swoboda A, et al. Early detection of prostate cancer in Germany : a study using digital rectal examination and 4.0 ng/mL prostate-specific antigen as cutoff. *Eur Urol*. 2001; 39: 131-7. (III)
- 3) Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008; 54: 581-8. (III)
- 4) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2239-46. (III)
- 5) Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, et al. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med*. 2003; 349: 335-42. (III)

- 6) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989; 142: 71-4. (III)
- 7) Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer : a systematic review. *J Urol.* 2006; 175: 1605-12. (I)
- 8) Moussa AS, Meshref A, Schoenfeld L, et al. Importance of additional “extreme” anterior apical needle biopsies in the initial detection of prostate cancer. *Urology.* 2010; 75: 1034-9. (III)
- 9) Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy : prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology.* 2008; 71: 191-5. (II)
- 10) Abdollah F, Novara G, Briganti A. Trans-rectal versus trans-perineal saturation rebiopsy of the prostate : is there a difference in cancer detection rate? *Urology.* 2011; 77: 921-5. (II)
- 11) Tiong HY, Liew LC, Samuel M, et al. A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007; 10: 127-36. (I)
- 12) Giannarini G, Autorino R, Valent F, et al. Combination of perineal-intrarectal lidocaine-prilocaine cream and periprostatic nerve block for pain control during transrectal ultrasound guided prostate biopsy : a randomized, controlled trial. *J Urol.* 2009; 181: 585-93. (II)
- 13) Emiliozzi P, Longhi S, Scarpone P, et al. The value of a single biopsy with 12 transperineal cores for detecting prostate cancer in patients with elevated prostate specific antigen. *J Urol.* 2001; 166: 845-50. (V)
- 14) Schaeffer AJ, Montorsi F, Scattoni V, et al. Comparison of a 3-day with a 1-day regimen of an extended-release formulation of ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal needle biopsy of the prostate. *BJU Int.* 2007; 100: 51-7. (II)
- 15) Kakehi Y, Naito S ; Japanese Urological Association. Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy : a nation-wide survey in Japan. *Int J Urol.* 2008; 15: 319-21. (V)
- 16) Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostate biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1994; 151: 1571-4. (III)
- 17) Singh H, Canto EL, Shariat SF, et al. Predictors of prostate cancer after initial negative systematic 12 core biopsy. *J Urol.* 2004; 171: 1850-4. (III)
- 18) Moussa AS, Jones JS, Yu C, et al. Development and validation of a nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session in the era of extended prostate sampling. *BJU Int.* 2010; 106: 1309-14. (IVa)
- 19) Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4 : when should we stop? *J Urol.* 2001; 166: 1679-83. (III)
- 20) Portalez D, Rollin G, Leandri P, et al. Prospective comparison of T2w-MRI and dynamic-contrast-enhanced MRI, 3D-MR spectroscopic imaging or diffusion-weighted MRI in repeat TRUS-guided biopsies. *Eur Radiol.* 2010; 20: 2781-90. (III)
- 21) Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate : clinical and anatomical correlations. *J Urol.* 1986; 136: 1228-30. (III)
- 22) Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, et al. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol.* 1994; 73: 65-9. (III)
- 23) Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, et al. Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Eur Urol.* 2009; 55: 801-14. (I)
- 24) Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N, et al. Clinicopathological Research Group for Localized

- Prostate Cancer Investigators. Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology consensus on Gleason grading : data from the Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer. *J Urol.* 2008; 180: 904-9. (III)
- 25) Jeschke S, Beri A, Grull M, et al. Laparoscopic radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in staging of prostate cancer. *Eur Urol.* 2008; 53: 126-32. (III)
 - 26) Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer : a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008; 63: 387-95. (I)
 - 27) Briganti A, Passoni N, Ferrari M, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer : external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol.* 2010; 57: 551-8. (III)
 - 28) Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001; 58: 843-8. (IVa)
 - 29) Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology.* 2007; 69: 1095-101. (IVa)

CQ1

直腸診は前立腺癌の診断に有用か？

推奨グレード
B

直腸診はPSA検査との組み合わせにおいて前立腺癌の発見に対して有用であり、施行が望まれる。

背景・目的 前立腺癌検診や泌尿器科外来においてPSA検査とともに直腸診が行われることが多い。直腸診が前立腺癌の診断に有用であるか検証する。

解説 検者の経験によっても左右されるが、直腸診による異常所見は全前立腺癌症例の15~40%に認められる¹⁾。これに対して、無症状の男性に対して直腸診を行った場合、0.1~4%に癌が発見される。PSA正常者に対して、直腸診単独で前立腺癌を発見する場合、1人の前立腺癌を発見するために340~1,900人の直腸診を行う必要がある²⁾。カナダでの前立腺癌スクリーニングの前向き試験によれば、初回検診で癌が検出された症例の90.5%はPSA陽性(>3.0 ng/mL)であったが、残り9.5%はPSA陰性で直腸診を契機に検出されている³⁾。PSA検査と直腸診を組み合わせることにより、早期の前立腺癌の発見率が上昇するとされている⁴⁾。PSA>3.0 ng/mLをカットオフ値としてスクリーニングを行った結果でも、直腸診陽性群の方が陰性群よりも有意に陽性反応的中率が高かった(48.6% vs 22.4%)⁵⁾。また、直腸診陽性で検出される前立腺癌にはGleasonスコア ≥ 7 症例が多いとの報告が出てきている^{5,6)}。

直腸診はPSA検査との組み合わせにおいて前立腺癌の発見に対して有用であり、施行が望まれる。

参考文献

- 1) Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E, et al. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ*. 1990; 300: 1041-4. (IVb)
- 2) Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, et al. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol*. 1994; 152: 1520-5. (V)
- 3) Candas B, Cusan L, Gomez JL, et al. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate*. 2000; 45: 19-35. (II)
- 4) Luboldt HJ, Bex A, Swoboda A, et al. Early detection of prostate cancer in Germany: a study using digital rectal examination and 4.0 ng/mL prostate-specific antigen as cutoff. *Eur Urol*. 2001; 39: 131-7. (III)
- 5) Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008; 54: 581-8. (III)

- 6) Borden LS Jr, Wright JL, Kim J, et al. An abnormal digital rectal examination is an independent predictor of Gleason ≥ 7 prostate cancer in men undergoing initial prostate biopsy : a prospective study of 790 men. *BJU Int.* 2007; 99: 559-63. (IVb)

CQ2

前立腺癌の早期診断において、PSA 検査の特異度を向上させる方法は？

推奨グレード
C1

PSA 単独単回採血の特異度を向上させる、すなわち不必要な生検を回避させ得るような、エビデンスに裏付けられた付加方法は存在しない。

■背景・目的 従来から PSA の高値が前立腺癌のリスクであることは認識されていたが、Prostate Cancer Prevention Trialの結果から PSA 低値が必ずしも癌の存在を否定し得ないことが判明した¹⁾。例えば 4.0 ng/mL などという生検基準としての PSA カットオフ値の概念は消失しつつある。PSA 値が 4.0~10.0 ng/mL における前立腺癌の陽性反応的中率 (PPV) は相変わらず約 25~40%であるため、この PSA レベルの約 60~75%の男性は不必要な生検を受けることになる。PSA 検査の特異度を向上させる (不必要な生検を回避する) 目的で様々な試みがなされている。

■解説 総 PSA の単回測定のみでは癌の検出率に限界がある。様々な付加手段として①PSA 存在様式 (% free PSA, complexed PSA ; cPSA, [-2] pro PSA など), ②前立腺体積依存性パラメーター (PSA density ; PSAD, PSA density of the transition zone ; PSATZ など), ③時間依存性パラメーター (PSA velocity ; PSAV, PSA doubling time など), ④年齢階層別基準値などが存在する。

% free PSA の有用性については、前立腺の良性疾患、癌の鑑別に有用であるものの、カットオフの基準をどのように設定するかという問題が残されている²⁾。European Randomized Trial for Screening of Prostate Cancer (ERSPC) の一環として、総 PSA 正常群 (<3.0 ng/mL) において %free PSA が低いと、その後の 5 年での累積癌発見リスクが上昇するというデータが 2008 年に示されたのは注目に値する³⁾。cPSA については、PSA (>4.0 ng/mL) または直腸診異常所見の患者において、cPSA (カットオフ 3.45 ng/mL) が感度 90%, total PSA (カットオフ値: 4.0 ng/mL) が感度 80%で、統計学的には同等であった⁴⁾。また、total PSA 2.5-10.0 ng/mL の患者において % free PSA は cPSA より優れ、% cPSA と % free PSA とは同等であり、cPSA は total PSA や % free PSA を上回るものではなかった⁴⁾。PSA の proenzyme の一形式である [-2] pro PSA の測定が前立腺癌発見率を向上させるとの前向き試験結果が米国より示されたが、まだ一般臨床化されていない⁵⁾。

PSAD は前立腺癌診断時の特異度の改善には有用であるが、臨床上まだ一般化されていない²⁾。エビデンスを有する PSAD, PSATZ のカットオフ値も得られていない。

PSAV に関してはその上昇が生検適応の決定に寄与するとの報告もあったが、ERSPC の一環として、総 PSA 正常群 (<3.0 ng/mL) に対して PSAV をモニタリング

した結果では有用性が乏しいという結果であった⁶⁾。

Punglia らは後ろ向き調査結果の推定から、60歳未満ではカットオフ値を4.0 ng/mL以上と設定すると、前立腺癌の多くを見逃す可能性があり、この年齢層では2.5 ng/mLに下げることが推奨した⁷⁾。またItoらは日本人のマススクリーニングのデータを基に解析し、年齢階層別基準値を求めることで、不必要な前立腺癌の生検を減らし、臨床的意味のある前立腺癌を同定することができると結論、年齢階層別基準値の適用は標準的なPSAカットオフ値よりも有用性が高いことを報告している⁸⁾。本邦の『前立腺がん検診ガイドライン2010年増補版』においてもPSA基準値は“0.0～4.0 ng/mLあるいは年齢階層別PSA基準値”と記されている。

日常診療において前立腺生検を考慮する場合、PSA測定以外に推奨されるルーチンな付加手段は現在のところ存在しない。対象者の年齢を考慮してPSAカットオフ値を設定することは有用な可能性がある。

参考文献

- 1) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2239-46. (Ⅲ)
- 2) Gretzer MB, Partin AW. PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am.* 2003; 30: 677-86. (Ⅰ)
- 3) Finne P, Auvinen A, Määttänen L, et al. Diagnostic value of free prostate-specific antigen among men with a prostate-specific antigen level of $<$ 3.0 microg per liter. *Eur Urol.* 2008 54: 362-70. (Ⅳa)
- 4) Okihara K, Cheli CD, Partin AW, et al. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol.* 2002; 167: 2017-23 ; discussion 2023-4. (Ⅳa)
- 5) Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2] proPSA : improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19: 1193-200. (Ⅲ)
- 6) Vickers AJ, Wolters T, Savage CJ, et al. Prostate-specific antigen velocity for early detection of prostate cancer : result from a large, representative, population-based cohort. *Eur Urol.* 2009; 56: 753-60. (Ⅳa)
- 7) Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, et al. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med.* 2003; 349: 335-42. (Ⅲ)
- 8) Ito K, Yamamoto T, Kubota Y, et al. Usefulness of age-specific reference range of prostate-specific antigen for Japanese men older than 60 years in mass screening for prostate cancer. *Urology.* 2000; 64: 278-82. (Ⅳb)

CQ3

前立腺生検で推奨される生検部位と生検本数は？

推奨グレード

A

標準的な6カ所にPZ外側4~6カ所を加えた10~12本の生検が初回生検では勧められる。

推奨グレード

B

その他の部位では、尖部腹側生検は癌検出率をさらに高める可能性がある。

■背景・目的 1989年にHodge¹⁾らが提唱した経直腸的系統的6カ所生検は、その後の前立腺癌疑い症例に対する標準的生検法となった。しかし、その報告は直腸診陽性例における低輝度結節への標的生検に対する系統的生検の優位性を示したものであった。その後、PSA検診の普及により、早期癌へのstage migration、直腸診陰性癌の増加が見られるようになった。そのため、標準的6カ所生検では不十分と考えられるようになり、生検部位や本数に改良がなされてきた。前立腺癌の68%は辺縁領域(PZ)、24%は移行領域(TZ)、8%は中心領域(CZ)から発生すると報告されている²⁾。しかし、PZやTZの中のどこに癌が発生しやすいか詳細な報告はない。そのため、生検部位決定の根拠は、生検による部位別癌検出頻度の経験に基づいている。Hodgeらの標準的6カ所生検は、傍正中において、底部、中部、尖部の左右1本ずつ採取する方法であった¹⁾。しかし、傍正中で採取される組織は、底部ではCZ、中部ではPZおよびTZ下部、尖部ではPZ中心で、最も癌発生頻度の高いPZを効率よく採取する生検ではなかった。PZの採取効率を高めるには、肥大の大きさに影響を受けにくいPZ外側、尖部の生検が重要となる。本項では、初回生検で最小限に診断効率を上げるための生検部位と生検本数を検証した。

■解説 Eichlerら³⁾は、多カ所生検(>6カ所)における生検部位と至適本数に関し、癌検出率と有害事象を指標にして標準的6カ所、PZ外側、中央部(CZ中心)、TZ生検を含んだ87研究20,698例からメタアナリシスを行った。標準的6カ所生検にPZ外側6カ所を加えることにより31%の有意な検出率増加を認めたが、TZを含む中央部の生検を加えた場合には有意な増加は得られなかった。また、12本からさらに18~24本に生検数を増加しても検出率に有意な増加を認めなかった。一方、有害事象は、6本と比較し12本までは差を認めなかった。

PZ外側、TZ、中央部以外で特記すべきは尖部腹側である。直腸診陰性癌は、尖部から中部腹側に分布することが多い⁴⁾。特に、尖部腹側は生検単独陽性部位として頻度が

高いことが報告されている⁵⁻⁷⁾。PZ 外側に加え、尖部腹側を標的とした生検も癌検出率を上げるのに重要と思われる。

2001年に Stewart ら⁸⁾は、6カ所生検陰性の再生検例において、生検本数を著明に増やすことによって癌検出率が増加するという仮説を立て、“saturation biopsy”と命名し、平均23本(14~45本)生検を行い34%の癌検出率を得た。しかし、その後、saturation biopsy(最近の定義は“20本以上を採取する生検”)は、初回生検においては多数カ所生検と比較し優位性は認めておらず、再生検例には適応があると考えられている⁹⁾。

臨床的に意義のない癌の検出率は、6カ所生検と多数カ所生検で有意な差を認めていない¹⁰⁾。生検と全摘標本における Gleason スコアの一致率に関して、多数カ所生検は6カ所生検に対し良好な結果が得られており、多数カ所生検と比較し6カ所では Gleason スコアが有意に低く診断されていた^{11,12)}。

以上、初回生検においては、癌検出率がより高く、合併症には差がなく、臨床的に意義のない癌の検出率が同等で、より正確な Gleason スコアが評価できる、標準的6カ所生検にPZ外側4~6カ所を加えた10~12カ所の生検が推奨される。その他の部位では、尖部腹側生検は癌検出率をさらに高める可能性がある。

参考文献

- 1) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol. 1989; 142: 71-4.(III)
- 2) McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, et al. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol. 1988; 12: 897-906.(IVa)
- 3) Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer : a systematic review. J Urol. 2006; 175: 1605-12.(I)
- 4) Takashima R, Egawa S, Kuwao S, et al. Anterior distribution of Stage T1c nonpalpable tumors in radical prostatectomy specimens. Urology. 2002; 59: 692-7.(IVa)
- 5) Orikasa K, Ito A, Ishidoya S, et al. Anterior apical biopsy : Is it useful for prostate cancer detection? Int J Urol. 2008; 15: 900-4.(IVa)
- 6) Wright JL, Ellis WJ. Improved prostate cancer detection with anterior apical prostate biopsies. Urol Oncol. 2006; 24: 492-5.(IVa)
- 7) Moussa AS, Meshref A, Schoenfeld L, et al. Importance of additional “extreme” anterior apical needle biopsies in the initial detection of prostate cancer. Urology. 2010; 75: 1034-9.(III)
- 8) Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, et al. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. J Urol. 2001; 166: 86-91.(IVa)
- 9) Scattoni V, Maccagnano C, Zanni G, et al. Is extended and saturation biopsy necessary? Int J Urol 2010; 17: 432-47.(I)
- 10) Siu W, Dunn RL, Shah RB, et al. Use of extended pattern technique for initial prostate biopsy. J Urol. 2005; 174: 505-9.(IVa)
- 11) San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, et al. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatect-

- tomy. J Urol. 2003; 169: 136-40. (IVa)
- 12) Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, et al. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. Urology. 2006; 67: 379-83. (IVa)

CQ4

経直腸生検と経会陰生検のどちらが勧められるか？

推奨グレード

A

経直腸生検と経会陰生検は同等に有用である。

背景・目的 前立腺生検の前立腺への到達法には、経直腸的（TR）と経会陰的（TP）の2種類ある。どちらの方法がよいか、癌検出率、合併症を比較し検証する。

解説 Kawakamiらは、26カ所立体生検において、同一症例での経直腸的12カ所生検（TR12）と経会陰的14カ所生検（TP14）の癌検出率を比較検討した。全体では783例中283例（36%）で癌が検出された。癌症例のうちTR12、TP14の陽性率は、それぞれ、231例（82%）、243例（86%）で両者間に有意差はなく、臨床病理学的因子にも差を認めなかった。再帰的分割法で決定した2～12本における至適生検部位の組み合わせで、両者を比較した結果においても差を認めなかった¹⁾。

Haraらは、初回生検においてTR12対TP12で癌検出率の前向き比較試験を行った。TR12は120例、TP12は126例であった。ともに辺縁領域（PZ）8カ所、移行領域（TZ）4カ所を穿刺した。癌はTR120例中58例（48.3%）、TP126例中53例（42.1%）で検出され、両群間に有意差はなかった。合併症の頻度においては、TRにおいて38.5℃を超える発熱が2例にあったが、尿閉、肉眼的血尿、血精液症を含め、両群間に有意差はなかった。両群ともに敗血症や死亡例を認めなかった²⁾。

Abdollashらは、再生検472例において、TRとTPのアプローチの違いにより癌検出率に差があるか比較検討した。TR332例、TP140例で、両群ともに局所麻酔下に24カ所の生検が施行された。傾向スコア分析を用い、年齢、PSA、前立腺体積、直腸診所見、前生検でのHGPN、ASAPの有無、過去の生検数をマッチングさせ、140例対140例で癌の検出率を比較した。全体での癌検出率は28.6%で、TR31.4%、TP25.7%で両者間に有意差を認めなかった³⁾。

以上、癌検出率、合併症において両者間に差は認めていない。また、両者ともに局所麻酔で施行可能である。したがって、経直腸生検と経会陰生検は同等に有用である。

参考文献

- 1) Kawakami S, Yamamoto S, Numao N, et al. Direct comparison between transrectal and transperineal extended prostate biopsy for the detection of cancer. Int J Urol. 2007; 14:

719-24.(IVa)

- 2) Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy : prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*. 2008; 71: 191-5.(II)
- 3) Abdollah F, Novara G, Briganti A. Trans-rectal versus trans-perineal saturation rebiopsy of the prostate : is there a difference in cancer detection rate? *Urology*. 2011; 77: 921-5.(II)

CQ5

前立腺生検における周術期管理として推奨される方法は何か？ また合併症の頻度はどれくらいか？

推奨グレード

A

生検時の疼痛には局所麻酔，感染予防にはニューキノロン単回検査前投与が有用である。

推奨グレード

C1

最も頻度の高い合併症は血尿である。合併症は軽微なものが多く，重篤なものは非常にまれである。

背景・目的 周術期管理として疼痛対策ならびに感染予防が重要である。前立腺生検時の局所麻酔の有用性，抗菌薬の投与スケジュールについて，経直腸アプローチあるいは経会陰アプローチそれぞれに検証する。また，本邦における前立腺生検後の合併症の頻度について検証する。

解説 生検に伴う疼痛として，経直腸エコープローブ挿入時の不快感ならびに生検自体の疼痛があるとされる。経直腸アプローチでは，生検時の鎮痛効果において，2%リドカイン前立腺周囲神経ブロックが1~2%リドカインゲル直腸内注入に比べ優れている¹⁾。しかし，リドカインゲル直腸内注入の併用により，経直腸プローブ挿入時不快感やリドカイン前立腺周囲注入時の痛みも軽減される²⁾。経会陰アプローチでは，広範囲の会陰部局所麻酔や脊椎麻酔が行われる³⁾。

感染予防については，経直腸アプローチでは，一般にはニューキノロン単回検査前投与が推奨される。ただし，糖尿病や前立腺炎の既往症例などの高リスク群では，3日間投与が望ましい⁴⁾。経会陰アプローチでは，投与群と無投与群の比較検討はほとんど行われていないが，現時点ではニューキノロン単回投与などが適当と思われる。検査後感染症ではキノロン耐性大腸菌に注意すべきであり，第2~4世代セフェム系薬，カルバペネム系薬が有効である⁵⁾。

全体の合併症頻度は，日本泌尿器科学会による調査では，血尿 12%，直腸出血 5.9%，血精液症 1.2%，尿閉 1.1%，発熱 (>38℃) 1.1%，敗血症 0.07%で，再入院が必要であった症例は 0.69%と報告されている⁶⁾。

参考文献

- 1) Tiong HY, Liew LC, Samuel M, et al. A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007; 10: 127-

36. (I)
- 2) Giannarini G, Autorino R, Valent F, et al. Combination of perineal-intrarectal lidocaine-prilocaine cream and periprostatic nerve block for pain control during transrectal ultrasound guided prostate biopsy : a randomized, controlled trial. *J Urol.* 2009; 181: 585-93. (II)
 - 3) Emiliozzi P, Longhi S, Scarpone P, et al. The value of a single biopsy with 12 transperineal cores for detecting prostate cancer in patients with elevated prostate specific antigen. *J Urol.* 2001; 166: 845-50. (V)
 - 4) Schaeffer AJ, Montorsi F, Scattoni V, et al. Comparison of a 3-day with a 1-day regimen of an extended-release formulation of ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal needle biopsy of the prostate. *BJU Int.* 2007; 100: 51-7. (II)
 - 5) Young JL, Liss MA, Szabo RJ. Sepsis due to fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* after transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy. *Urol.* 2009; 74: 332-9. (V)
 - 6) Kakehi Y, Naito S : Japanese Urological Association. Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy : a nation-wide survey in Japan. *Int J Urol.* 2008; 15: 319-21. (V)

CQ6

初回生検で陰性の場合、再生検を勧める有用なパラメーターは何か？

推奨グレード

B

PSA 関連では% free PSA (25%以下) が最も有用なパラメーターとして推奨されるが、単一のパラメーターでの再生検における癌予測には限界がある。複数の因子を組み合わせたノモグラムによる予測により、再生検の感度と特異度を向上させることができる。

■ 背景・目的 PSA 検査の導入により前立腺癌の検出数は飛躍的に増加した¹⁾。PSA は前立腺特異的ではあるが前立腺癌特異的ではないため、PSA 値のみで生検の適応を決めると不必要な生検が多くなる (PSA 4.0~10.0 ng/mL での検出率 25~30%)。そのため、生検の特異度を上げるために PSA density (PSAD), 年齢階層別 PSA 基準値, PSA velocity (PSAV), % free PSA 等が用いられてきた²⁾。生検での組織採取量は小さく、初回生検で陰性であったからといって癌の存在を完全には否定できない。再生検における感度と特異度を向上させるのに有用なパラメーターについて検討する。

■ 解説 再生検での癌の発見率は約 20%とされる³⁾。PSA, PSAV, % free PSA 等による再生検の検出率に関してはさまざまな報告があるが、再生検を勧める最も有用な単一のパラメーターとして受け入れられているのは% free PSA であり、そのカットオフ値は 25%とされる^{4,5)}。実際の臨床では PSA 高値 (>10.0 ng/mL) や PSA の持続的な上昇により再生検が施行されることが多いが、これら単独での有用性は低い^{6,7)}。最近、新規腫瘍マーカーである PCA3 や MRI が再生検における癌検出に有用であるとの報告があるが、さらなる検討が必要である^{8,9)}。

再生検にあたっては初回生検標本で得られる病理学的情報が有用である。前癌病変と考えられる high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) と、病変が微小のため癌の確定診断に至らない atypical small acinar proliferation (ASAP) がある。HGPIN, ASAP を認めた症例における再生検での検出率はそれぞれ 10~35%, 20~50%とされる⁹⁾。10 カ所以上の多カ所生検が標準となり癌の検出率が向上した現在では HGPIN の意義は薄れており、HGPIN のみを認めた症例に対する 1 年以内の再生検は推奨されない¹⁰⁻¹²⁾。これに対し、ASAP を認めた場合は 3~6 カ月以内の再生検が推奨される。

PSA 関連のパラメーター、病理学的所見のいずれも単独での再生検における癌検出予測精度は低い。そのため、より正確な予測のために複数の因子を組み合わせたノモグラムが作成されている¹³⁻¹⁵⁾。PSA, % free PSA, HGPIN/ASAP の有無等を組み合わせ

たノモグラムによる癌予測の精度は72-86%でありPSA, % free PSA等の因子単独よりも予測精度が高かった^{13,14)}。現在の所はこのノモグラムが、再生検における感度と特異度を最も向上することができるツールである。

参考文献

- 1) Oesterling JE. Prostate-specific antigen : a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol. 1991; 145: 907-23. (Ⅲ)
- 2) Gretzer MB, Partin AW. PSA markers in prostate cancer detection. Urol Clin North Am. 2003; 30: 677-86. (Ⅲ)
- 3) Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostate biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen levels. J Urol. 1994; 151: 1571-4. (Ⅲ)
- 4) Singh H, Canto EL, Shariat SF, et al. Predictors of prostate cancer after initial negative systematic 12 core biopsy. J Urol. 2004; 171: 1850-4. (Ⅲ)
- 5) Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease : a prospective multicenter clinical trial. JAMA. 1998; 279: 1542-7. (Ⅲ)
- 6) Nam RK, Toi A, Trachtenberg J, et al. Variation in patterns of practice in diagnosing screen-detected prostate cancer. BJU Int. 2004; 94: 1239-44. (Ⅳa)
- 7) Vickers AJ, Wolters T, Savage CJ, et al. Prostate specific antigen velocity does not aid prostate cancer detection in men with prior negative biopsy. J Urol. 2010; 184: 907-12. (Ⅲ)
- 8) Aubin SM, Reid J, Sarno MJ, et al. PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate biopsy outcome in populations at risk : validation in the placebo arm of the dutasteride REDUCE trial. J Urol. 2010; 184: 1947-52. (Ⅲ)
- 9) Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. J Urol. 2010; 183: 520-7. (Ⅳb)
- 10) Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma : implications for patient care. J Urol. 2006; 175: 820-34. (Ⅲ)
- 11) Moore CK, Karikhalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. J Urol. 2005; 173: 70-2. (Ⅲ)
- 12) Laurila M, van der Kwast T, Bubendorf L, et al. Detection rates of cancer, high grade PIN and atypical lesions suspicious for cancer in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. Eur J Cancer. 2010; 46: 3068-72. (Ⅲ)
- 13) Moussa AS, Jones JS, Yu C, et al. Development and validation of a nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session in the era of extended prostate sampling. BJU Int. 2010; 106: 1309-14. (Ⅳa)
- 14) Benecchi L, Pieri AM, Melissari M, et al. A novel nomogram to predict the probability of prostate cancer on repeat biopsy. J Urol. 2008; 180: 146-9. (Ⅳa)
- 15) Gann PH, Fought A, Deaton R, et al. Risk factors for prostate cancer detection after a negative biopsy : a novel multivariable longitudinal approach. J Clin Oncol. 2010; 28: 1714-20. (Ⅳb)

CQ7

2回目の生検でも陰性の場合、積極的に癌を検索すべきか？

推奨グレード
C1

2回目の生検でも癌が検出されなかった場合、3回目以降の生検を積極的に行うよう勧めるだけの明確な根拠はない。生検回数を重ねるごとに陽性率は低下し、低グレード/ステージの癌が検出される割合が増加する。3回目以降の生検を追加するのは癌の存在を非常に強く疑う場合のみに限られる。精度の高いMRI診断により、臨床的に重要な癌を効率的に検出できる可能性がある。

■ 背景・目的 近年、生検本数の増加や、より前立腺側方からの採取等により初回生検における陽性率は向上している。しかし、生検における組織採取量は限られているためサンプリングエラーによる偽陰性が生じることが問題であり、このため生検が繰り返し施行されることとなる。2回目の生検でも癌が検出されなかった場合、さらに積極的に癌を検索すべく3回目以降の生検を追加することの妥当性を問うのが、この項のテーマである。

■ 解説 生検回数を増すごとに、癌の検出率は減少する¹⁻³⁾。DjavanらのEuropean studyにおいてはPSA値が4.0~10.0 ng/mLの症例に対して複数回の生検が施行され、2、3、4回目の生検における検出率はそれぞれ10%、5%、4%であった¹⁾。別の報告によると、2、3、4、5、6回目の生検における検出率はそれぞれ17%、14%、11%、9%、7%であり、7回以上の生検で癌は検出されず、91%の癌が2回までの生検で検出されていた³⁾。PSA値10.0 ng/mL以上の症例に対する生検本数を増やしたsaturation biopsy(平均採取コア数62)での4回目の生検における検出率は11%であった⁴⁾。

2回以上の生検で癌が検出された症例の前立腺全摘標本においては、初回生検で癌が検出された症例よりも良好な病理所見が示されている²⁾。すなわち、複数回の生検で癌が検出された症例の方が、Gleasonスコア、病期が低く、腫瘍体積が小さかった。3回目以上の生検で検出された癌に限った報告においても同様の結果であった^{1,4)}。

以上をまとめると、大部分の前立腺癌は2回目までの生検で検出され、3回目以降の検出率は多カ所生検を施行しても低い、また、3回目以降で検出される癌は低グレード/ステージが多いということになる。したがって、3回目以降の生検を追加するのは癌の存在を非常に強く疑う場合のみに限られるが、その具体的な適応（PSA値等）に関しては明確な基準はない⁵⁾。3回目以上の生検を行うにあたっては、生検回数が増すにつれ臨床的に重要でない癌を過剰に検出する可能性は大きくなり、逆に臨床的に重要な癌を見逃す可能性は小さくなることを考慮に入れなければならない。

近年、多様なMRI技術を組み合わせた所見により再生検における検出率が上がると

いう報告がある⁶⁾。また、3回目の生検においてMRIガイド下のターゲット生検による検出率は通常の直腸エコーガイド下生検よりも検出率が高く、検出された癌は通常の経直腸生検ではサンプリングが難しい前立腺前方に存在しており、その大部分は臨床的に重要な癌であったとする報告がある⁷⁾。精度の高いMRI診断により、3回目以降の生検において臨床的に重要な癌を効率的に検出できる可能性がある。

参考文献

- 1) Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4 : when should we stop? J Urol. 2001; 166: 1679-83. (Ⅲ)
- 2) Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler TM, et al. Prostate cancer diagnosed after repeat biopsies have a favorable pathological outcome but similar recurrence rate. J Urol. 2006; 175: 923-7. (Ⅳa)
- 3) Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. J Urol. 2002; 167: 2435-9. (Ⅳa)
- 4) Stav K, Leibovici D, Sandbank J, et al. Saturation prostate biopsy in high risk patients after multiple previous negative biopsies. Urology. 2008; 71: 399-403. (Ⅳa)
- 5) Terris MK. Strategies for repeat prostate biopsies. Curr Urol Rep. 2009; 10: 172-8. (Ⅲ)
- 6) Portalez D, Rollin G, Leandri P, et al. Prospective comparison of T2w-MRI and dynamic-contrast-enhanced MRI, 3D-MR spectroscopic imaging or diffusion-weighted MRI in repeat TRUS-guided biopsies. Eur Radiol. 2010; 20: 2781-90. (Ⅲ)
- 7) Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. J Urol. 2010; 183: 520-7. (Ⅳa)

CQ8

原発巣の評価（T-病期診断）には、どのような検査が勧められるか？

推奨グレード

B

原発巣の評価（T-病期診断）は直腸診と画像診断による。特に、近年、MRI 技術の進歩により診断能向上が認められる。しかし、顕微鏡的な癌を検出することは不可能であるため、病期分類における臨床的有用性は限られる。

■ 背景・目的 T-病期診断で最も重要なことは、癌が被膜内にとどまっているか（T1, T2）、被膜をこえているか（T3, T4）を見極めることで、これが以後の治療方針の選択に大変重要である。T-病期診断において推奨される検査法を検証する。

■ 解説 すべての症例で原発巣の正確な病期決定が必要なわけではない。より詳細な原発巣の評価は、それが治療方針の決定に直接影響する場合に限って推奨される。したがって、用いた診断ツールにより T-病期診断が異なることがあり、これを付記することが望ましい。また、生検所見は考慮しないという解釈が一般的である。

直腸診は局所浸潤を過小評価しがちであり、直腸診と病理学的病期との一致率は50%以下と報告されている¹⁾。

TRUS は予期せぬ被膜外浸潤を明らかにするかもしれないが、ルーチンな病期診断においては、腫瘍進展の把握の正確さに問題があり勧められない。T2 と T3 の鑑別診断は TRUS のみでは行うべきでない²⁾。

CT は、腫瘍の局所浸潤の評価には信頼性が十分とはいえない³⁾。

MRI は、被膜外浸潤や精嚢浸潤など、局所進行病期の同定に有用性が報告されている^{4,5)}。神経血管束への浸潤の評価にも有用性が報告されており、神経温存など手術術式を決定する上で参考になる⁶⁾。撮影時期は、生検後出血による診断能低下を避けるため、少なくとも生検後3週間以上の期間が必要とされるが⁷⁾、その影響が消失する時期については議論がある⁸⁾。信号受信には、欧米では主に経直腸コイルが用いられるが、本邦ではフェイズドアレイコイルが一般的で、経直腸コイルと同等の診断能であるという報告もある⁹⁾。読影者の経験による診断能の差があることには注意を要する¹⁰⁾。拡散強調画像は、従来の MRI 診断の弱点であった移行領域の局在診断にも有用である¹¹⁾。しかし、根治手術前の MRI のルーチンな使用については意見が分かれている。

■ 参考文献

- 1) Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate : clinical and anatomical correlations. J Urol. 1986; 136: 1228-

30. (III)
- 2) Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, et al. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol.* 1994; 73: 65-9. (III)
 - 3) Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology.* 1999; 54: 490-4. (IVb)
 - 4) Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, et al. Prostate cancer staging : should MR imaging be used? A decision analytic approach. *Radiology.* 2000; 215: 445-51. (I)
 - 5) Heenan SD. Magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004; 7: 282-8. (I)
 - 6) Hricak H, Wang L, Wei DC, et al. The role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer.* 2004; 100: 2655-63. (IVa)
 - 7) Seits M, Shukla-Dave A, Bjartell A, et al. Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Eur Urol.* 2009; 55: 801-14. (I)
 - 8) Park KK, Lee SH, Lim BJ, et al. The effects of the period between biopsy and diffusion-weighted magnetic resonance imaging on cancer staging in localized prostate cancer. *BJU Int.* 2010; 106: 1148-51. (IVb)
 - 9) Lee SH, Park KK, Choi KH, et al. Is endorectal coil necessary for the staging of clinically localized prostate cancer? Comparison of non-endorectal versus endorectal MR imaging. *World J Urol.* 2010; 28: 667-72. (III)
 - 10) Latchamsetty KC, Borden L, Porter CR, et al. Experience improves staging accuracy of endorectal magnetic resonance imaging in prostate cancer : what is the learning curve? *Can J Urol.* 2007; 14: 3429-34. (IVa)
 - 11) Yoshimitsu K, Kiyoshima K, Irie H, et al. Usefulness of apparent diffusion coefficient map in diagnosing prostate carcinoma : correlation with stepwise histopathology. *J Magn Reson Imaging.* 2008; 27: 132-9. (V)

CQ9

リンパ節の評価（N-病期診断）には、どのような検査が勧められるか？

推奨グレード

B

リンパ節の評価（N-病期診断）において、CT や MRI は感度の低さから限界がある。最も優れた方法はリンパ節郭清であるが、通常の閉鎖リンパ節のみの郭清では不十分である。

■ 背景・目的 限局性前立腺癌では、リンパ節転移の有無が予後を大きく左右する。どのような症例で N-病期診断が必要であるか、その場合に推奨される検査法があるか検証する。

■ 解説 リンパ節の評価は、それが治療方針の決定に直接関わってくる場合に重要であり、通常は根治的治療を希望している患者が対象となる。PSA 測定だけでは個々の患者のリンパ節転移の有無の予測は難しい。リンパ節転移が存在する確率は PSA 値、臨床病期、生検時の Gleason スコアの組み合わせによって異なっている¹⁾。

したがって、個々の症例での転移の確率を考えてリンパ節の評価の検査を行う必要がある。たとえば、日本版ノモグラムでは PSA 値が 10.0 ng/mL 以下、臨床病期 T2a 以下、かつ Gleason スコアが 6 以下の症例ではリンパ節転移は 5% 未満であるが、これらの症例では場合によっては根治治療を行う前のリンパ節の評価を省略できる¹⁾。

リンパ節の評価における最良の方法は、開放手術または鏡視下手術によるリンパ節郭清術である。ただし、半数以上のリンパ節転移が閉鎖リンパ節よりも外に存在したという報告があり、通常の閉鎖リンパ節の郭清だけでは不十分である²⁾。最近のメタアナリシスによれば、リンパ節転移の診断は CT も MRI も感度、特異度ともに差はなく、それぞれ 40%、80% 程度であり、必ずしも満足できるものではない³⁾。リンパ節用造影剤 ferumoxtran を用いた MRI や ¹¹C-choline PET の有用性も最近報告されているが^{4,5)}、いずれも本邦では保険適用外である。

■ 参考文献

- 1) Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N, et al : Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigators. Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology consensus on Gleason grading : data from the Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer. J Urol. 2008; 180: 904-9. (Ⅲ)
- 2) Jeschke S, Beri A, Grull M, et al. Laparoscopic radioisotope-guided sentinel lymph node

- dissection in staging of prostate cancer. *Eur Urol.* 2008; 53: 126-32. (III)
- 3) Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer : a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008; 63: 387-95. (I)
 - 4) Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, et al. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer : comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol.* 2008; 54: 392-401. (IVa)
 - 5) Heesakkers RA, Hovels AM, Jager GJ, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer : a prospective multicohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 850-6. (IVa)

CQ10

遠隔転移巢の評価（M-病期診断）には、どのような検査が勧められるか？

推奨グレード
C1

遠隔転移巢の評価（M-病期診断）には骨シンチグラフィー、CT、MRIなどが有用である。未治療症例での骨シンチグラフィーはPSA値が10.0 ng/mLを超えかつ直腸診陽性の症例、またはGleasonスコアが8以上の症例に有用である。

■ 背景・目的 前立腺癌は骨をはじめとして種々の臓器へ転移するが、転移巢の検出は今後の治療方針や患者の予後を評価するのに極めて重要である。このような背景から、M-病期診断に必要な検査としてどのようなものが必要かを検証する。

■ 解説 骨シンチグラフィーはテクネチウムジホスホネートの骨/軟部組織比が非常に高いことから、骨転移の検出に最も広く普及している優れた検査方法である。最近¹⁸F-fluoride PET/CTが通常の骨シンチグラフィーよりも感度・特異度に優れているという報告があるが¹⁾、本邦での保険適用はない。

骨以外の転移部位に関しては、胸部レントゲン、超音波検査、CT、MRIなどの手段が適応となり得る。ブドウ糖代謝が活発でないためFDG PET/CTは前立腺癌の病期診断にはあまり役立たないとされている²⁾。根治術後の再発も含め、遠隔転移の診断には¹¹C-cholineまたは¹⁸F-fluorocholine PET/CTが有用という報告が出ているが¹⁻³⁾、これらも本邦では保険適用はない。

前立腺癌の病期診断に骨シンチグラフィーをルーチンに使用することが問題視されている。新規に前立腺癌と診断された未治療症例での検討では、PSA値が10.0 ng/mLを超えかつ直腸診陽性の症例またはGleasonスコアが8以上の症例にのみ、病期診断目的での骨シンチグラフィーは考慮すべきであると報告されている⁴⁾。

一方で、治療前の骨シンチグラフィーの陰性所見は、ベースライン評価として後に再発した場合に比較することができるため有用であるという意見もある。しかし、根治術後の生化学的再発をきたした症例での検討では、再発後の骨シンチグラフィー陽性例はすべてPSA値が7.0 ng/mL以上であったという報告があり⁵⁾、ベースライン評価として根治術前にルーチンで骨シンチグラフィーを行う意義は少ないと考えられる。

■ 参考文献

- 1) Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer : 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. J Nucl Med. 2006; 47: 287-97.(IVa)

- 2) Bouchelouche K, Oehr P. Recent developments in urologic oncology : positron emission tomography molecular imaging. *Curr Opin Oncol.* 2008; 20: 321-6. (I)
- 3) Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease : a prospective study of 130 patients. *Radiology.* 2010; 254: 925-33. (IV a)
- 4) Briganti A, Passoni N, Ferrari M, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer : external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol.* 2010; 57: 551-8. (III)
- 5) Gomez P, Manoharan M, Kim SS, et al. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy : when is it indicated? *BJU Int.* 2004; 94: 299-302. (IV b)

CQ11

PSA 値，臨床病期，生検所見は病理学的病期の予測に有用か？

推奨グレード

B

PSA 値，臨床病期，生検 Gleason スコアを組み合わせたノモグラムは，最終的な病理学的病期の予測に有用である。本邦での妥当性が検証されたノモグラムの使用が勧められる。

■ 背景・目的 前立腺癌症例において，癌が前立腺内に限局しているかいないか（T2 であるか T3 以上であるか）を見極めることは，その後の治療方針の選択において大変重要である。PSA 値，臨床病期，生検 Gleason スコアなどを用いて病理学的病期を予測する各種ノモグラムが開発されてきた。これらノモグラムの有用性について検証する。

■ 解説 最終的な病理学的病期の予測には PSA 値や生検組織における Gleason スコア，臨床病期などが重要視される。しかし，それらのパラメーター単独では正確な病期予測は困難である。Partin らは PSA 値と生検組織における Gleason スコア，臨床病期（T 分類）を組み合わせることによって，それぞれを独立したパラメーターとして扱うよりも正確に最終的な病理学的病期を予測し得るとして，1993 年にノモグラムを作成した（Partin ノモグラム）¹⁾。その後 PSA 検診の普及でより早期への stage migration が進行した。これを受けてノモグラムも，1997 年，2001 年，2007 年に更新された²⁻⁴⁾。これら更新されたノモグラムはその都度，欧米の複数の施設でその妥当性が検証され^{5,6)}，広く使用されている。

一方，Partin ノモグラムは米国人を対象にしたデータであるためそのまま日本人に適用するにはいくつか問題がある。まず，PSA 値には人種差が存在し，日本人の PSA 値は同年代の西洋人より一般に低いといわれている⁷⁾。また，米国では本邦よりも PSA スクリーニングが普及しているため，対象全体における早期癌の割合が高い⁸⁾。そこで，2001 年に本邦の症例に基づいたパイロット版ノモグラムが作成された⁹⁾。2008 年には本邦の大規模症例を用いて 2001 Partin ノモグラムの妥当性を検証するとともに，日本版ノモグラムが開発された¹⁰⁾。このノモグラムは，生検組織の Gleason スコアを 2005 ISUP コンセンサスに基づいて診断している¹¹⁾。日本人症例においては，2001 Partin ノモグラムに比して，日本版ノモグラムの方がより正確に病理学的病期を予測可能であった。なお，2007 Partin ノモグラムに対しては本邦での妥当性の検証はなされていない。

参考文献

- 1) Partin AW, Yoo J, Carter HB, 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*. 1993; 150: 110-4. (IVa)
- 2) Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*. 1997; 277: 1445-51. Erratum in : *JAMA* 1997; 9: 278: 118. (IVa)
- 3) Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001; 58: 843-8. (IVa)
- 4) Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*. 2007; 69: 1095-101. (IVa)
- 5) Bhojani N, Ahyai S, Graefen M, et al. Partin Tables cannot accurately predict the pathological stage at radical prostatectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2009; 35: 123-8. (III)
- 6) Yu JB, Makarov DV, 足の画像診断, et al. Validation of the partin nomogram for prostate cancer in a national sample. *J Urol*. 2010; 183: 105-11. (III)
- 7) Egawa S, Suyama K, Ohori M, et al. Early detection of prostate cancer. Results of a prostate specific antigen-based detection program in Japan. *Cancer*. 1995; 76: 463-72. (IVa)
- 8) Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men : lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol*. 1995; 75: 347-53. (IVa)
- 9) Egawa S, Suyama K, Arai Y, et al. A study of pretreatment nomograms to predict pathological stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy for clinically resectable prostate cancer in Japanese men. *Jpn J Clin Oncol*. 2001; 31: 74-81. (IVa)
- 10) Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N, et al. Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology consensus on Gleason grading : data from the Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer. *J Urol*. 2008; 180: 904-9. (III)
- 11) Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 1228-42. (VI)

5. 治療総論

1. リスク分類とノモグラムの臨床への応用と注意点
2. 前立腺癌初期治療のアルゴリズム
3. 根治治療における補助療法—ネオアジュバントとアジュバント—
 - 1) 手術療法における補助療法
 - 2) 放射線療法における補助療法
4. 再発・再燃の定義・診断法とその意義
5. 根治治療後の経過観察方法
 - 1) 手術療法後
 - 2) 放射線療法後
6. 根治治療後の救済療法
7. 地域連携医療「前立腺がん地域連携」

はじめに

前立腺癌に対する治療行為は、歴史的には100年以上前から行われていた。しかし、前立腺癌の病態を認識したうえでの科学的な治療が行われるようになったのは、1941年にHugginsらによって導入された転移性前立腺癌患者に対するホルモン療法からと考えられる。以来、ホルモン療法は前立腺癌に対するGold standardとして広く施行されてきた。しかしながらホルモン療法は長期間施行すると、前立腺癌のホルモン依存性が消失し、去勢抵抗性となって臨床的に再燃をきたすという欠陥を有していた。この去勢抵抗性の機序に関しては、いまだ十分に解明されておらず、転移性前立腺癌の治療における最大の課題となっているが、新規内分泌薬、新規抗癌薬、あるいは新しい概念に基づく免疫療法の導入など、大きな発展が期待されている。

従来、前立腺癌は診断時には進行性であることが多かったが、1990年頃からPSAが前立腺癌の診断に用いられるようになり、限局性の前立腺癌が多く発見されるようになってきた。現在では、CT、MRI等を応用した画像診断法、PSAを代表とする腫瘍マーカー、放射線治療機器をはじめとした新しいエネルギーソースなど、新しい科学技術に基づいた様々な新規治療法が、限局性前立腺癌に対する実際の臨床現場に導入されている。

現在、前立腺癌に対して広く施行されている治療法は①PSA監視療法、②手術療法、③放射線療法、④薬物療法の4つであり、また、転移性前立腺癌患者のQOL改善を目的とした緩和医療も非常に重要な治療のひとつとなっている。それぞれの治療法の詳細については各項目を参考にしていただくとして、本総論ではすべての治療に共通する重要項目を抜粋して記載した。

1 リスク分類とノモグラムの臨床への応用と注意点

前立腺癌と診断された患者の多くは前立腺癌で癌死することは少なく長期生存する。一方、前立腺癌治療（手術、放射線療法、ホルモン療法など）には様々な合併症、副作用が起こる可能性があり、治療後の生活の質（quality of life; QOL）が悪化することもある。したがって、前立腺癌の治療方針を決める上で、治療後の前立腺癌再発の可能性、生命への危険性などを推測・評価することは重要である。すなわち、再発の可能性が低く生命を脅かす危険性が少ない患者には、合併症や副作用が少なく、できるだけQOLを落とさない治療を提示すべきである。一方、再発の可能性が高く、生命を脅かす危険性が高い患者には、治療によるQOLの悪化をも勘案した集学的な治療を行う必要がある。

前立腺癌再発の可能性、生命予後などを推測し評価する方法としてリスク分類やノモグラムなどが考案されている。リスク分類として有名なものにはD'Amicoの分類やNCCN分類などが挙げられる（資料参照）^{1,2)}。リスク分類とは、T分類やPSA値、Gleasonスコアなど複数の因子を組み合わせることで、予後の同じ傾向にある患者を群分けする方法である。たとえばcT1cの患者でもcT1c, PSA=3 ng/mL, Gleasonスコア=6の患者（D'Amico分類のlow risk）とcT1c, PSA=12 ng/mL, Gleasonスコア=7（D'Amico分類のintermediate risk）とでは予後に差があるとされており、前者はcT2a, PSA=4 ng/mL, Gleasonスコア=6の患者（D'Amico分類のlow risk）と同じような予後と予想される。

リスク分類は、背景のそろった患者をリクルートできるという点で臨床試験をより正確に実施する一助となる。また、一方で医師—患者間で治療方針を決定する上での指針ともなり得る。臨床上簡便で有用であるが、これらのリスク分類はいずれも海外の患者を対象にしたデータであるため、日本人の前立腺癌にあてはまるかどうか問題がある。また、手術療法ないし放射線療法を行う限局性癌の患者にのみ該当する群分けであるので、どの患者でも用いることのできる共通の分類ではない。さらには、低リスク群は比較的予後の均一な集団であるが、中間リスク群や高リスク群は予後の多様な患者が含まれる可能性があることには注意が必要である³⁾。

CAPRAスコアはCaPSURE（Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor）のデータをもとに作成された予後の指標であり、手術療法ないし放射線療法のみならずホルモン療法・PSA監視療法も含めたあらゆる治療を施された患者を対象にしており、先のリスク分類よりは予後をより反映しているとされている^{4,5)}。

ノモグラムは、アルゴリズムや数学的な計算式を用い、様々な因子を組み合わせることで予後を予測する客観的な指標である。多数の前立腺癌患者の臨床病理学的なデータを用い、前立腺癌の被膜外浸潤、リンパ節転移、治療後の非再発率などを治療前、あるいは治療後に予測するさまざまなノモグラムが提案されている。

そのなかでもJohns Hopkins大学から出されているPartinノモグラムは有名であ

る^{6,7)}。これは cT 分類, 生検 Gleason スコア, PSA 値を組み合わせ, 前立腺癌の被膜外浸潤, リンパ節転移, 精嚢浸潤等の確率を術前に予測するノモグラムである^{6,7)}。Memorial Sloan-Kettering Cancer Center からは, 外照射前や小線源療法前に治療後の再発率を予測するノモグラムなどが提案されている⁸⁻¹⁰⁾。上記のノモグラムは他の患者集団で検証もされているが¹¹⁻¹⁴⁾, その適応には注意が必要である。これらのノモグラムは欧米人のデータをもとに作成されているため, そのまま本邦の前立腺癌症例に適用できるかどうかについて十分に検討する必要がある。とくに本邦では罹患率や腫瘍の悪性度が欧米と異なる可能性が指摘されており^{15,16)}, 適用には注意を要する。またデータのもとになる患者背景はノモグラムが作成された施設によってまちまちであり, 各施設での治療指針にそのまま用いることには慎重であるべきである。2008年に日本版術前ノモグラムが開発されており, 巻末に資料として掲載する¹⁴⁾。なお, 日本版ノモグラムで用いられている臨床病期 T2 は直腸診所見によるものであり, 画像検査は考慮していないので注意が必要である。また Gleason スコアは ISUP2005 コンセンサスによる分類が用いられている。

参考文献

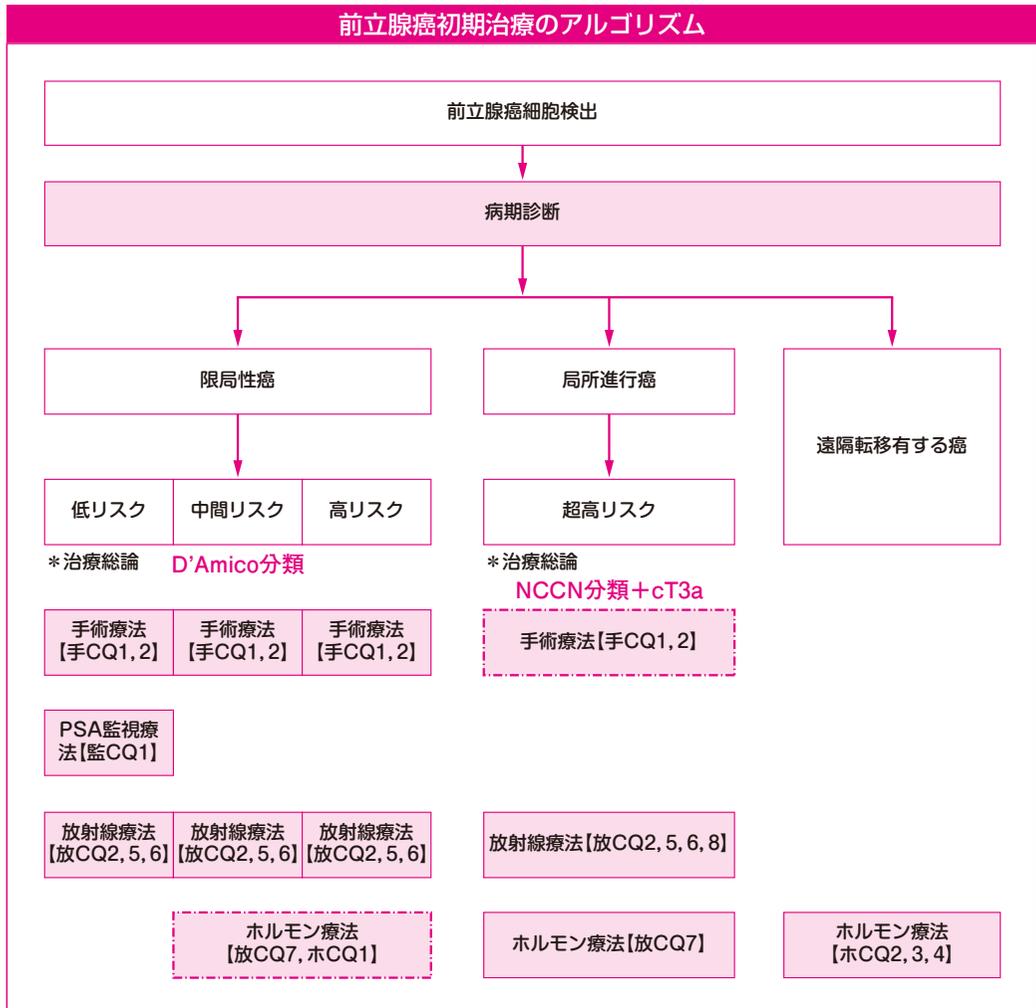
- 1) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998; 280: 969-74. (IVb)
- 2) NCCN Guidelines & Clinical Resources http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 3) Mitchell JA, Cooperberg MR, Elkin EP, et al. Ability of 2 pretreatment risk assessment methods to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy : data from CaPSURE. *J Urol*. 2005; 173: 1126-31. (IVb)
- 4) Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score : a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005; 173: 1938-42. (IVb)
- 5) Ishizaki F, Hoque MA, Nishiyama T, et al. External validation of the UCSF-CAPRA (University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment) in Japanese patients receiving radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41: 1259-64. (IVb)
- 6) Partin AW, Yoo J, Carter HB, 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*. 1993; 150: 110-4. (IVb)
- 7) Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*. 2007; 69: 1095-101. (IVb)
- 8) Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90: 766-71. (IVb)
- 9) Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol*.

- 2000; 18: 3352-9. (IVb)
- 10) Kattan MW, Potters L, Blasko JC, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology*. 2001; 58: 393-9. (IVb)
 - 11) Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 715-7. (IVb)
 - 12) Greene KL, Meng MV, Elkin EP, et al. Validation of the Kattan preoperative nomogram for prostate cancer recurrence using a community based cohort : results from cancer of the prostate strategic urological research endeavor (capsure). *J Urol*. 2004; 171: 2255-9. (IVb)
 - 13) Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, et al. International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 3206-12. (IVb)
 - 14) Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N, et al : Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigators. Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology consensus on Gleason grading : data from the Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer. *J Urol*. 2008; 180: 904-9. (IVb)
 - 15) Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, et al. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer*. 1982; 29: 611-6. (IVb)
 - 16) Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61: 69-90. (IVb)

2 前立腺癌初期治療のアルゴリズム

前立腺癌患者の治療法は、患者の年齢、PS、合併症の有無などの医学的情報のみならず、患者の人生観（QOL）も考慮し、患者と医師とが相談の上で総合的に決定するのが望ましい。以下に前立腺癌診断後の初期治療アルゴリズムの大筋を記すので参照されたい。

限局性癌は簡便化のため D'Amico のリスク分類（資料参照）に従って3つのリスクに分けて提示している。一方、局所進行癌は cT3a, T3b, T4 でリンパ節や遠隔転移のない症例を対象にしている（NCCN 分類の very high risk および cT3a）。



□ : 主たる治療法

□ : 症例によっては主たる治療法になり得る、または他の治療の補助的治療として用いることがある。

限局性癌の低リスク群は様々な治療法が可能である^{1,2)}。各治療法の予後を比較した大規模な無作為化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) が存在しないことから、エビデンスに基づく治療法の決定は困難である。したがって、低リスク群の治療法決定には患者の意思を尊重する必要がある³⁾。一方、限局性癌の中間および高リスク群において、手術療法と放射線療法が主たる治療であるが^{1,2)}、放射線療法を施行する場合には、ホルモン療法を併用した方が、放射線療法単独に比べ生化学的再発率や遠隔転移発症率が低いとされており (8. 放射線療法 CQ2, 7), このリスク群の患者においては各治療を組み合わせることも必要になってくる。

局所進行癌では現在のところ放射線療法とホルモン療法の併用療法が標準的な治療法とされている^{1,2)}。しかし、症例によってはcT3であっても前立腺摘除標本ではpT2となる過大評価症例もあることから、局所進行癌でも手術療法は選択肢のひとつとなり得る^{4,5)}。

骨盤内リンパ節転移を有する症例への骨盤リンパ節照射や、外科的リンパ節郭清術の意味合いは定まったものはない (7. 手術療法 CQ2, 8. 放射線療法 CQ8)。この病期の前立腺癌はひとつの治療手段では制御が困難であり、複数の治療法を組み合わせた集学的治療が必要である。

遠隔転移を有する前立腺癌の標準的初期治療はホルモン療法である (9. ホルモン療法 CQ2, 3, 4)。初期ホルモン療法は一般的に combined androgen blockade (CAB) 療法で開始するのが妥当と考えられる。CAB 療法を持続的投与するのか間欠的投与するのかに関しては明確な結論は出しておらず今後の検討課題である。

参考文献

- 1) NCCN Guidelines & Clinical Resources http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 2) Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1 : screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol. 2011; 59: 61-71.
- 3) Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, et al. Systematic review : comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. Ann Intern Med. 2008; 148: 435-8. (I)
- 4) Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT, et al. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. J Urol. 2006; 176: 564-8. (IVb)
- 5) Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing : 15-year outcome. BJU Int. 2005; 95: 751-6. (IVb)

3 根治治療における補助療法—ネオアジュバントとアジュバント—

1) 手術療法における補助療法

手術療法における3カ月間のネオアジュバントホルモン療法は、切除断端陽性率を低下させるが、PSA再発率の改善はRCTにより否定されており¹⁻³⁾推奨されない。3カ月と8カ月のネオアジュバントホルモン療法による前向きRCTでも、8カ月間のネオアジュバントホルモン療法では切除断端陽性率をより低下させるが、PSA再発率や生存率の改善は検討されていない⁴⁾。したがって、長期のネオアジュバントホルモン療法は、これまでの報告では生存期間の延長を示したデータは存在しない。

前立腺全摘除術後アジュバントホルモン療法およびアジュバント放射線療法に関しては、7. 手術療法 CQ8 に詳細な記載があるので参照されたい。アジュバント放射線療法に関しての最近の SWOG8794 up-date 報告では、pT3 症例においてアジュバントで放射線療法を施行した群の方が経過観察群に比べ全生存期間に有意な差があったとしている⁵⁾。術後の放射線療法をアジュバントで施行する場合と、PSA値が0.2 ng/mLより低い段階でPSA上昇を認めたら即時に救済放射線療法を施行する場合とで、上記と同じように全生存期間で差が出るかどうかのRCTはない。現在、術後補助放射線療法と早期救済放射線療法（PSA再発例で、PSA値の低い段階）とのRCT（TROG RAVES 0803, GETUG-17, RADICALS）が行われており、その結果が期待される。術後の病理所見でpT3や被膜外浸潤を認めるような高リスク症例に対する術後補助放射線療法は推奨されるべき治療と考えられるが⁶⁾、術後の局所への放射線療法には少なからず有害事象（尿道狭窄、尿失禁、直腸症状、2次性発癌など）があるので、治療の利点・欠点を患者に提示したうえで治療を決める必要がある。

2) 放射線療法における補助療法

放射線療法におけるネオアジュバント、アジュバントホルモン療法に関する詳細な記載は8. 放射線療法 CQ7にあるので参照されたい。多くの補助ホルモン療法に関するエビデンスは65~70 Gyの放射線療法におけるデータであり、現在の標準線量になりつつある70 Gyを超えた線量増加における有用性についての結論は出ていない。

永久挿入密封小線源療法に関しては、ホルモン療法の併用が治療効果に与える影響に関するRCTが行われておらず結論が出ていない。現在本邦で、中間リスク群、高リスク群前立腺癌に対するホルモン療法の併用効果に関するRCTが進行中であり結論が待たれる。

参考文献

- 1) Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer : 5-year results. J Urol. 2002; 167: 112-6. (Ⅱ)
- 2) Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy : a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. BJU Int. 2002; 90: 561-6. (Ⅱ)
- 3) Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. J Urol. 2003; 170: 791-4. (Ⅱ)
- 4) Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy : biochemical and pathological effects. J Urol. 2001; 166: 500-6. (Ⅱ)
- 5) Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival : long-term followup of randomized clinical trial. J Urol 2009; 181: 956-62. (Ⅱ)
- 6) Stephenson AJ, Bolla M, Briganti A, et al. Postoperative Radiation Therapy for Pathologically Advanced Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. Eur Urol. 2011 Oct 21. [Epub ahead of print] (Ⅰ)

4 再発・再燃の定義・診断法とその意義

手術療法、放射線療法などの根治的治療後の癌の進行、あるいは新病変が出現した時を再発とし、ホルモン療法が奏効し、癌の進行が一時的に中断・停止したものが再び増悪した時を再燃とよぶ。再燃は一次、二次などホルモン療法ごとに観察される可能性がある。また、救済療法後の再燃は、根治手術後に放射線およびホルモン療法による救済療法を併用した場合は、根治手術後の基準に準拠する。

根治的治療後の再発は、一般的には臨床的再発の前に PSA のみの持続的な上昇が認められ、生化学的再発 (biochemical recurrence) あるいは単に PSA 再発 (PSA recurrence) と呼ばれる。補助療法を施行していない前立腺全摘除術後においては PSA 再発のカットオフ値は 0.2 ng/mL とすべきであるという意見が多く、現実的と思われる¹⁻³⁾。一般的には PSA 再発は再発の最初のイベントと解釈され、PSA が検出できないレベルで再発・転移が起こり得ることは非常に稀で、未分化型の腫瘍にしか起こらないと考えてよい^{4,5)}。さらに EAU のガイドラインにも明記されているように、より早期に補助療法を追加することにより生命予後が向上する証拠がないため、高感度 PSA をルーチンの経過観察に用いる妥当性はなく、PSA 再発が認められない場合には直腸診などの追加検査も一般的には不要である⁴⁻⁷⁾。術後の再発に関しては 7. 手術療法 CQ9 にも記載があるので参照されたい。

放射線療法後の臨床的再発、生化学的再発の評価法は多くの議論のあるところであるが、現在、国際的にも広く用いられている再発の定義は、2006 年の ASTRO のガイドラインである⁸⁾。すなわち、放射線療法±ホルモン療法後の PSA 最低値から 2.0 ng/mL 以上の上昇を認めた時点が PSA 再発とする定義である⁸⁾。これは、以前の ASTRO ガイドラインで行われていた再発日をさかのぼって決定するという問題を克服し、感度、正確度がより高く、迅速な再発診断が可能となった点で注目される。一方、放射線療法(特に永久挿入密封小線源療法)後の PSA 再発を検討する際の注意点として、放射線療法後に PSA 値が一過性に上昇する PSA バウンスが高頻度に存在することが挙げられるが、その判定基準として確立されたコンセンサスはない。放射線療法後の前立腺再生検の役割を論じた報告では、系統的な前立腺再生検は癌の存在を確認することが重要な場合を除いて不要であり、PSA 測定を上回る評価を付加することはできないとしている^{9,10)}。放射線療法後の再発に関する記載は 8. 放射線療法総論(4)にもあるので参照されたい。

ホルモン療法後の PSA による再燃は、4 週間以上あけて測定した PSA 値が最低値から 25% 以上の上昇、かつ、上昇幅が 2.0 ng/mL 以上により定義される¹¹⁾。この条件の確認日が病勢の進行日(再燃日)となる。

参考文献

- 1) Schild SE, Wong WW, Novicki DE, et al. Detection of residual prostate cancer after radical

- prostatectomy with the Abbott IMx PSA assay. *Urology*. 1996; 47: 878-81. (IVa)
- 2) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999; 281: 1591-7. (IVb)
 - 3) Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, et al. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology*. 2003; 61: 365-9. (IVb)
 - 4) Oefelein MG, Smith N, Carter M, et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol*. 1995; 154: 2128-31. (IVb)
 - 5) Leibman BD, Dilliogluligil O, Wheeler TM, et al. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer*. 1995; 76: 2530-4. (IVb)
 - 6) Lattouf JB, Saad F. Digital rectal exam following prostatectomy : is it still necessary with the use of PSA? *Eur Urol*. 2003; 43: 333-6. (IVb)
 - 7) Niwakawa M, Tobisu K, Fujimoto H, et al. Medically and economically appropriate follow-up schedule for prostate cancer patients after radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2002; 9: 134-40. (IVb)
 - 8) Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer : recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65: 965-74.
 - 9) Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, et al. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer : guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. *American Society for Therapeutic Radiology. J Clin Oncol*. 1999; 17: 1155-63.
 - 10) Smathers S, Wallner K, Sprouse J, et al. Temporary PSA rises and repeat prostate biopsies after brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50: 1207-11. (V)
 - 11) 日本泌尿器科学会/日本病理学会/日本医学放射線学会編. 前立腺癌取扱い規約第4版. 金原出版. 2010.

5 根治治療後の経過観察方法

1) 手術療法後

根治治療後の経過観察法としてルーチンに実施すべきなのは PSA 検査である。PSA が測定限界以下の局所再発や遠隔転移は非常に稀であり、そのほとんどが未分化癌である^{1,2)}。骨シンチグラフィと CT は感度、特異度ともに十分ではなく、PSA 値が 20 ng/mL 未満もしくは PSA velocity が 2 ng/mL/year 未満であれば実施する必要はない^{3,4)}。Endorectal coil imaging⁵⁾ および¹¹C-chorine PET/CT⁶⁾ は、PSA が 1~2.0 ng/mL を超える場合には局所再発診断に有用であるが、ルーチンの経過観察には適していない。

経過観察の間隔に関して確立されたものはなく、初期の 2 年は 3 カ月ごと、以降は 1 年ごととする報告や⁷⁾、最初の 5 年間は 6 カ月ごと、以降 1 年ごと⁸⁾、術後 1 年は 3 カ月、2 年目は 6 カ月、その後 1 年ごと⁹⁾ など様々なものが採用されている。PSA 再発は比較的早期から起こり得るので、経過観察の間隔は、術後 2 年間は 3 カ月ごと、以降 6 カ月ごと 2 年間、その後年 1 回程度の実施間隔が妥当と思われる。

2) 放射線療法後

放射線療法後の経過観察では、治療後最初の 2 年は 3~4 カ月ごとに PSA 検査を、その後は 6 カ月ごとに PSA 検査を施行するように ASTRO で提唱されている¹⁰⁾。

参考文献

- 1) Oefelein MG, Smith N, Carter M, et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol.* 1995; 154: 2128-31. (IVb)
- 2) Leibman BD, Dilliogluligil O, Wheeler TM, et al. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer.* 1995; 76: 2530-4. (IVb)
- 3) Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology.* 2003; 61: 607-11. (IVb)
- 4) Gomez P, Manoharan M, Kim SS, et al. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy : when is it indicated? *BJU Int.* 2004; 94: 299-302. (IVb)
- 5) Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, et al. Suspected local recurrence after radical prostatectomy : endorectal coil MR imaging. *Radiology.* 2004; 231: 379-85. (V)
- 6) Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, et al. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29: 1380-4. (V)
- 7) Paparel P, Cronin AM, Savage C, et al. Oncological outcome and patterns of recurrence

- after salvage radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2009; 55: 404-11. (IVb)
- 8) Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, et al. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 483-9. (IVb)
 - 9) Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2005; 294: 433-9. (IVb)
 - 10) Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer : recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65: 965-74.

6 根治治療後の救済療法

前立腺全摘除術後の救済療法としては、救済放射線療法 (salvage radiation therapy : SRT) と救済ホルモン療法 (salvage hormone therapy : SHT) が一般的に選択される。また、CaPSURE のデータベースによると、放射線療法後に PSA 再発を起こした患者のうち 92% は SHT を受けていた¹⁾。放射線療法後の PSA 再発に対する救済前立腺全摘除術、cryotherapy, high-intensity focused ultrasound (HIFU), brachytherapy など報告されているが、これらの治療はまだエビデンスの蓄積が十分ではないため、その適応に関しては症例ごとに慎重に検討すべきである。

前立腺全摘除術後の救済療法では、SRT を受けた患者の癌特異的生存率が救済療法を受けなかった患者のそれよりも優れていたことが報告されている²⁾。また、SRT の開始時期については、PSA 値 0.5 ng/mL 以下で開始したほうが PSA 非再発率が良好であったと報告されている^{3,4)}。本邦の多施設後ろ向き研究でも PSA 値 0.5 ng/mL 以下で SRT を行った症例の成績が良好であった⁵⁾。救済放射線療法と補助放射線療法に関しては、本章 5. 治療総論 3 を参照されたい。

一方、SHT は PSA 倍加時間 10 カ月以内、Gleason スコア 8~10 といった SRT の有効性が期待しにくい場合に選択される³⁾。しかし、開始時期に関しては PSA 再発の時点で開始しても、臨床的に進行した状態で開始した場合に比して無再発生存率や癌特異的生存率を改善する効果は明らかにされていない⁶⁻⁸⁾。ヨーロッパで行われた前立腺全摘除術後 PSA 再発に対する間欠的アンドロゲン遮断療法と、非間欠的アンドロゲン遮断療法を無作為化した EC507 (RELAPSE) 試験では、両群間に去勢抵抗性獲得までの無増悪生存期間に差はなかった⁹⁾。また、抗アンドロゲン薬単独療法とアンドロゲン遮断療法を比較した試験はなく、SHT にどのホルモン療法を採用すべきかどうかは明らかになっていない。

また、根治的前立腺全摘除術後の救済療法に関して、SRT と SHT の優劣を明らかにした前向き RCT はなく、救済療法の開始時期に関しても十分なエビデンスがないのが現状である。本邦では JCOG0401 の症例登録が終了しており、前立腺全摘除術後の SRT と SHT の優劣に関する結果が期待される。

参考文献

- 1) Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, et al. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer : data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. R. J Urol. 2002; 168: 530-5. (IVb)
- 2) Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA. 2008; 299: 2760-9. (IVb)
- 3) Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol.

- 2007; 25: 2035-41. (IVb)
- 4) MacDonald OK, Schild SE, Vora S, et al. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or locally palpable recurrence after radical prostatectomy : do outcomes differ? *Urology*. 2004; 64: 760-4. (IVb)
 - 5) 横溝晃, 内藤誠二, 鳶巢賢一. 根治術後の救済放射線療法の治療成績と予後因子. 尿路悪性腫瘍研究会記録. 2011; 37: 70-3. (IVb)
 - 6) Moul JW, Wu H, Sun L, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol*. 2004; 171: 1141-7. (IVb)
 - 7) Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol*. 2008; 179: 156-61. (IVb)
 - 8) Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy : a matched cohort study. *J Urol*. 2008; 179: 1830-7. (IVa)
 - 9) Tunn U. Can intermittent hormone therapy fulfill its promise? *Eur Urol*. 2008 ; Suppl 7: 752-7. (VI)

7 地域連携医療「前立腺がん地域連携」

「がん対策基本法」に基づく「がん対策推進基本計画」により、全国どこでも質の高いがん医療を提供することができるように、がん医療の均てん化を目標として「がん診療連携拠点病院」の整備が進められてきた。さらには「5大がん（肺がん、胃がん、肝がん、大腸がん、乳がん）」の地域連携クリティカルパスの整備が平成24年3月までに厚生労働省から求められている。クリティカルパスとは、良質な医療を効率的、かつ安全、適正に提供するための手段として開発された診療計画表である。もともとは院内で疾病別や処置別に作られる標準診療計画であったが、これを地域の中で情報を共有しようとするものが“地域連携クリティカルパス”である。この“地域連携パス”を活用することで、地域のかかりつけ医（連携医）とがん診療連携拠点病院とが協力して情報交換を行い、地域の医療機関で役割分担をすることによって、限られた医療資源を有効に活用し、きめ細やかで利便性の高い診療を提供することができる。

前立腺癌は上記の「5大がん」には入らないが、罹患率の増加の著しい上、様々な合併症を有する高齢者が多いため、患者の視点に立った、安心して質の高い医療を提供するために、今後この地域連携医療を進めなければならない癌腫であることは間違いない。

保険診療上では、平成22年度の診療報酬改定にがん地域医療連携があらたに盛り込まれた¹⁾。具体的には、①がん診療連携拠点病院または準ずる病院において、癌の治療目的で初回入院した患者に対して、地域連携診療計画に基づく個別の患者ごとの治療計画を作成し、患者に説明したうえで文章にて提供した場合に、退院時に“がん治療連携計画策定料”として750点を算定することができる。一方、②連携医療機関においては、患者ごとに作成された治療計画に基づく診療を提供し、計画策定病院に対し患者の診療に関する情報を提供した際に“がん治療連携指導料”として300点算定できる。前立腺癌においても地域でこの連携を適切に整備することで、各医療機関に診療報酬上のメリットがあることは理解しておく必要がある。

参考文献

- 1) 厚生労働省. 平成22年度診療報酬改定の概要【医科診療報酬】
www.mhlw.go.jp/bunya/iryohoken/iryohoken12/dl/setumei_03.pdf

6. PSA 監視療法

- | | | |
|-----|---|---|
| CQ1 | PSA 監視療法に適しているのはどのような患者か？ | B |
| CQ2 | PSA 監視療法を安全に施行するための標準的な経過観察方法と治療開始基準はあるか？ | B |
| CQ3 | PSA 監視療法を選択した限局性前立腺癌患者の予後は、他の治療法と比較して差があるか？ | B |
| CQ4 | PSA 監視療法は、患者の精神面を含めた QOL に影響を及ぼすか？ | B |

総論

1. 「待機療法」と「PSA 監視療法」

前立腺癌と診断されても直ちに治療を開始せず、無治療で経過観察する治療選択肢に対する用語として「待機療法 (watchful waiting ; WW)」と「PSA 監視療法 (active surveillance)」がある。前者は主に PSA 検査が登場する以前に使用されていたが、PSA 検査が普及し、前立腺癌がより早期に診断されるようになった今日では、後者が主として用いられている。PSA 検査という診断ツールの有無による歴史的背景を除外すると、WW と PSA 監視療法の違いは治療介入の方法が姑息的なホルモン療法か、手術や放射線療法などの根治的治療を行うかの違いだけになる。例えば、診断時の年齢が60歳代で PSA 監視療法を開始したが、75歳を過ぎて治療介入が必要になりホルモン療法を開始した場合、この患者はそれまでの経過観察の過程では病勢増悪時には根治的治療を計画していたので、ことさら WW と位置付けず PSA 監視療法を行ったとみなすべきである。

2. PSA 検診をめぐる諸問題

PSA 検査の普及で早期に発見される低リスクの限局性前立腺癌が増加している¹⁾。これらに対する根治的治療法である前立腺全摘除術や放射線療法の治療成績は、生命予後の点で高いレベルで拮抗している。しかし、手術後の勃起不全や尿失禁、小線源療法後の排尿障害、外照射後の直腸障害などは無視できない確率で生じ、患者の治療介入後の生活の質 (quality of life ; QOL) を損なう要因となっている²⁾。一方、前立腺には生涯にわたり生命予後に悪影響を与えない潜在癌 (ラテント癌) が少なからず発生し、その発生率は加齢に伴い上昇する³⁾。血清 PSA 値の上昇を契機に診断された前立腺癌の中にも、一定程度の割合 (PSA 検査の普及率の違いにより国や地域で異なると推測される) で高分化かつ小病巣の前立腺癌が含まれ、これらに対する過剰治療の懸念が強くなっている。おりしも 2011 年 10 月に米国予防医学作業部会 (USPSTF) は、PSA 検診は、現時点で死亡率低下効果に関する科学的証拠がなく、また、検診受診により臨床的に重要ではない癌が発見され (過剰診断)、治療を受ける (過剰治療) ことによる不利益は無視できないとの意見を公開した⁴⁾。

3. 「待機療法」の良好な長期アウトカム

北欧を中心とした WW に関するコホート研究が重要な情報を提供している。スウェーデンで限局性前立腺癌に対して WW を施行された 223 名の前向きコホート研究では、高分化癌において疾患特異的生存率が 15 年で 88.9% (95%CI : 81.4-96.3)、20 年で 71.8% (95%CI : 54.9-88.7) と報告されている⁵⁾。このコホート研究は、大半の症例が直腸診での所見に基づいた吸引細胞診により確定診断がなされており、高分化癌といえども PSA 時代となった現在よりも悪性度の高い癌が多く含まれていた可能性が高いと推測される。そのため、現代の低リスク前立腺癌に対する PSA 監視療法選択後の患者予後は、PSA 時代以前の WW よりもさらに良好な経過をたどる可能性が強くと示唆

される。

4. 「PSA 監視療法」の対象患者

上述した USPSTF の PSA 検診に関する公開意見書では、PSA 検診発見癌を対象にした、無治療経過観察との利益の比較や不必要な治療による不利益を減らすための研究が必要である、と述べられている⁴⁾。PSA 監視療法と根治的治療を直接前向き無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) は現在遂行中であり、生存に関する明確な優劣は不明である。しかし、北欧を中心に約 700 名を前立腺全摘除術と WW に無作為化比較した Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number-4 (SPCG-4) 試験の結果が、現在のところ最もエビデンスレベルの高い情報を提供している^{6,7)}。この試験は観察期間の中央値がすでに 12 年を超えているが、根治的手術が生存率の点で明確に WW を上回ったのは 65 歳未満の患者であり、65 歳以上では優位性は示されなかった。SPCG-4 には 30% 程度の中間リスク群の患者も含まれていることも勘案すると、対象を低リスク癌に限定し、期待余命が 20 年未満くらい (一般の日本人男性では 70 歳前後か) の患者では PSA 監視療法がかなり安全に施行できる可能性を示唆している。実際に SPCG-4 の長期観察結果を受けて、NCCN のガイドラインでは期待余命 20 年未満の超低リスク癌患者では PSA 監視療法を唯一の選択肢とする記載に変更されている。

5. PSA 監視療法の現状と課題

上述したように、PSA 検査の普及に伴う早期癌への stage shift と、それに伴う過剰治療に対する懸念の増大から、PSA 監視療法に対する関心が高まりつつある。しかし、日常臨床の現場において、この治療選択肢が患者側、医療者側に十分に認識され受け入れられている現状ではない。全米の一般病院を中心とした前立腺癌のデータベースである CaPSURE の調査では、11,892 名の限局性前立腺癌に対する初期治療方法の中で、PSA 監視療法ないしは WW が行われたのは 6.8% にとどまっている。最もリスクの低い CAPRA スコア 0~2 の患者群に対する PSA 監視療法/WW の選択比率は、2000~2001 年ではわずか 5.3% と極めて低く、その後徐々に増加しているものの 2004~2007 年で 8.5% にとどまっている⁸⁾。英国の 7 つのセンター病院で、1997 年から 2006 年の間に治療された約 800 名の Stage T1/T2 で PSA が 20 ng/mL 未満、Gleason スコア 7 以下の患者の治療方法の解析では、2000 年以前では PSA 監視療法は 0% であったが、2000 年以降は 8% と CaPSURE と類似の結果であった⁹⁾。日本泌尿器科学会の前立腺癌登録調査では、2004 年に診断された前立腺癌患者 10,280 名のうち、WW もしくは PSA 監視療法を施行されたのは 4.7% であった¹⁰⁾。PSA 監視療法が十分に普及しない一つの理由として、癌を告知された患者が無治療で経過観察することによる不安感の増大など、患者 QOL に与える影響に対する懸念が挙げられる。しかしこの点に関しては、欧州を中心に開始されている前向き観察研究である PRIAS に登録された PSA 監視療法中のフィンランド人患者に対する健康関連 QOL (health related QOL ; HRQOL) 解析において、1 年後に不安感などの心理面に関する QOL の変化に有意差はなかった¹¹⁾。本邦における

PSA 監視療法に関する前向き研究においても、SF-36 で評価した PSA 監視療法選択患者の QOL は 1 年後においても損なわれていなかった¹²⁾。

6. まとめ

PSA 監視療法には患者選択規準や経過観察方法の一層の標準化をはかるための研究が急がれるが、これまでに蓄積された研究成果からもすでに、低リスク前立腺癌患者に対する有力な治療選択肢として患者に提示できる段階に来ているといえる。ただし、医療者による適切な助言と管理の下、患者や家族と緊密なコミュニケーションを取りながら安全に遂行されるべきであることはいうまでもない。

参考文献

- 1) Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, et al. Contemporary trends in low risk prostate cancer : risk assessment and treatment. J Urol. 2007; 178: S14-9. (IVa)
- 2) Huang GJ, Sadetsky N, Penson DF. Health related quality of life for men treated for localized prostate cancer with long-term followup. J Urol. 2010; 183: 2206-12. (IVb)
- 3) Yatani R, Shiraishi T, Nakakuki K, et al. Trends in frequency of latent prostate carcinoma in Japan from 1965-1979 to 1982-1986. J Natl Cancer Inst. 1988; 80: 683-7. (V)
- 4) Chou R, Crosswell JM, Dana T, et al. Screening for prostate cancer : a review of the evidence for the u. s. Preventive services task force. Ann Intern Med. 2011; 155: 762-71. (I)
- 5) Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. JAMA. 2004; 291: 2713-9. (III)
- 6) Bill-Axelsson A, Holmsberg L, Filen F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer : the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2008; 100: 1144-54. (II)
- 7) Bill-Axelsson A, Holmsberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2011; 364: 1708-17. (II)
- 8) Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2010; 28: 1117-23. (IVa)
- 9) Anandadas CN, Clarke NW, Davidson SE, et al. Early prostate cancer—which treatment do men prefer and why? BJU Int. 2011; 107: 1762-8. (IVa)
- 10) Fujimoto H, Nakanishi H, Miki T, et al. Oncological outcomes of the prostate cancer patients registered in 2004 : Report from the Cancer Registration Committee of the JUA. Int J Urol. 2011; 18: 876-81. (IVb)
- 11) Vasarainen H, Lokman U, Ruutu M, et al. Prostate cancer active surveillance and health-related quality of life : results of the Finnish arm of the prospective trial. BJU Int. 2011 Nov 1. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10677.x.[Epub ahead of print] (IVa)
- 12) Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, et al. Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. Jpn J Clin Oncol. 2008; 38: 122-8. (IVa)

CQ1

PSA 監視療法に適しているのはどのような患者か？

推奨グレード
B

Gleason スコア 6 以下，陽性コア 2 本以下（陽性コアでの腫瘍占拠割合 50%以下）で，PSA 10 ng/mL 以下，臨床病期 T2 以下の場合，PSA 監視療法の対象となり得る。

背景・目的 PSA 検査の普及とともに早期に発見される限局性前立腺癌が増加しているが，即座に根治的治療を要さないものも含まれていると考えられている。そのため，このような症例を選択したうえで，PSA の時間的推移をモニタリングし，しかるべき時期に根治的治療を行う PSA 監視療法も限局性前立腺癌の治療選択肢の一つと考えられている。本療法は限局性前立腺癌のうち生物学的悪性度の低い腫瘍が対象とされている。PSA 監視療法の適応となる症例の選択基準として適切な臨床病理学的パラメーターについて検討した。

解説 PSA 監視療法の実施にあたって，ゲートキーパーとなるものが患者の選択である。これまでに様々な選択基準が報告されているが，臨床病理学的パラメーターとして前立腺生検の Gleason スコア，生検組織での陽性コア数，陽性コアにおける腫瘍占拠割合，診断時 PSA，臨床病期などを用い，生物学的悪性度の低い腫瘍を選択するものとなっている。

van As らは Gleason スコア 7 (3+4) 以下，PSA 15 ng/mL 以下，臨床病期 T2a 以下，陽性コア 50%以下といった基準で選択された 326 例につき PSA 監視療法を実施した¹⁾。観察期間（中央値）22 カ月の段階で，238 例（73%）が PSA 監視療法を継続していた。また前立腺癌死例はなかった。

Soloway らは，Gleason スコア 6 以下，PSA 10 ng/mL 以下，臨床病期 T2 以下，陽性コア 2 本以下，陽性コアにおける腫瘍占拠割合 20%以下の基準で選択された 230 例の成績を報告している²⁾。この基準で患者を選択した結果，観察期間（中央値）44 カ月の段階で，198 例（86%）が PSA 監視療法を継続していた。一方，32 例は観察期間（中央値）33 カ月の段階で根治療法が実施された。

Klotz らは，Gleason スコア 6 以下，PSA 10 ng/mL（2000 年までは，70 歳超，Gleason スコア 7 以下，PSA 15 ng/mL 以下）の基準で選択された 450 例の結果を報告している³⁾。観察期間（中央値）6.8 年の段階で 450 例中 5 例が癌死，315 例が PSA 監視療法を継続していた。全生存率は 10 年で 68%，疾患特異的生存率は 5 年で 99.7%，10 年で 97.2%であった。PSA 監視療法の継続率は 5 年で 72%，10 年で 62%であった。

van den Bergh らは，Gleason スコア 6 以下，PSA 10 ng/mL 以下，PSA density 0.2

ng/mL/mL 未満, 臨床病期 T2 以下, 陽性コア 2 本以下といった基準で選択された 616 例につき PSA 監視療法を実施した⁴⁾。観察期間中に 197 例に根治治療が実施され, PSA 監視療法の継続率は 10 年で 43%であった。全生存率は 10 年で 77%であったが, 10 年前立腺癌特異生存率は 100%であった。

Tosoian らは, 臨床病期 T1c, PSA density 0.15 ng/mL/mL 未満, Gleason スコア 6 以下, 陽性コア 2 本以下, 陽性コアにおける腫瘍占拠割合 50%以下の基準で選択された 769 例の成績を報告している⁵⁾。観察期間 (中央値) 2.2 年の段階で 255 例 (33.2%) が根治治療を実施された。PSA 監視療法の継続率は 5 年で 59%, 10 年で 41%であった。前立腺癌による死亡例はいなかった。

NCCN ガイドラインでは臨床病期 T1c, Gleason スコア 6 以下, PSA 値 10 ng/mL 未満, 生検陽性コア数が 3 未満, 各コアにおける癌の占拠率が 50% 以下, PSA density 0.15 ng/mL/g 未満であれば再発リスクが超低リスクの群としており, PSA 監視療法が治療オプションとなる。特に患者の期待余命が 20 年未満であれば過剰治療の懸念があるという観点からも PSA 監視療法が望ましいとしている⁶⁾。

このように報告者により選択基準に若干差異がみられるが, 全体的に従来のものにくらべ, より厳格な選択基準となってきた。それでも約 40~50%で生物学的に悪性度の高いものが含まれている可能性も指摘されている⁷⁾。この点も考慮して, PSA 監視療法の選択基準としては Gleason スコア 6 以下, PSA 値 10 ng/mL 以下, 臨床病期 T2 以下, 陽性コア 2 本以下 (陽性コアでの腫瘍占拠割合 50%以下) が適切であると考えられた。現在欧州において PSA 監視療法を検証する PRIAS study が進行中で, この研究に日本人のデータを合流させる研究 (PRIAS-JAPAN) が実施されており, その結果が待たれる。

参考文献

- 1) van As NJ, Norman AR, Thomas K, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol*. 2008; 54: 1297-305. (IV a)
- 2) Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol*. 2010; 58: 831-5. (IV a)
- 3) Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 126-31. (IV a)
- 4) van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol*. 2009; 55: 1-8. (IV a)
- 5) Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al. Active surveillance program for prostate cancer : an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2185-90. (IV a)
- 6) NCCN Guidelines TM Version 4.2011 Prostate Cancer, NCCN. org. (VI)
- 7) Suardi N, Capitanio U, Chun FK, et al. Currently used criteria for active surveillance in men with low-risk prostate cancer. *Cancer*. 2008; 113: 2068-72. (IV b)

CQ2

PSA 監視療法を安全に施行するための標準的な経過観察方法と治療開始基準はあるか？

推奨グレード
B

PSA, 直腸診については3~6カ月ごとにチェックする。生検については1~3年ごとに行う。PSA 倍加時間が3年未満のもの、生検でGleasonスコアの上昇や陽性コアの増加など、腫瘍体積の増大を示唆する所見を認めるものは、二次治療を考慮する。

背景・目的 根治療法を前提としたPSA監視療法において、観察期間および観察項目の設定をどのようにするかは重要な問題である。報告されているPSA監視療法の経過観察計画の多くは3~6カ月ごとのPSAと直腸診、1~3年ごとの生検が行われているが、これらの意義を検証する。

解説 PSA監視療法を中止して根治的治療を開始する基準として、PSA倍加時間はほとんど全ての監視療法プログラムに組み込まれている。しかし、PSA倍加時間を含むPSA動態パラメーターの監視療法における信頼度は低下している。そのため、病理組織学的診断により重点が置かれるようになり、再生検の頻度や適応規準を厳しくするなどの変化が見られる。

Johns Hopkins大学のTosoianらは769名のT1c, PSA density \leq 0.15 ng/mL/mLの前立腺癌患者に対して行ったPSA監視療法について最新のデータを報告した¹⁾。経過観察中の根治療法の適応基準はPSA値やPSA kineticsとはせず、毎年行う生検所見が基準(Gleasonスコア $>$ 6, 陽性コア $>$ 2本, または陽性コアの癌占拠率 $>$ 50%)に満たなくなりリスク再分類された場合とした。診断後の二次治療非介入の平均期間は6.5年であり、2, 5, 10年後の二次治療非介入の割合はそれぞれ81%, 59%, 41%であった。255名が二次治療の介入を受けたが、このうち188名(74%)が生検のリスク再分類によるものであった。同施設のRossらは290例のPSA監視療法患者についてPSA kineticsと病理学的悪化の関係について解析した²⁾。2.9年の平均観察期間において102例が再生検において病勢悪化と診断されたが、PSA倍加時間との間に相関はなく($p=0.83$)、PSA年間増加度との間にも統計学的に有意な相関は認めなかった($p=0.06$)。二次治療として行った前立腺全摘除術における病理結果に対しても、PSA倍加時間やPSA年間増加度は相関がなかった。PSA監視療法中の観察項目としてPSA kineticsは病理所見を推測する項目として信頼性が低く、定期的な再生検の代用とすべきではないと結論している。

Memorial Sloan-Kettering Cancer CenterのAdamyらは238名のT1~T2a, PSA $<$ 10 ng/mL, Gleasonスコア \leq 6, 陽性コア数 \leq 3, 確認のための即時再生検(confirmatory

tory biopsy) を施行した前立腺癌患者に対し PSA 監視療法を施行した³⁾。経過観察として free および total PSA および直腸診, そして 12~18 カ月後の再生検とその後は 2~3 年ごとに再生検を施行した。61 例が経過観察中に病勢悪化と診断されたが, 即時再生検の際の PSA 値と即時再生検における癌の存在が病勢悪化の独立した予測因子であった。PSA 監視療法を行う際には, 確認のための即時再生検をすべきと結論している。

UCSF の Whitson らは条件を満たす 241 名の PSA 監視療法の前立腺癌患者に対して, PSA 年間増加度と再生検での病勢悪化 (診断後 24 カ月以内, Gleason スコアの上昇あるいは癌容積の増加) の関係について解析した⁴⁾。再生検までの平均期間は 10 カ月で, 病勢悪化は 55 例に認めた。このうち 46 例は Gleason スコアの上昇であった。また全症例の PSA の平均値はこの期間ではほとんど変化がなく, PSA 倍加時間が 3 年未満のものが 1 例のみであった。PSA 経過観察中の再生検は重要であると結論している。

Toronto 大学の Loblaw らは, 450 名の PSA 監視療法症例のうち二次治療を行わなかった 305 例について解析した⁵⁾。305 例の平均観察期間は 6.8 年で, 癌死したものや有症状転移症例は認めなかった。この 305 例では二次治療を考慮するとした基準値を超えたものが, PSA では 14~42%, PSA 倍加時間では 37~50%, PSA 年間増加度とした場合は 42~84%であった。二次治療を開始する基準について, これらを用いた場合不要な治療介入を行う可能性が高く, 信頼性の高い基準を見つめる必要があると報告している。

Erasmus 大学の van den Bergh らは, 国際共同研究として行われている PRIAS (Prostate Cancer Research International : Active Surveillance) study (NTR1718) の開始後 500 症例のデータによる中間報告をしている⁶⁾。この研究では, PSA 倍加時間が 0~3 年, 臨床病期 >T2, 再生検所見で陽性コア数 >2 または Gleason スコア >3+3=6 を示した場合に二次治療を推奨している。同研究で Bul らは, 1 年後の再生検で Gleason スコア ≥ 7 または陽性コア数 ≥ 3 であったものを “高リスク癌へのリスク再分類” と定義して, 登録時の所見や PSA 倍加時間との関係を解析した⁷⁾。1 年後に再生検を行った 757 例において, 163 例 (21.5%) がより高リスクにリスク再分類されたが, 初回の陽性コア数 (2 vs 1) (オッズ比 : 1.8, $p=0.002$), higher PSA density (オッズ比 : 2.1, $p=0.003$), そして再生検時の PSA 倍加時間 <3 年 (オッズ比 : 1.7, $p=0.015$) がこのリスク再分類と相関していた。

このように, 根治療法を前提とした PSA 監視療法における観察期間および観察項目について, 現時点では明らかな共通の定義は得られていない。しかし, 報告されているプログラムの多くは, 3~6 カ月に 1 回の PSA ならびに直腸診によって経過を観察している^{8,9)}。再生検については, 毎年行うとするものが多いが, 初回のみ 6~12 カ月後に行い, その後は 2~3 年後に行うとするものもある。初回生検にはサンプリングエラーがあることも考慮に入れる必要がある³⁾。

PSA 監視療法から二次治療に移行する割合は 14~41%と報告されているが, 癌の進行を確実に検出することは二次治療を開始する上で重要な課題である⁸⁾。癌の進行にあたる病勢悪化を推定する基準として, PSA 倍加時間や PSA 年間増加度などの PSA

kinetics, 定期的な生検における Gleason スコアの上昇, 陽性コアの占拠率や陽性コア数の増加などが用いられている。PSA kinetics については, 必ずしも病勢悪化とは相関しないことから二次治療の指標とすべきでないとの報告^{2,4)}がある一方, PSA 倍加時間 <3 年未満を二次治療の開始基準としたプログラム⁶⁾もあり, 今後のさらなる解析が必要である⁹⁾。生検結果を基準とした場合も, 初回生検のサンプリングエラーを再生検で検出ただけであると解釈した場合は, 病勢悪化ととらえるよりも, 適応基準の条件設定に関わる問題となってくる³⁾。これらの治療開始の指標とは別に, 実際には患者自身の不安や HRQOL, 排尿困難などの良性疾患に伴う症状の増悪などが原因となっている場合がある⁸⁾。現時点では生検所見が最も信頼される病勢悪化の指標とされる。これはまた, 定期的な生検を肯定的に評価する根拠になっている。

参考文献

- 1) Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al. Active surveillance program for prostate cancer : an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2185-90. (Ⅲ)
- 2) Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2810-6. (Ⅲ)
- 3) Adamy A, Yee DS, Matsushita K, et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol.* 2011; 185: 477-82. (Ⅲ)
- 4) Whitson JM, Porten SP, Hilton JF, et al. The relationship between prostate specific antigen change and biopsy progression in patients on active surveillance for prostate cancer. *J Urol.* 2011; 185: 1656-60. (Ⅲ)
- 5) Loblaw A, Zhang L, Lam A, et al. Comparing prostate specific antigen triggers for intervention in men with stable prostate cancer on active surveillance. *J Urol.* 2010; 184: 1942-6. (Ⅲ)
- 6) van den Bergh RC, Vasarainen H, van der Poel HG, et al. Short-term outcomes of the prospective multicentre Prostate Cancer Research International : Active Surveillance' study. *BJU Int.* 2010; 105: 956-62. (Ⅲ)
- 7) Bul M, van den Bergh RC, Rannikko A, et al. Predictors of Unfavourable Repeat Biopsy Results in Men Participating in a Prospective Active Surveillance Program. *Eur Urol.* 2012; 61: 370-7. Epub 2011 Jun 24. (Ⅲ)
- 8) Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer : progress and promise. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 3669-76. (Ⅴ)
- 9) Lawrentschuk N, Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer : an update. *Nat Rev Urol.* 2011; 8: 312-20. (Ⅴ)

CQ3

PSA 監視療法を選択した限局性前立腺癌患者の予後は、他の治療法と比較して差があるか？

推奨グレード

B

期待余命が 10 年以下の低リスク前立腺癌患者では、PSA 監視療法と根治療法の間で予後はほとんど変わらない可能性が高く、PSA 監視療法のよい適応であると考えられる。期待余命が 10~20 年の低リスク前立腺癌患者も、症例をさらに絞れば PSA 監視療法と根治療法で予後に差がない可能性がある。

■ 背景・目的 PSA の普及により発見される早期前立腺癌が急増したが、低リスク前立腺癌で特に生命予後の期待値が長くない場合は PSA 監視療法が治療の有力な選択肢の一つである。一方、積極的治療の導入を遅らせることによって予後に影響が生じる懸念が残されている。この項では、限局性前立腺癌患者における PSA 監視療法と、診断後即時の積極的治療との間で予後に差があるか否かについての検討を行った。

■ 解説 現在のところ、限局性前立腺癌において PSA 監視療法と根治療法を比較した RCT の論文は存在しないが、これに準ずるものとして Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number-4 (SPCG-4) による根治的前立腺全摘除術 (radical prostatectomy ; RP) と待機療法 (watchful waiting ; WW) を比較した RCT がある。この study では、347 名の RP 群 (294 名が実際に RP を施行された) と 348 名の WW 群 (302 名が実際に観察期間中 WW を完遂) を比較しており (観察期間中央値 12.8 年)、65 歳未満では RP 群において全死亡率および前立腺癌特異的死亡率の有意な減少 (相対リスク比 : 前者 0.52, 後者 0.49) を認めるものの、65 歳以上においては全死亡率・前立腺癌特異的死亡率ともに両群間に有意差を認めない結果となった¹⁾。この臨床試験の時代背景は、北欧に PSA 検査が本格的に導入される以前であるため、対象となった前立腺癌患者の 80% 以上が直腸診による診断を契機としており、中間リスク群の患者を 30% 程度含んでいた。また、治療介入された患者の大半は根治的治療ではなくホルモン療法であった。これらを勘案すると、ほとんどの限局性前立腺癌が PSA スクリーニングで検出される現在の前立腺癌患者、特に低リスク患者では、PSA 監視療法選択患者と即時根治療法選択患者の間の生命予後の差はさらに小さくなる可能性がある。

PSA 監視療法と根治療法の予後を比較したその他の研究として Stattin らによるコホート研究がある。この報告では、6,899 名の限局性前立腺癌患者 (Gleason スコア ≤ 7, PSA ≤ 20 ng/mL) にそれぞれ、PSA 監視療法 (2,021 名)、RP (3,399 名) および放射線療法 (1,429 名) が施行され、各群における死亡率についての検討が行われている (観察期間中央値 8.2 年)。この論文では、10 年後の低リスク群における推定累積死亡率はそれぞれ 2.4%、0.4%、1.8% であり、中間リスク群ではそれぞれ 5.2%、3.4%、3.8%

であったため、低リスク群であればPSA監視療法の適応となり得ると結論付けている²⁾。しかしこの研究では、PSA監視療法を受けた群に併存疾患の存在する患者や社会的に低い層が多いという選択バイアスが存在することを十分考慮する必要がある。

また、CooperbergらはPSA監視療法の対象となった患者群のコホート研究で、2007年から2011年までに報告された論文についてのシステマティックレビューを行っている³⁾。いずれも観察期間(中央値)が22~82カ月と比較的短期の調査ではあるが、Toronto大学のKlotzらの報告⁴⁾(450名中5名)とERSPCのvan den Berghらの報告⁵⁾(577名中1名)以外では、全観察期間中に前立腺癌による死亡例を認めず、むしろ疾患非関連死の割合の方が高かった。

上述のレビューで解析された報告の中でも、Klotzらの報告は最も規模の大きいコホート研究の一つで、計450名の患者(内71%がD'Amico分類における低リスク症例)がPSA監視療法の対象となり(観察期間中央値6.8年)、135名にPSA倍加時間<3年、2回目以降の生検における組織学的進行、臨床的進行のいずれかを理由に治療介入がなされた。この報告における推定10年全生存率は68%、疾患特異的推定5年および10年生存率はそれぞれ99.7%および97.2%であった。さらに、全体で30%の患者が高リスク群に再分類され根治療法へと移行したが、この患者群とPSA監視療法継続となった群との間には全生存率に差異がなかったと報告している⁴⁾。いずれの報告でも①PSA監視療法の適応および治療介入について独自の条件を採用している、②観察期間が比較的短く長期の予後についてはデータが得られていない、という問題が存在する。長期予後に関してスウェーデンでWWが実施された前向きコホート研究では、低グレード癌でも診断後15年以降に疾患特異的死亡率が上昇することが報告されている⁶⁾。しかし、この研究では84%の患者が直腸診で異常硬結触知部位の吸引細胞診で診断されていたことを勘案する必要がある。一方で後ろ向きコホート研究ではあるが、米国コネティカット州でのWWコホートでは、15年を超えても疾患特異的死亡率は上昇していなかったとの報告がある⁷⁾。PSA時代以前から施行されてきたWWと比べて、より患者選択基準の厳しくなっている現代の低リスク前立腺癌に対するPSA監視療法においては、WWよりも長期予後が悪化するとは考えにくい。このような背景から、米国のNCCNガイドラインでは、条件を厳格化した超低リスク前立腺癌を定義し、期待余命20年未満の患者ではPSA監視療法を唯一の選択肢としている。現在北米(START trial)および英国(ProtecT trial)にて、根治療法とPSA監視療法のRCTが進行中であり、これらの研究による長期成績の報告が期待される。

参考文献

- 1) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1708-17. (Ⅱ)
- 2) Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, et al : National Prostate Cancer Register (NPCR) of Sweden. Outcomes in localized prostate cancer : National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 950-8. (Ⅲ)

- 3) Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer : progress and promise. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 3669–76. (I)
- 4) Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 126–31. (IV a)
- 5) van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol.* 2009; 55: 1–8. (IV a)
- 6) Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA.* 2004; 291: 2713–9. (IV a)
- 7) Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcome following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 2005; 293: 2095–1. (IV a)

CQ4

PSA 監視療法は、患者の精神面を含めた QOL に影響を及ぼすか？

推奨グレード
B

本邦および欧米での短期・中期の結果から、PSA 監視療法は患者の QOL に大きな影響は及ぼさないことが示されている。

背景・目的 生命予後に与える影響が少ないと考えられる前立腺癌に対して、当面の侵襲的治療を回避する PSA 監視療法の QOL に与える影響はどうか？ 不安などの精神的 QOL を含めて HRQOL に及ぼす影響を検討した。

解説 本邦の PSA 監視療法の前向き研究において、一般的 HRQOL を登録時と 1 年後を比較した報告がある¹⁾。測定ツールとして、最も一般的な The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) を用いて縦断的に評価したものである。これによると、SF-36 で測定した一般的 HRQOL は登録時と 1 年後との比較で有意な変化は見られず、1 年の観察期間では PSA 監視療法施行患者における HRQOL 障害は見られなかったと報告されている。

さらに欧州を中心に世界的に展開されている Prostate cancer Research International Active Surveillance (PRIAS) での報告でも、PSA 監視療法開始から 9 カ月までの不安や気分の落ち込みは低いレベルに抑えられており増大していないことが示されている²⁾。ただし、神経質な性格は抑鬱と関係があることも示されており³⁾、このような点にも注意を払う必要があるだろう。

また、北欧での前立腺全摘除術と待機療法の大規模な RCT である Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number-4 (SPCG-4) におけるサブ解析として、QOL に及ぼす影響についても報告されている⁴⁾。観察期間 4 年間の追跡では、全摘除術群と待機療法群間で性機能、尿失禁、排出困難などいくつかのドメインで多少の QOL の違いが見られたが、平均してこの 2 つの治療法群間での幸福感や主観的 QOL の差はほとんどなかったとしている。しかし、その後に報告された観察期間が 6-8 年の追跡結果⁵⁾では、全摘除術群に比較して待機療法群の QOL が低下していたとも報告されており、長期的な QOL 変化については今後の検討課題である。

QOL 維持の観点からは、PSA 監視療法は前立腺全摘除術後の尿失禁や性機能不全、放射線療法後の腸管関連合併症などがほとんどないという点では優位である。しかし、明らかに癌の存在がわかっているにもかかわらず治療をしていないという不安や、前立腺が無治療で存在することによる尿排出困難などによって、ある程度の QOL 低下は見られることもあり、注意深い長期的な観察が必要である。

参考文献

- 1) Kakehi Y, Kamoto T, Shiraiishi T, et al. Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38: 122-8. (Ⅲ)
- 2) van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. Do anxiety and distress increase during active surveillance for low risk prostate cancer? *J Urol.* 2010; 183: 1786-91. (Ⅲ)
- 3) van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer.* 2009; 115: 3868-78. (Ⅲ)
- 4) Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med.* 2002; 347: 790-6. (Ⅱ)
- 5) Johansson E, Bill-Axelsson A, Holmberg L, et al. Time, symptom burden, androgen deprivation, and self-assessed quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting : the Randomized Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) clinical trial. *Eur Urol.* 2009; 55: 422-30. (Ⅱ)

7. 手術療法

CQ1	前立腺全摘除術が勧められるのは、どのような患者か？	B, C1
CQ2	前立腺全摘除術でリンパ節郭清は必要か？ 必要ならば郭清の範囲は決まっているか？	C1, C1
CQ3	前立腺全摘除術における尿禁制を保つ有効な手技はあるか？ また術後失禁に対する有効な治療法はあるか？	C1, B
CQ4	前立腺全摘除術における性機能を保つ有効な手技はあるか？ また術後性機能障害に対する有効な治療法はあるか？	B, C1, C1
CQ5	腹腔鏡下、ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術は経恥骨後式と手術 適応、治療成績に違いがあるか？	C1
CQ6	経会陰式前立腺全摘除術は経恥骨後式に比較して、どのような利点・ 欠点があるか？	B
CQ7	ミニマム創内視鏡下前立腺全摘除術はどのような利点・欠点があるの か？	C1
CQ8	術後アジュバント療法の適応と方法は確立しているか？	B, B
CQ9	前立腺全摘除術後のPSA再発症例には、どのような救済療法が勧めら れるか？	C1, C1, C1

総論

前立腺全摘除術の治療成績を向上させるには最も再発をきたしにくい病態、つまり PSA 値<10 ng/mL, Gleason スコア7以下, T1c~T2b を満たす症例に対して治療を行えば最もよい成績が得られる¹⁻⁴⁾ことになるが、一方でこのような病態では他の治療法によっても同等の治療効果、あるいはこの一部は PSA 監視療法でもよく、侵襲をとまう前立腺全摘除術は過剰な治療ではないか、という疑問もある。

一方、手術療法は局所治療であるという観点から、完全切除が困難、あるいは完全切除を実施しても遠隔転移をきたす病態も存在する。しかし、このような病態を術前に完全に予想することは困難であり、いわゆる高リスク前立腺癌のすべてに対して手術療法を拒否することはすべきではないと考えられる⁵⁻⁸⁾。

前立腺癌に対する治療法として手術療法を検討する場合に、PSA 非再発に代表される代替エンドポイント以外に、この治療法が本質的にもつ効果も考慮することが必要かとおもわれる。補助療法を実施していない場合では、治療効果判定は他の治療以上に最も厳格であり、術後 PSA 値が低値安定しているということは、ほぼ癌が根治されたといえることができる。しかし、逆にわずかな変動もはっきりするため、これが負担になる側面もある。厳格がゆえに PSA 倍加時間なども検討できることにより、術後の補助療法なども検討可能である。

手術療法の特徴として、経年による副作用の増強ということは、鼠径ヘルニアをのぞき稀である。やはり放射線療法の場合には、晩期合併症としての血尿やタンポナーデといった問題はつねに認識する必要がある。手術療法後に再発した場合、腫瘍の悪性度は手術時とほぼ同等と想定される。ホルモン療法や放射線療法が不成功の場合には、悪性度の上昇が経験される。また、治療が不成功に終わった場合は前立腺からの出血など、局所症状による生活の質 (quality of life; QOL) の低下も問題となる。また一方で、なによりも下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms; LUTS) などの症状改善は、他の治療法と比較して圧倒的に有利になる⁹⁻¹¹⁾。このような点は十分考慮して適応を検討すべきであると考えられる。

骨盤内リンパ節郭清の意義について、従来とは異なり拡大して郭清することによる診断精度の向上につながり¹²⁻¹⁴⁾、さらに治療効果向上につながるのでは、という論文^{15,16)}が散見される。前立腺全摘除術の適応が低リスクに傾くと、拡大リンパ節郭清の意義はなくなる。現在のロボット補助手術や腹腔鏡下手術では、拡大したリンパ節郭清には限界があると思われる。手術を適応する病態によっては注意が必要な点かと思われる。

機能温存については現在、手術技術の向上に伴い安定した治療成績が報告されるようになっており、開放手術と腹腔鏡、あるいはロボット補助手術との違いはないとする報告が多くなっている¹⁷⁾。前立腺全摘除術は手術療法であるがゆえに技術の差が全くないかということ、やはり慣れや経験数により左右されるという側面は否めない。技術を均てん化するという視点に立つと、拡大視野による術野の共有が可能な腹腔鏡下手術や、ミニマム創内視鏡下あるいはロボット手術は、従来の経恥骨後式または経会陰式前立腺

全摘除術の弱点に対して有利に働くかもしれない^{18,19)}。しかし、手術技術についての比較は無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) が実施しにくいこともあり、解釈はやはり判然としない。あくまでその施設でその施設の規準で実施した場合、というバイアスがある。これは、同じ内容の論文を多数集め解析したメタアナリシスを実施したとしても、エビデンスとしてはやはり限界があると思われる。

手術療法を実施して PSA 再発をみとめた場合や、病理結果で明らかに再発のリスクが高い場合に対する補助療法や救済療法については、エビデンスの蓄積がされつつある。救済療法を実施する PSA 値のカットオフ値や、PSA 倍加時間などを考慮した救済療法の方法のすみわけなどが確立しつつある²⁰⁻²²⁾。

参考文献

- 1) Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients : long-term results. *J Urol.* 2004; 172: 910-4. (Ⅲ)
- 2) Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, et al. 25-year prostate cancer control and survival outcomes : a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol.* 2006; 176: 569-74. (Ⅳb)
- 3) Isbarn H, Wanner M, Salomon G, et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int.* 2010; 106: 37-43. (Ⅳb)
- 4) Suardi N, Porter CR, Reuther AM, et al. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer.* 2008; 112: 1254-63. (Ⅳb)
- 5) Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT, et al. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol.* 2006; 176: 564-8. (Ⅳb)
- 6) Gontero P, Marchioro G, Pisani R, et al. Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study. *Eur Urol.* 2007; 51: 922-9. (Ⅳa)
- 7) Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol.* 2008; 53: 253-9. (Ⅵ)
- 8) Micionovic R, Berglund RK, Stephenson AJ, et al. Avoiding androgen deprivation therapy in men with high-risk prostate cancer : the role of radical prostatectomy as initial treatment. *Urology.* 2011; 77: 946-50. (Ⅲ)
- 9) Lepor H, Kaci L. The impact of open radical retropubic prostatectomy on continence and lower urinary tract symptoms : a prospective assessment using validated self-administered outcome instruments. *J Urol.* 2004; 171: 1216-9. (Ⅲ)
- 10) Namiki S, Ishidoya S, Saito S, et al. Natural history of voiding function after radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2006; 68: 142-7. (Ⅲ)
- 11) Slova D, Lepor H. The short-term and long-term effects of radical prostatectomy on lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2007; 178: 2397-400. (Ⅲ)
- 12) Briganti A, Blute ML, Eastham JH, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol.* 2009; 55: 1251-65. (Ⅰ)
- 13) Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2007; 69: 147-51. (Ⅳb)
- 14) Osmonov DK, Wang C, Hoehle J, et al. Extended lymphadenectomy "step by step" in

- patients undergoing radical prostatectomy. *Urology*. 2011; 77: 969–74. (V)
- 15) Bhatta-Dhar N, Reuther AM, Zippe C, et al. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. *Urology*. 2004; 63: 528–31. (IVb)
 - 16) Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2006; 68: 121–5. (IVb)
 - 17) Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy : a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009; 55: 1037–63. (I)
 - 18) Murphy DG, Bjartell A, Ficarra V, et al. Downsides of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy : limitations and complications. *Eur Urol*. 2010; 57: 735–46. (I)
 - 19) Kihara K, Kawakami S, Fujii Y, et al. Gasless single-port access endoscopic surgery in urology : minimum incision endoscopic surgery, MIES. *Int J Urol*. 2009; 16: 791–800. (V)
 - 20) Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy : what is the most appropriate cut point? *J Urol*. 2001; 165: 1146–51. (IVb)
 - 21) Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy : a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3973–8. (IVb)
 - 22) Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol*. 2008; 179: 156–61. (IVb)

CQ1

前立腺全摘除術が勧められるのは、どのような患者か？

推奨グレード
B

期待余命が10年以上であり、PSA値<10 ng/mL、Gleasonスコア7以下、T1c~T2bを満たす症例に推奨される。

推奨グレード
C1

高リスク前立腺癌症例に対しても前立腺全摘除術の適応がある。

■背景・目的 前立腺全摘除術を施行する目的は、癌病巣を摘除することにより完治を目指すことにある。しかし病態によっては完全切除が困難、あるいは局所が完全に切除されても遠隔転移をきたす場合もある。術後PSA値が低値で安定していることは、この治療が成功していると判断されるため、PSA再発をきたしにくい病態に対して前立腺全摘除術を実施しようとすることは理解できる。しかし、あまりに再発しにくい病態のみに適応を限ることは、他の治療法によっても同様の治療成績が期待され、さらにはPSA監視療法の適応になるような病態では、手術療法は過剰な治療となり得る。

一方、前立腺癌に対する手術療法にあっては、手術を行うことによる悪性度の進展や転移の促進といった事象は稀であると考えられる。また鼠径ヘルニアをのぞき、晩期合併症は稀であり、LUTSなどは最も改善させる。また、仮に再発しても前立腺からの出血やタンポナーデなどの症状をきたすことは稀であり、QOL向上には寄与する。

前立腺全摘除術を適応するにあたりPSA再発のみにとらわれず、この手術の適応を検討するための問題点につき検証した。

■解説 PSA再発をきたしにくい病態に前立腺全摘除術を勧めるとすると、後ろ向きではあるが大規模な前立腺全摘除術施行例に対する種々の予後研究¹⁻⁴⁾の結果から、PSA値<10 ng/mL、Gleasonスコア7以下、T1c~T2bが推奨される病態であると考えられる。この基準に該当する症例群の5年および10年PSA非再発率は、それぞれ70~90%および60~80%とされている。

一方、この基準よりPSA再発のリスクが高い症例に対しても、前立腺全摘除術を適応外とする明確な理由は存在しない⁵⁻⁸⁾。これらの病態にあっても手術療法単独で完治する可能性も存在する。高リスク癌症例に対してあえて前立腺全摘除術を選択するに際しては、合併症の頻度を許容範囲内に抑えつつ広範な局所切除を行う高度の外科的技術が要求されるので、十分な経験を有する泌尿器科医により手術は行われるべきである。

PSA 値, Gleason スコア, 臨床病期以外にも, 前立腺全摘除術後の PSA 再発を正確に予測し得る因子として, 生検標本の陽性コア率, 治療前 PSA velocity およびテストステロン値などの有用性が報告されている⁹⁻¹²⁾。また, 最近では古典的な臨床病理学的因子に分子マーカーの情報を加えることにより, 術後 PSA 再発をより正確に予測するためのリスク分類が試みられている¹³⁾。さらに, 患者側因子ばかりではなく, 施設あるいは術者の前立腺全摘除術施行症例数が, PSA 再発に大きく影響することも報告されている^{14,15)}。

前立腺全摘除術を勧める上で, 制癌効果以外にも考慮すべき問題がある。手術侵襲という意味での前立腺全摘除術の安全性は, 既に確立されていると考えられる。また, 術後の尿禁制および性機能に関する問題点については本章 7. 手術療法 CQ3, 4 を参照されたい。この他にも, 最近では前立腺全摘除術を施行することにより LUTS の改善を認めるため, 術前に LUTS を有する症例においては, その点を考慮して前立腺全摘除術の適応を決定するべきとの考えもある¹⁶⁻¹⁸⁾。また, 仮に局所切除が不完全に終わっても, 前立腺が残存していることによる出血や尿閉などの QOL を低下させる状態を回避できるという特徴もある。

限局性あるいは局所浸潤性前立腺癌に対する治療選択の過程で, 放射線療法を中心とした他の治療手段の成績を踏まえ, 前立腺全摘除術の適応は考慮される。しかし, 前立腺全摘除術と他の治療手段を比較した質の高い臨床研究が存在しない以上, 手術適応の決定に他の治療に関わる要因を介在させることは, 厳密には困難である。

いずれにしても, 前立腺全摘除術の適応は, 非常に多岐に及ぶ因子を考慮して決定しなければならない。ここで提示した PSA 値 < 10 ng/mL, Gleason スコア 7 以下, T1c ~ T2b は, あくまで現時点での前立腺全摘除術の理想的な適応基準である。将来的にはリスク分類別に, PSA, Gleason スコア, 臨床病期以外の因子も含めた検討を行い, より実用的な前立腺全摘除術の推奨基準確立に向けた研究の遂行が望まれる。

参考文献

- 1) Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients : long-term results. *J Urol.* 2004; 172: 910-4. (Ⅲ)
- 2) Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, et al. 25-year prostate cancer control and survival outcomes : a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol.* 2006; 176: 569-74. (Ⅳb)
- 3) Isbarn H, Wanner M, Salomon G, et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int.* 2010; 106: 37-43. (Ⅳb)
- 4) Suardi N, Porter CR, Reuther AM, et al. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer.* 2008; 112: 1254-63. (Ⅳb)
- 5) Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT, et al. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol.* 2006; 176: 564-8. (Ⅳb)
- 6) Gontero P, Marchioro G, Pisani R, et al. Is radical prostatectomy feasible in all cases of

- locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study. *Eur Urol.* 2007; 51: 922-9. (IV a)
- 7) Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol.* 2008; 53: 253-9. (VI)
 - 8) Miocinovic R, Berglund RK, Stephenson AJ, et al. Avoiding androgen deprivation therapy in men with high-risk prostate cancer : the role of radical prostatectomy as initial treatment. *Urology.* 2011; 77: 946-50. (III)
 - 9) Patel DA, Presti JC Jr, McNeal JE, et al. Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6157-62. (IV b)
 - 10) Greene KL, Elkin EP, Karapetian A, et al. Prostate biopsy tumor extent but not location predicts recurrence after radical prostatectomy : results from CaPSURE. *J Urol.* 2006; 175: 125-9. (III)
 - 11) Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, et al. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007; 52: 696-701. (III)
 - 12) O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3591-7. (III)
 - 13) Shariat SF, Walz J, Roehrborn CG, et al. External validation of a biomarker-based preoperative nomogram predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1526-31. (III)
 - 14) Vickers AJ, Bianco FJ, Serio AM, et al. The surgical learning curve for prostate cancer control after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 1171-7. (III)
 - 15) Klein EA, Bianco FJ, Serio AM, et al. Surgeon experience is strongly associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy for all preoperative risk categories. *J Urol.* 2008; 179: 2212-6. (III)
 - 16) Lepor H, Kaci L. The impact of open radical retropubic prostatectomy on continence and lower urinary tract symptoms : a prospective assessment using validated self-administered outcome instruments. *J Urol.* 2004; 171: 1216-9. (III)
 - 17) Namiki S, Ishidoya S, Saito S, et al. Natural history of voiding function after radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2006; 68: 142-7. (III)
 - 18) Slova D, Lepor H. The short-term and long-term effects of radical prostatectomy on lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2007; 178: 2397-400. (III)

CQ2

前立腺全摘除術でリンパ節郭清は必要か？ 必要ならば郭清の範囲は決まっているか？

推奨グレード
C1

Staging を目的にリンパ節郭清は必要とされるが、低リスク症例では省略できる可能性がある。

推奨グレード
C1

閉鎖腔領域と外腸骨領域が標準的な郭清範囲であるが、より正確な staging のためには内腸骨および総腸骨領域を含む広範囲な郭清も検討する。

■背景・目的 前立腺全摘除術における骨盤リンパ節郭清（pelvic lymph node dissection；PLND）には、リンパ節転移の有無を病理組織学的に確認する診断的な意義がある。しかし、リンパ節転移陽性率の低い「低リスク群では骨盤リンパ節郭清は必ずしも必要でないのではないか」という議論や、郭清を行う場合の「適切な郭清範囲」についての議論もある。以上の点について、リンパ節転移の検出率、術後の PSA 再発、あるいは生命予後からみた前立腺全摘除術症例における骨盤リンパ節郭清の意義について検証した。

■解説

1. 適応

骨盤リンパ節郭清が最も確実なリンパ節転移の診断方法であることに異論はなく、中間・高リスク群では staging のために骨盤リンパ節郭清は必要と考えられるが、低リスク群においては extended dissection でのリンパ節転移検出率が8%未満と低率であることから、リンパ節転移の頻度が低い低リスク群では骨盤リンパ節郭清を省略しても予後に影響のない症例が相当数存在することが推測される¹⁾。文献的には、PSA 値<10 ng/mL かつ Gleason スコア ≤6 かつ ≤T2 の予後良好な限局性前立腺癌では、骨盤リンパ節郭清が省略できる可能性がある¹⁻⁴⁾。しかし、低リスク群においても骨盤リンパ節郭清の有無が PSA 再発の危険因子のひとつになっていることを指摘した報告⁵⁾や、pN0 症例でも郭清したリンパ節個数の多い群では PSA 再発が少ないとする報告⁶⁾もあり、低リスク群における骨盤リンパ節郭清の要否については、RCT による評価がなされておらず、最終的な結論は得られていないのが現状である。

一方、リンパ節転移陽性例では前立腺全摘除術後の PSA 再発が高率にみられるため、術前の PSA 値や生検所見からリンパ節転移のリスクを予測しておくことも必要であり、ノモグラムやテーブルによって骨盤リンパ節郭清が必要な候補を求める方法も検討されている^{1,7,8)}。しかし、PSA 値や生検所見だけでリスクを層別化しても、必ずしもすべて

の患者が同等のリスクを有しているとは限らない。また、これらのノモグラムもその作成基盤となっている症例は limited dissection や高齢者を対象とした海外のデータによるため、extended dissection や若年層患者を対象とした場合には利用できず、直ちに日本人に当てはめることもできないため、骨盤リンパ節郭清の要否を現在のノモグラムやテーブルで判断することは困難である。ただし、2008年には日本人のデータによる Japan PC Table⁹⁾が提示され、術前 PSA 値、Gleason スコアおよび臨床病期からリンパ節転移の確率が術前予測できるようになり、今後の前向き試験による評価が期待される。

2. 郭清範囲と合併症ならびに術式

骨盤リンパ節の郭清範囲は文献により微妙に異なっているが、郭清範囲を広げれば郭清されるリンパ節個数は増加し、一般的に extended dissection では limited dissection より正確な staging ができるとする報告が多い^{1,10-12)}。領域を統一して施行した限局性癌 106 例のうち、転移を認めた 15 症例における郭清領域別の転移陽性率は、閉鎖腔 26.5%、外腸骨 26.5%、内腸骨 20%、総腸骨 13%、仙骨 7%、前坐骨 7%であったとの報告があり¹¹⁾、閉鎖腔と外腸骨領域は最も陽性率が高く郭清が必須な領域と考えられる。しかし、それ以外の領域にもリンパ節転移は認められるので、これを正確に予想することが困難である。したがってリンパ節郭清の目的をリンパ節転移の範囲を診断するという点に重きを置くと extended dissection の方が正確であり、中間・高リスク群では extended dissection が推奨される。また、合併症については extended dissection では limited dissection に比べて術後合併症の発生率が高くなり、特にリンパ嚢腫の発生が高率になるとの報告もみられるが、郭清範囲と合併症の発生率については必ずしも両者の関連を示す文献ばかりではない¹⁾。

経恥骨後式と経会陰式による開放手術、あるいは腹腔鏡やロボット補助による内視鏡手術など、術式によって骨盤リンパ節郭清の施行頻度は大きく異なる^{13,14)}。現時点では、腹腔鏡やロボット補助手術におけるリンパ節郭清自体の施行率が低く、術式による骨盤リンパ節転移の診断成績の評価は未熟である。

3. 予後向上効果

転移したリンパ節を郭清することは予後の向上につながるかという疑問がある。PSA 再発に関して骨盤リンパ節郭清の有無は独立した予後規定因子ではないとの報告や²⁾、SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Program のデータベースを多変量解析した結果では、extended dissection が長期観察における癌特異的死亡のリスク低下と関連することを指摘する報告もある¹⁵⁾。しかしながら、これまでの後ろ向き解析の報告では研究の目的や対象、あるいは手術方法が様々であり、骨盤リンパ節郭清を施行することで予後全般が改善するかについては、前向き研究による直接的な評価がなく明確なエビデンスはない¹⁾。

参考文献

- 1) Briganti A, Blute ML, Eastham JH, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer.

- Eur Urol. 2009; 55: 1251–65. (I)
- 2) Bhatta-Dhar N, Reuther AM, Zippe C, et al. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. *Urology*. 2004; 63: 528–31. (IVb)
 - 3) Weight CJ, Reuther AM, Gunn PW, et al. Limited pelvic lymph node dissection does not improve biochemical relapse-free survival at 10 years after radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer. *Urology*. 2008; 71: 141–5. (IVb)
 - 4) Berglund RK, Sadetsky N, DuChane J, et al. Limited pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy does not affect 5-year failure rates for low, intermediate and high risk prostate cancer : results from CaPSURE. *J Urol*. 2007; 177: 526–29. (IVb)
 - 5) Naselli A, Andreatta R, Introini C, et al. Omission of lymphadenectomy in low risk prostate cancer. *Anticancer Res*. 2007; 27: 4451–6. (IVb)
 - 6) Schiavina R, Bertaccini A, Franceschelli A, et al. The impact of the extent of lymph-node dissection on biochemical relapse after radical prostatectomy in node-negative patients. *Anticancer Res*. 2010; 30: 2297–302. (IVb)
 - 7) Briganti A, Karakiewicz PI, Chun FK, et al. Percentage of positive biopsy cores can improve the ability to predict lymph node invasion in patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol*. 2007; 51: 1573–81. (IVb)
 - 8) Touijer K, Secin FP, Cronin AM, et al. Oncologic outcome after laparoscopic radical prostatectomy : 10 years of experience. *Eur Urol*. 2009; 55: 1014–9. (IVa)
 - 9) Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa K, et al; Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigators. Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology Consensus on Gleason grading : data from the Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer. *J Urol*. 2008; 180: 904–10. (IVa)
 - 10) Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2007; 69: 147–51. (IVb)
 - 11) Osmonov DK, Wang C, Hoenle J, et al. Extended lymphadenectomy “step by step” in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology*. 2011; 77: 969–74. (V)
 - 12) Eden CG, Arora A, Rouse P. Extended vs standard pelvic lymphadenectomy during laparoscopic radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer. *BJU Int*. 2010; 106: 537–42. (IVa)
 - 13) Janoff DM, Parra RO. Contemporary appraisal of radical perineal prostatectomy. *J Urol*. 2005; 173: 1863–70. (V)
 - 14) Cooperberg MR, Kane CJ, Cowan JE, et al. Adequacy of lymphadenectomy among men undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2010; 105: 88–92. (III)
 - 15) Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2006; 68: 121–5. (IVb)

CQ3

前立腺全摘除術における尿禁制を保つ有効な手技はあるか？ また術後失禁に対する有効な治療法はあるか？

推奨グレード
C1

尿禁制を保つために神経温存ならびに尿道括約筋の温存が推奨される。

推奨グレード
B

術後失禁の治療として骨盤底筋体操，電気刺激療法，および人工尿道括約筋は有効とされている。

■ 背景・目的 前立腺全摘除術後の尿失禁は，性機能障害とならび QOL を低下させる重要な合併症である。尿失禁の定義，評価時期，研究対象，手術手技が報告により異なり，評価には注意を要するが，近年の術後尿禁制の回復率はおよそ 60～98% と報告されている¹⁻³⁾。尿禁制回復のために行われた試みを検証する。

■ 解説

1. 手術手技による術後尿失禁の予防

前立腺全摘除術において尿道括約筋をなるべく温存することが尿禁制に向上するかどうかに関して，機能的尿道長と術後の尿禁制獲得は有意に相関するとの報告や⁴⁾，術中に十分な長さの尿道括約筋を残すような尿道温存手技で早期に尿禁制回復が得られたとの報告がなされている^{5,6)}。このようなことから尿道括約筋の温存を心がけることは良好な尿禁制につながると考えられる。

一方，外尿道括約筋へは後背側から骨盤神経および陰部神経から分枝が入っているという解剖学的所見が近年明らかになり⁷⁾，これまで術後勃起機能のために行われていた神経温存前立腺摘除術の尿禁制への影響が注目されてきた。現在でも，神経温存手術は術後尿失禁を減らすとする報告⁸⁻¹⁴⁾と，関係がないとする報告^{3,12)}の両方の見解が存在し論議されている。相違する見解が生じた理由としては，尿失禁の定義や評価時期の違い¹⁰⁾や，術者の主観による神経温存側の判断と実際の機能的温存側の誤差¹¹⁾などが考えられている。将来的にきちんとデザインされた RCT が待たれる。

尿禁制回復への有効性について報告されている手技として，膀胱頸部温存¹²⁾，膀胱尿道吻合部の後壁補強¹³⁾，恥骨前立腺靭帯温存¹⁴⁾があるがエビデンスレベルは確立していない。

2. 術後尿失禁に対する治療

術後尿失禁を改善させるいくつかの治療法について検証した。

最も簡便な方法として骨盤底筋体操が挙げられる。行動療法の効果をみる前向き RCT

において、骨盤底筋体操を含む行動療法の有効性が報告されている¹⁵⁾。また、骨盤底筋体操の開始時期については、術前早期からの開始が尿禁制回復を早めるとする報告¹⁶⁾があり、骨盤底筋体操は尿禁制回復効果があると判断される。さらに、骨盤底筋体操に併用する肛門電極を用いた電気刺激療法の効果をみる RCT から、電気刺激療法の有効性が報告¹⁷⁾されている。

抗コリン薬を中心とする薬物療法に関しては、排尿筋過活動による切迫性尿失禁に対しては有効性が期待されるが、尿道括約筋の術中損傷に起因する尿失禁に対する明確な薬物療法は確立されていない。

非観血的療法を続けてもなお重篤な尿失禁の場合には、尿道スリングあるいは人工尿道括約筋 (AMS-800) といった観血的療法を考慮する¹⁸⁾。尿道スリングは、人工尿道括約筋よりも成績は劣るが、手術侵襲とコスト面で人工尿道括約筋より優れており、軽症～中等症例が対象となる¹⁹⁾。人工尿道括約筋は、国外では術後尿失禁に対する治療のいわゆる ‘Gold standard’ と認められている²⁰⁾。人工尿道括約筋の適応は、スリング手術無効例、放射線療法後症例などを含む広い範囲にわたり²¹⁻²³⁾、80%以上の成功率が報告されている¹⁹⁾。本邦でも 2012 年度の診療報酬改定で、「人工括約筋を用いた尿失禁手術」が 2012 年 4 月から保険取載された。

参考文献

- 1) Treiyer A, Anheuser P, Butow Z, et al. A single center prospective study : prediction of postoperative general quality of life, potency and continence after radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2011; 185: 1681-5. (IV a)
- 2) Patel VR, Tully AS, Holmes R, et al. Robotic radical prostatectomy in the community setting—the learning curve and beyond : initial 200 cases. *J Urol.* 2005; 174: 269-72. (IV a)
- 3) Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, et al. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol.* 2004; 172: 2227-31. (IV a)
- 4) Hammerer P, Huland H. Urodynamic evaluation of changes in urinary control after radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1997; 157: 233-6. (V)
- 5) van Randenborgh H, Paul R, Kubler H, et al. Improved urinary continence after radical retropubic prostatectomy with preparation of a long, partially intraprostatic portion of the membranous urethra : an analysis of 1013 consecutive cases. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004; 7: 253-7. (III)
- 6) Schlomm T, Heinzer H, Steuber T, et al. Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2011; 60: 320-9. (III)
- 7) Hollabaugh RS Jr, Dmochowski RR, Kneib TG, et al. Preservation of putative continence nerves during radical retropubic prostatectomy leads to more rapid return of urinary continence. *Urology.* 1998; 51: 960-7. (III)
- 8) Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol.* 1996; 156: 1707-13. (IV b)
- 9) Sacco E, Prayer-Galetti T, Pinto F, et al. Urinary incontinence after radical prostatectomy : incidence by definition, risk factors and temporal trend in a large series with a long-term follow-up. *BJU Int.* 2006; 97: 1234-41. (IV a)
- 10) Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, et al. Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy. *J Urol.* 2000; 164: 744-8. (IV a)

- 11) Kaiho Y, Nakagawa H, Ikeda Y, et al. Intraoperative electrophysiological confirmation of urinary continence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005; 173: 1139-42. (V)
- 12) Gacci M, Carini M, Simonato A, et al. Factors predicting continence recovery 1 month after radical prostatectomy : Results of a multicenter survey. *Int J Urol*. 2011; 18: 700-8. (IVa)
- 13) Rocco F, Carmignani L, Acquati P, et al. Early continence recovery after open radical prostatectomy with restoration of the posterior aspect of the rhabdosphincter. *Eur Urol*. 2007; 52: 376-83. (III)
- 14) Stolzenburg JU, Liatsikos EN, Rabenalt R, et al. Nerve sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy--effect of puboprostatic ligament preservation on early continence and positive margins. *Eur Urol*. 2006; 49: 103-11 ; discussion 111-2. (III)
- 15) Goode PS, Burgio KL, Johnson TM 2nd, et al. Behavioral therapy with or without biofeedback and pelvic floor electrical stimulation for persistent postprostatectomy incontinence : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305: 151-9. (II)
- 16) Centemero A, Rigatti L, Giraud D, et al. Preoperative pelvic floor muscle exercise for early continence after radical prostatectomy : a randomised controlled study. *Eur Urol*. 2010; 57: 1039-43. (II)
- 17) Yamanishi T, Mizuno T, Watanabe M, et al. Randomized, placebo controlled study of electrical stimulation with pelvic floor muscle training for severe urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2010; 184: 2007-12. (II)
- 18) Comiter CV. Surgery Insight : surgical management of postprostatectomy incontinence--the artificial urinary sphincter and male sling. *Nat Clin Pract Urol*. 2007; 4: 615-24. (VI)
- 19) Comiter CV. Male incontinence surgery in the 21st century : past, present, and future. *Curr Opin Urol*. 2010; 20: 302-8. (VI)
- 20) Wilson LC, Gilling PJ. Post-prostatectomy urinary incontinence : a review of surgical treatment options. *BJU Int*. 2011; 107: 7-10. (VI)
- 21) Kim SP, Sarmast Z, Daignault S, et al. Long-term durability and functional outcomes among patients with artificial urinary sphincters : a 10-year retrospective review from the University of Michigan. *J Urol*. 2008; 179: 1912-6. (V)
- 22) Lai HH, Hsu EI, Teh BS, et al. 13 years of experience with artificial urinary sphincter implantation at Baylor College of Medicine. *J Urol*. 2007; 177: 1021-5. (IVb)
- 23) Imamoglu MA, Tuygun C, Bakirtas H, et al. The comparison of artificial urinary sphincter implantation and endourethral macroplastique injection for the treatment of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol*. 2005; 47: 209-13. (II)

CQ4

前立腺全摘除術における性機能を保つ有効な手技はあるか？ また術後性機能障害に対する有効な治療法はあるか？

推奨グレード

B

勃起機能を保つため、術中の神経温存手術が推奨される。

推奨グレード

C1

勃起機能を保つため、前立腺被膜下神経温存術を検討してもよい。

推奨グレード

C1

術後のPDE5阻害薬内服による陰莖リハビリテーションを検討してもよい。

■ 背景・目的 前立腺全摘除術後の勃起障害 (erectile dysfunction : ED) は QOL を低下させる重要な合併症である。術後勃起機能温存を目的とした試みは、古くは 1980 年代の Walsh ら¹⁾が提唱した神経温存術式に始まるが、1990 年代の症例を対象に行われた大規模追跡調査で術後 ED からの回復率は 30% に至らなかった²⁾。その後、手技の改良などにより良好な成績が報告されて現在に至る。一方、2000 年代に報告された本邦の成績では、経会陰式前立腺全摘除術 194 症例の 5 年後の UCLA-PCI 性機能スコアは術前の 32%³⁾で、別の報告では経恥骨後式前立腺全摘除術 143 症例で 5 年後に性機能が完全回復できた症例は 34%⁴⁾であり、本邦においても術後 ED は重要な課題である。これまで術後性機能障害改善のために行われた試みを検証した。

■ 解説

1. 神経温存手術

Walsh と Donker¹⁾が 1980 年代に提唱した前立腺後外側の神経血管束 (neurovascular bundle ; NVB) を温存する神経温存前立腺摘除術が広く行われるようになり、NVB 非温存よりは NVB 温存手術が、さらには片側温存よりは両側温存手術が術後性機能の回復に寄与することが明らかになった³⁻⁵⁾。しかし、神経温存を試みたすべての症例が満足な勃起機能を回復できたわけでない²⁻⁴⁾。近年、より多くの海綿体神経線維を温存するため、神経線維を含む前立腺周囲の筋膜をより前方・正中から剥離する、いわゆる 'Veil of Aphrodite technique' とよばれる術式が導入され良好な成績が報告されている⁶⁻⁸⁾。この方法が従来からの神経血管束を温存する手術と比較して良好とするエビデンスはまだ確立していないが、術後 1 年目に 71% の症例が術後 ED から回復したとの報告があり⁷⁾、今後有望な方法と考えられる。

2. 陰茎リハビリテーション

陰茎海綿体の線維化予防を目的とした陰茎リハビリテーションが、勃起機能回復に有効ではと注目されている。

陰圧式補助器具は、陰茎周囲の陰圧により勃起状態を誘発し陰茎海綿体を酸素化し、定期的な使用により陰茎海綿体の線維化を予防する。2006年に前向きRCTで早期の勃起機能回復への陰圧式勃起補助具の有効性が報告されている⁹⁾。

プロスタグランジン E1 (PGE1) は強力な血管平滑筋弛緩作用を持ち、神経温存の有無に関わらず直接平滑筋に作用して勃起を誘発する。PGE1 陰茎海綿体注射療法は1997年に報告された最初の陰茎リハビリテーションで用いられた方法¹⁰⁾、定期的な陰茎海綿体の酸素化による術後性機能の回復を証明した。最近ではPGE1尿道注入療法が用いられ、良好な成績が報告されている¹¹⁾が、本邦では陰茎リハビリテーションを目的としたPGE1療法は、陰茎海綿体注射および尿道注入療法とともに保険適用がない。

一方、phosphodiesterase type 5 (PDE5) 阻害薬は、動物実験で陰茎海綿体組織の保護作用を持つことが判明し、臨床ではいくつかのRCTの結果から術後EDに有効であるとのエビデンスが順調に蓄積されていた¹²⁻¹⁴⁾。しかし、2008年に行われた最大規模の多施設二重盲検RCTで、PDE5阻害薬連日内服の効果は証明されず¹⁵⁾、ヒトにおける効果はいまのところ不明との位置付けになっている。それでも、2010年に2つのRCTでPDE5阻害薬の有効性が報告されており^{11,16)}、現在でもPDE5阻害薬は陰茎リハビリテーションの第1選択法として注目されている¹⁷⁾。

以上、陰茎リハビリテーションが術後EDからの回復に貢献する重要なプログラムであるとの報告は多数存在するが、その開始時期や期間、薬剤の種類、量、投与方法などは決まっておらず、今後の課題である。

参考文献

- 1) Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy : insight into etiology and prevention. J Urol. 1982; 128: 492-7. (V)
- 2) Penson DF, McLerran D, Feng Z, et al. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy : results from the prostate cancer outcomes study. J Urol. 2005; 173: 1701-5. (IVa)
- 3) Inoue S, Shiina H, Hiraoka T, et al. Five-year longitudinal effect of radical perineal prostatectomy on health-related quality of life in Japanese men, using general and disease-specific measures. BJU Int. 2009; 104: 1077-84. (IVa)
- 4) Namiki S, Ishidoya S, Ito A, et al. Quality of life after radical prostatectomy in Japanese men : a 5-Year follow up study. Int J Urol. 2009; 16: 75-81. (IVa)
- 5) Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, et al. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol. 2004; 172: 2227-31. (IVa)
- 6) Montorsi F, Salonia A, Suardi N, et al. Improving the preservation of the urethral sphincter and neurovascular bundles during open radical retropubic prostatectomy. Eur Urol. 2005; 48: 938-45. (V)
- 7) Kaul S, Saveria A, Badani K, et al. Functional outcomes and oncological efficacy of Vattikuti Institute prostatectomy with Veil of Aphrodite nerve-sparing : an analysis of 154

- consecutive patients. *BJU Int.* 2006; 97: 467–72. (IVb)
- 8) Savera AT, Kaul S, Badani K, et al. Robotic radical prostatectomy with the “Veil of Aphrodite” technique : histologic evidence of enhanced nerve sparing. *Eur Urol.* 2006; 49: 1065–73 ; discussion 1073–4. (III)
 - 9) Raina R, Agarwal A, Ausmundson S, et al. Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function. *Int J Impot Res.* 2006; 18: 77–81. (II)
 - 10) Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil : results of a prospective, randomized trial. *J Urol.* 1997; 158: 1408–10. (II)
 - 11) McCullough AR, Hellstrom WG, Wang R, et al. Recovery of erectile function after nerve sparing radical prostatectomy and penile rehabilitation with nightly intraurethral alprostadil versus sildenafil citrate. *J Urol.* 2010; 183: 2451–6. (II)
 - 12) Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res.* 2008; 20: 479–86. (II)
 - 13) Nehra A, Grantmyre J, Nadel A, et al. Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol.* 2005; 173: 2067–71. (II)
 - 14) Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy : a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* 2004; 172: 1036–41. (II)
 - 15) Montorsi F, Brock G, Lee J, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008; 54: 924–31. (I)
 - 16) Pace G, Del Rosso A, Vicentini C. Penile rehabilitation therapy following radical prostatectomy. *Disabil Rehabil.* 2010; 32: 1204–8. (II)
 - 17) Lopor H, McCullough A, Engel JD. Renewing intimacy : advances in treating erectile dysfunction postprostatectomy. *Rev Urol.* 2008; 10: 245–53. (VI)

CQ5

腹腔鏡下，ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術は経恥骨後式と手術適応，治療成績に違いがあるか？推奨グレード
C1

腹腔鏡下，ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術は経恥骨後式と手術適応に差はなく，同等の制癌効果，術後尿禁制の回復，ならびに術後性功能回復が得られる。また，経恥骨後式と比較して低侵襲である。

■背景・目的 1998年フランスで新しく開発された腹腔鏡下前立腺全摘除術 (laparoscopic radical prostatectomy ; LRP) は，翌1999年末には本邦でも開始された。当初，狭い骨盤腔最深部に腹腔鏡を挿入して得られる拡大視野下の手術は，前立腺全摘除術に大きな福音をもたらすことが期待された。しかし，腹腔鏡下の膀胱頸部離断，神経血管束温存，前立腺尖部離断，膀胱尿道吻合等の手技の learning curve は，決して急峻とはいえなかった。したがって，初期の報告では，開放手術に比べて出血量は少ないものの手術時間が長い，前立腺尖部や近位端での切除断端陽性率 (positive surgical margin rates ; PSM rates) が高い，尿禁制の回復が遅いといった内容が多く見られた。こうした状況の中で，da Vinciによるロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術 (robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy ; RALP or RARP) が2000年に登場した。RALPはLRPの経験の有無にかかわらず急峻な learning curve が期待できるとされ，以後急速に，欧米のみならず韓国，台湾といった東アジアにも広がり，2006年ようやく本邦でも導入された。現在，LRP，RALPともに開発後10年以上を経過し，長く標準術式として行われてきた経恥骨後式前立腺全摘除術 (radical retropubic prostatectomy ; RRP) と対等に比較できる経験が蓄積されてきたといえる。LRP，RALPをRRPと比較し，その利点，欠点を検証する。

■解説**1. 制癌効果**

PSA非再発率を指標とした制癌効果は，組織学的病期，悪性度，切除断端陽性率で階層化してみてもRALPとRRPとで術式による差はないとされており¹⁻³⁾，LRPもやはり差がない²⁾。切除断端陽性率のみを指標とした場合でもRALPとRRPで差がないとするものが多く^{1,3,4)}，LRPを含めてもやはり差がないとするものがある²⁾。一方で，RRPの方がRALPより切除断端陽性率が高いとする報告もある^{5,6,7)}が，RRP群の方がPSA，clinical stage，Gleasonスコアからみて高リスクの傾向があったことが要因としている報告もある⁶⁾。しかし，2008年1月までのFicarraらによる大規模なレビューでもRALP，LRPはRRPと同等の切除断端陽性率であったとし，これらの報告の結果を支持している⁸⁾。

このようにRALPの制癌効果についての報告は決してRRPのそれに劣るものではないが、ロボットを用いた新規の手技であり、技術的側面からも評価する必要がある。2001年からのRALPに関する412編の論文から68編を選び評価したレビュー⁹⁾で、手術時間としてのlearning curveは約20例で一応のレベルに到達できるものの、切除断端をコントロールするには80例以上の経験が必要と述べられている。また、リンパ節郭清については、RRPの方が多くのリンパ節が郭清できるとする報告¹⁰⁾、同等とする報告¹¹⁾などが見られる。しかし、多くの報告においてRALPの方が臨床的に低リスク群に属する症例が多く、郭清の範囲、適応の問題が含まれている。

RALP, LRP, RRPの制癌効果の比較では、適応する病態により当然治療成績は異なるため、質の高いRCTがない現状では両者の単純な比較は困難である。

2. 手術侵襲

手術侵襲について、手術時間はRRPの方がRALPより短い^{4,12,13)}が、出血量、輸血の有無についてはRALPの方が少ない^{4,12-14)}。また、RRPとLRPの比較では手術時間はRRPが短いものの、出血量、輸血はやはりLRPで少ない⁸⁾。術中の侵襲について、IL-6, CRP, 乳酸値を測定した報告があり、これらの上昇はRALPでRRPよりも低く、RALPはRRPに比較して組織障害が少ないとしている¹⁵⁾。

周術期合併症の頻度についてはRALPで低いとする報告もあるが¹⁶⁾、同等とする報告が多い^{4,17)}。入院期間はRALPで短いとするものが多い^{12,13,18,19)}が、RRP, RALPそれぞれの94.3%, 97.5%が術翌日退院し、再入院率もそれぞれ7%, 5%で差がないとする報告²⁰⁾もある。しかし、患者集団に差があるかも知れないがRALPの方が早く職場復帰しているとする報告もあり¹⁹⁾、やはりRALPの方が手術侵襲は小さいと考えられる。カテーテル留置期間は、やはりRRPに比べてLRP⁸⁾、RALP¹²⁾で短い。コストに関して、RALPでは入院期間は短いものの装置のランニングコストが手術コストに加算されるため、治療のコストはRALP>LRP>RRPの順となる²¹⁾。しかし、仕事への復帰はRALPで早く、トータルとしての社会的コストの計算は単純ではない¹⁹⁾。

3. 術後QOL

bladder neck contracture (BNC)は稀な術後合併症ではあるが、術後のQOLを大きく低下させる。腹腔鏡の拡大視野下での膀胱尿道吻合や少ない出血量が利点となっているのか²²⁾、RALPの方が頻度は低い^{17,18,22)}。

術後尿禁制の回復について、術後早期にはRRPよりRALPが勝るとする報告も散見される^{4,12,16)}が、術後12カ月ではともに90%前後と大きな差はない^{4,12,13,16)}。

術後勃起機能の回復については、術後早期からRRPよりRALPが勝るとする報告^{12,16)}があり、さらに12カ月においてもRALP(60~80%)がRRP(40~50%)に勝るとする報告がある^{4,12,16)}。しかし、ともに70%あまりで変わらないとする報告¹³⁾もある。また、RALPにおいては様々な神経温存術式が試みられている²³⁾が、RCTの報告はない。

先のFicarraらの大規模レビューは、術後尿禁制の回復ならびに勃起機能の回復に関してはRALP, LRP, RRPは同等としながらも、RALPのRRPに対する優位を示す報告もあると述べている⁸⁾。

術後早期のQOLに関するSF-12, version 2を用いた報告では, Physical Component Scoresは術後1~6週の間RRPよりRALPで有意に高く, 5~6週でbase lineに戻ったが, RRPでは6~7週要したとしている。しかし, Mental Component Scoresでは両者に差を認めていない²⁴⁾。

LRPとRALPを比較した報告が2編あり, いずれも手術時間, 出血量, 輸血の有無, 合併症, 入院期間, カテーテル留置期間, 切除断端陽性率において差を認めなかったとしており^{25,26)}, 十分な経験を積めばLRPにおいてもRALPと同等の成績が得られることを示している。

参考文献

- 1) Barocas DA, Salem S, Kordan Y, et al. Robotic assisted laparoscopic prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer : comparison of short-term biochemical recurrence-free survival. *J Urol.* 2010; 183: 990-6. (IVa)
- 2) Drouin SJ, Vaessen C, Hupertan V, et al. Comparison of mid-term carcinologic control obtained after open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy for localized prostate cancer. *World J Urol.* 2009; 27: 599-605. (IVb)
- 3) Schroeck FR, Sun L, Freedland SJ, et al. Comparison of prostate-specific antigen recurrence-free survival in a contemporary cohort of patients undergoing either radical retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2008; 102: 28-32. (IVa)
- 4) Ficarra V, Novara G, Fracalanza S, et al. A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution. *BJU Int.* 2009; 104: 534-9. (III)
- 5) Williams SB, Chen MH, D'Amico AV, et al. Radical retropubic prostatectomy and robotic-assisted laparoscopic prostatectomy : likelihood of positive surgical margin (s). *Urology.* 2010; 76: 1097-101. (IVb)
- 6) Smith JA Jr, Chan RC, Chang SS, et al. A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. *J Urol.* 2007; 178: 2385-9 ; discussion 2389-90. (IVb)
- 7) Chan RC, Barocas DA, Chang SS, et al. Effect of a large prostate gland on open and robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2008; 101: 1140-4. (IVb)
- 8) Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy : a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009; 55: 1037-63. (I)
- 9) Murphy DG, Bjartell A, Ficarra V, et al. Downsides of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy : limitations and complications. *Eur Urol.* 2010; 57: 735-46. (I)
- 10) Lallas CD, Pe ML, Thumar AB, et al. Comparison of lymph node yield in robot-assisted laparoscopic prostatectomy with that in open radical retropubic prostatectomy. *BJU Int.* 2011; 107: 1136-40. (IVb)
- 11) Cooperberg MR, Kane CJ, Cowan JE, et al. Adequacy of lymphadenectomy among men undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2010; 105: 88-92. (IVb)
- 12) Rocco B, Matei DV, Melegari S, et al. Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre : a matched-pair analysis. *BJU Int.* 2009; 104: 991-5. (IVa)
- 13) Hakimi AA, Blitstein J, Feder M, et al. Direct comparison of surgical and functional outcomes of robotic-assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy : single-sur-

- geon experience. *Urology*. 2009; 73: 119-23. (IVb)
- 14) Kordan Y, Barocas DA, Altamar HO, et al. Comparison of transfusion requirements between open and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2010; 106: 1036-40. (IVb)
 - 15) Fracalanza S, Ficarra V, Cavalleri S, et al. Is robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy less invasive than retropubic radical prostatectomy? Results from a prospective, unrandomized, comparative study. *BJU Int*. 2008; 101: 1145-9. (III)
 - 16) Di Pierro GB, Baumeister P, Stucki P, et al. A prospective trial comparing consecutive series of open retropubic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a centre with a limited caseload. *Eur Urol*. 2011; 59: 1-6. (IVa)
 - 17) Breyer BN, Davis CB, Cowan JE, et al. Incidence of bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic and open radical prostatectomy. *BJU Int*. 2010; 106: 1734-8. (IVa)
 - 18) Lowrance WT, Elkin EB, Jacks LM, et al. Comparative effectiveness of prostate cancer surgical treatments : a population based analysis of postoperative outcomes. *J Urol*. 2010; 183: 1366-72. (IVb)
 - 19) Hohwü L, Akre O, Pedersen KV, et al. Open retropubic prostatectomy versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy : a comparison of length of sick leave. *Scand J Urol Nephrol*. 2009; 43: 259-64. (IVb)
 - 20) Nelson B, Kaufman M, Broughton G, et al. Comparison of length of hospital stay between radical retropubic prostatectomy and robotic assisted laparoscopic prostatectomy. *J Urol*. 2007; 177: 929-31. (IVa)
 - 21) Bolenz C, Gupta A, Hotze T, et al. Cost comparison of robotic, laparoscopic, and open radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2010; 57: 453-8. (V)
 - 22) Msezane LP, Reynolds WS, Gofrit ON, et al. Bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy : evaluation of incidence and risk factors and impact on urinary function. *J Endourol*. 2008; 22: 377-83. (IVb)
 - 23) Chauhan S, Coelho RF, Rocco B, et al. Techniques of nerve-sparing and potency outcomes following robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2010; 36: 259-72. (V)
 - 24) Miller J, Smith A, Kouba E, et al. Prospective evaluation of short-term impact and recovery of health related quality of life in men undergoing robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy versus open radical prostatectomy. *J Urol*. 2007; 178: 854-8 ; discussion 859. (IVb)
 - 25) Joseph JV, Vicente I, Madeb R, et al. Robot-assisted vs pure laparoscopic radical prostatectomy : are there any differences? *BJU Int*. 2005; 96: 39-42. (IVb)
 - 26) Rozet F, Jaffe J, Braud G, et al. A direct comparison of robotic assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy : a single institution experience. *J Urol*. 2007; 178: 478-82. (IVb)

CQ6

経会陰式前立腺全摘除術は経恥骨後式に比較して、どのような利点・欠点があるか？

推奨グレード
B

出血量や術後疼痛は少ないが、同一術野から骨盤リンパ節郭清ができない欠点がある。このため、経会陰式は骨盤リンパ節転移の可能性が低い患者に推奨される。

■背景・目的 本邦における開放手術の標準的アプローチは経恥骨後式であるが、前立腺に近い会陰部の小切開で前立腺を摘除できる経会陰式も、低侵襲を目指して一部の施設で行われている。経会陰式は本当に低侵襲で治療成績は良好なのか、経恥骨後式に比較した経会陰式の利点と欠点を検証した。

■解説 前立腺全摘除術の歴史の中で経会陰式はもっとも古い術式であるが、経恥骨後式の登場とともに姿をひそめ、最近の腹腔鏡手術やロボット支援手術の普及によって手術数はさらに低下、2007年には前立腺全摘除術に占める経会陰式の割合は米国で2%未満^{1,2)}となっている。経会陰式の経験を持つ泌尿器科医は、経会陰式を行わない主な理由として上司の好み、視野が狭い、手術が難しいことを挙げている³⁾。

実際の普及率とは別に、術式として経会陰式と経恥骨後式はどちらが優れているのか、どちらが低侵襲で高い治療成績を達成できるのかについては、これまで2つのRCT結果が報告されているが、いずれも小規模なため確固たる証拠とはいえない。ここでは、経恥骨後式に比較した経会陰式の利点・欠点について、ある程度の普遍性を持つエビデンスを以下にまとめた。

1. 少ない出血と軽い術後疼痛

経会陰式ではdorsal vein complex (DVC)を切断せずDVCの下面で剥離するため、経恥骨後式に比較して出血量が少なく輸血率も低いことをRCT⁴⁾、大規模なデータベースを使用したコホート研究^{1,2)}など、多くの論文が示している。術後疼痛も経恥骨後式に比較して軽いことがRCT⁵⁾や日本人を対象にした多施設共同縦断的研究⁶⁾で報告されている。

2. 同一術野から骨盤リンパ節郭清ができない

経会陰式の最大の欠点は同一術野から骨盤リンパ節郭清が困難な点である。機器や手技の工夫によっては、クオリティを落とすことなく同一切開創から拡大郭清も可能であると報告されているが⁷⁾、一般的にはノモグラムなどによって骨盤リンパ節転移の危険性の低い患者を選択するか、腹腔鏡下骨盤内リンパ節郭清術を併用する必要がある。

3. 経恥骨後式と同等の根治性

RCT⁴⁾や単一術者における比較⁸⁾など多数の報告が、経会陰式の切除断端陽性率は経恥骨後式と差がないとしている。ただし、断端陽性の好発部位は術式によって特徴があ

り、経会陰式では膀胱頸部に、経恥骨後式では尖部に多いと報告されている⁹⁾。また、経会陰式ではDVCの下面で剥離するため前立腺前面の切除断端陽性率がやや高いとする報告があり¹⁰⁾、対応策として経恥骨後式と同様にDVCを切断する手技が紹介されている¹¹⁾。

4. 経恥骨後式と同等の術後排泄機能

RCT⁴⁾、本邦で行われた多施設共同縦断的比較試験⁶⁾など多数の論文が、両者の術後排尿機能が同等であることを報告している。前立腺全摘除術が下部尿路症状に及ぼす影響についても、両者の類似した結果が得られている¹²⁾。

経会陰式では経恥骨後式よりも便失禁の頻度が高いとの横断的研究結果が過去にあったが¹³⁾、その後の縦断的研究によって経会陰式手術後の便失禁は稀なイベントであること¹⁴⁾、質問票による調査で便失禁が疑われる際は、患者が誤った解釈をしている可能性があることが明らかにされている¹⁴⁾。排便機能や排便負担感についても、複数の縦断的研究が経会陰式術後の回復は良好であることを報告しており^{15,16)}、本邦で行われた多施設共同縦断的比較試験⁶⁾やその他の比較試験¹⁷⁾においても経会陰式と経恥骨後式で差は認められていない。

術後性機能については、勃起の定義、年齢、術前の性機能、神経温存の手技・程度、PDE5阻害薬の使用、評価法などが大きく異なっており、経会陰式と経恥骨後式の優劣についてある程度の普遍性を持つエビデンスはない。唯一、両側神経温存患者を対象にした小規模なRCTにおいて、IIEF(国際勃起機能スコア:International Index of Erectile Function)で評価した術後24カ月の勃起機能は経会陰式よりも有意に経恥骨後式の方が良好であったことが報告されている⁴⁾が、これだけで結論するのは難しい。

5. 合併症は経恥骨後式と比較して頻度の低いものと高いものがある

経会陰式では経恥骨後式に比較して直腸損傷の頻度が高く¹⁸⁾、膀胱尿道吻合部狭窄の頻度は低い^{2,19)}。経会陰式は経恥骨後式で問題となる術後鼠径ヘルニアの発生に影響しない²⁰⁾。

参考文献

- 1) Prasad SM, Gu X, Lavelle R, et al. Comparative effectiveness of perineal versus retropubic and minimally invasive radical prostatectomy. *J Urol.* 2011; 185: 111-5. (IVa)
- 2) Hu JC, Hevelone ND, Ferreira MD, et al. Patterns of care for radical prostatectomy in the United States from 2003 to 2005. *J Urol.* 2008; 180: 1969-74. (IVa)
- 3) Shay BF, Schmidt JD, Thomas R, et al. Urology practice patterns after residency training in radical perineal prostatectomy. *Urology.* 2002; 60: 766-9. (IVa)
- 4) Martis G, Diana M, Ombres M, et al. Retropubic versus perineal radical prostatectomy in early prostate cancer : eight-year experience. *J Surg Oncol.* 2007; 95: 513-8. (II)
- 5) Paiva CS, Andreoni C, Cunha GP, et al. Differences among patients undergoing perineal or retropubic radical prostatectomy in pain and perioperative variables : a prospective study. *BJU Int.* 2009; 104: 1219-26. (II)
- 6) Namiki S, Egawa S, Terachi T, et al. Changes in quality of life in first year after radical prostatectomy by retropubic, laparoscopic, and perineal approach : Multi-institutional

- longitudinal study in Japan. *Urology*. 2006; 67: 321-7. (III)
- 7) Keller H, Lehmann J, Beier J. Radical perineal prostatectomy and simultaneous extended pelvic lymph node dissection via the same incision. *Eur Urol*. 2007; 52: 384-8. (IVa)
 - 8) Boris RS, Kaul SA, Sarle RC, et al. Radical prostatectomy : a single surgeon comparison of retropubic, perineal, and robotic approaches. *Can J Urol*. 2007; 14: 3566-70. (IVa)
 - 9) Salomon L, Anastasiadis AG, Levrel O, et al. Location of positive surgical margins after retropubic, perineal, and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology*. 2003; 61: 386-90. (IVa)
 - 10) Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, et al. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol*. 1995; 153: 1565-9. (IVa)
 - 11) Inoue S, Shiina H, Sumura M, et al. Impact of a novel, extended approach of perineal radical prostatectomy on surgical margins in localized prostate cancer. *BJU Int*. 2010; 106: 44-8. (IVa)
 - 12) Matsubara A, Yoneda T, Yasumoto H, et al. Lower urinary tract symptoms after radical perineal prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol*. 2007; 37: 534-9. (III)
 - 13) Bishoff JT, Motley G, Optenberg SA, et al. Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal and retropubic prostatectomy in a national population. *J Urol*. 1998; 160: 454-8. (IVb)
 - 14) Kirschner-Hermanns R, Borchers H, Reineke T, et al. Fecal incontinence after radical perineal prostatectomy : a prospective study. *Urology*. 2005; 65: 337-42. (III)
 - 15) Yang BK, Young MD, Calingaert B, et al. Prospective and longitudinal patient self-assessment of health-related quality of life following radical perineal prostatectomy. *J Urol*. 2004; 172: 264-8. (III)
 - 16) Inoue S, Shiina H, Hiraoka T, et al. Five-year longitudinal effect of radical perineal prostatectomy on health-related quality of life in Japanese men, using general and disease-specific measures. *BJU Int*. 2009; 104: 1077-84. (III)
 - 17) Korman HJ, Mulholland TL, Huang R. Preservation of fecal continence and bowel function after radical perineal and retropubic prostatectomy : a questionnaire-based outcomes study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2004; 7: 249-52. (IVa)
 - 18) Lance RS, Freidrichs PA, Kane C, et al. A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. *BJU Int*. 2001; 87: 61-5. (IVa)
 - 19) Gillitzer R, Thomas C, Wiesner C, et al. Single center comparison of anastomotic strictures after radical perineal and radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2010; 76: 417-22. (IVa)
 - 20) Matsubara A, Yoneda T, Nakamoto T, et al. Inguinal hernia after radical perineal prostatectomy : comparison with the retropubic approach. *Urology*. 2007; 70: 1152-6. (IVa)

CQ7

ミニマム創内視鏡下前立腺全摘除術はどのような利点・欠点があるのか？

推奨グレード
C1

開放手術に匹敵する根治性と機能温存を担保しつつ、前立腺サイズの単一創から、無炭酸ガスで、拡大視を併用した低侵襲手術ができることが利点である。開放手術に比べて、明らかな欠点は指摘されない。

■背景・目的 ミニマム創内視鏡下前立腺全摘除術（以下、本手術）は、ガスによる気腹を行わず、前立腺サイズのシングルポートから、解剖学的剥離面を展開して後腹膜的に広い術野を作成し、内視鏡および手術器具を同ポートから後腹腔内に挿入し、手指を入れることなく手術操作を行い、前立腺を摘除する術式である。術者は内視鏡による拡大視と直視（内視鏡）による立体視を併用し、手術参加者全員が内視鏡による拡大視を共有する（全員視）¹⁻³⁾。最近では、3D内視鏡のみで拡大視と立体視が可能である。患者や手術の状況に合わせてシングルポートのサイズを調節できるため、安全が担保される¹⁻³⁾。本手術は2006年に厚生労働省より先進医療に認可され、2008年に新規手術として社会保険診療報酬に収載された¹⁾。前立腺癌の低侵襲手術として本邦で広く行われており⁴⁾、平成23年7月現在で全国の認定施設は77施設となっている。本手術の適応基準および低侵襲性に関する情報を収集し、本手術の利点・欠点を検証する。

■解説 本手術の適応は、開放手術と同様である。手術は後腹膜到達法で行われ、腹腔内手術の既往例も適応除外とはならない^{2,3)}。逆行性、順行性、両行性、いずれも可能である^{2,3,5-12)}。

拡大郭清を含めた骨盤リンパ節郭清、あるいは鼠径ヘルニア予防の鞘状突起の剥離や切断は、開放手術と同様に容易に行うことができる^{10,13)}。神経温存術式のみならず、高リスク症例に対する神経非温存広範切除術式に適した術式であり¹⁰⁾、開放手術の手技を十分に活かしつつ、拡大画像による詳細な解剖構造の観察が、機能温存と根治性向上の両面に寄与すると考えられる。また、必要に応じて創長の調節ができ、状況に適切に対応できることは本手術の特徴のひとつである¹⁻³⁾。

手術症例が50例以上の単一施設での手術成績を報告した文献の集計結果⁵⁻¹²⁾では、平均手術時間は2～4.5時間、平均出血量（尿込）が300～1,300 mL、カテーテル抜去は、5～8日目、輸血率は0～4%であり、後ろ向きの比較報告では、本手術は開放手術と比較して、手術時間、出血量に差はなかった^{5,11)}。CRP（C-reactive protein）値測定による術後侵襲の評価では、本手術のCRP値は開放手術に比し低値であり、低侵襲を示す結果であった¹⁴⁾。また、腹腔鏡手術との比較では、手術時間に差はなく、出血量は腹腔鏡手術群で有意に少なかった¹⁵⁾。ただし、本手術での同種血輸血は、経験豊富な術者で

は皆無と報告されている⁸⁻¹⁰⁾。

術中合併症として報告されているものは、出血、直腸損傷、神経損傷（閉鎖神経）である。直腸損傷の発生頻度は0.0～2%^{7-9,12)}であり、開放手術における頻度と差はなく、本手術に特徴的な合併症は報告されていない。

本手術の歩行開始日、食事開始日の中央値はともに術翌日との報告が多く^{8,9,11,12)}、開放手術に比し有意に改善し¹¹⁾、腹腔鏡手術に比べると有意差はないと報告されている¹⁵⁾。本手術後の鎮痛薬の使用頻度は、開放手術に比し有意に改善すると報告されている¹¹⁾。

尿禁制に関しては、開放手術、腹腔鏡手術と比較して12カ月後の段階で、同程度の禁制率であった^{16,17)}。EPIC日本語版による腹腔鏡手術との比較では、性（総合）、排尿機能、尿失禁および性機能について両術式とも術後に有意に低下したが、術式間に有意差は認められなかった¹⁵⁾。

制癌効果として、切除断端陽性率（pT2以下）は1.5～12.3%、PSA非再発率は、78～83%と報告されており^{8-10,12,18)}、これまでの開放手術、腹腔鏡手術、ロボット支援手術などでの報告とはほぼ同等の成績であった。

その他、本術式には、術創を小さくすること自体が、術後の鼠径ヘルニアの頻度を減少させることも報告されている^{19,20)}。経済性は、本手術では、シングルポート作成用の開創器具のみが主な使い捨て器具であり、手術コストは開放手術同様に低く、他の低侵襲手術（腹腔鏡手術、ロボット支援手術）にない利点である¹⁻³⁾。

参考文献

- 1) 木原和徳. ミニマム創内視鏡下手術の現状と将来. 日ミニ泌尿外会誌. 2009; 1: 3-11. (VI)
- 2) Kihara K, Kawakami S, Fujii Y, et al. Gasless single-port access endoscopic surgery in urology: minimum incision endoscopic surgery, MIES. Int J Urol. 2009; 16: 791-800. (V)
- 3) Kihara K, Kobayashi T, Kawakami S, et al. Minimum incision endoscopic surgery (MIES) in Japanese urology: results of adrenalectomy, radical nephrectomy and radical prostatectomy. Aktuelle Urol. 2010; 41: S15-9. (V)
- 4) Kawakami S, Kihara K. Surgical practices for urological tumors: a nation-wide survey in Japan in 2005. Int J Urol. 2009; 16: 257-62; discussion 262. (IVb)
- 5) 上領頼啓, 占部裕巳. 開放手術からミニマム創内視鏡下手術への移行. 泌外. 2008; 21: 1257-65. (V)
- 6) 石坂和博, 町田竜也, 田中将樹, 他. 内視鏡下小切開前立腺全摘除. 泌外. 2007; 20: 251-5. (V)
- 7) 斎藤誠一, 伊藤明宏, 沼畑健司, 他. 内視鏡下小切開前立腺全摘除術. 泌外. 2007; 20: 241-9. (V)
- 8) 加藤裕二, 井原達也, 須藤利雄, 他. 当院におけるミニマム創内視鏡下泌尿器手術の現況. 小切開・鏡視外会誌. 2010; 1: 125-30. (V)
- 9) 長井辰哉, 田中篤史, 荒木英盛, 他. 豊橋市民病院におけるミニマム創内視鏡下泌尿器手術の現況. 小切開・鏡視外会誌. 2010; 1: 131-6. (V)
- 10) 川島清隆. 小切開による拡大前立腺全摘除. 小切開・鏡視外会誌. 2010; 1: 125-130. (V)
- 11) Hamada S, Azuma H, Inamoto T, et al. Clinical evaluation of minimum-incision endoscopic radical prostatectomy in initial 50 patients. Asian J Surg. 2010; 33: 181-7. (IVb)

- 12) Koie T, Yamamoto H, Hatakeyama S, et al. Minimum incision endoscopic radical prostatectomy: Clinical and oncological outcomes at a single institute. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37: 805-810. (IVa)
- 13) 藤井靖久, 木原和徳, 酒井康之, 他. 前立腺全摘除後の鼠径ヘルニア発症を防止する腹膜鞘状突起切断法: ミニマム創内視鏡下手術への導入. *日ミニ泌鏡外会誌*. 2011; 3: 77-80. (V)
- 14) 駒井好信, 増田均, 木原和徳. 術後CRPの経時的变化に基づくミニマム創内視鏡下前立腺全摘除の侵襲性と抗菌薬単回内服投与の解析. *日ミニ泌鏡外会誌*. 2010; 2: 131-4. (IVb)
- 15) 村蒔基次, 寺川智明, 酒井伊織, 他. 腹腔鏡下小切開前立腺全摘除術および腹腔鏡下前立腺全摘除術施行症例におけるQOLの比較. *日ミニ泌鏡外会誌*. 2011; 3: 47-53. (IVb)
- 16) Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009; 55: 1037-63. (I)
- 17) 増田均, 木原和徳, 斉藤一隆, 他. ミニマム創内視鏡下前立腺全摘除術後の排尿機能の評価—16名の術者における検討—. *日ミニ泌鏡外会誌*. 2010; 2: 183-9. (IVb)
- 18) 川上理, 藤井靖久, 増田均, 他. ミニマム創内視鏡下前立腺全摘除: 臨床的臓器限局癌に対する腫瘍学的アウトカム. *日ミニ泌鏡外会誌*. 2010; 2: 151-4. (IVb)
- 19) Koie T, Yoneyama T, Kamimura N, et al. Frequency of postoperative inguinal hernia after endoscope-assisted mini-laparotomy and conventional retropubic radical prostatectomies. *Int J Urol*. 2008; 15: 226-9. (IVb)
- 20) Fukuhara H, Nishimatsu H, Suzuki M, et al. Lower incidence of inguinal hernia after radical prostatectomy using open gasless endoscopic single-site surgery. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011; 14: 162-5. (IVb)

CQ8

術後アジュバント療法の適応と方法は確立しているか？

推奨グレード

B

期待余命 15 年以上の pT3N0M0 例に対しては、術後アジュバント放射線療法が推奨される。

推奨グレード

B

リンパ節転移陽性例（特に切除断端陽性例や精嚢浸潤陽性例）に対しては、アンドロゲン遮断療法が推奨される。

■ 背景・目的 前立腺全摘除術後再発の危険因子を有する前立腺癌症例に対して、術後補助療法として施行する放射線療法やホルモン療法の意義とその適応について検討する。

■ 解説 pT3 または外科切除断端陽性例に対する前立腺全摘除術後アジュバント放射線療法に関しては3つのRCTがある（ARO 96-02/AUO-AP09/95¹⁾、EORTC 22911²⁾、SWOG 8794³⁾）。いずれも無治療経過観察群をコントロール・アームとした試験であり、60-64 Gy のアジュバント放射線療法は生化学的無再発生存期間を延長させたが、全生存期間の延長は認められなかった。これらの臨床試験を解析したメタアナリシス⁴⁾でも同様の結果であり、生化学的無再発生存期間についてはハザード比：0.47（95%CI：0.40～0.56， $p < 0.00001$ ），全生存期間についてはハザード比：0.91（95%CI：0.67～1.22， $p = 0.52$ ）であった。しかし、その後のSWOG 8794 試験の最終解析⁵⁾において、10年全生存割合がアジュバント放射線療法あり群で74%，なし群で66%であり、アジュバント放射線療法による全生存期間の延長が示された（ハザード比：0.72，95%CI：0.55～0.96， $p = 0.023$ ）。すなわちSWOG 8794 では、観察期間中央値10.6年の時点での報告³⁾では全生存期間の延長は証明できず、サバイバル・ベネフィットの違いが明確になるのに15年以上のフォローアップが必要であったということになる⁶⁾。以上より、期待生存余命が15年以上のpT3N0M0患者に対しては、アジュバント放射線療法を考慮してよいと考えられる。

前立腺全摘除術後アジュバントホルモン療法に関しては、3つのRCTがある⁷⁻¹⁰⁾。pN1 症例に対する即時ゴセリンまたは除睾術と、無治療経過観察の比較試験では、アジュバントホルモン療法なし群の全生存期間中央値11.3年に対して、あり群の全生存期間は13.9年と有意に延長されていた（ハザード比：1.84，95%CI：1.01～3.35， $p = 0.04$ ）⁸⁾。さらにアジュバントホルモン療法あり群は無再発生存期間においても、アジュバントホルモン療法なし群を上回っていた（ハザード比：3.42，95%CI：1.96～5.98， $p <$

0.0001)^{7,8)}。ただし、pN1 症例に対するアジュバントホルモン療法のサバイバル・ベネフィットは、その後のデータベース研究で反証されており¹¹⁾、NCCN ガイドライン (version 4.2011) では、PSA 値が検出可能になるまでは経過観察が推奨されている。実際 Messing ら^{7,8)} の RCT における患者背景は、陽性リンパ節中央値 2 個 (1-20 個)、外科切除断端陽性率 65%、精嚢浸潤率 60% と、進行例が多く含まれていることに注意が必要である。すなわち、このような背景に合致する患者に対しては、アジュバントホルモン療法が推奨されるが、近年のモダリティにより限局性前立腺癌の診断で前立腺全摘除術を受けた患者に対しては、仮にリンパ節陽性であってもアジュバントホルモン療法の役割は明らかとはいえない。

一方、pN0 症例に対するフルタミド療法 (750 mg/日) には、無治療経過観察と比較して無再発生存期間の延長効果がみられたが (ハザード比: 0.51, 95%CI: 0.32~0.81, $p=0.0041$)、全生存期間には差がなかった⁹⁾。またビカルタミド (150 mg/日) によるアジュバント療法は、局所浸潤性前立腺癌の無再発生存期間を延長した (ハザード比: 0.75, 95%CI: 0.61~0.91, $p=0.004$) が、限局性および局所浸潤性前立腺癌のいずれにおいても全生存期間の延長効果は認めなかった¹⁰⁾。メタアナリシスにおいても、アジュバントホルモン療法は無再発生存期間の延長を認めるものの (オッズ比: 3.73, 95%CI: 2.30~6.03, $p<0.00001$)、全生存期間の延長は認めないという結果であった^{12,13)}。すなわち、アジュバントホルモン療法により全生存期間の延長は期待できないが、局所コントロールに対するベネフィットは期待できるといえる。

参考文献

- 1) Wiegel T, Bottke S, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen : ARO 96-02/AUO-AP09/95. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2924-30. (II)
- 2) Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy : a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2005; 366: 572-8. (II)
- 3) Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer : a randomized clinical trial. *JAMA.* 2006; 296: 2329-35. (II)
- 4) Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2008; 88: 1-9. (I)
- 5) Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival : long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol.* 2009; 181: 956-62. (II)
- 6) Rosenthal SA, Sandler HM. Treatment strategies for high-risk locally advanced prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2010; 7: 31-8. (VI)
- 7) Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1781-8. (I)
- 8) Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and

- pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 472-9. (II)
- 9) Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, et al. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. *Eur Urol.* 2004; 45: 267-70. (II)
 - 10) McLeod DG, Iversen P, See WA, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97: 247-54. (II)
 - 11) Wong YN, Freedland S, Egleston B, et al. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 100-5. (IVa)
 - 12) Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 4 : CD006019. (I)
 - 13) Shelley MD, Kumar S, Coles B, et al. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma : a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev.* 2009; 35: 540-6. (I)

CQ9

前立腺全摘除術後の PSA 再発症例には、どのような救済療法が勧められるか？

推奨グレード

C1

前立腺全摘除術後の PSA 再発症例には、救済放射線療法または救済ホルモン療法が推奨される。

推奨グレード

C1

救済放射線療法を行う場合は、PSA 値 0.5 ng/mL 未満の段階で治療を開始するのが望ましい。

推奨グレード

C1

PSA 倍加時間 10 カ月以内または Gleason スコア 8~10 の再発症例に対しては、救済ホルモン療法が推奨される。

■ 背景・目的 前立腺全摘除術後の PSA 再発症例に対して、救済療法として施行する放射線療法やホルモン療法の意義とその適応について検討する。

■ 解説 『前立腺癌取り扱い規約第 4 版』では、術後 1 カ月以上経過した時点の PSA 値が <0.2 ng/mL である場合 PSA 再発なし、その後の経過で 2~4 週あけて測定した PSA 値が 2 回連続して ≥ 0.2 ng/mL となった場合は PSA 再発と定義されている¹⁾。欧米では、2つの後ろ向き研究で PSA 0.4 ng/mL をカットポイントとした場合に PSA 上昇や転移発現などとの関連性が高かったことから^{2,3)}、救済療法は PSA 値が 0.4 ng/mL に達した時点で開始するのが妥当との考えがある。したがって、救済療法は PSA 値が 2 回連続して 0.2 ng/mL を超えた場合か、0.4 ng/mL に達した時点で開始を考慮することが推奨される。

救済放射線療法 (salvage radiation therapy ; SRT) に関しては、単一施設の前立腺全摘除術後 PSA 再発例の検討において、SRT を受けた患者の癌特異的生存率が救済療法を受けなかった患者のそれよりも優れていたことが示され (ハザード比 : 0.32, 95% CI : 0.19~0.54, $p < 0.001$)⁴⁾、局所制御の重要性が示唆されている。最も大きな後ろ向き研究では、症例全体の 6 年非再発率が 32% であったが、SRT 前 PSA 0.5 ng/mL 以下の症例では 6 年非再発率 48% と良好な傾向があり⁵⁾、他にも同様の報告がある⁶⁾。本邦の多施設後ろ向き研究では 3 年 PSA 非再発率 60% で、この研究でも PSA 値 0.5 ng/mL 以下で SRT を行った症例の成績が良好であった⁷⁾。したがって SRT を行う場合は、PSA 値 0.5 ng/mL 以下で開始することが推奨される。

救済ホルモン療法 (salvage hormone therapy ; SHT) は PSA 倍加時間 10 カ月以内、Gleason スコア 8-10 といった SRT の有効性が期待しにくい場合⁵⁾にオプションと

なる。しかし、アンドロゲン遮断療法 (androgen deprivation therapy; ADT) による SHT を施行した後ろ向き研究の結果からは、ADT が無再発生存率や癌特異的生存率を改善する効果は明らかにされていない⁸⁻¹⁰⁾。ほとんどの場合、ADT 開始のタイミングが生存率に及ぼす影響はないが、Gleason スコア 8~10 または PSA 倍加時間 12 カ月以下の症例では、PSA 値 5 ng/mL 以下で治療を開始した方が予後良好との報告がある⁸⁾。間欠的 ADT^{11,12)} も試みられているが、非間欠的 ADT との優劣は現時点では明らかでない。ヨーロッパでは、前立腺全摘除術後 PSA 再発に対する間欠的 ADT と非間欠的 ADT を無作為化した EC507 (RELAPSE) 試験が行われ、両群間に去勢抵抗性獲得までの無増悪生存期間に差はなかった¹³⁾。また、抗アンドロゲン薬単独療法と ADT を比較した試験はなく、SHT にどのホルモン療法を採用すべきかどうかは明らかになっていない。

以上のように、前立腺全摘除術後の PSA 再発に対する救済療法に関しては、現在までに最終解析結果が報告された前向き RCT はなく、十分なエビデンスがないのが現状である。SRT と SHT の優劣は明らかでなく、SRT と SHT の併用による癌特異的生存期間の延長効果は示されていない⁴⁾。現在進行中の JCOG 0401 試験 (SHT 単独群 vs SRT ± SHT 群) や、RTOG 9601 試験 (SRT 単独群 vs SRT + SHT 群)、RADICALS (Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination after Local Surgery) 試験 (即時放射線療法群 vs SRT 群 vs 短期 SHT + 放射線群 vs 長期 SHT + 放射線群) といった前向き RCT の結果が注目される。

参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会/日本病理学会/日本医学放射線学会編. 前立腺癌取扱い規約第4版. 金原出版. 2010
- 2) Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy : what is the most appropriate cut point? J Urol. 2001; 165: 1146-51. (IVb)
- 3) Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy : a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol. 2006; 24: 3973-8. (IVb)
- 4) Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA. 2008; 299: 2760-9. (IVb)
- 5) Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2007; 25: 2035-41. (IVb)
- 6) MacDonald OK, Schild SE, Vora S, et al. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or locally palpable recurrence after radical prostatectomy : do outcomes differ? Urology. 2004; 64: 760-4. (IVb)
- 7) 横溝晃, 内藤誠二, 鳶巢賢一. 根治術後の救済放射線療法の治療成績と予後因子. 尿路悪性腫瘍研究会記録. 2011; 37: 70-3. (IVb)
- 8) Moul JW, Wu H, Sun L, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol. 2004; 171:

- 1141-7. (IVb)
- 9) Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol.* 2008; 179: 156-61. (IVb)
 - 10) Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy : a matched cohort study. *J Urol.* 2008; 179: 1830-7. (IVb)
 - 11) Peyromaure M, Delongchamps NB, Debré B, et al. Intermittent androgen deprivation for biologic recurrence after radical prostatectomy : long-term experience. *Urology.* 2005; 65: 724-9. (IVb)
 - 12) Yu EY, Gulati R, Telesca D, et al. Duration of first off-treatment interval is prognostic for time to castration resistance and death in men with biochemical relapse of prostate cancer treated on a prospective trial of intermittent androgen deprivation. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2668-73. (IVb)
 - 13) Tunn U. Can intermittent hormone therapy fulfill its promise? *Eur Urol.* 2008 ; Suppl 7: 752-7. (II)

8. 放射線療法

CQ1	前立腺癌は、放射線感受性が高いのか？	C1
CQ2	放射線療法が勧められるのは、どのような患者か？	B, B, C1, B
CQ3	前立腺癌に対する放射線療法により尿失禁・性功能障害は起こるか？	C1
CQ4	陽子線および重粒子線治療はどのような患者に勧められるか？	C1
CQ5	高線量率組織内照射、永久挿入密封小線源療法はどのような患者に勧められるか？	C2, C1, B, C1
CQ6	永久挿入密封小線源療法、外照射併用療法はどのような症例に適応されるのか？	B, C1
CQ7	ホルモン療法併用は放射線療法の長期予後を改善させるか？	C1, C1, C1
CQ8	骨盤リンパ節に対する外照射は治療成績を向上させるか？	C1
CQ9	放射線療法後の局所再発には、どのような救済療法が勧められるか？	C1

総論

1. はじめに

21世紀は技術革新の世紀である。前立腺癌に対する放射線治療成績も、外照射療法、永久挿入密封小線源療法、高線量率組織内照射等々各種モダリティーの進歩により、一層安全かつ効果的なものになっている。深部臓器であるがゆえ、毒性の点で従来では不可とされていたほどの高線量を正確に投与する精密な照射法の実用化もなされている。

また、主として欧米で施行された大規模な無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) の長期成績に基づき、微小転移の存在など根治が難しいと考えられていた進行性の腫瘍に対しても適用が拡大され、良好な成績が報告されるようになった¹⁻⁸⁾。このような治療戦略における根本の概念は、補助療法 (ネオアジュバント, アジュバント) で微小転移など全身病のコントロールをはかりつつ、安全かつ有効な局所の相乗制癌効果を得、総体としての治療効果を最大限とし、長期生存を得ようというものである⁹⁻¹¹⁾。さらには、もろもろの事由により、全世界的により早期での前立腺癌診断例が増加するに伴い、治療成績の視点からのみならず、コスト、合併症・副作用、毒性、生活の質 (quality of life ; QOL) をも鑑みて一次治療法の選択を考慮するといった傾向も顕著となってきている。本総論では、他との重複を避けるために外照射療法、組織内照射療法、放射線療法後の再発・治療の項目に限り、概説する。個々のCQに関しては各々の記載を参照されたい。

2. 外照射療法

本邦で可能な外照射療法には通常照射、三次元原体照射 (three-dimensional conformal radiation therapy ; 3D-CRT), 強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy ; IMRT) のほか、粒子線治療 (陽子線, 重粒子線) があるが、施行可能な施設に限りがあり保険適用になっていない。通常の光子線の外照射のみで局所制御を得るためには、1回あたり1.8~2.0 Gy, 総線量70 Gy以上が必要とされる。特に中間から高リスク群においては、線量を70 Gyから78 Gyへ増加することにより、全生存率においては有意差を認めないものの生化学的再発や臨床的再発が少なかったと報告され、線量増加の有用性が示されている¹²⁻¹⁵⁾。また有害事象の発現においても、3D-CRTやIMRTなどの照射技術の向上により抑えることが可能となっている。外照射療法の検討課題として至適照射範囲、ホルモン療法の併用についてがある。前者に関して、RTOG 94-13の検討では、ネオアジュバントホルモン療法に全骨盤照射を用いた群での無進行生存率の向上が報告されている¹⁶⁾、GETUG-01の検討では、照射方法による差は認めず¹⁷⁾、前立腺のみでよいか、全骨盤照射を併用するべきかについては結論を得ていない。

アジュバントとしてのホルモン療法の期間は、高リスク群の症例では概して長期 (> 24カ月)が必要とされる。中間リスク群の症例では6カ月の短期間でも効果が得られるとされ、低リスク群のものでは不要と考えられている¹⁸⁻²²⁾。しかし、これまでの報告はいずれも照射線量が70 Gy以下のため、ホルモン療法の至適な併用期間・併用法に関し

では今後の検討が必要である。また、粒子線治療においては、限局性前立腺癌に対して行われ一定の効果が得られたという報告もあるが、現時点では他の治療と比較したものではなく、今後の検討が必要である。

外照射療法の有害事象としては、急性期には頻尿、排尿時痛、血尿、下痢などがある。通常は照射終了後1カ月以内に改善し、一過性に終わることが多い。数カ月後に認められる特徴的な晩期有害事象としては、直腸出血による血便や、尿道狭窄などがある。これらの有害事象に関しても、通常のリニアックより3D-CRTやIMRTを用いることで有害事象の軽減を認めている^{23,24)}。

3. 組織内照射療法

組織内照射療法の代表的なものとして、ヨウ素125 (¹²⁵I)による永久挿入密封小線源療法 (low dose rate : LDR)、およびイリジウム192 (¹⁹²Ir)による高線量率組織内照射 (high dose rate : HDR) がある。¹²⁵IによるLDRは、弱い放射線を出すシード線源を超音波ガイド下で前立腺に埋め込む方法である。一般的に、経尿道的前立腺切除術 (transurethral resection of the prostate : TURP) 後や前立腺の容積が非常に大きい場合には、線源留置が困難となり不十分な治療となる可能性があるため、治療をすすめないとされている。低リスク群では単独治療で外照射療法や手術療法と同様の成績が得られている^{25,26)}。中間リスク群においては、単独治療では手術療法と比べ、治療成績が劣るとされており、外照射療法やホルモン療法と併用されることが多い^{27,28)}。しかし、同じ中間リスク群でも Gleason スコアが3+4と4+3では、治療成績に有意差が認められるという報告もある²⁹⁾。また、中間リスク群に対するホルモン療法との併用効果については、RCTによる治療成績の向上などのエビデンスは現時点で存在しない。高リスク群においては、リンパ節転移や局所浸潤を伴う可能性が高いため、外照射とホルモン療法を併用することにより一定の効果をえられるという報告もある³⁰⁾。

LDRのメリットとしては、低侵襲性であるため手術が困難と考えられる患者においても治療が可能である、性機能に与える影響が少ない、短期間での治療が可能であり早期に社会復帰が可能である、などが挙げられる。一方で、デメリットとしては、周囲への被曝、排尿障害が遷延すること、などが挙げられる。

¹⁹²IrによるHDRは、穿刺により留置したチューブを経由し、一時線源より組織内照射を行う方法である。HDRは限局癌では単独治療として行われ、局所進行性前立腺癌では外照射と併用されることが多い。外照射併用のHDRを行うことにより線量増加が可能であり、特に中間・高リスク群では外照射単独治療より有用であるとされている^{31,32)}。ホルモン療法を併用することの併用効果は確定してはならず、今後の報告を検証する必要がある。合併症としては直腸障害、排尿障害、性機能障害が挙げられる^{33,34)}。

4. 放射線療法後の再発・治療

放射線療法後の生化学的再発 (PSA 再発)、臨床的再発の評価法は多くの議論のあるところである^{35,36)}。手術療法と異なり、正常の前立腺組織が残存するため、PSA 値が測

定限界まで低下しない場合が多く、また一過性に PSA が上昇する現象 (PSA バウンス) が起こり得るため、PSA 再発の判定が単純ではない。PSA 再発について、以前は“PSA 値の 3 点連続上昇を再発日”とする ASTRO の定義が一般に使用されていた。しかし、同定義の問題点を補完するための新たな提案がなされた (Phoenix 定義)³⁷⁾。この改訂により、近年では放射線療法後の PSA 再発判定は“治療後の PSA 最低値から 2 ng/mL 以上の上昇の場合”としている。再発日は判定当日である。

再発後の救済療法開始時期については、PSA 再発判定とは別に臨床所見を加味し総合的に判断すべきことが強調されている。また、臨床的再発については、遠隔転移を別にして、局所再発判定など定義が報告により異なり、一定の見解は得られていない。放射線療法後の局所再発に対する治療として、ホルモン療法、救済前立腺全摘除術、組織内照射療法 (LDR, HDR)、凍結療法などが行われている。一般にホルモン療法が行われることが多いが、治療開始時期や治療方法に関する基準はない。また、救済前立腺全摘除術では良好な長期成績を得られたという報告がある一方、初期治療としての手術療法と比較し、失禁や直腸損傷が多いとされている。このように、再発に対する治療としては局所再発であるのか、それとも遠隔転移があるかを見極め、個々に治療選択を行うことが重要と考えられる。

5. 補助および救済放射線療法

二次治療としての放射線療法には前立腺全摘除術後の救済照射、および補助照射療法がある。いずれが優るかについても多くの議論があり、またどの患者に行うのかの判断についても困難である。補助療法に関しては、いくつかの RCT による報告がある。これらによれば切除断端が陽性例や、前立腺被膜外浸潤を認める場合は、補助放射線療法を行うことにより、生化学的再発の改善を認めるとされている³⁸⁻⁴⁰⁾。一方で、救済療法が有効とされる患者は、PSA が緩やかに上昇し、PSA 倍加時間が 10 カ月以下、Gleason スコアが 7 以下の患者に有効であったと報告している⁴¹⁾。また、生化学的再発を予測するためのノモグラムなども作成されているが、その妥当性は検証されていない。

参考文献

- 1) Shipley WU, Coen JJ, Chung CS, et al. 10-year outcome for men with localized prostate cancer treated with external radiation therapy : results of a cohort study. *J Urol*. 2004; 171: 210-4. (Ⅲ)
- 2) Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3) : an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009; 373: 301-8. (Ⅱ)
- 3) Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61: 1285-90. (Ⅱ)
- 4) Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study) : a phase III randomised trial. *Lancet*. 2002; 360: 103-6. (Ⅱ)

- 5) Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk : 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1066-73. (I)
- 6) Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02 : a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2497-504. (I)
- 7) Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2516-27. (I)
- 8) Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79: 1310-7. (I)
- 9) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz S, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998; 280: 969-74. (III)
- 10) Roach M, Lu J, Pilepich MV, et al. J Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47: 609-15. (II)
- 11) Leibel SA, Fuks Z, Scardino PT, et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3352-9. (III)
- 12) Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response : results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2002; 53: 1097-105. (II)
- 13) Talcott JA, Rossi C, Shipley WU, et al. Patient-Reported Long-term Outcomes After Conventional and High-Dose Combined Proton and Photon Radiation for Early Prostate Cancer. *JAMA.* 2010; 303: 1046-53. (II)
- 14) Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70: 67-74. (II)
- 15) Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79: 1310-7. (I)
- 16) Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression : updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69: 646-55. (I)
- 17) Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5366-73. (II)
- 18) Pilepich MV, Coughlin CT, Hanks GE, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2002; 49: 937-46. (II)
- 19) Pilepich MV, Grignon D, Machtay M, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2001; 50: 1243-52. (III)
- 20) Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al : Radiation Therapy Oncology Group. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction

- and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate : the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3972-8. (I)
- 21) D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292: 821-7. (II)
 - 22) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicks SB, et al. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA.* 1998; 280: 969-74. (III)
 - 23) Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365: 107-18. (I)
 - 24) Odratzka K, Dolezel M, Vanasek J, et al. Late toxicity after conformal and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer : impact of previous surgery for benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol.* 2010; 17: 784-90. (III)
 - 25) Wallner K, Merrick G, Sutlief S, et al. High-dose regions versus likelihood of cure after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62: 170-4. (III)
 - 26) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. *Urology.* 2004; 64: 754-9. (III)
 - 27) Butler W, Cavanagh W, Sutlief S, et al. 125I versus 103Pd for low-risk prostate cancer : preliminary PSA outcomes from a prospective randomized multicenter trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57: 1297-303. (II)
 - 28) Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing indium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 1192-9. (II)
 - 29) Potters L, Purrazzella R, Brustein S, et al. The prognostic significance of Gleason Grade in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2003; 56: 749-54. (III)
 - 30) Stock RG, Ho A, Cesaretti JA, et al. Changing the patterns of failure for high-risk prostate cancer patients by optimizing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66: 389-94. (III)
 - 31) Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, et al. High dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Can Radiat.* 2008; 12: 512-4. (III)
 - 32) Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, et al. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer : California endocurietherapy's 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61: 1306-16. (III)
 - 33) Chin YS, Bullard J, Bryant L, et al. High dose rate iridium-192 brachytherapy as a component of radical radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *Clin Oncol.* 2006; 18: 474-9. (III)
 - 34) Akimoto T, Katoh H, Noda SE, et al. Acute genitourinary toxicity after high dose rate (HDR) brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer : Second analysis to determine the correlation between the urethral dose in HDR brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 472-8. (III)
 - 35) Vicini FA, Kestin LL, Martinez AA. The importance of adequate follow-up in defining treatment success after external beam irradiation for prostate cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 1999; 45: 553-61. (III)
 - 36) Rosen II, Kuban DA, Antolak JA, et al. Prostate biopsy status and PSA nadir level as early surrogates for treatment failure : analysis of a prostate cancer randomized radiation dose escalation trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2002; 54: 677-85. (II)
 - 37) Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radio-

- therapy with clinically localized prostate cancer : recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2006; 65: 965-74. (I)
- 38) Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival : long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol.* 2009; 81: 956-62. (II)
- 39) Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, et al. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation : data from Southwest Oncology Group 8794. *J Urol.* 2009; 180: 2453-7. (II)
- 40) Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen : ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2924-30. (II)
- 41) Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA.* 2004; 291: 1325-32. (III)

CQ1

前立腺癌は、放射線感受性が高いのか？

推奨グレード
C1

前立腺癌の放射線感受性については明確になっているとはいえない。

■ 解説 前立腺癌の放射線感受性については、組織学的な分化度や Gleason スコアなどにより相違があることが推測される。また、ホルモン感受性の異なるキャラクターの培養細胞を用いた *in vitro* での線量と細胞生残率曲線の相関を検討した結果、キャラクターの異なる細胞間で放射線感受性に相違があることが示されている¹⁻⁴⁾。しかし、臨床レベルでは局所制御をエンドポイントにした放射線感受性の報告はなく、*in vivo* および組織レベルの前立腺癌の放射線感受性については明確にはなっていない。放射線反応性については、前立腺癌の α/β 比は頭頸部癌や肺癌などより小さく、晩期有害事象を規定する late responding tissue と同等かそれ以下の 1.5 Gy 前後とする報告が複数ある⁵⁻⁷⁾。放射線療法後の生検での癌細胞残存をエンドポイントにした検討でも同様の傾向が示唆されている。これらのことから、分割照射に対する感受性では、1 回線量を大きくした場合でより感受性が高くなる可能性が示唆されているが、放射線反応性については治療後 1 年以上を経過しても生検で癌細胞の残存が認められることから、緩徐であると考えられる⁸⁾。

■ 参考文献

- 1) Leith JT, Quaranto L, Padfield G, et al. Radiobiological studies of PC-3 and DU-145 human prostate cancer cells : x-ray sensitivity in vitro and hypoxic fractions of xenografted tumors in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 25: 283-7. (IVb)
- 2) Leith JT. In vitro radiation sensitivity of the LNCaP prostatic tumor cell line. *Prostate.* 1994; 24: 119-24. (IVb)
- 3) King CR, DiPetrillo TA, Wazer DE. Optimal radiotherapy for prostate cancer : predictions for conventional external beam, IMRT, and brachytherapy from radiobiologic models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46: 165-72. (IVb)
- 4) Wang JZ, Rhee JG, Shi P, et al. In vitro determination of radiation sensitivity parameters for DU-145 prostate cancer cells. *Int J Radiat Biol.* 2008; 84: 515-22. (IVb)
- 5) Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, et al. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets : $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82: e17-24. Epub 2011 Feb 15. (IVb)
- 6) Proust-Lima C, Taylor JM, Sécher S, et al. Confirmation of a low α/β ratio for prostate cancer treated by external beam radiation therapy alone using a post-treatment repeated-measures model for PSA dynamics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79: 195-

201. (IVb)

- 7) Carlson DJ, Stewart RD, Li XA, et al. Comparison of in vitro and in vivo alpha/beta ratios for prostate cancer. *Phys Med Biol.* 2004; 49: 4477-91. (IVb)
- 8) Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, et al. Pathologic evidence of dose-response and dose-volume relationships for prostate cancer treated with combined external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54: 107-18. (IVb)

CQ2

放射線療法が勧められるのは、どのような患者か？

推奨グレード

B

初期治療として、リンパ節転移を含む遠隔転移を有しない局所限局性前立腺癌の症例で適応となる。

推奨グレード

B

アジュバント療法または救済療法を目的とした前立腺全摘除術後の症例で適応となる。

推奨グレード

C1

ホルモン療法に対し抵抗性を獲得した局所限局性前立腺癌の症例で適応となる。

推奨グレード

B

局所病巣の悪化による尿路症状の緩和を要する症例、骨転移などによる疼痛の緩和を目的とする症例で適応となる。

■ 解説 外照射，永久挿入密封小線源療法および高線量率組織内照射などの放射線療法は，根治的および対症的な治療として勧められる。

前者の目的では，①リンパ節転移を含む遠隔転移を有しない局所限局性前立腺癌の初期治療，②前立腺全摘除術後のアジュバントまたは救済療法，を目的に適応となる。低リスク前立腺癌では74 Gy以上の至適な線量の放射線療法（永久挿入密封小線源療法および外照射を含む）で前立腺全摘除術と遜色ない成績が得られ¹⁾，中間リスク前立腺癌では至適な範囲の線量増加と4～6カ月間の短期ホルモン療法併用で高い生化学的再燃率が得られるようになってきている²⁾。高リスク前立腺癌でも，長期ホルモン療法単独に放射線療法を加えた2群の比較試験で，放射線療法を加えることで生存率の向上が得られることが報告され，長期のホルモン療法と放射線療法が標準的な治療選択肢として確立している^{3,4)}。前立腺全摘除術後の放射線療法に関しても，切除断端陽性や精嚢浸潤を有する症例でのアジュバント放射線療法の有効性が臨床試験で明らかとなっている^{5,6)}。

一方，対症的治療では，①去勢抵抗性前立腺癌で前立腺局所に限局している症例，②局所病巣の悪化による尿路症状の緩和を要する症例，③骨転移などによる疼痛緩和，などの症例で放射線療法が勧められる。去勢抵抗性前立腺癌のうち局所に限局している症例では，ある一定の症例で治療によりPSAの安定が得られることも報告されている^{7,8)}。

参考文献

- 1) Kupelian PA, Elshaiikh M, Reddy CA, et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era : a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 3376-85. (III)
- 2) Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer : long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 585-91. (II)
- 3) Warde P, Mason M, Sydes M, et al. Intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) plus radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, INT : T94-0110 ; NCT00002633). *J Clin Oncol.* 2010; 28: 18s. (suppl : abstr CRA4504). (II)
- 4) Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk : 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1066-73. (I)
- 5) Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer : a randomized clinical trial. *JAMA.* 2006; 296: 2329-35. (II)
- 6) Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy : EORTC 22911. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4178-86. (II)
- 7) Akimoto T, Kitamoto Y, Saito J, et al. External beam radiotherapy for clinically node-negative, localized hormone-refractory prostate cancer : impact of pretreatment PSA value on radiotherapeutic outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 372-9. (IVb)
- 8) Sturge J, Caley MP, Waxman J. Bone metastasis in prostate cancer : emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011; 8: 357-68. (I)

CQ3

前立腺癌に対する放射線療法により尿失禁・性機能障害は起こるか？

推奨グレード
C1

放射線外照射・小線源療法による尿失禁・性機能障害ともに発生頻度は低い。発生する尿失禁は軽微なものがほとんどである。勃起機能低下はPDE5阻害薬などの治療で改善することが多い。

■ 背景 消化器障害、尿路障害、性機能障害など、前立腺癌放射線療法後の有害事象が問題になるのは、晩期（照射終了後3～6カ月以降）である。尿路障害として尿失禁や尿道狭窄、性機能障害としては勃起機能障害がその主なものである。

IMRTを含む外照射単独治療後の尿路性器有害事象は、グレード3以上のものの発生頻度が早期では0.6～2%、晩期では2.3～6%である¹²⁾。IMRTの普及や様々な組織内照射法の発達により、これら有害事象の発生頻度の低下が期待される。また前立腺全摘除術後と永久挿入密封小線源療法後の尿失禁・性機能の悪化を前向きに検討した報告では、前立腺全摘除術後の方が尿失禁・性機能悪化が多かったものの、尿路刺激障害については前立腺全摘除術後の方が発生は少なかった³⁾。

■ 解説**1. 前立腺癌放射線療法後の尿失禁発生について**

¹²⁵Iによる永久挿入密封小線源療法後の尿路有害事象の発生率は、早期で9.8%、晩期で10.6%とやや多い報告があるが、そのほとんどはグレード2以下である。この中に尿失禁は含まれずそのほとんどは頻尿・尿意切迫感・排尿困難などである⁴⁾。

また112例の¹²⁵Iによる永久挿入密封小線源療法後の尿失禁発生について検討した報告では、「ごく軽度の腹圧性尿失禁」の発生が26%、「自製のきく尿失禁」の発生が5%と報告があるが、自製ができない尿失禁の発生はなかった⁵⁾。この検討の中では治療後の尿失禁発生の危険因子についても検討され、多変量解析の結果で尿道D₁₀(尿道の10%が囲まれる線量)と放射線療法前IPSS(国際前立腺症状スコア:International Prostate Symptom Score)が15点以上であることが危険因子とされている⁵⁾。

外照射療法後では、3D-CRTによる治療後の晩期でグレード2およびグレード3のものがそれぞれ17%、3.6%であり⁶⁾、IMRTによる照射では3D-CRTと比較し、グレード3以上の晩期尿路有害事象は1/3の頻度であった⁷⁾。この外照射療法後の尿失禁発生の危険因子としては、早期での尿路有害事象の発生や膀胱壁の線量⁶⁾のほか、放射線療法前のTURPや開腹前立腺肥大症手術施行⁷⁾が挙げられている。

2. 前立腺癌放射線療法後の性機能障害について

性機能障害については、検討されているもののほとんどが勃起機能である。勃起機能

のある〔IIEF（国際勃起機能スコア：International Index of Erectile Function）-6が13以上〕前立腺癌症例に対し、永久挿入密封小線源療法3～7年後の勃起機能保持率は、全体として50.5～55.6%^{8,9)}であったが、治療前IIEF-6値が高い（29-30）ケースでは7年後も74.6%と高い勃起機能保持率を有していたという報告⁹⁾がある。また多変量解析による勃起機能予測因子としては、治療前IIEF、高血圧・糖尿病の存在、前立腺容積、小線源療法時の近位陰茎への線量などが挙げられている^{8,9)}が、小線源療法において近位陰茎や神経血管束への線量とその後の勃起機能障害の発生に相関は見られなかったという報告¹⁰⁾もある。これに対し、小線源療法後の早期のPDE5阻害薬の内服の効果を検討した前向きRCTでは、PDE5阻害薬非投与では6、12カ月後の勃起機能は約50%まで悪化するが、投与した群ではこれがほぼ保持されたとされる¹¹⁾。

一方、前立腺癌に対する143例の外照射後の性機能の報告では、性機能の多様な領域（性衝動、勃起機能、射精機能、全般的な満足度）をBrief Sexual Function Inventoryで検討している。これによると、性機能が治療前と比較して有意に低下するのは外照射後24カ月以内のみ（勃起機能は29.6%で低下）で、その後は改善し有意な悪化はなくなるとされる¹²⁾。また外照射96例施行後2年で36.5%に勃起機能低下を認めた報告では、勃起機能低下と陰茎脚・尿道球への線量との相関はみられなかったという報告がある¹³⁾。

外照射療法後の性機能低下に対するPDE5阻害薬の有効性については、前向きな検討報告が多数ある。外照射後1年以上経過した性機能低下に対して、タダラフィル投与によりIIEFの項目のすべてで有意な改善を認め、67%で勃起機能の改善を、48%で性交可能を自覚し、プラセボ群と有意差を認めたとする報告¹⁴⁾や、外照射療法後の勃起障害へのタダラフィルの有効性を前向きクロスオーバーのRCTで報告したもの¹⁵⁾などがある。外照射療法後の勃起障害へのシルデナフィルの有効性の報告では、内服開始が治療終了後12カ月以内であるとIIEFで76%の有効性が得られるが、25カ月以上経過するところの有効性は44%に低下し、投与開始までの期間が遅くなるほど反応が悪化している¹⁶⁾。

参考文献

- 1) Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365: 107-18. (I)
- 2) Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer : toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71: 330-7. (V)
- 3) Pardo Y, Guedea F, Aguiló F, et al. Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4687-96. (III)
- 4) Gómez-Iturriaga Piña A, Crook J, Borg J, et al. Median 5 year follow-up of 125 iodine brachytherapy as monotherapy in men aged <or= 55 years with favorable prostate cancer. *Urology.* 2010; 75: 1412-6. (V)
- 5) McElveen TL, Waterman FM, Kim H, et al. Factors predicting for urinary incontinence after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 1395-404. (V)

- 6) Harsolia A, Vargas C, Yan D, et al. Predictors for chronic urinary toxicity after the treatment of prostate cancer with adaptive three-dimensional conformal radiotherapy : dose-volume analysis of a phase II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69: 1100-9. (V)
- 7) Odratzka K, Dolezel M, Vanasek J, et al. Late toxicity after conformal and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer : impact of previous surgery for benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol.* 2010; 17: 784-90. (III)
- 8) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Erectile function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62: 437-47. (II)
- 9) Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, et al. Erectile function durability following permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75: 639-48. (V)
- 10) Solan AN, Cesaretti JA, Stone NN, et al. There is no correlation between erectile dysfunction and dose to penile bulb and neurovascular bundles following real-time low-dose-rate prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73: 1468-74. (V)
- 11) Pahlajani G, Raina R, Jones JS, et al. Early intervention with phosphodiesterase-5 inhibitors after prostate brachytherapy improves subsequent erectile function. *BJU Int.* 2010; 106: 1524-7. (III)
- 12) Siglin J, Kubicek GJ, Leiby B, et al. Time of decline in sexual function after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 31-5. (V)
- 13) van der Wielen GJ, Hoogeman MS, Dohle GR, et al. Dose-volume parameters of the corpora cavernosa do not correlate with erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer : results from a dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71: 795-800. (II)
- 14) Incrocci L, Slagter C, Slob AK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy of tadalafil (Cialis) in the treatment of erectile dysfunction following three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66: 439-44. (II)
- 15) Incrocci L, Slob AK, Hop WC. Tadalafil (Cialis) and erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer : an open-label extension of a blinded trial. *Urology.* 2007; 70: 1190-3. (II)
- 16) Ohebshalom M, Parker M, Guhring P, et al. The efficacy of sildenafil citrate following radiation therapy for prostate cancer : temporal considerations. *J Urol.* 2005; 174: 258-62 : discussion 262. (V)

CQ4

陽子線および重粒子線治療はどのような患者に勧められるか？

推奨グレード
C1

限局性および局所進行性前立腺癌は適応となるが、研究的治療の段階である。

背景 前立腺癌に対する外照射療法においては、「いかに副作用を少なくし、治療線量を上げるか」が課題であるが、陽子線、重粒子線（重イオン線）は、その放射線物理特性（ブラッグピーク：Bragg peak）をもつことにより治療成績の向上（高線量率、副作用の低下）が期待されている¹⁾。ただし、現時点では他の放射線療法との比較試験はなく、他の根治療法を凌駕するか否かに関しては明確な根拠がない。陽子線、重粒子線ともに、現在のところ研究的治療である。

解説**【陽子線治療】**

これまで、前立腺癌に対する陽子線治療の成績に関する報告はあまりない。ロマリンド大学における1,225例（T1: 349例, T2: 822例, T3: 50例）の報告²⁾では、治療線量はtotal 75CGE（731例は光子線併用, 524例は陽子線単独）で、5年生化学的非再発率は75%、8年では73%であり、RTOGのグレード3以上の晩期合併症の発生率は1.2%であったとしている。これらはIMRTによる成績³⁾とほぼ同等であると考えられる。

マサチューセッツ総合病院/ロマリンド大学で行われた第Ⅱ相の臨床試験（ACR03-12）の報告（陽子線量82 GyE/41回）では、84例中グレード3以上の晩期合併症の頻度は尿路、消化器ともに8%（観察期間の中央値が31.6カ月）であり、高線量を合併症の発生頻度を上げることなく投与できるとしている⁴⁾。本邦でも第Ⅱ相試験の報告がなされている⁵⁾。T1-T2 NOM0, PSA 20 ng/mL以下、Gleasonスコア7以下の151例に74CGE/37回の陽子線治療を行い、3年生化学的非再発率は94%、グレード2以上の晩期合併症の頻度は尿路が4.1%、消化器が2%であった。また、フロリダ大学における211例（Low grade 89例, Intermediate grade 82例, High grade 40例）に対する前向き臨床試験（Low grade: 78CGE/39回, Intermediate grade: 82CGE/41回, High grade: 78CGE/39回, ドセタキセルとアンドロゲン除去併用）の短期成績の報告では2年非再発（臨床的または生化学的）はLow gradeで100%、Intermediate grade 99%、High gradeでは94%であった。グレード3の尿路合併症は4例、消化器合併症は1例のみであった⁶⁾。

【重粒子線（炭素イオン線）治療】

重粒子線（炭素イオン線）には陽子線と類似した性質があり、さらに、陽子線より線

エネルギー付与 (linear energy transfer ; LET) が高いため、より高い効果が期待できる。

放射線医学総合研究所で施行された第Ⅱ相の臨床試験〔T1～T3の175例(低リスク群33例, 高リスク群142例)に66CGE/20回を投与, 高リスク群はホルモン療法併用)の成績⁷⁾では4年生化学的非再発率は87%(低リスク群87%, 高リスク群88%)で, グレード3以上の合併症の発生はなかったとしている⁷⁾。また, その後の同施設からの報告によれば, 254例の治療が行われ(中間リスク群の一部と高リスク群は長期ホルモン療法併用), 8年非再発率は低リスク群76%, 中間リスク群91%, 高リスク群76%であった⁸⁾。

陽子線, 重粒子線ともに, 非常に期待される治療法ではあるが, 現時点での治療成績に関する報告は限られている(主に第Ⅱ相)。現在本邦において, 対象症例, リスク分類, 治療方法を統一して, 多施設前向き試験が計画されている。さらに, この治療法の有効性の検討のため, 今後, RCTによる他の治療法との比較試験が望まれる。

参考文献

- 1) Budiharto T, Haustermans K, Kovacs G. External beam radiotherapy for prostate cancer. *J Endourol.* 2010; 24: 781-9. (V)
- 2) Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT. Proton therapy for prostate cancer: The initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 348-52. (V)
- 3) Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: Early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53: 1111-6. (V)
- 4) Coen JJ, Bae K, Zietman AL, et al. Acute and late toxicity after dose escalation to 82 GyE using conformal proton radiation for localized prostate cancer: Initial report of american college of radiology phase II study 03-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 1005-9. Epub 2010 Oct 6. (V)
- 5) Nihei K, Ogino T, Onozawa M, et al. Multi-institutional Phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 390-6. (V)
- 6) Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS, et al. Early outcomes from three prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82: 213-21. Epub 2010 Nov 17. (V)
- 7) Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, et al. Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: Results of a prospective phase II study. *Radiother Oncol.* 2006; 81: 57-64. (V)
- 8) Shimazaki J, Tsuji H, Ishikawa H, et al. Carbon ion radiotherapy for treatment of prostate cancer and subsequent outcomes after biochemical failure. *Anticancer Res.* 2010; 30: 5105-11. (V)

CQ5

高線量率組織内照射，永久挿入密封小線源療法はどのような患者に勧められるか？

推奨グレード
C2

一般的に，単独治療での高線量率組織内照射は行われておらず，現時点ではこの問いに対する回答はない。また，根拠となるエビデンスもない。

推奨グレード
C1

高線量率組織内照射は外照射との併用で中間・高リスク群がよい適応であるとされる。

推奨グレード
B

永久挿入密封小線源療法は，一般的に低 Gleason スコア，低 PSA 値および臨床病期が T1，T2 の限局性の低リスク前立腺癌がよい適応とされる。

推奨グレード
C1

brachytherapy (HDR, LDR) は，放射線療法後の臨床的再発に対する救済療法のオプションのひとつとして挙げられる。

■ 解説 3D-CRT や IMRT が外照射と呼ばれるのに対し， ^{192}Ir を用いた高線量率組織内照射 (HDR) および永久挿入密封小線源療法は組織内照射と呼ばれる。

本邦では，HDR が 2000 年から，永久挿入密封小線源療法のうち， ^{125}I を用いた低線量率組織内照射 (low dose rate ; LDR) は 2003 年に開始された。2010 年時点で HDR は 20 数施設，LDR は概ね 110 施設で行われている。HDR は限られた施設でしか行われておらず，本邦ではまだ標準治療として確立はされていないが，今後は海外の治療成績をもとに標準化が進むと考えられる。LDR は本邦で承認されてから現在までに 8 年以上が経過しており，前立腺癌の標準治療として確立した位置づけにある。HDR，LDR とともに施設ごとに適応が決まっているため，統一した患者適格基準はない。

HDR の適応は，臨床病期は T1～T3b かつ T4 の一部，Gleason スコアは 2～10，PSA の上限なしでかつ TxN0M0 としている施設が多い¹⁾。LDR は，5 年以上の生命予後が望まれ，臨床病期は T1～T2c または T3 の一部，Gleason スコアは 2～10，PSA は 50 ng/mL 以下で，リンパ節転移や遠隔転移が認められない症例が望ましいとされている²⁾。

単独治療は低リスク群の前立腺癌でよい適応となるとされている。中間リスク群に対しては，治療前ホルモン療法併用の有無にかかわらず LDR に 40～50 Gy の外照射併用が推奨されている。高リスク群に対しては，LDR は一般的には不適格と考えられているが，一部の症例では，ホルモン療法と外照射を併用することにより治療が有効である可能性があるとされている。両者とも，排尿障害および尿路閉塞が強い症例や，TURP 後で欠損部分が大きい症例は適応ではなく，また，LDR では前立腺体積が大きいものは推

奨されていない³⁾。

Burriらは、放射線療法後の救済療法として実施したLDRの10年治療成績を、Leeらは、HDRの治療成績を報告している^{4,5)}。また、施設間で治療成績および有害事象は異なるが、その救済療法としてのbrachytherapyの可能性について述べている。

■ 参考文献

- 1) Deger S, Boehmer D, Turk I, et al. High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2002; 41: 420-6. (V)
- 2) Wallner K, Merrick G, True L, et al. 125I versus 103 Pd for low-risk prostate cancer : preliminary PSA outcome from a prospective randomized multicenter trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 57: 1297-303. (II)
- 3) Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American brachytherapy society (ABS) recommendation for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 44: 789-99. (IVb)
- 4) Burri RJ, Stone NN, Unger P, et al. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 77: 1338-44. (V)
- 5) Lee B, Shinohara K, Weinberg V, et al. High dose rate (HDR) brachytherapy salvage for local prostate recurrence after radiotherapy: the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67: 1106-12. (V)

CQ6

永久挿入密封小線源療法，外照射併用療法はどのような症例に適応されるのか？

推奨グレード

B

併用療法は高リスク群に適応される。

推奨グレード

C1

中間リスク群の多くにも適応されるが，有害事象には特に留意して計画を行う必要がある。

■ 解説 外照射併用療法は，小線源単独療法では十分には照射されない前立腺周囲組織への被膜外浸潤，精囊，微小リンパ節転移に対する治療を目的に行われるほか，最近は線量増加を目的としても行われている。

American Brachytherapy Society は，Stage T2b～T3 または Gleason スコア 8～10，または PSA 20 ng/mL を超える症例に外照射併用を勧めている¹⁾。原則として低リスク群は併用療法の適応外とされている。Sylvester らは併用療法のもっとも長期にわたる前向きコホート研究を報告し，15年 PSA 非再発率は低リスク群 85.8%，中間リスク群 80.3%，高リスク群 67.8%と良好であった²⁾。中間リスク群に対する併用療法と小線源単独療法の比較試験として現在 RTOG 0232 (第Ⅲ相) が進行中である³⁾。最近は併用療法を用いた線量増加による成績向上の報告が増えており^{4,5)}，RTOG 0815 においては線量増加の方法の一つとして併用療法が採用されている³⁾。高リスク群に対しては外照射併用療法にホルモン療法を加えた trimodality の良好な成績がコホート研究として報告されている⁴⁻⁷⁾。本邦では高リスク群に対して trimodality においてホルモン療法の期間を比較する第Ⅲ相試験が進行中である (TRIP)。

一方，併用療法の毒性については問題ないとする第Ⅱ相試験 (CALGB99809) の結果⁸⁾と，晩期毒性が高いという RTOG 0019 の報告⁹⁾がある。毒性については外照射の照射野や線量設定のほかに小線源療法の技術が重要であり，コスト増加の問題¹⁰⁾も考慮したうえで適応を慎重に検討すべきである。

■ 参考文献

- 1) Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 44: 789-99. (1)
- 2) Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, et al. 15-Year biochemical relapse free survival in clinical stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy

- and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67: 57-64. (IV a)
- 3) RTOG homepage <http://www.rtog.org>
 - 4) Stock RG, Cesaretti JA, Hall SJ, et al. Outcomes for patients with high-grade prostate cancer treated with a combination of brachytherapy, external beam radiotherapy and hormonal therapy. *BJU Int.* 2009; 104: 1631-6. (IV a)
 - 5) Copp H, Bissonette EA, Theodorescu D. Tumor control outcomes of patients treated with trimodality therapy for locally advanced prostate cancer. *Urology.* 2005; 65: 1146-51. (IV a)
 - 6) D'Amico AV, Moran BJ, Braccioforte MH, et al. Risk of death from prostate cancer after brachytherapy alone or with radiation, androgen suppression therapy, or both in men with high-risk disease. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3923-8. (III)
 - 7) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Androgen deprivation therapy does not impact cause-specific or overall survival in high risk prostate cancer managed with brachytherapy and supplemental external beam. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68: 34-40. (IV a)
 - 8) Hurwitz MD, Halabi S, Ou SS, et al. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen suppression for treatment of intermediate risk prostate cancer: an initial report of CALGB 99809. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72: 814-9. (III)
 - 9) Lee WR, Bae K, Lawton C, et al. Late toxicity and biochemical recurrence after external-beam radiotherapy combined with permanent-source prostate brachytherapy: analysis of Radiation Therapy Oncology Group Study 0019. *Cancer.* 2007; 109: 1506-12. (III)
 - 10) Brandeis J, Pashos CL, Henning JM, et al. A nationwide charge comparison of the principal treatments for early stage prostate carcinoma. *Cancer.* 2000; 89: 1792-9. (III)

CQ7

ホルモン療法併用は放射線療法の長期予後を改善させるか？

推奨グレード
C1

65-70 Gy の外照射の場合、主として高リスク群に対し、アジュバントホルモン療法の併用が推奨される。また、主として中間リスク群に対し、短期ホルモン療法（6 カ月、ネオアジュバント±同時併用）の併用が推奨される。

推奨グレード
C1

永久挿入密封小線源療法において、前立腺体積の縮小を目的としたホルモン療法（LH-RH アゴニスト±抗アンドロゲン薬）が治療効果に与える影響に関しては明確ではない。

推奨グレード
C1

高線量率組織内照射（HDR）単独および外照射併用療法、陽子線および重粒子線治療において、ホルモン療法併用が長期予後を改善させるという明確なエビデンスはない。

背景 これまで中間～高リスク群を対象に、外照射療法におけるネオアジュバントまたはアジュバントホルモン療法の併用に関する RCT が行われてきた。一方、低リスク群においては外照射単独での治療成績が手術結果とほぼ同等であり、正式には検証されていないもののホルモン療法併用の利点は少ないとされている。永久挿入密封小線源療法に関しては、体積の大きな前立腺に対しては十分な治療を行うことができない場合があるため、前立腺体積の縮小を目的としたネオアジュバントホルモン療法が検討されてきた。

解説 局所進行癌に対する外照射療法におけるネオアジュバントおよびアジュバントホルモン療法が長期予後を改善させるというエビデンスは、一定の条件において確定的と考えられる。T3 またはリンパ節陽性例に対する外照射単独療法群（全骨盤 44-46 Gy、総線量 65~70 Gy）と、外照射の最終週よりゴセレリンを投与可能な限り継続投与した群との RCT の結果、10 年の長期経過観察においてアジュバントホルモン療法併用群で有意な全生存率の改善が認められた（53% vs 38%）¹⁾。また、高リスク例（89%が T3~4、89%は N0）を対象とした外照射単独療法群（70 Gy、内全骨盤照射 50 Gy）と、外照射と同時にゴセレリン投与を開始した（投与期間 3 年）群との RCT では、10 年無病生存率（47.7% vs 22.7%）、10 年全生存率（58.1% vs 39.8%）ともに併用群が有意に良好であった²⁾。一方、T2c~4（T2c が 45%）かつ PSA 150 ng/mL 未満を対象にした、65~70 Gy（内全骨盤 44-50 Gy）と 4 カ月間（ネオアジュバント、同時併用各 2 カ月）の短期 MAB 療法群と、前記治療に加えて 2 年間の長期アジュバントホルモン療法（ゴセレリン単独）を追加した群との RCT においては、10 年無病生存率で

は長期アジュバントホルモン療法併用群が有意に良好であったが、全生存率では有意差を認めなかった (53.9% vs 51.6%)³⁾。しかし Gleason スコアが 8~10 の症例のみのサブセット解析では、長期アジュバントホルモン療法併用群で全生存率の有意な改善が認められた (45.1% vs 31.9%)。さらに、局所進行前立腺癌に対し、外照射 (65~70 Gy, 内全骨盤 45 Gy) の併用療法として短期のホルモン療法併用群 (MAB 6 カ月) と長期ホルモン療法併用群 (MAB 6 カ月+ゴセレリン単独 2 年 6 カ月) を比較した RCT において、5 年における全死亡率は有意に長期群が優っていた (19% vs 15.2%)⁴⁾。以上より、65~70 Gy の外照射にアジュバントホルモン療法の併用は、高リスク群中心に生存率の改善に寄与すると考えられる。最適な投与期間は不明であるが、有用性が示されているのは 3 年以上の長期間の併用である。しかし、長期アジュバントホルモン療法と短期ネオアジュバントホルモン療法との併用を直接比較した RCT はない。また、現在の標準線量になりつつある 74~80 Gy に線量増加した場合の併用ホルモン療法の有用性についても明らかではない。

一方、外照射におけるネオアジュバントホルモン療法併用についても多くの試験が行われている。RTOG86-10 試験では、腫瘍体積の大きい T2 および T3~T4 の症例を対象とした放射線単独群 (65~70 Gy, 全骨盤 44~46 Gy) と MAB 療法を 4 カ月間 (ネオアジュバント 2 カ月, 同時併用 2 カ月) 併用群との比較が行われた。10 年全生存率 (43% vs 34%) および生存期間中央値 (8.7 年 vs 7.3 年) はいずれも併用群が良好であったが有意差には達しなかったものの、10 年原病生存率 (23% vs 36%, $p=0.01$), 遠隔転移率 (35% vs 47%, $p=0.006$), 非再発生存率 (11% vs 3%, $p<0.0001$) および PSA 非再発率 (65% vs 80%, $p<0.0001$) はいずれもホルモン併用群が有意に優れていた⁵⁾。また、TROG96-01 試験では、局所進行前立腺癌に対し外照射単独 (66 Gy) および 3 カ月または 6 カ月のネオアジュバント MAB 療法を比較している。経過観察中央値は 10.6 年で、外照射単独群に比べ、3 カ月および 6 カ月ネオアジュバントホルモン療法併用群では PSA の進行、局所進行、無病生存率を有意に改善した。3 カ月群では遠隔転移率および原病生存率および全生存率に影響しなかったが、6 カ月群では遠隔転移率および原病生存率および全生存率をいずれも有意に改善した⁶⁾。また別の RCT では、66 Gy の局所照射野による外照射に併用するネオアジュバント MAB 療法の期間を 3 カ月間と 8 カ月間で比較した結果、再発パターンでは両者間に有意差を認めなかったが、高リスク群においては 8 カ月群の原病生存率が有意に優れていた⁷⁾。これらの結果から、65~70 Gy の外照射に短期ネオアジュバントホルモン療法を併用することにより、主として中間リスク症例に治療成績の改善が期待でき、その併用期間は 6 カ月程度が適切であると考えられる。

永久挿入密封小線源療法とホルモン療法の併用が治療効果に与える影響に関して、Lee らの報告では、中間リスク群および高リスク群で永久挿入密封小線源療法 (単独) を行った場合、ホルモン療法の有無が最も治療効果を左右する要因であったとしている⁸⁾。また治療効果に影響を与える因子のうちに、ネオアジュバントのホルモン療法が含まれるとする報告もみられる⁹⁾。しかし、ホルモン療法がすべてのリスク群において

治療結果を改善しなかったという報告もあり^{10,11)}、ホルモン療法が永久挿入密封小線源療法に与える効果に関しては controversial である。一方で、本邦における退出基準の問題および恥骨弓により穿刺が阻まれる問題から、前立腺の体積の縮小を余儀なくされる場合がある。そのような症例に対して、3カ月間程度の LH-RH アゴニスト単独もしくは LH-RH アゴニストと抗アンドロゲン薬を併用したホルモン療法が行われているが、平均して 33% 程度の縮小率が得られている¹²⁾。

高線量率組織内照射 (HDR)、陽子線および重粒子線治療は主に高リスク・中間リスク前立腺癌を対象としているため、ネオアジュバントおよびアジュバントホルモン療法を併用している施設が多いと考えられるが、RCT は行われておらず、ホルモン療法併用の優位性を示すエビデンスはない。また治療効果に関しても、中間リスク群に対して現在 SHIP (seed and hormone for intermediate-risk prostate cancer) として RCT が行われており、結果が待たれるところである。

参考文献

- 1) Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61: 1285-90. (II)
- 2) Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1066-73. (II)
- 3) Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02 : a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2497-504. (II)
- 4) Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2516-27. (II)
- 5) Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 585-91. (II)
- 6) Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer : 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 451-9. (II)
- 7) Crook J, Ludgate C, Malone S, et al. Final report of multicenter Canadian Phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73: 327-33. (II)
- 8) Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of hormonal therapy in the management of intermediate to high risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52: 444-52. (III)
- 9) Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, et al. Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1-T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51: 41-8. (III)
- 10) Potters L, Torre T, Ashley R, et al. Examining the role of neoadjuvant androgen deprivation in patient undergoing prostate brachytherapy. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 1187-92 (III)
- 11) Joseph J, Al-Qausieh B, Ash D, et al. Prostate-specific antigen relapse-free survival in

- patients with localized prostate cancer treated by brachytherapy. *BJU Int.* 2004; 94: 1235-8. (III)
- 12) Kucway R, Vicini F, Huang R, et al. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. *J Urol.* 2002; 167: 2443-7. (III)

CQ8

骨盤リンパ節に対する外照射は治療成績を向上させるか？

推奨グレード
C1

局所線量 70 Gy 以下の根治的体外放射線照射療法において短期ネオアジュバント療法が併用される場合、50 Gy の全骨盤照射により非進行生存率改善の可能性が示唆されている。ただし、全骨盤照射の生存率への寄与は証明されていない。また、70 Gy を超える局所高線量投与における全骨盤照射の意義は、後ろ向き研究ながら否定的な結果が報告されている。

■ 背景 リンパ節転移の頻度は PSA 以前の時代と比較して現在は低いものの、より広範な骨盤リンパ節郭清の結果、実際のリンパ節転移の頻度は、標準的な根治的前立腺全摘除術による知見より高いことが明らかにされた。特により早期の場合は、リンパ節転移は、血行性転移なしに存在する可能性があると考えられ、予防照射によって非再発生存率が改善する可能性が示唆されている。

■ 解説

Pommier らは、T1b-T3, N0 pNx, M0 の前立腺癌患者 444 名をリンパ節浸潤の予後因子にしたがって層別化し、骨盤+前立腺照射または前立腺のみの照射に無作為に割り付けた。6 カ月間の短期ネオアジュバント+同時併用ホルモン療法の併用は、高リスク群のみに対して許容されている。その結果、5 年無増悪生存率 (PFS) および全生存率は、全患者およびそれぞれの層別化群内とも、割付両群間に差を認めなかったとしている¹⁾。3D-CRT や HDR+外照射でもいくつかの後ろ向き研究ではあるが、骨盤リンパ節照射の有無で生物学的、臨床的成績や、生存率においてその有用性は認めないとされている²⁻⁵⁾。

一方、全骨盤照射と前立腺局所照射、ネオアジュバントとアジュバントホルモン療法の RCT の第Ⅲ相 (RTOG 94-13) の結果では、短期ネオアジュバントホルモン療法+全骨盤照射 (WPRT) 群で PFS が良好な傾向を認めたものの、WPRT 群と前立腺局所照射 (PORT) 群との比較では生化学的非再発率等に有意差を認めなかった⁶⁾。さらに、本トライアルの短期ネオアジュバントホルモン療法併用群を対象としたサブセット解析では、PORT 群に割り付けられた患者を照射野サイズ (10×11 cm) によってさらに 2 群 (より大きいサイズの患者は MP 群、小さいものは PO 群) に分け検討した結果、PFS 中央値は、WP, MP, PO でそれぞれ 5.2, 3.7, 2.9 年であった (p=0.02)。7 年 PFS は、WP, MP, PO でそれぞれ 40%, 35%, 27% であった。ネオアジュバントホルモン療法併用の根治的体外放射線照射療法の場合、照射野サイズは PFS に大きな影響を及ぼすことを示し、リンパ節転移リスク >15% の患者に対して広範囲のリンパ節領域加療の

有用性が示唆される結果であった⁷⁾。また、局所高線量投与時の全骨盤照射の意義については、すべて後ろ向き研究ではあるが、現時点ではいずれも否定的な結果である^{2,3,5)}。以上より、短期ネオアジュバントホルモン療法を併用する場合 WPRT による PFS の改善の可能性があると考えられる。ただし、本知見は局所線量が 70 Gy、全骨盤線量が 50 Gy の場合である。一方で、有意差が証明されなかった RCT や複数の後ろ向き研究も報告されており、いまだ全骨盤照射の有用性に関する結論の確定は困難である。なお、すべての試験において、全骨盤照射の生存率への寄与は明らかではない。また、70 Gy を超える局所高線量投与時の全骨盤照射の意義については、現時点ではいずれも否定的な結果であり、積極的に併用を勧める根拠は見当たらない。

参考文献

- 1) Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5366-73. (II)
- 2) Soto DE, Glaser S, Roberts RH, et al. Impact of common iliac nodal treatment on radiation outcomes in localized prostate cancer. *Urology.* 2008; 71: 313-7. (III)
- 3) Vargas CE, Demanes J, Boike TP, et al. Matched-pair analysis of prostate cancer patients with a high risk of positive pelvic lymph nodes treated with and without pelvic RT and high-dose radiation using high dose rate brachytherapy. *Am J Clin Oncol.* 2006; 29: 451-7. (III)
- 4) Vargas CE, Galalae R, Demanes J, et al. Lack of benefit of pelvic radiation in prostate cancer patients with a high risk of positive pelvic lymph nodes treated with high-dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 1474-82. (III)
- 5) Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. Role of prostate dose escalation in patients with greater than 15% risk of pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61: 695-701. (III)
- 6) Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression : updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69: 646-55. Epub 2007 May 24. (I)
- 7) Roach M 3rd, DeSilvio M, Valicenti R, et al. Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66: 647-53. (I)

CQ9

放射線療法後の局所再発には、どのような救済療法が勧められるか？

推奨グレード
C1

現時点で、放射線療法後の局所再発前立腺癌に対しては、前立腺全摘除術、凍結療法、小線源療法、HIFU という4つの根治的救済療法があげられる。ただし、エビデンスレベルの高い研究はなく、その診断法と共に、治療においてもコンセンサスはない。

■ 解説 放射線療法後の局所再発は、生化学的再発の明確な判定基準がなく、MRI に代表される画像検査や生検による手法も十分な結果が得られておらず、確定診断ができないという現状である。

CaPSURE データベースによれば、外照射後の生化学的再発後の治療として、ホルモン療法が最も広く行われているという現状があるが¹⁾、根治的救済療法としては、前立腺全摘除術、凍結療法 (cryoablation)、小線源療法、HIFU (high-intensity focused ultrasound) が行われている。しかし、これらの治療成績に関する報告は、すべて後ろ向き研究であり、現時点で、最良の救済療法を決定するのは困難である。

前立腺全摘除術は、根治的救済療法として最も歴史もあり、広く行われている治療であり、Mayo clinic から199例というまとまった報告がある²⁾。また、長期予後に関する報告では、救済前立腺全摘除術前のPSA値が癌の進行と生命予後に最も寄与する因子という結果であった³⁾。

凍結療法に関しては、QOLに関する前向き第Ⅱ相試験があり、外照射後の救済凍結療法は、術後のQOLを高く保持し、意義のある治療オプションであるといえる⁴⁾。

エビデンスが少ないこの分野に関しては、今後の治療経験の蓄積、RCT等による、更なる検討が必要である。

■ 参考文献

- 1) Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, et al. Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer : likelihood, patterns of care, and outcomes. *Cancer*. 2008; 112: 307-14. (IVb)
- 2) Ward JF, Sebo TJ, Blute ML, et al. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer : contemporary outcomes. *J Urol*. 2005; 173: 1156-60. (IVb)
- 3) Bianco FJ Jr, Scardino PT, Stephenson AJ, et al. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 62: 448-53. (IVa)
- 4) Robinson JW, Donnelly BJ, Coupland K, et al. Quality of life 2 years after salvage cryosurgery for the treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy. *Urol Oncol*. 2006; 24: 472-86. (III)

9. ホルモン療法

CQ1	限局性前立腺癌に対するホルモン単独療法は予後改善が期待できるか？	B
CQ2	combined androgen blockade (CAB) 療法は、去勢単独療法と比べて優れているか？	A
CQ3	進行性前立腺癌に対するホルモン療法は、早期開始より症状発現後に開始することが推奨されるか？	C2
CQ4	ホルモン療法の間欠的投与は持続的投与と比較して推奨されるか？	C1
CQ5	ホルモン療法に伴う有害事象およびその対策にはどのようなものが推奨されるのか？	B, C1
CQ6	ホルモン療法が長期間奏効している患者にホルモン療法を中断してもよいか？	C1
CQ7	去勢抵抗性前立腺癌に対する anti-androgen withdrawal syndrome (AWS) の確認ならびに非ステロイド性抗アンドロゲン薬の交替療法は推奨されるか？	B, B
CQ8	去勢抵抗性前立腺癌に対する low dose steroid (低用量ステロイド) 療法は有効か？	C1

総論

1. 前立腺癌に対するホルモン療法

前立腺癌に対する薬物療法の根幹ともいえるものがホルモン療法（内分泌療法）であり、これを凌駕するその他の薬物療法は現時点では存在しない。各種ホルモン療法の近接効果は著明であるが、その効果の持続が進行例では2～3年であること、また、勃起機能障害（erectile dysfunction；ED）やリビドーの低下など、性関連の副作用が問題^{1,2)}となることから、その適応には限界がある。

ホルモン療法として最初に行われたのは外科的去勢である。その後、薬物療法のホルモン療法として最初に登場したのは女性ホルモン製剤であるが、心血管系の副作用のため今日ではほとんど用いられなくなった。現在、本邦で最も一般的に行われているホルモン療法は、luteinizing hormone-releasing hormone（LH-RH）アゴニストおよび抗アンドロゲン薬の併用（combined androgen blockade；CAB）療法あるいは単独療法である。LH-RHアゴニストとしては、ゴセレリンあるいはリュープロレリンの1カ月および3カ月製剤が使用されている。抗アンドロゲン薬としては、ステロイド性（クロルマジノン酢酸エステル）と非ステロイド性（ビカルタミド、フルタミド）が承認されている。

LH-RHアゴニスト使用において、投与初期に起こる一過性のテストステロン値上昇に伴うフレアアップ現象による尿路閉塞、転移巣に由来する骨痛、脊髄圧迫などが懸念される場合は、抗アンドロゲン薬の先行投与あるいは併用療法を考慮すべきである。しかし、本邦においても、LH-RHアンタゴニストの臨床試験³⁾が終了し、目下承認申請中であり、本剤が承認されれば、投与初期の一過性のテストステロン値上昇は全く見られないため、フレアアップ現象の問題は解消されると思われる。ただし、LH-RHアンタゴニストの長期予後に対する効果は不明であり、今後の検討を要する。

LH-RHアゴニストの有効性は外科的去勢と同等と考えられるが、抗アンドロゲン薬単独療法の有効性はLH-RHアゴニストと比較すると有意差はないものの低いとされている。しかしながら、非ステロイド性抗アンドロゲン薬は性関連の副作用が少ないため、性生活に対する希望など、対象によってはこれらの単独療法の有用性が指摘されている。また、局所限局性あるいは浸潤性癌において、根治的手術、放射線療法、慎重な経過観察を受けた症例に対するビカルタミドの補助療法としての有用性も認められている⁴⁻⁶⁾。

2. combined androgen blockade（CAB）療法

StageⅢ～Ⅳに対するホルモン療法の延命効果は証明されている⁷⁾。一般には、転移を有する進行性前立腺癌の標準的治療は外科的（精巣摘除術）または内科的（LH-RHアゴニスト）去勢によるアンドロゲン遮断療法である。これらの去勢により精巣由来のアンドロゲンは抑制可能であるが、前立腺細胞内のアンドロゲンのうち40%は副腎に由来すると報告されている。そのため、去勢と非ステロイド性抗アンドロゲン薬を併用する

ことにより、精巣および副腎の双方からのアンドロゲンを抑制する CAB 療法の有用性が示された⁸⁾。

以後、CAB 療法は進行性前立腺癌の治療として本邦でも最も一般的な手段として用いられているが、去勢単独と比較して長期予後を改善するか否かが論議の対象となった。海外における、ステロイド性抗アンドロゲン薬を用いた研究が含まれた初期のメタアナリシスでは、CAB 療法と去勢単独療法で生存期間に有意差なしと報告⁹⁾されたが、これらを除外したメタアナリシスでは、非再発期間、生存期間ともに有意に CAB 療法が優れていることが示された。同様に、その後のメタアナリシスでも、非ステロイド系抗アンドロゲン薬を用いた CAB 療法群に有意な生存率の上昇が認められた¹⁰⁾。

一方、本邦における J-CaP の詳細な解析結果¹¹⁾ならびに抗アンドロゲン薬としてビカルタミドを用いた CAB 療法と LH-RH アゴニスト単独の二重盲検試験結果¹²⁾においても、CAB 療法が他のホルモン療法と比較して有意に予後良好であることが示されている。しかし、臨床的な真の利益は、臨床効果に加えて、副作用、生活の質 (quality of life ; QOL) ならびに医療経済的側面なども考慮されるべきであり、今後のさらなる研究が待たれる。

3. 再燃癌・去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer ; CRPC) に対する薬物療法

再燃癌と判断された場合でも、抗アンドロゲン薬のみを中止することで一過性に病勢の低下を認める、いわゆる anti-androgen withdrawal syndrome (AWS) が経験されることがある。抗アンドロゲン薬のみの中止、あるいは非ステロイド性抗アンドロゲン薬の交替やヒドロコルチゾンなどの追加により、PSA の低下および臨床的效果がある程度は期待される。これらの効果の持続期間は報告者によりまちまちであるが、いずれも状態が許すならば、試行してもよいと思われる。

以上のホルモン療法にても、病勢のコントロールが不能な状態である CRPC に対しては、現時点では抗癌薬単独あるいは多剤併用療法による化学療法が試みられており、詳細については、10. 化学療法, その他を参照されたい。

4. 新規ホルモン療法薬

現在、ホルモン療法の範疇に入る薬剤が次々と開発されており、今後のホルモン療法の治療成績が飛躍的に向上することが期待されているので簡単に紹介する。まず、LH-RH アンタゴニストについては前述した。

次いで、アンドロゲン受容体アンタゴニストである MDV3100 は、ビカルタミドの約 10 倍のアンドロゲン受容体への親和性を持ち、ビカルタミド抵抗性の CRPC に有効であったと報告された。本剤は、アンタゴニストとしての作用の他に、アンドロゲン受容体の核内移行を抑制する作用を持ち、新たなアンドロゲン合成経路阻害薬としての可能性も有している¹³⁾。

一方、去勢後も残留する微量アンドロゲンが前立腺癌の増殖には重要で、前立腺組織

や転移巣において、コレステロールから各種アンドロゲンが合成されていることが報告されている。この微量アンドロゲン合成阻害薬として、abiraterone, TAK-700などが登場した。これらの薬剤は、前立腺組織、転移巣で効果を発揮するが、副腎にも作用するため、有害事象の管理が重要となる。すなわち、両薬ともCYP17を抑制するが、abirateroneは17 α -ヒドロキシラーゼと17,20-リアーゼの両方を抑制するため、グルココルチコイドの補充が必要になり、一方、TAK-700は17,20-リアーゼを特異的に抑制するといわれ、グルココルチコイドの補充が必要でない場合があるとされる^{14,15)}。

以上の3薬のうち、abirateroneのみが海外で承認されており、臨床使用されている。なお、日本人に対する安全性、効果、使用時期等については現在、開発治験が進行中であり、その結果が待たれる。

参考文献

- 1) Tsushima T, Nasu Y, Saika T, et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Urol Int.* 2001; 66: 135-9. (II)
- 2) Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 808-15. (II)
- 3) Ozono S, Ueda T, Hoshi S, et al. The efficacy and safety of degarelix, a GnRH receptor antagonist : A multicenter, randomized, maintenance dose-finding phase II study with Japanese prostate cancer patients . *J Clin Oncol.* 2012 Mar 28. [Epub ahead of print] (III)
- 4) Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, et al. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology.* 2001; 58: 146-51. (II)
- 5) See W, Iversen P, Wirth M, et al. Immediate treatment with bicalutamide 150 mg as adjuvant therapy significantly reduces the risk of PSA progression in early prostate cancer. *Eur Urol.* 2003; 44: 512-7; discussion 517-8. (II)
- 6) Iversen P, Johansson JE, Lodding P, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer : 5. 3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol.* 2004; 172: 1871-6. (II)
- 7) Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostate cancer : initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol.* 1997; 79: 235-46. (II)
- 8) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. Combination therapy with flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in advanced prostate cancer : a marked improvement in response and survival. *J Steroid Biochem.* 1985; 23: 833-41. (III)
- 9) Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximal androgen blockade in advanced prostate cancer : an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet.* 1995; 346: 265-9. (I)
- 10) Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximal androgen blockade in advanced prostate cancer : an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2000; 355: 1491-8. (I)
- 11) Hinotsu S, Akaza H, Usami M, et al. Current status of endocrine therapy for prostate cancer in Japan - analysis of primary androgen deprivation therapy on the basis of data col-

- lected by J-CaP. Jap J Clin Oncol. 2007; 37: 775-81. (III)
- 12) Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer : long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. Cancer. 2009; 115: 3437-45. (II)
 - 13) Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science. 2009; 324: 787-90. (VI)
 - 14) Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with Abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2009; 27: 3742-8. (III)
 - 15) Yamaoka M, Hara T, Hitaka T, et al. Orteronel (TAK-700), a novel non-steroidal 17,20-lyase inhibitor : Effects on steroid synthesis in human and monkey adrenal cells and serum steroid levels in cynomolgus monkeys. J Steroid Biochem Mol Biol. 2012; 129: 115-28. (VI)

CQ1

限局性前立腺癌に対するホルモン単独療法は予後改善が期待できるか？

推奨グレード

B

本邦で行われた後ろ向き臨床試験では、ホルモン単独療法を行った限局性症例の生存率が一般人口の期待生存率との間に差を認めなかったことから、その有効性が示唆される。しかし、限局癌に対するホルモン単独療法が長期予後を期待できるかどうかについて明確な結論は出ていない。

■ 背景・目的 限局癌に対するホルモン単独療法は国際的に診療ガイドラインで推奨されていないにもかかわらず、実臨床では、本邦を筆頭に多くの国で行われている。限局癌に対するホルモン単独療法の予後改善について検討する。

■ 解説 T1b～T3 前立腺癌に対しホルモン単独療法（LH-RH アゴニスト単独療法と LH-RH アゴニストとクロルマジノン酢酸エステル併用の 2 群）を行い経過観察した症例の 5 年全生存率¹⁾および、これらの症例に引き続きホルモン単独療法を行った場合の 10 年全生存率は、年齢を調整した一般人口の生存率と差を認めなかった²⁾。限局癌にホルモン単独療法を行うことで、一般人口の生存期間と同等の長期生存期間が得られるということを示唆している。また、the Japan Study Group of Prostatic Cancer (J-CaP Study Group) のデータベース (n=15,461) による解析から、2001～2003 年に診断された新規前立腺癌のうち、Stage II～III の症例では、LH-RH アゴニストを含むホルモン療法を施行された群で、一般人口の生存期間と同等の長期生存期間が得られた³⁾。さらに、T1c～T3 前立腺癌を CAB 療法と castration で治療した観察研究では、8 年での疾患特異的生存率はそれぞれ 100%と 87.3%で、長期予後が得られている⁴⁾。

一方で、欧米からの報告では、Medicare のデータベースに基づく大規模観察研究から、長期予後を改善しないという報告もされている^{5,6)}。また、抗アンドロゲン薬単独（ビカルタミド）は限局または局所進行性前立腺癌の全生存率を改善することは示されていない⁷⁾。

近年、限局癌にホルモン単独療法を行う傾向は、本邦のみではなく、欧米諸国でも広がりを見せている。J-CaP と Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE) のデータから、初期ホルモン治療を受ける進行癌のみならず、限局癌について J-CAPRA というリスクスコアリングを用い治療効果を予測する試みもなされている⁸⁾。

参考文献

- 1) Akaza H, Homma Y, Okada K, et al : Prostate Cancer Study Group. A prospective and randomized study of primary hormonal therapy for patients with localized or locally advanced prostate cancer unsuitable for radical prostatectomy : results of the 5-year follow-up. *BJU Int.* 2003; 91: 33-6. (Ⅱ)
- 2) Akaza H, Homma Y, Usami M, et al ; Prostate Cancer Study Group. Efficacy of primary hormone therapy for localized or locally advanced prostate cancer : results of a 10-year follow-up. *BJU Int.* 2006; 98: 573-9. (Ⅲ)
- 3) Akaza H. Future prospects for luteinizing hormone-releasing hormone analogues in prostate cancer treatment. *Pharmacology.* 2010; 85: 110-20. (Ⅳb)
- 4) Ueno S, Namiki M, Fukagai T, et al. Efficacy of primary hormonal therapy for patients with localized and locally advanced prostate cancer : a retrospective multicenter study. *Int J Urol.* 2006; 13: 1494-500. (Ⅲ)
- 5) Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA.* 2008; 300: 173-81. (Ⅳa)
- 6) Wong YN, Freedland SJ, Egleston B, et al. The role of primary androgen deprivation therapy in localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2009; 56: 609-16. (Ⅳa)
- 7) McLeod DG, Iversen P, See WA, et al. Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int.* 2006; 97: 247-54. (Ⅱ)
- 8) Cooperberg MR, Hinotsu S, Namiki M, et al. Risk assessment among prostate cancer patients receiving primary androgen deprivation therapy. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4306-13. (Ⅳa)

CQ2

combined androgen blockade (CAB) 療法は、去勢単独療法と比べて優れているか？

推奨グレード

A

局所進行癌および転移癌における非ステロイド性抗アンドロゲン薬を用いた CAB 療法は、去勢単独療法に比べて、非再燃期間および生存期間において優れている。ただし、骨転移症例では CAB 療法の優位性は必ずしも示されていない。

■ 背景・目的 前立腺癌はアンドロゲン依存性を有しており、アンドロゲン除去療法が有効な治療法として広く施行されている¹⁾。前立腺癌細胞内のアンドロゲンのうち 40%は副腎由来であるとの考えから、外科的去勢術あるいは LH-RH アゴニストを使用した内科的去勢療法と抗アンドロゲン薬を併用することで、精巣および副腎由来のアンドロゲンを抑制する CAB 療法の有用性が示された²⁾。CAB 療法が去勢単独療法と比べて優れているかを検証する。

■ 解説 Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group のメタアナリシス (27 試験, 8,275 症例) では、CAB 療法は去勢単独療法に比較し、生存率を改善する傾向にあったが、有意差は認められなかったと報告している。ただし、非ステロイド性抗アンドロゲン薬を使用した CAB 療法での検討では 5 年生存率で 2.9%の改善が認められ、有意に生存期間を延長した^{3,4)}。また、5 年間のフォローアップが可能であった 10 試験のメタアナリシスでは、CAB 療法群において有意に生存率が改善したことが示された⁵⁾。

本邦における前立腺癌ホルモン療法のデータベースである J-CaP では、19,409 名の患者中、11,435 名が CAB 療法を施行されていた。ステージごとの検討において、CAB 療法群は stage III, IV 症例で他のホルモン療法群 (抗アンドロゲン薬単独も含む) に比較して、全生存率が有意に高いことが示された⁶⁾。また、進行性前立腺癌に対するビカルタミドを用いた CAB 療法と、去勢単独療法の治療成績を比較した前向き多施設共同研究において、CAB 療法群の全生存率が去勢単独療法群に比較して有意に高いことが示された。なお、そのサブ解析において、stage C および D1 症例の全生存率は CAB 療法群で有意に高かったが、D2 症例 (大部分が骨転移) では全生存率に両群間で有意差を認めなかった⁷⁾。

副作用についての QOL 評価を行った研究で、フルタミドを用いた CAB 療法群において精神面での影響を受ける割合が高かったが、臨床的には問題がなかったと報告されている⁸⁾。ビカルタミドを用いた CAB 療法では、去勢単独療法に比較して副作用の発現率に有意差を認めなかった⁹⁾。

参考文献

- 1) Kawakami J, Cowan JE, Elkin EP, et al. Androgen-deprivation therapy as primary treatment for localized prostate cancer : data from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE). *Cancer*. 2006; 106: 1708-14. (IV a)
- 2) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. Combination therapy with flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in advanced prostate cancer : a marked improvement in response and survival. *J Steroid Biochem*. 1985; 23: 833-41. (III)
- 3) Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer : an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2000; 355: 1491-8. (I)
- 4) Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int*. 2004; 93: 1177-82. (I)
- 5) Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*. 2002; 95: 361-76. (I)
- 6) Hinotsu S, Akaza H, Usami M, et al. Current status of endocrine therapy for prostate cancer in Japan-analysis of primary androgen deprivation therapy on the basis of data collected by J-CaP. *Jap J Clin Oncol*. 2007; 37: 775-81. (III)
- 7) Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer : long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*. 2009; 115: 3437-45. (II)
- 8) Moynour CM, Savage MJ, Troxel A, et al. Quality of life in advanced prostate cancer : results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90: 1537-44. (II)
- 9) Akaza H, Yamaguchi A, Matsuda T, et al. Superior anti-tumor efficacy of bicalutamide 80 mg in combination with a leuteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist monotherapy as first-line treatment for advanced prostate cancer : interim results of a randomized study in Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2004; 34: 20-8. (II)

CQ3

進行性前立腺癌に対するホルモン療法は、早期開始より症状発現後に開始することが推奨されるか？

推奨グレード
C2

ホルモン療法の症状発現後の開始は早期開始と生存率に関して差がないとする報告もあるが、病勢進行や症状発現の遅延効果の観点から、早期投与に比較して推奨されるだけの根拠が明確でない。

■ 背景・目的 進行性前立腺癌に対するホルモン療法の有効性は確立されているが、その適切な開始時期は明確にされていない。即時ホルモン療法と、症状発現を開始の目安とする待機遅延ホルモン療法の有効性について、比較検討する。

■ 解説 StageⅢ～Ⅳ進行性前立腺癌に対するホルモン療法の延命効果を示す報告がある¹⁾。特に有症状の転移性癌については明確な無作為化比較試験（randomized controlled trial；RCT）は存在しないが、NCCNのガイドラインでは早期治療開始を推奨しており、予後の改善、症状緩和や重大な合併症の発生リスクの低減が期待できるとしている。一方、無症状の転移性癌または局所進行癌については、同様の理由で早期開始が望ましいとするものの、全生存率での改善効果について有意差がないとする報告もあり²⁾、その開始時期についての明確な基準は示されていない。進行性前立腺癌における治療開始の時期に関する4つのRCTを解析したシステマティックレビューでは、早期治療開始により疾患特異的生存率での有意差は示されなかったが、病勢進行と癌による合併症頻度を低減させ、全生存率では10年後に有意な改善を認めた³⁾。

■ 参考文献

- 1) Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer : initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigator Group. Br J Urol. 1997; 79: 235-46. (Ⅱ)
- 2) Studer UE, Hauri D, Hanselmann S, et al. Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment : results of the randomized trial SAKK 08/88. J Clin Oncol. 2004; 22: 4109-18. (Ⅱ)
- 3) Wilt T, Nair B, MacDonald R, et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Databases Syst Rev. 2011; 5: CD003506. (Ⅰ)

CQ4

ホルモン療法の間欠的投与は、持続的投与と比較して推奨されるか？

推奨グレード
C1

ホルモン療法の間欠的投与は QOL に優れ、短期的には持続的投与と有効性に遜色ないとの報告もあるが、長期的予後や方法論の確立の観点から、持続的投与に比して推奨されるだけの根拠が明確でない。

背景・目的 ホルモン療法の間欠的投与に関する大規模試験が複数進行しており、QOLや経済性の観点から注目されてきている。間欠的投与が持続的投与と比較して有効性や有害事象の観点から有用であるか評価する。

解説 間欠的投与の初期のデータでは、ホルモン療法の有害事象（心血管イベントや骨粗鬆症など）を軽減し、予後を延長できる可能性が示唆された。これを受けて、いくつもの前向き臨床試験が施行されてきた¹⁾。

Calais da Silva らによれば、約 300 名での間欠的投与群と持続的投与群での比較において、間欠的投与群で、多い癌死亡率と少ない心血管系での死亡率を認め、全死亡率では有意な差を認めなかった²⁾。

Abrahamsson のシスマティックレビュー³⁾によれば、第Ⅱ・Ⅲ相臨床試験のデータから、間欠的投与は、休薬期間における QOL に優れ、生化学的非再発率・無進行再発率・全生存率などのアウトカムに関しても持続的投与と遜色がないとされる。どのような症例が、間欠的投与の適応になるのかについては議論があるが、多発リンパ節転移・骨転移を有する症例や PSA 値 100 ng/mL 以上の症例、ホルモン療法開始後 PSA 値が治療開始後 6 カ月で 4.0 ng/mL 以下にならない症例などには施行すべきではないとされる。間欠的投与の方法論についても確立されたものはないが、一般に 6~9 カ月のホルモン療法を施行し、PSA 値 4.0 ng/mL 以下で休薬に入り、PSA が再上昇して 10~20 ng/mL 以上で再開することが多い³⁾。Shaw らのメタアナリシス⁴⁾では PSA 値 15 ng/mL 以上をホルモン療法再開の基準とした場合に 5 年生存率が悪化することを示している。なお、一般に全治療期間に対して、約 50%の期間の休薬が可能とされる。

間欠的投与に関する海外のガイドラインでの推奨度は一定の見解を得ていない。まだ間欠的投与と持続的投与の長期的な前向き比較臨床試験の結果は得られていないものの、有効性を示唆するエビデンスが蓄積されつつあり、EAU ガイドラインでは、もはや実験的治療ではなくなったとしている。さらに本邦において日常臨床で行うには、長期予後のデータ公表や、方法論の確立が待たれる。

参考文献

- 1) Seruga B, Tannock IF. Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer. *Nat Clin Prac Oncol.* 2008; 5: 574-6. (Ⅲ)
- 2) Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer : results from a randomized phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol.* 2009; 55: 1269-77. (Ⅱ)
- 3) Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer : A systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2010; 57: 49-59. (Ⅲ)
- 4) Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, et al. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate : a meta-analysis of 1446 patients. *BJU Int.* 2007; 99: 1056-65. (Ⅰ)

CQ5

ホルモン療法に伴う有害事象およびその対策にはどのようなものが推奨されるのか？

推奨グレード
B

ホルモン療法の有害事象として、骨塩量の低下、骨折リスクの上昇があるが、対策として静注あるいは経口の第3世代ビスホスホネート併用は、骨塩量の低下を予防し、リスクを低下させる可能性が小規模 RCT で示されている。

推奨グレード
C1

ホルモン療法の有害事象として、血糖の上昇、インスリン抵抗性の増加、体脂肪増加、脂質増加などの代謝異常と関連する可能性がある。心血管系の疾患発生やその死亡のリスクについては、大規模 RCT では関連する可能性は低かった。運動療法はこれらの有害事象を改善する可能性があるが、至適運動量については、第Ⅲ相の RCT が進行中である。

■ 背景・目的 前立腺癌に対するホルモン療法は非常に有効な薬物治療であるが、近年ではそのアンドロゲン遮断による有害事象も注目されるようになってきた。前立腺以外に対するアンドロゲンの生理作用は、骨塩量増加、筋肉量増加、脂肪量減少、脂質・糖代謝の維持、動脈硬化の抑制、性機能維持、認知能維持などがあるとされるが、ホルモン療法によりこれらの機能がどの程度、またどのような時期に影響を受けるのかをエビデンスに基づき検討する。

■ 解説

1. 骨塩量の低下、骨折リスクの上昇

ホルモン療法は、最初の1年間に2~5%程度、骨塩量を低下させるが、測定部位によっても異なり、腰椎で2.2~3.1%、股関節で1.9%の減少という RCT がある^{1,2)}。骨折リスクについては、大規模コホート研究では、6カ月以上、特に長期のホルモン療法は骨折リスクを上げるとされ、非ホルモン療法群に比べ、1.5~3.7倍と報告されている^{3,4)}。Alibhai らは、19,079名の66歳以上の前立腺癌を対象に検討し、6カ月以上のホルモン療法において、年齢、慢性腎臓病、骨粗鬆症による骨折の既往、認知症などが骨折の付加的リスク因子と報告した⁵⁾。第2世代あるいは第3世代のビスホスホネートの併用は、1年間の評価で骨塩量の低下を有意に防止することが RCT で示されている^{1,2)}。Izumi らは、ホルモン療法を受ける56名の日本人患者をリセドロネート（第3世代）投与群と対照群に分け前向きに1年間観察し、リセドロネート投与群で有意に骨塩量減少を予防できたと報告した⁶⁾。また、Greenspan らは、ビスホスホネートの投与の開始時期、継続性について112名の二重盲検 RCT で検討し、1年間の週1回のアレンドロネートは、骨密度を改善させ、骨回転を低下させ、2年目も継続することによりさらに効果があるとした⁷⁾。一方、投与中止は骨密度が低下し、骨回転が上昇し、投与開始の遅延も骨の

健康に対し、有害であることを報告した。

2. 代謝異常, 心血管疾患, その他

ホルモン療法は糖尿病や脂質などの代謝異常のリスクとされるが、Basaria らの報告では、糖尿病の既往がなくホルモン療法を 12 カ月以上受けた前立腺癌 18 名、全摘除術、根治照射を受けた 17 名、年齢調整を行った対照群 18 名で、ホルモン療法群では、有意に空腹時血糖が上昇し、インスリン抵抗性の増加が認められた⁸⁾。これらはさらに年齢、BMI 値がリスク因子と考えられた。また、ホルモン療法と脂質量やインスリン抵抗性をみた大規模コホート研究では、1992～1999 年の 66 歳以上の限局性前立腺癌 73,196 名を登録し、去勢と糖尿病、冠動脈疾患、心筋梗塞、心原性の突然死の関係をみた。ホルモン療法は 3 分の 1 が受けており、各々のリスクの増加は、内科的去勢では、糖尿病発生 (1.44 倍)、冠動脈疾患 (1.16 倍)、心筋梗塞 (1.11 倍)、突然死 (1.16 倍) だった。一方、外科的去勢を受けた群では糖尿病のみ (1.34 倍) だった⁹⁾。

さらに、ホルモン療法中の前立腺癌患者の心血管疾患による死亡率をみた RTOG85-31 の研究がある。945 名の局所浸潤前立腺癌において、照射に LH-RH アゴニストを無作為に併用した RCT で、8.1 年の経過観察中央期間で、117 件の心血管系の死亡があったが、治療関連の心血管疾患の増加はなかった。9 年の観察期間では、去勢群の心血管疾患は 8.4% で、他群の 11.4% に比し、有意でなかった。脳血管障害、糖尿病などの古典的リスクが関係あった。以上から、ホルモン療法は心血管疾患による死亡を増加させるとはいえないと考えられた¹⁰⁾。

体重、脂質量については、Kim らはホルモン療法の最初の 1 年間に 2.2 kg の体重増加を伴うと報告し¹¹⁾、また Torimoto らは、日本人において体脂肪は 6～12 カ月目に増加が見られ、筋肉量の減少と、血清総コレステロール、LDL コレステロールの上昇があり、メタボリック症候群のリスクになると報告した¹²⁾。運動療法は筋肉量・筋力や体脂肪量、脂質・糖代謝、心血管疾患の発生を改善するかもしれない^{13,14)}が、現在、195 名を対象に 12 カ月間の運動療法が骨塩量、心肺機能、筋肉・脂肪量、脂質代謝、QOL などホルモン療法の有害事象を改善し得るかの第Ⅲ相 RCT が進行中である¹⁵⁾。

その他、ホルモン療法は ED のリスクとなるが、対策として PDE5 阻害薬が、33～80% に有効であり、年齢と糖尿病がリスク因子であると報告されている¹⁶⁾。

一方、認知能低下の可能性は低いことがコホート研究で報告されている¹⁷⁾。

参考文献

- 1) Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1038-42. (Ⅱ)
- 2) Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol.* 2003; 169: 2008-12. (Ⅱ)
- 3) Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P, et al. Fracture risk in Danish men with prostate cancer : a nationwide register study. *BJU Int.* 2007; 100: 749-54. (Ⅳb)

- 4) Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352: 154-64. (IVb)
- 5) Alibhai SM, Duong-Hua M, Cheung AM, et al. Fracture types and risk factors in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy : a matched cohort study of 19,079 men. *J Urol.* 2010; 184: 918-23. (IVa)
- 6) Izumi K, Mizokami A, Sugimoto K, et al. Risedronate recovers bone loss in patients with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. *Urology.* 2009; 73: 1342-6. (III)
- 7) Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer : a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 416-24. (II)
- 8) Basaria S, Muller DC, Carducci MA, et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer.* 2006; 106: 581-8. (III)
- 9) Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4448-56. (IVa)
- 10) Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer : RTOG 85-31. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 92-9. (II)
- 11) Kim HS, Moreira DM, Smith MR, et al. A natural history of weight change in men with prostate cancer on androgen-deprivation therapy (ADT) : results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. *BJU Int.* 2011; 107: 924-8. (IVa)
- 12) Torimoto K, Samma S, Kagebayashi Y, et al. The effects of androgen deprivation therapy on lipid metabolism and body composition in Japanese patients with prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2011; 41: 577-81. (V)
- 13) Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases : a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 340-7. (II)
- 14) Galvão DA, Newton RU, Taaffe DR, et al. Can exercise ameliorate the increased risk of cardiovascular disease and diabetes associated with ADT? *Nat Clin Pract Urol.* 2008; 5: 306-7. (VI)
- 15) Newton RU, Taaffe DR, Spry N, et al. A phase III clinical trial of exercise modalities on treatment side-effects in men receiving therapy for prostate cancer. *BMC Cancer.* 2009; 9: 210-7. (II)
- 16) DiBlasio CJ, Malcolm JB, Derweesh IH, et al. Patterns of sexual and erectile dysfunction and response to treatment in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2008; 102: 39-43. (V)
- 17) Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N, et al. Impact of androgen-deprivation therapy on cognitive function in men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 5030-7. (IVa)

CQ6

ホルモン療法が長期間奏効している患者に対して、ホルモン療法を中断してもよいか？

推奨グレード
C1

限局性前立腺癌の中には、ホルモン単独療法で治癒し得る症例が存在し、症例を選んで中止することは推奨される。

■背景・目的 限局性前立腺癌に対するホルモン単独療法は、標準治療として推奨されていないが、高齢者や合併症などで根治治療を行えない症例に多く用いられているのも事実である。ホルモン療法が長期間奏効している症例における治療継続期間について検討する。

■解説 限局性前立腺癌に対するホルモン単独療法は、標準治療として位置付けられてはいないが、高齢者や合併症のために根治治療を行えない症例を中心に、日常診療では比較的多く用いられているのも事実である^{1,2)}。また、限局性前立腺癌においてホルモン単独療法を施行しても、必ずしも去勢抵抗性にはならず長期にわたってコントロール可能な症例が少なくないことが臨床的にも明らかとなってきている^{3,4)}。しかし、PSAが安定して治療期間が長期にわたっている症例に対し、いつまでホルモン療法を続けるかという議論は以前よりあるが、これに明確な答えを与える投与期間を比較したRCTはない。ただし、長期のアンドロゲン除去療法による副作用やQOL低下を回避する目的で間欠的ホルモン療法が導入され、近年、このメタアナリシスで有用性に関するエビデンスが出されたため⁵⁾、長期間奏効している症例において間欠的治療の意味合いで休薬する場合はあり得る（詳細は本章CQ4参照）。

一方、ホルモン療法の具体的な継続期間について、後ろ向き研究の結果に基づいて言及した文献は散見される。Labrieらは、T2～T3症例に6.5年以上CAB療法を継続した20例のうち、CAB療法を中断して5年経過した時点でのPSA上昇例がT3の2例のみであった結果から、限局性前立腺癌においては6年以上のCAB療法で治癒に近い状態が得られるであろうと報告している⁶⁾。さらに、Fujimotoらは、限局性前立腺癌で前立腺全摘除術前にネオアジュバントCAB療法を施行しpT0となっていた症例を分析し、PSAが0.2 ng/mL未満に達してから10カ月以上アンドロゲン除去療法を継続した6例中5例でpT0であった結果から、限局性前立腺癌の80%以上の症例では、PSAが0.2 ng/mLに達してから10カ月以上のアンドロゲン除去療法で治癒には十分かもしれないと報告している⁷⁾。いずれも具体的でわかりやすいが、後ろ向き研究の結果に基づく見解であることから、今後、RCTによって検証する必要があると思われる。

参考文献

- 1) Hinotsu S, Akaza H, Usami M, et al. Current status of endocrine therapy for prostate cancer in Japan—analysis of primary androgen deprivation therapy on the basis of data collected by J-CaP. *Jpn J Clin Oncol.* 2007; 37: 775-81. (III)
- 2) Kawakami J, Cowan JE, Elkin EP, et al. Androgen-deprivation therapy as primary treatment for localized prostate cancer. Data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CaPSURE). *Cancer.* 2006; 106: 1708-14. (IVa)
- 3) Akaza H, Homma Y, Usami M, et al. Efficacy of primary hormone therapy for localized or locally advanced prostate cancer : results of a 10-year follow-up. *BJU Int.* 2006; 98: 573-9. (III)
- 4) Ueno S, Namiki M, Fukagai T, et al. Efficacy of primary hormonal therapy for patients with localized and locally advanced prostate cancer : A retrospective multicenter study. *Int J Urol.* 2006; 13: 1494-500. (III)
- 5) Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, et al. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate : a meta-analysis of 1446 patients. *BJU Int.* 2007; 99: 1056-65. (I)
- 6) Labrie F, Candas B, Gomez J, et al. Can combined androgen blockade provide long-term control or possible cure of localized prostate cancer? *Urology.* 2002; 60: 115-9. (IVa)
- 7) Fujimoto N, Kubo T, Shinsaka H, et al. Duration of androgen deprivation therapy with maximum androgen blockade for localized prostate cancer. *BMC Urology.* 2011; 11: 7-12. (IVa)

CQ7

去勢抵抗性前立腺癌に対する anti-androgen withdrawal syndrome(AWS) の確認ならびに非ステロイド性抗アンドロゲン薬の交替療法は推奨されるか？

推奨グレード

B

去勢抵抗性前立腺癌に対する AWS の確認は、有効性・効果持続期間が比較的限られるが、長期間にわたって効果が持続する症例もあり、日常臨床でも推奨される。

推奨グレード

B

去勢抵抗性前立腺癌に対する非ステロイド性抗アンドロゲン薬の交替療法は、副作用が少なく一定の有効性が期待できる。特に初回 CAB 療法の反応性が良好な症例では、推奨される。

■ 背景・目的

【AWS の確認】

CAB 療法で使用される抗アンドロゲン薬を中止することで、PSA の低下や病状の改善が認められることがある。この anti-androgen withdrawal syndrome (AWS) の有効性を評価する。

【交替療法】

CAB 療法で使用される抗アンドロゲン薬を、別の抗アンドロゲン薬に変更することで、PSA の低下や病状の改善が認められることがある。この有効性を評価する。

■ 解説

【AWS の確認】

CAB 療法で治療中に PSA 上昇を認めた場合に、抗アンドロゲン薬のみを中止することで PSA 低下や病勢の改善を認める AWS は、アンドロゲン受容体の変異などによって使用していた抗アンドロゲン薬が agonistic に作用することで引き起こされると考えられている^{1,2)}。

AWS の頻度は、PSA が 50% 以上低下する症例の割合が 11~36% とされるが、ステロイド性抗アンドロゲン薬が多い。世界的に CAB 療法で頻用される非ステロイド性抗アンドロゲン薬では 11~16% 程度で、平均 PSA 低下期間は半年程度とする報告が多い^{3,4)}。ただし、2 年以上 AWS が継続するような症例も報告されている⁵⁾。

Suzuki らによれば、AWS の有無は二次ホルモン療法の予測因子にはならないものの、進行性前立腺癌の予後因子であったと報告されている³⁾。SWOG の前向き試験では、AWS の発生を予測する因子として、抗アンドロゲン薬の使用期間が長い症例に多いとされる¹⁾。つまり、AWS を認めた症例での一定の治療的意義はあることから、現状では AWS の有無が完全に予測できないものの、初回 CAB 療法の奏効期間が長かった症例で

は、AWSの有無を評価することが推奨される。

【交替療法】

CAB療法で治療中にPSA上昇を認めた場合に、別の抗アンドロゲン薬へ変更することで、PSA低下や病勢の改善を認める交替療法は、非ステロイド性抗アンドロゲン薬で有効である。その機序は、抗アンドロゲン薬の作用機序の相違に基づく^{2,3)}。

セカンドラインの非ステロイド性抗アンドロゲン薬の投与により、30～50%の症例で、PSA 50%以上の低下が認められる。何らかのPSA反応が得られる症例は、60～65%と報告されている^{3,6,7)}。

Suzukiらによれば、非ステロイド性抗アンドロゲン交替療法で、PSA反応が認められた症例は、その後の予後が有意によいことが示されている³⁾。Okegawaらは、セカンドラインの抗アンドロゲン薬でPSA 30%以上の低下がみられるとよい長期的予後が得られると報告している⁷⁾。また、Miyakeら⁶⁾、Suzukiら³⁾によれば、抗アンドロゲン交替療法の有効性を予測する因子として、初回CAB療法での反応性・臨床病期があげられる。

現状では去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対する治療手段が限られていることから、初回CAB療法の反応性の良好な症例では、非ステロイド性抗アンドロゲン交替療法の施行が推奨される。

参考文献

- 1) Sartoe AO, Tangen CM, Hussain MH, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer. A Southwest Oncology Group Trial (SWOG 9426) *Cancer*. 2008; 112: 2393-400. (II)
- 2) Hara T, Miyazaki J, Araki H, et al. Novel mutations of androgen receptor : A possible mechanism of bicalutamide withdrawal syndrome. *Cancer Res*. 2003; 63: 149-53. (VI)
- 3) Suzuki H, Okihara K, Miyake H, et al. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol*. 2008; 180: 921-7. (IVb)
- 4) Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009; 115: 3437-45. (II)
- 5) Noguchi K, Teranishi J, Uemura H, et al. Complete response, as determined by prostate-specific antigen level, to chlormadinone acetate withdrawal persisting longer than 2 years in patients with advanced prostate cancer : two case reports. *Int J Urol*. 2006; 13: 1259-61. (V)
- 6) Miyake H, Hara I, Eto H. Clinical outcome of maximum androgen blockade using flutamide as second-line hormonal therapy for hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int*. 2005; 96: 791-5. (IVb)
- 7) Okegawa T, Nutahara K, Higashihara E. Alternative antiandrogen therapy in patients with castration-resistant prostate cancer : A single-center experience. *Int J Urol*. 2010; 7: 950-5. (V)

CQ8

去勢抵抗性前立腺癌に対する low dose steroid (低用量ステロイド) 療法は有効か？

推奨グレード
C1

低用量ステロイド療法により、PSA の低下や骨転移の疼痛緩和は認められるが、生存期間を延長させる効果は明らかではない。いずれのステロイド薬が最も適しているか、あるいは、どのタイミングで行うべきか結論は出ていない。

■ 背景・目的 去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に対する低用量ステロイド療法は歴史が長く、デキサメタゾン (0.5~2.25 mg/日)、プレドニゾン (10~20 mg/日)、ヒドロコルチゾン (40 mg/日) などが二次ホルモン療法として広く用いられてきた。しかし、いずれの薬剤を、どのような患者に、どのタイミングで投与すべきか、に関してエビデンスレベルの高い論文は少ない。

■ 解説 デキサメタゾンは、ヒドロコルチゾンやプレドニゾンに比べ、グルココルチコイド活性が高く、ミネラルコルチコイド活性は弱い。

ヒドロコルチゾンやプレドニゾンは抗癌薬や抗アンドロゲン薬の第Ⅲ相臨床試験のコントロール群の治療として採用されてきた。21~22%の症例で PSA 減少 (50%以上) を認め^{1,2)}、有意に QOL が改善したことが報告されている²⁾。生存期間は治療薬群とコントロール群では有意差を認めていない。

一方、デキサメタゾンの大規模な臨床試験はなく、二次ホルモン療法として用いた場合、49~62%の症例で PSA 減少 (50%以上) を認め³⁻⁶⁾、骨転移の疼痛緩和も PSA と相関すること^{4,5)}が報告されている。

これまでの報告では、PSA 減少 (50%以上) の効果が、ヒドロコルチゾンやプレドニゾンに比べ、デキサメタゾンの方が高いが、RCT ではないため、明確ではない。また、いずれのステロイド薬も生存期間を延長させる効果は明らかではない。

低用量ステロイド療法は、去勢抵抗性となった際の二次ホルモン療法として行われた報告が多いが^{1-3,6)}、どのタイミング (抗癌薬の前または後) で、どのような患者に行うべきか議論が分かれる。

去勢抵抗性前立腺癌に対する現在の標準化学療法がドセタキセル療法であることを考慮すれば、ドセタキセルによる化学療法が適さない患者 (高齢、重度の合併症、ADL の低下など) はよい適応と考えられる。

低用量ステロイド療法に伴う重篤な有害事象は稀であるが、耐糖能低下、免疫能低下などに注意が必要である。しかし、低用量デキサメタゾンはペプチドワクチン療法における免疫能を低下させないことが報告されている⁷⁾。一方、ステロイド療法を中止、休薬する際には離脱症候群に留意し、漸減することが原則である。

参考文献

- 1) Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer : results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2506-13. (II)
- 2) Fossa SD, Slee PH, Brausi M, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy : a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 62-71. (II)
- 3) Venkitaraman R, Thomas K, Huddart RA, et al. Efficacy of low-dose dexamethasone in castration-refractory prostate cancer. *BJU Int.* 2008; 101: 440-3. (IVa)
- 4) Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y, et al. Low doses of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer.* 2000; 89: 2570-6. (IVa)
- 5) Morioka M, Kobayashi T, Furukawa Y, et al. Prostate-specific antigen levels and prognosis in patients with hormone-refractory prostate cancer treated with low-dose dexamethasone. *Urol Int.* 2002; 68: 10-5. (IVa)
- 6) Storlie JA, Buckner JC, Wiseman GA, et al. Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Cancer.* 1995; 76: 96-100. (IVa)
- 7) Naito M, Itoh K, Komatsu N, et al. Dexamethasone did not suppress immune boosting by personalized peptide vaccination for advanced prostate cancer patients. *Prostate.* 2008; 68: 1753-62. (V)

10. 化学療法, その他

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| CQ1 | ドセタキセルの投与量・投与間隔はどのようなものが推奨されるか？ | B |
| CQ2 | ドセタキセルを投与するときに注意すべき有害事象にはどのようなものがあるか？ | B |
| CQ3 | ドセタキセル再燃後の治療にはどのようなものが推奨されるか？ | B |
| CQ4 | 前立腺癌骨転移に対する薬物療法にはどのようなものが推奨されるか？ | B |

総論

転移を有する前立腺癌患者は、通常内分泌治療によって急速かつ劇的な反応が起こり、骨痛の軽減や軟部組織転移の縮小、さらに血清 PSA 値の減少が起こる。しかし、数カ月から数年の間に多くの症例が去勢抵抗性の状態となる。2006年の前回ガイドライン作成時においては、これらの去勢抵抗性前立腺癌に対する治療は、リン酸エストラムスチンやフルオロウラシルといった化学療法製剤が主に用いられていたが、無作為化比較試験（randomized controlled trial；RCT）による明らかな生命予後延長効果は示されていない。2004年に発表された2つのRCTでドセタキセルを用いた化学療法が、当時海外において標準的治療であった mitoxantrone/プレドニゾン治療と比較して死亡に関するハザード比を20～24%低下させる効果を示した^{1,2)}。このことからドセタキセル/プレドニゾン治療は去勢抵抗性前立腺癌に対する標準的治療となり、本邦で広く用いられるようになった。ドセタキセルベースの化学療法は、去勢抵抗性前立腺癌に対して一定の延命効果を示してきたが、患者の病勢や状態に応じた調整用法については確立されたとはいえない。またドセタキセル抵抗性となったあとの治療方法の研究が必要である。

本邦未承認薬ではあるが、2010年にはドセタキセルと同じタキサン系の化学療法薬である cabazitaxel が、その生命予後延長効果に基づいてFDAにより去勢抵抗性前立腺癌に対する治療として認可された。さらに2011年4月、FDAはアンドロゲン合成酵素阻害薬の abiraterone と低用量プレドニゾンの併用を、有転移性去勢抵抗性前立腺癌でドセタキセルを含む化学療法後の症例に対して承認した。abiraterone は細胞内、細胞外両方のテストステロンを枯渇させ、ドセタキセル再燃後の生命予後を延長させた³⁾。その他のアンドロゲン受容体機能抑制を目標とした治療薬として、TAK700やMDV3100が第I、II相試験で顕著な活性を示しており、国内も含めた第III相試験が行われている^{4,5)}。血管新生、骨、アポトーシス・タンパクをターゲットとした薬剤も現在検索中であり、単独もしくは化学療法との併用での有用性が期待されている。

去勢抵抗性前立腺癌においては骨関連有害事象（骨折、脊椎圧迫の発症、あるいは骨痛を緩和するための放射線療法または手術を施行すること）の予防が予後の改善とともに重要視されている。骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対するRCTで、ゾレドロン酸が骨関連有害事象を予防する効果が示された⁶⁾。最近デノスマブとゾレドロン酸の骨関連有害事象予防効果を比較したRCTの結果が報告され、デノスマブの優位性が示された⁷⁾。しかし、両薬剤ともに去勢抵抗性前立腺癌の生命予後延長効果は示されていない。

参考文献

- 1) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1502-12. (I)

- 2) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1513-20. (I)
- 3) Reid AH, Attard G, Danila DC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1489-95. (I)
- 4) Massard C, Fizazi K. Targeting continued androgen receptor signaling in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2011; 17: 3876-83. (III)
- 5) Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer : a phase 1-2 study. *Lancet.* 2010; 375: 1437-46. (III)
- 6) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al ; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 1458-68. (I)
- 7) Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer : a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011; 377: 813-22. (I)

CQ1

ドセタキセルの投与量・投与間隔はどのようなものが推奨されるか？

推奨グレード

B

去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセルの有効性は、大規模臨床試験で70～75 mg/m²の3週ごと投与、あるいはリン酸エストラムスチンとの併用による60 mg/m²の3週ごと投与で証明されている。したがって、ドセタキセルの至適投与量・投与間隔は、上記の標準的用法に従うことを基本とし、併用薬剤や患者の年齢や状態、副作用の発現状況などによって個別に決定すべきである。

■ 解説 去勢抵抗性前立腺癌に対しては、TAX327 試験や本邦での第II相試験により、70～75 mg/m²の3週毎投与が広く受け入れられるようになっている^{1,2)}。また、SWOG9916 試験により、リン酸エストラムスチンとの併用による60 mg/m²の3週毎投与も有効性が証明されている³⁾。しかし、これらの大規模臨床試験はあくまで、mitoxantrone との比較におけるドセタキセルの有効性を証明したものに過ぎず、至適投与量や投与間隔を探索するものではない。

Regan らはドセタキセルとカルボプラチンの併用療法について、7つの文献をレビューしており、ドセタキセルの投与量や投与間隔は報告によってまちまちであるが、いずれの報告においても生存期間の中央値は15～27 カ月と、良好である⁴⁾。さらに、75歳以上の去勢抵抗性前立腺癌175例に対するドセタキセルを用いた化学療法のうち80例(46%)において30 mg/m²毎週投与を含む調整用量が用いられていたとの報告もあり⁵⁾、実際の臨床では高齢者や合併症を有する症例に対する調整用量の設定が必要であると考えられる。これらのことから、ドセタキセルの至適投与量・投与間隔については、併用薬剤や、患者の年齢や状態、副作用の発現状況などによって個別に決定すべきであるといえる。

■ 参考文献

- 1) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1502-12. (I)
- 2) Naito S, Tsukamoto T, Koga H, et al. Docetaxel Plus Prednisolone for the Treatment of Metastatic Hormone-refractory Prostate Cancer : A Multicenter Phase II Trial in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38: 365-72. (III)
- 3) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1513-20. (I)
- 4) Regan MM, O'Donnell EK, Kelly WK, et al. Efficacy of carboplatin-taxane combinations in the management of castration-resistant prostate cancer : a pooled analysis of seven pro-

spective clinical trials. *Ann Oncol.* 2010; 21: 312-8. (II)

- 5) Italiano A, Ortholan C, Oudard S, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2009; 55: 1368-75. (IVb)

CQ2

ドセタキセルを投与するときに注意すべき有害事象にはどのようなものがあるか？

推奨グレード

B

〔去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセルの推奨グレード〕

ドセタキセルに伴う有害事象は存在する。頻度の高いものには血液毒性としての白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、貧血が、また、非血液毒性として食欲低下、便秘、好中球減少を伴う感染症、紅斑などが挙げられる。Grade 3以上の重篤な有害事象として10%以上の頻度で見られるものとしては、好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、発熱性好中球減少症と好中球減少を伴う感染症がある。

解説 本邦の多施設第Ⅱ相試験において、去勢抵抗性前立腺癌におけるドセタキセル (70 mg/m²) の副作用 (臨床検査値異常を含む) は、43例中すべての症例に認められた。主な副作用は、食欲不振 28例 (65.1%)、脱毛 38例 (88.4%)、全身倦怠感 23例 (53.5%) であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少 42例 (97.7%)、好中球減少 41例 (95.3%)、貧血 14例 (32.6%) 等であった。そのうち Grade 3以上の副作用は 35例 (81.4%)、40例 (93%)、1例 (2.3%) であった。また、有熱性の好中球減少は 7例 (16.3%) に認められた¹⁾。好中球減少は、本剤の用量規制因子であり、また重篤例では治療関連死も認められている。リン酸エストラムスチンとの併用において、Grade 3以上の有害事象として心血管系イベント (15%) および消化管イベント (20%) が報告されている²⁾。

その他に、ドセタキセルによる注意すべき有害事象として間質性肺炎、肝障害、末梢神経障害、アルコールに伴う症状が挙げられる。ドセタキセルによる間質性肺炎は比較的まれであるが、重症例ではステロイドに反応せず致死的になり得る³⁾。ドセタキセルは肝において代謝されるため、肝障害または肝機能が低下している患者ではドセタキセルの代謝が遅延し、血中濃度および組織内濃度が上昇し、副作用が強く現れるおそれがある。ドセタキセルの投与回数が多くなってくると、しびれなどの末梢神経障害の発現が増加する。多くの場合休薬により速やかに消失する。ドセタキセルは溶剤として無水エタノールを含有するため、投与中に顔面および全身の紅潮、心拍数の増加、時には頭痛、悪心、嘔吐などが生じることがある。

また、見落とされがちな有害事象として爪の変化、浮腫、流涙が挙げられる。ドセタキセルによる爪の変形や脱落といった症状は約30%にみられる。投与前および投与中に指先を冷やすことにより、症状が軽減したという報告もある⁴⁾。浮腫は、累積投与量が増加するほど高頻度に発現し、しばしば歩行困難などの機能障害をきたすこともある⁵⁾。流涙は、点滴静注されたドセタキセルを含んだ涙液が涙道へ直接接することで、組織学

的に涙道の扁平上皮の肥厚と間質の線維化をきたし、その結果、涙道の狭窄や閉塞をきたすと考えられている。非可逆的な涙道閉塞に対しては涙点切開またはシリコーン管留置を行う⁶⁾。

参考文献

- 1) Naito S, Tsukamoto T, Koga H, et al. Docetaxel Plus Prednisolone for the Treatment of Metastatic Hormone-refractory Prostate Cancer : A Multicenter Phase II Trial in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38: 365-72. (III)
- 2) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1513-20. (I)
- 3) Read WL, Mortimer JE, Picus J. Severe interstitial pneumonitis associated with docetaxel administration. *Cancer.* 2002; 94: 847-53. (V)
- 4) Scotté F, Tourani JM, Banu E, et al. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4424-29. (V)
- 5) 大森智美, 東加奈子, 宮松洋信, 他. ホルモン不応性前立腺がんに対するドセタキセル+エストラムスチン+ヒドロコルチゾン併用療法における副作用管理. *日本病院薬剤師会雑誌.* 2008; 44: 1397-400. (V)
- 6) 加藤秀紀, 尾本聡, 久保寛之, 他. ドセタキセルによって涙道閉塞をきたした3例. *臨床眼科.* 2004; 58: 1463-6. (V)

CQ3

ドセタキセル再燃後の治療にはどのようなものが推奨されるか？

推奨グレード
B

去勢抵抗性かつドセタキセル抵抗性前立腺癌に対して有効な治療法としては、abiraterone と cabazitaxel の第Ⅲ相試験が行われており、FDA にて承認されている（両薬剤とも本邦未承認）。

■ 解説 去勢抵抗性の前立腺癌に対する第一選択はドセタキセルである。しかし、患者がドセタキセルに反応しなかった場合、またはドセタキセル非耐容だった場合には、その後の治療選択は非常に難しい。abiraterone（本邦未承認）はCYP17の特異的阻害薬であり、アンドロゲン合成を阻害する。ドセタキセルベースの化学療法が無効となった患者に対して第Ⅲ相試験が行われ、全生存期間、PSA 値の奏効率などにおいてプラセボ群に比べて有意に改善した^{1,2)}。cabazitaxel（本邦未承認）はドセタキセルと同様にタキサン系の薬剤であるが、ドセタキセル抵抗性癌細胞に対しても作用する³⁾。mitoxantrone との比較で行われた第Ⅲ相試験では、全生存期間や無増悪生存期間の延長と腫瘍の縮小の有意な改善がみられた⁴⁾。しかし、いずれの全生存期間の延長も2~4カ月にすぎない。

その他の新規薬剤としては、MDV3100（本邦未承認）は選択的かつ強力なアンドロゲン受容体アンタゴニストである。ビカルタミドよりもアンドロゲン受容体に対する高い親和性を有しており、ビカルタミドのような部分的なアゴニスト作用を示さない。またアンドロゲン受容体の核内移行とDNA結合を抑制する。海外では第Ⅱ相試験まで終了しており⁵⁾、本邦を含めた第Ⅲ相試験が開始されている。またアンドロゲン合成阻害薬であるTAK-700（本邦未承認）はCYP17のうち17,20-リアーゼを特異的に阻害する薬剤で⁶⁾、海外では第Ⅲ相試験が開始されている。

■ 参考文献

- 1) Reid AH, Attard G, Danila DC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1489-95. (Ⅲ)
- 2) Salem M, Garcia JA. Abiraterone acetate, a novel adrenal inhibitor in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Curr Oncol Rep.* 2011; 13: 92-6. (Ⅰ)
- 3) Pal SK, Twardowski P, Sartor O. Critical appraisal of cabazitaxel in the management of advanced prostate cancer. *Clin Interv Aging.* 2010; 5: 395-402. (Ⅲ)
- 4) de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010; 376: 1147-54. (Ⅰ)

- 5) Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer : a phase 1-2 study. *Lancet*. 2010; 375: 1437-46. (Ⅲ)
- 6) Massard C, Fizazi K. Targeting continued androgen receptor signaling in prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17: 3876-83. (Ⅲ)

CQ4

前立腺癌骨転移に対する薬物療法にはどのようなものが推奨されるか？

推奨グレード

B

前立腺癌の骨転移は、疼痛の原因となるだけでなく、病的骨折、脊髄圧迫、高カルシウム血症などの原因となり、前立腺癌患者のADLやQOLを大きく低下させる。去勢抵抗性前立腺癌の骨転移において、ビスホスホネート製剤の一つであるゾレドロン酸の静脈投与は病的骨折等の骨関連事象（SRE）の発生を有意に抑制し、疼痛緩和にも有効であり、推奨される。

■解説 ビスホスホネート製剤のなかで第3世代に属するゾレドロン酸は、骨親和性が高く骨病変内で長期間高濃度が維持されるため、骨吸収抑制効果が長期間維持されると考えられている²⁾。骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌の患者において、ゾレドロン酸の長期投与によりSRE発生率が38%から19%へと有意に減少し、SRE罹患回数も年間0.88回から0.42回へ減少したと報告している。さらに、試験以前にSREの既往のある患者においても、ゾレドロン酸を投与するとSRE発生率はプラセボ群と比較すると、10%減少し、SRE発生までの期間も中央値で約100日延長すると報告している³⁾。また、経口剤投与によるRCTでは、前立腺癌骨転移前立腺に関するSRE発生の抑制効果は認められなかったと報告されている⁴⁾。これは、経口ビスホスホネート製剤は腸管から吸収されにくいことが原因といわれている。

ビスホスホネート製剤投与による主な有害事象としては、腎障害、低カルシウム血症および顎骨壊死が知られている。腎障害の危険因子として、①ゾレドロン酸治療の延長（6カ月以内11.1%、24カ月以上26.3%）、②パミドロン酸投与既往（あり45.5%、無し19.0%）、③ゾレドロン酸投与開始年齢、④腎疾患既往歴、⑤高血圧、⑥喫煙が挙げられている⁵⁾。また低カルシウム血症に関しては、転移性骨腫瘍症例に対するビスホスホネート製剤投与により38.8%の症例で低カルシウム血症を生じたという報告があり、ゾレドロン酸投与中のカルシウム値モニタリングの必要性がある⁶⁾。顎骨壊死については、前立腺癌患者に対するゾレドロン酸投与症例の3-18.6%に認められるといわれている⁷⁾。ゾレドロン酸投与による顎骨壊死は、歯科治療歴や義歯の褥瘡と強い関連があるとされており、ゾレドロン酸投与に際しては歯科医との緊密な連携が重要である。

一方、抗RANKLモノクローナル抗体であるデノスマブは骨関連事象（病的骨折、脊髄圧迫、骨に対する手術または放射線療法を要する状態など）を抑制し、ゾレドロン酸と比較してより強力に骨関連事象の発生を抑制することが報告されている⁸⁾。デノスマブ投与による骨塩量の低下や顎骨壊死の頻度はゾレドロン酸と同程度であるが、低カルシウム血症および低リン血症の頻度は高率であり、ビタミンD製剤およびカルシウム製剤の投与は必須と考えられる。

参考文献

- 1) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 1458-68. (I)
- 2) Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1655-64. (III)
- 3) Saad F, Chen YM, Gleason DM, et al. Continuing benefit of zoledronic acid in preventing skeletal complications in patients with bone metastases. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2007; 5: 390-96. (II)
- 4) Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 1300-11. (II)
- 5) Oh WK, Proctor K, Nakabayashi M, et al. The risk of renal impairment in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Cancer.* 2007; 109: 1090-96. (V)
- 6) Zuradelli M, Masci G, Biancofiore G, et al. High incidence of hypocalcemia and serum creatinine increase in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *The oncologist.* 2009; 14: 548-56. (V)
- 7) Walter C, Al-Nawas B, Grotz KA, et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol.* 2008; 54: 1066-72. (III)
- 8) Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men castration-resistant prostate cancer : a randomized, double-blind study. *Lancet* : 377: 813-22. (I)

11. 緩和医療

CQ1	前立腺癌の骨転移による疼痛をどう管理するか？	A
CQ2	前立腺癌の脊椎転移から脊髄麻痺をきたした場合の対処法は？	A
CQ3	進行性前立腺癌による尿路症状（排尿困難, 血尿）の対処法は？	B
CQ4	前立腺癌の進展に伴う水腎症から腎機能低下をきたしている場合にどう対処すべきか？	B

総論

1. 前立腺癌における緩和医療

進行性前立腺癌でも、ホルモン療法等が奏効している場合には排尿困難、血尿や骨転移巣の痛み等、癌に基づく症状も緩和されていることが多い。問題は再燃した場合であり、抗癌薬等の追加治療を行っていても最終的にはほとんどの症例が緩和医療の対象となる。前立腺癌の緩和医療で重要な点として、①骨転移巣の疼痛対策、②脊椎転移による脊髄麻痺、③排尿困難および血尿、④尿管の閉塞に伴う腎後性腎不全などが挙げられる¹⁾。

2. 疼痛対策

疼痛性骨転移は、前立腺癌の大きな問題となり得る。鎮痛薬、放射線、ステロイド、骨親和性放射性核種、硝酸ガリウムおよびビスホスホネートが用いられる²⁾。適切な薬剤の選択のために、一般的には WHO が提唱する癌疼痛治療の基本原則による3段階のアプローチが広く行われている。

第1段階としては非オピオイド非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) もしくはアセトアミノフェンを使用する。第2段階としては弱オピオイドと非オピオイドを併用する。それでも疼痛の緩和が十分でない時は、第3段階として弱オピオイドを強オピオイドに変更して、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルを副作用対策を講じながら漸増する。癌性疼痛の管理については日本緩和医療学会から『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版』が出版されている³⁾。

痛みを訴える骨転移巣が比較的限局している時には外部照射療法がきわめて有用である⁴⁾。8 Gy ほどの単回照射と 30 Gy/10 fractions の分割照射では、単回照射の非劣性を証明するデザインで開始された第Ⅲ相臨床試験で同等性が明らかになっており⁵⁾、今後は 8 Gy の単回照射が標準的な照射法となるものと思われる。多発性骨転移による痛みに対して、以前は全身あるいは半身照射が用いられることがあったが、ストロンチウム 89 のような放射性同位元素を用いることの有効性が報告されている。本邦では 2007 年から前立腺癌の骨転移に対して適応が認可されている。外照射とストロンチウム 89 の無作為化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) では、疼痛緩和効果についてはほぼ同等の効果であったが、局所照射と比較すると新たな骨転移による疼痛を有意に抑制した^{6,7)}。

ビスホスホネート製剤は、破骨細胞の骨吸収能を抑制する。前立腺癌のような造骨性骨転移巣においても骨代謝および骨吸収能は亢進している。ビスホスホネート製剤の静脈内投与により、病的骨折等の合併症の発生頻度が有意に減少し、疼痛緩和にも有用であったと報告されている⁸⁾。詳細に関しては 10. 化学療法、その他 CQ4 を参考にされたい。

3. 脊髄麻痺

脊椎転移による脊髄麻痺では、診断および治療の遅れにより不可逆性の麻痺や排尿障害が認められるので何よりも迅速な対応が必要である⁹⁾。治療法としてはステロイド投与、放射線療法、手術療法が挙げられる。ステロイド投与は放射線あるいは手術の補助療法として用いられる¹⁰⁾。放射線療法としては30 Gy/10 fractionsを照射することが多く、単回照射に比較して良好な傾向にある。放射線療法単独と手術療法＋放射線療法併用群とのRCTは2つ認められる。1つの論文では症例数が少なく有効率に関しては差が認められなかったが、その後2005年に発表された論文では、手術療法＋放射線療法併用群の方が放射線療法単独群に比し、明らかに術後の歩行可能な割合が多かった¹¹⁾。

4. 尿路症状（排尿困難，血尿）に対する対策

排尿困難を有している進行性前立腺癌患者に対する姑息的な意味での経尿道的前立腺切除術（transurethral resection of the prostate；TURP）に関しては、症状の改善には役立ったという報告が多い^{12,13)}。また直腸症状、骨盤痛、尿路閉塞、血尿等の局所症状に対して、20 Gy/5 fractionsの照射を行うことにより症状の改善を認めたとの報告もある¹⁴⁾。

5. 水腎症に対する対策

尿路閉塞症状を伴う前立腺癌の予後は不良とされている¹⁵⁾。前立腺癌の腫大による下部尿路閉塞から水腎症をきたしている場合には、カテーテル留置やTURPが適応となる。前立腺癌が直接膀胱に浸潤することから尿管口の狭窄をきたす場合や、リンパ節転移による尿管の圧迫から水腎症をきたす場合には、尿管ステント、尿管皮膚瘻、経皮的腎瘻（percutaneous nephrostomy；PNS）が治療手段として考えられる。一般的に、種々の治療法に対し抵抗性となった悪性腫瘍で水腎症をきたした場合の予後は極めて不良であるため、PNSの造設に関しては慎重に行うべきである¹⁶⁾。

一方、ホルモン抵抗性前立腺癌においてもPNSの有用性は認められるとの報告もある¹⁷⁾。尿管ステント、尿管皮膚瘻、PNS等の治療手段の優劣を比較検討したRCTはないが、超音波ガイド下のPNS留置術は侵襲も少なく手技が簡便な上、長期にわたる留置も可能であるため第一選択として考えるべきである。

参考文献

- 1) Smith JA Jr, Soloway MS, Young MJ. Complications of advanced prostate cancer. *Urology*. 1999; 54: 8-14. (Ⅲ)
- 2) Scher HI, Chung LW. Bone metastases : improving the therapeutic index. *Semin Oncol*. 1994; 21: 630-56. (Ⅲ)
- 3) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版. 金原出版. 2010. (Ⅲ)
- 4) Arcangeli G, Giovinozzo G, Saracino B, et al. Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases : the effect of total dose and histology on pain relief and

- response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42: 1119-26. (II)
- 5) Kaasa S, Brenne E, Lund JA, et al. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy×1) versus multiple fractions (3 Gy×10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol.* 2006; 79: 278-84. (I)
 - 6) Bolger JJ, Dearnaley DP, Kirk D, et al. Strontium-89 (Metastron) versus external beam radiotherapy in patients with painful bone metastases secondary to prostatic cancer : preliminary report of a multicenter trial. UK Metastron Investigators Group. *Semin Oncol.* 1993; 20: 32-3. (I)
 - 7) Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol.* 1994; 31: 33-40. (I)
 - 8) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 1458-68. (I)
 - 9) Husband DJ. Malignant spinal cord compression : prospective study of delays in referral and treatment. *Bmj.* 1998; 317: 18-21. (II)
 - 10) Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy : a randomised trial. *Eur J Cancer.* 1994; 30A: 22-7. (II)
 - 11) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer : a randomised trial. *Lancet.* 2005; 366: 643-8. (II)
 - 12) Crain DS, Amling CL, Kane CJ. Palliative transurethral prostate resection for bladder outlet obstruction in patients with locally advanced prostate cancer. *J Urol.* 2004; 171: 668-71. (V)
 - 13) Marszalek M, Ponholzer A, Rauchenwald M, et al. Palliative transurethral resection of the prostate : functional outcome and impact on survival. *BJU Int.* 2007; 99: 56-9. (V)
 - 14) Din OS, Thanvi N, Ferguson CJ, et al. Palliative prostate radiotherapy for symptomatic advanced prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2009; 93: 192-6. (V)
 - 15) Oefelein MG. Prognostic significance of obstructive uropathy in advanced prostate cancer. *Urology.* 2004; 63: 1117-21. (III)
 - 16) Watkinson AF, A'Hern RP, Jones A, et al. The role of percutaneous nephrostomy in malignant urinary tract obstruction. *Clin Radiol.* 1993; 47: 32-5. (III)
 - 17) Harris MR, Speakman MJ. Nephrostomies in obstructive uropathy : how should hormone resistant prostate cancer patients be managed and can we predict who will benefit? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006; 9: 42-4. (III)
 - 18) Docimo SG, Dewolf WC. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction : experience at 2 institutions. *J Urol.* 1989; 142: 277-9. (IVb)

CQ1

前立腺癌の骨転移による疼痛をどう管理するか？

推奨グレード
A

部位が限定される場合は放射線照射が有効である。鎮痛薬を使用する場合は、WHO が提唱する「がん疼痛治療の基本原則」による3段階のアプローチに則って使用する鎮痛薬の種類および投与量を決定する。

背景 転移性前立腺癌では、ホルモン療法が有効である限りは骨転移による疼痛はあまり問題とならないが、ホルモン療法に抵抗性となった場合には、骨転移による痛みのコントロールは非常に切実な問題である。

解説 骨転移による疼痛は、前立腺癌の大きな問題となり得る。鎮痛薬、放射線、ステロイド、骨親和性放射性核種、硝酸ガリウムおよびビスホスホネートといった緩和治療のための多くの治療手段が実施されている¹⁾。

鎮痛薬が果たす役割は大きく、適切な薬剤の選択が必要である。一般的にはWHOが提唱する「がん疼痛治療の基本原則」による3段階のアプローチが広く行われている。簡単に解説すると第一段階としては、比較的緩やかな痛みに対しボルタレン、ハイベン、ナイキサンなどの非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）もしくはカロナールなどのアセトアミノフェンを使用する。第2段階としてはリン酸コデイン、トラマール、レペタン座薬、ソセゴン錠などの弱オピオイドと非オピオイドを併用する。最近では低容量オキシコドン（オキシコンチン 10 mg 分2）が用いられることも多い。それでも疼痛の緩和が十分でない高度の疼痛時は第3段階として強オピオイドを使用する。具体的にはモルヒネ（MS コンチン錠、モルペス細粒、パシーフカプセル、ピーガード錠など）、オキシコドン（オキシコンチン錠）、フェンタニル（デュロテップ MT パッチ、フェントステープなど）を副作用対策を講じながら使用する。疼痛時臨時追加投与（レスキュードーズ）としては、定期投与徐放製剤と同一薬物の速放性剤 1/4～1/6 量を目安に追加投与を行う。ソセゴン、レペタンはコデインやモルヒネと併用してはならない。また鎮痛補助薬として末梢性神経障害性疼痛治療薬、抗うつ薬、抗痙攣薬、抗不安薬、向精神薬、抗不整脈薬、副腎皮質ホルモンなどを適宜使用する。癌性疼痛の管理については日本緩和医療学会から『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版』が出版されているので参照されたい²⁾。

骨転移巣がそれほど多発でなく、痛みを訴える部位が比較的限局している時には、疼痛緩和のための外照射療法は、きわめて有用である。外照射を受けた患者の 80-90% は何らかの疼痛の緩和を得ることができ、50-60% では痛みは完全に消失する³⁾。照射方法に関し、8 Gy ほどの単回照射と 30 Gy/10 fractions の分割照射の有用性の比較につい

て、多くの検討がなされてきた。3,260 症例を集積したメタアナリシスでは、単回照射と分割照射の間で痛みの寛解率に関して差がなかったと報告している⁴⁾。乳癌と前立腺癌の疼痛性骨転移症例 898 名を対象とした第Ⅲ相臨床試験においても、単回照射と分割照射の間で、痛みの寛解率に差は認められなかった。ただし、単回照射では分割照射と比較し有害事象の頻度が低かったものの、後に再照射を必要とする頻度が有意に高かった(単回照射：18%，分割照射：9%)⁵⁾。単回照射の方が再照射の頻度が高かったとする報告は他にも認められるが⁶⁾、その理由について医師の方に選択のバイアス(単回照射の方が痛みの閾値が低い段階で、再照射を選択しやすい)があることが指摘されている。2006年に発表された単回照射と分割照射の第Ⅲ相臨床試験では、単回照射の非劣性を証明するデザインで開始されたものの、その同等性が明らかなることから試験が途中で中止されている⁷⁾。今後は 8 Gy の単回照射が標準的な照射法となるものと思われる。

骨転移巣が多発で痛みを訴える場合には、以前は全身あるいは半身照射が用いられることがあったが、前立腺癌のような造骨性転移をきたす場合、ストロンチウム 89 のような放射性同位元素を用いることの有効性が報告されている。本邦では 2007 年から前立腺癌の骨転移に対して適応が認可されている。ストロンチウム 89 を単独で用いたところ、80%の患者に骨痛の軽減がみられたとの報告がある⁸⁾。外照射とストロンチウム 89 の RCT によると、疼痛緩和効果については局所または半身照射した場合の効果とほぼ同じであったが、局所照射と比較すると新たな骨転移による疼痛を有意に抑制した^{9,10)}。また、ストロンチウム 89 を外照射の補助として用いると、外照射単独の場合に比べて癌の進行が遅くなり、鎮痛薬を必要とする頻度も少なくなることが報告されている¹¹⁾。

ビスホスホネート製剤は破骨細胞の骨吸収能を抑制する。前立腺癌の骨転移巣は造骨性であることが多いが、この場合でも骨代謝および骨吸収能は亢進している。ビスホスホネート製剤の静脈内投与により病的骨折等の合併症の発生頻度が有意に減少し、疼痛緩和にも有用であったと報告されている¹²⁾。詳細に関しては 10. 化学療法、その他 CQ4 を参考にされたい。

参考文献

- 1) Scher HI, Chung LW. Bone metastases : improving the therapeutic index. *Semin Oncol.* 1994; 21: 630-56. (Ⅲ)
- 2) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版. 金原出版. 2010. (Ⅲ)
- 3) Arcangeli G, Giovinazzo G, Saracino B, et al. Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases : the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42: 1119-26. (Ⅱ)
- 4) Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55: 594-605. (Ⅰ)
- 5) Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 798-804. (Ⅰ)

- 6) Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases : a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol.* 1999; 52: 101-9. (I)
- 7) Kaasa S, Brenne E, Lund JA, et al. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy×1) versus multiple fractions (3 Gy×10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol.* 2006; 79: 278-84. (I)
- 8) Robinson RG. Strontium-89—precursor targeted therapy for pain relief of blastic metastatic disease. *Cancer.* 1993; 72: 3433-5. (III)
- 9) Bolger JJ, Dearnaley DP, Kirk D, et al. Strontium-89 (Metastron) versus external beam radiotherapy in patients with painful bone metastases secondary to prostatic cancer : preliminary report of a multicenter trial. UK Metastron Investigators Group. *Semin Oncol.* 1993; 20: 32-3. (I)
- 10) Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol.* 1994; 31: 33-40. (I)
- 11) Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 25: 805-13. (II)
- 12) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 1458-68. (I)

CQ2

前立腺癌の脊椎転移から脊髄麻痺をきたした場合の対処法は？

推奨グレード

A

ステロイドの投与を即座に開始する。可及的速やかに放射線療法もしくは手術療法（椎弓切除術）を施行する。

背景 脊椎に転移した前立腺癌の場合、腫瘍が増大すると脊髄を圧迫し麻痺を生じることがある。患者は突然の麻痺症状に対し動転することが多い。放置しておくとも脊髄麻痺が不可逆性となるため迅速な処置が必要である。診断にはMRIが有用とされている。

解説 脊椎転移による脊髄麻痺では、診断および治療の遅れにより不可逆性の麻痺や排尿障害が認められるので、何よりも迅速な対応が必要である¹⁾。治療法としてはステロイド大量投与、放射線療法、手術療法が挙げられる。ステロイド大量投与は放射線あるいは手術の補助療法として用いられ、その効用はRCTにて検証されている²⁾。しかしながら無視できない副作用も認められており、大量あるいは常用量のステロイドを投与するかはいまだ議論の分かれるところである。放射線療法としては30 Gy/10 fractionsを照射することが多く、単回照射に比較して成績は良好な傾向にある。手術療法としては、前立腺癌の脊椎転移による脊髄圧迫の場合、骨の脆弱性がないため椎弓切除術が主になる。

放射線療法単独と手術療法＋放射線療法併用群とのRCTは2つ認められる。1つの論文では手術療法として椎弓切除術が施行されているが、症例数が全体で29例と少なく、有効率については有意差が認められなかった³⁾。その後2005年に発表された論文では、手術療法＋放射線療法併用群の方が放射線療法単独群に比し、明らかに術後の歩行可能な割合が多かったため、当初予定されていた目標症例数に到達する以前の101例が割り付けられた時点で試験が終了となっている⁴⁾。本臨床試験では、手術療法が単なる椎弓切除術ではなく病巣を直接摘除する除圧術とされており、こうした手術方法による違いも影響したのかもしれない。

参考文献

- 1) Husband DJ. Malignant spinal cord compression : prospective study of delays in referral and treatment. *Bmj*. 1998; 317: 18-21. (Ⅱ)
- 2) Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy : a randomised trial. *Eur J Cancer*. 1994; 30A: 22-7. (Ⅱ)

- 3) Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg.* 1980; 53: 741-8. (II)
- 4) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer : a randomised trial. *Lancet.* 2005; 366: 643-8. (II)

CQ3

進行性前立腺癌による尿路症状（排尿困難，血尿）の対処法は？

推奨グレード

B

排尿困難を有している進行性前立腺癌患者に対し，姑息的な意味でのTURPが治療選択肢の一つとなる。タンポナーデとなるような高度の血尿に対しては，姑息的な放射線療法が有効である。

■ 背景 進行性前立腺癌で局所症状として問題となるのは，排尿困難と血尿である。かなり病気が進行していることが多いが，これらの問題はQOLを著しく損なうため積極的な治療が望まれる。

■ 解説 排尿困難を有している進行性前立腺癌患者に対し，姑息的な意味でのTURPが意味を持つかどうかは難しいところである。症例数が多くないためエビデンスとなるような報告はないが，最近の報告によれば，前立腺肥大症に対するTURPに比べ，術後再度尿閉になったり再手術を必要とする頻度は高いものの，症状の改善には十分役立っていたということであり，一考の余地はあるものと思われる¹⁾。Marszalekらの報告によると，89例の前立腺癌患者に対し姑息的TURPを施行した結果，約80%の症例において自排尿が可能であったと報告している²⁾。通常よりも周術期合併症や再手術を必要とする頻度が高く，前立腺癌の播種を促進する可能性等についても言及しているが，全体としては姑息的TURPを支持する内容であった。

タンポナーデとなるような高度の血尿に対しては，姑息的な放射線療法が有効であったと1972年に報告されている³⁾。30 Gy/10 fractionsの照射が血尿および排尿困難に有用であったという報告も認められる⁴⁾。2009年のDinらの報告によると，58例の後ろ向きの検討ではあるが，直腸症状，骨盤痛，尿路閉塞，血尿等を有する進行性前立腺癌の局所症状に対して20 Gy/5 fractionsの照射を行うことにより，89%の症例で症状の改善を認めたとの報告もあり考慮すべき治療法の一つといえる⁵⁾。

■ 参考文献

- 1) Crain DS, Amling CL, Kane CJ. Palliative transurethral prostate resection for bladder outlet obstruction in patients with locally advanced prostate cancer. J Urol. 2004; 171: 668-71. (V)
- 2) Marszalek M, Ponholzer A, Rauchenwald M, et al. Palliative transurethral resection of the prostate : functional outcome and impact on survival. BJU Int. 2007; 99: 56-9. (V)
- 3) Kraus PA, Lytton B, Weiss RM, et al. Radiation therapy for local palliative treatment of prostatic cancer. J Urol. 1972; 108: 612-4. (V)
- 4) Kawakami S, Kawai T, Yonese J, et al. [Palliative radiotherapy for local progression of

- hormone refractory stage D2 prostate cancer]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1993; 84: 1681-4. (V)
- 5) Din OS, Thanvi N, Ferguson CJ, et al. Palliative prostate radiotherapy for symptomatic advanced prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2009; 93: 192-6. (V)

CQ4

前立腺癌の進展に伴う水腎症から腎機能低下をきたしている場合にどう対処すべきか？

推奨グレード
B

未治療の前立腺癌で尿管の狭窄から腎機能の低下をきたしている場合は、エコーガイド下に PNS を造設する。

■ 背景 進行性前立腺癌で水腎症をきたす場合、三つの原因が考えられる。一番目は前立腺癌が直接膀胱に浸潤することから尿管口の狭窄をきたす場合で、二番目はリンパ節転移による尿管の圧迫から水腎症をきたす場合である。三番目は前立腺癌の腫大に伴い残尿量の増加から水腎症をきたす場合である。両側の尿管が同時に閉塞した場合や、三番目の前立腺自体による下部尿路閉塞は、腎後性腎不全から尿毒症に至る可能性もあるため、迅速な診断と処置が必要である。

■ 解説 前立腺癌の進展に伴い尿路閉塞が出現する頻度は 3.3~16%と報告されており、尿路閉塞症状を伴わない前立腺癌に比較して、その予後は有意に不良である¹⁾。前立腺癌の腫大による下部尿路閉塞から水腎症を来している場合には、カテーテル留置あるいは前項で挙げた TURP が適応となる。前立腺癌が直接膀胱に浸潤することから尿管口の狭窄をきたす場合や、リンパ節転移による尿管の圧迫から水腎症をきたす場合には尿管ステント、尿管皮膚瘻、PNS が治療手段として考えられる。前立腺癌が初発でこれからホルモン療法を考慮している場合、一時的にせよ病状が好転することが期待できるため積極的な治療を試みるべきである。しかしながら種々の治療法に対し抵抗性となった悪性腫瘍で水腎症をきたした場合の予後は極めて不良（生存期間：38 日）であるため、PNS の造設に関しては慎重に行うべきであると報告がある²⁾。

一方、前立腺癌による尿管狭窄から水腎症をきたした 26 症例に関して、PNS の有用性をホルモン感受性の観点から検討した報告がなされた³⁾。ホルモン未治療患者 2 例の生存期間が 226.5 日、ホルモン感受性のある治療中の患者 3 例の生存期間が 114.3 日、ホルモン抵抗性の患者 21 例の生存期間は 100.2 日であった。ホルモン抵抗性の患者の中には PNS 造設後 435 日間生存した例もあり、ホルモン抵抗性であっても PNS の有用性は認められるとの結論であった。今後のさらなる検討が必要と思われる。尿管ステント、尿管皮膚瘻、PNS の優劣を比較検討した RCT はないが、尿管ステントもしくは PNS が尿管皮膚瘻に比べ低侵襲である。特に超音波ガイド下の PNS 留置術は、侵襲も少なく手技が簡便な上長期にわたる留置も可能であるため、第一選択として考えるべきである。尿管ステントは体内に留置するため、患者の利便性は高いが悪性腫瘍による尿管閉塞では再狭窄をきたしやすい⁴⁾。

参考文献

- 1) Oefelein MG. Prognostic significance of obstructive uropathy in advanced prostate cancer. *Urology*. 2004; 63: 1117-21. (Ⅲ)
- 2) Watkinson AF, A'Hern RP, Jones A, et al. The role of percutaneous nephrostomy in malignant urinary tract obstruction. *Clin Radiol*. 1993; 47: 32-5. (Ⅲ)
- 3) Harris MR, Speakman MJ. Nephrostomies in obstructive uropathy ; how should hormone resistant prostate cancer patients be managed and can we predict who will benefit? *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006; 9: 42-4. (Ⅲ)
- 4) Docimo SG, Dewolf WC. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction : experience at 2 institutions. *J Urol*. 1989; 142: 277-9. (Ⅳb)

資料

- 資料 1 前立腺癌のリスク分類
- 資料 2 限局性前立腺癌における根治的前立腺摘除術の病理学的病期予測のための日本版ノモグラム
- 資料 3 初期ホルモン療法を施行する前立腺癌患者のリスク分類

資料 1 前立腺癌のリスク分類

治療方針を決定するための指針として、PSA 値、生検 Gleason スコアと臨床病期を用いたリスク分類が本邦でも広く用いられている。代表的な D'Amico と NCCN のリスク分類を掲載する。

	項目	D'Amico		NCCN	
Very low	PSA			<10	&
	GS			≤6	&
	+ core			<3 cores	&
	%/core			≤50%/core	&
	T 分類			T1c	&
	PSAD			<0.15	&
Low	PSA	≤10	&	≤10	&
	GS	≤6	&	≤6	&
	T 分類	T1-T2a	&	T1-T2a	&
Inter-mediate	PSA	10.1-20	&/or	10-20	or
	GS	7	&/or	7	or
	T 分類	T2b	&/or	T2b-T2c	or
High	PSA	20 <	or	20 <	or
	GS	8~10	or	8~10	or
	T 分類	T2c	or	T3a	or
Locally Advanced	PSA			any	
Very high	GS			any	
	T 分類			T3b~T4	

略語：PSA = prostate specific antigen GS = Gleason score
PSAD = PSA density

- 1) D'Amico AV, et al. JAMA. 1998 ; 280 : 969-74.
- 2) NCCN ガイドライン 2010 年第 1 版

資料2 限局性前立腺癌における根治的前立腺摘除術の病理学的病期予測のための日本版ノモグラム

限局性前立腺癌の治療指針を決定する上で、臨床病期ごとに PSA 値と生検標本の Gleason スコアの臨床パラメータを用いて病理学的病期（被膜内限局癌，被膜外浸潤，精嚢浸潤およびリンパ節転移）を予測することが重要である。本邦では限局性前立腺癌の臨床病理研究会が、1997～2005 年の間に各施設で根治的前立腺摘除術を施行された臨床的限局性前立腺癌（cT1-2）の 1,188 例を集積して、日本人患者を対象とした独自のノモグラムを 2008 年に作成した。なお、病理診断は、2005 年の国際泌尿器病理学会（ISUP）の Gleason グレーディングを用いて、各施設から提供された針生検ならびに全摘組織標本について中央診断を行った。

Japan PC Table : T1c

臨床病期 T1c (95%CI)					
PSA 値 (ng/ml)	病理学的病期	Gleason スコア			
		≤6	7 (3+4)	7 (4+3)	≥8
≤4.0	被膜内限局癌 (OCD)	97 (87-100)	95 (90-99)	93 (85-99)	94 (85-99)
	被膜外浸潤 (EPE)	3 (0-6)	4 (0-10)	5 (0-12)	3 (0-9)
	精嚢浸潤 (SVI)	0 (0-1)	1 (0-4)	2 (0-7)	3 (0-11)
	リンパ節転移 (LNI)	—	—	—	—
4.1-6.0	被膜内限局癌 (OCD)	85 (80-90)	78 (72-83)	72 (64-80)	77 (68-85)
	被膜外浸潤 (EPE)	15 (10-19)	20 (15-26)	25 (17-32)	17 (11-24)
	精嚢浸潤 (SVI)	0 (0-1)	2 (0-4)	3 (1-6)	5 (1-12)
	リンパ節転移 (LNI)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-2)
6.1-8.0	被膜内限局癌 (OCD)	83 (78-89)	76 (69-83)	71 (62-79)	76 (68-84)
	被膜外浸潤 (EPE)	16 (11-22)	22 (16-29)	27 (19-36)	19 (13-26)
	精嚢浸潤 (SVI)	0 (0-0)	1 (0-2)	1 (0-4)	3 (0-7)
	リンパ節転移 (LNI)	0 (0-0)	0 (0-1)	1 (0-3)	2 (0-5)
8.1-10.0	被膜内限局癌 (OCD)	78 (71-85)	68 (59-76)	59 (50-70)	62 (51-73)
	被膜外浸潤 (EPE)	21 (14-28)	27 (19-35)	32 (22-41)	22 (14-29)
	精嚢浸潤 (SVI)	1 (0-2)	4 (2-7)	6 (2-12)	11 (4-21)
	リンパ節転移 (LNI)	0 (0-1)	1 (0-3)	3 (1-6)	5 (1-14)
≥10.1	被膜内限局癌 (OCD)	72 (66-79)	61 (53-68)	53 (45-61)	55 (46-64)
	被膜外浸潤 (EPE)	27 (20-33)	33 (26-41)	38 (30-45)	26 (19-34)
	精嚢浸潤 (SVI)	1 (0-2)	5 (2-8)	7 (3-12)	13 (7-21)
	リンパ節転移 (LNI)	0 (0-1)	1 (0-3)	3 (1-5)	5 (2-10)

略語：OCD=organ-confined disease EPE=extraprostatic extension SVI=seminal vesicle invasion
LNI=lymph node involvement PSA=prostate specific antigen

* 数値は、術前の PSA 値、Gleason スコアおよび臨床病期から予測される病理学的病期の確率を示す。

Naito S, et al. The Journal of Urology Vol. 180 904-910, September 2008

Japan PC Table : T2a

臨床病期 T2a (95%CI)					
PSA 値 (ng/ml)	病理学の病期	Gleason スコア			
		≤6	7 (3+4)	7 (4+3)	≥8
≤4.0	被膜内限局癌 (OCD)	96 (90-100)	92 (81-99)	89 (74-98)	88 (73-99)
	被膜外浸潤 (EPE)	4 (0-10)	6 (0-14)	7 (0-8)	5 (0-12)
	精嚢浸潤 (SVI)	0 (0-2)	2 (0-10)	4 (0-16)	7 (0-23)
	リンパ節転移 (LNI)	—	—	—	—
4.1-6.0	被膜内限局癌 (OCD)	78 (70-85)	68 (58-77)	61 (49-72)	64 (52-77)
	被膜外浸潤 (EPE)	21 (14-29)	28 (19-37)	32 (23-43)	22 (14-33)
	精嚢浸潤 (SVI)	1 (0-2)	4 (1-10)	5 (1-12)	10 (2-21)
	リンパ節転移 (LNI)	0 (0-1)	1 (0-3)	1 (0-6)	3 (0-10)
6.1-8.0	被膜内限局癌 (OCD)	76 (67-84)	66 (55-76)	58 (45-70)	62 (48-74)
	被膜外浸潤 (EPE)	23 (15-33)	30 (21-41)	35 (23-47)	24 (15-36)
	精嚢浸潤 (SVI)	0 (0-1)	2 (0-5)	3 (0-7)	5 (0-12)
	リンパ節転移 (LNI)	0 (0-2)	2 (0-6)	4 (0-15)	8 (0-24)
8.1-10.0	被膜内限局癌 (OCD)	68 (58-79)	54 (41-65)	44 (33-56)	42 (30-55)
	被膜外浸潤 (EPE)	29 (20-40)	34 (23-45)	37 (25-47)	23 (15-34)
	精嚢浸潤 (SVI)	1 (0-4)	8 (2-15)	10 (4-20)	18 (7-29)
	リンパ節転移 (LNI)	1 (0-5)	5 (1-12)	9 (2-21)	18 (6-34)
≥10.1	被膜内限局癌 (OCD)	62 (51-71)	47 (36-57)	37 (28-48)	36 (27-47)
	被膜外浸潤 (EPE)	36 (26-47)	40 (30-51)	42 (31-52)	27 (18-37)
	精嚢浸潤 (SVI)	1 (0-5)	8 (3-18)	11 (5-21)	20 (10-30)
	リンパ節転移 (LNI)	1 (0-5)	5 (1-11)	9 (2-20)	18 (8-29)

Japan PC Table : T2b

臨床病期 T2b (95%CI)					
PSA 値 (ng/ml)	病理学的病期	Gleason スコア			
		≤6	7 (3+4)	7 (4+3)	≥8
≤4.0	被膜内限局癌 (OCD)	91 (79-100)	85 (68-98)	81 (60-97)	82 (62-98)
	被膜外浸潤 (EPE)	8 (0-20)	12 (0-28)	15 (0-33)	10 (0-23)
	精嚢浸潤 (SVI)	0 (0-2)	3 (0-12)	5 (0-18)	8 (0-27)
	リンパ節転移 (LNI)	—	—	—	—
4.1-6.0	被膜内限局癌 (OCD)	63 (47-75)	51 (37-64)	44 (29-59)	50 (32-65)
	被膜外浸潤 (EPE)	37 (24-52)	45 (32-58)	50 (35-65)	38 (24-53)
	精嚢浸潤 (SVI)	1 (0-2)	4 (1-10)	5 (1-13)	10 (2-24)
	リンパ節転移 (LNI)	0 (0-1)	0 (0-4)	1 (0-6)	3 (0-13)
6.1-8.0	被膜内限局癌 (OCD)	60 (45-74)	49 (35-62)	41 (27-56)	47 (32-63)
	被膜外浸潤 (EPE)	40 (26-54)	48 (34-62)	53 (38-67)	40 (26-56)
	精嚢浸潤 (SVI)	0 (0-1)	2 (0-6)	3 (0-8)	5 (0-16)
	リンパ節転移 (LNI)	0 (0-2)	2 (0-6)	3 (0-11)	7 (0-22)
8.1-10.0	被膜内限局癌 (OCD)	51 (37-67)	38 (25-52)	30 (19-44)	31 (19-46)
	被膜外浸潤 (EPE)	47 (31-61)	52 (36-64)	54 (38-68)	37 (23-53)
	精嚢浸潤 (SVI)	1 (0-4)	7 (2-17)	9 (2-21)	17 (4-35)
	リンパ節転移 (LNI)	1 (0-4)	4 (0-12)	7 (1-16)	15 (2-33)
≥10.1	被膜内限局癌 (OCD)	43 (30-57)	31 (20-42)	24 (15-35)	26 (16-37)
	被膜外浸潤 (EPE)	54 (41-68)	58 (45-70)	59 (46-72)	41 (28-56)
	精嚢浸潤 (SVI)	1 (0-4)	7 (2-16)	10 (3-19)	18 (6-32)
	リンパ節転移 (LNI)	1 (0-5)	4 (0-11)	7 (1-16)	14 (3-28)

Japan PC Table : T2c

臨床病期 T2c (95%CI)					
PSA 値 (ng/ml)	病理性の病期	Gleason スコア			
		≤6	7 (3+4)	7 (4+3)	≥8
≤4.0	被膜内限局癌 (OCD)	96 (88-100)	92 (79-99)	88 (71-99)	87 (67-99)
	被膜外浸潤 (EPE)	4 (0-11)	6 (0-16)	7 (0-19)	5 (0-13)
	精嚢浸潤 (SVI)	0 (0-2)	3 (0-11)	4 (0-19)	8 (0-29)
	リンパ節転移 (LNI)	—	—	—	—
4.1-6.0	被膜内限局癌 (OCD)	78 (66-87)	68 (54-80)	60 (45-74)	63 (48-77)
	被膜外浸潤 (EPE)	21 (12-33)	27 (16-41)	32 (19-47)	22 (12-36)
	精嚢浸潤 (SVI)	1 (0-2)	4 (1-10)	6 (1-15)	11 (2-26)
	リンパ節転移 (LNI)	0 (0-1)	1 (0-4)	2 (0-7)	3 (0-13)
6.1-8.0	被膜内限局癌 (OCD)	76 (63-87)	66 (52-78)	58 (42-73)	61 (44-76)
	被膜外浸潤 (EPE)	23 (13-36)	30 (18-44)	34 (20-50)	24 (12-38)
	精嚢浸潤 (SVI)	0 (0-1)	2 (0-7)	3 (0-9)	6 (0-17)
	リンパ節転移 (LNI)	1 (0-2)	2 (0-7)	5 (0-17)	10 (0-27)
8.1-10.0	被膜内限局癌 (OCD)	68 (54-81)	53 (39-69)	42 (29-58)	39 (25-56)
	被膜外浸潤 (EPE)	29 (17-43)	33 (21-48)	35 (20-51)	21 (11-34)
	精嚢浸潤 (SVI)	1 (0-5)	8 (2-17)	11 (3-25)	19 (5-37)
	リンパ節転移 (LNI)	1 (0-5)	6 (1-13)	11 (2-26)	20 (4-43)
≥10.1	被膜内限局癌 (OCD)	62 (48-75)	46 (32-59)	36 (24-49)	34 (23-48)
	被膜外浸潤 (EPE)	35 (22-50)	39 (26-53)	40 (26-56)	25 (14-39)
	精嚢浸潤 (SVI)	2 (0-5)	9 (3-19)	12 (3-25)	21 (7-37)
	リンパ節転移 (LNI)	2 (0-6)	6 (1-14)	11 (2-26)	20 (6-37)

資料3 初期ホルモン療法を施行する前立腺癌患者のリスク分類

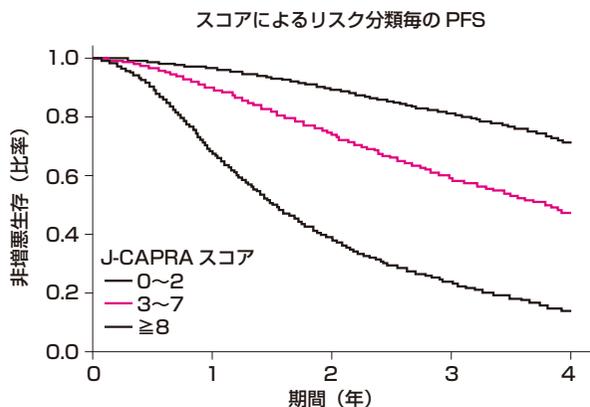
米国の各施設では、根治治療を行った症例を基に予後因子を解析し、予後予測ノモグラムが作成されている。本邦ではいまだ高リスクの癌が多く、また高齢者では限局性前立腺癌にもホルモン療法が施行される頻度が高いという特徴があり、そのまま用いることはできない。本邦のJ-CaP 研究会が、初期ホルモン療法を受けた 19,265 例のデータを基に米国の CaPSURE と共同研究を行い、J-CAPRA スコアを提唱し（表1）、リスクごとに去勢抵抗性になるまでの無増悪生存率（図1）を示しており、その資料を掲載する。

表1 J-CAPRA スコア表

変数	値	ポイント
Gleason score	3+3	0
	3+4, 4+3	1
	8~10	2
診断時 PSA 値	0~20	0
	>20~100	1
	>100~500	2
	>500	3
T ステージ	T1a, T1b, T1c, T2a	0
	T2b, T3a	1
	T3b	2
	T4	3
N ステージ	N1	1
M ステージ	M1	3

Risk group	J-CAPRA スコア
Low	0~2
Intermed.	3~7
High	8~12

図1 J-CaP 研究会登録症例におけるJ-CAPRA スコアと予後の関連 (PADT を施行した予後情報の十分な 19,265 例)



前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版

定価(本体 3,600 円 + 税)

2006 年 5 月 20 日 第 1 版 (2006 年版) 発行

2012 年 4 月 20 日 第 2 版 (2012 年版) 第 1 刷発行

編 集 日本泌尿器科学会

発行者 古谷 純朗

発行所 金原出版株式会社

〒113-8687 東京都文京区湯島 2-31-14

電話 編集 (03)3811-7162

営業 (03)3811-7184

FAX (03)3813-0288

© 日本泌尿器科学会, 2012

振替口座 00120-4-151494

検印省略

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

Printed in Japan

ISBN 978-4-307-43050-0

印刷・製本 / 三報社印刷株

JCOPY <(社) 出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。

乱丁、落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します。