

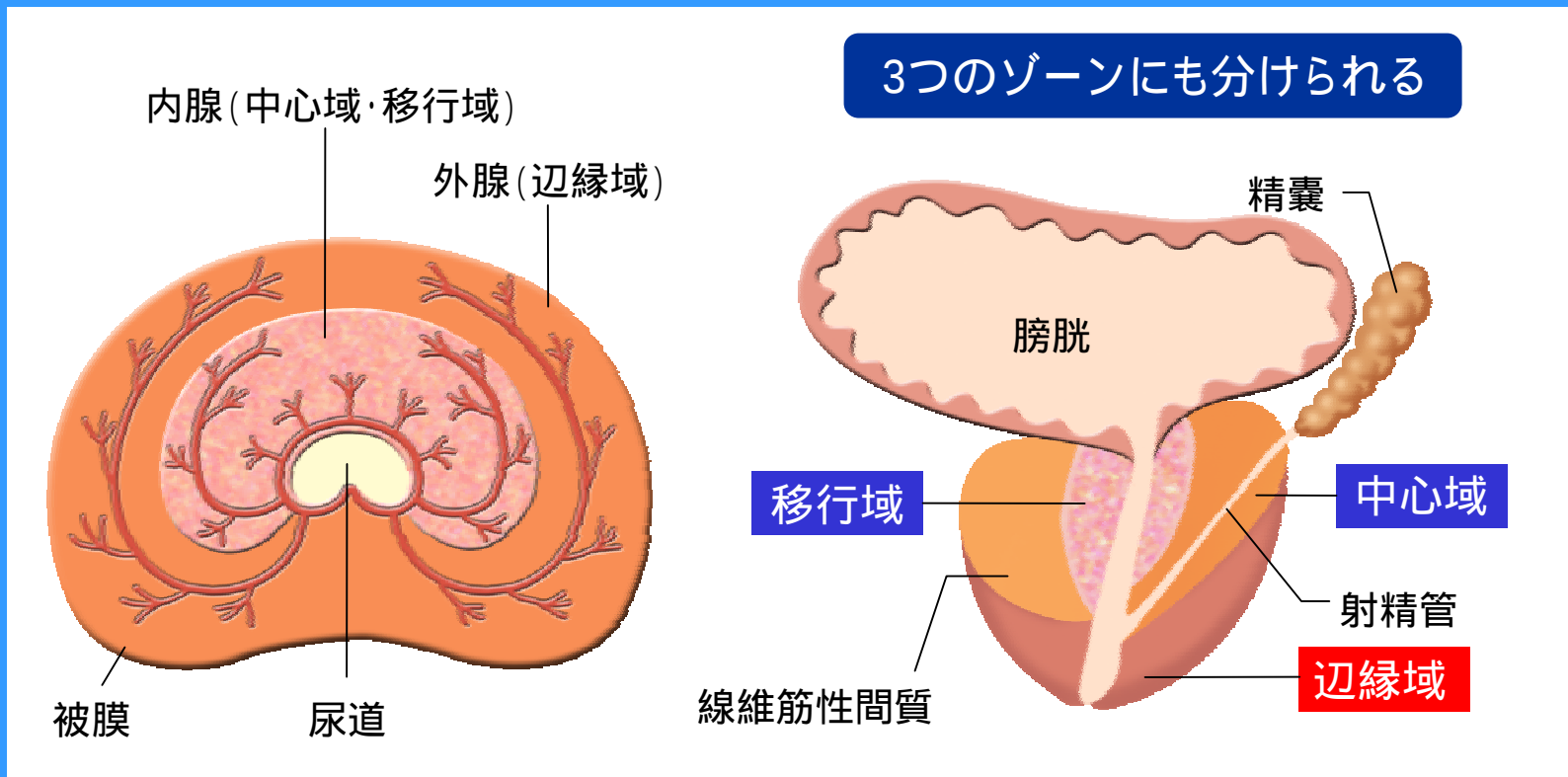
前立腺がんの診断 前立腺がんに対する 内分泌療法

広島市立広島市民病院 泌尿器科
三枝道尚

前立腺の構造

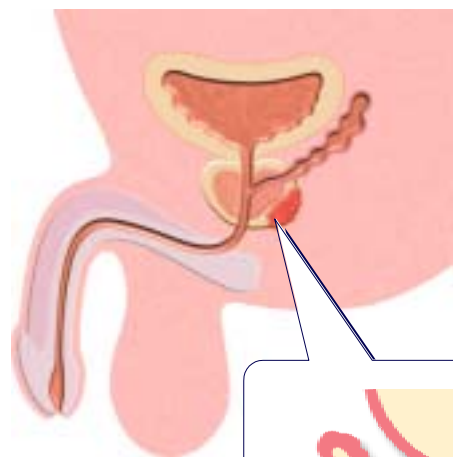
内腺: 尿道に接する内側の部分

外腺: 被膜近く外側の部分

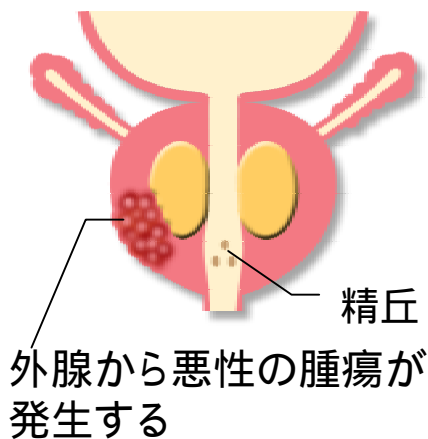


前立腺の働き: 前立腺液を分泌して、精子の運動・保護に関与

前立腺がん



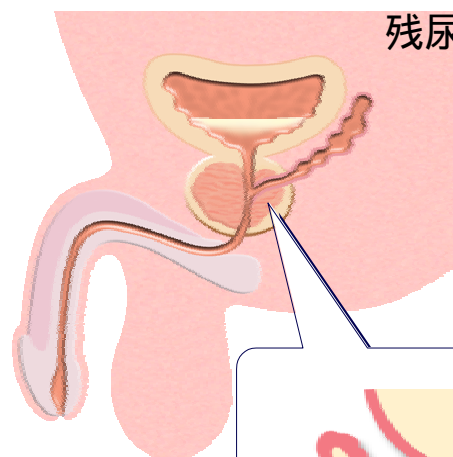
主に外腺
(辺縁域)に発生



外腺から悪性の腫瘍が
発生する

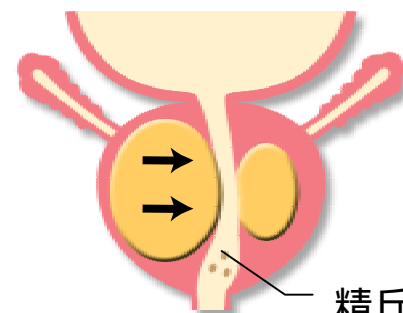
精丘

前立腺肥大



残尿

内腺
(移行域)が肥大



内腺に良性の腫瘍が発生して、
尿道や膀胱を圧迫していく

精丘

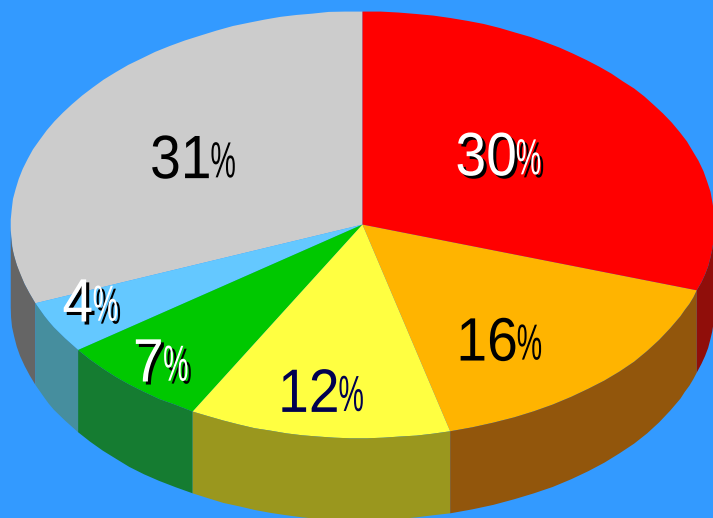
2つは異なる病気だが、それぞれ合併して起こることも多い

疫学

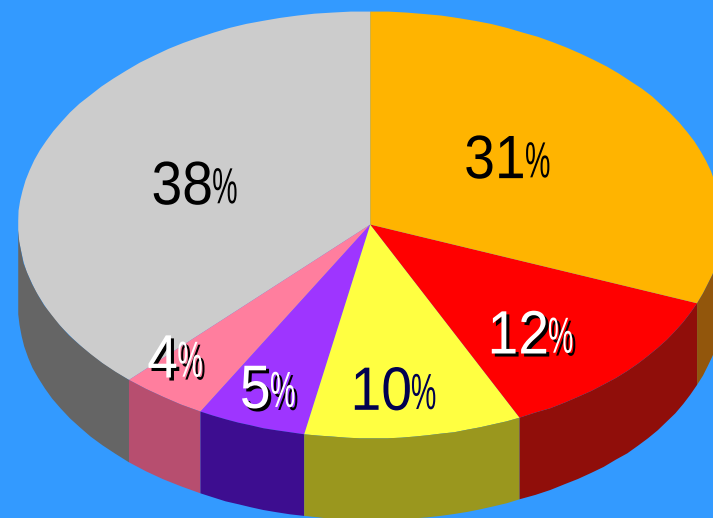
米国の男性における前立腺がんの状況

米国では罹患率第1位、死亡率2位

部位別罹患率(2001年)



部位別死亡率(2001年)



■ 前立腺がん

■ 肺がん*

■ 直腸・結腸がん

■ 膵臓がん

■ 白血病

■ 膀胱がん

■ 非ホジキン
リンパ腫

■ その他

* 肺・気管・気管支

出典 US Cancer Statistics : 2001 Incidence and Mortality

2008/1/17 K-NET がん治療最前線

増えている前立腺がん

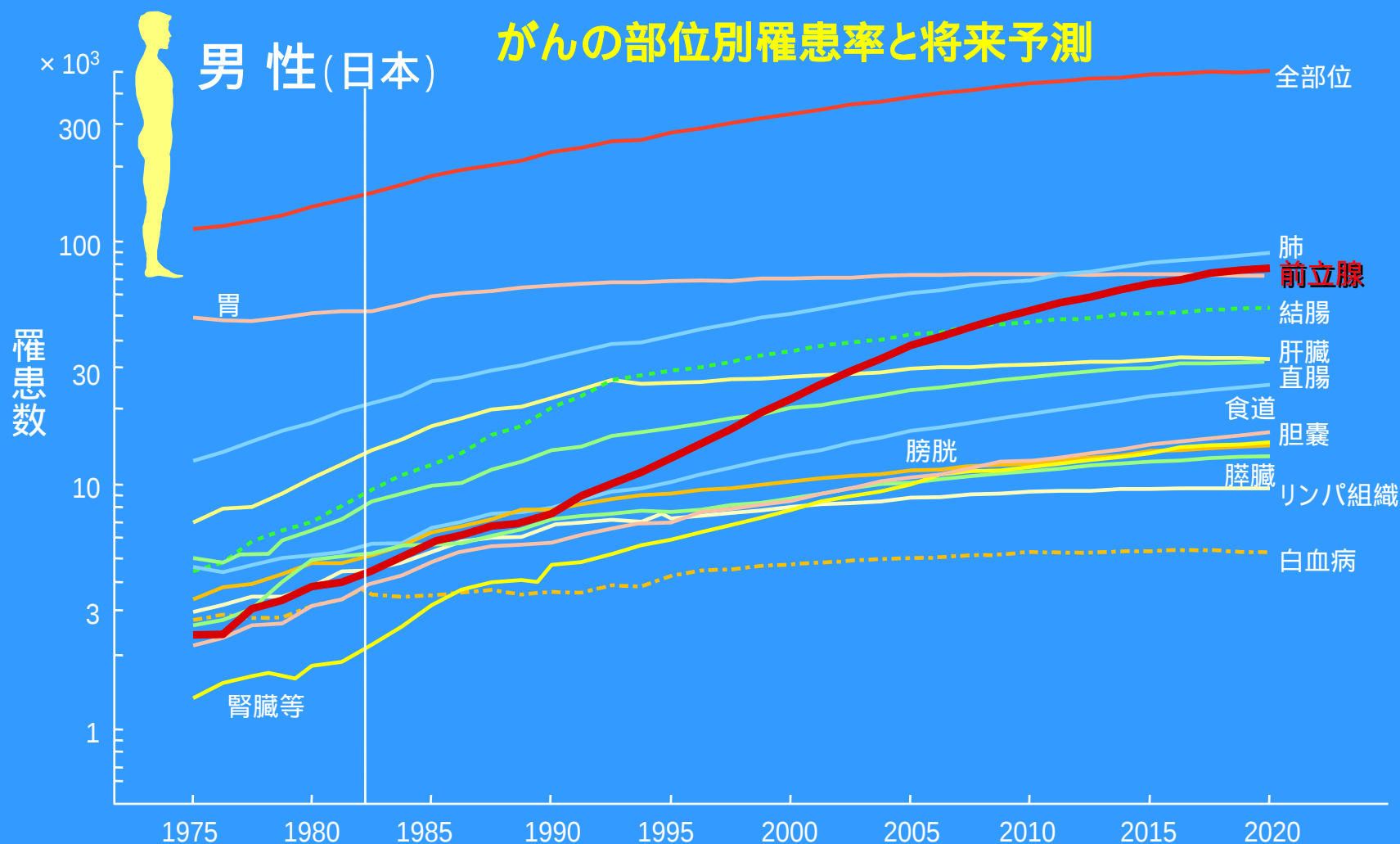
■ 欧米諸国では大変多いがん
アメリカ：男性のがんの罹患数第1位・死亡数第2位

■ 日本では... 泌尿器科がんの第1位
もっとも増えているがんの一つ



* 2020年には、
男性のがん罹患数の第2位に！

年には男性のがん罹患率第 位



出典 大野ゆう子 ほか:がん・統計白書-罹患/死亡/予後-(大島 明 ほか編), 篠原出版新社, p202-217, 2004

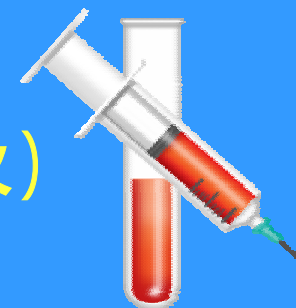
■ 社会の高齢化



■ 食生活の欧米化 (動物性脂肪の摂取量が増加)



■ 診断法の進歩 (腫瘍マーカー:PSA検査の普及)





天皇陛下
森 元総理
ジュリアーニ元ニューヨーク市長

上記の方々はお元気

診 断

症状から・PSAから



直腸診、PSA

経直腸的超音波、(MRI)



前立腺生検

症状から・PSAから



直腸診、PSA

経直腸的超音波、(MRI)



前立腺生検

前立腺癌の症状

- ・初期は症状はない
- ・排尿困難、頻尿、尿失禁、排尿痛
- ・肉眼的血尿、血精液症
- ・腰痛
- ・進行しても無症状のことがある
- ・(ALP高値)

PSA

- ・ PSA (Prostate Specific Antigen: 前立腺特異抗原)
- ・ 前立腺上皮細胞から分泌されるプロテアーゼであり、精液の液状化に関与している
- ・ 血中には α 1-antichymotrypsin (ACT) などと結合した結合型complexed PSA (PSA-ACT) と、結合せず単独で存在するfreePSAがある
- ・ 前立腺癌ではcomplexed PSAが増加し、肥大症ではfree PSAが増加する

PSA 4.0

4～10：いわゆるグレーゾーン

当科では約32%に癌が検出された

直腸診に異常がなくても約30%に検出された

症状から・PSAから



直腸診、PSA

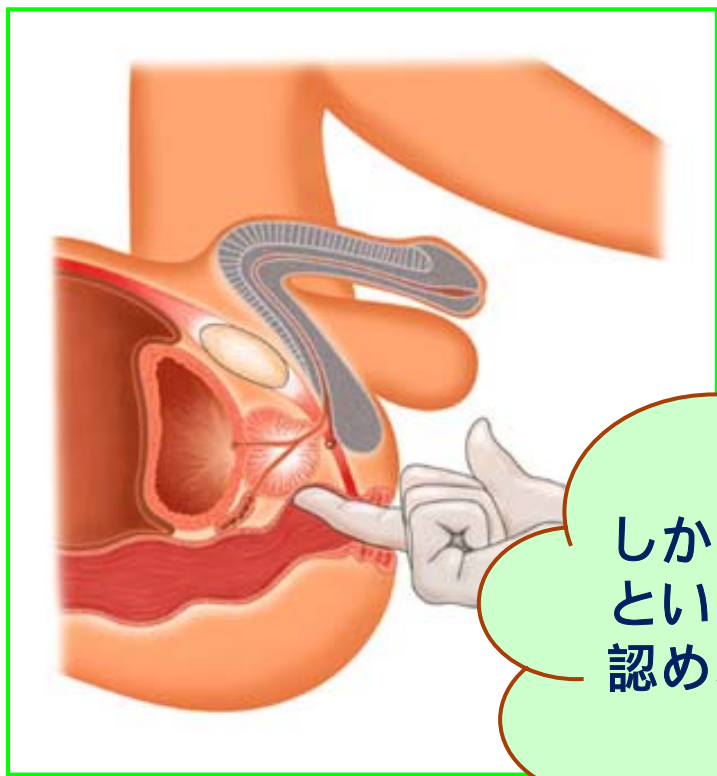
経直腸的超音波、(MRI)



前立腺生検

直腸診（触診）

直腸壁ごしに前立腺の状態を確認



- 大きさや硬さ
- 弾性
- 前立腺表面の凹凸
- 触れると痛みがあるか

しかし、最近では触知不能癌
といって、触診では異常を
認めない癌が増加している

触知不能癌・T1c癌



症状から・PSAから



直腸診、PSA

経直腸的超音波、(MRI)



前立腺生検

経直腸超音波断層法および前立腺生検

●パワードップラー法による診断

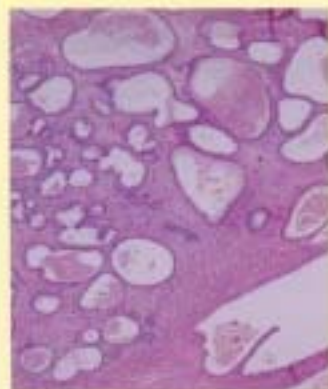


血流の多い癌病巣

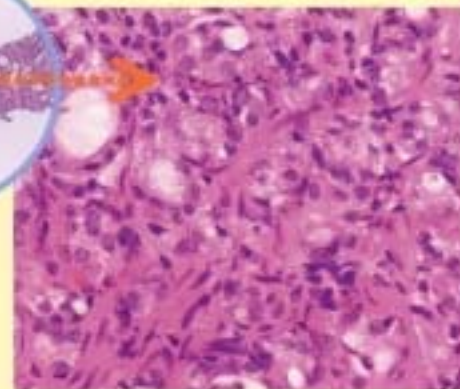
経会陰
(肛門と陰囊の間)の場合

経直腸
(肛門)の場合

●生検後の病理写真



前立腺肥大症

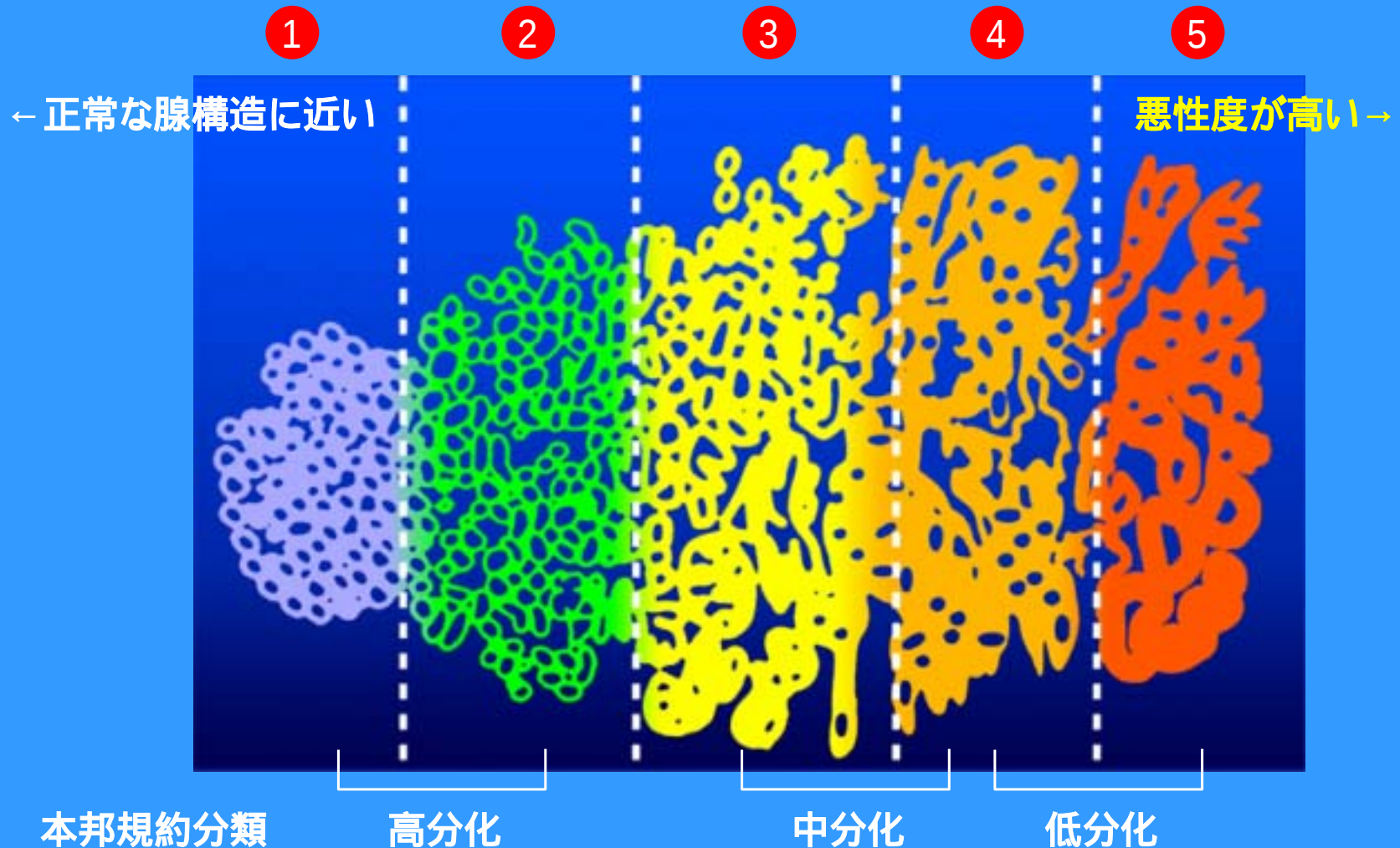


前立腺癌

●組織診 (Gleasonスコアの図)

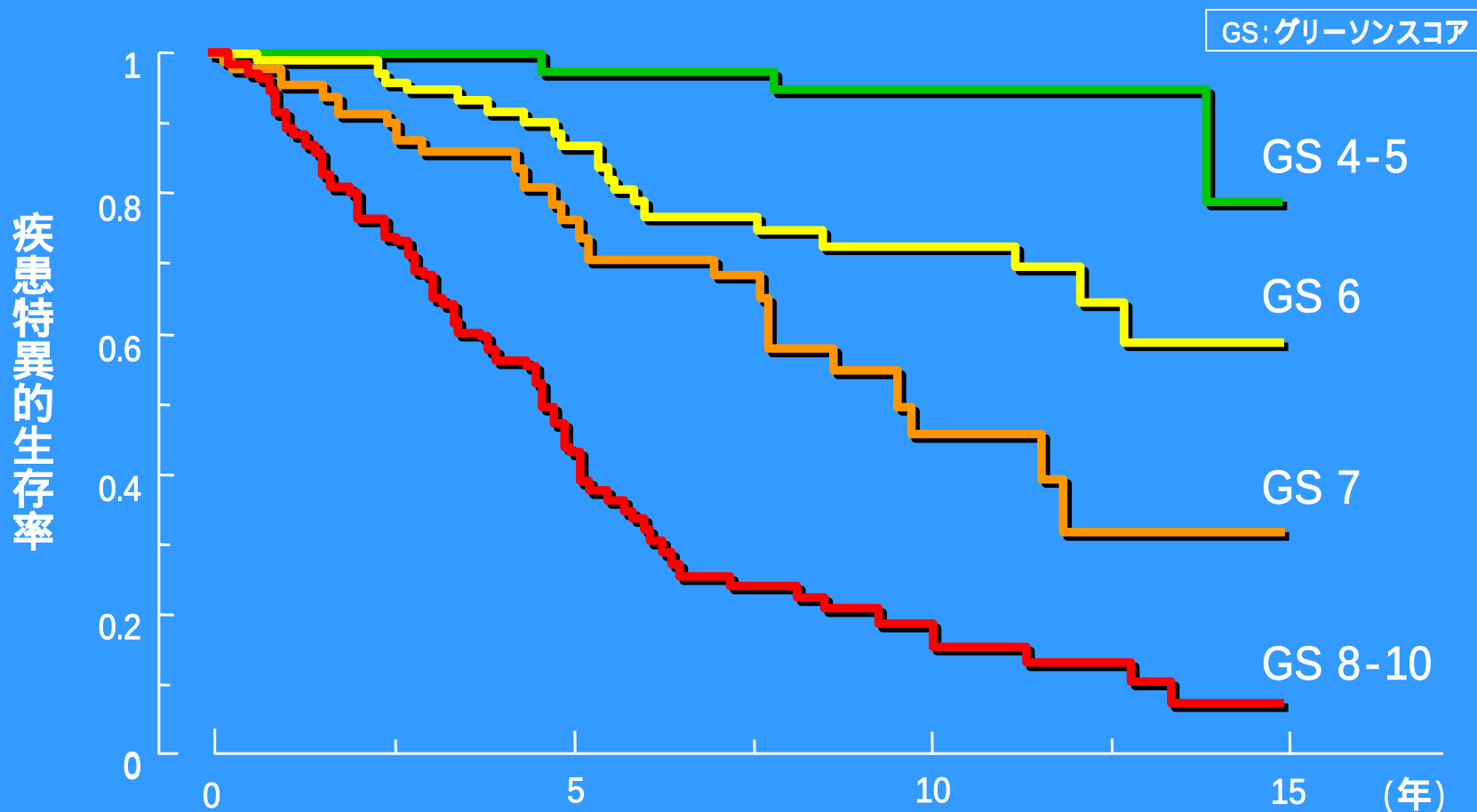


グリーソン分類 (腺の構造と増殖パターンにより5段階に分類)

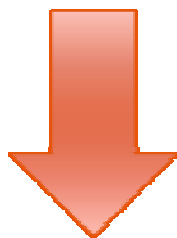


グリーソンスコアからみた生存率の比較

グリーソンスコアが低いほど生存率が高い



前立腺がんと診断されたら



骨シンチ、CT、MRIによる
病期診断

前立腺がんの臨床病期分類/TNM分類

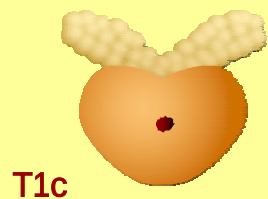
TNM分類【T:原発腫瘍 N:リンパ節転移 M:遠隔転移】

偶発または触知不能

前立腺手術などで
偶発的に発見

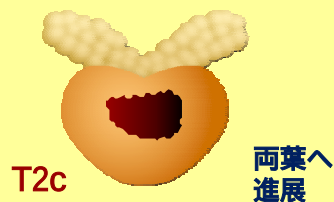
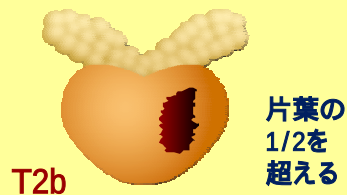
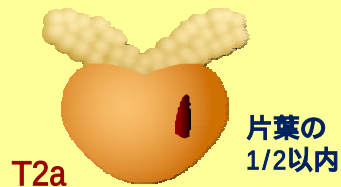


触診や画像では診断できず、
PSA上昇等による針生検で確認



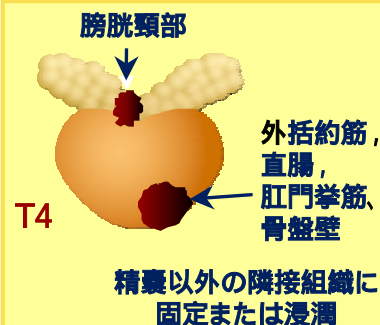
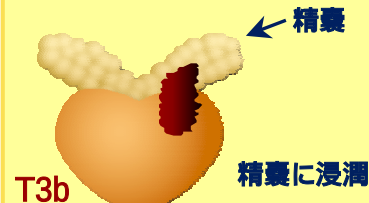
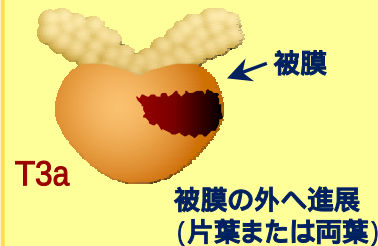
限局性

前立腺に限局して存在



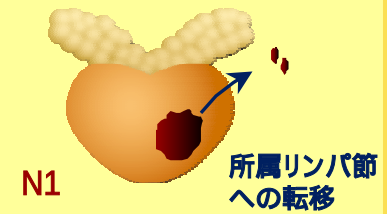
局所浸潤

前立腺被膜を越えて進展

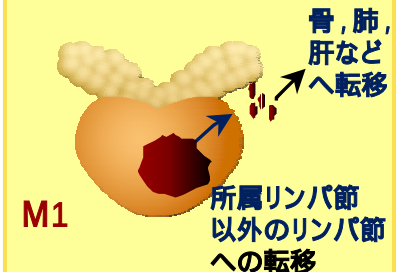


転移あり

所属リンパ節転移



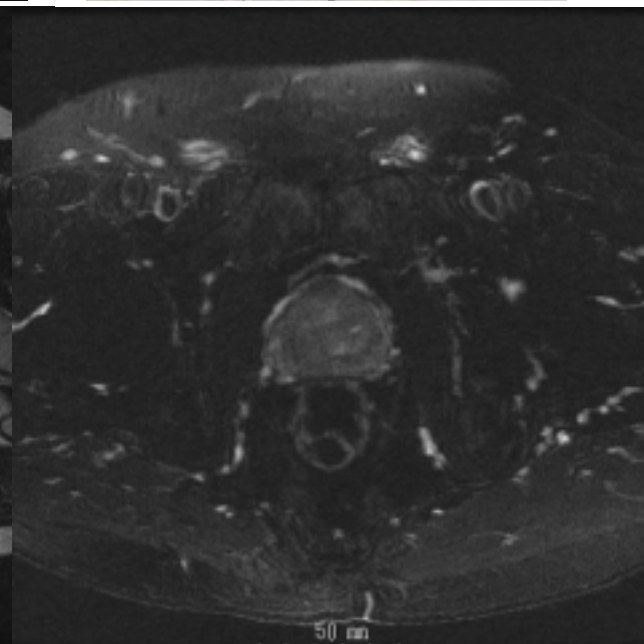
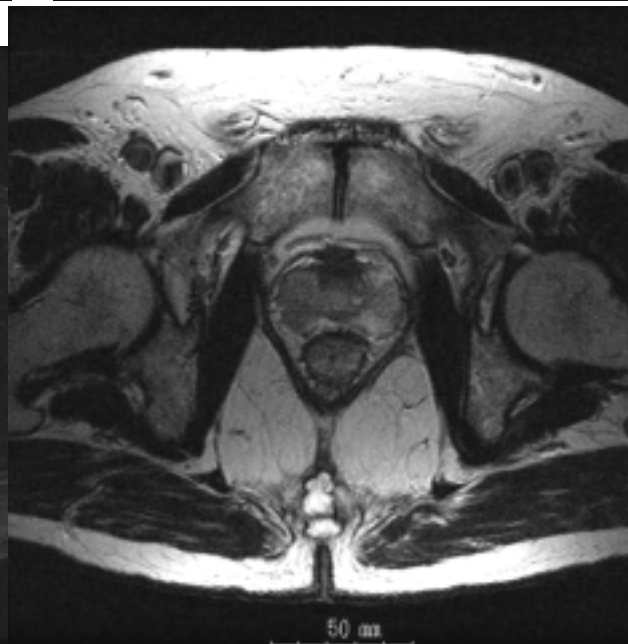
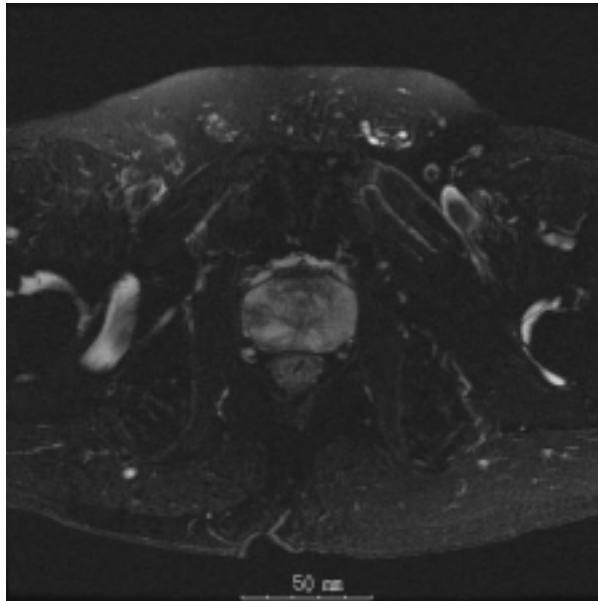
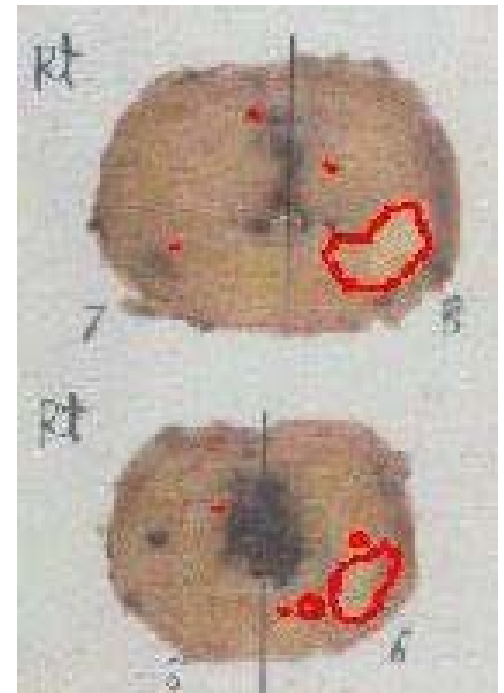
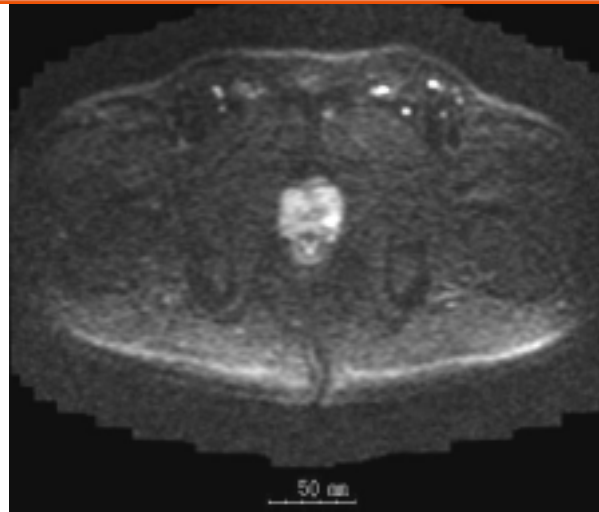
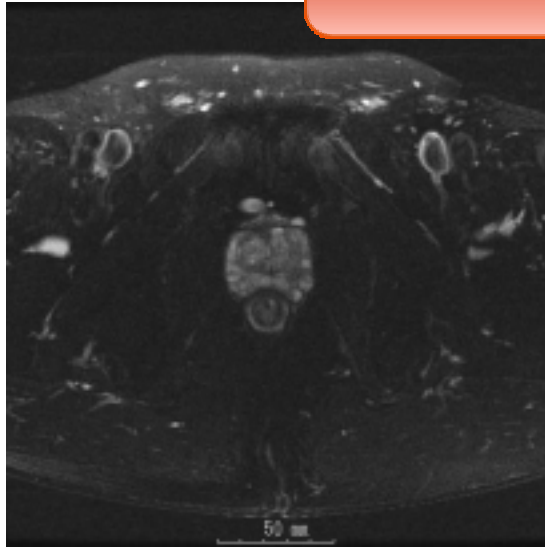
遠隔転移



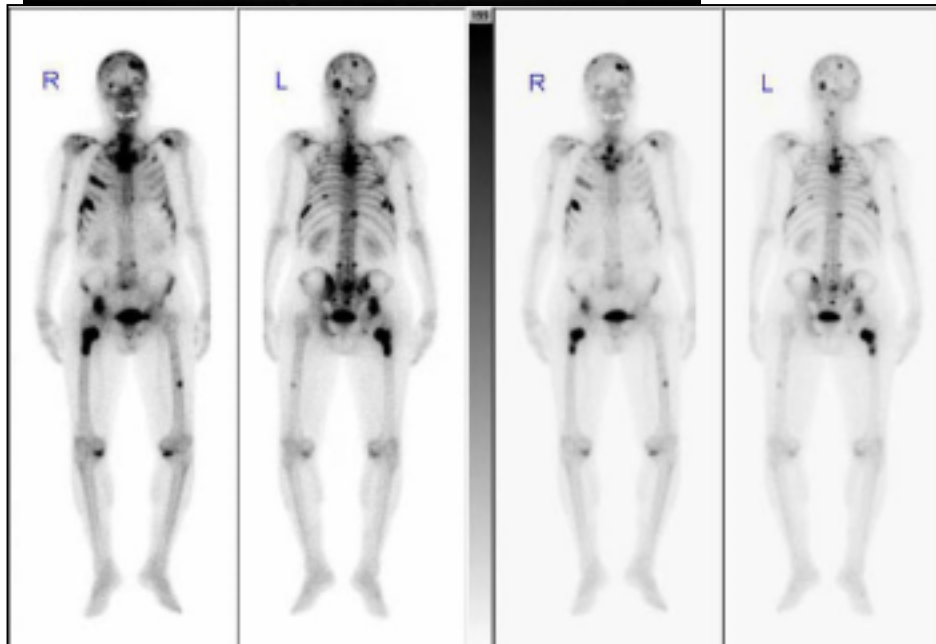
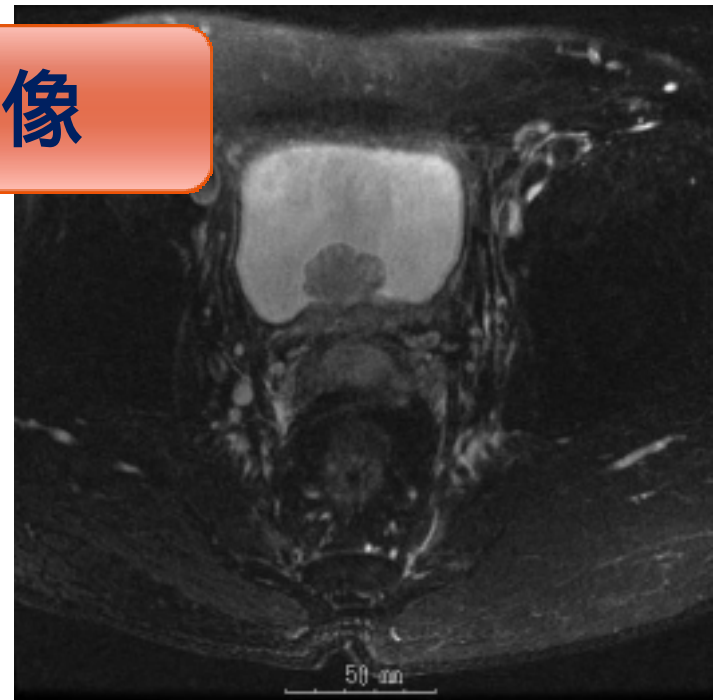
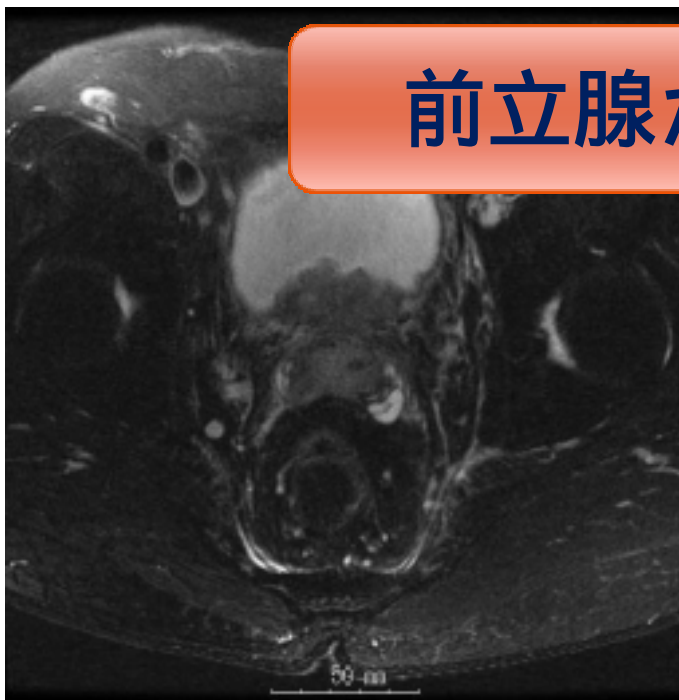
注) T1～4と診断された場合でも、
リンパ節や前立腺以外の臓器
に転移が認められた場合は転
移性となる

TNM分類(UICC2002年改訂第6版)を
もとに模式化

前立腺がんのMRI



前立腺がんの画像



2008/1/17 K-NET がん治療最前線

治療

治療法を決める重要な要素

がんの病期(進展度) 悪性度

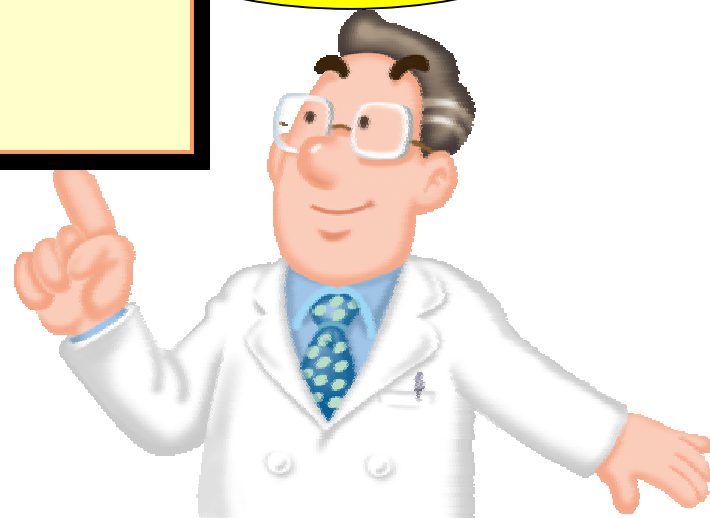
患者さんの年齢

全身状態、合併症の有無

患者さんの希望

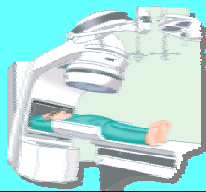
グリソンスコア

PSA



治療の種類

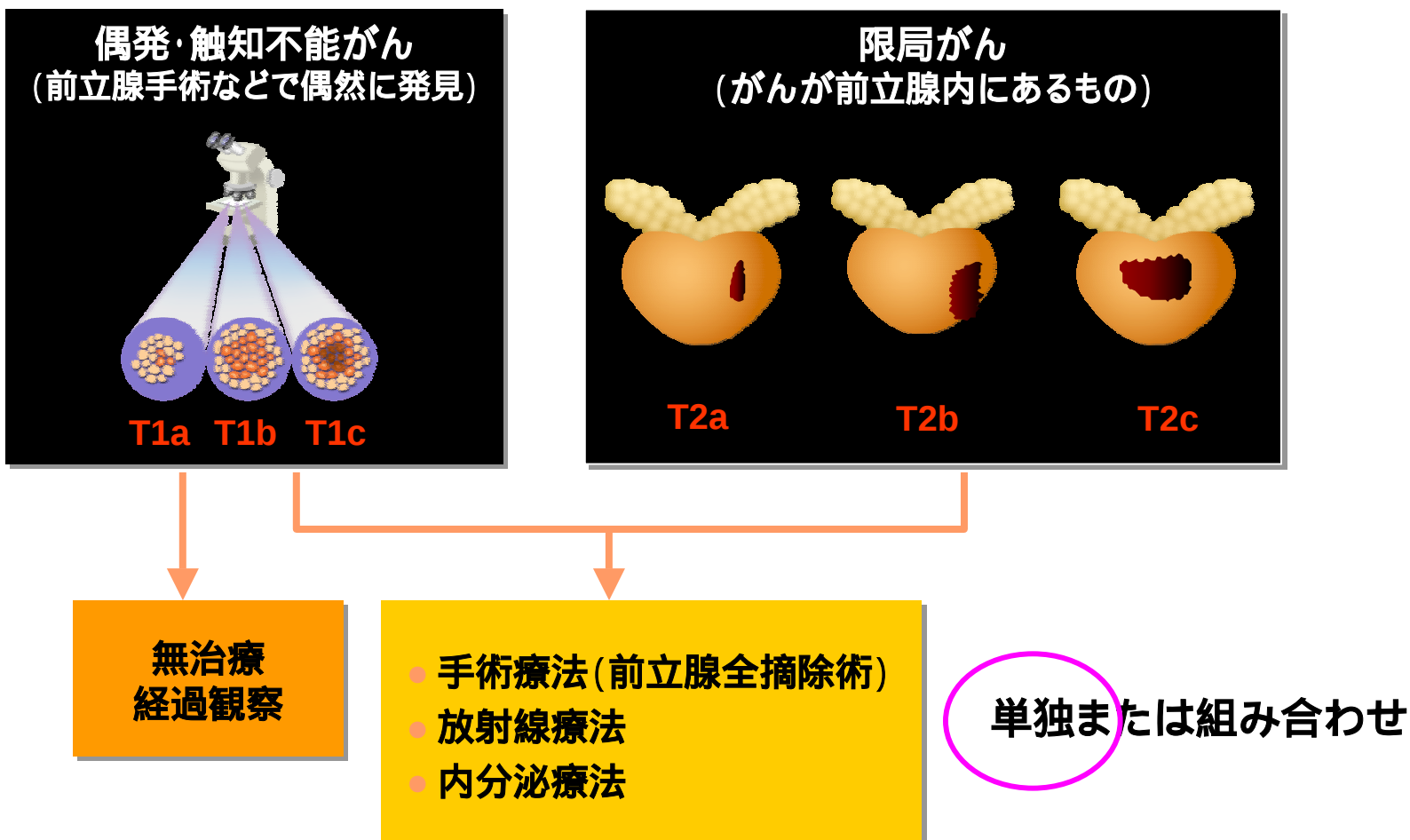
大きく「局所的治療」と「全身的治療」に分ける

待機療法		• 定期的なPSA値の検査	
局所的治療	手術療法	• 前立腺全摘除術	
	放射線療法	• 外照射法 • 組織内照射法	
全身的治療	内分泌療法 (ホルモン療法)	• 精巣摘出術(除睾術) • 薬物療法(注射薬・内服薬)	
	その他の治療	• 化学療法(抗がん剤による治療)など	

根治療法と緩和療法という概念もある

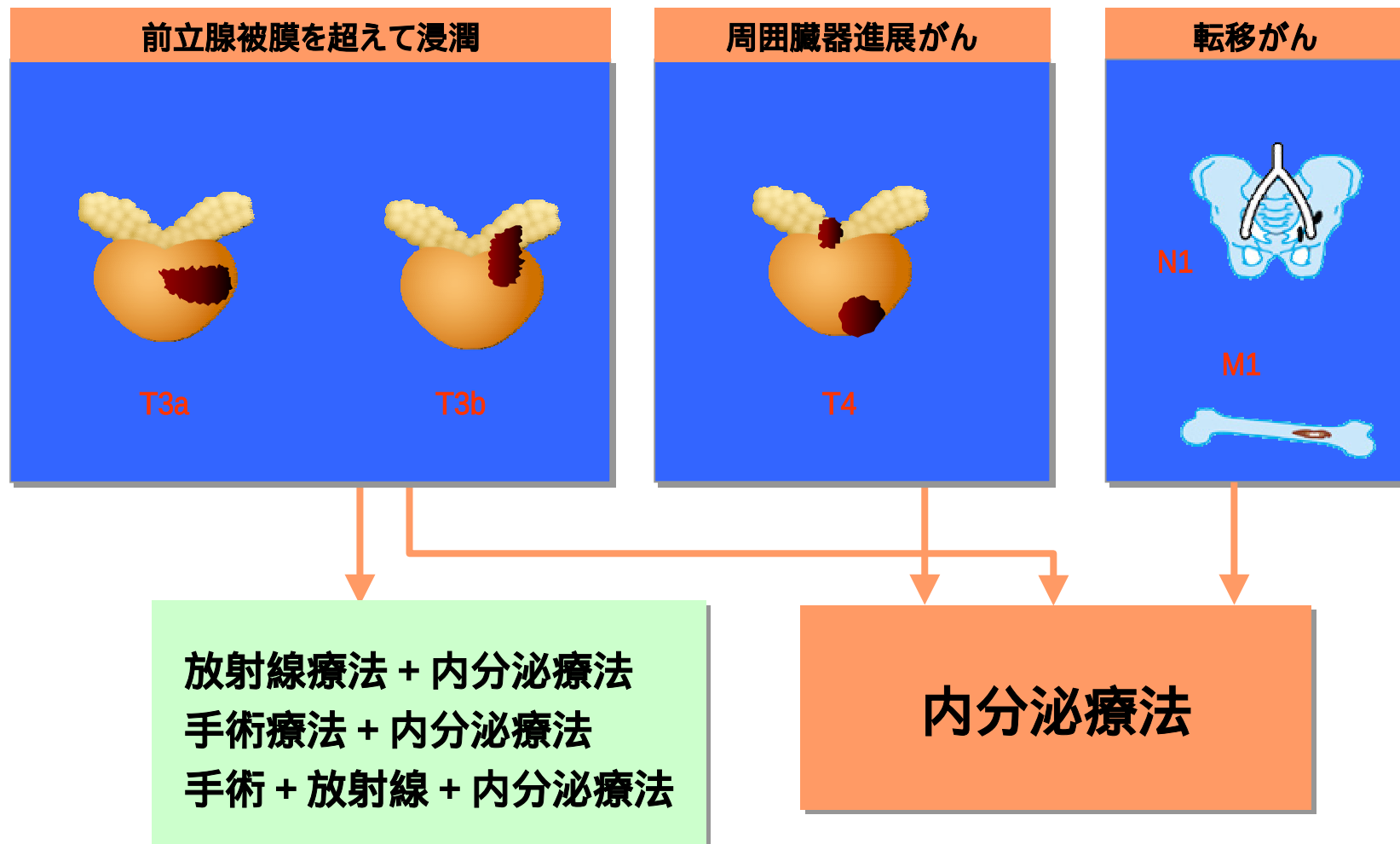
限局癌

限局性の早期がんでは、根治治療を行う



局所進行癌・転移癌

内分泌療法単独、あるいは各種治療法を併用



待機療法

1. 待機遅延内分泌療法

二次治療として内分泌療法を想定、症状が出てから治療開始

2. PSA監視療法(積極的待機療法)

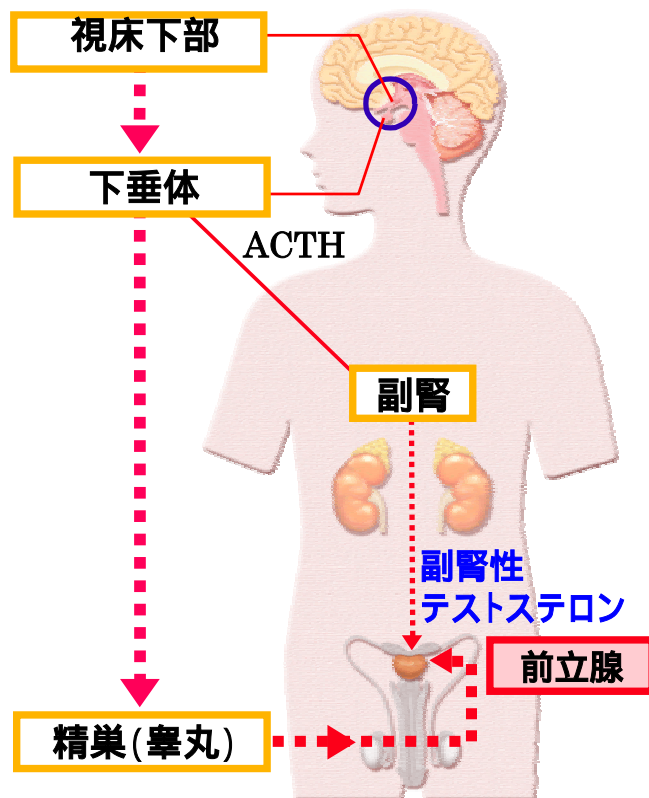
二次療法として手術療法や放射線療法の根治療法を想定しながら、PSAで厳密に経過観察

グリソンスコアが6以下で、PSAが20以下・・・
期待余命が15年以上の場合は慎重に・・・

内分泌療法

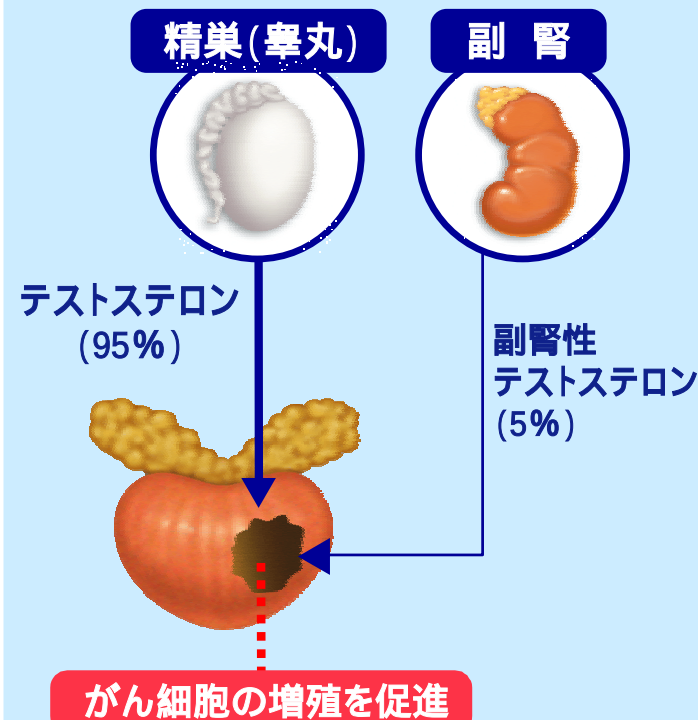
前立腺がん細胞の増殖を促す男性ホルモン

男性ホルモンの分泌経路



LH-RH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン
CRH: 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン
LH: 黄体化ホルモン ACTH: 副腎皮質刺激ホルモン

前立腺がんの多くは男性ホルモン依存性



内分泌療法とは

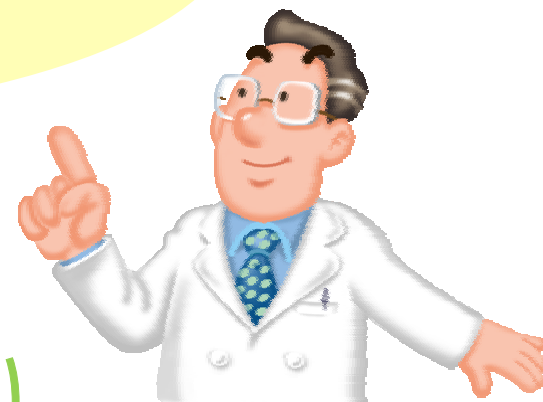
男性ホルモンの働きを抑えて、
前立腺がん細胞の増殖を抑制する
“全身的”な治療法

特 徴

- ・多くの患者さんに有効：適応が広い
- ・身体への負担が少ない：副作用が少ない

適 応

- ・進行期、転移期を中心に幅広く用いることができる
- ・手術や放射線治療の前後に組み合わせることもある



内分泌療法の原理

がん細胞がアポトーシスを起こす

テストステロン

STOP

5 α - reductase

STOP

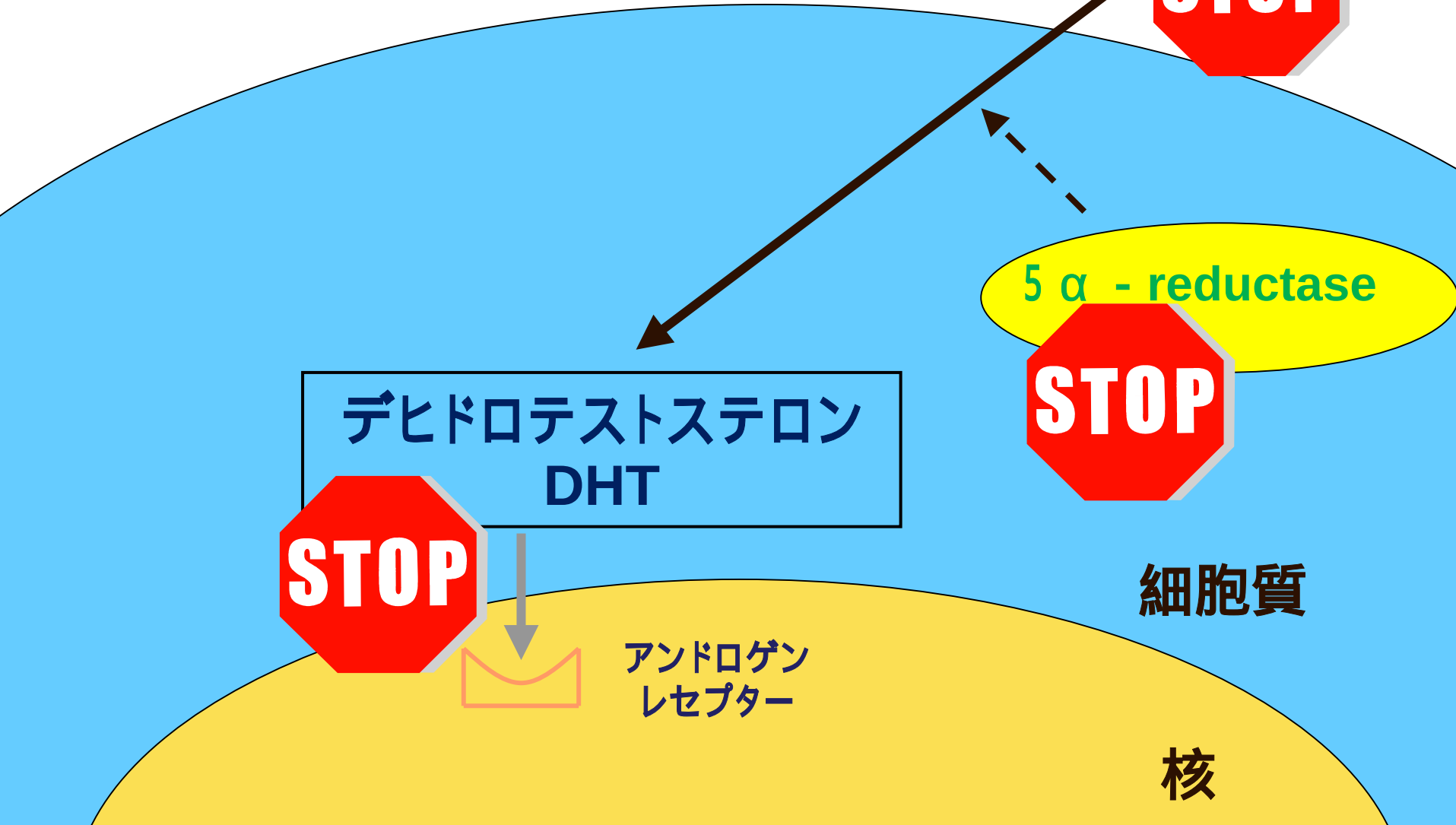
デヒドロテストステロン
DHT

STOP

アンドロゲン
レセプター

細胞質

核



内分泌療法の方法

1 男性ホルモンの分泌を抑える方法

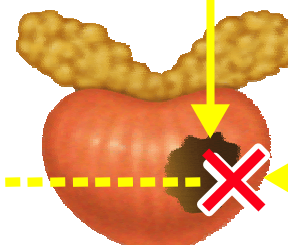
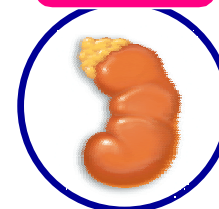
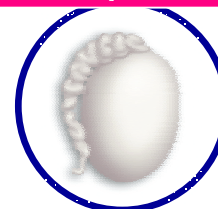
A 手術で精巣を取る

B 精巣での男性ホルモンの分泌を抑える薬を投与
(LH-RHアゴニストなど)

ゾラデックス・リュープリン

精巣(睾丸)

副腎

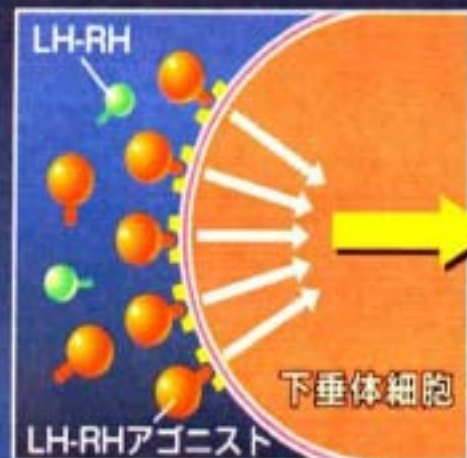


2 前立腺細胞内で、男性ホルモンの作用発現を抑える方法

C

カゾデックス・オダイン、プロスタール

LH-RHアゴニスト



初回投与直後

LH-RH受容体と結合

▼
LH分泌能を一過性に亢進



連続投与时

LH-RH受容体数の減少
(down regulation)

▼
LH分泌能低下

▼
テストステロン低下

■ LH-RH受容体

- 下垂体のLH-RH受容体の down regulationによる LH、テストステロンの低下

● 利 点

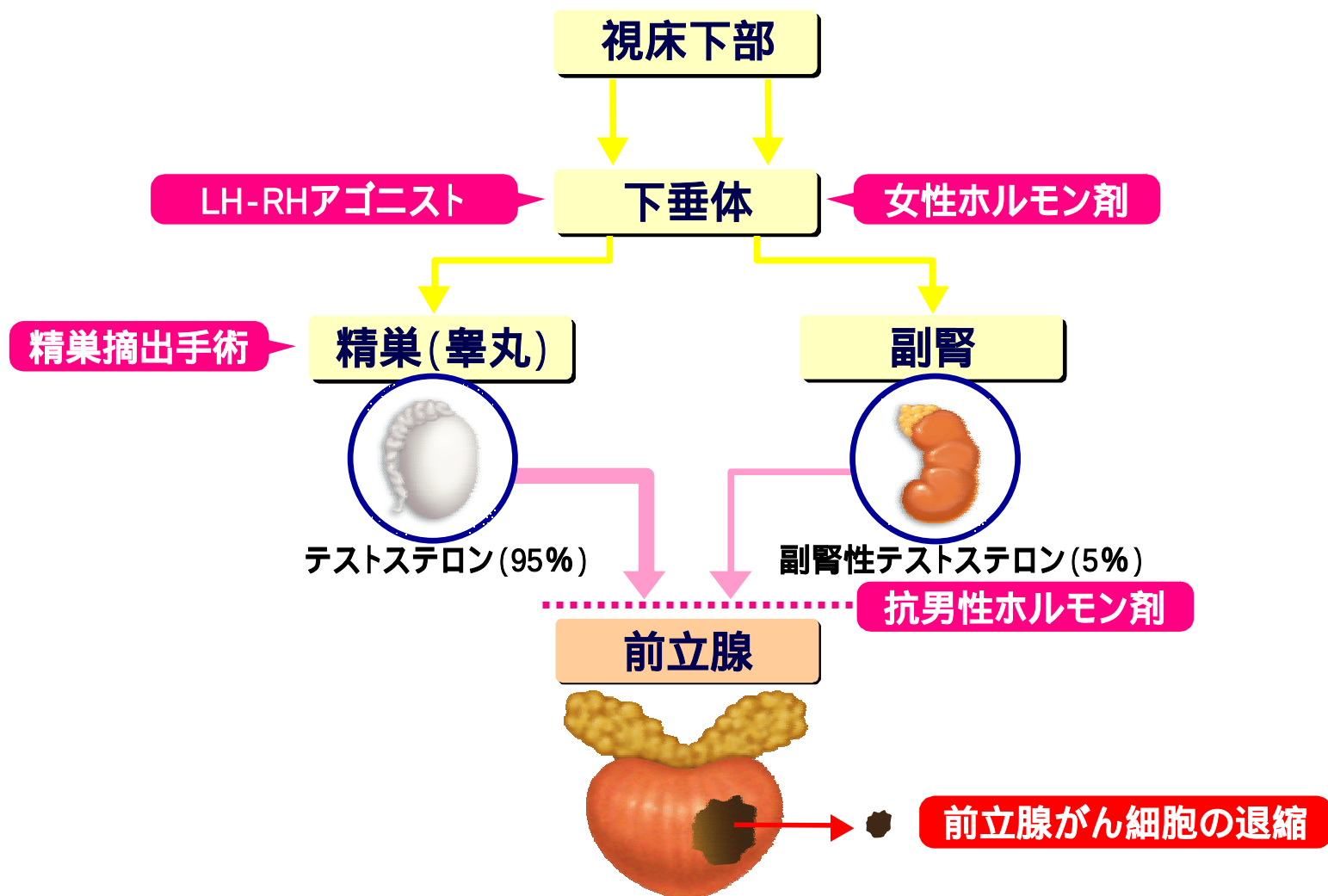
- 4週ごとに1回の投与.
- 可逆的去勢.
- 精巣摘出術と同等の効果¹⁾.

● 問題点

- 投与開始直後に症状の増悪が起こることがある (flare-up).
- 性機能が低下.
- ホットフラッシュが頻発.

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

内分泌療法の作用メカニズム



内分泌療法の併用療法について

LH-RHアゴニスト



精巣からの男性ホルモンの
分泌を抑制

抗男性ホルモン剤



前立腺内における
男性ホルモンの働きをブロック

精巣と副腎から分泌される男性ホルモンの影響
を最大限に抑え、治療効果を高めることを目的
に行われている

CAB療法
(MAB療法)

一般的な内分泌療法

基本は去勢：LH-RH analogue
ゾラデックス・リュープリン

アンチアンドロゲン剤の追加
カゾデックス・オダイン・プロスタール



AWS確認後、アンチアンドロゲン交替療法



女性ホルモン登場 ホンバン



ステロイド

困った

Q1 : AWS ?

アンドロゲン除去症候群: antiandrogen withdrawal syndrome といって、CAB中にPSAが上昇した場合、アンチアンドロゲンを中止すると、PSAが下降する現象。ARの変異であると推測されている。約30%の頻度で起こる。

Q2: アンチアンドロゲン交替療法とは？

CABにおいて、ある薬剤が無効になった場合、別の薬剤を投与すると有効な場合がある。薬剤間で差があるが、約40%程度で起こる。

Q1：去勢とアンチアンドロゲンはどちらが有効か？

**去勢。アンチアンドロゲンは性関連の副作用が少ない。
外科的去勢とLH-RH aは同等の効果を持つ。**

Q2：去勢単独とCABではどちらが有効か？

言い換えれば、即時CABか遅延CABかの問題。世界的な報告では、僅かにCABが優っていた。最近本邦での結果も出てきたが、生存率でCABの方が有意の良好。

Q3：内分泌療法はずっと継続するのか？

最近、間欠的内分泌療法という概念が拡大しつつある。

Q1：去勢とアンチアンドロゲンはどちらが有効か？

去勢。アンチアンドロゲンは性関連の副作用が少ない。
外科的去勢とLH-RH aは同等の効果を持つ。

Q2：去勢単独とCABではどちらが有効か？

言い換えれば、即時CABか遅延CABかの問題。世界的な報告では、僅かにCABが優っていた。最近本邦での結果も出てきたが、生存率でCABの方が有意の良好。

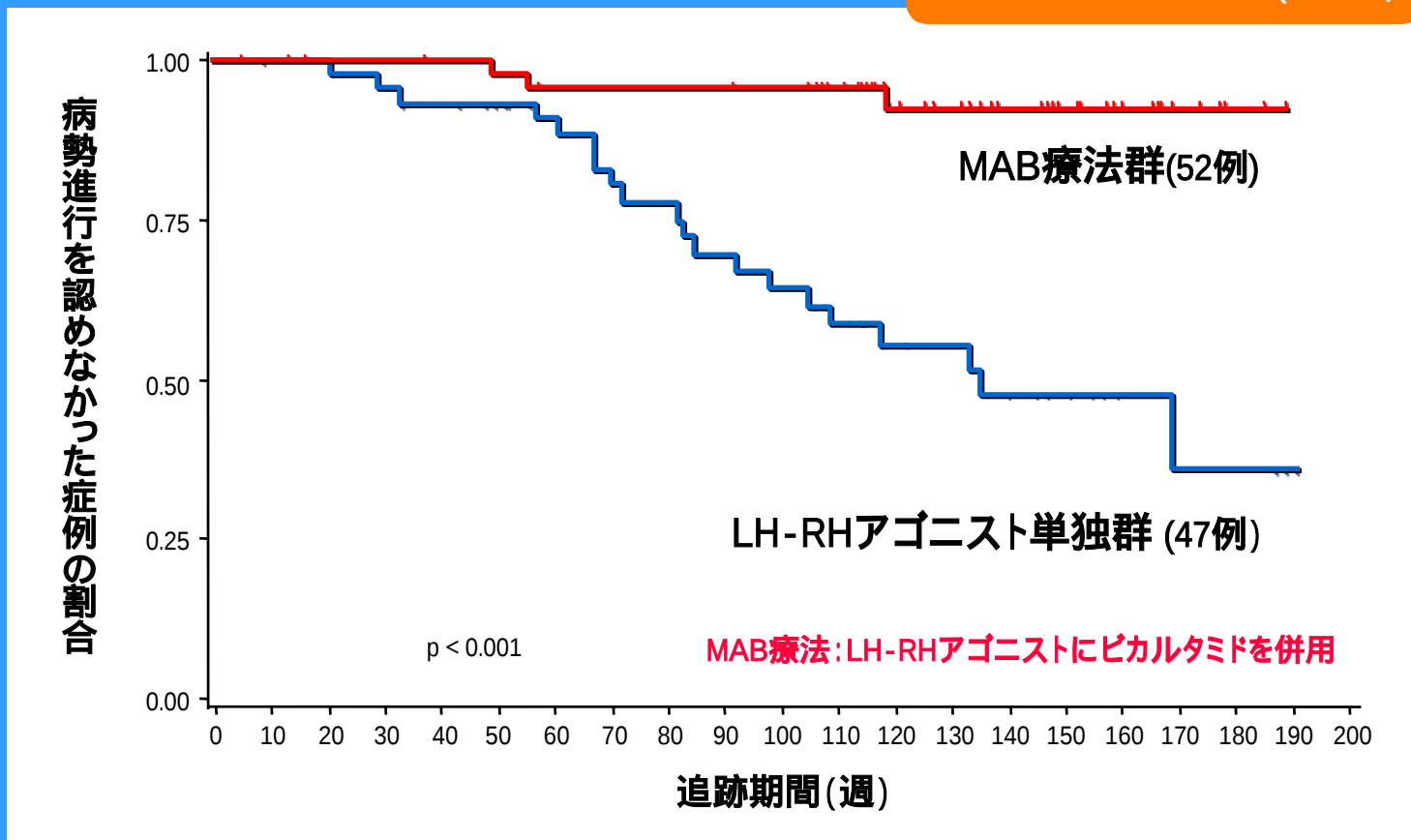
Q3：内分泌療法はずっと継続するのか？

最近、間欠的内分泌療法という概念が拡大しつつある。

MAB療法の治療成績 / 病勢進行までの期間

MAB療法: LH-RHアゴニストにピカルタミドを併用

未治療局所進行例 (病期C)



(ピカルタミドとLH-RHアゴニスト併用の国内第III相試験における全症例の解析)

対象: 未治療の病期Cの進行前立腺がん患者

追跡期間: 中央値 127週以上

Akaza, H., et al.: Proc. ASCO, Abs. 4648, 2005

内分泌療法のまとめ

- 適応は非常にひろい
- 近接効果は非常に良好であり、副作用も少ない
- LH-RH analogueによる内分泌療法が基本
- Anti-androgenを併用するいわゆるCAB (Combined Androgen Blockade)も広く行われている
- AWS (Anti-androgen Withdrawal syndrome)の存在
- CABにおいて、anti-androgen交代療法も有効な場合がある
- ステロイドが奏功する場合も多い
- 内分泌療法に不応となった場合、治療は困難

以上、

前立腺がんについて概説致しました

- 今後どんどん増加すると予想される癌
- PSAの導入によって早期発見も増えている
- 手術療法、放射線療法、内分泌療法が治療の3本柱
- 内分泌療法抵抗性の癌の治療が今後の課題

ご清聴
ありがとうございました