

前立腺がんの現状と将来

齊 藤 雅 人

明治鍼灸大学泌尿器科学教室

はじめに

前立腺がんは、わが国ではまだあまりなじみのない悪性腫瘍であるが、年々増加傾向にあり、現在わが国でもっとも増加率の高い悪性腫瘍である。この前立腺がんは、いくつかの特徴を有した興味ある悪性腫瘍である。その特徴をあげると、1) 高齢者に集中して発症する、2) 欧米に多く、アジアでは少ない、3) 内分泌療法が奏功する、4) ラテントがん(剖検によってはじめてがんが確認されるもの)の頻度が高い、5) 骨に転移しやすい、などである。本稿では、これらの特徴を説明しつつ前立腺がんの現状と将来について概説する。

1. 疫 学

欧米諸国では、前立腺がんはもっとも頻度の高い悪性腫瘍であり、たとえば米国では罹患率で第1位、死亡率においても肺がんについて第2位である。他の欧米各国でも、ほぼ同様な傾向である。一方厚生省の人口動態統計によれば、1995年の本邦のがん死亡数は男で159,623人であり、そのうち前立腺がんは5,399人で、部位別では第9位であった。この頻度は他のアジア諸国のそれに比べると、これでもかなり高い値である。また日本人が米国に移住すると前立腺がんの罹患率が上昇することが、報告されている。これは環境(食生活を含む)が前立腺がんの発症に影響していることを示唆している。日本においても、高齢化ならびに生活環境とくに食生活の欧米化のため、前立腺がんは著しく増加している。黒石らは、2015年のがん死亡数を予測し、それを1990年の実測値と比較して、がん死亡数の増加を各臓器がんについて計算した。それによると2015年

には前立腺がんは1990年の実測値に比べて3.9倍に増加し、この増加率は全がんの中で最も高いという¹⁾。

病因については、高齢者に集中していることより、加齢が明らかなリスクファクターであり、加齢とともに前立腺がんの罹患率は上昇する。前立腺がんは50歳からの病気とってよく、前立腺がんの98%は50歳以上である。しかし最近では優れた前立腺がんの腫瘍マーカーである血清PSA値測定の普及により、40歳台でも前立腺がんが発見されることも稀ではなくなっている。食生活では、高脂肪食が前立腺がんのリスクファクターであることが明らかにされている^{2) 3)}。少なくとも、13の症例対照研究のうち10の報告で、高カロリー食、高脂肪食、肉食が前立腺がんのリスクファクターであることを示唆している。とくに飽和脂肪が問題であり、植物性脂肪や魚介類の脂肪はリスクファクターではない。欧米諸国での前立腺がん罹患が、アジア諸国のそれに比較して著しく高いのは、脂肪摂取量の差によることが強く示唆される。またアジア人が米国など脂肪摂取量の多い国に移住すると前立腺がんの罹患が増加することも、高脂肪食がリスクファクターであることを支持する事実である。ただし本邦における大野らの調査では、高脂肪食が前立腺がんのリスクファクターであるという結果は、得られなかった⁴⁾。また京都府立医科大学泌尿器科学教室による調査でも、同様であった。これは本邦での脂肪摂取が少ないために、統計学的に差が出ないのではないかと考えられている。喫煙、コーヒー摂取、アルコール摂取については、前立腺がんのリスク

ファクターにはならないという報告が多いが、なるという報告もみられ、結論はでていない。前立腺は男性の生殖器であるので、必然的に生殖活動が前立腺がんのリスクファクターになるであろうことは、容易に想像できる。実際に京都府立医科大学泌尿器科学教室による疫学調査では、若い初交年齢、早婚で結婚継続年数が長く、若い頃は性活動が旺盛であるが、50歳以降は逆に減退してくることなどが前立腺がんのリスクファクターとしてあげられている⁵⁾。

最近、遺伝性前立腺がんあるいは家族性前立腺がんについての研究が、注目されている。1980年代以降、北米からつぎつぎに家族性前立腺がんに関する報告がなされているが、それらの報告を集約すると、1親等（親、兄弟）の親族に前立腺がん患者がいた場合、前立腺がん発生リスクは2-3倍である。Carterらは、遺伝性前立腺がんの定義として、以下の3つをあげた⁶⁾。1) 1親等の親族に3人以上の前立腺がん患者がいる。2) 父方および母方を含めて、3世代にわたり前立腺がん患者がいる。3) 1親等および2親等をふくめて、2人以上の55歳以下の前立腺がん発症がみられる。ジョンスホプキンス大学の調査では、家族性前立腺がん家系の5%がこの定義に該当する遺伝性前立腺がん家系であった。この家族性前立腺がんの遺伝子異常について、今日まで多くの研究がなされたが、まだ十分に明かにされていない。

2. 前立腺がんの自然史

前立腺がんは、甲状腺がんとともにラテントがんの多いがんである。前立腺のラテントがんの頻度は報告者によって異なるが、米国では高齢男性の30%以上、本邦では50歳以上の男性で約20%である。またこの頻度は年齢とともに増加するが、この増加は中および低分化型の増加によるもので、高分化型では年齢によって差がない。ラテントがんは顕性化しない異質のがんなのか、臨床がんの前駆病変なのか議論の多いところである。ラテントがんという用語の定義には混乱があり、Incidental carcinomaを含めて、組織学的に偶然発見される前立腺がんを総称してラテントがんという場合もあるが、ここではWHO分類に則って作成された本邦の前立腺がん取り扱い規約の定

義に従って、ラテントがんという用語を用いる。つまり生前臨床的に前立腺がんの徴候が認められず、剖検によってはじめて前立腺がんの存在が確認された症例である。

McNealは、100例のラテントがんを集計して、がん病巣の小さい方から大きい方へ順に並べ（size of rankingという）、ラテントがんの大きさは、ある一定の規則に従って対数的に増加することを示した⁷⁾。またがんの悪性度は、その大きさに大きく依存しており、小さいうちは悪性度は低いが、ある一定の大きさになるに従って悪性度が増し、ラテントがんであって被膜外浸潤や遠隔転移を示すものもあることを明かにした。しかも組織学的に、臨床がんとラテントがんでは本質的な差異がないことから、ラテントがんが顕性化して、臨床がんになると考えるのが自然である。ラテントがんが何らかの因子によって顕性化し、その因子の影響の大小によって、ラテントがんが臨床がんになるかならないかが決まると考えられる。臨床がんでは日本の発生頻度に比べて欧米では数倍高いにもかかわらず、ラテントがんの頻度は欧米のそれと比較して大差ない⁸⁾。これはこのラテントがんを顕性化させる因子の影響が、欧米では日本のそれに比べて強いためである。この因子が何であるかは非常に興味のあるところであるが、もちろん不明である。

3. 病理学的事項

前立腺がんは前立腺の腺上皮より発生する腺がんである。McNealによれば、前立腺がんの約70%はPeripheral Zoneから発生し、10%弱がCentral Zoneから、20%強がTransition Zoneから発生する⁹⁾。またPeripheral Zoneからの発生が多いことより、前立腺の尖部に向かうほど前立腺がんの発生が多くなり、底部には少ない。前立腺がんの多くは、multicentricである。前立腺がんの悪性度を示す組織学的分類の方式は、国際的には統一されておらず代表的な分類だけでも数種類あるが、本邦では前立腺がん取り扱い規約による分類を用いることを原則としている。これは分化度のみを指標として、高分化、中分化、低分化の3段階に分類するものである。欧米では、いくつかある分類のなかでも、Gleason分類がもっとも多く用いられているようである。前立腺がん

は異なる分化度を持つ組織が混在することが多い。そこでGleason分類では優勢な部分の分化度とそれ以外の組織の分化度を判定し、それぞれGrade 1からGrade 5までに分類する。その合計の点数より、2から10までの9段階に分類するものである。Gleason分類の2から4が高分化、5から7が中分化、8から10が低分化に相当する。

4. 診 断

前立腺がんの診断は、直腸内指診・経直腸的超音波断層法・血清PSA値が3本柱である。それらでスクリーニングして、疑いのあるものに前立腺生検を施行して最終的に組織診断をつける。従来用いられていた尿道造影は、不要である。直腸内指診は原始的な診断方法ではあるが、前立腺がんはPeripheral zoneに発生しやすくしかも尖部に多いので、触知しやすく、早期がんの診断も可能である。正常前立腺は筋肉を収縮させてそれを皮膚の上から触った時に感じる硬さで弾性硬と表現される。前立腺表面は平滑で左右対称である。一方がん病変は基本的に硬く触れ、限局したがん病変をがん結節という。がん病変が前立腺被膜を越えて浸潤していると、前立腺の辺縁が不明瞭になる。またがんが進行すると、前立腺全体が石のように硬く触れる(石様硬と表す)。また表面は凹凸不整となり、左右の対称性も失われる。経直腸的超音波断層法は、客観的な前立腺がんの診断法として有用である。早期前立腺がんの約60%はhypoechoic lesionとして描出される。残りの約40%はisoechoicあるいはhyperechoicであるが、実際はhyperechoicに描出される前立腺がんはほとんどないといってよい。仮にhyperechoicに描出されても、それは前立腺がんの存在のために炎症性変化や結石形成などによってhyperechoicになるだけであって、前立腺がんの本質はhypoechoicかisoechoicであると著者は考えている。最近カラードプラ法やパワードプラ法により、前立腺内部の血流を観察することができるようになり、前立腺疾患の血流状態の研究が進んでいる¹⁰⁾。前立腺がんでは、がん病巣がhypervascularをしめすことが多い¹¹⁾。前立腺がんが進展して進行がんになると、前立腺被膜を破って前立腺の外部へ進展するために、前立腺の形態が不整となり、左右非対称となる。内部エコーもhypoechoicから

hyperechoicまでさまざまな病変が入り乱れ、不整あるいはモザイク状になることが多い。また前立腺がんが進展すると、前後径が長くなることが多く、診断根拠のひとつになっている。経直腸的超音波断層法は病期診断にも有用である。その診断精度は60%で必ずしも満足できるものではないが、これは前立腺がんの病期診断そのものが難しいためである。MRIは前立腺がんのスクリーニング検査法には適していないが、病期診断では超音波診断より有用で、米国での多施設の研究では、超音波診断が65%の診断的中率であったのに比べて、MRIでは75%であった。前立腺がんの診断における最近の最も大きな進歩は、腫瘍マーカーとしての血清PSA値測定の開発であろう。これは全固形腫瘍のなかで、最も優れた腫瘍マーカーであることが認められている。ただPSAはあくまで前立腺組織に特異的であって、前立腺がんの特異的であるわけではないので、前立腺肥大症でも前立腺炎でも上昇する。測定方法によって正常値や診断精度が異なるが、厚生省がん研究助成金による「前立腺がんの集団検診の妥当性に関する研究」研究班では、米国で最も普及しているTandem-Rに換算して、0-4.0ng/mlを正常、4.1-10.0ng/mlをグレーゾーン、10.1ng/ml以上を明かな異常とした。本邦では、グレーゾーンからは約10%、10.1ng/ml以上のグループからは約40%の前立腺がんが検出される。最終的に前立腺がんの診断をつけるには、前立腺生検によって組織診断をつける必要がある。前立腺生検には、そのアプローチの仕方によって、経直腸的生検法と経会陰的生検法とがあり、それぞれ一長一短がある。たとえば経直腸的生検法は無麻酔で行えるが、経会陰的生検法では少なくとも局所麻酔が要る。経直腸的生検法では、感染の怖れがあるが、経会陰的生検法ではまず感染しない。触診をする示指で生検針を誘導して生検を行う示指ガイド生検法(Digital guided biopsy)と超音波穿刺術による生検法(Ultrasonically guided biopsy)とがあるが、現在では狙った部位をより正確に生検できる後者が主流である。Hodgeらは¹²⁾、経直腸的に前立腺の左右両葉の底部、中部、尖部の合計6カ所から組織を採取する系統的前立腺生検(Systematic prostatic biopsy)を報告した。これはもともとT1c癌にたいして行われ

る前立腺生検法であったが、診断精度の向上やがん病巣の広がりがある程度わかるので、生検を必要とする全例にSystematic biopsyを施行するも行われている。なお当初はHodgeの方法になった6分割であったが、いろいろ工夫され、多くの施設で行われるようになった。私たちは、経会陰的生検法で前立腺水平断面を左右それぞれを3分割した6分割生検をルーチンの前立腺生検法として行っている¹³⁾。

5. 病期分類

前立腺がんの臨床像を示し、その治療指針を与えるものとして、臨床病期分類がある。国際的にはTNM分類が主として用いられているが、本邦の前立腺がん取り扱い規約による臨床病期分類は、病期をA B C Dの4期に分けるものである。病期Aは臨床的に前立腺がんとして診断されず、たまたま前立腺肥大症や膀胱がんなどの手術試料の病理組織的検索でがんが見いだされたもの、病期Bは前立腺に限局している腫瘍で、しかも転移のないもの、病期Cは前立腺被膜に、または被膜を越えてがんが浸潤しているもの、病期Dは臨床的に明らかな転移が認められる腫瘍である。はじめに述べたように、前立腺がんは骨に転移しやすい。その転移形式は造骨性の転移であり、通常のがんの骨転移とは異なる。造骨とはいっても、実際は骨を形成するようなことはなく、他のがん転移と同様に骨梁は破壊され、そこに石灰の沈着がおこるため骨のその部分がX線上で白く変化して、あたかも骨が形成されているようにうつるのである。

6. 治療

前立腺がんの治療は、内分泌療法、放射線療法、手術療法が主なものであり、病期に応じて選択される。最も普遍的な治療法は米国のHuggins¹⁴⁾により創始された内分泌療法であり、いずれの病期でも対象となる。前立腺がんはアンドロゲン依存性であり、内分泌療法としては、このアンドロゲンを減ずる方法が採られる。つまり去勢術、抗アンドロゲン剤、LH-RHアナログなどが用いられる。手術療法は、前立腺を全て摘出する根治的前立腺摘除術である。前立腺肥大症の場合は肥大した腺腫だけを摘出して、本来の前立腺は残す手術であり、単に前立腺摘除術といい前立腺がん

の手術とは異なる。病期Aの一部と病期Bでしかも手術に耐えられる症例に対しては、根治的前立腺摘除術を行う。ただし一般的には70歳あるいは75歳を越える高齢者には行わない。放射線療法は病期AからCまでが対象となる、手術と異なり高齢者も適応とできる。病期Dは内分泌療法が主となる。抗がん剤による化学療法はあまり効果的な薬剤がないので、あまり行われない。

おわりに

21世紀の前半には前立腺がんは、わが国でも主要な悪性腫瘍のひとつになるであろうことは、諸家の一致する意見である。その対策は、はやくから立てておかねばならない。幸い日本は、人間ドックとか集団検診が普及しており、前立腺がんを早期発見できる土壌は世界に冠たるものがある。検診の功罪については、いろいろ議論のあるところであり、これまで欧米では、批判的な意見が多かった。しかし、徐々に肯定的な意見が増えてきているように思える。

1996年6月モナコにてFirst International Consultation on Prostate Cancer (第1回国際前立腺がん合意会議)が開催され、著者も委員のひとりとして選出され参加した。この会議はWHOと世界の主要国の泌尿器科学会が共催して、現在の前立腺がんに関するすべてのテーマについて論議し総括するものである。18の委員会に前立腺がんに関する著名な学者194名が世界から選出されて、構成される会議であり、最近その報告書がまとめられ出版された¹⁵⁾。この会議に参加して多くのことを勉強したが、最終的に感じたことは、前立腺がんははじめにも述べたように興味深い疾患であるが、それと同時に、なんと対処するのに難しい疾患であろうかということである。なにが難しいかというと、早期に発見しなければ当然手遅れになってしまうが、一方前立腺がんにはラテントがんが多く、早く見つけすぎると今度は臨床的に治療する必要のないがんに介入してしまうおそれがあり、現状ではこの臨床がんとは非臨床がんの見分けが困難であることである。この点が21世紀の課題であるともいえる。

参 考 文 献

- 1) 黒石哲生、広瀬加緒瑠、富永祐民ら : 腎泌尿器系がんの記述疫学特性と将来動向. 腎泌尿器系誌 3 : 72-74, 1995.
- 2) Boyle, P, Zaridze, DG: Risk factors for prostate and testicular cancer. Eur J Cancer 29A-7:104-8-1055, 1993.
- 3) Whittemore AS, Kolonel L, Wu AH, et al : Prostate Cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. J. Natl. Cancer Inst. 87:652-661, 1995.
- 4) Ohno Y, Yoshida O, Oishi K, et al: Dietary β -carotenes and cancer of the prostate: A case-control study in Kyoto, Japan. Cancer Res 48: 1331-1336, 1988.
- 5) 渡辺 洸、中川修一、斉藤雅人ら : 本邦における前立腺癌の特徴. Karkinos 6: 845-852, 1993.
- 6) Carter BS, Bova GS, Beatty TH, et al : Hereditary prostate cancer; epidemiologic and clinical features. J Urol 150: 797-802, 1993.
- 7) McNeal, JE, Bostwick, DG, Kindrachuk, RA, et al : Patterns of progression in prostate cancer. Lancet I: 60-63, 1986.
- 8) Yatani R, Chigusa I, Akazaki K et al: Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. Int J Cancer 29: 611-616, 1982.
- 9) McNeal JE : The Prostate Gland: Morphology and Pathobiology. 1988 Monographs in Urology. 9: 36-54, 1988.
- 10) Watanabe H : Transrectal sonography ; A personal review and recent advances. Scand J Urol Nephrol Suppl 137:75-83, 1991.
- 11) Rifkin MD, Alexander AA, Helinek TG, et al: Color Doppler as an adjunct to prostate ultrasound. Scand J Urol Nephrol Suppl 137:85-89, 1991.
- 12) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al : Random systematic versus directed ultrasound-guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 142:71-75, 1989.
- 13) Saitoh M, Watanabe M, Iida A, et al : Perineal systematic biopsy of the prostate guided by ultrasound. J Med Ultrasound Suppl 5: 47-50, 1997.
- 14) Huggins C., Hodge CV: Studies of prostatic cancer. I. Effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1:293-297, 1941.
- 15) Murphy G, Denis L, Chatelain C et al(eds) : Proceedings 1 of First International Consultation on Prostate Cancer patronized by World health Organization and International Union Against Cancer. Scientific Communication International Ltd, 1997.

Current Status and Future of Prostate Cancer

MASAHITO Saitoh, M.D.

Department of Urology

Meiji University of Oriental Medicine