

総説

前立腺肥大症と前立腺癌のトピックス

上田 公介*

はじめに

日本の急速な高齢化社会を迎え、前立腺疾患が増加している。当科でも前立腺肥大症と前立腺癌が外来患者の約6割を占めるくらい多くなっている。ところが問題は、前立腺肥大症そのものの概念がはっきりしないことや前立腺癌の治療方針が不明確なことがある。そこでここでは両者のトピックスと小生の考えている概念ならびに当科でおこなっている新しい治療法について報告する。

1. 前立腺肥大症とは

排尿困難を主訴として受診した男性のほとんどは前立腺肥大症と診断され、 α 受容体遮断薬 (α -blocker) が投与されていることが多い。京都府立医科大学名誉教授の渡辺決先生は、米国医療政策研究局発行のclinical practice guideline「前立腺肥大症—診断と治療」日本語版の監訳者序において、Michigan州立大学のDr.Oesterlingとの対談で、「私は前立腺というもの、その意義と目的がよくわからない」、「私にはBPHがよくわからない」と、それぞれ述べている¹⁾。このように日米を代表する有名な泌尿器科医でさえ前立腺や前立腺肥大症の役割や働きがよくわからない。ましてわれわれ一般泌尿器科医がよく理解できないのも当然といえる。そうはいっても最近ではbladder outlet obstruction (BOO) やlower urinary tract symptoms (LUTS) といった概念が提唱されている²⁾。BOOは前立腺肥大や膀胱頸部硬化症など

による機械的な尿道の閉塞を意味し、LUTSはAbramsによるもので、これを蓄尿時症状 (storage symptom) と排出時症状 (voiding symptom) に分類されている。前者には頻尿や尿意切迫、尿失禁などが、後者では排尿困難や尿閉などがそれぞれ含まれる。いずれにしてもこれらのさまざまな下部尿路の症状が前立腺肥大症としてひとくくりにされていたので、一層混乱に拍車をかけていたものと考えられる。

2. BOOやLUTSに対する薬物療法の投与方法

前述したように、最近では高齢者の排尿障害に対しては、まず第一選択として α -blockerが投与されてる。この α 受容体には α_1 、 α_2 サブタイプに分類され、さらに α_{1a} 、 α_{1b} 、 α_{1d} に分類されている。正常人の膀胱では α_{1d} が α_{1a} よりも多く、 α_{1d} に選択性のある薬物の方が膀胱刺激症状の改善に有効であるとの報告もみられる。代表的な薬剤であるハルナール (tamsulosin) は α_{1a} の遮断作用が強く、排出障害には有効であることが多いが、同時に α_{1d} の遮断作用も持つことから膀胱刺激症状を軽減し、夜間頻尿が減少することが日常臨床上経験される。また最近発売されたアピシヨット、フリバス (naftopidil) は α_{1d} の遮断作用が強く、排出障害は軽度であるが、頻尿や膀胱刺激症状の強い患者には有効とされている。またエブランチル (urapidil) は、世界で初めて本邦において神経因性膀胱機能障害に伴う排出障害の適応が認められた薬剤であり、 α_{1a} 、 α_{1b} 、 α_{1d} の選択性の差がほとんどないとされている³⁾。このような薬理学的作用の違いを念頭に置いて、それぞれの薬剤を選

* 名古屋市立東市民病院泌尿器科、名古屋市立大学医学部
臨床教授 (うへだ こうすけ)

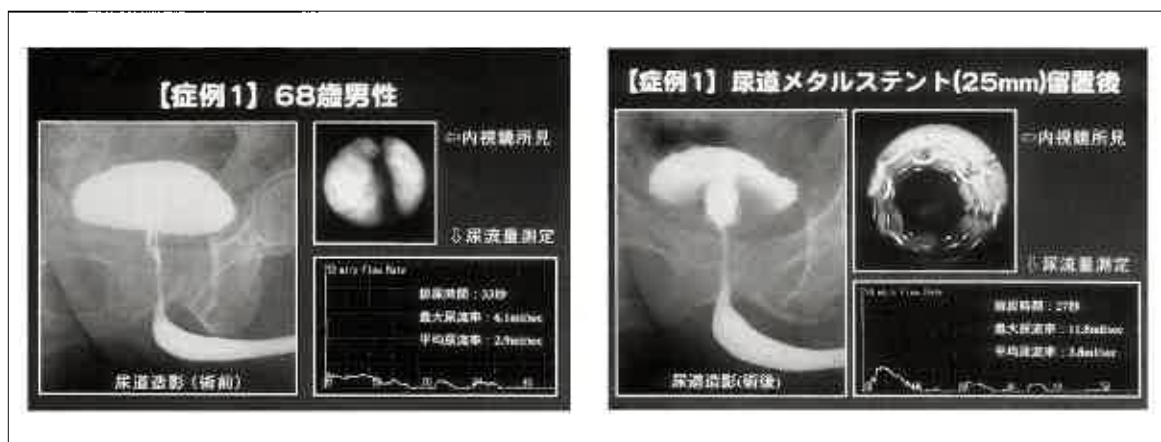
扱されると日常診療に役立つものと考えられる。ことに注意することは、糖尿病患者における頻尿に対して抗コリン剤であるボラキス、バップフォーなどを投与すると却って残尿が増加して、尿閉を来すことがあるので、注意が肝要である。これにはエブランチルを投与することにより、残尿量が減少し、頻尿が改善する。

3. 当科でおこなっている新しい前立腺肥大に対する手術

前立腺肥大に対する外科的手術の代表的なものは、経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) であり、今でも第一選択としておこなわれることが多いが、これはかなり手術手技が難しく、その治療成績は術者の腕に左右される。また前立腺からの出血や麻酔に伴う合併症などのため、すべての患者に適応とはならない。ことに脳血管障害や心疾患、肺機能低下などを有している患者には相当注意して手術をおこなわなければならない。このような内科的合併症をもっている患者に対して、最近尿道留置ステント設置術がおこなわれるようになった。当科では形状記憶合金 (ニッケル・チタン) の永久埋め込み型の尿道メタルステント設置術をおこなっているの、簡単に紹介する。

これは体温で暖められると、この形状記憶合金が拡張し、肥大前立腺により圧排された前立腺部尿道が開大し、排出障害が改善されるという優れたものである (図1)。このメタルステントを尿道内に留置すると、2-3カ月後には前立腺内に埋没し、上皮により覆われるため、異物化しない。すなわち一時的な尿道留置ステントは、その周囲に結石が付着したり尿路感染をきたしたりするが、この永久留置型のステントは尿道に露出しないためこれらの問題点をクリアーできる。さらにこのニッケル・チタン合金ではMRIなどの放射線学的検査も施行できるので、大変便利である。当科ではすでに30例以上を経験しているが、適応を選べば、重症の内科的疾患を合併していても留置することが可能と考えている。今までは手術不可能な患者では一生尿道留置カテーテルを設置され、大変不便であり、QOLの低下を招いていた。しかしこの永久留置型メタルステントを施行することによりカテーテルから解放され、排尿の問題がかなり解決できるようになった。今のところ問題点として、前立腺中葉肥大や膀胱頸部硬化症などや金属アレルギーのある患者には適応とされないが、かなり大きな前立腺にもおこなうことができる。

図1



- 1A: 中等度肥大の前立腺肥大症患者の逆行性尿道造影とuroflowmeter (排尿曲線)。後部尿道の延長を軽度認め、排尿障害パターンを示す。
- 1B: 同患者の尿道メタルステント留置後の尿道造影とuroflowmeter。後部尿道にメタルステントが留置され、その部位が拡張している。排尿曲線は術直後でもあり、改善は軽度である。

4. 前立腺癌と前立腺特異抗原 (prostate specific antigen=PSA)

前立腺癌の診断に今やPSAはなくてはならない重要な腫瘍マーカーとなった。しかしながら初期の前立腺癌と肥大した前立腺癌の鑑別にはまだ困難であると言える。ただ最近ではアンチキモトリプシンとの結合型であるPSA-ACTがある程度有効であると報告されている⁴⁾。すなわちPSAは血液中で3つの形態で存在している。血清PSA中でもっとも割合が少ないのは遊離型 (free PSA) であり、大部分は α_1 アンチキモトリプシンとの結合体 (PSA-ACT) である。もうひとつは α_2 マクログロブリンとの結合体である。遊離型PSAと全PSAの比を調べることで、前立腺癌の予後を予測できることや前立腺癌の存在しない男性群の方が前立腺癌患者群よりfree PSAのレベルが高い。すなわち前立腺肥大症のような良性の組織像を示す患者群と前立腺癌患者群の間では差がみられ、free PSA/total PSAやPSA-ACTの測定が有意義となる。また最近では前立腺容積とPSAの比をとって、より良性の前立腺肥大と初期の前立腺癌との鑑別をおこなうとの報告もあるが⁵⁾、今後の検討を待ちたい。将来もっと簡便な検査方法が開発されることを期待するが、一般内科臨床医では、まずPSAを測定し、もし上昇していたなら、泌尿器科専門医に紹介することを勧める。

5. 前立腺針生検について

最終的な組織学的診断として、もっぱら超音波ガイド下に前立腺針生検がおこなわれる。一般的には6カ所生検であるが、8カ所や10カ所生検がおこなわれることもある。またこれで癌細胞が発見されなかった場合どうするかということがはっきりしていない。PSAの数値で経過をみるが、上昇するなら再度生検をおこなう。それでもみつからない場合には、排尿障害のある患者ではTURをおこなうことがあるが、一般的ではない。一方、TURで偶然前立腺癌が発見されることがある。

最近東北前立腺センターの森田昌良医師 (今までTUR-Pを1000例以上経験されている本邦での第一人者) に指導を受け、TURをおこなったが、手術中にこの部分は前立腺癌のような気がすると言われ、その組織を確認したら、やはり前立腺癌であった。手術の上手な人はTURで前立腺を切除している際にその組織の硬さや色調をみて、ある程度診断できるようなのである。また前立腺はposterior lobe (従来言われている外腺の部分) から発生することが多く、この部位まで切除できる技量がないとTURで発見される前立腺癌の割合が低くなるのが考えられる。北里大学名誉教授の小柴健先生は多数例のTUR-Pの治療経験から前立腺癌の高発するposterior lobeの近くまで電気メスで切除することにより前立腺癌の発生が非常に少なかったと報告されている。これは高温治療が癌発生の予防につながることを示唆しており、大変興味深い。

6. 前立腺癌に対して手術をおこなうか放射線治療をおこなうか。

進行性の前立腺癌に対してはホルモン療法をおこなうことに異論はないが、限局性の前立腺癌に対して根治的手術療法をおこなうか、放射線治療を選択するかは難しい問題である。

手術はなにより術者の技量によることが多いのは自明である。ことに高齢者においては長時間でしかも出血量の多い手術は免疫能の低下をきたし、かえって予後を悪くする。当科では、前立腺全摘除術は2時間以内の手術時間と出血量を500ml以内としている。あらかじめ自己血貯血をおこなっているが、十分すぎるが多い。術後の尿失禁も手術方法に改良を加えることでかなり少なくなった。ただ術前診断で摘出可能と考えられた症例でも被膜外浸潤や切除断端部に残存腫瘍細胞がみられる症例が30%程度あり、術前のMRI,CTでは予測できないことが多い。前立腺癌の手術は、膀胱や尿道をすべて摘出することができないので、根治的手術といっても部分的な摘出術であることを理解しておく必要がある。

放射線療法はこの東市民病院に赴任して、その効果に驚いた。浸潤性膀胱癌に対してもかなり根治的に治療できるようになった。進行性前立腺癌に対してもホルモン療法に放射線療法を組み合わせることにより、根治的治療が可能となってきた。現在検討中であるが、治療前後の前立腺針生検によりえられた組織を病理組織学的に治療効果を検討している。また将来は遺伝子診断をおこない、治療効果の判定や予後の予測に役立てたいと考えている。現在90歳近い高齢者にも放射線療法をおこなっているが、大きな副作用はみられない。せいぜい臀部の火傷やびらん程度であり、重症なものはない。ホルモン療法単独では4～5年でホルモン抵抗性癌となることが多く、その治療法には有効なものがみられない。そこで当科では局所浸潤型の前立腺癌や内科的合併症などで手術ができない患者にはホルモン療法と放射線療法を併用しておこなっている。まだこの病院へ赴任して3年目であるので、その長期成績は未定であるが、かなり良好であるとの感触をえている。前任地の名古屋市立大学で治療し、すでに10年以上経過した患者が4～5名当科へ転院し、通院しているが、今のところ再燃はみられない。

さらにこれらの併用療法にても抵抗を示す前立腺癌には局所ハイパーサーミアが有効であることを経験している⁹⁾。すなわち放射線療法で生き残った癌細胞にハイパーサーミアが有効であると考えている。

おわりに

前立腺肥大症と前立腺癌のトピックスと最近お

こなっている小生の治療方針について述べた。高齢者に多いこれらの疾患では一人一人の患者に応じた適切な治療法を選択する必要がある。最近もてはやされている統計学的手法を中心としたevidence based medicine (EBM) では、患者を二群に振り分けて有意差をみるものであり、個々の患者のもっている個性が無視されることを危惧する。20世紀の古い手法を用いて、規格的な治療を患者におしつけることは避けたいものである。ことに高齢者の疾患に対して慎重に治療方法を選択したいものである。

【文 献】

- 1) 渡辺決監訳：Clinical Practice Guideline、前立腺肥大症—診断と治療。発行：米国医療政策研究局。Excerpta Medica, 1996.
- 2) 安田耕作、井川靖彦、山西友典、北原聡史：前立腺肥大症、144-151、「排尿障害の薬物治療」、三輪書店、東京、2000.
- 3) 安田耕作、井川靖彦、山西友典、北原聡史：排出障害に対する薬物療法、71-97、「排尿障害の薬物治療」、三輪書店、東京、2000.
- 4) 勝岡洋治、東治人共訳：前立腺特異抗原 (PSA) (Prostate Specific Antigen by Michael K Brawer and Roger Kirby), 第1章、PSA—基本的事項、7-14、医学図書出版、東京、2001.
- 5) 中島淳：前立腺癌診断のアップデート PSA関連パラメーターについて。実験治療、No, 664, 166-169, 2001.
- 6) Ueda, K., Kawai, N., Itou, Y., Hashimoto, Y., Tozawa, K., Kohri, K. and Kano, E.: Radiation therapy followed by local hyperthermia for the treatment of stage C prostatic carcinoma. Jpn. J. Hyperthermic Oncol. 14 (4): 245-250, 1998.