

大阪腎泌尿器疾患研究財団主催

市民公開講座

講演録

2022年11月19日(土)開催

あなたは大丈夫ですか？

「排尿の問題」と「泌尿器がん」

2022年11月19日(土) 13:00~16:30 (12:30開場)

※12:00からログイン可能です。配信開始は13:00からとなります。

会場：堂島リバーフォーラム+WEB開催

申込締切：2022年11月10日(木)

※注意：通話・通信料はご自身の負担となります。Wi-Fi環境でのご利用をお勧めします。通信環境についてはご契約の会社へ事前にご確認ください。



[司会進行]
アナウンサー
近藤 光史

共 催：大阪腎泌尿器疾患研究財団、アステラス製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、MSD株式会社、キッセイ薬品工業株式会社、杏林製薬株式会社、サノフィ株式会社、武田薬品工業株式会社、日本新薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社

広 告 協 賛：エーザイ株式会社、小野薬品工業株式会社、プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

プログラム

13:00~

開会の挨拶 植村 天受先生(近畿大学)

13:10~

第1部 排尿の悩み

- ・トイレが近いのはなぜ? 山本 新吾先生(兵庫医科大学)
- ・前立腺肥大症 浮村 理先生(京都府立医科大学)
- ・過活動膀胱と夜間頻尿 東 治人先生(大阪医科薬科大学)

〈休憩10分〉

14:05~

第2部 泌尿器がんⅠ(腎がん)

- ・病態と診断 西村 和郎先生(大阪国際がんセンター)
- ・早期がんに対する治療 小林 恭先生(京都大学)
- ・進行性がんに対する治療 藤本 清秀先生(奈良県立医科大学)

共催:MSD株式会社

〈休憩15分〉

15:20~

第3部 泌尿器がんⅡ(前立腺がん)

- ・病態と診断 河内 明宏先生(大津市民病院)
- ・早期がんに対する治療 木下 秀文先生(関西医科大学)
- ・進行性がんに対する治療 原 勲先生(和歌山県立医科大学)
- ・去勢抵抗性がんに対する治療 内田 潤次先生(大阪公立大学)

16:20~

閉会の挨拶

野々村 祝夫先生(大阪大学)

※プログラムは予告なく一部変更になる場合がございます。予めご了承ください。

お申込みの流れ

本講座は、①現地参加と②オンラインセミナー(WEB)での参加が可能です。お申込み時、どちらで参加予定かをご選択ください。

3つの方法でお申込みいただけます

▶ WEBで検索、お申し込み

大阪腎泌尿器疾患研究財団



申込画面

▶ 二次元バーコードを読み取り、お申し込み



※WEB・二次元コードでお申込みの方は、自動申込確認メールをお送りいたします。

▶ ハガキ又はFAXでお申し込み

※ハガキ・FAXの方は裏面をご利用ください。

①現地にてご参加の方

お申込みいただいた方には、聴講券を郵送いたしますので当日忘れずにお持ちください。(11月上旬発送予定)

堂島リバーフォーラム
〒553-0003 大阪市福島区福島1-1-17
Tel: 06-6341-0115

- JR大阪環状線「福島」、地下鉄四つ橋線「肥後橋」→(徒歩約8分)
- JR東西線「新福島」、阪神本線「阪神福島」、京阪中之島線「中之島」→(徒歩約5分)
- JR「大阪」駅→(徒歩約15分)



②オンラインセミナー(WEB)にてご参加の方

お申込みいただいた方には、聴講券または視聴案内メールをお送りいたします。(11月上旬発送予定) 視聴方法は、聴講券または視聴案内メールにてご案内させていただきます。

当日は、スマートフォン、パソコン、タブレットなどでご視聴ください。

【注意事項】安定した通信環境が、必要となります。フリーWi-Fiをご利用の際は、必ず電波状況をご確認ください。ネット環境の不具合等によって参加ができない場合、保証はできませんのでご了承ください。配信画像の録画及びアップロードは禁止です。

大阪腎泌尿器疾患研究財団について

平成26年8月に大阪腎泌尿器疾患研究財団が設立されました。当財団は、腎ぞうや泌尿器疾患（ぼうこう、尿道、前立腺などの病気）の予防と治療に関する知識の啓発や普及などに必要な事業を行うことで、社会に寄与することを目的としています。毎年、現地参加のみにて開催してきた市民公開講座ですが、新型コロナウイルス感染拡大のため、2020年は皆さまの安全を第一に考慮して完全WEB開催とさせていただき、2021年、2022年は現地参加+WEB参加のハイブリッド開催とさせていただきました。当財団においても初めての経験であることに加え、WEB視聴に不慣れた方々も多く、ご迷惑をおかけしました。今年の市民公開講座について新型コロナウイルス感染はかなり収束傾向ですが、皆さまの安全を鑑みて、昨年と同様に現地参加とWEB参加のハイブリッド形式を基本とさせていただいております。

現在の当財団役員は、関西12大学の泌尿器科講座の教授をはじめとする26名で構成され、運営しております。活動としては、毎年11月に開催している市民公開講座をはじめ、多施設共同の学術研究や若手医師・医療関係者の育成事業も計画しています。今後とも、何卒よろしくお願い申し上げます。

さて、昨年11月にハイブリッド開催した第9回市民公開講座の内容について、皆さまに手軽に目を通していただけるようにわかりやすく読本として、冊子にまとめました。今回8冊目の読本（講演録）となりましたが、ご一読いただければ幸いに存じます。

令和5年11月吉日
一般財団法人 大阪腎泌尿器疾患研究財団
理事・評議員・監事 役員一同

第1部 排尿の悩み

トイレが近いのはなぜ？

兵庫医科大学 山本 新吾

皆さんは、頻尿で悩んでおられませんでしょうか。皆さんの排尿状態が正常か異常かどうかを判断するためには、まず正常な排尿とは何かを知る必要があります。正常な排尿とは、1日の排尿量：200～400mL、1回の排尿時間20～30秒、1日の排尿量1000～1500mL、1日の排尿回数5～7回、排尿間隔3～5時間に1回（起きている間）、そして夜は一回も起きない、とされています。

正常の排尿とは

- 1日の排尿量 : 200～400mL
- 1回の排尿時間 : 20～30秒
- 1日の排尿量 : 1,000～1,500mL
- 1日の排尿回数 : 5～7回
- 排尿間隔 : 3～5時間に1回（起きている間）

「夜は起きない」が正常

日本泌尿器科学会HP
<https://www.urol.or.jp/public/symptom/02.html>

頻尿とは「尿が近い、尿の回数が多い」という症状ですが、具体的には「朝起きてから寝るまで8回以上尿をする」「夜寝ている間に尿のために起きる」とされています。頻尿には昼間頻尿、夜間頻尿があり、男女共通でそれぞれ40%前後、80%前後で見られています。尿勢低下、残尿感は男性に多く、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁は女性に多く見られる症状です。

ひとことに「頻尿」といってもその原因はさまざまで、過活動膀胱、多尿（尿量そのものが多いこと）、残尿（排尿後にも膀胱の中に尿が残ること）の増加、尿路感染（細菌性膀胱炎）、慢性炎症（間質性膀胱炎）、腫瘍（膀胱癌）、心因性、などがあります。その原因によって、生活指導の内容も、内服するお薬も違いますし、時には手術が必要なこともあります。

過活動膀胱とは、膀胱に尿が十分に溜まっていないのに、「急に尿がしたくなって我慢ができない（尿意切迫感）」という症状が典型的で、「我慢できずに尿がもれる（切迫性尿失禁）」こともあります。加齢による老化現象、前立腺肥大症、脳卒中、パーキンソン病などが原因とされています。尿漏れを防ぎたいために早めにトイレに行くくせがついてしまい、1回の排尿量は少なくともトイレに何回も行くことが生活習慣になってしまっている方もおられます。過活動膀胱は、膀胱容量を大きくして少しでもたくさん尿を溜めることができるようにするお薬が処方されます。

「セキ・クシャミ・運動の時に尿がもれる」という症状は、過活動膀胱ではなく腹圧性尿失禁という病気に分類されます。女性に多く、妊娠・出産、肥満、加齢、便秘、過重労働などにより骨盤底筋（膀胱・子宮、直腸など骨盤内臓器を支えている白状の筋肉の総称）が緩んでしまっていることが原因とされています。軽症の場合はお薬で治療することもあります。重症の場合にはスリング手術という手術が必要となります。

排尿の異常とは

「主要下部尿路症状スコア」で質問される症状

- ・朝起きてから寝るまで 8回以上尿をする
- ・夜寝ている間に、尿のために起きる
- ・我慢できないくらい、尿がしたくなる
- ・我慢できずに、尿がもれる
- ・セキ・クシャミ・運動の時に、尿がもれる
- ・尿の勢いが弱い
- ・尿をするときに、お腹に力を入れる
- ・尿をした後に、まだ残っている感じがする
- ・膀胱(下腹部)に痛みがある
- ・尿道に痛みがある

女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]

膀胱や尿道に問題がなくても、糖尿病、水分の多量摂取、薬剤（利尿剤）により尿量が増加すること（多尿）も、頻尿の原因となります。多尿とは1日の尿量が著しく増えた状態で、1回の排尿量は正常（150～200mL以上）であるにも関わらず、何回もトイレに行くことになってしまいます。たとえば1日尿量1400mL、1回排尿量200mLであれば、1日の排尿回数は7回（1400÷200）ですが、1日尿量が2800mLであれば1日の排尿回数は14回（2800÷200）となってしまいます。このような場合には、膀胱には異常がないので過活動膀胱に処方するお薬では治療できません。なんとかして1日尿量を減らすことを考えなければなりません。水分の取りすぎであれば1日に飲む水分量を減らすよう生活指導が行われます。多尿が夜間に集中しているようなら、夜間の尿量を減らすことができるようなお薬を眠る前に飲んで治療することもあります。

糖尿病、椎間板ヘルニア、子宮がん・直腸がんの手術などにより膀胱を収縮させる神経が障害されたり、前立腺肥大症などで膀胱の出口（前立腺部尿道）が狭くなってしまうと、膀胱にたまったすべての尿を一回で出し切れず残尿が残ってしまう現象（排尿困難）がおきます。残尿があると、尿を溜められる膀胱の有効スペースが常に減少するため、1回の排尿量が少なくなってしまう、その結果頻尿になってしまいます。このような場合は頻尿以外に「尿の勢いが弱い」「尿をするときにお腹に力を入れる」「尿をした後にまだ残っている感じがする」などの症状がみられます。

膀胱炎や前立腺炎などの尿路感染が起こっても、膀胱の知覚神経が刺激されて頻尿になります。また間質性膀胱炎は原因不明の疾患ですが、膀胱に慢性の炎症を起こすことで、長期間続く頻尿、膀胱充満時の下腹痛が特徴的な症状です。これらの疾患では頻尿以外に「膀胱(下腹部)に痛み」「尿道に痛み」などの症状がみられます。

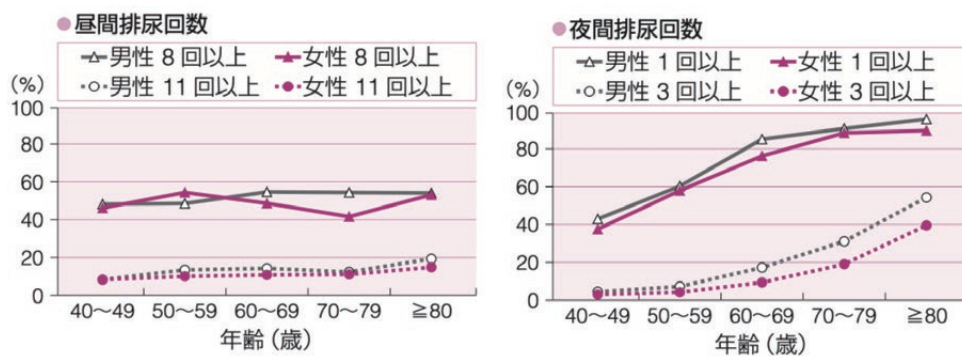
膀胱がんの主な症状は血尿ですが、膀胱がんによる膀胱刺激症状として頻尿がみられることがあります。

心因性の頻尿は、膀胱・尿道の病気もなく、尿量も問題ないにも関わらず、トイレのことが気になって何回もトイレに行ってしまう状態です。

まずは「頻尿」が気になったら「排尿日誌」を付けてみましょう。「排尿日誌」では、トイレに行った時間と排尿の量、水分を摂った時間と量などを3日ほど記載します。1日の排尿量が2000mL を超える場合などで、水分を多く摂取しているようであれば水分摂取の調節により症状が改善することもあります。一回の排尿量が200mLに満たない、昼間の排尿回数が8回を超える、排尿間隔がいつも2時間に満たない、などの症状があれば、泌尿器科専門医に受診することをお勧めします。

また、「尿の勢いが弱い」「尿をするときにお腹に力を入れる」膀胱(下腹部)に痛みがある」「尿道に痛みがある」「血尿が見られる」など症状があれば、治療を必要とする(ほっておくと大変なことになってしまう)病気が見つかる可能性が高いので、必ず泌尿器科専門医に受診してください。

本邦における昼間頻尿/夜間頻尿の頻度



女性下部尿路症状診療甲ガイドライン [第2版]

「前立腺肥大症」

京都府立医科大学 浮村 理

<症状>

前立腺肥大は、組織学的には30～40歳ごろから始まり、50歳を超えるあたりから、臨床症状として「生活の質」に影響する悩ましい排尿関連症状を呈します。排尿関連症状は、時系列相に従って3つに分類され、蓄尿症状（尿を貯めている時間帯の症状の総称で、頻尿、夜間頻尿、切迫感など）、排尿症状（尿が出にくい症状の総称で、勢がない、途中で途切れる、排尿に時間がかかる、など）、排尿後症状（排尿した後に気づく症状の総称で、残尿感、排尿後尿滴下と呼ばれる尿が終わったと思って下着をつけると思わず尿が出てきて下着が汚れることなど）に代表されます。

<重症度診断と治療方針>

診断は、症状の程度と「生活の質」への影響を定量化した困窮度を質問票で定量化し、残尿の定量的な臨床的評価値や前立腺の大きさ（体積）などを指標に診断します。治療は、軽症では、経過観察（無治療）・行動療法（体重減少、運動・食事指導、禁煙、尿失禁に対する膀胱訓練など）も推奨されますが、生活の質に影響している場合には、軽症や中等症では薬物治療が標準的です。薬物で満足が得られない場合や尿閉をきたす場合には手術を要します。ただし、手術には、体に優しい（低侵襲な）最新技術が導入されており、それぞれの手術の特徴を理解して受けることが重要です。

<薬物治療>

薬物治療には、前立腺の大きさを縮小する薬、尿道抵抗を緩和する排尿症状改善薬、前立腺への血流を増加して症状を緩和する薬、二次的な膀胱知覚過敏による蓄尿症状

このような「排尿の問題」で悩んでいませんか？



排尿障害を悪化させないために<生活指導(1)>



排尿障害を悪化させないために<生活指導(2)>



の改善薬などがあり、その組み合わせも行われます。その多くは副作用も軽度で高齢者でも比較的長期にわたって内服することが可能です。しかし、特に多剤服用者になりがちな高齢者では、他の疾患で投与中の薬物との併用が適切か否かには注意が必要です。

$\alpha 1$ 遮断薬は、前立腺と膀胱頸部の平滑筋緊張に関係する $\alpha 1$ アドレナリン受容体を阻害して前立腺による閉塞の機能的要素を減少させ、前立腺肥大症による下部尿路症状を軽減させます。症状の改善は比較的早期からみられます。主な副作用としては、起立性低血圧、易疲労性、射精障害、鼻づまり、頭痛、眠気などがあります。眼科手術時には、術中虹彩緊張低下症候群に注意が必要です。

PDE5 阻害薬は cGMP の分解を阻害して前立腺や尿道の平滑筋弛緩を促し、膀胱知覚神経活動の減少、前立腺炎症の抑制などの効果があるとされ、前立腺肥大症に伴う下部尿路症状を改善させます。一部の心血管系疾患合併例には投与禁忌です。

テストステロンは前立腺細胞に取り込まれ、細胞質の 5α 還元酵素によって活性型テストステロンである 5α ジヒドロテストステロン (DHT) に変換されます。DHT は前立腺肥大症の進行に関連しており、 5α 還元酵素阻害薬による DHT の低下は前立腺を縮小させ、前立腺腫大の明確な (30 mL 以上) 前立腺肥大症に伴う症状を改善します。

<低侵襲手術>

肥大症手術は、尿閉が起きた場合には強く推奨されますが、薬物治療で満足が得られない場合や、薬物治療からの脱却を目的に、体に優しい (低侵襲な) 最新技術が導入されています。従来、経尿道的前立腺肥大症切除術、あるいは、経尿道的レーザー治療が、標準的治療とされてきましたが、最近、経尿道的前立腺吊上げ術、経尿道的水蒸気治療などが新たに保険収載され、その治療選択肢が広がっており、より短時間に治療が完遂し、体に優しい (低侵襲な) 技術で治療が受けられるように進歩しています。

<癌と肥大症>

肥大症と前立腺癌は全く別の疾患で、肥大症だから癌になりやすいことはありません。その鑑別には、経直腸的前立腺指診、血清前立腺特異抗原 (PSA) の測定や、経直腸的超音波断層法あるいは前立腺 MRI による画像診断、および、前立腺針生検が必要になる場合があります。

夜間頻尿と過活動膀胱

大阪医科大学 東 治人

今回の市民公開講座では、おしっこの悩みで最も多い症状、“頻尿”について、特に夜間頻尿と過活動膀胱をテーマとして、その原因と治療についてお話しさせていただきました。排尿の悩みで最も多いのは何といっても頻尿です。特に夜間頻尿は歩行中に転倒して骨折などの原因となり、ひいては寿命を縮める要因ともなると言われており決してあなどれない病態です。頻尿は男性では前立腺肥大症などに起因することが多い一方、女性では、過活動膀胱、すなわち、膀胱におしっこが溜まっていないにも関わらず尿意をもよおす病態、を呈することが多く、40歳以上の10人に1人がこの症状に悩まされていると言われていています。過活動膀胱が増悪すると、一旦したくなると我慢できずに漏れてしまう“切迫性尿失禁”という厄介な病態となり大きな悩みの一つになりかねません。昨年講演をお聞き頂いた方、あるいは、ご都合がつかずお聞き頂けなかった方も、せっかくの機会なので、“排尿の悩み、夜間頻尿と過活動膀胱”について私が講演でお話した内容をまとめましたので是非ご一読下さい。

①夜間頻尿の原因

1、睡眠障害

夜寝れない！寝つきが悪いとおしっこが気になって夜間何回もおしっこに行く、すなわち、夜間頻尿となります。このような場合には昼間に運動をすると疲れて寝れるようになるので普段から散歩や軽い運動をするように心がけましょう。また、昼寝も健康に決して悪いわけではありませんが、長時間寝すぎると夜寝れなくなって、健康を害する要因にもなりかねません。昼寝は10分までとしましょう。

2、“残尿” (図1)

おしっこをしても、全部出きらずに残ってしまう状態です。おしっこは、常に腎臓からできて膀胱に注がれています。おしっこがいっぱいになると頭に指令が行って排尿します。1日の尿量は、1500-2000 mLで、膀胱の容量は約400mLですので1日尿回数=1500-2000/400=4-5回が普通です(図1)が、もしも、残尿が300mLあったらどうでしょう？実際に膀胱容量は100mLしかない(400-300=100mL) のと同じことになり、1日の尿回数は、1日尿回数=1500-2000/100=15-20回 と、明らかに頻尿となるのです！(図2、3)

このタイプの頻尿は男性に多く、その原因の多くが前立腺肥大症によるものです。男性の排尿障害には、女性に比較して多彩な症状があります。なぜでしょうか？男性にはおしっこの通り道に前立腺という臓器があるからです！前立腺は、膀胱出口にあって、尿道を取り巻いている組織です。正常な前立腺はクルミ大の大きさで約20g、役割は生殖に関与し主に精液の生成をしています。50歳を超える頃になると、年齢と同じくらいの割合で肥大が生じると言われており(例えば60歳では60%くらいの男性が肥大症になる)肥大すると尿道が圧迫されて尿が出にくくなります。加齢とともに前立腺のサイズが増大し、圧迫がより強くなると、尿が出きらず残っ

てしまうのです！ 前立腺肥大症の治療には、お薬の治療と手術治療があります。詳細は浮村教授のご講演でお話しされたので、本稿では割愛いたします。

3、過活動膀胱（残尿の無い頻尿）

正常な排尿では、膀胱に尿が一杯になるまでは、頭が膀胱の収縮を抑制していて、尿が一杯になると、頭に指令が行って頭からの抑制がとれ、膀胱が収縮します。1日の尿量は、1500 – 2000 mLで、膀胱の容量は約400mLですので1日尿回数=1500-2000 /400 =4 – 5回が普通ですというお話は先程述べました。先程は、残尿のため膀胱容量が減少するお話しでしたが、今度は、何らかの原因で膀胱に尿が貯まる前に頭に指令が行ってしまい、抑制がとれて排尿してしまう病態で、“過活動膀胱”と呼んでいます。過活動膀胱は女性に多く、40歳以上の10人に1人、70歳以上では5人に1人がこの症状に悩まされています。

過活動膀胱の治療には行動療法と薬物療法があります。行動療法は、骨盤底筋訓練という骨盤筋を鍛える体操を主体とする治療法で、骨盤を支える骨盤底筋の筋力をつけることで骨盤内の臓器の位置矯正による尿失禁を改善する、いわゆる若返りの治療法です。一方、薬物療法として代表的な薬剤は抗コリン薬という薬剤です。過活動膀胱は膀胱を収縮させる神経物質（アセチルコリン）に過敏に反応して尿意を感じるので、神経物質（アセチルコリン）の働きを阻害する抗コリン薬という薬剤を投与することによって症状を緩和させることができます。また、最近注目されている薬剤にPDE5阻害薬という薬剤があります。この薬剤は、膀胱の血流を改善することによって膀胱の筋肉をほぐし、膀胱容量を増やすことで頻尿を改善する新規治療薬です。

以上、紙面に限りがあるためまとめはこのくらいで終了致しますが、排尿、特に頻尿でお悩みの方、是非今回の講演をお聞きください、日頃の悩みに少しでもお役にたてたら幸いです。

図 1

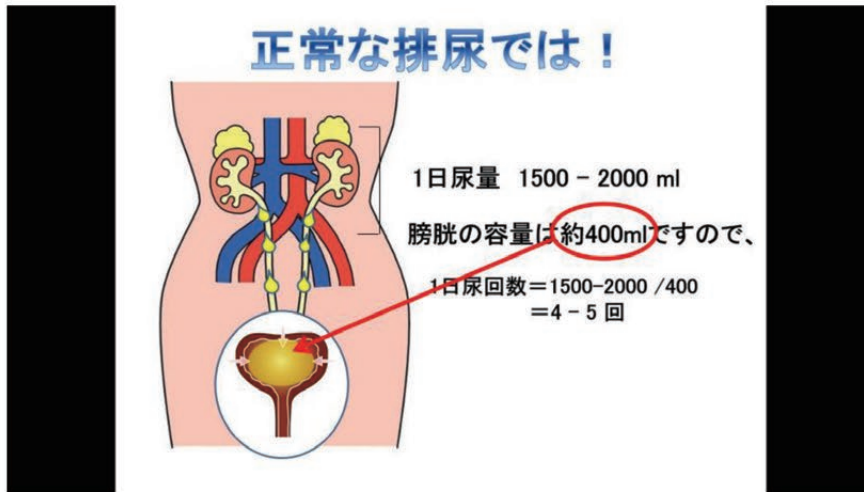


図 2

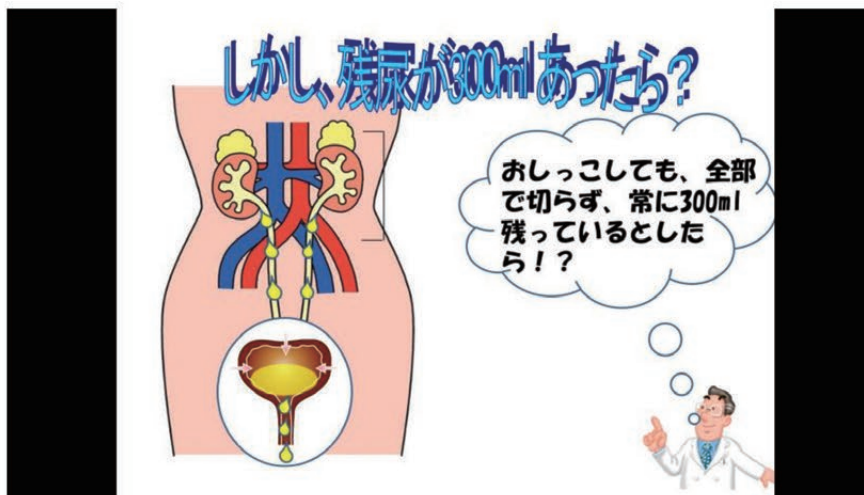
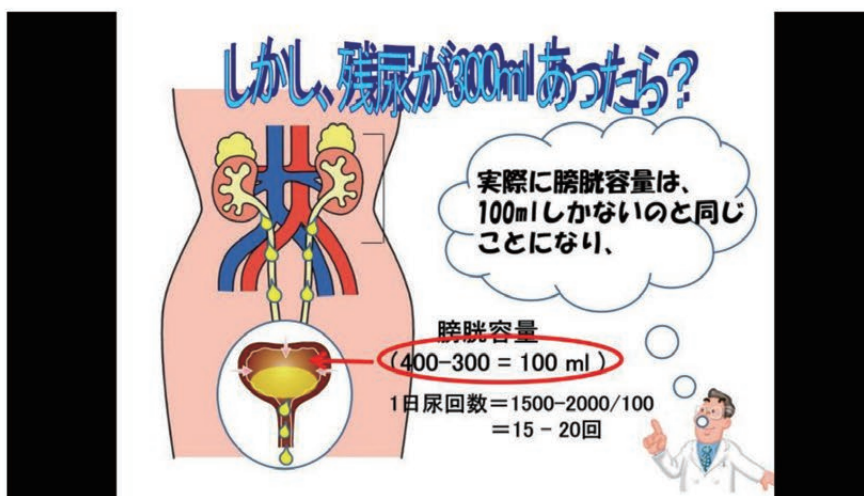


図 3



第2部 泌尿器がん1 (腎がん)

病態と診断

大阪国際がんセンター 西村 和郎

腎臓は血液をろ過して尿を産生する臓器ですが、にぎりこぶしよりもやや大きく、おなかの中の背側、肋骨の下端くらいの高さにあります。腎がんは腎臓の中の腎実質（腎皮質と腎髄質の総称）に発生します（図1）が、さらに細かい解剖組織に分けると、近位尿細管から発生するがんのことを指します。一方、腎盂という尿が集まってくる部位に発生するがんは腎盂がん（図1）といい、腎がんとは病気の性質や治療法が異なります。

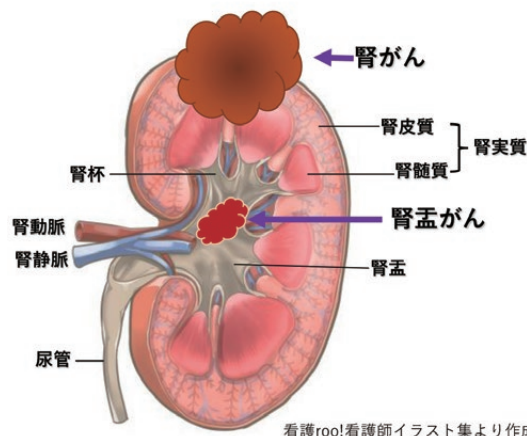
腎がんの自覚症状は、血尿、腹部腫瘍の触知、腰痛、腹痛などが代表的ですが、早期がんでは自覚症状が無く、人間ドックや他の病気の精査中に超音波検査やCT検査で偶然発見される（偶発がん）ことが多いです。このように、自覚症状が無く発見される腎がんは自覚症状によって診断される腎がんにと比べると、予後（病気の経過の見通し）は良好とされています。

腎がんのリスクとして、喫煙、肥満、高血圧、家族性の遺伝子異常があげられますが、これらのリスクがない人でも腎がんが発生することがあります。腎癌研究会によって行われた集計によると、2002年に新たに腎がんと診断された患者さんは男性5063人、女性2342人であり、男性は女性の約2倍の頻度でした。また、加齢とともに増加傾向にあり、50-60歳代から増加していきます。

腎がんの診断に有用な検査は造影剤を使用したCT検査ですが、造影剤を使用できない場合（喘息、造影剤アレルギー、腎機能障害など）にMRI検査で代用することもあります。画像検査で診断が困難な場合や治療法を決定するために病理診断が必要な場合に生検（針などを用いて組織の一部を採取する検査）を行うこともあります（図2）

病期は原発巣の広がり(T: tumor), リンパ節転移の有無(N: lymph node), 遠隔転移の有無(M: metastasis) に応じて分類します（図3）。がんの広がり具合に応じて、治療法が異なりますので、がんの広がり具合を判断すること（病期診断）は治療方針の決定に必要です。腎がんの細胞は血液の流れに沿って転移することが多く、最も転移しやすい臓器は肺ですが、それ以外に骨、肝臓など様々な臓器に転移する可能性があります。腎がんと診断された時点で転移が無ければ、根治を目指す手術が適応となりますが、手術でがんを摘出してから、10年以上経過してから再発すること（晩期再発）もありますので、定期的な画像検査が必要です。一方、診断時に転移がある場合、画像検査ではわからない部位にも転移が潜んでいる可能性を考慮し、薬物治療を先行させることが多いです。そして、薬物治療の効果が十分得られた場合、生き残ったがん組織を手術で摘出することが可能か検討します。

図1 腎がんの発生部位



看護roo!看護師イラスト集より作成

腎がんは手術や生検で採取した組織を顕微鏡で調べること（病理検査）も重要です。病理検査によって、がんの組織型（がん細胞の形や並び方の違い）を決定しますが、組織型によって、病状や予後が異なるためです。腎がんは病理診断では腎細胞がんに相当しますが、さらに淡明細胞型腎細胞がんと非淡明細胞型腎細胞がんに大別することができます。淡明細胞型腎細胞がんが最も多く、腎細胞がんの70-80%を占めます。非淡明細胞型腎細胞がんの中には乳頭状腎細胞がん、嫌色素性腎細胞がんなど様々な組織型がありますが、いずれも腎細胞がんの10%未満の頻度です。一方、腎細胞がんの中には、肉腫といわれる筋肉や骨にできるがん細胞に似た形のがん細胞の集団（肉腫様成分）が混入していることがあります。このような場合はがんの進行が早く、予後不良と考えられていたのですが、最近では免疫チェックポイント阻害薬の高い治療効果との関連性が報告されています。

このように腎がんの病態は病期や病理組織型によって様々であり、個々の病態に応じて治療法を検討していくことが重要です。

腎がんと診断されたらがんの広がり具合（病期/ステージ）をCT検査などで調べます。

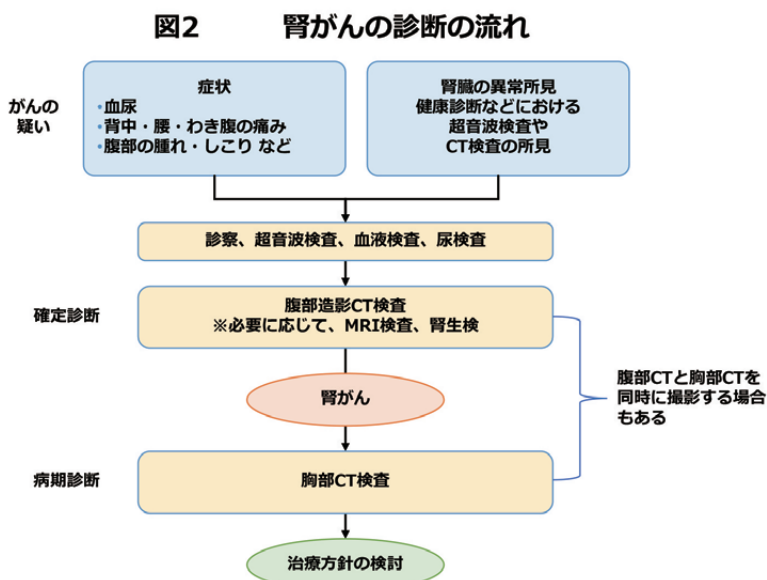


図3 腎がんの病期分類

	I期	II期	III期		IV期	
原発巣の広がり (T)	7cm以下	7cmを超えるが、腎臓内にとどまる	腎臓内にとどまる	腎静脈内や腎臓の周りの組織にまで広がるが、副腎までは広がらず、筋膜を越えない	筋膜を越える、または副腎まで広がる	原発巣の広がりとは関係なし
領域リンパ節転移 (N)	なし	なし	あり	なし	あり	領域リンパ節転移とは関係なし
遠隔転移 (M)	なし	なし	なし		なし	あり

原発巣：最初のがんが発生した部位のがん病変。
 筋臓：腎臓や副腎を取り囲む膜で、ジェロタ筋臓と呼ばれる。

「早期がんに対する治療」

京都大学泌尿器科 小林 恭

腎臓は周囲を被膜と呼ばれる薄い膜で覆われておりそのさらに外がわには脂肪組織があります。また腎臓の中には動脈や静脈といった血管が走っています。早期の腎がんというと一般的にはがん細胞が腎臓に限局している（被膜や周囲脂肪組織、血管内まで及んでいない）状態のものを指します。治療前の状態であれば CT 等の画像検査で診断し、手術を行なった場合には摘出した標本の病理検査（顕微鏡による検査）によって確定します。

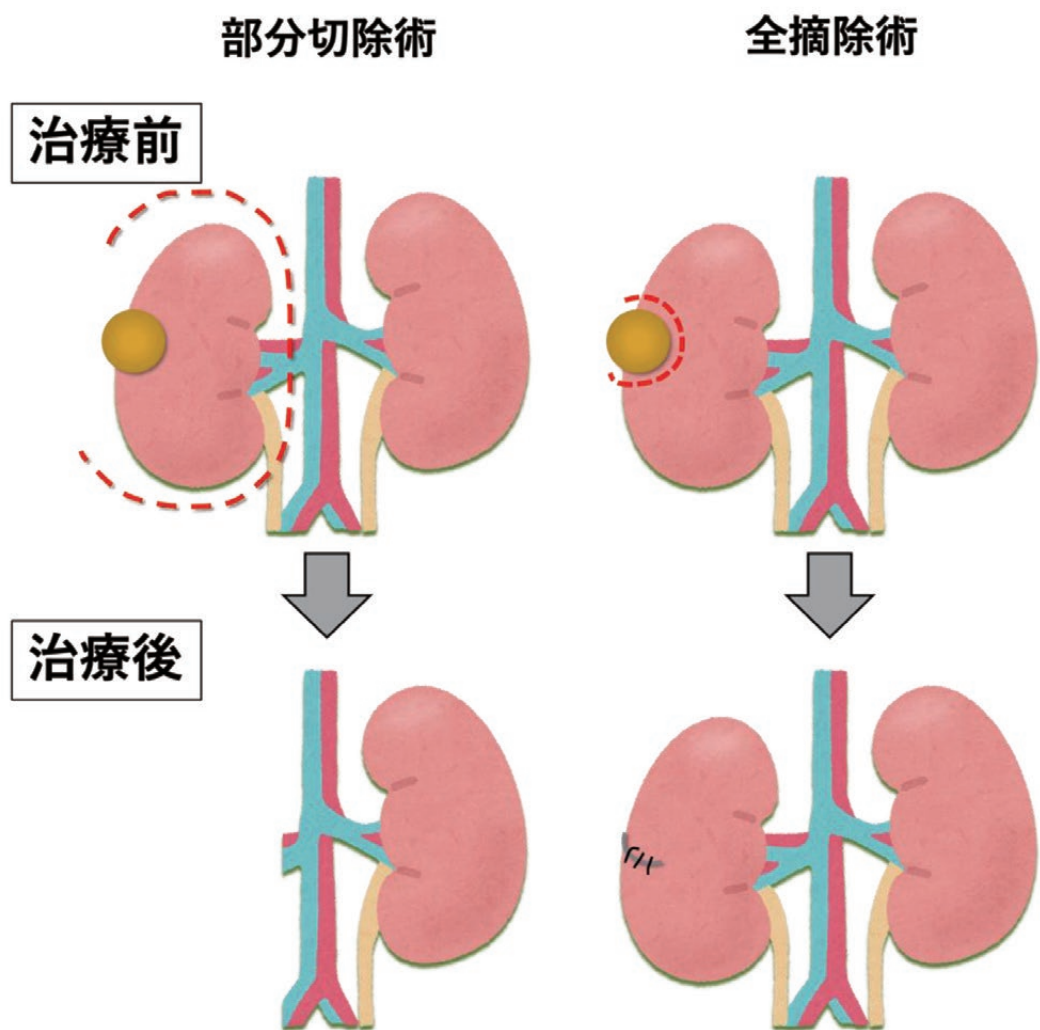
早期の腎がんであれば、完全に治すことができる可能性が高まります。完全治癒を目指すという観点からは手術によって切除することが最も確実と考えられていて、手術ができる患者さんの場合には手術が最も薦められる治療です。さまざまな理由で手術が難しい患者さんの場合には、体外から腫瘍まで針のようなものを刺して腫瘍組織を凍結したり焼灼したりすることもあります。

腎がんの手術をすると腎臓の機能の低下は避けられません。手術によって腎がんが治癒しても腎機能が低下して慢性腎臓病や慢性腎不全という状態になると、高血圧になりやすくなったり心臓病や脳卒中のリスクが高くなったりします。このため近年では腎がんを完全に切除するという目的を最優先にしながらも、手術による腎臓の機能の低下を最小限に抑える手術方法が追求されています。腫瘍のある側の腎臓を丸ごととる全摘よりも腫瘍のある部分だけを切り取る部分切除の方が腎機能温存には適しています（図1）が、がんを完全に切除すること、腎臓の血流の遮断をなるべく短時間にすること、術後の出血といった合併症を起こさないことなどの目標を達成し、なおかつ患者さんの身体への負担を減らすことのできる手術として、手術支援ロボットを用いたロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術（RAPN）が増えてきています。

実際に腎部分切除術後の患者さんと全摘後の患者さんの治療後の経過を比較した論文では、術後 11 年の時点でがんの再発率やがんによる死亡率は両手術の間に差を認めなかったが、腎機能は腎部分切除術後の患者さんの方が良好で、全摘後の患者さんの方が慢性腎臓病になるリスクが 2-3 倍高かったことが報告されています。

現在では、腎部分切除術を腹腔鏡下に手術支援ロボットの力を借りて実施することができるようになりました。これにより、以前の開放手術と比べてより小さな手術創で、出血も少ないという腹腔鏡手術のメリットを活かしながら、さらに腫瘍切除から縫合を行うまでの時間が短くなることが期待されます。そうなれば腎臓の血流を遮断している時間が短くて済むので、腎機能の障害を低減できることが期待されます。ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術は今後も早期腎癌の治療において中心的な役割を果たすことになるでしょう。

図1



術後の腎機能に大きな差が生じる

「進行性がんに対する治療」

奈良県立医科大学 藤本 清秀

はじめに

腎がんに対する治療の基本は手術ですが、他臓器に転移を伴う転移がんや腎臓周辺の臓器に進展する局所進行がんは、手術だけでは根治が困難なため、薬物治療が中心となります。転移性あるいは根治切除不能な局所進行性腎がんに対する薬物治療は、1980年代に登場したサイトカイン療法が長年唯一の治療法でありました。2008年以降、複数の分子標的薬が登場し、進行性腎がんの予後はかなり改善されました。さらに2016年以降は複数の免疫チェックポイント阻害薬が免疫療法の新たな選択肢として登場し、さらに進行性腎がんの予後は改善しています。また、骨転移や脳転移に対しては緩和的な治療として放射線治療が選択されることもあります。このように進行性腎がんの治療は、手術、薬物治療、放射線治療による集学的な治療が基本となります（表1）。

表1 進行性腎がんの治療法の概要

手術治療	腎部分切除術 (腫瘍のみ切除)	がんが腎に局限し、腎機能温存が必要な場合などに選択	開腹、腹腔鏡あるいはロボット支援による手術方法がある
	腎摘除術	がんが周辺組織に進展あるいは転移（病期IIIとIV）がある場合に選択	がんの進展が広範に及ぶ場合は薬物治療を先行する場合がある
薬物治療	細胞増殖/血管新生阻害治療	チロシinkinナーゼ阻害薬 mTOR阻害薬	有効性が高く、現在、標準治療のひとつである
	免疫治療	サイトカイン	有効性は限定的で、現在、使用頻度は低い
		免疫チェックポイント阻害薬	有効性が高く、現在、標準治療のひとつである
放射線治療	骨転移	疼痛などの症状の緩和やQOLの改善が目的	病的骨折の予防には手術も考慮する
	脳転移		転移巣が限定的で小さければ、多方向からの定位放射線照射が有効な場合もある

進行性腎がんの症状

転移は肺、骨、肝が多く、リンパ節、副腎、膵、筋肉、皮膚などにもみられます。大きな転移や多発転移では、全身症状として発熱、体重減少、倦怠感などを認めることがあります。転移の部位、数、大きさによって、肺では咳嗽、血痰、呼吸困難、骨では疼痛や骨折、肝では黄疸など転移臓器特有の症状を認めますが、リンパ節や副腎では無症状のことが多く、脳転移では麻痺や痙攣などが見られます。

手術

進行性腎がんでも原発巣の手術を実施することがあり、薬物治療などの適応を判断するうえで病理組織診断が必要な場合にも行います。手術には腎摘除術と腎部分切除術があり、開腹、腹腔

鏡、ロボット支援下手術などの方法があります。合併症や高齢のため手術が適応されない場合は、病理診断のための生検のみ施行することがあります。一方、局所進行がんでは周辺臓器の合併切除や下大静脈に進展した腫瘍塞栓摘除も行いますが、侵襲の大きな手術となります。また、骨転移による骨折や脊髄損傷の予防や治療を目的とした緩和的手術も行います。薬物治療で長期間安定している転移巣も、数が少なければ手術の対象となることがあります。

サイトカイン療法

インターフェロン α やインターロイキン2によるサイトカイン療法は免疫療法のひとつであり、腫瘍細胞を攻撃してくれる免疫細胞を活性化させることで抗腫瘍効果を発揮する薬剤ですが、その効果は限定的であり、近年はその使用頻度が低下しています（表2）。

表2 進行性腎がんの薬物治療

サイトカイン	インターフェロン α	がん細胞を攻撃する免疫細胞を活性化する	筋肉内注射 自己注射が可能である
	インターロイキン2		点滴注射
分子標的薬	mTOR阻害薬	がん細胞の増殖と血管新生を促す信号伝達を途中で止めることで、がん細胞の増殖と血管新生を抑制する	内服と点滴注射がある
	チロシンキナーゼ阻害薬	がん細胞の増殖に関わる分子の働きを阻害し、がん細胞による血管新生も強く阻害する	点滴注射 分子標的薬（チロシンキナーゼ阻害薬）と免疫チェックポイント阻害薬（抗PD-1抗体）の併用療法もある
免疫チェックポイント阻害薬	抗PD-1抗体	がん細胞を攻撃する免疫細胞が不活化されているので、不活化する機構を阻害することで、免疫細胞の攻撃力を復活させる	点滴注射
	抗CTLA-4抗体		抗PD-1抗体との併用薬として使用する

分子標的薬

腎がんは血管新生に関する多くの分子を産生しながら自らの血管新生を促進し、酸素や栄養の供給を受けることで増殖します。分子標的薬はがんの血管新生や細胞増殖に関係する分子を標的として、がんの増殖機構を抑制することで抗腫瘍効果を発揮します。分子標的薬にはチロシンキナーゼ阻害薬とmTOR阻害薬の2分類があり、血管新生阻害薬とも呼ばれます（表2）。分子標的薬の効果はサイトカイン療法の効果を上回り、進行性腎がんの予後は大きく改善されました。一方、副作用は多彩であり、チロシンキナーゼ阻害薬では皮疹（手足症候群）、高血圧、下痢、口内炎など、mTOR阻害薬では口内炎、皮疹、高血糖や高脂血症が見られます。その他に甲状腺、腎、肝、骨髄などの機能障害もありますが、適切な副作用管理によって治療継続を目指します。

免疫チェックポイント阻害薬

免疫細胞は細菌やウイルスあるいはがん細胞を異物として認識し、これらを攻撃し、排除します。この反応が過剰になると自身の組織や臓器を攻撃する自己免疫疾患を発症します。一方、がん細胞には免疫細胞の攻撃から逃れるため、免疫細胞の働きを抑制する能力を持つものがありま

す。免疫チェックポイント阻害薬（抗PD-1抗体）は腫瘍細胞を直接標的とはせず、免疫細胞を不活化する機構を抑制することで、免疫細胞の攻撃力を復活させる薬剤です（表2）。免疫チェックポイント阻害薬による治療も抗腫瘍免疫を誘導する免疫療法です。近年では、分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬との組み合わせによる新たな治療法も登場し、さらに治療の選択肢が広がってきています。また、再発リスクの高い腎がんに対する術後補助療法として使用可能な薬剤も登場し、腎がん治療に大きな変化をもたらしています。一方、副作用には疲労感、悪心、掻痒、下痢、皮疹、食思不振などがあります。また免疫関連の副作用があり、自己免疫性疾患や間質性肺炎、感染症（HBV・HCV・HIVなど）、免疫系に作用する内服薬（ステロイド・抗リウマチ薬など）の併用には注意が必要です。

放射線治療

進行性腎がんのもう一つの治療に放射線治療があり、放射線治療は転移による痛みやその他の症状を緩和させるために行われます（表1）。特に定位放射線治療は骨転移や脳転移に対して選択されることが多く、症状の緩和のみならず、がんの進行を遅らせる効果を期待して行います。

緩和医療

がん性疼痛や摂食障害、睡眠障害、精神不安などがんに伴う多様な症状（腫瘍随伴症候群）に対しては緩和医療が対応します。我慢することより、緩和医療を受けることが重要です。

医療費

公的医療保険によって医療費の1～3割は自己負担となりますが、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬、手術、放射線治療なども合わせると医療費は非常に高額で、医療保険をもってしても自己負担も高額になります。一方、高額療養費制度によって自己負担額には上限も設けられています。休職を余儀なくされたり、様々な場面で日常生活にも支障が生じたりします。これに対する生活支援・助成制度がありますので、医療機関や自治体の相談窓口、ソーシャルワーカー、がん相談支援センターなどに相談することをお勧めします。

おわりに

進行性腎がんに対しては免疫チェックポイント阻害薬とチロシンキナーゼ阻害薬が有用です。両剤の併用療法も普及しており、進行性腎がんの予後は大きく改善しています。転移巣の部位や個数によっては転移巣切除術や放射線治療も有用であり、症状の緩和や生命予後の改善に寄与する場合があります。現在も新たな薬物や複合免疫療法の開発が進められています。

第3部 泌尿器がんⅡ（前立腺がん）

病態と診断（総論）

独立行政法人 市立大津市民病院 河内 明宏

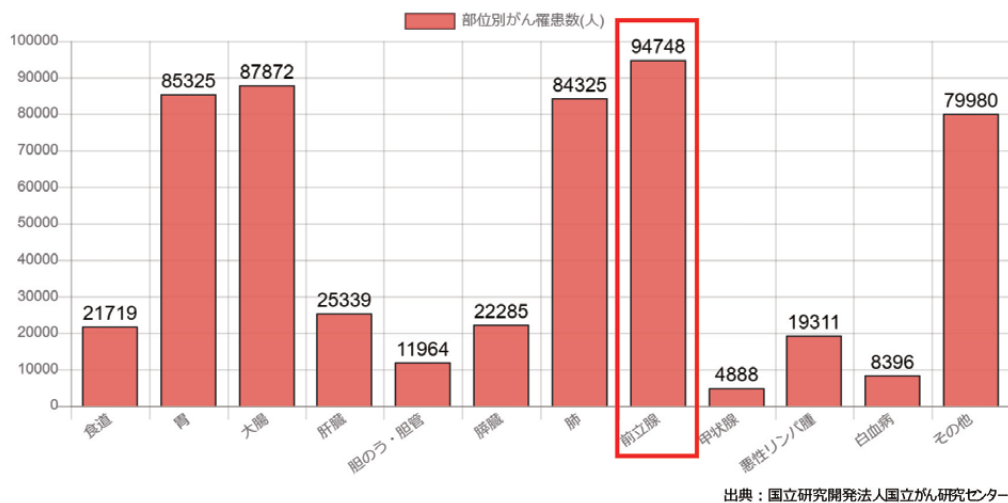
前立腺は精液の液体成分を作る臓器で男性のみにあります。膀胱のすぐ下にあり、中を尿道が通っていますので、前立腺の疾患は尿に関する症状の原因となります。前立腺がんは2022年のがんの罹患数の予想では年間96400人と男性のがんでは最も多い数となっており、年々増加傾向を示しています。一方で死亡数は7番目と予後は比較的良いがんと言えます。ただ、近年の高齢化により75歳以上の死亡が圧倒的に多く、増加し続けています。前立腺がんの原因の一つに遺伝が関係していることが知られており、血のつながった家族に前立腺がん患者がいる場合はいない場合と比較して1.65-8.73倍発生リスクが高くなります。症状は尿が出にくい、尿が近いといった尿に関する症状が多いですが、良性疾患である前立腺肥大症や老化による症状と見分けはつきません。また症状がなく健康診断などで発見されることも多くなっています。一方で進行した状態の場合は骨の転移を原因とした痛みで発見されることもあります。

診断はPSA（前立腺特異抗原）という腫瘍マーカーと直腸診が有用です。PSAは1cc以下の血液で測定可能で、医療機関に受診された場合や健康診断などで測定されます。PSAは一般的に4ng/mL以下を正常と考えますが、年齢階層別PSA基準値も提唱されており50-64歳では3ng/mL以下、65-69歳では3.5ng/mL以下、70歳以上で4ng/mL以下が正常となっています。血のつながった家族に前立腺がんがいる場合は40代でPSAの基準値を測定することが推奨されています。前立腺がんの発見率はPSAが4ng/mL以下の場合は6%程度ですが、4-6ng/mLの場合は20%、6-10ng/mLで28%、10-15ng/mLで35%と増加し、値が高いほど進行したがんが発見される確率も高くなります。直腸診は医師が肛門から指を挿入して前立腺の状態を確認する検査で、前立腺が固く触れたり、表面に凹凸があったりする場合は前立腺がんを疑います。これらの検査で異常がある場合、MRIによりさらにがんが疑わしいかどうかを精査する場合があります。最終診断は前立腺針生検という検査で前立腺の組織を採取して病理検査で確定します。前立腺針生検は肛門から超音波で前立腺を観察しながら、細い針で10-12カ所の前立腺組織を採取します。病理検査においては前立腺がんの有無以外にがんの広がりやがんの悪性度も診断可能で、これらはその後の治療法の選択に影響してきます。

前立腺がんは大きく分けて前立腺のみに留まっている限局がん、前立腺の外にがんが出ている局所浸潤がん、遠隔転移のある転移がんの3つの病期に分類されます。遠隔転移はリンパ節や骨に認められることが多いです。限局がんか局所浸潤がんかの違いは直腸診やMRIで判断します。転移の検索はCTと骨シンチグラフィーで行います。

前立腺がんの罹患数

2022年には男性のがんの中で前立腺がんが9万4,748人(16.7%)と最も多いがんとなりました。



前立腺がんの検査(PSA)

PSA値：判定の目安

4ng/mL以下：正常

4.1~10ng/mL：グレーゾーン

10.1ng/mL以上：がんが疑われます

※ [年齢階層別PSA基準値]

50~64歳:0.0-3.0ng/mL

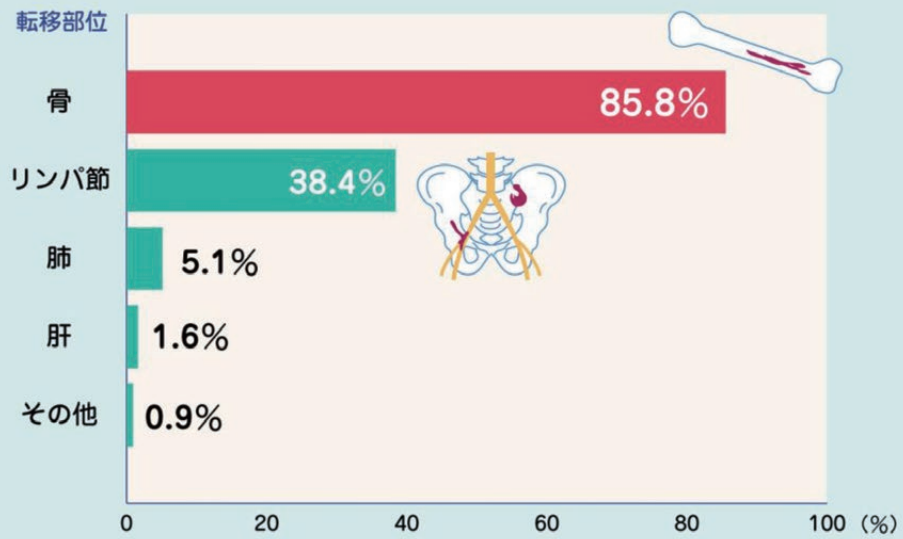
65~69歳:0.0-3.5ng/mL

70歳~:0.0-4.0ng/mL)

家族歴がある人は40代でPSAの基準値を測定

出典：国立研究開発法人国立がん研究センター
日本泌尿器科学会編：前立腺癌診療ガイドライン2012年版

前立腺がんの転移部位



<前立腺検診協議会, 前立腺研究財団(編):前立腺検診の手引き(金原出版), 1993>

3

早期前立腺がんの治療

関西医科大学 木下 秀文

はじめに

早期前立腺がんとは、転移がなく、前立腺がんが前立腺にとどまっている状況のことを意味します。無治療で時間がたてば、リンパ節や骨を中心にあちこちに転移していく可能性が高いです。逆に、この段階できちんと治療すれば、完治できる可能性が高い前立腺がんが多いとも言えます。

前立腺がんの病期と悪性度、リスク分

一言で早期前立腺がん、転移がない前立腺がんといっても、個々のがんで様々な状況があります。特に転移がないがんで、治りやすさを見る指標として、1) がんの広がりと2) がんの悪性度の2つが重要です。

1) がんの広がり、病期とも呼ばれ、I~IV期で表す分類やTNM分類（やや詳しい分類）などいくつかの分類がありますが、I期からIII期が転移がない早期がんということになります。

ただし、I期、II期のがんが前立腺内に完全にとどまっているのに対して、III期は明らかな転移こそないもののがんは大きく前立腺から外部にはみ出して（浸潤して）いて、I期II期に比べると、進行していて治りにくい状態です。

2) がんの悪性度というのは、一口にがんといっても、非常におとなしいタイプのがんから、非常に激しいタイプのがんまで様々です。これは一口に犯罪といっても万引きから強盗殺人まで大きく幅があるのと同じで、悪性度が低いほどおとなしく進行しにくく、治りやすい。一方、悪性度が高いほど、進行が早く治りにくいことになります。一般的に、グリソンスコアという、顕微鏡で見た所見によって、悪性度を判定します。

早期がんは、この、がんの広がり、がんの悪性度や腫瘍マーカーであるPSAによって、超低リスク、低リスク、中リスク、高リスク、超高リスクの5段階に分類されることが多いです。

早期前立腺がんの治療

基本的には、前立腺にとどまっているがんですので、局所療法（前立腺の部位への治療）が主体になりますが、前立腺がんの場合、それだけではありません。

早期前立腺がんの治療には次の4つがあります。1) 手術療法、2) 放射線療法、3) 内分泌療法、4) 無治療経過観察、5) その他（凍結療法など）です。

がんの治療		
早期がん	一つの臓器(前立腺)に がんがとどまっている 局所の病気	根治的 治療
進行がん	リンパ節や他の臓器に がんが“飛んで”いる 全身の病気(転移)	延命的 治療

KMU Urology & Andrology

1) 手術には、開腹手術、腹腔鏡手術、ロボット（支援）手術の3つがあります。歴史的にもこの順番で進化してきました。いずれの手術でも、がんのみを取り去る部分切除術はなく、前立腺をすべて取り除くことになります。従来は恥骨からへそ下（へそ横まで）12-15 cm程の切開で、前立腺を取り除いていましたが、2000年ごろから、低侵襲治療として腹腔鏡手術が盛んに行われるようになってきました。腹腔鏡手術では鉗子と呼ばれる手術器具を

早期前立腺癌の治療

<p>手術療法</p> <p>放射線療法</p> <p>無治療経過観察</p>	<p>年齢 副作用 患者さんの希望 前立腺が大きいのか？</p> <p>？</p> <p>治療効果はほぼ同様</p> <p>前立腺が大きくて(肥大症)、尿が出にくい症状 → 手術で前立腺の摘出を勧めます</p> <p>早期のおとなしい癌 治療を何年か先送り 治療しないのではない</p> <p style="font-size: small;">KMU Urology & Andrology</p>
--	--

泌尿器科医師が直接手で持って手術を行いましたが、2012年ロボット支援手術が保険収載されて、この鉗子をロボットに持たせて、泌尿器科医師はロボットを操縦して手術するようになりました。これがロボット支援手術であり、ロボットが泌尿器科医師の操縦に従い、非常に精密に動くため手術の質が向上しました。手術の副作用として、術後の尿失禁と勃起障害が挙げられますが、特に尿失禁は、ロボット支援手術になって、回復も非常に早く軽症で済む方が多くなっています。勃起障害は、がんの状態によって、勃起神経温存手術などを行っていますが、60歳を超えると、人によって性機能は急速に衰えていきますので、60歳後半以上の方は、性機能の戻りは悪いのが一般的です。開腹手術では、輸血が必要な症例も多かったのですが、腹腔鏡手術やロボット支援手術になって、激減しました。

2) 放射線療法には、大きく分けて外照射と小線源治療があります。両者を併用することもあります。

外照射は患者さんが放射線照射装置のベッドに寝て、体外から放射線を前立腺に向けて照射するやり方です。通常放射線以外にも、施設は限られますが、陽子線や重粒子線も保険適応になっています。従来は35回くらいに分けて照射していましたが、最近では寡分割(14-20回程度)、超寡分割(4-7回程度)で終了するような放射線治療も行われています。ただし、寡分割、超寡分割で直腸などの副作用が強く出ることもあり、様々な工夫が必要になることも多いです。なお、放射線の線の種類として、通常放射線以外に、粒子線(陽子線と重粒子線)による治療も保険収載となっています。方法としては外照射になります。

小線源は前立腺内に60-80本程度の針先(数ミリ)を挿入し(一生挿入のままです)、その針の1本1本から放射線が照射され、前立腺がんは内部からの照射で殺される治療法です。悪いがんでは、外照射を併用することもあります。

副作用としては、外照射、小線源ともに、頻尿、血尿、血便などの、放射線性膀胱炎や直腸炎があります。放射線自体のダメージは、非常に治りにくいため、照射後10年などの長期間の後にも悩まされることもあります。

放射線治療の場合、放射線治療前、数か月から6か月くらいの間3)の内分泌治療を行うことが多いです。

3) 凍結（クライオ）療法といって、がん細胞を凍らせたり溶かしたりしながら殺傷する方法もあり、保険収載されています。しかし、特殊な機器を使用するため、実施施設が限られています。

4) もう一つ忘れてはならない治療に、無治療経過観察があります。これは、非常に早期で非常におとなしいがんに限り、定期的な PSA 検査と前立腺生検を行いながら、数年間1)～3)の根治的治療を先送りする方法です。一生、治療が必要でないわけではなく、PSA や生検で悪条件があれば、直ちに1)～3)の根治的な治療を行うのが大前提になります。

以上のように早期・局所進行前立腺がんの治療は多岐にわたります。病状や患者・家族の希望も十分に考慮しながら、最適な治療ができるよう、泌尿器科医師と相談することが重要です。

昔 開腹手術 今 ロボット手術



泌尿器科医がロボットを操縦

おなかを大きく切っていた 1-2cm の穴から手術器具を入れる

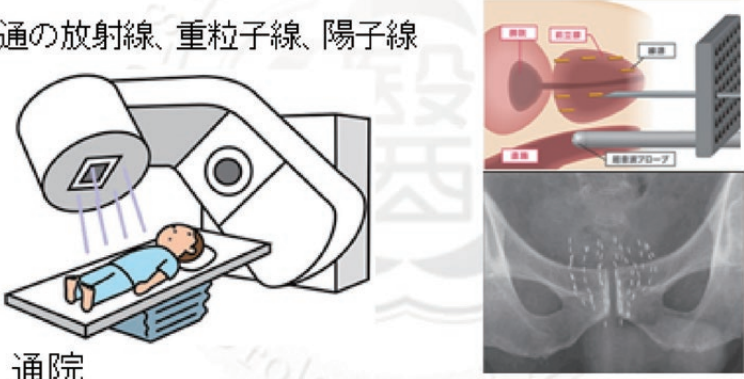
KMU Urology & Andrology

This slide compares two surgical approaches. On the left, an illustration shows a surgeon performing an open abdominal surgery with a large incision. On the right, a photograph shows a urologist operating a robot through a small incision. The text highlights the reduction in incision size from a large cut to a 1-2cm hole.

前立腺癌の放射線治療

外照射治療 小線源治療(放射線針)

普通の放射線、重粒子線、陽子線



通院 入院

2か月毎日→1か月以内
最近では、10回以内もある

KMU Urology & Andrology
関西医科大学 木下 崇文

This slide details radiation therapy for prostate cancer. It distinguishes between external beam therapy (outpatient) and brachytherapy (inpatient). External beam therapy is described as using conventional X-rays, heavy particle beams, or proton beams, with a treatment course of up to 10 sessions over one month. Brachytherapy involves inserting radioactive needles into the prostate. The slide includes diagrams of the external beam machine and the brachytherapy procedure.

進行性前立腺がんに対する治療

和歌山県立医科大学 原 勲

前立腺がんでも転移のない早期の前立腺がんに対しては手術療法や放射線療法などの局所を標的とした治療が主体となります。一方、転移を有するような進行性前立腺がんに対しては転移巣も含めた全身の治療である薬物療法が主体となります (図1)。

がんに対する薬物療法では抗がん剤が使用されることが多いですが、抗がん剤は細胞の種類に関わらず細胞分裂の盛んな細胞に対して画一的に作用します。そのため正常な細胞でも細胞分裂の盛んな細胞 (骨髄中の血液幹細胞、腸上皮細胞、毛根細胞など) も無差別に攻撃するため貧血や白血球の減少、下痢、脱毛などの副作用が現れます。また抗がん剤がどの程度がんを制御できるかはがんの種類によって大きく異なります。例えば若年男性に認められる精巣がんでは抗がん剤が非常に良く効くため、転移がある場合でも70%の症例で完治することが望めます。これに対して、前立腺がんは一部の抗がん剤以外では感受性が低いため単独で初期治療として用いられることはありません。

近年抗がん剤以外の薬物療法として注目を集めているのは分子標的薬と免疫療法です (図2)。

図1

そもそも進行性とは？

- 悪性腫瘍 (がん、肉腫) と良性腫瘍の違いは腫瘍が他の臓器に転移するかかどうかです。
- 進行性とは一般的に転移をきたした状態を意味します。転移性前立腺がんという用語もほぼ同じ意味です。
- 一般に転移を来した場合には根治を得られるのは難しい状況になります。



図2

がんに対する薬物療法の種類

- 抗がん剤：細胞分裂の盛んな細胞を攻撃する。
- 分子標的薬：がんの増殖に必要な経路を特異的にブロックする。
 - ホルモン療法：ホルモンに依存している臓器から発生したがんの場合に有効 前立腺がん、乳がんが代表的
- 免疫療法：がんに対する免疫を活性化する。
 - 免疫を賦活化する：サイトカイン療法、樹状細胞治療
 - がんの防御機構を破綻させる：免疫チェックポイント阻害薬

分子標的薬とはそれぞれのがんの増殖に必要な経路を特異的に阻害する薬です。多くの分子標的薬が実臨床で使用されていますが、前立腺がんに対するホルモン療法も広い意味での分子標的薬の1種と考えることができます。また免疫療法の進歩も著しく特に免疫チェックポイント阻害剤は一部の患者さんではありますが、極めて有効な薬であることが明らかにされています。

前立腺がんに対する薬物療法として広く用いられているのはホルモン療法です (表1)。前立腺の役割は精液を産生することですが、その働きは精巣から分泌される男性ホルモンに依存していることがわかっています。前立腺がんももともとは前立腺から発生したがんであるため前立腺

がんの増殖に男性ホルモンが密接に関与しています。歴史的には1930年代に前立腺がんが多発性の骨転移をきたし疼痛を訴えている患者さんに対し、両側の精巣を摘除する(去勢術)ことにより、疼痛がなくなり前立腺がんの病状が著しく改善されたことから発見されました。去勢術は簡便、確実な方法ではありますが、やはり男性にとって去勢術を受けることは心理的な抵抗感があるため、かつては女性ホルモン製剤が使用されていました。しかし女性ホルモン製剤は体液が貯留傾向になるため心不全を発症しやすいこと、血液の凝固能が亢進するため脳梗塞や心筋梗塞のリスクが上昇することなどがわかってきたため今日では用いられることはほとんどありません。今日ではLHRHアゴニストと呼ばれる注射製剤が一般に使用されています。LHRHアゴニストでは一過性に男性ホルモンの上昇が認められるため、病状が進行しており一刻でも早く男性ホルモンを去勢レベルまで下げたい時にはLHRHアンタゴニストが用いられます。

ホルモン療法は抗がん剤と比べると圧倒的に副作用が少ないです。ホルモン療法により性機能は喪失し、筋力の低下などが認められますが、日常生活上で困ることはほとんどありません。またがんに対する効果も高く進行性前立腺がんではPSAが著しく上昇しているような場合(100ng/mLを超える場合も珍しくありません)でもホルモン療法を開始すると数ヶ月以内に基準値である4ng/mL以下まで下降することが多いです。副作用が少なくがんに対する効果も高い、非常に優れた薬なのですが、残念ながらその効果は経過とともに弱まっていくことがホルモン療法の弱点です。ホルモン療法を長年にわたって使用しているうちにだんだんと前立腺がんがホルモン療法に抵抗性を獲得し男性ホルモンが欠如している状態でも増殖能力を獲得することがその原因と言われています。

いったんホルモン療法に抵抗性となった前立腺がんに対して従来は有効とされる治療法はありませんでした。近年ではこうした前立腺がんに対しても有効ないくつかの薬が開発されています。これらの薬は、より強力に男性ホルモンを抑制する新規ホルモン製剤と抗がん剤の2種類に大別することが出来ます。詳しくは本稿の次にある「去勢抵抗性がんに対する治療」を参照ください。こうした薬は当初通常のホルモン療法が効かなくなった場合(去勢抵抗性前立腺がん)に効果を発揮する薬として開発されたのですが、新規にホルモン療法を開始しようとする患者さんに対して最初からホルモン療法と併用の方がより強力な効果を得られることが明らかになってきました。今後はこうした併用療法が進行性前立腺がんに対して広く用いられることが予想されます。

表1 各種ホルモン療法の特徴

	特徴
除勢術	簡便、確実、安価 心理的な抵抗感
女性ホルモン製剤	確実、安価 心血管系の副作用
LH-RHアゴニスト	副作用少ない。 3-6ヶ月製剤により長期の効果が期待できる。 一過性の男性ホルモンの上昇を認める。
LH-RHアンタゴニスト	一過性の男性ホルモンの上昇がない。 注射部位反応

「泌尿器がんII(前立腺がん)去勢抵抗性前立腺癌に対する治療」

大阪公立大学大学院医学研究科 内田 潤次

前立腺がんは前立腺細胞が正常な細胞増殖機能を喪失し、無秩序に自己増殖することにより発生します。前立腺がんは男性ホルモン（アンドロゲン）が前立腺がん細胞のアンドロゲン受容体に作用して増殖します。男性ホルモンを遮断すると前立腺がんは縮小します。体内では男性ホルモンは95%が精巣で合成され、残り5%が副腎で合成されます。前立腺がんに対するホルモン療法(アンドロゲン除去療法)は、男性ホルモンの分泌や作用を抑制することによって、前立腺がん細胞の増殖を抑制しようとする治療法のことです。ホルモン療法が有効な状態をホルモン感受性がんと言います。

去勢抵抗性前立腺がんは前述のアンドロゲン除去療法中にもかかわらずPSA上昇、病勢が増悪した前立腺がんのことです。2010年の前立腺がん取扱い規約では外科的去勢、薬物による去勢状態で、かつ血清テストステロンが50 ng/dL未満であるにもかかわらず病勢の増悪、PSAの上昇をみた場合、去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）と診断されます。2012年版「前立腺がん診療ガイドライン」ではホルモン療法後のPSA値でみた病勢進行について“4週間以上空けて測定したPSA値が最低値から25%以上、かつ上昇幅2.0 ng/mL以上”と定められています。

通常、限局性又は局所進行性前立腺がんに対しては根治療法（手術療法、放射線療法）が行われます。根治療法後PSA再発、局所再発、遠隔転移を認めた場合、ホルモン療法が行われます。これらの治療にも関わらずPSAが上昇した場合、CRPCとなります。PSA上昇のみで転移がないm0CRPC(非転移性去勢抵抗性前立腺がん) になる場合と転移性去勢抵抗性前立腺がん(mCRPC)になる場合があります。また、年齢、状態により根治療法不適応症例についてはアンドロゲン除去療法が第一選択で行われることがあります。病勢が進行した場合、PSAが上昇した場合、CRPCとなりますが、この場合もPSA上昇のみのm0CRPCと転移を有するmCRPCとなる場合があります。転移性前立腺がんの治療として従来のアンドロゲン除去療法が行われる場合と新規アンドロゲン受容体標的薬が投与される場合があります。やがていずれの場合もCRPC(mCRPC)となります (図1)。

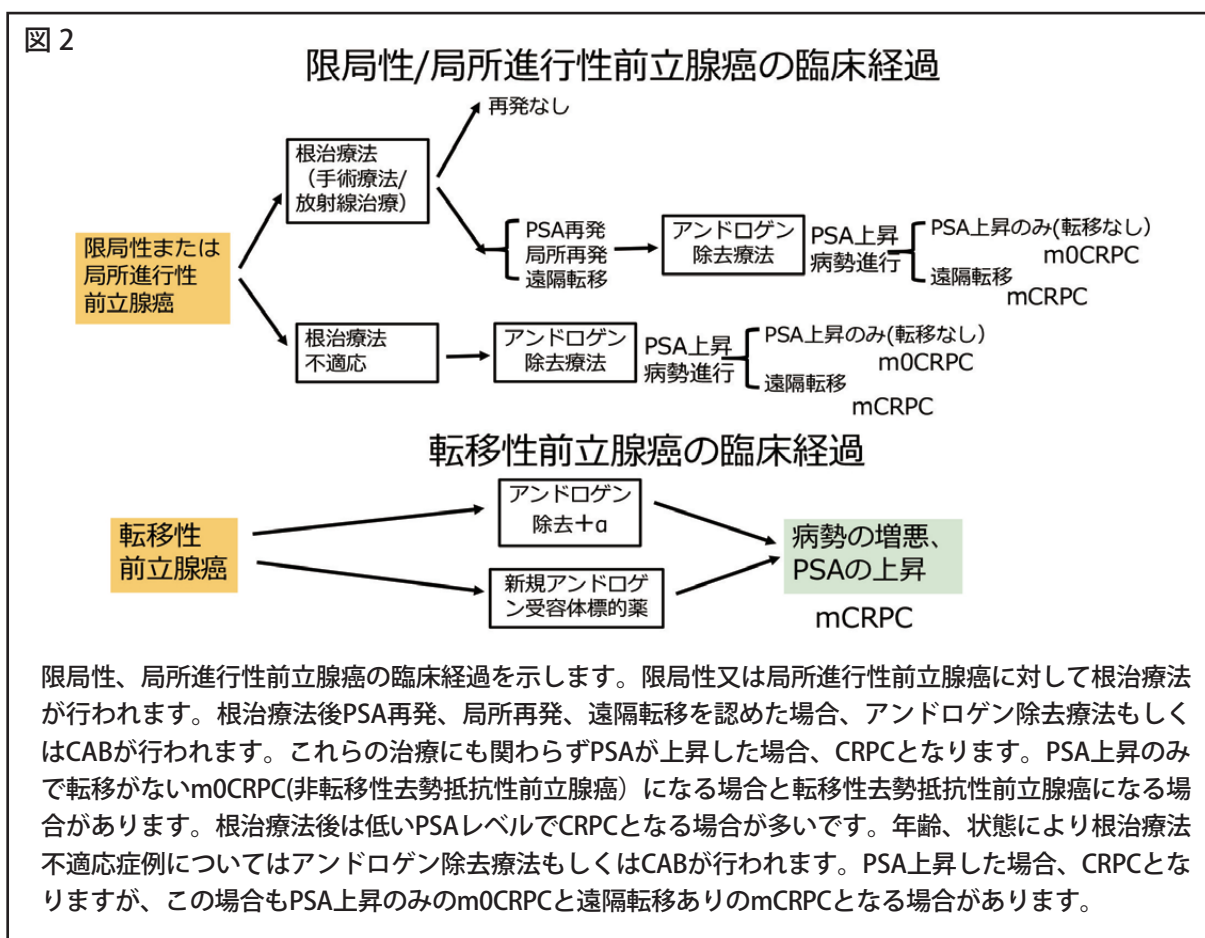
図 1

CRPCに対する治療薬 (我が国で保険適応となっている薬剤)

種類	作用	薬剤名
新規アンドロゲン受容体標的薬	抗アンドロゲン剤	3剤
	CYP17阻害剤	1剤
抗がん剤	タキサン系	2剤
	PARP阻害剤	1剤
放射線	α線内用薬	1剤

我が国で保険適応となっているCRPCに対する治療薬を示します。新規ホルモン治療薬として、抗アンドロゲン剤として3剤あります。CYP17阻害剤として1剤あります。抗がん剤として2剤、またBRCA遺伝子変異がある場合、PARP阻害剤の投与が可能です。骨転移のみの場合は放射線医療品が使用されます。CRPCに対する治療は第一に新規ホルモン治療薬が通常選択されます。

我が国で保険適応となっているCRPCに対する治療薬は新規アンドロゲン受容体標的薬が4剤あります。抗がん剤として2剤、またBRCA遺伝子変異陽性の場合、PARP阻害剤の投与が可能です。骨転移のみの場合は放射線医療品が使用されます。CRPCに対する治療は第一選択として、新規アンドロゲン受容体標的薬が選択されます (図2)。



リアルワールドデータ (実際の臨床行為から抽出したデータ、研究用データではありません) で見るとmCRPCの生存期間はドイツ、アメリカ、スウェーデンのデータでは5年生存率は4-17%であり、極めて予後不良です。

m0CRPCが予後の悪いmCRPCへと進展までの期間は従来のアンドロゲン除去療法単独では1年～1年半でmCRPCに進展します。しかしながら、新規アンドロゲン受容体標的薬を併用することによりmCRPCに進展するまでの期間は3年～3年半まで延長します。このため、m0CRPCに対する治療に対する第一選択は通常、新規アンドロゲン受容体標的薬が選択されます。m0CRPCの全生存率についてもm0CRPCの時点で新規アンドロゲン受容体標的薬を投与する場合はmCRPCに進展してから新規アンドロゲン受容体標的薬を投与する場合と比較して生命予後が約1年延長することが報告されています。

mCRPCに対する治療では新規アンドロゲン受容体標的薬が未使用の場合は同剤を使用します。新規アンドロゲン受容体標的薬に対して治療抵抗性になれば抗がん剤であるタキサン系抗がん剤の投与を考慮するか、骨転移のみであれば放射線医療品の投与を考慮します。また個別化医療と

してこのタイミングでがん遺伝子検査を行います。DNA修復遺伝子であるBRCA遺伝子変異陽性であればPARP阻害剤の投与を考慮します。

新規アンドロゲン受容体標的薬使用後のmCRPCではタキサン系抗がん剤投与により生命予後改善効果が期待できます。しかしながら、効果が少ない場合、副作用が出現した場合などタキサン系抗がん剤投与が継続できないことがあります。1次抗がん剤治療後の逐次療法は新規アンドロゲン受容体標的薬より二次抗がん剤治療の方が無増悪生存率、全生存率が高くなると報告されています。しかしながらmCRPC診断後全生存期間は35カ月と報告されています。今後、予後改善につながる新たな治療が必要と考えます。

前立腺がんにおけるDNA修復遺伝子であるBRCA遺伝子に異常が生じると正常なDNA修復ができず、がん化します。mCRPCにおけるBRCA遺伝子変異の頻度は10-18%程度です。BRCA遺伝子変異陽性であればPARP阻害剤を投与すればDNAが修復されず、細胞死に至ります。BRCA遺伝子変異があるmCRPCは変異が無いmCRPCと比較して予後不良です。しかしながら、BRCA遺伝子変異陽性mCRPCに対するPARP阻害剤は新規アンドロゲン受容体標的薬よりがん特異的生存期間が長くなると報告されています。

このように現在、CRPC治療は様々なoptionがあり、多様化しています。

役員一覧

大阪市立大学 大学院医学研究科 名誉教授
生長会府中病院 腎・血液浄化研究センター センター長
名誉理事 **仲谷 達也**

関西医科大学 名誉教授
関西医科大学附属枚方病院 病院長
名誉理事 **松田 公志**

京都大学 医学研究科 名誉教授
大津赤十字病院 院長
名誉理事 **小川 修**

近畿大学 医学部 泌尿器科学教室 主任教授
代表理事 **植村 天受**

神戸大学 大学院医学研究科
腎泌尿器科学分野 教授
理事 **藤澤 正人**

大阪大学 大学院医学系研究科
器官制御外科学（泌尿器科）教授
理事 **野々村 祝夫**

大阪医科薬科大学 医学部泌尿生殖・発達医学講座
泌尿器科学教室 主任教授
理事 **東 治人**

和歌山県立医科大学 泌尿器科 教授
理事 **原 勲**

滋賀医科大学 泌尿器科学講座 教授
市立大津市民病院 理事長
理事 **河内 明宏**

奈良県立医科大学 泌尿器科学教室 教授
理事 **藤本 清秀**

兵庫医科大学 泌尿器科学教室 教授
理事 **山本 新吾**

大阪市立大学 大学院医学研究科 泌尿器病態学 教授
理事 **内田 潤次**

関西医科大学 腎泌尿器外科学講座 教授
理事 **木下 秀文**

京都大学 医学研究科 泌尿器科学教室 教授
理事 **小林 恭**

近畿大学 医学部 泌尿器科学教室 准教授
評議員 **野澤 昌弘**

大阪市立大学 大学院医学研究科泌尿器病態学 講師
評議員 **鞍作 克之**

大阪医科薬科大学 医学部泌尿生殖・発達医学講座
泌尿器科学教室 准教授
評議員 **稲元 輝生**

大阪大学 大学院医学系研究科泌尿器科 准教授
評議員 **福原 慎一郎**

和歌山県立医科大学 泌尿器科 准教授
評議員 **柑本 康夫**

近畿大学 医学部 泌尿器科学教室 臨床教授
評議員 **吉村 一宏**

京都府立医科大学 泌尿器科学教室 准教授
評議員 **本郷 文弥**

滋賀医科大学 泌尿器科学講座 講師
評議員 **影山 進**

奈良県立医科大学 泌尿器科学教室 教授
評議員 **田中 宣道**

京都大学 医学研究科 泌尿器科学教室 准教授
評議員 **齋藤 亮一**

兵庫医科大学 泌尿器科学教室 准教授
評議員 **兼松 明弘**

神戸大学 大学院医学研究科 腎泌尿器科学分野
泌尿器科先端医療開発学部門 特命准教授
評議員 **古川 順也**

関西医科大学 腎泌尿器外科学講座 病院准教授
評議員 **矢西 正明**

大阪国際がんセンター 泌尿器科 主任部長
監事 **西村 和郎**

京都府立医科大学 泌尿器科学教室 教授
監事 **浮村 理**

運営事務局 一般財団法人 大阪腎泌尿器疾患研究財団

〒589-0023 大阪府大阪狭山市大野台一丁目 31 番 33 号 ゼトラホーム 503 号室

TEL:070-5436-0984 FAX:072-366-0552 E-mail:urology@ourf.or.jp

ホームページ <http://ourf.or.jp/>