



第10回市民公開講座 講演録

やさしく解説します 「排尿の悩み」と「泌尿器がん」

2023年11月25日(土) 13:00~17:05 (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:ホテルメルパルク大阪+WEB開催

申込締切:2023年11月8日(水)

※注意:通話・通信料はご自身の負担となります。
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、MSD株式会社、小野薬品工業株式会社、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、プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社
広 告 協 賛: アストラゼネカ株式会社、エーザイ株式会社、鳥居薬品株式会社、バイエル薬品株式会社、ファイザー株式会社、フェリング・ファーマ株式会社

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 やさしく解説しますー泌尿器がん①(尿路上皮がん)

- 尿路上皮がんの病態と診断 小林 恭 先生 (京都大学)
- 限局性尿路上皮がんの治療 原 勲 先生 (和歌山県立医科大学)
- 進行性尿路上皮がんの治療 藤本 清秀 先生 (奈良県立医科大学)

〈休憩10分〉

14:05~
第2部 やさしく解説しますー排尿の悩み

- 男性における排尿障害 野々村 祝夫 先生 (大阪大学)
- 女性における排尿障害 東 治人 先生 (大阪医科薬科大学)
- 夜間頻尿と過活動膀胱 河内 明宏 先生 (大津市民病院)

〈休憩10分〉

15:00~
第3部 やさしく解説しますー泌尿器がん②(腎臓がん)

- 腎がんの病態と診断 西村 和郎 先生 (大阪国際がんセンター)
- 限局性腎がんの治療 浮村 理 先生 (京都府立医科大学)
- 進行性腎がんの治療 内田 潤次 先生 (大阪公立大学)

共催:MSD株式会社
〈休憩10分〉

16:10~
第4部 やさしく解説しますー泌尿器がん③(前立腺がん)

- 前立腺がんの病態と診断 山本 新吾 先生 (兵庫医科大学)
- 限局性前立腺がんの治療 木下 秀文 先生 (関西医科大学)
- 進行性前立腺がんの治療 寺川 智章 先生 (神戸大学)

16:55~
閉会の挨拶 植村 天受 先生 (近畿大学)

※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。
お申し込み時、どちらで参加予定かをご選択ください。申込締切:2023年11月8日(水)

3つの方法でお申し込みいただけます

▶ 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し込みの方は、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

お申し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月中旬頃発送予定)

ホテルメルパルク大阪
〒532-0003 大阪市淀川区宮原4-2-1
TEL:06-6350-2111
■JR 新大阪駅北口→(徒歩約5分)
■大阪メトロ御堂筋線 新大阪駅4番出口→(徒歩約4分)



②オンラインセミナー(WEB)にてご参加の方

お申し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月中旬頃発送予定)
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、保証はできかねます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。

第1部 優しく解説します—泌尿器がん①（尿路上皮がん）

- 尿路上皮がんの病態と診断

小林 恭先生（京都大学）

- 限局性尿路上皮がんの治療

原 勲先生（和歌山県立医科大学）

- 進行性尿路上皮がんの治療

藤本 清秀先生（奈良県立医科大学）

尿路上皮がんの病態と診断

京都大学泌尿器科
小林 恭

「尿路上皮がん」は文字通り、尿路上皮から発生したがんです。では「尿路上皮」はどこにあるかというと、腎臓で作られた尿が流れて体外に排出されるまでの通り道（尿路）のほぼ全長にわたって存在しています。つまり、腎盂・腎杯、尿管、膀胱、尿道の途中までの内腔側（尿に触れる側）は全て尿路上皮で覆われています。このうち、腎盂・腎杯、尿管までを「上部尿路」、膀胱、尿道を「下部尿路」と区別して呼ぶこともあります。尿路上皮の下には血管等が走る粗な結合織の層（粘膜下層）、その下には筋肉の層（筋層）があります。

尿路上皮がんが発見される契機として一番多い症状は血尿です。肉眼ではわからない微量の出血が健診等での検尿で指摘されたり、目に見える血尿（肉眼的血尿）が出たりします。血尿の原因には他にも感染症や結石などがあるので、血尿＝尿路上皮がんというわけではありませんが、血尿を指摘あるいは自覚した場合には、がん以外の病気も含めて泌尿器科で精密検査を受けることをお勧めします。それ以外にも膀胱炎のような排尿時の痛みや残尿感・頻尿といった下部尿路刺激症状がしつこく続く場合にも尿路上皮がんの可能性があるので注意が必要です。

尿路上皮がんの初期症状

このような症状が出たら要注意

血尿



排尿時痛

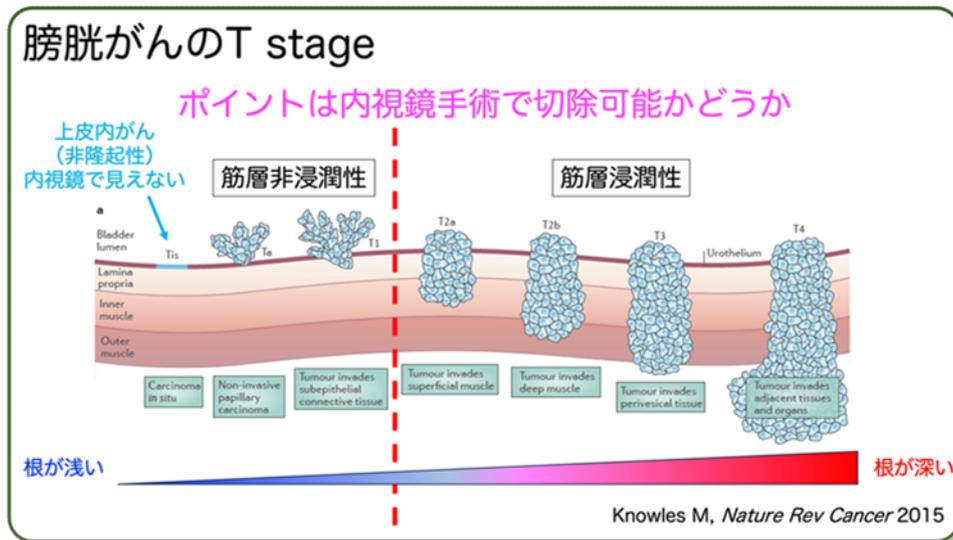


水腎症

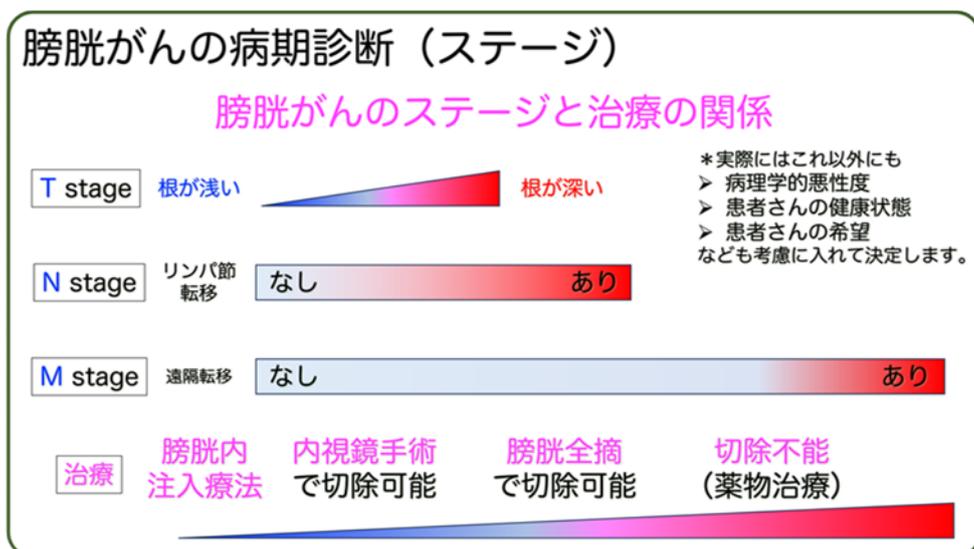


水腎症のエコー画像

尿路上皮がんが疑われた場合には尿に悪性の細胞が混じっていないかどうかの検査（尿細胞診）、CTやMRI等の画像検査、膀胱鏡等の尿路の内視鏡検査を組み合わせながんがないかどうかの診断（存在診断）や、もしがんがある場合どれくらい進行しているのかの診断（病期診断）を行い、治療方針決定の参考にします。残念ながら、尿路上皮がんには前立腺がんにおけるPSAのような血液検査でわかるよい腫瘍マーカーはありません。



最終的には腫瘍の位置や数、顕微鏡（病理検査）による腫瘍の根の深さ（深達度）や悪性度に、患者さん本人の状態を考慮に入れて治療方針が決まりますので、もし膀胱がんと診断されたら、主治医から検査の結果をよく聞いて、治療方針を相談してください。



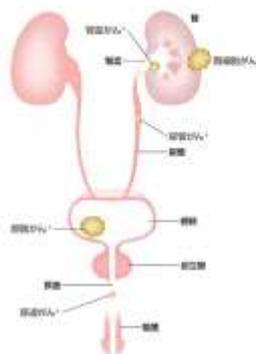
限局性尿路上皮がんの治療

和歌山県立医科大学
原 勲

尿路上皮がんとは

尿路上皮とは生体内で尿と接する粘膜の総称です（図1）。腎臓の中にある腎盂、腎盂から膀胱をつなぐ尿管、膀胱、尿道はすべて尿路上皮を有しており、これら臓器から発生するがんを総称して尿路上皮がんと呼んでいます。中でも腎盂と尿管から発生するがんについては治療法がほぼ一緒であるため一括して腎盂尿管がんとして扱い、膀胱から発生する膀胱がんとは別に扱うことが多いです。限局性とは他臓器に転移をきたしていない状態です。腎盂尿管がんと膀胱がんでは治療が異なりますが、共通の上皮（尿路上皮）から発生するため同時あるいは時を経て発症することがあります。手術に関しては腎盂尿管がんと膀胱がんでは異なった術式になりますが、薬物療法では同じ薬剤を用います。

尿路上皮がんとは？



- 上部尿路上皮がん：上部尿路（腎盂、尿管）から発生したがん
- 下部尿路上皮がん：下部尿路（膀胱、尿道）から発生したがん
- 共通の上皮（尿路上皮）から発生するため異時性、同時性に発生することが多く、薬物療法では同じ薬剤を用いる。

限局性腎盂尿管がんの治療

腎臓は左右1対ずつ存在しますので、片側腎・尿管に限局したがんに関しては手術で片側の腎と尿管を一塊にして摘出する腎尿管全摘除術が選択されます。腎盂に限局するがんの場合でも同側の尿管は膀胱まで全長にわたって摘出することが重要です。もし尿管を摘出しないで体内に残してしまうとそこからがんが発生する可能性があるためです。昔は開腹で手術を行なっていましたが、尿管を全長にわたって摘出するため切開創が大きくなるのが欠点でした。最近では侵襲を少なくする観点から腹腔鏡や腹腔鏡用のロボットを用いる手術が主流になってきています。腎臓が1個しかない場合には血液透析を避けるためがんの悪性度が高くない場合には、腎を温存して局所でがんを治療する場合があります。

膀胱がんの治療

膀胱がんの全体的な治療方針を図2に示します。膀胱がんで治療の主体となるのは経尿道的膀胱腫瘍切除術です。尿道から切除鏡を挿入して腫瘍を削り取ります。腫瘍の最深部が筋層まで達していない場合（筋層非浸潤性膀胱がん）ではこの治療により完全にがんを切除することが可能です。ただし膀胱がんは半数以上の患者さんが再発すると言われているため手術後も定期的に膀胱鏡を行い再発の有無を確認することが重要です。再発した場合でも経尿道的膀胱腫瘍切除術で再度治療することが可能です。再発予防を目的に術後膀胱内に抗がん剤を注入する時もあります。さらに将来的に浸潤がんに移行しやすいタイプのがん（T1 high grade、上皮内がん）に対してはより強力な治療としてBCG（牛型結核菌）を膀胱内に注入する方法が広く用いられています。一方、腫瘍が筋層まで達しているような場合（筋層浸潤性膀胱がん）では経尿道的な切除術だけでは診断にとどまってしまう。筋層非浸潤性膀胱がんでは転移をきたすことはほとんどありませんが、筋層浸潤性膀胱がんでは転移を起こしている可能性もあるため、まずは転移の有無を調べます。転移がなかった場合には根治性を重視し膀胱をすべて摘除するような膀胱全摘除術が標準治療として実施されます。施設によっては放射線と抗がん剤で浸潤性膀胱がんを治療し膀胱を温存するような試みも行われています。また転移が見つかった場合には転移巣も含めた治療が必要なため全身的な治療（抗がん剤などの薬物治療）が行われます。

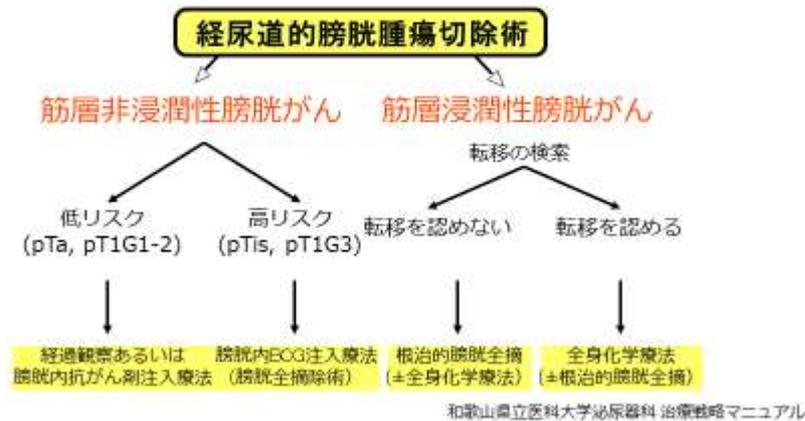
膀胱全摘除術は精囊、前立腺、膀胱、場合により尿道を一塊にして摘出する手術で泌尿器科が行う手術の中でも最も大きな手術の一つです。治療成績を向上させるため膀胱全摘除術の前にあらかじめ抗がん剤による治療を行い、がんが縮小あるいはダメージを受けた状態で手術を行う方が良いとされています。膀胱全摘除術を行う際には通常、リンパ節郭清術と尿路変向術を同時に行います。また腎盂尿管がんに対する手術と同様、膀胱全摘除術もかつては開腹による手術が行われていましたが、最近では腹腔鏡手術やロボット支援手術が行われるようになってきており、開腹手術と比較すると切開創が小さく出血量が有意に少ないことが明らかにされています。

膀胱を取ってしまうと尿を体の外に排泄するための新たな仕組みを作る必要がありますこれを尿路変向術と呼んでいます。尿路変向術にはいくつかの種類があります(図3)。一番簡単な尿路変向術は尿管をそのまま皮膚に出してくるやり方で、腹壁に集尿袋を装着します。ただし尿管の直径は太くない(鉛筆の太さほど)ため皮膚に出した部位で狭くなりやすく、尿の流れが悪くなり腎臓が腫れてきたり(水腎症)、腎盂腎炎を起こしやすくなります。これを防ぐため尿管に細い管を留置したりすることもあります。定期的な交換する必要があります。現在もっともよく用いられている尿路変向術は回腸導管術と呼ばれるもので腸管の一部を採取し、ここに尿管を吻合し腸管の端を腹壁に縫合します。こうすることにより尿はスムーズに排泄されることになり尿管皮膚瘻に比べ水腎症や腎盂腎炎を起こすことが少なくなります。さらに最近では腸管を球形に縫い合わせるにより新たに膀胱を作成しここに尿管と尿道を吻合することにより術後も自分で排尿可能となる自排尿型代用膀胱形成術(新膀胱造設術)も行われています。図の中にある自己導尿型代用膀胱形成術は最近ではほとんど行われていません。

前述したように、膀胱がんで転移を認めるような場合は転移巣も含めた治療が必要なため薬物による治療が主体になります。また腎盂尿管がんでも転移を有する場合にはほぼ同様の薬物が用いられます。抗がん剤としては白金製剤とピリミジン拮抗薬の2種類の薬剤を併用する治療法(GC療法)が行われることが多いです。抗がん剤による治療では一時的に病巣は縮小するものの完治することは難しいとされてきました。

また抗がん剤が無効であった場合にはかつては2次治療として有効な治療はありませんでした。最近では抗がん剤が無効であった場合でも、がんに対する免疫力を高める免疫チェックポイント阻害薬や、抗体に抗がん剤を結合させた薬が有用であることが明らかにされています。これらの薬の登場により転移性膀胱がんの予後はかなり改善されたと言えますが、まだ十分に満足できる状態ではなくさらなる進歩が期待されます。

膀胱がんの治療方針



各尿路変向術の特徴

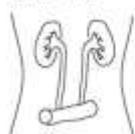
1. 失禁型尿路変向術

(1) 尿管皮膚瘻



尿管を皮膚瘻に固定し、瘻管は簡便だが、狭窄をきたしやすい。

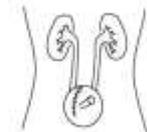
(2) 回腸導管



回腸を導管として用いる。狭窄が少なくて、尿管の蠕動運動により尿はスムーズに体外へ導出される。

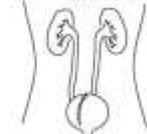
2. 尿禁制型尿路変向術

(1) 自己導尿型代用膀胱



尿管を用いて蓄尿するパウチを作成。自己導尿が必要。

(2) 自捨尿型代用膀胱



尿管を用いて新しく膀胱を作成。尿道と吻合することにより前後自尿が可能。

(説明: 原 和歌山県立医科大学)

進行性尿路上皮がんの治療

奈良県立医科大学
藤本 清秀

はじめに

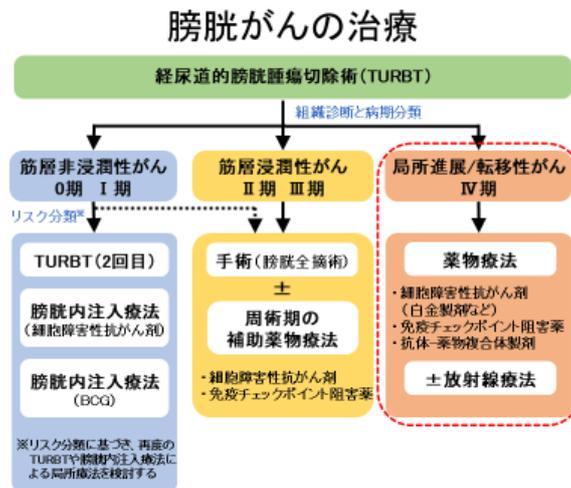
尿路は腎の腎盂・腎杯、尿管、膀胱、尿道からなり、腎盂・腎杯と尿管を上部尿路、膀胱と尿道を下部尿路と呼んでいます。尿路に発生するがんの多くは、尿路の上皮（粘膜）細胞から発生するため病理組織学的には尿路上皮がんと呼びます。尿路上皮がんでは最も多いのは膀胱がん、続いて上部尿路の腎盂がんと尿管がん、そして稀ですが尿道がんがあります。尿路上皮がんでは、膀胱や腎盂・尿管の筋層へのがん細胞の浸潤の有無が、治療選択において重要な指標となります（図1・2）。筋層非浸潤性がん（0期とⅠ期）の生命予後は良好ですが、多発や再発が多いことが特徴です。一方、筋層浸潤性がん（Ⅱ～Ⅳ期）は局所での周辺臓器（組織）への進展や、他臓器あるいはリンパ節への転移も起こり易く、生命予後が不良となります。従って、筋層非浸潤性がんと筋層浸潤性がんでは治療方法が大きく異なります（図1・2）。そして筋層浸潤性がんに見られる局所進展や転移を伴う、いわゆる進行性尿路上皮がん（Ⅳ期）の治療は薬物治療が中心となります。

進行性尿路上皮癌の治療概要

局所進展により根治切除不能あるいは転移を認める進行性尿路上皮がんは、まず抗がん剤による化学療法などの薬物治療が中心となります（図1・2）。一方、化学療法だけでは長く十分な効果を得ることは難しく、薬剤耐性が生じ、一定の投与サイクル（回数）を超えると効果が頭打ちとなります。また、消化器症状、骨髄抑制あるいは腎機能障害などの副作用をとらなうため、化学療法による長期の治療継続は困難となります。このように進行性尿路上皮がんは難治性で予後不良とされてきましたが、近年、進行性尿路上皮がんの治療に免疫チェックポイント阻害薬と抗体-

薬物複合体製剤（図3）が導入されたことで、化学療法後の患者さんの予後は少しずつ改善しています。免疫チェックポイント阻害薬は、がん細胞のPD-L1分子と免疫細胞（T細胞）のPD-1分子の結合を阻害することで、抑制されていた免疫細胞の働きを再活性化します。抗体-薬物複合体製剤は、がん細胞表面の特定分子と結合する抗体に抗がん剤を付加した薬剤であり、がん細胞に効率的に取り込まれ、細胞増殖を阻害します。

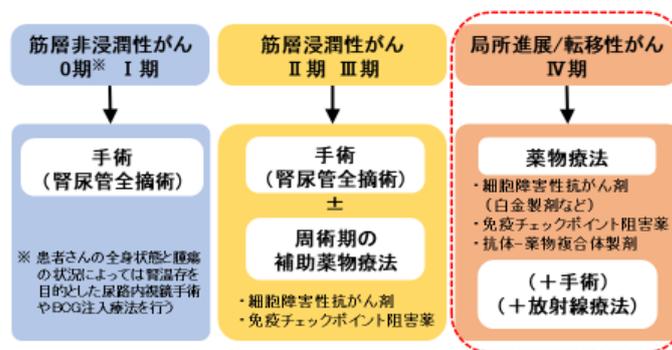
図1



作成：奈良県立医科大学 藤本清秀

図2

腎盂尿管がんの治療



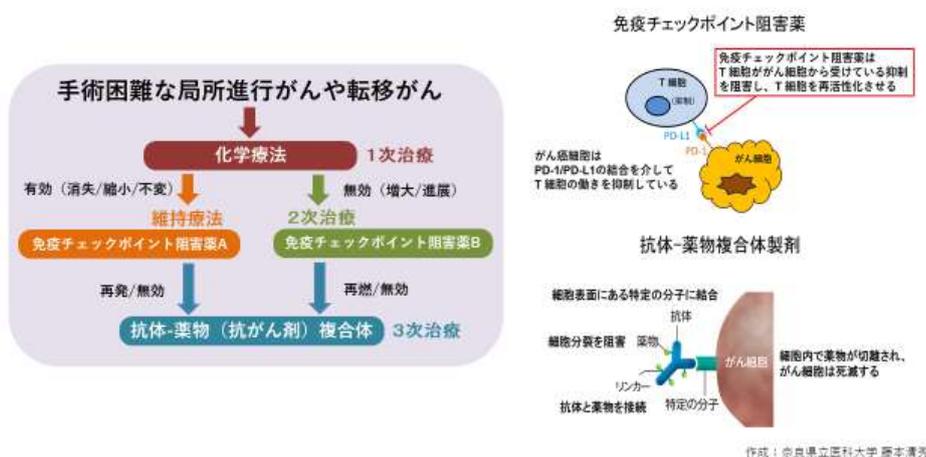
作成：奈良県立医科大学 藤本清秀

免疫チェックポイント阻害薬と抗体-薬物複合体製剤による2次、3次の逐次治療

1次治療である抗がん剤による化学療法が奏効し、腫瘍が消失・縮小したり、大きさや個数が変化せず病勢が安定したりした場合は、化学療法から免疫チェックポイント阻害薬に切り替え、病状の安定を目指す維持療法を行います（図3）。一方、1次治療の化学療法が無効な場合でも、維持療法とは異なる種類の免疫チェックポイント阻害薬による2次治療があります。さらに化学療法と免疫チェックポイント阻害薬の2つの治療が無効/抵抗性となった場合には、3次治療の抗体-薬物複合体製剤があります。

図3

進行性尿路上皮がんの薬物治療のまとめ



薬物治療の副作用と安全性

抗がん剤、免疫チェックポイント阻害薬、あるいは抗体-薬物複合体製剤の副作用は多種多様であり、十分な治療強度を得るためには忍容性を確保するための副作用の管理も重要です。抗がん剤に特有の嘔吐・悪心などの消化器症状や白血球（好中球）減少に対しては、制吐剤や好中球の増殖を刺激する薬剤などの支持療法が確立されており、比較的安全に行うことが可能ですが、重篤な感染症や腎機能障害には常に注意が必要です。

免疫チェックポイント阻害薬では、抑制されていた免疫機能が再活性化するため、過剰な免疫反応による副作用が生じることがあります。頻度の高い副作用としては間質性肺疾患、腸炎/下痢、皮膚障害、神経障害、肝炎/肝機能障害、甲状腺・下垂体・副腎・膵などの内分泌障害、腎機能障害、筋炎/横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、脳・髄膜炎、点滴時の過敏反応などが挙げられます。治療前には、自己免疫性疾患の家族歴/既往歴、間質性肺炎の既往（原則、禁忌）、ウイルスや結核など感染症の既往、ステロイド・抗リウマチ薬などの服薬を確認します。

抗体-薬物複合体の副作用としては、倦怠感、高血糖、発疹などの皮膚障害、手足の知覚障害、味覚障害、視覚障害などがあり、重篤な場合は休薬や中止が必要となります。治療前には、間質性肺疾患、肝機能障害、妊娠や授乳の有無、肥満などを確認します。

放射線などによる緩和的治療

放射線治療に関しては、原発巣あるいは転移巣への照射を検討します。放射線治療単独では十分な治療効果を期待できないため、白金製剤など抗がん剤治療との併用を行います。転移部位によっては十分な線量を照射できず、神経刺激による疼痛や運動機能障害に対する症状緩和が主たる治療目的となります。また、骨転移やリンパ節転移に対しては手術切除や焼灼術による緩和的治療も行います。

おわりに

局所進展や転移を伴う筋層浸潤性尿路上皮がんの進行は早く、一旦進行し始めると予後不良となりますが、抗がん薬、免疫チェックポイント阻害薬、そして抗体-薬物複合体製剤を1次から3次治療まで順次投入することで、進行性尿路上皮がんの予後は大きく改善しています。これらの薬物治療も現在では通院によって行われることが多くなっており、日常生活の質を保ちつつ、治療を継続することで、がん治療の負担を軽減することも必要な視点となっています。

第2部 やさしく解説しますー排尿の悩み

- 男性における排尿障害

野々村 祝夫先生（大阪大学）

- 女性における排尿障害

東 治人先生（大阪医科薬科大学）

- 夜間頻尿と過活動膀胱

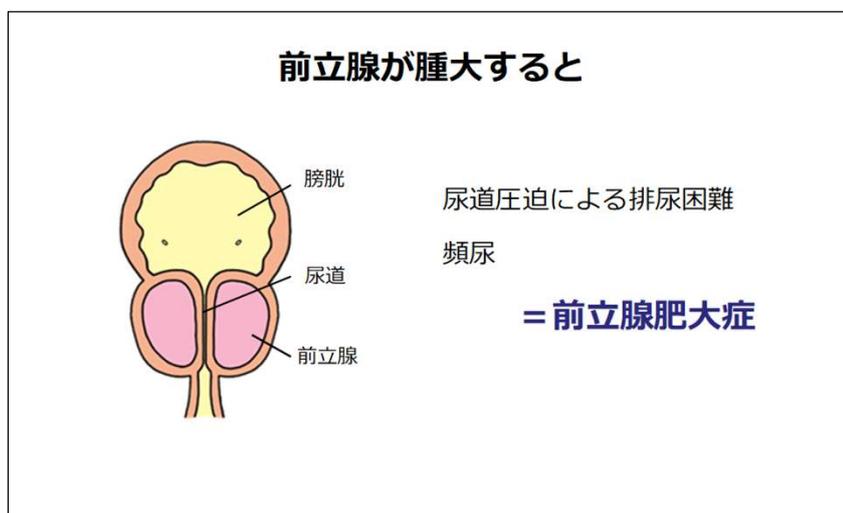
河内 明宏先生（大津市民病院）

男性における排尿障害

大阪大学
野々村 祝夫

1. 排尿困難の原因としての前立腺肥大症 (病態)

男性は加齢とともに尿の勢いが悪くなる。これには前立腺という男性にしかない臓器が影響している。前立腺は膀胱の出口付近で尿道を取り囲んでいる臓器で、加齢とともに前立腺が腫大する病態が前立腺肥大症である。前立腺が腫大すると尿道を圧迫し、尿の勢いが悪くなる(図1)。また、排尿困難に伴い残尿が増えて頻尿になる場合もある。さらに、前立腺肥大症のある患者さんには約半数に過活動膀胱といわれる頻尿をきたす病態が存在しているといわれている。



(治療)

前立腺肥大症では、アドレナリン α 1受容体という神経伝達経路を介した前立腺部の尿道における平滑筋収縮が生じるため、排尿困難が生じる。このアドレナリン α 1受容体の阻害薬を用いると、平滑筋が弛緩し排尿

がスムーズになる。前立腺肥大症の患者さんにとって最大の問題である排尿困難はこの治療によって多くの場合改善される。また、前立腺そのものを縮小させる薬剤もある。

（外科的治療）

薬物療法で症状が改善しない場合や尿閉をきたすような場合には、手術が適応となる。手術療法には、経尿道的前立腺切除術、経尿道的前立腺レーザー核出術、経尿道的水蒸気治療などがある。

2. 夜間頻尿

医学的な定義によると、就眠後1回でも排尿に起きると夜間頻尿となる。様々なアンケートを用いた研究から夜間頻尿の患者さんはとても多く、60歳以上の男性の実に80%が夜間頻尿であることが分かっている。

（夜間頻尿の問題点）

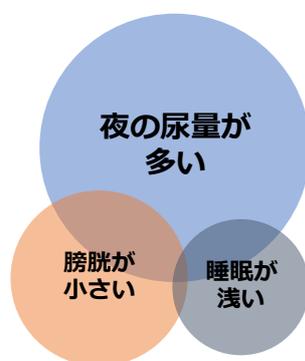
夜間頻尿があると夜中に目が覚めるため睡眠の質が悪化し、集中力の低下やうつ症状をきたすこともある。また、夜間に起きることで転倒して骨折やけがをきたすことがある。生活の質が低下し、寿命も短くなると報告されている。

（夜間頻尿の分類）

夜間頻尿には大きく分けて①「夜の尿量が多い」（夜間多尿）、②「膀胱が小さい」、③「睡眠が浅い」の3つのタイプがある（図2）。①の夜間多尿タイプは夜間頻尿の中で最も多く、全体の約60-80%を占める。その原因としては過剰な水分摂取、心不全や腎不全、糖尿病などが挙げられるが、多くは不明である。②の膀胱の容量が小さいタイプは、脳梗塞後やパーキンソン病などの神経疾患などにみられる。また、前立腺肥大症による場合もある。しかし、そのほとんどは原因不明である。夜間頻尿で3番目に多いのは③の睡眠が浅いタイプです。若年者と高齢者の睡眠の深さを比較すると、図3に示すように、若者は睡眠中、睡眠の深さが全体的に深く、深くなったり浅くなったりする頻度は少ない。一方、高齢者では睡眠の深さが全体的に浅く、睡眠が浅くなったところで目が覚めている（中途覚醒）。そして、夜間に目がさめるとトイレに行きたくなる。

図2

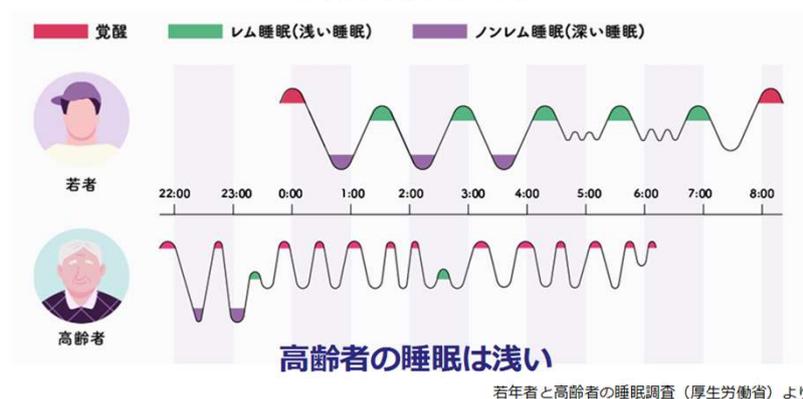
夜間頻尿の3つのタイプ



Klingler et al, NeuroUrol Urodyn, 2009

図3

睡眠が浅いタイプ



若年者と高齢者の睡眠調査 (厚生労働省) より

(夜間頻尿の治療)

もっとも多い「夜の尿量が多い」タイプの夜間頻尿の場合、水分や塩分の摂取量を減らしたり、運動をしたりすることで症状の改善が期待できる。高齢者の中には水分摂取量を多くすることで「血液がサラサラになる」と思い込んでいる人がいる。1日の水分摂取量は1-1.5リットルでよく、2リットル飲んだからといって血液がサラサラになることはない。夜間頻尿の患者さんの中には明らかに水分摂取量の多すぎる人がいるのは事実である。また、塩分の取りすぎも夜間多尿をきたすことが分かっており、摂取塩分量を減らすことも夜間頻尿の改善につながる。夜間頻尿のある人は1日の塩分摂取量を6グラム以下にすると良いとされている。また、脳下垂体から分泌される抗利尿ホルモンが製剤化されているが、

これも夜間多尿には有効である。子供のおねしょの治療に使われる薬であるが、成人では保険診療上男性にのみ使用できる。ただ、浮腫や低ナトリウム血症などの副作用があるため、心臓や腎臓が悪い方には使用できない。

次に、膀胱容量が小さいタイプの夜間頻尿の治療について述べる。前述のとおり、原因の多くは不明であるが、神経疾患や前立腺肥大症が原因とされている。膀胱の知覚神経が過敏になっているいわゆる過活動膀胱はこのタイプに相当する。この場合には、膀胱の過収縮を抑制する抗コリン薬や $\beta 3$ 作動薬が有効である。前者には便秘や口渇といった副作用がみられることがある。 $\beta 3$ 作動薬は不整脈のある患者さんには使いにくいことがある。また、いずれの薬も尿閉を来たしてしまうことがあるので、排尿障害のある患者さんには使いにくい。

最後に、睡眠障害に伴う夜間頻尿であるが、睡眠薬の使用は勧められず、むしろ夕方の軽度の運動や入浴、あるいは晩酌を控えることなどの行動療法が推奨されている。これらを生活習慣として実践することが大切と考える。

女性における排尿障害

大阪医科薬科大学
東 治人

おしっこが近い！！我慢できなくて漏れてしまう！！こんな症状が思い当たる方、いらっしゃいませんか？50歳を過ぎるとこのような症状が少なからず起こってきますが、これらの症状は女性では過活動膀胱という病態が原因となることが多く、最近ではこれらの治療法も日々進歩しています。昨年の市民公開講座では、女性におけるおしっこの悩みで最も多い症状、“頻尿”について、特に過活動膀胱と夜間頻尿をテーマとして、その原因と治療についてお話しさせていただきました。

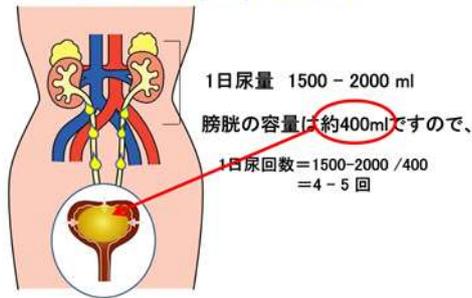
排尿の悩みで最も多いのは何といても頻尿です。頻尿は男性では前立腺肥大症などに起因することが多い一方、女性では、過活動膀胱、すなわち、膀胱におしっこが溜まっていないにも関わらず尿意をもよおす病態、を呈することが多く、40歳以上の10人に1人がこの症状に悩まされていると言われていています。過活動膀胱が増悪すると、一旦したくなると我慢できずに漏れてしまう“切迫性尿失禁”という厄介な病態となり大きな悩みの一つになりかねません。昨年講演をお聞き頂いた方、あるいは、ご都合がつかずお聞き頂けなかった方も、せっかくの機会なので、“女性における排尿の悩み”について私が講演でお話しした内容をまとめましたので是非ご一読下さい。

【頻尿の原因】

1、“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（ $400-300 = 100$ ml）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）

正常な排尿では！



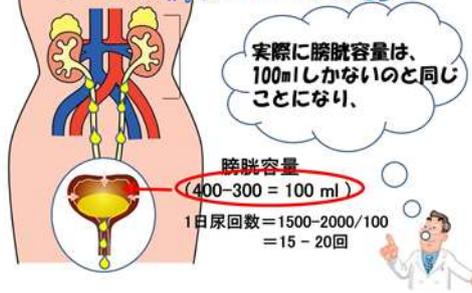
(図1) 正常な排尿

しかし、残尿が300mlあったら？



(図2)

しかし、残尿が300mlあったら？



(図3)

診断はエコーで簡単にできます。まずおしっこをして頂いてその後お腹にエコーをあてて残尿の有無を診断します。このタイプの頻尿は膀胱を収縮させる力の減弱によっておこり、その原因には糖尿病、脳梗塞や脳出血などの脳血管障害、自律神経障害、脊髄障害などの神経疾患など、全身性の基礎疾患に起因することが多くこのような症状が出た時には適切な診療科に受診して診療して頂くことが重要です。治療は上記のような基礎疾患の治療に加えて、膀胱にカテーテルを挿入して残尿を消失させ、抗コリンエステラーゼ阻害薬という、膀胱収縮力を強める薬剤を服用することで改善します。

2、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排尿障害改善薬のPDE5阻害剤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。

夜間頻尿と過活動膀胱

市立大津市民病院
河内明宏

超高齢社会の中、尿の症状を訴える人は増加しています。その中で夜間頻尿とは夜間に排尿のために1回以上起きなければならないという訴えで、尿に関する症状のうち最も多く、40歳以上の男性の72%、女性の67%が訴えると報告されています（図1）。また尿に関する症状のうち生活の質に最も影響を及ぼす症状の一つです。臨床的には2回以上が問題となり、寝不足はもとより転倒による骨折のリスクがこの症状によって高くなると報告されています。また3回以上の夜間頻尿を有する高齢者は2回以下の高齢者に比べ、生存率が有意に低いとの報告もあります。

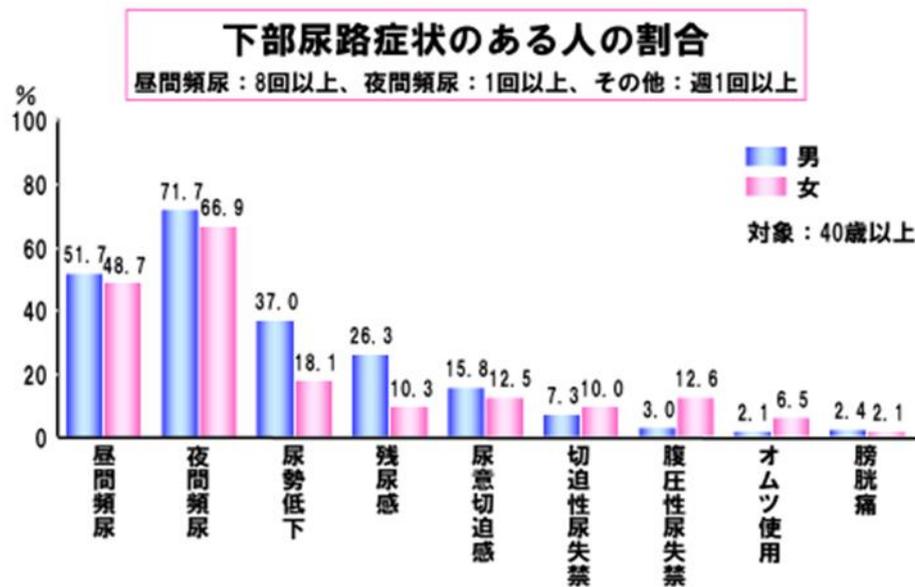


図1 下部尿路症状の種類と頻度

(本間之夫 他：日本排尿機能学会誌14:266, 2003より)

夜間頻尿の原因は尿の量が多くなる多尿、膀胱に溜める尿の量が少なくなる膀胱蓄尿障害、睡眠障害の3つが主なものと考えられ、これらが重なり合っている場合もあります（図2）。診断としては排尿の時間と量などを24時間記録する排尿日誌が最も重要です（図3）。多尿はこの排尿日誌により診断されます。多尿は1日の尿量が多い状態ですが、夜間の尿量のみが多い夜間多尿という状態もあります（表）。多尿の定義は1日の尿量が40ml/kgを超える場合とされ、50kgの体重の人なら2000mlを超えると多尿になります。また睡眠中の尿量が多い夜間多尿は、高齢者の場合は1日の尿量の1/3を超える量が睡眠中に出る場合を言います。膀胱蓄尿障害は通常は昼間の症状も伴います。1日の排尿回数が8回以上は異常と考えられ頻尿と呼びますが、これも排尿日誌で判断できます。夜間頻尿とともに昼間の頻尿がある場合は過活動膀胱や前立腺肥大症などの泌尿器科的疾患の可能性があるので、専門的な検査が必要となります。睡眠障害に関しても不眠症のみでなく睡眠時無呼吸症候群など隠れた疾患がある可能性もあり、専門医の診断が必要です。治療に関してはそれぞれの原因に対する治療となり、多尿、夜間多尿において水分摂取が多すぎる場合には生活指導のみで改善することもあります。また、多尿、夜間多尿の原因疾患として心不全、腎疾患、肝疾患なども考えられ、思わぬ重症疾患が発見されることがあります。また、過活動膀胱や前立腺肥大症などは投薬で改善する可能性があります。たかが夜中にトイレに起きるだけと考えずに一度専門医を受診されることをお勧めします。

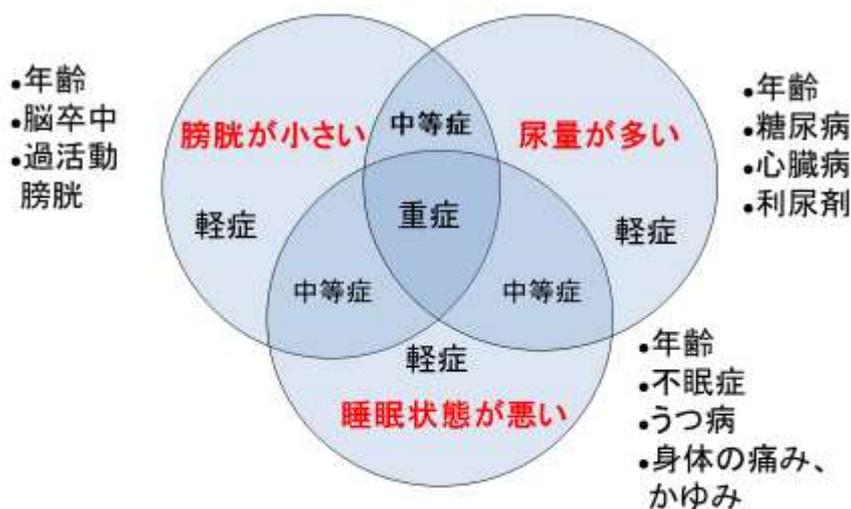


図2 夜間頻尿の原因

-排尿日誌-

時刻	排尿量(ml)	尿漏れ	飲み物の量	メモ
7:30	150		200	起床
9:40	130		150	排便
13:00	80		300	
16:30	140		100	
20:00	200		500	
21:30	120			就寝
0:40	140			
2:00	190			
3:30	110		50	
5:30	100			
翌日				
6:50	150			起床

図3 排尿日誌の記載例。24時間の排尿や飲み物について、その量と時間を記入します。

表 多尿・夜間多尿の定義と原因

- 多尿の定義: **1日尿量40ml/kgを超える**
 例: 50kgの人2000ml、60kgの人2400mlを超える
- 夜間多尿(睡眠時)の定義:
夜間尿量/1日尿量 高齢者0.33を超える
 若年者0.20を超える
- | | |
|--|--|
| <p>多尿の主な原因</p> <ul style="list-style-type: none"> ・水分過剰摂取 ・薬剤性:利尿薬など ・尿崩症、糖尿病など | <p>夜間多尿の主な原因</p> <ul style="list-style-type: none"> ・水分過剰摂取 ・薬剤性:利尿薬など ・アルコール、カフェイン摂取 ・年齢 ・うっ血性心不全 ・下肢浮腫 ・高血圧 |
|--|--|

第3部 やさしく解説しますー泌尿器がん②（腎臓がん）

- 腎がんの病態と診断

西村 和郎先生（大阪国際がんセンター）

- 限局性腎がんの治療

浮村 理先生（京都府立医科大学）

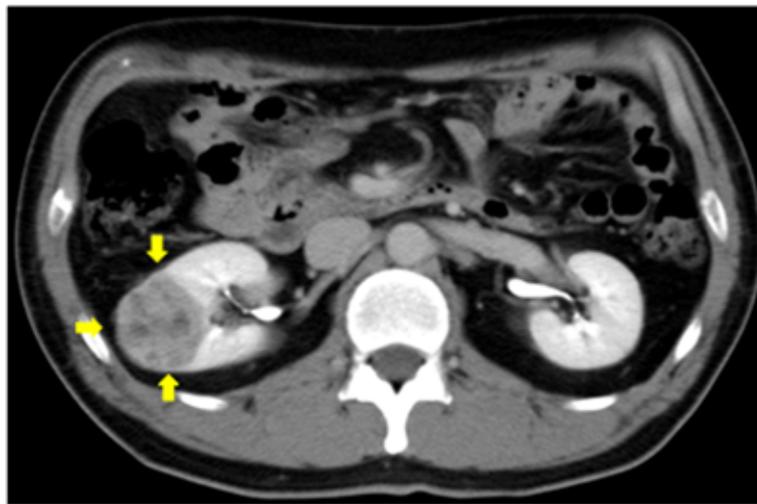
- 進行性腎がんの治療

内田 潤次先生（大阪公立大学）

2019年の統計では、日本人における男性の約2万人、女性の約1万人が腎がんと診断されています。また、50-60歳代から加齢とともに増加する傾向があります。

腎がんの初期症状は無く、進行してから血尿、腹部腫瘤の触知、腰痛、腹痛、発熱などが出現します。このように症状が出現してから見つかった腎がんでは、既に転移しているケースが多いです。従って、無症状であっても人間ドックなど健診を受けておくことが、腎がんの早期発見に重要です。最近、超音波検査やCT検査で偶然腎がんが見つかるケースが増えてきました。このように、無症状で見つかった腎がんは予後（病気の経過の見通し）が良好とされています。

腎がんの診断に有用な検査は造影剤を使用したCT検査(図2)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(顕微鏡で観察し、細胞の形や並び方などからがんの有無や種類を判定する)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。



大阪国際がんセンター

図2 右腎に発生した腎がん 造影CT画像

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。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。腎がんは血液の流れに沿って転移（血行性転移）することが多く、最も転移しやすい臓器は肺です。しかし、それ以外に骨、肝臓など様々な臓器に転移することもあります。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（腎部分切除や腎摘除）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、長期にわたって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、薬物治療を先に行うことが多いです。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も検討します。

腎がんは病理診断によって、がんの組織型（がん細胞の形や並び方の違いによって分類）を決定します。これは組織型によって、病状や予後が異なるためです。腎がんの組織型は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10%未満の頻度です。一方、腎がんの中には、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適切な治療法を検討していくことが重要です。

限局性腎がんの治療

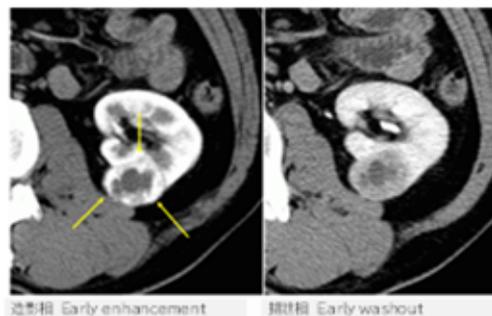
京都府立医科大学
浮村 理

腎臓はお腹の中の背中側に肋骨下端ぐらいの高さで左右1個ずつあります。大きさは握りこぶしよりもやや大きいぐらいです。腎実質という血液をろ過する部分と腎盂、腎杯という尿が流れる部分に分かれます。腎がんは、その腎実質から発生しますが、発生の原因として、喫煙、肥満、高血圧が危険因子と考えられています。その発生頻度は近年増加傾向にあり、男性は女性の約2倍です。

腎がんは初期の段階では自覚症状が無く、進行すると血尿や腹痛などの症状が出ます。最近では、人間ドックなどを契機に超音波検査・CT・MRIなどの腹部の画像検査で偶然発見される機会が増えてきました。

このように無症状で腎がんが発見された場合は、一般的に治療成績が良好であることが報告されています。一方、肉眼的血尿や痛みや腹部腫瘍の触知などの臨床症状が出てから腎がんと診断された場合は、がんが腎臓の周りの臓器に浸潤していたり、腎臓から離れた部位に転移している可能性が高くなります。

腎がんになったら、根治的治療を、どう選ぶか？



腎がんの診断に最も有用な検査は造影剤を用いたCT画像です。これによって、がんの大きさ、周囲への浸潤の有無、転移の有無を調べます。転移部位として最も頻度の高い臓器は肺ですが、その他、肝臓、骨、リンパ節など様々な臓器に転移する可能性があります。多くは、造影のあるCT画像検査で、悪性か良性かの鑑別がつくことが多い一方、画像だけでは診断が困難な場合、皮膚から針生検という組織を一部採取してくる方法で、調べることもあります。

転移の無い腎がんを、腎臓にとどまっているという意味で、限局性腎がんと呼びます。限局性であれば、完治する可能性が大きいとされています。

過去には、片側の腎臓を摘出する根治的腎摘除術が（通常、腎臓は左右2つあるので、）標準術式として位置付けられていたが、超音波・

MRI・CTなどの画像診断技術の向上等により、直径で4 cm以下の小径腎腫瘍が多く発見されるようになり、腎機能を最大限に温存する目的で、腎臓の正常部分を意図的に残す腎部分切除術が施行されることが現在では標準術式になっている。制癌性や腎機能温存、術後QOLや非癌関連死亡率および全生存期間の観点から、現状では標準術式として推奨されています。腎部分切除術は、従来、開放手術あるいは腹腔鏡手術で行われてきましたが、ロボット支援腎部分切除術も、2016年4月に保険収載されています。一方、腫瘍の直径が4 cm以上ある場合は、腫瘍を腎臓とともに摘出することが一般的です。

原発巣に対する腎がんの根治的治療の選択肢

•外科的な手術治療として

- ① 片側の腎臓を全摘する【腎摘除術】
- ② 腎機能温存を目的に健常部を温存する【腎部分切除術】

•経皮的に行う低侵襲治療として

- ③ 【凍結療法】(Cryo)
- ④ 【ラジオ波焼灼術】(RFA)

腎摘除術も近年、腹腔鏡手術が標準的に実施されてきましたが、2022年4月より腎癌に対するロボット支援腹腔鏡下根治的腎摘除術が保険収載されて実施可能施設が増えている。

また、より低侵襲な治療選択肢として、経皮的治療として、CTやMRI画像誘導下に、経皮的に病変へ凍結プローブを穿刺し、癌を零下40度以下に冷却することとその解凍を2回繰り返すことで、癌制御を行う凍結療法(Cryoablation)が、2011年に保険収載され、既に10年以上の経験に基づき上述の外科的摘除に匹敵する良好な治療成績を得ている。経皮的治療は、高齢者など全身麻酔や長時間手術が困難な合併症を有する場合やvon Hippel-Lindau (VHL) 病等の遺伝性疾患における多発性・再発性腎癌等に好んで実施されています。加えて、経皮的ラジオ波焼灼療法

(RFA) は、CTや超音波などの画像を見ながら病変へ電極針を刺し、高周波の電磁波(ラジオ波)を流して高温にして焼灼する治療法で、2022年9月から保険適応となっています。

保険適応のある【低侵襲な経皮的治療】の選択肢

直径約3cm未満の病変に対し、CT・MRI画像誘導下に、経皮的穿刺技術を応用:

- ①【経皮的凍結手術】 ~Cryoablation~
(2011年保険適応)
10年以上の経験で、従来治療と同等の治療成績が明らかに。
- ②【ラジオ波焼灼術】 ~ Radio-Frequency Ablation (RFA) ~
新たに(2022年9月保険適応)

【適応】

- ・ 高齢者などで、持病である合併症で全身麻酔下長時間手術が困難な方
- ・ 手術を希望されない方

腎部分切除や腎摘除術や経皮的治療などの根治的手術が行われた場合には、その予後は良好です。ただし、病理学的に切除断端が陰性で、がんがとり切れているとの診断がついている場合には、数年から10年以上経過して、再発することがあるので、治療後の経過は、手術を実施した医療施設で、定期的にCTなどの画像を行って、経過を観察することが推奨されます。

進行性腎がんに対する治療

大阪公立大学
内田 潤次

腎臓は握り拳大の大きさを腰のあたりに位置する左右一対からなる臓器です。腎臓には排泄臓器としての機能と内分泌臓器としての機能があります。排泄臓器としては尿を産生し、①代謝の結果生じた代謝産物や不要物の排泄②水・電解質のバランスの調整③体液の量・浸透圧の調整④酸塩基平衡など、を担っています。内分泌臓器としては①血圧の調節②造血に関係するホルモンの分泌③ビタミンDの活性化によるカルシウムの調節など、からだを維持するために大変重要な役目を果たしています。腎がんは腎実質(尿をつくる部分)にある尿細管の細胞ががん化したものです。腎がんのリスク因子として肥満、喫煙、家族性腎癌(von Hippel-Lindau病など)などがあります。その他、透析患者も腎癌に関してはハイリスクとなります。透析を行うと腎臓には多発性の腎嚢胞が発生しますが、これに腎がんが高頻度で合併します。その他、カドミウム、アスベスト、有機溶剤への曝露なども腎がんのリスク因子です。腎がんの罹患患者数、および腎がんによる死亡者数は増加傾向です。2002年で腎がん罹患患者数は男性人口十万人あたり8.2人で、女性は人口十万人あたり3.6人です。この様に患者の男女比は2:1となっています。

腎がんを根治するための基本的な治療は手術療法です。転移があっても切除可能であれば原発巣、転移巣を摘除する手術が選択されます。腎がんの転移巣に対する外科的治療に関して、ガイドラインでは転移を有する腎がん患者のうち、**performance status**が良好で無病期間が長く、完全切除が可能な場合など、注意深く選択された患者に対する転移巣切除術は生存率の向上が期待される、と記載されています。しかしながら、20-30%が進行がんで発見されます。手術で取り切れない多数の転移がある腎がん、手術不能と考えられる腎がんが進行性腎がんです。進行性腎がんの場合、治療は薬物療法が選択されます。

腎がんのステージを図1に示します。腎がんTMN臨床分類を図1左側に

示します。Tは“tumor”つまり腫瘍を表します。がんの大きさと浸潤の程度によりT1～T4に分けます。Nはリンパ節 (lymph node)を表します。領域リンパ節転移なしでN0、領域リンパ節転移ありでN1となります。Mは“metastasis”つまり遠隔転移で、M0は遠隔転移なし、M1は遠隔転移ありとなります。図1右側に腎がんの病期分類を示します。腎がんstage IVが進行性腎がんとなります。IV期はT分類でT4,anyN,M0とanyT,anyN,M1つまり遠隔転移が認められた場合となります。T4とは腫瘍がGerota筋膜を越える浸潤、または同側の副腎への直接浸潤が認められた場合となります。

腎がんTNM臨床分類		腎がん病期分類			
T1a	腫瘍の最大径が4cm以下で腎に浸潤する	I期	T1	N0	M0
T1b	腫瘍の最大径が4cm以上を越えるが7cm以下で腎に浸潤する	II期	T2	N0	M0
T2a	腫瘍の最大径が7cmを越えるが10cm以下で腎に浸潤する		T3	N0	M0
T2b	腫瘍の最大径が10cmを越えるが腎に浸潤する	III期	T1, T2, T3	N1	M0
T3a	腫瘍が腎静脈や他の区域静脈、または腎盂腎杯、腎周脂肪組織への浸潤するかGerota筋膜を越えない		T4	any N	M0
T3b	腫瘍が横隔膜以下の下大静脈内に浸潤	IV期	any T	any N	M1
T3c	腫瘍が横隔膜を越える下大静脈内浸潤または下大静脈壁への浸潤				
T4	腫瘍がGerota筋膜を越える、または同側の副腎への直接浸潤				
N0	領域リンパ節(腎門部、腰部横大動脈静脈、および横大動脈リンパ節)転移なし				
N1	領域リンパ節転移あり				
M0	遠隔転移なし				
M1	遠隔転移あり				

腎癌取り扱い規約 第5版 2020年12月 メジカルビュー社

図 1

腎がんの症状に関して、70%以上の腎がんは偶発がんであり腎がんによる症状はありません。偶発がんとは超音波検査やCT検査などの画像検査で偶然発見されたがんです。腎がんの古典的三徴は腰背部痛、腹部腫瘤、血尿です。このような症状が出現した場合、既に進行がんとなっている可能性があります。また、転移した場合も転移による症状が出現します。骨転移が出現すれば骨折、骨痛を認めます。また、肺転移であれば咳、血痰を認めることがあります。脳転移が出現すれば頭痛、けいれん、片側の運動麻痺が生じることがあります。転移巣による症状が出現した場合は当然、進行性腎がんとなります。腎がんの転移臓器別の予後については肺転移だけであれば、肺転移なしの場合と比較して、全生存期間に差は認めません。しかしながら、リンパ節、骨、肝、脳転移を認めた場合は転移がない場合と比較して全生存期間は短くなり、予後不良となります。

腎がん患者における予後予測因子とリスク分類の詳細を図2に示します。2017年腎癌診療ガイドラインではMSKCC分類が予後予測因子として推奨されています。また、それ以外にもHengらが分子標的標的治療薬による治療を施行した転移性腎癌患者の成績を解析して生命予後と関連する因子を同定した分類（IMDC分類）、日本人を対象にして開発された分類としては、Shinoharaらが作成した分類（JMRC分類）があります。最近IMDC分類を用いた報告が増えています。診断から治療までの期間が1年未満および貧血が全てのリスク分類に共通しています。IMDC分類では高Ca血症、血小板増多、好酸球増多、Karmofsky performance statusが80%未満の場合、予後予測因子となります。予後予測因子が0個の場合、低リスク、1-2の場合、中リスク、3-6の場合高リスクとなります。IMDC分類で進行性腎がんの予後はある程度予想できます。

腎細胞がん患者における予後予測因子とリスク分類

予後予測因子	MSKCC ¹⁾	IMDC ²⁾	JMRC ^{3,4)}
1	診断から治療まで<1年	診断から治療まで<1年	診断から治療まで<1年
2	貧血	貧血	貧血
3	高Ca血症	高Ca血症	LCH高値
4	LCH高値	血小板増多	予後不良転移
5	KPS<80%	好中球増多	
6		KPS<80%	
低リスク	0個	0個	0~1個
中リスク	1~2個	1~2個	2個
高リスク	3~5個	3~6個	3~4個

MSKCC : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
IMDC : International Metastatic renal cell carcinoma Database Consortium
JMRC : Japanese Metastatic Renal Cancer

1) Hsieh RJ et al. J Clin Oncol 2002; 20:289-296z. 2) Heng DY et al. Lancet Oncol 2013; 14:141-148z. 3) Shinohara N et al. Cancer Sci 2012; 103:1695-1700z. 4) Shinohara N et al. Gynecol Sci 2015; 106:638-636z.

図2

転移性・切除不能腎がん治療のアルゴリズムを図3に示します。進行腎がん症例、つまりstage IV症例についてはIMDC等の予後予測因子を用いたリスク分類を行います。患者の状態により転移がある場合でも腎摘除術が考慮されることもあります。腎摘除術が行えない場合、また、転移がある場合は薬物療法が行われます。

転移性・切除不能腎がん治療のアルゴリズム



腎臓がんガイドライン2017年版

図 3

サイトカインは、体のいろいろな細胞から分泌される生理活性タンパク質の総称です。サイトカインには免疫細胞を活性化させる働きを持つものがあります。サイトカインを投与して免疫を強めることにより、がんを排除する治療法をサイトカイン療法といいます。

分子標的治療薬は、腫瘍細胞の成長、増殖や腫瘍血管新生に関与する細胞内シグナル伝達を阻害することによって腫瘍の増殖を抑える薬です。

チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) とmTOR阻害剤が開発されました。

免疫は人の体内には、病気を引き起こす細菌やウイルス、がん細胞などから体を守る防御機能のことを指します。体内に侵入した病原体 (細菌やウイルス) のほか、体内に新しく発生したがん細胞をT細胞などの免疫細胞が攻撃して、体内から排除しています。これをがん免疫監視機構といいます。近年、がん細胞は自らが増殖するために、免疫をつかさどるT細胞に攻撃のブレーキをかける信号を送ることが分かってきました。つまり、がん細胞は免疫の機能にブレーキをかける仕組みを使って、T細胞の攻撃から逃れています。これをがん免疫監視機構の回避といいます。

ブレーキをかける信号は、がん細胞表面にあるPD-L1やPD-L2というたんぱく質がT細胞表面のPD-1というたんぱく質と結合することにより発信されます。免疫チェックポイント阻害薬はT細胞のPD-1、PD-L1に結合することにより、がん細胞からT細胞に送られているブレーキをかける

信号を遮断します。その結果、T細胞が活性化され、抗がん作用が発揮されると考えられています。また、CTLA-4と抗原提示細胞上のリガンド（CD80/86）との結合を阻害することにより、活性化T細胞における抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制します。また免疫応答を負に制御し、抑制する制御性T細胞（Treg）の機能低下及び腫瘍組織におけるTreg数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ、抗腫瘍効果を示します。現在、免疫チェックポイント阻害剤は進行性腎がんの薬物治療に用いられていますが、淡明細胞型腎細胞癌術後の再発リスクが高い症例に術後補助療法として免疫チェックポイント阻害剤を投与することが可能となっています。現在は進行性腎がん治療の一次薬物療法には複合免疫療法が応用されています。つまり、免疫チェックポイント阻害剤+免疫チェックポイント阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤+チロシンキナーゼ阻害剤が使用されています。このように進行性腎がん治療は多様化しています。結果として進行性腎がんの治療成績は向上しています。

第4部 やさしく解説します—泌尿器がん③（前立腺がん）

- 前立腺がんの病態と診断

山本 新吾先生（兵庫医科大学）

- 限局性前立腺がんの治療

木下 秀文先生（関西医科大学）

- 進行性前立腺がんの治療

寺川 智章先生（神戸大学）

前立腺がんの病態と診断

兵庫医科大学
山本 新吾

前立腺は男性にしかない臓器で、膀胱の出口で尿道を取り囲んでおり、前立腺液といわれる精液の一部を作っています。前立腺から発生する前立腺がんは近年男性において罹患数が上昇しているがんのひとつです。前立腺がんの発見にはPSA（前立腺特異抗原）という鋭敏な腫瘍マーカーを使った健診が普及しており、早期がんで発見されることも多くなりました。しかしその一方で、前立腺がんが進行して前立腺が腫大し尿が出にくくなったり、骨に転移を起こして痛みが出たりなど、なんらかの自覚症状のために診察を受けてはじめて進行性前立腺がんが見つかることもあります。そのため、進行性前立腺がんとして発見されて手遅れにならないように、定期的に健診でPSA値を測定することが推奨されます。

前立腺がんを疑って精密検査を受けるべきPSAの基準値は一般に4.0 ng/mlとされていますが、前立腺サイズの増大（前立腺肥大症）や炎症や加齢によって高くなることが知られています。そのため65歳未満では基準値を3.0 ng/mlと低く設定したり、80歳以上では一定の基準値以上に高くなるまで精密検査を待機したりすることもあります。一般に健診としてPSA値の測定が推奨されるのは50歳以降ですが、初めて測定したPSA値が1.0 ng/ml未満であれば次回の健診は2～4年ごとで良いとされていますが、2.0 ng/mlを超えているようであれば毎年PSA値を測定することが推奨されます。また、家族歴のある場合（父親や兄弟が前立腺がん）には40～45歳から少し早めにPSA値を測定することが推奨されています。また40～45歳でPSA値が1.0 ng/ml以上であれば将来に前立腺がん罹患する可能性が高いといわれており、慎重な経過観察が必要と考えられます。

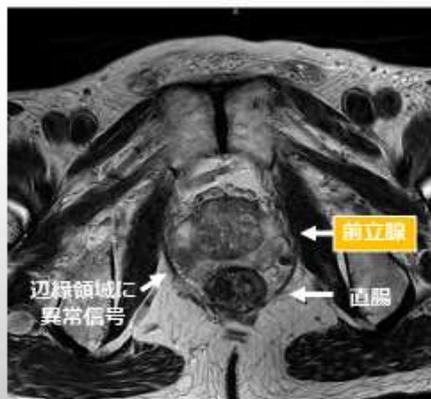
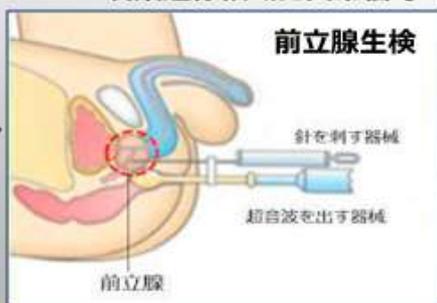
PSA値が高く前立腺がんの存在が疑われた場合には、前立腺組織を針で

採取（前立腺針生検）して病理所見を確認しますが、針を刺すというかなりの侵襲的な検査ですので、前立腺針生検の適応には慎重になる必要があります。手術や放射線治療などで根治（完治）が期待できる早期がんの状態で見つかるためには、PSA 10.0 ng/ml未満のうちに前立腺針生検を受けて確定診断をつけることが望ましいとされています。しかしPSA値が4.0～10.0 ng/mlの領域はグレイ（灰色）ゾーンと呼ばれ、前立腺がんが前立腺針生検で見つかる確率は約30～40%にすぎないため、次に説明する様々なPSAを使った指標、直腸診、MRIなどを参考に前立腺針生検の適応を決められます。

前立腺がんはどんなふうに見つかるの？

泌尿器科に受診

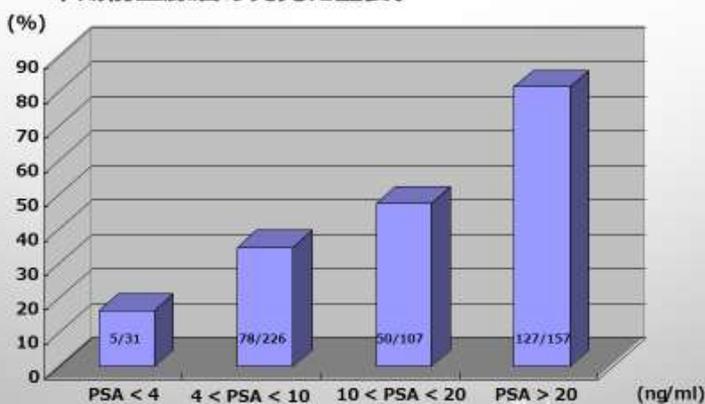
- ・ 直腸診：異常なし
- ・ MRI: 右葉辺縁領域に異常信号



兵庫医科大学大症例

PSA値と針生検陽性率

4.1～10.0 ng/mlはグレイゾーンとよばれ、早期前立腺癌の発見に重要。



(兵庫医科大学データ 521例/年齢 70.4±7.59 歳)

前立腺がんが存在する可能性を判断するためのPSAの指標として、PSA密度やPSA速度などがあります。PSA密度はPSA値を前立腺容積で割って計算した値で、それが高く（0.15 ng/ml²以上）なると前立腺がんが強く疑われます。たとえばPSA値が8.0 ng/mlと基準値より高くても前立腺容積が80 mlと大きな前立腺であれば、 $8 \div 80 = 0.1$ と0.15より小さいので、PSA値が高いのは前立腺肥大症のせいであり前立腺がんの可能性は低いと判断されます。一方、PSA値が4.5 ng/mlと比較的低値でも前立腺容積が15 mlと普通サイズの前立腺であれば、 $4.5 \div 15 = 0.3$ と0.15より大きいので、前立腺がんの可能性は高いと判断されます。PSA速度は1年でPSA値がどれくらいの速度で増えているかを計算し、それが高く（0.5～0.75ng/ml以上）なると前立腺がんが強く疑われます。PSA値が比較的高くても1年ごとの推移が8.0 ng/ml、8.2 ng/ml、8.4 ng/mlとほとんど変化がなければ前立腺がんの可能性は低いと判断されます。一方、PSA値が比較的低値でも1年ごとの推移が3.5 ng/ml、4.6 ng/ml、5.6 ng/mlと明らかな上昇が見られるようであれば前立腺がんの可能性は高いと判断されます。PSA値が基準値より高く前立腺がんが疑われた場合には、直腸診とMRIという検査が施行されます。前立腺は直腸の前方に位置するため、直腸診（肛門から指を挿入して前立腺を触る）で容易に触診することができます。前立腺は一般に直腸診で弾性軟～硬弾性（消しゴムのような硬さ）と表現されますが、石様硬と表現される硬い結節が触れる場合には前立腺がんが強く疑われます。直腸診やMRIではっきりと前立腺がんを疑う所見が認められる場合には、PSAの値が低くても積極的に前立腺生検をお勧めします。

CQ

23

初回前立腺生検の適応は
どのように判断すべきか？

PSA関連パラメーター

- ・ PSA 密度 (PSAD) > 0.1~0.15 ng/ml/ ml
 - 例 1) PSA 8.0 ng/ml 前立腺容積 80ml PSAD=0.1
 - 例 2) PSA 4.5 ng/ml 前立腺容積 15ml PSAD=0.3
- ・ PSA 速度 (PSAV) > 0.5~0.75 ng/ml/ 年
 - 例 1) PSA 2年前 8.0、1年前8.2、今年 8.4 ng/ml
 - 例 2) PSA 2年前 3.5、1年前4.6、今年 5.6 ng/ml

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あります。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、リスク分類

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、個々のがんで大きな違いがあります。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) がんの広がりとは、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～Ⅲ期が転移のない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。

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）12-15cm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。腹腔鏡手術ではお腹にポートと呼ばれる筒を入れて、お腹を二酸化炭素で膨らませます。ポートから鉗子と呼ばれる手術器具を入れて、それらを泌尿器科医師が直接手で持って手術を行いましたが、2012年ロボット支援腹腔鏡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。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。通常の放射線以外にも、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。これらの違いは放射線の“線”の物理的な性質の違いになります。また、放射線の回数も変わってきました。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なることもあり、様々な工夫が必要になることも多いです。

小線源は前立腺内に**60-80**本程度の針のようなもの（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**などの長期経て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、保険収載されている。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。

早期前立腺がんの手術療法の“進化”

より、低侵襲な治療を目指して
(からだにやさしい)

開腹手術 → 腹腔鏡手術 → ロボット支援手術



進行性前立腺がんの治療

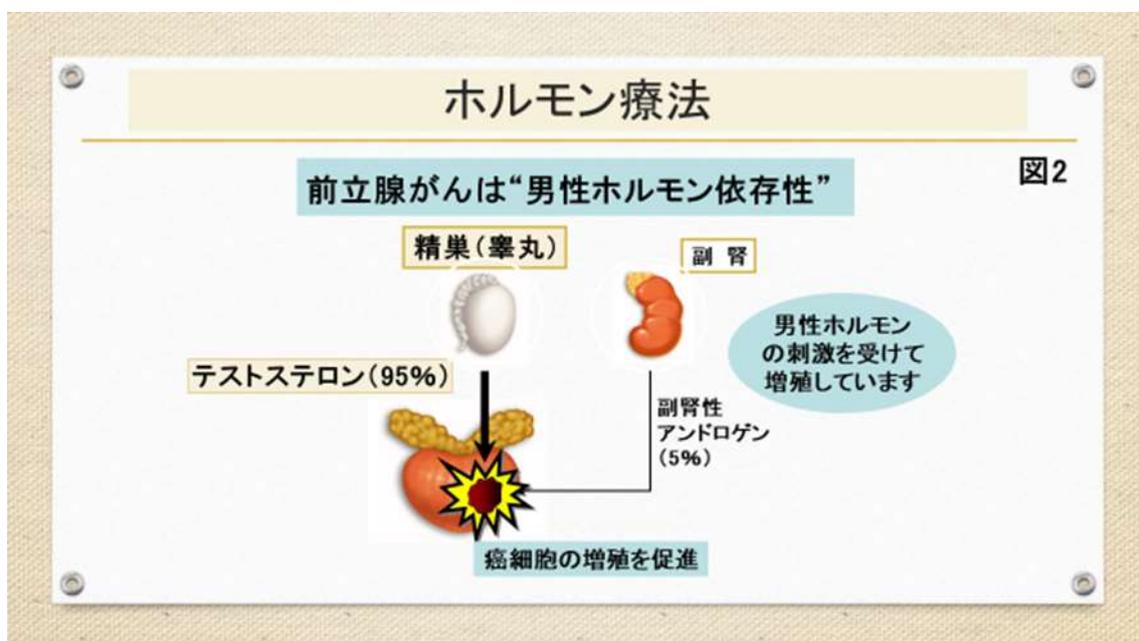
神戸大学
寺川 智章

前立腺がんは、男性にとって最も一般的ながんの一つです。他のがんと同様に、早期の発見と治療が重要です。転移のない早期の前立腺がんには、手術療法や放射線療法などの局所治療が主体となります。一方、転移を伴う進行性前立腺がんには、転移巣も含めた全身的治療として薬物療法が主体となります。しかし、進行性前立腺がん、すなわち転移を伴う前立腺がんと診断されても、確立された治療法が存在し、治療により比較的長い予後が得られる病態です（図1）。



前立腺がんが転移しやすい臓器としては、骨やリンパ節が挙げられます。実際、転移部位のうち、約8割が骨への転移、約4割がリンパ節への転移であるとの報告があります。肺や肝臓への転移は比較的まれです。

進行性の前立腺がんに対しては、全身的治療としての薬物療法が主体となります。一般に、他の臓器の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、前立腺がんにおいては1次治療として男性ホルモンを抑制するホルモン療法が用いられます。これは、前立腺自体が男性ホルモンに依存しているため、前立腺がんも男性ホルモンに依存しているからです。ホルモン療法は、男性ホルモンをブロックすることで前立腺がんの進行を抑制します。実際には、脳の視床下部からのシグナルをブロックする皮下注射と、前立腺内での男性ホルモンの働きをブロックする飲み薬を併用することが一般的です（図2）。



ホルモン療法は、一般的に通院での治療が可能で、副作用も少ないとされています。しかし、男性ホルモンの除去によって、ほてりが生じたり、長期間の使用によって筋力低下や骨粗鬆症、さらには認知機能の低下などの有害事象が発生する可能性があります。そのため、これらの副作用の予防や治療も同時に必要となります。

また、長期間使用するうちに、がんがホルモン療法に対して抵抗性を獲得し、再び病状が悪化することがあります。この1次治療に抵抗性を示す状態をホルモン抵抗性または去勢抵抗性と呼びます。ホルモン抵抗性となった場合には、2次治療、3次治療として異なる薬剤による治療が

行われます。これらの薬剤は、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種類に大別されます。作用機序の異なる新規ホルモン製剤の飲み薬や、抗がん剤による点滴治療を順次使用することで、がんの進行を抑制し、寿命を延ばすことを目指します。また、一部の患者様においては、病状や遺伝子検査の結果に基づき、放射線医薬品や分子標的治療薬が使用可能な場合もあります。

新規ホルモン製剤や抗がん剤は、当初、通常ホルモン療法が効かなくなった場合（ホルモン抵抗性/去勢抵抗性）、すなわち2次治療以降で効果を発揮する薬として開発されました。しかし、最近の研究では、最初から、すなわち1次治療から使用することでより強力な効果が得られることが明らかになってきました。ですので、患者様によっては、従来のホルモン療法に代えて、新規ホルモン製剤を1次治療から使用したり、さらに新規ホルモン製剤と抗がん剤を併用することもあります。治療方法によって副作用も異なるため、病態に応じた治療法の選択が必要です（図3）。重要なことは、たしかに進行性、すなわち転移性前立腺がんは根治が難しい病態です。しかし、治療により比較的長い予後が得られる病態でもあります。そのため、生活の質を維持しながら、個々の患者様に合った治療法を担当の泌尿器科医と相談し、納得の上で選択していくことが重要です。

