

特 集

前立腺癌

獨協医科大学 泌尿器科学

深堀 能立 吉田謙一郎

はじめに

本邦における前立腺癌は、食生活・生活様式の欧米化や人口の高齢化、また前立腺検診（スクリーニング）の普及にともない、死亡数の増加率や罹患率（発生率）の増加比が最も大きい癌といわれている。本稿では疫学から診断・治療について概説し、最近のトピックスや新しいコンセプトなどについて紹介したい。

疫 学

1. 罹患率

2005年の前立腺癌男性罹患率は、米国では悪性腫瘍の第1位（発症数23万人/年、年齢調整罹患率172人/10万人、全悪性腫瘍の33%）であり¹⁾、本邦では悪性腫瘍の第4位（年齢調整罹患率36人/10万人）と推定されている²⁾。罹患率には人種差や地域差があり、米国では黒人（271人/10万人）>白人（167人/10万人）>アジア人（101人/10万人）の順に多い。

2. 死亡率

2005年の前立腺癌死亡率は、米国では低下してきているものの悪性腫瘍の第2位（推定3万人/年、年齢調整死亡率32人/10万人、全悪性腫瘍の10%）を占め¹⁾、日本では悪性腫瘍の第8位（年齢調整死亡率9.8人/10万人）を占めると推定されている³⁾。ここで注目すべきは本邦における前立腺癌死亡数の増加率で、前立腺癌は各種の癌の中で最も増加率が大きく、2020年には2000年の1.39倍になると推定されている（図1）。

3. 地域差

同じ日本人でも、米国在住の日本人は日本在住の日本人より4-5倍罹患率が高いと言われている⁴⁾。日本国内でも地域差があり、近畿地方では前立腺癌の死亡率は低い⁵⁾。栃木県における前立腺癌の死亡率は、1970年代は全国的に見て低い方であったが、80年代には全国並みになり90年代には全国平均より高くなって、全国で最も死亡率の増加が大きい県となっている（図2）。

4. 年齢

本邦の年齢別罹患率は50歳代前半で1人/10万人を超

し、高齢者ほど増大（85歳以上359人/10万人、1998年）していくが、家族性前立腺癌・遺伝性前立腺癌（表1）は発症年齢が早い⁶⁾（予後は散発性と差がない）ので40歳代からのスクリーニングが推奨されている⁷⁾。

欧米における剖検例1811例の検討では、40歳代、60歳代、および80歳代で、それぞれ12%、22%、および43%の潜伏性前立腺癌（ラテント癌）が発見されているが、その6割は体積が0.5 ml未満で生命に与える影響が少ない癌といわれている⁸⁾。

5. 食物

食物に関しては、肉類などの動物性脂肪が前立腺癌の危険因子とされ、本邦でも食用油や豚肉消費と前立腺癌死との間に相関が認められている⁵⁾。食生活の欧米化による脂肪摂取の増大が、本邦における前立腺癌の死亡率上昇に関与する可能性が考えられている。

6. スクリーニング

本邦では近年前立腺癌検診の普及により、無症状で見つかる早期癌が急速に増加しつつあり前立腺癌の罹患率を上昇させる一因となっているが、欧米ではPSAによる前立腺癌スクリーニングと死亡率の低下の関連性が指摘されている^{9,10)}。

症 状

前立腺癌は前立腺の外腺に発生することが多く、早期癌の場合は症状に乏しいが、局所進展してくると、頻尿・血尿・血精液症・排尿困難などの尿路症状を呈する。さらに膀胱から尿管下端まで進展すると、水腎症による症状が出現する。腎不全に発展する場合もある。前立腺癌は全身の骨に転移しやすく、特に脊椎や寛骨・下肢に強い骨痛を認めることが多い。尿路症状より骨症状のほうが先行することもまれではない。骨転移により骨髄が荒廃してくると貧血がおこり、さらに進むとDICを起こしやすくなる。

診 断

前立腺癌の診断は、症状や腫瘍マーカー（PSA）、直腸診、局所画像診断を経て前立腺針生検によって病理学

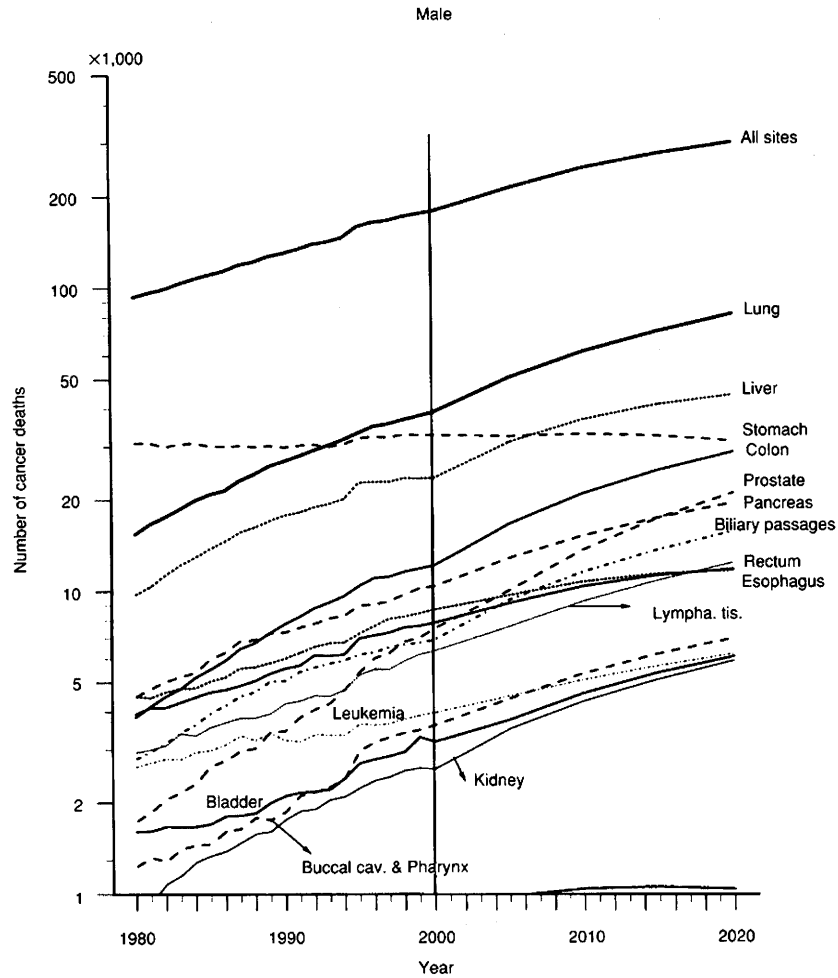


図1 激増する前立腺癌死亡率。(黒石哲生ら：日本のがん死亡の将来予測。がん・統計白書—罹患/死亡/予後— 2004 220-234, 篠原出版, 2004, p 229より引用)

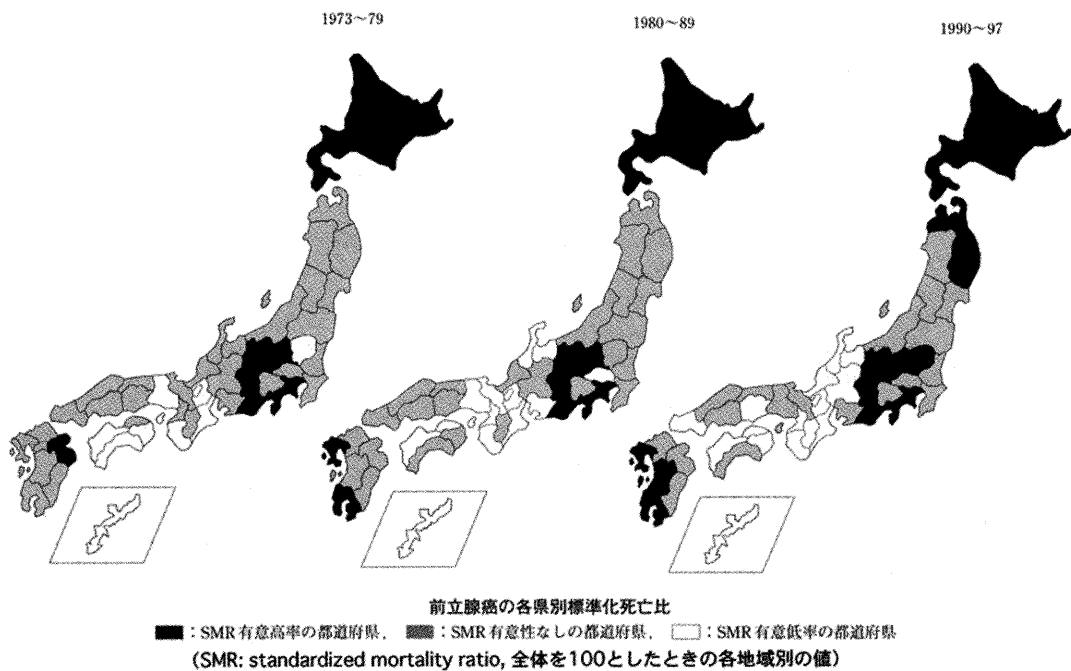


図2 前立腺癌の各県別標準化死亡率と経年的推移。(中田誠司ら：【前立腺癌の診断と治療】我が国における前立腺癌の疫学動向。日本臨床, 58: 5-11, 2000, p 9より改変引用)

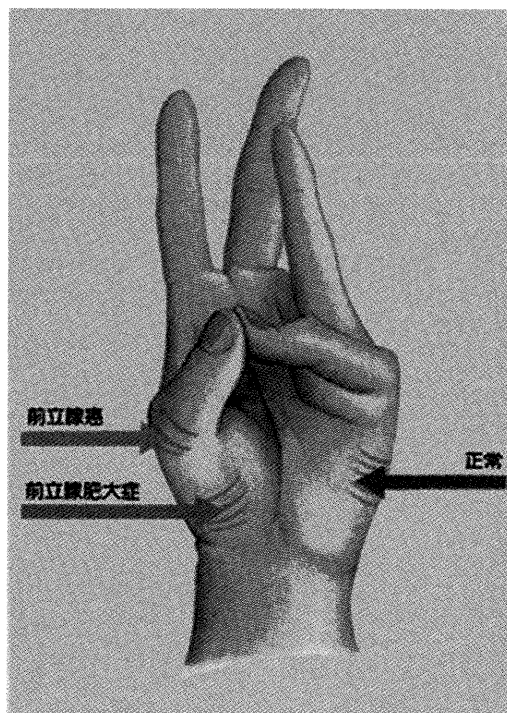
表1 家族性前立腺癌，遺伝性前立腺癌

家族性前立腺癌家系 患者の親，子，兄弟にもうひとり前立腺癌患者がいる家系
遺伝性前立腺癌家系の定義 (Carter, J Urol 150 : 797-802, 1993)
①一核家族内に3名以上の前立腺癌患者がいる
②祖父，父，息子等3世代以上にわたり前立腺癌患者がいる
③一家系内に55歳以下の前立腺癌患者が2人以上いるのうち1つを満たせば遺伝性前立腺癌家系とする。

的に確定されるが，さらに画像診断により遠隔転移の検索が進められ病期診断が決定される。

1. PSA

PSA (prostate specific antigen : 前立腺特異抗原) は前立腺癌の腫瘍マーカーで治療後の経過観察に用いられるだけでなく，癌検出の指標としてスクリーニングに用いられる。PSAは前立腺腺上皮細胞から腺腔内へ外分泌される糖蛋白で，主に精液蛋白質を分解し，精液を液化する役割を果たしているが，乳腺，卵巣，唾液腺，膵臓などにも微量存在する¹¹⁾。僅かな量が血中に溢流し，癌や前立腺の腫大，炎症，加齢によって血清PSA値は上昇することが知られている。血清PSA値と前立腺生検陽性率はほぼ直線的な相関関係にあり，4.1 ng/ml～10.0 ng/mlで20～40%，10.1 ng/ml以上で50～60%の生検陽性率が認められている。基準値は4.0 ng/ml以下であるが，正常者の多くは2.0 ng/ml以下に分布している。血清PSA値が10.1 ng/ml以上の場合，直ちに前立腺針生検が勧められるが，4.1 ng/ml～10.0 ng/mlの領域は「グレイゾーン」と呼ばれ，60～80%の正常者が含まれるため，不必要な生検を避けるために様々な工夫がなされる。PSAは血中では血中蛋白結合型と非結合型 (free PSA : F) に分かれて存在するが，通常血清PSA値は両者の和 (total PSA : T) を測定している。前立腺癌では結合型が多くなるため，非結合型PSA (F) / 血清PSA値 (T) の比すなわち「F/T比」の低下 (基準値 0.12-0.47以上) が有用な指標となっている。前立腺は良性でも大きいほど血清PSA値が上昇するので，超音波検査で推定した前立腺体積で血清PSA値を除いた値「PSA Density (PSAD)」の上昇 (基準値 0.15以下) も癌存在の可能性が強まり生検を勧める指標になる。経時的なPSAの測定ができれば，PSAの上昇速度「PSA Velocity (PSAV)」の増加 (基準値 0.75 ng/ml/year以下) も有力な判断材料になる。また加齢によりPSAが上昇することを考慮し，年齢別に基準値を再検討すると検出



DREの前立腺模擬触診所見

母指と小指を強く合わせ，もう一方の手の指で図中の部位に触れ，前立腺に触れたときの感触と比較する。

図3 直腸診上の前立腺の硬さ。(山口脩ら：図説下部尿路機能障害 メディカルレビュー社，2004，p 37より引用)

漏れが少なく，より有効なスクリーニングができるという結果から，年齢階層別PSA (age specific reference range) という考え方を導入している施設もある¹²⁾。このようにPSAは前立腺癌の診断に非常に有用な指標となっているが，万能ではなく，時に基準値以下のPSA値をもった前立腺癌も認められる。

2. 直腸診

直腸診 (digital rectal examination : DRE) は最も安価で簡便な泌尿器科医以外にも勧められる前立腺癌検出手段である。前立腺は通常クルミ大に触れ，弾性軟 (緊張した小指球の硬さ) であるが，前立腺肥大症では鶏卵大以上に腫大し，中心溝の不鮮明化と弾性硬 (緊張した母指球の硬さ) の硬さを認めるようになる (図3)。前立腺癌は前立腺の外側近くに発生しやすく，石様硬 (あるいは骨様硬) の硬結として触れるようになる。さらに前立腺被膜へ進展すると表面に凹凸が認められるようになり，前立腺外への浸潤が著明になると前立腺辺縁の不明瞭化や可動性の消失がおこる。PSAが低値にもかかわらずDRE異常から診断にいたる前立腺癌もあるので，DREの有用性は非常に高い。DRE後には血清PSA値が上昇するともいわれているので，PSAの採血後に行うことが肝要である。

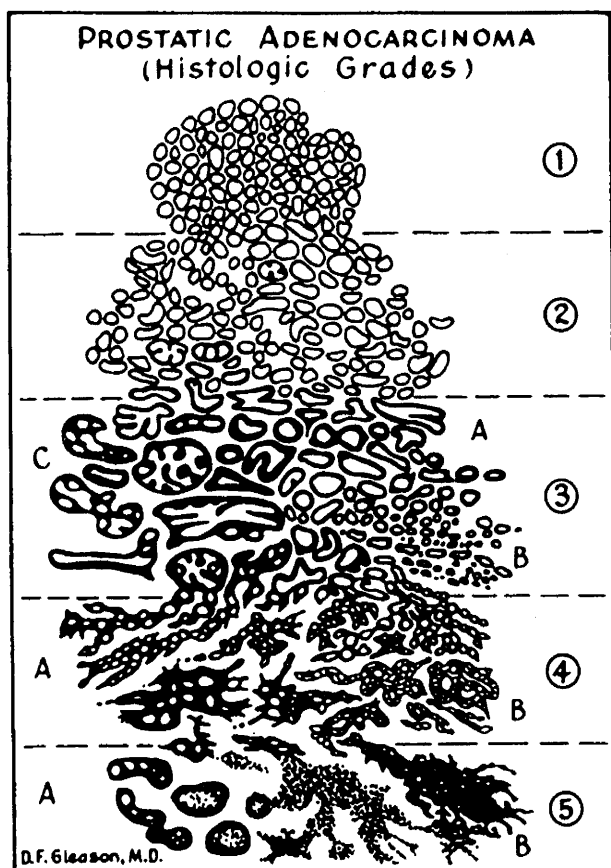


図4 Gleason分類 (histologic grade) の標準模式図。(原田昌興：前立腺癌の組織学的分類—Gleason分類の意義—, 病理と臨床, 16: 1381-1386, 1998, p 1382より引用)

3. 経直腸的超音波断層法 (transrectal ultrasonography: TRUS)

生検前の画像診断ではTRUSが重要である。前立腺癌の多くは低エコー領域で示され、前立腺被膜に近接した場合には前立腺辺縁の変形を認める。癌が前立腺周囲に進展した場合には、被膜エコーの断裂が認められる。前立腺体積は経腹的超音波断層法でも推定可能であるが、TRUSの方がより正確に把握できる。前立腺推定体積をもとにPSADを計算し、グレイゾーンにおける前立腺癌の推定に利用する。カラードップラー法やパワードップラー法が利用できれば、血流増大領域が癌の存在を強く疑う部位として描出される。

3. 前立腺針生検による病理学的診断

(1) 前立腺針生検

PSA, DRE, TRUSなどで前立腺癌が疑われた場合前立腺針生検を実施し、病理学的な確定診断を行う。生検法には経会陰法、経直腸法、併用法があるが、通常いずれも超音波ガイド下に行われる。生検カ所は前立腺を系統的に分割して6カ所以上採取する(系統的生検: systemic biopsy)。DREやTRUSでの異常部位には、狙撃生

表2 Gleason分類の概要説明

Grade	Description
1	Simple round glands, close-packed in rounded masses with well-defined edges
2	Simple rounded glands, loosely packed in vague, rounded masses with loosely defined edges
3A	Medium sized single glands of irregular shape and irregular spacing with ill-defined infiltrating edges
3B	Very similar to 3A, but small to very small glands, which must not form significant chains or cords
3C	Papillary and cribriform epithelium in smooth, rounded cylinders and masses; no necrosis
4A	Small, medium, or large glands fused into cords, chains, or ragged, infiltrating masses
4B	Very similar to 4A, but with many large clear cells, sometimes resembling "hypernephroma"
5A	Papillary and cribriform epithelium in smooth, rounded masses, more solid than 3C and with central necrosis
5B	Anaplastic adenocarcinoma in ragged sheets

(原田昌興：前立腺癌の組織学的分類—Gleason分類の意義—, 病理と臨床, 16: 1381-1386, 1998, p 1382より引用)

表3 骨シンチグラフィ所見によるEOD分類

- 0: 正常あるいは良性骨病変による異常。
- 1: 骨転移部位が6カ所未満。ただし、椎体に関しては1単位は椎体半分、2単位は1椎体分。
- 2: 骨転移部位が6-20カ所
- 3: 骨転移部位が20カ所を超える場合。ただし、'スーパースキャン'ではないもの。
- 4: スーパースキャンあるいはそれに同等。すなわち、肋骨、椎骨、骨盤骨の75%を超えるもの。

検 (site directed biopsy) が追加して行われる。尿道近傍に癌の存在が疑われるも針生検で陰性の場合、TUR (transurethral resection) による生検も行われる。生検カ所数 (6-26カ所)、麻酔法 (局所麻酔、仙骨硬膜外麻酔、腰椎麻酔)、入院日数 (0-3日) には、施設間によりある程度の差がある。

(2) 病理学的診断

生検組織は「前立腺癌取り扱い規約」に沿って病理学的に診断される。前立腺癌の大部分は腺癌であり、組織学的分化度は前立腺癌の予後因子の一つとなっている。我が国では、各分化度が混在した中で最も優勢なものを採用する組織分化度分類 (高分化型腺癌・中分化型腺癌・低分化型腺癌: 3段階評価) が用いられるが、国際的には組織構造の異型度を基準にしたGleason分類 (図4, 表2) が一般的である。そのほか組織異型度と核異型度を加味した「WHO分類」が用いられることもあ

表4 TNM分類 (T分類) の変遷

	UICC				AJC 1997	日泌 2001	
	1978	1987	1992	1997			
Tx	原発巣評価のための minimum requirement を満たしていない	原発巣の評価が不可能					
T0	偶発癌	原発巣無し					
T1	被膜内腺の変形無し	偶発癌	臨床的には触知せず		触知不能, 画像では診断 不可能		
		a	≤3個の病巣	a	切除標本の5%以下	a	切除標本の5%以下
		b	>3個の病巣	b	切除標本の5%超	b	切除標本の5%超
			c	PA高値のために行 った針生検で癌病巣 を認める	c	針生検により確認 (たとえばPSAの上 昇による)	
T2	被膜内腺の変形無し	臨床的に腺に局限		腺に局限		腺に局限する腫瘍	
		a	≤1.5 cm	a	一葉の1/2以下	a	片葉に浸潤する腫瘍
		b	>1.5 cm または一葉以上	b	一葉の1/2超	c	両葉に浸潤する腫瘍
		c	両葉	c	両葉に浸潤する腫瘍		
T3	被膜を越えた浸潤	前立腺尖部 または 前立腺被膜または被膜越え または 膀胱頸部または精囊 しかし, 固定しない腫瘍		被膜越え		被膜を越えて浸潤する腫 瘍	
		a	片側	a	被膜外へ進展する腫 瘍 (片, 両)		
		b	両側	b	精囊に浸潤する腫瘍		
		c	精囊浸潤あり	b	精囊に浸潤する腫瘍		
T4	隣接臓器に浸潤	固定 上記以外の隣接臓器に 浸潤		精囊以外の隣接臓器		精囊以外の隣接臓器 (膀 胱頸部, 外括約筋, 直腸, 挙筋および/または骨盤 壁) に固定または浸潤す る腫瘍	
		a	膀胱頸部 外尿道括約筋 直腸				
		b	肛門挙筋/固定				

1997年 UICC
と同じ

1997年 UICC
に準ず

前立腺尖部, または被膜
内への浸潤はT3ではな
く, T2と判定

る。

5. 各種画像による臨床病期診断

生検による癌の確定診断後は, 各種画像診断により臨床病期を判定する。

(1) CT

CTでは前立腺の変形や不均一な造影像として認められ, 前立腺外への進展の著しい場合には判定可能であるが, 微細な前立腺被膜外進展の有無については判定困難である。CTは主に骨盤内リンパ節転移や肺転移の検索に用いられる。

(2) MRI

MRIでは前立腺癌はT2強調像で低信号領域として描

出され, 局所進展や骨盤内リンパ節転移の検索に用いられるが, 直腸内コイルを用いると前立腺の描出が鮮明になり被膜外進展の判定が容易となる。前立腺生検による出血の影響は長く残るので, MRIは生検3週以降に行うべきであるといわれている。またMRIは骨転移が疑われた部位における骨転移の有無の判定にも用いられる。

(3) 骨シンチグラフィ

骨シンチグラフィは, 骨が転移の好発部位である前立腺癌にとって最も重要な画像診断である。^{99m}Tc (テクネシウム) の集積により判断するため, 骨折や脊椎症との鑑別が重要で, 単純骨X線やMRIを併用する場合がある。骨転移の広がりにはEOD (Extent of Disease)

表5 前立腺癌取扱い規約における臨床病期分類およびTNM分類の変遷

	第1版 (1985年)	第2版 (1992年)	第3版 (2001年)	
ABCD 分類	病期A	偶発癌, 前立腺内限局, 転移なし	偶発癌, 最終病期は臨床検索を加味	偶発癌
	A1	片葉内, 高分化	片葉内, TURチップ3切片以内, 高分化	限局性, 高分化
	A2	びまん性または中～低分化	びまん性または中～低分化	中～低分化あるいは複数の前立腺内病巣
	病期B	前立腺内限局かつ転移なし	前立腺内限局かつ転移なし	前立腺に限局した腺癌
	B0	(該当するものなし)	(該当するものなし)	DRE陰性, PSA高値にて発見
	B1	片葉内, 単発	片葉内, 最大径1.5 cm以下	片葉内単発
	B2	両葉侵襲	両葉侵襲または最大径1.5 cmを超える	片葉全体または両葉
	病期C	前立腺被膜を越えて侵襲	前立腺被膜, 被膜外, 精囊, 膀胱頸部, 膜様部尿道のいずれかに侵襲	前立腺周囲にとどまり, 前立腺被膜を越えるか精囊浸潤
	C1	(該当するものなし)	(該当するものなし)	臨床的に被膜外浸潤
	C2	(該当するものなし)	(該当するものなし)	膀胱頸部あるいは尿管閉塞
病期D	臨床的に明らかな転移	臨床的に明らかな転移	転移を所有する	
(D0)	(該当するものなし)	(該当するものなし)	転移所見を認めないACPの持続的上昇	
D1	大動脈分岐部以下のリンパ節転移	所属リンパ節転移	所属リンパ節転移	
D2	大動脈分岐部より上部のリンパ節転移	遠隔リンパ節転移, 隣接臓器浸潤	所属リンパ節以外のリンパ節転移, 骨その他臓器転移	
(D3)	骨, 肺, 肝などの臓器転移	骨, 肺, 肝などの臓器転移	D2に対する内分泌療法後再燃	
TNM 分類	1978年改訂第3版を使用	1987年改訂第4版を使用	1997年改訂第5版を使用	

前立腺癌取扱い規約においてはABCD病期分類およびTNM分類は以上のような変遷をたどった。しかし、いずれのABCD病期分類も多分に曖昧さを含んでいるため、可能な限りTNM分類に従って表記することが望ましい。

score (表3)¹³⁾として評価され、予後との相関が高い。近年PSAの普及により早期の前立腺癌が多く診断されてきており、PSAが10 ng/ml以下やGleason Scoreが6以下の場合、骨シンチを省略できる可能性が示されている¹⁴⁾。一方、あまりにも広範な骨転移があると、^{99m}Tcが全身にび慢性に集積し、あたかも正常例のように見える場合がある。このような状態は「スーパースキャン」と呼ばれ、腎排泄による^{99m}Tcの集積がほとんど見えなくなるのが特徴である。治療開始後の変化として早期に骨シンチ上の集積増強が認められることがあり、骨シンチ上の「フレア現象」と呼ばれている。これは骨の修復反応を示しており、LH-RH投与時の一過性テストステロン上昇による病状の悪化を意味する「フレアアップ」とは異なったものである。骨シンチ検査時に膀胱に尿がたまっていると、膀胱部に大きなホットスポットができ、付近の骨転移の判定に重大な影響を与えるので、検査前の排尿・導尿が必要である。

(4) 単純骨X線検査

前立腺癌の遠隔転移は造骨性の骨転移が特徴で、単純骨X線検査は骨転移の確認に用いられるが、よくみると造骨性ばかりでなく溶骨性変化も認められ、混合性といわれている。そのほか必要に応じて、尿道造影、静脈性腎盂造影、膀胱鏡検査などが行われる。

(5) 臨床病期診断

各種画像診断後、前立腺癌取り扱い規約（現在は2001年版）に沿って臨床病期分類が決定される。主なものはTNM分類（1997年版を採用、表4）とJewett (ABCD) 分類（2001年版、表5）であるが、各年代によって分類事項の変遷が認められる。現在国際的にはTNM分類は2002年版（表6）が用いられることも多く、本邦でもこれを使用している場合があることから、臨床病期の記載には準拠した分類法（年版）の併記が望まれる。近年PSAの普及と早期癌の診断数の増加により、DREで触知不能、画像診断で存在不明のT1c (Stage

表6 TNM分類2002年版要旨

Prostate	
T1	Not palpable or visible
T1a	≤ 5%
T1b	> 5%
T1c	Needle biopsy
T2	Confined within prostate
T2a	≤ half of one lobe
T2b	> half of one lobe
T2c	Both lobes
T3	Through prostatic capsule
T3a	Extracapsular
T3b	Seminal vesicle (s)
T4	Fixed or invades adjacent structures : bladder neck, external sphincter, rectum, levator muscles, pelvic wall
N1	Regional lymph node (s)
M1a	Non-regional lymph node (s)
M1b	Bone (s)
M1c	Other site (s)

B0) の症例が増えている。

治 療

治療の基本は、微小偶発癌 (Stage A1) では経過観察、限局性癌 (Stage A2, B) では手術あるいは放射線照射といった根治療法、局所進行性癌 (Stage C) では内分泌・放射線併用療法、転移性癌 (Stage D) では内分泌療法であるが、早期癌で無治療経過観察や内分泌療法、Stage C癌で手術療法が選択されることもある。また、年齢、余命、患者の状態なども考慮して治療法を選択することになる。米国ではNCCNによる再発リスク別の前立腺癌治療ガイドラインが示されている。

1. 手術療法

根治的前立腺全摘術は恥骨後式、会陰式、腹腔鏡下、腹腔鏡補助下恥骨後式などで実施されるが、リンパ節廓清も実施されることが多い。合併症としては出血、尿失禁、勃起障害、尿道吻合部の狭窄・吻合不全などがある。尿失禁は術直後にはほぼ必発であるが、約1年後にはほとんど消失するといわれている。勃起は、前立腺および尿道に隣接しながら陰茎に達する陰茎海綿体神経によっておこるので、癌が小さく前立腺被膜浸潤が想定されない場合には、片側あるいは両側の神経温存手術が行われる場合がある。バイアグラ等の利用により、片側温存でも4~7割程度は勃起の回復が認められるといわれる。

2. 放射線療法

前立腺癌は放射線感受性が低く、放射線治療には70Gy以上の高線量の照射が必要といわれているが、放

射線療法の進歩は近年めざましく、欧米では限局癌に対する外照射療法の治療効果は前立腺全摘とほぼ同等といわれるようになった。さらに、原体照射 (3D-CRT: 3D-conformal radiotherapy) や、強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy: IMRT) の普及により、患部をより限局的に高線量で治療できかつ隣接臓器への影響が少ない治療ができるようになってきている。照射線量は、通常分割照射法で66-72Gy, 3D-CRTで70-74Gy, IMRTで76-78Gy程である。近年局所性前立腺癌ではホルモン療法併用法の有用性が示されており¹⁵⁾、照射に先立ち3-6ヶ月前より開始すべきであるといわれる。

放射線療法で特筆すべきは、平成15年より本邦でも導入された密封小線源による前立腺組織内照射 (brachytherapy) である。組織内照射には¹⁹²Irによる高線量率療法 (HDR: high dose rate therapy) と、¹²⁵Iや¹⁰³Pdを用いた密封小線源による低線量率療法 (LDR: low dose rate therapy) があるが、HDRは一時的な、LDRは永久的な刺入となる。刺入は会陰部より線量計画に基づき系統的に行われる。米国では局所限局性前立腺癌の治療法として、密封小線源療法が前立腺全摘術と同等に普及している。

また一部の施設でしか実施できないが、重粒子線治療も限局した高線量分布領域を形成できるので将来性が期待されている。

放射線治療のもう一方の効能は、除痛効果である。前立腺癌は骨転移しやすく、骨転移部位には極めて強い疼痛を認めることが多いのでQOLの著しい低下を招くが、20~30 Gy程度のスポット照射で除痛効果が照射早期に認められ、副作用ほとんど無いので非常に有用な利用法といえる。

3. 内分泌療法

未治療の前立腺癌は、ほとんどがアンドロゲン依存性であり、アンドロゲン除去療法が有効である。内分泌療法は主にStage C, Dが対象となるが、高齢者ではStage A2, Bも対象となる。勃起障害、外陰部の萎縮、筋力低下、骨粗鬆症、hot flash (ほてり)、女性化乳房などの副作用がある。85~90%の症例で奏効するが、進行例では再燃率が高い。

(1) 去勢術

最も低コストのアンドロゲン除去療法であるが、精神的ダメージが大きく、薬物的去勢術が普及してから激減した。通院困難な高齢者や薬物療法が行えない患者などに用いることが多い。

(2) LH-RH agonist (LH-RH analogue)

強力なLH-RH誘導体は、下垂体に作用して一過性に

LHの放出を促進するが、その後下垂体細胞表面のLH-RH受容体は枯渇して下垂体はLH-RHを受け付けなくなり、LH放出が抑制される(down regulation)。その結果精巣からのテストステロン放出が抑制され、medical castrationがおこる。一過性のLH上昇時にはテストステロンの一過性上昇も起こり、アンドロゲン依存性前立腺癌細胞の増殖が促進する。このため骨転移巣をもった患者では、一時的に骨痛が増強することがある。このような一過性の腫瘍の進展をflare up(腫瘍フレア)という。腫瘍フレアを軽減するためLH-RH agonist投与前にアンチアンドロゲン剤やエストロゲン剤が投与されることがある。LH-RH agonistには酢酸リュープロレリン(リュープリン)と酢酸ゴセレリン(ゾラデックス)があり、両者とも徐放化の進歩により1ヶ月有効な製剤と3ヶ月有効な製剤が使用可能である。限局性癌根治療法前のneoadjuvant療法、処置後のadjuvant療法としても用いられる。

(3) アンチアンドロゲン

アンチアンドロゲン(抗アンドロゲン)は、アンドロゲンとアンドロゲン受容体の結合を阻害する薬剤で、ステロイド性のものと非ステロイド性のものがある。前立腺癌に用いられるステロイド性アンチアンドロゲンには酢酸クロルマジノン(プロスタール)があり、非ステロイド性のアンチアンドロゲンにはフルタミド(オダイン)、ピカルタミド(カソデックス)などがある。酢酸クロルマジノンでは血中テストステロンは低下し、フルタミド、ピカルタミドでは血中テストステロンは上昇する。これらは単独で用いられることもあるが、最近ではLH-RH agonistと併用されることが多い。

精巣からのアンドロゲンが去勢レベルに抑制されても、血中には副腎性アンドロゲンが残存しており(血中で約5%)、アンドロゲン依存性前立腺癌細胞へのアンドロゲン作用が完全に消失している訳ではない(前立腺組織中で約40%残存)。アンチアンドロゲンとLH-RH agonistによる内分泌併用療法は、MAB(maximum androgen blockade)療法、TAB(total androgen blockade)療法あるいはCAB(complete/combined androgen blockade)療法と呼ばれ、アンドロゲン依存性前立腺癌細胞の増殖を最大限に阻止しようとする治療法である。

MAB療法が一定期間奏効した後でPSAの上昇や病状の悪化とともに前立腺癌が再燃するが、アンチアンドロゲンを中止すると一時的にPSAの低下や病状の改善がおこることがある。このような現象をantiandrogen withdrawal syndrome(AWS)という。AWSはMAB療法の15~75%に認められ、3~9ヶ月間程度続くといわれている¹⁶⁾。

(4) エストロゲン

強力なエストロゲンは間脳下垂体に働きLH-RHやLHの分泌を抑制するとともに、直接精巣のテストステロン合成酵素を阻害して精巣からのテストステロン分泌を抑制する。また前立腺の5 α 還元酵素を阻害しテストステロンから活性型アンドロゲンであるジヒドロテストステロン(DHT)への変換を抑制する。一方肝臓では、性ステロイド結合蛋白の合成を促進し、細胞に作用可能な血中遊離テストステロンを低下させる。さらに前立腺癌への直接的な細胞毒性も示すといわれている。欧米ではdiethylstilbestrol(DES)が用いられるが、本邦ではフォスフェストロール(diethylstilbestrol diphosphate: DES-DP, ホンバン)がアンドロゲン除去療法後の再燃時や全身進展癌の初期治療などに用いられる。エチルエストラジオール(プロセキソール)は維持療法として用いられる。注意すべき副作用として血栓症や心血管系障害などがある。リン酸エストラムスチンナトリウム(エストラサイト)はエストラジオールとナイトロジェンマスタードの化学結合化合物であり、エストロゲンの作用と殺細胞効果(マイクロチューブル形成阻害)を併せ持つ。再燃癌に対して使われることが多い。

(5) デキサメサゾン

古くから骨転移症例の緩和療法として用いられてきたが、PSAが治療効果の判定に用いられるようになり、その抗腫瘍効果が評価されるようになった。下垂体抑制を介した副腎抑制や増殖因子・サイトカイン(IL-6等)の制御¹⁷⁾あるいは癌細胞への直接作用などが考えられている。

4. 化学療法

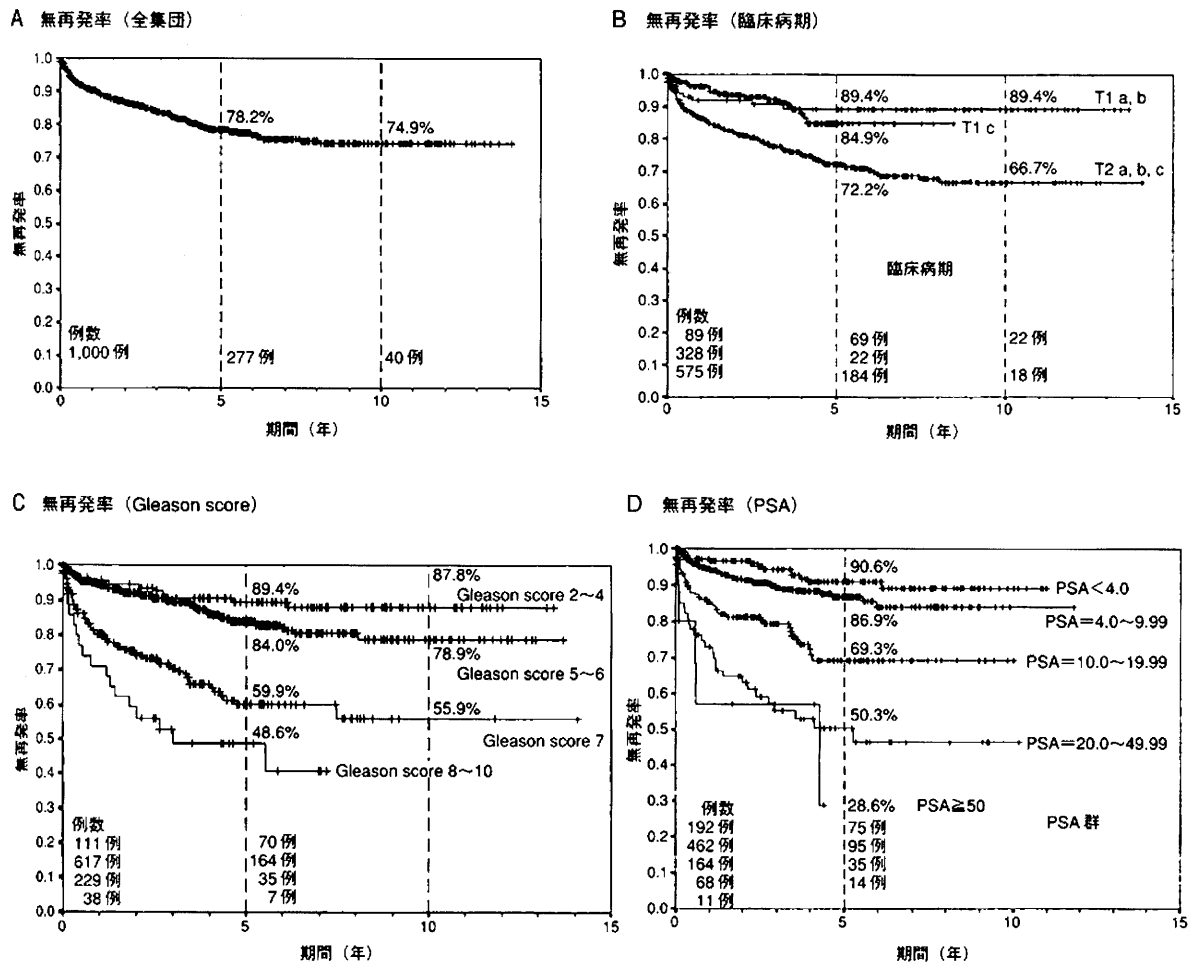
初期治療での内分泌化学療法は有効とされるが、これまで再燃癌に対する有用な化学療法はほとんど認められず延命効果は期待できなかった。最近ではエストラムスチンとTaxane系の抗癌剤(paclitaxel, docetaxel)を含む多剤併用療法の有用性が報告され¹⁸⁾、治療法の向上が期待されている。

予後(治療成績)

前立腺癌の予後は、同じ治療法でも術前PSA値、病理学的所見や臨床病期等により異なる。組織異型度の高いものや進んだ病期のものほど予後は悪い(図5, 6)。

1. Stage A, B

前立腺全摘術単独療法後の非再発率は、癌が前立腺組織内に限局されていた場合、5年で95%、10年で92%と非常に良好であるが、限局癌でなかった場合、5年で58%、10年で53%までに下降する¹⁹⁾。組織型が低分化型であると、臨床的に限局癌と判断して手術しても



全集団 (A) および臨床病期別 (B)、生検での Gleason score (BxGS) 別 (C)、術前の血清 PSA 値 (D) 別の無再発率曲線
例数は横軸に示した。

(Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167: 528-534 より)

図5 臨床病期, Gleason Score, PSAと根治的前立腺全摘除術後再発の関係。(小川修ら監訳 Campbell's Urology 第8版 Carcinoma of the Prostate 日本語版 p 119 より引用)

70%が病理学的には非限局癌と判明し、その5年後の非再発率は30%であった¹⁹⁾という。

前立腺全摘に際し内分泌療法を術後あるいは術前術後に併用した検討では、5年非再発率は病理学的非限局癌で70%²⁰⁾と、比較的良好である。

外照射単独の放射線療法では、5年無病生存率は臨床病期T1bで93%、T2aで73%、T2bで50%程度であるが、10年無病生存率になるとT1bで73%、T2aで37%、T2bで37%と手術療法よりやや劣るといわれる²¹⁾。

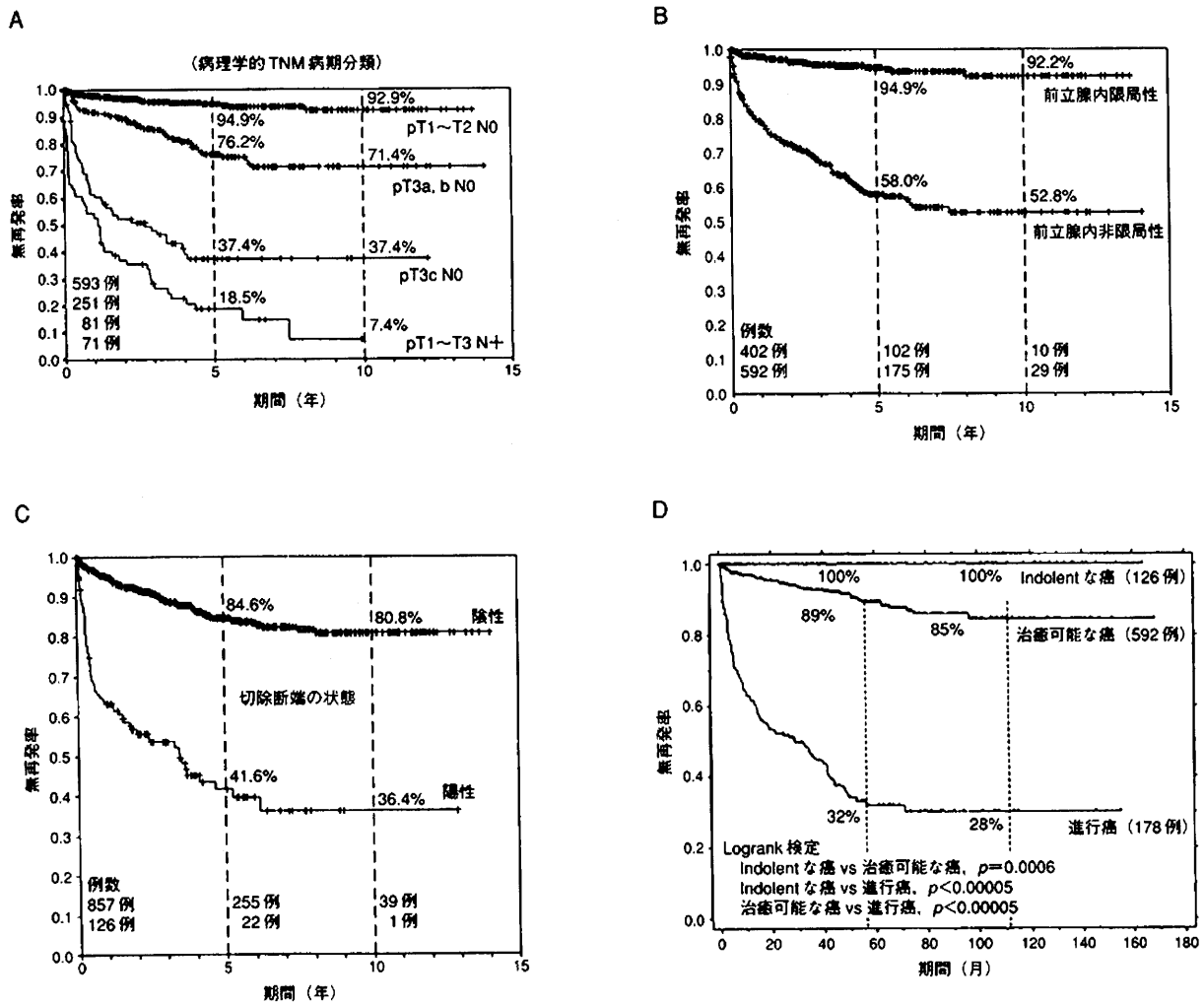
内分泌療法を併用した場合の手術療法と放射線療法との比較では、前立腺全摘術の5年非再発率91%に対し、放射線療法は5年非再発率81%であった (Stage C含む)²²⁾。この結果は放射線群にStage C症例が多いため差と考えられ、内分泌療法を併用した場合の手術療法と放射線療法の効果はほぼ同等と考えられている。

T1-T2の前立腺癌に対する密封小線源療法の効果は、7年後の非再発率が74%であり、同時に検討された外照射療法 (70 Gy)、前立腺全摘術の77%、79%とほぼ同等であることが示されている (図7)²³⁾。

Stage Bに対する内分泌単独療法の成績は5年生存率が84%、10年生存率が70%程であるが、高分化癌では5年生存率100%、10年生存率75%と比較的良好である (表7)²⁴⁾。

2. Stage C

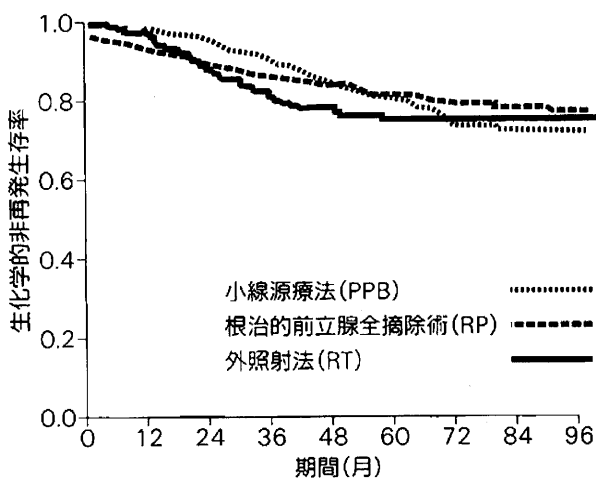
外照射単独の放射線療法では、5年無病生存率は47%、10年無病生存率37%程である²¹⁾。内分泌療法併用の効果を検討 (82%がT3症例) した結果では、5年無病生存率は48%から85%に改善し、5年全生存率は62%から79%に改善され¹⁵⁾ (3D-CRTでは78%から88%²⁵⁾) 併用療法の有用性が示された。内分泌単独療法での5年



病理学的病期 (A), 前立腺内限局癌かどうか (B), 切除断端の状態 (C) および予後群 (D) に基づく無再発率

(Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167: 528-534 より改変)

図6 臨床病期, 癌の前立腺内限局性, 切断端の癌の有無と根治的前立腺全摘除術後再発の関係, (小川修ら監訳 Campbell's Urology 第8版 Carcinoma of the Prostate 日本語版 p 121 より引用)



PPB	733	715	667	550	373	217	111	86	12
RP	746	688	627	521	392	295	177	108	52
RT	340	331	288	239	171	110	96	50	8

図7 早期前立腺癌の治療成績

Kaplan-Meier法による生化学的再発生存率
 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, クリーブランドクリニック両施設における1,819例

表7 病期別・分化度別の5年・10年生存率 (内分泌療法)²⁴⁾

病期	5年生存率 (%)					10年生存率 (%)				
	高分化	中文化	低分化	全例	有意差	高分化	中文化	低分化	全例	有意差
A ₁	100	—	—	100		100	—	—	100	
A ₂	100	71.5	78.9	84.8	ns	100	60.9	39.1	68.3	p = 0.02
B	100	84.1	74.3	83.7	ns	75.4	69.8	66.3	70.4	ns
C	93.0	70.0	38.7	62.8	p < 0.0001	79.8	52.8	14.8	43.0	p < 0.0001
D	78.7	53.9	22.8	42.4	p < 0.0001	67.6	43.5	6.5	30.0	p < 0.0001
全例	94.6	63.6	33.7	58.7		86.4	50.0	16.3	43.5	

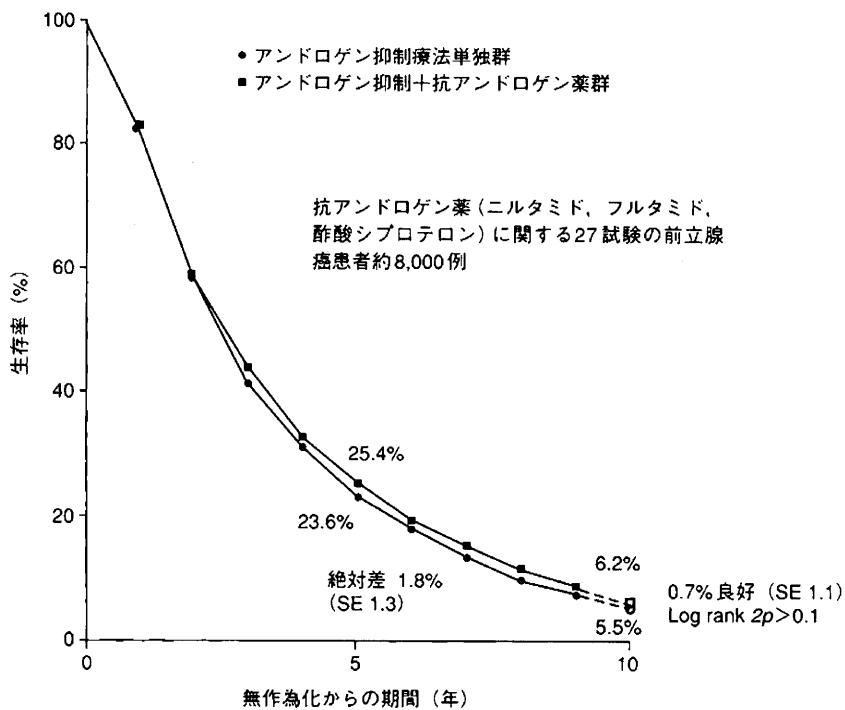


図8 平均追跡期間約5年, 8,275例に及ぶ27の無作為試験における最大アンドロゲン遮断療法と精巣由来アンドロゲン抑制療法単独を比較したメタアナリシス
使用した抗アンドロゲン薬の種類に関係なく, 全例の全生存率曲線を示した。
(Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1491-1498より)
(小川修ら監訳 Campbell's Urology 第8版 Carcinoma of the Prostate 日本語版 p 281より引用)

全生存率63%²⁴⁾と比較しても併用療法の有用性が推察される。

3. Stage D

Stage Dの予後は非常に悪く, 5年全生存率は約30%前後である。MAB療法は一部の症例で有用なこともあるが, 延命効果はLH-RH agonist単独療法や去勢術の単独療法に比べ3~6ヶ月延長する(図8)だけで費用もかさむ。成書では, 前立腺癌進展による症状が強い場合やPSAが極端に高値の場合一定期間MAB療法が必要であるが, LH-RH agonist単独療法や去勢術の単独療法も標準治療法であるとのべている²⁶⁾。一方本邦では, 最

近ピカルタミド併用MAB療法の著明な有用性を示唆する研究が進行中である²⁷⁾。

新しいコンセプト・トピックス

<腫瘍マーカー>

1. PSA関連

PSAの利用法には上述したように様々あるが, 癌の検出診断的利用法のほか, 腫瘍進展度や再燃・予後を予測する利用法にまで及んでいる。PSA値が20 ng/ml以上の症例は前立腺全摘術²⁹⁾や放射線療法後²⁸⁾に再燃する率が高く, ハイリスク群といわれる。PSADT (PSA

doubling time : PSA 倍加時間) は, PSA が2倍になるために必要な時間で, 1-3ヶ月おきに3ポイント以上とった回帰直線計算上 $r > 0.7$ であった場合に (あるいは12ヶ月間隔以上の2ポイントで計算) 採用することが勧められるが, PSADT < 6 ヶ月で全身的再燃を示唆する³⁰⁾. 前立腺全摘や照射後ではPSADT < 3 ヶ月で予後不良³¹⁾と考えられている. 前立腺全摘術前のPSAVが2.0 ng/ml/yearを超える症例では, 根治的前立腺切除を受けても, 前立腺癌による死亡リスクが相対的に高い³²⁾. 近年PSA分子生成過程の研究が進み, PSAの種々の分子形態 (prepro-PSA, pro-PSA, B-PSA etc) が明らかになってきている. これらを利用した前立腺癌診断効率の向上が期待される.

2. その他のマーカー

前立腺癌が進行・再燃した場合, 神経内分泌細胞あるいは小細胞癌の性格が現れてくる場合がある. このような場合, chromogranin A (CgA) や neuro specific enolase (NSE) あるいはガストリン放出ペプチド前駆体 (ProGRP) といったマーカーが上昇し, 腫瘍の進展や予後の悪さを示すといわれる. PICP (carboxyterminal propeptide of Type I procollagen) や ICTP (carboxyterminal pyridinoline cross-linked telopeptide of Type I collagen) は骨転移進行の指標になるとされるが³³⁾, IGF-1の有用性については議論がある.

< 診断 >

1. MRS

proton MR spectroscopy (MRS) はMRIの画像上に代謝情報を加えた画像診断である. 前立腺の癌存在部位ではクエン酸が低下しコリンが上昇することを利用するので, これまで存在部位が明確にできなかったT1c癌を画像上にとらえることができると期待されている³⁴⁾.

2. ProstaScinti

prostate specific membrane antigen (PSMA) は前立腺上皮細胞膜特異的蛋白であるが, この標識抗体を投与してimmunoscintigraphyを行い, 前立腺癌の存在部位を診断する方法 (ProstaScinti) が開発された. 再発部位の検索に有用といわれるが, より効率的な方法が検討されている³⁵⁾.

3. ノモグラム

前立腺全摘標本の病理学的局所進展性は前立腺癌の再発を極めて良く反映するが, 術前臨床病期は過小評価されがちで, cT2として手術してもpT3であることが非常に多い (20-60%). それ故術前に病理学的腺外進展性 (腺内限局性) を予測することが非常に重要視され, 術前PSA値, 臨床病期, 生検標本のGleason Scoreなどを組み合わせた腺外進展予測ノモグラムが利用されてい

る^{36,37)}. 米国では手術療法だけでなく放射線療法や内分泌療法後の予後に関するノモグラムや生検の中予測ノモグラムなども盛んに作られている.

4. 抵抗・再燃と再発

前立腺癌取扱い規約第3版では, 抵抗 (内分泌療法が奏効せず引き続き進行する状態) と再燃 (内分泌療法が奏効し, 疾患の進行が中断・停止した後で, 癌病巣の再増殖や新病巣の出現あるいはPSAの持続的な上昇により, 再び病態が増悪した時), 再発 (手術療法, 放射線療法, 化学療法, 免疫療法などによる癌の進行の停止が再び進行あるいは新病巣が出現したとき) の定義が規定され, 治療判定の統一性が期待できるようになった. PSAの持続的上昇による再燃判定は3点連続上昇の最初の上昇点により判定され, PSA再発 (PSA failureあるいは生化学的再発 biochemical failure) は, 術後初めて測定感度以上を示した点 (測定感度未満にならない場合は手術日がPSA再発日) を再発日とし, 照射後の場合はPSA nadirと3点連続上昇初日との中間点と規定されている.

5. 前立腺癌のホルモン依存性からみた病態の分類

前立腺癌のホルモン療法に対する反応性は大きく3段階に分けられるようになった. 第1段階は, 血中アンドロゲンレベルが去勢域まで低下していない場合で「ホルモンナイーブ (アンドロゲン依存性)」といい, アンドロゲン除去による治療が期待できる状態である. 血中アンドロゲンレベルが去勢域の状態から最初に再燃 (あるいは治療抵抗性に増殖) した場合, アンチアンドロゲンの中止・変更, エストロゲンやデキサメサゾンなど何らかのホルモン療法が有効な場合がある. これらを第2段階の「アンドロゲン非依存性・ホルモン感受性」の状態という. この状態でさらに再燃 (あるいは治療抵抗性に増殖) すると, 最終段階の「ホルモン非依存性 (アンドロゲン非依存性・ホルモン非感受性)」の状態となる. Scherの提案³⁸⁾以後このような概念が定着してきている.

< 治療 >

1. 間欠的内分泌療法 (intermittent androgen suppression³⁹⁾)

前立腺癌にアンドロゲン除去療法を行うと, 癌細胞は低アンドロゲン状態でも増殖可能になるが, アンドロゲンレベルが回復すると癌細胞が再分化してアンドロゲン反応性増殖の性質も回復するという考え方にに基づき, MAB療法後のPSA値が基準値以下になったら一時MAB療法を中止する方法である. MAB療法を中止するとテストステロンは再上昇し, 前立腺癌細胞は再増殖する. これをPSAを指標に経過観察し, PSAが一定値を超え

表 8 NCCN の前立腺癌再発リスク分類 (TNM2002 使用)

臨床的限局癌
Low Risk Group
T1 - T2a and
GS 2 - 6 and
PSA < 10 ng/ml
Intermediate Risk Group
T2b - T2c or
GS 7 or
PSA 10 - 20 ng/ml
High Risk Group
T3a or
GS 8 - 10 or
PSA > 20 ng/ml
局所進展癌
Very High Risk Group
T3b - T4

GS : Gleason Score

たところで MAB 療法を再開する。このようにして前立腺癌のアンドロゲン依存性を維持し、癌細胞のアンドロゲン非依存化を先送りする方法であるが、数サイクル実施するとやがて前立腺癌は MAB 療法に反応しなくなる。

2. AT1 受容体拮抗薬 (ARB)

Angiotensin II receptor type 1 (AT1 receptor) blockers (ARB) あるいは AT1 受容体アンタゴニストは、血圧降下剤ではあるが膀胱癌細胞や神経膠腫細胞の増殖抑制作用や血管新生抑制作用が認められており、前立腺癌でも抗腫瘍効果が認められた⁴⁰⁾。臨床的にも約 42% の再燃性前立腺癌症例で PSA の低下が認められ、生存率も改善された⁴¹⁾。但し PSA の低下が認められるまでには投与後約 3 ヶ月かかるようである。

3. その他

前立腺癌の治療法は様々のものが開発されており枚挙にいとまがないが、超音波による凝固壊死療法 (HIFU ; high intensity focused ultrasound) や凍結壊死療法 (cryosurgery) などが注目されている。Bisphosphonate は LH-RH agonist による骨粗鬆症の治療ばかりでなく、骨転移にも有効といわれる。米国では LH-RH agonist の 6 ヶ月製剤・12 ヶ月製剤や LH-RH antagonist (Plenaxis (abarelix)) も使用され内分泌療法の幅も広がっている。そのほか、血管新生阻害剤やエンドセリン ETA 受容体拮抗薬、各種ワクチンや遺伝子治療法などが開発中である⁴²⁾。

<リスク分類と NCCN ガイドライン>

NCCN (The National Comprehensive Cancer Network)

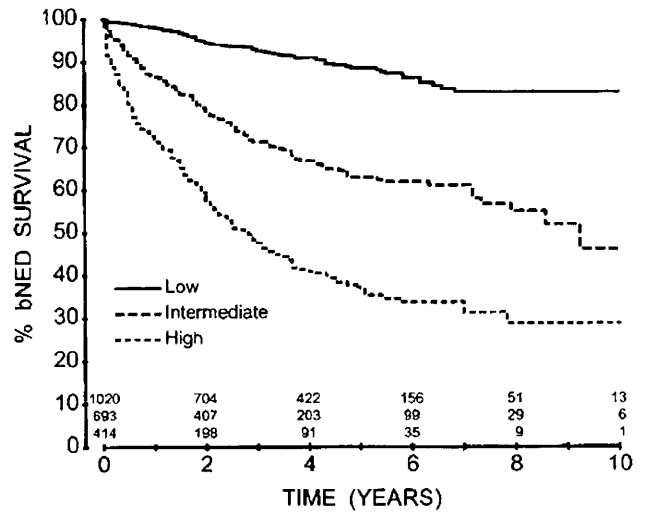


図 9 前立腺全摘後の無病生存率。低リスク癌、中リスク癌、高リスク癌の再発しやすさの比較。
(D'Amico et al : Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. J Urol, 166 : 2185-2188, 2001, p2186 より引用)

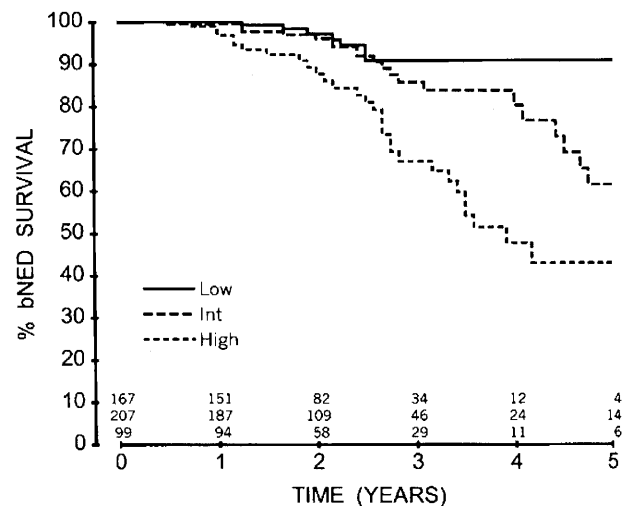


図 10 外照射療法後の無病生存率。低リスク癌、中リスク癌、高リスク癌の再発しやすさの比較。
(D'Amico, et al : Radiation therapy for prostate cancer (Walsh, P. C., et al eds) Campbell's urology Eighth Edition, 3147-3170, Saunders, Philadelphia 2002, p 3148 より引用)

は 1995 年世界のリーダー的癌センターが 19 施設連携した機関であり、数多くの癌に対する実践的治療ガイドラインを提供してきた。前立腺癌においても 17 名 (現在 25 名) のエキスパートによりガイドラインが作成され、2000 年に公開された⁴³⁾。このガイドラインは NCCN のホームページ (<http://www.nccn.org>)⁴⁴⁾ でも公開され適宜更新されている。このガイドラインでは、D'Amico らのリスク分類²⁸⁾ (表 8) を採用し、まず症例を PSA,

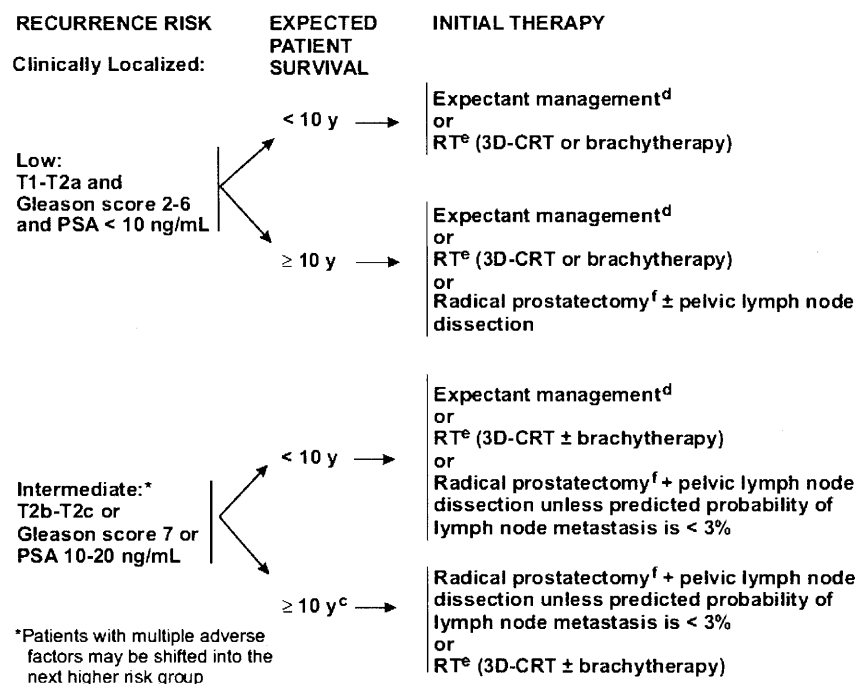


図11 NCCNの前立腺癌診療ガイドライン (一部抜粋).

局所進展性 (T), Gleason Score の組み合わせによって「low risk 群」, 「intermediate risk 群」, 「high risk 群」および「very high risk 群」に分け, さらに期待余命別に分ける. 各群の予後は非常に異なる (図9, 10) ので, リスク分類別に推奨すべき治療法を提案している (図11)⁴⁵⁾. 本ガイドラインは次第に標準的治療法として定着してきている.

<前立腺癌の予防>

前立腺癌罹患率の地域差を食文化と関連づけて, 食物による前立腺癌の予防効果が調査されてきた. また最近, 5 α 還元酵素阻害剤の前立腺癌発症予防が検討されている.

1. 食物: 一般的に野菜が予防的に, 脂肪, 肉, 乳製品が危険因子として働くといわれるが, 近年ビタミンE, セレン (小麦・ニンニク), リコペン (トマト), イソフラボン (大豆), 緑茶などの予防効果が注目されている⁴⁶⁾. アガリクスには弱いエストロゲン作用があるものあり, 若干の治療的効果が認められる場合もある.
2. 前立腺肥大症治療薬による前立腺癌予防: 5 α 還元酵素阻害剤である Finasteride (5 α 還元酵素 Type II を阻害) や Dutasteride (Type I と Type II を阻害) は, 前立腺内の活性アンドロゲン (DHT) を低下させて前立腺の縮小を促すが, Finasteride は対照との比較により, PSA 3.0 ng/ml 以下の人から自然史として発症する前立腺癌を7年間で25%抑制した⁴⁷⁾. Finasteride 使用中に前立腺癌が発生した症例では, 通常より Gleason score の高

いものが多いといわれたが, その後の研究では臨床的悪性度は高くなっていないことが明らかにされた⁴⁸⁾. 縮小した前立腺に対し通常と同じ長さの生検をすることによって, 通常より広範囲の生検を実施したのと同じことになり, Finasteride に反応せずに残った Gleason score の高い癌を多く採取する可能性が高くなったものと考えられている. Dutasteride では投与15ヶ月までは対照と変わらないものの, 27ヶ月後には, 前立腺癌検出率が2.5%から1.2%に減少した⁴⁹⁾. Dutasteride 投与で Gleason score の高い癌が多くなるということとはなかった. 米国泌尿器科学会や欧州泌尿器科学会の前立腺肥大症診療ガイドラインでは, このようなアンチアンドロゲンは PSA の値は低下させるものの前立腺癌の検出をマスクすることはないと明記され, 尿閉を起こしやすい症例に対しては積極的な使用が勧められている.

本特集の企画に沿って前立腺癌に関する比較的新しい重要なコンセプト・トピックスをいくつか紹介したが, 著者らの独断により列挙したため重要な点が網羅できていないかもしれない. お気づきの点があれば遠慮なくご指摘いただけたら幸いである.

文 献

- 1) Jemal A, Murray T, Ward E, et al.: Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin, 55: 10-30, 2005.
- 2) 大野ゆう子, 中村 隆, 村田加奈子, 他: 日本のがん

- 罹患の将来推計. *がん・統計白書* —罹患/死亡/予後—2004, 202-217, 篠原出版, 東京, 2004.
- 3) 黒石哲生, 広瀬かおる, 富永祐民, 他: 日本のがん死亡の将来予測. *がん・統計白書* —罹患/死亡/予後—2004, 220-234, 篠原出版, 東京, 2004.
- 4) 黒石哲生: 前立腺癌の診断と治療 前立腺癌の国際比較. *日本臨床*, **58**: 12-21, 2000.
- 5) 中田誠司, 大竹伸明, 山中英寿: 【前立腺癌の診断と治療】我が国における前立腺癌の疫学動向. *日本臨床*, **58**: 5-11, 2000.
- 6) 大竹伸明, 中田誠司, 関根芳岳, 他: 結局全員前立腺癌だった—家族性前立腺癌家系におけるPSA測定的重要性 第2報—. *腎臓予防医誌*, **11**: 73-74, 2003.
- 7) 大竹伸明, 中田誠司, 深堀能立, 他: 【前立腺疾患の臨床 良性疾患から前立腺癌まで】本邦における家族性前立腺癌の最新知見. *日本臨床*, 増刊: 469-473, 2002
- 8) Coley CM, Barry MJ, Fleming C, et al.: Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. *The American College of Physicians. Ann Intern Med*, **126**: 394-406, 1997.
- 9) Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al.: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst*, **91**: 1017-1024, 1999.
- 10) Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al.: Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology*, **58**: 417-24, 2001.
- 11) Gupta RK.: Immunoreactivity of prostate-specific antigen in male breast carcinomas: two examples of a diagnostic pitfall in discriminating a primary breast cancer from metastatic prostate carcinoma. *Diagn Cytopathol*, **21**: 167-169, 1999.
- 12) Ito K, Yamamoto T, Kubota Y, et al.: Usefulness of age-specific reference range of prostate-specific antigen for Japanese men older than 60 years in mass screening for prostate cancer. *Urology*, **56**: 278-82, 2000.
- 13) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al.: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*, **61**: 195-202, 1988.
- 14) Kosuda S, Yoshimura I, Aizawa T, et al.: Can initial prostate specific antigen determinations eliminate the need for bone scans in patients with newly diagnosed prostate carcinoma? A multicenter retrospective study in Japan. *Cancer*, **94**: 964-972, 2002.
- 15) Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al.: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*, **337**: 295-300, 1997.
- 16) 鈴木啓悦: 特論 アンチアンドロゲン除去症候群とアンドロゲンレセプター. *日本臨床*, **58**: 434-436, 2000.
- 17) Koutsilieris M, Reyes-Moreno C, Sourla A, et al.: Growth factors mediate glucocorticoid receptor function and dexamethasone-induced regression of osteoblastic lesions in hormone refractory prostate cancer. *Anticancer Res*, **17**: 1461-1465, 1997.
- 18) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*, **351**: 1513-1520, 2004.
- 19) Eastham, J. A., Scardino, P. T., : Radical prostatectomy (Walsh, P. C., et al eds) *Campbell's urology* Eighth Edition, 3080-3106, Saunders, Philadelphia 2002.
- 20) Homma Y, Akaza H, Okada K, et al.: Radical prostatectomy and adjuvant endocrine therapy for prostate cancer with or without preoperative androgen deprivation: Five-year results. *Int J Urol*, **11**: 295-303, 2004.
- 21) Akakura K, Furuya Y, Suzuki H, et al.: External beam radiation monotherapy for prostate cancer. *Int J Urol*, **6**: 408-413, 1999.
- 22) Akakura K, Isaka S, Akimoto S, et al.: Long-term results of a randomized trial for the treatment of Stages B2 and C prostate cancer: radical prostatectomy versus external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities. *Urology*, **54**: 313-318, 1999.
- 23) Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al.: Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol*, **71**: 29-33, 2004.
- 24) 佐藤直秀: 前立腺癌の予後. 改訂版 前立腺癌のすべて—基礎から実地診療まで—(伊藤春夫編) 196-200, メジカルビュー社, 東京, 2003.
- 25) D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al.: 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *Jama*, **292**: 821-827, 2004.
- 26) Schroder, F. H., Hormonal therapy of prostate cancer

- (Walsh, P. C., et al eds) Campbell's urology Eighth Edition, 3182-3208, Saunders, Philadelphia 2002.
- 27) Akaza H, Yamaguchi A, Matsuda T, et al. : Superior anti-tumor efficacy of bicalutamide 80 mg in combination with a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist monotherapy as first-line treatment for advanced prostate cancer : interim results of a randomized study in Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol*, **34** : 20-28, 2004.
- 28) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. : Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*, **280** : 969-974, 1998.
- 29) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. : Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol*, **166** : 2185-2188, 2001.
- 30) 黒川公平 : PSA density, PSA velocity, PSA 倍加時間. *日本臨床*, **58** : 103-107, 2000.
- 31) D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. : Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst*, **95** : 1376-83, 2003.
- 32) D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al. : Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*, **351** : 125-35, 2004.
- 33) Yoshida K, Sumi S, Arai K, et al. : Serum concentration of type I collagen metabolites as a quantitative marker of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer*, **80** : 1760-1767, 1997.
- 34) Hasumi M, Suzuki K, Oya N, et al. : MR spectroscopy as a reliable diagnostic tool for localization of prostate cancer. *Anticancer Res*, **22** : 1205-1208, 2002.
- 35) 斉藤史郎, 堀口 裕, 村井 勝 : 【前立腺疾患の臨床 良性疾患から前立腺癌まで】前立腺癌 残存癌と微小転移の診断法 腫瘍マーカーとしての前立腺膜特異抗原 (PSMA). *日本臨床 増刊* : 145-150, 2002.
- 36) Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. : Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*, **58** : 843-848, 2001.
- 37) Egawa S, Suyama K, Arai Y, et al. : A study of pretreatment nomograms to predict pathological stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy for clinically resectable prostate cancer in Japanese men. *Jpn J Clin Oncol*, **31** : 74-81, 2001.
- 38) Scher HI, Steineck G, Kelly WK : Hormone-refractory (D3) prostate cancer : refining the concept. *Urology*, **46** : 142-148, 1995.
- 39) 赤倉功一郎, 佐藤直秀, 伊藤晴夫 : 前立腺癌の治療 新しい治療法・新薬開発動向 間欠的内分泌療法. *日本臨床*, **58** : 289-291, 2000.
- 40) Uemura H, Ishiguro H, Nakaigawa N, et al. : Angiotensin II receptor blocker shows antiproliferative activity in prostate cancer cells : a possibility of tyrosine kinase inhibitor of growth factor. *Mol Cancer Ther*, **2** : 1139-1147, 2003.
- 41) 中井川昇, 上村博司, 石黒 齊, 他 : 【泌尿生殖器腫瘍の新しい癌化学療法】A II ブロッカーを用いた再燃性前立腺癌に対する分子標的治療—基礎と臨床. *Urology View* **2** : 89-94, 2004.
- 42) 佐藤直秀, 正井基之 : 【前立腺疾患の臨床 良性疾患から前立腺癌まで】前立腺癌 治療 前立腺癌の新薬開発動向. *日本臨床 増刊* : 278-283, 2002.
- 43) Bahnon RR, Hanks GE, Huben RP, et al. : NCCN Practice Guidelines for Prostate Cancer. *Oncology (Williston Park)* **14** : 111-119, 2000.
- 44) NCCN Prostate Cancer Panel Members : Practice Guidelines in Oncology-v.1.2005. Prostate Cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf 2005
- 45) Scherr D, Swindle PW, Scardino PT. : National Comprehensive Cancer Network guidelines for the management of prostate cancer. *Urology*, **61** : 14-24, 2003.
- 46) 古野純典 : 前立腺がんの疫学と予防. *腎泌予防医誌*, **13** : 32-35, 2005.
- 47) Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. : The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, **349** : 215-224, 2003.
- 48) Lucia MS, Darke A, Goodman PJ, et al. : Pathological assessment of high grade tumors in the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). *J Urol*, **173**(4) suppl. : 451, 2005.
- 49) Andriole GL, Roehrborn C, Schulman C, et al. : Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, **64** : 537-541 ; discussion, 542-543, 2004.