総 説

前立腺癌診療の変遷

鴨 井 和 実

済生会滋賀県病院　ロボット手術センター，前立腺局所療法センター

要 旨

前立腺癌の手術，放射線療法，薬物療法開発の歴史はとても魅力的であり，現代の医療に携わる者にとっても示唆に富んでいる．この30年間でも，前立腺癌手術は開腹手術から腹腔鏡下手術，さらにロボット支援手術へと変化を遂げた．本稿では，前立腺癌診療の歴史を概説することで，多くの方々と医療の進歩を振り返り，今後私達が目指すべき方向性についての考えを共有することを目的とした．

はじめに

初めての前立腺癌の報告から今日まで約160年が経過し，その間に前立腺癌の診療は劇的に変化した．前立腺癌は極めて稀な疾患から，高齢男性における最も頻度の高い疾患となり，その発見方法も大きく変わってきた．前立腺癌の手術，放射線療法，薬物療法開発の歴史はとても魅力的であり，現代の医療に携わる者にとっても示唆に富んでいる．著者が泌尿器科医として診療に携わってきたこの30年間でも，前立腺癌手術は開腹手術から腹腔鏡下手術，さらにロボット支援手術へと変化を遂げた．当初は手術の合併症や困難さから適応が厳しく限定されていたが，外科解剖学の知識の進歩と手術機器の改善によって安全に手術を行うことができるようになり，その適応も広がってきた．放射線治療の分野でも絶えず治療法の改善があり，前立腺を温存する局所療法の進歩や，去勢抵抗性前立腺癌に対する治療法の選択肢の増加もあり，患者の腫瘍の状態に応じた最適な治療法が選択され，治療後の生活の質の低下を最小限に留めることが可能になった．本稿では，前立腺癌診療の歴史を概説することで，多くの方々と医療の進歩を振り返り，今後私達が目指すべき方向性についての考えを共有できれば幸いである．

前立腺癌の病理学的診断の歴史（図１）

1853年，ロンドン病院の外科医であるJ. Adamsは，組織学的検査によって発見された前立腺癌の最初の症例について報告し，この状態は「非常にまれな病気」であるとした[1)]．日本では，1916年に骨転移を伴う前立腺癌が始めて報告された[2)]．

1966年にDonald Gleasonは，現在でも用いられている前立腺癌の悪性度分類を行った[3)]．当初はグレード１から５までの５段階評価であったが，現在ではグレード３以上を用い，Primary, Secondaryの組み合わせで表現されている．

前立腺癌薬物治療の歴史（図２）

前立腺癌の薬物治療は内分泌治療の発見に始まり，抗癌剤による化学療法の開発が続いた．前立腺疾患を制御するための男性ホルモン（アンド

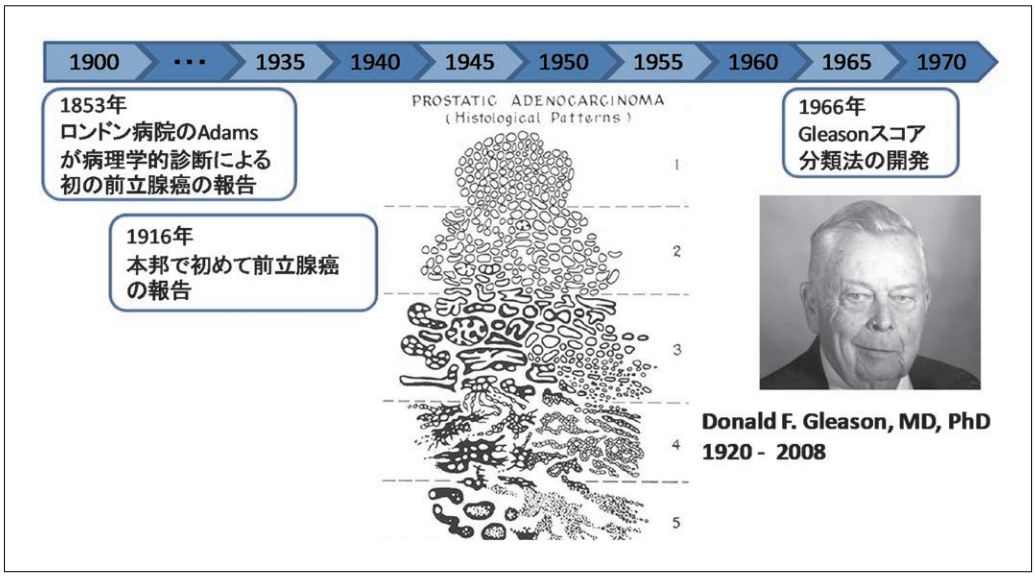

図１　前立腺癌の病理学的診断の歴史

ロゲン）除去の概念は，20世紀初頭から犬などの動物を用いた観察によって形成されていた．Charles HugginsとClarence Hodgesは，1941年に転移性前立腺癌の患者が精巣摘除によって外科的去勢が行われた場合，約４週間で異常高値であった患者の血清酸性ホスファターゼ値が正常に戻り，痛みや不快が改善することを示した[4]．同じ年にHugginsらは，経口女性ホルモン剤（エストロゲン）投与による薬物的去勢によっても進行性前立腺癌患者の治療効果があることを発表した[5]．これら一連の研究によって，進行性前立腺癌における外科的去勢または女性ホルモン剤投与を用いた内分泌療法の役割が確立された．これらの偉大な発見が認められ，Charles Hugginsは1966年にノーベル生理学・医学賞を受賞した．

アンドロゲン除去の有益な効果の発見は，進行した前立腺癌に対する内分泌療法を評価する大規模な臨床研究につながった．最も重要なものの一つは，1960年代に開始され，退役軍人省共同泌尿器研究グループ（VACURG）によって組織されたランダム化研究であった[6]．1973年に報告されたこの研究では，前立腺癌患者の治療効果を無治療および外科的去勢と経口エストロゲンであるジエチルスチルベストロール（DES）とを比較し，DES治療は前立腺癌の治療において外科的去勢と同じくらい効果的であると結論付けた．しかし，この研究では経口エストロゲンによって，重大な心血管毒性および血栓塞栓毒性が引き起こされることが明らかになった．さらに，去勢またはエストロゲン投与によるアンドロゲン除去は，進行した前立腺癌の患者を完全に治癒するのに十分ではないことも明らかになった．

1971年にAndrew Schallyは，黄体形成ホルモン（LH），放出ホルモン（LHRH；ゴナドトロピン放出ホルモン）として知られる視床下部ホルモンの構造を決定し，それを合成する手段を開発した[7]．LHRHの視床下部放出は，下垂体にLHを産生させる．LHは精巣の受容体に結合し，テストステロン産生を活性化する．Schallyはこの内分泌調節機構を操作する方法を研究し，LHRHの合成ペプチドアゴニストを開発した．転移性前立腺癌に対するLHRHアゴニストの投与は，「テストステロンフレア」として知られる血清テストステロンレベルの一時的な増加を引き起こし，痛みと閉塞症状を引き起こすことがわかった．しかし，SchallyらはこれらのLHRHアゴニストの慢性投

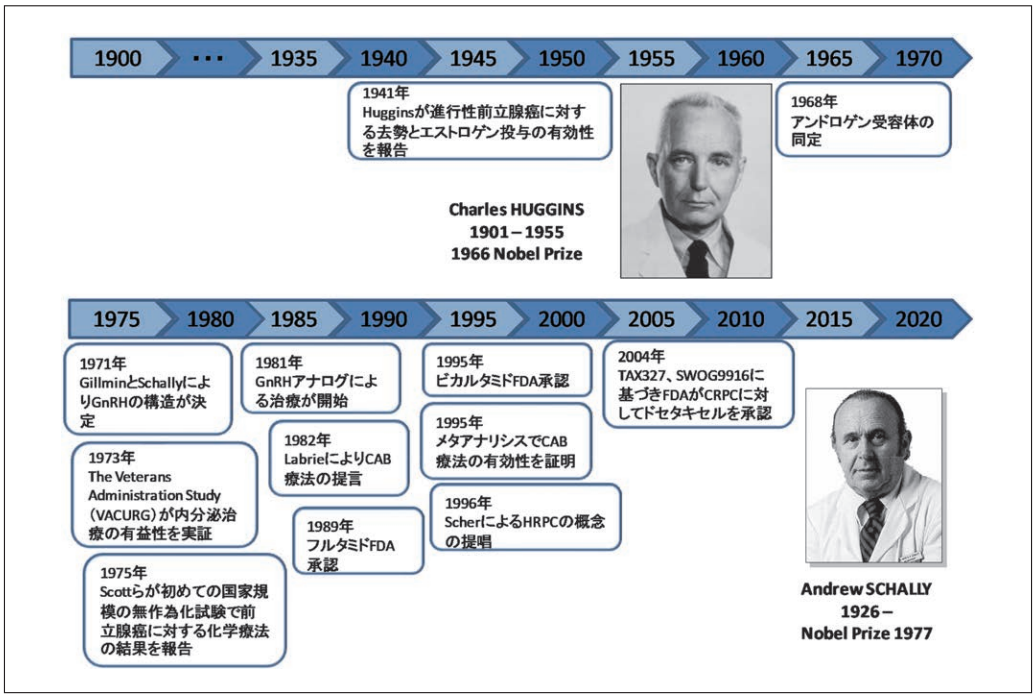

図２　前立腺癌薬物治療の歴史

与がLHRHの下垂体受容体を抑制し，卵胞刺激ホルモン（FSH）およびLHの血中循環レベルの抑制につながることを指摘した．これにより，血清テストステロンレベルが去勢によって引き起こされたレベルと同様に低下した．SchallyらはLHRHアゴニストで治療された進行性前立腺癌患者が，血清テストステロンレベルの75％の減少，血清酸性ホスファターゼレベルの減少または正常化，そして癌に関連する骨の痛みが減少したことを示した[8]．1977年，Schallyはこの重要な一連の仕事でノーベル生理学・医学賞を受賞した．

1960年代後半に，アンドロゲン受容体が発見され，アンドロゲン受容体遮断薬のシプロテロンが発見された．これはテストステロンのアンドロゲン受容体への結合を競合的に阻害する抗アンドロゲン薬である．これらの新しい薬剤が試されるにつれてアンドロゲン抑制（精巣摘除術，LHRHアゴニストまたは抗アンドロゲン）のいずれも，それ自体では進行性前立腺癌の患者を治療することができないことが明らかになった．従って次の論理的なステップは，精巣から放出されるテストステロンの量を減らすこと（精巣摘除術またはLHRHアゴニスト）と，副腎によって生成されるアンドロゲンを前立腺癌内で直接作用する抗アンドロゲン薬で拮抗させることの両方を目的としたアンドロゲン除去療法を組み合わせることであった．Ferdinand Labrieらによって提案された複合アンドロゲン遮断はまた，LHRHアゴニストの投与に関連するテストステロンフレアの問題，および純粋な抗アンドロゲン単剤療法に関連する血清テストステロンの増加の問題を克服した[9]．

その後アンドロゲン遮断療法と単剤療法との併用を比較した多数のランダム化臨床試験が実施され，1989年にリュープロリド（リュープリン）とフルタミド（オダイン）の併用により，長い無増悪生存期間が生じたことがDavid Crawfordらによって報告された[10]．この研究は前立腺癌に対する治療方法に大きな変化をもたらし，多くの医師が進行性前立腺癌の初期治療として複合アンドロゲン遮断療法を使用するようになった．

しかしながら内分泌療法は長期間施行すると，前立腺癌のアンドロゲン依存性が消失し，去勢抵抗性となって臨床的に再燃をきたすという欠陥を有していた．

この認識により，去勢抵抗性前立腺癌の治療として細胞傷害性化学療法が試みられた．1972年に，Gerald Murphyのリーダーシップの下で，国立前立腺癌プロジェクト（NPCP）は，去勢抵抗性前立腺癌の患者における化学療法の有効性を評価するプログラムを開始した[11]．1975年に同プログラムは，5-フルオロウラシル対サイトキサン対標準療法の最初の全国ランダム化研究で主観的な改善と最小限の毒性を報告した[12]．その後，多数の単剤第Ⅱ相試験が実施され，進行性前立腺がんの患者を対象に多数の化学療法が試験されたが，一般にこれらの単剤試験では10％未満の奏効率が観察されたのみであった[13]．最近の研究は，治療効果の主な指標として血清PSAの低下が用いられており，この基準を使用すると，多くの化学療法の組み合わせにより，かなりの割合の患者で血清PSAレベルが50％以上低下した．コルチコステロイド，エストラムスチン，ドキソルビシン，タキサンのパクリタキセルとドセタキセルなどの薬剤が試され，その有効性が証明された．

去勢抵抗性の機序に関しては，いまだ十分に解明されておらず，転移性前立腺癌の治療における最大の課題となっているが，新規内分泌薬，新規抗癌薬が使用可能となり，骨転移に特化した全身放射線治療も行われている．今後は新しい概念に基づく分子標的治療や免疫療法の導入など，大きな発展が期待されている．

前立腺癌の放射線療法（図３）

限局性前立腺癌を治療するための放射線の使用に関する最初の報告は20世紀の初めに現れ，手術の緩和的代替手段としての尿道と直腸へのラジウム源の導入に限定されていた[14]．小線源治療は，1972年にWhitmoreがヨウ素の^{125}I（ヨード）放射性同位元素を使用した開腹埋め込み技術を発表して[15]注目されるようになった．しかしこの技術は，しばしば一貫性のない線量分布をもたらし，深刻な合併症と高い割合の局所再発につながった．小線源治療の使用は，1983年にHolmsらが経直腸的超音波ガイド下で放射性「シード」を前立腺に埋め込む技術を報告した[16]のち飛躍的に増加した．小線源治療は現在，限局性前立腺癌を治療するために一般的に使用されるアプローチとして認識されている．

体外照射療法は当初，体腔内ラジウム照射の補助としてのみ使用されていた．これは放射線の伝搬が，前立腺癌などのほとんどの深部腫瘍の根治的治療とするには十分ではなかったためである．より深いレベルに浸透する可能性のある高エネルギーコバルト機器が利用可能になった1960年代に，Malcolm Bagshawなどによる先駆的な研究で前立腺癌の放射線外照射治療の可能性が明らかになった[17]．その後の数十年にわたって，より高エネルギーの加速器と新しいタイプの放射線が開発され，コンピュータ断層撮影などのＸ線撮影およびデータ処理機能の改善により，周囲の正常組織をより多く温存しながら，前立腺を高線量の放射線で治療できる３次元定位治療が実現した．1960年代には早くも，内分泌療法が放射線療法に併用され，腫瘍体積を軽減し，外部照射により適した前立腺体積の縮小が図られていた．現在では，外部照射の前，最中，および後にアンドロゲン除去を組み込むことが標準治療となっている．

外科的治療の歴史（図３）

前立腺手術の複雑さに最も影響しているのは，骨盤の奥深くに位置する前立腺の解剖である．前立腺は後部尿道を取り囲み，両端が括約筋で囲まれている．前立腺は尿管の下端，直腸，そして陰茎の勃起に関係する構造と接近している．前立腺周囲の血管構造からの出血を防ぎ，術後の尿禁制や勃起機能の温存を可能にすることは困難であった．前立腺切除時に所属リンパ節を切除することの難しさは，さらなる課題であった．

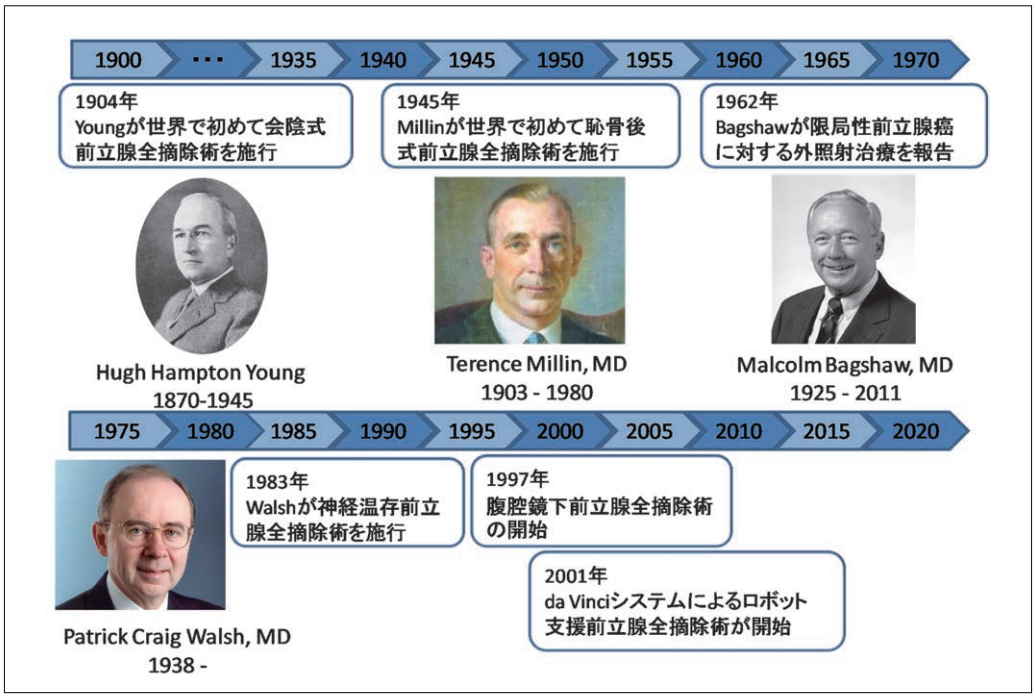

図３　前立腺癌手術・放射線治療の歴史

1904年にジョンズホプキンス病院で最初の根治的会陰式前立腺切除術を行ったHugh Hampton Youngの先駆的な研究によって，前立腺を除去するための技術体系が構築された[18]．次の外科的進歩は，1945年にTerrence Millinが前立腺内腺核出術のための恥骨後式アプローチを導入したときに起こった[19]．このアプローチは，学習が容易で，腫瘍の病期分類に役立つ骨盤リンパ節へのアクセスが可能であったため，会陰アプローチに比べて大きな利点があった．しかしこれらの手術によって，ほとんどすべての患者が勃起不全の状態にされたため，前立腺切除術は一般的に実行されなかった．次の重要な進歩は，1983年にPatrick Walshが，剖検によって得られた骨盤内解剖の知見に基づいて，恥骨後式前立腺全摘除術の修正技術を開発したときに起こった[20]．この技術は，陰茎の海綿体を神経支配する神経血管束への損傷を回避し，それにより外科的切除断端を犠牲にすることなく，勃起機能を維持することを可能にした．その後腹腔鏡手術やロボット支援手術の出現があったものの，基本的な恥骨後式前立腺全摘除術のテクニックはParick Walshの開発した技術を踏襲したものである．

前立腺癌診断・検診の歴史（図４）

1979年に前立腺特異抗原（PSA）が発見され，前立腺癌の潜在的に有用な血清マーカーであると報告された[21]．米国ではすぐに，前立腺癌の進行と治療への反応を監視するためのPSAレベルの測定が承認され，後に前立腺癌スクリーニングのテストが承認された．さらに1980年代後半，超音波ガイド下の「生検」装置により，多数箇所の前立腺生検を行うことが可能になった[22]．これらの新しい診断テストは，改善された外科技術と組み合わされ，前立腺切除術によって治療される前立腺癌患者の数が劇的に増加した．たとえば，1974年から1993年の間に，根治的前立腺切除術または前立腺癌の放射線療法によって治療された患者の数は３倍になった．早期発見法は非常に効果的

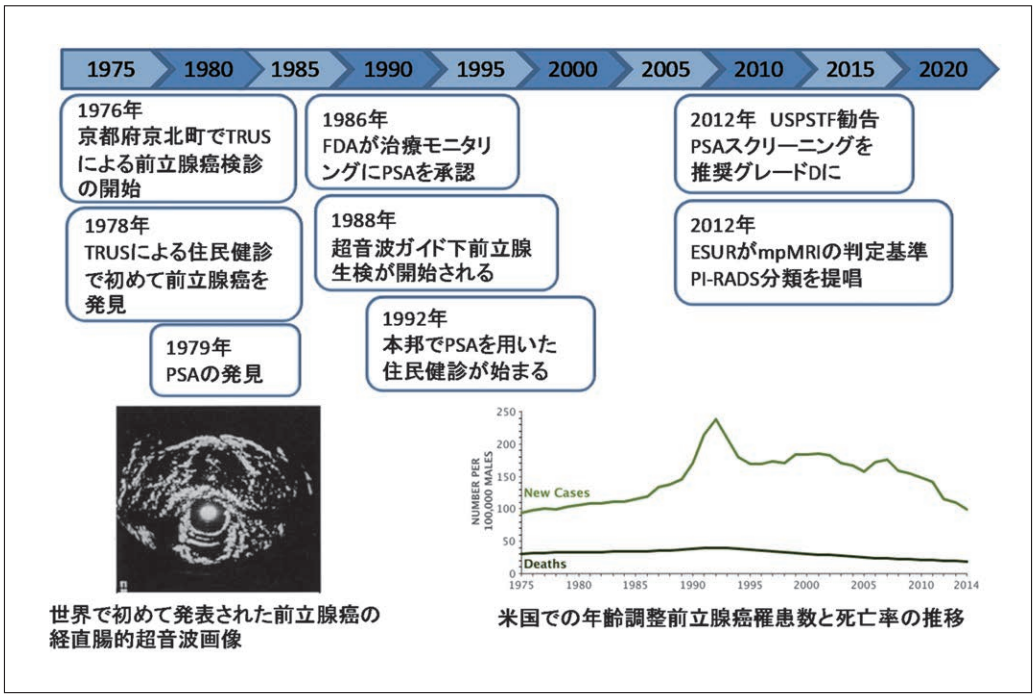

図４　前立腺癌診断・検診の歴史

であったため，1990年から1995年の間に，75歳未満の男性の米国における前立腺がん死亡率は数十年ぶりに低下した（図４）．その後PSAの測定は治療の必要のない（臨床的意義のない）前立腺癌を発見し，副作用を伴う検査および治療によって生活の質を低下させると米国予防医療専門委員会（USPSTF）の勧告が2012年にあり[23]，PSAのスクリーニング目的での使用が制限されることになったが，その後の米国における調査では標準的な前立腺癌はより高悪性度かつ進展したものとなり，治療抵抗性となることが多くなっている[24]．

一方MRIによる画像診断の進歩により，PSA高値の患者のうち治療が必要な前立腺癌を抽出することが容易となり，現在では生検前にMRI検査を行うことが推奨されている．さらにMRI画像とリアルタイム超音波を組み合わせたMRI/US融合生検の技術の確立で，癌の見逃しは減り，不必要な生検も行われなくなった[25]．現在の著者らの試みでは，進んだ画像技術を応用して癌の取り残しを減らし，前立腺周囲の尿禁制や勃起機能に関わる組織を温存するロボット支援前立腺全摘除術を施行して，前立腺癌の根治性を確保したうえで生活の質を維持する前立腺癌診療が行えるようになっている[26]．今後はさらに進んだ画像解析技術を応用して，前立腺全体の治療ではなく，必要な部分だけを治療する前立腺局所療法の導入が期待されている．

おわりに

今日では，根治的前立腺全摘除術は泌尿器科医によって行われる最も一般的な手術であり，限局性疾患の男性の多くがロボット手術を選択している．放射線治療の技術は周囲臓器へのダメージを減らしたより限局的な照射が可能となっている．去勢抵抗性前立腺癌においても次々に新しい治療法が導入されており，進行性前立腺癌の予後の改善とともに，治療に伴う生活の質の低下を最小限にする工夫が試みられている．患者はインターネットなどからより多くの情報を得ており，治療

効果が高く生活の質が維持できる治療選択を望んでいる．様々な診断ツールを用いて患者の腫瘍に最も適した治療法を選択することは，前立腺癌診療を決定する上でさらに重要になると考えられる．

文　　献

1）Adams J. The case of scirrhous of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis. Lancet. 1853; 1(1547): 393–394.

2）羽太鋭治：骨成形性骨隨轉移ノ著明ナル原發攝護腺癌ノ一例．日泌尿会誌．1916；5：143–159.

3）Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep. 1966; 50(3): 125–128.

4）Huggins CB, Hodges CV. Studies on prostate cancer: 1. The effects of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res. 1941; 1: 203.

5）Huggins C, et al. Studies on prostatic cancer: 2. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg. 1941; 43: 209.

6）Byar DP. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. Cancer. 1973; 32(5): 1126–1130.

7）Schally AV, et al. Hypothalamic FSH and LH-regulating hormone. Structure, physiology and clinical studies. Fertil Steril. 1971; 22: 703–721.

8）Tolis G,et al. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. Proc Natl Acad Sci USA. 1982; 79(5): 1658–1662.

9）Labrie F, et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. Clin Invest Med. 1982; 5: 267–275.

10）Crawford ED, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med. 1989; 321: 419–424.

11）Schmidt JD, et al. Chemotherapy programs of the National Prostatic Cancer Project (NPCP). Cancer. 1980; 45: 1937–1946.

12）Scott WW, et al. Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma with cyclophosphamide or 5–fluorouracil: results of first national randomized study. J Urol. 1975; 114: 909–911.

13）Eisenberger MA, et al. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. J Clin Oncol. 1985; 3: 827–841.

14）Young HH. Use of radium in cancer of the prostate and bladder. JAMA. 1917; 68: 1174–1177.

15）Whitmore W, et al. Retropubic implantation of iodine-125 in the treatment of prostate cancer. J Urol. 1972; 108: 918–920.

16）Holm H, et al. Transperineal iodine-125 seed implantation in prostate cancer guided by transrectal ultrasonography. J Urol. 1983; 130: 283–286.

17）Bagshaw MA, et al. Linear accelerator supervoltage radiotherapy. VII. Carcinoma of the prostate. Radiology. 1965; 85: 121–129.

18）Young HH. Four cases of radical prostatectomy. Johns Hopkins Bull. 1905; 16: 315.

19）Millin T. Retropubic prostatectomy, a new extravesical technique. Lancet. 1945; 2: 693–696.

20）Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate. 1983; 4: 473–485.

21）Wang MC, et al. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol. 1979; 17: 159–163.
22）Ragde H, et al. Ultrasound-guided prostate biopsy Biopty gun superior to aspiration. Urology. 1988; 32: 503–506.
23）Butler SS, et al. Prostate cancer incidence across stage, NCCN risk groups, and age before and after USPSTF Grade D recommendations against prostate-specific antigen screening in 2012. Cancer. 2020; 126(4): 717–724.
24）Seetharam Bhat KR, et al. Trends in clinical and oncological outcomes of robot-assisted radical prostatectomy before and after the 2012 US Preventive Services Task Force recommendation against PSA screening: a decade of experience. BJU Int. 2020; 125(6): 884–892.
25）鴨井和実．前立腺癌診断におけるMRI–US fusion生検の役割．泌尿器外科．2017；30(3)：257–261.
26）鴨井和実ら．MRI–US fusion生検とダビンチロボット手術支援機器の導入による前立腺癌診断と治療の効率化．済生会滋賀県病院医学誌．2019；28：12–15.

論文受付：2021年２月２日　論文受理：2021年２月５日