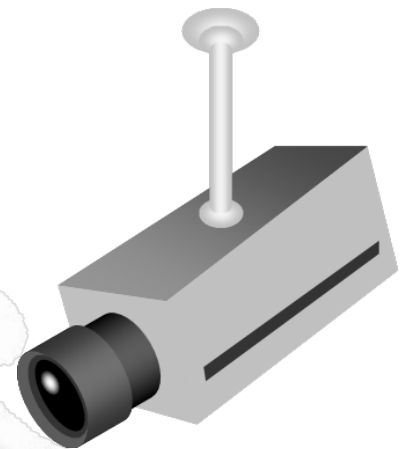


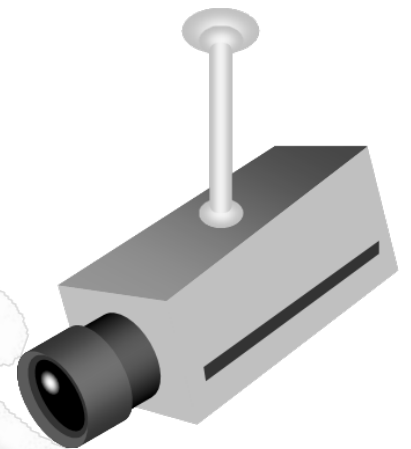
2018年1月7日(日)市民公開講座




前立腺がんの監視療法

北海道大学病院泌尿器科

丸山 覚



- 前立腺がんをすぐ治療しない
- 前立腺がんの監視療法
- 監視療法の成績

An illustration of a human eye with a medical device attached to the side. The device is a rectangular box with a lens on the front and a vertical rod with a circular top on the back. The eye is shown in a light blue and white color scheme.

➤ 前立腺がんをすぐ治療しない

➤ 前立腺がんの監視療法

➤ 監視療法の成績

ラテントがんと偶発がん

▶ 偶発がん

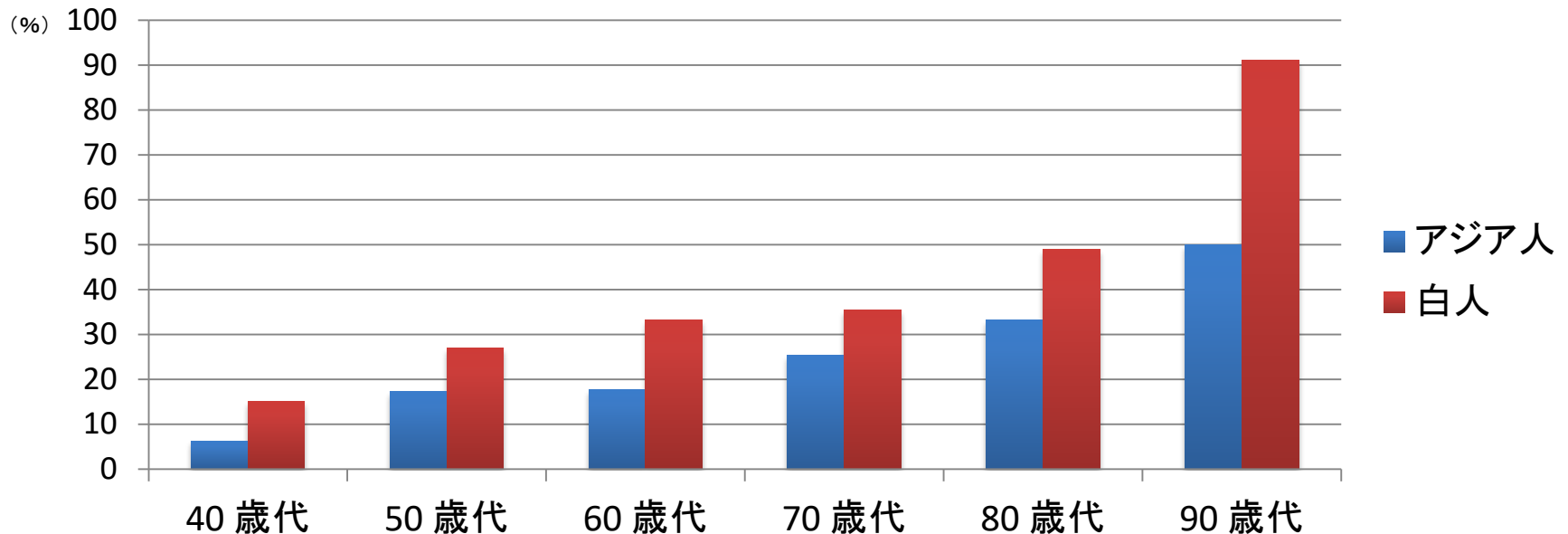
臨床的に指摘されていなかったが、他疾患の治療のために切除された組織の検索で発見されたがん

アジアでは、中国人で95/340人(27.9%)，日本人で91/349人(26.1%)

30%前後

▶ ラテントがん

臨床的に前立腺癌の徴候が認められず、死後の剖検により初めて確認されるがん



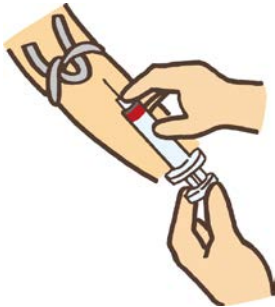
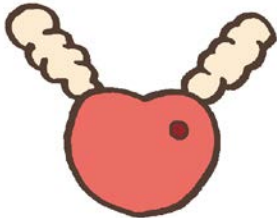
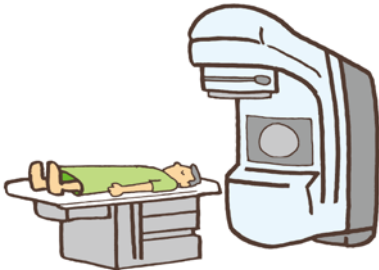


30~90%

➤ 前立腺がんは治療しなくてよいこともある



どのような前立腺がんが
治療しなくてよいのか？

前立腺がんの治療

経過観察	局所的治療		全身的治療	
<p>(PSA) 監視療法</p> 	<p>手術療法</p> 	<p>放射線療法</p> 	<p>内分泌療法 (ホルモン療法)</p> 	<p>化学療法</p> 
<ul style="list-style-type: none"> 定期的な PSA値などの検査 	<ul style="list-style-type: none"> 前立腺全摘術 	<ul style="list-style-type: none"> 外照射法 組織内照射法 	<ul style="list-style-type: none"> 精巣摘除術 薬物療法 (注射薬・内服薬) 	<ul style="list-style-type: none"> 抗がん剤による治療

前立腺がん治療のアルゴリズム

前立腺がん細胞検出

病期診断

限局性がん

局所進行がん

遠隔転移有するがん

低リスク

中間リスク

高リスク

超高リスク

※治療総論

D'Amico分類

※治療総論

NCCN分類+cT3a

手術療法

手術療法

手術療法

手術療法

(PSA)監視療法

放射線療法

放射線療法

放射線療法

放射線療法

ホルモン療法

ホルモン療法

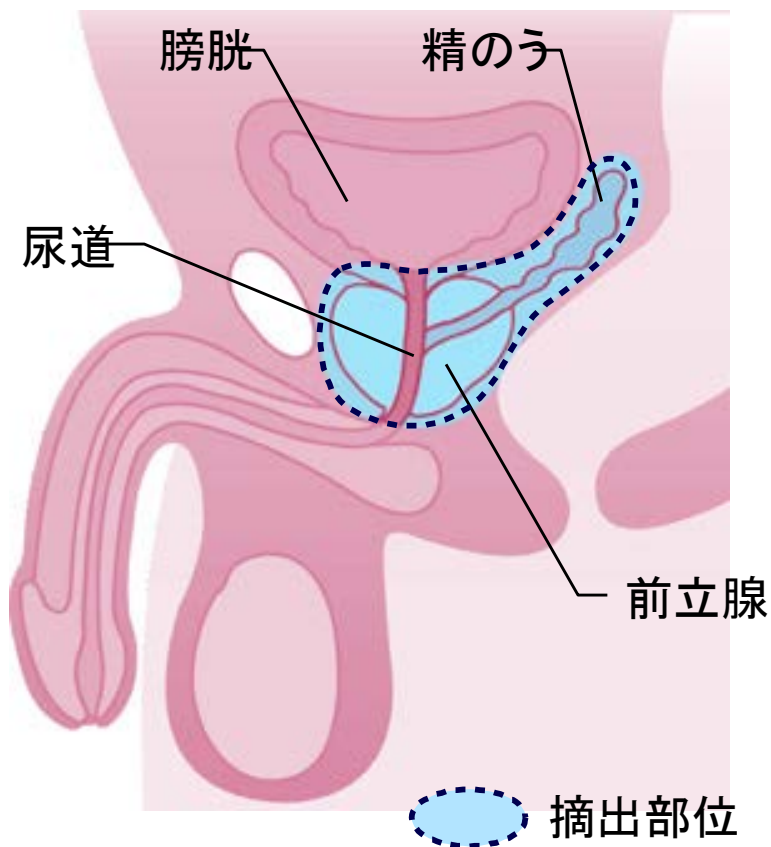
ホルモン療法

主たる治療法

症例によっては主たる治療法になり得る、または他の治療の補助的治療として用いることがある。

手術療法（前立腺全摘除術）

前立腺と精嚢を摘出し、尿道を縫合する手術



特徴

- 早期であれば根治が期待できる
- 手術時間は通常3～4時間程度
→ 2週間程度の入院
- 腹腔鏡下前立腺全摘除術も普及

適応（目安）

- 限局期（T1b～T2）の患者さんが主体
- * 全身状態が良好で、75歳以下の方

主な起こりうる合併症

- 尿失禁
- 勃起不全 など

放射線療法 – 外照射法

体の外から前立腺に放射線を照射し、癌細胞を死滅させる治療法



特徴

- 従来から広く行われている治療法
- 外来で治療が可能

適応

- 早期の限局癌(T1,T2)が主体
- 局所進行(T3)や高リスクの方は内分泌療法と併用

主な合併症(後遺症)

- 早期: 排尿痛、排尿困難、頻尿、血尿など
- 晩期: 尿道狭窄、直腸潰瘍、勃起不全など

➤ 前立腺がんの根治療法には合併症がある



- 前立腺がんは治療しなくてよいこともある

過剰治療

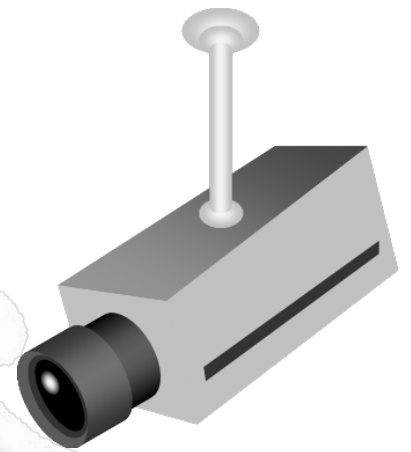
- 前立腺がんの根治療法には合併症がある

合併症

過剰治療を減らし、
合併症を起こさない
合理的な方法の一つが、

監視療法

根治治療を行わず、定期的な
経過観察をおこないます



- 前立腺がんをすぐ治療しない
- **前立腺がんの監視療法**
- 監視療法の成績

前立腺がん治療のアルゴリズム

前立腺がん細胞検出

病期診断

限局性がん

局所進行がん

遠隔転移有するがん

低リスク

中間リスク

高リスク

超高リスク

※治療総論

D'Amico分類

※治療総論

NCCN分類+cT3a

手術療法

手術療法

手術療法

手術療法

(PSA)監視療法

放射線療法

放射線療法

放射線療法

放射線療法

ホルモン療法

ホルモン療法

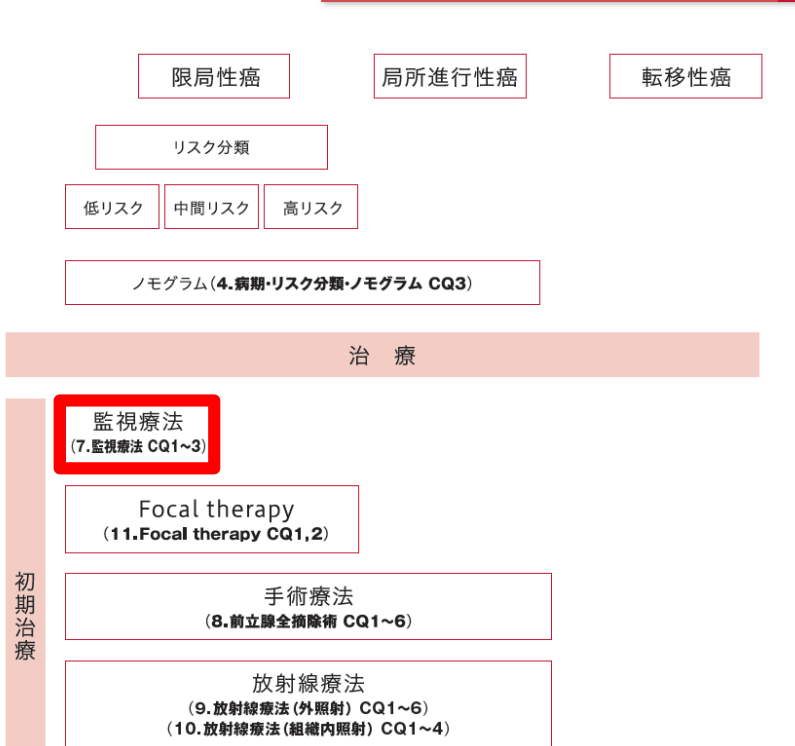
ホルモン療法

主たる治療法

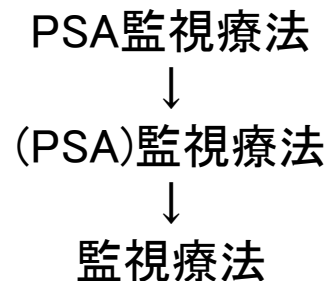
症例によっては主たる治療法になり得る、または他の治療の補助的治療として用いることがある。

監視療法

病期別治療アルゴリズム



Active surveillance (AS)



- ✓ PSAだけみてればいいという誤解
- ✓ 実際、PSA値で治療法の変更は困難

いずれ根治療法を行うのが前提！

Watchful waiting (WW)はホルモン療法が前提

担当分野

氏名

所属

7. 監視療法

班長

寛 善行

香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学教授

研究
協力者

古賀 寛史

原三信病院泌尿器科部長

杉元 幹史

香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学准教授

丸山 寛

北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野講師

監視療法(AS)とは？

- 前立腺がんはゆっくり進行するが多い
～ 一生治療しなくてよい場合もある(過剰治療回避)
- 積極的治療開始までを遅らせる
～ 積極的治療による合併症を先延ばしにする
- 病勢進行の予兆をいち早くとらえ、時機を逸せず積極的治療介入する
～ 根治治療を見据えた観察

選択基準

モニタリング/治療開始基準

➤ 前立腺がんは治療しなくてよいこともある



どのような前立腺がんが
治療しなくてよいのか？

全国の関所



道中
江戸

三島

監視療法患者の選択基準

	研究開始	T-stage	PSA	PSAD	グリーソンスコア	陽性core	%cancer/陽性core
Soloway (米, Miami) (2008)	1992-	T1- T2b	-	-	≤ 7	-	-
	後に変更	T1- T2	≤ 15	-	≤ 6	1 or 2	$\leq 50\%$
Hardie (英) (2005)	1993-	T1- T2	≤ 20	-	≤ 7	-	-
Klotz (加, Toronto) (2004)	1995-	T1- T2b	< 15	-	≤ 7	-	-
Carter (米, Johns Hopkins) (2007)	1995-	T1c	-	≤ 0.15	≤ 6 (4,5を含まず)	1 or 2	$\leq 50\%$
Takechi (厚労省研究班)(2008)	2002-	T1c	≤ 20	-	≤ 6	1 or 2	$\leq 50\%$
Van As (英) (2008)	2002-	T1- T2a	< 15	-	$\leq 3+4$	$< 50\%$	-
Dall' Era (米, UCSF) (2008)	2003-	T1- T2a	< 10	-	≤ 6 (4,5を含まず)	$< 33\%$	-
Van den Bergh (PRIAS) (2007, 2009)	2006-	T1c- T2b	≤ 10	< 0.2	≤ 6	1 or 2	-

- ✓ 臨床病期 T1-T2
- ✓ PSA10ng/ml以下
- ✓ グリーソンスコア6以下
- ✓ がんの体積が大きい
- ✓ その他

まわりに浸潤していないこと
 PSA値が低いこと
 悪性度が低いこと
 体積が大きいこと

PRIASとは？

PRIAS

(Prostate cancer Research International: Active Surveillance)

- 早期前立腺がん ($T_{1c-2}N_0M_0$)
- 欧州を中心に22ヶ国で遂行中の前向き観察研究
- 2006年12月-2017年4月: >6,400例

PRIAS参加国



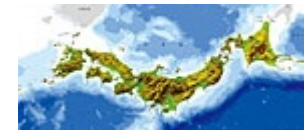
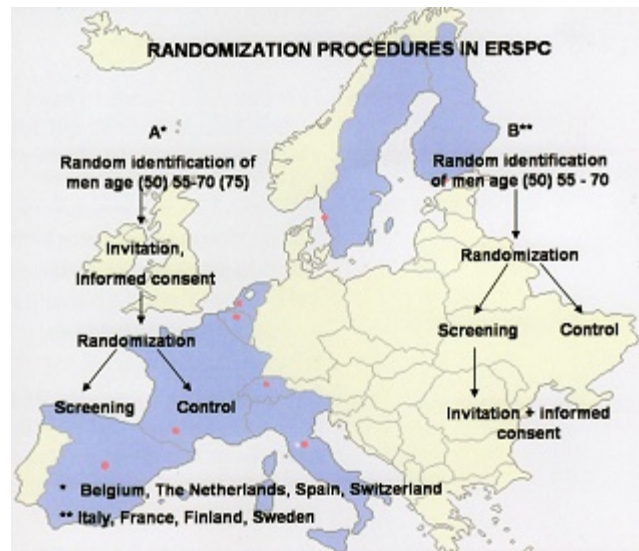
22か国

ポーランド、香港、シンガポール、ポルトガル、アルゼンチンも準備中

PRIAS-JAPAN

早期前立腺がんに対するPSA監視療法： 国際共同比較研究（PRIAS-JAPAN）

(Jan. 2010-)



ERSPC • PRIAS participants in Europe

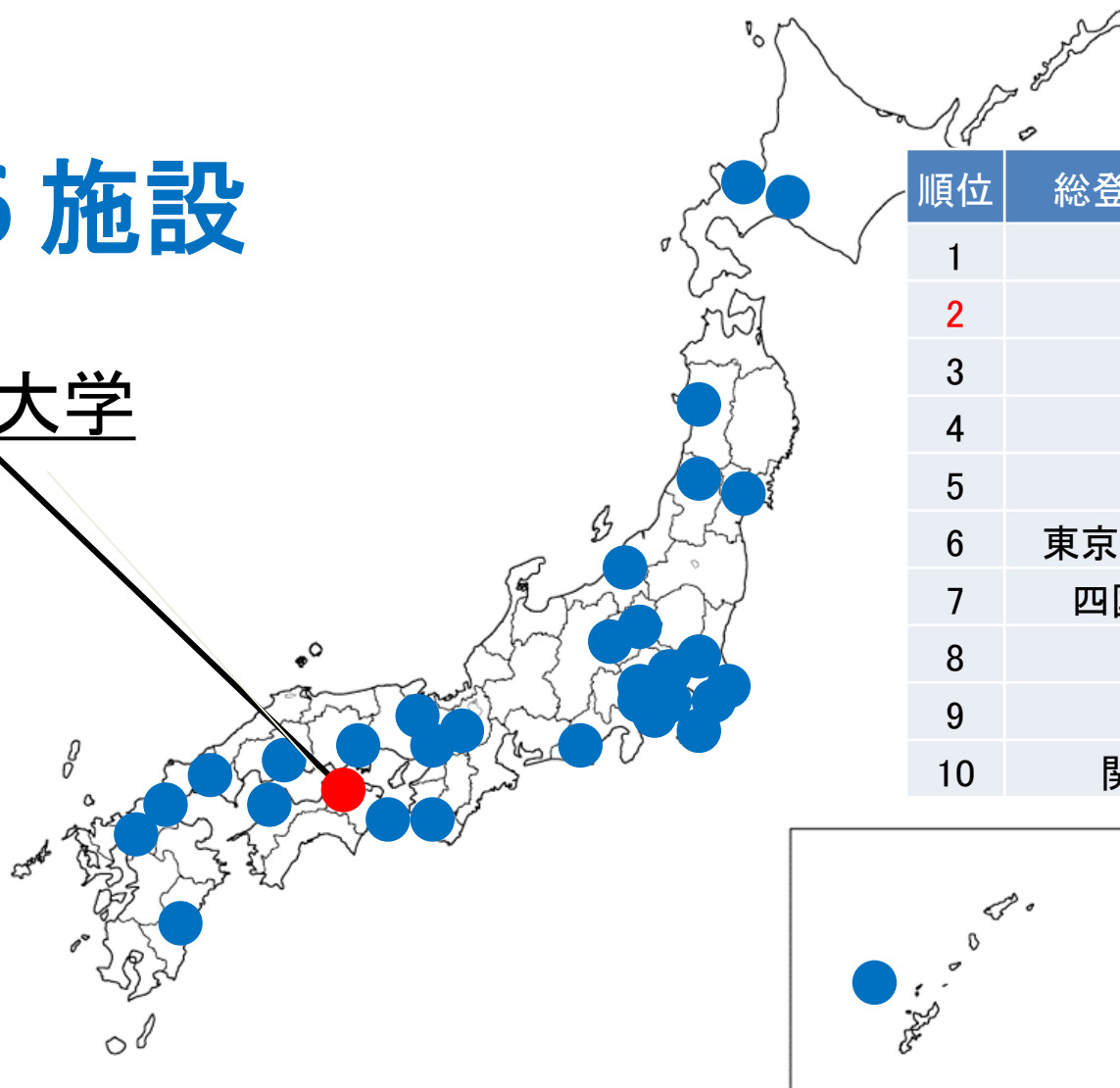
PRIAS-JAPAN

PRIAS-JAPAN

2017.9月 873例

36 施設

香川大学



順位	総登録数ランキング	
1	原三信病院	74
2	北海道大学	71
3	東北大学	62
4	香川大学	60
5	東京大学	56
6	東京慈恵会医科大学	56
7	四国がんセンター	44
8	九州大学	33
9	千葉大学	31
10	関西医科大学	27

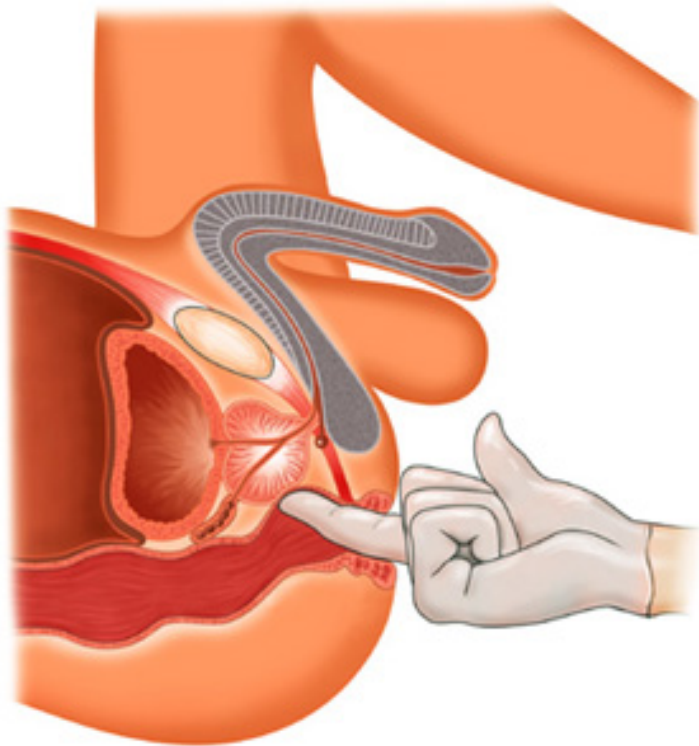
北大病院症例 74例(2017.12月現在)

PRIASの患者選択規準

- 1) 生検で病理学的に確認された前立腺がん
- 2) 前立腺全摘除や放射線療法など**根治的治療が施行しうる**全身状態の患者
- 3) 臨床病期は**T1c**または**T2**でN0、M0
- 4) 生検の**グリーソンスコア**は**3+3 (=6)**かそれ以下
- 5) 系統的生検における陽性コアの本数は1～2本
- 6) PSA density (PSAD)は0.2より小さい
- 7) 診断時(生検前)の**PSA値**は**10ng/ml以下**
- 8) 参加患者は、本研究の経過観察プロトコールに従って、外来受診を積極的にできる

直腸診(触診)所見

直腸壁ごしに前立腺の状態を確認



- 大きさや硬さ
- 弾性
- 前立腺表面の凹凸
- 触れると痛みがあるか

がんの所見がない、または所見があっても
まわりへの浸潤がない

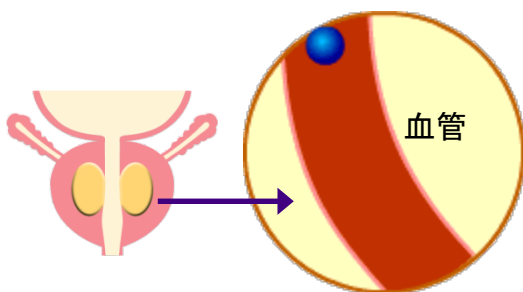
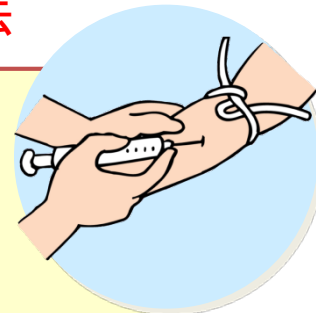
PSA(前立腺特異抗原)

血液検査による簡便な検査法

PSA=前立腺特異抗原の英語の頭文字

Prostate **S**pecific **A**ntigen
(前立腺) (特異) (抗原)

前立腺で作られるタンパク質の一種

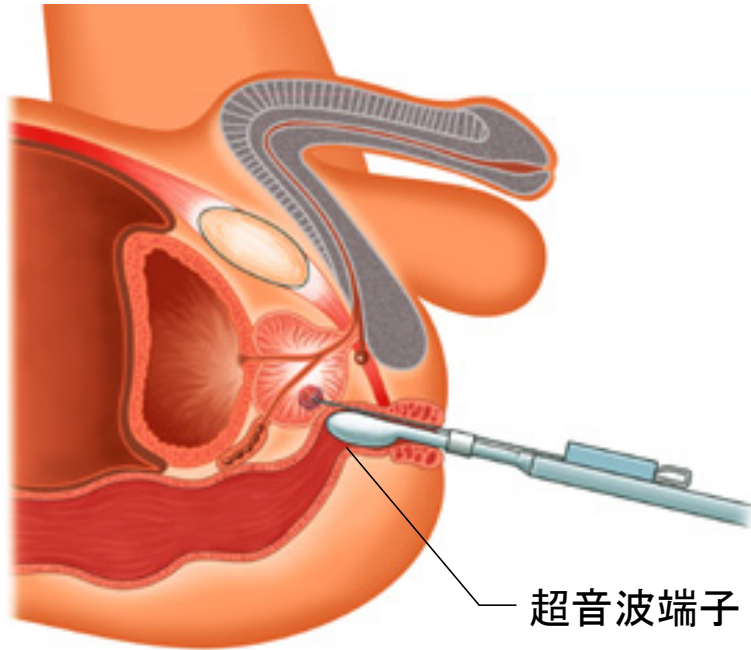


前立腺上皮より分泌される蛋白分解酵素
精漿中に高濃度に存在
生理機能: 精液の凝固を防止する(とされる)
前立腺がんの腫瘍マーカーとして広く普及
基準値: 0~4.0ng/ml

診断時(生検前)のPSA値は10ng/ml以下

前立腺生検

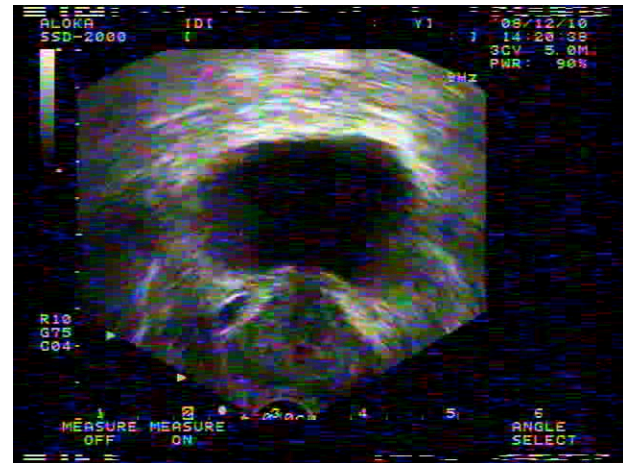
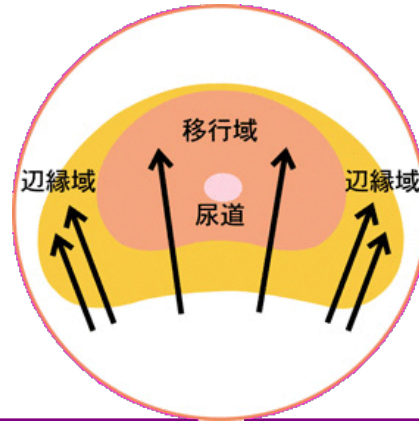
組織を採取し、癌細胞の有無やその悪性度など調べる



経直腸式生検
(経会陰式もあります)

- ・痛みは少ない
- ・検査時間は約15分程度

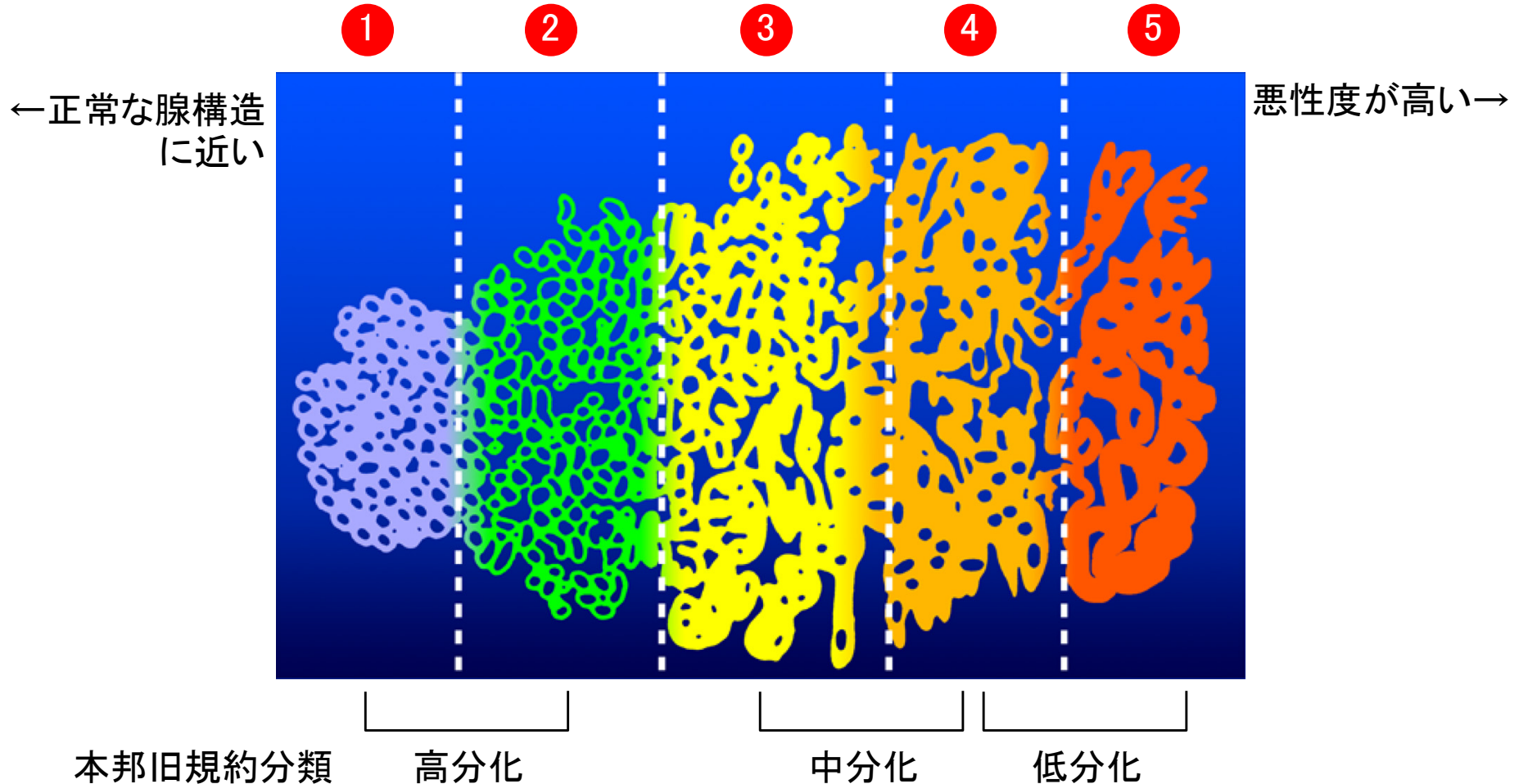
前立腺組織を6カ所以上採取
(北大では12カ所が基本)



悪性度(グリーンスコア)が低い

前立腺がんの組織学的分類

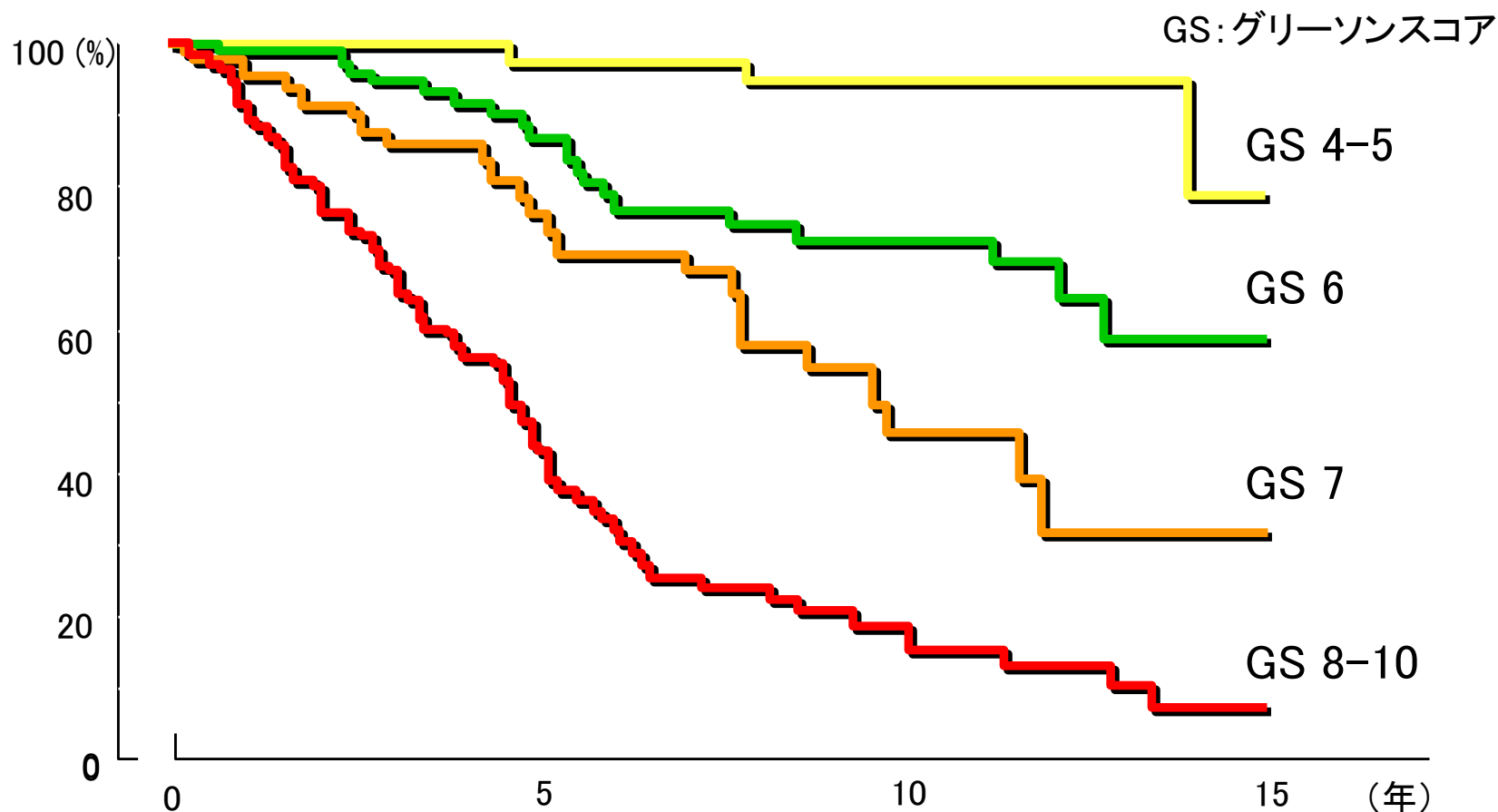
グリーンソン分類 (腺の構造と増殖パターンにより5段階に分類)



グリーンソンスコア: 最も多い面積の組織像 + 次に有意な組織像の和

グリーンソンスコアからみた生存率の比較

グリーンソンスコアが高いほど生存率が低い



限局性前立腺がんのリスク分類

リスク群	項目	D'Amico
低リスク群	PSA グリーソンスコア TNM 分類	≤ 10 かつ ≤ 6 かつ T1~T2a かつ
中リスク群	PSA グリーソンスコア TNM 分類	10.1~20 かつ / または 7 かつ / または T2b かつ / または
高リスク群	PSA グリーソンスコア TNM 分類	20< または 8~10 または T2c または

TNM分類: がんの進行度を臨床的に診断

グリーソンスコア: 前立腺がんの組織学的分類

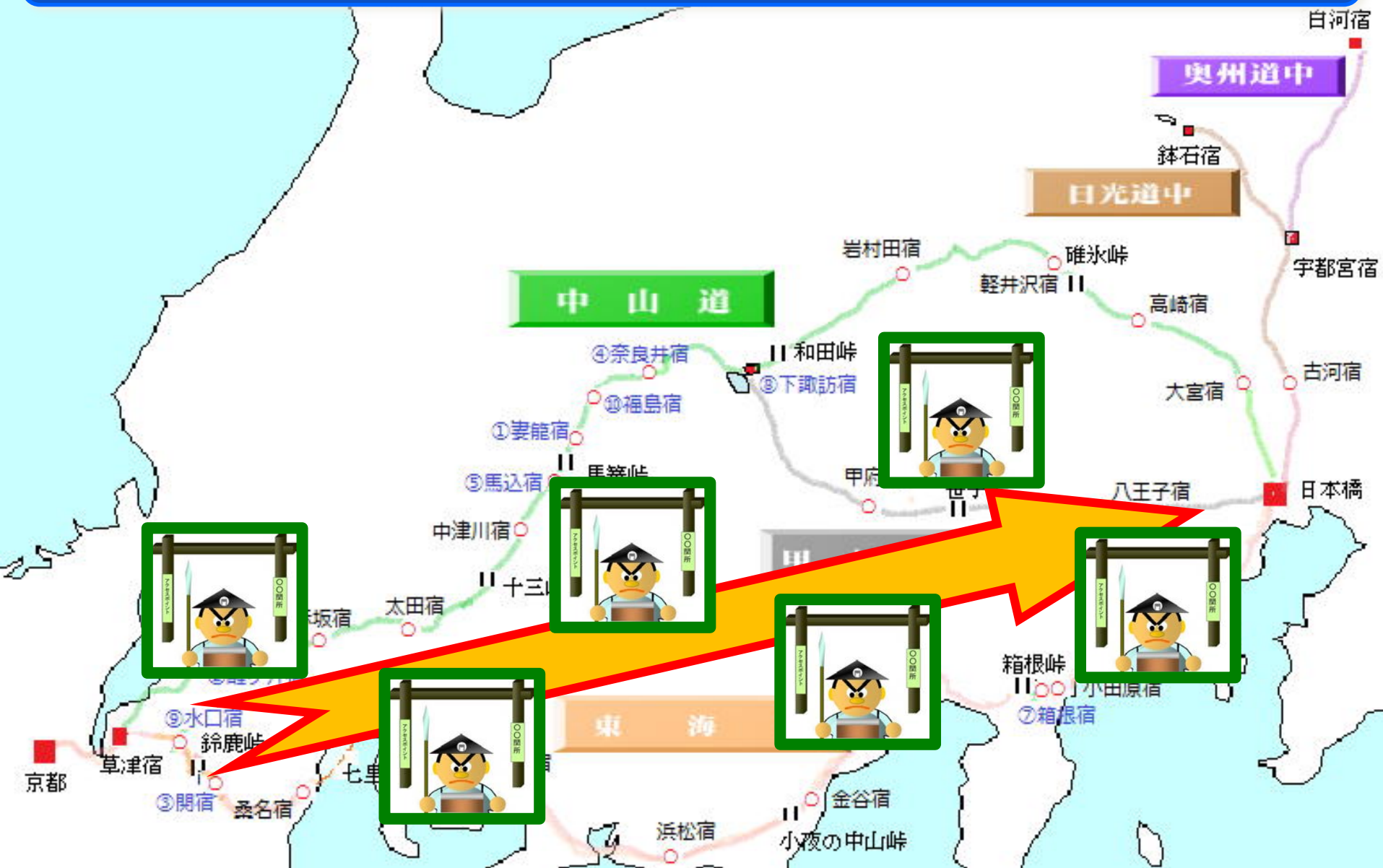
限局性前立腺がんのリスク分類

リスク群	項目	D'Amico
低リスク群	PSA グリーソンスコア TNM 分類	≤ 10 かつ ≤ 6 かつ T1~T2a かつ
中リスク群	PSA グリーソンスコア TNM 分類	10.1~20 かつ / または 7 かつ / または T2b かつ / または
高リスク群	PSA グリーソンスコア TNM 分類	20< または 8~10 または T2c または



監視療法
(Active surveillance)

モニタリング(定期チェック)



PRIASにおける定期チェック

年	1					2			
月	0	3	6	9	12	15	18	21	24
PSA	●	●	●	●	●	●	●	●	●
DRE	●		●		●		●		●
生検	●				●				
QOL	●				●				●

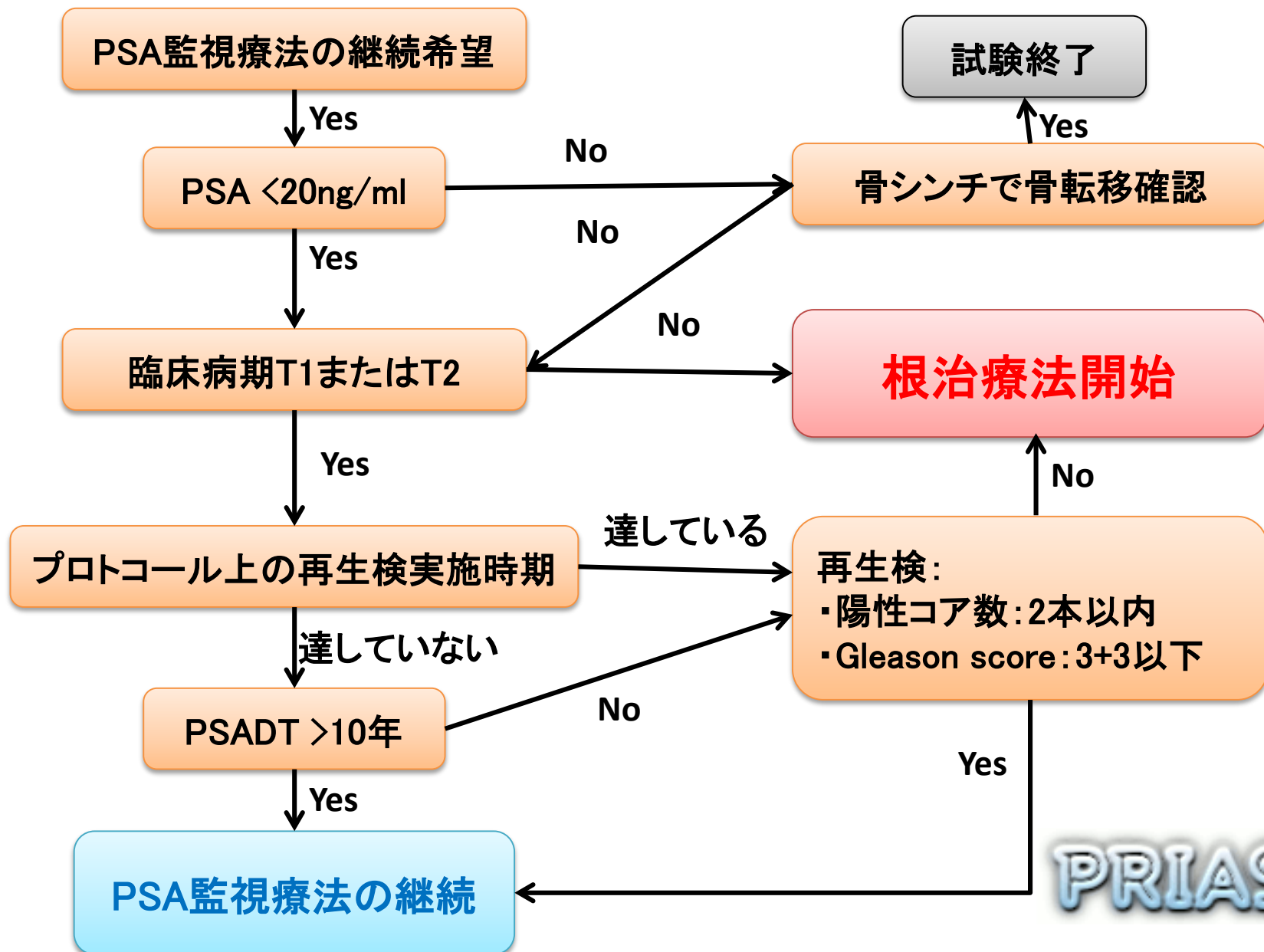
年	3		4		5		6		7
月	30	36	42	48	54	60	66	72	78
PSA	●	●	●	●	●	●	●	●	●
DRE		●		●		●		●	
生検				●					
QOL		●		●		●		●	

DRE: 直腸診


再生検: 1, 4, 7, 10年(以後は5年ごと)

定期的再生検時期でなくとも、毎年算出されるPSA倍加速度が10年以下で再生検

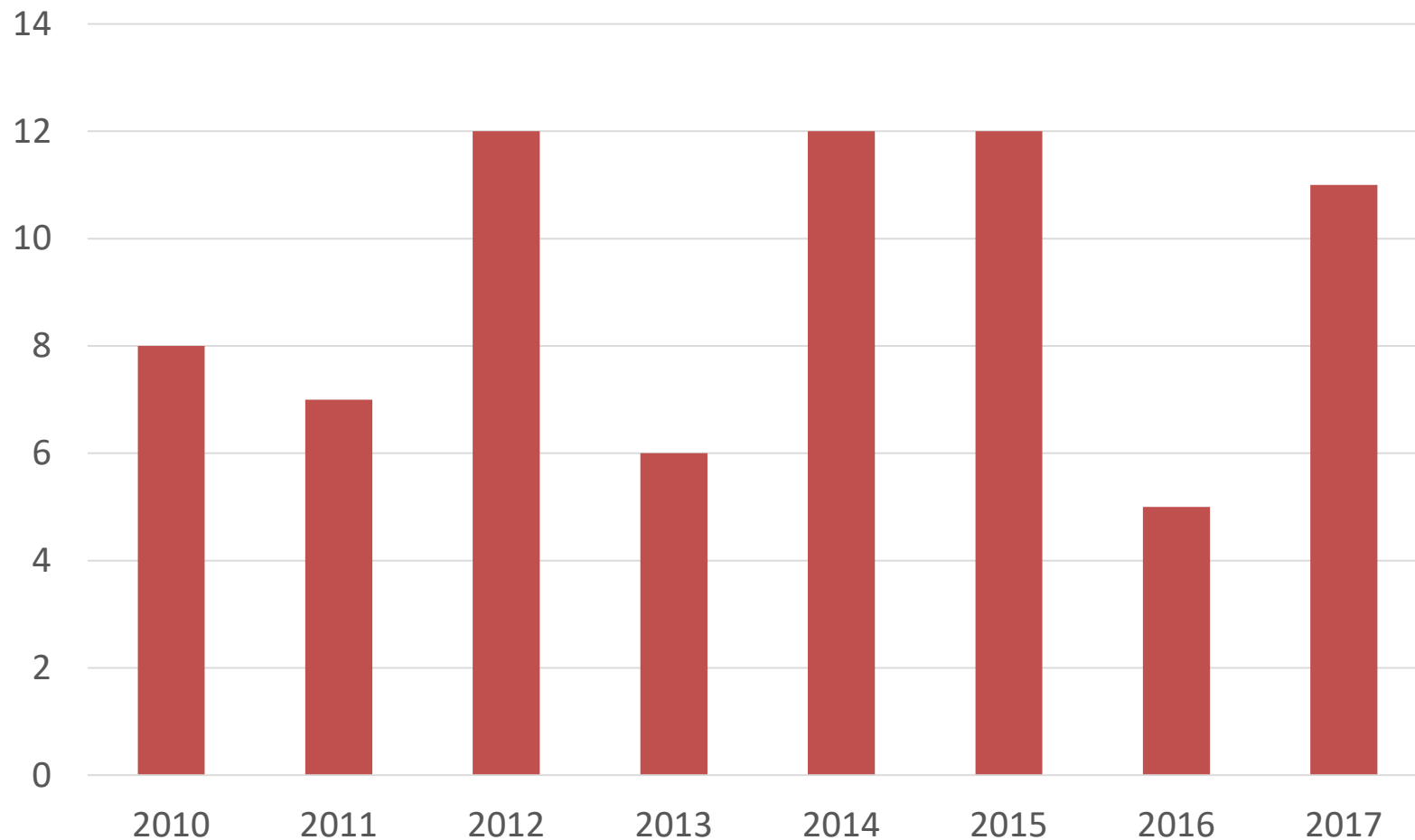
PRIASにおける治療法変更基準



PRIAS

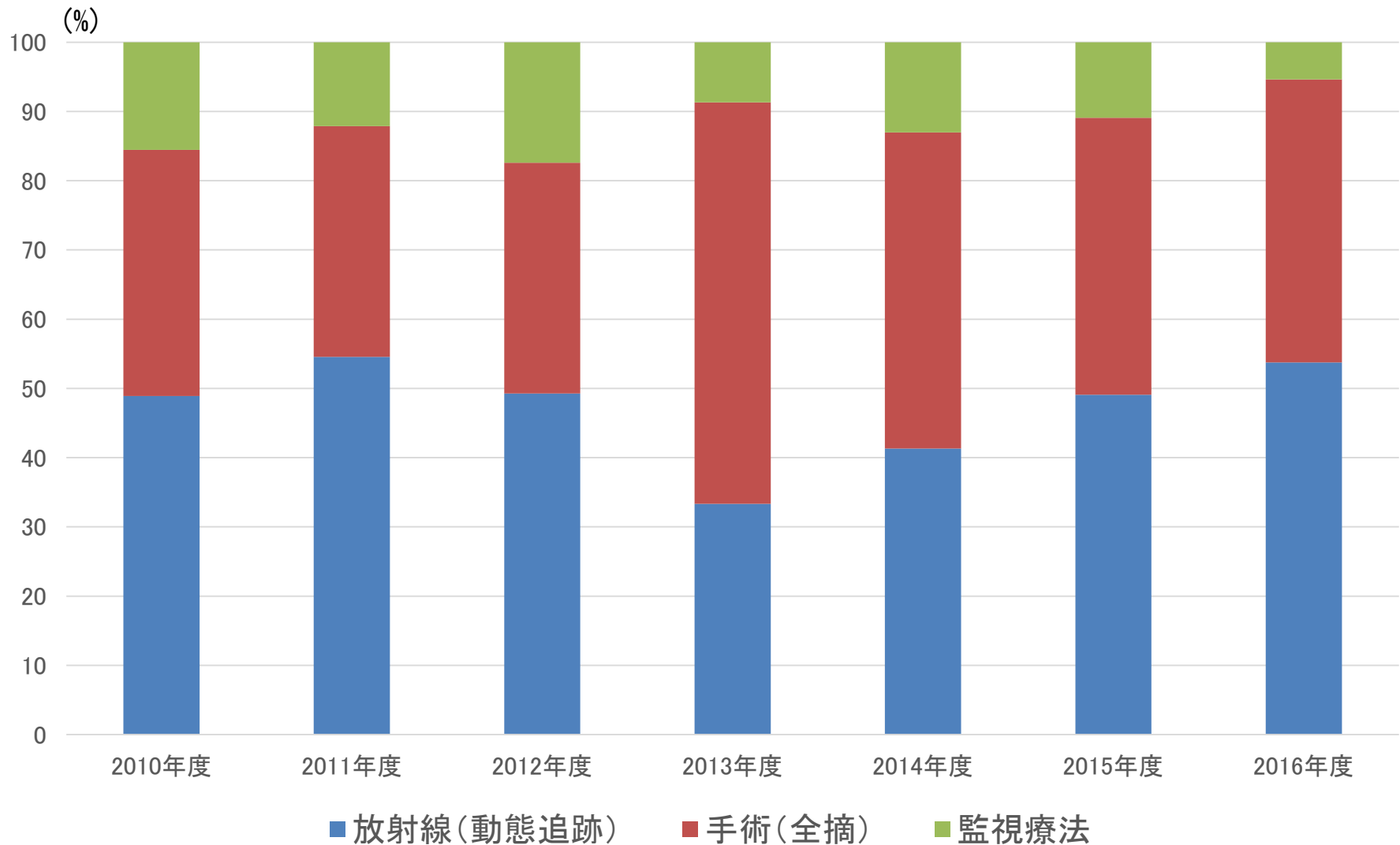
- 
- 前立腺がんをすぐ治療しない
 - 前立腺がんの監視療法
 - **監視療法の成績**

北大病院の監視療法症例



北大病院では監視療法となる方は年間5～12人

北大病院の限局前立腺がん症例



北大病院では監視療法となる方は5~20%で推移

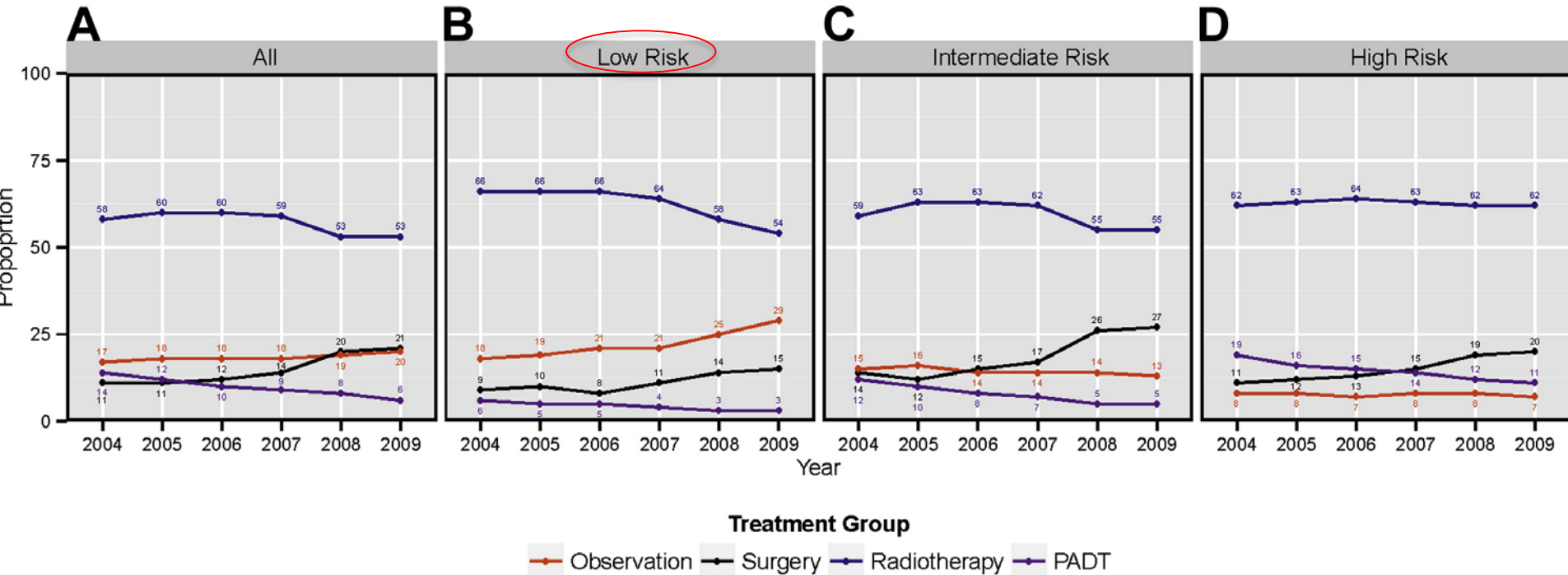
米国の限局前立腺がん症例

2004～2009年の後方視的コホート研究

SEER-Medicareデータベースの限局性前立腺癌症例 66,449例

白人が83%、70-79歳が57%

低リスク: 34%/中間リスク: 40%/高リスク: 26%



- ・12,007例 (18%) に経過観察がなされていた
- ・低リスク群では5年間で経過観察が18→29%と増加していた

監視療法が日本で少ないわけ

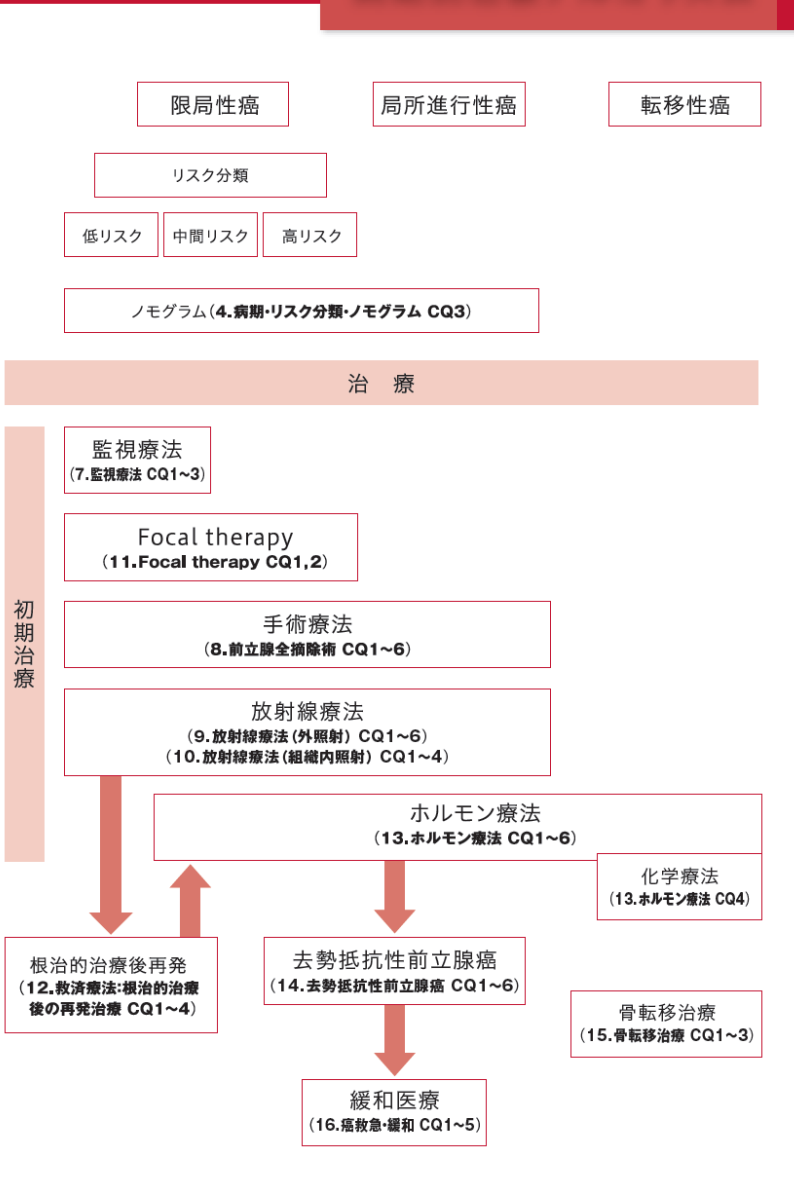
- 日本人は監視療法の基準に当てはまる人が少ない？
- 欧米では経済や保険の問題で根治治療が受けにくい？
- 放っておくのは不安。治せるうちに治してしまいたい？
- 監視療法という治療法があることを知らない？

本当に、監視療法で
大丈夫ですか？



監視療法の安全性

病期別治療アルゴリズム



CQ

3

監視療法の長期的な安全性は？

長期間にわたる検討結果はまだないが、中期的な検討結果から、低リスク前立腺癌患者は、監視療法と根治的治療で予後に差がない可能性があり、監視療法のよい適応であると考えられる。特に、期待余命が10年以下の患者はいうまでもなく、期待余命が10～20年の患者においても予後に差がない可能性が高い。また、短期・中期的な検討では、監視療法は患者のQOLに大きな影響を及ぼさないことが示されている。

推奨グレード **B**

解説

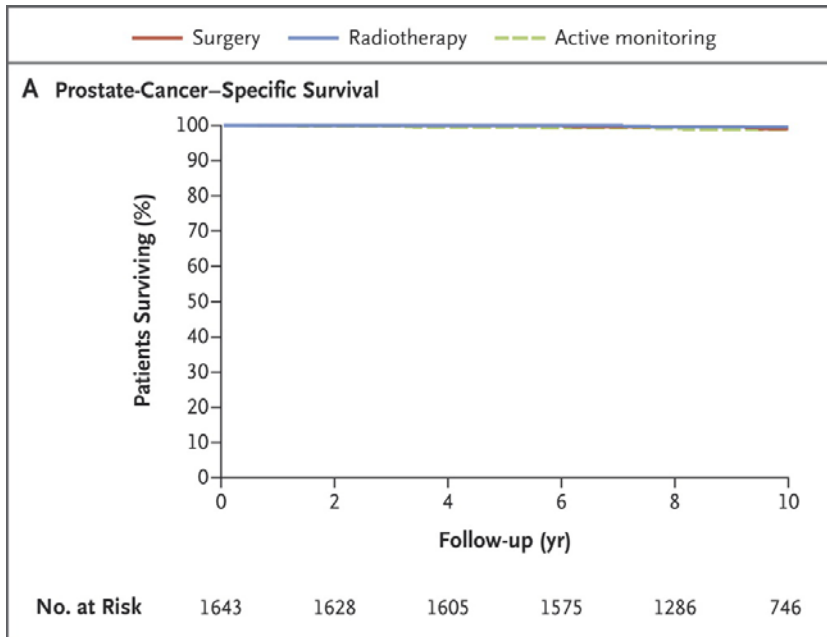
限局性前立腺癌における監視療法と即時的な根治的治療とを比較したRCTは、現在北米 (START trial) および英国 (ProtecT trial) で進行中であるが、その成績の報告はなされていない。すなわち、いずれの治療法が優れているか断ずることは困難である。ただし、根治的

監視療法 (Active surveillance)

2016年10月発売

2016年版前立腺癌診療ガイドライン ; 日本泌尿器科学会 編

監視療法の安全性



前立腺がん死亡率、監視療法と根治療法に差なし 大規模ランダム化比較試験 ProtecT

限局性の前立腺がんは根治療法が可能であるが、手後の勃起不全や尿失禁、また放射線療法後の排尿障害直腸障害などが患者の治療介入後のQOLを損なう要因になっている。限局性前立腺がんに対する治療法として、監視療法（active surveillance）と根治療法（根治的切除放射線療法）を比較した英国における大規模なランダム比較試験ProtecTの長期成績の結果がN Engl J Med（2016 9月14日オンライン版）で報告され、追跡期間中央値前立腺がん特異的死亡率は、手術、放射線療法、監視法のいずれが選択された場合にも低く、各治療成績のは統計学的な差は認められなかったことが示された。

(m3.com | 2016.09.21 07:25)

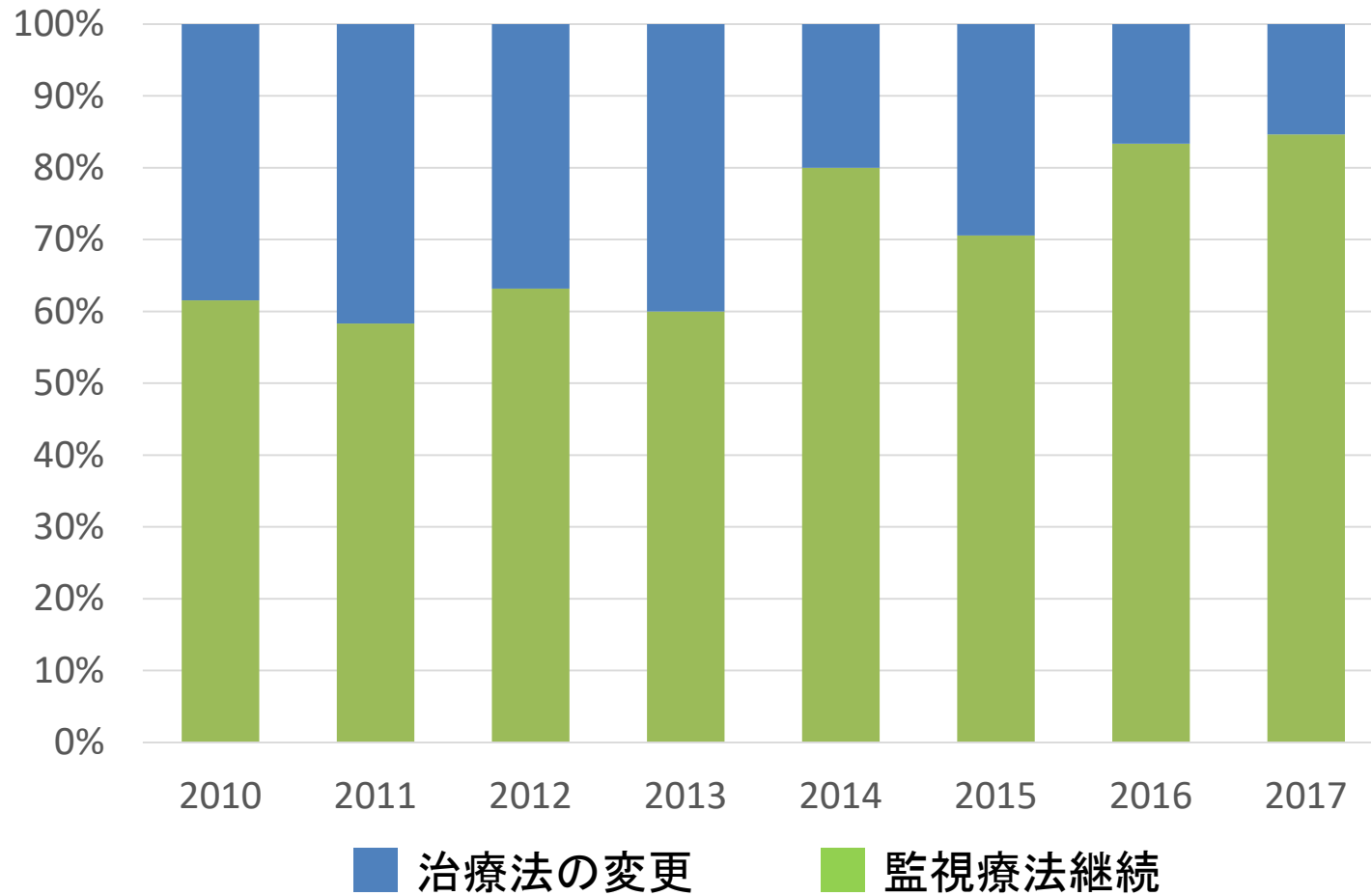
10年生存率は監視療法も根治療法も変わりなし

2016年9月発表

N Engl J Med. 2016 Sep 14. [Epub ahead of print]

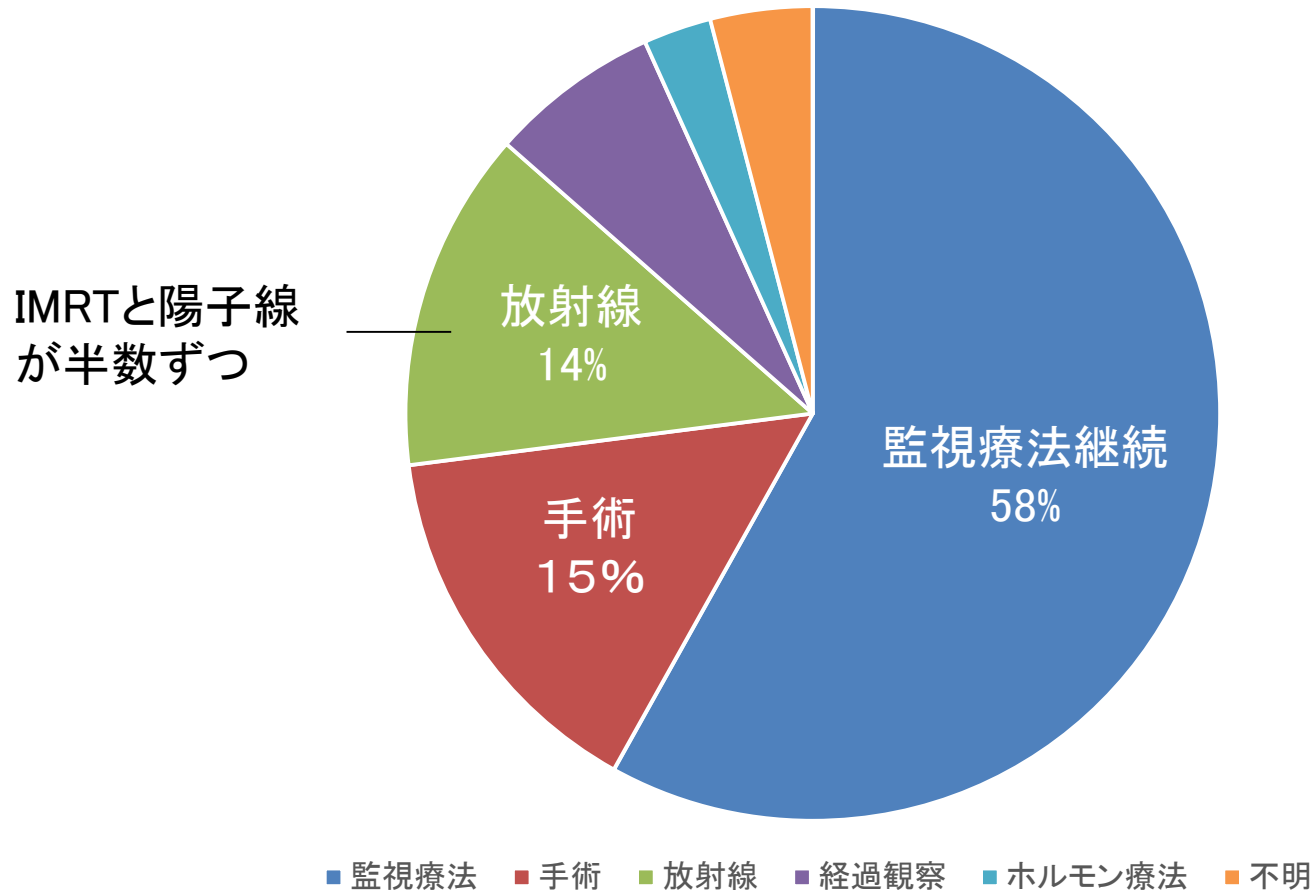
北大病院の監視療法成績

監視療法継続の割合



北大病院の監視療法成績

治療法の変更



74症例で亡くなったのは1例のみ(死亡原因は悪性リンパ腫)

まとめ

- 前立腺がんはゆっくり進行することが多い
- 見つかっていても必ずしもすぐに治療しなければならないことはない(限局性前立腺がん、低リスク群)
- 前立腺がんの根治治療には少なからず合併症がある
- 監視療法は前立腺がんの過剰治療を回避する手段として有用な方法である
- 定期チェックが必要で根治療法を見据えた治療である
- 中期治療成績は良好である

本当に治療すべき患者さんのみを
適切な時期に
適切な方法で！

