

維持透析患者の前立腺癌

— 頻度と診断・治療 —

佐藤 暢

桃仁会病院泌尿器科

key words : 透析, 末期腎不全, 悪性腫瘍, 前立腺癌

要 旨

本邦の前立腺癌罹患率は上昇傾向にあり, 男性の癌罹患率では1998年まで第6位, 2005年に胃癌, 大腸癌, 肺癌に次いで第4位となり, 2015年にはついに第1位となった。また前立腺癌は典型的な高齢癌であり, 我が国の透析患者の導入年齢, 平均年齢の上昇に伴い, 今後, 前立腺癌に罹患する透析患者は増加するものと考えられる。前立腺癌の基本的な診断は透析患者においても非透析患者と同様の検査で行うことができる。ただし, 治療選択においては透析患者の特殊性があり, 個々の患者の performance status (PS) を考慮しつつ慎重に検討する必要がある。

1 はじめに

本邦における透析患者数は年々増加し, 2014年末には320,448人に達した。近年の医療技術・透析技術の進歩により, 透析患者の長期生存や高齢者の維持透析が可能となり, 2014年の維持透析患者の平均年齢は69.0歳, 透析導入患者の平均年齢が67.5歳と高齢化傾向にある¹⁾。これに伴って様々な慢性期合併症が問題となってきている。なかでも透析患者の癌発生率は健常人に比べて高いことがこれまでも報告されており¹⁻³⁾, 心血管障害, 感染症に次ぐ全死亡原因の第3位ではあるものの, 透析患者の生命予後を規定する合併症としてその重要性が増している。一方, 本邦の前立腺癌罹患率は著増しており, 今後, 男性透析患者

において診断・治療の機会が増えるものと予想される。本稿では, 透析患者の特殊性を考慮しつつ前立腺癌の診断・治療について概説する。

2 頻 度

透析患者における前立腺癌発生は以前にはきわめて稀なものと考えられていた^{4,5)}。これは透析患者における性腺ホルモンの低下⁶⁾が原因と考えられるが, エリスロポエチンが広く使用されるようになると, エリスロポエチンの直接効果として血中テストステロン値が上昇し⁷⁾, 現在の透析患者におけるテストステロン値は一般健常人と差異がなくなっている。そのため, 透析患者における前立腺癌発生は著増しており, 一般健常人と比較して1.8~6倍という高い前立腺癌発生率が報告されている⁸⁻¹⁰⁾。前立腺癌の決定的な危険因子はいまだ不明であるが, 家族歴を有することは有力な危険因子であると考えられ, 第一度近親者に1人の前立腺癌患者がいた場合, 前立腺癌罹患率は2倍になり, 第一度近親者に2人以上の前立腺癌患者がいた場合, 前立腺癌罹患率は5~11倍に増加する¹¹⁾。

3 診 断

基本的な診断・治療の流れは一般患者と同様であり, 日本泌尿器科学会前立腺癌診療ガイドラインの前立腺癌診療アルゴリズムを図1に示す¹²⁾。

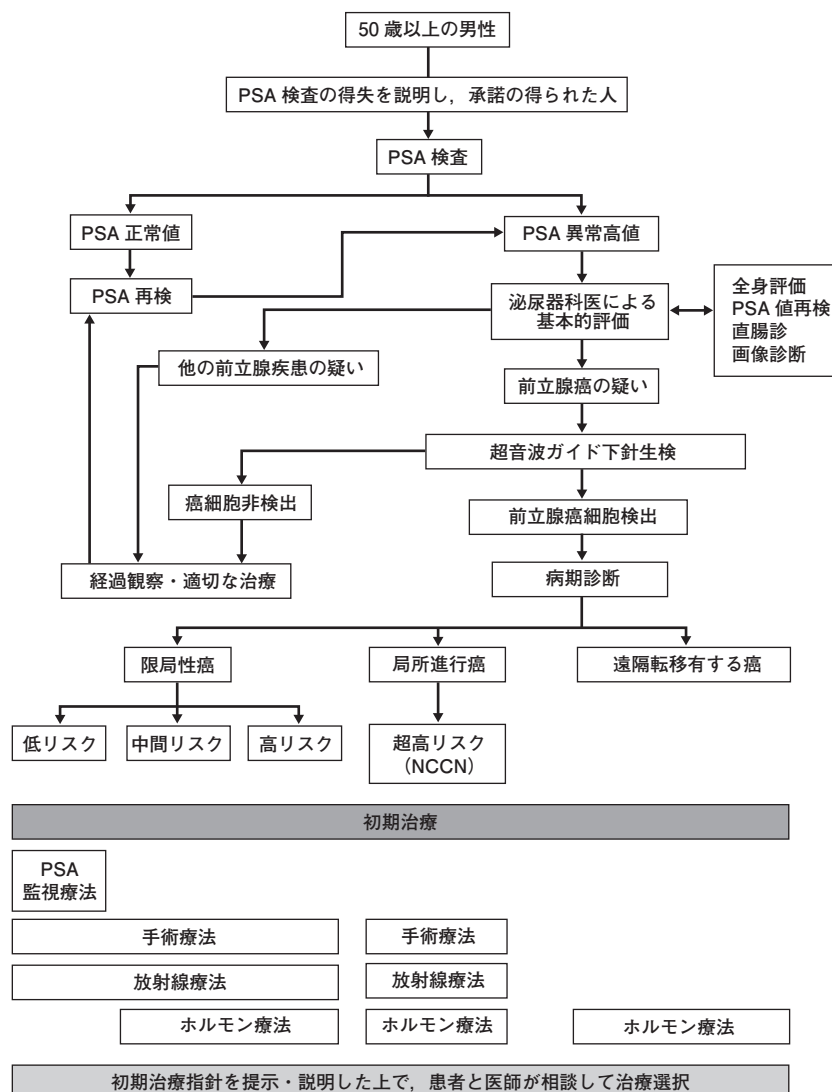


図1 前立腺癌診療のアルゴリズム
(文献12を改変)

3-1 PSA

前立腺癌は主に前立腺辺縁領域から発生するため排尿症状などの臨床症状を呈しにくく、早期前立腺癌には特有の症状が存在しない。そのため、PSA（前立腺特異抗原）が普及していない時代には排尿障害や骨転移による腰痛などの症状が出現して受診し、直腸診によって前立腺に硬結を触知して前立腺癌が疑われた時にはすでに進行性前立腺癌となっていて根治の可能性は低かった。PSA測定が容易となった今日では、早期発見・根治治療のために無症状時のPSA測定が必要不可欠である。PSAは透析膜では除去されず肝臓で代謝されるため、透析患者においても一般健常人と同様のcut off値で問題ないと考えられる^{13,14)}。

PSA検査を用いた前立腺癌スクリーニングにより早期前立腺癌の発見が可能になったが、一方で前立腺

癌スクリーニングが前立腺癌死亡率の減少に有効でないという報告もあり¹⁵⁾、スクリーニングの是非については長く議論されてきた。しかしながら、それらの研究ではコントロール群のコンタミネーションの問題が大きすぎることで知られており、RCTとしての科学的価値を低下させている。中央値14年間という長期経過観察を行ったスウェーデン・イエテボリ研究では、50～64歳の男性約2万人を検診群とコントロール群に無作為に振り分け、検診群には2年毎のPSA検診受診を推奨し、検診群の約75%の人が実際に1回以上の検診を受診した。その結果、検診群ではコントロール群と比較して44%の前立腺癌死亡率が低下しており、さらに検診群の実際の検診受診者では56%前立腺癌死亡率が低下したことが示された¹⁶⁾。

このRCT研究の結果により論争には終止符が打た

れ、日本泌尿器科学会ではPSAスクリーニングを推奨している。ただし、透析患者のみを対象にした有効性研究は確認できず、透析患者群においても一般健常人と同様の間隔でPSAスクリーニングを行うべきかどうかは今後の検討を待つ必要がある。

3-2 前立腺生検

前立腺生検は前立腺癌の確定診断のためには必須の検査である。PSA値が基準値を超えていた場合、直腸診や経直腸的超音波検査の結果と総合的に判断して前立腺生検の適応を決定する。PSA基準値は4.0 ng/ml以下とするのが基本であるが、PSA値の基準上限値を年齢に応じて変える年齢階層別基準値（50～64歳：0.0～3.0 ng/ml，65～69歳：0.0～3.5 ng/ml，70歳以上：0.0～4.0 ng/ml）も生検適応基準として推奨されている¹⁷⁾。

前立腺には経直腸的アプローチと経会陰的アプローチがあるが、両者の有用性は同等であり、施設によって、もしくは患者の状況によってアプローチ方法が選択される。10～12カ所の系統的生検を基本とするが、術前の超音波検査やMRI情報を利用した標的生検が有用であることも少なくない。

3-3 画像検査

前立腺生検により前立腺癌と確定診断がついた場合、CT、MRI、骨シンチグラフィによる病期診断を行う。ただし、PSA 10 ng/ml未滿かつ無症状で、高または中分化癌である場合には骨転移をきたしている可能性はきわめて低く、骨シンチグラフィは不要と考えられる。

4 治療

現在、前立腺癌に対して施行されている主要な治療は、①PSA監視療法、②手術、③放射線療法、④ホルモン療法、⑤化学療法の五つである。

4-1 PSA監視療法

PSA監視療法とは前立腺癌の確定診断がついている患者に対し、積極的な治療が必要となるまで嚴重な監視の下にその治療を延期する方法である。対象はGleasonスコアが6以下で陽性コア2本以下、PSA値10 ng/ml以下、臨床病期T1-2の低悪性度・早期前立

腺癌である低リスク群が一つの目安である。ただし、高齢者やPSの不良な患者に対して、生活の質を維持した期待余命を得るためにその基準を満たさなくともPSA監視療法を選択する場合がある。基本的には3カ月ごとのPSA測定による経過観察と1年後の再生検を行い、PSAのダブリングタイムや生検結果により監視療法を継続するか積極的治療を行うかを判断する。

4-2 根治的前立腺全摘除術

前立腺癌に対する根治的前立腺全摘除術としては開放手術、腹腔鏡下前立腺全摘除術、ミニマム創・内視鏡下前立腺全摘除術に加え、2012年にはロボット支援前立腺全摘除術（robot-assisted radical prostatectomy; RARP）が保険収載され、拡大視野による精緻な手術が可能となったことからRARPの施行症例が増加している。ただし、いずれの手術においても適応は「期待余命が10年以上あり、PSA値<10 ng/ml、Gleasonスコアが7以下、T1c～T2bで長期の癌制御が可能と判断された場合」であり、いわゆる中間リスク群が良い適応となる。

日本透析医学会の2004年末調査項目に関する予後解析によると、一般人口男性の65, 75歳の平均余命がそれぞれ18.0年、14.4年であったのに対して、男性透析患者ではそれぞれ7.9年、4.8年と10年未滿であり、10年以上の平均余命が得られたのは60歳未滿の群であった²⁾。手術は以前と比較して低侵襲となっており、透析患者でも比較的安全に施行することが可能であるが、この平均余命の事実を踏まえううえで、透析患者に対する手術適応については、個々のPSや治療希望を考慮して慎重に検討すべきであると考えられる。

4-3 放射線療法

前立腺癌に対する放射線療法は大きく外照射と内照射に分類される。外照射には従来のリニアック以外に三次元原体照射（three-dimensional conformal radiation therapy; 3DCRT）や強度変調放射線治療（intensity-modulated radiation therapy; IMRT）が急速に普及してきており、前立腺に限局した最適な線量分布を達成することが可能になってきている。

通常、1回2 Gyにて3DCRTでは70～72 Gy、IMRTでは74～78 Gyの線量が照射される。またIMRTよりもさらに焦点を絞った照射が可能な方法として粒子線

治療があり、通常のX線ではなく陽子線や重粒子線が用いられており、前立腺癌も粒子線治療の最大の対象疾患の一つである。ただしIMRTなどのX線による高精度放射線治療と比較して粒子線治療の優位性はまだ確立されておらず、現時点では研究的治療の段階であるといえる。次に前立腺癌に対する内照射としては、放射性ヨウ素 (I-125) を密封した小線源を50~100個程度、前立腺内に経会陰的に挿入する前立腺癌永久挿入密封小線源治療が一般的に行われている。

放射線療法近年の進歩により、このような外照射、内照射を単独、もしくは併用し、かつ後述するホルモン治療を併用することにより、低リスク群だけでなく中~高リスク群においても良好な治療成績が達成されつつある。ただ、焦点を絞ってきわめて限局的な照射が可能となったとはいえ、近年の放射線治療でも周囲臓器への有害事象は稀とは言えず、直腸出血や膀胱出血をきたす場合がある。透析患者では透析時の抗凝固薬使用や血小板機能低下からくる易出血性や組織の脆弱性があるため、放射線治療の適応についても慎重に検討する必要があると考えられる。

4-4 ホルモン療法

前立腺癌に対する薬物療法の根幹をなす治療であり、その奏効率はきわめて高い。前立腺癌診療ガイドラインでは、遠隔転移を有する進行癌に対して行う標準的初期治療であるだけでなく、局所進行癌や中~高リスク限局性癌に対する併用療法としても広くホルモン療法を推奨している。透析患者においても前述の平均余命や合併症を考慮することにより、ある程度の高齢群においてはホルモン療法を選択するケースが多いと考えられる。

新規のホルモン治療薬であるエンザルタミドやアピラテロンが使用可能となったことから、初期治療としての一次ホルモン療法と去勢抵抗性前立腺癌に対して行う二次ホルモン療法に分けて考える必要がある。

(1) 一次ホルモン療法

我が国でもっとも一般的に行われてきた一次ホルモン療法は、外科的去勢術、もしくはLH-RHアゴニストと抗アンドロゲン剤の併用であるcombined androgen blockade (CAB) 療法である。LH-RHアゴニストを使用することにより、投与初期に一過性テストステ

ロン値上昇をきたすフレアアップ現象が生じるため、これを抑制するLH-RHアンタゴニストも近年承認を受け使用が可能となっている。

LH-RHアゴニストとして代表的なリュープロレリン酢酸塩およびゴセレリン、抗アンドロゲン剤として代表的なビカルタミドおよびフルタミドとも透析による除去はごくわずかで、腎機能障害による蓄積もほぼ見られず、透析患者においても非透析患者と同様の投与量・投与スケジュールで問題ないとされている¹⁸⁻²¹⁾。ただし、ホルモン療法に伴う有害事象として骨塩量の低下、骨折リスクの上昇があり、CKD-MBDを有する透析患者に対する投与のさいには注意が必要である。

(2) 二次ホルモン療法

一次ホルモン療法によって血清テストステロン値が去勢レベルであるにもかかわらず病勢の悪化を認める状態を去勢抵抗性前立腺癌 (castration-refractory prostate cancer; CRPC) と呼び、これまではドセタキセルによる化学療法がCRPCに対する第一選択であった。しかし、二次ホルモン治療薬であるエンザルタミドやアピラテロンがドセタキセル抵抗性前立腺癌を対象に上市され、2015年には化学療法施行前のCRPC症例にも適応拡大がなされた。治療選択肢が広がったことは喜ばしいが、二次ホルモン治療薬を化学療法前に施行するべきかどうか、またエンザルタミドとアピラテロンの使用する順序など、その使い分けに関する明確な知見は得られていない。代謝経路として、アピラテロンが主に肝代謝、エンザルタミドは主に腎代謝という違いがあるが、両者とも現時点では透析性の評価や透析患者に対する使用報告が確認できず、今後の検討が待たれる状況である。

4-5 化学療法

以前はCRPCに対して様々な抗がん剤を用いた化学療法が実施されていたが、奏効率、奏効期間ともに決して満足できる状況ではなかった。2004年にドセタキセルによるCRPCに対する化学療法が、ミトキサントロン投与群と比較して、有意に生存期間を延長するというRCT結果が報告された^{22,23)}。2008年には本邦でも保険承認を受け、ドセタキセルはCRPCに対する第一選択薬としてこれまで広く使用されてきた。2015年にはドセタキセル抵抗性のCRPCに対して有

効性を示すカバジタキセルが保険承認を受けるとともに、アビラテロンとエンザルタミドという2種類の新規ホルモン治療薬が、ドセタキセル使用前のCRPCに対しても保険承認を受けたことで治療選択肢は増えたが、新規ホルモン治療薬をドセタキセル前に使用すべきか、あるいはドセタキセル後に使用すべきかについて明確な指針が現在のところ示されていない。ただし、アビラテロンとエンザルタミド、カバジタキセルについては透析患者への投与の安全性が現時点では示されておらず、本稿ではドセタキセルについてのみ述べたい。

ドセタキセルは微小管蛋白を標的とする taxane 系抗癌剤であるが、その代謝経路は主に肝臓であり、尿中排泄は10%以下である。また、透析性は見られず、血液透析患者でも比較的安全に投与が可能であり、透析スケジュールとは関係なく通常用量での投与が可能と考えられる²⁴⁾。

5 おわりに

近年増加著しい前立腺癌であるが、その治療はロボット支援手術や新規ホルモン治療薬の保険収載、放射線治療の進歩等により大きく変化しており、今後の治療成績の改善が強く期待されている。高齢化する我が国の透析患者においても前立腺癌の合併は大きな問題であり、積極的な診断・治療が求められる。しかしながら、その治療選択にさいしては透析患者の特殊性を考慮し、QOLを損なわないよう検討が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Ota K, Yamashita N, Suzuki T, et al. : Malignant tumors in dialysis patients : a nationwide survey. Proc EDTA 1981; 18 : 724-730.
- 2) Inamoto H, Ozaki R, Matsuzaki T, et al. : Incidence and mortality pattern of malignancy in dialysis patients. Nephron 1991; 59: 611-617.
- 3) Iseki K, Osawa A, Fukuyama K: Evidence for increased cancer deaths in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis 1993; 22 : 308-313.
- 4) 松田 淳, 阪倉民浩, 上水流雅人, 他 : 透析患者に発生した前立腺癌の1例. 透析会誌 1994; 27 : 971-974.
- 5) Sasagawa I, Kubota Y, Hayami S, et al. : Serum levels of total and free prostate specific antigen in men on hemodialysis. J

- Urol 1998; 160 : 83-85.
- 6) Distiller LA, Morley JE, Sajel J, et al. : Pituitary-gonadal function in chronic renal failure: the effect of luteinizing hormone-releasing hormone and the influence of dialysis. Metabolism 1975; 24 : 711-720.
- 7) Kokot F, Wiecek A, Schmidt-Gayk H, et al. : Influence of long-term erythropoietin therapy on endocrine abnormalities in hemodialyzed patients. Przegł Lek 1992; 49 : 43-49.
- 8) Port FK, Ragheb NE, Schwartz AG, et al. : Neoplasms in dialysis patients. Am J Kidney Dis 1989; 14 : 119-123.
- 9) Sasagawa I, Suzuki K, Ishizaki M, et al. : Prostate Cancer in a patient on long-term dialysis. Nephron 1991; 59 : 506-507.
- 10) 羽鳥基明, 戸塚芳宏, 山中英壽 : 男性維持透析患者の血清PSA値の検討. 透析会誌 2001; 34 : 317-321.
- 11) Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. : Family history and the risk of prostate cancer. Prostate 1990; 17 : 337-347.
- 12) 日本泌尿器科学会編 : 前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版. 東京 : 金原出版, 2012.
- 13) Djavan B, Shariat S, Ghawidel K, et al. : Impact of chronic dialysis on serum PSA, free PSA, and free/total PSA ratio : is prostate cancer detection compromised in patients receiving long-term dialysis? Urology 1999; 53 : 1169-1174.
- 14) Bruun L, Bjork T, Lilja H, et al. : Percent-free prostate antigen is elevated in men on hemodialysis or peritoneal dialysis treatment. Nephrol Dial Transport 2003; 18 : 598-603.
- 15) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. : Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009; 360 : 1310-1319.
- 16) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. : Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol 2010; 11 : 725-732.
- 17) 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 2000; 56 : 278-282.
- 18) 中田誠司, 井上雅晴, 竹澤 豊, 他 : 慢性腎不全患者にみられた前立腺癌酢酸リュープロレリンの血液透析による除去性を検討した1例. 透析会誌 1998; 31 : 1217-1219.
- 19) Saruki K, Sekihara T, Mashimo M, et al. : Leuprorelin acetate blood levels and dialysance after the administration of sustained-release leuprorelin acetate in a dialysis case complicated by prostate cancer. Prostate 1998; 34 : 191-194.
- 20) 高橋 聡, 加藤隆一, 久末伸一, 他 : 透析施行者の前立腺癌に対する内分泌 (Total Androgen Blockade) 療法時の薬物血中濃度に関する検討. 腎と透析 2000; 48 : 713-716.
- 21) Tyrell CJ, Denis L, Newling D, et al. : Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for the treatment of patients with advanced prostate cancer. An overview of efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. Casodex Study Group. Eur Urol 1998; 33 : 39-53.

- 22) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. : Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 : 1502-1512.
- 23) 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* 2004; 351 : 1513-1520.
- 24) Menocoboni M, Olivieri R, Vannozzi MO, et al. : Docetaxel pharmacokinetics with pre- and post-dialysis administration in

a hemodialyzed patient. *Chemotherapy* 2006; 52 : 147-150.

参考 URL

- ‡1) 日本透析医学会統計調査委員会「図説我が国の慢性透析療法の現況. 2014年12月31日現在」<http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2015/p003.pdf>. (2016/1/7)
- ‡2) 日本透析医学会統計調査委員会「図説我が国の慢性透析療法の現況. 2004年末調査項目に関する予後解析」<http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2006/p43.pdf> (2016/1/7)