

13 前立腺全摘除術におけるリンパ節郭清に意義はあるか。

推奨グレード ③

診断的な意味合いとして施行されている。

背景・目的 前立腺全摘除術においてリンパ節郭清は診断的な意味と理解されている。リンパ節郭清においては、より広汎な郭清を行うべきか、適切な郭清範囲はどこか、郭清を省略できるか、というような点がかねてから論点になっておりその点を検証した。

解説 骨盤リンパ節郭清を行う意義は、治療的なものではなく、むしろ診断的な意味合いと理解されてきた。これはリンパ節に転移している症例は長期間の経過観察では最終的には外科的治療が不成功に終わることが多く、前立腺全摘除術を施行する意義がないと考えられているからである。

しかし所属リンパ節転移のある症例に対する前立腺全摘除術の意義がないかについて、なにをもって「意義がない」とするかエビデンスに乏しいように思われる。「PSA再発をきたさないために」という点に関しては当然、所属リンパ節転移が関連することは容易に理解できる。予後という面では所属リンパ節に転移があっても前立腺全摘除術と同時に内分泌療法を行うことで、80%の10年癌特異的生存率を得ることができる¹⁾ (Ⅲ)をはじめ、N positive 症例に対しても前立腺全摘除術の意義があるとする報告²⁻⁴⁾ (Ⅲ)がある。ただしこのような病態に対して、無条件に前立腺全摘除術を推奨するわけではなく、high riskあるいはT3前立腺癌に対する前立腺全摘除術の項目で記載したのと同様、その施行にあたっては注意が必要であり、該当項目を参照されたい。内分泌療法単独でこのような治療効果が得られるかどうかに関するエビデンスはない。

郭清についてはすべての症例に必要なでなく、症例を選んで行うべきであるという主張がある⁵⁾ (Ⅳ)。具体的にはどのような症例に対して省略が可能かという点に関しては、拡大郭清と標準郭清の比較試験でPSA 10.5未満でGleasonスコア6以下の症例で⁶⁾ (Ⅱ)、小さな高分化では、骨盤リンパ節が陽性である率は20%未満であり、骨盤リンパ節の郭清は省略可能⁷⁾ (Ⅲ)とされており、条件によってはリンパ節郭清を省略することは可能であろう⁸⁾ (Ⅲ)と考えられる。しかし日本人に即したノモグラムが確立していない現状では省略する明確な基準は示せない。

郭清の範囲についても議論のあるところである。広汎なリンパ節郭清の有用性を検討した研究ではそもそも前立腺全摘除術の適応に関するバイアスが存在することを常に留意しなければならない。たとえば広範囲リンパ節郭清術は有用か否かを検討したRCTでは、広範囲郭清と限局性郭清の間にはリンパ節転移発見率に差はなく、広範囲郭清術のほうが合併症を起こすリスクが高い傾向にあった⁹⁾ (Ⅱ)と結論づけているが、そもそもこの研究の対象症例にはlow-grade, low-stageが多く、このような症例群で

は広範な郭清は当然、無意味という結論になると考えられる。一方、臨床的限局癌に対して、標準的リンパ節郭清術と比べて拡大リンパ節郭清術に意味があり、外腸骨・内腸骨・閉鎖リンパ節を郭清することが望ましい、とする報告の対象は、PSAの平均値は59.9 ng/dlでリンパ節転移のリスクの高い症例が多く含まれており、このようなhigh PSA症例では拡大リンパ節郭清をすることで転移リンパ節の発見頻度が高まるといふ当然の結論が導けるにすぎない⁶⁾(II)。このように対象とする症例群により結論が異なる結果となり、いまだ結論は導けない。さらにリンパ節郭清をすることで予後が向上するかどうかの明確なエビデンスはない。

リンパ節に対する術中迅速病理診断をすべきかという点に関しては、その有用性は限られるとされている。肉眼的に明らかな転移がある症例以外では、術中迅速病理診断を省略して前立腺全摘除術を行って問題はないと報告されている¹⁰⁾(III)。リンパ節に対する術中迅速病理診断の必要性は限られておりhigh riskグループの症例においては必要かもしれないが、Partinらのノモグラムを用いた方がsensitivityはよい¹¹⁾(III)との報告もあり、最終的には日本でのノモグラムの確立が待たれる。

参考文献

- 1) Myers RP, Larson-Keller JJ, Bergstralh EJ, et al. Hormonal treatment at time of radical retropubic prostatectomy for stage D1 prostate cancer: results of long-term followup. *J Urol.* 1992; 147: 910-5.
- 2) Sgrignoli AR, Walsh PC, Steinberg GD, et al. Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. *J Urol.* 1994; 152(4): 1077-81.
- 3) Zwergel U, Lehmann J, Wullich B, et al. Lymph node positive prostate cancer: long-term survival data after radical prostatectomy. *J Urol.* 2004; 171(3): 1128-31.
- 4) Grimm MO, Kamphausen S, Hugenschmidt H, et al. Clinical outcome of patients with lymph node positive prostate cancer after radical prostatectomy versus androgen deprivation. *Eur Urol.* 2002; 41(6): 628-34.
- 5) Link RE, Morton RA. Indications for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2001; 28(3): 491-8.
- 6) Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002; 167(4): 1681-6.
- 7) Fournier GR Jr, Narayan P. Re-evaluation of the need for pelvic lymphadenectomy in low grade prostate cancer. *Br J Urol.* 1993; 72(4): 484-8.
- 8) Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993; 150: 110-114.
- 9) Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003; 169(1): 145-7.
- 10) Kakehi Y, Kamoto T, Okuno H, et al. Per-operative frozen section examination of pelvic nodes is unnecessary for the majority of clinically localized prostate cancers in the prostate-specific antigen era. *Int J Urol.* 2000; 7(8): 281-6.
- 11) Beissner RS, Stricker JB, Speights VO, et al. Frozen section diagnosis of metastatic prostate adenocarcinoma in pelvic lymphadenectomy compared with nomogram prediction of metastasis. *Urology.* 2002; 59(5): 721-5.

14 局所前立腺癌に対する HIFU 治療は治療成績の期待できる治療法である。

推奨グレード **◎**

可能性を秘めた治療法の一つであるが、現状では長期成績、治療の評価方法などのエビデンスが不足している。

背景・目的 局所前立腺癌に対する高密度焦点式超音波 (HIFU: High Intensity Focused Ultrasound) を利用する治療法は再治療が可能であり、他の局所治療と異なる特徴を有している。治療成績における現在のエビデンスを検討した。

解説 強力超音波を集束させることで、その焦点部にさらに強力なエネルギーを集めることができる。これを高密度焦点式超音波(HIFU: High Intensity Focused Ultrasound)と呼び、周辺組織にほとんど影響を与えることなくその焦点となる部位にのみ超音波発生熱を生じさせる特性がある。この新しい技術を前立腺癌に適応しようという試みが1994年にオーストリアで実施された。前立腺全摘除術の前にHIFUの試験治療に同意した38人の限局性前立腺癌患者に対し行われ、コンピュータで設定された部位は確実に凝固壊死されていることが確認された¹⁾(Ⅲ)。その後、本治療が局所前立腺癌に対して施行されているが、現在まで報告されている結果は以下の通りである²⁻⁵⁾(Ⅲ)。

HIFU と系統的な前立腺生検、PSA 値との関係

報告者	症例数	CR		PR		Failure
		生検 治療後 PSA	陰性 <4.0 ng/ml	陰性 >4.0 ng/ml	陽性 <4.0 ng/ml	陽性 >4.0 ng/ml
Beerlage	49*		25%	3%	37%	35%
	62**		60%	8%	26%	6%
Gelet	50		56%	6%	18%	20%
Chaussy	—		73%	10%	2%	15%
Uchida	20		100%	0%	0%	0%

*: 腫瘍側のみ治療, **: 前立腺全体を治療

長期成績に関しては、平均17.6カ月の経過観察でCR率62%、failure率38%²⁾(Ⅲ)、5年の成績ではCR率は54.0%程度と報告されており⁶⁾(Ⅲ)、局所前立腺癌の他の根治的治療と比較すると癌制御率には疑問が残る。またPSA再発の定義そのものも検討されていない。

本治療には侵襲が小さいことと他の限局性治療と異なり再治療が可能という特徴があるが、排尿障害が他の治療より強くでる危険性がある⁷⁾(Ⅲ)。このためHIFUとTURPを併用することにより、副作用を軽減させることができるとの報告もある⁷⁾(Ⅲ)。

本治療に関してはまだ観察期間が短く、各種のエビデンスが不足している。

 参考文献

- 1) Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, et al. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Research*. 1995; 55(15): 3346-51.
- 2) Beerlage HP, Thüroff S, Debruyne FM, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound using the Ablatherm device in the treatment of localized prostate carcinoma. *Urology*. 1999; 54: 273-7.
- 3) Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Transrectal High-Intensity Focused Ultrasound: Minimally Invasive Therapy of Localized Prostate Cancer. *J Endourol*. 2000; 14: 519-28.
- 4) Chaussy CG, Thüroff S. High-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *J Endourol*. 2000; 14: 293-9.
- 5) Uchida T, Sanghvi NT, Gardner TA, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2 N0M0 localized prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 2002; 59(3): 394-8.
- 6) Blana A, Walter B, Rogenhofer S, et al. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology*. 2004; 63(2): 297-300.
- 7) Vallancien G, Prapotnich D, Cathelineau X, et al. Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study. *J Urol*. 2004; 171: 2265-7.

15 術後再発診断における PSA 再発の診断基準は？

推奨グレード B

一般的にはカットオフは 0.2 ng/ml とすべきであり、術後再発診断において高感度 PSA を使用すべきではないという意見が多い。ただし何を判定するための PSA 再発かによって定義・解釈は異なる可能性がある。この点はクエスチョン 1 も参照されたい。

■背景・目的 PSA は前立腺癌の早期発見に寄与したが、根治手術後の再発判定における PSA に関してはいくつかの問題をはらんでいる。これは CQ 1 で概説したとおりであるが、現状ではどのような解釈が一般的か、この点を検討した。

■解説 前立腺全摘除術により癌が根治していると術後 3 週以内に PSA は検出限界以下になるとされている¹⁾(Ⅲ)。PSA 値が高ければどこかに PSA を産生している組織があることを示しており、検出不可能な微小転移巣、あるいは断端陽性による骨盤内の残存病変が存在する可能性があると考えられる。今回のガイドライン作成のために約 240 件の文献がレビューされたが、PSA 再発を検討した約 120 の文献で、その半数に PSA 再発の定義の記載があった。そのうち約半数は 0.2 ng/ml を PSA 再発の定義としていたが、他は測定可能、0.2 ng/ml かつ連続上昇、あるいは 3 ポイント連続上昇としており、その定義は様々であり一定のコンセンサスが確立していないことをうかがわせた。

EAU のガイドラインでは「PSA のカットオフ値は 0.2 ng/ml より低くすべきではない」「PSA 再発症例に対して、より早期に補助療法を追加することにより有益な結果が得られるという証拠はない。したがって、超高感度 PSA をルーチンの経過観察に用いることの妥当性はない」としている。手術が成功したかどうかの判定には高感度測定は「水面下」の状況を早期に判定できる可能性があり、結果的に手術が不成功に終わったかもしれないという点が、より早くわかることである。しかし上記の EUA のガイドラインでも指摘されているように、そのことにより術後の補助療法を早期に開始することで生命予後が向上するという保障はなく、仮に PSA 再発をきたした症例であっても生命予後には関わらない病態であった場合には、「水面下」の動きを早期に知ることのメリットには大きな疑問が残る。したがって現状では補助療法を施行していない前立腺全摘除術後においては PSA 再発のカットオフは 0.2 ng/ml とすべきであるという意見が多く、現実的と思われる²⁻⁴⁾(Ⅲ)。

参考文献

- 1) Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radi- cal prostatectomy treated patients. J Urol. 1989; 141(5): 1076-83.
- 2) Schild SE, Wong WW, Novicki DE, et al. Detec-

- tion of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott IMx PSA assay. *Urology*. 1996; 47(6): 878-81.
- 3) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999; 281(17): 1591-7.
- 4) Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, et al. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology*. 2003; 61(2): 365-9.

16 術後経過観察において PSA 以外にどのような診断法が勧められるか？

推奨グレード ①

PSA 再発がなければ直腸診, MRI, CT, 骨シンチは不要である。

推奨グレード ②

PSA 再発が認められた場合, 経直腸超音波で病変が認められれば有用であるが, 感度が低い。MRI の有用性も早期発見という意味では限られる。

背景・目的 前立腺全摘除術後における経過観察には定期的な PSA 測定が必要で有用であることに異論はないが, それ以上の検査を施行すべきか, また再発が疑われた場合に施行する必要がある検査は何か, この点を検討した。

解説 局所再発も遠隔転移も PSA が検出できないレベルで起こりうることを示されているが, これは非常に稀で, 未分化型の腫瘍にしか起こらないと考えてよいとされている^{1,2)}(Ⅲ)。したがって, 比較的良好な病理学的所見 (pT3 未満, pN0, Gleason スコアが 8 未満) を有する症例では, 前立腺全摘除術後の経過観察では病歴聴取とあわせて PSA 測定が唯一の検査項目であり, 触診, 画像診断については PSA 値が測定限界以下では何の意味もないとされている¹⁻⁴⁾(Ⅲ)。

次に PSA 再発を認めた場合には, その後の治療のためにも残存腫瘍の局在が判明すれば有益な情報となるが, 現在局在診断の決定的な検査法はない。局所再発の確認のために経直腸超音波で可視病変あるいは直腸診で触知可能な病変であれば有用な情報が得られるとの報告がある⁵⁾(Ⅳ), ⁶⁾(Ⅲ) が感度は低い。一方, MRI は比較的有效であるとの報告が散見されるが, これをルーチン化する有用性は疑問視されている⁷⁾(Ⅳ), ⁸⁾(Ⅲ)。CT, 骨シンチグラフィの有用性は限られている⁹⁾(Ⅲ)。

参考文献

- 1) Oefelein MG, Smith N, Carter M, et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol.* 1995; 154(6): 2128-31.
- 2) Leibman BD, Dilliogluligil O, Wheeler TM, et al. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer.* 1995; 76(12): 2530-4.
- 3) Lattouf JB, Saad F. Digital rectal exam following prostatectomy: is it still necessary with the use of PSA? *Eur Urol.* 2003; 43(4): 333-6.
- 4) Niwakawa M, Tobisu K, Fujimoto H, et al. Medically and economically appropriate follow-up schedule for prostate cancer patients after radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2002; 9(3): 134-40.
- 5) Scattoni V, Montorsi F, Picchio M, et al. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2004; 93(5): 680-8.
- 6) Leventis AK, Shariat SF, Slawin KM. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology.* 2001; 219(2): 432-9.

- 7) Hricak H, Schoder H, Pucar D, et al. Advances in imaging in the postoperative patient with a rising prostate-specific antigen level. *Semin Oncol.* 2003; 30(5): 616-34.
- 8) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, et al, Wein A.: Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2000; 164: 759-63.
- 9) Kane CJ, Amling CL, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology.* 2003; 61(3): 607-11.

17 危険因子を有する症例に対してはアジュバント治療が推奨される。

推奨グレード **B**

pN positive 症例に対する、アジュバント内分泌療法と臨床的再発まで待機することに関する RCT で、臨床的再発まで待機することは有意に予後を低下させることが示されている。

推奨グレード **C**

しかし、その他の PSA 再発に関する不利な予後因子（切除断端陽性、精嚢浸潤陽性）を持つ症例に対してアジュバント放射線治療、あるいは内分泌治療を追加することにより予後が改善するかどうかについての明確なエビデンスはない。

■ 背景・目的 切除の結果、外科治療が不成功になる確率が高いことが危惧される場合には当然、術後補助療法を併用することにより予後の改善を期待する訳であるが、限局性前立腺癌の最終的な生命予後は長期にわたることもあり、補助療法を適応することによるメリット、デメリットを証明しにくい状況にある。術後補助療法については①その適応、②時期、つまりアジュバントか救済か、③さらにはその治療が最終的な予後の改善につながるかという問題がある。またそもそも推奨される治療法として放射線治療か内分泌療法かという問題もある。この点を検討した。

■ 解説

(1) アジュバント内分泌療法

術後内分泌療法は PSA 再発率を改善するという論文は多数散見される。これは十分予想できることであり、内分泌療法により PSA 値が低下して PSA 再発の時期を遅らせることは理論的にも当然である¹⁾(IV)。重要なことは最終的な予後を改善させるかという点につきる。たとえば切除断端陽性などの直接には癌の悪性度とは相関しない病態に対するアジュバント療法の意義を認めないことは十分理解できる^{2,3)}(III)。本治療を適応することが有用と考えられるのは、やはり高い悪性度を有した症例と考えられる。具体的には pN positive⁴⁾(II) あるいは pT3b⁵⁾(III) 症例であり、clinical progression までの期間延長は期待できるとされている。

ではアジュバントとして治療を開始することと救済として施行することではどちらが推奨されるかという点に関する検討では、切除の結果、リンパ節転移陽性例に対してアジュバント治療と臨床的再発まで待機する RCT で、アジュバント内分泌療法が有意に予後を改善していた⁴⁾(II)。しかしこの論文で筆者らが指摘しているように、近年では PSA により再発の判定が可能であり、臨床的再発まで待つことは稀となり、現状には即さなくなっている。PSA 再発あるいは PSADT などを治療開始のポイントとして、アジュバント療法と救済療法の優劣を検討した RCT スタディはない。

(2) アジュバント放射線治療

仮に手術を行ったにもかかわらず、何らかの理由で局所に癌細胞が残存したとすると、理論的には局所治療である放射線治療を追加することにより根治が得られる可能性がある。アジュバント放射線治療に関する問題点も前述したのと同じである。

アジュバント放射線治療を併用すべき病態としては再発の危険因子を有する症例となる。N positive 症例はすでに全身転移とも考えられ、本治療の適応にはならないと考えるのが一般的である。したがって一般的には切除の結果 pT3 あるいは切除断端陽性であった症例に対して適応を考慮すべきとされている。

無作為化されていないが pT3 (-4) N0 M0 症例に対しては、アジュバント放射線療法を施行することで PSA 再発のリスクを下げる可能性があることが報告されている⁶⁻⁸⁾(Ⅲ)。この中で適応に疑問のある病態としては Gleason スコア 7-10 かつ pT3b 症例、あるいは術前 PSA 高値 (25 ng/ml 以上) 以上であったと報告している⁹⁾(Ⅲ)。

切除断端陽性症例に対するアジュバント放射線治療に関しては Gleason スコア ≥ 8 かつ術前 PSA > 10.9 ng/ml では、放射線療法を行っても再発リスクが高いと報告されている¹⁰⁾(Ⅲ)。これらの病態はすでに細胞学的には遠隔転移をきたしているか、そもそも放射線治療の効果が乏しいのかという可能性が考えられるがおそらく前者ではないかと想定される。

上記の検討はアジュバント放射線治療を施行しても「無益」な症例を同定しているが、逆にアジュバント放射線治療が不要な症例も当然あると思われる。この問題に関してはアジュバント治療と救済療法についての RCT を考慮する必要があるが、RCT は実施されておらず結論も一定していない。たとえば pT3N0 M0 または切除断端陽性の場合、5年 PSA 非再燃率は、アジュバント放射線治療を行うと 81% であり、PSA 再燃時に救済放射線治療を行うと 19% という報告¹¹⁾(Ⅲ) もあれば、pT3-pT4N0 M0 症例で、アジュバント放射線治療を行うと 5年 PSA 非再燃率は 90% ではあるが、PSA < 1.1 ng/dl の PSA 再燃時に救済として 64 Gy 以上の放射線治療を行った時の、5年 PSA 非再燃率は 79% となり 5年 PSA 非再燃率に差はないという報告¹²⁾(Ⅱ) もあり、結論は一定していない。最終的な生存率への寄与については現在まで文献上証明されたものはない。

一方、中等線量の体外照射は、術後 4 カ月頃に、一時的に尿失禁や便失禁・排便症状に影響するが、12 カ月を目安に照射なし群と同程度に軽快する¹³⁾(Ⅲ)とされている。

いずれにしても、おそらく現時点では PSA 再発あるいは PSADT を確認してから術後治療を選択、開始することが最も現実的ではと考えられる。

本内容に関しては次の救済治療の検討また放射線治療の項目も参照されたい。

参考文献

- Gomella LG, Zeltser I, Valicenti RK. Use of neoadjuvant and adjuvant therapy to prevent or delay recurrence of prostate cancer in patients undergoing surgical treatment for prostate cancer. *Urology*. 2003 29; 62 Suppl 1: 46-54.
- Hachiya T, Minei S, Hirano D, et al. Adjuvant hormone therapy in patients with positive surgical margins after radical prostatectomy. *日本泌尿器*

科学会誌 2002; 93(3): 469-75.

- 3) Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. *J Urol.* 2002; 167(1): 117-22.
- 4) Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med.* 1999 9; 341(24): 1781-8.
- 5) Zincke H, Lau W, Bergstralh E, et al. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 2001; 166(6): 2208-15.
- 6) Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, et al. The efficacy of early adjuvant radiation therapy for pT3N0 prostate cancer: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 1; 45(1): 53-8.
- 7) Anscher MS, Robertson CN, Prosnitz R. Adjuvant radiotherapy for pathologic stage T3/4 adenocarcinoma of the prostate: ten-year update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 30; 33(1): 37-43.
- 8) Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B, et al. Radical prostatectomy and postoperative irradiation in patients with pathological stage C (T3) carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 1; 40(1): 139-47.
- 9) Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B, et al. Postoperative radiotherapy in 423 patients with pT3N0 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 1; 53(3): 600-9.
- 10) Kamat AM, Babaian K, Cheung MR, et al. Identification of factors predicting response to adjuvant radiation therapy in patients with positive margins after radical prostatectomy. *J Urol.* 2003; 170(5): 1860-3.
- 11) Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol.* 2001; 59(1): 51-60.
- 12) Schild SE. Radiation therapy (RT) after prostatectomy: The case for salvage therapy as opposed to adjuvant therapy. *Int J Cancer.* 2001 20; 96(2): 94-8.
- 13) Hofmann T, Gaensheimer S, Buchner A, et al. An unrandomized prospective comparison of urinary continence, bowel symptoms and the need for further procedures in patients with and with no adjuvant radiation after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2003; 92(4): 360-4.

18

術後 PSA 再発症例に推奨される救済治療は何か？

推奨グレード ◎

Low risk 群では経過観察もあり得る。PSADT が早い状態では内分泌療法が、その中間的な病態では放射線治療が推奨されるが断定的ではない。

■ 背景・目的 PSA 再発を認めた場合、転移性であれば内分泌療法が第 1 の治療法であることには異存がない。もし局所にとどまっていることがはっきりしていれば、局所療法である放射線治療により予後が改善するはずである。しかし腫瘍の局在がはっきりする前に PSA 再発は起こることが一般的である。この段階でどのような治療が最も生存期間を長く保障できるかについて、検討した。

■ 解説 PSA 再発を認めた場合、そもそも治療すべきかという問題がある。これは前立腺全摘除術の適応となった病態に依存しており、経過観察も妥当であるという主張もある¹⁾(Ⅲ) ことは当然である。

悪性度が高いと考えられる Gleason スコア 7 以上かつ PSADT : 12 カ月未満²⁾(Ⅲ) の場合、さらに PSADT が術後 3 カ月未満の時³⁾(Ⅲ)、骨転移病変の発症を回避し最終的な予後の改善のために、PSA 再発を認めた段階で早期の内分泌療法開始が望ましいとしている。また精嚢浸潤陽性症例は悪性度が高いと判断されるべきであり、救済放射線治療での効果は疑問が大きい⁴⁾(Ⅲ)とされており、このよう病態では内分泌療法が一般的に推奨される。

一方、救済放射線治療も、病態によっては効果が期待できることは当然である^{5,6)}(Ⅲ)。Gleason スコア < 8 の症例では PSA 再発後 PSA 値が低い (PSA 1.0 以下⁷⁾(Ⅲ)、あるいは 0.6⁸⁾(Ⅲ)) 状態で早期に、高線量 (64.8 Gy) の照射を行えば、救済治療としての良好な結果が得られるとしており、PSA 再発を確認した場合、PSA 値があまり上昇する前に対応したほうが良い成績が期待できる。ただし高線量の放射線照射を行った場合の合併症に関しては注意が必要である (放射線治療の項目も参照されたい)。

救済放射線治療に内分泌療法を併用するかどうか問題である。内分泌療法併用により予後が短縮する危険がなければ当然、併用療法は単独治療より予後の改善が認められる可能性が大きいと考えられる。局所前立腺癌に対する根治的放射線治療においては近年盛んに内分泌療法の併用が検討されているが、前立腺全摘除術後 PSA 再発に対する救済治療に関して、どのような症例がその適応になるかについての RCT はない。非無作為化試験であるが、PSA 再発に対して、放射線療法 (66 Gy) 単独、および放射線療法 + MAB 療法との比較で、切除断端陽性、被膜外浸潤陽性、精嚢浸潤陽性は放射線療法単独での危険因子であり、このような危険因子がなければ MAB 併用例の有無による PSA 再発に差を認めないが、上記の危険因子が一つでもあれば MAB 併用例が良いとしている報告⁹⁾(Ⅲ) もあるが RCT でなく、効果を確定するには限界がある。

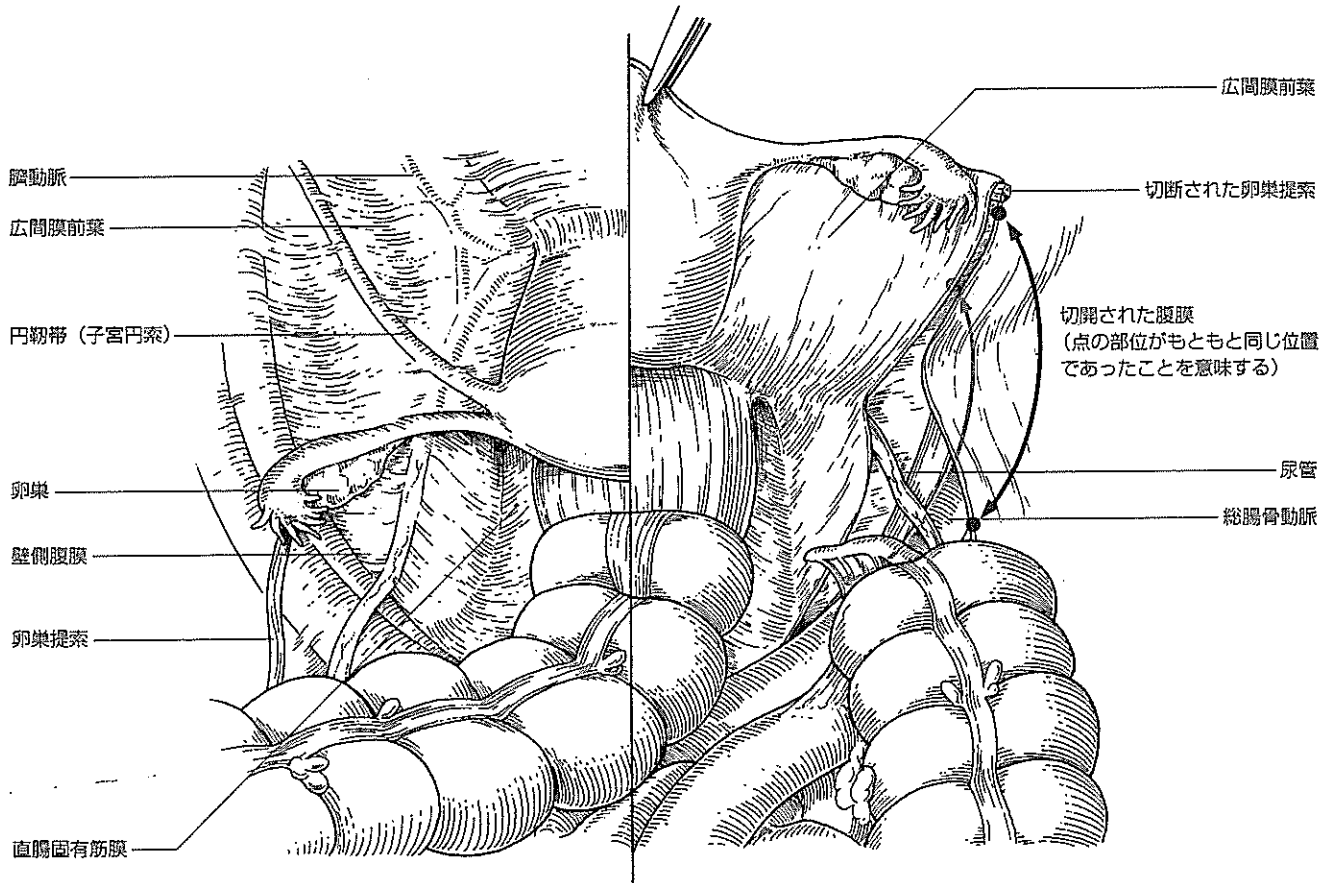
どのような症例に対してどのような救済療法を選択することが最終的な予後を最も

長く保障できるかについてはいまだ controversial である。

参考文献

- 1) Shinghal R, Yemoto C, McNeal JE, et al. Biochemical recurrence without PSA progression characterizes a subset of patients after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology*. 2003; 61(2): 380-5.
- 2) Moul JW, Wu H, Sun L, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol*. 2004; 171(3): 1141-7.
- 3) 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*. 2003 17; 95(18): 1376-83.
- 4) Chawla AK, Thakral HK, Zietman AL, et al. Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma: analysis of efficacy and prognostic factors. *Urology*. 2002; 59(5): 726-31.
- 5) Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*. 2000; 163(3): 845-50.
- 6) Duchesne GM, Dowling C, Frydenberg M, et al. Outcome, morbidity, and prognostic factors in post-prostatectomy radiotherapy: an Australian multicenter study. *Urology*. 2003; 61(1): 179-83.
- 7) Song DY, Thompson TL, Ramakrishnan V, et al. Salvage radiotherapy for rising or persistent PSA after radical prostatectomy. *Urology*. 2002; 60(2): 281-7.
- 8) Macdonald OK, Schild SE, Vora SA, et al. Radiotherapy for men with isolated increase in serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*. 2003; 170(5): 1833-7.
- 9) Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, et al. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003 1; 21(3): 483-9.

骨盤内手術(前立腺全摘除術, 膀胱全摘除術)
膀胱全摘除術〔女性〕



〔7-71〕 子宮周囲の構造と腹膜、広間膜の関係
右半分は子宮を膀胱側へ持ち上げた状態

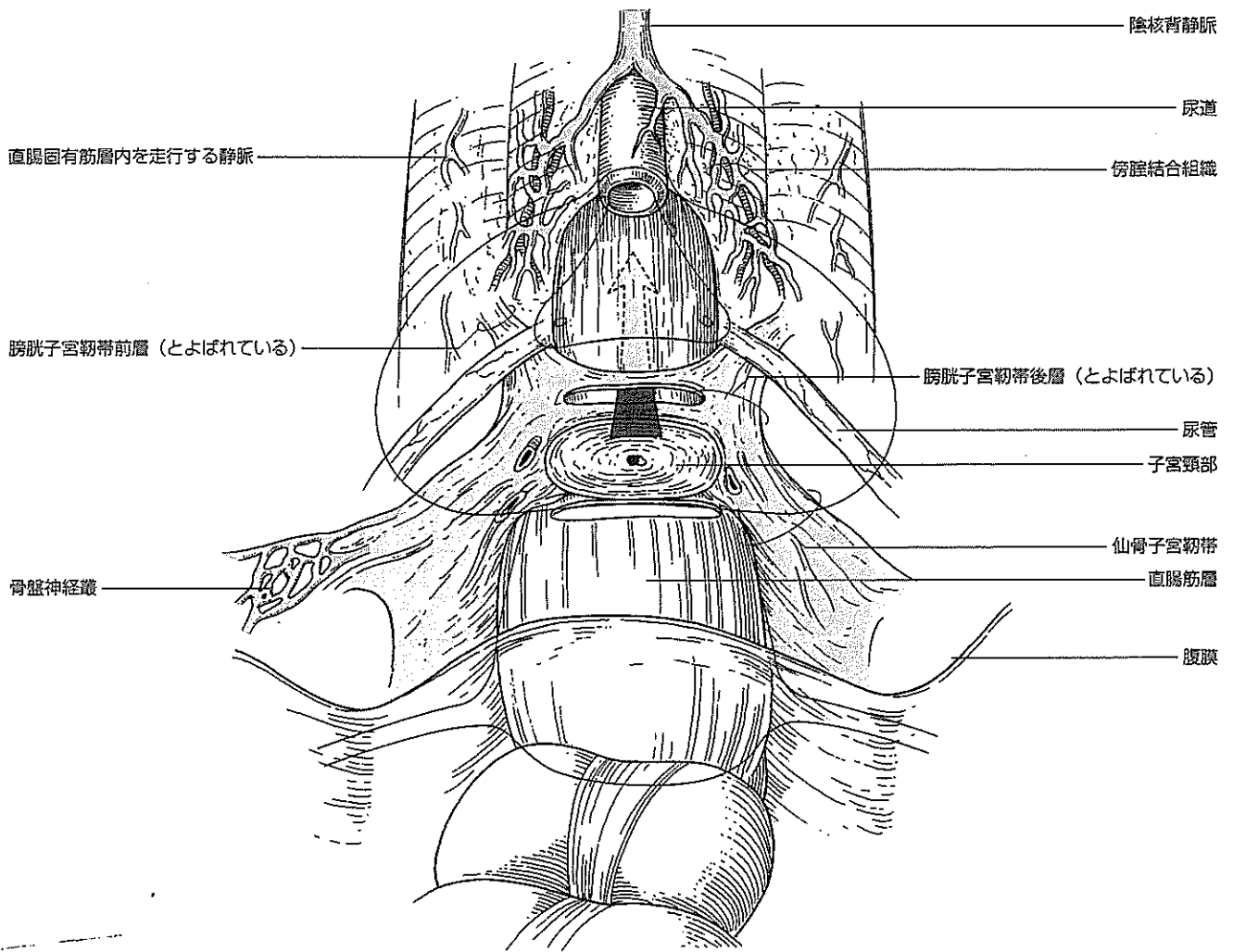
女性の膀胱全摘除術を安全かつ確実に施行するうえで大切な点は子宮、卵巣を取り巻く腹膜とこれを支える索状物の構造とそれを取り巻く血管系の理解、ならびにそれらに対する定型的な処理方法を理解することである。骨盤内臓器の摘出においては静脈叢をいかに処理するかが重要である。前立腺全摘におけるSantorini静脈叢に対するパンチング処理のように、直腸切斷術などにおける仙骨静脈叢、広汎子宮全摘における基靱帯を含む傍子宮結合組織などは解剖学的な関係から処理法が決まっており、その方法と考え方を理解する必要がある。

本項では女性の膀胱全摘除術における手術法の基礎となる解剖といくつかの場面で実際の処理方法について手術手順に沿って解説する。

女性の膀胱全摘除術に必要な解剖の理解

広間膜の理解

女性の膀胱全摘除術を施行するうえで大切なポイントとして子宮、あるいは卵巣を被覆する腹膜、つまり広間膜と其中を走行する血管、尿管、靱帯を理解することである。子宮は子宮円索(円靱帯)、卵巣は卵巣提索(卵巣静脈)により固定されている。広間膜は腹膜が折り返って子宮、卵管をサンドイッチしていると理解することである。腹膜はそのまま前方では膀胱を、後方では直腸、あるいは骨盤壁を被覆している。〔7-71〕の左半分は腹膜を被った状態、右半分は卵巣提索も切斷、広間膜を切開し後腹膜を走行する尿管を露出した状態を



【7-72】子宮頸部を支える“靭帯”と周囲の構造(基靭帯は除いてある)

示す。特に注意したい点は右半分に記載したように広間膜前葉、後葉のももとの腹側の附着部位との関係と尿管の走行の関係である。このことを理解していれば、膀胱全摘除術において尿管を処理するための腹膜の切開線は容易に想定できる。

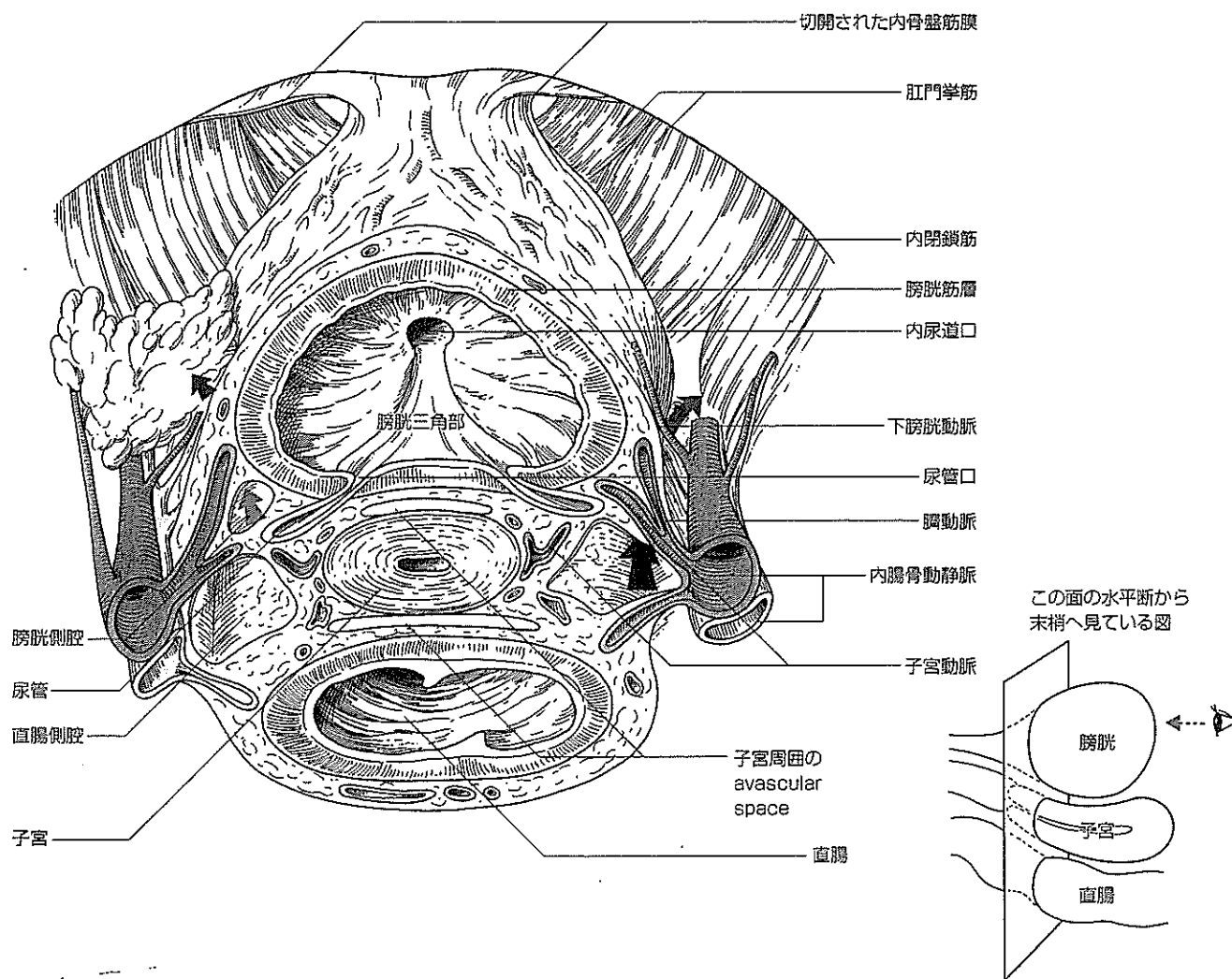
子宮頸部の周囲構造

子宮の周囲支持組織は婦人科的には“靭帯”とよばれている。これは1921年に岡林らにより発表された子宮の結合組織、支持組織が前・中・後の3部からなるという見知に基づいた概念であり、その後も継続されている概念である。泌尿器科医にはあまりなじみのないものかもしれないが、この概念の理解は女性の膀胱全摘除術には必要である。

子宮を前・中・後より支持する靭帯とはそれぞれ膀胱子宮靭帯、基靭帯、仙骨子宮靭帯である。膀胱子宮靭帯は泌尿器科的には神経血管束を含む索状物とよんでいる膀胱外側の血管茎と同様と理解してよいと思われる。この靭帯とはいった

いどのような構造物をさしているかということを理解するのが重要である。

膀胱、尿道、膣、直腸、これらの骨盤内臓器の外側はlateral pelvic fasciaともよぶべき構造膜で覆われており、血管系あるいは神経系は内腸骨動静脈あるいは骨盤神経叢から走行して直腸、子宮、膣、膀胱に流出入している。これら神経血管系の間には脂肪織が存在するわけであるが、これもある程度、規則性をもって走行しており、その間は比較的avascularな構造となっている。これを隔壁する組織として膀胱の神経血管束=膀胱子宮靭帯、基靭帯、仙骨子宮靭帯が存在する。○○靭帯とはつまり、血管、神経が各々の臓器に対して分枝を与える、あるいは合流する部位を盲目的に処理すると出血しやすいため靭帯とよんで注意を喚起していると解釈される。【7-72】に子宮頸部を支える靭帯の関係と骨盤神経、傍脛結合組織、尿管、尿道との位置関係を模式的、立体的に図示した。基靭帯は子宮動脈を中心とする子宮と内腸骨動静脈との間の索状物であり次の【7-73】で説明する。図中矢印は膀胱子宮窩の腹膜を切開することを意味している。



[7-73] 基靭帯

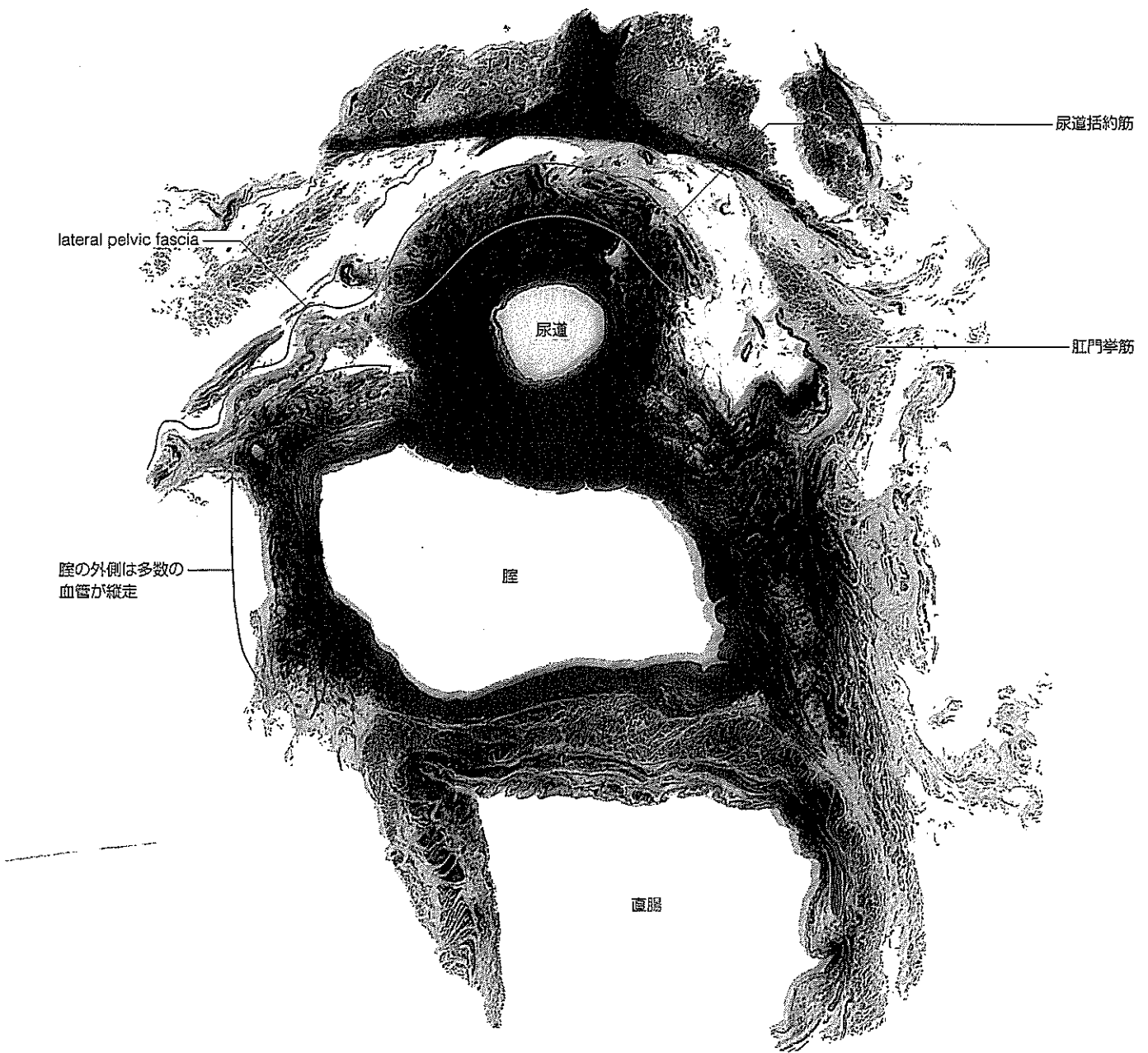
基靭帯と周囲構造

[7-73]に子宮動脈、尿管口が同一横断面で切断されたという仮定で、側腔の構造を模式的かつ立体的に示した。基靭帯は仙骨神経叢から立ち上がってくる神経系と内腸骨動静脈からの子宮への分枝により構成される。子宮動脈と臍動脈との間に構成される空隙を直腸側腔と平行に展開すると膀胱側腔とよばれる腔が形成される(図中の⇒と⇒のライン)。つまり膀胱側腔を展開してはじめて同定できる索条物が基靭帯とよばれている構造物である。基本的には内腸骨血管、骨盤神経叢から子宮に向かい走行する動静脈、神経が含まれる。膀胱全摘では通常子宮とともに切除されるために実際には基靭帯を単独で認識することはなく、泌尿器科医にとっては側方の血管茎として理解され、これを処理する段階で自動的に切断される。

骨盤内臓器はlateral pelvic fasciaに被覆されており、その間を血管神経系が走行し、その間にはavascularな構造より構

成されていることは既に述べた。直腸側腔を理解するためには直腸側腔の“入り口”(図中の⇒)とその“出口”ともいふべき肛門挙筋、梨状筋、直腸間膜により構成されるポケット状の陥凹部(図中の⇒)の立体関係の理解が重要である。直腸は仙骨に沿って一度背側に向かい、その後、肛門に向かい腹側に走行する。このポケット状の陥凹部は直腸の走行が角度の変わる部位である。このことを理解することは直腸側腔を展開する場合、正しい方向を理解するうえで重要である。

直腸側腔とは要は直腸固有筋膜の上のスペースである。この空間を展開することにより、基本的に膀胱、子宮への血管神経系は腹側に剥離されることになる。膀胱前腔、つまり内骨盤筋膜と膀胱との間で構成されるスペースを中枢に向かい、いねいに展開し、内腸骨血管を露出することで、膀胱子宮への血管茎が板状に把持することが可能となる。また女性の膀胱はときに外側で後方に落ち込んでいることがあり、血管茎の切除を盲目的に施行していると膀胱を切り込んでしまう危険を回避するためにも重要である。

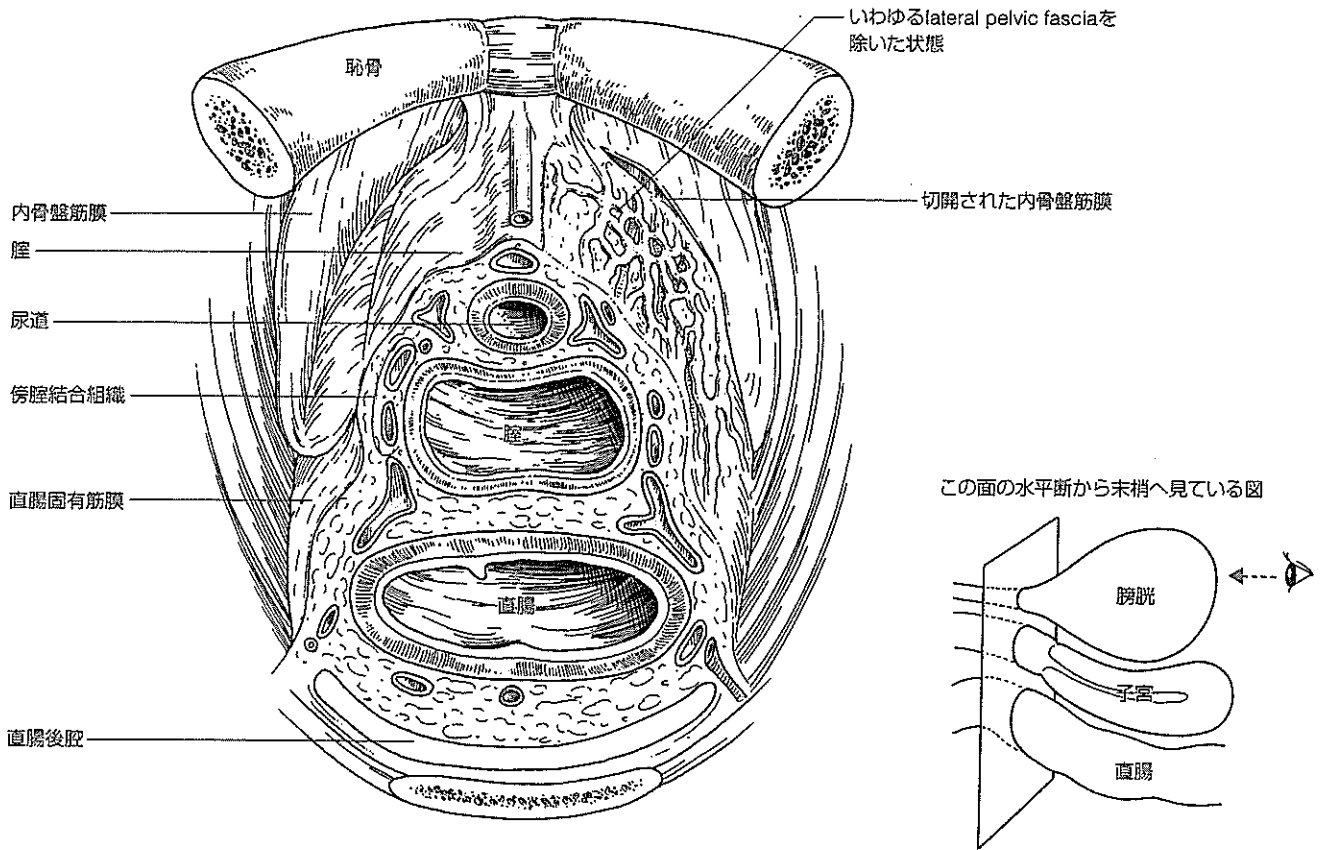


【7-74】尿道と膀胱周囲の構造
 剖検例における水平断, Azan染色, マクロ像

尿道と膀胱周囲の構造

【7-74】に尿道周囲における剖検症例の水平断のAzan染色のマクロ像を示す。マクロ像で明らかなように膀胱壁の外側には多数の血管が縦走し、前方では尿道との境界まで存在している。これらは傍膀胱結合組織とよばれている。血管系は膜の下に多数存在し、尿道後面外側まで存在していることを意識することが大切である。周囲の構造を模式的かつ立体感をもたして表したのが【7-75】である。浅陰核背静脈はlateral

pelvic fasciaの上に存在するが、それ以外は尿道、膀胱、直腸ともにlateral pelvic fasciaに覆われている。そして尿道と膀胱の境界部外側には男性の神経血管束と同様に多数の血管、神経が走行し、血管は静脈叢を形成している。【7-75】の左半分はfasciaに覆われた状態、右半分は膜を除き、血管の状態を表したものである。さらに恥骨尿道靭帯の直下では静脈洞のような状況となっており、この部位では運針を行っても止血が困難なことが多く、ときに信じられないくらいの出血をみることがある。処理法については後述する。



[7-75] 尿道と腔周囲の構造の模式図

実際の手術手技

膀胱前腔の構造と処理方法

膀胱前腔はRetzius space (Retzius腔) とよばれる空間で構成されており、膀胱漿膜ともいべき膜構造と内骨盤筋膜の間に脂肪織が存在する。これは男性でも同様である。膀胱前腔を開放することは用手的な剥離でも対応可能であるが、本来の剥離層は膀胱の静脈が膜を1枚かぶった状態になる層である。それより深く剥離すると膀胱筋層を露出することになり、静脈から無用な出血をきたすことになる。また逆に剥離層から離れすぎると脂肪織内の血管に遭遇しこれも無用な出血をきたすことになる。

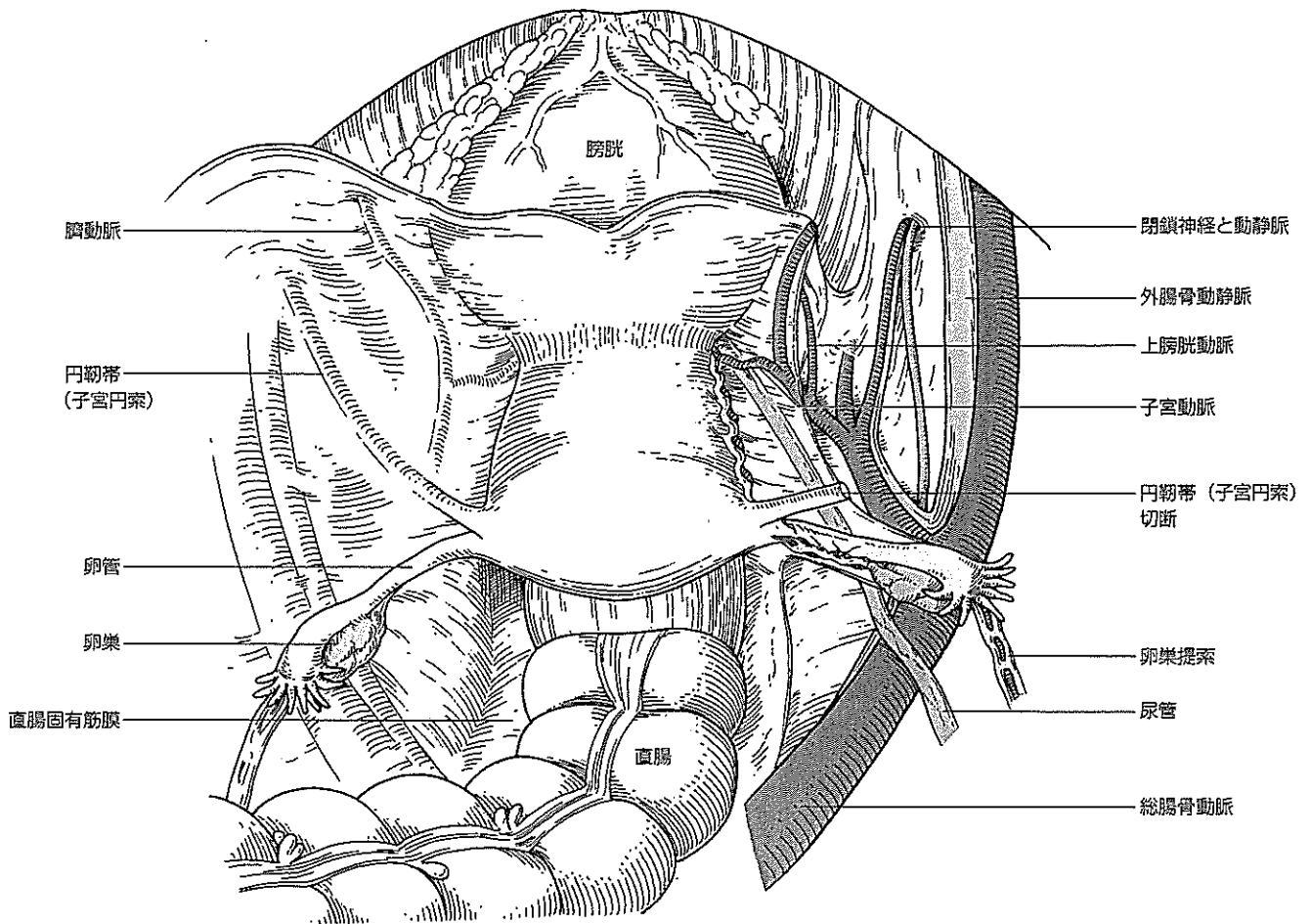
次に大切なメルクマールは臍動脈である。臍動脈は内腸骨動脈から分岐しており動脈外側に沿って剥離を進めると、郭清すべき外側の組織と膀胱の血管茎との間を展開できる。実際には腹膜の裏で臍動脈を同定し、動脈の外側をクーバーなどで鈍的に中枢に向かい剥離を進めると容易に内腸骨動脈本

幹に至ることができる。広間膜を処理してリンパ節郭清を行うことで、[7-76]の右の図で示したような状況にする。必要に応じて血管を処理する。

側腔の展開方法

骨盤内リンパ節郭清を施行する際、[7-73]で示したように肛門挙筋、梨状筋、直腸間膜により構成されるポケット状の陥凹部があり、通常この部分には特に血管と交通のない脂肪が貯留しており、その部分の脂肪をクーバーなどで鈍的に摘出することで肛門挙筋、直腸間膜などを確認する。このことにより血管系の処理の終点を確認することが可能である。男性では最終的には内骨盤筋膜を切開するが、女性では必ず切開が必要というわけではない。重要な点は内骨盤血管系あるいは骨盤神経系がこの陥凹部では既に分枝を終了しており、トンネルの出口のような状況になっていることを理解することである。

直腸側腔の展開は直腸に緊張をかけ、臓側腹膜と壁側腹膜との移行部を直腸の走行に沿って切開することにより、可能



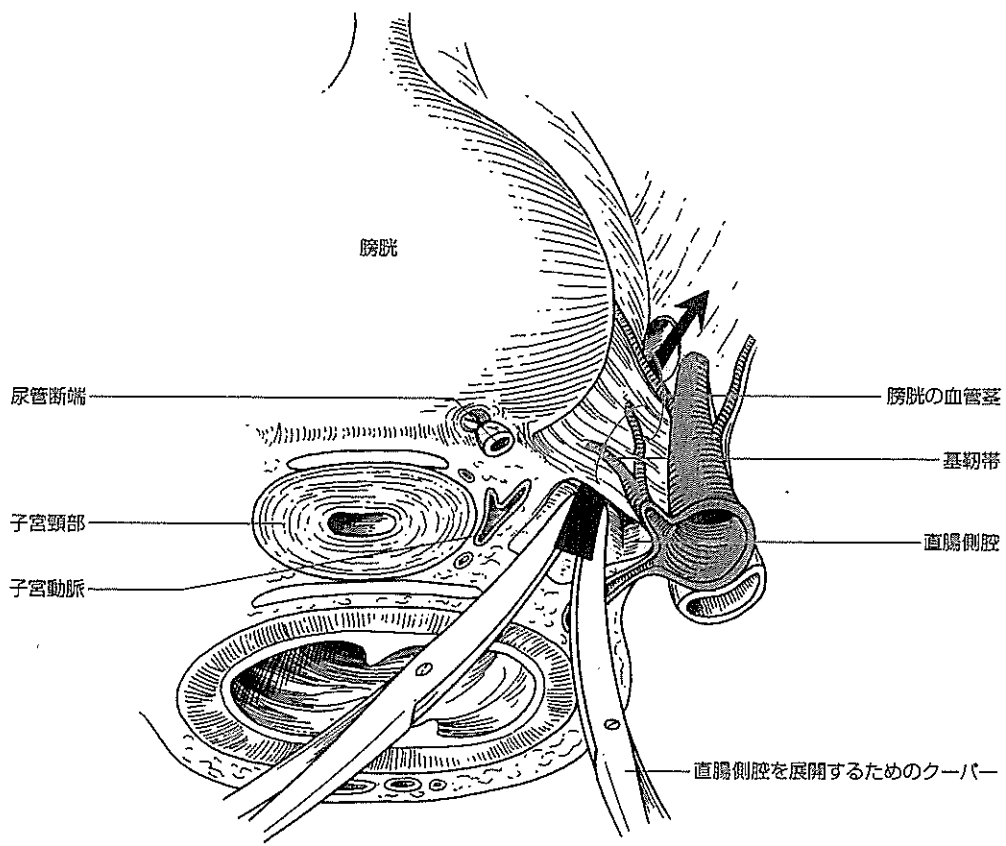
【7-76】 広間膜、腹膜とその裏の構造
 左半分は腹膜を被った状態、右半分は処理された状態

となる。まず尿管断端を確認する。その後方、外側を注意する。脂肪に包まれて展開できるスペースがあるようには見えないが、直腸の腹膜剥離ラインを参考に尿管断端の1~2cm後方で脂肪織にクーバーを鈍的にあてがいながら先ほどの陥凹部に向かい剥離を進めると、剥離層が適切な場合には容易に貫通することができる。[7-77]に方法を模式的に示した。このことにより内腸骨血管系あるいは骨盤神経系をすべて外側に展開できる。既に述べたように直腸側腔の展開は単に血管系の処理を確実にする目的のみならず、膀胱を完全に摘出するためにも重要である。膀胱を完全に摘出するとは当たり前ではと思われるが、女性の膀胱はときに想像以上に直腸側面に落ち込んでいることがある。特に子宮全摘を施行された症例ではまさに尿管合流部を含む膀胱が直腸の外側で後方に偏位していることがある。このような症例では直腸側腔を適切に展開することにより、“膀胱を2度切り”尿管断端の取り残し”などという“情けない”事態を回避することができる。

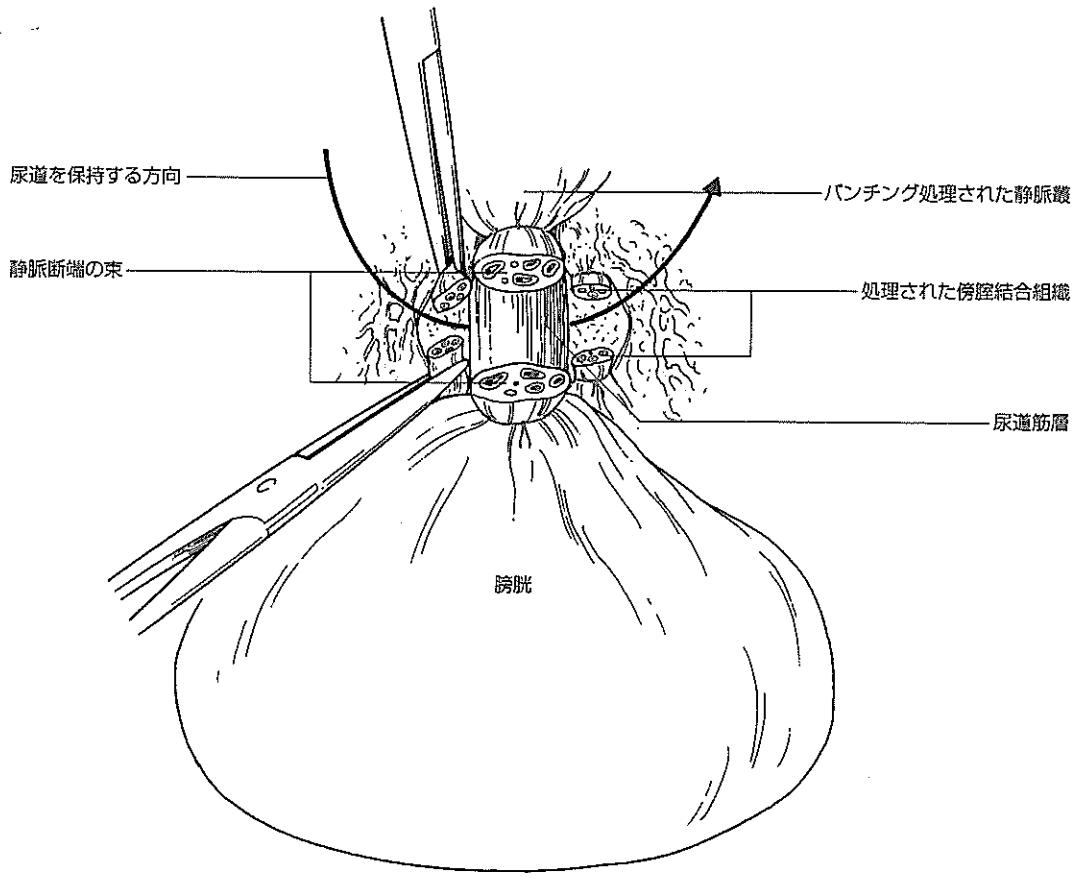
尿道の処理

子宮動脈を処理し、直腸子宮窩の腹膜を切開し、子宮円蓋を越える。次に仙骨子宮靱帯を切断して子宮頸部をこえ腔に至る([7-72]参照)。ここまでの処理はそれほど困難なものではない。

女性の膀胱全摘で最も注意を要するのは尿道周囲の処理ではないかと思っている。位置関係の把握は前立腺も無いこと、骨盤も広いことから容易である。尿道前面には通常脂肪織内に陰核背静脈からの静脈が走っており、尿道前面で容易に剥離処理できる([7-75]参照)。男性と異なり、この処理を行うことで女性の尿道前面はさらに容易に位置関係を把握できる。膀胱頸部の位置を挿入したFoleyカテーテルを動かすなどして位置関係を把握する。腔を被覆する内骨盤筋膜を切開しなくても尿道の処理は可能である。われわれが内骨盤筋膜を切開するのは、これを切開することにより、肛門拳筋を腔壁から剥離し、一気に直腸固有筋膜に到達、さらには直腸固有筋膜を切開して直腸筋層を同定することで腔後面の処理を



[7-77] 直腸側腔の展開法



[7-78] 尿道の処理法