

症例報告

高悪性度・局所進行前立腺癌症例に対する重粒子線治療後の生化学的非再発例の剖検例

—特に前立腺および周囲組織の病理学的評価—

黒川 公平¹, 高玉 真光², 福田 利夫³, 鈴木 慶二⁴, 河村 英将⁵, 大野 達也⁵,
松井 博⁶, 伊藤 一人⁷, 鈴木 和浩⁶

- 1 群馬県前橋市大友町 3-26-8 老年病研究所附属病院泌尿器科
- 2 群馬県前橋市大友町 3-26-8 老年病研究所附属病院内科
- 3 群馬県前橋市大友町 3-26-8 老年病研究所附属病院病理部
- 4 群馬県前橋市大友町 3-26-8 群馬老人保健センター陽光苑
- 5 群馬県前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学重粒子線医学研究センター
- 6 群馬県前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学
- 7 群馬県高崎市矢中町 187 医療法人社団美心会黒沢病院泌尿器科

要 旨

症例は85歳、男性。老人保健施設に入所中に死亡し、病理解剖で誤嚥性肺炎による窒息が直接死因と判明した。既往の前立腺癌については、死亡の9年前にPSA高値から前立腺癌 Gleason score 4+5, T3aN0M0 と診断され、1年間のホルモン療法後に重粒子線治療を実施し、その後1.5年のホルモン療法を行ない、死亡1年前のPSAは0.04 ng/ml と生化学的再発はなく安定していた。病理解剖では、前立腺および周囲組織には前立腺癌細胞の残存はなく、直腸や膀胱頸部にも放射線による異常な組織学的変化はみられなかった。重粒子線治療は、限局～局所進行前立腺癌に対する有効な根治療法であるが、病理学的に高い根治性と周囲臓器への低侵襲性が確認された初めての症例と思われたため報告した。

文献情報

キーワード：

前立腺癌,
重粒子線治療,
剖検

投稿履歴：

受付 令和2年10月2日
修正 令和2年11月2日
採択 令和2年12月3日

論文別刷請求先：

高玉真光
〒371-0847 前橋市大友町3-26-8
老年病研究所附属病院内科
電話：027-253-3733
E-mail: takatama@ronenbyo.or.jp

緒言

重粒子線治療 (carbon ion radiation therapy ; CIRT) は、早期～局所浸潤前立腺癌に対する有効な根治療法として、特に、2018年4月より高度先進医療から保険診療に変わった事を契機に、本邦において広がりつつある。近年医療情勢の変化に伴い病理解剖施行例が減少しているが、今回、我々は、他因死した局所進行前立腺癌 CIRT 後の生化学的再発例の剖検において、病理学的に前立腺癌の根治性と周囲臓器への低侵襲性が確認された極めてまれな症例を経験したので報告する。

症 例：85歳、男性。

既往歴：パーキンソン病、アルツハイマー型認知症、高血圧、前立腺癌。

前立腺癌治療歴：x-9年3月、前立腺癌検診でPSA (前立腺特異抗原) 5.48 ng/mlであったため、同年3月30日前立腺生検を施行した (Fig. 1A)。

病理所見は Gleason Score (GS) 4+5, 癌陽性コア数 4/12本 (Fig. 1B, C, D) を検出した。画像検査では、前立腺癌 T3aN0M0 (Fig. 1E) の診断であり、同年5月20日よりリュープロレリン皮下注およびピカルタミド内服によるホ

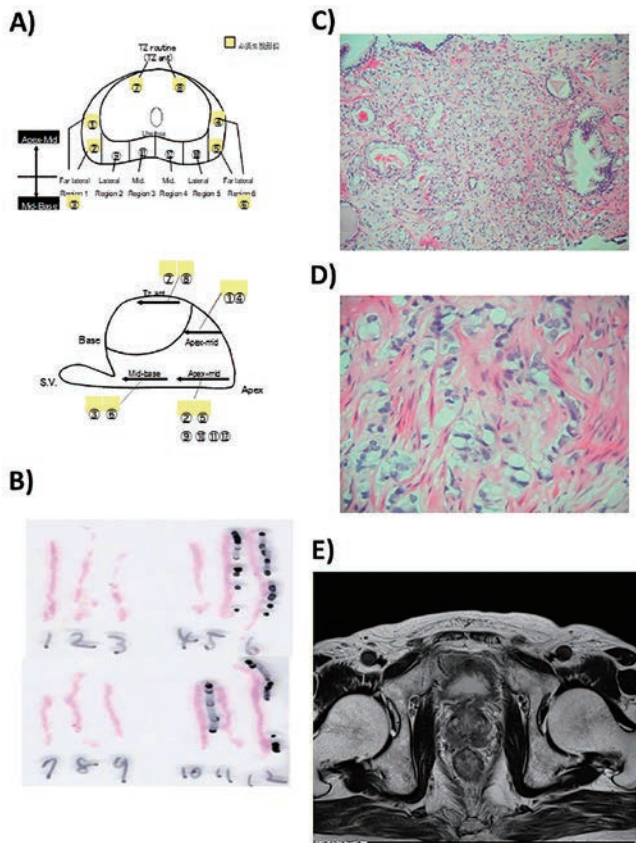


Fig. 1 治療前生検・画像所見

- A. 前立腺生検部位のシェーマ：横断面（上）と縦断面（下）：12カ所生検部位（黄色マーキング）：
- B. 病理組織プレパラート：生検陽性コアの番号と陽性コア・癌占拠部位（黒マジックマーキング）：No5（4 mm/11 mm：GS=4+5），No6（10 mm/14 mm：GS=4+3），No10（7 mm/9 mm：GS=4+5），No12（7 mm/14 mm：GS=4+5）
- C. 腺腔不明瞭な Gleason grade 4 の腺腔が密に増生（100倍）
- D. 細胞質内空胞を有する Gleason grade5 の腫瘍細胞が索状に増生（200倍）
- E. MRI（T2WI）：前立腺左後外側側辺縁領域に低信号領域あり：被膜外浸潤疑い（T3a）

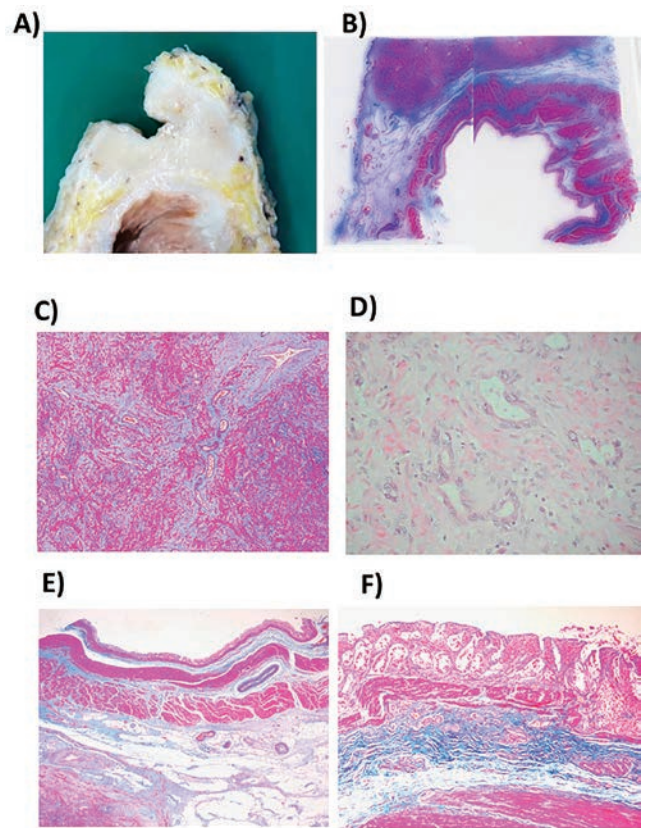


Fig. 2 剖検標本—前立腺および周辺組織

- A. 前立腺中央部での横断像：前立腺は萎縮傾向
- B. 同部位の Mallory 染色像：直腸粘膜，筋板および筋層に明らかな変化なし
- C. 前立腺（Mallory 染色 50 倍）：線維・筋性組織内に少数の腺が散在．残存癌細胞なし
- D. 前立腺（HE 染色 100 倍）：C と同様所見
- E. 直腸断面像（Mallory 染色 20 倍）：直腸粘膜，筋板および筋層に著変ない
- F. 直腸断面像（Mallory 染色 50 倍）：E と同様所見

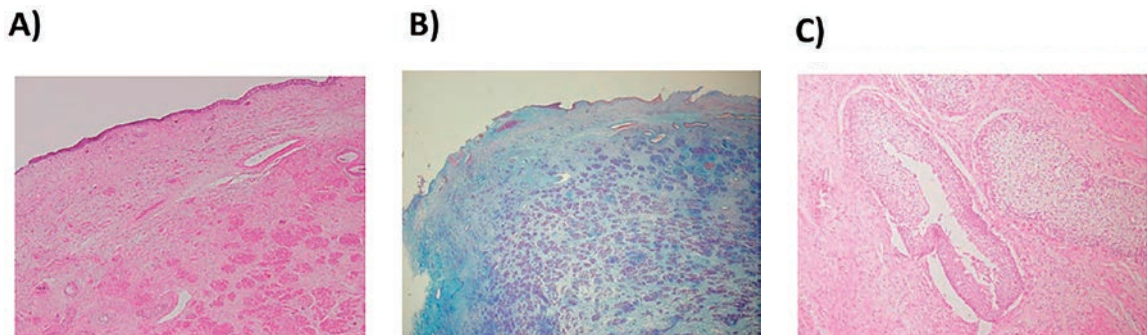


Fig. 3 膀胱頸部，前立腺尖部括約筋部および精嚢

- A. 膀胱頸部粘膜に著変なし（HE 染色 20 倍）
- B. 前立腺尖部固有層に軽度の線維化が見られる（Mallory 染色 50 倍）
- C. 精嚢上皮に扁平上皮化生が見られる（HE 染色 50 倍）

ルモン療法を開始した。x-8年4月20日から5月18日に前立腺局所に対するCIRT(57.6 Gy (RBE)/16回)を行った。x-7年10月24日までホルモン療法を継続、その後も前立腺癌は生化学的再発なく経過し、x-1年10月17日のPSA 0.04 ng/mlで低下安定していたため、泌尿器科での経過観察を終了した。

現病歴：x年10月28日当院附属老人保健施設に入所中死亡した。死因を同定するため、家族の同意を得て病理解剖を行った。

剖検所見1：主病変は両葉気管支肺炎であり、副病変はパーキンソン病および嗜銀顆粒性認知症であった。誤嚥性肺炎が直接死因と考えられた。

剖検所見2：局所所見として、前立腺および周囲組織の観察を行った。

局所剖検肉眼所見：前立腺中央部横断面は前立腺の萎縮傾向がみられた (Fig. 2A)。直腸および膀胱頸部断面像には明らかな変化はなかった。

局所剖検組織所見：前立腺のHEおよびMallory染色では、繊維・筋性組織内に少数の腺が散在するのみで癌細胞の残存はなかった (Fig. 2B, C, D)。また、直腸断面のMallory染色では直腸粘膜、筋板および筋層に異常所見はなかった (Fig. 2B, E, F)。膀胱頸部粘膜に著変はなく、前立腺尖部から括約筋部の前立腺尖部固有層に軽度の線維化がみられ、精嚢上皮には扁平上皮化生があった (Fig. 3A, B, C)。

考察

近年は、アジアにおける前立腺癌罹患率と死亡率は増加傾向にあり、欧米人との前立腺癌罹患リスク格差は、疫学調査での差よりかなり小さいことが判ってきた。¹ 本邦の前立腺癌の罹患率は、2017年の全国がん登録罹患数・率報告によると、年齢調整罹患率は67.9 (人口10万対、昭和60年モデル日本人口)と大腸癌、胃癌に次いで第3位である。² 2017年の同報告によれば、罹患数は91,215人であり、男性癌の第1位であり、8割以上が65歳以上の高齢者であった。² また、前立腺癌は剖検例集計の報告³では、79歳を超えると、59% (95% CI: 48-71%)に前立腺癌が存在すると報告されているが、本邦の全国がん登録²では、臨床的に診断される前立腺癌は、55-59歳より急増し、75-79歳まで増加した後に、減少傾向が見られることから、ラテント癌と臨床癌の年齢分布には大きな違いがある。前立腺癌は、近年PSAスクリーニングの普及により患者数が増加している¹⁴が、がん登録での年齢分布からは、平均余命が10年以上期待できる年齢での前立腺癌の発見数が増加しており、男性癌の75歳未満の累積罹患率を部位別に見ると、高い順に、大腸(6.5)、前立腺(5.9)、胃(5.8)、肺(5.3)となっており、²本邦においても、早期発見により適切な根治的治療が実施可能な前立腺癌検診・診断・治療システムの構築が徐々に進んでいると考えられる。

PSAスクリーニングは、米国において、世界に先駆け1980年代後半より国家レベルでの普及が始まり、癌登録に占める転移癌比率は1977-1982年の23%から、2014年には5%にまで低下し、劇的な臨床病期シフトがおこった。⁵ その結果、1990年代前半より米国の前立腺癌の年齢調整死亡率は低下し、1993年から2015年の間に52%も低下しており、⁵年齢調整罹患率はPSAの時代の前の時代 (PSAが診断の決め手である時代の前の時代、1980年前後)とPSAの時代成熟期(2014-2015年)では10万人あたり約100人と同じであることから、どちらの時代が良いのかは明らかである。⁶ しかし、米国予防医療専門委員会 (US Preventive Services Task Force; USPSTF)が、2008年に75歳以上の高齢者において、⁷2012年すべての年齢層においてのPSAスクリーニングをしないように勧告し、⁸PSA検診の適切な推進を推奨する米国泌尿器科学会との意見の対立があった。そのUSPSTFによる中止勧告の5年後の状況報告において、50歳以上の年齢層において、局所進行~転移性前立腺癌発生率が、持続的に増加していることが指摘され、⁹また、無作為化比較対照試験において、50歳~69歳の年齢層で、明らかな死亡率低下効果が証明されたことから、¹⁰PSAスクリーニングの有効性は明らかになった。さらにPSAスクリーニングの検診効率は他の癌種のスクリーニングと比較しても優れており、¹⁰質調整生存年 (quality adjusted life-year; QALY)の延長効果を示唆する研究結果が報告¹¹されたことから、今後は、暦年齢だけではなく、個々人の健康状態評価により、よりオーダーメイド化された適切なPSAスクリーニング介入が必要であると考えられている。¹²

本邦においても、PSAスクリーニングが徐々に普及し、欧米先進諸国と同様に早期前立腺癌の罹患数は急増しており、適切なマネジメントが非常に重要である。PSAスクリーニングで発見された早期前立腺癌の中には、即時治療介入を行わなくても生命予後に影響を与えない可能性が高い癌が一定数含まれている。そのため、過剰診断された前立腺癌の過剰治療回避のために、即時治療介入を行わずプロトコルに従って経過観察を行う監視療法が行われ、ガイドラインでも重要な治療戦略として位置づけられている。¹³しかし、最近、監視療法中の前立腺癌症例を対象にした研究において、監視療法中に規定された通りの再生検を受けなかった症例は、有意に癌が進行するリスクが高いことが報告されている¹⁴事からも、経験豊富な専門医による慎重な経過観察が必要である。一方で、即時治療が必要な症例、あるいは監視療法中に病勢進行を認めた症例における治療選択では、患者の治療に対する意向を踏まえたうえで、患者に適した選択肢が示されるべきであるが、手術療法、¹⁵放射線治療^{16,17}およびホルモン療法など選択肢が多彩であり、判断に困窮する場合も少なくない。

前立腺癌治療は、高い根治性を維持した上で、より低侵襲でQOL(生活の質)を維持しうる治療戦略が重要であり、いずれの根治療法も急速に進歩しつつあるが、中でも、

CIRT (重粒子線治療) は、その優れた生物学的効果¹⁸ ゆえに、前立腺癌治療の理想的な治療手段の一つと考えられている。最近、CIRT の寡分割照射の中期的効果および QOL について報告がみられるが、高リスク限局癌までを含めた早期癌の 5 年間生物学的無再発生存率は 92.7% と極めて良好である。一方で、有害事象は尿路、直腸において G3 (高度有害事象) 以上は認められず、直腸障害においても急性期 G1 (軽度) 1%、晩期 G1 9%、G2 (中等度) 1% と極めて低いものであった。また、QOL に関する報告においては、他の放射線治療と比較し CIRT の有害事象の低さによる良好な QOL 維持が報告されている。^{19,20}

CIRT の前立腺癌に対する組織学的な効果と周囲臓器への有害事象を客観的に評価することは難しい。Ozu らが CIRT の約 4 年後に生化学的再発をきたし、組織学的に 34 カ所生検で 6 カ所より GS4+3 の前立腺癌の局所再発が確認された症例にロボット支援救済前立腺全摘除術を行った報告があるが、術中所見では、前立腺左側方の周囲組織に強い癒着があり、外腸骨静脈領域も癒着が強く、リンパ節郭清が実施できなかったが、その他部位は周囲組織との剥離は膀胱頸部、前立腺後面を含め容易であり、また膀胱尿道吻合も容易で、術後の吻合不全なども認めなかった。²¹ CIRT 後の局所再発により救済前立腺摘除術を行う症例について、さらなる症例報告の検討は重要ではあるが、CIRT の局所再発率の低さより、症例数は限定される。また、CIRT 後の大多数を占める非再発例での前立腺癌の組織学的根治性の検証、さらには前立腺周囲のリスク臓器である膀胱、直腸に対する有害事象の組織学的検証はできないことから、今回の剖検例での前立腺とその周囲臓器の病理的検討が理想的である。本症例は CIRT 後の剖検例としては、我々が調べ得た限りでは、世界初の症例報告と思われた。

本症例は、局所進行癌で GS は 9 と高悪性度癌であり、CIRT 実施前後にネオアジュバントおよびアジュバントホルモン療法が施行されていたことにより、より高い根治性が達成できた可能性もある。²² ただし剖検所見では、前立腺内に残存腫瘍細胞は存在せず、明らかなホルモン療法による線維化などの変性も目立たなかった。また、直腸面では、直腸粘膜および筋層には粒子線による変化は見られなかった。さらに、膀胱頸部は著変なく、前立腺尖部に軽度線維化見られるのみであった。さらに、左精嚢組織はホルモン療法の影響による扁平上皮化生が見られるのみであった。以上より、本症例の病理所見は、CIRT が根治性、低侵襲性の両面において、高悪性度の限局性～局所進行前立腺癌の最良の選択肢の一つと考えられた。

現在、CIRT は国内で 6 施設のみで施行されているのみであり、中～高リスク症例を中心に行われているのが現状である。2 次発癌に関しては、国内から大規模な報告がなされ、2 次発癌発生リスクは限定的であることが示唆されている²³ が、今後、より長期的な治療効果や有害事象、2 次発癌発生リスク報告が待たれる。同時に費用対効果比の検証

も必要で、高額な CIRT 施設の初期投資費用やランニングコストの低減が実現できれば、国内外での実施施設数の増加が期待される。

結語

前立腺重粒子線治療後の症例の剖検例において、周囲組織を含む前立腺の病理的検討を行った。前立腺には腫瘍細胞は残存せず、周囲組織にも問題となる変化はなかった。特に、直腸面では、直腸粘膜・筋層に著変を認めず、重粒子線治療の治療手段としての有用性が示唆された。

COI

特になし

文献

1. Ito K. Prostate cancer in Asian men. *Nat Rev Urol* 2014; 11: 197-212.
2. 平成 29 年 全国がん登録罹患数・率報告。厚生労働省健康局がん・疾病対策課。[homepage on internet] Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000624853.pdf>
3. Bell KJL, Mar CD, Wright G, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015; 137: 1749-1757.
4. Oki R, Ito K, Suzuki R, et al. Long-term longitudinal changes in baseline PSA distribution and estimated prevalence of prostate cancer in male Japanese participants of population-based PSA screening. *Int J Cancer* 2018; 143: 1611-1619.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30.
6. 伊藤一人, 関根芳岳. 前立腺癌検診の功罪: 根拠の薄い PSA 検診中止意見に対する泌尿器科医の反論. *泌尿器外科* 2018; 33: 342-349.
7. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 185-191.
8. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. [home page on internet] Available from: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/prostatecancerscreening/prostatefinalrs.htm>
9. Jemal A, Culp MB, Ma J, et al. Prostate Cancer Incidence 5 Years after US Preventive Service Task Force Recommendations against Screening. *J Natl Cancer Inst* 2020. doi: 10.1093/jnci/djaa068. Online ahead of print.
10. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al. A 16-yr follow-up of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2019; 76: 43-51.
11. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012; 367: 595-605.
12. Ito K, Oki R, Sekine Y, et al. Screening for prostate cancer:

-
- History, evidence, controversies and future perspectives toward individualized screening. *Int J Urol* 2019; 26: 956-970.
13. 前立腺癌診療ガイドライン 2016年版. 7 監視療法. 日本泌尿器科学会編. 大阪. 2016 ; 98-109.
 14. Detsky JS, Ghiam AF, Maedov A, et al. Impact of Biopsy on Outcomes for Patients on Active surveillance for Prostate cancer. *J Urol* 2020. doi: 10.1097/JU.0000000000001091. Online ahead of print.
 15. 森實修一, 武中 篤. ロボット支援前立腺全摘除術の現状と展望. *日本臨床* 2020; 78: 960-964.
 16. 田中宣道, 浅川勇雄, 長谷川正俊ら. 放射線治療におけるハイドロゲルスペースター. *日本臨床* 2020; 78: 995-1000.
 17. 深貝隆志, 森田 將. トリモダリティ治療. *日本臨床* 2020; 78: 989-994.
 18. Georg D, Hopfgartner J, Gora J, et al. Dosimetric considerations to determine the optimal technique for localized prostate cancer among external photon, proton, or carbon-ion therapy and high-dose-rate or low-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 715-722.
 19. Kawamura H, Kubo N, Mizukami T, et al. Moderately hypofractional carbon ion radiotherapy for prostate cancer; a prospective observational study “GUNMA0702”. *BMC Cancer* 2020; 20: 75.
 20. Kawamura H, Kubo N, Sato H, et al. Quality of Life in prostate cancer patients receiving particle radiotherapy: A review of literature. *Int J Urol* 2020; 27: 24-29.
 21. Ozu C, Aoki K, Nakamura K, et al. The initial case report: Salvage robotic assisted radical prostatectomy after heavy ion radiotherapy. *Urol Case Rep* 2016; 7: 45-47.
 22. Ito K, Kobayashi M, Komiyama M, et al. Oncological outcomes for patients with locally advanced prostate cancer treated with neoadjuvant endocrine and external-beam radiation therapy followed by adjuvant continuous/intermittent endocrine therapy in an open-label, randomized, phase 3 trial. *Cancer* 2020; 126: 3961-3971.
 23. Mohamad O, Tabuchi T, Nitta Y, et al. Risk of subsequent primary cancers after carbon ion radiotherapy, photon radiotherapy, or surgery for localised prostate cancer: a propensity score-weighted, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 674-685.

Microscopic Review on the Curability and Invasiveness of Heavy Ion Radiotherapy in a Patient with Locally Advanced High-grade Prostate Cancer without Biochemical Recurrence:

The Initial Autopsy Case Report

Kohei Kurokawa¹, Masamitsu Takatama², Toshio Fukuda³, Keiji Suzuki⁴, Masahide Kawamura⁵, Tatsuya Ohno⁵, Hiroshi Matsui⁶, Kazuto Ito⁷ and Kazuhiro Suzuki⁶

1 Department of Urology, Geriatrics Research Institute and Hospital, 3-26-8 Odomo-machi, Maebashi, Gunma 371-0847, Japan

2 Department of Internal Medicine, Geriatrics Research Institute and Hospital, 3-26-8 Odomo-machi, Maebashi, Gunma 371-0847, Japan

3 Department of Pathology, Geriatrics Research Institute and Hospital, 3-26-8 Odomo-machi, Maebashi, Gunma 371-0847, Japan

4 Gunma Old People's Health Facilities Yokoen, 3-26-8 Odomo-machi, Maebashi, Gunma 371-0847, Japan

5 Gunma University Heavy Ion Medical Center, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

6 Department of Urology, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

7 Department of Urology, Kurosawa Hospital, 187 Yanaka-machi, Takasaki, Gunma 370-1203, Japan

Abstract

An 85-year-old men with a past history of locally advanced and high Gleason grade (4+5) prostate cancer died suddenly. The autopsy confirmed that his direct cause of death was suffocation following aspiration pneumonia. He underwent definitive heavy ion radiotherapy in combination with one-year neoadjuvant and 1.5-year adjuvant combination androgen blockade (CAB) between 9 and 7 years before the sudden death and his PSA was stable at 0.04 ng/ml at one year before the death. Pathological findings confirmed that his prostate cancer was completely cured including surrounding tissues outside the prostate and there were no adverse pathological changes due to heavy ion radiation in the rectum and bladder neck. Many clinical studies have already confirmed heavy ion radiation therapy to be an effective and less invasive treatment for localized and locally advanced prostate cancer. This initial case report may further demonstrate both microscopic curability and safety of heavy ion radiation therapy.

Key words:

prostate cancer,
heavy ion radiation therapy,
autopsy
