前立腺がんの診断・リスク分類・治療選択
～新規画像診断の活用も～

藤井靖久先生　東京医科歯科大学附属病院　泌尿器科　教授

まず始めに、前立腺がんの診断、リスク分類、治療選択について総論的な話をさせていただいたあと、泌尿器科の様々な局面における新しい画像診断の活用について、マルチパラメトリックMRI、全身MRI（DWIBS）、そして、今後有望なPSMA-PETについてお話いたします。

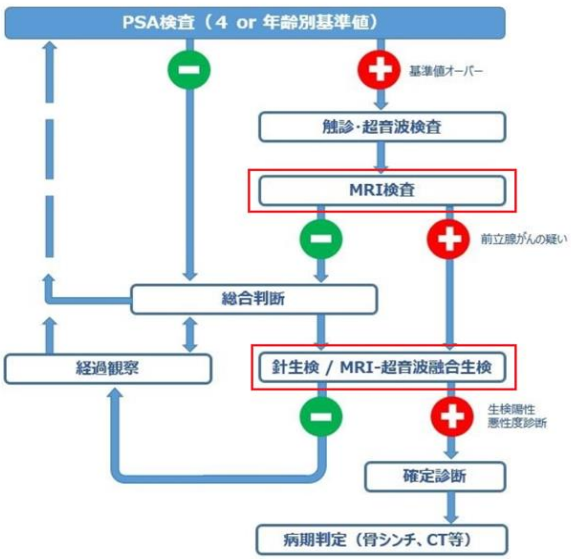
診断から治療のフローチャート

前立腺がんには色んな局面があって、それに対し、PSAと画像診断を上手に使って治療方針を決めるという話をこれからしたいと思います。

2018年の前立腺がんの検診ガイドラインでは、PSAを測って4を超えていたら、10～12コアの系統的前立腺生検で確定診断をしましょうとなっていますが、これは従来の戦略です。

他方、腺友ネットの前立腺がんガイドブックでは、生検の適応を決めるのにはMRIとはっきり書いてありますし、生検をするのであれば、MRI超音波融合標的生検ということまで踏み込んで書いてあります。私もこちらのほうに賛成する立場であります。

近年の検診フローチャート@腺友ネット 前立腺がんガイドブック



では、診断がついた後どうするか。転移の有無が重要になってきます。転移がある場合にはやはり薬物療法が主体になりますが、転移がない場合は、リスク分類に基づいて、治療法を決定することになります。

基本的には低リスクの方には監視療法を検討すべきでしょうし、中間リスク、高リスクの方は、手術あるいは放射線治療で根治を目指すという流れになります。

なお、フォーカルセラピーといって、前立腺の一部分を治療するやりかたもあるので、これはまた後ほど紹介させていただきます。

リスク分類について

リスク分類には、D'AmicoとNCCN、２つの分類があります。いずれもPSA、グリーソンスコア（GS）、T-病期分類によって決定されるもので、これらは基本的に良く似ていますが、T2cはD'Amicoでは高リスク、NCCNでは中間リスクとなっています。

前立腺癌 診療ガイドライン 2016年版 日本泌尿器科学会 編

限局性前立腺がん：リスク分類

表２ D'Amico分類

	PSA (ng/mL)	Gleasonスコア	T-病期
Low	≦10	≦6	T1～T2a
Intermediate	10～20	7	T2b
High	20<	8～10	T2c

低リスクはすべての条件を満たすことが必要。
高リスクは１因子でも満たせば，高リスクとなる。
中間リスクは，低・高リスク以外に分類されるもの。
(D'Amico AV, et al. JAMA. 1998：280：969-74.)

表３ NCCN分類

	PSA (ng/mL)	Gleasonスコア	T-病期
Low	<10	≦6	T1～T2a
Intermediate	10～20	7	T2b～T2c
High	20<	8～10	T3a

T-病期は直腸診による。
超低リスク（very low risk）は，低リスクの中でT1c，陽性コア数が３本未満，各生検コアの癌占拠率が50%以下，PSA濃度（PSAD）が0.15未満のものを指す。
超高リスク（very high risk）は，T3b～T4，primary Gleason patternが５，またはGleasonスコア８～10の陽性コア数が５本以上のものを指す。

リスク分類は、PSA、Gleasonスコア、T-病期分類により決定される

グリーソンスコア（GS）というのは、元々米国のグリーソン先生が提唱したもので、前立腺がんの組織を5段階（1-5）で表示して、数字が大きいほど悪性のがんということになっています。しかし、その後だんだん変遷してきて、今では3が一番おとなしいがんということになっています。前立腺がんの組織は、色々入りまじっているので、一番優勢なところと二番目に優勢なところを並べて3+4（＝７）というふうに書くわけです。3+3(=6)なら監視療法の適応を基本と考えても良いわけです。

ただ、3+3といっても、もともと5段階評価なので、あんまりおとなしく聞こえないということもあって、今はISUP Grade Groupという分け方も使われています。ここではGS6以下のものはGrade Group 1に、GG2は3+4。GG3は4+3となります。3+4と4+3は悪性度が違うので、ここでははっきり分けています。GG4が8、GG5がGS9以上という5段階評価となっています。

T-病期分類は、なかなか明確ではないというところがありますが、現在一番よく分かるのは、やはり質の高いMRIだと思われます。

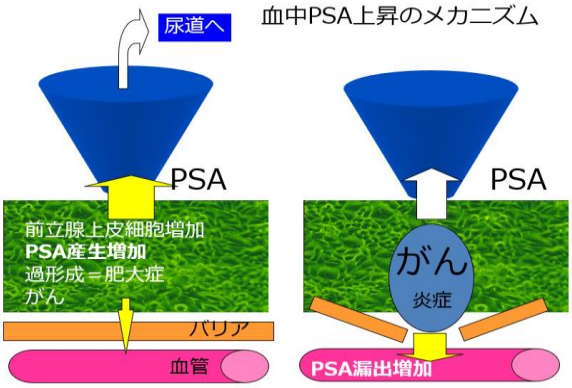
このリスク分類というのは、初回の治療決定のみならず、放射線治療後とか、手術後の再発に対する２次治療を決定する際も、重要なリスク因子となります。

ＰＳＡと生検の問題点

前立腺生検には、経直腸的と経会陰的に刺す二つの方法がありますが、どちらもそれなりの合併症が起こります。まれには生検関連死亡死もあり、侵襲性も高くお金もかかる検査なので、できればなるべく控えたい訳ですが、確定診断には生検が欠かせません。

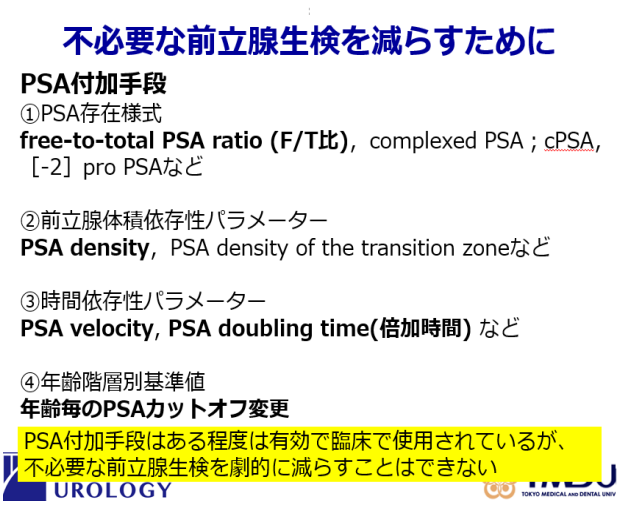
これだけ大変な検査をして、どのぐらいがんが見つかるかということは、PSA4～10で、せいぜい20～30%ぐらいです。しかも、PSAが高いのはがんに限らず肥大症や炎症の場合もあるわけです。PSAってなぜこんなに特異性が低いのでしょう。

そもそも、前立腺というのは男性生殖器でして、精液の一部である前立腺液を作っており、PSAも前立腺の正常な細胞が作っています（前立腺がん細胞も作ります）。



PSAはもともと腫瘍マーカーでも何でもなくて、カリクレン3という一種の酵素で、それを前立腺液中に分泌して、精液を液状化し精子の運動を助けるという、重要な働きをしているわけです。PSAというのは、基本的に精液中に分泌されるものですが、がんや炎症で血管とのバリア構造が壊れると、血中に漏れるようになって、PSAが上がるということになります。前立腺肥大症というのは、組織的には過形成といって細胞が増えているので、PSAが血中で上がります。つまりPSAの上昇は、決してがんに特異的なものでないわけです。

では、こうした侵襲性の高い前立腺生検を減らすには、どうしたらいいかということですが、その一つはPSA付加手段を活用することです。この図をご覧ください。



こうした手法は簡単ですし、私たちもよく日常臨床で使っておりますけど、残念ながらこれで不必要な前立腺生検を劇的に減らすことは困難です。

もうひとつ考えられる方法は、生検の適応にマルチパラメトリックMRIを用いることですが、この説明の前に少し生検の歴史を振り返ってみたいと思います。

生検の歴史

1968年、当時、東北大学にいた渡辺決教授が、経直腸超音波（TRUS）で、前立腺がんを診断するという試みを始められました。しかし、確かに前立腺はよく見えるけど、がんはそうは簡単には見つかりません。

生検については、1989年にHodge先生らが、6カ所生検を提唱されましたが、これじゃ足らないという声が増え、2000年ぐらいには12カ所ぐらいになって

きました。

生検は何本ぐらいが適切なのか、医科歯科大学でも多くの論文を出しており、経会陰と経直腸のコンビネーションで14カ所刺すと非常に効率よくよく見つかるというデータもありましたが、これらはまだ頼れる画像診断がなかった時代の検討でした。

また、生検では、ちっちゃなおとなしいがんも時々刺さるので、これが治療をする必要のない、臨床的に意義のないがんの、過剰診断、過剰治療に結び付くという問題がありました。

生検とＭＲＩの診断能

MRIの性能が良くなると、悪性度の高い、臨床的に意義のあるがんは、よく見つけられるし、一方、放っておいてもいいようなおとなしいがんは見逃しやすいということが分かってきたので、MRIは生検の前に撮るべきという動きが、ここ10数年の間にどんどん高まってきました。

では、MRIと標準的な12カ所生検、どちらの診断能が高いのでしょうか。

この課題を解決したのが有名な「プロミススタディー」です。これは、まず576例の人に初回生検する前にMRIを撮ります。そして、標準的生検（10～12コア）をするのですが、このMRIと生検、どっちがきっちり診断できるのか。数年前、医科歯科大学でも講演をしていただいたアーメド先生という方が、標準的生検の直後に、前立腺の大きさに応じて多数コア（40ぐらい）の経会陰マッピング生検を行って、その答え合わせをされたのです。さて、どっちが勝ったのか、この図を見ていただきたいと思います。

THE LANCET

Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study

Ahmed HU, et al. Lancet. 2017;389(10071):815-822.

	MP-MRI (%) (95%CI)	標準型生検 (%) (95%CI)	P値
感度	93 (88～96)	48 (42～55)	P<0.0001
特異度	41 (36～46)	96 (94～98)	P<0.0001
陽性的中率	51 (46～56)	90 (83～94)	P<0.0001

- ✓ 診断能は、MP-MRIが標準的TRUS生検より優れている（感度 93% vs 48%, 陰性的中率 89% vs 74%）
- ✓ MRI陰性例は生検を回避できる可能性
- ✓ 標準的TRUS生検では臨床的意義のあるがんの見逃しが少なくない
- ✓ 臨床的に意義のあるがんの多くがMRI陽性
- ✓ MRI陽性部位から生検する必要性→MRI標的生検へ

感度では、MRIが93%。標準生検は48%です。標準生検では、がんの半分を見逃していることになります。陰性的中率はMRIでは89%（見逃し11%）ですが、生検では74%（見逃し26%）です。ですから、標準生検で「がんが見つからなくとも安心できない」ということを如実に示している貴重なデータかと思われます。

性能の優れたMRIがあり、読影術に長けた放射線医が画像を読むという条件付きではありますが、診断能は、感度・陰性的中率とも、MRIのほうが標準的TRUS生検より圧倒的に優れているという結果が出たわけです。

MRIが陰性であれば、生検を回避できる可能性もあるし、MRIで臨床的に意義のあるがんの多くが陽性となるなら、今度はそのMRI画像を利用して陽性の部分を確実に刺すという、標的生検の期待が高まる結果が出てきたわけです。

マルチパラメトリックＭＲＩ

前立腺生検の適応はどのように判断すべきか、という課題に立ち戻ります。検診ガイドライン（2018）では、「multi parametric MRIは癌検出率の向上や、不要な生検の回避に寄与する可能性がある」とちょっと弱めの表現となっています。

このMRIは現在、標準化が進んでおり、PI-RADSver.2というもので、前立腺がんの可能性を数値で評価するという時代になってきています。

T2強調、拡散強調、造影、この３つのMRIモードを使って、信号強度、病変の大きさ、浸潤度の３要素を見て、最終的にPI-RADSの値を決定します。

前立腺辺縁域・移行域におけるPI-RADS v2評価

辺縁域では拡散強調を重視

T2強調	拡散強調	造影	PI-RADS
Any*	1	Any	1
Any	2	Any	2
Any	3	−	3
		+	4
Any	4	Any	4
Any	5	Any	5

移行域ではT2強調を重視

T2強調	拡散強調	造影	PI-RADS
1	Any*	Any	1
2	Any	Any	2
3	≤4	Any	3
	5	Any	4
4	Any	Any	4
5	Any	Any	5

PI-RADSの結果は、移行域ではT2強調を、辺縁域

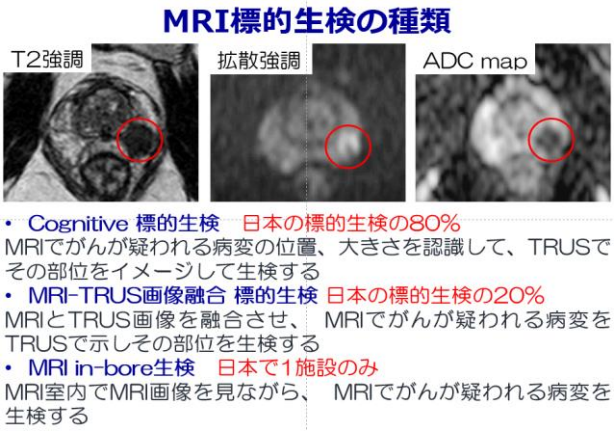
では拡散強調を重要視しています。

PI-RADSは1～５の評価となっており、1に近いほどがんの可能性が低くなり、５に近いほどがんの可能性が高くなります。PI-RADS 3以上を、前立腺生検の適応と考えています。

MRI標的生検と画像融合

生検の適応を判断するのはマルチパラメトリックMRIであり、確定診断を行うのは、狙いを付けて刺す、MRI標的生検という考え方が今後主流になると思われます。

MRI標的生検には三つ方法があります。



・Cognitive標的生検というのは、いわば頭の中で標的をイメージして刺すという方法です。

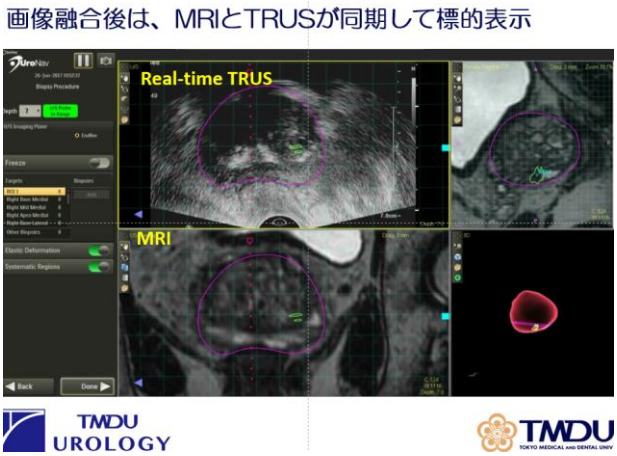
・MRI-TRUS画像融合標的生検は、これを可能とする特別な機械が必要です。

・MRI in-bore生検が日本で一施設しかないのは、費用の他にMRI室の占拠という難しい問題があるからです。

ここで少し画像融合の課題についてお話しをしておきます。MRIは、がんはよく見えるけど、実際生検するときは、経直腸超音波（TRUS）ですからなかなかがんが見えない。しかも、形も微妙に違うのでなかなか重ならないし、無理に重ねてもすぐ前立腺は動いてしまうので標的がずれる。こういった問題があるので、画像融合というのは、実はそんなに簡単じゃない。しかし今は、患者さんのすぐ横にGPSのような電磁波を出すジェネレーターという機械を置いて、一回ぴったり合わせたら、もう動いても変形してもついていくような、弾性融合といった技術が使えるようになってきています。

私たちはウロナブ（UroNav）という機械を使っていて、これがその最中の画像です。

次の図は、実際に画像融合を行っているところですけど、一旦融合すると、上の超音波、下のMRIともぴったり合って、標的もがっちり見えるっていう仕組みです。右下にあるのが前立腺の模型の画像ですけど、どこを見ているかもよく分かります。



標的生検の威力

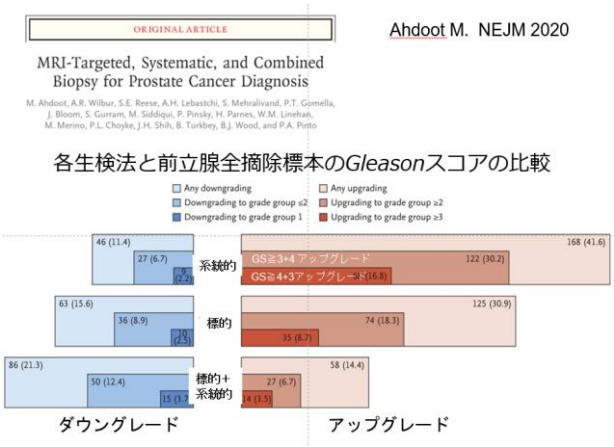
では、これをやると、臨床的意義のあるがんがどれぐらい見つかるかと言えば、系統的生検より標的生検のほうが1.2倍、重要ながんが見つかるという、それだけ威力があるということがわかっています。

実際のところ、どこの病院でもMRIで標的生検ができるわけでもないので、今のガイドラインでは、特に再生検では推奨されるとなっていますが、世界的には、最初からやったほうがいいというデータがいくらでも出ています。

あとは、このMRI標的生検だけでいいのかという点ですが、これは医科歯科大学のデータでは、臨床的意義のあるがんは、系統的生検では42.8%見つかり、標

的生検だと52.3%。両方やると59.3%になり、7%改善します。

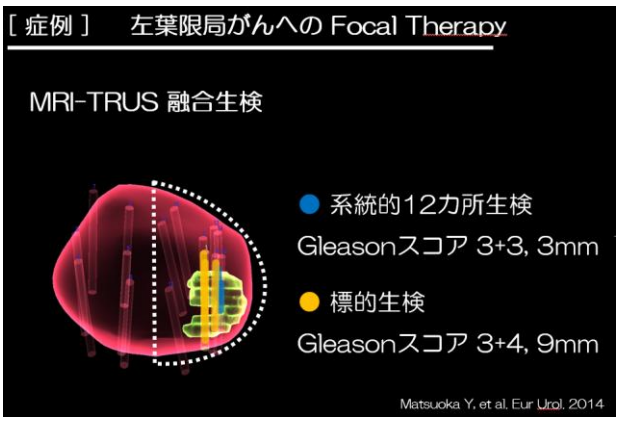
世界の趨勢でも、両方やると、標的生検に加えて、5～6%ぐらい改善するという結果がでているので、現在では両方やるというのが大勢かと思います。



現在、医科歯科大学ではMRIで生検の適応を判断しています。生検をやった方全体の陽性率は69%で、臨床的に意義のある陽性率は64%。PSAが4～10でも、大体60%ぐらいですので、無駄な生検をある程度減らしていると言えそうです。重要ながんを見逃している可能性もあるかもしれませんが、現実には、そういった方にはまだお目にかかっておりません。

フォーカルセラピー

Focal Therapyというのは、このような部分治療のことです。



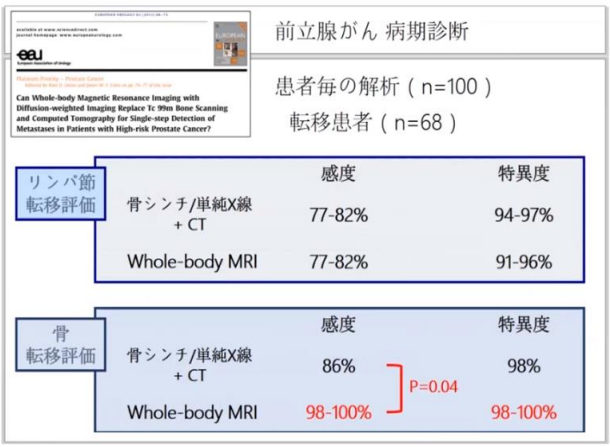
ご存じのように、前立腺全体を治療すると前立腺の精液も作れなくなるので、射精障害が起こります。この図は、黄色い部分が標的生検で、系統的生検だとなかなか見つからないのが、標的生検で3＋4と診断して、前立腺の片側だけを小線源で治療し、PSAも下がり、排尿機能も非常に良好で、性機能、勃起だけじゃなくて射精も残せるので、特に性生活のある方には有用な治療法ではないでしょうか。

全身（拡散強調）ＭＲＩ：DWIBS

全身拡散強調MRIは、日本人の高原先生が2004年に発表されたやり方で、非常に安価に、かつ全身の拡散強調MRI画像が綺麗に撮れるということで、今年（2020年）保険収載にもなっています。現在は当時よりもっと空間分解能も上がっており、信号の強さをこのように色で見たりすることもできるようになっています。

私たちも2014年8月から高原先生らと一緒にやっていますが、手間がかかるわりに安いので、患者さんには良いのですが、医療者から見るとちょっとどうなのというところもあります。

2012年のこの論文は、高リスクの前立腺がんを対象に、全身MRI（DWIBS）と、骨シンチ＆CTの診断能を比較したものであります。



リンパ節の転移ではそれほど大差はないけど、骨転移の診断では、骨シンチとCTとのコンビネーションよりも、この全身MRI（DWIBS）一発のほうが、すごく優れているという結果が出ており、前立腺がんの骨転移の判定にはこの全身MRIを活用すべきだと思っております。

再発時の画像診断

皆さんの中には、手術、放射線後の再発のことで悩まれている方も少なくないのでは。前立腺がんの再発には、PSA（生化学的）再発と、臨床的再発があり、かなり高率に起こることが知られています。欧州泌尿器科学会のガイドラインでは、大体27～53%にPSA再発が起こるというふうに書かれています。

PSA再発の値は、手術後では前立腺が残っていないので0.2となっていますが、放射線治療の場合は、PSAを作る臓器（前立腺）が残っているので、一番低いところ（Nadia）から2プラスという、高い値になっています。

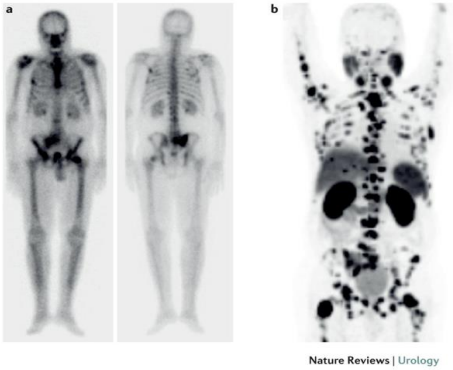
PSA再発にしても、予後にはものすごい幅（個人差）があります。例えば手術後にPSA再発した人で、本当に転移が出る人は30%ぐらいといわれており、7割の方は生涯出ない。出るまでには7、8年かかるし、死亡する人は16%ほど。放射線治療後も、転移が出るまでには、中央値で5.4年と言われているし、死亡までは10.5年ということで、総じてPSA再発の予後には、非常に大きな差があります。

そこで、画像診断が重要になってきますが、手術後に再発してPSA0.2になった場合に、CTや骨シンチでどのぐらい転移が見つかるのでしょうか？ほぼ見つかりません。一方、放射線のあとでは、PSAが最低でも2になっているわけですが、その際、臨床的再発は10～15%ぐらい。このぐらいしか見つからないのが現状です。では、全身MRI、DWIBSではどうかというと、手術後の0.2の段階では、やはりほぼ見つかりません。

ということで、このPSMA-PETという新しい診断手法が脚光を浴びているところです。PSAというのは分泌タンパクですが、PSMAというのは、前立腺がん細胞の表面（膜）に発現してくるタンパクなので、両者はまったく違うものです。

これは、PSA再発事例ですが、骨シンチで全く分からないのが、PSMA-PETでこんなに分かったということを表わしています。

PSA再発時の新規画像診断：**PSMA/PET**



骨シンチ　　PSMA/PET

Tobias Maurer. Nature Reviews Urology 2016

PSAが0.2～0.5だと15～58%、半分近く分かります。放射線治療のあとの再発では、目安、PSA2だとすると、もう71～100%でほぼ分かる。PSMA-PETの威力はすごく大きいと言えます。

ただ、今のところ、日本ではまだこれが使えないので、では、どうやって治療するかという問題ですが、共通する全身治療（ホルモン療法）と経過観察を別にすれば、手術後では救済放射線治療ぐらいですが、放射線治療後に至っては、前立腺全摘、凍結療法、小線源治療など、前立腺が残っているので、けっこう沢山あるわけです。

その中で何を選択するかということですけれども、まず一つ重要なことは、みんながみんな、治療が必要ではないということです。特にPSA再発の場合は、経過観察も有力な選択肢になります。

前立腺全摘除後PSA再発時のリスク因子
（二次治療を積極的に検討する因子）

- 前立腺全摘病理で精嚢浸潤 (pT3b)
- 前立腺全摘病理でGleasonスコア 8-10
- PSA倍加時間 < 3-12カ月
- 手術からPSA再発まで < 3年

放射線治療後PSA再発時のリスク因子
（二次治療を積極的に検討する因子）

- 診断時臨床病期 T3b-T4
- 前立腺生検病理でGleasonスコア 8-10
- PSA倍加時間 < 3-12カ月
- 手術からPSA再発まで < 1.5-3年

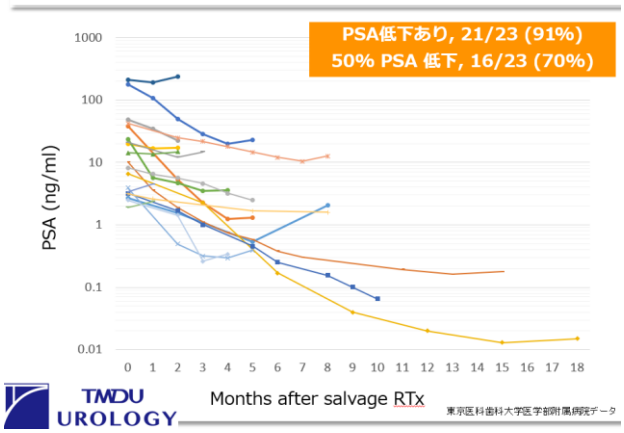
この図は再発時のリスク因子を示しています。

再発後に２次治療を考えるのか、経過観察で良いのかという判断は、この図に示すリスク因子が、一つでもあるかどうかを、判断材料とすれば良いでしょう。

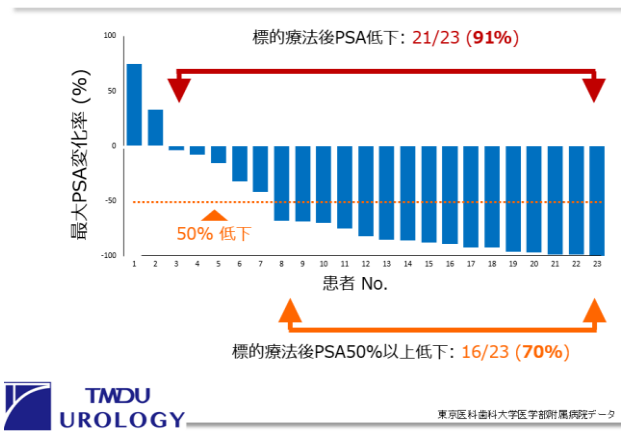
オリゴ（少数）転移への標的放射線治療

私たちは現在、少数転移に対する標的放射線療法というものをやっています。少数転移に対しては薬物治療だけではなく、その転移に対する放射線治療もやろうということです。最初からのオリゴ転移とか、オリゴ再発とか、去勢抵抗性オリゴ転移などいくつかの状況がありますが、私たちは、今ところ去勢抵抗性オリゴ転移に対する放射線治療を行っています。そうした転移を見つけるには、PSMA-PETやコリンPETも使われていますが、私たちは全身MRI（DWIBS）で見つけて放射線治療をやっています。

結果：標的放射線治療後のPSA推移



結果：標的放射線療法後 最大PSA変化率



これらが全体の結果ですが、本当によく効きます。全体で9割の人がPSA下がります。PSAの非再発生存率は中央値で7.4カ月。半年ちょっとと言われるかもしれませんが、これは全身療法に変更しないで、放射線をかけただけで経過をみており、2年以上効いている人もかなりおられるので、一つの選択肢にはなると思います。

ＰＳＭＡ－ＰＥＴ臨床試験と本日のまとめ

さて、ようやく日本でもPSMA-PETが使われるようになりつつあるところですが、医科歯科大学では立石教授が中心に、ようやく臨床試験を始めるところです。

前立腺がんのいろいろな局面で、マルチパラメトリックMRIと全身MRI（DWIBS）が、今のところ、日本で使える二つの手段となっていますが、一刻も早く、PSMA-PETで小さい再発転移を見つけないと、より細やかな治療はできないのかなと思うところです。

ただ、PSMA-PETが入れば、全身MRIが必要ないかというと、そんなことなく、治療効果を見るのにこの全身MRIは本当に優れているので、両者の併用が臨床的に有用だと思われます。

東京医科歯科大学における新規画像診断の活用

- **前立腺マルチパラメトリックMRI(MP-MRI)**
  前立腺がんの検出、生検適応決定、局所病期診断(T-病期分類)
- MRI-超音波 弾性融合画像ガイド下前立腺生検
  前立腺がんの確定診断、Gleasonスコア、大きさを高い精度で診断
- 限局がんに対するfocal brachytherapy
  (外照射後局所再発がんに対する救済focal brachytherapy含む)
  高い生活の質(QOL)を維持しつつ治癒を目指す
- **全身拡散強調MRI(DWIBS)**
  活動性病変をより正確に診断治療効果判定
- オリゴ転移、再発に対する標的放射線治療
  転移がんに対する治療効果増強、全身治療を回避/遅延
- **PSMA-PET診断（臨床試験、近日開始）**
  微小病変を高い感度で検出

詳細は、東京医科歯科大学　腎泌尿器外科学のホームページを参照ください

今、私たち医科歯科大学では、マルチパラメトリックMRIと全身MRIを、すごく重要視していますが、近日中にはPSMA-PETの臨床試験も始まる予定なので、今後はそれらの画像を使って、より一層細やかな診断・治療が行なえるようになると思っています。

ご静聴、ありがとうございました。

（要約：稲垣正美）