



限局性前立腺がんの診断と治療選択

田中宣道 先生 奈良医科大学附属病院 泌尿器科 小線源治療講座 教授

本日は「限局性前立腺がんの診断と治療選択」ということで、前半が診断、後半が治療の話になります。タイトルでは「限局性」となっていますが、リスク分類で話をしますので、一部、局所進行前立腺がんも含まれています。

モデルケース

以下このような症例を基に話を進めたいと思います。

症例: 65 歳

現病歴: 前立腺癌検診を初めて受けて PSA 18ng/mL

精査目的で泌尿器科受診

既往歴: 高血圧症 (60歳から降圧剤内服中)

糖尿病 A1c: 6.3% 食事療法中

家族歴: 兄 前立腺癌 (64歳で手術)

初診時: 直腸診で左葉に硬結

前立腺体積 40mL 残尿 50mL 夜間排尿 2回

65歳の男性です。初めての前立腺がん検診でPSAが18ng/mLでした。お兄さんが前立腺がん手術を受けています。初診時には直腸診では肛門から指を入れて前立腺を触りますが、この方も左側が少し硬くなっていました。前立腺の体積が40mLなので中等度の肥大症があり、残尿、夜間排尿など肥大症の症状も少し持っている患者さんでした。

診断

PSA検診

PSA検診について述べておきます。前立腺がん検診ガイドラインではこのような推奨基準があります。50歳(家族歴があれば、40歳)で、1回目のPSAを測り基礎値を知っておく。その数値が1以下であれば3年ごと、1を超えておれば毎年受けるのが望ましい。

家族歴がある場合は罹患リスクが2.5~5.6倍高くなるので注意が必要です。

実際、PSAの数値がどれくらいだとがんが見つかるのか、これが次の表です。今回の患者さんはPSAが

18なので、生検では60%程度、つまりがんが見つかる確率のほうが高いのです。グレーゾーン(PSA4-10)でも約3、4割。PSAが4以下でも、実は2割ぐらいの方にがんが見つかります。さらにPSAが上がるほど、がんの診断率(発見率)が高くなるので、やはりPSAは非常に大切なマーカーだと言えるでしょう。

生検時PSA値による診断率

PSA 値	生検数		がん検出数		がん診断率
	n = 936	%	n = 449	%	
- 4	87	9.3	18	20.7	約 20%
4-10	548	58.5	206	37.6	30-40%
10-20	154	16.5	90	58.4	50-60%
20-30	36	3.8	29	80.6	80-90%
30-40	24	2.6	21	87.5	
40-50	10	1.1	10	100.0	100%
50-100	30	3.2	28	93.3	
100<	47	5.0	47	100.0	

Tanaka et al. BMC Urol. 2019; 19:99
DOI 10.1186/s12894-015-1668-9

MRI/超音波融合生検

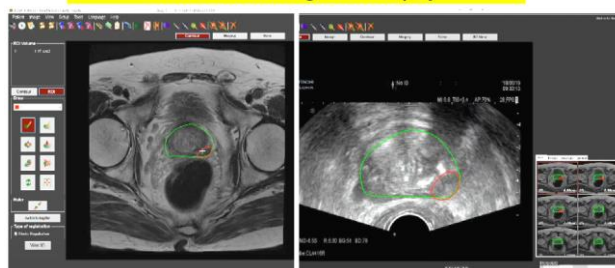
1回目の生検が陰性の場合、後日機会を見て2回目を行う場合もありますが、同じ生検を繰り返してもがんの診断率は高くなりません。

そんな場合は、まずMRIで疑わしいところを見つけ、MRI画像と超音波画像を融合して、そこを狙い撃ちするターゲット生検を行います。

またMRIではっきり分からないときは、前立腺全体から満遍なく組織を採る飽和生検を行っています。

これは実際にわれわれが行っているMRIのfusion biopsyです。前立腺の輪郭とがんを疑う所をまずなぞっていきます。そして、MRIで輪郭を取った部分を超音波の画像の上に重ねるのです。

MRI-fusion targeted biopsy

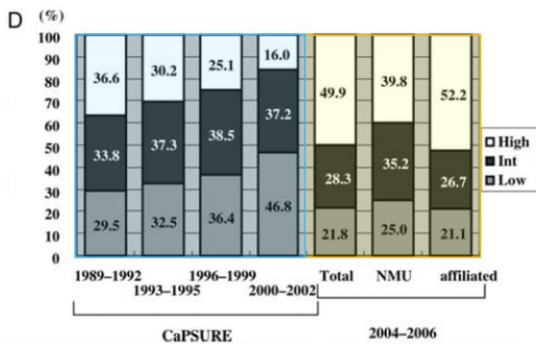


緑の線が前立腺の輪郭で、赤ががんを疑うところです。ガイドが表示されるので、それに合わせて針を出します。針がターゲットに来た所でファイヤーすると組織が15mmぐらい採れます。1本だと、サンプリングエラーがありますから、基本は3本とっています。

モデルケースの患者さんは、PSA18で、MRIを見ると前立腺に少し黒っぽいところがありました。そこががんの場所ですが、やや外にはみ出ている被膜外進展を起こしていました。

これは臨床病期で言うとT3aの評価となり、高リスク前立腺がんに該当します。グリーンスコアも8なので、かなり高リスクのガンと言えるでしょう。

これは高リスク前立腺がんの占める割合を調べた表です。CaPSURE（米国のデータベース）のデータと、奈良医大の関連施設のデータを並べて比較しました。



2004-2006年当時 50% が High risk 以上

Jpn J Clin Oncol 2010;40(6) NURUG

2004年～06年当時は、約半数の人が高リスクです。一方、アメリカでは高リスクはわずかしかなかった。このあと、3年ごとにデータを更新しましたが、2016年～18年でも高リスクの人が半分近く居るので、日本ではまだまだ高リスク以上の患者さんが多いのが現状です。

グリーンスコア

モデルケースの患者さんのグリーンスコアは8でした。このスコアはGleasonさんという病理の先生が作った分類法です。弱拡大の顕微鏡で組織を見ますと、おとなしいがんは小さな腺管が均一に円形で見られますが、悪性になるほど腺管の形が崩れていきます。

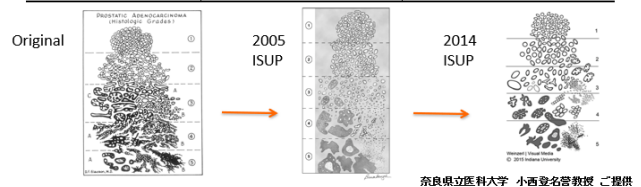
見た目でも組織のパターンを評価し、例えば3が一番多くて、二番目に多いのが4であれば、3+4=7 とい

うスコアを付けるわけです。

Gleason grading コンセンサスの必要性

Gleason分類は50年前に提唱された分類法

	1960 - 1970年代	1980年代 (PSA era)
スクリーニング	(PAP・酸フォスファターゼ)	PSA・前立腺特異抗原
対象症例	82%は進行癌	T1c 症例の増加
生検方法	2-4本, 14 ゲージ針	6本以上, 18 ゲージ針
全摘症例による系統的検索	一般的でなく多中心発生の検索不十分	第3の組織型の重要性指摘
免疫染色の診断への活用	異型腺腫様過形成の高分化腺癌との鑑別	腺癌診断精度の向上



50年以上前に作られた分類ですが、いまだに非常に予後に相関することが分かっています。GS6は予後が優良 (excellent) で転移はまず生じません。3+4の予後もまだ大変良い (very good) ののですが、4+3、8、9(10)となるほど、治療成績が悪くなることが分かっています。近年はこうした予後を見ることができる、1～5までの新しい分類「Grade Groupe」も使われるようになってきました。

2014 ISUP New Grading System

Grade Group	GS	組織像	臨床像
1	≤6	独立した明瞭な腺管より成る	予後は優良 (excellent) 転移はほぼない
2	3+4	独立した腺管が優位で、管腔形成不全/癒合腺管/篩状腺管が混在	予後はたいへん良い (very good) 転移はまれ
3	4+3	管腔形成不全/癒合腺管/篩状腺管が優位で、独立した腺管も混在	Grade Group 2 (3+4) より予後が悪い
4	8	管腔形成不全/癒合腺管/篩状腺管より成る	Grade Group 3 (4+3) より予後が悪い
5	9, 10	腺管形成を欠く、面泡壊死を伴う	予後が最も悪い

2016年 WHO Classification of Tumours に採用

→ 診断例: Grade Group 3 (Gleason score 4+3)

奈良県立医科大学 病理病態学 小西登教授 提供

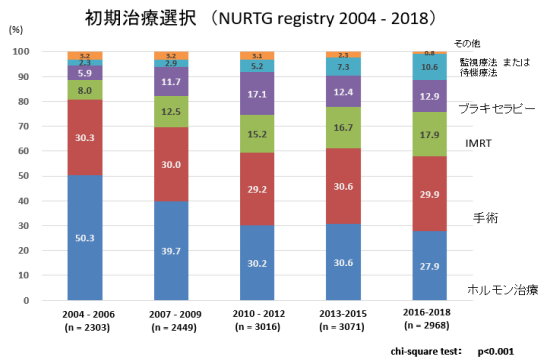
リスク分類

前立腺がんでは、臨床病期、グリーンスコア、PSAを組み合わせたリスク分類に応じた治療法を提示しています。

リスク分類にもいくつかの方法があり、代表的な分類は、NCCNとD'Amicoです。D'AmicoはT2cを高リスクに分類していますが、NCCNでは中リスクであり、T3a以上を高リスクに分類しています。D'Amicoは限局性前立腺がんのリスク分類なので、対象範囲の広いNCCNとは異なり、超高リスクの分類はありません。

リスクに応じた治療選択

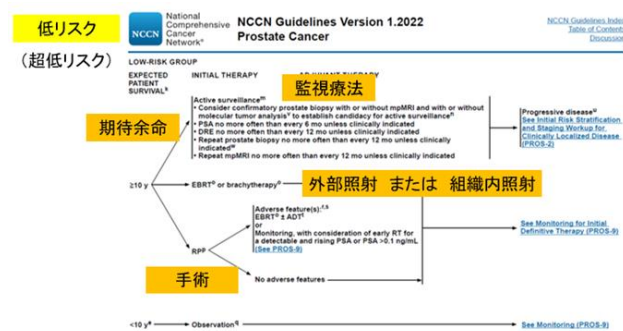
前立腺がんの治療法には、監視療法、手術（多くはロボット手術）、放射線治療（外部照射、組織内照射）薬物療法があります。初期治療の傾向はここ15年で大きく変わってきました。（奈良医大データ）



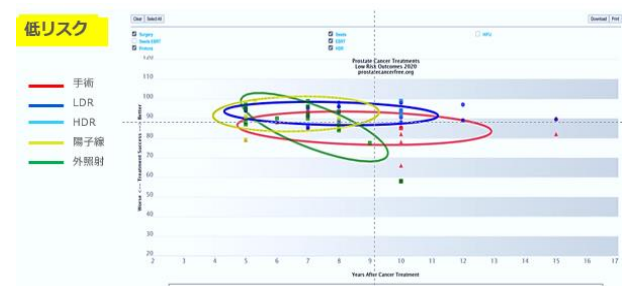
手術（3割）はほとんど変わりませんが、ホルモン療法が5割から3割に減り、放射線治療が1割強から3割に増えています。以前はほとんどなかった監視療法も近年は増えつつあります。

以下、順次、リスク分類に適した治療法と治療成績を、NCCNガイドラインとピーター・グリム先生の論文の図で見ていきましょう。

低リスク (超低リスク)



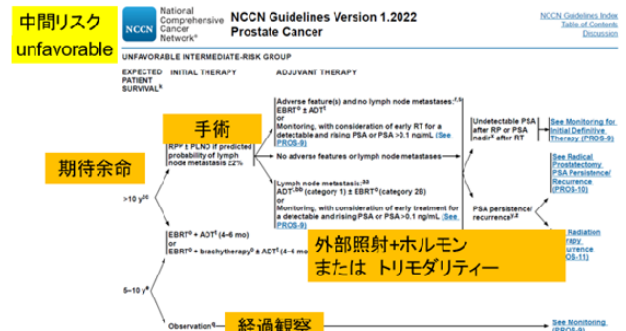
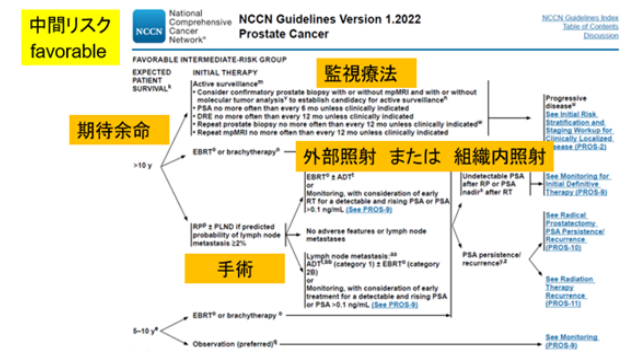
期待余命が10年以上（20年以上：超高リスク）であれば、まずは監視療法。次に放射線治療（外部照射や組織内照射）、最後に手術がお勧めとなっています。



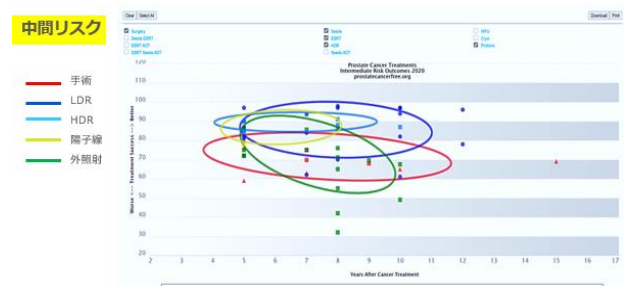
低リスクであれば、どの治療法も成績が良いので、治療法はそれぞれの長所と短所を考え、ライフスタイルに合わせて選ぶのが良いと思います。根治療法にこだわりがなく、心理的に不安を覚えないなら、監視療法を検討しても良いのではないのでしょうか。

今後は、前立腺の一部を占めるがんだけを治療する部分治療（Focal therapy）も伸びてくると考えています。

中間リスク (favorable, unfavorable)

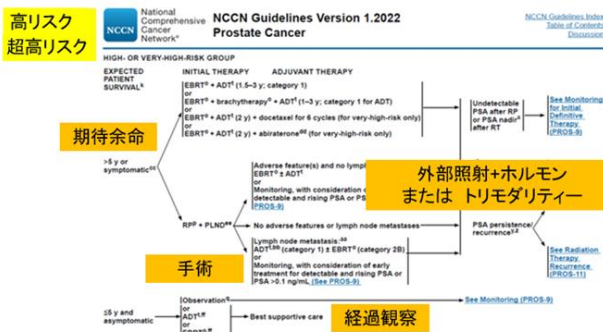


中間リスクでは、favorable（おとなしい：GS 3+4）とunfavorable（少し悪い：GS 4+3）に分けて考えます。これらには予後の違いが明白に認められるからです。favorableでは、低リスクと似たような考え方で監視療法が優先されますが、unfavorableでは、手術が一番上に来て、監視療法は消えてしまいます。

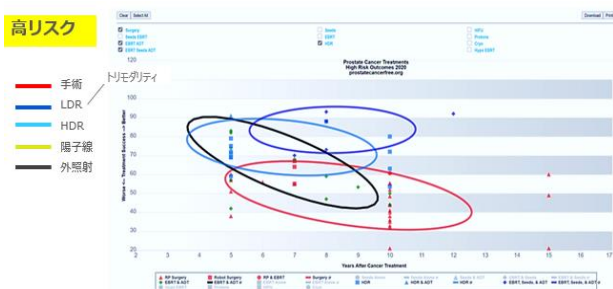


低リスクほどではないですが、治療成績は良好です。決め手はライフスタイルです。小線源治療や外部照射を受けると、放射線治療なのでトイレが近くなる時期が半年ぐらいあります。一方、手術の場合は尿が漏れる時期があります。これもしだいに戻るのですが、漏れるのが嫌な方もいれば、近いのが困る方もいるので、そこは患者さんのライフスタイル、QOLで決めるのが良いと思います。

高リスク・超高リスク



このグループでは、放射線治療が一番上にきており、ホルモン療法併用の外照射もしくはトリモダリティ（小線源+外照射+ホルモン療法）となっており、それから手術という推奨順になっています。



治療法によりかなり成績の幅が広がってきており、手術では、5年経つと半分程度が再発してくるので、他の治療法との組み合わせを考える必要があります。放射線治療もホルモン療法との組み合わせや、トリモダリティなど複数の手技との組み合わせが必要となってきます。

別の資料になりますが、グリーンソンスコアが8以上のグループと7以下のグループを比較したところ、グリーンソンスコアが8以上のグループでは、がん死のリスクが2割以上増えるという研究がありました。やはりグリーンソンスコアの高い症例は要注意です。

治療法

監視療法

監視療法とは、がんが見つかってすぐ治療せずに、適切な時期に、適切な根治治療を行うことを前提に、経過を注意深くフォローするという「治療法」です。その対象は基本的に低リスクの前立腺がんです。ヨーロッパで監視療法の大規模な前向き試験があります。PRIAS studyといい、下図のような方法でフォローアップが行われました。対象患者は、T2b以下、GS 6 以下、PSA10以下、陽性コア本数 2 本以下、PSAD0.2以下。監視方法の結果は下図の通りです。

フォローアップスケジュール (オリジナル)

最初の 2 年
PSA: 3か月毎
直腸診: 6か月毎

2年以降
PSA: 6か月毎
DRE: 年1回
再生検: 1, 4, 7, 10年目
その後は 5年毎

PSA倍加時間 0-10年 年1回生検
骨シンチ PSA ≥ 20ng/mL

監視療法 継続率

5年継続率: 48%

中止 34% 悪性度 陽性コア本数 病期の増悪
5% 不安/患者希望
5% 待機療法 または他因死
8% 他の理由で

10年継続率: 27%

中止 41% 悪性度 陽性コア本数 病期の増悪
5% 不安/患者希望
15% 待機療法 または他因死
12% 他の理由で

5年継続者が約半数、10年継続も約1/4おられます。この研究では、監視療法は非常に安全にできるとされています。しかし、1人が前立腺がんできちんと亡くなっています。これをよしとするか、よしとしないかはそれぞれの考え方であり、答えはありません。監視療法を選んで手遅れにならないのかと聞かれば、死亡リスクは即時に治療した場合と同等ですから手遅れにはなりません。ただ、転移リスクはやや高くなります。

余談ですが、待機療法は、監視療法とは全く違う概念です。これは、がんと診断されましたが、痛みが出る、血尿が出る、おしっこが出なくなるなど、がんによる症状が出るまであえて治療をしません。そして、この時の治療は基本ホルモン治療です。区別してご理解ください。

監視療法の長所は、根治治療の時期を遅らせることができるので、良好なQOLが保て治療費も安いこと。短所は、根治治療が手遅れになる可能性に対し、過剰な不安をいだいてしまう方もおられるので、精神的に繊細な方、不安定な方には向いていないかも知れません。

全摘手術

内生殖器としての前立腺 直径 3 cmのクルミ大 10-20g



前立腺の全摘手術では、前立腺と精嚢を一緒に取り、膀胱と尿道をつなぎ合わせます。近年主流となってきたロボット手術では、ほとんど出血がなく大きな視野で手術ができるので、この世界では明らかにエポックメイキングとなっています。

手術の長所と短所をこの図に示しておきます。

手術の長所と短所

長所	短所
悪い所(がん)を身体から取り除ける	入院が必要(10日間程度)
再発した際に放射線治療が可能 <small>ただし根治的放射線治療と同じ効果は期待できない</small>	麻酔・輸血の必要性
排尿障害の改善	術後しばらく尿漏れがある
	男性機能の喪失・低下

手術後に再発した場合、放射線治療は可能なのか。可能には違いありませんが、勘違いをされている方が多いようです。放射線治療と言えば、なるべく有害事象が出やすい膀胱、尿道、直腸を避け、前立腺にはしっかり高線量を当てるのが本来のスタイルですが、術後では、ターゲットとなる前立腺はすでになく、狙う場所にあるのは、できれば照射を避けたい膀胱、尿道、直腸です。術後の救済照射では、結局線量を控えめにせざるを得ないので、本来の高精度高線量照射とは内容が異なるものであり、根治的放射線治療と同等の効果は期待できないことをご理解ください。

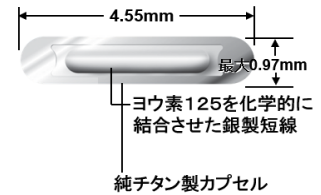
放射線治療(密封小線源療法)

放射線治療は、外部照射なら通院でできますし、組織内照射でも非常に短期間の入院ですみます。男性機能の低下も手術よりは少ないです。ただ、放射線治療後の再発時に手術は難しいと思います。合併症が多くなるからです。ここは佐々木先生があとでお話しされ

ると思います。外部照射については、溝脇先生におまかせして、ここでは組織内照射の話をしてみたいと思います。

ヨウ素125シード線源

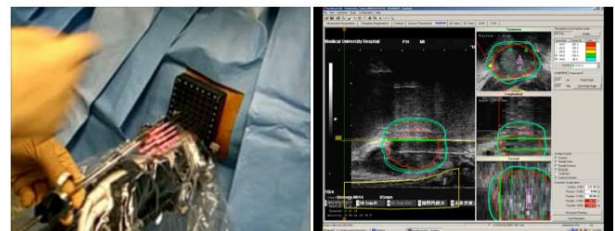
元素記号	I
質量数	125
線質	γ線及びX線
半減期	59.4日
平均エネルギー	28KeV
半価層(鉛)	0.025mm
半価層(組織)	約2cm



これは低線量率組織内照射(LDR)の線源で、シードと呼ばれています。

ヨウ素125を使った密封小線源治療は、前立腺の内側から放射線を当てるやり方です。前立腺に針を刺して、その針を通して小さな線源をどんどん入れます。前立腺は体の中で動きますが、線源も一緒に動くので照射野はいつも一定です。尿道のところにはあまりあてずに、がんがよく生じる周辺には高めの線量をつくるなど、非常に急峻な線量分布を作れるのもこの治療の良いところです。

外側針の線源留置



今日は時間の都合上もあり、ホルモン治療の話はしませんでした。再発した場合や、高齢で手術や放射線治療が厳しい場合はホルモン治療があります。しかし長期に行くと骨密度の低下や体重増加、糖尿病の悪化、認知症、高脂血症、様々な有害事象が出てきます。男性に男性ホルモンが多いことには、それなりの意味があります。止むを得ぬ場合を除いて、不必要なホルモン治療はしない方がよいでしょう。

リスクが高くなる程、集学的治療が必要になります。前立腺がんで余計な苦勞をしないためには、PSAの基礎値を知り、定期的にPSAを測り、早めに見つけることをお勧めします。

(要約：辻井麻美)