



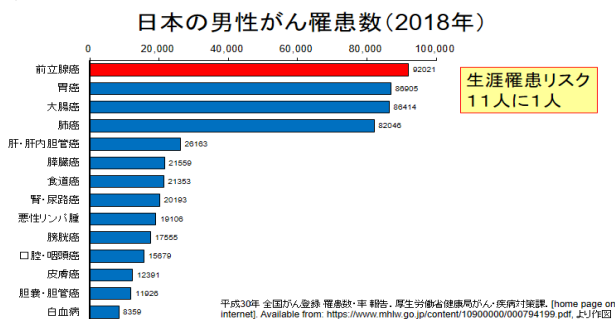
最新のスクリーニングと診断について

伊藤一人 先生 黒沢病院 院長、同予防医学研究所 所長

増え続ける前立腺がん

前立腺がんの罹患数は、現在男性がんで第1位です。多くの方が前立腺がんにかかっておられ、生涯の罹患リスクは11人に1人となっています。前立腺がんと言えば、高齢者だけが注意すればいいと考える方もおられるかもしれませんが、実は50代前半から危険です。

厚生労働省の全国患者数調査では、50代前半で第5位、後半で第4位、60歳以上では第1位となっています。



前立腺がんが日本で増加している原因は、高齢化社会や、生活習慣の欧米化などと言われていますが、ここ10年の急増は、検診診断法の進歩が大きいということが分かっています。今の若い人たちは、食事でも欧米化してきており、彼らが高齢者になる将来はさらに罹患リスクが上がると考えられています。

前立腺がんの予防

前立腺がんの死亡者数ですが、日本では残念ながら右肩上がりに増えており、現在、年間13,000人近くの方が前立腺がんで亡くなっています。

前立腺がんから命を守るために、検診受診をしていただきたいというのが専門医としての願いです。

本来は、前立腺がんの発症を抑える「1次予防」ができれば1番だと思うのですが、これまでの食事との関連についての研究では、動物性油脂、砂糖、ミルクなどは前立腺がんの発生を促進し、豆類、穀物、トマトなどに含まれるリコピンには、予防効果があるかも

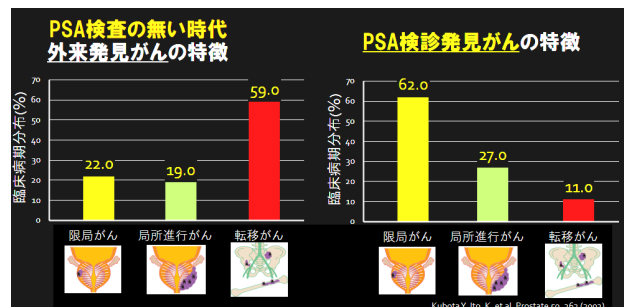
しれないという報告はあるのですが、残念ながら、食事でがんの発生や進行を、完全に予防することはできません。よって、偏った食事をとるよりも、バランスのよい食事をするのが重要だと考えています。

そこで「2次予防」となる早期発見で、がん死のリスクを下げるのが最も重要となってきます。

PSA検査：診断の切り札

PSA検査は、前立腺がんの患者さんにはすでにお馴染みですが、PSAが日本になかった時代には、実に前立腺がんの6割が転移がんで見つかっていました。

腰が痛いと訴え外来に来ると、すでに骨転移が全身に広がっていたり、大腿骨の転移によって足が骨折していたりしたこともありました。



PSA検査が普及すると、前立腺がん診療の風景は一変しました。群馬県のデータでも、PSA検査で発見されたがんでは、転移がんの割合は以前の約60%から約10%に、大幅に減ることになりました。

前立腺がんの啓発運動

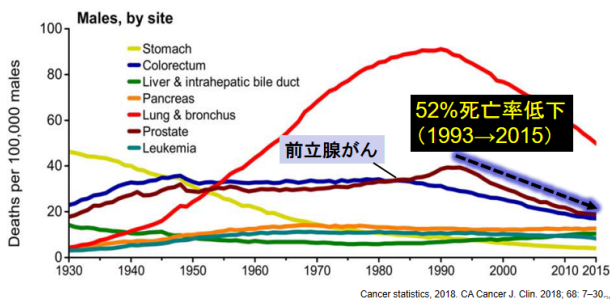
コリン・パウエル元国務長官：前立腺がんで手術 早期診断・適切治療の啓発活動

皆さんご存知のコリン・パウエル元国務長官は、PSA検診により前立腺がんが早期発見され、手術で命が助かったサバイバーと言われています。彼は生前、前立腺がんの啓発活動を全米で行っておりました。

そして、様々な啓発運動が実を結び、アメリカでは劇的な変化が起きています。

PSA検診の普及以前は23%だった転移がんの比率が、普及後は5%まで下がり、死亡率も1993年から2015年で50%以上激減しています。

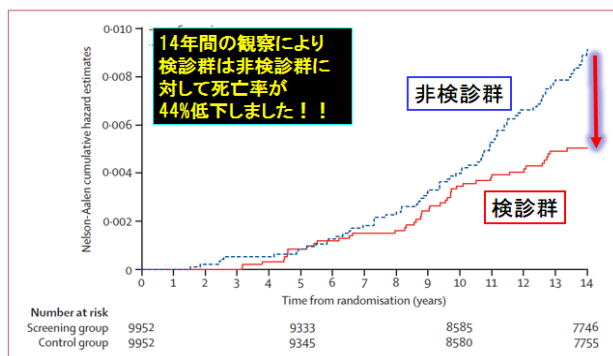
米国におけるがん死亡率の推移(男性)



PSA検診の有効性

PSA検診の有効性は、スウェーデンのイエテボリで行われた無作為化比較対照試験でも、きちんと証明されています。

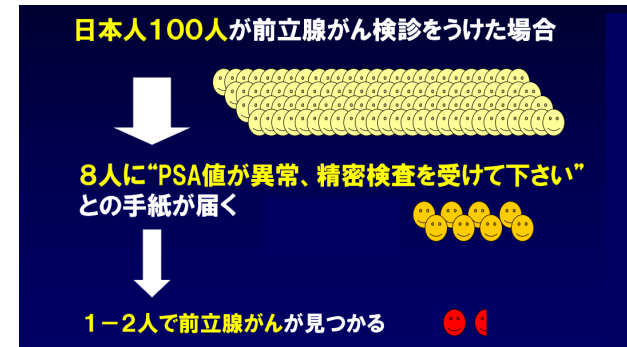
イエテボリ在住の3万人のうちの2万人を選び、1万人ずつ、2年に1回検診を受ける群と、放置する群に分け、その後14年間経過観察をして何人ががんが見つかって、何人がんで死亡したかという、非常に質の高い前向き研究が行われました。



検診群と非検診群における前立腺がん死亡率の変化

その結果、検診群は放置した群(非検診群)と比べて、死亡率が44%低下しました。実は検診群でも、検診を受けなかった人が1/4程いましたし、60歳を過ぎてから検診を始めた人もいたので、もし検診群で、

全ての人が、50歳から、検診を受けてくれていたなら、もっと死亡率が下がったと我々専門家は考えています。



日本人100人がPSA検診を受けると、全国どこでもおよそ8人に異常が見つかります。そのうち1~2人にがんが見つかります。また、約300人の方が検診を受け続けることで、1人のがん死を防げるということが既に分かっていますので、PSA検診の効率は、乳がんや大腸がんなどの素晴らしい検診と比べても、相当いいということになります。

前立腺がんのリスク因子

前立腺がんのリスク因子は、人種、年齢、家族歴の3つが主なものです。このうち年齢はすごく重要で、50歳を過ぎるとリスクが上がります。一般的に住民検診等では、50歳以上の受診を推奨しているところがほとんどです。

前立腺がんのリスク因子 **家族歴**

- 第1度近親者(親、兄弟、子)に1人の前立腺がん患者がいる場合
.....2倍の危険度
- 第1度近親者(親、兄弟、子)に2~3人の前立腺がん患者がいる場合
.....5~11倍の危険度

前立腺がん検診ガイドライン 2010年増補版 ③. 前立腺がんの発症より

家族歴も重要です。血縁の親、兄弟などに、前立腺がんの方が1人いる場合、危険度は2倍になり、2~3人いる場合は5倍から11倍危険になります。もし家族歴に心当たりのある方は、40代で一度PSAを測定してほしいと思います。

遺伝子変異も家族歴と密接な関係があります。

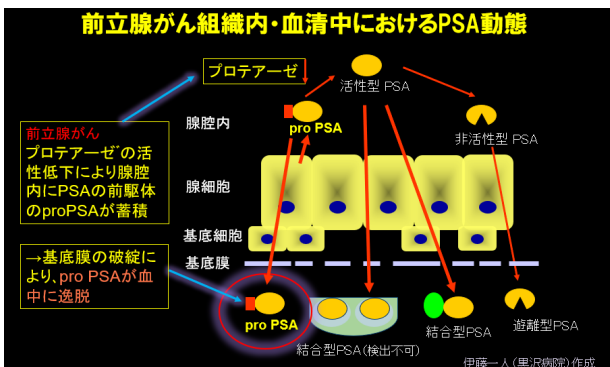
アンジェリーナ・ジョリーさんが予防的に乳房を切除したことで、乳がんのBRCA（ブラカ）遺伝子が有名になりましたが、この遺伝子は前立腺がんにも関係していると言われています。

現在改訂作業中の前立腺がん診療ガイドラインで、BRCA遺伝子変異のある方の検診受診年齢を引き下げるべきだということが議論されています。間もなく公開されると思いますので、また情報を仕入れていただければと思います。

検診には過剰診断などの不利益もあると言われてますが、そのような不利益を減らし、効率よく診断を行ういくつかの方法を紹介します。

proPSAとphi（ファイ）

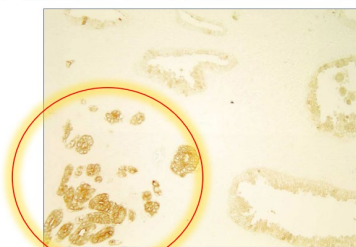
前立腺がんの組織内・血清中のPSAはこのような動態になっています。



PSAには、proPSAという前駆体があります。がん組織では、proPSAを分解してPSAにするプロテアーゼの活性が低下しているため、proPSAががん組織内に蓄積しやすく、基底膜の破綻や血管浸潤により、がん患者の血中にproPSAが多く出てくるわけです。

proPSAの免疫組織染色をすると、このように、がん組織にproPSAが蓄積されている様子が分かります。

前立腺全摘標本中の前立腺がん組織に対する[-2]proPSAモノクローナル抗体を用いた免疫染色



前立腺癌は強く染色されているが、良性前立腺組織の染色性は弱い

UROLOGY 62: 177-181, 2003.

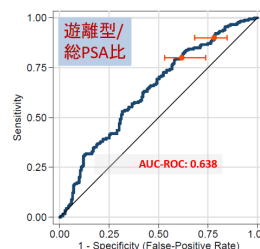
従来から用いられている総PSA（tPSA）と遊離型PSA（fPSA）にproPSAを加えた「prostate health index：phi（ファイ）」という指標が、前立腺がんの診断補助に有効であると認められて、日本でも1年ほど前から、phi（ファイ）が保険診療で使えるようになりました。いわゆるグレイゾーンの判定に使うことで、前立腺がんの可能性をより正確に判定し、不要な生検を回避できることが期待されています。phi（ファイ）判定の対象となるのは、70歳以上ではPSA4～10、65～69歳では3.5～10、50～64歳では3～10となっています。

もしPSA検診を受けて、PSA値がこのような範囲に入っていた場合は、phi（ファイ）をセカンドスクリーニングとして受けるとよいと思います。

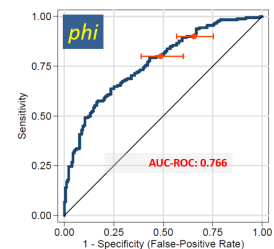
phi（ファイ）の性能

これまで保険診療で使っていた、総PSAに対する遊離型PSAの比（PSA F/T比）と、proPSA関連マーカーのphi（ファイ）とで、がんと非がんの識別能力を比較してみました。従来のF/T比で、9割のがんを見逃さない値をカットオフ値とすると、約2割の不必要な生検を回避できるぐらいでしたが、phi（ファイ）では34%（1.5倍）回避できることが分かりました。

各種瘍マーカーの非がん vs. 前立腺がんの鑑別能



90%のがんを見逃さずに
22%の不必要な生検を回避



90%のがんを見逃さずに
34%の不必要な生検を回避

J Urol 2020; 203: 83-91

さらに、このphi（ファイ）の特徴として、より悪性の高いがんほど、その値が高くなることが分かっています。例えば低悪性度のがんと臨床的に重要ながんを見分ける鑑別能でいうと、F/T比（遊離型PSAの割合）ではパフォーマンスが上がりませんが、phi（ファイ）ではなんと40%もの不必要な生検を避けることができます。

また、phi（ファイ）を前立腺の総体積で割ると、さ

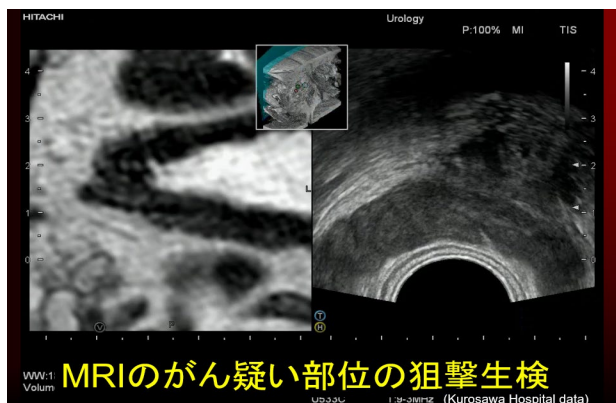
らにパフォーマンスが上がることも分かっています。

これをphi density (ファイ デンシティ) と言い、9割のがんを見逃さずに、不必要な前立腺生検を、およそ半分に減らせることが分かっています。

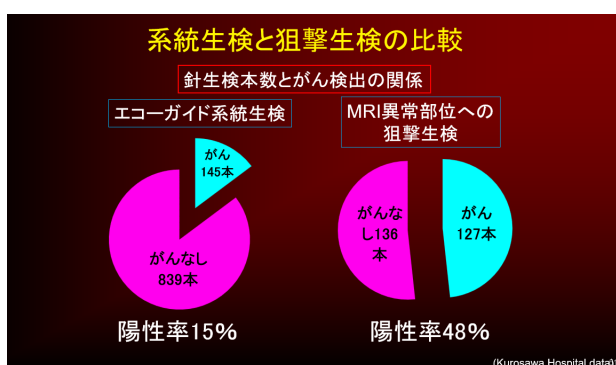
よってphi (ファイ) は、臨床上重要ながんを識別する腫瘍マーカーであり、PSAの後のセカンドスクリーニングにも有用であるということ、ぜひとも覚えていただきたいと思います。

MRI標的生検

PSAが異常、phi (ファイ) も異常ということになると、生検を勧められることになりませんが、もし可能であれば (MRI標的生検は残念ながら全国的に普及しているわけではありません) MRI標的生検を行うと、より正確にがん診断ができると考えています。MRI標的生検というのは、事前に撮ったMRI画像とリアルタイムのエコー像を融合させて行う生検のことです。



左がMRI像、右がエコー像です。MRIでがんが疑われる場所が、リアルタイムのエコー像にマーキングされるので、その場所に針を命中させることとなります。そして、前立腺の横断像と縦断像を見ながら、マーキングを目掛けて針を正確に刺すことができます。



従来のエコーガイド下の系統生検とMRI標的生検を比べると、刺した針の数に対するがんの陽性率は、従来の生検が15%なのに対して、MRI標的生検は約50%でがんが見つかるので、かなり正確だということが分かります。

また、設備と時間的制約の問題で一般的ではありませんが、MRIに直接入ってMRIの装置の中で生検をするという、インボアMRI前立腺生検というものあり、ごく一部の施設で行われています。

MRI標的生検と標準生検を、精度で比較した有名な無作為化比較対照試験があります。



両群間のがん診断率比較

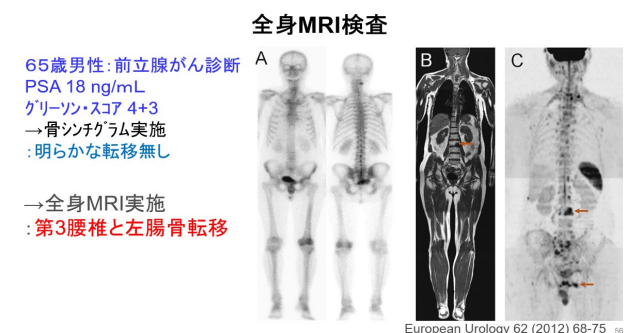
| 検討項目 | MRIガイド生検群 | 標準生検群 |
|--------------------|-----------|----------|
| MRI陰性→生検未実施率 | 71 (28%) | 0 |
| 臨床的に重要な前立腺がん診断数(率) | 95 (38%) | 64 (26%) |

各250人ずつに分け、MRI標的生検群はMRIで異常があった場合のみ針生検をしたので、3割の人は針生検をしていなかったにもかかわらず、臨床的に重要と思われるがんの診断率は38%:26%で、標準生検群よりも明らかに高かったのです。

MRI標的生検は、全国どの病院でもできる生検ではありませんが、このように精度の高い生検法があることは、ぜひ知っていただきたいと思います。

全身MRI (DWIBS)

全身MRIはDWIBS (ドゥイブス) とも呼ばれています。



提示している症例は論文によるものですが、65歳の男性で、PSA18、グリソンスコア4+3 のがんが見つかりました。骨シンチをしても異常はありませんでした。そこで、全身MRIを行いますと、腰椎の3番目に、くつきり転移病巣が写りました。

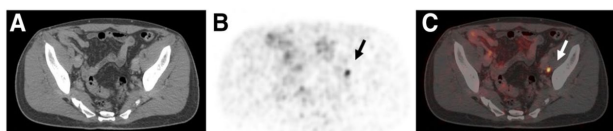
全身MRI検査は、すでに保険適用にもなっていますが、実施できる施設はまだ限られており、われわれ専門医が、必要と思った患者を選んで行っているのが実情です。普通に治療していておかしいなと思ったり、PSAが高いのに、普通の検査では転移が全然写らなかったりする場合には、このような高精度の画像診断をやるほうが良いかもしれません。

PSMA-PET

我々専門医が待ちに待っているのが、このPSMA-PETで、現在各所で臨床試験が行われています。

PSMAというのは前立腺特異的膜抗原の略で、これに検査用の薬剤を用いればPSMA-PETとなり、治療用の薬剤を用いればPSMA治療としても使えるのですが、いずれも日本では、まだ承認されておりません。

63歳男性: 前立腺全摘除術 (pT2c N0 M0 R1, グリソンスコア 7)
 →術後放射線照射+ホルモン療法実施
 →PSA 0.21ng/mLと上昇し再発疑い: PSMA PET/CT実施
 →左骨盤内に1個の小さいリンパ節転移→救済リンパ節郭清実施



Sarah M. Schwarzenboeck et al. J Nucl Med 2017;58:1545-1552
 Copyright © Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

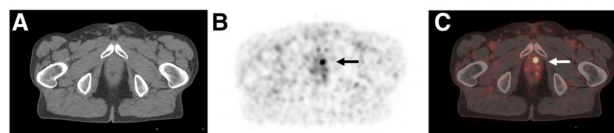
この症例は、63歳の男性で前立腺全摘後、術後放射線照射もやっています。しかしその後PSAが0.21まで上昇し再発を疑ったため、PSMA-PETを行いました。CTだと、専門医が見てもどこに異常があるかわかりません。しかし、PSMA-PETを行うと光っているところがあり、CTと融合させると、骨盤内に1個リンパ節転移があることがわかりました。この患者さん、追加治療として救済のリンパ節郭清を行っています。

もうひとり症例を提示します。

この患者さんは78歳の男性で、前立腺全摘術後PSAが0.54と上昇し、再発を疑いPSMA-PETを行いました。

た。CTではどこが再発か診断がつかなかったのですが、PSMA-PETでは前立腺床（前立腺を取ったあと）に再発していることがわかりました。この患者さんには追加治療として救済放射線照射療法を行いました。

78歳男性: 前立腺全摘除術後 (pT3b N0 M0 R0)
 →PSA 0.54ng/mLと上昇し再発疑い: PSMA PET/CT実施
 →前立腺床に局所再発→救済放射線照射療法実施



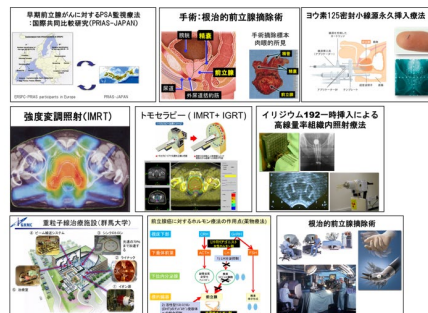
Sarah M. Schwarzenboeck et al. J Nucl Med 2017;58:1545-1552
 Copyright © Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

PSMA-PETは、日本でも近々実施が可能になると期待されている非常に重要な検査法です。必ずしも全員に行う必要はありませんが、専門医が必要だと思った患者さんには、なんとか実施できる体制にしたいと考えています。

さいごに

今日は、前立腺がん診療の入り口の検診と診断についてお話をいたしました。ただし、入り口で失敗するとその後の適切な治療に繋がりません。

PSA検診で前立腺がんを早く見つけ自分に合った治療選択を！



より正確に、がんの有無、治療の可否を判別できるphi (ファイ) の測定や、MRI標的生検も多くの施設でできるようになっていますので、ぜひ、少しでも多くの方にPSA検診を受けていただいて、適切な診断と良質な生検につなげていただきたいと思います。

(要約: 中塚麻美)