



これだけは知っておきたい、前立腺がんの診断と治療

成田伸太郎 先生 秋田大学医学部附属病院 泌尿器科 准教授

はじめに、前立腺がんの疫学を簡単に、その後、診断と限局性前立腺がんの治療法について、基礎的なことをお話致したいと思います。

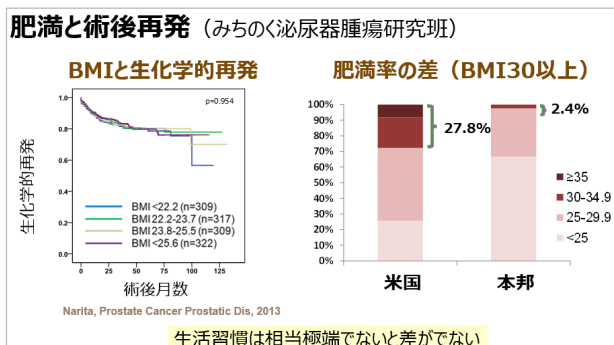
前立腺がんのリスク因子

前立腺がんのリスク因子には、年齢、遺伝、人種、生活習慣などがあります。肥満とか高脂肪食といったものも、前立腺がんに関わりが深いといわれており、このような疫学的研究もあります。

* BMIが 5 kg/m² 増えるごとに、がん特異死亡率が 15~20%上昇する。

* 根治治療後の生化学的再発リスクが、21%上昇する。

さらに、東北地区の医師「みちのく研究グループ」のデータを紹介しておきます。



あまり差が見られませんが、生活習慣というのは、やはり相当極端でないと思われ、単一のリスク因子での判断は難しいのが現状かと思われます。

スクリーニング検査

PSA検査、直腸診 (DRE)、超音波検査、MRI検査がこれに該当します。

診療ガイドライン2023の中にも、PSA検査による前立腺がん検診は推奨されるのか、という項目がありますが、50歳以上の男性にはPSA検診を推奨する、住民検診も受けていただきたいと書かれています。

PSA4~10ng/mLはグレーゾーンと呼ばれており、がんが見つかる可能性があり、この部分の診断精度を上げる試みが以前からなされていますが、最近このような進歩がありました。

● Phi (ファイ) 検査

プロステートヘルスインデックスと言って、p2PSAと、PSAの前駆体を使った計算式ですが、これを使うと臨床上重要ながんを、もう少し、効率よく見つけることができるというものです。2021年、この指標が保険適用となりました。

● S2,3PSA%検査

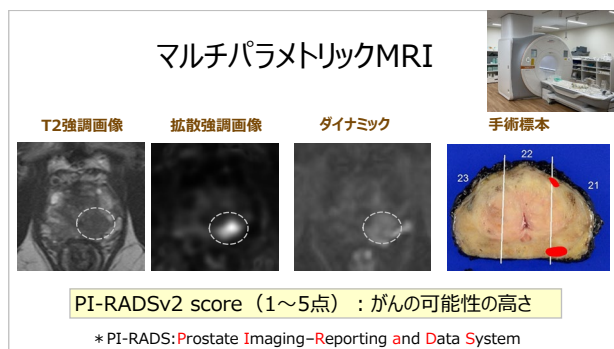
PSAというタンパクにくっついている糖の鎖の形によって、がんと非がんを区別できるということで有用性が示された検査です。現在は弘前大学でしか測定することができないのですが、今後、保険収載されて使えるようになるかもしれません。

今後も、効率よく前立腺がんの可能性を見つける取り組みが、なされていくと思います。

● MRI検査：

MRIの性能と技術が向上し、優秀な検査としてスクリーニングで多く使われるようになってきました。

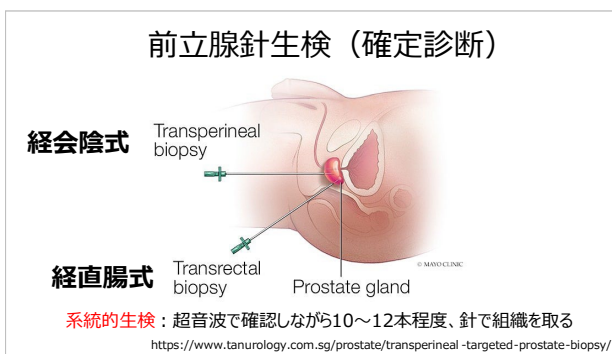
mp(マルチパラメトリック)MRI は、複数の異なる撮像方法 (T2強調画像、拡散強調画像、造影ダイナミック) で、前立腺にどのようながんがあるのかを、予め知るための検査です。



破線で囲ったところが、がんが疑われる部分ですが、それ以外の場所にもがんができています。また、PI-RADSスコアと言って、この画像で見えたがんの可能性のリスクを1～5の点数で表し、評価基準を世界的に共有することによって、検査精度をあげる工夫がなされています。

確定診断

● 超音波ガイド下針生検



肛門から少し上の会陰部から針を刺す経会陰式生検と、直腸から超音波装置(エコプローブ)を入れて針を刺す経直腸式検査の二つがあります。これらは従来からされている検査で、ランダムに10～12本の針を刺すのが一般的で、系統的生検と称されています。

● MRI超音波融合生検 (標的生検) :

あらかじめ決められた位置に針を刺す系統的生検に対し、標的(がん)を狙って針を刺す生検も行われています。



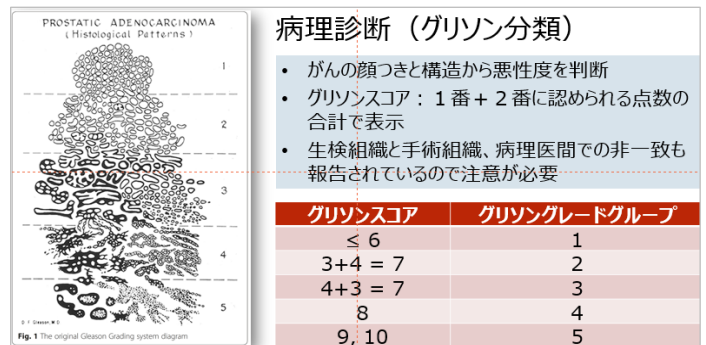
MRI検査でがんの位置の予想が付くと、MRI画像と超音波画像を重ね合わせ、がんがあると思われる位置に向けて針を刺し、組織を取るのが標的生検です。

前述の系統的生検に比べて、12%ほど検出力が上がるというデータがありますが、逆にこれだけでは

20%ぐらい見逃しがあるので、現在はこのMRI融合生検に系統的生検を組み合わせている施設が多いと思います。

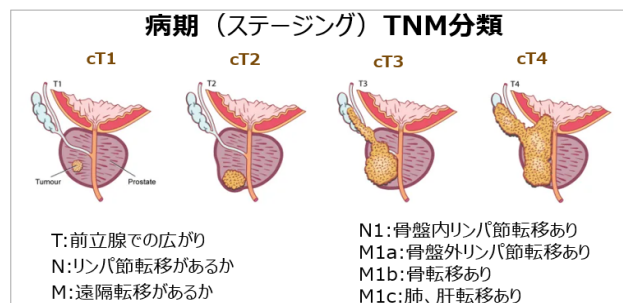
● 病理診断

病理医が、顕微鏡で前立腺の組織を調べて、グリソン分類(GS)の評価を行います。グリソンスコア(GS)は下図の通りですが、近年はグレードグループ(GG)と併記されるようになってきました。



● TNM分類 (病期診断)

実際に、前立腺の中にがんが見つかった場合には、がんの広がりをチェックするのですが、それにはTNM分類というものをしています。



この図に示すような分類をして、病期(ステージ)を決めているという状況になります。

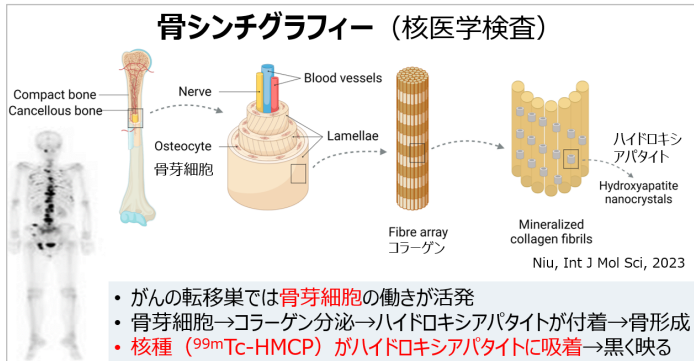
限局がんであれば、ここまでの流れで確定診断となるのですが、N(骨盤内リンパ節転移)、M(遠隔転移)については、まだ確定には至りません。

最終的な病期判定をするには、多くの場合、転移の有無を画像検査で調べる必要があります。

実際、前立腺がんの転移はどこが多いのか、東北地区の研究班で、CTを撮った605例について調べたところ、最も転移が多いのは骨で91%、次はリンパ節の骨盤内が47%、骨盤外が28%でした。

● 画像検査：骨シンチグラフィ・CT

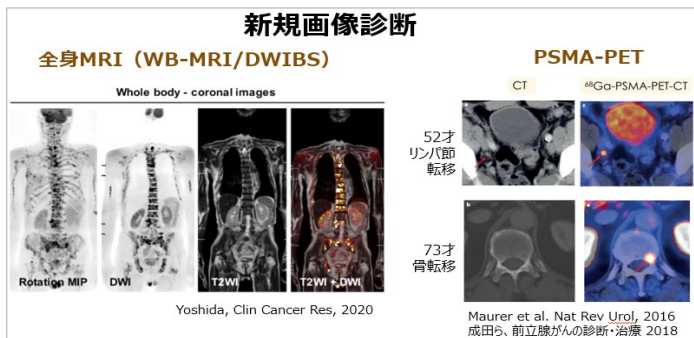
骨転移の多い前立腺がんで良く用いられるのは、骨シンチグラフィです。下図の全身骨で黒く映っている部分が、転移個所ですが、判定には以下の点に注意が必要です。



- 骨シンチはがんを描出しているわけではない
 - 注射剤が残る部位は陽性に見える→穿刺部、尿路
 - フレア現象：治療後一過性に悪く見えること
- CTは、骨転移の確認も可能ですが、主にリンパ節転移や臓器転移の判定に用いられます。

● 画像検査：全身MRI(DWIBS)・PSMA-PET

下の図の左側は、高原太郎教授（東海大学）が開発された全身MRI（DWIBS）の画像で、骨を中心とした小さな転移巣を見つけることが可能です。



右側はPSMA-PETの画像を示しています。これは、本邦ではまだ保険適用外ですが、PSMAという、前立腺がんの特異的に出てくるタンパク質を描出する検査です。微細な転移巣がきれいに光って見える検査なので、これが日常で使えるようになると、前立腺がんの治療が一步前進すると思います。

限局がんの治療

● リスク分類

限局性前立腺がんのリスク分類を決めるのに、重要な因子がいくつかあります。

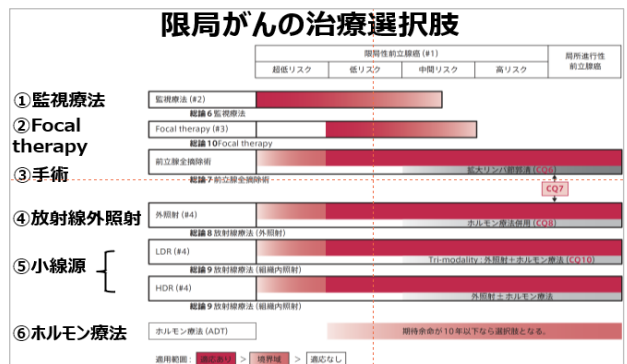
PSA、臨床T病期、グリソン分類の3つが基本的なリスク因子で、生検の陽性コア数、各コアの腫瘍量、リスク因子の該当数、なども考慮して評価されます。

下図は、NCCN（全米総合がん情報ネットワーク）のリスク分類を示します。

NCCN分類		限局がんのリスク分類				
分類	超低リスク	低リスク	中間リスク	高リスク	超高リスク	
条件	下記のすべてを満たす ・cT1c ・GG1 ・PSA<10ng/mL ・生検陽性2個以下 ・50%強の陽性コアを認めない ・AD<0.15ng/mL	下記のすべてを満たすが超低リスクではない ・cT1c-cT2a ・GG1 ・PSA<10ng/mL	下記のすべてを満たす ・高リスクの特徴を持たない ・下記のいずれかを持つ ・cT2b-cT2c ・GG2/3 ・PSA10-20ng/mL	超高リスクの特徴を持たず下記のいずれかをみたく ・cT3a ・GG4/5 ・PSA>20ng/mL	下記のいずれかを持つ ・cT3b-cT4 ・Gleason Pattern 5 ・2-3個高リスクの特徴を持つ ・5個以上のコアにGG4~5	

*cT：臨床T病期, GG:グリソングレードグループ

日本の診療ガイドライン2023も、概ねこれに準じており、各リスク分類に適する治療法を下のアルゴリズムで示しています。赤茶色の部分が適応する治療法になります。



上のアルゴリズムに書かれている治療法の種類を、以下、順次説明いたします。

● 監視療法・待機療法

これら二つは良く似た名称ですが、内容は明確に異なります。

監視療法（Active Surveillance）：積極的に病状経過を見守りながら、根治治療のタイミングを計るもので、過剰治療を防ぐためにも重要だと言えます。今回の新しいガイドラインでは、中リスクの一部であるGS3+4も監視療法の対象になりました。

待機療法（Watchful Waiting）：高齢者に適用が多く、症状が出て初めて姑息的な治療を行うものです。

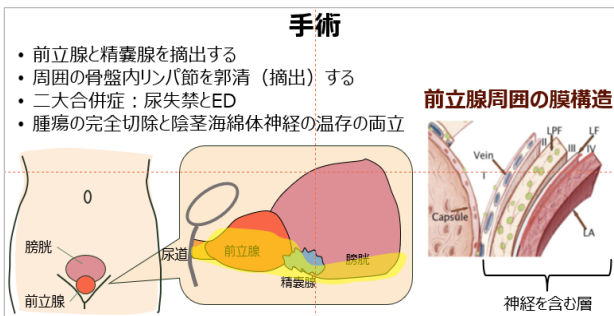
監視療法については、フォローアップのしかたも含めて、次の図にまとめておきます。

【適応】 監視療法の適応と実際					
	臨床T 病期	グリソン スコア	陽性コア数	PSA	PSA density
前立腺癌ガイドライン 2016	≤T2	3+3	≤2本	≤10	<0.2
前立腺癌ガイドライン 2023*	≤T2	3+4	≤2本	≤10	<0.2

*cribriformやintraductal carcinomaを除く

PSA	直腸診	1年以内の 確認生検	確認生検後の 再生検の間隔	根治治療勧告
初め2年：3カ月毎 3年目以降：6カ月毎	6か月毎	(推奨) 生検前MRI (登録時MRIなし)	3年毎 5年毎 (10年以降)	≥cT3a GG3以上へ アップグレード ≥陽性コア3本

●手術



手術では、前立腺と精嚢を摘出します。さらに周辺のリンパ節を郭清し、前立腺のまわりに転移がないかも確認して、尿道と膀胱を結び付けます。

手術の二大合併症は尿漏れとEDです。図の黄色の箇所が陰茎海綿体神経といって、男性機能や排尿に関係する神経が、前立腺の横に膜状にくっついており、腫瘍を取り切りながら、この神経はなるべく温存しなければなりません。前立腺周囲の膜構造（右図）を剥がす際は、栗に4枚ぐらい巻いたサランラップを何枚目で剥がせばよいかというような緻密な作業をしているわけです。

ロボット支援手術により、出血量の大幅改善と非常に緻密な手術ができるようになりました。現在、普及しているのはダヴィンチというロボットですが、最近ではヒノトリやヒューゴという国産ロボットもあります。

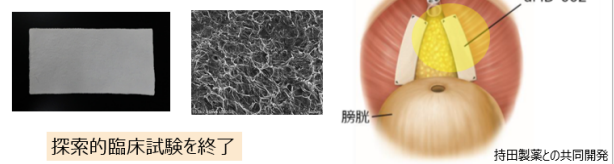
●研究：神経再生材の開発

秋田大学では製薬会社さんと共同で、神経を再生する新しいシートを開発しており、基礎研究を終え、いよいよ人に対する有用性を検討するため、近く大規模な臨床試験を行う予定になっています。

あたらしい神経再生材の開発：秋田大学+持田製薬

jRCT:dMD-002 探索的治験 - 前立腺全摘除術において海綿体神経損傷を伴う患者を対象としたdMD-002の性能および安全性を探索的に検討する試験 -

アルギン酸含有ポリグリコールシート



●放射線治療

このあと放射線治療の講演があるので、ここでは簡単にお話をさせていただきます。

前立腺がんでは放射線治療も重要な選択肢であり、近年は下記のように非常に進歩しています。

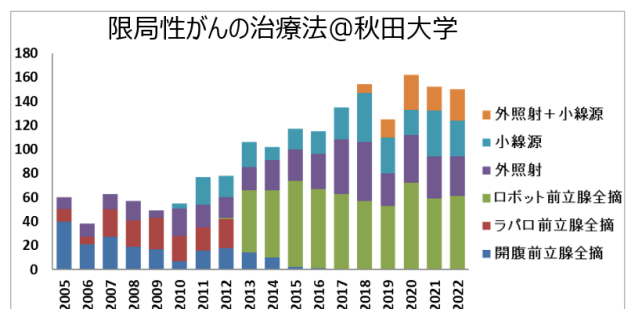
- ・がんを完全に死滅させるだけの十分な高線量をあてられるようになった
- ・副作用を防ぐため、IGRT(画像誘導)の導入やジェル Spacer(空間保)を用いるようになった
- ・(超)寡分割照射が増え、治療期間を短縮できるようになった

●集学的治療

限局がんでも、高リスク、局所進行がんというのはやっかいな部類に入り、手術や放射線の単独治療ではなかなか手強いのが現状であり、結局、局所治療と全身治療を合わせる集学的治療が重要となってきます。薬物治療であったり、これから出てくる新規治療、たとえば遺伝子の検査であったり、新規の画像診断をしたり、いずれも完治を目指して総力戦をしなければならないステージだと考えています。

●限局性がんの治療事例

秋田大学の、限局性前立腺がんの治療法の年次統計をお示しします。



2022年度は、手術が半分弱、放射線治療が半分強で、放射線の内訳は、外照射、小線源、外照射+小線源がそれぞれ1/3ぐらいとなっています。

● **フォーカルセラピー (Focal therapy)**

前立腺全体を治療対象とするのではなく、がんのある部分だけを狙ってやる部分治療です。高度な画像診断を活用し、前立腺の一部だけを治療するので、合併症が抑えられたり、QOL (生活の質) を保てたりという効果があります。

治療方法としてこのようなものがあります。

- ・ 高密度焦点式超音波療法 (HIFU) : 先進医療
- ・ 凍結療法 (クライオセラピー) : 医師主導治験
- ・ 小線源療法 など

ただ、従来の治療法との優劣に関しては、さらなる実績の積み上げが必要と思われる。

| **医療者の立場、患者の立場**

● **健康状態を知る**

がんの状況だけをみても、治療方針は決めにくいと思います。患者さん側の因子、たとえば、年齢(期待余命)、併存症、希望、信念、社会環境、健康状態なども非常に重要です。こうした状態の客観的な評価ができればよいのですが、患者さんの状態を個別に把握するのは現状ではなかなか難しいと思われる。

高齢者の栄養状態、身体、精神機能を測るのに、このようなツール (質問票) が、海外でも活用されています。参考例としてあげておきます。

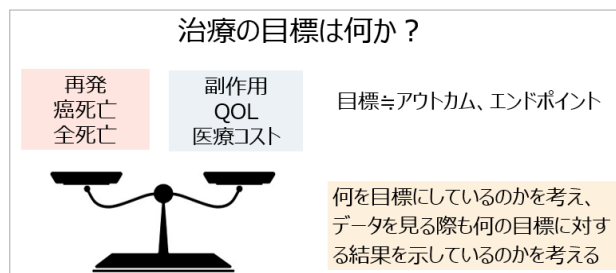
G8 スクリーニングツール 17点中14点以下で栄養や身体・精神機能に問題ある可能性					
質問項目	該当回答項目	点数	質問項目	該当回答項目	点数
過去3か月間で食欲不振、消化器系の問題、そしゃく・嚥下困難などで食事が減少しましたか	著しい食事量の減少	+0	BMI値	19未満	+0
	中等度の食事量の減少	+1		19以上21未満	+1
	食事量の減少なし	+2		21以上23未満	+2
過去3か月間で体重の減少はありましたか	3kg以上の減少	+0		23以上	+3
	わからない	+1		1日に4種類以上の処方薬を飲んでいますか	はい
	1-3kgの減少	+2	いいえ		+1
体重減少なし	+3	同年齢の人と比べて、自分の健康状態をどう思いますか	良くない		+0
自力で歩けますか	寝たきりまたは車椅子を常時使用		+0	わからない	+0.5
	ベッドや車いすを離れられるが、歩いて外出できない		+1	同じ	+1
	自由に歩いて外出できる	+2	良い	+2	
神経・精神的問題の有無	高度の認知症または鬱状態	+0	年齢	86歳以上	+0
	中程度の認知障害	+1		80歳~85歳	+1
	精神的問題なし	+2		80歳未満	+2

● **治療の目的**

治療の目的のことを、医療者はアウトカムとかエンドポイントと呼んでいます。

治療を行うことで、再発を抑えたいのか、長生きをしたいのか、副作用、QOL、医療コストを抑えたいのか、どれか一つをピックアップすることは難しいので、結局天秤になると思うのですが、何を目標にして治療をがんばりたいのかということは、よく考えていただけるとありがたいですね。

答えがでたら、医療者にも聞かせてください。



● **さいごに**

前立腺がんの患者さんは非常に増加しています。50歳以上の男性には、PSA検診を推奨いたします。がんの診断方法も年々進歩している状況です。

また、限局性前立腺がんの治療法は、非常に多様化しているので、是非とも自分なりの目標を持っていただき、信頼できる医師と相談しながら、治療法を決定していただきたいと思います。

(要約：前田肇)