



## 前立腺がん、検査と治療の最新情報

大山 力 先生 弘前大学医学部附属病院 泌尿器科 特任教授

今日は、前立腺がんの検査、手術と薬物療法についてお話ししたいと思います。

毎年約10万人の方が前立腺がんと診断され（男性のがんでは1位）、1万4000人の方が前立腺がんでお亡くなりになっています（男性のがんでは6位）。

5年生存率は、転移がなければ100%に近いので、予後の良いがんと言われがちですが、骨や肺、肝臓などに転移している場合には53%となり、この段階で見つかりと予後不良ながんとなります。

### 前立腺がんの検査

前立腺がんの検査では、腫瘍マーカーとして、PSA（前立腺特異抗原）を使います。採血でPSAが4.0ng/ml以上の異常値ならMRIや直腸診を行い、がんが疑われるときには、前立腺に針を刺して検査試料を採取します。これを針生検と言いますが、がんが見つかったら、CT（コンピュータ断層撮影）、MRI（磁気共鳴画像）、骨シンチなどの画像診断でステージ（病期）を確定します。

### PSA検査の特徴

PSAは前立腺から産生される糖タンパク質で、精液の粘度を下げる働きがあります。

前立腺の細胞から前立腺の腔内に放出され、一部は直接血管の中にも染み出てきます。PSA検査は採血によって測定を行うわけですが、がんだけを見分けるのは難しく、前立腺の炎症、肥大症、さらには便秘や尿閉状態、麻雀やドライブなど長時間座ることで上昇してしまうという欠点があります。

PSA値が4~10ng/mlの間、いわゆるグレーゾーンだと、針生検でがんが見つかる確率は30%弱しかありません。つまり残り約70%の方の針生検は不要だったという事になります。

### S2,3PSA%検査

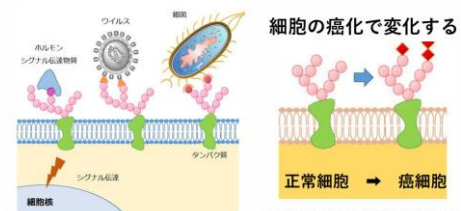
針生検には出血、疼痛、感染等の有害事象があり、生検の合併症で毎年2100人の方が入院しているというデータもあります。

私は、不要な針生検を避け、採血だけで前立腺がんの診断ができないかと思い、長年、新しい診断薬の実用化に取り組んで来たのですが、2024年2月に**S2,3PSA%**検査というものがようやく保険適用に至りました。

PSAの2次検査として、PSA値が4~10ng/mlの間であれば、**S2,3PSA%**を用いることが可能となり、従来のPSA検査の精度を上げるものです。外注検査もできるので、患者さんには広く知っていただきたいと思っています。

この診断薬は、細胞表面に発現している糖タンパク質や糖脂質に結合する糖鎖に着目したものです。糖鎖には、正常細胞からがん細胞に変わるときに、そのヒゲのような構造が少しだけ変わるという現象があります。

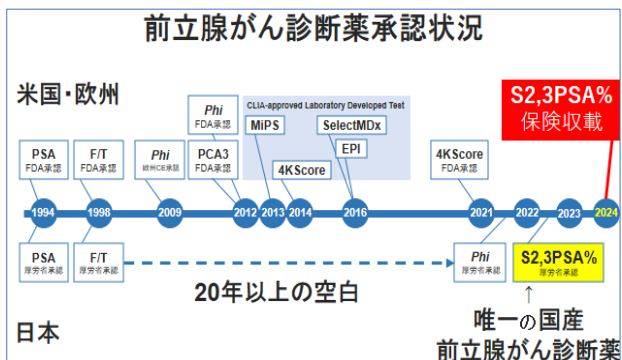
### 糖タンパク質・糖脂質の糖鎖は細胞の癌化で変化する



糖タンパク質であるPSAにも糖鎖があり、この糖鎖が良性疾患とがんとで異なることを、1997年、米国留学中に気付きました。これを基に企業との共同研究を行い **S2,3PSA%** 検査を開発することができました。

がん型PSAと正常型PSAの割合を算出する検査で、従来のF/T比（Free-Total PSA比）による検査を凌駕

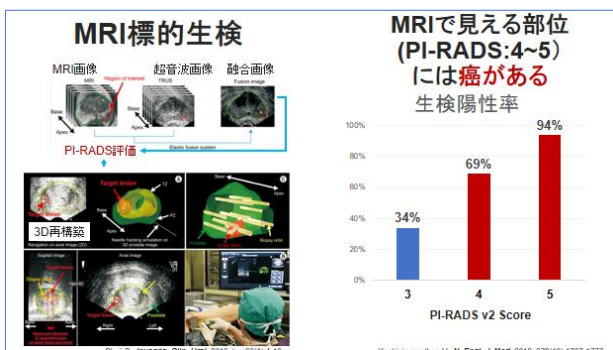
する良好な成績が得られ、特許の出願に至りました。



### MRIの進歩と標的生検

MRIによる画像診断も大きく進歩しており、形、サイズ、がんの位置、前立腺の被膜の浸潤箇所もよく分かるようになりました。ただ、非常に小さい腫瘍の同定や、撮影条件や読影が難しいという問題点もあります。

MRI画像の「がんらしさ」の判定にはPI-RADS (パイラズ) というスコアを用います。PI-RADSの5が1番がんの可能性が高く、1が1番低いスコアです。例えばPI-RADS 4では69%に、5では94%にがんが見つかります。

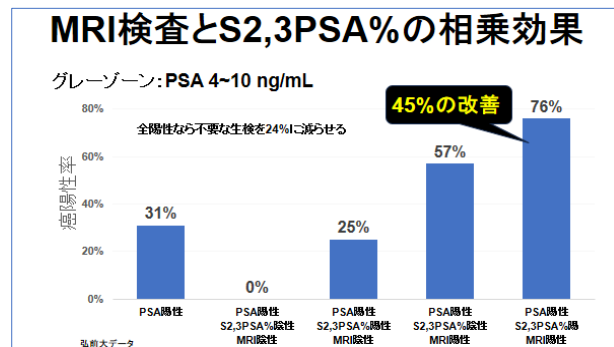


さらにMRIの所見と超音波画像とを重ね合わせて、がんを狙い打ちする針生検を、MRI超音波融合・標的生検と言い、現在、これが一般的になりつつあります。従来のランダム生検に比べて高精度の生検が可能になりました。

### MRI+S2,3PSA%で更に高精度化

MRI検査とS2,3PSA%を組み合わせた場合、検査結果はどうなるのか、次の図を見ていただきましょう。PSA4~10ng/mlの方が生検をすると、3割位ががん

と診断されます (グラフ左端)。PSAが高くても、S2,3PSA%とMRIが陰性の場合 (同左から2つ目) がんとは診断されないため、針生検は不要と言えます。PSA、S2,3PSA%、MRIが全て陽性の場合 (同右端) は、76%の割合でがんと診断できます。



従来の検査では、PSA4~10ng/mlのグレーゾーンで生検をやっても約70%が擬陽性、すなわち無駄な生検だったものが、PSAの2次検査として、MRI検査とS2,3PSA%を組み合わせることにより、無駄な生検を大きく減らせる可能性があるわけです。

### 治療法を決めるにあたって

前立腺がんにはたくさんの治療法があります。治療法を決める要素で最も大切なのはリスク分類です。

リスク分類は、PSA値、がんがどこまで進んでいるかを示す病期分類、がんの病理学的な悪性度を示すグリーソンスコア、この3つの組み合わせで決まります。

あと参考にするのは患者さんの年齢で、手術では概ね余命10年以上の方が適用になります。さらに糖尿病や脳梗塞の既往、心臓が悪いなど、合併症の有無も十分考えなければいけません。そして1番大事なのは、患者さんの希望です。これらを総合的に判断し、治療選択を行います。

### 病期分類: TNM分類

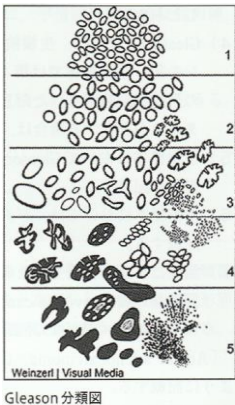
病期分類としては、TNM分類が用いられています。Tは前立腺がんの進展度を示します。T1、T2は局限がん、T3は局所進行 (浸潤) がん、T4は直腸とか骨盤壁に浸潤している場合です。

骨盤内の所属リンパ節に転移があればN1、無ければN0となります。

遠隔転移があればM1、無ければM0ですが、もう少し詳しく言えばこのようになります。

- ・ M1a : 所属リンパ節以外のリンパ節転移
- ・ M1b : 骨転移
- ・ M1c : 肺や肝臓など他臓器に転移がある場合

### グリソンスコア:GS



Weinzierl | Visual Media  
Gleason 分類図

これは、病理組織学的な悪性度を示すグリソン分類図です。

前立腺がんの組織を顕微鏡で見ると、正常な場合（1～2）、輪ゴムを集めたような形になってますが、がんになると（3～5）この構造が乱れています。前立腺がんでは、悪性度が混じり合った組織が多いので、顕微鏡で観て1番多い分類の数字と、2番目に多い分類の数字を足したものがグリソンスコアとなります。がんの場合は最低が6(3+3)、最高が10(5+5)となります。

### リスク分類と治療の選択肢

- ・ 低リスク（ゆっくり成長するがん）  
PSA≤10 & GS 6 & T1c-T2a
- ・ 中リスク（低リスク、高リスク以外のがん）  
PSA10-20, GS7, T2b
- ・ 高リスク（悪性度の高いがん）  
PSA> 20 or GS8-10 or T2c-T3a

治療法の特徴と、リスク別の使い分けを示します。

#### 各治療法の特徴

治療法	主な特徴と適応	主な副作用
手術療法 (前立腺全摘手術)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 早期であれば、根治の可能性が最も高い</li> <li>● 限局がんでは、第一選択として用いられる</li> <li>● 他の治療に比べ、身体的な負担が大きい</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 尿失禁</li> <li>● 勃起障害</li> </ul>
放射線療法 (外照射法)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 身体的な負担が少なく、外来で治療できる</li> <li>● 年齢を問わず治療が行える</li> <li>● 根治的治療の他に、症状緩和を目的に使われることもある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 排尿痛、排便困難</li> <li>● 尿道狭窄</li> <li>● 勃起障害 など</li> </ul>
内分泌療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 前立腺がんの進行を抑える治療法</li> <li>● 進行期の患者さんを中心</li> <li>● 手術や放射線療法と併用できる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 性機能障害</li> <li>● 筋力低下</li> <li>● 腹部脂肪の増加 など</li> </ul>

低リスクではPSA監視療法（すぐに治療せず、継続的にPSAを監視）、前立腺全摘手術、放射線治療があり、さらに凍結療法やHIFU（高密度焦点式超音波）

というものもあります。中リスクでは、手術か放射線（±ホルモン療法）。高リスクや局所進行がんでは、手術と放射線治療（+ホルモン療法）が主となります。遠隔転移がある場合は、薬物療法となります。

### 前立腺全摘手術

以前の手術は、おへその下20cmくらい大きく切っていました。これは患者さんの負担も大きく、術後起きて歩くまでに時間がかかっていました。我々は独自に術創を小さくしていき、6cm位の傷に留めるミニマム創手術を行っていましたが、現在ではロボット手術に移行して、さらに患者さんの苦痛が大きく軽減されている状況だと思えます。

### ● ロボット手術

手術用ロボットとは人間が遠隔操作で手術をするものですが、指と同じように鉗子が連動して細かい手術操作もでき、術野も3Dで立体的に見えるため、非常に安全な手術ができるようになりました。ロボットというと「ダヴィンチ」と誤解されがちですが、これは最初のロボットを出したアメリカの企業の登録商標です。ダヴィンチも進化を続けていますが、2020年には、国産ロボット「hinotori」が出るなど、充実したラインナップになっています。

#### 手術用ロボット進歩



手術療法の合併症としては、勃起障害、尿失禁、大量出血、直腸の損傷などありますが、ロボット手術では合併症の件数も減り、程度も軽くなってきました。手術時間は、2時間強かかり、以前の手術より少し長いですが、出血量、尿失禁については顕著に改善しています。術直後に尿が全然漏れないという患者さんが以前は15%だったのが、ロボット手術では60%以上

になり、残りの35%の方も半年後には、ほぼ漏れなくなっています。

ロボット自体も進化しており、例えば、100km以上離れたむつ総合病院のロボットを、ほぼタイムラグなしで遠隔操作する実証研究がされています。この研究では腕のいい先生の手術を、どの病院でも受けられることを目指しています。

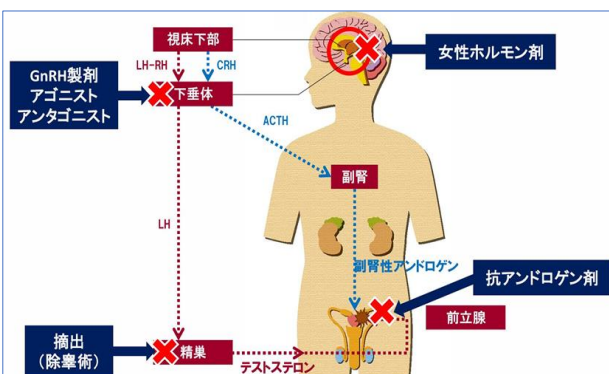


青森県はロボット手術の先進県で、弘前大学が2011年に導入しました。現在県内で6台稼働中で、人口比で見ると充実しています。弘前大学では現在3台体制となっています。

## 薬物療法

### ● ホルモン療法（内分泌療法）

前立腺がんは精巣から出るテストステロンに影響されるため、これをコントロールすることでがんの勢いを弱めるのがホルモン療法の本質です。



その仕組みは、脳の視床下部、下垂体からの指令により、テストステロンの分泌を抑制したり、前立腺でのテストステロンの受け取りをブロックするというものです。具体的には、外科的に精巣を摘除する方法の

他、薬で男性ホルモンを抑えるものとして、LH-RHアゴニスト、GN-RHアンタゴニスト、エストロゲン製剤があります。また男性ホルモンが前立腺細胞に作用するのを防ぐ抗アンドロゲン薬を用いる方法もあります。

これらの効果が続く期間は、人により数か月から10年以上とばらつきがありますが、いずれどこかで効かなくなります。効かなくなった状態をホルモン抵抗性または去勢抵抗性（CRPC）と言います。ただCRPCに対しても新しい治療剤がたくさん出てきて、アビラテロン（商品名ザイティガ）、エンザルタミド（同エクスタンジ）、アパルタミド（同アーリーダ）、ダロルタミド（同ニューベクオ）があります。これらは治療効果の非常に高い薬です。

### ● 抗がん剤

あとは抗がん剤です。ドセタキセル、カバジタキセルといわゆるタキサン系抗がん剤が出てきて、CRPCにも効果があるということで保険適用になっております。

### ● ゲノム医療

がんゲノム医療も進歩してきました。BRCA遺伝子を調べるコンパニオン診断や、遺伝子パネル検査で患者さんに適した薬が判れば、例えばオラパリブ（商品名リムパーザ）や、タラゾパリブ（同ターゼナ）を分子標的で狙いすまして薬を効かせることが可能な時代になりました。がんの個別化医療と言いますが、前立腺がんでも非常に充実してきました。

\*

前立腺がんは男性のがんで1番多いがんですが、診断法も治療法も進歩していますので、早く見つけて早く治すことを心がけましょう。

（要約 岡本光浩）