



前立腺がんの検査・診断とリスク別治療戦略 ～過剰治療を避けるために～

小路 直 先生 東海大学医学部附属病院 腎臓泌尿器科教授

はじめに

前立腺は骨盤の最も深いところにある臓器で、直接あるいは間接的に男性の排尿機能、および性功能に影響を及ぼす臓器です。

体内の臓器は心臓から血液を受け取って、心臓に戻っていますが、前立腺に入ってきた血液は、背骨の中にある椎骨静脈という血管を通過して心臓に戻っていくので、これが、前立腺がんが骨（特に背骨）に転移しやすい原因の一つになっていると言われています。

前立腺がんは2017年以降、男性のがん罹患数で第1位となっています。進行が遅く、あまり死なないがんと言われることもありますが、やはり命に影響を及ぼすがんであって、死亡者数も増えています。

前立腺がんが増加した原因は、以下の3つが考えられます。 ①高齢化 ②環境因子（食事の欧米化） ③PSA検査の普及

PSA検査

早期の前立腺がんでは、精液に血液が混じる、尿が細くなるということもありますが、通常ほとんど症状はありません。PSA検査とは、Prostate（前立腺）、Specific（特異）、Antigen（抗原）の検査なので、前立腺がんを特異的に調べるマーカーではありません。前立腺がんはもちろんですが、前立腺肥大とか自転車に乗るなどの物理的的刺激でも、血液中に漏れ出てくるPSAが増えるので、その量を測定しています。

前立腺がん検診で勧められるPSA異常値と検診間隔

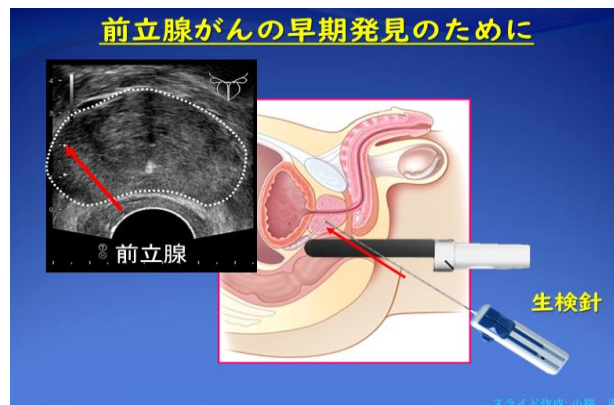
年齢	基準値	PSA値		
		P1.0ng/mL以下	1.1ng/mL～基準値	基準値以上
50～64	3.0ng/mL以下	3年に1度検査	1年に1度検査	専門医受診
65～69	3.5ng/mL以下	3年に1度検査	1年に1度検査	専門医受診
70～	4.0ng/mL以下	3年に1度検査	1年に1度検査	専門医受診

前立腺癌診療ガイドライン 2016年版より

PSAの基準値は一般的に4以下と言われていますが、年齢別の基準値を示しておきます。

従来の生検

PSAが基準値を超えると、前立腺がんかどうかを確認するため、前立腺生検（針生検、生検とも言う）を実施します。生検は、肛門から棒状の超音波の機械を入れて、前立腺を見ながら針を刺し、10数本の組織を採取します。採取した組織は、病理診断医が顕微鏡で覗いて、がんかどうかを病理学的に診断します。結果がわかるまで通常1週間以上を要します。



生検には次のようなリスクもあります。

- ・痛みを伴う
- ・直腸出血
- ・感染症の恐れ
- ・針が逸れてがんを見逃している可能性

がんが見つからなかった場合には、また数年後に再生検が必要となります。

このように、前立腺生検には問題点も多いので、不必要な生検はできるだけ避けると共に、もっと効率のよい方法を求めるのが、私たち医師の課題だと思われまます。

MRIの進歩

MRIの性能の向上と（3mmスライスの画像が可能となった）撮像方式等ソフト面の進歩により、2010年

前後から、前立腺がんの多くはMRIで見えるようになりました。そして近年、そのようながんの中でも、本当に治療すべきがん（significant cancer）、臨床的に意義のあるがんを、しっかり見つけようという流れになってきています。

実際に患者さんの前立腺を摘出して見て、前立腺の被膜に浸潤しているがんを調べてみると、直径が5mmから7mm以上のがんは、ほとんど浸潤している一方、これ以下の小さながんはほとんど浸潤していないことが分かり、その結果、本来治療すべき危険ながんは直径約5mm以上のがんではないか、と言われるようになってきました。

前立腺がんの悪性度を表すグリソンスコアと、サイズ（試料の長さ）を考え合わせると、生検の時点で治療すべきがんかどうか分かるようになってきました。

生検でsignificant cancerであるかどうか診断

Biopsy proven significant cancerの定義:
Gleason score 3+4以上、あるいは
Gleason score 3+3および4mm以上とする



(Harnden P, et al: Cancer 112:971-81, 2008)

Significant cancer

マルチパラメトリックMRI（mpMRI）という様々な撮像モードの画像を基に診断する方法があります。

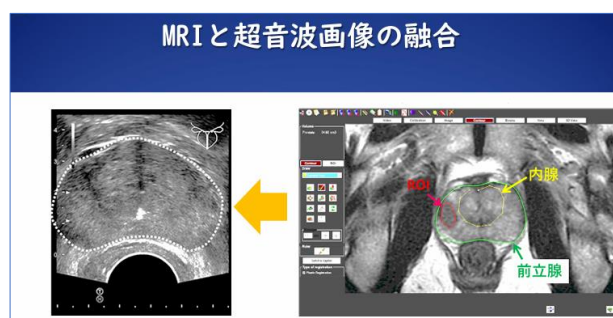
T2強調画、造影剤を用いて経時的に前立腺の中の血流を見ていく造影ダイナミック、水の拡散現象を画像化する拡散協調画像とその細胞密度を見るADCマップなどの所見の組み合わせによって、前立腺の中にどこにどんながんがあるのか、高精度に診断できるようになってきました。

臨床的に意義のあるがんの存在する可能性を、5段階で評価したPI-RADSスコアを用いると、前立腺がんの可能性の強弱が分かるようになってきました。スコアが**4**とか**5**の場合は前立腺がんの可能性が高く、生検の必要がありそうです。**1**とか**2**の場合は前立腺がんの可能性はまずないと思われます。**3**の場合はちょっと悩むところですが、その他諸々の条件を勘案して、生検をするかどうかを判断するわけです。

従来のいきなり生検という流れから、まずMRIをと撮って、がんが疑われる場合には生検をするという方向に変わってきました。

MRI-超音波画像融合標的的生検

MRI-超音波画像融合標的的生検は、2013年、私どもが国内で先駆けて導入し、2016年には先進医療、2022年には保健診療となり、現在、皆さんに受けていただいています。



MRI画像を撮影したら、コンピューターの中で前立腺の超音波画像と重ね合わせ、がんらしきものがある位置を狙って生検針を刺すわけです。従来の生検では、がんかどうか分かるだけで、正確な位置の特定は困難でしたが、この方法では、前立腺内の何丁目何番地にどのぐらいの大きさのがあるか、明確に分かるようになってきました。

このデータを基に3次元モデルを作って3Dプリンターで打ち出すと、手のひらに乗る実物大の前立腺模型ができます。

MRI-超音波画像融合画像に基づいた前立腺生検法の応用

前立腺3次元モデルの作成



作成協力：丸紅情報システムズ
 Mimics Innovation Suite® 22 (Materialize Medical)

豆のようなのが前立腺、青色が精嚢で、真中が尿道です。黄色いのが勃起神経ですね。これをお見せして、治療の説明をすると、患者さんもうわかりやすいとおっしゃっていただけます。

確定診断

確定診断のために、現在行われているのは、CT検査と骨シンチです。これでステージ（病期）とリスク分類が決まります。

●ステージ（病期）



T1は前立腺肥大などで偶然見つかったがん、T2a,bは前立腺の片側にがんがある場合、T2cは両側にがんが及んでいる場合、T3aは前立腺の被膜を超えて浸潤している場合で、その浸潤が精嚢まで達しているとT3bとなります。T4はその他の臓器に浸潤あるいは転移をしている場合です。転移がある場合の説明は今回は省かせていただきます。

●リスク分類

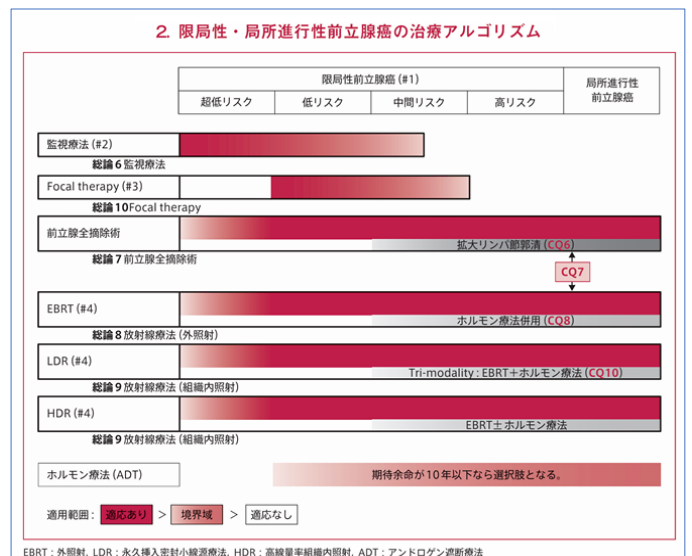
同じ限局がんであっても、再発の可能性には幅があり、それを区別しリスク分類と称しています。

リスク	項目	D'Amico (タミコ)	NCCN
極めて低リスク	PSA グリーソン・スコア 生検の陽性コア数 生検中のがんの占める割合 TNM分類のうちのT分類 前立腺推定容積中の血清PSA値		10未満かつ 6以下かつ 3未満かつ 50%以下かつ T1cかつ 0.15ng/mL/g未満
低リスク	PSA グリーソン・スコア TNM分類のうちのT分類	10以下かつ 6以下かつ T1~T2a	10未満かつ 6以下かつ T1~T2a
中リスク	PSA グリーソン・スコア TNM分類のうちのT分類	10.1~20かつ /または7かつ /またはT2b	10~20または 7または T2b~T2c
高リスク	PSA グリーソン・スコア TNM分類のうちのT分類	20超または 8~10または T2c	20超または 8~10または T3a
限局的に進行していて 超高リスク	PSA グリーソン・スコア TNM分類のうちのT分類		いずれでも いずれでも T3b~T4

D'Amico AV, et al. JAMA. 1998;280:969-74. NCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン 2012年 第3版を参考に作成

リスク分類には、D'AmicoとNCCNがありますが、良く使うD'Amico分類で説明しますと、PSA10以下、グリーソンスコア(GS) 6以下、T2aまでの条件を全て満たしておれば低リスクであり、PSA20超、GS 8以上、T2c以上のいずれかに該当しておれば高リスク、それ以外はすべて中リスクとなっています。

前立腺がんの治療選択



この図は「前立腺癌診療ガイドライン2023」の治療アルゴリズムの引用で、左側に治療モダリティ、上部にリスク分類が書かれています。

超低リスク群というのは、低リスク群のうち、がんのボリュームが特に小さく、差し迫って治療の必要もないと思われるものなので、積極的な治療をしないで、定期的にPSAを図りながらMRIを撮り、必要に応じて生検を行うなど、通院をしながら経過を見守る「監視療法」でも十分と思われます。

低リスクでも、監視療法を考えてよいと思うのですが、この辺りから、積極的治療として手術や放射線治療が行われるようになります。

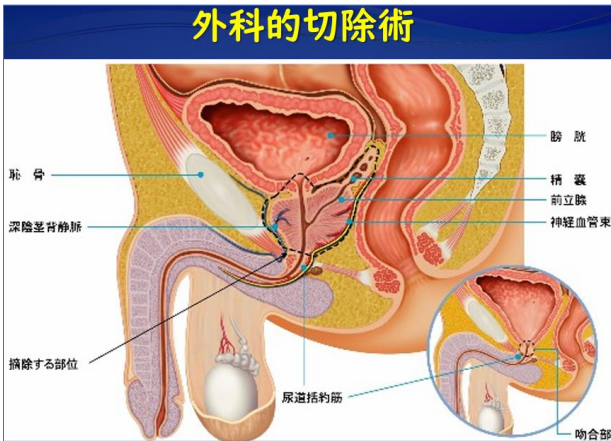
中間リスクでは、監視療法は一部に留まり、手術と放射線治療が主となってきます。図の上から2行目に「フォーラルセラピー」と書かれていますが、これはこの後、改めて説明させていただきます。

高リスクでは、やはり再発の可能性が高くなるので、慎重に治療法を選ぶ必要があります。浸潤のある限局性進行がんでは、ひとつの治療ではなかなか治りきら

ないので、手術をした後に、放射線治療やホルモン療法を行うなど、いわゆる集学的治療が必要となります。

全摘手術

放射線治療とホルモン療法はおあとの先生にお任せして、手術の説明をしたいと思います。



前立腺全摘では、図の黒い点線の部分（前立腺と精嚢）を摘出し、切れてしまった尿道を膀胱と縫い合わせます。全摘の問題は、ロボット手術になってかなり改善されていますが、尿道括約筋が緩んだり傷ついたりして、尿漏れが起こりやすいことです。こうなってしまった時、患者さんには、肛門を5秒間絞める動作を繰り返す「骨盤底筋体操」をお勧めしています。

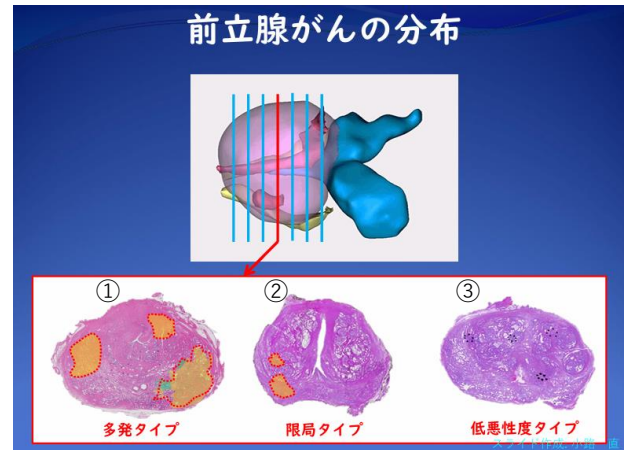


近年は、前立腺がん手術のほとんどがロボット手術になりました。遠隔手術にも対応できるよう、手術台とコンソールが離れており、2台のカメラが1セットになっているので、3D画像を見ることができ、指の動きも手振れを押さえて精密に伝えられるので、ブド

ウの薄皮を、実を傷つげずに剥くことも可能です。

フォーカルセラピー

実際に前立腺を取って輪切りにしてみると、こんな具合にそれぞれ異なる3種類のパターンが見られました。



現在は、MRIを用いた融合生検を行えば、これらの様子をあらかじめ把握することが可能となっています。もし、①～③のどのパターンに近いかが分かれば、その治療方針も立てやすくなります。

①のように、がんがかなり広く分布している多発タイプであれば、前立腺全体を治療する手術か放射線治療が望ましいでしょう。

③のように、ごく小さいがんしかない低悪性度タイプであれば、監視療法が良いと思います。

②のように、がんが一部に発生している離島タイプの場合は、どうすればよいのでしょうか。限局がんで悪性度もさほど悪くなければ、監視療法と言う手もあるかもしれませんが、こんなデータもあります。



MRIで見えないがんは、積極的な治療をしなくとも

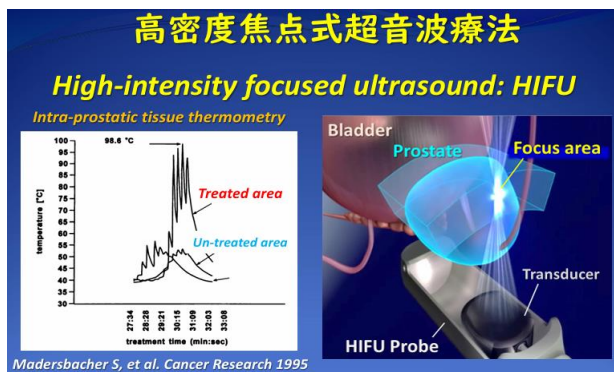
治療経過は良好ですが、MRIで見えるがんは、監視療法をしてもいずれ治療が必要になる確率が高いので、なんらかの治療をしておいたほうが良いと思われます。

よって、これに適しているのは、治療アルゴリズムの時に説明を飛ばした「フォーカルセラピー」です。

臨床的に意義のあるがんに対し、部分的治療を行うとともに、可能な限り正常組織を温存することによって、がんの制御と機能温存の両立を狙った治療法です。

HIFU：高密度焦点式超音波療法

フォーカルセラピーにもいくつか方法がありますが、私たちがやっているのは、高密度焦点式超音波治療 HIFU（ハイフ）というものです。



お椀型の超音波の機械を直腸から挿入し、前立腺内部で焦点を結ぶように超音波を放出すると、そこで温度があがりがんをやっつけるという仕組みです。

一度で照射できる範囲は3mmx12mmぐらいですが、それを順次少し重なるようにずらしながら必要範囲を照射していくわけです。

精度もかなり正確であり、コンピュータに入力すれば鶏肉に文字を書くことも可能です。

適応を示しておきます。

- ・ 限局性前立腺がん
 - ・ GS3+3の可視病変（0.5cm³以上）
 - ・ GS3+4以上の可視病変（0.5cm³以上）
 - ・ GS4+4：腫瘍サイズ、年齢を考慮し慎重に検討
- 適応外も示しておきます。
- ・ GS4+5以上
 - ・ 被膜浸潤、精嚢浸潤が疑われる症例

当院でMRI-超音波融合生検を行った患者さんのうち（2019-2022）28%が適応可能と考えられます。

がんに対する治療効果

	低リスク群 (n=51)	中リスク群 (n=107)	高リスク群 (n=82)
病理組織学的再発	7.8% (failure: 4名)	8.4% (failure: 9名)	8.5% (failure: 7名)
2回目のFocal Therapy	2名	5名	2名
手術/放射線/薬物を回避できた割合	96.1%	94.4%	95.1%
経過観察期間(ヶ月)	54 (24-84)	48 (24-84)	48 (24-84)

これは最近の論文で、240名の方に対するHIFUの治療成績ですが、4年から4年半の間に再発があったのは7.8～8.5%。2回目の治療まで許容されるとすれば、概ね95%の方が、手術や放射線治療の本格的治療をしなくても良かったわけです。

HIFUは現在先進医療Bとして、東海大学、済生会川口総合病院、医誠会国際病院で行っています。

放射線治療後の再発ではホルモン療法が多いと思うのですが、PSA20以下で、前立腺内の一部に局限していると思われる場合には、特定臨床研究として、救済フォーカルセラピーを実施しています。

これまでの実績は14名で、42カ月間経過観察をして生化学的再発は3名のみなので、多くの方が、合併症も少なく、ホルモン療法無しで経過を診れたというのは非常に良い結果だと思っています。

まとめ

最後にTake Home Message を示して、私の講演を終わりたいと思います。

Take Home Message

1. MRIの進歩により、過剰な前立腺生検を回避できるようになった
2. MRIに基づく前立腺生検により、治療前に個々の患者さんの病状をより正確に把握できるようになった
3. 従来の治療の進歩、Focal Therapyにより、個々の患者さんに適した治療選択肢が揃いつつある
4. 放射線治療後の再発に対する新たな治療“救済Focal Therapy”が期待されている

（要約：前田 肇）