

特集：検診の現状 – 早期発見・早期治療・治癒率との関係

前立腺癌のPSAスクリーニング

Role of PSA screening in early detection of prostate cancer

ビリーム・ウラジミル 鳥羽 智 貴 小 林 和 博
齋 藤 俊 弘 北 村 康 男Vladimir BILIM, Tomotaka TOBA, Kazuhiro KOBAYASHI, Toshihiro SAITO
and Yasuo KITAMURA

要 旨

本邦において、前立腺癌の罹患率は人口10万人あたり52人である。前立腺癌の死亡率は人口10万人あたり9.1人であり、男性で肺、胃、大腸、肝臓、膵臓に次いで第6位である。

PSAはprostate specific antigen, 前立腺特異抗原の略語である。カリクレインファミリーのセリンプロテアーゼである。本邦は海外と比べてPSA検診の普及が遅れ、前立腺がん死亡数の増加傾向に歯止めがかからない状況である。日本泌尿器科学会は、確実に前立腺がん死亡率を低下させることのできるPSA検診を広く普及する方針とした。前立腺がん診療ガイドライン2012年版で40-49歳は人間ドック、50歳以上では人間ドック及び住民検診が推奨されている。PSAのスクリーニングによって患者の延命をはかり、QOLを向上させるのは重要なポイントと考えられる。

I 背景

スクリーニングは、疾患の症状がない人の病気を検出する。理想的なスクリーニングは、疾患を早期発見、早期治療することにつながる。癌スクリーニングの主な目的は癌特異的死亡率及び全死亡率を低減し、生活の質を向上させることにある。

2010年に本邦で新たに診断された前立腺癌は64,934人(図1)。前立腺癌の罹患率は男性10万人あたり104.2人である(図2)。胃、肺、大腸に次いで男性の癌では第4位となり、生涯で前立腺癌に罹患するリスクは8%、12人に1人である。2020年には前立腺癌が肺癌に次いで男性の癌罹患率で第2位になると予測されている。また、2013年に本邦で11,560人が前立腺癌で亡くなっており(図3)、死亡数はこの20年間で約3倍に増加している。前立腺癌の死亡率は男性10万人あたり18.9人であり(図4)、男性で肺、胃、大腸、肝臓、膵臓に次いで第6位、生涯に前立腺癌で死亡する確率は1%、72人に1人である。しかし、前立腺癌の5年疾患特異的生存率は93.8%と良好であり、これはClinically insignificant cancer, slow

progressing cancersの割合が多いためと考えられる¹⁾。

前立腺癌は、遺伝的な因子や環境が関係している。人種的には米国黒人の罹患率が最も高い、人口10万人に1年で136人位である。日系米国人は74、おおよそその半分である。

前立腺癌の罹患や死亡と最も相関が高いのは年齢である。加齢とともに罹患率、死亡率は直線的に増えている。年齢別にみると、45歳以下の男性での罹患はまれで、70歳代では10万人あたり約100人、80歳以上では200人を超える。他死因の男性の解剖結果で50代に潜在前立腺癌は3割、70代においては8割という報告がある²⁾。

米国において、前立腺癌は、皮膚癌を除けば、最も多く診断される癌である。2014年に、約233,000人の新規前立腺癌の診断及び約29,500人の前立腺癌による死亡があると予測されている³⁾。米国で男性の前立腺癌の生涯罹患リスクは17%、一生の間に6人に1人が前立腺癌に罹患し、35人に1人は前立腺癌のため死亡するとされている。

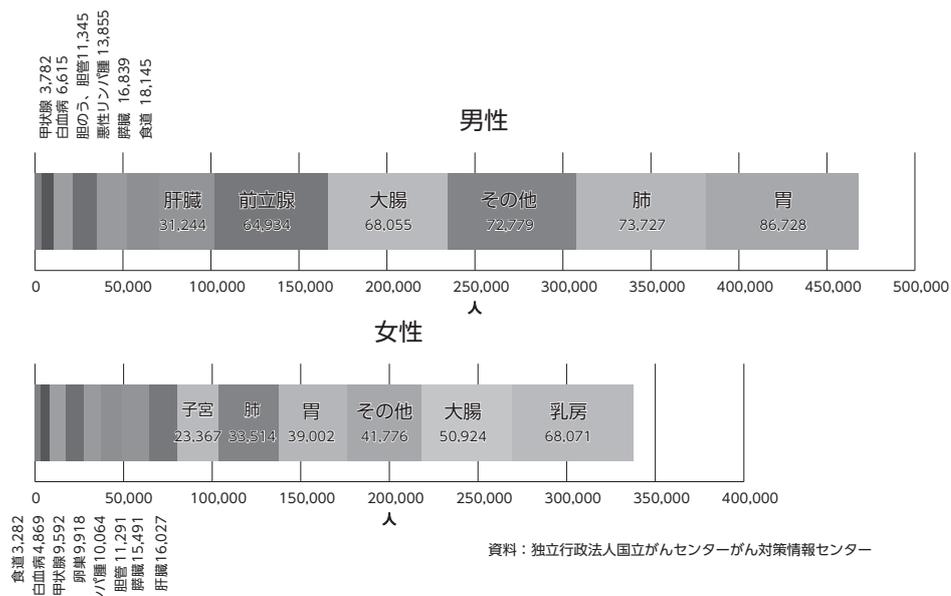


図1 部位別がん罹患数 2010年

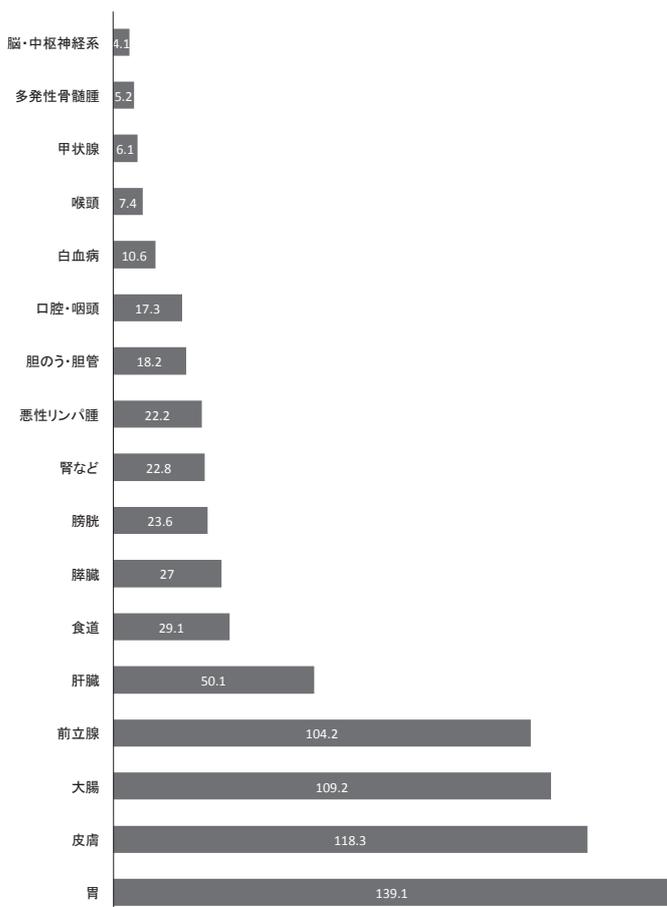


図2 部位別がん罹患率 男性2010年

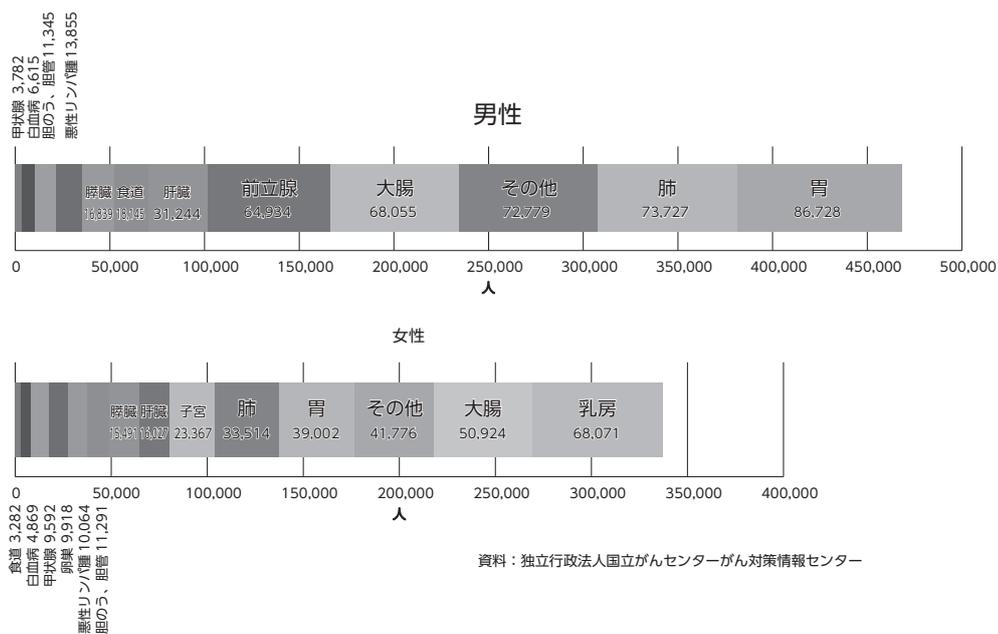


図3 部位別がん死亡数 2013

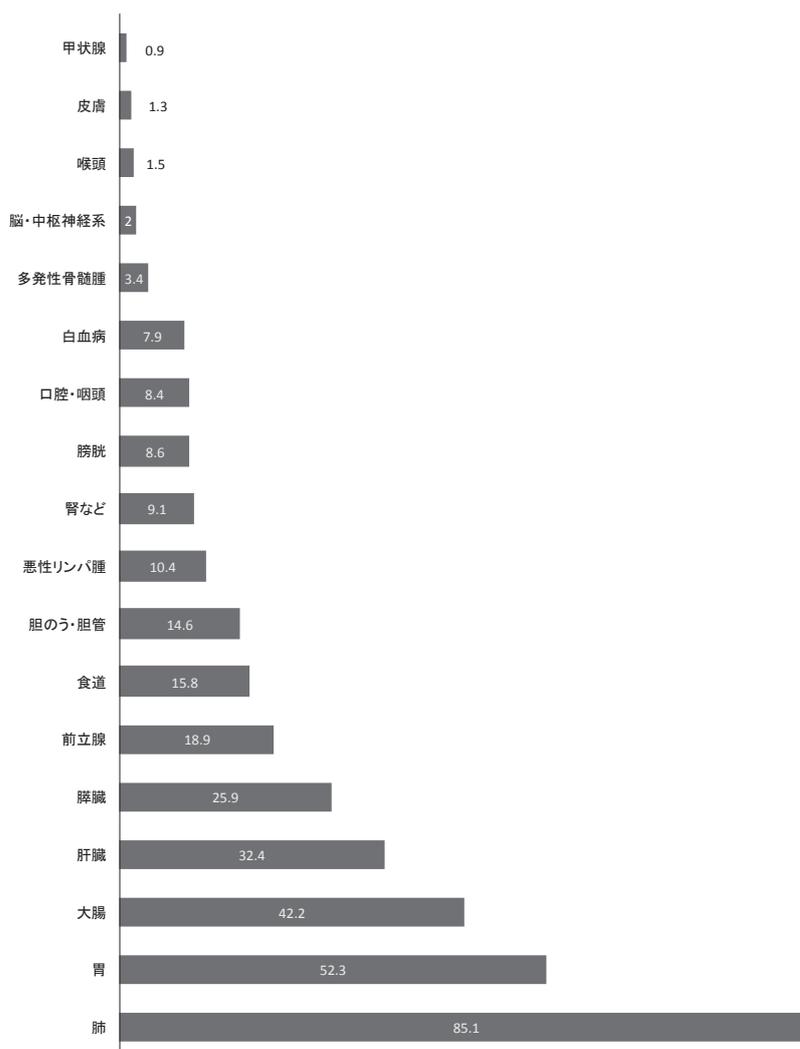


図4 部位別がん死亡率 男性2013年

II 前立腺癌の腫瘍マーカー

前立腺がんの腫瘍マーカーとしては、古くは前立腺酸性ホスファターゼ (PAP) が用いられた。有用ではあったが特異度が低いため現在は前立腺癌腫瘍マーカーとして使われていない。一方、PSA関連の前立腺癌マーカーの研究は20世紀1960年代にさかのぼる。原らが低分子量 (28,000-29,000 Da) の蛋白を同定した。この蛋白は前立腺に特異的に発現する γ -セミノプロテイン (γ -Sm) と名付けられた分子である。前立腺分泌液および前立腺上皮細胞に局在し、前立腺の特異抗原であることが明らかになっていた。前立腺癌患者の血中で上昇し、他疾患では上昇がみられなかった⁴⁾。1979年にWangらにより前立腺の組織からprostate specific antigen (PSA) である分子量33-34kの蛋白が単離された⁵⁾。 γ -SmとWangらの「前立腺特異抗原 (PSA) は同一の物質であることが確認されたが、 γ -Smは血漿蛋白と結合していない遊離型PSA (Free PSA) であると後に明らかになった。

WangがPSAを精製したと知られているが、他の著名な科学者たちも、この抗原に関する研究を行い発表した⁶⁾。

PSAはprostate specific antigen、前立腺特異抗原の略語である。カリクレインファミリーのセリンプロテアーゼ (別名human kallikrein 3) に分類されるタンパク質分解酵素である。前立腺から精液中に分泌されるタンパク質であり、射精後の精液の液化に関係している。健常者にも血中に検出されるが、前立腺疾患により血液中に放出されて濃度が高くなる。特に急性前立腺炎でPSA値が高くなることが知られている。PSAは早期前立腺癌においても陽性率が高く、また、数値の変動が病勢と一致するなど腫瘍マーカーとして理想的な特性を備えていたため、臨床的に広く使用されることとなった。

前立腺癌スクリーニングは3つに分類されている。集団検診 (住民健診、癌検診)、個人的な癌検診 (任意癌検診、人間ドック等) と泌尿器科の専門的な前立腺癌のスクリーニングである。泌尿器科でPSAや直腸診は前立腺癌のスクリーニングとして欠かせないツールである。人間ドックは有料任意癌検診であり、サポートされるevidenceがないが、各々の早期前立腺癌を発見、治療と関連がある。しかし、overdiagnosis (過剰診断、治療の必要ない癌を発見)、overtreatment (必要ない治療) の可能性があり、PSA採血の前にその得失を説明し、承諾を受けることが必要と思われる。PSA集団検診に関しては意見が分かれている。これ以降は集団検診に絞って述べたいと思う。

一般的にスクリーニングの場面でPSAカットオフ

は4.0 ng/mLで設定している。1993年に発表されたスタディーの結果では、PSA 4.1 ~ 9.9 ng/mLの場合に前立腺癌が検出される陽性的中率は27%であり、PSA 10 ng/mL以上での陽性的中率は59%であった。直腸診のみのスクリーニングと比べればPSAスクリーニングによってorgan confined prostate cancerの検出率が約倍増した。年齢層50 ~ 59歳、60 ~ 69歳、70 ~ 79歳の男性にはPSAスクリーニングの感度はそれぞれ75%、81%、87%であって、特異度は63%、47%、37%、陽性的中率は32%、30%、34%であった⁷⁾。

PSAテストが1986年にFDAによって承認され、米国でPSA前立腺癌スクリーニングは1990年代半ば以降大幅に増加している。現在、PSAスクリーニングは50歳から開始、70歳台で最も盛んに行われている。ガイドラインで推奨されていないにもかかわらず、75歳以上の男性の40%以上は、PSAスクリーニングを受け続けている。米国で前立腺癌の死亡率は1991年にピークに達した (男性10万人に29.4) 後に死亡率が徐々に低下している。

III 前立腺癌のスクリーニング

米国の前立腺癌スクリーニングスタディー (USPSTF: the U.S. PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian) Cancer Screening Trial)⁸⁾ では前立腺癌スクリーニングによる死亡率は改善がみられなかった。しかし、米国の一般臨床ではPSAスクリーニングが広く普及しているため、コントロール群でも実際はPSAがチェックされていた。治験の開始時点で40%、終了時には52%がPSA検査を受けており、この治験はコントロール群の妥当性に問題があったと思われる。このスタディーに基いて、2012年にUnited States Preventive Services Task Force (USPSTF) はPSAスクリーニングのメリットよりデメリットが多いため、「D」とランキングした (recommend against providing the service)⁹⁾。米国ではoverdiagnosisやovertreatmentを懸念してPSAスクリーニングを反対している医療従事者が増えている。

しかし、1980代後半に米国でPSAスクリーニングが開始され30年以上経った現在、前立腺癌患者の早期癌へのシフトが認められており、前立腺癌死亡率も1990代前半でピークに達して、以降は下がってきた。また、本邦でのPSA検診暴露率 (推定) は5-10%、米国で70-80%であり、転移性前立腺癌の頻度は本邦で30%、米国で5%以下である。これらは米国でスクリーニングの暴露率が高いことによる恩恵と考えられる。

The American College of Physiciansは50歳 ~ 69歳の男性が前立腺癌スクリーニングに関してかかりつけ医師により限られた利益と相当な有害について説明

を受ける必要があると推奨されている¹⁰⁾。50歳以下、69歳以上の中等度なリスクの男性、及び余命10-15年以下の人にはPSAスクリーニングが推奨されない。

2013年にThe American Cancer SocietyはPSAスクリーニングの小さいベネフィットとスクリーニングの結果として必要となる診断や治療の大きいリスクに関して説明しない限りはPSAの定期的な検査を推奨しないとしている¹¹⁾。スクリーニングを希望されたら、毎年のPSAチェックと直腸診を50歳からスタートする。

前立腺癌のリスク高い男性 (African American, 前立腺癌の家族歴のある人) は45歳からスクリーニングをスタートする。

American Urological Association (AUA) は40歳未満の人にスクリーニングを推奨していない。40歳～54歳の通常リスクの人にもスクリーニングを推奨していない。また、70歳以上の男性にもスクリーニングを推奨していない。55歳～69歳の男性に個人的な好みに基づいてスクリーニングするかしないか決める。スクリーニングには千人男性をスクリーニングし、1人の前立腺癌の死亡を予防できるメリットがある。

しかし、スクリーニングと治療に関連しているデメリットはよく知られている¹²⁾。

イギリスには前立腺癌のスクリーニングプログラムがないが、前立腺がんのリスクを懸念する男性が利点とスクリーニングの有害性に関するバランスのとれた情報を受けることをすすめている。

カナダにおいてはThe Canadian Task Force on Preventive Health Careの2014に発表された新しいガイドライン上PSA前立腺癌スクリーニングは全ての年齢の男子に推奨されていない¹³⁾。

スウェーデンのGöteborg study (Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial)¹⁴⁾では前立腺癌発見率はスクリーニング群で12.7%、コントロール群で8.2%、HR 1.64であった。14年間の観察中、スクリーニング群で死亡率は殆ど半分に低下することが示された。1人の死亡を予防するために293人男性をスクリーニングし、12人の前立腺癌を診断する必要がある。

ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)¹⁵⁾の結果では13年間でコントロール群に比較してスクリーニング群では前立腺癌死亡率が21%に低下された。1人の死亡を予防するために781人をスクリーニングし、新たに発見された前立腺癌患者27人を治療する必要があるが、PSAスクリーニングによる前立腺癌死亡率は有意に低下したことが示された。

本邦は海外と比べてPSA検診の普及が遅れ、前立腺がん死亡数の増加傾向に歯止めがかからない状況

である。日本泌尿器科学会は、確実に前立腺がん死亡率を低下させることのできるPSA検診を広く普及する方針とした。一般的に50歳以上の男性、家族歴のある場合は40歳代からの検診受診を強く推奨している。前立腺がん診療ガイドライン2012年版¹⁶⁾で40～49歳は人間ドック、50歳以上では人間ドック及び住民検診が推奨されている。年齢上限に関しては、明確な根拠は認めないため定められていない。住民健診ではPSA測定のみ、人間ドックにおいては、前立腺癌診断感度の向上の観点から、PSA測定と直腸診の併用が推奨されている。

今後の課題は前立腺癌スクリーニングの特異度を向上させることである。前立腺癌のリスクに応じてスクリーニングの間隔は調整が必要である。また、現在PSAの正常上限は4.0ng/mlであるが、PSAの閾値の変更も考慮する必要がある。年齢階層別PSA基準値を採用する検診も増加している。50～64歳：3.0ng/ml、65～69歳：3.5 ng/ml、70歳以上4.0 ng/ml¹⁶⁾という基準が推奨されており、新潟県内の住民健診でも採用されている¹⁷⁾。

泌尿器科における診療のレベルにおいて有用なものとして、%freePSAがある。血漿に蛋白に結合してないPSA (free PSA) とtotal PSAの比率は癌で低くなることが知られており、この比率をみることで診断精度を上げるものである¹⁸⁾。直腸診、PSA値と同時に評価すべきであろう。他に、PSA density (前立腺容積による相対的なPSA値)、PSA velocityやdoubling time (経時的なPSA変化) の有用性が証明されている。さらに、新しいbiomarkersも必要であろう。Prostate-specific membrane antigen (PSMA, 前立腺特異的膜抗原)、prostate stem cell antigen (PSCA, 前立腺幹細胞抗原)¹⁹⁾ はスクリーニング、診断、治療に役立つと考えられる。

IV 結論

前立腺癌スクリーニングに関しては論争の余地がたくさん残っているが、前立腺癌のスクリーニングにより、死亡率を低下させることができると考えられる。

しかし、PSAのスクリーニングには以下の問題がある。リードタイムバイアス (生存の改善に影響を与えないごく早期に前立腺癌を発見する)、lengthタイムバイアス (スクリーニングは増殖の遅い、indolent癌を発見しやすい半面、aggressiveな癌はスクリーニングとスクリーニングの間に進行し、有症状癌になる)、過剰診断 (overdiagnosis 不必要な心配、コストや治療につながる)。

前立腺癌のスクリーニングにおいてはこれらの問題を回避し、患者の延命、QOL向上させるのは重要なポイントと考えられる。

文 献

- 1) 独立行政法人国立がんセンターがん対策情報センターがん情報サービス：最新がん統計. [引用2015. 1. 24] <http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html>
- 2) Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al: Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*. 20(5):680-688, 1977.
- 3) Siegel R, Ma J, Zou Z, et al: Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 64(1):9-29, 2014.
- 4) Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, et al: [Some physico-chemical characteristics of " -seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII]. *Nihon Hoigaku Zasshi*. 25(4):322-324, 1971.
- 5) Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 17(2):159-163, 1979.
- 6) Rao AR, Motiwala HG, and Karim OM: The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int*. 101(1):5-10, 2008.
- 7) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*. 270(8):948-954, 1993.
- 8) Zhu CS, Pinsky PF, Kramer BS, et al: The prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial and its associated research resource. *J Natl Cancer Inst* 105(22):1684-1693, 2013.
- 9) Moyer VA: Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 157(2):120-134, 2012.
- 10) Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, et al: Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 158(10):761-769, 2013.
- 11) Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, et al: American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010. *CA Cancer J Clin*. 60(2):70-98, 2010.
- 12) Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al: Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline. [2015.1.24] 2013. <https://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer-detection.cfm>
- 13) Bell N, Connor Gorber S, Shane A, et al: Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. *CMAJ*. 186(16):1225-1234, 2014.
- 14) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al: Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 11(8):725-732, 2010.
- 15) Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al: Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 384(9959):2027-35, 2014.
- 16) 日本泌尿器科学会, 前立腺癌診療ガイドライン 2012年版(第2版). 金原出版. 2012.
- 17) 小松原秀一, 西山 勉, 波田野彰彦, ほか: 新潟県の前立腺がん検診 - 試行から全県への展開 -. *泌尿器外科* 22(8):1027-1029, 2009.
- 18) Hara N, Kitamura Y, Saito T, et al: Total and free prostate-specific antigen indexes in prostate cancer screening: value and limitation for Japanese populations. *Asian J Androl*. 8(4):429-434, 2006.
- 19) Hara N, Kasahara T, Kawasaki T, et al: Reverse transcription-polymerase chain reaction detection of prostate-specific antigen, prostate-specific membrane antigen, and prostate stem cell antigen in one milliliter of peripheral blood: value for the staging of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 8(6):1794-1799, 2002.