

生活習慣病健康診断における 前立腺特異抗原測定の意義 —— 前立腺癌のスクリーニング ——

柴田 洋孝* 齊藤 郁夫*

健康診断は、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満など生活習慣が原因で引き起こされる生活習慣病の発見および治療による経過を観察していく上で必要不可欠である。それらに加えて、受診者の対象によりさらに頻度が高い特異的な疾患をスクリーニングしていくことも必要と考えられる。近年、女性では閉経後に進展する骨粗鬆症が注目されており、女性ホルモン、カルシウム摂取量、運動などの関与が報告されている。そこで、当保健管理センターでは平成10年度から、40歳以上の女性教職員を対象とした骨健康診断を実施している。一方、男性に特異的な疾患としては前立腺癌があげられ、欧米では悪性腫瘍の中でも非常に頻度が高くなってきている。そこで今回、平成11年度の教職員健康診断より、55歳以上の男性を対象に前立腺癌のスクリーニングのために前立腺特異抗原（Prostatic-specific antigen; PSA）の測定を行った。本稿では、今年度の血清 PSA 値測定の結果と前立腺癌の検出率に加えて、前立腺癌の頻度、危険因子、自然経過および前立腺癌スクリーニングとしての血清 PSA 値測定の問題点、今後の展望などについて概説する。

平成11年度教職員健康診断での血清 PSA 値測定の成績

平成11年度の生活習慣病健康診断において、55歳以上65歳以下の男性教職員をすべて前立腺癌スクリーニングの対象とした。現在、全塾内における55歳以上65歳以下の男性教職員は983人在籍しており、その中で平成11年度の受診者が423人（43%）であった。方法は、空腹時採血を施行し、血清中の前立腺特異抗原（PSA）濃度の測定は、慶應義塾大学病院中央臨床検査部において、酵素免疫測定法（E テスト「TOSOH」II（PA）（東ソー株式会社）を用いて行った。本測定キットの正常値は、「臨床検査の手引き1999年（慶應義塾大学病院）」に基づき 2.0 ng/ml 以下を正常と判定した。2.0 ng/ml より高値の場合に異常と判定し、異常値を示した対象者全員を医療機関（泌尿器科）へ精査依頼した。本測定キットは、二種類の高親和性モノクローナル抗体を用いた1ステップサンドイッチ酵素免疫測定法で、短時間で測定でき、優れた測定感度を有し、0.5—100 ng/ml まで測定可能である。

表1に示すように、55歳以上の男性教職員を

* 慶應義塾大学保健管理センター

対象に合計 423 人に対して、血清 PSA 値測定を実施した。前述の PSA 測定キットを用いて血清 PSA 値を測定した結果、 $PSA \leq 2.0$ ng/ml の正常群が 346 人 (81.8%)、 $PSA > 2.0$ ng/ml の高値群が 77 人 (18.2%) であった。この PSA 正常群と高値群におけるその他の血液検査所見を表 2 に示したが、特に有意差のある所見は認めなかった。また、図 1 の血清 PSA 値のヒストグラムが示すように、一番頻度が高かったのは 0.5~1.0 ng/ml で、それ以上の値は漸次減少を認めた。

平成 12 年 1 月現在、高値群 77 人中 74 人が医療機関を受診済みである。その中で、前立腺生検が施行されて前立腺癌と確定診断されている

のは 7 人 (PSA 検査受診者の 1.7%、 $PSA > 2.0$ ng/ml を指摘された人の 9.1%) であった (前立腺癌と確定された 7 人の血清 PSA 値は、4.7~1345 ng/ml であった)。血清 PSA 値の cut-off 値を 4.0 ng/ml 以下とすると、正常群が 394 人 (93%)、高値群が 29 人 (7%) となった。また、その場合の前立腺癌検出率は、高値群の 24.1% となり、 $PSA > 2.0$ ng/ml を異常とした場合の 2.6 倍の検出率であった。

前立腺癌の頻度^{1, 2)}

悪性新生物は、男性、女性ともに現在もなお死亡原因の第一位を占めており、男女別では、男性では肺癌、胃癌、肝臓癌、大腸癌などが多

表 1 平成 11 年度教職員健康診断における前立腺特異抗原 (PSA) のスクリーニング

	受診者数 (人)	PSA > 2.0 ng/ml (人)	PSA ≤ 2.0 ng/ml (人)
日 吉	145	19	126
三 田	142	31	111
信濃町	103	19	84
湘南藤沢	19	4	15
志 木	14	4	10
合 計	423	77	346

基本的に、55 歳以上の男性の教職員を対象とした。

表 2 前立腺特異抗原 (PSA) 正常者および異常者における各種血液検査所見

	異常者 (PSA > 2.0 ng/ml, n=77)	正常者 (PSA ≤ 2.0 ng/ml, n=346)	全体 (n=423)
年齢(歳)	60.8 ± 0.4	59.1 ± 0.2	59.4 ± 0.2
PSA (ng/ml)	24.3 ± 17.6*	1.0 ± 0.0	5.2 ± 3.2
WBC (/mm ³)	6156 ± 156	5891 ± 79	5939 ± 71
RBC (x 10 ⁴ /mm ³)	475 ± 4	474 ± 1	475 ± 2
HGB (g/dL)	14.7 ± 0.1	14.8 ± 0.0	14.8 ± 0.0
HCT (%)	44.8 ± 0.3	44.8 ± 0.1	44.8 ± 0.1
PLT (x 10 ⁴ /mm ³)	25.1 ± 0.7	24.0 ± 0.3	24.2 ± 0.3
UN (mg/dL)	15.1 ± 0.4	14.8 ± 0.2	14.8 ± 0.2
CRTNN (mg/dL)	0.9 ± 0.0	0.9 ± 0.0	0.9 ± 0.0
LDH (IU/L)	172.4 ± 3.1	166 ± 1.3	167.6 ± 1.2
ALP (IU/L)	224.2 ± 6.9	211 ± 2.9	213.4 ± 2.7

*p < 0.05 vs. 正常者

人数 (人)

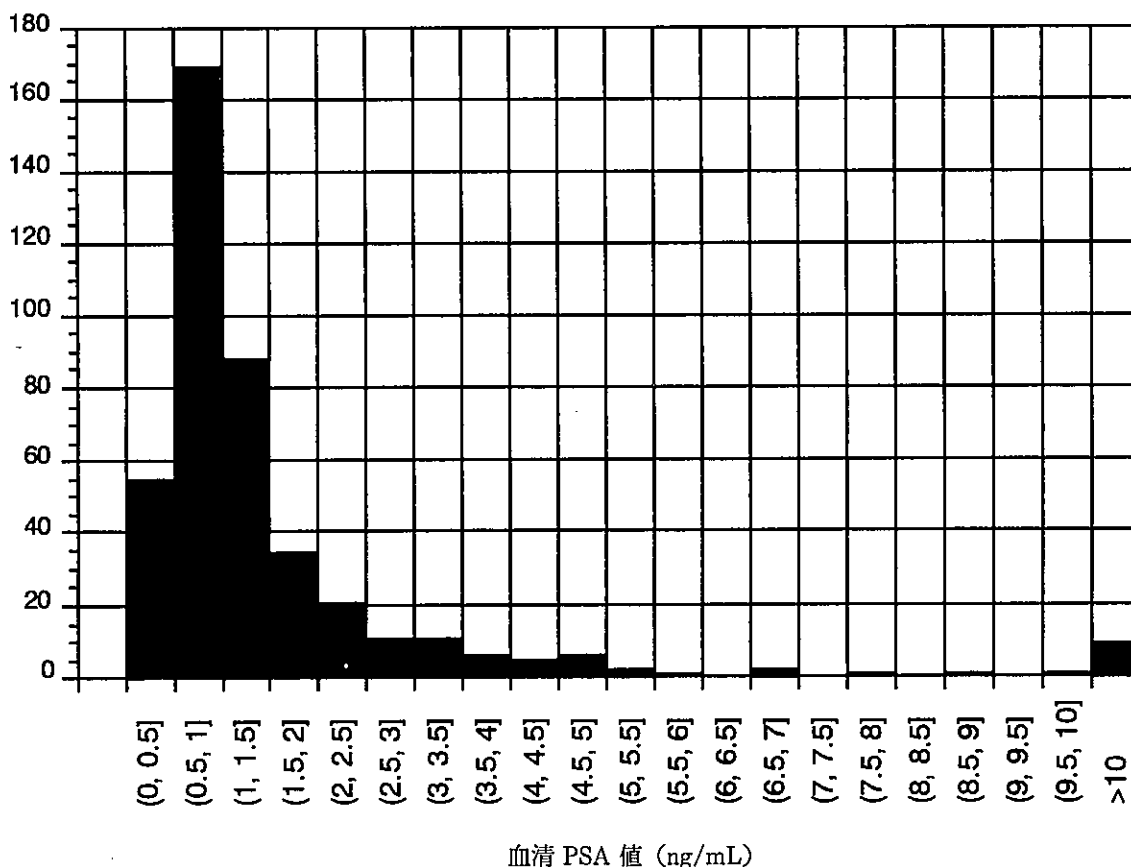


図 1 平成11年度に施行した55歳以上の男性教職員健康診断における血清 PSA 値のヒストグラム

PSA ≤ 2.0 ng/ml で正常と判定されたのが346人 (81.8%), PSA > 2.0 ng/ml で異常と判定されたのが77人 (18.2%) であった。PSA 値の (0, 0.5] は、0 < PSA 値 ≤ 0.5 を示す。

く、女性では胃癌、大腸癌、肺癌、肝臓癌、乳癌、子宮癌などが多い。また、性別特異的な癌として、男性では前立腺癌があげられる。前立腺癌は、米国では男性において肺癌に次いで二番目に頻度が多い癌であり、1999年には新たに179,300人が前立腺癌と診断されている。男性における癌全体の29%を占めており、さらに13%の37,000人がそのために死亡することが推定される。1992年から1997年の5年間に、その年間発生率は132,000人から210,000人へと約60%増加している。しかし、死亡数は34,000人から41,800人へと約23%の増加にとどまり、スクリーニングによる早期発見と早期治療を反映した結果と考えられる。前立腺癌は他の癌

と比べて複雑な面があり、50歳以上の男性の autopsy の約30%に組織的に前立腺癌を認めており (autopsy cancer)、このうち約9.5%のみが臨床的に前立腺癌と診断されている。すなわち、多くの例では進行したステージで前立腺癌が発見されており、またそれが問題点となっている。

前立腺癌の危険因子^{1, 2)}

1) 人種差

人種、民族により発生率は大きく異なっている。アジア諸国では少なく、スカンジナビア諸国で最も多い。年間発生率を国別に比べると、特に米国、カナダの黒人では日本人の10—25倍

多い。また、注目すべき点としては、アメリカへ移住した日本人では、日本在住の日本人より3—6倍多いことから、何らかの環境因子の関与も示唆されている。

2) 年 齢

基本的には高齢者に多く、平均発症年齢は72歳である。95%は45—89歳の間で発症しており、この高齢化に伴う発症率の増加は、高い発症率を示す人種においてより著明である。

3) 食事性脂肪

脂肪摂取量が多いほど前立腺癌の発症率が高い。また、植物性脂肪、魚類の脂肪は、少なくとも前立腺癌の危険因子とは関係しないことが示されており、動物性脂肪の摂取量の関与が示唆されている。近年、日本人の食事が西洋化し、高脂肪食になってきており、今後も前立腺癌の発症率の増加が予想される。高脂肪食による前立腺癌の発症率増加のメカニズムとしては、高脂肪食が腫瘍進展の環境促進因子となり、潜在腫瘍から臨床的癌の発症を促進しているという説や、低脂肪食は血中男性ホルモンを低下させることなどが提唱されているが、詳細は不明である。

4) ビタミン A

ビタミン A とその前駆体の β -carotene の摂取量が多かったり、血中レベルが高値であるほど、癌の進展の予防効果があることが示されている。これは、ビタミン A が微量元素の亜鉛レベルを上昇させ、前立腺増殖に対して直接効果で抑制するとの説がある。

5) タバコとカドミウム

喫煙と前立腺癌の発症との関連は多くの研究で否定的であるが、一部コホート研究において肯定的な報告もある。これは、タバコにより循環血中アンドロゲンが増加することや、タバコによりカドミウムに暴露し、亜鉛レベルに対して相互作用で抑制することが前立腺癌の発症率

を増加させるとの説がある。

6) 性的活動性

性的に活動的であるほど、前立腺癌の発症率が高いとの報告があるが、否定的な報告もある。

7) 前立腺肥大

前立腺肥大は、前立腺の内腺から発生する良性病変であるが、前立腺癌発生との関連も示唆されている。

8) 家族性、遺伝的因子

染色体の 8p, 17p, 16q E-cadherin, p53, RB さらには、染色体1番長腕 (1q 24—25) に局在する HPC1 (hereditary prostate cancer-1) 遺伝子の関与も示唆されている。

9) ホルモンの影響

前立腺の細胞分裂は男性ホルモンであるテストステロンにより調節されており、細胞内で 5α -reductase により dihydrotestosterone (DHT) へと変換される。日本人男性ではこの 5α -reductase 活性が、米国男性と比べて低下していることが示されており、そのために DHT レベルが低下し、発症率が少ない可能性も示唆されている。また、アンドロゲン受容体遺伝子における遺伝子多型の報告もある。

前立腺癌の自然経過²⁾

前立腺癌の自然経過については、実際の臨床的な発症率と進展度の多様性のために複雑である。PSA の測定が可能になる前には、前述したように50歳以上の男性において、病理解剖における前立腺癌の頻度は約 30%であり、その 9.5%が臨床的な前立腺癌で、死亡原因になりうるのは 3%であった。しかし、PSA の測定が可能となり、臨床的前立腺癌の発症率は約 5%と減少している。前立腺癌は、ひとたび臨床的に発症すると大変ゆっくりとした速度で進展するが、骨などに転移すると、その後は一定の速度で進展する。それに対して、アンドロゲ

ン除去療法により男性ホルモンレベルを低下させると、2—4年の間は有効であるが、その後は進展して1—2年の経過で死亡に至るのが一般に臨床的に観察される経過である。しかし、転移を認めない局所に限局した前立腺癌は、その個人により多様な臨床経過をたどるのは間違いない。

前立腺特異抗原 (PSA)¹⁻⁴⁾

PSA は、1979年に Wang MC らにより分離、精製された、第19染色体長腕にある遺伝子(APS)の産物で、分子量 30,000—34,000 の糖蛋白質である。前立腺酸フォスファターゼ (PAP) と同様に、前立腺組織特異抗原ではあるものの、物理学的にも免疫学的にも異なり、前立腺癌の第二の腫瘍マーカーとして注目されている。精製した PSA を用いた抗体が作製されており、ラジオイムノアッセイや酵素免疫測定法により測定されている。主に正常前立腺上皮細胞で生成され、前立腺液として精漿中に分泌され、そのキモトリプシン様酵素活性により、射精された前立腺精漿の凝固を阻止し、精子の運動性を助け、受精の条件を整える機能をもつ。健康な男性の血清中にも微量 (前立腺液中濃度の 1/10⁶) 含まれており、前立腺および精漿 PSA と同じ抗原性を示す。PSA の半減期は 2—3 日であり、血清中からの除去には肝細胞の受容体が関与している。

血液中での存在様式としては、一部は精液中と同じ分子量 34,000 の形 (遊離型) であり、残りは蛋白質との複合型、すなわち、 α_1 -anti-chymotrypsin (ACT) や α_2 -macroglobulin (α_2 -M) などと 1 : 1 のモル比で結合した PSA-ACT (分子量 100—110 kDa) または PSA- α_2 -M (分子量 700—800 kDa) が知られている。ただし、抗 PSA 抗体は、PSA- α_2 -M の認識はしない。

前立腺癌においては、この PSA 値が上昇するが、PSA と共に癌細胞が ACT も同時に産生するために、総 PSA 値に対する PSA-ACT の割合が高いものが 88—98% を占めている。また、前立腺癌において総 PSA 値が高値となる機序としては、PSA を貪食したマクロファージや好中球が肝臓で処理されて PSA が血中に放出される、また管内 PSA と血管の間の円柱細胞膜および基底細胞膜が腫瘍細胞の浸潤により破壊され、放出された PSA が血中に入る場合がある。

すべての腫瘍に対して死亡率を減らすには、1) 発生率を減らす、2) 治療の改善、3) 早期発見の 3 つがあげられる。当初、PSA は特異性の低さから早期発見やスクリーニングには適さないと思われた。前立腺癌のスクリーニングとしては、PSA \geq 4.0 ng/ml、直腸診異常などが有用である。しかし、前立腺上皮内腫瘍 (PIN; prostatic intraepithelial neoplasia)、急性前立腺炎の 50% において PSA \geq 4.0 ng/ml を認めることから、PSA は前立腺癌特異的ではない。現に、正常前立腺上皮は悪性よりも多くの PSA を産生するが、血液中に検出される濃度としては高くはならず、精液中に分泌排泄されている。

前立腺癌のスクリーニングとしての PSA の役割について、初期の研究では Catalonia ら⁵⁾ が 1653 人の男性に前立腺生検を施行した結果、PSA \geq 4.0 ng/ml であった人の 33% に癌が証明されたと報告している。また、Brawer ら⁶⁾ は 1249 人の男性に前立腺生検を施行した結果、PSA \geq 4.0 ng/ml であった人の 31% に癌を認めたと報告している。約 30% の生検診断率ではあるものの、PSA 測定は完全なスクリーニング法ではない。なぜなら、PSA が正常範囲の人の 20% に臨床的前立腺癌が認められており、逆に良性前立腺病変の人にも PSA 高値を

認めているからである。したがって、PSA の正常範囲の決定が重要となる。

1) PSA 値の正常範囲

多くの臨床研究者によると、PSA の上限を 4.0 ng/ml としている報告が多い。諸家の報告を考え合わせると、健康診断において PSA 測定を施行する場合には、1年目のスクリーニングとしては進行性の前立腺癌を検出することを目標とし、2年目以降の健康診断では局在した前立腺癌を検出することを目標とするべきである。しかし、PSA 値には偽陽性が多いので、PSA 測定の特異性を上昇させる工夫が必要と考えられる。

2) PSA の特異性を上昇させる方法

a) PSA 密度 (PSA density; PSAD)

血清 PSA 濃度/前立腺容積 (直腸内超音波により測定) が 0.1—0.15 より大きい時には前立腺癌が疑わしいとの報告がある。Littrup ら⁷⁾ および Bangma ら⁸⁾ は、いずれも PSAD ≥ 0.12 を用いると前立腺癌が有意に高率に検出されると報告したが、一方で PSAD では有意な検出率の上昇につながらないとの報告もある。

b) PSA 上昇速度 (PSA velocity)

反復して PSA を測定し、PSA 値の変化率をみると、血清 PSA 値の上昇率が 1 年間に 0.75 ng/ml 以上である場合に、前立腺癌の可能性が高いとの報告がある。しかし、血清 PSA 値の日差変動により 30% ぐらいは変動する可能性があり、PSA 上昇速度はあまり有用ではないとの報告もある。

c) 年齢特異的 PSA 値

前立腺癌の有無にかかわらず、一般に加齢とともに PSA 値も上昇することが知られている。したがって、その人の年齢を考慮にいれた正常範囲を設定することにより、偽陽性を減らせられるとの報告もある。しかし、む

しろ PSA ≥ 4.0 ng/ml を cut-off 値とする方が良いとの報告が多い。

d) PSA タイプ

血清 PSA 値は、抗 PSA 抗体を用いた酵素免疫法により検出しており、この抗体は血清中の遊離型 PSA と PSA-ACT (結合型 PSA) の両者を検出できる。 α_1 -antichymotrypsin は、正常および悪性前立腺上皮に存在するが、良性前立腺肥大には存在しない。したがって、結合型 PSA の濃度が高いほど前立腺癌の可能性が高いことが示唆されている。Christensson ら⁹⁾ は、総 PSA 値が 5.0 ng/ml 以上のみでスクリーニングすると、感受性 95%、特異性 55% であり、遊離型/総 PSA 比を用いると感受性 95%、特異性 73% と有意に特異性が上昇することを報告している。また、Luderer ら¹⁰⁾ は総 PSA 値が 4—10 ng/ml の群では良性、悪性前立腺病変の頻度に差を認めなかったが、遊離型 PSA/結合型 PSA 比を用いると特異性が上昇することを報告している。一般には、遊離型 PSA/結合型 PSA 比 $< 10\%$ の時には悪性前立腺病変を示唆し、遊離型 PSA/結合型 PSA 比 $\geq 25\%$ の時には良性前立腺病変を示唆すると考えられている。現在、血清総 PSA 測定の市販キットは 28 種類 (22 社) あり、血清のほかに遊離型 PSA と結合型 PSA の精製試料を用いてのサーベイ調査が行なわれた。血清中の遊離型 PSA と結合型 PSA は異なる分子形態として存在するために、両者の免疫学的性状は同一ではない。したがって、測定に用いる抗体の種類により遊離型と結合型に対する反応性に著しい差異を生ずるものがあり、そのことが方法間の差に大きな影響を与えているものと考えられる。すなわち、キットの種類による差の要因としては、まず第一に各方法の遊離型 PSA と結合型 PSA に対

する反応性に差があること, 次に標準物質の値付けに違いがあることの 2 つが関与していることが判明している。サーベイの結果によると, 遊離型 PSA と結合型 PSA に均等に反応するキットは 7 種類で, 両者への反応性に差が認められるものは 21 種類であった⁴⁾。標準物質を共通にすることにより, 前者 7 キットでは測定値の収束が得られたが, その他の 21 種類ではそのような効果は少なく, 標準化のためには免疫反応の基本から見直す必要があることが示された。

今後の展望

健康診断における血清 PSA 値測定の目的は, 前立腺癌の早期発見, 早期治療にあり, 血清 PSA 値単独による前立腺集団健康診断の妥当性は, 厚生省がん研究助成金渡邊班において詳細に検討されており, PSA 単独健康診断が十分な精度を示すことが確認されている。しかし, 前立腺癌のスクリーニングに血清総 PSA 値のみを用いる時にはいくつかの問題点があげられる。第一に, PSA 測定キットによる正常値が多くのメーカーで異なることがあげられる。PSA は血中で遊離型と蛋白結合型の 2 つの状態が存在し, キットで用いる抗体がこの両者をほぼ同程度に認識する場合は望ましく, メーカーによりこの抗体の特異性が異なる。したがって, この問題を解決しない限り, Stanford 大学の PSA 標準品を用いても基準法の測定値には収束しない。第二に, 偽陽性の多いことがあげられる。これは, 前立腺癌以外の良性疾患 (前立腺炎, 前立腺肥大症, 残尿, 前立腺上皮内腫瘍など) においても PSA 値の上昇することがあり, また前立腺マッサージ, 針生検, 射精後などにおいても上昇する。したがって, PSA 値のみでは特異性が低くなる。そこで, 前述のように PSA 値の特異性を上げる工夫として,

PSAD, PSA 上昇速度, 年齢特異的 PSA 値の利用, 遊離型/総 PSA 比などの利用が考えられる。現在, 前立腺癌では総 PSA 値に占める PSA-ACT の比率が遊離型 PSA より高いことが示されており, 医療経済の面からは PSA-ACT のみの測定の方が良いとも考えられる。また, 当センターでの来年度以降の方針としては, 対象年齢を 50 歳以上の男性に下げることや, 今年度同様の総 PSA 値測定を施行する場合には cut-off 値を 4.0 ng/ml に上げ, 不必要な前立腺生検を減らす方向で検討している。

文 献

- 1) 飯田暢子: PSA (前立腺特異抗原). *Medicina*, 36: 671-673, 1999
- 2) Herbert L: *Prostatic Diseases*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, p. 345-390, 2000
- 3) 西松寛明, 他: 前立腺癌スクリーニングにおける PSA. *泌尿器外科*, 11: 931-937, 1998
- 4) 加野象二郎, 他: わが国における血清総 PSA 測定の現状と方法間差の要因. *泌尿器外科*, 11: 942-949, 1998
- 5) Catalona WJ, et al: Measurement of PSA in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 324: 1156-1161, 1991
- 6) Brawer MK, et al: Screening for prostatic carcinoma with PSA. *J Urol* 147: 841-845, 1992
- 7) Littrup PJ, et al: Cost-effective prostate cancer detection: Reduction of low-yield biopsies. *Cancer* 74: 3146-3158, 1994
- 8) Bangma CH, et al: The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part I: Results of a retrospective evaluation of 1726 men. *Urology* 46: 773-778, 1995
- 9) Christensson A, et al: Serum prostate-specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 150: 100-105, 1993
- 10) Luderer AA, et al: Measurement of the proportion of free to total PSA improves diagnostic performance of PSA in the diagnostic gray zone of total PSA. *Urology* 46: 187-194, 1995