

前立腺癌検診と前立腺特異抗原

Screening for prostate cancer and Prostate specific antigen

武田 彩乃*

慶應保健研究, 32(1), 107-111, 2014

要旨：我が国の前立腺癌は罹患数、死亡数ともに年々上昇しており、高齢化が進むにつれ、前立腺癌の早期発見と早期治療がますます重要となってくる。現在、前立腺癌のスクリーニングは血清中の前立腺特異抗原 (prostate specific antigen; PSA) 測定によって行われることが多く、近年、前立腺癌死亡率減少効果を指標としたPSA検査の有効性が証明された。日本泌尿器科学会からも前立腺がん検診ガイドラインが刊行され、PSAを用いた検診が推奨されている。当保健管理センターでは現在、教職員健康診断で50歳以上の男性教職員を対象にPSAを測定している。2013年度にPSAを測定した941人のうち基準値を超えた46名中16名(39%)が、健診後4ヶ月の時点で専門機関を未受診であった。なかでも5例(11%)は昨年から高値のまま経過しており、健康診断におけるPSA値測定のみならず、前立腺癌および前立腺癌検診に関する知識の周知が必要であると考えられた。

keywords：前立腺癌、前立腺特異抗原
prostate cancer, PSA

はじめに

本邦における前立腺癌は罹患率および死亡率とともに年々増加しており、将来的にはいずれにおいても男性悪性疾患の上位を占めるようになることが予測され、早期の診断と治療が重要である。近年、欧米より、前立腺特異抗原 (prostate specific antigen; PSA) 検査による前立腺癌検診の有効性を示す報告がなされ、我が国でも日本泌尿器科学会より前立腺がん検診ガイドラインが2008年に、またその増補版が2010年に刊行された^{1,2)}。当保健管理センターでは1999年度の教職員健康診断より、55歳以上の男性を対象にPSA値測定を開始し、現在は日本泌尿器科学会のガイドラインに基づい

て対象年齢を50歳以上に引き下げて実施している。本稿では前立腺癌の疫学、前立腺癌検診におけるPSA検査について概説すると共に、2013年度教職員健康診断におけるPSA値について報告する。

前立腺癌の疫学³⁾

悪性新生物は男性、女性ともに我が国の死亡原因の第一位を占めている。本邦での前立腺癌の罹患数は2006年に年間約42,000人、年齢調整罹患率は40.2(昭和60年人口モデル)で胃癌、大腸癌、肺癌に次いで第4位である。死亡数は2009年に10,036人であり、男性における悪性新生物による死亡原因の4.9%を占める。年齢

*慶應義塾大学保健管理センター
(著者連絡先) 武田 彩乃 〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉4-1-1

調整死亡率は10万人あたり7.7で、男性において第6位である。2020年には罹患数は肺癌に次いで第2位に、死亡数も2万人を超えると予想されている。

全世界での前立腺癌罹患数は2008年に年間約90万人（男性癌の13.7%）、年齢調整罹患率は28.5で第2位、年間死亡数は約26万人、年齢調整死亡率は7.5で第6位である。前立腺癌の罹患率の正確な国際比較は困難であるが、欧米など先進国に多く、アジア諸国に少ないとされる。本邦での罹患率は上昇し続けており、PSA値が正常値から異常値となる推移の国際比較検討によると、本邦と欧米の罹患率の差は縮小傾向にある。

前立腺特異抗原（PSA）

PSAは1979年にWangらにより前立腺癌組織より抽出された、237個のアミノ酸からなる分子量34kDの蛋白質であり、ヒトカリクレイン遺伝子ファミリーに属するセリンプロテアーゼ（触媒残基としてセリン残基をもつタンパク質分解酵素）である⁴⁾。前立腺上皮より産生されると精液中に分泌され、凝塊した精液を溶解し、精子運動を促進する働きをもつ。PSAは通常、前立腺管内に留まっているが、健康な男性の血清中にもごく微量逸脱する。前立腺癌は正常前立腺に比し、PSA産生量が少ないが、前立腺癌細胞では管内PSAと血管の間の細胞構造が破壊されているために、より多くのPSAが血清中に逸脱すると考えられている。前立腺癌検診におけるPSAの役割については1991年にCatalona⁵⁾らが1653人の男性に前立腺生検を施行し、PSA \geq 4.0ng/mlであった人の33%に癌が証明されたと報告、その後PSA検査を用いた前立腺癌検診について議論がなされてきたが、2009年に大規模無作為化比較対象試験が報告され^{6,7)}、その有効性が明らかとなった。

1) 前立腺癌検診におけるPSA検査

前立腺癌の一次検診において血清PSA測定、

直腸診、経直腸的超音波検査を行った本邦の研究で、それぞれの感度は、血清PSA値80.4%、直腸診49.0%、経直腸的超音波検査45.1%であり、PSAの感度が最も高いことが報告された⁸⁾。

がん検診の主な目的は癌死亡率の低下であるが、前立腺癌検診におけるPSA値の有効性に関する調査として、欧州でEuropean Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) が実施され、55-69歳の162,243人を対象とした約9年間の観察期間で、PSAによる検診群はコントロール群に比較して20%の有意な前立腺癌死亡率低下が示された⁶⁾。また検診群のコンプライアンスとコントロール群のコンタミネーション（無作為にコントロール群に振り分けられたが検診を受診した症例）の割合を補正した場合の前立腺癌死亡率減少効果は29-31%に上昇した⁷⁾。

米国ではProstate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer screening trialによって76,693人を対象にした7-10年の観察期間の結果が報告された⁹⁾。当初、PSA検診群とコントロール群の2群間には前立腺癌死亡率の差が認められなかったが、コントロール群にもエントリー前にPSA検査あるいは直腸診によって検診を受けていた症例も多く含まれていたことが問題であった。同研究の第二報では、合併症がない、もしくは軽度合併症のみの症例群と少なくとも1つの重篤な合併症を有する症例群に分けて死亡率減少効果の検証が行われた。合併症がない、もしくは軽度合併症のみの症例群において、前立腺癌死のリスクはコントロール群の0.29%に比して、検診群が0.17%と有意に低かった ($p=0.03$)¹⁰⁾。このことは、健康状態優良である人に対するPSA検診の重要性を示したと考えられる。しかし、PSA検診においても他のがん検診と同様に利益と共に不利益が存在する。PSA検査を用いた前立腺癌検診による不利益は、稀に存在するPSA値が全く上昇しない前立腺癌に関してはPSA検査を継続受診していても見逃す可能性があること、

PSA 検査結果から前立腺癌が疑われ前立腺生検を行った場合に50~80%の確率で、結果的に不必要な生検を受けることになること、検診により臨床的に意義のない癌が発見され、治療が行われる(過剰診断, 過剰治療)可能性があること、前立腺生検の合併症として発熱や出血が起こり得ることである。日本泌尿器科学会はそれらを総合的に検討したうえで前立腺癌検診を推奨しているが、実施の際には受診者自身にもその利益, 不利益を正しく認知させることが必要であるとしている^{1,2)}。

2) PSAの基準値^{1,2,4)}

ガイドラインによるPSA基準値は、全年齢で0.0~4.0ng/ml, あるいは年齢階層別基準値(50歳~64歳:0.0~3.0ng/ml, 65~69歳:0.0~3.5ng/ml, 70歳以上:0.0~4.0ng/ml)が推奨されている。また検診年齢に関しては、癌の発見を目的とした住民検診では50歳から、家族歴を有する症例や人間ドックなどの受益負担形態での検診では40歳からの受診が推奨される。

PSA測定にあたっては、前立腺癌以外でも血清PSA値が上昇することを忘れてはならない。前立腺炎では血管透過性が亢進し、PSAが血液中に移行するために血清PSA値は高値を示す。また前立腺体積が増加する前立腺肥大症でも高値となる。その他、尿閉・前立腺マッサージ・前立腺生検も血清PSA値を上昇させる。反対に、前立腺肥大症の治療薬のクロルマジノン酢酸塩, アリルエストレノール, デュタステリドや、男性型脱毛症薬であるフィナステリドはPSA値を平均で約50%低下させる。可能であれば治療開始前, あるいは約3か月の休薬後にPSA値を測定することが好ましく、休薬が困難な場合は暫定的にPSA値を2倍にして判定を行うなど考慮が必要である。

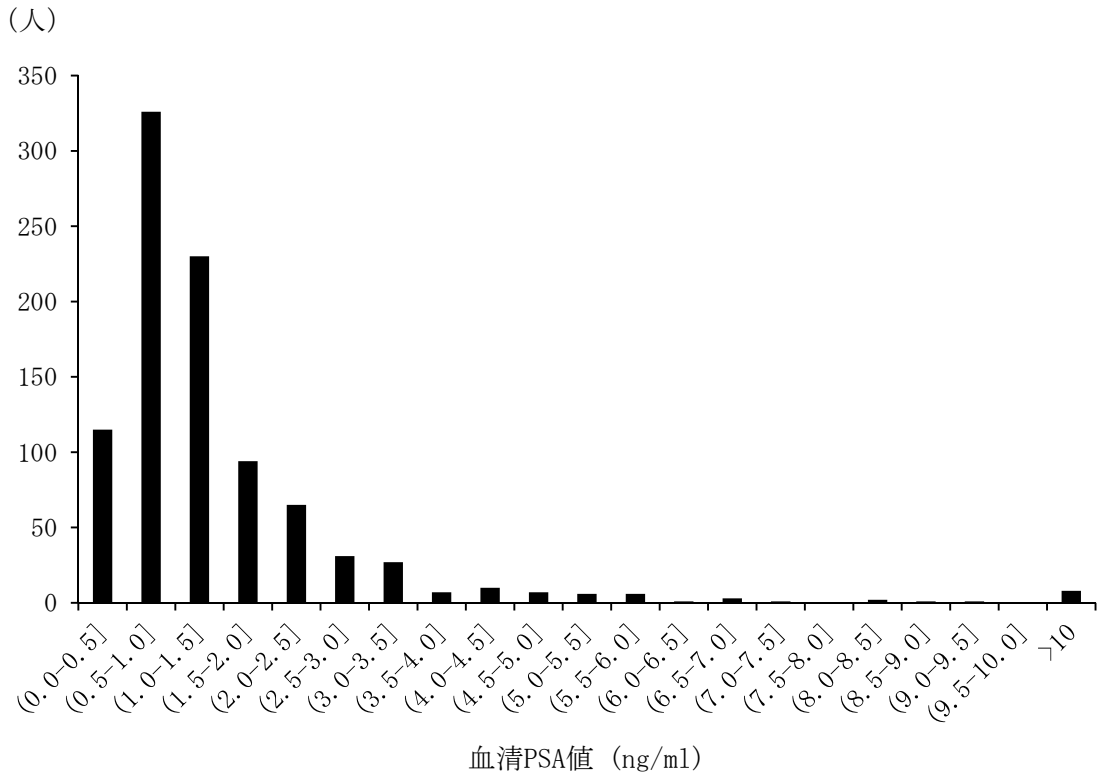
PSA検査の特異度を上昇させ、不要な前立腺生検を回避する目的で様々なPSA関連パラメーターの有用性が検討されてきた。PSA存在様式を加味したパラメーターとして free/

total PSA ratio (%fPSA) がある。PSAは抗プロテアーゼと結合している結合型PSA(主に α 1-antichymotrypsinと結合したPSA-ACT)と遊離型PSA(free PSA; fPSA)に大別されるが、%fPSAは前立腺癌患者においてfPSAの割合が低いことを利用したものである。またPSAは前立腺体積に依存して高値となる傾向があることから、PSAを前立腺体積で除したPSA density: PSADや、前立腺移行領域の体積で除したPSA density adjusted by transitional zone volume: PSATZVがある。その他、前立腺癌は前立腺肥大症などの非癌症例に比し、PSAの上昇度が急峻であると示唆されることから、PSAの経時的推移を考慮したPSA velocity: PSAV (ng/ml/year)もある。しかし、いずれのパラメーターも計測にばらつきがあったり、経時的な測定が必要であったりと、前立腺癌検診のマーカーとしての有用性は確立されていない。

本大学保健管理センター教職員健診におけるPSA測定

2013年度教職員健康診断におけるPSA測定結果について検討した結果を報告する。現在本学に在籍する50歳以上65歳以下の男性教職員において、2013年度の受診者は941名であった。血清中PSA値は、前立腺癌スクリーニングとして0.0~4.0ng/mlを基準値とし、4.0ng/mlより高い数値を示した対象者には医師面談を案内、泌尿器科専門医への紹介を行い、その後の経過を返信などで確認した。

941名の血清PSA値分布を図1に示す。PSA \leq 4.0ng/mlの正常群は895名(95.1%), PSA $>$ 4.0ng/mlの高値群が46名(4.9%)であった。最も頻度の高かったのはPSA0.5~1.0ng/mlで、1.0 $<$ PSA \leq 4.0ng/mlでは漸次減少した。2014年1月現在、高値群46名中30名が泌尿器科専門医を受診済みであり、うち7名は再検査でPSAが基準値範囲内(0.26~3.70ng/ml)であったため、毎年の健康診断での経過観察でよ



PSA ≤ 4.0ng/ml で正常と判定されたのが 895 人 (95.1%), PSA > 4.0ng/ml で医師面談を必要としたのが 46 人 (4.9%) であった。PSA 値の (0.0-0.5] は 0 < PSA 値 ≤ 0.5 を示す。

図1 2013年度に施行した50歳以上男性教職員に健康診断における血清PSA値のヒストグラム

いと判断された。他23名は現在も引き続き専門医への通院を継続しており、既に過去に前立腺針生検を施行し、悪性所見は認められなかったものが7名、今後前立腺針生検を予定されているものが3名であった。また23名のうち5名が前立腺肥大症にて治療中であった。医療機関未受診の16名に関しては、昨年の検査でも PSA > 4.0ng/ml であったものが5名、今回初めて指摘されたものが11名であった。

検診暴露率は10%程度と低く、発見される前立腺癌のうち、既に骨転移を伴っているものが20～30%と非常に高率に認められるのが現状である。2013年度の当センターの健康診断ではPSA高値群 (> 4.0ng/ml) の39%が未だ専門医療機関を未受診であり、今後、前立腺癌および前立腺癌検診におけるPSA検査の有効性の周知に努めていく必要があると考えられる。

今後の展望

米国では50歳以上の男性の75%は少なくとも1回はPSA検診を受診しており、PSA検診による前立腺癌スクリーニング普及後の前立腺癌死亡率は低下傾向にある。我が国における検診暴露状況をみると、住民検診や人間ドックなどで受診機会は徐々に増加しているが、推定の

文献

- 1) 日本泌尿器科学会. In: 前立腺がん検診ガイドライン2008年版. 金原出版株式会社; 東京: 2008.
- 2) 日本泌尿器科学会. In: 前立腺がん検診ガイドライン2010年増補版. 金原出版株式会社; 東京: 2009.
- 3) 日本泌尿器科学会. In: 前立腺癌診療ガイドライン2012年版. 金原出版; 東京: 2012: p.10-12.
- 4) 山中弥太郎, 高橋悟. 前立腺癌診断におけるPSAの意義. 日本臨床 2011; 69: 233-237.
- 5) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff RL, et al. Measurement of PSA in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991; 324: 1156-1161.
- 6) Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Eng J Med 2009; 360: 1320-1328.
- 7) Roobol MJ, Kerkhof M, Schroder FH, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Eur Urol 2009; 56: 584-591.
- 8) Imai K, Ichinose Y, Kubota Y, et al. Diagnostic significance of prostate specific antigen and the development of a mass screening for prostate cancer. J Urol 1995; 154: 1085-1089.
- 9) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Eng J Med 2009; 360: 1310-1319.
- 10) Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. J Clin Oncol 2011; 29: 355-361.