【特 集】前立腺癌の診断と治療—最近の注目事項を中心に—

4. PSA採血の功罪

日本医科大学泌尿器科¹⁾, 西安交通大学泌尿器科²⁾

吉 田 和 弘¹⁾ 西 村 泰 司¹⁾ 近 藤 幸 尋¹⁾
木 村 剛¹⁾ 陳 海 文²⁾

Merits and Demerits of PSA Examination

Kazuhiro YOSHIDA¹⁾, Taiji NISHIMURA¹⁾, Yukihiro KONDO¹⁾
Go KIMURA¹⁾ and Haiwen CHEN²⁾

¹⁾Department of Urology, Nippon Medical School

²⁾Department of Urology, Xi'an Jiaotong University

索引用語: 前立腺特異抗原 (PSA), 前立腺癌 (prostate cancer), 前立腺肥大症 (BPH)

はじめに

我が国は世界最長寿国となり、老人医療の問題は今後ますます社会的に深刻である。昔からお年寄りにとって夜間頻尿は当たり前のようになってきたが、老人男性の蓄尿・排尿障害は単に加齢に基づく膀胱の生理的機能低下の結果のみではなく、前立腺の肥大と癌、さらに脳脊髄の神経生理学的障害に基づく蓄排尿異常を含めきわめて複雑多彩である。本稿では、一般臨床医および若手泌尿器科医のためにPSA検査の意義と前立腺疾患との関連について私見を述べる。

前立腺の疾患に関する泌尿器科医の常識

- ・前立腺肥大症では蓄尿、排尿に関する臨床症状の程度と肥大の程度は相関しない。
- ・直腸診では前立腺全体を触知できない。
- ・とくに大きな肥大前立腺に癌の発生は少ない。
- ・血清前立腺特異抗原値 (PSA) は癌特異抗原ではない。

- ・PSA値が異常高値を示すほど前立腺癌の存在の可能性が高く、また癌が診断された症例では臨床病期も進行癌であることが多い。
- ・前立腺癌に癌特有の症状はない。
- ・前立腺癌は進展が遅い癌であり、好発年齢は比較的高齢である。

前立腺肥大症の病態

ほとんどの男性は40歳代になると前立腺内腺の腺性あるいは線維筋性増殖 (病理学的肥大) が起こりはじめ、個人差はあるが80歳頃まで進行する。肥大様式は前立腺全体の容積を占拠するものや、ラグビーボール状に膀胱腔へ挙上する中葉肥大型などさまざまである。そのため、前立腺部尿道あるいは内尿道口への圧迫の程度に差が生じる。また、前立腺平滑筋に存在する交感神経のアドレナリン作用により前立腺部尿道の機能的閉塞が起こる。こうした肥大構築と神経生理作用には個人差があるため、前立腺容積と蓄尿・排尿症状との間に相関性はない。**Fig. 1** はさまざまな肥大様式を

Fig.1 Various Forms of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH).

模式化したものである。直腸診によって様々な肥大様式を具体的に知ることは難しい。前立腺は肥大するとその程度に応じて血清PSA値の上昇傾向がみられる。すなわち、肥大前立腺では排尿異常の有無に係わらず、PSA値が高値を示すことが多い。また、画像診断において前立腺の肥大が認められなくても、遷延性排尿ないし再延性排尿困難の著しい症例ではPSA値に異常を示すことが少なくない。

前立腺癌の舞台裏

前立腺癌はアメリカ合衆国における男性悪性腫瘍の第1位を占め、最も深刻な問題として疫学を含む診断・治療ならびに基礎的・臨床的研究に国家財政が注がれている。一方、アジア民族にとって前立腺癌の罹患は世界の中ではきわめて低率であるが、本邦は例外的にメキシコに次ぐ世界第2位の罹患率をもって患者数の増加が報告されている。また、前立腺癌の発生頻度は加齢に伴い増加する。日本人に前立腺癌が急増しているのは世界最長寿を享有する宿命なのだろうか。その根拠の1つとして、生前には分からず剖検により確認される潜伏癌（ラレント癌）の頻度は80歳台で80%といわれ、欧米の報告と違わない。前立腺癌のほとんどはいわゆる外腺領域に発生し、肥大領域の

内腺に発生する癌は概ね15%程度といわれている。したがって、外腺発生のみわめて小さな領域の癌は尿道に影響を及ぼさないことから、癌特有の蓄尿・排尿症状は出現しにくい。Stameyら¹⁾は、画像診断法が乏しく前立腺癌の腫瘍マーカーが前立腺性酸性フォスファターゼ（PAP）からPSAへの移行期であった1980年台前半では、その91%が直腸指診で発見され、患者の平均年齢は64歳、癌の体積は5.3cm³、平均血清PSA値は25ng/mlであったとしている。さらに、精度の高い超音波検査器の開発とともに超音波ガイド下経直腸的針生検の普及により、最近の5年間では直腸指診で診断された癌例は17%にすぎず、平均年齢は59歳、癌体積は2.44cm³、平均血清PSA値は8.0ng/mlに過ぎなかったとしている。すなわち、PSAスクリーニングが臨床的に重要な前立腺癌を早期に、かつ効率的に発見するのに役立っていることを立証するものがある。しかし、PSA検査が普及しても肥大症を中心とする癌以外の疾患が大多数を占めていることを肝に銘じ、前立腺疾患の診察には直腸診を欠かすべきではない。

前立腺腫瘍マーカーPSAの取り扱い

PSAは正常前立腺上皮で生成され、前立腺液として導管から体外へ排出（外分泌）される。PSA値が基準値範囲内（4.0ng/ml以下）では安心で、基準値を超えると（4.1ng/ml）心配なのだろうか。前立腺の腺性増殖ではPSAの産生を促し、正常導管からの排泄を妨げる巨大前立腺肥大や炎症、梗塞などでは血清PSA値の異常を表わすことになる。前立腺癌では異常増殖した細胞がPSAを産生するだけでなく、外分泌できない偽腺管のために生成、分泌されたPSAは間質から吸収されて血中に移行した結果、血清値異常として示される。PSAは癌診断のためのスクリーニング検査としてだけでなく、根治的手術後や内分泌療法の効果判定にとくに有用である。臨床的に意義ある前立腺癌では、血清PSA値が癌の進行とともに経時的に上昇する。PSAに関する前立腺癌の研究報告において、癌と肥大症の鑑別のためPSA velocity（PSAV）のカットオフ値を0.75ng/ml/yearに設定することが有用であると報告²⁾されている。ま

Fig. 2 Changes of PSA Values of Pre and Post Needle Biopsy in Patients with Confirmed as Chronic Prostatitis

た、前立腺癌と診断されるまでの1年間にPSA値が 2.0ng/ml 以上高くなった場合は、前立腺全摘術を受けても、癌による死亡リスクが高いとの報告³⁾がある。Stameyら¹⁾は、前立腺癌患者ではPSA値が高いほど腫瘍が大きく、死亡リスクの最も高い患者が見つかることにPSA検査のメリットが認められ、PSAスクリーニングの普及はアメリカにおける前立腺癌死亡率の低下と関連していると指摘している。最近では、一般臨床医からPSA異常の指摘をうけて泌尿器科を紹介される症例が急増しており、組織学的に前立腺癌と診断される症例の増加は予想以上である。本邦では医療費高騰の対処から、保険診療としてPSA精密検査の検査結果が 4.0ng/ml 以上であって前立腺癌の確定診断がつかない場合においては、3月に1回に限り、3回を上限として算定できるように規定された(平16.2.27保医発0227001)。このように、前立腺癌の診断における血清PSAの有用性は認められているが、 10.0ng/ml 以下のいわゆるグレイゾーンにおいては未だ前立腺癌と前立腺肥大症を鑑別することは困難である。臨床的に重要な癌の見逃しを少なくし、さらに不必要な生検を回避することを模索し、1) 年齢階層別PSA正常値の設

定、2) % free PSA、3) PSA density、4) PSA velocity、5) 前立腺体積別PSAなどの検討がなされてきたが確たる結論は得られていない。この中で、総PSAに対するフリーPSA(% free PSA)のカットオフ値が20%以下であれば癌の存在確率が高いとする説⁴⁾が最も強調されている。しかし、初回生検にて陰性であった症例の検討から% free PSAは再生検の適応決定要因として不適とする意見⁶⁾もみられる。われわれの経験においても、% free PSAがきわめて低値であった症例の組織生検で癌陰性であった症例も少なくない。Fig. 2は当教室で行われた前立腺針生検の結果、病理診断として前立腺炎の存在が示された30症例の生検前および3、6、9カ月後のPSA値の推移を示した。3例にPSA値の上昇がみられたが、大多数は低下を示していた。前立腺癌の生検適応の年齢層では肥大内腺に前立腺結石の合併する症例が少なくない。結石の存在が不顕性炎症と関係し、PSAの異常を示すことも考えられ、慎重な経過観察で良いことを示唆する実例である。すなわち、総PSAが高いことだけで組織生検の適応と過信する傾向は避けなければならない。初回PSAとフォローアップPSAでは、癌が検出された

4. PSA採血の功罪

人のほうが有意にPSAの高値を示したという当たり前と思える報告⁷⁾もある。PSA検査を長期にわたって追跡し、値に上昇が見られた場合に対策をとるという用途に使うのであれば、1回の検査結果をもとに判断を下す方法よりはPSA検査の有用性を強調できるという妥当な意見を否定はしない。

前立腺生検の課題

前立腺に対する直腸指診には診療医により明らかな個人差がある。また、直腸診により早期前立腺癌を診断することは難しい。そのため、癌検診のPSA測定を優先する診療傾向を抑制する策はない。前立腺に対する組織生検は前立腺癌の確定診断のために必須な検査である。そして、PSA値の異常に基づく前立腺針生検は早期前立腺癌の発見率を向上させたことは事実である。病理学的に前立腺の高分化型癌の診断はきわめて難しいといわれ、微細な生検組織標本からの確定診断には前立腺組織像に習熟した知識を必要とされる。実質臓器内に発生する悪性腫瘍の診断において、前立腺の臓器全体に対する組織生検をする手法は癌診断法として独特の手法である。さらに、生検による癌検出率は生検時の生検本数により影響を受ける。すなわち、同一の生検本数では前立腺容積が大きいほど癌検出率が低くなることは当然である。経直腸的前立腺生検が普及した当初は6カ所生検が常套手段であったが、癌症例数の増加に伴い、癌正診率を高める目的で8カ所ないしそれ以上の多数カ所生検を行う施設も増加している。また、根治可能な病期で癌を発見するためには低いPSA値を生検適応のカットオフ値とする必要があるとの見解がある。こうした風潮は、ほとんどの泌尿器科医がPSAの異常イコール癌疑いとして針組織生検を患者に勧めているのが現状であろう。

直腸診で異常結節を触知せず、また超音波検査や核磁気共鳴装置(MRI)などの画像検査で異常が指摘されない症例の中で、PSAの異常のために行った針生検で発見された腫瘍を病理病期のT1c腫瘍として区別している。PSAスクリーニングの普及が組織生検により小さな臓器内在腫瘍の早

期発見に役立つことは周知の事実であるが、PSA時代といわれる今日の前立腺疾患の診療がPSA採血に翻弄されてはいないだろうか。Smithらは⁷⁾ PSA採血の異常のみを根拠に生検して得られた977例のT1c癌を分析し、61.5%の患者は臨床的に意義のある患者であったとし、PSAスクリーニングの有用性を強調している。すなわち、早期癌で診断される症例数が増えたことで予後は直腸診のみの時代に比べ顕著な改善がなされたとする意見⁸⁾に対し、PSA値が4.0ng/ml以下のT1c癌で根治的前立腺全摘術を施行した症例の病理組織学的検討では、全摘標本のグリーソンスコアが2-6までの、臨床的にinsignificantと考えても良い症例が84%も含まれていることからの確な治療法の選択が問題となるとの反対意見⁹⁾もみられる。また、腫瘍サイズが小さく、積極的な治療を必要としない患者にも手術を行うケースが増えるのにつれて、インポテンスや尿失禁などの後遺症が残る事例が増えるという指摘¹⁰⁾もある。このように、T1c腫瘍はきわめて早期癌であるがごとき印象を受けるが、摘出臓器の検索から微小な病巣が存在する場合とリンパ節転移が存在する場合すら含まれ、臨床病期T1に相応しくない事例が含まれる可能性があることも現実である。癌患者の治療選択は個々の患者の権利であるとともに、医師は個々の症例に対する治療法を適切にアドバイス(診断後の治療の個別化)する義務があり、PSA検診の成果を強調する問題ではない。

おわりに

最近ではPSA値の異常として大学病院に紹介されるケースが増え、その要請に応えるため組織生検が先行していく傾向は否めない。PSA異常イコール癌の存在を示唆するような説明は、前立腺癌で死ぬという患者の恐怖心を過剰に大きくするのではなからうか。長生きすれば、ほとんど全員がかかる癌なのだと安心させるとともに、前立腺癌の特徴である成長の遅い癌でも早期発見されると過剰な積極的治療が行われうることや、高齢者ほど前立腺癌により死亡する確率は低いことなどを分かり易くインフォームド・コンセントすることが重要である。PSA検査が普及するにつれて組

組織検査が先行するあまり、一般診療の中で前立腺の生理や肥大症などの構造異常について十分に説明がなされず、その風潮が若い医師にとっては直腸診や超音波検査の経験をないがしろにする傾向も否定できない。Rietbergenら¹¹⁾は、通常診療において直腸診は前立腺癌のスクリーニング法として用いるべきではないが、日常の男性に対する診療行為としては用いるべきであると結んでいる。こうしたPSA検査の問題点から、(1) PSA検査は機能面から見ると前立腺癌の発見率は高くなるが、あまりにも初期かつ臨床的に意義のない段階で発見されるのは望ましいことではない。(2) 限局性前立腺癌には微小サイズの例があり、血清PSA値が低値で安定していれば過剰治療を受けるリスクが高い。(3) 微小癌であれば、臨床的意義と治療上の問題、治療選択については経過観察と積極的治療のそれぞれの利点について分かり易く患者に説明する義務があることを忘れてはならない。

参考文献

- 1) Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med* 317: 909-916, 1987
- 2) Carter HB, Pearson DJ, Metler J, et al: Longitudinal evaluation of prostatic-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 267: 2215-2220, 1992
- 3) D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al: Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Eng J Med* 351: 125-135, 2004
- 4) Chan DW, Sokoll LJ, Partin AW, et al: The use of % free PSA (% PSA) to predict prostate cancer probabilities: An eleven center prospective study using an automated immunoassay system in a population with non-suspicious DRE. *J Urol* 161 (suppl): 95, 1999
- 5) Keetch DW, Cataraona WJ, Smith DS: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated prostate specific antigen values. *J Urol* 151: 1571-1574, 1994
- 6) Hayek OR, Noble CB, de la Tailk, et al: The necessity of a second prostate biopsy cannot be predicted by PSA or PSA derivatives (density or free: total ratio) in men with prior negative prostatic biopsies. *Curr Opin Urol* 9: 371-375, 1999
- 7) Smith RP, Malkowicz SB, Whittington R, et al: Identification of clinically significant prostate cancer by prostatic-specific antigen screening. *Arch Intern Med* 164: 1227-1230, 2004
- 8) Cooperberg MR, Lubeck DP, Metha SS, et al: Time trends for prostate cancer: implications for outcome. *J Urol* 170: S21-5, 2003
- 9) Freedland SJ, Mangold LA, Epstein JI, et al: Biopsy indication-a predictor of pathologic stage among men with preoperative serum PSA levels of 4.0ng/ml or less and T1c disease. *Urology* 63: 887-891, 2004
- 10) Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, et al: The prostate specific antigen era in the united states is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 172: 1297-1301, 2004
- 11) Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE, et al: The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. *J Urol* 161: 1192-1198, 1999