前立腺癌の早期診断における検診の意義

杏林大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 東原英二教授)

加藤 司顯	多武保光宏	吉松 正	太田 雅也
金城 真実	野田 治久	渡辺 和吉	宮田 晃臣
村田 明弘	三浦 一郎	米田 龍生	吉井 将人
桶川 隆嗣	小島 美保	佐山 孝	奴田原紀久雄
東原 英二			

THE SIGNIFICANCE OF EARLY DETECTION FOR
PROSTATE CANCER IN MASS SCREENING

Moriaki Kato, Mitsuhiro Tammo, Tadashi Yoshimatsu, Msaya Ohta, Manami Kinjyo,
Haruhisa Noda, Kazuyosi Watanabe, Akiomi Miyata, Akihiro Murata, Ichiro Miura,
Tatsuo Yoneda, Masahito Yoshii, Takatsugu Okegawa, Miho Kojima, Takasi Sayama,
Kikuo Nutahara and Eiji Higashihara

Department of Urology, Kyorin University School of medicine.

(Chief: Prof. Eiji Higashihara)

(Purpose) In Mitaka city, mass screening for prostate cancer was conducted for 3 years from 1995 to 1997. Clinical stages were compared between patients found by screening and those diagnosed at our clinic during the same time. The significance of serum-free prostate specific antigen (PSA) in mass screening for prostate cancer was examined.

(Material and Methods) A prospective clinical trial was conducted on men aged 50 years or older. The primary examination consisted of taking the international prostate symptom score, quality of life score, PSA (Tandem-R) and digital rectal examination (DRE). If PSA was greater than 4.0 ng./ml and/or if DRE suggested cancer, transrectal ultrasound-guided sextant prostate biopsies were indicated.

(Results) Of the men screened, 23.2% (320/1375) had serum PSA greater than 4.0 ng./ml. and/or suspicious findings on DRE. Biopsy was performed in 199 of 320 (62.1%). Cancer was detected in 21 (1.5%, 21/1375). Prostate cancer was found in one case among 154 males (0.65%, 1/154) who were screened twice or more.

The cancer stage found by screening was significantly earlier than that diagnosed at the outpatient clinic (Wilcoxon's rank-sum test: $p=0.0047$).

Receiver operating characteristics analysis showed that the optimal free PSA-to-PSA ratio was 12%. Positive predictive value increased from 18% to 50% when free PSA-to-PSA ratio was combined with PSA.

(Conclusion) 1. Cancer detection rate was 1.5% in the mass screening in Mitaka City. 2. Cancer stage found by screening was significantly earlier than that diagnosed at the outpatient clinic. 3. Free PSA determination might eliminate unnecessary biopsies in men with PSA above 4.0ng./ml with minimal loss of cancer detection.

Key words: Prostate cancer, Mass screening, PSA

要旨：(目的) 1995 年より 3 年間、三鷹市で前立腺癌検診を施行し、検診の結果を外来受診で前立腺癌と診断された症例と比較した。また前立腺癌検診における free-PSA の前立腺癌スクリーニング上の有用性についても検討した。

(対象および方法) 50 歳以上の男性を対象とし、一次検診として、International prostate symptom score・Quality of life score の記入、Tandem-R による Prostate specific antigen (PSA) の測定、および直腸指診を行った。PSA が 4.1ng/ml 以上もしくは直腸指診で異常を認めた場合を二次検診該当者とした。二次検診として free PSA (Tandem-R) の測定、経直腸超音波ガイド下に 6 カ所前立腺針生検を施行した。

(結果) 1,375 名の受診者の内 320 名 (320/1,375; 23.2%) が二次検診の対象となった。その内 199 名 (199/320; 62.1%) に前立腺生検を施行し 21 名に前立腺癌を認めた (21/1,375; 1.5%)。同時期に外来受診で前立腺癌と診断された症例 (n=141) との臨床病期の比較では、有意差をもって検診受診者が早期に診断されていた ($p=0.0047$)。ROC 曲線から求めた free-PSA ratio の境界値 12% を PSA 4.1ng/ml 以上と併用すると Positive predictive value は 18% から 50% に上昇した。

(結語) 前立腺癌患者は検診によって外来患者よりも早期の病期で診断され、また、PSA と free-PSA とを併用することで、検診効率を上げられることが示唆された。

キーワード：前立腺癌、検診、PSA

緒 言

前立腺疾患における検診は、本邦では 1975 年に京都府立医大が開始し、1981 年には群馬県前立腺検診グループ (群馬大) が加わるなど、1997 年の段階で前立腺集団検診を行っている施設は 43 施設に及んでいる¹⁾²⁾。

東京都三鷹市は人口 161,442 人、このうち 50 歳以上男性は 53,980 人の都市である。1994 年までは前立腺癌検診が行われていなかった三鷹市において、1995 年より 1997 年の 3 年間に前立腺癌検診 (1997 年は前立腺肥大症も含めた前立腺検診を施行した。)を施行したのでその結果を報告する。

前立腺癌検診の結果は、同時期に外来で前立腺癌と診断された症例、および PSA 導入以前に前立腺癌と診断された当院の過去の症例 (1976~1986 年) と比較検討し、また前立腺癌検診における free-PSA の前立腺癌マーカーとしての有用性についても検討したので報告する。

対象および方法

東京都三鷹市の 50 歳以上の男性を対象とし、市内のコミュニティーセンター (図書館などを併設した地域の集会所) でのポスター掲示、および三鷹市報に告示し希望者を募った。希望者全て一次検診対象者とし、市内 8 カ所のコミュニティーセンターを検診会場として検診を行った。内容は以下に示す。

① International prostate symptom score (IPSS) ・ Quality of life (QOL) スコアの記入。

② Tandem-R による Prostate specific antigen (前立腺特異抗原, PSA) の測定。

③ 直腸指診 (1997 年度検診では希望者のみに施行した。)

PSA : 4.1ng/dl 以上もしくは直腸指診で異常を認めた場合を二次検診該当者とし郵送にて結果を通知した。二次検診として杏林大学医学部付属病院を受診したもののには、① free PSA (Tandem-R) の測定、② B & K 社製経直腸超音波ガイド下に 6 カ所前立腺針生検を施行した。

杏林大学を二次検診で受診しなかったものには、手紙あるいは電話で追跡調査を行った。

結 果

1. 検診受診者

三鷹市前立腺癌検診結果を表 1 に示す。1,375 名の受診者の内 320 名が二次検診の対象となった。その内 199 名に前立腺生検が施行され、21 名に前立腺癌を認めた (21/1,375; 1.5%)。このうち重複受診者は 154 名であり、二次検診該当者が 37 名、1 名に前立腺癌を認めた (1/154; 0.65%)。一次検診受診者の平均年齢は 66.6 ± 7.4 歳であった。

2. 年齢階級別結果

年齢別受診者数と癌の割合を表 2 に示す。受診者数は 65~69 歳が最も多く、癌患者の平均年齢は 74.7 ± 9.5 歳であった。高齢になるほど癌発見率は高くなり、85 歳を越える受診者は 10 名いたが、その 20% に前立腺癌が見出された。

表 1 三鷹市前立腺癌検診結果

	一次検診 受診者	一次検診結果			二次検診 該当者数	二次検診 受診者数	二次検診結果		癌発見率(%)	
		PSA > 4.0	直腸指診陽性	両者陽性群			癌	正常	対一次検診 受診者数	対二次検診 受診者数
1995 年受診者	701	79	135	27	187	116	13	103	1.8	11.2
1996 年受診者	406	30	54	11	73	49	5	44	1.2	10.2
1997 年受診者	268	27	42	9	60	34	3	31	1.1	8.8
総数	1,375	136	231	47	320	199	21	178	1.5	10.6
重複受診者	154	18	27	7	37	18	1	17	0.6	5.5

表 2 年齢階級別受診者数と癌の割合

年齢	一次検診受診者数				二次検診該当者数				二次検診受診者数				前立腺癌確定者数				癌発見率 (対一次検診 受診者数)
	1995 年	1996 年	1997 年	計	1995 年	1996 年	1997 年	計	1995 年	1996 年	1997 年	計	1995 年	1996 年	1997 年	計	
50—54	68	38	16	122	3	3	4	10	1	2	3	6	0	1	1	2	1.6
55—59	100	41	23	164	18	2	4	24	10	1	3	14	0	0	1	1	0.6
60—64	150	99	58	307	32	17	8	57	16	13	2	31	0	2	0	2	0.7
65—69	180	105	82	367	53	24	22	99	37	15	13	65	3	1	0	4	1.1
70—74	111	80	58	249	38	15	18	71	23	12	11	46	2	1	0	3	1.2
75—79	60	29	20	109	28	8	2	38	19	4	2	25	3	0	1	4	3.7
80—84	25	12	10	47	12	4	1	17	8	1	0	9	3	0	0	3	6.4
85—	7	2	1	10	3	0	1	4	2	1	0	3	2	0	0	2	20
総数	701	406	268	1,375	187	73	60	320	116	49	34	199	13	5	3	21	1.5

表 3 PSA 分布と癌の割合

PSA 分布	総数(%)	癌患者数	癌の割合 % (癌 / 総数)
4.0ng/ml 以下	1,239(90.1)	2	0.2
4.1—9.9ng/ml	105(7.6)	7	6.7
10.0ng/ml 以上	31(2.3)	12	38.7

3. PSA の分布と癌の割合

表 3 には PSA の分布と癌の割合を示す。PSA が 4.0 ng/ml 以下の症例が大部分であったが、2 名(0.2%)の癌患者を認めた。また PSA 10.0ng/ml 以上では約 40 %に癌が見出された。

4. 自覚症状

表 4 に癌患者・非癌患者の IPSS・QOL スコアの比較を示す。IPSS は癌患者と非癌患者との間に有意差を認めなかった。QOL スコアでは、癌患者と一次検診受診者の非癌患者との間において有意差を認めたが、癌患者の平均年齢は 74.7 歳であり、1 次検診受診者の平均年齢は 66.6 歳と有意に低いことに起因していると考ええる。2 次検診受診者の非癌患者と癌患者の間

においては、IPSS・QOL スコアの有意差は認めなかった。この結果より、前立腺肥大症も含めた前立腺検診では有用であろう IPSS・QOL スコアの記入は、癌発見を目的とした検診では有効な手段ではないと考えられた。

5. 臨床病期

臨床病期は stage B が 13 名、stage C が 5 名、stage D が 3 名であり、1997 年度検診では stage C、D 症例は認めなかった。

この検診結果を外来受診で前立腺癌を認めた症例と比較した。対象は 1995 年 4 月から 1998 年 1 月までに当院泌尿器科外来を受診した 50 歳以上の男性で、検診と同様の基準である PSA 4.1ng/ml 以上又は直腸指診で異常を認め前立腺生検を施行した 634 名のうち、前立腺癌を認めた 141 名(22.2%)である。

検診に参加する方が、病院の外来受診より容易であり、また症状が強くなっていることが推測され、この二群間には当然自覚症状の差があると考ええる。しかし 1995 年から 1996 年の外来では IPSS を調べていなかったため、自覚症状の比較はできなかった。

表 4 癌患者・非癌患者の IPSS・QOL スコアーの比較

	年齢(歳)	IPSS	QOL スコアー
癌患者 (n=21)	74.7±9.5	10.8±7.5	3.7±1.4
一次検診 受診非癌患者 (n=1,354)	66.6±7.4	8.3±6.7	2.8±1.4
二次検診 受診非癌患者 (n=178)	68.9±7.0	9.3±7.1	3.7±1.3

★：N.S. #：p=0.003 *：p<0.001

表 5 外来・検診受診の癌患者の比較

	外来受診者 (n=141)	検診受診者 (n=21)
年齢		
50—59	6(4%)	3(14%)
60—69	39(7%)	6(29%)
70—79	49(35%)	7(43%)
80—	47(33%)	5(24%)
	平均 75.2±9.2	平均 74.7±9.5
PSA		
0—4.0	6(4%)	2(10%)
4.1—9.9	27(19%)	7(33%)
10—	108(77%)	12(57%)
	平均 38.4±49.2	平均 29.3±30.0
臨床病期		
B	47(33%)	13(62%)
C	32(23%)	5(24%)
D	62(44%)	3(14%)

表 5 に外来および検診受診者で癌と診断された症例の年齢・PSA 分布・臨床病期の比較を示す。当院一般外来で癌と診断された症例の平均年齢と前立腺癌検診で癌と診断された症例の平均年齢との両群間に統計学的有意差は認めず、また年齢分布にも有意差は認めなかった。

PSA の比較でも、外来受診者と検診受診者の平均値・分布ともに統計学的有意差は認めなかった。

臨床病期の比較では検診の方が、Wilcoxon's rank-sum test で有意(p=0.0047)に早期に診断されていた。

PSA の分布が同様でも、検診の方が早期に発見されていた理由としては、検診でみつかった癌患者の症例数が少なかったためと考える。

考 察

三鷹市前立腺癌検診の 3 年間での癌発見率は 1.5%

であった。表 6 に癌発見率と PSA の分布比較について、1997 年の日本の全国集計²⁾、米国・Labrie⁵⁾、Catalona⁶⁾の報告との比較を示す。

癌発見率は全国集計よりも三鷹市の方が高かった(p=0.0065)。二次検診受診率は全国集計は 71.3%、三鷹市検診は 62.1% でむしろ全国平均の方が高かった。年次毎検診を行っている地域では発見率が下がること、三鷹市の二次検診のほとんどは超音波ガイド下に 6 カ所生検を施行していること、使用した PSA のキットの差、検診システムの差などが原因で、全国集計との差になったと考える。

しかし三鷹市の癌発見率は、米国と比較すると有意に低い結果であった。人種の差、食事など環境差の影響により前立腺癌罹患率は米国の方が高いことが知られているが、前立腺癌に対する一般市民と医療従事者の認識が低いことも本邦での癌発見率が低い原因になっているのかもしれない。

PSA は、4.0ng/ml 以下と 4.1～9.9ng/ml の分布において Catalona の報告⁶⁾と比し有意差を認めたが、Labrie の報告⁵⁾と比した場合、差は認めなかった。同じ測定法を用いた PSA の分布については三鷹市と米国との間に大きな差を認めなかったが、癌発見に差がある原因は不明である。

検診結果を PSA 導入以前に前立腺癌と診断された当院の過去の症例⁹⁾(1976～1986 年)と比較検討を行った。

図 1 に検診・および当院に於ける年代別の前立腺癌患者の臨床病期の比較を示す。PSA 導入前の 1976～1986 年の当院における前立腺癌のまとめ⁹⁾、PSA 導入後の 1995～1998 年の外来受診で癌を認めた症例と検診とを比較した。病期 A は検診との比較上はずし、各々 100% になるように比較した。

1976～1986 年・1995～1998 年・検診における各々の臨床病期別頻度は、Stage B 11%・31%・62%、Stage C 12%・29%・24%、Stage D 77%・40%・14

表6 癌発見率とPSAの分布比較

	癌発見率	PSAの値		
	癌患者 / 総数 (%)	4.0 ng/ml 以下	4.1—9.9 ng/ml	10 ng/ml 以上
1) 自験例	21/1,375 (1.5%)	1,239 (90.1%)	105 (7.6%)	31 (2.3%)
2) 全国集計 (日本) ²⁾	161/20,232 (0.8%)	/	/	/
3) Catalona et al. ⁶⁾	264/6,630 (3.9%)	5,647 (85.2%)	809 (12.2%)	174 (2.6%)
4) Labrie et al. ⁵⁾	57/1,002 (5.7%)	878 (87.6%)	89 (8.9%)	35 (3.5%)

図1 検診とPSA導入前後で診断された前立腺癌患者の臨床病期比較

1976—1986 V. S. 1995—1998; $p < 0.0001$ 1995—1998 V. S. 検診; $p < 0.0001$ 1976—1986 V. S. 検診; $p < 0.0001$

%であった。過去よりも現在の外来受診者が、またそのどちらよりも検診の方が、Wilcoxon's rank-sum testで有意差をもって早期に診断されていた。

PSAを主体にした検診で、このように前立腺癌はより早期に診断されるようになってきているが、PSAの欠点ではその疑陽性の高さにある。free-PSA ratioが前立腺癌のスクリーニングに有用であることは近年報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。しかしながら、free-PSA ratioの境界値をどこにとるかは問題の残るところである。今回我々はPSA 4.1ng/ml以上でのfree-PSA ratioのROC曲線でArea Under the Curveを比較したところ、12%での面積が最大であったため、12%および、Oesterling¹⁵⁾やCatalona¹⁶⁾は感受性を90%に保つためには23~31%を境界値として提唱しているため、23

%と31%にてもPositive predictive value (PPV)を求めた(表7)。

PSA 4.1ng/ml以上のみで生検の適応を決めた場合、108人に生検を施行し19人に癌を認めたため、18%のPPVとなる。このことは89人の健常者にも生検を施行するということになる。

また、PSA 4.0ng/ml以下では、2例の癌(臨床病期、Stage B)が直腸指診で検出されていた。しかしPSA 4.0ng/ml以下における直腸指診は、PPVが0.7%と極めて低値であり、集検という立場から考えると効率の悪い検査であった。一方、PSA 4.1ng/ml以上の場合にはPPVは31%となり、直腸指診は有効な検査であると考ええる。

free-PSA ratioを併用することにより、境界値を31%とした場合でもPPVは19%であり、生検者を108人から102人へ減少でき、境界値を23%とした場合には1人の癌患者の見落としがあるが、生検者を94人に減少することができる。この1人の癌患者の臨床病期はStage Bであった。

ROC曲線からもとめた12%を境界値とした場合は、生検者を32人に減らすことが可能となるが、3人の癌患者の見落としが出ることとなる。この3人の臨床病期はStage Bが2人、Stage Cが1人であり、検診という癌患者を逃さないという観点からはfree-PSA ratioの境界値は23から31%が妥当なものと考ええる。

前立腺癌検診は早期診断に有用であり、PSAを基礎とした癌検診で、free PSA ratioを併用することで、少ない癌患者の見逃ごしで、多くの不必要な生検を省略できることが示唆された。

結 語

1. 三鷹市前立腺癌検診で1.5%に前立腺癌を認めた。

2. 前立腺癌患者は検診によって外来患者よりも早期の病期で診断された。

表7 Free PSA ratio の各境界値における PPV (Positive Predictive Value)

直腸指診	free PSA ratio (%)	PSA (ng/ml)	Positive Predictive Value (%)	癌の割合 (癌 / 生検数)
—	—	4.1	18	19//108
—	—	4.1—9.9	9	7//82
—	—	10.0 以上	46	12//26
—	12 以下	4.0 以下	3.5	1//29
—	—	4.1 以上	50	16//32
—	23 以下	4.0 以下	2.2	2//90
—	—	4.1 以上	19	18//94
—	31 以下	4.0 以下	1.7	2//118
—	—	4.1 以上	19	19//102
癌疑いあり	—	—	7.4	14//175
	—	4.0 以下	0.7	2//136
	—	4.0 以上	31	12//39
	12 以下	4.0 以下	3.3	1//30
	—	4.1 以上	60	11//20
	23 以下	4.0 以下	1	2//89
	—	4.1 以上	31	11//35
	31 以下	4.0 以下	0.8	2//118
癌疑いなし	—	4.1 以上	32	12//37
	—	4.0 以下	*	*
	—	4.1 以上	10	7//69
	12 以下	4.0 以下	*	*
	—	4.1 以上	17	4//23
	23 以下	4.0 以下	*	*
	—	4.1 以上	12	7//58
	31 以下	4.0 以下	*	*
	—	4.1 以上	11	7//64

—：施行せず。計算せず。
*：計算せず。

3. PSA と free-PSA とを併用することで、検診効率を上げられることが示唆された。

追記：三鷹市前立腺癌検診施行にあたり、御指導を賜りました故志田圭先生に深甚なる謝意を捧げます。

文 献

1) 前立腺検診協議会編集部：前立腺集団検診，前立腺検診の手引き，前立腺検診協議会・前立腺研究財団編集・p71—103，金原出版，東京，1993.

2) 前立腺検診協議会：前立腺集団検診全国集計—1997 年度版—，p27—37，東京，1998.

3) Higashihara, E., Nutahara, K., Kojima, M., Okegawa, T., Miura, I., Miyata, A., Kato, M., Sugisaki, H. and Tomaru, T. : Significance of serum free prostate specific antigen in the screening of prostate cancer. J. Urol., **156**, 1964—1968, 1996.

4) Higashihara, E., Nutahara, K., Kojima, M., Okegawa, T., Miura, I., Miyata, A., Kato, M., Sugisaki, H. and Tomaru, T. : Significance of serum free prostate specific antigen and gamma-seminoprotein in the screening of prostate cancer. Prostate (Supplement), **7**, 40—47, 1996.

5) Labrie, F., Dupont, A., Suburu, R., Cusan, L., Tremblay, M., Gomez, J.L. and Emond, J. : Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. J. Urol., **147**, 846—852, 1992.

6) Catalona, W.J., Richie, J.P., Ahmann, F.R., Hudson, M.A., Scardino, P.T., Flanigan, R.C., Dekernion, J.P., Ratliff, T.L., Kavoussi, L.R., Dalkin, B.L., Waters, W.B., MacFarlane, M.T. and Southwick, P.C. : Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer : results of a multicenter

- clinical trial of 6630 men. *J. Urol.*, **151**, 1283—1290, 1994.
- 7) Cooner, W.H., Mosley, B.R., Rutherford, C.L. Jr., Beard, J.H., Pond, H.S., Terry, W.J., Igel, T.C. and Kidd, D.D.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J. Urol.*, **143**, 1146—1154, 1990.
 - 8) Crawford, E.D., Schutz, M.J. and Clejan, S.: The effect of digital rectal examination on prostate specific antigen levels. *JAMA.*, **267**, 2227—2228, 1992.
 - 9) 工藤 潔, 永田美保, 林 信義, 今村博彦, 岩本和矢, 木村光隆, 松原正典, 三村晴夫, 松山恭輔, 諏訪純二, 青柳直大, 宍戸 悟, 千野武裕, 千野一郎: 前立腺癌の臨床的検討. *泌尿紀要*, **35**, 1339—1345, 1989.
 - 10) Imai, K., Ichinose, Y., Kubota, Y., Yamanaka, H. and Sato J.: Diagnostic significance of prostate specific antigen and the development of a mass screening system for prostate cancer. *J. Urol.*, **154**, 1085—1089, 1995.
 - 11) 梅原次男, 熊本悦明, 三熊直人, 山口康宏, 塚本泰司, 三浦 武, 渡邊 決, 大江 宏: 北海道後志地区における前立腺検診結果—前立腺肥大症, 前立腺癌の頻度および症状の検討—. *泌尿紀要*, **36**, 415—423, 1990.
 - 12) 中川修一, 渡邊 決, 渡辺 真, 野本剛史, 中村晃和, 杉本浩造, 斉藤雅人, 小島宗門, 北村浩二: 前立腺特異抗原 (PSA) 濾紙法による前立腺がん検診の試行. *日泌尿会誌*, **88**, 399—405, 1997.
 - 13) 清水信明, 山中英奏, 一ノ瀬義雄, 斉藤佳隆: 東葛病院における Prostate specific antigen (PSA) 単独前立腺癌検診の試行—経過観察脱落者の検討—. *泌尿紀要*, **44**, 155—158, 1998.
 - 14) 西松寛明, 河村 毅, 本間之夫, 北村唯一, 河邊香月: 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.
 - 15) Oesterling, J.E., Jacobsen, S.J., Klee, G.G., Pettersson, K., Piironen, T., Abrahamsson, P.-A., Stenman, U.-H., Dowell, B., Lovgren, T. and Lilja, H.: Free, complexed and total serum prostate specific antigen: The establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J. Urol.*, **154**, 1090, 1995.
 - 16) Catalona, W.J., Smith, D.S., Wolfert, R.L., Wang, T.J., Rittenhouse, H.G., Ratliff, T.L. and Nadler, R. B.: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA.*, **274**, 1214, 1995.

(2000年1月17日受付, 11月17日受理)