I. PSA (前立腺特異抗原) の測定と前立腺癌検診†

東京厚生年金病院泌尿器科
162-8543 東京都新宿区津久戸町5-1

1. はじめに

日本においては、欧米諸国と比べて前立腺癌の罹患率や死亡率は低く推移してきた。しかし、人口の高齢化や生活様式の変化にともなって本邦でも前立腺癌の罹患率は近年急増している¹⁾。前立腺癌の診断や経過観察における血液マーカーとして血清 PSA (prostate specific antigen: 前立腺特異抗原) 値の測定が有用であり²⁾、我が国においても今後ひろく普及していくと推測される。また、前立腺癌の早期診断や死亡率の減少のためには血清 PSA 値の測定による前立腺癌検診が有効と考えられる。本稿では、PSA の特徴や意義、測定上の問題点、そして PSA を用いた前立腺癌検診の有効性や現状などについて概説する。

前立腺癌のスクリーニングには、血清 PSA 値の測定、直腸指診による前立腺の硬結の触知、経直腸プローベを用いた超音波断層診断（経直腸エコー）が行われる（図 1）³⁾。これらの検査の結果から前立腺癌が疑われた場合に、診断確定のために前立腺針生検が施行される。近年、

触診や画像診断所見に異常を認めず血清 PSA 高値のみで検出される早期前立腺癌（臨床病期 T1c 前立腺癌：1992 年の UICC の TNM 分類による⁴⁾）の頻度が増加している。T1c 癌を診断するためには、生検の方法として前立腺の各部位からランダムに多数の組織を採取することが必要であり、経直腸エコーガイド下の無作為系統的生検（6 か所以上）がひろく行われている⁵⁾。前立腺癌の転移部位としては、骨、リンパ節などの頻度が高い。したがって、前立腺癌の確定診断がついた例に対しては、骨シンチグラフィや CT スキャンにより病期診断（進行度の判定）を行う。そして、癌の臨床病期や組織学的悪性度及び患者の年齢や合併症を考慮して、治療方針の選択肢が提示決定される。前立腺癌に対する治療方法としては、手術療法（前立腺全摘除術）、放射線療法（リニアックや粒子線による外部照射、小線源治療）、ホルモン療法（抗男性ホルモン療法）などが行われている³⁾。早期癌の治療成績は良好であるが、転移を有する進行癌については 5 年生存率 20 ～ 30% と予後不良である⁶⁾。

3・1 PSA 蛋白の特徴 (表 1)

PSAは精液中に多量に含まれる糖蛋白であり、前立腺上皮細胞において合成分泌される。分子量は約34 000で、240個のアミノ酸と4本の糖鎖よりなっている。カリクレインファミリー

† I. Measurement of PSA (Prostate Specific Antigen) and Screening for Prostate Cancer. Koichiro AKAKURA: Department of Urology, Tokyo Kosei Nenkin Hospital, 5-1, Tsukudo-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8543, Japan.

図1 前立腺癌の診断

に属しておりセリンプロテアーゼ活性を有する⁷⁾。生理的作用については詳細不明であるが、精漿凝固物質の液化に関係するといわれている。PSA は前立腺上皮細胞においてアンドロゲン（男性ホルモン）応答性に生成され分泌される。すなわち、アンドロゲンは、アンドロゲン受容体と結合し、このアンドロゲン-受容体複合物は核内で PSA 遺伝子上流のアンドロゲンレスポンスエレメントに結合して、PSA のメッセンジャー RNA 及び蛋白の合成を促進する。したがって、PSA 蛋白の合成量はその個体のホルモン環境に依存して変化する。

3・2 前立腺癌と PSA

PSA の発現は前立腺癌特異的ではなく、正常及び肥大症も含めた全ての前立腺上皮細胞に特異的である。しかし、正常前立腺組織においては PSA 蛋白は精液中にほぼ全て分泌されるのに対して、前立腺癌では血液中に PSA 蛋白が漏出する。したがって、血清中の PSA 値測定が前立腺癌の診断や経過観察に有用であり、スクリーニングや治療後の再発の検索など前立腺癌に対する血液腫瘍マーカーとしてひろく用いられている⁸⁾。PSA が上昇するにつれ前立腺癌の診断頻度はあがり、4.1～10 ng/mL（グ

表1 PSA（prostate specific antigen：前立腺特異抗原）の特徴

- 精液中に多量に含まれる糖蛋白
- 前立腺上皮細胞で合成分泌
- 分子量約34000、240アミノ酸、4糖鎖
- カリクレインファミリーに属する
- セリンプロテアーゼ活性あり
- アンドロゲン（男性ホルモン）が合成を促進
- 癌のみならず、すべての前立腺上皮で発現

図2 PSA スクリーニングによる前立腺癌診断のフローチャート

レイゾン症例）では20～30%、10 ng/mL 以上では30～50%以上の例に前立腺癌が検出される。また、前立腺癌の進行にともなって、血清 PSA は増加し、骨転移を有する進行前立腺癌においてはほぼ全例で PSA の異常高値を認める。

前立腺癌のスクリーニングには、血清 PSA 値測定、直腸指診、経直腸エコーが行われる。このうち、血清 PSA 値が感度と特異度において最も優れている。したがって、血清 PSA 値と直腸指診所見により泌尿器科専門医紹介を判断することが望ましい（図2）。すなわち、PSA が4.1 ng/mL 以上では全例、4.0 ng/mL 以下では直腸指診所見異常例に対して泌尿器科専門医の診察をすすめるべきと考えられる。PSA が2.0 ng/mL 未満の症例が1～2年以内に4.1 ng/mL 以上に上昇したり癌を発症したりする確率は極めて低い。そこで、経過観察に関して PSA が2.1～4.0 ng/mL の症例では年1回の PSA 測定が、2.0 ng/mL 以下では2年ご

図3 血中 PSA の分子形態

との測定が推奨される⁹⁾。

前立腺癌に対する根治手術（前立腺全摘除術）後、放射線療法後、ホルモン療法後には、治療に反応して血清 PSA 値は低下する。そして、癌の再発や再燃の際には、ほぼ例外なく、臨床上の再発の数年前に血清 PSA の上昇をみる。このように PSA は前立腺癌の治療後の経過観察においてもきわめて有用な血液腫瘍マーカーである。

3・3 血中 PSA の分子形態とキット間格差

PSA は血液中で遊離型と α_1 -アンチキモトリプシンや α_2 -マクログロブリンに結合した型で存在している（図3）。一般の PSA 測定キットでは、遊離型と α_1 -アンチキモトリプシン結合型とが検出可能である。この両型を同等に検出できるような等モル性に優れた測定キットが望ましい。しかし、この等モル性の優劣についてはキットによって違いがある。以前は、各種市販キットの測定感度の相違などのために、各キットによる PSA 測定値には大きな違いがあった。このため、PSA 測定値を評価する際にはどの測定キットを用いたかが問題とされた。そして、欧米の論文で主に使用されていた Tandem-R キットへの換算が行われていたが¹⁰⁾、等モル性の優劣のために必ずしも信頼できる換算が可能とは限らなかった。最近では、標準化によって各キットの等モル性は大幅に改善されており、キット間格差は解消されてきた¹¹⁾。現状では、等モル性が保障されたキットを使用して

表2 血清 PSA を変化させ得る要因

血清PSAを上昇させる要因

前立腺肥大症、急性前立腺炎、慢性前立腺炎
尿閉、射精、長時間のサイクリング
前立腺生検、尿道操作（導尿、膀胱鏡など）、直腸指診

血清PSAを低下させる要因

前立腺肥大症に対する内分泌療法
（酢酸クロルマジノン、アリルエストレノールなど）

下線：特に大きなPSAの変化をきたす要因

いれば、キットによる測定値の相違が大きな問題になることはない。

3・4 血清 PSA 値測定における問題点

前立腺癌以外の病態においても血清 PSA 上昇をみることがあり、PSA 値の解釈上留意が必要である（表2）。前立腺肥大症において軽度の PSA 上昇をみることがある。急性前立腺炎では PSA 異常高値が長期間遷延することもある。また、尿閉、射精、前立腺の触診、尿道カテーテル挿入、前立腺生検などの刺激でも一時的に PSA が上昇するので注意を要する²⁾。一方、アンチアンドロゲン剤を投与すると PSA が低くなり、前立腺癌がマスクされてしまう可能性がある¹²⁾。したがって、前立腺肥大症に対するホルモン療法としてアンチアンドロゲン剤を処方する場合には、必ず事前に血清 PSA 値測定及び直腸指診を行って前立腺癌の合併を否定しておく必要がある。

血清 PSA 値が 4.1 ~ 10 ng/mL を示す例はグレイゾーン症例とよばれ、前立腺癌と肥大症との鑑別が臨床上的問題となる。そこで、両者の鑑別診断の精度向上のために、PSA density (PSAD)、PSA velocity (PSAV)、年齢階層別の PSA 正常値の設定、PSA Free/Total 比、PSA-ACT などの工夫がなされているが^{13), 14)}、これらの有用性やカットオフ値についてはいまだコンセンサスは得られていない。

4. 前立腺癌検診

前立腺癌の根治のためには早期発見と根治的治療が必要である。そこで、前立腺癌死亡率を減少させることを最終目的として、早期発見のための前立腺癌検診が注目され有効性が示唆されてきた。しかし、前立腺癌検診の死亡率減少効果については確実に証明されたものではなく、問題点も指摘されている。

4.1 前立腺癌検診の原理

検診とは、適切なスクリーニング検査をリスクのある一般の集団に適用することと定義される。有効なスクリーニングが施されると、本来ならば一定期間の後に診断されたであろう症例が早期に診断されることによって一時的な罹患率の上昇をみることになる¹⁵⁾。進行病期の症例数は一過性の増加の後に減少傾向をたどる。そして、最終的に死亡率減少の効果は遅れて出現すると考えられる。この遅延期間は前立腺癌の自然経過によるが、約5年から10年程度と推測されている。

実際にアメリカにおいては、PSAの普及に起因すると思われる前立腺癌罹患率の上昇が1992年をピークとして観察された。そして、1994年以降前立腺癌死亡率の減少が認められた。このことは、PSAによるスクリーニングの普及が前立腺癌死亡を減少させる効果があることを間接的ながら示唆している。

4.2 前立腺癌検診の方法

前立腺癌の検診には、血清PSA値の測定及び直腸指診が用いられ比較検討されてきた。本邦での研究によりPSA単独検診の優位性が示された¹⁶⁾。そして、複数の臨床研究を再統合比較検討した最近のメタアナリシス研究においても、血清PSA値測定の方が直腸指診よりも、感度、特異度などが勝っていることが確かめられた¹⁷⁾。更に、再現性が高く信頼性に秀でていることや、簡便性に優れている点からも、PSA

単独検診が今後標準化していくものと予測される。

4.3 前立腺癌検診の有効性

前立腺癌検診が死亡率減少効果を示すかどうかについては結論がでていない。しかし、検診によって発見された前立腺癌においては、一般外来で診断された前立腺癌と比べて、根治可能な局所癌の割合が多いことが報告されている¹⁸⁾。また、カナダ（ケベック）、オーストリア（チロル）、アメリカ（ミネソタ）における研究により、前立腺癌検診による前立腺癌死亡率の減少効果が示唆されている^{19), 21)}。現在、前立腺癌検診の死亡率減少効果を検証するための大規模な無作為化比較試験がアメリカ（the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Trial of the US National Cancer Institute: PLCO）及びヨーロッパ（the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer: ERSPC）において進行中である²²⁾。早ければ2004年ごろに結果がでると期待されている。また、本邦においても、前立腺癌検診を積極的に推進するモデル地区と、対照となる地区との間で、前立腺癌死亡の差異を比較検証する対照研究が計画実施されている。

4.4 前立腺癌検診に関わる問題点

前立腺癌は高齢者に多い癌であり、40歳代での発症はきわめて稀である。したがって、前立腺癌検診の対象は50ないし55歳以上の男性とされることが多い。アメリカ癌学会のガイドラインによれば前立腺癌検診は50歳以上の男性に毎年行うことが推奨されている。しかし、PSA変化の自然経過の観察やモデル解析による検討などより、50歳からの毎年の検診は必ずしも有益でないという見解が多い²³⁾。また、前立腺癌検診における対象年齢の上限を設定することについても考慮する必要がある。更に、その患者の生命や健康状態を損なうことのないような臨床上意義のない癌を診断してしまう過

図4 前立腺癌検診

図5 千葉県南部地域における前立腺癌検診：受診者数年次推移

剰診断や過剰治療の可能性も懸念される。

4.5 本邦における前立腺癌検診の現状

本邦においては、旧老健法に基づいて五つの癌検診が行われていた。これに対して、前立腺癌検診は大学をはじめとする研究機関や地方自治体を中心となって普及してきた。検診の方法としては、血清PSA値測定、直腸指診、エコーなどを組み合わせた前立腺集団検診が各地で行われてきた。その結果から、血清PSA値測定単独による1次検診が、費用対効果や簡便性、効率などの点から最も優れていると考えられる。1次検診でPSA 4.1 ng/mLを示した場合には、2次検査として、PSA再検、直腸指診、経直腸エコーが行われる。その結果前立腺癌が疑われた例に対しては、3次検査として確定診断のための前立腺生検がすすめられている（図4）。

千葉県南部地域においては、1985年より直

表3 千葉県南部地域における前立腺癌検診：他の癌検診との比較

	胃癌	肺癌	乳癌	大腸癌	前立腺癌
受診者	15,409	34,621	5,549	7,618	3,100
発見癌	23	18	6	2	38
発見率	0.15	0.05	0.11	0.02	1.2

（2000年度）

腸指診とエコーによる前立腺検診が行われてきた。1991年には血清PSA値測定を加え、1998年からはPSA単独検診に切り替えたところ、受診者数の著明な増加をみた（図5）。一方、全期間を通じて癌発見率は約1.3%と高値で一定していた。前立腺癌検診の癌発見率は約1%であり、他のがん検診と比較してきわめて高く、効率の良い検診方法であると考えられる（表3）。

前立腺研究財団によって行われた2003年10月の前立腺癌検診実施状況調査によれば、回答が得られた全国2492市町村のうち、1242市町村（49.8%）で前立腺癌検診が実施されており、実施予定242市町村をあわせると、前立腺癌検診実施市町村は59.6%に達していた。

5. おわりに

血清PSA値測定は前立腺癌の診断や治療に不可欠な検査である。簡便に前立腺癌のスクリーニングが可能であることから今後ますます普及していくものと予想される。血清PSA値測定を用いた前立腺癌検診は有効な方法であり、前立腺癌死亡を減少させることが期待できる。

文 献

- 1) Tajima, K., Kuroishi, T. and Oshima, A.(eds), Cancer Mortality and Morbidity Statistics, Monograph on Cancer Research No.51, Japan Scientific Societies Press and S. Karger, A. G, Tokyo and Basel (2004)
- 2) Stamey, T. A., Yang, N., Hay, A. R., McNeal, J. E., Freiha, F. S. and Redwine, E., Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate, *N. Engl. J. Med.*, **317**, 909-916

- (1987)
- 3) 伊藤晴夫 編, 前立腺癌のすべて—基礎から実地診療まで—, メジカルビュー社, 東京(1999)
 - 4) 日本泌尿器科学会・日本病理学会 編, 前立腺癌取扱規約 第3版, 金原出版, 東京(2001)
 - 5) Hodge, K. K., McNeal, J. E., Terris, M. K. and Stamey, T. A., Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate, *J. Urol.*, **142**, 71-75 (1989)
 - 6) 赤倉功一郎, 井坂茂夫, 布施秀樹, 秋元 晋, 今井強一, 山中英寿, 赤座英之, 新島端夫, 森山信男, 河邊香月, 松本恵一, 手嶋伸一, 古畑哲彦, 武田 尚, 藤井 浩, 近藤猪一郎, 古武敏彦, 宇佐美道之, 松村陽右, 島崎 淳, 本邦における前立腺癌の治療動向: 最近5年間における9施設の統計, 泌尿紀要, **34**, 123-129 (1988)
 - 7) Rittenhouse, H. G., Finlay, J. A., Mikolajczyk, S. D. and Partin, A. W., Human kallikrein 2 (hK2) and prostate-specific antigen (PSA): two closely related, but distinct, kallikreins in the prostate, *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, **35**, 275-368 (1998)
 - 8) Oesterling, J. E., Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate, *J. Urol.*, **145**, 907-923 (1991)
 - 9) Carter, H. B., Epstein, J. I., Chan, D. W., Fozard, J. L. and Pearson, J. D., Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer, *J. A. M. A.*, **277**, 1456-1460 (1997)
 - 10) Kuriyama, M., Akimoto, S., Akaza, H., Arai, Y., Usami, M., Imai, K., Tanaka, Y., Yamazaki, H., Kawada, Y. and Koiso, K., Comparison of various assay systems for prostate-specific antigen standardization, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **22**, 393-399 (1992)
 - 11) 加野象次郎, 石橋みどり, 伊藤喜久, 血清総 PSA 測定における標準化の現況—日本泌尿器科学会 PSA ad hoc 委員会による“2000年サーベイ”の結果, 臨床病理, **49**, 967-973 (2001)
 - 12) Montgomery, B. T., Young, C. Y., Bilhartz, D. L., Andrews, P. E., Prescott, J. L., Thompson, N. F. and Tindall, D. J., Hormonal regulation of prostate-specific antigen (PSA) glycoprotein in the human prostatic adenocarcinoma cell line, LNCaP, *Prostate*, **21**, 63-73 (1992)
 - 13) Benson, M. C., Whang, I. S., Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S. A., Olsson, C. A. and Cooner, W. H., Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer, *J. Urol.*, **147**, 815-816 (1992)
 - 14) Catalona, W. J., Partin, A. W., Slawin, K. M., Brawer, M. K., Flanigan, R. C., Patel, A., Richie, J. P., deKernion, J. B., Walsh, P. C., Scardino, P. T., Lange, P. H., Subong, E. N., Parson, R. E., Gasior, G. H., Loveland, K. G. and Southwick, P. C., Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. *J. A. M. A.*, **279**, 1542-1547 (1998)
 - 15) Schroder, F. H., Screening for prostate cancer, *Urol. Clin. N. Am.*, **30**, 239-251 (2003)
 - 16) 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)
 - 17) Mistry, K. and Cable, G., Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma, *J. Am. Board Fam. Pract.*, **16**, 95-101 (2003)
 - 18) Makinen, T., Tammela, T. L., Hakama, M., Stenman, U. H., Rannikko, S., Aro, J., Juusela, H., Maattanen, L. and Auvinen, A., Tumor characteristics in a population-based prostate cancer screening trial with prostate-specific antigen, *Clin. Cancer Res.*, **9**, 2435-2439 (2003)
 - 19) Labrie, F., Candas, B., Dupont, A., Cusan, L., Gomez, J. L., Suburu, R. E., Diamond, P., Levesque, J. and Belanger, A., Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial, *Prostate*, **38**, 83-91 (1999)
 - 20) Bartsch, G., Horninger, W., Klocker, H., Reissigl, A., Oberaigner, W., Schonitzer, D., Severi, G., Robertson, C., Boyle, P. and Tyrol Prostate Cancer Screening Group, Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria., *Urology*, **58**, 417-424 (2001)

- 21) Roberts, R. O., Bergstralh, E. J., Katusic, S. K., Lieber, M. M. and Jacobsen, S. J., Decline in prostate cancer mortality from 1980 to 1997, and an update on incidence trends in Olmsted County, *Minnesota. J. Urol.*, **161**, 529-533 (1999)
- 22) de Koning, H. J., Auvinen, A., Berenguer-Sanchez, A., Calais da Silva, F., Ciatto, S., Denis, L., Gohagan, J. K., Hakama, M., Hugosson, J., Kranse, R., Nelen, V., Prorok, P. C., Schroder, F. H., European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) Trial and International Prostate Cancer Screening Trials Evaluation Group, Large-scale randomized prostate cancer screening trials, program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial, *Int. J. Cancer*, **97**, 237-244 (2002)
- 23) Ross, K. S., Carter, H. B., Pearson, J. D. and Guess, H. A., Comparative efficacy of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection, *J. A. M. A.*, **284**, 1399-1405 (2000)
-