

臨床トピックス

PSA 検診の意義

佐々直人*

はじめに

本邦における前立腺がんの罹患数は、2015年の男性がんの第1位となった¹⁾。2015年の前立腺がん予測罹患数は年間98,400人(17.6%)で、男性のがん全体の予測罹患数(560,300人)に占める割合は17.6%であり、胃がん(90,800人, 16.2%)、肺がん(90,700人, 16.2%)、大腸がん(77,900人, 13.9%)を抜いて罹患数で第1位であった(図1)²⁾。今後、社会の高齢化に伴い、高齢者の占める割合が高い前立腺がんはさらに増加することが予測されている(図2)³⁾。

一般的に生命予後がよいとされる前立腺がんであるが、罹患数の増加に伴い、必然的に死亡数の増加が見込まれている。

局所治療における前立腺がん治療の進歩はめざましく、特にロボット支援手術は、本邦においてダヴィンチが急速に普及した。2020年、全国で350台を超えるダヴィンチが稼働している。従来の手術よりも、出血量の減少、入院期間の短縮、尿失禁の改善がみられ、そして何よりもがん治療として良好な成績である^{4)~7)}。前立腺がんは放射線感受性が高く、さまざまなリスクの前立腺がんに対し、内分泌治療との併用も含めた放射線治療も良好な成績である^{8,9)}。

また、小線源治療、強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy: IMRT)による外照射治療に加え、陽子線、重粒子線を使用した公的保険収載による放射線治療選択の幅は拡大し、ロボット手術にも国産ロボット hinotori が2020年8月に登場、同年12月に本邦1例目の hitnotori を利用したロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術が行われた。

しかし、局所治療だけでは根治が難しい転移性前立腺がんや、初回内分泌治療抵抗性となった去勢抵抗性前立腺がん患者の多くは未だ有効な治療がなく、全身治療を受けても、多くの患者はがんにより死亡する(図3)¹⁰⁾。つまり、局所に前立腺がんが留まるステージにおいて、しっかりとした治療を行い、いかにがん死亡につながる転移性前立腺がんに移行させないかが重要であり、その役割をPSA(prostate specific antigen)検診が果たしてきた。しかし、前立腺がんの5年生存率はほぼ100%に近く、他の固形がんと比較して予後がよいと誤認識(多くの前立腺がん患者の治療の目的は10年生存である)され、過剰治療のリスクも高いことより、PSA検診の意義に懐疑的な議論が2010年前後に存在した。その結果、米国では一時期、PSA検診は不要としたガイドラインが提唱され、その後の転移性前立腺がん患者数が増加したことが近年報告された¹¹⁾。そのため、年齢を区切って(55~69歳)の条件つきであるが、PSA検診が再度推奨される事態に至った。

本稿では、PSAの歴史、検診の意義について改めて考えてみたい。

— Key words —

PSA 検診, 前立腺がん, ロボット支援手術, 住民検診, 対策型検診

* Naoto Sassa: 愛知医科大学医学部泌尿器科学講座

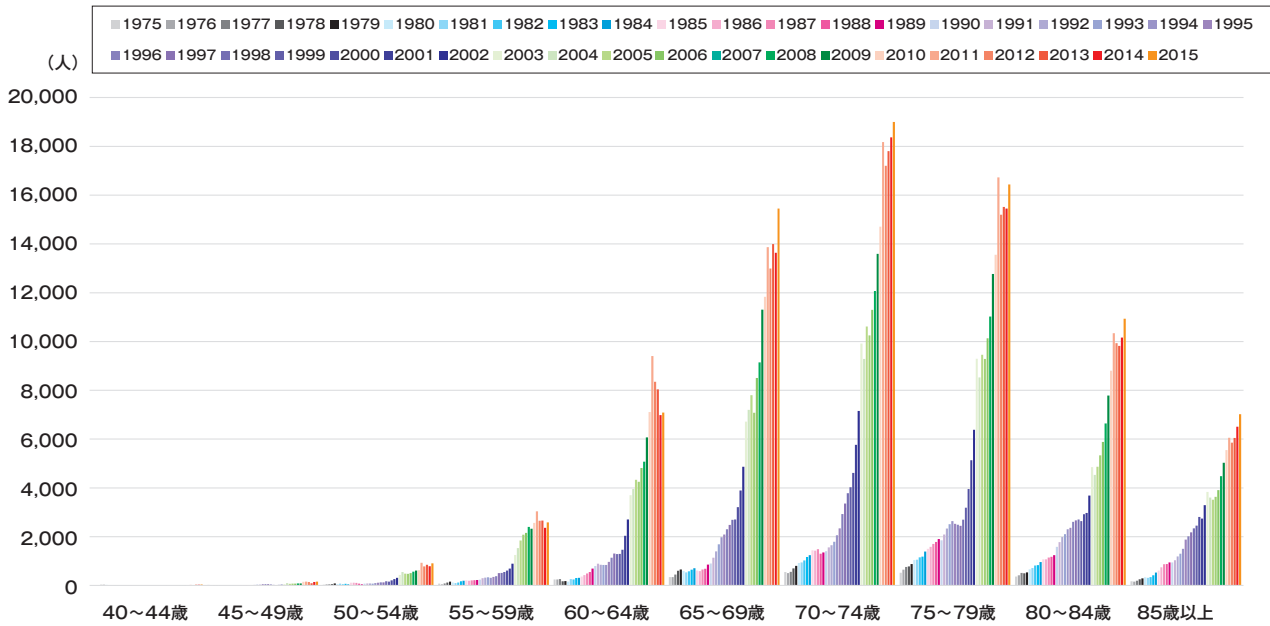


図1 診断年別、年齢階層別、指定前立腺がん罹患数(1975~2015年)

若い世代から高齢の世代まで、すべての年齢世代別において、前立腺がん罹患数は近年増加している。特に60代、70代の増加が顕著である。

(文献2より引用)

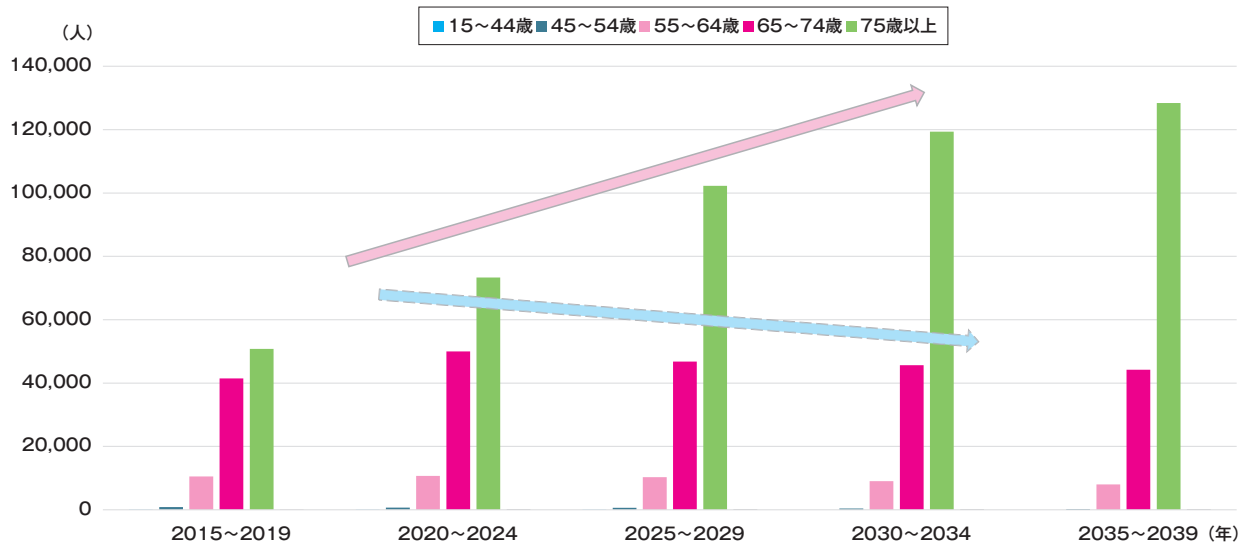


図2 年齢階層別、がん罹患数の将来推計患者数(2015~2039年)

高齢者の増加により、75歳以上の前立腺がん患者数は増加する。局所治療がより必要な75歳未満の前立腺がん患者数は減少する。
(文献3より筆者作成)

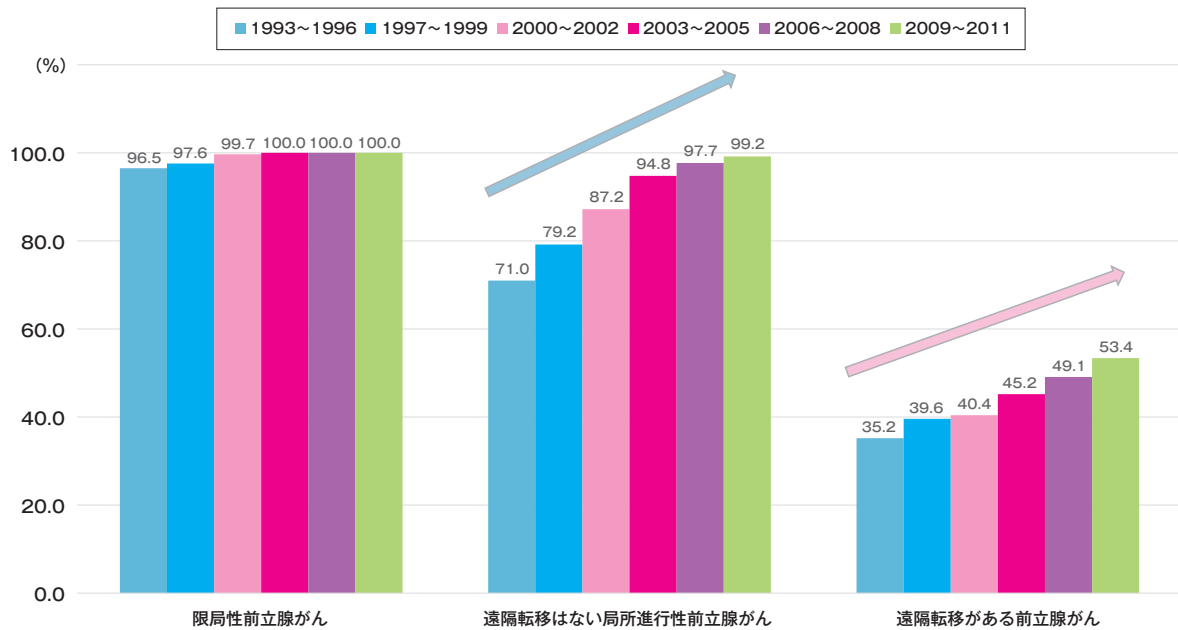


図3 診断年別 進行度による前立腺がんの5年相対生存率

(文献 10 より筆者作成)

I. PSA の歴史

PSA は前立腺特異抗原であるが、がん特異マーカーではない。あくまでも「前立腺がんを発症している可能性」として捉えられるものであり、良性疾患である前立腺肥大症でも 45% に偽陽性が起こり得る指標である。PSA の発見は定かではないが、1970 年に Wang らが、前立腺がん内に存在したことを示したことが最初である¹²⁾。しかし、それは過去に prostatic acid phosphatase (PAP) として測定されたものと類似したものであることがのちに明らかとなり、前立腺がんにおいて、より感度が高いものであった¹³⁾。

1980 年代後半より、米国では PSA 検診が前立腺がん発見のために導入され、それまでの直腸診、経直腸的超音波検査に加えて行われ、罹患率が激増した。従来の直腸診+経直腸的前立腺超音波のみでは、30~40% 前後の前立腺がんを検出できなかった^{14, 15)}。

本邦の検診における基準値は、cut-off 値 PSA ≥ 4.0 ng/mL が多く採用されている。しかしその後、4.0 ng/mL 未満であっても臨床的に意義があ

る前立腺がんが存在することが明らかとなり、多くのガイドラインで、リスクに応じて cut-off 値を設定するようになった。NCCN ガイドラインのみは、リスク分類によらず、PSA ≥ 3.0 ng/mL で生検を推奨している¹⁶⁾。

前立腺がん検診ガイドライン 2018 年版¹⁷⁾では、年齢階層別 cut-off 値(50~64 歳: 3.0 ng/mL, 65~69 歳: 3.5 ng/mL, 70 歳以上: 4.0 ng/mL)を用いることも推奨し、年齢階層別 cut-off 値によって、若年者における前立腺がん診断の感度を改善するとした。cut-off 値を引き下げることで、不要な生検数の増加、過剰診断や過剰治療の増加等が懸念され、不必要な検査を避けるために、PSA velocity や F/T 比^{18, 19)}、MRI 検査による PIRATDS score の導入などが考案されてきた²⁰⁾。

また、PSA に代わる前立腺がんスクリーニング検査として、Prostate Health Index (PHI)、4Kscore、SelectMDx、and prostate cancer antigen 3 (PCA3)なども考案されてきたが、世界的には PSA を超える広がりはなく、ガイドラインでも推奨されていない²¹⁾。前立腺がんの転移発見のために、Ga68 PSMA-11-PET が、2020 年 12 月に米国食品医薬品

局(Food and Drug Administration : FDA)より初めて承認を受けたが、前立腺がんスクリーニング検査としては未承認である^{22, 23)}。結果として、我々は未だ前立腺がんのスクリーニングに PSA を用いているのである。

II. PSA 検診は、必要か、不要か

PSA 検診においてもっともインパクトがあった報告は、2009 年の ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) と Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial による PSA 検診に対する異なる結果である。ERSPC が、世界で初めて欧州で実施した無作為化比較対照試験により、前立腺がん検診による死亡率低下効果が確実であることが証明された²⁴⁾。しかし同時に、PLCO Cancer Screening Trial での報告によれば、住民検診での PSA 検査を用いた前立腺がん検診は、死亡率低下効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、実施することは推奨しないとなっていた²⁵⁾。

この同時に公表された異なる 2 つの結果は多くの議論を生み出した。その結果をもとに米国予防医学専門委員会 (U.S. Preventive Services Task Force : USPSTF) は、検診受診の利益が不利益を上回ることとはないとし、すべての年齢で 2012 年 PSA 検診を否定し、本邦においても、前立腺がん検診に否定的な意見が出た。日本泌尿器科学会は、PSA 検診の有用性を述べ続け、その後、PSA 検診を受けた群では、前立腺がん死亡率が欧州の試験 (ERSPC) と米国の試験 (PLCO Cancer Screening 研究) でほぼ同等に低下するという解析結果が報告された²⁶⁾。PLCO 研究の再評価や ERSPC の長期成績の報告²⁷⁾等に基づいて、2017 年に USPSTF はようやく、55~69 歳の男性では、PSA 検診を推奨度 C (個人の判断に基づく受診は妨げない) に引き上げた。この検診を推奨しなかった空白の 5 年により、米国における早期前立腺がんのスクリーニングを逃した可能性があるとして 2020 年に報告された。

その報告によると、2003~2017 年のあいだに、米国では総計 308 万 7,800 人が新たに前立腺がん

の診断を受けた。年齢調整罹患率は、2003 年の 10 万人当たり 155 人から 2017 年の 105 人に減少した。腫瘍が前立腺内に留まっている限局がん患者の割合が、2003 年の 78% から 2017 年の 70% に減少した。原発巣から離れた場所に転移している遠隔転移前立腺がん患者の割合は、2003 年の 4% から 2017 年の 8% に増加し、5 年相対生存率について、2001~2005 年と 2011~2016 年で比較した場合、限局がん患者ではいずれも 100% であり、遠隔転移前立腺がん患者では 28.7% から 32.3% に向上していた。

つまり米国では、新規治療による転移性がんの 5 年相対生存率の改善を認めつつも、遠隔転移をもつ前立腺がん患者が増加に転じたのは、2012 年の米国予防医学専門委員会 (USPSTF) による PSA 検診の否定が原因のひとつと考えられている⁹⁾。2000 年には、全国の自治体での住民検診における前立腺がん検診実施率は 14.7% であったが、現在、PSA 検診の実施率は 83.0% (2015 年度調査) と上昇している。他国に比べて低いとされるがん検診受診率の増加が見込まれれば、遠隔転移をもつ前立腺がん患者を減少させ、さらに PSA 検診による国民への恩恵の寄与が期待される。

III. 現在の各国ガイドラインによる推奨

各国の現在のガイドラインは、以下の通りである。米国泌尿器科学会 (American Urological Association : AUA) のガイドラインでは、USPSTF の提言を受けて、55~69 歳の年齢階層者に対して受診を推奨している^{28, 29)}。欧州泌尿器科学会 (European Association of Urology : EAU) 2017 年のガイドライン³⁰⁾では、PSA 検診の受診をより強く推奨 (Grade A) する対象を、① 50 歳を超える年齢、② 家族歴を有する 45 歳を超える年齢、③ 45 歳を超えるアフリカ系米国人、④ 40 歳時点での PSA 基礎値が 1.0 ng/mL を超える男性、⑤ 60 歳時点での PSA 基礎値が 2.0 ng/mL を超える男性として明確なリスクに応じた PSA 検診を推奨し、米国とは一線を画している。

本邦の前立腺がん検診ガイドライン 2018 年版¹⁷⁾では、日本泌尿器科学会は、前立腺がん死亡率を

低下させる，PSA 検査を用いた前立腺がん検診を強く推奨するとしている。その実施にあたっては，検診受診による利益と不利益を正しく受診対象者に啓発した上で，最適な前立腺がん検診システムを提供するように推奨している。

不利益とは，PSA 検診の受診により，過剰診断・過剰治療・治療による生活の質(quality of life : QOL)の障害等を被る可能性であるが，すべてのがん検診には必ず利益と不利益が存在するため，最新かつ信頼性の高い情報を広く検診対象者に提供し，本人の希望によって受診を決定すべきであるとした。

利益として，検診を導入した地域全体では，QOL が維持された上での生存期間の延長という結果を得られる者が多いと考えられる。リスクについては詳細に記載されているが，年齢についての明確な記載はなく，全年齢を対象とした PSA 検診の推奨となっている。

おわりに

PSA 検診には，必ず利益と不利益が発生する。前立腺がん死亡数を増加させない，早期がんを見つけるスクリーニング検査としてもっとも有効な検診は，PSA 検査，検診であることは，エビデンスを見ても明らかである。

今後，各種の診断，治療のモダリティー開発による PSA 検診の不利益の低減化，早期に PSA 検診を受け，個人の PSA 基礎値を早く知ること，正しい前立腺がん PSA 検診のアルゴリズムの提唱が可能である。PSA 検診の意義を，利益・不利益を含めて啓発することが必要である。より不利益を減らした PSA 検診が可能になれば，より PSA 検診の意義，つまり前立腺がんによるがん死亡の減少が可能になると考えられる。

次世代シークエンサー，ゲノム診療が保険適用となったがんゲノム診療時代になり，人工知能の活用による医療の進歩が期待され，さらに早期に前立腺がんを見つける意義，正確な情報の価値は高まるはずである。前立腺がん患者の増加が予測される未来において，多くの先進的な治療方法の開発に注目がいくが，まずは適切な治療が必要な

前立腺がんの診断を可能とする機会を提供することが重要である。ただし，不利益な検査，治療を受ける患者が増加しないように，適切なタイミングで，適切な対象者に，適切な方法で，PSA 検診を国民全員が受けられるシステムを構築することが今後重要であり，求められている。

利益相反

本論文に関して，著者が開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録) . https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#incidence%EF%BC%9A
- 2) 公益財団法人 がん研究振興財団. がんの統計' 15. http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2015/cancer_statistics_2015_fig_J.pdf
- 3) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(人口動態統計)：平成 28 年度科学研究費補助金基盤研究 (B) (一般) 日本人におけるがんの原因・寄与度：最新推計と将来予測
- 4) Krambeck AE, et al : Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma : a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. BJU Int 2009 ; **103**(4) : 448-453.
- 5) Rocco B, et al : Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre : a matched-pair analysis. BJU Int 2009 ; **104**(7) : 991-995.
- 6) Patel VR, et al : Continence, potency and oncological outcomes after robotic-assisted radical prostatectomy : early trifecta results of a high-volume surgeon. BJU Int 2010 ; **106**(5) : 696-702.
- 7) Martini A, et al : Contemporary techniques of prostate dissection for robot-assisted prostatectomy. Eur Urol 2020 ; **78**(4) : 583-591.
- 8) Azelie C, et al : Exclusive image guided IMRT vs. radical prostatectomy followed by postoperative IMRT for localized prostate cancer : a matched-pair analysis based on risk-groups. Radiat Oncol 2012 ; **7** : 158.
- 9) Marvaso G, et al : "Give me five" ultra-hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer : non-invasive ablative approach. Med Oncol 2018 ; **35**(6) : 96.
- 10) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター：全国がん罹患モニタリング集計 2009-2011 年生存率報告 . 2020. 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成 22 年度報告書
- 11) Siegel DA, et al : Prostate cancer incidence and survival, by stage and race/ethnicity - United States, 2001-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020 ; **69**(41) : 1473-1480.

- 12) Wang MC, et al : M. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979 ; **17**(2) : 159-163.
- 13) Stamey TA, et al : Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987 ; **317**(15) : 909-916.
- 14) Catalona WJ, et al : Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991 ; **324**(17) : 1156-1161.
- 15) Catalona WJ, et al : Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer : results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994 ; **151**(5) : 1283-1290.
- 16) Carroll PR, et al : NCCN guidelines insights : prostate cancer early detection, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016 ; **14**(5) : 509-519.
- 17) 日本泌尿器科学会 : 前立腺がん検診ガイドライン 2018 年版. メディカルレビュー社, 大阪. 2018.
- 18) Christensson A, et al : Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993 ; **150**(1) : 100-105.
- 19) Christensson A, et al : Editorial comment. Association between glomerular filtration rate, free, total, and percent free prostate-specific antigen. *Urology* 2010 ; **76**(5) : 1046-1047; author reply 1047.
- 20) Fulgham PF, et al : AUA Policy Statement on the Use of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis, Staging and Management of Prostate Cancer. *J Urol* 2017 ; **198**(4) : 832-838.
- 21) Sathianathan NJ, et al : Landmarks in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2018 ; **15**(10) : 627-642.
- 22) Yilmaz B, et al : Comparison of preoperative locoregional Ga-68 PSMA-11 PET-CT and mp-MRI results with postoperative histopathology of prostate cancer. *Prostate* 2019 ; **79**(9) : 1007-1017.
- 23) Meijer D, et al : PSMA PET/CT in the evaluation of initial response in candidates who underwent salvage radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2021 ; 205(4) : 1100-1109.
- 24) Schroder FH, et al : Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 ; **360**(13) : 1320-1328.
- 25) Andriole GL, et al : Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009 ; **360**(13) : 1310-1319.
- 26) Tsodikov A, et al : Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Ann Intern Med* 2017 ; **167**(7) : 449-455.
- 27) Schroder FH, et al : Screening and prostate cancer mortality : results of the European randomised study of screening for prostate cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014 ; **384**(9959) : 2027-2035, 2014.
- 28) Sanda MG, et al : Clinically localized prostate cancer : AUA/ASTRO/SUO guideline. Part I : Risk stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol* 2018 ; **199**(3) : 683-690.
- 29) Hoffman RM, et al : Making the grade : The newest US preventive services task force prostate cancer screening recommendation. *Cancer* 2017 ; **123**(20) : 3875-3878.
- 30) Mottet N, et al : EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1 : Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017 ; **71**(4) : 618-629.