

限局性前立腺癌診断の変遷

東京慈恵会医科大学泌尿器科

福岡屋 航*・穎川 晋

(受付日: 2022 年 1 月 25 日)

抄録:

前立腺特異的抗原 (PSA ; prostate-specific antigen) の発見により, 前立腺癌の患者数は飛躍的に増加した。他方で, PSA 検査で指摘された前立腺癌の一部は, 臨床的に重要でない前立腺癌であることが判った。その過剰診断及び治療回避, 限局性前立腺癌の集団における臨床的重要性の異質性が注目され, 精力的な検討が行われてきた。近年の遺伝学的及び分子生物学的知見の集積により判った, 前立腺癌の罹患リスクを増加させる特定の遺伝子変異の同定や前立腺癌を予測する血中マイクロ RNA パターンの解明は, これらの問題を解決する重要な知見になり得ると考える。

(西日泌尿. 84 : 493-498, 2022)

キーワード: 前立腺癌, prostate-specific antigen, PSA, マイクロ RNA, 臨床的重要性

1. はじめに

全悪性腫瘍中, 前立腺癌は本邦における男性の部位別罹患数 1 位かつ死亡率 4 位と頻度の高い癌腫の一つである。また, 全世界において, 現在推定一千万人が罹患しているが, その多くは限局性腫瘍と考えられている¹⁾。この前立腺癌の患者数及び近年の罹患患者数の増加には前立腺特異的抗原 (PSA ; prostate-specific antigen) を用いたスクリーニングが, 特に米国において明らかに関与していると考えられている²⁾。上記の通り, PSA による前立腺癌診断の普及及びマススクリーニングは明らかに限局性前立腺癌患者の増加に寄与したが, 一方で PSA 時代以前に直腸診や軽直腸的超音波断層法で同定困難であった「触知不能前立腺癌」という新たな前立腺癌の出現をもたらした。本稿では, PSA 検査の普及や触知不能前立腺癌の出現に至る歴史, これにより新たなテーマとなった臨床的に重要な前立腺癌の意義, そして現代における遺伝子や分子生物学的解析を用いた新たな前立腺癌診断法に関して知見を述べる。

2. 前立腺特異的抗原

2. 1. PSA 同定の歴史

免疫学分野そして生化学的技術の急速な発展により, 1960 年台から 1970 年台は生体内の新規抗原の同定が世界中で精力的に進められた時代となった。当然, 各抗原の同定は, 何らかの目的を動機として進められるが, PSA も例外ではなく, 複数のグループによって異なる目的及び手法で同定された³⁾。初めに, 1960 年に Flocks らにより前立腺に特異的に発現する抗原が存在することが世界で初めて示された。他方で, 本邦では Hara らが強姦症例における法医学的な証拠として用いるための精液中の抗原を探索した結果, γ -seminoprotein の同定を 1966 年に報告した。その後, 1979 年に Wang らが前立腺上皮細胞に特異的に発現する糖タンパク質として PSA の単離精製に成功した。また同年, Papsidero らが血中 PSA 値の定量的測定に成功し, 翌年 Stamey ら⁴⁾が前立腺癌の腫瘍マーカーとして PSA の臨床現場での有用性を明らかにした。これらの発見の後, 米国食品医薬品局に血中 PSA 測定が承認されたのは 1986 年であった。その発見に至る経緯の差異により, PSA 発見の功績を手にする人物の選別は容易ではないが, 本抗原の発見が前立腺癌に対する人類の戦いの歴史を大きく発展させたのは言うまでもない。

* 〒150-8461 東京都港区西新橋 3-25-8
TEL 03-3433-1111

2. 2. 臨床分野への応用と新たな問題

Stamey ら⁴⁾が臨床現場での PSA 測定の有用性を示して以来、血中 PSA 測定は臨床的に急速に普及した。更に、直腸診や経直腸の超音波断層法を始めとする従来の検査法では同定困難な限局性前立腺癌の患者数も併行して増加した。1992 年に発表された TNM 分類では、この PSA 高値を契機に検出される前立腺癌を T1c という新たな分類で定義した。PSA 検査は、それまで直腸診や経直腸の超音波断層法による診断が主流であった前立腺癌の診断に大きな革新をもたらしたが、同時にその検査の簡便さが新たな問題を生み出した。欧州で行われた The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) では、同じく PSA 検診が前立腺癌による死亡率を 20% 減少させることを示したが、同時に予後に影響しない前立腺癌の検出を 50% 程度増加させることを明らかにして、過剰診断に寄与する安易な PSA 測定に警笛を鳴らした⁵⁾。

他方この研究結果に一貫して、T1c 前立腺癌も同様に幅広い予後のスペクトラムを有する疾患であることが我々の研究を含む諸家の報告から明らかにされ、一部に患者の生命予後に影響を及ぼす可能性の低い「臨床的に重要でない前立腺癌」が含まれることが示唆された⁶⁾。そして、臨床的に重要でない前立腺癌の過剰診断及び治療回避が新たなトピックとして注目された。

3. 臨床的に重要な限局性前立腺癌

3. 1. 臨床的重要性を規定する予後因子の探索

前述の通り、限局性前立腺癌の一部は臨床的な重要性を有さない可能性が示唆された。一方で、「臨床的に重要な前立腺癌」の定義については議論の余地があり、それに関する検討が精力的に行われた。まず初めに、腫瘍容積と予後の関係に関する研究が注目された。1993 年に、Epstein ら⁷⁾⁸⁾は根治的前立腺全摘除術を受けた stage B 前立腺癌の患者 185 名を検討し、5 年間の追跡期間中に腫瘍容積が 0.2 cm^3 以下の腫瘍は生化学的再発しなかったことを報告した。他方、Stamey ら⁹⁾は、膀胱前立腺全摘除術を受けた患者の前立腺標本と前立腺癌罹患率データの照合により、腫瘍体積が 0.5 cm^3 以下の腫瘍が臨床的に重要ではないと定義している。更にこれらの知見に加えて、グリソンスコアや前立腺癌進展度を加えた定義が提唱され¹⁰⁾¹¹⁾、腫瘍体積が 0.5 cm^3 未満かつグリソンパターン 4 又は 5 の腫瘍を含まず、かつ腺内に限局する前立腺癌が臨床的に重要ではない腫瘍とみなされていた。

一方で、前立腺癌を罹患する高齢者は、他に生命に影響しうる併存症を有している割合が多く、これらのような前立腺癌の組織学的所見のみに立脚した評価のみでは、その臨床的重要性を正しく評価できない場合があることが議論されていた。Dugan ら¹²⁾は根治的前立腺全摘除術を受けた患者の前立腺を用いた検討の中で、前立

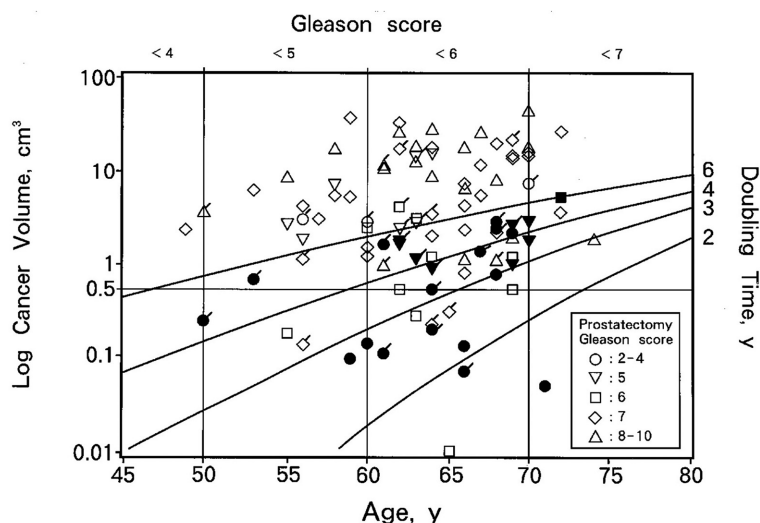


図1 根治的前立腺全摘除術検体を用いた前立腺癌の臨床的重要性に関する検討
図上の各点は各腫瘍の腫瘍容積、手術時年齢、グリソンスコア、及び腫瘍容積倍化時間を示す。黒点は同因子から算出された臨床的重要性のない腫瘍を表す。

腺癌の組織学的所見に、患者因子として患者の平均余命を加えて、前立腺癌の臨床的重要性を評価した。この検討で、著者らは年齢毎に設定したグリソンスコア閾値以下の腫瘍で、かつ期待余命を迎えた時に前立腺癌容積が 20 cm^3 以下の物を臨床的に重要ではない前立腺癌と定義した。この結果から、我々は腫瘍体積に加えて、患者年齢及び生命表による日本人男性の期待余命を考慮した死亡時の腫瘍体積を検討し、根治的前立腺全摘除術を受けた T1c 前立腺癌の内、8.8% から 47.1% の腫瘍は臨床的に重要でない可能性を示した¹³⁾ (図 1)。また併行して、これらのデータの蓄積により、臨床的に重要でない限局性前立腺癌に対する無治療経過観察が提唱及び注目されるようになり、前立腺癌の臨床的重要性の評価は前立腺針生検検体を用いた検討に拡大した。

3. 2. 臨床的重要性に関する基準の無治療経過観察への応用

前述の根治的前立腺全摘除術の検体を用いた検討結果は、前立腺針生検患者独自の項目を用いた臨床的に重要な前立腺癌のリスク評価に大きく貢献した。1994 年に Epstein¹⁴⁾ は、157 例の根治的前立腺全摘出術検体を用いた検討により、臨床的に重要な前立腺癌を評価する Epstein の基準を提唱した。4 項目は 1) PSA density > 0.15 ng/ml/ml , 2) グリソンスコア 7 以上, 3) 前立腺癌陽性生検コア本数が 3 本以上, 4) 陽性コア内の腫瘍占拠面積 50% 以上から成り、陽性適中率 95% で臨床的に重要な前立腺癌を検出できることを報告した。この基準は、無治療経過観察の対象となる限局性前立腺癌を評価する基準として重要な基準となった。また、同様の他

のグループによる検討が進み、様々な無治療経過観察の基準が提唱されているが、その優劣は未だ不明な点が多い。

他方、本邦においてもこれらの知見を踏まえ、本邦で診断される T1c 前立腺癌を含む前立腺癌の病期や治療方針に関する実態、臨床的重要性を検証する動きが加速した。厚生省班研究 7-24, 9-20 (主任研究者: 吉田 修) の中で、我々は同研究で得られた限局性前立腺癌のデータから、無治療経過観察の適応となる穏やかな臨床経過を辿る前立腺癌の臨床病理学的特徴の探索を目的にした研究を行った。患者の臨床経過の評価は PSA 倍化時間 (PSADT; PSA doubling time) により間接的に評価した。解析の結果、Epstein 基準の内 2) から 4) の生検所見を全て満たさない良好な生検所見群の内、T1c-T2a の腫瘍は明らかに PSADT が長期の症例が多いこと (PSADT > 10 年 18/53 [34.0%]) を明らかにした。一方、同群の PSADT の分布は二峰性を示し、病理学的に Epstein 基準を満たす良好な生検の患者群においても、一部に PSADT の短い臨床的に重要な前立腺癌が含まれる事を示した¹⁵⁾。(図 2)

このように、生検病理結果に依存した評価法は、臨床的に重要な前立腺癌を完全に除外出来ないことから、本邦においても他の臨床的因子を組み合わせた無治療経過観察のための臨床的に重要な前立腺癌を決定する基準とその有用性の検討が進められた。2008 年に我々は、実施した前向きコホート研究の中で、本邦独自の基準を使用しその妥当性の評価を PSADT を使い検討した。基準は以下の因子: 1) T1cN0M0, 2) 50 歳以上 80 歳以下、

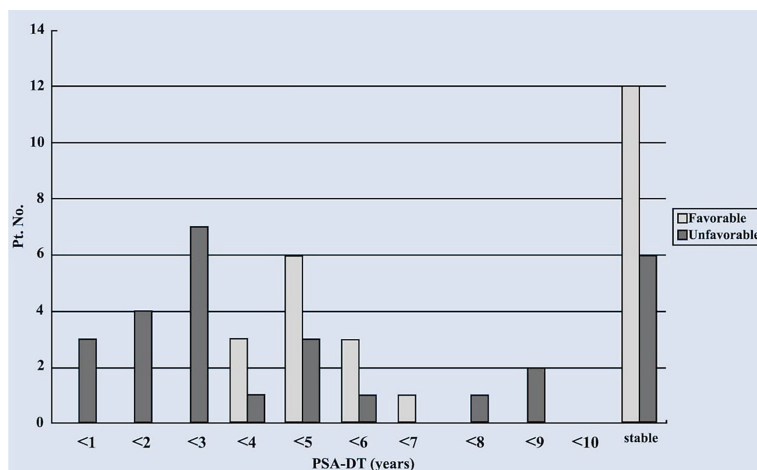


図 2 T1c-T2a 前立腺癌における PSADT の分布
グリソンスコア 7 以下、前立腺癌陽性生検コア本数が 3 本以下、4) 陽性コア内の腫瘍占拠面積 50% 以下を全て満たす生検所見群を favorable group, それ以外を unfavorable group と定義した。

3) 生検前血清 PSA 20 ng/ml 以下, 4) 6 から 12 カ所の系統的前立腺針生検で癌陽性コア数 2 本以下, 5) グリソンスコア 6 以下かつ腫瘍占拠面積 50% 以下, また 6) 積極的治療を受けるのに支障がない症例, により評価を行った。また, この基準が適切に機能しているか, 追跡期間 6 カ月時点における PSADT が 2 年以上の患者の割合を用いて検討した (主要評価項目: %PSADT > 2 年間)。検討の結果, 同集団の割合は事前の予測より低値であることが判り, PSADT を指標としてみた場合, この基準は更なる検討の余地があることが明らかになった (71.2% 84/118 [事前予測 80.0%])¹⁶⁾。

4. 現代における前立腺癌診断

前述の通り, 現在でも前立腺癌検診は PSA 測定に大きく依拠している。他方, 我々が従来 PSA 値に加えて更なる前立腺癌の精査を患者に推奨する閾値は 4.0 ng/mL だが, ボーダーライン値とされる 4 から 10 ng/mL において, 体系的な前立腺針生検を受けた患者の前立腺の癌検出率は 25% 程度であることから, 同検査を推奨される患者の多くが不必要な手術を受けていると考えられる¹⁷⁾。この限局性前立腺癌の陽性適中率の向上を目的として, 前立腺部核磁気共鳴イメージング (MRI; magnetic resonance imaging) 画像の解析や 4 kallikrein marker panel, PrCa risk calculator 等の開発が進んでいる¹⁸⁾¹⁹⁾。また, これらに加えて, 遺伝子・分子生物学的解析を用いた前立腺癌高リスク集団の同定による, 前立腺針生検結果予測の向上を試みる研究が近年行われている。

4. 1. 前立腺 MRI 画像を用いた前立腺癌の陽性適中率向上に関する検討

これまでの臨床データの蓄積により, 前立腺癌診断における MRI 検査の有用性が明らかにされている。特に, MRI 検査と臨床的に重要な前立腺癌の検出率の関係を検討したランダム化比較試験の結果が示されている。Kasivisvanathan ら²⁰⁾は, 500 名の生検歴を有さない前立腺癌が疑われている患者を対象に, 従来の系統的な生検法と MRI 融合標的の生検の成績を比較し, MRI 融合標的の生検は臨床的に重要な前立腺癌 (グリソンスコア 3 + 4 以上) の検出率を向上し (adjusted difference, 12 percentage points), かつ重要でない前立腺癌の検出を減少させることを報告した (adjusted difference, -13 percentage points)。同生検法は本邦においても保険収載されており, 今後の普及が期待される。

4. 2. 特定遺伝子変異集団における前立腺癌罹患リスクの検討

近年, 特定の遺伝子変異と前立腺癌の罹患リスクの関係が明らかにされているが, 特に 2 種類の遺伝子変異に関して大規模臨床試験を通じた関係性の解明が進んでいる。代表的な研究として知られる特定の遺伝子変異陽性者の targeted screening を実施した IMPACT study は, BRCA2 変異保有者は非保有者と比較して明らかに PSA スクリーニング実施下における前立腺癌の罹患率及び臨床的に重要な前立腺癌の検出率が高いことを明らかにした (19.4 vs. 12.0/1000 人年)。他方, このような関係は BRCA1 変異保有者では認められず, 本研究は BRCA2 変異保有者を対象とした PSA スクリーニングの有用性を示した²¹⁾。近年この研究は続報が報告されており, リンチ症候群の原因遺伝子であるミスマッチ修復遺伝子 (MSH1, MSH2, MSH6, PMS2) を対象とした解析で, MSH2 遺伝子変異保有者において前立腺癌全体 (4.3% vs 0.5%) 及び臨床的に重要な前立腺癌 (3.6% vs. 0%) の罹患率が有意に高く, 更に MSH6 変異保有者で前立腺癌全体 (3.0% vs. 0%) の罹患率が明らかに高いことを報告している²²⁾。今後の更なる研究データ集積により, PSA 検診のメリットを享受できる遺伝子変異保有者の同定が進展することが期待される。

4. 3. 血中マイクロ RNA を用いた前立腺癌罹患リスクの検討

近年の分子生物学的解析技術の発展により, 循環血中腫瘍細胞, 循環血中腫瘍 DNA, またマイクロ RNA 等の循環血中因子から癌の診断, 治療効果及び病勢モニタリングを行う試みが増加している²³⁾。この中で, 血中マイクロ RNA を用いた前立腺癌診断に関する検討がいくつか報告されているが, マイクロ RNA 検出プロトコルの差異やサンプルサイズの限界により, 一貫した結果はこれまで得られていなかった。この問題を解決するために, 我々は 809 例の限局性前立腺癌の血清マイクロ RNA の網羅的解析により, 特定の血清マイクロ RNA の組み合わせによって, 感度 90%, 特異度 90% で前立腺癌を予測出来ることを明らかにした²⁴⁾。本研究結果は血中マイクロ RNA を用いて不必要な前立腺針生検を回避できる可能性を示唆するが, 更なる前向きコホート研究における検証が必要である。

5. おわりに

PSA を用いた前立腺検診は前立腺癌診断を飛躍的に増加させた一方, 臨床的に予後に影響しない腫瘍を同時に検出することで新たな問題を生み出した。今後, 更な

る大規模前向き試験や分子生物学的解析による「臨床的に重要な前立腺癌」の定義の確立、前立腺癌高リスク患者集団の同定がこの問題を解決することが期待される。

文 献

- 1) Sandhu, S. et al.: Prostate cancer. The Lancet. *ep*; 398 (10305): 1075-1090, 2021.
- 2) Ito, K. et al.: Screening for prostate cancer: history, evidence, controversies and future perspectives toward individualized screening. *Int. J. Urol.* **26**: 956-970, 2019.
- 3) Rao, A. R. et al.: The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int.* **30**; 0: 070902212121002-???, 2007.
- 4) Stamey, T. A. et al.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N. Engl. J. Med.* **8**; **317**: 909-916, 1987.
- 5) Schröder, F. H. et al.: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl. J. Med.* **360**: 1320-1328, 2009.
- 6) Egawa, S. et al.: CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF NONPALPABLE AND NONVISIBLE (STAGE T1c) PROSTATE CANCER. *Jpn. J. Urol.* **86**: 1108-1116, 1995.
- 7) Epstein, J. I. et al.: Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J. Urol.* **149**: 1478-1481, 1993.
- 8) Epstein, J. I. et al.: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer.* **71**: 3582-3593, 1993.
- 9) Stamey, T. A. et al.: Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer.* **71** (3 Suppl): 933-938, 1993.
- 10) Ohori, M. et al.: The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J. Urol.* **152**: 1714-1720, 1994.
- 11) Humphrey, P. A. et al.: Prospective characterization of pathological features of prostatic carcinomas detected via serum prostate specific antigen based screening. *J. Urol.* **155**: 816-820, 1996.
- 12) Dugan, J. A. et al.: The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate cancer. *JAMA.* **24**; **275**: 288-294, 1996.
- 13) Egawa, S. et al.: Impact of life expectancy and tumor doubling time on the clinical significance of prostate cancer in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **27**: 394-400, 1997.
- 14) Epstein, J. I.: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1 c) prostate cancer. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **271**: 368, 1994.
- 15) Kakehi, Y. et al.: Correlation of initial PSA level and biopsy features with PSA-doubling time in early stage prostate cancers in Japanese men. *Eur. Urol.* **41**: 47-53, 2002.
- 16) Kakehi, Y. et al.: Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **38**: 122-128, 2008.
- 17) Barry, M. J.: Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **344**: 1373-1377, 2001.
- 18) Verbeek, J. F. M. et al.: Reducing unnecessary biopsies while detecting clinically significant prostate cancer including cribriform growth with the ERSPC Rotterdam risk calculator and 4Kscore. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* **37**: 138-144, 2019.
- 19) Poyet, C. et al.: Prostate cancer risk prediction using the novel versions of the European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer (ERSPC) and Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) risk calculators: independent validation and comparison in a contemporary Europe. *BJU Int.* **117**: 401-408, 2016.
- 20) Kasivisvanathan V. et al.: MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* **378**: 1767-1777, 2018.
- 21) Page, E. C. et al.: Interim results from the IMPACT study: evidence for prostate-specific antigen screening in BRCA2 mutation carriers. *Eur. Urol.* **76**: 831-842, 2019.
- 22) Bancroft, E. K. et al.: A prospective prostate cancer screening programme for men with pathogenic variants in mismatch repair genes

- (IMPACT): initial results from an international prospective study. *Lancet Oncol.* **22**: 1618–1631, 2021.
- 23) Martins, I. et al.: Liquid biopsies: applications for cancer diagnosis and monitoring. *Genes.* **12**: 349, 2021.
- 24) Urabe, F. et al.: Large-scale circulating microRNA profiling for the liquid biopsy of prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* **25**: 3016–3025, 2019.

ADVANCES IN THE DIAGNOSIS OF LOCALIZED PROSTATE CANCER

WATARU FUKUOKAYA AND SHIN EGAWA

Department of Urology, The Jikei University School of Medical, Tokyo, Japan

Abstract :

With the discovery of prostate-specific antigen, the number of patients with prostate cancer has been increased, resulting in increased detection of clinically insignificant prostate cancer. Although numerous efforts have been made, minimizing the over-diagnosis and the unnecessary treatment for such disease, and defining the clinical significance of prostate cancer remain the major challenges. The results of a recent targeted cancer screening study of patients with known germline mutations and a recent study for identification of the combination of circulating microRNAs improving the accuracy of the diagnosis of prostate cancer may help these efforts. (Nishinohon J. Urol. **84**: 493–498, 2022)

key words : prostate cancer, prostate-specific antigen, PSA, micro RNA, clinical significance
