

## 前立腺がん(Prostate Cancer)

概要:前立腺がん早期発見のため、検診で PSA を検査することが勧められているが、検査時の年齢、検査値の判断および検査間隔などについて知識がないと無駄な心配や費用の支出が生ずる。海外では定期検診による恩恵と害悪(副作用)について多くの資料がネット上で公開されている。これらを参考にして、前立腺がん と PSA 検査の問題点を説明する。

### 1. 統計

国立がん研究センターの資料によれば 2016 年のがん罹患患者数予測では:

男性	前立腺	92,600 人	第一位
	胃	91,300	第二位
	肺	90,600	第三位

死亡数予測

	肺	55,200	第一位
	前立腺	12,300	第六位

The American Cancer Society's estimate for prostate cancer in the United States for 2016 are:

About 180,890 new areas of prostate cancer

About 26,120 deaths from prostate cancer

Prostate cancer is the second most commonly diagnosed cancer in men in the United States, and the second-leading cause of cancer death among men (after lung cancer)

米国の男性では前立腺がんの罹患患者および死亡者数は、それぞれ第二位である。

The use of early detection tests for prostate cancer became more common in the United States starting in the early 1990s, and since then the prostate cancer death rate has dropped. But it isn't clear that this drop is a direct result of screening. It could also have other causes, like improvements in treatment

米国では 1990 年代の初期から前立腺がんの早期検診が普通に行われるようになった、よって死亡率は低下した。しかしこの低下が検診(スクリーニング)の直接の結果かどうか不明である。治療法の向上のような他の原因かもしれない。

Subsequent to the introduction and adaption of prostate-specific antigen testing, the incidence of prostate cancer increased rapidly from 1990 to a peak 1993. Much of the excess incidence represents overdiagnosis, that is, the detection of cancers that would not progress to cause symptoms or death.

PSA 検診の導入によって発病率は 1990 年から急速に増え 1993 年にピークに達した。過剰な発病率の多くは過剰診断で、それは症状の発生や死亡至るとは思えないがんの検出であった。

Glossary: Detecting tumors that are not life threatening is called “overdiagnosis,” and treating these tumors is called “overtreatment.”

生命を脅かさない腫瘍を検出することは過剰診察 (overdiagnosis) といい、それらの腫瘍を治療することを過剰治療 (overtreatment) という。

Aging in men (beginning at 50 ) is the greatest risk factor for both BPH (benign prostatic hyperplasia) and prostate cancer. In addition , having a father and brother with prostate cancer doubles the risk for prostate cancer. Research suggests that the majority of men at age 70 have some form of prostatic cancer with most of them showing no symptoms.

50 歳から始まる加齢は前立腺肥大と前立腺がんの最大のリスク要因である。加えて父や兄弟に前立腺がんがあればリスク要因は二倍になる。研究によれば 70

歳の人の多くには何らかの形の前立腺がんがあることを示唆し、そのほとんどが無症状である。

参考資料:国立がん研究センター

: 2015 Annual Report on Prostate Diseases HARVARD MEDICAL SCHOOL 資料 No. P101

: American Cancer Society 資料 No. P102

: e medicine health

: Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test Canadian Medical Association 資料 No.P103

Comment:一般的には前立腺がんの進行は遅く、がんと診断された一部が進行して死に至ると云われる。従ってがんに対する一般的な常識、早期発見早期治療を目指すと前立腺がん患者数が増大し、更により詳細な検査や早期の治療を行うと、それに伴う副作用が起きる確率が高くなり、例えば性的機能障害が起きることがある。

## 2. PSA (Prostate Specific Antigen) (前立腺特異抗原)

PSA は前立腺組織に特異的なマーカーとして前立腺がんの早期診断や治療経過観察に有用である。PSA 値が高いほどがんである確率が高い。通常 4ng/mL 以下を正常域、4-10ng/mL をグレイゾーン、10ng/mL 以上を明白な異常域とする。およその目安として検査値がグレイゾーンにある症例中にがん患者が含まれる確率は約 15~30%、10~20ng/mL では 40~50%、20ng/mL 以上なら 50~80%とされている。今日の臨床検査 2015, 2016 南江堂

Most experts agree that a PSA level is abnormal once it raises above 4 ng/mL of blood. Studies have demonstrated that a man who has a PSA of 4 to 10

ng/mL has a 25% chance of having prostate cancer; if greater than 10, the likelihood increases to more than 50%.

多くの専門家は PSA が4ng/mL 以上に上昇すれば異常だという点で一致している。いくつかの研究では PSA が 4~10 の人は前立腺がんを持っている可能性は 25%で、もし 10 以上なら 50%になることを実証している。 参考資料: 資料 P101

Risk of Prostate Cancer in relation to PSA values (PSA 値と前立腺がんのリスク)

PSA level(ng/mL)	Risk of Prostate Cancer (%)
0.0-0.5	6.6
0.6-1.0	10.1
1.1-2.0	17.0
2.1-3.0	23.9
3.1-4.0	26.9

参考資料: Guidelines on Prostate Cancer European Association of Urology 2015 資料 No. P104

Comment: PSA 値が4未満であっても前立腺がんにかかっていることがあると云われる所以である。

### 3. 年齢階層別 PSA

What are age-specific reference ranges for serum PSA?

The use of age-specific PSA ranges for the detection of prostate cancer is helpful to avoid unnecessary investigations in older men with larger prostate glands. Not all studies have agreed that this is better than simply using a level of

4.0 ng/mL as the highest normal value. Nevertheless, due to the age-related growth of the prostate, the concept of adjusting the cutoff values based on age has helped reduce unnecessary prostate biopsies in older men to improve early prostate cancer detection. Below are the suggested age-adjusted values based on age.

年齢	PSA カットオフ値		
50 to 59	0 to 3.0 ng/mL		
60 to 69	0 to 4.0 ng/mL		
70 to 79	0 to 5.0 ng/mL		

#### 年齢階層別の血清 PSA とは何か

前立腺肥大のある高齢者にとって前立腺がん検出のために年齢階層別 PSA を使用することは、不必要な検査を避けるのに役立つ。単に 4.0 ng/mL 値を正常値の最高として使うよりも、この年齢階層別 PSA を使うほうが良いとは全ての研究が一致しているわけではない。しかし前立腺が年齢に関係して肥大することから、年齢をベースとしたカットオフ値を調整するという考えは、高齢者にとって早期前立腺がん検出を改善するために不必要な前立腺の生検を減らすのに役立ってきた。

Comment:年齢階層別 PSA に関する資料は多い、しかし様々なデータが提案されている。資料として日本語では、2016 前立腺癌診療ガイドライン  
日本泌尿器科学会     メディカルビュー社 4,000 円  
古くは、Age-Specific Reference Ranges for PSA in the detection of Prostate Cancer ONCOLOGY Review Article April 01, 1997 など

What are the maximum PSA level? (最高 PSA レベルとは)

年齢	Max PSA
40-49	2.7
50-59	3.9
60-69	5.0
70-75	7.2

These are age-related maximum levels but it is not clear that these is not real “safe” maximum level

本当に安全な最高レベルかどうかは不明である

参考資料: The British Association of Urological Surgeons

様々な年齢の人を集め PSA 値を測れば、その年齢の平均的な PSA 値が求められると思われる、実際に測った文献がある。

Total, Free and Percent Free Prostate-Specific Antigen Levels among U.S Men. 2001-2004

Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion

Comment: 日本においては自治体が PSA 検診を受けることを勧めている。横浜市では 50 歳以上の男性ならば、年一回千円の費用で指定の病院で PSA の検査を受けれる。欧米では PSA 検診(スクリーニング)を受けること自体について、さまざまな議論がある。米国の多くの関係機関のガイドラインは PSA 検診に伴う様々な問題を聞いたうえで医師と相談して意思決定(Shared decision-making)することを勧めており、単なる検診を受けることは避けるべきとしている。PSA 値は前立腺に対して特異抗原であって、前立腺がんだけに限られる訳ではない。PSA 値が上昇する要因や PSA 検診の世界的論争の一部については次回以降述べることにする。

#### 4. Factors affecting PSA levels (PSA が上昇する要因)

**Prostatitis** Clinical and subclinical prostatitis may elevate PSA levels up to 30 ng/ml. It takes six to eight weeks for PSA concentrations to return to baseline levels after treatment of prostatitis. (前立腺炎は 30ng/mL PSA レベルを上昇させる、治療後は6～8週間で元に戻る)

**Ejaculation** There is a definite rise in PSA with a peak increase within one hour following ejaculation. The mean rise of PSA is 0.8 to 2 ng/ml but increase in levels as much as 9.2 ng/ml has been recorded. Therefore, men should abstain from ejaculation for at least 48 hours prior to PSA determination. (射精の一時間後に PSA は最高値に達する、平均的な上昇は 0.8 から 2.0 ng/mL であるが、9.2 mg/mL の記録もある。故に PSA 検査をする時は、少なくとも 48 時間は射精をがまんする)

**Prostate biopsies and TURP** There is a median increase of 7.9 ng/ml. It takes six weeks to return to baseline levels after these procedures. (前立腺生検および経尿道前立腺切除で増加の中央値は 7.9 ng/mL になり、処置後 6 週間で元に戻る)

**Physical exercise, prostatic massage and digital rectal examination** Minor, transient increase may occur. (運動、前立腺マッサージおよび直腸内触診は僅かな増加が起きうる)

参考資料; Dirk Drent Urologist - January 2010

PSA variability(PSA 変動性)

Factors that typically produce a substantial or sustained rise in PSA( PSAを相当あるいは長期に上昇させる要因): BHP(前立腺肥大), Prostatitis(前立腺炎)、Urinary tract infections(尿路感染症)、Prostate biopsies(前立腺生検)、Prostate cancer(前立腺がん)、Prostate surgery(前立腺手術)

Factors that sometimes produce a small or temporary rise in PSA(時には少々あるいは一時的に PSA を上昇させる要因): Ejaculation(射精), DRE(直腸内触

診),A urinary catheter and bladder examination(尿路カテーテルおよび膀胱検査)、Vigorous bike riding(荒いバイク乗り)、Warm climate (暖かい気候)、Changes in Laboratory or testing methods(検査所あるいは検査法の変更)、Hepatitis(肝炎)、Bypass surgery(バイパス手術)

Agents that typically produce a substantial and sustained decrease in PSA(PSAを相当あるいは長期に減少させる薬品):Therapy with finasteride or dutasteride(フィナステリドあるいはデュタステリドによる治療)

Factors that sometimes produce a small or temporary decrease in PSA(時には少々あるいは一時的に PSA を減少させる要因):Therapy with a statin drug or a thiazide(スタチンあるいはサイアザイド利尿薬による治療)、Therapy with a NSAID(非ステロイド抗炎症薬による治療)、Obesity(肥満)、Changes in Laboratory or testing methods(検査所や検査法の変更)、Diet(ダイエット)

参考資料:P101

Glossary:Prostatitis(前立腺炎)、 Prostate biopsy(前立腺生検)、TURP(Transurethral resection of the prostate: The most common procedure to treat benign prostatic hyperplasia, in which excess prostate tissue is cut away 経尿道前立腺切除、前立腺肥大を治療する最も一般的な方法で余分な細胞を切除する)、Digital rectal examination(直腸内触診)

## 5. PSA Screening (PSA スクリーニング、検診)

Glossary: Screening(スクリーニング、検診) Examination or testing on a group of individuals to separate those who are well from those who have an undiagnosed disease or detect or who are at high risk(個人グループの検査あるいは試験で、健康な人を診断前の病気あるいは高いリスクのある人から振り分けること)

Screening: Screening is looking for cancer before a person has any symptoms(症状が出る前にがんを見つけること)



Cutoff(カットオフ) A measurable value of a screening variable which distinguishes screen positive from screen negative results (検診で得られた数値が問題ないと識別する変数) A critical score on an assessment, which marks the boundary between those scores considered as “pass” and those considered as “fail” (評価する際の、合格と不合格の境界値)

Until recently, many doctors and professional organizations encouraged yearly PSA screening for men beginning at age 50. Some organizations recommended that men who are at higher risk of prostate cancer, including African American men and men whose father or brother had prostate cancer, begin screening at age 40 or 45. However, as more has been learned about both the benefits and harms of prostate cancer screening, a number of organizations have begun to caution against routine population screening

最近まで多くの医者や専門団体は 50 歳から毎年一回 PSA 検診を始めることを奨励していた。ある団体はアフリカ系米国人や父および兄弟に前立腺がんがあった高リスクの男性は、40 歳あるいは 45 歳から検診を始めることを推奨した。しかし前立腺がん検診の恩恵と害悪の両方を知ると、多くの団体が定期的な住民健診に対して警戒するようになってきた。

参考資料: National Cancer Institute 2012 年 7 月

Screening tests are able to detect prostate cancer at an early stage, but it is not clear whether this earlier detection and consequent earlier treatment leads to any change in the natural history and outcome of the disease. Observational evidence shows a trend toward lower mortality for prostate cancer in some countries, but the relationship between these trends and intensity of screening is not clear, and associations with screening patterns are inconsistent. Results from two randomized trials showed no effect on mortality through 7 years but are inconsistent beyond 7 to 10 years

検診は初期段階の前立腺癌を検出できるが、初期検出の結果として行われる初期の治療が、病気の自然史と結果に目立った変化につながるかどうか不明であ

る。観察によるエビデンスは、ある国では前立腺による死亡数が低くなる傾向が示されているが、これらの傾向と検診の効力間の関連は明確でない、そして検診パターンの関連は相反する。二つの無作為試験では7年間は死亡率に影響しなかったが、7から10年を通しての死亡率は相反する結果となった。

参考資料: National Cancer Institute 2016年12月

Glossary: Natural history (自然史) The expected or predictable course of an untreated illness. The knowledge of the expected course of a disease is usually based on prior study of the effects of the illness on a large group of patients over time (治療していない病気の予想される経過をいう。ある病気の予想される経過の知識は通常、長期間、大規模患者についての病気の結果の事前調査に基づいている)

Comment: two randomized trials とは PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Randomized Screening Trial) と ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) であり、PLCO の最初の論文は Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009

に発表されている。ERSPC はホームページがある。PLCO は米国で行われ、その結果 PSA 検診は死亡率に関係ないとし、ERSPC は欧州で行われ、検診により死亡率は減少したとしている。この結果、これらに関する多くの論文が内外で発表されている。

PLCO study (前立腺、肺、結腸直腸、卵巣がんの無作為スクリーニング試験)

In the PLCO trial, 76,693 men at 10 US study centers were included. The screening group consisted of 38,343 men and the control group consisted of 38,350 men. Men in the screening group received annual PSA screenings, whereas those in the control group were not actively screened but sometimes received screening outside of the study, resulting in a contaminated population. (PLCO の試験では 10 カ所の米国の機関で 76,693 人が参加した。検診グループは 38,343 人でコントロール・グループは 38,350 人であった。検診グループは毎年 PSA の検診を受け、一方コントロールグループは積極的に検診を受けなかったが、この研究以外のところで時には検診を受けたので、結果としてコンタミネーションになった。)

Comment:米国では Medicare あるいは州の法律によって、50歳以上の男性は年に一回 PSA 血液検査を無料で受けれるようになっている。従って50歳以上の男性のほとんどが PSA 検査を受けているといわれる。このことはコントロールグループに振り分けられた人でも前立腺の症状があれば、当然 PSA 検査を受けると思われる。PLCO に関する日本のいくつかの資料では、このコントロールグループのコンタミを問題し PLCO の結果を評価していない。

#### ERSPC study(欧州前立腺がん無作為スクリーニング試験)

The ERSPC study used data from 7 centers in different European countries, with a total of 162,387 men undergoing randomization. Of these, 72,952 men were assigned to the screening group and 89,245 men were assigned to the control group. It is unclear how much screening was present in the control group throughout the study period. (ERSPC の試験では異なった欧州の7各国から得られたデータを使い、この無作為試験に162,387人が参加した。この内検診グループには72,952人、コントロールグループには89,245人割り当てられた。コントロールグループの人がこの試験期間に PSA 検査を受けたか定かでない。)

参考資料: Screening for Prostate Cancer: A Review of the ERSPC and PLCO Trials Urology 2009

Comment: ERSPC の結果は、検診をしたほうが前立腺がんによる死亡率が低いということから、検診を推進する立場の人からは評価が高い。ERSPC ではこの試験に参加した国の状況も公開している。各国のなかでもスウェーデンの取り組みが評価されていることから、その一部を紹介したい。

The screening population was randomized from the entire population of men born between January 1, 1930 and December 31, 1944, living in the community of Gothenburg January 1, 1995. Of these all together approximately 32,000 men, 10,000 were randomized to a control group and 10,000 to a screening group. 28 men in the screening group and 27 men in the control group were found to already have diagnosis of prostate cancer registered in the regional Cancer Registry. It means that this study group is a population who previously has not

been exposed to PSA-screening(検診対象の住民は 1995 年 1 月 1 日にゲーテ  
ンブルグに住んでいた 1930 年 1 月 1 日から 1944 年 12 月 31 日の間に生まれ  
た男性の中から無作為に選んだ。これらおよそ 32,000 人の男性のうち 10,000 人  
をコントロールグループ、10,000 人を検診グループに無作為に、そして検診グル  
ープの 28 人とコントロールグループ 27 人は地域のがん登録所に前立腺がんと  
診断され登録されていたことが分かった。このことは研究グループに参加した人  
は、PSA 検診を受けていない人達を意味する)

参考資料:ERSPC のホームページ

Comment:上記の内容からスウェーデンが無作為に対象者を選定したことが分か  
る、しかしこの後の文章では他国とのすり合わせの関係でいくつかの変更を行っ  
ている。この他スウェーデンでは、PSA 検診の有効性や経済性に関する論文がい  
くつか発表されている。

次回は日本では PSA 検診のカットオフ値を 4.0 としているが、海外では多くの団  
体がガイドラインを公表しているので、これらを参考に PSA 血液検査を受けた人  
が、その結果をどう評価すべきか検討する。

## 6. PSA Screening Guideline(PSA 検診のガイドライン)

CDC(Centers for disease prevention and control) and other federal agencies  
follow the prostate cancer screening recommendations set forth by the [U.S.  
Preventive Services Task Force](#), which [recommends against prostate specific  
antigen \(PSA\)-based screening](#) for men who do not have symptoms. Other  
organizations, like the [American Urological Association](#), the [American Cancer  
Society](#), and the [American College of Physicians](#) may have other  
recommendations (疾病予防および管理センターと他の連邦機関は、米国予防医  
療調査委員会が明らかにした前立腺がん検診勧告、すなわち症状のない男性の  
PSA 検診に賛成しないということに従う。他の団体、例えば米国泌尿器学会、米  
国がん協会および米国医師協会は別の勧告をしている。)

参照資料:CDC ホームページ:Should I Get Screened for Prostate Cancer?

American Urological Association の Guideline (米国泌尿器学会)

40 to 54 years at average risk (40-54 歳で平気的なリスクの人)	not recommend routine screening (定期的検診は推奨しない)
55 to 69 years (55 歳から 69 歳)	strongly recommends shared decision- making(PSA 検診を考慮している人には 医師と相談して検診を受けることを強く推奨 する, 検診間隔は 2 年に1回あるいはそれ 以上とする)

American Cancer Society(米国がん協会)

PSA 検診について医療機関から、PSA 検診の恩恵と害悪など十分な情報を受けてから、検診をするかどうか意思決定する。その対象は 50 歳で平均的なリスク、かつ 10 年以上余命のある男性。45 歳で高いリスクのある男性。

PSA of less than 2.5 ng/mL (PSA が 2.5ng/mL 以下)	every 2 years (2 年に一回)
PSA level is 2.5 ng/mL or higher. (PSA が 2.5 ng/mL 以上)	yearly (毎年)

American College of Physicians(米国医師協会)

ACP recommends against PSA testing in average-risk men younger than 50, in men older than 69, or in men who have a life expectancy of less than 10 to 15 years

(50 歳未満および 69 歳以上あるいは余命が 10~15 年未満の男性は、PSA 検診を推奨しない)

European Association of Urology(欧州泌尿器科協会)

Early PSA testing should be offered to men at elevated risk for PCa, Risk groups are: PCa: prostate cancer

(早期の PSA 検査は前立腺がんの高いリスクのある人に勧められる、リスクのあるグループとは:)

men over 50 years of age (50 歳以上)

men over 45 years of age and a family history of PCa (45 歳以上で家族歴)

men with a PSA level of  $>1\text{ng/mL}$  at 40 years of age (40 歳で PSA  $1\text{ng/mL}$  以上)

men with a PSA level of  $>2\text{ng/mL}$  at 60 years of age (60 歳で PSA  $2\text{ng/mL}$  以上)

初期 PSA の高い人は 2 年ごと、リスクのない男性は 8 年まで延長できる。

Prostate Cancer Foundation of Australia(オーストラリア前立腺財団)

Men who are at average risk of prostate cancer who have been informed of the benefits and harms of testing, and who decide to undergo regular testing for prostate cancer, should be offered PSA testing every 2 years from age 50 to 69. Further investigation should be offered if the total PSA concentration is greater than  $3\text{ ng/mL}$ . (PSA 検診の恩恵と害悪について情報を受け、そして前立腺がんの定期検査を受けようと決心した、平均的なリスクのある男性は 50 歳から 69 歳まで 2 年に一回検査を受ける。もし PSA が  $3\text{ng/mL}$  以上であったら更なる検査を受けるべきだ)

上記資料:より一部抜粋

Memorial Sloan Kettering Cancer Center(ソランケタリング記念がんセンター)

Prostate Cancer Screening Guidelines By Age(年齢別 PSA 検診ガイドライン)

Men ages 45 to 49 should have a baseline PSA test.

If the PSA level is 3 ng / mL or higher, men should talk with their doctor about having a biopsy of the prostate.

If the PSA level is between 1 and 3 ng / mL, men should see their doctor for another PSA test every two to four years.

If the PSA level is less than 1 ng / mL, men should see their doctor for another PSA test between the ages of 51 and 55.

Men ages 50 to 59 should have their PSA level checked.

If the PSA level is 3 ng / mL or higher, men should talk with their doctor about having a biopsy of the prostate.

If the PSA level is between 1 and 3 ng / mL, men should see their doctor for another PSA test every two to four years.

If the PSA level is less than 1 ng / mL, men should see their doctor for another PSA test at age 60.

Men ages 60 to 70 should have their PSA level checked.

If the PSA level is 3 ng / mL or higher, men should talk with their doctor about having a biopsy of the prostate.

If the PSA level is between 1 and 3 ng / mL, men should see their doctor for another PSA test every two to four years.

If the PSA level is less than 1 ng / mL, no further screening is recommended

Comment: 各団体ともガイドラインを定めた理由や根拠などについて詳しい説明がある。ここではその中の一部を抜粋している。日本では

PSA 4.0ng/mL 以下であれば正常で、中間的なカットオフ値は提案されていない。欧米で年齢別のカットオフ値が提案されているのは、初期(ベースライン)の PSA 値が高いと、後に転移性前立腺がんになる可能性があるという症例対象研究(case-

control study)があるからだと思われる。例えば European Association of Urology の参考資料の中には:

Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study

Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on

Benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study

という論文があり、この研究はスウェーデンで行われている。

**Recommendations:** 50 歳前後でベースラインの PSA 値を血液検査で測定しておく、その後の傾向管理の基準とする。初期 PSA が 1ng/mL を超えていればリスクありとして、2 年に一回ぐらいは PSA を測定する。PSA, DRE(直腸内触診), Prostate biopsy(前立腺生検) 以外の検査法も多く紹介されているので、病院でどのような検査ができるかどうか調べておく。