

新たな前立腺腫瘍マーカー

「proPSA」臨床応用への可能性

診断精度維持と不要な生検回避両立への挑戦

前立腺がんのスクリーニングに優れた効果を示す前立腺特異抗原（PSA）検査。1994年に「Tandem-R PSAキット」を用いて設定された、PSA4.0ng/mLという精密検査へのカットオフ値は、今なお臨床で用いられる基準値の1つである。群馬大大学院医学系研究科泌尿器科学の伊藤一人准教授は、4月22日の「第99回日本泌尿器科学会総会」教育セミナー（ベックマン・コールター共催）で講演。がん診断精度を維持しつつ、不必要な生検を可能な限り回避できる、前立腺がんにより特異的な新規マーカーとして近年注目を集めているPSAの前駆体である「proPSA」の臨床応用への可能性を探った。

proPSAは、前立腺の腺腔内に分泌され、プロテアーゼであるhuman kallikrein 2 (hK2)によって活性型のPSAへと変換される。活性型PSAは、血中では α 1アンチキモトリプシンなどのプロテアーゼ阻害物質と結合し結合型PSAとして存在するが、一部は腺腔内でプロテアーゼ活性が喪失し、非活性型PSAとなり、血中では遊離型PSAとして存在する。

伊藤氏は「proPSAは、正常な前立腺組織内にも存在し、高度前立腺上皮内腫瘍（HGPN）の中にもたくさんある」と説明。その上で、がん組織ではhK2濃度の低下により活性型PSAへ変換が阻害される結果、proPSAが貯留する可能性があるとの考えを示し、「とりわけ[-2] proPSAが蓄積しやすいと考えられている」とした。また、がん組織では微小血管浸潤により、proPSAの血中漏出が増加すると考えられているため、「理論的に考えてもproPSAはがん特異的なマーカーとしてより有用だと期待がふくらむ」との認識を示した。



群馬大大学院 准教授
伊藤 一人 氏

精度をかなり改善することができる」と説明した。

さらにテラーメード診断の可能性についても触れ、PSAをベースとするスクリーニングにproPSAなどの分子マーカーに関連する指標を組み込む考え方を説明した。伊藤氏によると、PSAが0~2ng/mLの場合、将来のがん罹患リスクを遊離型PSA/総PSA比（F/T比）を用いて判別し、PSAが0~1ng/mLで、F/T比25%超のケースでは5年ごと、F/T比25%以下のケースでは1年ごと

に検診を受診する。また、PSA 1~2ng/mLでF/T比18%超のケースでは3年ごとの検診、F/T比18%以下なら毎年検診を受けることが、より理想的である可能性があるとした。

またPSAが2~4ng/mLの場合、ラボベースのPSA関連指標の中で最も優れた値を示すphiを用いることは有用であると説明。phiが0~24なら毎年のPSA測定、phiが25以上の場合は、PSAが基準値以下であっても生検が必要な場合があるとした。その上で、伊藤氏は「PSAが基準値以下でも、phiを用いることによって、不要な生検をそれほど増やさずに、重要な前立腺がんの見逃しが少なくなる可能性がある」と示唆した。

生検適応症例がより正確に判別可能

臨床における生検適応である基準値を超えるPSA 4~10ng/mLの症例では、59歳以下の



場合、前立腺肥大症（BPH）を合併している可能性が低いことからphiのような血清マーカーを、BPHが増加する60歳以上の場合は、前立腺総体積や前立腺移行領域で補正したproPSAを組み入れた指標（p2PSA/%fPSA TZD）を用いると、よりがん診断予測精度が上がる可能性がある」と説明。その上で、59歳以下で用いるphiが0~24なら半年ごとのPSA値モニタリング、25以上なら即時生検、60歳以上に用いるp2PSA/%fPSA TZDが0~3.8なら半年ごとのPSA値モニタリング、3.8以上なら即時生検を行うという判別指針を提案した。伊藤氏は「臨床現場では、PSA異常を示す症例の3分の1から半分程度が生検を受けているのが実態」と指摘。proPSAのように、がんと非がんをより正確に判別できるマーカーが臨床現場に導入されれば、生検適用症例をより正確に判断できるとの考えを述べた。

通常、即時生検が必要と判断される事が多いPSA10.1ng/mL以上の場合、「PSA10~20ng/mLであってもがんが発症する確率は40%程度」（伊藤氏）であることから、10~20ng/mLでは大きなBPHの合併によるPSA値上昇の可能性を考慮して、前立腺体積で補正したPSA関連マーカー（phi density）を用いることは意義があると指摘。伊藤氏らがEAUで発表したデータを基に、phi densityが0~0.66では半年ごとのPSA値モニタリング、0.67以上では即時生検といったような指針が、将来の方向性として採用される可能性を示唆した。

見逃し少なく、不要な生検も回避

伊藤氏は、前立腺がんの診断アルゴリズムにおけるproPSAの位置付けとして、2つの考え方を紹介。1つは、欧州泌尿器科学会（EAU）が公開している前立腺がんの予測ツール（ノモグラム）にproPSAやprostate health index（phi）などの血清学的な指標を加えることでがん予測