

前立腺癌診断におけるプロステートヘルスインデックス(phi)測定の意義について

Clinical significance of prostate health index (phi) in prostate cancer diagnosis

すず き かず ひろ せき ね よし たか
鈴木 和 浩 : 関 根 芳 岳
Kazuhiro SUZUKI Yoshitaka SEKINE

はじめに

前立腺癌は男性の悪性腫瘍の中では大腸癌、胃癌、肺癌とともに罹患数が多い癌であり、2018年には92,021人が登録された¹⁾。初期には排尿症状をはじめとする特有な症状がみられず、早期発見には血清中腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA; prostate-specific antigen) の測定が有用であり、血清PSA値の基準値として4 ng/mLが多く用いられている。血清PSAは人間ドックを含めた健康診断、住民検診、または排尿障害により医療機関を受診した際に測定し、異常値を呈する場合、精密検査である前立腺生検の適応を泌尿器科専門医が検討する。今回保険適応となったプロステートヘルスインデックス(phi; prostate health index)は、血清PSAが基準値を超え、10 ng/mL以下の患者さんにおいて、侵襲を伴う前立腺生検の効率的な適応に寄与する指標であり、基礎的な特徴と臨床応用を概説する。

I. PSAのバイオロジー

PSAはアンドロゲン依存性のセリンプロテアーゼであり、ヒトカリクレインファミリー (hK family; human kallikrein family) に属する²⁾。PSAは前立腺上皮の腺細胞で産生され、腺管に分泌される精漿の重要な成分である。精液の液状化に寄与する糖タンパクであり、精液中には0.5~2.0 mg/mLという高濃度で存在する³⁾。前立腺癌では、前立腺上皮細胞を裏打ちする基底細胞および基底膜の破綻が起こることで、上皮細胞で産生されたPSAが腺外に漏出

し、末梢循環系との接触が増加することで濃度が上昇するとされている^{4,5)}。

Phiは表1で示すように[-2] proPSA、遊離型PSA (free PSA)、総PSA (total PSA) を組み合わせた指標である。PSAの生合成からプロセッシング、分泌後の動態を理解することが重要となる。図1に示すように、PSAはpreproPSAの17のアミノ酸からなるリーダーシークエンスが外れ、7つのプロペプチドを持つproPSAとなる。これらはいずれも非活性型である。ProPSAはhK2やhK4によりプロペプチドが切断され、プロテアーゼ活性を持つPSAとなる^{6,7)}。今回phiの算出の重要な因子である[-2] proPSAは2つのペプチドが付加されており、非癌組織と比較して前立腺癌組織で高濃度に存在していることが、組織内濃度および免疫染色による検討で報告されている^{8,9)}。プロペプチドはhK2やhK4により切断され、[-5]、[-4]、[-2] proPSAの順に生成され、[-2] proPSAは分解を受けにくいとされている¹⁰⁾。[-5,7] proPSAは良性・悪性前立腺組織に発現する一方で、[-2] proPSAは前立腺癌組織における高発現が報告されている⁹⁾。またプロテアーゼであるhK2およびhK4も前立腺癌組織で高発現し^{11,12)}、血清中のhK2は前立腺癌腫瘍量と関係している¹³⁾。前立腺癌組織内で[-2] proPSAが高い濃度で存在していることは、hK2やhK4の組織内発現と相反しており、これらプロテアーゼの質的変化や阻害物質の存在、他のプロテアーゼの関与が想定される。さらに本来、分泌

表1 Phiの算出方法

$$\text{Phi} = \frac{[-2]\text{proPSA}}{\text{freePSA}} \times \sqrt{\text{total PSA}}$$

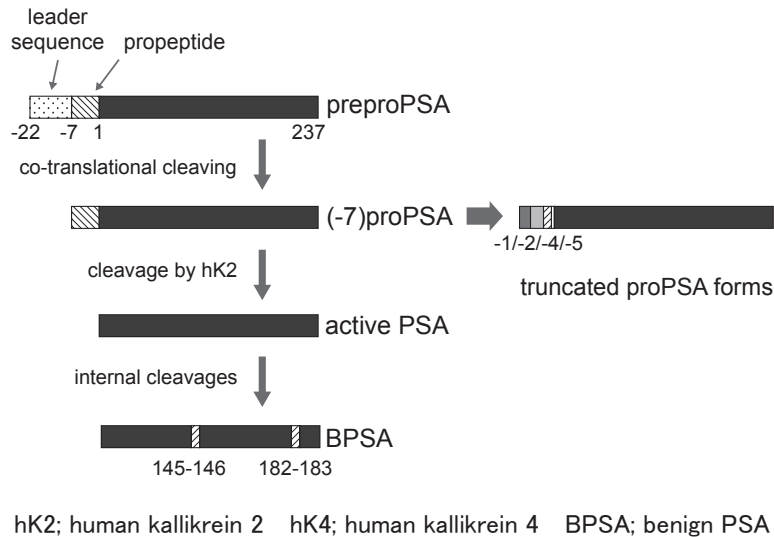


図1 PSAアイソフォームと生合成

(文献7)より転載)

表2 PSAの血清中のアイソフォームとタンパク結合状態

結合型PSA	結合タンパク
	アンチキモトリプシン α 2マクログロブリン
遊離型PSA	アイソフォーム
	inactive PSA BPSA [-2]proPSA [-4]proPSA [-7]proPSA

(文献14), 15)を参考に作成)

糖タンパクであることから、精漿中での分子プロセッシング、および血中への流入機構が詳細に検討されていないため、前立腺癌で [-2] proPSAが高くなる理由は明確に説明できない。

表2にPSAの組成を示した。血清中では活性型PSAはアンチキモトリプシンなどと結合し complex PSAとして存在する。遊離型PSAとしてBPSA (benign PSA)、iPSA (inactive PSA) および proPSAが存在する。BPSAは活性型PSAの分子内切断が起こったタイプであり、前立腺組織では移行域 (transition zone) で多く発現している。一方 iPSAは分子内切断を受けていない非活性型PSAとされている^{14,15)}。

II. 前立腺癌診断におけるphiの役割

前立腺癌腫瘍マーカーとしてこれまで総PSA値

および遊離PSA値が使用されてきたが、今回、先述のようなバイオロジーを持つ [-2] proPSAに焦点を当てた phi が本邦でも使用可能となった。

1. 適応と基準値

表3¹⁶⁾に、第490回中央社会保険医療協議会総会で提示された資料の一部を示した¹⁶⁾。診察やPSA値 (総PSA値) から前立腺癌を疑う症例で、これまでPSA F/T比 (遊離PSA/総PSA比) が同様な適応で測定可能であったが、PSAのグレーゾーン (4.0-10 ng/mL) に限定されていた。今回、phiは年齢階層別のPSA基準値で測定が可能となった点が画期的である。この年齢階層別PSA基準値は、日本泌尿器科学会の前立腺がん検診ガイドラインに準じており¹⁷⁾、より実践的な運用が可能となった。50歳未満はエビデンス不足からPSA4.0 ng/mLからが適応となる。基準値は後述する本邦の臨床試験データをもとに¹⁸⁾、感度90%の設定で27.2である。

2. 前立腺癌診断能

すでに米国FDAでは2012年にphiが承認されるなど、欧州、中国でも承認されており、多数の臨床データが報告されている。先行していた米国からは、CatalonaらがPSA値2-10 ng/mLの892人の生検を施行した症例の解析結果を報告した¹⁹⁾。癌および癌が検出されなかった症例の平均phi値は49および34であった。感度を80-95%と設定した場合に、PSA

表3 プロステートヘルスインデックス (phi) の保険適応の概要

アクセスハイブリテック p2PSA	E3(新項目)	血清中の[-2]proPSAの濃度測定(前立腺癌の診断の補助)	
プロステートヘルスインデックス(phi)	化学発光酵素免疫測定(CLEIA)法	281点	D009腫瘍マーカー 8前立腺特異抗原(PSA) 15遊離型PSA比(PSA F/T比)

(1) 診療及び他の検査(前立腺特異抗原(PSA)等)の結果から前立腺癌の患者であることが強く疑われる者であって、以下のア、イ又はウのいずれかに該当する者に対して、CLEIA法により、前立腺特異抗原(PSA)、遊離型PSA及び[-2]proPSAを測定し、プロステートヘルスインデックス(phi)を算出した場合に限り、区分番号「D009」腫瘍マーカーの「8」前立腺特異抗原(PSA)及び区分番号「D009」腫瘍マーカーの「15」遊離型PSA比(PSA F/T比)の所定点数を合算した点数を準用して算定する。

ア 前立腺特異抗原(PSA)値が4.0 ng/mL以上かつ10.0 ng/mL以下

イ 50歳以上65歳未満であって、前立腺特異抗原(PSA)値が3.0 ng/mL以上かつ10.0 ng/mL以下

ウ 65歳以上70歳未満であって、前立腺特異抗原(PSA)値が3.5 ng/mL以上かつ10.0 ng/mL以下

出典：「第490回中央社会保険医療協議会資料 医療機器および臨床検査の保険適用について 資料 総-3-2」(厚生労働省)
(https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000212500_00108.html) より一部転載

F/T比と比較して特異度が有意に高い結果であった。表4はこの研究から得られたphiと癌予測の関係であり、Phiと癌予測確率の関連が明確に示されている。

本邦での検討では、群馬大学でPSA値2-10 ng/mLで前立腺生検を施行した343例をもとにした結果を報告した²⁰⁾。感度を95%、90%、80%、70%とした場合に、F/T比と比較して特異度がphi: F/T比でそれぞれ28.0%:14.0%、33.3%:22.0%、45.7%:45.7%、64.0%:58.1%であり、不要な生検を避ける可能性を示した。国内他施設共同試験となったPROPHET試験により前向きデータの報告された¹⁸⁾。2015年から2017年にかけて、50から79歳の421例が登録され363例が評価対象となった。生検前に[-2]proPSAを含めて総PSA、遊離PSAの測定を行い、phiを含む各種[-2]proPSAに関連した指標で癌診断能などを検討した。PhiはAUC-ROCで有意にF/T比よりすぐれ、90%の感度とした場合に、偽陽性率がphi、F/T比、総PSAでそれぞれ65.2%、77.7%、82.6%であり、phiの有用性が前向き研究で示された。本データがphiの保険収載に繋がっている。

表4 phiによる前立腺癌リスクアセスメント

phi	癌の予測確率 (95% CI)	相対危険度 (95% CI)	症例分布割合
0-24.9	11.0% (6.5-15.8%)	1	24.90%
25.0-34.9	18.1% (13.7-22.6%)	1.6(1.0-3.1)	32.80%
35.0-54.9	32.7% (27.3-38.0%)	3.0(1.9-5.3)	29.50%
55<	52.1% (42.0-62.1%)	4.7(3.0-8.3)	12.80%

CI: confidence interval

(文献19)を参考に作成)

Ⅲ. Phiの可能性：

より正確な前立腺癌診断の可能性

このように、本邦でも[-2]proPSAの精密測定により、phiを前立腺癌診断に利用できるようになった。前立腺癌の確定診断には、侵襲を伴う前立腺針生検による組織診断が必須である。PROPHET研究(Prostate Health index Trial、[-2]proPSA関連インデックスの前立腺がん診断精度を検証する前向き臨床研究)の結果では、phiの情報を生検前に取り入れることで感度90%の条件では、癌症例で22.3%、非癌症例で34.8%の生検を回避可能と算出された¹⁸⁾。こうした侵襲性のある検査を効率的に行うことや、低悪性度の前立腺癌に対する監視療法(PSAおよび画像所見などをモニターし、嚴重な経過観察)への応用などが検討されており概要を述べる。

1. Phiと前立腺癌悪性度の関連

前立腺癌の組織学的悪性度はグリーンソンスコア(Gleason Score)で評価する。6以下が低悪性度、7が中間、8以上を高悪性度と分類し、臨床的に有意な悪性度は一般的に7以上と分類することが多い。Catalonaらの米国からの検討では¹⁹⁾グリーンソンスコア7以上と6以下の分布が検討され、グリーンソンスコア6以下のグループではphi値が低い傾向であった。群馬大学の後ろ向き研究では、グリーンソンスコア6,7および8以上でphi平均値が42.7、37.5、72.5であり、グリーンソンスコア8以上のより高悪性度群でphiが高値を示した²⁰⁾。PROPHET研究では

グリーンスコアと癌が検出された陽性コア数を加味した評価を行い、F/T比と比較してphiの有用性が示されている¹⁸⁾。

2. 前立腺体積を考慮にいれた指標の有用性

総PSA値を前立腺体積で除したPSA density (PSAD)は簡便かつ有用なマーカーであり、実臨床でも頻用されている。群馬大学の検討ではphiを前立腺サイズで除したphi densityは、特異度においてphi単独と比較して上昇していた。また、前立腺肥大症で増大する移行域(内腺)で補正したphiTZDはさらに特異度が上昇した²⁰⁾。

3. マルチパラメトリックMRIとphi

前立腺癌の画像診断は前立腺のMRIにおいて進歩が著しく、マルチパラメトリックMRI(mpMRI)による評価がなされている²¹⁾。mpMRIではPI-RADSを用いて画像評価を行うが、mpMRIで中間的な評価の群(PI-RADS 3病変)に対して、phiを考慮することで生検診断効率が上昇することが報告されている²²⁾。

4. 監視療法への応用(前立腺癌診断後のphiは保険適応ではないことに留意すること)

監視療法では定期的な総PSAの推移、画像所見の変化を評価するとともに、再生検が必要となる。生検所見でグリーンスコアの上昇や癌陽性のコアの増加等の悪化(grade reclassification)を認め、治療開始の検討が必要な症例が存在する。米国および本邦からの報告で、観察開始時のphiと再生検所見の悪化と関連していた^{23, 24)}。さらに、本邦からは、観察開始時と1年後の再生検前の評価では、再生検前のphiなど[-2]proPSAに関連した指標が再生検所見と関連することが報告された²⁵⁾。

おわりに

前立腺癌の診断にPSAは重要な役割を果たしてきた。PSA値4-10 ng/mLの、いわゆるグレーゾーンの症例での不要な生検を避ける努力を、前立腺サイズ関連指標やPSA F/T比、MRI所見などを組み合わせて泌尿器科では行ってきた。今回、[-2]proPSA測定が可能となり、関連指標であるphiが保険診療下で使用できるようになった意義は大きいと考

えられ、適切な前立腺癌診断がさらに進むことを期待している。

文 献

- 1) 都道府県別がん罹患データ(2016年～2018年)国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録)
- 2) Yousef GM, Diamandis EP: The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocr Rev.* 2001; **22**: 184-204.
- 3) Lovgren J, Valtonen-Andre C, Marsal K, et al: Measurement of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in different body fluids. *J Androl.* 1999; **20**: 348-355.
- 4) Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB, et al: Serum prostate-specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. *Am J Clin Pathol.* 1989; **92**: 760-764.
- 5) Bostwick DG: Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *Am J Clin Pathol.* 1994; **102**: S31-S37.
- 6) Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ: Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol.* 2003; **21**: 383-391.
- 7) Jansen FH, Roobol M, Jenster G, et al: Screening for Prostate Cancer in 2008 II: The Importance of Molecular subforms of prostate-specific antigen and tissue kallikreins. *Eur Urol.* 2009; **55**: 563-574.
- 8) Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, et al: A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res.* 2000; **60**: 756-759.
- 9) Chan TY, Mikolajczyk SD, Lecksel K, et al: Immunohistochemical staining of prostate cancer with monoclonal antibodies to the precursor of prostate-specific antigen. *Urology.* 2003; **62**: 177-181.
- 10) Mikolajczyk SD, Marker KM, Miller LS, et al: A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res.* 2001; **61**: 6058-6963.
- 11) Herrala AM, Povari KS, Kyllonen AP, et al: Comparison of human prostate specific glandular kallikrein 2 and prostate-specific antigen gene expression in prostate with gen amplification and overexpression of prostate specific glandular kallikrein 2 in tumor tissue. *Cancer* 2001; **92**: 2975-2984.
- 12) Xi X, Kokk TI, Korkmaz K, et al: Kallikrein 4 is a predominantly nuclear protein and is overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 2004; **64**: 2365-2370.
- 13) Raaijmakers R, de Vries SH, Blijenberg BG, et al: hK2 and free PSA, a prognostic combination in predicting minimal prostate cancer in screen-detected men within the PSA range 4-10 ng/ml. *Eur Urol.* 2007; **52**: 1358-1364.
- 14) 井川 掌: 前立腺癌のバイオマーカー 2. proPSAの基礎

- Prostate Journal 2018; 5: 7-12.
- 15) Mikoljczyk SD, Rittenhouse HG: Pro PSA: a more cancer specific from of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med.* 2003; **52**: 86-91.
 - 16) 第490回中央社会保険医療協議会資料 医療機器および臨床検査の保険適用について 資料 総-3-2. https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000212500_00108.html (2022年3月12日引用)。
 - 17) 前立腺がん検診の推奨・アルゴリズム 前立腺がん検診ガイドライン2018年版 日本泌尿器科学会編 メディカルレビュー社：大阪 2018. 5-8.
 - 18) Ito K, Yokomizo A, Tokunaga S, et al: Diagnostic impacts of clinical laboratory based p2PSA indexes on any grade, Gleason grade group 2 or greater, or 3 or greater prostate cancer and prostate specific antigen below 10 ng/ml. *J Urol.* 2020; **203**: 83-91.
 - 19) Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al: A multi-center study of [-2]pro-prostate -specific antigen (PSA) in combination with PSA and free PSA for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA range. *J Urol.* 2011; **185**: 1650-1655.
 - 20) Ito K, Miyakubo M, Sekine Y, et al: Diagnostic significance of [-2]pro-PSA and prostate dimension-adjusted PSA-related indices in men with total PSA in the 2.0-10.0 ng/mL range. *World J Urol.* 2013; **31**: 305-311.
 - 21) Kumar V, Bora G, Kumar R, et al: Multiparmetric (mp) MRI of prostate cancer. *Prog Nucl Man Reson Spectrosc.* 2018; **105**: 23-40.
 - 22) Fan YH, Pan PH, Cheg WM, et al: The prostate health index aids multi-parametric MRI in diagnosing significant prostate cancer. *Sci Rep* 2021; **11**: 1286.
 - 23) Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, et al: Association of [-2]proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *J Urol.* 2021; **188**: 1131-1136.
 - 24) Hirama H, Sugimoto M, Ito K, et al: The impact of baseline [-2]proPSA- related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year during active surveillance for low-risk prostate cancer: the Japanese multi-center study cohort. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014; **140**: 257-263.
 - 25) Kato T, Hirama H, Mitsuzuka K, et al: Reclassification prediction of first-year protocol biopsy on active surveillance of prostate cancer by p2PSA-related parameters from PRIAS-JAPAN Clinical Research. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021 Jul 12. doi: 10.1038/s41391-021-00422-4.