

前立腺癌診断の精度を高める国産の新規臨床検査 「ミュータスワコー S2,3PSA・i50」の測定原理と その臨床運用

**μTAS Wako S2,3PSA・i50, a novel Clinical Test for Improving
the Accuracy of Prostate Cancer Diagnosis developed in JAPAN**

よね やま とおる
米 山 徹
Tohru YONEYAMA

<キーワード>

S2,3PSA%検査、前立腺特異抗原、糖鎖変異、液相結合分析法

< Key words >

S2,3PSA% test, prostate-specific antigen, aberrant glycosylation, Liquid-phase Binding Assay

はじめに

前立腺癌は、特に欧米などで罹患数・死亡数の高い癌であるが、本邦でも高齢化や前立腺特異抗原 (Prostate-specific antigen; PSA) 検査の普及により、罹患数、死亡数が急速に増加している。PSA 検査により早期発見が可能となったが、偽陽性による過剰診断や低悪性度前立腺癌に対する過剰治療が問題となっている。偽陽性を減らし、不要な針生検を回避可能な検査法の確立は、喫緊の重要課題である。

本邦では、PSA 検査後の補助検査として PSA F/T 比、プロステートヘルスインデックス (*phi*) 検査が保険収載されているが、依然として PSA 検査が標準検査であり、大幅な偽陽性の低減には至っていない。上記問題を改善するために、前立腺癌に特異的な PSA の糖鎖変化を検出可能なミュータスワコー S2,3PSA・i50 が、体外診断薬として 2022 年 8 月 22 日に薬事承認された。LBA-EATA 法 (Liquid-phase Binding As-

say-Electrokinetic Analyte Transport Assay) を基盤としたミュータスワコー・i50 全自動蛍光免疫測定装置の専用検査薬であり、S2,3PSA% 検査として 2024 年 2 月 1 日に新規臨床検査として保険収載された。本稿では、S2,3PSA% 検査の原理と従来検査と比較した臨床有用性および実臨床における運用について概説する。

I. 前立腺癌診断の現状と問題点

1. 前立腺癌の疫学と特徴

2019 年の全国がん登録罹患数・率報告 (厚生労働省健康局がん・疾病対策課) によると、年間 94,748 人が罹患し、本邦で最も多い男性癌となっている。国立がん研究センターがん情報サービス (<https://ganjoho.jp/public/index.html>) の公開しているがん統計予測データによると、2022 年の前立腺癌死亡数は、年間 13,300 人と予測され、男性癌の 6 番目である。

前立腺癌は多くの場合、比較的ゆっくり進行し、前立腺全摘手術や内分泌療法など、確立された治療法も存在するため、早期発見し、適切な治療をすれば 5 年生存率は、前立腺に限局する癌 (ステージ I、II) で 100%、局所浸潤癌 (ステージ III) で 99.2% と良好な予後が期待できる。しかし、発見が遅れ、リンパ節や骨に転移した癌 (ステージ IV) となると 5 年生存率は、53.4% と著しく低下することから、早期発見が非常に重要な癌である (図 1)。

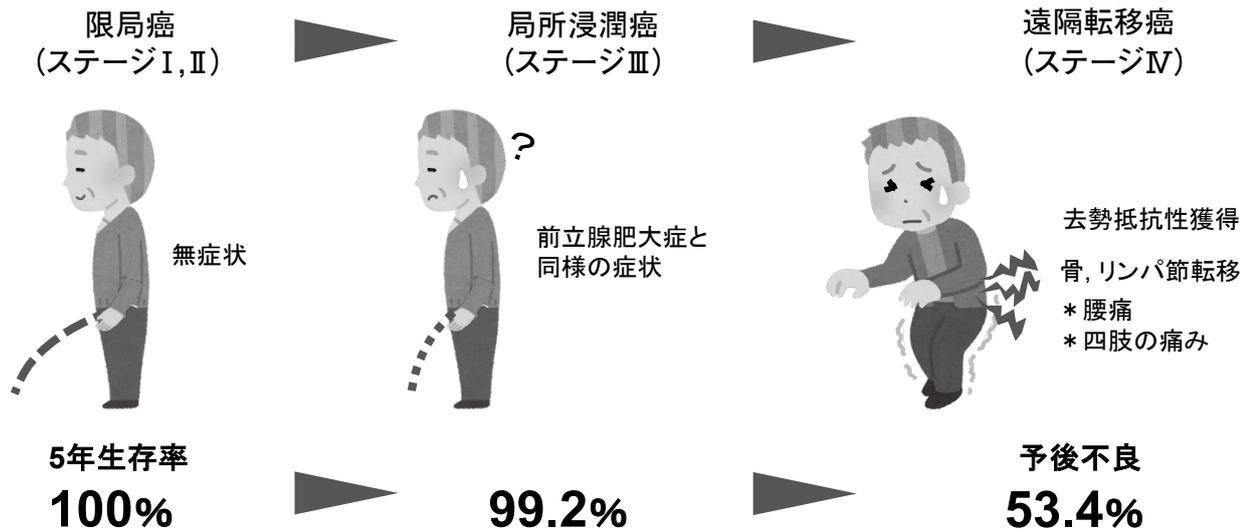


図1 前立腺癌の進行と5年生存率

(著者作成)

2. 前立腺癌診断の問題点

PSA検査の導入によって、非常に早期の前立腺癌まで検出可能になった一方で、偽陽性が問題となっている。PSAは、前立腺肥大症、前立腺炎のような良性前立腺疾患においても過剰に産生されるため、前立腺特異的であるが、前立腺癌特異的ではない。

一般的に、PSA検査値が4 ng/mL以上で精密検査の受診対象となり、直腸診や前立腺針生検といった肉体的侵襲、精神的苦痛を伴う検査を受診することになる。針生検で癌が見つからなかった場合は、受診者側、医療者側および医療経済的にも不要な負担がかかる。特に、PSA検査値4~10 ng/mLの「グレイゾーン」と呼ばれる領域では、針生検受診者の70%程度で癌が見つからなかったというデータが、(公財)前立腺研究財団編：前立腺がん検診テキストにて報告されている。2022年4月からMRI・超音波融合標的前立腺生検が保険適用され、前立腺全摘などの即時治療が必要な高悪性度癌の検出率が向上しつつあり、偽陽性を減らし、不要な針生検を回避できる検査法の確立は、喫緊の重要課題である。

本邦では、PSA検査が標準検査として長らく使用されており、PSA検査にかわり新規保険収載された腫瘍マーカーは、20年以上なかった。2021年11月にPSA検査後の2次検査として、PSA検査よりも診断精度が優れたphi検査が保険収載されたが、積極的に使用されていない。また、前立腺癌関連腫瘍マーカー

検査は、すべて欧米で開発されたもので、2024年2月にPSA検査後の2次検査として新規保険収載されたS2,3PSA%検査が国産で初の前立腺癌腫瘍マーカー検査となる。

II. ミュータスワコー S2,3PSA・i50の開発経緯と測定原理

1. PSAの癌性糖鎖変異

PSAは、分子量34kDaのうち約8%を糖鎖が占めるセリンプロテアーゼである¹⁾。大山力氏は糖タンパク質糖鎖研究で米国留学中であった1997年に、PSA分子に修飾されるN-結合型糖鎖構造の癌性変異に関する仮説を立案し、2004年にレクチンカラムクロマトグラフィー²⁾、2008年に質量分析³⁾を用いたPSAのN-結合型糖鎖の詳細な構造解析を実施した。その結果、健常者や前立腺肥大症患者では、PSAのN-結合型糖鎖末端が α 2,6結合型シアル酸を持つ正常型PSA(S2,6PSA)が多く、前立腺癌の患者では、N-結合型糖鎖末端が α 2,3結合型シアル酸を持つ癌型PSA(S2,3PSA)の割合が増加することを報告した(図2)。この発見から、大山らは、S2,3PSAを特異的に検出し、日常診療での汎用に耐えうる体外診断薬の開発を開始した。

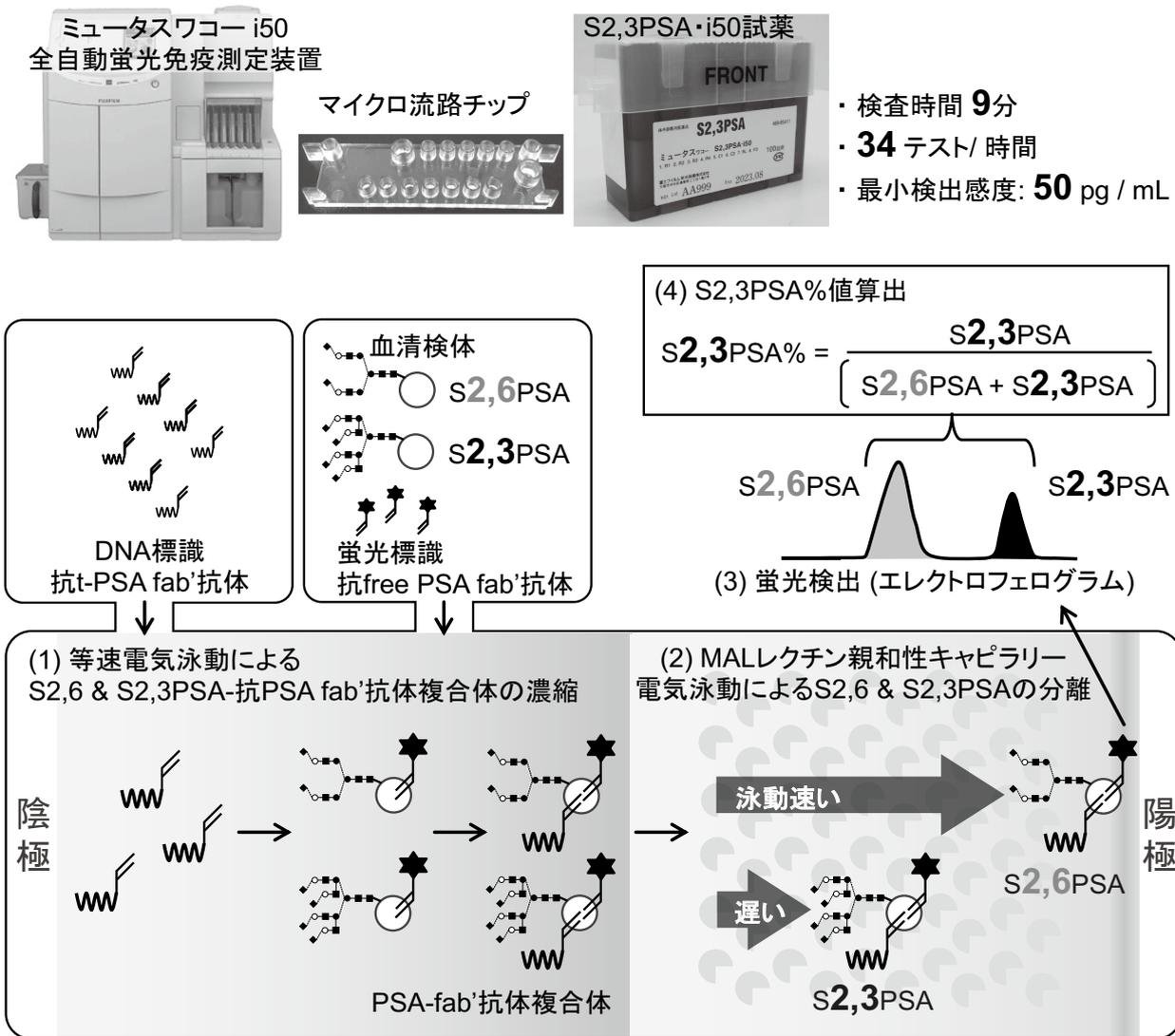


図3 S2,3PSA%検査: 糖鎖変異型 S2,3PSA の割合を算出する全自動蛍光免疫測定装置

文献 4,5) を参考に著者作成

により励起 (640 nm) された S2,3PSA と S2,6PSA 免疫複合体に相当する蛍光強度 (670 nm) のピーク面積が測定される。測定された各蛍光強度のピーク面積と濃度既知の標準液を測定して得られた蛍光強度ピーク面積を比較し、S2,3PSA と S2,6PSA の濃度を算出する。S2,3PSA%値は、(S2,3PSA 濃度) / (S2,6PSA 濃度 + S2,3PSA 濃度) × 100 より求められる値である。一回の測定で、free PSA のシアリル化糖鎖変異情報が得られ、従来の PSA 検査と比較して、より多くの情報が得られる面で優れる。最小検出感度は、S2,3PSA として 0.05 ng/mL であり、検査時間は、1 テスト 9 分間、1 時間に 34 テスト実施可能である。

Ⅲ. S2,3PSA%検査の臨床有用性

1. 薬事承認の根拠となった臨床性能試験概要

PSA 検査後の 2 次検査としての使用を想定した場合の臨床試験開始時に、保険収載されていた対照品となる PSA F/T 比検査に対する S2,3PSA%検査の有用性に関して、後方視的に多施設臨床性能試験を実施した。臨床性能試験の概要について図4に示す。参加施設は、弘前大学、秋田大学、山形大学、国立病院機構弘前病院、つがる総合病院、むつ総合病院、青森労災病院の 7 施設である。

試験対象検体として、40 歳から 79 歳までに初回系統的な前立腺針生検を実施し、病理学的に前立腺癌と

非癌の確認がなされた PSA 値 50 ng/mL 未満の患者で、初回生検時血清が -70°C 以下で冷凍保管された検体を用いた。評価対照検査である PSA F/T 比検査の検体安定性が -70°C 以下の検体で 2 年間であるため、検体冷凍保管期間 2 年以上の検体および図 4 に示す除外規定を満たす症例を除外した。

本研究は、各施設倫理審査委員会の承認(弘前大学承認番号 2019-055)を得て実施し、各参加施設のすべての試験対象患者より当該研究に使用することの承諾を受け、同意を得た。本臨床試験において、対象症例とした全体集団における S2,3PSA% 検査、PSA 検

査および PSA F/T 比検査の Receiver operating characteristics curve (ROC) 解析に基づく前立腺癌診断の特異度を主要評価項目とし、S2,3PSA% 検査の診断感度 90% における特異度が、評価対照検査である PSA F/T 比検査に対して、優越性が認められる事を達成基準とした(図 4) ⁶⁾。

2. 主要評価項目

各施設で採取された初回系統的生検時の血清検体計 614 症例のうち、除外規定を満たす 175 症例を除外した 439 例をエントリーし、主要評価項目を検討した。

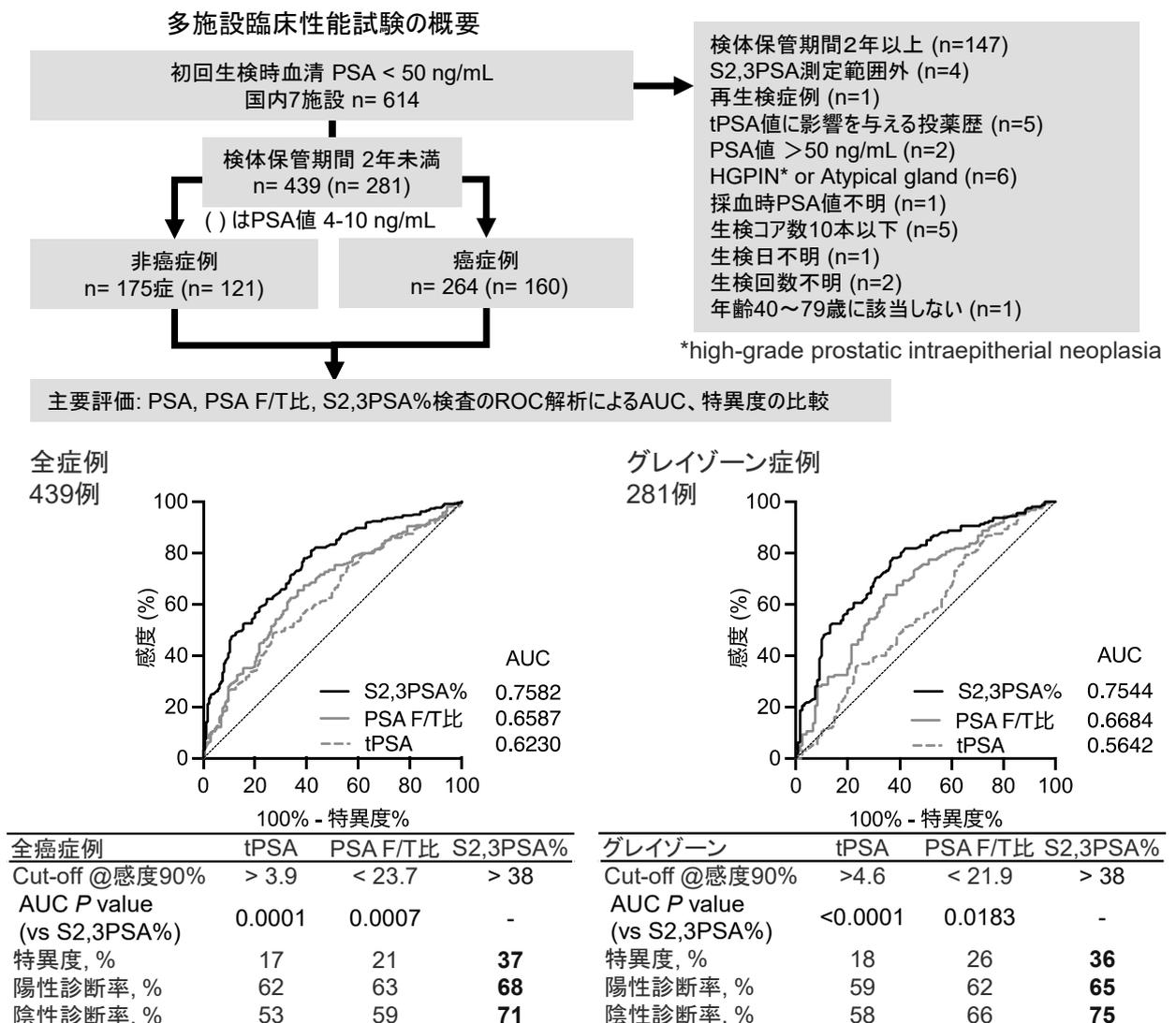


図 4 薬事承認の根拠となった多施設臨床性能試験の概要と主要評価項目の結果
多施設臨床性能試験の概要。全 439 症例およびグレイゾーン 281 症例における ROC 曲線解析と各検査の特異度、陽性・陰性診断率を示す。

文献 6) を参考に著者作成

各検査 (total PSA ; tPSA、PSA F/T 比および S2,3PSA%) の ROC 解析結果を図 4 に示した。前立腺癌検出に関する S2,3PSA % の Area Under the Curve (AUC) は 0.7582 であり、tPSA (0.6230) および PSA F/T 比 (0.6587) よりも有意に優れることが示された。さらに、診断感度 90% における S2,3PSA % 検査の特異度は 37.1% で、PSA F/T 比検査 (21.1%) と比較して、有意に高値であり ($p = 0.0007$)、PSA 検査後の 2 次検査としての使用を想定した場合の対照となる PSA F/T 比検査に対して、S2,3PSA % の優越性が認められ、本試験の達成基準を満たす結果となった (図 4)。また、感度 90% におけるカットオフ値を診断基準とした癌の陽性一致率および陰性一致率は、S2,3PSA % でそれぞれ 68.4% および 71.4%、tPSA で 62.0% および 52.7%、PSA F/T 比で 63.3% および 58.7% となり、既存検査よりもそれぞれ有意に高値を示した。S2,3PSA % の陽性判断のカットオフ値は感度 90% において 38% 以上と決定された。

3. 試薬性能および検体安定性について

われわれは、全自動蛍光免疫測定装置ミュータスワコー i50 の測定試薬であるミュータスワコー S2,3PSA・i50 の基本性能評価の結果について報告している⁷⁾。日差再現性および同時再現性は、CV 値 2% 以内、希釈直線性は、S2,3PSA および S2,6PSA とともに、35 ng/mL まで良好な直線性が得られ、最低検出感度は、0.05 ng/mL まで CV 値 5% 以内の再現性を示した。

さらに、一般的な血清共存物質の影響についてもほぼ認められなかったことから、試薬性能は、いずれも良好な結果であった。特に、検体安定性試験については、血清分離後、6°C 条件下で S2,3PSA % 値に変動はなく、30 日間冷蔵保存が可能であることから、採血、血清分離後、外部検査機関に送って測定する様な状況下でも検体の取り扱いが容易である。

現在、本邦で保険収載されている最も臨床性能が高い phi 検査は、分離血清検体の凍結輸送を必要とし、PSA 検査後の残血清を使用できないため、別に採血が必要であり、外注検査となった場合には結果判明まで 2~3 日を要する。一方、ミュータスワコー S2,3PSA・i50 は、測定時間が 9 分と迅速に結果報告が可能であることに加え、最低 43 μ L の血清容量で測定可能である。また、S2,3PSA % 値の検体安定性が高く血清分離後は、6°C 冷蔵あるいは凍結保存で 30 日の保

存が可能であることから、PSA 測定後の残血清を用いることも可能であるため、検体の扱いが容易であり、臨床検査技師の労務負担が少ない。

IV. 実臨床における S2,3PSA % 検査の運用

1. 薬事承認と保険収載

臨床性能試験の達成基準を満たしたことから、2022 年 8 月 22 日に体外診断薬として、厚労省より薬事承認され、2022 年 9 月 26 日に富士フィルム和光純薬株式会社より検査薬が発売された。また、2023 年日本泌尿器科学会より発行された、前立腺癌診療ガイドラインの診断に関する診療アルゴリズムにも、PSA 検査後の補助診断検査として S2,3PSA % 検査に関する記載が掲載され、その有用性について評価された (図 5)。

その後、厚労省から 2024 年 2 月 1 日付けでミュータスワコー S2,3PSA・i50 (保険点数 248 点) にて保険適用され、臨床現場で使用可能となった。S2,3PSA % 検査の適用条件を以下に示す。

- 1) 前立腺癌であることが強く疑われる者であって、PSA 検査の結果が 4.0 ng/mL 以上 10.0 ng/mL 以下である者に対して LBA 法 (定量) により、S2,3PSA % を測定した場合に限り区分番号「D009」腫瘍マーカー「9」前立腺特異抗原 (PSA) の 2 回分を準用して算定する。
- 2) 本検査は、前立腺癌の診断に当たって実施した場合に、原則として 1 回を限度として算定する。ただし、前立腺針生検法等により前立腺癌の確定診断がつかない場合においては、3 月に 1 回に限り、3 回を限度として算定できる。
- 3) S2,3PSA % と、「9」前立腺特異抗原 (PSA)、「16」遊離型 PSA 比 (PSA F/T 比)、又は「27」プロステートヘルスインデックス (*phi*) を併せて実施した場合には、いずれか主たるもののみ算定する。
- 4) 診療報酬明細書の摘要欄に、前立腺特異抗原 (PSA) の測定年月日及び測定結果を記載すること。また、本検査を 2 回以上算定する場合は、診療報酬明細書の摘要欄にその必要性を記載すること。

以上の適用条件より、S2,3PSA % は、PSA 検査でグレイゾーンであった患者の 2 次検査として 3 か月ごとに

前立腺癌診療アルゴリズム 2023年版

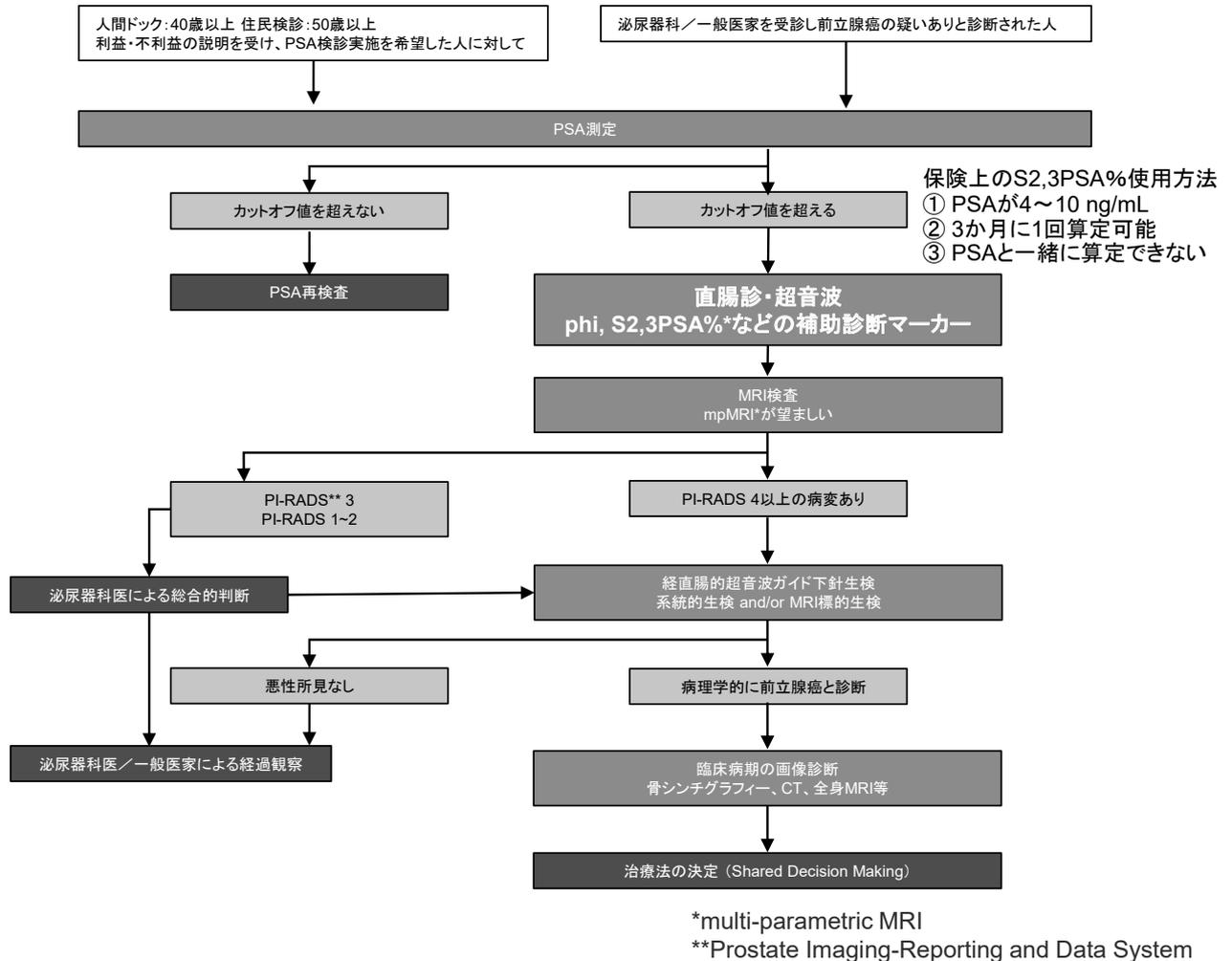


図5 前立腺癌診療アルゴリズムにおける S2,3PSA%検査の位置づけ

(前立腺癌診療ガイドライン 2023 年度版を参考に著者作成)

測定、算定可能になっている。現在は、ミュータスワークー i50 装置保有施設での検査実施あるいは、BML にて外注検査依頼が可能となっており、BML と契約がない施設においては、取引検査センターを通じて 2 次外注が必要となる。

S2,3PSA%検査の薬事承認の根拠となった多施設臨床性能試験の結果から、グレイゾーン (281 例) における PSA 検査単独の癌陽性率は 56% (160 例 / 281 例) であるが、PSA 検査陽性かつ S2,3PSA 検査陽性 (38% 以上) の癌陽性率は 65% (143 例 / 220 例) であり、グレイゾーンでは、両検査陽性により癌陽性率が、PSA 検査単独に比べて 9% 改善されることが示唆されている。このことから、図 5 のように PSA 検査にてグレイゾーンとなった患者に対しての 2 次検査として実施し、

S2,3PSA%陰性 (38% 未満) の場合には、針生検を実施せず経過観察し、3 か月ごとに S2,3PSA% 検査を実施するという運用方法が考えられる。

おわりに

われわれは、PSA の糖鎖変異を標的とした国産の前立腺腫瘍マーカー S2,3PSA% 検査を富士フイルム和光純薬株式会社と共同開発した。S2,3PSA% 検査は本邦の標準検査である PSA 検査を凌駕する前立腺癌診断精度を保持した検査であり、PSA グレイゾーンにおける 2 次検査として積極的に使用していくことで、低侵襲で簡便ながら侵襲を伴う針生検を要する患者の絞り込みが可能で、患者の不利益を回避し、医療経

済的にも優れた腫瘍マーカーとして期待される。2024年2月に保険適用され、臨床現場で使用可能になったことで、S2,3PSA%検査の活躍の場が増えることを期待する。今後、広く普及活動を展開し、PSA グレイゾーン以外の患者に対しても測定可能となるように本検査の適応拡大に向けた臨床研究の推進および海外展開を目指す。

文 献

- 1) Watt KW, Lee PJ, M'Timkulu T, et al. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(10):3166-3170.
- 2) Ohyama C, Hosono M, Nitta K, et al. Carbohydrate structure and differential binding of prostate specific antigen to *Maackia amurensis* lectin between prostate cancer and benign prostate hypertrophy. *Glycobiology*. 2004;14(8):671-679.
- 3) Tajiri M, Ohyama C, Wada Y. Oligosaccharide profiles of the prostate specific antigen in free and complexed forms from the prostate cancer patient serum and in seminal plasma: a glycopeptide approach. *Glycobiology*. 2008;18(1):2-8.
- 4) Ishikawa T, Yoneyama T, Tobisawa Y, et al. An Automated Micro-Total Immunoassay System for Measuring Cancer-Associated alpha2,3-linked Sialyl N-Glycan-Carrying Prostate-Specific Antigen May Improve the Accuracy of Prostate Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):470.
- 5) Yoneyama T, Yamamoto H, Sutoh Yoneyama M, et al. Characteristics of α 2,3-sialyl N-glycosylated PSA as a biomarker for clinically significant prostate cancer in men with elevated PSA level. *Prostate*. 2021;81(16):1411-1427.
- 6) 米山 徹、大山 力. 臨床応用を目指した基礎研究(1) バイオマーカー開発：前立腺癌診断マーカー S2,3PSA%検査の開発経緯とその臨床有用性. *臨床前立腺学 日本臨牀社*. 2023;81(増刊6): 58-59.
- 7) 米山 徹、鈴木 啓、大坪 拓真、他. 全自動蛍光免疫測定装置ミュータスワコー i50 によるS2,3PSA%測定試薬の基本性能評価. *医療と検査機器・試薬*. 2023;46(5) :244-257.