米国医療機器・IVD工業会(AMDD) 「先進医療技術の役割」啓発キャンペーン 第16回メディアレクチャー

平成22年3月30日 13:30-15:10 帝国ホテル 牡丹の間

前立腺癌診療をめぐる ランドスケープを一変させたPSA検査: その最新情報と今後の展望

伊藤 一人

群馬大学大学院医学系研究科 泌尿器科学

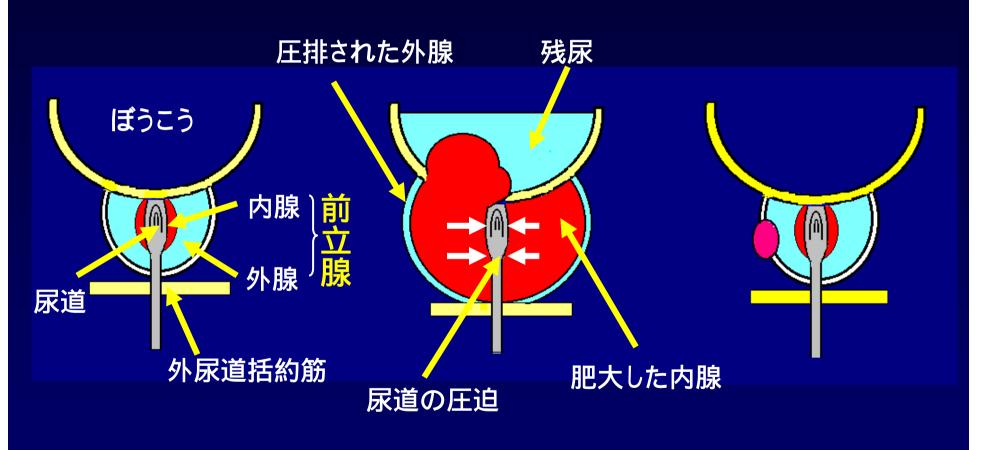
PSA検査: その最新情報と今後の展望

- レ 1mlの血液で前立腺癌の風景は一変:PSA検査とは
- Y PSA基礎値:極めて重要な前立腺癌罹患危険予測因子
- ン 進化し続けるPSA:がん診断における現状と期待
- レ PSA動態:正しい治療選択が可能に
- レ Intelligent use of PSA: 医療者の使命・明るい未来へのキーワード

PSA検査:その最新情報と今後の展望

- レ 1mlの血液で前立腺癌の風景は一変:PSA検査とは
- Y PSA基礎値:極めて重要な前立腺癌罹患危険予測因子
- ン 進化し続けるPSA:がん診断における現状と期待
- レ PSA動態:正しい治療選択が可能に
- レ Intelligent use of PSA: 医療者の使命・明るい未来へのキーワード

年齢とともに前立腺にできやすい病気ー前立腺肥大症と前立腺がんの違いは?一

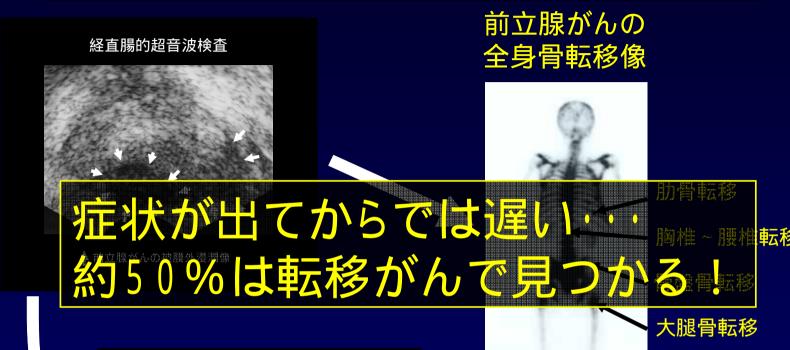


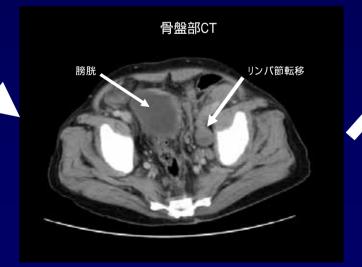
正常

前立腺肥大症

前立腺がん

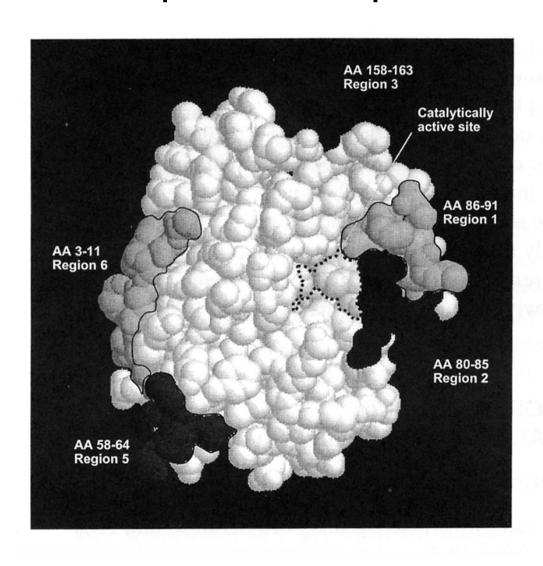
前立腺がんはサイレントキラー

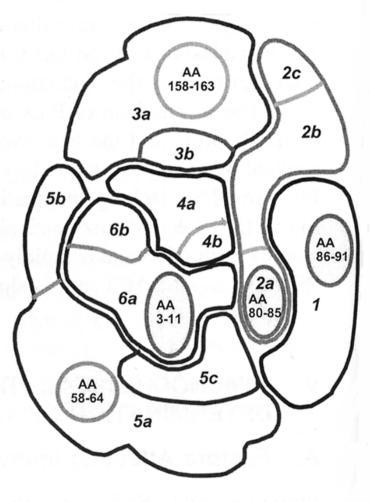




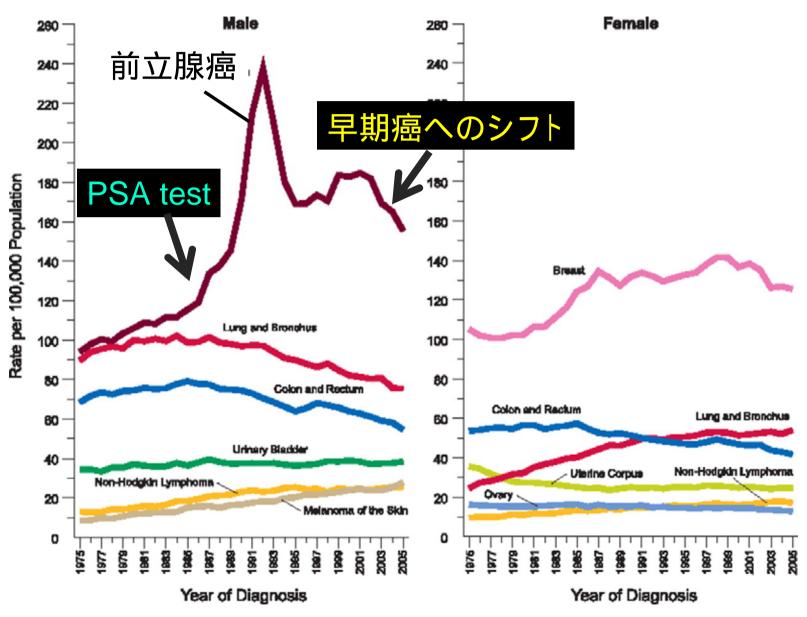
L F

前立腺特異抗原 PSA; prostate specific antigen



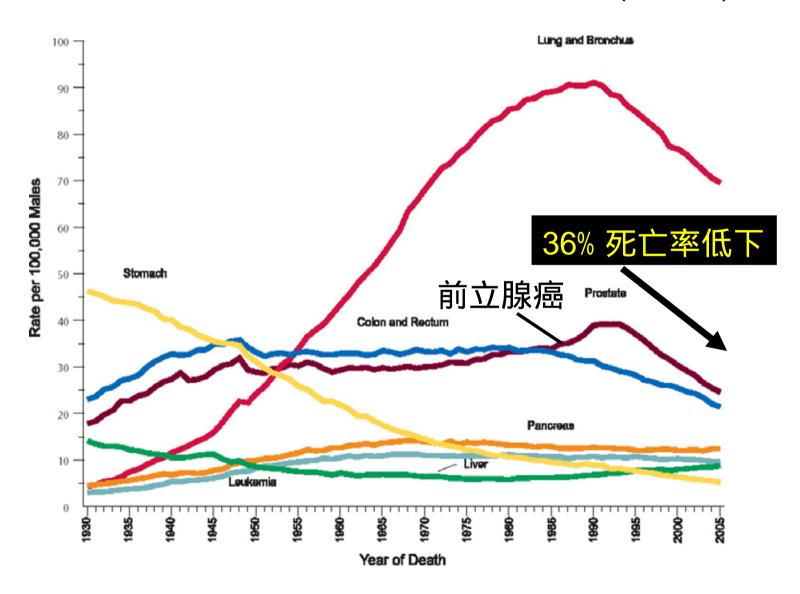


米国における癌罹患率の推移



Jemal A, et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin, 2009.

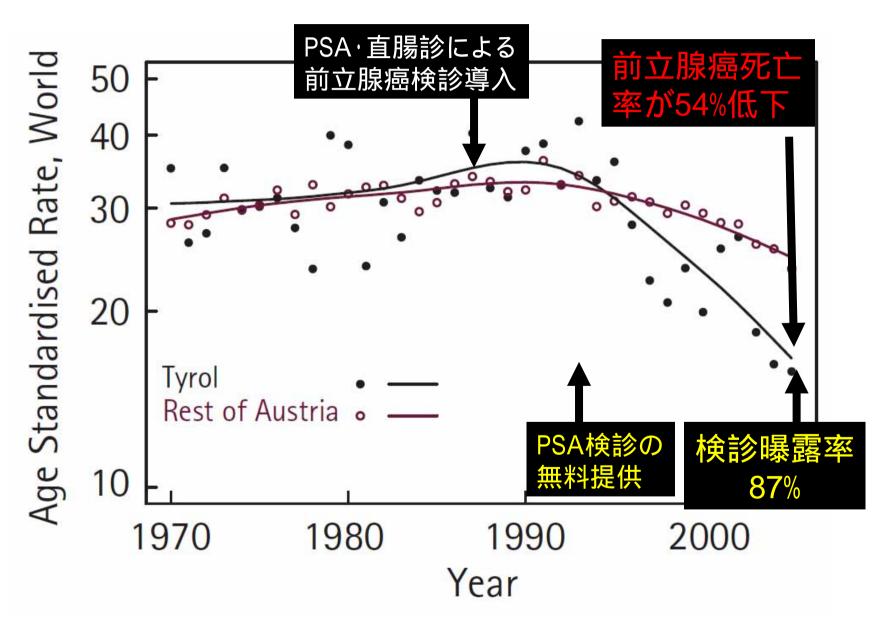
米国における癌死亡率の推移(男性)



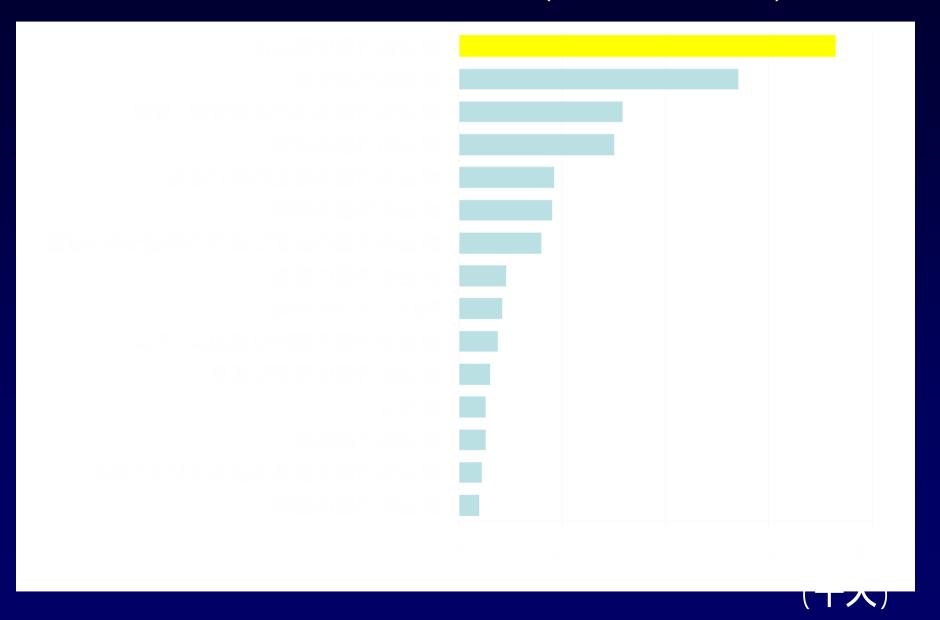
(Jemal A, et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 59: 225-249, 2009. Figure 4. 改变)

オーストリアチロル地方の前立腺癌死亡率の変化

2008 BJU INTERNATIONAL | 101, 809-816 |

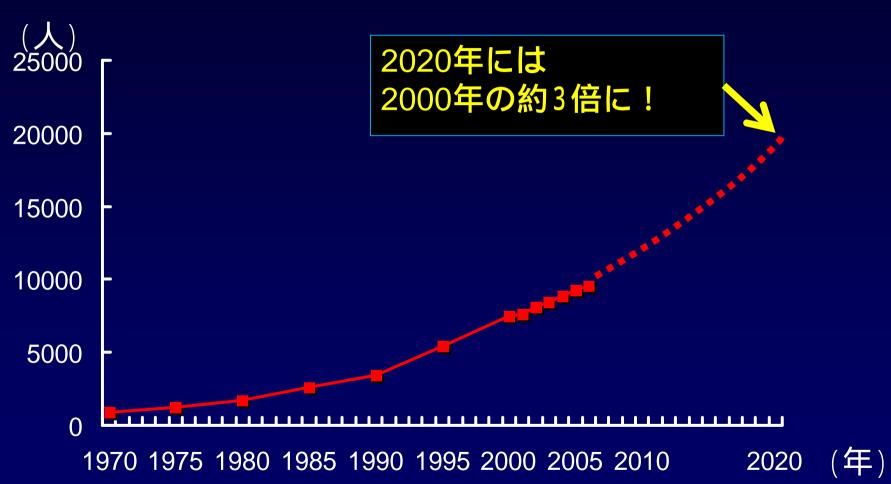


平成17年患者調査(厚生労働省)



前立腺がん死亡者数は将来も増え続ける

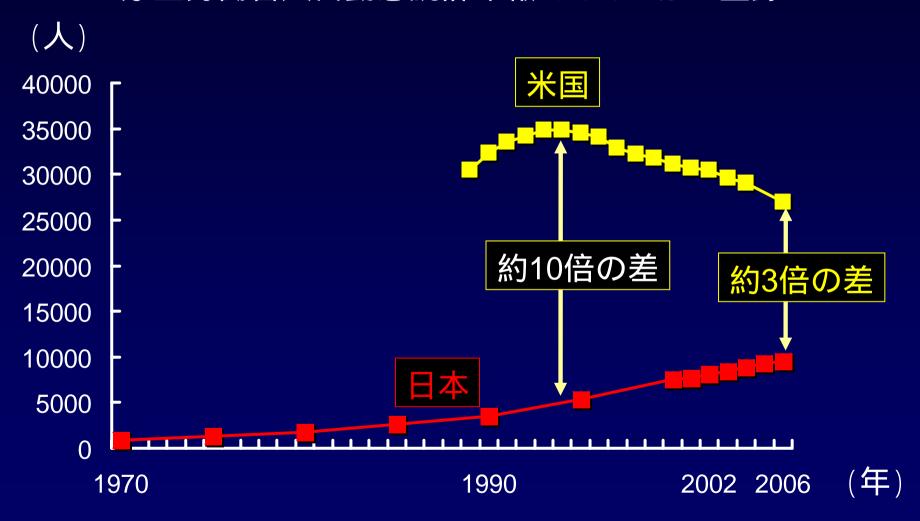
厚生労働省人口動態統計年報



(黒石哲生、他:日本のがん死亡の将来予測.がん·統計白書 罹患/死亡/予後2004(大島明、黒石哲生、田島和雄、編)、pp219-234、篠原出版新社、2004.)

前立腺がん年度別死亡者数の日米比較

厚生労働省人口動態統計年報・アメリカがん登録



前立腺がんの罹患率・死亡率に影響する因子どちらの国がより有利か?

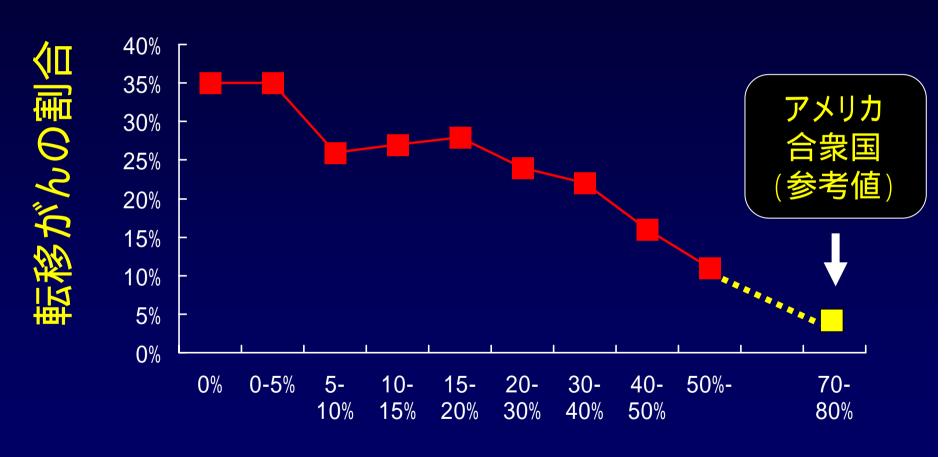
食生活: 日本 > 欧州 > 米国

治療方法のレベル: 米国 日本 欧州

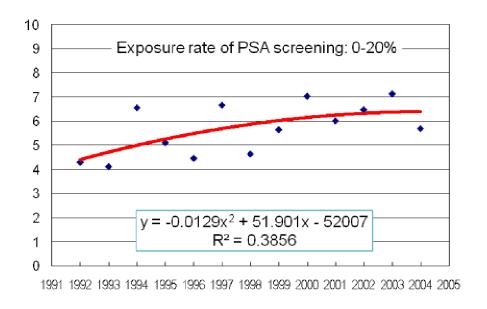
遺伝的因子: 日本 > 欧州 > 米国

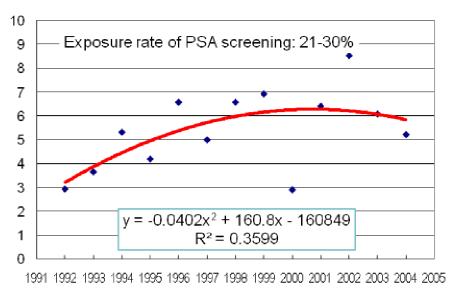
PSA検診の普及率: 米国 > 欧州 > 日本

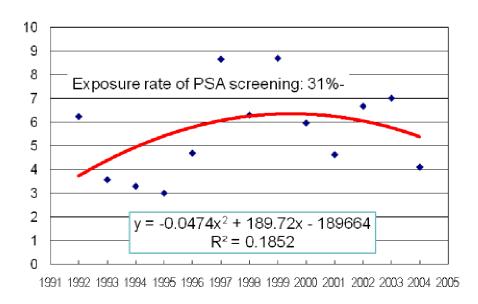
検診受診率が高い市町村は 転移がんが少ない



PSA検診の受診率







住民検診でのPSA 検診曝露率と年齢調整 転移がん罹患率の関係 (群馬県)

2009年米国泌尿器科学会発表データ

ERSPC PSA検診は前立腺癌死亡率を20%減らす!

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study

Fritz H. Schröder, M.D., Jonas Hugosson, M.D., Monique J. Roobol, Ph.D., Teuvo L.J. Tammela, M.D., Stefano Ciatto, M.D., Vera Nelen, M.D., Maciej Kwiatkowski, M.D., Marcos Lujan, M.D., Hans Lilja, M.D., Marco Zappa, Ph.D., Louis J. Denis, M.D., Franz Recker, M.D., Antonio Berenguer, M.D., Liisa Määttänen, Ph.D., Chris H. Bangma, M.D., Gunnar Aus, M.D., Arnauld Villers, M.D., Xavier Rebillard, M.D., Theodorus van der Kwast, M.D., Bert G. Blijenberg, Ph.D., Sue M. Moss, Ph.D., Harry J. de Koning, M.D., and Anssi Auvinen, M.D., for the ERSPC Investigators*



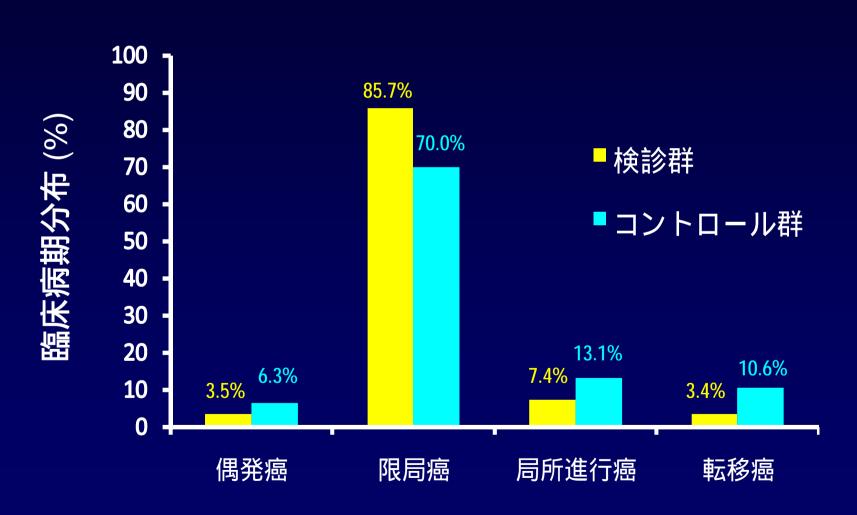
- 1) 8カ国のスクリーニングセンターで実施 (Belgium, Finland, France, Netherlands, Spain, Sweden, Italy, Switzerland)
- 2) 参加者は267,994人で、126,219人がスクリーニング群、141,775人が対照群に振り分け(2007年7月現在)
- 3) スクリーニングは4年間隔で実施(スウェーデン2年間隔)
- 4) Primary endpoint:前立腺がん死亡率の比較(今回NEJMの論文では、<u>55歳から69歳の中核となる年齢層</u>について、フランスを除く7カ国のデータを検証)

Screening(S)群とControl(C)群の概略

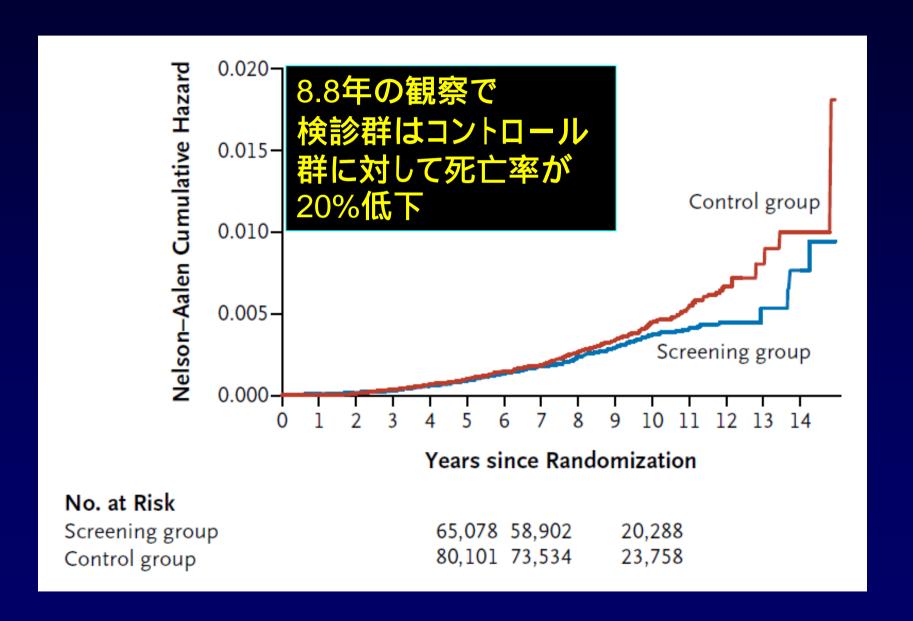
	Screening群	Control群
登録者数	72,890	89,353
PSA検査曝露率	82.2%	23.9%*
前立腺癌(%)	5,990 (8.2%)	4,307 (4.8%)

*; Rotterdam sectionの推計値

検診群とコントロール群で発見された 前立腺がんの臨床病期の比較



前立腺がん死の累積危険度





- 1) 中央値9年の観察期間で、検診群は20%の死亡率低下
- 2)検診群のコンプライアンスとコントロール群のコンタミネーションの補正した場合、検診受診群は31%死亡率が低下
- 3)2-3年先には、更に検診群とコントロール群の死亡率の差は大きくなる

前立腺がん検診と大腸がん検診のRCT比較

	前立腺がん	大腸がん
研究名	ERSPC	Systematic review (4 RCT)
対象者 経過観察期間 相対リスク(RR)	162,000 8.8年	320,000 8-18年
ITT 受診補正	0.80 0.69	0.85 0.75



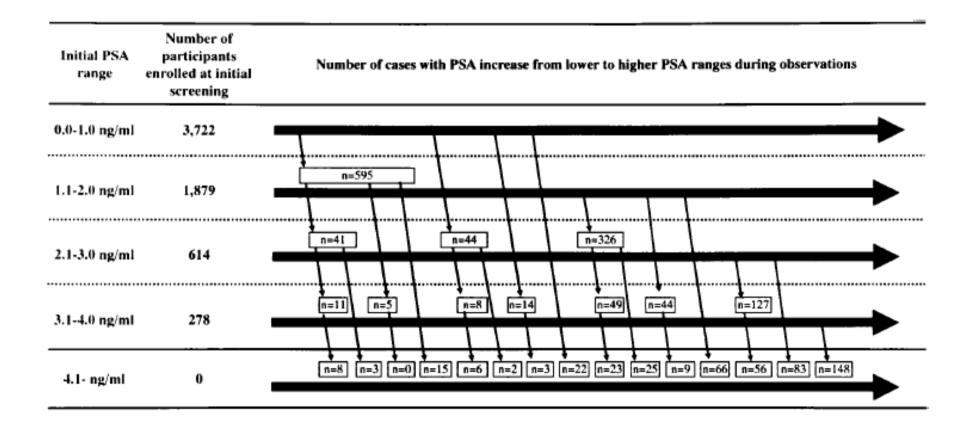
PSA検査:その最新情報と今後の展望

- レ 1mlの血液で前立腺癌の風景は一変:PSA検査とは
- Y PSA基礎値:極めて重要な前立腺癌罹患危険予測因子
- ン 進化し続けるPSA:がん診断における現状と期待
- レ PSA動態:正しい治療選択が可能に
- レ Intelligent use of PSA: 医療者の使命・明るい未来へのキーワード

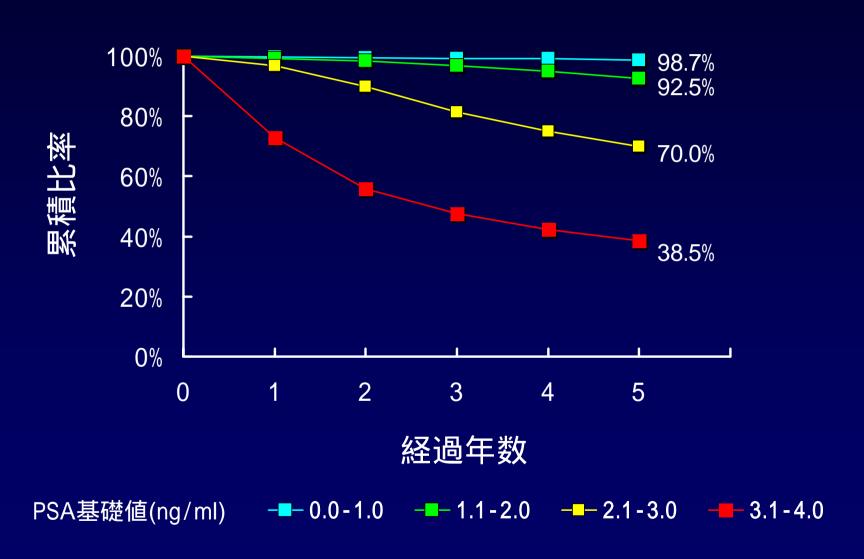


CUMULATIVE PROBABILITY OF PSA INCREASE ABOVE 4.0 NG/ML IN POPULATION-BASED SCREENING FOR PROSTATE CANCER

Kazuto Ito*, Takumi Yamamoto, Masaru Ohi, Hiroyuki Takechi, Kohei Kurokawa, Kazuhiro Suzuki and Hidetoshi Yamanaka Department of Urology, Gunna University School of Medicine, Gunna, Japan



PSA基礎値別の5年間の累積PSA正常症例比率

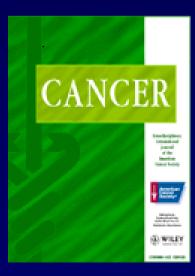


Prostate carcinoma detection and increased prostatespecific antigen levels after 4 years in Dutch and Japanese males who had no evidence of disease at initial screening.

Ito K¹, Raaijmakers R², Roobol M², Wildhagen M², Yamanaka H¹, Schröder FH²

- 1. Department of Urology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan.
- 2. Department of Urology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands.

Cancer 103: 242-250, 2005



初回スクリーニング時に前立腺癌が疑われない症例の 4年間累積PSA異常症例率

ー PSA基礎値別のオランダと日本の比較データ ー

地域	初診時の PSA値 (ng/ml)	4 年後のスクリーニング受診時のPSA値 (ng/ml)			
		≥ 2.0	≥ 3.0	≥ 4.0	
	0.0-0.9	2.4%	0.6%	0.6%	
ERSPC Rotterdam	1.0-1.9	32.8%	9.5%	3.4%	
	2.0-2.9		51.9%	23.8%	
	3.0-3.9	-	-	57.0%	
	0.0-0.9	2.7%	0.7%	0.4%	
Gunma study	1.0-1.9	27.6%	8.4%	3.4%	
	2.0-2.9		45.7%	25.4%	
	3.0-3.9		-	53.2%	

統計学的有意差

p>0.05: ERSPC = Gunma (in the same initial PSA ranges)

Int. J. Cancer: 118, 1773-1776 (2006)

© 2005 Wiley-Liss, Inc.

Impact of race and baseline PSA on longitudinal PSA

Katharine McGreevy^{1,2*}, Keith Rodgers¹, Stuart Lipsitz^{1,3}, Nabil Bissada⁴ and David Hoel¹

TABLE III – PERCENT CONVERTING TO > 4.0 BY YEAR (CUMULATIVE)
BY RACE GIVEN BASELINE AGE OF 50

Baseline PSA	Race	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
0-0.9	Blacks	0	0	0	0	0.1
	Whites	0	0	0	0	0.1
1.0–1.9	Blacks	0.1	0.3	0.7	1.2	1.9
	Whites	0.2	0.5	1.1	1.9	2.8
2.0 - 2.9	Blacks	2	5	8.6	12.4	16.6
	Whites	3.2	7.3	11.8	16.8	21.9
3.0–3.9	Blacks	13.4	25.1	35.5	44.7	52.5
	Whites	15.4	28.9	40.9	51.6	60.7

¹Department of Biostatistics, Bioinformatics, and Epidemiology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA

²New Jersey Department of Health and Senior Services, Trenton, NJ, USA

³Division of General Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

⁴Department of Urology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA

PSA基礎値は人種差を超えた 前立腺がん罹患危険因子

世界共通のPSA検診システムが確立できる



PSA検査:その最新情報と今後の展望

- レ 1mlの血液で前立腺癌の風景は一変:PSA検査とは
- Y PSA基礎値:極めて重要な前立腺癌罹患危険予測因子
- ど 進化し続けるPSA:がん診断における現状と期待
- ∨ PSA動態:正しい治療選択が可能に
- レ Intelligent use of PSA: 医療者の使命・明るい未来へのキーワード

前立腺がん確定までの検査の流れ

1次検診PSA異常者



精密検査 PSA再検査

直腸診

経直腸的超音波検査

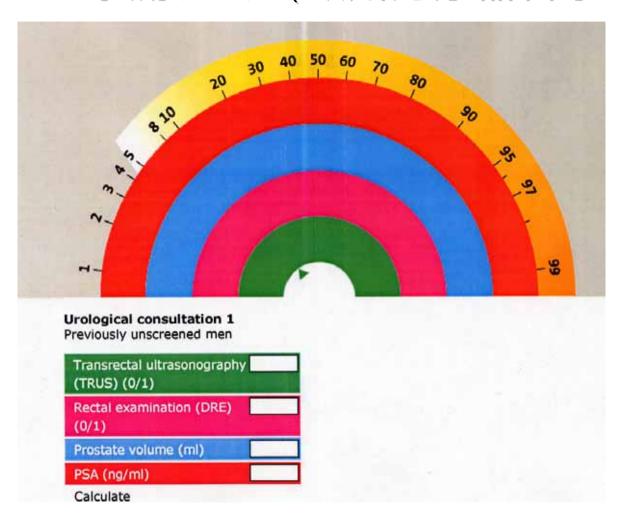
PSA関連マーカーを用いた判断

経直腸的超音波ガイド下の生検

前立腺がん診断で注目されているPSA関連マーカー

- 1) PSA density (PSAD): PSA値を前立腺体積で除した値 同じPSA値では前立腺の体積が小さいほどがんの確率が高い. 前立腺 肥大症との鑑別に有用
- 2) PSA TZ density (PSATZD): PSA値を前立腺移行領域体積で除した値 1)と同じ概念で,前立腺体積として肥大症の部分(移行領域)を用いた 計算法
- 3) F/T PSA比: 遊離型PSA値の総PSA値に対する比率 前立腺がんではPSAのうち遊離型PSAが低下することから, がんと前立 腺肥大症・前立腺炎との鑑別に有用
- 4) PSA velocity: 年隔差PSA値 がんでは肥大症に比べPSA値の上昇率が高いことを利用. 個人のPSA 値として期待.

前立腺がん予測ツール(欧州泌尿器科学会推奨)



"Prostate risk indicator" (URL; http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/via.html)



PSA: 6.0

TRUS/DRE: 異常

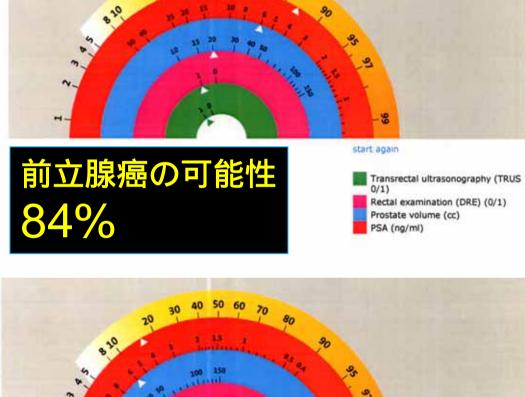
前立腺体積: 20mL

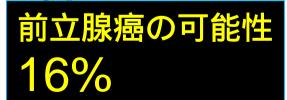


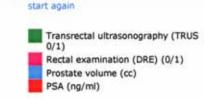
PSA: 6.0

TRUS/DRE: 正常

前立腺体積: 50mL



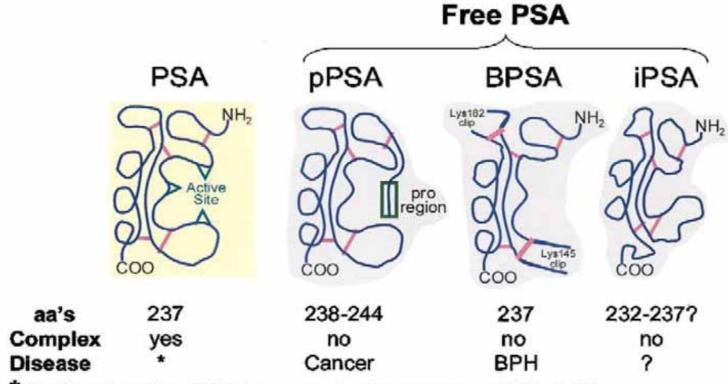




FREE PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN IN SERUM IS BECOMING MORE COMPLEX

STEPHEN D. MIKOLAJCZYK, LEONARD S. MARKS, ALAN W. PARTIN, AND HARRY G. RITTENHOUSE

UROLOGY 59: 797–802, 2002

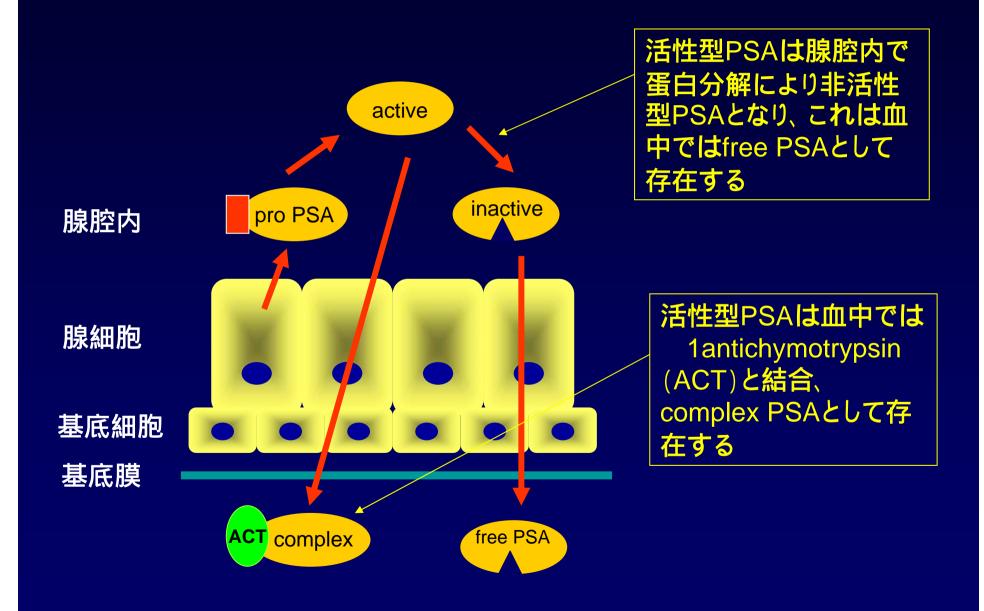


^{*}Not found as free PSA in serum, but is present as PSA-ACT

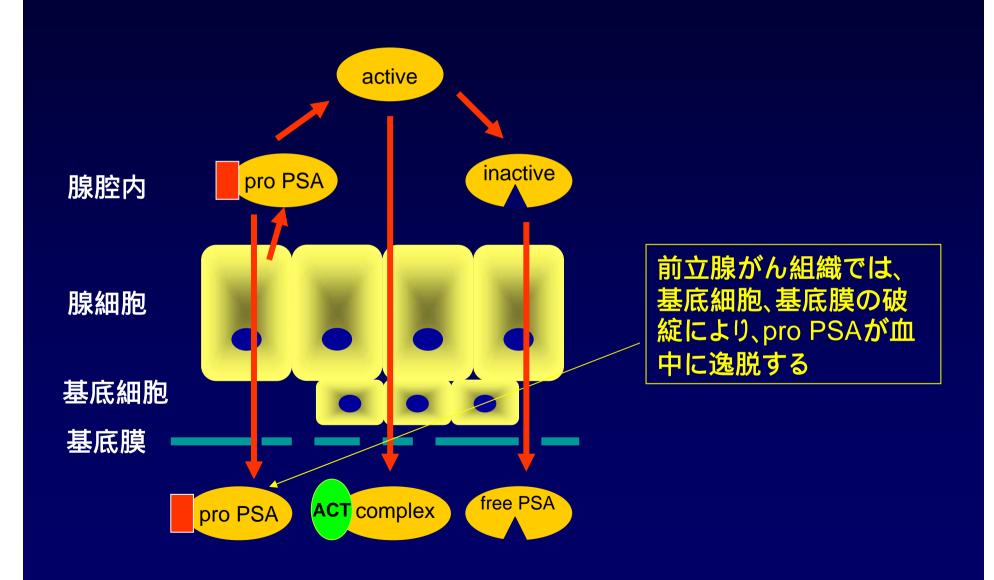
pro PSA: PSAの前駆体



正常組織内におけるPSAの変化



前立腺がん組織内におけるPSAの変化



2010年米国泌尿器科学会年次総会(サンフランシスコ)

Diagnostic significance of [-2]proPSA and volume adjusted PSA-related indices in Japanese men with total PSA in the 2.0 to 10.0 ng/mL range

総PSA値が2-10ng/mlの日本人における[-2]proPSAと前立腺体積で補正したPSA関連マーカーの癌診断における有用性

Kazuto Ito, Mai Miyakubo, Takumi Yamamoto, Kazuhiro Suzuki

Department of Urology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan

Table. Cutoff value and specificity at the fixed sensitivity of 90% and 95%

Analy to	at 95% s	ensitivity	at 90% sensitivity			
<i>A</i> nalyte	cutoff value	Specificity	cutoff value	Specificity		
where prostate volume is not avail	able					
total PSA	3.36	10.8%	3.66	20.4%		
free PSA/ total PSA (%fPSA)	26.9%	14.0%	23.0%	22.0%		
p2PSA/free PSA (%p2PSA)	0.97%	17.7%	1.06%	25.3%		
p2PSA/%fPSA	48.4	25.3%	51.6	28.5%		
Phi	23.9	28.0%	24.9	33.3%		
where prostate volume is available)					
PSAD	0.10	20.4%	0.13	36.0%		
%p2PSA density	0.028	29.0%	0.038	47.8%		
pro/%fPSAdensity	1.37	28.5%	1.80	45.7%		
Phi density	0.66	30.1%	0.82	47.3%		

p2PSA; [-2]pro PSA, PSAD; PSA density, Phi; the Beckman Coulter Prostate health index



PSA検査:その最新情報と今後の展望

- ∨ 1mlの血液で前立腺癌の風景は一変:PSA検査とは
- ∨ PSA基礎値:極めて重要な前立腺癌罹患危険予測因子
- 進化し続けるPSA:がん診断における現状と期待
- ∨ PSA動態:正しい治療選択が可能に
- レ Intelligent use of PSA: 医療者の使命・明るい未来へのキーワード

PSA動態 (年隔差PSA, PSA倍加時間)

根治療法前の年隔差PSA値は・・・ 前立腺がんの活動性と密接に関連

根治摘治療後再発症例におけるPSA倍加時間 は・・・・

腫瘍の増殖スピードと関連

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 8, 2004

VOL. 351 NO. 2

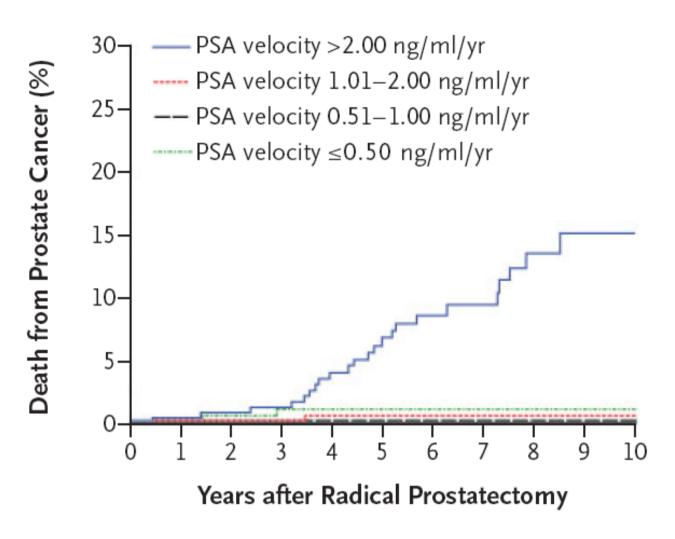
Preoperative PSA Velocity and the Risk of Death from Prostate Cancer after Radical Prostatectomy

Anthony V. D'Amico, M.D., Ph.D., Ming-Hui Chen, Ph.D., Kimberly A. Roehl, M.P.H., and William J. Catalona, M.D.

N Engl J Med 2004; 351:125:35.

根治的前立腺摘除術前の年隔差PSA値は 治療後の前立腺癌死亡に関連

C



No. at Risk

PSA velocity >2.00 ng/ml/yr	262	257	248	226	187	157	123	92	60	36	22
PSA velocity 1.01-2.00 ng/ml/yr	288	275	248	229	194	158	131	91	58	36	20
PSA velocity 0.51–1.00 ng/ml/yr	289	281	260	227	176	131	94	55	36	18	11
PSA velocity ≤0.50 ng/ml/yr	256	236	200	163	139	108	81	61	34	20	9

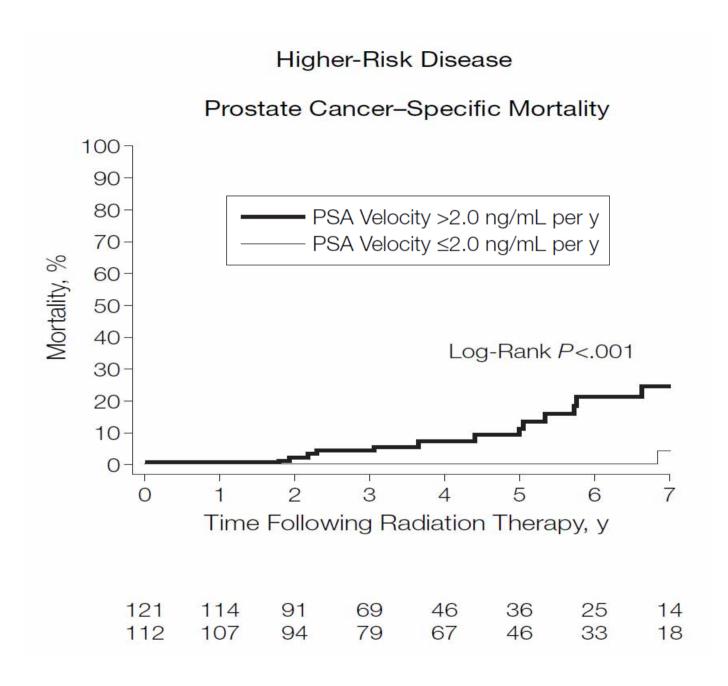
Pretreatment PSA Velocity and Risk of Death From Prostate Cancer Following External Beam Radiation Therapy

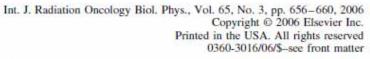
Anthony V. D'Amico, MD, PhD
Andrew A. Renshaw, MD
Brenda Sussman, RN, OCN

Ming-Hui Chen, PhD

JAMA. 2005;294:440-447

放射線外照射療法前の年隔差PSA値は 治療後の前立腺癌死亡に関連







doi:10.1016/j.ijrobp.2006.01.053

ASTRO Online CME

CLINICAL INVESTIGATION

Prostate

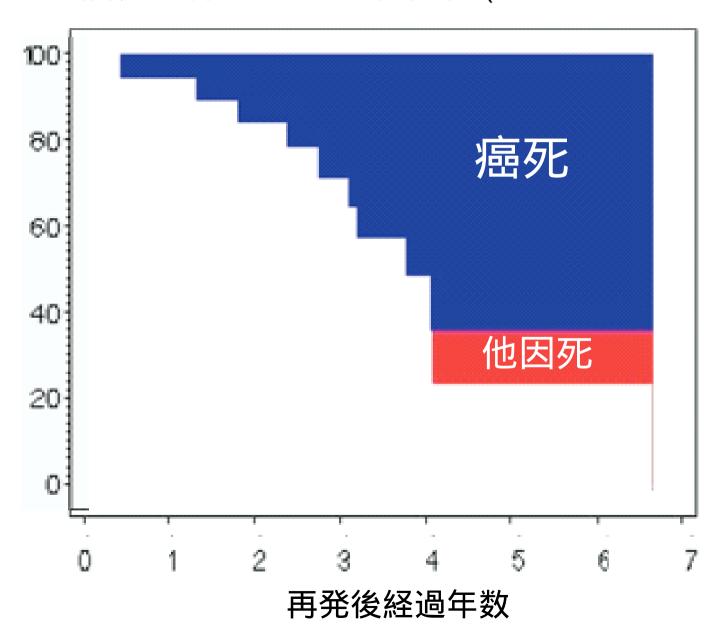
PREDICTORS OF MORTALITY AFTER PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN FAILURE

Anthony V. D'Amico, M.D., Ph.D., Phillip Kantoff, M.D., Marian Loffredo, R.N., O.C.N., Andrew A. Renshaw, M.D., Brittany Loffredo, and Ming-Hui Chen, Ph.D.

Departments of *Radiation Oncology, †Medical Oncology, and *Pathology, Brigham and Women's Hospital and Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA; and *Department of Statistics, University of Connecticut, Storrs, CT

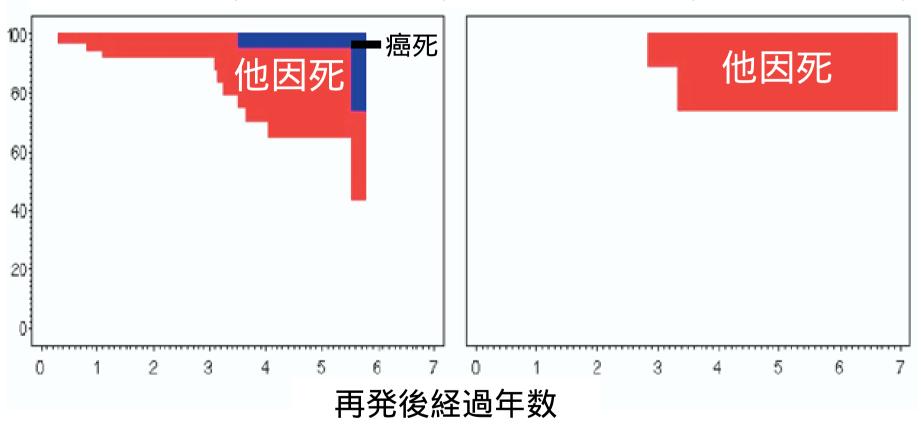
放射線外照射療法後の再発症例において、 再発時のPSA倍加時間は前立腺癌死亡に 密接に関連

PSA倍加時間が6ヶ月未満(PSA急上昇症例)



PSA倍加時間

:6-12ヶ月(緩徐な上昇) 12ヶ月以上(非常に緩徐)



早期前立腺がんに対するPSA監視療法: 国際共同比較研究(PRIAS-JAPAN)

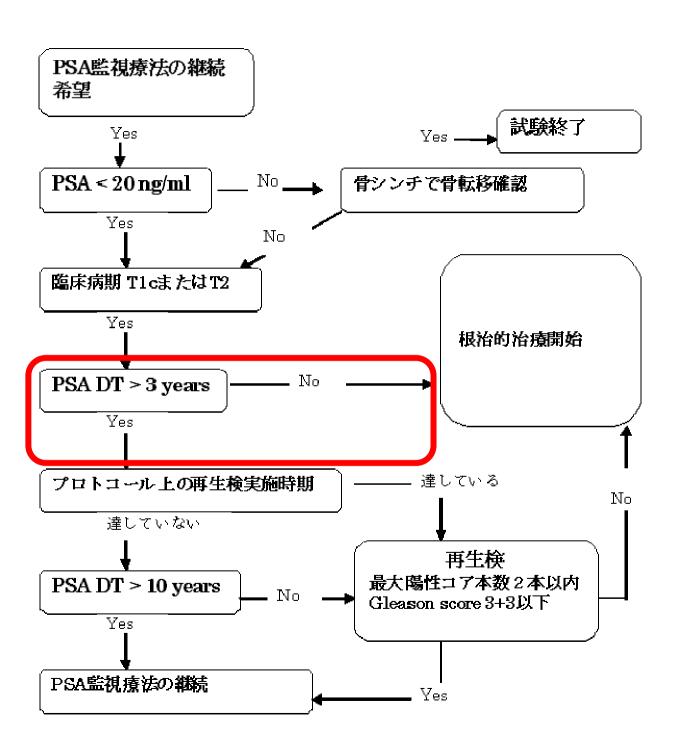


ERSPC · PRIAS participants in Europe

PRIAS-JAPAN

主任研究者

香川大学医学部附属病院泌尿器・副腎・腎移植外科 PRIAS-JAPAN事務局 筧 善行





PSA検査:その最新情報と今後の展望

- レ 1mlの血液で前立腺癌の風景は一変:PSA検査とは
- Y PSA基礎値:極めて重要な前立腺癌罹患危険予測因子
- 進化し続けるPSA:がん診断における現状と期待
- ∨ PSA動態:正しい治療選択が可能に
- レ Intelligent use of PSA: 医療者の使命・明るい未来へのキーワード

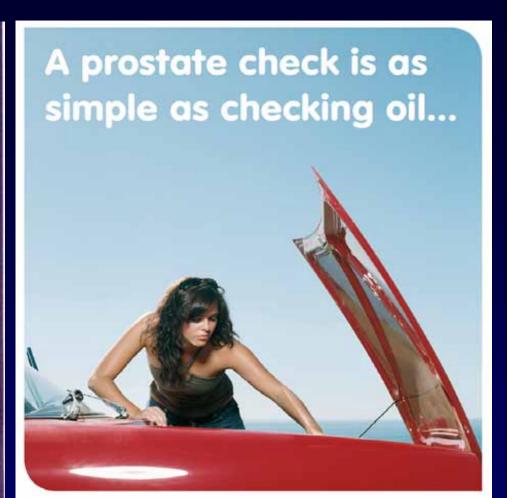
Get Checked.

IT COULD SAVE YOUR LIFE.



1 in 6 men will get prostate cancer in their lifetime.

PCEC PROSTATE CANCER



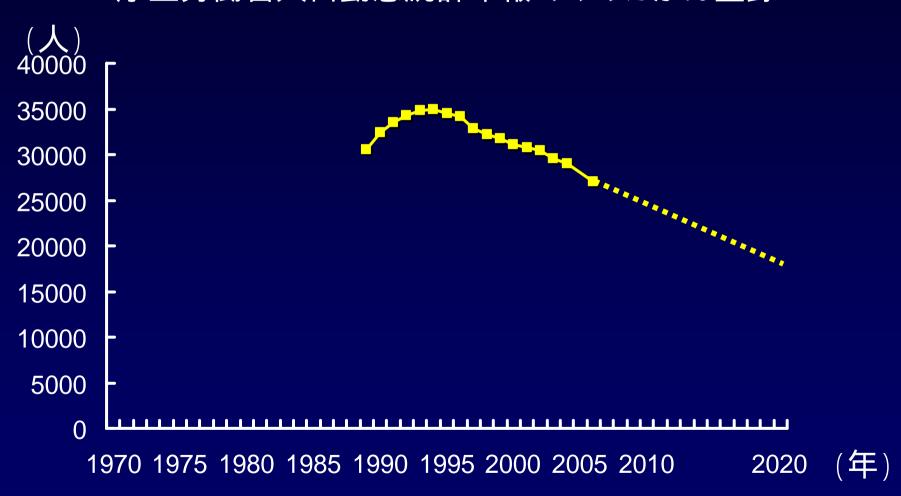
Prostatitis, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer..... These are all conditions, benign and malign, that can affect your prostate. Some cause symptoms such as frequent urination, others do not. But when detected in time these conditions can all be treated. The older you are, the greater the risk.

Are you over 50? Then do not stick your head in the sand; a prostate test is simple and cheap. Ask your physician.



米国の前立腺がん死亡数の変化

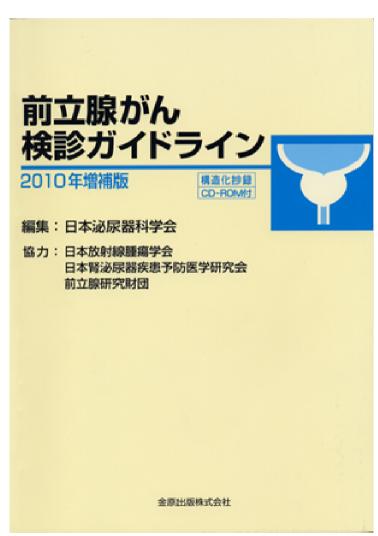
厚生労働省人口動態統計年報・アメリカがん登録



(黒石哲生、他:日本のがん死亡の将来予測.がん·統計白書 罹患/死亡/予後2004(大島明、黒石哲生、田島和雄、編)、pp219-234、篠原出版新社、2004.)

ERSPCの結果で、死亡率低下効果が確実になったことを受けて、 2008年版の内容を一部更新した2010年増補版を発刊





日本泌尿器科学会/(財)前立腺研究財団は、全市町村に前立腺癌検診の最新情報を配布



前立腺がん検診学術ニュース 第3号

財団法人 航立路研究財団は、銀民の健康増進と提祉の向上に寄与することを 員的に活動を行っています。わが国で増え続けている前立層かんによる死亡者数 を減らすための活動として、前立線が人機診についての正しい知識の普及と特殊 が欠かせません。本学術ニュースは、前立線が人機診についての最新情間提供の ために発行しております。今回、欧州で進行中の無作為化比較対層試験(European Randomized Shuty of Screening for Prostute Cancer、ERSPC)により、新立線 特責抗原 (prostate-specific amigent PSA) 検査を用いた前立線が人検診の死亡率 低下効果が延明されましたので、その内容を特集でお届けいたします。

信頼性の高い研究により、 PSA 検診の前立腺がん死亡率低下効果が確定しました。

1. 欧州での重要な研究成果判明以前の「前立腺がん検診ガイドライン」

日本では2008年4月に、日本泌尿器科学会が、日本放射線腫瘍学会・日本腎泌 尿器疾患予防医学研究会・(財) 前立腺研究財団の協力のもとで編集した「前立線がん 株診ガイドライン:2008年版」が刊行されていました。

前立腺がん検診ガイドライン: 2008 年版では、最新かつ信頼性の高い前立腺がん 検診研究のみ選択して評価を行った結果 (詳細は2.参照)、「前立腺がんの本邦におけ る現状と将来予測、検診の受診による利益と不利益を広く住民に啓発した上で、受診 希望者に対して最適な前立腺がん検診システムを

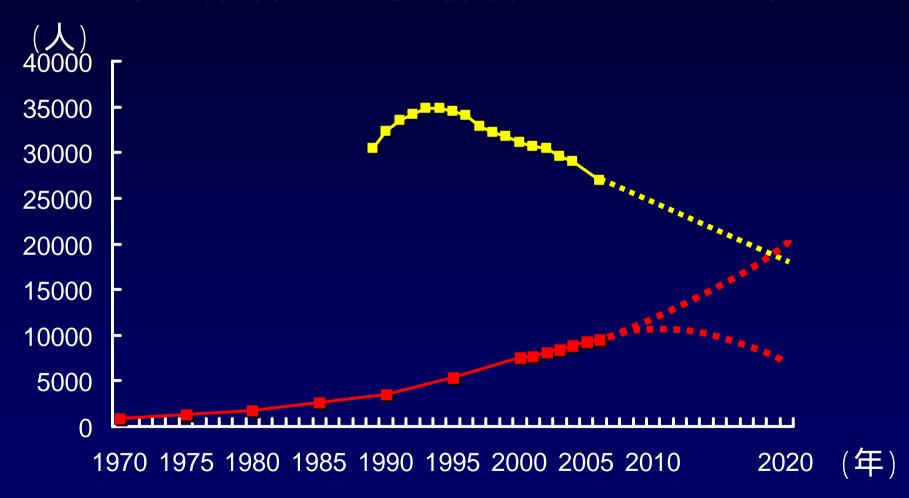
提供し、50歳以上の男性の PSA 検診を推奨する」との見解を出していました。

今回、前立腺がん検診ガイドライン: 2008 年版において、有用性の証拠として取り上げて いた ERSPC 以前の主な研究についてまとめて 紹介し、さらに、PSA 検診の死亡率低下効果に ついて、従来の信頼性の高い研究の延長線上に 乗り、決定的な証拠を示した ERSPC の研究成 果について解説します。



前立腺がん死亡数の日米比較

厚生労働省人口動態統計年報・アメリカがん登録



(黒石哲生、他:日本のがん死亡の将来予測.がん·統計白書 罹患/死亡/予後2004(大島明、黒石哲生、田島和雄、編)、pp219-234、篠原出版新社、2004.)

10.前立腺がん検診の経済評価

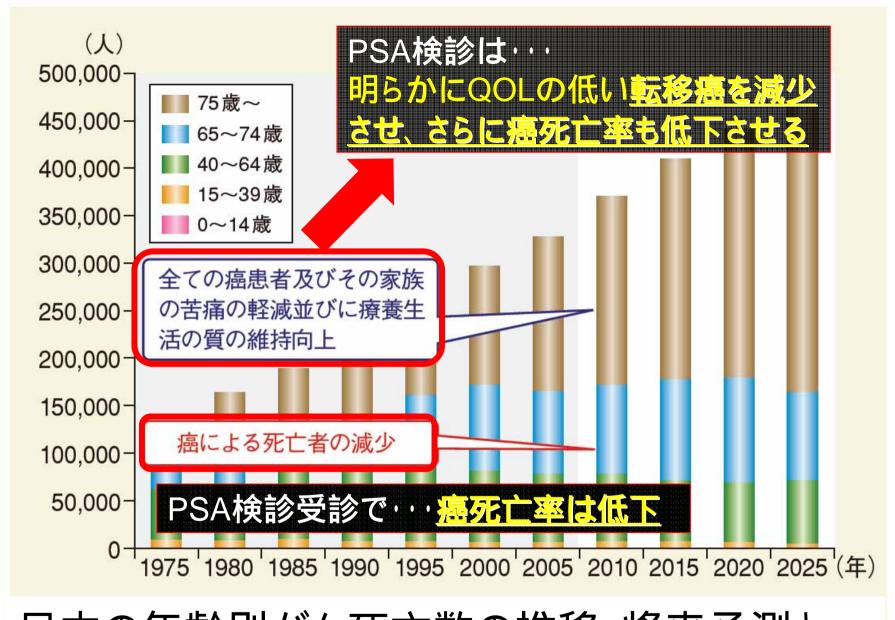
3.前立腺がん検診の費用効果分析

1質調整生存年数(Quality-Adjusted Life Year; QALY)あたりの費用

- 1) 5,066円/QALY (後藤らの試算)
- 2) 68.32ドル/QALY (Kobayashiらの試算)

参考) 大腸がん検診 1,837-7,619ポンド/QALY (<u>約27万-120万円/QALY</u>)

(前立腺がん検診ガイドライン:2008年版より抜粋)



<u>日本の年齢別がん死亡数の推移・将来予測と</u> 「がん対策基本法」における基本理念

前立腺癌がん診療システムにおけるPSAの役割

- ィ 前立腺がん罹患危険予測(PSA基礎値)
- ィ 前立腺がん死減少効果(PSAスクリーニング)
- レ 前立腺生検適応決定(PSA関連マーカー)
- ィ 前立腺がんの特性評価・適切な治療の選択 (PSA動態)

