前立腺検診と前立腺特異抗原

埼玉医科大学泌尿器科学教室（主任：岡田耕市教授）
加藤 幹雄，岡田 耕市

A MASS SCREENING OF THE PROSTATIC DISEASES AND SERUM PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN

Mikio Kato and Koichi Okada
From the Department of Urology, Saitama Medical School

We examined the values of prostate specific antigen (PSA) with a RIA kit (Pros Check PSA) and an EIA kit (Market F PA), measuring prostate weights of 125 participants in a mass screening of the prostatic diseases. A mild positive correlation (r=0.467) between values of PSA (RIA) and prostate weights was found in the participants in whom the prostate cancer was not detected. Since serum PSA levels measured by RIA of 45 normal subjects were 1.8±1.5 ng/ml (Mean±S.D), the upper limit of the normal range was set at 6.3 ng/ml. The participants whose PSA levels exceeded this upper normal range and also whose prostate weights were under 30 g were found in 11 of the 122 subjects (9%). On the contrary, the abnormal values (EIA) were found in only two subjects (one, a prostate cancer and the other, a benign prostate hypertrophy). We, further, examined the PSA values (EIA) in 415 subjects in whom the prostate cancer was detected in 5 (1.2%). The abnormal values were found in 8 (4 prostate cancer, 3 benign prostate hypertrophy and one without prostatic disease). As the false positive rate was very low, the use of PSA is recommended in the first screening of the check up program of the prostatic disease.

(Acta Urol. Jpn. 37: 887-890, 1991)

Key words: Prostate specific antigen, Mass screening, Prostate cancer

緒　　言

血中前立腺特異抗原（PSA）検査は，前立腺癌診断時の補助診断法として広く用いられているが，早期癌のスクリーニングには適さないとされる．その理由として，一つは前立腺肥大症などの良性疾患にも高値を示すものが認められることと，もう一つは，前立腺性酸性フォスファターゼよりも鋭敏だとしても前立腺癌ステージBの検出率が60～70%に留まっており十分に満足しえないことが上げられる[1] Stamy らは，ポリクローナル抗体を用いたラジオインムノアッセイ法(RIA 法）による PSA の検索結果よりステージB以上は100%陽性であったとしたうえで，前立腺癌ならびに前立腺肥大症の両者とも，病巣の容積と PSA 値との間には正の相関関係が認められると報告した[2]．さらに，前立腺癌例では PSA 値を腫瘍容積で除した係数が，前立腺肥大症のそれに比してはるかに高い可能性があることを示唆した．

前立腺癌の早期発見には集団検診の普及が不可欠と思われるが，前立腺検診の対象疾患には前立腺癌と前立腺肥大症が含まれる．したがって，Stamy らの報告が妥当なものだとすれば，前立腺癌の大半と臨床上問題となる程度の大きさをもつ前立腺肥大症が PSA 陽性値を示すことが考えられ，血中 PSA 検索を前立腺検診へ導入する意義も存在するものと考えられる．

本報告では，以上のような観点より，高齢者の前立腺重量と血中 PSA 値との関係を，Stamy らが用いた測定用キットと同一のものと現在本邦で広く用いらている酵素抗体法（EIA 法）による測定用キットの両者を用いて検討した．

対象ならびに方法

目的別に以下の3群を対象とした．① RIA 法と EIA 法の二種類の PSA 測定用キットを比較する目的としては，診断の明らかな前立腺癌または前立腺肥大症を有する51例を対象として，76検体を検索した．②高齢者前立腺重量と前記両法の PSA 値との関連を検索する目的には前立腺集団検診受診者125名を対象

とした．③前立腺検診時の疾患検出率と，PSA 値との関係を検討する目的としては，前記125例を含む415例の前立腺検診受診者を対象として，その検診結果と EIA 法による PSA 値とを検討した．

前立腺集団検診の方法としては，一次スクリーニングとして，問診，直腸診，経直腸的前立腺超音波断層法ならびに，RIA 法と EIA 法による血中 PSA 検索を行ない，二次スクリーニングとして前立腺吸引細胞診または前立腺針生検を施行した．

血中 PSA の検索には，前記のごとく二種類の測定用キットを用いた．RIA 法によるものとしては YANG ラボ社 pros-check PSA を用い，バクスター社 RIA 試験研究所により測定された．EIA 法キットは大日本製薬社マーキット F・PA を用い，SRL 社により測定された．

前立腺集団検診一次スクリーニング目的と同時に行なわれた前立腺重量の計測には，アロカ社超音波断層装置ならびに，7.5 MHz ラジアル型超音波発振探子を用いた．前立腺重量の計測は猪狩らの方法[3]によったが，0.5 cm ごとの前立腺断層所見をデジタイザー（NEC-8875H ならびに関連ソフト）により面積測定し，その重量を算出した．

結　　果

二種類の PSA 測定用キット間の比較は，前立腺疾患患者より採血した76検体を用いたが，RIA 法または EIA 法の検査結果が測定限界（pros-chack PSA: 0.5 ng/ml，マーキット F・PA: 1.5 ng/ml）以下となった42検体を除外した34検体にて比較した．Fig. 1 のごとく両者は強い正の相関関係（$r=0.931$, $P<0.001$）を示したが，RIA 法による血中 PSA 値がつねに高値を示した．

高齢者前立腺重量と両キットによる PSA 値を検索した対象者は，1988年埼玉県毛呂山町にて行われたフィールド方式による前立腺集団検診受診者であるが，検診の判定基準ならびに検診結果の詳細は他に報告した[4]．受診者総数は 125 名で，年齢は60歳から89歳までの分布を示した．60 歳代の受診者 39%，70 歳代50%，80歳以上11%で平均71.6歳であった．1 名のステージCの前立腺癌患者が検出された（Table 2，症例3）．総受診者の0.8%に相当した．

つぎに，前立腺重量と血中 PSA 値との関連を検討したが，癌病巣が認められた 1 例，二次検診未受診者 1 例ならびに，神経因性膀胱により自己導尿施行中の 1 例を除外した 122 例について検討した．前立腺重量は最低 7.4g，最高 41.4 g で，平均値±標準偏差は 19.7 g±7.3 g であった．計測方法別の血中 PSA 値と前立腺重量との関係は，RIA 法によるものでは，Fig. 2 のような分布を示した．検出限界以下のものが 4 例に認められたが，残り 118 例の両者の関係は相関係数0.467（$p<0.001$）と，緩い正の相関関係が認められた．同じく EIA 法による両者の関係では（Fig. 3），122例中102例（84%）が検出限界以下であり，残り 20 例のみの検討では相関係数 0.505（$p<0.05$）と RIA 法と同様に緩い正の相関関係を示した．EIA 法による血中 PSA 値では，臨床的に非癌と判定された 122 例のうち 1 例に異常値が認められたが，この 1 例は前立腺重量が最大値のものであり，前立腺摘出術施行後，血中 PSA 値は正常化した．

次に，pros-check PSA キットの本邦における正常値を推定する目的と，前立腺重量別の同法による PSA 値を比較するため，Table 1 に示すような検討をおこなった．前立腺重量 20 g 未満は73例で検討例の60%であり，PSA 値の平均値±標準偏差は 2.3±2.1 ng/ml であった．同じく，20 g 以上は49例で，同

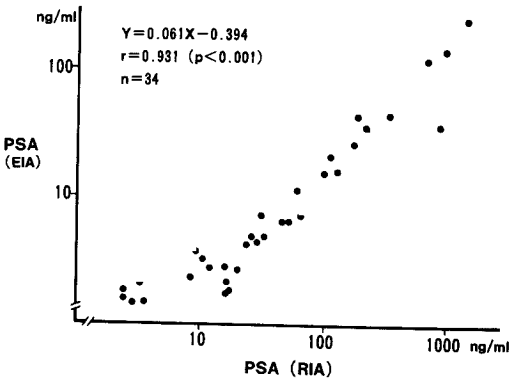

Fig 1.　前立腺疾患例の RIA 法と EIA 法による血中 PSA 値の比較

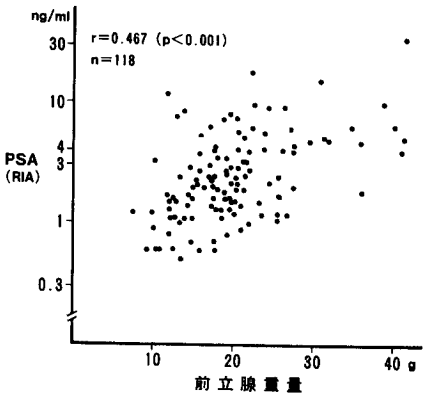

Fig. 2.　血中 PSA 値と前立腺重量：RIA 法

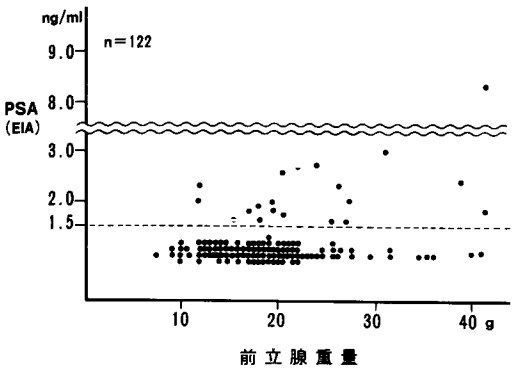

Fig. 3. 血中 PSA 値と前立腺重量：EIA 法

Table 1. 前立腺重量と血中 PSA 値（RIA 法）

前立腺重量	例数	PSA値 (ng/ml) ［平均値±標準偏差］
20 g 以下	73	2.3±2.1[a]
同 上※	45	1.8±1.5[b]
20 g 以上	49	5.2±5.5[c]

※排尿症状を有さない者　　c>a, b (p<0.001)

Table 2. 前立腺検診受診者（415名）の PSA〔EIA 法〕異常例と疾患ならびに前立腺重量

	疾患	前立腺重量 (g)	PSA値 (ng/ml)
1	前立腺癌［B］※	18	4.1
2	〃　［B］	21	8.7
3	〃　［C］	20	4.4
4	〃　［D_2］	23	6.5
5	前立腺肥大症	75	4.8
6	〃	41	8.3
7	〃	35	4.6
8	疾患なし	22	4.1
9	前立腺癌［B］	25	2.6

※［　］は stage

値は 5.2±5.5 ng/ml となり，20 g 未満の群に比して有意の差で高値を示した．また，20 g 未満の群より明瞭な排尿症状を示さない45例の同値は 1.8±1.5 ng/ml であった．この値の平均値＋3x 標準偏差は 6.3 ng/ml であったが，かりにこの値が本邦における高齢者の pros-check PSA キットによる PSA 値の正常値上限であるとすると，検討例 122 例中 16 例（13%）に異常値を認めた．前立腺重量 30 g 以上のものは，非癌例であってもなんらかの治療適応を有するものが多いため，30 g を境界として，30 g 以下の異常値を示すものの頻度を見ると，11例で，全検討例の 9 %であった．

また1988年から 3 年間に 3 町村で施行された前立腺検診受診者は再診例を除くと 415 例で，平均年齢69歳であったが，検出された前立腺癌例は 5 例，1.2 %であり，超音波所見ならびに臨床症状より前立腺肥大症例と判定されたものは38例，9.2%であった．415例のうち EIA 法による PSA 値陽性例は 8 例，1.9% に認められた．陽性例 8 例と，正常値であった前立腺癌 1 例を Table 2 に示すが，前立腺癌の陽性例は 4 例 80%であった．また非癌陽性例は 4 例であったが，3 例は要治療前立腺肥大症であった．

考　　察

本邦で開始されている前立腺検診の方法には，直腸診，前立腺超音波診断，各種血液マーカーの 3 種があり，それぞれ単独でまた各種の併用で，施設ごとに設定され施行されている．直腸診がもっとも簡易であることは明らかだが検索者による差異や，結石例を判別しえないため，硬結を触知したものの中の癌の検出率は 6.7 %であったとする報告[6] もあり，単独での検索には限界がある．一方経直腸的超音波断層法は，渡辺らにより前立腺集団検診への積極的導入が行なわれており良好な検出成績が示されている[6]．しかしながら広範な検診の普及を前提とすれば，多数の読影医が参加するため，読影医間の検出成績の差異は問題点として残っており，同じく渡辺の報告でも，特に早期癌の判別には読影医による正診率の偏倚が大きいと指摘している[7]．またフィールドワークが可能な超音波機器の数量的充足も解決を要する点である．したがって数種の検査法を併用することが考えられるが，血中 PSA 値の早期癌検出率の高さは十分注目に値するところである[2] PSA に関する報告はすでに多数のものが認められるが，多数例のスクリーニングとしての有用性を検討するためにはなを問題点は残存している．その一つは早期癌検出率に関する測定用キット間の差異である．本報告で用いた測定用キット間の限局性前立腺癌の検出率に関する，文献的な差異[1,2] が，カットオフ値設定の問題のみによるのか，用いる抗体ならびに検査法の差異がある程度関与しているのかは不明である．この点を明らかにするうえでも，本邦における pros check PSA キットでの正常高齢者 PSA 値の集積が必要と思われるが，本検診例の正常者45例の平均値＋標準偏差の 3 倍値は 6.3 ng/ml と Stamy らの報告値の約 2 倍の値であった．しかしながらこの値によっても 1 例　Stage B 前立腺癌例は RIA 法で 10.8 ng/ml と陽性であり，EIA 法では検出限界以下という乖離が認められており，今後とも早期癌でのキット間の比較の必要性を示唆している．

スクリーニング検査の有用性を検討するうえで，診断精度の問題は重要であるが，前立腺癌のように比較的進行が遅く，高齢者に頻度が高い疾患では，相当長期の追跡調査をもってしても，各種検査法の正確な感度ならびに特異度の算定は困難であることが予想される．したがって，本報告集検例の前立腺癌検出率1.2%が，本邦検診例30,000余の検出率0.68%[8]と比較して極端な差異を有さず，前立腺癌検出面で一定の信頼性を持つと想定したうえで，PSA 値陽性頻度の妥当性についてのみ検討した．まず2種類のキットで検索された125例でみると，RIA 法では先の米国人正常値＋標準偏差の3倍値 3.3 ng/ml より高値を示したものが39例に認められ，このうち非癌と判定したものは38例で，さきに述べた非癌対象例122例の31%の多数になった．また本報告例より算出したカットオフ値6.3 ng/ml をもってしても，おなじく16例13%に陽性例が検出された．前立腺検診の場合は，要治療前立腺肥大症はスクリーニングの対象疾患となるため，さらに前立腺重量30グラム未満の群111例で検討したが，11例10%に陽性例（6.4 ng/ml 以上）が認められた．一方 EIA 法では非癌例の陽性例は要治療前立腺肥大症の1例のみであった．

つぎに EIA 法のみで検討した415例の結果では，前立腺癌の陽性率は5例中4例80%であり，非癌例で要治療前立腺肥大症を除いた372例では1例0.3%の偽陽性率で偽陽性率に関しては十分満足される結果であった．

一般に PSA 検索の有用性は前立腺癌スクリーニング時には低いものと考えられているが，その根拠として特異性の低さが指摘されている．Cooner らは，1,807例を対象とした，直腸診，PSA 検索，経直腸的超音波診断の三者の前立腺癌検出率に関する結果を報告しているが，三者とも単独では，30%代の低い前立腺癌検出率しか得られないとしたうえで，直腸診と PSA の両者陽性の場合は検出率が60%に増加することを示している[9]．Cooner らは，これらの結果より，65歳以下の症例については直腸診と PSA 検索の併用が，65歳以上では三者併用が望ましいと結論しており，この点は，前立腺集団検診時の有効な検査法を考えるうえで，有力な示唆になりうるものと考えられる．

一定程度以上の前立腺肥大症のスクリーニングは，触診または超音波検査のいずれによっても比較的容易と思われるが，明白な肥大症例以外の受診者で，PSA 値が正常値上限近傍や，軽度異常値を示した際には，検診結果の判定に十分な注意が必要となろう．このことは，受診者の70%以上が，検出限界以下の PSA 値を示す点や，Stamy らが示す前立腺癌容積と PSA 値との関係，またわれわれの前立腺容積と PSA 値との関係などより推測されるものである．

PSA 検査に要する費用とその効果に関する検討は，より多数例の集積を待たざるをえないが，今後の推定される前立腺癌の増加速度や，大量の検体処理に伴う低コスト化への期待などを考慮すれば，PSA 検索を検診へ導入する意義は今後とも存在すると考えられる．

文　献

1) Kuriyama M, Shinoda I, Takeuchi T, et al.: Clinical evaluation of prostate-specific antigen with an EIA ; a co-operative study. Nishinihon J Urol **49**: 1431-1438, 1987
2) Stamy TA, Yang N, Hay AR, et al.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. New Engl J Med **317**: 909-916, 1987
3) 猪狩大陸：経直腸的超音波断層法を用いた前立腺の大きさと形状に関する臨床的観察．日泌尿会誌 **67**：28-39, 1976
4) 加藤幹雄，岡田耕市，丸木清浩，ほか：埼玉県毛呂山町における前立腺集団検診．埼玉県医学会雑誌 **24**：343-346, 1989
5) 板倉康啓：経直腸的超音波断層法よりみた集団検診症例における前立腺触診所見の評価．日泌尿会誌 **79**：1328-1336, 1988
6) 渡辺　泱，大江　宏，斉藤雅人，ほか：経直腸的超音波断層法を用いた前立腺集団検診の現況．日泌尿会誌 **76**：913-920, 1985
7) 渡辺　泱，大江　宏，棚橋善克，ほか：経直腸的超音波断層法およびX線 CT における前立腺疾患の診断能に関する検討．日泌尿会誌 **79**：1202-1209, 1988
8) 志田圭三：私信（前立腺研究財団，前立腺集団検診集計資料）
9) Cooner WH, Mosley BR, Rutherford Jr CL, et al.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen J Urol **143**: 1146-1154, 1990

(Received on January 4, 1991
Accepted on April 11, 1991)
（迅速掲載）