

PSA 4 ng/ml 以下前立腺癌の臨床的検討

小野 義春, 千葉 公嗣, 田中 宏和
兵庫県立加古川病院泌尿器科

CHARACTERISTICS OF PROSTATIC CANCER IN MEN WITH A
SERUM PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN LEVEL OF ≤ 4.0 NG/ML

Yoshiharu ONO, Koji CHIBA and Hirokazu TANAKA

The Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital

Fifteen out of 140 men (median age 67 years, range 62-75) had a serum prostate-specific antigen (PSA) level of ≤ 4 ng/ml before radical prostatectomy which was performed without preoperative neoadjuvant hormonal therapy between 2001 January and 2004 September. Demographic and clinical data were analyzed. Pathological specimens were evaluated by routine hematoxylin and eosin staining and immunohistochemistry with anti-PSA antibody, for both pathological staging and grading, and for the presence of PSA production. Pathological data were compared between patients with PSA ≤ 4 ng/ml and those with $4 < \text{PSA} \leq 10$ ng/ml. Clinically insignificant cancer was defined as a cancer volume of < 0.5 ml and the Gleason score ≤ 6 . The median PSA level was 3.0 ng/ml (range 1.4-3.9). Thirteen tumors (87%) were pT2. One tumor had a Gleason score of 7 and 14 tumors had a final Gleason score of ≤ 6 . Nine (60%) tumors were clinically insignificant. Comparison of pathological variables, PSA ≤ 4 ng/ml cancer had a significantly lower Gleason score ($p=0.0029$), and a smaller cancer volume ($p=0.0451$) than $4 < \text{PSA} \leq 10$ ng/ml cancer. All tumors were stained strongly for PSA. During a median follow-up of 24 (9-36) months, no patient showed elevated PSA (PSA ≥ 0.1 ng/ml). Most prostate cancers in men with a PSA level of ≤ 4 ng/ml were pT2, and about half of them were clinically insignificant. All cancers produced PSA.

(Hinyokika Kyo 51 : 647-650, 2005)

Key words : Prostate cancer, PSA level ≤ 4 ng/ml, Clinically insignificant cancer

緒 言

PSA は臓器特異性が非常に高い腫瘍マーカーであり、前立腺癌のスクリーニングに広く用いられている。わが国では従来 PSA の cut off 値を 4.0 ng/ml としてきたが、近年では PSA が 4.0 ng/ml 以下であっても積極的に生検が行われ、癌が検出される機会が増加している。さらに最近では PSA cut off 値を 2.5 ng/ml に下げることにより癌検出は 2 倍に増加するとの報告もあり¹⁾、実際前立腺全摘術症例の約 25-30% が PSA 4 ng/ml 以下であったと報告されている²⁻⁵⁾。しかし、これら PSA 4 ng/ml 以下前立腺癌 (PSA 低値前立腺癌) に関してはいまだ十分な検討がされておらず、その臨床病理学的特徴や治療方針についても明確なものはない^{2,6,7)}。さらに血清 PSA 値が低値となる理由も明確ではない。そこで、今回われわれは、当科にて前立腺全摘術を行った PSA 低値前立腺癌 15 例の臨床病理学的検討を行った。

対象と方法

対象は 2001 年 1 月より 2004 年 9 月までに当科で前立腺癌の診断にて術前内分泌療法を行わず前立腺全摘術

を行った 140 例中 PSA 4 ng/ml 以下の 15 例 (T1b 症例は除外)。また同時期に前立腺全摘術を行った $4 < \text{PSA} \leq 10$ ng/ml (PSA grey zone cancer) 77 例を対照として比較検討した。

全摘標本より 3 mm の step section を作製し、病理学的所見を診断するとともに cancer volume を測定した。また PSA 低値前立腺癌 15 例に PSA 免疫染色を行い、癌細胞の免疫染色陽性度を検討した。PSA 測定は Tandem R もしくはルミパルス PSA キットを用い、系統的生検は経直腸的に sextant 6 カ所に左右の外側域 2 カ所を追加採取した 8 カ所生検で行った。病理学的診断は 1 人の病理医 (DY) により行い、有意差検定には Chi-square test もしくは Mann-Whitney U test を用いた。

結 果

1) 臨床的特徴

15 例の背景因子を Table 1 に示す。年齢中央値は 67 歳 (62-75 歳)、PSA 中央値は 3.0 ng/ml (1.40-3.90 ng/ml)、PSAD 中央値は 0.12 (0.06-0.28)、臨床病期は T1c 8 例、T2a 7 例であった。

生検の適応を Table 2 に示す。直腸診異常 7 例 (47

Table 1. Patients characteristics

Age (median)	62-75 (67) 歳
PSA (median)	1.41-3.98 (3.0) ng/ml
PSAD (median)	0.06-0.28 (0.12)
cT T1c/T2a	8/7

Table 2. Indications for biopsy

Abnormal DRE	7 (47%)
Age-adjusted PSA elevation	7 (47%)
Strong family history	1 (7%)

Table 3. Pathological findings

pT T2a/T2b/T3a	8/5/2
pN -/+	15/0
Gleason sum 6以下/7	14/1
Cancer volume (median)	0.04-1.91 (0.4) ml
less than 0.5/0.5 ml or greater	9/6

%), 年齢階層別 PSA 高値 (当科では Ito ら⁸⁾の基準を参考に, PSA cut off 値を 50~59歳は 2.5 ng/ml, 60~69歳は 3.0 ng/ml, 70歳以上は 4.0 ng/ml としている.) 7例 (47%), 家族歴 (兄が前立腺全摘術を受けたため生検希望にて受診した.) 1例 (7%) であった。

2) 病理学的特徴

全摘病理学的所見を Table 3 に示す 病理学的病期は pT2a が 8例, pT2b が 5, 2例 (13%) が pT3a であったが, 全例リンパ節転移は認めなかった。Gleason score は 6 以下が 14例 (93%), 7 が 1例であった。Cancer volume の中央値は 0.4 ml (0.04~1.91 ml) であった。Insignificant cancer を cancer volume 0.5 ml 以下かつ Gleason score 6 以下と定義する⁹⁻¹²⁾と, 15例中 9例 (60%) が insignificant cancer であった。また PSA 免疫染色では, 15例全例強陽性を示した (Fig. 1)。

PSA grey zone cancer 77例との病理組織学的所見の

Table 4. Pathological variables of prostate cancer in men with, PSA \leq 4 ng/ml and in men with 4 < PSA \leq 10 ng/ml

	PSA \leq 4 ng/ml (n=15)	4 < PSA \leq 10 ng/ml (n=77)	p-value
pT 2/3	13/2	60/17	0.4440
pN -/+	15/0	75/2	0.5279
Final GS 6/7	14/1	40/37	0.0029
Cancer volume (median)	0.04-1.91 ml (0.56)	0.08-14.9 ml (1.65)	0.0451

比較を Table 4 に示す。

Grey zone cancer において pT3 が 17例 (22%), リンパ節転移を 2例 (2.5%) に認めたが有意差は認めなかった。Gleason score では PSA grey zone cancer において 7 以上が 37例 (48%) であり, 有意に低分化癌が多かった ($p=0.0029$)。また cancer volume では PSA grey zone cancer において中央値が 1.65 ml と有意に大きかった ($p=0.0451$)。

観察期間の中央値は 24カ月 (9~36カ月), 全例 PSA 再発 (PSA \geq 0.1 ng/ml) を認めない。

考 察

PSA は前立腺上皮の分泌細胞が産生する glycoprotein で, 精液の液状化に関与している¹³⁾ 前立腺癌においても多くの場合その性質は維持しており, PSA を産生し, それ故血中 PSA 値が上昇する^{7,13,14)} 臓器特異性が非常に高い腫瘍マーカーであるため, 癌の診断のみならず cancer volume を含めた病理学的因子の予測, 治療のモニタリングにまで広く用いられている^{15,16)}。しかし PSA 低値で検出される前立腺癌も存在し, われわれの施設では 2001年 1月以降診断した前立腺癌 283例中, PSA 低値前立腺癌は 22例 (8%) であった。また同時期に施行した全前立腺全摘術症例における PSA 低値前立腺癌の割合は約 10% (15/156症例) であった。このような PSA 低値前立腺癌の臨床

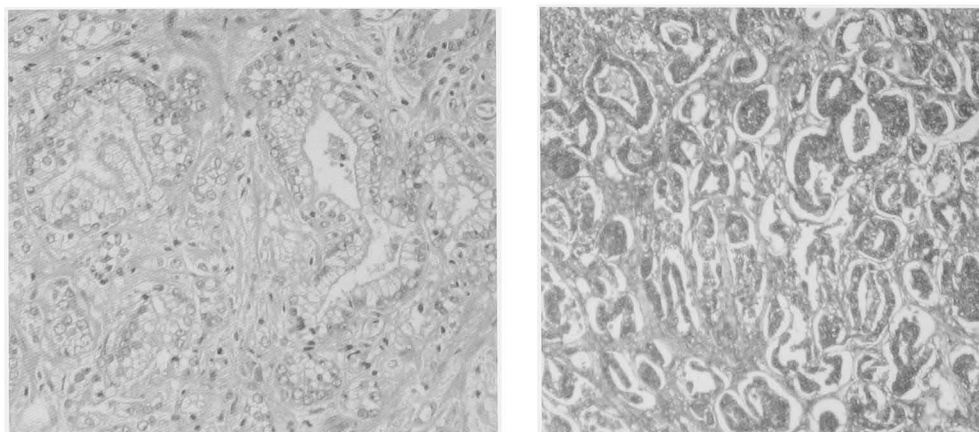


Fig. 1. PSA 2.7 ng/ml pT2a GS 3+4. All tumors were stained strongly for PSA.

的特徴は明確でなく, 治療方針も定まったものはない。

血清 PSA 値が低値となる理由としては, 5~10% の前立腺癌は PSA を産生していないとの報告¹⁷⁾や, 癌細胞が未分化であるほど PSA の産生能は低下するとの報告¹⁸⁾があるが, われわれの行った検討では 15 例全例が PSA 染色にて強陽性を示し, 14 例 (93%) が Gleason score 6 以下であったことより, これらの理由は否定的である。もちろん組織中の PSA 染色レベルと血清 PSA 値が相関するとは限らず, Weirらも血清 PSA 値は癌細胞の PSA 産生レベルに依存してないと報告している¹⁸⁾ 通常 PSA は精漿中に放出されるが, 血中に移行するには前立腺上皮の基底層や基底膜などを通過する必要がある。

前立腺癌において血中 PSA 値が上昇するメカニズムははっきりと解明されていないが, 以下の過程が考えられている。1) 癌細胞が PSA を産生し, 2) 上皮の基底膜が破壊され, 3) PSA が間質に放出され, 4) PSA が毛細血管に移動し, 5) 末梢循環に吸収される。

PSA が上昇しないのは以上の過程のいずれかが障害されたことによると考えられる。癌浸潤が血清 PSA 値上昇に非常に重要であるという概念は, 非浸潤性の High Grade PIN では PSA が上昇しないことに求められる¹⁹⁾ 以上の知見とわれわれの検討より, 血中 PSA 値が低かったのは, 1) Cancer volume 自体が小さかった。2) 低分化癌が少なかったため癌浸潤による基底膜の破壊が少なかったためと考えられる。

血清 PSA 値と cancer volume は相関するため, PSA 低値前立腺癌は cancer volume が小さく insignificant cancer が多いと報告される^{20, 21, 22)}

実際われわれの検討でも cancer volume 0.5 ml 以下の症例が 9 例 (60%) を占め, そのすべてが Gleason score 6 以下の insignificant cancer であった。

PSA grey zone cancer 77 例との比較でも, PSA 低値前立腺癌の方が有意に cancer volume も小さく, 高分化癌が多かった。

このことから, PSA 低値前立腺癌の治療方針として前立腺全摘術のような侵襲的治療の早期の実施より待期療法が望ましいように思われる。しかし Horninger らは前立腺全摘を行った PSA 4 ng/ml 以下 160 例の検討より, cancer volume が小さい癌でも分化度, multifocality, DNA ploidy を含めた生物学的特徴は, 生命予後を左右する cancer volume の大きな癌とほとんど同じであったと報告している²³⁾ また Sokoloff らは 79 例の検討の cancer volume 0.5 ml 以上が 41 例 (52%) を占め, 11 例 (14%) は 10 ml 以上であったと述べ, さらに cancer volume 0.5 ml 以上で Gleason score 7 以上の significant cancer が 13 例 (16

%) を占め, 20 (25%) 例が pT3 であったと報告している²⁴⁾

われわれの検討でも significant cancer が 6 例 (40%) で, pT3 が 2 例 (13%) であったことより, 前立腺全摘術を含めた根治療法を早期に行うべき症例も少なからず存在することも留意しておく必要がある。

今後さらに症例数を増やし検討していく必要がある。

文 献

- 1) Punglia RS, Damico AV, Catalona WJ, et al: Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate specific antigen. *N Eng J Med* **349**: 335-342, 2003
- 2) Schroeder FH, van der Cruijjen-Koeterl, deKoning HJ, et al.: Prostate cancer detection at lower prostate-specific antigen. *J Urol* **163**: 806-809, 2000
- 3) Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al.: Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* **161**: 835-839, 1999
- 4) Catalona WJ, Smith DS and Ornstein DK: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6-4 ng/ml and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* **277**: 1452-1455, 1997
- 5) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al.: Comparison of digital rectal exam and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer; results of multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* **151**: 1283-1290, 1994
- 6) Schroder FH and Kranse R.: Verification bias and the prostate-specific antigen test— is there a case for a low threshold for biopsy? *N Eng J Med* **349**: 393-395, 2003
- 7) Dugan JA, Bostwick DG, Myers RP, et al.: The definition and preoperative prediction of clinical insignificant cancer. *JAMA* **275**: 288-294, 1996
- 8) Ito K, Kubota Y, Suzuki K, et al.: Usefulness of age-specific reference range of prostate-specific antigen for Japanese men older than 60 years in mass screening for prostate cancer. *Urology* **56**: 278-282, 2000
- 9) Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al.: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* **271**: 368-374, 1994
- 10) Goto Y, Ohori M, Arakawa A, et al.: Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. *J Urol* **156**: 1059-1063, 1996
- 11) Carter HB, Sauvageot J, Walsh PC, et al.: Prospective evaluation of men with stage T1c

- adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* **157**: 2206-2209, 1997
- 12) Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, et al.: Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* **160**: 2407-2411, 1998
- 13) Canto EI, Shariat SF and Slawin KM: Biochemical staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* **30**: 263-277, 2003
- 14) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al.: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Eng J Med* **324**: 1156-1161, 1991
- 15) Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al.: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* **277**: 1445-1451, 1997
- 16) Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al.: The use of prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* **150**: 110-114, 1993
- 17) Genega EM, Hutchinson B, Reuter VE, et al.: Immunophenotype of high grade prostatic adenocarcinoma and urothelial carcinoma. *Mod Pathol* **13**: 1186-1191, 2000
- 18) Weir EG, Partin AW and Epstein JI: Correlation of serum prostate specific antigen and quantitative immunohistochemistry. *J Urol* **163**: 1739-1742, 2000
- 19) Ronnett BM, Carmichael MJ, Carter HB, et al.: Dose prostatic epithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels? *J Urol* **150**: 386-389, 1993
- 20) Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al.: Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer; influence of tumor differentiation, tumor volume, and hyperplasia. *J Urol* **143**: 747-752, 1990
- 21) Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al.: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med* **317**: 909-916, 1987
- 22) Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. radical prostatectomy treated patients. *J Urol* **141**: 1976-1983, 1989
- 23) Horninger W, Berger AP, Rogatsch H, et al.: Characteristics of prostate cancers detected at low PSA levels. *Prostate* **58**: 232-237, 2004
- 24) Sokoloff MH, Yang XJ, Fumo M, et al.: Characterizing prostatic adenocarcinomas in men with a serum prostate specific antigen level of <4.0 ng/ml. *BJU* **93**: 499-502, 2004

(Received on January 17, 2005)

(Accepted on April 25, 2005)