

前立腺生検にて PSA 4.0 ng/ml 以下で 診断された前立腺癌の臨床的検討

寒野 徹, 柴崎 昇, 辻 裕
瀧 洋二, 竹内 秀雄
公立豊岡病院泌尿器科

PROSTATE CANCER DETECTION BY PROSTATE BIOPSY AMONG JAPANESE WITH PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN BELOW 4.0 NG/ML

Toru KANNO, Noboru SHIBASAKI, Yutaka TSUJI,
Yoji TAKI and Hideo TAKEUCHI
The Department of Urology, Toyooka Hospital

The cases of prostate cancer diagnosed at our hospital after the introduction of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy were analyzed to ascertain the cancer detection rate among individuals with a prostate-specific antigen (PSA) below 4.0 ng/ml and to assess the pathological characteristics of the prostatectomy specimens. During the period from January 1997 to December 2003, 1,167 individuals received prostate biopsies at our hospital. Before March 2003, the PSA cut-off level for biopsy was set at 4.0 ng/ml, but a biopsy was sometimes performed if a rectal examination revealed abnormalities or the patient desired a biopsy with a PSA below 4.0 ng/ml. After April 2003, all individuals with a PSA over 3.1 ng/ml were biopsied. The results of the prostate biopsy and the pathology data on radical prostatectomy specimens were compared between individuals with a PSA below 4.0 ng/ml and those with a PSA of 4.1–10 ng/ml. The prostate cancer detection rate among individuals with a PSA between 3.1 and 4.0 ng/ml was 19.4% (12/62) before March 2003 and 15.6% (7/45) after April 2003. The number of cancer-positive core was significantly lower among individuals with a PSA below 4.0 ng/ml. On prostatectomy specimens the percentage of surgical margin positive cases was significantly higher among individuals with a PSA below 4.0 ng/ml (17 cases) than those with a PSA of 4.1–10 ng/ml (67 cases), although there was no significant difference between these two groups in terms of the pathological stage and Gleason score. Our results indicate that the prostate cancer detection rate is also high among Japanese men with a PSA below 4.0 ng/ml. The biopsy results and pathological features for prostate cancer with a PSA below 4.0 ng/ml did not differ markedly from prostate cancer with a PSA in the gray zone (4.1–10.0 ng/ml).

(Hinyokika Kyo 52 : 181-184, 2006)

Key words : Prostate-specific antigen, Prostatic neoplasms, Biopsy

緒 言

前立腺癌を除外するための前立腺生検を勧めるために用いる PSA のカットオフ値の選択については現在議論のあるところである。PSA のカットオフ値としては 4.0 ng/ml を用いることが多いが、欧米においては PSA 4.0 ng/ml 以下のカットオフ値で診断された前立腺癌に対する検討はいくつか報告されている¹⁻⁴⁾ 一方、日本においては PSA 4.0 ng/ml 以下での前立腺癌の検出率や全摘標本での病理評価はわずかしか見当たらない^{5,6)} 今回当院において経直腸超音波ガイド下生検導入後に診断された前立腺癌のうち、PSA 4.0 ng/ml 以下で診断された症例につき検討を加えた。

対象と方法

1997年1月から2003年3月までに経直腸前立腺生検を908例に施行した。PSA の測定は TOSHO II kit を用いた。PSA のカットオフは 4.0 ng/ml としたがそれ以下でも直腸診での所見や患者の希望などに応じて生検を施行した。その結果をもとに2003年4月以降は患者の同意が得られれば PSA 3.1 ng/ml 以上の全例に生検を施行することとし、2003年12月までに259例に生検を施行した。計1,167例のうち初回生検が1,011例、再生検が156例であった。前立腺生検は経直腸超音波ガイド下に施行し、peripheral zone 6カ所に transition zone 2カ所を加えた8カ所生検を基本とした。前立腺生検の結果を陽性本数と Gleason score に

関して、PSA が 4.0 ng/ml 以下と 4.1~10.0 ng/ml の両群で比較し検討を加えた。

1997年1月から2003年12月までの7年間に、針生検で診断され臨床病期が T1c または T2 で施行された前立腺全摘は、術前 PSA が 4.0 ng/ml 以下が19例、4.1~10.0 ng/ml が83例であった。そのうち術前内分泌療法を施行した症例を除くとそれぞれ17, 67例で、これらを病理所見評価の対象とした。前立腺全摘標本は横断面に平行に約 5 mm の間隔で step sections を作成し、Gleason score, capsular penetration, seminal vesicle invasion, lymph node invasion, surgical margin の有無を調べた。臨床病期は UICC (TMN) を用いた。統計には t 検定, χ^2 乗検定を用い, $p < 0.05$ を有意と判定した。

結 果

前立腺生検の PSA 別結果を Table 1 に示す。1997年1月から2003年3月までの結果では PSA が 3.1~4.0 ng/ml では62例中22例 (35.5%) に直腸診の所見を認め、12例に前立腺癌を認めた。その陽性率は20%に近く、4.1~10.0 ng/ml の陽性率24.4%と遜色のない結果であった。その結果をもとに2003年4月以降は PSA が 3.1 ng/ml 以上なら全例生検を行うこととした。PSA 3.1~4.0 ng/ml では45例中4例 (8.9%) に直腸診の所見があり、また7例 (15.6%) に前立腺癌

を認めた。

PSA が 4 ng/ml 以下で診断された26例と 4.1~10.0 ng/ml であった150例を比較した前立腺生検の結果を Table 2 に示す。直腸診所見ありの割合は両群ほぼ同等であった。陽性本数は PSA が 4 ng/ml 以下の群では1本が16例 (61.5%), 2本が8例 (30.8%) と大半を占めていた。それに比べ PSA が 4.1~10.0 ng/ml の群では陽性が3本以上の割合が高く統計学的有意差を認めた ($P=0.03$)。Gleason score は PSA が 4 ng/ml 以下の群では6以下が11例 (42.3%) と比較的少なく、8以上を6例 (23.1%) に認めたが、PSA が 4.1~10.0 ng/ml の群と有意差を認めなかった。

術前にホルモン療法を施行せず前立腺全摘を施行した症例のうち、PSA が 4 ng/ml 以下であった17例と 4.1~10.0 ng/ml であった67例の病理所見を Table 3 に示す。両群とも精囊浸潤やリンパ節転移はほとんど認めなかった。Organ-confined の割合、Gleason score に関しては PSA が 4 ng/ml 以下の群の方が逆に少し悪い結果であったが、統計学的有意差を認めなかった。しかしながら surgical margin においては PSA が 4 ng/ml 以下では4例 (23.5%) に認め有意に高かった ($p=0.03$)。

考 察

欧米に限らず日本でも PSA の正常値として 4.0 ng/ml

Table 1. Detection rate of prostate cancer relative to PSA range

PSA (ng/ml)	January 1997-March 2003			April 2003-December 2003		
	No. biopsied	DRE.Pos. (%)	Ca. Pos. (%)	No. biopsied	DRE. Pos. (%)	Ca. Pos. (%)
0.0-3.0	109	32 (29.4)	4 (4.3)	14	1 (7.1)	3 (21.4)
3.1-4.0	62	22 (35.5)	12 (19.4)	45	4 (8.9)	7 (15.6)
4.1-10.0	447	112 (25.1)	109 (24.4)	133	27 (20.3)	41 (30.8)
10.1-	290	144 (49.7)	181 (62.4)	67	27 (40.3)	50 (74.6)

Table 2. Distribution of clinicopathologic characteristics of biopsy in patients diagnosed with prostate cancer

	PSA 0.0-4.0 (n=26)	PSA 4.1-10.0 (n=150)
Age (Yr)	70.8±5.4 (60-82)	71.6±7.5 (48-91)
DRE		
Positive	9 (34.6%)	51 (34%)
Negative	17 (65.4%)	99 (66%)
No. positive core*		
1	16 (61.5%)	62 (41.3%)
2	8 (30.8%)	40 (26.7%)
≥3	2 (7.7%)	48 (32%)
Gleason score		
2-6	11 (42.3%)	89 (59.3%)
7	9 (34.6%)	30 (20.0%)
8-10	6 (23.1%)	31 (20.7%)

* Statistically significant difference ($p < 0.05$).

Table 3. Distribution of pathologic characteristics in radical prostatectomy specimens

	PSA 0.0-4.0 (n=17)	PSA 4.1-10.0 (n=67)
Age (Yr)	69.2±4.8 (60-76)	68.8±5.8 (54-77)
Clinical stage		
T1c	12 (70.6%)	48 (71.6%)
T2	5 (29.4%)	19 (28.4%)
Pathological findings		
Organ-confined	12 (70.6%)	58 (85.1%)
Capsular penetration	5 (29.4%)	8 (11.9%)
Seminal vesicle invasion	0 (0%)	1 (1.4%)
Lymph node invasion	0 (0%)	1 (1.4%)
Positive surgical margin	4 (23.5%)	3 (4.4%)*
Gleason score		
2-6	4 (23.5%)	28 (41.8%)
7	6 (35.3%)	18 (26.9%)
8-10	7 (41.2%)	21 (31.3%)

* Statistically significant difference (p<0.05).

Table 4. Summary of previously reported literature about lower PSA cut-off below 4.0 ng/ml

References	PSA (ng/ml)	Biopsy detection rate (%)	Organ confined (%)	Pos. Margin (%)
Catalona, et al. (1997) ¹⁾	2.6-4.0	22	81	NA
Lodding, et al. (1998) ²⁾	3.0-4.0	13.2	57	36
Sato, et al. (1999) ³⁾	2.1-4.0	8.6	77.3*	18.2*
Schroder, et al. (2000) ³⁾	3.0-3.9	25.4	84	NA
Krumholtz, et al. (2002) ⁴⁾	2.6-4.0	26	88	12
Kobayashi, et al. (2004) ⁶⁾	2.0-4.0	23.6	83.3	0

*· PSA 0.0-4.0 ng/ml, NA: not available.

mlを採用し、生検基準としている場合が多いと思われる。しかしながらこの値は、非癌と思われる症候群に基づき統計学的に算出されたものであり、生検適応を決定する際の基準としては疑問がある⁵⁾ PSAが4.0~10.0 ng/mlの患者に前立腺全摘を施行すると約30%は被膜外浸潤を認めると言われている^{7,8)} そのため前立腺癌に対する検診が進んでいる欧米では、PSAのカットオフを4.0 ng/mlから下げることにより早期の根治が望める段階で前立腺癌を発見できるかを調べた報告がいくつかあり、日本の報告とあわせてTable 4にまとめた。

PSAが4.0 ng/ml以下での前立腺癌の検出率は8.6~39.1%と報告されている。PSAの範囲や直腸診の所見など患者背景は一定でないが、今回の結果もほぼ同等であった。

今回のわれわれの結果では、2003年4月以降のPSA 3.1 ng/ml以上なら全例施行した群では、それ以前に比べ陽性率が低いものの、それでも15%とかなり高率の陽性率である。山本ら⁹⁾はPSA 4.0 ng/ml以下での直腸診の重要性をのべているが、この群での生検決定をする際直腸診の所見を加味するかどうか、今後

さらなる検討が必要と思われる。

PSAが4.0 ng/ml以下での前立腺癌のorgan confinedの割合は57~88%と報告されており、今回の結果もほぼ同等であった。一方今回の結果では対象群のPSAが4.0~10.0 ng/mlにおいてorgan confinedが85.1%であり今までの報告より良い結果であった^{7,8)} 約5分の1の症例でneoadjuvant療法が施行されているが、生検の結果で陽性本数が多かったりGleason scoreが悪かったりなど被膜外浸潤の可能性が高いと予想される症例が多く含まれ、これが今回の結果に影響していると思われる。

Surgical marginにおいては今回の検討ではPSAが4 ng/ml以下の症例の方が有意に高かったが、原因としてこれもPSA 4.1 ng/ml以上の症例でより多くneoadjuvant療法が施行され、この群での切除断端陽性率の低下していることが考えられる。

PSAが4.0 ng/ml以下での前立腺癌のGleason scoreは、欧米では高分化癌が多く低分化癌が少ないとの報告が多いが¹⁻⁴⁾、われわれの結果や他の日本の報告ではそれに比べ低分化癌の割合が高い^{5,9)} これが人種間の差が原因なのかGleason scoreの診断精度

が原因なのか今後さらなる検討が必要と思われる。一方、PSA が 4.0 ng/ml 以下でも Gleason score が悪い症例では再発率が高いとの報告があり注意が必要と思われる¹⁰⁾。

PSA が 4.0 ng/ml 以下で発見される前立腺癌が臨床的に重要な癌であるかどうか大切な問題である。今までの報告では insignificant cancer の割合は 9.0~27.3%とのことであり、臨床的に重要な癌が大半であると言われている^{4,5,11)}。今回われわれの症例では、PSA が 4.0 ng/ml 以下で Gleason score が 6 以下である 4 例のうち 2 例で腫瘍体積は 0.5 cc 未満であった。Insignificant cancer を腫瘍体積が 0.5 cc 未満、Gleason score が 6 以下と定義するとその割合は 11.8%になり今までの報告と一致する。

今回われわれの検討では2003年3月までの期間において、PSA が 4.0 ng/ml 以下で selection bias がかかっており、その後の症例数も充分ではなく、PSA のカットオフに関してはさらなる検討が必要と思われる。しかしながら日本人においても欧米の報告と同じように、PSA が 4.0 ng/ml 以下でもかなりの割合で前立腺癌が発見されうと思われる。またそれらは生検や全摘における病理を検討すると、PSA 4.1~10.0 ng/ml の gray zone の前立腺癌と同様に、大半が臨床的に重要な癌であると考えられた。

結 語

1) PSA が 3.1~4.0 ng/ml での陽性率は1997年1月から2003年3月までは62例中12例 (19.4%)、全例に生検を施行した2003年4月以降は45例中7例 (15.6%) であった。

2) 生検や全摘における病理の結果において、PSA が 4.0 ng/ml 以下の前立腺癌は PSA 4.1~10.0 ng/ml の前立腺癌と同様に大半が臨床的に重要な癌であると考えられた。

文 献

- 1) Catalona WJ, Smith DS and Ornstein DK: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* **277**: 1452-

- 1455, 1997
- 2) Lodding P, Aus G, Bergdahl S, et al.: Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol* **159**: 899-903, 1998
- 3) Schroder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, et al.: Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* **163**: 806-812, 2000
- 4) Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, et al.: Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/ml for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology* **60**: 469-473, 2002
- 5) 佐藤威文, 颯川 晋, 大堀 理, ほか: 術前血清前立腺特異抗原 4.0 ng/ml 以下を呈した前立腺癌の根治術病理所見. *日泌尿会誌* **90**: 429-435, 1999
- 6) Kobayashi T, Nishizawa K, Ogura K, et al.: Detection of prostate cancer in men with prostate-specific antigen level of 2.0 to 4.0 ng/ml equivalent to that in men with 4.1 to 10.0 ng/ml in a Japanese population. *Urology* **63**: 727-731, 2004
- 7) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al.: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* **270**: 948-954, 1993
- 8) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al.: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* **324**: 1156-1161, 1991
- 9) Yamamoto T, Ito K, Ohi M, et al.: Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in men with prostate-specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *Urology* **58**: 994-998, 2001
- 10) D'Amico AV, Chen MH, Malkowicz SB, et al.: Lower prostate specific antigen outcome than expected following radical prostatectomy in patients with high grade prostate and a prostatic specific antigen level of 4 ng/ml or less. *J Urol* **167**: 2025-2030, 2002
- 11) Noldus J and Stamey TA: Histological characteristics of radical prostatectomy specimens in men with a serum prostate specific antigen of 4 ng/ml or less. *J Urol* **155**: 441-443, 1996

(Received on May 27, 2005)
(Accepted on September 14, 2005)