

直腸診触知不能の PSA 上昇例および Stage A 前立腺癌における PSA, PSA density の検討

田附興風会北野病院泌尿器科 (部長 : 山内民男)
岩城秀出洙, 梶田洋一郎, 清水 洋祐, 山内 民男

PREDICTIVE VALUE OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN DENSITY IN THE DETECTION OF PROSTATE CANCER IN PATIENTS WITH ELEVATED PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN LEVELS AND NORMAL DIGITAL RECTAL FINDINGS OR STAGE A PROSTATE CANCER

Hideaki IWAKI, Yoichiro KAJITA, Yousuke SHIMIZU and Tamio YAMAUCHI
From the Department of Urology, Kitano Hospital

We compared the usefulness of PSA and PSA density (PSAD) in diagnosing prostate cancer in 102 men who had a PSA value higher than 4.0 ng/ml and normal digital rectal examination and who had undergone transrectal ultrasonography-guided systematic sextant biopsies of the prostate between August 1996 and October 1999. In addition, for a group of 53 patients who underwent retropubic simple prostatectomy, PSA, PSAD and PSA transition zone (PSA-TZ) examination results for those with stage A prostate cancer were compared with the results for those with benign prostatic hyperplasia (BPH).

Of the former 102 men, 20 (19.6%) had prostate cancer. There was no significant difference in mean PSA level between patients with negative and those with positive biopsy results (mean 9.3 and 11.8, respectively, $p=0.295$), but the mean PSAD of patients with positive biopsy results was significantly higher than that of those with negative results (mean 0.55 and 0.29, respectively, $p=0.0007$). Of the 53 men who underwent retropubic simple prostatectomy, 10 (18.9%) were diagnosed with stage A prostate cancer. There was no significant difference in mean PSA, PSAD and PSA-TZ examination results between patients with BPH and those with stage A prostate cancer. For all 102 patients and for 71 patients with PSA levels of 4.1–10.0 ng/ml, a PSAD cutoff value of 0.1 reduced the number of biopsies 15.7% (16 of 102 cases), and 22.5% (16 of 71 cases), respectively. These results suggest that by measurement of PSAD some patients with benign disease could be spared a biopsy which would have been performed based on PSA results alone.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 169–174, 2001)

Key words : Prostate cancer, Detection rate, PSA density, PSA transition zone, Stage A

緒 言

前立腺癌スクリーニングとしての PSA の使用は広く普及しているが、前立腺重量、年齢が関与することや¹⁾、前立腺炎、前立腺肥大症においても上昇がみられるため²⁾、スクリーニングテストとしての感度、特異度はまだ十分なものではない³⁾。特に PSA が 4.1–10.0 ng/ml (以下 gray zone) の範囲での感度、特異度は満足のいくものでなく、良性前立腺疾患と前立腺癌の鑑別のため PSA density (以下 PSAD)⁴⁾、age referenced PSA¹⁾、PSA velocity⁵⁾、PSA transition zone (以下 PSA-TZ)⁶⁾、% free PSA⁷⁾ などの有用性が報告されているが、どの方法が臨床の場において優れているかははっきりとは示されていない。

PSAD は、前立腺肥大症により放出される PSA を理論的に補正するもので、血清 PSA 濃度を前立腺体積で除したものであり、Benson ら⁴⁾によって最初に報告されて以来、多数の報告がみられ、おもに前立腺肥大症と前立腺癌の鑑別が困難な gray zone で検討されている^{8–13)}。

また PSA-TZ は、血清 PSA 濃度を経直腸的超音波測定による transition zone (以下 TZ) の体積で除して得られ、前立腺癌検出での有用性について Kalish ら⁶⁾によって最初に報告されたものである。

今回われわれは、PSA 4.1 ng/ml 以上で経直腸的前立腺生検が施行された症例のうち、直腸診触知不能であったものを対象に、前立腺癌検出における PSAD の意義について生検結果陰性群と陽性群の間

で比較検討し、前立腺肥大症の診断で手術が施行された症例では、stage A 前立腺癌の PSA-TZ の意義についても考察した。

対象と方法

1996年8月から1999年10月までの間に、下部尿路症状を主訴に当科を受診した患者に前立腺癌スクリーニングとして PSA 測定を行い、PSA が正常上限を越えたもののうち、同意が得られた患者に対して経直腸的前立腺生検を施行した。これらの患者の中で直腸診にて異常を認めなかった102例を対象とした。

PSA 測定 (Tandem-R PSA kit, 正常 <4.0 ng/ml) は直腸診およびその他の経尿道的操作前か1週間以上後に行い、活動性の尿路感染症患者や検尿、直腸診で慢性前立腺炎と考えられる患者は今回の検討には含めなかった。生検は碎石位での超音波ガイド下 (Aloka SSD-2000, 5 MHz) 経直腸的6カ所6分割針生検で、peripheral zone (以下 PZ) に超音波での低吸収域を認めた場合にはその部位から採取した。前立腺体積 (cc) は、各主治医が経直腸超音波により前頭断、矢状断での3次元計測を行い、各最大径を用いて回転楕円体公式 ($0.52 \times \text{前後径} \times \text{左右径} \times \text{上下径}$) から算出し、血清 PSA 濃度と前立腺体積から PSAD を求めた。

対象とした血清 PSA 濃度 4.1 ng/ml 以上の全102例と、そのうちの gray zone (71例) および血清 PSA 濃度が 10.0 ng/ml より高かった症例 (31例) のそれぞれの群において、生検結果陰性例と、生検結果陽性例の間での年齢、前立腺体積、PSA、PSAD について比較検討を行った。さらに生検後に前立腺肥大症の診断で被膜下前立腺摘除術が施行された53例において、組織学的に前立腺肥大症と診断されたものと stage A 前立腺癌と診断されたもの間で、PSA、PSAD、PSA-TZ についても比較検討した。PSA-TZ を算出する際の TZ 体積は、経直腸的超音波計測によって得られる TZ 体積ではなく、摘出された腺腫の重量をその近似値として用い、摘出標本は、直腸面に垂直に膀胱頸部から前立腺尖部まで 5 mm 間隔の段階切片を作成して観察した。2群間の統計学的有意差は、Student t 検定を用いて判定した ($p < 0.05$)。

結 果

全102例の年齢は53~89歳 (平均±SD: 69.8±8.6) で、血清 PSA 濃度は 4.1~47.0 ng/ml (平均±SD: 9.8±6.9) であった。全症例での癌検出率は19.6% (102例中20例)、gray zone では16.9% (71例中12例)、PSA >10.0 ng/ml の範囲では25.8% (31例中8例) であった (Table 1)。

生検陰性例、陽性例の PSA の平均値は全症例では

Table 1. Number of cases with positive and negative biopsy results, and cancer detection rate stratified by PSA values

PSA (ng/ml)	Biopsy result		Cancer detection rate (%)
	Positive	Negative	
Overall	20	82	19.6
4.1-10.0	12	59	16.9
10.0<	8	23	25.8

それぞれ 9.3 ng/ml, 11.8 ng/ml, gray zone ではそれぞれ 6.4 ng/ml, 6.7 ng/ml, PSA >10.0 ng/ml の範囲ではそれぞれ 16.8 ng/ml, 19.4 ng/ml で、いずれも両群間に統計学的有意差を認めず、同様に PSAD の比較では全症例でそれぞれ 0.29 ng/ml/cc, 0.55 ng/ml/cc, gray zone ではそれぞれ 0.24 ng/ml/cc, 0.40 ng/ml/cc, PSA >10.0 ng/ml の範囲ではそれぞれ 0.39 ng/ml/cc, 0.78 ng/ml/cc で、全症例および PSA >10.0 ng/ml の範囲では両群間の PSAD 値に統計学的有意差を認めなかった ($p < 0.05$)、gray zone では有意差は認めなかった (Table 2)。

PSAD のカットオフ0.1ではどの群においても偽陰性はなく、偽陽性は全症例で80.5%、gray zone で72.9%、PSA >10.0 ng/ml の範囲では100%で、癌を見逃すことなく全症例で16例 (15.7%)、gray zone で16例 (22.5%) の生検を回避できた。またカットオフ0.15での偽陰性、偽陽性は、全症例でそれぞれ20.0%、68.3%、gray zone ではそれぞれ33.3%、62.7%、PSA >10.0 ng/ml の範囲ではそれぞれ0%、82.6%で、全体では26例 (25.5%) の生検を回避できたが、4例 (20%) の前立腺癌を見逃し、gray zone でも22例 (31.0%) の生検が回避されるものの、4例 (33.3%) の癌を見落とすことになった (Table 3)。

恥骨後式被膜下前立腺摘除術が施行された53例のうち、術後病理組織学的検査にて43例 (81.1%) が前立腺肥大症、10例 (18.9%) が stage A 前立腺癌と診断された。両群間の血清 PSA 濃度、PSAD、PSA-TZ ではいずれにも統計学的有意差は認めず、これを術前の血清 PSA 濃度が gray zone であった前立腺肥大症25例、stage A 前立腺癌6例の間で比較しても同様に有意差は得られなかった (Table 4)。これらの53例のうちで、PSA-TZ 0.3 以上の19例中6例 (31.6%) が stage A 前立腺癌で、PSA-TZ 0.35 以上では16例中4例 (25%) が stage A 前立腺癌であった。術前 PSA が gray zone であった31例についてみると、PSA-TZ 0.3 以上の5例中3例 (60%) が stage A 前立腺癌で、PSA-TZ 0.35 以上でも4例中2例 (50%) が stage A 前立腺癌であった (Table 5)。今回の検討には含めなかったが、観察期間内で術前 PSA が正常範囲のため生検が施行されなかった stage

Table 2. Mean (\pm standard deviation : SD) values for patient variables with different PSA levels stratified by biopsy results

	No. Pt.	Pt. Age (yrs.)	Mean \pm SD		PSAD (ng/ml/cc)
			Vol. (cc)	PSA (ng/ml)	
All patients					
Overall	102	69.8 \pm 8.6	42.0 \pm 24.2	9.8 \pm 6.9	0.34 \pm 0.32
Negative	82	68.5 \pm 7.9	45.3 \pm 24.5	9.3 \pm 6.1	0.29 \pm 0.29
Positive	20	75.3 \pm 9.3	28.4 \pm 17.8	11.8 \pm 9.7	0.55 \pm 0.36
p value*		0.0012	0.0045	0.2953	0.0007
Patients with PSA levels of 4.1–10.0					
Overall	71	69.1 \pm 8.0	37.7 \pm 21.5	6.5 \pm 1.6	0.27 \pm 0.23
Negative	59	68.3 \pm 7.2	39.6 \pm 21.5	6.4 \pm 1.7	0.24 \pm 0.20
Positive	12	72.8 \pm 10.7	28.4 \pm 19.7	6.7 \pm 1.1	0.40 \pm 0.31
p value*		0.0733	0.1002	0.6513	0.1318
Patients with PSA levels of greater than 10.0					
Overall	31	71.5 \pm 9.7	51.8 \pm 27.5	17.5 \pm 8.3	0.49 \pm 0.43
Negative	23	68.9 \pm 9.6	59.9 \pm 26.0	16.8 \pm 6.9	0.39 \pm 0.43
Positive	8	78.9 \pm 5.7	28.3 \pm 15.9	19.4 \pm 11.8	0.78 \pm 0.30
p value*		0.0097	0.0032	0.4528	0.0271

* Student's t-test.

Table 3. % false negative and false positive of PSA density with different cutoff values of 0.1 or 0.15 ng/ml/cc stratified by PSA values

Range of PSA density	≤ 0.1	0.1 <	False neg. (%)	False pos. (%)	≤ 0.15	0.15 <	False neg. (%)	False pos. (%)
Overall	(No. Pt.)				(No. Pt.)			
Total (n=102)	16	86			30	72		
Neg. biopsy (n=82)	16	66			26	56		
Pos. biopsy (n=20)	0	20			4	16		
			0	80.5			20	68.3
Pt. with PSA levels of 4.1–10.0								
Total (n=71)	16	55			26	45		
Neg. biopsy (n=59)	16	43			22	37		
Pos. biopsy (n=12)	0	12			4	8		
			0	72.9			33.3	62.7
Pt. with PSA levels of greater than 10.0								
Total (n=31)	0	31			4	27		
Neg. biopsy (n=23)	0	23			4	19		
Pos. biopsy (n=8)	0	8			0	8		
			0	100			0	82.6

Table 4. Comparison of PSA, PSA density and PSA transition zone (PSA-TZ) between BPH and stage A prostate cancer in patients undergoing simple prostatectomy

Pathological diagnosis	No. Pt.	Mean \pm Standard Deviation		PSA-TZ**
		PSA (ng/ml)	PSA density	
Overall				
Total	53			
BPH	43	10.3 \pm 7.0	0.22 \pm 0.19	0.27 \pm 0.19
Ca. (Stage A)	10	11.1 \pm 6.5	0.32 \pm 0.14	0.35 \pm 0.22
p Value*		0.76	0.1891	0.2224
Pt. with PSA levels of 4.1–10.0				
Total	31			
BPH	25	5.9 \pm 1.6	0.17 \pm 0.18	0.19 \pm 0.12
Ca. (Stage A)	6	7.0 \pm 2.0	0.27 \pm 0.13	0.34 \pm 0.28
p value*		0.15	0.2865	0.2605

* Student's t-test. ** TZ volume : weight of surgical specimen.

Table 5. Positive predictive value (PPV) of PSA-TZ in stage A prostatic cancer patients.

	PSA-TZ* (No. Pt.)		
	<0.3	0.3-0.35	0.35<(ng/ml/cc)
All patients			
BPH (n=43)	30	1	12
PC (n=10)	4	2	4
PPV (%)	11.8	66.7	25
Pt. with PSA levels of 4.1-10.0			
BPH (n=25)	23	0	2
PC (n=6)	3	1	2
PPV (%)	11.5	100	50

* TZ volume: weight of surgical specimen.

A 前立腺癌が2例みられたが、そのうち1例(50%)は PSA-TZ は0.3以上であった。

考 察

前立腺癌診断が確定した患者の治療効果判定の指標として、PSA の役割は広く支持されているが³⁾、前立腺マッサージ、経直腸的超音波検査、針生検などの処置が一過性の PSA 濃度の上昇をもたらすことや¹⁴⁾、前立腺肥大症、前立腺炎などの良性疾患でも PSA 上昇がみられることから²⁾、前立腺癌検出のための PSA の特異度は十分なものではない³⁾ PSA の偽陽性は特に gray zone かつ直腸診正常例では顕著で、この範囲での前立腺癌の検出率は概ね14~18%である^{11,12,15)}

PSAD あるいは PSA index は、血清 PSA 濃度を前立腺体積で除したもので、Benson ら¹⁶⁾によって、外科的治療切除不能な前立腺癌を予測する試みとして報告されたものであるが、その後前立腺肥大症と前立腺癌患者の鑑別に PSAD が有用であるとの報告が多数みられている。Seaman ら⁸⁾は、gray zone 症例での生検結果陰性群と陽性群の PSAD の平均値はそれぞれ0.199, 0.285で、2群間に統計学的有意差を認め、判別分析により、直腸診か経直腸超音波で異常を認めた症例では PSAD を0.15とした時の生検結果が陽性となる可能性は18%、反対に異常を認めなかった症例では6%であったことから、gray zone における PSAD の重要性を述べている。

PSAD のカットオフについてはいまだ一定したものはないが、Rommel ら¹²⁾は PSA の上昇あるいは直腸診で異常所見を認めた2,020例の前立腺生検施行例において、カットオフを0.14とした場合、PSA よりも PSAD のほうが前立腺生検の適応を決める信頼性が高かったと報告し、Bazinet ら¹³⁾は142例の gray zone かつ DRE 正常例での経直腸的前立腺生検で、カットオフを0.15とすれば2例しか前立腺癌を見逃さ

ず、77例に生検を回避することができたとしている。

しかしながら、その有用性の限界を指摘する意見もあり、Brawer ら⁹⁾は gray zone で直腸診正常の患者での前立腺生検結果で、PSA index の平均値が非前立腺癌、前立腺癌でそれぞれ0.174, 0.192 で統計学的有意差はなく、PSA index は癌を予見できるものではないと述べ、Cookson ら¹¹⁾もこれらの患者では PSAD 値によらず前立腺生検を施行すべきと述べている。同様に Catalonia ら¹⁰⁾も、gray zone で直腸診および経直腸超音波正常例では PSAD 0.15 をカットオフにすると、50%の前立腺癌を見逃すことから、PSAD よりも PSA を指標にすべきとしている。

われわれの結果では、PSAD のカットオフ0.15での偽陽性は全症例、gray zone でそれぞれ68.3%, 62.7%とともに高かっただけでなく、それぞれ4例(20%), 4例(33.3%)の癌を見落とすこととなったが、カットオフ0.1での偽陽性は全症例、gray zone でそれぞれ80.5%, 72.9%とともに高かったものの、癌を見落とすことなく、全症例で16例(19.5%)、gray zone で16例(27.1%)の前立腺肥大症に対する生検を回避することができた。今回の検討では PSA 上昇例のみを対象としたため、前立腺癌スクリーニングとしての PSAD の意義については言及できないが、PSA と併用すれば前立腺肥大症に対する不必要な生検をいくらか回避できるという点で、少なくとも PSA 単独の場合よりも有用であると思われる。しかしその実施には、多忙な外来診療のなかで経直腸超音波検査を行う必要があるということも問題となろう。

Keetch ら¹⁷⁾は、PSA 4.0 ng/ml 以上で生検陰性であったうちの19%が、平均1年以内に再生検で前立腺癌が検出されると報告しているが、Catalonia ら¹⁸⁾は、gray zone で再生検を施行した患者について、PSAD のカットオフ0.08, 0.1での感度はそれぞれ90%, 95%、癌検出率はそれぞれ22.4%, 25.8%で、再生検においてもそれぞれ11.9%, 31.3%の無駄な生検を回避することができたと述べている。Seaman ら⁸⁾も PSAD を再生検の施行を決定する際の参考にすることを奨めており、さらに彼らは前立腺全摘術後の転帰が PSAD 0.35 を境に大きく異なり、PSAD が Gleason score よりも微少転移の有無をよく反映している可能性があるとして述べている。初回の前立腺癌スクリーニング以外の PSAD の有用性についても今後検討を重ねるべきと思われる。

PSA-TZ は血清 PSA 濃度を経直腸超音波計測によって得られる TZ 体積で除したもので、Kalish ら⁶⁾が最初に報告して以来、前立腺肥大症と前立腺癌との鑑別における PSA-TZ の有用性についての報告がみられる。Zlotta ら¹⁹⁾は gray zone の患者で PSA, PSAD, PSA-TZ について比較し、カットオフ

0.35での PSA-TZ の感度, 特異度はそれぞれ94%, 89%で, 各年齢層においても感度, 特異度ともに PSA-TZ が最も高かったとし, Maeda ら²⁰⁾も, gray zone 患者での PSA-TZ の特異性は殊に直腸診正常例で顕著で, カットオフは0.3とすることを奨めている. PSAD 算出の際には前立腺体積測定での誤差が問題とされるが²¹⁾, PSA-TZ が PSAD よりも優れている理由の一つとして, TZ の境界は TRUS で明瞭に観察することができるため, 経直腸的超音波測定での誤差が小さいことが挙げられ, Maeda ら²⁰⁾は PSA-TZ は小さい前立腺においてより威力を発揮する可能性があるとして述べている.

われわれは stage A 癌で PSA-TZ が高値となることを期待して, 前立腺肥大症の診断で被膜下前立腺摘除術が施行され, 病理組織学的に前立腺肥大症と診断された症例と, stage A 癌と診断された症例での PSA, PSAD, PSA-TZ の相違について比較検討したが, いずれも両群間に有意差は認めなかった. このことは癌病巣が稀少であることに起因すると考えられるが, stage A 癌の重要性について Voges ら²²⁾は, 経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) にて stage A 癌と診断された後に前立腺全摘術が施行された44例中32例 (73%) に, TUR 標本とは独立した部位の癌がみられ, そのほとんどが PZ にあったと報告し, 坂本ら²³⁾も前立腺全摘術が施行された TZ 癌20例のうち17例 (85%) に併発非 TZ 癌がみられ, そのうち11例 (55%) がいわゆる significant cancer であったと報告している. 今回のわれわれの結果から, 症例数は少ないものの, gray zone で PSA-TZ 0.3 以上であれば60%が stage A 癌であったことから, PSA が gray zone の症例では, PSA-TZ が前立腺肥大症と stage A 癌の鑑別に役立つ可能性があると思われる.

結 語

直腸診触知不能の PSA 上昇例および stage A 前立腺癌での癌検出率について, PSA, PSAD の比較検討を行い, さらに前立腺肥大症と病期 A 前立腺癌の PSA-TZ についても検討した.

1) 対象症例102例中20例 (19.6%) に癌を検出した.

2) 生検結果陰性群と陽性群の間で, PSA の平均値には有意差を認めなかったが, PSAD の平均値は陽性群で有意に高値であった ($p=0.0007$).

3) PSAD のカットオフ0.1では偽陰性はなく, 偽陽性は80.5%と高かったものの, 癌を見落とすことなく16例 (15.7%) の生検を回避できた.

4) 恥骨後式被膜下前立腺摘除術が施行された症例においては, 前立腺肥大症と病期 A 前立腺癌の間では, PSA, PSAD, PSA-TZ のいずれにも有意差は認

めなかった. また gray zone かつ PSA-TZ が0.3以上の5例中3例 (60%) が stage A 前立腺癌であった.

以上より, 前立腺癌検出において PSAD を PSA と併用することは, 前立腺肥大症に対しての不必要な生検を回避するという点で PSA 単独よりも有用と考えられた. また, PSA が gray zone であれば, PSA-TZ 値が前立腺肥大症と stage A 前立腺癌の鑑別に有用となる可能性が考えられた.

文 献

- 1) Osterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al.: Serum prostate-specific antigen in a community based population of healthy men. *JAMA* **270**: 860-864, 1993
- 2) Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, et al.: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* **154**: 407-413, 1995
- 3) Partin AW and Osterling JE: The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* **152**: 1358-1368, 1994
- 4) Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al.: Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* **147**: 815-816, 1992
- 5) Smith DS and Catalona WJ: Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* **152**: 1163-1167, 1994
- 6) Kalish J, Cooner WH and Graham SD Jr: Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* **43**: 601-606, 1994
- 7) Catalona JW, Smith DS, Wolfert RL, et al.: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* **274**: 1214-1220, 1995
- 8) Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al.: PSA density (PSAD): role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* **20**: 653-663, 1993
- 9) Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL, et al.: The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* **150**: 369-373, 1993
- 10) Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al.: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* **152**: 2031-2036, 1994
- 11) Cookson MS, Floyd MK, Ball TP Jr, et al.: The

- lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J Urol* **154**: 1070-1073, 1995
- 12) Rommel FM, Agusta VE, Breslin JA, et al.: The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol* **151**: 88-93, 1994
- 13) Bazinet M, Peloquin F, Meshref AW, et al.: Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* **43**: 44-52, 1994
- 14) Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, et al.: Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* **147**: 810-814, 1992
- 15) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* **151**: 1283-1290, 1994
- 16) Benson MC, Ring KS and Olsson CA: The determination of stage D0 carcinoma of the prostate using PSA density. *Urologists' Correspondence Club*, September 24, 1989
- 17) Keetch DW, Catalona WJ and Smith DS: Serial prostate biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* **151**: 1571-1574, 1994
- 18) Catalona WJ, Beiser JA and Smith DS: Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostate biopsies. *J Urol* **158**: 2162-2167, 1997
- 19) Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, et al.: Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol* **157**: 1315-1321, 1997
- 20) Maeda H, Arai Y, Ishitoya S, et al.: Prostate specific antigen adjusted for the transition zone volume as an indicator of prostate cancer. *J Urol* **158**: 2193-2196, 1997
- 21) Bates TS, Reynard JM, Peters TJ, et al.: Determination of prostatic volume with transrectal ultrasound: a study of intra-observer and inter-observer variation. *J Urol* **155**: 1299-1300, 1996
- 22) Voges GE, McNeal JE, Redwine EA, et al.: The predictive significance of substaging stage A prostate cancer (A1 versus A2) for volume and grade of total cancer in the prostate. *J Urol* **147**: 858-863, 1992
- 23) 坂本直孝, 長谷川淑博, 黒岩顕太郎, ほか: 前立腺 transition zone 癌の臨床病理学的検討: 特に併発非 transition zone 部癌巢の臨床的意義について. *日泌尿会誌* **90**: 718-723, 1999

(Received on May 12, 2000)
(Accepted on August 18, 2000)