

Title	初回前立腺生検にて悪性所見を認めなかった患者の前立腺特異抗原の経時的変化について
Author(s)	宮本, 重人; 神保, 裕之; 戸塚, 芳宏; 真下, 透; 梅山, 知一; 上原, 尚夫; 篠崎, 忠利
Citation	泌尿器科紀要 (1995), 41(10): 767-770
Issue Date	1995-10
URL	http://hdl.handle.net/2433/115597
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

初回前立腺生検にて悪性所見を認めなかった患者の前立腺特異抗原の経時的変化について

善衆会病院泌尿器科 (院長：篠崎忠利)

宮本 重人, 神保 裕之, 戸塚 芳宏, 真下 透
梅山 知一, 上原 尚夫, 篠崎 忠利

CHANGE IN SERUM PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN VALUES IN MEN WHO HAD NO EVIDENCE OF PROSTATE CANCER ON INITIAL BIOPSY

Shigehito Miyamoto, Hiroyuki Jimbo, Yoshihiro Totsuka,
Tooru Mashimo, Tomokazu Umeyama, Hisao Uehara
and Tadatoshi Shinozaki

From the Department of Urology, Zenshukai Hospital

To determine the need for repeat prostatic biopsy, we retrospectively evaluated 19 men for longitudinal prostate specific antigen (PSA) for more than 20 weeks from initial biopsy. Their initial biopsy results revealed no evidence of prostatic cancer. They had no surgical therapy or hormone therapy after it.

If they had a 50% increase in the PSA level from initial biopsy, we performed the second biopsy. Of the 5 men who had the second biopsy, 3 men had prostatic cancer.

(Acta Urol. Jpn. 41: 767-770, 1995)

Key words: PSA, Prostate cancer, Prostatic biopsy

緒 言

前立腺特異抗原 (以下 PSA と略す) が, 前立腺癌の診断¹⁻³⁾, 治療の経過観察⁴⁾ に有用であるのはよく知られている。

しかし, 前立腺肥大症と前立腺癌 (特に被膜内限局病期腫瘍) とは PSA 値によって鑑別することは難しい⁵⁾。前立腺肥大症における PSA の偽陽性率は7.2~23.8%⁶⁻⁸⁾ であり, 手術適応となるような前立腺肥大症患者では23.8%と高い傾向にあり, 急性尿閉や尿路感染はこの傾向を助長する⁹⁾。

前立腺癌を疑い, 前立腺針生検を施行しても生検標本に前立腺癌を認めない症例にしばしば遭遇する。われわれは初回生検陰性症例においてその後経時的に PSA を測定し, その上昇傾向によって再生検施行の判断の重要な材料とし, 若干の知見をえたので報告する。

対象および方法

1989年9月より1993年10月まで善衆会病院泌尿器科

外来を受診した患者の内, 直腸診あるいは血清 PSA 値の異常により前立腺癌を疑い, 前立腺針生検を施行した症例は238症例であった。このうち初回生検にて前立腺癌の病理診断をえたのは65例 (28.3%) であった。今回の検討ではこの初回生検にて病理学的に悪性所見を認めなかった症例の血清 PSA 値の経時的変化について retrospective に検討した。このため血清 PSA 値の変化に大きく影響すると考えられる治療, すなわち前立腺手術26例 (TUR-P 22例, 前立腺被膜下摘除4例), さらに内分泌療法 (酢酸クロールマジノン) を受けている症例8例は検討から除外した。初回生検後, 外来未受診例は87例あった。これらを除いた42例のうち, 前立腺生検の影響を避けるということで血清 PSA 値の経時的変化と生検後20週以上観察できた症例に限定すると, 19例が評価対象となった。また, 一部の症例において栄研キットを使用した測定データのため, 以下に示した式 ($Y=1.468 \times X - 0.680, r=0.979, PA$ 栄研: $X, Hybritech PA: Y$) により変換し, その後の Hybritech PA によるデー

タと比較した。

前立腺針生検は原則として経直腸的超音波（日立製 EUPCC311, EUB565）による二方向同時画像下に Biopsy GUN（バード社）を用い、既報⁹⁾のごとく（6カ所以上の経会陰的 Systematic biopsy）を施行した。しかし、少数例、初回生検時に経直腸よりの core biopsy を施行した症例が含まれている。

結 果

PSA の測定は生検前少なくとも1回、生検後おおむね1カ月～6カ月間隔で測定したが、大きな変動があった場合等主治医の判断にて短期間で PSA 値の測定を追加している。初回生検後 PSA の経時的変化を20週以上観察した19症例中、生検後12週以上を経過して PSA 値の連続上昇を認めた症例は5例あった。この5例全例に2回目の前立腺生検を施行し、3例の前立腺癌を確認した。全19症例を初回生検前の PSA 値により3群に分類し、検討した（Table 1, 2）。

Table 1. Cancer detection rates in undergoing second biopsy for elevated serum PSA.

Serum PSA (ng/ml)	No. Pt.	No. 2nd Biopsied	No. Ca
A 10.1～	4	2	2
B 3.1～10.0	12	3	1
C 0.0～3.0	3	0	0
Total	19	5	3

Table 2. Change in serum PSA level and pathological findings in second biopsy cases.

Case	Serum PSA [g/ml]		Time from 1st to 2nd biopsy (week)	Ca at 2nd biopsy
	1st	2nd		
1	13.4	28.5	86	(+)
2	12.4	23.7	68	(+)
3	5.6	10.6	44	(-)
4	5.2	8.5	72	(-)
5	4.3*	11.5	42	(+)

*The initial biopsy in case 5 was two-point trans-rectal biopsy.

A群（PSA 10.1以上）は4例あり、その内、経過観察中 PSA 値の連続上昇を2例に認めた。この症例（No. 1, No. 2）の PSA 値はともに生検初期には変動が少なく、その後60週から80週にかけて急激に上昇傾向となった。No. 1 は PSA 値が64週で 9.2 ng/ml から74週 21.1 ng/ml さらに86週では 28.5 ng/ml と上昇している。No. 2 は PSA 値が38週で 13.5 ng/ml

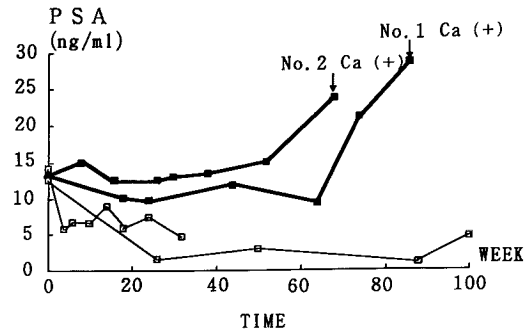


Fig. 1. Change in serum PSA values in group A (initial PSA 10.1～ng/ml) The arrow (↓) shows the second biopsy.

ml から52週 15.0 ng/ml さらに68週では 23.7 ng/ml と上昇している。初回生検時 PSA 値に比べ No. 1 では+130%, No. 2 では+91%の上昇が認められた。この2例は2回目の生検を施行し、2例とも前立腺癌を認めている（Fig. 1）。

B群（PSA 3.1以上10.0以下）は12例あり、3例に PSA 値の連続上昇を認めた。この3例について2回目の生検を施行し、3例中1例（No. 5）に前立腺癌を認めた。癌を認めなかった症例を見ると、No. 3は PSA 値が28週で 6.3 ng/ml から44週 10.6 ng/ml と上昇している。しかし、No. 3は再生検後 PSA の下降が見られ PSA の上下変動が目立つ経過であった。No. 4では14週 3.8 ng/ml であったのが44週では 4.6 ng/ml となり72週では 8.5 ng/ml と上昇が認められた。初回生検時に比べ再生検時の PSA 値は No. 3 では+89%, No. 4 では+64%の上昇を認めた。再生検により悪性所見を認めた No. 5は PSA 値が初回生検時で 4.3 ng/ml から36週 8.2 ng/ml さらに急激に上昇し44週では 11.5 ng/ml に達した。初

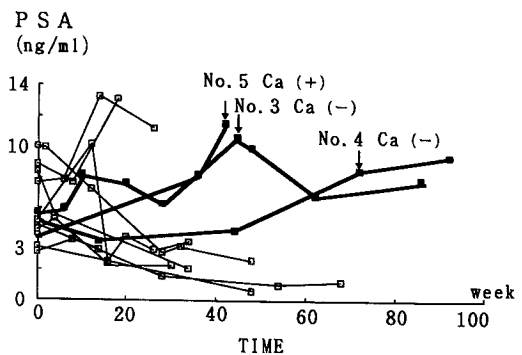


Fig. 2. Change in serum PSA values in group B (initial PSA 3.1～10.0 ng/ml) The arrow (↓) shows the second biopsy.

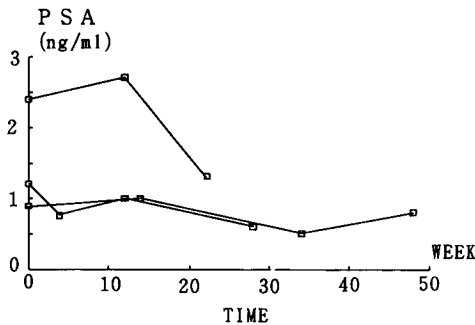


Fig. 3. Change in serum PSA values in group B (initial PSA 0.0~3.0 ng/ml)

回生検時に比べ再生検時の PSA 値は+167%であった (Fig. 2).

C群 (PSA 3.0 以下) は3例であるが, 経時的に見てもほとんど上昇傾向を認めず, 再生検の対象となつた症例はなかつた (Fig. 3).

考 察

腫瘍マーカーである PSA 測定的一般化や, 経直腸エコーガイド下前立腺生検の導入により, 前立腺癌を発見する機会が増えている。当院では経直腸のエコーガイド下に systematic biopsy を施行し, 癌発見率は導入前21%であったのが, 導入後37%と上昇し⁹⁾, 前立腺癌症例が増加している。しかし, おもに前立腺特異抗原をスクリーニングとした当院における前立腺生検の結果では PA 値 (栄研キット) 3.1以上を異常としたところ sensitivity 93%, specificity 33%であった⁹⁾。井村らの報告でも sensitivity 92%, specificity 49.1% と同様の傾向であった¹⁰⁾。sensitivity は高いものの, specificity は低いことが問題であるのが現状である。これに対し, 前立腺特異抗原/ γ -sm プロテイン比をみるといった複数の腫瘍マーカーを組み合わせたり¹⁰⁾, 前立腺特異抗原/前立腺体積比を見た PSA density (PSAD)¹¹⁾ や時間的変化も合わせ前立腺特異抗原を見る PSA velocity などの工夫^{12,13)} が提案されている。今回の再生検症例の PSAD についてみると癌が認められた3例において (初回生検時→再生検時) A群0.40→0.65, 0.28→0.60, B群0.16→0.44, 癌が認められなかつた2例では0.11→0.15, 0.16→0.16であった。再生検により癌が認められなかつた症例の PSAD は若干の上昇を認める程度であった。PSA の経時的測定単独でも簡便性を考えると日常臨床では充分に役立つと思われる。PSAD は再生検を決めるつぎの段階の指標として役立つか今後検討する価値はある。

また癌以外に PSA に影響をおよぼす因子についての報告は散見される。非癌患者で PSA 値は1年間に-73~+793%と変化し, 年齢で見ると正常値の上限は40歳代 2.5 ng/ml, 60歳代 6.5 ng/ml と1年ごとに0.1~0.2 ng/ml の上昇がある¹⁴⁾。運動や直腸診は影響が少ないと¹⁵⁾いわれているが, 射精¹⁶⁾, 炎症^{17,18)}は影響をおよぼすと報告されている。

われわれのデータにおいて急性前立腺炎の PSA 値を調べたところ治療前平均値 ($M \pm SD$) 19.4 ± 31.2 であり全例に抗生物質投与により約2~3週前後で PSA は正常値付近まで低下する¹⁷⁾。山本らは急性前立腺炎のための PSA 値の上昇は適切な抗生剤投与により14日以内に正常化し, 慢性前立腺炎も加療により正常化しており, 治療により正常化しない症例から癌が発見されたと報告している¹⁸⁾。今回われわれの検討では初回生検時の PSA 値を基準としさらに PSA を経時的に測定することによりこれらの変動因子の影響を包括的にみることができると考えられる。

前立腺癌を臨床的に強く疑っても, 前立腺生検にて悪性像を認めない場合がある。再生検が必要と考えられても, その適応を決定するに, 明確な指標はないのが現状である。PSA は同種のキットでも測定値に8%の差があり, 前立腺癌の倍加時間4~5年であることをふまえて PSA が初回測定より1年後20%上昇したとき再生検を施行し17.1%に癌を認めたと Brawer らは報告している¹⁹⁾。Keetch らによれば初回前立腺生検にて悪性像を認めない場合, その後 PSA が経時的に異常 (Hybritech assay: cut off 値 4.0 ng/ml) を示し, 直腸診またはエコーにより異常を認めた症例に対し2回目の生検を施行し19%に癌を認めており, 経時測定することは意味のあることであると述べている¹⁹⁾。ただし, 同様の基準にて3回目, 4回目と生検を繰り返しても前立腺癌の発見に有用でないということも同時に述べられており¹⁹⁾, 再生検の基準には問題が残されている。

PSA は腫瘍体積に比例し上昇し, 経時的には前立腺癌は前立腺肥大症に比較しより急速に PSA の上昇を見る¹⁹⁾。このことより簡便である PSA を経時的に測定し, その変動, 特にその上昇傾向に注目して, 経過を評価した。再生検5例中3例に悪性像を認めており, 経時的な PSA 変化を観察することは前立腺癌発見において意義があった。この3症例は全例前立腺全摘除術を施行した。全割標本の検討では全例被膜浸潤 (pT3, N0, M0) を認めた。再生検により癌が認められなかつた2症例の病理は慢性前立腺炎, 慢性前立腺炎を伴った前立腺肥大症であった。慢性炎が P-

SA を上昇させる原因とも考えられる。再生検陰性例のうち1例は経過中 PSA がかなり変動しており慢性炎の状態変化によるものかもしれない。しかし、この2症例は自覚的に排尿は良好であり、検尿も問題なく他覚所見も乏しく再生検前に鑑別するのは難しい。2回目の生検は主治医の判断によって施行しているが、初回生検前の PSA 値を基準として経過観察中50%以上の PSA 値上昇を認めた時再生検を施行している。早期癌を発見するという視点からは幾分甘い基準であるかもしれない。しかし、外来受診率から見て、外来受診することで患者には負担であり、再生検となればさらに大きな負担である。初回生検陰性症例について再度生検する基準はいまだに決まっていない。われわれは初回生検陰性例においてもその後外来にて経時的に PSA を測定し、初回生検時の PSA と比較するとともにその上昇傾向を再生検の施行の重要な材料としてきた。

今回 retrospective にこれを検討し報告したが、生検後の外来受診率は低く経過を観察できた症例数も充分ではなく定量的な結論をえるには至らなかった。

今後さらに症例、期間を加え検討する必要がある。

結 語

1. 前立腺生検にて良性疾患と診断された19名に対し経時的に前立腺特異抗原を測定した。5例に再生検を施行し、3例の前立腺癌患者を発見した。
2. 前立腺特異抗原の経時的変化を見ることは再生検の必要性の判断の補助となる。

本論文の要旨は、第82回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 今井強一, 山中英寿: 前立腺癌のスクリーニング検査, 特に早期癌発見のために. 日泌尿会誌 **84**: 1175-1187, 1993
- 2) 今井強一, 鈴木孝憲, 栗原 潤, ほか: 前立腺集団検診における血清前立腺抗原値の意義. 日泌尿会誌 **83**: 1484-1489, 1992
- 3) 今井強一, 小倉治之, 一ノ瀬義雄, ほか: 6分割法による前立腺生検 (Six Sextant Biopsy) の検討. 日泌尿会誌 **85**: 460-465, 1994
- 4) Dies van den ouden, Davison PJ, Hop WI, et al.: Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (STAGE T3) prostate cancer. J Urol **151**: 646-651, 1994
- 5) 秋元 晋, 正井基之, 北川憲一, ほか: PSA. 泌尿器外科 **4**: 1065-1072, 1991
- 6) 酒井直樹, 小川毅彦, 石橋克夫, ほか: 前立腺肥大症, 偶発前立腺癌における前立腺腫瘍マーカーと臨床・病理学的所見の関連について. 泌尿紀要 **37**: 589-594, 1991
- 7) 志田原浩二, 市川孝治, 小澤秀夫, ほか: 前立腺腫瘍マーカーの臨床的検討. 西日泌尿 **55**: 842-846, 1993
- 8) 井手久満, 蓮井良浩, 上原和隆, ほか: 手術療法を必要とした前立腺肥大症患者における前立腺腫瘍マーカーの検討. 西日泌尿 **56**: 143-146, 1994
- 9) 神保裕之, 戸塚芳宏, 真下 透, ほか: 前立腺 Systematic Biopsy の検討. 日泌尿会誌 **85**: 964-967, 1994
- 10) 出村孝義, 渡井至彦, 富樫正樹, ほか: 前立腺癌の診断における前立腺特異抗原/ γ -セミノプロテイン比測定の意義. 日泌尿会誌 **84**: 1046-1053, 1993
- 11) 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
- 12) Cater HB and Pearson JD: PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. Urol Clin North Am **20**/4: 665-670, 1993
- 13) Brawer MK, Beatie JE, Wener MH, et al.: Screening for prostatic carcinoma with prostatic specific antigen of the second year. J Urol **150**: 106-109, 1993
- 14) Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, et al.: Influence of patient age on the serum PSA concentration An important clinical observation. Urol Clin North Am **20**: 671-680, 1993
- 15) Leventhal EK, Rozanski TA, Morey AF, et al.: The effect of exercise and activity on serum prostate specific antigen levels. J Urol **150**: 893-894, 1993
- 16) Simak RE, Madersbacher ST, Zhang ZF, et al.: The impact of ejaculation on serum prostate specific antigen. J Urol **150**: 895-897, 1993
- 17) 神保裕之, 戸塚芳宏, 真下 透, ほか: 急性前立腺炎における前立腺腫瘍マーカーの偽陽性. 日泌尿会誌 **85**: 905, 1994
- 18) Yamamoto M, Hibi H and Miyake K: Prostate-specific antigen levels in acute and chronic bacterial prostatitis. Acta Urol Jpn **39**: 445-449, 1993
- 19) Keetch DW, Catalona WJ and Smith DS: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol **151**: 1571-1574, 1994

(Received on January 18, 1995)
(Accepted on May 24, 1995)