

## 限局性前立腺癌の診断における PSA の役割

奈良泌尿器腫瘍研究グループ

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡島英五郎教授)

平尾 佳彦, 大園誠一郎, 影林 頼明, 吉井 将人  
谷 善啓, 植村 天受, 百瀬 均, 岡島英五郎

厚生連松阪中央総合病院泌尿器科

丸 山 良 夫

奈良県立奈良病院泌尿器科

金 子 佳 照

奈良県立五条病院

田 畑 尚 一

きっこう会多根総合病院泌尿器科

林 美 樹

## THE ROLE OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN DIAGNOSIS OF LOCALIZED ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE

Members of Nara Uro-Oncology Research Group

Yoshihiko HIRAO, Seiichiro OZONO, Yoriaki KAGEBAYASHI, Masato YOSHII,  
Yoshihiro TANI, Hiroaki UEMURA, Hitoshi MOMOSE and Eigoro OKAJIMA

*From the Department of Urology, Nara Medical University*

Yoshio MARUYAMA

*From the Department of Urology, Matsusaka Central General Hospital*

Yoshiteru KANEKO

*From the Department of Urology, Nara Prefectural Nara Hospital*

Shoichi TABATA

*From the Department of Urology, Nara Prefectural Gojo Hospital*

Yoshiki HAYASHI

*From the Department of Urology, Tane General Hospital*

The number of cases of prostate carcinoma (PCA) is steadily increasing in Japan. The clinical application of a reliable tumor marker, prostate specific antigen (PSA) for the diagnosis, as well as the increasing elderly population in Japan may account for this increase. The subjects were patients at the Nara Medical University and its affiliated hospitals; 1) 687 cases without PCA were evaluated for age-specific PSA and the incidence of abnormal PSA following urological manipulations, 2) 135 cases with histological proven BPH by transurethral resection of prostate (TUR-P) were examined for PSA density (PSAD) and positive PSA rate in BPH, 3) 135 cases receiving a needle biopsy with suspicion of PCA were examined for the efficacy of PSA and PSAD and other parameters, and 4) 459 PCA cases treated between 1988 and 1994, were examined for specific PSA and PSAD values by stage and degree of cell differentiation. The PSA assay used in this study was MARKIT-M PA (normal range  $\leq 3.6$  ng/ml).

The PSA was decreased gradually with age in non-PCA patients, and abnormal PSA was found in 5.5% of these patients following manipulations. The average PSA was  $2.95 \pm 2.03$  ng/ml in 130 BPH patients (mean age:  $71.1 \pm 7.0$  years old. and average prostate volume:  $32.9 \pm 16.1$  ml). And abnormal PSA level (more than 3.61 ng/ml) was found in 22.3%. The mean PSAD was  $0.1.0 \pm 0.06$ , and PSAD was below 0.15 in 86.1% of these BPH cases. Among the 135 cases receiving a needle biopsy, 33 cases had PSA values between 3.61 and 10.0 ng/ml. Of these cases, PCA was found in

18.5% of the 27 cases with a PSAD below 1.5, and in 33.3% of the 6 cases with a PSAD over 1.5. PSA and PSAD were proportionally increased with stage, and a significant difference in the PSA value was observed between stage B1 and B2, and stage C and D ( $P < 0.05$ ). However, PSA and PSAD values were not significantly correlated with the cell differentiation in PCA stage A2-C. In total, PSA was 18.1 ng/ml in well, 23.9 ng/ml in moderately and 35.9 ng/ml in poorly differentiated type PCA. The positive rate of PSA was 22.3, 65.4 and 83.5%, that of prostate acid phosphatase (PAP) was 10.0, 17.8 and 45.8%, and that of GSM was 25.0, 14.7 and 68.4%, in BPH, stage A PCA and stage BPCA, respectively.

In conclusion, PSA is the most reliable tool in the diagnosis of localized PCA. However, the differential diagnosis of BPH and localized PCA is difficult when the PSA value is between 3.61 and 10.0 ng/ml, and accurate staging of localized PCA is difficult with PSA or PSAD alone. At present, it is necessary to use all possible tools for the early detection of localized PCA, and to perform the needle biopsy in all PCA-suspicious cases.

(Acta Urol. Jpn. 42: 795-804, 1996)

**Key words:** Prostate specific antigen, Prostate specific antigen density, Localized prostate carcinoma, gamma-seminoprotein, Prostate acid phosphatase

## 緒 言

近年、本邦においては前立腺癌症例が増加しているが、その背景には本邦が本格的な高齢化社会化に加え、前立腺癌に対する特異性が高く、優れた腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (prostate specific antigen, PSA) の臨床応用の確立が挙げられる。従来、直腸診 (DRE) と前立腺性酸性フォスファターゼ (PAP) に依存していた前立腺癌の診断体系は、経直腸超音波断層診断法 (TRUS) と PSA が日常診断に広く用いられるようになり、客観性が高く再現性に富む診療体系へと大きな変貌をとげた。腫瘍マーカーの上昇のみで診断される症例に代表される限局性前立腺癌症例の頻度が増加し、治療体系もより根治性の高いものへ移行し、前立腺癌の治療成績が向上している。今回、限局性前立腺癌の診断における PSA の有用性について、奈良県立医科大学泌尿器科および関連施設で経験した症例を中心に検討したので報告する。

## 対象と方法

今回、限局性前立腺癌の診断における PSA の有用性を検討するために、以下の4群の症例を対象とした。

1) 1995年1月から6月末までの期間に、奈良県立医科大学泌尿器科を受診した種々の非前立腺癌泌尿器疾患の687例、2) 経尿道的前立腺電気切除術 (TUR-P) を施行し、病理組織学的に前立腺肥大症 (BPH) と診断した135例、3) PSA を含めた種々の検査結果から前立腺癌を疑い針生検を施行した135例、4) PSA を用いはじめた1988年以降、奈良県立医科大学および関連施設で経験した前立腺癌459例を対象とした。

PSA の測定に用いた測定キットは、1988年2月から1992年9月までは MARKIT F PA (大日本製薬、正常値  $\leq 3.6$  ng/ml, 検出限界 1.5 ng/ml) を、1992年10月以降は MARKIT M PA (大日本製薬、正常値

$\leq 3.6$  ng/ml, 検出限界 1.5 ng/ml) で、1995年6月以降は TANDEM-R PSA (Hybritek, 正常値  $\leq 4.0$  ng/ml, 検出限界 0.2 ng/ml) を用いている。一部の関連施設では、DELTA PSA, EIKEN PSA, E-test Tosho などを用いており、今回用いた PSA 値は Kuriyama らによる換算式を用いて、MARKIT M PA に換算して用いた。

## 結 果

### 1. 非前立腺癌症例における PSA

奈良医大泌尿器科において、1995年1月から6月末までの期間に、PSA 測定は同一症例の複数回測定を含めて、延べ1,450回で、そのうち非前立腺癌症例は687症例で、延べ1,018回測定した。各年代別に PSA の平均値を見ると、Table 1 に示す如く、age specific PSA の概念で知られる加齢に伴う PSA の上昇はみられず、逆に加齢とともに PSA 値の低下が観察された。なお、泌尿器科的処置により一過性の異常高値を示した38症例の異常 PSA 値は、各年代の平均値算定から除外した。なお、これらの症例において、前立腺容積を測定した症例は少なく、健常成人における加齢に伴う前立腺容積の推移と PSA との関連は明らかで

Table 1. Age distribution of PSA values in non-prostate carcinoma patients examined between January and June 1995 at the Nara Medical University Hospital

Age	No. of cases	PSA value (mean $\pm$ SD)	
		All cases	Cases in 90% CL*
<40	38	8.75 $\pm$ 40.0	2.28 $\pm$ 5.36
$\geq 40$	65	3.62 $\pm$ 12.12	2.36 $\pm$ 6.49
$\geq 50$	129	4.26 $\pm$ 25.13	1.28 $\pm$ 1.56
$\geq 60$	234	2.65 $\pm$ 9.52	1.45 $\pm$ 1.93
$\geq 70$	166	2.85 $\pm$ 10.8	1.48 $\pm$ 2.23
$\geq 80$	55	1.17 $\pm$ 1.12	1.07 $\pm$ 0.82

\*: cases in 90% confidence limits

ない。

非前立腺癌泌尿器科疾患の687症例のうち、泌尿器科的検査・処置によると考えられる一過性のPSA異常高値は、38例(5.5%)にみられた。PSAの上昇は3.7 ng/ml から3,800 ng/ml (平均  $307.6 \pm 811.4$  ng/ml) の範囲で、30 ng/ml 以下の上昇は68.4%であったが、100.1 ng/ml 以上を示した症例も18.4%にみられた (Table 2)。その後の追跡でこれら38例のPSAは正常値を示していた。

## 2. 前立腺疾患におけるPSAと前立腺容積の関連について

### ① 前立腺肥大症例

BPHの診断下にTUR-Pを施行し、病理組織診断で前立腺癌が否定され、前立腺容積や他の腫瘍マーカーをふくめた臨床検査結果が明らかな130症例(54~87歳, 平均  $71.1 \pm 7.0$  歳)を対象としてPSAを検討した。これらの症例の前立腺容積は平均  $32.9 \pm 16.1$  ml, PSAは平均  $2.95 \pm 2.03$  ng/ml で、PSAが3.6 ng/ml 以上であった症例は29例(22.3%)であった。前立腺容積とPSA値の相関についてみると、Fig. 1

Table 2. Abnormal PSA values by urological manipulations observed in 687 non-prostate carcinoma patients

PSA value (ng/ml)	No. of case (%)
3.7- 10	14 (36.8)
10.1- 30	12 (31.6)
30.1- 50	2 ( 5.3)
50.1-100	3 ( 7.9)
100.1-	7 (18.4)
Total	38 ( 5.5)

のごとく、両者は正の相関 ( $r=0.394$ ) を示し、PSA/前立腺容積比で示すPSAD (PSA density) は、0.10以下が81例(62.3%)、0.10をこえ0.15以下が31例(23.8%)で、0.15以下の症例は86.1%を占めていた。PSADが0.15をこえる症例は18例(13.8%)で、そのうち、0.20以下の12例中8例(66.7%)、0.20をこえる6例の全例がPSA 3.6 ng/ml 以上で、これらの症例は、今後、嚴重な経過観察が必要である (Table 3)。

### ② 前立腺癌疑診例

関連5施設で過去2年間に、PSA, TRUSを含む種々の臨床検査で前立腺癌を疑い、または診断して前立腺針生検を施行した135症例を対象とした。針生検は超音波ガイド下に施行し、1症例あたり平均  $5.96 \pm 1.47$  カ所から採取した。病理組織診断で54例が前立腺癌、81例がBPHであった。前立腺癌群とBPH群に分けて、PSA値と前立腺容積についてその分布をみると、Fig. 2のごとく、両群では明らかな差がみられた (Fig. 2)。

これら135症例について、種々の前立腺癌の診断法別にその有用性を検討してみると、感受性はPSAD ( $\leq 0.10$ )、PSA, DRE, TRUSが、特異性はPSAD ( $\leq 0.15$ )とPAPが高く、positive predictive value (PPV)はPSAD ( $\leq 0.15$ )が、negative predictive value (NPV)はPSA, PSAD, DRE, TRUSがよく、境界値を1.5としたPSADは、全体として最もバランスのとれた指標といえる結果であった (Table 4)。

前立腺癌の日常診断手順に沿って、これらの135例の検査結果の要約をFig. 3に示す。DRE, PSAおよび

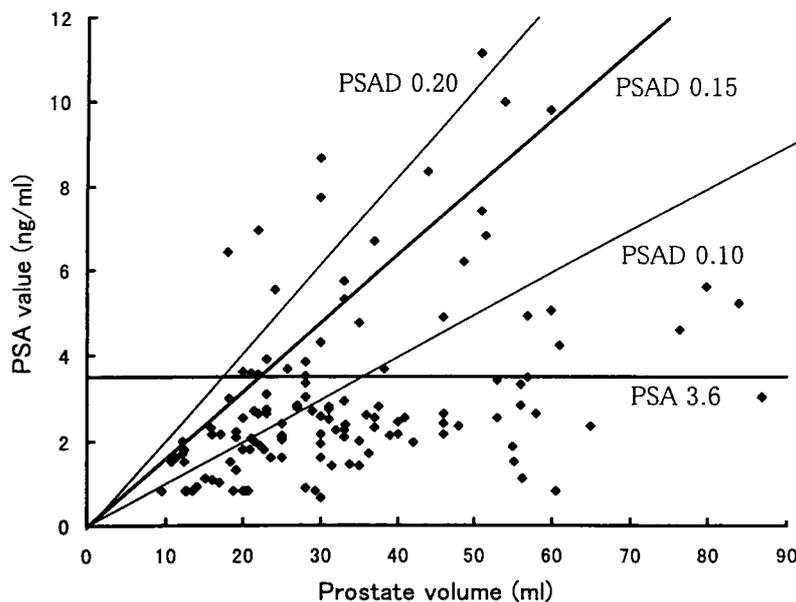


Fig. 1. Correlation of PSA and prostate volume in 130 patients receiving TUR-P.

Table 3. Prostate specific antigen density (PSAD) evaluated in 130 benign prostate hyperplasia

PSAD value	No. of cases (%)	Prostate volume (ml)	Average PSA value (ng/ml)	No. of cases PSA > 3.6 (%)
≤0.10	81 (62.3)	36.3±17.2	2.14±1.10	7 ( 8.6)
≤0.15	31 (23.8)	25.2±11.0	3.17±1.47	8 ( 25.8)
≤0.20	12 ( 9.2)	31.5±14.3	5.47±2.59	8 ( 66.7)
≥0.21	6 ( 4.6)	29.2±10.6	7.75±1.81	6 (100 )
Total	130	32.9±16.1	2.95±2.03	29 ( 22.3)

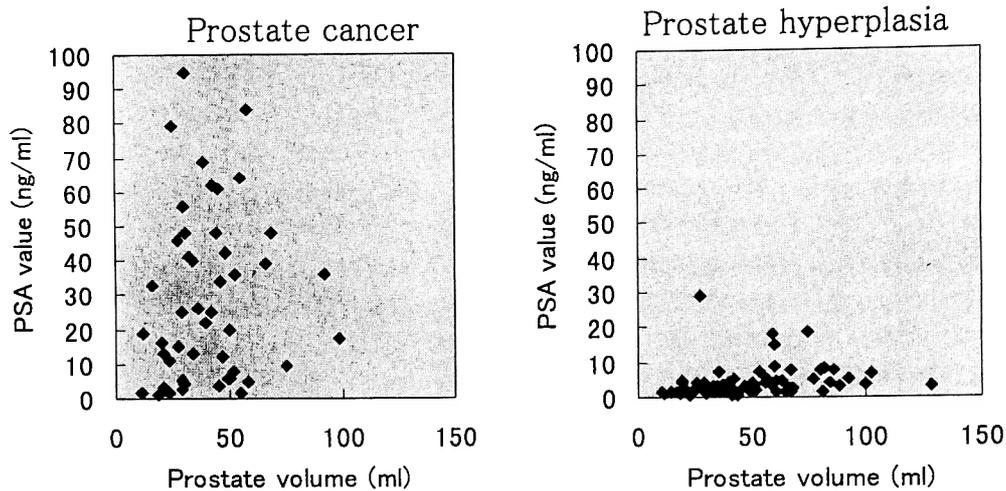


Fig. 2. Correlation of PSA value and prostate volume in 135 patients receiving a prostate needle biopsy.

Table 4. Efficacy of the tools for diagnosis of prostate carcinoma evaluated in 135 cases receiving a prostate needle biopsy

Tools	Sensitivity	Specificity	Predictive value	
			Positive	Negative
DRE	83.3%	61.7%	59.2%	84.7%
TRUS	83.3%	56.8%	56.3%	83.6%
PSA (≤3.6)	87.0%	63.0%	61.0%	87.9%
PSA (≤4.0)	87.0%	70.4%	66.2%	89.1%
GSM	51.2%	21.6%	51.8%	21.2%
PAP	63.0%	84.0%	72.0%	77.3%
PSAD (≤1.0)	88.9%	72.8%	68.6%	72.8%
PSAD (≤1.5)	77.8%	88.9%	82.4%	85.7%

び TRUS のすべてが正常であった14例は、その経過において PSA の異常高値がみられた症例で、針生検前には PSA が正常値であった症例である。PSA が 3.6 ng/ml をこえて 10 ng/ml 以下の grey zone にある症例の PSAD をみると、PSAD が 0.15 以下であった 27 例中 5 例 (18.5%) に、また 0.15 を超える 6 例中 2 例 (33.3%) に前立腺癌がみられ、PSA 値が grey zone の症例の鑑別における PSAD の有用性については、今後さらに検討が必要である。

### ③ 前立腺癌症例

1988年から1994年末までの期間に、奈良県立医科大

学泌尿器科および関連施設で経験した前立腺癌症例は病期 A1 を含めて 459 例で、病期は A 53 例、B 132 例、C 81 例および D 193 例で、分化型は高分化型 104 例、中分化型 215 例、低分化型 128 例で、病期の進行とともに低分化型腺癌の占める頻度は増加していた (Table 5)。なお、病期 B とした症例は B1, B2 のいずれであるか不明な症例である。また、ここで用いた分化度は構成する細胞型の最も低い分化度で表現した。

#### 1) 病期と PSA および PSAD について

各病期の症例の診断時の PSA 値は、Table 6 のごとく、偶発癌である病期 A1 を除く病期 A2 から D2

	DRE	PSA	TRUS	PSAD	
				≤0.15	>0.15
135 cases	neg. 59 cases	≤ 3.6 : 33	neg : 14 →	0/14*	—
			pos : 19 →	4/19	—
		≤10.0 : 20	neg : 16 →	1/15	0/ 1
			pos : 4 →	0/ 3	0/ 1
		10 < : 6	neg : 4 →	—	2/ 4
			pos : 2 →	—	2/ 2
	pos. 76 cases	≤ 3.6 : 24	neg : 13 →	0/13	—
			pos : 11 →	3/11	—
		≤10.0 : 13	neg : 3 →	0/ 1	1/ 2
	pos : 10 →	4/ 8	1/ 2		
	10 < : 39	neg : 5 →	—	5/ 5	
		pos : 34 →	—	31/34	

\*: PCA/cases

Fig.3. The role of PSAD in Diagnostic flow in 135 cases receiving a prostate needle biopsy.

Table 5. Stage and cell differentiation of prostate adenocarcinomas experienced at the Nara Medical University Hospital and its affiliated hospitals (1988-1994)

	No. of case	Well	Mod.	Poor	X
A1	16	16	0	0	0
A2	37	17	14	6	0
B1	38	17	16	4	1
B2	35	8	15	12	0
B	59	14	37	8	0
C	81	13	38	26	4
D1	24	3	14	6	1
D2	169	16	81	66	6
Total	459	104	215	128	12

Table 6. Stage and PSA value of 459 cases with prostate carcinoma treated at the Nara Medical University Hospital and its affiliated hospitals (1988-1994)

Stage	No. of cases	PSA value (mean±SD)		
		All cases	90% CL*	
A1	16	3.6± 3.4	3.1± 2.2	
A2	37	4.4± 3.6	3.9± 2.9	
B1	38	10.5± 11.0	9.0± 7.5	
B2	35	19.0± 43.9	13.8± 11.3	
B	59	38.5± 35.7	33.4± 28.0	
C	81	40.4± 63.5	29.1± 3.4	
D1	24	97.9± 178.0	65.2± 55.7	
D2	169	507.5± 1,842.1	205.5± 335.9	

までそれぞれの PSA の平均値は, 病期が進行するにつれて有意に高くなり (P<0.05), PSA は病期によく相関していた. とくに, 病期 B (B1, B2 を含む), 病期 C と病期 D の間に PSA の明らかな差がみられ, PSA は病期診断にも補助的に用いることを示す結果であった.

前立腺容積が明らかな前立腺癌症例は245例で, BPH 130例とあわせた375例について, PSA, 前立腺容積および PSAD について検討した (Table 7). 前立腺容積については, いずれの群間にも有意の差はみられなかった. 前立腺癌症例の PSA が BPH と比較して, 有意に上昇していたのは病期 B1 以上で, 前立腺癌の病期別に見ると A2 と B1, B1 と B2, C と D1 および D1 と D2 間に有意差がみられた (P<0.05). また, PSAD は PSA と同様に BPH と病期 B1 以上で有意の差がみられ, 病期別にみた PSAD に有意の差がみられたのは A2 と B1, B1 と C, C と D1 および D1 と D2 の間であった (P<0.05). 以上, PSA と PSAD は前立腺癌の進展をよく表現し, とくに限局性前立腺癌の病期診断の補助として有用性があることを示す結果であった.

2) 前立腺癌の分化度と PSA, PSAD について

病期と分化度別に PSA をみると, Table 8 に示すごとくで, A2 から C までの限局性前立腺癌245症例でみると, 病期 B を除いて同じ病期では分化度が低くなるにつれて, PSA は高くなるのが観察された. 病期 D1, D2 では病勢の進展により症例により PSA 値が大きく異なり, 分化度と PSA の関係は明らかでない. 病期 A2~C の全症例における PSA の平均値は, 高分化型69例では 18.1 ng/ml, 中分化型120例では 23.9 ng/ml および低分化型56例では 35.9 ng/ml であった. そのうち PSAD が明らかな症例は136例で, PSAD は高分化型38例で0.52±1.10, 中分化型66例では0.87±0.95および低分化型32例では0.94±0.94と, PSA と同様に未分化なものほど PSAD が高い結果が観察された (Table 8).

3) PSA が grey zone 示す症例での PSAD の意義

前立腺癌の診断において, PSA が異常値を示すが, 比較的低い値をとる症例の取り扱いが問題となり, 現

Table 7. PSAD in 375 cases with BPH or prostate carcinoma

	No. of cases	PSA value (ng/ml)		Prostate volume (ml)	PSAD (Mean±SD)	
					All cases	90% CL*
BPH	130	2.95±	2.03	32.9±16.1	0.10± 0.06	0.09±0.05
A1	5	2.52±	1.62	46.6±34.8	0.09± 0.08	0.05±0.01
A2	12	4.40±	3.28	26.6±13.5	0.26± 0.38	0.16±0.13
B1	27	9.83±	12.2	28.0±17.0	0.52± 1.11	0.27±0.20
B2	25	30.8 ±	28.1	35.3±15.9	0.93± 0.93	0.87±0.76
B	13	15.7 ±	14.3	25.4±15.4	0.81± 0.92	0.61±0.46
C	48	26.9 ±	31.2	29.8±14.9	1.01± 1.08	0.92±0.77
D1	17	124.5 ±	205.1	41.9±25.8	2.66± 2.56	2.26±1.38
D2	84	687.0 ±	2,424.9	41.3±22.3	15.87±54.28	8.91±8.67

\* : cases in 90% confidence limits

Table 8. Stage, cell differentiation and PSA values in 459 cases with prostate adenocarcinomas treated in NUORG (1988-1994)

Stage	Cell Differentiation : PSA value (mean±SD)			
	Well	Moderately	Poorly	X
A1	3.6 ± 3.4	—	—	0
A2	4.0 ± 3.4	4.4 ± 3.7	6.3 ± 4.2	0
B1	5.5 ± 4.4	14.1 ± 14.3	14.9 ± 6.4	1
B2	29.1 ± 27.4	36.6 ± 37.0	47.0 ± 37.1	0
B	31.1 ± 85.4	12.8 ± 10.7	26.8 ± 20.0	0
C	32.4 ± 48.2	41.0 ± 54.5	43.6 ± 81.8	4
D1	325.1 ±414.3	71.9 ± 64.7	55.5 ± 35.6	1
D2	101.7 ±168.9	670.5 ± 2,271.3	284.8 ± 513.8	6
Total	101.7 ±168.9	207.6 ± 1,428.8	101.7 ±168.9	12
A2-C: PSA	18.1 ± 46.8	23.9 ± 37.2	35.9 ± 60.5	
PSAD	0.52± 1.10	0.87± 0.95	0.94± 0.94	

在, MARKIT M PA では 3.7~10 ng/ml が grey zone とされている。今回, PSAD の明らかな375例で, PSA がこの範疇に属する BPH は28例, 前立腺癌は54症例あり, この82症例を対象として, PSAD の意義について検討した。PSAD の cut-off 値を1.5 とすると, 1.5以下は26例で, そのうち BPH は15例 (57.7%), 前立腺癌は11例 (43.3%) であり, 一方, 1.5以上は56例で, BPH は13例 (23.2%), 前立腺癌は43例 (76.8%) であった。Grey zone 症例における PSAD 1.5の感受性は79.6%, 特異性は53.6%, 正診率70.7%で, PPV は76.8%, NPV は57.7%となり, grey zone の症例の診断に PSAD を加える意義は大きく, とくに, 前立腺針生検を施行するか否かを判断する上で, PSAD は一助になると考えられた (Table 9)。

### 3. 他の前立腺癌の腫瘍マーカーについて

前立腺癌の腫瘍マーカーとして,  $\gamma$ -seminoprotein (GSM) や前立腺性酸性フォスファターゼ (PAP) が用いられてきたが, 今回これら3者の同時測定の有効性について検討した。前立腺癌459症例と BPH 130症

例の計589例中, GSM を測定していた症例は426例 (72.3%), PAP は537例 (91.2%) で, 大半の症例においてルーチンとして同時測定が行われていた。BPH と前立腺癌各病期別にみた各種腫瘍マーカーの平均値と陽性率は, Table 10 に示すごとくである。PSA は BPH で22.3%が異常値を示すものの, 病期 A, Bにおいてもそれぞれ65.4%, 83.5%と高い陽性率を示したが, GSM は42.9%, 69.1%, PAP は

Table 9. PSAD in 82 patients with benign prostate hyperplasia or prostate carcinoma: PSA value between 3.7 and 10 ng/ml

	No. of cases	PSAD	
		≤0.15	>1.5
BPH	28	15	13
PCa	54	11	43
Total	82	26	56

sensitivity: 79.6%, specificity 53.6%, accuracy 70.7%, positive predictive value: 76.8%, negative predictive value: 76.8%

Table 10. Values and positive rates of prostate tumor marker

	No. of cases	PSA		GSM		PAP	
		Value (ng/ml)	PR (>3.6)	Value (ng/ml)	PR (>4.0)	Value (ng/ml)	PR (>3.0)
BPH	130	2.95	22.3%	3.59	25.0%	2.25	10.0%
A	53	4.09	65.4%	4.67	14.7%	2.17	17.8%
B	132	21.64	83.5%	10.96	68.4%	9.28	45.8%
C	81	39.75	95.1%	11.63	90.6%	9.45	58.3%
D1	24	97.88	100 %	56.42	100 %	40.96	71.4%
D2	169	519.24	97.0%	139.81	93.0%	103.67	79.7%

PR: positive rate

19.6%, 45.3%にとどまり, 限局性前立腺癌の検出には PSA がもっとも鋭敏で, 信頼性があるといえる (Table 10). また, 前立腺癌を疑い, 針生検を施行した135例において GSM と PAP の有用性をみると, Table 4 に示したごとく感受性, 特異性および predictive value のいずれにおいても, 他の診断法と比較して低い結果であった.

## 考 察

PSA は1979年に Wang ら<sup>1)</sup>により前立腺組織中に見いだされ, 従来の PAP とは明らかに異なる物質で, 前立腺に特異的に存在することから前立腺特異抗原と命名されたが, その後の研究において, 1971年に原らにより見いだされた GSM や他の精漿に見いだされた E1 antigen および p30 と分子生物学的には同一のものと見なされている<sup>2)</sup>

血清 PSA の測定法は immunoelectrophoresis 法から enzyme immunoassay 法になり<sup>3)</sup>, 臨床応用の途が開かれ, その後, radioimmunoassay や immunoradiometric assayなどが導入され, より精度の高い測定ができるようになった. 本邦では EIKEN PA や MARKIT M PA など種々の測定キットが用いられているが, 臨床成績の比較にはキット間の測定値の差が問題となる. しかし, キットによる測定値は互いに高い相関性を有しており, Kuriyama ら<sup>4)</sup>の換算式を用いることで, 比較検討が可能といわれている. 最近では, 測定系が skewed-response assay から, 血中 free-PSA と PSA- $\alpha$ 1 アンチキモトリプシン複合体の濃度比に影響を受けない再現性の高い equimolar-response assay が開発され, PSA 測定系, 測定法に関する問題はかなり解決されている.

PSA は前立腺上皮の分泌層で作られる glycoprotein で, 精液の液状化をもたらす作用を有しており<sup>5)</sup>, 通常は直接精漿中に放出されるが, 血中への移行には前立腺上皮の基底層や basement membrane などを通過する必要がある<sup>6)</sup> 血清 PSA 値を規定する因子として, PSA の 1) 産生の過多, 2) 血中移行の亢進, 3) 蓄積・排泄の遅延などがあるが, 最も大き

な因子は前立腺癌の存在とその占める容積であり, ついで BPH が要因となっている. PSA は臓器特異性を有するが, 前立腺癌に特異なものではなく, 1 cm<sup>3</sup> の BPH 組織は 0.3 ng/ml 相当の PSA を分泌し, glandular 優勢の BPH は fibromuscular 優勢のものより PSA を多く産生することが知られている<sup>7)</sup> また, 前立腺癌組織は同じ容積の BPH 組織の約10倍の PSA を産生し<sup>7)</sup>, 癌細胞が anaplastic になれば PSA の産生能は低下することが知られている<sup>8)</sup> PSA 値と前立腺に限局する腫瘍の容積は高い相関があり, 腫瘍 1 cm<sup>3</sup> につき血清 PSA 値は 3.5 ng/ml 上昇するといわれ<sup>9)</sup>, 腫瘍容積が局所浸潤やリンパ節転移の有無と相関することから<sup>10)</sup>, PSA 値から病理学的病期を予測できる可能性が示唆されている. 今回の検討では, PSA が異常高値を示した症例の頻度は BPH で 22.3%, 前立腺癌病期 A で 65.4%, B で 83.5%, C で 95.1%, D で 96.4% と, PSA は前立腺癌症例できわめて高い陽性率を示し, 前立腺腫瘍マーカーとしての高い有用性を示した. しかしながら, BPH における PSA の高い陽性率は, Oesterling<sup>11)</sup> の報告した 23% とほぼ同じ頻度であり, また, 個々の症例毎にみると, BPH と限局性前立腺癌における PSA 値の重複は広い範囲でみられ, PSA のみでは両者の鑑別診断は困難である. PSA による前立腺癌の正診率の向上には, 他のパラメーターと組み合わせる必要で, BPH との鑑別には PSA の正常値を年代別に設定する age-specific PSA<sup>12,13)</sup>, 単位年度あたりの PSA の上昇速度 (PSA velocity: PSAV)<sup>14)</sup> および PSA/前立腺容積比で示す PSA 濃度 (PSAD) が<sup>15-18)</sup>, また病理学的病期との相関については Gleason score との組み合わせなどが提唱されている<sup>19)</sup>

加齢に伴って PSA が上昇するという Age-specific PSA の概念は<sup>12)</sup>, 中高齢男性における肥大結節の発生頻度とその増殖過程を考慮すると, 年代別に PSA の正常値を設定する意義はあるが, 一方, 高齢の非前立腺癌患者の age-specific PSA を検討した Dalkin ら<sup>13)</sup> は設定した age-specific PSA 正常値を 60 歳以上に当てはめると, 逆に前立腺癌の検出率は低下するこ

とを報告している。今回の非前立腺癌患者687例における検討では、PSA が加齢とともにわずかに低下することが認められた。若年者には前立腺炎を合併した症例が含まれていたために、比較的高い PSA 平均値となったが、90%信頼区域で検討すると各年代間に差はみられず、Oesterling<sup>11)</sup> は健康成人を対象とした検討で同様の結果をえている。今回、対象とした患者のうちTRUSを施行した症例は少なく、前立腺容積との関係は明らかではない。一般健康成人の前立腺容積は、10歳代後半をピークとして漸次減少することが知られており、今後、さらに加齢に伴う前立腺容積の推移と PSA についての検討が必要である。

PSAV は BPH 患者や前立腺癌患者の癌発症までの長期間保存されていた凍結血清を用いて、PSA の変化を retrospective に解析した Carter ら<sup>14)</sup> によって提唱されたもので、PSAV が 0.75 ng/ml/year 以上になると癌発症の可能性が高く、その specificity は90%以上になると報告されている。今後、PSAV は前立腺癌検診や長期経過観察中の前立腺症患者における前立腺癌の早期発見に、重要な役割を示す可能性が示唆される。

Benson らは前立腺容積と PSA 値が相関し、PSA 値が grey zone の症例での鑑別診断に有用であることを報告し<sup>15,16)</sup>、Rommel ら<sup>17)</sup> は PSA 値が grey zone の症例に対する針生検の適応に決定する上で、PSAD は意義があるとしている。今回、TUR-P で BPH と診断された症例の PSAD を検討した結果、BPH の PSAD は $0.10 \pm 0.06$ で、その cut-off 値を0.15とすると86.1%の症例がこの範疇に属した。PSA 値が grey zone であった BPH および前立腺癌82症例では、PSAD が1.5以下の前立腺癌の頻度は42.3%、1.5をこえるものでは76.8%と PSAD の有用性を示唆する結果をえた。また、前立腺癌を疑い針生検を施行した135例において前立腺癌の診断法別にその感受性、特異性などについて検討したが、cut-off 値を1.5とした PSAD が最もよい結果であったが、一方、前立腺癌の診療手順に沿ってこれら135例の検査所見を検討した結果では、PSA が 10 ng/ml 以下の症例から最も多くの前立腺癌症例を検出しえたのは TRUS で、PSAD 0.15のみで針生検の適応を決めると12例の症例を見逃すことになる。前立腺癌の staging における PSAD は、PSA と同様に病期によく相関した値を示し、理論的には PSAD が 3.5 ng/ml をこえるものは前立腺外の進展があることが考えられ、病期診断に補助的な役割を示すことが示唆され、今後の検討が必要である。

現在の TRUS による前立腺容積の測定の精度から考えると、PSAD は前立腺癌の鑑別診断に有用というよりは、TRUS で前立腺癌の所見のない症例に針

生検の適応を決める上での補助的な手段といえる<sup>16-18)</sup> TRUS や MRI の画像の向上により、精度の高い transition zone の容積測定などが可能になれば、PSAD は BPH と前立腺癌の鑑別、さらに前立腺癌の staging にも有用性のあるパラメーターとなりうる事が期待できる。

PSA を用いた前立腺症の診断において PSA は種々の前立腺の非腫瘍性の病変や外的要因で PSA の血中移行の亢進が生じることに留意すべきである。PSA の測定値は一般に 1) 前立腺癌の存在、2) 前立腺容積に比例、3) 前立腺癌の間質浸潤、4) 感染・炎症による膜の透過性の亢進および組織内壊死、5) 前立腺の機械的な圧迫などの要因により、異常値をとることが知られている<sup>20)</sup> 特に、日常診療において DRE や前立腺マッサージ、尿道カテーテルな尿道膀胱鏡検査などの泌尿器科操作により、また尿閉や前立腺炎などの病的状態により、PSA の測定値が左右されることに注意する必要がある<sup>21)</sup> 今回の検討では非前立腺癌患者687例のうち5.5%が異常値を示した。Yuan ら<sup>21)</sup> は前立腺針生検以外の操作は、PSA 測定値に軽微な影響しか与えないと報告した。一方、PSA 測定におよぼす DRE の影響を randomized study 検討した結果では、PSA は平均 0.4 ng/ml 上昇することが報告されている<sup>22)</sup> PSA の生物学的半減期は Pros-Check PSA で $2.2 \pm 0.8$ 日<sup>7)</sup>、Tandem-R PSA で $3.2 \pm 0.1$ 日<sup>23)</sup>と報告されているが、前立腺針生検では前立腺癌の有無にかかわらず PSA は上昇し、半減期から予想される期間を上回る長期間、PSA の正常化がみられなかった報告もあり<sup>21)</sup>、PSA 測定に際してはこれら外的な要素を除外した状態で測定することが必要である。

前立腺癌の分化度別に PSA を検討した結果では、癌細胞がより anaplastic になれば PSA の産生能はより低下するという報告<sup>8)</sup>に反して、大半の病期において分化度が低くなるほど、PSA 値は高かった。この要因は明らかでないが、低分化型は PSA の産生能は低いものの、浸潤傾向が高いことから血中への移行が亢進している可能性があり、今後の検討が必要である。

限局性前立腺癌の診断における PSA 測定の意義として、根治的前立腺全摘除術後のモニターと早期診断など制癌状態の観察にきわめて有用であることが報告されている<sup>9,11,23,24)</sup> 前立腺癌の残存を示す cut-off 値は使用するキットや施設により異なるが、0.3 ng/ml (Pros-Check)<sup>9)</sup>、0.4 ng/ml (Tandem-R)<sup>24)</sup> および 0.44 ng/ml (MARKIT M PA)<sup>25)</sup> とされ、微小病変の存在やその消長を検討する上で、きわめて有用とされている。高感度な PSA 測定系の開発により低濃度における PSA の推移が注目され、早期に再発・

再燃が予知できることが指摘されており, これらの PSA の消長で病勢の推移を判定する biochemical failure の概念が提示され<sup>26)</sup>, 今後, この方面の検討が期待される。

前立腺癌の正診率の向上に, PSA 測定に加えて, GSM や PAP などの他の腫瘍マーカーとの併用が論議されてきたが<sup>27)</sup>, 今回, 限局性前立腺癌の診断における GSM や PAP の陽性率は PSA より低く, これらを併用する有用性はみられず, 経済的効率からみても, 前立腺癌の診断に用いる腫瘍マーカーは PSA のみでよいと考えられた。

以上, 奈良県立医科大学泌尿器科および関連施設で経験した症例を通じて, 限局性前立腺癌の診断における PSA の意義を検討した結果, PSA は限局性前立腺癌の診断にはきわめて鋭敏で信頼のおける検査法で, 前立腺癌のスクリーニングの第 1 選択となることが確認されたが, BPH との鑑別や病期診断については, 今度さらに他のパラメーターの併用などについて検討する必要がある。

## 文 献

- 1) Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al.: Purification of a human prostate antigen. *Invest Urol* **17**: 159-163, 1979
- 2) 荒井陽一: 前立腺腫瘍マーカー—PSA を中心に—. *日泌尿会誌* **85**: 1575-1592, 1994
- 3) Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, et al.: Quantification of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* **40**: 4658-4662, 1980.
- 4) Kuriyama M, Akimoto S, Akaza H, et al.: Comparison of various assay system for prostate-specific antigen standardization. *Jpn J Clin Oncol* **22**: 393-399, 1992
- 5) Ban Y, Wang MC, Watt KW, et al.: Proteolytic activity of human prostate-specific antigen. *Biochem Biophys Res Commun* **123**: 482-488, 1984
- 6) Brawer MK and Lange PH: Prostate-specific antigen in management of prostatic carcinoma. *Urology* **33** (Suppl): 11-16, 1989
- 7) Stamey TA, Yang N, Hay AR. et al.: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma. *New Engl J Med* **317**: 909-916, 1987
- 8) 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 benign prostate hyperplasia. *J Urol* **143**: 747-752, 1990
- 9) Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II Radical prostatectomy patients. *J Urol* **141**: 1976-1983, 1989
- 10) McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, et al.: Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* **1**: 60-63, 1986
- 11) Oesterling JE: Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* **145**: 907-923, 1991
- 12) Babarian RJ, Miyashita H, Evans EB, et al.: The distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: relationship to gland volume and age. *J Urol* **147**: 837-840, 1992
- 13) Dalkin BL, Ahmann FR and Kopp JB: Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J Urol* **150**: 1837-1839, 1993
- 14) Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, et al.: Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* **52**: 3323-3328, 1992
- 15) 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
- 16) Benson MC, Whang IS, Olsson CA, et al.: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* **147**: 817-821, 1992
- 17) 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
- 18) 蜂矢隆彦, 一瀬岳人, 石田 肇, ほか: Prostate-specific antigen density の意義と問題点. *泌尿器外科* **8**: 17-22, 1995
- 19) 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
- 20) Armitage TG, Cooper EH, Newling DWW, et al.: The value of the measurement of prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *Br J Urol* **62**: 584-589, 1988
- 21) Yuan JJJ, Coplen DE, Retros JA, et al.: Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* **148**: 810-814, 1992
- 22) Chybowski FM, Bergstralh EJ and Oesterling JE: The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: Results of a randomized study. *J Urol* **148**: 83-86, 1992
- 23) Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, et al.:

- Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* **139**: 766-772, 1988
- 24) Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, et al.: The value of serum prostate specific antigen determination before and after radical prostatectomy. *J Urol* **141**: 873-879, 1989
- 25) 荒井陽一, 大西裕之, 大石賢二, ほか: 前立腺腫瘍マーカーとしての前立腺特異抗原 (PSA) の検討—MARKIT M PA による PSA 測定の臨床的意義. *泌尿紀要* **38**: 1129-1134, 1992
- 26) Frazer HA, Robertson JE, Humphrey PA, et al.: Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy. *J Urol* **149**: 516-518, 1993
- 27) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, ほか: 前立腺特異抗原 (PA) の前立腺癌における検討. *泌尿紀要* **34**: 636-642, 1988

(Received on September 30, 1996)

(Accepted on October 1, 1996)