

PSA 4.0 ng/ml 以下の前立腺癌の 全摘標本の検討と長期の PSA 推移

菅野ひとみ¹, 梅本 晋¹, 泉 浩司¹, 蓮見 壽史^{1*}
長田 裕^{1**}, 太田 純一^{1***}, 土屋ふとし^{1****}, 桑尾 定仁²

¹東芝林間病院泌尿器科, ²東大和病院病理科

HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMEN AND LONG-TERM PSA CHANGES IN MEN WITH PSA LEVELS OF 4.0 NG/ML OR LESS

Hitomi KANNO¹, Susumu UMEMOTO¹, Koji IZUMI¹, Hisashi HASUMI¹,
Yutaka OSADA¹, Junichi OHTA¹, Futoshi TUCHIYA¹ and Sadahito KUWAO²

¹The Department of Urology, Toshiba Rinkan Hospital

²The Department of Pathology, Higashiyamato Hospital

Out of 132 prostate cancer (Pca) patients who underwent radical prostatectomy 31 (mean age 65 ± 5 years) had prostate specific antigen (PSA) levels of 4.0 ng/ml or less (low PSA group). The average PSA level was 3.3 ± 0.5 ng/ml in the low PSA group and 8.5 ± 5.5 ng/ml in patients with a higher PSA (high PSA group). The pT2 ratio of the radical prostatectomy specimens was 74% (23/31) in the low PSA group and 55% (55/101) in the high PSA group, pT3a was 16% (5/31) and 31% (31/101), pT3b was 10% (3/31) and 10% (10/101), pN1 was 0% and 5% (5/101), respectively. The digital rectal examination (DRE) gave a positive result significantly ($p=0.026$) less frequently in the low PSA group (6/31 : 20%), than in the high PSA group (44/101 : 44%). However all three pT3b patients with a low PSA were positive in DRE. This suggests the importance of DRE to detect significant Pca with PSA ≤ 4.0. PSA was measured at least three times for more than one year in 19 of the 31 patients with a low PSA level before diagnosis. In 14 of these 19 cases (74%), PSA velocity was more than 0.5 ng/ml/year and PSA doubling time was less than 4 years. Some patients with significant Pca can not be detected with a PSA cutoff level at 4.0 ng/ml. We recommend that individuals have their own PSA levels, and that long-term changes of PSA are sometimes very important to detect cases of Pca with lower PSA.

(Hinyokika Kiyo 54 : 207-215, 2008)

Key words : Prostate cancer, Low PSA levels, Long-term PSA changes, Radical prostatectomy, Histopathological studies

緒 言

従来 PSA の cutoff 値は 4.0 ng/ml が基準とされてきた。しかし 1997 年 Catalona ら¹⁾が PSA ≤ 4.0 の 22% (73/322) に前立腺癌が発見されたと報告して以来, 2000 年 Schroder ら²⁾は 27% (127/478), 2001 年 Babaian ら³⁾は 24.5% (37/151) の割合で PSA ≤ 4.0 の前立腺癌が発見されたと報告し, 従来考えられてき

た PSA 基準値を下げることで癌検出率が上がることが知られるようになってきた。本邦においても最近 PSA ≤ 4.0 の PSA 低値前立腺癌の検出率や摘出病理組織所見に関する報告が散見されるようになり⁴⁻⁷⁾, しかもこれらの PSA 低値前立腺癌の大半が臨床上重要な癌であるとの認識がなされるようになってきている。しかし実際に PSA ≤ 4.0 の全症例に前立腺生検を施行することは現実的ではない。その基準値をいくつとすべきか, あるいは何をもって生検の適応とすべきかは, これから検討していかねばならない大きな課題である。今回われわれは前立腺全摘除術を施行した PSA 低値 (PSA ≤ 4.0) 前立腺癌の病理組織学的検討と, 癌発見までの PSA 推移についての検討を行い, 臨床上重要な前立腺癌早期発見のために何が重要であ

* 現 : 横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器科病態学

** 現 : 藤沢市民病院

*** 現 : 神奈川県立がんセンター

**** 現 : 横浜市立みなと赤十字病院

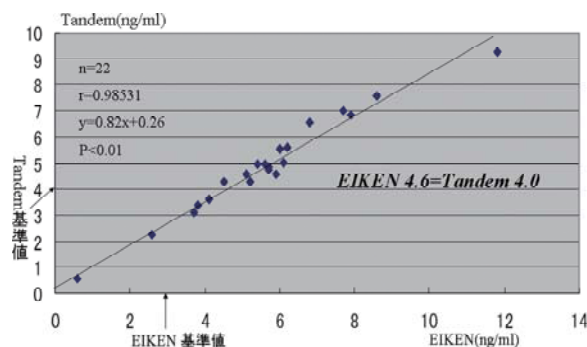


Fig. 1. The correlation with EIKEN PSA and Tandem PSA (22 T1c prostate cancer patients).

るかを考察した。

対象と方法

1995年6月から2006年9月に東芝林間病院において施行した前立腺全摘除術は166例である。このうちTURP後および術前内分泌療法を施行しPSA値が影響を受けた34例を除く132例において、31例(23%)を診断時PSA $\leq$ 4.0と判断し^{*}、対象として検討した。^{*}PSA測定は2005年3月以前では栄研二抗体法を、2005年4月以降ではTandem Rキットを用いた。キット切り替え時の2005年2月～3月にかけてT1c前立腺癌22例の同一検体を両者の測定法で比較したところ、Fig. 1に示すように $p<0.01$ で有意な正の相関関係が得られた($n=22$, $r=0.98531$, $y=0.82x+0.26$, $p<0.01$)。栄研二抗体法での測定値はこの回帰直線に基づいてTandem PSAに換算した値を用いた(EIKEN 4.6 ng/ml=Tandem 4.0 ng/mlと換算)。対象患者は手術適応年齢(75歳以下)の当院泌尿器科外来受診患者、PSA $\leq$ 4.0における生検の基準は、①DRE異常または②PSA 2.0 ng/ml以上かつPSA推移の異常(含：他院や検診などでの以前のPSA値との比較)、である。前立腺針生検は経直腸的に施行し本数は6本(～2002年)、8本(～2004年)、10本(2005年以降)を基準として採取しDREとともにすべて1人の検者(HK)が施行した。Gleason score(以下GS)の判定はすべて1人の病理専門医(SK)が行った。生検により癌の確認されたPSA $\leq$ 4.0症例全例に前立腺全摘除術を施行した。PSA前立腺全摘標本は5 mmのstep sectionを作成し、被膜外浸潤、精嚢浸潤、リンパ節転移、切除断端について検討した。統計には χ^2 乗検定を用いた。PSA velocityおよびPSA doubling time(以下PSA DT)の算出にはMemorial Sloan-Kettering Cancer CenterのProstate Nomogramを用いた。

結 果

PSA $\leq$ 4の前立腺癌患者31例とPSA $>$ 4の101例と

Table 1. Patient characteristics of prostate cancer in men with PSA $\leq$ 4 ng/ml and PSA $>$ 4 ng/ml

	PSA $\leq$ 4 ng/ml (n=31)	PSA $>$ 4 ng/ml (n=101)
Age (yrs)	65.4 $\pm$ 4.5	65.7 $\pm$ 5.1
PSA (ng/ml)	3.3 $\pm$ 0.5	8.5 $\pm$ 5.5
Indications for biopsy		
Abnormal DRE	6/31 (20%)	44/101 (44%) * p=0.026
Long-term changes of PSA (more than 1 yr)	19/31 (61%)	43/101 (43%)

Table 2. Pathological findings of prostate cancer in men with PSA $\leq$ 4 ng/ml and PSA $>$ 4 ng/ml

	PSA $\leq$ 4 ng/ml (n=31)	PSA $>$ 4 ng/ml (n=101)	
Organ-confined (pT2)	23/31 (74%)	55/101 (55%)	p=0.081
Capsular penetration (pT3a)	5/31 (16%)	31/101 (31%)	p=0.173
Seminal vesicle invasion (pT3b)	3/31 (10%)	10/101 (10%)	
Lymph node invasion (pTN+)	0/31 (0%)	5/101 (5%)	p=0.468
Positive surgical margin	8/31 (26%)	29/101 (29%)	
Gleason score			
2-6	24/31 (77%)	52/101 (52%)	* p=0.019
7	3/31 (10%)	30/101 (30%)	
8-10	4/31 (13%)	18/101 (18%)	

の比較をTable 1, Table 2に示す。年齢はPSA $\leq$ 4症例が65.4 $\pm$ 4.5歳に対し、PSA $>$ 4症例は65.7 $\pm$ 5.1歳と差はなかった。PSA平均値はPSA $\leq$ 4において3.3 $\pm$ 0.5 (1.9～4.0) ng/mlに対しPSA $>$ 4では8.5 $\pm$ 5.5 ng/ml (21例がPSA $>$ 10)であった。DRE陽性率はPSA $\leq$ 4症例で6/31 (20%)に対しPSA $>$ 4症例では44/101 (44%)であり、PSA低値癌では有意に(*p=0.026) T1c癌を多く認めた。生検適応を決定し癌発見にいたるまでにPSAを当院にて1年以上にわたりfollowしていた症例数はPSA $\leq$ 4では19/31 (61%)で、有意差はなかった(p=0.068)もののPSA $>$ 4の症例の43/101 (43%)に比して多い傾向にあった(Table 1)。

全摘標本の病理結果(Table 2)ではpT2の割合がPSA $\leq$ 4症例で多い傾向(23/31: 74% vs 55/101: 55%)にあったが統計学的に有意差は認めなかった(p=0.081)。被膜外浸潤(pT3a) 16% (5/31) vs 31% (31/101)、精嚢浸潤(pT3b) 10% (3/31) vs 10% (10/

31), リンパ節転移 (pTN1) 0% vs 5% (5/101), 切除断端陽性率26% (8/31) vs 29% (20/101) のいずれも有意差を認めなかった. GS を 6 以下と 7 以上で分けた場合には PSA ≤ 4 で有意に (* $p=0.019$) 6 以下の症例が多い結果となったが, 7 以下と 8 以上ではまったく有意差を認めなかった. 以上より PSA ≤ 4 の前立腺癌は PSA >4 の前立腺癌に比べ早期癌である傾向は見られたが, 統計学的には有意差を認めなかった.

PSA ≤ 4 の前立腺癌31例中 8 例 (26%) がいわゆ

る insignificant cancer (GS <7 , tumor volume <0.5 ml) であった. 一方31例中 3 例 (10%) にはすでに精囊浸潤を認め, この 3 例はすべて DRE 陽性であった.

癌診断前に PSA を当院において 1 年以上 follow していた PSA ≤ 4 前立腺癌19例における PSA velocity と PSA DT を Table 3 に示す. どの期間の PSA 値を用いるかによって両者の値は大きく異なるため, 癌診断直前の 1, 2, 3 年間……と各症例の観察期間によ

Table 3. PSA velocity (velocity: ng/ml/year) and PSA doubling time (DT: year) of men with PSA ≤ 4 ng/ml

No.	1 yr velocity DT	2 yrs velocity DT	3 yrs velocity DT	4 yrs velocity DT	5 yrs velocity DT	6 yrs velocity DT	7 yrs velocity DT	8 yrs velocity DT	9 yrs velocity DT	10 yrs velocity DT	11 yrs velocity DT
1	1.11										
	2.0										
* 2	0.87	0.41	0.22								
	2.8	5.9	10.7								
* 3	0.81	Unknown	Unknown	0.31	0.26						
	2.6	Unknown	Unknown	6.5	7.5						
4	0.49	0.04	0.32	0.29							
	5.4	49.5	7.5	8.4							
* 5	1.06	Unknown	0.52	Unknown	Unknown	Unknown	0.16	0.17			
	1.9	Unknown	3.2	Unknown	Unknown	Unknown	10.8	11			
* 6	0.77	0.51	0.40								
	2.8	4.1	4.9								
7	—	0.33									
	—	9.8									
8	—	0.21									
	—	9.5									
* 9	0.93	0.59	0.47	0.39	0.35						
	2.1	3.1	3.8	4.3	4.5						
*10	0.57	Unknown	0.45	0.40	0.37	0.34	0.34	0.32			
	3.9	Unknown	4.3	4.7	4.8	4.9	4.6	4.7			
11	—	0.07	0.25	0.22	0.20	0.21	0.17	0.14			
	—	2.1	7.7	8.8	10	9.1	11.4	14.4			
*12	0.73	0.69	0.56								
	3.2	3.2	3.6								
13	0.48	0.65	0.52								
	3.3	1.9	2.3								
*14	Unknown	0.61	0.53	Unknown	0.39	Unknown	0.23				
	Unknown	3.5	3.8	Unknown	5.0	Unknown	8.4				
*15	1.42	0.58	0.43	0.42	0.34	0.31					
	1.5	3.5	4.5	4.1	5.1	5.0					
16	—	0.42									
	—	4.9									
*17	0.91	Unknown	0.38	0.39	0.33	0.30	0.23	Unknown	0.17		
	2.2	Unknown	5.3	4.7	5.5	5.8	7.8	Unknown	10.7		
*18	0.88	0.60	0.59	0.53	0.40	0.32	Unknown	Unknown	Unknown	0.16	0.13
	2.7	3.4	3.1	3.3	4.1	5.0	Unknown	Unknown	Unknown	10.5	10.3
*19	0.82	0.52	0.35								
	2.8	4.3	6.2								

* PSA velocity increased and PSA DT became shorter year by year.

り算出した値をすべて示した。一般的に長期間の PSA 値により計算した値に比べ、癌診断直前の PSA 値により算出された値の方が PSA velocity は大きく PSA DT は短くなる傾向が認められた (12/19例* No. 2, 3, 5, 6, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 18, 19)。癌診断直前の 1 年間または 2 年間の算出値において PSA velocity および PSA DT の評価を行った。PSA velocity が 0.75 ng/ml/year 以上であったのは 10/19 例 (No. 1, 2, 3, 5, 6, 9, 15, 17, 18, 19) で全例 PSA DT は 3 年未満であった。PSA velocity が 0.50 ng/ml/year 以上の症例は 14/19 例 (No. 10, 12, 13, 14 が追加) でその全例が PSA DT が 4 年未満であっ

た。5/19 例 (No. 4, 7, 8, 11, 16) ではそのいずれにも当てはまらず、うち 4 例 (No. 7, 8, 11, 16) では PSA velocity と PSA DT の値が計算上マイナス値となった。この 4 例中 3 例 (No. 7, 11, 16) が insignificant cancer であった。一方 PSA velocity 0.75 ng/ml/year 以上かつ PSA DT 3 年未満の 10 例中にも 2 例 (No. 9, 17) の insignificant cancer を認めた。

具体例を Fig. 2~4 に示す。Fig. 2 は PSA velocity が 0.75 ng/ml/year 以上かつ PSA DT が 3 年未満であった症例である。Fig. 2a に示す No. 6 は PSA velocity 0.77 ng/ml/year, PSA DT が 2.8 年で、PSA 3.3 で癌が診断された。摘出標本では被膜浸潤を認め

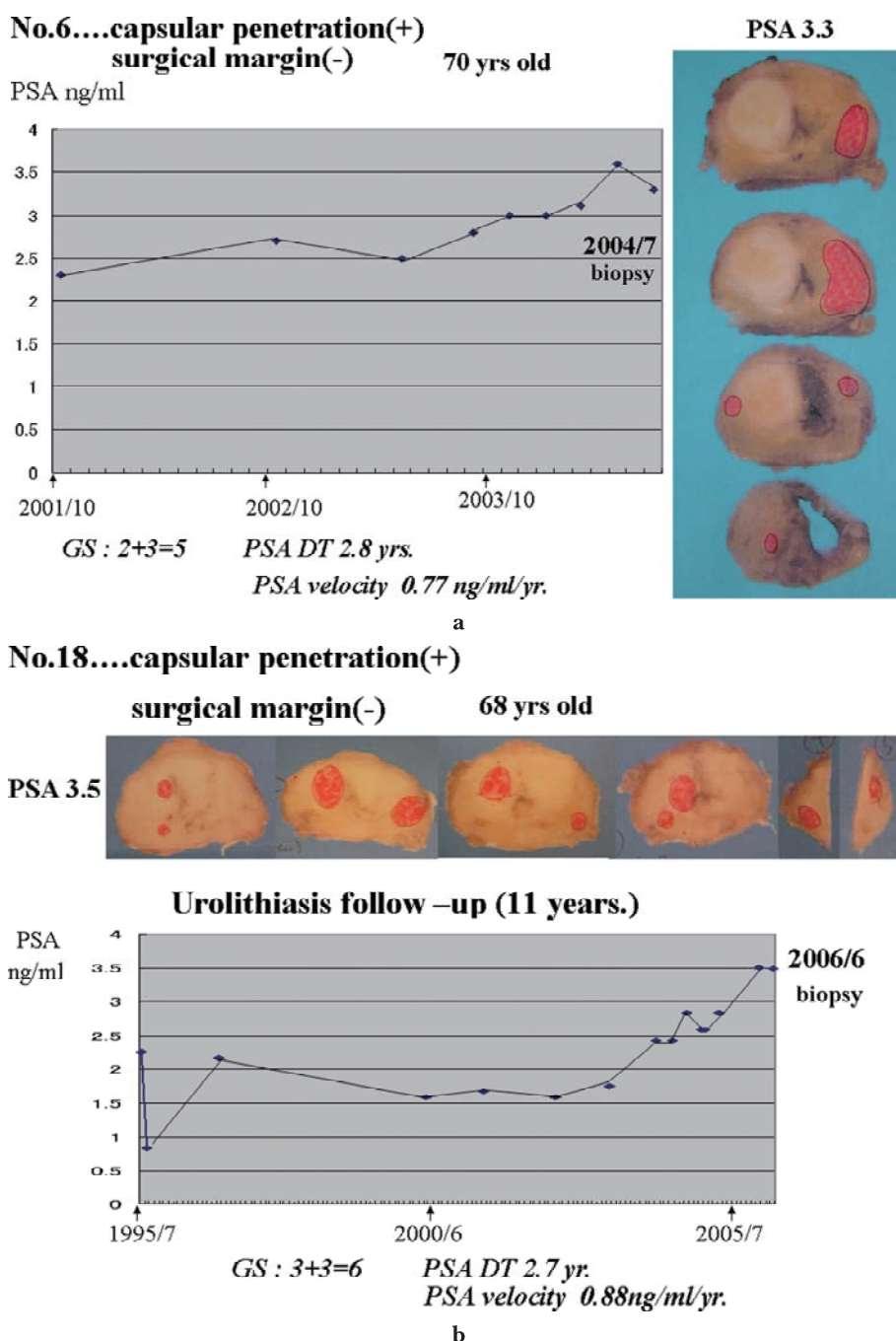


Fig. 2. The patients with PSA velocity >0.75 ng/ml/year and PSA DT <3 years.

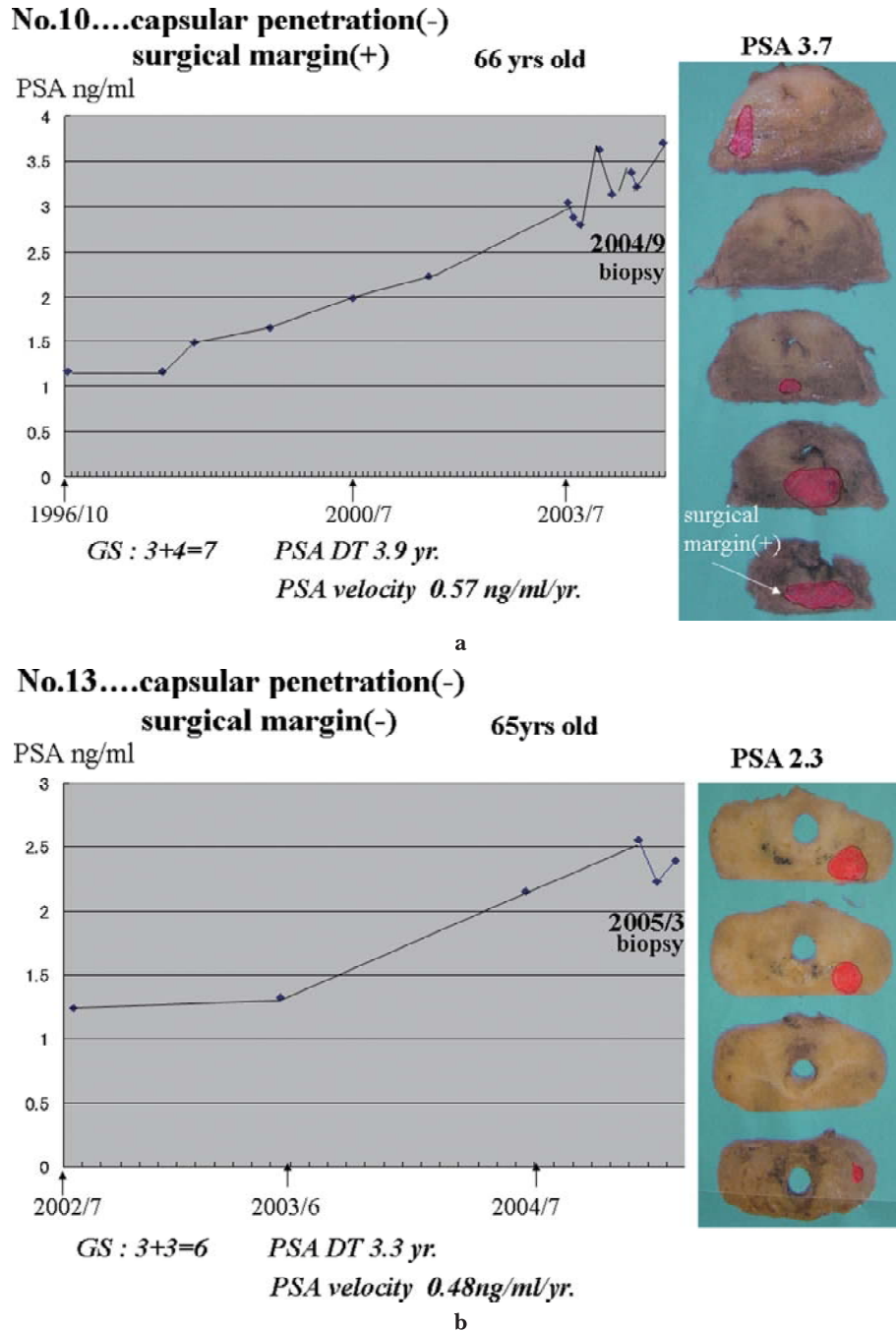


Fig. 3. The patients with PSA velocity >0.5 ng/ml/year and PSA DT <4 years.

たが断端は陰性であった。Fig. 2b に示す No. 18 は尿路結石の治療で11年間通院を続けていた患者である。PSA velocity 0.88 ng/year, PSA DT が2.7年で PSA 3.5 で癌が診断され、やはり被膜浸潤を認めたが切除断端陰性であった。

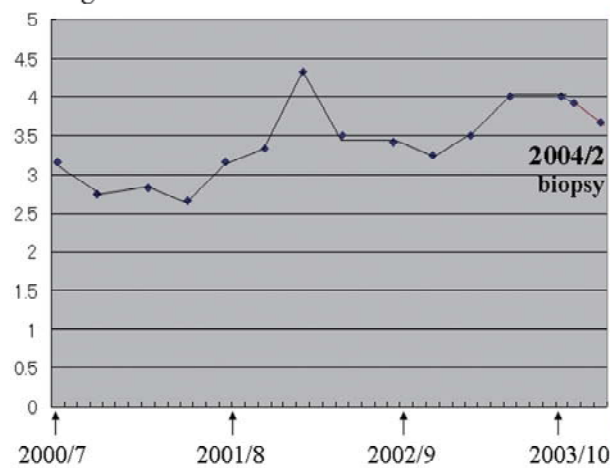
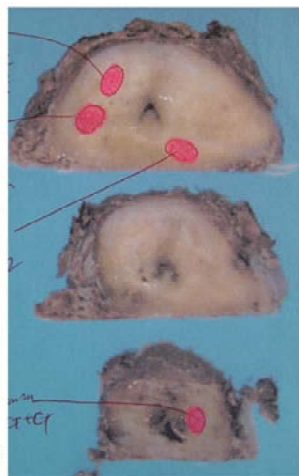
Fig. 3 は PSA velocity が 0.5 ng/ml/year 以上かつ PSA DT が4年未満の症例である。Fig. 3a に示す No. 10 は1998年からの6年間、一見して明らかな PSA 上昇傾向を認めるにも関わらず、計算上 PSA velocity は 0.57 ng/ml/year, PSA DT は3.9年であった。癌診断時の PSA は3.7であったが、摘除標本において切除断端は前立腺尖部において陽性となった。Fig. 3b に示

す No. 13 はその反省点から PSA 2.3 の段階において生検を施行し摘除標本において organ confined disease (OCD), 切除断端陰性の結果を得た。明らかな PSA 上昇傾向を認めるにも関わらず1年間の PSA 値による算出で PSA velocity は 0.48 ng/ml/year, PSA DT は3.3年, 2年間の PSA 値による算出では PSA velocity は 0.65 ng/ml/year, PSA DT は1.9年となった。

Fig. 4 は PSA velocity が 0.5 ng/ml/year 以上の条件にも PSA DT が4年未満の条件にも当てはまらなかった症例を示す。Fig. 4a に示す No. 4 は明らかな PSA 上昇が認められず, PSA velocity は 0.49 ng/ml/

No.4....capsular penetration(-)**surgical margin(-)****71 yrs old**

PSA ng/ml

**PSA 3.7**

GS : 3+3=6

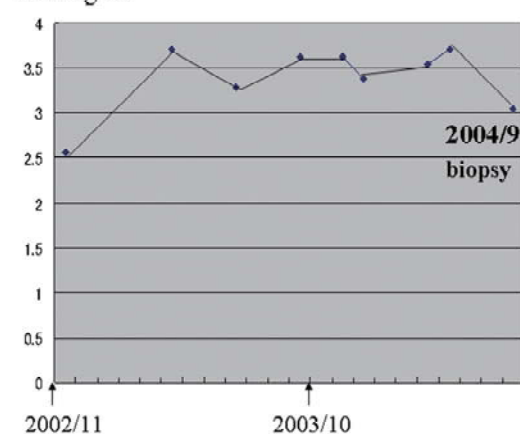
PSA DT 5.4 yr.

PSA velocity 0.49ng/ml/yr.

a

No.8....capsular penetration(-)**surgical margin(-)****64 yrs old**

PSA ng/ml

**PSA 3.0**

GS : 3+3=6

PSA DT — yrs.

PSA velocity — ng/ml/yr.

b

Fig. 4. The patients in whom neither PSA velocity nor PSA DT could be cancer predictors.

year, PSA DT は5.4年であった。PSA 3.7で癌が診断され摘除標本はOCDで切除断端陰性であった。Fig. 4bに示すNo. 8はPSA上昇傾向がまったく認められず、PSA velocityもPSA DTも計算上マイナスの値となった。癌診断時のPSAは3.0で、摘除標本はOCDで切除断端も陰性であったが、癌は前立腺尖部まで及んでいた。

考 察

PSA 4.0~10.0 ng/mlの前立腺癌患者の約30%はすでに被膜浸潤を認めるとされ¹⁾、PSA値の基準値の見直しについては従来より議論されてきた。一方でい

ゆる insignificant cancer の存在も多く報告されてきた。Epstein ら⁸⁾は157例のT1c前立腺癌の根治的前立腺全摘除術の結果 insignificant cancer が16%認められたと報告し、同様にCarter ら⁹⁾は240例中17%、Ghavamian ら¹⁰⁾は1,041例中4%が insignificant cancer であったと述べている。現在なお insignificant cancer の正確な予測は不可能とされ¹¹⁾、PSAのcut-off値を下げることに関しては、治療が不必要であるような潜在癌を必要以上に検出する可能性が懸念されてきた。

しかし近年のPSA低値癌の報告をまとめると、Table 4に示すように^{2, 4, 6, 7, 12, 13)}、GS 7以上の割合

Table 4. Summary of previously reported literature on radical prostatectomy specimens of PSA <4.0 ng/ml

	Satoh (1999) ⁴⁾	Schroder (2000) ²⁾	Sokoloff (2004) ¹²⁾	Ono (2005) ⁶⁾	Kanno T (2006) ⁷⁾	Makarov (2006) ¹³⁾	Kanno H (2008)
No./total of RP* no.	22/111 (20%)	50/166 (30%)	79/702 (11%)	15/140 (11%)	17/84 (20%)	784/2,896 (27%)	31/132 (23%)
Gleason score 7-10	7/ 22 (32%)	24/ 50 (48%)	13/ 79 (16%)	1/ 15 (7%)	13/17 (76%)	144/ 784 (18%)	7/ 31 (23%)
OCD	17/ 22 (77%)	42/ 50 (84%)	59/ 70 (75%)	13/ 15 (87%)	12/17 (71%)	666/ 784 (85%)	23/ 31 (74%)
Capsular penetration	4/ 22 (18%)	5/ 50 (16%)	20/ 79 (25%)	2/ 15 (13%)	5/17 (29%)	104/ 784 (14%)	5/ 31 (16%)
Seminal vesicle invasion	2/ 22 (9%)	—	2/ 70 (3%)	0/ 15 (0%)	0/17 (0%)	11/ 784 (1%)	3/ 31 (10%)
Insignificant cancer	6/ 22 (27%)	Less than half	38/ 79 (48%)	9/ 15 (60%)	—	—	8/ 31 (26%)
Positive surgical margin	4/ 22 (18%)	—	3/ 79 (4%)	—	4/17 (24%)	46/ 784 (6%)	8/ 31 (26%)
Indications of biopsy							
Abnormal DRE		50/50 (100%)	48/ 79 (61%)	7/ 15 (47%)			6/ 31 (19%)
PSA elevation	PSA >2.1		9/ 79 (12%)	7/ 15 (47%)	PSA >3.1		20/ 31 (65%)

* RP: radical prostatectomy.

が7~76%と症例数によりばらつきはあるものの軽視できない割合に存在する。本検討ではGS 6以下と7以上において、PSA ≤4 と PSA >4 の前立腺癌症例の有意差がでたが (p=0.019), 7以下と8以上では有意差がなく、文献的には低分化癌 (GS 7以上) の頻度に PSA ≤4 と >4 で差がないとする報告が多い³⁻⁵⁾。また Horninger ら¹⁴⁾は160例の PSA ≤4 または腫瘍容積 1 cm³ 以下の前立腺癌全摘除症例で検討した結果, multifocality や DNA ploidy に関して, 生命予後を脅かす腫瘍容積の大きな前立腺癌と変わらないと報告している。GS や腫瘍容積のみで insignificant cancer と定義することの是非は今後検討の余地があると考えられる。

PSA ≤4 の前立腺癌では全摘除標本において OCD である確率が71~87% と報告される (Table 4)。われわれの検討では OCD の割合は PSA ≤4 で74%であり, PSA >4 の55%より高い傾向にあったが有意差はでなかった (p=0.081)。佐藤ら⁴⁾も同様に77.3% vs 53.3%で有意差を認めなかった (p=0.06) との報告をしている。しかし Makarov ら¹³⁾のように784例にも及ぶ PSA 2.6~4.0 の前立腺癌の検討では, PSA 4.1~6.0 の前立腺癌2,112例との比較において, 被膜浸潤14% vs 21% (p<0.001), 断端陽性率6% vs 9% (p=0.01) において有意差を認めている。一方精嚢浸潤1% vs 2% (p=0.26), リンパ節転移0.4% vs 1% (p=0.54) は頻度が少なすぎるので統計学的に有意差が出ないと述べている。彼らの報告から, 大きな母集団をもって検討すれば PSA 低値癌の方が有意に早期で発見される可能性が大きいといえるであろう。また彼らの報告では PSA 2.6~4.0 でもすでにリンパ節転

移を認めた症例があり, 従来の PSA >4 という基準値にとらわれると一部の臨床上重要な癌を見逃す可能性がある, ともいえるであろう。

PSA 低値癌には多くの臨床上重要な癌が存在し, その発見率も約2割^{1-3, 5)}であるとはいえ, その生検適応の基準は難しく多くの報告が見られる。Kravchick ら¹⁵⁾は PSA 2.0~4.0 の171例の男性において39人 (22.8%) に癌が発見され, PSA F/T 比と free testosterone 比が p<0.001 で有意に前立腺癌患者において低かったと報告している。Raaijmakers ら¹⁶⁾は PSA 2.0~3.9 の736人に生検を行い126人の前立腺癌を見つけているが (17.1%), 癌患者と非癌患者との有意差は前立腺重量 (p<0.001) と F/T 比 (p<0.001) において認められたと述べている。一方 Stephan ら¹⁷⁾は1,809人の解析をもとに, PSA 2~4 において前立腺癌の発見には F/T 比よりも PSA density の有意性が顕著であると述べている。彼らは PSA density の cutoff 値を95%の sensitivity で 0.05 (PSA 2~4), 0.1 (PSA 4~10), 0.19 (PSA 10~20) とし, PSA 低値癌の発見においては PSA density の cutoff 値を変える必要性を指摘している。

PSA の経時的変化を利用した関連マーカーには PSA velocity と PSA DT があり, Carter ら¹⁸⁾の報告以来 PSA velocity の cutoff 値は 0.75 ng/ml/year 以上が一般的な基準となっている。しかし PSA 値はしばしば同一症例においても有意な生物学的変動を伴うことから, われわれの検討におけるように両者は必ずしも正確な指標とならない。Freedland ら¹⁹⁾は PSA ≤4 で前立腺全摘除術を施行した716例の T1c 癌における術前の生検適応について検討している。PSA velocity

の異常を生検適応としていたのはわずか68/716 (10%)であり、471/716 (66%)が生検直前のみPSA上昇したが結局手術前にはPSAが4.0以下になっていたと報告している。一方PSAの長期変化に関してはBergerら²⁰⁾が2,815人を10年間followし、353人の前立腺癌が発見された経緯について興味深い報告をしている。270人に前立腺全摘除術を施行したが、そのうち120人はPSA ≤ 4 で90%という高率でOCDであった。353人の前立腺癌患者のうち6年前にPSA ≤ 1 であったのが33人、 $1 < \text{PSA} \leq 2$ であったのが139人である。その後もPSA ≤ 4 であった割合はそれぞれ2年後33/33人 (100%)、135/139人 (97%)、4年後30/33人 (91%)、115/139人 (83%)、6年後の癌発見時には24/33人 (73%)、83/139人 (60%)であった。結局元来のPSA値が2以下の症例を対象に経過観察を行った場合、半数以上107/172 (62.2%)においてPSA 4以下で癌が発見された。これらの事実は長期にPSAをfollowしていればより低いPSA値でより早期に癌発見できる可能性を示唆している。

PSA値とは、その個人の年齢や前立腺重量や炎症所見および飲酒や運動などの生活習慣に左右されるものの、結局は個人独自の値である。PSA値が上下する症例ではしばしばPSA velocityやPSA DTを算出するのが困難であるが、再検して得られた最も低い値(折れ線グラフの谷)に目を向け、その値が以前の値に戻らない場合を異常値として捉える(Fig. 4)のは1つの方法である。PSA値を個人独自の値として捉え、「PSAが以前その個人において確認された値に戻らない」という単純な基準を生検適応の1つの目安とすれば、PSA ≤ 4 、PSA > 4 にかかわらずさらに多くの早期前立腺癌が発見される可能性がある。また今回DRE陽性であったPSA ≤ 4 前立腺癌6例の半数は精嚢浸潤を認め、逆に精嚢浸潤を認めた症例はすべてDRE陽性であったことをふまえ、DREはPSAの値に関わらず前立腺癌早期発見において非常に重要である認識を忘れてはならない。

PSA ≤ 4 の生検適応において、PSAの経時的推移の注意深い観察は、DREとともに簡便で有用な方法である。PSA ≤ 4 であっても臨床上重要な癌が多く存在する認識を持ち、治療に十分間に合う時期に前立腺癌を早期発見することこそ最も重要なことと考える。

結 語

前立腺全摘除術132例中31例 (23%)にPSA ≤ 4 のPSA低値癌を認め、検討した。

1) PSA ≤ 4 の癌は > 4 に比べT1c癌が有意に多かったが、全摘標本の病理結果において被膜外浸潤を16%、精嚢浸潤を10%に認めた。PSA > 4 という cut-

off 値では臨床上重要な癌を見逃す可能性がある。

2) 精嚢浸潤を認めたPSA ≤ 4 の癌3例は全例DRE陽性であり、逆にDRE陽性例6例の半数は精嚢浸潤を認めた。DREはPSA低値癌早期発見において重要である。

3) 癌診断前に1年以上PSA値を複数回測定したPSA ≤ 4 の癌患者19例において、74%がPSA velocity 0.50 ng/ml/year かつPSA DT 4年未満であった。PSA値を個人独自の値としてとらえ、「PSA値が以前の自分の値に戻らない」という単純な相対的異常を生検適応基準の1つと考えれば、さらに多くの早期前立腺癌が発見される可能性がある。

文 献

- 1) 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 measurement. *JAMA* **277**: 1452-1455, 1997
- 2) Schroder FH, van der Cruiken-Koeter I, de Koning HJ, et al.: Prostate cancer detection at lower prostate-specific antigen. *J Urol* **163**: 806-812, 2000
- 3) Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, et al.: The incidence of prostate cancer in a screening population with serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol* **165**: 757-760, 2001
- 4) 佐藤威文, 額川 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
- 5) 小林 恭, 河原貴史, 光森良浩, ほか: 泌尿器科外来におけるPSA低値患者の前立腺生検. *泌尿器外科* **18**: 940-944, 2005
- 6) 小野義春, 千葉公嗣, 田中芳和: PSA 4 ng/ml 以下前立腺癌の臨床的検討. *泌尿紀要* **51**: 647-650, 2005
- 7) 寒野 徹, 柴崎 昇, 辻 裕, ほか: 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. *泌尿紀要* **52**: 181-184, 2006
- 8) Epstein JH, 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
- 9) 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
- 10) Ghavamian R, Blute ML, Bergstralh EJ, et al.: Comparison of clinically nonpalpable prostate-specific antigen-detected (cT1c) versus palpable (cT2) prostate cancers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* **54**:

- 105-110, 1999
- 11) 荒井陽一 : 早期前立腺癌治療に関するエビデンス. 泌尿器外科 **18** : 429-431, 2005
 - 12) 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 Int **93** : 499-502, 2004
 - 13) Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, et al. : Pathological outcomes and biochemical progression in men with T1c prostate cancer undergoing prostatectomy with specific antigen 2.6 to 4.0 vs 4.1 to 6.0 ng/ml. J Urol **176** : 554-558, 2006
 - 14) Horninger W, Berger AP, Rogatsch H, et al. : Characteristics of prostate cancers detected at low PSA levels. Prostate **58** : 232-237, 2004
 - 15) Kravchick S, Peled R, Dorfman D, et al. : Predictive criteria for prostate cancer detection in men with serum PSA concentration of 2.0 to 4.0 ng/ml. Urology **66** : 542-546, 2005
 - 16) Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA, et al. : Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml : value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. J Urol **171** : 2245-2249, 2004
 - 17) Stephan C, Stroebe G, Heinau M, et al. : The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of <4 ng/ml. Cancer **104** : 993-1003, 2005
 - 18) Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. : Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate cancer. JAMA **267** : 2215-2220, 1992
 - 19) Freedland SJ, Mangold LA, Epstein JI, et al. : Biopsy indication-a predictor of pathologic stage among men with preoperative serum PSA levels of 4.0 ng/ml or less and T1c disease. Urology **63** : 887-891, 2004
 - 20) Berger AP, Deibl M, Steiner H, et al. : Longitudinal PSA changes in men with and without prostate cancer : assessment of prostate cancer risk. Prostate **64** : 240-245, 2005

(Received on July 30, 2007)
 (Accepted on November 5, 2007)
 (迅速掲載)