

Prostate specific antigen (PSA) 軽度上昇症例の 前立腺癌診断における PSA density の有用性

東京女子医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 東間 紘教授)

木原 健, 伊藤 文夫, 小林 千佳, 龍治 修

徳本 直彦, 井口 靖治, 前田 佳子, 鬼塚 史朗

合谷 信行, 中沢 速和, 東間 紘

UTILITY OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA) DENSITY IN DETECTING PROSTATE CANCER IN MEN SHOWING GRAY ZONE SERUM PSA LEVELS

Takeshi KIHARA, Fumio ITO, Chika KOBAYASHI, Osamu RYOJI,
Tadahiko TOKUMOTO, Yasuhiro IGUCHI, Yoshiko MAEDA, Shiro ONIZUKA,
Nobuyuki GOYA, Hayakazu NAKAZAWA and Hiroshi TOMA
From the Department of Urology Tokyo Women's Medical College

The efficacy of prostate specific antigen density (PSAD) in diagnosing prostate cancer was assessed in 98 patients with serum prostate specific antigen (PSA) levels between 2 and 10 ng/ml who had a pathological diagnosis made by prostate biopsy or transurethral resection of the prostate.

Of the 98 patients, 22 (22%) had prostate cancer. The PSA (based on a cut-off value of 4.5 ng/ml) had a sensitivity and positive predictive value (PPV) of 82% and 38%, respectively, for diagnosing prostate cancer, while the results for PSAD (based on a cut-off value of 0.13) were 91% and 61%. The PSAD was more efficient than the PSA levels and was also superior to digital rectal examination (DRE) combined with transrectal ultrasonography (TRUS), for which the sensitivity and PPV were 73% and 39%, respectively.

Six (11%) out of 57 patients who were normal on DRE and TRUS had prostate cancer. In these 57 patients, the PSA (cut-off value: 4.5 ng/ml) had a sensitivity of 50% and PPV while the values for PSAD (cut-off value: 0.13) were 83% and 36% respectively. The PSAD could effectively detect even impalpable prostate cancer not visible on TRUS.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 13-18, 1997)

Key words: Prostate cancer, Prostate specific antigen (PSA), PSA density, PSA gray zone

緒 言

前立腺特異抗原 (PSA) は, 前立腺癌の腫瘍マーカーとして非常に有用であり, 最近では高感度キットの開発により, 前立腺全摘術後の遺残癌の有無¹⁾や再燃時期を従来の臨床的評価法よりはるかに早い時点で診断できる²⁾など, 治療法選択の有力な指標ともなりつつある。

しかし PSA の本体は, 前立腺上皮より分泌される serine protease³⁾ であり, 前立腺癌のみならず, 正常前立腺や前立腺肥大症 (BPH) においても産生され, 血液中に放出される。ことに BPH では, 肥大が進むにつれて血清 PSA 値の軽度上昇を示す例が多くなる。一方, 前立腺癌症例で, PSA 軽度上昇を示すのは早期癌が多く, 早期癌では直腸診や経直腸超音波断層法を用いても, 特異的な所見がえられないことがしばしば認められる。また, 前立腺癌と BPH の罹患年

齢分布に差はなく, さらに BPH 患者数は前立腺癌患者数より圧倒的に多いため, PSA 軽度上昇のみを示す症例では両者の鑑別は困難であり, 癌スクリーニングにおける PSA の診断効率は低いことが予想される。

Benson⁴⁾ らは, 前立腺癌組織が血清 PSA 値におよぼす影響は BPH 組織に比較し, はるかに高いことから, 前立腺体積で血清 PSA 値を除し前立腺単位体積あたりの PSA 値を求め, これを prostate specific antigen density (PSAD) と定義し, PSAD を用いることにより PSA の癌鑑別診断能が向上することを示唆した。

今回われわれは, 東京女子医科大学において前立腺生検または経尿道的前立腺切除術 (transurethral resection of prostate: TUR-P) により, 病理学的診断のえられた症例のうち PSA 2.0~10.0 ng/ml の軽度上昇を示す症例について, PSAD の有用性を検討し

たので報告する。

対象および方法

1993年4月～1994年6月に東京女子医科大学泌尿器科を受診し、前立腺癌の疑いで前立腺生検を施行された57例、臨床的にBPHと診断されTUR-Pを施行された47例、および前立腺癌疑いでTUR-Pを施行された1例計105例のうち、PSA測定時にホルモン製剤による治療を受けていた2例、および尿閉のためFoleyカテーテルを留置されていた5例を除く98例を対象とした(Table 1)。前立腺生検の適応は、直腸診または前立腺超音波断層法にて癌を示唆する所見がえられた場合、および直腸診・超音波上所見がなくともPSA値が2.0 ng/ml以上の症例にはPSA値の意義を説明した上で患者の承諾がえられた場合とした。

前立腺生検は、経直腸超音波ガイド下に左右対称に4～6カ所行い、画像上癌を疑うhypoechoic lesionを認める場合は同部を追加生検した。

経直腸超音波断層法(transrectal ultrasonography: TRUS)には、Aloka社製7.5 MHzのバイプレーン探触子(UST-665-5/7.5)超音波検査装置(SD-2000)を用い、sagittal, transverseの2方向観察を行い前立腺の形状・内部エコーを観察し超音波診断を下し、同時に前立腺の上下径・左右径・前後径を測定した。その後、探触子を生検用コンベックス端子(UST-665P-5)に変向し、超音波画像下に生検を行った。生検システムにはBiopty gun (Bird社)を用いた。なお超音波画像診断および生検は1人の検者により施行された。

PSA測定キットには、栄研2抗体RIA^{5,6)}法を用いた。

前立腺体積は、TRUSによる前立腺計測値から

Table 1. Modes of biopsy and pathological diagnosis

	Prostate biopsy	TUR-P	Total
Prostate cancer	19	3	22
Not prostate cancer	38	38	76
Total	57	41	98

Benson⁴⁾らの方法に準じ楕円体体積式($\pi/6 \times$ 前後径 $\times$ 左右径 $\times$ 上下径)⁷⁾を用い近似値を算出し、PSADはPSA値をこの式より求められた体積で除し求めた。

栄研キットによる一般的なPSAのcut off値は3.0 ng/mlであるが、今回の検討では同一症例に対しPSADとの診断能を比較評価するため、PSA・PSADともにcut off値の設定は江藤らの方法⁸⁾に従った。すなわち、各ポイントをcut off値とした場合のsensitivity specificityを求め、efficiency (sensitivity $\times$ specificity)が最も高くなるポイントをcut off値として設定した。

対象の年齢・前立腺体積・PSA・PSADの有意差検定にはMann-Whitney U検定を用いた。

結 果

1. 対象症例の比較

対象98例の内訳(Table 2)は癌22例、非癌76例であり、平均年齢は癌症例68.4歳、非癌症例69.3歳で有意差なく、平均PSA値は癌症例5.8 ng/ml、非癌症例4.3 ng/mlで有意差($P < 0.01$)を認めた。平均前立腺体積は、それぞれ30.8 cm³、50.7 cm³で非癌症例が有意($P < 0.01$)に大きく、PSADもそれぞれ0.21、0.10と有意($P < 0.001$)に癌症例で高かった。癌症例の臨床病期の内訳はA₂ 2例、B₀ 4例、B₁ 3例、B₂ 1例、C 11例、D₂ 1例であった。

2. PSA, PSAD, 直腸診およびTRUSの診断能 (Table 3, 4)

PSA, PSAD cut off値の設定は江藤らの方法に準じ、PSAではcut off値を0.5 ng/mlおきに、PSADでは0.05より0.01おきにefficiencyを求めた。その結果、PSA 4.5 ng/ml、PSAD 0.13で最も高い値を示し、これをcut off値とした(Table 3)。その結果PSA (cut off値4.5 ng/ml)では、偽陰性4例、偽陽性30例であり、sensitivity 82%・specificity 62%・PPV 38%・NPV 92%であった(Table 4)。PSAD (cut off値0.13)の結果は、偽陰性2例・偽陽性13例で、診断能はsensitivity 91%・specificity 83%・PPV 61%・NPV 97%であり、PSAに比較しすべての診断

Table 2. Patients with gray zone level of PSA (2.0–9.9 ng/ml) (n=98)

	Prostate cancer	Not prostate cancer	
Number	22	76	
Age	68.4 $\pm$ 8.3 (54–80)	69.3 $\pm$ 6.3 (53–85)	—n.s.
PSA (ng/ml)	5.8 $\pm$ 2.1 (2.2–9.7)	4.3 $\pm$ 2.0 (2.0–9.5)	—p<0.01
Prostate volume	30.8 $\pm$ 27.6 (18.1–44.0)	50.7 $\pm$ 22.8 (17.1–105.6)	—p<0.01
PSAD	0.21 $\pm$ 0.08 (0.08–0.40)	0.10 $\pm$ 0.05 (0.03–0.28)	—p<0.001

Table 3. Diagnostic efficacy of different examinations (n=98)

		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Efficiency (%)
PSA cut-off value	3.0 ng/ml	86	33	27	89	28
	4.0 ng/ml	82	56	32	92	46
	4.5 ng/ml	82	62	38	92	51
	5.0 ng/ml	64	65	32	88	42
PSAD cut-off value	0.08	100	38	33	100	38
	0.12	91	75	51	97	68
	0.13	91	83	61	97	76
	0.14	86	86	63	96	74
	0.15	82	88	67	94	72
DRE		59	74	39	86	44
TRUS		55	76	40	86	42
DRE+TRUS		73	67	39	89	49

Table 4. Comparison of diagnosis of different examination (n=98)

		Prostate cancer (n=22)	Not prostate cancer (n=76)
PSA $\geq$ 4.5 ng/ml		18	30
PSA<4.5 ng/ml		4	46
PSAD $\geq$ 0.13		20	13
PSAD<0.13		2	63
DRE	Positive	13	20
	Negative	9	56
TRUS	Positive	12	17
	Negative	10	59
DRE+TRUS	Positive	16	25
	Negative	6	51

効率が低い値を示し, 特に PPV の改善が顕著であった. 直腸診・TRUS では, 癌22例中癌を疑う所見のえられたのはそれぞれ13例・12例で sensitivity は 59%・55%と低く, 直腸診または TRUS のいずれかまたは両者が疑癌所見を認めた場合を所見陽性とする と疑陰性6例・偽陽性25例となり sensitivity 73%・specificity 67%・PPV 39% NPV 89%であった.

3. 直腸診・TRUS 陰性症例の検討 (Table 5, 6)

直腸診・TRUS の両検査法ともに癌を疑う所見のえられなかった症例は57例であり, このうち6例 (11%) に癌症例を認めた. この57例に対し, PSA・PSAD の診断能を検討すると, PSA では偽陰性3例・偽陽性24例で sensitivity 50%・specificity 53%と低く, PPV も11%と57例全例を生検した場合の検出率と同等であり, 癌鑑別診断における有用性はまったく認められなかった. 一方 PSAD (cut off 値0.13) の結果は偽陰性1例・偽陽性9例で, sensitivity 83%・specificity 82%・PPV 36%・NPV 98%であった.

考 察

PSA は前立腺上皮で特異的に産生され, 精漿中に高濃度に存在する serine protease であり, 1979年

Wang ら³⁾により前立腺組織からはじめて分離同定された. 翌1980年には血清にも PSA の存在が確認され, Kuriyama ら⁹⁾により前立腺癌のマーカーとしての臨床的意義が報告された. その後, 数多くの PSA 測定キットが開発され前立腺癌マーカーとしての有用性が報告^{5,10,11)}されている. 前立腺癌に対し, PSA は cut off 値の設定にもよるが総じて sensitivity が高く, stage A 症例において50~80%, stage B で57~100%と, 早期癌に対しても高い検出力を示すとする報告^{2,5)}が多い. 本検討結果でも, 栄研キットの公式な正常値である 3.0 ng/ml を cut off 値とすると stage B 以下の11例中8例が陽性となり検出率は73%と諸家の報告と同様の結果となった. しかし, PSA は前立腺癌ではなく前立腺臓器に特異的な物質であ

Table 5. Comparison of diagnosis of PSA and PSAD in patients with normal findings on DRE and/or TRUS (n=57):

	Prostate cancer (n=6)	Not prostate cancer (n=51)
PSA $\geq$ 4.5 ng/ml	3	24
PSA<4.5 ng/ml	3	27
PSAD $\geq$ 0.13	5	9
PSAD<0.13	1	42

Table 6. Comparison of the diagnostic efficacy of PSA and PSAD in patients with normal findings on DRE and/or TRUS (n=57):

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Efficiency (%)
PSA cut-off value 4.5 ng/ml	50	53	11	90	18
PSAD cut-off value 0.13	83	82	36	98	75

るため、癌以外の要因でも高値を示す。臨床上最も問題となるのは BPH であり、栄研キットを用いた三木らの報告では、BPH の68%に PSA cut off 値 3.0 ng/ml の上昇を認めている⁵⁾。渡辺ら¹³⁾の行った前立腺集団検診の結果では、55歳以上の男子14,409人から検出された前立腺癌は82人 (0.6%)、BPH は2,367人 (6.4%)と報告されている。前立腺癌に比して圧倒的に数の多い BPH 患者の半数以上が PSA cut off 値以上を示すと仮定すると、癌スクリーニングにおいて PSA の PPV は著しく低くなるのが容易に想像される。

臨床的に前立腺の大きさのみで正常前立腺と BPH と区別することは困難であるが、Schroeder らは autopsy 症例から BPH の natural history に関する検討を行っており、正常前立腺および BPH の平均的な前立腺重量はそれぞれ 20 ± 6 g, 33 ± 16 g であった¹⁴⁾と報告している。便宜上 26 cm^3 以上を BPH と定義すると、本検討の非癌症例中 26 cm^3 未満は6例であり、70例が BPH と診断された。実際には 26 cm^3 未満の6例中に於いても2例が臨床的に BPH と診断され TUR-P を施行されており、直腸診所見も考慮すると約95%の症例が臨床的に BPH と診断されている。

本検討でも非癌76症例中51例 (67%) が栄研の cut off 値である PSA 3.0 ng/ml 以上の高値を示し、この条件では PPV も27%と低く、三木らの報告⁵⁾と同様に BPH における PSA の偽陽性率は高かった。本対象に対し最も診断能の高かった cut off 値 4.5 ng/ml を用いた場合、PPV は49%に改善するが、一方4例の癌が見逃され sensitivity は81%となった。

PSA 軽度上昇例の報告では、本検討と同様に癌陽性率が低いとする結果が多く、Catalona らの Tandem R 測定キットを用いた検討では、PSA 4.0~9.9 ng/ml 症例の癌陽性率は22%¹⁵⁾、Brawer らの検討でも27%¹⁶⁾と測定キットに違いはあるが PSA 軽度上昇例の癌陽性率は総じて30%未満であり、PSA のみを診断基準とした場合、確定診断のために70%以上を占める非癌症癌に不必要な生検を行わなければならない。

直腸診・TRUS に関する検討結果では、両者を併用することにより、非癌76症例中51例を真陰性と判定でき、PPV も39%となったが、一方で直腸診・TRUS いずれも疑癌所見のえられなかった57症例中

6例 (11%) に癌が存在した。これら6例中 PSA が4.5 ng/ml 以上を示した症例は3例のみで、直腸診・TRUS・PSA を併用しても3例の癌が見逃される結果となった。

PSA の診断能を向上させるため、Benson らは1992年に PSAD なる概念⁴⁾を提唱した。これらは前立腺癌組織は前立腺肥大症組織に比べ血中に流出する PSA 量かはるかに多いという点から考察された。すなわち PSA が同一値を示す場合、前立腺の小さな症例は大きな症例に比べ癌の可能性が高いという考え方である。Benson らは最初、癌41例、BPH 20例を対象に Tandem R を用いた PSA 値より PSAD を求め、PSAD 0.1以上を示した症例の97%が癌であり、BPH で0.1以上を示したのは1例のみであったと報告した。その後、PSA 軽度上昇例に対する検討¹⁷⁾も行い、その有用性を報告している。

本検討において、PSAD 0.13以上を示した33例中20例が癌症例であり、PPV を比較すると PSAD の61%は、PSA (cut off 値 4.5 ng/ml) 38%・直腸診+TRUS 39%に比べ明らかに高い癌検出率を示した。一方、癌22症例中の偽陰性例は、PSAD 2例・PSA 4例・直腸診+TRUS 6例で sensitivity・NPV はそれぞれ91%97%・82%92%・73%89%と PSAD で最も高く、PSAD は PSA 軽度上昇例の前立腺生検適応の指標として最も有用であると判断した。

最近では PSA の sensitivity が高いことから、直腸診や TRUS 上疑癌所見がなくとも、PSA が上昇している症例には積極的に前立腺生検が施行され、癌が発見される機会が増加している。今回の検討でも、 T_{1c} cancer (本検討の B_0 に相当する) が4例認められたが T_{1c} cancer に対し根治的前立腺全摘術を行った Epstein らの検討¹⁸⁾では、その平均腫瘍体積は T_{1a} と T_2 の中間に位置し、病理学的にも T_2 に比べて腺内に限局した早期癌が多いと結論している。 T_{1c} cancer の中でも PSA の上昇が軽度な場合、外科的に根治可能な早期癌がさらに多いことが予想されるため、これらの癌を非癌症例と効率良く識別することは非常に重要である。本検討では前述のごとく、直腸診・TRUS で異常を認めなかった57例中癌は6例のみで、癌陽性率11%と低くしかも癌症例の検出に PSA (cut off 値 4.5 ng/ml) はまったく無効であり、従来の診断技術では T_{1c} cancer と BPH を効率良く識別することは不可能であった。しかしこれら57例に対する

PSAD の検討では偽陰性を 1 例に認めたが偽陽性は 9 例にとどまり, sensitivity PPV をそれぞれ 83%, 36% に改善させることができ (Table 5, 6) T_{1c} cancer の検出にも PSAD は有用であることが示された。

最近, PSAD 以外にも前立腺早期癌の検出率や BPH との鑑別能を高めるため, age specific reference¹⁹⁾, PSA velocity²⁰⁾, α 1 antichymotripsin との結合比²¹⁾ など, PSA を用いたさまざまな研究がなされている。今回の検討では, PSAD は従来の検査法に比べ高い診断能がえられたが, それでもなお 2 例の癌症例が見落とされる結果となり, しかもこの 2 例は根治可能な早期癌であった。今後は早期癌の見落としをなくし, かつ BPH との鑑別能を高めることを目的とし, PSAD のみならず診断能を高めうる他の検査法も考慮し, 多角的に検討していくことが必要であると考えられた。

結 語

東京女子医科大学泌尿器科において施行された前立腺生検および TUR-P の病理結果をもとに, PSA 軽度上昇症例における PSAD の前立腺癌鑑別診断能を検討した。

1. 各検査法の診断能を比較すると sensitivity PPV は PSA (cut off 値 4.5 ng/ml) 82%, 38%, 直腸診 + TRUS 73%, 39%, PSAD (cut off 0.13) 91%, 61% であり, PSAD を用いることにより, 癌陽性率の低い PSA 軽度上昇域の症例に対し PPV が著明に向上した。

2. 直腸診, TRUS に異常所見のえられなかった 57 例中, 6 例 11% に癌症例を認めたが, この症例群に対しても PSAD は sensitivity 83%, specificity 82%, PPV 36%, NPV 98% と高い癌検出力を認めた。

文 献

- 1) 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**: 763-765, 1987
- 2) Arai Y, Ohnishi H, Oishi K, et al.: Use of a new hypersensitive antigen in prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* **23**: 110-115, 1993
- 3) Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* **17**: 159-163, 1979
- 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**: 817-821, 1992
- 5) 三木 誠, 町田陽平, 柳沢宗利, ほか: RIA による前立腺特異抗原 (PA) 測定 of 臨床評価. *日泌尿会誌* **75**: 1982-1988, 1984
- 6) 小川祐司, 森川惇二, 大沢劉三郎, ほか: 前立腺特異抗原 (Prostate Specific Antigen) の精製とその測定法. *Radioisotopes* **33**: 273-278, 1984
- 7) Terris MK and Stamey TA: Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol* **145**: 984-987, 1991
- 8) 江藤耕作, 河合 忠, 石井 勝, ほか: ガンマーセミノプロテイン [γ -Semino-protein (γ -SM)] 血清中濃度測定の前立腺癌診断への応用. *日泌尿会誌* **76**: 1836-1842, 1985
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Kuriyama M: Prostate-specific antigen as a tumor marker in prostate cancer. *Int J Urol* **1**: 99-113, 1994
- 12) 荒井陽一, 大西裕之, 大石賢二, ほか: 前立腺癌腫瘍マーカーとしての前立腺特異抗原 (PSA) の検討—MARKIT-MPA による PSA 測定の臨床的意義—. *泌尿紀要* **38**: 1129-1134, 1992
- 13) 渡辺 決, 小島宗門, 斎藤雅人: 前立腺肥大症の自然経過. *泌尿器外科* **6**: 447-451, 1995
- 14) Schroeder FH and Blom JHM: Natural history of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Prostate* **14** (suppl 2): 17-22, 1989
- 15) Catalona WJ, Smith DC, Rariff TL, et al.: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate carcinoma. *N Engl J Med* **324**: 1156-1161, 1991
- 16) Brawer MK, Chetner MD, Beatie J, et al.: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* **147**: 841-845, 1992
- 17) 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
- 18) Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al.: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T_{1c}) prostate cancer. *JAMA* **271**: 368-374, 1994
- 19) Oesterling JE, Jacobson SJ, Chute CG, et al.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* **270**: 860-864, 1993
- 20) Carter HB, Pearson JD, Metter J, et al.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* **167**: 2215-2220, 1992

- 21) Christensson A, Bjork T, Nilsson O, et al. : Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1 antichymotrypsin as an indication of prostate

cancer. J Urol **150** : 100-105, 1993

(Received on July 10, 1996)

(Accepted on September 12, 1996)