

PSA 値 Gray zone における前立腺癌の診断 : Free および Total PSA の有用性

旭中央病院泌尿器科 (部長 : 村上信乃)

田中 方士, 村上 信乃, 五十嵐辰男, 阿部 拓
鈴木 孝一, 関田 信之, 島崎 淳*

FREE/TOTAL RATIO OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) FOR PROSTATE CANCER DETECTION IN PATIENTS WITH GRAY ZONE PSA LEVEL

Masashi TANAKA, Shino MURAKAMI, Tatsuo IGARASHI, Taku ABE,
Koichi SUZUKI, Nobuyuki SEKITA and Jun SHIMAZAKI
From the Department of Urology, Asahi General Hospital

Thirty seven patients complaining of voiding disturbance who showed gray zone total prostate-specific antigen (t-PSA) level (upper limit of normal ~10 ng/ml) but did not reveal apparent cancerous findings in the prostate were examined for free PSA (f-PSA) and prostate volume. According to histological diagnosis, 9 were cancer cases and the other 28 were non-cancer cases. The free/total (F/T) ratio was 0.10 and 0.16 in the cancer and non-cancer groups, respectively (t-PSA ; DPC kit, $p=0.03$). The t-PSA (DPC and Dinabott kits), f-PSA and PSA density alone did not distinguish these two groups. For diagnosis of cancer, the ratio seemed to be F/T, the most reliable followed by PSA density and t-PSA. When using a 13% F/T, the sensitivity and specificity for cancer detection were 88.9 and 70.8%, respectively. t-PSA measured with the Dinabott kit, showed a similar tendency except that the F/T ratio showed a slight variation. Prostate volume and patient age influenced the F/T slightly, but these factors may not impair the usefulness of F/T.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 855-860, 1997)

Key words : Prostate cancer, F/T ratio, Free PSA, Gray zone

緒 言

欧米において前立腺癌は男性の癌の罹患率では上位にあり、近年日本でも増加が著しい。したがってこの癌の対策は重要なことであり、診断や治療の各方面について熱心に研究されている。そのなかで早期発見は多くの方法が提案されているが、いまだ確実な診断のための簡単な方法について一定の基準が出来ていない。前立腺癌に特異性の高いマーカーとして前立腺特異抗原 (PSA) があり¹⁾、これを手がかりとして早期診断を行う方法が注目されてきた。PSA は前立腺疾患に特異的であるが癌特異抗原でないので前立腺肥大症でも異常値となる。したがって PSA 軽度上昇のとき、前立腺の早期癌と前立腺肥大症との鑑別は大きな問題となりいろいろの工夫が提唱された。

PSA は肥大症の腺細胞からも癌細胞からも生成され、血中に流入する。血中の測定可能な PSA の大部分は α_1 -antichymotrypsin と結合しており、一部の

み遊離して存在 (free PSA, f-PSA) する。通常の測定キットではこの両者を一緒に定量する (total PSA, t-PSA²⁾。PSA は血中で α_2 -マクログロブリンとも結合しているが、通常の測定キットでは検出出来ない。近年前立腺癌では t-PSA 中の f-PSA の割合の小さいことが見い出され、この比 (F/T) を利用した癌の診断の可能性が検討された³⁻⁶⁾。欧米で多くこの問題が討議され、1996年の専門誌で F/T について特集がくまれている^{11, 12, 15-23, 25, 26, 28, 30)}。Gray zone (正常範囲の上限 ~10 ng/ml) における癌の有無はまず直腸診により判断されるが、直腸診で癌の所見のないものの取扱いの方法は議論の対象である。今回これに焦点をあわせ F/T や PSA density の有用性を検討した。

対象および方法

症 例

1996年11月より97年3月までに当科外来を排尿障害などのため訪れた50歳以上の男性患者のうち t-PSA が測定に用いたキットの正常範囲の上限以上 10.0 ng/ml までの gray zone を示すものが42例あった。

* 顧問, 千葉大学名誉教授

このうち直腸診により癌性の硬結や変形がみられなかった37例について、癌の有無を検討対象とした。f-PSA を測定、F/T をもとめた。経直腸のエコーによる前立腺体積計測 ($\pi \times \text{長径} \times \text{短径} \times \text{長さ} / 6$) を行い、t-PSA を体積 (ml) で割った値を PSA density とした。左右各3ヶ所を含む6ヶ所以上をバイオプシーガンをもちいて組織採取した。組織はヘマトキシリン-エオジン染色を行い、組織学的分化度を診断した⁷⁾

t- および f-PSA 測定法

t-PSA は DPC イムライズ高感度 PSA キット (固相抗体:モノクローナル抗体, 標識抗体:ポリクローナル抗体の 2-step 法, chemilumi-nescent enzyme-immuno assay, CLEIA), f-PSA は DPC イムライズ f-PSA キット (固相抗体:モノクローナル抗体, 標識抗体:ポリクローナル抗体の 2-step 法, CLEIA) で測定した。t-PSA の正常範囲としてある上限は 3.4 ng/ml である。t-PSA のキット間の差を検討するため同一血清をダイナボット社のアキシム PA ダイナバック (固相抗体:モノクローナル抗体, 標識抗体:ポリクローナル抗体, マイクロパーティクル酵素免疫

測定法, MEIA) でも測定した。この正常範囲としてある上限は 4 ng/ml である。

統 計

2変数の相関係数は Spearman's rho を用いた。2群間の有意差は Mann-Whitney のU検定により、中央値, 5% ile 値, 95% ile 値を示した。

結 果

t-PSA と F/T

Gray zone 37例中生検にて癌を9例見出した。他の28例はその後の TUR-P などによる組織学的検査で非癌と診断した。この大部分は前立腺肥大症であった。癌と非癌との間に年齢に差はなかった (Table 1)。t-PSA は癌と非癌それぞれ8.43 (3.79~9.80) および5.51 (3.74~9.10) (NS), f-PSA はそれぞれ0.68 (0.44~1.10) および0.82 (0.25~1.73) (NS) と差がなかったが、F/T はそれぞれ0.10 (0.06~0.20) および0.16 (0.05~0.23) (P=0.03) と相異をみた。なお両群間に前立腺体積と PSA density は差をみなかった。

Table 1. Patient characteristics; Cancers and non-cancerous prostate diseases

		Prostate Cancer	Non-Cancer	
Age (yrs)	(mean)	71.1	69.3	p=0.60
	(median)	72.0	70.5	
t-PSA ^a (ng/ml)	(mean)	7.30 (6.92)	6.10 (6.38)	p=0.16 (p=0.48)
	(median)	8.43 (7.80)	5.51 (6.20)	
Free PSA (ng/ml)	(mean)	0.74	0.94	p=0.30
	(median)	0.68	0.82	
F/T PSA	(mean)	0.11 (0.11)	0.15 (0.15)	p=0.03 (p=0.06)
	(median)	0.10 (0.11)	0.16 (0.15)	
prostate volume (ml)	(mean)	19.7	30.4	p=0.41
	(median)	17.0	20.9	
PSA density (ng/ml ²)	(mean)	0.42 (0.408)	0.29 (0.29)	p=0.08 (p=0.14)
	(median)	0.40 (0.377)	0.23 (0.248)	

a: t-PSA was measured with DPC (no mark) or Dinabott (parentheses) kits. Statistical significance was estimated according to the U-test.

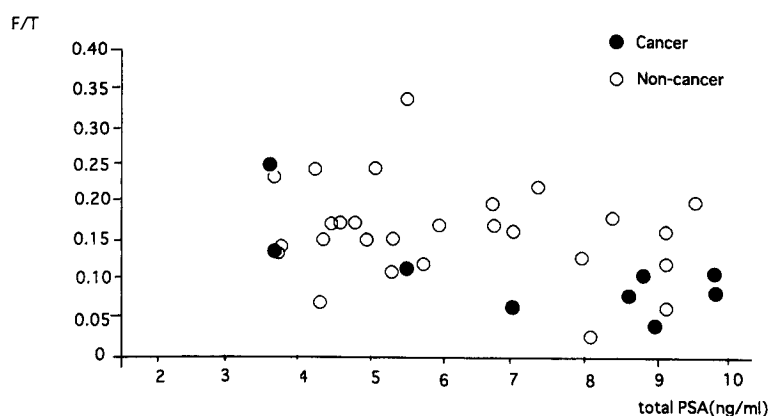


Fig. 1. Relationship between total PSA (DPC kit) and F/T in gray zone patients.

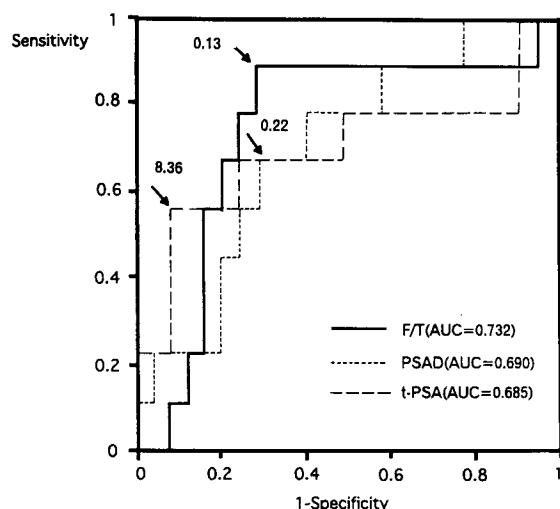


Fig. 2. Receiver-operating characteristic (ROC) curves of t-PSA (DPC kit), F/T and PSA density for discrimination of cancerous and non-cancerous prostate diseases in gray zone patients. Arrows indicate the adequate cut-off of efficiency. AUC: Area under curve

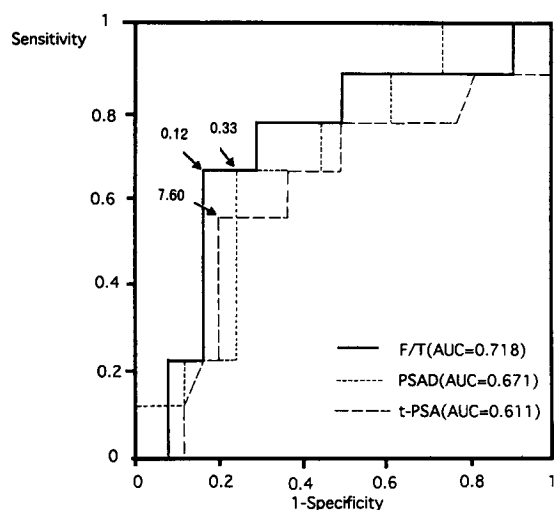


Fig. 3. Receiver-operating characteristic (ROC) curves of t-PSA (Dinabott kit), F/T and PSA density for discrimination of cancerous and non-cancerous prostate diseases in gray zone patients.

これらの患者について, t-PSA と F/T の関係を見た (Fig. 1). 図上で, 癌は比較的右下, 非癌はほぼ均等に散在していた。

F/T, t-PSA, PSA density による癌と肥大症の鑑別

これら 3 者について前立腺癌の感度および特異度を基として ROC (Receiver Operating Characteristics) をみた (Fig. 2). t-PSA 測定キットは DPC キットを用いた。いずれの感度においても特異度は F/T が最も高く, 以後 PSA density, t-PSA の順序を示したが統計的には有意でなかった。この図より癌の診断効率を感度および特異度の積の最も高い値とすると, F/

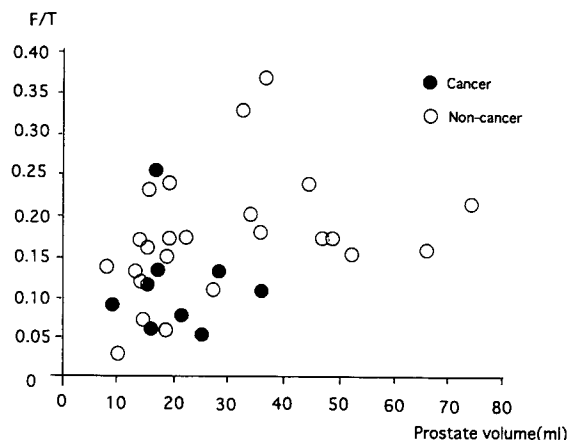


Fig. 4. Relationship between F/T and prostate volume. t-PSA; DPC kit.

T, t-PSA, PSA density はそれぞれ 13%, 8.36 ng/ml, 0.22 となり, そのときの癌診断の感度と特異度はそれぞれ 88.9% および 70.8%, 55.6% および 91.7%, 66.7% および 70.8% であった。

つぎに t-PSA をダイナボットキット, f-PSA は DPC キットで測定したときの ROC を示す (Fig. 3). 最も高い診断効率は F/T, t-PSA, PSA density がそれぞれ 12%, 7.6 ng/ml, 0.33 となり, そのときの感度と特異度はそれぞれ 66.7% および 83.3%, 55.6% および 79.2%, 66.7% および 75.0% であった。この傾向は t-PSA を DPC キットで測定したときと同じであるが感度や特異度は DPC キットを用いたときより若干低値であった。

F/T に影響する因子

F/T と前立腺体積との関係を見た (Fig. 4)。非癌では F/T と体積とは相関したが ($p=0.01$), 癌では関係がみられなかった ($p=0.93$)。

つぎに F/T に与える年齢の影響をみた。非癌でも ($p=0.13$) 癌でも ($p=0.07$) 年齢と F/T との間には関連をみなかった (Fig. 5)。

以上の結果から gray zone において F/T のある値以下を癌扱いとしたとき前立腺の大きさは若干関係しても大きな影響をみないため, 年齢や体積に考慮しなくともよいことがわかった。

考 察

前立腺癌の診断において t-PSA 高値はほぼ確実に転移病期といえる。しかし骨盤内限局病期, とくに病期 B の多くは測定に用いたキットの cut off の 2~3 倍の異常値以内である。一方この病期は治癒可能のものが多く含まれており, また臨床的前立腺癌全体の半数をしめるので, 簡単な操作で確実な診断法が望まれているところである。検診の集計から高齢者の 0.5~1% に癌が見い出されているので, この病期の発見は重要である⁸⁾ いっぽう前立腺肥大症は高齢者に高頻

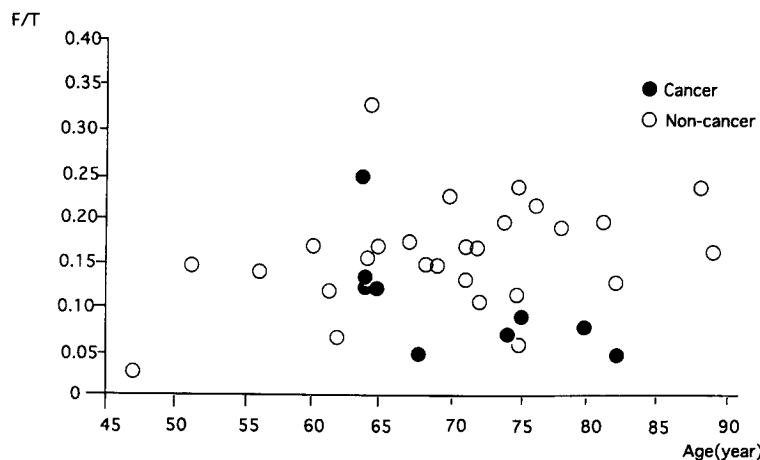


Fig. 5. Relationship between F/T and patient age. t-PSA; DPC kit.

度であり一部は PSA の軽度上昇を伴う。したがって PSA の測定に用いたキットの cut off の 2 倍までの患者、いわゆる gray zone に肥大症の多くが含まれるため gray zone の癌と非癌との鑑別の研究が盛んにされてきた。

t-PSA が病期進行にしたがって上昇することは定説となっている。gray zone に限ってみると、多くの報告で癌のほうが肥大症よりやや高くなっているが統計学的には有意でない。gray zone を構成する癌と肥大症の患者比に関係することであり、肥大症の多くは t-PSA が比較的低値のためこれが多ければ両疾患間に差がでることになり、この範囲での t-PSA 値は癌の診断としては有用性に乏しいといえる。

PSA は良性悪性の両方の上皮細胞から生成される。癌は肥大症より単位組織内の PSA 生成細胞が多いため、PSA density は癌のほうが高いと推測される⁹⁾ Gray zone における両者の鑑別の cut off について多くの報告では 0.15~0.25 ng/ml² 間にあり、0.21 ng/ml² としたものでは感度 84% となった¹⁰⁾ 今回の結果も近似であった。しかしこの PSA density の感度や特異度では t-PSA のそれとくらべて特に優れた指標といえず他のものの検討が行われてきた。

つぎに登場したのは f-PSA の利用である。Gray zone の癌の診断について F/T と PSA density の有用性を比較した検討では、前者のほうが高いとされている^{11,12)} この理由として癌組織で α 1-antichymotrypsin が多くみられること¹³⁾、また肥大症の PSA は分子構造が異なっているため α 1-antichymotrypsin と結合しがたく肥大症に f-PSA が多い¹⁴⁾と考えられているが、詳細は不明である。F/T, PSA density および t-PSA の AUC (Area under curve) はそれぞれ 0.95, 0.59 および 0.54 であり、したがって鑑別における有用性はこの順序であったという¹²⁾ ほぼ同様の傾向が Fig. 2 および Fig. 3 でみられた。

f- および t-PSA の測定にあたり留意すべきことが

ある。採血後の保存において、後者のほうが安定性が高い^{15,16)} したがって採血後すぐ血清を分離し、-70°C で保存、できるだけ早く測定する必要がある。今回の検討にあたりこれにしたがった。

高齢者において t-PSA に対する f-PSA の割合は 4% から 50% 間に分布している。癌と肥大症との間の鑑別のための F/T の cut off について Oesterling らは 15% としたとき癌の 95% がこれと同じまたは以下であったとした³⁾ Gray zone における最近の報告をみると癌の F/T は 4.3~18.0%, 非癌は 12.0~24.0% とかなりの幅がある^{12,17~23)} しかしそれぞれの報告においてはいずれも癌と非癌とのあいだに、M $\pm$ SD で有意差がみられている。両者の鑑別のための最適の cut off は 7~25% 間に報告されている。値の相異は各報告で用いられた症例群の違いとともにキットの差によると考えられる。t-PSA の測定キットは 20 種以上あり、多くはお互いの相関性があるも測定値がことなる²⁴⁾ 本研究の DPC キットはアメリカで最も使用されている Tandem キットと測定値が同じのため欧米の値と対比可能である^{25,26)} 今回最適値として DPC キットで 13%, ダイナボットキットで 12% となりやはりキットの差がみられた。したがって各報告の比較に注意が必要になりキットの統一がのぞまれるところである。また t-PSA には日差変動があるので採血時間の配慮が必要である²⁷⁾

γ -セミノプロテインは f-PSA とよく相関する。しかし γ -セミノプロテイン/t-PSA は診断効率 F/T より少し劣っている²⁸⁾ このため f- と t-PSA の比のほうが有用であろう。

前立腺体積が増加するにしたがって t-PSA も増加するが、大きな前立腺では癌の有無にかかわらず PSA 生成細胞が増すためである。Gray zone の前立腺では、それが大きいとき肥大症組織が多くを占めると考えられるので f-PSA の比率が増すであろう。じっさい非癌では体積に比例して F/T の上昇がみら

れた (Fig. 4).

体積と年齢は f-PSA にも t-PSA にも影響するが cut off 値の設定には考慮しなくてよいという^{20,21)}

今回の検討でも同様の結果であった. なお体積と年齢を変数とした f-PSA の計算式が提唱された¹⁷⁾

$$f\text{-PSA} = k \times \text{年齢}^a \times \text{体積}^b$$

良性, $a: 1.0, b: 0.5, k: 0.0015$

癌, $a: 1.5, b: 0.5, k: 0.0003$

癌において病期や組織学的分化度は F/T と関係ないという^{29,30)} 今回もそれをうかがわせた (data 省略).

年齢増加とともに t-PSA が軽度増加する. しかし F/T は年齢とほとんど関係がなかった. PSA 生成細胞は高齢になっても若年時と同様 PSA を生成するためであろう. また高齢者の前立腺では PSA が血中に移行されやすくなるためかもしれない.

F/T の有用性についてはすでに認められているところであるが, 標準値をきめるにはキットの差などに問題をのこしている. 生検を必要としない gray zone の決定のためにもこの統一がのぞましい.

結 語

高齢者で total PSA が測定に用いたキットの正常範囲の上限 ~10 ng/ml であり直腸診で明らかな前立腺癌と診断されなかった37例の患者について, 癌診断における F/T (free PSA/total PSA) の意義を検討した. この37例は組織学的検査により癌9例, 非癌28例であった.

1) t-PSA (DPC キット) は癌8.43, 非癌5.51, f-PSA は癌0.68, 非癌0.82, PSA density は癌0.40, 非癌0.23であり, いずれも統計学的に差がなかった. しかし F/T は癌0.10, 非癌0.16と差をみとめた. 診断効率は F/T, PSA density, t-PSA の順であり, 癌診断において F/T の cut off を13%としたとき感度88.9%, 特異度を70.8%であった.

2) t-PSA をダイナボットキットで測定したとき診断効率はほぼ同様であったが, F/T の値に若干の違いがあった.

3) 前立腺体積と年齢は F/T に影響するが F/T を基とした鑑別にはこれらを考慮しなくても支障ないと考えられた.

文 献

- 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
- 栗山 学, 上野一哉, 七里泰正, ほか: 前立腺癌における PSA-al-antichymotrypsin 複合体測定の臨床的意義. *泌外* **8**: 951-958, 1995
- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, et al.: Free, complexed and total serum prostate-specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol* **154**: 1090-1095, 1995
- Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al.: Evaluation of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* **274**: 1214-1220, 1995
- Ludner AA, Chem YT, Soriano TF, et al.: Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology* **46**: 187-194, 1995
- Kuriyama M: Prostate-specific antigen as a tumor marker in prostate cancer. *Int J Urol* **1**: 99-113, 1994
- 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 前立腺癌取扱規程, 金原出版, 第2版, 東京, 1992
- 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
- Benson MC, Whang IH, 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
- Yasuhara K: Prostate-specific antigen density and velocity for detection of localized prostate cancer. *千葉医* **72**: 379-386, 1996
- vanIersel MP, Witjes WPJ, Thomas, et al.: Review on the simultaneous determination of total prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen. *Prostate Suppl* **7**: 48-57, 1996
- Morgan TO, McLeod DG, Leifer ES, et al.: Prospective use of free prostate-specific antigen to avoid repeat prostate biopsies in men with elevated total prostate-specific antigen. *Urology* **48**, **6A**: 76-80, 1996
- Bostwick DG, Oesterling JE, MacLennan G, et al.: PSA and alpha-1-antichymotrypsin expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *J Urol* **155**: 625A, 1996
- Chen Z, Chen H and Stamey TA: Prostate specific antigen (PSA) in benign prostatic hyperplasia (BPH) tissue is different from PSA in prostate cancer (Pca) tissue. *J Urol* **155**: 696A, 1996
- Piironen T, Pettersson K, Suonpa "a", et al.: In vitro stability of free prostate-specific antigen (PSA) and prostate-specific antigen (PSA) complexed to alpha-1-antichymotrypsin in antichymotrypsin in blood samples. *Urology* **48**, **6A**: 81-87, 1996
- Woodrum D, French C and Shamel LB: Stability of free prostate-specific antigen in serum samples under a variety of sample collection and sample storage conditions. *Urology* **48**, **6A**: 33-39, 1996

- 17) Thiel RP, Oesterling JE, Wojno KJ, et al. : Multi-center comparison of the diagnostic performance of free prostate-specific antigen. *Urology* **48**, **6A** : 45-50, 1996
- 18) Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, et al. : Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* **48**, **6A** : 55-61, 1996
- 19) Reissigl A, Klocker H, Pointner J, et al. : Usefulness of the ratio free/total prostate-specific antigen in addition to total PSA levels in prostate cancer screening. *Urology* **48**, **6A** : 62-66, 1996
- 20) Alivizatos G, Deliveliotis C, Mitropoulos D, et al. : Does free to total ratio of prostate-specific antigen alter decision-making on prostatic biopsy? *Urology* **48**, **6A** : 71-75, 1996
- 21) van Cangh PJ, de Nayer P, de Vischer L, et al. : Free to total prostate-specific antigen (PSA) ratio improves the discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia (BPH) in the diagnostic gray zone of 1.8 to 10 ng/ml total PSA. *Urology* **48**, **6A** : 67-70, 1996
- 22) Marley GM, Miller MC, Kattan MW, et al. : Free and complexed prostate-specific antigen serum ratios to predict probability of primary prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology* **48**, **6A** : 16-22, 1996
- 23) Pearson JD, Luderer AA, Metter EJ, et al. : Longitudinal analysis of serial measurements of free and total PSA among men with and without prostate cancer. *Urology* **48**, **6A** : 4-9, 1996
- 24) Kuriyama M, Akimoto S, Akaza H, et al. : Comparison of various assay systems for prostate-specific antigen standardization. *Jpn J Clin Oncol* **22** : 393-399, 1992
- 25) Roehrborn CG, Gregory A, McConnell JD, et al. : Comparison of three assays for total serum prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen in predicting prostate histology. *Urology* **48**, **6A** : 23-32, 1996
- 26) Semjonow A, Oberpenning F, Brandt B, et al. : Impact of free prostate-specific antigen on discordant measurement results of assays for total prostate-specific antigen. *Urology* **48**, **6A** : 10-15, 1996
- 27) Akimoto M, Masai M and Shimazaki J : Relationship between diurnal rhythm of serum testosterone and two prostatic markers (PSA and PAP) in untreated prostate cancer. *Urology* **43** : 337-341, 1994
- 28) Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, et al. : Significance of free prostate-specific antigen and gamma-seminoprotein in the screening of prostate cancer. *Prostate Suppl* **7** : 40-47, 1996
- 29) Hendricks WH, England BG, Giacherio DA, et al. : Free to total PSA ratio does not predict extraprostatic spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* **155** : 369A, 1996
- 30) Pannek J, Subong ENP, Jones KA, et al. : The role of free/total prostate-specific antigen ratio in the prediction of final pathologic stage for men with clinically localized prostate cancer. *Urology* **48**, **6A** : 51-54, 1996

(Received on May 28, 1997)

(Accepted on September 4, 1997)

(迅速掲載)