

T1a, T1b 前立腺癌検出における PSA, PSAD 値の有用性について

大阪府立成人病センター泌尿器科 (部長: 古武敏彦)

目黒 則男, 前田 修, 細木 茂, 木内 利明

黒田 昌男, 宇佐美道之, 古武 敏彦

CLINICAL SIGNIFICANCE OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA) AND PSA DENSITY IN THE DETECTION OF T1a AND T1b PROSTATE CANCER

Norio MEGURO, Osamu MAEDA, Shigeru SAIKI, Toshiaki KINOCHI,

Masao KURODA, Michiyuki USAMI and Toshihiko KOTAKE

From the Department of Urology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

The clinical significance of preoperative prostate specific antigen (PSA) and PSA density (PSAD) in distinguishing stage T1a and T1b prostate cancer from benign prostatic hyperplasia (BPH) was studied retrospectively in men who had undergone surgery for BPH.

A total of 202 clinically BPH patients underwent transurethral resection of prostate (TURP) or retropubic prostatectomy, and histopathological findings were BPH in 179 patients, T1a cancer in 10 patients and T1b cancer in 13 patients. The T1a cancer group was similar to the BPH group in all parameters. The PSA and PSAD values in the T1b cancer group were significantly higher than those in the BPH group ($p < 0.001$). Prostate volume and amount of tissue resected in the T1b cancer group were significantly smaller than those in the BPH group ($p < 0.001$).

The cut-off values of PSA and PSAD were examined with T1a and T1b cancer as a positive control and histologically proven BPH as a negative control. When 8.0 ng/ml was used as the PSA cut-off value, the sensitivity was 65% and specificity was 70%. When 0.25 ng/ml/ml was used as the PSAD cut-off value, the sensitivity and specificity were 65% and 75%, respectively. PSAD was useful for improving the specificity. Almost all the cases undetected by using both cut-off values were of T1a cancer. The receiver operating characteristics curve demonstrated that at any point, PSAD was a better detector for distinguishing T1a, T1b cancer from BPH, focusing especially in the range of PSA level between 6.0 and 10.0 ng/ml.

These findings suggest that PSA and PSAD are useful parameters in distinguishing T1b cancer from BPH before surgery.

(Acta Urol. Jpn. 44: 639-643, 1998)

Key words: T1a, T1b Prostate cancer, PSA, PSAD

緒 言

高齢化社会の到来により前立腺肥大症患者は年々増加し、一方ではレーザーや電気蒸散法などの組織学的検索のされない治療法が普及してきており¹⁾, 前立腺肥大症の臨床においては癌を見落とさずに治療計画をたてることが問題となってきた。いっぽう前立腺癌の鑑別に有用とされる前立腺特異抗原 (prostate specific antigen, 以下 PSA と略す.) を用いた T1a, T1b 癌の鑑別に関する詳細な報告は極めて少なく, 本邦での報告はない。

今回われわれは前立腺肥大症の診断で手術を施行し, 組織診断が良性であった症例と癌が検出された症

例の特性を retrospective に検討し, 前立腺肥大症の術前に T1a, T1b 癌の存在を予測しえるかを PSA, PSAD を中心に考察した。

対象および方法

1993年1月より1997年3月までに大阪府立成人病センターで前立腺肥大症の診断で手術を施行した患者は202例で, 23例 (11%) より癌を検出した。臨床病期は第5版 TNM 分類²⁾に準じ, T1a 癌 (経直腸指診, 画像診断で検出されない癌で切除組織の5%以下を癌巣が占める.) と T1b 癌 (経直腸指診, 画像診断で検出されない癌で切除組織の5%より多くを癌巣が占める.) に分類した。TURP を施行した154例中 T1a

Table 1. Incidence of BPH, T1a and T1b cancer

		T1a	T1b	BPH
TUR-P	154 (49)	8 (2)	13 (11)	133 (36)
RPx	48 (17)	2 (0)	0 (0)	46 (17)
	202 (66)	10 (2)	13 (11)	179 (53)

RPx: retropubic prostatectomy, (): needle biopsy performed.

癌, T1b 癌をそれぞれ 8 例, 13 例に検出し, retropubic prostatectomy (以下 RPx と略す.) を施行した 48 例からは T1a 癌を 2 例検出した. また検出した T1a 癌はすべて高分化型腺癌で, T1b 癌は高分化型, 中分化型, 低分化型がそれぞれ 2 例, 7 例, 4 例であった. 術前の経直腸針生検が陰性で, さらに前立腺肥大症の手術を施行した症例は 66 例で, 13 例 (20%) より癌を検出した (Table 1). 生検方法は 1995 年までは経直腸指診陽性または PSA 値 >10 ng/ml の症例に対し directed biopsy を, 1996 年以降は経直腸指診陽性または PSA 値が 4 ng/ml 以上の症例に対し経直腸超音波ガイド下の sextant biopsy³⁾ を施行した. 全体の生検の施行率は PSA 値が <4 , 4~10, >10 でそれぞれ 1/93 (1%), 17/61 (28%), 47/48 (98%) であった. また摘出前立腺の検索は, RPx 症例では 5 mm 間隔の step section 法を, TURP 症例では全切片検索を施行した.

以上の症例の年齢, PSA (DELFA PSA kit) 値, 経直腸前立腺エコーによる前立腺体積⁴⁾ (前後径 $\times$ 左右径 $\times$ 上下径 $\times 0.52$), 切除重量, 切除率 (切除重量/前立腺体積 $\times 100$), PSA density (PSA/前立腺体積) を比較し, 肥大症と癌の特性を検討した. また PSA, PSAD の cut-off 値の違いによる感度, 特異性, 予測値, 正診率を分析し, 前立腺肥大症の臨床における T1a, T1b 癌の鑑別において有用な PSA, PSAD の cut-off 値を設定した. 有意差の検定には Student's t 検定を用い, $p < 0.05$ の時, 有意差ありとした. また, 相関関係の検討は PSA 値, 前立腺体積を対数変換し正規分布とした後, ピアソンの相関係数 (r) を用いて行った.

結 果

1. 前立腺肥大症症例における検討

術式の違いによる前立腺肥大症症例の特性を検討した所, RPx 群の平均 PSA 値, 前立腺体積, 切除重量, 切除率は TURP 群より有意に高値であった ($p < 0.001$) が, 平均 PSAD 値は RPx 群でむしろ低値で, 有意差は認めなかった (Table 2).

前立腺肥大症症例における平均前立腺体積は 37.9 ml で平均 PSA 値は 6.8 ng/ml であった. 両者の間に $r=0.462$ の有意な相関を認めた.

2. 前立腺肥大症と T1a 癌との比較

前立腺肥大症症例と T1a 癌症例の平均年齢, PSA 値, PSAD 値, 前立腺体積, 切除重量, 切除率を比較したところ, すべての項目において 2 群間に有意差を認めなかった (Table 3).

3. 前立腺肥大症と T1b 癌との比較

前立腺肥大症症例と T1b 癌症例の平均年齢, 切除率に有意差は認めないが, PSA 値, PSAD 値は T1b 癌症例で有意に高値であった ($p < 0.001$). また前立腺体積, 切除重量は T1b 癌症例で有意に小さかった ($p < 0.05$) (Table 3).

4. PSA, PSAD の cut-off 値の設定

前立腺肥大症から T1a, T1b 癌を鑑別するのに有用な PSA の cut-off 値を検討した. まず cut-off 値を栗山ら⁵⁾が Delfia PSA を用い, 日本人に対して設定した 1.96 ng/ml (Mean+3SD in healthy control), 11.7 ng/ml (Mean+SD in BPH) および Tandem R PSA の基準値である 4.0 ng/ml を Delfia PSA に換算した 3.7 ng/ml を用いて検討した. cut-off 値を 1.96 ng/ml, 3.7 ng/ml にすると特異性がそれぞれ 28%, 44% と低く, cut-off 値を 11.7 ng/ml にすると感度が 43% と低かった. gray zone に注目し cut-off 値を設定して検討したところ cut-off 値が 8 ng/ml より高いと T1b 癌の見落としが多くなり, 8.0 ng/ml 以下に設定する必要があった. この 8.0 ng/ml を cut-off 値とした時, T1a 癌の 10 例中 7 例と T1b 癌の 13 例中 1 例が見落とされ, T1a+T1b 癌の感度は 65%, 特異性は 70% となった. 次に cut-off 値を 5.7

Table 2. Characteristics of TURP and RPx group in BPH patients

	All (n=179) Mean	TURP (n=133) Mean (range)	RPx (n=46) Mean (range)
Age	68.7	68.2 (45-90)	70.2 (53-91)
PSA (ng/ml)	6.8	5.6 (0.3-30.4)	10.3 (0.8-54.5)*
PSAD (ng/ml/ml)	0.19	0.20 (0.02-1.90)	0.18 (0.02-1.09)
Prostate volume (ml)	37.9	30.9 (7-75)	55.9 (25-150)*
Resected tissue (g)	27.9	20.0 (3-70)	49.5 (21-140)*
Resection rate (%)	74	65	87*

Student's t test, BPH (TURP) vs. BPH (RPx), * $p < 0.001$.

Table 3. Characteristics of BPH, T1a and T1b cancer

	BPH (n=179) Mean (range)	T1a (n=10) Mean (range)	T1b (n=13) Mean (range)
Age	68.7 (45-91)	68.2 (52-77)	70.2 (64-76)
PSA (ng/ml)	6.8 (0.3-55)	6.0 (1.2-16.8)	21.8 (5.7-37.4)**
PSAD (ng/ml/ml)	0.19 (0.02-1.9)	0.21 (0.06-0.55)	1.01 (0.24-1.71)**
Prostate volume (ml)	37.9 (7-150)	29.6 (15-31)	23.6 (8-42)*
Resected tissue (g)	27.9 (3-140)	15.2 (7-30)	15.4 (7-32)*
Resection rate (%)	74	50	63

Student's t test, BPH vs. T1a, T1b cancer, **: $p < 0.001$, *: $p < 0.05$

Table 4. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and accuracy according to various PSA cut-off values

Cut off values (ng/ml)	Sensitivity T1a, T1b	Sensitivity T1a	Sensitivity T1b	Specificity	PPV	Accuracy
11.7	43	10	69	81	22	76
8.0	65	30	92	70	21	69
5.7	78	50	100	61	21	63
3.7	83	60	100	44	16	54
1.96	83	60	100	28	12	31

11.7 ng/ml; mean + S.D. in BPH, 3.7 ng/ml; PSA value adjusted to 4.0 ng/ml (Tandem R PSA), 1.96 ng/ml; mean + 3 S.D. in healthy control in Japan.

Table 5. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and accuracy according to various PSAD cut-off values

Cut off values (ng/ml/ml)	Sensitivity T1a, T1b	Sensitivity T1a	Sensitivity T1b	Specificity	PPV	Accuracy
0.2	83	60	100	70	26	70
0.22	78	50	100	73	28	74
0.25	65	20	100	75	26	75
0.3	61	20	92	80	28	78

ng/ml に下げると T1b 癌の見落としがなくなり, T1a 癌が半数検出され, T1a+T1b 癌の感度は78%と改善したが, この時の特異性は61%と低くなった. 特異性の改善を考えるなら PSA の cut-off 値としては 5.7 ng/ml より 8 ng/ml が適当と考えられた (Table 4).

同様の検討を PSAD で行ったところ, PSAD の cut-off 値を 0.25 ng/ml/ml に設定すれば, 0.22 ng/ml/ml の時より T1a 癌がさらに3例見落とされるが2例は1切片の高分化癌で, 1例は直径3mmの高分化癌であった. したがって3例の見落としは臨床上重要ではないと考え, PSAD の cut-off 値としては 0.25 ng/ml/ml を設定した. この cut-off 値での特異性は75%と改善した (Table 5).

5. PSA, PSAD の T1a, T1b 癌検出における有用性の比較

PSA と PSAD の receiver operating characteristics (ROC) curve による検討ではすべての値で PSAD は PSA より診断精度が高かった. 特に PSA 値が gray zone の内 6~10 ng/ml のやや高い値域, すなわち PSA 値が高くなる大きな前立腺肥大症例

が分布する値域において PSAD の方が PSA より有用であった (Fig. 1).

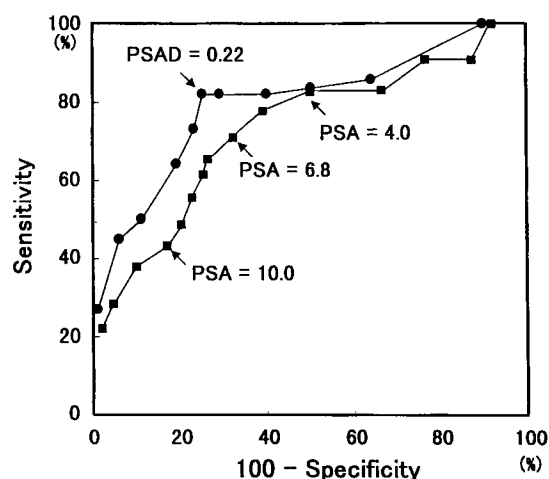


Fig. 1. ROC curve of PSA and PSAD. PSAD was a better detector for distinguishing cancer from BPH, focusing especially in the range of PSA level between 6.0 and 10.0 ng/ml.

考 察

前立腺肥大症と T1a, T1b 癌の鑑別に関する報告は少ない。村瀬ら⁶⁾は PSA (Markit F) 値の基準値を 3.6 ng/ml とした時の A1 癌33例と A2 癌47例の感度はそれぞれ18.5%, 53.8%で, A2 癌の PSA 値が A1 癌より高いことを指摘した。Monda ら⁷⁾も TURP による組織診断が前立腺肥大症, T1a 癌, T1b 癌であった症例の PSA (Tandem R) の中央値はそれぞれ 3.4, 2.4, 5.9 ng/ml で, T1b 癌の PSA 値は前立腺肥大症より有意に高値であった ($p=0.01$) と報告した。われわれの検討でも同様に前立腺肥大症, T1a 癌, T1b 癌症例の PSA 値の平均はそれぞれ 6.8, 6.0, 21.8 ng/ml で, T1b 癌の PSA 値は有意に高値であり ($p<0.001$), その平均値は 21.8 ng/ml と比較的高い値であった。これは PSA 高値症例 (>10 ng/ml) で前立腺針生検が陰性例であった症例に対し, TURP による精査を勧めたため, PSA 高値例での癌の検出が多くなり, その大部分は T1b 癌であったためと考える。

血清 PSA 値は移行域の上皮量と相関するとの Lepor ら⁸⁾の報告の通り, われわれの検討においても前立腺肥大症症例の PSA 値と前立腺体積との間には有意な相関 ($r=0.462$) を認めた。したがって前立腺肥大症症例のうち小さな肥大症で手術適応となる TURP 症例と大きな肥大症で手術適応となる RPx 症例の前立腺体積に有意差 ($p<0.001$) を認め, それに相関する PSA 値にも有意差 ($p<0.001$) を認めた。またこれを補正すべく, Benson らが⁹⁾1989年に提唱した PSA 値を前立腺体積で除した値すなわち PSAD 値を用いると TURP 症例と RPx 症例での PSAD 値に有意差はなくなり, ほぼ同じ値となった。PSA, PSAD の cut-off 値の検討では T1a 癌と T1b 癌の PSA, PSAD 値の分布が異なること, 今回の検討対象の T1a 癌はすべて高分化癌であり臨床上重要でない癌が多かったことから T1b 癌の検出, 特異性の改善の順で優先し cut-off 値を検討した。以上より設定された PSA の cut-off 値は 8.0 ng/ml で, この値での T1a 癌, T1b 癌の検出率と特異性はそれぞれ 30%, 92%, 70%であった。また PSAD の cut-off 値は 0.25 ng/ml/ml で T1a 癌, T1b 癌の検出率と特異性はそれぞれ 20%, 100%, 75%であった。PSA, PSAD いずれを用いても T1a 癌は前立腺肥大症と鑑別できず, T1b 癌は鑑別可能であった。PSAD を用いると PSA より特異性が改善しており, これは諸家の報告と同様であった¹⁰⁻¹²⁾。本邦, 欧米で多く用いられる PSA の cut-off 値は 4 ng/ml で^{5, 11)}われわれの検討で得た 8.0 ng/ml より低い。この原因としては, 前立腺肥大症の手術で検出される移行域の癌の

PSA 値が辺縁域の早期癌より高いこと¹³⁾, 比較的高い PSA 値の症例で T1b 癌を多く検出したこと, 4 ng/ml はスクリーニングを目的とした設定であること¹⁴⁾などが影響していると考えられる。PSAD の cut-off 値としては欧米では 0.15 ng/ml/ml が用いられることが多く, これも PSA 同様われわれの設定した 0.25 ng/ml/ml より低い。この原因としては, 前立腺肥大症の平均体積が欧米では 50 ml 前後であるのに対し, われわれの検討を含め本邦では 37~38 ml と小さく¹⁵⁾, PSAD 値が日本人では若干高くなることが考えられた。宇野ら¹⁵⁾は前立腺肥大症と stage A, B 癌を retrospective に検討し, PSAD の cut-off 値として 0.208 ng/ml/ml を設定したが, この cut-off 値を Delfia PSA に換算すると 0.35~0.40 ng/ml/ml に相当しやはり高値であった。日本人症例の T1a, T1b 癌の検出における, PSA, PSAD 値の設定が高くなることが妥当であるかどうかは今後さらなる検討を要する課題である。

われわれの検討で得た PSA, PSAD の cut-off 値 8 ng/ml, 0.25 ng/ml/ml を用いれば, 術前この cut-off 値未満であれば癌が検出されてもほとんどが T1a 癌で, cut-off 値以上であれば 4~5人に1人癌が検出され, ほとんどが T1b 癌であるということになる。さらにこの cut-off 値を以下のように拡大解釈が可能であると考えられる。

1. レーザーや電気蒸散療法などの前立腺組織が検索されない minimally invasive surgery では T1b 癌が多く検出されるこの cut-off 値以上の症例では慎重に選択されるべきである。
2. cut-off 値以上の症例において前立腺針生検陰性例では再度移行域を含めた生検が必要である。
3. T1a, T1b 癌の検出率は検索方法によりことなり¹⁶⁾, T1b 癌が検出される可能性の高いこの cut-off 値以上の症例では組織学的検索方法を慎重に選択されるべきである。すなわち全切片検索や step section 法による十分な検討が望ましい。
4. 前立腺肥大症の手術はすなわち前立腺移行域の検索であり, 少なくともこの cut-off 値より低い症例では移行域に臨床上重要な癌が検出される可能性ほとんどなく, 前立腺移行域の生検などの検索は必要でない。

以上前立腺肥大症から T1a, T1b 癌を検出する cut-off 値を設定することで多くの臨床的意義を見出した。さらに今回の検討では対象症例が少ないこと, 針生検の適応および生検方法が年代により異なっており, 特に経直腸超音波ガイド下の sextant biopsy なら術前検出できた癌症例, すなわち directed biopsy による見落とし例が含まれている可能性があることなどいくつかの問題点が指摘しえた。今後さらなる症例

を積み重ねより精度の高い cut-off 値を検討し, 前立腺肥大症の日常診療にフィードバックする所存である。

結 語

前立腺肥大症の診断で手術を施行し, 組織診断で良性であった179症例と癌が検出された23症例の特性を retrospective に検討し, 以下の結果を得た。

1. 前立腺肥大症症例において前立腺体積と PSA 値は有意に相関した。

2. T1a 癌の特性は前立腺肥大症と差はなく, 鑑別はできなかった。

3. T1b 癌の PSA 値, PSAD 値は前立腺肥大症に比べ有意に高く ($p < 0.001$), 前立腺体積, 切除重量は有意に小さかった ($p < 0.05$)。

4. T1a, T1b 癌の鑑別における PSA の cut-off 値としては 8 ng/ml が, PSAD の cut-off 値としては 0.25 ng/ml/ml が適当であった。またこのとき見落とされる癌の多くは鑑別困難な T1a 癌で, 予測される癌の多くは T1b 癌であった。

5. PSAD を用いることで PSA より特異性が改善された。

本論文の要旨は第35回日本癌治療学会総会, 第47回日本泌尿器科学会中部総会において発表した。本研究の一部は文部省科学研究費補助金総合研究(A)より補助を受けた。

文 献

- 1) Fowler JE, Pandey P, Bigler SA, et al.: Trends in diagnosis of stage T1A-B prostate cancer. *J Urol* **158**: 1849-1852, 1997
- 2) Sobin LH and Wittekind C: International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumors. 5th edition, 170-173, 1997
- 3) Hodge KK, McNeal SF, Terris MK, et al.: Random systematic versus directed ultrasound-guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* **142**: 71-74, 1989
- 4) Abu-Yousef MM and Narayana AS: Trans-abdominal ultrasound in the evaluation of prostate size. *JCU J Clin Ultrasound* **10**: 275-278, 1982
- 5) 栗山 学, 江崎 奈々, 山田伸一郎, ほか: DELFIA PSA を用いた血清 PSA 測定の臨床的意義. 泌尿紀要 **38**: 425-431, 1992
- 6) 村瀬達良, 栗山 学, 前田真一, ほか: 前立腺偶発癌 Stage A の予後について. 泌尿紀要 **42**: 639-643, 1996
- 7) Monda JM, Barry MJ and Oesterling JE: Prostate specific antigen cannot distinguish stage T1a (A1) prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **151**: 1291-1295, 1994
- 8) Lepor H, Wang B and Shapiro E: Relationship between prostatic epithelial volume and serum prostate-specific antigen levels. *Urol* **44**: 199-205, 1994
- 9) Benson MC, Ring KS and Olsson CA: Determination of stage D-0 carcinoma of the prostate using PSA density. *Urologist's Correspondence Club*, September 24, 1989
- 10) Shinohara K, Wolf JS, Narayan P, et al.: Comparison of prostate specific antigen with prostate specific antigen density for 3 clinical applications. *J Urol* **152**: 120-123, 1994
- 11) Bazinet M, Mershref AW, Trudel C, et al.: Prospective evaluation of prostate specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostate carcinoma. *Urol* **43**: 44-51, 1994
- 12) Arai Y, Maeda H, Ishitoya S, et al.: Prospective evaluation of prostate specific antigen density and systematic biopsy for detecting prostate cancer in Japanese patients with normal rectal examination and intermediate prostate specific antigen. *J Urol* **158**: 861, 1997
- 13) Stamey TA, Dietrick DD and Issa MM: Large, organ confined, impalpable transition zone prostate cancer: association with metastatic levels of prostate specific antigen. *J Urol* **149**: 510-515, 1993
- 14) Catalona WJ, Richie JP, DeKernion JB, et al.: Comparison of prostate specific antigen concentration and prostate specific antigen density in early detection of prostate cancer: receiver operating characteristics curves. *J Urol* **152**: 2031-2036, 1994
- 15) 宇野裕巳: 前立腺肥大症と早期前立腺癌の鑑別診断における PSA-density (PSAD) の臨床的意義. 日泌尿会誌 **86**: 1776-1783, 1995
- 16) 前田 修, 細木 茂, 木内利明, ほか: 前立腺偶発癌の臨床的検討. 泌尿紀要 **37**: 135-139, 1991

(Received on March 10, 1998)

(Accepted on June 6, 1998)