

PSA が正常値を示した進行性前立腺癌症例の検討

紀南総合病院泌尿器科 (部長 : 山際健司)

小村 隆洋, 山際 健司

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 大川順正教授)

小倉 秀章, 柑本 康夫, 大川 順正

国立南和歌山病院泌尿器科 (医長 : 戎野庄一)

稲垣 武, 戎野 庄一

線崎泌尿器科医院

線 崎 敦 哉

ADVANCED PROSTATE CANCER WITH NORMAL SERUM
PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN VALUES

Takahiro KOMURA and Kenji YAMAGIWA

From the Division of Urology, Kinan General Hospital

Hideaki OGURA, Yasuo KOHJIMOTO and Tadashi OHKAWA

From the Department of Urology, Wakayama Medical College

Takeshi INAGAKI and Shoichi EBISUNO

From the Division of Urology, Minami Wakayama National Hospital

Atsuya SENZAKI

From the Senzaki Urological Clinic

Although prostate-specific antigen (PSA) is a valuable marker of prostate cancer, some untreated patients with advanced prostate cancer have normal PSA values. Over a period of 5 years, we reviewed pretreatment serum PSA levels in 131 patients with advanced prostate cancer (stages C and D). Ten patients (7.6%) had normal PSA values. The histological type of prostate cancer associated with normal PSA values was variable and the prognosis was not so poor. Immunostaining for PSA was performed on the resected prostate tissue of the 10 patients. PSA staining was positive in 5 cases, negative in 3 cases, and equivocal in the remaining 2 cases. In conclusion, PSA is not always useful, especially for following patients with normal PSA values.

(Acta Urol. Jpn. 44 : 303-306, 1998)

Key words : Prostate cancer, Prostate-specific antigen

緒 言

前立腺癌の腫瘍マーカーとして前立腺特異抗原 (prostate specific antigen, PSA) の臨床的評価は確立され、前立腺癌の診断と経過観察において必要不可欠なものとなって来ている。しかしながら、進行性前立腺癌の中でも、PSA が正常値を示す症例を経験することが時としてある。今回 PSA が正常値を示した進行性前立腺癌の臨床像およびその前立腺癌組織での PSA 免疫組織化学染色を検討したので記載する。

対 象 と 方 法

紀南総合病院、和歌山県立医科大学、国立南和歌山病院および線崎泌尿器科医院の4施設において、

1991～1995年の5年間に経験した前立腺癌症例のうち、治療前に血清 PSA 値を測定しえた新鮮前立腺癌症例は154例であった。そのうち臨床病期 C, D と診断された131例を対象とした。この131症例の経過観察は、1～91カ月平均35カ月であった。なお、131症例の治療として、内分泌療法が76例に施行され、内分泌化学療法が51例に施行された。内分泌療法を施した76例中で7例に前立腺全摘出術が施行され、2例に放射線療法が施行された。

他方内分泌化学療法が施行された51例中で4例に前立腺全摘除術が施行され、2例に放射線療法が施行された。

血清 PSA の測定方法は、Markit-M による EIA 法および Tandem-R による RIA 固相法であり、お

のおの 3.6 ng/ml および 4 ng/ml 以下を正常値とした。

血清 PSA 値が正常値を示した前立腺癌症例の生検組織あるいは手術的に摘出した前立腺癌組織における PSA 免疫組織化学染色を行った。なお臨床病期、組織学的分類などはすべて前立腺癌取り扱い規約（1992年）に沿って行った。

結 果

131例の新鮮前立腺癌症例の病期は、病期Cが36例およびDが95例であった。対象症例の病期および組織型さらに栗山の換算式¹⁾により標準化した血清 PSA の最小値、中央値、最大値、平均値および標準偏差を Table 1 に示した。この対象患者である131症例において、それぞれの PSA 測定方法における正常値以下を示した症例は、病期C 5例と病期D 5例の計10例（7.6%）であった。この10症例の詳細を Table 2 に示した。この組織型は、高分化型1例、中分化型5例、低分化型2例および未分化型2例であった。治療

前の血清 PSA 値が正常値を示した10症例では、治療前の血清 PAP 値は 0.8～3.8 ng/ml を示し、血清 PSA 値と同様にその上昇は1例も認められなかった。

症例1には、内分泌化学療法および骨盤内臓器全摘除術を施行した。症例2には、内分泌療法および前立腺全摘除術を施行した。症例3には、内分泌化学療法および放射線療法を施行した。症例4には、内分泌療法のみを施行した。症例5～9には、内分泌化学療法を施行した。一方、症例10は進行癌のため対症療法のみが施行された。症例10を除く9症例では、1～2カ月で全例症状が軽快し、外来経過観察を行った。

この予後に関しては、6症例が再燃なし生存であり、その経過観察期間は13～76カ月、平均31カ月間であった。癌死は、4例に認め、症例10を除いた残り3例が再燃後に癌死した。この3症例を簡単に記載する。未分化型の症例1（46歳）は、内分泌化学療法および骨盤内臓器全摘除術を施行したが、6カ月後に骨痛、水腎症および肺転移などを惹起し再燃症例と判断された。この再燃時においても治療前と同様に血清 PSA 値および PAP 値の上昇は認められず、7カ月で癌死した。低分化型の症例3（78歳）は、内分泌化学療法および放射線療法を施行したが、18カ月で新たな骨転移巣の出現と前立腺局所の増悪をきたし再燃と診断された。この再燃時にも、治療前と同様に血清 PSA 値および PAP 値の上昇を認めず、21カ月で癌死した。

高分化型の症例9（69歳）は、内分泌化学療法を施行したが、6カ月で前立腺局所の増悪と骨症状で再燃と判断された。この再燃時の病理組織診断では、組織型は低分化型に移行していたが、本症例も治療前と同様に血清 PSA 値および PAP 値の上昇を認めず、10カ月で癌死した。

PSA 免疫組織化学染色の結果を Table 3 に示した。評価不能2例を除いた8例中、高分化型1例、中分化型3例および低分化型1例の計5症例の前立腺組織が PSA 免疫染色陽性であり、他方低分化型1例および未分化型2例の計3症例が陰性であった。なお、PSA

Table 1. Summary of 131 cases of untreated prostate cancer

Stage	C	D
高分化型	10	7 (1)
中分化型	15 (3)	51 (2)
低分化型	10 (1)	32 (1)
未分化型	1 (1)	1 (1)
不詳	0	4
計	36 (5)	95 (5)

() 内は血清 PSA が正常値を示した症例

Stage	C	D
最小値	1.1	0.8
中央値	27.7	104
最大値	2,420	6,680
平均値	159.8	633.4
標準偏差	433.8	1,276

ng/ml

Table 2. Ten cases of untreated prostate cancer within normal PSA values

症例	Stage	年齢	組織型	Gleason	PSA	測定方法	予後
1	C	46	未分化型		1.5	Markit-M	7 M 癌死
2	C	80	中分化型	3-3	0.7	Tandem-R	13M 生存
3	C	78	低分化型	5-5	0.6	Tandem-R	21M 癌死
4	C	80	中分化型	3-2	2.1	Tandem-R	25M 生存
5	C	74	中分化型	3-3	3.2	Tandem-R	31M 生存
6	D	76	中分化型	3-5	2.6	Markit-M	76M 生存
7	D	78	中分化型	3-2	1.3	Tandem-R	16M 生存
8	D	72	低分化型	5-5	0.6	Tandem-R	25M 生存
9	D	69	高分化型	1-2	2.5	Markit-M	10M 癌死
10	D	80	未分化型		2.3	Tandem-R	1 M 癌死

Table 3. Immunohistochemical staining for PSA and histological type

分化度	PSA 染色	
	陽性	陰性
高分化型	1	0
中分化型	3	0
低分化型	1	1
未分化型	0	2
計	5	3

免疫染色で陽性であった症例は、すべて PAP 免疫染色も陽性であり、逆に PSA 免疫染色が陰性であった症例では、すべて PAP 免疫染色も同様に陰性であった。再燃を認めた 3 症例中、症例 1 および 9 の 2 症例で再燃時の PSA 免疫染色が施行され、その結果は新鮮確定診断時と同じ結果であった。すなわち、高分化型の症例 9 では、PSA 免疫染色は新鮮時に陽性であった。6 カ月後の再燃時には組織型は低分化型に移行していたものの、PSA 免疫染色は陽性のままで変化は示さなかった。他方、免疫組織化学染色が陰性であった未分化型の症例 1 は、再燃時にも PSA 免疫染色は陰性であった。

考 察

PSA は現在前立腺癌の診断および経過観察に必要不可欠であり、その測定値は病期ともよく関連することが知られている。このため PSA が低値を示す症例では、骨シンチなどの進行癌としての検索は不要であるとする報告^{2,3)}さえ認められる。また前立腺癌における PSA の陽性率は臨床病期の進行とともに上昇し、病期 C および D では 90% 以上となることが報告されてきた^{4,5)}。しかしながらこれを言い換えると、進行性前立腺癌でも 10% 未満の症例が、血清 PSA の上昇を示さないことになる。今回の著者らの検討でも 131 例中 10 例 (7.6%) が PSA が正常値を示す臨床病期 C D の前立腺癌であり、その頻度は約 10% と考えておいてよいものと思われた。したがって、PSA という大きな診断的武器が、その価値の大きさゆえに判断を誤らせる可能性も存在する。

これまで、血清 PSA 値が低値を示した前立腺癌は全例未分化癌であり、分化度が低ければ本来の前立腺上皮の性質を失い、血中への PSA の放出量が腫瘍の進展に伴わないとする報告³⁾や血清 PSA 値が正常値を示す前立腺癌では分化度が低く予後不良とする報告^{6,7)}、あるいは組織学的分化度による差を認めないとする報告⁸⁾がみられる。今回の検討では、PSA 正常値の進行性前立腺癌の組織型は、高分化 1 例、中分化型 5 例、低分化型 2 例および未分化型 2 例の結果であり、組織学的に分化度の低いものが多い傾向は見ら

れず、 χ^2 検定でも有意差を認めなかった。またその 10 例中、1~21 カ月で癌死した 4 例を除く 6 症例が、再燃なく 13~76 カ月、平均 31 カ月間生存中であり、血清 PSA 値が正常値を示すということは必ずしも予後不良因子とは思われなかった。すなわち新鮮前立腺癌において、血清 PSA 値が正常値を示すという現象は、その組織分化度および予後には明白な関連性はないと考えられた。

血清 PSA 値が正常値を示す症例は、PSA 免疫組織化学染色で陰性を示すとの報告^{6,9)}が散見される。今回の検討では、高分化型 1 例、中分化型 3 例および低分化型 1 例の計 5 例が陽性を示し、低分化型 1 例および未分化型 2 例の計 3 例が陰性を示し、残り 2 例は評価不能であった。すなわち組織分化度が高い PSA 正常値症例が、免疫染色陽性を示す傾向にあった。これまで組織分化度が低くなると、PSA の産生は低くなり血清 PSA 値は低値を示すのであろうと考えられていた^{3,4)}が、今回の検討では、腫瘍細胞内で PSA は産生されているが血中に分泌されていない症例、および腫瘍細胞内で PSA が産生されていない症例の 2 種類がある可能性が示唆された。前者と考えられる症例は、組織分化度は比較的高く、後者と考えられる症例は、組織分化度は比較的低い傾向であることも同時に示唆された。

再燃に関して、上原ら⁸⁾は、再燃前立腺癌 40 例を検討し、初回治療前に血清 PSA 値が上昇していた 22 例では、再燃時には全例上昇したが、初回治療前正常であった 18 例では 9 例 50% のみに上昇を認めたに過ぎないと報告している。著者らが経験した 10 症例中の 3 症例において、その再燃時にも血清 PSA と PAP は共に上昇を認めなかった。このように治療前に血清 PSA 値が正常値を示した症例では、その再燃時にも上昇しない可能性が高く、PSA が経過観察のマーカーとなりえないため、他の方法による注意深い経過観察を要するものと考えられた。

結 語

臨床病期 C および D の新鮮前立腺癌症例において、治療前の血清 PSA 値が正常値を示した症例は、131 例中 10 例 (7.6%) であった。その 10 例の前立腺癌の組織型は一定ではなく、予後はかならずしも不良ではなかった。

前立腺組織の PSA 免疫染色で 5 例が陽性を示しその組織分化度は高い傾向であった。他方、3 例が陰性を示し、その組織分化度は低い傾向にあり、2 例は評価不能であった。

再燃症状をきたした 3 症例は、再燃時にも血清 PSA 値の上昇を認められず、PSA が新鮮時より正常値を示す症例の経過観察には、血清 PSA 値はマ

カーとなりえないものと考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) Chybowski FM, Keller JJL, Bergstralh EJ, et al.: Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* **145**: 313-318, 1991
- 3) 影山幸雄, 木原和徳, 鎌田成芳, ほか: 未治療前立腺癌における治療前 PSA 値と骨転移との関係. *泌尿紀要* **42**: 197-199, 1996
- 4) 荒井陽一: 前立腺癌腫瘍マーカー—PSA を中心に一. *日泌尿会誌* **85**: 1575-1592, 1994
- 5) 平尾佳彦, 大園誠一郎, 影林頼明, ほか: 限局性前立腺癌の診断における PSA の役割. *泌尿紀要* **42**: 795-804, 1996
- 6) 酒井直樹, 小川毅彦, 石橋克夫, ほか: 前立腺肥大症, 偶発前立腺癌における前立腺腫瘍マーカーと臨床 病理学所見の関連について. *泌尿紀要* **37**: 589-594, 1991
- 7) Keillor JS and Aterman K: The response of poorly differentiated prostatic tumors to staining for prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative study. *J Urol* **137**: 894-896, 1987
- 8) 上原和隆, 蓮井良浩, 西 昇平, ほか: 前立腺癌再燃時の腫瘍マーカーの変動と予後. *西日泌尿* **55**: 5-9, 1993
- 9) Cohen RJ, Haffjee Z, Steele GS, et al.: Advanced prostate cancer with normal serum prostate-specific antigen values. *Arch Pathol Lab Med* **118**: 1123-1126, 1994

(Received on October 30, 1997)

(Accepted on April 8, 1998)