

Prostate specific antigen (PSA) からみた前立腺癌の診断と治療

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河田幸道教授)

栗山 学, 宇野 裕己, 上野 一哉, 山本 直樹

高橋 義人, 篠田 育男, 坂 義人, 河田 幸道

DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF PROSTATE CANCER PATIENTS
USING PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA)Manabu KURIYAMA, Hiromi UNO, Kazuya UENO, Naoki YAMAMOTO,
Yoshito TAKAHASHI, Ikuo SHINODA, Yoshihito BAN and Yukimichi KAWADA
From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine

An international standard of prostate specific antigen (PSA) assays was constructed and prognosis of the patients with prostate cancers showing gray zone PSA was studied. For lower levels of serum PSA (<50 ng/ml), the conversion formula to that of Tandem-R PSA from other assays was presented. Furthermore, based on the standards of Stanford Reference and Markit-MPA, conversion rates to this international standard from the conventional PSA assays were also obtained. Patients' cancer-specific survival was found to be significantly better in the gray zone group. Further studies to obtain higher specificity such as using free or complex rate in total PSA is necessary.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 453-456, 1997)

Key words: Prostate cancer, PSA, Diagnosis and follow-up, Standardization, PSA molecular forms

緒 言

前立腺癌の診断と症例の経過観察における血清 prostate-specific antigen (PSA) 測定の意義は広く受け入れられている^{1,2)}が, PSA 本来の生物学的本質である臓器特異抗原故に生ずる限界があることも事実である。とくに, 臨床上也最も鑑別を要する前立腺肥大症 (BPH) 症例における偽陽性例の出現と各測定系のデータの違いによって生ずる混乱が今日的な問題点であろう。このような観点から, 診断面では PSA 測定系の国際標準化に関わる問題, gray zone における診断特異性向上の試み, 予後予測因子としての意義について, 自験例を中心として検討した。

対 象 と 方 法

本邦における PSA 測定の臨床的有用性を検討する目的で, 自験例を中心にして文献³⁾から集めた BPH 病期 A~C までの前立腺癌患者における陽性率を計算した。さらに, 診断効率向上の一助としての一定の特異性を得るために cut-off 値を変更した際の早期前立腺癌の診断感度を, 前述の診断率を求めた症例群を用いて検討した。

ついで, 以前報告した⁴⁾日本泌尿器科学会 PSA 小委員会のデータを用いて, 血清 PSA <50 ng/ml の低値群における Tandem-R PSA 用の変換用の回帰直線を計算した。一方, MARKIT-M PA を用いて, い

わゆる Stanford Reference⁵⁾ との異同を検討し, 各測定系の国際標準量を用いた場合の測定感度と本邦における正常値も計算した。

Gray zone (Tandem-R PSA 換算で 4~10 ng/ml) における前立腺癌患者の予後を, Kaplan-Meier 法で検討した。症例は, 1994年に実施した東海地方会泌尿器腫瘍登録室における1988年~1991年の3年間の前立腺癌登録例の予後調査^{6,7)}のなかで治療前血清 PSA の測定してあった622例を用いた。

血清 PSA 測定は, Tandem-R[®] PSA Pros-Check[®] PSA Delfia[®] PSA Ball ELSA[®] PSA ACS[®] PSA IMx[®] PSA MARKIT-F[®] PA MARKIT-M[®] PA EIKEN[®] PSA の9種を用い, いずれも治療前に採血・凍結して検体とした。

結 果

本邦の BPH・病期 C までの前立腺癌症例における血清 PSA 測定における陽性率を Table 1 に示した。各測定法によって, BPH 症例の偽陽性率 (26.1~67.2%), 病期 A/B C 陽性率 (各々63~83%, 91~100%) は, 異なっていた。病期 A/B 前立腺癌の陽性率から BPH の偽陽性率を引いた $\Delta\%$ も, Pros-Check の8%から IMx MARKIT-M の40%まで広範囲に分布していた。BPH 症例を対照として計算された特異性毎の血清 PSA 値を cut-off 値として, 病期 A/B・C 別前立腺癌診断感度を Table 2 に掲げた。

Table 1. Serum PSA values in patients with BPH and localized prostate cancer in Japan

Assay methods	Normal value (ng/ml)	No. of cases examined			Positive rate (%)		
		BPH	prostate cancer		BPH	prostate cancer	
			st. A/B	st. C		st. A/B	st. C
Tandem-R	1.9	149	29	28	66.4	83	96
Pros-Check	3.2	132	27	23	75	83	96
Delfia	2	126	33	30	66.7	79	97
Ball ELSA	2	125	33	30	67.2	79	97
ACS	2.3	66	19	11	62	68	91
IMx	4	112	32	22	41.1	81	93
Markit-F	3.6	111	33	22	26.1	63	95
EIKEN	3	116	22	21	50.8	68	100
Markit-M	1.8	112	32	46	41.1	81	93

Data were obtained from values reported in Japan.

Table 2. Sensitivity in PSA determination for obtaining various specificity in Japan

specificity (%)	Stages in Cap	PSA assay systems : Sensitivity (%)					
		Tandem-R	Pros-Check	ACS	Markit-F	EIKEN	Markit-M
90	A+B	28	26	32	44	27	39
	C	75	78	91	82	86	79
80	A+B	45	37	53	56	41	56
	C	75	87	91	95	95	90
70	A+B	59	44	53	66	45	61
	C	89	87	91	95	95	93
60	A+B	59	52	58	72	55	69
	C	89	87	91	95	95	95
50	A+B	71	59	58	81	68	78
	C	89	87	91	95	100	95

Table 3. Conversion formula in serum PSA values from each PSA assay to Tandem-R PSA (PSA < 50 ng/ml)

Assay methods (X)	MARKIT-F	MARKIT-M	EIKEN	E-Tosoh	Delfia
No. of cases	31	29	38	32	36
Linear regression line	$Y = -5.718 + 3.335X$	$Y = -1.069 + 2.896X$	$Y = -2.661 + 2.102X$	$Y = -0.6144 + 1.188X$	$Y = 0.6044 + 0.9096X$
Correlation of coefficient (R^2)	0.9265	0.9869	0.9382	0.9949	0.9772
Conversion values (ng/ml)					
1.9	2.3	1.0	2.2	2.1	1.4
4.0	2.9	1.8	3.2	3.9	3.7
10	4.7	3.8	6.0	8.9	10

This formula will be used in low serum PSA values (less than 50 ng/ml)

$Y = \text{Tandem-R PSA}$

特異性70ないし80%を維持する際の病期 A/B 前立腺癌の診断感度は、MARKIT-F・MARKIT-M Tandem-R が比較的良好であったが、最良のデータでも、特異性：70%における病期 A/B の診断感度は66%であった。

PSA 低値 (< 50 ng/ml) 群における Tandem-R

PSA への換算用の回帰式 (Table 3) は、いずれの測定系も相関係数 (R^2) は0.92 以上と優れた相関性であった。また、この回帰直線を用いて Tandem-R PSA の本邦の正常値 (1.9 ng/ml), gray zone である 4.0と 10 ng/ml の各測定系における PSA 値は、E-Tosoh Delfia では、Tandem-R とほぼ同一の値

を示したが, MARKI-F・MARKIT-M・EIKEN の gray zone 上限の 10 ng/ml の換算値は, おおの 4.7・3.8 6.0 ng/ml と 1/3 ~ 1/2 程度であった.

MARKIT-M PA を用いた PSA 測定系の標準曲線といわゆる Stanford Reference を比較すると, MARKIT-M の表示標準量を 2.6 分の 1 とすると Stanford Reference と同一となった. つまり, MARKIT-M PA によって測定された血清 PSA 値を 2.6 倍することで, 国際標準値となることが判明した. この値と, 上述した換算係数を用いて, 他の PSA 測定系を用いた場合の換算係数と「国際標準値」を用いた場合の測定感度と正常値を Table 4 に示した. Tandem-R Ball ELSA Delfia の 3 種の測定系は, 高感度測定法であることが確かめられた.

Gray zone PSA 症例の予後を検討する目的で, 治療開始前血清 PSA 値を Tandem-R 換算で <4.0 ng/ml, 4~10 ng/ml と各 2 ng/ml ずつ 3 分, さらに >10 ng/ml も 330 ng/ml (今回の検討で大部分症例で PSA が測定されていた MARKIT-F PA で 100 ng/

ml に相当する) 前後で分けて Cancer-specific survival を検討した (Fig. 1). 図でも明らかなように, gray zone 症例の予後は良好であった. Gray zone 以上でも, MARKIT-F PA で <100 ng/ml の比較的低値群は, それ以下の群とほぼ同一の予後を示していたが, 極端な高値群 (図中⑥: >330 ng/ml) における予後は有意に不良であった.

考 察

PSA を用いた前立腺癌診断とフォローアップにおける今日の問題点は, 標準化と gray zone における特異性向上の試みであろう.

PSA 測定系の国際標準化については, Stamey ら⁵⁾の各メーカーへの国際標準品の配布と calibration の修正依頼という活動がなされてきたが, 一方では反対意見もあり⁸⁾少なくとも既存の PSA 測定系に応用したものはない. 一方, 日泌 PSA 小委員会は, 各キット間の換算式を提唱⁴⁾し, Stamey らの国際標準品との換算係数の提出も行なっている. さらに, この換算

Table 4. Conversion rate from each PSA assay to so called Stanford Reference value

Assay method	Tandem-R	MARKIT-F	MARKIT-M	EIKEN	PA test Wako	Ball ELSA	E-Test tosoh	Pros-Check	Delfia
Present method (ng/ml)									
detectable sensitivity	0.20	1.5	0.50	1.0	10	0.20	0.50	0.50	0.10
normal value	2.0	3.6	1.9	3.0	19	2.0	2.0	2.5	2.0
Conversion rate	1.1	1.9	2.6	0.87	0.12	0.79	1.5	0.65	0.87
Calculated									
detectable sensitivity	0.22	2.9	1.3	0.87	1.2	0.16	0.75	0.33	0.087
normal value	2.1	6.8	4.7	2.6	2.3	1.6	3.0	1.6	1.7

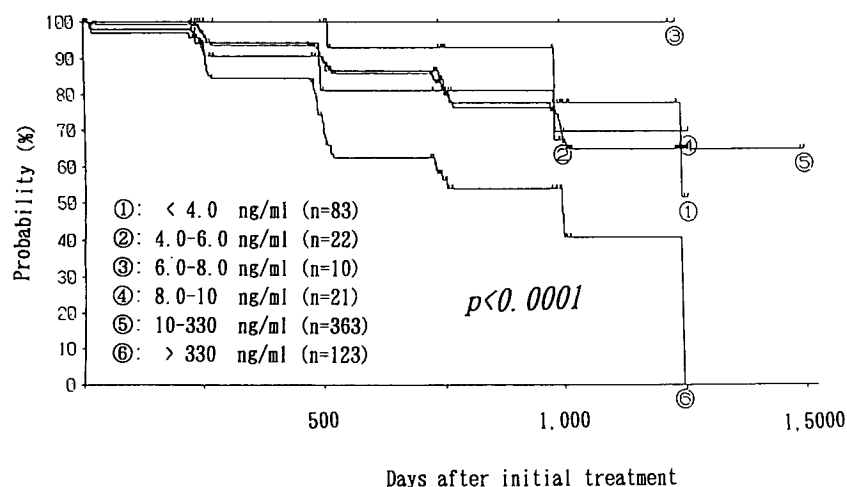


Fig. 1. Cancer-specific survival according to pretreatment serum PSA values. Serum PSA values were determined by Markit-FPA or EIKEN PSA, then converted to those of Tandem-R PSA using the conversion formula.

式を実際に応用した場合の高い一致率も確かめられている³⁾ 国際標準品への統一は、同一の PSA 値を得られることになり愁眉ではあるが、従来の測定値を生かすためにも今回のような換算式 換算係数による換算方式も必要であろう。

血清 PSA が gray zone を示した場合、BPH 症例を効率よく排除して無駄な生検を避ける必要がある。さらに、今回の検討でも明らかなように、治療前 PSA 低値群の予後良好なことから、gray zone を含む PSA 低値の前立腺癌診断の意義があると考えられる。このため、① PSA と前立腺容積比である PSA density (PSAD)⁹⁾、② PSA 値の年次推移 : PSA velocity (PSAV)¹⁰⁾、③年齢別な PSA の cutoff 値設定である age-specific PSA reference range¹¹⁾ と④ PSA molecular form の測定/検討がなされている。PSAD については、容積測定法の一定化が是非必要であり、PSAV は複数回測定 (12カ月以上の間隔で2回以上測定して判断) という煩雑さがあり、age-specific PSA reference range は、cut-off 値を下げることで若年者の「見落とし」例を減少させることがむしろ眼目のようである。このため、PSA と protease inhibitor との結合型である PSA- α_1 -antichymotrypsin (ACT) complex (PSA-ACT; C)¹²⁾ や非結合型の free PSA (F) を測定して、F/C F/T の検討が行われ、欧米の報告では F/T が特異性向上に寄与しているとの報告¹³⁾ がなされている。しかし、本邦では比較的多数例の gray zone 症例の検討が少なく、明確な結論に至っていないのが現状であろう。

結 語

前立腺癌臨床における PSA 測定の問題点として、国際標準化と gray zone 症例の意義について検討した。従来のデータを生かした標準値への転換式の提案と gray zone の予後が良好であることが判明した。このため効率良い診断手段、とりわけ molecular form 測定の意義に関する検討が必要であろうと考えられた。

文 献

- 1) Kuriyama M: Prostate-specific antigen as a tumor marker marker in prostate cancer. *Int J Urol* **1**: 99-113, 1994
- 2) 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
- 3) 栗山 学: 前立腺癌診断における血清前立腺特異抗原. *臨泌* **48**: 277-288, 1994
- 4) 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
- 5) Stamey TA: Second Stanford conference on international standardization of prostate-specific antigen immunoassay: September 1 and 2. *Urology* **45**: 173-184, 1995
- 6) 小幡浩司, 栗山 学, 藤田公生, ほか: 前立腺癌の臨床的検討—東海地方会腫瘍登録683例の集計と予後調査. *泌尿紀要* **42**: 503-507, 1996
- 7) Kuriyama M, Obata K, Miyagawa Y, et al.: Serum prostate-specific antigen values for the prediction of clinical stage and prognosis in patients with prostate cancer: an analysis of 749 cases. *Int J Urol* **3**: 462-467, 1996
- 8) Wu JT: Assay for prostate specific antigen (PSA): problem and possible solution. *J Clin Lab Anal* **8**: 51-62, 1994
- 9) 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
- 10) Brawer MK, Beatie J, Wener MH, et al.: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year. *J Urol* **150**: 106-109, 1993
- 11) 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
- 12) 栗山 学, 上野一哉, 七里泰正, ほか: 前立腺癌における PSA- α_1 -antichymotrypsin 複合体測定の臨床的意義. *泌尿器外科* **8**: 951-958, 1995
- 13) Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al.: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* **274**: 1214-1220, 1995

(Received on February 10, 1997)
(Accepted on March 31, 1997)