

前立腺腫瘍マーカーとしての前立腺特異抗原 (PA) の意義

—前立腺集団検診受診者における検討—

群馬大学グループ泌尿器腫瘍研究会 (会長: 山中英寿)

伊藤 一人, 大竹 伸明, 羽鳥 基明, 真下 透
神保 進, 登丸 行雄, 牧野 武雄
矢島 久徳, 今井 強一, 山中 英寿

PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN (PA) IN MASS
SCREENING FOR PROSTATE CANCER

Kazuto Ito, Nobuaki Ohtake, Motoaki Hatori,
Tohru Mashimo, Susumu Jimbo, Yukio Tomaru,
Takeo Makino, Hisanori Yajima, Kyoichi Imai
and Hidetoshi Yamanaka

From the Gunma Urological Oncology Study Group

The usefulness of prostatic specific antigen (PA) was compared with that of prostatic acid phosphatase (PAP). PA was determined in the serum of 2,183 patient examined by the mass screening for prostate cancer from 1987 to 1990. The serum samples of these patients were obtained from our serum bank. PA was measured by the E test "TOSOH" II (PA).

The relationship of PA and PAP to prostate size estimated by digital rectal examination (DRE) and ultrasound tomography (US), and age was investigated. PA and PAP correlated with aging and prostate size estimated by DRE. However PA was more apparently related with these things. The correlation between PA and prostatic size estimated by US was relatively high ($r=0.53$), but the correlation between PAP and prostate size estimated by US was low ($r=0.20$).

When the upper limit of normal range was set at 6.0 ng/ml, the sensitivity, specificity and efficiency was 64%, 97% and 62%, respectively. PA was more sensitive than PAP and could be more useful since none of the patients with prostate cancer was PAP positive and PA negative. We conclude that PA should be a reliable tumor marker in our mass screening system.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1225-1229, 1992)

Key words: Prostatic specific antigen, Prostate cancer, Mass screening

緒 言

前立腺特異抗原 (PA) は1971年原ら¹⁾によって発見された。その後、前立腺組織特異抗原として多くの研究がなされており、最近では前立腺癌における診断・治療経過観察に関する PA の有用性を示す多くの発表がなされている²⁻⁴⁾、前立腺癌症例のなかで特に早期癌に関して PA は前立腺酸性フォスファターゼ (PAP) に比べて高い感受性 (sensitivity) を示すというのは諸家の一致するところである^{5,6)}。しかし早期癌発見の手段としての PA の評価は十分にされていない。

高齢化社会を迎えるにあたり、本邦でも前立腺癌が増加することが予想されているが、われわれは予想される事態に備え1981年より前立腺集団検診を開始し、早期発見の重要性を認識するにいたった⁷⁾。

今回、前立腺検診受診者を対象として、PA (TOSOH 社) の cut off 値を検討し、PA の有用性について PAP との比較を行った。また対象者中の非癌患者については PA・PAP と年齢・直腸診による前立腺の大きさ、エコーによる前立腺体積との関係についても検討した。

対象および方法

1987年より1990年までの前立腺集団検診受診者7,815例の凍結保存血清より無作為に抽出した2,183例を対象とした。年齢は39歳から93歳である。

1次検診にて直腸診(DRE)・PAP測定を行い、2,183例のうち264例が少なくとも一方で異常を示した。これら症例は2次検診において経直腸超音波断層法あるいは尿道造影が行われた。以上の検査で前立腺癌の存在が疑われるものについては可能なかぎり前立腺生検を施行し、14例の前立腺癌が発見された。2次検診受診率は95%以上であったので、100%受診したものと仮定し解析を行った。また、2次検診受診者の前立腺生検施行率は約70%であった。なお、対象者2,183例中前立腺癌疑いないしは確定者を除いた1,919例を健常者、前立腺癌確定者を除いたすべてを非前立腺癌者として用語上区分し、本文に使用した。

対象者全員について凍結保存血清をもとに、Eテスト「TOSOH」II(PA)によってPAの測定を行い、前立腺集団検診におけるcut off値を検討し、その有用性をPAPと比較した。なお、検診でのPAP値は帝臓キット(EIA法)、栄研およびトラバノールキット(RIA法)のいずれかによって測定されており、論旨の混乱を防ぐために、本文中では、PAPの結果は正常・異常の評価をもって表記した。

また、感受性(sensitivity)=異常値の前立腺癌数/前立腺癌総数×100%、特異性(specifisity)=正常値の非前立腺癌数/非前立腺癌総数×100%、診断効率(efficiency)=感受性×特異性/100%とした。

つぎに対象者中の健常者について、年齢を60歳未満(239例)・60~69歳(1,081例)・70歳以上(599例)に触診上の前立腺の大きさをくるみ大以下(1,219例)・小鶏卵大(557例)・鶏卵大以上(143例)のそれぞれ3群に分けて、各群間のPA値の比較を行い、年齢・触診上の前立腺の大きさのPAにおよぼす影響について検討を行った。2次検診受診者のうち非前立腺癌者の31例については経直腸超音波断層法による推定前立腺体積の測定も行っており、PAとの関連性についてさらに検討を加えた。実際の検診で3種類のキットによって測定されていたPAPに関しても対象者全例で凍結保存血清をもとにEテスト「TOSOH」II(PAP)による再測定を行い、PAと同様に年齢・触診上の前立腺の大きさ・超音波断層法による推定前立腺体積との関係について検討した。

各群間の有意差検定にはt-testあるいはAspen-

Table 1. Cut-off value determination for PA

Upper limit (ng/ml)	5.0	6.0	7.0
Sensitivity (%)	64	64	57
Specificity (%)	94	97	97
Efficiency (%)	61	62	56

Table 2. Clinical findings and prostate cancer

DRE	PAP	number	PA	number
negative	negative	1, 919 (?)	negative	1, 868 (?)
			positive	51 (?)
	positive	77 (2)	negative	63 (0)
			positive	14 (2)
positive	negative	169 (7)	negative	167 (5)
			positive	2 (2)
	positive	18 (5)	negative	2 (0)
			positive	16 (5)
total		2. 183 (14)	2. 183 (14)	

(): The number of patient with prostate cancer

Welch法を用いた。

結 果

1. PAのcut off値の検討

健常者におけるPA値は 1.56 ± 2.38 ng/ml (平均±S.D.)であった。平均+2S.D.は6.31 ng/mlとなるが、感受性、特異性、診断効率の検討は6.0 ng/mlで行いそれぞれ64%、97%、62%と最も優れた値を示したためcut off値は6.0 ng/mlに設定した(Table 1)。

2. 前立腺検診におけるPA・PAPの有用性の比較

検診受診者2,183人を、1次検診における触診所見の異常、正常、PAP値の陽性、陰性によって4群に分類し、各群ごとの前立腺癌確定者数を示した。つぎにPAの検診における有用性の検討としてPA測定を1次検診に取り入れた場合を想定してさらに分類を行い各群ごとの癌確定者数を示した(Table 2)。癌確定者14例中2例(14.3%)は触診所見正常・PAP陽性者である。この場合にPAPは触診のみでは診断できない癌の発見に貢献していた。DRE・PAPともに陰性群(1,919例)は集団検診において1次検診のみ受診した群であるが、この中に51例のPA陽性者が存在する。DRE陰性・PAP陽性群(77例)の中で前立腺癌確定者は2例である。さらにPAによる分類を行うとPA陰性者63例の中に前立腺癌確定者は存在しない。他の前立腺癌確定者12例についても、PA

陰性・PAP 陽性者は認められなかった。

3. PA と年齢・触診上の前立腺の大きさの関係

触診上の大きさを分類した各群すべてで、加齢に伴う PA の有意な上昇が認められた (Fig. 1)。また、

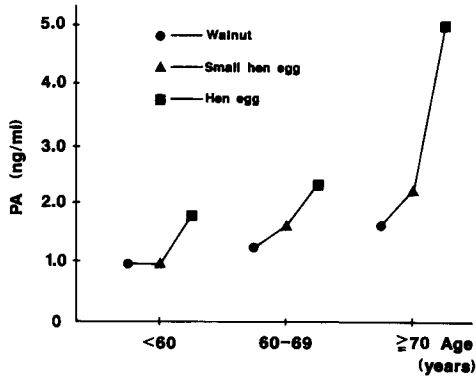


Fig. 1. Relation of PA to age and prostate size estimated by DRE.

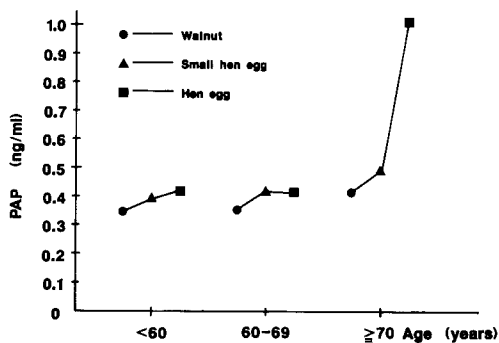


Fig. 2. Relation of PAP to age and prostate size estimated by DRE.

各年齢層別でみると、60歳未満のくるみ大以下・小鶏卵大群間を除いて各触診上の大きさ間で PA の有意な上昇が認められた。

4. PAP と年齢・触診上の前立腺の大きさの関係

触診上の大きさを分類した各群ともに、70歳以上においてのみ PAP の有意な上昇が認められた (Fig. 2)。また各年齢層別で見ると、60~69歳の小鶏卵大・鶏卵大間を除いて触診上の大きさに伴う PAP の有意な上昇が認められた。

5. PAP・PA と超音波断層法による前立腺推定重量の関係

非前立腺癌31例において超音波断層法による前立腺推定重量の測定をおこなった。PAP は前立腺重量の増加とともに軽度上昇し、前立腺重量に対する PAP

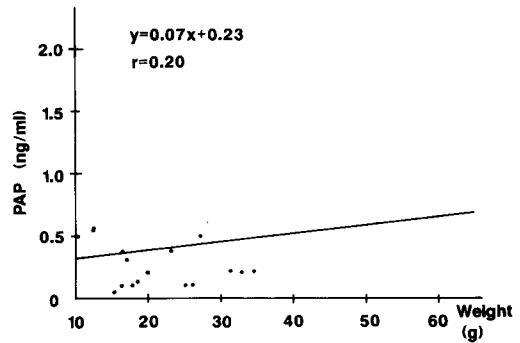


Fig. 3. PAP in relation to prostate weight estimated by ultrasound tomography.

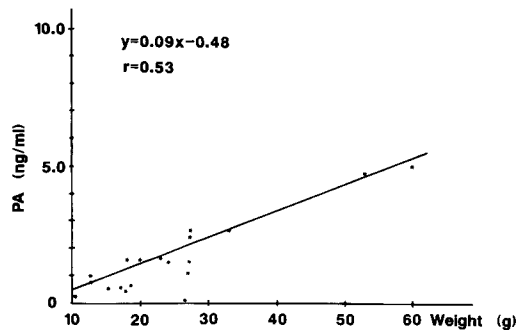


Fig. 4. PA in relation to prostate weight estimated by ultrasound tomography.

の相関係数は0.20であった (Fig. 3)。

PA は PAP に比べ前立腺重量の増加とともに上昇する傾向が強く見られ、相関係数は0.53と PAP に比べて優れていた (Fig. 4)。

6. PA・PAP の比較

今回対象となった2,183例の集団検診受診者について PA と PAP の関係を検討した。PA を X 軸に、PAP を Y 軸にとるとその回帰直線は $y=0.05x+0.29$ となり、相関係数は0.36で両者の間に明らかな相関性は認められなかった。

考 察

前立腺集団検診におけるマーカーとして望まれることは、その意義が早期癌の発見にあること、また実際に対象が集団検診という早期癌を多く含む症例群⁸⁾であることから早期癌であっても優れた感受性を示すことであろう。Meytles⁵⁾の553例の報告では PA、PAP の stage 別の感受性はそれぞれ病期 A で67%、11%、病期 B では73%、22%となっており、PA は早期から感受性が高いといえる。また今回の PA と

PAP の比較検討においても、結果2に示したように、PA は前立腺癌発見に有用であると期待された。

PA は本邦では数種類のキットが使用されている。われわれはE テスト「TOSOH」II (PA) によってPA の測定をおこなった。感受性、特異性、診断効率についてPA は cut off 値 6.0 ng/ml にてそれぞれ64%, 97%, 62%であった。

特異性については対象が集団検診受診者ということから今井ら⁹⁾ が以前おこなった報告と同様に非常にすぐれた結果を示した。

感受性は前述したように Meytle らの報告で病期Aのそれが67%であったことを考えると、早期癌を多く含む症例群を対象とした今回の結果は満足の行くものであると考えられる。

Table 2 に示したように PAP 異常・PA 正常者の中には前立腺癌確定者は認められない。さらに触診所見・PAP 正常のため1次検診のみ受診した症例1,919例中51例がPA 異常値を示しているが、Cooner ら¹⁰⁾はDRE 陰性・PA 陽性(10 ng/ml 以上)者89例中25例(28.1%)で前立腺癌を発見したと報告していることから、この51例の中に癌症例がいる可能性は高いと考えられる。

実際の集団検診において、前立腺癌確定者14例中2例はPAP の異常値のみによって発見されており、PAP 測定は検診において発見率の向上に貢献していたと考えられるが、PA はより良い結果が期待される。PAP と PA の併用はPA 単独にくらべ未治療前立腺癌全体で8%の陽性率の上昇を指摘する報告¹¹⁾もあるが、今回のわれわれの結果ではTable 2 に示したようにPA 単独の測定の方がPAP と PA の併用よりも優れた診断効率を示すことが予想される。しかし自験例の検討ではPA・PAP 間に相関関係は認められず併用の意義が示唆されること、また今回の2,183例の検討のみでは前立腺癌全体に占めるPAP 値異常・PA 値正常の所見を示す前立腺癌の頻度把握は不可能であることからPAP・PA 同時測定によるprospective な検討が今後必要であろう。

今回さらにPA・PAP の血中濃度に対する年齢、前立腺の大きさの影響に関して、健常者を対象に検討した。PAP は触診上の大きさで分けた3群ともに70歳以上で有意な上昇が認められたのみであるが、PA は触診上の大きさで分けた3つの群すべてにおいて加齢に伴う有意な上昇が認められた。荒井ら¹²⁾は健常男子を対象としたPA の測定の結果で、年齢に伴う上昇傾向を示し、前立腺の加齢に伴う変化が関係しているのではないかと述べており、今井ら⁹⁾ も同様にPA

値と年齢との間の相関性を報告している。この様なPA の特性を配慮し、Johns Hopkins Group はPA の正常値を40歳未満と40歳以上で別々に設定している^{13,14)} 前立腺検診のように年齢分布が比較的広範にわたる場合にはPA の cut off 値の年齢別の設定は検討すべき課題である。

PA・PAP と前立腺のエコーによる推定重量との関係ではPA においてすぐれた相関性が認められた。Stamey ら¹⁵⁾ はBPH の組織1gにつき血清中のPA 濃度が0.3 ng/ml (Tandem R PA assay) 上昇するとしており、本邦でも秋元ら¹⁶⁾が前立腺肥大症の摘出重量とPA 間の良い相関を示している。しかしWeber ら¹⁷⁾・Partin ら¹⁸⁾はBPH 組織重量と血清中PA 濃度の間には関係を認めないとしている。特にBPH に対して治療をおこなっている症例が含まれている場合PA を分泌する腺管の減少とともに両者間の相関性は低くなるとしている。今回対象となった症例の多くは未治療であったためある程度の相関性がえられたものと考えられた。

文 献

- 1) 原 三郎, 井上徳治, 山崎春生, ほか: ヒト精漿の法医免疫学的研究. 日法医誌 21: 315, 1967
- 2) Morgan WR, Zinke H, Rainwater LM, et al.: Prostate specific antigen values after radical retropubic prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: impact of adjuvant treatment (hormonal and radiation). J Urol 145: 319-323, 1991
- 3) Stamey TA, Kabalin JN and Ferrari M: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. III. Radiation treated patients. J Urol 141: 1084-1087, 1989
- 4) Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M, et al.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. IV. Antiandrogen treated patients. J Urol 141: 1088-1090, 1989
- 5) Meytle JF, Klimley PG, Ivor LP, et al.: Clinical utility of prostate specific antigen (PSA) in the management of prostate cancer. Adv Cancer Diag, Hybritech Inc, 1986
- 6) Stamey TA and Kabalin JN: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. J Urol 141: 1070-1075, 1989
- 7) 熊坂文成, 清水嘉門, 神保 進, ほか: 前立腺検診体系に関する研究. 北関東医学 37: 179-195, 1987
- 8) Imai K, Zinbo S, Shimizu K, et al.: Clinical characteristics of prostatic cancer detec-

- ted by mass screening. *Prostate* **12**: 199-207, 1988
- 9) 今井強一, 鈴木孝憲, 栗原 潤, ほか: 前立腺集団検診における血清前立腺抗原値の意義. 日泌尿会誌 (印刷中).
 - 10) Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, et al.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* **143**: 1146-1154, 1990
 - 11) 朴 英哲, 際本 宏, 西岡 伯, ほか: 前立腺癌血清マーカーとしての Prostate specific antigen (PA) の臨床的評価. 泌尿紀要 **33**: 883-888, 1987
 - 12) 荒井陽一, 吉貫達寛, 岡田謙一郎, ほか: 前立腺腫瘍マーカーとしての前立腺特異抗原の臨床的意義—三者同時測定をおこなった新鮮前立腺癌113例による γ -seminoprotein および前立腺性酸性フォスファターゼとの比較検討—. 泌尿紀要 **35**: 1519-1528, 1989
 - 13) Rock RC, Chan DW, Bruzek DJ, et al.: Evaluation of a monoclonal immunoradiometric assay for prostate-specific antigen. *Clin Chem* **33**: 2257-2261, 1987
 - 14) Chan DW, Bruzek DJ, Oesterling JE, et al.: Prostate-specific antigen as a marker for prostatic cancer: a monoclonal and a polyclonal immunoassay compared. *Clin Chem* **33**: 1916-1920, 1987
 - 15) Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* **317**: 909-916, 1987
 - 16) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, ほか: 前立腺特異抗原 (PA) の前立腺癌における検討. 泌尿紀要 **34**: 636-642, 1988
 - 17) Weber JP, Oesterling JE, Peters CA, et al.: The influence of reversible androgen deprivation on serum prostate-specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **141**: 987-992, 1989
 - 18) Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al.: Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* **143**: 747-752, 1990

(Received on May 8, 1992)
(Accepted on July 15, 1992)