

PSA 4.0 ng/ml 以下の前立腺生検の検討

—PSA フリー/トータル比の有用性—

梶木 真明¹, 鈴木 健一¹, 沼畑 健司¹, 小野久仁夫¹菅野 理¹, 星 宣次¹, 富田 善彦²¹山形県立中央病院泌尿器科, ²山形大学医学部腎泌尿器科学分野EXAMINATION OF PROSTATE BIOPSY AMONG JAPANESE
WITH LESS THAN 4.0 ng/ml PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN
—USEFULNESS OF FREE/TOTAL PSA RATIO—Masaaki TSUKIGI¹, Ken-ichi SUZUKI¹, Kenzi NUMAHATA¹, Kunio ONO¹,
Osamu SUGANO¹, Senji HOSHI¹ and Yoshihiko TOMITA²¹The Department of Urology, Yamagata Prefectural Central Hospital²The Department of Urology, Yamagata University School of Medicine

The low specificity of the prostate specific antigen (PSA) test is considered to be a problem when PSA measurement alone is performed to detect cancer. Therefore, we examined a method to decrease the number of unnecessary biopsies while maintaining the power of the test by using PSA, PSA free/total ratio (PSAf/t), and digital rectal examination (DRE). The subjects were 232 patients with PSA levels of 4.0 ng/ml or less who underwent biopsy for prostate cancer. An endorectal ultrasound perineal biopsy was conducted, and the average biopsy core number was 21. Cancer was detected in 37 of the 232 subjects. Receiver operating characteristic curves of PSA and PSAf/t were subsequently determined. Although the area under the curve (AUC) was 0.56 for PSA alone, the AUC increased to 0.75 when the factor of positive data in DRE was taken into account. Although the AUC was 0.62 for PSAf/t alone, when the factor of positive data in DRE was added as for PSA, the AUC increased to 0.79. In addition, as a result of examining the combination of PSA, PSAf/t and DRE, the condition of the biopsy for prostate cancer in the cases with PSA of 4.0 ng/ml was determined as follows: PSA should be 3.1 ng/ml or more and PSAf/t 27% or less, or the result of DRE should be positive. Based on these criteria, the sensitivity, specificity and detection rate of cancer increased to 0.919, 0.436 and 23.2%, respectively. We consider that this approach will be useful.

(Hinyokika Kiyo 54: 531-536, 2008)

Key words: PSA level below 4.0 ng/ml, Prostate biopsy, Free/total PSA ratio, Prostate cancer

緒

言

対象と方法

PSA は簡便かつ臓器特異性が高い腫瘍マーカーとして普及している。PSA のカットオフ値は 4.0 ng/ml を用いることが多いが、実際 PSA 4.0 ng/ml 以下でも約15%に前立腺癌は存在する¹⁾。しかもこれらの癌は、臨床的には PSA が 4.0~10.0 ng/ml までのグレーゾーンで発見される癌と違いがないとの報告もあり、PSA 4.0 ng/ml 以下での前立腺生検も見直されてきている²⁾。ただし、PSA 4.0 ng/ml 以下全例に生検を施行することは、その分不必要な生検も増加することになる。そこでわれわれは PSA 4.0 mg/ml 以下の前立腺生検の経験から PSA, PSA フリー/トータル比 (PSAf/t), 直腸診 (DRE) を用いて、検出率を維持しつつ不必要な生検を減少させる方法を検討した。

対象は2003年1月から2006年11月までに当科で施行した前立腺生検1,520例のうち PSA 4.0 ng/ml 以下であった232例である。ほとんどが検診や他病中に PSA 高値を指摘され当科紹介となり、再検で PSA 4.0 ng/ml 以下であったが、PSA 4.0 ng/ml 以下でも癌が存在することを理解され、生検を希望された症例や直腸診陽性の症例である。その他、PSA は低値であるにもかかわらず本人の強い希望で生検を施行した症例もあった。PSA に影響を及ぼす薬剤の投与や経尿道的前立腺切除術などの手術を受けている症例は除外した。PSA 測定キットはアボット・ジャパン (エンザイムイムノアッセイ) を用い、生検は経直腸超音波下経会陰生検により 8~30カ所 (平均21カ所) 採取した³⁾。そして癌の検出の有無から PSA, PSAf/t, DRE

Table 1. Characteristics of 232 patients

	癌検出あり	癌検出なし	全 体	p 値
年齢 (歳)	平均67.1 (54-89, 中央値67)	平均67.8 (51-84, 中央値68)	平均67.7 (51-81, 中央値67)	0.824
PSA (ng/ml)	平均3.35 (1.09-3.99, 中央値3.58)	平均3.20 (0.39-3.99, 中央値3.43)	平均3.23 (0.39-3.99, 中央値3.46)	0.074
PSA/t (%)	平均22.2% (8.9-75.8, 中央値22.0)	平均25.0 (5.5-69.4, 中央値23.7)	平均24.6 (5.5-75.8, 中央値22.8)	0.051
DRE 陽性	10例 (27.0%)	33例 (16.9%)	43例 (18.5%)	0.148
合 計	37例 (15.9%)	195例 (84.1%)	232例	

の有効性を検討し, PSA 4.0 ng/ml 以下においてさらなる絞り込みができるか検討した. 具体的には, 一般的な PSA の感度といわれている0.80を維持しつつ a), ROC 曲線を用いて PSA, PSA/t, DRE を組み合わせて, われわれなりの PSA 4.0 ng/ml 以下における生検の条件を導き出した.

結 果

生検の結果を Table 1 に示す. 232例中, 37例に前立腺癌が認められた. 年齢, PSA, PSA/t, DRE で癌の有無につき比較したが, どれも有意差は認められなかった (χ^2 検定).

次に年齢・PSA の分布を Table 2 に示す. PSA が 3.1 ng/ml 以上での生検数が多く, 癌検出数も多かった. 50代では37例中 9例 (24.3%) で癌検出を認め,

60代では98例中12例 (12.2%), 70代では84例中15例 (17.9%), 80代では13例中 1例 (7.7%) であった. 60代を除き, 若年ほど癌検出率が高い傾向が見られた.

次にわれわれは PSA と PSA/t のカットオフ値の設定を試みた. PSA と PSA/t の分布を示す (Fig. 1). まずは PSA を 0~4.0 ng/ml まで 0.1 ng/ml 区切りで感度と特異度を算出し, ROC 曲線を求めた (Fig. 2-a). Area under the curve (AUC) は0.56であり, 高い値とはいえない. そこで直腸診 (DRE) の所見を加味してみた. つまり, PSA によらず, DRE 陽性である場合は生検するということを条件に加えてみた. すると Fig. 2-b のような ROC 曲線を描くことができる. 曲線は左上方にシフトし, AUC は0.75まで上昇し, PSA 単独よりも DRE 陽性を加えたほうが優れていることがわかる.

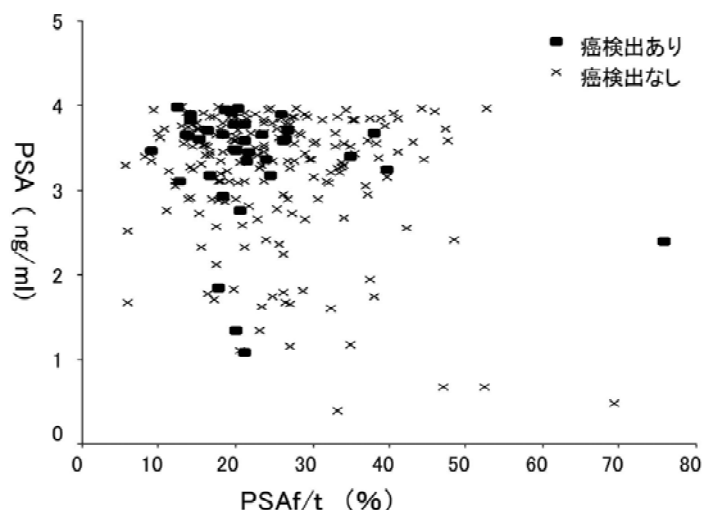
この条件下で感度が0.8以上となるケースを Table 3 に示す. 感度と癌検出率の高さからはカットオフ値として PSA 3.1 ng/ml が適当と考えられる. PSA 4.0 ng/ml 以下の場合, PSA 3.1 ng/ml 以上または直腸診陽性とする感度0.973, 特異度0.369, 癌検出率が18.8%となり, 今回の232例で言えば, 1例の癌を見逃すが, 39例の不要な生検を回避できることとなる.

次に PSA/t を 0~76% まで 1% 区切りで感度と特

Table 2. Characteristics of patients relative to age and PSA range

年齢 \ PSA	0.0-0.5	0.6-1.0	1.1-2.0	2.1-3.0	3.1-4.0	合計
50-59	0	0	3 (1)	3	31 (8)	37 (9)
60-69	0	1	9	13 (1)	75 (11)	98 (12)
70-79	2	0	6 (2)	16 (2)	60 (11)	84 (15)
80-	0	1	2	0	10 (1)	13 (1)

(): 癌検出数

**Fig. 1.** Distribution of PSA and PSA/t in all patients.

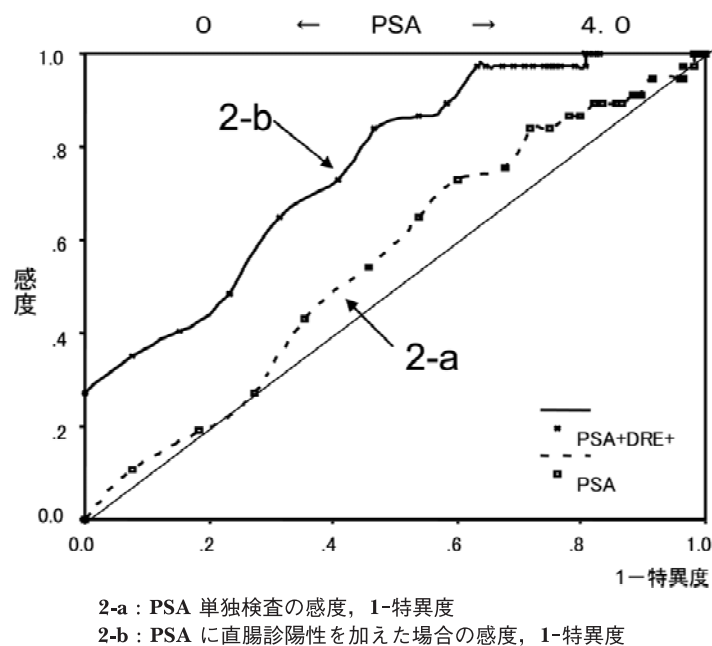


Fig. 2. ROC curves of PSA alone (2-a) and PSA including DRE-positive cases (2-b).

Table 3. Cut-off values of PSA sensitivity at 0.8 or above, including DRE-positive cases

PSA (ng/ml)	感 度	特異度	見逃される癌	回避できる不必要な生検数	癌検出率 (%)
0 -1.5	1.000	0.169-0.195	0	0-5	15.9-16.3
1.6-3.1	0.973	0.195-0.369	1	6-39	16.0-18.8
3.2	0.892	0.415	4	48	18.3
3.3	0.865	0.462	5	57	18.8
3.4	0.838	0.533	6	71	20

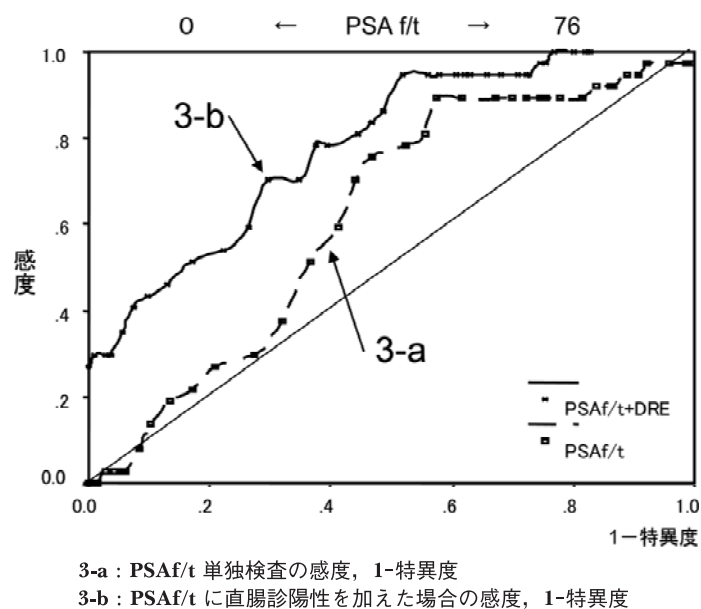


Fig. 3. ROC curves of PSAf/t alone (3-a) and PSA f/t including DRE-positive cases (3-b).

異度を算出し, ROC 曲線を求めた (Fig. 3-a). AUC は0.62であった. PSA の際と同様に, PSAf/t によらず DRE 陽性である場合は生検するという条件を加えてみた. すると Fig. 3-b のような ROC 曲線を

描くことができ, 曲線は左上方にシフトし, AUC は 0.79まで上昇し PSA の際と同様に DRE 陽性を加えたほうが優れていることがわかる.

この条件下で感度が0.8以上となるケースを Table 4

Table 4. Cut-off values of PSAf/t sensitivity at 0.8 or above, including DRE-positive cases

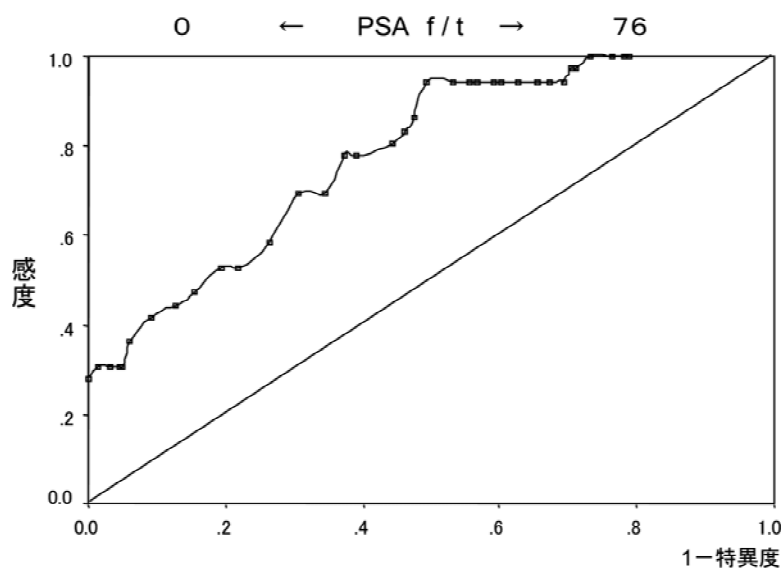
PSAf/t	感 度	特異度	見逃される癌	回避できる不必要な生検数	癌検出率 (%)
75-40	1.000	0.169-0.231	0	0- 8	15.9-16.5
39-38	0.973	0.246-0.256	1	15-17	16.7-16.8
37-27	0.946	0.272-0.482	2	20-61	16.7-20.7
26	0.865	0.513	5	67	20.0
25	0.838	0.533	6	71	20.0
24	0.811	0.554	7	75	20.0

に示す。感度と癌検出率の高さからは、PSAf/t 27%以下が適当と考える。PSA 4.0 ng/ml 以下の生検の条件を、PSAf/t 27%以下または直腸診陽性とするとき感度0.946、特異度0.482、癌検出率が20.7%となり、今回の232例で言えば、2例の癌を見逃すが、61例の不要な生検を回避できることとなる。

次に PSA と PSAf/t を組み合わせて検討してみる。PSA 3.1 ng/ml 以上または直腸診陽性例の合計192例を対象に PSAf/t を 0～76%まで1%区切りで感度と特異度を算出し、ROC 曲線を求めた (Fig. 4)。AUC は0.78であった。この条件下で感度が0.8以上となるケースを Table 5 に示す。感度と癌検出率の高さから

はこの条件下でも PSAf/t 27%以下が適当と考える。つまり、生検の条件を PSA 3.1～4.0 ng/ml で PSAf/t 27%以下、または PSA 4.0 ng/ml 以下で直腸診陽性とするとき、感度0.944、特異度0.506、癌検出率が23.6%となり、この192例で言えば、2例の癌を見逃すが、46例の不要な生検を回避できることとなる。

このことから PSA 4.0 ng/ml 以下の前立腺生検の条件を、PSA 3.1 ng/ml 以上かつ PSAf/t が27%以下、または直腸診陽性とするとき、感度0.919、特異度0.436、癌検出率が23.2%となり、この232例で言えば、3例の癌を見逃すが、85例の不要な生検を回避できることとなる。

**Fig. 4.** ROC curve of PSA f/t at cut-off value of 3.1 for PSA, including DRE-positive cases.**Table 5.** Cut-off values of PSAf/t sensitivity 0.8 or above at cut-off value of 3.1 for PSA, including DRE-positive cases

PSAf/t	感 度	特異度	見逃される癌	回避できる不必要な生検数	癌検出率 (%)
75-40	1.000	0.212-0.269	0	0- 9	18.8-19.7
39-38	0.972	0.288-0.295	1	12-13	20.1-19.7
37-27	0.944	0.308-0.506	2	15-46	19.4-23.6
26	0.861	0.526	5	49	22.5
25	0.833	0.538	6	51	22.2
24	0.806	0.558	7	54	22.1

考 察

PSA 4.0 ng/ml 以下における前立腺癌の報告は諸種あり, 癌検出率は8.6~25.4%と報告されている⁴⁾. 最も大規模で有名な Thompson らの報告では, PSA 4.0 ng/ml 以下の2,950人中449人 (15.2%) で癌検出があったとある¹⁾. また PSA が 0.5 ng/ml 以下, 0.6~1.0, 1.1~2.0, 2.1~3.0, 3.1~4.0 ng/ml での癌検出率はそれぞれ6.6, 10.1, 17.0, 23.9, 26.9%であったとのことである¹⁾. これは対象のほとんどが白人である. 日本人を対象とした報告では, Satoh らは PSA 4.0 ng/ml 以下で癌検出率は19.8%であり⁵⁾, Kobayashi らは PSA 2.5~4.0 ng/ml であるが, 癌検出率26.3%と報告した⁶⁾. PSA 4.0 ng/ml 以下でも有意な癌は存在し, その頻度は報告によってまちまちではあるが大方2割前後である. 有意な癌の定義は Gleason score 7 以上, 容積 0.5 cc 以上が一般的である. 今回 PSA 4.0 ng/ml 以下で発見されたうち, Gleason score 7 以上は62.6%と高値であり, 前立腺全摘を施行した18例中17例 (94.3%) が有意な癌であった. さらに局所進展癌2例 (11.1%), リンパ節転移陽性1例 (5.6%) であった.

このようなことから PSA のカットオフ値を下げることも試みられているが, その分不必要な前立腺生検も増加してしまうというジレンマがある. そこで他のパラメーターを組み合わせるより精度を向上させるよう試みられており, そのなかでも PSA/t はもっとも一般的であると考えられる.

血液中では, PSA はプロテインインヒビターである α_1 アンチキモトリプシン (ACT) と結合した結合型 PSA (PSA-ACT) と, 遊離型 PSA (フリー PSA) で存在しており, 癌と良性疾患ではその存在割合が異なるとされている. すなわちフリー PSA とトータル PSA の比 (PSA/t) は前立腺癌において低値を示すとされている. Hara らは631例の生検から, 日本人においても前立腺癌患者の PSA/t は, 非癌患者に比し低値であると述べている⁷⁾. しかしながら PSA/t 単独ではトータル PSA の有用性を超えるには至らず, PSA との組み合わせで使用されることが多い.

PSA 4.0 ng/ml 以下で PSA/t の有用性を検討した報告は数あるが, PDQ 日本語版でも述べられているとおり, 有名なのは Hoffman らの報告である⁸⁾. これは PSA 2.5~4.0 ng/ml が対象であるが, 18件の研究のメタアナリシスで, 遊離 PSA の割合 (F/T 比) の診断的有益性を調べたものである. これらの研究のカットオフレベルに統一性はなく, カットオフレベルは PSA/t が 8~25%の幅で, 感度/特異度はおよそ 45%/95%~95%/15%であったと報告している. その他, PSA 低値での PSA/t の有用性が報告されてい

る^{7,9,10)}. これらはカットオフ値を15~27%に設定している.

PSA 4.0 ng/ml 以下でも DRE 陽性であれば, 生検をすることに異論はないだろうが, PePe らは403人を対象にした研究で, DRE 陰性でも109人に前立腺癌を認め, そのほとんどが有意な前立腺癌であったと報告している. さらに, PSA/t を組み合わせることにより検出率を上げ, かつ不要な生検を減らすよう条件を提示している. 具体的には PSA が2.5 ng/ml 以下では PSA/t のカットオフ値を15%, PSA 2.6~4.0 ng/ml では PSA/t のカットオフ値を20%にしている¹¹⁾.

しかし, 逆に有用でないという報告も多く¹²⁾, 前立腺癌ガイドラインにもあるように有用性は判然としていない¹³⁾. ただ, 今回のわれわれの検討では, PSA や DRE との組み合わせではあるが, PSA 4.0 ng/ml 以下の前立腺生検の条件を, PSA 3.1 ng/ml 以上かつ PSA/t が27%以下, または直腸診陽性とする, 感度0.919, 特異度0.436, 癌検出率が23.2%となり, この232例で言えば, 3例の癌を見逃すが, 85例の不要な生検を回避できることとなった. これは有用と考える. われわれはあらためて, PSA 4.0 ng/ml 以下における前立腺生検の適応について「PSA 3.1 ng/ml 以上かつ PSA/t 27%以下または直腸診陽性」を提示したい.

結 語

PSA 4.0 ng/ml 以下における前立腺生検について報告した.

PSA 4.0 ng/ml 以下における前立腺生検の適応について「PSA 3.1 ng/ml 以上かつ PSA/t 27%以下または直腸診陽性」を提示した.

なお, この論文の要旨の一部は第95回日本泌尿器科学会総会にて発表した.

文 献

- 1) Thompson IM, Donna K, Phyllis J, et al.: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* **350**: 2239-2246, 2004
- 2) Sokoloff MH, Yang XJ, Fumo M, et al.: Characterizing prostatic adenocarcinomas in men with a serum prostate specific antigen level of < 4.0 ng/ml. *BJU Int* **93**: 499-502, 2004
- 3) 武藤明紀, 小野久仁夫, 星 宣次, ほか: 前立腺生検の方法: Saturation biopsy. *臨泌* **58**: 501-508, 2004
- 4) 寒野 徹, 柴崎 昇, 辻 裕, ほか: 前立腺生検にて PSA 4.0 ng/ml 以下で診断された前立腺癌の臨床的検討. *泌尿紀要* **52**: 181-184, 2006
- 5) 佐藤威文, 額川 晋, 大堀 理, ほか: 術前血清

- 前立腺特異抗原 4.0 ng/ml 以下を呈した前立腺癌の根治術病理所見. 日泌尿会誌 **90** : 429-435, 1999
- 6) Kobayashi T, Mitsumori K, Kawahara T, et al. : Prostate cancer detection among men with prostate specific antigen levels of 2.5 to 4.0 ng/ml in a Japanese urological referral population. *J Urol* **175** : 1281-1285, 2006
- 7) Hara N, Kitamura Y, Saito T, et al. : Total and free prostate-specific antigen indexes in prostate cancer screening: value and limitation for Japanese population. *Asian J Androl* **8** : 429-434, 2006
- 8) Hoffman RM, Clanon DL, Littenberg B, et al. : Using the free-to-total prostate-specific antigen ratio to detect prostate cancer in men with nonspecific elevations of prostate-specific antigen levels. *J Gen Intern Med* **15** : 739-748, 2000
- 9) Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al. : Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA levels of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* **48** : 386-399, 2005
- 10) Rowe EW, Laniado ME, Waiker MM, et al. : Prostate cancer detection in men with a normal total prostate-specific antigen (PSA) level using percentage free PSA: a prospective screening study. *BJU Int* **95** : 1249-1252, 2005
- 11) Pepe P, Panella P, Savoca F, et al. : Prevalence and clinical significance of prostate cancer among 12,682 men with normal digital rectal examination, low PSA levels ($< \text{or} = 4$ ng/ml) and percent free PSA cutoff values of 15 and 20%. *Urol Int* **78** : 308-312, 2007
- 12) Lein M, Kwiatkowski M, Semjonow A, et al. : A multicenter clinical trial on the use of complexed prostate specific antigen in low prostate specific antigen concentrations. *J Urol* **170** : 1175-1179, 2003
- 13) 日本泌尿器科学会 : 前立腺癌診療ガイドライン 2006年版 第1版, pp 40-41, 金原出版, 東京, 2006

(Received on June 29, 2007)
(Accepted on March 19, 2008)