

前立腺特異抗原 (PSA) 軽度上昇症例における α_1 アドレナリン受容体遮断薬内服による PSA の変化について

—前立腺肥大症/下部尿路症と前立腺癌の比較—

花井 禎^{1,2,4,5}, 松本 成史^{1,5}, 小路 直²
臼井 幸男², 唐 小燕³, 加藤 良成⁴
井口 正典⁴, 植村 天受⁵, 寺地 敏郎²

¹恒進會病院泌尿器科, ²東海大学医学部泌尿器科, ³東海大学医学部病理学

⁴市立貝塚病院泌尿器科, ⁵近畿大学医学部泌尿器科

THE CHANGES OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA) AFTER TREATMENT WITH ALPHA 1-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS IN MEN WITH 4.0-9.9 ng/ml PSA LEVEL —A STUDY FOR COMPARISON OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA/LOWER URINARY TRACT SYMPTOM (BPH/LUTS) AND PROSTATE CANCER—

Tadashi HANAI^{1,2,4,5}, Seiji MATSUMOTO^{1,5}, Sunao SHOUJI²,
Yukio USUI², Xian Yan TANG³, Yoshinari KATO⁴,
Masanori IGUCHI⁴, Hirotsugu UEMURA⁵ and Toshiro TERACHI²

¹The Urological and Urodynamics Center, Koushinkai Hospital

²The Department of Urology, Tokai University School of Medicine

³The Department of Pathology, Tokai University School of Medicine

⁴The Department of Urology, Kaizuka City Hospital

⁵The Department of Urology, Kinki University School of Medicine

The aims of this study were to define the relationships between prostate-specific antigen (PSA) and alpha 1-adrenergic receptor antagonist (alpha 1 blocker). A prospective clinical study of 48 male patients examined between May 2004 and December 2007 was performed. 4.0-9.9 ng/ml PSA level who had no notable clinical findings of urinary retention, urinary tract infections and prostate cancer (PC) received tamsulosin 0.2 mg once daily for 3 months, and then received prostate biopsy. We divided the patients into two groups: PC and benign prostate hyperplasia (BPH)/lower urinary tract symptom (LUTS) group. In total, the PSA level showed no significant change after treatment. In the PC group, PSA significantly increased after treatment. However, PSA decreased in the BPH/LUTS group. The alpha 1 blocker significantly improved urination status (the subjective symptoms and urodynamics parameters) in the BPH/LUTS group. In two groups, prostate volume showed no significant difference. Among those patients in the BPH/LUTS group, their urination status was significantly improved with alpha 1 blocker and their PSA level dropped slightly. On the other hand, the PSA level was significantly increased in the PC group. This study shows that by using an alpha 1 blocker, it may be possible to avoid conducting the prostate biopsy at an early stage or indeed one may not be needed at all for patients with only slight increases in PSA.

(Hinyokika Kiyo 55 : 187-191, 2009)

Key words : Prostate-specific antigen (PSA), Alpha 1-adrenergic receptor antagonists (alpha 1 blockers), Benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptom (BPH/LUTS)

緒 言

前立腺特異抗原 (prostatic specific antigen; PSA) は前立腺癌と高い相関を認め、スクリーニング、治療効

果、予後などあらゆる観点でそれに優る指標はない。しかし、前立腺癌に特異なわけではなく、種々の因子に影響を受け、前立腺肥大・高齢・尿閉・炎症など前立腺組織に傷害が加わるとPSAは上昇することが知ら

れている¹⁻³⁾。前立腺肥大症 (benign prostatic hyperplasia; BPH) に伴う下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms; LUTS) (BPH/LUTS) では前立腺に機械的や機能的など何らかの負荷が加わっており、PSA に影響を与えていることが予想されるが詳細は不明である。BPH/LUTS に対する代表的治療薬として α_1 アドレナリン受容体遮断薬 (α_1 遮断薬) があるが、 α_1 遮断薬は PSA には変化を与えないと言われている⁴⁻⁷⁾。これらは、大規模検討の結果であり、臨床的には α_1 遮断薬の内服で PSA が低下する症例を経験することがある。そこで、PSA が軽度上昇している症例を対象とし、 α_1 遮断薬による PSA の変化について検討した。

対 象 と 方 法

2004年5月から2008年1月に当該泌尿器科を受診された患者のうち、PSA が軽度上昇している (4.0~9.9 ng/ml) が⁸、検尿、直腸診、経直腸的前立腺超音波検査などで、活動性尿路感染症、尿閉、明らかに前立腺癌を疑う所見がなく、今回の検討に同意を得られた48例 (平均年齢; 65.4 ± 1.1 歳) を対象とし、タムスロシン塩酸塩 0.2 mg/day (以下タムスロシン) を3か月間内服後、PSA を再検し、経会陰式前立腺針生検 (8~12カ所) を施行した。同時に内服前後に、自覚症状の変化として国際前立腺症状スコア (IPSS/QOL) を、ウロダイナミクスパラメーターとして最

Table 1A. Clinical characteristic of patients

Pre-Treatment		Total		PC		BPH/LUTS		<i>p</i> 值
		<i>N</i> = 48		<i>N</i> = 18		<i>N</i> = 30		
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age	(yrs old)	65.4	7.5	67.5	6.0	64.2	8.1	0.37*
PV	(ml)	43.0	26.3	39.3	20.2	45.1	29.5	0.64*
PSA	(ng/ml)	6.2	1.7	6.3	1.8	6.1	1.8	0.79*
IPSS	(points)	12.9	8.3	10.2	8.2	14.2	8.3	0.50 [#]
IPSS 1, 2, 4, 7	(points)	7.7	4.8	6.0	4.3	8.5	5.0	0.71 [#]
IPSS 3, 5, 6	(points)	5.2	4.3	4.2	4.1	5.7	4.4	0.30 [#]
QOL	(points)	3.3	1.8	2.8	1.9	3.5	1.7	0.37 [#]
Qmax	(ml/s)	10.9	3.4	12.2	3.4	10.4	3.4	0.79*
PVR	(ml)	76.3	49.8	46.7	21.6	86.2	53.1	0.10*

*: unpaired t-test. [#]: Wilcoxon's rank sum test.

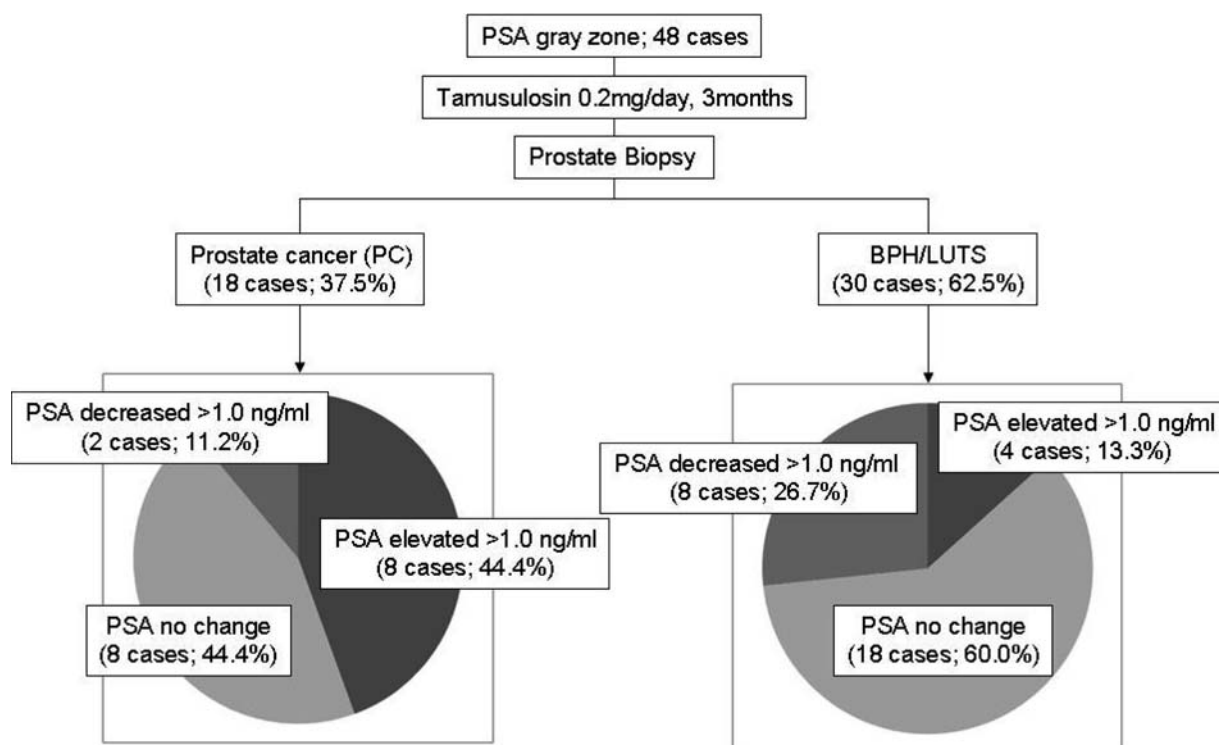


Fig. 1. Results of this study.

大尿流率 (Qmax), 残尿量 (post-void residual urine volume; PVR), 経直腸的超音波検査による前立腺容積 (prostate volume; PV) も調べた。生検結果より前立腺癌と確定診断された症例 (PC 群) とそれ以外の症例 (BPH/LUTS 群) の 2 群に分け, α_1 遮断薬内服前後の PSA の変化と排尿状態に関連する以下の項目: IPSS の総計, IPSS の排尿症状スコアとして, 3) 尿線途絶, 5) 尿勢低下, 6) 腹圧排尿の合計, IPSS の蓄尿症状スコア+排尿後症状スコアとして, 1) 昼間頻尿, 2) 尿意切迫感, 4) 残尿感, 7) 夜間頻尿の合計, QOL スコア, Qmax, PVR, PV との関係について検討した。

統計学的検討は, 平均値 $\pm$ 標準誤差 (standard error of the mean; SEM) で表記し, 両群間の比較は paired t-test もしくは Wilcoxon's rank sum test を用い, また,

両群間の相関については spearman の順位相関係数を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

生検結果より PC 群: 18 例 (37.5%) と BPH/LUTS 群: 30 例 (62.5%) の 2 群に分けた場合, α_1 遮断薬内服前において, PSA, IPSS/QOL, PV, Qmax, PVR は, 全体および各群間に有意差は認めなかった (Table 1A)。

PSA の変化は, 全体では α_1 遮断薬内服前 6.2 ± 0.3 ng/ml から内服後 6.4 ± 0.3 ng/ml に軽度上昇したが, 有意差は認めなかった。PC 群では, 内服前の PSA; 6.3 ± 0.4 ng/ml に比して内服後では 7.2 ± 0.5 ng/ml と有意な上昇を示し ($p = 0.034$; paired t-test), PSA が 1.0 ng/ml 以上上昇した症例は 8 例 (44.4%), 1.0

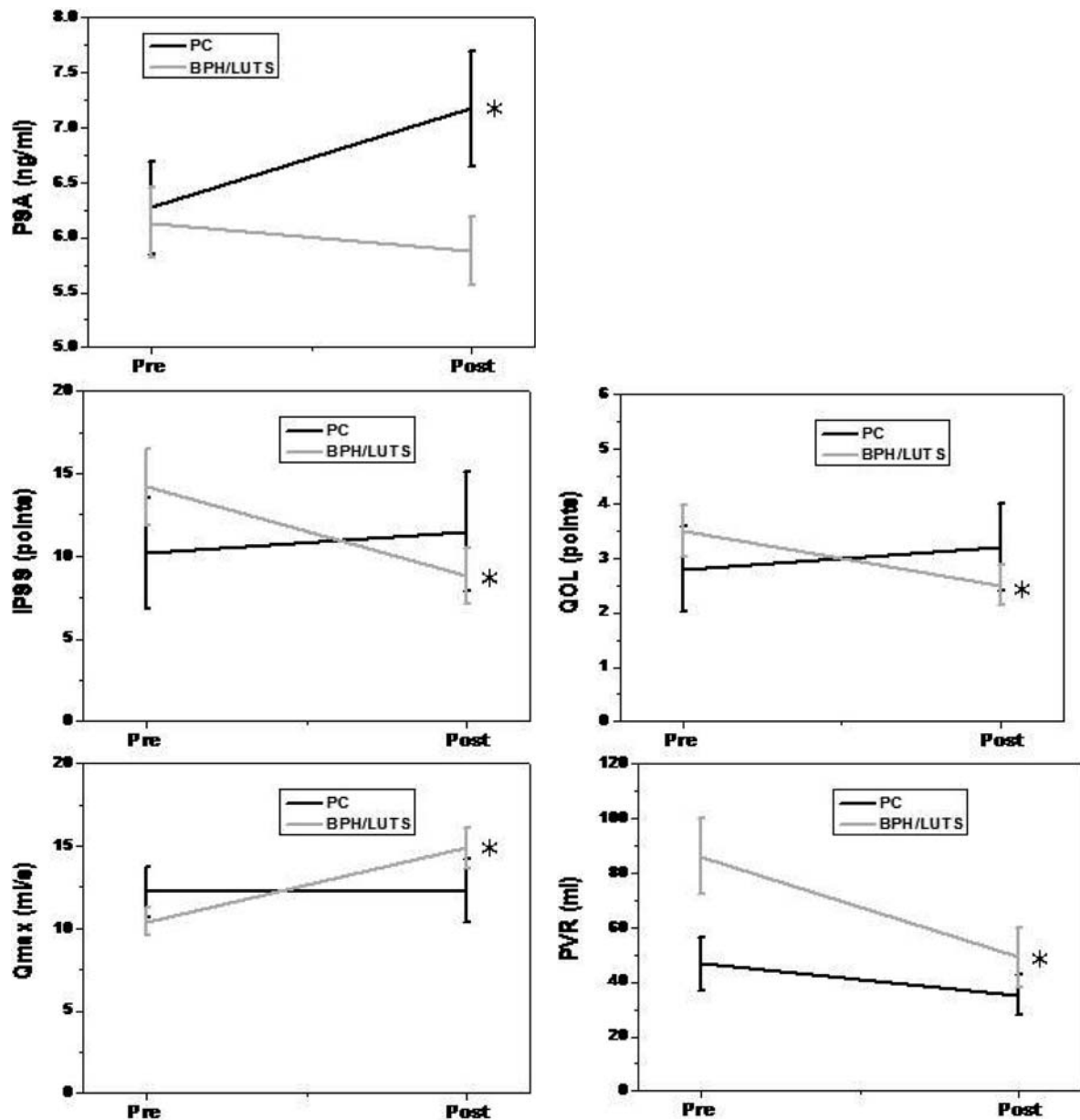


Fig. 2. Change of clinical parameters (PSA, IPSS, QOL, Qmax, PVR). *: $p < 0.05$ between before and after treatment.

Table 1B. Correlation between change of PSA and each parameter

変数 vs	変数	PC		BPH/LUTS	
		Spearman	<i>p</i> 値	Spearman	<i>p</i> 値
		順位相関係数 (<i>p</i>)	(Prob>lpl)	順位相関係数 (<i>p</i>)	(Prob>lpl)
PSA	Age	0.4319	0.0735	0.3301	0.0748
PSA	PV	-0.5365	0.0588	0.1079	0.6327
IPSS	PSA	-0.4928	0.3206	-0.1604	0.6006
IPSS 1, 2, 4, 7	PSA	0.0617	0.9075	0.0083	0.9784
IPSS 3, 5, 6	PSA	-0.8332	0.0394	-0.2179	0.4542
QOL	PSA	0.0294	0.9559	0.1671	0.5853
Qmax	PSA	-0.6669	0.2189	0.0383	0.8880
PVR	PSA	0.4000	0.5046	-0.1571	0.5760

ng/ml 以上低下した症例は 2 例 (11.1%) であった。BPH/LUTS 群では内服前の PSA; 6.1 ± 0.3 ng/ml から内服後では 5.9 ± 0.3 ng/ml に低下したが有意差は認めず ($p=0.304$; paired t-test), 1.0 ng/ml 以上上昇した症例は 4 例 (13.3%), 1.0 ng/ml 以上低下した症例は 8 例 (26.7%) で (Table 1A, Fig. 1), PSA の変化量については両群間で, $p=0.020$; Wilcoxon's rank sum test と有意差を認めた。内服前後の IPSS/QOL, Qmax, PVR, PV の各パラメーターの変化について検討した結果では, BPH/LUTS 群で有意に改善したのに比べ PC 群では変化は認めなかった (Fig. 2)。

PSA の変化量と内服前後の IPSS/QOL, Qmax, PVR, PV の各パラメーターの変化量に相関があるかを検討した結果では, PC 群で PSA の変化量と IPSS 3, 5, 6 (排尿症状スコア) の変化量に負の相関を認めた (Table 1B)。

考 察

近年, PSA は前立腺癌だけでなく, BPH の進行⁸⁾や尿閉の予測⁹⁾にも有効であることが報告されている¹⁰⁾。しかし, 下部尿路閉塞^{11, 12)}や LUTS¹³⁾と PSA の関係についての報告は少なく詳細は不明である。今回, 臨床的に前立腺癌を積極的に疑わない PSA 軽度上昇症例を対象に代表的 α_1 遮断薬であるタムスロシンを 3 カ月間投与し, その後前立腺生検を施行して, 前立腺癌の有無と PSA や排尿状態の変化との関連を検討した。PSA が変化した症例がタムスロシンによる影響であるかを証明することは難しいが, PSA の生理的な変動範囲 (個体内生理的変動巾: SDi) が 0.21 ng/ml と, 他の腫瘍マーカーに比して最も小さい事¹⁴⁾を考慮すると, 1.0 ng/ml 以上の変化はタムスロシンが何らかの影響を与えたものと推測される。今回の検討では, PSA がタムスロシンによって低下する割合は PC 群より BPH/LUTS 群の方が高いことが明らかとなったが, 有意に変化したのは, PC 群にお

ける PSA の上昇であった。また排尿状態に関しては, BPH/LUTS 群の方が PC 群に比して, タムスロシンにより, 有意な改善傾向を認めた。両群間の前立腺容積に有意差はなく, 生検標本の病理組織所見では, 炎症所見は全例軽度の炎症細胞の浸潤が認められるが, 症例や両群間による差は認めなかった。今回の検討では, 症例数が少なく, 結論を導き出すのは難しいが, 前立腺容積や前立腺の炎症所見とは関係なく, PSA を上昇させる何らかの要因があることが示唆された。全体の結果でみると, 排尿状態が十分改善せず, PSA が上昇している群が PC 群, 逆に排尿状態が改善し, PSA が低下している群が BPH/LUTS 群の傾向を示した。

van Renterghem K らは, 前立腺生検で前立腺癌を否定し, PSA が上昇している症例での pressure flow study を用いた検討では, 下部尿路閉塞の存在が PSA 上昇に有意に関連していた事を報告している¹⁵⁾。今回の結果も前立腺による機械的, 機能的下部尿路閉塞などの負荷があり, α_1 遮断薬治療によりこれらの負荷 (排尿状態) が軽減され, PSA を変動させた可能性が考えられる。実際, BPH/LUTS 群で排尿に関するパラメーターは, 内服前後で有意に改善したが, PC 群では変化は認めなかった。

今回の検討が, 大規模調査などでより明らかにできれば, PSA 軽度上昇症例に対して, α_1 遮断薬投与の反応により, 早急な前立腺生検や不必要な前立腺生検を回避出来る可能性が示唆された。

結 語

- PSA が軽度上昇しており臨床的に前立腺癌を積極的に疑わない症例を対象にタムスロシンを 3 カ月内服後, 前立腺生検を施行し, 内服前後の PSA の変化について検討した。

- BPH/LUTS 群は PC 群に比べ α_1 遮断薬により PSA が低下傾向にあり, 排尿状態を有意に改善した。

- PSA 軽度上昇症例に対して, α_1 遮断薬投与の反

応により, 早急な前立腺生検や不必要な前立腺生検を回避出来る可能性が示唆された。

文 献

- 1) Wright EJ, Fang J, Metter EJ, et al. : Prostate specific antigen predicts the long-term risk of prostate enlargement; results from the Baltimore longitudinal study of Aging. *J Urol* **167**: 2484-2487, 2002
- 2) Nadler RB, Collins MM, Probert KJ, et al. : Prostate-specific antigen test in diagnostic evaluation of chronic prostatitis/chronic pain syndrome. *Urology* **67**: 337-342, 2006
- 3) 車 英俊, 穎川 晋: 前立腺癌をめぐるコンセンサスと論点 PSA および関連パラメータの取り扱い. *癌と化療* **30**: 11-15, 2003
- 4) 斉藤忠則, 蜂矢隆彦, 川田 望, ほか: 前立腺肥大症におけるナフトピジルの有効性の検討ならびに効果予測に係るパラメータの解析について. *泌尿器外科* **16**: 1257-1267, 2003
- 5) Debruyne F, Koch G, Boyle P, et al. : Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Eur Urol* **41**: 497-506, 2002
- 6) Kurita Y, Masuda H, Suzuki K, et al. ; Transition zone ratio and prostate-specific antigen density as predictors of response of benign prostatic hypertrophy to alpha blocker and anti-androgen therapy. *Br J Urol* **80**: 78-83, 1997
- 7) De Mey C: α_1 -Blocker therapy for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: what are the relevant differences in randomized controlled trials? *Eur Urol* **38**: 25-39, 2000
- 8) Bartsch G, Fitzpatrick JM, Schalken JA, et al. : Consensus statement: the role of prostate-specific antigen in managing the patient with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* **93**: 27-29, 2004
- 9) Roehrborn CG: Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int* **97**: 734-741, 2006
- 10) Marberger M: The MTOPS Study: new findings, new insights and clinical implications for the management of BPH. *Eur Urol* **5**: 628-633, 2006
- 11) van Renterghem K, Van Koevinge G, Achten R, et al. : Clinical relevance of transurethral resection of the prostate in "Asymptomatic" patients with an elevated prostate-specific antigen level. *Eur Urol* **52**: 819-826, 2007
- 12) Laniado ME, Ockrim JL, Marronaro A, et al. : Serum prostate-specific antigen to predict the presence of bladder outlet obstruction in men with urinary symptoms. *BJU Int* **94**: 1283-1286, 2004
- 13) Tubaro A and La Vecchia C; Uroscreeing Study Group: The relation of lower urinary tract symptoms with life-style factors and objective measures of benign prostatic enlargement and obstruction: an Italian survey. *Eur Urol* **45**: 767-772, 2004
- 14) 額原麻衣子, 竹内秀史, 栗本誠一, ほか: 腫瘍マーカーにおける個体内生理的変動の算出と検診への適用. *日未病システム会誌 (抄録)*, 2007
- 15) Van Renterghem K, Van Koevinge G and Van Kerrebroeck P: Rising PSA in patients with minor LUTS without evidence of prostatic carcinoma: a missing link? *Int Urol Nephrol* **39**: 1107-1113, 2007

(Received on October 2, 2008)
(Accepted on December 17, 2008)