

前立腺生検適応患者を選択する上で、PSA density と Free-to total PSA ratio の併用の有用性

河合 正記, 岡島 和登, 小林 一樹, 森山 正敏
横浜市立市民病院泌尿器科

COMBINED USE OF PSA DENSITY AND FREE TO TOTAL PSA RATIO FOR CANCER DETECTION FROM PATIENTS WITH PSA ELEVATIONS

Masaki KAWAI, Kazuto OKAJIMA, Kazuki KOBAYASHI and Masatoshi MORIYAMA

The Department of urology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital

Prostate specific antigen (PSA) has been used an excellent diagnostic indicator, but its low cancer specificity has been pointed out. In this study, we investigated whether or not the use of Prostate specific antigen density (PSAD) in combination with free/total (F/T) ratio could improve biopsy indication in patients with abnormal PSA levels. Investigated were 428 patients undergoing prostate biopsy in our institution between January 2001 and September 2004, in which PSA levels were 4-20 ng/ml, and F/T ratio and prostate volume (hereinafter 'PV') could also be measured. At the cut-off values of 0.15 for PSAD and 0.25 for F/T ratio, the specificity and sensitivity were 37.7% and 85.5%, respectively, with PSAD alone; 20.1% and 91.8%, respectively, with F/T ratio alone; and 46.5% and 100%, respectively, with PSAD and F/T ratio. These results indicated that PSAD in combination with F/T ratio could also be an excellent biopsy indicator.

(Hinyokika Kiyo 52 : 113-117, 2006)

Key words : Prostate biopsy, PSA density, Free-to total PSA ratio

緒 言

Prostate specific antigen (PSA) は、多くの臨床試験^{1,2)}でその感度の高さが証明され、すでにめざましい診断成績をあげている。しかし、PSA レベルが gray zone (4~10 ng/ml) である男性の約 66% は biopsy によって癌が検出されない。このような生検によって、非常に少数ではあるが重大な病態を引き起こし、また受診者およびその家族に前立腺癌の可能性を警告することは、精神的に多大な負担をかけることになる。

そこで、PSA の診断精度をあげる努力がいくつもためされてきたが、なかでも Benson ら³⁾が提唱した PSA density (PSAD) と Lilja ら⁴⁾の free-to total PSA ratio (F/T ratio) は、外来で比較的簡便に行えるため有用性が高い。すでに多くの文献で⁵⁻⁸⁾それぞれが PSA の診断精度をあげることを証明しているが、両者を組み合わせた検討は少ない。今回両者を同時に用いることで精度を上げられるかどうか検討した。

対 象 と 方 法

対象は2001年1月から2004年9月までに当院で前立腺生検を施行した症例のうち、PSA 値が 4~20 ng/ml で直腸診は陰性、F/T ratio, prostate volume (以下

PV) を測定しえた428例である。複数回施行した症例は最終回のデータを採用した。これらの症例を retrospective に解析し、PSAD, F/T ratio の診断精度を receiver operating characteristic (ROC) 曲線下の area under curve (AUC) で評価した。

前立腺生検は全例経直腸エコーガイド下経会陰の10箇所生検で施行した。生検の適応は、原則的に PSA 4 ng/ml 以上全例で、年齢、合併疾患の予後などを考慮して除外した。ただし PSA 4 ng/ml 未満であっても直腸診で所見のあるものについては適応とした。再生検の適応は PSAD, F/T ratio, PSA velocity, high grade PIN の有無などで総合的に判断し決定した。PSA, F/T ratio の測定は Tandem R アッセイ (BML 社) を使用した。

結 果

1. 患者背景

428例の詳細について Table 1 に示す。PSAD は PSA に引っ張られるため、PSA 各群ごとに有意差がでたが、prostate volume (PV), F/T ratio は PSA 各群いずれにおいても有意差を認めなかった。

2. 癌患者および非癌患者における PSAD, F/T ratio

癌の有無別 PSAD, F/T ratio の値を Table 2 に示す。癌患者は非癌患者に比べて PSAD が高く ($p <$

Table 1. Characteristics of 428 patients

	4.0-6.0 (n=154)	6.1-10.0 (n=179)	10.1-20.0 (n=95)
F/T ratio (%)	0.05-0.50 (mean 0.18)	0.05-0.37 (mean 0.17)	0.04-0.46 (mean 0.17)
PSAD (ng/ml/cm ³)	0.06-0.42 (mean 0.16)	0.05-1.23 (mean 0.23)	0.07-0.94 (mean 0.35)
PV (cm ³)	14.0-93.0 (mean 36.3)	8.1-131.4 (mean 41.0)	14.9-164.0 (mean 45.0)
癌陽性率 (%)	35.1	34.1	46.3
PSA (ng/ml)			

Table 2. Differences of PSAD and F/T ratio between prostate cancer and non-prostate cancer

	Prostate cancer (n=159)	Non-cancer (n=269)	p-value
PSAD (ng/ml/cm ³)	0.29±0.17	0.19±0.10	<0.0001
Mean	0.25	0.17	
F/T ratio (%)	0.14±0.07	0.18±0.08	<0.0001
Mean	0.14	0.18	

0.0001), F/T ratio は低い ($p < 0.0001$) 傾向にあった。tPSA, PSAD, F/T ratio および PSAD と F/T

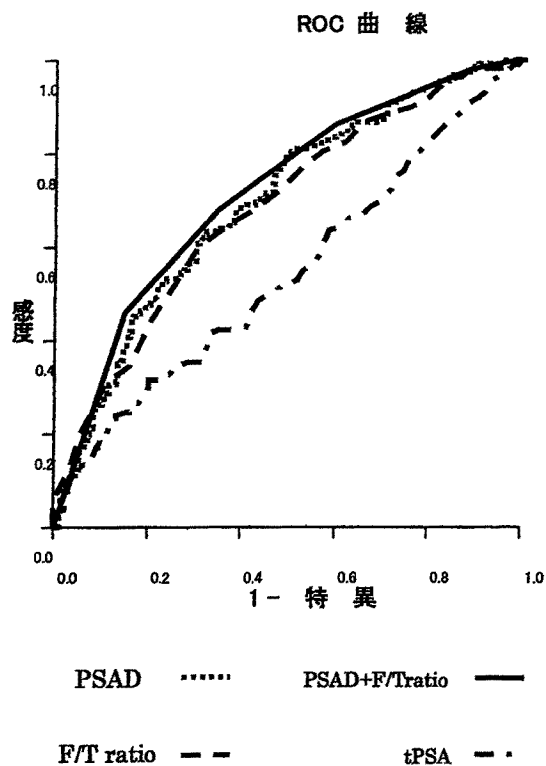


Fig. 1. ROC curves of total PSA (tPSA), PSAD, F/T ratio and combined use of PSAD and F/T ratio obtained from all 428 patients. AUC was 0.544, 0.709, 0.684 and 0.717, respectively.

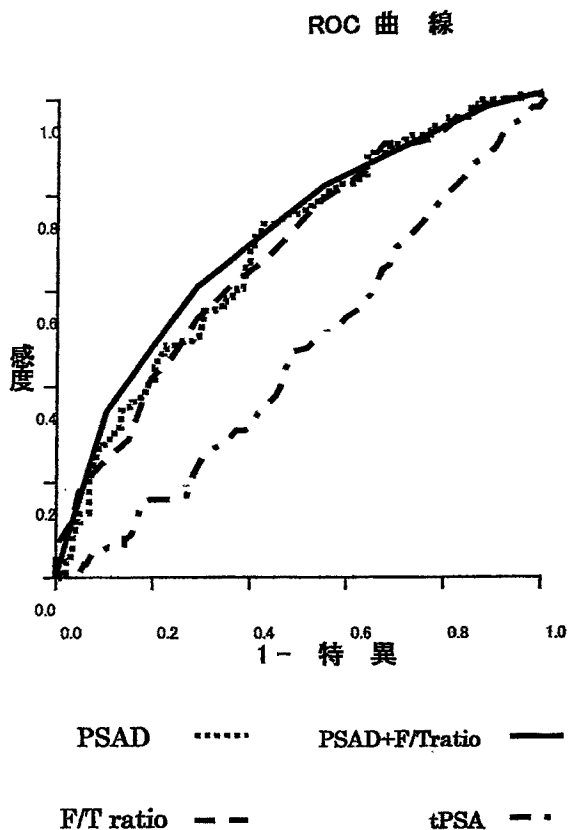


Fig. 2. ROC curves of tPSA, PSAD, F/T ratio and combined use of PSAD and F/T ratio obtained from 327 patients with PSA value of 4-10. AUC was 0.476, 0.685, 0.677 and 0.709, respectively.

ratio の併用それぞれの ROC 曲線を Fig. 1 に示す。AUC が PSAD と F/T ratio の併用で最も高く (AUC = 0.717), 次いで PSAD 単独 (AUC = 0.709), F/T ratio (AUC = 0.725), tPSA (AUC = 0.641) となり, この順で診断精度が高いことになる。さらに PSA が gray zone の 327 例についても同様に ROC 曲線をプロット。Fig. 2 に示した。全体的に AUC が下がったが, やはり PSAD と F/T ratio の併用で最も診断能が高かった (AUC = 0.709)。

3. PSAD, F/T ratio の両者を用いることによる生検除外症例の絞込み

PSAD の cutoff を 0.15, F/T ratio の cutoff を 0.25

Table 3. Performance of PSAD, F/T ratio and combined use of both assays at cutoff value of 0.15 for PSAD and 0.25 for F/T ratio

	Sensitivity	Specificity	False positive rate	False negative rate
PSAD	85.5	38.0	62.0	14.5
F/T ratio	91.8	20.1	79.9	18.2
PSAD + F/T ratio	100.0	45.6	44.4	0

単位 (%)

Table 4. Performance of PSAD, F/T ratio and combined use of both assays in patients with PSA gray zone

	Sensitivity	Specificity	False positive rate	False negative rate
PSAD	80.2	44.2	55.8	19.8
F/T ratio	93.7	19.0	81.0	16.3
PSAD + F/T ratio	100.0	49.8	40.2	0

単位 (%)

Table 5. Nomogram for prostate biopsy by combined using of PSAD and F/T ratio

	F/T ratio 0.15 $\leq$	F/T ratio 0.15<, 0.25 $\geq$	F/T ratio 0.25<
PSAD $\leq$ 0.15	22.2	23.0	0.0
PSAD >0.15, $\leq$ 0.22	39.3	25.0	17.6
PSAD >0.22	64.0	38.3	40.0

Detection rate (%)

としたときの PSAD, F/T ratio 単独の performance と両者を組み合わせた場合の performance を Table 3 に示す。両者を組み合わせた場合の specificity が 45.6%と最も高く, F/T ratio の 20.1%が最も低い。sensitivity については PSAD が 85.5%, F/T ratio が 91.8%とともに良好である。両者を組み合わせた場合 sensitivity 100%となり, この cutoff で 24例の不要な生検が回避でき, 1例の見落としもなかったことになる。さらに gray zone の 327例についてそれぞれの performance を Table 4 に示した。やはり両者の併用で最も高い performance となった。

今回われわれが作成した前立腺生検ノモグラムを Table 5 に示す。おおむね PSAD が高いほど, F/T ratio が低いほど, 癌検出率が高い傾向となった。

考 察

PSA 検査を最も一般的な cutoff (4 ng/ml) で行った場合, 大きな問題が 2 つある。PSA 4 ng/ml 未満でも癌患者が存在する⁹⁾ こと, もう 1 つは PSA 4 ng/ml 以

上の患者に biopsy を施行したとき約 66%の患者に癌が検出できないということである。この 2 つを改善しようとしたとき前者は感度をあげることであり, 後者は特異度をあげることで両者は一般的に反比例の関係にある。どちらを選択するかは議論の分かれるところであるが, PSA 4 ng/ml 未満を cutoff とした場合でも治癒率は同等であるというエビデンス¹⁰⁾があること, PSA 4 ng/ml 以上の患者で偽陰性の結果が出ても, その後継続的に検査すればカバー可能であることから, 特異度を向上させることに向けられるべきと考える。

PSA 値は前立腺体積 1 ml につき 4 %上昇するといわれ¹¹⁾, 前立腺肥大患者の 88%もが PSA 異常値であったとの報告もある¹²⁾ Benson らは³⁾, その特異性の低さを克服するため, PSA 値を超音波検査で測定した前立腺容積で除した商, すなわち PSAD という概念を提唱した。自験例でも PSA 単独よりも診断精度をあげられる可能性を示唆できたが, すべての研究で支持されているわけではない¹⁾ その原因の 1 つは前立腺体積が大きければ大きいほど sampling error が起こりやすいということである。今回われわれが複数回生検を施行した症例については最終回のデータを用いたのは, 可能なかぎりそうした sampling error は少ないといえる症例を増やしたかったためである。もう 1 つは超音波による前立腺体積の測定は非常に検者依存性が高いということである。理想は検者を 1 人に固定して検討することだが, きわめて非現実的で, しかも施設間の cut off のバラツキは是正できない。精度の高い PSAD を算出するには, 3D CT, MRI が必要なかもしれない。

一方 Lilja らは, 他の検査を用いることなしに遊離型 PSA と全 PSA の比を用いることで, 全 PSA 単独検査よりも有意に特異度があがることを示唆した⁴⁾ しかし, 自験例では軽度有意差を認めるのみで, 癌患者と非癌患者でかなりのオーバーラップがある。測定キット間の誤差も大きいといわれており, 至適 cut off を定めるのは困難であり, ある程度の感度の犠牲がともなうと思われる。

今回のわれわれの試みは, 不完全な 2 つの検査を組み合わせることで, 感度を下げることなく, 不要な生検を除外しようとしたもので, PSAD 0.15 以下かつ F/T ratio 0.25 以上という cut off は感度 100%を目標に設定した値である。それゆえ除外できた症例はわずかに 24例であった。多くの文献にあるように感度 90%を目標とすれば, より多くの症例を除外できることになるが, 当然 10%の癌見落としが生じてしまう。もちろんわれわれの設定した cutoff も真の意味の 100%でありようはずはない。問題はそこで一旦生検の適応からはずしてしまった癌患者をどうやって再び適応に復すか, そしてその interval が患者に demerit となるかと

いうことである。前者については Carter ら¹³⁾が提唱した PSA velocity で follow していくという方法もある。後者については、Arcangeli ら¹⁴⁾が F/T ratio が高いほど臓器限局癌が多いと報告しているし、F/T ratio が高いほど Gleason score が低かったとの報告もあり¹⁵⁾、もしそれらが事実なら demerit は大きくない可能性もある。

しかし、生検の適応を決める上で全例の患者に F/T ratio の測定と経直腸エコーを施行することは費用対効果の面では問題はないだろうか。現在当院ではまず F/T ratio を全例に測定し、高値症例のみ経直腸エコーを施行するようにしている。つまり経直腸エコーは癌を検出するためというよりは無駄な生検を除外するために使用している。集団検診で PSA gray zone を示す例は約 5% といわれ¹⁶⁾、仮に 10 万人規模の PSA 単独検診を想定した場合、5,000 人が生検対象となる。しかもその 70~80% が無駄な生検であり、その費用たるや膨大である。また癌の疑いがあると告知される患者の精神的負担を軽減するためにも、生検適応の絞込みはやはり重要であると考えらる。

今回われわれは年齢について検討しなかったが、年齢別 PSA cut off 値¹¹⁾を加味し、年齢別に PSAD, F/T ratio の cutoff 値を変えるのも 1 つの方法かもしれないし、complex PSA (PSA-ACT など)を用いた PSAD の方が精度は高いという報告もある¹⁷⁾ また、前立腺肥大症の PSA の大半が前立腺移行領域 (TZ) で産生されることから PSATZ を用いた方が診断の特異性はさらに向上するとの報告もある¹⁸⁾。さらに今後これらについて検討していく予定である。

結 語

当院で前立腺生検を施行した 428 例のデータをもとに、PSAD と F/T ratio の併用によって PSA の specificity を高められるかどうか検討した。

PSAD と F/T ratio の cutoff をそれぞれ 0.15, 0.25 に設定することで 1 例の癌の見逃しなく 24 例の不要な生検を除外できた可能性を示唆できた。それぞれを単独で用いるより、両者を併用したほうが、良好な感度、特異度が得られた。

文 献

- 1) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al.: Comparison of DRE and serum PSA in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* **151**: 1283-1290, 1994
- 2) Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, et al.: Screening for prostatic carcinoma with PSA. *J Urol* **147**: 841-845, 1992
- 3) Benson MC, Whang IS, Olsson CA, et al.: Use of prostate specific antigen density to enhance predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* **147**: 817, 1992
- 4) Lilja H, Bjork T, Abrahamsson U, et al.: Improved separation between normals, BPH and carcinoma of the prostate by measuring free, complexed and total concentrations of PSA. *J Urol* **151**: 400A, 1994
- 5) Bazinet M, Meshef AW, Trudel C, et al.: Prospective evaluation of prostate specific antigen density and systemic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* **43**: 44-51, 1994
- 6) Rommel FM, Augusta VE, Breslin JA, et al.: The use of PSA and PSAD in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol* **151**: 88-93, 1994
- 7) Stemman UH, Hakama M, Knekt P, et al.: Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with α 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* **344**: 1594, 1994
- 8) 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, 1995
- 9) Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al.: Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* **90**: 1817, 1998
- 10) Ross KS, Guess HA, Pearson JD, et al.: Earlier but less frequent PSA testing—computer simulations of more efficient screening strategies. *J Urol* **163**: 88, 2000
- 11) Oesterling JE, Jacobsen 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, 1993
- 12) Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al.: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl Med* **317**: 909-916, 1987
- 13) Carter H, Morrell CH, Pearson JD, et al.: Estimation of prostatic growth using serial prostate specific antigen measurement in men with and without prostate disease. *Cancer Res* **52**: 3323-3328, 1992
- 14) Arcangeli CG, Shepherd D, Smith DS, et al.: Correlation of percent free PSA with pathologic features of prostatic carcinoma. *J Urol* **155**: 415A, 1996
- 15) 金田深樹, 菊池朋子, 菊池一正, ほか: 組織診断結果をもとにした PSA, F/T 比の評価. *秋田病医誌* **12**: 9-15, 2002
- 16) 加野象次郎, 石橋みどり: 血清 PSA 測定の標準化. *泌尿器外科* **14**: 611-616, 2001
- 17) Maeda H, Arai Y, Aoki Y, et al.: Complexed

- prostate specific antigen and its volume indexes in the detection of prostate cancer. Urology **54**: 225-228, 1999
- 18) Maeda H, Arai Y, Ishitoya S, et al.: Prostate specific antigen density adjusted for transition zone as an indicator of prostate cancer. J Urol **158**: 2193-2196, 1997
- (Received on April 1, 2005)
(Accepted on August 18, 2005)