

PSA density の意義 : 前立腺特異抗原が Gray zone に在る症例での検討

信州大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 西沢 理教授)

石塚 修, 岩田 研司, 井川 靖彦, 西沢 理

SIGNIFICANCE OF PSA-DENSITY: ANALYSIS IN PSA GRAY ZONE CASES

Osamu ISHIZUKA, Kenji IWATA, Yasuhiko IGAWA and Osamu NISHIZAWA

From the Department of Urology, Shinshu University School of Medicine

We studied the sensitivity and specificity of digital examination and prostate specific antigen (PSA) density to detect prostatic cancer in those patients whose PSA values are in a range of 4 to 10 ng/ml or in a gray zone. Sextant prostate biopsy revealed 14 cases (17.2%) of prostatic cancer out of 81 PSA gray zone cases. The sensitivity of digital examination was 38.5%, and the specificity was 73.0%. If we use 0.29 as a PSA density cut-off value, the sensitivity was 70.0%, and the specificity was 70.0%. At a PSA density cut off value of 0.22, we could obtain 90% sensitivity, which was considered applicable for detection of cancer in PSA gray zone cases.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 611-613, 2001)

Key words: Prostate specific antigen, Prostate biopsy, Tumor marker, Prostate cancer

緒 言

前立腺癌早期発見, 前立腺全摘除術後の遺残癌の有無¹⁾や再燃の評価に前立腺特異抗原 (prostate specific antigen: PSA) は有用である. PSA は前立腺上皮より分泌される serine protease²⁾ であり, 前立腺癌のみならず, 正常前立腺や前立腺肥大症においても産生され, 一部血液中へ放出される. 前立腺肥大症においては肥大が進行するにつれて血清 PSA 値が上昇する例が多くなり, また, 前立腺癌症例では, 早期癌ほど PSA が軽度上昇を示す症例が多い. そのため, 前立腺体積で PSA 値を除き前立腺単位体積あたりの PSA 値を求め (PSA density), 癌鑑別診断能が向上したとの報告³⁾も認められる.

今回, われわれは前立腺癌の発見率は高くはないが, かりに発見された時には多くの場合は早期癌で前立腺被膜内に癌が限局している可能性が高いと思われる PSA が4以上10未満の gray zone にある症例に注目した. 癌を生検で発見する診断効率から考えて, PSA 値のみならず前立腺の直腸診, PSA density の検討を行うことによって, gray zone 患者の中から特に癌の可能性の高い症例を選択できる可能性があるかについて検討を行った.

対 象 ・ 方 法

1998年1月から2000年2月までに信州大学医学部附属病院泌尿器科外来を, 検診もしくは人間ドックで

PSA の高値 (4 以上) を指摘されたために精査目的で受診, もしくは排尿障害などを理由に受診した症例を対象とした. 来院時に PSA (EIA 法: マーキット M: 大日本製薬) を測定したところが高値であったために, 癌を疑った症例204例に腰麻麻醉下の経直腸的超音波ガイド下の peripheral zone を中心とした前立腺の6カ所生検を行った⁴⁾ 一部, PSA が4未満であっても前立腺触診にて癌が疑わしい場合においては生検を行った. 平均年齢は71.2歳 (45~90歳) で, 生検後の病理診断結果は116例で前立腺癌を認めず, 88例に前立腺癌を認めた. また, 生検を行った204例のうち81例が PSA が4以上10未満で, いわゆる gray zone に属していた. その平均年齢は69.1歳 (45~85歳) であった.

Gray zone に属していた81例のうち前立腺触診を行ったのは79例で, 2例は大腸癌のために低位前方切除術 人工肛門造設術を行っており前立腺の触診が不可能であった. 前立腺の容量は山下らの報告⁵⁾に基づき経直腸的超音波装置 (LOGIQ α200: GE 横河メディカルシステム社製) を使用して 0.5×横径 (cm)×縦径 (cm)×長径 (cm) とした. 前立腺容量を評価できたのは76例であった (残りの5例は超音波ガイド下で生検を施行しているものの超音波検査による前立腺容量が未記載であった).

Gray zone 症例に対して, 前立腺触診, PSA density, それぞれの検討を行った. 前立腺触診においては癌との鑑別に有用であったか, PSA density におい

ては生検で前立腺癌と癌を認めなかった症例間に、その値に有意な差を認めるか、仮に有意な差を認めれば、カットオフ値をどこに定めれば最も効率的であるかを検討した。

結 果

PSA 値について

生検での癌の検出率は PSA 4 未満では11例中1例(9.1%)、PSA 4 以上 10 未満では81例中14例(17.2%)、PSA 10 以上 20 未満では49例中16例(32.7%)、PSA 20 以上 30 未満では20例中15例(75.0%)、PSA 30以上では42例中すべて(100%)であった。癌が発見された症例においては、生検の病理結果がでた時点で骨シンチグラフィ、CT もしくは MRI 検査にて病期分類⁶⁾を行い、癌の進展度を検索した。特に gray zone 症例においては病期は、評価ができていなかった1例を除くと T1c が1例、T2a が7例、T2b が4例、T3a が1例であり、いずれの症例も NOM0 であり、92.3%が前立腺被膜内に限局していた。

前立腺触診について (Table 1)

PSA gray zone においては79例で前立腺触診を行っているが、病理診断が前立腺癌であった症例を生検前に触診で癌と診断していた確率、つまり感度は35.7%であり、前立腺癌でないとして診断して実際に生検で癌でなかった確率、つまり特異度は73.8%であった。

PSA density について

PSA gray zone において PSA density を検討すると、生検で癌が発見されなかった症例が0.26 (0.08～

1.33; n=63)、癌が発見された症例が0.53 (0.15～1.25; n=13) で両者の群間比較を行うと $p=0.001$ で有意差を認めた (t検定)。つぎに、PSA gray zone において生検で癌を発見するのに最も有用な PSA density 値の検索を行うために、感度が60%より5%毎に、対応する PSAD と特異度を求めた (Table 2)。感度および特異度がともに高値の0.29が最も有用と推測された。また、感度を90%とするにはカットオフ値を0.22とすると良いと思われた。

考 察

診断精度を上げる試みとして PSA 値以外の因子、つまり前立腺触診、PSA density、PSA velocity、free PSA/total PSA などの方法が提唱されているが、今回は前立腺触診、PSA density において検討を行った。

まず、PSA の絶対値から考えると PSA 10以上20未満の症例においては約3人に1人の割合で生検で癌が発見され、また、20以上30未満では約4人のうち3人、30以上では100%との結果を考えると、検査効率から考えて PSA が10を越える場合においては、前立腺炎が合併している、尿道内器械操作を行った直後であるなど⁷⁾の状況下でなければ前立腺生検の候補としてよいと考えられる。検査効率の点から問題となるのは癌の検出率が約17%であった PSA 値が4 以上10未満の症例である。これらの症例は癌検出後の病期分類においては約9割が前立腺被膜内に限局している。つまり、今後の癌治療により根治が十分に期待できる症例と考えられる。これらの症例をいかに効率的に選択できるかは重要な要素の1つと思われる。

前立腺触診の有用性を検討したが、gray zone 領域においては感度が35.7%であり、今回のわれわれの検討では検者が一定していないという面を考慮にいれるとしても有用とは考えにくかった。また、仮に、今後は検者を一定にする試みを行っても検査成績の向上が望めるかどうかは検討が必要と思われる。

PSA density であるが、gray zone において両者間に有意差を認めている。有効なカットオフ値を求めたがわれわれの症例では0.29が有効と考えられた。従来の報告⁸⁾よりは若干高めである。Cookson ら⁹⁾は gray zone において0.15をカットオフ値として検討を行うと感度が12.5%、特異度が61.1%であり有用性が少ないと報告しているが、症例数がわれわれと比較して44例と少なく、また、カットオフ値の設定法、人種差も有用性が少なくなった原因と考えられ、検討が必要と思われる¹⁰⁾ また、どこにカットオフ値をおくかについては、癌の見落としの危険を重要視するか、診断および経済効率を重要視するのにも左右されるが、多くの場合は感度90%以上を要求していることが

Table 1. Digital rectal examination and pathological diagnosis

Biopsy/Digital examination	Prostatic cancer/prostatic malignancy	BPH/no cancer	Total
With cancer	5	9	14
Without cancer	17	48	65
Total	22	57	79

Table 2. PSAD and sensitivity/specificity to detect prostatic cancer

Sensitivity	PSAD	Specificity
60%	0.31	80%
65%	0.295	75%
70%	0.29	70%
75%	0.28	66%
80%	0.26	60%
85%	0.25	55%
90%	0.22	45%
95%	0.18	34%
100%	0.15	26%

多く, 今回の検討では, 0.22を基準とするとその条件は満たすと考えられる。また, 本邦では0.208が早期癌の鑑別診断に有用との報告もなされている¹¹⁾

また, 生検ですべての癌を見つけることができるのではなく, 前立腺肥大症で TUR-P を施行した時に偶発的に発見される癌も存在することも生検で癌を診断する場合には念頭においておくべきであると思われる。

結 語

検査効率および前立腺癌の早期発見の見地より, PSA が 4~10 ng/ml の gray zone にある症例で担癌症例の選択に前立腺触診, PSA density が有用でないか, われわれの施設で経験した81例について検討した。前立腺生検の検査効率から考えると, PSA gray zone 症例の中では PSA density が担癌症例の選択に有用なものの1つと考えられた。

本論文の要旨は第137回日本泌尿器科学会信州地方会において発表した。

文 献

- 1) Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, et al.: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* **139**: 766-772, 1988
- 2) Wang MC, Valenzuela LA and Murphy GP: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* **17**: 159-163, 1979
- 3) Benson MC, Whang IS, Olsson CA, et al.: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* **147**: 817-821, 1992
- 4) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al.: Random systemic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* **142**: 71-75, 1989
- 5) 山下俊郎, 藤本 博, 田中正敏, ほか: 経腹のおよび経会陰的超音波検査による前立腺肥大症切除重量の術前評価. *日泌尿会誌* **79**: 67-71, 1988
- 6) 岡田清己, 山中弥太郎, 蜂矢隆彦, ほか: 前立腺癌の分類と問題点: 前立腺癌の臨床病期分類. *日臨* **56**: 1963-1968, 1998
- 7) 出村孝義: PSA による前立腺癌診断の落とし穴—PSA を変動させる因子, 臨床泌尿器科のコツと落とし穴 (1)—検査・診断法, 薬物療法—, 第1版, pp. 78, 中山書店, 東京, 1999
- 8) Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al.: PSA DENSITY (PSAD) Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* **20**: 653-663, 1993
- 9) Cookson MS, Floyd MK, Ball Jr TP, et al.: The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J Urol* **154**: 1070-1073, 1995
- 10) Arai Y, Maeda H, Ishitoya S, et al.: Prospective evaluation of prostate specific antigen density and systematic biopsy for detecting prostate cancer in Japanese patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J Urol* **158**: 861-864, 1997
- 11) 宇野裕己: 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

(Received on January 11, 2001)
(Accepted on April 2, 2001)