

内科外来通院患者における血清 PSA 測定による 前立腺癌スクリーニングの検討

多根総合病院泌尿器科 (部長: 林 美樹)

雄谷 剛士, 林 美樹

多根総合病院内科 (部長: 生野善康)

生 野 善 康

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡島英五郎教授)

平尾 佳彦, 大園誠一郎, 岡島英五郎

SERUM PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN FOR THE EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER IN OUTPATIENTS OF INTERNAL MEDICINE

Takeshi OTANI and Yoshiki HAYASHI

From the Department of Urology, Tane General Hospital

Yoshiyasu IKUNO

From the Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Yoshihiko HIRAO, Seiichiro OZONO and Eigo OKAJIMA

From the Department of Urology, Nara Medical University

Screening was performed on 102 patients aged 60 years or older who visited the Outpatient Department of Internal Medicine in Tane General Hospital between June 1994 and May 1995. Of those screened, 36 patients (35.3%) had elevated prostate specific antigen (PSA) values, and 20 of them visited the Urological Department, and underwent digital rectal examination (DRE) and transrectal ultrasonography (TRUS) for further screening.

Of the 16 patients who underwent ultrasound guided biopsies of the prostate, 7 patients were found to have prostate cancer. Therefore, the cancer detection rate was 6.9%, which was about 4 times higher than that of mass-screening examinations previously reported in the Japanese literature. These findings suggested that the screening using PSA in outpatients of Internal Medicine may be useful for the early detection of prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 645-649, 1996)

Key words: Prostate cancer, Screening, Serum PSA

緒 言

東洋人における前立腺癌の罹患率は欧米人のそれに比し少ないとされてきたが、近年本邦においても前立腺癌罹患率は年々増加してきている¹⁾。しかし、本邦では前立腺癌は泌尿器科受診時にはその半数が転移を有する進行癌であるといわれている²⁾。そこで、近年前立腺癌の早期発見を目的とした前立腺集団検診がかぎられた地域ではあるが全国各地で実施されるようになり、早期前立腺癌患者の発見に有用であることはよく知られている^{3,4)}。今回、われわれは多根総合病院内科外来に慢性疾患のため通院中の60歳以上の男性患者に対し、排尿症状の有無にかかわらず血清前立腺特異抗原 (serum prostate specific antigen, 以下 PSA と略す) を測定し、異常値を呈した場合には泌尿器科

受診を勧め、さらに、二次検査として精査を行う前立腺癌スクリーニングを実施したのでその結果を報告する。

対象および方法

対象は、1994年6月から1995年5月の1年間に多根総合病院内科の生野医師の担当外来を慢性疾患で通院中の60歳以上の男性患者に対して、排尿障害の有無にかかわらず前立腺癌スクリーニングを目的としたPSA測定につき説明を行い、その結果、口答にてインフォームドコンセントがえられた102例を対象とした。なお、インフォームドコンセントの内容は、本研究の目的および実施方法を説明し、そこでまた102例全例に一般の前立腺検診による早期前立腺癌の発見に関する有用性ならびに本研究への参加に同意しない場

合でも不利益にならないことと、同意した場合においても随時これを撤回できることについても説明した。

これらの症例に対して、まず PSA を測定し、異常値を呈した場合には泌尿器科受診を勧めた。PSA は、chemiluminescence assay (CLIA) で測定した ACS-PSA⁵⁾ を用い、正常値は 2.22 ng/ml 以下であったが、cut off 値を 3.0 ng/ml とし、これを超えるものについて泌尿器科受診を勧めた。なお、本測定法の TANDEM PSA との換算式は、相関係数 0.961、回帰直線 $Y(\text{TANDEM PSA}) = 0.555X(\text{ACS-PSA}) + 1.27$ と報告されている⁶⁾

さらに、泌尿器科受診症例に対しては直腸内指診 (以下 DRE と略す) と経直腸的超音波断層法 (以下 TRUS と略す) を施行した。なお、DRE 所見は初診時の外来担当者による診察所見にもとづき、前立腺癌取扱い規約⁷⁾にしたがって分類を行った。TRUS は B & K 社製 Ultrasound scanner Type 1846 を用い、異常所見の記載は前立腺癌取扱い規約に従った。

次に、DRE および TRUS 施行後の診断手順として、PSA 値をもとに、102 例をまず、3.0 ng/ml を超えるが 10.0 ng/ml 以下、10.0 ng/ml を超える群の 2 群に分け、Fig. 1 に示したアルゴリズム⁸⁾に従って最終診断を行った。すなわち、DRE および TRUS の両者およびいずれか一方に異常所見の認められる場合と TRUS および DRE が正常でも PSA が 10.0 ng/ml を超える症例に対しては可能な限り前立腺生検を施行した。前立腺生検は全例腰椎麻酔下に碎石位にて TRUS 下で経会陰的に 6 sextant biopsy にて行い^{9,10)}、画像上異常所見を認めるものについては directed biopsy を加え病理組織学的診断を行った。

結 果

102 例の年齢分布は 60 歳以上 70 歳未満 36 例 (35.3%)、70 歳以上 80 歳未満 49 例 (48.0%)、80 歳以上 17 人 (16.7%) で、平均年齢は 72.1 歳であった。また、内科外来への通院期間は平均 61.9 カ月と大部分が長期通院患者で、基礎的内科疾患としては高血圧が 51 例 (50.0%) ともっとも多く、心血管系の異常は

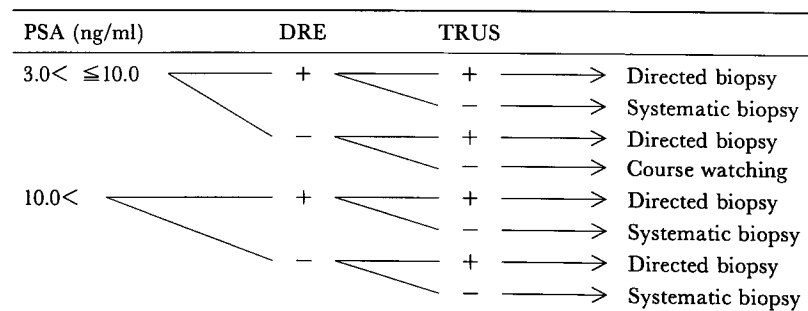
77 例 (75.5%) に認められた (Table 1)。これらのうち PSA が 3.0 ng/ml を越える症例は 102 例中 36 例 (35.3%) であった。PSA が 3.0 ng/ml を超える 36 例全例に泌尿器科受診をすすめ、うち 20 例 (55.6%) が当科を受診した。次に当科を受診した 20 例の詳細を Table 2 に示す。平均年齢は 76.8 (67~86) 歳で、基礎的内科疾患としてはやはり高血圧がもっとも多く、20 例中 10 例 (50.0%) に認められた。Fig. 2 に Fig. 1

Table 1. Characteristics of 102 patients who received serum PSA examination

Total No. Pts. Age (mean)	102 60~91 (72.1)
Disease	
Hypertension	51 (50.0%)
Angina pectoris	11 (10.8%)
Old myocardial infarction	11 (10.8%)
Diabetes mellitus	9 (8.8%)
Chronic obstructive lung disease	8 (7.8%)
Type C hepatitis	6 (5.9%)
Arrhythmia	6 (5.9%)
Heart failure	5 (4.9%)
Old lung tuberculosis	3 (2.9%)
Liver cirrhosis	2 (2.0%)
Gout	2 (2.0%)
Duodenal ulcer	2 (2.0%)
Hyperlipemia	2 (2.0%)
Others	2 (2.0%)

Table 2. Characteristics of patients who visited outpatient department of urology

Total No. Pts. Age (mean)	20 67~87 (76.8)
Disease	
Hypertension	10 (50%)
Diabetes mellitus	3 (15%)
Chronic obstruction lung disease	3 (15%)
Old lung tuberculosis	2 (10%)
Angina pectoris	1 (5%)
Heart failure	1 (5%)
Gout	1 (5%)
Gallbladder stone	1 (5%)
Hyperlipemia	1 (5%)



+ : Positive finding, - : Negative finding

Fig. 1. Clinical prostate cancer detection algorithm.

に示したアルゴリズムに従った当科での精査過程を示した。PSA が 3.0 ng/ml を超えるが 10.0 ng/ml 以下の症例群は 5 例, 10.0 ng/ml を超える症例群は 15 例であった。

1 PSA が 3.0 ng/ml を超えるが 10.0 ng/ml 以下の症例群

5 例中 DRE 陽性, TRUS 陰性の 1 例と DRE 陰性, TRUS 陽性の 1 例の 2 例に対して前立腺生検を施行したが, いずれも病理組織診断は benign prostatic hyperplasia (以下 BPH と略す) であった。

2. PSA が 10.0 ng/ml を超える症例群

15 例中, 全例に DRE を実施し, さらに痔疾のため検査を拒否した 1 例を除く 14 例に TRUS を実施した。DRE 所見は陽性が 7 例で, そのうち 2 例が TRUS 陰性であったが, 7 例すべてに前立腺生検を施行し, 全例病理組織診断は前立腺癌であった。一方, DRE 陰性の 8 例中, TRUS 陽性は 4 例であり, 4 例中 3 例に前立腺生検を施行したが全例病理組織診断は BPH であった。なお, PSA が 10.0 ng/ml を超え, DRE, TRUS がいずれも陰性であった 3 例中 2 例にも前立腺生検を施行したが病理組織診断は BPH であった。

以上より, われわれのアルゴリズムに準じたスクリーニングにより, 最終的に 102 例中計 7 例 (6.9%) の前立腺癌を診断した。これら 7 例の前立腺癌症例の

詳細を見ると (Table 3), 年齢は 72~86 歳 (平均 78.4 歳) で, PSA は 19.6~834 ng/ml (平均 143.2 ng/ml) であった。泌尿器科的症状を有したのは 7 例中 1 例で, 全例 DRE 陽性, 7 例中 5 例が TRUS 陽性であった。治療前臨床病期は stage B₁ が 3 例, stage B₂ が 1 例, D₂ が 3 例であった。組織学的異型度は中分化型 3 例, 低分化型 4 例であり, 高分化型は認められなかった。治療については stage B₁ の 3 例に対して根治的前立腺摘除術を行い, stage B₂ の 1 例は高齢のため内分泌療法を行った。

Stage D₂ に対しては全例内分泌療法を行った。なお, 根治的前立腺摘除術を施行した 3 例の病理組織学的分類はいずれも pT₃N₀ であった。

また, 今回スクリーニングを行った症例に高血圧, 高脂血症などの基礎疾患を有する症例が多いことより, PSA 測定時に同時に血中総コレステロール値と血中トリグリセライド値も測定していた 91 例につき retrospective に検討を加えた。PSA 測定時における血中総コレステロール値は 91~255 mg/dl (91 例, 平均 175.8 mg/dl, 中央値 177 mg/dl), 血中トリグリセライド値は 41~390 mg/dl (91 例, 平均 133.6 mg/dl, 中央値 125 mg/dl) と正常範囲内であった。前立腺癌と診断された 7 例においても PSA 測定時における血中総コレステロール値は 130~221 mg/dl (平均 166.7 mg/dl, 中央値 110 mg/dl), 血中トリグ

PSA (ng/ml)		DRE		TRUS	Biopsy	Pathological cancer		
3.0< ≤10.0 (n=5)		+	(n=1)		-	(n=1)	1	0
		-	(n=4)		+	(n=1)	1	0
					-	(n=3)	0	0
10.0< (n=15)		+	(n=7)		+	(n=5)	5	5
					-	(n=2)	2	2
		-	(n=8)		+	(n=4)	3	0
					-	(n=3)	2	0
					not done (n=1)	0	0	

+ : Positive finding, - : Negative findings

Fig. 2. Results of digital rectal examination (DRE), prostate-specific antigen (PSA) and transrectal ultrasonography (TRUS).

Table 3. Characteristics of patients with prostate cancer

No.	Age	PSA (ng/ml)	Symptom*	DRE*	TRUS	Stage	Grade	Therapy**
1.	73	19.6	N	P	UT ₀	B ₁	Mod.	Px
2.	72	18.8	N	P	UT ₀	B ₁	Por.	Px
3.	74	67.8	N	P	UT ₁	B ₁	Por.	Px
4.	82	28.4	N	P	UT _{3a}	B ₂	Mod.	End.
5.	86	15.0	N	P	UT _{3a}	D ₂	Mod.	End.
6.	77	834.0	N	P	UT ₄	D ₂	Por.	End.
7.	85	18.8	P	P	UT ₄	D ₂	Por.	End.

* P: Positive finding, N: Negative finding,

** Px: Radical prostatectomy, End.: Endocrine therapy

リセライド値は 65~159 mg/dl (平均101.0 mg/dl, 中央値 135 mg/dl) と正常範囲内であった。

考 察

従来より、前立腺癌患者の約半数は診断時、転移を有する進行癌であるといわれている。また、近年、本邦での前立腺癌患者の増加が報告されることから、早期前立腺癌の発見を目的とした前立腺集団検診がかざられた地域ではあるが全国各地で行われ、その有用性が多く報告されている。

検診の方法としては、今井ら¹¹⁾は群馬県において前立腺集団検診を企画し、1992年以降より1次検診として DRE, TRUS, PSA を用い、いずれか1つが異常の場合「癌疑い」として2次検診を行い、そのうち約半数に前立腺生検を施行し、その癌発見率は1992年 0.89%, 1993年 1.53% と報告している。一方、DRE や TRUS は、検者の熟練度や cost performance, man power 等の問題もあり、また、多くの検査を重ねることによる false positive の増加のため、被験者に不要な侵襲を加えることにもなるとの指摘もある¹²⁾

今回、われわれは慢性内科疾患を有する通院患者を対象に排尿障害の有無にかかわらず PSA のみを用いた前立腺癌スクリーニングを試みた。PSA を用いた理由としては、PSA は前立腺癌診断において DRE, TRUS と比較して sensitivity が最も高いと報告されており¹³⁾、検者の熟練度に関係なく施行でき、また、今回の対象症例の多くが高血圧や高脂血症といった慢性内科疾患を有しているため、定期的な血液生化学検査を施行されており、検査項目として PSA を追加することの簡便さがあげられる。しかし、PSA においては、根治的前立腺摘除術が適応となるような tumor volume の小さな早期の前立腺癌では異常を示すことが少ないという報告¹⁴⁾もあるため、現在 ACS-PSA の正常値は 2.22 ng/ml 以下、BPH との cut-off 値は 11.2 ng/ml であるが、PSA の cut-off 値を 3.0 ng/ml と低く設定しスクリーニングを進めた。

その結果、PSA に異常を認めた36例中20例 (55.6%) が泌尿器科を受診し、全例に DRE を施行し、痔疾が認められた1例を除く19例に TRUS を行い、Fig. 1 に示すアルゴリズムに従って精査を行った。前立腺生検により前立腺癌と確定診断をえられた内科通院患者は102例中7例 (6.9%) で一般に報告されている健常者を対象とした前立腺検診での前立腺癌発見率1.11%¹⁵⁾と比較し高頻度であった。

前立腺癌の臨床病期については stage B₁ が3例、stage B₂ が1例、D₂ が3例と7例中3例 (42.6%) に進行前立腺癌が認められたが、これは対象患者の年齢分布が通常の前立腺集団検診では60歳未満も対象と

している¹⁵⁾のに対して今回のスクリーニングでは60歳以上とし、また80歳以上が17例 (16.7%) と高齢者層を対象としたためと考えられ、今後、われわれの用いたアルゴリズムを再検討するとともに、対象を60歳未満に拡大することに対する検討も必要と考えられた。また、原因は不明であるが組織学的異型度が中分化型3例、低分化型4例であり、病理組織像が悪いのが特徴的であった。

今回のスクリーニングでの内科患者の背景として特徴的であったのは、慢性疾患として高血圧がもっとも多く51例 (50.0%) で、心血管系の疾患は77例 (75.5%) に認めたことであった。大腸癌などと同様に、本邦における前立腺癌の増加の原因としては、生活環境の欧米化によるのではないかとするものが多くみられるが、明らかなことは未だ判明していないのが現状である。そこで、食生活の欧米化により近年本邦においても高脂血症が増加していることから、今回スクリーニングを行った患者の血中総コレステロール値と血中トリグリセライド値について retrospective に検討を加えた。結果は PSA 測定時における血中総コレステロール値は 91~255 mg/dl (91例, 平均 175.8 mg/dl, 中央値 177 mg/dl), 血中トリグリセライド値は 41~390 mg/dl (91例, 平均 133.6 mg/dl, 中央値 125 mg/dl) と正常範囲内であった。しかし、採血時に14例に高脂血症治療薬が投与されており、また、大部分の患者についてすでに低脂肪高蛋白低カロリーを基本とした食事指導が行われていた。さらに、前立腺生検にて前立腺癌と診断された7例においても、PSA 測定時における血中総コレステロール値は 130~221 mg/dl (平均 166.7 mg/dl, 中央値 110 mg/dl), 血中トリグリセライド値は 65~159 mg/dl (平均 101.0 mg/dl, 中央値 135 mg/dl) と正常範囲内であり1例のみ高脂血症治療薬を投与されていた。

以上より、今回の検討では特に内科通院患者で高頻度に前立腺癌が発見されたことの理由を説明できる因子は不明であった。さらに症例数を増やすことにより、今後の検討が望まれると考えられる。

最後に PSA を用いた前立腺癌診断においては、Labrie¹⁶⁾ らは PSA の正常値は年齢とともに変化させる必要がある (age-specific PSA reference) とも述べており、また、PSAD や PSA-ACT 測定による、より精度の高い PSA 測定により、PSA を中心とした前立腺癌スクリーニングの有用性は、さらに向上するものと考えられる¹⁷⁾

一方、前立腺癌患者の増加については食事を含めた生活環境の欧米化があげられているが、本邦での男性の平均余命の延長および60歳以上の高齢者層の増加以外、基礎的資料がないため背景因子は不明であり¹⁸⁾、今後は、本邦における前立腺癌の疫学的調査

を詳細に行うことにより, 高リスクグループの設定が可能となれば, 先に述べた age-specific PSA reference, PSAD, PSA-ACT を組み合わせることにより, より精度の高い前立腺癌のスクリーニングが可能であることが示唆されたと考えた。

結 語

内科的慢性疾患を有する患者に対しての PSA 測定による前立腺癌スクリーニングの有用性が示唆された。

本論文の要旨は第45回日本泌尿器科学会中部総会にて発表した。本研究の一部は厚生省長寿科学総合研究助成金ならびに文部省科学研究費総合研究 (A) より補助を受けた。

文 献

- 1) 人口動態統計: 平成3年, 厚生省, pp. 269, 1991
- 2) 今井強一, 山中英寿: 前立腺癌のスクリーニング検査. 日泌尿会誌 **84**: 1175-1187, 1993
- 3) 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特異抗原値の意義. 日泌尿会誌 **83**: 1484-1489, 1992
- 4) 穎川 晋, 須山一穂, 川上達央, ほか: 血清前立腺特異抗原を用いた人間ドック前立腺癌検診. 日泌尿会誌 **86**: 1771-1719, 1995
- 5) 篠田育夫, 栗山 学, 高橋義人, ほか: Chemiluminescence immunoassay (ASC-PSA) を用いた血清 PSA 測定の臨床的意義. 泌尿器外科 **5**: 1059-1064, 1992
- 6) 栗山 学, 山本直樹, 篠田育夫, ほか: 日本人症例における TANDEM PSA の臨床的評価と他法との比較. 泌尿紀要 **41**: 39-46, 1995
- 7) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 前立腺癌取り扱い規約 (第2版), 金原出版, 東京, 1992
- 8) Cooner WH: Prostate-specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonic examination of the prostate in prostate cancer detection. Monogr Urol **12**: 3-13, 1991
- 9) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al.: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol **142**: 71-75, 1989
- 10) 今井強一, 小倉治之, 一ノ瀬義雄, ほか: 6 分割法による前立腺生検. 日泌尿会誌 **85**: 460-465, 1994
- 11) 今井強一: 前立腺集団検診とドック検診. 前立腺癌診療マニュアル, 前立腺研究財団編, 第1版, pp. 140-160, 金原出版, 東京, 1993
- 12) 影林頼明, 大園誠一郎, 百瀬 均, ほか: 前立腺癌診断における直腸診, 前立腺特異抗原, 経直腸的超音波断層法の検討. 日癌治療会誌 **29**: 1717-1724, 1994
- 13) 栗山 学: 前立腺腫瘍マーカー 前立腺検診の手引き. 前立腺検診協議会. 前立腺研究財団編. 第1版, pp. 43-53, 金原出版, 東京, 1993
- 14) Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol **141**: 1076-1083, 1989
- 15) 前立腺検診協議会. 財団法人前立腺研究財団編: 人間ドック健診における前立腺検査調査報告 (1993年度), 東京, 1995
- 16) Labrie F, Dupont A, Suburu R, et al.: Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. J Urol **147**: 846-852, 1992
- 17) 荒井陽一: 前立腺癌腫瘍マーカー— PSA を中心に— 日泌尿会誌 **85**: 1575-1592, 1994
- 18) Ohno Y, Yoshida O, Oishi K, et al.: Dietary β -carotene and cancer of the prostate: A case-control study in Kyoto, Japan. Cancer Res **48**: 1331-1336, 1988

(Received on April 1, 1996)

(Accepted on June 21, 1996)