

DELFLIA PSA Kit を用いての血清 PSA 測定と 前立腺集団検診における応用

群馬大学グループ泌尿器腫瘍研究会

今井 強一, 渡辺 恵子, 東 洋臣
新屋 博之, 岡村 桂吾, 松尾 康滋
矢島 久徳, 竹沢 豊, 山中 英寿

MEASUREMENT OF SERUM PSA BY DELFLIA PSA KIT AND ITS APPLICATION FOR MASS SCREENING

Kyoichi Imai, Keiko Watanabe, Hiroomi Higashi,
Hiroyuki Shinya, Keigo Okamura, Yasushige Matsuo,
Hisanori Yazima, Yutaka Takezawa and Hidetoshi Yamanaka

From the Gunma Urological Oncology Study Group

The significance of prostate specific antigen (PSA) measured by DELFLIA PSA kit in the 1,177 serum samples examined by mass screening for prostate cancer was evaluated. All subjects were examined by questionnaire, digital rectal examination (DRE) and prostatic acid phosphatase (PAP) and the subjects in whom prostate cancer was suspected from abnormal DRE and/or elevated PAP were recommended to receive the secondary screening for the presence of prostate cancer. All serum specimens used for this study were kept in our serum bank.

The cut-off value was investigated between non-cancer subjects (diagnosed as normal, voiding disturbance or BPH) and prostate cancer patients. When the cut-off value was 2.89 ng/ml, the sensitivity, specificity and accuracy as prostate marker was 80.6%, 90.0% and 89.4%, respectively. Therefore, the cut-off value was determined as 3.0 ng/ml. The significance of PSA was retrospectively evaluated compared to PAP in the subjects examined by our mass screening. Twenty eight of the 39 palpable prostate cancers which could not be detected from the PAP level were detected from the PSA level, namely the sensitivity of the detection using the PSA level is more excellent than that using PAP. However, the false negative rate obtained using PSA was high (30.3%) in the patients with stage B disease.

The relationship among serum PSA concentration, prostate size estimated by DRE and age was investigated. PSA was increased with age and prostate size. This estimation should be confirmed by using an ultrasonography because the prostate size obtained by DRE is inaccurate as compared with that obtained by ultrasonography.

(Acta Urol. Jpn. 39: 807-812, 1993)

Key words: Prostate specific antigen, Prostate cancer, Mass screening

緒 言

血清 prostatic specific antigen (PSA) の臨床応用として, その使用法は治療効果判定に関するものとスクリーニング検査に関するものと大きく分けられる。前者は前立腺全摘後の根治性の確認¹⁾, 全身療法に対する反応性を早期に判定できる indicator²⁾ として使用されている。後者は前立腺肥大症 (BPH) や炎症によって specificity に欠ける欠点はあるが³⁾,

prostatic acid phosphatase (PAP) より sensitivity の高い検査法として評価を受けている^{3,4)}。本邦でも種々の PSA 測定 kit が市販され, 優れた有用性が報告されている⁵⁻⁸⁾。本報告ではファルマシアバイオシステム社より開発された DELFLIA PSA kit を用いて PSA の測定を行った。本 kit の特徴として, (1) time-resolved fluoroimmunoassay によること, (2) 検体必要量 (25 μ l) が少量, (3) 測定可能な下限値が 0.1 ng/ml とかなり低濃度まで測定できる, (4)

Table 1. Serum PSA in the subjects examined by mass screening

diagnosis	(n)	range	average $\pm$ SD
normal	524	0.023~ 13.85	1.237 $\pm$ 1.413
voiding disturbance	110	0.056~ 5.407	1.449 $\pm$ 1.197
BPH (a)	282	0.147~ 11.540	1.569 $\pm$ 1.561
BPH (b)	46	0.333~ 7.987	2.209 $\pm$ 1.968
cancer suspected (1)	95	0.212~ 9.004	1.911 $\pm$ 1.810
cancer suspected (2)	46	0.290~ 12.120	3.397 $\pm$ 3.172
cancer suspected (3)	7	1.310~ 19.810	8.263 $\pm$ 6.687
cancer suspected (1+2+3)	148	0.212~ 19.810	2.673 $\pm$ 3.00
prostate cancer (1)	39	0.608~ 91.140	13.189 $\pm$ 17.236
prostate cancer (2)	8	8.039~ 114.600	42.632 $\pm$ 34.937
prostate cancer (3)	20	0.330~ 494.900	66.048 $\pm$ 112.296
prostate cancer (1+2+3)	67	0.330~ 494.900	32.481 $\pm$ 67.117

(a) : small hen egg size, (b) : over small hen egg size, (1) : suspected by DRE alone, (2) : suspected by PAP alone, (3) : suspected by both tests.

自動測定装置を使用することによって約3時間で150検体を処理できる高速性が上げられる。最近の前立腺集団検診の多くは PSA を用いて行われるようになった⁹⁻¹¹⁾。本測定 kit による PSA 値の評価を集検受診例を用いて行った。

対象と方法

1991年に行われた前立腺集検受診者より無作為に1,150例を抽出した。臨床診断がなされ、測定可能な凍結保存血清は1,121例であった。しかし、含まれた癌症例が11例と少なかったため、さらに56例の癌症例を集検癌症例血清の中から無作為に抽出し追加測定した (Table 1)。これら67例を「癌確定群」とした。最初の11例をA群、全体の67例をB群として PPV (positive predictive value) をそれぞれの群で算出した。この期間の検診は問診、直腸診 (DRE) ならびに PAP によって行われていた。DRE にてクルミ大以下の大きさの前立腺を持ち問診にて排尿障害がない症例を「正常」、クルミ大以下の大きさで排尿障害のみを訴える症例を「排尿障害」、DRE にて小鶏卵大の前立腺と判定された症例を「小鶏卵大 BPH」、鶏卵大以上の症例を「鶏卵大以上 BPH」とした。また、DRE または PAP のいずれか一方が異常を示した症例は「癌疑い」とし、2次検診受診を薦めた。これらのうちで癌が病理学的に証明された症例を「癌確定者」とし、「癌疑い」群から除外した。2次検診受診率は約80%であり、生検施行率は2次検診受診の約60%に施行されていたが、本報告では論旨の混乱を避けるために、2次検診受診の有無や生検率は含まずに解析を行った。従って、「癌疑い」症例は健常者群に含

めなかった。

PAP はトラベノールキット、栄研キット、帝国臓器社製キットのいずれかで測定されたものである。本報告ではそれぞれの cut off 値⁶⁾により正常・異常と判定した結果のみを示した。

PSA 値は多くの症例群で正規分布を示さないが、多数例を扱った検定では統計的有意性より実質的有用性の方が重要と考え、正規分布と仮定し処理した¹²⁾。検定法は χ^2 検定、t 検定あるいは Aspen-Welch 検定によって行い、 $p < 0.05$ の時には有意差ありとした。精度に関する用語は sensitivity=検査陽性の癌確定症例数/癌確定症例総数 $\times 100$, specificity=陰性健常者数/健常者総数 $\times 100$, accuracy=陽性癌確定者数+陰性健常者数/癌確定症例総数+健常者総数 $\times 100$, PPV=癌確定者数/陽性者数 $\times 100$ と定義した。

結 果

血清 PSA 値は正常群、排尿困難群、要観察 BPH 群、要治療 BPH 群、癌疑い群、癌確定群の順で高くなった。統計的な有意差はすべての群間で認められた (正常群とすべての各群との間、ならびに要治療群と癌疑い群の間で行った t 検定でおのおの $P < 0.01$, 他の群間では Aspen-Welch 法で $p < 0.05$) が、測定値分布はかなり重複し合っていた。正常群から要治療 BPH 群までの4群を健常者群として、癌確定群との間で cut off 値の検討を行った。健常群の false positive 率と癌確定群の false negative 率が交わる点をもって cut off 値とすると、それは約 2.5 ng/ml であった (Fig. 1)。また、SD 値によって見当づけた値を用いて、それぞれの specificity, sensitivity なら

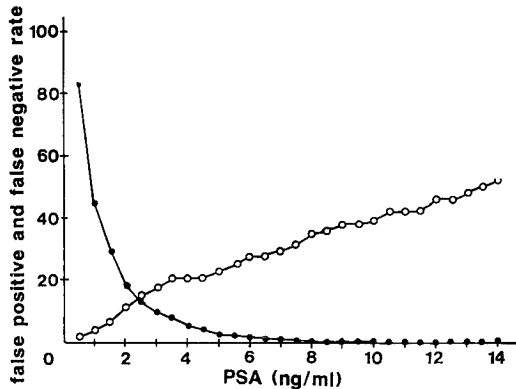


Fig. 1. False positive and negative rate according to PSA concentrations are demonstrated for prostate cancer and non-prostate cancer.

Table 2. Sensitivity, specificity and accuracy

cut off value*	sensitivity	specificity	accuracy
+0 SD 1.41	92.5 (62)	69.5 (669)	71.0
2.0	88.1 (59)	78.3 (753)	78.9
+1 SD 2.89	80.6 (54)	90.0 (866)	89.4
+2 SD 4.37	79.1 (53)	95.6 (920)	94.6
+3 SD 5.85	71.6 (48)	98.6 (949)	96.9
+4 SD 7.34	68.7 (46)	99.0 (952)	97.0
+5 SD 8.82	61.2 (41)	99.3 (955)	96.8

*: 3.0 g/ml, (): number of subjects

びに accuracy を求め, 妥当な cut off 値を検討した (Table 2). sensitivity は 1SD と 2SD の間でほとんど差がなく, specificity は 3SD を越えるとブラトーとなった. accuracy は 4SD にて最高値を示した. false positive 率と false negative 率より求めた 2.5 ng/ml と 1SD との間でも specificity の差は比較的小さかった. これらの結果より cut off 値をここでは 3.0 ng/ml とし以下に検討を行ったが, 栗山等⁵⁾が示した2種類の cut off 値 1.98 ng/ml (ここでは 2 ng/ml) と 11.7 ng/ml による解析結果も以下の項目では可能なかぎり併記するようにした. また, 最も高い accuracy を示した 4SD での 7.34 ng/ml については考察で検討した.

cut off 値 3.0 ng/ml にて, DRE と PAP によって行われた集検結果との関連性を検討した (Table 3). DRE と PAP 両者陽性で発見された20例の前立腺癌例中の2例において PSA は陰性であったが, DRE 単独陽性によって発見された39例の前立腺癌中の28例に PSA は陽性所見を示した. これにより癌確定者中における腫瘍マーカーと DRE の一致率は

Table 3. Detection methods and prostate cancer

DRE	PAP	(n)	PSA*	(n)	Pca
(-)	(-)	962	(-)	873	?
			(+)	89	?
(+)	(-)	134	(-)	89	11
			(+)	45	28
(-)	(+)	54	(-)	29	0
			(+)	25	8
(+)	(+)	27	(-)	4	2
			(+)	23	18

*: At 3.0 ng/ml of cut off value.

Table 4. Detection methods and clinical stage distribution

diagnostic method	stage	Pca		total
		n	(%)	
DRE alone	B	10	(76.9)	13
	C	2	(15.4)	
	D	1	(7.7)	
PSA* alone	B	4	(50.0)	8
	C	2	(25.0)	
	D	2	(25.0)	
Both	B	19	(42.2)	46
	C	14	(31.1)	
	D	12	(26.7)	
unknown		1		

*: At 3.0 ng/ml of cut off value.

PAP 使用した場合が29.9% (20/67) であるのに対し, PSA では68.7% (46/67) と2倍以上の上昇を示した. 「癌疑い」の診断に同一判定法を使用するならば, 2次検診受診者数は PAP 使用時215人であったのに対し, PSA 使用では275人と約1.3倍増加することが予想される. しかし, 本研究は retrospective study のため, PSA 陽性であっても DRE と PAP のいずれか一方も陽性を示さなかった症例は2次検診が行われていない. よって PSA 陽性によって増加した89例の「癌疑い」症例に癌があったか否か不明である.

発見された癌の病期と診断法との関係は, DRE 単独で最も多くの早期癌 (病期 B 76.9%) が, 続いて PSA 単独 (50%), 両者陽性 (42.2%) の順であった (Table 4). 病期 B と病期 (C+D) との間で χ^2 検定すると, DRE 単独と両者陽性の群間において有意の差を認めた ($p < 0.05$). 前に述べたように, PSA 陽性であっても DRE と PAP のいずれか一方も陽性を示さなかった症例には2次検診で精査を行わなかつ

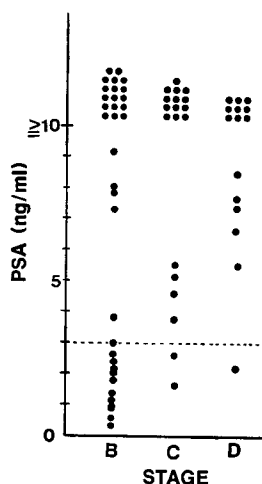


Fig. 2. PSA and clinical stage. Broken line indicates 3.0 ng/ml as the cut-off value.

たので、PSA が実際の検診に導入された場合での、PSA 単独陽性症例によって発見される病期分布は変わる可能性がある。また、発見された癌に対する cut off 値 3.0 ng/ml での false negative 率は、病期Bで30.9% (10/33), 病期Cで11.1% (2/18), 病期Dで6.7% (1/15) であった (Fig. 2)。栗山の cut off 値 2.0 ng/ml では病期Bでの false negative 率は21.2% (7/33) と 3.0 ng/ml に比べ約10%減少した。

有病率が明らかでない前立腺癌のスクリーニング検査として、上記の sensitivity や specificity による評価は不適切との考えもあるので¹¹⁾, positive predictive value (PPV) による評価を行った。PSA 値 2.0 ng/ml での PPV は19.9%, 11.7 ng/ml では87.5%, ここで定めた cut off 値 3.0 ng/ml では29.7% であった (Table 5)。しかし、PPV は発見率により影響を受けるので、第1回目に無作為に抽出した時に含まれた11症例の癌(対象と方法を参照)のみで算出すると、PSA 値 2.0 ng/ml の PPV は4.0%, 11.7 ng/ml では54.5%, ここで定めた cut off 値 3.0 ng/ml では7.2%であった。

加齢と PSA 値との相関性を健常者962例において検討した。加齢とともに PSA 値は増加傾向を示した (Table 6)。しかし、BPH の発生も加齢とともに増加すると考えられるので、「クルミ大以下」、「小鶏卵大」ならびに「鶏卵大以上」の各大きさ別に年齢と PSA 値との関連性を検討した。60歳未満では各大きさ別の PSA 値に大差はなかったが、60歳以上では明らかに加齢とともに増加し、大きさとも正の相関を示した (Fig. 3)。70歳代の「小鶏卵大」と「鶏卵大以

Table 5. Cut off value and positive predictive value (PPV)

cut off value	A group			B group		
	subjects with positive test	Pca	PPV	subjects with positive test	Pca	PPV
0.0	1177	67	5.7	1121	11	1.0
1.0	600	64	10.7	546	10	1.8
2.0	297	59	19.9	248	10	4.0
3.0	182	54	29.7	138	10	7.2
4.0	133	53	39.8	90	10	11.1
5.0	102	51	50.0	61	10	16.4
6.0	82	48	58.5	43	9	20.9
7.0	71	47	66.2	33	9	27.3
8.0	63	43	68.3	29	9	31.0
9.0	58	41	70.7	25	8	32.0
10.0	51	40	78.4	19	8	42.1
11.0	47	38	80.9	16	8	50.0
12.0	40	35	87.5	11	6	54.5
13.0	36	34	94.4	8	6	75.0
14.0	32	31	96.9	6	5	83.3
15.0	32	31	96.9	6	5	83.3
16.0	31	30	96.8	6	5	83.3
17.0	30	29	96.7	6	5	83.3
18.0	29	28	96.6	5	4	80.0
19.0	28	27	96.4	5	4	80.0
20.0	27	27	100.0	4	4	100.0

Pca : prostate cancer

Table 6. Serum PSA and age

age	(n)	P S A		
		range	average	SD
—49	27	0.235~ 1.512	0.6439	0.3565
50—54	27	0.228~ 4.706	1.0446	1.0860
55—59	73	0.104~ 4.566	1.0315	0.8062
60—64	269	0.155~11.20	1.2203	1.2068
65—69	262	0.185~ 8.506	1.5394	1.3009
70—74	145	0.023~13.85	1.7056	1.9925
75—79	109	0.034~12.28	1.3255	1.8090
80—84	37	0.182~ 7.197	2.0216	1.7000
85—	13	0.132~ 8.576	2.5007	2.6465
total	962	0.023~13.85	1.405	1.483

上」の間、80歳代の3群間、ならびに80歳以上の「クルミ大以下」と「小鶏卵大」に有意の差を認めた ($P < 0.01$)。

考 察

DELFLA PSA kit による PSA 測定のための必要検体量は 25 μ l と少ないことは、採血量が少なかった症例や貴重な血清 sample の節約のためには有効であった。また、自動測定装置により簡便な操作と短い

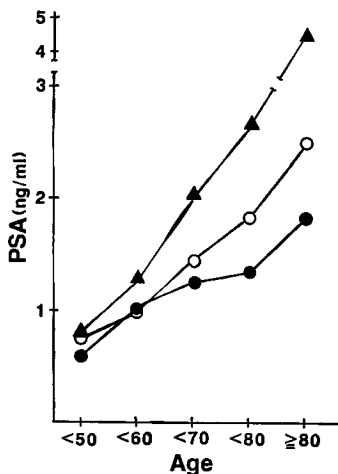


Fig. 3. Serum PSA and aging. Subjects are stratified into three groups, less than and equal to walnut size (closed circle), small egg size (open circle) and more than small egg size (triangle). The serum concentration of PSA is increased with aging.

測定時間は、多数の sample を同時に測定しなければならない検診には有利な特性であった。また、今回の対象症例中、最高 PSA 値が 494.9 ng/ml であったので、測定レンジが 0.1 から 500 ng/ml と広い本 kit では希釈法による再測定を行わなかった。

栗山等はすでに本測定法を使用し、前立腺疾患 (BPH と癌) と健常者との cut off 値を 2.0 ng/ml とし、癌と BPH との cut off 値は 11.7 ng/ml としている⁵⁾。2.0 ng/ml とわれわれの 3.0 ng/ml との間に差が生じた原因として、われわれが健常者とした症例群の年齢構成が高いことと BPH を含んでの健常者群であることが考えられる。栗山等の報告では 50 歳未満の健常者は全体の約 40% を占めるのに対し⁵⁾、われわれの 50 歳未満の健常者は約 3% (27/962) と明らかに低かった。本検診を癌検診とするのか、BPH を含めての前立腺検診とするのかで cut off 値は変わってくるが、ここでは癌検診のための cut off 値と考え、健常者に BPH を含めて決定を行った。また、無あるいは軽症状の症例を対象とする検診と有症状症例を対象とする病院での外来診療とではスクリーニング検査の持つ意味合いは若干異なる。すなわち、前者ではあまりに低い specificity を示す検査法では「癌疑い」の診断が増加し、多くの受診者に不安を与えかねない。後者では「癌疑い」によって検査を進めることは、癌を見逃すことに比べ、大きな問題ではない。逆に、われわれの 3.0 ng/ml と栗山等の 11.7 ng/ml

の cut off 値における差はどこから生じたのであろうか? この原因として、栗山等の使用した BPH 症例における平均 PSA 値は 5.78 ng/ml であったのに対し、われわれの「要治療 BPH」症例での平均 PSA 値は 2.209 ng/ml と低かったことが考えられる。検診で扱っている症例には、一般外来で扱っている症例より癌¹³⁾のみならず BPH 症例でも軽度のものが多く含まれていることによるとと思われる。これ等の結果は cut off 値が対象集団の性格によって大きく影響を受けることを意味している。

検診体制によっても cut off 値は異なってくる。たとえば、(1) 先ず PSA のみによって 1 次検診を行い、この結果によりさらに DRE あるいは TRUS によって「癌疑い」の診断を行い、生検の適応についてを 2 次検診で行う体制では cut off 値を低くすることによって癌を見逃すことを防がねばならない。この時の cut off 値は sensitivity が 90% 程度である 2.0 ng/ml 附近を採用するのが妥当と思われる。(2) PSA のみによる一次検診法として「癌疑い、低危険群」と「癌疑い、高危険群」の 2 種類によって診断を行う方法もあろう。cut off 値は 2.0 から 3.0 ng/ml 附近と最も高い accuracy を示した 7.34 から 11.7 ng/ml 附近の 2 種類に設定するのが良いであろう。これによって、たとえば「高危険群」では少なくとも見て 30% 程度の PPV 値を示すので生検を強く薦めるし、「低危険群」は他検査との所見によって生検の適応を決定するのが良いと思われる。(3) われわれが 1991 年まで行ってきた集検方式の様に DRE と腫瘍マーカーのいずれか一方が異常を示した場合を精査する体制では、その cut off 値は 80% sensitivity と 90% の specificity が維持される 3.0 ng/ml 附近が妥当な値と思われる。1,000 人の受診者における癌発見率が 1%¹³⁾である場合を想定することによりその妥当性を検討した。この精度では前立腺癌 10 人中 2 人を見逃すが、健常者 990 人中 99 人が癌疑いとして精査が行われる。いい換えれば、1,000 人の受診者に対し 109 人の癌を疑い、8 人の癌を発見したが、不要な検査が 101 人に行われたことになる。cut off 値 2.0 ng/ml 附近の 90% の sensitivity と 80% の specificity の精度下では前立腺癌 10 人中 1 人を見逃すが、健常者 990 人中 198 人が癌疑いとして精査が行われる。いい換えれば、1,000 人の受診者に対し 208 人の癌を疑い、9 人の癌を発見したが、不要な検査が 199 人に行われたことになる。specificity が 10% 異なることによって生ずる、不必要な検査施行率がほぼ 2 倍異なることを大きな問題と考え、集検での specificity は 90% 附近を維持すべき

とわれわれは考えている。

PSA の診断能力に対する評価は、一般外来診療と集検では異なることに注意しなければならない。たとえば、発見率は集検より一般外来診療の方が高いと考えられるし、一般外来診療で発見される癌の病期構成は検診より進行性である¹³⁾。たとえば、Table 5 で示した集団では癌発見率は5.7%と実際の検診より5倍以上高くなっているが、この集団での PPV は cut off 値 1.0ng/ml 約10%, 2.0ng/ml では約20%であった。また、進行性癌を多く含む集団では false negative 例の減少によって、specificity や sensitivity は高くなるものと考えられる (Fig. 2)。

PSA は PAP に比べ、高い sensitivity と DRE との一致率を向上させる結果であった。しかし、本研究が retrospective に行われたため、発見率と specificity への影響については明らかでない。1992年度に行われた群馬県における集検は PSA を用いて行っているため、その評価を近日行予定である。

栗山等は加齢にともない PSA は減少するとし⁵⁾が、われわれの結果では逆に増加した。残念ながら栗山等の報告には50歳以上の年齢構成が記載されていないので、50歳以上が97%以上を占めるわれわれの結果と比較することはできない。両報告が正しければ、30歳に比べ40から50歳代では減少した PSA が、60歳以上になると加齢とともに上昇してくると考えることもできる。この加齢とともに上昇する傾向は別の集検血清を用いて測定した時も認められた⁶⁾。しかし、われわれの前立腺体積の判定は DRE によっているので信頼性に欠け、超音波診断によって追加検討が行われなければならない。

文 献

- 1) Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al.: Prostatic specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 141: 1076-1083, 1989
- 2) 栗山 学, 篠田育男, 河田幸道, ほか: 前立腺癌における腫瘍マーカーの研究: 共同研究による PROS-CHECK PSA の臨床的意義と他法との比較研究. *日癌治* 26: 632-643, 1991
- 3) Oesterling JE: Prostatic specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 145: 907-923, 1991
- 4) Stamey TA and Kabalin JN: Prostatic specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *J Urol* 141: 1070-1075, 1989
- 5) 栗山 学, 江崎奈々, 山田伸一郎, ほか: DELFIA PSA を用いた血清 PSA 測定の臨床的意義. *泌尿紀要* 38: 425-431 正1992
- 6) 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抗原値の意義. *日泌尿会誌* 83: 1484-1489, 1992
- 7) 荒井陽一, 吉貴達寛, 岡田謙一郎, ほか: 前立腺腫瘍マーカーとしての前立腺特異抗原の臨床的意義. *泌尿紀要* 35: 1519-1528, 1989
- 8) 今井強一, 鈴木孝憲, 林 雅道, ほか: 前立腺集団検診における前立腺抗原の特徴と診断意義. *北関東医* 42: 353-359, 1992
- 9) Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, et al.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostatic specific antigen. *J Urol* 143: 1146-1154, 1990
- 10) Denis LJ: To screen or not to screen? *Prostate (Suppl)* 4: 63-70, 1992
- 11) Gustafsson O, Norming U, Almgard L-E, et al.: Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: A study of a randomly selected population of 2,400 men. *J Urol* 148: 1827-1831, 1992
- 12) 市原清志: バイオサイエンスの統計学, 南江堂, 東京, 1990
- 13) Imai K, Zinbo S, Shimizu K, et al.: Clinical characteristics of prostate cancer detected by mass screening. *Prostate* 12: 199-207, 1988

(Received on March 17, 1993)

(Accepted on May 11, 1993)