

前立腺癌診断直前の PSA 倍加時間

群馬県立がんセンター泌尿器科 (部長: 鈴木孝憲)

中田 誠司, 蓮見 勝, 鈴木 孝憲, 佐藤 仁

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 山中英壽教授)

今 井 強 一, 山 中 英 壽

いいづかクリニック (院長: 清水俊寛)

清 水 俊 寛

PSA-DOUBLING TIME IMMEDIATELY BEFORE THE DIAGNOSIS
OF PROSTATE CANCER

Seiji NAKATA, Masaru HASUMI, Takanori SUZUKI and Jin SATO

From the Department of Urology, Gunma Cancer Center

Kyoichi IMAI and Hidetoshi YAMANAKA

From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine

Toshihiro SHIMIZU

From the Iizuka Clinic

PSA-doubling time (PSA-DT) immediately before the diagnosis of prostate cancer was calculated in 8 prostate cancer patients in whom PSA was checked three or more times with the same kit during a period of 6 months or more. The correlation between PSA-DT and clinical stage or pathological differentiation was analyzed. In most patients, PSA correlated well showing a straight regression line to the observation period on a hemi-logarithmic scale. The correlation coefficient was high, almost 0.9 or more except in one patient. PSA-DT ranged from 5.1 to 64.9 months, averaging 23.1 months. There was no significant correlation between clinical stage or pathological differentiation and PSA-DT. However, PSA-DT in stage D patients tended to be shorter than that of stage B+C patients. One patient who had stage D poorly differentiated carcinoma died of cancer recurrence. In this patient, PSA-DT was short (5.1 months).

(Acta Urol. Jpn. 44 : 81-84, 1998)

Key words: Prostate cancer, PSA, Doubling time

緒 言

前立腺癌は、欧米では最も頻度の高い癌のうちのひとつであり、アメリカでは発生率は1位、死亡率は肺癌について2位である¹⁾。発生数も診断技術の進歩、特に prostate specific antigen (PSA) の導入により近年急速に増加しており、アメリカでの年間予想発生数は1990年には106,000人²⁾であったものが、1995年には244,000人³⁾、さらに1997年には334,500人¹⁾と激増している。日本でもその死亡数、率ともに急増しており、1995年の死亡数は5,399人⁴⁾で、10年前 (2,640人) の2倍になっている。

前立腺癌は一般的に slow growing であると言われている⁵⁾。しかし、日常の臨床の場では診断後1年以内に死亡してしまうものから初診時に転移があっても長期間内分泌療法で制癌されている例まであり、同じ

臓器の癌でもかなりその性質に差があるように思われる。PSA は前立腺に特異的な腫瘍マーカーであり⁶⁾、その値は癌の増殖とともに指数関数的に増加することが知られている。未治療の状態では、PSA がどのように変化していくのかを知ることは、前立腺癌の自然史を理解する上でたいへん重要である。今回われわれは、前立腺癌と診断される直前の PSA 倍加時間 (PSA-DT) を算出することが可能であった8例を経験し、倍加時間と臨床病期、組織学的分化度との関係について検討した。

対 象 と 方 法

対象は、病理学的に前立腺癌と診断される直前の段階で、同一のキットで PSA を6カ月以上にわたり、3回以上測定できた8例である。採血はすべて当院外来 (午前の外来受診時) または前立腺集団検診受診時

Table 1. Patient's characteristics

Case	Age	Stage	Diff.	Prog.	Follow-up period (months)	Cause of death	No. of PSA	Follow-up period before diagnosis (months)	PSA kit	PSA-DT (months)
1	67	D	Por	Dead	58	Pca	5	22.0	MARKIT	5.1
2	92	?	Wel	Dead	5	Cer. hem.	4	12.2	DELFI	8.9
3	59	D	Wel	Alive	23		4	6.3	DELFI	18.1
4	77	C	Mod	Alive	19		5	12.3	DELFI	19.7
5	68	B	Wel	Alive	17		6	17.1	DELFI	22.8
6	73	B	Wel	Alive	10		4	21.6	DELFI	34.8
7	72	C	Wel	Alive	3		3	29.6	TOSOH	64.9
8	72	C	Wel	Alive	1		4	48.0	TOSOH	10.7

Age: Age at diagnosis of prostate cancer, Diff: Pathological differentiation, Follow-up period: Follow-up period after diagnosis of prostate cancer, No. of PSA: The number of checked PSA before the diagnosis of prostate cancer, PSA-DT: PSA doubling time, Pca: Prostate cancer, Cer. hem: Cerebral hemorrhage

(午後の早い時間)に行ったもので、入院後に行ったものは除いた。また、触診、膀胱鏡、前立腺生検など PSA の値に影響を与える操作の後に採血したものも含まれていない。8例の内訳は Table 1 に示す通りである。前立腺癌診断時の年齢は59~92歳まで分布し、平均72.5歳であった。臨床病期は病期 B 2例、C 3例、D 2例、不明1例(癌診断時の年齢が92歳と高齢のため、臨床病期を決定するための十分な検索が行われなかったため)で、分化度は高分化6例、中分化1例、低分化1例であった。未治療の状態では PSA が測定できた回数は、3回1例、4回4例、5回2例、6回1例で、その期間は6.3ヵ月から48.0ヵ月まで分布し、平均21.1ヵ月であった。PSA 測定に用いたキットは、デルフィア PSA 5例、Eテスト「TOSOH」II (PA) 2例、マーキット F PA 1例であった。おのおのの

例について、X 軸に時間を、Y 軸に PSA 値を対数目盛であらわした片対数グラフ上に値をプロットして回帰直線 ($Y=ae^{bx}$) をもとめ、 $0.693/b$ により PSA-DT を算出した。

求めた PSA-DT と臨床病期、組織学的分化度との関係について検討した。群間の差の検定については、多試料中央値検定法を用いた。

結 果

Fig. 1, 2 に、栗山ら⁷⁾の換算式(データの対数変換を施行)により、すべてのデータをデルフィア PSA の値に換算した PSA の推移を示す。ほとんどの症例で、PSA は時間に対して片対数グラフ上での回帰直線と良く相関し、その相関係数は、ほぼ0.9以上であった (Fig. 1) が、症例3のみ0.41と低かった (Fig. 2)。PSA-DT は、最短5.1ヵ月から最長64.9ヵ

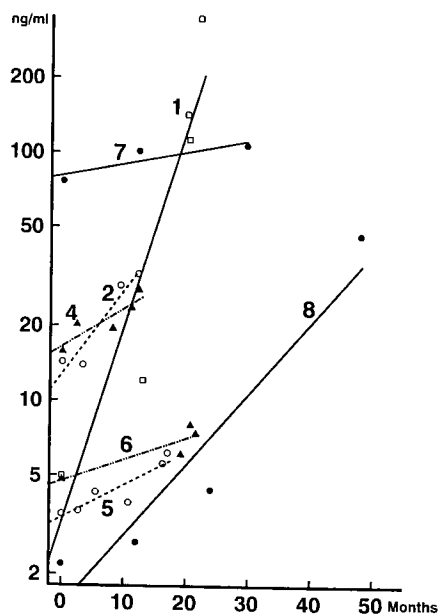


Fig. 1. Changes of PSA which showed a high correlation coefficient (Hemi-logarithmic scale, converted to Delfia PSA, numbers on each line are case No.).

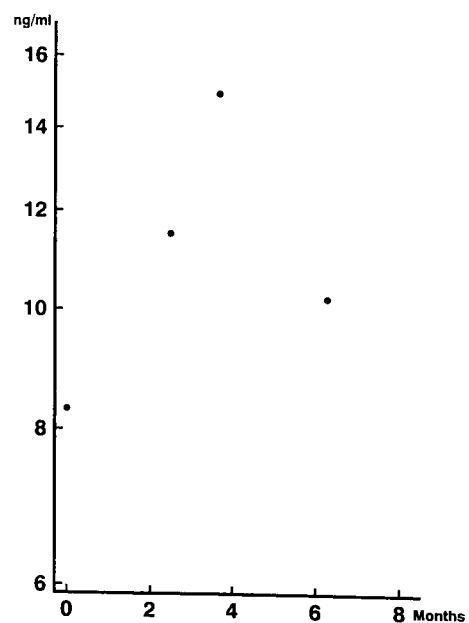


Fig. 2. Change of PSA which showed low correlation coefficient (case 3).

月まで分布し, 平均23.1カ月であった。臨床病期別の PSA-DT (カ月) は, B は22.8, 34.8, C は10.7, 19.7, 64.9, D は5.1, 18.1であり, 組織学的分化度別の PSA-DT は, 高分化8.9, 10.7, 18.1, 22.8, 34.8, 64.9, 中分化19.7, 低分化5.1であった。統計学的には, 臨床病期, 組織学的分化度ともに, 各群間に有意の差はなかったが, 病期Dでは, B+C に比べて PSA-DT が短い傾向 ($0.05 < p < 0.10$) であった。8例のうち, 再燃して癌死したのは症例1の病期D, 低分化腺癌の1例のみであった。その例の PSA-DT は5.1カ月と短かった。

考 察

PSA は分子量34,000の糖蛋白である。PSA をおもに産生しているのは前立腺のみであるが, 正常, 肥大症, 癌のいずれにおいても産生され, PSA はマーカーとして臓器特異的ではあるが, 癌特異的ではないといえる⁷⁾。しかし, 触診, 超音波で異常がなく, PSA の異常のみで前立腺癌が発見される例も多く, 現在固型腫瘍において最も優れた腫瘍マーカーであると言われている⁷⁾。

血清 PSA 値は前立腺癌の体積に比例し, 1g の癌組織は血清 PSA 値を平均 3.5 ng/ml 上昇させると言われている⁸⁾。また, 未治療時や内分泌療法再燃後に, 対数的増加を示すことが知られており, 倍加時間を算出することが可能である⁹⁻¹⁵⁾。今回われわれは, 病理学的に前立腺癌と診断される直前の段階で PSA を同一のキットで比較的長期間にわたり観察できた前立腺癌8例において, PSA-DT を算出することができた。前述のように, 前立腺癌は比較的 slow growing であると言われており⁵⁾, この結果は事実上未治療前立腺癌の PSA-DT と考えられる。PSA は入院24時間後には平均で18%低下するとの報告¹⁶⁾もあるため, すべて当院外来または前立腺集団検診受診時に採血したもののみを採用した。

Schmid ら⁹⁾は, 43人の未治療前立腺癌の PSA の変化を観察し, 86%の患者で増加したが, 残りの14%の患者では横ばいであったとのべている。また, 増加例では指数関数的に増加しており, stage や grade が高いほど PSA-DT が早いとしている。さらに, 79%の患者では PSA-DT は24カ月以上と長く, 被膜内限局の癌では, 71%で PSA-DT が48カ月以上であった。Lee ら¹⁴⁾は, 107人の転移のない前立腺癌患者を観察したところ, 73%で PSA が上昇したとのべている。PSA-DT は2カ月から600カ月まで分布し, 中央値は38カ月で, 40%では PSA-DT が2年以内であったとしている。われわれの結果でも, PSA-DT は5.1カ月から64.9カ月までかなり広い分布を示した。また, 症例数が少なく, 臨床病期, 組織学的分化度との

関係では統計学的に有意な差はなかった。PSA-DT は癌の悪性を反映していると考えられるので, 進行例ほど, また分化度の低いものほど PSA-DT が短いと予想され, さらに症例を増やして検討したい。

予後との関係では, Hanks ら¹¹⁾は, 治療前の PSA-DT が12カ月未満のものは放射線治療後18カ月の biochemical failure が53%であるのに対し, 治療前の PSA が上昇しないものは, 放射線治療後3年で biochemical failure が3%であり, 治療前の PSA-DT は放射線治療後の非再発生存を予測する因子であるとのべている。また, Akimoto ら¹⁰⁾は治療前と再燃後の PSA-DT を比較し, 再燃後の PSA-DT は治療前の値の1/10であるとのべている。さらに, PSA-DT は PSA 上昇からの予後と相関しており, PSA-DT の測定は再増殖の速度および再発後の予後を知るための価値ある方法であるとしている¹⁵⁾。われわれの例では, 再燃したのは1例のみであるが, その例の前立腺癌診断直前の PSA-DT は5.1カ月と短く, 治療前の PSA-DT は予後を予測する良いパラメーターであることが示唆された。

前立腺には潜在癌の存在が多く, その頻度も年齢とともに上昇する¹⁷⁾。近年 PSA の導入により早期癌が多く見つかるようになり, 臨床的に重要でない潜在癌まで診断しているのではないかと懸念がある。前述のように, 前立腺癌の増殖速度も癌によって大きく異なり, 増殖速度の遅い早期の前立腺癌に対して無治療で経過を観察してゆくということもひとつのオプションと考えられる。その場合, 果たしてそのまま無治療でいいのかどうかの決定をする上で, PSA-DT の計測は重要な判断材料のひとつになると思われる。

結 語

前立腺癌と診断される直前の段階で, 同一のキットで PSA を6カ月以上にわたり, 3回以上測定できた8例に関して PSA-DT を算出し, それと臨床病期, 組織学的分化度との関係について検討した。

1. PSA は, 時間に対して片対数グラフ上での回帰直線と良く相関した。
2. PSA-DT は, 最短5.1カ月から最長64.9カ月まで分布し, 平均23.1カ月であった。
3. PSA-DT と臨床病期, 組織学的分化度との間には, 統計学的に有意な差はなかったが, 病期Dでは, B+C に比べて PSA-DT が短い傾向 ($0.05 < p < 0.10$) であった。
4. 8例のうち, 再燃したのは病期D, 低分化腺癌の1例のみで, その例の PSA-DT は5.1カ月と短かった。

文 献

- 1) Parker SL, Tong T, Bolden S, et al.: Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* **47**: 5-27, 1997
- 2) Silverberg E, Boring CC and Squires TS: Cancer statistics, 1990. *CA Cancer J Clin* **40**: 9-26, 1990
- 3) Wingo PA, Tong T and Bolden S: Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* **45**: 8-30, 1995
- 4) 厚生省大臣官房統計情報部: 死亡数, 性 年齢 (5歳階級)・死因 (三桁基本分類) 別, 平成7年人口動態統計. 厚生省大臣官房統計情報部. 下巻. 142, 財団法人厚生統計協会, 東京, 1997
- 5) 渡辺 決: 前立腺の予防医学—前立腺がん自然史モデルを中心に—. *日保医会誌* **85**: 14-29, 1987
- 6) Oesterling JE: Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* **145**: 907-923, 1991
- 7) 栗山 学, 河田幸道: 前立腺癌診断における血清前立腺特異抗原. *臨泌* **48**: 277-288, 1994
- 8) 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
- 9) Schmid HP, McNeal JE and Stamey TA: Observation on the doubling time of prostate cancer. *Cancer* **71**: 2031-2040, 1993
- 10) Akimoto S, Masai M, Akakura K, et al.: Tumor marker doubling time in patients with prostate cancer: determination of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase doubling time. *Eur Urol* **27**: 207-212, 1995
- 11) Hanks GE, Hanlon AL, Lee WR, et al.: Pretreatment prostate-specific antigen doubling times: clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **34**: 549-553, 1996
- 12) Davidson PJT, Hop W, Kurth KH, et al.: Progression in untreated carcinoma of the prostate metastatic to regional lymph nodes (Stage T0 to 4, N1 to 3, M0, D1). *J Urol* **154**: 2118-2122, 1995
- 13) Hanks GE, D'Amico A, Epstein BE, et al.: Prostatic-specific antigen doubling times in patients with prostate cancer: a potentially useful reflection of tumor doubling time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **27**: 125-127, 1993
- 14) Lee WR, Hanks GE, Corn BW, et al.: Observations of pretreatment prostate-specific antigen doubling time in 107 patients referred for definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **31**: 21-24, 1995
- 15) 秋元 晋, 正井基之, 北川憲一, ほか: 再燃前立腺癌における, 腫瘍マーカー倍加時間. *日泌尿会誌* **84**: 450-456, 1993
- 16) Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* **317**: 909-916, 1987
- 17) Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, et al.: Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer* **29**: 611-616, 1982

(Received on May 12, 1997)
(Accepted on October 14, 1997)