泌尿器科診療での前立腺癌スクリーニング

一年齢別血清 PSA 基準値の臨床的設定—

東京慈恵会医科大学附属第三病院泌尿器科

山崎 春城 鈴木 康之 遠藤 勝久

斑目 旬 加藤 伸樹 増田富士男

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大石幸彦教授)

大 石 幸 彦

DETECTION OF PROSTATE CANCER IN UROLOGICAL PRACTICE: Clinical Establishment of Serum PSA Reference Values by Age

Haruki Yamazaki, Yasuyuki Suzuki, Atsushi Madarame,
Nobuki Katoh and Fujio Masuda

Department of Urology, Jikei Daisan Hospital

Yukihiko Ohishi

Jikei University School of Medicine

(Director: Prof. Yukihiko Ohishi)

(Background) Determinations of serum levels of prostate specific antigen (PSA) are widely used for the detection of prostate cancer, but have not demonstrated sufficient sensitivity and specificity to be useful in urological practice. In order to enhance the diagnostic value of serum PSA, we studied the distribution of serum PSA levels by age in urological patients without clinical evidence of prostate cancer and determined clinical PSA reference values by age decades.

(Methods) The study included a total of 590 male patients aged 40 to 89 years who visited our urological clinic complaining of voiding symptoms from January 1991 to October 1994, but had no clinically evident prostate cancer. We defined patients to be without clinical evidence of prostate cancer if they had negative test results in digital rectal examination, ultrasonography, and serum PSA assay, or had positive test results in one or more of these tests but had a nonmalignant prostate biopsy. Serum PSA levels were measured by E-Test Tosoh II (AIA-PACK PA, normal range; 0 to 5.3 ng/ml). The patients were grouped by age decades and serum PSA values were given as percentiles.

(Results) Analyzed by Pearson's correlation coefficient, serum PSA levels were correlated significantly with patient age ($r=0.24$, $p<0.001$). Prostatic volume was correlated weakly but significantly with patient age ($r=0.12$, $p=0.005$), and PSA density was also correlated significantly with patient age ($r=0.20$, $p<0.001$). Thus, serum PSA levels were demonstrated to increase with advancing patient age. Factors other than benign prostatic hypertrophy were also suggested to explain the increase in serum PSA levels in older patients. With the 95th percentile for serum PSA as the upper limit, the clinical PSA reference values by age decades were determined to be 2.6 ng/ml for patients aged 40 to 49 years, 5.0 ng/ml for 50 to 59 years, 7.5 ng/ml for 60 to 69 years, 10.1 ng/ml for 70 to 79 years, and 12.4 ng/ml for 80 to 89 years.

(Conclusion) We found a significant increase in serum PSA levels with advancing patient age. Thus, it is appropriate to have serum PSA reference values by age decades. Prospective clinical trials are necessary to define the usefulness of the PSA reference values by patient age in urological practice.

Key words: serum PSA, patient age, prostate cancer

要旨: (背景と目的) 泌尿器科診療において前立腺癌と診断されなかった患者の血清 PSA 値と年齢との関係を解析し、臨床面から血清 PSA の年齢別基準値を設定した。

(対象と方法) 1991年1月より1994年10月までに排尿障害あるいは前立腺精査のため外来受診した患者のなかで、臨床的に前立腺癌が証明されなかった評価可能な年齢40～89歳の患者590例を対象とした。血清 PSA 値は E-Test Tosoh II (PA) (正常値; 0～5.3ng/ml) を用いて測定した。

(結果) ピアソンの相関係数から血清 PSA 値と患者年齢は統計学的に弱い相関性 ($r=0.24$, $p<0.001$) を示した。また前立腺体積と患者年齢は弱いながらも有意な相関性 ($r=0.12$, $p=0.005$) を示し、PSA density と患者年齢も弱い相関性 ($r=0.20$, $p<0.001$) を示した。よって血清 PSA 値は患者年齢とともに上昇を示すが、その原因として前立腺肥大症の存在も示唆された。95パーセンタイル値を上限として血清 PSA の年齢別基準値を設定した: 40～49歳; 2.6ng/ml, 50～59歳; 5.0ng/ml, 60～69歳; 7.5ng/ml, 70～79歳; 10.1ng/ml, 80～89歳; 12.4ng/ml であった。

(結論) 血清 PSA 値は患者年齢とともに上昇することが示された。日常診療での前立腺癌スクリーニングにはこの年齢別 PSA 基準値を利用することも必要であろう。今後、先見的な臨床試験によりその癌診断能を明確にすることが必要である。

キーワード: 血清 PSA, 患者年齢, 前立腺癌

緒 言

前立腺特異抗原 (PSA)¹⁾ は一般に広く利用される前立腺癌の腫瘍マーカーである。われわれは日常の診療にあたって前立腺癌スクリーニング検査の一つとしてルーティンな血清 PSA 測定を行っている²⁾。こうしたなかで臨床的に前立腺癌が証明されなかった患者の血清 PSA 値を見ると若年者では低く、また高齢者では高い値を示す傾向が観察された。このため高齢者ではしばしば血清 PSA が正常値を越え不必要な前立腺生検が繰り返し施行された。

一方、血清 PSA 値は年齢に依存して上昇するという現象が最近報告され^{3,4)}、とくに米国の Oesterling ら⁵⁾ は地域社会における健常者の血清 PSA 値と年齢との関係を詳細に検討し、血清 PSA の年齢別正常値 (基準値) を設定した。

そこで、われわれは前立腺癌と診断されなかった患者の血清 PSA 値と年齢との関係を解析し、臨床の立場から血清 PSA の年齢別基準値の設定を試みた。この研究は日常診療での前立腺癌スクリーニングにあたって血清 PSA の診断精度をさらに向上させるものと期待される。

対象と方法

東京慈恵会医科大学附属第三病院泌尿器科では排尿障害あるいは前立腺精査のため外来を受診した男性患者に対して、原則的に直腸診、経直腸的超音波検査および血清 PSA 測定を行っている。こうしたなかで

1991年1月より1994年10月までに受診した患者のうち評価可能で、年齢が40～89歳で臨床的に前立腺癌と診断されなかった患者590例を対象とした。全590例の10歳年齢群別の患者数は、40～49歳; 32例, 50～59歳; 114例, 60～69歳; 179例, 70～79歳; 202例, 80～89歳; 63例で、その平均年齢は67.2歳であった。

「前立腺癌と診断されなかった患者」は直腸診、超音波検査および血清 PSA がいずれも陰性のもの、およびこれらの検査のうち一つ以上が陽性であっても前立腺針生検により病理組織学的に癌が発見されなかったものと定義した。これらは前立腺肥大症、前立腺炎、神経因性膀胱、尿道狭窄などが含まれる「良性疾患群」患者である。なお前立腺肥大症は前立腺体積が ≥ 20 ml 以上のものとし、また前立腺炎は前立腺肥大症と診断されず、神経因性膀胱、尿道狭窄あるいは膀胱頸部硬化症などの明らかな他疾患が発見されなかったものの前立腺炎様症状が見られたものをも含めた。

直腸診は仰臥位で行い、前立腺に硬い結節あるいは硬結を触知した場合を陽性 (異常) とした。また超音波検査は患者を側臥位とし7.5MHzの経直腸的超音波装置 (Teknar 社, St. Louis) を使用して行った。前立腺イメージングは横断面と縦断面の2方向で行い、前立腺断面の変形、被膜エコー像の断裂、低エコー巣、不規則な内部エコー像が見られた場合を陽性 (異常) とした。

血清 PSA 値は E-Test Tosoh II PA⁶⁾ を用いて全自

動エンザイムイムノアッセイ装置 AIA-1200 (東ソー) で測定した。当院での血清 PSA の正常上限値は 5.3 ng/ml である。これは前立腺癌と良性疾患群との ROC 曲線から求めたカットオフ値である⁶⁾ (なお Tosoh II PA の市販後、標準液の濃度基準設定が変更され、引用文献中のカットオフ値: 7.4ng/ml は 5.3ng/ml に修正された)。また Tosoh II PA は、国際的に広く使用されるハイブリテック社製 Tandem-R PSA (標準基準値: 4.0ng/ml) と高い相関性を有し、両者はほぼ同一の測定値を示す⁷⁾。その直線回帰式は $y = -0.968x + 0.13$ (y : Tosoh II, x : Tandem-R, $r = 0.995$) (東ソー資料) である。なお採血は直腸診や超音波検査施行前に施行したが、尿閉や前立腺炎などが見られたときは治療後に採血し測定した。

前立腺体積は前述の経直腸の超音波装置を用い、最も大きな横断面での最大径を測定したのち回転楕円体法により求めた。PSA density⁸⁾は血清 PSA 値を前立腺体積で除して算出し、その単位は ng/ml/ml である。

直腸診、超音波検査および血清 PSA 測定のうち一つ以上の検査が陽性の場合は前立腺針生検を行った。針生検は 18G 生検針および Biopsy gun を用い、直腸診あるいは超音波をガイドとして行った。直腸診あるいは超音波検査が陽性のときは異常触診部位あるいは異常エコー域を標的として生検し、血清 PSA のみが陽性のときは前立腺の 2～4 カ所の多所生検を行った。

統計学的解析にあたってまず血清 PSA 値、前立腺体積および PSA density の各数値の分布を解析したが、いずれのパラメータも低値に集中し高値に裾を引く非正規分布を示した。よって血清 PSA 値の分布はパーセンタイルを用いて表示した。年齢別の血清 PSA 基準値はノンパラメトリック法により、各年齢群における低値側の 95% のデータを含む値、すなわち 95 パーセンタイルを上限として設定した⁹⁾¹⁰⁾。相関関係の検討は、各パラメータを対数変換し対数正規分布としたのちピアソンの相関係数 (r) を用いて行った。また Fisher の r の Z 変換によりその有意性の検定も行い、危険率 (p) < 0.01 を統計学的に有意とした。

結 果

1. 患者年齢と疾患

対象患者 590 例の疾患構成を最終診断名で見ると前立腺肥大症; 42.7%, 前立腺炎; 41.3%, 神経因性膀胱; 13.2%, 尿道狭窄; 1.3%, その他; 1.5% であった。すなわち前立腺肥大症と前立腺炎が疾患の 80% 以

Fig. 1 Distribution of disorders by age decade in 590 patients who visited our urological clinic, but had no clinically evident prostate cancer. BPH: benign prostatic hypertrophy, NGB: neurogenic bladder.

Fig. 2 Scatter plot of serum PSA values by age in all 590 patients without clinically evident prostate cancer. Serum PSA levels (log-transformed) were correlated significantly with patient age ($r = 0.24$, $p < 0.001$).

上を占めた。10歳年齢群別の疾患構成を Fig. 1 に示す。患者年齢が増加するに従い前立腺肥大症の占める割合は増加し、逆に前立腺炎の占める割合は減少した。

2. 患者年齢と血清 PSA 値

血清 PSA 値の 10 歳年齢群別のパーセンタイルを Table の中に示す。概して血清 PSA の各パーセンタイルは年齢階級の上昇とともに増加した。また患者年齢と血清 PSA 値の散布図を Fig. 2 に示す。現在の血清 PSA の正常値: 5.3ng/ml を越える患者数を見ると全年齢群では 590 例中 42 例 (8.6%) であった。一方、年齢群別では 40～49 歳では 32 例中 0 例 (0%), 50～59 歳では 114 例中 5 例 (4.4%), 60～69 歳では 179 例中 11 例 (6.1%), 70～79 歳では 202 例中 18 例 (8.9%), そし

Table Serum PSA and Prostatic Volume by Age

Age group (yr)	No. of patients	PSA (ng/ml)*					Prostatic volume(ml)			
		percentile(th)				Reference ranges by age**	percentile(th)			
		25	50	75	90		25	50	75	90
40-49	32	0.7	1.0	1.6	2.1	0-2.6	14.7	16.7	24.0	30.2
50-59	114	0.9	1.5	2.6	4.5	0-5.0	14.7	20.9	27.1	38.4
60-69	179	1.2	1.6	2.5	4.2	0-7.5	15.5	20.7	30.5	44.9
70-79	202	1.5	1.6	3.0	5.2	0-10.1	16.5	22.4	30.4	42.9
80-89	63	1.5	1.9	3.8	8.9	0-12.4	15.6	22.5	34.8	55.3

*E-Test Tosoh II PA. **Upper limit defined by the 95th percentile.

Fig. 3 Scatter plot of prostatic volume by age in all 590 patients without clinically evident prostate cancer. Prostatic volume (log-transformed) was correlated weakly but significantly with patient age ($r=0.12$, $p=0.005$).

て80～89歳では63例中8例（12.6%）であった。よって血清 PSA が陽性を示した患者の割合は年齢階級の上昇とともに大きく増加した。

また患者年齢と血清 PSA とのピアソンの相関係数は0.24 ($p<0.001$) であった。すなわち両者間には統計学的に弱い正の相関性が認められ、血清 PSA 値は患者年齢とともに上昇することが示された。

2. 患者年齢と前立腺体積

前立腺体積の10歳年齢群別のパーセンタイルを Table の中に示す。概して前立腺体積の各パーセンタイルは年齢階級の上昇とともに増加した。また患者年齢と前立腺体積の散布図を Fig. 3 に示す。前立腺体積が40ml を越えるものは590例中61例（10.3%）であった。年齢群別では40～49歳では1例（3.1%）、50～59歳では8例（7.0%）、60～69歳では18例（10.1%）、70～79歳では23例（11.4%）、そして80～89歳では11例（17.5%）であった。よって40ml 以上の大きな前立腺を

Fig. 4 Scatter plot of PSA density by age in all 590 patients without clinically evident prostate cancer. PSA density was correlated significantly with patient age ($r=0.20$, $p<0.001$).

もつ患者の割合は年齢階級とともに増加した。

また患者年齢と前立腺体積との相関係数は0.12 ($p=0.005$) であった。この両者間にも弱いながらも有意な相関性が認められた。

3. 患者年齢と PSA density

患者年齢と PSA density の散布図を Fig. 4 に示す。相関係数は0.20 ($p<0.001$) であった。よってこの両者間にも統計学的な相関性が認められ、PSA density も患者年齢とともに有意な上昇を示した。

4. 血清 PSA の年齢別基準値

血清 PSA の年齢別基準値を95パーセンタイル値として、Table の中にその基準範囲を示す。この年齢別基準値を越える患者数は、全年齢群で590例中29例（4.9%）、年齢群別では40～49歳；2例（6.3%）、50～59歳；6例（5.3%）、60～69歳；8例（4.5%）、70～79歳；11例（5.4%）、80～89歳；3例（4.8%）であった。この年齢別基準値を越える患者と、国際的な標準 PSA

Fig. 5 Percentage of patients with elevated serum PSA levels: Comparison using the PSA reference ranges by age (front bars) and the standard PSA reference range; 0~4.0ng/ml (back bars).

基準値 (4.0ng/ml) を越える患者の割合 (陽性率) を比較して Fig. 5 に示す。

考 察

血清 PSA 測定は日常診療では頻繁に利用される前立腺癌の血清診断法である。しかし PSA は前立腺癌に特異的な腫瘍マーカーではなく、その癌診断能には限界が指摘されている：早期癌での陽性率が十分でないこと、そして前立腺肥大症などの良性疾患でもしばしば偽陽性を示すことである²⁾¹¹⁾。こうしたことから血清 PSA の癌診断能の向上を目的に様々な研究が行われている。血清 PSA の上限値を多重設定する方法¹²⁾¹³⁾や PAP (前立腺性酸性ホスファターゼ) などの他の腫瘍マーカーと複数同時測定する方法¹³⁾¹⁴⁾が多くの施設で試みられ、また PSA density⁸⁾¹⁵⁾や PSA velocity (経時的変化率)¹⁶⁾などの新しい診断指標も提案されその臨床的有用性の検討も進められている。さらに最近では血清 PSA の複合体と非複合体の測定法が開発され、その量比から前立腺癌と肥大症の鑑別診断への応用も試みられている¹⁷⁾。

こうした中で米国の Oesterling ら⁵⁾は、健常者の血清 PSA 値は年齢に依存して上昇するという特性を示し、年齢に応じた血清 PSA の正常値 (基準値) : age-specific PSA reference ranges を設定した。近い将来、その癌診断能が明らかにされようが、臨床的に最も有用な設定であるか否かはこれからの問題であろう。

そこで本研究では日常診療で前立腺癌と診断されなかった「良性疾患群」の患者を対象とし、診療面から血清 PSA 値と患者年齢との関係を検討した。

統計学的分析により血清 PSA 値は患者年齢ともに

有意に上昇することが示された ($r=0.24$, $p<0.001$)。この上昇の原因としてまず加齢による前立腺肥大症の増加が考えられた。実際、患者年齢と前立腺体積の間には弱いながらも有意な相関性 ($r=0.12$, $p=0.005$) が認められ、前立腺肥大症の存在が血清 PSA 値の上昇に影響しているものと考えられた。しかし患者年齢と PSA density との間にも有意な相関性 ($r=0.20$, $p<0.001$) が示されたことから、加齢による血清 PSA 値上昇の原因として前立腺肥大症以外の存在も示唆され、その他前立腺炎、前立腺虚血や梗塞、あるいは診断されなかった前立腺癌などの存在も推測された。ところで Oesterling ら⁵⁾は年齢による血清 PSA 上昇の原因として、PSA に対する前立腺腺管上皮細胞の透過性の亢進 (“leaky” と言っているが) も挙げている。これは正常前立腺では腺管上皮および排泄管上皮には PSA に対する生理的な barrier が存在するが、加齢にともない PSA の透過性が亢進し、PSA が血中に漏出する現象である。こうした加齢による前立腺の生理的变化も、年齢による血清 PSA 値上昇の大きな原因と考えられている。

このように加齢による血清 PSA 値上昇の原因は明確ではないが、血清 PSA を利用した前立腺癌スクリーニングの際には、年齢の因子をも考慮する必要がある。前述のごとく Oesterling らは年齢別の血清 PSA 基準値を設定したが、これは健常者の測定値から得られた統計的正常値である。一方、われわれの設定した基準値は診療の現場から得られたもので、前立腺癌との鑑別診断を目的に提案された一つの判別値である⁹⁾¹⁰⁾。ちなみに Oesterling らの年齢別基準値 (40~49

歳：2.5ng/ml, 50～59歳：3.5ng/ml, 60～69歳：4.5ng/ml, 70～79歳：6.5ng/ml)⁵⁾とわれわれの値とを比較すると、われわれの年齢別基準値は全年齢群において高いレベルであった。

これは、まず日米間の人種差を考慮しなければならないが、最近、今井ら¹⁸⁾は健常の日本人に対する年齢別基準値を検討した。彼らの報告をみると、日本人の年齢別基準値は米国人のものよりも低い値であった。

したがってこの差は、人種ではなく研究対象の相違によるものと思われる。すなわち Oesterling らの研究は健常者に限定したものであったのに対して、われわれの研究は、排尿障害などの症状を訴えて受診した外来患者に限定したものであった。したがって前立腺炎や前立腺肥大症などの良性前立腺疾患を有する患者がほとんどであることから (Fig. 1)、高い年齢別基準値を示したものと思われた。いいかえると臨床的な年齢別 PSA 基準値は健常者のそれと比較して高値であることが示唆された。その理由として、外来受診患者では、前立腺における何らかの炎症性変化から、PSA に対する腺管上皮細胞の「透過性」がより一層亢進しているものと推察された。しかし、これはわれわれ一病院での成績であり、これが多病院でも観察される一般的な現象であるかどうかは、多施設による今後の検討を待たねばならない。

なお本研究の対象患者の中には、診断されなかった前立腺癌が含まれていた可能性も危惧される。現在、国際的な標準 PSA 基準値は4.0ng/mlとされているが¹⁹⁾²⁰⁾、われわれが採用してきたものは5.3ng/mlとやや高い設定であった。また、最近、前立腺癌の早期診断に多所系統的生検術 (systematic biopsy) が行われているが²¹⁾²²⁾、われわれは従来の生検術を行ったのみであった。PSA 基準値や生検術の相違により、われわれの年齢別基準値が高めの設定になった可能性も否定できないので付記しておく。

ここで、われわれが設定した年齢別 PSA 基準値 (Table) と国際的な標準 PSA 基準値4.0ng/ml¹⁹⁾²⁰⁾とを比較して見ると、われわれの年齢別基準値は、40歳から50歳未満の若年齢層では2.6ng/mlと低いレベル設定であった。この若年齢層で PSA 陽性患者数を比較すると、標準 PSA 基準値では1例の患者も陽性を示さなかったが、年齢別基準値では2例 (6.3%) が陽性化した (Fig. 5)。したがってこの年齢層では低い年齢別基準値を利用することで、前立腺癌が早期に発見されてくるものと期待された。

一方、50歳以上の高齢年齢層では、標準 PSA 基準値を越える高いレベル設定であった。この年齢層で年齢別基準値を利用すると、血清 PSA 値が陽性となる患者数は558例中79例から28例に減少した (Fig. 5)。すなわち高齢年齢層では現在と比し陽性患者数が35%に減少すると予想され、多くの患者が前立腺生検を受けずに済むものと期待された。

しかし、一方でこの50歳以上の高齢年齢層では、血清 PSA が陰性化し前立腺癌を見逃してしまう可能性が危惧された。とくに直腸診、超音波検査がともに陰性で、血清 PSA が従来の基準値よりも上昇するものの年齢別基準値を越えない場合は、生検術は推奨されないことになる。これは検討を要する問題で、つまり直腸診や超音波検査では同定できず、血清 PSA 高値のため生検により発見される前立腺癌、いわゆる T1c 癌²³⁾の見逃しと関係する問題である。T1c 癌は、いわゆる潜在癌に相当するような臨床的に重要性のない癌が含まれ過剰診断、過剰治療の危険性が指摘されているものの、その病理学的検討から、前立腺全摘除術により根治可能な早期癌を含め、75～85%は臨床的に重要な癌であることが報告されているからである²⁴⁾²⁵⁾。とくに前立腺集団検診とは異なり、検査の効率や侵襲性よりも見落とし例を最小にする診断体系が考慮される日常診療では、年齢別基準値の利用は T1c 癌を見落とす可能性から不相応な試みになることも懸念される。これに対して Osterling ら²⁶⁾は、予備的な検討ではあるが肯定的な意見を述べている。彼らは、泌尿器科診療を訪れた高齢年齢層患者2,981例をもとに、年齢別基準値を採用したら見逃されたであろう前立腺癌19例 (0.6%) を取り上げ、その全摘標本の病理組織学的所見を後見したが、19例中17例 (90%) は高分化型の限局性癌で、このうち13例 (67%) は70歳以上の高齢患者で見られたとした。このことから、彼らは高齢年齢層において年齢別基準値を採用しても、致命的で臨床的に重要な癌はルーティンには見逃されないだろうと述べた。いづれにしても、この癌の見逃しに関する問題は、その臨床的重要性を含めて今後、明確にする必要があろう。

泌尿器科診療での前立腺癌スクリーニングは重要なことは言うまでもないが、血清 PSA の臨床的有用性には限界が指摘されている。われわれは臨床面から年齢別 PSA 基準値を設定したが、患者の年齢因子を考慮することでその診断精度はいま一步向上するものと期待された。今後、先見的な臨床試験によりこの癌診

断能を明確にすることが必要である。年齢別基準値を工夫することにより、若年齢層では陽性率が上昇し多くの前立腺癌が早期に発見され、また高年齢層では偽陽性率が低下し前立腺生検が避けられるような、より信頼性の高い血清診断法が示されることを期待する。

文 献

- 1) Wang, M.C., Valenzuela, L.A., Murphy, G.P. and Chu, T.M.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest. Urol.*, **17**, 159—163, 1979.
- 2) 三木 誠, 町田豊平, 柳沢宗利, 吉田正林, 山崎春城, 近藤直弥: RIA による前立腺特異抗原 (PA) 測定の臨床的評価. *日泌尿会誌*, **75**, 1982—1988, 1984.
- 3) Babaian, R.J., Miyashita, H., Evans, R.B. and Ramirez, E.I.: The distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: Relationship to gland volume and age. *J. Urol.* part 2, **147**, 841, 1992.
- 4) Dalkin, B.L., Ahmann, F.R. and Kopp, J.B.: Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J. Urol.*, **150**, 1837—1839, 1993.
- 5) Oesterling, J.E., Jacobsen, S.J., Chute, C.G., Guess, H.A., Girman, C.J., Panser, L.A. and Lieber, M.M.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *J.A.M.A.*, **270**(7), 860—864, 1993.
- 6) 松井朝子, 山田俊幸, 杉田 収, 屋形 稔: 全自動酵素免疫測定システムによる前立腺酸性ホスファターゼと前立腺特異抗原の測定—その基礎・臨床的検討—. *臨床病理*, **38**, 693—697, 1990.
- 7) Prestigiacomo, A.F. and Stamey, T.A.: A comparison of 4 ultrasensitive prostate specific antigen assays for early detection of residual cancer after radical prostatectomy. *J. Urol.*, **152**, 1515—1519, 1994.
- 8) Benson, M.C., Whang, I.S., Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S.A., Olsson, C.A. and Cooner, W.H.: Prostate specific antigen density: A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J. Urol.*, **147**, 815—816, 1992.
- 9) Elveback, L.R., Guillier, C.L. and Keating, F.R. Jr.: Health, normality, and the ghost of Gauss. *J.A.M.A.*, **211**, 69—75, 1970.
- 10) 河合 忠: 臨床検査の使い方と意義, 基準値・基準範囲の意味と使い方—いわゆる“正常値”とは—. 編集, 河合 忠, 橋本信也, 臨床検査の ABC, 生涯教育シリーズ, **34**, p. 15—17, 日本医師会雑誌, 1994.
- 11) Catalona, W.J., Smith, D.J., Ratliff, T.L., Dodds, K.M., Coplen, D.E., Yuan, J.J., Petros, J. A. and Andriole, G.L.: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *New Engl. J. Med.*, **324**, 1156, 1991.
- 12) Oesterling, J.E.: Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.*, **145**, 907—923, 1991.
- 13) 塚本泰司, 熊本悦明, 山崎清仁, 梅原次男, 宮尾則臣, 大村清隆, 岩沢昌彦: 前立腺癌における腫瘍マーカーの臨床的検討—。Prostatic acid phosphatase, prostatic antigen, r-seminoprotein の同時測定による検討. *泌尿紀要*, **34**, 987—995, 1988.
- 14) Kuriyama, M., Wang, M.C., Lee, C.L., Killian, C.S., Papsidero, L.D., Inja, H., Loo, R.M., Lin, M.F., Nishimura, T., Slack, T., Murphy, G.P. and Chu, T.M.: Multiple marker evaluation in human prostate cancer with the use of tissue-specific antigen. *J.N.C.*, **68**, 99—105, 1982.
- 15) Benson, M.C., Whang, I.S., Olsson, C.A., McMahon, D.J. and Cooner, W.H.: 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.
- 16) Carter, H.B., Pearson, J.D., Metter, E.J., Brant, L.J., Chan, D.W., Andres, R., Fozard, J.L. and Walsh, P.C.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *J.A.M.A.*, **267**, 2215—2220, 1992.
- 17) Christensson, A., Bjork, T., Nilsson, O., Dahken, U., Matikainen, M., Cockett, A.T.K., Abrahamsson, P. and Lilja, H.: Serum prostate specific antigen complexed to α -antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J. Urol.*, **150**, 100—105, 1993.
- 18) Imai, K., Ichinose, Y., Kubota, Y., Yamanaka, H., Sato, J., Saitoh, M., Watanabe, H. and Ohe, H.: Clinical significance of prostate specific antigen for early stage prostate cancer detection. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **24**, 160—165, 1994.
- 19) Myrtil, J.F., Klimley, P.G., Ivor, L.P. and Brun, J.F.: Clinical utility of prostate-specific antigen (PSA) in the management of prostate cancer. *Adv. Cancer Diag.*, Hybritech, Inc., 1986.
- 20) Oesterling, J.E., Chan, D.W., Epstein, J.I., Kim-

- ball, A.W. Jr., Bruzek, D.J., Rock, R.C., Brendler, C.B. and Walsh, P.C.: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J. Urol.*, **13**, 766—772, 1988.
- 21) Hodge, K.K., McNeal, J.E. and Stamey, T.A.: Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J. Urol.*, **142**, 66, 1989.
- 22) 神保裕之, 戸塚芳宏, 真下 透, 梅山知一, 上原尚夫, 篠崎忠利: 前立腺 SYSTEMATIC BIOPSY の検討. *日泌尿会誌*, **85**(6), 964—967, 1994.
- 23) Schröder, F.H., Hermanek, P., Densis, L.: The TNM classification of prostate cancer. *Prostate (Suppl.)* **4**, 129—138, 1992.
- 24) Epstein, J.I., Walsh, P.C. and Brendler, C.B.: Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1c). *J. Urol.*, **152**, 1721—1729, 1994.
- 25) 額川 晋, 須山一穂, 岩村正嗣, 内田豊昭, 桑尾定仁, 小紫 健: Stage T1c 前立腺癌の臨床的重要性. *泌尿器外科*, **8**(2), 93—101, 1995.
- 26) Osterling, J.E. and Lilja, H.: Prostate-specific antigen: The value of molecular forms and age-specific reference ranges. In PSA and prostate cancer: Update 1995, Office of Education, The 1995 AUA Annual Meeting, Las Vegas.
(1995年3月27日受付, 12月4日受理)
-