前立腺癌診断における PSA の F/T 比の検討

横浜市立大学医学部泌尿器科学講座 (主任: 穂坂正彦教授)

大内 秀紀 三賢 訓久 三好 康秀 太田 純一
長田 裕 上村 博司 矢尾 正祐 武田 光正
野口 純男 窪田 吉信 穂坂 正彦

横須賀北部共済病院泌尿器科 (部長: 絵鳩哲哉)

神座慎一郎 朝倉 智行 絵鳩 哲哉

STUDY OF FREE TO TOTAL PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN RATIO IN THE DETECTION OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Hideki Ohuchi, Kuniyoshi Mikata, Yasuhide Miyoshi, Jun-ichi Ohta,
Yutaka Osada, Hiroji Uemura, Masahiro Yao, Mitumasa Takeda,
Sumio Noguchi, Yoshinobu Kubota and Masahiko Hosaka
Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine
(Director: Prof. M Hosaka)

Shin-ichirou Jinza, Tomoyuki Asakura and Tetuya Ebato
Department of Urology, Yokosuka Hokubu Kyouzai Hospital
(Chief: Dr. T Ebato)

(Background) We investigated the clinical usefulness of free to total serum prostate specific antigen (PSA) ratio (F/T ratio) in order to improve the specificity of total PSA measurement for detecting prostate cancer.

(Method) In this study 129 patients with total PSA level 4~20 ng/ml underwent transrectal ultrasound guided sextant biopsy. Serum samples were assessed for total PSA, free PSA and the F/T ratio calculated. All patients were pathologically diagnosed as benign prostatic hyperplasia or prostate cancer.

(Results) Of 129 patients 21 had prostate carcinoma (PCa) and 108 had benign prostatic hyperplasia (BPH) from the results of prostate biopsies. The mean of total PSA were not significantly different between men with PCa and with BPH. The mean of free PSA for PCa was significantly lower than that for BPH ($p=0.043$). Furthermore, the mean of F/T ratio was significantly different between PCa and BPH group ($p=0.0014$). The F/T ratio had a higher specificity than total PSA at all levels of sensitivity in detecting prostate cancers. Sensitivity, specificity and accuracy for cancer detection at a cut off 0.12 was 90.4%, 51.8% and 58.1%, respectively. Also, free PSA was as useful as F/T ratio for cancer detection when analyzed in receiver operating characteristic curves analysis. When determined the cut off number of free PSA at 0.78 ng/ml, the sensitivity, specificity and accuracy for cancer detection were 61.9%, 66.7% and 65.9%, respectively.

(Conclusion) This study indicated that the F/T ratio and free PSA could improve the specificity without impairing the sensitivity for detecting PCa in patients with 4~20 ng/ml of total PSA.

Key words: prostate carcinoma, total prostate specific antigen, free to total prostate-specific antigen ratio

要旨：(目的) 前立腺癌の診断における，PSA の F/T 比および free PSA (f-PSA) 値の臨床的有用性について検討した。

(方法) total PSA (t-PSA) 値が 4~20ng/ml の値を示し，病理組織学的に前立腺肥大症または前立腺癌と診断された 129 人を対象とした。血中の t-PSA 値と f-PSA 値，さらに F/T 比について調べた。

(結果) 129 人のうち 21 人に前立腺癌を認め，108 人は前立腺肥大症であった。t-PSA 値の平均は，前立腺癌患者と前立腺肥大症患者との間で有意差を認めなかった。f-PSA 値の平均は，前立腺癌患者で前立腺肥大症患者よりも有意に低く ($p=0.043$)，F/T 比の平均値では，前立腺癌患者で前立腺肥大症患者よりも有意に低かった ($p=0.0014$)。F/T 比はほぼ全ての感度において t-PSA 値よりも特異度が高く，F/T 比が 12% の時の感度，特異度，正診率はそれぞれ 90.4%，51.8%，58.1% であった。Receiver operating characteristic (ROC) curves analysis を用いた検討では，f-PSA 値は F/T 比と同様に有用であった。f-PSA 値が 0.78ng/ml の時の感度，特異度，正診率はそれぞれ 61.9%，66.7%，65.9% であった。

(結論) t-PSA 値が 4~20ng/ml の値を示す患者において，F/T 比および f-PSA 値は感度を損なうことなく特異度を改善した。

キーワード：前立腺癌，PSA，F/T 比

緒 言

total PSA (t-PSA) 値に占める free PSA (f-PSA) 値の割合 (F/T 比) が t-PSA 値の軽度上昇例において，前立腺癌と前立腺肥大症との鑑別に有効であるとの報告がある^{1)~4)}。そこで我々は PSA が軽度上昇 (t-PSA 値が 4 から 20ng/ml) を示した症例において，F/T 比を測定し前立腺癌の診断における有用性について検討した。

対象および方法

平成 9 年 10 月より平成 11 年 3 月までにおいて，横浜市立大学医学部付属病院または横須賀北部共済病院を排尿障害などのため受診した症例のうち，t-PSA 値が軽度上昇 (4 から 20ng/ml) を示し，また直腸診で異常を認めなかった 129 症例を対象とした。全例に前立腺生検を行い，すべて systematic biopsy で左右 3 カ所ずつ計 6 カ所生検した。初診時に，血中の t-PSA 値と f-PSA 値を，それぞれ DPC イムライズ PSA キット (正常上限 4ng/ml) と DPC イムライズ f-PSA キットで測定した。それぞれの測定値から F/T 比を算出し，前立腺癌と前立腺肥大症の各群の相違，前立腺癌診断の F/T 比の至適 cut off 値，さらに年齢との関連について検討した。

精度の定義は，感度 (Sensitivity) : $(a/a+c) \times 100$ ，特異度 (Specificity) : $(d/b+d) \times 100$ ，正診率 (Accuracy) : $(a+d/a+b+c+d) \times 100$ とした。(a : 検査陽性で癌症例，b : 検査陽性で非癌症例，c : 検査陰性で癌症例，d : 検査陰性で非癌症例)

統計処理は 2 群間の有意差を Mann-Whitney の U 検定で，2 変数間の相関を Spearman の順位相関を用

いて検討した。

結 果

生検の結果は，前立腺癌 21 例，前立腺肥大症 108 例であり，両者の年齢や t-PSA 値の比較では前立腺癌と前立腺肥大症との間で，有意差を認めなかった。一方，F/T 比では前立腺肥大症で平均 0.142 であるのに対して前立腺癌で平均 0.086 と有意に低値だった ($p=0.0014$)。さらに，f-PSA 値でも前立腺癌が前立腺肥大症よりも有意に低値だった ($p=0.0043$) (Table 1)。

t-PSA 値と F/T 比との関連では，前立腺癌および前立腺肥大症ともに t-PSA 値と F/T 比との間に相関を認めなかった。また，前立腺肥大症では F/T 比がほぼ均等に分布しているのに対して，前立腺癌では 21 例中 20 例で 0.14 以下に集中していた (Fig. 1)。

t-PSA 値や F/T 比に与える年齢の影響を検討したところ，前立腺肥大症では t-PSA 値と F/T 比ともに加齢により有意な上昇が見られた (t-PSA 値 : 相関係数 0.228, $p=0.018$) (F/T 比 : 相関係数 0.228, $p=0.018$)。一方，前立腺癌では t-PSA 値および F/T 比ともに年齢との相関はみられなかった。

前立腺癌と前立腺肥大症との鑑別のための至適 cut off 値の設定を，t-PSA 値と F/T 比について前立腺癌診断の感度および特異度より求めた。具体的には Receiver operating characteristic (ROC) curves (Fig. 2) を用いて検討したところ，ほぼ全ての感度において F/T 比のほうが t-PSA 値よりも特異度が高い傾向を認めた。癌の診断効率から考えて，特異度と感度の積が最も高い値を至適 cut off 値とすると，F/T 比および t-PSA 値はそれぞれ 0.12，11.4ng/ml であり，F/T 比

Table 1 前立腺癌と前立腺肥大症との患者背景の比較

	Prostate Cancer	BPH	p value
患者数	21	108	
年齢	71.6±1.7(60～95)	70.2±0.80(52～90)	0.498
Total PSA (ng/ml)	10.06±4.32(4.6～17.2)	9.20±3.5(4.3～19.7)	0.323
Free PSA (ng/ml)	0.88±0.72(0.2～3.7)	1.33±0.96(0.2～6.3)	0.043
F/T PSA	0.086±0.043(0.03～0.22)	0.142±0.076(0.01～0.49)	0.0014

Fig. 1 BPH ならびに PCA 症例の F/T 比散布図

が感度 90.4% および特異度 51.8%, t-PSA 値が感度 42.8% および特異度 78.7% であった。また, f-PSA 値では 0.78ng/ml で感度と特異度はそれぞれ 61.9%, 66.7% であった (Table 2)。ROC curve の曲線下面積 (AUC) は F/T 比 (0.735), f-PSA 値 (0.687), t-PSA 値 (0.544) の順となった。

年齢と F/T 比の至適 cut off 値の関連について 70 歳未満と 70 歳以上に分けて検討したところ, 70 歳以上で cut off 値を 0.10 に下げて感度は 83.3% とやや低下するが, 逆に 65.5% の特異度が得られ, 正診率も 68.5% と上昇がみられた (Table 3)。

考 察

前立腺肥大症と前立腺癌の鑑別に t-PSA 値が有用であるとされているが, t-PSA 値の軽度上昇例では十分な特異度が得られず, t-PSA 値単独では前立腺肥大症と前立腺癌の鑑別が困難であるのが現状である^{5)~7)}。その特異度を改善する目的で PSA density⁸⁾などいくつかの方法が検討されているが, t-PSA 値に占める f-PSA 値の割合 (F/T 比) が前立腺癌では前立腺肥大症と比べて低く, F/T 比が前立腺肥大症と前立腺癌の鑑別に有用であるとの報告が最近多くなされている^{1)~4)}。今回, 我々も F/T 比を用いた前立腺肥大

Fig. 2 Receiver-operating characteristic (ROC) curves of total PSA, free PSA and F/T ratio (total PSA 4~20ng/ml)

Table 2 Prostate Cancer と BPH との鑑別における F/T 比, Total PSA, Free PSA 至適 cut off 値

		Sensitivity	Specificity	accuracy
F/T 比	0.12	90.4%	51.8%	58.1%
Total PSA	11.4ng/ml	42.8%	78.7%	72.8%
Free PSA	0.78ng/ml	61.9%	66.7%	65.9%

症と前立腺癌の鑑別を試みたが、前立腺癌で前立腺肥大症に比べて F/T 比が有意に低かった ($p=0.0014$)。t-PSA 値での前立腺肥大症と前立腺癌の鑑別の診断効率からみた至適 cut off 値は 11.4ng/ml であったが、この時の感度は 42.8% にすぎず、従って 21 例中 12 例の前立腺癌を見落とすことになってしまう。逆に感度が 90% になる様な t-PSA 値の cut off 値は 4.86ng/ml になるが、この値では 108 例の前立腺肥大症のうち 104 例も疑陽性となってしまう、従来の報告と同様に t-PSA 値単独での前立腺肥大症と前立腺癌との鑑別には限界がみられた。

F/T 比の至適 cut off 値は Luderer ら⁹⁾は cut off 値 0.22 で感度 88%、特異度 50%、Christensson ら¹⁰⁾は cut off 値 0.18 で感度 71%、特異度 95% と報告している。t-PSA 値、f-PSA 値の測定キットが異なるため単純な

比較はできないが、今回の検討では F/T 比は 0.12 であり、この時の感度と特異度は 90.4% および 51.8% であった。これは、これまでの報告と比べて低い cut off 値で高い感度が得られた。F/T 比の cut off 値を 0.12 とすると 21 例の前立腺癌のうち 19 例を検出することができ、108 例の前立腺肥大症のうち 56 例の無用な生検を回避できると思われた。

また、f-PSA 値自体が前立腺肥大症のマーカーとなりうるとの報告もあり¹¹⁾、そこで我々は F/T 比だけでなく、f-PSA 値単独による前立腺肥大症と前立腺癌の鑑別を検討した。これまでの報告では、f-PSA 値は t-PSA 値と比べ特異度が低いとされているが¹¹⁾、今回の検討では F/T 比同様ほぼすべての感度において t-PSA 値よりも高い特異度が得られた。今回の検討において、ROC curve の AUC (F/T 比 0.735、f-PSA 値 0.687、t-PSA 値 0.544) からとも言えるように、f-PSA 値は t-PSA 値よりも前立腺肥大症と前立腺癌の鑑別に有用であると思われた。

F/T 比と年齢との関係では両者の相関はみられないとの報告もあるが¹²⁾、今回の検討では前立腺肥大症では年齢とともに増加する傾向がみられた。前立腺癌では年齢と相関しないことより、F/T 比は特に高齢者で前立腺肥大症と前立腺癌の鑑別に有用であると思わ

Table 3 患者年齢による F/T 至適 cut off 値

患者年齢	患者数	F/T 至適 cut off 値	Sensitivity	Specificity	accuracy
<70	59	0.12	100%	40%	49%
≥70	40	0.10	83.3%	65.5%	68.5%

れた。そこで、70 歳未満と 70 歳以上に分けて F/T 比の至適 cut off 値を検討したところ、70 歳以上で cut off 値 0.10 で 83.3% の感度が得られ、特異度および正診率もそれぞれ 65.5%、68.5% と高値であった。70 歳未満では F/T 比の cut off 値 0.12 において、特異度および正診率が 40%、49% (感度は 100%) と低値を示した。従って、F/T 比は特に 70 歳以上の高齢者において、前立腺癌と前立腺肥大症の鑑別に有用であると思われた。

結 語

t-PSA 値が 4 から 20ng/ml を示した症例で、前立腺癌と前立腺肥大症との鑑別において t-PSA 値、f-PSA 値、PSA の F/T 比につき検討し、以下の結果を得た。

(1) PSA の F/T 比は、前立腺肥大症 (0.142) に比べ、前立腺癌 (0.086) で有意に低く ($p=0.0014$)、前立腺癌と前立腺肥大症との鑑別に有用であった。また cut off 値を 0.12 とした場合、感度 90.4%、特異度 51.8% であった。

(2) f-PSA 値単独では、cut off 値 0.78ng/ml において感度 61.8%、特異度 66.7% であり、t-PSA 値 (cut off 値 11.4ng/ml で感度 42.8%、特異度 78.7%) よりも前立腺癌と前立腺肥大症との鑑別に有用であった。

(3) 70 歳未満と 70 歳以上で分けての F/T 比の至適 cut off 値の検討では、70 歳以上で特に F/T 比は前立腺癌と前立腺肥大症との鑑別に有用であった。

文 献

- 1) Catalona, W.J., Smith, D.S., Wolfert, R.T., Wang, T. J., Rittenhouse, H.G., Ratliff, T.L., et al.: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*, **274**, 1214—1220, 1995.
- 2) Demura, T., Watarai, Y., Togashi, M., Hirano, T., Ohashi, N. and Koyanagi, T.: Measurement of prostate-specific antigen and γ -seminoprotein ratio: new means of distinguishing benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J. Urol.*, **150**, 1740—1745, 1993.
- 3) Kuriyama, M.: prostate-specific antigen as a tumor marker in prostate cancer. *Int. J. Urol.*, **1**, 99—113, 1994.

- 4) Osterling, J.E., Jacobsen, S.J., Klee, G.G., et al.: Free, complexed and total serum prostate-specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J. Urol.*, **154**, 1090—1095, 1995.
- 5) Stamey, T.A., Yang, N., Hay, A.R., McNeal, J.E., Freiha, F.S. and Redwine, E.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N. Engl. J. Med.*, **317**, 909—916, 1987.
- 6) Partin, A.W. and Osterling, J.E.: The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J. Urol.*, **152**, 1358—1368, 1994.
- 7) Catalona, W.J., Smith, D.S., 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. *N. Engl. J. Med.*, **324**, 1156—1161, 1991.
- 8) Benson, M.C., Whang, I.H., Olsson, C.A., 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.
- 9) Luderer, A.A., Chen, Y.-T., Soriano, T.F., Kramp, W.J., Carlson, G., Cuny, C., et al.: Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology*, **46**, 187—194, 1995.
- 10) Christensson, A., Bjork, T., Nilsson, O., Dahlen, U., Matikainen, M.T., Cockett, A.T., et al.: Serum prostate-specific antigen complexed to α 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J. Urol.*, **150**, 100—105, 1993.
- 11) Demura, T., Shinohara, N., Tanaka, M., Enami, N., Chiba, H., Togashi, M., Ohashi, N., Nonomura, K. and Koyanagi, T.: The proportion of free to total prostate specific antigen. *Cancer*, **77**, 1137—1143, 1996.
- 12) 田中方士, 村上信乃, 五十嵐辰男, 阿部 拓, 鈴木孝一, 関田信之, 島崎 淳: PSA 値 Gray zone における前立腺癌の診断; Free および Total PSA の有用性. *泌尿器科紀要*, **43**, 855—860, 1997.

(1999 年 9 月 7 日受付, 2000 年 9 月 8 日受理)