前立腺再生検における PSA 倍加時間の有用性

四国がんセンター泌尿器科

東 浩司 沼田 幸作 橋根 勝義 住吉 義光

THE UTILITY OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN DOUBLING TIME IN REPEAT BIOPSY FOR PROSTATE CANCER

Koji Azuma, Kousaku Numata, Katsuyoshi Hashine and Yoshiteru Sumiyoshi
Department of Urology, Shikoku Cancer Center

(Purpose) It is not rare that the repeat biopsy is performed when the initial biopsy was negative. However, there is not a clear indication for the repeat biopsy. We evaluated the utility of prostate specific antigen doubling time (PSA-DT) as indication for the repeat biopsy.

(Materials and methods) Of men 103 underwent repeat biopsy after initial negative prostate biopsy, 55 men who had three or more serial PSA measurements until repeat biopsy were evaluated. PSA-DT was calculated using a log-linear regression model and compared with other PSA-related parameters.

(Results) Prostate cancer was diagnosed in 22 patients (40.0%). Mean PSA-DT in 55 patients was 59.3 months. Comparing of repeat positive biopsy group and negative group, PSA density (PSAD) and PSA velocity (PSAV) in the positive biopsy group were significantly greater than in the negative biopsy group. Age, serum PSA concentration at initial and repeat biopsy, PSA adjusted for volume of transition zone (PSATZ), free to total PSA ratio (%F/T) did not recognize significant differences between both biopsy groups. PSA-DT of positive biopsy group (35.1 months) was significantly shorter than that of negative biopsy group (76.5 months). None was diagnosed prostate cancer whose PSA-DT was longer than 96 months.

(Conclusion) When we considered prostate repeat biopsy, it was thought that PSA-DT could be one important material, but it was limitation for indication as to other PSA-related parameters.

Key words: Prostate repeat biopsy, PSA doubling time

要旨: (目的) 前立腺生検で生検陰性例に再生検が施行されることは少なくない。しかしながら明確な再生検の適応はないのが現状である。再生検適応を検索する手段として PSA doubling time (PSA-DT) の有用性を検討する。

(対象と方法) 前立腺生検で癌陰性のため再生検を行った 103 例中、再生検までに PSA 値を 3 回以上測定していた 55 例を対象とした。PSA-DT は log-linear regression model を用いて計算した。前立腺再生検結果と PSA-DT および PSA 関連マーカーとの関連性を検討した。

(結果) 前立腺再生検での癌陽性率は 40% であった。55 例の平均 PSA-DT は 59.3 カ月であった。癌陽性群の PSAD と PSAV は陰性群よりも有意に高かったが、年齢、初回生検時 PSA 値、再生検時 PSA 値は有意でなかった。PSA-DT は陽性群で 35.1 カ月、陰性群で 76.5 カ月であり、有意に陽性群において短かった。さらに、PSA-DT が 96 カ月以上では癌陽性例は存在しなかった。

(結語) 前立腺再生検を考慮する際、PSA-DT は一つの重要な判断材料になりうるが、他の PSA 関連マーカーと同様に絶対的なものではないと考えられた。

キーワード: 前立腺再生検, PSA 倍加時間

緒 言

前立腺特異抗原 (prostate specific antigen, PSA) は前立腺上皮細胞から分泌される前立腺組織に特異的な糖蛋白であり, PSA の測定は前立腺疾患の検出に必要不可欠である. しかしながら, 前立腺には特異的であるが, 前立腺疾患 (前立腺癌, 前立腺肥大症, 前立腺炎など) には特異的でない. 前立腺癌の診断には侵襲的な生検が必要であり, 診断精度の向上が不要な生検を減らすために不可欠である. そのため PSA を利用した PSA 関連マーカーである PSA density (PSAD), PSA adjusted for volume of transition zone (PSATZ), PSA velocity (PSAV), free to total PSA ratio (%F/T) などの検討が報告されている^{1)~4)}.

PSA doubling time (PSA-DT) は PSA 値の倍加時間であり, 倍加時間そのものは他の腫瘍マーカー (carcinoembryonic antigen, CEA など) でもよく検討されている⁵⁾. PSA-DT は PSA kinetics の一つであり, 前立腺癌において定期的に測定された一連の PSA 値から算出される. そのため, PSA-DT は主として無治療経過観察での治療のタイミングや治療後の再発・再燃などの病態を推察するパラメーターとして利用されている. 一方, 前立腺癌の診断ツールとしての PSA-DT に関する報告はほとんどない.

臨床的に前立腺癌を疑うが生検で癌が検出されず, 再生検が施行されることは少なくない. しかしながら, 明確な再生検の適応や決定因子はないのが現状である. 私たちは, この適応を検索する手段として PSA-DT の有用性について検討した. また, 再生検結果 (癌陽性か陰性か) と PSA-DT および PSA 関連マーカーとの関連性についても検討した. さらに, 前立腺再生検での PSA-DT の役割について考察した.

対象と方法

1991 年 1 月から 2003 年 12 月までに, 四国がんセンターにおいて初回前立腺生検を施行したのは 1,215 例であった. そのうち, 生検結果が癌陰性であり, 2004 年 8 月までに再生検を施行したのは 103 例 (55~84 歳, 平均 68.0 歳) であった. なお, 再生検の適応は, PSA 値持続高値, PSA 値の上昇や直腸診または経直腸的超音波検査 (transrectal ultrasonography, TRUS) にて癌が疑われる場合とした. なお, PSA 値の測定は原則として 3 カ月毎に行った. 再生検を行った 103 例の生検回数は 2 回が 86 例, 3 回が 14 例, 4 回が 2 例, 5 回が 1 例であった. この 103 例のうち, PSA 値を 3 回以上測定していた (PSA-DT 測定可能症例) 55 例を

図 1 対象症例

陽性: 前立腺癌あり
陰性: 前立腺癌なし
TURP: 経尿道的前立腺切除術

今回の検討対象とした (図 1).

PSA 測定キットは, 2000 年までは IMx を使い, それ以降は PSA 測定キットおよび free PSA 測定キットともに ARCHITECT を用いた. PSAD は TRUS により前後, 左右, 上下 3 方向の最大径を計測し, 楕円体体積式による近似値前後径×左右径×上下径× $\pi/6$ で前立腺体積を求め, PSA 値を前立腺体積で除することにより計算した. PSATZ も同様に TRUS にて移行領域の体積を求め, PSA 値を移行領域の体積で除することにより計算した. PSAV は経過観察期間が 18 カ月以上⁶⁾の症例において再生検時の PSA 値と経過観察期間中の PSA 値との差を測定時期の差で除することにより計算した. 55 例の対象のうち PSAV が計算できたのは 38 例であった. %F/T は free PSA 値を total PSA 値で除することにより求めた.

PSA-DT は, PSA 値を再生検までに 3 回以上測定している症例においてのみ計算可能であった. 具体的には, 横軸に時間軸を, 縦軸に Log PSA をプロット (3 点以上) し, 回帰直線を導き 0.693 で除することにより計算した. また, PSA-DT が負になる場合は, 変化なし (stable) とした.

生検法は Hitachi 製 7MHz の 2 方向性のプローベ (model EUP-CC 331) 超音波装置を用い経直腸的に行った. 前立腺組織は 18 ゲージ生検針により採取した. 生検箇所 (本数) は, 1991 年より系統的 6 カ所, 1998 年より 8 カ所 (系統的 6 カ所 + 移行領域 2 カ所), 2001 年より 12 カ所 (系統的 6 カ所 + 最外側 4 カ所 +

表1 患者背景

	平均	範囲
年齢 (歳)	67	(55 ~ 81)
初回生検時 PSA 値	6.1ng/ml	(2.1 ~ 43.0ng/ml)
再生検時 PSA 値	8.3ng/ml	(2.2 ~ 35.2ng/ml)
再生検までの時間(月)	33.1	(3.8 ~ 78.9)
PSAD	0.28ng/ml/cm ²	(0.07 ~ 1.67ng/ml/cm ²)
PSAV	0.57ng/ml/yr	(- 1.86 ~ 6.57ng/ml/yr)
PSATZ	0.84ng/ml/cm ²	(0.17 ~ 3.58ng/ml/cm ²)
%F/T	15.2%	(6.3 ~ 33.6%)
PSA-DT	59.3months	(0.8months ~ Stable)

PSAD : PSA density

PSAV : PSA velocity

PSATZ : PSA adjusted for volume of transition zone

%F/T : free to total PSA ratio

PSA-DT : PSA doubling time

移行領域2カ所)である。

対象55例の患者背景およびPSA-DTをretrospectiveに検討した。また、55例を再生検で癌が発見された陽性群とされなかった陰性群の2群に分けた。この両群間において年齢、初回PSA値、再生検時PSA値、PSA関連マーカを比較検討した。PSA関連マーカとしてPSAD、PSATZ、PSAV、PSA-DT、%F/Tを用いた。

癌の陽性群と陰性群の2群間における統計処理はt検定を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

55例の患者背景を表1に示した。平均年齢は67歳(55~84歳)、初回PSA値6.1ng/ml(2.2~43.0ng/ml)、再生検時PSA値8.3ng/ml(2.2~35.2ng/ml)、再生検までの期間33.1カ月(3.8~78.9カ月)であった。また、再生検時のPSA関連マーカは、PSAD 0.28ng/ml/cm² (0.07~1.67ng/ml/cm²)、PSAV 0.57ng/ml/yr (-1.86~6.57ng/ml/yr)、PSATZ 0.84ng/ml/cm² (0.17~3.58ng/ml/cm²)、%F/T 15.2% (6.3~33.6%)であった。PSA-DTは59.3カ月(0.8カ月~stable)であった。55例のうち22例(40.0%)に再生検で癌が発見された。癌が発見されるまでの生検回数は2回13例、3回8例、5回1例であった。

癌が発見された陽性群と発見されなかった陰性群で患者背景を比較検討した。年齢は67.1歳および66.9歳、初回PSA値は8.5ng/mlおよび7.8ng/ml、再生検時PSA値は11.9ng/mlおよび9.5ng/mlであり有意差を認めなかった。PSA関連マーカにおいては、

PSADが陽性群で0.53ng/ml/cm²、陰性群で0.29ng/ml/cm²と有意に陽性群で高く($P=0.002$)、PSAVも陽性群で2.11ng/ml/yr、陰性群で0.61ng/ml/yrと有意差を認めた($P=0.004$)。PSATZは1.18ng/ml/cm²および0.87ng/ml/cm²、%F/Tは13.8%および15.7%であり有意差を認めなかった(表2)。PSA-DTは陽性群35.1カ月、陰性群76.5カ月であり有意に陽性群において短かった($P=0.016$)(図2)。また、PSA-DTが96カ月以上では癌陽性は存在しなかった。また、PSA-DTが96カ月での感度は100%で、特異度は27.3%であった。

また、再生検時のPSA値がGray zoneの症例29例におけるPSA-DTは陽性群で49.2カ月、陰性群で95.2カ月と統計学的に有意差を認めないものの陽性群において短かった($P=0.121$)。Gray zoneにおけるPSADは0.28ng/ml/cm²、0.23ng/ml/cm²と有意差を認めず($P=0.209$)、PSAVも0.69ng/ml/yr、0.44ng/ml/yrと有意差を認めなかった($P=0.233$)。同様に再生検時のPSA値が10ng/ml以上の症例23例におけるPSA-DTは23.4カ月、34.9カ月であった($P=0.253$)。PSAVは3.73ng/ml/yr、1.98ng/ml/yrであった($P=0.135$)。PSADは0.73ng/ml/cm²、0.44ng/ml/cm²であり有意差を認めた($P=0.037$)。

考 察

初回系統的6カ所前立腺生検癌陰性例において、生検本数を10~12カ所に増やして再生検を行った場合の癌陽性率は24.3~36.2%とされている⁷⁾⁸⁾。また、初回より12カ所生検を行い癌が陰性であった症例に対

表2 再生検陽性群,陰性群における各種パラメーターの比較

	癌陽性	癌陰性	検定
年齢(歳)	67.1	66.9	n.s.
初回生検時 PSA 値	8.5ng/ml	7.8ng/ml	n.s.
再生検時 PSA 値	11.9ng/ml	9.5ng/ml	n.s.
PSAD	0.53ng/ml/cm ²	0.29ng/ml/cm ²	P = 0.002
PSAV	2.11ng/ml/yr	0.61ng/ml/yr	P = 0.004
PSATZ	1.18ng/ml/cm ²	0.87ng/ml/cm ²	n.s.
%F/T	13.8%	15.7%	n.s.
PSA-DT	35.1months	76.5months	P = 0.016

n.s. : not significant

図2 再生検陽性群,陰性群における PSA-DT の比較
PSA-DT : prostate specific antigen doubling time

する再生検での癌陽性率は21.2%と報告されている⁹⁾。生検箇所を増やしても前立腺生検の偽陰性率は比較的高く、再生検は回避できないと考えられる。再生検の適応としてはやはり PSA 値、直腸診所見、前回生検所見 (high grade prostatic intraepithelial neoplasia など) に依存するところが大きい。前立腺生検は侵襲的な検査であり、診断精度の向上が不要な生検を減らすために、特に再生検においては必要不可欠といえる。その診断精度向上のため PSA 関連マーカーとして PSAD, PSAV, %F/T などが検討されてきた。今回の検討においては、PSAD および PSAV が再生検陽性群において有意に高値を示した。

PSAD は 1989 年に Benson ら¹⁰⁾により提唱され、癌と肥大症との鑑別に用いられた。その根拠は、前立腺肥大症においても PSA 値は上昇するが癌組織の PSA 産生量は肥大組織の 10 倍以上であることによる。問題点として TRUS で行われる前立腺体積の測定が検者間で無視できない差を生じることがあげられる。

PSAV は 1993 年 Carter ら¹¹⁾が提唱した。彼らは、前立腺疾患のない群、前立腺肥大症群、前立腺癌群の 3 群間における PSA 値の経年的変化を調べた。その結果、癌群は他の 2 群よりも有意に経年的変化の割合が高かったと報告している。PSAV の最大の欠点は、PSA の測定間隔が PSAV に大きな影響を与えるため、その正確な算出には数年の年月を要することである。前立腺癌の診断に PSAV が有用となる最短の経過観察期間は 18 カ月であると報告⁶⁾されており、今回の検討にもこの条件を採用した。また、PSA を数回にわたり測定している症例においてはどの 2 点をとるかによって PSAV に大きな開きが生じてしまう点も重要な問題である。

私たちは、PSAV におけるこのような欠点をカバーするであろうと思われる PSA-DT に注目し、再生検結果と PSA-DT との関連性について検討した。今回の PSA-DT 算出法は、近接 3 点の測定値を用いた方法ではなく、全測定点を用いた。その理由は、この方が PSA 値の生物学的・生理学的変動をカバーできると考えたからである。

PSA-DT は定期的に測定された一連の PSA 値から算出され、無治療経過観察の治療開始時期の決定や治療後の再発・再燃などの病態を推察するパラメーターとする報告が多い^{12)~15)}。Schmid ら¹⁶⁾は無治療の前立腺癌患者において、病期、Gleason score が高いほど PSA-DT は短いと報告している。Hanks ら¹⁷⁾は放射線治療を施行した症例で PSA-DT が 5 年以上は無治療経過観察が可能で、12 カ月未満は集学的治療を考えるべきとしている。Davidson ら¹⁸⁾もリンパ節転移陽性症例を無治療で経過観察した場合、PSA-DT は臨床的に進行しない症例で有意に長いと述べている。一方、前立腺癌と診断されていない症例においては PSA-DT

に関する報告は少ない。Raaijmakers ら¹⁹⁾は前立腺再生検において、PSA-DT は陽性群で 5.1 年、陰性群で 6.1 年と有意差を認め、さらに 25.1 年以上では生検の適応はないと報告している。また、Terai²⁰⁾らは、PSA 値が 4ng/ml 未満であっても PSA-DT が 10 年未満では PSA が急激に上昇する可能性があり、生検を含めたスクリーニングが必要であるとしている。今回の検討では、前立腺再生検において PSA-DT は癌陽性群で 35.1 カ月、陰性群で 76.5 カ月と陽性群で有意に短い結果となった。また、PSA-DT が 96 カ月以上や負になる症例で癌陽性はなかった。すなわち、PSA-DT がこれらの値をとる症例では、再生検を回避できる可能性が示唆された。また、前述のごとく PSA-DT がこのように長い症例では癌の biological activity が低く、仮に癌が発見されても insignificant cancer である可能性が高い。このような観点からも、PSA-DT が再生検の適応を決定する上で、利用するに値する因子と考えられる。

しかしながら、PSA-DT は再生検時に癌を予測する因子としては限界があり、再生検適応の cutoff 値についても明らかにすることはできなかった。PSAV や PSAD などの因子と組み合わせながら用いるのが現実的と思われる。その場合、PSAV や PSAD は主として生検適応の決定因子として用いられる。一方、PSA-DT はそれのみでなく、発見された癌の biological activity をある程度予測できる。また、PSA-DT 測定法は PSA 値のみをコンピューターに入力すれば計算され、手間はほとんどかからない。さらに PSA-DT は PSAD を計算する際に必須となる TRUS を用いた前立腺体積を再生検前に測定する必要もない。前立腺再生検を決定する際に、PSAD や PSAV のみでなく、PSA-DT も測定する方がより有用であると思われる。今回の検討においては retrospective study であり再生検を決定する際に PSA-DT、PSAD、PSAV をすべて算出し、組み合わせたのではない。再生検の適応は上述の通りである。PSA 値測定も原則として生検を行っている症例に対しては 3 カ月としているが、これは前回の PSA 値により多少のばらつきがある。PSA-DT の有用性をさらに証明するには、今後 prospective study が必要とされる。現在 PSA 値の測定間隔を 3 カ月とした study を施行中である。

結 語

前立腺再生検を考慮する際、PSA-DT は一つの重要な判断材料になりうると思われるが、他の PSA 関連

マーカーと同様に絶対的なものではなかった。しかしながら、PSA-DT が 96 カ月以上あるいは負になる症例においては前立腺再生検を回避できる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. : Prostate-specific antigen density (PSAD) : Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am*, **20**, 653—663, 1993.
- 2) Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr. : Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*, **43**, 601—606, 1994.
- 3) Carter HB, Pearson JD, Metter JE, Brant LJ, Chan DW, Andes R, Fozard JL, Walsh PC. : Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, **267**, 2215—2220, 1992.
- 4) Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TN, Nadler RB. : Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*, **274**, 1214—1220, 1995.
- 5) Takahashi Y, Mai M, Kusama S. : Factors influencing growth rate of recurrent stomach cancers as determined by analysis of serum carcinoembryonic antigen. *Cancer*, **75**, 1497—1502, 1995.
- 6) Kadmon D, Weinberg AD, Williams RH, Pavlik VN, Cooper P, Migliore P. : Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity. *J Urol*, **155**, 1655—1657, 1996.
- 7) Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM, Slawir KM. : Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol*, **165**, 1554—1559, 2001.
- 8) Chon CH, Lai FC, McNeal JE, Presti JC Jr. : Use of extended systematic sampling in patients with a prior negative prostate needle biopsy. *J Urol*, **167**, 2457—2460, 2002.
- 9) Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawi KM. : Predictors of prostate cancer after initial negative systematic 12 core biopsy. *J Urol*, **171**, 1850—1854, 2004.
- 10) Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. : Prostate specific antigen density : a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*, **147**, 815—816, 1992.
- 11) Carter HB, Pearson JD. : PSA velocity for the di-

- agnosis of early prostate cancer—A new concept—. *Urol Clin North Am*, **20**, 665—670, 1993.
- 12) Gerber GS, Gornik HL, Goldfischer ER, Chodak GW and Rukstalis DB. : Evaluation of changes in prostate specific antigen in clinically localized prostate cancer managed without initial therapy. *J Urol*, **159**, 1243—1246, 1998.
 - 13) De Vries SH, Raaijmaker R, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH : Prostate cancer characteristics and prostate specific antigen changes in screening detected patients initially treated with a watchful waiting policy. *J Urol*, **172**, 2193—2196, 2004.
 - 14) Soergel TM, : Accuracy of predicting long-term prostate specific antigen outcome based on early prostate specific antigen recurrence results after radical prostatectomy. *J Urol*, **166**, 2198—2201, 2001.
 - 15) Sartor CI, : Rate of PSA rise predicts metastatic versus local recurrence after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **38**, 941—947, 1997.
 - 16) Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. : Observations on the doubling time of prostate cancer. *Cancer*, **71**, 2031—2040, 1993.
 - 17) Hanks GE, Hanlon AL and Schultheiss TE : Pre-treatment prostate-specific antigen doubling times. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **34**, 549—553, 1996.
 - 18) Davidson PJT, Hop W and Schroder FH : 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.
 - 19) Raaijmakers R, Wildhagen MF and Schroder FH : Prostate-specific antigen change in the European randomized study of screening for prostate cancer, section Rotterdam. *Urology*, **63**, 316—320, 2004.
 - 20) Akito Terai, Yoshiyuki Matsui, Kentaro Ichioka, Hiroki Ohara, Naoki Terada and Koji Yoshimura : Prostate-specific antigen doubling time among Japanese men in an annual health screening program. *Int J Urol*, **11**, 856—861, 2004.

(2005 年 1 月 5 日受付, 2005 年 8 月 15 日受理)