

前立腺癌診断における超音波パワードプラ下生検の役割

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 三木恒治教授)

沖原 宏治, 小島 宗門, 中ノ内恒如

岡田 晃一, 三木 恒治

THE ROLE OF POWER DOPPLER-GUIDED PROSTATIC BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

Koji OKIHARA, Munekado KOJIMA, Tuneyuki NAKANOUCHI

Koichi OKADA and Tuneharu MIKI

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Between March 1997 and December 1998, a total of 170 cases with an abnormal serum prostate specific antigen (PSA) level (range : 4.1–200, mean : 20.5 ± 31.0) were chosen for this study. Following the evaluation of the prostate using power Doppler imaging (PDI) with a 7.5 MHz transrectal probe, the hypervascular lesion (HVL) was biopsied transperineally under PDI real-time guidance. Thereafter, when gray-scale transrectal sonography revealed a hypoechoic lesion, additional samples were taken from them. Finally, sextant systematic biopsy was performed in all cases. Prostatic biopsy was positive for cancer in 41 cases (24%). The positive biopsy rate was 59% (40/68) in cases with HVL, compared to 1% (1/102) in cases with no HVL ($p < 0.0001$). In 107 patients with serum PSA 4.1 to 10.0 ng/ml, biopsy was positive in 13 cases (12%). The positive biopsy rate was 38% (12/32) in cases with HVL, compared to 1% (1/75) in cases with no HVL ($p < 0.0001$). These results imply that HVL represents the neovascularity or increased perfusion of blood in the cancer lesion. Power Doppler-guided prostatic biopsy could be promising as a new biopsy technique in patients with abnormal PSA levels including moderately elevated PSA levels (4.1–10.0 ng/ml).

(Acta Urol. Jpn. 45 : 559–563, 1999)

Key words : Power Doppler Imaging, Cancer detection, Prostate cancer

緒 言

前立腺癌の最終組織診断は、超音波穿刺術を用いた系統的6分割生検 (systematic biopsy : 以下 SB と略す) が現在主流となっており、診断精度の向上に大きな役割を担ってきた。しかしながら、本法の問題点として、1) 採取個数の増加に伴う生検手技の煩雑さと合併症 (血尿, 前立腺炎など) への懸念, 2) 前立腺容積の大きな症例における false negative の可能性, 3) 低い生検陽性率, などが指摘されている。そこで、より効率の良い前立腺生検手技の開発が急務となっている。

最近私たちは、経直腸的 bi-plane 探触子を用いた power Doppler imaging (以下 PDI と略す) を使用しており、癌の部位に一致して hypervascular lesion (以下 HVL と略す) が高頻度に描出されることがわかってきた¹⁾。今回新しい前立腺生検手技である、PDI を用いたパワードプラ下前立腺生検 (power Doppler-guided prostatic biopsy : 以下 PDB と略す) の手技を確立し、その有用性を検討したので報告する。

対象と方法

1997年3月から1998年12月までの間、排尿困難を主訴とし、京都府立医科大学泌尿器科を初診した患者のうち、血清 PSA 値が 4.1 ng/ml 以上の170症例 (47～86歳, 平均 : 67歳) を対象とした (PSA : 4.1～200 ng/ml, PSA キット : Tandem R)。このうち107症例 (63%) は、血清 PSA 値がいわゆるグレーゾーン (4.1～10.0 ng/ml) に属していた。全例において、直腸内指診 (DRE), gray scale による経直腸的超音波断層法 (TRS) の検査を施行し、異常所見の有無を明らかにした。TRS は椅子型走査専用装置 (アロカ社 : SSD-520) を使用し、5 mm 間隔で得られた前立腺横断像から積層法にて前立腺容積を算出し、血清 PSA 値を前立腺容積で除した値, PSA density を計算した²⁾

前立腺生検の施行に際し、経直腸的 bi-plane 探触子 (アロカ社 : KAI-M87-747) および超音波診断装置 (アロカ社 SSD-2000) を用いた。まず前立腺横断および縦断走査により、PDI から HVL の有無を検索し、HVL を認めた症例に対しては、穿刺ガイド装

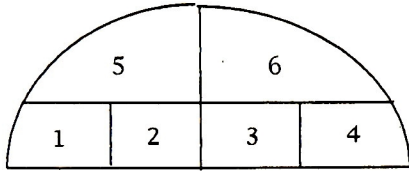


Fig. 1. Schema of horizontal sonogram of the prostate showing the 6 sextants for biopsy.

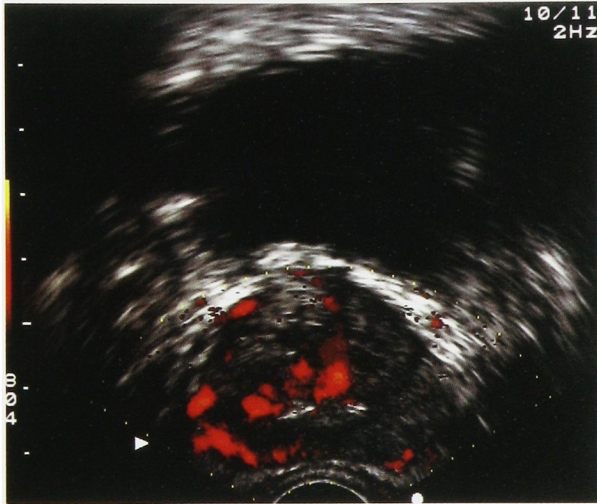


Fig. 2. Hypervascular lesion was depicted on the right lobe of the prostate.

置を備えた超音波穿刺術専用装置を用いて、選択的に個々の HVL を穿刺し、PDB を施行した。その後 gray scale に変換し、従来の SB を施行した。また HVL を認めなかった症例に関しては、SB のみ施行した。SB は前立腺の水平断面を 6 分割し (Fig. 1), peripheral zone (PZ) から 4 カ所, transition zone (TZ) から 2 カ所, それぞれ生検標本を採取した。生検は原則として碎石位とし、腰椎麻酔下に経会陰的に施行した。また組織採取器具としては、バイオプティガン (Bard Urological) および 18 G 生検針を使用した。

Power Doppler gain は neurovascular bundles が描出され、background artifact が描出されないレンジに設定し、各患者あたり、Scanning は10分間行った。Gray scale 上、hypochoic lesion を伴った PZ の vascularization の評価は、対側の PZ と対比し、より多くの flow image が描出されれば HVL と定義した (Fig. 2)。また、equivocal ないしは isoechoic の病変部位においても、他の部位と比較して異常な vascular area を認めれば HVL と定義した (Fig. 3)。Vascular pattern の見地からみた HVL は focal flow, surrounding flow, diffuse flow に分類されており³⁾, vascular flow の intensity を加味し、grade 0 から 3 の 4 段階に分類した (0=no remarkable abnormal accumulation in power Doppler signal,

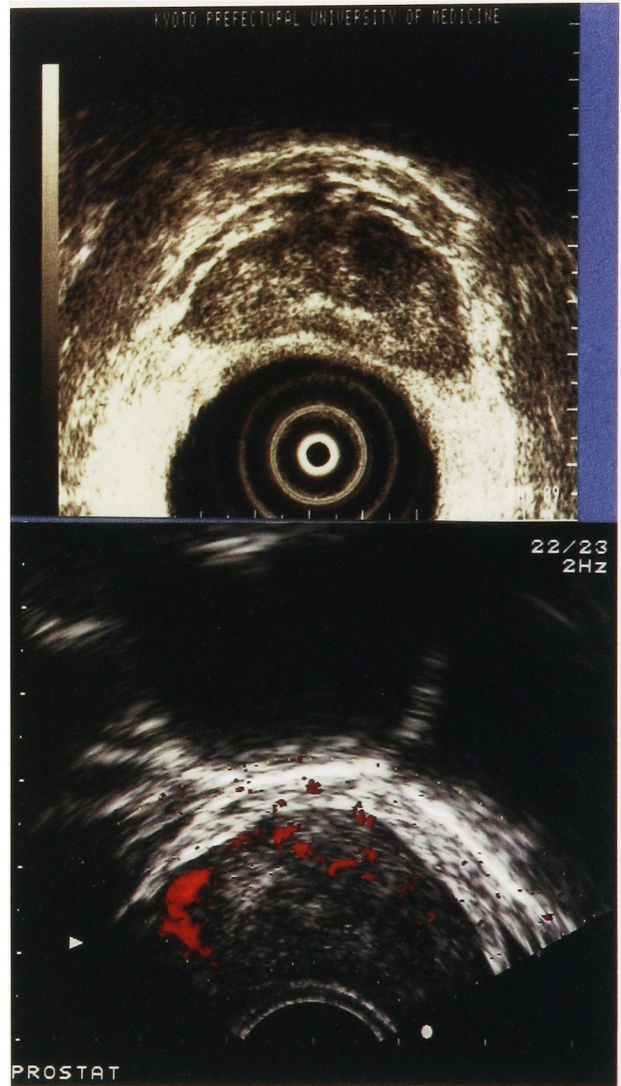


Fig. 3. Power Doppler imaging revealed a hypervascular lesion in the right lobe (lower), although no remarkable hypochoic lesion was depicted on TRS (upper).

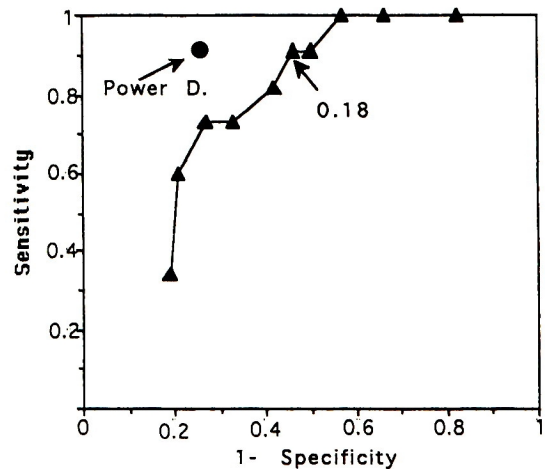


Fig. 4. Receiver operating characteristic curve of PSA density in 107 cases whose serum PSA was between 4.1 and 10.0 ng/ml.

1=slight focal accumulation in power Doppler signal, 2=intense focal and/or surrounding accumulation in power Doppler signal, 3=diffuse accumulation in power Doppler signal). Grade 0 を HVL 陰性とし, grade 1~3 を HVL 陽性とした.

生検組織の病理学的所見は良性 (normal gland, benign prostatic hyperplasia, prostatitis), 悪性, 異形成 (dysplasia) の 3 群に分類した.

統計処理は, カイ 2 乗検定を行い, 有意水準 0.05 未満を有意とした.

結 果

PSA 陽性者 170 症例のうち, DRE・TRS が異常と判定されたのはそれぞれ, 58 例 (34%), 85 例 (50%) であった. 最終組織診断は, 前立腺癌が 41 例 (24%) に検出され, 全例 adenocarcinoma であった. また, 良性は 127 例 (75%) であり, normal gland ないし benign prostatic hyperplasia であったのが 125 例 (74%), prostatitis が 2 例 (1%) に分類された. 異形成 (dysplasia) は 2 例 (1%) であり, とともに SB から採取した one sextant の一部からのみ検出された. PDI において HVL が描出されたのは 68 例 (40%) で, 良性群が 28 例, 悪性群は 40 例に分類され, PDI grade が著しくなるにしたがい, 癌の比率は大きくなった (Table 1). HVL を伴った 40 例のうち, 2 例は DRE, TRS とともに, 特記すべき異常所見を認めず clinical stage は, T1c, N0, M0 であった.

PSA グレーゾーン 107 症例のうち, 13 例 (12%) より, 癌が検出され, このうち 12 例は HVL 陽性で

Table 1. Power Doppler imaging (PDI) grade versus histological outcome

Hitologic outcome	PDI grade				Total
	0	1	2	3	
Normal/BPH	99	18	7	1	125
Prostatitis	0	0	1	1	2
Dysplasia	2	0	0	0	2
Carcinoma	1	10	15	15	41
Total	102	28	23	17	170

Table 2. PDI results versus histological outcome in 170 cases

PDI result	Histological outcome		Total
	Malignant	Benign	
Positive	40	28	68
Negative	1	101	102
Total	41	129	170

Sensitivity 98%, Specificity 78%, PPV 59%, NPV 99%.

Table 3. PDI results versus histological outcome in 107 cases whose serum PSA was between 4.1 and 10.0 ng/ml

PDI result	Histological outcome		Total
	Malignant	Benign	
Positive	12	20	32
Negative	1	74	75
Total	13	94	107

Sensitivity 92%, Specificity 79%, PPV 38%, NPV 99%.

あった. HVL 陰性であった癌症例は, 血清 PSA が 5.1 ng/ml であり, DRE 上結節を触知し, TRS も focal hypoechoic lesion が描出されていた.

全症例 170 症例の PDI の成績を Table 2 に, PSA グレーゾーン 107 症例の成績を Table 3 に示す. 全症例の sensitivity は 98%, specificity は 71%, positive predictive value (PPV) は 59%, negative predictive value (NPV) は 99% であった. また, PSA グレーゾーン症例では, sensitivity は 92%, specificity は 79%, PPV は 38%, NPV は 99% であった.

PDI と DRE, TRS ならびに DRE/TRS の診断精度の対比を行うと, sensitivity, specificity, PPV, cancer missed, biopsy saved のすべてにおいて, PDI の成績が DRE/TRS の成績より優れていた (Table 4). また, PSA グレーゾーン症例の PSAD の receiver operating characteristic curve (ROC curve) を作成すると, 今回の対象症例では, PSAD 値 0.18 が sensitivity, specificity とともに診断精度の見地になてば, 最良点であったが, PDI の成績の方が優れていた.

考 察

近年, 血清 PSA の急速な普及に伴い, PSA の異常を指摘され, 精密検査を必要とする症例が急増している. 特に PSA グレーゾーン症例は, 超音波穿刺術を用いた SB を施行しても, 低い生検陽性率にとどまり, 結果的に不必要な SB を数多く行っているのが現状である. この問題を打破する目的として, PSA density や F/T ratio⁴⁾, などが考案されているが, 未だ満足できる結果は得られていない. したがって, 多くの PSA グレーゾーン症例に対し, SB を施行せざるを得ないのが現状であり, 効率的な前立腺生検対象者のしぼり込み方法の確立が重要課題となっている.

前立腺生検対象者の選択基準には, 前立腺癌の正確な局在診断が必要であり, 現在おもに DRE と TRS が鑑別手段として用いられているが, 従来から低い診断陽性率が問題となっている⁵⁾ 1993年, Rifkin ら⁶⁾ が, color Doppler imaging (CDI) を用いると, 癌

Table 4. Comparison of overall test performance

Test	No. cases/total No. (%)				Biopsy saved
	Sensitivity	Specificity	PPV	Ca. Missed	
PDI	40/41 (98)	101/129 (78)	40/ 68 (59)	1/41 (2)	102/170 (60)
TRS	36/41 (84)	80/129 (61)	36/ 85 (42)	5/41 (12)	85/170 (50)
DRE	31/41 (76)	102/129 (79)	31/ 58 (53)	10/41 (24)	112/170 (66)
TRS/DRE	39/41 (95)	68/129 (53)	40/101 (40)	2/41 (7)	70/170 (41)

病巣が豊富な血流シグナルとして描出されることを報告して以来、前立腺癌検出の新たな modalities として注目されてきた。しかしながら、hypovascular pattern を示す癌検出率が高く、DRE TRS の癌検出率と比較し、PPV の向上が認められても、結果的に sensitivity の低下を認めることから⁷⁾、生検適応基準の判定に大きな価値を有さないという意見が主流であった^{8,9)}。この点、PDI はドブラシグナルを処理する過程が、従来の CDI とまったく異なり¹⁰⁾、血流検出能が CDI の3~4倍増強する利点を有することから、腫瘍血管が微細な血管であるという特徴をもつ前立腺癌の検出に CDI の弱点を克服することが可能となる。今回の成績を検討すると、DRE/TRS の成績より sensitivity の低下を認めなかったことからみても、CDI の弱点を明らかに克服することができた。この原因として、HVL の intensity grade の観点からみて、grade 2~3 の高い intensity を有する癌症例の比率 (30/41, 73%) が、CDI の報告 (30/75, 40%, $p < 0.001$)⁷⁾ と比較して高いことが挙げられる。また、PSA グレーゾーン症例の成績と、全症例のそれを比較すると、両者とも NPV が著しく良好な結果であった (99%)。換言すれば、PDI において、明らかな HVL を認めなかった場合、SB を施行してもほぼ全症例で癌陰性であったことを意味しており、この利点を生検基準の適応にあてはめた場合、DRE, TRS の後の最終的な診断法として、PDI を適応すれば、結果的に不必要な生検症例を減少することが可能となる。DRE, TRS の両者と比較して、PDI の生検回避症例数 (biopsy saved) が、癌の見逃し症例数 (cancer missed) を増加させることなく、向上可能である成績からみても、PDB を組み入れた前立腺生検システムは、PSA グレーゾーン症例における効率的な癌検出に有力な手段となることが期待される。さらに、今後 PSA density を算出し、生検適応となった個々の症例に対しても、今回まったく異種の detection modality (PSA density vs PDI) の診断精度を比較検討できたことから、PDI を最終生検適応基準として十分利用可能であることが証明できた。将来的に F/T ratio や PSAT¹¹⁾ などの PSA index と PDI との比較を施行し、より客観的な PDI の前立腺癌の detection modality としての位置付けを明確化するこ

とが必要であると考えられる。

結 語

1. 血清 PSA 陽性者170名を対象に、power Doppler imaging (PDI) を検索し、異常血流部位 (HVL) が描出された68名に power Doppler-guided prostatic biopsy を施行した。
2. HVL が描出された68例中、40例に癌が検出された。また PSA グレーゾーン107例中、13例より、癌が検出され、このうち12例は HVL 陽性であった。
3. PDI の sensitivity は98%, specificity は71%, positive predictive value (PPV) は59%, negative predictive value (NPV) は99%であった。また、PSA グレーゾーン症例では、sensitivity は92%, specificity は79%, PPV は38%, NPV は99%であった。
4. PDI は、癌の見逃し症例数 (cancer missed) を増加させることなく、生検回避症例数 (biopsy saved) が増加させた。PDB を組み入れた前立腺生検システムは、PSA グレーゾーン症例における効率的な癌検出に有力な手段となることが期待される。

文 献

- 1) Okihara K, Kojima M, Naya Y, et al.: Ultrasonic Power Doppler imaging for prostatic cancer: a preliminary report. *Tohoku J Exp Med* **182**: 277-281, 1997
- 2) Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al.: Prostate specific antigen density: a means of distinguish benign prostate hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* **147** (part 2): 815-816, 1992
- 3) Rifkin MD: *Ultrasound of the Prostate: Imaging in the diagnosis and therapy of prostatic disease*, edited by Rifkin MD, 2nd ed, Lippincott-Raven, New York, 1997
- 4) Oestering JE, Jacobsen SJ, Klee GG, 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) Mettlin C, Lee F, Grago J, et al.: The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Group. Findings on the detection of early prostate

- cancer in 2,425 men. *Cancer* **67**: 2949-2958, 1991
- 6) Rifkin MD, Sudakoff GS and Alexander AA: Prostate: techniques, results and potential applications of color Doppler US scanning. *Radiology* **186**: 509-513, 1993
- 7) Kelly IM, Lees WR and Rickards D: Prostate cancer and the role of color Doppler US. *Radiology* **186**: 153-156, 1993
- 8) Cornud FX, Belin D, Piron Y, et al.: Color Doppler-guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated serum PSA level: impact on Gleason score for nonpalpable lesions. *Urology* **49**: 709-715, 1997
- 9) Patel U and Rickards D: The diagnostic value of color Doppler flow in the peripheral zone of the prostate with histological correlation. *Br J Urol* **74**: 590-595, 1994
- 10) Rubin JM, Bude RO, Carson PL, et al.: Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean-frequency-based color Doppler US. *Radiology* **190**: 853-856, 1994
- 11) Kalish J, Cooner WH and Graham SD: 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
- (Received on May 25, 1999)
(Accepted on June 29, 1999)