

## 初回前立腺針生検にて癌の検出されなかった患者に対する再生検の検討

聖隷三方原病院泌尿器科 (科長: 麦谷 荘一)

永田 仁夫, 佐藤 崇, 海野 智之  
永江 浩史, 麦谷 荘一

浜松医科大学泌尿器科学教室 (主任: 藤田 公生教授)

高山 達也, 鈴木 和雄, 藤田 公生

### REPEAT PROSTATE BIOPSY IN PATIENTS WITH PREVIOUS NEGATIVE BIOPSIES

Masao NAGATA, Takashi SATO, Toshiyuki UN-NO,  
Hiroshi NAGAE and Soichi MUGIYA

*From the Department of Urology, Seirei Mikatahara General Hospital*

Tatsuya TAKAYAMA, Kazuo SUZUKI and Kimio FUJITA

*From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine*

We retrospectively analyzed the results of 104 patients who underwent a second prostate needle biopsy. Between January 1993 and September 2000, 654 needle biopsies were performed and cancer was found in 239 patients. Among the other 415 patients, 104 patients underwent a second biopsy. The average prostate specific antigen (PSA) value was 9.6 ng/ml (2.0–30.9) (Tandem R conversion value). Cancer was detected in 16 out of 104 cases (15%) at the second biopsy, 4 out of 39 (10%) at the third biopsy, and 3 out of 10 (30%) at the fourth biopsy. The age, PSA value, digital examination, echography, and magnetic resonance imaging (MRI) were not helpful in distinguishing the patients with prostate cancer and atypical histological findings at the previous biopsy were the most important information. Among the 9 patients who showed atypical findings at the previous biopsy, 6 (67%) had cancer.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 589–592, 2002)

**Key words:** Needle biopsy of the prostate, Repeated biopsy, Prostatic cancer

### 緒 言

人間ドックなどのスクリーニングで PSA 高値を指摘され、前立腺針生検を行う機会が増えている。そこでとくにグレイゾーンにおいて、前立腺癌のリスク度の低い症例を生検の対象から除外することが現在の課題となっている。また生検で癌組織が発見されなかった症例に対して、その後、どのような対応をすべきかも大きな課題となっている。今回われわれは PSA 高値または直腸診の異常のため前立腺針生検を施行したもののうち、初回の前立腺生検で癌が発見できず、さらに再生検を行った症例について、癌が発見された群と発見されなかった群を比較するという手法によって、レトロスペクティブに検討を加えた。

### 対象と方法

1993年1月から2000年9月まで聖隷三方原病院で PSA が 4 ng/ml 以上 (Tandem R 換算) または直腸

診の異常にて前立腺癌が疑われ前立腺針生検を施行した654例のうち1回目の生検で239人(37%)に癌が検出された。1回目の生検の結果が陰性で3カ月ごとの PSA 再検にて2回以上連続で PSA が上昇するもの、PSA 10 ng/ml 以上が6カ月継続するもの、前回の生検にて atypical findings と診断されたものに再生検を勧め、同意を得ることが可能であった104例を対象とした。

生検の方法は 18 G の automatic spring loaded needle を使い、経直腸エコーガイド下に6箇所生検を施行した。

年齢、PSA、前立腺容量、PSA density (以下 PSAD) および MRI 超音波検査・直腸診の所見について検討した。なお PSA の測定法は2000年1月までは Merkit-M であり、それ以降の症例は Tandem-R であったので、栗山<sup>1)</sup>による計算式にて Merkit-M を Tandem-R に換算した。

結 果

1 癌発見率

2 回目の生検では対象となった104人中16人 (15%) に癌が検出された。3 回目の生検で39人中4人 (10%), 4 回目の生検では10人中3人 (30%) に癌が検出された。また病理組織にて atypical small acinar proliferation または high grade intraepithelial neoplasia によって atypical findings と診断された例は1 回目16例, 2 回目2例, 3 回目4例, 4 回目1例であった (Fig. 1)。

2. 再生検時の年齢の比較

再生検時の年齢は53~88歳, 平均年齢69歳だった。再生検にて最終的に癌が検出された群とされなかった群の年齢について t 検定にて検討した。癌が検出された群は70歳以上80歳未満, されなかった群は65歳以上75歳未満の度数が多かったが, t 検定にて有意差は認められなかった (P=0.143) (Table 1)。

3. 再生検時の PSA の比較

再生検にて癌が検出された群とされなかった群の PSA について t 検定にて検討した。癌が検出された群は平均 9.3±5.0 (SD) ng/ml, されなかった群は平均 9.7±5.3 (SD) ng/ml であり, t 検定にて有意差は認められなかった (P=0.763) (Table 1)。

Table 1. The comparison of age, PSA, PSAD and PSAV at the repeated biopsy

	(n)	Average (ng/ml)	±SD (ng/ml)	P value
Age	Cancer (23)	70.8	6.2	] 0.143
	Benign (81)	68.2	7.7	
PSA	Cancer (23)	9.3	5.0	] 0.763
	Benign (81)	9.7	5.3	
PSAD	Cancer (13)	0.30	0.21	] 0.260
	Benign (44)	0.24	0.12	
PSAV	Cancer (12)	0.62	0.66	] 0.333
	Benign (66)	0.83	3.40	

4. 再生検時の PSAD の比較

再生検にて癌が検出された群とされなかった群の PSAD について Mann-Whitney の U 検定にて検討した。PSAD は二群間で有意差は認められなかった (P=0.260) (Table 1)。

5. 再生検時の PSA velocity の比較

再生検にて癌が検出された群とされなかった群のうち PSA velocity を調べえた76例について Mann-Whitney の U 検定にて検討した。癌が検出された群は64例, されなかった群は12例であった。PSA velocity は二群間で有意差は認められなかった (P=0.333) (Table 1)。

6. 再生検時の MRI, 超音波検査, 直腸診の比較

再生検にて癌が検出された群とされなかった群の MRI と超音波検査, 直腸診について分割表示し,  $\chi^2$  検定にて検討した。MRI は T2WI にて low intensity のあるものを陽性とし p=0.118, 感度は79%, 特異度は42%, 超音波検査は経直腸エコーにて low

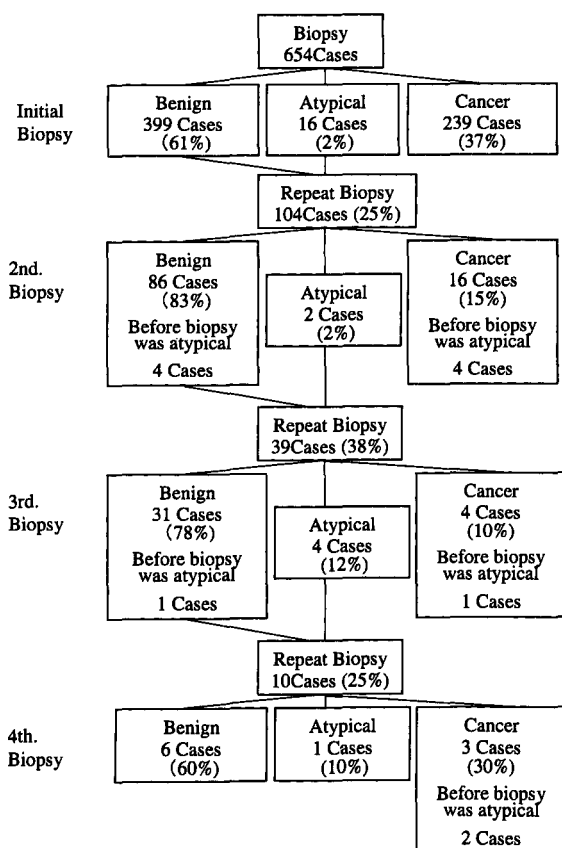


Fig. 1. Biopsy of the prostate.

Table 2. Sensitivity and specificity on MRI, Echo and DRE\*

MRI	Positive	Negative	Total
Cancer	15	4	19
Benign	45	32	77
Total	60	36	98

P=0.118, Sensitivity=79%, Specificity=42%.

Echo	Positive	Negative	Total
Cancer	17	6	23
Benign	42	39	81
Total	59	45	104

P=0.134, Sensitivity=74%, Specificity=48%.

DRE*	Positive	Negative	Total
Cancer	15	8	23
Benign	33	48	81
Total	48	56	104

P=0.027, Sensitivity=65%, Specificity=59%.

\* DRE=digital rectal examination.

Table 3. The results of second biopsy for patients who showed atypical findings

年齢	PSA	Pathological diagnosis	生検回数	MRI	Echo	DRE*	結果
65	3.4	Well diff. adenoca. highly suspect	2	+	-	+	Cancer
66	6.5	Well diff. adenoca. highly suspect	2	+	+	+	
78	2.2	Adenoca. highly suspect	2	+	+	-	
61	6.5	Atypical cell seen	4	+	-	+	
78	2.7	Atypical	2	-	+	+	
70	2.1	Atypical	4	-	+	+	
60	4.8	Atypical	2	-	-	-	Benign
73	8.3	Atypical	2	未施行	-	-	
88	13.8	PIN** high grade	2	未施行	+	+	

+: positive findings (MRI: T2WI low intensity area. Echo: low-echoic area. DRE: palpable hard nodule). -: negative findings. \* DRE: digital rectal examination. \*\* PIN: prostatic intraepithelial neoplasia.

echoic area のあるものを陽性とし  $P=0.134$ , 感度は 74%, 特異度は 48%, 直腸診は  $P=0.027$ , 感度は 65%, 特異度は 59% で直腸診にのみ有意差を認めた (Table 2).

#### 7 Atypical findings のあった例の再生検の結果

生検にて atypical findings とされたもので再生検を施行した症例では 9 例中 6 例に癌が検出された。atypical と判断された原因は高分化腺癌を疑うが検体量が少なく判別が困難であったものが 3 例, 核異型があるが癌とは言い切れないものが 5 例, ハイグレード PIN が 1 例であった。また癌と診断された 6 例はいずれも MRI, 経直腸エコー, 直腸診のうち 2 項目が陽性であった (Table 3).

### 考 察

経直腸エコーガイド下前立腺針生検の癌検出率は石戸谷ら<sup>2)</sup>の報告では 6 箇所生検で 37.7%, 再生検 20% であり, われわれの 6 箇所生検で 37%, 再生検 22% と成績に大きく変わりなく初回生検にて癌と診断できない症例は比較的多い。

再生検の適応については一般的には PSA の上昇か直腸診の異常の存在が再生検の適応であるとされているが, これらの指標のうち, 癌の存在を予測する因子について以下に検討した。

PSAD は gray zone の早期癌検出に有用であると報告もあり, 0.15 から 0.20 の cut off 値が一般的であるが<sup>3,4)</sup>, 今回のわれわれの検討では有用な因子となりえなかった。

MRI の感度, 特異度について Perrotti ら<sup>5)</sup>は endorectal surface coil を用い感度 85.7%, 特異度 65.4% と報告しており, 今回の検討に比べてどちらも高い。われわれの施設では MRI の際に endorectal surface coil ではなく骨盤用 phased array coil を使用しており撮影法による違いの可能性も考えられた。May ら<sup>6)</sup>は endorectal surface coil を用いて, MRI は癌を over-staging する傾向があると述べており,

MRI, 経直腸エコー, 直腸診の 3 者間の比較にて MRI の感度がやや高く今回の検討でも同様の傾向が見られた。しかし今回は T2WI にて low intensity の存在した症例はすべて陽性としたために感度が高くなった可能性も考えられた。最近では造影剤の有用性も述べられており<sup>7)</sup>, 癌の検出率が上昇する可能性があると考えられた。

経直腸エコー, 直腸診の感度, 特異度について渡辺ら<sup>8)</sup>は感度 72, 64%, 特異度 95, 93% と報告しており, 今回の検討と比べ特異度が高くなっている。これは初回生検にて経直腸エコーや直腸診で異常のある癌患者の一部はすでに癌と診断され, 経直腸エコーや直腸診で異常ではあるが検出されていない患者の数が相対的に増加したためと考えられた。

前立腺生検にて atypical finding と診断された場合再生検にて約 20~50% の割合で癌が検出され<sup>9~11)</sup> (Table 4), 自検例では 67% と高率に癌が発見されている。また 1 回目 atypical findings と診断され再生検を施行したところ 2 回目では癌が検出されず, 4 回目にて検出された例もあったため, atypical finding の認められた場合は癌の存在が強く示唆され, 再生検の決定要因となりうると考えられた。

Atypical finding には high grade PIN や crush artifact などが含まれており, また異型細胞は認めるものの検体量が少ないために癌と診断できなかったものも多く, 一度でも atypical findings ありと診断されたものはとくに繰り返し再生検の必要があると考えられた。

Table 4. Reported cases of repeated biopsy with Atypia on initial prostate needle biopsy

報告者	報告年	癌/Atypia	検出率
Teresa Y, et al.	1999	70/144	48.9%
Ellis WJ, et al.	1997	5/17	29.4%
Roehrborn, et al.	1996	8/38	21.1%
自験例		6/9	67%

Ellis らは PSA velocity が25%以上のものや直腸診で癌を疑うものは初回生検の結果によらず12.8%の確率で癌が検出され、特に atypical findings と診断されたものは29.4%の確率で癌が検出されるため再生検の適応としている<sup>12)</sup> 今回の検討では PSA velocity については有意差が認められなかったが、PSA のキットが途中より変更されたこともその要因と考えられた。しかし PSA を3カ月程度で再検査すると徐々に上昇する症例は少なく、ほとんどの症例では上昇、下降の変動があり、短期間での PSA 値の変動を再生検施行の決定要因にすることは難しいと考えられる。なお、free/total PSA<sup>13)</sup> や PSA-ACT<sup>14)</sup> などの腫瘍マーカーの有用性も注目されており、今後有用なマーカーとなる可能性がある。

今回の検討では、組織学的所見以外には、触診や画像検査などでは癌の危険性の高い症例を選択するのは難しいことを確かめる結果になった。ただし病理学的に atypical findings の認められた症例は、癌の存在している可能性が高いことが判明した。今後は f/t PSA 比や PSA-ACT などの新しいマーカーが、この目的にどの程度役に立つかを検討する必要があると思われる。

## 結 語

前立腺再生検を施行した104例について検討した。atypical finding の認められた症例に癌発見率が高かった。1度でも atypical finding と診断されたものは再生検の適応と考えられた。

## 文 献

- 1) 栗山 学：血清 PSA 測定キット間の標準化の問題。日臨 **56**：50-54, 1999
- 2) 石戸谷 哲：前立腺超音波生検技術の進歩と前立腺癌発見率。日臨 **56**：108-113, 1999
- 3) 金原裕則, 上田陽彦, 勝岡洋治：前立腺癌の早期診断における PSA density の有用性。日臨 **56**：64-67, 1999
- 4) 栗山 学：血清 PSA レベル軽度上昇例における PSA molecular form, molecular ratio, PSAD の評価。泌尿器外科 **11**：925-930, 1998
- 5) Perrotti M, KEN-RYU HAN, Robert E Epstein, et al. : Prospective evaluation of endorectal magnetic resonance imaging to detect tumor foci men with prior negative prostatic biopsy : a pilot study. J Urol **162** : 1314-1317, 1999
- 6) May F, Treuman T, Dettmar P, et al. : Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. BJU Int **87** : 66-69, 2001
- 7) Jager GJ, Ruijter ETG, Kaa CA, et al. : Dynamic turbo FLASH subtraction technique for contrast-enhanced MR imaging of the prostate : correlation with histopathologic results. Radiology **203** : 645-652, 1997
- 8) 渡辺 決, 中川修一：前立腺癌の集団検診と検診技術の進歩。日臨 **56**：1974-1977, 1998
- 9) Chan TY and Epstein JI : Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer. Urology **53** : 351-355, 1999
- 10) Allen EA, Kahane H and Epstein JI : Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. Urology **52** : 803-807, 1998
- 11) Ellis WJ and Brawer MK : Repeat prostate needle biopsy : who needs it? J Urol **153** : 1496-1498, 1995
- 12) Roehrborn CG, Pickens GJ and Sanders JS : Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate-specific antigen levels. Urology **47** : 347-352, 1996
- 13) 今井強一, 山中英壽, 久保田 裕, ほか : E プレート '栄研' PSA キットを用いた臨床的検討—前立腺癌患者における free PSA, complex PSA および free/total % の臨床有用性—。泌尿紀要 **44** : 755-763, 1998
- 14) 栗山 学 : PSA-ACT. 日臨 **58** : 119-121, 2000

(Received on November 5, 2001)  
(Accepted on June 7, 2002)