

## PSA グレーゾーン症例における前立腺針生検前 MRI 撮影の有用性に関する検討

佐倉 雄馬<sup>1</sup>, 三品 睦輝<sup>1</sup>, 増井 仁彦<sup>1</sup>, 増田 憲彦<sup>1</sup>  
 加藤 琢磨<sup>1</sup>, 伊東 晴喜<sup>1</sup>, 吉田 徹<sup>1</sup>, 相馬 隆人<sup>1</sup>  
 百々 俊樹<sup>2</sup>, 中島 諭<sup>2</sup>, 伊藤 剛<sup>2</sup>, 奥野 博<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立病院機構京都医療センター泌尿器科, <sup>2</sup>国立病院機構京都医療センター放射線科

### USEFULNESS OF MRI PRIOR TO PROSTATE NEEDLE BIOPSY IN PSA GRAY ZONE

Yuma SAKURA<sup>1</sup>, Mutsuki MISHINA<sup>1</sup>, Kimihiko MASUI<sup>1</sup>, Norihiko MASUDA<sup>1</sup>,  
 Takuma KATO<sup>1</sup>, Haruki ITO<sup>1</sup>, Toru YOSHIDA<sup>1</sup>, Takahito SOMA<sup>1</sup>,  
 Toshiki DODO<sup>2</sup>, Satoshi NAKAJIMA<sup>2</sup>, Tsuyoshi ITO<sup>2</sup> and Hiroshi OKUNO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

<sup>2</sup>The Department of Radiology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

To evaluate the diagnostic accuracy of prostate magnetic resonance imaging (MRI), we compared MRI findings with the results of biopsy as well as findings from specimens following total prostatectomy. The subjects consisted of 260 males who showed a prostate specific antigen (PSA) level in the gray zone ( $4 \text{ ng/ml} \leq \text{PSA} < 10 \text{ ng/ml}$ ) and also underwent digital rectal examination (DRE), transrectal ultrasound (TRUS), and MRI prior to prostate biopsy between April 2005 and December 2009. In Evaluation 1, the results of DRE/TRUS/MRI were compared with those of prostate biopsy. The biopsy-positive rate was higher in males positive in each examination. However, 24.8% of males negative in all examinations were biopsy-positive. Thus, these examinations were considered to be inappropriate for secondary screening. In evaluation 2, the prostate was divided into 4 regions, and the findings from specimens following total prostatectomy were compared with MRI findings in each region. For the region containing prostate cancer, MRI showed a sensitivity of 26.0%, specificity of 98.3%, positive predictive value of 96.2%, and negative predictive value of 44.4%. In patients with a Gleason score  $\geq 7$ , cancer foci were more frequently detectable using MRI. MRI prior to prostate biopsy in patients in the PSA gray zone is inappropriate for secondary screening due to its low sensitivity. However, by virtue of its high positive predictive value, MRI is useful for determining patients indicated for biopsy, as well as DRE and TRUS. Accurate evaluation of the localization of all cancer lesions is difficult using MRI. However, when MRI findings are present, they frequently indicate the cancer lesion, which may be useful information for treatment.

(Hinyokika Kiyō 57 : 545-549, 2011)

**Key words :** Prostate needle biopsy, MRI

### 緒 言

PSA スクリーニングが普及し治療対象となる前立腺癌の臨床病期は大きな変遷をとげ<sup>1)</sup>, 限局癌や PSA グレーゾーンで見つかる癌の割合が増えている。

近年前立腺癌に対し MRI 撮影が汎用されるようになり, 3T の MRI 導入, 通常の T2 強調画像に加えて dynamic 造影 MRI・拡散強調像も普及し画像診断能は向上している。そのため病期診断に加えて, 針生検前の癌検出目的で前立腺 MRI が行われる機会も増えている。しかし, 現在でも PSA 測定結果が生検を施行する判断根拠の主となっており多くの不要な生検を避けることができない。また画像診断が進んだ今日でも前立腺癌の病巣の広がりには全摘標本の病理診断で初

めて評価することが可能であり, 治療前や放射線治療を施行した場合は病巣の広がりを正確に捉えることができないと考えられている。

今回, 生検前 2 次スクリーニングとしての MRI の診断精度を直腸診 (digital rectal examination : 以下 DRE) / 経直腸的超音波断層法 (transrectal ultrasonography : 以下 TRUS) と比較して後方視的に検討した。また, 針生検前 MRI 撮影所見と前立腺全摘標本を比較することで MRI の局在診断能力についても併せて検討した。

### 対象と方法

2005年4月～2009年12月に, PSA グレーゾーン ( $4 \text{ ng/ml} \leq \text{PSA} < 10 \text{ ng/ml}$ ) かつ前立腺生検前に DRE/

TRUS/MRI を受けた症例 260 名 (平均年齢 69.8 [44~86] 歳, PSA 平均値 6.63 [4.01~9.94] ng/ml, 前立腺平均重量 39.4 [10.0~131] g, 経直腸生検 235 名・経会陰生検 25 名) を対象とした。生検の適応については外来主治医が決定し, 各症例の PSA 値は生検直近の測定値を用いた。

経直腸生検は系統的 8 カ所生検を行い, 辺縁域 (peripheral zone : 以下 PZ) 6 カ所と移行域 (transition zone : 以下 TZ) 2 カ所を採取した。経会陰生検は系統的 10 カ所生検 (PZ 6 カ所+TZ 4 カ所) を行った。生検方法の選択は MRI で TZ に所見がある場合, 過去に経直腸生検歴がある場合は主治医の判断で経会陰生検を行った。それ以外は経直腸生検を行った。また, 施行医の判断で行った標的生検は病理結果にかかわらず今回の検討には含めなかった。

DRE・TRUS・MRI 所見・生検結果・前立腺全摘標本病理診断を比較検討した。直腸診は硬結を触れた際に所見有りとして記載, TRUS で癌を疑う所見がある場合も所見有りとして記載した。MRI 画像の読影は当院放射線科医によって行われ, 1) T2WI 低信号, 2) 拡散強調像高信号, 3) 造影 dynamic 撮影で早期濃染, 以上 3 項目のうち 2 つを満たせば所見有り<sup>2)</sup>と診断した。MRI は前立腺を 4 つの領域 (左葉または右葉・PZ または TZ) に区分し, 領域ごとに所見の有無を記載した。

検討 1 は MRI の前立腺癌スクリーニング能力を検討するため, 癌の局在を考慮せず症例ごとに各検査結果と生検結果を検討した。すなわち各検査で異常所見があり針生検で癌が検出されれば, 生検陽性部位にかかわらず (異常所見部位と生検陽性部位が違う場合でも) 真陽性として検討した。

検討 2 では MRI の癌局在診断能を検討するため, MRI 所見と前立腺全摘標本を検討した。生検により癌が検出された 103 名の患者のうちで前立腺全摘術患者 (術前ホルモン治療未施行) 40 例を左右, TZ/PZ で 4 領域 (計 160 領域) に分けて MRI 画像と全摘標本を比較した。すなわち MRI で所見がある領域に癌

が検出された場合を真陽性とし, 所見がない領域から癌が検出された場合は偽陰性, 所見がある領域から癌が検出されなかった場合は偽陽性, 所見がない領域から癌が検出されなかった場合を真陰性とした。

TRUS は ALOKA 社 SSD-4000 : 探触子 : UST-672-5/7.5 を用い, MRI は Philips 社製 Achieva 1.5 T / Philips 社製 Intera 1.5 T を用いて, 基本的には T2WI・diffusion に加えて dynamic 造影 MRI を撮影した。

生検陽性率, MRI の検査精度の比較に関しては  $\chi^2$  検定で行い  $p < 0.05$  を有意とした。

## 結 果

260 名の生検症例のうち 103 名 (39.6%) で前立腺針生検により前立腺癌が検出された。各検査で所見有りとなった症例は, DRE が 50 名 (19.2%), TRUS が 81 名 (31.2%), MRI が 96 名 (36.9%) であった。前立腺生検陽性例 103 名のうち生検陽性コアが 1~2 本の症例は 65 名 (63.1%), 3~4 本陽性の症例は 26 名 (25.2%), 5 本以上陽性の症例は 12 名 (11.7%) であった。

[検討 1] 癌の局在を考慮しない各検査結果と生検結果の検討 : 2 次スクリーニング能力の検討

DRE/TRUS/MRI のうち DRE/MRI において異常所見が有る症例はない症例に比べて有意に前立腺生検の陽性率が高く ( $p < 0.05$ ), TRUS においても同様の傾向を認めた ( $p = 0.055$ )。また, 各検査結果の感度/特異度/陽性的中率/陰性的中率は, DRE が 33.0/89.8/68.0/67.1%, TRUS が 41.7/75.8/53.1/66.5%, MRI が 52.4/73.2/56.3/70.1% であった (Table 1)。

各検査結果と生検陽性率をベン図で検討した。PSA 単独のスクリーニングでは, 陽性的中率は 39.6% だが, DRE/TRUS/MRI がすべて所見有りの 24 名では 79.2% の症例で癌が検出された。しかし, すべての検査が所見なしの症例においても生検陽性率は 24.8% であった (Fig. 1)。

[検討 2] 癌の局在を考慮した MRI 所見と前立腺全摘標本の検討 : 癌局在診断能の検討

**Table 1.** Differences in the detection rate of malignancy between the group with positive findings and the group with negative findings in DRE, TRUS, MRI

	DRE		TRUS		MRI		全 体
所見 (有/無)	有	無	有	無	有	無	
生検陽性 (人)	34	69	43	60	54	49	
生検陰性 (人)	16	141	38	119	42	115	
生検陽性率	68.0%	32.9%	53.1%	33.5%	56.3%	29.9%	39.6%
p-value	p=0.005		p=0.055		p=0.007		
感 度	33.0%		41.7%		52.4%		
特異度	89.8%		75.8%		73.2%		
陽性反応の中度	68.0%		53.1%		56.3%		
陰性反応の中度	67.1%		66.5%		70.1%		

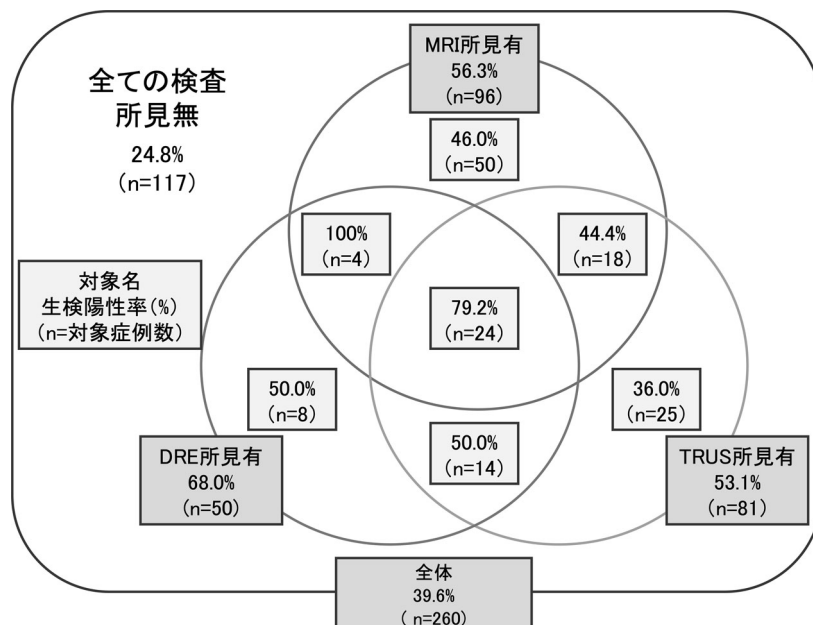


Fig. 1. The figure of relations with biopsy positive rate and each technique in PSA gray zone.

Table 2. Difference of diagnostic ability which were distributed along the number of foci and Gleason score

	全体	単発性	多巣性	p-value	GS=6	GS $\geq$ 7	p-value
症例数 (検討領域)	n=40 (160)	n=11 (44)	n=29 (116)		n=18 (72)	n=22 (88)	
感度	26.0%	42.9%	23.3%	p=0.259	13.6%	35.7%	p=0.052
特異度	98.3%	100.0%	96.7%	p=0.926	96.4%	100.0%	p=0.921
陽性反応的中度	96.2%	100.0%	95.2%	p=0.941	85.7%	100.0%	p=0.810
陰性反応的中度	44.4%	78.9%	30.5%	p=0.003	41.5%	47.1%	p=0.691

40例中23例 (57.5%) がMRIで異常所見を指摘されていた。40例160領域に対して site specific な検討をすると感度/特異度/陽性的中率/陰性的中率は、それぞれ26.0/98.3/96.2/44.4%であった (Table 2)。

全摘標本での腫瘍病巣を検討すると40例のうち11例 (27.5%) は単巣性であり、29例 (72.5%) が多巣性であった。それぞれに対して site specific な検討を行うと感度/特異度/陽性的中率/陰性的中率は、単巣性症例では42.9/100/100/78.9%, 多巣性症例では23.3/96.7/95.2/30.5%であった。単巣性症例では診断精度が高い傾向であったが、感度/特異度/陽性的中率では統計学的有意差はつかなかった (感度において  $p=0.259$ )。陰性反応的中率は多巣性症例で有意に低い結果となった ( $p<0.05$ )。

標本中の最大径の病巣 (index cancer) 40個のうちMRIで異常所見があったものは19個 (47.5%) であった。一方MRIで異常所見のあった23例のうち19例 (82.6%) は、各標本中の最大径の腫瘍であった。

全摘標本の Gleason score (GS) とMRI陽性所見を検討したところ、GS=6の18例 (72領域) では感度/特異度/陽性的中率/陰性的中率はそれぞれ13.6/96.4/85.7/41.5%で、GS $\geq$ 7の22症例 (88領域) では35.7/100/100/47.1%であった。GS $\geq$ 7の症例のほ

うがMRIの診断精度が高い傾向であったが、統計学的有意差はつかなかった (感度において  $p=0.052$ )。

## 考 察

前立腺癌は2005年の推定罹患数42,997人で男性における部位別罹患数では第3位であり<sup>3)</sup>、2009年死亡者数10,036人<sup>4)</sup>とともに増加傾向である。一方でPSA測定が普及し、いわゆるグレーゾーン ( $4\leq\text{PSA}<10$ ) で外来を受診する症例も増えている。

前立腺生検の適応を決定するに当たってPSAは感度が非常に高く4 ng/mlを基準とした感度は81~82%であり<sup>5,6)</sup>もっとも有用なスクリーニング方法であるが、同時にグレーゾーンにおいては偽陽性が多いため不要な生検を回避する方法が検討されている。

MRIは被膜外浸潤や精嚢浸潤など局所進行病期の同定に有用性が報告されているが<sup>7-10)</sup>、近年の撮像技術の向上に伴い前立腺内限局癌の局在診断、前立腺生検の適応を検討するスクリーニングとしても注目されている。

検討1では前立腺MRIの2次スクリーニングにおける有用性を検討した。PSAが10 ng/ml以上の症例では50%以上に癌が検出される<sup>11)</sup>ことを考えると生検の施行は回避しにくいと考え、今回はPSA<10 ng/

ml の症例群を対象として検討した。Tanimoto ら、Turkbey らの報告は MRI の感度を DWI で 57~93.3%、造影 MRI で 52~96%としている<sup>12,13)</sup>が、これらの報告は site specific な検討方法や対象症例群の PSA 値などが明記されていない。

検討 1 では PSA < 10 の症例に限って、Tanimoto らと同じ条件（生検陽性部位にかかわらず異常所見部位と生検陽性部位が違う場合でも真陽性とする）で検討すると MRI の感度は 52.4% であり癌の約半数を見逃してしまう結果となった。感度から考えると MRI は 2 次スクリーニングとして生検を回避できる十分な判断材料とはならないと考えられた。また DRE/TRUS を組み合わせることで 2 次スクリーニングの感度を上げることが可能であるかベン図を用いて検討した。3 検査すべてが所見なしの群（117名）でも生検陽性率は 24.8%（29名）もあり、生検対象症例を絞りこむことは難しいと考えられた。現状では PSA スクリーニングで陽性であれば DRE/TRUS/MRI の結果によって生検を回避することは難しいことが示唆された。

次に各検査の陽性的中率に注目して検討した。PSA < 10 ng/ml での生検陽性率は 25~30% と報告されている<sup>11)</sup>が検討 1 においては、DRE/MRI で異常所見がある症例はない症例に比べて有意に生検陽性率は高い結果となり、TRUS においても同様の傾向を認めた (Table 1)。また、これらを組み合わせることでより癌が検出される可能性の高い集団（例えば 3 検査すべて所見がある場合は生検陽性率 79.2%）を抽出できる。Fig. 1 を用いればそれぞれの検査で所見がある患者に生検陽性率を提示することができ、生検を勧める際の有益な情報となると考えられた。

検討 2 において site specific に MRI と前立腺全摘標本の結果を検討した。Site specific な感度について検討すると MRI の感度は 26.0% であり、癌が存在する領域のうち約 3/4 は MRI で異常所見を示さず前立腺癌の広がりや正確にとらえることはできていなかった (Table 2)。Rice らは 1,159 例の前立腺全摘患者において 91.1% の症例で癌は multifocal であった<sup>14)</sup>と報告している。本研究でも 40 例中 29 例（72.5%）で癌は多巣性であり、特に小病巣が散在している症例ではそれらの病変が MRI で描出されていなかった。そのため多巣性の 29 例を単巣性の 11 例と比べると感度/特異度/陽性的中率が悪い傾向であり、陰性反応的中率は有意に多巣性症例で低い結果となった。多巣性症例では MRI で検出できない小病巣が存在する領域が多くなるためと考えられた。そこで主病巣（もっとも大きい病巣）について追加検討を試みたが、主病巣が存在する領域でも MRI 陽性となったのは 47.5% であり、主病巣でも約半数は MRI で描出されていなかった。

次に site specific に検討した陽性的中率に注目した。

検討 2 における対象はすべて生検で癌陽性と確定している症例であるが、陽性的中率は 100% に近い値となった。このことは生検陽性患者において MRI で異常所見がある部位には癌が存在する可能性が非常に高いことを示している。MRI で所見がある場合は神経温存などの手術術式の決定/放射線治療の計画/focal therapy などにおいても非常に有益な情報となることが考えられた。

MRI 所見と Gleason score (GS) については、近年 GS が高い腫瘍は MRI で検出されやすいとの報告がなされている<sup>15,16)</sup>。本検討でも有意差はでなかったものの GS が高い腫瘍のほうが MRI の感度が高い傾向がみられた。MRI で異常所見がある場合は悪性度の高い腫瘍が存在する可能性があり、積極的に精査・治療を行う必要があると示唆された。

医療経済について考察すると、TRUS の検査料が 5,300 円に対して MRI は造影検査まで施行すると 30,000 円以上かかる非常に高価な検査である。再生検症例での有用性についての報告<sup>17)</sup>もあるが、どのような症例に MRI 撮影が勧められるかについては、まだ一定の知見は得られていない。生検適応に関するインフォームドコンセントへの利用、有用な生検のアプローチ法（経会陰生検/経直腸生検）の決定、今回は検討していないが追加生検による診断率の向上、局所病期診断・治療への有用性など、被験者には十分説明し理解が得られれば、現時点では生検前の MRI 撮影には価値があるものと考えている。今後の症例の集積、さらなる検討が必要であると考えられる。

## 結 語

近年の MRI 画像の診断技術は向上しているが、PSA グレーゾーン症例においては感度が低いため PSA 測定後の 2 次スクリーニングに有用とはいえなかった。ただ、DRE/MRI で所見がある場合は有意に生検陽性率が高く、TRUS でも同様の傾向が認められ前立腺生検を勧める根拠になると考えられた。前立腺生検陽性患者において MRI で所見がある部位には癌が存在する可能性が高く、治療の際に有益な情報となると考えられる。

## 文 献

- 1) 財団法人前立腺研究財団、前立腺検診協議会：人間ドック検診における前立腺検査調査（1989~1999年）・前立腺集団検診全国集計（1986~1999年）。泌尿器外科 **16**：1023-1038, 2003
- 2) 片平和博, 森下昭治, 濱田泰之, ほか：MRI による前立腺癌診断。臨画像 **25**：488-496, 2009
- 3) Matsuda T, Marugame T, Kamo K, et al. and The Japan Cancer Surveillance Research Group: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2003: based

- on data from 13 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan(MCIJ) project. *JPN J Clin Oncol* **39**: 850-858, 2009
- 4) 国立がん研究センターがん対策情報センター : 人口動態統計 (厚生労働省大臣官房統計情報部編)
  - 5) Imai K, Ichinose Y, Kubota Y, et al.: Diagnostic significance of prostate specific antigen and the development of a mass screening system for prostate cancer. *J Urol* **154**: 1085-1089, 1995
  - 6) Ito K, Ichinose Y, Kubota Y, et al.: Clinicopathological features of prostate cancer detected by transrectal ultrasonography-guided systematic six-sextant biopsy. *Int J Urol* **4**: 474-479, 1997
  - 7) Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Jager GJ, et al.: Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils; local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* **17**: 1055-1065, 2007
  - 8) Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, et al.: Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* **237**: 541-549, 2005
  - 9) Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, et al.: Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging-initial results. *Radiology* **245**: 176-185, 2007
  - 10) Sala E, Akin O, Moskowitz CS, et al.: Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* **238**: 929-937, 2006
  - 11) Haas GP, Montie JE, Pontes JE, et al.: The state of prostate cancer screening in the United State. *Eur Urol* **23**: 337-347, 1993
  - 12) Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, et al.: Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* **25**: 146-152, 2007
  - 13) Turkbey B, Albert PS, Choyke PL, et al.: Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol* **192**: 1471-1480, 2009
  - 14) Rice KR, Furusato B, Chen Y, et al.: Clinicopathological behavior of single focus prostate adenocarcinoma. *J Urol* **182**: 2689-2694, 2009
  - 15) Girouin N, Mege-Lechevallier F, Senes AT, et al.: Prostate dynamic contrast-enhanced MRI with simple visual diagnostic criteria: is it reasonable? *Eur Radiol* **17**: 1498-1509, 2007
  - 16) Shimizu T, Nishie A, Honda H, et al.: Prostate cancer detection: the value of performing an MRI before a biopsy. *Acta Radiol* **50**: 1080-1088, 2009
  - 17) 原 恒男, 横山昌平, 山口誓司, ほか : 前立腺再生検の検討 : 特に MRI の有用性について. *泌尿紀要* **51**: 373-376, 2005

(Received on February 21, 2011)

(Accepted on June 22, 2011)