

初回前立腺生検陰性症例の臨床経過

西田 幸代, 舩森 直哉, 福多 史昌
高橋 敦, 伊藤 直樹, 塚本 泰司
札幌医科大学泌尿器科

CLINICAL COURSE OF PATIENTS WITH
NEGATIVE INITIAL PROSTATE BIOPSY

Sachiyo NISHIDA, Naoya MASUMORI, Fumimasa FUKUTA,
Atsushi TAKAHASHI, Naoki ITOH and Taiji TSUKAMOTO
The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

Of 227 men with a negative initial biopsy, the clinical course of 99 men who could be regularly followed using prostate specific antigen (PSA) determination was retrospectively analyzed. A repeat biopsy was recommended if the men showed persistent elevation of PSA > 10 ng/ml, PSA velocity (PSAV) > 0.75 ng/ml/year, or persistent abnormality on digital rectal examination and/or transrectal ultrasonography. A repeat biopsy was performed on 43 men. Because of the indication for a repeat biopsy, the PSAV of the 43 men who received a repeat biopsy was higher than that of the 56 men who did not. Clinically organ-confined cancer was detected in 18 patients (detection rate 41.9%). The patients having cancer had a higher PSAV (median 1.950) than those without the disease (median 0.900). Of 19 men aged 75 years and older at the initial biopsy, a repeat biopsy revealed organ-confined cancers in 4 out of 10 men. During follow-up of the 19 elderly men, 11 developed co-morbid illnesses such as cerebral infarction, ischemic heart diseases and other malignancies, and 4 died of the diseases. Thus, PSAV seems to be the best parameter for a repeat biopsy. Elderly men may not benefit from a repeat biopsy because they are unlikely to have lethal prostate cancer and highly likely to develop co-morbid illness that would affect their life-span.

(Hinyokika Kyo 52 : 523-526, 2006)

Key words : Prostate cancer, Prostate biopsy, Clinical course, Elderly men

緒 言

前立腺針生検は前立腺癌を確定診断する唯一の方法であるが、生検により癌が検出されなかった症例のその後の経過については明らかでない部分も多い。また、初回生検が陰性であった高齢者の経過観察法についても共通見解が得られていないのが現状である。1993年11月～2000年7月までに当院で初回前立腺生検を施行した357例のうち227例では前立腺癌が検出されなかった。そのうち生検後の臨床経過が十分に観察可能であった99例を対象に retrospective な検討を行った。さらに、初回生検が陰性であった高齢者の生検後の経過、予後および死因について詳細な分析を行った。

対象と方法

1993年11月～2000年7月に当院で前立腺癌を疑い、初回前立腺針生検を施行した症例は357例であった。生検は血清前立腺特異抗原 (PSA ; Tandem-R) が 4.0 ng/ml 以上または直腸診上の硬結・経直腸的超音波断

層法上の異常所見のいずれかを認めた症例に対し、腰椎麻酔下または吸入麻酔下で、経直腸的超音波ガイド下に行った。前立腺容積が 40 ml 未満の症例に対しては系統的 6 カ所生検を、40 ml 以上の症例に対しては peripheral zone の辺縁部左右それぞれ 2 カ所ずつを追加した 10 カ所生検を施行した。直腸診上の硬結や超音波断層法上の異常を認めた場合は、その部位の生検を追加した。

前立腺癌は 357 例中 130 例 (36.4%) に検出された。悪性所見を認めなかった 227 例に対しては原則的に 3～6 カ月ごとに血清 PSA 値を測定することとし、PSA 値が持続的に高値を示した場合 (原則的に 10 ng/ml 以上)、または PSA velocity (PSAV) が 0.75 ng/ml/年を越えた場合¹⁾、あるいは直腸診・超音波上の異常所見が持続した場合に再生検を考慮した。PSAV は少なくとも半年以上の測定間隔をあけた 2 点の PSA 値をもとに計算した。再生検も初回生検と同様の方法で行った。他院からの紹介などで初回生検以後当院を受診しなかった症例や経過観察が不十分であった症例 (113 例)、ならびに癌は認められなかった

ものの atypical gland あるいは prostatic intraepithelial neoplasia が検出された15例を除外した99例の臨床背景および初回生検後の臨床経過を retrospective に検討した。

二群間の有意差の検定には Mann Whitney U test を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

99例の背景を Table 1 に示した。初回生検理由は PSA 高値を示した症例が計77例と最も多かった。初回生検本数の平均は7.2本であった。経過観察中に当科の基準を満たし再生検を行った症例は43例であった。再生検の理由は、PSAV が 0.75 ng/ml/年を越え

たものが28例、PSA 持続高値が14例、硬結持続触知が1例であった。再生検施行例における初回生検時の血清 PSA 値と PSA density (PSAD) は再生検非施行例に比較して高かった (Table 2)。また、再生検の基準上、再生検施行例の PSAV は再生検非施行例のそれよりも高値であった。再生検非施行例56例の PSAV は中央値-0.012 ng/ml/年であり、再生検基準の 0.75 ng/ml/年を越えた症例は1例もなかった。

再生検を行った43例中18例 (41.9%) で前立腺癌が検出された (Table 2)。これらの癌検出例は癌陰性例と比較して初回生検時の前立腺容積が小さく、PSAD が高値であった。また、PSAV は癌検出例において有意に高値であった。なお、癌検出例と癌陰性例の平均生検回数は、それぞれ2.4、2.7回であり、有意差を認めなかった ($p=0.245$)。

再生検による癌検出までの期間は中央値32カ月 (6~73カ月) であった。11例では初回生検後3年までに、7例では3年以上経過してから癌が検出されていた (Table 3)。検出された前立腺癌はすべて前立腺限局癌 (臨床病期 T1-2, N0, M0, 前立腺癌取り扱い規約第3版による) であり進行癌は認めなかった。10例に対しては根治的前立腺摘除術、1例には放射線療法が、7例には内分泌療法が施行されていた。なお、根治的前立腺摘除術を施行した10例はすべて Gleason grade 4, 5 を含むか、あるいは、腫瘍容積が 0.5 cc を越える、いわゆる臨床的に意味のある癌であった。診断後の観察期間中 (中央値52カ月; 18~118カ月) に1例は肺気腫により他因死したが、残る17例は検討時点で生存していた。

初回生検が陰性であった99例中、初回生検時の年齢が75歳以上の症例は19例であった (中央値77歳; 75~84歳)。75歳未満の症例と同様な血清 PSA 測定に

Table 1. 対象の背景

対象 (症例数)	99
年齢 (歳)	中央値70 (範囲47-84)
観察期間 (月)	中央値76 (範囲48-128)
初回 PSA (ng/ml)	中央値7.0 (範囲0.4-26.8)
初回生検理由別症例数	
PSA 高値単独	62
PSA 高値+直腸診異常	5
PSA 高値+超音波異常	8
PSA 高値+直腸診異常+超音波異常	2
直腸診異常単独	17
超音波異常単独	2
直腸診異常+超音波異常	3
生検回数別症例数 (癌検出症例数)	
1回 (初回生検のみ)	56
2回	23 (11)
3回	15 (6)
4回	4 (1)
5回	1 (0)

Table 2. 再生検非施行例と施行例 (癌なし, 癌あり) の臨床的特徴

	再生検非施行例	再生検施行例		
		計	癌なし	癌あり
症例数	56	43	25	18
年齢	70 (47-83)	69 (53-84)	70 (58-79)	69 (53-84)
		P=0.70		P=0.76
PSA (ng/ml)*	5.3 (0.4-17.7)	7.5 (1.6-26.8)	7.9 (1.6-16.8)	7.5 (3.6-26.8)
		P<0.05		P=0.35
前立腺容積 (ml)*	31.0 (5.2-109.0)	35.0 (9.8-79.6)	36.5 (15.1-79.6)	30.5 (9.8-60.9)
		P=0.57		P<0.05
PSA density*	0.139 (0.060-0.511)	0.220 (0.055-1.684)	0.185 (0.055-0.549)	0.342 (0.059-1.684)
		P<0.05		P<0.05
PSA velocity	-0.012 (-1.542-0.476)	0.991 (-1.144-50.0)	0.900 (-1.144-5.798)	1.950 (-0.742-50.0)
		P<0.05		P<0.05

* 初回生検時。数字は中央値 (範囲) を示す。

Table 3. 再生検にて発見された前立腺癌

症例数	18
診断までの期間	
1年未満	2
1年以上2年未満	6
2年以上3年未満	3
3年以上4年未満	3
4年以上	4
診断時年齢分布	
70歳未満	8
70~74歳	4
75~79歳	3
80歳以上	3
病期	
限局性	18
進行性	0
治療	
前立腺全摘除術	10
放射線療法	1
内分泌療法	7
転帰	
癌死	0
非癌死	1
生存	17

よる経過観察が行われた結果, 10例が再生検の適応となり, うち4例で限局性前立腺癌が検出された. 初回生検から癌検出までの平均期間は29カ月(11~44カ月)であり, 前立腺癌診断時の平均年齢は80.7歳であった. いずれの症例に対しても内分泌療法が施行され, 癌死症例は認めなかった.

初回生検時75歳以上であった19例ではその経過観察期間中に, 脳梗塞が1例, 虚血性心疾患が7例, 他臓器癌が5例に発症しており, 虚血性心疾患を発症した2例と他臓器癌を発症した2例が死亡していた(Table 4). 前立腺癌が検出されず, また他の合併症を発症せずに経過した症例は19例中5例のみであった.

Table 4. 初回生検が陰性であった75歳以上の症例の臨床経過

	再生検あり	再生検なし	計
前立腺癌のみ	3 (0)*	0 (0)	3 (0)
前立腺癌+他臓器癌	1 (0)	0 (0)	1 (0)
虚血性心疾患のみ	3 (1)	2 (1)	5 (2)
虚血性心疾患+他臓器癌	1 (0)	1 (0)	2 (0)
他臓器癌のみ	1 (1)	1 (1)	2 (2)
脳梗塞のみ	0 (0)	1 (0)	1 (0)
重度合併症なし	1 (0)	4 (0)	5 (0)
合計	10 (2)	9 (2)	19 (4)

* 発症数(うち死亡数)

考 察

血清 PSA 値が 4.0~10.0 ng/ml の場合には, 系統的前立腺針生検を施行しても 60~70% の症例では癌が検出されない^{2,4)}. 一方, このような症例に対して経過観察後に再生検を施行すると 25~34% に癌が検出されると言われている⁵⁻⁷⁾. 再生検で癌を検出するのに有用な因子として血清 PSA 値, 血清 free PSA/total PSA, PSAV, PSAD などが挙げられている^{5,8,9)}. 今回当科で再生検を施行しなかった 56 例はすべて PSAV が 0.75 ng/ml/年以下であったことより, PSAV が再生検の適応決定に大きく関与していたといえる. 当科の基準による 2 回目以降の生検での癌検出率は 41.9% であった. 生検本数や再生検までの期間の違いなどから一概に諸家の報告と比較することは困難であるが, 癌検出率の点では当科の基準も一定の効果があったと考えられる.

今回の検討では再生検による癌検出までの期間は中央値で 32 カ月であった. すなわち再生検で癌が検出されるまでに長期の経過観察を要した症例が少なくなかった. 系統的 6 カ所生検¹⁰⁾では約 30% の偽陰性例があると言われていることから^{11,12)}, 今回の検討においても初回生検時の癌の見落としがあったと考えられる. しかし, 今回癌の検出までに 3 年以上を要したものでも進行癌は 1 例もなく, 当科の再生検基準はおおむね妥当であったと推測される. 一方で, 初回生検時に癌が検出されればその後の経過観察が必要な症例数は当然ながら減少するため¹²⁻¹⁴⁾, 当科でも現在この考えに沿って原則的な生検箇所を 14 カ所としたプロトコルで初回生検を行っている.

アメリカ泌尿器科学会作成の前立腺癌診断ガイドライン¹⁵⁾によると, PSA による前立腺癌スクリーニングの対象は生命予後が 10 年以上期待できる 50 歳以上の男性となっている. 厚生労働省発表平成 14 年度簡易生命表によると, 77 歳以上の日本人男性の期待余命は 10 年未満であるため, 彼らに対しては PSA によるスクリーニングは不要ということになる. しかし, 実際の臨床現場では, 他院や他科からの紹介, 住民検診の二次検査などにより PSA 高値の高齢者を診察する機会も少なくない. そうした症例に対し, 前立腺限局癌を見つける意義は少ないとの理解を得ることは難しく, 生検を 1 回は施行せざるを得ないのが現状と考えられる. 臨床的にさらに問題となっているのは, 生検が陰性であった高齢者に対する経過観察方法である. 経過観察の必要性も含めて, 経過観察方法や再生検の適応など, まだ一定の基準は確立されていない. 本検討では前立腺癌が検出された 75 歳以上の全例に内分泌治療が施行されており, 無治療症例との比較から治療の意義を検討することは困難である. また, 他疾患の発症

との比較から高齢者に対する再生検の意義を明らかにすることも難しい。しかし、少なくとも生検で一度癌が否定された高齢者に対して PSA を用いた経過観察を漫然と続けることは、患者の精神的負担および医療経済などの面からも利益が少ない可能性がある。仮に再生検を行うにしても、その意義を十分に考える必要があろう。

結 語

再生検で前立腺癌を検出する指標として PSAV が有用であった。一方、高齢者に対する積極的な再生検の意義は限られている可能性があった。

文 献

- 1) Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, et al.: Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology* **45**: 591-596, 1995
- 2) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al.: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* **324**: 1156-1161, 1991
- 3) Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, et al.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen, 1990. *J Urol* **167**: 966-973, 2002
- 4) Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, et al.: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* **147**: 841-845, 1992
- 5) Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, et al.: Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *J Urol* **156**: 428-431, 1996
- 6) Applewhite JC, Matlaga BR and McCullough DL: Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol* **168**: 500-503, 2002
- 7) Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, et al.: Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* **166**: 86-91, 2001
- 8) Djavan B, Zlotta A, Remzi M, et al.: Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol* **163**: 1144-1148, 2000
- 9) Durkan GC and Greene DR: Elevated serum prostate specific antigen levels in conjunction with an initial prostatic biopsy negative for carcinoma: who should undergo a repeat biopsy? *BJU Int* **83**: 34-38, 1999
- 10) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al.: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* **142**: 71-74, 1989
- 11) Norberg M, Egevad L, Holmberg L, et al.: The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* **50**: 562-566, 1997
- 12) Eskew LA, Bare RL and McCullough DL: Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* **157**: 199-202, 1997
- 13) Matlaga BR, Eskew LA and McCullough DL: Prostate biopsy: indications and technique. *J Urol* **169**: 12-19, 2003
- 14) Stamey TA: Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* **45**: 2-12, 1995
- 15) Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy task force. (American Urological Association): Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. *Oncology* **14**: 267-286, 2000

(Received on September 9, 2005)

(Accepted on February 14, 2006)