

限局性前立腺癌の診断と治療における 超音波ガイド下前立腺生検の有用性

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

小川 修, 七里 泰正, 大西 裕之*, 吉田 修

USEFULNESS OF ULTRASOUND-GUIDED PROSTATE BIOPSY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LOCALIZED PROSTATE CANCER

Osamu OGAWA, Yasumasa SHICHIRI, Hiroyuki OHNISHI and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Recently the ultrasound-guided prostate biopsy, especially random systematic biopsy, is considered more sensitive than the usual site-directed biopsy for the detection of localized prostate cancers. To confirm the usefulness of the ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis and treatment of prostate cancer, we analyzed 170 cases who underwent ultrasound-guided prostate biopsy due to the abnormal findings in digital rectal examination (DRE), transrectal ultrasonography (TRUS) or serum level of prostate specific antigen (PSA). Prostate cancer was detected in 53 patients including 25 patients with metastatic lesions. Excluding the advanced prostate cancers, the positive predictive value (PPV) of DRE, TRUS and serum PSA was 3.8, 8.1, and 20.8%, respectively, when only one category showed abnormal finding in spite of normal finding of the others. Although these values were very low, it seemed necessary to apply all three tests for the detection of localized prostate cancer because the prostate biopsy was indicated by the abnormal finding of a single category in 9 cases (32% ; 6/28) with localized cancers. The PPV of hypoechoic region on ultrasonography was 36% , and no cancer was demonstrated in the hypoechoic region at the transition zone, suggesting a low specificity of the hypoechoic region. Although there was no statistical association between the clinical stage and the number of positive cores or the length of cancerous tissue in the sextant biopsies, 64% of coincidence was observed between Gleason's sum of biopsy cores and that of operative specimens. (Acta Urol. Jpn. 42 : 805-810, 1996)

Key words: Prostate cancer, Ultrasound-guided biopsy, Random Biopsy, PSA, Digital rectal examination

緒 言

1989年, Hodge ら¹⁾が前立腺癌の確定診断における超音波ガイド下の6分割生検の有用性を報告して以来, 本邦でも多数の施設において従来の site-directed 生検から超音波ガイド下 random 生検へと生検法が変向されてきている。さらに, 近年, 血清 PSA 値が非常に有用な前立腺腫瘍マーカーであることが認識され, 血清 PSA 値が異常を示す症例においては, 直腸診, 超音波画像上異常のない場合でも random 生検によって高率に前立腺癌が検出できることも明らかにされてきた²⁾。一方, 前立腺癌は長い自然史を持つと考えられ³⁾, さらに高齢者では高率に臨床治療の必要でない前立腺癌 (非臨床癌) が認められることも明らかにされており, random 生検によって非臨床癌までも拾い上げる可能性も強調されてきている⁴⁾

本解析では, 限局性前立腺癌の診断における超音波ガイド下前立腺生検の有用性の検証を行うとともに, 生検でえられた臨床病理学的な情報を前立腺癌の治療法決定に利用できるか否かについて検討を加えた。

対 象 と 方 法

京都大学医学部附属病院泌尿器科では, 1991年より下部尿路症状を有する中高年男子に対し, 直腸診, 血清 PSA 測定, 経直腸的超音波検査を前立腺癌検索の目的に行い, 上記検査のいずれかにおいて異常が認められた場合には経直腸的超音波ガイド下での前立腺生検を行ってきた。直腸診所見は外来診察医および超音波施行医の最低2名により判定され, また, 血清 PSA 値はマーカーキットMキット (正常値3.6以下) を用いて直腸診前に測定した。

経直腸的超音波ガイド下生検は, 経直腸的超音波装置 (東芝製 MODEL SSH-140A) に 7 MHz 経直腸的生検用プローブを装着して行い, ガイオブティーガ

* 現: 京都専売病院泌尿器科

ンと 18 G 生検針を用いて組織を採取した。患者の体位は側臥位で、原則として生検前処置および麻酔は行わなかった。感染予防のため生検後 5 日程度の抗生物質と止血剤の投与を行い、1994 年からはキシロカインジェリーにポピドンヨードを加えたものを粘滑剤として使用した。

生検組織は、採取直後にホルマリン固定しハマトキシリン-エオジンにて染色し癌の有無、癌部および生検組織の全長、Gleason score を判定した。前立腺全摘術施行例においては全摘標本をホルマリン固定した後、約 5 mm の間隔で切片を作製し病理学的検索に使用した。

前立腺癌の臨床病期は、前立腺癌取扱い規約⁵⁾に準じ、直腸診、超音波検査、骨盤部 CT、骨シンチグラフィ等を用いて総合的に判定した。なお、臨床病期 A の前立腺癌は本検討より除外した。

結 果

I. 生検理由と癌陽性率

1991 年より 1995 年 7 月までの間に、当科にて超音波ガイド生検を施行された症例は計 170 例で、その平均年齢は 72 (56~89 歳) 歳であった。超音波ガイド下生検導入初期の 15 例においては、超音波にて異常を認めた部位の site-directed 生検と左右両葉各 1 カ所のみの random 生検を行ったが、1992 年よりの 83 例には 4 カ所、1993 年よりの 72 例に対しては Hodge らの原法¹⁾に従った左右 3 カ所の 6 分割生検を原則として行った。生検を施行した 170 例中 53 例に前立腺癌が検出されたが、その内 25 例 (47%) はすでにリンパ節もしくは遠隔転移を有する進行癌症例であった。また、PSA 値異常のみで発見されたいわゆる T1c 癌は 5 例 (9%, 5/53) 認められた。進行癌症例を除く 145 例における生検適応の理由と限局性前立腺癌の検出率を Table 1 に示す。12 例においてはいずれの検査でも異常を認めなかったが、前立腺癌の家族歴等、患者の希望で生検を行った。DRE 単独異常、TRUS 単独異常の場合の癌検出率はそれぞれ 3.8%, 8.1% と低く、一方 PSA 単独異常では 20.8% と比較的高かった。また、患者の希望で行った生検にては癌は検出されなかった。単独の検査異常における癌陽性率は前述のように低いが、これによって検出できた限局性癌は計 9 例であり、この期間に診断された全限局性癌の 32% (9/28) を占めていた。

II. Site-directed 生検と random 生検

170 例中 64 症例においては、random 生検と同時に超音波画像上 hypoechoic として認識される部位に対して site-directed 生検が施行され、このうち 23 例 (36%) に癌が検出された。Hypoechoic region の存在場所と癌の検出率との関係を Table 2 に示す。

Peripheral zone (PZ) もしくは PZ と transition zone (TZ) の両方にある hypoechoic region では癌陽性率は約 50% 前後と高率であったが、TZ にのみ存在する hypoechoic region はすべて癌陰性であった。Random 生検との関連でみると site-directed 生検陽性例 23 例中 22 例は random 生検でも癌が検出された。また、site-directed 生検陰性で random 生検陽性、逆に random 生検陰性で site-directed 生検陽性の症例が各 1 症例認められた (Table 3)。

III. 6 分割生検所見と臨床病期および前立腺全摘標本所見との関連

超音波ガイド下生検よりえられる情報が、患者の臨床病期や原発巣評価のパラメーターとなりうるか否かを調べる目的で 6 分割生検で癌と診断された 30 例を解析した。癌陽性の生検本数と臨床病期の関係を Table 4 に示す。癌陽性の本数が増加するにつれて臨床病期が進行する傾向が認められたが有意な相関は認めら

Table 1. Cancer detection with digital rectal examination, prostate specific antigen and transrectal ultrasonography (excluding patients with advanced prostate cancer)

Category			No. Cases	No. Pos. Biopsies (%)
DRE	PSA	TRUS		
Neg.	Neg.	Neg.	12	0
Pos.	Neg.	Neg.	26	1 (3.8)
Neg.	Pos.	Neg.	24	5 (20.8)
Neg.	Neg.	Pos.	37	3 (8.1)
Pos.	Pos.	Neg.	2	1 (50)
Pos.	Neg.	Pos.	20	5 (25.0)
Neg.	Pos.	Pos.	13	7 (53.9)
Pos.	Pos.	Pos.	11	6 (54.3)
Total			145	28 (19.3)

Table 2. Frequency of positive core in site-directed biopsy of hypoechoic region

Location	No. Cases	No. Pos. Biopsies (%)
Peripheral Zone (PZ)	47	19 (40)
Transition Zone (TZ)	9	0
PZ + TZ	8	4 (50)
	64	23 (36%)

Table 3. Relationship between site-directed biopsy and random biopsy

		Random biopsy	
		Pos.	Neg.
Site-directed biopsy	Pos.	22	1
	Neg.	1	40

Table 4. Relationship between the number of positive core in sextant biopsy and clinical stage

No. Pos. Cores	n	T			N		M	
		1c	2	3	-	+	-	+
1	3	1	2	0	3	0	3	0
2	10	1	4	5	8	2	9	1
3	6	0	2	4	4	2	4	2
4	5	1	1	3	4	1	3	2
5	3	1	0	2	1	2	2	1
6	3	0	1	2	2	1	1	2
Total No.	30	4	10	16	22	8	22	8

れなかった。しかし、6本中1本のみ陽性であった3例はすべて限局性癌であった。また、生検標本における癌部の長さの指標として、全生検組織の長さを染色標本を用いて測定し、その中における癌部の長さの総計をこれで除することにより生検組織中の癌組織長の割合を算出した (Table 5)。このパラメーターは原発巣の病期と弱い相関を示す傾向が認められたが明らかな有意差はなく、また、リンパ節転移、遠隔転移の有無とも関連は認められなかった。

本解析にて検討された限局性前立腺癌28例のうち12例において前立腺全摘術が施行され、その内2例を除く10例は術前療法なしに手術が施行された。前立腺全摘標本の病理診断でえられた Gleason sum と生検でえられた Gleason sum を比較してみると、7例 (64%) において両者の一致が認められた。生検の over-estimation は3例、under-estimation は2例に認められたが、1例を除きすべて1のみの違いであった。しかし1例では生検の Gleason sum が6であったにもかかわらず全摘標本では9と判定された。

考 案

1989年、Hodge らは、触診上前立腺癌が疑われた症例に対し超音波ガイド下の random 6分割生検を

Table 5. Relationship between the length of cancerous region in sextant biopsy and clinical stage

Clinical stage	*Mean % length of cancerous region
T1c	29.5
T2	29.9
T3	75.4
N-	52.7
N+	55.1
M-	53.0
M+	54.3

* % length of cancerous region: Length of cancerous region/Total length of biopsy specimen.

行い、限局性前立腺癌の診断には、直腸診での異常部位に対する site-directed 生検より超音波ガイド下の6分割生検がより高率に癌を検出しうることを証明した¹⁾。その後、血清 PSA 測定法の改良と血清 PSA 値が鋭敏な前立腺癌マーカーであることが認識されたことによって、前立腺に触診上異常のない症例に対しても6分割生検が応用され、いわゆる腫瘍マーカーによって検出された癌という新しい臨床病期 (T1c 癌) が定義されるに至った⁶⁾。実際に、Vallancien ら²⁾は、前立腺に触診上異常のない症例にても PSA が異常値を示す症例では6分割生検で高頻度に癌が検出されることを示した。われわれの解析においても血清 PSA 値においてのみ異常を示した24生検例中、5例 (20.8%) に T1c 癌を検出している。これは同期間に診断された限局性前立腺癌の18% (5/28) を占める。いい換えれば、PSA 測定と超音波ガイド下生検を行わなかった場合、この5例の見逃しが起こった可能性を示している。この事実は血清 PSA 値によるスクリーニングと超音波ガイド下 random 生検の組み合わせが限局性前立腺癌の診断に関してより感度の高い診断法であることを明らかに証明している。

また、われわれの結果では DRE, TRUS 単独異常の場合、癌陽性率 (positive predictive value: PPV) はそれぞれ3.8%, 8.1%と、PSA 単独異常の PPV 20.8%に比較して明らかに低かった。Catalona ら⁷⁾は6,630症例を対象とした前立腺癌早期発見の多施設プロジェクトの結果を発表し、DRE, PSA (Hybritech Tandem PSA, 正常値 4.0以下) の単独異常の場合の PPV をそれぞれ6.9%, 12.2%と報告している。また、Ellis ら⁸⁾も、1,001例の6分割生検の結果、DRE, TRUS, PSA の単独異常の場合の PPD を6.4%, 9.1%, 19.6%と報告しており、これはわれわれの結果ときわめて類似している。このように単独異常 (特に DRE と TRUS) の場合の PPD はかなり低いと推定されるが、われわれが診断した限局性癌の内、約3割の症例が単独異常で検出されており、限局性前立腺癌の検出には可能であればこの3種の検査法を行うことが望ましいと考えられる。

一般に、前立腺癌は超音波上 hypoechoic な病巣として認められることが多いことが知られているが⁹⁾、われわれの解析において、64症例に施行された site-directed 生検における全体の PPV は36% (23/64) で、さらに TZ 領域のみに存在する hypoechoic region においては癌は検出されなかった。このことは、超音波ガイド下における site-directed 生検の信頼性の低さを示唆している。これまでの報告では、PZ 領域の hypoechoic region の癌陽性率は約35%とされており¹⁰⁾、この数値はわれわれの結果とも一致している。本邦においても瀬川ら¹¹⁾が同様の結果を報告し

前立腺癌の超音波診断における echogenicity の非特異性を強調している。また、TZ 領域における site-directed biopsy の癌陽性率の低さは、TZ 領域のみに存在する前立腺癌の頻度が著しく低い¹²⁾という前立腺癌の臨床病理学的特徴とも一致しており、TZ 領域のみに存在する hypoechoic region に対する biopsy の必要性には疑問がある。TZ 癌は PZ 癌に比較して生物学的悪性度が低く¹²⁾、またかなりの体積に達するまで前立腺外に進展しないという報告¹³⁾もあり、今後、生検法も含めて TZ 癌に対する診断法を検討する必要があると考えられた。

Site-directed 生検と random 生検との関連では、site-directed 生検で検出されたほとんどの症例において random 生検にても癌が検出されており、このことは、Vallancien ら²⁾の報告とも一致する。しかし、少数例ながら site-directed 生検のみで癌陽性の場合があり、やはり前立腺癌の検出には random 生検をベースに site-directed 生検を組み合わせた方法が良いと考えられる。しかし、random 生検においてどの場所から、或いはどの経路で何本の生検を行うのが最良かという点についてはまだ明らかなコンセンサスはない。前立腺癌病巣が球状であると仮定し、半径 R の癌を検出対象とした場合を想定してみる。15 mm 長の組織採取ができる生検針で一回生検を行った場合、スクリーニングできる前立腺体積を計算してみると、 $\pi R^2 \times 15 + 4/3 \pi R^3$ のカプセル型の範囲となる (Fig. 1)。これをお互いの生検範囲が重ならないように 6 か所行うとすると、この 6 倍の体積がスクリーニングできる。約 2 cc (半径 8 mm) の腫瘍を検索対象とした場合、6 か所生検でスクリーニングできる体積は約 30 ml となり通常の PZ+CZ 領域の体積全

体 (20~25 ml) をほぼカバーできることになる。しかし、検索対象を McNeal ら¹⁴⁾が提唱する significant cancer の体積 0.5 cc (半径 5 mm) とすると、スクリーニング範囲は約 10 ml となり、PZ+CZ の半分の範囲しかスクリーニングできない計算となる。しかし、これはいい換えれば 0.5 cc 以下の癌も 50% 程度の確率で拾い上げる可能性もあるという 2 面性も持っている。実際には前立腺癌は multicentric の場合がほとんどであり、さらに球形ではありえないのでこの計算がそのまま当てはまる訳ではないが、0.5 cc の前立腺癌を検出しようとすればやはり Hodge らの提唱する PZ+CZ の 6 分割生検が必要かと考えられる。特に前立腺肥大症を合併する症例においては PZ+CZ 領域の変形もあり、各生検領域を重複なく、かつ効率よくカバーすることは 4 分割生検では不十分と推定される。本解析にて 6 分割生検と 4 分割生検の比較を行うことは困難であるが、6 分割生検において 2 本以内の癌陽性症例は 13 例あり、これらの症例は 4 分割生検では検出できなかった可能性がある。しかし一方、4 分割生検にて癌陰性の症例ではその後平均 2 年の経過観察にて癌は検出されていない。いずれにしても重要なことは、1 本 1 本の生検による検索範囲が重複しないよう、超音波ガイド下で的確な生検場所の確認を行うことが最も重要であると考えられる。

現時点における前立腺癌の治療法決定における大きな問題点は、治療前に前立腺に限局している診断し前立腺全摘術を施行された患者の多くがすでに前立腺を越えて浸潤し手術によって根治できていないことである。そこで、超音波ガイド下ランダム生検によりえられた情報を治療面へ有用できるか否かの検討が近年行われてきている。われわれが検討を加えた生検陽性本

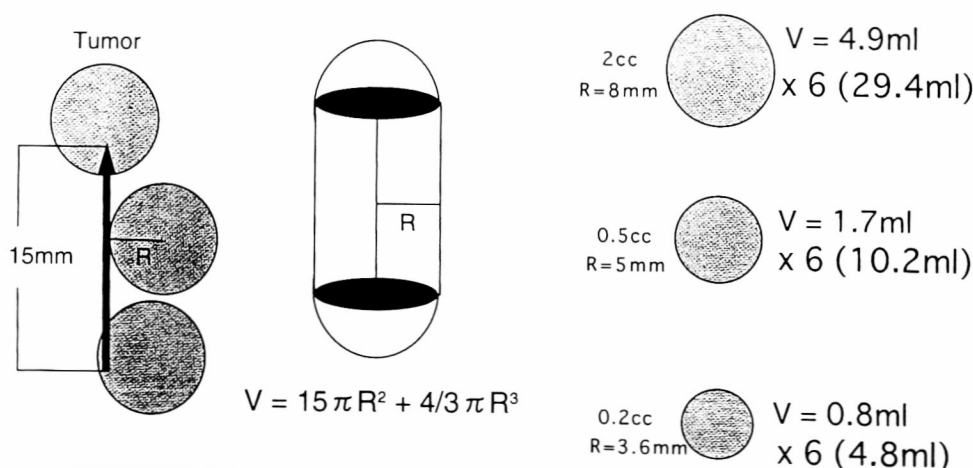


Fig. 1. Mathematical model of prostate needle biopsy. When the shape of the simulated prostate cancer is assumed to be a sphere with a radius of R, the possible screening area with one biopsy core was calculated as follows; $V = 15\pi R^2 + 4/3\pi R^3$. When the volume of the simulated prostate cancers is 2, 0.5 and 0.2 cc, the total screening area with the sextant biopsy is speculated to be about 30, 10 and 5 ml, respectively.

数や癌組織長は臨床病期と有意な相関は認められなかった。6分割生検において1本のみ陽性であった3例はすべて術前臨床病期Bでありその内2例に対して前立腺全摘術が施行された。その後の経過観察において2例中1例は再発なく経過しているが1例はマーカーの再上昇を認めている。また、逆に複数個の癌陽性生検症例の場合でも術後再発の認められていない症例もあることから、生検本数や癌組織長のみでは、根治が期待できる限局性前立腺癌を選別することは困難であると考えられた。しかし、われわれの解析症例数は非常に少なく、また、多数のパラメーターと組み合わせることによってさらに正確な臨床診断ができる可能性があると思われる。また、生検でえられた癌組織の Gleason sum と実際の全摘標本における Gleason sum の比較においては一致率64%であった。しかし、Gleason の ± 1 の範囲には1例を除く92%の症例が入っており、 ± 1 の誤差を想定すればそれほど大きな違いはないと考えられた。しかし、前立腺癌の病理組織学的 heterogeneity を考慮に入れ、常に under-diagnosis の可能性を念頭に置く必要があると思われる。

一方、最近、血清 PSA 値測定を検診等においてスクリーニング的に用いることによって、臨床上治療の必要でない非臨床癌を検出しているのではないかという overtreatment の問題が提起されている。直腸診や超音波画像上異常として認識される前立腺癌の体積は非臨床癌と考えられるものの体積より明らかに大きいことがわかっており、いわゆる T1c 癌の中にこの非臨床癌が含まれている可能性があると考えられる。Epstein ら¹⁵⁾は、非臨床癌を腫瘍体積 0.2 cc 未満で Gleason grade 4 あるいは5の要素が存在しないものと定義し、PSA のスクリーニングと random 生検で限局性前立腺癌と診断され前立腺全摘術を施行された症例の16%が非臨床癌であった可能性があると報告した。また、本邦でも額川ら¹⁶⁾が同様の報告を行っている。前述したように前立腺癌の腫瘍体積、および病理組織学的悪性度は、前立腺癌が臨床癌か否かのパラメーターとして重要であるとする報告が多い。Epstein らは、超音波ガイド下6分割生検の情報と血清 PSA を組み合わせれば、73%の精度で臨床上重要でない癌を選別できたと報告している¹⁷⁾。また、Irwin ら¹⁸⁾も、random 生検において Gleason grade 2 以下かつ 3 mm 以下の腫瘍長で、PSA density が0.1以下の場合には非臨床癌である確率が82%であったとしている。日本人におけるラテント癌の頻度は白人と比較してほぼ同じであるにもかかわらず、臨床癌の割合が低いとされている¹⁹⁾。われわれの前立腺全摘症例は、幸いにも全例が大きな腫瘍体積を持った臨床癌であったが、日本人の前立腺癌に対して、これらのパラ

メーターが応用可能か否か興味深い。

今後、PSA 検査が人間ドック、老人検診等に取り入れられる可能性があり、これらによって検出された限局性前立腺癌の治療法が大きな問題を提起するであろう。現実には、米国の統計では1986年から1991年までの5年間で前立腺癌の診断頻度は82%の増加を示し、その増加分の多くは PSA 異常を契機に発見された限局性前立腺癌であると報告されている²⁰⁾。超音波ガイド下生検は患者の負担も軽く比較的安全に施行できる生検法として広く受け入れられると考えられ、今後はその手技を工夫することやえられた情報をうまく利用することによって前立腺癌の治療方針に反映させることが重要なポイントになると考えられる。

結 語

超音波ガイド下生検は血清 PSA 測定と組み合わせることによって限局性前立腺癌の診断に非常に有用であると考えられた。今後は、その方法を工夫することや、えられた情報を有効に利用することによって前立腺癌の治療に応用することが重要であると考えられた。

なお、本研究の一部は平成7年度厚生省がん助成金(課題番号7-41)によって行われた。

文 献

- 1) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al.: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* **142**: 71-75, 1989
- 2) Vallancien G, Veillon PB, Brisset JM, et al.: Systematic prostate biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. *J Urol* **146**: 1308-1312, 1991
- 3) Schmid H-P, McNeal JE and Stamey TA: Observations on the doubling time of prostate cancer. *Cancer* **714**: 2031-2040, 1993
- 4) Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, et al.: Localized prostate cancer: relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* **71**: 933-938, 1993
- 5) 泌尿器科 病理前立腺癌取扱い規約. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 第2版, 金原出版, 東京
- 6) Schroder FH, Hermanek P, Denis L, et al.: The TNM classification of prostate cancer. *Prostate suppl* **4**: 129-138, 1992
- 7) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* **151**: 1283-1290, 1994
- 8) Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, et al.:

- Diagnosis of prostatic carcinoma : the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* **152** : 1520-1525, 1994
- 9) Lee F, Gray JM, McLeary RD, et al. : Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer : location, echogenicity, histopathology, and staging. *Prostate* **7** : 117-129, 1985
 - 10) Chodak GW and Schoenberg HW : Progress and problems in screening for carcinoma of the prostate. *World J Surg* **13** : 60-64, 1989
 - 11) 穎川 普, 桑尾定仁, 内田豊昭, ほか : 前立腺癌の超音波診断基準の再考—hypoechoic lesion の非特異性について—. *日泌尿会誌* **84** : 1456-1464, 1993
 - 12) Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, et al. : A comparison of the morphological features of cancer arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. *J Urol* **146** : 1069-1076, 1991
 - 13) Stamey TA, Diatrck DD and Issa MM : Large, organ confined, impalpable transition zone prostate cancer : association with metastatic levels of prostate specific antigen. *J Urol* **149** : 510-515, 1993
 - 14) McNeal JE, Kindrachuk RA, Freiha FS, et al. : Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* **1** : 60-63, 1986
 - 15) Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al. : Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* **271** : 368-374, 1994
 - 16) 穎川 普, 桑尾定仁, 宋 成浩, ほか : 直腸診, 画像診断では検出できない前立腺癌 (T1c 癌) の臨床病理学的検討. *日泌尿会誌* **86** : 1108-1116, 1995
 - 17) Epstein JI, Walsh PC and Brendler CB : Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer : the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stage T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c). *J Urol* **152** : 1721-1729, 1994
 - 18) Irwin MB and Trapasso JG : Identification of insignificant prostate cancers : analysis of preoperative parameters. *Urology* **44** : 862-868, 1994
 - 19) Carter HB, Piantadosi S and Issacs JT : Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* **143** : 742-746, 1990
 - 20) Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, et al. : The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* **273** : 548-552, 1995

(Received on June 17, 1996)

(Accepted on June 24, 1996)