

PSA 4.0~10.0 ng/ml 症例に対する前立腺生検における Body mass index の臨床的意義

関田 信之¹, 鈴木 啓悦², 上島 修一²

陳 憲生¹, 藤村 正亮¹, 三上 和男¹

¹千葉県済生会習志野病院泌尿器科, ²千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学

CLINICAL IMPACT OF BODY MASS INDEX ON PROSTATE BIOPSY IN PATIENTS WITH INTERMEDIATE PSA LEVELS

Nobuyuki SEKITA¹, Hiroyoshi SUZUKI², Shuichi KAMIJIMA²,
Kensei CHIN¹, Masaaki FUJIMURA¹ and Kazuo MIKAMI¹

¹The Department of Urology, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital

²The Department of Urology, Graduate School of Medicine, Chiba University

From April 2005 to September 2007, 480 patients underwent transrectal prostate biopsy at our institution. The clinical data including age, serum prostate specific antigen (PSA) level, prostate volume and body mass index (BMI) were obtained, and the cancer detection rates and pathological findings were evaluated in 305 cases with a PSA concentration of 4.0 to 10.0 ng/ml. Prostate volume was calculated from magnetic resonance imaging (MRI) findings. The 305 patients were categorized according to their BMI into three groups (normal, less than 22 kg/m²; overweight, 22-25 kg/m²; and obese, more than 25 kg/m²). Cancer detection rates and histopathologic findings were compared between the groups. Multivariate logistic regression analysis was also performed. Prostate cancer was detected in 127 patients. No significant differences in BMI were observed between biopsy-positive and biopsy-negative cases ($p=0.965$), and the detection rates of prostate cancer observed in the three groups were not significantly different. There was a significant association between BMI and the findings of high Gleason score (more than 4+3) ($p=0.048$). BMI was not a contributory factor of prostate cancer detection for cases with intermediate PSA levels; however, patients with high BMI may have high-grade malignancy features.

(Hinyokika Kiyo 54 : 479-483, 2008)

Key words: BMI, PSA gray zone, Prostate biopsy, Cancer detection

緒

言

対象と方法

肥満指数として使用されている body mass index (BMI) は血清テストステロン値に影響を与えるとされ、血清 PSA 値や前立腺体積、前立腺癌の発症や予後への関与が検討され報告されている¹⁻⁴⁾。一方、PSA は優れたマーカーであるのは周知であるが、癌特異的なマーカーではなく、特に PSA gray zone 症例においては、PSA F/T 比や PSA density (PSAD)、PSA velocity (PSAV) などのパラメータを併用することで癌検出率の向上が目指されているがいまだ十分とはいえない。PSA gray zone 症例における BMI の意義をアジア人で検討した報告はなく、今回われわれは、PSA 値が 4.0~10.0 ng/ml であった前立腺生検施行症例における BMI と前立腺癌検出率および病理組織学的所見との関係について検討を行った。

2005年4月から2007年9月までに、当院で前立腺生検を受けた480例のうち、PSA が 4.0~10.0 ng/ml であった305例を対象とした。生検は経直腸的に行い、系統的6カ所生検に移行域の2カ所を加えた、8カ所それぞれから2針ずつ合計16本の検体を採取した。

生検陽性群と陰性群での年齢、血清 PSA 値、前立腺体積、生検時 BMI を Mann-Whitney 検定を用いて比較検討した。前立腺体積は、全腺および移行域を MRI 画像から計測した。

日本人の標準とされる BMI 22 kg/m² と、肥満と定義される 25 kg/m² で症例を3群 (22 kg/m² 未満, 22 kg/m² 以上 25 kg/m² 未満と 25 kg/m² 以上) に分類し、生検時年齢、血清 PSA 値、前立腺体積を比較した。また、BMI 各群間での前立腺癌検出率については年齢および前立腺体積とともに χ^2 検定を用いて検討した。

Table 1. Patients with positive and negative biopsy results

	All cases	Biopsy positive cases median (range)	Biopsy negative cases median (range)	p-value
Number of patients	305	127	178	
Age	70 (48-88)	70 (51-88)	70 (48-86)	0.116
PSA (ng/ml)	5.78 (4.00- 10.0)	5.64 (4.00- 10.0)	5.91 (4.01- 10.0)	0.922
PV (total) (ml)	36.7 (11.3-119.3)	27.0 (11.3-109)	43.0 (14.6-119.3)	<0.0001
PV (transition zone) (ml)	17.0 (3.0-100.1)	10.7 (3.0- 81.2)	24.7 (4.4-100.1)	<0.0001
BMI (kg/m ²)	23.4 (17.3- 39.1)	23.3 (18.5- 39.1)	23.4 (17.3- 30.8)	0.965

PSA : prostate specific antigen, PV : prostate volume, BMI : body mass index.

生検組織の病理組織学的所見として、前立腺癌の検出、3カ所以上の生検陽性部位数、前立腺両葉からの癌の検出、Gleason score が4+3以上であることを指標として年齢、PSA 値、前立腺体積、BMI との関連性につきロジスティック回帰分析を行い検討した。

結 果

検討症例のうち127例(42%)が前立腺癌と診断された。生検陽性群と陰性群での年齢、PSA 値、前立腺体積、BMI の比較を Table 1 に示す。生検陽性症例では有意に前立腺体積が小さく ($p<0.0001$)、BMI には有意な差は認められなかった ($p=0.965$)。

BMI により分類した3群において PSA 値、前立腺

体積に有意な差は認められなかったが、BMI が高値の群では有意に年齢が低い結果であった ($p=0.008$) (Table 2A)。BMI 各群での癌検出率に有意な差はみられず、また年齢、前立腺体積の中央値付近で、症例を分けて検討したが、やはり BMI の各群に癌検出率の有意差は認められなかった (Table 2B)。

生検病理組織学的所見に対する各因子による解析結果を Table 3 に示す。年齢の上昇は前立腺癌の検出危険度を上昇させ (OR: 1.070, $p=0.002$)、前立腺体積の増加は逆に検出危険度を減少させた (OR: 0.935, $p<0.001$)。癌の広がりの評価としての、3カ所以上の生検陽性部位数、前立腺両葉からの癌の検出に関しては、有意に関連する因子は認められなかった。そして、癌の悪性度の評価としての Gleason score 4+3 以上であることと BMI の上昇とは有意

Table 2A. Median age, PSA and prostate volume among BMI subgroups

	BMI (kg/m ²)			p-value
	Normal <22	Overweight 22-25	Obese >25	
Number of patients	82	137	72	
Age	70	71	67	0.008
PSA (ng/ml)	6.07	6.32	6.12	0.511
PV (total) (ml)	38.5	38.9	44.0	0.170
PV (TZ) (ml)	22.1	22.0	25.0	0.495

PSA : prostate specific antigen, PV : prostate volume, TZ : transition zone, BMI : body mass index.

Table 2B. BMI and cancer detection rate

	BMI (kg/m ²)			p-value
	Normal <22 (%)	Overweight 22-25 (%)	Obese >25 (%)	
All patients	41.5	43.1	40.3	0.923
Age				
Younger than 70	38.9	40.4	35.0	0.867
70 or older	43.5	44.7	46.9	0.957
PV (total)				
Less than 35 ml	56.4	72.7	76.0	0.162
35 ml or greater	31.4	19.0	20.5	0.348

PV : prostate volume, BMI : body mass index.

Table 3. Results of multivariate logistic regression analysis of biopsy results

Variables	OR (95% CI)	p-value
Positive biopsy results		
Age	1.070 (1.026-1.116)	0.002
PSA	1.047 (0.883-1.242)	0.599
PV (total)	0.935 (0.914-0.957)	<0.001
BMI	1.073 (0.967-1.192)	0.185
3 or more positive cores*		
Age	0.986 (0.929-1.047)	0.654
PSA	0.947 (0.739-1.214)	0.668
PV (total)	0.971 (0.940-1.002)	0.068
BMI	1.041 (0.903-1.199)	0.581
Positive cores in bilateral lobe*		
Age	1.013 (0.955-1.074)	0.666
PSA	1.050 (0.822-1.342)	0.694
PV (total)	0.973 (0.944-1.004)	0.083
BMI	1.059 (0.920-1.219)	0.426
Gleason's score 4+3 or more*		
Age	1.037 (0.971-1.107)	0.275
PSA	1.458 (1.103-1.927)	0.008
PV (total)	0.983 (0.955-1.013)	0.267
BMI	1.222 (1.032-1.447)	0.020

*: 127 positive biopsy results were analyzed. PV : prostate volume, BMI : body mass index, OR : odds ratio, CI : confidence interval.

な関連が認められた (OR: 1.222, $p=0.020$).

考 察

PSA gray zone 症例における癌検出率は生検部位数により報告は異なっている. 10カ所での21%から16カ所での45%までひらきがある^{5,6)}が, 今回の当院での癌検出率は42%であり, これまでの報告と同程度であったと考えられた. また, 生検陽性症例では有意に前立腺体積が小さく, 緒家の報告^{7,8)}と同様の結果であった.

肥満は, 代謝・循環器系疾患の発症リスクを増大させることがいわれているが, 悪性疾患の罹患率との関連も報告されている⁹⁾. 前立腺癌に関しては, 癌検出率や癌の悪性度と肥満との関連の報告がある^{1,2,10,11)}が, 一定した見解が得られているとはいえない. 肥満度には簡便な指標として主に BMI が用いられている.

一般的に前立腺生検症例における癌の検出率は, 血清 PSA 値, 前立腺体積, 年齢と関連する¹²⁾. そして, 肥満は脂肪組織量の増加を伴い, テストステロン値の低下をもたらす, アンドロゲンによる調節を受ける血清 PSA 値は低値を示すと推察されている. また, 脂肪組織量の増加に伴うエストロゲンや IGF-1 の作用により前立腺体積の増加を促すとされる¹³⁾. さらに, 加齢はアンドロゲンの分泌や脂肪蓄積と関連する. したがって, 理論的には BMI は PSA, 前立腺体積, 年齢と関連し, 結果的に癌検出率への影響を示すものと考えられる.

実際, Freedland ら³⁾は787例の前立腺生検症例での検討で, BMI が高い症例は PSA 値が低く, 前立腺重量が小さく, 年齢が若く, 癌検出率は高かったとしている. 一方, Presti ら¹⁴⁾は787例の前立腺生検症例において, BMI が正常の群で癌検出率が高く, 特に PSA が 10 ng/ml 以下, 前立腺体積が 50 ml 以下, 年齢が70歳以下の場合に有意差がみられたとしている. 本検討では PSA の影響を少なくするために, PSA gray zone 症例に限定し検討を行った. また, 前立腺重量, 年齢も2群に分類し検討を追加したが, BMI と癌検出率に有意な関連はみられなかった.

報告の比較に関しては, 人種差の考慮も必要かもしれない. これまでの報告は主に欧米人が対象であり, BMI による肥満分類がアジア人の場合と異なっている. 欧米では BMI 25 kg/m² 未満を正常, BMI 30 kg/m² 以上を肥満としているが, アジア人では BMI 25 kg/m² 以上を肥満としており, BMI が 30 kg/m² を越える割合は低い. そして, 前立腺癌自体にも人種差が指摘されており¹⁵⁾, これらの報告を直接受け入れるのには抵抗がある. また, PSA スクリーニングの普及に伴い, 前立腺生検対象は PSA 値により選定され

る機会が増加した. その PSA 値に BMI が影響するのであれば, BMI の基準が異なる報告間では対象症例自体が影響を受けている可能性があるものと考えられた. 日本人でのデータを示した報告として Kobayashi ら¹⁶⁾は, 481例の前立腺生検症例において BMI の増加は前立腺重量の増加と関連したが, 癌の検出率には有意差を認めなかったとしており, われわれの報告と同様の結果を示している. しかし年齢調整を行うと BMI の増加は癌検出リスクを有意に低下させたとしており, 生検症例全体と PSA gray zone 症例での検討といった, 対象症例の違いが影響している可能性が考えられた.

これまでの比較的大規模でみた BMI と癌検出率についての報告が一定の見解が得られていない原因として, 対象症例の違いだけでなく, 肥満状態を BMI のみで評価したことも一因ではないかと考えられた. BMI は簡便な指標であるが, あくまで, 体重と身長で決定される数値であり, BMI が疾患と関係があるとされる内臓脂肪を正確に反映していない可能性がある. 内臓脂肪と皮下脂肪, 腹囲と臀囲などとの関係といった, BMI だけでは表現できない肥満要素の関与の検討も必要であろう.

さらに, 癌検出率の差は有病率の差を含んでいる可能性も否定はできない. 若年で去勢された症例で前立腺癌の発生率が低いことや, フィナステライドの内服が癌罹患率を低下させるという報告¹⁷⁾がある. 肥満によりテストステロン値が低下するのであれば, 長年にわたる肥満状態は癌の発生を抑える可能性がある. しかし BMI の上昇に伴うテストステロン値の減少レベルが前立腺癌の発症にまで影響を与えているかどうかは疑問の残るところであり, 単に前立腺体積変化に伴う癌検出率の差をみているにすぎない可能性が高いと考えられる.

癌の性質に関しては, Freedland ら³⁾の, BMI の上昇は Gleason score が高値であることと関連しているという報告がある. 一方, Kane ら¹⁸⁾の2,952例の大規模な検討や1,414前立腺全摘症例での検討¹⁹⁾にあるように, BMI は癌の悪性度とは関連がなかったとする報告もあり, やはり報告の一致はみない. われわれは, 癌の広がりを検出本数と, 両葉での検出という形で, 悪性度は Gleason score が4+3以上であることを指標とした. 今回の検討では BMI の上昇は癌の広がりに関連はみられなかったが, Gleason score が4+3以上であることと有意な関連がみとめられた. テストステロン値が低い前立腺癌症例は癌の悪性度が高いとする諸報告^{20,21)}がある. 今回はテストステロン値に関する検討は行っていないが, BMI の上昇がテストステロン値の低下をもたらすのであれば, BMI が高値の症例で癌の悪性度が高いという今回の結果は矛盾

しないものと考えられた。

また、BMI が高値の症例ではスタチンなどのコレステロール合成阻害剤を服用している頻度が高いことが予想される。今回は検討できていないが、スタチン製剤の内服症例は進行前立腺癌のリスクが低下するという報告があり²²⁾、スタチン製剤の関与の検討も必要であろう。

今後の検討では、対象症例を増やすとともに、内臓脂肪と皮下脂肪、腹囲など、BMI だけでは表現できない肥満要素の関与の検討や、過去からの経時的なBMI の比較、スタチン製剤の服用の有無に加えて、テストステロン値の検討も考慮したい。また、BMI と PSA F/T 比や PSAD, PSAV などの各種パラメータを併用することで生検適応症例の選定に利用可能かどうかについては、さらなる大規模な疫学調査が必要と考えられた。

結 論

今回の検討では、PSA 4.0~10.0 ng/ml の症例において BMI は癌検出率に寄与する因子とはならなかったが、BMI が高値の症例では、検出された癌の悪性度が高い可能性が示唆された。

文 献

- Andersson SO, Wolk A, Bergstrom R, et al.: Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* **89**: 385, 1997
- Engeland A, Tretli S and Bjorge T: Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men. *Br J Cancer* **89**: 1237, 2003
- Fleedland SJ, Terris MK, Platz EA, et al.: Body mass index as a predictor of prostate cancer: development versus detection on biopsy. *Urology* **66**: 108-113, 2005
- Halabi S, Ou SS, Vogelzang NJ, et al.: Inverse correlation between body mass index and clinical outcomes in men with advanced castration-recurrent prostate cancer. *Cancer* **110**: 1478-1484, 2007
- Ishizuka O, Mimura Y, Oguchi T, et al.: Importance of transition zone prostate biopsies in patients with gray-zone PSA levels undergoing the ultrasound-guided systematic ten-biopsy regimen for the first time. *Urol Int* **74**: 23-26, 2005
- Imazu T, Yokoyama S, Fukuhara S, et al.: Analysis of transrectal needle biopsy of the prostate: usefulness of systematic 12 core biopsy. *Hinyo Kyo* **53**: 365-368, 2007
- Fowke JH, Motley SS, Concepcion R, et al.: The association between body size, prostate volume and prostate-specific antigen. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **10**: 137-142, 2007
- Finne P, Finne R, Auvinen A, et al.: Predicting the outcome of prostate biopsy in screen-positive men by a multilayer perception network. *Urology* **56**: 418, 2000
- Bray GA: The underlying basis for obesity: relationship to cancer. *J Nutr suppl* **132**: 3451S, 2002
- Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, et al.: Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* **151**: 541, 2000
- Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, et al.: Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asian in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* **87**: 652, 1995
- Finne P, Finne R, Auvinen A, et al.: Predicting the outcome of prostate biopsy in screen-positive men by multilayer perceptron network. *Urology* **56**: 418-422, 2000
- Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, et al.: Insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding protein 3, and urologic measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* **157**: 784-791, 2003
- Presti JC, Lee U, Brooks JD, et al.: Lower body mass index is associated with a higher prostate cancer detection rate and less favorable pathological features in a biopsy population. *J Urol* **171**: 2199-2202, 2004
- Fukagai T, Namiki TS, Carlisle RG, et al.: Comparison of the clinical outcome after hormonal therapy for prostate cancer between Japanese and Caucasian men. *BJU Int* **97**: 1190-1193, 2006
- Kobayashi T, Mitsumori K, Nishizawa K, et al.: Association between body mass index and prostate cancer detection rates in Japanese urologic patients. *Urology* **66**: 130-134, 2005
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al.: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* **349**: 215, 2003
- Kane CJ, Bassett WW, Sadetsky N, et al.: Obesity and prostate cancer clinical risk factors at presentation: data from CaPSURE. *J Urol* **173**: 732-736, 2005
- Fleedland SJ, Platz EA, Presti JC, et al.: Obesity, serum prostate specific antigen and prostate size: implications for prostate cancer detection. *J Urol* **175**: 500-504, 2006
- Yano M, Imamoto T, Suzuki H, et al.: The clinical potential of pretreatment serum testosterone level to improve the efficiency of prostate cancer screening. *Eur Urol* **51**: 375-380, 2007
- Imamoto T, Suzuki H, Fukasawa S, et al.: Pretreatment serum testosterone level as a

- predictive factor of pathological stage localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* **47** : 308-312, 2004
- 22) Jacobs EJ, Rodringue ZC, Bain EB, et al. : Cholesterol-lowering drugs and advanced prostate cancer incidence in a large US cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **16** : 2213-2217, 2007
 (Received on December 27, 2007)
 (Accepted on February 18, 2008)