

前立腺癌診断における前立腺再生検の検討

堀 淳一*, 奥山 光彦, 安住 誠, 加藤 祐司
佐賀 祐司, 橋本 博, 徳光 正行**, 柿崎 秀宏
旭川医科大学泌尿器科学教室

INDICATION OF REPEAT PROSTATE BIOPSY FOR
THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

Junichi HORI*, Mitsuhiko OKUYAMA, Makoto AZUMI, Yuji KATO,
Yuji SAGA, Hiroshi HASHIMOTO, Masayuki TOKUMITSU** and Hidehiro KAKIZAKI
The Department of Urology, Asahikawa Medical College

There is no standard criterion for repeat prostate biopsy in cases with a negative initial biopsy. We retrospectively analyzed our experience of repeat prostate biopsy to establish its indication for the diagnosis of prostate cancer.

From April 1997 to March 2005, 35 consecutive patients underwent repeat prostate biopsy at the department of Urology, Asahikawa Medical College Hospital because of clinically suspicious prostate cancer despite a negative initial biopsy. We compared patients' age, number of cores obtained during repeat biopsy, digital rectal examination findings, total prostate volume, the time from the first to the last biopsy, total prostate specific antigen (PSA) value, free PSA/total PSA ratio, PSA density and PSA velocity between cancer-positive and cancer-negative groups.

Prostate cancer was detected in 17 of 35 patients (49%). Fifteen patients with prostate cancer were diagnosed by the first repeat biopsy and other 2 patients were diagnosed by the second repeat biopsy. A statistically significant difference was only noted in age and PSA density. Persistently elevated total PSA and a higher PSA density in cases with a negative initial biopsy might be a good indication of repeat prostate biopsy for the diagnosis of prostate cancer.

(Hinyokika Kyo 52 : 835-839, 2006)

Key words : Prostate cancer, Repeat biopsy, PSA density

緒 言

初回前立腺生検で癌陰性であった症例における再生検の臨床的意義に関する報告が散見される。初回生検で癌陰性であっても、癌の可能性が完全には否定できない症例は存在するが、再生検を行うかどうかの明確な基準は確立されていないのが現状である。今回われわれは、前立腺再生検の適応基準の確立を目指して、当科において再生検を受けた症例の臨床的検討を行ったので、若干の文献的考察を加えて報告する。

対 象 と 方 法

1997年4月から2005年3月までの9年間に、旭川医科大学病院泌尿器科において施行された初回前立腺生検242例のうち、癌陰性で再生検を施行した35例（のべ40例）について検討した。生検方法は、初回生検、再生検ともに腰椎麻酔もしくは全身麻酔下で、Eskew

ら¹⁾の変法である経直腸的超音波ガイド下多数箇所生検 (TRUS guided 5-region biopsy) で12 coreを基本とした。再生検の理由は、total PSA (T-PSA) 高値の持続 (4.0 ng/ml 以上) であった。検討した項目は、年齢・生検回数・採取 core 数・直腸診・前立腺重量・初回生検から癌検出までの期間・T-PSA・PSA velocity (PSAV)・PSA density (PSAD)・free PSA/T-PSA (F/T ratio) である。

なお、T-PSA と F-PSA は Tandem-R 法にて測定を行った。再生検適応のカットオフ値は T-PSA 値の正常値 4.0 ng/ml 未満とした。統計処理は、Student t-test を使用し、 $p < 0.05$ にて統計学的有意差ありと判定した。

結 果

初回生検と再生検症例の PSA 分布を Table 1 に示す。初回生検例242例のうち112例 (47%) が癌陽性であり、130例 (53%) が癌陰性であった。130例の癌陰性例のうち35例において再生検が行われ、17例 (49%) で癌陽性であった。この17例に関して、生検

* 現 : 富良野協会病院泌尿器科

** 現 : 士別市立総合病院泌尿器科

Table 1. Serum PSA value at initial and repeat prostate biopsy

	癌陰性 (%)	癌陽性 (%)	合 計
初回生検 PSA (ng/ml)			
0.0-4.0	7 (5%)	0	7 (2%)
4.0-10.0	90 (69%)	40 (36%)	130 (54%)
10.0-20.0	33 (26%)	24 (21%)	57 (24%)
20.0-	0	48 (43%)	48 (20%)
合 計	130 (53%)	112 (47%)	242
再生検 PSA (ng/ml)			
4.0-10.0	11 (61%)	5 (29%)	16 (46%)
10.0-20.0	4 (22%)	6 (35%)	10 (29%)
20.0-	3 (17%)	6 (35%)	9 (25%)
合 計	18 (51%)	17 (49%)	35

回数別では2回目の生検で35例中15例(43%)の癌陽性であり、3回目の生検を行った5例中2例(40%)で癌が検出された。4回以上生検を行った症例はなかった。のべ40回の再生検で、17回生検陽性であった。癌陰性例ではPSA値(ng/ml)が4.0~10.0の範囲のものが61%と最多であったが、癌陽性例ではPSA値は4.0~10.0, 10.0~20.0, 20.0以上の範囲のものがほぼ同数であった(Table 1)。癌陽性部位は、30%が sextant region のみで、35%が additional region (両葉外側辺縁領域と移行領域)のみであり、残る35%は両部位から癌が検出された。

次に、再生検症例における解析結果をTable 2に示す。年齢とPSADにおいて統計学的な有意差を認め、癌陽性群は高齢でPSADが高値を示した。また、有意差は認めないものの癌陽性群で採取core数が多く、T-PSAとPSAVが高値であり、前立腺重量が小さくF/T ratioが低い傾向を示した。また、初回生検から癌検出までの平均期間が22.8カ月と、約2年を要した。High grade PIN症例を3回目の生検で1例認め

たが、この症例は現在経過観察中である。

統計学的に有意差を示した年齢とPSADについて、感度を90%に設定したところ、cut-off値は年齢が65歳以上、PSADが0.2 ng/ml/cc以上であり、その際の特異度が39, 11%であった。ROC曲線をFig. 1に示した。

再生検で癌陽性と診断された17例の臨床病期と、その後の治療内容をTable 3に示す。Stage Bが13例(76%)を占めた。T分類の内訳は、T1cが8例でT2が5例であった。また、stage Cが4例(24%)であった。治療の内訳は、ホルモン療法が8例、前立腺全摘が7例、放射線療法(外照射)が1例、無治療経過観察が1例であった。ホルモン療法の1例でPSA failureとなっている。全体では、初回生検から診断までに平均で約2年を要したが、約8割がstage Bと早期の前立腺癌であった。

考 察

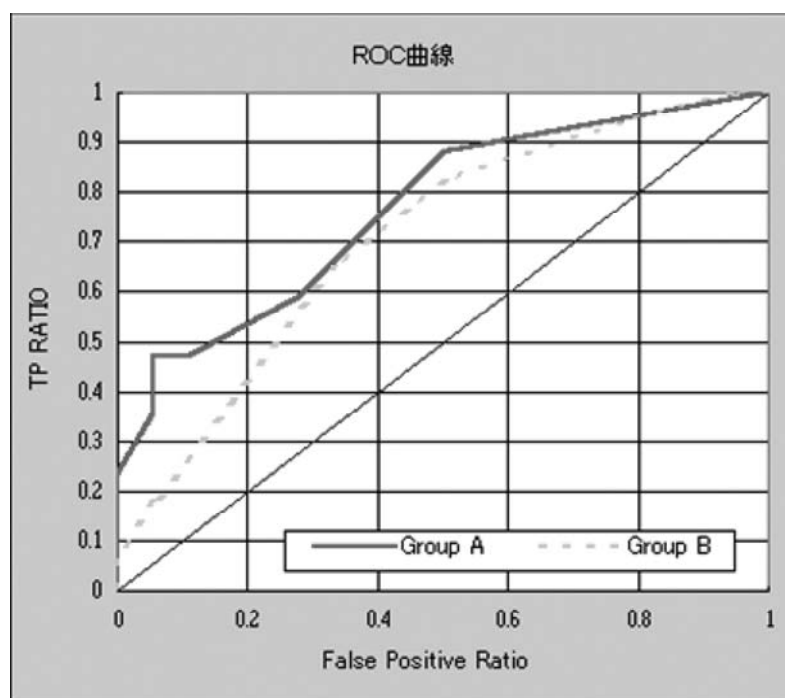
血清PSAの導入や、経直腸的超音波ガイド下生検法の導入は、前立腺癌の検出率の向上に寄与してきた。以前の6カ所生検から多数箇所生検への変更により、さらにその検出率は上昇してはいるものの初回生検で癌が検出されない前立腺癌症例も存在する。緒家の報告によると、初回前立腺生検で癌陰性であったが、その後もT-PSA値の高値が続く症例において再生検を行うと、癌陽性率は16~41%と報告されており²⁾、かなりの頻度で初回生検での偽陰性が存在することが知られている。したがって、再生検をどのような症例に行うべきかの基準を検討し、癌検出の効率化を図ることが重要と考えられる。

一般的に、初回生検で癌陰性でも、T-PSA値の高値が持続する症例には、再生検を考慮することが多いと思われる。当科の検討においても、再生検を施行し

Table 2. Analysis results in patients with negative and positive repeat prostate biopsy

検討項目	癌陰性 (N=18)	癌陽性 (N=17)	P 値
年齢 (歳)	66.1±7.3	72.1±5.8	0.01
生検回数	2.2±0.4	2.1±0.3	0.69
採取 core 数	12.4±0.8	13.1±1.5	0.07
直腸診			0.31
正 常	13	9	
異 常	5	8	
前立腺重量 (cc)	34.0±11.8	26.2±10.3	0.06
初回生検から癌検出までの期間 (カ月)	29.1±15.9	22.8±11.3	0.19
T-PSA (ng/ml)	11.9±8.5	19.4±16.8	0.09
PSAD (ng/ml/cc)	0.4±0.3	0.8±0.7	0.03
PSAV (ng/ml/year)	1.6±1.2	4.9±5.6	0.06
F/T ratio	25.4±11.7	18.1±10.4	0.06

(mean±SD)



Group A: Age
 Group B: PSAD
 TP RATIO: 真陽性率
 False Positive Ratio: 偽陽性率

Fig. 1. ROC curves of age and PSAD.

Table 3. Clinical stage and treatment in patients with positive repeat biopsy

臨床病期	症例数
Stage B	13 (76%)
Stage C	4 (24%)
治療内訳	
ホルモン療法	8
前立腺全摘	7
放射線	1
無治療経過観察	1

た理由は全例 T-PSA 高値の持続であった。今回の検討では再生検を施行した35例中17例 (49%) に前立腺癌を検出しており、緒家の報告よりも若干高い陽性率であった。Keetch らも T-PSA 高値が持続している症例には、少なくとも一度は再生検を行うべきであるとしている³⁾。また、再生検で癌陰性でも、T-PSA 値が 10 ng/ml を超える症例においては、2 回目の再生検 (再々生検) を勧めている³⁾。

今回の検討では、癌陽性群において高齢で PSAD が高値を示しており、cut-off 値を算出した結果、T-PSA 値の高値が持続する症例においては、65歳以上もしくは PSAD が 0.2 ng/ml/cc 以上の条件を満たす場合、再生検を考慮すべきであると考えられる。ただ、年齢の基準に関して、癌陽性群が癌陰性群より年齢が高かったという結果の臨床的意義は不明であり、

むしろ若年者ほど積極的に再生検を施行して、癌の検出に努力するのが一般的であろう。これまでに、F/T ratio < 0.15 かつ PSAV > 0.75 ng/ml/year を満たす症例において再生検を推奨する報告⁵⁾や、初回生検時の T-PSA > 10 ng/ml かつ PSAD > 0.2 ng/ml/cc において再生検を推奨する報告⁵⁾、また PSA doubling time (PSADT) < 5 年かつ PSAD > 0.25 ng/ml/cc を満たす症例で再生検を推奨する報告⁷⁾、F-PSA と PSAD の有用性を述べた報告⁸⁾など、様々な報告が散見される。また、Corona らの報告では、前立腺生検に関する様々な因子をポイント化してノモグラムを作成しており⁹⁾、再生検の適応の決定において非常に有用であると述べている。以上のように1つの因子のみではなく、複数の因子を考慮して再生検の適応を決定した方が良いと考えられる。

再生検の至適生検回数に関して、当科では2回までの再生検しか行っておらず3回目以降の再生検症例がないため論じることは難しいが、緒家の報告によると、検出された癌の96%は1回目の再生検までに検出されており、PSA 高値が持続している症例には少なくとも1回は再生検すべきであり、その後も直腸診で異常所見を認めるか、もしくは PSA 値が持続的に上昇する症例にはさらなる再生検を考慮すべきであるとされている^{3,4)}。今回の検討では、2回目の再生検で40% (5例中2例) と比較的高い癌検出率を認めてお

り、今後経過観察中に PSA 高値が持続し、かつ PSAD が0.2以上を示す場合には、積極的に再生検、再々生検を勧めるべきだと考えられた。

初回生検から癌が検出されるまでの期間については、Table 2 に示したとおり平均22.8カ月で、初回生検から平均約2年の歳月をかけて癌が検出された。検出された癌の病期は、stage B が13例（76%）、stage C が4例（24%）と限局性前立腺癌が約8割を占め、転移を有した症例は存在しなかった（Table 3）。Roobol らは PSA 値が4 ng/ml 以上あり、初回生検で良性であった553例において、その4年後に再生検を行って18例で癌が検出され、この18例中17例（94%）が限局性前立腺癌であったと報告している¹⁰⁾。以上から、初回生検で癌陰性でありながら、その後も癌が疑われる症例において、ある期間が経過した後に再生検を行い癌が検出されたとしても、決して時期を逸しているわけではなく、むしろ積極的な再生検を行う意義があったと考えるべきである。しかし、今回の検討で約2割は局所進展癌であったこともまた事実であり、当然のことながら初回生検陰性例におけるその後の注意深い follow up は重要と考えられた。

再生検の適切な生検方法と生検本数に関して、当科では基本的には全例で TRUS guided 5-region biopsy で12カ所生検を基本としており、TRUS や直腸診で異常を認めた部位から追加で生検を行う方針としている。以上の方法で高い癌検出率を認めており、また癌検出箇所に関しても sextant region, additional region 単独でそれぞれ30, 35%と検出領域に偏りがなく、この生検方法の適切さが示唆された。T1c 前立腺癌の全摘標本の詳細な検討で、尖部腹側に82%と高頻度に癌が認められたことから、再生検の際には尖部腹側域を比較的容易に生検可能な経会陰生検の追加を推奨する報告が散見される^{11, 12)}。当科ではこれまで経会陰的アプローチによる前立腺尖部腹側を含めた系統的な生検は行っていないが、今後その有用性につき検討する余地はあるものと思われる。

結 語

初回前立腺生検にて癌陰性であった症例において、その後も PSA 高値が持続する場合には PSAD を参考にして積極的に再生検を考慮すべきである。

本論文の要旨は、第94回日本泌尿器科学会総会（2006年4月福岡市）において発表した。

Editorial comment

筆者らは、前立腺再生検における検討を行い、PSA 高値が持続し、PSAD が高い症例が最も良い適応である、と結論している。本研究は後ろ向き研究であり、

文 献

- 1) Eskew LA, Bare RL and McCullough DL: Systematic 5 region biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* **157**: 199-203, 1997
- 2) Okegawa T, Kinjo M, Ohta M, et al.: Predictors of prostate cancer on repeat prostatic biopsy in men with serum total prostate-specific antigen between 4.1 and 10 ng/ml. *Int J Urol* **10**: 201-206, 2003
- 3) Keetch DW, Catalona WJ and Smith DS: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* **151**: 1571-1574, 1994
- 4) Djavan B, Ravary V, Zlotta A, et al.: Prospective evaluation of prostate cancer detection on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* **166**: 1679-1683, 2001
- 5) Singh H, Canto EI, Shariat SF, et al.: Predictors of prostate cancer after initial negative systematic 12 core biopsy. *J Urol* **171**: 1850-1854, 2004
- 6) 影林 頼明, 大園 誠一郎, 川上 隆, ほか: Systematic biopsyによる前立腺生検で初回陰性症例の検討. *泌尿器外科* **13**: 1279-1282, 2000
- 7) Garzotto M, Park Y, Tchokote SM, et al.: Recursive partitioning for risk stratification in men undergoing repeat prostate biopsies. *Cancer* **104**: 1911-1917, 2005
- 8) Catalona WJ, Beiser JA and Smith DS: Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol* **158**: 2162-2167, 1997
- 9) Corona EL, Ohori M, Scardino PT, et al.: A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J Urol* **170**: 1184-1188, 2003
- 10) Roobol MJ, Cruikshank IW and Schroder FH: No reason for immediate repeat sextant biopsy after negative initial sextant biopsy in men with PSA level of 4.0 ng/ml or greater. *Urology* **63**: 892-899, 2004
- 11) Takashima R, Egawa S, Kuwano S, et al.: Anterior distribution of stage T1c nonpalpable tumors in radical prostatectomy specimens. *Urology* **59**: 692-697, 2002
- 12) 前田 修: 再生検の適応と戦略. *Urol View* **3-4**: 70-73, 2005

(Received on January 5, 2006)

(Accepted on June 11, 2006)

症例も少ないため一定の限界を有する。Table 2 からこれ以外に、前立腺重量、PSAV、F/T 比、生検コア数なども重要な因子であることを推測させるものである。有意差がないのは症例の少なさ故であろう。これまでの前向き研究では F/T 比の有用性が報告され

ているが, 診断特異性などからかならずしも実用的とは言い難い¹⁾. 再生検の結果を単一因子で予測することは難しく, 実際の臨床の間では多くの因子を組み合わせで総合的に判断しているのが実情であろう. また high grade PIN や atypical small acinar proliferation (ASAP) の存在も適応決定の大きな鍵になる. 一方, 患者さんの立場に立てば, 一定の侵襲を伴う生検の後に再生検を受容するかどうかは, その予測値に大きく

依存する. 客観的な予測情報が欲しいところである. 再生検のためのノモグラムが期待される所以である.

- 1) Catalona WJ, et al. JAMA **279**: 1542-1547, 1998

東北大学大学院医学系研究科・泌尿器科学分野

荒井陽一

Editorial comment

前立腺生検の普及に伴い, 再生検の頻度も増加しつつある現状で, 本論文の検討課題である前立腺再生検の適応基準は, 今後検討されなければならない重要な研究課題である.

本論文で著者らは, 統計学的手法を用いた検討から, 年齢と PSA density (PSAD) の2つが再生検の適応基準として有意なパラメータであったと報告している. そして, 感度を90%に設定した結果, cut-off 値として年齢では65歳, PSAD では 0.2 ng/ml/cc を提示している. そのうち PSAD については, これまでの報告からみても妥当な結果であり, 多くの泌尿器科医にとっても受入れ易いものと思われる.

一方, 年齢については, その解釈には慎重にならざるをえない. 癌陽性者の年齢が高かったという結果は, 前立腺癌罹患率が年齢とともに高くなるという疫学的事実を反映したものと思われる. 今回の結果は, 再生検で発見された前立腺癌患者の90%が65歳以上で

あったということであり, 65歳という cut-off 値を再生検の適応基準として応用するのは, 臨床的にはきわめて困難と思われる.

前立腺(再)生検の適応を論じる場合, 陽性率とともに, 生検で発見されうる前立腺癌の質も考慮される必要がある. 前立腺癌死亡の減少のためには, 比較的若年者における前立腺癌の早期発見が重要なのは言うまでもない. 65歳以下の患者の方が, むしろ積極的な再生検の対象と思われる. 再生検の適応を考える場合, 年齢という要素は, 陽性率の観点からよりも, 発見されうる前立腺癌の臨床的意義の観点から考慮されるべきであろう.

今回の検討では, 症例数が少ないことから統計学的有意差は証明できなかったと推測されるが, PSA velocity や F/T ratio は再生検の適応基準として有望と思われ, 今後の症例の蓄積を待ちたい.

名古屋泌尿器科病院

小島宗門