

原 著

当院における前立腺針生検—再生検症例に関する検討—

多根総合病院 泌尿器科¹, 星ヶ丘厚生年金病院 泌尿器科²

細川 幸成¹ 豊島 優多² 橋村 正哉¹ 高田 聡¹
林 美樹¹

要 旨

【目的】当院の前立腺癌診断における前立腺再生検の成績について retrospective に検討を行った。【対象と方法】当院にて前立腺針生検を受けた 1000 例のうち、再生検症例の 77 例を対象とした。再生検結果に影響を与える因子として、年齢、PSA、前立腺体積 (PV)、PSAD、直腸診での異常所見の有無、経直腸前立腺エコーでの低エコー領域の検出の有無、生検本数、の各因子について検討を行った。【結果】再生検症例全体での年齢は 70 歳 (中央値)、PSA は 8.23 ng/ml (中央値) であった。77 例中 20 例 (26.0%) が生検陽性であった。再生検症例における陽性症例の独立した予測因子は、年齢 (オッズ比 5.159, $p=0.046$)、PV (オッズ比 5.993, $p=0.036$)、の 2 項目であった。【結語】再生検症例の適応には、PSA の変動に加えて、PV、年齢の考慮も必要である。

Key words : 前立腺針生検 ; 再生検

はじめに

前立腺癌の診断に、PSA 値、直腸診 (DRE) の所見、経直腸前立腺エコー (TRUS) の所見から、前立腺針生検の適応が決められている¹⁾。その中で、初回生検陰性であった症例に対する再生検の明確な基準は、ノモグラムの開発を含め様々な提案^{2~4)}は散見されるものの、その適応には議論が残る。

今回、当院における前立腺癌診断における再生検症例の成績について retrospective に検討を行い、再生検陽性となる予測因子について検討を行ったので報告する。

対象と方法

1997 年 1 月より 2010 年 9 月までに当科において、1) PSA が 4 ng/ml 以上、あるいは 2) 直腸診による異常所見、のいずれかにより前立腺癌が疑われ前立腺針生検を施行した 1000 例のうち、生検を以前にも受けたことがある 77 例について、retrospective に検討を行った。同時に初回生検を行った 923 例について

も生検陽性率について検討を行った。

生検は、腰椎麻酔下に碎石位で直腸診を行った後、経直腸前立腺エコー下に経会陰前立腺針生検を行った⁵⁾。初回生検は 2000 年までは 8ヶ所、2001 年以降は 12ヶ所の生検本数を基本とし、生検の穿刺部位は通常の sextant biopsy の穿刺部位に加えて、2000 年までは far lateral 側に左右 1ヶ所、2001 年以降は far lateral 側の左右に 3ヶ所を追加した。さらに、担当医の判断で生検本数の増減を行ってきた。再生検症例については、初回生検本数に加えて transition zone を左右各 1ヶ所追加し、さらに、担当医の判断で生検本数を決定した。

統計学的な検討は、Mann-Whitney U 検定、 χ^2 乗検定を用いて行った。再生検陽性の予測因子は、multivariate logistic regression analysis を用いて算出した。 $p<0.05$ で統計学的有意差ありと判定した。

結 果

当院の初回生検の成績を表 1 に示す。全体では 38.2% が生検陽性であり、PSA が 10 ng/ml 以下の症

表 1 当院の初回前立腺生検の成績

	症例数	年齢 (歳)	P S A (ng/ml)	P V (ml)	生検陽性例 (%)
全体 (中央値)	923	69.6 ± 8.2 (70.0)	81.7 ± 806.7 (8.80)	42.9 ± 20.5 (38.4)	353 (38.2%)
PSA ≤ 10 (中央値)	535	68.0 ± 8.2 (68.0)	6.59 ± 1.82 (6.46)	41.4 ± 17.4 (38.0)	130 (24.3%)

表 2 初回生検生検陽性の予測因子

	Multivariate analysis		
	オッズ比	95%信頼区間	p value
年齢 (years) ≤ 75 vs 75 <	2.193	1.519-3.164	p < 0.001
PSA (ng/ml) ≤ 10 vs 10 <	2.285	1.551-3.366	p < 0.001
PV (cc) 50 < vs ≤ 50	2.783	1.822-4.253	p < 0.001
PSAD (ng/ml/cc) ≤ 0.2 vs 0.2 <	2.595	1.726-3.903	p < 0.001
直腸診所見異常所見の有無	1.808	1.166-2.803	p = 0.008
TRUS 所見異常所見の有無	2.724	1.762-4.211	p < 0.001
生検本数 < 12 vs 12 ≤	1.303	0.845-2.009	p = 0.231

表 3 当院の前立腺再生検の成績

	症例数	年齢 (歳)	PSA (ng/ml)	PV (ml)	生検陽性例 (%)
全体 (中央値)	77	68.6 ± 7.6 (70.0)	10.28 ± 5.98 (8.22)	46.4 ± 20.8 (42.8)	20 (26.0%)
PSA ≤ 10 (中央値)	49	68.1 ± 8.2 (69.0)	6.78 ± 1.63 (6.69)	44.6 ± 20.6 (40.7)	14 (28.6%)

例では 24.3% が陽性であった。初回生検陽性の予測因子に関する検討では、年齢・PSA を含む各因子が独立した予測因子であった (表 2)。

次に再生検症例の成績を表 3 に示す。年齢は中央値で 70.0 歳、PSA 値は中央値で 8.22 ng/ml、前立腺体積 (PV) は中央値で 42.8 ml であった。全体では 26.0% が生検陽性であり、PSA が 10 ng/ml 以下の症例では 28.6% が陽性であった。再生検症例の背景を結果別に示す (表 4)。PV が小さい症例が、生検陽性が多い傾向にあったものの、生検本数を含め有意な因子は認めなかった。再生検陽性の予測因子に関する検討 (表 5) では、年齢が 75 歳以上 (オッズ比 5.159, 95%信頼区間 1.028-25.895)、あるいは PV が 50 ml 未満 (オッズ比 5.993, 95%信頼区間 1.125-31.908) であることが有意な予測因子であった。

考 察

前立腺癌の診断において、Hodge ら⁶⁾ が、経直腸的超音波断層法 (TRUS) 下系統的な前立腺針生検の有用性を報告して以来、前立腺針生検は、標準的検査と認識されている。当院では、PSA 値が 4 ng/ml 以上、あるいは直腸診による異常所見、のいずれかにより前立腺癌が疑われた症例、あるいは前立腺癌とすでに診断されているが、原発巣の組織の再評価目的で、前立腺針生検を日帰り手術センター⁷⁾ を利用して、腰椎麻酔下での 1 泊 2 日入院で行っている⁵⁾。その結果、前立腺癌の確定診断を得られた症例については、年齢、患者の希望も踏まえ治療を行っている⁸⁻¹⁰⁾。初回生検で陰性であった症例は、その後、経過観察が行われるが、再生検の時期を含めその management に

表4 再生検結果別の患者背景

	生検陽性 (n=20)	生検陰性 (n=57)	p value
年齢 (years)	69.8±8.8 (中央値 69.0)	68.2±7.2 (中央値 70.0)	p=0.507
PSA (ng/ml)	11.45±7.29 (中央値 9.25)	9.86±5.47 (中央値 8.01)	p=0.419
PV (cc)	39.6±15.9 (中央値 34.6)	48.8±21.9 (中央値 44.8)	p=0.085
PSAD (ng/ml/cc)	0.33±0.27 (中央値 0.23)	0.23±0.14 (中央値 0.20)	p=0.142
直腸診所見			
異常あり	5 (25.0%)	7 (12.3%)	p=0.177
異常なし	15 (75.0%)	50 (87.7%)	
TRUS 所見			
異常あり	4 (20.0%)	5 (8.8%)	p=0.179
異常なし	16 (80.0%)	52 (91.2%)	
生検本数	14.3 ± 2.8 (中央値 14.0)	13.1 ± 1.3 (中央値 14.0)	p=0.149

表5 再生検生検陽性の予測因子

	Multivariate analysis		
	オッズ比	95%信頼区間	p value
年齢 (years) ≤75 vs 75<	5.159	1.028-25.895	p=0.046
PSA (ng/ml) ≤10 vs 10<	0.909	0.225-3.667	p=0.893
PV (cc) 50< vs ≤50	5.993	1.125-31.908	p=0.036
PSAD (ng/ml/cc) ≤0.2 vs 0.2<	0.719	0.164-3.158	p=0.662
直腸診所見異常所見の有無	0.906	0.142-5.789	p=0.917
TRUS 所見異常所見の有無	3.559	0.513-25.247	p=0.198
生検本数<14 vs 14≤	1.743	0.510-5.955	p=0.375

確立されたものはない。今回、再生検陽性症例の特徴を探求するため、retrospectiveに当院の再生検症例の検討を行った。

まず、当院の初回生検は生検陽性率が38.2%、PSAが10 ng/ml以下（グレーゾーンとされる）の生検陽性率は24.3%であり、再生検症例は生検陽性率が26.0%、PSAがグレーゾーンの症例は28.6%の生検陽性率であった。この成績は本邦の他施設、あるいは海外からのデータと比較して⁴⁾¹¹⁾も遜色のないデータといえる。

生検陽性の予測因子を、多変量解析を用いて検討した結果、初回生検ではPSAを含め多数の因子が独立した予測因子であるが、再生検症例での解析では年齢とPVのみが有意な独立予測因子であり、PSAは予測因子とはならなかった。PSAの特異度を高めるために、今回検討に加えているPSA density以外に、PSA velocity (ng/ml/year), PSA 倍加時間 (month),

年齢階層別 PSA, PSA molecular form (%free PSA, complexed PSA) を利用することで生検成績の向上に各施設が取り組んでいる¹¹⁾が、一般診療への適応には合意が得られていない。特に PSA molecular formは保険認可されているが、日本泌尿器科学会でも推奨する根拠はないとガイドライン¹¹⁾で示しており、当科でも積極的には検査していない。今回の再生検の症例で PSA velocity, PSA 倍加時間の各パラメータを用いて検討を行った(表6)が、両者とも有意差を認めなかった。PSA 倍加時間は第1検査日をD1, PSA値をP1, 第2検査日をD2, PSA値をP2とすると、(D2-D1) LOG2/ (LOG P2- LOG P1)で算出されるものである。PSA working groupは、PSA 倍加時間の計算法についての提言を報告¹²⁾しているが、最低3回の測定を4週以上の間隔で3ヶ月以上の間に行う、あるいは前立腺に関する操作後は半減期を考慮して2週間以上間隔をおき、炎症の消退化に

表6 PSA dynamicsに関する検討

	再生検陽性	再生検陰性	p value
PSA doubling time (month)	28.5 ± 27.4	30.9 ± 57.1	p=0.55
PSA velocity (ng/ml/year)	3.38 ± 4.28	4.79 ± 8.67	p=0.93

は6-8週要することを考慮する、などの項目があげられており、実際の臨床の現場でこの計算を行い利用するのは煩雑・困難と思われる。PSA自身、生物学的変動も有することを考慮すると、現時点では有用性が低いといわざるを得ない。また、PSAVについても、Carterら¹³⁾が前立腺癌の発見の特異性が高まることを報告して以来、有用なマーカーとされてきた。しかし、Celhayら¹⁴⁾はPSAVの日常臨床の使用は困難と述べており、PSA値の変動が持続的に上昇するものか、そうでないものかが実用であると考え、再生検の有用性について検討を行っているが、われわれの結果と同様、再生検の適応を決めるのに有用ではなかったとしている。

今回のわれわれの検討では、再生検に有用な予測因子は年齢とPVであった。年齢に関しては、高齢者になるほど再生検を行うと陽性率が高いということになるが、高齢者の場合、high grade cancerの可能性がなければ、浸襲のかかる生検を施行せず経過観察も可能と思われる¹⁰⁾。現在、われわれは80歳以上の症例に関しては、PSAが10 ng/ml未満の症例で、TRUS、直腸診で異常を認めない患者には、患者の意志も尊重したうえで、積極的に経過観察を行っており⁸⁾、良好な結果を報告¹⁵⁾している。また、PVに関しては、50 cc以下は再生検陽性の予測因子であり、そのオッズ比が5.933であった。また、大きい前立腺体積はlow grade cancerのものが多く、小さい前立腺体積は、high grade cancerのものが多いと報告が、われわれの報告も含め散見される^{16) 17)}ため、PVは再生検の適応を決定する際、考慮すべき因子であると考えられた。

前立腺生検には、排尿症状・勃起力に関する影響も報告¹⁸⁾されており、特に再生検を行う際には、慎重な症例の選択が必要である。新たな再生検の指標となる可能性のある腫瘍マーカーも報告¹⁹⁾もされており、今後、無用な再生検を回避し、生検陽性率の向上に努めたい。

おわりに

当院での前立腺再生検の陽性率は、全体で26.0%、グレーゾーン症例では28.6%であった。

今回の検討では、PSA値、およびPSAに関連するパラメーターは、初回前立腺生検陽性の有用な予測因子となりえるが、再生検陽性の予測因子にはならなかった。再生検陽性には、年齢とPVが独立した予測因子であった。

文 献

- 1) The Committee for Establishment of the Guidelines on Screening for Prostate Cancer and Japanese Urological Association. : Updated Japanese Urological Association Guidelines on prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer in 2010. *Int. J Urol*, 17 : 830-838, 2010
- 2) Lopez-Corona E, 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
- 3) Okada K, Okihara K, Kitamura K, et al. : Community-based prostate cancer screening in Japan : Predicting factors for positive repeat biopsy. *Int. J Urol*, 17 : 541-547, 2010
- 4) Scattoni V, Maccagnano C, Zanni G, et al. : Is extended and saturation biopsy necessary? *Int. J Urol*, 17 : 432-449, 2010
- 5) 細川幸成, 林 美樹, 藤本清秀 他 : 前立腺生検時における膀胱鏡検査の臨床的検討. *泌尿器外科*, 21, 1285-1289, 2008
- 6) 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
- 7) 富永ルミ子 : 日帰り手術でのナースの役割とリスクマネジメント. *実践手術看護*, 5 : 69-74, 2007
- 8) 細川幸成, 林 美樹, 藤本清秀, 他 : 80歳以上の高齢者の前立腺針生検の適応についての検討. *日泌尿会誌*, 99 : 396, 2008
- 9) 熊本廣実, 細川幸成, 藤本清秀, 他 : 根治的前立腺全摘除術の臨床的検討. *臨泌*, 64, 239-245,

2010

- 10) 細川幸成, 林 美樹, 藤本清秀, 他: 高齢者における前立腺針生検陽性症例の病理組織学的検討. 泌尿器外科, 23 : 309-314, 2010
- 11) 日本泌尿器科学会編集: 前立腺癌診療ガイドライン 2006 年度版. 金原出版, 2006
- 12) Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al. : Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. J Urol, 179 : 2181-2186, 2008
- 13) Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, et al. : Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. Cancer Res, 52 : 3323-3328, 1992
- 14) Celhay O, de la Taille A, Salomon L, et al. : Fluctuating prostate-specific antigen levels in patients with initial negative biopsy : should we be reassured? BJU int, 99 : 1028-1030, 2007
- 15) 細川幸成, 林 美樹, 藤本清秀, 他: 80 歳以上の PSA グレーゾーン症例の検討. 日癌治, 46, : 950, 2011
- 16) 細川幸成, 林 美樹, 藤本清秀, 他: 前立腺癌における前立腺体積と悪性度の検討. 日泌尿会誌, 98, 511, 2007
- 17) Newton MR, Phillips S, Chang SS, et al. : Smaller prostate size predicts high grade prostate cancer at final pathology. J Urol, 184 : 930-937, 2010
- 18) Klein T, Palisaar RJ, Holz A, et al. : The impact of prostate biopsy and periprostatic nerve block on erectile and voiding function : A prospective study. J Urol, 184 : 1447-1452, 2010
- 19) Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. : PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. Urology, 69 : 532-535, 2007

