前立腺癌診断における経直腸的 power-Doppler 超音波検査 および造影剤の効果に関する検討

芸術の森泌尿器科

斎 藤 誠 一

EVALUATION OF TRANSRECTAL POWER-DOPPLER ULTRASONOGRAPHY AND
EFFECT OF CONTRAST-ENHANCEMENT FOR DETECTING PROSTATE CANCER

Seiichi Saito

Art Park Urology Clinic and Hospital

(Purpose) There are many reports about the usefulness of transrectal power-Doppler ultrasonography (PDUS) for detecting prostate cancer because of the high microvessel density in cancerous tissue in the prostate. The purpose of this study was to assess the role of PDUS and contrast-enhanced transrectal power-Doppler ultrasonography (enhanced PDUS) in the identification of prostate cancer.

(Materials and Methods) One hundred forty-two cases (90 cases without enhancement, 52 cases with enhancement) of suspected prostate cancer found with digital rectal examination (DRE), transrectal ultrasound (TRUS) abnormal or prostate specific antigen (PSA) elevation were evaluated by PDUS and enhanced PDUS.

(Results) Forty-three (30.3%) cases of cancer were detected, and there was a significant difference ($p < 0.05$) between PDUS group (22 cases, 24.4%) and enhanced PDUS (21 cases, 40.0%). However, there were no significant statistical results about the usefulness of enhancement to detect prostate cancer although imaging was clear with contrast agent. The results of statistical analysis of PDUS use were almost the same as for PSA of more than 10.1 ng/ml. Combination with PDUS was very helpful to detect prostate cancers. The positive predictive value of the combination with DRE, TRUS and PSA improved from 68.0% to 81.0% with the addition of PDUS. In particular, cancer was revealed frequently (65.8%) in peripheral hypoechoic lesions on gray-scale TRUS with hypervascular areas on PDUS.

(Conclusions) We conclude that enhancement with contrast agent is not especially useful in the identification of prostate cancer although imaging was clear with contrast agent. However, PDUS is useful especially for hypoechoic peripheral areas. It is suggested that we should add PDUS to DRE, TRUS and PSA examinations.

Key words: Prostate cancer, Transrectal power-Doppler ultrasonography, Contrast-enhanced transrectal power-Doppler ultrasonography

要旨: (目的) 前立腺癌診断における経直腸的 power-Doppler 超音波検査 (PDUS) の有用性を示唆する報告は多い。本検討では PDUS の検討とともに造影剤使用の効果について検討を行った。

(対象と方法) 直腸診 (DRE), prostatic specific antigen (PSA), 経直腸的超音波検査 (TRUS) の異常のため前立腺癌疑いで生検を受けた 142 例 (造影剤未使用の 90 例と使用の 52 例) を用いて, 造影剤使用の有無で PDUS の効果を比較検討した。

(結果) 43 例 (30.3%) に癌が検出され、造影剤未使用群で 22 例 (24.4%)、使用群で 21 例 (40.0%) と、有意な差 ($p < 0.05$) で造影群が多かった。しかし、造影による画像の鮮明化はあるものの、統計学的には造影剤使用の有用性は得られなかった。なお、DRE、PSA、TRUS に PDUS を追加することにより、positive predictive value は有意に増加した。また、TRUS、PDUS とともに陽性であった場合、癌である確率は 65.8% であったことより、PDUS そのものは有用と考えられた。本検討は retrospective なものでバイアスが存在するため、将来的に詳細な検討が必要と考えられた。

キーワード：前立腺癌，経直腸的 power-Doppler 超音波検査，造影経直腸的 power-Doppler 超音波検査

緒 言

近年，血清 prostatic specific antigen (PSA) 測定の急速な普及に伴い，PSA の異常値から前立腺生検を必要とする症例が増加している。これら症例に対し，経直腸的超音波下生検を施行しても，低い陽性率にとどまり，結果的に不必要な生検を数多く行っているのが現状である。この問題を解決することを目的として age specific PSA，PSA density，Free/Total PSA 比，PSA-transition zone density 等が考案されているが，今だ満足できる結果は得られていないのが現状である。また，生検において確実に癌の存在部位から組織を採取することは困難に近い。その中であって経直腸的 power-Doppler 超音波検査 (PDUS) は，癌病変の部位に一致して hypervascular lesion が高頻度に描出されることが報告¹⁾されていることから，前立腺癌の描出に期待されている。また，従来から行われてきた経直腸的超音波下前立腺生検の問題点として，採取個数の増加に伴う合併症への懸念，前立腺容積の大きな症例における false negative の可能性，低い生検陽性率などが指摘されてきた。その中であって PDUS は腫瘍血管の描出にすぐれているため，前立腺癌診断における有用性を示唆する報告^{2)~6)}が散見される。本論文では，PDUS の有用性ととともに，造影剤を使用した効果に関して検討を加えた。

対象と方法

直腸診 (DRE)，経直腸的超音波検査 (TRUS)，PSA 検査 (正常値：4.0ng/ml 以下) のいずれかが異常のため，前立腺癌の疑いで生検を受けた 142 例を対象とした。これらの症例は，さらに造影剤を使用しなかった 90 例 (1998.7.1~2000.2.26 の期間) と使用した 52 例 (2000.3.1~2000.12.28 の期間) にわけた。年齢は 50 歳から 92 歳，平均 72.5 歳であった。

超音波装置は B & K medical (デンマーク) 社製 Panther ultrasound scanner type 2002ADI，プローブは convex array transducer type 8557 を用い，周波数は

7.5MHz で使用した。

生検方法としては，初回生検は外来にて PDUS 陽性部分に対する target biopsy を施行し，その後 sextant biopsy (6 カ所) を行い，さらに transition zone biopsy を追加した。初回生検で陰性でも，その後 PSA 上昇のみられた症例に対しては再生検を施行した。再生検は入院麻酔 (サドルブロック) 下にて target biopsy および saturation biopsy (約 30 カ所) を行った。

造影剤 (レボビスト 2.5mg) はガラクトース/パルミチン酸 (99%/0.1%) からなる顆粒剤であり，用時に注射用蒸留水を加え (300 mg/ml)，10 秒間よく振った後，2 分間放置し，均質化された懸濁液の状態で使用した。注射方法はその有用性が報告²⁾³⁾されているボーラス (約 2 ml/秒) で注入し，その後すぐに生理的食塩水にてフラッシュした。なお，長時間の観察が必要な時は問欠送受診で対応した²⁾。造影効果の陽，陰性を Rifkin⁴⁾の基準から判定した。これは神経血管束に gain を合わせ，PDUS 画像を 0 から 3 の grade に分け，grade 1-3 を陽性としたものである。なお，最大検出速度，フィルター等の設定は個々の症例によって最適の画像が得られるものとした。

統計学的解析では造影剤未使用 90 例および造影剤使用 52 例において Sensitivity，Specificity，positive predictive value (PPV)，negative predictive value (NPV)，Ca. missed (癌をみのがした率：false positive/true positive + false positive)，Biopsy saved (生検を省けた率：true negative/total) の比較検討を行った。

なお，統計解析には Fisher's exact test および χ^2 検定を用い， $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

典型的な症例の画像を図 1 から 3 に供覧する。

結 果

癌の検出率は造影剤未使用群で 22 例 (24.4%)，使用群で 21 例 (40.0%) と，有意な差 ($p < 0.05$) で造影群が多かった。

図1 70歳, 男性, 中等度分化型腺癌 (Gleason grade 3+4), PSA 12.2 ng/ml 超音波検査にて, 癌病変と一致して右葉の peripheral zone に hypoechoic な所見を認める。

図2 PDUSにて, 右葉の hypoechoic な領域に一致して hypervascular な所見が認められる。

臨床病期 (表1) では未使用群, 使用群ともに T1c が約 40% を占め, 最近の症例において T4 が減少していた。

統計学的解析 (表2, 3) では造影剤未使用 90 例および造影剤使用 52 例において Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Ca. missed, Biopsy saved の比較検討を行ったが, PDUS 使用の結果は PSA が 10.1 以上の結果とはほぼ同等であった。

表4に示すように, 造影剤未使用群と使用群に施行した PDUS の結果に有意差はなく, これらと enhanced PDUS を比較しても有意な差は得られなかった。

表5に PDUS の有用性に関する検討を示すが,

図3 造影剤を使用した enhanced PDUS は hypervascular な所見がより高度に, かつ鮮明に認められる。しかし, 他の領域の血管も増強されている。

表1 臨床病期

	造影剤	
	未使用	使用
T1c	7	8
T2a	4	3
T2b	4	2
T3a	1	2
T3b	0	4
T4	5	2
計	22	21

TRUS と PDUS の併用により, 両者ともに陽性であれば癌である確率は 65.8% であった。

また, DRE, TRUS, PSA に PDUS を加えると癌である確率は 68.0 から 81.0% に有意 ($p < 0.05$) に上昇した (表6)。

なお, 造影剤使用による副作用はなかった。

考 察

欧米における男性癌死のうち, 前立腺癌は肺癌に次いで第2位であり, 早期発見のための検診運動が普及している。我が国でも近年, 社会の高齢化と生活環境の欧米化に伴って前立腺癌は急増してきた。死亡数の動向からはあと 20 年後には 3 倍近くに増えると予測されている⁷⁾。

早期の前立腺癌を発見するための検査として DRE, TRUS, PSA 測定が行われている。DRE, TRUS の癌診断陽性率は約 50% だが, PSA は単独検査でも 85%

表 2 造影剤未使用 90 例の比較

	DRE	TRUS	PSA (4.1～)	PSA (10.1～)	PDUS
Sensitivity	52.4	71.4	100	61.9	60.0
Specificity	60.9	69.6	33.3	87.0	88.6
PPV	28.9	41.7	31.3	59.1	60.0
NPV	80.8	88.9	100	88.2	88.6
Ca. missed	47.6	28.6	0	38.1	40.0
Biopsy saved	57.7	60.0	25.6	75.6	77.8

(%)

表 3 造影剤使用 50 例の比較

	DRE	TRUS	PSA (4.1～)	PSA (10.1～)	PDUS	enhanced PDUS
Sensitivity	45.5	68.2	86.4	68.2	63.6	68.2
Specificity	73.3	56.7	30.0	93.3	80.0	70.0
PPV	55.6	53.6	47.5	88.2	70.0	62.5
NPV	64.7	70.8	75.0	80.0	75.0	75.0
Ca. missed	54.5	31.8	15.8	31.8	36.4	31.8
Biopsy saved	65.4	46.2	23.1	67.3	61.5	53.8

(%)

表 4 PDUS と enhanced PDUS の比較

	未使用群の PDUS	使用群の PDUS	enhanced PDUS
Sensitivity	60.0	63.6	68.2
Specificity	88.6	80.0	70.0
PPV	60.0	75.0	62.5
NPV	88.6	75.0	75.0
Cancer missed	40.0	36.4	31.8
Biopsy saved	77.8	61.0	53.8

PPV = positive predictive value (%)
NPV = negative predictive value

表 5 TRUS と PDUS の併用の有無による positive predictive value

TRUS	PDUS	Ca (+)	Ca (-)	N
-	-	13.4	86.6	77
+	-	24.0	86.0	25
-	+	100	0	2
+	+	65.8	34.2	38
		(%)	(%)	計 142

表 6 DRE, TRUS, PSA に PDUS を加えた場合の positive predictive value

DRE	TRUS	PSA	PDUS	PPV
+	+	+	-	68.0% (N = 25)
+	+	+	+	81.0% (N = 21)

と高く、その有用性は確立されている。しかし、PSA 高値症例に対し、TRUS 下に生検が施行されるが、超音波検査で癌の存在部位を確定することは難しく、

systematic に 6 カ所生検が行われているのが現状である。その理由として、超音波下で前立腺癌は 2/3 以上は hypoechoic であるが、30% は isoechoic であり、1% は hyperechoic であるとされている。さらに hypoechoic lesion のうち、癌病変はわずか 20 から 25% とされており、他の原因として良性の結節、梗塞、嚢

胞、膿瘍、炎症などが存在する⁹⁾。Color-Doppler が一時、期待されたが、癌病変で異常を示すのはわずか 50% であった。また、分化度が低い、いわゆる悪性度の高い腫瘍では 77% に異常がみられるというが、color-Doppler に従来の超音波を超える癌診断能力はみいだせないという報告がほとんどである^{9)~11)}。しかし、Kelly ら¹²⁾ は 158 例の前立腺生検患者を精査し、従来の超音波における hypoechoic lesion の癌診断の sensitivity が 96%、PPV が 53% であったのに対して、color-Doppler の使用で sensitivity は 87% に落ちるものの、PPV を 77% に改善することができると報告している。

Color-Doppler が血流速度や角度に左右されるのに対して、PDUS はそれらとは無関係であるため、細い血管に対する感受性が高く、また、血管壁の輪郭描出も優れている¹³⁾。癌は通常、正常組織より成長が早く、血液の供給増加が必要であり、新生血管が不可欠となる。前立腺癌でも同様であり、新生血管の密度は前立腺肥大症と比較し、癌は約 2 倍とされ、病理学的病期や予後と相関するという報告¹⁾もある。さらに、悪性度が高いほど、新生血管密度が高くなると推測されるが、従来の超音波でもより hypoechoic の傾向になることが知られている。従って、治療を必要とする、悪性度の高い前立腺癌にとって、従来の超音波に加え、PDUS を併用することは意味のあることと考えられる。今回、限られた症例ではあるが、hypoechoic lesion のなかでも hypervascularity の有無が診断の大きな助けとなることが期待できた。また、DRE、TRUS、PSA の従来の検査に PDUS を加えることにより PPV は有意に上昇した。しかし、造影剤使用の効果に関しては画像の鮮明化はみられるものの、統計学的にその有用性は得られなかった。癌症例の検出数は造影剤未使用群で 24.4%、使用群で 40.4% と有意な差で造影群が多かったが、この結果は生検技術の進歩とともに、この時期に偶然に癌症例が多かったものと推測された。文献的には、造影剤使用のはっきりとした効果がないとする報告¹⁴⁾や有用性を示す報告がある²³⁾。投与方法による違いもあり、持続投与¹⁴⁾よりは間欠的にボラスで注入すべきとの報告²³⁾が多い。今回、著者も持続注入では鮮明な画像が得られず、間欠的にボラスで注入することにより、今回の検討が可能であった。

造影剤を使用することは、画像がより鮮明になり、また PDUS 陽性部分が増え生検部位が増えるため、癌の検出向上には寄与するものと考えられる。今回の検

討では、統計学的に造影剤の明らかな有用性は得られなかったが、今後、各施設からの報告が待たれるところである。

最後に、このような PDUS に関する検討にはいくつかの問題点が存在することを明記したい。検者、手技による違いの存在、再現性の有無、最終的に PDUS が行なわれるというバイアスの存在、十分な症例数を得ることの困難さ、Retrospective な検討である、陽陰性の一定基準がない、保険診療上の問題などである。このような点を克服すべく、将来的には prospective な、詳細な検討が必要と考えられる。

結 語

PDUS そのものの有用性は得られたが、検査における造影剤の使用は、画像をより鮮明にみるためには有用であったが、統計学的に明らかな効果は得られなかった。将来的に prospective な、かつ詳細な検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) Brawer, M.K., Deering, R.E. and Brown, M.: Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. *Cancer*, **73**, 678—682, 1994.
- 2) 棚橋善克: 超音波造影剤の臨床応用: 泌尿器科領域. 総合臨床, **49**, 781—787, 2000.
- 3) Halpern, E.J., Rosenberg, M. and Gomella, L.G.: Prostate cancer: contrast-enhanced US for detection. *Radiol.* **219**, 219—225, 2001.
- 4) Rifkin, M.D.: Imaging in the diagnosis and therapy of prostatic disease. In *Ultrasound of the prostate*. P. 219—2362 Lippincott-Raven, New York, 1997.
- 5) Okihara, K., Kojima, M., Nakanouchi, T., Okada, K. and Miki, T.: Transrectal power Doppler imaging in the detection of prostate cancer. *Brit. J. Urol.*, **85**, 1053—1057, 2000.
- 6) Franco, O.E., Arima, K., Yanagawa, M. and Kawamura, J.: The usefulness of power Doppler ultrasonography for diagnosing prostate cancer: histological correlation of each biopsy site. *Brit. J. Urol.*, **85**, 1049—1052, 2000.
- 7) 中田誠司, 大竹信明, 山中英寿: 我が国における前立腺癌の疫学的動向. 日本臨床, **766**(58), 5—11, 2000.
- 8) Christmas, T.J.: Imaging for prostate cancer. In *New Perspectives in Prostate Cancer*. p. 165—171. ISIS Medical Media, Oxford, 1998.
- 9) Okihara, K., Watanabe, H. and Kojima, M.: Kinetic study of tumor blood flow in prostatic cancer using power Doppler imaging. *Ultrasound. Med.*

- Biol., **25**, 89—94, 1999.
- 10) Rifkin, M.D., Sudakoff, G.S. and Alexander, A.A. : Prostate : technique, results, and potential applications of color Doppler US scanning. Radiology, **186**, 509—513, 1993.
 - 11) Alexander, A.A. : To color Doppler image the prostate or not : That is the question. Radiology, **195**, 11, 1995.
 - 12) Kelly, I.M.G., Lees, W.R. and Rickards, D. : Prostate cancer and the role of color Doppler US. Radiology, **189**, 153—156, 1993.
 - 13) 大堀 理. : 前立腺の power-Doppler. In 前立腺超音波診断アトラス. P. 132—136, ベクトルコア, 東京, 1998.
 - 14) Halpern, E.J., Verkh, L., Forsberg, F., Gomella, L. G., Mattrey, R.F. and Goldberg, B.B. : Initial experience with contrast-enhanced sonography of the prostate. Am. J. Roentgenol., **174**, 1575—1580, 2000.
- (2001 年 4 月 2 日受付, 12 月 21 日受理)
-