前立腺癌病期診断における画像検査の有用性の検討 —不要なCT, 骨シンチグラフィを省略する指標の作成—

三重県厚生連松阪中央総合病院¹⁾, 奈良県立医科大学²⁾

松村 善昭¹⁾ 雄谷 剛士¹⁾ 米田 龍生²⁾ 松本 吉弘¹⁾
丸山 良夫¹⁾ 藤本 清秀²⁾ 平尾 佳彦²⁾

THE CRITERIA FOR AVOIDING UNNECESSARY COMPUTERIZED TOMOGRAPHY AND BONE SCAN IN STAGING PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PROSTATE CANCER : RETROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS AT MATSUSAKA CHUO GENERAL HOSPITAL

Yoshiaki Matsumura¹⁾, Takeshi Otani¹⁾, Tatsuo Yoneda²⁾, Yoshihiro Matsumoto¹⁾,
Yoshio Maruyama¹⁾, Kiyohide Fujimoto²⁾ and Yoshihiko Hirao²⁾

¹⁾Department of Urology, Matsusaka Chuo General Hospital

²⁾Department of Urology, Nara Medical University

(Purpose) Staging for prostate cancer often includes computed tomography (CT) and bone scan in Japan. We examined the criteria of avoiding unnecessary CT and bone scan for the prostate cancer patients at Matsusaka Chuo General Hospital.

(Subjects and methods) 211 patients were newly diagnosed at our institution between 1998 September and 2004 April. We reviewed data from 208 patients who had a staging CT and bone scan. The data was analysed using Gleason score, clinical T-stage and serum prostatic specific antigen (PSA) level.

(Results) CT detected lymphadenopathy in 19 patients (9.1%). Bone scan detected bone metastasis in 31 patients (14.9%). However there was no lymphadenopathy detected by CT in the patients with 20 ng/ml or less. In the analysis using PSA and Gleason score, there was no bone metastasis detected by bone scan in the patients with PSA level of 20 ng/ml or less and Gleason sum 7 or less. In the analysis using PSA and clinical local stage there was no bone metastasis detected by bone scan in the patients with PSA level of 20 ng/ml or less and localized lesion (cT1-2).

(Conclusion) In a new prostate cancer patient CT and bone scan can be avoidable by PSA level of 20 ng/ml or less and cT1-2 or less and Gleason sum 7 or less.

Key words: prostate cancer, CT, bone scan

要旨: (目的) CT, 骨シンチグラフィは新規前立腺癌ステージングの際に行われることが多いが, PSAが低値である患者においてCT, 骨シンチグラフィで遠隔転移を診断することは非常に少ない. 今回我々は新規に診断された前立腺癌患者をretrospectiveに検討することにより前立腺癌ステージングにおける不要なCT, 骨シンチグラフィを省略する指標の作成を試みた.

(対象と方法) 1998年9月から2004年6月までに当院で新たに診断された前立腺癌患者211例中, 病理組織学的に確定診断されCT, 骨シンチグラフィを施行していた208例を対象とした. CTにおけるリンパ節転移陽性の有無, 骨シンチグラフィにおける骨転移陽性の有無を全症例について集計し, PSA, 局所臨床病期 (T分類), 生検時 Gleason score と転移陽性率の関連性について検討した.

(結果) 全症例に対するリンパ節転移陽性率は9.1% (19例/208例), 骨転移陽性率は14.9% (31例/

208例)であった。PSAのみを用いた検討ではリンパ節転移はPSA 20ng/ml以下の症例では認めなかったが、骨転移はPSA 20ng/ml以下で109例中2例(1.8%)に認めた。ただPSAとGleason scoreを併用した検討でPSA 20ng/ml以下かつGleason score 7以下の症例あるいはPSA 20ng/ml以下かつ限局性(cT1-2)であれば骨転移は認めなかった。

(結語) 新規に診断された前立腺癌患者の病期診断においてPSA 20ng/ml以下かつ限局性(cT1-2)かつGleason score 7以下であればCT、骨シンチグラフィは省略できる可能性がある。

キーワード：前立腺癌，CT，骨シンチグラフィ

緒 言

PSAによる前立腺癌検診が広く行われるとともに前立腺癌患者数は徐々に増加し、前立腺癌は2004年度の本邦男性における6番目に多い悪性疾患となっている¹⁾²⁾。増加に伴い前立腺癌に対する検査、治療による医療費は膨大なものとなり検査、治療とも必須なのか否かの検討が必要となっている。現在、本邦ではまず直腸診、経直腸的前立腺超音波検査(TRUS)、PSAで前立腺癌が疑われる場合には前立腺針生検を施行し確定診断を行い、CT、骨シンチグラフィによる転移巣検索の上で治療方針を決定するのが一般的であり、当院においても前立腺癌の診断がついた患者に対しCT、骨シンチグラフィを行ってきた。しかし実際にはPSAが低値である患者においてCT検査でリンパ節転移陽性、骨シンチグラフィ検査で骨転移陽性の結果が出ることは非常に少ない。PSA ≤ 10ng/mlの患者において骨シンチグラフィで異常を認める可能性は0.5%と非常に低く初期診断時の骨シンチグラフィを省略できるのではないかと報告もある³⁾。今回、我々は当院での前立腺癌患者のCT、骨シンチグラフィの結果をretrospectiveに検討することで前立腺癌の病期診断における不要なCT、骨シンチグラフィを避ける指標の作成が可能か否かを検討した。

対象と方法

1999年9月から2004年6月までに当院で前立腺針生検を施行し前立腺癌と診断した211例中CT、骨シンチグラフィの評価が可能であった208例を対象とした。先行してホルモン療法を行っていた患者はいなかった。診療録ならびにCT、骨シンチグラフィを用いPSA、臨床病期、病理組織学的診断をretrospectiveに解析した。

CT (Siemens SOMATOM plus4) は1cm厚で撮影を行い、アレルギーの既往がなく同意が得られた症例については造影剤を使用した。画像上リンパ節が1cm以上に腫大したものをCT検査でのリンパ節陽性とした。

骨シンチグラフィ検査はTc-99m (740Mq) で標識したリン酸化合物を静脈内注射2時間経過後、ガンマカメラ (GCA7200A/DI TOSHIBA) で測定した。

PSAはTandem R PSAを使用し、局所臨床病期は主として直腸診、TRUSを使用して判定したが、T2とT3の鑑別にはMRIを用いた。

前立腺針生検は経直腸的超音波ガイド下に18ゲージの生検針 (TOPNOTCH Boston Scientific) を用いて施行した。1999年9月から2001年9月までは6カ所生検 (69例)、2001年10月から2002年2月までは10カ所生検 (19例)、2002年2月以降は12カ所生検 (120例) を行っている。麻酔は2002年までは腰椎麻酔を、2003年からは仙骨硬膜外麻酔で用いた。

PSA、局所臨床病期 (T分類)、Gleason scoreをパラメーターとして用い、検討するためにPSAは10ng/ml以下、10.1~20ng/ml、20.1~50ng/ml、50.1ng/ml以上の4群に、T分類は局所限局性のT1-2と局所進行性のT3-4の2群に、Gleason scoreは2-6、7、8-10の3群にそれぞれ分類した。群間比較はFisher's exact testを用いて有意差検定を行った。

結 果

1. 患者背景 (表1)

年齢は平均71.7 ± 7.1歳であり、PSAは中央値が18.0ng/ml (1.2~8,400)であった。T分類はT1-2が141例、T3-4は67例であり、Gleason scoreは2-6が49例、7が59例、8-10が100例であった。

2. PSA群別のリンパ節転移陽性率と骨転移陽性率 (表2)

当院の新規前立腺癌患者208例のCTにおけるリンパ節転移陽性率は9.1%、骨シンチグラフィにおける骨転移陽性率は14.9%であった。

PSA 10ng/ml以下、10.1~20ng/mlの群においてリンパ節転移は認めず、骨転移はそれぞれ1例ずつ認めるのみであった。PSA 50.1ng/ml以上の群ではリンパ節転移陽性率は25.8%であり、骨転移陽性率は39.4%を示した。

表1 患者背景

年齢 (歳)	71.7 ± 7.1	
PSA (ng/ml)	18.0 (median)	1.2-8,400
	≤ 10	60
	10.1-20	49
	20.1-50	33
	50.1 ≤	66
臨床病期	T1a	9
	T1b	0
	T1c	40
	T2a	52
	T2b	40
	T3a	25
	T3b	32
	T4	10
Gleason score	4	12
	5	16
	6	21
	7	59
	8	18
	9	78
	10	4

表2 生検前 PSA の群別のリンパ節転移陽性率と骨転移陽性率

血清 PSA (ng/ml)	CT 検査の転移陽性率	骨シンチの転移陽性率
≤ 10	0/60	1/60 (1.7)
10.1-20	0/49	1/49 (2.0)
20.1-50	2/33 (6.1)	3/33 (9.1)
50.1 ≤	17/66 (25.8)	26/66 (39.4)
合計	19/208 (9.1)	31/208 (14.9)

(%)

3. PSA と T 分類を用いたリンパ節転移陽性率の検討 (表3)

CT でのリンパ節転移陽性症例は cT1-2 で 2 例 (1.4%) に対し cT3-4 は 17 例 (25.4%) であり Fisher's exact test を用いて群間比較をすると cT3-4 が有意に高値であった ($p < 0.001$)。また、cT3-4 を PSA 群別で検討すると PSA 50.1 ng/ml 以上の群では 16 例 (33.3%) にリンパ節転移を認めた。

4. PSA と T 分類を用いた骨転移陽性率の検討 (表4)
骨シンチグラフィでの骨転移陽性症例は cT1-2 で 3 例 (2.1%) に対し cT3-4 は 28 例 (41.8%) であり、Fisher's exact test を用いた群間比較で cT3-4 群において有意に高値であった ($p < 0.001$)。cT3-4 を PSA

表3 生検前 PSA と T 分類で層別化した CT におけるリンパ節転移陽性率の分析

血清 PSA (ng/ml)	臨床診断	
	cT1-2	cT3-4
≤ 10	0/59	0/1
10.1-20	0/41	0/8
20.1-50	1/23 (4.3)	1/10 (10.0)
50.1 ≤	1/18 (5.6)	16/48 (33.3)
合計	2/141 (1.4)	17/67 (25.4)

(%)

表4 生検前 PSA と T 分類で層別化した骨シンチグラフィにおける骨転移陽性率の分析

血清 PSA (ng/ml)	臨床診断	
	cT1-2	cT3-4
≤ 10	0/59	1/1 (100)
10.1-20	0/41	1/8 (12.5)
20.1-50	0/23	3/10 (30.0)
50.1 ≤	3/18 (16.7)	23/48 (47.9)
合計	3/141 (2.1)	28/67 (41.8)

(%)

表5 生検前 PSA と生検時 Gleason score で層別化した CT におけるリンパ節転移陽性率の分析

血清 PSA (ng/ml)	Gleason score		
	2-6	7	8-10
≤ 10	0/25	0/20	0/15
10.1-20	0/15	0/15	0/19
20.1-50	0/6	0/10	2/17 (11.8)
50.1 ≤	0/2	1/14 (7.1)	16/50 (32.0)
合計	0/48	1/59 (1.7)	18/101 (17.8)

(%)

群別で検討すると PSA 50.1 ng/ml 以上の群で 23 例 (47.9%) と高率に骨転移を認め、さらに PSA 10 ng/ml 以下の群で 1 例 (100%)、PSA 10.1 ~ 20 ng/ml の群で 1 例 (12.5%) と PSA 低値でも骨転移陽性例を認めた。

5. PSA と Gleason score を用いたリンパ節転移陽性率の検討 (表5)

Gleason score 単独で評価するとリンパ節転移陽性例は Gleason score 6 以下では認めず、Gleason score 7 では 1 例 (1.7%)、Gleason score 8-10 では 18 例

表6 生検前 PSA と生検時 Gleason score で層別化した骨シンチグラフィにおける骨転移陽性率の分析

血清 PSA (ng/ml)	Gleason score		
	2-6	7	8-10
≤ 10	0/25	0/20	1/15 (6.7)
10.1-20	0/15	0/15	1/19 (5.3)
20.1-50	0/7	0/10	3/16 (18.8)
50.1 ≤	0/2	1/14 (7.1)	25/50 (50.0)
合計	0/48	1/59 (1.7)	30/101 (29.7)

(%)

(17.8%) であり Gleason score 7 と 8-10 で Fisher's exact test を用いて群間比較すると有意に高値であった ($p=0.001$).

Gleason score 7 以下の症例では Gleason score 7 かつ PSA 50.1ng/ml 以上で 1 例 (7.1%) にのみ認めた。一方 Gleason score 8-10 においては PSA 20.1~50ng/ml で 2 例 (11.8%), 50.1ng/ml 以上で 16 例 (32.0%) にリンパ節転移陽性を認めた。

6. PSA と Gleason score を用いた骨転移陽性率の検討 (表 6)

Gleason score 単独で評価すると骨転移陽性例は Gleason score 6 以下では認めず、Gleason score 7 では 1 例 (1.7%) に認めるのみであるのに対し、Gleason score 8-10 では 30 例 (29.4%) に認めた。Gleason score 7 と Gleason score 8-10 の群間比較を Fisher's exact test を用いて行くと Gleason 8-10 群の陽性率が有意に高値であった ($p<0.001$).

Gleason score 8-10 では PSA 50.1ng/ml 以上においては 25 例 (50%) と高率に骨転移を認めたのみならず、PSA 10ng/ml 以下の群で 15 例中 1 例 (6.7%), PSA 10.1~20 の群でも 19 例中 1 例 (5.3%) の骨転移陽性症例を認めていた。

考 察

前立腺癌のステージングにおいてリンパ節転移、骨転移の有無は重要な事項である。ただし PSA が低く、病的に悪性度が低い患者において CT、骨シンチグラフィで転移を認めることは非常に稀である。また CT、骨シンチグラフィは費用面と時間的な制約から米国においては low risk と考えられる症例においては省略されることも多い。本邦においては国民皆医療保険制度に基づき患者側の立場からは非常に低コストな医療が提供されてきたことから医療コストの重要性に

ついて省みられることは少なかった。しかしながら、医療費の増大が社会問題となっており医療費の包括化などの施策により医療者側に対するコスト意識の変革が即されているのが現状である。このことから当院で新規に前立腺癌と診断されてステージングを行った患者 208 例の CT でのリンパ節転移陽性率、骨シンチグラフィでの骨転移陽性率を PSA、T 分類、Gleason score で分析することによって過剰に行われている CT、骨シンチグラフィを避けることが可能か否かを検討した。

今回の検討では PSA 20ng/ml 以下の患者においては CT でのリンパ節陽性症例を認めなかったが、cT1-2 と cT3-4 群間、Gleason score 7 と Gleason score 8-10 群間において有意差をもって陽性率の差が示されていた。Lee らは 588 例の検討でリンパ節転移陽性症例は 41 例 (7.0%) で Gleason score 7 以下かつ PSA 15ng/ml 以下かつ T2b 以下の 285 例においてリンパ節転移陽性症例を認めなかったと報告しており⁴⁾、Gleason score 8-10 ないし PSA 20ng/ml 以上の患者が新規前立腺癌患者のステージングにおける CT の適応になるとの見解も存在する⁵⁾。このことから CT 検査を省略する基準としては PSA 20mg/ml 以下であるのに加えて cT1-2 かつ Gleason score 7 以下とするのが妥当と考えた。

前立腺癌に対するリンパ節の評価は治療方針の決定に直接関わる場合、すなわち根治的治療が考慮される患者が対象となる⁶⁾。しかしながら、リンパ節転移陽性率は CT 画像の検討と手術標本での組織病理学的評価では大きく乖離し、CT によるリンパ節転移の診断は accuracy 75%, specificity 95%, sensitivity 30% 以下と sensitivity が低いことが指摘されている⁸⁾。当院の結果でも CT でのリンパ節転移陽性率は症例全体で 9.1% であり、今回の検討が他臓器転移症例や cT3-4 の症例も含んでいることを考慮すると非常に低い結果であると思われる。MEDLINE 上のメタアナリシスでも CT を術前に受けた患者 4,264 人中 654 人 (15.3%) に病理組織学的にリンパ節転移陽性を認めたが CT で同定できたものは 105 人 (2.5%) にすぎなかったと報告されている⁹⁾。これらの報告からもわかるように前立腺癌のリンパ節転移の評価には CT は sensitivity の点から不十分であると思われる。近年 magnetic nanoparticle を用いた MRI¹⁰⁾やマルチディテクター CT と PET の併用¹¹⁾でリンパ節転移の検出率を著しく改善させた報告もあり今後の検討が待たれ

るところである。

当院での新規前立腺癌ステージングにおける骨シンチグラフィでの骨転移の検出について PSA 値の 4 群に分類し群間比較を行うと、PSA 50.1ng/ml 以上の群では 26 例 (39.4%) と骨転移症例を高率に認め、PSA 10ng/ml 以下、10.1~20ng/ml といった PSA 低値の群においてもそれぞれ 1 例ずつ認めた。その PSA 20ng/ml 以下の骨転移陽性症例を詳細に検討すると、1 例の受診契機は検診での PSA 高値 (20ng/ml) を近医で指摘され前立腺針生検を施行した。病理結果は低分化腺癌で Gleason score 4+4、臨床病期は cT3aNoM1b であった。治療経過はホルモン療法を開始し 2 年間経過の時点では PSA 0.2ng/ml 以下と経過良好である。もう一例の主訴は腰痛で PSA 6.7ng/ml と直腸診で異常を認め前立腺針生検を施行した。病理結果は低分化腺癌で Gleason score 5+5、臨床病期は cT3NoM1b であった。治療経過はホルモン療法を施行するも 6 カ月後に PSA failure となり治療開始後 12 カ月後に死亡した。

PSA が 10 以下では骨シンチグラムは省略可能で、100 以上であれば骨転移を有する可能性が高いとの報告¹²⁾もあるが、前述の様な予後不良症例が存在することも事実である。自験例での PSA 20ng/ml 以下で骨転移陽性となった患者は cT3-4 かつ Gleason 8-10 であり、PSA 低値の予後不良症例を見逃さないためには T 分類、Gleason score の両方のパラメーターを用いていく必要がある。Osterling らは 2,064 例の検討で PSA 10ng/ml 以下の 561 例中 3 例のみが異常所見で Gleason score 8 以下では 1 例もなかったと報告している¹³⁾¹⁴⁾。これらのことから新規に診断された前立腺癌患者においては PSA 20ng/ml 以下かつ cT1-2 かつ Gleason score 7 以下であれば骨シンチグラフィの有用性は低いのではないかと考えられた。

新規前立腺癌のステージングにおいて PSA 20ng/ml 以下かつ cT1-2 かつ Gleason score 7 以下の患者を省略すると当院の症例では 208 例中 73 例 (35%) の患者で CT と骨シンチグラフィが省略できる。

今回の検討の結果は、骨転移の評価に関する骨シンチの適応については National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン¹⁵⁾とほぼ合致するが、骨盤 CT、MRI でのリンパ節の評価においては cT1-2 症例では Partin nomogram⁷⁾の使用が推奨されている。今後、日本人においてもノモグラムを用いた再検討が必要であることは言うまでもないであろう。

本邦において CT、骨シンチグラフィが行われてきた理由の 1 つは新規前立腺癌患者における転移症例の高い比率があげられる。実際骨転移陽性率は米国の 8.9%¹²⁾に対して当院では 14.9% であった。これは PSA スクリーニングの普及率が日本より米国において高いことによると思われるが、近年になり日本においても PSA スクリーニングは普及してきており早晚、早期癌の比率が高くなっていくことが予想され、不要な CT、骨シンチグラフィとなる症例の割合も増加すると思われる。

CT、骨シンチグラフィの診療報酬について考えると単純 CT 15,080 円、造影 CT 36,690 円、骨シンチグラフィ 49,790 円であるが、患者本人の負担は国民皆保険制度によりその 2~3 割負担で検査が受けられる。しかし米国においては施設間、加入保険によって差はあるが骨シンチグラフィが平均で約 600 ドル (72,000 円) と非常に高く保険制度についてもそれぞれの患者によって負担額が変わってくる³⁾。現在の制度では日本においては不必要な検査が施行されやすい状況にあるが今後は医療の質と効率性の点からも再検討される余地があると考えられた。

結 語

新規前立腺癌のステージングにおける不要な CT、骨シンチグラフィを省略する基準について検討を行った。

1) CT でのリンパ節転移の検索において PSA 10ng/ml 以下、10.1~20ng/ml の群においてリンパ節転移は認めなかった。

2) 骨シンチグラフィでの骨転移の検索において PSA 20ng/ml 以下かつ Gleason 7 以下では骨転移を認めなかった。

3) 新規前立腺癌ステージングにおいて PSA 20ng/ml 以下かつ cT1-2 かつ Gleason score 7 以下の患者に対して CT、骨シンチグラフィを省略できる可能性が示唆され、これは全体の約 35% に上る。

文 献

- 1) 大島 明, 黒石哲生, 田島和雄: がん・統計白書—罹患/死亡/予後—2004, 106—107, 篠原出版新社, 2004.
- 2) 平尾佳彦, 趙 順規: 本邦における前立腺癌の臨床統計. 日本臨床, 60 (増刊), 53—58, 2002.
- 3) Osterling, J.E., Martin, S.K., Bergstralh, E.J. and Lowe, F.C.: The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. JAMA, 269, 57—60, 1993.

- 4) LEE, N., Newhouse, J.H., Olsson, C.A., Benson, M. C., Patrylak, D.P., Schiff, P.B., Schiff, P.B., Bagiella, E., Malyszko, B. and Ennis, R.D : Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology*, **54**, 490—494, 1999.
- 5) Yu, K.K. and Hawkins, R.A. : The prostate : diagnostic evaluation of metastatic disease. *Radiol Clin North Am.*, **38**, 139—157, 2000.
- 6) 日本泌尿器科学会編集 : 前立腺癌診療ガイドライン 2006 年版, 57, 金原出版, 2006.
- 7) Partin, A.W., Mangold L.A., Lamm D.M., Walsh P.C., Epstein JI and Pearson J.D : Contemporary Update of prostate cancer staging nomograms (Patin Tables) for the new millenium. *Urology*, **58**, 843—848, 2001.
- 8) Engeler, C.E., Wasserman, N.F and Zhang, G. : Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography weakness and new perspectives. *Urology*, **40**, 346—350, 1992.
- 9) Abuzalouf, S., Dayes, I. and Lukka, H. : Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer : A summary of the literature. *J. Urol.*, **171**, 2122—2127, 2004.
- 10) Harisinghani M.G., Barentsz J., Harn P.F., Deserno W.M., Tabatabaei S., Hulsbergen C., Rosette J. and Weissleder R. : Non-invasive Detection of Clinically Occult Lymph Node Metastases in Prostate Cancer. *N Engl J Med.*, **348**, 2491—2499, 2003.
- 11) Kizu H., Takayama T., Fukuda M., Egawa M., Tsushima H., Yamada M., Ichiyanagi K., Yokoyama K., Onoguchi M. and Tonami N. : Fusion of SPECT and multidetector CT images for accurate localization of pelvic sentinel lymph nodes in prostate cancer patients. *J Nucl. Med. Technol.*, **33** (2), 78—82, 2005.
- 12) Chybowski F.M., Keller J.J., Bergstralh E.J., Oesterling J.E. : Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer : prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol*, **145**, 313—318, 1991.
- 13) Osterling, J.E. : Using prostate specific antigen to eliminate unnecessary diagnostic tests : significant worldwide economic implications. *Urology*, **46** (Suppl 3A), 26—33, 1995.
- 14) Osterling, J.E. : Prostate-specific antigen : a criteria assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, **145**, 907—27, 1991.
- 15) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology™ 2007 : Initial prostate cancer Diagnosis, Staging Workup, Recurrence Risk (PROS-1), **6**, 2007.

(2006 年 11 月 6 日受付, 2007 年 4 月 11 日受理)