

筑波大学

博士（医学）学位論文

前立腺癌診断の向上を目指した
新規画像診断法の評価に関する研究

2014

筑波大学
宮川友明

I . 背景-----	4
I -1. 前立腺癌の疫学-----	4
I -2. 前立腺癌の診断-----	5
I -3. 前立腺癌の治療-----	6
I -4. 前立腺生検の問題点-----	8
I -5. 前立腺癌の前立腺内局在診断法の開発経緯-----	10
I -6. 研究の着想の契機-----	14
II . 研究 1. Real-time tissue Elastography (RTE) の前立腺癌スクリーニン グにおける有用性の検討-----	15
II -1. 目的-----	15
II -2. 対象と方法-----	15
II -2-1. 患者背景-----	15
II -2-2. 検査方法-----	16
II -2-3. RTE 動画像の取得方法と評価方法-----	16
II -2-4. 統計解析-----	18
II -3. 結果-----	18
II -3-1. 評価対象-----	18

II-3-2. RTE 動画像の解析	18
II-3-3. 各検査方法による前立腺癌の検出	19
II-3-4. 症例提示	20
III 研究 2. Real-time Virtual Sonography (RVS) を用いた前立腺狙撃生検による前立腺癌検出の検討	21
III-1. 目的	21
III-2. 対象と方法	21
III-2-1. 患者背景	21
III-2-2. MRI 撮影方法	21
III-2-3. RVS 検査方法	23
III-2-4. 統計解析	24
III-3. 結果	24
III-3-1. RVS 生検による前立腺癌の検出	24
III-3-2. 狙撃生検と系統的生検の癌陽性率	24
IV. 考察	26
V. 総括	35

VI. 謝辞	37
VII. 参考文献	38
VIII. 図表	49

I. 背景

I-1. 前立腺癌の疫学

本邦では、1981 年以來、死因のトップは悪性新生物となっている。2008 年のデータによると、全悪性新生物のうち、前立腺癌の罹患数は、年間約 5 万 1 千人で、男性の人口 10 万人対の部位別罹患率は 82.8 となっており、胃癌(135.1)、肺癌(108.6)、大腸癌(105.5)、に次いで第 4 位となっていた¹⁾。全世界での前立腺癌罹患数は、年間約 90 万人と報告されており、全ての男性癌の 13.7%を占め、2 番目に多い²⁾。また、世界人口を基準とした年齢調整罹患率は、全世界で 28.5 とやはり 2 番目に多く、欧米など先進国では 62.0 と最多であるのに対し、発展途上国では 12.0 で 5 番目となっており、5 倍以上の差がある²⁾。本邦では前立腺癌罹患率は米国の 10 分の 1 程度とされていたが、近年の高齢化、食生活の欧米化に伴い、2020 年には肺癌に次いで第 2 位となることが予想されている³⁾、⁴⁾。

一方、世界における前立腺癌の年間死亡数は約 26 万人で、癌死亡数の 6%を占め、6 番目に多く、年齢調整死亡率も全世界で 7.5 と 6 番目である。罹患率と同様、先進国では 10.6 で 3 番目に高く、発展途上国では 5.6 で 6 番目となっている²⁾。本邦では 2009 年の死亡数は年間 10036 人、年齢調整死亡率は 7.7 で、

肺癌（42.5）、胃癌（29.0）、大腸癌（20.7）、肝臓癌（19.7）、膵臓癌（12.9）、結腸癌（12.5）、食道癌（9.2）、直腸癌（9.2）について第9位であった5)が、罹患率と同様で2020年には、2000年の2.8倍（約2万1千人）に増加することが予想されている5)。

I-2. 前立腺癌の診断

前立腺癌は局所症状を呈しにくいことから、診断が遅れ、転移巣による有症状を呈してから発見される進行癌が多く、早期診断に苦慮していた。1980年代以降、血清PSA（prostate specific antigen:前立腺特異抗原）が導入され、前立腺癌の早期診断率は大きく向上し、大多数の症例で無症状の間に診断されるようになってきた。現在、前立腺癌の診断には、血清PSA測定および直腸診により前立腺癌疑い症例が選定され、最終的には、前立腺生検による病理診断により確定診断がなされる。

血清PSA値の基準値は、一般的には4.0ng/mlとされているが、問題点として、確定診断のための特異度が低いことがあげられている。一般的にPSA4.0～10.0ng/mlでの前立腺癌陽性的中率は25-30%、10ng/ml以上では40%以上とされている6)。PSAの特異度が低い理由の一つは、PSAが癌特異的マーカーではなく、前立腺肥大や前立腺炎等の良性疾患でも4.0ng/ml以上の数値を示すた

めである。一方で、推奨される基準値である 4.0ng/ml 以下でも、3.0~4.0ng/ml において前立腺生検を全例に行った場合、10-15%の確率で癌が発見されるとされる 7)。しかし、PSA 値が低い場合には、臨床的に治療意義の少ない微小癌や悪性度の低い癌の割合が高くなるため、現状では 4.0ng/ml を前立腺生検の適応のカットオフとする施設が多い 8)。また、直腸診による異常所見は、前立腺癌症例の 15-40%に認められるが、無症状で前立腺癌が疑われない人々に直腸診を行った場合、癌が発見されるのは 0.1~4%であり 9)、それぞれ単独ではなく、PSA 値と直腸診を組み合わせることで早期の前立腺癌の発見率が上昇すると考えられている 6)。

I-3 前立腺癌の治療

前立腺癌の治療方針は病期診断とリスク分類により決定される。本邦では前立腺癌取り扱い規約に則り、TNM 分類にて記載するのが一般的である 6、10)。T-病期診断は、病巣が前立腺被膜内にとどまっているか (T1,T2)、被膜を超えているか (T3,4) が治療方針の決定に重要となる。T 分類の診断には核磁気共鳴画像 (Magnetic resonance imaging: MRI) が有用である場合がある 6)。N-病期診断すなわちリンパ節転移の有無は、画像診断として CT および MRI が用いられる。M-病期診断つまり他臓器転移の有無の評価には、通常、骨シンチグ

ラフィーによる骨転移の検出、および骨以外の転移には、胸部レントゲン、CT、MRI、超音波など、また状況に応じて PET (Positron Emission Tomography) により診断が行われる。限局癌 (T1/2N0M0) と診断された場合には年齢や全身状態、PSA 値を考慮して、手術療法や放射線療法、ホルモン療法などが施行される。転移性癌と診断された場合には、手術療法や放射線療法等の根治的治療の対象とはならず、主にホルモン療法が行われる 6)。限局癌であっても、PSA 値が高値の場合や組織所見として悪性度 (Gleason score) が高い場合には、手術療法や放射線療法の治療成績は低下することが知られており、治療成績向上のためには、より早期での診断が重要となる。

前立腺癌の早期発見・早期治療のために、PSA を用いたスクリーニング (PSA 検診) が世界的に導入されている。PSA 検診による前立腺癌による死亡率軽減の効果の有無については諸説あるが、PSA 検査を用いた前立腺癌検診の死亡率低下効果を検証していた欧州での研究 European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) では、死亡率低下効果が証明された 11)。中間解析では、55~69 歳の 162243 人を検診群とコントロール群に無作為に分け、平均 8.8 年間観察した結果、検診群ではコントロール群に比べ 20% の有意な前立腺癌による死亡率の低下が認められている。また、スウェーデン・イエテボリでのランダム化比較試験から、14 年間の長期経過観察結果が報告され、

intention-to-screen 解析では、検診群はコントロール群に比較し 44%死亡率が低下し、実際の検診受診者では 56%死亡率が低下することが証明された。12)。

上記の結果からも、血清 PSA 値が測定可能となったことで、限局癌の比率が増加し、早期に治療介入することで前立腺癌の死亡率の低下に寄与していると考えられている。本邦においても、外来発見癌と検診発見癌の進行度の比較では、PSA 検診の市町村検診導入前の 1982～1991 年と、導入後の 1992 年以降に分けて比較した結果、外来発見癌に比べ進行癌の割合が、検診発見癌では有意に低く、さらに検診発見癌でも、PSA 検査導入前では転移癌比率が 25%であったのに対し、導入後は 11%に減少したとされる 13)。

I-4. 前立腺生検の問題点

上述のように PSA 検査の導入により早期癌の発見数が増加はしているものの、確定診断の方法である前立腺生検の感度・特異度の低さが問題点として考えられている。前立腺生検は、古くは直腸診にて硬結を触れる部位に針生検を行うという古典的な手法がとられていた。その後、経直腸超音波(transrectal ultrasonography: TRUS)の登場により、前立腺を描出しながら安全に前立腺生検を施行することが可能となり、1989年に Hodge らが提唱した経直腸的系統的 6 か所生検が前立腺癌疑い症例に対する標準的生検法となった 14)。生検のアップ

ローチ方法としては、経直腸生検法と経会陰生検法があり、癌の検出効率は同等と考えられている 6)。経直腸生検の方が、手法が簡便であるが、生検後の前立腺炎が問題となる場合がある 6)、15)。また、経直腸法では前立腺尖部腹側の組織採取が困難な場合があり、この部位は経会陰生検法の方がアプローチしやすい。一方で、経会陰生検法では広範囲な会陰部局所麻酔や脊椎麻酔が必要となる 6)。

前立腺生検の最も大きな問題は、前立腺内における前立腺癌の局在診断の精度が低いことと、腫瘍が疑われる部位を正確に生検する手技が確立していないことにある。このため、現状の生検方法では前立腺癌が検出されなかったとしても癌の存在を完全には否定できない。一度生検を行い前立腺癌が同定されない場合でも、PSA 値の上昇に伴い、前立腺の再生検が必要となる症例も多く、その間に癌が進行する可能性もある。

癌の検出率を向上させる試みの一つとして、生検本数を増やす試みがなされている。初回生検では標準的 6 か所生検に加え、前立腺辺縁領域 (Peripheral zone : PZ) 外側 4-6 箇所を加えた 10-12 箇所生検が推奨されている 6)、15)。また、再生検時には、生検の手法の変更や生検本数を増やすなどの検討がなされている。例として、20 か所以上の生検コアを採取する、saturation biopsy (SB) も検討されるが、それでも陽性率は 30-45%と決して高くはない 16)、17)。ま

た、生検本数を増やすことにより、直腸出血や感染症等の合併症の増加の危険がある 6)、18)。このため、画像診断による前立腺癌病巣の描出とその的確な採取方法の検討が急務となっている。特に前立腺癌を有する患者を初回の前立腺生検で同定することが可能となれば、より多くの患者が早期癌の段階で根治的な治療を享受できることになると考えられる。

I-5. 前立腺癌の前立腺内局在診断法の開発経緯

このような背景の基に、前立腺内における前立腺癌の局在診断法の開発が行われてきた。前立腺癌は一般的に TRUS では low echoic lesion となるが、その感度は 17~57%と低く 15)、TRUS による部位診断や狙撃生検の意義は薄いと考えられる。超音波法を用いた画像診断として、産婦人科領域で用いられている 3-D 超音波や、臓器血流を評価しうる Doppler 法および造影超音波法が検討されているが、現状では前立腺癌の局在診断としては満足されるものではない 19)、20)。前立腺内における前立腺癌局在診断法として、近年二つの手法が新規に開発され、注目を浴びている。一つは、組織弾性イメージング (Real-time tissue Elastography: RTE) 法であり、もう一つは MRI である。

一般に、癌組織では血管や細胞密度が増加して硬くなることから、触診による硬さの情報は診断の一助となる。前立腺癌の場合でも、腫瘍が直腸側の辺縁

領域に存在する場合には、直腸診により硬結を触知することにより前立腺癌の診断に役立つことがある。この組織の硬さの違いを画像化し、腫瘍の検出やその良性・悪性の鑑別のために、RTE法が開発された。1991年にOphirらが組織弾性イメージング法として紹介(21)し、椎名らにより考案された拡張複合自己相関法を適応したことで臨床応用が可能となった(22)。体表臓器で観察の容易な乳腺領域において、臨床研究がまず行われた。超音波プローベを生体に接触させ、わずかに圧迫を繰り返すことでリアルタイムに組織の硬さの違いをカラー表示することが可能であり、高い有用性が報告されている(23)。前立腺癌におけるRTEの臨床応用としては2002年のCochlinらの報告が最初である(24)。この報告でRTEの感度は55%であったが、RTEのみで検出された病変が存在し、TRUSを施行する際に簡便に検査でき、有用となる可能性が示唆されている。しかし画像としてはかなり粗いものであった。2006年にはPallweinら(25)が、前立腺癌摘出標本との比較で、80%の診断率であったと報告している。前立腺生検への応用としては、2005年にはKonigら(26)が前立腺生検において診断感度84%との報告を行っている。本邦においては(株)日立メディコにより前立腺用RTEが開発され、高い感度が報告されている(27)。同社製のRTE装置は画質が高く、乳腺領域において評価が高かった(23)。我々は2003年より同社製のRTE装置を先駆的に導入し、前立腺癌局在診断への有用性を検討してきた

28)。51例の前立腺全摘除術施行症例の摘出標本を用いて術前の RTE 画像による病変部位の検出能を検討した結果、一般的な TRUS B モード画像での前立腺癌検出率より高い一致率を示し、特に直腸診で検出しにくい前立腺腹側の癌ほど一致率が高くなる（陽性的中率腹側 83% vs. 直腸側 72%）という特性があることを初めて示した 28)。当時 RTE を用いた前立腺生検に関する報告は限られており、その有用性は明らかでなかったため、2004 年より前立腺生検時における RTE の有用性に関する検討を開始した。（下記、研究 1）

一方、MRI も前立腺癌の局在診断に有用な方法として普及してきた。MRI T2 強調画像では、正常の辺縁領域は高信号を呈するが、前立腺癌は低信号として描出される。1.5Tesla の磁場を用いたものでは、辺縁域に発生した前立腺癌の T2 強調画像のみでの検出率は、感度 67-74%、特異度 77-79%と、比較的良好な成績が報告されている 29)、30)、31)、32)。ただし、T2 強調画像単独では、前立腺移行領域癌の診断が偽陽性になる場合や、炎症などで偽陽性となる場合もあることから、ダイナミック造影法や、拡散強調画像を追加し、複数の撮像条件から総合的に前立腺癌診断を行う、マルチパラメトリック MRI による評価が重要視されている 32)、33)。これらの組み合わせにより、前立腺癌検出能は、感度、特異度とも 90%に至るようになっている 34)。さらに近年は、3Tesla の高磁場を用い、拡散強調画像単独での感度、特異度がいずれも 85%と高くな

る、という報告も出てきている 35)、36)、37)。しかし、一般的には MRI は前立腺生検時にリアルタイムに使用できず、MRI で認められた異常所見部位を TRUS 下に正確に生検が行われているかが評価困難な場合が多い 30)、38)。一部の特殊な施設では MRI ガイド下の前立腺生検の報告は認められるが、高磁場である MRI 室に前立腺生検を行うための器具には、特殊な素材である必要があり、コストの問題が生じる上、高磁場を必ずしも必要としない Open MRI を使用する場合は、画質が悪くなり参照しにくいという欠点がある 39)。

MRI の高い診断能を前立腺生検施行時に生かすために、TRUS と MRI との画像の融合 (fusion) による検討が 2000 年代からなされてきた。2002 年に Kaplan らが、2 人の患者に対し MRI-TRUS の融合画像を作成し、前立腺生検に使用できる可能性を報告した 40)。その他にも前立腺生検時の画像融合の報告がなされている 41)、42)、43)。また、前立腺癌に対する小線源治療 (Brachytherapy) 施行時に、MRI/TRUS 融合データを作成し、より正確な治療線源の投与が可能となる可能性も示されている 44)、45)。Selli らは融合画像を用いることで、病理学的評価と比較し、より正確な術前評価が可能となると報告した 46)。このように、画像の融合技術は、前立腺癌の診断および治療に対する有用性が高い可能性が示されていたが、これらの報告はいずれも研究レベルのものであった。我々は、MRI-TRUS の融合技術を一般に普及させることを

目的として、(株)日立メディコが開発した Real-time Virtual Sonography (RVS) 技術を前立腺生検に応用することを企画した。RVS は新しい画像融合技術の一つであり、超音波画像と、MRI や CT 画像をボリュームデータとして、同一画面上にリアルタイムに同期させて表示することを可能としたものである。この技術は、肝細胞癌 (hepatic cell carcinoma: HCC) や、腎細胞癌 (renal cell carcinoma: RCC) に対するラジオ波焼灼治療 (47)、(48)、(49)、(50)、(51) や、乳癌の診断 (52) に対し既に臨床応用され、有用性が報告されている。

I -5. 研究の着想の契機

癌の局在診断は本来、画像で確認できる腫瘍に対する狙撃生検が理想的である。前立腺癌の診断において、画像による診断能向上を図り、結果的に前立腺生検の本数を減らすことで、より安全に、より確実に、前立腺癌の診断が可能となる手法がないかと考えてきた。そこで、私はまず上述のように 2004 年より 2006 年にかけて RTE の前立腺生検への応用の有用性に関する研究を行った(研究 1)。さらに 2007 年から 2009 年にかけて RVS を用いることにより、MRI 情報を前立腺生検にリアルタイムに利用した際の前立腺癌検出率を明らかにすることを目的として研究 2 を施行した (研究 2)。

II 研究 1. Real-time tissue Elastography (RTE) の前立腺癌スクリーニン

グにおける有用性の検討

II-1. 目的：本研究では、前立腺癌疑い症例に対する TRUS 下前立腺生検に際して、RTE を使用し、その感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率の優位性を検討した。

II-2. 対象と方法

II-2-1. 患者背景

2004 年 4 月から 2006 年 3 月の 2 年間に、日立総合病院泌尿器科にて、PSA 値高値、直腸診異常、TRUS にて low echoic lesion を認める、MRI にて所見を認める（T2 強調画像にて low intensity lesion を認める、造影法にて早期濃染、後期層で wash out する所見を認める）などで前立腺癌が疑われ、前立腺生検を施行された症例のうち、最終的に RTE 画像が評価不能のために対象外とされた症例を除いた 311 例について、RTE 画像と生検結果の整合性の検討を行った。全例で書面による同意を得た。

II-2-2. 検査方法

前立腺生検は、経直腸生検のみの場合は原則的に無麻酔下に行った。経直腸生検は、左側臥位にて TRUS 下に経直腸的に針生検にて 6~8 カ所組織を採取した。複数回目あるいは MRI で腹側に癌の疑いがある症例は、腰椎麻酔下に、経直腸的に 8 カ所、経会陰的に 4~6 カ所生検を行った。超音波装置は日立メディコ社製 EUB-8500 (EUB-8500, Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan) を使用した。B-mode による TRUS 評価は、Biplane 評価が可能な経直腸プローベ (EUP-CC531, Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan) を用い、生検施行前に前立腺基部から開始し尖部までを評価した。次いで RTE を行った。圧迫方法はプローベハンドルを前立腺に対して垂直に「押しあてる」方法 (手押し法 : free-hand method) にて行った。

II-2-3. RTE 動画像の取得方法と評価方法

RTE 画像の取得手順は以下の通りである。まず、肛門より経直腸超音波プローベを挿入し、B モードにて前立腺輪郭を確認する。超音波プローベを用いて前立腺を圧迫し、前立腺を変形させる。圧迫された前立腺は変形するが、軟らかい部位は大きく歪み、硬い部位はあまり歪みを生じない。この変形の差異のエコー信号をプローベで取得し、外部 PC 上のソフトウェアへ送信する。歪み分布から歪みの平均値を算出し、

カラースケールリングされた歪み画像を B モード画像に半透明化して重ね合わせ画像を表示する。軟らかい(歪みが大きい)部位は赤く、硬い(歪みが小さい)部位は青く表示される。RTE 画像は 1 動画あたり 2 秒間取得可能で、外部 PC に保存される。画像は前立腺基部から尖部にかけて取得した。青く表示される部位を陽性部位とし、癌の存在を疑う部位とした。解析対象となる検査施行者は、RTE 画像取得を 20 例以上経験した 3 名とした。患者の年齢、PSA 値、前立腺体積、直腸診・TRUS・RTE 所見を記載し、その結果を前立腺生検結果と比較した。病理学的診断は 1 人の病理医が診断した。RTE 画像評価は、生検結果を伏せて 1 人の検者(宮川)が取得された動画画像を Retrospective に行った。画像評価は我々の先行研究で得られた基準に基づき 40) 評価した。すなわち、画像が安定して評価できるものを判定可能とし、anterior fibromuscular stroma (AFS) 部位以外で青く映る部位を「陽性」、それ以外の部位を「陰性」とした。一方、石灰化周辺および AFS 部位が青く映る場合、また圧迫不十分で前立腺輪郭が赤くならない場合を「エラー」とした。カラーマップが描出されない、あるいは、ちらつく場合や、断面がずれる場合等の RTE 画像が安定しない場合は「判定不能」と分類した。RTE 画像の断面を前立腺基部・中央部・尖部に分類し、前立腺生検が施行された部位の病理学的結果を合わせ、RTE 陽性部位で癌が認められた場合を、一致と判定した。

II-2-4. 統計解析

生検結果と画像診断から、感度は RTE 陽性/前立腺生検陽性、特異度は RTE 陰性/前立腺生検陰性、陽性的中率は前立腺生検陽性/RTE 陽性、陰性的中率は前立腺生検陰性/RTE 陰性でそれぞれ算出した。統計学的処理は χ^2 乗検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

II-3. 結果

II-3-1. 評価対象

対象患者は計 311 例で、その年齢、PSA 値、前立腺体積の中央値はそれぞれ、67 歳 (50-85)、8.4ng/ml(0.3-82.5)、42.6ml(12-150)であった。生検は初回が 219 例、2 回目 66 例、3 回目以上 26 例であった。66 例は脊椎麻酔下に経会陰生検を含め施行された。生検施行本数を Table 1 に示す。

II-3-2. RTE 画像の解析

得られた RTE 画像は計 2338 画像 (1 例あたり平均 7.5 画像) であった。全画像のうち、1686 画像 (72.1%) は評価可能であった。RTE 陽性は 733 画像認められ、そのうち 158 画像 (22%) では正確に癌病変を捕らえていた。575

の陽性画像のうちの 424 画像 (73.7%) は、前立腺肥大症をとらえていたと考えられた。エラー画像は 148 存在し、そのうち石灰化周囲による画像は 47 画像 (3%)、AFS 領域による画像は 101 画像 (7%) であった。一方で 652 画像 (27.9%) が評価不能画像であった。その内訳は圧迫不十分で輪郭が描出されないものが 271 画像、画質変動が 350 画像、RTE 画像が描出されないものが 30 画像認められた。全画像の分類内訳は表の通りである (Figure 1)。

II-3-3. 各検査方法による前立腺癌の検出

生検結果を検討された 311 例のうち、前立腺癌は 95 例 (30%) に検出された。直腸診、TRUS、RTE、TRUS と RTE の組み合わせ (TRUS+RTE) のそれぞれの感度・特異度・陽性的中率・陰性適中率を Table 2 に示す。全体の感度は直腸診 37.9%、TRUS 単独では 59.0%であったのに対し、RTE 単独では 72.6%、TRUS+RTE では 89.5%と、いずれも直腸診、TRUS 単独と比較し有意に高い結果であった (いずれも $p<0.01$)。一方で特異度は、RTE 単独では 25.1%、TRUS+RTE では 16.7%と逆に低い結果となった。また RTE、TRUS+RTE による PSA 値別、体積別の評価を Table 3、4 に示す。PSA 値別では大きな違いはないが、前立腺体積が大きくなると、感度は低下した。Gleason score による感度の違いは認められなかった。 ($p=0.61$ 、Table 5)

生検にて癌が発見された 95 例のうち辺縁領域の癌であった 88 例で、RTE 陰性であった症例は 26 例 (27%) あり、そのうち 17 例は TRUS が陽性であった。経会陰生検のみ陽性であった 7 例は腹側癌と考えられ、全例 RTE のみ陽性であった。一方 30 例 (32%) は前立腺肥大症を偽陽性にとらえたと考えられた。

Ⅲ-4。症例提示

RTE のみ陽性であった症例を呈示する (Figure 2)。62 歳、PSA 値 22ng/ml。直腸診、TRUS では所見を認めなかったが、RTE にて前立腺右葉腹側が青く描出され、陽性と判定した。前立腺生検の結果、経会陰的に採取された右葉腹側より Gleason score 4+4 の adenocarcinoma が検出された。前立腺全摘が施行され、摘出標本では、前立腺右葉腹側および左葉辺縁領域に前立腺癌が検出され、画像と同様の所見であった。

Ⅲ 研究 2. Real-time Virtual Sonography (RVS) を用いた前立腺狙撃生検による前立腺癌検出の検討

Ⅲ-1. 目的: 本研究では、前立腺再生検に対する TRUS 下前立腺生検に際して、RVS を併用した場合の前立腺癌検出率の優位性について検証した。

Ⅲ-2. 対象と方法

Ⅲ-2-1. 患者背景

2007 年 2 月より 2009 年 8 月までをエントリー期間とし、過去に 1 回以上の前立腺生検陰性の既往を有する症例のうち、MRI にて前立腺癌が疑われる所見を認めた 85 例を対象とした。全例で書面による同意を得た。患者の年齢は中央値 69 歳 (59-84)、血清 PSA 値は中央値 9.9ng/ml (4.0-34.2)、前立腺体積は中央値 37.2ml (18-141)であった。

Ⅲ-2-2. MRI 撮影方法

前立腺 MRI は磁場 1.5Tesla の Interna pulsar (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands)、コイルは SENSE cardiac surface coil を用いた。撮像

は仰臥位にて、T2 強調画像横断像、矢状断像、冠状断像(Slice thickness, 4mm; Spacing between slices, 4.4mm; field of view [FOV], 200 mm; time to echo [TE], 120 ms; minimum repetition time [TR], 3631 ms; flip angle [FA], 90°; 15 slices each)を撮像した。また RVS 用として、T2 強調画像 3D 矢状断像 (Slice thickness, 2mm; Spacing between slices, 1mm; TE, 135 ms; minimum TR, 1000ms ; FA, 90°; 70 slices each)を撮像した。この他に拡散強調画像 (Diffusion-weighted: DW (Slice thickness, 4mm; Spacing between slices, 3mm; FOV, 200 mm; TE, 86 ms; minimum TR, 2450ms; FA, 90°; 30 slices ; b-value 1000sec/mm) および見かけの拡散係数をマップ化した apparent diffusion coefficient(ADC)map を主に参照し、また必要に応じてガドリニウムによるダイナミック造影(dynamic contrasted enhanced: DCE; Slice thickness, 9mm; Spacing between slices, 4.5mm; TE, 4.6 ms; TR, 20 ms ;FA, 35°)も撮像した。MRI 所見は 1 人の放射線科医により読影された。T2 強調画像にて low intensity となる部位を癌が疑われる部位とした。DW で拡散能が抑制される部位、また DCE を施行した症例では、早期濃染、後期層で wash out される部位を、それぞれの画像を参照し T2 強調画像上の同一部位で参照した。

Ⅲ-2-3. RVS 検査方法

RVS システムは、超音波装置(EUB-8500; Hitachi Medical Corporation)、磁気位置センサー、外部 PC (Inter[R] Xeon[R] 3.0 GHz × 4)から構成されており、RVS ソフトウェアは PC にインストールされている。(Figure 3)

検査手順を示す。まず事前に撮影した MRI 画像の DICOM (digital imaging and communications in medicine) ボリュームデータを PC 上に取り込む。RVS ソフトウェア上で、T2 強調画像横断像と矢状断像を描出し、横断像上で癌が疑われる部位に赤い円周状にマーキングを行う。マークした部位は自動的に矢状断像で確認可能となる (Figure 4)。磁場発生装置を対象臓器から 1m 以内の距離に設置し、磁気位置センサーを超音波プローベ (経直腸 EUP-U533, Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan)に装着する。経直腸超音波画像矢状断像を描出し、内尿道口をメルクマールとして RVS ソフトウェア上で超音波画像と MRI 画像の位置合わせを行い、同期させることで、両画像を同一画面上でリアルタイムに観察することが可能となる。前立腺狙撃生検は、腰椎麻酔下、載石位にて、対象部位に対し 1 ないし 2 本の組織採取を行った (RVS 生検とする、Figure 5)。また通常行っている経直腸および経会陰的生検を同時に施行し、計 12 箇所組織採取を行った。

Ⅲ-2-4. 統計解析

それぞれの生検部位での病理学的検討の結果を比較した。RVS 生検および系統的生検の癌検出率を算出し、統計学的検討を行った。統計学的処理は χ^2 乗検定、t 検定を行い $p < 0.05$ を有意差ありとした。

Ⅲ-3. 結果

Ⅲ-3-1. RVS 生検による前立腺癌の検出

経直腸超音波による評価を含め、前立腺生検の施行時間は 20-25 分であった。

本研究の対象である 85 例は全例 MRI で癌が疑われたが、実際に病理学的に前立腺癌の診断を得たのは 52 例 (61%) であった。このうち TRUS 上で低エコーを認め、癌を疑う所見としてとらえられたのは 8 例であった。また、9 例は TRUS のみでは癌の疑いは不明であったが、MRI 画像と同期して参照すると、比較的低エコーとして、病変の疑いが認められた。

Ⅲ-3-2. 狙撃生検と系統的生検の癌陽性率

前立腺癌と診断された 52 例のうち、前立腺狙撃生検 (RVS 生検) による癌陽性は 45 例 (87%) で、18 例は RVS 生検コアのみ陽性、27 例は RVS 生検、系

統的生検ともに癌陽性であった。7例は RVS 生検は陰性で、系統的生検のみ陽性であった。(Figure 6)。

全85例のうち68例は1か所の狙撃生検部位より2本ずつ採取した。13例は、2か所の狙撃生検部位があり、それぞれ2本ずつ採取した。また初期の4例は狙撃生検は1本のみ採取した。狙撃生検のコア陽性率は32% (62/192) であった。系統的生検のコア陽性率は9% (75/893) であり、狙撃生検において統計学的に有意に陽性率が高かった。(p<0.01)

IV. 考察

我々は、前立腺生検の診断率の向上を目標として、前立腺癌診断における新規画像診断法としての、RTE および RVS の有用性について検討し、両者とも生検の感度を高める効果が期待されることを示した。一方、RTE と RVS では腫瘍部位や腫瘍の性質によって有用性が異なる可能性も示唆された。

IV-1. 研究 1 の考察

まず RTE に関する研究成果について、最も大きな意義として、RTE は TRUS と組み合わせると 89.5% と、直腸診、TRUS 単独と比べ有意に高い感度を達成することを明らかにした点と思われる。特に TRUS と同時に評価 (RTE+TRUS) した場合、PSA 値にかかわらず 90% 近くの診断感度を示した点は特筆すべき点である (PSA < 10ng/ml vs. PSA ≥ 10ng/ml : 89.8% vs. 89.1%、Figure 3)。体積別では、前立腺体積が 50ml 以上となると感度が低下するが、これは後述するように前立腺肥大症による影響と考えられる。以上より、比較的体積の小さな前立腺では、PSA 値は高くとも、TRUS、RTE いずれも所見がない場合、前立腺癌が存在しない可能性が高いと考えられ、無駄な生検を回避できる可能性が示唆されたといえる。また、RTE は、癌の組織学的分化度にはあまり影響を受

けず、Gleason score の低い低悪性度の癌でも検出可能であった点も特徴的である。

RTE により前立腺癌を検出する機序として、前立腺癌組織が正常前立腺に比べ硬いことが想定されている。これは 1998 年に Krouskop らにより、振動試験機を用いて前立腺の軟組織の弾性率を計測し、前立腺癌が正常前立腺組織と比べ有意に硬いことを定量的に示したことにより立証されている 53)。前立腺領域における RTE の有用性の報告は、2002 年に Cochilin が最初の報告 24) 以降、80-93%と、高い Sensitivity が報告されている 25)、26)、27)、28)。実際に RTE の利点として考えられることは、従来の B-mode と比較し、感度が総じて 60-80%と高いことである 54)、55)、56)、57)。また、前立腺生検施行時に TRUS や他の超音波診断法と同時に画像診断が可能で、TRUS や Doppler 法など他の手法と比較しても感度が高い点もあげられる 58)。

RTE により同定された前立腺癌局在の特徴として、前立腺辺縁領域の病変の検出感度がやや低い一方で、TRUS では検出しにくい前立腺腹側の病変に対する検出感度が高い点が挙げられる。本研究はスクリーニング評価のため、全領域の評価は困難ではあるが、認められた前立腺癌陽性症例のうち、経会陰生検からの生検コアのみ陽性であった 7 例は、全例 RTE のみ陽性であった。Sumura ら 59) も同様の報告をしており、辺縁領域の癌は検出率が 73.7%であったのに

対し、腹側の病変は 75%で検出されたとしている。これらの結果からも、RTE は直腸診や TRUS では診断困難な、前立腺腹側の病変をとらえることが可能で、同部位に対する狙撃生検を検討する手法の 1 つであると考えられる 28)、59)。一方で、辺縁領域の病変が陰性となる症例も存在するが、この部位の癌は直腸診、TRUS で補完可能である 60)。前立腺辺縁領域の病巣が RTE 陰性となる原因は不明であるが、プローベ特性や前立腺の解剖学的要因によると想定している 28)。

RTE の今後の課題としては、前立腺の圧迫方法による画像の精度の改善が挙げられる。最も大きな問題は、適切な画像を得るための手技の取得が困難である点である。今回の検討でも Figure 5 に示したとおり、RTE を 20 例以上経験した熟練した術者でさえ、3 割の画像が、手技的な問題のために評価不能画像となってしまう。これは使用している Biplane Probe (EUB-CC531) の形状のため圧迫点がずれてしまうことが要因の一つである。他の報告では、直線型の endofire probe を用いているものが多く、形状による圧迫のしやすさが異なると考えられる。我々は、Biplane Probe を用いることで、RTE で確認した横断面での像を表示した状態で生検を行えることが、感度を向上させ、また合併症の減少に寄与すると考えており、このプローベによる評価が重要と考える。また、解剖学的な問題点として、乳腺は圧迫状況を視認可能であるが、前

立腺は直腸内の手技であり、圧迫の状況を視認できないことがあげられる。さらに肛門を介して圧迫するため可動域に制限があることも、手技的困難の助長となっている。また肛門管内からの圧迫が、前立腺に対して直線上となり、前立腺全体に対する圧迫が不十分となっている可能性が考えられ、直腸側と腹側では、圧迫力の加わり具合が違ふと考える必要がある 61)。現行の手押し法の問題を解決すべく、圧迫方法がプローベをあまり動かさず、普遍的になるような工夫が検討されている。その一つとして、経直腸超音波プローベ横断像をスキャンする面に、着脱型のバルーンをかぶせ、ピストル型手動圧迫器を用いてバルーン内の水を出し入れすることによる膨張を用いて、前立腺を圧迫する、**Real-time Balloon inflation Elastography (RBIE)**を試みている 62)、63)。この手法により画像の安定性は向上し、手押し法と同様の癌検出率を保ち、また使用不能画像が激減した。一方でプローベと組織の間にバルーンがあることによる多重エコーの出現や、バルーン内の気泡による新たなアーチファクトが生じるという問題点もある。さらに、手動圧迫器を片手で操作する必要があり、検査者の負担となるため、バルーンによる圧迫の自動化が望ましいと考えられている。

RTE の他の問題は、内腺肥大つまり前立腺肥大症による偽陽性が多いことである。これは前立腺体積が大きくなるほど顕著である。この特異度が低い点は、

生検の本数を減らすことができないという欠点の原因となる。Pallwein ら 25) は、前立腺内腺は評価外としているが、我々の検討からはむしろ内腺を含めた腹側に認められる癌に対する効果が高いと考えられ、この部位を除外することはできないと考えている。

上述のごとく改善点の検討が必要ではあるが、RTE は前立腺癌の診断において高い感度を示し、前立腺癌画像診断の1つとして有用性が高いと考えられる。

IV-2. 研究2の考察

我々は2007年からRVSを用いた前立腺狙撃生検に関する検討を行った。RVSを用いた前立腺狙撃生検による前立腺癌陽性率は、前立腺再生検症例において61%と高い癌陽性率を示した。本研究の対象となる前立腺生検での陽性率は、一般的な系統的8-12箇所では20-40%程度である6)、15)。再生検が必要となる場合の生検方法については議論があり、生検経路の変更のほかにも、20か所以上の生検コアを採取するsaturation biopsyも検討されているが、その場合でも陽性率は30-45%とされており16)、17)、本研究におけるRVS生検の陽性率は優れていると考えられた。また、90%近くが狙撃生検陽性であったことから、その正確性も高いと考えられる。

2000年代以降、前立腺癌診断へのMRI-TRUSの融合画像を前立腺生検に応

用する報告がなされており 40)、41)、42)、43)、前立腺癌に対する小線源治療 (Brachytherapy) 施行時に、MRI/TRUS 融合データを作成し、より正確な治療線源の投与が可能となる可能性も示されている 44)、45)。融合画像を用いることで、病理学的評価と比較し、より正確な術前評価が可能となったという報告もある 46)。しかし、これら画像の融合技術はいずれも研究レベルのものであった。

今回使用した RVS システムは、超音波画像とその他の画像ボリュームデータを同一画面上に同時に提示することを可能とした技術である。商標登録されており、すでに HCC や RCC に対するラジオ波焼灼での有用性の報告がなされている 47)、48)、49)、50)、51)。肝臓や腎臓の場合には、呼吸性変動の懸念が考えられているが、前立腺の場合は骨盤内であり、呼吸性変動の影響が少なく、このシステムに理想的であると考えられる。

本システムの特徴としては、大きな装置を必要とせず、MRI 画像ボリュームデータと超音波装置があれば、一般臨床で泌尿器科医でも比較的容易に操作が可能である。MRI で前立腺癌が疑われる部位に対し、前立腺狙撃生検を施行することで、不必要な前立腺生検を減らし、合併症を減じ、正確な癌診断が可能となる。また、TRUS のみでは癌の疑いが不明な場合でも、横に参照できる MRI 画像があることで、疑わしく見えてくる場合がある。このように画像を

参照できるということが大きな利点と考えられる。

本研究以降、前立腺生検に対しての MRI/TRUS の融合による狙撃生検の有用性の臨床報告が増加している。2011 年に報告された 2 つの MRI/TRUS fusion による前立腺狙撃生検の報告 (64)、(65) では、MRI にて、前立腺癌が強く疑われた病変に対する狙撃生検コアで、89.5~95.8% が癌と診断されたとされている。また Peuch らは MRI/TRUS fusion による生検と系統的生検による前立腺癌検出率を比較検討し、狙撃生検の方が 10% 有意に癌検出率が高いと報告している (66)。興味深いのはこれらの報告において、患者単位での前立腺癌陽性率が、54%~59% と、我々の研究 (61%) とほぼ同等ということである。これはすなわち、前立腺癌の診断における MRI の癌陽性率がどの報告でも同程度であることを示しており、いずれも狙撃生検の正確性は同等であることを示していると考えられる。

本研究にて前立腺癌の診断に至った症例は、前立腺再生検症例であることもあるが、TRUS による病巣検出はわずか 10% であった。また同様に、経直腸的前立腺生検陰性の既往があり、その後 MRI 撮像が行われ、所見を認めた症例に対し経会陰的生検を施行しているということから、MRI 陽性部位が前立腺腹側であった症例が 2/3 を占めていた。我々の結果と同様に、MRI/TRUS fusion による生検にて前立腺癌の診断に至った患者の 90% は直腸診所見が陰性であったとの報告もあり、やはり同様に直腸診陰性部位の前立腺癌が検出されたと考

えられる 64)。前立腺腹側の癌は、直腸診陰性となり、この部位の前立腺癌は TRUS でも検出が困難なことが多い 67)。さらに、近年施行されているマルチパラメトリック MRI により、前立腺癌の悪性度の評価も可能な場合もあり、検出される前立腺癌の 90%が臨床的に治療意義のある **significant cancer** であったとの報告もある 34)、68)。このように MRI 評価を行うことで、無用な生検や臨床的に治療意義の少ない **insignificant cancer** の検出を避け、治療が必要な前立腺癌を適切に診断できる可能性が高くなると考えられてきている。

RVS 生検の今後の課題として、一つは機器の操作の習熟が挙げられる、本研究でも、機器操作に不慣れな初期の症例において、位置合わせのずれにより、狙撃生検部位の正確性を欠いており、狙撃生検陰性となっている症例が 3 例認められた 69)、70)。MRI 画像と超音波画像の位置合わせは、内尿道口を指標として行っているが、前立腺の形状が左右非対称であったり、前立腺肥大のある場合には、数例の経験が必要となると考えられる。この有用性の高いシステムを、どの医師でも簡便に使用できるようにするために、装置を簡便化し、操作性を向上させることが必要と考える。

二つ目の問題点は、現状の RVS ソフトウェアでは、MRI 画像は T2 強調画像以外での参照が困難であることである。MRI 撮像では、T2 強調画像では所見がなく、拡散強調画像や、ダイナミック造影法により癌が疑われることもある。

T2 強調画像と拡散強調画像の重ね合わせによる診断の報告もなされてきており 71)、今後ソフトウェアの改善が望まれる。また、近年は 3Tesla MRI も登場し、画像技術のさらなる向上が期待され、より正確な前立腺癌診断が可能となっていくと考えられる 37)、68)。将来的には、診断のみならず、治療への応用も検討され、可能となると考える。

IV-3. RTE および RVS それぞれの臨床的有用性、利便性と今後について

今回のそれぞれの研究は独立しており、RTE および MRI による前立腺癌への画像診断能への寄与を単純に比較することは困難である。

両者を比較した報告はごく少数しか認められず、その報告では前立腺腹側の癌はマルチパラメトリック MRI の優位性が示されているが、前立腺中央から尖部腹側付近の領域では RTE の方が癌検出率が高かった 72)。

今回施行した 2 つの研究からは、総合的な前立腺癌の局在診断に関しては MRI の優位性が高いと考えられるが、前立腺腹側、内腺領域に発生する癌の診断は MRI でも困難なことがあり、我々が示した RTE による腹側癌の診断能が一助になる可能性はあると考える。

この際に、前立腺内腺の偽陽性について検討する必要がある。Krouskop らの検討では、前立腺は乳腺と比較し、正常組織と癌組織との組織弾性率の差が小

さいことが示されている 53)。我々が行った前立腺摘出検体を用いた組織弾性率測定の前備研究では、Gleason score の高い低分化腺癌では組織弾性率が高い（硬い）が、Gleason score の低い高分化腺癌では、前立腺肥大症と比較し組織弾性率の差がほとんどないことが示唆されている 73)。現在一般的に使用されている RTE 装置のカラーマップは乳腺組織が基準となっていることが多いため、前立腺の組織弾性率に合わせたカラーマップの構築により改善が期待できる可能性があると考えます。

V 総括

本研究では、我々の前立腺癌診断の向上を目指した取り組みとして、癌の硬さを画像化し局在診断を行う RTE、および MRI 陽性所見部位に対しての狙撃生検を可能とする RVS を用いた前立腺生検の有用性について検討した。RTE は、前立腺腹側に存在する前立腺癌検出に優れ、TRUS に追加して検査することが可能である。前立腺生検施行時に、B モード画像に追加して参照可能となり、画像の情報を増やすことができる。ただし特に前立腺体積 50ml 以上の中等度肥大症症例では特異度が低い点が問題であった。一方、RVS を用いた前立腺狙撃生検は、再生検症例という通常では陽性率が低い症例でも MRI 陽性部位に

対し正確な前立腺生検を施行することにより高い陽性率を示すことができた。

生検前に MRI にて前立腺癌を疑う所見が認められる場合は、積極的に RVS 生検を施行するべきと考えられた。RTE、RVS いずれも、前立腺癌画像診断法の 1 つとして、大きく寄与することが可能と考える。ただ、両者とも操作性に習熟が必要であり、今後誰もが簡易に使用できるように操作性を向上させていきたいと考える。

本論文の要旨は、

第 93 回日本泌尿器科学会総会、第 95 回日本泌尿器科学会総会、第 96 回日本泌尿器科学会総会、第 97 回日本泌尿器科学会総会にて発表した。

また研究 2 については、平成 23 年度茨城県医師会勤務医部会学術奨励賞、第 70 回日本泌尿器科学会坂口賞を受賞した。

VI 謝辞

稿を終えるにあたり、本稿をご指導、ご校閲を賜りました、筑波大学大学院人間総合科学研究科 腎泌尿器外科学教授 西山博之先生、同講師 河合弘二先生、同講師 小島崇宏先生に深甚なる謝意を表します。

前立腺 RTE の論文指導を賜りました、東京大学先端科学技術センター特任教授 赤座英之先生、水戸済生会総合病院泌尿器科部長 宮永直人先生に深謝いたします。

RVS を用いた前立腺狙撃生検の論文指導を賜りました、石川クリニック院長 石川悟先生、日立総合病院副院長兼泌尿器科主任医長 堤雅一先生に深く感謝いたします。

臨床研究に際し、ご協力いただいた筑波大学腎泌尿器外科グループの皆さまに深く感謝いたします。

VII. 参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ <http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html>
- 2) Jemal A, Bray F, Melissa M, et al. Grobal Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 2011 ; 61 : 69-90
- 3) 大野悠子、中村隆、大島明、他 日本のがん罹患の将来推計 がん・統計白書—罹患/死亡/予後 篠原出版新社：2004 204-17
- 4) 黒石哲生、広瀬かおる、田島和雄、他 日本のがん死亡の将来予測 がん・統計白書—罹患/死亡/予後 篠原出版新社：2004 219-34
- 5) 国立がん研究センターがん対策情報センター。人口動態統計によるがん死亡データ（1958～2009年）
- 6) 前立腺癌の診断. 日本泌尿器科学会編 前立腺癌診療ガイドライン 2012年 版 p52-79
- 7) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0ng per milliliter. N Engl J Med. 2004;350:2239-46
- 8) 松原昭郎、佐藤文憲、中井康友. 限局性前立腺がんの診断と治療. 日本泌尿器科学会 2013年卒後教育テキスト 第18巻2号 p145-161

- 9) Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E, et al. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ*. 1990;300:1041-4
- 10) 前立腺癌取り扱い規約第4版 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編 2010
- 11) Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8
- 12) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Goteberg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725-32
- 13) Kubota Y, Ito K, Imai K, et al. Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in Japanese communities. *Prostate*. 2002;50:262-9
- 14) Hodge KK, NcNeal JE, Terris MK, et al. Random systemic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989b;142:71-75
- 15) Ramey JR, Halpern EJ, Gomella LG. Ultrasonography and biopsy of the

prostate. In: WeinAJ (ed.). Campbell-Walsh Urology, 9th edn. Saunders, Philadelphia, 2007; 2883–95.

16) Campos-Fernandes JL, Bastien L, Nicolaiew N et al. Prostate cancer detection rate in patients with repeated extended 21-sample needle biopsy. Eur. Urol. 2009; 55: 600–9.

17) Simon J, Kuefer R, Bartsch G Jr, Volkmer BG, Hautmann RE, Gottfried HW. Intensifying the saturation biopsy technique for detecting prostate cancer after previous negative biopsies: a step in the wrong direction. BJU int. 2008; 102: 459–62.

18) Sieber PR, Rommel FM, Theodoran CG, et al. Contemporary prostate biopsy complication rates in community-based urology practice. Urology 2007;70:498-500

19) Pinto F, Totaro A, Calarco A, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: Present role and future perspectives. Urol int 2011;86:373-82

20) Pummer K, Rieken M, Augustin H, et al. Innovations in diagnostic imaging of localized prostate cancer. World J Urol 2013;DOI 10.1007/s00345-013-1172-6

21) Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative

method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imag*
1991;13:111-34

22) Shiina T, Doyley MM, Bamber JC. Strain imaging using
combined RF and Envelope autocorrelation processing. *Proc of*
1996 IEEE Ultrasonics Symposium 2 : 1331-1336

23) Ito A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US
elastography for diagnosis. *Radiology*2006;239:341-350

24) Cochilin DL, Ganatra RH, Griffiths D. Elastography in the detection of
prostatic cancer. *Clon Radiol* 2002;11:1014-1020

25) Pallwein L, Mitterberger M, Peter S, et al. Real-time elastography for
detecting prostate cancer: preliminary experience. *BJU int* 2006;100:42-46

26) Konig K, Scheipers U, Pesavento A, et al. Initial experiences with
real-time elastography guided biopsies of the prostate. *J Urol*
2005;174:115-117

27) Miyanaga N, Akaza H, Yamakawa M, et al. Tissue elasticity imaging for
diagnosis of prostate cancer: a preliminary report. *Int J Urol* 2006;
13:1514-1518

28) Tsutsumi M, Miyagawa T, Matsumura T, et al. The impact of real-time

tissue elasticity imaging (elastography) on the detection of prostate cancer: clinicopathological analysis. *Int J Clin Oncol* 2007;12:250-255

29) Aigner F, Pallwein L, Pelzer A et al. Value of magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnosis. *World J. Urol.* 2007; 25: 351–9.

30) Sartor AO, Hricak H, Wheeler TM et al. Evaluating localized prostate cancer and identifying candidates for focal therapy. *Urology* 2008; 72 (Suppl 6A): 12–23.

31) Kirkham APS, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur. Urol.* 2006; 50: 1163–75.

32) Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-57

33) Rooij M, Hamoen EHJ, Fütterer JJ, et al. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: A Meta-Analysis. *AJR* 2014;202:343-51

34) Kumar V, Jagannathan NR, Thulkar S, et al. Prebiopsy magnetic resonance spectroscopy and imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Int J Urol* 2012;19:602-13

35) 北島一宏, 楫靖. 前立腺 MRI の最新動向 断層映像研究会雑誌 2009 ; 36 卷 3 号:167-178

- 36) 島本力、蘆田真吾、山崎一郎、他. 前立腺癌診断における 3T3sla MRI を用いた拡散強調像の有用性に関する検討. 泌尿紀要 2012;58:143-48
- 37) 門前芳夫、岡崎肇、黒瀬太一、他. 前立腺癌に対する MRI の有用性の検討 1.5TMRI と 3TMR I の比較. 臨床放射線 2012;57:1050-54
- 38) Lattouf JB, Grubb RL, Lee SJ et al. Magnetic resonance imaging-guided transrectal ultrasonography-guided biopsies in patients at risk of prostate cancer. BJU int. 2007; 99: 1041–46
- 39) Pondman KM, Futterer JJ, Haken BT et al. MR-guided biopsy of the prostate: an overview of techniques and a systematic review. Eur. Urol. 2008; 54: 517–27.
- 40) Kaplan I, Oldenburg NE, Meskell P, Blake M, Church P, Holupka EJ. Real time MRI-ultrasound image guided stereotactic prostate biopsy. Magn. Reson. Imaging 2002; 20: 295–9.
- 41) Xu S, Kruecker J, Guion P et al. Closed-loop control in fused MR-TRUS image-guided prostate biopsy. Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv. 2007; 10: 128–35. PubMed
- 42) Xu S, Kruecker J, Turkbey B et al. Real-time MRI-TRUS fusion for guidance of targeted prostate biopsies. Comput. Aided Surg. 2008; 13:

255–64. CrossRef, PubMed, Web of Science® Times Cited: 9

43) Singh AK, Kruecker J, Xu S et al. Initial clinical experience with real-time transrectal ultrasonography-magnetic resonance imaging fusion-guided prostate biopsy. *BJU Int.* 2008; 101: 841–5.

44) Reynier C, Troccaz J, Fourneret P et al. MRI/TRUS data fusion for prostate brachytherapy. Preliminary results. *Med. Phys.* 2004; 31: 1568–75.

45) Daanen V, Gastaldo J, Giraud JY et al. MRI/TRUS data fusion for brachytherapy. *Int. J. Med. Robot.* 2006; 2: 256–61.

46) Selli C, Caramella D, Giusti S et al. Value of image fusion in the staging of prostatic carcinoma. *Radiol. Med.* 2007; 112: 74–81.

47) Iwasaki T, Mitake E, Shimosegawa T et al. Real-time Virtual Sonography: a novel navigation tool in percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas. (abstract) In: Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting Program. Radiological Society of North America, Oak Brook, IL, 2004; 392.

48) Kawasoe H, Eguchi Y, Mizuta T et al. Radiofrequency ablation with the real-time virtual sonography system for treating hepatocellular carcinoma difficult to treat by ultrasonography. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2007; 40: 66–72.

- 49) Kitada T, Murakami T, Kuzushita N et al. Effectiveness of real-time virtual sonography-guided radiofrequency ablation treatment for patients with hepatocellular carcinomas. *Hepatol. Res.* 2008; 38: 565–71
- 50) Crocetti L, Lencioni R, Debeni S, See TC, Pina CD, Bartolozzi C. Targeting liver lesions for radiofrequency ablation. *Invest. Radiol.* 2008; 43: 33–9.
- 51) Ukimura O, Mitterberger M, Okihara K et al. Real-time virtual ultrasonographic radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2008; 101: 707–11
- 52) Nakano S, Yoshida M, Fujii K et al. Fusion of MRI and sonography image for breast cancer evaluation using Real-time Virtual Sonography with magnetic navigation: first experience. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2009; 39: 552–59.
- 53) Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, et al. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging* 1998;20:260-74
- 54) Aboumarzouk OM, Ogston S, Huang Z, et al. Diagnostic accuracy of transrectal elastosonography (TRES) imaging for the diagnosis of prostate cancer : a systematic review and meta analysis. *BJU int* 2012 ;110 :1414-23
- 55) Teng J, Chen M, Gao Y, et al. Transrectal sonoelastography in the

detection of prostate cancers : a meta-analysis. *BJU int* 2012 ;110 :E614-20

56) Good DW, Stewart GD, Hammer S, et al. Elasticity as a biomarker for prostate cancer : a systematic review. *BJU int* 2013 ; doi :10.1111/bju.12236

57) 鴨井和実. 前立腺癌診断におけるエラストグラフィの有用性. *超音波医学* 2013 ;40 :383-392

58) 洲村正裕、滋野和志、平岡毅郎、他。前立腺癌検出における Real-time tissue elastography (RTE)併用前立腺生検の有用性. *西日泌尿* 2011;73 :447-53

59) Sumura M, Shigeno K, Hyuga T, et al. Initial evaluation of prostate cancer with real-time elastography based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy: A preliminary study. *Int J Urol* 2007 ;14:811-816

60) Brock M, Eggert T, Juri R, et al. Multiparametric ultrasound of the prostate : adding contrast enhanced ultrasound to real-time elastography to detect histopathologically confirmed cancer. *J Urol* 2013 ;189 :93-8

61) Matsumura T, Tonomura A, Shinomura R, et al. Diagnostic Results of Elasticity Imaging for prostate cancer detection based on Clinicopathological analysis. *IEEE Ultrasonics Symposium* 2006;1238-1241

62) 堤雅一、石川悟、宮川友明. 前立腺癌局在診断をより確実にするための Real-time balloon inflation Elastography(RBIE) の臨床評価. *Medix*

2010;52:31-33

63) Tsutsumi M, Miyagawa T, Matsumura T, et al. Real-time balloon inflation elastography for prostate cancer detection and initial evaluation of clinicopathologic analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Jun;194(6):W471-6.

64) Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol* 2011;186:1281

65) Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, et al. A novel stereotactic biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *J Urol* 2011;186:2214

66) Peuch P, Rouviere O, Renard-Penna R, et al. Multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy-prospective multicenter study. *Radiology* 2013;268:461-69

67) Takashima R, Egawa S, Kuwao S, et al. Anterior distribution of stage T1c nonpalpable tumors in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2002 59:692-697

- 68) Miyagawa T, Ishikawa S, Matsuoka T, et al. Prostate-Targeted Biopsy under Real-time Virtual Sonography Based on MRI Data: Evaluation of accuracy with resected specimens. AUA 2010
- 69) 宮川友明、石川悟、市岡大士、他. Real-time Virtual Sonography を用いた前立腺狙撃生検 : MRI 画像と摘出標本との対比による検討. 第 99 回日本泌尿器科学会総会 2011
- 70) Ridout AJ, Kasivisvanathan V, Emberton M, et al. Role of magnetic resonance imaging in defining a biopsy strategy for detection of prostate cancer. *Int J Urol* 2014 ;21:5-11
- 71) 山添真治、小橋由紋子、尾尻博也、他. ECHELON Vega を用いた前立腺癌の MRI 診断と今後の展望. *MEDIX* 2013 Vol58 :10-13
- 72) Pelzer AE, Heinzlbecker J, Weiss C, et al. Real-time sonoelastography compared to magnetic resonance imaging using four different modalities at 3.0T in the detection of prostate cancer : Strength and weaknesses. *Eur J Radiol* 2013 ;82 :814-821
- 73) 宮川友明. 前立腺癌診断における Elastography の有用性と問題点. 日本超音波医学会第 86 回学術集会特別プログラム領域横断 パネルディスカッション 24 Real-time Tissue Elastography～10 年の歩み～. 2013

VIII. 図表

Table 1 前立腺生検本数

生検本数 (本)	人数 (人)
2-4	10
6-8	235
12-14	66

Figure 1 RTE 画像の評価分布

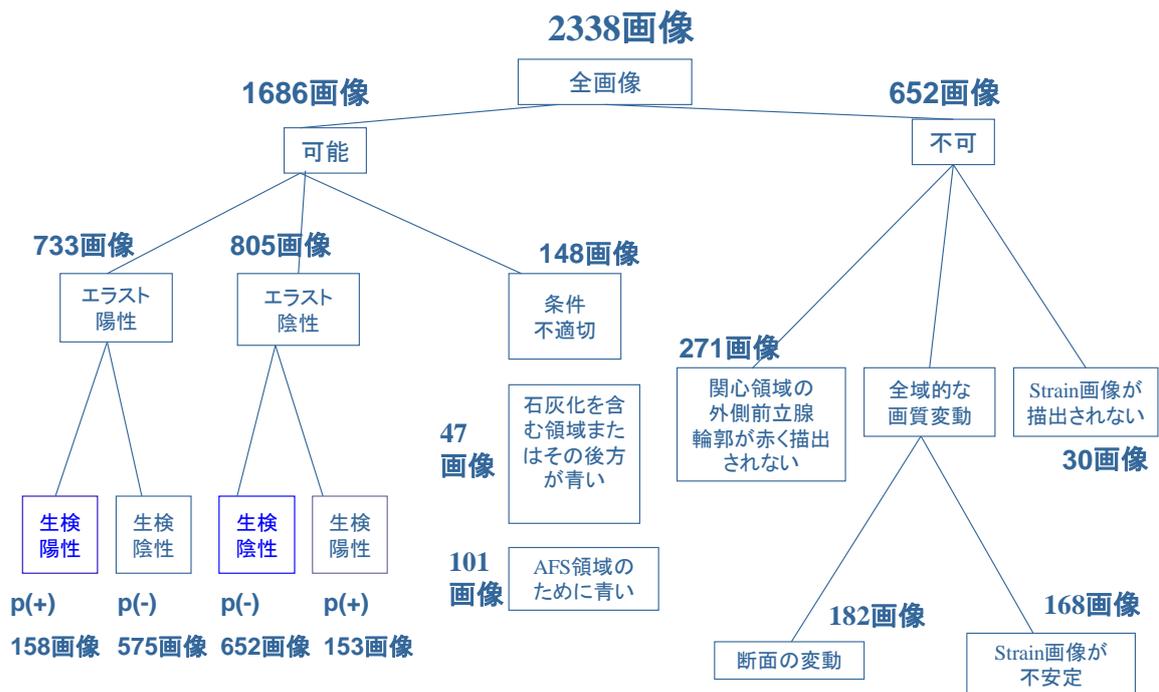


Table 2 各検査方法の感度・特異度・陽性的中率・陰性適中率(%)

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
DRE	37.9	85.2	52.9	75.7
TRUS	59.0	50.9	34.6	73.8
RTE	72.6	25.1	30.0	67.5
TRUS+RTE	89.5	16.7	32.1	78.3

PPV : positive predictive value NPV : negative predictive value

DRE :digital rectal examination TRUS : transrectal ultrasonography

RTE: Real-time tissue Elastography

Table 3 PSA 値別 RTE、TRUS+RTE の感度、特異度 (%)

		RTE		TRUS +RTE	
		Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
PSA	<10ng/ml	65.3	22.7	89.8	12.6
	≥10ng/ml	80.4	30.3	89.1	25.8

PSA : prostate specific antigen TRUS : transrectal ultrasonography

RTE: Real-time tissue Elastography

Table 4 前立腺体積別 RTE、TRUS+RTE の感度、特異度 (%)

		RTE		TRUS +RTE	
		Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
Volume	<50ml	75.7	24.8	91.9	18.0
	≥50ml	57.9	24.7	79.0	15.5

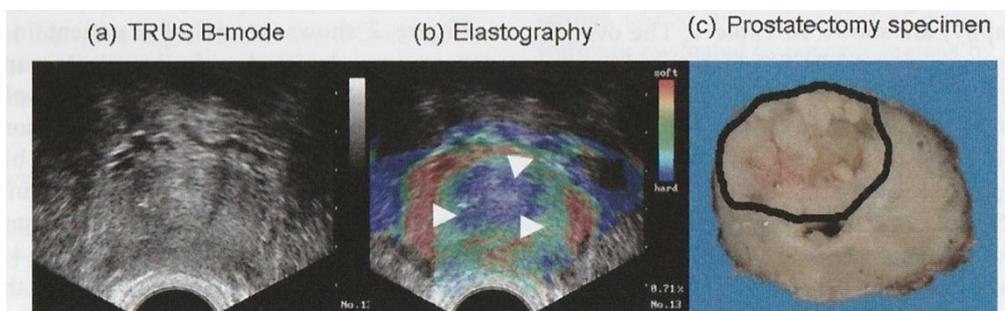
TRUS : transrectal ultrasonography RTE: Real-time tissue Elastography

Table 5 Gleason Score 別 RTE の感度 (%)

Gleason score	Sensitivity
6	23/35(69%)
7	21/29(72%)
8	13/16(81%)
9	8/12(67%)
10	2/2(100%)

Figure 2 症例提示

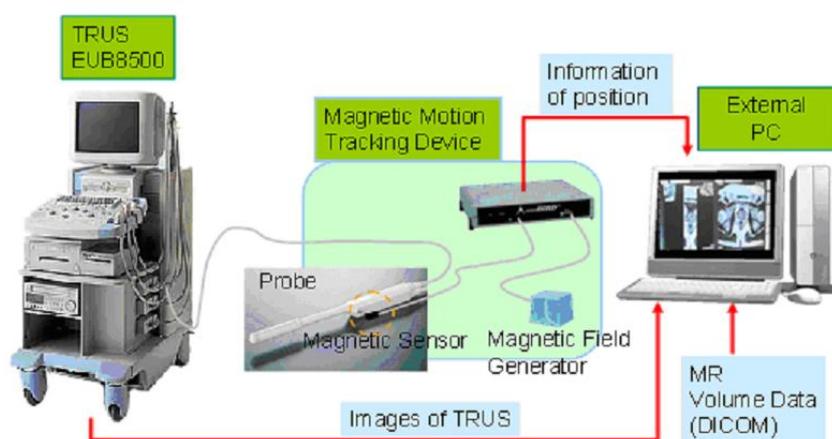
- (a) 経直腸超音波 (TRUS) では所見は認めなかった。
- (b) RTE で前立腺右葉腹側に青く映る部位 (矢印) を認めた。
- (c) 摘出検体にて同部位に前立腺癌が認められた。



TRUS : transrectal ultrasonography

Figure 3 RVS system

RVS システムは、超音波装置、磁気位置センサー、外部 PC から構成されている。

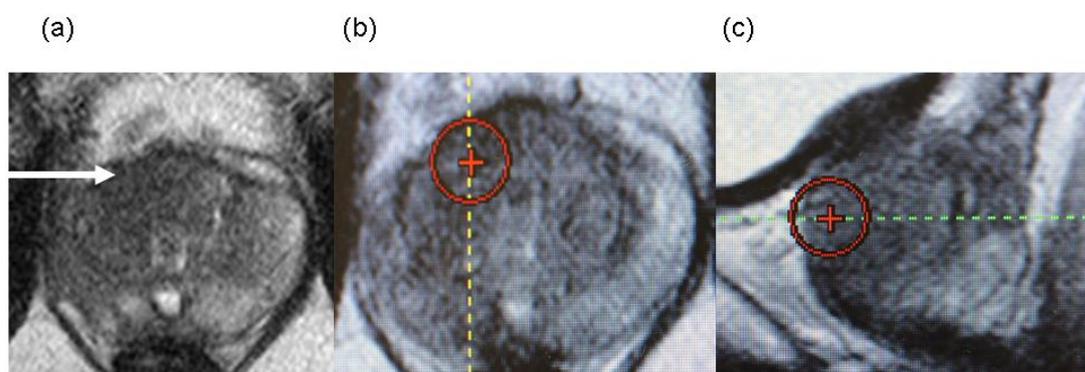


RVS : Real-time Virtual Sonography

TRUS : transrectal ultrasonography

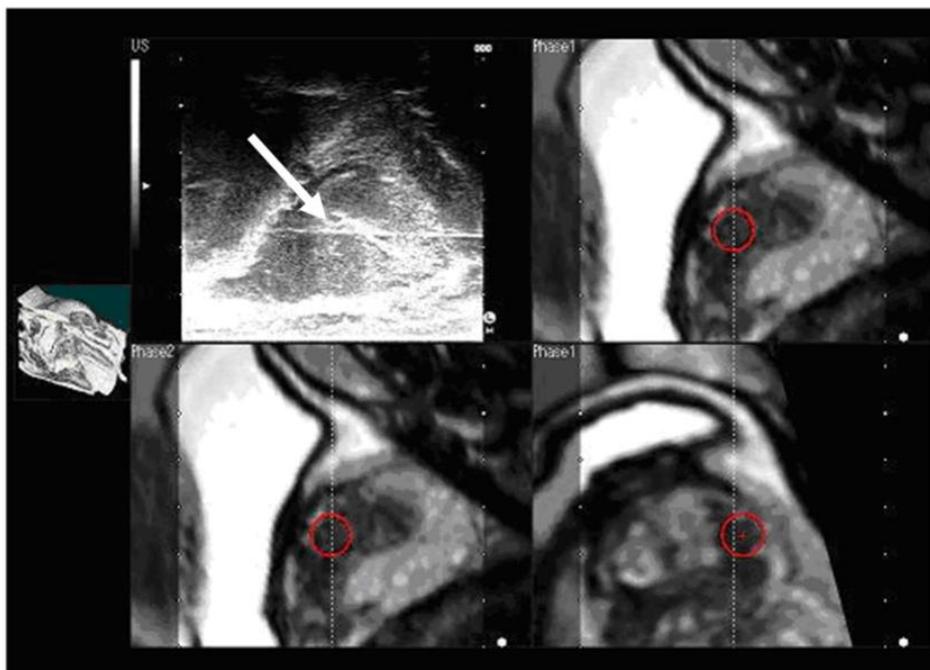
DICOM : digital imaging and communications in medicine

Figure 4



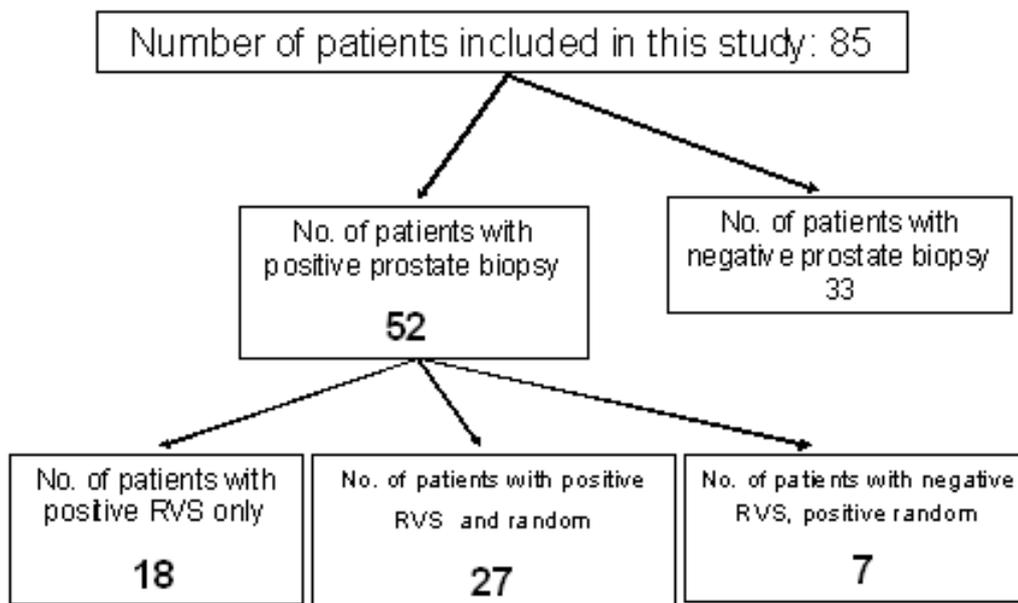
- a MRI T2 強調画像横断面にて low intensity となる部位 (矢印) に癌の疑いがある。
- b 同画像上で、同部位に RVS ソフトウェアで赤い円でマーキングを行う。
- c T2 強調画像矢状断像。疑い部位がマーキングで確認できる。

Figure 5 狙撃生検施行時の静止画。



右上の超音波像上に生検針が確認できる（矢印）。左上の MRI 画像上にマークされた部位が狙撃されている。

Figure6 狙撃生検の結果



参 考 论 文