

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：吉岡 まき

専攻分野：腎泌尿器外科

指導教授：菊地 栄次

主論文の題目：

Additional Mid-Peripheral Biopsies to the Systematic Lateral-Peripheral Sextant Biopsy Provides an Improvement in Prostate Cancer Detection in Japanese Men

(系統的辺縁領域外側6カ所生検に内側生検を追加することは日本人男性の前立腺癌検出率を改善する)

共著者：

Hideo Sasaki, Miki Yoshiike, Shiari Nozawa, Wataru Usuba, Kouichirou Aida, Nozomi Hayakawa, Ryuto Nakazawa, Eiji Kikuchi

緒言

日本人男性の前立腺癌罹患数は増加傾向であり、2017年には胃癌や肺癌を上回った。前立腺癌の診断には数十年前から超音波ガイド下生検が用いられており、前立腺癌の臨床診療ガイドライン(日本泌尿器科学会、2016年版)において初回生検として辺縁領域を中心に10~12カ所生検が推奨されている。欧米では前立腺癌の検出率を上げるために様々な生検様式が試されてきたが、日本人に対しては未だ十分とは言えない。当院では、Terrisらが報告した辺縁領域外側の6ヶ所を系統的生検としてきたが、2004年より辺縁領域内側4カ所を追加した10カ所生検を施行している。また生検時の合併症である感染症に対し、高用量Levofloxacin単回投与をしてきたが、2009年からFlomoxef sodiumを

追加している。本研究では、1) 辺縁領域内側 4 カ所を追加することで前立腺癌の検出率が改善するか、2) Flomoxef sodium 追加投与により、感染合併症の発症を抑制できるかについて検討を行った。

方法・対象

2003 年 1 月から 2016 年 11 月に当院において PSA \geq 4.0ng/ml で、かつ初回の経直腸的前立腺生検が施行された 1541 症例（6 カ所生検群：251 例、10 カ所生検群：1290 例）を対象とした。生検は経直腸的超音波ガイド下で 18 ゲージ組織採取用穿刺針を用いて施行した。6 カ所生検は両側の辺縁領域外側の前立腺尖部、中部、底部より採取し、10 カ所生検はさらに両側の辺縁領域内側の前立腺中部、底部より 4 カ所を追加採取した。感染予防のために生検前日から Levofloxacin 500mg を内服投与とし、2009 年 4 月からは生検直前に Flomoxef sodium 500mg の静脈内注射を追加した。

解析項目は年齢、血清 PSA 値、前立腺体積、癌が検出された生検本数、合併症とした。合併症は急性前立腺炎、迷走神経反射、尿閉、出血、精巣上体炎とした。臨床的に意義のない癌の定義は 2016 年日本前立腺癌診療ガイドラインにおける監視療法の適応に準じた。統計学的解析には連続変数、カテゴリー変数は t 検定、マンウィットニー U 検定、 χ^2 検定を用いた。ロジスティック回帰分析により合併症に関わる因子について解析した。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会にて承認されている（承認番号：4146 号）。

結果

前立腺癌の検出率は 6 カ所生検に比べ、辺縁領域内側 4 カ所を追加した 10 カ所生検の方がより高かった（44.2% vs 51.0%、 $p=0.0047$ ）。PSA 値 4.0-10.0ng/ml のサブグループでは 6 カ所生検群に比べ 10 カ所生検群で前立腺癌検出率は有意に高値であった（28.7% vs 38.5%、

p=0.032)。また PSA 値 4.0-10.0 ng/ml のサブグループにおいて臨床的意義のない癌の検出率は両群間で有意差を認めなかった (7.5% vs 5.2% p=0.367)。そして 10 カ所生検で癌が検出された患者 659 人のうち、56 人 (8.5%) は内側 4 カ所のみで癌を認めた。生検後の合併症では、6 カ所生検群より 10 カ所生検群で急性前立腺炎の発症率が増加したが、Levofloxacin 内服に Flomoxef sodium 静脈内注射を追加したことにより顕著に低下した (4.6% vs 0.4%、 $p<0.0001$)。

考察

経直腸的前立腺生検における系統的 6 カ所生検は 1980 年代より欧米から提唱され、その後、辺縁領域の外側を追加することが癌の検出率を向上すると報告されている。我々は当初より、できる限り辺縁領域の外側 6 カ所を生検していたので、追加部分は辺縁内側 4 カ所とした。欧米諸国からの報告では内側の追加生検は癌検出率向上に寄与しないとされていた。しかし、今回の結果では内側追加生検により、PSA 4.0-10.0ng/ml のサブグループで特に癌検出率が有意に高値となり、欧米からの報告とは異なる結果であった。このことより日本人における前立腺癌の好発部位が欧米人と異なることが推察された。

また生検本数を増やすことで合併症発生率は増加することが懸念され、実際に 6 カ所から 10 カ所生検に変更してから前立腺炎の発症率は 3.1%から 4.6%に増加した。当院感染制御部におけるキノロン耐性 E. coli の Flomoxef sodium の感受性は 98%であり、泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドラインの推奨するものとは異なるが、Flomoxef sodium が追加薬剤として適切であると考えた。Levofloxacin 単独投与に加え、Flomoxef sodium の追加投与により前立腺炎の発症を顕著に抑えることが確認された。以上より適切な感染症対策を講じた上で辺縁領域内側 4 カ所を追加した 10 カ所生検を行うことが日本人の前立腺癌の検出に有用であると考えられる。

結論

経直腸的前立腺生検において、辺縁領域内側 4 カ所を追加生検することで 6 カ所生検と比較して、監視療法の適応となる臨床的意義のない癌の検出率を増加させることなく、癌検出率が有意に高くなることが示された。この傾向は PSA 値 4.0-10.0ng/ml のサブグループにおいて特に著しかった。生検本数の追加は急性前立腺炎の発症を増加させたが、予防投与として Flomoxef sodium を追加することにより抑制できることが明らかになった。