

前立腺がん検診ガイドライン_2018 年版

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

コピー厳禁

ドラフト V1: 20170626
ドラフト V2: 20170706
ドラフト V3: 20170802
ドラフト V4: 20170822
ドラフト V5: 20170831
ドラフト V6: 20171011

コピー厳禁

16 1. 前立腺がん検診ガイドライン改訂の手順

17

18 対象と目的

19 本ガイドラインは、国内外の最新情報を基に、多様化した価値観に対応できる実用的な前立腺がん検診ガイドラ
20 インの作成を目的にしている。「前立腺がん検診に携わる全ての医療者・保健行政担当者」を対象とし、検診受
21 診者と検診提供側の保健行政担当者、医療者との相互理解に役立てることを目指し、以下の項目について重点
22 的に取り上げた。

- 23 ① 本邦における前立腺癌の疫学的特性を理解した上で適切な検診受診対象者を選定すること
 - 24 ② 前立腺がん検診の利益・不利益を理解した上で適切な情報提供を行うこと
 - 25 ③ 住民検診、人間ドック検診において質の高い検診を提供し、精度管理を行うこと
 - 26 ④ 検診異常者を適切に精密検査へ誘導、正常者に対する適切な継続受診の情報提供を行うこと
 - 27 ⑤ 精密検査受診者に対する適切な生検適応の選別と経過観察方法を提案すること
 - 28 ⑥ 早期発見されることが多い検診発見癌患者に対して監視療法、手術療法、放射線療法、ホルモン療法の適
29 切な症例選択を行ない、各治療の特徴的な合併症に関する適切な情報提供を行うこと
 - 30 ⑦ 住民検診施策の策定にあたり、前立腺がん検診の検診効率、経済的側面からの理解を深めること
- 31 なお、本ガイドラインは記載した内容と異なる検診システム、診療行為を制限するものではない。

32

33 作成の基本方針

34 検診の死亡率低下効果、転移癌減少効果の科学的評価に重点を置いたのはもちろんであるが、前立腺がん検
35 診の実施にあたっては、癌診断のみならず、精密検査・治療までの前立腺癌の診療システム全体を評価する必
36 要がある。そのため、日本泌尿器科学会において前立腺がん検診・診療の中心的役割を担っている著者を選定
37 し、放射線治療、疫学、費用対効果比の領域に関しては、泌尿器科以外の専門家も執筆に当たった。

38 本ガイドラインは前立腺がん検診を受ける成人男性、あるいは前立腺癌患者に対する「本邦における前立腺がん
39 検診ガイドライン」作成を目標にして、文献検索範囲を医学中央雑誌まで広げた。しかしながら、エビデンスの観
40 点から引用の主体は海外の文献にならざるを得ず、本ガイドラインは必ずしも本邦の前立腺がん検診・癌診療の
41 実状を反映していないという可能性に配慮する必要があるが、人種差を超え、国際的に標準化された前立腺が
42 ん検診システムの構築を目指している。

43 さらに、科学的根拠を詳しく解説しながら、検診の提供側が適切な検診システムを構築できるような実用的な項目
44 も重視し、また、受診者への最新かつ正しい情報提供を行うためのファクトシートもガイドラインに盛り込んだ。

45

46 作成手順

47 本ガイドラインは『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007』に従って作成された。まず、作成委員によって、疫
48 学、検診、精密検査、治療、医療経済に関する 43 のクリニカルクエスション (CQ) が設定された。続いて、日本医
49 学図書館協会の協力のもと、PubMed と医学中央雑誌を対象に、2006 年 1 月 1 日～2017 年 2 月 28 日の文献が、
50 CQ 毎に設定したキーワードを基に作成した検索式によって抽出された(表 XX)。なお、2005 年 12 月以前の文
51 献の抽出作業は、本ガイドラインの 2008 年版、および 2010 年増補版で完了しており、今回の検索作業から省か
52 れた。抽出された文献は各委員によって取捨選択され、抽出作業後に公表された重要と考えられる文献も加えら
53 れ、最終的に委員会による討議によって引用する文献が決定された。

54 引用文献の「エビデンスレベル」の評価は、これまでの「前立腺がん検診ガイドライン」と同様に「推奨グレード」
 55 は記載せず、CQ 毎に現時点で明確・不明確な点を簡潔にクリニカルアンサー (CA)としてサマリーし、詳細な科
 56 学的根拠の解説を加え、参考文献にはエビデンスレベルの記載を行った(表 XX)。

57 作成された初校は、日本泌尿器科学会ガイドライン委員会の委員のもとで査読されるとともに、日本泌尿器科
 58 学会ホームページ等を通じて、医療関係者、患者・市民からの意見公募が行われた。これら「外部評価」によって
 59 寄せられた意見を基に最終校は作成され、日本泌尿器科学会の承認を経て発刊に至った。

60
 61 表 XX CQ と検索文献数

分類	CQ	医中誌	PubMed
疫学	【CQ1】 本邦の前立腺癌罹患数は増加しているのか？	128	210
	【CQ2】 本邦の前立腺癌死亡数は増加しているのか？		
	【CQ3】 本邦の前立腺癌罹患率・死亡率は欧米と比べ低いのか？		
前立腺がん検診受診者への対応:リスク因子・化学予防	【CQ4】 検診において家族歴聴取は必要か？	86	348
	【CQ5】 家族歴を有する検診受診者への対応は変えるべきか？		
	【CQ6】 男性型脱毛症治療薬 (5 α 還元酵素阻害薬)内服者への対応は必要か？	95	197
	【CQ7】 前立腺肥大症治療薬内服者への対応は必要か？		
前立腺がん検診の対象・検査法・検診間隔	【CQ8】 検診受診者の適切な受診開始年齢は？	181	209
	【CQ9】 検診受診中止判断に暦年齢・健康状態を考慮すべきか？		
	【CQ10】 検診における適切なPSAカットオフ値は？	146	213
	【CQ11】 直腸診の検診・診断における単独検査・PSA検査の補充検査としての意義は？	27	109
	【CQ12】 PSA基礎値によるリスク細分化テラーメイド検診は有用か？		
検診発見癌と臨床診断(有症状発見)癌の比較	【CQ13】 本邦で検診・健診で発見される前立腺癌の比率は上昇しているのか？	341	330
	【CQ14】 検診発見癌と臨床診断(有症状発見)癌の進行度に違いはあるのか？		
	【CQ15】 検診発見癌と臨床診断(有症状発見)癌の生存率に違いはあるのか？		
	【CQ16】 検診の有効性評価方法は無作為化比較対照試験(RCT)がベストか？		
前立腺がん検診の有効性評価	【CQ17】 転移癌罹患率低下効果は証明されているのか？	202	396
	【CQ18】 前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか？		
	【CQ19】 検診による全死亡率低下効果はあるのか？		
精密検査	【CQ20】 初回の精密検査として推奨される検査法は？	71	649
	【CQ21】 初回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか？	236	633
	【CQ22】 MRI標的生検は有用か？	238	320
	【CQ23】 前立腺生検陰性後に推奨されるフォローアップ法は？	55	279
	【CQ24】 再生検の適応と推奨される方法は？	55	319
	【CQ25】 前立腺生検の合併症とその対策は？	289	328
住民検診・人間ドック検診システムと精度管理	【CQ26】 住民検診で推奨される前立腺がん検診システム・精度管理は？	199	521
	【CQ27】 人間ドックで推奨される前立腺がん検診システム・精度管理は？		
検診発見がんに対する各種治療の適応と合併症	【CQ28】 監視療法のアウトカムは即時根治療法と比較し、転移癌進展リスク・死亡リスクは上がるのか？	214	550
	【CQ29】 待機療法は即時根治療法と比較し、転移癌進展リスク・死亡リスクは上がるのか？		
	【CQ30】 監視療法・待機療法実施によるQOL障害にはどのようなものがあるのか？	33	367
	【CQ31】 手術療法・放射線療法により過剰治療になる可能性が高い症例の特徴は？	32	475
	【CQ32】 手術療法実施による合併症・QOL障害にはどのようなものがあるのか？	128	426
	【CQ33】 放射線療法実施によるQOL障害・合併症にはどのようなものがあるのか？	513	824
	【CQ34】 ホルモン療法実施により過剰治療になる可能性が高い症例の特徴は？	186	326
【CQ35】 ホルモン療法実施によるQOL障害・合併症にはどのようなものがあるのか？	312	525	
検診の利益・不利益とQOLへの影響	【CQ36】 検診を受診(実施)することの利益・不利益と改善策は？	179	546
	【CQ37】 検診を受診(実施)しないことの利益・不利益と改善策は？		
	【CQ38】 検診受診(実施)による心理的負担・QOL障害の可能性と対策は？	29	340
	【CQ39】 検診未受診(未実施)による心理的負担・QOL障害の可能性と対策は？		
【CQ40】 質調整生存年(QALY)延長効果は期待できるのか？	146	488	
検診効率・経済的評価	【CQ41】 前立腺がん検診の検診効率は他のがん検診と比較し妥当なレベルか？	なし	なし
	【CQ42】 検診導入を契機に発見される前立腺癌の診断・治療効率は妥当なレベルか？	104	171
	【CQ43】 前立腺がん検診の増分費用対効果(ICER)はどのぐらいか？	21	78

62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69

70 **表 XX** エビデンスのレベル分類(質の高いもの順)

□	システマティック・レビュー／RCT のメタアナリシス
□	1つ以上のランダム化比較試験による
□	非ランダム化比較試験による
□a	分析疫学的研究(コホート研究)
□b	分析疫学的研究(症例対照研究, 横断研究)
□	記述研究(症例報告やケース・シリーズ)
□	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

71

72

73 **責任**

74 本ガイドラインの記述の内容に対する責任は日本泌尿器科学会が負う。しかし、個々の診断・治療において本ガイドラインを用いる最終判断はその利用者が行うべきものである。すなわち、検診発見がんの治療結果に対する責任は直接の治療担当者に帰属すべきものであり、学会が責任を負うものではない。また、本ガイドラインは保険医療の審査基準や医療紛争・医療訴訟の資料として用いることを目的としたものではない。

78

79 **作成資金**

80 本ガイドラインは社会貢献を目的として作成されたもので、その作成に要した資金は日本泌尿器科学会より賄われている。

82

83 **利益相反**

84 本ガイドラインの作成に関わる各委員個人と企業間との講演活動等を通じた利益相反は存在する。しかし、本ガイドラインの内容は科学的根拠に基づくものであり、特定の営利・非営利団体や医薬品、医療用製品等との利害関係により影響を受けたものではない。

87

88 **改訂**

89 本ガイドラインの内容は、今後公表される疫学・臨床研究の成果、診療状況の進歩・変化を勘案し、必要に応じて改訂される。

90

91	2. 前立腺がん検診ガイドライン 2018年版 作成委員	
92		
93	研究調整・総括	
94	鈴木 和浩	(群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学教授)
95		
96	疫学・検診	
97	酒井 英樹	(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器科学教授)
98	舂森 直哉	(札幌医科大学医学部泌尿器科学講座教授)
99	深貝 隆志	(昭和大学江東豊洲病院泌尿器科教授)
100	沖原 宏治	(京都府立医大北部医療センター泌尿器科病院教授)
101	康永 秀生	(東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学教授)
102	赤倉 功一郎	(JCHO 東京新宿メディカルセンター泌尿器科主任部長)
103	杉原 亨	(東京都立多摩総合医療センター泌尿器科)
104	伊藤 一人	(群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学准教授)
105		
106	診断・治療概要	
107	精密検査・生検	
108	藤井 靖久	(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器外科学教室教授)
109	西村 和郎	(大阪国際がんセンター泌尿器科主任部長)
110	手術	
111	武中 篤	(鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器学分野教授)
112	監視療法	
113	笥 善行	(香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学教授)
114	ホルモン療法	
115	鈴木 啓悦	(東邦大学医療センター佐倉病院泌尿器科教授)
116	放射線療法	
117	斎藤 史郎	(国立病院機構東京医療センター泌尿器科医長)
118	石川 仁	(筑波大学医学医療系臨床医学域放射線腫瘍学准教授)
119		
120	保険委員長	
121	斎藤 忠則	(社会福祉法人 賛育会病院泌尿器科)
122		
123	文献検索	
124	樋之津 史郎	(岡山大学病院新医療研究開発センター教授)
125	鈴木 孝明	(奈良県立医科大学附属図書館)

126	
127	評価委員会
128	委員長
129	原 勲 (和歌山県立医科大学泌尿器科教授)
130	委員
131	植村 天受 (近畿大学医学部泌尿器科学教授)
132	高橋 悟 (日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野主任教授)
133	
134	
135	作成協力者
136	
137	診断・治療概要
138	精密検査・生検
139	松岡 陽 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器外科学教室講師)
140	垣本 健一 (大阪国際がんセンター泌尿器科副部長)
141	中山 雅志 (大阪国際がんセンター泌尿器科副部長)
142	中井 康友 (大阪国際がんセンター泌尿器科副部長)
143	
144	監視療法
145	杉元 幹史 (香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学准教授)
146	
147	事務局
148	伊藤 一人 (群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学准教授)
149	

150 3. 総論:前立腺がん検診の推奨・アルゴリズム

151

152 日本泌尿器科学会は、前立腺癌死亡率を低下させる前立腺特異抗原 (prostate specific antigen; PSA) 検査を用
153 いた前立腺がん検診を強く推奨する。実施にあたっては、検診受診による利益と不利益を正しく受診対象者に啓
154 発した上で、最適な前立腺がん検診システムを提供する。

155

156 1. 本邦における住民検診での前立腺がん検診の実施率は 83.0% (2015 年度調査) と上昇傾向にあり、人間ドク
157 クにおける調査 (2009 年度) で PSA 検査がオプション選択できる施設は 88.9% であった。しかし、発見される前立
158 腺癌の 10% 前後は診断時に骨転移を伴っており、PSA 検診の曝露率は依然として低いと予測される。

159

160 2. 前立腺癌罹患数 (推計値) は 2015 年、2016 年の調査で男性癌の第 1 位となり、2013 年の死亡数は 11,560 人
161 と 1970 年の調査以来、増加の一途であったが、2014 年の死亡者数は 11,507 人と、はじめて減少に転じ、2015
162 年もわずかに死亡者数は減少傾向にあることから、前立腺がん検診をファーストステップとした前立腺癌対策を
163 引き続き講じるべきである。

164

165 3. 欧州で行われた前立腺がん検診の有効性に関する無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT)
166 である European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) により、転移癌罹患率、前立腺癌
167 死亡率の低下効果が証明され、中央値 13 年間の経過観察で、intention-to-screen (ITS) 解析で検診群では前立
168 腺癌死亡率が 21% 低下することがわかった。

169

170 4. ERSPC に約 60% のデータ提供を行っているスウェーデン・イエテボリの RCT は、経過観察期間中央値が 14
171 年と最も長く、検診群は 2 年毎の PSA 検診受診勧奨を行い、実際に検診群の約 75% が少なくとも 1 回は検診を
172 受診し、対照群の PSA 検診のコンタミネーションが抑制された結果、ITS 解析で 44% の癌死亡率低下効果が証
173 明された。

174

175 5. 米国でのがん統計によると、PSA 検査普及後の前立腺癌死亡率は 1990~1992 年をピークに低下傾向にあ
176 り、2012 年は 1990 年と比べ約 50% 低下している。米国における前立腺癌死亡率の低下は、PSA 検診の高曝
177 露が影響していると考えられる。

178

179 6. オーストリアのチロル地方で行われた実践的な検診の有効性検証研究では、20 年間の経過観察が行われ、
180 1988~2005 年の PSA 検診曝露率は 86.6% と高く、2008 年の時点の実測死亡率は死亡率の予測値に対して
181 64% 低下していた。

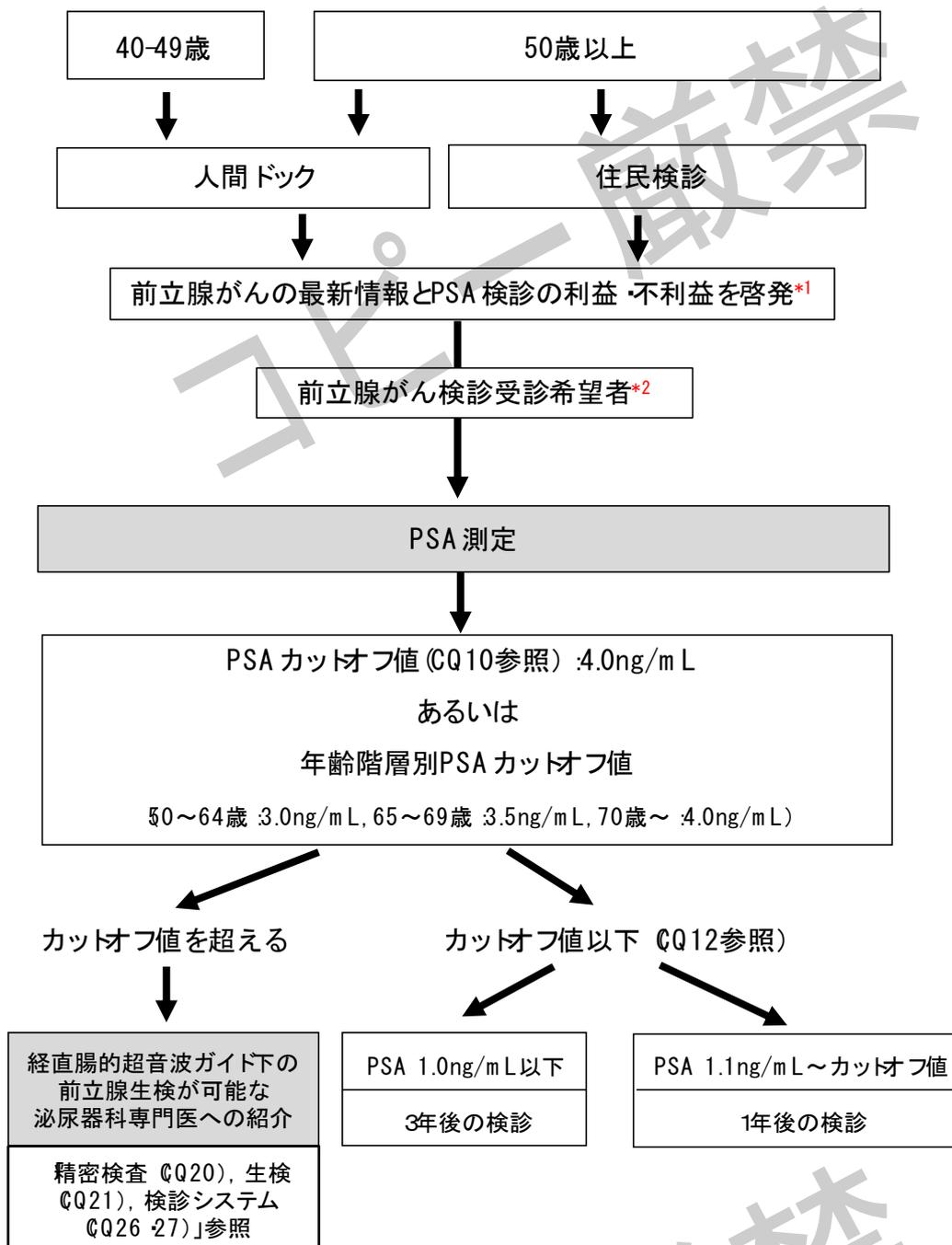
182

183 7. PSA 検診の有効性をさらに高めるために、検診対象者、PSA 基準値、検診間隔、生検適応の個別化・最適化、
184 低侵襲治療の開発が重要である。前立腺癌の罹患リスク因子である PSA 基礎値を基にしたテーラーメイド検診の
185 導入により、前立腺がん検診の検診効率は改善する可能性が高い。一方で、PSA 検診の受診により過剰診断・
186 過剰治療・治療による生活の質 (quality of life; QOL) の障害などの不利益を被る可能性があるが、診断法、監視
187 療法、低侵襲的治療の進歩により、低減される方向にある。

188

189 8. すべてのがん検診には必ず利益と不利益が存在するため、最新かつ信頼性の高い情報を広く検診対象者に
190 提供し、本人の希望によって受診を決定すべきである。PSA 検査を用いた前立腺がん検診は、転移癌進展と癌
191 死亡リスクを低下させることが欧州の RCT で証明され、さらに質調整生存年も延長することが報告された。そのた
192 め、検診を導入した地域全体では QOL が維持された上での生存期間の延長という利益が得られる人が多いと考
193 えられる。しかし、検診受診から治療までの過程で不利益を被る場合もあることから、検診の受診による利益と不
194 利益を正しく検診対象者に啓発した上で、受診希望者に対して最適な前立腺がん検診システムを提供する必要
195 がある。

196



*1: 前立腺がん検診ガイドライン「2018年版」に準拠した、一般住民向けのPSA検診の最新情報・利益と不利益などを解説した啓発資料を用いた情報提供 (Q36-39, 参考資料2参照) を行う

*2: 高齢者におけるPSA 検診継続の判断をするための、余命を予測する正確なモデルは現時点ではないが、将来の方向性として、健康状態評価手段 (8 geriatric tool) などを検診受診推奨判定に用いることは、方策の一つである (Q9参照)

図 住民検診・人間ドックにおける受診対象年齢と泌尿器科専門医紹介までの前立腺がん検診アルゴリズム

198 **CQ1 本邦の前立腺癌罹患数は増加しているのか？**

199

200

201 **サマリー**

202 前立腺癌罹患数は増加している。1982年、1992年、2002年および2012年における前立腺癌罹患数はそれぞれ
203 4,362人、9,855人、29,345人および73,145人であり、2012年の罹患数は男性癌の第4位であった。さらに、
204 2015年の前立腺癌予測罹患数は年間98,400人で男性癌の第1位となり、2016年も引き続き第1位と予測され
205 ている。

206

207

208 **解説**

209 本邦の前立腺癌罹患数は増加を続けている。2012年の部位別罹患数では、男性癌総数503,970人のうち、前立
210 腺癌は73,145人(14.5%)で、胃癌91,066人(18.1%)、大腸癌77,365人(15.4%)、肺癌76,913人(15.3%)につ
211 いで第4位であった¹⁾。また、1982年、1992年、2002年および2012年における前立腺癌罹患数(括弧内の数
212 値は人口10万人に対する粗罹患率)はそれぞれ4,362人(7.5)、9,855人(16.1)、29,345人(47.1)および73,145
213 人(117.9)であり、前立腺癌の罹患数および粗罹患率はきわめて急速に上昇している。他の部位の癌と比較して
214 も、増加割合は前立腺癌が最も高い。

215 このような状況から、2020～2024年には前立腺癌罹患数は10万人を超え、男性癌の部位別罹患数で第1位
216 になるとの予測があった²⁾。しかし、その時期は早まり、2015年の前立腺癌予測罹患数は年間98,400人で、癌
217 全体(560,300人)に占める割合は17.6%となり、胃癌(90,800人、16.2%)、肺癌(90,700人、16.2%)、大腸癌
218 (77,900人、13.9%)を抜いて罹患数で第1位であった³⁾。さらに、2016年の男性癌部位別罹患数予測において
219 も、この順位は変わらなかった⁴⁾。近年、前立腺癌の罹患数は予想を上回る勢いで増えている。

220 前立腺癌の2012年における年齢階級別罹患数をみると、50歳未満の合計は169人であるが、50歳代前半か
221 ら年齢階級が上がるにつれて増加し、70～74歳で最大数17,204人となる。粗罹患率は75～79歳でピークとなり、
222 人口10万人に対して554.9人ときわめて高い値である。45歳未満での前立腺癌罹患数はわずか24人であり、
223 前立腺癌は典型的な高齢者の癌といえる。他の主要な癌と比較すると、全罹患数に対する60歳以上の罹患数
224 の割合は前立腺癌95.1%、胃癌88%、大腸癌84%、肺癌90.8%であり、70歳以上の割合は前立腺癌65.9%、
225 胃癌59.8%、大腸癌54.3%、肺癌65.0%であった。前立腺癌は他の癌に比べても高齢者の占める割合が高い。

226 このように前立腺癌は典型的な高齢者の癌であるため、本邦の急速な高齢化が前立腺癌罹患数の増加の一因
227 であると考えられる。ただし、年齢階級別の前立腺癌粗罹患率を1982年、1992年、2002年および2012年で比
228 較してみると、40歳以上の全ての年齢階級において経時的に粗罹患率が上昇している(例えば70～74歳では、
229 それぞれの調査年において73.1、101.8、253.1、500.0と上昇)。このことは、前立腺癌罹患数の増加に高齢化以
230 外の要因が関与していることを示唆している。

231 米国では1980年代の後半から前立腺癌の早期発見を目的としてPSA検査が急速に普及し、前立腺癌罹患
232 率が急上昇する現象がみられた。また、米国の同一施設での1955～1960年(pre-PSA era)および1991～2000
233 年(PSA era)における剖検例の比較研究では、40歳以上での前立腺ラテント癌(生前に癌を疑う臨床所見がなく、
234 剖検時にはじめてその存在が確認された癌)の頻度が4.8%から1.2%へ有意に低下したと報告されている⁵⁾。特
235 に、PSA eraでは70～89歳でのラテント癌の頻度が大きく低下していた。また、pre-PSA eraではラテント癌として

236 発見された前立腺癌のうち、22%が被膜外あるいは周囲浸潤癌(T3以上)であったのに対し、PSA eraでは、ラテ
237 ント癌の中にT3以上の進行癌は含まれていなかった。米国ではPSA検査の普及で、早期に前立腺癌が診断さ
238 れることにより、全体のラテント癌の頻度が低下したが、特に70歳以上の高齢者のラテント癌の発見頻度が減少
239 していた。また、PSA検査の普及によりラテント癌の特性も変化しており、PSA eraでは、ラテント癌に占める進行
240 癌の割合も減っている可能性が示唆されている。一方、本邦における2008～2013年の解剖体を用いた研究から、
241 前立腺ラテント癌の頻度は年齢とともに高くなり、50歳代で15.4%、80歳代で57.1%であったと報告されている⁶⁾。
242 同一施設における約25年前のデータと比較すると、50歳以上でのラテント癌の頻度は24.5%から47.0%へ上昇
243 し、腫瘍体積も増大していた。ラテント癌保有率が臨床癌罹患率と同様に上昇しているとすれば、今後も本邦の
244 前立腺癌罹患数は高い水準を維持することが予想される。

245

246

247 参考文献

248

- 249 1) 国立がん研究センターがん対策情報サービス「がん登録・統計」. 地域がん登録全国推計によるがん罹患デ
250 ータ(1975年～2012年). [home page on internet]. Available from:
251 http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#incidence
- 252 2) 雑賀公美子, 松田智大, 祖父江友孝. 日本のがん罹患の将来推計. がん・統計白書2012—データに基づく
253 がん対策のために. pp83-99, 篠原出版新社, 東京, 2012.
- 254 3) 国立がん研究センターがん対策情報サービス「がん登録・統計」. 2015年のがん統計予測. [home page on
255 internet]. Available from: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred_past/short_pred2015.html
- 256 4) 国立がん研究センターがん対策情報サービス「がん登録・統計」. 2016年のがん統計予測. [home page on
257 internet]. Available from: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html
- 258 5) Konety BR, Bird VY, Deorah S, et al. Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at
259 autopsy before and after the prostate specific antigen era. J Urol. 2005; 174: 1785-8.
- 260 6) Kimura T, Takahashi H, Okayasu M, et al. Time trends in histological features of latent prostate cancer in
261 Japan. J Urol. 2016; 195: 1415-20.

262

263 CQ2 本邦の前立腺癌死亡数は増加しているのか？

264

265

266 サマリー

267 前立腺癌死亡数は年々増加を続けていたが、2013年以降わずかに低下している。1972年、1992年および2012
268 年における前立腺癌死亡数はそれぞれ975人、4,073人および11,143人であり、2013年の11,560人をピークに
269 2015年は11,326人となり、男性癌部位別死亡数の第6位であった。

270

271

272 解説

273 2015年の部位別死亡数では、男性癌総数219,508人のうち、前立腺癌は11,326人(5.2%)で、肺癌53,208人
274 (24.2%)、胃癌30,809人(14.0%)、大腸癌26,818人(12.2%)、肝臓癌19,008人(8.7%)、膵臓癌16,186人
275 (7.4%)について第6位であった¹⁾。また、1972年、1982年、1992年、2002年および2012年における前立腺癌
276 死亡数(括弧内の数値は人口10万人に対する粗死亡率)はそれぞれ975人(1.9)、2,053人(3.5)、4,073人(6.7)、
277 8,105人(13.2)および11,143人(18.2)であり、死亡数および粗死亡率は上昇していた。しかし、2013年の11,560
278 人(18.9)をピークとして2014年は11,507人(18.9)、2015年は11,326人(18.6)となり、前立腺癌死亡数および粗
279 死亡率はごくわずかに低下している。一方、男性癌死亡総数は2015年まで増加を続けている。

280 2016年の前立腺癌予測死亡数は年間12,300人、男性癌全体(220,300人)に占める割合は5.6%となり、肺癌
281 (55,200人、25.1%)、胃癌(31,700人、14.4%)、大腸癌(27,600人、12.5%)、肝臓癌(18,300人、8.3%)、膵臓癌
282 (17,100人、7.8%)について第6位とされている³⁾。前立腺癌死亡数の将来予測では、2015～2019年の死亡数
283 は13,400人とされ、その後も増加を続けると思われる²⁾、予想を上回る勢いで増えている前立腺癌罹患率
284 とは対照的に近年前立腺癌死亡数は予想を下回っている。

285 前立腺癌の2015年における年齢階級別死亡数(括弧内の数値は人口10万人に対する粗死亡率)をみると、
286 50歳未満の合計は10人であるが、50～54歳、55～59歳、60～64歳、65～69歳、70～74歳、75～79歳、80～
287 84歳ではそれぞれ27人(0.7)、94人(2.5)、313人(7.5)、748人(15.9)、1,230人(34.1)、1,956人(69.7)、2,724
288 人(135.5)であり、85歳以上では4,223人(286.7)であった(年齢不詳1人)。前立腺癌は典型的な高齢者癌であ
289 り、前立腺癌による死亡者の6割強は80歳以上であった。

290 米国では、1980年代後半からのPSA検査の急速な普及による前立腺癌罹患率の急上昇がみられ、1992年以
291 降、死亡率低下が持続している⁴⁾。PSA検査による早期癌診断の増加および治療の進歩が、死亡率低下に大き
292 く寄与していると考えられる⁵⁾。本邦では、高齢化が進んでいるにもかかわらず、2014年、2015年と死亡数は横
293 ばいからやや減少傾向にある。米国と比較して、本邦のPSA検査の普及は比較的遅く緩徐であったものの、前
294 立腺癌死亡数低下の一因である可能性がある。米国のような大きな死亡率の低下効果が得られるか否かについ
295 ては、今後、中長期的に死亡数の推移を観察する必要がある。

296

297

298 参考文献

299

300 ¹⁾ 国立がん研究センターがん対策情報サービス「がん登録・統計」。人口動態統計によるがん死亡データ

- 301 (1958年～2015年). [home page on internet]. Available from:
302 http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#mortality
303 2) 雑賀公美子, 松田智大, 祖父江友孝. 日本のがん罹患の将来推計. がん・統計白書 2012—データに基づく
304 がん対策のために. pp83-99, 篠原出版新社, 東京, 2012.
305 3) 国立がん研究センターがん対策情報サービス「がん登録・統計」. 2016年のがん統計予測. [home page on
306 internet]. Available from: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html
307 4) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017; 67: 7-30.
308 5) Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer
309 mortality decline. Cancer Causes Control. 2008; 19: 175-81.

310

311 **CQ3 本邦の前立腺癌罹患率・死亡率は欧米と比べ低いのか？**

312

313

314 **サマリー**

315 前立腺癌罹患率の低い東アジアにあって、本邦の罹患率は上昇し、中米およびアフリカを抜いて欧米に次ぐ位
316 置まで上昇している。一方、前立腺癌死亡率は欧米に比べて低く、近年欧米と同様に低下している。

317

318

319 **解説**

320 世界保健機関 (World Health Organization; WHO) の附属組織である国際がん研究機関(International Agency
321 for Research on Cancer; IARC)の GLOBOCAN プロジェクトによると、2012 年における全世界の男性癌罹患総数
322 約 740 万人のうち、前立腺癌は約 110 万人(14.8%)とされている。世界人口で補正した前立腺癌の年齢調整罹
323 患率は 10 万人あたり 30.6 であり、肺癌の 34.2 について 2 番目に高い。第 3 位以下は、大腸癌(20.6)、胃癌
324 (17.4)、肝臓癌(15.3)と続いている。前立腺癌罹患率は先進国では 69.5 と最も高率であるのに対し、発展途上
325 国では 14.5(4 番目)と約 5 倍の差がある 1,2)。

326 世界の地域別にみた前立腺癌年齢調整罹患率(世界人口補正)はオーストラリア／ニュージーランド(111.6)、
327 北米(97.2)、西欧(94.9)、北欧(85.0)、カリブ海地域(79.8)、ミクロネシア／ポリネシア(72.3)、南アフリカ(61.7)、
328 南米(60.1)、南欧(58.6)、中／東欧(31.3)、中米(28.4)、西アジア(28.0)、中央アフリカ(27.0)、西アフリカ(25.1)、
329 東アフリカ(23.3)、メラネシア(22.7)、東南アジア(11.2)、北アフリカ(10.6)、東アジア(10.5)、南・中央アジア(4.5)
330 の順であり、欧米で高くアジア地域で低い。ただし、日本人の罹患率は 30.4 であり、北米・西欧・北欧と比べると
331 約 3 分の 1 であるが、中／東欧と同レベルである。

332 2012 年の前立腺癌罹患率(世界人口補正)を 2000 年～2004 年における罹患率 3)と比較すると、オーストラリ
333 ア／ニュージーランド、欧米ではほとんど差がないものの、本邦の罹患率は 15.1 から 30.4 と約 2 倍に上昇してい
334 る。また、国立がん研究センターがん対策情報サービス「がん登録・統計」4)によると、世界人口で補正した日本
335 人の年齢調整前立腺癌罹患率は、1982 年、1992 年、2002 年および 2012 年において、10 万人あたりそれぞれ
336 6.2、9.8、20.7 および 41.1 であり、やはりこの 10 年間で約 2 倍に上昇している。前立腺癌罹患率の低い東アジア
337 において、本邦の罹患率は中米およびアフリカを抜いて欧米に次ぐ位置まで上昇している。

338 2012 年における全世界の男性癌死亡総数約 470 万人のうち、前立腺癌による死亡は約 31 万人(6.6%)とされ
339 ている。10 万人あたりの年齢調整死亡率(世界人口補正)は 7.8 であり、肺癌(30.0)、肝臓癌(14.3)、胃癌(12.7)、
340 大腸癌(10.0)について 5 番目に高い。先進国では 10.0 で 3 番目に高く、発展途上国では 6.6 で 6 番目に高い
341 1,2)。米国では死亡率が 1990 年代前半をピークに減少が続いており、2011 年には 47%低下している 5)。

342 世界の地域別にみた前立腺癌年齢調整死亡率(世界人口補正)はカリブ海地域(29.3)、南アフリカ(24.4)、中
343 央アフリカ(24.2)、西アフリカ(21.2)、東アフリカ(18.7)、南米(16.6)、北欧(14.5)、ミクロネシア／ポリネシア
344 (13.7)、メラネシア(13.3)、西アジア(13.1)、オーストラリア／ニュージーランド(12.9)、中米(12.1)、中／東欧
345 (11.6)、西欧(10.7)、北米(9.8)、南欧(9.1)、北アフリカ(7.0)、東南アジア(6.7)、東アジア(3.1)、南・中央アジア
346 (2.9)の順であり、カリブ海地域およびアフリカで高く欧米で低い。日本人の死亡率は 5.0 と低く、欧米の 2 分の 1
347 程度である。

348 2012年の前立腺癌死亡率(世界人口補正)を2000～2004年における死亡率と比較すると、オーストラリア／ニ
349 ュージーランド、北米、北／西欧で低下し、ロシアなどの中／東欧の一部の国で上昇しているが、本邦ではわず
350 かに低下している。また、国立がん研究センターがん対策情報サービス「がん登録・統計」⁶⁾によると、世界人口
351 で補正した日本人の年齢調整前立腺癌死亡率(10万人あたり)は、1980～1984年は2.7～3.1、1985～1989年は
352 3.5～3.8、1990～1994年は3.7～4.4、1995～1999年は4.8～5.4、2000～2004年は5.3～5.4と上昇傾向であつ
353 たが、2006年、2009年、2012年および2015年は、それぞれ5.3、4.9、4.8、4.4と2005年以降は緩徐な低下傾
354 向がみられる。このように、本邦の前立腺癌死亡率は欧米に比べて低く、近年欧米と同様に低下している。

355

356

357 参考文献

358

359 1) Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015; 65: 87-108.

360 2) International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence,
361 Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [home page on internet]. Available from:
362 <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

363 3) Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality
364 rates. Eur Urol. 2012; 61: 1079-92.

365 4) 国立がん研究センターがん対策情報サービス「がん登録・統計」. 地域がん登録全国推計によるがん罹患デ
366 ータ(1975年～2012年). [home page on internet]. Available from:
367 http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#incidence

368 5) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015; 65: 5-29.

369 6) 国立がん研究センターがん対策情報サービス「がん登録・統計」. 人口動態統計によるがん死亡データ
370 (1958年～2015年). [home page on internet]. Available from:
371 http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#mortality

372

373 **CQ4 検診において家族歴聴取は必要か？**

374

375

376 **サマリー**

377 前立腺癌の危険因子としては人種、食生活、加齢に加え遺伝的要因が重要である。前立腺癌の家族歴は罹患リ
378 スクを 2.5～5.6 倍に高めるが、第 1 度近親者の罹患者数が多いことと癌診断時年齢が若いことは当事者の前立
379 腺癌発症リスクを高める。

380 PSA 検診の曝露率上昇による早期発見と治療の進歩により、家族歴が前立腺癌の罹患・予後へ与える影響は小
381 さくなっていくが、家族歴の聴取で遺伝性前立腺癌の可能性が高い家系を同定することにより、発症に関わる遺
382 伝的特性を解明できる可能性があり、検診受診時における家族歴の聴取は重要である。

383

384

385 **解説**

386 現在、遺伝性前立腺癌の臨床的な同定には Carter らの定義 1) が用いられることが多く、①核家族内に 3 人以
387 上の前立腺癌患者がいる、②3 世代以上にわたり前立腺癌患者がいる、③55 歳以下の前立腺癌患者が 2 人
388 以上いる、のいずれか一つの条件を満たす頻度は、本邦では 0.7%²⁾、欧米では 3.1～10%との報告がある^{1, 3,}
389 ⁴⁾。遺伝性前立腺癌の頻度は、60 歳未満で発見された前立腺癌では 7.1%と、60 歳以上で発見された前立腺癌
390 の 2.2%と比べて高かった⁴⁾。

391 前立腺癌の家族歴と罹患率の関係については、がん登録、前向き検診研究や前立腺癌発症予防研究のデ
392 ータベースなどを利用した多くの後ろ向きの症例対照研究⁴⁻¹²⁾が実施され、第 1 度近親者の罹患者数、父親と
393 兄弟の家族歴による違い、近親者の癌診断時の年齢と当事者の前立腺癌の発症リスクの関係が検証されている。
394 全ての報告で家族歴は前立腺癌罹患率の相対リスク(relative risk;RR)を上げるとの結果であるが、第 1 度近親
395 者に前立腺癌患者がいる場合の RR は 2.5～5.6 と幅がある。第 1 度近親者の発症年齢の影響については若年
396 齢であるほど当事者の RR は上がり、父親よりも兄弟の前立腺癌家族歴の方が RR は上がり、近親者の前立腺癌
397 罹患者数が多いほど当事者の RR は上がるとの結果である。

398 その中で本邦の年齢を適合させた症例対照研究(癌の家族歴を有する症例群:18,836 人、対照群:28,125 人、
399 前立腺癌の家族歴を有する症例群:384 人)では、第 1 度近親者に 1 人の前立腺癌患者がいる場合の罹患リスク
400 は 5.6 倍(95% confidence interval[CI]:1.5～20.5)と有意差を認めたが、父親の家族歴では 7.52 倍(95%CI:
401 0.92～60.96)、兄弟の場合は 2.49(95%CI:0.57～10.87)と統計学的な有意差はなかった⁵⁾。

402 欧米人を主な対象とした家族歴と前立腺癌罹患リスクの関係を検証した研究では、第 1 度近親者の前立腺癌
403 数、発症年齢、父親と兄弟の違いなど詳細な検討がなされている⁶⁻¹²⁾。第 1 度近親者の家族歴の数と当事者の
404 前立腺癌罹患リスクは、1 人の家族歴を有する場合 2.5 倍程度となり⁶⁻⁸⁾、2 人以上の家族歴を有する場合、4.4
405 ～5.1 倍とより高くなった^{6,8)}。第 1 度近親者の発症が父親の場合と兄弟の場合の当事者の前立腺癌罹患リスク
406 に関しては、父親の場合 2.2～2.5 倍、兄弟 1 人の場合は 3.1～3.4 倍と兄弟の家族歴は父親の家族歴より当事者
407 のリスクは高くなった⁶⁻⁸⁾。第 1 度近親者の発症年齢と当事者の前立腺癌罹患リスクに関しては、発症年齢が若
408 いほど当事者のリスクは上がるが^{4, 6-12)}、その中で詳細な解析をしているスウェーデンの症例対照研究では、第
409 1 度近親者の前立腺癌診断時年齢 60 歳未満では、当事者の RR は 5.1(95%CI:2.4～10)、60-75 歳では 3.2
410 (95%CI:1.7～5.9)、76 歳以上では 2.3(95%CI:1.1～4.7)であった⁴⁾。

411 一方、オーストラリアの家族歴の PSA 検診受診動向の影響に関する調査では、第 1 度近親者に前立腺癌の家
412 族歴がある人と家族歴のない人の比較で、前者は後者に比べより PSA 検査を受ける傾向があり、一生涯に受け
413 る PSA 検査の頻度はより多く、前立腺癌についてより医師に相談し、前立腺癌についての議論を持ちかけていた。
414 よって、家族歴を有する男性の前立腺癌罹患率の高さや、発症年齢の年齢が低いのは、遺伝的な因子もあるが、
415 より積極的な検診受診行動による影響が強いとの結果であった (13)。

416 また、PSA 検診の曝露率上昇による早期発見と治療の進歩により、家族歴が前立腺癌の罹患・予後へ与える
417 影響は小さくなっているとの報告が出てきている。

418 Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) 研究のデータベースを用いた前立腺癌・乳癌
419 の家族歴の前立腺癌罹患リスクの検証では、北米 (PSA 検診高曝露地域) とそれ以外の地域 (PSA 検診低曝露
420 地域) に分けて家族歴の影響を調査した。その結果、北米では前立腺癌の家族歴は前立腺癌罹患リスクを上げ
421 ることはなかったが (オッズ比 [odds ratio; OR]: 1.02, 95%CI: 0.73~1.44)、北米以外の地域では前立腺癌の家
422 族歴は有意に前立腺癌罹患リスクが高くなった (OR: 1.72, 95%CI: 1.38~2.15)。前立腺癌の家族歴、あるいは前
423 立腺癌と乳癌の両家族歴を有する場合、当事者の前立腺癌罹患リスクは高くなったが、家族歴の影響は地域に
424 よって異なり、PSA 検診が普及している北米では、その影響は無くなっていた (14)。

425 European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) のロッテルダムセクションで、家族歴の
426 有無と PSA 検査陽性的中率 (positive predictive value; PPV)、癌発見率、前立腺癌の臨床病理学的特徴の比較、
427 前立腺癌治療後の生化学的非再発率への影響が検証された。家族歴あり・なしの比較で、PPV は前者が 32.2%、
428 後者が 23.6%、癌発見率は前者が 7.7%、後者が 4.3% と家族歴ありの方が有意に高くなったが、発見された癌の
429 臨床病理学的特徴に差は無く、生化学的非再発生存率にも差は認められなかった (15)。

430 米国の Cleaveland Clinic で行われた研究では、臨床病期 T1~T3 の前立腺癌に対する手術、放射線療法後
431 の生化学的非再発生存率を PSA 検診導入早期 (1986~1992 年) と成熟期 (1993~2002 年) に分けて、家族歴
432 の予後への影響が検証された。10 年生化学的非再発生存率は、前立腺癌の家族歴がある場合 63%、ない場合
433 59% と有意差は無かったが、PSA 検診導入早期ではそれぞれ 45%、34% と家族歴は有意な予後不良因子であ
434 った。しかし、PSA 検診成熟期では、10 年生化学的非再発生存率はそれぞれ、61%、67% と両群に差は認めな
435 かった。多変量解析で、家族歴は有意な予後規定因子ではなかったが、時代で分けた場合には、1992 年以前の
436 PSA 検診導入早期では、家族歴を有することは有意な再発因子であった。家族歴は PSA 検診導入早期では独
437 立した再発リスク因子であったが、PSA 検診成熟期では家族歴を有する前立腺癌はより良好な臨床病理学的特
438 性を示していた (16)。

439 上記の PSA 検診曝露による地域間比較、米国での PSA 検診の導入早期・成熟期別の結果、ERSPC の検診
440 研究における結果により、PSA 検診の高曝露のコホート、PSA 検診成熟期では家族歴を有する前立腺癌は家族
441 歴のない男性と比較し、同等あるいはより良好な臨床病理学的特性を有していた。PSA 検診の普及に応じて臨
442 床病期が早期にシフトすることにより、家族歴の臨床病理学的特性に与える影響は小さくなり、また治療の進歩と
443 併せて、家族歴が予後に与える影響は PSA 検診の普及している地域ほど小さくなっていると考えられる。ただし、
444 家族歴の聴取で遺伝性前立腺癌の可能性が高い家系を同定することにより、発症に関わる遺伝的特性を解明で
445 きる可能性があり、検診受診時における家族歴の聴取は重要である。最近の高リスク家系を対象とした前立腺癌
446 罹患リスクに関わる遺伝子や遺伝的変異に関わる解析では、RNASEL (1q25)、ELAC2 (17q12)、MSR1 (8p22)、
447 HOXB13 (17q21) 等が責任遺伝子として同定されている (17)。また、比較的新しい遺伝子としては HOXB13 G84E
448 変異 (rs138213197) が注目され、この変異は前立腺癌患者の 1.4% (72/5,083 例)、コントロール群の 0.1% (1

449 /1,401 例)に認められ、罹患リスクは 20.1 倍(95%CI:3.5~803.3)となる 18)。

450

451

452 参考文献

453

454 1) Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol.*
455 1993; 150: 797-802. (□b)

456 2) 大竹伸明, 中田誠司, 深堀能立, 他. 本邦における家族性前立腺癌の最新知見. *日本臨床.* 2002; 60:
457 469-73. (□b)

458 3) Valeri A, Azzouzi R, Drelon E, et al. Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific
459 clinical and biological features. *Prostate.* 2000; 45: 66-71. (□b)

460 4) Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, et al. Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A
461 population-based case-control study. *Eur J Cancer.* 1999; 35: 272-7. (□b)

462 5) Suzuki T, Matsuo K, Wakai K, et al. Effect of familial history and smoking on common cancer risks in Japan.
463 *Cancer.* 2007; 109: 2116-23. (□b)

464 6) Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate
465 carcinoma: a meta-analysis. *Cancer.* 2003; 97: 1894-903. (□b)

466 7) Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int.* 2003;
467 91: 789-94. (□b)

468 8) Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate
469 cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011; 6: e27130. (□b)

470 9) Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad*
471 *Sci USA.* 1992; 89: 3367-71. (□b)

472 10) Chen YC, Page JH, Chen R, et al. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in
473 the PSA era. *Prostate.* 2008; 68: 1582-91. (□b)

474 11) Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, et al. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from
475 prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol.* 2010; 58: 275-80. (□b)

476 12) Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer
477 family history. *Prostate.* 2015; 75: 390-8. (□b)

478 13) McDowell ME, Occhipinti S, Gardiner RA, et al. Patterns of prostate-specific antigen (PSA) testing in
479 Australian men: the influence of family history. *BJU Int.* 2012; 109 Suppl 3: 64-70. (□b)

480 14) Thomas JA 2nd, Gerber L, Moreira DM, et al. Prostate cancer risk in men with prostate and breast cancer
481 family history: results from the REDUCE study (R1). *J Intern Med.* 2012; 272: 85-92. (□b)

482 15) Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Prevalence, treatment modalities and prognosis of familial
483 prostate cancer in a screened population. *J Urol.* 2006; 175: 1332-6. (□b)

484 16) Kupelian PA, Reddy CA, Reuther AM, et al. Aggressiveness of familial prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006;
485 24: 3445-50. (□b)

486 17) Xu J, Sun J, Zheng SL. Prostate cancer risk-associated genetic markers and their potential clinical utility. *Asian*

487 J Androl. 2013;15:314-22.

488 18) Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. N Engl J

489 Med. 2012;366:141-9.

490

コピー厳禁

コピー厳禁

491 CQ5 家族歴を有する検診受診者への対応は変えるべきか？

492

493

494 サマリー

495 前立腺癌の家族歴は罹患リスクや腫瘍特性を規定することがあり、検診受診時における家族歴聴取は重要であるが、多くの後天的要因も関与するため、家族歴の情報のみで前立腺癌発症リスク予測は難しい。一方、比較的若年齢での PSA 基礎値は人種差や遺伝的要因を超える重要な前立腺癌発症予測因子である。人間ドックなどの受益者負担による検診においては、前立腺癌の家族歴を有する場合には 40 歳代からの受診を推奨し、同時に、家族歴に無い場合にも高危険群の同定のために 40 歳代～50 歳前半に PSA 基礎値を測定することの重要性を啓発すべきである。また、PSA 基礎値測定後は、家族歴の有無に関わらず PSA 値に応じて適切な間隔で検診を受診するのが良い。

502

503

504 解説

505 本邦における遺伝性前立腺癌の頻度は 0.7%と低い¹⁾が、家族性前立腺癌は比較的多く、第 1 度近親者(親・兄弟・子供)の癌発症年齢が若いほど、また父親と比較して兄弟に前立腺癌患者がいた場合、そして近親者の前立腺癌患者数が多いほど当事者の癌発症危険度は高くなる。一方で、前立腺癌の家族歴は PSA 検診の地域社会への浸透率に大きく影響を受け、検診受診時における家族歴聴取は不正確な場合もあり、他に食生活環境、加齢、未知の発癌物質など多因子が臨床癌の発症に関係する。PSA 検診の曝露率が低い本邦においては、前立腺癌の家族歴の聴取は、個々人の罹患リスクや治療後の予後を規定する重要な意味を持っている可能性が依然として高く、検診受診時における家族歴の聴取は重要であるが、家族歴の情報のみで前立腺癌発症の危険性を正確に予測することはできない。

513 これまで、前立腺がん検診の受診開始にあたっては、家族歴を前立腺癌罹患危険因子として重要視しており、514 近親者に前立腺癌患者がいる場合には 40 歳代からの検診受診を勧めていたが、最新のガイドラインでは、家族515 歴に加え、比較的若年齢層での PSA 基礎値の測定についても検診受診の推奨基準に加えている。2016 年の欧州泌尿器科学会 (European Association of Urology; EAU) の前立腺がん検診ガイドライン²⁾では、検診開始に関して、家族歴のある人は 45 歳での PSA 検診の受診を推奨しているが、同時に家族歴に関係なく、50 歳を超える518 年齢、あるいは 40 歳で PSA 基礎値を測定し、1.0 ng/mL を超える人も受診対象として推奨している(参照: CQ8 519 検診受診者の適切な受診開始年齢は?)。40 歳時点での PSA 基礎値は、人種差を超える世界共通の前立腺癌520 罹患危険因子であり、個々人の遺伝的・体質的な素因に加え、それまでに曝露された様々な発癌に関連する食521 環境因子などのレベルを反映している可能性がある³⁻⁵⁾。これまでの研究結果を俯瞰すると、本邦における検診522 形態に即した検診受診開始の推奨としては、一般住民の前立腺癌死亡率低下効果を目的としている住民検診523 では 50 歳からを検診受診の対象とし、人間ドックなどの受益者負担による検診では、前立腺癌の家族歴を有する524 男性への受診勧奨を行うとともに、家族歴の無い男性に対しても、高危険群の同定による、将来の精度の高い早期525 癌診断のメリットを啓発し、40 歳代からの受診を推奨することが好ましい。また、PSA 基礎値測定後は、家族歴526 の有無により検診間隔、前立腺生検適応を変える必要は無い。

527 これまで、家族歴と前立腺癌発症年齢、診断リスク、悪性度との関係、死亡リスクの関連性を検証した研究はい528 くつかあり、近親者の前立腺癌の家族歴は当事者の前立腺癌発症リスクを上げ、発症年齢を下げ、死亡リスクを

529 上げると報告されている。しかし一方で、家族歴の影響は、当事者の積極的な PSA 検診の受診行動による罹患リ
530 スクの上昇の影響が大きく、PSA 検診普及とともに家族歴の影響は薄れているとの研究結果が出ている。

531 これまでの家族歴により、受診年齢や受診の推奨を変えるべきとの論文としては、スウェーデンの家族性癌の
532 国家レベルのデータベースを用いた研究がある 6)。第 1 度近親者に多数の前立腺癌患者がいるほど、当事者の
533 累積罹患リスクは高くなり、一般男性の 55 歳の時点における累積前立腺癌罹患率と同等の累積罹患率になる年
534 齢は、父親が 60 歳未満で前立腺癌が診断された男性では 48.7 歳であり、より若年齢で発見される傾向を認めた。
535 また、Cleaveland Clinic で行われた研究では、年齢、前立腺癌家族歴、PSA 値、直腸診所見と、生検における全
536 ての前立腺癌、高悪性度癌 (Gleason score[GS] 7 以上)、低悪性度癌 (GS 6 以下) 検出との関係を検証した結
537 果、生検陽性率は、家族歴ありの場合 54%と、家族歴のない場合の 45%と比べ有意に高く、単変量解析、多変
538 量解析において、家族歴は全ての前立腺癌、高悪性度癌、低悪性度癌検出の有意な影響因子であった 7)。

539 一方で、近年は家族歴そのものよりも、その他の様々な環境・社会的因子の影響が、前立腺癌罹患リスクに関
540 係しており、また、臨床的に意義のある (clinically significant; CS) 前立腺癌の診断について、家族歴の重要性は
541 高くないとの研究結果が出ている。

542 ① スウェーデンの住民ベースの前立腺癌に関するデータベースを用いた研究では、前立腺癌の家族歴を有す
543 る兄弟を対象に、社会経済的地位、発端者の癌診断からの経過時間と標準化罹患比 (standardized
544 incidence rates; SIRs) の関係などが調査された。その結果、SIR は発端者の癌診断から 1 年間で、1 年以降よ
545 り高くなり、発端者である兄弟の社会経済的地位が高い場合の SIR は地位が低い場合と比べて高くなったこ
546 とから、家族歴と前立腺癌罹患リスクの関係には、前立腺癌の家族歴を有する当事者の積極的な検診受診
547 行動による、癌診断リスク上昇のバイアスが存在する可能性がある 8)。

548 ② また、家族歴の前立腺癌診断への影響を検証した米国の CaP screening study の研究では、検診初回受診
549 時の PSA 値 (PSA 基礎値)、直腸診所見、初診時年齢、人種、家族歴の前立腺癌進展リスク因子としての意
550 義が比較検証された。経過観察中の前立腺癌が診断されるオッズ比 (odds ratio; OR) は、40 歳代の PSA 基
551 礎値が年代中央値以上で 2.5 ng/mL 以下の場合 14.6 で、アフリカ系アメリカ人の 1.2、家族歴の 1.06 と比べ
552 てかなり高くなった 3) ことから、人種、家族歴にかかわらず、PSA 基礎値を把握することの重要性が示された。

553 ③ Memorial Sloan Kettering Cancer Center では、スウェーデンのマルメで行われた心血管疾患予防に関するコ
554 ホート研究の血清バンクを利用して、45~49 歳時の PSA 値を後ろ向きに測定し、人種、家族歴、45~49 歳
555 時の PSA 基礎値について、75 歳までの前立腺癌死リスクについて比較検証した。コホート内で家族歴を有
556 する男性は 10%、アフリカ系住民は 13%を占めており、75 歳までの前立腺癌死亡例のうち、家族歴を有する
557 男性は 14%、アフリカ系住民は 28%であった。一方で、75 歳までに前立腺癌死亡した人の 44%は、45 歳時点
558 での PSA 基礎値が上位 10%の男性であった。45 歳時点での PSA 基礎値は、人種や家族歴を超える前立
559 腺癌進展リスク予測因子である可能性があり、PSA 基礎値に応じた検診の個別化を行うべきであるとの結果
560 であった 9)。

561 ④ European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) のフィンランドセクションのコホートを
562 利用した研究では、12 年間の観察期間で、家族歴を有する場合、低悪性度癌 (GS 2~6) 診断の相対リスク
563 (relative risk; RR) は 1.46 (95% confidence interval [CI]: 1.15~1.69) と高くなったが、高悪性度癌 (GS 8~
564 10) 診断の RR は 0.48 (95% CI: 0.25~0.95) と低くなった。また、前立腺癌死亡リスクと家族歴は関連性がなく、
565 家族歴は優先的な検診実施推奨対象とはいえないと結論している 10)。

566 ⑤ ERSPC のスイスセクションのデータベースを用いた研究では、家族歴の前立腺癌罹患リスク、高悪性度癌

567 (GS 7 以上)罹患リスクとの関係が検証された。中央値 11.6 年の経過観察期間における累積前立腺癌診断
568 率は、家族歴のある人は家族歴のない人と比べて、OR は 1.6(95%CI:1.2~2.2)と有意に高くなった。多変量
569 解析で、年齢、PSA 基礎値、家族歴が独立した前立腺癌診断の影響因子であったが、GS 7 以上の前立腺
570 癌の診断の独立した影響因子は PSA 基礎値のみであった 11)。

571 ⑥ スウェーデンのマルメの Diet and Cancer cohort を利用したコホート内症例対照研究で、943 人の前立腺癌と
572 2,829 人のコントロールを対象に、1991~1996 年の間に保存された血液サンプルを利用して、50 の SNPs の
573 遺伝子型を決定し、PSA 値の測定が行われ、2005 年まで経過観察が行われた。いくつかの SNPs が前立腺
574 癌、進行あるいは高悪性度前立腺癌と関連を認めたが、前立腺癌診断予測としての SNPs による単独予測能
575 は AUC-ROC(受信者操作特性[receiver operating characteristic;ROC]曲線下面積[area under the curve;
576 AUC])0.57 と PSA 基礎値の予測能(AUC-ROC:0.79)と比べ正確性が劣っていた 12)。

577 ⑦ オランダの遺伝性腫瘍診断基金に登録された遺伝性前立腺癌の 153 家族の中で、50~75 歳の研究参加の
578 同意が得られた 132 人の男性を対象に、PSA 検診が行われた。PSA カットオフ値は 3.0 ng/mL に設定し、検
579 診結果を ERSPC のロッテルダムとイエテボリセクションのデータと比較を行った。PSA カットオフ値を超えた男
580 性の比率は、遺伝性前立腺癌家系と、ERSPC ロッテルダムセクション、イエテボリセクションで大きな差は無く、
581 癌発見率は遺伝性前立腺癌家系が 2.3%で、ロッテルダムは 5.3%、イエテボリは 2.3%であった。また、遺伝
582 性前立腺癌家系では継続検診により 11 人の前立腺癌が診断されたが、1 例以外は全て良好な腫瘍特性
583 (cT1c/pT2, GS <7)であり、遺伝性前立腺癌家系の男性は高リスク群に分類されるとの結果ではなかった。そ
584 のため、遺伝性前立腺癌家系の男性と一般の男性に対して、同じ PSA 検査のガイドラインが提供されるべき
585 であり、遺伝性前立腺癌家系に対するより積極的な検診対策は妥当とは考えられないと結論している 13)。

586
587

588 参考文献

589

590 1) 大竹伸明, 中田誠司, 深堀能立, 他. 本邦における家族性前立腺癌の最新知見. 日本臨床. 2002; 60:
591 469-73. (□b)

592 2) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2016. p14-16. [home
593 page on internet]. Available from:
594 <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf>

595 3) Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, et al. Baseline prostate-specific antigen compared with median
596 prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old.
597 Urology. 2006; 67: 316-20. (□b)

598 4) Ito K, Raaijmakers R, Roobol M, et al. Prostate carcinoma detection and increased prostate-specific antigen
599 levels after 4 years in Dutch and Japanese males who had no evidence of disease at initial screening. Cancer.
600 2005; 103: 242-50. (□b)

601 5) McGreevy K, Rodgers K, Lipsitz S, et al. Impact of race and baseline PSA on longitudinal PSA. Int J Cancer.
602 2006; 118, 1773-6. (□b)

603 6) Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, et al. Age at diagnosis and age at death in familial prostate cancer.
604 Oncologist. 2009; 14: 1209-17. (□b)

- 605 7) Elshafei A, Moussa AS, Hatem A, et al. Does positive family history of prostate cancer increase the risk of
606 prostate cancer on initial prostate biopsy? *Urology*. 2013; 81: 826-30. (□b)
- 607 8) Bratt O, Garmo H, Adolfsson J, et al. Effects of prostate-specific antigen testing on familial prostate cancer risk
608 estimates. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102: 1336-43. (□b)
- 609 9) Vertosick EA, Poon BY, Vickers AJ. Relative value of race, family history and prostate specific antigen as
610 indications for early initiation of prostate cancer screening. *J Urol*. 2014; 192: 724-8. (□b)
- 611 10) Saarimaki L, Tammela TL, Maattanen L, et al. Family history in the Finnish Prostate Cancer Screening Trial.
612 *Int J Cancer*. 2015; 136: 2172-7. (□b)
- 613 11) Randazzo M, Muller A, Carlsson S, et al. Positive family history as a risk factor for prostate cancer in a
614 population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European
615 Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*. 2016; 117: 576-83. (□b)
- 616 12) Klein RJ1, Hallden C, Gupta A, et al. Evaluation of multiple risk-associated single nucleotide polymorphisms
617 versus prostate-specific antigen at baseline to predict prostate cancer in unscreened men. *Eur Urol*. 2012; 61:
618 471-7. (□b)
- 619 13) Kiemeny LA, Broeders MJ, Pelger M, et al. Screening for prostate cancer in Dutch hereditary prostate cancer
620 families. *Int J Cancer*. 2008; 122: 871-6. (□)
- 621

622 **CQ6 男性型脱毛症治療薬 (5 α 還元酵素阻害薬)内服者への対応は必要か？**

623

624

625 サマリー

626 男性型脱毛症治療薬として国内で市販されているフィナステリド(プロペシア[®]錠)とデュタステリド(ザガーロ[®]カプセル)は、テストステロンを活性型のジヒドロテストステロン(dihydrotestosterone;DHT)に変換する 5 α 還元酵素を
627 阻害することにより、血清 PSA 値を低下させる。男性型脱毛症治療薬内服者の血清 PSA 値の判定にあたっては、
628 これがカットオフ値未満であっても前立腺癌の存在を否定することはできず、個別の対応をとることが望ましい。
629

630

631

632 **解説**

633 男性型脱毛症 (androgenetic alopecia) は、思春期以降の男性に生じる薄毛であり、前頭部と頭頂部の頭髮が軟
634 毛化して細く短くなり、最終的には額の生え際が後退し頭頂部の頭髮がなくなってしまう現象である¹⁾。発症頻度
635 は、20歳代で12.5%、30歳代で20.5%、40歳代で32.5%、50歳代で39.9%、60歳代以降で43.4%であり、加齢とともに
636 に増加する²⁾。生理的な現象ではあるが、外見上の印象を大きく左右するため、本邦ではこれを苦痛と感じて治
637 療を求める人も多い。

638 前頭部や頭頂部の毛乳頭細胞には男性ホルモン受容体が存在する。毛乳頭細胞内の5 α 還元酵素によりテス
639 トステロンは、より活性の高いジヒドロテストステロン(dihydrotestosterone;DHT)に変換される。DHTは男性ホルモ
640 ン受容体に結合し毛周期における成長期を短縮させることにより、軟毛化を惹起する。II型5 α 還元酵素阻害薬で
641 あるフィナステリド(プロペシア[®]錠)およびI、II型5 α 還元酵素阻害薬であるデュタステリド(ザガーロ[®]カプセル)は、
642 血清および頭皮中のDHT濃度を低下させ、男性型脱毛症を改善する経口薬である^{3,4)}。本邦では保険適用外
643 であり、自費処方である。

644 男性型脱毛症に対して5 α 還元酵素阻害薬を投与した場合、血清および前立腺組織中のDHT濃度の低下に
645 より、血清PSA値が低下する。国外における検討では、18~41歳の1,553名の男性型脱毛症に対してフィナステ
646 リド1mg/日あるいはプラセボを1年間投与したところ、フィナステリド投与により血清PSA値は0.78 \pm 0.05から
647 0.52 \pm 0.02ng/mLに若干低下し、プラセボと比較した血清PSA値の平均変化量は-0.23 \pm 0.04ng/mLと有意差を
648 認めた(p<0.001)⁵⁾。5年までの延長試験においても、同様な結果であった⁶⁾。41~60歳の284名の男性型脱
649 毛症に対してフィナステリド1mg/日を2年間投与したプラセボ対照無作為化比較試験では、血清PSA値は41
650 ~50歳では41.5%、51~60歳では49.8%減少した⁷⁾。また、40~60歳の355名(フィナステリド1mg/日285名、
651 プラセボ70名)の男性型脱毛症を対象に、血清PSA値の変化を主要評価項目として施行したプラセボ対照無
652 作為化比較試験では、48週後のフィナステリド、プラセボによるPSA変化率(中央値)は、40~49歳ではそれぞ
653 れ-40%、0%、50~60歳では-50%、+13%であった⁸⁾。

654 20~50歳の男性型脱毛症日本人414名を対象に施行した48週間のプラセボ対照無作為化比較試験では、
655 血清PSA値は、フィナステリド1mgの投与により0.9から0.6ng/mLに、0.2mgの投与では0.9から0.7ng/mL
656 に低下した⁹⁾。また、国内多施設共同第II/III相比較試験の結果に基づく申請資料¹⁰⁾では、血清PSA中央値
657 (ベースラインからの変化率)は、フィナステリド1mg投与群では投与前0.8ng/mL、24週後0.5ng/mL(-40%)、
658 48週後0.5ng/mL(-38%)、フィナステリド0.2mg投与群では投与前0.8ng/mL、24週後0.5ng/mL(-33%)、48
659 週後0.5ng/mL(-30%)といずれも有意な低下を示した。一方、プラセボ投与群では投与前0.8ng/mL、24週後

660 0.8 ng/mL(0%), 48 週後 0.9 ng/mL(0%)と有意な変化を示さなかった。44～78 歳の男性型脱毛症 10 名におい
661 て、フィナステリド 1 mg の 6 カ月投与による血清 PSA 値の推移を個別に観察した検討では、血清 PSA 値の中央
662 値は 3.72 ng/mL から 1.69 ng/mL に有意に低下した(p=0.005) 11)。低下率の平均±標準偏差は 50.0±15.5%であ
663 ったが、個々の症例によって低下の程度に違いが認められた。一方、男性型脱毛症を対象にデュタステリドを投
664 与して血清 PSA 値の推移を検討した報告はないが、フィナステリドと同様に血清 PSA 値の低下をきたすと推測さ
665 れる。このように、5α還元酵素阻害薬内服者の血清 PSA 値の判定にあたっては、これがカットオフ値未満であつ
666 ても前立腺癌の存在を否定することはできない。

667 プロペシア®錠およびザガーロ®カプセルの添付文書には、「測定値を 2 倍した値を目安としてカットオフ値と比
668 較する」との内容の記載がある 3,4)。しかし、先述したように 5α還元酵素阻害薬による血清 PSA 値の変化には個
669 人差があるため、血清 PSA 値の低下が 50%を超えていれば、補正值は本来の PSA 値と比較して過小に、50%未
670 満であれば補正值は過大に評価されることになり、留意が必要である。フィナステリド 1 mg の内服を 6 カ月で中止
671 した場合、血清 PSA 値は中止 4～8 週目に約 80%まで、12 週後にはほぼ投与前値まで回復することが示されて
672 いる 11)。しかし、回復の程度にも個人差が存在する。したがって、問診票などにより男性型脱毛症治療薬の内服
673 が明らかとなった受診者に対しては、泌尿器科への相談を勧めるなどの個別の対応をとることが望ましい。

674

675

676 参考文献

677

- 678 1) Tsuboi R, Itami S, Inui S, et al. Guidelines for the treatment of androgenetic alopecia (2010). J Dermatol.
679 2012; 39: 113-20.
- 680 2) 板見 智. 日本人成人男性における(男性型脱毛)に関する意識調査. 日本医事新報. 2004;4209:27-9.
681 (IVb)
- 682 3) プロペシア®錠 医薬品インタビューフォーム. 2016(改訂第 14 版).
- 683 4) ザガーロ®カプセル. 医薬品インタビューフォーム. 2016(改訂第 3 版).
- 684 5) Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia.
685 J Am Acad Dermatol. 1998; 39: 578-89.(II)
- 686 6) Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. Long-term (5-year) multinational experience with
687 finasteride 1 mg in the treatment of men with androgenetic alopecia. Eur J Dermatol. 2002; 12: 38-49. (II)
- 688 7) Whiting DA, Olsen EA, Savin R, et al. Efficacy and tolerability of finasteride 1 mg in men aged 41 to 60
689 years with male pattern hair loss. Eur J Dermatol. 2003; 13: 150-60.(II)
- 690 8) D'Amico AV, Roehrborn CG. Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific
691 antigen in men with androgenic alopecia: a randomized controlled trial. Lancet Oncol. Eur J Dermatol.
692 2007; 8: 21-5.(II)
- 693 9) Kawashima M, Hayashi N, Igarashi A, et al. Finasteride in the treatment of Japanese men with male
694 pattern hair loss. Eur J Dermatol. 2004; 14: 247-54.(II)
- 695 10) 萬有製薬株式会社. プロペシア錠 0.2 mg, 同錠 1 mg に関する資料. PMDA ホームページ. [home page
696 on internet]. Available from : <http://www.pmda.go.jp/drugs/2005/P200500030/index.html>
- 697 11) 杉本和宏, 重原一慶, 泉 浩二, 他. フィナステリド投与中止後に、血清 PSA 値はどのように回復する

698

か? 日性会誌. 2009;24:309-13. (IVa)

699

コピー厳禁

コピー厳禁

700 CQ7 前立腺肥大症治療薬内服者への対応は必要か？

703 サマリー

704 前立腺肥大症治療薬のうち、5 α 還元酵素阻害薬であるデュタステリドは、テストステロンを活性型のジヒドロテスト
705 ステロン(dihydrotestosterone; DHT)に変換するI, II型5 α 還元酵素を阻害することにより血清PSA値を低下さ
706 せる。また、ステロイド性抗アンドロゲン薬である酢酸クロルマジノンやアリルエストレノールは、間脳・下垂体への
707 ネガティブ・フィードバックによる血清テストステロン値の低下などにより血清PSA値を低下させる。これらの薬剤
708 を内服している者の血清PSA値の判定にあたっては、これがカットオフ値未満であっても前立腺癌の存在を否定
709 することはできず、個別の対応をとることが望ましい。

712 解説

713 前立腺肥大症治療薬のうち、5 α 還元酵素阻害薬およびステロイド性抗アンドロゲン薬は前立腺を縮小させて前
714 立腺肥大症に起因する下部尿路症状を改善させる薬剤である。

715 I, II型5 α 還元酵素を阻害するデュタステリド(アボルブ[®]カプセル)の投与により、前立腺中のジヒドロテストステ
716 ロン(dihydrotestosterone; DHT)濃度が減少し、PSAの産生が抑制される。4,325名の前立腺肥大症患者を対象
717 に海外において施行された臨床第III相試験では、2,158名がプラセボ群に、2,167名がデュタステリド0.5mg群に
718 無作為に割り付けられた¹⁾。プラセボあるいはデュタステリドの2年間の投与により、血清PSA値は、プラセボ群で
719 は4.0 \pm 2.1ng/mLから4.3 \pm 2.8ng/mLに有意に上昇(+15.8%)、デュタステリド群では4.0 \pm 2.1ng/mLから1.9 \pm
720 1.8ng/mLに有意に低下した(-52.4%)。観察期間を4年間に延長したオープンラベル延長試験においては、デュ
721 タステリド継続群の4年目の血清PSA値は1.7 \pm 1.8ng/mL(-57.2%)であった²⁾。Combination of Avodart and
722 Tamsulosin(CombAT)試験^{3,4)}は、前立腺体積30ml以上の4,844名の前立腺肥大症患者を、デュタステリド0.5
723 mg/日(1,623名)、タムスロシン0.4mg/日(1,611名)、両者の併用(1,610名)の3群に無作為に割り付けた4年間
724 にわたる国際共同多施設二重盲検比較試験である。血清PSA値低下率の中央値は、投与2年後ではデュタス
725 テリド投与群、併用群でそれぞれ55.0%、56.0%、投与4年後ではデュタステリド投与群、併用群でそれぞれ56.0%、
726 57.1%であった。本邦において、50歳以上の日本人男性の前立腺肥大症に対するデュタステリド0.5mg/日の有
727 効性と安全性を無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験により検討した報告では⁵⁾、血清PSA値は、投与前と
728 比較して、24週後には平均で42.2%、中央値で48.0%、52週後には平均で46.1%、中央値で54.2%低下した。この
729 ように、デュタステリドは血清PSA値を半減させることから、添付文書⁶⁾には「本剤を6か月以上投与している患者
730 のPSA値を評価する際には、測定値を2倍した値を目安としてPSAのカットオフ値と比較すること」との内容の記載
731 がある。しかし、内服期間が6~9カ月の場合は、測定値を2倍した値は本来のPSA値と比較して過大に、内服期
732 間が3年目を越えると過小に評価される可能性があり⁷⁾、PSA値の結果を判定する際には留意が必要である。

733 一方、前立腺癌の検出のためには、血清PSA値を2倍するよりも、PSA nadir値からの上昇を指標にした方が良
734 いとの意見もある⁷⁾。PSA nadirから0.3ng/mLの上昇を示した場合、前立腺癌検出の感度は71.0%、特異度は
735 59.6%とされている⁸⁾。効率的に前立腺癌を検出するための、PSA上昇の絶対値を指標としたカットオフ値は定ま
736 っていないものの、定期的なスクリーニングを受けている受診者に関しては、デュタステリドを内服していても血清
737 PSA値の推移を観察することにより、要精査例を抽出できる可能性がある。デュタステリドの中止により、血清PSA

738 値は6カ月以内に投与前値まで回復するとされる9)。韓国からの報告でも、デュタステリド 0.5 mgを1年間内服し
739 た後にこれを中止すると、1年後には血清PSA値はほぼ投与前値に回復することが示されている10,11)。

740 ステロイド性抗アンドロゲン薬である酢酸クロルマジノン(プロスター[®]錠)やアリルエストレノールは、間脳・下
741 垂体へのネガティブ・フィードバックによる、血清テストステロン値の低下、前立腺細胞へのテストステロンの取り込
742 み障害、DHT とアンドロゲン受容体の結合障害、5 α 還元酵素阻害(アリルエストレノールのみ)により、前立腺を
743 縮小させる。前立腺内におけるアンドロゲン作用の阻害により、PSA 産生が抑制され、血清 PSA 値が低下する。
744 前立腺肥大症患者 192 名に対して、酢酸クロルマジノン 50 mg/日を投与した多施設共同後ろ向き試験では、血
745 清 PSA 変化率の予測値は、投与 16, 26, 52 週でそれぞれ-49.6%, -49.9%, -49.9%であった 12)。また、前立腺肥
746 大症患者 114 名に対して、酢酸クロルマジノン 50 mg/日を 16 週投与した後に休薬し、32 週間観察した多施設共
747 同前向き試験では、血清 PSA 最小二乗平均値(投与前からの変化率、有意差検定)は、投与前 3.66 ng/mL、投
748 与 8 週 1.60 ng/mL(-56.4%, $p < 0.001$)、投与 16 週 1.57 ng/mL(-57.6%, $p < 0.001$)、休薬 8 週 2.87 ng/mL
749 (-21.6%, $p < 0.001$)、休薬 16 週 3.24 ng/mL(-11.5%, $p < 0.05$)、休薬 32 週 3.65 ng/mL(-0.2%, NS)と、血清 PSA
750 値は投与後 8 週には半減し、休薬後は緩徐に回復することが示されている 13)。アリルエストレノール 50 mg/日の
751 投薬や休薬による血清 PSA 値の変化パターンは、酢酸クロルマジノンとほぼ同様であるが、4 ヶ月投与後の平均
752 血清 PSA 低下率は 27~33%と、酢酸クロルマジノンと比較して軽微であった 14,15)。

753 以上のように、5 α 還元酵素阻害薬やステロイド性抗アンドロゲン薬は、血清 PSA 値を低下させる。しかし、その
754 数値の判定には注意が必要である。問診票などにより、これらの薬剤の内服が明らかとなった受診者に対しては、
755 処方医への相談を勧めるなどの、個別の対応をとることが望ましい。

756 $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬は、前立腺肥大症の基本的な薬物療法であり、前立腺平滑筋の弛緩による機能
757 的尿道閉塞の改善が主な作用機序である。前立腺肥大症患者 3,047 名を、プラセボ群(737 名)、ドキサゾシン群
758 (756 名)、フィナステリド群(768 名)、あるいは併用群(786 名)に無作為割り付けして平均 4.5 年間観察した二重
759 盲検比較試験である Medical Therapy of Prostatic Symptoms(MTOPS)試験では、4 年目の血清 PSA 増加率の
760 中央値は、プラセボ群で 15%、ドキサゾシン群で 13%であり、両群間に有意差を認めなかった($p=0.555$) 16)。また、
761 前立腺肥大症患者 1,229 名を、プラセボ群(305 名)、テラゾシン群(305 名)、フィナステリド群(310 名)、あるいは
762 併用群(309 名)に無作為割り付けして、52 週間観察した二重盲検比較試験(VA Cooperative 試験 359)では、
763 投与前、52 週後の平均血清 PSA 値(ng/mL)は、プラセボ群ではそれぞれ 2.34, 2.60、テラゾシン群では 2.18、
764 2.49 と両群とも有意に増加したが、それらの変化の程度は両群間で有意差を認めなかった 17)。以上のように、
765 $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬は、血清 PSA 値に影響を及ぼさない。

766 ホスホジエステラーゼ(Phosphodiesterase;PDE)5 阻害薬であるタダラフィル(ザルティア[®]錠)は、前立腺肥大症
767 のもう一つの基本的な薬剤であり、平滑筋の弛緩に働く環状グアノシン-リン酸(cyclic guanosine
768 monophosphate;cGMP)の分解を阻害して、前立腺肥大症に伴う下部尿路症状を改善する。本邦、韓国および
769 台湾の前立腺肥大症患者 612 名を、プラセボ群(154 名)、タダラフィル 2.5 mg 群(151 名)、タダラフィル 5.0 mg
770 群(155 名)、あるいはタムスロシン 0.2 mg 群(152 名)に無作為割り付けして、12 週間観察した二重盲検比較試験
771 では、血清 PSA 値の平均変化量は、プラセボ群で-0.03、タダラフィル 2.5 mg 群で 0.04($p=0.412$, 対 プラセボ)、
772 タダラフィル 5.0 mg 群で 0.13($p=0.083$)であり、有意差はなかった 18)。Donaticchi ら 19)は、タダラフィル 20 mg、
773 10 mg、5 mg、2.5mg およびプラセボを用いた、12 週間の無作為化比較対照試験(randomized controlled trial;
774 RCT)を終了した 427 名の前立腺肥大症患者に対して、タダラフィル 5 mg をさらに 52 週間継続投与したオー
775 ンラベル延長試験結果を報告している。無作為割り付け時、オープンラベル延長試験開始時(12 週間)および試

776 験終了時(64 週後)の血清 PSA 値(平均±標準偏差)は、それぞれ 1.6±1.4 ng/mL, 1.6±1.3 ng/mL, 1.8±1.4
777 ng/mL であり、大きな変化は認められなかった。しかし、長期間にわたってプラセボと比較した報告はなく、タダラ
778 フィルが血清 PSA 値に及ぼす長期的な影響は明らかではない。

779

780

781 参考文献

782

- 783 1) Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase type 1
784 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002; 60: 434-41. (II)
- 785 2) Debruyne F, Barkin J, van Erps P, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 α -reductase
786 inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2004; 46: 488-95. (III)
- 787 3) Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on
788 lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year
789 results from the CombAT study. *J Urol*. 2008; 179: 616-21. (II)
- 790 4) Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on
791 clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT
792 study. *Eur Urol*. 2010; 57: 123-31. (II)
- 793 5) Tsukamoto T, Endo Y, Narita M. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic
794 hyperplasia. *Int J Urol*. 2009; 16: 745-50. (II)
- 795 6) アボルブ®カプセル. 医薬品インタビューフォーム. 2017(第 8 版).
- 796 7) Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, et al. The interpretation of serum prostate specific antigen in men
797 receiving 5alpha-reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urol*. 2006; 176: 868-74.(VI)
- 798 8) Andriole GL, Marberger M, Roehrborn CG. Clinical usefulness of serum prostate specific antigen for detection
799 of prostate cancer is preserved in men receiving the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride. *J Urol*. 2006; 175:
800 1657-62.(II)
- 801 9) Amory JK, Anawalt BD, Matsumoto AM, et al. The effect of 5 α -reductase inhibition with dutasteride and
802 finasteride on bone mineral density, serum lipoproteins, hemoglobin, prostate specific antigen and sexual
803 function in healthy young men. *J Urol*. 2008; 179: 2333-8.(II)
- 804 10) Jeong YB, Kwon KS, Kim SD, et al. Effect of discontinuation of 5 α -reductase inhibitors on prostate volume
805 and symptoms in men with BPH: a prospective study. *Urology*. 2009; 73: 802-6.(III)
- 806 11) Kim W, Jung JH, Kang TW, et al. Clinical effects of discontinuing 5-alpha reductase inhibitor in patients with
807 benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol*. 2014; 55: 52-6.(IVa)
- 808 12) Fujimoto K, Hirao Y, Masumori N, et al. Prostate-specific antigen changes as a result of chlormadinone acetate
809 administration to patients with benign prostatic hyperplasia: a retrospective multi-institutional study. *Int J Urol*.
810 2006; 13: 543-9.(IVa)
- 811 13) 藤本清秀, 平尾佳彦, 大橋靖雄, 他. 酢酸クロルマジノン投与による前立腺肥大症患者の血清 PSA 値およ
812 びテストステロン値の変動:多施設共同前向き研究. *泌尿紀要*. 2011;57:177-83. (IVa)
- 813 14) Noguchi K, Harada M, Masuda M, et al. Clinical significance of interpretation of therapy with allylestrenol in

- 814 patients with benign prostatic hypertrophy. *Int J Urol*. 1998; 5: 466-70. (IVa)
- 815 15) Noguchi K, Suzuki K, Teranishi J, et al. Recovery of serum prostate specific antigen value after interruption of
816 antiandrogen therapy with allylestrenol for benign prostatic hyperplasia. *Acta Urol Jpn*. 2006; 52: 527-30.
817 (IVa)
- 818 16) McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and
819 combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003; 349:
820 2387-98. (II)
- 821 17) Brawer MK, Lin DW, Williford WO, et al. Effect of finasteride and/or terazosin on serum PSA: results of VA
822 Cooperative Study#359. *Urology*. 1999; 39: 234-9. (II)
- 823 18) Yokoyama O, Yoshida M, Kim SC, et al. Tadalafil once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of
824 benign prostatic hyperplasia: a randomized placebo- and tamsulosin-controlled 12-week study in Asian men.
825 *Int J Urol*. 2013; 20: 193-201. (II)
- 826 19) Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER, et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract
827 symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open –label extension study. *BJU Int*. 2011;
828 107: 1110-6. (IVa)
- 829

830 **CQ8 検診受診者の適切な受診開始年齢は？**

831

832

833 **サマリー**

834 本邦のPSA測定を主体とした検診開始年齢の決定には海外のエビデンスは重要な指標となる。前立腺がん検診
835 の有効性評価である、死亡率低下効果を指標とした欧州の大規模な無作為化比較対照試験 (randomized
836 controlled trial; RCT)の結果からは、55歳が受診開始の推奨年齢となる。しかし、イエテボリから50～64歳の年齢
837 階層を対象にしたPSA検診実施に伴う死亡率低下を証明したRCTが報告され、さらに近年、スウェーデンから50
838 ～54歳を対象にしたコホート研究で、検診実施による有意な死亡率低下効果が証明されたことから、50歳以上を
839 住民検診における対象年齢とすべきである。人間ドックなどの任意型検診では、家族歴の有無に関わらず、前立
840 腺癌罹患リスクの層別化のために、40歳代からPSA基礎値を測定することが推奨される。

841

842

843 **解説**

844 本邦の前立腺がん検診、広義に解釈すれば PSA 検査の適切な開始年齢を検討する際、下記の勘案事項がある。
845 ①本邦独自の検診受診者の開始年齢決定のための適切なエビデンスはあるのか？、②本邦における他のがん
846 検診と比べ、PSA 検診の開始年齢からの癌発見率は相応な比率であるか？、③欧米の PSA 検診ガイドラインに
847 における推奨の変遷と現況は？、があげられる。また、地方自治体が主催する住民検診に加えて、主に受診者の
848 意志・希望によって受診する人間ドック等での PSA 検査の適切な検査開始年齢も検討する必要がある。

849

850 **1. 本邦独自の検診受診者の開始年齢決定のための適切なエビデンスはあるのか？**

851 最初に日本人の検診開始年齢を考える際、PSA 値の診断的意義が、他の人種と等価的であるかを検討しなければ
852 ならない。Ito らは 1)、初回生検で陰性であった日本人、オランダ人の 4 年後の PSA 値の変動を解析し、PSA
853 基礎値が同じレベルであれば、人種間の PSA 値上昇リスクに相違はなかったと報告している。また、McGreevy ら
854 は 2)、PSA 基礎値とその後の PSA 値の変動を米国在住の白人住民とアフリカ系住民間で比較し、PSA 基礎値
855 が同じレベルであれば、その後の PSA 値上昇リスクは、人種間で特記すべき差がなかったと報告している。以上
856 より、PSA 基礎値は世界共通の前立腺癌罹患リスク予測因子であり、本邦の PSA 測定を基盤とした前立腺がん
857 検診における検診開始年齢の決定には、海外のエビデンスも重要な指標となる。

858 死亡率低下効果を指標とした、本邦における無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT) のエ
859 ビデンスは現状ではない。これまで実施された RCT では、対象となった年齢階層に違いがあり、それぞれの RCT
860 結果の評価から、有効性を認める受診開始年齢 (下限年齢) の設定が可能となる。欧州において、PSA 検査を用
861 いた前立腺がん検診の前立腺癌死亡率低下効果を検証した、大規模な RCT の結果が報告された 3)。行政が関
862 与する、一般人集団を対象にした住民検診では、確実な前立腺がん検診の死亡率低下効果の証明が必要であ
863 るが、55～69 歳の中核となる年齢層において、検診群は対照群と比べ intention-to-screen (ITS) 解析で 21% の死
864 亡率低下効果が認められた。欧州の大規模な RCT で証明された死亡率低下効果を主眼におき、PSA 値の前立
865 腺癌診断意義には人種間差がないとのこれまでの研究成果から、本邦における PSA 値を基盤にした前立腺がん
866 検診では、55 歳が開始年齢として妥当と考えられる。

867 一方で、前立腺がん検診の有効性を検証した RCT であるスウェーデン・イエテボリ研究 4) では、50～64 歳を対

868 象にし、2年ごとの PSA 受診勧奨を行った検診群では対照群と比較し有意な死亡率低下効果が証明された(参
869 照:CQ18 前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか?)。さらに、その後、50~54歳の年齢階層において、
870 PSA 検診実施に伴う、死亡率低下効果を認めたコホート研究の結果が世界で初めて報告された 5)。イエテボリ
871 研究の検診群に振り分けられた50~54歳の3,479人の男性(検診群)と、pre-PSA eraの1982~1985年にマルメ
872 で行われた高血圧・生活習慣病・心血管系疾患の予防プロジェクトに参加した51~55歳の4,060人の男性(非検
873 診群)について、17年間以上の経過観察をしたところ、検診群では非検診群に比べ累積罹患率が 2.56(95%
874 confidence interval[95%CI]:2.18~3.02)倍高くなり、転移癌罹患リスクは 0.43(95%CI:0.22~0.79)倍に低下し、
875 前立腺癌死亡リスクは 0.29(95%CI:0.11~0.67)倍に低下した。さらに検診効率の指標である 1人の前立腺癌死
876 を防ぐために必要な検診勧奨者数(number needed to invite;NNI)は 176人、必要な前立腺癌診断数(number
877 needed to detect;NND)は 16人との算定もされており 5)、研究のエビデンスレベルが異なり直接的な比較はでき
878 ないが、55~69歳を対象とした欧州の大規模 RCT 研究 3)の結果よりも、NNI、NNDの結果が優れていた。そ
879 のことから Carlsson らは 5)、PSA 検診ガイドラインにおいては、50~54歳の年齢階層への PSA 検診の提供を推
880 奨してもよいのではないかと結論している。

881 検診対象者の年齢を下げることによる過剰診断の増加に関する懸念に関しては、イエテボリ研究の post hoc 解
882 析の結果が報告された 6)。イエテボリ研究で検診群に振り分けられ、2年ごとの PSA 検査を欠かさず受けていた
883 3,488人を対象にして、研究参加時の年齢により層別化して検討した結果、より若年齢で検診受診開始をした人
884 ほど、より若い年齢で癌診断されたが、60歳より前に PSA 検診の受診機会があった人では、70歳時点での前立
885 腺癌の累積発症リスクと発見された癌に占める低リスク癌の比率には差異は認めなかった。よって、若い年齢から
886 の検診受診開始は前立腺癌の早期診断のメリットがあり、60歳前 PSA 検診の受診機会に伴う過剰診断のデメリッ
887 トは限定的であった。

888 50歳未満での PSA 検診受診に関しては、死亡率低下効果を証明する、あるいは否定するエビデンスはないが、
889 予備的な研究で、50歳以下での単回の PSA 値が、25年後の進行癌発症の有意な予測因子である症例対照研
890 究が 2008年に報告されており 7)、進行癌が診断された症例の 2/3は、50歳以下の時点で測定された PSA 値が
891 上位 20%(0.9 ng/mL 以上)の男性から発症していたことから、40歳代での PSA 基礎値の測定により、将来の前
892 立腺癌進展リスクの具体的な層別化が可能になると期待できる。

893

894 2. 本邦の他のがん検診と比べ、PSA 検診の開始年齢からの癌発見率が相応な比率であるか?

895 前立腺癌診療ガイドライン 2016年版(日本泌尿器科学会 編)の診療アルゴリズムにおいて、40~49歳の年齢階
896 層は人間ドックを契機にした PSA 検査を推奨し、50歳以上の男性には住民検診の受診を推奨している。前述の
897 海外の RCT 研究からは、55歳以上が一つの開始年齢の指標と述べられている。診療アルゴリズムにおいて、50
898 歳を住民検診開始年齢と設定する根拠に、他のがん検診と対比した、年齢階層別の前立腺癌発見率があげられ
899 る。人間ドック施設における、平成 17~25年度の前立腺がん検診の集計報告が指針となる 8)。本邦の他のがん
900 検診では、癌発見率はおおよそ 0.1%前後であり、前立腺がん検診も他のがん検診と同等の癌発見率が必要と
901 考えられる。同集計報告では 8)、年度毎に前立腺癌発見率を報告しており、全年度を通じて 50歳以上の年齢階
902 層において 0.2%程度である。他のがん検診と比べて 50歳以上の癌発見率は高く、前立腺癌罹患の高リスク集
903 団に対象を限定して実施する住民検診では、50歳以上を検診の対象年齢とすべきである。

904

905 3. 欧米の PSA スクリーニングガイドラインにおける推奨の変遷と現況は?

906 米国泌尿器科学会 (American Urological Association; AUA) のガイドラインである「EARLY DETECTION OF
907 PROSTATE CANCER」は2013年に発刊され⁹⁾, 本邦の前立腺がん検診ガイドライン2010年増補版で紹介した
908 2009年発刊の「PSA検査の適正使用ガイド」¹⁰⁾から大きく修正された。2013年版では, European Randomized
909 Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) のRCT結果を重視し, shared decision makingのプロセスを経て,
910 55～69歳の年齢階層者に対して受診を推奨している。一方, 欧州泌尿器科学会 (European Association of
911 Urology; EAU) の「Guideline on Prostate Cancer」は毎年更新され, 最新(2016年)のガイドラインではPSA検診の
912 受診をより強く推奨(Grade A)する対象としては, 1)50歳を超える年齢, 2)家族歴を有する45歳を超える年齢, 3)
913 45歳を超えるアフリカ系米国人, 4)40歳時点でのPSA基礎値が1 ng/mLを超える男性, 5)60歳時点でのPSA基
914 礎値が2 ng/mLを超える男性, としている。最新のEAUガイドラインを参考にし, 本邦の住民検診, 人間ドックを中
915 心とした前立腺がん検診形態に適合させる必要がある。EAUガイドラインにおいて, PSA検診の受診を推奨する
916 対象の中で, 「50歳を超える年齢」に関しては住民検診, 「40歳でのPSA基礎値測定」は任意型検診である人間
917 ドックにおいて, 本邦の検診システムに組み込むべきである。

918

919

920

921 参考文献

922

- 923 1) Ito K, Raaijmakers R, Roobol M, et al. Prostate carcinoma detection and increased prostate-specific
924 antigen levels after 4 years in Dutch and Japanese males who had no evidence of disease at initial screening.
925 Cancer. 2005; 103: 242-50. (□b)
- 926 2) McGreevey K, Rodgers K, Lipsitz et al. Impact of race and baseline PSA on longitudinal PSA. Int J
927 Cancer.2006; 118: 1773-6. (□b)
- 928 3) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality:
929 results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of
930 follow-up. Lancet. 2014; 384: 2027-35. (□)
- 931 4) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based
932 prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol. 2010; 11: 725-32. (II)
- 933 5) Carlsson S, Assel M, Ulmert D. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A
934 Population-based Cohort Study. Eur Urol. 2017; 71: 46–52. (III)
- 935 6) Godtman RA, Carlsson S, Holmberg E, et al. The effect of start and stop age at screening on the risk of
936 being diagnosed with prostate cancer. J Urol. 2016; 195: 1390-6. (□b)
- 937 7) Ulmert D, Cronin AM, Bjork T, et al. Prostate-specific antigen at or before age 50 as a predictor of
938 advanced prostate cancer diagnosed up to 25 years later: a case-control study. BMC Med. 2008; 6: 6: doi:
939 10.1186/1741-7015-6-6. (□b)
- 940 8) 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告 ―平成 17 年度～平成 25 年度―. 財団法人
941 前立腺研究財団, 東京. (V)
- 942 9) American Urological Association (AUA) Guideline. EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER.
943 [home page on internet]. Available from:

944 <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Prostate-Cancer-Detection.pdf> (VI)
945 10) Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update.
946 J Urol. 2013; 189 (1 Suppl): S2-S11. (VI)
947

コピー厳禁

コピー厳禁

948 **CQ9 検診受診中止判断に暦年齢・健康状態を考慮すべきか？**

949

950

951 **サマリー**

952 National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 米国泌尿器科学会 (American Urological Association; AUA)
953 ガイドラインでは、前立腺がん検診の死亡率低下効果が証明できていない 70~75 歳を検診受診中止年齢と設
954 定している。一方、健康状態を考慮し、期待余命が 10~15 年見込めない男性も中止すべきとしている。健康状態
955 の客観的基本評価として、国際老年腫瘍学会 (International Society of Geriatric Oncology; SIOG) は G8 geriatric
956 screening tool を提唱している。本邦において、現時点では、暦年齢のみで検診受診を中止すべきではないが、
957 今後、日常生活の独立度、栄養状態、合併症に照らし合わせた検診中止判断基準の構築が期待される。

958

959

960 **解説**

961 暦年齢からの検診受診中止判断に関しては、本邦における 1994~1995 年の厚生省がん研究助成金事業、「前
962 立腺がんの集団検診の妥当性に関する研究」班の報告書が端緒となる。本報告書では「年齢の上限を定める積
963 極的な理由は見当たらず、十分なインフォームドコンセントを得れば、上限を定める必要はない」との意見が記載
964 されている 1)。前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版 (日本泌尿器科学会編) では、約半数の自治体が年齢の上
965 限を設定せずに、80 歳以上に前立腺がん検診の受診機会を維持しており、本邦での依然として低い PSA 曝露
966 率の現状を考えると、進行癌が 80 歳以上でも少なからず発見され、一律的な年齢上限設定は困難であるとの理
967 由から、検診受診の年齢上限を設定していない。

968 海外の推奨レベルをみると、The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Prostate Cancer Early
969 Detection Panel は、PSA 検診を中止する年齢を決定することが困難であり、75 歳までを推奨し、75 歳を超えた著
970 しく健康状態が良好な男性に限定し受診機会を考慮すべきと提案している 2)。一方、米国泌尿器科学会
971 (American Urological Association; AUA) ガイドラインでは、PSA 検診の死亡率低下効果の観点から、70 歳以上
972 または期待余命が 10~15 年未満の男性に対して、ルーチンの PSA 検診を推奨しないと記載されている 3)。

973 余命の算定に関して、Sammon らは 4) 前立腺癌に罹患した患者の余命期間を、臨床医が算定した予測モデル
974 論文と政府が広報している生命表とで対比を行った。その結果、過去に報告された予測モデルに優位性を見い
975 だせなかったと報告している。正確な余命算定ツールがない現状では、相応の比率で高齢者の検診受診機会が
976 継続されていると予測できる。

977 欧州泌尿器科学会 (European Association of Urology; EAU) の前立腺癌ガイドライン 2016 年版では 5)、余命と
978 Performance status に基づき、早期前立腺癌診断を中止する年齢を決定すべきとし、European Randomized Study
979 of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) 6) や Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) 研
980 究 7) からのデータに基づき、15 年未満の余命の男性は検診受診による利益を得られない可能性を指摘している。
981 同ガイドラインは 5)、早期診断を中止すべき年齢設定は未解決であるものの、個々の余命は考慮に入れるべきで
982 あるとしている。同時に個々の余命を評価するシンプルな手段はないものの、個々の合併症は少なくとも暦年齢と
983 同じく重要な因子であると記載されている。さらに国際老年腫瘍学会 (International Society of Geriatric
984 Oncology; SIOG) が提唱する高齢者に対する、前立腺癌治療指針を紹介している。

985

986 高齢者に対するマネジメント:国際老年腫瘍学会 (International Society of Geriatric Oncology; SIOG)
987 による推奨

988 前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版(日本泌尿器科学会編)において、「前立腺がん検診の受診が推奨される対
989 象者の年齢や健康状態の条件は? (CQ3)」8)が取り上げられ、高齢者健康状態の初期評価として、SIOG の G8
990 geriatric screening tool9)が紹介された(表 XX)。8 項目の基本健康評価が設定され、総計 15 点以上の対象者は
991 健康状態が良好 (Fit)とされ、リスク分類に応じた治療指針を提唱している。G8 geriatric screening tool の回答に
992 要する時間は 5 分程度であり、迅速に高齢者の健康状態の初期評価が可能である。14 点以下の対象者は脆弱
993 (vulnerable)と虚弱 (frail)に分類される 10)。

994 脆弱と虚弱に分類する評価項目として、日常生活の依存度を評価する衣服や食事などの基本的な活動性
995 (activities of daily living; ADL)と、服薬や金銭などのより高度な判断指標 (Instrumental activities of daily living;
996 IADL)、栄養状態、合併症を評価する (Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics; CISR-G)を用いる。CISR-G
997 は、非前立腺癌死亡リスクを予測するための至適な基準として利用できる。最新のガイドラインでは 11)、脆弱の
998 分類がなくなり、虚弱が可逆的な健康状態との定義になり、さらに健康状態が不良な群として、disabled/severe
999 comorbidities の群が定義された。また、G8 geriatric screening tool が 14 点以下の健康評価においては IADL に
L000 による追加の評価は不要とされており、簡略化されている。高齢者に対して前立腺がん検診を行うべきか否かの判
L001 断は、老人医学的見地からは、健康状態が不可逆的 (irreversible impairment) な状態の対象に対して検診介入
L002 は行わないとされている。逆に G8 geriatric screening tool が 15 点以上であれば暦年齢の如何に関わらず前立腺
L003 癌診断のためのスクリーニング検査の介入をすべきとしている。

L004 G8 geriatric screening tool の 8 つのチェック項目のうち、第 8 番目のチェック項目の暦年齢がたとえ 85 歳を
L005 超える場合 (スコア 0 点)であっても、他の 1~7 項目の全てにおいて最も良好な状況であれば、良好な健康状態
L006 と判定される。この質問票は欧州における前立腺癌治療指針で使用が推奨されており、暦年齢だけを検診受診
L007 中止決定因子にすべきではないとの意見が、将来の本邦の検診指針となる可能性がある。また、欧州で定義さ
L008 れた G8 に関して、例えば、BMI や服薬数 (3 剤以上)などのスコア化に関して、日本人高齢者を対象にした解析
L009 を行い、本邦により適した G8 修正の勘案も必要である。

L010 表 XX G8 geriatric screening tool: 国際老年腫瘍学会 (International Society of Geriatric Oncology;
 L011 SIOG)
 L012

項目	スコア
①食欲不振, 消化問題, 嘔むことまたは嚥下困難により過去3カ月で食欲は落ちましたか?	0 = 著しい低下 1 = 中等度の低下 2 = 正常
②この3カ月間の体重減少	0 = 3 kg以上の減少 1 = わからない 2 = 1~3 kgの減少 3 = 減少なし
③可動性	0 = ベッドや椅子の上での動作 1 = ベッドや椅子から動けるが, 外出不可能 2 = 外出可能
④神経心理障害	0 = 重度の認知症やうつ 1 = 中等度の認知症やうつ 2 = 障害なし
⑤BMI (kg/m ²)	0 = BMI < 19 1 = 19 ≤ BMI < 21 2 = 21 ≤ BMI < 23 3 = BMI ≥ 23
⑥1日3剤以上服薬しているか?	0 = はい 1 = いいえ
⑦同世代の人と比較した健康状態	0.0 = よくない 0.5 = わからない 1.0 = よい 2.0 = よりよい
⑧年齢	0 = 85歳を超える 1 = 80~85歳 2 = 80歳未満

①~⑧の総計が15点以上であれば良好な健康状態と評価される。

(Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. J Clin Oncol. 2014; 32: 19-26.)

L013

L014

L015

L016 参考文献

L017

L018 1) 厚生省がん研究助成金「前立腺がん集団検診の妥当性に関する研究」(主任研究者: 渡辺 決) 平成 6・7 年
 L019 度研究成果報告書. (VI)

L020 2) Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. Prostate cancer early detection, version 1.2014. Featured updates to
 L021 the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2014; 12: 1211-9. (VI)

L022 3) American Urological Association (AUA) Guideline. EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER.
 L023 [home page on internet]. Available from:

- L024 <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Prostate-Cancer-Detection.pdf>
L025 (VI)
- L026 4) Sammon JD, Pucheril D, Diaz M, et al. Contemporary nationwide patterns of self-reported prostate-specific
L027 antigen screening. JAMA Intern Med. 2014; 174: 1839-41. (IVb)
- L028 5) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2016. p14-16. [home
L029 page on internet]. Available from:
L030 <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf>
- L031 6) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality:
L032 results of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up.
L033 Lancet. 2014; 384: 2027-35. (II)
- L034 7) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer.
L035 N Engl J Med. 2012; 367: 203-13. (II)
- L036 8) 前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版. 日本泌尿器科学会編. pp47-50, メディカルレビュー社, 大阪, 2016.
- L037 9) Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients
L038 with cancer. J Clin Oncol. 32: 19-26, 2014.
- L039 10) Droz JP, Aapro M, Balducci L et al. Management of prostate cancer in older patients: updated
L040 recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol.
L041 2014;15 : e404-14. (VI)
- L042 11) Droz JP, Albrand G, Gillessen S et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations
L043 of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. Eur Urol. 2017 Jan 11. pii:
L044 S0302-2838(17)30001-5. doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.025. (VI)
- L045

L046 **CQ10 検診における適切な PSA カットオフ値は？**

L047

L048

L049 **サマリー**

L050 検診における PSA カットオフ値は、全年齢で 4.0ng/mL が推奨される。また、年齢階層別カットオフ値 (50～64 歳：
L051 3.0ng/mL, 65～69 歳:3.5ng/mL, 70 歳以上:4.0ng/mL) を用いることも奨められる。年齢階層別カットオフ値によっ
L052 て、若年者における前立腺癌診断の感度を改善して、適切な治療選択により前立腺癌死亡率が低下することが
L053 期待される。一方で、カットオフ値を引き下げることによって、不要な生検数の増加、過剰診断や過剰治療の増加など
L054 が懸念される。

L055

L056

L057 **解説**

L058 PSA カットオフ値上限は通常は 4.0ng/mL に設定されてきた。しかし、この値以下でもある程度の確率で前立腺癌
L059 が診断される。Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) において、プラセボ群に振り分けられた PSA 4 ng/mL 以
L060 下の 2,950 症例に対して前立腺生検を行ったところ、15.2%に前立腺癌が発見された¹⁾。特に PSA 2.1～3.0
L061 ng/mL, 3.1～4.0 ng/mL における癌発見率は、それぞれ 23.9%, 26.9%と高かった。さらに、PSA 4.0 ng/mL 以下
L062 の発見癌全体に占める Gleason score (GS) 7 以上の癌の割合は 15%のみであったが、PSA 2.1～3.0 ng/mL, 3.1
L063 ～4.0 ng/mL では、この割合はそれぞれ 19%, 25%であった。そこで、PSA カットオフ値を引き下げることが検討さ
L064 れてきた。しかし、PSA 2.1 ng/mL 以上の全員を生検対象者にとすると、不必要な生検を受ける症例が増加し、また、
L065 臨床的に重要でない癌の発見数が増加する可能性がある。PSA カットオフ値を 3.0 ng/mL あるいは 2.5 ng/mL
L066 とした欧州の無作為化比較対照試験 (randomized controlled trail; RCT) において、前立腺癌死亡率の低下効果が
L067 が証明されたが^{2,3)}、カットオフ値を全年齢層において低下させることによって、特に高齢者において不必要な生
L068 検や過剰治療が増加するリスクがある。一方、治療法の進歩により根治可能な癌の範囲も拡大すると推測される
L069 ため、PSA 値がより高値で発見されても根治可能となることが期待される。前立腺がん検診における PSA カットオ
L070 フ値は、過剰診断をできる限り避けつつ、治療を要する癌を検出して、前立腺癌死亡率を低下させることを目的と
L071 して設定すべきである。生検推奨の対象年齢、PSA カットオフ値や検診間隔等を変化させた 35 種類の検診方法
L072 のモデルを比較した研究によれば、前立腺癌死亡リスクは検診未実施の際は 2.86%であったが、PSA 4.0 ng/mL
L073 をカットオフ値とした毎年の検診により 2.15%に減少した⁴⁾。対象年齢、PSA カットオフ値や検診間隔の条件を変
L074 化させても、前立腺癌死亡リスクに大きな変動はなかったことから、現在の本邦での前立腺がん検診の PSA カット
L075 オフ値として推奨されている、4.0 ng/mL は妥当である。ただし、前立腺癌家族歴や特定の遺伝子変化などの遺
L076 伝的素因、人種などの要因に関して、前立腺癌発症の危険因子を有する男性で、より低年齢層から PSA 検診の
L077 受診を行う際には、PSA カットオフ値を下げるのが有用かもしれない(詳細後述)。

L078 本邦では、PSA カットオフ値として多くの検診で全年齢において 4.0 ng/mL が用いられてきた。しかし、PSA 値
L079 は年齢とともに増加することが知られている⁵⁾。そこで、より余命の長い年齢層における前立腺癌診断の感度改
L080 善と適切な治療マネージメントによる前立腺癌死亡率低下のために、70 歳未満の年齢層において PSA カットオフ
L081 値を引き下げる年齢階層別カットオフ値 (50～64 歳:3.0 ng/mL, 65～69 歳:3.5 ng/mL, 70 歳以上:4.0 ng/mL) が
L082 提案され、有用性が報告された⁶⁾。また、オーストリア・チロル地方の検診研究では、free-to-total PSA ratio (F/T
L083 PSA) を併用して、年齢階層別 PSA カットオフ値 (59 歳以下:1.75 ng/mL, 60～69 歳:2.25 ng/mL, 70 歳以上:3.25

L084 ng/mL)を用いることにより、臨床的に意義のある(clinically significant;CS)前立腺癌を検出し、同時に生検数を
L085 減少させることが可能であったと報告された 7)。本邦における年齢階層別カットオフ値を用いた PSA 検診研究で
L086 は、その有用性が示唆されているが、至適な年齢階層別カットオフ値についてはいまだ定まっていない 8,9)。

L087 前立腺癌家族歴に関して、第 1 度近親者の罹患者数とその近親者の癌診断時の年齢が若いことは当事者の
L088 前立腺癌の発症リスクを高めると報告されている 10)。したがって、検診対象者のうち、前立腺癌家族歴を有する
L089 男性に対して、検診受診を勧奨することは妥当である。また、BRCA1 および 2 などの遺伝子に変異がある男性で
L090 は、前立腺癌発症の危険が高いと報告されており、検診の個別化も提案されている 11)。しかし、これらの危険因
L091 子のみで前立腺癌発症のリスクを予測することは困難である。また、多数の一般人男性を対象とした住民検診に
L092 において、危険因子を考慮してカットオフ値を変更することは実務上不可能と考えられる。現時点においては、精密
L093 検査において追加の検査を行うことで高リスク群を同定し、生検適応を厳格化する対応が適切と考えられる(参
L094 照:CQ21 初回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか?)。

L095 至適な PSA カットオフ値には人種差があると推測される。米国においては、前立腺癌の高危険群であるアフリ
L096 カ系米国人に対して検診受診をより強く推奨する活動が行われている 12)。また、ナイジェリア、台湾、中国などよ
L097 り、異なった PSA カットオフ値が提案されている 13-15)。本邦においては、現時点では大多数の検診対象者が黄
L098 色人種であるが、将来的に他人種の検診対象者が増加した場合には、対応の必要性について協議すべきであ
L099 る。

L100 今後は、比較的若年齢で PSA 基礎値を測定することで、個々人の前立腺癌危険度を把握し、それに基づいて
L101 検診開始年齢や PSA カットオフ値さらには検診間隔などを決定する、テーラーメイド検診を構築することが望まれ
L102 る(参照:CQ12 PSA 基礎値によるリスク細分化テーラーメイド検診は有用か?)。

L103 PSA カットオフ値の評価にあたっては、血清 PSA 値に影響する要因についても配慮する必要がある。前立腺
L104 炎、尿閉、尿道操作により、一過性に PSA 値が上昇することが知られている。また、男性型脱毛症や前立腺肥大
L105 症に対する 5 α 還元酵素阻害薬および前立腺肥大症に対する抗アンドロゲン薬を一定期間内服している場合、
L106 PSA 値は平均で約 50%低下するが、個人差があり、内服期間にも影響を受けるので、注意が必要である 16) (参
L107 照:CQ6 男性型脱毛症治療薬(5 α 還元酵素阻害薬)内服者への対応は必要か?、CQ7 前立腺肥大症治療
L108 薬内服者への対応は必要か?)。

L109
L110

L111 参考文献

L112

- L113 1) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a
L114 prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004; 350: 2239-46. (□a)
- L115 2) Schröder FH, Roobol MJ. Defining the optimal prostate-specific antigen threshold for the diagnosis of prostate
L116 cancer. Curr Opin Urol. 2009; 19:227-31. (□a)
- L117 3) Schröder FH. Screening for prostate cancer: current status of ERSPC and screening-related issues. Recent
L118 Results Cancer Res. 2014; 202:47-51. (□)
- L119 4) Gulati R, Gore JL, Etzioni R. Comparative effectiveness of alternative prostate-specific antigen--based prostate
L120 cancer screening strategies: model estimates of potential benefits and harms. Ann Intern Med. 2013; 158:
L121 145-53. (V)

- 5) Bosch JL, Tilling K, Bohnen AM, et al. Establishing normal reference ranges for PSA change with age in a population-based study: The Krimpen study. *Prostate*. 2006; 66: 335-43. (□b)
- 6) Ito K, Yamamoto T, Kubota Y, et al. Usefulness of age-specific reference range of prostate-specific antigen for Japanese men older than 60 years in mass screening for prostate cancer. *Urology*. 2000; 56: 278-82. (IVb)
- 7) Heidegger I, Fritz J, Klocker H, et al. Age-Adjusted PSA Levels in Prostate Cancer Prediction: Updated Results of the Tyrol Prostate Cancer Early Detection Program. *PLoS One*. 2015; 10: e0134134. (□a)
- 8) Kitagawa Y, Izumi K, Sawada K, et al. Age-specific reference range of prostate-specific antigen and prostate cancer detection in population-based screening cohort in Japan: verification of Japanese Urological Association Guideline for prostate cancer. *Int J Urol*. 2014; 21: 1120-5. (□a)
- 9) 高橋 史, 黒須由紀子, 七ツ矢晃子, 他. 前立腺がん検診における年齢階層別基準値導入の有用性についての検討. *予防医学ジャーナル*. 2012;465:40-4. (□a)
- 10) Canby-Hagino E, Hernandez J, Brand TC, et al. Prostate cancer risk with positive family history, normal prostate examination findings, and PSA less than 4.0 ng/mL. *Urology*. 2007; 70: 748-52. (□a)
- 11) Margel D, Benjaminov O, Ozalvo R, et al. Personalized prostate cancer screening among men with high risk genetic predisposition- study protocol for a prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2014; 14: 528. (□a)
- 12) Mahal BA, Chen Y-W, Muralidhar V, et al. Racial disparities in prostate cancer outcome among prostate-specific antigen screening eligible populations in the United States. *Ann Oncol*. 2017; 28: 1098-104. (□a)
- 13) Ikuero SO, Ajala MO, Abolarinwa AA, et al. Age-specific Serum Prostate Specific Antigen Ranges Among Apparently Healthy Nigerian Men Without Clinical Evidence of Prostate Cancer. *Niger J Surg*. 2016; 22: 5-8. (□b)
- 14) Lin KJ, Pang ST, Chang YH, et al. Age-related reference levels of serum prostate-specific antigen among Taiwanese men without clinical evidence of prostate cancer. *Chang Gung Med J*. 2010; 33: 182-7. (□b)
- 15) Liu ZY, Sun YH, Xu CL, et al. Age-specific PSA reference ranges in Chinese men without prostate cancer. *Asian J Androl*. 2009; 11: 100-3. (□b)
- 16) Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1993; 22: 31-7. (□a)

CQ11 直腸診の検診・診断における単独検査・PSA 検査の補完検査としての意義は？

サマリー

PSA 検査と直腸診は、前立腺癌の代表的な診断方法であり、泌尿器科外来では、前立腺の良性疾患との鑑別のために、ルーチンの検査として施行される。両者は前立腺癌の検出において相補的であることから、これらを併用した場合には、それぞれの単独使用と比較して、前立腺癌の検出率は当然高くなる。しかし、前立腺がん検診においては、直腸診による前立腺癌死亡率低下は明らかではなく、さらに、両者の併用がそれぞれの単独よりも前立腺癌死亡率低下効果に寄与することを証明した無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT) は皆無であり、併用の意義は不明である。

解説

PSA 検査と直腸診は、前立腺癌の代表的な診断方法であり、泌尿器科外来では前立腺癌の診断手順の早い段階においてルーチンの検査として施行される。50 歳以上の 6,630 名の男性ボランティアを対象に、PSA 検査と直腸診を併用した Catalonia¹⁾ の検討によると、直腸診での癌疑い所見、血清 PSA のカットオフ値超え (> 4 ng/mL) はそれぞれ 14.8% に認められ、両者のいずれかが異常であった割合は 25.8% であった。前立腺癌検出率は、それぞれ 3.2%、4.6%、5.8% であった。PSA 検査と直腸診は前立腺癌の検出において相補的であることから、これらを併用した場合には、それぞれの単独使用に比較して前立腺癌の検出数および検出率は当然高くなる。Cui²⁾ は、Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening 研究のサブ解析において、血清 PSA 値がカットオフ値以下であるにもかかわらず直腸診で癌を疑う所見を認めた 5,064 名中、臨床的に意義のある (clinically significant; CS) 前立腺癌はわずかに 99 名 (2%) に過ぎなかったことから、検診においてルーチンに直腸診を施行する意義は乏しいと報告している。一方、血清 PSA 値がカットオフ値以下 (4.0 あるいは 2.5 ng/mL 以下) にもかかわらず直腸診単独で発見された前立腺癌においても、20% は non-organ confined, 20% は Gleason score (GS) 7 以上であったことから、検診から直腸診を除外するのは積極的な治療が必要な前立腺癌の見逃しに繋がるとの意見もある³⁾。Halpern⁴⁾ は、PLCO Cancer Screening 研究の検診群に割り付けられた 35,350 名のサブ解析において、直腸診上の異常所見は、CS 癌の診断および前立腺癌死亡の独立した危険因子であることを示している⁴⁾。European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) のロッテルダムセクションにおいては、血清 PSA 値が 3.0 ng/mL 以上の人のみに直腸診を追加する検診システムの検証を行ったが、初回検診において直腸診が正常であった人の陽性的中率 (positive predictive value; PPV) は 22.4% であったのに対して、直腸診で異常を認めた人の PPV は 48.6% と約 2 倍であった。また、GS > 7 と診断された前立腺癌のうち、直腸診で異常を認めた症例は約 7 割を占め、悪性度が高いほど直腸診が陽性となる傾向が報告されている⁵⁾。以上のように、血清 PSA 値がカットオフ値未満においても直腸診で CS 癌が追加診断され、直腸診の併用により高リスク群の選別が可能となり、CS 癌の診断感度・診断効率が上昇することが示されている。

一方で、直腸診の判定は主観的であるとの欠点がある。ERSPC のロッテルダムセクションにおける研究では、6 人の検者が直腸診を施行したが、直腸診で陽性と判定した割合は、検者間で 4~28% と開きがあり、それらの PPV も 18~36% と若干ばらつきがあった⁶⁾。直腸診異常判定における前立腺癌発見のオッズ比には検者の違い

による有意な影響は認められなかったとされているが、多数の検者が直腸診を行う際には結果の解釈に留意が必要である。

前立腺がん検診の目的は、介入による前立腺癌死亡率の低下であることから、直腸診を主体とした前立腺がん検診の前立腺癌死亡率低下効果に言及した論文をまとめると、無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT) は存在せず、直接的証拠として1つの時系列研究⁷⁾と4つの症例対照研究がある⁸⁻¹¹⁾。アメリカ・ニューメキシコにおける時系列研究においては、年齢調整前立腺癌死亡率(人口10万人あたり)は、1978~1982年の23.0から1988~1991年の21.6に低下(-6.1%)したことが報告されている⁷⁾。検診実施率が直接的には示されていないものの、直腸診による検診の普及により前立腺癌死亡率が低下したと推測されている。しかし、多数の要因が関与していると考えられ、結果の解釈には注意が必要である。Kaiser Permanente Medical Care Program, Northern California Regionの会員を対象にしたFriedmanらによる症例対照研究においては、過去約10年間に直腸診による検診を1回以上受けた場合の有転移前立腺癌の相対危険度(人種で補正)は0.9(95% confidence interval [CI]:0.5~1.7)であったことより、直腸診による有転移前立腺癌の予防効果はほとんど認められないことが示されている⁸⁾。1981~1990年までに前立腺癌で死亡したポートランド Kaiser Permanente Northwest (KPNW)の会員を症例群として検討した、Richert-Boeらによる症例対照研究の結果によると、過去10年間に直腸診による検診を1回以上受けた人の割合は症例群と対照群で差がなかった(オッズ比[odds ratio; OR]:0.84, 95%CI:0.48~1.46)⁹⁾。さらに過去5年間の検診に限定しても結果は同様であった(OR:0.93, 95%CI:0.56~1.53)。また、1992~1999年の間に前立腺癌で死亡したKPNWの会員を対象に、前立腺がん検診が前立腺癌死亡に与える影響を検討したWeinmannらによる続報においても、前立腺がん検診(大部分が直腸診)により前立腺癌死亡率は30%低下したが、有意差は認められなかった(OR:0.70, 95%CI:0.46~1.1)¹⁰⁾。一方、アメリカ・ミネソタ・オルムステッド郡で施行された症例対照研究は、直腸診による前立腺癌死亡減少を示した数少ない論文の一つである。173名の症例群と346名の対照群を比較検討した結果、対照群は症例群より直腸診による検診施行率が高かった(OR:0.51, 95%CI:0.31~0.84)¹¹⁾。また、前立腺癌に起因する血尿、骨痛や骨盤痛がない人を対象とした直腸診検診に限ると、ORは0.31(95%CI:0.19~0.49)であり、より健康に気遣う人が検診を受診する傾向にあるという“ヘルスクリーニングバイアス”の可能性も考慮されるが、直腸診により前立腺癌死亡が50~70%減少したとの結果が得られている。

Mistryらは、1966~1999年11月までにOVIDデータベースに収載された13文献を対象にメタアナリシスを行っている¹²⁾。直腸診の感度、特異度、PPV、集団における異常率は、それぞれ53.2%、83.6%、17.8%、5.0%であった。一方、4 ng/mLをカットオフ値とした場合のPSAの感度、特異度、PPV、集団における異常率は、それぞれ72.1%、93.2%、25.1%、10.1%であったことから、直腸診の癌診断精度はPSAより低いことが示されている。

直腸診単独検診による前立腺癌死亡率低下効果を示した直接的証拠は、ニューメキシコにおける時系列研究⁷⁾とオルムステッドにおける症例対照研究¹¹⁾の2文献のみであったが、いずれも検診以外の要因の関与や集団の特性などの問題点も有しており、結果の解釈には注意が必要である。直接的証拠を示した残りの3文献では有効性は否定的であったが、小規模研究であるという欠点を有する。いずれにしてもPSAによる検診が中心となっている現状を鑑みると、今後、直腸診単独検診の有効性を証明することは極めて困難と考えられる。

検診による前立腺癌死亡率低下効果が明確に示されたERSPC研究¹³⁾では、研究開始当初はPSA検査と直腸診の併用が行われていたが、それぞれの検査が前立腺癌死亡率の低下にどの程度関与しているかは明らかではない。PSA検査と直腸診の併用が必要なのか、あるいは直腸診を省いてPSA検査のみで良いのかを証明するためには、新たなRCTを施行する必要がある。

225

226

227 参考文献

228

- 229 1) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate
230 specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J
231 Urol. 1994; 1283-90. (IVa)
- 232 2) Cui T, Kovell RC, Terlecki RP. Is it time to abandon the digital rectal examination? Lessons from the PLCO
233 cancer screening trial and peer-reviewed literature. Curr Med Res Opin. 2016; Jul 4: 1-7. [Epub ahead of print]
234 (IVa)
- 235 3) Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination
236 only. Urology. 2007; 70: 1117-20. (IVa)
- 237 4) Halpern JA, Shoag JE, Mittal S, et al. Prognostic significance of digital rectal examination and prostate specific
238 antigen in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening arm. J Urol. 2017; 197: 363-8.
239 (IVa)
- 240 5) Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening
241 visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol.
242 2008; 54: 581-8. (IVa)
- 243 6) Gosselaar C, Kranse R, Roobol MJ, et al. The interobserver variability of digital rectal
244 examination in a large randomized trial for the screening of prostate cancer. Prostate. 2008; 68: 985-93. (IVa)
- 245 7) Gilliland F, Becker TM, Smith A, et al. Trends in prostate cancer incidence and mortality in New Mexico are
246 consistent with an increase in effective screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1994; 3: 105-11. (IVa)
- 247 8) Friedman GD, Hiatt RA, Quesenberry CP Jr., et al. Case-control study of screening for prostatic cancer by
248 digital rectal examinations. Lancet. 1991; 337: 1526-9. (IVb)
- 249 9) Richert-Boe KE, Humphrey LL, Glass AG, et al. Screening digital rectal examination and prostate cancer
250 mortality: a case-control study. J Med Screen. 1998; 5: 99-103. (IVa)
- 251 10) Weinmann S, Richert-Boe K, Glass AG, Weiss NS. Cancer Causes Control. 2004; 14: 133-8. (IVa)
- 252 11) Jacobsen SJ, Bergstralh EJ, Katusic SK, et al. Screening digital rectal examination and prostate cancer
253 mortality: a population-based case-control study. Urology. 1998; 52: 173-9. (IVa)
- 254 12) Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests
255 for prostate carcinoma. J Am Board Fam Pract. 2003; 16: 95-101. (I)
- 256 13) Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European
257 Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014; 384:
258 2027-35. (II)

259

260 **CQ12 PSA 基礎値によるリスク細分化テーラーメイド検診は有用か？**

261

262

263 **サマリー**

264 現在、本邦において PSA 基礎値を用いたリスク細分化テーラーメイド検診の有用性は実証されていないが、費用
265 対効果の観点から PSA 基礎値が1 ng/mL 以下の受診者は、3 年毎の検診受診が推奨される。今後、PSA 基礎
266 値を用いたテーラーメイド検診のデザインとして、1)40 歳代でドック健診等による個人単位の PSA 基礎値を測定
267 することで将来の前立腺癌罹患の危険度を判定し、2)50 歳、55 歳、60 歳の定点検診を推奨し、3)各時点の
268 PSA 基礎値から個人単位で、定点検診以降の検診(健診)受診間隔を設定する検診システムを確立することは
269 方策の 1 つである。

270

271

272 **解説**

273 癌診療における「テーラーメイド」とは、一般的に個人の精神的・身体的な状態に合わせて、病気の原因や病状
274 に応じて、時に最新の医療技術を駆使し、個人に最適な医療を提供するものである。国家レベルで実施するがん
275 検診においては、現在主流となっているシステムを、より精度管理の高いものの改良しつつ、できる限り個人の
276 疾患のリスクを客観的に評価した上で、リスクの層別化を行った検診システムを提供することも、「テーラーメイド」
277 の範疇に含まれると考えられる。その結果、個々の生命予後をより改善し、検査・治療を含む医療経済の効率化
278 を図ることで、国家レベルで利益をもたらすことが、がん検診における「テーラーメイド」化の真の目的である。

279 現時点あるいは将来的な前立腺癌罹患リスクを、個々の受診者においてより客観的にかつ正確に予測するこ
280 とは、「テーラーメイド」検診の確立において非常に重要である。これまで多くの研究が行われているが、PSA 基礎
281 値の応用 1-3)に加え、PSA 関連マーカー 4-7)、新規マーカー 7, 8)、遺伝子多型 9)を新たに導入することの有用
282 性が報告されている。PSA 関連マーカーに関しては、PSA density (PSAD) 値が次年度の検診受診勧奨基準とし
283 て重要であり 4)、free-to-total PSA ratio (F/T PSA) に関しても、F/T PSA 値が将来の PSA 値高値 (PSA >4 ng/mL)
284 あるいは癌罹患の予測因子になると報告されている 5-7)。新規マーカーに関しては proPSA を組み込んだインデ
285 ックスの有用性が報告されている 7, 8)。

286 現時点では、PSA を基盤としたテーラーメイド検診を構築する場合、年齢階層別 PSA カットオフ値の導入、より
287 効率的な癌診断と癌死低下効果を目指した PSA 基礎値に応じた「定点検診」の導入を考慮すべきである。

288

289 **1. 年齢階層別 PSA 基準値**

290 現在、本邦の前立腺がん検診の主流は、「PSA 単独検診+PSA カットオフ値 4.0 ng/mL + 毎年検診」である。精
291 度管理向上をめざした簡易なテーラーメイド検診としては、年齢階層別 PSA カットオフ値の導入があげられる。年
292 齢階層別 PSA カットオフ値は、加齢に伴う前立腺肥大の影響と平均余命を鑑みたシステムであり、全年齢におい
293 て一律的な PSA 4.0 ng/mL のカットオフ値設定より合目的である。沖原によれば 10)、年齢階層別 PSA カットオフ
294 値を採用している地方自治体の頻度に関する詳細な調査はなく、ドック健診の調査結果からは、約 10%の健診
295 施設が年齢階層別 PSA カットオフ値を採用しており、採用施設は徐々に増加傾向であることがわかった。今後、
296 住民検診における年齢階層別 PSA カットオフ値の導入の状況についても把握が必要である。

297

L298 **2. 40～60 歳時の PSA 測定に伴う前立腺癌診断と定点検診の意義**

L299 前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版の検診分野, CQ3「推奨される受診者の年齢」の項(11)で, 欧州泌尿器科学
L300 会の関連ガイドラインに準拠し, 家族歴, 人種, 40 歳・60 歳の PSA 基礎値が将来の前立腺癌発症予測リスクであ
L301 ることと, Vicker ら 1), Carlsson ら 2), Sawada ら 3)の 40 歳から 60 歳代前半での PSA 基礎値を用いたリスク分類
L302 が, 将来の有用な前立腺癌発症予測因子であることを紹介した。

L303 その後, 60 歳未満で診断された前立腺癌の特徴や, 診断に必須な PSA 検診の有効性評価の報告がなされて
L304 いる。Kinnear らは 50 歳以下で診断された前立腺癌の悪性度を分析し, 悪性度の低い癌であることを報告してい
L305 る 12)。本結果から定点検診にて 50 歳未満で診断された前立腺癌症例における, 監視療法を主体とした治療に
L306 対する精度管理が重要である。一方, 50 歳代で診断された前立腺癌症例における PSA 階層別の 10 年後の癌
L307 死リスクを MasKintosh らは解析し 13), 同年齢の PSA 7～10 ng/mL で診断された前立腺症例の 10 年後の前立
L308 腺癌死亡率は 7%と高値であった。本研究から高リスク群の予後の予測が一層明らかとなってきた。Carlsson らは,
L309 50～54 歳の年齢層の PSA 検診受診勧奨の有無から 2 地区の 17 年後の前立腺癌転移・癌死の比較を行った
L310 14)。その結果, 検診群の有意な転移・死亡減少を認めたと報告している。本結果も 50 歳台前半での PSA 検査の
L311 有用性を支持する結果である。

L312 本邦の住民検診における受診開始年齢設定は 50～55 歳が一般的である。定点 PSA 測定の推奨として, 40 歳
L313 代ではドック健診等で個人単位の PSA 基礎値を確認し, 将来的な前立腺癌罹患の危険度を判定する。50 歳, 55
L314 歳, 60 歳の定点検診を必須とし, 各時点の PSA 基礎値から個人単位で, 定点検診以降の検診(健診)受診間隔
L315 を設定する検診システムを確立することは方策の 1 つである。

L316

L317 **3. 検診受診間隔のテーラーメイド**

L318 PSA 基礎値が低い受診者に対する, 検診間隔のテーラーメイド化も必要である。多くの分析疫学的研究により,
L319 PSA 基礎値が低値であるほどその後の PSA 値のカットオフ値以上への上昇や前立腺癌診断の確率が低いことが
L320 実証されている 15-18)。2016 年版の前立腺癌診療ガイドライン検診分野, CQ2「検診受診間隔」19)では, 費用対
L321 効果の観点から 15, 20), PSA 値が 1 ng/mL 以下の受診者に対する, 3 年間の受診間隔が提唱されている。The
L322 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Prostate Cancer Early Detection Panel からは, 年齢別に検診間
L323 隔のテーラーメイド化が提唱され 21), 45～75 歳の受診者の PSA 基礎値が, 1 ng/mL 未満, 1～3ng/mL 未満の
L324 受診間隔はそれぞれ, 2～4 年, 1～2 年と設定されている。76 歳以上に関しては, PSA 検診受診自体が極めて健
L325 康な受診者に絞られることから, 検診受診間隔を設定していない。Randazzo らは 18), PSA 基礎値が 3.0ng/mL
L326 未満の受診者の最適な PSA 再検査までの期間を検索し, PSA<1.0, 1.0～1.99, 2.0～2.99 ng/mL の範囲におい
L327 て, それぞれ, 6～8 年, 3～4 年, 毎年の再検査期間を設定している。欧州泌尿器科学会 (European Association
L328 of Urology;EAU) の前立腺癌ガイドライン 2016 年版では 22), 40 歳, 60 歳時点でそれぞれ PSA 値が 1 ng/mL
L329 以下, 2 ng/mL 以下の受診者検診に対しては, 受診間隔を最長 8 年まで延長可能と記載されている。

L330

L331

L332 **参考文献**

L333

- 1334 1) Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between
1335 prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*. 2013; 346:
1336 f2023. (IVb)
- 1337 2) Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits
1338 and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ*. 2014; 348: g2296. (IVb)
- 1339 3) Sawada K, Kitagawa Y, Ito K, et al. Cumulative risk of developing prostate cancer in men with low (≤ 2.0
1340 ng/mL) prostate-specific antigen levels: a population-based screening cohort study in Japan. *Int J Urol*. 2014;
1341 21: 560-5. (IVb)
- 1342 4) Okihara K, Kitamura K, Okada K, et al. Ten year trend in prostate cancer screening with high prostate-specific
1343 antigen exposure rate in Japan. *Int J Urol*. 2008; 15: 156-60. (VI)
- 1344 5) Finne P, Auvinen A, Määttänen L, et al. Diagnostic value of free prostate-specific antigen among men with a
1345 prostate-specific antigen Level of $<3.0 \mu\text{g}$ per liter. *Eur Urol*. 2008; 54: 362-70.
- 1346 6) Sasaki M, Ishidoya S, Ito A et al. Low percentage of free prostate-specific antigen (PSA) is a strong predictor
1347 of later detection of prostate cancer among Japanese men with serum levels of total PSA of 4.0 ng/mL or less.
1348 *Urology*. 2014; 84: 1163-7. (IVb)
- 1349 7) Fujizuka Y, Ito K, Oki R, et al. Predictive value of different prostate-specific antigen-based markers in men
1350 with baseline total prostate-specific antigen <2.0 ng/mL. *Int J Urol*. 2017 May 31. doi: 10.1111/iju.13381.
1351 [Epub ahead of print] (IVb)
- 1352 8) Heidegger I, Klocker H, Steiner E, et al. [-2]proPSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness.
1353 *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014; 17: 70-4. (IVb)
- 1354 9) Helfand BT, Loeb S, Hu Q, et al. Personalized prostate specific antigen testing using genetic variants may
1355 reduce unnecessary prostate biopsies. *J Urol*. 2013; 189: 1697-701. (V)
- 1356 10) 沖原宏治. テーラーメイド前立腺がん検診の可能性. *日本がん検診・診断学会誌*. 2013;21:141-4. (VI)
- 1357 11) 前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版. 日本泌尿器科学会編. pp47-50, メディカルレビュー社, 大阪, 2016.
- 1358 12) Kinnear NJ, Kichenadasse G, Plagakis S, et al. Prostate cancer in men aged less than 50 years at diagnosis.
1359 *World J Urol*. 2016; 34: 1533-9. (IVb)
- 1360 13) MacKintosh FR, Sprenkle PC, Walter LC, et al. Age and Prostate-Specific Antigen Level Prior to Diagnosis
1361 Predict Risk of Death from Prostate Cancer. *Front Oncol*. 2016 Jun 28;6:157. doi:
1362 10.3389/fonc.2016.00157.(IVb)
- 1363 14) Carlssona S, Asselb M, Ulmerd D, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50–54 Years. A
1364 Population-based Cohort Study. *Eur Urol*. 2017; 71: 46-52. (III)
- 1365 15) Ito K, Yamamoto T, Ohi M, et al. Possibility of re-screening intervals of more than one year in men with PSA
1366 levels of 4.0 ng/ml or less. *Prostate*. 2003; 57: 8-13. (IVb)
- 1367 16) Gelfond J, Choate K, Ankerst DP, et al. Intermediate-term risk of prostate cancer is directly related to baseline
1368 prostate specific antigen: Implications for reducing the burden of prostate specific antigen screening. *J Urol*.
1369 2015; 194: 46-51. (IVa)

- 1370 17) Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. Is further screening of men with baseline PSA <1 ng ml(-1)
1371 worthwhile? The discussion continues-Results of the Swiss ERSPC (Aarau). Int J Cancer. 2015;137:553-9.
1372 (IVa)
- 1373 18) Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. A “PSA pyramid” for men with initial prostate-specific antigen ≤ 3
1374 ng/ml: a plea for individualized prostate cancer screening. Eur Urol. 2015;68:591-7. (IVb)
- 1375 19) 前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版. 日本泌尿器科学会編. pp45-46, メディカルレビュー社, 大阪, 2016.
- 1376 20) 小林 恭, 後藤 励, 樋之津史郎, 他. ベースライン PSA 値による検診間隔の個別設定は前立腺癌スクリー
1377 ニングの効率を改善する: 数理モデルを用いた社会経済学的考察. 泌尿紀要. 2013;59:159-66. (V)
- 1378 21) Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. Prostate cancer early detection, version 1.2014. Featured updates to
1379 the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2014; 12: 1211-9. (VI)
- 1380 22) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2016. p14-16. [home
1381 page on internet]. Available from:
1382 <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf>
1383

Q13 本邦で検診・健診を契機として発見される前立腺癌の比率は上昇しているのか？

サマリー

前立腺がん検診は2000年に全国の14.7%の自治体で実施されたが、その後増え続け、2015年には83.0%の自治体で実施されている。また、人間ドック施設における前立腺がん検診も定着している。精度の高いがん登録実施地域において、検診・健診を契機に発見される前立腺癌の割合は2006年の13.0%から2013年の27.1%まで年々上昇しており、本邦では検診・健診によって発見される前立腺癌の比率は上昇しているものと考えられる。

解説

公益財団法人前立腺研究財団は2000年から3年ごとに、全国の地方自治体、都道府県医師会および特定機能病院を対象に、前立腺がん検診の実施状況の実態調査を行っている¹⁾。それによると、2000年、2003年、2006年、2009年、2012年および2015年に前立腺がん検診を実施している市町村は、それぞれ14.7%、49.9%、71.2%、72.5%、76.9%および83.0%と増加している。また、2015年の調査において、検診を実施している自治体のうち今後も前立腺がん検診を継続すると回答した自治体は98%であった。一方、検診を実施していない自治体の75.8%が、今後条件が整えば実施を検討すると回答している。このような状況から、今後も前立腺がん検診を実施する市町村は増えるものと推測される。

検診の形態については、2015年に前立腺がん検診を実施している1,038自治体のうち(複数回答)、85.9%が特定健康診査との並行実施、59.8%が他のがん検診との並行実施であり、前立腺がん検診の単独検診は30.9%であった。また、検診の方法については、98.9%の自治体で直腸診や超音波検査を含まない、PSA検査のみによるPSA単独検診が行われており、前立腺がん検診の簡素化および効率化が図られている。

公益財団法人前立腺研究財団の2012年および2015年の調査では、それぞれ2010年度および2013年度の「前立腺がん検診における検診受診者等の把握状況の調査」も同時に行われた^{1,2)}。それによると、2010年度の検診受診者のうち、要精検者数、精検受診者数、前立腺癌発見者数がすべて把握されている759自治体、1,017,609人の集計では、要精検者数(率)は77,617人(7.63%)、精検受診者数(率)は43,001人(55.4%:精検受診者数/要精検者数)、前立腺癌発見者数(率)は6,692人(0.66%:前立腺癌発見者数/検診受診者総数)であった。2013年度における840自治体、1,197,199人の集計では、要精検者数(率)は88,167人(7.36%)、精検受診者数(率)は50,312人(57.1%)、前立腺癌発見者数(率)は6,589人(0.55%)であり、比較的高い発見率が維持されていた。

公益財団法人前立腺研究財団は、2005年度から毎年、人間ドック学会加盟施設における前立腺がん検診実施状況を調査している³⁻¹¹⁾。最近の5年間(2010~2014年度)は、調査対象施設の約50%にあたる150~170施設から回答があり、それらの施設において、毎年23万~29万人が前立腺がん検診を受けている。調査開始以来、人間ドックにおける前立腺がん検診受診者は横ばいか、やや増加傾向である。前立腺癌発見率は0.21~0.26%であり、50歳以上を対象としていることの多い住民検診と比べると低い。人間ドック健診受診者は年齢層が低い(50歳未満が20~26%を占める)、前立腺癌発見率は低いものの、年齢階級が上がるにつれて発見率は高くなり、前立腺癌の早期発見に寄与していると考えられる。

長崎県では精度の高いがん登録事業が行われており、そのデータは全国がん罹患率等の推定や、世界保健

L422 機関 (World Health Organization ; WHO) の附属組織である国際がん研究機関 (International Agency for
L423 Research on Cancer ; IARC) が 5 年ごとに発刊する「5 大陸のがん罹患 (Cancer Incidence in Five Continents)」に
L424 利用されている。この長崎県がん登録事業報告によると、人間ドック健診および PSA 検診を含む検診・健診を契
L425 機に発見される前立腺癌の割合は、2006 年が 13.0%、2007 年が 15.7%、2008 年が 17.9%、2009 年が 19.7%、
L426 2010 年が 22.5%、2011 年が 25.5%、2012 年が 26.0%、2013 年が 27.1%と年々上昇している 12)。

L427 地域住民を対象として、前立腺がん検診を実施する自治体は増え続けている。また、人間ドック施設における
L428 前立腺がん検診も定着してきており、今後も前立腺がん検診・健診受診者が増えるものと予想される。一方、精度
L429 の高いがん登録が行われている地域における、検診・健診を契機に発見される前立腺癌の割合は年々上昇して
L430 おり、本邦の前立腺癌罹患数に対する、検診・健診によって発見される前立腺癌の比率は上昇しているものと推
L431 測される。

L432

L433

L434 参考文献

L435

- L436 1) 前立腺がん検診 市町村別実施状況 2015 年 6 月調査. 公益財団法人前立腺研究財団, 東京, 2016.
- L437 2) 前立腺がん検診 市町村別実施状況 2012年6月調査. 公益財団法人前立腺研究財団, 東京, 2013.
- L438 3) 山中英壽, 島崎淳, 伊藤一人, 他. 人間ドックにおける前立腺がん検診実施状況調査(平成17年度). 泌尿
L439 器外科. 2007;20:1113-5.
- L440 4) 山本巧, 山中英壽, 島崎淳, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告-平成18年度-.
L441 泌尿器外科. 2008;21:1193-6.
- L442 5) 山本巧, 山中英壽, 村井勝, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告-平成19年度-.
L443 泌尿器外科. 2009;22:1103-6.
- L444 6) 宮久保真意, 伊藤一人, 山中英壽, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告-平成
L445 20年度-. 泌尿器外科. 2010;23:1203-7.
- L446 7) 山本巧, 山中英壽, 村井勝, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告-平成21年度-.
L447 泌尿器外科. 2011;24:1419-24.
- L448 8) 熊坂文成, 山中英壽, 村井勝, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告-平成22年
L449 度調査-. 泌尿器外科. 2012;25:1741-5.
- L450 9) 熊坂文成, 山中英壽, 村井勝, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告-平成23年
L451 度調査-. 泌尿器外科. 2013;26:1331-5.
- L452 10) 熊坂文成, 山中英壽, 村井勝, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告(第8回調
L453 査)-平成24年度調査-. 泌尿器外科. 2014;27:1401-5.
- L454 11) 熊坂文成, 山中英壽, 村井勝, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告(第9回調
L455 査)-平成25年度-. 泌尿器外科. 2015;28:1451-5.
- L456 12) 平成 27 年度長崎県がん登録事業報告. 長崎県におけるがんの罹患と死亡. 長崎県福祉保健部, 長崎県が
L457 ん登録室, (公財)放射線影響研究所.
- L458

CQ14 検診発見癌と臨床診断(有症状発見)癌の進行度に違いはあるのか？

サマリー

PSA 検査を基盤とした前立腺がん検診で発見される癌は、臨床診断癌と比べて有意に進行癌、転移癌割合が低下する。本邦において、検診の導入と普及、曝露率の上昇に応じて、前立腺がん登録における転移癌症例比率の低下が認められている。

解説

一般的に検診発見癌と臨床診断(有症状発見)癌の臨床病期分布の比較は、検診検査法に対する早期癌発見の有用性を評価するための初期段階の検証項目の一つである。PSA 検査を用いた検診により、明らかな転移癌罹患率と死亡率の低下効果が質の高い無作為化比較対照試験(randomized controlled trial; RCT)で証明された現在では、発見契機による癌進行度の比較の意義は限定的である。しかし、前立腺がん検診の曝露率が依然として低く、前立腺癌罹患数が上昇し、新規発見癌に占める転移癌割合が米国と比較して比較的高い本邦においては、今後、検診がさらに普及した際の臨床病期分布の変化を観察する上での基盤的なデータとして、重要な意義がある。また、新規腫瘍マーカー、画像診断、生検方法を含む新しい前立腺癌診断システムが開発された際の歴史的な比較対照としての意義もある。

1. 検診群と非検診群の比較

本邦における検診発見癌の特性については、252 市町村の 456,613 人の前立腺がん検診受診者を対象にした全国集計(2001～2005 年度)の結果¹⁾、PSA 検査異常症例比率は 8.0%、精密検査受診率は 57.9%、生検施行率は 59.6%、前立腺癌発見率は 1.11%であり、各年度の検診発見癌症例の臨床病期は、限局性前立腺癌が 75.5～78.4%、転移癌が 5.5～6.5%を占めていた。Gleason score(GS)は 6 以下の割合が 40～43%と高かったが、GS 8～10 も 21～23%を占めていた。

本邦における前立腺がん検診と泌尿器科外来で発見された前立腺癌の進行度を比較した報告では、群馬県において PSA を導入する前の 1982～1991 年(pre-PSA era)と PSA 導入した 1992 年以降(PSA era)に分けた場合の転移癌割合は、泌尿器科外来で発見された前立腺癌では pre-PSA era は 48%と高く、PSA era においても 38%を占めていたのに対し、検診を契機に発見された前立腺癌では pre-PSA era は 25%、PSA era では 11%と有意に低くなった²⁾。

横浜において 2001～2010 年の間に検診で発見された 524 人の前立腺癌と検診外で発見された 1,044 人の前立腺癌の臨床病理学的特性の比較では、転移癌比率は、前者が 6.1%に対し後者は 17.3%と有意な差を認め、リスク分類の分布の比較では、前者は後者に比べ有意により低いリスク群の段階で発見される傾向を認め、転移癌と PSA 値 100 ng/mL 以上を進行癌と定義した場合、前者は 7.8%であったのに対し後者は 23.0%と有意に高くなった³⁾。

広島において 2002～2010 年の間に検診で発見された 315 人の前立腺癌と検診外で発見された 497 人の前立腺癌の臨床病理学的特性の比較では、転移癌比率は前者が 2.8%に対し後者は 12.5%と有意な差を認め、GS の比較では前者は後者と比較して有意に悪性度の低い癌症例の割合が低かった⁴⁾。

金沢において2000～2007年の間にPSA検診で発見された119人の前立腺癌(無症状)、排尿関連の有症状にて発見された36人の前立腺癌、全身症状を契機に発見された7人の前立腺癌の比較では、転移(リンパ節転移+遠隔転移)癌比率はそれぞれ5.9%、16.7%、100%であり、検診で発見された前立腺癌はより早期の病期で発見されていた。5)。

ERSPCのロッテルダムセクションの検診群で発見された前立腺癌822人と、近隣の地域において発見された947人の臨床診断癌との臨床病理学的特性の比較では、転移癌比率は前者が0.8%であったのに対し、後者は22.9%と非常に高く、両群間に有意差を認め、病理学的所見では低分化腺癌の割合が前者は6.5%、後者は27.9%と後者が有意に悪性度の高い癌の診断比率が高かった6)。

505

506 2. 検診発見癌の経年的な病期の変遷

507 検診発見癌の臨床病理学的特性は、検診の普及とともに、より早期癌へと臨床病期シフトが起こることが報告さ
508 れている。京都府乙訓地区における10年間の観察研究では、検診で発見された前立腺癌の臨床病期の変化に
509 ついて、前半の5年間(1995～1999年)と後半5年間(2000～2004年)での比較が行われ、限局癌と遠隔転移癌
510 の構成比率は、前半5年間がそれぞれ68%、8%、後半5年間がそれぞれ83%、3%であり、より検診が地域社
511 会に浸透した後半5年間では、限局癌が17%増加し、転移癌は12%減少していた7)。

512

513 3. PSA曝露率と転移癌比率の相関性

514 住民検診におけるPSA検診曝露率と癌登録に占める転移癌比率の関係について、1992～2001年の間に、群馬
515 県内在住の男性のPSA検診の受診者19,223人を対象に検証が行われた8)。住民検診未実施市町村は25市
516 町村(40.3%)で、10年間の群馬県内62市町村別の累積検診曝露率は5%以下、5～10%、10～15%、15～20%、
517 20～30%、30～40%、40～50%、50%以上の市町村数(構成比率)はそれぞれ、7市町村(11/3%)、3市町村
518 (4.8%)、3市町村(4.8%)、6市町村(9.7%)、7市町村(11.3%)、5市町村(8.1%)、3市町村(4.8%)、3市町村
519 (4.8%)であった。群馬県下の市町村の住民検診におけるPSA検査曝露率と各市町村の全ての前立腺癌症例
520 に占める転移癌症例比率は、検診未実施あるいは曝露率5%以下では約35%、曝露率5%～30%では転移癌
521 比率24～28%であったのに対し、曝露率40～50%、50%以上ではそれぞれ転移癌比率は16%、11%と低くな
522 った。

523

524

525 参考文献

526

- 527 1) 前立腺がん撲滅推進委員会・財団法人 前立腺研究財団. 広域研究:日本における前立腺がん検診の広
528 域研究. 対照研究:前立腺がん検診の死亡率減少効果に関する検証研究:総括報告書(平成13～17年度).
529 前立腺がん撲滅推進委員会・財団法人 前立腺研究財団, 東京, 2011. (□b)
- 530 2) Kubota Y, Ito K, Imai K, et al. Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in
531 Japanese communities. Prostate. 2002; 50: 262-9. (□a)
- 532 3) Sakai N, Taguri M, Kobayashi K, et al. Clinical outcomes of prostate cancer patients in Yokosuka City, Japan:
533 A comparative study between cases detected by prostate-specific antigen-based screening in Yokosuka and
534 those detected by other means. Int J Urol. 2015; 22: 747-52. (□a)

- 535 4) Teishima J, Maruyama S, Mochizuki H, et al. Prostate cancer detection by prostate-specific antigen-based
536 screening in the Japanese Hiroshima area shows early stage, low-grade, and low rate of cancer-specific death
537 compared with clinical detection. *Can Urol Assoc J.* 2014; 8: E327-32. (□a)
- 538 5) Kitagawa Y, Mizokami A, Namiki M. Trends of clinical symptoms and prognosis of middle-aged prostate
539 cancer patients after instigation of prostate specific antigen-based population screening. *Prostate Int.* 2013; 1:
540 65-8. (□b)
- 541 6) Vis AN, Roemeling S, Reedijk AM, et al. Overall survival in the intervention arm of a randomized controlled
542 screening trial for prostate cancer compared with a clinically diagnosed cohort. *Eur Urol.* 2008; 53: 91-8. (□a)
- 543 7) Okihara K, Kitamura K, Okada K, et al. Ten year trend in prostate cancer screening with high prostate-specific
544 antigen exposure rate in Japan. *Int J Urol.* 2008; 15: 156-60. (□a)
- 545 8) 武智浩之, 伊藤一人, 山本 巧, 他. 前立腺がん検診暴露率と発見がん症例の臨床的特徴. *泌尿器外科.*
546 2005; 18:997-9. (□b)
- 547

1548 **CQ15 検診発見癌と臨床診断(有症状発見)癌の生存率に違いはあるのか？**

1549

1550

1551 **サマリー**

1552 検診で発見された前立腺癌と主に有症状で発見された前立腺癌の臨床病期分布には差があり、全病期での比
1553 較では有意に全生存率、相対生存率、癌特異生存率は前者が優れている。両者の臨床病期別の比較において
1554 も、局所進行癌、転移癌において相対生存率、全生存率は検診で発見された前立腺癌が優れており、限局癌で
1555 あっても、検診で発見された前立腺癌は全生存率が優れている。治療法別の検討では、検診で発見された前立
1556 腺癌における、手術後、放射線療法後、ホルモン療法後の生化学的再発生存率は、主に有症状で発見され
1557 た前立腺癌より有意に優れている。

1558

1559

1560 **解説**

1561 検診を契機に発見された前立腺癌と泌尿器科外来で何らかの排尿関連症状を契機に発見された前立腺癌の再
1562 発率や生存率の比較は、セルフセレクションバイアス、ヘルススクリーニングバイアス、リードタイムバイアスなどが
1563 存在することから、新しいがん検診診断法の有用性を評価する上で、前者がより生存率が優れていることは、満た
1564 すべき最低条件ではあるが、がん検診の有効性評価に用いることはできない。また、すでに PSA 検査を用いた検
1565 診により、明らかな転移癌罹患率と死亡率の低下効果が無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial;
1566 RCT) で証明されているため、両発見契機による生存率の比較の意義は限定的である。しかし、今後、監視療法
1567 の適応・経過観察方法に関する研究が進み、検診発見、臨床診断にかかわらず低リスク限局癌に対して監視療
1568 法を適切に組み込んだ前立腺癌治療戦略の評価を行う際に、両発見契機による治療戦略・治療成績のデータ
1569 は歴史的な対照データとして参考になる。

1570 本邦において、前立腺がん検診と泌尿器科外来で発見された前立腺癌の癌特異生存率と相対生存率を比較
1571 する研究がいくつか行われている。群馬で 1981～1996 年に行われた研究では、全症例における相対生存率の
1572 比較で、検診で発見された前立腺癌は泌尿器科外来で発見された前立腺癌よりも有意に予後が良好であり、前
1573 者の相対生存率が 10 年間にわたって 100%前後で推移したのに対し、後者では 10 年間で約 40%と有意に
1574 予後が不良であった 1)。臨床病期別の検討では、検診で発見された前立腺癌と泌尿器科外来で発見された前
1575 立腺癌の 8 年相対生存率は、それぞれ限局癌で 104.7%、90.7%、局所浸潤癌では 125.8%、52.0%、転移癌
1576 では 68.3%、26.7%であり、局所浸潤癌と転移癌において検診で発見された前立腺癌の相対生存率が有意に
1577 良好であった。

1578 横浜において 2001～2010 年の間に検診で発見された 524 人の前立腺癌と検診外で発見された 1,044 人の前
1579 立腺癌の生存率の比較では、10 年癌特異生存率は前者が 97%であったのに対し、後者は 86%と有意な差を認
1580 め、10 年全生存率は前者が 77%で後者は 64%と有意な差を認めた 2)。

1581 広島において 2002～2010 年の間に検診で発見された 315 人の前立腺癌と検診外で発見された 497 人の前
1582 立腺癌の生存率の比較では、5 年全生存率、癌特異生存率は検診で発見された前立腺癌がそれぞれ 91.3%、
1583 98.2%と検診外で発見された前立腺癌のそれぞれ 86.4%、94.9%と比べて有意に良好であった。Cox 比例ハザ
1584ードモデルによる解析では、PSA 検診を契機に発見されたことが癌特異生存率の独立した予後規定因子であった
1585 3)。

金沢において2000～2007年の間にPSA検診で発見された119人の前立腺癌(無症状)、排尿関連の有症状にて発見された36人の前立腺癌、全身症状を契機に発見された7人の前立腺癌の比較では、5年非再発生存率はそれぞれ91.6%、70.8%、47.6%とPSA検診を契機に発見された前立腺癌は、他の群に比べ有意に良好であった4)。

European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer(ERSPC)のロッテルダムセクションにおいて、検診群と非検診群で発見された前立腺癌の生化学的増悪率の比較が行われた5)。1993～2000年の調査期間に無作為に振り分けられた21,210人の検診群と21,166人の非検診群の、それぞれ1,339人(6.7%)、298人(1.4%)から前立腺癌が発見された。検診群は非検診群と比較して、年齢やPSA値が有意に低く、Gleason score(GS)と臨床病期が良好で、局所浸潤、リンパ節転移、遠隔転移が明らかに少なかった。治療法別に両群間の生化学的非再発生存率を比較したところ、検診群と非検診群で発見された前立腺癌の5年生化学的無再発生存率はそれぞれ、手術後は84.4%、58.9%、放射線療法後は71.0%、58.0%、ホルモン療法後は40.5%、16.3%であり、すべての治療において検診群が有意に良好であった。

また同じくERSPCのロッテルダムセクションの検診群で発見された前立腺癌822人と、近隣の地域において発見された947人の臨床診断癌との間で、臨床病理学的特性、治療戦略、生存率の比較が行われた6)。治療戦略には両群間で有意な差が認められ、前立腺全摘除術、放射線療法、待機療法、ホルモン療法、その他・無治療の割合は、検診群で発見された前立腺癌がそれぞれ36.3%、46.7%、15.1%、1.9%、0%、近隣地域の外来で発見された前立腺癌はそれぞれ11.1%、22.3%、9.4%、46.4%、10.9%であり、後者はホルモン療法の実施比率が高く、根治療法の実施率は低かった。両群間の10年生存率は検診発見癌が68.4%に対し、臨床診断癌が29.6%と有意な差を認め、localized(cT1～cT2)、regional(cT3～cT4, N1)、metastasized(M1)における10年全生存率は、前者がそれぞれ70.1%、52.1%、33.3%であったのに対し、後者はそれぞれ38.3%、18.8%、9.8%と病勢進行度別の比較でも両発見契機の前立腺癌の全生存率に有意な差を認めた。

ERSPCのイエテボリセクションにおいて、検診群に無作為に振り分けられた9,972人を、実際の検診受診群(7,578人)と未受診群(2,394人)に分けて死亡率の比較が行われた7)。検診受診群、未受診群でそれぞれ990人、86人の前立腺癌が発見され、それぞれの23人、16人が前立腺癌死した。中央値13年間の観察期間で、検診受診群と未受診群の全死亡率はそれぞれ13%、34%と有意差を認め、癌特異死亡率はそれぞれ0.3%、0.8%と有意差を認めた。検診受診群での23人の癌死例のうち、18例は検診プロトコールに沿って検診受診をしていたにもかかわらず死亡したが、そのうち12例は初回検診において発見された前立腺癌で、2年ごとの検診継続中に癌が発見され死亡症例はわずか6例であった。

米国における464人の管理された検診研究のプログラムにより発見された前立腺癌と、2,713人の他院の医師より紹介された前立腺癌(臨床診断癌+検診発見癌が混在)の手術成績に関する報告では、7年の非進行生存率は前者が83%に対して、後者は77%と有意に低くなり、多変量解析においても再発の相対リスクは前者に対して後者は1.5(95% confidence interval[CI]:1.1～1.9)と有意に高くなった8)。

参考文献

- 1) 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. (□a)

- 1624 2) Sakai N, Taguri M, Kobayashi K, et al. Clinical outcomes of prostate cancer patients in Yokosuka City, Japan:
1625 A comparative study between cases detected by prostate-specific antigen-based screening in Yokosuka and
1626 those detected by other means. *Int J Urol*. 2015; 22: 747-52. (□a)
- 1627 3) Teishima J, Maruyama S, Mochizuki H, et al. Prostate cancer detection by prostate-specific antigen-based
1628 screening in the Japanese Hiroshima area shows early stage, low-grade, and low rate of cancer-specific death
1629 compared with clinical detection. *Can Urol Assoc J*. 2014; 8: E327-32. (□a)
- 1630 4) Kitagawa Y, Mizokami A, Namiki M. Trends of clinical symptoms and prognosis of middle-aged prostate
1631 cancer patients after instigation of prostate specific antigen-based population screening. *Prostate Int*. 2013; 1:
1632 65-8. (□b)
- 1633 5) Roemeling S, Roobol MJ, Gosselaar C, et al. Biochemical Progression Rates in the Screen Arm Compared to
1634 the Control Arm of the Rotterdam Section of the European Randomized Study of Screening for Prostate
1635 Cancer (ERSPC). *Prostate*. 2006; 66: 1076-81. (□a)
- 1636 6) Vis AN, Roemeling S, Reedijk AM, et al. Overall survival in the intervention arm of a randomized controlled
1637 screening trial for prostate cancer compared with a clinically diagnosed cohort. *Eur Urol*. 2008; 53: 91-8. (□b)
- 1638 7) Bergdahl AG, Aus G, Lilja H, et al. Risk of dying from prostate cancer in men randomized to screening:
1639 differences between attendees and nonattendees. *Cancer*. 2009; 115: 5672-9. (□a)
- 1640 8) Roehl KA, Eggener SE, Loeb S, et al. Survival results in patients with screen-detected prostate cancer versus
1641 physician-referred patients treated with radical prostatectomy: early results. *Urol Oncol*. 2006; 24: 465-71.
1642 (□b)
- 1643

Q16 前立腺がん検診の有効性評価方法は無作為化比較対照試験(RCT)がベストか？

サマリー

無作為化比較対照試験(randomized controlled trial; RCT)はコホート研究, 症例対照研究, 時系列研究・地域相関研究と対比して, エビデンスレベルの高い研究ではある。しかし個々の RCT 研究デザインを詳細に検証し, 研究の質を評価することが重要である。メタアナリシの解析においては, 質の高い RCT を採用することにより, 初めて正しい検診の有効性評価に関するエビデンスが検証できる。

解説

本ガイドラインの CQ18「前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか？」の項にて, エビデンスレベルの高い研究が紹介されているが, 検診の有効性評価として設定されるデザインは, メタアナリシ, 無作為化比較対照試験(randomized controlled trial; RCT), コホート研究, 症例対照研究, 時系列研究・地域相関研究があげられる。エビデンスレベルの比較では, コホート研究は前向き・後ろ向き研究の両者が可能であるものの, 観察研究であり, 症例対照研究は後ろ向き研究でありかつ観察研究である。したがって, コホート研究・症例対照研究ともに介入研究である RCT 研究と比べ検診の有効性評価の観点からも一段レベルの低い研究とされている。しかしながら RCT が設定できない状況下である場合, 複数の症例対照研究あるいはコホート研究が有効性ありと判定すれば, RCT 研究結果がない場合でも, 検診の有効性評価は可能である。Wallner らは, 前立腺がん検診と前立腺癌死亡の関連性を 7 つの症例対照研究を解析し, 両者の関連性があることを示唆するものの, バイアスに伴いその解釈に注意を要することを指摘している 1)。時系列研究・地域相関研究は, 対象となった地区が経年的に研究対象疾患の死亡率が低下したとしても, がん検診以外の要因(交絡因子)の影響が不明であるため, コホート研究・症例対照研究よりもさらにエビデンスレベルが低い位置づけとなる。前立腺癌に関しては, 前立腺癌死亡に直結する重要な交絡因子が乏しく, 前立腺がん検診ガイドライン 2010 年増補版 2)で, 重要な研究として時系列研究であるチロル研究が紹介されているように, 検診の有効性評価に加味される研究も存在する。

前述のように, RCT はコホート研究, 症例対照研究, 時系列研究・地域相関研究と対比して, エビデンスレベルの高い研究ではある。しかしながら, 介入研究としての検診研究を行う場合, 検診勧奨の有無から 2 群に割り付ける際, 対象集団が, 例えばその国家・地域性からみて特異な集団でないか, 無作為化に恣意性がないかの検証が必要である。また, 検診受診率のコンプライアンスや対照群のコンタミネーションも理想的な結果が得られないこともままたり, 方法論上の問題が存在する。米国の Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening 研究 3)は, 対照群のコンタミネーション比率が高かったことが介入研究上の問題として議論された。ここで論点となるのは, 介入研究デザインに問題がある場合に, RCT の 1 研究として, さらにメタアナリシの 1 研究として採用するか否かである。

ガイドラインにおいて, 全ての既存研究の結果を考慮せずに選別を行うことは, 「出版バイアス」と同じで, 恣意的な結果が誘導される恐れがあるとの意見がある 4)。しかし, 前立腺がん検診に関しては, 近年の検診システムや治療の進歩が著しく, PSA 検査を十分に取り入れていない, あるいは精度の低い吸引細胞診を利用した確定診断を行っている, などの古い検診システムを評価した RCT 論文や, 逆に PSA 検診が普及した地域において研

1682 究が行われ、非常に高い対照群の PSA 検査コンタミネーションにより、検診の有効性評価が困難になった RCT
1683 論文を、研究デザインのより優れた RCT 論文と等価的に扱うことは誤った結論を導き出す恐れがある。

1684 そのため、個々の RCT の質のレベルをよく調査したうえで、有効性評価につなげるのが重要である。米国泌
1685 尿器科学会(American Urological Association;AUA)の PSA screening guideline⁵⁾は、European Randomized
1686 Study of Screening for Prostate Cancer(ERSPC) ⁶⁾、PLCO Cancer Screening 研究 ⁷⁾の RCT に対し、個々の
1687 RCT の質のレベルを検証し、ERSPC は moderate、PLCO は low とし、ERSPC をより質の高い位置付けとした。

1688 2012 年の U.S. preventive Service Task Force(USPSTF)の勧告要旨は、ERSPC、PLCO ともに fair と同じ質の
1689 レベルと評価したのに対し、2017 年に改訂されたドラフトの勧告要旨では、AUA の PSA screening guideline ⁵⁾と
1690 同様に 55～69 歳の年齢層において、意思決定プロセスを経たうえで、PSA 検診に関する利益・不利益を受診者
1691 に知らせることを推奨している ⁸⁾。

1692 最も注意しなければならないのはメタアナリシスの評価である。個々の RCT の質を考慮せずに、研究規模と死亡
1693 率低下効果のリスク比のみで算定すれば、検診の有効性評価を誤った結論に導く可能性がある。その事例として、
1694 Ilicらのメタアナリシス⁹⁾は問題点多く、多方面から批判されている。Heidenreichらは¹⁰⁾、同メタアナリシスに対する批
1695 判を行い、質の高い RCT を重要視すべきとの見地から、ERSPC⁶⁾とイエテボリ研究 ¹¹⁾を取り上げるべきとしてい
1696 る。RCT は、検診の有効性評価において最も重要な研究であるが、正しい結論を導くためには、研究の形式のみ
1697 ならず、研究内容の本質について、問題点がないか検証が必須である(参照:CQ18 前立腺癌死亡率低下効果
1698 は証明されているのか?)。

1699 今後、本邦においても、前立腺がん検診の死亡率低下効果の大きさの評価、また、より有効性を高め、不利益
1700 を減らす検診システムの構築が必要である。しかし、本邦で PSA 検診実施・未実施の比較を目的とした介入研究
1701 である RCT を企画・開始することは、時間、費用、労力の点からも困難である。そのため、まずは現在実施中の前
1702 立腺がん検診の精度管理を徹底させることが非常に重要である。次の段階としては、将来、がん登録とリンクした、
1703 検診、診断、治療、予後を含めたデータベースの構築が重要で、それにより、より優れた検診システム構築のため
1704 の、コホート研究、症例対照研究、時系列研究・地域相関研究の実施が可能になると考えられる。

1705

1706

1707 参考文献

1708

1709 1) Wallner LP, Jacobsen SJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer mortality: a systematic review. Am J
1710 Prev Med. 2013; 45: 318-26. (I)

1711 2) 前立腺がん検診ガイドライン 2010 年増補版. 日本泌尿器科学会編. pp13-18, 金原出版, 2009.

1712 3) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized
1713 prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 2009; 360: 1310-9. (II)

1714 4) 佐川元保, 薄田勝男, 相川広一, 他. がん検診の有効性評価の考え方-PSA 検診の有効性を証明するため
1715 には何が必要か?-臨泌. 2010;64:881-8. (VI)

1716 5) American Urological Association (AUA) Guideline. EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER. [home
1717 page on internet]. Available from:

1718 <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Prostate-Cancer-Detection.pdf>

- 6) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* .2012; 366: 981-90. (II)
- 7) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* .2012; 104: 1-8. (II)
- 8) Draft Recommendation Statement *Prostate Cancer: Screening*. U.S Preventive service taskforce. [home page on internet]. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft/prostate-cancer-screening1>
- 9) Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan; 1: CD004720. [home page on internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794> (I)
- 10) Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, et al. European Association of Urology. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol*. 2013; 64: 347-54. (VI)
- 11) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 725-32. (II)

〔736〕 **CQ17 転移癌罹患率低下効果は証明されているのか？**

〔737〕

〔738〕

〔739〕 **サマリー**

〔740〕 無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT) で、PSA 検査を基盤とした前立腺がん検診の実施に
〔741〕 より、進行癌や転移癌の罹患率が低下することが証明されている。

〔742〕 前立腺がん検診の導入が遅れているアジア各国では、前立腺がん登録における転移癌比率は非常に高く、検
〔743〕 診受診機会の均てん化がアジアの中で比較的進んでいる本邦においても、がん登録に占める転移癌比率は
〔744〕 11.6%と高い。一方、本邦において、検診の普及により、進行癌、転移癌罹患率が低下することを示唆する研究
〔745〕 結果が報告されている。

〔746〕

〔747〕

〔748〕 **解説**

〔749〕 有効な検診介入による癌死亡率低下が起こる前段階として、致命的な病状である転移癌進展リスクの有意な低
〔750〕 下が起こることは、どの癌腫においても共通する現象である。PSA 検査を基盤とした前立腺がん検診においては、
〔751〕 有意な前立腺癌死亡率低下効果が証明される前に、無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT)
〔752〕 で、検診介入による転移癌低下効果が証明されている。前立腺がん検診ガイドライン 2008 年版 1) の発刊当時は、
〔753〕 PSA 検診の前立腺癌死亡率低下効果をアウトカムとした RCT の結果が出ておらず、前立腺がん検診の有効性を
〔754〕 証明する極めて重要な証拠の一つとして、European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)
〔755〕 に約 60% のデータを提供したスウェーデン・イエテボリの RCT で示された、有意な転移癌・進行癌罹患率低下効
〔756〕 果 2) が採用され、日本泌尿器科学会の前立腺がん検診ガイドライン 2008 年版の大きな方向性が決められた。前
〔757〕 立腺がん検診の有効性評価における大きな転換期において、正しい方向性を示すことができた歴史的な経緯に
〔758〕 ついて本ガイドラインで言及することは重要である。

〔759〕 また、前立腺癌の転移に対して、長年に渡り初期標準治療として行われているホルモン療法は、他の癌腫にお
〔760〕 ける転移癌に対する治療と比較して効果が高く、5 年間の全生存率が約 60% との本邦における報告がある 3) 。し
〔761〕 かし一方で、転移癌に対する闘病は、生活の質 (Quality of life; QOL) を大きく損なった上での生活を余儀なくさ
〔762〕 れ、前立腺癌死亡までの病勢進行の中で、長年にわたる患者の身体的、精神的苦痛のみならず、経済的負担は
〔763〕 非常に大きい。したがって、前立腺がん検診の有効性評価として転移癌進展リスクの低下効果の大きさは、特に
〔764〕 中高年男性にとって重要な関心事項であり、診療に携わる臨床医が非常に重要視しているアウトカムであること
〔765〕 から、転移癌罹患率低下効果に関するエビデンスをまとめることは意義がある。

〔766〕 前立腺がん検診の導入が遅れているアジア各国では、前立腺がん登録における転移癌比率は非常に高い 4) 。
〔767〕 前立腺がん検診の受診機会の均てん化がアジアの中で比較的進んでいる本邦においても、PSA 検査の一般診
〔768〕 療への普及前の、1982～1991 年 (pre-PSA era) の泌尿器科外来で発見された前立腺癌の 48.1% は転移癌であ
〔769〕 った 5) 。日本泌尿器科学会の前立腺がん登録調査では、2000 年の調査 6) ではがん登録に占める転移癌の比率
〔770〕 は 21.3% であったが、2004 年の調査 7) では 11.6% に低下している。また、本邦の前立腺がん検診の曝露率の高
〔771〕 い市町村では、転移癌罹患率 (世界人口調整) が低下する可能性が示唆されており 8) 、他の時系列研究では
〔772〕 1995～2004 年の推定検診曝露率が 65% と高い地域において、全発見癌に占める転移性癌症例比率は 1995～
〔773〕 1999 年が 8%、2000～2004 年は 3% と低下傾向にある 9) 。

スウェーデン・イエテボリで行われた RCT は、PSA 検診による有意な死亡率低下効果を証明した非常に重要な研究であるが、2007 年に進行癌・転移癌罹患数の検証結果が報告された 2)。イエテボリ在住の 50～64 歳の住民 32,298 人から約 20,000 人を抽出し、このうち前立腺癌の既往のない人を 9,972 人の検診群と 9,973 人の対照群(非検診群)に無作為に割り付けた。検診群に無作為に振り分けられた 9,972 人の中で 7,516 人が実際に PSA 検診を受診し、10 年間で 810 人の前立腺癌が発見された。対照群の 9,973 人からは同じ期間に 442 人の前立腺癌が発見された。転移癌と PSA 値が 100 ng/mL 以上の癌を進行癌と定義し、検診群は進行癌が 24 人発見されたのに対し、対照群では 47 人の進行癌が発見された。PSA 検診の導入により、わずか 10 年間で進行癌罹患数が 49%減少しており、検診実施により進行癌罹患率が明らかに減少することをはじめ証明した重要な RCT である。

ERSPC のロッテルダムセクションにおいて、検診群(4 年ごとの検診受診介入)と対照群の転移癌罹患リスク低下効果が検証された 10)。55～75 歳の 42,376 人を対象に検証し、intention-to-screen (ITS)解析の他に、対照群のコンタミネーションの補正、検診群の PSA 検査受診のコンプライアンスを補正した解析も行った。平均 8.9 年の経過観察期間で、ITS 解析では検診群における転移癌罹患の相対リスク(relative risk;RR)は 0.75(95% confidence interval[CI]:0.59～0.95, p=0.02)であり、対照群のコンタミネーションを補正した場合には RR は 0.73(95%CI: 0.56～0.96)となり、検診群のコンプライアンスを補正した場合の RR は 0.72(95%CI: 0.55～0.95), 両方の補正を行った場合の RR は 0.68(95%CI:0.49～0.94, p=0.02)であった。4 年ごとの検診受診による有意な転移癌罹患リスク低下効果が証明され、実際の検診受診者に対する重要な情報となる。

本邦で行われた研究 11)では、1975～1997 年までに同一市町村で 2 回以上検診を行った全国 34 市町村において症例対照研究が行われた。検診受診者は 26,270 名であり、このうち 2 回目以降の検診で進行癌(臨床病期 C, D)と診断された 31 人を症例群とした。対照群は、検診実施年月、年齢、居住市町村を一致させた男性を 1:5 の比率で受診者名簿から選んだ。過去 3 年以内に検診受診歴のあるものを「受診歴あり」、それ以前に受診していた症例を「受診歴なし」とした。症例群での検診受診歴ありは 23%、対照群の受診歴ありは 45%であり、過去 3 年以内の検診受診により進行癌発見リスクのオッズ比(odds ratio;OR)は 0.36(95%CI:0.15～0.87)、つまり 64%も進行癌発見リスクが低下するとの結果であった(p<0.05)。検診受診間隔別の検討では、OR に有意差が認められたのは 1 年前の受診のみであった(OR:0.22, 95%CI:0.07～0.70)。症例群も対照群も検診受診者から抽出されており、検診法は様々であることから、一般住民に対して PSA 単独検診を提供した場合の効果は不明である。しかし、本邦で実施された症例対照研究で、検診の実施による進行癌罹患率低下を証明したことの重要性は高い。

また、群馬県で行われた観察研究では、住民検診における検診曝露率(1992～2004 年)を 20%以下、21～30%、31%以上の市町村に分けて年齢調整転移癌罹患率の推移を検証した結果、31%以上の検診曝露率の市町村における転移癌罹患率は、2000 年頃から低下傾向を認めた 8)。

一方で、PSA 検診の有効性を検証し否定的な結果が出た RCT として、PLCO(Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian) Cancer Screening 研究は 2009 年に結果が発表された 12)が、2010 年以降に刊行された日本泌尿器科学会の関連ガイドラインでは、この研究は対照群のコンタミネーションの問題が大きく、RCT としての意義が限定的であることから、一貫して死亡率低下の証拠となる論文として採用していない 13-15)。対照群のコンタミネーションの大きさは、転移癌症例比率の低さからもうかがうことができ、PLCO Cancer Screening 研究で発見された前立腺癌の臨床病期分布を見ると、対照群の転移癌症例比率はわずか 2.7%と低く、検診群の臨床病期分布と変わらなかった。本邦における検診とがん登録のデータベースに基づいた研究では、住民検診で PSA 検診を導入して

いない、あるいは導入していても PSA 検診曝露率が 5%以下の地域では、がん登録症例に占める転移癌比率は 35%であった 16)ことから、PLCO Cancer Screening 研究の対照群を非検診群として、検診群と前向きに比較することは妥当ではない。2017 年時点で、PLCO Cancer Screening 研究を PSA 検診の有効性を検証する研究としての採用することは、主な専門機関の最新のガイドライン・勧告が見送っている 17-19)。

将来の検診受診戦略に影響を与える起点として、PSA 値が利用される場合、PSA 基礎値と呼ばれることが多く、人種・家族歴を超える、将来の前立腺癌罹患危険予測因子として、検診システムの構築にあたり大きな役割を担っている。これまで、PSA 基礎値と長期的な転移発現リスク、前立腺癌死の関係について重要な検証が行われている(参照:CQ12 PSA 基礎値によるリスク細分化テラーメイド検診は有用か?)。

60 歳時の PSA 値と転移進展リスク、前立腺癌死亡リスクを検証したコホート内症例対照研究は、スウェーデンの心血管疾患に関する Malmö Preventive Project のコホートデータベースを利用し、保管凍結血清を用いて 60 歳時の PSA 値を測定し、2006 年末までの前立腺癌の罹患、転移癌進展、死亡リスクの関連を検証した 20)。研究期間中に同地域では PSA 検診はほとんど普及しておらず、60 歳時点での PSA 値と前立腺癌の自然史の関係を検証した研究といえる。各種イベント(前立腺癌の診断、転移、癌死)を経験した症例群に対して、対照群として症例群のイベント発生時にそれぞれのイベントが発生していないこと、また年齢と採血日の適合を条件に対象者を抽出した。2006 年末までに 126 例の前立腺癌が診断され、うち 43 人が転移癌へ進展し、35 人の前立腺癌死亡を認めた。前立腺癌進展、転移癌進展に関する AUC-ROC (受信者操作特性 [receiver operating characteristic; ROC] 曲線下面積 [AUC: area under the curve; AUC]) を用いた予測能の結果では、60 歳時の PSA 値は、85 歳までの前立腺癌の診断 (AUC-ROC: 0.76)、前立腺癌転移進展 (AUC-ROC: 0.86) と有意に関連した。また、前立腺癌診断、転移進展の生涯リスクは、60 歳時の PSA 基礎値上昇に応じて増加したことから、60 歳代の PSA 基礎値は、検診のテラーメイド化に際し重要なインデックスになると期待されている。

また、同じ Malmö Preventive Project のコホートデータを用いて、40~55 歳時の血清 PSA 値とその後の前立腺癌の転移癌進展または癌死との関連性の解析が行われた 21)。40 歳前後 (範囲 37.5~42.5 歳)、40 歳代後半 (45~49 歳)、50 歳代前半 (51~55 歳) の 3 つの年齢層を解析対象とし、各群において PSA 値の階層別に、前立腺癌転移あるいは癌死を評価項目とする累積イベント発現率を集計した。その結果、PSA 測定から 15 年後までのイベント発現率は、40 歳代後半および 50 歳代前半で PSA 値が最も高い 10 パーセントタイルに入ると、それぞれ 1.6%、5.2%と高くなった。

L838

L839

L840 参考文献

L841

L842 1) 前立腺がん検診ガイドライン 2008 年版. 日本泌尿器科学会編, 金原出版, 東京, 2008.

L843 2) Aus G, Bergdahl S, Lodding P, et al. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed
L844 with advanced prostate cancer - results from a prospective, population-based randomized controlled trial. Eur
L845 Urol 2007; 51: 659-64. (□)

L846 3) Miyamoto S, Ito K, Miyakubo M, et al. Impact of pretreatment factors, biopsy Gleason grade volume indices,
L847 and post-treatment nadir PSA on overall survival in patients with metastatic prostate cancer treated with
L848 step-up hormonal therapy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2012; 15, 75-86. (□b)

L849 4) Ito K. Prostate cancer in Asian men. Nat Rev Urol. 2014; 11; 197-212. (□a)

- ‡850 5) Kubota Y, Ito K, Imai K, et al. Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in
‡851 Japanese communities. *Prostate*. 2002; 50: 262-9. (□a)
- ‡852 6) Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Clinicopathological statistics on
‡853 registered prostate cancer patients in Japan: 2000 report from the Japanese Urological Association. *Int J Urol*.
‡854 2005; 12, 46–61. (□b)
- ‡855 7) Fujimoto H, Nakanishi H, Miki T, et al. Oncological outcomes of the prostate cancer patients registered in
‡856 2004: report from the Cancer Registration Committee of the JUA. *Int J Urol*. 2011; 18, 876–81. (□b)
- ‡857 8) Ito K, Yamamoto T, Miyakubo M, et al. Impact of exposure rate of prostate specific antigen (PSA) screening
‡858 on incidence of metastatic prostate cancer in Japan [abstract]. *J Urol*. 2009; 181 Suppl: 798-9. (□b)
- ‡859 9) Okihara K, Kitamura K, Okada K, et al. Ten year trend in prostate cancer screening with high prostate-specific
‡860 antigen exposure rate in Japan. *Int J Urol*. 2008; 15: 156-60. (□a)
- ‡861 10) Kerkhof M, Roobol MJ, Cuzick J, et al. Effect of the correction for noncompliance and contamination on the
‡862 estimated reduction of metastatic prostate cancer within a randomized screening trial (ERSPC section
‡863 Rotterdam). *Int J Cancer*. 2010; 127: 2639-44. (□)
- ‡864 11) 中川修一, 中村晃和, 渡辺 決. 前立腺がん検診の有効性と適切な受診間隔を検討するためのケース・コン
‡865 トロール研究. *日泌会誌*. 1998;89:894-8. (□b)
- ‡866 12) Andriole GL, Grubb RL 3rd, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening
‡867 trial. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1310-9. (□)
- ‡868 13) 前立腺がん検診ガイドライン 2010 年増補版. 日本泌尿器科学会編, 金原出版, 東京, 2009.
- ‡869 14) 前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版. 日本泌尿器科学会編. pp29-49, 金原出版, 東京, 2012.
- ‡870 15) 前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版. 日本泌尿器科学会編. pp40-55, メディカルビュー社, 大阪, 2016.
- ‡871 16) 武智浩之, 伊藤一人, 山本 巧, 他. 前立腺がん検診暴露率と発見がん症例の臨床的特徴. *泌尿器外科*.
‡872 2005;18:997-9. (□b)
- ‡873 17) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2016. p14-16. [home
‡874 page on internet]. Available from:
‡875 <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf>
- ‡876 18) The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Draft Recommendation Statement Prostate Cancer:
‡877 Screening. [home page on internet]. Available from:
‡878 [https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/prostate-canc](https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/prostate-cancer-screening1)
‡879 [er-screening1](https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/prostate-cancer-screening1)
- ‡880 19) Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013;
‡881 190: 419-26.
- ‡882 20) Vickers AJ, Cronin AM, Björk T, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or
‡883 metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ*. 2010; 341: c4521. (□b)
- ‡884 21) Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between
‡885 prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*. 2013; 346:
‡886 f2023. (□b)
- ‡887

Q18 前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか？

サマリー

無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT) と実践的な前向き観察研究で、PSA 検査を基盤とした前立腺がん検診の実施により、前立腺癌死亡率が低下することが証明された。

欧州 7 カ国で実施された European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) では、観察期間中央値 13 年間で、55～69 歳の年齢層において、検診群は対照群と比べ intention-to-screen (ITS) 解析で 21% 死亡率が低下し、スウェーデン・イエテボリの RCT では観察期間中央値 14 年間で、ITS 解析で 44%、検診群の実際の検診受診者では 56% 死亡率が低下した。

オーストリア・チロル地方で行われた実践的な前向き観察研究では、20 年間の観察期中に PSA 検査曝露率は 87% となり、実測死亡率は死亡率の予測値に対して 64% 低下した。

解説

欧州 8 カ国が参加した PSA 検査を基盤とした前立腺がん検診の癌死低下効果を検証した無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT) である European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) は、遅れて参加し解析が進んでいないフランスを除く 7 カ国での死亡率低下効果について、2009 年に観察期間の中央値 9 年 ¹⁾、その後中央値 11 年 ²⁾、13 年の解析結果 ³⁾ が、それぞれ 2012 年と 2014 年に発表された。最新の観察期間中央値 13 年間の解析結果 ³⁾ で、55～69 歳の中核となる年齢層において、検診群は対照群と比べ intention-to-screen (ITS) 解析で 21% の死亡率低下効果が認められた。研究開始からの経過年数と死亡率低下効果の関係では、対照群に対する検診群の死亡率は研究開始から 4 年以内では 12%、4～8 年では 18%、8～12 年では 28% 低下していた。

ERSPC の 7 カ国の各コホート別の詳細なデータ ³⁾ をみると、検診群と対照群の累積癌診断率の差が大きいオランダとスウェーデンでは、単独コホートでも有意な死亡率低下効果が認められた。コホート規模がスウェーデンとほぼ同じスイスでは、両群間の癌診断率に大きな差がついている (11.6% 対 6.0%) にもかかわらず、単独コホートでの癌死亡率低下効果が認められないが、死亡数が検診群 16 人、対照群 14 人と絶対数が少なすぎ、癌死亡数の把握が遅れている可能性がある。他の 4 カ国は検診群と対照群の累積癌診断率の差が小さく、生検コンプライアンスの低さや対照群のコンタミネーション (対照群における PSA 検診受診) の問題により、検診の有効性評価に支障が出ている可能性が高い。

検診群と対照群の累積癌診断率の差が小さい 4 カ国のうち、最も研究参加人数が多いフィンランドセクションでは、1996～1999 年の間に年齢 55, 59, 63 または 67 歳の前立腺癌の既往歴のない 80,144 例を、検診群 31,866 例、対照群 48,278 例に無作為に割り付け、検診群は 4 年間隔で PSA 検診受診を推奨し、PSA 値が 4.0 ng/mL 以上の被験者には直腸診、経直腸超音波検査および前立腺生検の実施を勧告し、PSA 値が 3.0～3.99 ng/mL の被験者は 1996～1998 年は直腸診、1999 年以降は free-to-total PSA ratio (F/T PSA) のカットオフ値を 16% に設定し、癌疑い例に精密検査の実施を勧告した。中央値 12 年の観察期間中に、検診群の 2,883 例 (9.0%) および対照群の 3,337 例 (6.9%) が前立腺癌と診断され、前立腺癌死亡は検診群 149 例 (0.47%)、対照群 266 例 (0.55%) であり、両群の前立腺癌特異的死亡率には統計学的有意差を認めなかった (検診群のハザード比 [hazard ratio];

HR]:0.85, p=0.10)が、約8年目以降に両群の死亡率の差が拡大する傾向が認められた4)。その後ERSPCのフィンランドセクションの解析5)により、研究開始前の1~3年間のPSA検査のコンタミネーションは1.4%と低く、対照群の研究開始後4年間のPSA検査のコンタミネーションは18.1%と比較的低く抑えられていたが、その後コンタミネーションは増加し、8年間、12年間では47.7%、62.7%の研究参加者がPSA検査を少なくとも1回受けていた。対照群の多くの男性が15年間の経過観察期間でPSA検査を受けており、コンタミネーションの影響でフィンランドセクションの検診群と対照群の死亡率の差は小さくなり、ERSPCのオランダ、スウェーデンセクションと異なり明確な両群間の死亡率低下効果の差が証明できなかつたと結論している。

一方で、ERSPC参加7カ国の中で、検診群と対照群のコンプライアンス、コンタミネーションの見地から、より質の高い研究が実施されたロッテルダムセクションでは、post hoc研究として、PSA検査・生検実施に関する検診群のノンアテンダンスと対照群のコンタミネーションを補正した癌死低下効果の検証が行われた6)。55~69歳の34,833人(検診群17,443人、対照群17,390人)を対象とし、観察期間中央値13年間の検診群における前立腺癌特異的死亡の相対リスク(relative risk;RR)をITS法で算出し、検診群の未受診(ノンアテンダンス)、および対照群の真のコンタミネーション(無症状でのPSA検査または前立腺生検の実施)の影響を補正し、PSA検査受診のコンタミネーション(PSAコンタミネーション)と前立腺生検のコンタミネーション(生検コンタミネーション)を区別して補正解析を行なった。観察期間中に検診群の2,226人(累積発現率12.8%)および対照群の1,152人(6.6%)が前立腺癌と診断され、それぞれ96人および140人が前立腺癌で死亡した。検診群におけるノンアテンダンスは941人(5.4%)、対照群における真のPSAコンタミネーションは3,372人(19.4%)、真の生検コンタミネーションは1,071人(6.2%)であった。解析対象全体におけるITS解析では、検診群における前立腺癌特異的死亡のRRは0.68(p=0.004)と算出された。さらにノンアテンダンス+生検コンタミネーションの補正を行った場合には、RRは0.49と非常に低くなった(p=0.015)。PSA検診を受診し、基準に沿って生検を受け入れた場合、検診を契機にした生検を全く行わない場合と比べ、約50%も癌死亡率が低下したとの結果であり、検診希望者への重要な情報提供となる。

RCTでは、検診群の検診受診コンプライアンスや対照群の検診受診(コンタミネーション)の影響により、個人レベルでの検診受診の効果は過小評価される可能性を考慮しなければならない。ERSPC参加国の中で研究精度の高い2カ国と、コンタミネーションや死亡数把握に問題がある5カ国国を合わせてもITSの解析で有意差があり、しかも癌症例の経過観察期間中央値が検診群で6.4年、対照群で4.3年3)と短いにもかかわらずコホート全体で両群間の死亡率に差が出たことは、PSA検診の死亡率低下効果の大きさに起因すると考えられる。さらにERSPCの検診群の癌死例の約75%は初回検診発見癌であり3)、検診開始当初は進行癌がかなり含まれていたと考えられる。ERSPCの検診研究開始年齢である55歳より若い年齢で理想的な検診システムが提供された場合には、検診群の癌死亡率はさらに低下していた可能性があり、ERSPCで示されたPSA検診による癌死亡率低下効果は、理想的なPSA検診における癌死亡率低下効果を過小評価している可能性がある。

より長期間経過観察を行ったPSA検診のRCTは、ERSPCとは独立して1995年に開始され、その後ERSPCに参加し約60%の症例データの提供を行ったスウェーデン・イエテボリ研究である7)。イエテボリ研究の検診対象は、50~64歳の男性で、約2万人を検診群と対照群に無作為に振り分け、検診群では2年ごとのPSA検査を推奨し、検診群の参加者中約75%の人が実際に少なくとも1回のPSA検査を受け、対照群のPSA検診のコンタミネーションが低く抑えられた。中央値で14年間の経過観察の結果、ITS解析によって、検診群は対照群と比較しITS解析で44%、検診群の実際の検診受診者では56%の死亡率低下効果を認めた。

米国のProstate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening 研究8-10)は、約76,000人を検診群と

1964 対照群に無作為に分け、検診群では PSA 検診を 1 回/年で 6 年間、直腸診を 1 回/年で 4 年間提供し、対照群
1965 では通常の医療ケアが行われた。PLCO Cancer Screening 研究の最も重大な問題点は、対照群の PSA 検診のコン
1966 タミネーションの高さで、研究登録前の 3 年間で 44%の参加者に PSA 検査の実施歴があり、研究開始後 4 年
1967 間で 40%が PSA 検診を受診していた。その後、2010 年に報告された調査で対照群の研究開始から 5 年の時点
1968 で一部の研究参加者に対して過去数年以内の PSA 検査実施率を調べたところ、85%と高かった 11)。2016 年に
1969 報告された調査では、対照群の約 90%が研究期間内に少なくとも 1 回の PSA 検査を受けており、さらに研究開
1970 始後 6~12 年の調査では、検診群よりも対照群の検診実施率は高かった 12)。そのような PSA 検査の実施背景
1971 の結果、両群ともに転移癌比率は非常に低く(対照群 2.7%、検診群 2.4%) 8)、13 年 9)、15 年間 10)の経過観察
1972 結果においても、前立腺癌死亡率は両群間で差がなく、検診群と非検診群を比較した PSA 検診の有効性検証
1973 の論文としての評価することは困難である。また、PLCO 研究は、著者らが後に、検診群を組織型検診、対照群を
1974 任意型検診として、両検診形態の死亡率低下効果を比較する研究と位置づけを変えた 9、10)が、両群とも PSA
1975 検査が高曝露されている集団であり、研究開始後 6~12 年の検診実施率は検診群よりも対照群の方が高かった
1976 12)ことから、両検診形態の比較も困難である。PLCO 研究は両群の参加者をすべてまとめて、PLCO のデータ
1977 ベースを利用したコホート内症例対照研究として、過去の検診受診の有無や頻度による前立腺癌の転移癌罹患
1978 率・死亡率との関係を検証するのが最も妥当である 13)。PLCO Cancer Screening 研究のコホートを、RCT の割り
1979 付け群別の比較ではなく、研究開始以前 3 年間の PSA 検診受診群と非受診群で比較した後ろ向き解析では、
1980 前者の死亡率は後者に比べ 45%低下していた 14)。

1981 また、RCT で証明された癌死亡率低下効果が、地域社会においてがん検診を導入した場合にも得られるか否
1982 かについては、検診システムの実用性の問題から同様の成果が得られないことも多い。PSA 検診では、実践的な
1983 検診の有効性検証研究と位置づけられているオーストリアのチロール地方の 20 年間の成果が報告された 15)。
1984 1988 年より PSA 検査と直腸診による検診、1993 年より 45~75 歳の住民に対して無料で PSA 検診を開始した結
1985 果、2005 年には PSA 検診曝露率は 86.6%に上昇し、2008 年の時点の実測死亡率は死亡率の予測値に対して
1986 64%低下していた。国家レベルでの疫学データとして PSA 検診の前立腺癌死亡率低下効果への関与は、米国
1987 のがん登録データにより検証できる。米国では、50 歳以上の男性の 75%は少なくとも 1 回は PSA 検診を受診し、
1988 1992 年以降、前立腺癌死亡率は低下し続け、2012 年の死亡率は 1990 年と比べ約 50%低下しており 16)、PSA
1989 検診の普及と適切な治療によるものと考えられている。

1990 検診効率の簡易指標であるが、1 人の前立腺癌死亡を減らすために必要な検診受診勧奨者数 (number
1991 needed to invite; NNI), 癌診断症例数 (number needed to diagnose; NND) についていくつかの報告がある。
1992 ERSPC の観察期間中央値 13 年の解析結果 3)では NNI は 781 人、NND は 27 人であり、イェテボリ研究での
1993 検証では、NNI は 293 人、NND は 12 人であった 7)。ERSPC の結果は、イェテボリ研究と比べて経過観察期
1994 間が短く、コントロール群の PSA 検査のコンタミネーションが高いことが判っており、検診の有効性や検診効率は、
1995 生涯に渡る検診受診の有効性と比べ過小に評価されていると考えられる。ERSPC のデータを基に、25 年間の検
1996 診介入の際の検診効率を試算した研究 17)では、1 人の前立腺癌死亡を減らすために必要な検診受診者数
1997 (number needed to screen; NNS)は 262、1 人の前立腺癌死亡を減らすために必要な前立腺癌治療症例数
1998 (number needed to treated; NNT)は 9 人と、長期間の検診実施により、検診効率は改善する事が示唆されている。
1999 また、米国での前立腺癌罹患率を欧州で行われた ERSPC の結果に外挿した場合、NNS は 186~220 人、NNT
2000 は 2~5 人と大幅に検診効率が向上すると推定されている。直接比較できるものではないが、マンモグラフィーを
2001 用いた乳がん検診の 13 年間の経過観察での NNI は 1,339~2,000 人であり 18)、PSA 検診の検診効率は乳が

2002 ん検診や他のがん検診と比較して良好である(参照:CQ41 前立腺がん検診の検診効率¹⁹は他のがん検診と比較
2003 し妥当なレベルか?)。さらに、前立腺がん検診は PSA 基礎値により将来の前立腺癌罹患・死亡リスクが細分化
2004 できる可能性があり、定点的な PSA 基礎値測定によるテーラーメイド検診が可能になり、それにより検診効率はさ
2005 らに改善する可能性が示唆されている(参照:CQ12 PSA 基礎値によるリスク細分化テーラーメイド検診は有用
2006 か?)。

2007 ERSPCとイェテボリ研究で確定したPSA検査を基盤とした前立腺がん検診の死亡率低下効果は、実践的な研
2008 究であるオーストリア・チロル地方の20年間にわたる前向き観察研究により実効性も証明されているが、検診の実
2009 施形態として、組織型検診と任意型検診での実施はどちらが癌死亡率低下効果や検診効率の観点から優れて
2010 いるか検討することも重要である。イェテボリ研究における18年間の経過観察結果では、任意型検診(イェテボリ
2011 研究における対照群)と組織型検診(イェテボリ研究における検診群)のがん検診としての有用性について検討さ
2012 れた。歴史対照として、1990~1994年のpre-PSA eraのデータを基に、前立腺がん検診を導入しなかった場合
2013 (検診未実施)の前立腺癌罹患率、死亡率が推計され、組織型検診と任意型検診との対比が行われた¹⁹)。NNI
2014 とNNDについても検診未実施の際の罹患率、死亡率の推計値、実際の罹患率、死亡率のデータを用いて算出
2015 した。18年間で検診群(組織型検診)では1,396人の前立腺癌が診断され、79人が前立腺癌死し、対照群(任
2016 意型検診)ではそれぞれ962人、122人であった。検診群(組織型検診)での累積罹患率、死亡率はそれぞれ
2017 16%、0.98%であり、同集団に対して検診未実施の場合はそれぞれ6.8%、1.7%であった。対照群(任意型検診)
2018 での同様の解析では、実際の罹患率、死亡率は11%、1.5%であり、同集団に対して検診未実施の場合には
2019 6.9%、1.7%であった。組織型検診により、前立腺癌死亡は検診未実施と比べ0.72%(95% confidence interval
2020 [CI]:0.50~0.94%)低下し、RR低下は42%(95%CI:28~54%)であった。任意型検診では前立腺癌死亡は、検
2021 診未実施と比べ0.20%(95% CI:-0.06%~0.47%)低下し、RR低下は12%(95%CI:-5~26%)であった。組織型
2022 検診と任意型検診のNNIはそれぞれ139(95%CI:107~200)人、493人(95%CI:213~-1563)、NNDはそれぞ
2023 れ13人、23人であった。組織型検診は前立腺癌死亡率を低下させるが、過剰診断が増加することに起因するも
2024 のではなかった。任意型検診は前立腺癌死亡率低下効果があったとしても非常に低く、より過剰診断を伴う可能
2025 性があり、組織型検診と比べると、1人の癌死亡を防ぐために2倍の前立腺癌診断が必要との結果になったことか
2026 ら、組織型検診の方が検診形態としてはより効果的であると結論している。

2027 これまでの検診の有効性を証明した研究に対する主な反論について、ERSPCの7カ国のコホート間の死亡率
2028 低下効果の不一致は、各コホートの研究の質の差異によるもので検診の有効性を否定するものではないことは解
2029 説(前述)したが、その他、検診群と対照群の提供された治療戦略に差が死亡率の差に影響した可能性が指摘さ
2030 れている。それに関しては、ERSPCのロッテルダムセクションにおいて、検診群と対照群における治療戦略の死
2031 亡率低下効果への影響が検証された²⁰)。ERSPCのロッテルダムセクションに参加した55~74歳の検診群に振
2032 り分けられた21,210人と、対照群の21,166人を対象にした。前立腺癌診断後の治療方法は、主治医の提案に対
2033 して患者本人が決定した。初期治療を4つのリスク群間で比較し、リスク群別の前立腺癌罹患、死亡を検診群と
2034 対照群で比較し、病期シフトが前立腺癌死亡率に与えた影響を検証した。初期治療内容は検診群と対照群を比
2035 べると低、中、高リスク群では違っていたが、転移癌では違いはなかった。リスク群ごとの前立腺癌罹患、死亡の
2036 相対リスクは1:1(回帰直線傾き:1.00, 95%CI:0.30~1.74)であった。前立腺癌死亡率の変化の94%の要因は前
2037 立腺癌罹患率の変化によるものであった。よって、ERSPCのロッテルダムセクションにおける検診群、対照群間の
2038 治療戦略の違いは、前立腺癌死亡率の変化にはほとんど関係しておらず、前立腺癌死亡率の低下効果は、検
2039 診介入による、より早い病期へのシフトに起因すると結論している。

2040 その他、前立腺がん検診の死亡率低下効果に関するシステマティックレビューとしては、2013年にIlicらが発
2041 表したレビュー²¹⁾があり、PSA検診の有効性を否定する結果が出ている。このシステマティックレビューは5つの
2042 RCTを検討対象に入れているが、ERSPC以外のカナダ・ケベック州のRCT²²⁾、米国PLCO Cancer Screening 研
2043 究⁸⁾、ノルコーピング研究²³⁾、ストックホルム研究²⁴⁾は、対照群のコンタミネーションが高い、検診システムが古
2044 く現在のPSA検診システムの評価に耐えられない等、問題が多い。明らかに質の異なる研究を批判的検証なし
2045 にERSPCと同等の研究として解析を行っているため、本ガイドラインにおける、がん検診有効性検証の科学的根
2046 拠としては、採用を見合わせた。ERSPC以外の4つのRCTのうち、すでに問題点を挙げたPLCO Cancer
2047 Screening 研究以外の3つのRCTにおける問題点の概要は以下の通りである。

2048 1) カナダのケベック州で1988年より行われたRCT²²⁾は、検診群に振り分けられた参加者の実際の検診受診
2049 率が23%と極めて低いことが問題である。検診群のコンプライアンスが非常に低く、RCTとしては失敗したこ
2050 とから、ITS解析ではなく、コホート研究として、実際の検診受診者と非受診者間の癌死亡率の比較を行って
2051 いる。検診群に振り分けられたが実際はPSA検査を受けていない23,801人のうち93人が前立腺癌で死亡
2052 し、年間死亡率は10万人年あたり53.0人であった。また、対照群に振り分けられ、PSA検査を実際に受けな
2053 かったグループでは、年間死亡率は10万人年あたり41.6人で、検診群に振り分けられPSA検査を受けて
2054 いない人の死亡率と差がなかった(p=0.22)。一方、実際の検診受診者と非受診者の比較では、検診非受診
2055 者38,056人の死亡率は10万人年あたり48.7人であったのに対し、検診受診者8,137人の死亡率は10万
2056 人年あたり15.0人と、69.2%も死亡率が低くなった。Cochraneレビューでは、RCTとしては失敗したケベック
2057 研究をRCTデータとしてメタ解析に加えている事が問題である。

2058 2) スウェーデンのノルコーピング研究²³⁾は、1987年に直腸診の癌診断能・忍容性・費用を検証するために開
2059 始された研究である。1987～1999年の13年間に検診群と対照群で発見された、それぞれ85例、292例
2060 の前立腺癌症例について、2008年までの癌特異死亡率の群間比較をおこなった。その結果、両群間の癌
2061 特異死亡率に差が認められなかった。しかし、元々、PSA検診の死亡率低下効果をアウトカムとして検証す
2062 るために前向きに企画されたRCTではないことから、検診群の検診システムは古く、現在の検診システム
2063 の評価には耐えられない。それにもかかわらず、CochraneレビューではRCTとしてデータをメタ解析に加えて
2064 いることが問題である。具体的には、検診群の検査は、2回までの検診(1992年以前)は直腸診のみ3年
2065 ごとに実施され、1993年と1996年の2回はPSA検査が併用されたものの、13年間の研究期間に2回の
2066 PSA検診の受診機会が与えられただけで、さらにPSA検査の曝露率は、初回(1993年)は60%と比較的高
2067 いが、1996年の2回目は30%と低い。そのため、検診群の発見癌85例の中で、PSA検診を契機に発見さ
2068 れた癌症例はわずか23例(27%)であった。さらに、前立腺癌の確定診断方法としては、精度が非常に低い
2069 吸引細胞診を採用していることが極めて大きな問題である。このように、ノルコーピング研究は、検診から確
2070 定診断までのシステムが十分に機能していないため、検診群で発見された癌症例の44%が進行癌であり、
2071 既存研究の進行癌比率(ERSPC検診群:11%、イェテボリ研究検診群:13%、PLCO研究検診群:3.5%、
2072 PLCO研究対照群:4.6%)と比較しても、非常に高い。また、治療戦略も現在の標準治療とは乖離があり、ノ
2073 ルコーピング研究結果は、現在の検診システムの有効性評価に耐えられない。

2074 3) スtockホルム研究²⁴⁾は2009年に報告されたが、ストックホルム南病院の管轄地域に住む55～70歳を対象
2075 に、前立腺癌症例などを除いた24,772例の母集団と、検診群として無作為に選んだ2,374人(実際の検診
2076 プログラム参加者:1,769人、不参加者:605人)を比較した研究である。検診での検査は直腸診、経直腸的
2077 超音波検査(transrectal ultrasonography; TRUS)、PSA検査が行われ、直腸診あるいはTRUSで異常があれ

ば TRUS ガイド下の前立腺生検を行い、PSA 値が 7 ng/mL 以上では TRUS を定期的に繰り返し行い、PSA 値が 10 ng/mL 以上であればランダム生検(4ヶ所)が行われた。その結果、検診群では 65 人 (3.6%) の前立腺癌が発見され、そのうち 41 人には根治的治療として手術(11人)、66Gy の外照射療法(26人)、4人には実験的な治療としてネオジウム・ヤグレーザーを用いた広範囲の経尿道的前立腺切除術が行われた。残り 24 人のうち 5 人は外科的去勢術、1 人はホルモン療法、18 人は監視療法を行った。経過観察期間(中央値)12.9 年での前立腺癌死(1,000 人年あたり)は、母集団では 1.57 人に対し、検診群は 1.72 人(実際の検診参加者:1.61 人、不参加者:2.11 人)と有意な差が認められなかったことから、検診の有効性が証明できなかったとしている。しかしこの研究は、PSA カットオフ値が高すぎる、生検方法が 4ヶ所生検と信頼性が劣る、治療戦略が古いなど、検診システム自体に問題がある。また、前立腺癌発見率(1,000 人年あたり)は、母集団では 5.2 人に対し、検診群全体は 4.0 人(実際の検診参加者:3.9 人、不参加者:4.1 人)と、母集団が検診群より前立腺癌発見率が高く、検診群の検診システムの設定や実効性に不備があったことがわかる。

参考文献

- 1) Schröder 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. (□)
- 2) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012; 366: 981-90. (□)
- 3) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014; 384: 2027-35. (□)
- 4) Kilpeläinen TP, Tammela TL, Malila N, et al. Prostate cancer mortality in the Finnish randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 719-25. (□)
- 5) Kilpeläinen TP, Pogodin-Hannolainen D, Kempainen K, et al. Estimate of opportunistic prostate-specific antigen testing in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Urol.* 2017 Jan 16. pii: S0022-5347(17)30074-5. doi: 10.1016/j.juro.2017.01.048. (□a)
- 6) Bokhorst LP, Bangma CH, van Leenders GJ, et al. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: reduction of prostate cancer mortality after correction for nonattendance and contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2014; 65: 329-36. (□a)
- 7) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 725-32. (□)
- 8) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1310-9. (□)
- 9) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104: 125-32. (□)

- 1116 10) Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK, Crawford ED, Grubb RL, Andriole GL
1117 Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years.
1118 Cancer. 2017; 123: 592-9. (□)
- 1119 11) Pinsky PF, Blacka A, Kramer BS, et al. Assessing contamination and compliance in the prostate component of
1120 the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. Clin Trials. 2010; 7: 303-11.
1121 (□b)
- 1122 12) Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. N Engl J Med. 2016; 374:
1123 1795-6. (□b)
- 1124 13) Ito K. Words of wisdom. Re: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. Eur Urol.
1125 2009; 56: 743-4. (□)
- 1126 14) Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate
1127 cancer screening trial. J Clin Oncol. 2011; 29: 355-61. (□)
- 1128 15) Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria: prostate
1129 cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. Int J Public Health.
1130 2012; 57: 57-62. (□)
- 1131 16) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016; 66: 7-30. (□b)
- 1132 17) Gulati R, Mariotto AB, Chen S, et al. Long-term projections of the harm-benefit trade-off in prostate cancer
1133 screening are more favorable than previous short-term estimates. J Clin Epidemiol. 2011; 64: 1412-7. (□b)
- 1134 18) Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an
1135 independent review. Lancet. 2012; 380: 1778-86. (□a)
- 1136 19) Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, et al. Opportunistic testing versus organized prostate-specific
1137 antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer
1138 screening trial. Eur Urol. 2015; 68: 354-60. (□a)
- 1139 20) Bokhorst LP, Venderbos LD, Schröder FH, et al. Do Treatment Differences between Arms Affect the Main
1140 Outcome of ERSPC Rotterdam? J Urol. 2015; 194: 336-42. (□b)
- 1141 21) Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev.
1142 2013; Jan; 1: CD004720. [home page on internet]. Available from:
1143 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794> (□)
- 1144 22) Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988
1145 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate. 1999; 38: 83-91. (□)
- 1146 23) Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, et al. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. BMJ.
1147 2011; 342: d1539. (□)
- 1148 24) Kjellman A, Akre O, Norming U, et al. 15-year followup of a population based prostate cancer screening study.
1149 J Urol. 2009; 181: 1615-21. (□)
- 1150

151 **CQ19 検診による全死亡率低下効果はあるのか？**

152

153

154 **サマリー**

155 健康な一般人を対象にしたがん検診の有効性評価においては、癌死亡率低下効果を 1 次エンドポイントとすべ
156 きである。一つのがん検診プログラムの有効性評価を行う際に、全死亡率低下効果をエンドポイントとして設定す
157 ることは妥当性に欠け、現時点で癌死亡率低下効果が証明されている全てのがん検診において、全死亡率低下
158 効果を証明したものはない。

159

160

161 **解説**

162 全てのがん検診の第 1 の目的は癌死亡率の低下であり、PSA 検診で科学的に証明された癌死亡率低下効果は
163 重要な利益である。また、生活の質 (quality of life; QOL) を低下させる転移癌への進展リスク低下効果も同様に
164 重要な利益である。緩和医療が進んだとはいえ、前立腺癌の転移が徐々に進行する数年間の治療期間は、患
165 者の肉体的・精神的・経済的苦痛は大きい。European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
166 (ERSPC) の一連の解析 1-3) では、検診群と対照群間で全死亡率には差がなかったが、PSA 検診実施で全死亡
167 率低下効果がなかったことは、検診実施判断においてネガティブな結果ではない。無作為に分けられた両群間
168 において全生存率に差が無かったとの結果は、両群間の登録者に社会的、医学的な偏りがなく、つまり無作為
169 に振り分けられた 2 群の様々な背景の相同性を示す事実であり、PSA 検診の意義を検証するエンドポイントでは
170 ない。例えば、全死因の 20% を占める疾患に対する医学的な治療介入試験であれば全死亡率をアウトカムとし
171 た検証は妥当であるが、一つのがん検診プログラムの地域社会への導入で全死亡率を減らせるものは存在しな
172 い。全ての疾患に対する各専門の診療領域が基礎研究、臨床研究を経てより良い治療方法を探索し、その努力
173 を積み重ね、各疾患の特異的生存率の改善を目指した総合的な結果として、全生存率の改善が得られるのが医
174 療である。平均余命が数カ月程度の進行癌・転移癌に対する副作用の多い抗癌剤など治療介入の有効性の判
175 定に、全生存年や質調整生存年 (quality adjusted life years; QALY) の有意な延長が得られることは重要であり、
176 妥当なエンドポイントであるが、健康な一般住民を対象とした一つのがん検診プログラムのプライマリー・エンドポイント
177 として、全死亡率を指標にすることは、有効性評価において妥当性に欠ける 4)。

178

179

180 **参考文献**

181

- 182 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European
183 study. N Engl J Med. 2009; 360: 1320-8. (□)
- 184 2) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med.
185 2012; 366: 981-90. (□)
- 186 3) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality:
187 results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of
188 follow-up. Lancet. 2014; 384: 2027-35. (□)

189 4) Ito K. Prostate cancer screening: How to interpret the Göteborg and the European Randomized Study of
190 Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trials. 109th Annual Meeting of American Urological Association, The
191 8th AUA/JUA International Affiliate Society Meeting, San Diego, May, 2013. (□)
192

193 **CQ20 初回の精密検査として推奨される検査法は？**

194

195

196 **サマリー**

197 前立腺癌の確定診断には前立腺生検が必要である。経直腸的超音波ガイド下系統的前立腺生検 (transrectal
198 ultrasonography[TRUS]-guided systematic prostate biopsy;SB)としては、標準的な6カ所に辺縁領域外側4～6
199 カ所を加えた計10～12カ所の生検が推奨される。

200 一方、T2強調画像、拡散強調画像にダイナミック造影を加えた multiparametric (mp-)MRI は臨床的に意義のある
201 (clinically significant;CS)前立腺癌の発見に有用であるが、撮影方法ならびに読影基準の統一化などによっ
202 て診断精度を向上させる必要がある。

203

204

205 **解説**

206 PSA検査によって前立腺癌が疑われる場合、次に行う補助的な検査として、PSAの再検査、直腸診、free-to-total
207 PSA ratio (F/T PSA)などが挙げられる。PSAは前立腺炎などによって一過性に上昇することもあり、再検によって
208 低下していれば経過観察も可能である。直腸診では、前立腺の背側から側方に癌が存在する場合、結節あるいは
209 硬結として触知することが可能であるが、腹側に存在する癌や小さい癌は検出困難である。Palmerolaらは直腸
210 診のみの異常で発見された前立腺癌は14%に過ぎないが、このうち31%は年齢階層別PSAカットオフ値以下で
211 あり、直腸診の重要性を報告している¹⁾。前立腺癌患者では遊離型PSA (free PSA)割合が低いことを利用した
212 F/T PSA、前立腺肥大症によるPSA上昇を考慮したPSA density (PSAD)あるいはPSA density of transition zone
213 (PSATZ)は、PSA関連パラメーターとしてPSA検査の特異度を向上させる可能性はあるが、いずれもエビデンス
214 のあるカットオフ値が設定されていない。従って、上記検査のいずれかで前立腺癌が疑われる場合、確定診断を
215 得るためには前立腺生検が必要である。ただし、できる限り正確に個々人の前立腺癌のリスク、生検の利益、不
216 利益を提示した上で、医師・患者間のshared decision makingにより生検の実施を決定する事が好ましい(参照：
217 CQ21 初回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか？、CQ25 前立腺生検の合併症とその対策は？)。

218 1988年にMcNealらは、前立腺を辺縁領域 (peripheral zone;PZ)、移行領域 (transition zone;TZ)、中心領域
219 (central zone;CZ)に分け、PZが前立腺癌の好発部位であることを示し²⁾、PZを中心とした生検の重要性が示さ
220 された。一方、1989年にHodgeらは傍正中の底部、中部、尖部の左右1本ずつを採取する経直腸的系統的6カ所生
221 検を提唱し³⁾、標準的な経直腸的超音波ガイド下系統的前立腺生検 (transrectal ultrasonography [TRUS]
222 -guided systematic prostate biopsy; SB)の先駆けとなったが、このオリジナルの生検方法は底部ではCZ、中部で
223 はTZを採取する可能性があり、PZを採取する効率的な方法ではなかった。

224 その後、Eichlerらは標準的SBとして、6カ所生検(傍正中の底部、中部、尖部の左右1本ずつ)と多数カ所生検
225 の結果を解析した87研究、20,698例を対象としてメタアナリシスを行い、標準6カ所に6カ所のPZ外側生検を加え
226 ることにより、癌検出率が31%増加したが、生検本数を18～24本に増加させても、12カ所SBと比較して癌検出率
227 に有意な改善を認めなかったことを報告した⁴⁾。また、Scattoniらも、初回生検で生検本数を増加させることの有用
228 性は乏しいことを報告している⁵⁾。

229 一方、Ploussardらは前立腺体積が大きく、PSADが0.2 ng/mL/mL未満の症例では、21カ所生検が12カ所生検
230 と比較し、臨床的に意義のない癌の検出率を増加させることなく、癌検出率を有意に改善することを報告している

2231 6)。従って、前立腺体積が大きい症例に対しては、生検本数の増加を検討する価値はある。

2232 以上より、初回生検では標準的6カ所に辺縁領域外側4～6カ所を加えた計10～12カ所の生検が標準SBとして
2233 推奨されているが、前立腺体積が大きい症例ではさらに生検本数を増やすことで、癌検出率が高まる可能性があ
2234 る。また、前立腺生検の到達経路として、経直腸的アプローチと経会陰的アプローチがあるが、いずれも局所麻
2235 酔で施行可能であり、癌検出率は同等であると報告されている7,8)。

2236 近年、MRI が前立腺生検前に施行されることが多くなり、その有用性も報告されている。特に、T2 強調画像、
2237 拡散強調画像にダイナミック造影を加えた multiparametric (mp-) MRI は臨床的に意義のある (clinically
2238 significant; CS) 前立腺癌の診断に優れ、陰性的中率 (negative predictive value; NPV), 陽性的中率 (positive
2239 predictive value; PPV) は各々 63～98%、34～68%と報告されている 9)。

2240 生検前 MRI の目的として、1) CS 前立腺癌を標的として検出率を上げる、2) 生検が必要かどうかを選別する、の
2241 2 つが挙げられる。

2242 Von Hove らは、標準 SB と mp-MRI, エラストグラフィ、造影超音波などの画像ガイド下生検を比較した報告を
2243 システマティックレビューし、全癌検出率に関して、初回生検では MRI 標的の生検は標準 SB よりも優れておらず、
2244 いずれの画像ガイド下生検も標準 SB に置き換えることはできないと報告している 10)。

2245 また、mp-MRI は撮影条件、画像読影者の診断能力などによって、診断精度にばらつきがあり、CS 前立腺癌が
2246 見逃される可能性がある。このため、読影者間の診断一致率を高めるため、欧米の画像診断学会による読影基
2247 準が設けられている 11) 。最近、標準 SB に対して MR 標的の生検は、CS 前立腺癌の検出率に優れるとのシステマ
2248 ティックレビューの結果が出ており 12-14) , mp-MRI を活用することで、約 4 分の 1 の症例で不要な生検を回避で
2249 きる可能性が報告された 15) (参照:CQ21 初回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか?)。しかし、
2250 Moldvan らは生検前の mp-MRI に関する研究結果をシステマティックレビューし、研究デザインによって NPV に
2251 ばらつきがあり、標準 SB に代用できる精度には達していないと報告している 16) 。

2252 前立腺癌が疑われるすべての症例に mp-MRI を行うべきかどうかについては、十分なエビデンスがなく、費用
2253 の問題もある。現在のところ、欧州泌尿器科学会 (European Association of Urology; EAU) ガイドライン 17) や米国
2254 泌尿器科学会 (American Urological Association; AUA) コンセンサス 18) としては、標準 SB 陰性症例に対して、
2255 再生検を行う前に mp-MRI を行うことが推奨されている。

2256

2257

2258 参考文献

2259

2260 1) Palmerola R, Smith P, Elliot V, et al. The digital rectal examination (DRE) remains important - outcomes from
2261 a contemporary cohort of men undergoing an initial 12-18 core prostate needle biopsy. Can J Urol. 2012 ; 19:
2262 6542-7. (□b)

2263 2) McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, et al. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with
2264 histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol. 1988; 12: 897-906. (□a)

2265 3) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal
2266 core biopsies of the prostate. J Urol. 1989; 142: 71-4. (□a)

2267 4) Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of
2268 prostate cancer: a systematic review. J Urol. 2006; 175: 1605-12. (□)

- 2269 5) Scattoni V, Maccagnano C, Zanni G, et al. Is extended and saturation biopsy necessary? *Int J Urol*. 2010; 17:
2270 432-47. (□)
- 2271 6) Ploussard G, Nicolaiew N, Marchand C, et al. Prospective evaluation of an extended 21-core biopsy scheme as
2272 initial prostate cancer diagnostic strategy. *Eur Urol*. 2014; 65: 154-61. (□a)
- 2273 7) Abdollah F, Novara G, Briganti A, et al. Trans-rectal versus trans-perineal saturation rebiopsy of the prostate:
2274 is there a difference in cancer detection rate? *Urology*. 2011; 77: 921-5. (□)
- 2275 8) Shen PF, Zhu YC, Wei WR, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic
2276 review and meta-analysis. *Asian J Andol*. 2012; 14: 310-5. (□)
- 2277 9) Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with
2278 multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2015; 68:
2279 1045-53. (□)
- 2280 10) van Hove A, Savoie PH, Maurin C, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic
2281 randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies.
2282 *World J Urol*. 2014; 32: 847-58. (□)
- 2283 11) Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL et al. PI-RADS prostate imaging - Reporting and data system: 2015,
2284 Version 2. *Eur Urol* 2016; 69: 16-40.
- 2285 12) Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using
2286 Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2015; 68:
2287 8-19.
- 2288 13) Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the
2289 diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal
2290 ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015; 68: 438-50.
- 2291 14) Wegelin O, van Melick HH, Hooft L, et al. Comparing three different techniques for magnetic resonance
2292 imaging-targeted prostate biopsies: A systematic review of in-bore versus magnetic resonance
2293 imaging-transrectal ultrasound fusion versus cognitive registration. Is there a preferred technique? *Eur Urol*.
2294 2017; 71: 517-31.
- 2295 15) Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS
2296 biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017; 389: 815-22. (□a)
- 2297 16) Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, et al. What is the negative predictive value of multiparametric
2298 magnetic resonance imaging in excluding prostate cancer at biopsy? A systematic review and meta-analysis
2299 from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2017; 72: 250-66. (□)
- 2300 17) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2016. p18-20. [home
2301 page on internet]. Available from:
2302 <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf>
- 2303 18) Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance
2304 imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: A consensus statement by AUA and SAR. *J*
2305 *Urol*. 2016; 196: 1613-8.
- 2306

3307 **CQ21 初回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか？**

3308

3309

3310 サマリー

3311 PSA 高値が持続する、あるいは直腸診の異常によって前立腺癌が疑われる場合は前立腺生検を考慮する。PSA
3312 density (PSAD), free-to-total PSA ratio (F/T PSA), 年齢階層別 PSA カットオフ値等の PSA 関連パラメーターや
3313 multiparametric (mp-)MRI は、癌検出率の向上や不要な生検の回避に寄与する可能性がある。

3314

3315

3316 解説

3317 PSA 高値のみを理由として経直腸的超音波ガイド下系統的な前立腺生検 (transrectal ultrasonography [TRUS]
3318 -guided systematic prostate biopsy; SB) を行った場合、50~80% は前立腺癌が検出されず、結果的に多くの症例
3319 で不必要な検査が行われることになる¹⁾。実際、欧州で行われた無作為化比較対照試験 (randomized controlled
3320 trial; RCT) である European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) において、PSA 高値で
3321 SB を行った症例のうち、76% は前立腺癌が検出されていなかった²⁾。従って、不必要な生検を回避することが重
3322 要な課題となり、PSA 検査の特異度を向上させるために、多くの試みがなされてきた。

3323 PSA 関連パラメーターとしては、前立腺癌患者では遊離型 PSA (free PSA) 割合が低いことを利用した
3324 free-to-total PSA ratio (F/T PSA), 前立腺肥大症による PSA 上昇を考慮した PSA density (PSAD) あるいは PSA
3325 density of transition zone (PSATZ), PSA の年間上昇速度である PSA velocity (PSAV), 年齢階層別 PSA カット
3326 オフ値 (参照:CQ10 検診における適切な PSA カットオフ値は?) などがある。

3327 Vedder らは、ERSPC 試験における free PSA を含めた様々なパラメーターを解析し、free PSA は癌予測能の向
3328 上に寄与しなかったと報告している³⁾ が、Ankerst らは、テキサススクリーニング試験における 1,625 例の生検前の
3329 男性、497 例の生検の既往がある男性、61 例の前立腺癌と診断された男性における free PSA の癌予測能、診断
3330 能における有用性を示し、free PSA を PSA 検査と併用すべきと報告している⁴⁾。

3331 Vickers らは、Prostate Cancer Prevention Trial のコントロール群 5,519 例における年齢、PSA、直腸診、家族歴、
3332 生検既往歴を PSAV と比較し、PSAV は前立腺癌予測の改善に寄与しないと報告した⁵⁾。これは、当時 PSAV
3333 に基づく前立腺生検を推奨していた National Comprehensive Cancer Network (NCCN) や米国泌尿器科学会
3334 (American Urological Association; AUA) のガイドラインと相反する内容であった。

3335 これら PSA 関連パラメーターに、家族歴、直腸診所見、前立腺体積、TRUS 所見等を組み合わせたリスク予測
3336 モデルやノモグラム等も有用性が報告されている^{6,7)} が、外部検証されているものは少なく、日常診療で普及し
3337 ていない。Roobol らは 5 コホート (欧州 5, 米国 1), 15,300 例の SB のデータを用いて、ERSPC リスクモデルにお
3338 ける各種パラメーターを評価し、前立腺癌検出リスクの高い症例を同定するために、前立腺体積の評価を含める
3339 ことが重要であると報告している⁸⁾。

3340 本邦の前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版では、PSA 検査の特異度を向上させる方法として、F/T PSA、
3341 PSAD およびノモグラム等が挙げられているが、推奨レベルは C1 である⁹⁾。

3342 近年、初回前立腺生検前に MRI を施行されることが多くなり、臨床的に意義のある (clinically significant; CS)
3343 癌の検出における multiparametric (mp-)MRI の有用性が注目されている (参照:CQ20 初回の精密検査として
3344 推奨される検査法は?)。Futterer らは、12 の文献をシステマティックにレビューし、mp-MRI による CS 癌の検出

率は44～87%であり、CS癌の検出に有用であると報告している10)。

また、mp-MRIとSB(10～12カ所)の診断能を比較し、生検が必要な症例を選別し、不要な生検を回避できるかを検証する臨床試験(PROMIS)が英国から報告された11)。本試験では、テンプレートマッピング生検結果を診断基準として、Gleason score(GS)4+3以上あるいは腫瘍最大長6mm以上をCS癌と定義された。このCS癌の検出を目的とした場合、mp-MRIの陰性的中率(negative predictive value;NPV)は89%と高く、SBよりも診断能は優れており、約4分の1の症例で不要な生検を回避できる可能性が示された。しかし、欧州泌尿器科学会(European Association of Urology;EAU)ガイドラインの専門家によるシステマティックレビューおよびメタアナリシスによれば、前立腺mp-MRIの問題点として以下の3つの点が指摘されている。1)これまで生検前mp-MRIの報告では、CS癌の有病率に大きなばらつきがあり、mp-MRIによるCS癌のNPVを評価することが困難である。2)生検所見によるCS癌の定義にコンセンサスが得られていない。3)mp-MRI撮影法に改善の余地があり、読者間一致率が十分とは言えない12)。今後、これらの問題点が解決され、前立腺癌診断におけるmp-MRIの有用性が高まることが期待される。

3357

3358

3359 参考文献

3360

- 3361 1) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate
3362 specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J
3363 Urol. 1994; 151: 1283-90. (□b)
- 3364 2) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality in a
3365 randomized European study. N Engl J Med. 2009; 360: 1320-8. (□)
- 3366 3) Vedder MM, de Bekker-Grob EW, Lilja HG et al. The added value of percentage of free to total
3367 prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in
3368 prescreened men. Eur Urol. 2014; 66: 1109-15. (IVb)
- 3369 4) Ankerst DP, Gelfond J, Goros M et al. Serial percent free prostate specific antigen in combination with
3370 prostate specific antigen for population based early detection of prostate cancer. J Urol. 2016; 196: 355-60.
- 3371 5) Vickers AJ, Till C, Tangen CM et al. An empirical evaluation of guidelines on prostate-specific antigen
3372 velocity in prostate cancer detection. J Natl Cancer Inst. 2011; 103: 462-9. (□a)
- 3373 6) Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, et al. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of
3374 PSA screening? A meta-analysis. Ann Oncol. 2015; 26: 848-64. (□)
- 3375 7) Nam RK, Kattan MW, Chin JL, et al. Prospective multi-institutional study evaluating the performance of
3376 prostate cancer risk calculators. J Clin Oncol. 2011; 29: 2959-64. (□)
- 3377 8) Roobol MJ, Schroder FH, Hugosson J et al. Importance of prostate volume in the European Randomised
3378 Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators: results from the prostate biopsy
3379 collaborative group. World J Urol. 2012; 30: 149-55. (□b)
- 3380 9) 前立腺癌診療ガイドライン 2016年版. 日本泌尿器科学会編. pp70-77, メディカルレビュー社, 大阪, 2016.
- 3381 10) Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with
3382 multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. Eur Urol, 2015; 68:

- 1045-53. (□)
- 11) Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017; 389: 815-22. (□a)
- 12) Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, et al. What is the negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in excluding prostate cancer at biopsy? A systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2017; 72: 250-66. (□)

3390 CQ22 MRI 標的生検は有用か？

3391

3392

3393 サマリー

3394 MRI 標的生検 (MRI-targeted biopsy; MTB) は, 経直腸的超音波ガイド下系統的前立腺生検 (transrectal
3395 ultrasonography [TRUS]-guided systematic prostate biopsy; SB) と比較して, 臨床的に意義のある (clinically
3396 significant; CS) 前立腺癌の検出率が高く, 臨床的に意義のない (clinically insignificant/ not clinically
3397 significant; NCS) 前立腺癌の検出率が低い。特に再生検では, MRI 検査および MTB の施行が推奨される。しか
3398 し, MRI 診断では読影者間差異があり, 読影報告法の標準化と読影教育が必要である。生検方法として, in-bore
3399 MRI ガイド下生検, MRI/ ultrasonography fusion 生検 (MUFB), cognitive 融合生検があり, これらの診断コスト,
3400 過剰治療の削減効果を包括した費用効率については検証が必要である。

3401

3402

3403 解説

3404 1. 前立腺癌の診断における課題

3405 前立腺癌の進展は index lesion に規定されることが示唆されており 1), index cancer あるいは臨床的に意義のある
3406 (clinically significant; CS) 前立腺癌の適正な診断がその後の治療計画に重要であるが, 経直腸的超音波ガイド
3407 下系統的前立腺生検 (transrectal ultrasonography [TRUS]-guided systematic prostate biopsy; SB) では CS 癌の過
3408 少診断リスクが課題である 2)。一方, 前立腺癌の予後解析から低リスク癌の良好な自然経過が明らかとなり 3-5),
3409 SB による臨床的に意義のない (clinically insignificant/ not clinically significant; NCS) 前立腺癌の過剰診断も課
3410 題となってきた。近年, multiparametric (mp-) MRI の導入により, 前立腺画像診断が向上し, 被疑領域を標的とし
3411 た画像ガイド下標的生検の有用性が期待されている。

3412

3413 2. MRI の診断能

3414 mp-MRI による前立腺癌の診断能は Gleason score (GS) や腫瘍サイズが大きいほど上昇する 6-7)。システマティック
3415 クレビューでは, CS 癌に対する mp-MRI の感受性は 58~96%, 特異性 23~87%, 陽性的中率 (positive
3416 predictive value; PPV) 34~68%, 陰性的中率 (negative predictive value; NPV) 63~98% である 8)。MRI の局在
3417 診断能について全摘標本を用いた解析では, 前立腺 1/4 区域単位での CS 癌の有無に対して, 感受性 78~81%,
3418 特異性 82~89%, PPV 83~89%, NPV 78~80% である。一方, 1/4 区域内のあらゆる癌に対しては感受性 61~
3419 63%, NPV 37~49% に低下することから, NCS 癌の診断能が低いことが MRI の特徴である 9, 10)。

3420 MRI 診断で課題となるのが読影者間差異である。読影報告法の体系化と標準化を目的に, 2012 年, Prostate
3421 Imaging and Reporting Data System version 1 (PI-RADS v1) が作成された 11, 12)。さらに, 読影精度や読影者間
3422 差異の改善, 読影者教育のための改変が行われ, 読影システムが簡略化された (PI-RADS v2) 13)。PI-RADS v1
3423 と v2 の比較試験では, 癌の検出については PI-RADS v2 による有意な改善は得ていない 14, 15)。局所臨床病
3424 期診断については, PI-RADS v2 で読影者間差異が改善することが報告されている 16)。

3425

3426 3. MRI 標的生検 (MTB) の診断能

3427 MRI の被疑領域を選択的にサンプリングする MRI 標的生検 (MRI-targeted biopsy; MTB) のシステマティックレビ

2428 ューやメタアナリシスでは、SBと比較して全癌検出率は同等だが、CS 癌検出率が向上し、NCS 癌検出率が低下
2429 することが報告されている 17-19)。Wegelinらの解析では、MTB(後述の各ナビゲーション法を含む)のCS 癌検出
2430 率は、SB の 1.16 倍、NCS 癌検出率は SB の 0.47 倍である 17)。SB と MTB の併用に関する前向き検証試験で
2431 は、MTB が高悪性度癌をより選択的に検出し、見逃す癌の多くが低悪性度癌であることを報告している 20)。SB
2432 (12 本)に MTB(平均 5.7 本)を追加して、新たに検出される癌の 47%は GS \geq 4+3 であり、また GS \geq 4+3 癌の検
2433 出数は SB 単独の場合より 67%増加した。逆に、MTB に SB を追加して、新たに検出される癌のうちの GS \geq 4+3
2434 癌は 10%であり、GS \geq 4+3 癌の検出数は MTB 単独から 8%の増加のみであった。

2435 生検既往別でのシステムティックレビューやメタアナリシスでは、MTB の CS 癌検出率は初回生検では SB の
2436 1.10 倍、生検陰性後の再生検では 1.54 倍であり、MTB の恩恵はとくに再生検で大きいことが報告されている 18,
2437 21)。欧米のガイドラインでは初回生検での MTB は推奨に至っていないが 22)、再生検では MTB を推奨している
2438 23, 24)。また、再生検を MTB 単独で行った場合、SB と MTB の併用に比べて 4~19%の CS 癌が見逃されること
2439 が報告されている 25-28)。

2440

2441 4. MRI 標的生検(MTB)の種類

2442 MTB では、MRI 上の標的画像を生検時のリアルタイム画像へレジストレーションするため、さまざまなナビゲーシ
2443 ョン方法が利用されている。代表的なものとして、in-bore MRI ガイド下生検(direct in-bore MRI-guided biopsy;
2444 MRGB)、visual registration 生検(cognitive fusion biopsy; CFB)、software registration 生検(MRI/
2445 ultrasonography fusion 生検;MUFB)が行われている 29)。

2446 MRGB は MRI 装置を使用して MRI ガイド下で直接生検を行うため、CFB や MUFB に必要なリアルタイム超
2447 音波画像へのレジストレーションが不要である 30, 31)。2017 年の時点で、本邦で施行できる施設は極めて限られ
2448 ており、また MRI 室の時間的制約、長い生検所要時間などの理由で、SB は同時には行われないことが多い 23,
2449 32)。

2450 CFB では専用装置を用いずに、生検術者の空間的認識で MRI 画像と TRUS 画像を重ね合わせて、MRI 指
2451 摘病変を TRUS 上で標的化して採取する。精度が生検術者の経験に依存することや、標的部位と生検部位のフ
2452 イードバック評価が限られることが課題である 23)。

2453 MUFB ではソフトウェアによって、MRI 画像をリアルタイム超音波画像と重ね合わせる。事前に生検システムへ
2454 取り込ませた MRI の3次元情報を TRUS 画像と融合させることで、TRUS 上の前立腺の動きが MRI 情報とリンク
2455 し、TRUS 観察下に MRI 画像ガイドの生検を可能にしている。本法では専用システムが必要であるが、既存の
2456 TRUS 下生検の体制を踏襲可能なため、SB を同時施行できることが多い 23)。Siddiquiらによる前向きコホート研
2457 究では、MUFB が SB と比較し、前立腺癌リスク分類の分布を高リスク側へシフトさせたことを報告している 33)。SB
2458 (平均 12.3 本)と MUFB (5.3 本)を施行し、MUFB により診断された前立腺癌は SB に比べて高リスク癌(GS \geq 4+3)
2459 が 30%増加、低リスク癌(GS 6 または微小な GS 3+4)が 17%減少した。

2460 ナビゲーション方法別での CS 癌検出率のメタ解析では、MRGB は SB の 1.29 倍、MUFB は 1.26 倍であった
2461 18)。また、CFB が MUFB と比較して非劣性であること 34, 35)、MRGB, MUFB, CFB の間の有意な差がないことも
2462 報告されている 17)。

2463

2464 5. MRI 標的生検(MTB)のコスト

2465 前立腺癌診療における費用効率について、MRI および MTB による診断過程のコストのほか、MRI による不要な

生検の削減, SB による過剰診断やその後の過剰治療の削減効果を複合的に解析した研究は限られている。
Venderinkらの報告は, MUFBはSBより費用効率に優れており, MRGBについてはさらなる検証が必要としている
36)。また, 診断能, 生活の質(quality of life; QOL), 予後, コストを包括した決定解析モデル研究では, MRIと
MTBによる診断体系はSBによる診断体系とコスト面で同等であり, QOLの改善が期待できるとしている 37)。

2470
2471

2472 参考文献

2473

- 2474 1) Liu W, Laitinen S, Khan S, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic
2475 prostate cancer. *Nat Med.* 2009; 15: 559-65. (□a)
- 2476 2) Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications,
2477 techniques, and implications for patient care. *Eur Urol.* 2013; 63: 214-30. (□)
- 2478 3) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer.
2479 *N Engl J Med.* 2012; 367: 203-13. (□)
- 2480 4) Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for
2481 Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1415-24. (□)
- 2482 5) Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of
2483 patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 272-7. (□a)
- 2484 6) Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer:
2485 histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance
2486 imaging based molds. *J Urol.* 2011; 186: 1818-24. (□a)
- 2487 7) Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer
2488 detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol.* 2013; 23: 2019-29. (□a)
- 2489 8) Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with
2490 multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2015; 68:
2491 1045-53. (□)
- 2492 9) Matsuoka Y, Numao N, Saito K, et al. Combination of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and
2493 extended prostate biopsy predicts lobes without significant cancer: application in patient selection for
2494 hemiablativ focal therapy. *Eur Urol.* 2014; 65: 186-92. (□a)
- 2495 10) Matsuoka Y, Numao N, Saito K, et al. Candidate selection for quadrant-based focal ablation through a
2496 combination of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and prostate biopsy. *BJU Int.* 2016; 117:
2497 94-101. (□a)
- 2498 11) Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012; 22:
2499 746-57.
- 2500 12) Hamoen EH, de Rooij M, Witjes JA, et al. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System
2501 (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic
2502 Meta-analysis. *Eur Urol.* 2015; 67: 1112-21. (□)
- 2503 13) Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015,

- Version 2. *Eur Urol.* 2016; 69: 16-40.
- 14) Polanec S, Helbich TH, Bickel H, et al. Head-to-head comparison of PI-RADS v2 and PI-RADS v1. *Eur J Radiol.* 2016; 85: 1125-31. (□a)
- 15) Auer T, Edlinger M, Bektic J, et al. Performance of PI-RADS version 1 versus version 2 regarding the relation with histopathological results. *World J Urol.* 2017; 35: 687-93. (□a)
- 16) Matsuoka Y, Ishioka J, Tanaka H, et al. Impact of the Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 on MRI diagnosis for extracapsular extension of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2017; W1-W9. 10.2214/AJR.16.17163 (□a)
- 17) Wegelin O, van Melick HH, Hooft L, et al. Comparing three different techniques for magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsies: A systematic review of in-bore versus magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion versus cognitive registration. Is there a preferred technique? *Eur Urol.* 2017; 71: 517-31. (□)
- 18) Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015; 68: 438-50. (□)
- 19) Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2015; 68: 8-19. (□)
- 20) Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol.* 2013; 64: 713-9. (□a)
- 21) van Hove A, Savoie PH, Maurin C, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol.* 2014; 32: 847-58. (□)
- 22) Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. Version 2.2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf
- 23) Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *J Urol.* 2016; 196: 1613-8.
- 24) Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. [home page on internet]. Available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_2017_web.pdf
- 25) Sonn GA, Chang E, Natarajan S, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol.* 2014; 65: 809-15. (□a)
- 26) Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol.* 2015; 68: 713-20. (□)
- 27) Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious

- lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy?
BJU Int. 2015; 115: 562-70. (□a)
- 28) Vourganti S, Rastinehad A, Yerram NK, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. J Urol. 2012; 188: 2152-7. (□a)
- 29) Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, et al. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. Eur Urol. 2013; 64: 544-52.
- 30) Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. Eur Urol. 2014; 66: 22-9. (□)
- 31) van de Ven WJ, Hulsbergen-van de Kaa CA, Hambroek T, et al. Simulated required accuracy of image registration tools for targeting high-grade cancer components with prostate biopsies. Eur Radiol. 2013; 23: 1401-7. (□a)
- 32) Venderink W, van Luijckelaar A, Bomers JG, et al. Results of targeted biopsy in men with magnetic resonance imaging lesions classified equivocal, likely or highly likely to be clinically significant prostate cancer. Eur Urol. 2017 Feb 28. pii: S0302-2838(17)30110-0. doi: 10.1016/j.eururo.2017.02.021. [Epub ahead of print] (□a)
- 33) Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA. 2015; 313: 390-7. (□a)
- 34) Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. Radiology. 2013; 268: 461-9. (□a)
- 35) Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. Eur Urol. 2014; 66: 343-51. (□a)
- 36) Venderink W, Govers TM, de Rooij M, et al. Cost-effectiveness comparison of imaging-guided prostate biopsy techniques: systematic transrectal ultrasound, direct in-bore MRI, and image fusion. AJR Am J Roentgenol. 2017; 208: 1058-1063. 10.2214/AJR.16.17322. (IVb)
- 37) de Rooij M, Crienen S, Witjes JA, et al. Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. Eur Urol. 2014; 66: 430-6. (IVb)

1575 **CQ23 前立腺生検陰性後に推奨されるフォローアップ法は？**

1576

1577

1578 **サマリー**

1579 経直腸的超音波ガイド下系統的前立腺生検 (transrectal ultrasonography [TRUS]-guided systematic prostate
1580 biopsy; SB) 陰性後も, PSA が上昇, または高値が持続するなど癌が疑われる場合は, 生検実施・依頼をした施設
1581 において泌尿器科専門医による追跡, あるいは泌尿器科専門医の助言のもとで実地医家が経過観察を行い,
1582 そのリスクに応じて再生検を考慮する。定期的な PSA 検査を行い, multiparametric (mp-) MRI を活用することは
1583 再生検の判断に有用であり, バイオマーカー検査やリスク計算式も前立腺癌の予測能を改善し, 不要な再生検
1584 を回避できる可能性がある。しかし, 生検陰性後の評価に用いる検査法の選択や施行順序は確立していない。

1585

1586

1587 **解説**

1588 **1. 生検陰性後に推奨されるフォローアップ**

1589 初回の経直腸的超音波ガイド下系統的前立腺生検 (transrectal ultrasonography [TRUS]-guided systematic
1590 prostate biopsy; SB) が陰性であっても 20~40% の前立腺癌が見逃されている可能性があるため 1,2), PSA 値に
1591 よる経過観察は, 生検実施あるいは生検実施依頼をした施設において泌尿器科専門医による追跡, あるいは地
1592 域連携パスなどを活用して泌尿器科専門医の助言のもとで, 実地医家が経過観察を慎重に継続するべきである。
1593 PSA の持続的高値や上昇などの場合, 再生検が検討される 3-5)。現在, 生検陰性後の評価に用いる検査法の
1594 選択や施行順序は確立していないが, フォローアップ中は定期的な PSA 検査を行う。Multiparametric (mp-) MRI
1595 の併用は, 再生検の必要性を判断する手段として有用性が示されている 6)。また, 前立腺癌診断の特異度を改
1596 善する PSA 関連バイオマーカーやエピジェネティック検査も開発されており, これらもフォローアップ中のモニタリ
1597 ングとして役立つ可能性がある。

1598 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは, 生検陰性後の追跡プロトコールとして, 6
1599 ~24 カ月間隔に PSA 検査および直腸診を行い, リスクが高いと考えられる症例を選択してバイオマーカー検査
1600 や mp-MRI を活用し, 再生検の至適患者を選択することを提唱している 5)。一方で, 初回生検後の mp-MRI を回
1601 避できる症例の選別法として, Alberts らはリスク計算式である Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator (RPCRC)
1602 によって, 初回生検陰性例のうち, 約半数は不要な MRI を回避できる可能性があると報告している 7)。

1603

1604 **2. multiparametric (mp-) MRI**

1605 欧米のガイドラインやコンセンサスでは, 再生検の患者選択や診断精度を向上させるため, SB 陰性後も癌の疑
1606 いが持続する患者に対し, mp-MRI を施行して再生検の必要性を判定し, 再生検時には MRI 標的生検を加える
1607 ことを推奨している 4,8)。再生検における mp-MRI と癌検出率の相関についての解析では, Prostate Imaging and
1608 Reporting Data System version 1 (PI-RADS v1) スコア 3~5, 6~8, 9~10, 11~12, 13~15 の癌検出率がそれぞ
1609 れ 3%, 11%, 38%, 63%, 83% であり, PI-RADS v1 スコアが高いほど癌のリスクが高くなることが報告されている 9)。
1610 別の再生検の研究では, MRI 読影スコアの高い患者 (Likert score ≥ 4) から Gleason score (GS) ≥ 7 の癌が 42% に
1611 検出されたのに対して, それ以外の患者 (Likert score ≤ 3) では 4% と低率であり, MRI により再生検が不要な患者
1612 を選択できる可能性が示唆されている 10)。一方, 初回生検前に MRI を施行している場合, 再生検前に再度

2613 MRIを施行すべきかについては、統一した見解が得られていない。

2614

2615 3. バイオマーカー検査

2616 前立腺癌診断の特異度を改善し、不要な再生検を削減する目的として、様々な PSA molecular form が注目され
2617 ており、単独または組み合わせた検査法の有用性が報告されている (11)。しかし、再生検前のルーチン検査とし
2618 ての有用性は定まっておらず、大規模試験での検証が必要である。米国食品医薬品局は、PSA 4~10 ng/mL な
2619 どの条件を満たす患者への free-to-total PSA ratio (F/T PSA), Prostate Health Index (PHI) の測定を承認してい
2620 る。prostate cancer antigen 3 (PCA3) は過去の生検が陰性で、再生検が検討される場合に承認されている。国内
2621 の保険診療では、診察や総 PSA (total PSA) などの結果から、前立腺癌が強く疑われる患者に限り F/T PSA を算
2622 定可能となっている。

2623

2624 3-1. free-to-total PSA ratio (F/T PSA)

2625 total PSA に対する遊離型 PSA (free PSA) の比率である F/T PSA は、前立腺癌患者で低値となることが示されて
2626 いる (12)。システマティックレビューやメタアナリシスでは、PSA 2~10 ng/mL の男性において、F/T PSA は前立腺
2627 癌の診断能を向上させることができ、PSA 単独の場合よりも不要な生検が回避可能となることが報告されている
2628 (13)。Auprich らは、再生検の回数ごとにバイオマーカーの診断能を解析し、F/T PSA 低値は、初回再生検、2 回
2629 目の再生検、3回目以降の再生検のいずれにおいても、前立腺癌検出のリスク因子であった (14)。

2630

2631 3-2. Prostate Health Index (PHI)

2632 PHI は total PSA, free PSA, [-2]proPSA を組み合わせた検査法 $([-2]proPSA/free PSA \times \sqrt{total PSA})$ である (15)。
2633 PSA 2~10 ng/mL, 直腸診陰性の男性の初回生検における解析では、PHI は PSA または F/T PSA それぞれと比
2634 較して前立腺癌検出の特異度を有意に向上させることが報告されている (16)。また、PSA 2~10 ng/mL の男性に
2635 おける前立腺癌検出の AUC-ROC (受信者操作特性 [receiver operating characteristic; ROC] 曲線下面積 [area
2636 under the curve; AUC]) 値は、PHI が 0.74, F/T PSA が 0.63 であり、F/T PSA に対する PHI の相対的診断オッズ
2637 比は 2.8 倍と優れていた (11)。また、GS ≥ 7 の癌の診断能は、AUC-ROC 値 0.815 であり、PHI のカットオフ値を 24
2638 とした場合、生検の約 40% を回避できる可能性が報告されている (17)。

2639

2640 3-3. 4Kscore

2641 4Kscore は total PSA, free PSA, intact PSA, ヒトカリクレイン 2 を組み合わせた検査法であり、前立腺がん検診に
2642 使用することで、不要な生検を削減できる可能性が報告されている (18)。米国の多施設前向き研究では、GS ≥ 7
2643 の癌に対する診断能が良好であり (AUC-ROC: 0.82)、中リスク以上の癌が疑われる患者へ選択的に生検を適用
2644 する場合に有用であることが示唆されている (19)。

2645

2646 3-4. prostate cancer antigen 3 (PCA3)

2647 PCA3 は前立腺組織に特異的に発現する遺伝子であり、前立腺癌では過剰発現がみられる (20, 21)。再生検を受
2648 けるべき患者の特定に有用であり、再生検での PCA3 の癌診断能は、PSA や F/T PSA より良好であることが報告
2649 されている (22, 23)。生検陰性後の再生検患者を対象とした多施設研究では、尿中 PCA3 スコア ≥ 25 では 25 未
2650 満の患者と比較して、癌が検出されるオッズ比が 4.6 倍であった (24)。

2651

2652 3-5. ConfirmMDx

2653 ConfirmMDx は生検検体における GSTP1, APC, RASSF1 のプロモーター領域の過剰メチル化を評価するエピ
2654 ジェネティック検査であり、再生検を検討している患者を対象に生検陰性時の保存組織を使用する。米国での研
2655 究では、陰性的中率(negative predictive value; NPV)が88%であり、癌が検出されるリスクが低い患者を同定する
2656 ことで、不要な再生検を削減できる可能性が報告されている(25)。

2657

2658 4. バイオマーカー・multiparametric (mp-)MRI の比較

2659 バイオマーカー間の比較試験では、PHIとPCA3の診断精度が良好とする報告があるが、必ずしも一定の見解に
2660 至っておらず、選択基準も定まっていない(26-28)。

2661 初回生検での解析では、4KscoreとPHIで同等の癌診断能が報告されている。PSAと年齢を組み合わせた予
2662 測モデルの全検出癌に対するAUC-ROC値が54.5であったのに対して、4Kscoreは69.0、PHIは70.4と良好で
2663 あった。GS \geq 7の癌に対する予測能においても、PSAと年齢のモデルのAUC-ROC値59.6に対して4Kscoreは
2664 71.8、PHIは71.1と有意に優れていた(29)。

2665 再生検結果に対するバイオマーカー検査とmp-MRIの予測診断能の比較試験では、mp-MRIはPCA3または
2666 PHIあるいはその併用よりも良好であることが報告されている(30)。再生検において、バイオマーカー検査は
2667 mp-MRIで見逃される癌の検出に役立つ可能性はあるが、再生検を受けるべき患者を特定する目的で両者を併
2668 用することの有用性や施行順序は確立していない(8,30)。

2669

2670 5. リスク計算式とノモグラム

2671 年齢、家族歴、直腸診、前立腺体積、PSAなどの複数の因子から、個人の前立腺癌リスクを推定する計算式やノ
2672 モグラムが考案されており、代表的なものとしてProstate Cancer Prevention TrialモデルやEuropean Randomized
2673 Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculatorなどがある(31,32)。これらは、不要な生検の削減に有用で
2674 あることが報告されているが、各モデルの予測能の比較検証が必要である(33)。Moussaらは、生検陰性後の再生
2675 検結果を予測するノモグラムとして、過去の生検情報を因子に加えたモデルが再生検を行う場合の意思決定に
2676 役立つ可能性を報告している(34)。

2677

2678

2679 参考文献

2680

- 2681 1) Nelson AW, Harvey RC, Parker PA, et al. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy:
2682 meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy.
2683 PLoS One. 2013; 8: e57480. (□)
- 2684 2) Lawrentschuk N, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients
2685 with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. BJU Int. 2009; 103: 730-3.
- 2686 3) 前立腺癌診療ガイドライン 2016年版. 日本泌尿器科学会編. pp70-77, メディカルレビュー社, 大阪, 2016.
- 2687 4) Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening,
2688 diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol. 2017; 71: 618-29.

- 3689 5) Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early
3690 detection. Version 2.2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf
- 3691 6) Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the
3692 diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided
3693 biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015; 68: 438-50. (□)
- 3694 7) Alberts AR, Schoots IG, Bokhorst LP, et al. Risk-based patient selection for magnetic resonance
3695 imaging-targeted prostate biopsy after negative transrectal ultrasound-guided random biopsy avoids
3696 unnecessary magnetic resonance imaging sScans. *Eur Urol.* 2016; 69: 1129-34. (□a)
- 3697 8) Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance
3698 imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *J*
3699 *Urol.* 2016; 196: 1613-8.
- 3700 9) Portalez D, Mozer P, Cornud F, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring
3701 system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat
3702 biopsy patients. *Eur Urol.* 2012; 62: 986-96. (□a)
- 3703 10) Mendhiratta N, Meng X, Rosenkrantz AB, et al. Prebiopsy MRI and MRI-ultrasound fusion-targeted prostate
3704 biopsy in men with previous negative biopsies: impact on repeat biopsy strategies. *Urology.* 2015; 86: 1192-8.
3705 (□a)
- 3706 11) Bruzzese D, Mazzeola C, Ferro M, et al. Prostate health index vs percent free prostate-specific antigen for
3707 prostate cancer detection in men with "gray" prostate-specific antigen levels at first biopsy: systematic review
3708 and meta-analysis. *Transl Res.* 2014; 164: 444-51. (□)
- 3709 12) Partin AW, Brawer MK, Subong EN, et al. Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for
3710 early detection of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998; 1: 197-203. (□a)
- 3711 13) Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of
3712 prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2005;
3713 48: 386-99; discussion 398-9. (□)
- 3714 14) Auprich M, Augustin H, Budäus L, et al. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen,
3715 percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3
3716 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int.* 2012; 109: 1627-35. (□a)
- 3717 15) Boegemann M, Stephan C, Cammann H, et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform
3718 [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate
3719 cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged ≤65 years.
3720 *BJU Int.* 2016; 117: 72-9. (□a)
- 3721 16) Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined
3722 with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0
3723 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol.* 2011; 185: 1650-5. (□a)
- 3724 17) de la Calle C, Patil D, Wei JT, et al. Multicenter evaluation of the prostate health index to detect aggressive
3725 prostate cancer in biopsy naïve men. *J Urol.* 2015; 194: 65-72. (□a)
- 3726 18) Vickers A, Cronin A, Roobol M, et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a

- four-kallikrein panel: an independent replication. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2493-8. (□a)
- 19) Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol*. 2015; 68: 464-70. (□a)
- 20) Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*. 1999; 59: 5975-9.
- 21) Auprich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol*. 2011; 60: 1045-54. (□)
- 22) Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology*. 2007; 69: 532-5. (□a)
- 23) Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol*. 2008; 54: 1081-8. (□a)
- 24) Gittelman MC, Hertzman B, Bailen J, et al. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: a prospective multicenter clinical study. *J Urol*. 2013; 190: 64-9. (□a)
- 25) Partin AW, Van Neste L, Klein EA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*. 2014; 192: 1081-7. (□b)
- 26) Stephan C, Jung K, Semjonow A, et al. Comparative assessment of urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2:ERG gene fusion with the serum [-2]prostate-specific antigen-based prostate health index for detection of prostate cancer. *Clin Chem*. 2013; 59: 280-8. (□a)
- 27) Scattoni V, Lazzeri M, Lughezzani G, et al. Head-to-head comparison of prostate health index and urinary PCA3 for predicting cancer at initial or repeat biopsy. *J Urol*. 2013; 190: 496-501. (□a)
- 28) Perdonà S, Bruzzese D, Ferro M, et al. Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy. *Prostate*. 2013; 73: 227-35. (□a)
- 29) Nordström T, Vickers A, Assel M, et al. Comparison between the four-kallikrein panel and prostate health index for predicting prostate cancer. *Eur Urol*. 2015; 68: 139-46. (□a)
- 30) Porpiglia F, Russo F, Manfredi M, et al. The roles of multiparametric magnetic resonance imaging, PCA3 and prostate health index-which is the best predictor of prostate cancer after a negative biopsy? *J Urol*. 2014; 192: 60-6. (□a)
- 31) Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 529-34. (□a)
- 32) Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*. 2010; 57: 79-85. (□a)
- 33) Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, et al. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015; 26: 848-64. (□)
- 34) Moussa AS, Jones JS, Yu C, et al. Development and validation of a nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session in the era of extended prostate sampling. *BJU Int*. 2010; 106: 1309-14. (□a)

1765 **CQ24 再生検の適応と推奨される方法は？**

1766

1767

1768 **サマリー**

1769 初回の経直腸的超音波ガイド下系統的前立腺生検 (transrectal ultrasonography [TRUS]-guided systematic
1770 prostate biopsy; SB) 後も PSA の持続的高値や上昇を認め、前立腺癌が疑われる場合は再生検を考慮する。初
1771 回 SB の病理所見、年齢、家族歴、直腸診、前立腺体積、PSA 関連パラメーター、MRI 所見は癌検出予測に寄
1772 与する可能性がある。

1773 再生検では、標準 SB (10~12 カ所) に尖部および腹側を標的とした生検や、multiparametric (mp-) MRI 画像
1774 所見に基づいた MRI 標的的生検 (MRI-targeted biopsy; MTB) を併用することで、癌検出率の改善が期待できる。
1775 また、再生検において、MTB は SB より臨床的に意義のある (clinically significant; CS) 前立腺癌の検出に優れて
1776 いることが報告されている。

1777

1778

1779 **解説**

1780 再生検を考慮する場合には、癌のリスクの高い対象者の選出方法を確立して、不要な再生検を削減するとともに、
1781 精度の高い生検法を用いて、臨床的に意義のある (clinically significant; CS) 前立腺癌の検出を向上させること
1782 が必要である。本邦では、再生検の適応を明確には定められていないが **1)**、PSA が上昇または高値の持続する
1783 場合、直腸診で異常を認める場合、初回生検において標本検体の質や数が不十分であった場合や異型腺管
1784 (atypical small acinar proliferation) や多発性の高度前立腺上皮内腫瘍 (high grade prostatic intraepithelial
1785 neoplasia; HGPIN) などの病理所見を認める場合には、再生検で癌の検出されるリスクが高くなり、再生検の対象
1786 にあげられる **2-5)**。

1787 近年、前立腺癌診断の特異度を改善する PSA 関連バイオマーカーやエピジェネティック検査も開発されており、
1788 これらも再生検の決定に役立つ可能性がある。さらに、年齢、家族歴、直腸診、前立腺体積、PSA 関連パラメータ
1789 ー、バイオマーカーなど複数の因子を用いたリスク計算式やノモグラムも、再生検時の癌検出予測に有用と報告
1790 されている **2, 3, 6, 7)** (参照: CQ23 前立腺生検陰性後に推奨されるフォローアップ法は？)。

1791 前立腺の尖部および腹側に存在する癌は、直腸診陰性症例に多く、経直腸的超音波ガイド下系統的前立腺
1792 生検 (transrectal ultrasonography [TRUS]-guided systematic prostate biopsy; SB) 陰性後の再生検において、癌
1793 検出率が高いと報告されている **8, 9)**。したがって、再生検では、標準 SB (10~12 カ所) に尖部および腹側を標的
1794 とした生検を追加することによって、癌検出率を改善できる可能性がある。National Comprehensive Cancer
1795 Network (NCCN) ガイドラインでは、精度の高い生検法として経会陰生検、飽和生検などを活用することも提案
1796 している **5)**。

1797 一方、近年は前立腺癌の診断における MRI の有用性が高まり (参照: CQ20 初回の精密検査として推奨され
1798 る検査法は？, CQ21 初回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか?), MRI の情報に基づく再生検の癌
1799 検出率が他の再生検よりも優れていることが、メタ回帰アナリシスによって示されており **10, 11)**、MRI で癌が疑わ
1800 れる部位を選択的にサンプリングする MRI 標的的生検 (MRI-targeted biopsy; MTB) は、CS 癌の検出に有用である
1801 ことが報告されている **11-13)**。メタアナリシスでは、特に再生検での CS 癌検出が向上することが示されており、SB
1802 に対する MTB の相対的感受性は初回生検で 1.10 倍、生検陰性後の再生検で 1.54 倍であった **11)**。生検陰性

2803 後の再生検としてMRI/ ultrasonography fusion 生検 (MUFB)とSBを行った解析では、各生検法の検出癌におけ
2804 るCS 癌の比率はMTB 91%, SB 54%であり、また、MTB はSBと比較して、臨床的に意義のない(clinically
2805 insignificant/ not clinically significant; NCS)前立腺癌の検出が少なかった14)。そして、MTBを目的として、再生
2806 検の前にmp-MRIを行うことが欧州泌尿器科学会(European Association of Urology; EAU)のガイドライン、米国
2807 泌尿器科学会(American Urological Association; AUA)のコンセンサスとして推奨されている4, 15-16)。再生検と
2808 して、EAUガイドラインでは、MTBと標準SB(10~12カ所)の併用が推奨され15)、AUAコンセンサスではSBの
2809 併用は症例ごとに決定し、各MRI標的部位に対して、2本以上採取することが推奨されている16)。

2810 MTBの方法として、visual registration 生検(cognitive fusion biopsy; CFB)、MUFB、in-bore MRIガイド下生検
2811 (direct in-bore MRI-guided biopsy; MRGB)の3つに分けられる(参照:CQ22 MRI標的生検は有用か?)。

2812 CFBはMRIで検出された病変を標的部位として、術者が超音波ガイド下にイメージする方法である。CFBは
2813 MRI撮影以外に新たな設備を導入する必要がなく、経済的なメリットがあるが、精度が術者の経験や技量に依存
2814 することや、標的生検部位のフィードバック評価が困難であることが問題である。

2815 MUFBはMRI画像をTRUSガイド下生検の際に融合させて、立体画像として前立腺を描出し、標的部位をサン
2816 プリングできる。さらに、生検針をトレースできるため、フィードバック評価も可能であり、標準的なSBの経験があ
2817 れば容易に施行可能であり、標的生検に要する時間は比較的短時間(5~10分程度)である。

2818 MRGBはMRI画像における標的病変を採取できる精度の高い方法である。しかし、導入に費用がかかること、
2819 生検に時間を要すること、患者の体位が腹臥位で長時間(45~60分程度)となり、標準SBの併用が困難であるこ
2820 とが欠点である。

2821

2822

2823 参考文献

2824

- 2825 1) 前立腺癌診療ガイドライン2016年版. 日本泌尿器科学会編. Pp70-77, メディカルレビュー社, 大阪, 2016.
- 2826 2) Gann PH, Fought A, Deaton R, et al. Risk factors for prostate cancer detection after a negative biopsy: a novel
2827 multivariable longitudinal approach. J Clin Oncol. 2010; 28: 1714-20. (□)
- 2828 3) Pinsky PF, Crawford ED, Kramer BS, et al. Repeat prostate biopsy in the prostate, lung, colorectal and ovarian
2829 cancer screening trial BJU Int. 2007; 99: 775-9. (□a)
- 2830 4) Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening,
2831 diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol. 2017; 71: 618-29.
- 2832 5) Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer
2833 early detection. Version 2.2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf
- 2834 6) Chun FK, Briganti A, Graefen M, et al. Development and external validation of an extended repeat biopsy
2835 nomogram. J Urol. 2007; 177: 510-5. (□)
- 2836 7) Sakura M, Kawakami S, Ishioka J, et al. A novel repeat biopsy nomogram based on three-dimensional
2837 extended biopsy. Urology. 2011; 77: 915-20. (□b)
- 2838 8) Ekwueme K, Simpson H, Zakhour H, et al. Transperineal template-guided saturation biopsy using a modified
2839 technique: outcome of 270 cases requiring repeat prostate biopsy. BJU Int. 2013; 111: E365-73. (□a)
- 2840 9) Bittner N, Merrick GS, Butler WM, et al. Incidence and pathological features of prostate cancer detected on

- transperineal template guided mapping biopsy after negative transrectal ultrasound guided biopsy. J Urol. 2013; 190: 509-14 (□a)
- 10) Nelson AW, Harvey RC, Parker PA, et al. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. PLoS One. 2013; 8: e57480 (□)
- 11) Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2015; 68: 438-50. (□)
- 12) Wegelin O, van Melick HH, Hooft L, et al. Comparing three different techniques for magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsies: a systematic review of in-bore versus magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion versus cognitive registration. Is there a preferred technique? Eur Urol. 2017; 71: 517-31. (□)
- 13) Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: a systematic review. Eur Urol. 2015; 68: 8-19. (□)
- 14) Sonn GA, Chang E, Natarajan S, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. Eur Urol. 2014; 65: 809-15. (□a)
- 15) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2016. p18-20. [home page on internet]. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf>
- 16) Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: A consensus statement by AUA and SAR. J Urol. 2016; 196: 1613-8.

1865 **CQ25 前立腺生検の合併症とその対策は？**

1866

1867

1868 **サマリー**

1869 前立腺生検では適応の厳格化, 患者側リスク因子の評価, 予防的合併症対策, 生検法の選択, 合併症発生時
1870 の管理が大切である。出血, 排尿障害, 感染症が主な合併症であり, 入院を要するものは感染症が最も多い。す
1871 べての生検で予防的抗菌薬投与が推奨される。フルオロキノロン耐性菌の増加とともに, 敗血症を含む感染性合
1872 併症は増加傾向である。直腸スワブ培養や抗菌薬投与歴に応じた抗菌薬選択は, 感染症リスクを減少させる可
1873 能性がある。経会陰生検は直腸出血や感染症のリスクが低い。

1874

1875

1876 **解説**

1877 **1. 前立腺生検の合併症**

1878 近年の多剤耐性菌増加に伴い, 特に経直腸生検後の感染症性合併症への対策が課題となっている **1, 2)**。生検
1879 後入院率は **0.5~7%³⁻⁷⁾**, その内訳は感染症 **72%**, 出血 **19%**, 排尿障害 **9%**である **3)**。合併症の発生率は, 定
1880 義やデータ収集法によって報告値の幅が大きい。経直腸的超音波ガイド下系統的前立腺生検 (transrectal
1881 ultrasonography[TRUS]-guided systematic prostate biopsy;SB)に関する報告の大半は, 生検針刺入経路が経
1882 直腸アプローチ(経直腸生検)であり, 経会陰アプローチ(経会陰生検)は本CQの別項目での記載とする(参照:
1883 **CQ36 検診を受診(実施)することの利益・不利益と改善策は?)**)。

1884

1885 **1-1. 血尿**

1886 血尿は頻度の高い合併症であり**4~66%**である **4, 8-11)**。大半は軽度であり, 膀胱灌流を要する血尿は**0.4%**であ
1887 る **12)**。前立腺体積の大きい症例はリスクが高い **4, 11)**。

1888

1889 **1-2. 直腸出血**

1890 直腸出血の発生率は**1~37%**である **4, 8-11, 13)**。多くは軽度であるが, 一部は重篤な出血をきたす **10)**。患者ア
1891 ンケートに基づく直腸出血発生率の解析では, 6カ所生検での**17%**に対して, 8~12カ所生検では**26~27%**と有
1892 意に多かった **13)**。

1893

1894 **1-3. 血精液症**

1895 血精液症の発生率は, 報告間の差が大きく**1~93%**である **4, 8-11)**。性的活動の低下する高齢者で発生率が低
1896 い **4)**。

1897

1898 **1-4. 排尿障害**

1899 生検後の排尿障害は通常一過性であり **12)**, 急性尿閉の発生率は**0.2~1.1%**である **4, 8, 9, 11, 12)**。大きな前立
1900 腺体積, International Prostate Symptom Score (IPSS) 高値がリスク因子である **4, 11)**。

1901

1902 **1-5. 勃起障害**

生検後の勃起障害の実態は、前立腺癌の診断告知に起因する心理的要因などが複合的に関連しうるため、明らかでない点が多い。他要因を除外した勃起障害の発生率は、生検後1カ月で7~12%であり、以後回復に向かうことが報告されている(14-16)。

1906

1-6. 感染症

感染症の発生率は発熱0.6~17%(4, 7-10)、敗血症0.1~3.1%である(8, 11, 12, 17, 18)。敗血症をきたした患者の約70%からフルオロキノロン耐性大腸菌や基質特異性拡張型βラクタマーゼ(extended spectrum β lactamase; ESBL)産生大腸菌が検出されている(12, 18)。メタアナリシスでは、生検コア数と感染症の関連性は示されていない(19, 20)。

1912

1-7. 生検関連死

報告されている生検関連死の発生率は0~0.1%であり(7, 21)、ほとんどが敗血症性ショックによるものである。本邦における前立腺生検約21万件(2004~2006年)での報告では、経直腸生検後にフルオロキノロン耐性大腸菌により生じた敗血症による死亡例が1例(0.0005%)ある(8)。欧米の大規模試験では、生検自体の致死合併症リスクは低いこととともに、生検を受ける男性は一般集団より健康度が高いことが示されている(16)。European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)やProstate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening研究のデータベースを用いた解析では、検診結果で陽性となり生検を実施したコホートにおける生検後120日間の前立腺癌死以外の死亡率は0.10~0.12%であり、検診結果が陰性で生検未実施のコントロールコホートの0.18~0.24%と比較して、有意差が無かった(21, 22)。年齢、Charlson Comorbidity Indexスコアなどを調整したSurveillance Epidemiology and End Results (SEER)データの解析では、生検群の死亡リスクはコントロール群の0.29倍と低かった。しかし、生検後感染症による入院例の死亡リスクはその他の症例の12倍であった(5)。

1925

2. 経会陰生検の合併症

経会陰生検の合併症発生率は血尿10~42%(23-25)、尿閉0.6~39%(2, 23-32)、感染症0~2%(24, 25, 28, 29)、血症0~0.1%(2, 24, 28, 29)である。経会陰生検後の急性尿閉は12~14カ所生検では0.6~7%であり(23-27)、無作為化比較対照試験(randomized controlled trial; RCT)では経会陰生検と経直腸生検に差は示されていない(1, 24, 25, 33)。経会陰マッピング生検など40カ所以上の生検後の急性尿閉は8~39%であるが、麻酔や尿道カテーテル操作などが関連している可能性もある(30-32)。感染症に関する経直腸生検と経会陰生検のRCTの報告は限られているが(24, 25)、2000年代以降の文献では、生検後感染症による入院率は経会陰生検で0.1%以下、経直腸生検で3~5%である(2, 6)。

1934

3. 生検合併症の発生率の推移

感染症性合併症は増加傾向である(3, 5)。約半数がフルオロキノロン耐性菌によるものであり、同様に増加傾向である(34)。Carignanらの報告では、敗血症の発生率は2002~2009年の0.5%に対して、2010~2011年は2.2%に増加している(35)。生検後30日間の入院については、1996年の1.0%から2005年には4.1%に増加しているが、死亡率はそれぞれ0.09%と0.11%であり、増加傾向はなかった(3)。

1940

1941 **4. 出血対策**

1942 アスピリン服用と出血性合併症に関するシステマティックレビューやメタアナリシスでは、アスピリン服用で生検後
1943 の血尿リスクが 1.36 倍になるが、増加したのは軽度の血尿例であった。直腸出血や血精液症の増加は有意でな
1944 かった 36)。アスピリン休薬を不要とする報告もあるが、大規模試験での検証が必要である 37)。ワルファリンやクロ
1945 ピドグレルに関してはデータが少なく結論が出ていない 16, 38, 39)。なお、直腸出血は経直腸生検に由来してお
1946 り、経会陰生検では回避される 1)。

1947

1948 **5. 感染症対策**

1949 国内多施設共同研究では、糖尿病やステロイド投与を生検後感染症の患者側リスク因子にあげている 40)。

1950

1951 5-1. 予防的抗菌薬投与

1952 Cochrane レビューの解析では、経直腸生検での予防的抗菌薬投与は無投与に比べて細菌尿(リスク比:0.25)、
1953 菌血症(0.67)、発熱(0.39)、尿路感染症(0.37)、入院(0.13)のリスクを減少させており 41)、各感染予防ガイドライ
1954 ンでは、前立腺生検での予防的抗菌薬投与を推奨している 42, 43)。1 日投与と 3 日間投与、単回投与と複数回
1955 投与の比較については結論を得ていないが 11, 41, 44)、感染症リスクの低い患者へは 1 日単回投与でよいとの
1956 報告も多い 45, 46)。本邦では、低リスク患者へのキノロン系経口抗菌薬の単回投与が推奨されている 47)。

1957 2010~2011 年の Global Prevalence Study on Infections in Urology の集計では、生検での予防的抗菌薬投与
1958 は 98%に施行され、そのうち 92%でフルオロキノロンが使用されていた 6)。しかし、耐性菌による感染症の増加と
1959 フルオロキノロン投与歴の関連性が指摘されており 48, 49)、Akduman らの研究では、生検前のレボフロキサシン
1960 3 週間投与群では敗血症が 5.4%に生じ、前投与なし群の 1.7%より高率であり、培養陽性の全例でフルオロキノ
1961 ン抵抗性大腸菌が検出された 48)。

1962 生検後感染症リスクを減らす新たな対策として、直腸スワブ培養に応じた選択的な抗菌薬投与が提唱されてい
1963 る 50)。Duplessis らは、生検前に直腸スワブ培養を施行し、フルオロキノロン耐性菌検出例に選択的抗菌薬を投
1964 与、非検出例へはシプロフロキサシンを投与し、感染性合併症を生じなかったことを報告している 51)。なお、生
1965 検前の尿培養の有用性は示されていない 52)。

1966

1967 5-2. その他の感染症対策

1968 抗菌薬以外の生検後感染症予防策として、浣腸や直腸内ポピドンヨード消毒の有効性は評価が定まっていない
1969 41, 53, 54)。生検の適応に関して、より厳格な基準を策定することによって 55)、生検後合併症の生じる機会を減
1970 らし、かつ臨床的に意義のない(clinically insignificant/ not clinically significant; NCS)前立腺癌の過剰検出を削
1971 減することも重要である。

1972

1973

1974 **参考文献**

1975

1976 1) Chang DT, Challacombe B, Lawrentschuk N. Transperineal biopsy of the prostate--is this the future? Nat Rev
1977 Urol. 2013; 10: 690-702.

1978 2) Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over

- the transrectal approach for prostate biopsy? BJU Int. 2014; 114: 384-8. (□)
- 3) Nam RK, Saskin R, Lee Y, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol. 2010; 183: 963-8. (□a)
- 4) Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, et al. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology. 2002; 60: 826-30. (□a)
- 5) Loeb S, Carter HB, Berndt SI, et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. J Urol. 2011; 186: 1830-4. (□a)
- 6) Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. Eur Urol. 2013; 63: 521-7. (□b)
- 7) Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, et al. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. Eur Urol. 2012; 61: 1110-4. (□a)
- 8) Kakehi Y, Naito S; Japanese Urological Association. Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy: a nation-wide survey in Japan. Int J Urol. 2008; 15: 319-21. (□a)
- 9) Berger AP, Gozzi C, Steiner H, et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. J Urol. 2004; 171: 1478-80; discussion 1480-1. (□a)
- 10) Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. BMJ. 2012; 344: d7894. (□a)
- 11) Zaytoun OM, Anil T, Moussa AS, et al. Morbidity of prostate biopsy after simplified versus complex preparation protocols: assessment of risk factors. Urology. 2011; 77: 910-4. (□)
- 12) Pinkhasov GI, Lin YK, Palmerola R, et al. Complications following prostate needle biopsy requiring hospital admission or emergency department visits - experience from 1000 consecutive cases. BJU Int. 2012; 110: 369-74. (□a)
- 13) Ghani KR, Dundas D, Patel U. Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. BJU Int. 2004; 94: 1014-20. (□)
- 14) Chrisofos M, Papatsoris AG, Dellis A, et al. Can prostate biopsies affect erectile function? Andrologia. 2006; 38: 79-83. (□a)
- 15) Akbal C, Türker P, Tavukçu HH, et al. Erectile function in prostate cancer-free patients who underwent prostate saturation biopsy. Eur Urol. 2008; 53: 540-4. (□a)
- 16) Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol. 2013; 64: 876-92. (□)
- 17) Simsir A, Kismali E, Mammadov R, et al. Is it possible to predict sepsis, the most serious complication in prostate biopsy? Urol Int. 2010; 84: 395-9. (□a)
- 18) Carmignani L, Picozzi S, Spinelli M, et al. Bacterial sepsis following prostatic biopsy. Int Urol Nephrol. 2012; 44: 1055-63. (□a)
- 19) Paul R, Schöler S, van Randenborgh H, et al. Morbidity of prostatic biopsy for different biopsy strategies: is there a relation to core number and sampling region? Eur Urol. 2004; 45: 450-5; discussion 456. (□)

- 3017 20) Irani J, Blanchet P, Salomon L, et al. Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the
3018 standard 12-core? A randomized multicenter trial. *J Urol*. 2013; 190: 77-83. (□)
- 3019 21) Carlsson SV, Holmberg E, Moss SM, et al. No excess mortality after prostate biopsy: results from the
3020 European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int*. 2011; 107: 1912-7. (□)
- 3021 22) Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G. Mortality and complications after prostate biopsy in the Prostate, Lung,
3022 Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) trial. *BJU Int*. 2014; 113: 254-9. (□a)
- 3023 23) Emiliozzi P, Longhi S, Scarpone P, et al. The value of a single biopsy with 12 transperineal cores for detecting
3024 prostate cancer in patients with elevated prostate specific antigen. *J Urol*. 2001; 166: 845-50. (□a)
- 3025 24) Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective
3026 randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*. 2008; 71:
3027 191-5. (□)
- 3028 25) Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between
3029 transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008; 11: 134-8. (□)
- 3030 26) Kojima M, Hayakawa T, Saito T, et al. Transperineal 12-core systematic biopsy in the detection of prostate
3031 cancer. *Int J Urol*. 2001; 8: 301-7. (□)
- 3032 27) Suzuki M, Kawakami S, Asano T, et al. Safety of transperineal 14-core systematic prostate biopsy in diabetic
3033 men. *Int J Urol*. 2009; 16: 930-5. (□)
- 3034 28) Pinkstaff DM, Igel TC, Petrou SP, et al. Systematic transperineal ultrasound-guided template biopsy of the
3035 prostate: three-year experience. *Urology*. 2005; 65: 735-9. (□a)
- 3036 29) Kasivisvanathan V, Dufour R, Moore CM, et al. Transperineal magnetic resonance image targeted prostate
3037 biopsy versus transperineal template prostate biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer. *J*
3038 *Urol*. 2013; 189: 860-6. (□a)
- 3039 30) Moran BJ, Braccioforte MH. Stereotactic transperineal prostate biopsy. *Urology*. 2009; 73: 386-8. (□a)
- 3040 31) Onik G, Barzell W. Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for
3041 focal prostate cancer therapy. *Urol Oncol*. 2008; 26: 506-10. (□a)
- 3042 32) Merrick GS, Taubenslag W, Andreini H, et al. The morbidity of transperineal template-guided prostate
3043 mapping biopsy. *BJU Int*. 2008; 101: 1524-9. (□a)
- 3044 33) Shen PF, Zhu YC, Wei WR, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic
3045 review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2012; 14: 310-5. (□)
- 3046 34) Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate
3047 biopsy--are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *J Urol*. 2008; 179: 952-5. (□a)
- 3048 35) Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, et al. Increasing risk of infectious complications after transrectal
3049 ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol*. 2012; 62: 453-9.
3050 (□b)
- 3051 36) Carmignani L, Picozzi S, Bozzini G, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsies in patients taking
3052 aspirin for cardiovascular disease: A meta-analysis. *Transfus Apher Sci*. 2011; 45: 275-80. (□)
- 3053 37) Wang J, Zhang C, Tan G, et al. Risk of bleeding complications after preoperative antiplatelet withdrawal
3054 versus continuing antiplatelet drugs during transurethral resection of the prostate and prostate puncture biopsy:

- 3055 a systematic review and meta-analysis. *Urol Int.* 2012; 89: 433-8. (□)
- 3056 38) AUA white paper on incidence, prevention and treatment of complications related to prostate needle biopsy.
3057 American Urological Association. [home page on internet]. Available from:
3058 <http://www.auanet.org/guidelines/prostate-needle-biopsy-complications>
- 3059 39) Chowdhury R, Abbas A, Idriz S, et al. Should warfarin or aspirin be stopped prior to prostate biopsy? An
3060 analysis of bleeding complications related to increasing sample number regimes. *Clin Radiol.* 2012; 67: e64-70.
3061 (□a)
- 3062 40) Yasuda M, Nakane K, Yamada Y, et al. Clinical effectiveness and safety of tazobactam/piperacillin 4.5 g for
3063 the prevention of febrile infectious complication after prostate biopsy. *J Infect Chemother.* 2014; 20: 631-4.
3064 (□)
- 3065 41) Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane*
3066 *Database Syst Rev.* 2011 May 11;(5):CD006576. doi: 10.1002/14651858.CD006576.pub2. (□)
- 3067 42) EAU guidelines on urological infections. European Association of Urology 2016. [home page on internet].
3068 Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2016.pdf>
- 3069 43) Wolf JS, J, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al. Best practice policy statement on urologic surgery
3070 antimicrobial prophylaxis. [home page on internet]. Available from:
3071 <https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Antimicrobial-Prophylaxis.pdf>
- 3072 44) Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, et al. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic
3073 review. *Eur Urol.* 2008; 54: 1270-86. (□)
- 3074 45) Schaeffer AJ, Montorsi F, Scattoni V, et al. Comparison of a 3-day with a 1-day regimen of an
3075 extended-release formulation of ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal
3076 needle biopsy of the prostate. *BJU Int.* 2007; 100: 51-7. (□)
- 3077 46) Sabbagh R, McCormack M, Péloquin F, et al. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic
3078 prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Can J Urol.* 2004; 11: 2216-9. (□)
- 3079 47) UTI 共同研究会周術期感染予防ガイドライン作成ワーキンググループ. 前立腺生検. 泌尿器科領域におけ
3080 る周術期感染予防ガイドライン 2015. 日本泌尿器科学会編. pp65-8, メディカルレビュー社, 大阪, 2016.
- 3081 48) Akduman B, Akduman D, Tokgöz H, et al. Long-term fluoroquinolone use before the prostate biopsy may
3082 increase the risk of sepsis caused by resistant microorganisms. *Urology.* 2011; 78: 250-5. (□a)
- 3083 49) Mosharafa AA, Torky MH, El Said WM, et al. Rising incidence of acute prostatitis following prostate biopsy:
3084 fluoroquinolone resistance and exposure is a significant risk factor. *Urology.* 2011; 78: 511-4. (□a)
- 3085 50) Liss MA, Chang A, Santos R, et al. Prevalence and significance of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* in
3086 patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy. *J Urol.* 2011; 185: 1283-8. (□a)
- 3087 51) Duplessis CA, Bavaro M, Simons MP, et al. Rectal cultures before transrectal ultrasound-guided prostate
3088 biopsy reduce post-prostatic biopsy infection rates. *Urology.* 2012; 79: 556-61. (□a)
- 3089 52) Bruyère F, d'Arcier BF, Boutin JM, et al. Is urine culture routinely necessary before prostate biopsy? *Prostate*
3090 *Cancer Prostatic Dis.* 2010; 13: 260-2. (□a)
- 3091 53) Abughosh Z, Margolick J, Goldenberg SL, et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine
3092 prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2013; 189:

- 3093 1326-31. (□)
- 3094 54) Melekos MD. Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infectious complications after
3095 transrectal biopsy of the prostate. *Int Urol Nephrol.* 1990; 22: 257-62. (□)
- 3096 55) NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. Version 2.2016. [home page on
3097 internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf
- 3098 56) Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS
3099 biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017; 389: 815-22. (□a)
- 3100

3101 **CQ26 住民検診で推奨される前立腺がん検診システム・精度管理は？**

3102

3103

3104 **サマリー**

3105 本邦の前立腺がん検診は、2015年調査では住民検診として83.0%の市町村で実施されていた。住民検診にお
3106 いては、PSA検査、問診、検診異常者に対する精密検査受診通知、適切な精密検査機関への紹介、精密検査
3107 結果の集計までの精度管理を行なうことが重要である。ファクトシートなどを用いて、検診提供側の医療者、行政・
3108 検診機関の担当者より受診希望者に最新かつ正確な情報を提供し、必要に応じて共有して検診受診を決定す
3109 る shared decision making が実践できる体制を構築することが推奨される。

3110

3111

3112 **解説**

3113 厚生労働省は、「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」に基づいて、市町村による胃癌、子
3114 宮頸癌、肺癌、乳癌、大腸癌に対するがん検診を推進している。前立腺がん検診は厚生労働省の推進するがん
3115 検診に該当していない。したがって、市町村が特定健康診査と同時に、あるいは個別に PSA 検診を施行するの
3116 が、本邦における前立腺がん検診の主流である。前立腺がん検診実施の判断は、市町村にゆだねられているが、
3117 2015年の公益財団法人前立腺研究財団の調査によれば、83.0%の市町村で前立腺がん検診が実施されていた
3118 1)。

3119 住民検診においては、検診機関が受診者に対して PSA 検査を提供するだけでは、検診としての精度が維持で
3120 きない。検診における問診、検診異常者に対する精密検査受診通知、泌尿器科専門医が常勤している精密検
3121 査医療機関の紹介、精密検査結果の集計までの精度管理を行なっていることが重要である 2, 3)。

3122 前立腺がん検診受診前に、受診に際して知っておくべき重要な情報を記載したファクトシートなどを用いて、前
3123 立腺癌の情報、前立腺癌確定までの検診・検査の方法、前立腺がん検診の利点・欠点・不明な点について、受
3124 診希望者に提供することが望ましい(参照:参考資料 2-1 前立腺がん検診受診前のファクトシート)。前立腺がん
3125 検診を受診するかどうかは、提供される情報をもとに判断し、必要に応じて医療者と受診者とが情報を共有して一
3126 緒に決定する shared decision making を実践することが推奨される 4)。しかし、実際には shared decision making
3127 に基づく前立腺がん検診が広く普及しているとはいえない 5)。Shared decision making を支援する手段として、印
3128 刷物やインターネットのウェブサイトによる方法などが提唱されている 6)。無作為化比較対照試験 (randomized
3129 controlled trial; RCT) により、これらの支援法が前立腺癌の知識向上や shared decision making の遂行に有用で
3130 あることが明らかとなった 7-10)。ただし、これらの支援法は必ずしも検診受診率を増加させない。

3131 検診受診希望者に対して、PSA 検査とともに問診を行うことが必要である。特に、家族歴、前立腺疾患の治療
3132 歴、PSA 検査に影響を与える治療薬の使用に関する問診が重要である。家族歴については、第1度近親者(親・
3133 子・兄弟)の前立腺癌患者の有無を聴取する。そして、前立腺癌および前立腺肥大症の治療歴を確認する。前
3134 立腺肥大症の治療薬では 5 α 還元酵素阻害薬であるデュタステリド(アボルブ[®])および抗アンドロゲン薬である酢
3135 酸クロルマジノン(プロスター[®])やアレルエストレノール(パーセリン[®])、男性型脱毛症薬では 5 α 還元酵素阻害
3136 薬であるフィナステリド(プロペシア[®])やデュタステリド(ザガーロ[®])は、PSA 値を約半分に低下させるため、PSA
3137 値を 2 倍にしたうえで判定を行うなどの注意が必要である 11) (参照:CQ6 男性型脱毛症治療薬 (5 α 還元酵
3138 素阻害薬)内服者への対応は必要か?、CQ7 前立腺肥大症治療薬内服者への対応は必要か?)。

3139 検診においては、地域の実地医家での PSA 単独検診が主体であるが、カットオフ値を設定すれば判定は容易
3140 である。住民検診においては、各地区の保健センターなどでの保健師を介しての結果通知が行われる場合、実
3141 地医家を介して受診者に渡される場合があるが、前立腺がん検診受診後の情報が記載されたファクトシートなど
3142 を用いて、情報提供を行うことが重要である(参照:参考資料 2-2 前立腺がん検診受診後のファクトシート)。

3143 適切な検診が行われ、精密検査施設に検診異常者が誘導されたとしても、精密検査施設の体制が不備であ
3144 れば、癌発見率の低下をきたし、検診の精度が低下してしまう。適正な精密検査施設の指定は、受診者の利益
3145 につながるだけでなく、受診者の検診結果の把握の上でも重要であり、検診システム上重要である。精密検査施
3146 設が備えるべき条件は、泌尿器科医が常勤していること、経直腸的超音波ガイド下系統的前立腺生検
3147 (transrectal ultrasonography[TRUS]-guided systematic prostate biopsy; SB)が可能なことである。

3148 精密検査結果については本人に直接通知されるが、がん検診の精度管理のためには市町村の委託している
3149 検診機関による精密検査結果の集計が必要になる。市町村から委託を受けた検診機関に対する精密検査結果
3150 の情報提供に関しては、個人情報保護法等の除外規定にあたるのが個人情報保護委員会の「医療・介護関係
3151 事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス」に明記されており、本人の承諾は不要である。

3152

3153

3154 参考文献

3155

- 3156 1) 公益財団法人前立腺研究財団. 前立腺がん検診市町村別実施状況 2015年6月調査. 2016.
- 3157 2) 古賀寛史, 宮崎良春, 内藤誠二, 他. 前立腺がん検診の精度管理の取り組み. 日本がん検診・診断学会誌.
3158 2013;21:126-130. (□b)
- 3159 3) 森山 正敏, 太田 純一, 加藤 喜健, 他. 前立腺がん検診 受診勧奨からみた精度管理. 日本がん検診・
3160 診断学会誌. 2011;19:156-8. (□b)
- 3161 4) Davis K, Haisfield L, Dorfman C, et al. Physicians' attitudes about shared decision making for prostate cancer
3162 screening. Fam Med. 2011; 43: 260-6. (□b)
- 3163 5) Hoffman RM, Elmore JG, Fairfield KM, et al. Lack of shared decision making in cancer screening
3164 discussions: results from a national survey. Am J Prev Med. 2014; 47: 251-9. (□b)
- 3165 6) Dorfman CS, Williams RM, Kassan EC, et al. The development of a web- and a print-based decision aid for
3166 prostate cancer screening. BMC Med Inform Decis Mak. 2010; 10: 12. (□)
- 3167 7) Tran VT, Kisseleva-Romanova E, Rigal L, et al. Impact of a printed decision aid on patients' intention to
3168 undergo prostate cancer screening: a multicentre, pragmatic randomised controlled trial in primary care. Br J
3169 Gen Pract. 2015; 65: e295-304. (□)
- 3170 8) Allen JD, Othus MK, Hart A Jr, et al. A randomized trial of a computer-tailored decision aid to improve
3171 prostate cancer screening decisions: results from the Take the Wheel trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.
3172 2010; 19: 2172-86. (□)
- 3173 9) Taylor KL, Williams RM, Davis K, et al. Decision making in prostate cancer screening using decision aids vs
3174 usual care: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2013; 173: 1704-12. (□)
- 3175 10) Volk RJ, Hawley ST, Kneuper S, et al. Trials of decision aids for prostate cancer screening: a systematic
3176 review. Am J Prev Med. 2007; 33: 428-34. (□)

- 3177 11) Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign
3178 prostatic hyperplasia. Prostate. 1993; 22: 31-7. (□a)
3179

コピー厳禁

コピー厳禁

3180 **CQ27 人間ドックで推奨される前立腺がん検診システム・精度管理は？**

3181

3182

3183 **サマリー**

3184 本邦の 50 歳未満での前立腺癌発見率は 0.01%以下と低く、死亡率低下効果が確定しているのは 50～69 歳の
3185 年齢層である。したがって、住民検診では 50 歳から受診対象とし、人間ドックなどの受益者負担による PSA 検診
3186 では、癌発見率は低い、高危険群の同定と将来の癌発見時のメリットを考え、40 歳代からの受診がより推奨さ
3187 れる。人間ドック検診においても、検診受診前・受診時の対応、異常者の判定、精度管理に関しては、住民検診
3188 と基本的に同様である。ただし、精密検査結果の集計に関しては、個人情報保護法との関連で、市町村が実施
3189 主体の住民検診とは異なる対応が必要である。

3190

3191

3192 **解説**

3193 人間ドック検診とは、個人または企業など人間ドック検診施設との契約によって検診が施行されるものである。
3194 公益財団法人前立腺研究財団が日本人間ドック学会の協力を得て行なった、平成 17 年度のアンケート調査によ
3195 れば、325 施設中 289 施設(89%)で、人間ドックに PSA 検査を導入していた 1)。また、平成 26 年度のアンケート
3196 調査では、147 施設中 118 施設(80.3%)が PSA 単独検診を施行していた 2)。

3197 人間ドックに代表される任意型の前立腺がん検診の受診機会を提供することで、その地域において前立腺癌
3198 死亡リスクを減少させることは証明されていない 3)。したがって、国家レベルで前立腺癌死亡率の低下を達成す
3199 るためには、前立腺がん検診としては、住民検診による検診システムを構築することが推奨される。一方で、住民
3200 検診の対象外の男性や住民検診システムを補完する目的で、人間ドック検診の受診機会を広く提供することは
3201 有用と考えられる。本邦における 40 歳代の前立腺癌発見率は、人間ドックの全国集計では 40～44 歳は
3202 0.003%(4/ 140,673)、45～49 歳は 0.01%(12/ 165,033)と低い 4)。また、本邦の PSA 検診システムにおける受
3203 診動向は、住民検診では 60 歳以上の受診者が 80%を占め、人間ドック検診では 59 歳以下の受診者が 70%を
3204 占めている。本邦における 2 つの主要な形態の PSA 検診の受診動向の実状と、検診の費用根拠、検診の目的に
3205 ついて総合的に判断した場合、癌死亡率低下を達成するための癌の発見を目的としている住民検診では、一般
3206 的には 50 歳から受診対象とし、一方で、人間ドックなどの受益者負担による PSA 検診では、癌発見率は低い
3207 が、高危険群の同定と将来の癌発見時のメリットを考え、40 歳代からの受診がより推奨される。

3208 人間ドック検診においても、基本的な検査や検診データの流れは住民検診と同様であるが、検診の際に直腸
3209 診を同時に行う場合がある。検診受診前・受診時の対応、異常者の判定に関しては、住民検診と基本的に同様
3210 である 5)。前立腺がん検診受診前の情報を記載したファクトシートなどを用いて、最新情報を受診希望者に提供
3211 することが望ましい(参照:参考資料 2-1 前立腺がん検診受診前のファクトシート)。検診の結果報告と受診勧奨
3212 に関して、人間ドックにおいては正確な情報提供と受診勧奨が行われない場合、PSA 異常者の精密検査受診
3213 率が低くなる懸念される。住民検診と同様に、前立腺がん検診受診後の情報が記載されたファクトシートな
3214 どを用いた説明がなされるべきである(参照:参考資料 2-2 前立腺がん検診受診後のファクトシート)。

3215 人間ドック検診においても適切な精密検査施設の指定は必須である。また、精密検査施設の評価や精度管理
3216 を行う上で、住民検診と同様に精密検査結果の集計は必要である。しかし、個人情報保護法によると、人間ドック
3217 検診では、本人の許可なく精密検査データの集計を行うことができない。そのため、人間ドック検診受診の段階

3218 で、精密検査結果集計の必要性や使用目的(精度管理)を明確にし、受診者の同意を得ておくことが精度管理
3219 上望ましい。

3220

3221

3222 **参考文献**

3223

3224 1) 山中英壽, 島崎 淳, 伊藤一人, 他. 人間ドックにおける前立腺がん検診実施状況調査(平成 17 年度). 泌
3225 尿器外科. 2007;20:1113-5.

3226 2) 熊坂文成, 山中英壽, 村井 勝, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告(第 10 回
3227 調査) 平成 26 年度. 泌尿器外科. 2016;29:1363-7.

3228 3) Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, et al. Opportunistic testing versus organized prostate-specific
3229 antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer
3230 screening trial. Eur Urol. 2015; 68: 354-60. (□)

3231 4) 財団法人前立腺研究財団, 前立腺検診協議会. 人間ドック健診における前立腺検査調査(1989 年～1999
3232 年)・前立腺集団検診全国集計(1986 年～1999 年). 泌尿器外科. 2003;16:1023-38. (□b)

3233 5) 野畑俊介, 日内地栄子, 木内正太郎, 他. 聖隷予防検診センター人間ドックにおける前立腺がん検診の精
3234 度管理の取り組み. 腎泌予防医誌. 2014;22:70-2. (□)

3235

3236 **CQ28 監視療法のアウトカムは即時根治療法と比較し、転移癌進展リスク・死亡リスクは**
3237 **上がるのか？**

3238

3239

3240 サマリー

3241 監視療法の選択基準を満たした患者の死亡リスクは、即時根治療法を施行したものとほぼ同等である。ただし、
3242 転移発生率はやや高率になる可能性がある。

3243

3244

3245 解説

3246 早期前立腺癌に対して実施された、監視療法と即時根治療法の無作為化比較対照試験 (randomized controlled
3247 trial; RCT) を中心に、その生命予後に及ぼすアウトカムを検討する。

3248 監視療法の患者選択基準はプロトコル間で多少の相違はあるものの、いずれもいわゆる低リスク前立腺癌の
3249 中でも、さらに腫瘍量に制限を設けるなど、より厳しい設定になっている 1)。しかし、いくつかの監視療法研究の
3250 結果より、エントリー時のリスクの過小評価は、約 30%程度存在するものと推測される 2-4)。そのため、いずれの監
3251 視療法プロトコルにおいても、定期的な PSA 測定と前立腺生検を必須としており、病勢進行の予兆をいち早く
3252 とらえて、時機を逸せず積極的治療を勧告し、安全性を担保するようにしている。

3253 監視療法と根治療法のアウトカムを比較した試験のうち、代表的なものの一つに、英国で行われている Prostate
3254 Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) 試験がある 5)。これは、限局性前立腺癌に対して監視療法、手術お
3255 よび放射線療法を行った際の、前立腺癌死亡リスクを比較した RCT である。対象となった症例には、Gleason
3256 score (GS) 7 の中間リスク前立腺癌も約 20%程度エントリーされていることに注意が必要である。観察期間中央
3257 値 10 年で、監視療法では転移発生リスクが 1000 人年 6.3 と、手術および放射線治療のそれぞれ 2.4, 3.0 より
3258 有意に大きかった。しかし、前立腺癌死亡リスクは、3 群間に有意な差はなかった。北欧の大規模なコホート研究
3259 では、低リスク癌における 10 年前立腺癌累積死亡率が、監視療法群(待機療法も含む)で 2.4%、手術および放
3260 射線治療群で 0.7%であった 8)。ただこれは前向き試験ではないため、バイアスを考慮する必要がある。

3261 また、RCT ではないものの、その他の監視療法の前向き試験での中長期成績でも、転移発生率は 2~3%以下、
3262 前立腺癌死亡率は約 1%程度と非常に良好な成績が示されている 6,7)。

3263 このように、現代の厳格な症例選択・経過観察基準による、監視療法プロトコルに基づいた方法での、根治
3264 療法との予後を比較した RCT の結果は存在しない。しかし、既存の研究結果を総合すると、監視療法では長期
3265 の経過で転移発生率はやや増加する可能性は否定できないが、生命予後に対する影響は根治療法と差はない
3266 ものと考えられる。

3267

3268

3269 参考文献

3270

3271 1) Tosoian JJ, Ballentine Carter H, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence
3272 and contemporary state of practice. Nat Rev Urol. 2016; 13: 205-15. (□)

3273 2) Sugimoto M, Hirama H, Yamaguchi A, et al. Should inclusion criteria for active surveillance for low-risk

- prostate cancer be more stringent? From an interim analysis of PRIAS-JAPAN. *World J Urol.* 2015; 33: 981-7.
(□a)
- 3) Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol.* 2013; 63: 597–603. (□a)
- 4) Bul M, van den Bergh RC, Rannikko A, et al. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol.* 2012; 61: 370-7. (□a)
- 5) Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1415-24.(□)
- 6) Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 272-7.(□a)
- 7) Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3379-85.(□a)
- 8) Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, et al. Outcomes in localized prostate cancer: National prostate cancer register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 950-8.(□a)

3289 **CQ29 待機療法は即時根治療法と比較し、転移癌進展リスク・死亡リスクは上がるの**
3290 **か？**

3291

3292

3293 サマリー

3294 高齢や合併症などの理由により即時療法を行わず経過をフォローする方法が待機療法であり、監視療法とは区
3295 別される。待機療法では即時根治療法と比較して、転移および死亡リスクは上昇すると考えられる。

3296

3297

3298 解説

3299 高齢や合併症などの理由により即時療法を行わず、転移による疼痛や血尿、下部尿路通過障害などの症状が
3300 出現してはじめて緩和的に治療を行う方法が、狭義の待機療法といわれるものである。そのため、これは根治を
3301 目指すものではない。症状出現後に行われる治療法は主にホルモン療法であるため、待機遅延内分泌療法と呼
3302 ばれることもある。

3303 待機療法のアウトカムに関しては、根治を目指すものではないため、その転移および死亡リスクは、当然ながら
3304 根治療法を施行したものより高くなると考えられる。実臨床において待機療法を選択する場合は、高齢のため、
3305 あるいは合併症等で即時の治療が施行できない場合に限られている。そのため、本当の意味での無作為化比較
3306 対照試験 (randomized controlled trial; RCT) を組むことは不可能である。

3307 223 例の限局性前立腺癌を 32 年間フォローし、自然史をみた北欧の報告がある 1)。これによると、悪性度の低
3308 い前立腺癌では、15～20 年間で前立腺癌死はほとんどないが、その後は進展や転移が出現し、また前立腺癌
3309 死亡が増加することが示されている。

3310 7,000 例近くの限局性前立腺癌 (Gleason score [GS] 7 以下, PSA 20 ng/mL 未満) を対象とした、待機療法 (い
3311 わゆる監視療法も含む) と手術、放射線療法を比較した北欧のコホート研究がある 2)。10 年の前立腺癌累積死亡
3312 率は、待機療法群で 3.6%、根治療法群で 2.7% であったとしている。低リスク癌に限ると、それぞれ 2.4% と 0.7% で
3313 あったとしている。ただしこれは前向き研究ではなく、待機療法群では他因死が多いなど、背景因子にバイアス
3314 あることに十分注意する必要がある。

3315 手術と待機療法についての大規模な前向き研究として、北欧で 1989 年に開始された Scandinavian Prostate
3316 Cancer Group Study Number-4 (SPCG-4) がある 3)。手術群 (347 例)、待機療法群 (348 例) の予後を比較した
3317 RCT である。23.2 年の観察期間で、手術群の 63 例、待機療法群の 99 例が癌死した (relative risk [RR]: 0.56)。
3318 この RCT によって、手術による前立腺癌死亡減少効果は 65 歳未満で顕著であることがわかった (RR: 0.45)。一
3319 方、高齢者においても、手術は転移発生率を有意に減少させることもわかった (RR: 0.68, p=0.04)。

3320 米国では、限局性前立腺癌に対して手術と待機療法の予後を比較した RCT である Prostate Cancer
3321 Intervention versus Observation Trial (PIVOT) が行われた 4)。この試験では、手術群と待機療法群では全生存割
3322 合の差はなかったが、PSA が 10 ng/mL 以上の群では手術群の生存割合が高かった。

3323 このように待機療法と根治療法とのアウトカム比較は難しい。対象患者にもよるが、ある程度悪性度が高い群で
3324 は、待機療法では転移発生率や死亡率が上昇するものと推測される。

3325

3326

3327 参考文献

3328

3329 1) Popiolek M, Rider JR, Andrén O, et al. Natural history of early, localized prostate cancer: A final report from
3330 three decades of follow-up. Eur Urol. 2013; 63: 428-35. (□a)

3331 2) Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, et al. Outcomes in localized prostate cancer: National prostate cancer
3332 register of Sweden follow-up study. J Natl Cancer Inst. 2010; 102: 950-8. (□a)

3333 3) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate
3334 cancer. N Engl J Med. 2014; 370: 932-42. (□)

3335 4) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer.
3336 N Engl J Med. 2012; 367: 203-13. (□)

3337

3338 **CQ30 監視療法・待機療法実施による QOL 障害にはどのようなものがあるのか？**

3339

3340

3341 **サマリー**

3342 監視療法においては比較的長期間にわたって全般的な生活の質(quality of life;QOL)の障害はほとんどないこ
3343 とがわかっている。ただし、癌と診断されたにもかかわらず無治療であることによる不安感や、加齢や前立腺肥大症の
3344 進行による経時的な下部尿路症状の悪化、性機能障害の可能性があるため、長期にわたる詳細な評価が必要
3345 である。

3346

3347

3348 **解説**

3349 根治療法を行わない監視療法では、手術や放射線療法などの根治治療自体による生活の質(quality of life;
3350 QOL)障害は発生しない。しかし、精神面の不安や排尿障害などの可能性があるため、長期的な QOL 障害の有
3351 無について検討した。

3352 本邦の監視療法に関する前向きな試験での Medical Outcomes Study (MOS) Short-Form 36-Item Health
3353 Survey (SF-36)を用いた QOL 評価では、監視療法の開始後 1 年では、一般健康関連 QOL の障害は認められな
3354 かった 1)。さらに、欧州を中心に世界的に展開されている Prostate cancer Research International Active
3355 Surveillance (PRIAS)での短期報告でも、一般健康関連 QOL は国民標準値より高いレベルを維持していることが
3356 示されている 2)。さらに、監視療法開始から 9 カ月までの不安や気分の落ち込みは、低いレベルに抑えられてお
3357 り、増大していないことも示されている 3)。ただし、神経質な性格と抑鬱の関連が示されており 4)、このような点に
3358 も注意を払う必要がある。

3359 比較的長期の報告でも、監視療法中の QOL は非担癌者と同一だったとする報告 5)や、全般的な QOL 障害は
3360 なかったとする報告が多い 6)。ただし、性機能は経時的に低下し、さらに先行きが不安なことなどが、病勢進行へ
3361 の恐れと相関していることも示されている。

3362 北欧での前立腺全摘除術と待機療法の大規模な無作為化比較対照試験(randomized controlled trial;RCT)
3363 である Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4)におけるサブ解析として、QOL に及ぼす
3364 影響について報告されている 7)。待機療法群では、長期になるほど頻尿や尿勢低下などによる排尿症状にもとづく
3365 QOL 低下を示す患者の割合が、増加することが示されている。さらに、経時的に精神的苦痛によると考えられる
3366 勃起不全の割合も、増加してくると報告されている 8)。また同試験で、待機療法群ではホルモン療法を受ける患
3367 者の割合が経時的に増加することがわかった 9)。そのため、待機療法群においてはホルモン療法による QOL 障
3368 害も考慮しなくてはならない。

3369 監視療法中の QOL 低下に影響する因子を検討した報告では 10)、パートナーがいないこと、メンタルヘルスが
3370 不良なこと、診断されたのが最近であること、診断時のサンプルコア数が少ないことなどが、QOL が低くなる要因
3371 であったとしている。監視療法を選択する際には、このような QOL に関する情報も提示する必要がある。

3372

3373

3374

3375 **参考文献**

3376

- 3377 1) Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, et al. Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in
3378 Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38: 122-8. (III)
- 3379 2) Vasarainen H, Lokman U, Ruutu M, et al. Prostate cancer active surveillance and health-related quality of life:
3380 Results of the Finnish arm of the prospective trial. *BJU Int.* 2012; 109: 1614-9. (III)
- 3381 3) Van den Bergh RCN, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. Do anxiety and distress increase during active
3382 surveillance for low risk prostate cancer? *J Urol.* 2010; 183: 1786-91. (III)
- 3383 4) Van Den Bergh RCN, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. Anxiety and distress during active surveillance for
3384 early prostate cancer. *Cancer.* 2009; 115: 3868-78. (III)
- 3385 5) Pham KN, Cullen J, Hurwitz LM, et al. Prospective quality of life in men choosing active surveillance
3386 compared to those biopsied but not diagnosed with prostate cancer. *J Urol.* 2016; 196: 392-8. (III)
- 3387 6) Parker PA, Davis JW, Latini DM, et al. Relationship between illness uncertainty, anxiety, fear of progression
3388 and quality of life in men with favourable-risk prostate cancer undergoing active surveillance. *BJU Int.* 2016;
3389 117: 469-77. (III)
- 3390 7) Johansson E, Steineck G, Holmberg L, et al. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or
3391 watchful waiting: The Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 891-9.
3392 (II)
- 3393 8) Bill-Axelsson A, Garmo H, Holmberg L, et al. Long-term distress after radical prostatectomy versus watchful
3394 waiting in prostate cancer: A longitudinal study from the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomized
3395 clinical trial. *Eur Urol.* 2013; 64: 920-8. (II)
- 3396 9) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate
3397 cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370: 932-42. (II)
- 3398 10) Bellardita L, Rancati T, Alvisi MF, et al. Predictors of health-related quality of life and adjustment to prostate
3399 cancer during active surveillance. *Eur Urol.* 2013; 64: 30-6. (III)

3400

3401 **CQ31 手術療法・放射線療法により過剰治療になる可能性が高い症例の特徴は？**

3402

3403

3404 **サマリー**

3405 臨床病期 $\leq T2$, PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason score (GS) ≤ 6 , 陽性コア数 ≤ 2 本(ターゲット生検または飽和生検の場
3406 合はこの限りではない), PSA density (PSAD) $< 0.15 \sim 0.2$ ng/mL/mLを全て満たすような症例では, 手術療法ある
3407 いは放射線療法が過剰治療となる可能性が高く, 監視療法の対象となる。さらに, 近年, 監視療法の適応は中間
3408 リスクの一部まで拡大される傾向にある。一方, 期待余命が10年未満の中間リスク症例では, 手術療法は過剰治
3409 療となる可能性が高く, 待機療法あるいは放射線療法が推奨される。

3410

3411

3412 **解説**

3413 手術療法と放射線療法は, ともに標準的な根治療法として位置づけられている。National Comprehensive Cancer
3414 Network (NCCN)の前立腺癌ガイドラインでは, 期待余命とリスク分類によってこれらの根治療法が, どのような症
3415 例に適応となるかが示されている¹⁾。手術療法もしくは放射線療法による根治療法が, ともに初期治療として過剰
3416 治療となる可能性があるのは, 監視療法あるいは待機療法が選択できる場合である²⁾。

3417 近年の前向き研究³⁻⁶⁾から, 監視療法の適応基準が集約しつつあり, 日本泌尿器科学会の前立腺癌診療ガ
3418 イドライン2016年版では, 臨床病期 $\leq T2$, PSA ≤ 10 ng/mL, Gleason score (GS) ≤ 6 , 陽性コア数 ≤ 2 本, PSA
3419 density (PSAD) $< 0.15-0.2$ ng/mL/mLを全て満たすような症例が適応とされている⁷⁾。また, これまでのProstate
3420 Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT)研究⁸⁾や, スウェーデンで行われた大規模なレジストリー
3421 研究⁹⁾の結果を踏まえ, Cancer Care Ontario (CCO)グループの作成したガイドラインでは, 低リスクだけでなく,
3422 GSが3+4であっても, 腫瘍体積が少ない中間リスクでは, 監視療法の適応とされている¹⁰⁾。さらに, 米国臨床腫
3423 瘍学会 (American Society of Clinical Oncology; ASCO)が, このガイドラインを支持する考えを示した¹¹⁾。

3424 初期治療として監視療法が適応となる, 生命予後への影響が少ない前立腺癌に対する手術療法や放射線療
3425 法は, 治療後の合併症や生活の質 (quality of life; QOL)低下のリスクを考慮すると, 過剰治療となる可能性があ
3426 るだけでなく¹²⁾, 医療経済的にもマイナスとなることが示唆されている¹³⁾。Sanyalらは, 費用分析効果に関するメ
3427 タアナリシスの結果, 低リスクに限ると, 監視療法の質調整生存年 (Quality-adjusted life year; QALY)は12.5で,
3428 他の治療法(手術:11.4, 永久挿入密封小線源療法:10.7, 外照射療法:10.7)と比べて, 有意に良好であることを
3429 報告している¹⁴⁾。しかし, その適応基準が定まっていなかったこともあり, 監視療法の適応と考えられる症例の25
3430 $\sim 80\%$ は, 手術療法あるいは放射線療法を受けていると推測されている¹⁵⁾。

3431 監視療法, 手術療法, 放射線療法を同時に比較した前向き研究はほとんどない。近年, イギリスで1999 \sim 2009
3432 年に50 \sim 69歳, T1 \sim T3N0M0, PSA < 20 ng/mLを満たす症例を対象とした, 無作為化比較対照試験
3433 (randomized controlled trial; RCT)である Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT)試験の結果が報
3434 告された。対象は臨床病期T1cが76%, GS ≤ 6 が77%と, 主に低リスク症例であり, 放射線療法は3 \sim 6カ月間のホル
3435 モン療法を併用し, 外照射療法(74 Gy/37 fr)が行われた。10年後までの臨床的増悪や遠隔転移の頻度は,
3436 監視療法が手術療法及び放射線療法よりも有意に高かったが, 全生存および疾患特異生存割合には差を認め
3437 なかった¹⁶⁾。また, 監視療法群となった約半数の症例に, 10年後でも根治療法は行われなかった。一方, 同じ

3438 試験のQOL調査では、監視療法は排尿、性功能に関しては手術療法に、排便に関しては放射線療法に比較し
3439 て優れていた¹⁷⁾。

3440 しかしながら、長期に治療を行わないことによる精神的な影響も懸念されていること¹⁸⁾、長期観察では頻尿や
3441 尿勢低下などの排尿症状によりQOL低下を示す患者の割合が増加すること¹⁹⁾も報告されている。監視療法を日
3442 常臨床として積極的に行うためには、適応基準の設定と、経過観察中に行う検査基準をさらに明確にするなど、
3443 病態と安全性を患者に十分説明し、理解を得ることが肝要である。

3444 一方、期待余命が10年未満の中間リスク症例では、放射線療法あるいは進行が認められた時点で遅延内分
3445 泌療法を開始する待機療法²⁰⁾が推奨され、手術療法は過剰治療とされている¹⁾。

3446

3447

3448 参考文献

3449

- 3450 1) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Version
3451 2.2017 [homepage on internet]. Available from: <https://www.nccn.org/> (I)
- 3452 2) Dahabreh IJ, Chung M, Balk EM, et al. Active surveillance in men with localized prostate cancer: a systematic
3453 review. *Ann Intern Med.* 2012; 156: 582-90. (I)
- 3454 3) Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, et al. Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in
3455 Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38: 122-8. (IVb)
- 3456 4) Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, et al. A decade of active surveillance in the PRIAS study: an update
3457 and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. *Eur Urol.* 2016; 70: 954-60.
3458 (IVa)
- 3459 5) Lawrentschuk N, Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer: an update. *Nat Rev Urol.* 2011; 8:
3460 312-20. (VI)
- 3461 6) Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective
3462 active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3379-85. (IVb)
- 3463 7) 前立腺癌診療ガイドライン2016年版. 日本泌尿器科学会編. pp102-4, メディカルレビュー社, 大阪, 2016.
- 3464 8) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer.
3465 2012; 367: 203-13. (II)
- 3466 9) Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, et al. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer
3467 Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 950-8. (IVa)
- 3468 10) Morash C, Tey R, Agbassi C, et al. et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer:
3469 Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J.* 2015; 9:171-8. (I)
- 3470 11) Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer
3471 (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline
3472 Endorsement. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 2182-90. (I)
- 3473 12) Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;
3474 65: 1046-55. (I)

- 3475 13) Eldefrawy A, Katkooi D, Abramowitz M, et al. Active surveillance vs. treatment for low-risk prostate cancer:
3476 a cost comparison. *Urol Oncol*. 2013; 31: 576-80. (IVb)
- 3477 14) Sanyal C, Aprikian AG, Cury FL, et al. Management of localized and advanced prostate cancer in Canada: A
3478 lifetime cost and quality-adjusted life-year analysis. *Cancer*. 2016; 122: 1085-96. (IVb)
- 3479 15) Cooperberg MR, Carroll PR. Trends in management for patients with localized prostate cancer, 1990-2013.
3480 *JAMA*. 2015; 314: 80-2. (IVa)
- 3481 16) Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for
3482 localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375:1415-24. (II)
- 3483 17) Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy
3484 for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375:1425-37. (II)
- 3485 18) Bellardita L, Rancati T, Alvisi MF, et al. Predictors of health-related quality of life and adjustment to prostate
3486 cancer during active surveillance. *Eur Urol*. 2013; 64:30-6. (IVa)
- 3487 19) Johansson E, Steineck G, Holmberg L, et al. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or
3488 watchful waiting: The Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12:
3489 891-9.
- 3490 20) Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized
3491 prostate cancer. *N Engl J Med*. 1994; 330: 242-8. (I)
- 3492

3493 CQ32 手術療法実施による合併症・QOL 障害にはどのようなものがあるのか？

3494

3495

3496 サマリー

3497 前立腺全摘除術 (radical prostatectomy; RP) には、開放性手術 (小切開手術を含む)、腹腔鏡下前立腺全摘除
3498 術 (laparoscopic radical prostatectomy; LRP)、ロボット支援前立腺全摘除術 (robot-assisted laparoscopic radical
3499 prostatectomy; RALP) 等があるが、近年では RALP が全体の過半数を占め、標準術式となっている。術中合併症
3500 は出血、直腸損傷など、周術期合併症は尿道膀胱吻合不全、リンパ漏、深部静脈血栓症・肺梗塞など、術後合
3501 併症は、尿失禁 (post prostatectomy urinary incontinence; PUI)、勃起障害 (erectile dysfunction; ED)、鼠径ヘル
3502 ニアなどが主なものである。健康関連 QOL (health related quality of life; HRQOL) は、術後には一過性に低下す
3503 るものの、1 年後には術前の基礎値まで回復する。RP や LRP に比較して、RALP ではその低下は軽度である。

3504

3505

3506 解説

3507 1.術中合併症

3508 恥骨後式前立腺全摘除術 (retropubic radical prostatectomy; RRP) では、時にサントリーニ静脈叢からの大量出
3509 血を認めるが、ロボット支援前立腺全摘除術 (robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy; RALP) では、頭
3510 低位と気腹の効果により出血は有意に少ない。メタアナリシスでは、RALP においては、RRP および腹腔鏡下前
3511 立腺全摘除術 (laparoscopic radical prostatectomy; LRP) より有意に出血量が減少し、輸血率も RRP に比し有意
3512 に減少した 1-3)。直腸損傷は RRP および LRP で 0.43% 4)、RALP では 0.2% 1)とまれであるが、一旦生じると
3513 重篤な合併症となる。

3514

3515 2.周術期合併症

3516 尿道膀胱吻合不全は RALP では 1.8%との報告がある 1)。よほど重篤でない限り、尿道カテーテル留置で保存
3517 的に治癒する。リンパ漏は RALP では 3.1%との報告があるが 1)、その頻度はリンパ節郭清の範囲に依存する 5)。
3518 深部静脈血栓症・肺梗塞は RALP では 0.2%とまれであるが、重篤かつ時に致死的な合併症である。「泌尿器科
3519 手術における静脈血栓症の予防」ガイドラインでは、前立腺全摘除術 (radical prostatectomy; RP) は高リスク手術
3520 に相当するため、間欠的空気圧迫法あるいは低分子未分画ヘパリンによる血栓予防が推奨されている 6)。

3521

3522 3.術後合併症

3523 RP 後の尿失禁 (post prostatectomy urinary incontinence; PUI) は、術後生活の質 (quality of life; QOL) を著しく
3524 低下させる重要な合併症である。通常、PUI は経時的に回復し、最終的におよそ 60~96%で禁制を獲得する
3525 7,8)。しかし、近年の手術手技向上をもってしても、一定の割合で PUI が存続する。術前の PUI 予測因子として、
3526 高齢、高度肥満、併存症の存在、術前勃起能低下、膜様部尿道長が短いこと、あるいは尿道体積や尿道形態
3527 等の尿道解剖あるいは尿道機能低下、術前排尿筋過活動の存在や膀胱コンプライアンス低下等の膀胱因子等
3528 の関与が報告されているが、いずれもエビデンスは確立されていない 9-12)。手術手技においては、尿道括約筋
3529 の温存 13)、神経温存手術 14,15) などが術後の PUI 予防に有効とされている。術式と尿禁制回復に関するメタ
3530 アナリシスでは、術後 12 カ月での尿禁制は、RALP が RRP, LRP よりも有意に良好であった 7) が、初めて行わ

3531 れた RALP と RRP の無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT) では、6 週と 12 週において両
3532 群間に差を認めなかった 3)。重症 PUI が遷延する場合は、人工尿道括約筋植込術 16) が有効である。また、術
3533 前から行う骨盤底筋体操は、早期の尿禁制回復に対する有効性が報告されている 17)。

3534 勃起障害 (erectile dysfunction; ED) も、QOL を低下させる重要な合併症である。ED は術直後から発症し、そ
3535 の後徐々に改善傾向を示す。欧米のメタアナリシスでは、回復の確固たる定義はないものの、6 割弱が回復する
3536 とされている 18)。一方、本邦の報告では、術前の状態に回復できた症例は全体で 32%、神経温存を行った症
3537 例でも 54% と報告されている 19)。術前に性機能があり、PSA 値、生検所見、臨床病期 (T category)、MRI 所見
3538 等から被膜外進展のリスクが低いと診断される症例では、神経温存を考慮すべきである 20, 21)。神経血管束
3539 (neurovascular bundle; NVB) 非温存よりは NVB 温存手術が、片側温存よりは両側温存手術が、さらにはより多
3540 くの海綿体神経線維を温存するために前立腺周囲の筋膜をより前方・正中から剥離する術式が 22, 23)、かつ
3541 NVB に牽引をかけずに剥離を行うこと 24) が、術後性機能の回復に寄与することが明らかになっている。術後の
3542 ED に対し、ホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase; PDE) 5 阻害薬による陰茎海綿体の線維化予防を目的とし
3543 た、陰茎リハビリテーションの考えが提唱されている 25)。しかし、その投与方法に関しては、選択薬剤や、継続
3544 的投与と on demand な投与との ED 予防効果における優劣について、一定の見解は得られていない 26-28)。
3545 RALP では RRP や LRP よりも、術後の勃起機能についていくつかの良好な成績が得られる可能性が報告されて
3546 いる 29, 30)。一方、RALP と RRP を比較した RCT では 6 週と 12 週において両群間に差を認めていない 3)。

3547 鼠径ヘルニアは、RRP 後では 10.0~24.0%、LRP 後では 5.3~14.0%、RALP でも 14.0~19.4% に発症する
3548 との報告がある 31)。高齢者、低体格指数 (body mass index; BMI)、内鼠径輪開大症例、鼠径ヘルニア既往を
3549 有する症例などの高リスク症例には、内鼠径輪縫縮等の予防的処置が推奨される 32)。

3550

3551 4.健康関連 QOL (health related QOL; HRQOL)

3552 RRP 施行例での Medical Outcomes Study (MOS) Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) を用いた健康関連
3553 QOL (health related quality of life; HRQOL) 調査では、術後一過性に低下するものの、1 年後には術前の基礎
3554 値まで回復した 19)。一方、RALP で術後 HRQOL はほとんど低下しないことが報告されている 33, 34)。

3555

3556

3557 参考文献

3558

- 3559 1) Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and
3560 complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012; 62: 431-52. (□)
- 3561 2) Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Robot-assisted versus other types of radical prostatectomy:
3562 population-based safety and cost comparison in Japan, 2012-2013. *Cancer Sci.* 2014; 105: 1421-6. (□)
- 3563 3) Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical
3564 retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet.* 2016; 388:
3565 1057-66. (□)
- 3566 4) Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Does mechanical bowel preparation ameliorate damage from
3567 rectal injury in radical prostatectomy? Analysis of 151 rectal injury cases. *Int J Urol.* 2014; 21: 566-70. (□b)

- 3568 5) Capitanio U, Pellucchi F, Gallina A, et al. How can we predict lymphorrhoea and clinically significant
3569 lymphocoeles after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy? *Clinical implications*. *BJU Int*. 2011;
3570 107: 1095-101. (□)
- 3571 6) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会. 肺血栓塞栓症/深部静脈
3572 血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン 泌尿器科手術における静脈血栓塞栓症の予防, 肺血栓塞栓
3573 症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症). 2013. (□)
- 3574 7) Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary
3575 continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012; 62: 405-17. (□)
- 3576 8) Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a
3577 systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009; 55: 1037-63. (□)
- 3578 9) von Bodman C, Matsushita K, Savage C, et al. Recovery of urinary function after radical prostatectomy:
3579 predictors of urinary function on preoperative prostate magnetic resonance imaging. *J Urol*. 2012; 187: 945-50.
3580 (□b)
- 3581 10) Haga N, Ogawa S, Yabe M, et al. Association between postoperative pelvic anatomic features on magnetic
3582 resonance imaging and lower tract urinary symptoms after radical prostatectomy. *Urology*. 2014 ; 84: 642-9.
3583 (□b)
- 3584 11) Paparel P, Akin O, Sandhu JS, et al. Recovery of urinary continence after radical prostatectomy: association
3585 with urethral length and urethral fibrosis measured by preoperative and postoperative endorectal magnetic
3586 resonance imaging. *Eur Urol*. 2009; 55: 629-37. (□b)
- 3587 12) Honda M, Kawamoto B, Morizane S, et al. A prognostic model for predicting urinary incontinence after
3588 robot-assisted radical prostatectomy. *Int J Med Robot*. 2016; doi: 10.1002/rcs.1780. (□b)
- 3589 13) Schlomm T, Heinzer H, Steuber T, et al. Full functional-length urethral sphincter preservation during radical
3590 prostatectomy. *Eur Urol*. 2011; 60: 320-9. (□b)
- 3591 14) Reeves F, Preece P, Kapoor J, et al. Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved
3592 time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: results of a systematic
3593 review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015; 68: 692-704. (□)
- 3594 15) Steineck G, Bjartell A, Hugosson J, et al. LAPPRO steering committee. Degree of preservation of the
3595 neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery. *Eur Urol*.
3596 2015; 67: 559-68. (□a)
- 3597 16) Crivellaro S, Morlacco A, Bodo G, et al. Systematic review of surgical treatment of post radical prostatectomy
3598 stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2016; 35: 875-81. (□)
- 3599 17) Chang JI, Lam V, Patel MI. Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence:
3600 A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016; 69: 460-7. (□)
- 3601 18) Tal R, Alphs HH, Krebs P, et al. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-analysis. *J*
3602 *Sex Med*. 2009; 6: 2538-46. (□)
- 3603 19) Namiki S, Kaiho Y, Mitsuzuka K, et al. Long-term quality of life after radical prostatectomy: 8-year
3604 longitudinal study in Japan. *Int J Urol*. 2014; 21: 1220-6. (□a)

- 3605 20) Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol*
3606 *Clin North Am.* 2001; 28: 535-43. (□)
- 3607 21) Park BH, Jeon HG, Jeong BC, et al. Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or
3608 resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol.* 2014; 192: 82-8.
3609 (□b)
- 3610 22) Tewari AK, Srivastava A, Huang MW, et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to
3611 neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int.* 2011; 108 (6 Pt 2):
3612 984-92 (□b)
- 3613 23) Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, et al. Pasadena Consensus Panel. Best practices in robot-assisted radical
3614 prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol.* 2012; 62: 368-81. (□)
- 3615 24) Kowalczyk KJ, Huang AC, Hevelone ND, et al. Stepwise approach for nerve sparing without countertraction
3616 during robot-assisted radical prostatectomy: technique and outcomes. *Eur Urol.* 2011; 60: 536-47 (□b)
- 3617 25) Pace G, Del Rosso A, Vicentini C. Penile rehabilitation therapy following radical prostatectomy. *Disabil*
3618 *Rehabil.* 2010; 32: 1204-8. (□)
- 3619 26) Pavlovich CP, Levinson AW, Su LM, et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after
3620 minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with
3621 placebo. *BJU Int.* 2013; 112: 844-51. (□)
- 3622 27) Montorsi F, Brock G, Stolzenburg JU, et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery
3623 following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT).
3624 *Eur Urol.* 2014; 65: 587-96. (□)
- 3625 28) Kim DJ, Hawksworth DJ, Hurwitz LM, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of
3626 on-Demand vs. nightly sildenafil citrate as assessed by Rigiscan and the international index of erectile
3627 function. *Andrology.* 2016; 4: 27-32. (□)
- 3628 29) Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency
3629 rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012; 62: 418-30. (□)
- 3630 30) Stolzenburg JU, Graefen M, Kriegl C, et al. Effect of surgical approach on erectile function recovery
3631 following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: an evaluation utilising data from a randomised,
3632 double-blind, double-dummy multicentre trial of tadalafil vs placebo. *BJU Int.* 2015; 116: 241-51. (□)
- 3633 31) Shimbo M, Endo F, Matsushita K, et al. Incidence, Risk Factors and a Novel Prevention Technique for
3634 Inguinal Hernia after Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Urol Int.* 2017; 98: 54-60. (□b)
- 3635 32) Zhu S, Zhang H, Xie L, et al. Risk factors and prevention of inguinal hernia after radical prostatectomy: a
3636 systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2013; 189: 884-90. (□)
- 3637 33) Miyake H, Miyazaki A, Furukawa J, et al. Prospective assessment of time-dependent changes in quality of life
3638 of Japanese patients with prostate cancer following robot-assisted radical prostatectomy. *J Robot Surg.* 2016;
3639 10: 201-7. (□b)
- 3640 34) Koike H, Kohjimoto Y, Iba A, et al. Health-related quality of life after robot-assisted radical prostatectomy
3641 compared with laparoscopic radical prostatectomy. *J Robot Surg.* 2017; doi:10.1007/s11701-016-0659-8.
3642 (□b)

3643 **CQ33 放射線療法実施による QOL 障害・合併症にはどのようなものがあるのか？**

3644

3645

3646 **サマリー**

3647 放射線療法後の有害事象は照射される膀胱、尿道、直腸などに生じるが、その時期で急性期と晩期に大別され
3648 る。急性障害の主な原因は炎症で、3 カ月以内に生じる頻尿や切迫尿などの尿路症状と、テネスムスや肛門痛な
3649 どの排便異常がある。晩期障害は、組織の線維化や血流障害のため、尿路や直腸の出血、潰瘍形成、疼痛、狭
3650 窄や勃起不全(erectile Dysfunction;ED)が生じる。有害事象の頻度と重篤度は照射体積と線量が関係するため、
3651 各臓器の線量制約を満たす治療計画を行う必要がある。照射法の特性から、永久挿入密封小線源療法(low
3652 dose rate brachytherapy;LDR)は排尿障害、外照射療法(external beam radiation therapy;EBRT)では消化管障
3653 害が多い。また、2 次発癌や併用するホルモン療法による有害事象にも注意が必要である。

3654

3655

3656 **解説**

3657 放射線療法による有害事象には、照射後早期に生じる血管透過性亢進をはじめとした炎症反応による急性期障
3658 害と、結合組織の増生とその後の癒痕収縮ならびに血管狭窄や閉塞に拠る血流障害に起因する晩期障害に分
3659 けられる 1)。急性期障害は、照射直後から終了数カ月後に生じるが、時間の経過とともに回復することが多い。一
3660 方、線量が大きい場合には、3～6 カ月程度から再び血管透過性亢進がみられ、さらに不可逆性の血管・結合織
3661 の変性が生じることで晩期障害に至る 2, 3)。このため、重篤な晩期障害の発生を避けることが肝要であるが、その
3662 発生には急性期障害が関与していることも知られているため、照射中から禁酒や便秘の改善、あるいは糖尿病の
3663 コントロールなどのケアを、積極的に行うことが必要である 4)。最近では、照射に伴うサイトカイン産生とその応答
3664 が、発生機序として注目されている 1, 5, 6)。前立腺の局所照射では、直腸、膀胱・尿道の尿路、および外照射療
3665 法(external beam radiation therapy;EBRT)の際には、大腿骨頭・頸部がリスク臓器となる。以下に臓器別の有害
3666 事象を解説する。

3667 直腸は急性期には直腸炎によるテネスムス症状、肛門痛などが生じる。既往に痔がある場合には、その症状が
3668 悪化するともあるが、時間の経過とともに粘膜は修復されるため、症状は一過性であることがほとんどである 2)。
3669 一方、照射から数か月が経過すると、主に血流障害による慢性炎症と組織の線維化が加わることで、慢性的なび
3670 らんから出血を伴い、悪化すると潰瘍形成に至る 2,4)。直腸の耐容線量は膀胱・尿道よりも低いため、晩期障害と
3671 して生じる直腸出血は、後述する尿路障害よりも早い時期に発生しやすい 2, 7-10)。一方で、放射線療法による
3672 前立腺癌の制御と照射線量との関係では、80 Gy/40 fr 程度までは線量依存が存在することが明らかとなったた
3673 め、直腸障害の発生を増やすことなく照射線量を増加させることがこれまでの課題であった 11, 12)。米国で行わ
3674 れた 70 Gy と 78 Gy の比較試験では、線量増加で非再発率が有意に改善したものの、Grade 2 以上の障害発生
3675 率は 13%から 26%(p=0.013)と有意に高まった 13)。その後、線量体積ヒストグラム(dose-volume histogram;DVH)
3676 を用いた研究によって、直腸障害発生には線量体積効果があることが解明され 9, 14, 15)、安全な線量増加のため
3677 の線量制約を規定することで 16)、強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy;IMRT)や永
3678 久挿入密封小線源療法(low dose rate brachytherapy;LDR)など、高精度放射線療法を用いた高線量照射後の
3679 最近の報告では、Grade 2 以上の有害事象発生は 10%未満に抑制されている 17-20)。特に、EBRT を必要とし
3680 ない LDR 単独療法では、2～3%未満との報告が多い 21, 22)。有害事象発生のリスクとして、糖尿病や抗血栓療

3681 法の使用，膠原病などの患者背景因子も知られている 4, 9, 23-25)。個別の最適な線量制約は明らかではないため、直腸の線量・照射体積の検討には、十分な配慮が必要である。また、精嚢近傍に S 状結腸や小腸の落ち込みがある症例では、これらの腸管は直腸よりも耐容線量が低いいため注意が必要である。特に EBRT で問題となることがあるため、治療計画で根治線量を安全に照射できないと判断された場合には、LDR や手術についての適応を再検討する必要がある。

3686 膀胱・尿道に対する急性期障害として膀胱炎，尿道炎による頻尿は程度の差はあるものの、ほぼ必発である。排尿困難，排尿痛などの症状も生じる場合があるが、特に高齢者では、前立腺肥大を伴っている症例も多く、放射線療法前の排尿状態の評価は、治療中の尿閉を避けるためにも重要である 13, 26)。晩期障害は、直腸の場合と同様に、慢性炎症による尿路刺激症状のほか、血尿，尿道狭窄・穿孔などが生じる可能性がある 2, 4, 27)。直腸障害が数カ月から 2 年程度の経過で発生頻度が高いのに対して、尿路障害は数年経過してから発症することも多いため、長期の観察が必要である 8, 27)。LDR では前立腺内の線量は高く、また不均一であるため、尿道線量が高くなる傾向があり、EBRT と比較すると尿道狭窄の頻度が高い 22, 23, 28)。発生リスク因子として、膀胱・尿道の線量や照射体積以外に、高齢，前立腺肥大，国際前立腺症状スコア (international prostate symptom score; IPSS) 不良などが知られている 4, 27)。

3695 放射線療法による性機能に対する影響については、手術とは異なり、数年後の晩期障害として発症し、年齢や他の合併症なども関連するため評価が難しい。また、中間リスク以上の症例では、併用されるホルモン療法の影響も加わるため、放射線療法の影響についての解析はより複雑になる 29, 30)。最近報告された手術，EBRT および監視療法の大規模比較試験では、EBRT には 3～6 カ月の短期ホルモン療法が併用されたものの、治療後の性機能に関する生活の質 (quality of life; QOL) は 72 カ月後も監視療法と同様に維持され、手術症例と比較して有意に良好であった 31)。また、LDR と手術との比較試験でも、LDR 群で性機能は有意に良好であった 32)。しかしながら、長期間のホルモン療法併用の場合には、治療後の回復が不十分である症例を経験するため、治療前に十分な患者への説明が必要である。性機能低下に尿道球部の線量が影響するとされる報告もある 33)。

3703 大腿骨頭・頸部の放射線療法の影響としては、大腿骨頭壊死、大腿骨頸部骨折が知られている。これらの耐容線量は TD5/5 (5 年後に 5% に障害) で 52 Gy とされているため 10)、50 Gy を超えないような放射線療法計画を行う。LDR ではこれらの部位の障害はまず生じない。

3706 前立腺癌に対する放射線療法後の 2 次発癌については、患者が高齢者である割合が高く、これまで問題視されることが少なかった。カナダのコホート研究では、手術と比較して、放射線療法後の直腸癌と膀胱癌の発生頻度が約 2 倍高かったが、肺癌でも同様に高率であった。34)。一方、メタアナリシスでは、放射線療法と放射線療法以外の方法で治療された症例を比較すると、直腸癌と膀胱癌の発生頻度が放射線療法後の症例で有意に高かった 35)。今後、若年者の治療症例数が増えることが予想されるため、十分なインフォームドコンセントと長期の経過観察が必要である。

3712

3713

3714 参考文献

3715

- 3716 1) Stewart FA, Dörr W. Milestones in normal tissue radiation biology over the past 50 years: from clonogenic
3717 cell survival to cytokine networks and back to stem cell recovery. *Int J Radiat Biol.* 2009; 85: 574-86. (IVb)

- 3718 2) Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer.
3719 Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 37: 3-11. (IVb)
- 3720 3) Rodemann H P, Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. Radiotherapy and Oncology. 1995;
3721 35: 83-90. (IVb)
- 3722 4) Budäus L, Bolla M, Bossi A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for
3723 prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol. 2012; 61: 112-27. (IVb)
- 3724 5) Christensen E, Pintilie M, Evans KR, et al. Longitudinal cytokine expression during IMRT for prostate
3725 cancer and acute treatment toxicity. Clin Cancer Res. 2009; 15: 5576-83. (IVb)
- 3726 6) Ong ZY, Gibson RJ, Bowen JM, et al. Pro-inflammatory cytokines play a key role in the development of
3727 radiotherapy-induced gastrointestinal mucositis. Radiat Oncol. 2010; 5: 22. (V)
- 3728 7) Sutani S, Ohashi T, Sakayori M, et al. Comparison of genitourinary and gastrointestinal toxicity among four
3729 radiotherapy modalities for prostate cancer: Conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and
3730 permanent iodine-125 implantation with or without external beam radiotherapy. Radiother Oncol. 2015; 117:
3731 270-6. (IVb)
- 3732 8) Barry AS, Dunne MT, Lyons CA, et al. Temporal patterns of late bowel and bladder radiotherapy toxicity in a
3733 randomised controlled trial assessing duration of neo-adjuvant hormones in prostate cancer. Acta Oncol. 2014;
3734 53: 1390-7. (IVa)
- 3735 9) Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, et al. Risk factors of late rectal bleeding after carbon ion therapy for prostate
3736 cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 66: 1084-91. (IVb)
- 3737 10) Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol
3738 Biol Phys. 1991; 21: 109-22. (IVb)
- 3739 11) Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, et al. What hypofractionated protocols should be tested for prostate
3740 cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 56: 1093-104. (IVb)
- 3741 12) Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol
3742 Biol Phys. 1999; 43: 1095-101. (IVb)
- 3743 13) Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D.
3744 Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 53: 1097-105. (II)
- 3745 14) Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate
3746 cancer II. Volume effects and dose-volume histograms Int J Radiat Oncol Biol Phys. 49: 685-98, 2001. (IVb)
- 3747 15) Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C, et al. Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of
3748 localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 57: 953-62. (IVb)
- 3749 16) Pederson AW, Fricano J, Correa D, et al. Late toxicity after intensity-modulated radiation therapy for
3750 localized prostate cancer: an exploration of dose-volume histogram parameters to limit genitourinary and
3751 gastrointestinal toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 82: 235-41. (IVb)
- 3752 17) Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy
3753 for patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 2006; 176: 1415-9. (IVb)

- 3754 18) Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at
3755 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*
3756 2007; 68: 1424-30. (IVa)
- 3757 19) Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer:
3758 toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71: 330-7. (IVb)
- 3759 20) Martin JM, Bayley A, Bristow R, et al. Image guided dose escalated prostate radiotherapy: still room to
3760 improve. *Radiat Oncol.* 2009; 4: 50. (IVb)
- 3761 21) Ohashi T, Yorozu A, Saito S, et al. Urinary and rectal toxicity profiles after permanent iodine-125 implant
3762 brachytherapy in Japanese men: Nationwide J-POPS multi-institutional prospective cohort study. *Int J Radiat*
3763 *Oncol Biol Phys.* 2015; 93: 141-9. (IVa)
- 3764 22) Yoshioka Y, Kotsuma T, Komiya A, et al. Nationwide, multicenter, retrospective study on high-dose-rate
3765 brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 97: 952-61. (IVb)
- 3766 23) Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat*
3767 *Oncol Biol Phys.* 1999; 43: 475-9. (IVb)
- 3768 24) Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal
3769 radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer.* 1999; 85: 2460-8. (IVb)
- 3770 25) Choe KS, Jani AB, Liauw SL. External beam radiotherapy for prostate cancer patients on anticoagulation
3771 therapy: How significant is the bleeding toxicity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 755-60. (IVb)
- 3772 26) Cozzarini C, Rancati T, Carillo V, et al. Multi-variable models predicting specific patient-reported acute
3773 urinary symptoms after radiotherapy for prostate cancer: Results of a cohort study. *Radiother Oncol.* 2015;
3774 116: 185-91. (IVa)
- 3775 27) Keyes M, Miller S, Pickles T, et al. Late urinary side effects 10 years after
3776 low-dose-rate prostate brachytherapy: population-based results from a multiphysician practice treating with a
3777 standardized protocol and uniform dosimetric goals. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90: 570-8. (IVa)
- 3778 28) Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, et al. High-dose-rate monotherapy for localized prostate cancer:
3779 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 94: 667-74. (IVb)
- 3780 29) Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized
3781 prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol.* 2015; 33:
3782 332-9. (II)
- 3783 30) Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiation therapy and short-term androgen deprivation for localized
3784 prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365: 107-18. (II)
- 3785 31) Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or
3786 Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1425-37. (II)
- 3787 32) Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after
3788 SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29:
3789 362-8. (II)

- 3790 33) Mangar SA, Sydes MR, Tucker HL, et al. Evaluating the relationship between erectile dysfunction and dose
3791 received by the penile bulb: using data from a randomised controlled trial of conformal radiotherapy in
3792 prostate cancer (MRC RT01, ISRCTN47772397). *Radiother Oncol.* 2006; 80: 355-62. (IVa)
- 3793 34) Bhojani N, Capitanio U, Suardi N, et al. The rate of secondary malignancies after radical prostatectomy versus
3794 external beam radiation therapy for localized prostate cancer: a population-based study on 17,845 patients. *Int*
3795 *J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 342-8. (IVa)
- 3796 35) Wallis CJ, Mahar AL, Choo R, et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic
3797 review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 352: i851. (I)
- 3798

3799 **CQ34 ホルモン療法実施により過剰治療になる可能性が高い症例の特徴は？**

3800

3801

3802 **サマリー**

3803 海外の各種ガイドラインにおいて、限局性前立腺癌に対する標準的初期治療としてホルモン療法は含まれてい
3804 ない。ホルモン療法には多くの生活の質(quality of life;QOL)の障害や合併症が存在し、場合によっては生命
3805 予後を悪化させる可能性もあることから、その有用性を考慮しながら行う必要がある。一方、本邦では、限局性前
3806 立腺癌に対して、年齢や併存疾患により根治的治療が適さない場合にホルモン療法が広く行われており、中～
3807 高リスク症例において、メタボリック症候群などの合併症へのリスク評価や対策を行えば治療効果を期待できる可
3808 能性がある。一方、低リスク症例では、ホルモン療法の実施が過剰治療になる可能性が高い点に注意が必要で
3809 ある。

3810

3811

3812 **解説**

3813 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)の前立腺癌ガイドライン¹⁾では、リスク分類と期待生命予後に
3814 基づいた初期治療選択に関して記載されているが、中間リスク以下では、期待生命予後10年未満の場合には経
3815 過観察を推奨している。さらに、超低リスク症例では、期待生命予後10～20年の場合も監視療法を推奨している
3816 ほか、超低リスクで期待生命予後20年以上、もしくは低リスクで期待生命予後10年以上でも、監視療法は重要な
3817 治療オプションと位置付けている。

3818 欧州泌尿器科学会(European Association of Urology;EAU)-欧州放射線腫瘍学会(European Society for
3819 Radiotherapy and Oncology;ESTRO)-国際老年腫瘍学会(International Society of Geriatric Oncology;SIOG)の
3820 前立腺癌ガイドライン²⁾では、転移のない限局性前立腺癌で根治的治療に適さない患者でも、ホルモン療法は
3821 推奨されず、症状緩和が必要な場合のみに使用すべきと記載されている。ただし、臨床病期T3～T4の場合、
3822 PSA >50 ng/mLでPSA倍加時間が12カ月未満の場合には適応があるとされている。European Society for
3823 Medical Oncology(ESMO)のガイドライン³⁾でも、非転移症例に対する初期治療としてのホルモン療法は推奨さ
3824 れておらず、経過観察の後での遅延ホルモン療法を治療オプションとしている。

3825 米国でも高齢者や併存疾患を有する場合には、限局性前立腺癌に対する初期治療としてホルモン療法が施
3826 行されている。Surveillance, Epidemiology, and End Results(SEER)データベースを用いた、多数例の治療法に
3827 関する疫学的な解析の報告がある。Chenら⁴⁾は、2004～2007年に限局性前立腺癌と診断された、66～79歳の
3828 29,001名の患者のデータを、リスク分類別および年齢別にNCCNのガイドラインで推奨される治療法と、実際に行
3829 われた治療法の一致率を解析した。低～中間リスク群での一致率は79～89%であったが、高リスク群では66～69
3830 歳の66.6%の患者が、NCCNガイドラインと一致した治療を受けていたのに対し、75～79歳での一致率は51.9%と
3831 低かった。高リスク群の高齢者に対して、根治療法よりも経過観察やホルモン単独療法が選択された理由は、併
3832 存疾患と関連性はなかったことから、単に高齢との理由で根治療法が選択されていない現状が指摘された。しか
3833 しながら、本研究ではホルモン療法での予後についての解析がなされておらず、初回治療としてホルモン療法を
3834 選択した場合の経過観察と比較したデータはい。

3835 Lu-Yaoら⁵⁾も、データベースを用いて、前立腺癌の確定診断後180日以内に何らかの理由で根治的治療を受
3836 けなかった、66歳以上の限局性前立腺癌66,717人(うちホルモン療法は25,125人に施行)の長期予後を解析した。

3837 この報告では、ホルモン療法施行群の患者背景については、非施行群と比較して年齢が若干高く、併存疾患を
3838 より多く有しており、PSA値やリスク群が高い傾向にあった。しかしながら、初回治療としてのホルモン療法は15年
3839 時の疾患特異的生存率、全生存率の改善に関与しないことが報告されている。これは、生物学的悪性度の高い、
3840 低分化腺癌の患者群における解析でも同様であり、66歳以上の限局性前立腺癌に対するホルモン療法には予
3841 後改善効果はなく、前立腺癌の進行に伴う症状の緩和や切迫した症状の回避に限定して使用すべきと結論され
3842 ている。

3843 Sammonら⁶⁾は、根治的治療を受けなかった、65歳以上の限局性および局所進行性前立腺癌46,376症例の予
3844 後を分析した。39%がホルモン療法、61%が経過観察を選択されていた。ホルモン療法施行群の方が、より高齢
3845 で、リスクはより高く、期待余命の短い症例が多かった。後方視的な解析であるが、ホルモン療法群では経過観
3846 察群に比較し、全死亡率が37%増加することが示された。根治的療法を施行しない場合、ホルモン療法は経過
3847 観察に比して生存期間の延長に寄与しない可能性もある。期待余命が長い場合には、ホルモン療法に伴う合併
3848 症のリスクをより考慮する必要がある。こういった背景から、米国では限局性前立腺癌に対する初期治療としての
3849 ホルモン療法の比率は2004年には36%であったが、2009年には22%まで減少した²⁾。

3850 Liuら⁷⁾は、年齢、人種、Gleason score (GS)でのリスク群、Charlson comorbidity index、PSA値などで補正した
3851 マッチング・コホート(各群1,624人)で、限局性前立腺癌に対するホルモン療法施行群と、根治的前立腺全摘除
3852 術施行群を比較検討した。8年目の生存率がホルモン療法群43.39%に対して、手術群79.62%であり、疾患特異
3853 的死亡率および全死亡率とも明らかにホルモン療法が高かった。疾患特異的死亡率に差が出たのは、手術によ
3854 り癌の進行が抑制されたためであり、全死亡率で差が出たのは、ホルモン療法に関連するメタボリック症候群が増
3855 加したためと解釈されている。ホルモン療法に起因する様々な合併症への注意が喚起されるとともに、ホルモン
3856 療法は限局性前立腺癌の治療選択として適切ではないと結論づけている。

3857 以上、SEERデータの後方視的解析では、米国でも高齢者や併存疾患を抱えた限局性前立腺癌症例に対して、
3858 初期治療としてのホルモン療法がある程度広く行われてきた現状が垣間見える。ただし、予後改善効果に関して
3859 は否定的な報告が散見され、ホルモン療法の施行率は低下してきている。しかしながら、日本と米国では社会的
3860 状況、ホルモン療法への反応性、併存症などが異なる可能性が示唆される。実際に、転移性前立腺癌に対する
3861 報告ではあるが、アジア人は欧米人に比べてホルモン療法の反応性に優れ、予後が良好であるとする報告や、
3862 ホルモン療法に起因する合併症も少ないとする報告もあり^{8, 9)}、一概に米国でのデータが日本人にはあてはまる
3863 とは考えられない。

3864 日本泌尿器科学会癌登録推進委員会の報告¹⁰⁾では、2004年に局所進行性あるいは限局性前立腺癌8,424症
3865 例の39.9%に、初期治療としてホルモン療法が施行され、限局性前立腺癌においても36.7%にホルモン療法が
3866 単独施行されていた。ホルモン療法の形態としては、非ステロイド性抗アンドロゲン薬を併用するcombined
3867 androgen blockade (CAB)の施行割合が67.4%と高く、去勢単独は25%と低く、世界的な情勢とは大きく異なる本
3868 邦の特徴と言える。ホルモン療法施行群の平均年齢は76.0歳で、手術群の68.0歳と比較して、ホルモン療法は高
3869 齢者を中心に施行されていた。なお、2004年度当時、監視療法の実施割合は4.7%と低く、海外と異なり、本邦で
3870 は高齢者を中心に限局性前立腺癌でも、初回治療としてホルモン療法が行なわれていた。最近では、本邦でも、
3871 監視療法は以前よりは広く普及してきているが、依然として、限局癌に対するホルモン療法が多く行われているも
3872 のと推察される。また、CABが多く施行されているが、少なくとも限局性前立腺癌において、去勢単独に対する
3873 CABの優位性を示唆するエビデンスは存在していない(フレア予防目的での短期の抗アンドロゲン薬の併用は
3874 別)。経済性や骨塩量低下などの合併症の発症を考慮した場合には、間欠的ホルモン療法が優れている可能性

3875 も指摘されている11)。限局性前立腺癌の初期治療として、ホルモン療法は海外で推奨されないことから、間欠的
3876 ホルモン療法の限局性前立腺癌に対するエビデンスは限られるが、Klotzは12)、転移癌よりも限局性前立腺癌で、
3877 間欠的ホルモン療法を施行した場合に効果が得られる可能性を指摘している。

3878 Japan Study Group of Prostate Cancer (J-CaP Study Group)による、15,461症例の解析13)では、2001～2003年
3879 の新規前立腺癌のうち、局所進行性あるいは限局性前立腺癌に対しホルモン療法を行った場合、一般人口の生
3880 存期間と同等の長期生存が得られている。またMatsumotoら14)の報告によると、初期治療としてホルモン治療法
3881 を選択した中～高リスクの限局性前立腺癌410例では、被膜浸潤とGS 8以上の両方の条件が揃わなければ、ホ
3882 ルモン治療法の生存率は一般人口の期待生存率に劣るものではないことが示されている7)。根治的治療が適さ
3883 ない高齢者でも、期待余命・併存疾患・癌の疾患リスクをよく考慮して症例の選択を行えば、中～高リスクの限局
3884 性前立腺癌にホルモン療法を行うことで、一般人口と同等の生存期間が得られる可能性がある。

3885 世界的に高齢者や併存疾患を有する限局性前立腺癌では、高リスク症例を中心にホルモン療法がある程度
3886 施行されてきた15)。しかしながら、高リスク症例では根治的治療と比べて予後の改善に乏しく、メタボリック症候群
3887 などの合併症によって予後が悪化するとの報告もあるため6,7)、むしろ可能な限り積極的な根治的治療で介入す
3888 ることの重要性が示唆されてきた。逆に、本邦では低リスクでも監視療法が十分に行われず、ホルモン療法が安
3889 易に施行されてきた現状があるが、それが予後の改善につながったというエビデンスは存在しない。さらに、これ
3890 まで比較的少ないと報告されてきた日本人のホルモン療法に伴う合併症に関して、生活様式の欧米化に伴い、メ
3891 タボリック症候群が増えてきている可能性も示唆されている16)。適切な患者選択を行い、最適なホルモン療法
3892 (期間や方法)を行うこと、さらに長期ホルモン療法では合併症に対しての適切な処置を行うことが重要と考える。
3893 また、患者および家族に対してのホルモン療法の合併症に関する教育の重要性が指摘されている17)。

3894

3895

3896 参考文献

3897

- 3898 1) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Version
3899 2.2017 [homepage on internet]. Available from: <https://www.nccn.org/>
- 3900 2) Mottet N, Bellunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis,
3901 and local treatment with curative intent. Eur Urol. 2017; 71: 618-29.
- 3902 3) Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for
3903 diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; Suppl 5: v69-77.
- 3904 4) Chen RC, Carpenter WR, Hendrix LH, et al. Receipt of guideline-concordant treatment in elderly prostate
3905 cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 88: 332-8. (IVa)
- 3906 5) Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Fifteen-year survival outcomes following primary
3907 androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. JAMA Intern Med. 2014; 174: 1460-7. (IVa)
- 3908 6) Sammon JD, Abdollah F, Reznor G, et al. Patterns of Declining Use and the Adverse Effect of Primary
3909 Androgen Deprivation on All-cause Mortality in Elderly Men with Prostate Cancer. Eur Urol. 2015; 68: 32-9.
3910 (IVa)
- 3911 7) Liu J, Shi L, Sartor O, et al. Androgen-deprivation therapy versus radical prostatectomy as monotherapy
3912 among clinically localized prostate cancer patients. OncoTargets and Therapy. 2013; 6: 725-32. (IVa)

- 3913 8) Fukagai T, Namiki TS, Carlie RG, et al. Comparison of clinical outcome after hormonal therapy for prostate
3914 cancer between Japanese and Caucasian men. *BJU Int.* 2006; 97: 1190-3. (III)
- 3915 9) Bernard B, Muralidhar V, Chen YH, et al. Impact of ethnicity on the outcome of men with metastatic,
3916 hormone-sensitive prostate cancer. *Cancer* 2017; 123: 1536-44. (IVa)
- 3917 10) Fujimoto H, Nakanishi H, Miki T, et al. Oncological outcomes of the prostate cancer patients registered in
3918 2004: report from the Cancer Registration Committee of the JUA. *Int J Urol.* 2011; 18: 876-81. (IVb)
- 3919 11) Yu EY, Kuo KF, Gulati R, et al. Long-term dynamics of bone mineral density during intermittent androgen
3920 deprivation for men with nonmetastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 1864-70
3921 (IVa)
- 3922 12) Klotz L. Intermittent androgen deprivation therapy: clarify from confusion. *Eur Urol.* 2013; 64: 731-3 (VI)
- 3923 13) Akaza H, Homma Y, Usami M, et al. Prostate Cancer Study Group: Efficacy of primary hormone therapy for
3924 localized or locally advanced prostate cancer: results of 10-year follow-up. *BJU Int* 2006; 98: 573-9. (IVa)
- 3925 14) Matsumoto K, Hagiwara M, Tanaka N, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy for
3926 localized intermediate- or high-risk prostate cancer: comparison with the life expectancy of the age-matched
3927 normal population. *Med Oncol.* 2014; 31: 979. doi:10.1007/s12032-014-0979-3. (III)
- 3928 15) Liede A, Hallett DC, Hope K, et al. International survey of androgen deprivation therapy (ADT) for
3929 non-metastatic prostate cancer in 19 countries. *ESMO Open* 2016; 1(2): e000040.
3930 doi:10.1136/esmoopen-2016-
3931 000040. (IVb)
- 3932 16) Namiki M, Ueno S, Kitagawa Y, et al. Effectiveness and adverse effects of hormonal therapy for prostate
3933 cancer: Japanese experience and perspective. *Asian J Androl.* 2012; 14: 451-7. (VI)
- 3934 17) Walker LM, Tran S, Wassersug RJ, et al. Patients and partners lack knowledge of androgen deprivation
3935 therapy side effects. *Urol Oncol.* 2013; 31: 1089-105. (IVb)
- 3936

3937 **CQ35 ホルモン療法実施による QOL 障害・合併症にはどのようなものがあるのか？**

3938

3939

3940 **サマリー**

3941 ホルモン療法による生活の質 (quality of life; QOL) の障害, 合併症は, 認知機能低下, リビドー低下, 勃起障害,
3942 乳房関連合併症, 疲労などの QOL に直結するものから, 骨塩量低下やそれに伴う骨折リスクの上昇, 肥満, メタ
3943 ボリック症候群やそれに伴う心血管イベントの増加など, 生命予後にまで関わるものなど多彩である。適切な患者
3944 選択を心がけるとともに, 特に長期ホルモン療法の施行の際には, これらの状況の把握のためにモニタリングを行
3945 い, 運動などの生活指導や必要に応じた投薬などの適切な介入が必要である。

3946

3947

3948 **解説**

3949 ホルモン療法は, さまざまな生活の質 (quality of life; QOL) の障害ならびに合併症を引き起こす可能性があり,
3950 特に限局性前立腺癌に対して使用する場合には, 適切な患者選択と適切な方法でのホルモン療法の実施が必要
3951 である。ホルモン療法実施中には, 認知機能低下や抑うつ, リビドー低下や性機能障害, 女性化乳房, ホットフ
3952 ラッシュなどが生じる可能性があるため, その対策を講じる必要がある (1,2)。

3953

3954 **1. 認知機能低下**

3955 認知機能に関しては, 長期間にわたるホルモン療法を施行した場合, より高齢, より進行病期, より併存疾患が多
3956 いほど, 認知機能低下につながりやすいとされる (2)。最近のメタアナリシスによると, ホルモン療法によって視覚運
3957 動能力のみが低下していたが, これは筋力の低下に起因する可能性もある (3)。一方, 前向きコホート研究の結果
3958 では, 12 カ月, 36 カ月間のホルモン療法は, 認知機能に悪影響を及ぼさないと報告されている (4,5)。

3959

3960 **2. リビドー低下・勃起不全**

3961 リビドーの低下と勃起不全 (erectile Dysfunction; ED) は, ホルモン療法を受ける症例の 90%以上に発症する。テ
3962 ストステロンの減少による海綿体内の一酸化窒素 (nitric oxide; NO) の減少と, 海綿体内圧の低下が原因とされて
3963 いる (2)。放射線照射後のホルモン療法の期間と, 性機能における QOL との関連を検討した研究では, 6 カ月のホ
3964 ルモン療法は, 18 カ月と比較して性機能に対する影響が有意に少ないことが報告されている (6)。いずれにしても,
3965 性的活動性を有する患者では, 病状を鑑みて, 必要最小限のホルモン療法にとどめるよう留意する必要がある。

3966

3967 **3. 乳房関連合併症**

3968 女性化乳房と乳房痛といった乳房関連合併症は, ホルモン療法を行う症例の約 30%にみられ, 特に非ステロイド
3969 性抗アンドロゲン薬では 70~90%と高頻度に見られる有害事象である (1,7)。乳房関連合併症の予防目的で, 放
3970 射線照射やタモキシフェン投与の有効性が示されているが (8), 鎮痛剤投与などが現実的である。

3971

3972 **4. ホットフラッシュ**

3973 のぼせ, ほてり, 発汗などの症状はホットフラッシュと呼ばれ, ホルモン療法施行症例の約 80%にみられる QOL 障
3974 害である (2)。ビカルタミド単独療法は, 酢酸リュープロライド単独療法と比較して, リビドーの低下とホットフラッシュ

3975 の頻度が少ないという報告がある 9)。ただし、ホルモン療法の期間や薬剤選択に関しては、有害事象のみならず
3976 治療効果とのバランスを考慮しなければならない。ステロイド性抗アンドロゲン薬や選択的セロトニン再取り込み
3977 阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs) などの、ホットフラッシュへの有効性を示唆する報告もあ
3978 る。

3979

3980 5. 疲労

3981 疲労は、長期ホルモン療法施行症例の約 40%に認められ、疼痛、抑うつ状態、筋肉量の低下、体脂肪の増加な
3982 どがその原因とされている。有酸素運動やレジスタンス運動が有効であるとの報告があり、16 の無作為化比較対
3983 照試験 (randomized controlled trial; RCT) のうち、質の高い 3 試験のメタアナリシスにおいて、介入後中央値 12
3984 週間の QOL や疲労に対する改善効果が示された 10)。European Society for Medical Oncology (ESMO) の前立
3985 腺癌診療ガイドラインでも、ホルモン療法中の運動の重要性が示されている 11)。

3986

3987 6. 骨に対する影響

3988 新たに前立腺癌と診断された患者のうち、41%は骨粗鬆症を有し、39%は骨塩量低下が認められており、骨塩量
3989 (bone mineral density; BMD) が正常だったのは 20%に過ぎなかったとの報告がある 12)。12 カ月間のホルモン療
3990 法によって BMD は 2-5%減少し 13)、骨折のリスクは 1.5~1.8 倍増加することが報告されており 14, 15)、これらの
3991 継続的なモニタリングと、BMD 減少に対する予防的対策が推奨されている。ホルモン療法中の BMD 低下に対
3992 するビスフォスフォネート (bisphosphonate; BP) 製剤の有効性は、多くの RCT で明らかにされている。第 2 世代の
3993 BP であるパミドロネート、または第三世代のリセドロネートの併用では、それぞれホルモン療法開始 48 週後と 2 年
3994 後の BMD を低下させなかった 16, 17)。また、ゾレドロネートまたはアレンドロネートの併用では、1 年後の BMD
3995 は有意に増加した 18-20)。15 の RCT の 2,634 例を対象としたメタアナリシスでも、BP 製剤非投与群と比較して、
3996 骨折と骨粗鬆症のリスクを有意に低下させたことが示された 21)。抗 RANKL 抗体であるデノスマブ (6 カ月おきの
3997 60mg 投与) は、ホルモン療法開始 24 カ月後の腰椎の BMD を 5.6%増加させ、36 カ月後の新規脊椎骨折の頻
3998 度を有意に低下させた 22)。

3999 カルシウムとビタミン D の補充を推奨する意見もあるが、それらの有効性を検討した RCT はない。RCT におけ
4000 る対照群に使用された、これら薬剤の効果をまとめた報告では、少なくともカルシウム 500~1,000 mg/日、ビタミン
4001 D 200~500 IU/日の量では、BMD の低下予防効果は不十分であるとされている 23)。

4002

4003 7. 貧血・腎機能障害

4004 ホルモン療法は、約 90%の患者に正球性貧血をもたらす。必要に応じて、ビタミン B12 や鉄剤の補給を適切に行
4005 うべきとされている 2)。また最近、ホルモン療法が限局性前立腺癌患者に腎機能障害をもたらす可能性を示唆す
4006 る報告がある 24, 25)。特に、去勢単独よりもエストロゲンや抗アンドロゲンの併用例で、腎機能障害のリスクが高ま
4007 るとの報告もある 25)。癌の進行による尿路閉塞やゾレドロン酸などによる薬物性腎障害の影響もあるものと考えら
4008 れるが、腎機能障害は後述する心血管イベントへもつながることから注意が必要である。腎機能障害は貧血のさ
4009 らなる悪化へつながる可能性も示唆される。

4010

4011 8. サルコペニア肥満

4012 ホルモン療法はサルコペニア肥満を誘発し、糖や脂質などの代謝異常のリスクとなることが知られている。サルコ

1013 ペニア肥満とは、筋肉量の低下と脂肪量の増加を意味する。Kim らの報告では、ホルモン療法中の 70%の症例
1014 に肥満が発症し、ホルモン療法開始後の 1 年間で平均 2.2kg 体重が増加したという 26)。Smith らは、48 カ月の
1015 LH-RH アゴニストの投与により、体重と体格指数 (body mass index; BMI) が 2.4%、体脂肪が 9.4%、皮下脂肪が
1016 11.1%増加し、逆に除脂肪体重が 2.7%減少したと報告している 27)。体脂肪の増加は、特に腰回りの皮下脂肪の
1017 増加であり、サルコペニアは体力の低下、疲労、QOL 低下、転倒リスクの上昇などにつながるとされる 28)。

1018

1019 9. メタボリック症候群・代謝異常

1020 ホルモン療法開始時において、既にメタボリック症候群に罹患している症例の割合は多い 29)。メタボリック症候群
1021 は、内臓脂肪型肥満の他に、脂質や糖代謝異常・高血圧を伴うが、心血管イベントへつながることから注意が必要
1022 である。

1023 1 年以上のホルモン療法により、インスリン感受性が低下し、空腹時血糖が上昇することが報告されている 30、
1024 31)。実際に、いくつかの大規模コホート研究において、ホルモン療法が糖尿病のリスクを 40%程度上昇させるこ
1025 とが示されている 32-34)。

1026 脂質異常症は、中高年の心血管イベントへつながる独立した危険因子である。12 カ月のホルモン療法は、コレ
1027 ステロールを 10.6%、中性脂肪を 26.9%、LDL-コレステロールを 7.3%、HDL-コレステロールを 10%上昇すると報
1028 告されている 27)。HDL-コレステロールの上昇は心保護的であるが、その他の上昇は逆に作用するとされる。日
1029 本人を対象とした前向き観察研究 35)でも、12 カ月間のホルモン療法によって、体重は 2.9%増加し、内臓脂肪と
1030 皮下脂肪はそれぞれ 21.2%、29.8%増加したと報告されている。

1031

1032 10. 心血管系に対する影響

1033 遠隔転移のない症例 (臨床病期 T1~4, N0~1) に対して、即時ホルモン療法を行った群と行わなかった群 (対照
1034 群) の 2 群を比較した研究のうち、心血管系疾患 (cardiovascular disease; CVD) 死亡の情報を有する 8 つの RCT
1035 を対象とした、メタアナリシスが報告されている 36)。経過観察中の即時ホルモン療法群と対照群の CVD 死亡率
1036 は、それぞれ 11.0%と 11.2%で、両群間に有意差を認めなかった。また、19,079 名を対象とした大規模な症例対
1037 照研究においても、ホルモン療法と急性心筋梗塞や心原性の突然死との関連は認められなかった。Efstathiou ら
1038 は、ホルモン療法が CVD と糖尿病を有する症例において有意に CVD 死亡を増加させると報告しているが 37)、
1039 対象症例が少なく、ホルモン療法による CVD 死亡リスクの背景因子は未だ明らかにされていない。ホルモン療法
1040 が CVD による死亡を増加させるエビデンスはないものの、CVD のリスク因子である脂質代謝異常、体脂肪の増
1041 加などに影響を及ぼすことが知られているため、ホルモン療法施行前後にこれらの評価を行い、適切な介入を行
1042 うべきであるとする意見もある 38)。

1043

1044 以上のように、ホルモン療法が惹起するQOL障害や合併症は多い。海外での限局性前立腺癌に対するホルモン
1045 療法施行群と、前立腺全摘除術施行群を比較検討した報告 39)では、8年目の疾患特異的死亡率および全死亡
1046 率は、あきらかにホルモン療法が高かった。特に全死亡率の差が出たのは、ホルモン療法に関連するメタボリック
1047 症候群が増加したためと解釈されている。ホルモン療法に起因する様々な合併症への注意が喚起されるとともに、
1048 ホルモン療法は限局性前立腺癌の治療選択として適切ではないと結論づけている。また、de Levalら 40)によれば、
1049 非転移性前立腺癌で間欠的ホルモン療法が最も有効なのは、低分化腺癌であると述べており、症例によっては
1050 長期ホルモン療法を回避する努力も必要である。したがって、ホルモン療法は前立腺癌治療において有効性の

1051 高い治療方法であるが、特に限局性前立腺癌で施行する場合には、患者の併存疾患なども考慮して、適切な患
1052 者選択や治療方法を心がけるとともに、ホルモン療法施行中には、QOL障害や合併症に関するモニタリングをし
1053 っかりと行って、対策を講じることが望ましい。また、ホルモン療法のQOL障害や合併症に関して、患者や家族に
1054 対して啓発しておくことが対策として重要である⁴¹⁾。

1055
1056

1057 参考文献

1058

- 1059 1) Rhee H, Gunter JH, Heathcote P, et al. Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and
1060 their management. *BJU Int.* 2015; 115 (suppl 5): 3-13. (VI)
- 1061 2) Ahmedi H and Daneshmand, Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU*
1062 *Int.* 2013; 111: 543-8. (VI)
- 1063 3) McGinty HL, Phillips KM, Jim HS, et al. Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation therapy
1064 for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2014; 22: 2271-80. (III)
- 1065 4) Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N, et al. Impact of androgen-deprivation therapy on cognitive function in
1066 men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 5030-7. (IVb)
- 1067 5) Alibhai SM, Timilshina N, Duff-Canning S, et al. Effects of long-term androgen deprivation therapy on
1068 cognitive function over 36 months in men with prostate cancer. *Cancer.* 2017; 123: 237-44. (IVb)
- 1069 6) Denham JW, Wilcox C, Joseph D, et al. Quality of life in men with locally advanced prostate cancer treated with
1070 leuprorelin and radiotherapy with or without zoledronic acid (TROG 03.04 RADAR): secondary endpoints
1071 from a randomised phase 3 factorial trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 1260-70. (II)
- 1072 7) Walker LM, Tran S, Robinson JW. Luteinizing hormone – releasing hormone agonists: a quick reference for
1073 prevalence rates of potential adverse effects. *Clin Genitourin Cancer.* 2013; 11: 375–84 (IV)
- 1074 8) Kunath F, Keck B, Antes G, et al. Tamoxifen for the management of breast events induced by non-steroidal
1075 antiandrogens in patients with prostate cancer: a systematic review. *BMC Med.* 2012; 10: 96. (I)
- 1076 9) Smith MR, Goode M, Zietman AL, et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate
1077 cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2546-53. (II)
- 1078 10) Bourke L, Smith D, Steed L, et al. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and
1079 Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016; 69: 693-703. (I)
- 1080 11) Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for
1081 diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (suppl 5): v69-v77.
- 1082 12) Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, et al. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk
1083 in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on
1084 presenting values. *BJU Int.* 2009; 104: 800-5 (III)
- 1085 13) Morote J, Orsola A, Abascal JM, et al. Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the
1086 first 2 years of androgen suppression. *J Urol.* 2006; 175: 1679-83; discussion 1683. (III)
- 1087 14) Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N*
1088 *Engl J Med.* 2005; 352: 154-64. (III)

- l089 15) Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P, et al. Fracture risk in Danish men with prostate cancer: a nationwide
l090 register study. *BJU Int.* 2007; 100: 749-54. (IVb)
- l091 16) Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation
l092 therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345: 948-55. (II)
- l093 17) Choo R, Lukka H, Cheung P, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled, trial of risedronate for the
l094 prevention of bone mineral density loss in nonmetastatic prostate cancer patients receiving radiation therapy
l095 plus androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85: 1239-45. (II)
- l096 18) Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss
l097 in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol.* 2003; 169: 2008-12.
l098 (II)
- l099 19) Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men
l100 receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146:
l101 416-24. (II)
- l102 20) Klotz LH, McNeill IY, Kebabdjian M, et al. A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group,
l103 placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in
l104 nonmetastatic prostate cancer: the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide
l105 (CORAL) study. *Eur Urol.* 2013; 63: 927-35. (II)
- l106 21) Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen
l107 deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*
l108 2012; 15: 36-44. (I)
- l109 22) Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy
l110 for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361: 745-55. (II)
- l111 23) Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for
l112 prostate cancer: a critical review. *Oncologist.* 2012; 17: 1171-9. (II)
- l113 24) Gandaglia G, Sun M, Hu JC, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and acute kidney injury in
l114 patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 66:1125-32 58. (IVb)
- l115 25) Lapi F, Azoulay L, Niazi MT, et al. Androgen deprivation therapy and risk of acute kidney injury in patients
l116 with prostate cancer. *JAMA* 2013; 310: 289-96. (IVb)
- l117 26) Kim HS, Freedland SJ. Androgen deprivation therapy in prostate cancer: anticipated side-effects and their
l118 management. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010; 4: 147-52. (VI)
- l119 27) Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation
l120 therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 599-603. (III)
- l121 28) Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation
l122 therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3750-7. (IVb)
- l123 29) Cheung AS, Pattison D, Bretherton I, et al. Cardiovascular risk and bone loss in men undergoing androgen
l124 deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer: implementation of standardized management
l125 guidelines. *Andrology.* 2013; 1: 583-9. (IVa)
- l126 30) Basaria S, Muller DC, Carducci MA, et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate

- l127 carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer*. 2006; 106: 581-8. (IVb)
- l128 31) Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation
l129 therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4448-56. (IVa)
- l130 32) Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular
l131 disease and diabetes. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3452-8. (IVb)
- l132 33) Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J*
l133 *Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 1305-8. (IVa)
- l134 34) Keating NL, Liu PH, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Androgen-deprivation therapy and diabetes
l135 control among diabetic men with prostate cancer. *Eur Urol*. 2014; 65: 816-24. (IVa)
- l136 35) Mitsuzuka K, Kyan A, Sato T, et al. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose
l137 metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*.
l138 2016; 19: 57-62. (IVa)
- l139 36) Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in
l140 patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2011; 306: 2359-66. (I)
- l141 37) Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for
l142 locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 92-9. (II)
- l143 38) Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular
l144 risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American
l145 Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation*. 2010; 121:
l146 833-40. (VI)
- l147 39) Liu J, Shi L, Sartor O, et al. Androgen-deprivation therapy versus radical prostatectomy as monotherapy among
l148 clinically localized prostate cancer patients. *OncoTargets and Therapy*. 2013; 6: 725-32. (IVa)
- l149 40) de Leval J, Boca P, Yousef E et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of
l150 patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial.
l151 *Clin Prostate Cancer*. 2002; 1: 163-71. (II)
- l152 41) Walker LM, Tran S, Wassersug RJ, et al. Patients and partners lack knowledge of androgen deprivation therapy
l153 side effects. *Urol Oncol*. 2013; 31: 1089-105. (IVb)
- l154

1155 **CQ36 検診を受診(実施)することの利益・不利益と改善策は？**

1156

1157

1158 **サマリー**

1159 前立腺がん検診を受診することの主な利益は、進行癌、転移癌への進展抑制と前立腺癌の死亡率が低下すること
1160 である。また、癌を早期に発見することにより、個々の症例において多くの治療法からライフスタイル、社会的な
1161 要因により適合した侵襲の少ない治療の選択が可能になることである。一方、不利益は、検診では発見できない
1162 癌があること、PSA 検査の偽陽性があること、不必要な前立腺生検の増加、前立腺生検に伴う合併症、過剰診断、
1163 過剰治療のリスクが増加すること、治療の合併症による生活の質(quality of life; QOL)の低下が挙げられる。

1164

1165

1166 **解説**

1167 前立腺がん検診の有効性については長らく議論があったところであるが、近年、無作為化比較対照試験
1168 (randomized controlled trial; RCT)と実践的な前向きの時系列研究により、死亡率の低下が明確に証明された
1169 1-3)。しかし、受診希望者にその利益のみを伝えるだけでなく、不利益についての情報を正確に伝えたいので、前
1170 立腺がん検診の受診を判断して貰う必要がある。前立腺がん検診の利益、不利益については、近年、大規模
1171 RCTの累積したデータを用いた、多くの副次的解析や事後解析がなされ、以前より明確になりつつある。ここでは、
1172 信頼できる大規模 RCT からの報告を主に参考にしながら、前立腺がん検診の利益、不利益について解説する。

1173

1174 **1. 前立腺がん検診の利益**

1175 前立腺がん検診を受診する際に期待される、最大の利益である癌死亡率の低下は、近年、信頼性の高い RCT
1176 により証明された。European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer(ERSPC)では、これまで中央値
1177 9年間、11年間、13年間と経時的に解析結果が報告されているが、最も長期の13年間の経過観察では、55～
1178 69歳の中核となる年齢層において、検診群は対照群に比べ intention-to-screen(ITS)解析で21%の死亡率低下
1179 が示された 1)。また、1995年に開始され、50～64歳の男性の約2万人を、検診群と対照群に無作為に振り分け
1180 たスウェーデンのイェテボリ研究では、中央値で14年間の経過観察の結果、ITS解析によって、検診群は対照群
1181 と比較し44%の死亡率低下効果を認めた 2)。オーストリアのチロル地方では、PSAを用いた前立腺がん検診を
1182 導入後、20年間の経過観察により死亡率の低下が示され、すでに地域社会における実践的な研究でも有用性
1183 が証明されている 3) (参照:CQ18 前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか?)。

1184 また進行癌・転移癌への進展抑制は、死亡率低下効果に直結する信頼性の高い代替因子として、前立腺がん
1185 検診の有効性を評価する上で重要視されてきた。進行癌・転移癌の進展抑制は、骨痛などの臨床症状の出現に
1186 による患者の生活の質(quality of life; QOL)の低下を予防でき、また長期間のホルモン療法実施に伴う有害事象
1187 を回避できる点でも重要である。近年の大規模 RCTにより、死亡率の低下が証明される以前から、PSA測定を基
1188 盤とした前立腺がん検診により、進行癌、転移癌の出現が抑制されることが報告されている。前述した ERSPC で
1189 は、転移癌のリスクが0.60(95% confidence interval[CI]:0.52～0.70)に低下し 3)、またスウェーデンで行われた
1190 症例対照研究でも、15年間の経過観察で0.73(95%CI:0.38～1.42)に低下したと報告されている 4)。また欧米と
1191 比較して、転移癌の比率が高い本邦で1975～1997年の間に行われた症例対照研究研究では、進行癌発見リ
1192 スクが64%低下すると報告されている 5) (参照:CQ17 転移がん罹患率低下効果は証明されているのか?)。ま

l193 た前立腺がん検診を受診することにより、臨床的に意義のある (clinically significant; CS) 前立腺癌を早期に発見
l194 することが可能である。現在、検診発見癌の多くは限局癌であり、これに対する対応は手術療法、放射線療法、
l195 監視療法などの選択肢があり、それぞれの治療法には治療効果、合併症、QOL に対する影響、治療に必要な期
l196 間などに差がある。これらの多彩な治療の選択肢から病状、価値観、合併症に対する受容、社会的な状況などに
l197 応じて、治療効果と QOL 障害のバランスから最も自分自身に適した治療方法を選べることも利益の一つと考えら
l198 れる。

l199

l200 2. 前立腺がん検診の不利益とその対策

- l201 (1) PSA 値がカットオフ値以下でも即時治療が好ましい CS 前立腺癌が存在する場合がある 6)。PSA がまったく
l202 上昇しない前立腺癌は、排尿に何らかの異常を認めた場合、泌尿器科専門医を受診し、直腸診や画像診断
l203 (経直腸的超音波検査[transrectal ultrasonography; TRUS], MRI 等)を行うことで診断できる可能性がある。
- l204 (2) PSA がカットオフ値を超えて前立腺癌を疑い前立腺生検を施行しても、50~80%は前立腺癌が検出されず、
l205 結果的に不必要な検査をうけることになる 7)。ERSPC では、PSA 上昇で前立腺生検を施行した 76%に前立
l206 腺癌が検出されなかったことが報告されている 8)。この問題に関しては、すでに運用されている free-to-total
l207 PSA ratio (F/T PSA), PSA density (PSAD), PSA velocity (PSAV)などの様々な PSA 関連マーカーの使用、
l208 年齢階層別 PSA カットオフ値、近年発達した MRI 等の画像診断、さらに今後は、新たなバイオマーカーであ
l209 る[-2]proPSA 9) (本邦においては体外診断医薬品として未承認)の試用により、適切な生検適応症例を選別
l210 する方向に医療が進歩し続けている(参照:CQ20 初回の精密検査として推奨される検査法は?, CQ21 初
l211 回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか?)。
- l212 (3) 標準的な生検でも、単回生検では 20~40%の前立腺癌が見逃される可能性がある 10,11)。実際に臨床の
l213 現場では、生検陰性後も注意深く PSA を測定しながら経過観察が行われ、その変動により再生検が行われ
l214 ており、治療の遅れによる病状進行が問題になることは少ない。
- l215 (4) 前立腺がん検診における前立腺癌診断までの一連の過程で、受診者に負荷がかかることがある。一般的に
l216 直腸診、TRUS、PSA 採血のための静脈穿刺は、検査は非常に短時間で、一時的に精神的、肉体的ストレス
l217 がかかることが想像されるが、それを問題視した文献は見当たらない。したがって、前立腺生検前の検査自
l218 体に、大きな不利益は存在しないと考えて良い。しかし、前立腺生検は、血尿、血精液症、直腸出血、排尿
l219 困難、感染症、疼痛などの合併症を併発することが問題である 12,13)。この中で、特に問題となるのが感染
l220 症であり、無症候性の膿尿、尿路感染症 (urinary tract infection; UTI)、精巣上体炎、さらには敗血症まで進
l221 展することもある。この頻度は報告により様々であるあるが、Loebらが報告しているシステマティックレビューで
l222 は、72,500 例の生検の検討で、感染症の合併症で再入院したのは 2.15~3.6%と報告している 12)しかし敗血
l223 症などで死亡にいたる合併症は極めて稀であり、ERSPC の検討では 10,474 例の生検で死亡例はなく 14)、
l224 本邦の検討でも 212,065 例中 1 例(0.0005%)であった 15)。しかし、感染に関する合併症は近年増加傾向に
l225 あることが報告されており、注意が必要である 12,16)。これらの対策として、予防的抗菌薬投与による感染症リ
l226 スクの軽減や、経会陰生検の導入、さらに MRI などの画像診断により必要性の低い生検を削減し、さらに不
l227 必要な生検本数の増加を抑制することにより、合併症が軽減できる可能性がある(参照:CQ25 前立腺生検
l228 の合併症とその対策は?)。
- l229 (5) PSA を用いた前立腺がん検診で、現在もっとも大きな問題と考えられるのは前立腺癌死に至らない、臨床的
l230 に意義のない (clinically insignificant/ not clinically significant; NCS) 前立腺癌が発見され(過剰診断)、治

療される(過剰治療)可能性があることである。検診で見つかった前立腺癌は、かならずしも全てが即時の根治療法が必要ではなく、進行癌や致命的な病状に進展する前に、他因死することがしばしばある。この過剰診断の頻度はその定義が必ずしも一定ではないため、定量化して評価することが難しいが、メタアナリシスでは 1.7~67%と、報告によりかなり大きな幅がみられている(17)。過剰診断・過剰治療は、前立腺がん検診の不利利益として、一番大きな問題であり、特に PSA 曝露率の高い米国で問題視されている。一方、本邦では、PSA 検診の普及が遅れているため、進行癌や悪性度の高い癌の比率が高く、過剰診断、過剰治療の割合は欧米より低いと予想される。現在は、生検組織、画像診断、その他のバイオマーカーなどから、診断時に前立腺癌の予後をある程度予測できるが、精度には限界がある。現状の対策としては、過剰治療による身体的な負担を避けるために、監視療法を限局癌の治療戦略に組み込むことが、最も重要な方策と認識されている。監視療法を導入する上で最も重要な点は、治療を遅らせることで根治性が失われないことが担保される適切な症例の選別と、治療開始時期を適切に見極める経過観察方法である。監視療法に関しては、すでに非常に多くの研究がなされ、また現在も多くの研究が継続している。その中で最近、限局性前立腺癌に対する治療法として手術、放射線療法、監視療法の3群を比較した大規模 RCT である Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) 試験の結果が報告された(18)。この研究では、10年間の経過観察で、監視療法群の約45%が治療介入なしのまま経過することが可能で、癌特異生存率は手術、放射線療法と有意差を認めなかったことが報告された。この結果から示唆されるように、監視療法は転移癌進展へのリスク、定期的な前立腺生検施行による患者の負担などの問題はあっても、特に低リスク症例に対する重要な標準的な治療の一つになると考えられる。適切な監視療法の導入により、過剰治療を減らし、少なくとも一定期間は即時治療による QOL 障害を避けることが可能となると期待される(参照:CQ28 監視療法のアウトカムは即時根治療法と比較し、転移癌進展リスク・死亡リスクは上がるのか?、CQ30 監視療法実施による QOL 障害にはどのようなものがあるのか?)。

(6) 治療(手術、放射線療法、ホルモン療法)の合併症による QOL の低下、さらには治療により死亡する危険性が指摘されている。前立腺全摘術後の合併症として尿失禁、勃起不全(erectile dysfunction; ED)が特に重要であり、尿道狭窄、便失禁を起こすこともある。これらの頻度に関しては報告により大きく異なるが、尿失禁に関しては近年改善傾向があるものの 60~96%に存在すると言われている(19, 20)。ED に関しては欧米からの報告で、回復するのは 60%程度(21)、本邦からの報告で術前と同じ状態に回復したのは 30%であり、QOL を損なう大きな問題となっている(21)。放射線治療後の合併症は、排尿症状、消化器症状のほか ED、2次癌のリスクなどが報告されている。しかし近年、手術はロボット支援前立腺全摘除術(robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy; RALP)により術後尿失禁が早期回復する傾向にあるとのメタアナリシスの報告がある(23, 24)。性機能に関しても RALP は他の術式と比較して、回復率の改善が報告されている(25, 26)。また 2012 年に公開された U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) の勧告で、PSA 検診の有効性を否定する要因で挙げられた術後 30 日以内の死亡が 0.5%との危険性(27)については、最近の報告では 0.1%程度と改善しつつある(28, 29)。また放射線療法後の有害事象、2次癌の発生も旧来の照射野が広い 2次元外照射療法(external beam radiation therapy; EBRT)と比較して、高精度 EBRT や組織内照射ではリスクが低下していると報告されている(30)。治療の合併症の対策としては、前述した監視療法により不必要な治療を減らすとともに、手術では RALP の普及と技術の向上、放射線療法では永久挿入密封小線源療法(low dose rate brachytherapy; LDR)、強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy; IMRT)、粒子線治療の普及をさらに進めることが重要である。

1269

1270

1271 参考文献

1272

- 1273 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the
1274 European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*.
1275 2014; 384: 2027-35. (□)
- 1276 2) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based
1277 prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 725-32. (□)
- 1278 3) Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria: prostate
1279 cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. *Int J Public Health*.
1280 2012; 57: 57-62. (□)
- 1281 4) Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, et al. Metastatic Prostate Cancer Incidence and Prostate-specific
1282 Antigen Testing: New Insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur*
1283 *Urol*. 2015; 68: 885-90. (□)
- 1284 5) 中川修一, 中村晃和, 渡辺 洸. 前立腺がん検診の有効性と適切な受診間隔を検討するためのケース・コ
1285 ントロール研究. *日本泌尿器科学会雑誌*. 1998;89:894-8. (□b)
- 1286 6) Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate- specific antigen for
1287 detection of prostatic cancer. *JAMA*. 1995; 273: 289-94. (□a)
- 1288 7) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate
1289 specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men.
1290 *J Urol*. 1994; 151: 1283-90. (□b)
- 1291 8) Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized
1292 European study. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1320-8. (□)
- 1293 9) Ito K, Fujizuka Y, Ishikura K, et al. Next-generation prostate-specific antigen test: precursor form of
1294 prostate-specific antigen. *Int J Clin Oncol*. 2014; 19: 782-92. (□b)
- 1295 10) Nelson AW, Harvey RC, Parker PA, et al. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy:
1296 meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy.
1297 *PLoS One*. 2013; 8: e57480. (□)
- 1298 11) Lawrentschuk N, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in
1299 patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU Int*. 2009; 103:
1300 730-3. (□)
- 1301 12) Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*.
1302 2013; 64: 876-92. (I)
- 1303 13) Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by
1304 prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ*. 2012; 344: d7894. (□a)
- 1305 14) Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, et al. Infectious complications and hospital admissions after prostate
1306 biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol*. 2012; 61: 1110-4. (□b)

- 1307 15) Kakehi Y, Naito S; Japanese Urological Association. Complication rates of ultrasound- guided prostate
1308 biopsy: a nation-wide survey in Japan. *Int J Urol*. 2008; 15: 319-21. (□b)
- 1309 16) Loeb S, Carter HB, Berndt SI, et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol*
1310 2011; 186: 1830-4. (□b)
- 1311 17) Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol*.
1312 2014; 65:1046-55. (□)
- 1313 18) Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for
1314 Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1415-24. (II)
- 1315 19) Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary
1316 continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012; 62: 405-17. (□)
- 1317 20) Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy:
1318 a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009; 55: 1037-63. (□)
- 1319 21) Tal R, Alphs HH, Krebs P, et al. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-analysis.
1320 *J Sex Med*. 2009; 6: 2538-46. (□)
- 1321 22) Inoue S, Shiina H, Hiraoka T, et al. Five-year longitudinal effect of radical perineal prostatectomy on
1322 health-related quality of life in Japanese men, using general and diseasespecific measures. *BJU Int*. 2009;
1323 104: 1077-84. (□a)
- 1324 23) Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary
1325 continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012; 62: 405-17. (□)
- 1326 24) Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of
1327 Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urol Int*. 2016; 96: 373-8. (□)
- 1328 25) Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, et al. Randomized comparison between laparoscopic and
1329 robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med*. 2011; 8: 1503-12. (□)
- 1330 26) Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency
1331 rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012; 62: 418-30. (□)
- 1332 27) Chou R, Croswell JM, Dana T, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the US
1333 Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011; 155: 762-71. (□)
- 1334 28) Trinh QD, Sun M, Kim SP, et al. The impact of hospital volume, residency, and fellowship training on
1335 perioperative outcomes after radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2014; 32: 29.e13-20. (□b)
- 1336 29) Björklund J, Folkvaljon Y, Cole A, et al. Ninety-Day Postoperative Mortality after Robot-assisted
1337 Laparoscopic Prostatectomy and Retropubic Radical Prostatectomy. Nation-wide population-based study.
1338 *BJU Int*. 2016; 118: 302-6. (□b)
- 1339 30) Huang J, Kestin LL, Ye H, et al. Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus
1340 prostatectomy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2011; 98: 81-6. (□)
- 1341

1342 **CQ37 検診を受診(実施)しないことの利益・不利益と改善策は？**

1343

1344

1345 **サマリー**

1346 前立腺がん検診を受診しないことによる利益は、PSA 検査の偽陽性により不必要な精密検査を受ける必要がなくなること、PSA が異常値の場合に前立腺生検を受ける負担、さらに過剰診断、過剰治療を受けるリスクがなくなることが挙げられる。一方、前立腺がん検診を受診しないことによる不利益は、早期診断が困難となり、局所浸潤癌、転移癌へと進行し苦痛を伴う臨床症状で発見される確率が高くなること、さらに根治不能の状態と診断される確率が高くなることであり、さらに最も大きな不利益は、前立腺癌による死亡の可能性が高くなることである。

1351

1352

1353 **解説**

1354 前立腺がん検診を受けないことによる利益は、検診結果が異常であった場合に必要な検査、癌が発見された際の治療の合併症等に伴う不利益を被るリスクがなくなることである。前立腺がん検診における PSA 検査はカットオフ値(4 ng/mL, もしくは年齢階層別カットオフ値)より高値であっても 50~80%は前立腺癌が検出されず、結果的に不必要な検査を受けることになる¹⁾。このため PSA 検査を受けなければ、特に PSA 検査の偽陽性の場合に負担となる、不必要な精密検査(直腸診, 経直腸的超音波検査[transrectal ultrasonography; TRUS], MRI など)、さらには前立腺生検を受ける必要がなくなる。前立腺生検の合併症としては、出血, 排尿障害, 疼痛, 感染症などがあり²⁾, 検診を受けなければそれらの前立腺生検を受けた場合の不利益を被るリスクがなくなる。また, PSA 検査が偽陽性の場合, それ以上の精密検査に進まない場合でも, 「癌であるかもしれない」との不安を持つことがあるが, 前立腺がん検診を受けない場合は, その様な精神的な不利益を被ることはない。また前立腺がん検診では生命予後に影響を与えない, 臨床的に意義のない(clinically insignificant/ not clinically significant; NCS)前立腺癌が発見され, さらにこれに侵襲的な治療してしまう, 過剰診断, 過剰治療が大きな問題であるが³⁾, 前立腺がん検診を受けないことにより, これらの重大な不利益を被らないことになる(参照:CQ36 検診を受診(実施)することの利益・不利益と改善策は?)。

1367 一方, がん検診を受診しないことによる不利益は, 早期診断が困難となり, 局所浸潤癌, 転移癌と進展した根治不能の癌の状態と診断される確率が高くなることである^{4, 5)}。Teishimaらは, PSA 検診で発見された前立腺癌と, 通常の泌尿器科外来で発見された前立腺癌の Stage D の比率を比較して, それぞれ 2.8%と 12.5%で, 検診で発見された前立腺癌では転移癌が有意に低いことを報告している⁵⁾。また, 臨床症状が出現してから診断された症例では, 癌の進展による血尿, 排尿障害, また転移による骨痛などの進行した癌の症状に苦しむこととなる。さらに, 進行癌では治療法がホルモン療法に限定され, 最終的に去勢抵抗性前立腺癌(castration-resistant prostate cancer; CRPC)の状態になると化学療法など侵襲の強い全身的な治療が必要になる。そして, 前立腺がん検診が死亡率を低下させることが判明した現在⁶⁻⁸⁾, 前立腺癌による死亡の可能性が高くなるのが最も大きな不利益と考えられる。

1376 検診を受診しないことによる不利益に対する明確な解決策は存在しない。前立腺がん検診を受診するか, しないかは, その利益と不利益について受診を検討している男性に対して, 理解しやすく説明し, shared decision making に基づき受診の判断をするという考え方が適切である。しかし, 前立腺癌そのものを認知していない場合, さらに前立腺がん検診や PSA 検査の存在を認知していない場合は, 前立腺がん検診の受診を判断する機会が

1380 無いことになる。したがって、泌尿器科医を中心とした医療関係者が、前立腺癌のリスクがある男性に対して、
1381 PSA 測定による前立腺がん検診の存在についてできる限り広く、多角的に啓発していくことが、「前立腺がん検診
1382 を受診しない事による不利益を被りたくない」と考える男性の、知識不足による検診未受診を減らすことになり、重
1383 要かつ基盤的な対策と考えられる。

1384
1385

1386 参考文献

1387

- 1388 1) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate
1389 specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J
1390 Urol. 1994; 151: 1283-90. (□b)
- 1391 2) Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol.
1392 2013; 64: 876-92. (□)
- 1393 3) Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. Eur Urol. 2014;
1394 65: 1046-55. (□)
- 1395 4) Aus G, Bergdahl S, Lodding P, et al. Prostate cancer screening decrease the absolute risk of being diagnosed
1396 with advanced prostate cancer: Results from a prospective, population-based randomized control trial. Eur Urol.
1397 2007; 51: 659-64. (□)
- 1398 5) Teishima J, Maruyama S, Mochizuki H, et al. Prostate cancer detection by prostate-specific antigen-based
1399 screening in the Japanese Hiroshima area shows early stage, low-grade, and low rate of cancer-specific death
1400 compared with clinical detection. Can Urol Assoc J. 2014; 8: E327-32. (□b)
- 1401 6) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European
1402 Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014; 384:
1403 2027-35. (□)
- 1404 7) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based
1405 prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol. 2010; 11: 725-32. (□)
- 1406 8) Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria: prostate
1407 cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. Int J Public Health.
1408 2012; 57: 57-62. (□)

1409

1410 **CQ38 検診受診(実施)による心理的負担・QOL 障害の可能性と対策は？**

1411

1412

1413 **サマリー**

1414 前立腺がん検診を受けることにより、PSA 測定、直腸診、経直腸的超音波検査(transrectal ultrasonography;
1415 TRUS)の実施に際し、心理的負担が生じる可能性がある。また、前立腺生検を施行し、前立腺癌と診断された場
1416 合は、検査と治療そのものによる身体的負担、さらに癌の告知、治療とその合併症に対する不安など様々な心理
1417 的負担や生活の質(quality of life;QOL)の障害が生じる可能性がある。この対策としては、受診前に検診の方法、
1418 治療方法、合併症についてわかりやすく説明した上で検診受診を判断して貰い、泌尿器科医、放射線科医は不
1419 必要な精査、治療を避け、各種合併症を可能な限り減らす努力をすることが重要と考えられる。

1420

1421

1422 **解説**

1423 前立腺がん検診を受けることにより発生する心理的負担、生活の質(quality of life;QOL)の障害は、検診を受け
1424 ることに対する心理的負担と、検診を受診したことにより発生する身体的負担とそれに伴う心理的負担、QOL 障
1425 害があると考えられる。一般に QOL に関する評価は、妥当性が検証された自己記入式調査票が使用され、これ
1426 には健康に関する一般的な健康関連 QOL (health related QOL ;HR-QOL)と、対象疾患が限定された
1427 disease-specific QOL が存在する。主な HR-QOL の調査票としては、Medical Outcomes Study (MOS) Short-Form
1428 36-Item Health. Survey(SF-36), EORTC quality of life questionnaire (QLQ)-C30, Functional Assessment of
1429 Cancer Therapy-General (FACT-G)などがよく使用されている。また、前立腺癌に特異的な disease-specific QOL
1430 の評価票には UCLA Prostate Cancer Index (UCLA PCI), Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
1431 (FACT-P), Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)などが使用されている。これらの評価票により、各
1432 種前立腺癌治療が QOL に与える影響に関しては、数多く検討され、評価もほぼ確立されてきている。しかし、前
1433 立腺がん検診に対する QOL 評価に関しては、その手法、調査票などが確立されていないため報告は多くない。
1434 これまでの前立腺がん検診に関する QOL の検討は、上記の HR-QOL を使用した検討に加え、最近では心理的
1435 負担を評価するために Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) ¹⁾ を使用して、対象者の精神的な評価を
1436 行った報告がある。

1437 まず、前立腺がん検診を受けることに対する心理的不安、QOL への影響として、PSA 測定の採血、直腸診、経
1438 直腸的超音波検査(transrectal ultrasonography; TRUS), MRI 施行時の若干の疼痛、不快感、羞恥心などが考
1439 えられる。また、PSA を測定し結果が出るまでの間は、異常値の結果が出るのではないかとの不安、さらに異常値
1440 が出て要精密検査となった場合は、精密検査(前立腺生検)そのものへの不安と、検査結果が癌ではないかとの
1441 不安感が生じる可能性がある。Essink-Botらは、European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
1442 (ERSPC)において、検診対象者に SF-36 と不安等の心理的影響を問う質問表を用いて QOL を調査した結果、
1443 直腸診は 37%、TRUS は 29%の受診者が身体的な不快感を訴えたと報告している ²⁾。また、この検討では、前立
1444 腺癌が否定された受診者を対象に、PSA 採血前、精密検査不要となった受診者に対する結果通知時、要精密
1445 検査となった受診者が生検を受けた後に QOL 調査を行った。その結果、検診による健康一般に関する HR-QOL
1446 の変化はほとんどの受診者で認められないものの、一部に不安が非常に増強した受診者のグループが存在した
1447 ことを報告している ²⁾。Kobayashiらも同様に国内において PSA を継続的に測定し、高値(3 ng/mL 以上)を示し

1448 た男性の精神状態について、HADS を用いて検討した。その結果、PSA 測定は全般的には心理面に大きな影響
1449 は与えていなかったが、再測定で PSA が上昇した場合に、不安が強くなることを報告している 3)。また同じ検討で、
1450 生検後に悪性所見を認めなかった男性において、ストレスが強かった事を報告している 3)。これと同様に Fowler
1451 も、生検を受けたが前立腺癌が発見されなかった男性では、精神的な影響を受けることを報告している 4)。

1452 検診結果が異常となり前立腺生検を受けた場合は、検査そのものへの不安と共に、合併症である疼痛、出血、
1453 感染症などが出現することにより、心理的負担や QOL の低下がみられる可能性がある。前立腺生検に対する、
1454 精神的な影響を検討した報告がいくつか見られている 2,5,6)。Wade らは、前立腺生検を実施する患者の心理的
1455 な影響について、HADS を用いて生検前と生検後に評価した。この結果、生検後の心理状態は平均すると抑うつ
1456 にはほとんど影響は見られず、不安も軽度の上昇を認めたが、ほぼ低いレベルであった。しかし、中等度以上の
1457 疼痛、発熱、血尿、血便、血精液症などの合併症を認めた症例では、有意に強い不安な精神状態を認めたと報
1458 告している 6)。前立腺生検の心理面への影響はそれほど大きくないものの、合併症が生じた場合は不安が強くな
1459 る傾向が報告されており、前立腺がん検診の前にも合併症について説明をしておくことが重要である。

1460 また、精密検査(前立腺生検)の結果が前立腺癌と診断された場合は、癌の告知による抑うつ、そして治療法
1461 の選択、治療をうけることに対する不安などが挙げられる。Reeve らは、米国の Surveillance, Epidemiology, and
1462 End Results(SEER)のデータを用いて、局所限局癌で各種治療(手術、放射線療法、保存的治療)を受けた 65
1463 歳以上の患者群と非癌のコントロール群の HR-QOL(SF-36 と簡易 ADL 調査票)を、前立腺癌の診断前から、
1464 診断後、治療後の経時的な変化を比較した 7)。この結果、患者群では診断後 6 カ月以内に身体的、心理的な
1465 QOL の低下がみられ、さらに治療後では保存的治療と放射線療法をうけた症例では、抑うつ障害のリスクが高ま
1466 ることを報告している。この研究は、検診で発見された癌に限った検討ではないが、前立腺癌の診断により心理
1467 的な負担生じることを示している。また近年、前立腺癌の診断直後の心理的不安と関連して、診断された直後に
1468 感情的ストレスにより、心血管障害の増加と自殺の頻度が高くなるとの報告が見られている 8-10)。Fall らは、前立
1469 腺癌と診断された男性における、診断後 1 年以内の心血管イベントと自殺の相対リスク(relative risk;RR)を計算
1470 した。その結果、前立腺癌の診断後、心血管イベントの RR は、1週間で 2.8(95% confidence interval[CI]:
1471 2.5-3.2)、1 年間で 1.3(95%CI:1.3-1.3)と上昇が見られた。一方、自殺の RR は直後の 1 週間で 8.4(95%CI:
1472 1.9-22.7)、1 年間で 2.6(95%CI:2.1-3.0)と、診断直後のリスクが特に高くなったと報告している 8)。一部、患者背
1473 景などが不明なため明確に結論づけられないが、前立腺癌の診断の心理的影響により心血管イベント、自殺が
1474 増える可能性がある。以上の報告からも、前立腺癌の診断の精神的な負担は大きく、過剰診断は極力避けな
1475 ければならない。

1476 前立腺癌の治療を受けた場合は、その治療による侵襲と合併症により、身体的負担、さらにそれに伴う心理的
1477 負担、QOL 障害が起きると考えられる。前立腺癌の手術、放射線療法、ホルモン療法、監視療法などの個々の
1478 治療による心理的影響も含めた QOL の調査は、それぞれの治療において数多く行われている(詳細は各治療の
1479 項目を参照)。しかし、治療後の症状、QOL を調査した報告のシステマティックレビューでは、QOL の評価は数も
1480 質も必ずしも十分ではなく、今後の検討課題とされている 11)。無作為化比較対照試験(randomized controlled
1481 trial;RCT)にて前立腺全摘除術、放射線療法、監視療法の経過を調査している Prostate Testing for Cancer and
1482 Treatment(ProtecT)試験で行われた QOL 調査では、それぞれの治療毎に異なった性機能、排尿症状、消化器
1483 症状などの合併症の出現と QOL の低下を認めることが報告されている 12)。一般的に、手術では性機能、排尿関
1484 連の QOL の低下、放射線療法では下痢、直腸出血などの消化器症状の QOL の低下が見られることが報告され
1485 ている。これらの QOL の変化が検診で発見された患者群と、一般外来で診断された患者群と比較して差がある

1486 かどうかの検討が行われている。Madalinskaらは、ERSPCに参加して前立腺癌と診断されて、手術、放射線治療
1487 を受けた群と、一般外来で診断された患者群のQOLをSF-36, UCLA PCI, 性機能調査票を用いて比較検討を
1488 行った。その結果、QOLは全般的に差が見られなかったが、排尿に関するQOLが検診群で良好であったことを
1489 報告している13)。一方、Smithらは、検診で発見され種々の治療を受けた前立腺癌患者のQOLを評価し、排尿
1490 に関するQOL障害はあまり問題とならないが、性機能に関するQOL障害は大きいと報告した14)。QOLの評価
1491 方法などが異なるため報告により差はあるが、前立腺がん検診で発見されて治療を受けた患者と、一般診療で発
1492 見され治療を受けた患者のQOLには大きな差は認めないと考えられている。

1493 このように前立腺がん検診には、受診から診断、治療にいたるまで様々な経過で心理的負担、QOL障害が生
1494 じる可能性がある。これらの心理的負担に対して、近年、一部では精神科でのカウンセリングや認知行動療法な
1495 どの心理療法で対応しているとの報告がある。しかし、この心理学的な対応に関するシステマティックレビューで
1496 は、心理面への効果はわずかであり、大きな効果は期待できないとの結果であった15)。したがって、現状では、
1497 心理的負担、QOL障害への対策としては、前立腺がん検診の対象となる男性に対して、前立腺癌の病態、一般
1498 的な臨床経過も含めた正確な知識、さらに前立腺がん検診の方法、異常であった場合は前立腺生検を受ける必
1499 要があること、そして癌と診断された場合の治療方法、そしてこれら一連の前立腺がん検診の利益、不利益につ
1500 いて、理解しやすい形で情報を提供したうえで、前立腺がん検診を受診して貰うことが重要である。また、泌尿器
1501 科医、放射線科医は、診断技術を向上させることにより、不必要な精査、治療を避け、過剰診断、過剰治療を減
1502 らすこと、さらに各種治療の技術を向上し、合併症を可能な限り減らす努力をすることが、現状でできる対策と考えら
1503 れる。

1504

1505

1506 参考文献

1507

- 1508 1) Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 67: 361-70.
1509 (VI)
- 1510 2) Essink-Bot ML, de Koning HJ, Nijs HG, et al. Short-term effects of population-based screening for prostate
1511 cancer on health-related quality of life. J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 925-31. (IVa)
- 1512 3) Kobayashi M, Nukui A, Kamai T. Psychological impact of serial prostate-specific antigen tests in Japanese
1513 men waiting for prostate biopsy. Int J Clin Oncol. 2017; 22: 174-180. (IVa)
- 1514 4) Fowler FJ Jr, Barry MJ, Walker-Corkery B, et al. The impact of a suspicious prostate biopsy on patients'
1515 psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes. J Gen Intern Med. 2006; 21: 715-21. (IVa)
- 1516 5) A Zisman, D Leibovici, J Kleinmann, et al. The impact of prostate biopsy on patient well-being: A prospective
1517 study of pain, anxiety and erectile dysfunction. J Urol. 2001; 165: 445-54. (IVa)
- 1518 6) Wade J, Rosario DJ, Macefield RC, et al. Psychological impact of prostate biopsy: physical symptoms, anxiety,
1519 and depression. J Clin Oncol. 2013; 31: 4235-41. (IVa)
- 1520 7) Reeve BB, Stover AM, Jensen RE, et al. Impact of diagnosis and treatment of clinically localized prostate
1521 cancer on health-related quality of life for older Americans: a population-based study. Cancer. 2012; 118:
1522 5679-87. (IVa)
- 1523 8) Fall K, Fang F, Mucci LA, et al. Immediate risk for cardiovascular events and suicide following a prostate

- 1524 cancer diagnosis: prospective cohort study. PLoS Med. 2009; 6: e1000197. (IVa)
- 1525 9) Carlsson S, Sandin F, Fall K, et al. Risk of suicide in men with low-risk prostate cancer. Eur J Cancer. 2013;
1526 49: 1588-99. (IVb)
- 1527 10) Fang F, Keating NL, Mucci LA, et al. Immediate risk of suicide and cardiovascular death after a prostate
1528 cancer diagnosis: cohort study in the United States. J Natl Cancer Inst. 2010; 102: 307-14. (IVa)
- 1529 11) Whiting PF, Moore TH, Jameson CM, et al. Symptomatic and quality-of-life outcomes after treatment for
1530 clinically localized prostate cancer: a systematic review. BJU Int. 2016; 118: 193-204. (I)
- 1531 12) Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. ProtecT Study Group. Patient-Reported Outcomes after Monitoring,
1532 Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016; 375: 1425-37. (II)
- 1533 13) Madalinska JB, Essink-Bot ML, de Koning HJ, et al. Health-related quality of life in patients with
1534 screen-detected versus clinically diagnosed prostate cancer preceding primary treatment. Prostate. 2001; 46:
1535 87-97. (IVb)
- 1536 14) Smith DS, Carvalhal GF, Schneider K, et al. Quality-of-life outcomes for men with prostate carcinoma
1537 detected by screening. Cancer. 2000; 88: 1454-63. (IVb)
- 1538 15) Parahoo K, McDonough S, McCaughan E, et al. Psychosocial interventions for men with prostate cancer: a
1539 Cochrane systematic review. BJU Int. 2015; 116: 174-83. (I)
- 1540

1541 **CQ39 検診未受診(未実施)による心理的負担・QOL 障害の可能性と対策は？**

1542

1543

1544 **サマリー**

1545 前立腺がん検診を受診しない場合は早期診断が困難となり、排尿障害、骨痛など生活の質 (quality of life; QOL)
1546 障害を伴った局所浸潤癌、転移癌へ進行してから発見される確率が高くなる。また、ホルモン療法による有害事
1547 象、さらに去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer; CRPC) に進行すると、苦痛を伴う臨床症状、
1548 治療、癌死への恐怖などにより、さまざまな心理的負担、QOL 障害が生じる。これに対する対策は、前立腺がん
1549 検診の社会での認知度を高め、受診の機会を増やし、受診希望者が検診に対する理解を深めた上で、精度の
1550 高い検診を受けられる環境を整備することが重要である。

1551

1552

1553 **解説**

1554 前立腺癌という疾患や PSA などの前立腺がん検診の知識が無く、さらに実際に前立腺癌に罹患していない場合
1555 は、前立腺がん検診未受診による、身体的・心理的負担は発生しない。一方、前立腺がん検診の存在を知らな
1556 げ、何らかの事情(多忙で医療機関を受診できない、受診に対する不安感など)で未実施である場合は、前立腺
1557 癌に罹患している、罹患するかもしれない、との心理的負担が生じる可能性がある。

1558 前立腺癌に罹患しているにもかかわらず前立腺がん検診を受診しない場合は、早期診断が困難となり、局所
1559 浸潤癌、転移癌へと進行し、臨床症状が出現してから発見される確率が高くなる 1)。この状態では、局所での進
1560 行では血尿、排尿困難の出現、また遠隔転移では、特に骨関連事象(骨痛、神経圧迫、圧迫骨折等)の為に生
1561 活の質 (quality of life; QOL) が損なわれることになる。進行癌の QOL を検討した研究では、限局癌と比較して身
1562 体機能の満足感が低く、不安、苦悩が強く、心理的な QOL の低下がみられ 2-4)、自殺する確率も高いことが報告
1563 されている 5)。Couperらは、限局癌と進行癌の診断時と12カ月後の心理状態を Medical Outcomes Study (MOS)
1564 Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) と心理状態を調べる調査票を用いて検討を行った。この結果、両群と
1565 も不安、抑うつなどの心理的負担を認めたが、その負担は進行癌に強かったことを報告している 2)。Bil-Axelsson
1566 らは、PSA 検診により発見された前立腺癌の自殺のリスクを調査した結果、限局癌ではリスクの上昇は認めなかつ
1567 たが、局所進行癌と転移癌ではリスクが一般の約 2 倍であったと報告している 5)。

1568 転移癌で発見された場合は、基本的な治療はホルモン療法となる。ホルモン療法はホットフラッシュ、性機能の
1569 低下(リビドーの低下、勃起不全[erectile dysfunction; ED])、骨密度の低下、筋力低下などの身体的な QOL 障害
1570 に加えて、疲労感、記憶力の低下、抑うつ状態の出現など、合併症が心理的負担に直結する可能性がある
1571 6-8)。

1572 進行癌における臨床経過は比較的長く、それに伴い身体、心理状態も変化していく。ホルモン療法で状態が
1573 安定している状態から、病状が進行すると QOL の悪化が見られる 9)。そして、最終的に去勢抵抗性前立腺癌
1574 (castration-resistant prostate cancer; CRPC) の状態に移行すると、さらに急激に QOL が悪化する 3, 10)。Sullivan
1575 らは、CRPC 患者の健康関連 QOL (health related QOL; HRQOL) を、診断時から3カ月毎に9カ月まで経時的に
1576 調査した結果、診断時から9カ月にかけて急激に QOL が悪化していくことを報告している 10)。近年、化学療法と
1577 してドセタキセル、カバジタキセル、新規ホルモン薬としてアピラテロン、エンザルタミド、骨関連薬剤としてラジウ
1578 ム 223 などが登場し、これらの薬剤の効果で一時的に QOL が改善するとの報告も見られている 11-14)。しかし、

1579 最終的にはすべての薬剤に耐性となり、骨関連事象に由来する疼痛などの強い臨床症状による QOL の障害を
1580 受けながら 15) , さらに癌死への恐怖という、大きな精神的負担、不利益が発生する。

1581 検診未受診による心理的負担、QOL 障害への対策としては、行政、社会、医療機関などが、前立腺癌ならび
1582 に前立腺がん検診について啓発を行うとともに、受診希望者には前立腺がん検診に容易にアクセスできる社会
1583 ならびに医療環境を整えていくことが重要である。

1584

1585

1586 参考文献

1587

1588 1) Aus G, Bergdahl S, Lodding P, et al. Prostate cancer screening decrease the absolute risk of being diagnosed
1589 with advanced prostate cancer: Results from a prospective, population-based randomized control trial. Eur
1590 Urol. 2007; 51: 659-64. (II)

1591 2) Couper JW, Love AW, Duchesne GM, et al. Predictors of psychosocial distress 12 months after diagnosis with
1592 early and advanced prostate cancer. Med J Aust. 2010; 193 (suppl 5): S58-S61. (IVa)

1593 3) Northouse LL, Mood DW, Montie JE, et al. Living with prostate cancer: patients' and spouses' psychosocial
1594 status and quality of life. J Clin Oncol. 2007; 25: 4171-7.

1595 4) Eton DT, Lepore SJ. Prostate cancer and health-related quality of life: a review of the literature.
1596 Psychooncology. 2002; 11: 307-26. (VI)

1597 5) Bill-Axelsson A, Garmo H, Lambe M, et al. Suicide risk in men with prostate specific antigen-detected early
1598 prostate cancer: a nationwide population based cohort study from PCBaSe Sweden. Eur Urol. 2010; 57: 390-5.
1599 (IVa)

1600 6) Rhee H, Gunter JH, Heathcote P, et al. Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and
1601 their management. BJU Int. 2015; 115 (suppl 5), 3-13. (VI)

1602 7) Ahmedi H and Daneshmand, Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. BJU
1603 Int. 2013; 111: 543-8. (VI)

1604 8) McGinty HL, Phillips KM, Jim HS, et al. Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation
1605 therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2014; 22: 2271-80.
1606 (III)

1607 9) Albertsen PC, Aaronson NK, Muller MJ, et al. Health related quality of life among patients with metastatic
1608 prostate cancer. Urology. 1997; 49: 207-16. (IVb)

1609 10) Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, et al. Quality of life findings from a multicenter, multinational,
1610 observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Qual Life Res. 2007; 16:
1611 571-5. (IVa)

1612 11) Cella D, Ivanescu C, Holmstrom S, et al. Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic
1613 castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: additional analyses from the AFFIRM randomized
1614 clinical trial. Ann Oncol. 2015; 26: 179-85. (II)

1615 12) Cella D, Li S, Li T, et al. Repeated measures analysis of patient-reported outcomes in prostate cancer after
1616 abiraterone acetate. J Community Support Oncol. 2016; 14: 148-54. (II)

- 1617 13) Saad F, Winqvist E, Hubay S, et al. Efficacy, quality of life, and safety of cabazitaxel in Canadian metastatic
1618 castration-resistant prostate cancer patients treated or not with prior abiraterone. *Can Urol Assoc J.* 2016; 10:
1619 102-9. (IVa)
- 1620 14) Nilsson S, Cislo P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the
1621 phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol.* 2016; 27: 868-74. (II)
- 1622 15) Weinfurt KP, Li Y, Castel LD et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of
1623 life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol.* 2005; 16: 579-84. (IV)
- 1624

1625 **CQ40 質調整生存年(QALY)延長効果は期待できるのか？**

1626

1627

1628 **サマリー**

1629 PSA 検査を基盤とした前立腺がん検診では、癌死亡率低下効果が期待される反面、過剰診断・過剰治療に伴う
1630 合併症による不利益を被る可能性もある。このため質調整生存年(quality-adjusted life years;QALY)延長効果
1631 について、検診受診者と提供側が情報共有することは重要である。

1632 欧州の無作為化比較対照試験(randomized controlled trial;RCT)データを用いた 1,000 人の仮想コホートの検
1633 証で、55～69 歳に毎年検診を行った場合、前立腺癌死亡は 28%低下、緩和治療が必要となるリスクは 35%低下
1634 し、生存期間は 1,000 人あたり 73 年延長、QALY は 56 年延長し、検診実施による純利益が期待できる結果であ
1635 った。

1636

1637

1638 **解説**

1639 がん検診の達成すべき利益は癌死亡率低下効果であるが、癌死亡率低下効果が証明された全てのがん検診に
1640 おいて、検診の偽陽性・検査と治療の合併症・治療に伴う生活の質(quality of life;QOL)障害といった不利益が
1641 知られており、これらの不利益のためにがん検診で期待できる生存年の延長効果は、健常者と同等の QOL を担
1642 保しながらの生存年である質調整生存年(quality-adjusted life years;QALY)に置き換えると目減りする。前立腺
1643 がん検診は、癌死亡率低下効果が確定しており 1-2)、検診受診により生存年の延長が見込めるが、一方で、PSA
1644 検査の偽陽性により結果的に不必要な生検を受けることになる不利益や、癌診断後の治療の合併症に伴う不利
1645 益といったリスクが存在する。

1646 前立腺がん検診受診に伴う利益と不利益や、検診を受診しない場合の利益と不利益を、PSA 検診受診希望
1647 者や検診対象者に情報提供することは非常に重要で、その利益と不利益に対する重み付けは、個人の価値観
1648 により変化するため、利益が不利益より大きいと考える男性は検診を受診し、不利益が利益を上回ると考える男
1649 性は検診受診を見送ることになる(参照:CQ36 検診を受診(実施)することの利益・不利益と改善策は？, CQ37
1650 検診を受診(実施)しないことの利益・不利益と改善策は？, CQ38 検診受診(実施)による心理的負担・QOL 障
1651 害の可能性と対策は？, CQ39 検診未受診(未実施)による心理的負担・QOL 障害の可能性と対策は？)。検診
1652 の利益について、癌特異生存率が改善することは情報提供するが、検診対象、検診受診希望の男性が検診を
1653 受けるか受けないかの判断をする際に、検診受診により期待できる生存期間が、不利益を被ることによりどの程度
1654 目減りするのかが、QALY 延長効果について情報共有することは、受診者にとっても、検診提供側にとっても有用
1655 である。

1656 これまでの前立腺がん検診の QALY の延長効果を検証した研究では、同時に QALY を 1 年獲得するための
1657 incremental cost-effectiveness ratio (ICER)を指標とした費用対効果比に関する検証を行っているものが多く(参
1658 照:CQ43 前立腺がん検診の増分費用対効果比(ICER)はどのぐらいか?), QALY の延長効果に特化した研究
1659 は少ないが、一つの QALY の延長効果に特化して検証した研究と、いくつかの費用対効果比を主解析指標と
1660 した研究において QALY に影響する因子を検証した研究がある。

1661 European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)のデータを基に、欧州の標準的な人口
1662 構成に基づく 1,000 人の仮想コホートを用いて、検診実施による生涯の QALY の延長効果を検証した研究が行

1663 われた 3)。がん検診のスケジュールには様々なパターンが考えられるが、本研究では 6 つの検診スケジュールを
1664 検討しており、55～69 歳で毎年検診を行った場合、55～74 歳で毎年検診を行った場合、55～69 歳で 4 年ごとに
1665 検診を行った場合、1 回だけの検診を 55 歳、60 歳あるいは 65 歳で行った場合、について検証している。検診受
1666 診、前立腺生検、癌診断、放射線療法、手術、監視療法、治療後の回復時期、緩和治療、そして癌終末期の各
1667 状況について、先行研究を基に検診、診断、治療、癌終末期の段階における健康水準の効用の推定 (utility
1668 estimate) とその持続期間に関するデータを用いた。utility estimate は QOL 低下の指標で、完全な健康状態が最
1669 高の 1、死亡状態が最低の 0 であり、例えば、前立腺生検をうける場合は 3 週間にわたって utility estimate が 0.90
1670 に低下すると仮定され、この値も QOL 低下が大きい場合 (unfavorable) から小さい場合 (favorable) まで 0.87 ~
1671 0.94 と幅を持たせてシミュレーションされている。その他の根治的な治療 (手術、放射線療法) では QOL 障害の
1672 程度は期間によって異なることから、治療後 2 カ月以内、2 カ月～1 年、1～10 年の、3 つの期間ごとの utility
1673 estimate を用いて QALY を推計している。検診、診断、治療、癌終末期の段階の様々な utility estimate には、基
1674 準レベルの固定された値のみではなく、感度分析として unfavorable から favorable まで幅をもたせているため、
1675 推計される QALY にも幅が出ることになる。また、検診による死亡率低下効果は、基準モデルとしては ERSPC 研
1676 究の 4 年ごとの検診介入における 11 年間の経過観察時の 29% の死亡率低下効果を採用し、その他、検診群、
1677 対照群それぞれの実際の検診受診のコンプライアンス、コンタミネーションを補正した場合の 31% の死亡率低下
1678 効果、イエテボリ研究における 9 年間の経過観察時における 39% の死亡率低下効果、イエテボリ研究における
1679 14 年間の経過観察時の 56% の死亡率低下効果も QALY の推計に利用した。

1680 結果として、55～69 歳の 1,000 人の仮想コホートに毎年検診を行った場合は、生存年は 1,000 人あたり 73 年
1681 延長すると推計された。その際、前立腺癌診断数は検診未実施の 112 人から 157 人へと 40% 増加し、前立腺癌
1682 死亡は検診未実施の 31 人から 22 人へと 9 人減少 (28% 低下) し、緩和治療が必要となる人数は検診未実施の
1683 40 人から 26 人に減少 (35% 低下) した。一方で、検診受診に伴う不利益としては、247 人が結果的に不必要な生
1684 検を受け、放射線療法あるいは手術を受ける前立腺癌症例が 41 人増加した。これらの不利益により、QALY 延
1685 長効果は基準レベルの推計で 1,000 人あたり 56 年 (推計幅: 最も unfavorable な条件で -21 年、最も favorable な
1686 条件で 97 年) となり、単純な生存年延長効果の 73 年より 23% 短くなった。また、1 人の癌死を防ぐために必要な
1687 検診受診者数 (number needed to screen; NNS) は 98 人、前立腺癌診断数 (number needed to diagnose; NND) は
1688 5 人であった。

1689 55～74 歳の 1,000 人の仮想コホートに対して毎年検診介入を行った場合には、生存年は 1,000 人あたり 82 年
1690 延長した。その際、前立腺癌死亡数は検診実施により 11 人減少したが、過剰診断増加の影響で、不必要な生検
1691 数が 372 人に増加したことなどが影響し、QALY では 1,000 人あたり 56 年 (推計幅: -47 年～111 年) と 55～69
1692 歳への毎年の検診介入と同等の結果であったが、NNS は 84 人に減少した。

1693 また、55～74 歳の 1,000 人の仮想コホートに対して 4 年ごとに検診介入を行った場合には、生存年は 1,000 人
1694 あたり 52 年、QALY は 41 年 (推計幅: -10 年～69 年) 延長し、NNS は 129 人に増加した。一方、55、60、65 歳に
1695 おける単回の検診介入では、前立腺癌診断数は減り、同時に過剰診断数は減少したが、生存年数はそれぞれ
1696 12 年、22 年、25 年、QALY はそれぞれ 12 年、19 年、17 年の延長にとどまった。

1697 以上のように、前提条件・検診システムにより QALY の推定値に幅があるものの、いずれの検診シナリオでも基
1698 準モデルでは QALY 延長効果をもとめており、受診希望者あるいは受診対象者へ情報提供する場合は基準モ
1699 デルに基づく QALY 推定値を用いることが妥当である。ただし、基準モデルで用いられている前立腺癌死亡率低
1700 下効果は、検診システムの問題 (一律毎年の検診間隔) から理想的な検診形態ではなく、検診群のコンプライア

1701 ンス、対照群のコンタミネーション、経過観察期間の長さなどのために QALY は過小評価されている可能性があ
1702 ることに留意する必要がある。

1703 また、40 歳以上の米国人男性に対して、前立腺がん検診の対象者の年齢範囲や PSA 測定間隔そして PSA カ
1704 ットオフ値を変更した 18 種類の前立腺がん検診ポリシーをマイクロシミュレーションモデルで比較した研究でも
1705 QALY 延長効果や、ICER が推計されている 4)。この研究では、前立腺癌診断後の 2 つの治療戦略を仮定して
1706 おり、年齢、臨床病期、悪性度をもとに治療法をえらぶ従来型の contemporary treatment 戦略と、Gleason score
1707 (GS) 6 以下かつ臨床病期 T2 以下の前立腺癌に対しては臨床的な進行が認められるまで保存的治療を行う
1708 selective treatment 戦略とで、QALY や ICER がどのように変化するかも検討している。18 の検診ポリシー全てで
1709 生存期間の延長を認めたが、1 年の生存年獲得のための費用は \$7,335 から \$21,649 と幅があった。QALY に関す
1710 る結果として、従来型の contemporary treatment 戦略を行った場合には、PSA カットオフ値を高めめの 10.0ng/mL
1711 に設定した場合のみ QALY が増加する(1 人あたり 0.002~0.004 年延長)結果となり、一方で selective treatment
1712 戦略を採用した場合には、18 の検診ポリシー全てで QALY の延長を認める結果となった(1 人あたり 0.002~
1713 0.004 年延長)。さらに検診戦略として、①55~69 歳に対して 4 年の検診間隔で生検適応となる PSA カットオフ値
1714 を 3.0ng/mL に設定、②50~74 歳に対して 4 年の検診間隔で PSA カットオフ値を 4.0ng/mL に設定、③55~69
1715 歳に対して 2 年の検診間隔で PSA カットオフ値を 3.0ng/mL に設定した場合の ICER に基づく費用対効果比は
1716 優れていた。検診介入と同時に selective treatment を導入した場合 QALY が改善され、費用対効果比は妥当と
1717 なる方向性が示された(参照:CQ43 前立腺がん検診の増分費用対効果比(ICER)はどのぐらいか?)。

1718 その他、QALY の検診による延長効果については、費用との関連で検証されている研究が多いが、ICER の推
1719 計過程で QALY と前立腺癌罹患リスク別のシミュレーション、検診システム(検診対象年齢・検診間隔)別のシミュ
1720 レーションを行っている研究がある。

1721 オーストラリアで行われた研究 5)では、2012 年に発表された ERSPC の経過観察期間 11 年間の結果に基づい
1722 て、オーストラリアの年齢別前立腺癌罹患リスク、PSA 検査の感度(44%)、特異度(92%)、検診群とコントロール
1723 群での前立腺癌死亡リスク比などを用いた Markov モデルによる解析を行い、50 歳の男性に 4 年ごとの検診を行
1724 った場合の QALY 延長効果は、平均的な前立腺癌リスクの受診者では 1 人あたり 0.007 年の延長、高リスク群(平
1725 均的なリスクの 2 倍の罹患リスク)では 1 人あたり 0.022 年の延長にとどまるが、超高リスク群(平均的なリスクの 5
1726 倍)では 1 人あたり 0.090 年の大幅な延長効果を認めると推計している。ERSPC 全体の死亡率低下効果は死亡
1727 率低下効果を過小評価している可能性があること、全ての男性に対する 4 年ごと均一な検診間隔は理想的な検
1728 診形態ではないことなどから、上記の QALY 延長効果量の絶対値自体の意義は低い、高リスク群により集中し
1729 た PSA 検査を行う検診システム構築方針は、検診による QALY 延長効果を改善させることになる。

1730 一方で、カナダのブリティッシュコロンビアで行われた研究 6)では、当該地域の疫学データを用いて、検診シス
1731 テム別の QALY と費用対効果比のシミュレーションが行われたが、検診対象年齢と検診間隔の設定により、ほと
1732 んどのモデルで生存年延長効果を認め、検診の価値は評価されるものの、推計された QALY は低下する場合が
1733 多いとの推計結果が出ている。著者らは、使用するモデルのデータ値によって QALY の推計値は大きく変動しえ
1734 るため、受検者の QOL に対する考え方を重視した重み付けをする感度分析の重要性を述べている。

1735

1736

1737 参考文献

1738

- 1739 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European
1740 Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; 384:
1741 2027-35. (□)
- 1742 2) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based
1743 prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 725-32. (□)
- 1744 3) Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N*
1745 *Engl J Med*. 2012; 367: 595-605. (□a)
- 1746 4) Roth JA, Gulati R, Gore JL, et al. Economic Analysis of Prostate-Specific Antigen Screening and Selective
1747 Treatment Strategies. *JAMA Oncol*. 2016; 2: 890-8. (□a)
- 1748 5) Martin AJ, Lord SJ, Verry HE, et al. Risk assessment to guide prostate cancer screening decisions: a
1749 cost-effectiveness analysis. *Med J Aust*. 2013; 198: 546-50. (□a)
- 1750 6) Pataky R, Gulati R, Etzioni R, et al. Is prostate cancer screening cost-effective? A microsimulation model of
1751 prostate-specific antigen-based screening for British Columbia, Canada. *Int J Cancer*. 2014; 135: 939-47. (□a)
1752

1753 **CQ41 前立腺がん検診の検診効率は他のがん検診と比較し妥当なレベルか？**

1754

1755

1756 **サマリー**

1757 PSA 検査を用いた前立腺がん検診の効果については、その死亡率低下効果と効率性、それを支えるエビデンス
1758 の質において、既に対策型検診となっている 5 臓器(胃, 大腸, 肺, 子宮頸部, 乳房)と比較して遜色ないレベル
1759 に到達しているものと考えられる。

1760

1761

1762 **解説**

1763 現在, 本邦では胃, 大腸, 肺, 子宮頸部, 乳房の 5 臓器に対して対策型検診が行われている。対策型検診とは、
1764 集団全体の死亡率低下を目的として, 公的資金を用いて行われるがん検診である。その性質から死亡率低下効
1765 果の科学的な根拠の確立と不利益の最小化が求められる。これら 5 臓器の対策型検診については本邦の実地
1766 に照らし合わせて国立がん研究センターを中心としたアセスメントが詳細に行われている 1)。

1767 前立腺がん検診は, その死亡率低下効果は欧州の前立腺がん検診の大規模無作為化比較対照試験
1768 (randomized controlled trial; RCT) である European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)
1769 2) およびその中核をなし観察期間で先行するスウェーデン・イエテボリ研究 3) において確立されている。一方
1770 で, 米国の前立腺がん検診の RCT である Prostate, Lung Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening 研究
1771 4, 5) や, それらを統合したシステマティックレビュー 6) などで前立腺がん検診の死亡率低下効果を否定する結
1772 果も認められているが, 対照群での高頻度の PSA 曝露のコンタミネーションなど, がん検診の効果を計る試験デ
1773 ザイン自体の問題を含んでおり, 前立腺がん検診の有効性の科学的根拠としては解釈に注意を要する(参照:
1774 CQ18 前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか?)。

1775 すでに対策型検診に組み入れられている 5 臓器がん検診と前立腺がん検診(ERSPC およびスウェーデン・イ
1776 エテボリ研究に基づく)について, 死亡率低下効果を中心にまとめたものが表 XX である。

1777 対象年齢や性別, 癌の好発年齢などの違いがあり, 一概に比較することはできないが, RCT で死亡率低下効
1778 果が確認されているのは大腸の便潜血検査, 乳房のマンモグラフィ, 前立腺の PSA 検査のみで, 胃の X 線検査
1779 と胃内視鏡検査, 肺の胸部 X 線検査と喀痰細胞診, 子宮頸癌の細胞診では症例対照研究での評価のみであっ
1780 た。前立腺がん検診の死亡率低下効果(20~40%)は, 同じく RCT が組まれている大腸(約 16%), 乳房(約
1781 29%)と比較して同等の水準であると考えられる。1 人の前立腺癌死亡を減らすために必要な検診受診勧奨者数
1782 (number needed to invite; NNI)についても, 前立腺がん検診は大腸や乳房より少ない数値が報告されており, 検
1783 診効率は高いと考えられる。

1784 検診検査自体の不利益の点では, 他の対策型検診には放射線被曝やバリウムの内服などの負担がある一方
1785 で, 前立腺がん検診は採血のみで済み, 多くは同時に別の血液検査があることが多く, 負担は少ない。

1786 以上より, PSA 測定を用いた前立腺がん検診の効果については, 既に対策型検診となっている胃, 大腸, 肺,
1787 子宮頸部, 乳房と比較して検診効率は同等以上のレベルにあるものと考えられる。

1788
1789
1790

表 XX 対策型検診が確立されている5臓器(胃, 大腸, 肺, 子宮頸部, 乳房)と前立腺のPSA検査の検診効率の比較

部位	方法	対象者	死亡率低下効果	NNI	検診時の検査および精密検査の直接的な不利益
胃	胃X線検査	50歳以上の男女	死亡率低下効果を示したRCTは存在しない 本邦の症例対照研究のメタアナリシス: 7) 死亡イベントのOR =0.52 (95%CI: 0.35~0.76) 本邦のコホート研究のメタアナリシス: 死亡のRRの40%減少 (RR=0.60, 95%CI: 0.50~0.73)	N/A	バリウムによる便秘や誤嚥 放射線被曝
胃	胃内視鏡検査	50歳以上の男女	死亡率低下効果を示したRCTは存在しない 本邦の症例対照研究: 7) SMR57%減少 (SMR=0.43, 95%CI: 0.30~0.57) 8) 死亡OR低下 (OR=0.69, 95%CI: 0.48~0.98) 9) 死亡OR低下 (OR=0.20, 95%CI: 0.04~0.96) 10)	N/A	胃内視鏡にともなう鎮静剤などの投薬, 処置による合併症, 苦痛
大腸	便潜血検査	40歳以上男女	複数の海外のRCTに基づく有意な死亡率低下効果が確認 メタアナリシスの結果: 11, 12) 死亡率低下効果 16% (RR=0.84, 95%CI: 0.77~0.93)	1173人 12)	なし
肺	胸部X線検査と高危険群に対する喀痰細胞診併用法	40歳以上男女	複数のRCTでは有意差を認めなかったが, 1970年代から1980年代に実施された研究のため検診精度が現在より劣ると指摘されている 13) 本邦の症例対照研究のメタアナリシスによる死亡イベントの喫煙調整OR Smoking adjusting OR=0.56 (95%CI: 0.48~0.65) 14)	N/A	放射線被曝
子宮頸部	細胞診	20歳以上の女性	死亡率低下効果を示したRCTは存在しない 15) 本邦のコホート研究: 16) 死亡HRの低下 (HR=0.30, 95%CI: 0.12~0.74)	N/A	まれに擦過細胞診採取時の出血

			本邦の地域相関研究：17) 子宮頸癌死亡率が、検診受診率 40%以上の地域では 63.5%減少した一方、10%台の地区では減少は 33.3%にとどまった		
乳房	マンモグラフィ (視触診併用可)	40~74 歳の女性	複数の海外の RCT に基づく有意な死亡率低下効果が確認 メタアナリシス結果：18, 19) 50~74 歳のグループにおいて 29% の死亡率低下 (RR=0.71, 95%CI : 0.62~0.81) 40 歳代のグループにおいて 19%の死亡率低下 (RR=0.81, 95%CI : 0.68~0.96) : いずれもマンモグラフィ単独のエビデンス	40 歳 2,530 人 50 歳 864 人 60 歳 782 人 70 歳 833 人 18) 13 年間追跡で 1,339 - 2,000 人 20)	放射線被曝
前立腺	PSA 検査 (採血)		複数の海外の RCT で死亡率低下効果を確認するものと認めないものがある (詳細は CQ18 参照) ERSPC 研究結果：2) 55~69 歳のグループにおいて 21%の死亡率低下 (RR=0.79, 95%CI : 0.69~0.91, 中央追跡期間 13 年間) スウェーデン・イエテボリ研究結果：3) 55~64 歳のグループにおいて 44%の死亡率低下 (RR=0.56, 95%CI : 0.39~0.82)	55~69 歳 781 人 2) 293 人 3)	採血

1791

1792 NNI; number needed to invite (1 人の前立腺癌死亡を減らすために必要な検診受診勧奨者数),

1793 RCT; randomized controlled trial (無作為化比較対照試験), OR; odds ratio (オッズ比)

1794 CI; confidence interval (信頼区間), RR; relative risk (相対リスク),

1795 SMR; standardized mortality rate (標準化死亡率), HR; hazard ratio (ハザード比),

1796 ERSPC; European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer

1797 参考文献

1798

- 1799 1) 国立研究開発法人国立がん研究センター 社会と健康研究センター検診研究部 検診評価研究室. 科学
1800 的根拠に基づくがん検診推進のページ. [home page on internet]. Available from:
1801 <http://canscreen.ncc.go.jp/index.html>
- 1802 2) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European
1803 Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; 384:
1804 2027-35. (II)
- 1805 3) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg Randomised Prostate Cancer
1806 Screening Trial. *The lancet oncology*. 2010; 11: 725-32. (II)
- 1807 4) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung,
1808 Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer*
1809 *Inst*. 2012; 104: 125-32. (II)
- 1810 5) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer
1811 screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1310-9. (II)
- 1812 6) Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*.
1813 2013: Cd004720. (I)
- 1814 7) 祖父江友孝. 「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班. 有効性評価に基づく胃がん
1815 検診ガイドライン 2014 年度版. 2015. [home page on internet]. Available from :
1816 <http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/igan.html>
- 1817 8) Hamashima C, Ogoshi K, Narisawa R, et al. Impact of endoscopic screening on mortality reduction from
1818 gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 2460-6. (IVb)
- 1819 9) Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, et al. A community-based, case-control study evaluating mortality
1820 reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS One*. 2013; 8: e79088.(IVb)
- 1821 10) Matsumoto S, Yoshida Y. Efficacy of endoscopic screening in an isolated island: a case-control study. *Indian*
1822 *journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2014; 33: 46-9. (IVb)
- 1823 11) 祖父江友孝, 濱島ちさと, 齋藤 博, 他. 有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン(普及版). *癌と化学*
1824 *療法*. 2005;32:901-15.
- 1825 12) Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of
1826 screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *BMJ*. 1998; 317: 559-65. (I)
- 1827 13) 佐川元保, 中山富雄, 遠藤千頭, 他. 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン(普及版). *癌と化学療法*.
1828 2007;34:481-501.
- 1829 14) Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H, et al. The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: four
1830 case-control studies in Japan. *Lung Cancer*. 2003; 41: 29-36. (IVb)
- 1831 15) Hamashima C, Aoki D, Miyagi E, et al. The Japanese guideline for cervical cancer screening. *Jpn J Clin Oncol*.
1832 2010; 40: 485-502.
- 1833 16) Aklmunnessa K, Mori M, Khan MM, et al. Effectiveness of cervical cancer screening over cervical cancer
1834 mortality among Japanese women. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36: 511-8. (IVb)

- 1835 17) 高長 明, 黒石哲生, 田島和雄. 子宮がん検診の効果の疫学的評価. 癌と臨床. 1993;39:373-80.
- 1836 18) Hamashima C, Ohta K, Kasahara Y, et al. A meta-analysis of mammographic screening with and without
1837 clinical breast examination. Cancer Sci. 2015; 106: 812-8. (I)
- 1838 19) Hamashima C, Hamashima CC, Hattori M, et al. The Japanese Guidelines for Breast Cancer Screening. Jpn J
1839 Clin Oncol. 2016; 46: 482-92.
- 1840 20) Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an
1841 independent review. Lancet. 2012; 380: 1778-86.
- 1842

1843 **CQ42 検診導入を契機に発見される前立腺癌の診断・治療効率は妥当なレベルか？**

1844

1845

1846 **サマリー**

1847 組織化された前立腺がん検診は前立腺癌死亡リスクを効率よく低下させる。一方で、過剰診断を避けつつ死亡
1848 率低下効果が得られる適切な PSA カットオフ値設定が求められるが、各種エビデンスからみても現状のガイドライ
1849 ンにおいて妥当な基準が設定されていると考えられる。ただし、過剰診断や過剰治療をより一層抑えて検診効率
1850 を改善する方策については、今後も検討の余地があると考えられる。

1851

1852

1853 **解説**

1854 前立腺がん検診の効率性は、第一にPSAカットオフ値や測定間隔の設定に影響される。カットオフ値を下げれば
1855 その分、前立腺癌の診断感度が上がる一方で、過剰診断や過剰治療の弊害も増幅することになる。また、検診
1856 間隔を延ばすことで、検診費用を抑える手法も考えられるが、検診間隔を延ばしすぎると進行癌が増加すること
1857 によって、治療費用が増大する危険もある。

1858 スウェーデン・イエテボリ研究は、18年間にわたり、2年ごとに定期的にPSA検診をうけた群と対照群を追跡し
1859 た報告であるが、対照群でも検診以外でPSA検査を何らかの理由で任意に受けた人々がいる。前立腺癌死亡の
1860 相対リスクは定期PSA検診群が42%減少したのに対して、これら何らかの理由で任意にPSA検査を受けた群は
1861 12%減少にとどまった。このことから、組織化された定期健診は、効率的に前立腺癌死亡リスクを抑える効果があ
1862 ると考えられる¹⁾。一方で、米国の前立腺がん検診の大規模無作為化比較対照試験(randomized controlled
1863 trial; RCT)であるProstate, Lung Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening 研究では、中央値で15年間
1864 追跡した結果、検診群での前立腺癌死亡リスクの低下が認められなかったが、理由の一つとしてPSA検診に組
1865 み込まれなかったはずの対照群の86%がPSA検査を受けていたことがあげられている²⁾。対照群のコンタミネー
1866 ションが大きかったということだが、これは組織的ではない任意のPSA検査であっても、その普及が大きい場合に
1867 は、組織的な検診介入と同等の前立腺癌死亡リスク低下効果がある可能性を示唆している(参照:CQ18 前立腺
1868 癌死亡率低下効果は証明されているのか?)。

1869 前立腺がん検診による過剰診断については、1.7~67%と論文による幅が大きい。一般的に低悪性度・低腫瘍
1870 量の低リスク前立腺癌の扱いが過剰診断として問題となるが、積極的に監視療法を導入することで、過剰治療に
1871 繋がることを抑える傾向が世界的に見られている³⁾。監視療法に必要な費用は、前立腺全摘除術や放射線療法
1872 などの根治療法の1/7から1/9程度と考えられており、前立腺がん検診の効率を改善するためには、低リスク前立
1873 腺癌と診断された場合には、監視療法を適応していくことが望ましいと考えられる⁴⁾。

1874 適応年齢については、費用便益効果の点においては55~60歳の範囲がもっとも効率が最適化され、高齢者
1875 を含むほど効率が下がることが知られている⁴⁻⁵⁾。検診を勧奨する年齢範囲は、この年齢幅を基準にして、期待
1876 余命や健康寿命を勘案して設定することが必要となる。

1877 PSAカットオフ値や検診間隔を様々に変動させることで、現在以上に効率的な前立腺がん検診基準を作るシミ
1878 ュレーションもなされている。Gulatiらは、PSAカットオフ値を4.0 ng/mLに設定して50~74歳の男性に毎年検診を
1879 行った場合は、検診を行わなかった場合に比べ、前立腺癌死亡リスクが2.86%から2.15%へ減少し、過剰診断リス
1880 クが3.3%であると推定した。一方でこの条件を変えて、同年齢層においてPSAカットオフ値を年齢毎に調整(40歳

1881 代 2.5 ng/mL, 50歳代 3.5 ng/mL, 60歳代 4.5 ng/mL, 70歳から74歳 6.5 ng/mL)した場合は, 前立腺癌死亡リ
1882 スクを2.23%とほとんど変えずに, 過剰診断リスクを2.3%と大きく減らせることが見込めると報告した 6)。Rothらも,
1883 前立腺がん検診の費用便益的な効率を上げる方法論として, PSA検診間隔を延ばしたり, 年齢上限を70歳まで
1884 に制限したり, カットオフ値を10 ng/mLに上げたり, カットオフ値に年齢調整値を採用したりすることなどが効果的
1885 であるとしている。5)。本邦では, Itoらの報告から, PSA値が1.0 ng/mL以下の場合には検診間隔を延ばしても不利
1886 益が少ないと考えられ, PSA値が1.0 ng/mL以下の場合には3年毎の検診受診, 1.1 ng/mL～カットオフ値では毎年
1887 の受診が推奨されている7-8)。

1888 この運用ルールは, 医療経済学的にも毎年検診を行う場合に比べて効率的に優れていることが本邦の費用を
1889 ベースにしたシミュレーションモデルで示されている 9)。また, PSA 値が 2.0 ng/mL 以下の場合も, 毎年受診より
1890 隔年検診の方が効率は良いとする解析報告もある 10)。

1891 各種エビデンスからみても, 現状のガイドラインにおいて妥当な基準が設定されていると考えられる。一方で,
1892 検診効率をさらに上げるための方策は上記のようにいくつか提案されており, 今後エビデンスの集積により, 再検
1893 討される余地があると考えられる。

1894

1895

1896 参考文献

1897

- 1898 1) Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, et al. Opportunistic testing versus organized prostate-specific
1899 antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer
1900 screening trial. Eur Urol. 2015; 68: 354-60. (IVa)
- 1901 2) Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial
1902 with median follow-up of 15 years. Cancer. 2017; 123: 592-9. (IVa)
- 1903 3) Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. Eur Urol. 2014;
1904 65: 1046-55. (V)
- 1905 4) Heijnsdijk EA, de Carvalho TM, Auvinen A, et al. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a
1906 simulation study based on ERSPC data. J Natl Cancer Inst. 2014; 107:366. (IVb)
- 1907 5) Roth JA, Gulati R, Gore JL, et al. Economic Analysis of Prostate-Specific Antigen Screening and Selective
1908 Treatment Strategies. JAMA oncology. 2016; 2: 890-8. (IVb)
- 1909 6) Gulati R, Gore JL, Etzioni R. Comparative effectiveness of alternative prostate-specific antigen--based
1910 prostate cancer screening strategies: model estimates of potential benefits and harms. Ann Intern Med. 2013;
1911 158: 145-53. (IVb)
- 1912 7) Ito K, Yamamoto T, Ohi M, et al. Cumulative probability of PSA increase above 4.0 NG/ML in
1913 population-based screening for prostate cancer. Int J Cancer. 2004; 109: 455-60. (IVb)
- 1914 8) Ito K, Yamamoto T, Suzuki K, Kurokawa K, Yamanaka H. The risk of rapid prostate specific antigen increase
1915 in men with baseline prostate specific antigen 2.0 ng/ml or less. J Urol. 2004; 171: 656-60. (IVb)
- 1916 9) 小林 恭, 後藤 励, 樋之津史郎, 他. ベースライン PSA 値による検診間隔の個別設定は前立腺癌スクリー
1917 ニングの効率を改善する: 数理モデルを用いた社会経済学的考察. 泌尿紀要. 2013;59, 159-66. (V)
- 1918 10) 後藤 励, 小林 恭, 光森健二. マルコフモデルを用いた前立腺がん検診の費用効果分析—最適な健診方

1919

法の設計. 医療経済研究. 2005;17:21-41. (V)

1920

コピー厳禁

コピー厳禁

1921 **CQ43 前立腺がん検診の増分費用対効果比(ICER)はどのぐらいか？**

1922

1923

1924 サマリー

1925 前立腺がん検診は過剰診断・過剰治療による余剰費用が大きいと、費用対効果を疑問視する意見が従来は
1926 みられていた。しかし、最新の欧州での前立腺がん検診の大規模無作為化比較対照試験 (randomized
1927 controlled trial; RCT) に基づく費用対効果の推定では、55～59 歳の男性を対象に検診を 2 年ごとに行った場合
1928 の増分費用対効果比は、質調整生存年 (quality-adjusted life year; QALY) 1 単位あたり 7.3 万ドルと試算され、
1929 費用対効果が優れることが示された。一方で、63 歳を超えた場合は、過剰診断の増加により費用対効果が劣る
1930 傾向にあった。

1931

1932

1933 解説

1934 患者ではなく健常者集団を対象とするがん検診は、①低侵襲であり、②無作為化比較対照試験 (randomized
1935 controlled trial; RCT) で死亡率低下効果が証明されており、かつ③費用対効果に優れていることが理想とされる。
1936 前立腺がん検診は、①の要件を満たしており、②についても近年相次いで質の高い研究結果が示されている
1937 1-3)。

1938 ③の費用対効果において、一般に費用対効果の評価には増分費用対効果比 (incremental cost-effectiveness
1939 ratio; ICER) が用いられる。これは、質調整生存年 (quality-adjusted life year; QALY) 1 単位を得るのに必要な
1940 費用として算出される。一般に、費用対効果に優れるか劣るかを判定するために用いられる ICER の閾値は、アメ
1941 リカでは 5 万から 10 万ドルと考えられている 4)。

1942 前立腺がん検診においては、検診費用そのものより、過剰診断・過剰治療によるコストの増加が問題とされる点
1943 が特徴である。前立腺がん検診の大規模 RCT である European Randomized Study of Screening for Prostate
1944 Cancer (ERSPC) の 2009 年の報告によれば、非検診群 10 万人を 25 年間追跡調査すると仮定した場合、2,378
1945 人の前立腺癌が発見され、診断・治療を含めた総費用は約 3,028 万ユーロと試算される。一方で、検診群 10 万
1946 人からは 4,956 人に前立腺癌が発見され、その総費用は約 6,069 万ユーロがかかると試算された。そのうち、PSA
1947 検診自体の費用は総費用の約 5% (304 万ユーロ)にとどまり、過剰診断・過剰治療にかかるコストが総費用の約
1948 39% (2,367 万ユーロ)であった 5)。

1949 ICER の算出については、2008 年以前は検診の死亡率低下効果の評価が定まらず、信頼性のある評価が得ら
1950 れなかった 6) 。2009 年以降に報告されている、いくつかの費用効果分析の結果も、国や設定条件により評価が
1951 一定しないが、概ね 60 歳以下の男性で PSA 値が 3 ng/mL 以上である場合や監視療法を積極的に取り入れる場
1952 合は、費用対効果的に許容されることを示すものが多い 7-11) 。

1953 2014 年に発表された最新の ERSPC の 13 年追跡後の報告データを用いた研究では、59 歳を上限に 55 歳か
1954 ら検診間隔を 2 年ごととした場合、ICER が 7.3 万ドル/QALY となると推定された 12) 。7.3 万ドル/QALY という結
1955 果は、閾値 (5 万～10 万ドル/QALY) の上限値を下回っており、費用対効果に優れると考えられる。これらのグル
1956 ープでは、生涯の前立腺癌死亡減少率は 13%であり、検診発見癌の 33%が過剰診断であると推計された。ただ、
1957 60 歳をこえて検診を継続する条件では ICER が 10 万ドル/QALY を超えるようになる。63 歳まで毎年検診をする
1958 条件では過剰診断分の費用が膨らみ、ICER が 10 倍の 77 万ドル/QALY になると推計された。このため検診年

1959 齢の上限を 59～61 歳あたりに設定するのが費用対効果的には望ましいとも指摘している。また、癌が見つかった
1960 場合の費用は、前立腺全摘除術が 1.9 万ドル、放射線療法が 2.3 万ドルと設定されているのに対して、7 年間の
1961 監視療法は 2,588 ドルとされ、より積極的に監視療法を選ぶならば ICER をもっと減らす(費用対効果をよくする)
1962 ことができると指摘している。

1963 米国の環境下で検診の設定や間隔、上限年齢、前立腺生検へ進む PSA の閾値などのパラメーターを様々に
1964 動かし検討した 2016 年の報告では、最も ICER が低くなる(費用対効果が良くなる)のは、低リスク前立腺癌には
1965 原則、監視療法を適用し、検診年齢範囲を 55～69 歳に限定し、前立腺生検閾値を PSA 3.0 ng/mL に設定し、か
1966 つ検診間隔を 4 年間間隔とした場合で、7 万ドル/QALY であった 13)。この米国のシミュレーションでは、検診間
1967 隔を延ばしたり、監視療法を積極的に導入したりしない限り ICER が 10 万ドル/QALY 以下になることはなかった。

1968 前立腺がん検診の費用を押し上げる最大の要因は、過剰診断・過剰治療による余剰費用である。今後、前立
1969 腺がん検診の有効性のみならず、経済効率性を改善するには、監視療法の推進や過剰診断の抑制、高齢者の
1970 検診・治療のあり方などについて議論が必要となる。

1971

1972

1973 参考文献

1974

- 1975 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate—cancer mortality in a randomized
1976 European study. *N Eng J Med.* 2009; 360: 1320-8. (□)
- 1977 2) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European
1978 Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384:
1979 2027-35 (□)
- 1980 3) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomized population-based
1981 prostate cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 725-32. (□)
- 1982 4) Gold M, Siegel J, Russell L, Weinstein M. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*, Oxford University
1983 Press, New York, NY, 1996. (IVb)
- 1984 5) Heijnsdijk EA, der Kinderen A, Werer EM, et al. Overdetection, overtreatment and costs in prostate—specific
1985 antigen screening for prostate cancer. *Brit J Cancer* 2009; 101: 1833-8. (IVb)
- 1986 6) Imamura T, Yasunaga H. Economic evaluation of prostate cancer screening with prostate- specific antigen. *Int*
1987 *J Urol.* 2008; 15: 285-8. (IVb)
- 1988 7) Shteynshlyuger A, Andriole GL. Cost-effectiveness of prostate specific antigen screening in the United
1989 States: extrapolating from the European study of screening for prostate cancer. *J Urol.* 2011; 185: 828-32.
1990 (IVb)
- 1991 8) Garg V, Gu NY, Borrego ME, Raisch DW. A literature review of cost-effectiveness analyses of
1992 prostate-specific antigen test in prostate cancer screening. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.*
1993 2013;13:327-42. (IVb)
- 1994 9) Shin S, Kim YH, Hwang JS, et al.. Economic evaluation of prostate cancer screening test as a national cancer
1995 screening program in South Korea. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15: 3383-9. (IVb)
- 1996 10) Lao C, Brown C, Rouse P, et al. Economic evaluation of prostate cancer screening: a systematic review.

- 1997 Future oncology. 2015; 11: 467-77. (IVb)
- 1998 11) Keller A, Gericke C, Whitty JA, et al. A Cost-Utility Analysis of Prostate Cancer Screening in Australia. Applied health economics and health policy. 2017; 15: 95-111. (IVb)
- 5000 12) Heijnsdijk EA, de Carvalho TM, Auvinen A, et al. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. J Natl Cancer Inst. 2014;107:366. (IVb)
- 5001
- 5002 13) Roth JA, Gulati R, Gore JL, et al. Economic Analysis of Prostate-Specific Antigen Screening and Selective Treatment Strategies. JAMA oncology. 2016; 2: 890-8. (IVb)
- 5003
- 5004

5005 参考資料1. 国内外の前立腺がん検診ガイドライン

5007 1) 米国泌尿器科学会の推奨度・評価

5009 1992年に、米国がん学会はPSA検査を含めた前立腺癌早期診断のガイドラインを発表した¹⁾。このガイドライン作成には、米国泌尿器科学会(American Urological Association; AUA)からも委員が参加した。この1992年のガイドラインで、米国がん学会は50歳以上の男性に直腸診と血清PSA測定による毎年の検診を推奨した。ただし、アフリカ系米国人や家族歴を有する男性などの高リスク例では、より若い年齢での検診開始を奨めた。米国がん学会は、その後もガイドラインを更新している²⁻⁴⁾。2016年のガイドラインでは、前立腺がん検診の利益、不利益、不明な点の情報を得たうえで、検診受診を決定することを推奨している。そして、対象は10年以上の期待余命を有する通常リスクの50歳男性、高リスク(アフリカ系米国人、1度近親者が65歳未満で前立腺がんと診断された例)の45歳男性、超高リスク(1度近親者の2名以上が若年前立腺癌)の40歳男性としている⁵⁾。

5017 2000年にAUAが発表した「PSA適正使用指針」⁶⁾では、前立腺癌の早期診断には直腸診より血清PSA測定が優れていることを指摘し、1991年前後の米国での前立腺癌診断の急増は、PSA検査の普及によるものと推測した。しかし、最も感度が高い方法はPSAと直腸診の併用であると結論した。一方、この時点ですでにPSAによる早期診断で臨床的に意義のない(not clinically significant; NCS)前立腺癌を診断する危険を指摘していた。

5021 2009年の「PSA適正使用指針」では⁷⁾、検診開始年齢を一律40歳に変更した。40歳の時点でのPSA基礎値は、家族歴や人種よりも強力な前立腺癌の罹患予測因子であり、個々人の遺伝的・体質的な危険因子に加え、それまで暴露された様々な食環境因子を反映している可能性がある。また、生検適応は、PSA値と直腸診の所見だけでなく、年齢やPSA動態、PSA density (PSAD)、家族歴、人種、生検実施歴、併存疾患なども考慮に入れた上で、総合的に判断すべきとの見解であった。また、前立腺がん検診の死亡率低下効果は、無作為化比較対照試験(randomized controlled trial; RCT)の結果が出たが、European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)と米国のProstate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening研究では異なる結果であり、両研究ともに検診実施により過剰診断・過剰治療の不利益を被る可能性を指摘していることから、受診希望者は、生検実施前に利益と不利益の可能性について情報提供されるべきであり、前立腺癌が診断された場合には、即時治療の代わりに監視療法のオプションがある事について、説明されるべきであるとの見解であった。

5032 2013年のAUAガイドライン「前立腺がんの早期診断」^{8, 9)}においては、ERSPCは検診 vs 非検診ないしわずかの検診、米国のPLCO Cancer Screening研究は毎年の検診 vs 通常の医療ケアとみなせると評価した。そして、米国での研究施行当時の通常のケアは、任意型検診に相当するものと論評した。さらに、PLCO Cancer Screening研究では、PSA検査のコンタミネーションが高く、このRCTが組織型 vs 任意型検診の比較を意図するとすれば、明らかに検出力不足であると指摘した。そして、ERSPCがPSA検診の効果を最もよく反映する研究であるとし、55~69歳男性におけるPSA検診の利益を重要なエビデンスとして採用した。一方で、とくに期待余命の短い併存症を有する無症状の男性では、過剰診断や過剰治療の不利益の可能性を示し、以下の声明が発表された。(1)40歳未満の男性に対するPSA検診には反対する(Recommendation: Evidence Strength Grade C)、(2)40~54歳の通常リスク男性に対するルーチンのPSA検診を推奨しない:ただし、55歳未満であっても、家族歴を有する例やアフリカ系米国人などの高リスク例への前立腺がん検診の施行については、個別に考慮する(Recommendation: Evidence Strength Grade C)、(3)55~69歳の通常リスク男性に対するPSA検診について、利

5043 益と不利益を考慮した shared decision making を強く推奨する(Standard: Evidence Strength Grade B), (4) 70 歳
5044 以上あるいは期待余命 10~15 年未満の男性に対するルーチンの PSA 検診は推奨しない:ただし, 70 歳を超え
5045 ても健康状態良好であれば PSA 検診の継続は有益かもしれない(Recommendation: Evidence Strength Grade C),
5046 (5) 検診間隔について, 2 年またはそれ以上の間隔が検診の不利益を軽減するために好ましいかもしれない:た
5047 だし, 検診間隔については, PSA 基礎値に基づいて個別に判断できる(Option: Evidence Strength Grade C)。
5048 2012 年 5 月の米国予防医学作業部会(U.S. Preventive Services Task Force; USPSTF)の勧告 10)では, 「PSA
5049 検診は無症状の健康な男性に対して, 全ての年齢において実施すべきでない(D recommendation)」とされた。
5050 そして, 2017 年 4 月に発表された USPSTF のドラフトでは 11), 「55~69 歳の男性に対して, PSA 検診の利益と
5051 不利益について情報提供をするべきであり, 検診を行うか否かは, 個人が検診の利益と不利益を理解した上で,
5052 価値観や優先事項と併せて決定すべきである(C recommendation)。70 歳以上の男性の PSA 検診実施には反対
5053 する(D recommendation)」との内容に変更された。この変更を受けて AUA が声明を公表した 12)。AUA は, 55
5054 ~69 歳の男性に対する前立腺がん検診を C recommendation に格上げしたことを歓迎している。AUA の見解に
5055 よれば, この変更は論理的で納得のいくものであり, shared decision making を提唱する AUA および他の多くの団
5056 体(米国がん学会, 米国内科医師会, 米国臨床腫瘍学会, NCCN など)のガイドラインと同列となったと評価して
5057 いる。また, アフリカ系米国人や家族歴のある男性では前立腺がん発生のリスクが高く, 前立腺がん検診受診の
5058 利益と不利益について医師と話し合い, shared decision making を行なうべきとする USPSTF の見解にも賛同して
5059 いる。一方, 70 歳以上の男性に対する D recommendation に関しては, エビデンスは限られており高齢者では必
5060 ずしも有益ではないことを認めつつも, 健康な高齢者の中には前立腺がん検診が有益である例もあり, 医師と利
5061 益と不利益について議論すべきとしている。さらに, 今回のドラフト作成において USPSTF が透明性を持って, 多
5062 方面の関係者から意見を集約したことに AUA は謝意を示している。

5063
5064

5065 参考文献

5066

- 5067 1) Mettlin C, Jones G, Averette H, et al. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the
5068 cancer-related checkup: prostate and endometrial cancers. CA Cancer J Clin. 1993; 43:42-6.
- 5069 2) Smith RA, Mettlin CJ, Davis KJ, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer.
5070 CA Cancer J Clin. 2000; 50: 34-49.
- 5071 3) Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection
5072 of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update
5073 2001--testing for early lung cancer detection. CA Cancer J Clin. 2001; 51: 38-75.
- 5074 4) Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer,
5075 2004. CA Cancer J Clin. 2004; 54: 41-52.
- 5076 5) American Cancer Society Recommendations for Prostate Cancer Early Detection. [home page on internet]
5077 Available from: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/early-detection/acs-recommendations.html>
- 5078 6) Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. American Urological Association (AUA). Oncology
5079 (Williston Park). 2000; 14: 267-272, 277-278, 280 passim.

- 5080 7) Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, et al. Prostate Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update.
5081 J Urol. 2009; 182: 2232-41.
- 5082 8) Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. J Urol. 2013;
5083 190: 419-26.
- 5084 9) Carter HB. American Urological Association (AUA) guideline on prostate cancer detection: process and
5085 rationale. BJU Int. 2013; 112: 543-7.
- 5086 10) Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task
5087 Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2012; 157: 120-34.
- 5088 11) Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ. The US Preventive Services Task Force 2017 Draft
5089 Recommendation Statement on Screening for Prostate Cancer: An Invitation to Review and Comment. JAMA.
5090 2017 Apr 11. [Epub ahead of print]
- 5091 12) AUA Responds to USPSTF Draft Recommendations on Screening for Prostate Cancer. [home page on
5092 internet]. Available from:
5093 [http://auanet.mediaroom.com/2017-04-11-AUA-Responds-to-USPSTF-Draft-Recommendations-on-Screening](http://auanet.mediaroom.com/2017-04-11-AUA-Responds-to-USPSTF-Draft-Recommendations-on-Screening-for-Prostate-Cancer)
5094 [-for-Prostate-Cancer](http://auanet.mediaroom.com/2017-04-11-AUA-Responds-to-USPSTF-Draft-Recommendations-on-Screening-for-Prostate-Cancer)
5095

5096 **参考資料1. 国内外の前立腺がん検診ガイドライン**

5097

5098 **2) 欧州泌尿器科学会の推奨度・評価**

5099

5100 直近5年間の欧州泌尿器科学会 (European Association of Urology; EAU) の「screening and cancer detection」の
5101 章は修正が重ねられ、過去3年において、「Guidelines for screening and detection」のサマリーテーブルが収載さ
5102 れている。検診効率については、European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) におい
5103 て、経過観察期間 (中央値) が9年、11年、13年と長くなるにつれて、1人の前立腺癌死亡を減らすために必要な
5104 検診受診勧奨者数 (number needed to invite; NNI), 1人の前立腺癌死亡を減らすために必要な前立腺癌治療症
5105 例数 (number needed to treat; NNT) が減少傾向であることから、検診の介入期間が長くなるほど過剰診断、過剰
5106 治療が減少していると報告している。2016年のガイドラインでは、「潜在的なリスクと利益に関するカウンセリングな
5107 しに PSA 測定を強制してはならない」ことが付記された。

5108 EAU は前立腺癌ガイドライン (Guideline on Prostate Cancer) を 2008 年から刊行し、2012 年までは隔年発刊であ
5109 ったが、2012 年以降は毎年発刊されている。前立腺がん検診は、「screening and cancer detection」の章で論説さ
5110 れている。約 1~2 ページで論旨のみが紹介され、もっとも新しい 2017 年、ならびに過去のガイドラインは web で
5111 閲覧可能である (2017 年: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> 過去のガイドライン:
5112 <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=archive>)。

5113 2016 年からは EAU, 欧州放射線腫瘍学会 (European Society for Radiotherapy and Oncology; ESTRO), 国際老
5114 年腫瘍学会 (International Society of Geriatric Oncology; SIOG) の共同編集に移行した。

5115

5116 **直近5年間の「screening and cancer detection」の章の動向**

5117 2012 年 1) と 2013 年 2) の論説はほぼ同じであり、前立腺がん検診の主要エンドポイントは前立腺癌死亡低下と、
5118 QOL-adjusted gain in the years にて評価される QOL の維持を提唱している。上記2項目の意義は5年間通年で文
5119 頭に述べられている。

5120 次に欧米の前立腺癌死亡の傾向の実際を解説し、主要な疫学研究結果を紹介している。ERSPC (2009 年) は
5121 より長期間の経過観察が必要であり、米国の Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening 研
5122 究 (2009 年) は今後研究継続を行っても、コンタミネーションの高さから死亡率低下効果は示せないと記載されて
5123 いる。

5124 PSA 検診に対して 2 つの問題提起を行っている。検診開始年齢と PSA・直腸診の検診間隔である。検診開始
5125 年齢としては、40 歳の PSA 基礎値の測定を推奨し、PSA 基礎値 < 1 ng/mL の受診者は 8 年間検診間隔で十分
5126 であろうと述べている。また、Schaeffer らの論文を引用し、76 歳以上の PSA 測定は推奨しないと記載されている
5127 3)。

5128 2014 年ガイドライン 4) では、大きな改定がなされた。第1は、前立腺癌死亡の傾向の解説で米国の前立腺癌死
5129 亡の低下と PSA 検診の関連性に関するエビデンスレベルはレベル 1 ではなく、レベル 2 の証拠である事が追記
5130 された。第2に 2013 年に発表された Cochrane レビューの死亡率低下効果に関する否定的な結論を示したメタア
5131 ナリシス結果の概要を紹介している 5)。しかし、その後に死亡率低下効果の評価に対しては、ERSPC (2012 年)
5132 の結果を重視すべきであると述べている。また、検診継続に伴う、生検を主体とする過剰診断 (over-diagnosis) と
5133 過剰治療 (over-treatment) で生じる「harm」の存在が初めて明記された。また、「shared decision making」の概念が

5134 初めて導入され、前立腺がん検診の利益と不利益に関する全ての情報について、検診提供者と受診希望者の
5135 間で話し合い、個々の受診者の危険因子や余命も考慮すべきとの見解であった。また、検診間隔は受診者の年
5136 齢と PSA 基礎値に応じて設定すべきで、十分な情報提供後に個人のリスクに応じた PSA 測定による早期診断を
5137 行うことを推奨している。

5138 さらに、2014 年ガイドラインで初めて、「Guidelines for screening and detection」のサマリーテーブルが掲載され
5139 た。2014～2016 年の推奨サマリーの変遷を表 XX にまとめた。前立腺癌発症のリスクに応じた検診実施戦略の概
5140 念、より実用的なガイドラインを目指して、具体的に PSA 測定の開始年齢を提唱している。早期診断中止に対し
5141 ては、個々の余命と Performance status (PS) を勘案して決定することは、2015 年 6)、2016 年のガイドライン 7) に踏
5142 襲されている。余命予測にたいする新しいツールとして、SIOG が考案した合併症のガイドラインが初めて紹介さ
5143 れた 8)。

5144 2015 年ガイドライン 6) の改定点は 2 点のみで、ERSPC の PSA 検診の有効性評価の指標である、NNS、NNT
5145 に関して、上記研究 9 年、11 年、13 年経過に伴い減少していることを紹介した (2016 年、2017 年のガイドラインで
5146 も踏襲)。もう一点は、前立腺癌発症リスクの Risk calculator を紹介したことである。

5147 2016 年のガイドライン 7) における直近のエビデンスは、イエテボリの無作為化比較対照試験 (randomized
5148 controlled trial; RCT) から 17 年間の組織型検診 (systematic screening; 2 年間隔で PSA 測定を継続) 群と、任意
5149 型検診 (opportunistic screening) 群の比較検討を紹介している。任意型検診群がより高い過剰診断を来すこと
5150 と、組織型検診群の前立腺癌死亡減少効果を認めた結果を、もっともレベルの高いエビデンスであると論説して
5151 いる。また、Risk calculator に加え、新規マーカーの付加的価値についても紹介している。「Guidelines for
5152 screening and detection」の推奨サマリーも、2014 年のガイドラインから追記項目がある。前立腺癌発症のリスクに
5153 応じた検診実施戦略の概念に対して、「Offer (供与)」するという強い表現に変更され、前立腺癌を発症するリスク
5154 の高い男性に対する PSA 測定間隔を、推奨グレードは C と低いものの、2 年間隔と定義された。さらに「潜在的な
5155 リスクと利益に関するカウンセリングなしに PSA 測定を強制してはならない」と推奨サマリーの文頭 (表 XX) に追加
5156 されている。

5157 欧州泌尿器科学会の推奨度・評価の特徴として、ERSPC 研究の経年的結果をより重視し、将来の前立腺癌発
5158 症のリスク予測を、PSA 基礎値を含めた様々な手段により個別化を目指し、また暦年齢だけではなく、健康状態
5159 の客観的な評価を行い、PSA 検査実施の決定プロセスを行うことにある。

5160

5161

5162 参考文献

5163

- 5164 1) EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2012. p14-15. [home page on internet].
5165 Available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/08-Prostate-Cancer_LR-March-13th-20121.pdf
- 5166 2) EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2013. p14-15. [home page on internet].
5167 Available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/09_Prostate_Cancer_LR.pdf
- 5168 3) Schaeffer EM, Carter HB, Kettermann A, et al. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to
5169 stop? J Urol 2009; 181: 1606-14; discussion 1613-4.
- 5170 4) EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2014. [home page on internet].
5171 Available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/1607-Prostate-Cancer_LRV3.pdf

- 5172 5) Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancerCochrane Database Syst Rev 2013
5173 Jan; 1: CD004720. [home page on internet]. Available from:
5174 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794>
- 5175 6) EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2015. p19-20. [home page on internet].
5176 Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf>
- 5177 7) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2016. p14-16. [home
5178 page on internet]. Available from: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
- 5179 8) Droz JP, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in senior adults: updated
5180 recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). Lancet Oncol
5181 2014; 15: e404-14.
5182
5183

欧州泌尿器科学会のスクリーニング・早期診断に対するガイドライン

潜在的なリスクと利益に関するカウンセリングなしにPSA測定を強制してはならない
(2016年追加)

PSが良好で最低10-15年の余命が見込まれる理解力良好な男性に対し前立腺癌
早期診断に対する個々の前立腺癌発症のリスクに応じた検診実施戦略を供与す
る(2016年度から「供与する」と明記された:より強い表現になった)

前立腺癌を発症するリスクの高い男性に早期のPSA測定を提供する

- 1) 50歳を超えた男性
- 2) 家族歴を有する45歳を超えた男性
- 3) 45歳を超えた(2016年から年齢が付記)アフリカ系米国人
- 4) 40歳時、60歳時でそれぞれ>1ng/ml, >2ng/mlの男性
(2014年から掲載、推奨グレードはA)

4)に属する男性のPSA測定を2年間隔とする

4)に属さない男性は8年までPSA測定間隔を延長する
(2016年から新たに追加 推奨グレードはC)

余命とPSに基づき前立腺癌早期診断を中止する個々の年齢を決定する:PIVOTと
ERSPC trialからのデータに基づき余命15年未満の男性の利益が得られないよう
である(2014年から掲載、推奨グレードA)

参考資料1. 国内外の前立腺がん検診ガイドライン

3) その他の国内外専門機関における推奨度・評価

本邦では、2008年3月に厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班の「有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン」¹⁾、2011年3月にがん研究開発費「がん検診の評価とあり方に関する研究」班の「有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン:ERSPC・PLCOに関する更新ステートメント」²⁾が公表された(表 XX)。前者は2009年3月の欧米の無作為化比較対照試験(randomized controlled trial;RCT)の結果判明前、後者は結果判明後に発刊されているが、いずれも住民検診(対策型検診)では、前立腺特異抗原(PSA)検査を用いた前立腺がん検診は死亡率低下効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、実施することは勧められない(I statement)、との見解であった。

米国予防医学作業部会(U.S. Preventive Services Task Force;USPSTF)では主ながん検診の推奨度を公表している。前立腺がん検診に関する最近の勧告の変遷を表 XX に示す。2002年の勧告³⁾では、PSA 検診の評価した RCT は、ケベック研究のみで、検診群に振り分けられた参加者の PSA 検診曝露率が23%と非常に低く、確定的な結論を導くことはできず、症例対照研究の結果も様々であったことを主な理由として、「PSA 検査あるいは直腸診を用いた前立腺がん検診を推奨するあるいは反対するエビデンスは不十分(I statement)」と結論していた。2008年の勧告⁴⁾では、前立腺癌死亡率の低下に関するいくつかの不十分な研究があるものの大規模 RCT の結果がでておらず、また検診受診により過剰診断・過剰治療を受ける症例の割合が把握できていないこと、検診における検査、治療によって引き起こされる生活の質(quality of life;QOL)の障害の程度が解明されていないことを問題点として指摘している。75歳未満の男性に対する前立腺がん検診は利益と不利益のバランスに関して結論が出ていないことを理由に I statement とし、受診をするか否かは自己判断に委ねるべきで、75歳以上の男性に対しては検診で発見された前立腺癌に対する治療の利益は、ほとんど無いことを理由に、スクリーニングを行うべきではない(D recommendation)、としていた。

2012年5月に公開された USPSTF の勧告⁵⁾では、「PSA 検診は無症状の健康な男性に対して、全ての年齢において実施すべきでない」としている。その勧告の根拠は、PSA 検診は死亡率低下効果に関する科学的証拠がなく、また PSA 検査の偽陽性により不必要な前立腺生検を受ける割合は無視できず、さらに、検診を契機に臨床的に意義のない(clinically insignificant/ not clinically significant;NCS)前立腺癌が発見され(過剰診断)、治療を受ける(過剰治療)ことによる不利益は無視できないため、としている。

2012年の米国予防医学作業部会(USPSTF)の PSA 検診中止勧告の主な根拠

- 1) 死亡率低下効果に関して、米国の Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening 研究と、欧州の European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) の2つの RCT 結果が相反するものであり、さらに死亡率低下効果が証明された ERSPC であっても死亡率低下効果はわずかしかなかった事を主な理由に、PSA 検診は死亡率低下効果がほとんど無いか、あっても極わずかである(1000人検診の実施とその後の早期治療介入により0~1人の死亡が防げる程度)。
- 2) 僅かな癌死低下効果が証明された欧州の研究であっても、①50~54歳、70~74歳では死亡率低下効果を

- 認めなかった、②研究に参加した7カ国中2カ国(オランダ, スウェーデン)では癌死亡率低下効果を認めた
が、残りの5カ国では統計学的に有意な死亡率低下効果は示されなかった、③全死亡率は検診群と非検診
群でほとんど同じであった。
- 3) PSA 検査異常で前立腺生検を行った場合、癌ではないのに不要な生検を受ける人の割合は多く(76%), ま
た生検による合併症(感染・血尿・血便・排尿困難)は比較的多く(1万人の検診受診者で68人), さらに、重
篤な合併症として、尿閉を0.4%, 入院が必要な感染症を0.5%の割合で認める。
- 4) 前立腺癌治療の不利益として、手術の合併症は比較的高く、手術後30日以内の死亡が0.5%, 心血管イベ
ントが3%, 下肢深部静脈血栓が1~2%の頻度で起こる。また、勃起障害(erecile dysfunction; ED)は81%,
尿失禁は8~40%の確率で起こり、QOL 障害は無視できない。放射線治療の合併症について、EDは14%
頻度が高く、腸管刺激症状は2年間で3.4%の頻度と、高い確率でQOL 障害が起こる。
- 5) 上記の検診受診による利益と不利益を定量的に比較すると、55~69歳の男性が10年間(1~4年ごと)に
PSA 検診を受診した場合、検診受診の重要な利益である検診により防ぐことができた死亡は1,000人の検診
受診で0~1人であり、検診の不利益である治療による死亡は1,000人の検診受診で中1人以下と推計でき、
検診受診の利益が不利益を上回ることはない。

1238
1239

1240 USPSTF(2012年)の勧告内容に対する本ガイドライン委員会の見解

1241

1242 厚生労働省がん研究助成金、がん研究開発費研究班の「有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン」、
1243 USPSTF の2012年の勧告内容は、泌尿器科学会の前立腺癌専門家の見解と異なる点が多く、これまでの日本
1244 泌尿器科学会の関連ガイドラインの勧告における重要な部分においては、参考にしていない。日米のPSA 検診
1245 を反対する両勧告の見解は共通しており、2012年のUSPSTF の中止勧告の根拠となった上記見解の問題点を
1246 以下に示す。

1247

- 1248 1) 死亡率低下効果に関する見解の大きな問題点は、米国のPLCO Cancer Screening 研究(6, 7)を、PSA 検診
1249 の有効性が否定された研究として採用している事である。PLCO Cancer Screening 研究は対照群のコンタミ
1250 ネーションが大きすぎる(8)ためRCTとしての科学的信頼性が極めて低いと評価されている(9)。2009年に発
1251 表されたERSPCは質が高い研究で、intention-to-screen(ITS)解析で20%の有意な死亡率低下効果が認め
1252 られた。この2009年のERSPCについて、僅かな死亡率低下効果が示された研究と評価している点が問題
1253 である。ERSPCは2009年の報告(10)では経過観察期間の中央値が9年間と短く、その後の2014年に発表
1254 した解析(11)でも中央値で13年の経過観察期間であり、PSA 検診が地域社会で普及し、成熟期を迎えた際
1255 の、生涯の前立腺癌死亡リスク低下効果は過小に評価されている。実際にERSPCの検診群と対照群の死
1256 亡率低下効果の差は、研究開始からの経過年数がたつほど大きくなっておる。2012年当時は、スウェー
1257 デン・イエテボリのRCT(12)において、14年間と長期間の経過観察期間で、検診群の死亡率低下効果が
1258 44%との結果が出ており、ERSPCと比較して対照群のコンタミネーションが押さえられていることから、イエテ
1259 ボリ研究の結果をより重視すべきある。
- 1260 2) ERSPCの批判的レビューに対しては、①50~54歳、70~74歳で死亡率低下効果を認めなかったとの
1261 USPSTFの見解については、全研究対象者に占める比率がわずか11%の症例では、統計学的な検出力が

低い。②国別比較で死亡率低下効果が証明された 2 カ国については、検診群と対照群の癌発見率は、それぞれオランダが 12.5%、6.4%、スウェーデンは 10.9%、6.6%であり、それぞれ参加者は 42,368 人、19,911 人と比較的多い。それに対し国別の解析で有意差が出なかった 5 カ国については、検診群と対照群の癌発見率はそれぞれベルギーが 9.6%、8.0%、フィンランドは 9.4%、7.5%、イタリアは 5.6%、4.0%と両群間の癌発見率の差が小さく、検診群の検診受診コンプライアンスや生検のコンプライアンスが低い、あるいは対照群の PSA 検査のコンタミネーションが大きいことが原因と考えられる。スペイン、スイスに関しては、検診群の対照群の癌発見率には差が認められたが、スペインは参加者数が 3,702 人と少なく統計学的パワーが不足している、スイスの参加人数は 10,309 人と比較して多いが、両群間の死亡数が非常に少なく、死亡数把握が遅れている可能性があり、有意な死亡率低下効果が認められなかった一因である、③全死亡は低下していないとの批判については、これまで全てのがん検診の有効性評価は癌死低下効果で検証されている。例えば、全死因の 20%程度を占める疾患に対する早期診断・治療介入試験であれば全死亡率をアウトカムとした検証は妥当であるが、一つのがん検診プログラムの介入で、全死亡率を減らせるようなものは存在しない。各専門領域の総力により有意な全生存率改善(寿命延長)が達成されるのが医療であり、個別のがん検診プログラムの有効性評価に用いること自体が問題である。

3) USPSTF が問題点として指摘した精密検査の精度と合併症については、全てのがん検診に共通したものである。前立腺がん検診では、生検の癌陽性率は PSA 値に応じて高くなることがわかっており、また PSA 値に他の検査(直腸診・超音波検査所見等)を組み合わせることで、あるいはノモグラムの活用で、より正確に癌の可能性が予測できることから、他のがん検診の精密検査と比較して欠点が多いとはいえない。また、医師と被検者のどちらかが、生検を行う事の不利益が大きいと考えると、前立腺生検施行は見送り、PSA 値の変動で経過を見ることもあるため、検診実施にあたっての重要な問題点とはいえない。また、前立腺生検の合併症として最も重篤な死亡は 0.0005%とまれであり 13), 他のがん検診の精密検査である上部消化管内視鏡治療・生検、大腸内視鏡検査、気管支鏡検査と比較しても、決して危険性が高い検査ではない。

4) USPSTF の前立腺癌治療の不利益に関する見解に関しては、1989~2002 年の古いデータを基にしており問題が多い。手術の合併症については、手術後 30 日以内の死亡が 0.5%として指摘しているが、現在の医療水準との解離がある。放射線治療に関しても、近年、革新的変遷をとげており、直腸障害、尿路障害と勃起機能不全の頻度を低く抑えることができる。また、前立腺癌の治療は、早期癌であるほど治療オプションが多彩であり、個々の患者の病状や価値観、生活スタイル、治療の有効性や合併症のバランスを考え、泌尿器科や放射線治療の専門医との相談の上、治療方針を決定することができる。PSA 検診による過剰治療・手術や放射線治療の合併症に関しては、不利益を少なくするための監視療法の臨床研究が進められており、即時療法と比較して転移癌進展率は高いが、死亡率は同等との結果が出ており 14), 将来、より良い適応・経過観察の方法が提案されれば、過剰治療のリスクは減り、転移癌進展率も改善できる可能性がある。

5) USPSTF の PSA 検診の定量的評価は、利益を低く見積もり、不利益である死亡のリスクは、術後 1 カ月の死亡率 0.5%のデータを基に算出されており、妥当性に欠ける。また、検診を契機に NCS 癌が発見され(過剰診断)、治療を受ける(過剰治療)ことにより、不利益が利益を上回ると見解については、全ての死亡率低下効果が確定しているがん検診において、検診による癌死低下効果は精密検査、治療の合併症などの不利益で利益は目減りする。前立腺がん検診に関しては、ERSPC データを基に 1,000 人の仮想コホートをを用いて、検診実施による生涯の QALY の延長効果を検証した 15)ところ、55~69 歳で毎年検診を行った場合、前立腺癌死亡リスクは 28%低下し、緩和治療が必要となるリスクは 35%低下した。その結果、コホートにおける生

3300 存期間は 73 年延長し, QALY は 56 年延長するとの結果であり, 検診受診により純利益が期待できる可能
3301 性が高いとのひとつの証拠になる。

3302
3303

3304 **USPSTF (2012 年) の勧告内容に対する日本泌尿器科学会の見解**

3305

3306 日本泌尿器科学会は、2012 年 2 月 9 日に、USPSTF (2012 年) の勧告案に対する見解をホームページで公表し
3307 た。その見解の要旨は、「この勧告案を、本邦に適用することは適切でない」としており、その理由として、

3308 1) 勧告案の分析が PSA 検診の利益を過小に評価している

3309 2) 米国と本邦の前立腺癌診療の実態が大きく異なる

3310 をあげた。

3311

3312 **USPSTF (2017 年ドラフト) の PSA 検診に対する勧告の概要と主な根拠**

3313

3314 2012 年の USPSTF の全ての男性に対する PSA 検診中止勧告は科学的な見地から批判されてきたが、2017 年 4
3315 月に公開されたドラフト 16) では、「55~69 歳の男性に対して、PSA 検診の利益と不利益について情報提供をす
3316 るべきであり、検診を行うか否かは個人が検診の利益と不利益を理解した上で、価値観や優先事項と併せて決定
3317 すべきである(C recommendation)。70 歳以上の男性の PSA 検診実施には反対する(D recommendation)」との内
3318 容に変更された。

3319 その利益面での根拠は、55~69 歳の男性では、1,000 人を約 13 年間にわたり PSA 検診プログラムを提供する
3320 と 1~2 人の癌死を防ぐことができるとの十分な証拠があり、70 歳以上の男性に対しては死亡率低下効果がないと
3321 の十分な証拠があるためとしている。一方で、検診プログラムへの参加により、少なくとも中等度の不利益を被るリ
3322 スクはあり、55~69 歳においても、利益と不利益のバランスは平衡状態に近いとの見解である。2017 年の
3323 USPSTF の PSA 検診に対する勧告(ドラフト)の主な根拠は以下である。

3324

3325 スクリーニングの利益評価

3326 1) ERSPC は 55~69 歳の 160,000 人以上の参加者を PSA 検診群と通常の医療ケアをうける対照群に分け、
3327 平均 13 年間の経過観察で、1,000 人年あたり、検診群では 95.5 人、対照群では 62.3 人の前立腺癌が診断
3328 された。4 つの ERSPC サイトからの報告では、中央値で 12 年間の経過観察により、転移癌進展リスクは、検
3329 診群は対照群と比べ 30% 低下し(相対リスク[relative risk;RR]:0.70, 95% confidence interval[CI]:0.60~
3330 0.82, p=0.001)、1,000 人あたり 3.1 人の転移癌数が減少するとの結果であった。中央値 13 年間の経過観察
3331 で、55~69 歳において 1,000 人年あたり、検診群では 4.3 人が死亡し、対照群では 5.4 人が死亡し、21%の
3332 死亡率低下効果があった(RR:0.79, 95%CI:0.69~0.91, p=0.001)。検診効率率は 1 人の前立腺癌死亡を防
3333 ぐために 781 人への検診介入が必要との結果であり、検診群にける全死亡率の低下効果は認めなかった。
3334 PSA 検診の前立腺癌死亡率低下効果は ERSPC のサイトごとに異なり、フィンランドセクションは最も参加者
3335 の多いコホートであったが、統計学的に有意な前立腺癌死亡率低下効果は証明できなかった(RR:0.85,
3336 95%CI:0.69~1.04, p=0.10)。スウェーデン・イエテボリでは、ERSPC 以外の参加者も含むコホートで最も長
3337 い経過観察が行われ、対照群に対する検診群の死亡率低下効果は最も高く 42%であった(RR:0.58,

95%CI:0.46~0.72)。

- 2) ERSPC 全体の結果は、PSA 検診の利益の可能性についての最も重要なエビデンスのいくつかを示しているが、研究の質は USPSTF の評価では、いくつかの方法論上の重要な欠点として、検診群と対照群の前立腺癌治療戦略の違いを認めることなどがあり、中程度である。非転移癌に対して前立腺全摘除術が行われた割合は、検診群では 41.3%と、対照群の 32.8%より高かった。治療戦略の差は検診により限局癌が早期発見されたことによるのかもしれないが、臨床病期と腫瘍の悪性度別に分けた場合でも、両群間の治療戦略には差を認め、その理由は不明である。
- 3) PLCO Cancer Screening 研究では、55~74 歳の 76,000 人以上が毎年の PSA を基盤とした検診を 6 年間実施する検診群と、通常の医療をうける対照群に分けられた。検診異常(PSA 値 >4.0 ng/mL あるいは直腸診異常)であった場合に精密検査に進んだ。約 1/3 の参加者が研究登録の前 3 年間の間に PSA 検査あるいは直腸診を受けていた。また、対照群の 78%は 6 年間の検診介入期間に PSA 検査を受けており、平均では検診群では 5 回、対照群は 3 回の検診を受けていた。この対照群の高い PSA 検診比率により、検診の利益の評価にあたっては、この研究は限界がある。USPSTF はこの研究を、組織的な検診と任意型の検診を比較した研究と位置づけている。PSA 検査が対照群で頻繁に行われていたわけだが、13 年間の経過観察で、10,000 人年当たりの前立腺癌発見数は検診群 108.4 人と対照群の 97.1 人より多く(RR:1.12, 95%CI:1.07~1.17), 中央値 14.8 年の観察で、10 万人年あたりの前立腺癌死亡数は介入群が 47.8 人、対照群は 46.0 人と差がなかった(RR:1.04, 95%CI:0.87~1.24)。この結果は、前立腺がん検診により癌死亡率が低下する可能性を否定するものではない。
- 4) ERSPC 全体、PLCO Cancer Screening 研究、ERSPC のどのサイトであっても、前立腺がん検診による全死亡率低下効果は認めなかった。

358

治療の利益評価

- 1) 英国で行われた Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) 試験は、50~69 歳の検診を契機に発見された限局癌 1,600 人以上を前立腺全摘、放射線治療、監視療法に無作為に分け、10 年間観察を行った。約 77%は予後が良好な低悪性度癌であった。一定数の参加者は中間的な悪性度あるいは特性を持っており監視療法にも振り分けられているが、この研究外の監視療法の研究における適応からは外れている。全死亡、癌死亡ともに、どの治療戦略も有意な差を認めなかった。全ての治療において予想に反して生存率が 99%と高かったため、治療戦略間の治療効果の差を見いだすことは困難であった。より長期の経過観察により、重要な追加情報が得られるかもしれない。転移癌進展に関しては、監視療法と比べて手術は 61% (95% CI:27~79%), 放射線は 52% (95% CI:13~73%)と有意な転移進展リスクの低下を認めた。監視療法では 6.0%が転移癌に進展したのに対し、放射線では 2.7%, 手術では 2.3%であった。10 年間の観察期間で監視療法に振り分けられた参加者の 54.8%は積極的な治療に移行していた。
- 2) 他の 2 つの PSA 検診普及前に行われた、主に臨床症状により診断された前立腺癌が対象の前立腺全摘と待機療法の RCT があるが、U.S.-based Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) では約 50%, Scandinavian Prostate Cancer Group-4 (SPCG-4) 研究では約 90%が触知可能な前立腺癌であった。SPCG-4 研究では、手術は待機療法と比べ 13 年間の経過観察で、全死亡、癌死亡が有意に低下した。PIVOT では手術群は待機療法と比べ、PSA 値が 10ng/mL 以上の群に限って癌死亡率が低下(中央値 10 年の観察でハザード比[hazard ratio;HR]:0.67, 95%CI:0.48~0.94)していたが、全死亡率には差を認めな

3376 かった。
3377 3) 6つのコホート研究のうち5つの研究では前立腺全摘が、6つのうち4つのコホート研究では放射線治療が
3378 待機療法あるいは保存的治療と比べ、前立腺癌死亡率が有意に低下していたが、コホート研究では、治療
3379 選択の段階でバイアスが存在することに注意が必要である。実臨床ではより健康な人が積極的な治療を受け
3380 る傾向がある。

3381

3382 スクリーニングと治療の不利益の可能性

3383 1) 大規模 RCT のうち PLCO Cancer Screening 研究では、PSA を基盤とした検診を勧められた参加者のうち 1/4
3384 から 1/3 は少なくとも1度は検査が陽性となり、13%が少なくとも1度は生検を受けている。ERSPC では検診
3385 群に振り分けられた参加者の28%近くが生検をうけている。ProbE 研究では生検施行後35日以内の調査で
3386 7.3%が中等度以上の痛みを経験し、5.5%は中等度から重度の発熱を認め、26.6%が血精液症を患ってい
3387 た。経直腸的前立腺生検で英国のコホートでは1.3%、Veterans Affairs のコホートでは1.6%に合併症を認
3388 め、ロッテルダムコホートでは0.5%が入院治療を必要とした。それらのコホートでは、2/3はPSA検査の偽陽
3389 性による生検であった。

3390 2) 過剰診断とは無治療でも癌に関連する症状が出現しない、あるいは死亡に影響しない無症状の癌が診断さ
3391 れることで、PSA 検査を基盤とした検診プログラムの重要な不利益の一つである。過剰診断の割合を正確に
3392 求めることはできないが、USPSTF は過剰診断を推計するモデル分析の研究、レビューを参考にした。研究
3393 結果では PLCO Cancer Screening 研究の検診発見癌の21%、ERSPC の50%は過剰診断であった可能性がある
3394 ある。他の解析手法では、Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network を利用した3つのモデル
3395 が設定され、米国で1988～2000年に検診で診断された前立腺癌の22～42%は過剰診断であったと推計さ
3396 れている。

3397 3) USPSTF は3つの質の高い、1つの中等度の質のRCTと7つの大規模な中等度の質の観察研究を、前立
3398 腺癌に対する積極的な治療の不利益の可能性を検討する研究として取り上げた。前立腺全摘の不利益を
3399 検証したメタ解析では、保存的治療に比べ、6人の手術により1人が重い尿失禁を認め、2.7人の手術ごとに
3400 1人が長期間の勃起不全を認めた。さらに、PIVOT 研究に参加した20%以上が術後の合併症を認め、大
3401 規模な米国のコホートでは、5.3%が手術の合併症により再治療介入が必要であった。放射線治療の不利益
3402 に関するメタ解析では、保存的治療と比べ、7人の放射線治療ごとに1人の長期間の勃起障害を認めた。尿
3403 失禁と放射線治療の関連性についての結果はコホート研究ごとに違うが、1つのコホート研究結果では放射
3404 線治療後の便失禁や腸管過敏症の頻度は31.8%と高く、これらの2つの合併症は3つのコホート研究中2
3405 つの研究ではより頻度が高い。

3406 4) 中央値6年の経過観察を行った ProtecT 試験の結果では、不安感、うつ症状、健康状態、癌関連 QOL は、
3407 手術、放射線、監視療法の間で差を認めなかった。SPCG-4 研究でも中央値12年間の観察で、手術群と待
3408 機療法群で比較した場合、ほぼ同様の結果であった。

3409

3410 純益の大きさの推計

3411 1) いくつかの決定解析モデルの結論では、RCT やコホート研究においてはより積極的な検診が実施され、特
3412 くに前立腺生検適応となる PSA カットオフ値は米国における一般的な生検適応と比べて低く設定されている。
3413 このことは前立腺癌死亡率低下効果が期待できるが、一方でより多くの PSA 検査偽陽性、より多くの前立腺

- 5414 生検の実施, より高い過剰診断率をもたらすことになる。
- 5415 2) 過剰診断を減らすための方策は, 前立腺がん検診を中止する年齢を引き下げる, 検診間隔を長くする, 生
- 5416 検適応となる PSA カットオフ値の引き上げなどがあるが, 完全に過剰診断をなくす方策はない。毎年ではな
- 5417 く2年あるいは4年間隔の PSA 検査を基盤とした前立腺がん検診は, 過剰診断を減らし, 僅かであるが前立
- 5418 腺癌死亡率を減らす良いバランスの検診かもしれない。
- 5419 3) 決定解析モデルにより, USPSTF は総合的な PSA 検査を基盤とした前立腺がん検診の利益は, 個人の価値
- 5420 観や嗜好により変化するものと結論する。PSA 検査を基盤とした検診の純利益の大きさは個々人が診断
- 5421 や治療における不利益を被る可能性をどの様に重みづけるかにより決まる。利益と不利益の可能性に関す
- 5422 る人の価値観は, また時代や時間とともに変わるものである。このことは, もちろん検診実施(あるいは実施を
- 5423 勧めない)判断をする際に常に患者と向き合っている臨床医にとっても有用な事項である。
- 5424 4) 監視療法は積極的な治療による不利益を被る可能性を減らせるかもしれないが, 確定的な行動に価値観を
- 5425 もつ男性, 繰り返しの生検実施を不安に感じる男性, あるいは転移癌進展リスクが増加する可能性を避けた
- 5426 いと考える男性にとっては好まれないかもしれない。

5427

5428

5429 USPSTF(2017年ドラフト)の勧告内容に対する本ガイドライン委員会の見解

5430

5431 USPSTF の 2017 年の勧告(ドラフト)内容は, 2012 年の勧告と比較し改善点はあるが, 依然として本ガイドライン

5432 作成委員の見解と異なる点が多く, 日本泌尿器科学会の前立腺がん検診ガイドライン 2017 年版の勧告における

5433 重要な部分においては, 参考にしていない。2017 年の USPSTF の PSA 検診に関する勧告の根拠となった上記

5434 見解の問題点を以下に示す。

5435

- 5436 1) 死亡率低下効果に関しては, 米国の PLCO Cancer Screening 研究 [6, 7](#))を対照群のコンタミネーションの大き
- 5437 しさから PSA 検診の有効性を否定する研究ではないと見解を見直した点は改善された。しかし, PLCO
- 5438 Cancer Screening 研究を組織的な検診と任意型の検診を比較した研究と位置づけている点は問題がある。
- 5439 PLCO 研究の対照群のコンタミネーションの高さについては, 2016 年の調査で対照群の PSA 検査のコンタ
- 5440 ミネーションは 90%もあり, 研究開始後 6~12 年の調査では, 検診群よりも対照群の検診実施率は高い [17](#))。
- 5441 また, 対照群であっても転移癌症例比率が 2.7%と非常に低い [6](#))ことから, 組織型検診と任意型検診の比
- 5442 較に向いているとはいえない。スウェーデン・イェテボリにおける 18 年間の検診研究 [18](#))において示された,
- 5443 任意型検診は前立腺癌死亡率低下効果があったとしても非常に低く, より過剰診断を伴う可能性があり,
- 5444 組織型検診と比べると 1 人の癌死亡を防ぐために 2 倍の前立腺癌診断が必要で, 組織型検診の方が検診
- 5445 形態としてはより効果的であるとのデータを採用すべきである(参照:CQ18 前立腺癌死亡率低下効果は
- 5446 [証明されているのか?](#))。
- 5447 2) ERSPC に関しては, 全体で 13 年間の経過観察により 21%の死亡率低下効果があったが [11](#)), 検診群にけ
- 5448 る全死亡率の低下効果は認めず, 死亡率低下効果は ERSPC のサイトごとに異なり, フィンランドセクション
- 5449 は最も参加者の多いコホートであったが統計学的に有意な前立腺癌死亡率低下効果は証明できなかった
- 5450 と指摘している。しかし, ERSPC における中央値 13 年の経過観察期間ではまだ短く, PSA 検診が地域社
- 5451 会で普及し, 成熟した際の生涯の癌死リスク低下効果は過小評価されている。また, ERSPC は対照群の

5452 PSA 検査のコンタミネーションがイェテボリ研究 12)と比べて高いことが判っており、ERSPC で示された検診
5453 の有効性や検診効率は、生涯に渡る検診未実施と比較した際の検診受診の有効性と比べ、過小に評価さ
5454 れている。さらに検診セクションごとの解析で、参加者が多いフィンランドセクションにおいて有意な癌死低
5455 下効果が示せていないことに関しては、フィンランドでは対照群のコンタミネーションの大きさが、死亡率低
5456 下効果が証明できなかった理由だと判明しており 19), その意味でも、ERSPC 全体での死亡率低下効果は、
5457 研究としての問題点を含む検診セクションのデータを併せて評価していることにより、過小に評価されてい
5458 るといえる(参照:CQ18 前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか?)。

5459 3) ERSPC の 13 年間の経過観察時点 11)では、1人の前立腺癌死亡を減らすために必要な検診受診勧奨者
5460 数(number needed to invite; NNI)は 781 人への検診介入が必要であったが、他のがん検診と比較しても効
5461 率は劣ることはなく、イェテボリで行われた RCT 結果に基づく PSA 検診の検診効率の検証では、NNI は
5462 293 人で、1人の前立腺癌死亡を減らすために必要な癌診断症例数(number needed to diagnose; NND)は
5463 12 人であった 12)。検診効率を検証する一つの簡易指標ではあるが、PSA 検診のがん検診効率は他のが
5464 ん検診と比較して悪くない。さらに、ERSPC のデータを基に、25 年間の検診介入の際の検診効率を試算し
5465 た研究 20)では、1人の前立腺癌死亡を減らすために必要な検診受診者数(number needed to screen; NNS)
5466 は 262 人、1人の前立腺癌死亡を減らすために必要な前立腺癌治療症例数(number needed to treat; NNT)
5467 は 9 人と、長期間の検診実施により、検診効率は改善する事が示唆されている。また、米国での前立腺癌
5468 罹患率を欧州で行われた ERSPC の結果に外挿した場合、NNS は 186~220 人、NNT は 2~5 人と大幅に
5469 検診効率が向上すると推定されている。

5470 4) ERSPC について USPSTF は、方法論上の重要な欠点として検診群と対照群の前立腺癌治療戦略の違い
5471 を指摘しているが、ERSPC のロッテルダムセクションにおいて、検診群と対照群における治療戦略の死亡
5472 率低下効果への影響が検証されており(参照:CQ18 前立腺癌死亡率低下効果は証明されているの
5473 か?)、検診群と対照群間の治療戦略の違いは、前立腺癌死亡率の変化にはほとんど関係していなかつ
5474 たことが証明されている 21)。

5475 5) ERSPC において全死亡低下効果が得られなかったことについて、2012 年の USPSTF の PSA 検診中止勧
5476 告の際と同様に言及しているが、がん検診の有効性を否定するものではない(参照:CQ19 検診による全
5477 死亡率低下効果はあるのか?)。

5478 6) 前立腺がん検診による利益と不利益のバランスについての、USPSTF の「純益の大きさの推計」の総論に
5479 ついて、泌尿器科臨床医の見解と一致するところは 2012 年と比較して多くなったが、①ERSPC あるいはイ
5480 エテボリ研究での 4 年あるいは 2 年ごとの検診実施による癌死低下効果を「僅か」と評価している点、②純
5481 益の一つの指標である PSA 検診実施時の QALY の延長効果に関する重要な研究 15)について採用して
5482 いない点が問題である。

5483 7) 70 歳以上の PSA 検診について「D recommendation」との評価し、54 歳以下に対しては推奨度を出してい
5484 ないが、ERSPC 研究で 50~54 歳、70~74 歳において死亡率低下効果を認めなかった理由は、全研究対
5485 象者に占める比率がわずか 11%と統計学的な検出力が低かったためと考えられている。また、70 歳以上
5486 のコホートは ERSPC の研究で 1 回しか PSA 検査受診機会が無かったことから、有効性を検証することはで
5487 きなかった。よって、これらの年齢層における検診の有効性が否定されたとの結論は問題がある。イェテボ
5488 リ研究 12)では 50~64 歳を対象にした検討で有意な死亡率低下効果が証明されており、50~54 歳も対象
5489 に含めるべきである。また、70 歳以上については、検診の純益がマイナスに転換する点ではなく、ERSPC

5490 データを利用した 55～74 歳の 1,000 人の仮想コホートによるモデル解析¹⁵⁾で, QALY の延長効果が証明
5491 されていることから, shared decision making がより妥当な検診方針と考える。

5492

5493

5494 参考文献

5495

5496 1) 平成 19 年度厚生労働省がん研究助成金:がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究班(主
5497 任研究者:濱島ちさと). 有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン. 2008.

5498 2) 平成 22 年度がん研究開発費:がん検診の評価とあり方に関する研究班(主任研究者:垣添忠生). 有効性評
5499 価に基づく前立腺がん検診ガイドライン:ERSPC・PLCO に関する更新ステートメント, 2011.

5500 3) Harris R1, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services
5501 Task Force. Ann Intern Med. 2002; 137: 917-29.

5502 4) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force
5503 recommendation statement. Ann Intern Med. 2008; 149: 185-91.

5504 5) Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task
5505 Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2012; 157: 120-34.

5506 6) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized
5507 prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 2009; 360: 1310-9. (□)

5508 7) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the
5509 randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of
5510 follow-up. J Natl Cancer Inst. 2012; 104: 125-32. (□)

5511 8) Pinsky PF, Blacka A, Kramer BS, et al. Assessing contamination and compliance in the prostate component of
5512 the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. Clin Trials. 2010; 7: 303-11.
5513 (□a)

5514 9) Ito K. Words of wisdom. Re: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. Eur Urol.
5515 2009;56: 743-4. (□)

5516 10) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European
5517 study. N Engl J Med. 2009; 360: 1320-8. (□)

5518 11) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European
5519 Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014; 384:
5520 2027-35. (□)

5521 12) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based
5522 prostate-cancer screening trial, Lancet Oncol. 2010; 11: 725-32. (□)

5523 13) Kakehi Y, Naito S; Japanese Urological Association. Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy:
5524 a nation-wide survey in Japan. Int J Urol. 2008; 15: 319-21. (□b)

5525 14) Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for
5526 Localized Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016; 375: 1415-24. (□)

5527 15) Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. N

- 5528 Engl J Med. 2012; 367: 595-605. (□a)
- 5529 16) U.S. Preventive Services Task Force. Draft Recommendation Statement: Prostate Cancer: Screening. [home
5530 page on internet]. Available from:
5531 [https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft](https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft/prostate-cancer-screening1)
5532 [/prostate-cancer-screening1](https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft/prostate-cancer-screening1)
- 5533 17) Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. N Engl J Med. 2016; 374:
5534 1795-6. (□b)
- 5535 18) Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, et al. Opportunistic testing versus organized prostate-specific
5536 antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer
5537 screening trial. Eur Urol. 2015; 68: 354-60. (□a)
- 5538 19) Kilpelainen TP, Pogodin-Hannolainen D, Kempainen K, et al. Estimate of opportunistic prostate-specific
5539 antigen testing in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Urol. 2017 Jan 16. pii:
5540 S0022-5347(17)30074-5. doi: 10.1016/j.juro.2017.01.048. (□a)
- 5541 20) Gulati R, Mariotto AB, Chen S, et al. Long-term projections of the harm-benefit trade-off in prostate cancer
5542 screening are more favorable than previous short-term estimates. J Clin Epidemiol. 2011; 64: 1412-7. (□b)
- 5543 21) Bokhorst LP, Venderbos LD, Schröder FH, et al. Do Treatment Differences between Arms Affect the Main
5544 Outcome of ERSPC Rotterdam? J Urol. 2015; 194: 336-42. (□a)
- 5545
- 5546

547

表 XX PSA 検査による前立腺がん検診の推奨グレード

	厚生労働省がん研究助成金15-3「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班	平成22年度がん研究開発費「がん検診の評価とあり方に関する研究」班
ガイドライン発行年	2008年3月31日	2011年3月31日
ガイドライン名	有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン	有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン ERSPC・PLCOに関する更新ステートメント
推奨	Istatement	Istatement
対策型検診	前立腺特異抗原（PSA）検査は、前立腺がんの早期診断をする上で有用な検査である。しかし、死亡率減少効果の有無を判断する証拠が現状では不十分であるため、現在のところ対策型検診として実施することは勧められない。	前立腺特異抗原（PSA）検査は、前立腺がんの早期診断をする上で有用な検査である。しかし、死亡率低下効果の有無を判断する証拠が現状では不十分であるため、現在のところ対策型検診として実施することは勧められない。
任意型検診	任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと過剰診断を含む不利益について適切に説明する必要がある。	任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が未だ確定していないこと、利益の可能性と、過剰診断を含む不利益について適切に説明する必要がある。
コメント／提言	現在、重要な研究が進行中であるため、それらの研究の結果が明らかになり次第、速やかに改定を検討する。	今後引き続き、死亡率減少効果に関する評価研究が必要である。特に欧米とは罹患率などが異なる我が国において、前立腺がん死亡をエンドポイントとした質の高い研究（個人の受診歴に基づく、無作為化比較対照試験、大規模コホート研究、症例対照研究など）の実施を勧める。

548

549

表 XX Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

	2002	2008	2012	2017 (ドラフト)
Recommendations	Recommendation	74歳以下: Statement 75歳以上: D recommendation	D recommendation	55-69歳: C recommendation 70歳以上: D recommendation
	USPSTFはPSA検査あるいはDREを用いた前立腺癌のルーチンスクリーニングを推奨するあるいは反対するに値するエビデンスは不十分と結論する。	最新のエビデンスに基づく、75歳未満の男性に対する前立腺癌スクリーニングは利益と不利益のバランスに関して結論が出ていない。75歳以上の男性に対してはスクリーニングを行うべきではない。	USPSTFは米国の全ての年齢の男性に対するPSA検査を基盤としたスクリーニングの実施に反対する。この勧告は前立腺癌診断後・治療後の経過観察の際のPSA検査に関して言及しているものではない。	臨床医は55-69歳の男性に前立腺がんに対するPSAスクリーニングの利益と不利益について情報提供をするべきと勧告する。スクリーニングを行うか否かは個人が検査の利益と不利益を理解した上で、価値観や優先事項と併せて決定すべきである。70歳以上の男性に対するPSA検査を基盤としたスクリーニングの実施には反対する。
Detection/Screening Tests	PSA検査と直腸診(DRE)は前立腺癌の早期発見に有用である。最近のエビデンスによると臨床診断された前立腺癌に対する前立腺全摘除術は前立腺癌のリスクを低下させる可能性がある。スクリーニングの利益(前立腺癌による死亡や病勢進行に伴う健康状態の悪化のリスクを減らす)と不利益(検査の疑陽性、不必要な生検、検査・治療の合併症)のバランスは依然として不明である。よって、スクリーニングによる早期発見の利益は不明である。進行中の検査研究、治療介入と経過観察の比較研究の結果により、前立腺癌の早期発見の利益が明確になるであろう。	USPSTFはPSAスクリーニングは前立腺癌の早期発見に一定の効果があるとの明確な証拠がある事を確認している。	PSA検査を基盤としたスクリーニングは無症状の前立腺癌を発見し、PSAスクリーニングで発見された無症状の前立腺癌のうち無視できない割合の症例が、一生にわたり無症状のまま進行しないあるいは緩徐に進行する腫瘍特性を有しているとの確定的なエビデンスがある(すなわちPSA検査を基盤としたスクリーニングにより、かなりの過剰診断はされない)。	PSA値は前立腺がんだけでなく前立腺肥大症や炎症によっても上昇する。一定の男性はPSA値が偽陽性となることがあり、PSA値が陽性となった場合には経直腸的超音波ガイド下の前立腺生検が診断には必要である。現時点での前立腺がん診断法では悪性度の高い、転移進展の可能性があるがんと、将来進行のリスクがない、あるいは緩徐に進行し症状が出ないがんを正確に区別することはできない。
Benefits of Detection and Early Treatment	75歳以下の男性では、USPSTFは検査発見後の治療は、臨床診断症の治療に比べて健康状態を指標とした予後を改善させるか否かを検証した不十分なエビデンスがある事を確認している。75歳以上の男性では、USPSTFはスクリーニングで発見された前立腺癌に対する治療の利益は、小さいかあるいはほとんど無いことを示す十分なエビデンスを確認している。	75歳以下の男性では、USPSTFは検査発見後の治療は、臨床診断症の治療に比べて健康状態を指標とした予後を改善させるか否かを検証した不十分なエビデンスがある事を確認している。75歳以上の男性では、USPSTFはスクリーニングで発見された前立腺癌に対する治療の利益は、小さいかあるいはほとんど無いことを示す十分なエビデンスを確認している。	スクリーニングを10-14年間実施して防ぐことができる前立腺癌死亡数は、最大限に見積もっても非常に小さいことを示す明確なエビデンスがある。USPSTFは2つの主要なPSAスクリーニングの研究である米国のPLCO癌スクリーニング研究とERSPCを評価した。米国の研究では前立腺癌死亡率低下効果は全く認めなかった。欧州の研究では55歳から69歳を対象にした解析では1000人のスクリーニング実施で約11名の前立腺癌死亡を防ぐことができるとの結果であった。この結果は参加した7カ国中2カ国の結果に左右されており、残りの5カ国では統計的に有意な死亡率低下効果は示されなかった。そして、欧州の研究では、全死亡率は検査群と非検査群でほとんど同じであった。総合すると、PSAスクリーニングの利益は1000人スクリーニングの実施とその後の早期治療介入により0-1人の死亡が防げる程度であるとの十分な証拠がある。	前立腺がんスクリーニングの目標は、根治が可能な高リスク眼がんを診断することで、これにより進行がん、あるいは転移がんによる合併症が死亡を回避することにある。55-69歳の男性では、1000人を約13年間にわたりPSA検査プログラムを提供すると1-2人のがん死を防ぐことができるとの十分な証拠がある。RCTの結果では、70歳以上の男性に対しては死亡率低下効果がないとの十分な証拠がある。
Harms of early detection and treatment	USPSTFはスクリーニングで発見された前立腺癌に対する治療により中等度から無視できない不利益があるとの明確な証拠を確認している。これらの不利益は、治療が行われる前立腺癌症例の中の一過数は一生、癌進行に伴う症状が出現することがないことから、特に配慮が必要である。また、スクリーニングの過程において、前立腺生検時の痛みや不快感、PSA検査疑陽性に対する心理的影響などの不利益も存在する。	USPSTFはスクリーニングで発見された前立腺癌に対する治療により中等度から無視できない不利益があるとの明確な証拠を確認している。これらの不利益は、治療が行われる前立腺癌症例の中の一過数は一生、癌進行に伴う症状が出現することがないことから、特に配慮が必要である。また、スクリーニングの過程において、前立腺生検時の痛みや不快感、PSA検査疑陽性に対する心理的影響などの不利益も存在する。	スクリーニングによる不利益には前立腺生検に伴う痛み、発熱、出血、感染、一過性の排尿困難、検査偽陽性に対する心理的な負担、過剰診断がある。治療に伴う不利益としては勃起不全、尿失禁、排便障害があり、治療が原因の死亡リスクが小さいがある。致死的な前立腺癌と害のない段階の前立腺癌を区別することは、現時点では困難であることから、多くの男性が将来症状が出ないであろうにもかかわらず、治療による利益を被ることになる。よって、PSA検査を基盤としたスクリーニングによる利益は不利益を上回ることはない。	スクリーニングの過程では、PSA検査の偽陽性の不利益は、10年間の2-4年ごとのPSA検査受診で、15%の受診者が経験する。診断時の不利益には前立腺生検時の痛み、血精液症、感染があり、約1%は生検の合併症で入院が必要になる。高齢者ほどこれらの不利益を被る可能性が高くなる。これらのスクリーニングや診断に起因する不利益は少ないが存在するとの十分な証拠がある。PSAスクリーニングでは、発見されるがんの一定数は一生無症状で経過するものが含まれ(過剰診断)、それらに対する治療による利益はない(過剰治療)。大規模なRCTでは過剰診断されるリスクが20-50%あると試算され、高齢になるほど過剰診断は増え、70歳以上では非常に高くなる。前立腺癌に対する治療の不利益は勃起不全、尿失禁、排便障害があり、手術では5人に1人が長期間の尿失禁を経験し、3人中2人は勃起障害になる。放射線治療では約半分が長期間の勃起不全、6人に1人は不快な排便症状を経験する。過剰診断と治療による不利益は少なくとも中程度存在するとの十分な証拠がある。

5553 **参考資料2. 前立腺がん検診受診前後のファクトシート**

5554

5555 **1) 前立腺がん検診受診前のファクトシート(表 XX)**

5556

5557 すべての受診者に対して、前立腺がん検診の最も重要な利益である前立腺癌死亡率低下が、無作為化比較対
5558 照試験 (randomized controlled trial; RCT) で証明されたことを情報提供しなければならない。

5559 また、本邦における前立腺癌の罹患・死亡数の動向に関する最新の疫学情報、前立腺癌の特性について啓
5560 発する必要がある。さらに、本邦における検診の現状として、PSA 検診未実施あるいは検診曝露率が 5%以下の
5561 市町村では、発見される前立腺癌の約 30%に転移を認めること、それに対し、検診受診により約 90%の癌は転
5562 移出現以前に発見できるとの記載は重要である。

5563 PSA 検査で異常となった場合の対応方法についての記載は重要であり、確定診断として前立腺生検が必要
5564 であり、PSA 値に応じて癌である可能性が高くなることや、精度・合併症に関する記載が必要である。

5565 前立腺がん検診では、PSA 測定自体には、医学的な侵襲はわずかであることから、PSA 検診受診前の情報
5566 提供では、最も重要な利益である前立腺癌の死亡率低下効果について周知することが大切で、その他、具体的
5567 な検診から確定診断(生検)までの検査の流れを伝えるわかりやすく説明することが大切である。また、検診の不
5568 利益として、最も重要な過剰診断、過剰治療のリスクと、それらの不利益を被るリスクの高い人、癌の特性につい
5569 て、理解を得ることが重要ある。その他、PSA 検査の限界、生検における合併症の種類と頻度について説明を行
5570 うことが大切である。

5571 PSA 検診受診前の自分自身の前立腺がんに関する危険性がまったくわからない段階で、検診受診から治療
5572 に到るまでに起こりうるすべての利益と不利益の可能性を説明することは好ましくなく、段階的に説明を行うことが
5573 好ましい。

5574

5575 **2) 前立腺がん検診受診後のファクトシート(表 XX)**

5576

5577 前立腺がん検診受診後のファクトシートでは、①PSA 値と癌診断確率の関係、②PSA カットオフ値以下の場合
5578 に推奨される検診間隔、③生検を行うことの利点・欠点、④生検を行わないことの利点・欠点、④癌が診断された
5579 場合に、適切な治療方針を決定するために必要な臨床検査、⑤過剰診断の危険性、⑥主な治療である手術療
5580 法、放射線療法、ホルモン療法、監視療法の概略とそれぞれの治療の合併症、に関する情報提供を行うべきで
5581 ある。

5582 また、総論的ではあるが、前立腺癌の治療法は、早期に発見できれば年齢・全身状態・治療効果・QOL 障害
5583 について自分自身で理解した上で、医師との相談により自分の価値観にあったものを選ぶことができる、との情
5584 報提供を行うことが重要である。

5585 以上の情報提供により、がん検診の PSA 検査結果をみた上で、利益と不利益のバランスを考え、進むべき精
5586 査のレベルを決めることができ、また、癌と診断された場合の自分自身の選択可能と予測される治療法について、
5587 概略を知ることができる。

5588

表 1 : 前立腺がん検診受診前の情報提供

前立腺がん検診の受診を考えている方へ（検診受診前にお読みください）	
前立腺がんの情報・前立腺がん確定までの検診の方法	前立腺がん検診の利点・欠点・不明確な点
<p>我が国の前立腺がんは、高齢化、食生活の欧米化、がん診断技術の進歩などの影響で患者数が急速に増えています。男性がんの罹患数（新しく発症するがん患者数）は、2014年の罹患数（予測値）では前立腺がんは第3番目でしたが、2015年と2016年には胃がん、肺がんを抜いて、前立腺がんが第1位となりました。</p> <p>前立腺がんによる死亡者数は、1970年の調査以降、2013年まで一貫して増え続けてきましたが、2014年の死亡者数は11,507人と、はじめて減少に転じ、2015年もわずかですが死亡者数は減少傾向にあります。また、日本において前立腺がんは男性のがんの中で6番目の死亡原因です。</p> <p>前立腺がん検診は、住民検診や人間ドックなどで行われますが、血液検査のみで行うことが多く、前立腺特異抗原（PSA）を測ります。人間ドックでは、場合によって、補助的に直腸診を一緒に検査します。</p> <p>初期の前立腺がんには特有の自覚症状はありませんので、PSA検査（血液検査）を行わないと、一般的には見つけることは難しいと言われてしています。</p> <p>一般的に、年齢が50歳以上になると、前立腺がんにかかる可能性が高くなります。現在、約80%の市町村区の住民検診で前立腺がん検診を実施しており、多くの市町村区では50歳から検診受診ができます（市町村区によって受診対象者には違いがあります）。</p> <p>40歳代での前立腺がん発見率は非常に低いのですが、PSA値を測定した場合、将来、前立腺がんになる危険性が予測でき、また後にがんと診断された場合、PSA値の変化が情報として役立つ可能性があります。人間ドック検診の受診機会がある方は、40歳代からのPSA検診受診が勧められます。</p> <p>PSA検診を受診すると、約89%の方でPSA値が異常値となり、泌尿器科専門医のいる医療機関への精密検査の受診が必要となります。精密検査では、PSA検査、直腸診、超音波検査、MRなどをを行い、がんが疑われた場合、確定診断のために前立腺生検が必要になります。通常は前立腺に8-12ヶ所 場合によってはそれ以上）細い針を刺して組織を採取します。</p> <p>前立腺生検は、局所麻酔あるいは腰椎麻酔をかけて行われ、外来検査で行う場合と入院検査で行う場合があります。</p> <p>前立腺生検を行うと、約40%の方に前立腺がんが見つかりますが、PSA値が高いほどその確率は高くなり、PSA値がカットオフ値を少し越えた方の場合には、がんが見つかる可能性は20%前後です。</p>	<p>PSA検査による前立腺がん検診を受診することで、前立腺がん死亡率が下がることがわかっています。</p> <p>何らかの排尿に関する症状がでてから発見される前立腺がんの約30%は、骨などに転移しています。PSA検査を受診することで、がんが転移した状態で発見される可能性が低くなります。</p> <p>PSAが上昇しない前立腺がんも2-3%あり、PSA検査では診断できないことがあります。</p> <p>前立腺生検をおこなった場合、発熱、直腸からの出血、尿に血が混じる、精液に血が混じることがありますが、重い合併症は極めてまれです。</p> <p>標準的な前立腺生検方法でも、20-40%の前立腺がんは見逃されてしまいますので、がんが見つからない場合でも、今後の経過観察について、泌尿器科専門医との相談が必要です。</p> <p>PSA値、直腸診、超音波検査にて前立腺がんが疑われ前立腺生検を行った場合、PSA値が10ng/ml以下では20-40%の確率でがんが診断される一方で、60-80%の方はがんが診断されず、結果的に不必要な生検を受けることとなります。PSA値が上昇するほど、がんの可能性が高くなりますので、不必要な生検をうける可能性は低くなります。</p> <p>生前に前立腺がんと診断されなくても、死後に病理解剖を行うと、いわゆる死亡に影響しない小さいがん（ラテントがんといいますが）が30-50%の人に認められます。このような死亡に影響しない小さながんが、PSA検査を用いた前立腺がん検診の中で発見されることもあります。</p> <p>前立腺がん検診をおこなうと、治療により完治可能な前立腺がんが多く発見されますが、死亡に影響しないような”臨床的に重要ではないがん”が診断される（過剰診断）ことがあります。</p> <p>”臨床的に重要ではないがん”の治療前の診断は一般的に困難です。高齢になればなるほど、積極的な治療を行っても、余命の延長が得られず、治療の合併症で生活の質が低下（過剰治療）になる可能性が高くなると考えられます。また、PSA値が軽度上昇している方や、前立腺生検で診断されたがんの悪性度が低く、がんの大きさが小さいと予測される方も、過剰治療となる可能性が懸念されます。がんが診断された方は、専門の医師におたずねください。</p>

表 2：前立腺がん検診受診後の情報提供

前立腺がん検診を受診なされた方へ（ご自身の検診結果をみた上で、お読みください）	
前立腺がん検診の結果による対応	精密検査・治療の利点と欠点・不明確な点
<p>PSA 検査で1.0ng/ml 以下の人は、その後5年間でPSA 値が4ng/ml 以上になる可能性は1.3%と低く、3年ごとの検診受診をお勧めします。</p> <p>PSA 検査で1.1-2.0ng/ml 以下の人は、その後5年間でPSA 値が4ng/ml 以上になる可能性は7.5%であり、毎年の検診受診をお勧めします。</p> <p>PSA 検査で2.1-3.0ng/ml 以下の人は、その後5年間でPSA 値が4ng/ml 以上になる可能性は30%と高く、毎年の検診受診を強くお勧めします。</p> <p>PSA 検査で3.1-4.0ng/ml 以下の人は、その後5年間でPSA 値が4ng/ml 以上になる可能性は62.5%と非常に高く、毎年の検診受診を強くお勧めします。</p> <p>精密検査の受診を勧めるための境界であるPSA カットオフ値として、4.0ng/ml あるいは、年齢に応じてカットオフ値を変える年齢階層別カットオフ値（50-64歳 3.0ng/ml、65-69歳 3.5ng/ml、70歳以上 4.0ng/ml）を用います。</p> <p>精密検査医療機関を受診し、PSA 検査、直腸診、超音波検査、MRI などのがんが疑われた場合、確定診断のために前立腺生検が必要になります。通常、前立腺に10-12ヶ所（場合によってはそれ以上）に細い針を刺して組織を採取します。</p> <p>前立腺生検でがんが発見された場合、前立腺がんの病気の進行度は、CTスキャン、MRI、骨シンテグラム、直腸診、超音波検査などによって判定します。</p> <p>前立腺がんの主な治療は、1) 監視療法、2) 手術療法、3) 放射線療法、4) ホルモン療法であり、病気の進行に応じて一つあるいは組み合わせで選びます。</p> <p>前立腺がんの治療は、がんの進み方だけでなく、年齢・体の健康状態も考えて、それぞれの方に適した治療法を医師よりいくつか示されます。それぞれの治療方法の利点・欠点を十分理解したうえで、自分自身の価値観や生活スタイルに最も合った治療法を選ぶことになります。</p> <p>PSA 値がカットオフ値を越えた方は、上記の精密検査・治療を適切に行うことによって、前立腺がんが骨などに転移する可能性や、前立腺がんが死亡するリスクが明らかに低くなるのがわかっています。</p>	<p>前立腺生検をおこなった場合、発熱、直腸からの出血、尿に血が混じる、精液に血が混じることがありますが、重い合併症は極めてまれです。</p> <p>標準的な前立腺生検方法でも、20-40%の前立腺がんは見逃されてしまいますので、がんが見つからない場合でも、今後の経過観察について専門医との相談が必要です。</p> <p>PSA 値、直腸診、超音波検査にて前立腺がんが疑われ前立腺生検を行った場合、PSA 値が10ng/ml 以下では20-40%の確率でがんが診断される一方で、60-80%の方はがんが診断されず、結果的に不必要な生検を受けることとなります。PSA 値が上昇するほど、がんの可能性が高くなりますので、不必要な生検をうける可能性は低くなります。</p> <p>生前で前立腺がんが診断されなくても、死後に病理解剖を行うと小さいがん（ラテントがん）が30-50%の人に認められます。一般的に多くのラテントがんは検診で発見することはできません。しかし、検診のなかで最もがん診断精度の高いPSA 検査の受診で、以前は発見できなかったラテントがんの一部、また、無治療でもしばらくの間あるいは一生にわたって、浸潤・転移せず、死亡に影響しない小さながんが、発見されることがあります（過剰診断）。</p> <p>前立腺がん検診をおこなうと、治療により完治可能な前立腺がんが多く発見され、そのため、前立腺がん死亡率の低下効果が期待できます。一方で、生活の質（QOL）を損ない、生命に関わるような深刻な病状である浸潤がん・転移がんへ進展することなく、がん死に影響しないような「臨床的に重要ではないがん」が診断される（過剰診断）ことがあります。</p> <p>手術療法は、前立腺がんが前立腺内にとどまっている場合、最も根治性が得られる標準的な治療法の一つです。前立腺と精嚢（せいのおう）を取り出し、膀胱と尿道をつなげる手術（前立腺全摘術）で、同時に骨盤の中の一部のリンパ節も取り除くことがあります。下腹部を切開する開放手術は多くの泌尿器科専門医が常勤する医療機関で実施可能ですが、腹腔鏡を使用し、モニターに映し出された画像を見ながら行う腹腔鏡手術という方法もあります。また最近では、より低侵襲で精密な手術が可能な、ロボット支援前立腺全摘除術が急速に普及してきました。一方で、手術前のがんの病状が正確に捉えられないことがあり、がんが取りきれない可能性があります。主な合併症は勃起障害、尿漏れなどです。勃起障害については勃起神経を温存できる場合があり、尿漏れは約10%の頻度で起こり軽度の場合が殆どですが、これらの合併症には個人差がありますので、治療前に専門医への相談が必要です。</p> <p>放射線照射療法には、大きく分けて2つの方法があり、体の外より放射線を照射する外照射療法と、前立腺に針を刺してまたは小さい放射線のカプセルを埋め込んで、内側より放射線を照射する内照射療法があります。最新の外照射療法であるMRT（強度変調放射線治療）では前立腺に集中して放射線を当てることの出来るため、治療効果を高め、合併症を減らすことが可能です。他の放射線治療としては、粒子線・陽子線治療もごく一部の施設ですが、実施可能です（先進医療）。外照射と内照射の組み合わせ、さらにそれらにホルモン療法を組み合わせることで、前立腺にとどまっているがんのみならず、前立腺の少し外側に出ているがんも治療できる可能性が高くなります。主な合併症は、直腸からの出血、尿道出血・尿道狭窄で、最新の放射線治療では3-5%程度の確率で起こり、勃起障害は20-40%の確率で起こりますが、併存する病状、治療方法などで異なりますので、治療前に専門医への相談が必要です。</p> <p>ホルモン療法は、1ヶ月、3ヶ月または6ヶ月ごとの皮下注射による治療法と、両側の睾丸摘除術があり、どちらも同等の効果です。場合によっては経口で抗男性ホルモン剤を用いることもあります。標準的なホルモン療法の効果が低下して病状が進行した場合には、より強力なホルモン療法や抗がん剤などを使用することがあります。また、ホルモン療法は、転移のない病状では、手術・放射線療法と組み合わせることもあります。主な合併症は、性機能障害、骨量低下、体のほてり、発汗、筋力低下です。</p> <p>小さい、悪性度の低いがんが発見された場合、すぐに手術、放射線治療、ホルモン療法を行わずに、PSA 値を定期的に測定し、決められた期間で前立腺生検による病勢進行の評価をおこない、経過を観察する監視療法も治療選択の一つです。実施にあたっては、経験のある泌尿器科専門医による慎重な経過観察が必要で、病状が変化した場合に、積極的な治療方法への移行が必要で、これまでの報告では、監視療法開始後5年間で約40%、10年間で約60%の方が積極的な治療へ移行しています。</p> <p>積極的な治療をおこなうことで、がんを完治させ、余命が延長し、生活の質（QOL）もほとんど低下しない方が多く存在する一方で、積極的な治療によって余命は延長するが、治療の合併症で生活の質が低下する方、また中には、余命延長が得られず、治療の合併症により、生活の質が低下（過剰治療）する方もいます。高齢になるほど、PSA 値が低い方ほど、また生検でのがんの悪性度が低く、がんが小さい方ほど、積極的な治療を行った場合、結果的に過剰治療となる可能性が高いと考えられています。</p>