

声明文

2019年4月10日

日本泌尿器科学会は、責任ある科学者の集団として、死亡率低下効果が明らかになった前立腺がん検診を、国民の健康増進に寄与するよう、適切に普及・推進して参ります

-声明文の趣旨-

「がん検診のあり方に関する検討会」では、前立腺がん検診の最新エビデンスに基づく議論が行われないうまま、前立腺がん検診を中止すべきとの見解が出されておりますが、日本泌尿器科学会は我が国で最も多い男性がんの一つであり、死亡者数が増加傾向にある前立腺がんに対する対策として、以下の理由から前立腺がん検診の維持・推進いたします。

- (1) 質の高い無作為化比較対照試験において、転移がん進展リスクの低下とがん死低下効果が証明されました
- (2) 検診効率の指標であるNNS(一人の癌死を防ぐために必要な検診実施数)は293~781人と優れています
- (3) 利益不利益バランスの指標の一つである、質調整生存年の延長効果が期待できる研究結果が出ています
- (4) 過剰診断、過剰治療などの不利益低減策として、精度の高い生検法、監視療法など、確実に有効な対策を推進します

-要望の理由および具体的な提言-

1. はじめに

我が国における前立腺がん罹患数は高齢化と食生活の欧米化などの影響で増加傾向にあり、厚生労働省の全国がん罹患数 2016年速報の表1 罹患数、年齢調整罹患率等(部位別、性別)によりますと、男性がんの罹患数で、前立腺がんは89,717人と胃がんに次いで男性がんの第2番目の罹患数でした。肺がん、胃がん、大腸がんと並んで、男性が最も罹患する可能性が高いがんの一つである前立腺がんは、適切な対策が必要であることは、言うまでもありません。

また、我が国の前立腺がん死亡数は依然として増加傾向にあり、2017年の推定前立腺癌死亡数は12,013人であり、女性の子宮がん死亡数の約2倍で、乳がん死亡数とほぼ同じです。前立腺がん死亡は高齢者が多く、約70%は75歳以上ですが、転移がんに行進してから臨床経過の長い前立腺がんは、死亡時の年齢だけでは、前立腺がん罹患した国民の苦痛の程度や生活の質(QOL)低下による損失を判断することはできません。前立腺がんは、転移がんに進展した場合でも、ホルモン療法、再発時の化学療法や強力なホルモン療法が有効ではありますが、死亡までの平均5年の長い闘病期間は、身体的、あるいは精神的な負担および経済的負担が徐々に重くなり、生活の質は低下していきますので、PSA検診の普及により前立腺がんの転移リスクと死亡リスクを確実に減らすことの意義は大きいと考えています。

このような我が国での現状を踏まえ、日本泌尿器科学会は、2008年に作成した前立腺がん検診ガイドラインにおいて謳った「前立腺がんの本邦における現状と将来予測、PSA検査を用いた前立腺がん検診の受診による利益と不利益を広く住民に啓発し、最適な前立腺がん検診システムを提供する」という見解のもと、関係する学会、医師会、財団などと協力しながら、前立腺がんの早期発見、適切治療に取り組んでまいりました。この見解は、これまでの研究を俯瞰した科学的見地からも支持されるもので、今では、行政、医師会、医療機関が連携し、全国の81%の市町村で前立腺がん検診が実施されております。

また、厚生労働省が3年ごとに行っている全国の患者数調査では、平成26年度の年齢別の患者数ランキングによると、患者数は50歳代で5番目、60歳代前半で3番目、65歳以降では1番多いがんであり、50歳代から注意が必要です。無作為化比較対照試験(後述:イエテボリ研究)では、50歳~64歳を研究対象に設定し、明らかな死亡率低下効果が証明されていますので、日本泌尿器科学会は、住民検診では、患者数が増加し、確実ながん死亡率低下効果が期待できる50歳以降の男性にPSA検診を推奨しています。

前立腺がん対策の重要なファーストステップである、PSA検査を用いた前立腺がん検診は、確実に我が国の前立腺がん死亡数を減らすことができ、検診効率が良いがん検診ですので、旧老健法の時代から国家レベルで取り組みを行っている胃がん、肺がん、子宮頸がん、乳がん、大腸がん検診と同様に、国民に対する公平性、科学的な有用性を見地から、国内での実施均てん化にさらに取り組む必要があると考えます。

2. 前立腺がん検診:有効性と検診効率の最新エビデンス

1980年代後半から、前立腺特異抗原(PSA)を用いた前立腺がん検診が普及した米国における前立腺がん死亡率は、1992年以降減少が続き、2012年の死亡率は1990年と比較して50%低下しています。さらに最近の、前立腺がん検診の死亡率低下効果を検証す

る、無作為化比較対照試験で、前立腺特異抗原(PSA)検査を用いた前立腺がん検診の実施で、前立腺がん死亡率は確実にかつ効率よく低下することが証明されました。

1) European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer(ERSPC)の結果

世界で初めて、欧州の7カ国で ERSPC が実施した無作為化比較対照試験(RCT)により、前立腺がん検診によって死亡率低下効果確実であることが証明されました(N Engl J Med 360: 1320-1328, 2009)。検診群の検診受診間隔は、基本的に4年に設定され、検診群のコンプライアンスは82.2%と高く、コントロール群(非検診群)のコンタミネーション(本来PSA検査を受けてほしくない群であるのに、実際には検診を受けてしまう、研究上は好ましくない事象)はロッテルダムセクションの推計値では約24%と比較的低く抑えられています。

研究開始後中央値9年間の観察において、Intention-to-screen 解析(当初振り分けられた群ごとの分析)で、20%の有意な死亡率減少効果が証明されました。その後、中央値13年間での解析結果がそれぞれ2014年に発表されました(Lancet. 384: 2027-2035, 2014)。55歳から69歳の中核となる年齢層において、検診群はコントロール群と比べ intention-to-screen 解析で21%、検診群のコンプライアンス補正で27%の死亡率低下効果が認められました。また、研究開始からの経過年数が長いほど、検診群とコントロール群の死亡率の差は大きくなり、検診群の癌死リスクはコントロール群と比べ研究開始から4年以内では12%、4~8年では18%、8~12年では28%低下していた点が重要です。

ERSPC の研究成果により、がん検診のもっとも重要な目標である、死亡率低下効果が確実であることが証明されました。しかし、一方で、本来、がん検診の有効性は生涯の転移がん・死亡リスク低下効果で評価すべきです。ERSPC の解析結果は、2014年に発表された論文においても、経過観察期間は短く、さらには検診システムが理想的に稼働していない国が混在していることなどから、PSA 検診導入による前立腺がん死亡の生涯リスク低下効果を過小評価しています。

2) Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian(PLCO) Cancer Screening Trial の解釈

ERSPC の2009年の中間報告と同一雑誌の同一号に掲載された米国のPLCO研究(N Engl J Med 360, 1310-1319, 2009)は、コントロール群(非検診群)に振り分けられた人たちのコンタミネーションが大きすぎて、RCTとしては分析が困難な研究です。すでに米国一般人口でのPSA検査曝露率が75%に達していたことから予想されていたことではありますが、具体的には、2016年に報告された調査(N Engl J Med. 374: 1795-1796, 2016)では、コントロール群の約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、さらに研究開始後6~12年の調査では検診群よりもコントロール群の検診実施率は高かったことが明らかになりました。この研究開始前後のコントロール群の高い検診曝露率は、研究期間中に発見された前立腺癌の臨床病期分布からもうかがうことができます。コントロール群であっても、転移癌症例比率は2.7%、局所進行癌は1.9%であり、検診群で発見された癌の臨床病期と全く変わりませんでした。以上より、一部の研究者や報道により、PSA検診の有効性を否定した論文として取り上げられ、混乱をきたした時期がありましたが、現在は、PLCO研究を無作為化比較対照試験として解析することは、科学的妥当性に欠け、施策を決める際の参考にすべきでない研究と評価されています。

3) スウェーデン・イエテボリ研究の結果

スウェーデンのイエテボリで実施された無作為化比較対照試験(Lancet Oncol. 11: 725-732, 2010)は、検診群のPSA検査受診のコンプライアンスが75%と比較的高く、コントロール群のPSA検査のコンタミネーションが、かなり低く抑えられたために、住民検診でPSA検診を実施した際の効果を最も反映した研究と考えられています。イエテボリ研究はERSPC研究に一部のデータ提供を合意した研究ですが、1995年にERSPCとは独立した研究として開始されました。検診対象は50歳から64歳の男性で、約2万人を検診群とコントロール群に無作為に分け、検診間隔は2年ごとに設定され実施されました。14年間の経過観察の結果、検診受診群の参加者中、約75%の人が実際に少なくとも1回は検診を受診し、intention-to-screen 解析では、検診群はコントロール群と比較し44%死亡率が低下し、検診群の中の実際の検診受診者とコントロール群を比較では56%死亡率が低下していました。

また、検診群の検診受診者の死亡者27名の中に、イエテボリ研究への参加が初回のPSA検診受診であった人が13名おり、年齢別の解析では、60-64歳の初回検診受診者がそのうちの12人(92%)を占めていたことから、60歳以降のPSA検診初回曝露は、がん死リスクが高くなることが示唆されます。もし、50歳からの検診継続受診が全員で行われていれば、前立腺癌死亡率低下効果はさらに大きくなったと考えられています(Eur Urol 59: 659-661, 2011)。

イエテボリ研究では、PSA検診の検診効率についても検証しており、1人の前立腺がん死亡を減らすために必要な検診者数(the number of men needed to be screened; NNS)は293人、1人の前立腺がん死亡を減らすために必要な癌診断数(the number of men needed to be detected; NND)が12人であり、効率の良いがん検診であることが示されています。イエテボリ研究では、最終観察時に検診群の27.6%、コントロール群の21.2%は、積極的な治療は行わずに、PSA監視療法で経過観察をされていることから、1人のがん死を防ぐために必要な治療介入数(NNT)はさらに少なくなると推定され、PSA検診の検診効率は、他のがん検診などと比較した場合においても勝るとも劣らないといえます。

4) Cochrane システマティックレビューの批判的検証

Cochrane の前立腺がんスクリーニングのシステマティックレビュー(Ilic D, et al: Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;1:CD004720. doi: 10.1002/14651858.CD004720.pub3)は、5つの無作為化比較対照試験を検討対象に入れていますが、ERSPC以外の以下に示す4つの研究は、現在のPSAスクリーニングシステムの評価に耐えられない研究です。

① カナダのケベック州で1988年より行われた無作為化比較対照試験は、検診群に振り分けられた参加者の実際の検診受診率が23%と極めて低いことが問題です。検診群のPSA検診受診コンプライアンスが非常に低いことから、無作為化比較対照試験としては失

敗し、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います。実際の検診受診者では非受診者と比較して69.2%死亡率が低くなりました。無作為化比較対照試験として失敗したケベック研究をメタ解析に加えている事が問題です。

- ② 米国の PLCO 研究は、前述のようにコントロール群のコンタミネーションの問題が大きすぎることで、この研究の RCT としての科学的価値を低下させています。研究開始からわずか1年の時点でのコントロール群の PSA コンタミネーションは42%と高く、さらに研究開始から5年の時点でのコントロール群に振り分けられた人の過去数年以内の PSA 検査実施率を調べたところ、85%もあり、PSA スクリーニングの有効性を検証した無作為化比較対照試験としてメタ解析に採用することは、科学的妥当性に欠けます。実際、コントロール群の転移がん比率は2.7%と非常に低く、検診群で発見された前立腺がんの転移がん比率の2.4%と変わりませんでした。
- ③ ノルコーピング研究は、1987年に直腸診のがん診断能・忍容性・費用を検証するために開始された研究です。1987~1999年の間に検診群とコントロール群で発見された、それぞれ85例、292例の前立腺がんについて、2008年までの癌特異死亡率の群間比較をおこなった結果、両群間の癌特異死亡率に差が認められませんでした。しかし、検診システム自体が古く、現在の検診システムの評価には耐えられません。具体的には、検診群の検査は、はじめの2回は直腸診が3年ごとに実施され、1993年と1996年の2回はPSA検査が併用されたものの、13年間の研究期間でわずか2回のPSA検診の受診機会が与えられただけで、さらにPSA検査の曝露率が、初回60%、2回目と30%と低いことが問題です。検診群の発見癌の中で、PSA検診を契機に発見された癌症例はわずか27%で、癌確定診断方法としては精度が非常に低い吸引細胞診を用いていることも極めて大きな問題です。検診群で発見された癌症例の44%が進行癌であり、PLCO研究のコントロール群の進行癌比率の4.6%と比較しても、極めて高いことがわかります。また、治療戦略は近年の標準治療と乖離があり、現在の検診システムの有効性評価に耐えられません。
- ④ スtockホルム研究は、Stockホルム南病院の管轄地域に住む55-70歳を対象に、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)を比較した研究です。スクリーニング検査は直腸診、経直腸的超音波検査、PSA検査が行われ、直腸診あるいは経直腸的超音波検査で異常、PSA値が10ng/ml以上であれば前立腺生検が行われました。経過観察期間(中央値)12.9年での、前立腺癌死(1000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結論しています。しかし、この研究は、生検適応のPSAカットオフ値が高すぎる、生検本数が4ヶ所と少なすぎ癌診断精度が低い、治療戦略が古いなど、検診システム自体に問題があります。また、前立腺癌発見率(1000人年あたり)は、母集団では5.2人に対し、検診群では4.0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に不備があったことが明らかで、PSA検診の有効性評価の研究としては耐えられない研究です。

3. 前立腺がん検診中止勧告の影響:米国での2012年以降の転移がん罹患率増加

米国予防医学作業部会(USPSTF)は、前立腺がん検診に対する勧告を数年ごとに出しており、2002年には検診の実施に賛成するエビデンスも反対するエビデンスもないとのことで、証拠不十分である「I statement」との立場でしたが、2008年には、74歳以下は「I statement」のままで、75歳以上は「D recommendation」と、欧州と米国での無作為化比較対照試験結果が公表される前であったにもかかわらず、「検診の中止」を勧告しました。その後、2012年5月には「無症状の全ての健常男性に対するPSA検診は中止すべき」との勧告を出しました。その直後に出された、「The Obama administration」で、アメリカの政府が管轄する保険で、PSA検診に対する補助を継続することが決定されましたが、USPSTFの検診中止勧告の影響は大きく、2013年の米国でのPSA検診実施率は低下しています(JAMA 314: 2077-2079, 2015)。

USPSTFは2012年に「PSA検診の中止」を勧告する際に、その根拠として、米国の検診研究(PLCO)で死亡率低下効果がないことを大きな根拠として取り上げました。米国内外の前立腺がんの専門家は、2011年10月にUSPSTFのドラフトが公開された段階で、無作為化比較対照試験として破綻しているPLCOの結果は施策を決める際の参考にするべきでないと、USPSTFのPSA中止の勧告案を批判していましたが、前立腺がんの専門家の意見を無視して、2012年5月に中止勧告を出した経緯があります(その後、USPSTFの検診反対の論拠であるPLCO研究は前述のように無作為化比較対照試験として役に立たない研究であると結論され、USPSTFの2012年当時の主張は、完全に覆ることになります)。

2012年に出されたPSA中止勧告の影響は非常に大きく、2012年以降は転移がん罹患率が増加しており、2012年のUSPSTFの検診中止勧告の影響を引きずり、2025年までの将来予測においても、転移がん罹患率は更に増加傾向へと向かってしまうとの予測が出ています(Eur Urol Focus 4: 121-127, 2018)。その最新論文によると、遠隔転移を有する前立腺癌の罹患率は、2004年から2007年の間は、1年間に1.45%の割合で低下し続けていましたが、2008年以降は0.58%/年の割合で増加に転じ、2012年のUSPSTFのPSA検診中止勧告が出された以降は、2.74%/年と増加傾向に拍車がかかってしまいました。特に、2012年以降の転移がん罹患率の増加傾向は、白人(4.07%/年)と55~69歳男性(4.40%/年)で顕著であることが報告されています。将来予測では、2015年~2025年間の転移がん増加率は米国全体で1.03%/年であり、特に45~54歳では2.29%/年、55~69歳では1.53%/年と、より増加傾向が強い可能性が示されています。そのような毎年の転移がんの増加傾向が続くこと、また米国民の高齢化傾向により、2015年から2025年間に42%も転移がん罹患数が増加することも予測されています。また、今回の予測モデルと、USPSTFの検診中止勧告が公表される2012年以前に検証したモデルを比較すると、2015年~2025年間に、転移がん罹患数が15,891人も増加するとの試算が出ています。

4. 前立腺がん検診:質調整生存年(QALY)延長効果

死亡率低下効果が明らかながん検診の受診によって得られた生存年の延長効果は、検診の偽陽性・検査と治療の合併症・治療に伴う QOL 障害などにより、健常者と同等の QOL を担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します。また、癌診断感度が他のがん検診と比較してかなり高い PSA 検診では、過剰診断、過剰治療の不利益が存在することから、利益・不利益バランスを客観的に定量化して検証する事が望ましいと考えます。確実な死亡率低下効果が得られる前立腺がん検診ですが、次の重要な有効性評価のステップとして、QALY 延長効果について、ERSPC のデータを基に欧州の標準的な人口構成に基づく 1,000 例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結果が出ています (N Engl J Med. 367: 595-605, 2012)。

研究では、様々な検診対象者、検診形態を設定して、検診受診、癌診断、初期治療、緩和治療までの、生涯の治療経過について、QOL 低下の指標である健康水準の効用の推定 (utility estimate: 完全な健康状態が最高の 1, 死亡状態が最低の 0 と設定) データを用い、QALY の延長効果を推計しました。その結果、55~69 歳の 1,000 人に毎年検診を行った場合、検診受診に伴う利益である、死亡リスクは 28% 減少、緩和治療移行リスクは 35% 低下したことは、検診実施の利益と考えられます。一方で、放射線治療や手術施行数は 41 人増加し、臨床的に重要な癌を早期発見したことによる有効治療数の増加と、臨床的に重要ではない癌に対する過剰治療が混在しているため、41 人の治療増加の全てが不利益ではありませんが、ある程度不利益が存在します。検診、診断、治療の各段階において侵襲的な医療介入には QOL の低下が生じるため、検診受診により 73 年間の実生存年数の延長効果がありますが、QALY に換算すると、1,000 人あたり 56 年の延長に目減りします。しかし、利益不利益バランスが平衡状態で、純利益がない場合には、QALY 延長効果は相殺され 0 年になるため、検診の利益・不利益バランスは、少なくとも平衡状態ではなく、費用対効果比の検証は必要ですが、利益が有意に不利益を上回る結果でした。

5. PSA による前立腺がん検診の公益性は明らかである、一方、前立腺がんの過剰診断・過剰治療は、PSA 検診と別の問題であること

近年、欧米そして日本でも社会問題化した PSA 検診の善悪の問題は、前述のごとく、PSA による前立腺がん検診の公益性が明らかとなったため、PSA 使用自体の善悪の問題からすでに問題の焦点が別の問題にシフトしています。つまり、PSA 検診にはじまり、組織診断、そして、治療へという「前立腺がん診療の全過程」の中で、はじめの PSA 検診は推進する理由が明らかであります。今後の課題は、むしろ、そのあとの組織診断・治療における、過剰診断・過剰治療を回避し、適切な「前立腺がん診療の全過程」を樹立していくことである、ということが、日本はもちろん世界の専門家のコンセンサスです。

前立腺がん診断の過剰診療の理由は、「PSA 検診にらず」、むしろ、「最終診断である針生検による組織採取の過剰診断」、および、「侵襲的根治治療を実施しすぎた過剰治療」にあったことが、大きな反省とともに明らかとなっております。

その結果、過剰診断された患者の無治療経過観察 (即時に根治治療を受けずに経過観察する) という治療選択肢が、低危険度の前立腺がんには標準的治療選択肢であることが、日欧米のガイドラインで共通して提唱されています。そこで、即時治療が不要な、早期に発見され過ぎたともいえる低危険度の前立腺がんの過剰診断に至らないようにすることこそが、今、まさに取り組まなくてはならない課題と考えられています。その際に、注目を集めている課題解決策のひとつが、MRI 画像の導入といわれており、PSA 検診において異常であっても、MRI を使用した画像診断などを用いて、不必要な針生検を回避して、その結果、過剰診断を回避しようとする新しい課題解決法が、世界で議論的的となっています。また、MRI 画像のみならず、PSA 以外の専門的な腫瘍マーカーにも過剰診断回避の役割があるとも考えられています。特に、日本は、MRI 診断機器の普及率が、欧米に比較しても圧倒的に高いことから、日本における MRI 画像の導入は、有効な方向性と考えられます。

さらに、仮に組織診断が行われた結果、がんと診断されても、患者の QOL も考慮し、前述のような「QALY」の改善に配慮した「患者個々に適切な治療選択肢」の提示と「適切な時期に適切な治療の実施」を行うことが、重要な課題として、専門家が今、まさに取り組んでいるのが現状です。

6. まとめ

日本泌尿器科学会の PSA 検診に関する見解は、「前立腺がんの本邦における現状と将来予測、PSA 検査を用いた前立腺がん検診の受診による利益と不利益を広く住民に啓発し、最適な前立腺がん検診システムを提供する」というもので、2008 年のガイドラインに掲載して以来、その基本姿勢は一貫しております。この見解は、これまでの研究を俯瞰した科学的見地からも支持されるもので、公益財団法人日本医師会もこの姿勢・方針を責任ある科学者の集団として支持しております。現在、旧老健法で規定され実施中の 5 つのがん検診 (胃がん・肺がん・大腸がん・乳がん・子宮がん) ならびに、その後新規採用された肝がん検診と、死亡率低下効果の見地から公平に比較した場合、前立腺がん検診は、すべての住民検診・人間ドック検診などを通し、我が国において広く受診機会を与えられるべきがん検診であると考えられます。

また、政権与党であります自由民主党の総合政策 (2012 年) においても、「がん対策の充実」として、「女性特有のがん対策として、子宮頸がん、乳がんの早期検診を促進するとともに、成年男子の前立腺がんの早期検診も促進します」との指針が明示されており、我が国における医療政策として、前立腺がん検診を広く、正しく推進していくべきと考えております。

効率が良く、大きながん死低下効果が得られる PSA 検診ではありますが、国民にとってさらに有益なものになるためには、最適な検診システムの構築 (受診年齢、検診間隔、PSA カットオフ値の設定など)、適切な生検適応の絞り込みのための補助診断法の確立、過剰治療のデメリットを減らすための監視療法の標準化と普及、前立腺がん検診の費用対効果比の検証など、過剰診断・過剰治療を回避すべく、PSA 検診後の組織診断過程や治療選択肢の適正化をより図っていく必要があるという点では解決すべき課題があります。

しかし、これらの課題に関しては、既に国内外の研究者が精力的な研究を展開しており、近い将来、かなりの問題が解決へと向かうと考えられています。また、公益財団法人前立腺研究財団より、日本泌尿器科学会の検診ガイドラインに完全準拠した受診者向けのパンフレットが刊行されており、前立腺がん検診の利益と不利益に関する最新情報を受診希望者に提供する基盤も整備されています。この、「受診対象者への最新かつ正しい情報提供を行い、希望者に対して PSA 検査による最適な前立腺がん検診システムを提供する」という日本泌尿器科学会の姿勢と行動は、適切かつ妥当であります。

参考資料: 日本泌尿器科学会(編). 前立腺がん検診ガイドライン 2018 年版. 大阪、メディカルレビュー社、2018

以上