前立腺がん検診ガイドライン

2010年増補版

構造化抄録
CD-ROM付

編集：日本泌尿器科学会

協力：日本放射線腫瘍学会
日本腎泌尿器疾患予防医学研究会
前立腺研究財団

金原出版株式会社

2010 年増補版　序

日本泌尿器科学会では 2008 年に「前立腺がん検診ガイドライン」を刊行しましたが，この度その増補版を刊行することになりました。

2008 年に刊行されたガイドラインは，前立腺がん検診に関する最新かつ実用的な情報を整理し，現場の医師，保健師，医療行政担当者，さらには受診対象者に，前立腺がん検診の意義および診療の実態を正しく理解していただくことを目的として作成されました。その中で，日本泌尿器科学会は，信頼性の高い研究の分析結果に基づき，PSA 検診の実施によって前立腺がん死亡率は低下し，転移がんも減少するという見解を得て,「前立腺がんの本邦における現状と将来予測，検診の受診による利益と不利益を広く国民に啓発した上で，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し，50 歳以上の男性の PSA 検診を推奨する」という立場を明確にしました。

この立場の妥当性をさらに確固たるものにするには，前立腺がん死亡率低下効果を検証するために欧州と米国で進行中の大規模無作為化比較試験，ERSPC（European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer）および PLCO（Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian）Cancer Screening 研究の結果が待たれるところでしたが，2009 年になってその結果が相次いで報告されました。報告結果は必ずしも一致したものではありませんでしたが，論文の正確な分析から PSA 検診による前立腺がん死亡率低下効果は，より決定的になったものと考えます。

これを受けて，米国泌尿器科学会の PSA スクリーニングに関するガイドラインは改定されました。日本泌尿器科学会の前立腺がん検診ガイドラインの理念，見解は大きく変わることはありませんが，前立腺がん検診に実際に関与される方や受診者のご理解を深めていただくために，これらの最新情報を増補版という形で情報提供することに致しました。

短期間のうちにこの増補版の作成にご尽力頂きました先生方に，深甚なる感謝の意を表しますとともに，この増補版が皆様のお役に立つことを期待しています。

平成 21 年 12 月

社団法人日本泌尿器科学会
理事長　内藤　誠二

2008年版　序

この度，日本泌尿器科学会より前立腺がん検診ガイドラインを刊行することになりました。

ご承知のように，米国泌尿器科学会および米国癌学会は，PSA を中心とする前立腺がん検診を長年にわたり推奨しており，最新の疫学調査におきましても，前立腺がん死亡率は 1990 年と比較して大きく低下しています。また，チロル地方における 2007 年の研究発表によりますと，受診対象者の 2005 年の前立腺がん死亡率は予測値と比較して 50%以上も低下していることが示されています。このような現状から，前立腺がん検診が前立腺がん死亡率の減少に大きく寄与していることは明らかであります。

日本において，前立腺がんは急増しており，2020 年には肺がんに次いで 2 番目に多い男性のがんとなり，死亡率も 2000 年の 2.8 倍になると推定されています。この背景にあって，1990 年代より PSA を用いた前立腺がんの住民検診が開始され，2000 年以降，実施率は急上昇を続け，2006 年の調査では各都道府県別自治体の実施率は 71%となっています。このうち，すでに一部地域での疫学調査にて，早期がんの増加および，転移がんの減少が報告され，死亡率減少に繋がっていると理解しています。

日本泌尿器科学会は，厚生労働省の医療技術評価総合研究事業の一環として，2006 年に「前立腺癌診療ガイドライン」を刊行いたしました。その中でも「前立腺がん検診はその利益と不利益を説明した上で希望者に対して行うべきと考えられている」との方向性が明記されており，理想的な前立腺がん検診の整備を目指し，取り組みを行っています。

本ガイドラインは前立腺がん検診に関する最新かつ実用的な情報を，現場の医師，保健師，医療行政担当者をはじめとし，受診対象者にも正しく情報発信し，最終的には国民に前立腺がん検診の意義および診療の実態を正しく理解していただくことを目的とし，医療の現場を熟知する泌尿器科関係者を中心に，日本放射線腫瘍学会，日本腎泌尿器疾患予防医学研究会，前立腺研究財団のご協力，および米国泌尿器科学会，欧州泌尿器科学会をはじめとして広く海外からの支援も受け作成されました。

本ガイドライン作成に関係された先生方に深甚なる感謝を申し上げますとともに，前立腺がん検診に従事される皆様のお役に立つことを期待する次第です。

平成 20 年 3 月

社団法人日本泌尿器科学会
前理事長　奥山　明彦

●前立腺がん検診に関する主な研究機関・研究論文著者のコメント（2008 年版）

■共通質問（英文，日本語訳）

Is it acceptable to conduct a population-based screening for prostate cancer based on a well-balanced fact sheet including updated reviews on screening, diagnostic procedure and treatment for prostate cancer?

住民検診を，最新の前立腺がん検診・診断・治療に関するバランスのとれた情報提供に基づいて実施することは妥当でしょうか？

■回答者

①フェルナンド・ラブリー博士（ケベック研究主任研究者，ラバル大学がん・分子内分泌学研究センター）

Prof. Fernand Labrie
Oncology and Molecular Endocrinology Research Center
Laval University Medical Center and Laval University

②フランシスコ・モントルジー博士（欧州泌尿器科学会機関誌 European Urology 編集主幹）

Prof. Francesco Montorsi
Department of Urology, Universita' Vita Salute San Raffaele

③ロバート・フラニガン博士（米国泌尿器科学会総務委員長，ロヨラ大学医療センター泌尿器科教授）

Prof. Robert C. Flanigan
Department of Urology, Loyola University Medical Center

④キーニース・リン博士（米国予防医療専門委員会）

Dr. Kenneth W. Lin, MD
U.S. Preventive Services Task Force Program
Center for Primary Care, Prevention and Clinical Partnerships
Agency for Healthcare Research and Quality

⑤ウィリアム・カタローナ博士（ノースウェスタン大学フェインベルグ医学部泌尿器科教授）

Dr. William J. Catalona
Department of Urology, Northwestern Feinberg School of Medicine

⑥ジョージ・バーチ博士（チロル研究主任研究者，インスブルック大学泌尿器科主任教授）

Prof. George Bartsch
Department of Urology, Innsbruck Medical University

●New England Journal of Medicine に掲載された欧州と米国の無作為化比較対照試験結果に対する世界の研究者のコメント（2010 年増補版）

■共通質問（英文，日本語訳）

How should the most recent results from the ERSPC and the PLCO Cancer screening trial, which have just been published in the NEJM, affect a fact sheet on PSA screening ?

最近の NEJM に発表された ERSPC と PLCO 研究の結果は，PSA 検診の実施前のファクトシートに，どのように反映させるべきでしょうか？

■回答者

①パトリック・ウォルシュ博士（ジョンス・ホプキンス大学　ブラディー泌尿器科研究所教授）
Prof. Patric C. Walsh
Chairman of the Brady Urological Institute, Johns Hopkins University School of Medicine

②フリッツ・シュレーダー博士（ERSPC 主任研究者／エラスムス・メディカルセンター名誉教授）
Prof. Fritz H. Schröder
Chief investigator of ERSPC／Professor Emeritus, Erasmus Medical Center

③フェルナンド・ラブリー博士（ケベック研究主任研究者／ラバル大学　分子内分泌学・がん研究センター教授）
Prof. Fernand Labrie
Chief investigator of the Quebec Study／Chairman of the Molecular Endocrinology and Oncology Research Center, Laval University Hospital Research Center

④フランシスコ・モントルジー博士（European Urology 編集主幹／ヴィタ・サルート大学　サン・ラファエル病院　泌尿器科教授）・他
Prof. Francesco Montorsi, et al.
Editor in chief of European Urology／Chairman of the Department of Urology, Vita－Salute University, San Raffaele Hospital

⑤ロバート・フラニガン博士（米国泌尿器科学会　総務委員長，ロヨラ大学医療センター　泌尿器科教授）
Prof. Robert C. Flanigan
Secretary of the American Urological Association／Chairman of the Department of Urology, Loyora University

⑥アンソニー・ダミコ博士（ブライアム・ウィメンズ病院　ダナ・ファーバーがん研究所　放射線腫瘍学教授）
Prof. Anthony V. D ' Amico
Chairman of the Department of Radiation Oncology, Brigham and Women's Hospital and Dana－Farber Cancer Institute

⑦ウィリアム・カタローナ博士（ノースウェスタン大学フェインベルグ医学部泌尿器科教授）
Prof. William J. Catalona
Chairman of the Department of Urology, Northwestern University Feinberg School of Medicine

発刊によせて（2008 年版）

前立腺がん検診ガイドラインが刊行されるにあたって，前立腺がん検診の歴史とガイドラインの刊行に至った経緯を簡単にご説明させていただきます。

わが国における前立腺がん検診は 1975 年，京都府立医科大学グループが経直腸的超音波断層法（Transrectal ultrasonography：TRUS）を用いて行った集団検診が嚆矢とされています。1980 年代に入ると，群馬県において群馬大学が前立腺検診グループによる検診を開始しましたが，当時は有志によるボランティア活動的な検診形態でした。その後，1986 年に（財）前立腺研究財団が設立され，前立腺検診協議会が結成されるに至って，徐々に検診の気運が高まり，前立腺がん検診の輪が広がっていきました。

わが国で PSA が検診に取り入れられるようになったのは 1990 年代の前半からですが，使用開始当初は多くの測定キットが存在し，キット間での測定結果の乖離などの問題がありました。これに対して，1997 以降，日本泌尿器科学会，日本臨床病理学会，日本臨床検査標準協議会による PSA キットの標準化が検討され，現在ではキット間の乖離は解消されました。

前立腺がん検診は当初，問診，直腸診，TRUS，PSA などを用いて各地域で種々の異なった組み合わせで行われていましたが，1995 年から 1997 年度の厚生省がん研究助成金による「前立腺がんの集団検診の妥当性に関する研究」の研究班（主任研究者：渡邉　泱）による検診体系の検討や PSA キットの標準化の推進と共に，PSA 単独検診への移行が急速に進み，現在ではほとんどの地域の検診がこの形態を採用しています。

一方，前立腺がんの確定診断のために行われる生検は，1989 年以降 TRUS 下の系統的前立腺生検（systemic sextant biopsy）が広く普及し，安全確実に標本の採取ができるようになりました。本ガイドライン作成にあたっては，日本泌尿器科学会の基幹教育施設を対象に，有害事象に関する調査を行い，その安全性を確認しました。

このような地道な努力に加えて，1998 年以降がん検診の一般財源化が図られて自治体が自由に検診を選べるようになったこと，PSA 測定が採血だけで行えるため他の基本健診と併行して容易に実施できること，高齢化社会になり前立腺がんに対する一般の認識の向上などの社会的背景もあって，2000 年以降，前立腺がん検診は急速に全国各地に普及していき，2006 度には全国の市町村の 71.2%で行われるまでに発展して，今日を迎えています。

がん検診の有用性を証明するには，無作為化比較対照試験（Randomized controlled trial：RCT）による死亡率減少効果を示す必要があるといわれていますが，それはすべてのがんに共通して求められることでしょうか？　前立腺がんは一般に進行が緩やかで，がん死にいたるまでには長い経過をたどることを考慮しますと，その間の QOL に大きな影響を及ぼす転移がんの減少効果の証明も十分意義あるものではないでしょうか。また，PSA という極めて有用な腫瘍マーカーが臨床の現場で普及し，かつ一般にも広く周知されるようになった現代では，非検診群に振り分けられた住民でも，その多くが PSA 検査を自分で受けてしまう contamination の問題などもあって，検診による前立腺がん死亡率減少効果を RCT によって証明することは，実際には極めて困難と考えられます。このため，2001 年に出された「がん検診の適正化に関する調査研究班（久道班）」における前立腺

がん検診の評価は，検診による死亡率減少効果を判定する適切な根拠となる報告が現時点ではみられないものとして，「保留」とされました。

あれから 7 年を経た現在においてもこの状況は変わりませんが，RCT に代わるものとして，内外における転移がんの減少効果，チロル研究に代表される質の高い時系列研究による死亡率減少効果，米国での PSA 検診の普及との関連が強く示唆される死亡率減少などは検診を推奨する重要な根拠であり，われわれの啓発活動とも相俟って，前立腺がん検診が急速に普及していったのは極めて自然な流れといわざるを得ません。わが国において前立腺がん死亡率減少あるいは転移がんの減少を期待するには，少なくとも現在のこの前立腺がん検診普及の流れを変えるべきではないでしょう。

平成 19 年 9 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」班では，前立腺がん検診は対策型検診として推奨しないという立場を取るガイドライン・ドラフトを公開されましたが，これはわれわれ日本泌尿器科学会の見解とはまったく異なるものです。同じテーマに二つの異なる見解のガイドラインが出されることは，行政，検診・医療現場に混乱を招く恐れがあることは重々承知していますが，われわれは日本泌尿器科学会という責任ある科学者の集団として，学問的根拠に基づく見解を明確にしておく責務があると考え，国内外の専門集団の支援を受け，ここに「前立腺がん検診ガイドライン」を刊行する次第です。

平成 20 年 3 月

社団法人日本泌尿器科学会
前総務委員長　内藤　誠二

●監修者一覧（2008 年版・2010 年増補版）

野々村克也（北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学教授）
塚本　泰司（札幌医科大学医学部泌尿器科教授）
羽渕　友則（秋田大学医学部泌尿器科教授）
藤岡　知昭（岩手医科大学医学部泌尿器科教授）
冨田　善彦（山形大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学教授）
市川　智彦（千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学教授）
高橋　　悟（日本大学医学部泌尿器科教授）
頴川　　晋（東京慈恵会医科大学医学部泌尿器科教授）
北村　唯一（前東京大学大学院医学系研究科泌尿器外科学教授・あそか病院院長）：2008 年版
本間　之夫（東京大学大学院医学系研究科泌尿器外科学教授）：2010 年増補版
木原　和徳（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科泌尿器科学教授）
堀江　重郎（帝京大学医学部泌尿器科教授）
馬場　志郎（北里大学医学部泌尿器科教授）
窪田　吉信（横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学教授）
大園誠一郎（浜松医科大学医学部泌尿器科教授）
武田　正之（山梨大学大学院医学工学総合研究部泌尿器科学教授）
布施　秀樹（富山大学大学院医学薬学研究部腎泌尿器科学教授）
郡　健二郎（名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学教授）
平尾　佳彦（奈良県立医科大学医学部泌尿器科教授）
小川　　修（京都大学大学院医学研究科泌尿器科学教授）
三木　恒治（京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学教授）
勝岡　洋治（大阪医科大学医学部泌尿器科教授）
仲谷　達也（大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学教授）
原　　勲（和歌山県立医科大学医学部泌尿器科教授）
金山　博臣（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科学教授）
執印　太郎（高知大学医学部泌尿器科教授）
横山　雅好（愛媛大学大学院医学系研究科泌尿器制御学教授）
公文　裕巳（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学教授）
中川　昌之（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科尿路系腫瘍学教授）

●2010 年増補版執筆者一覧

内藤　誠二　（日本泌尿器科学会理事長・九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野教授）
筧　　善行　（日本泌尿器科学会総務委員長・香川大学泌尿器科教授）
鈴木　和浩　（群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学教授）
古賀　寛史　（原三信病院泌尿器科部長）
舛森　直哉　（札幌医科大学医学部泌尿器科准教授）
赤倉功一郎　（東京厚生年金病院泌尿器科部長）
川島　清隆　（栃木県立がんセンター泌尿器科医長）
沖原　宏治　（京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学講師）
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）

●2008 年版執筆者一覧

編集総括	奥山　明彦	（日本泌尿器科学会理事長・大阪大学大学院医学系研究科泌尿器科学教授）
検診・総括	内藤　誠二	（日本泌尿器科学会総務委員長・九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野教授）
費用対効果比・総括	今村　知明	（奈良県立医科大学健康政策医学講座教授）
費用対効果比	康永　秀生	（東京大学大学院医学系研究科医療経営政策学講座）
内分泌療法	赤座　英之	（筑波大学大学院人間総合科学研究科腎泌尿器科学・男性機能科学教授）
内分泌療法	樋之津史郎	（筑波大学大学院人間総合科学研究科腎泌尿器科学・男性機能科学講師）
手　　術	荒井　陽一	（東北大学大学院医学系研究科泌尿器科学教授）
無治療経過観察・過剰診断	筧　　善行	（香川大学医学部泌尿器科教授）
放射線治療	土器屋卓志	（埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター放射線腫瘍科教授）
放射線治療	頴川　　晋	（東京慈恵会医科大学医学部泌尿器科教授）
疫学・検診・診断	鈴木　和浩	（群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学教授）
検診・QOL 評価	古賀　寛史	（原三信病院泌尿器科部長）
疫学・検診・診断	舛森　直哉	（札幌医科大学医学部泌尿器科准教授）
疫学・検診・診断	赤倉功一郎	（東京厚生年金病院泌尿器科部長）
疫学・検診・診断	川島　清隆	（栃木県立がんセンター泌尿器科医長）
疫学・検診・診断	沖原　宏治	（京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学講師）
疫学・検診・診断	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）

（2008 年 4 月時点での所属・役職）

目　次　（＊2010 年増補版　変更・追記事項）

＊1　要旨・前立腺がん検診の推奨 …… 1

＊2　ガイドライン作成の目的・意図 …… 3

3　前立腺がんの疫学 …… 4
- 1）日本の前立腺がんの罹患率 …… 4
- ＊2）日本の前立腺がんの死亡率 …… 4
- ＊3）世界と日本の前立腺がん罹患率・死亡率の比較 …… 5
- 4）前立腺がんの危険因子 …… 5

4　前立腺がん検診 1 次検診の概要 …… 6
- ＊1）検診対象年齢 …… 6
- 2）スクリーニング検査（PSA・直腸診・経直腸的超音波検査）の精度 …… 7
- 3）PSA 検査の基準値 …… 8
- ＊4）前立腺がん検診（住民検診・人間ドック検診）の現状・検診形態 …… 8
- 5）前立腺がん検診の適正な受診間隔 …… 9
- 6）前立腺がん住民検診の全国集計結果 …… 10

5　検診発見がんと臨床診断がんの比較 …… 11
- 1）進行度の比較 …… 11
- 2）進行度別・検診群と非検診群の生存率の比較 …… 11

6　前立腺がん検診の死亡率低下効果の評価（PSA 検診を中心に） …… 13
- ＊1）無作為化比較対照試験（RCT） …… 13
- 2）コホート研究 …… 14
- 3）症例対照研究 …… 16
- 4）時系列研究・地域相関研究 …… 17
- 5）直腸診の有効性の評価と PSA 検査との併用の意義 …… 19

＊7　前立腺がんの精密検査の方法・精度・合併症 …… 21

8　前立腺がん治療の現状・成績・合併症 …… 23
- 1）手術療法 …… 23
- 2）放射線療法 …… 26
- 3）内分泌療法 …… 28
- 4）無治療経過観察 …… 31

9 前立腺がん検診と前立腺がんの QOL 評価 ……34
1）自己記入式 QOL 調査票 ……34
2）前立腺がん検診による QOL 評価 ……35
3）前立腺がん治療における QOL 評価 ……36

10 前立腺がん検診の経済評価 ……37
1）医療経済評価の方法 ……37
2）前立腺がん検診の費用 ……37
3）費用効果分析 ……38
4）費用便益分析 ……39
5）前立腺がん検診の経済評価研究 ……39

*11 検診を受診することによる利益・不利益と受診しないことによる利益・不利益 ……40
1）PSA 検診を受診することによる利益 ……40
2）PSA 検診を受診することによる不利益 ……40
3）PSA 検診の不利益に対する対策 ……41
4）PSA 検診を受診しないことによる利益 ……42
5）PSA 検診を受診しないことによる不利益 ……42

12 世界における前立腺がん検診の推奨度・評価・現状 ……43

*13 前立腺がん検診受診前・受診後のファクトシート ……44
1）1 次検診受診前のファクトシート ……44
2）1 次検診受診後のファクトシート ……44

14 住民検診における前立腺がん検診のシステム ……48
1）1 次スクリーニング受診前・受診後の対応 ……48
2）1 次スクリーニング異常者の判定 ……48
3）1 次スクリーニング異常者に対する受診勧奨 ……48
4）適正な 2 次スクリーニング施設の指定 ……49
5）2 次スクリーニング結果の集計による検診の精度管理 ……49

15 人間ドック検診における前立腺がん検診のシステム ……50
1）1 次スクリーニング受診前・受診時の対応・異常者の判定 ……50
2）1 次スクリーニングの結果報告と受診勧奨 ……50
3）適正な 2 次スクリーニング方法と精度管理 ……50

*16 総合評価・結論 ……51

参考文献 ……52

資　料

資　料 ……61
1）参考文献抽出の手順・方法・方針 ……62
2）住民検診実施市町村調査結果（2000 年・2003 年・2006 年）……62
3）住民検診での検診方法・自己負担 ……63
4）住民検診全国調査結果（2003 年）……63
5）人間ドックにおける前立腺がん検診実施状況（2005 年）……64
6）前立腺がん検診最新研究結果（チロル研究：国際学会発表）……65
7）前立腺がん検診に関する主な研究機関・研究論文著者のコメント（英文・日本語訳）……66
①Prof. Fernand Labrie のコメント ……67
②Prof. Francesco Montorsi のコメント ……69
③Prof. Robert C. Flanigan のコメント ……71
④Dr. Kenneth W. Lin のコメント ……72
⑤Dr. William J. Catalona のコメント……75
⑥Prof. George Bartsch のコメント ……81
＊8）New England Journal of Medicine に掲載された欧州と米国の無作為化比較対照試験結果に対する世界の研究者のコメント（英文・日本語訳）……85
①Prof. Patric C. Walsh のコメント ……86
②Prof. Fritz H. Schröder のコメント……90
③Prof. Fernand Labrie のコメント ……94
④Prof. Francesco Montorsi のコメント ……101
⑤Prof. Robert C. Flanigan のコメント ……106
⑥Prof. Anthony V. D'Amico のコメント ……108
⑦Prof. William J. Catalona のコメント ……109
9）米国泌尿器科学会・日本泌尿器科学会共同声明（原文・日本語訳）……115
10）用語解説 ……117
＊11）構造化抄録作成者一覧 ……120

付　録

●構造化抄録（CD-ROM）

1 要旨・前立腺がん検診の推奨

日本泌尿器科学会は，前立腺がん死亡率を低下させる PSA 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住民に啓発した上で，最適な前立腺がん検診システムを提供する。

1 日本の PSA 検診の普及率は低く，現在も多くの臨床的に重要ながんが，進行するまで見逃されている。特に，住民検診の未実施市町村，あるいは住民検診での PSA 検診暴露率が 5%以下の市町村では，発見される前立腺がんの約 30%が主に骨への転移を伴っている[1)]。また，前立腺がん死亡数は増加し続けており，2008 年は 9,985 人と推計され[2)]，2020 年には 21,062 人に増加すると予測されている[3)]。このため，最も効果が期待できる対策を早急に講じるべきである。

2 国の重要な政策の一つである「がん対策基本法」では，10 年以内に 74 歳以下の日本のがん死亡率を 20%低下させるとの目標を掲げているが，日本泌尿器科学会は，死亡率低下効果が証明された PSA 検診を日本の主な受診機会である住民検診および人間ドック検診などで普及させ，すべての年齢層における前立腺がん死亡率の低下を目標とする。

3 欧州で行われている，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（RCT）の死亡率低下効果に関する第 1 報が報告され[4)]，平均約 9 年間の経過観察で，検診群では前立腺がん死亡率が 20%低下し，PSA 検診の前立腺がん死亡率低下効果は確実となった。

4 現在の米国では，50 歳以上の男性の 75%は少なくとも 1 回は PSA 検査を受診している。最新の米国でのがん統計によると，PSA 検査普及後の前立腺がん死亡率は 1990-1992 年をピークに低下傾向にあり，2005 年は 1990 年と比べ 36%低下している[5)]。死亡率低下効果は，2 次予防（PSA スクリーニング）の普及と，それに続く適切な 3 次予防（治療）によるものと考えられる。米国の地域相関研究[6)]によると，PSA スクリーニングの普及率が高い州と，泌尿器科医の人口密度が高い州では，前立腺がん死亡率が低くなることがわかっている。

5 オーストリアのチロル研究の最新の分析結果[7)]では，1988 年の前立腺がん検診を導入以降，検診対象住民の 86.6%が少なくとも 1 回は検診を受診した。検診の積極的

な導入と適切な治療体系とを組み合わせることにより，2005 年の前立腺がん死亡率は，予測値と比較して 54%低下したことが示されている。

6 PSA 検診の最も重要な利益は，前立腺がん死亡率が低下することであるが，過剰診断・過剰治療・治療による QOL 障害などの不利益を伴うこともある。しかし，それらの不利益は，PSA 監視待機療法や QOL を考慮に入れた低侵襲的治療の進歩により，近い将来解決に向かうものと期待されている。

7 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被検者に提供し，本人の希望によって受診を決定すべきである。無作為化比較対照試験によって，がん検診の最も重要な目標である死亡率低下効果が証明された前立腺がん検診であっても，検診受診から治療までの過程で不利益を被る場合もあり，検診の受診による利益と不利益を正しく住民に啓発した上で，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がある。

2 ガイドライン作成の目的・意図

最新の情報を基に，また広く国内外の専門家の意見を参考にし，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インの作成を目的とした。

日本泌尿器科学会は，世界の最新情報を基に，実用的かつ世界標準の前立腺がん検診ガイドラインの作成を目的にしている。検診の死亡率低下効果，転移がん減少効果に重点を置いたのはもちろんであるが，前立腺がん検診は，診断のみならず，精密検査・治療までの前立腺がんの診療システム全体を評価する必要がある。そのため，日本泌尿器科学会において前立腺がんの診療の中心的役割を担い，また世界的にも評価の高い著者を選定した。また，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。

2008年3月に発刊された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「前立腺がん検診ガイドライン」については，泌尿器科専門医の意見が重要な部分においてまったく採用されておらず，前立腺がんの診療に関わったことがまったくない，また，世界・日本の最新研究の発表が行われる米国泌尿器科学会，欧州泌尿器科学会，日本泌尿器科学会に出席経験のない泌尿器科以外の疫学者や他の領域のがん検診の専門家によってPSA検診に関する執筆がなされている。研究班が規定した検診の評価基準そのものや論文評価の過程にも問題があり，住民検診の実施に否定的な偏った意見によって結論が導かれている。

日本泌尿器科学会は，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」班の定義している「対策型検診」についてその理念は理解できるが，受診者の個々人の価値観や人生観が多様化している現在においては，住民検診をすべて対策型とし，画一的な研究班の基準のみでその実施の妥当性を判断することには同意できない。価値観の多様化した現代社会においては，無作為化比較対照試験によって，死亡率低下効果が確実に証明された前立腺がん検診であっても，多様化した価値観に対応できる住民検診・人間ドック検診の整備を目指す必要がある。

日本泌尿器科学会は，米国泌尿器科学会との共同声明をすでに公表しているが，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も重視し，また，受診者への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。

開かれたガイドラインの作成を目標にし，前立腺がん検診に深く関係する海外の専門家に対して共通の質問票を送付し，様々な立場からの意見を原文のまま紹介した。

3 前立腺がんの疫学

わが国における前立腺がんの死亡数は年々増加しており，2008年は9,985人が死亡していると推計されている[2]。死亡率は16.3（男性人口10万人当たり）と，肺がん（53.1），胃がん（39.8），結腸・直腸がん（34.2），肝臓がん（26.7），膵臓がん（20.6）についで6番目に高い[2]。一方，米国では，2009年には27,360人が前立腺がんで死亡すると推計されている[5]。日米間の人口比率を考慮に入れた場合，現在の日米の前立腺がん死亡率は，ほぼ同レベルと考えられる。

1 日本の前立腺がんの罹患率

前立腺がん罹患率の変遷については，昭和60年の年齢構成を基準人口とした年齢調整罹患率が用いられている。厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録の精度向上と活用に関する研究」の平成15年度の報告書によると，年齢調整罹患率は，前立腺がんでは21.7と，胃がん，肺がん，結腸がん，肝臓がん，直腸がんに次いで6番目に高く，男性の全部位のがんの5.7%を占めている[8]。

年齢階級別罹患率（平成11年度）は，40-44歳は0.1と低いが，45-49歳は0.5，50-54歳は3.2，55-59歳は13.2，60-64歳は38.0，65-69歳は90.4，70-74歳は169.6，75-79歳は225.1，80-84歳は317.0，85歳以上は372.1と加齢にしたがって高くなる[9]。

年齢調整罹患率の年次変化は，1975年は7.1と低かったが，その後は年々高くなっており，1998年には21.7と約3.1倍に増加している[8]。前立腺がん罹患数の将来予測については，2020年には78,468人と肺がんに次いで男性のがんの2番目になると予測されている[10]。

2 日本の前立腺がんの死亡率

平成20年人口動態統計月報年計（概数）の概況：統計表　第6表　死亡数・死亡率（人口10万対）：死因簡単分類別[2]によると，2008年の前立腺がん死亡数は9,985人と，1970年以降，増加の一途をたどっている。男女あわせた死亡総数(感染症・新生物・循環器系疾患などすべての死亡）に占める割合は0.9%である。2008年の死亡率では，前立腺がんは16.3（男性人口10万人当たり）と，肺がん（53.1），胃がん（39.8），結腸＋直腸がん（34.2），肝臓がん（26.7），膵臓がん（20.6）についで6番目に高い。また，将来の死亡数増加も懸念され，2020年の前立腺がん死亡率の推定値は，2000年の2.8倍になると予測されている[3]。

3 世界と日本の前立腺がん罹患率・死亡率の比較

米国における前立腺がん死亡率は，1990-1992 年をピークに減少が続いており，1990 年と比較し，2005 年には 36%死亡率が低下している[5]。米国における前立腺がん死亡数は，1994 年がピークで 34,902 人であったが，2009 年には 27,360 人に減少すると推計されている[5]。日本における 2008 年の推計値は 9,985 人であり，米国は日本の約 2.5 倍の人口であることから，すでに現在の日本の前立腺がん死亡率は，米国と同じレベルになっていると予測される。

わが国では，さらなる前立腺がん死亡数の増加が予測され，2020 年の前立腺がん死亡数は 21,062 人になるとの報告がある[3]。米国では，引き続き，前立腺がん死亡数の減少が予測されることから，将来，わが国の前立腺がん死亡率は，米国を上回ることも危惧される。

4 前立腺がんの危険因子

前立腺がんの危険因子として人種，食生活，加齢に加え遺伝的要因が重要といわれている。遺伝的な因子に関しては，第一度近親者の罹患者数とその近親者のがん診断時の年齢が若いことは当事者の前立腺がんの発症リスクを高めると報告されている。現在，遺伝性前立腺がんの臨床的な同定には Carter らの定義[11] が用いられることが多く，①1 核家族内に 3 人以上の前立腺がん患者がいる，②3 世代以上にわたり前立腺がん患者がいる，③55 歳以下の前立腺がん患者が 2 人以上いる，のいずれか一つの条件を満たす頻度は，わが国では 0.7%，欧米では 5-10%との報告がある[11,12]。

第 1 度近親者（親，兄弟，子）にひとりの前立腺がん患者がいた場合は，当事者の前立腺がん罹患危険率は 2 倍になり，2 人，3 人の前立腺がん患者が第 1 度近親者にいた場合の前立腺がん罹患危険率は，それぞれ 5 倍，11 倍になると報告されている[13]。

また，食習慣などの外的な要因については確実な証拠はないものの，動物性脂肪を摂取する機会の多い西洋風の食事様式が前立腺がんの危険性に関与することが示されている[14]。その他，食品に関しては，豆類・穀物の摂取が多い人は前立腺がん罹患率が低く，砂糖，ミルク，油脂の摂取が多い人は前立腺がん罹患率が高いとの報告がある[15]。

化学予防としては，セレニウム，ビタミン A・C・D・E，イソフラボン，リコペンなどの成分が前立腺がんの発生を予防する物質として研究されている[16-19]。最近の大規模な症例対照研究では，19 品目の調査結果から乳製品とパンの摂取増加により，前立腺がん罹患は高くなり，スープと調理された野菜の摂取量が多い場合は，前立腺がんの罹患率が低くなると報告された[20]。しかし，前立腺がんの発生は単一の因子で説明することはむずかしく，いまだに前立腺がん罹患と各食品目，成分との間に確実な相関を示す証拠は得られていないのが現状である[21]。また，5α 還元酵素阻害剤（フィナステリド）による前立腺がん化学予防の大規模な RCT が施行された。しかし，その結果の解釈をめぐってはいまだ論議があり，前立腺がん予防の目的で 5α 還元酵素阻害剤が日常的に用いられることはない。

4 前立腺がん検診 1 次検診の概要

1）住民検診で前立腺がん検診を行う場合，50 歳以上を対象とすることが望ましい。
2）人間ドック検診では，前立腺がん罹患の高危険群の同定のために PSA 基礎値を 40 歳で測定し，その後も適切な受診間隔で PSA 検査を受けることが望ましい。
3）スクリーニング検査としては，血清 PSA 測定が推奨される。
4）PSA カットオフ値は全年齢で 4.0 ng/ml，あるいは，年齢階層別のカットオフ値（50-64 歳は 3.0 ng/ml，65-69 歳では 3.5 ng/ml，70 歳以上は 4.0 ng/ml）を推奨する。
5）PSA 値が 1.1 ng/ml ～カットオフ値以下の症例においては毎年，PSA 値が 0.0-1.0 ng/ml の症例においては 3 年ごとの検診受診が推奨される。

1 検診対象年齢

前立腺がん検診の全国集計における年齢階級別のがん発見率の集計結果では[22]，50～54 歳の前立腺がん発見率は 0.1%である。前立腺がん検診以外のがん検診でのがん発見率は，おおよそ 0.1%前後であることから，がん発見を目標とする住民検診では 50 歳以上を検診の対象年齢とすべきである。

また，米国においては，以前は前立腺がんの家族歴を有する高危険群の前立腺がん検診は，40 歳あるいは 45 歳からの受診が推奨されていたが，2009 年に米国泌尿器科学会の発刊した「PSA 検査の適正使用ガイド」[23]では，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，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。実際に，同年齢の中央値以上の場合には，将来の前立腺がん罹患危険率が高いことがわかっており[24]，PSA 基礎値は人種差を越える世界共通の前立腺がん罹患危険因子であることが証明されている[25-27]。また PSA 値を 40 歳から測定することにより，がんが発見された時点で，個々人の PSA 上昇速度をより正確に算出することができ，適切な根治療法の選択や PSA 監視待機療法の適応患者選別に有用な情報となり，過小治療や過剰治療を減らすことに役立つ可能性が高い[28,29]。

わが国における 40 歳代における前立腺がん発見率については，人間ドックの全国集計では 40-44 歳は 0.003%（4/140,673），45-49 歳は 0.01%（12/165,033）と低い[22]。また，わが国の PSA 検診システムにおける受診動向は，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%を占めている。わが国における 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，検診の目的について総合的に判断した場合，がんの発見を目的としている住民検診では，

一般的には 50 歳から受診対象とし，家族歴を有する症例は，受診開始年齢を 40 歳に引き下げて受診機会を提供することが望ましい。一方で，人間ドックなどの受益者負担による PSA 検診では，がん発見率は低いが，高危険群の同定と将来のがん発見時のメリットを考え，40 歳からの受診がより推奨される。

検診年齢の上限については，わが国で規定しているがん検診はないが，厚生省がん研究助成金「前立腺がんの集団検診の妥当性に関する研究」班の平成 6・7 年度の報告書[30]では，罹患率，経済効果，年代別生存率，受診頻度ならびに受診者希望アンケート調査，平均余命，治療法，倫理社会的な観点，他臓器検診年齢の対象年齢から検討した結果，「年齢の上限を定める積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思われた」，と記載されている。すでに PSA スクリーニングが広く普及し，若年齢層からの PSA 検査の暴露が十分な米国では，PSA スクリーニングは余命 10 年までの年齢まで実施すべきとの意見もあるが[31]，わが国では，若年齢層からの検診普及が進んでいないため，現時点で画一的な年齢上限を設定することは困難である。しかし，若年齢時より PSA 検診を継続受診しており，PSA がカットオフ値以下で安定し上昇傾向を認めず，平均余命が 10 年以下（日本人では 77 歳以上）の男性では，それ以降の PSA 検診による前立腺がん発見の恩恵は少ない可能性がある。

2 スクリーニング検査（PSA・直腸診・経直腸的超音波検査）の精度

1 次検診にて PSA 測定，直腸診，経直腸的超音波検査を行った研究では，PSA 4.0 ng/ml を基準値とした場合の感度は 80-82%である[32-35]。直腸診の感度は 48-62%[32,34,35]，経直腸的超音波検査の感度は 55%[33] と報告されている。PSA の追跡法による検討は，Gann らによって行われている[36]。1982 年より開始された 40-84 歳の 22,071 人を対象とした The Physicians' Health Study のなかから，366 人のケース（前立腺がん症例）と年齢をマッチした 1,093 人をコントロールとして無作為に抽出した。PSA の基準値は 4.0 ng/ml とし，4 年間の観察期間中の PSA の感度は 73%であったが，活動性の高いがん（非限局がん，低分化腺がん，Gleason スコア 7 以上のいずれかの条件を満たすがん）の診断に限った感度は 87%であった。

日本の研究では，1,000 人の前立腺がん検診（1 次スクリーニング検査は PSA，直腸診，経直腸的超音波検査）受診のシミュレーションが行われ[37]，初回検診時に発見された前立腺がん症例は 16 名で，そのうち PSA 値が 4.0 ng/ml 以上の症例は 14 例で，初回検診での PSA 検査の感度は 88%であった。その後の 3 年間の追跡期間中に 20 名の前立腺がんが診断され，うち 18 名は PSA 値の異常（4.1 ng/ml 以上）を契機に前立腺がんが診断された。1 回のみの PSA 単独検診受診では 1 年後には 64%，2 年で 47%，3 年で 39%と，追跡年数が長くなるにつれて感度は低くなったが，3 年後までの追跡期間中に見つかる前立腺がんのうち，90%は PSA の上昇を契機に発見されており，PSA 検診の経年受診での感度は 89%（32/36）であった。

3 PSA 検査の基準値

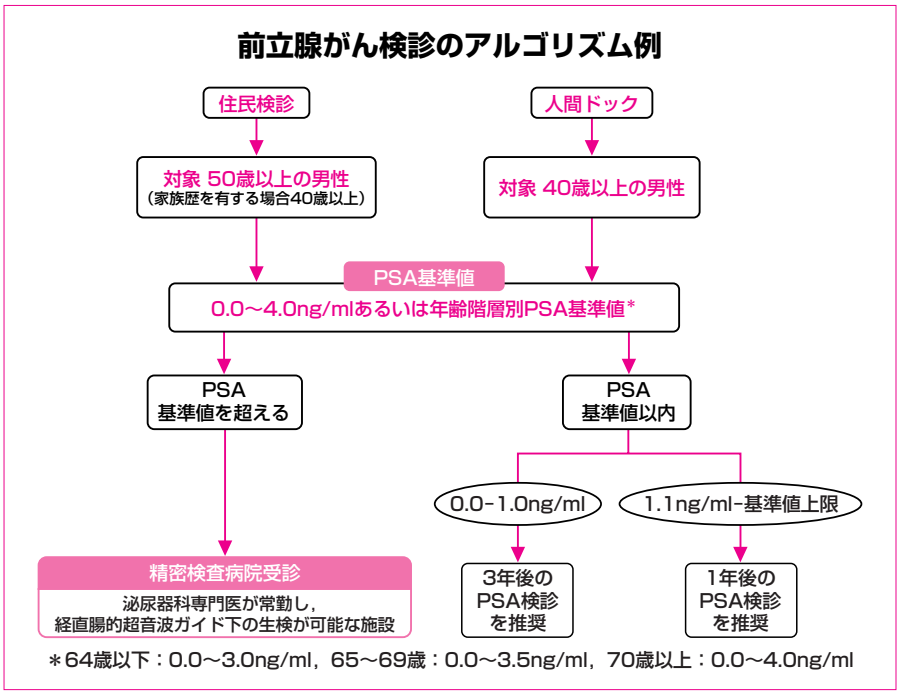
PSA 基準値として，一般的に全年齢で 0.0〜4.0 ng/ml が使用されている。また，一部の地域では年齢階層別 PSA 基準値として 50-64 歳は 0.0〜3.0 ng/ml，65-69 歳では 0.0〜3.5 ng/ml，70 歳以上は 0.0〜4.0 ng/ml を基準値として採用している[38]。80 歳以上の基準値上限を 7.0 ng/ml に引き上げた場合，感度をそれほど下げずに診断効率を上げることができる[38]。しかし，現時点では 80 歳においても治療対象となる進行前立腺がんが，依然として 7.0 ng/ml 以下の範囲でも発見されることから，1 次検診の段階で 0.0〜7.0 ng/ml の基準値を導入することは早急と考えられる[39]。

欧米では PSA 基準値上限の引き下げに関する研究が行われている。Prostate Cancer Prevention Trial において，プラセボ群に振り分けられた PSA 4.0 ng/ml 以下の 2,950 症例に対して前立腺生検を行ったところ 15.2%に前立腺がんが発見された[40]。特に PSA 2.1-3.0 ng/ml，3.1-4.0 ng/ml におけるがん発見率は，それぞれ 23.9%，26.9%と高くなり，PSA 4.0 ng/ml 以下の発見がん全体に占める Gleason スコア 7 以上のがんの割合は 15%のみであったが，PSA 2.1-3.0 ng/ml，3.1-4.0 ng/ml では，この割合はそれぞれ 19%，25%であった。しかし，PSA 2.1 ng/ml 以上の全員を生検対象者にすると，不必要な生検を受ける症例が増加し，また，臨床的に重要でないがんの発見数が増加する可能性がある。

また，PSA 値に影響を与える薬剤には注意が必要で，男性型脱毛症用薬として国内で市販されたフィナステリド（プロペシア® 錠）は，テストステロンを活性型のジヒドロテストステロンに変換する 5α 還元酵素 II 型を阻害することから，PSA 値に影響する。海外の前立腺肥大症を対象とした臨床試験では，5 mg/日の投与で血清中の PSA 値濃度が約 50%低下したと報告されている[41,42]。しかし，フィナステリド内服による PSA 値への影響には個人差がかなりある[43] ことから，外来での前立腺がんスクリーニングの PSA 値測定は，3 カ月以上の内服休止後に実施すべきである。前立腺肥大症治療に用いられるステロイド性抗アンドロゲン剤の酢酸クロルマジノン（プロスタール® 錠）やアリルエストレノール（パーセリン® 錠），5α 還元酵素阻害剤であるデュタステリド（アボルブ® カプセル）についても内服中の症例では PSA 値を 2 倍に補正する[44-46]。

4 前立腺がん検診（住民検診・人間ドック検診）の現状・検診形態

現在の前立腺がん検診の実施形態の主流は，住民検診と人間ドック検診である。前立腺がん住民検診は，わが国における死亡率・罹患率の増加傾向，検査法の確立，最近の世界における検診の有効性を証明した研究結果などを背景に，全国で実施市町村が増加してきており，2006 年度の調査では 71.2%の市町村で導入していた（63 頁付図 1 参照）。前立腺がん検診の PSA 検査費用は各地方自治体からの補助と受診者の自己負担で成り立っており，2006 年の（財）前立腺研究財団の調査では，実施市町村のうち約 90%は受診者に自己負担金を設定して実施している（64 頁付図 3 参照）。住民検診にお



ける 1 次検診形態は，PSA 検査を基本健康診査と併行して実施するのが一般的である（平成 20 年度以降は，基本健康診査が廃止されるため，特定健診との並行実施が多くなると予測される）。

人間ドック検診は，個人または企業などと人間ドック検診施設との契約によって 1 次検診が施行されるものである。日本人間ドック学会と（財）前立腺研究財団が平成 17 年に行った調査では，現在人間ドック実施施設において，前立腺がん検診がオプションで選べる施設は 90%近くを占めているといわれている（65 頁付表 2 参照）。人間ドック検診で前立腺がん検診として PSA 検査を採用しているのは 89%であり，実施検査方法の詳細を見ると，PSA 単独検診 44%，PSA・直腸診併用検診は 31%であった（65 頁付表 2 参照）。

5 前立腺がん検診の適正な受診間隔

PSA 基礎値がその後のがん罹患危険率に密接に関連しているとの報告がなされ，検診受診間隔の設定に応用可能である。5 年間での累積 PSA 異常（4.0 ng/ml 以上）症例比率は，PSA 基礎値が 0.0-1.0 ng/ml，1.1-2.0 ng/ml，2.1-3.0 ng/ml，3.1-4.0 ng/ml の症例においてそれぞれ 1.3%，7.5%，30.0%，61.5%であり，PSA 基礎値の上昇に応じて有意な差をもって PSA 値が異常になる症例の割合が高くなる[47]。PSA 基礎値とその後のがん発見率との関係では，PSA 基礎値が 2.1-3.0 ng/ml の症例では 1 年後の前立腺がん発見率は 1.6%，PSA 基礎値が 3.1-4.0 ng/ml の症例では 5.5%と高いことから，

毎年の検診受診が推奨される[48]。PSA 基礎値が 0.0-2.0 ng/ml の症例の最適な検診間隔の設定はむずかしいが，最近の研究報告によると，PSA 基礎値が 1.1-2.0 ng/ml の症例においては毎年，PSA 基礎値が 0.0-1.0 ng/ml の症例においては 3 年ごとの受診が推奨されている[49]。

6 前立腺がん住民検診の全国集計結果 （64 頁付表 1 参照）

平成 15 年度の（財）前立腺研究財団の全国調査では 201 市町村，109,902 人を対象に解析が行われた。1 次検診受診者の年齢分布では 65-69 歳が 23.1%を占め最も多く，次いで 60-64 歳が 19.9%，70-74 歳が 19.8%の順であった。1 次検診受診者の PSA 値分布では，全体の 8.0%（8,751 例）が PSA 4.1 ng/ml 以上となった。全体の 50.3%，77.2%の症例は PSA 値が 1.0 ng/ml 以下，2.0 ng/ml 以下であった。全体の中での精密検査対象者は，年齢階層別 PSA 基準値を採用したり，また直腸診を併用している市町村があることから，PSA 4.1 ng/ml 以上の症例数よりも多い 9,702 人（8.8%）であった。

年齢別 PSA 値分布では，PSA 4.1 ng/ml 以上の症例の割合は，49 歳以下では 0.6%と低いのに対し，50-59 歳では 2.2%，60-69 歳では 6.6%，70-79 歳では 12.2%，80 歳以上では 16.7%と加齢に伴い高くなった。

1 次検診異常者 9,702 人のうち，6,251 人（61.9%）が 2 次検診を受診した。生検施行者数は 4,104 人で，生検施行率は 64.4%であった。前立腺がんは 1,631 人であり，がん発見率（前立腺がん症例数/1 次検診受診者数）は 1.48%であった。

5 検診発見がんと臨床診断がんの比較

PSA 検診の普及により，前立腺がん遠隔転移の罹患率が減少する。無作為化比較対照試験の検診群で発見された前立腺がんは，非検診群での発見がんに比べ，早期がんが多く，また治療後の再発率は低くなった。また，検診発見がんは外来発見がんよりも有意に相対生存率が良好である。

1 進行度の比較

群馬県における外来発見がんと検診発見がんの進行度の比較では，PSA を導入する前の 1982-1991 年と PSA 導入した 1992 年以降に分けて比較を行った結果，検診発見がんは外来発見がんに比べ，転移がんの割合は有意に低く，限局がんの割合は有意に高かった（$p<0.05$）。また，検診発見がんにおける転移がんの割合は，PSA 検査導入前では 25%であったのに対し，PSA 検査導入後は 11%に減少した[50]。

2007 年の European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer（ERSPC）のスウェーデンセッションの報告では，スウェーデンのゲーテボルグ在住の 50-64 歳の住民 32,298 から 20,000 人を抽出し，このうち前立腺がんの既往のない人を 9,972 人の検診群と 9,973 人の非検診群に無作為に割り付けた[51]。検診群に無作為に振り分けられた 9,972 人のなかで 7,516 人が実際に PSA 検診を受診し，10 年間で 810 人の前立腺がんが発見された。また，非検診群の 9,973 人からは同じ期間に 442 人の前立腺がんが発見された。転移がんと PSA 値が 100 ng/ml 以上のがんを進行がんと定義した場合，検診群は進行がんが 24 人であったのに対し，非検診群では 47 人の進行がん症例が発見された。PSA 検診の導入により 10 年間で進行がん罹患数が 49%も減少しており，検診実施により進行がんの罹患率が明らかに減少することを証明した重要な研究である。

2 進行度別・検診群と非検診群の生存率の比較

ERSPC のロッテルダム地区において，検診群と非検診群の間の発見前立腺がんの生化学的増悪率の比較が行われた[52]。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%）から前立腺がんが発見された。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 スコア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増悪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がんの 5 年間生化学的無再発生存率はそれぞれ，手術施行後は 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。

日本における前立腺がん検診で発見されるがんの予後について，Kubota らは検診群と外来で発見されたがん症例（外来群）の長期経過観察を行い，臨床病期別のがん特異生存率と相対生存率の比較を行った[50]。全症例における相対生存率の比較では検診群は外来群よりも有意に予後が良好であり，検診群の相対生存率が 10 年間にわたって 100%前後を推移したのに対し，外来群では 10 年間で約 40%と有意に不良であった。病期別の検討では，検診群と外来群の 8 年相対生存率は，それぞれ限局がんで 104.7%，90.7%，局所浸潤がんでは 125.8%，52.0%，転移がんでは 68.3%，26.7%であり，局所浸潤がんと転移がんにおいて検診群の相対生存率が有意に高かった。検診群の症例にリードタイムバイアスやセルフセレクションバイアスが存在するため，両群間の予後の有意な差は検診の有効性を過大評価している可能性があるが，最近の研究により本症例群におけるリードタイムバイアスの影響は有意な差を解消してしまうほどではないことが判明した[53]。

6 前立腺がん検診の死亡率低下効果の評価（PSA 検診を中心に）

欧州で進行中の無作為化比較対照試験（RCT）で前立腺がん死亡率低下効果が確実に証明された。しかし，RCT の経過観察期間は短く，PSA 検診受診による，前立腺がん死亡の生涯リスク低下効果は過小評価されている。今後 2〜3 年の追加観察により，より正確な効果が評価できるが，RCT 以前の研究で質の高いオーストリアのチロル地方の研究では，検診導入後 18 年間で 54%の死亡率低下が認められている。

1 無作為化比較対照試験（RCT）

前立腺がんスクリーニングの有効性に関する大規模な RCT として，ヨーロッパでの ERSPC（European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer），米国の PLCO（Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian）Cancer Screening 研究が実施されている。

ERSPC の前立腺がん死亡率低下効果を検証した第 1 報[4]では，研究参加が遅れたフランス以外の 7 カ国（オランダ，ベルギー，スウェーデン，フィンランド，イタリア，スペイン，スイス）について，55 歳から 69 歳の中核となる年齢層の 162,243 人について，1991 年から 2006 年 12 月までのデータ分析が行われた。検診群（72,890 人）とコントロール群（89,353 人）に無作為に分け，平均 8.8 年間の観察が行われた。検診群のなかで実際に少なくとも 1 回は PSA 検診を受診した症例の割合（コンプライアンス）は 82.2%と高くなった。コントロール群のなかで，PSA 検診を受診した症例の割合（コンタミネーション）は，現時点で不明である。検診間隔は基本的には 4 年で，スウェーデンでは 2 年間隔で，ベルギーは初回検診と 2 回目の検診の間のみ 7 年で実施した。intention-to-screen 解析（当初振り分けられた群ごとの分析）で，検診群はコントロール群に比べ 20%の有意な前立腺がん死亡率低下効果が証明され，検診群のコンプライアンスを補正した場合，前立腺がん死亡率低下は 27%となった。現時点では，1 人の前立腺がん死を減らすためには，intention-to-screen 解析での死亡率の差では 1,410 人の検診が必要で，検診群のコンプライアンス補正後の解析結果からは 1,068 人の検診が必要であり，大腸がん検診や乳がん検診とほぼ同等の効率である。また，1 人の前立腺がん死亡を減らすために，9 年間の観察期間では 48 人の治療が必要であり，1 人の転移がんを予防するためには，25 人の治療が必要であった。今後，コンタミネーションの補正と長期観察で 1 人のがん死を減らす，あるいは転移を予防するために必要な治療患者数は減ると予想され，さらに，現在大規模な研究が進行中の PSA 監視待機療法の適応・経過観察方法・積極的治療への介入指標が確立すれば，1 人のがん死ある

いは転移予防に必要な（積極的な）治療患者数は減ると期待される。

本来，PSA 検診の有効性評価として最も重要なのは，今回 ERSPC が示した 9 年間での死亡率低下効果ではなく，PSA 検診の継続受診による前立腺がん死の生涯リスク低下効果である。ERSPC の報告は，まだ経過観察期間が短く，今回の intention-to-screen 解析，あるいは検診群のコンタミネーション補正によって示された死亡率低下効果は，本来，PSA 検診導入によってもたらされる，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ると考えられる。今後は，コントロール群のコンタミネーション補正と 2〜3 年の追加経過観察により，PSA 検診の有効性がより正確に評価できると考えられる。

一方，intention-to screen 解析では PSA 検診による死亡率低下効果が認められなかったとする PLCO 研究[54]は，約 7 万 6 千人を検診群とコントロール群に無作為に分け，検診群では PSA 検査を 1 回/年で 6 年間，直腸診を 1 回/年で 4 年間予定した。コントロール群では通常の医療ケアが行われ，両群間の前立腺がん死亡率の比較検証が行われたが，コントロール群のコンタミネーションの問題が大きいため，PSA 検診受診による前立腺がん死低下効果の影響を評価することは困難である。具体的には，すでに研究エントリーの段階で，コントロール群において，過去 3 年間に 44%の症例が PSA 検査を受診しており，またその後のコントロール群の PSA 検査のコンタミネーションについては，研究開始後の 1 年間で 40%が PSA 検診を受診し，6 年間では 52%の PSA 検査のコンタミネーションがあったと推定している。その結果，コントロール群で発見された前立腺がんの臨床病期分布は，転移がんが 2.7%, 局所進行がんは 1.9%と非常に進行がんが少なく，検診群で発見された前立腺がんの臨床病期分布とまったく変わらなかった。日本のデータでは，1992 年以降の PSA 時代になってからも，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 検診暴露率が 5%以下の市町村では，転移がん症例の割合は約 30%と報告[1]されていることからも，PLCO 研究のコントロール群は非検診群として検診群と比較検証することは妥当ではない。

2 コホート研究

小規模の無作為化比較対照試験はカナダのケベック州で実施された[55]。スクリーニング群に振り分けられた症例の実際のスクリーニング受診率が 23%と低いことが原因で RCT としては研究が成立していない。そこで，著者らは，実際に検診を受診した検診群と検診を受診しなかった非検診群に分けて前向きコホート研究として分析を行っている。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」班の主任研究者と分担研究者の意見では，本研究をコホート研究として分析することは妥当でないとしている。しかし，同研究班のコホート研究評価基準にそって，ケベック研究のコホート研究としての妥当性・信頼性を検証したところ，追跡期間内の対象者の脱落割合とスクリーニング受診者と非受診者の経過観察中の脱落症例数が示されていない点，受診歴が結果に影響を及ぼす可能性について検証されていない点，

前立腺がん症例の治療の有無に関しては統計学的な処理の上で考慮に入れなかった点，については問題がある。しかし，その他の多くのチェック項目については論文中に記載があることから，検診の死亡率低下効果を示したコホート研究として分析可能である。

ケベック研究では，コホート研究として分析するに当たり，結果の分析の前に 4 つのサブグループ間で，当初の無作為化に対するコンプライアンスとコンタミネーションに関連する症例分布の不均一性の有無を評価するための検証を行っている。検診の案内を出したが受診をしなかった 23,801 人のうち 93 人が前立腺がんで死亡し，年間死亡率は 10 万人年あたり 53.0 人であった。一方，案内を出さずにスクリーニングを受診しなかったグループでは，10 万人年あたり 41.6 人の死亡率となった（$p=0.22$）。すなわち，スクリーニングの案内がなく受診をしなかった人たちと，スクリーニングの案内があったにもかかわらず受診しなかった人たちの前立腺がん死亡率は差がなかった。また，当初スクリーニング群に振り分けられ実際スクリーニングを受診した人と実際にはスクリーニングを受診しなかった人たちのオッズ比は 3.85（$p<0.01$）であり，スクリーニング受診の有用性を示す結果であった。さらに，当初の無作為化で振り分けられた通りの行動をとった人たち（スクリーニングの案内がきて実際受診した人たち＋スクリーニングの案内がなく受診をしなかった人たち）と当初の振り分けられた指示に従わなかった人たち（スクリーニングの案内がきたが受診をしなかった人たち＋非スクリーニング群に振り分けられたが受診をした人たち）の間ではオッズ比に統計学的な差はなかった（$p=0.57$）。

以上の分析をもとに，実際スクリーニングを受けたスクリーニング受診群と実際にスクリーニングを受けなかった非受診群で新たにグループ分けを行い，コホート研究としての分析を行っている。スクリーニング非受診群は 38,056 人となり，その中で 137 人が前立腺がん死をしていることから，死亡率は 10 万人年あたり 48.7 人となる。一方，スクリーニング受診群の 8,137 人では 5 人が死亡しているのみであり，死亡率は 10 万人年あたり 15.0 人となる。このようにスクリーニングを行った群の前立腺がん死亡率は行わなかった群に比べ 69.2%低くなった。また，スクリーニング受診群と非受診群の年齢分布に差があることから，スクリーニング受診群を対象に平均余命からの前立腺がん死による実際の喪失余命年数とスクリーニングを受けなかった場合の喪失年数のシミュレーションを行っている。スクリーニング受診群の余命喪失年数は 53 年であったのに対し，同じ年齢群の人たちがスクリーニングを受けなかったと仮定した場合には 171 年分の喪失年数となった。8 年間の研究期間であるが，スクリーニングを行わない場合には大幅に余命を短くすることになる。ケベック州の研究はさらに 11 年間の経過観察を行った結果を報告している。スクリーニング受診者群は，非受診者群に比べ前立腺がん死亡率が 62%低下していた[56]。コホート研究の問題点としてのヘルススクリーニングバイアスの存在により，死亡率の低下効果を過大に評価している可能性はあるが，有効性を証明した研究であることに変わりはない。

フローレンスの研究では，一般家庭医が 60-74 歳の検診対象者を選択し，2 年に 1 回

（計 2 回以内）の PSA 検診を実施し 11 年間追跡した[57]。その結果，検診受診者，非受診者，検診対象外者の前立腺がんの標準化死亡比（SMR）はそれぞれ 0.48（0.26-0.83），0.99（0.69-1.37），2.50（1.51-3.90）であり，検診受診者の死亡率が有意に減少した。全死因死亡率はそれぞれ 0.73（0.67-0.79），1.04（0.98-1.10），1.80（1.64-1.99）であることから，検診受診者と非受診者，検診対象外者の間にヘルススクリーニングバイアスによる偏りが存在していることは考慮する必要がある。しかし，明らかな前立腺がんの 1 次予防法は存在しないことからも，全死亡に影響するヘルススクリーニングバイアスが前立腺がん特異死亡に大きく影響したとは考えられず，検診受診による死亡率減少効果を示した研究といえる。

厚生省がん研究助成金「前立腺がんの集団検診の妥当性に関する研究」において，わが国の検診実施 21 市町村の 55-84 歳の男性 35,529 人をコホート集団とした後ろ向きのコホート研究が行われた[58]。観察期間は検診実施時点から 10 年間に設定し，対象集団における前立腺がん死亡者を死亡小票で確認し，検診受診の有無から相対危険度を求めた。その結果，検診受診群の年齢調整相対危険度は 0.4（95%信頼区間 0.05-2.99）と，検診を受診した場合は，受診しなかった場合に比べて，前立腺がんで死亡する確率が 40%に減った（統計学的な有意差はなし）。

3 症例対照研究

日本で行われた研究[59] 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がん（stage C，D）と診断された 31 人をケースとした。コントロールは，検診実施年月，年齢，居住市町村を一致させた症例を 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。ケースの受診歴ありは 23%，コントロールのそれは 45%であり，オッズ比は 0.36（95%信頼区間 0.15-0.87）であった（$p<0.05$）。検診受診間隔からみた場合，オッズ比に有意差が認められたのは 1 年前の受診のみであったことから（オッズ比 0.22，95%信頼区間 0.07-0.70），検診受診間隔は 1 年ごとが適当と推測された。ケースもコントロールも検診受診者から抽出されているためバイアスがかかっている。また，検診の方法は様々であり，PSA 単独検診を行った場合の効果は不明である。しかし，わが国における唯一の症例対照研究で，検診の実施による進行がんの罹患率の低下を証明したことの重要性は高い。

Concato らの症例対照研究においては，症例は New England の Veterans Affairs（VA）Medical Center を受診した患者の中で 1991-1995 年の間に前立腺がんの診断を受け，1991-1999 年の間に死亡した 501 名とし，前立腺がん診断から 6 カ月-5 年前の PSA，直腸診検査歴を調査した[60]。対照は，症例と年齢をマッチさせた同じく VA medical center を受診した患者で 1991-1999 年の間に生存が確認されている 501 名で，同時期の PSA，直腸診の検査歴を調査した。人種や合併症で調整した前立腺がん死亡のオッズ比は

1.08（0.71-1.64）で差を認めなかったことから，PSA 検診受診は全死亡率および前立腺がん特異生存率を低下させないと結論している。しかし，この論文の問題点は，①検診暴露率が 13-14%と低い，②スクリーニング発見がんといっても，進行がんが多く，臨床発見がんに近い，③治療方法・治療ストラテジーが古い，④136 人のがん死症例に対象を絞った分析では，PSA 検査の暴露率は 45%と決して低くはないため，①の検診暴露率が低いとの批判はなくなるが，逆に 45%もの症例が検診発見がんであるにもかかわらず，発見から 0-8 年で前立腺がん死していることになるため現在のスクリーニングシステムで発見されたがんとは臨床病理学的特徴が明らかに異なる，⑤スクリーニング発見がんの PSA 分布は非常に重要な情報となるが，論文に記載がなく，現在のスクリーニングシステムとの比較ができない，などである。以上より，現在行われているスクリーニング・治療システムの評価の論文としては価値が低い。

オンタリオの研究では，死亡率の代替指標として転移がんをエンドポイントとした研究が行われ，転移性前立腺がん 236 例・対照 462 例，PSA 検査，直腸診，症状，その他のデータをカルテおよび質問表で調査した結果，症状のない男性において，PSA 検診の頻度は症例群で対照群よりも有意に低かった（オッズ比 0.65，95%信頼区間 0.45-0.93）[61]。オッズ比は，45-59 歳では 0.52（0.28-0.98），60-84 歳では 0.67（0.41-1.09）であった。

4 時系列研究・地域相関研究

最近報告された Jemal ら[62] の研究では，前立腺がん死亡率は 1996-2000 年国立保健統計データ，前立腺がん罹患データは 1995-2000 年の北米中央がん登録，PSA 使用頻度は 2001 年の Behavior Risk Factor Surveillance System よりデータ収集を行った。遠隔転移を有する前立腺がんの罹患率と前立腺がん死亡率には正の相関を認め，また，PSA の普及頻度と前立腺がん罹患率とは正の相関を，遠隔転移を有するがんの罹患率とは負の相関を認めた。本研究は，PSA スクリーニングの普及によって遠隔転移を有する前立腺がんの罹患率が減少し，前立腺がん死亡率が低下する可能性を示した地域相関研究である。また，最新の米国でのがん統計によると，PSA スクリーニング普及後の米国の前立腺がん死亡率は 1990-1992 年をピークに低下傾向にあり，2005 年の米国における前立腺がん死亡率は 1990 年と比べ 36%低下している[5]。

現在，PSA 検診の死亡率減少効果に関する最も信頼性の高い研究の一つは，オーストリアのチロル地方の研究である[63]。チロル地方では，1988 年より PSA と直腸診による検診を開始した。1993 年より 45-75 歳の住民に対し無料での PSA 測定の提供を開始し，その後 5 年間に対象住民の 2/3 以上が少なくとも 1 回以上の PSA 測定を受けた。その結果，1998 年の実測前立腺がん死亡者数は予測値に比べ 42%低下し，チロル地方以外のオーストリア国内の前立腺がん死亡率に比べても有意に低くなった。2006 年に発表された論文では[64]，1999-2003 年の 5 年間での死亡率は，1989-1993 年の 5 年間を 1 とした場合の 0.81（95%信頼区間：0.68-0.98）に低下したと報告されている。死

亡率の低下傾向は60歳以上の全年齢層において認められた。2007年の米国泌尿器科学会では最新のデータが報告され（66頁付図7参照）[65]，その後2008年に詳細なデータ分析結果が報告された[7]。検診暴露率は86.6%に上昇し，2005年の時点の実測死亡率は死亡率の予測値に対して54%低下していた。ある地域で積極的にPSA検診を実施し，適切な治療介入を行うことで，死亡率が低下することを示した非常に重要な研究である。

チロル研究に対して，有効性を疑問視する研究として，Vutucらは，オーストリア・チロル地方における1970-2002年までの前立腺がん死亡率を，Join-point regression modelで検討した[66]。チロル地方とチロル地方以外のオーストリアにおける前立腺がん死亡率の推移を年齢群別に検討したところ，チロル地方以外のオーストリアでは，70-79歳の年齢群において1989-2002年にかけて有意な死亡率の減少が認められた（annual percent change −2.36，95%信頼区間 −3.38- −1.34）。チロル地方においては70-79歳の年齢群において1991-2002年にかけて有意な死亡率の減少が認められた（annual percent change −6.42，95%信頼区間 −8.92- −3.86）。その他の年齢群では死亡率の年次推移に変化を認めなかった。しかし，2003年までのデータを解析した他の著者の論文[64]では，前立腺がん死減少効果が示されている。Vutucらの論文では2002年までのデータを採用，解析にコホート効果は加味されていないなどの違いはあるものの，比較対照地区が同じであるにもかかわらず異なる結果が導かれた原因は不明である。Vutucらの用いているデータの出所はチロル研究のデータベースを利用していない点，またその分析法についても第三者による評価がなされていないことから，信頼性はチロル研究と比べて劣る。よって，今回のガイドラインでは，国際的な第三者機関であるInternational Agency for Research on Cancer（IARC）の分析した，信頼性の高い，より新しいデータを基に分析した，チロル研究グループのデータ[63−65]のみ採用した。

その他の，PSAスクリーニングの普及率，前立腺がん罹患率，死亡率の関係を地域で比較した地域相関研究，あるいは一つの地域での経時変化を観察した時系列研究などの疫学研究のほとんどは，①PSAの普及率を分析していない，②最終の分析時期が10年程度前と古く，死亡率の変化も検診普及後の初期変化のみを見ているにすぎない，③地域相関研究においても地域間の検診普及率の差がそれほどない2地域や多地域間での比較であるなど問題点が多いため，検診否定論文として本ガイドラインに採用することは妥当ではない[67−76]。例えば，Lu-Yaoらが報告したシアトルとコネチカットにおける前立腺がん死亡率の推移とスクリーニング普及率，手術・外照射療法の件数の関係について分析した論文[67]では，シアトルにおいてはコネチカットに比べてより積極的なスクリーニング及び治療が行われているにもかかわらず前立腺がんの死亡率の低下傾向は差がないことから，米国におけるスクリーニングの普及と前立腺がん死亡率の低下傾向を結びつけることはできないと結論している。しかし，この論文には深刻な欠点がいくつかある。一つはコネチカットにおいても1988-1993年の6年間の累積PSAスクリーニング受診率が44%あり，シアトルの60%に比べ低いものの，シアトルより約1.5年遅れてPSAスクリーニングが普及している地区であることである。ま

た治療法についての分析に精密さが欠ける点が問題である。コネチカットにおいては根治的前立腺摘除術の症例が少ないことを理由に積極的な治療がされていないとされているが，手術と同等の効果が報告されている外照射療法に関しては両地区間であまり差がない。また，限局がんに有効なブラキセラピーと，進行がんに有効な内分泌療法については調査がなされていない。さらに，この研究で最も問題なのは，経過観察期間の短さである。スクリーニングの普及直後に欧米の各地で起こった前立腺がん死亡率の低下は，検診によって発見された無症状の局所浸潤がんや転移がんに対する早期の内分泌療法の実施による効果であるといわれている。今後研究を続け，両地区において前立腺がん死亡率の低下傾向の推移を観察し，同時にすべての治療法の調査を行う必要がある。

前立腺がんの死亡率低下と PSA スクリーニングの普及との間に関連性はないと報告している Oliver らの論文では，米国と英国における前立腺がんの罹患率と死亡率の最近の傾向について紹介している[68]。論文の主旨は，前立腺がんスクリーニングの普及率の非常に低い英国においては，米国のように PSA スクリーニングの急激な普及による前立腺がん罹患率の大幅な上昇がないにもかかわらず，死亡率は米国と同様に 1992 年以降低下傾向にあるというものである。このことから著者らはスクリーニングの普及率が前立腺がん死亡率の低下傾向に関連していると結論づけることは問題であるとしている。しかし，PSA スクリーニング普及以前の米国と英国における前立腺がん罹患率と前立腺がん死亡率の推移を比較すると矛盾点が浮かび上がってくる。PSA 検診が広く普及する以前の，1986 年の米国における前立腺がん死亡率は 10 万人あたり約 24 人であり，英国もまったく同じであるが，前立腺がんの罹患率は米国が 10 万人あたり 92 人に対し，英国では 36 人と米国の約 1/3 と大きな差がある。当時の英国と米国の前立腺がん治療の水準は同等と考えると矛盾するデータである。また，英国においては 1983 年以降に急激な死亡率の上昇を認めているが，罹患率は緩やかな上昇にとどまっている。特に英国における前立腺がん罹患率の正確な把握ができていない可能性と，死亡統計の基準の変化が影響していることが推測されるが，いずれにせよ，研究自体の信頼性は低い。

5 直腸診の有効性の評価と PSA 検査との併用の意義

直腸診による前立腺がん死亡率低下効果に言及した直接的証拠として，1 つの時系列研究[77] と 4 つの症例対照研究がある[78–81]。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，年齢調整した人口 10 万人あたりの前立腺がん死亡は 1978-1982 年の 23.0 人から 1988-1991 年の 21.6 人に減少（−6.1%）したことが報告されている[77]。スクリーニング実施率が直接的には示されていないものの，直腸診によるスクリーニングの普及により前立腺がん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，Nothern 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スクリーニングを 1 回以上受けた場合の有転移前立腺がんの相対危険度（人種で補正）は 0.9（95%信頼区間 0.5-1.7）であったことより，直腸診による有転移前立腺がん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[78]。1981-1990 年までに前立腺がん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スクリーニングを 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 0.84，95%信頼区間 0.48-1.46）[79]。過去 5 年間のスクリーニングに限定しても結果は同様であった（オッズ比 0.93，95%信頼区間 0.56-1.53）。また，1992-1999 年の間に前立腺がんで死亡した KPNW の会員を対象に，前立腺がんスクリーニングが前立腺がん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，前立腺がんスクリーニング（大部分が直腸診）により前立腺がん死亡率は 30%低下したが，有意差は認められなかった（オッズ比 0.70，95%信頼区間 0.46-1.1）[80]。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がん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 名の対照群を検討した結果，対照群は症例群より直腸診によるスクリーニング施行率が高かった（オッズ比 0.51，95%信頼区間 0.31-0.84）[81]。また，前立腺がんに起因する血尿，骨痛や骨盤痛がない直腸診スクリーニングに限ると，オッズ比は 0.31（95%信頼区間 0.19-0.49）であった。以上のように，医療従事者が多いとの集団の特性はあるものの直腸診により前立腺がん死亡が 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[82]。直腸診の感度，特異度，陽性反応的中度，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，4.0 ng/ml をカットオフとした場合の PSA の感度，特異度，陽性反応的中度，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。以上のように，直腸診の検診精度は PSA より低いことが示されている。

直腸診単独スクリーニングによる前立腺がん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[77] とオルムステッドにおける症例対照研究[81] の 2 文献のみであったが，いずれもスクリーニング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 によるスクリーニングが中心となっている現状を鑑みると，今後，直腸診単独スクリーニングの有効性を証明することは極めて困難と考えられる。

しかし，日本において，特に人間ドック検診において，PSA 陰性がんの診断のために検査自体の合併症がほとんどない直腸診を導入することは，前立腺がん診断感度の向上の観点からは好ましいと考える。今後，人間ドック検診における PSA 検査と併用した直腸診の意義についての研究結果がでることを期待する。

7 前立腺がんの精密検査の方法・精度・合併症

経直腸的超音波ガイド下の6分割6カ所生検法は標準的な生検法であるが，最近，多数カ所生検法の有用性に関する報告が多くなされている。経直腸的超音波ガイド下の前立腺生検の合併症は，血尿，血精液症，尿路感染症，尿閉，直腸出血であるが，その頻度は低く，重篤なものは極めて少ない。

確定診断に用いる前立腺生検の診断精度については，標準的な前立腺生検方法である経直腸的超音波ガイド下前立腺6分割6カ所生検法（6分割6カ所生検）に関して研究が行われている。Keetch ら[83] の報告では，1,136 人を対象に追跡法によって生検の精度を検討している。初回の 6 分割 6 カ所生検で前立腺がんが検出されず，PSA が 4.0 ng/ml 以上か，直腸診・経直腸的超音波検査のいずれかで異常所見を認めた症例に再生検を行ったところ，2 回目は 19%，3 回目は 8%の症例に前立腺がんが発見されている。1 回目と 2 回目の生検で 96%のがんが診断されており，6 分割 6 カ所生検の感度は 1 回の生検では 79%（391/495）と低いが，2 回目の生検まで含めた場合 96%（473/495）となる。したがって，初回の生検が陰性であっても臨床所見にて前立腺がんが疑われる場合は 2 回目の生検を行うべきと提案している。また，最近は多数カ所生検法の有用性に関する報告が多くなされている。Eskew ら[84]の提案した 13 カ所生検法（Systematic 5 region prostate biopsy）では，標準的な 6 分割 6 カ所生検に比べ前立腺がんの診断精度が 55%高くなったことから，6 分割 6 カ所生検は 13 カ所生検に対して 65%の感度となる。

前立腺の 6 分割 6 カ所生検法の合併症としては，血尿，血精液症，尿路感染症（38℃以上），尿閉，直腸・尿道出血が主なものとしてあげられる。血尿は 12.5-49.6%，血精液症は 5.1-45.5%，抗生剤の投与を少なくとも 4 日間行った場合，尿路感染症は 0-0.8%に認めるのみであった。尿閉は 0.1-0.4%，経直腸的前立腺生検における直腸出血は 2.8-21.7%と報告されている[85−94]。

6 分割 6 カ所生検法と 12 カ所生検法の比較においても[95]，6 カ所生検，12 カ所生検における中等度以上の合併症の頻度は，血尿はそれぞれ 9%，11%，血便は 14%，7%，血精液症は 13%，20%と，統計学的な差は認めなかった。

日本泌尿器科学会では，国内基幹教育施設 817 に対して 2004 年から 2006 年の 3 年間の前立腺生検に関する実態調査を行った[96]。548 施設（67%）から 212,065 件の生検に関する回答が得られた。76%の施設が経直腸的に，23%が経会陰的に施行していた。3 年間の推移を見ると，徐々に生検本数は増加しており，多くの施設が 10 本前後の生検本数であった。何らかの出血性合併症（尿道出血，血尿，血便，血精液症）は 14.7%に見られたが，治療を要したものは 0.8%以下であった。排尿困難やその他の排尿に関

する症状は 2%に発生したが，治療を要したものは 0.8%であった。 38 ℃以上の発熱は 1.1%に発生していたが，重篤な合併症として，敗血症は 0.07%と極めて少なかった。海外の最新データでは，オーストリアのチロル地方で 1993～2005 年に施行された，超音波ガイド下前立腺針生検（n＝7,074）の報告で，入院加療が必要な合併症の頻度は 0.5%と極めて少なかったと報告されている[7]。

また，精密検査が原因の死亡は 1 例（0.0005%）と極めてまれであり，他のがん検診の精密検査の死亡率（上部消化管〔内視鏡治療・生検を含む〕：0.0076%，上部消化管〔内視鏡治療・生検をのぞく観察のみ〕：0.0023%[97]，大腸内視鏡検査：0.0009%[97]，気管支鏡検査：0.0065%[98]）と比べても，安全な検査といえる。

8 前立腺がん治療の現状・成績・合併症

1 手術療法

前立腺および精嚢を一塊として摘出し膀胱と尿道とを吻合する根治的前立腺摘除術が標準術式であり，一般に閉鎖リンパ節の郭清術を同時に施行する。到達経路としては恥骨後式が最も一般的であるが，経会陰式や腹腔鏡による根治的前立腺摘除術も施設によっては施行されている。欧米ではロボット補助下の鏡視下手術が普及しているが，わが国では認可されていない。

1 手術療法の根治性

限局性前立腺がんに対する根治的前立腺摘除術は最も根治の可能性を有する治療法の一つである[99]。限局性前立腺がんに対する根治的前立腺摘除術と遅延内分泌療法との最近の大規模な無作為化比較対照試験（RCT）では，10 年の全体生存率で明らかな有意差を認めており，根治的前立腺摘除術が根治に寄与していることが証明された[100]。しかし Gleason スコア 2-4 の症例では，無治療経過観察と 10 年疾患特異的生存率で差が認められず，近年の放射線治療の成績向上と相まって，必ずしも手術療法によらなくても同等の成績を得られる可能性がある。RCT により放射線治療と直接比較した研究は存在しない。

2 手術療法の適応

期待余命が 10 年以上で，PSA＜10.0 ng/ml，Gleason スコア 7 以下，かつ T1c-T2b までが，根治的前立腺摘除術の理想的な適応基準であると考えられる。その予後は摘出標本におけるがんの進展度によって異なる。がんが前立腺被膜内に限局している場合（pT2），5 年 PSA 非再発率は 90%以上と良好である[101,102]。PSA スクリーニングの普及により病理学的局所進行がんの頻度も減少傾向にあり，最近の報告では被膜外進展例でも 5 年 PSA 非再発率は 70-80%と改善している[103]。一方，Gleason スコア 8 以上，あるいは PSA 20.0 ng/ml 以上，さらには T3 症例に対して，あるいは高齢者を適応外とする理由は証明できない[101,102]。これらの外科的治療にあたっては，合併症の程度を許容範囲内にするために十分な外科的技術が要求され，この手術における経験，慣れは治療成績，術後合併症，後遺症に関与している[104,105]。局所切除と外科的合併症のバランスを取ることのできる経験のある泌尿器科医が行うべきであると考えられる[106]。

3 神経温存の適応

早期がんでは神経温存手術により勃起機能を温存することが可能であると考えられている。神経血管束（NVB）を温存することにより尿道を支配する神経の一部も温存されることから術後の尿禁制も良好である可能性が高い[107]。しかし，神経温存に関しては安全な適応基準は確立していない[108]。一般に，低分化がん，前立腺尖部に広がるがん，術中に触知可能ながんなどは神経温存に適してはいないとされている[109]。

4 術前ホルモン療法の意義

3 カ月間の術前ホルモン療法を施行後，根治的前立腺摘除術を行うことによる PSA 再発に関する治療成績の向上は RCT により否定されており，推奨されない[110,111]。しかし，ホルモン療法の期間に関する検討は少なく，より長期の術前ホルモン療法ではどうか，あるいは単独治療で限界のある局所進行前立腺がんに適応することで生存率の向上が得られるかなどの課題が残る。

5 手術療法の合併症

手術療法に特徴的で各術式に共通した合併症は，尿失禁，勃起障害（erectile dysfunction，ED）である。尿失禁については重篤なものは稀であるが，術後早期では種々の程度の尿失禁が認められる。しかし多くの場合，経過とともに改善する[112]。一方，大規模な予後調査では医療者側が考えているほど，尿禁制が良くないことも指摘されている[113]。術後性機能に関しては，年齢，術前の性機能，神経温存の程度，がんの進展度，などにより，その回復の程度が左右される。両側神経温存の場合の勃起能の回復率が最も高い。なお，神経温存された場合，クエン酸シルデナフィルなどの ED 治療薬が有効な場合もある[114]。このほか共通する重篤な合併症として深部静脈血栓症・肺梗塞があり，周術期の予防と早期発見が重要である。

術式別には，恥骨後式に特有の問題としては出血が多いこと，術後，鼠径ヘルニアの頻度が高いこと[115]，会陰式では直腸の合併症が特徴的である[116]。腹腔鏡下根治的前立腺摘除術は，初期の段階では合併症を起こす頻度が比較的高い術式であることを認識すべきであり，経験が必要と指摘されている[117,118]。

6 術後の経過観察と再発診断

外科治療の対象となる前立腺がんの予後は良好であり，がん治療の一般的なエンドポイントである生命予後がイベントになりにくい。このため前立腺がんに対する外科治療のアウトカム評価として，その多くが PSA 再発を代替のエンドポイント（surrogate endpoint）として使用される。しかし PSA 再発が本当に代替のエンドポイントとして

適切かという点については，高リスクがん症例では妥当と考えられるが，低-中リスクではかならずしも明らかではない[119,120]。

またPSA再発の定義もまちまちである。EAUのガイドラインでは「PSA再発のカットオフ値は0.2 ng/mlより低くすべきではない」「PSA再発症例に対して，より早期に補助療法を追加することにより有益な結果が得られるという証拠はない。したがって，超高感度PSAをルーチンのフォローに用いることの妥当性はない」としている。現状ではPSA再発のカットオフは0.2 ng/mlとすべきであるという意見が多く，現実的と思われる[121,122]。

術後にPSAが検出できないレベルで再発・転移が起こることは非常に稀で，未分化型の腫瘍にしか起こらないと考えてよい[123]。したがってPSA再発が認められない場合には，直腸診などの追加の検査は一般に不要である。MRIに関しては比較的有用とされるが，ルーチン化する妥当性には疑問視する意見がある[124]。

7 手術療法後再発に対する治療

根治的前立腺摘除術においてリンパ節転移陽性であった場合には，即時内分泌療法が予後を改善させることがRCTで報告されている[125]。一方，PSA再発を開始時点とする待機療法と即時療法とのRCTによるエビデンスはない。即時放射線治療についてはpT3（-4）N0M0症例に対して，PSA再発のリスクを下げる可能性がある[126]。Gleasonスコア7-10かつpT3b症例，あるいは術前PSA高値（>25.0 ng/ml）以上であった場合は適応に疑問がある[127]。また切除断端陽性症例に対する即時放射線治療についてはGleasonスコア4+3以上かつ術前PSA≧11.0 ng/mlでは，放射線療法を行っても再発リスクが高いと報告されている[128]。

放射線治療を即時に行うか，PSA再発後に救済療法として実施するかについては，即時が良いとする報告[129]と，PSA再発まで待っても結果は同等とする報告[130]があり，結論は一定していない。

2 放射線療法

前立腺がんに対する放射線療法はコンピュータ技術などの革新的進歩に伴い，大きく様変わりしている。様々な先端技術を縦横に駆使することにより，安全を担保しつつ根治可能な線量の前立腺周辺への正確な照射が可能となった。これに伴い治療適応範囲も大きく広がり，現在では他療法との併用のもと，高リスク前立腺がんまでもが根治照射の対象とされるようになっている。さらに治療に伴う特有の有害事象も許容できる程度となってきた。

1 放射線療法の進歩と根治性・適応

前立腺がんに対する放射線照射療法はコンピュータ技術の長足の進歩とあいまって，革新的変遷をとげてきた。根治術と同様局所療法であるがために，最良の適応は局所限局がんであり，根治的前立腺摘除術と同等の成績が得られるとされている[131)]。しかし，最近では，1980年代半ばから90年代にかけて欧米で施行された大規模な無作為化比較対照試験の長期成績に基づき，特に内分泌療法との併用（ネオアジュバント・アジュバント）療法を行えば，局所進行がんですら，全生存でみた治療効果が向上することが証明されたため治療戦略の概念が大幅に変化した[132−142)]。適応となる対象が拡大され，有効な治療オプションも拡がったことに伴い，個々の症例に応じて，より良い治療法を選択するための正確な予後予測をしよう，すなわち治療前に「リスク」を分類しそれに応じた治療法を検討しようという考え方が昨今の前立腺がん診療の本流である[143−145)]。さらにはPSAの普及に伴う全世界的な前立腺がん検出頻度の増加傾向とともに，治療成績の視点からのみならず，コスト，合併症・有害事象，毒性，生活の質への影響をも鑑みて一次治療法の選択を考慮するといった傾向も顕著となってきている。長い自然史をもち，罹患率が疾患による死亡率を大幅に凌駕する前立腺がんにおいて，治療成績とのトレードオフを考慮し，最終的にどれほどの利益が得られるかを，治療選択時に十二分に考慮するという意味で重要な検討課題である。

前述の「リスク」は通常，低，中，高リスクと大きく3段階に分類されることが多いが，その定義にコンセンサスがあるわけではなく，個々の検討により詳細は多様である。したがって，論文などの内容の解釈，比較には慎重さが求められる。

2 放射線療法の種類と臨床成績

根治照射は照射法により，外照射および小線源を用いた組織内照射とに大別される。わが国で可能な外照射療法には通常のリニアック（X線），3次元原体照射（3D-CRT），強度変調放射線治療（intensity modulated radiation therapy，IMRT）の他，粒子線治療がある。X線の外照射のみで局所制御を得るためには，通常の分割照射法では70 Gy以上の線量が必要となる。また，有害事象発現率を抑えつつ十分な線量を有効に投与

するための様々な治療技術が開発されている。照射範囲に関しては，前立腺のみでよいか，全骨盤照射を併用するべきかについては結論を見ないものの，Radiation Therapy Oncology Group 9413 検討では，全骨盤照射にネオアジュバントおよび同時内分泌療法を用いた群での非再発生存率の向上が報告されている[141]。アジュバントとしての内分泌療法の期間については，概して高リスクの症例では長期（>24 カ月）が必要とされる。中リスクの症例では 6 カ月の短期でも効果が得られるとされ，低リスクのものでは不要と考えられている[132−142]。しかし，どのような内分泌療法を用いるべきなのか，至適な治療期間はどれくらいかなどに関しては結論が得られているわけではない。粒子線治療に関しては，わが国では陽子線および重粒子線治療が可能である。従来の技術に加えて粒子線の放射線物理学的特性（エネルギー，ブラッグピーク）を生かすことにより，一層至適な線量勾配を得ることが可能となるが，経費の点から見た治療効果上のバランスは必ずしもとれてはいないとの試算[146] もなされており，今後の課題である。

現時点でわが国でも可能な小線源治療の代表的なものとして，^{125}I による密封小線源永久挿入治療法（以下シード療法）および^{192}Ir による高線量率組織内照射がある[147,148]。特に前者は低リスクでは単独で，中・高リスクでは外照射と併用されることが多い。内分泌療法との併用効果については，無作為化比較対照試験（RCT）による治療成績の検討は未だ行われていない。これはシード療法単独での最良の適応対象は，もともと内分泌療法の併用効果が少ないと考えられている低リスク症例であることなどによる。このため密封小線源治療の場合，内分泌療法は，前立腺体積縮小などによる至適線量配置を得んがために，短期間のネオアジュバント治療として用いられることが多い。放射線治療後の臨床的再発，生化学的再発の評価法は多くの議論のあるところである[149−152]。前者では特に治療後の生検の意味合いについて，後者では PSA 測定の間隔・時期，有意変化のとらえ方に多くの議論が集中している。

3 補助照射療法および救済照射療法

2 次治療法としての放射線治療には根治的前立腺摘除術後の補助照射療法および局所再発や生化学的再発後の救済照射療法がある。いずれが優れるかについても多くの議論があるものの，両者の RCT では補助照射群で生化学的再発が有意に低下するが，全生存率には差がないとされている[153−155]。一方，局所浸潤などの術後高リスク前立腺がんでの再発様式は主に局所が多く，補助照射により遠隔転移，生化学的再発の頻度を低下させることも示された[155]。

4 放射線療法の課題と展望

前立腺がんの放射線療法においては，過去，多くの RCT による大規模検討が行われてきたが，多くの問題で未だ最終結論を見るに至っておらず，今後とも継続した前向きの検討が必要である。一方，わが国でも人口の高齢化に伴い，前立腺がん罹患頻度は急増し，今後，放射線療法の臨床上の位置づけ・役割がますます重要となっていくことは間違いないものと思われる。

3 内分泌療法

海外では進行前立腺がんが内分泌療法の適応であるが，わが国においては，進行前立腺がんのみならず早期の前立腺がんに対しても半数近くの症例が内分泌療法を初期治療として施行されている。内分泌療法による進行がんに対する疾患コントロールは，治療開始後数年間は良好である。早期がんに対しては，さらに長期にわたってコントロールされることが最近の臨床研究にて示されている。勃起障害などの性関連有害事象などを認めるが，重篤な合併症は少ない。

1 前立腺がん内分泌療法の現状と成績

前立腺がんに対する全身療法としては，内分泌療法が第一選択である。各種内分泌療法の近接効果は良好であるが，その効果の持続が進行例では 2-3 年であること，また，勃起障害（ED），性欲の低下，筋力低下，骨塩量低下など男性ホルモンの喪失による副作用[156]が問題となる。また，わが国では，早期の前立腺がん患者に対しても約45%の症例に初期治療として内分泌療法が選択されている[157]。

最も一般的な内分泌治療としては，luteinizing hormone-releasing hormone（LH-RH）アゴニストおよび抗アンドロゲン剤の併用あるいは単独療法が行われる。わが国では半数以上の症例に併用療法が用いられている[158]。LH-RH アゴニストとしては，goserelin あるいは leuprorelin が使用されている。抗アンドロゲン剤としてはステロイド性と非ステロイド性が日本で承認されている。LH-RH アゴニスト使用においては，投与初期に起こる一過性のテストステロン値上昇に伴うフレアアップ現象による尿路閉塞，転移巣に由来する骨痛，脊髄圧迫などが懸念される場合は抗アンドロゲン剤の併用を考慮すべきである。LH-RH アゴニストの有効性は去勢術と同等と考えられるが，有意差は認めないものの抗アンドロゲン剤の単独療法の有効性は LH-RH アゴニストと比較して低いと報告されている。しかし，抗アンドロゲン剤は，それ自体男性ホルモン（テストステロン）を低下させず，関連する副作用が少なく，症例によっては抗アンドロゲン剤単独療法が有用な場合もある。

局所限局性あるいは局所浸潤がんにおいて，根治的療法（根治的前立腺摘除術あるいは根治的放射線療法）を行った後に術後補助療法としての bicalutamide 投与の有用性検討では，有意な PSA doubling time の延長と objective progression risk の低下が認められた[159-161]。しかしわが国でのフォローアップ研究では有意な差を認めないという報告もあり，現時点でのコンセンサスは得られていない。長期成績において生命予後の改善が示されるかどうか，有害事象も含めた有用性の検討が必要である。

StageⅢ-Ⅳに対して，多くの場合内分泌療法が選択され，延命効果が得られている[162]。StageⅢでは，手術や放射線療法との併用が行われることもある。特に，放射線療法と内分泌療法の併用は放射線療法単独より生存期間の延長が得られるとする無作為化比較対照試験(RCT)[136]が報告されて以来，多くの症例に併用療法が行われている。

しかし，適応症例の選択，内分泌療法の開始時期，投与期間など解決していない問題が現在も残されている。

StageⅣ前立腺がんの標準治療は，外科的または薬物去勢によるアンドロゲン遮断療法である。前立腺細胞内のアンドロゲンのうち約40%は副腎由来であるとの考えから，去勢（精巣摘除またはLH-RHアゴニスト投与）と純性抗アンドロゲン剤を併用することで精巣および副腎由来のアンドロゲンを抑制する最大アンドロゲン除去療法（Maximal Androgen Blockade：MAB）の有用性が示された[163]。以後MABは進行前立腺がんの治療として一般的な手段となってきたが，去勢単独と比較し長期予後を改善するかどうかが論議の対象となっている。Prostate Cancer Trialists' Collaborative Groupが1995年に報告したメタアナリシス[164]では，MAB療法と去勢単独療法で生存期間に有意差を認めなかった。その後ステロイド性抗アンドロゲン剤を除外したメタアナリシスが2000年に報告された[165]。これによれば非再発期間，生存期間ともに有意にMAB療法が優れていることが示された。最近のメタアナリシスでは，5年生存率ではMAB療法が有意に優れていることが指摘されている[166-168]。これらは海外でのデータであるが最近わが国で行なわれた，抗アンドロゲン剤としてbicalutamideを用いてMABとLH-RHアゴニスト単独の二重盲検試験の結果が報告され，Time to Progressionにおいて明らかな効果が認められた[169]。この試験の長期成績を調査した結果から生命予後の改善も認めており，日本人におけるMAB療法の有用性が明らかになりつつある。

内分泌療法を継続しているにもかかわらず治療開始して数年後に病勢の悪化を認めることがある。そのような再燃がんと判断された場合でも抗アンドロゲン剤のみを中止することで一過性に病勢の低下を認めることがある（anti-androgen withdrawal syndrome）。しかし，PSA低下効果は通常2-4カ月であると報告されている。

内分泌療法再燃がんに対する抗がん剤単剤あるいは多剤併用療法による化学療法が試みられており，単独療法に用いられる薬剤としては，estramustine phosphate（EMP），cyclophosphamide（CPA），fluorouracil（FU），etoposide（ETP），などがある。しかし，今までRCTによって明らかな生存期間の延長が認められたものはなかった。最近，docetaxel（TXT）とステロイド[170]あるいはestramustine phosphateとの併用療法[171]が，mitoxantroneとステロイドの併用に比べて有意に生存率が改善したと報告された。なお，現在わが国ではestramustine phosphate，uracil/tegafur，ifosfamide（IFM），cis-platinum（CDDP），peplomycin（PEP）が前立腺がんに対して保険適応となっているが，他の薬剤は認可されていない。Docetaxelについては，認可を待っている状態であるが，2007年12月時点では認可されていない。

2 前立腺がん内分泌療法に伴う有害事象

LH-RH投与に伴う有害事象の一つに，前立腺がん随伴症状の増悪がある（0.1-5%）。これは，前述のようにLH-RH投与によるテストステロンの一過性上昇によるものと

考えられ，抗アンドロゲン剤を同時に投与することによってコントロール可能である[156]。そのほかに，ほてり，熱感，頭痛，顔面潮紅，めまい，発汗，性欲減退，ED，女性化乳房，乳房腫脹・圧痛，精巣萎縮，会陰部不快感などを認める。長期の投与により骨塩量の低下を認める。また注射部位の疼痛，硬結，発赤，皮下出血，膿瘍を認めることがある。

Bicalutamide 投与に伴う有害事象は，乳房腫脹，乳房圧痛，ほてり，勃起力減退，肝酵素上昇，総コレステロール上昇などである。頻度は 0.1%未満であるが，肝機能障害や黄疸を認めることがある。フルタミド投与に伴う有害事象は，女性化乳房，悪心・嘔吐，食欲不振，下痢，貧血，肝機能障害があり，1%未満ではあるが，めまい，ふらつき，うつ状態，胸やけ，胃痛などがある。0.5%程度であるが，重篤な肝障害を認めるので，投与後 1 カ月に 1 回は肝機能の検査が必要である。また，0.1%未満であるが間質性肺炎を認めることがある[156]。

4 無治療経過観察

血清 PSA テストの普及などによって早期前立腺がん患者数が増加している。待機療法はかつて北欧で実践されてきた待機遅延内分泌療法から，2 次治療に根治的治療を見据えた PSA 監視療法へと変化し，期待余命が 10 年を超える比較的若年で性的活動性の高い患者にも適応が拡大している。しかし，適切な患者選択規準や安全な経過観察方法に関してはまだ確立されておらず，国内外で臨床試験が進行中である。

1 PSA テスト導入によって変化しつつある前立腺がんの臨床像

かつて前立腺がんは，前立腺肥大症に対する外科的治療により偶然発見される以外に早期発見の糸口はなく，多くの患者は何らかの排尿障害があるか，転移による症状（骨転移による病的骨折など）で発見されていたが，PSA テストがスクリーニング手段として導入され，血清 PSA の上昇のみを契機にして発見される，限局性がん患者の比率が年々増加している[172]。これに伴い前立腺がんの腫瘍サイズも明らかに小さい時点で発見されるようになり[173]，手術や放射線治療などにより根治が得られる早期がん症例が増加している。

2 生命予後に影響しない可能性のある前立腺がんとは

元来，前立腺がんの中には大変増殖速度の緩徐なものが存在することは広く知られていた。剖検報告では高齢者の 60-70%に生命予後に影響しない前立腺がん（ラテントがん）が存在する[174,175]。日本人においても 70 歳以降では 20-30%でラテントがんを有するとされ，欧米人と比べ大きな差はない[176]。米国では前立腺がんの生涯罹患率が 15-20%とされるが，一方で前立腺がんによる生涯死亡率は 3%との報告もある[177]。このような背景から，PSA の上昇のみを発見契機とする早期前立腺がんの中にも，治療を行わなくとも生命予後に影響しないがんが存在する可能性が議論されるようになった。

3 待機遅延内分泌療法とは

前立腺がんと診断されてもすぐに治療せず，臨床症状が出現してからホルモン治療を開始するという治療方法は“待機遅延内分泌療法（deferred hormonal therapy）”と呼ばれ，北欧を中心に行われてきた。この治療法は根治を目指すものではなく，治療による勃起障害などの副作用を避けることを重視したものである。前立腺がんの分化度が高い場合の生存率は良好であるとの症例コホート研究の報告が数多くなされている[178−180]。ただし，限局性前立腺がん全体で見た場合，無治療経過観察では観察期間

が15年を過ぎると生存率の低下が見られ始めるようである[181]。待機遅延内分泌療法と根治的前立腺摘除術との無作為化比較対照試験（RCT）に関しては北欧の臨床試験（SPCG-4）の中間報告が公表されている[100,182]。観察期間の中央値が10年での追跡報告で，待機療法群は根治的前立腺摘除術群に比較して疾患特異的死亡率，遠隔転移，局所進行，全死亡リスクにおいて劣り，根治的前立腺摘除術の優位性が示された。特に，65歳未満の比較的若年群で根治的前立腺摘除術群の優位性が明らかであった。

4 PSA監視療法とは

前立腺がんの一部には緩徐な増殖速度のために生命予後に大きな影響を与えないものが存在すること，分化度が高いものでは無治療で経過観察しても15年程度では生存率にあまり差が出ないこと，PSAテストの普及により早期で比較的小さなサイズの前立腺がんが多くなりつつあること，そもそもPSAが前立腺がんの増殖動態をよく反映することなどから，PSA監視療法という新しい無治療経過観察方法の概念が登場した。すなわち，診断後即時には治療を開始せず，PSAの推移を見守りながら手遅れにならないタイミングで根治的な治療を開始するという治療選択肢が注目されるようになってきた。特に期待余命が10年未満の早期がん患者の場合，欧米の各種ガイドラインで，すでに有力な選択肢として記載されている[183−185]。

5 PSA監視療法の問題点と展望

期待余命が10ないし15年以上の70歳以下の患者にとって，PSA監視療法による最大の恩恵は根治的治療に伴う尿失禁や勃起障害などの有害事象を当面回避できること，治療に伴う時間的制約から逃れられることなどが挙げられる。しかし，根治的治療のタイミングを逸して生命予後が短縮する危険性があることを患者に十分理解させてから開始する必要がある。PSA監視療法が比較的若年の患者においても安全な選択肢となるために未解決の問題点を列挙する。①適切な患者選択規準がまだ確立していないこと，②適切な経過観察方法が確立していないこと，③PSAの推移と前立腺がんの増殖速度が一致しない場合があること，などである。

PSA監視療法患者の選択規準に関しては，生検時の病理学的所見とPSAの値などを基盤とした規準がいくつか提示されている。ヨーロッパで展開されている多国間国際比較研究PRIAS（Prostate cancer Research International-Active Surveillance）では，PSA 10.0 ng/ml未満，PSA-density（PSA値を前立腺体積で除した値）が0.2未満，多部位系統的生検でのがん陽性コアの本数が2本以下，Gleasonスコアが6以下，直腸診での病期診断でがんが被膜を破っていないT1-2の患者を選択して経過観察を行っている[186]。カナダのトロント大学を中心とした臨床研究では，PSA 10 ng/ml未満のstage T1cまたはT2aの患者でGleason pattern 4または5の成分がないことを選択規準としている[187]。わが国では厚生労働省がん研究助成金研究班が，stage T1cの患者でPSA

20.0 ng/ml 以下，Gleason スコア 6 以下，系統的 6 カ所以上生検での陽性コア本数 2 本以下，陽性コアにおける最大腫瘍面積が 50%以下を規準として前向き観察研究を展開している[188,189]。このように個々の臨床研究で多少の差異はあるものの，現時点で許容される患者選択規準の概略は示唆されていると思われる。

PSA 監視療法における経過観察方法に関しても，上述の臨床研究で様々な方法が検証中である。共通しているのは，PSA の動態（特に PSA 倍加時間）を経時的に評価することと，定期的な生検を必須としていることである。治療開始を勧告する PSA 倍加時間のカットオフに関しては一律 2 年とする方法や，65 歳以下の患者群では 3 年とする方法が検証中である。

9 前立腺がん検診と前立腺がんの QOL 評価

前立腺がん検診による生活の質（Quality of Life：QOL）の評価は未だ明らかにされていない。一方，前立腺がん治療に伴う自己記入式質問票を用いた QOL 研究が多数実施されており，治療による健康関連の生活の質の低下はほとんどないものの，治療法によっては排尿，排便，性機能に関する QOL 障害があることが報告されている。

生活の質（Quality of Life：QOL）とは，日常生活の作業能力，心理状態，人間関係を維持する能力，身体的不快感ないし快適度から構成される「日常生活における患者の機能ないし能力を示す指標」と考えられている[190]。また医療における QOL とは患者の病状や治療に対する理解，治療への期待，治療のリスクに対する寛容性，さらには価値観，人生観，その時点の経済状態，生活状況など多くの因子が関与する主観的で包括的な概念である。現在では QOL はがんを含む慢性疾患における患者の主観的な治療評価の一つとして広く認識されている。主観的な QOL を科学的，客観的に評価するために種々の方法が試みられてきたが，妥当性が検証された自己記入式調査票を用いるのが一般的になっている。

1 自己記入式 QOL 調査票

QOL には健康に関する一般的な QOL（health-related QOL（HR-QOL）もしくは generic HR-QOL）と対象疾患特異的な QOL（disease-specific QOL）に分類される（これらをまとめて HR-QOL とすることもある）。HR-QOL を評価する調査票として代表的な調査票を以下に示す。これらはいずれも日本語に翻訳されているが原本とともに版権を有しているため使用に際しては許可が必要である。

The MOS 36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）は医療評価に関して最もよく使用される QOL 調査票である[191,192]。この調査票は日本人の年代別標準値が明らかになっておりコントロールをおく必要がないことが特徴である。The MOS 8-Item Short-Form Health Survey（SF-8）は SF-36 より質問数を 8 問にまで絞りこみ簡略化して開発された調査票であり[193,194]，大きな集団の QOL を短時間で調査できることが特徴である。European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module 30（EORTC QLQ-C30）は EORTC で臨床試験に使用することを目的に開発された調査票であり[195,196]，Functional Assessment of Cancer Therapy-General（FACT-G）はがんを含む慢性疾患を対象に開発された調査票である[197,198]。

一方，前立腺がんに対する治療は排尿，排便，性機能に影響を及ぼすため前立腺が

ん特異的な QOL 評価にはこれらの事項に関する評価ができるような調査票が望ましい。The University of California Los Angeles Prostate Cancer Index（UCLA PCI）は限局性前立腺がんに対する疾患特異的調査票として開発されたもので[199,200]，SF-36 と組み合わせて用いられる。Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate（FACT-P）は FACT-G と組み合わせて用いるように開発された前立腺がん特異的な調査票である。Expanded Prostate Cancer Index Composite（EPIC）は UCLA PCI が放射線治療による排便に対する刺激症状の評価が十分ではない問題点を解決し，前立腺がんに対するあらゆる治療に関する QOL を評価できるように開発された調査票である[201,202]。

2 前立腺がん検診による QOL 評価

がん治療に対する QOL 評価の方法論はほぼ確立されているものの，がん検診における QOL 評価に関しては研究手法や調査票など未だ確立されていない。がん検診による QOL への影響はがん検診を受けることによる心理的負担とがん検診そのものによる身体的負担が原因になると考えられる。前立腺がん検診の場合，心理的要因として 1 次検診（ほとんどが PSA 採血）を受ける際，要精密検査となった場合，さらに精密検査の結果通知の際に自分はがんではないかという恐れ，不安等による QOL への影響が予想される。また直腸診や経直腸的超音波検査さらに生検時の羞恥心も影響を与える可能性がある。身体的要因では PSA 検査の際の採血，直腸診や経直腸的超音波検査による不快感や疼痛，生検の際の疼痛，血尿，血精液症，感染などの合併症が受診者の QOL に影響を与えると考えられる。このような前立腺がん検診の QOL を評価する妥当性の検証された調査票は現時点では開発されておらず，従来の HR-QOL 調査票に不安，痛みなどを検出する質問紙やアンケートを追加して QOL 評価が行われている。

Essink-Bot ら[203]は欧州で実施されている前立腺がん検診の無作為化比較対照試験である ERSPC においてスクリーニングの対象となり前立腺がん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，要生検となった受診者が生検を受けた後に SF-36 と不安等の心理的影響を問う質問表を用いて QOL 調査を行った。その結果，検診による健康一般に関する QOL 変化はほとんど認められないものの検診によって不安が増強することが明らかとなった。Madalinska ら[204]は同じく ERSPC に参加して前立腺がんと診断され手術あるいは放射線治療を受けた患者群と一般外来で診断された患者群の QOL を SF-36，UCLA PCI，および性機能調査票を用いて比較検討した。その結果，HR-QOL は両群間に差を認めず排尿に関する QOL はスクリーニング発見群のサブグループでは QOL が良好で排便と性機能の QOL は両群間に差を認めなかったと報告している。一方，Smith ら[205]は PSA スクリーニングで発見され種々の治療を受けた前立腺がん患者の QOL を評価し，排尿に関する 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。Taylor ら[206]は米国がん検診の無作為化比較対照試験（RCT）である Prostate，Lung，Colorectal and Ovarian（PLCO）Cancer Screening 研究において，スクリーニング群のうちの非

がん受診者群と非スクリーニング群とのbaselineと1年後のQOLを比較したところ両群のbaseline，および1年後のQOLには差を認めなかったと報告した。

QOL評価は方法論や対象で結果が変化することがあるばかりではなく，がん検診におけるQOL研究自体が確立されていないため一概にはいえないが，現状ではスクリーニングによって発見された前立腺がん患者のQOLが一般診療で発見された前立腺がん患者のQOLより著しく劣ることはないようである。しかし，検診による心理的影響が無視できないことは明らかである。対策として前立腺がん検診の方法，合併症も含めた予想される不利益，検診の限界，さらにはがんが発見された際の予想される追加検査や治療等についてできるだけわかりやすく受診者に情報を提供して周知するように努める必要があると考えられる。また，これらの検診によるQOLへの影響は短期的QOL変化であるが，検診によってがんと診断された場合はその後の検査や治療によるQOLへの影響も考慮に入れる必要があるため，今後は長期的視野に立った前立腺がん検診のQOL評価も必要となると考えられる。

3 前立腺がん治療におけるQOL評価

前立腺がんは典型的な高齢者がんであるため患者は合併症を有することが多く，その治療は排尿，排便，性機能に影響を及ぼす。また，前立腺がん検診で発見された前立腺がん患者は無症状でかつ限局性前立腺がんであることが多く，治療選択肢も種々存在する。そのため治療よるQOL評価は患者の治療法選択の際に重要な情報をもたらす。以下に限局性前立腺がんを対象としたQOL評価について簡潔に述べる。

恥骨後式根治的前立腺摘除術は限局性前立腺がんに対して最も選択される機会が多い治療法である。これまでに多くのQOL評価が報告されているが，SF-36とUCLA PCIを用いた評価では，HR-QOLは術後一過性に低下するものの1年後にはbaselineまで回復するが，性機能のQOLは術前レベルまでの回復は困難との報告が多い[207-209]。一方，放射線治療はその技術の進歩に伴いわが国でも根治治療として選択される機会が増えている。手術と放射線治療のQOLを比較した報告も多数あるが，おおむねHR-QOLでは差がないとする報告が多い[210]。しかし排便に関するQOLは手術と比較して低下し[211]，長期的には性機能のQOLも手術と同様に障害されると報告されている[212]。また，わが国では限局性前立腺がんでも多くの患者で内分泌単独療法が選択されている[157]。欧米では限局性前立腺がんに対する内分泌療法のQOL評価の報告はほとんどないが，内分泌療法の薬理効果から内分泌療法がQOLに与える影響は内分泌環境の変化に伴うものと内分泌療法の薬剤そのものの副作用によるものとが考えられる。前者にはhot flash，性機能障害，貧血，脱力，筋力低下，長期的には骨粗鬆症などがあり，後者には肝を主とする臓器障害，下痢，乳房痛，女性化乳房などが挙げられる。またMedical castrationや非ステロイド性抗アンドロゲン剤を使用する際には，経済的な影響もQOLに与える可能性がある。治療に際しては上記の事項を十分念頭に置くと共に，患者に対して適切に情報を提供することが肝要である。

10 前立腺がん検診の経済評価

前立腺がん検診の経済評価研究は国内外ともにまだ少なく，既存の費用効果分析の研究結果にも限界がある。そのため前立腺がん検診の経済評価について，信頼できる研究結果はまだ十分に蓄積されているとは言いがたい。したがって，現時点では経済効果で優れているとの十分な確証はないが，経済評価で劣っていると言えるようなエビデンスもなく，少なくとも経済効果を理由として前立腺がん検診を否定する段階にはない。

1 医療経済評価の方法

医療経済評価には，①費用分析（cost analysis），②費用効果分析（cost effectiveness analysis，CEA）/費用効用分析（cost utility analysis，CUA），③費用便益分析（cost benefit analysis，CBA）が含まれる。CEA/CUA は，費用を貨幣価値によって，アウトカムをさまざまな臨床効果指標によって定量化し，効果 1 単位当たりの費用を求める方法である。CBA は，費用とアウトカムの双方を貨幣価値に換算する手法である。アウトカムを貨幣価値に換算する手法として支払意思額（willingness to pay，WTP）を用いる方法がある[213]。

前立腺がん検診の有用性評価に当たっては，死亡率低下効果や QOL 改善効果などの臨床指標だけでなく，経済評価も重要である。本稿では，前立腺がん検診の経済評価に関する内外における既存のエビデンスについて概説する。

2 前立腺がん検診の費用

前立腺がん PSA 検診は血液検査のみの簡便な方法であり，比較的低侵襲かつ低コストであると考えられる。PSA 検診 1 回当たりの単価（unit cost）は，文献データから集めた限り，日本では 15 ドル[214]または 1,600 円[215]，アメリカでは 10 ドル（≒1180 円）[216]，カナダでは 11 ドル（≒1330 円）[217]，スウェーデンでは 139SEK（≒2540 円）[218] などとなっている。

検診そのものの費用だけでなく，その後の精査や治療にかかる費用も考慮する必要がある。日本における費用は，前立腺生検が 14,500 円/件，根治的前立腺摘除術が 1,436,000 円/件などと報告されている[215]。海外では，例えばカナダは前立腺生検が 1 件当たり 218 ドル（≒26,400 円），根治的前立腺摘除術が 4,516 ドル（≒546,000 円），放射線治療（外照射）が 4,257 ドル（≒515,000 円）などと示されている[217]。

ただし，日本のデータは診療報酬点数（charge）であり，正確な費用（cost）を反映

していない。また，文献の出版年や国による物価の相違，費用計算の手法上の問題点（間接費用が計上されていないなど）などのため，それぞれの金額を単純比較できない状況にある。

3 費用効果分析

がん検診の費用効果分析では通常，1獲得生存年あたりの費用（生存年数を1年延長するために要する費用），または1質調整生存年（Quality-Adjusted Life Year，QALY）あたりの費用（生活の質を調整した生存年数を1年延長するために要する費用）が計算される。

後藤らによれば，日本のデータを用いたマルコフモデルに基づく費用効果分析の推計結果は，50歳以上における費用効果比が毎年検診の場合5,066円/QALYであった[215]。Kobayashi et al.によれば，毎年検診の費用効果比は68.32ドル/QALYであった[219]。

一方，大腸がんスクリーニングの費用効果比は1,837-7,619ポンド/QALY[220]，11,900ドル/生存年[221]などと報告されている。

上記の数値を単純に比較すると，前立腺がん検診の方が費用効果はかなり優れているように見える（表）。しかし，大腸がん検診の効果は無作為化比較対照試験（RCT）等でほぼ明らかにされており，それらの結果に基づく費用効果分析の結果も十分に信頼に足る。一方で，前立腺がん検診についての結果[215,219]は，効果に関するよりエビデンスの低いデータ，または仮定的なデータを数理モデルに投入して推計したものであるから，その解釈にはより慎重を要する。

	典拠	費用効果比
前立腺がん検診	後藤ら[215]	5,066円/QALY
	Kobayashi et al.[219]	68.32ドル/QALY
Cf.）大腸がん検診	HERC[220]	1,837-7,619ポンド/QALY
	Maciosek et al.[221]	11,900ドル/生存年

近年，若年者の臨床的に重要ながんの診断精度を上げ，高齢者の生命に影響しない微小がんの過剰診断を回避するために，年齢階層別のPSA基準値が導入されている[38]。

上記の研究でも，PSA基準値が3.0 ng/ml以下の場合には，隔年検診が費用効果の上で最も効率的（63.37ドル/QALY）であり，これと比較した毎年検診の増分費用効果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）は165,938ドル/QALYと高額となった[219]。すなわち，毎年検診はがん発見率を向上させるが総費用も高くなるため，PSA基準値が低い層には隔年検診がより経済効率的であると言える。

4 費用便益分析

前立腺がん検診の厳密な費用便益分析の実施例はないが，便益を貨幣単位で評価した研究として，Yasunaga et al. の WTP 研究が挙げられる。仮想評価法（contingent valuation method）によって，日本人 50 代男性の前立腺がん検診に対する平均支払意思額は 18.9 ドルと推計された[222]。これは前立腺がん検診の費用と比較してもそれに見合うものであった。

5 前立腺がん検診の経済評価研究

前立腺がん検診の経済評価研究は国内外ともにまだ少なく，既存の費用効果分析の研究結果にも限界が多い。そのため前立腺がん検診の経済評価について，信頼できる研究結果はまだ十分に蓄積されているとは言いがたい。それは，死亡率低下などの効果（effectiveness）に関する評価について，まだ十分なコンセンサスが得られていないことも一因である。これまでの多くのがん検診の費用効果分析と同様，現在の前立腺がん検診の費用効果分析は，エビデンスのレベルが必ずしも高くない断片的なデータと，必ずしも正確でない費用に関するデータを投入した数理モデル分析のレベルにとどまっている。したがって，現時点では経済効果で優れているとの十分な確証はないが，経済評価で劣っていると言えるようなエビデンスもなく，少なくとも経済効果を理由として前立腺がん検診を否定する段階にはない。今後，前向きな大規模疫学研究によって，生存期間や QOL の評価だけではなく経済評価も併せて実施されれば，より真実に近い前立腺がん検診の有用性評価が可能となるはずである。

［参考］2007 年 10 月における為替レートは，1 ドル＝118 円，1 ポンド＝239 円，1 カナダドル＝121 円，1SEK（スウェーデン・クローナ）＝18.3 円である。

11 検診を受診することによる利益・不利益と受診しないことによる利益・不利益

PSA 検診を受診することの利益は，前立腺がんで死亡する危険が低くなることである。PSA 検診を受診することによる主な不利益は，ときに臨床的に PSA 検診では重要ではないがんが過剰診断されること，治療前診断の限界から，結果として過剰治療される場合があること，また，適切な治療であっても，場合によっては QOL が低下することである。しかし，PSA 監視待機療法の研究が進んでおり，また低侵襲治療をはじめとする治療法の進歩によって，今後，PSA 検診の不利益は減少していくと期待されている。

1 PSA 検診を受診することによる利益

①PSA 検査を用いた前立腺がん検診を実施すると，前立腺がんで死亡する危険や転移がんで発見される危険が明らかに低くなる[4−7,55−57,62−65]。

②臨床的に重要ながんを早期に発見することで，病状，価値観，合併症に対する受容，社会的な状況に応じて最適，かつ，より QOL 障害の少ない治療を選ぶことができるようになる。

2 PSA 検診を受診することによる不利益

①まれに，PSA がまったく上昇しない前立腺がんがあり，PSA 検査を継続受診しても見逃される。

②精密検査としての前立腺生検の合併症として，ときに発熱，直腸からの出血，血尿，血精液症を認めることがあるが，重篤なものは極めて少ない。

③標準的な経直腸的超音波ガイド下前立腺生検の 1 つである 6 カ所生検では，1 回の生検では 20〜30%の前立腺がんが見逃されるため，がんが見つからない場合も，注意深く経過観察をすることが必要である。

④PSA 値や直腸診にて，前立腺がんが疑われ，前立腺生検を行った場合，20〜50%にがんが診断される一方で，50〜80%で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になるが，そのリスクは PSA 値が高いほど低くなる。

⑤前立腺がん検診の普及率が高い欧米では，小さくて悪性度が低い，いわゆる臨床上意義のないがんが見つかることがある。最新の研究では，検診発見がんの 16%は PSA 監視待機療法の対象となるがんであったが，3.4 年の無治療経過観察中に，29%の患者が，手術，放射線，ホルモン治療に移行したと報告されている[223]。わが国では，厚労省のがん研究助成金研究班（主任研究者：筧　善行・香川大学泌尿器科教授）で

PSA 監視待機療法の研究が行われているが，真に治療を必要としないがんは 10%程度にとどまると考えられる。

⑥前立腺がんの治療（手術・放射線療法・ホルモン療法など）の合併症により，生活の質（QOL）が低下する危険性がある。

3 PSA 検診の不利益に対する対策

①PSA がまったく上昇しない前立腺がんは，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，直腸診や経直腸的超音波検査を行うことで，多くの場合診断することができる。

②前立腺生検後の直腸出血，血尿，血精液症は，ほとんどは特別な治療を必要としない。生検後に発熱や前立腺炎を発症したり，まれに前立腺炎から敗血症に至る場合があるが，適切に治療することで多くの場合治癒する。前立腺炎に罹患している場合，生検で前立腺炎の増悪をみる場合があるが，前立腺炎が治癒するまで生検を延期することで，その発症は予防できる。

③前立腺生検でがんではないと診断された場合，小さいがんが見逃されている可能性はあるが，泌尿器科専門医のもとで注意深く PSA 値の経過を観察し，直腸診等を定期的に行うことで，多くは根治可能な状態で発見することができる。

④特に PSA 値 4.0-10.0 ng/ml では，生検陽性率が 20-40%と必ずしも高くないため，不必要な生検を避けるために，様々な PSA 関連マーカーや MRI など画像診断の有用性が検討され，より適切な生検適応症例の選択が可能になってきている。

⑤理想的な PSA スクリーニングシステムを確立するためには，臨床的に重要ながんを見逃す（過小診断），あるいは臨床的に重要ながんに対して不十分な治療がなされてしまう（過小治療）ことを極力少なくし，過剰診断・過剰治療を避ける方向が望ましい。現時点では，1）最適なスクリーニング対象の絞り込み，2）PSA 基準値の工夫，3）PSA 関連マーカーを参考に生検適応を絞り込む，4）生検方法の工夫，5）生検病理所見を参考に，テーラーメイド治療を行う，などいろいろなレベルでの過小診断・過小治療，過剰診断・過剰治療を避ける方法が考えられている。

⑥PSA 監視待機療法については，現状ではその観察法は十分確立していない。過剰治療が避けられることが多いと期待されているが，なかには，根治療法のタイミングを逸して，生命予後が短縮する，過小治療の危険性もある。現在，治療前の臨床的に重要ではないがんの予測ノモグラムの開発が進んでおり，近い将来には最適な適応や経過観察の方法が確立される可能性が高い。

⑦がんの治療の合併症（尿失禁・勃起不全・排尿障害等）により，生活の質が低下する危険性があるが，その後の長期間の生活の質の調査では，前立腺全摘除術，放射線治療のいずれかにかかわらず，治療 1 年後で，健康関連の生活の質は治療前の状態まで回復することも報告されている。

4 PSA 検診を受診しないことによる利益

①PSA 検査の偽陽性（PSA 値が異常者の 60－70%はがんではない）により不必要な精密検査を受ける必要がなくなる。

②PSA の偽陽性症例は，がんでないにもかかわらず「がんであるかもしれない」との不安を持つことがなくなる。

③日本人では，検診発見がんの 5－10%に存在するといわれている臨床的に重要ではないがん（治療の必要のないがん）が診断・治療されることがなくなる。

5 PSA 検診を受診しないことによる不利益

①前立腺がんで死亡する危険や転移がんに進行する危険が高くなる[4－7,55－57,62－65]。

②臨床的に重要ながんの早期発見は難しく，進行がんで発見される危険性が高くなり，その際には限定された治療選択しかできなくなり，また，その際の生命予後は明らかに悪くなる。

12 世界における前立腺がん検診の推奨度・評価・現状

前立腺がん検診の推奨度は専門機関や学会によって意見は異なるが，「検診の利益と不益を説明した上で，希望者に対しては前立腺がん検診を行うべき」との考えが，世界のベースラインのコンセンサスである。

2008年版刊行時の米国がん学会のガイドライン[224]においては，前立腺がん検診による利益と不利益を説明し，希望者に対しては50歳以上での検診を推奨している。検査法はPSA値測定と直腸診を推奨し，また，年齢上限は平均余命が10年の年齢としている。さらに，前立腺がん罹患率が高い黒人，あるいは，前立腺がんの家族歴を有する人には45歳あるいは40歳からの検診受診を推奨している。米国泌尿器科学会も米国癌学会のガイドラインと同様の基本方針で，50歳以上，高危険群では40歳以上の毎年のPSA値測定と直腸診による検診受診を推奨している[225]。

一方で，米国予防医療専門委員会（USPSTF）ではすべてのがん検診の推奨度を考察し公表している[226]。前立腺がん検診に関しては，前立腺がん死亡率の低下に関するいくつかの研究があるものの大規模無作為化比較対照試験（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，スクリーニング検査，治療によって引き起こされるQOL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。現時点では，ルーチンの検診を推奨すべきエビデンスも，また推奨しないエビデンスもないことを理由に，検診とその後の治療に関して受診者に情報提供を行い，受診をするか否かは自己判断に委ねるべきとしている。アメリカ内科学会は，USPSTFと同様の方針で，検診の利益と不利益について情提供を行い，検診受診の自己判断を推奨している[227]。

ヨーロッパでのがん予防勧告委員会においては，RCTの結果が出ていないことを理由に，ルーチン検査の一環としてのインフォームド・コンセントなきPSAスクリーニングは，行うべきではないとの見解である[228]。

2010年増補版刊行時点での米国泌尿器科学会のPSA検査の適正使用ガイド[23]では，前立腺がん検診による利益と不利益を説明し，希望者に対しては40歳以上での検診を推奨している。検査法はPSA値測定と直腸診を推奨し，また，年齢上限は平均余命が10年以上としている。

その他の専門機関では，ERSPCの前立腺がん死亡率低下効果の結果をふまえた上でのガイドラインの更新はできていない。

13 前立腺がん検診受診前・受診後のファクトシート

住民検診や人間ドックで前立腺がん検診を実施する際には，ファクトシートを用いて，PSA 検診の受診により，前立腺がん死亡率が低下する事を情報提供することが最も重要であるが，段階的に，前立腺がん・前立腺がん検診に関する利益・不利益を，最新かつ正確なデータを基に周知させることが大切である。

1 1 次検診受診前のファクトシート（表 1）

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がん死亡率低下が，RCT で証明されたことを情報提供しなければならない。

また，わが国の前立腺がん検診・前立腺がんに関連する基盤的な情報として，PSA が普及してきた 1992 年以降においても，検診未実施あるいは検診暴露率が 5%以下の市町村では，発見される前立腺がんの約 30%に転移を認めること[1]，それに対して，検診受診により約 90%のがんは転移出現以前に発見できる[50] との記載は重要である。

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であり，PSA 値に応じてがん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。

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 検診受診前の情報提供では，最も重要な前立腺がんの死亡率低下効果の他には，上記のような説明を行うことで十分である。

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好ましい。

2 1 次検診受診後のファクトシート（表 2）

前立腺がん検診受診後のファクトシートでは，①PSA 値とがん診断確率の関係，②PSA カットオフ値以下の場合に推奨される検診間隔，③生検を行うことの利点・欠点，③生検を行わないことの利点・欠点，④がんが診断された場合に，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法，放射線療法，ホルモン療法，PSA 監視待機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ある。また，総論的ではあるが，前立腺がんの治療法は，早期に発見できれば年齢・全身状態・治療効果・QOL 障害について自分自身で理解し

表●1　前立腺がん検診受診前の情報

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
●2007 年には約 10,000 人が前立腺がんで死亡していると推定されています。また，日本において前立腺がんは男性のがんの中で 8 番目の死亡原因となっています。	●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。
●2020 年には，前立腺がんの罹患数は肺がんについで第 2 位になり，死亡数は，2000 年の約 3 倍増加すると予測されています。	●何らかの排尿に関する症状が出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 検診を受診することで，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。
●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。場合によって，補助的に直腸診をいっしょに行います。	●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。
●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）あるいは直腸診を行わないと，一般的には見つけることは難しいと言われています。	●前立腺生検を行った場合，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。
●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ることから，多くの住民検診では 50 歳からの検診受診が可能になっていますが，家族の方に前立腺がんにかかられた方がいる場合，前立腺がんになる危険が高くなるので，40 歳からの検診受診がより勧められます。	●標準的な前立腺生検方法でも，20-30%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も，注意深く経過観察をすることが必要です。
●40 歳代での前立腺がん発見率は低いのですが，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非常に役立つ可能性が高いことから，基本的に受診年齢に制約がない人間ドック検診では，40 歳からの受診がより勧められます。	●PSA 値，直腸診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 10.0 ng/ml 以下の方では 20-40%の方にがんが診断される一方で，60-80%の方ではがんが診断されず，不必要な生検を受けることになります。しかし，PSA 値が上昇するほど，がんの可能性が高くなりますので，不必要な生検を受ける可能性は低くなります。
●PSA 検診を受診すると，約 8%の方の PSA 値が異常値となります。PSA 検査あるいは直腸診にて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。前立腺の 6-12 カ所（場合によってはそれ以上）に細い針を刺して組織を採ります。	●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 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 検査や直腸診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。
●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。	●前立腺がん検診を行うと，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，結果的に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，約 10%の確率であります。
●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超えた方の場合には，がんが見つかる可能性は 20%前後です。	●“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。ご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）になる可能性があります。また，PSA 値の上昇が軽度で生検で診断されたがんの悪性度が低く，かつ，がんの大きさが小さい方においても，過剰治療となる可能性が懸念されます。

表●2　前立腺がん検診受診後の情報

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
●PSA 検査で 1.0 ng/ml 以下の人は，その後 5 年間で PSA 値が 4.0 ng/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。 ●PSA 検査で 1.1-2.0 ng/ml 以下の人は，その後 5 年間で PSA 値が 4.0 ng/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。 ●PSA 検査で 2.1-3.0 ng/ml 以下の人は，その後 5 年間で PSA 値が 4.0 ng/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。 ●PSA 検査で 3.1-4.0 ng/ml 以下の人は，その後 5 年間で PSA 値が 4.0 ng/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。 ●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，4.0 ng/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：3.0 ng/ml，65-69 歳：3.5 ng/ml，70 歳以上：4.0 ng/ml）を用います。 ●PSA 検査あるいは直腸診にて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。前立腺の 6-12 カ所（場合によってはそれ以上）に細い針を刺して組織を採ります。 ●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み方は，CT スキャン，MRI，骨シンチグラム，直腸診，超音波検査などによって検査します。 ●前立腺がんの主な治療は，1）PSA 監視待機療法，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て選びます。 ●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，自分の考え・生き方に合った，最も良い治療法を選ぶことになります。 ●PSA 値がカットオフ値を超えた方は，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，前立腺がんで死亡する確率が明らかに低くなることがわかっています。	●前立腺生検を行った場合，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。 ●標準的な前立腺生検方法でも，20-30%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も，注意深く経過観察をすることが必要です。 ●PSA 値，直腸診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 10.0 ng/ml 以下の方では 20-40%の方にがんが診断される一方で，60-80%の方ではがんが診断されず，不必要な生検を受けることになります。しかし，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。 ●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 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 検査や直腸診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。 ●前立腺がん検診を行うと，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，結果的に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，約 10%の確率であります。 ●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治療です。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ます。尿漏れはあっても軽度の場合がほとんどです。 ●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 IMRT（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ができるため，治療効果を高め，合併症を減らすことが可能です。他の高度な放射線治療としては，粒子線・陽子線治療も一部の施設で可能になっています。外照射と内照射の組み合わせ，さらにそれらとホルモン療法の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癒できる可能性が高くなっています。主な合併症は，直腸からの出血で，勃起障害も手術よりは少ないものの 20-40%で起こります。 ●ホルモン療法は，1 カ月から 3 カ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。女性ホルモン剤も，がんの進み方によって使用します。また，ホルモン療法は，手術・放射線療法と組み合わせて用いることもあります。主な合併症は，勃起障害，骨塩量低下，体のほてり，発汗，筋力低下などです。 ●特に，小さい，悪性度の低いがんが発見された場合，PSA 検査を定期的に行い，無治療で経過を観察する PSA 監視待機療法も治療選択の一つです。 ●積極的な治療を行うことで，がんを完治させ，余命が延長し，生活の質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。

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，ということについての情報提供が重要である。

以上の情報提供により，がん検診での PSA 検査結果をみた上で，利益と不利益のバランスを考え，進むべき精査のレベルを決めることができ，また，がん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，概略を知ることができる。

14 住民検診における前立腺がん検診のシステム

基本健康診査との同時実施の PSA 検査による前立腺がん検診は，わが国での検診形態の主流である。住民検診では，単に検診機関が受診者に対して 1 次検診としての PSA 検査を提供するだけでは検診としての精度が維持できない。1 次検診における問診，1 次検診異常者に対する 2 次検診受診通知と泌尿器科専門医が常勤している 2 次検診機関の紹介，2 次検診結果の集計までの精度管理をしていることが重要である。

1 1 次スクリーニング受診前・受診時の対応

スクリーニング受診前に，表 1（45 頁）の前立腺がん 1 次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することが好ましい。

その後，スクリーニング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・子・兄弟）の前立腺がん患者の有無を聴取する。また，前立腺がん，前立腺肥大症の治療歴の問診が重要である。前立腺肥大症の治療薬では抗男性ホルモン剤である酢酸クロルマジノン（プロスタール® 錠），アリルエストレノール（パーセリン® 錠），5α 還元酵素阻害剤であるデュタステリド（アボルブ® カプセル），男性型脱毛症薬であるフィナステリド（プロペシア® 錠）は PSA 値を約半分に低下させるため[41,42,44–46]，PSA 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。

2 1 次スクリーニング異常者の判定

1 次検診においては，地域の開業医での PSA 単独検診が主体であるが，基準値を設定すれば判定は容易である。直腸診を行う場合，専門医が関わることが多いが，小結節などの直腸診の軽度異常に対しては PSA 2.0 ng/ml 以上を精密検査対象とすることにより，診断効率の良い検診システムが確立できることが報告されている[229]。

3 1 次スクリーニング異常者に対する受診勧奨

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，内科医などの実地医家を介して受診者に渡される場合があるが，表 2（46 頁）の前立腺がん 1 次検診受診後の情報が記載されたファクトシートなどを用いて，

情報提供を行うことが重要である。

4 適正な 2 次スクリーニング施設の指定

適切な 1 次スクリーニングが行われ，2 次スクリーニング施設に 1 次スクリーニング異常者が誘導されたとしても，2 次スクリーニング施設の体制が不備であれば，がん発見率の低下をきたし，スクリーニングの精度が低下してしまう。適正な 2 次スクリーニング施設の指定は，受診者の利益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。2 次スクリーニング施設が備えるべき条件は泌尿器科医が常勤していること，経直腸的前立腺エコー下での前立腺針生検が可能なことである。

5 2 次スクリーニング結果の集計による検診の精度管理

2 次検診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検診機関による 2 次検診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の情報提供に関しては，個人情報保護法「利用目的による制限」第十六条の除外規定として明記されており，本人の承諾は不要である。

15 人間ドックにおける前立腺がん検診のシステム

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，1 次検診の際に直腸診を同時に行う場合がある。また，2 次検診結果の集計に関しては，個人情報保護法との間連で，市町村が実施主体の住民検診とは異なる対応が必要である。

1 1 次スクリーニング受診前・受診時の対応・異常者の判定

住民検診と基本的に同様である。表 1（45頁）の前立腺がん 1 次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することが好ましい。

2 1 次スクリーニングの結果報告と受診勧奨

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 2 次検診受診率が低くなることが懸念される。住民検診と同様に，前立腺がん 1 次検診受診後の情報が記載されたファクトシートなどを用いた説明がなされるべきである。

3 適正な 2 次スクリーニング方法と精度管理

人間ドック検診においても適切な 2 次スクリーニング施設の指定は必須である。また，2 次スクリーニング施設の評価や精度管理を行う上で，住民検診と同様に 2 次検診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，人間ドック検診では，本人の許可なく 2 次検診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上好ましい。

16 総合評価・結論

日本の前立腺がん検診の普及率は低く，前立腺がん死亡率は上昇し続けており，発見される前立腺がんの約 30%は骨転移を伴うものであることから，現時点で最も効果が期待できる対策として，すべての市町村の住民検診と全ての人間ドックの施設において PSA 検診の受診機会を提供すべきである。

米国では，50 歳以上の男性の 75%は少なくとも 1 回は PSA 検診を受診しており，前立腺がん死亡率は 1990-1992 年をピークに低下し続けている。現時点では，前立腺がんに対する有効な 1 次予防方法がないことから，死亡率低下効果は，2 次予防（PSA 検診）の普及と，それに続く 3 次予防（治療）の進歩によるものと考えられる。

欧州の国際共同研究である ERSPC によって，PSA 検診の死亡率低下効果が証明されたことで，いままでの，オーストリアのチロル研究[7]，カナダのケベック研究[55,56]，イタリアのフローレンス研究[57] など，PSA 検診の死亡率低下効果を証明した研究の妥当性が再確認され，また米国における 1992 年以降の前立腺がん死亡率の低下[5]は，2 次予防（PSA 検診）の普及と，それに続く適切な 3 次予防（治療）によるものであることが決定的となった。ただし，ERSPC の平均経過観察期間は約 9 年と短く，コンタミネーションの補正をしていないため，PSA 検診受診による，前立腺がん死の生涯リスクの低減効果は，現時点ではいまだに過小評価されていることを考慮すべきである。

また，死亡率低下効果という，がん検診において最も重要な利益が明らかになった PSA 検査を用いた前立腺がん検診ではあるが，一方で，その死亡率低下の過程において，過剰診断や治療による QOL の低下によって，不利益を受けた前立腺がん症例が存在することも重要な事実である。今後も前立腺がん検診や前立腺がんに関する正しい情報提供を行い，その後，受診希望者に対して検診の場を提供することが重要であることには変わりがない。

日本泌尿器科学会は，がん検診の最も重要な利益である死亡率低下効果が確実な PSA 検診を強く推奨する。

参考文献

1) 武智浩之ほか: 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．2005; 18: 997-9.
2) 厚生労働省: 平成 20 年　人口動態統計月報年計（概数）の概況．統計表: 第 6 表　死亡数・死亡率（人口 10 万対），死因簡単分類別．[home page on internet]. Available from: http://www. mhlw. go. jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai08/toukei6.html
3) 黒石哲生ほか: 日本のがん死亡の将来予測．がん・統計白書―罹患/死亡/予後― 2004（大島明，黒石哲生，田島和雄，編），pp219-234，篠原出版新社，2004.
4) Schröder FH, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009; 360: 1320-8.
5) Jemal A, et al. : Cancer Statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009; 59: 225-49.
6) Colloi JL, Amling CL: Prostate cancer mortality rates compared to urologist population densities and prostate-specific antigen screening levels on a state-by-state basis in the United States of America. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2008; 11: 247-51.
7) Bartsch G, et al. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: Early Detection, Treatment, Outcome, Incidence and Mortality. BJU Int. 2008; 101, 809-16.
8) がんの統計'05: 悪性新生物年齢調整罹患率，主要部位別・年次別（昭和 50 年～平成 11 年）: available at: http://www.ncc.go.jp/jp/statistics/2005/data08.pdf: accessed on March 21, 2006.
9) がんの統計'05: 悪性新生物罹患数，罹患率および年齢階級別罹患率（平成 11 年）: available at: http://www.ncc.go.jp/jp/statistics/2005/data07.pdf: accessed on March 21, 2006.
10) 大野ゆう子，ほか: 日本のがん罹患の将来推計．がん・統計白書―罹患/死亡/予後―2004（大島明，黒石哲生，田島和雄，編），pp201-217，篠原出版新社，2004.
11) Carter BS, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. J Urol. 1993; 150: 797-802.
12) Valeri A, et al. Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. Prostate. 2000; 45: 66-71.
13) Steinberg GD, et al. Family history and the risk of prostate cancer. Prostate. 1990; 17: 337-47.
14) Giovannucci E, et al A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 1993; 85: 1571-9.
15) 中田誠司，ほか: 日本及び世界における前立腺癌死亡と食摂取様式の相関分析．癌の臨床．1994; 40: 831-6.
16) Hebert JR, et al. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 1637-47.
17) Eichholzer M, et al. Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeen-year follow-up of the prospective Basel study. Prostate. 1999; 38: 189-98.
18) Clark LC, et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. Br J Urol. 1998; 81: 730-4.
19) Hartman TJ, et al. The association between baseline vitamin E, selenium, and prostate cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1998; 7: 335-40.
20) Bosetti C, et al. Food groups and risk of prostate cancer in Italy. Int J Cancer. 2004; 110: 424-8.
21) Dagnelie PC, et al. Diet, anthropometric measures and prostate cancer risk: a review of prospective cohort and intervention studies. BJU Int. 2004; 93: 1139-50.
22) 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 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.
23) Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. American Urological Association. [home page on internet]. Available from: http://www. auanet. org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/psa09.pdf
24) Loeb S, et al. Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. Urology. 67: 316-20, 2006.
25) Ito K, et al. Prostate carcinoma detection and increased prostate-specific antigen levels after 4 years in Dutch and Japanese males who had no evidence of disease at initial screening. Cancer. 2005; 103: 242-50.
26) McGreevy K, et al. Impact of race and baseline PSA on longitudinal PSA. Int J Cancer.: 2006; 118, 1773-1776.
27) Candas B, et al. Relationship among initial serum

prostate specific antigen, prostate specific antigen progression and prostate cancerdetection at repeat screening visit. J Urol. 2006; 175: 510-7.

28) D'Amico AV, et al. : Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. JAMA. 2005; 294: 440-447.

29) D'Amico AV, et al. : Preoperative PSA Velocity and the Risk of Death from Prostate Cancer after Radical Prostatectomy. N Engl J Med. 2004; 351: 125-35.

30) 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: 渡邉　決) 平成6・7年度研究成果報告書

31) U. S. Preventive Services Task Force: Screening for Prostate Cancer. [home page on internet]. Available from: http://www. ahrq. gov/CLINIC/uspstf/uspsprca. htm

32) Imai K, et al.: Diagnostic significance of prostate specific antigen and the development of a mass screening for prostate cancer. J Urol. 1995; 154: 1085-9.

33) Ito K, et al. Clinicopathological features of prostate cancer detected by transrectal ultrasonography-guided systematic six-sextant biopsy. Int J Urol. 1997; 4: 474-9.

34) Catalona WJ, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol. 1994; 151: 1283-90.

35) Gustafsson O, et al. Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2,400 men. J Urol. 1992; 148: 1827-31.

36) Gann PH, et al. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. JAMA. 1995; 273: 289-94.

37) 山本　巧, ほか: 前立腺特異抗原 (PSA) による前立腺がん検診と精度管理. 日本がん検診・診断学会誌. 2004; 11: 37-9.

38) Ito K, 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.

39) 山本　巧, ほか: 前立腺がん集団検診における年齢階層別発見がんの臨床病理学的検討. 日本がん検診・診断学会誌. 2003; 10: 118-22.

40) Thompson IM, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level< or=4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004; 350: 2239-46.

41) Guess HA, et al. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. Prostate. 1993; 22: 31-7.

42) Espana F, et al. Changes in molecular forms of prostate-specific antigen during treatment with finasteride. Brit J Urol. 2002; 90: 672-7.

43) Oesterling JE, et al. Biologic variability of prostate-specific antigen and its usefulness as a marker for prostate cancer: effects of finasteride. The Finasteride PSA Study Group. Urology. 1997; 50: 13-8.

44) Fujimoto K, et al. Prostate-specific antigen changes as a result of chlormadinone acetate administration to patients with benign prostatic hyperplasia: a retrospective multi-institutional study. Int J Urol. 2006; 13: 543-549.

45) 今井利一, ほか: アリルエストレノール投与による血中 PSA 値の変化について. 泌尿器外科. 1999; 12: 253.

46) Marks LS, et al. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5alpha-reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. J Urol. 2006; 176: 868-74.

47) Ito K, et al. Cumulative probability of PSA increase above 4.0 ng/ml in population based screening for prostate cancer. Int J Cancer. 2004; 109: 455-60.

48) Ito K, et al. Possibility of re-screening intervals of more than one year in men with PSA levels of 4.0 ng/mL or less. Prostate. 2003; 57: 8-13.

49) Ito K, et al. The risk of rapid prostate specific antigen increase in men with baseline prostate specific antigen 2.0 ng/ml or less. J Urol. 2004; 171: 656-60.

50) Kubota Y, et al. Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in Japanese communities. Prostate. 2002; : 50: 262-9.

51) Aus G, et al. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer--results from a prospective, population-based randomized controlled trial. Eur Urol. 2007; 51: 659-64.

52) Roemeling S, et al. Biochemical Progression Rates in the Screen Arm Compared to the Control Arm of the Rotterdam Section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Prostate. 2006; 66: 1076-81.

53) Ito K, et al. Lead time of prostate cancer detected in population based screening for prostate cancer in Japan. J Urol. 2007; 178: 1258-64.

54) Andriole GL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 2009; 360: 1310-9.

55) Labrie F, et al. Screening decreases prostate cancer

death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate. 1999; 38: 83-91.
56) Labrie F, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate. 2004; 59: 311-8.
57) Ciatto S, et al. Prostate cancer specific mortality in the Florence screening pilot study cohort 1992-1993. Eur J Cancer. 2006; 42: 1858-62.
58) 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: 渡邉　泱) 平成6・7年度研究成果報告書.
59) 中川修一, ほか: 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・コントロール研究. 日本泌尿器科学会雑誌. 1998; 89: 894-8.
60) Concato J, et al. The effectiveness of screening for prostate cancer; A nested case-control study. Arch Intern Med. 2006; 166: 38-43.
61) Kopec JA, et al. Screening with prostate specific antigen and metastatic prostate cancer risk: A population based case-control study. J Urol. 2005; 174: 495-9.
62) Jemal A, et al. Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to medical care in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14: 590-595.
63) Bartsch G, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. Urology. 2001; 58: 417-24.
64) Oberaigner W, et al. Reduction of prostate cancer mortality in Tyrol, Austria, after introduction of prostate-specific antigen testing. Am J Epidemiol. 2006; 164: 376-84.
65) Bartsch, G, et al. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: Early Detection, Treatment, Outcome, Incidence and Mortality. J Urol. 2007; 177 (suppl.): 583-584.
66) Vutuc C, et al. Prostate cancer and prostate specific antigen (PSA) screening in Austria. Wien Klin Wochenschr. 2005; 117: 457-61.
67) Lu-Yao G, et al. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. BMJ. 2002; 325: 740-5.
68) Oliver SE, et al. Comparison of trends in prostate-cancer mortality in England and Wales and the USA. Lancet. 2000; 355: 1788-9.
69) Perron L, et al. PSA screening and prostate cancer mortality. CMAJ. 2001; 166: 586-91.
70) Coldman AJ, et al. Trends in prostate cancer incidence and mortality: an analysis of mortality change by screening intensity. CMAJ. 2003; 168: 31-5.
71) La Rosa F, et al. Epidemiology of prostate cancer in the Umbria region of Italy: evidence of opportunistic screening effects. Urology. 2003; 62: 1040-4.
72) Threfall TJ, et al. Prostate cancer in West Australia: trends in incidence and mortality from 1985 to 1996. Med J Aus. 1998; 169: 21-4.
73) Skarsgard D, Tonia J. Prostate cancer in Saskatchewan Canada, before and during the PSA era. Cancer Cause Control. 2000; 11: 79-88.
74) Majeed A, et al. Trends in prostate cancer incidence, mortality and survival in England and Wales 1971-1998. BJU Int. 2000; 85: 1058-62.
75) Post PN, et al. Trends in incidence and mortality rates for prostate cancer before and after prostate-specific antigen introduction. A registry-based study in Southeatern Netherlands, 1971-1995. Eur J Cancer. 1998; 34: 705-9.
76) Brewster DH, et al. Rising incidence of prostate cancer in Scotland: increased risk or increased detection? BJU Int. 2000; 85: 463-73.
77) Gilliland F, et al. Trends in prostate cancer incidence and mortality in New Mexico are consistent with an increase in effective screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1994; 3: 105-11.
78) Friedman GD, et al. Case-control study of screening for prostatic cancer by digital rectal examinations. Lancet. 1991; 337: 1526-9.
79) Richert-Boe KE, et al. Screening digital rectal examination and prostate cancer mortality: a case-control study. J Med Screen. 1998; 5: 99-103.
80) Weinmann S, et al. Cancer Causes Control. 2004; 14: 133-8.
81) Jacobsen SJ, et al. Screening digital rectal examination and prostate cancer mortality: a population-based case-control study. Urology. 1998; 52: 173-9.
82) Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. J Am Board Fam Prac. 2003; 16: 95-101.
83) Keetch DW, et al. Serial prostate biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol. 1994; 151: 1571-4.
84) Eskew LA, et al. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol. 1997; 157: 199-203.
85) Cooner WH, et al. Prostate cancer detection in a

clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol. 1990; 143: 1146-52.
86) Gustafsson O, et al. Complication following combined transrectal aspiration and core biopsy of the prostate. Scand J Urol Nephrol. 1990; 24: 249-51.
87) Aus G, et al. Transrectal ultrasound examination of the prostate: complications and acceptance by patients. Br J Urol. 1993; 71: 457-9.
88) Sieber PR, et al. Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy. J Urol. 1997; 157: 2199-200.
89) Enlund AL, et al. Morbidity of ultrasound-guided transrectal core biopsy of the prostate without prophylactic antibiotic therapy. A prospective study in 415 cases. Br J Urol. 1997; 79: 777-80.
90) Rietbergen JB, et al. Complications of transrectal ultrasound-guided systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population-based screening program. Urology. 1997; 49: 875-80.
91) Norberg M, et al. Determinants of complications after multiple transrectal core biopsies of the prostate. Eur Rad. 1996; 6: 457-61.
92) Aus G, et al. Infection after transrectal core biopsies of the prostate-risk factors and antibiotic prophylaxis. Br J Urol. 1996; 77: 851-5.
93) Torp-Pederson S, et al. Transrectal biopsy of the prostate guided with transrectal US: longitudinal and multiplaner scanning. Radiology. 1989; 170: 23-7.
94) Rodriguez LV, et al. Risk and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. J Urol. 1998; 160: 2115-20.
95) Naughton CK, et al. Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: A prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. J Urol. 2000; 163: 168-171.
96) Kakehi Y, et al. : Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy: a nation-wide survey in Japan. Int J Urol. 2008; 15: 319-21.
97) 金子榮蔵，ほか: 消化器関連の偶発症に関する第4回全国調査報告-1998年より2002年までの5年間．日本消化器内視鏡学会誌．2004; 46: 54-61.
98) 星　朗，北村　論: 日本における気管支鏡検査の現況．気管支学．1995; 17: 475-83.
99) Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. Lancet. 1997; 349: 906-10.
100) Bill-Axelson A, et al. Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. N Engl J Med. 2005; 352: 1977-84.
101) Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. J Urol. 1994; 152（5 Pt 2）: 1837-42.
102) Han M, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. Urol Clin North Am. 2001; 28: 555-65.
103) Derweesh IH, et al. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. Urol Oncol. 2004; 22: 300-6.
104) Lu-Yao GL, et al. An assessment of radical prostatectomy. Time trends, geographic variation, and outcomes. The Prostate Patient Outcomes Research Team. JAMA. 1993; 269: 2633-6.
105) Eastham JA, et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol. 2003; 170: 2292-5.
106) Van Poppel H, et al. Quality control of radical prostatectomy: a feasibility study. Eur J Cancer. 2001; 37: 884-9.
107) Kaiho Y, et al. Intraoperative electrophysiological confirmation of urinary continence after radical prostatectomy. J Urol. 2005; 173: 1139-42.
108) Sokoloff MH, Brendler CB: Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. Urol Clin North Am. 2001; 28: 535-43.
109) Huland H, et al. Systematic biopsies and digital rectal examination to identify the nerve-sparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage T2, N0 prostatic carcinoma. Urology. 1994; 44: 211-4.
110) Aus G, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. BJU Int. 2002; 90: 561-6.
111) Klotz LH, et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. J Urol. 2003; 170: 791-4.
112) Namiki S, et al. Quality of life after radical prostatectomy in Japanese men: 2 year longitudinal study. Jpn J Clin Oncol. 2005; 35: 551-8.
113) Stanford JL, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. JAMA. 2000; 283: 354-60.

114) Ogura K, et al. Role of sildenafil citrate in treatment of erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. Int J Urol. 2004; 11: 159-63.
115) Lodding P, et al. Inguinal hernia after radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: a study of incidence and risk factors in comparison to no operation and lymphadenectomy. J Urol. 2001; 166: 964-7.
116) Bishoff JT, et al. Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal and retropubic prostatectomy in a national population. J Urol. 1998; 160: 454-8.
117) Abbou CC, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. Urology. 2000; 55: 630-4.
118) Arai Y, et al. Morbidity of laparoscopic radical prostatectomy: summary of early multi-institutional experience in Japan. Int J Urol. 2003: 10: 430-4.
119) D'Amico AV, et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. J Natl Cancer Inst. 2003; 95: 1376-83.
120) Pound CR, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA. 1999; 281: 1591-7.
121) Freedland SJ, et al. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. Urology. 2003; 61: 365-9.
122) Cookson MS, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. J Urol. 2007; 177: 540-5.
123) Scattoni V, et al. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. BJU Int. 2004; 93: 680-8.
124) D'Amico AV, et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2000; 164 (3 Pt 1): 759-63.
125) Messing EM, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. N Engl J Med. 1999; 341: 1781-8.
126) Duchesne GM, et al. Outcome, morbidity, and prognostic factors in post-prostatectomy radiotherapy: an Australian multicenter study. Urology. 2003; 61: 179-83.
127) Macdonald OK, et al. Radiotherapy for men with isolated increase in serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. J Urol. 2003; 170: 1833-7.
128) Katz MS, et al. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2003; 21: 483-9.
129) Catton C, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. Radiother Oncol. 2001; 59: 51-60.
130) Schild SE: Radiation therapy (RT) after prostatectomy: The case for salvage therapy as opposed to adjuvant therapy. Int J Cancer. 2001; 96: 94-8.
131) Zietman AL, et al. 10-year outcome for men with localized prostate cancer treated with external radiation therapy: results of a cohort study. J Urol. 2004; 171: 210-4.
132) Pilepich MV, et al. Hormonal cytoreduction in locally advanced carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: preliminary results of RTOG 83-07. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989; 16: 813-7.
133) Pilepich MV, et al. PhaseⅢ trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of RTOG 85-31. J Clin Oncol. 1997; 15: 1013-21.
134) Pilepich MV, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long term results of phaseⅢ RTOG study 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 61: 1285-90.
135) Lawton CA, et al. Updated results of the phaseⅢ RTOG trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. Int J Radial Oncol Biol Phys. 2001; 49: 937-46.
136) Bolla M, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med. 1997; 337: 295-300.
137) Bolla M, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study). Lancet. 2002; 360: 103-6.
138) Pilepich MV, et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. Urology. 1995; 45: 616-23.
139) Pilepich M, et al. PhaseⅢ radiation therapy oncol-

ogy group（RTOG）trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 50: 1243-52.

140) Hanks GE, et al. PhaseⅢ trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. J Clin Oncol. 2003; 21: 3972-8.

141) Lawton CA, et al. An update of the phaseⅢ trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 9413, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2007; 69: 646-55.

142) D'Amico AV, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 292: 821-7.

143) D'Amico A, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998; 280: 969-74.

144) Roach M, et al. Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on radiation therapy oncology group clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 47: 609-15.

145) Kattan M, et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. J Clin Oncol. 2000; 18: 3352-9.

146) Konski A, et al. Is proton beam therapy cost effective in the treatment of adenocarcinoma of the prostate? J Clin Oncol. 2007; 25: 3603-8.

147) Deger S, et al. High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. Eur Urol. 2002; 41: 420-6.

148) Wallner K, et al. ^{125}I versus ^{103}Pd for low-risk prostate cancer: preliminary PSA outcome from a prospective randomized multicenter trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 57: 1297-1303.

149) American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel, Consensus statement. Guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 37: 1035-41.

150) Vicini FA, et al. The importance of adequate follow-up in defining treatment success after external beam irradiation for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 45: 553-61.

151) Taylor JM, et al. Definitions of biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 50: 1212-9.

152) Pollack A, et al. Prostate biopsy status and PSA nadir level as early surrogates for treatment failure: analysis of a prostate cancer randomized radiation dose escalation trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 54: 677-85.

153) Thompson IM Jr, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer. A randomized clinical trail. JAMA. 226; 296: 2329-35.

154) Bolla M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer. European organization for research and treatment of cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial（EORTC trial 22911）. Lancet. 2005; 366: 572-8.

155) Swanson GP, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. J Clin Oncol. 2007; 25: 2225-9.

156) Tsushima T, et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. Urol Int. 2001; 66: 135-9.

157) Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Clinicopathological statistics on registerd prostate cancer patients in Japan: 2000 report from the Japanese Urological Association. Int J Urol. 2005; 12: 46-61.

158) Akaza H, et al. Characteristics of patients with prostate cancer who have initially been treated by hormone therapy in Japan: J-CaP surveillance. Jpn J Clin Oncol. 2004; 34: 329-36.

159) Wirth M, et al: Bicalutamide（Casodex）150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. Urology. 2001; 58; 146-51.

160) See W, et al. Immediate treatment with bicalutamide 150 mg as adjuvant therapy significantly reduces the risk of PSA progression in early prostate cancer. Eur Urol. 2003; 44: 512-7; discussion 517-8.

161) Iversen P, et al. Bicalutamide（150 mg）versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number

6. J Urol. 2004; 172（5 Pt 1）: 1871-6.
162）Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostate cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. Br J Urol. 1997; 79: 235-46.
163）Labrie F, et al. Combination therapy with flutamide and castration（LHRH agonist or orchiectomy）in advanced prostate cancer: a marked improvement in response and survival. J Steroid Biochem. 1985; 23: 833-41.
164）Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximam androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Lancet. 1995; 346: 265-9.
165）Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximal androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Lancet. 2000; 355: 1491-8.
166）Schmitt B, et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. Urology. 2001; 57: 727-32.
167）Samson DJ, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer. 2002; 95: 361-76.
168）Klotz L. Combined androgen blockade in prostate cancer: meta-analyses and associated issues. BJU Int. 2001; 87: 806-13.
169）Akaza H, et al. Superior Anti-tumor Efficacy of Bicalutamide 80 mg in Combination with a Luteinizing Hormone-releasing Hormne（LHRH）Agonist Versus LHRH Agonist Monotherapy as First-line Treatment for Advanced Prostate Cancer: Interim Results of Randomized Study in Japanese Patients. Jpn J Clin Oncol. 2004; 34: 20-8.
170）Tannock IF, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004; 351: 1502-12.
171）Petrylak DP, et al. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Predonisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. N Engl J Med. 2004; 351: 1513-20.
172）American Cancer Society Facts & Figures, 2007. Available at www.cancer.org
173）Stamey TA, et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? J Urol. 2004; 172: 1297-301.
174）Rullis I, et al. Incidence of prostatic carcinoma in the elderly. Urology. 1975; 6: 295-7.
175）Sakr WA, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia（HGPIN）and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. In Vivo. 1994; 8: 439-43.
176）Shiraishi T, et al. The frequency of latent prostatic carcinoma in young males: the Japanese experience. In Vivo. 1994; 8: 445-7.
177）Jemal A, et al: Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin. 2006; 56: 106-30.
178）Chodak GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N Engl J Med. 1994; 330: 242-8.
179）Adollfsson J, et al. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. Cancer. 1993; 72: 310-22.
180）Johansson JE, et al. Naural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. Lancet. 1989; 1: 799-803.
181）Albertsen PC, et al. ompeting risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998; 280: 975-80.
182）Holmberg L, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchfuk waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2002; 347: 781-9.
183）Thompson I, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol. 2007; 177: 2106-31.
184）Heidenreich A, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology. Available at http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/07_Prostate_Cancer_2007.pdf
185）第 7 章　待機療法．前立腺癌診療ガイドライン 2006 年版，pp.209-223; 日本泌尿器科学会編　金原出版，2006.
186）Van den Bergh RC, et al. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. Eur Urol. 2007; 52: 1560-3.
187）Kotz L. Active surveillance versus radical treatment for favorable-risk localized prostate cancer. Curr Treat Options Oncol. 2006; 7: 355-62.
188）Kakehi Y. Watchful waiting as a treatment option for localized prostate cancer in the PSA-era. Jpn J Clin Oncol. 2003; 33: 1-5.
189）Kakehi Y, et al. Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. Jpn J Clin Oncol. 2008; 38: 122-8.

190) Schipper H. 癌患者における QOL の意義と測定. がん患者と対症療法. 1989; 1: 20-28.
191) Ware JE, Sherboune CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992; 30: 473-89.
192) 福原俊一. MOS Short-Form 36-Item Health Survey: 新しい患者立脚型健康指標. 厚生の指標. 1999; 46: 40-5.
193) Turner-Bowker DM, et al. Usefulness of the SF-8 Health Survey for comparing the impact of migraine and other conditions. Qual Life Res. 2003; 12: 1003-12.
194) 福原俊一, ほか. SF-8 日本語版マニュアル: NPO 健康医療評価研究機構, 京都, 2004.
195) Aaronson NK, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993; 85: 365-376.
196) 小林国彦, 武田文和. EORTC QLQ-C30 日本語版 (漆崎一朗監修). QOL 調査と評価の手引き. pp.11-15, 癌と化学療法社, 東京, 1996.
197) Cella DF, et al. The functional assessment of cancer therapy scale: Development and validation of the general measure. J Clin Oncol. 1993; 11: 570-9.
198) 樋之津淳子, ほか. 膀胱癌・前立腺癌患者用 QOL 調査票 FACT- (Functional Assessment of Cancer Therapy) の日本語版開発における Pilot Study-. 癌と化学療法. 1999; 26: 657-66.
199) Litwin MS, et al. The UCLA Prostate Cancer Index. Development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. Med Care. 1998; 36: 1002-12.
200) 鈴鴨よしみ, ほか. University of California at Los Angeles Prostate Cancer Index (UCLA PCI) 日本語版作成の試み. 日泌尿会誌. 2002; 93: 659-68.
201) Wei JT, et al. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health related quality of life in men with prostate cancer. Urology. 2000; 56: 899-905.
202) 竹上未紗, ほか. Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) 日本語版の開発: 翻訳と文化的適合. 日泌尿会誌. 2005; 96: 657-69.
203) Essink-Bot ML, et al. Short-term effects of population-based screening for prostate cancer on health-related quality of life. J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 925-31.
204) Madalinska JB, et al. Health-related quality of life in patients with screen-detected versus clinically diagnosed prostate cancer preceding primary treatment. Prostate. 2001; 46: 87-97.
205) Smith DS, et al. Quality-of-life outcomes for men with prostate carcinoma detected by screening. Cancer. 2000; 88: 1454-63.
206) Taylor KL, et al. Quality of life and trial adherence among participants in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. J Natl Cancer Inst. 2004; 96: 1083-94.
207) Lubeck DP, et al. Changes in health-related quality of life in the first treatment for prostate cancer: Results from CaPSURE. Urology. 1999; 53: 180-6.
208) Litwin MS, et al. Life after radical prostatectomy: A longitudinal study. J Urol. 2000; 166: 587-92.
209) Namiki S, et al. Recovery of health related quality of life after radical prostatectomy in Japanese men: a longitudinal study. Int J Urol. 2004; 11: 742-9.
210) Potosky AL, et al. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. J Natl Cancer Inst. 2000; 92: 1582-92.
211) Litwin MS, et al. Bowel function and bother after treatment for early stage prostate cancer: A longitudinal quality of life analysis from CaPSURE. J Urol. 2004; 172: 515-9.
212) Mantz CA, et al. Potency reservation following conformal radiotherapy for localized prostate cancer; Impact of neoadjuvant androgen blockade, treatment technique, and patient-related factors. Cancer J Sci Am. 1999; 5: 230-6.
213) Drummond MF, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Third Edition. New York: Oxford University Press, 2005.
214) Shigeno K, et al. Usefulness of an immunochromatographical assay, PSA Rapid Test as a primary screening test for prostate cancer. Int Urol Nephrol. 2006; 38: 565-9.
215) 後藤励, ほか. 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　最適な検診方法の設計. 医療経済研究. 2005; 17: 21-41.
216) Ellison L, et al. Cost-benefit analysis of total, free/total, and complexed prostate-specific antigen for prostate cancer screening. Urology. 2002; 60 (4 Suppl 1): 42-6.
217) Krahn MD, et al. Current and projected annual direct costs of screening asymptomatic men for prostate cancer using prostate-specific antigen. CMAJ. 1999; 160: 49-57.
218) Sennfalt K, et al. Costs and effects ofprostate cancer screening in Sweden- -a 15-year follow-up of a randomizedtrial. Scand J Urol Nephrol. 2004; 38:

291-8.
219) Kobayashi T, et al. Prostate cancer screening strategies with re-screening interval determined by individual baseline prostate-specific antigen values are cost-effective. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 783-9.
220) QALY League Table. UK-based economic evaluations published 1997-2003. The Health Economics Research Centre (HERC), Department of Public Health of Oxford University.
221) Maciosek MV, et al. Colorectal cancer screening: health impact and cost effectiveness. Am J Prev Med. 2006; 31: 80-9.
222) Yasunaga H, et al. Benefit Evaluation of Mass Screening for Prostate Cancer: Willingness to Pay Measurement using Contingent Valuation. Urology. 2006; 68: 1046-50.
223) Roemeling S, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. Eur Urol. 2007; 51: 1244-51.
224) Smith RA, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. CA Cancer J Clin. 2004; 54: 41-52.
225) Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. American Urological Association (AUA). Oncology (Huntingt). 2000; 14: 267-272, 277-278, 280 passim.
226) Recommendations and Rationale. Screening for Prostate Cancer: U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF): available at: http://www.ahcpr.gov/clinic/3rduspstf/prostatescr/prostaterr.htm: accessed on November 12, 2004.
227) Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2002; 137: 917-29.
228) Recommendations on cancer screening in the European union. Advisory Committee on Cancer Prevention. Eur J Cancer. 2000; 36: 1473-8.
229) Yamamoto T, et al. Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in men with prostate-specific antigen levels of 4 ng/ml or less. Urology. 2001; 58: 994-8.

資　　料

1）参考文献抽出の手順・方法・方針
2）住民検診実施市町村調査結果（2000 年・2003 年・2006 年）
3）住民検診での検診方法・自己負担
4）住民検診全国調査結果（2003 年）
5）人間ドックにおける前立腺がん検診実施状況（2005 年）
6）前立腺がん検診最新研究結果（チロル研究：国際学会発表）
7）前立腺がん検診に関する主な研究機関・研究論文著者のコメント
（英文・日本語訳）［2008 年版］
8）New England Journal of Medicine に掲載された欧州と米国の無作為化比較対照試験結果に対する世界の研究者のコメント
（英文・日本語訳）［2010 年増補版］
9）米国泌尿器科学会・日本泌尿器科学会共同声明（原文・日本語訳）
10）用語解説
11）構造化抄録作成者一覧

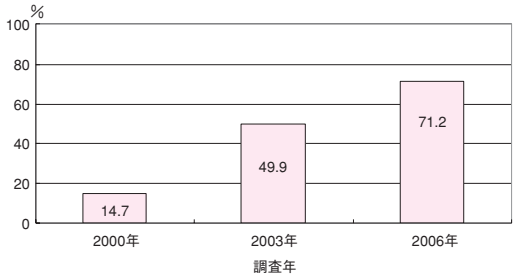
1）参考文献抽出の手順・方法・方針

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」班の文献抽出手順は，MEDLINE，英国ヨーク大学の Center for Reews and Dissemination（http://www.york.ac.uk/nst/crd/index.htm）における Database of Abstracts o Reviews of Effects（DARE）と Health Tecnology Assessment（HTA）Database，医学中央雑誌を中心に，1985 年 1 月から 2009 年 9 月に至る関連文献を抽出し，他に，前立腺がん検診の関連雑誌である日本泌尿器科学会誌，がん検診・診断学会誌についてはハンド・サーチによって行われている。本ガイドラインでは，それらの主要文献に加え，（社）日本泌尿器科学会編集の「前立腺癌診療ガイドライン 2006 年版」で抽出，採用された文献を参考にした。また，世界的に評価の高い学会での発表データも，著者らの許可を得て本ガイドラインで紹介した。また，世界的な検診の有効性評価の討論にて取り上げられる頻度の高い研究であれば，要約のない論文（レター）についても本ガイドラインで解説を行った。

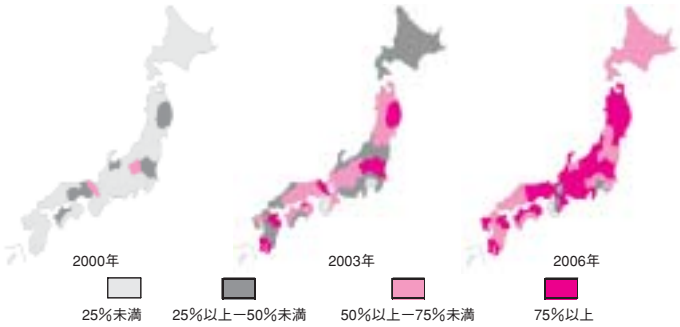
また，より実用的なガイドラインの作成を目的としているため，検査法の精度，生検の精度，治療の選択・成績・合併症についても，日本泌尿器科学会の最適な専門家による文献抽出が行われた。

文献の評価は，基本的に本ガイドラインの執筆に関わった全員の合意の上に行われた。

2）住民検診実施市町村調査結果（2000 年・2003 年・2006 年）



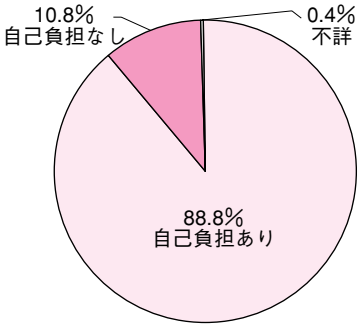
付図●1　日本における前立腺がん検診実施市町村率の推移



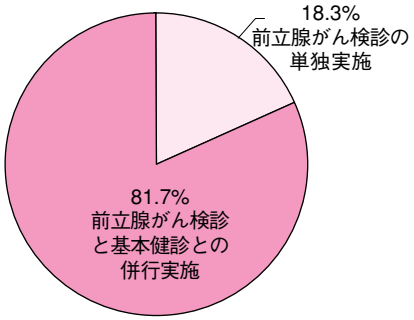
付図●2　都道府県別前立腺がん検診市町村実施率の年次推移

〔資料：（財）前立腺研究財団より提供〕

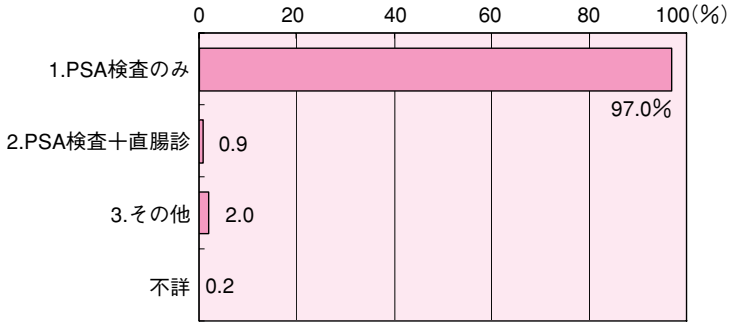
3）住民検診での検診方法・自己負担



付図●3　住民検診における，検診受診者の自己負担の有無



付図●4　住民検診での検診の形態（単独実施・併行実施別）



付図●5　住民検診における検診の検査方法

〔資料：（財）前立腺研究財団より提供〕

4）住民検診全国調査結果（2003 年）

付表●1　15 年度 1 次・2 次検診結果―地域別―

地域	受診者数	1 次検診異常者数	1 次検診異常率	2 次検診受診者数	2 次検診受診率（2 次受診者/1 次異常者）	生検施行者数	生検施行率（生検施行者/2 次受診者）	がん症例数	生検陽性率（がん症例/生検施行者数）	がん発見率（がん症例/1 次検診受診者）
北海道・東北地方	8,772	651	7.4%	447	68.7%	369	82.6%	121	32.8%	1.38%
関東・甲信越地方	26,960	2,369	8.8%	1,477	62.3%	825	55.9%	342	41.5%	1.27%
北陸・東海・中部地方	30,612	2,675	8.7%	1,841	68.8%	1,285	69.8%	475	37.0%	1.55%
近畿地方	13,867	1,275	9.2%	839	65.8%	470	56.0%	203	43.2%	1.46%
中国地方	14,069	1,250	8.9%	695	55.6%	494	71.1%	242	49.0%	1.72%
四国地方	2,892	243	8.4%	200	82.3%	150	75.0%	68	45.3%	2.35%
九州・沖縄地方	12,730	1,239	9.7%	752	60.7%	511	68.0%	180	35.2%	1.41%
全国計	109,902	9,702	8.8%	6,251	64.4%	4,104	65.7%	1,631	39.7%	1.48%

〔資料：平成 15 年度年次報告書（前立腺がん撲滅推進委員会/（財）前立腺研究財団）より提供〕

5）人間ドックにおける前立腺がん検診実施状況（2005 年）

付表●2　平成 17 年度人間ドックにおける前立腺がん検査実施状況調査

—アンケート集計結果—

（財）前立腺研究財団/日本人間ドック学会

1）アンケート発送数と回収数（率）

1	発送数	977
2	回答数	325
3	回答率	33.3%

2）PSA 検査

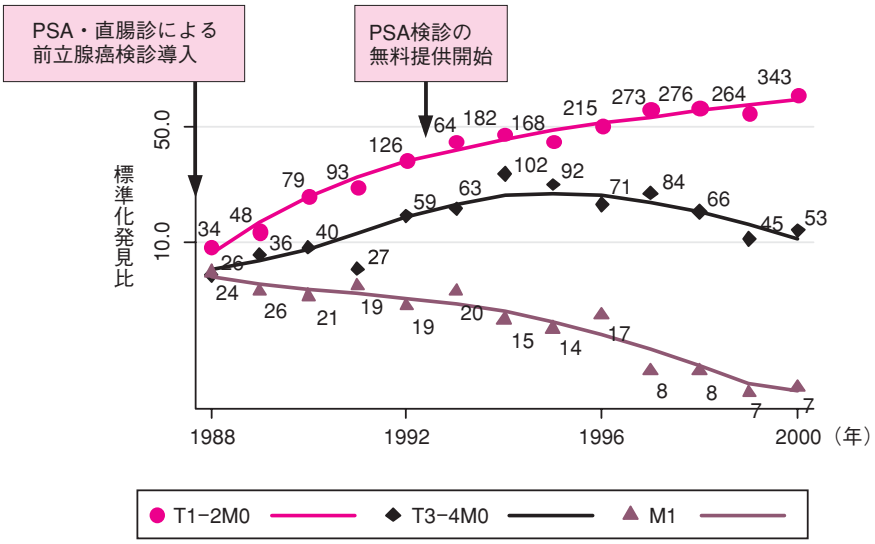
1	導入している施設数（%）	289	88.9%
2	導入していない施設数（%）	36	11.1%

3）検査法別施設数（289 施設）

1	PSA のみ	128	44.3%
2	PSA＋前立腺触診	89	30.8%
3	PSA＋経直腸エコー	0	0.0%
4	PSA＋経腹エコー	35	12.1%
5	PSA＋前立腺触診＋経直腸エコー	4	1.4%
6	PSA＋前立腺触診＋経腹エコー	31	10.7%
7	PSA＋前立腺触診＋経直腸エコー＋経腹エコー	1	0.3%
8	PSA＋経直腸エコー＋経腹エコー	1	0.3%

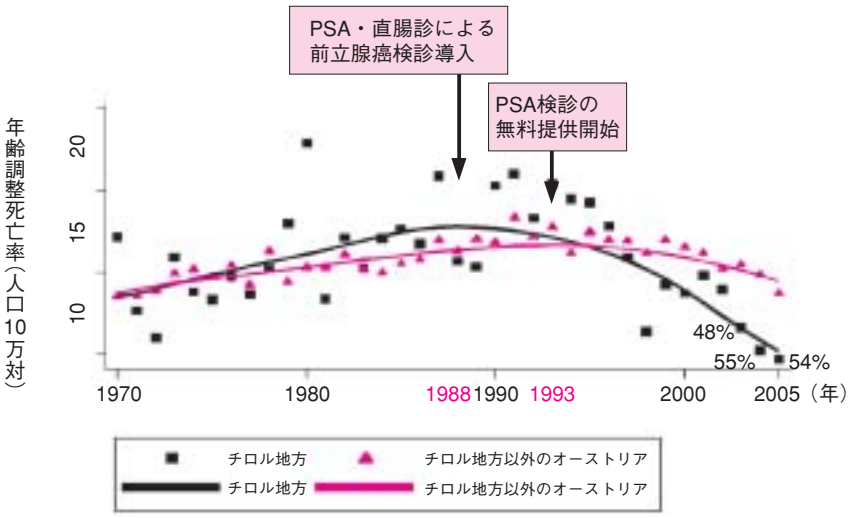
〔資料：（財）前立腺研究財団より提供〕

6）前立腺がん検診最新研究結果（チロル研究：国際学会発表）



付図●6　オーストリア，チロル地方の前立腺がん臨床病期の変化

（バーチ教授ら提供，米国泌尿器科学会年次総会 2006）



付図●7　オーストリア，チロル地方の前立腺がん死亡率の変化

（バーチ教授ら提供，米国泌尿器科学会年次総会 2007）

7）前立腺がん検診に関する主な研究機関・研究論文著者のコメント（2008 年版）

●共通質問（英文，日本語訳）

Question：

Is it acceptable to conduct a population-based screening for prostate cancer based on a well-balanced fact sheet including updated reviews on screening, diagnostic procedure and treatment for prostate cancer?

住民検診を，最新の前立腺がん検診・診断・治療に関するバランスのとれた情報提供に基づいて実施することは妥当でしょうか？

■回答者

①フェルナンド・ラブリー博士（ケベック研究主任研究者，ラバル大学がん・分子内分泌学研究センター）
Prof. Fernand Labrie
Oncology and Molecular Endocrinology Research Center
Laval University Medical Center and Laval University

②フランシスコ・モントルジー博士（欧州泌尿器科学会機関誌 European Urology 編集主幹）
Prof. Francesco Montorsi
Department of Urology, Universita' Vita Salute San Raffaele

③ロバート・フラニガン博士（米国泌尿器科学会総務委員長，ロヨラ大学医療センター泌尿器科教授）
Prof. Robert C. Flanigan
Department of Urology, Loyola University Medical Center

④キーニース・リン博士（米国予防医療専門委員会）
Dr. Kenneth W. Lin, MD
U.S. Preventive Services Task Force Program
Center for Primary Care, Prevention and Clinical Partnerships
Agency for Healthcare Research and Quality

⑤ウィリアム・カタローナ博士（ノースウェスタン大学フェインベルグ医学部泌尿器科教授）
Dr. William J. Catalona
Department of Urology, Northwestern Feinberg School of Medicine

⑥ジョージ・バーチ博士（チロル研究主任研究者，インスブルック大学泌尿器科主任教授）
Prof. George Bartsch
Department of Urology, Innsbruck Medical University

①Prof. Fernand Labrie のコメント

Dear Professors Okuyama and Naito,

In response to your question "Is it acceptable to conduct a population-based screening for prostate cancer based on a well-balanced fact sheet including updated reviews on screening, diagnostic procedures and treatment for prostate cancer?" The answer is YES.

Since metastatic prostate cancer is and will remain for a long time non curable, it is essential,, in order to decrease deaths from prostate cancer, to diagnose the cancer at the localised stage when cure is a possibility in the majority of cases.

With this well known scientific evidence that early diagnosis is a necessity, it remains important to explain to the patient the precision of the available diagnostic procedures (including detection of some cases of slow-growing cancer) and also the efficacy and side effects of the various treatments available for prostate cancer.

It most also be clearly stated to the patient that the important reduction of the death rate from prostate cancer observed during the last of 15 years is due to early diagnosis coupled with efficient treatment while no cure exists for metastatic disease found in most cases if no screening is performed. The patient must decide between a small percentage of cases with potential overtreatment compared to the large number of lives saved with early diagnosis and appropriate treatment. It thus remains to the patient well informed by his physician and otherwise to decide to be screened or not to be screened but the answer is very clear for me：it is YES for annual screening with PSA followed by other techniques if abnormal PSA.

With best personal regards,
Sincerely yours,

Fernand Labrie, O.C., O.Q., MD., PhD., FRCPC
Director of research

●日本語訳

最新の前立腺がん検診・診断・治療に関するレビューなどの，賛否両論に配慮したファクトシートをもとに考えれば，住民検診を実施することは妥当でしょうか？との問いに対する答えは,「はい」です。

転移性前立腺がんは，根治できず，また長期間に渡って宿主をむしばんでいくとことになるので，前立腺がんによる死亡を減らすためには，ほとんどの症例で根治が可能な限局がんの状態で前立腺がんを発見することは必須のことです。

早期発見が必要との広く知られている科学的な事実に基づけば，患者さんに提供できる診断方法(発育速度の遅いがんの発見を含む)，ならびに前立腺がんに対する様々な治療法について説明することが，引き続き重要です。

最近 15 年間の前立腺がん死亡が明らかに減少しているのは，前立腺がんの早期発見とその後の有効な治療によるものであり，一方で，もし検診を受けなかった場合に多くの患者さんで発見される転移がんについては根治の手段がないという事実を，きちんと患者さんに伝えなければなりません。実際には前立腺がんでないために過剰治療となるわずかな可能性と，早期発見と適切な治療で多数の命が助かるという利点の間のバランスを考えて，患者さんは検診を受診するか考えるべきでしょう。したがって，内科医やその他の医師は，患者さんに，検診を受診すべきかするべきではないかの，バランスのとれた情報を提供することが引き続き必要でしょうが，その答えは明らかです。毎年 PSA 検診を受診し，もし，PSA 値が異常であれば別の検査法による追跡を行うことを支持します。

研究主任
フェルナンド・ラブリー博士

②Prof. Francesco　Montorsi のコメント

This is our latest document of the guideline with an update under way projected publication date of the date of that text will be 2009.

The group have produced a shorter version for publication in European Urology（January 2008 (Vol. 53, Issue 1, Pages 68-80), which I also attach for your convenience.

EAU Guidelines on Prostate Cancer

Axel Heidenreich [a,*], Gunnar Aus [b], Michel Bolla [c], Steven Joniau [d], Vsevolod B. Matveev [e], Hans Peter Schmid [f], Filliberto Zattoni [g]

[a] Department of Urology, University Hospital Cologne, Cologne, Germany
[b] Department of Urology, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden
[c] Department of Radiation Therapy, C.H.U. Grenoble, Grenoble, France
[d] Department of Urology, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium
[e] Department of Urology, Russian Academy of Medical Science, Cancer Research Center, Moscow, Russia
[f] Department of Urology, Kantonspital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland
[g] Department of Urology, Santa Maria Della Misericordia Hospital, Udine, Italy

4. SCREENING AND EARLY DETECTION

Population or mass screening is defined as the examination of asymptomatic men (at risk). Usually, screening takes place within the framework of a trial or study and is initiated by a screener. Contrary to that, early detection or opportunistic screening represents individual case findings. It is initiated by the screenee (patient) and/or his physician. The primary endpoint of both is two-fold: first, the reduction of CaP-specific mortality. The goal is not to detect more and more carcinomas nor is survival the endpoint because survival is heavily influenced by lead-time. Secondly, quality of life is important as expressed by quality of life adjusted gain in life years (QUALYs).

The trends in mortality from CaP show a wide variety from country to country all over the industrialized world (1). A decrease in mortality rates due to CaP is currently seen in the USA and Austria, but also in the UK and France, which share a similar decrease in CaP mortality rates (1). Similarly, in Sweden, the relative 5-year survival rates increased in the period from 1960 to 1988, which was attributed to increased diagnostic activities and the detection of more non-lethal tumours (2). However, this trend could not be confirmed in a similar study from the Netherlands (3).

The reduction in mortality seen lately in the USA is often attributed to the widely adopted aggressive screening policy. However, there is still no absolute proof that the concept of prostate-specific antigen (PSA) screening is the cause for reduced mortality due to CaP (4,5).

A non-randomized screening project in Tyrol (Austria) may support the hypothesis that screening can be effective in reducing CaP mortality. The early detection programme in combination with the availability of free treatment was used as an explanation for the 33% decrease in the CaP mortality rate seen in Tyrol as compared with the rest of Austria (6) (level of evidence: 2b). In addition, Labrie and co-workers from Quebec (Canada) claim lower mortality rates in men randomized to active CaP screening (7), even though these results have been challenged (8). Other studies have contradicted the positive findings attributed to screening, with a comparative study between the Seattle area (highly screened population) and Connecticut (seldom screened population) by Lu-Yao and coworkers (9) showing that, notwithstanding the very large diversity in PSA testing and in use of curative treatments, there was no difference in the reduction in the rate of CaP mortality (level of evidence: 2b).

In order to be able to really evaluate the efficacy of CaP screening, prospective, preferably population-based, randomized trials are needed. Two large trials are underway, the PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovary) trial in the USA and the ERSPC (European Randomized Screening for Prostate Cancer) in Europe (10). The first analysis of the main endpoint of these trials – differences in CaP mortality – is scheduled for 2008 (level of evidence: 1b).

Thus, at the present time, there is a lack of evidence to support or disregard widely adopted, population-based screening programmes for early detection of CaP aimed at all men in a given population (level of evidence: 3).

Less controversial, and recommended in most guidelines, is the use of PSA in combination with digital rectal examination (DRE) as an aid to early diagnosis (11) (see chapter 5) (level of evidence: 3).

●日本語訳

最新のガイドラインの文章は現在，2009 年の発刊に向けて更新中です。ガイドライン作成グループは，簡易版を欧州泌尿器科学会誌の 2008 年 1 月号（53 巻，1 号 68〜80 ページ）に掲載していますが，ここに添付いたします。

欧州泌尿器科学会前立腺がんガイドライン

4．検診と早期発見

住民検診あるいは集団検診は無症状の（リスクのある）人に対して検査を行うことと定義されている。通常は，臨床試験や臨床研究の枠内で行われ，検診実施者によって開始される。それに対して，早期発見や任意型検診は個人々々の状態によって，実施が決定され，受診者（患者）あるいはかかりつけ医によって実施される。それらの双方の検診の 1 次エンドポイントは 2 つあり，1 つは前立腺がんによる死亡を減らすことであり，目標は多くのがんを発見する事でもなければ，（検診がんの）生存期間でもない，というのは，生存期間は検診がんの場合，リードタイムの影響が多分に含まれるからである。第 2 に，QOL で補正した生存期間（QUALYs）で評価される生活の質（QOL）である。

先進国での前立腺がんの死亡率の推移は，国によってかなりの差がみられる。現在アメリカ合衆国，オーストリアにおいては前立腺がん死亡率の低下がみられるが，同様にイギリスやフランスでもみられる。同様にスウェーデンでは，前立腺がんの 5 年間の相対生存率が 1960 年から 1988 年の間改善しているが，診断が盛んに行われるようになったこと，致死的でないがんが多く発見されるようになったことによるものであった。しかし，オランダでの同様な研究では，そのような傾向を確認することができなかった。

アメリカ合衆国で後にみられた前立腺がんの死亡率の低下は，積極的な検診の導入が広がったことによるものであるとしばしば主張されている。しかしながら，PSA 検診を行ったことが，前立腺がんによる死亡の減少の原因であるという考えは，完全には立証されていない。

オーストリアのチロル地方で実施された非無作為化検診プロジェクトは，検診に前立腺がん死亡率を減少させる効果があるとの仮説を支持するものとなっていると思われる。チロル地方で前立腺がん死亡率がオーストラリアの他の地方と比較して 33%低下したのは，早期発見システムと，無料治療システムが提供されていたことによるものだと説明されている（レベル 2b のエビデンス）。さらに，ケベック州（カナダ）のラブリーらは，前立腺がん検診受診群に無作為に振り分けられた人では，前立腺がん死亡率が低下すると主張しているが，それらの結果は，問題点も指摘されている。また，他の研究では，検診の有用性について反対の結果がでており，リュー・ヤオらのシアトル（検診実施率の高い地域）とコネチカット（検診実施率が低い地域）の地域間比較研究の結果では，PSA 検診の普及とその後の積極的な治療について，両地区に大きな開きがあるにもかかわらず，前立腺がん死亡率については両地区で差がなかったという結果が出ている（レベル 2b のエビデンス）。

前立腺がん検診の有効性について本当の評価を行うには，前向きの，できれば地域住民ベースの無作為試験が必要である。2 つの大規模な研究として，米国の PLCO（前立腺・肺・大腸・卵巣）試験と欧州の ERSPC（欧州無作為化前立腺がん検診試験）が進行中である。主要エンドポイントである前立腺がん死亡率に関する最初の報告は，2008 年にでる予定である（レベル 1b のエビデンス）

したがって，現時点では，対象住民の全員に前立腺がんの早期診断の地域ベースの検診のプログラムを広く提供することについては，それを推奨する，あるいはそれに反対する確固たる証拠はない（レベル 3 のエビデンス）。

早期診断のために，直腸診を補助的に組み合わせて，PSA 検査を使用することについては，議論の余地はなく，ほとんどのガイドラインで推奨されている。

③Prof. Robert C. Flanigan のコメント

Dear Professor Naito,

I am very pleased to support the concept that it is acceptable to conduct a population-based screening for prostate cancer based on a well-balanced fact sheet including updated reviews on screening, diagnostic procedures and treatment for prostate cancer.

Prostate cancer remains a major killer of men across the world. It is clear to me that early detection of this disease has led to the decreased death rate from prostate cancer that we have been experiencing in our country over the past several years. I am therefore personally very happy to support this proposed effort. I will send this note to you on my stationery. My best to you and Professor Okuyama.

I remain, sincerely,

Robert C. Flanigan, M.D.
Professor and Chair
Department of Urology
Loyola University Stritch School of Medicine
Chicago, IL, USA

●日本語訳

私は，最新の前立腺がん検診・診断・治療に関するレビューなどの，賛否両論に配慮したファクトシートをもとに考えれば，住民検診を実施することは妥当である，との考えを喜んで支持します。

前立腺がんは依然として世界中で男性にとって，大きな死亡原因の一つです。前立腺がんの早期発見が，米国で最近数年以上前から経験している前立腺がん死亡率の減少につながっていることは，私にとっては明らかです。私の個人的意見として，日本泌尿器科学会の提案に賛同します。私はこの表明を，私の考えとして送ります。

米国イリノイ州シカゴ
ロヨラ大学医学部泌尿器科主任教授
ロバート・フラニガン博士

④Dr. Kenneth W. Lin のコメント

Kenneth Lin, MD, FAAFP
Medical Officer
Center for Primary Care, Prevention and Clinical Partnerships
Agency for Healthcare Research and Quality
Rockville, MD
USA

Prostate cancer is the most common non-skin cancer in men in the United States；1 in 6 men will be diagnosed during their lifetimes. However, the vast majority of men diagnosed with prostate cancer（218,890 in the U.S. in 2007）do not die from it（27,350 deaths in 2006）.[1,2] These statistics suggest that our current methods for detecting prostate cancer that is clinically important（e.g. with the potential to cause health problems during a patient's lifetime）leave much to be desired. Prostate-specific antigen（PSA）screening in men over the age of 50 has been the norm in the United States since the early 1990s. PSA screening is also one of the few preventive benefits paid for by the U.S. Medicare program for patients aged 65 and older, despite the lack of evidence from randomized trials showing that such screening reduces prostate cancer mortality[3] and ample evidence that screening and treatment lead to significant psychological and physical harms.[4–6]

Why is this so? Ransohoff et al. have suggested that prostate cancer screening is "a system without negative feedback"；patients are likely to be grateful for early detection and rationalize adverse effects from treatment.[7] A recent case report in the New England Journal of Medicine[8] regarding a 54 year-old man with early-stage prostate cancer that was detected after multiple PSA tests and benign biopsies illustrated two points：1）the harder you look for prostate cancer, the more you will find；and 2）once confronted with a prostate cancer diagnosis, virtually all men in reasonably good health will choose invasive therapy.

Given these realities, it is vitally important for a man to have an informed discussion with his physician about the potential benefits and known harms of PSA testing before deciding whether or not to get the test. Shared decision-making is recommended by most major U.S. medical organizations, including the U.S. Preventive Services Task Force（USPSTF）.[9] Many decision aids to assist shared decision-making about prostate cancer screening have been developed and have been shown to improve patient knowledge and involvement in the decision.[10] Unfortunately, recent studies show that few physicians and patients are actually having these discussions, for a variety of reasons.[11]

The question posed to me was whether or not it was "acceptable to conduct population-based screening for prostate cancer based on a well-balanced fact sheet." I would argue that is not possible to create such a balanced fact sheet until we know more of the facts. The first critical question,

which will hopefully be answered within the next few years by two ongoing randomized trials[12,13], is whether population-based screening actually reduces prostate cancer mortality. If it does, the next questions will be which men benefit the most from screening, how often should screening be performed, and for how long? Many years (and quite possibly decades) of additional research will be required to answer these questions. In the meantime, there are many other preventive measures that clinicians should be recommending to men over 50 that have much stronger evidence of benefit, such as colorectal cancer screening, smoking cessation counseling, and yearly influenza vaccination. Better to spend one's time at an office visit discussing things that we know help before doing what might help.

The opinions expressed in this commentary are those of the author and do not represent the official position of the Agency for Healthcare Research and Quality or the U.S. Department of Health and Human Services.

References

1. Cancer Stat Fact Sheets--Cancer of the Prostate. 2006. (Accessed March 21, 2007, 2007, at http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html.)
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007；57 (1)：43-66.
3. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006；3：CD004720.
4. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer：an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002；137 (11)：917-29.
5. Fowler FJ, Jr., Barry MJ, Walker-Corkery B, et al. The impact of a suspicious prostate biopsy on patients' psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes. J Gen Intern Med 2006；21 (7)：715-21.
6. Katz DA, Jarrard DF, McHorney CA, Hillis SL, Wiebe DA, Fryback DG. Health perceptions in patients who undergo screening and workup for prostate cancer. Urology 2007；69 (2)：215-20.
7. Ransohoff DF, McNaughton Collins M, Fowler FJ. Why is prostate cancer screening so common when the evidence is so uncertain? A system without negative feedback. Am J Med 2002；113 (8)：663-7.
8. Kaufman DS, McDougal WS, Zietman AL, Young RH. Case 18-2007：A 54-Year-Old Man with Early-Stage Prostate Cancer. N Engl J Med 2007；356：2515-9.
9. Screening for Prostate Cancer：Recommendations and Rationale. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD., 2002. (Accessed May 20,, 2007, at http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/prostatescr/prostaterr.htm.)
10. Volk RJ, Hawley ST, Kneuper S, et al. Trials of decision AIDS for prostate cancer screening a systematic review. Am J Prev Med 2007；33 (5)：428-34.
11. Guerra CE, Jacobs SE, Holmes JH, Shea JA. Are physicians discussing prostate cancer screening with their patients and why or why not? A pilot study. J Gen Intern Med 2007；22 (7)：901-7.
12. Gohagan JK, Prorok PC, Hayes RB, Kramer BS. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute：history, organization, and status. Control Clin Trials 2000；21 (6 Suppl)：251S-72S.
13. Schroder FH, Kranse R, Rietbergen J, Hoedemaeke R, Kirkels W. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)：an update. Members of the ERSPC, Section Rotterdam. Eur Urol 1999；35 (5-6)：539-43.

●日本語訳

米国メリーランド州ロックバイル
プライマリケアセンター予防・臨床関連部門健康管理研究・品質管理担当
医学専門家
キーニース・リン博士

前立腺がんの生涯罹患率は1/6であり，皮膚がんを除くと米国において最も頻度の高いがんです。しかし，前立腺がんと診断された男性（2007年は米国で218,890人）のほとんどは，前立腺がんでは死亡（2007年の死亡数は27,350人）しません。これらの統計データからは臨床的に重要な前立腺がん（生存中に重大な健康被害をもたらす可能性のある，など）を発見するために私たちが用いている現在の方法は，望ましい方向から大きく外れている可能性があることが示唆されます。50歳以上の男性に前立腺特異抗原（PSA）によるスクリーニングを実施することは，米国では1990年代の前半から通常のものとして実施されてきています。PSA検診が前立腺がんによる死亡率を低減させたことを示す無作為臨床試験からのエビデンスがなく，検診と治療が，心理的，身体的危害を招くことを示すたくさんのエビデンスがあるにも関わらず，PSA検診は65歳以上の患者にMedicareが予防費として支払っている数少ない項目の一つです。

なぜ，米国における前立腺がん検診の現状はそのようなことになっているのでしょうか。ランソホッフらは，前立腺がん検診は，“抑制の利かないシステム（ネガティブフィードバックのないシステム”であるとしています。患者さんは早期発見がなされたことに感謝し，治療によって有害事象が生じたとしてもかまわないと思っています。最近のNew England Journal of Medicine誌に数回のPSA検査と，生検で良性とされた後に発見された早期前立腺がんの54歳の男性についての症例報告がなされ，2つの点が指摘されています：1）前立腺がんは見つけようと思えば思うほど，多く発見されるものである，2）前立腺がんという診断に直面すると，健康にほとんど問題のない多くの男性がおそらく侵襲的な治療を選択する。

このようが現実を考えれば，PSA検診を受ける前に，男性は，PSA検診の利点と欠点について担当医師とよく話し合いをすることが極めて重要です。米国予防医療専門委員会（USPSTF）を含む米国のほとんどの主要な医学専門機関では，十分な情報提供と意見交換がなされた上での判断を行うことを推奨しています。前立腺がん検診についての十分な情報提供と意見交換がなされた上での判断を行うのを支援する手段が数多く開発され，患者の知識と判断への関与が改善されることが示されています。残念ながら，最近の研究では，いろいろな事情で，ほとんどの医師と患者がこのような十分な情報提供と意見交換がなされた上での判断を行っていないことが示されています。

“最新の前立腺がん検診・診断・治療に関するレビューなどの，賛否両論に配慮したファクトシートをもとに考えれば，住民検診を実施することは妥当でしょうか？”というのが私に投げかけられた質問ですが，私はこのことについては，もっとエビデンスを集積しないと，賛否両論に配慮したファクトシートを作ることができないと思います。第一の重要な疑問点は，うまく行けば現在実施中の無作為化試験で数年以内に答えが得られるでしょうが，住民検診が本当に前立腺がんの死亡率を下げるかどうかです。もし下げることができるのであれば，次の疑問点は，どのような男性が検診からベネフィットを最も多く受けることができるか，検診間隔はどの程度が適切で，どの程度の期間実施しなければならないかについてです。これらの疑問点に答えを出すには，何年も（おそらく数十年という可能性が極めて高い）さらに研究を行う必要があるでしょう。

一方で，臨床医がベネフィットがあることを示すより強いエビデンスのある，50歳以上の男性に推奨しなければならない予防対策がたくさんあります。例えば，大腸がん検診，禁煙支援，毎年のインフルエンザワクチン接種などです。受診した患者さんには，もしかしたら助けられるかもしれないことに関して議論する前に，助けられることがわかっていることについて議論することに医師の時間を費やした方が賢明でしょう。

この場で表明したコメントは，著者の個人的な意見であって，所属機関を代表した意見ではないことを明記します。

⑤Dr. William J. Catalona のコメント

William J. Catalona, MD
Director, Clinical Prostate Cancer Program
Robert H Lurie Comprehensive Cancer Center
Northwestern University Feinberg School of Medicine

The informed use of PSA and PSA kinetics, together with appropriate and effective treatment, can substantially reduce suffering and death from prostate cancer.

Since 1994, there has been a striking decline in United States（U.S.）prostate cancer mortality rates, a reduction that I believe must be ascribed, at least in part, to early detection through PSA-based screening combined with effective treatment.

A single PSA value provides a powerful risk assessment about the presence and aggressiveness of prostate cancer. The serum PSA concentration correlates with PSA velocity, with the Gleason grade and with prostate-cancer-specific mortality after treatment.

If a man has a PSA of 2.5 to 4 ng/ml, there is a 20 to 25% chance prostate cancer will be found on biopsy, depending on the number of biopsy cores obtained. That risk rises to 25 to 40% if the PSA is 4 to 10 and 60% if the PSA is greater than 10.

Several studies now show that the single PSA value for men in their 30s and 40s can predict later prostate cancer and prostate cancer mortality.

What is less appreciated is prostate cancer risk assessment using as a benchmark the median PSA for the age group in the general population.

In my PSA study that lasted 12 years and enrolled 36,000 volunteers, men in their 40s and 50s had median PSAs of 0.7 and 0.9, respectively. Men in their 60s had PSA values of 1.3, and in their 70s of 1.7. All these numbers are lower than the lowest PSA cutoffs suggested for recommending biopsy（2.5 ng/ml）.

For men in their 50s, as the PSA goes up over the median（0.9）to 2.5, there is a 7-fold risk they will develop prostate cancer over the next 12 years. The risk rises to 27-fold if the PSA is between 2.6 and 4, and to 44-fold if the PSA is greater than 4. For men in the 60s and 70s, as PSA values rise above the median for their age group, the risk of being diagnosed with prostate cancer and for having aggressive prostate cancer also increases significantly.

In findings of my PSA Study, similar to those of the Prostate Cancer Prevention Trial, showed that in men with a PSA of less than 4 and a normal digital rectal exam, there was a linear increase in the percentage who had prostate cancer found on=biopsy as their PSA values rose from 0 to 0.5, from 0.6 to 1, from 1 to 2, from 2 to 3 and from to 3 to 4.

As for high Gleason grade cancer, when the PSA was under 2, 10 per cent of cancers detected had a high Gleason grade；when it increased above 2, the percentage that were high grade rose to more than 20%. Accordingly, there is a substantial prevalence of prostate cancer in men who have PSA values of less than 4.

As for cure rates, the most important outcome of PSA screening, in my personal series of now more than 4,700 men with radical retropubic prostatectomy, many is that if cancer was detected

at a PSAs of 2.5 to 4, the cure rate is almost 90 per cent, falling to 50 per cent if diagnosis occurred at PSAs above 10.

Several factors can confound PSA values：BPH, prostatitis, ejaculation, rectal exam, differing assay standardizations and normal biological variations in a man's PSA levels, which can vary by up to 15 per cent over two weeks.

Useful but under-utilized tools for adjusting for BPH are PSA density and the percentage of free PSA. If the PSA density is over 0.1, it is suspicious for cancer and PSA density also correlates to tumor volume, Gleason grade, PSA velocity and progression-free survival.

Similarly, if the percentage of free PSA is less than 10%, there is nearly a 60% chance the man has prostate cancer；however, the percentage of free PSA is greater than 25%, there is only an 8% chance the patient has prostate cancer.

As for PSA kinetics, PSA velocity—which is the absolute change in PSA per year—is a simple tool for diagnosing men who have not been previously diagnosed with prostate cancer, because it is independent of the baseline PSA. PSA doubling time is also used for diagnosis and prognosis, but since it is a function of the baseline PSA, the higher the baseline value, the longer it takes for its concentration to double.

For example, consider two hypothetical patients who develop identical prostate cancers that grow for a year. Patient A with a base-line PSA of 1 ng/ml does not have BPH, while patient B with a base-line PSA of 4 ng/ml does. At the end of one year, patient A's PSA has gone from 1 to 2, for a 100% rise and a PSA velocity of 1. Patient B, who has BPH, has gone up 25 per cent to 5 from a baseline of 4, for the same PSA velocity of 1. His doubling time, however, is 4, because it will take four years to double from 4 to 8, if it increases at the same rate. The diagnostic danger is that patient A might be erroneously thought to have a less aggressive tumor and patient B a more aggressive tumor based upon their different PSA doubling times.

PSA velocity is, I think, better for initial diagnosis, while doubling time is better for men who have failed treatment, because patients who have failed radical prostatectomy or radiation usually start out with very low PSAs after treatment—0.1 or 0.2—so the baseline PSA is not so critical in the post-treatment setting.

The normal PSA velocity for man with no prostate cancer is 0.1, for an increase of about one tenth of a nanogram per year. In a collaborative study, we found that if PSA increased by 2.0 in the year before diagnosis, it was associated with a nearly 10-fold higher rate of prostate-cancer-specific mortality compared with lower PSA velocities. The PSA velocity cutoff for curable prostate cancer is 0.35, above which there is an increased risk of prostate cancer mortality.

There is as yet no proof from randomized clinical trials that PSA screening saves lives. There are two prospective trials underway in the United States and Europe, but the results will not be available for several years. Furthermore, both of these trials have significant flaws, and it is unlikely that they will answer this question beyond debate.

The strongest population-based epidemiologic evidence for the effectiveness of PSA screening reported to date comes from a study of cancer registry data sampling more than 60% of the U.S. population. This study examined, in more than 30 regions of the U.S., the relationship between the prevalence of PSA-based screening, the incidence of advanced-stage prostate cancer at diagnosis, and prostate cancer-specific mortality rates in the region. The results showed that the more PSA

screening was practiced, the lower the proportion of cases with advanced-stage disease at diagnosis, and the lower the prostate cancer-specific mortality rate in the region.

The benefits of PSA-based screening in the U.S. are also becoming obvious in the national tumor registry data. In the U.S., where widespread PSA screening was introduced in 1991, there has been a 70 per cent reduction in the percentage of men presenting with metastases at time of diagnosis. That, in turn, has had a profound impact on the five-year survival rate, which is now almost 100 per cent for patients with local or regional disease. There has been a 32.5% reduction in the U.S. age-adjusted prostate cancer mortality rate through 2003.

Globally, the trends are similar. In jurisdictions where PSA screening is common, such as France, the U.S., Canada, prostate cancer mortality has decreased. The Austrian federal province of Tyrol has seen approximately a 50% per cent decrease in deaths with PSA screening. In countries such as Greece, Venezuela, Spain and Sweden, however, where screening is not recommended for reasons ranging from economics to public-health philosophy, prostate cancer mortality is on the rise.

Concerns have been raised about whether PSA screening largely detects clinically insignificant cancers. However, prostate cancer deaths would not have decreased so much if screening only over-detected harmless prostate cancer.

The current recommendations for prostate cancer screening by U.S. professional medical societies are conflicting. The American Urological Association, the American Cancer Society, and the National Comprehensive Cancer Network all recommend that screening be offered to men over the age of 50 years with a life expectancy of at least 10 years, and at a younger age in high-risk men. In contrast, the American College of Physicians and the U.S. Preventive Services Task Force do not believe there is sufficient evidence at this time to recommend screening. The National Cancer Institute has remained neutral on this issue, pending the results of the prospective screening trials.

My current recommendations for prostate cancer screening are：

- Start PSA testing at age 40 to provide a baseline from which to track changes over time and to assign appropriate risk assessment
- Know the standardization of the PSA assays you use—Hybritech（1986）or World Health Organization（WHO）（1999）. PSA is more than 20% lower if the WHO standard is used（e.g., PSA 4=3.1）.
- Assess patients' prostate-cancer risk by comparing their PSA values with the median for their age group
- Strongly consider prostate biopsy if PSA is higher than 2.5 ng/ml
- Use PSA density and percentage of free PSA to evaluate confounding from BPH
- Rule out prostatitis with antibiotics and/or by repeat PSA measurements. Studies show that PSAs can drop substantially after antibiotic therapy.
- Use a PSA velocity of 0.35 ng/ml/year to identify more aggressive tumors. Velocity>0.35 is associated with an increased risk of death 15 years later.

I would estimate that prostate cancer death rates could be reduced by another one-third with the systematic intelligent use of PSA combined with effective treatment.

●日本語訳

ノースウェスタン大学，フェインベルグ医学部
ロバート H ルリエがんセンター
臨床前立腺がんプログラム主任研究者
ウィリアム・カタローナ博士

正しく PSA 検査や PSA 動態検査を使い，また適切な効果のある治療と組み合わせれば，明らかに前立腺がん死亡を減らすことができると思われます。

1994 年以降，米国における前立腺がん死亡率は驚くほどに低下してきています。少なくともその低下の一つの要因は，私の考えでは，PSA を基本とした検診とその後の有効な治療によるものであると考えています。

PSA を一回測定するだけで，前立腺がんの診断とがんの悪性度の強力なリスクアセスメントになります。PSA 値は PSA の変化速度と関係があり，Gleason スコアと関係があり，治療後の前立腺がん特異死亡率を予測可能です。

PSA 値が 2.5-4.0 ng/ml では，前立腺生検の本数設定により異なるが，20-25%の確率で前立腺がんが見つかります。PSA 値が 4-10 ng/ml であれば 25-40%，10 ng/ml 以上であれば 60%の確率で前立腺がんが見つかります。

いくつかの研究では，30 歳代と 40 歳代の 1 回の PSA 値がその後の前立腺がん発症の危険率や，前立腺がん死の確率まで予測できるとの結果が出ています。

一般人住民の年代別の PSA 中央値は前立腺がんの罹患リスクの指標になるが，ほとんど臨床応用されていません。

私が関わった PSA 研究では 12 年間の間に 36,000 人のボランティアが参加しましたが，40 歳代と 50 歳代の PSA の中央値は，それぞれ 0.7 ng/ml と 0.9 ng/ml でした。60 歳代では中央値は 1.3 となり，70 歳代では 1.7 ng/ml となり，生検が推奨されている最も低い PSA 基準値である 2.5 ng/ml より低いものでした。

50 歳代の男性では，PSA 値が同じ年代の中央値（0.9 ng/ml）以上の 2.5 ng/ml 以下では，以降 12 年間のうちに前立腺がんに罹患する危険が中央値以下の人に比べ 7 倍も高くなります。また，2.6-4.0 ng/ml であれば 27 倍，4.0 ng/ml 以上であれば 44 倍も高くなるのです。また 60 歳代，70 歳代の人においても，PSA 値がその年代の中央値より高ければ，前立腺がんが将来診断される可能性や悪性度の高い前立腺がんに罹患する可能性も，有意に高くなっています。

私の PSA 研究の中では，前立腺がん予防研究（PCST）の結果と同じように，PSA 値が 4 ng/ml 未満で直腸診が正常の人において，前立腺がんが前立腺生検によって発見される確率は，PSA 値が 0.0-0.5 ng/ml，0.6-1.0 ng/ml，1-2 ng/ml，2-3 ng/ml，3-4 ng/ml と高くなるにつれて高くなることがわかっています。

高 Gleason スコアの（悪性度が高い）がんに関しては，PSA 値が 2 ng/ml 以下であれば 10%が高 Gleason スコアのがんであるが，PSA 値が 2 ng/ml 以上であれば，高 Gleason スコアのがんは 20%以上を占めるようになります。このように，PSA 値が 4 ng/ml 未満であっても，かなりの割合の人に前立腺がんは隠れています。

治癒率については，PSA 検診を実施することの最も重要なアウトカムですが，私個人が関わった4,700 例以上の根治的前立腺摘除術施行症例の分析で，PSA 値が 2.5-4.0 ng/ml で発見された場合，90%は根治できましたが，PSA 値が 10 ng/ml 以上であれば治癒率は 50%にまで低下してしまいます。

いくつかの因子が PSA 値に交絡する（影響を及ぼす）可能性があります：前立腺肥大症，前立腺炎，射精，直腸診，測定キット間格差，通常の生理的変動（2 週間間隔の測定では，最大 15%の変動が生じることがある）などです。

有用ではあるが利用があまりされていない前立腺肥大症との区別をする診断法としては，PSA density（PSA 値を前立腺体積で割った値）や遊離型 PSA 値の割合があり，PSA density が 0.1 以上では，前立腺がんが疑われ，また PSA density は腫瘍体積，Gleason グレード，PSA の変化速度，非増悪生存率とも相関関係があります。

同様に，遊離型 PSA の割合に関しては，10%以下であれば前立腺がんの可能性は 60%ですが，25%以上であれば前立腺がんと診断される確率はたったの 8%です。

PSA 動態である PSA velocity（年間の PSA 値の絶対変化量）は，前立腺がんと診断されたことのない男性では，診断するのに簡単なツールです。PSA 基礎値とは関係がないからです。PSA 倍加時間も，診断と予後予測に使用でますが，PSA 基礎値が関係しますので，PSA 基礎値が高ければ，倍加時間は長くなります。

例えば，同じ前立腺がんを発症した 2 例の仮想的な患者さんで，それぞれ 1 年間，がんが増殖することを考えてみましょう。患者 A は PSA 基礎値が 1 ng/ml で前立腺肥大症がありませんが，患者 B は PSA 基礎値が 4 ng/ml で前立腺肥大症があります。1 年後に患者 A は PSA 値が 1 ng/ml から 2 ng/ml へと上昇，つまり 100%の PSA 上昇で，PSA velocity は 1 ng/ml/year となります。患者 B は前立腺肥大症で PSA 値が 4 ng/ml から 5 ng/ml になった場合，上昇率は 25%であるが PSA velocity は 1 ng/ml となる。しかし，この患者の PSA 倍加時間は，そのままの上昇を続けた場合，PSA 値が 4 ng/ml から 8 ng/ml になる期間なので 4 年になる。診断の際に気をつけなくてはいけないのは，PSA 倍加時間は計算上 PSA 基礎値によって異なるので，患者 A は誤って活動性の低いがんととらえられ，また患者 B はより活動性の高いがんであるととらえられてしまうことです。

PSA velocity は，私の考えでは初期診断により向いており，PSA 倍加時間は治療が奏効しなかった患者に適していると思います。根治的前立腺摘除術あるいは放射線療法後が奏効しなかった患者は，通常は，治療後の PSA 基礎値が 0.1～0.2 より始まるからです。ですから，PSA 基礎値は治療後の状況ではそれほど重要な指標とはなりません。

前立腺がんではない人の PSA velocity は 0.1 であり，1 年間に 0.1 ng/ml 上昇する。ある共同研究で，もし，前立腺がん診断前 1 年間の PSA 値が 2.0 ng/ml 上昇した場合，それより低い人に比べ前立腺がん死する確率が 10 倍近く高くなることを私たちは見出しました。前立腺がんを根治的に治療できる PSA velocity のカットオフ値は 0.35 であり，それ以上であれば前立腺がん死する危険が高くなります。

無作為化比較対照試験では，まだ PSA 検診が生存率を改善することは証明できていません。現在米国と欧州で 2 件の前向き試験が進行中ですが，あと数年たたないと結果は出ないでしょう。さらに，それらの 2 つの臨床試験には大きな欠点があり，論争中の疑問に対する答えが出るとは考えにくいものとなっています。

現時点で最も信頼性の高い住民検診での PSA 検診の有用性に関する疫学的エビデンスは，米国の 60%以上人口が把握されているがん登録を基にした研究です。この研究では，米国の 30 以上の

地区について，PSA 検診の実施率と診断時点での進行がんの出現率，その地区での前立腺がん死亡率の関係について調べました。結果は，PSA 検診が行われている地区ほど，診断時点での進行がんである症例の割合が低くなり，その地区での前立腺がん死亡率は低くなっていました。

米国における PSA 検診にベネフィットがあることついては，全米がん登録データからも明らかになってきています。米国では 1991 年に PSA 検診が広範に導入され，診断時に転移がんに罹患している割合が 70%も低下しました。このことは，5 年生存率に多大な影響を及ぼし，現在では，限局がんや局所進行がんの 5 年生存率は，ほぼ 100%となっています。2003 年までに，米国の年齢調整後の前立腺がん死亡率は 32.5%減少しています。

世界的にみても，その傾向は同じです。PSA 検診が普及している地域であるフランス，米国，カナダでは，前立腺がん死亡率が減少しています。オーストリアのチロル地方では PSA 検診の普及とともに死亡率が約 50%減少しています。しかし，ギリシャ，ベネズエラ，スペイン，スウェーデンなどの公共医療政策や経済上の理由などから検診が推奨されていない地域では，前立腺がん死亡率は上昇してきています。

PSA 検診が臨床的に重要ではないがんを多く発見しているのではないかとの意見が出てきています。しかし，もし，検診が死亡に影響しない前立腺がんを見つけすぎているのであれば，現在のように，大幅に前立腺がん死亡率が低下することはないと思われます。

現時点での米国の医療専門機関からの前立腺がん検診に関する推奨については意見が分かれています。米国泌尿器科学会，米国がん学会，米国がんネットワークはすべて 50 歳以上で余命 10 年以上の男性に対する前立腺がん検診の実施を推奨しており，高リスク群に対してはより若い年齢からの検診の開始を推奨しています。一方，米国内科医会，米国予防医療専門委員会では検診を推奨するエビデンスは，現時点では十分ではないと考えています。米国国立がん研究所ではこの件に関しては中立的な立場をとり，前向き研究の結果を待っています。

現時点での前立腺がん検診に関する私の推奨は以下の通りです：

- 適切なリスクアセスメントを行い，また，変化率を観察するために，40 歳の時点で PSA 基礎値を測定すべきである。
- ハイブリテック法あるいは世界保健機構（WHO）法の，使っている PSA アッセイ法の標準化法について理解しておく。PSA 値は WHO の標準化法を用いた場合，20%以上も低い値が出てしまう（PSA 4 ng/ml は 3.1 ng/ml と評価されてしまう）。
- 前立腺がんの個人のリスクを PSA 値を同年齢の PSA 中央値と比べることで評価するべき
- もし，PSA 値が 2.5 ng/ml 以上になったら，前立腺生検を行うことを積極的に考えるべきである。
- 前立腺肥大症の交絡の影響を評価するため，PSA density と遊離型 PSA の割合を使用すべきである。
- 抗菌剤を使用するか，PSA の繰り返し測定を行って前立腺炎による影響を除外すべきである。抗菌剤療法を行うと PSA 値が大幅に低下する場合があることが研究で示されている。
- 活動性の高い腫瘍を鑑別するのに，PSA velocity の基準値 0.35 を用いる。PSA velocity が 0.35 以上では，15 年後の前立腺がん死亡率が高くなっている。

PSA 検診をシステマティックかつ賢明に使用し，合わせて適切な治療を行えば，前立腺がん死亡率がさらに 1/3 は低下すると私は推定しています。

⑥Prof. George Bartsch のコメント

Prof. Dr. G. Bartsch
Univ.-Klinik für Urologie
Medizinische Universität Innsbruck

The controversy surrounding screening for prostate cancer with PSA revolves around three key issues. Does PSA identify clinically significant prostate cancer in the majority of cases? Does aggressive intervention with surgery or radiation alter the outcome in men diagnosed with clinically significant disease? Does diagnosis and treatment seriously impinge of quality of life?

The estimates of prostate cancer "overdiagnosis" (30% to 50%) have been exaggerated in the literature[1)2)]. This may be due in part by the fact that much of the data have been derived from older men, in whom overdiagnosis is a greater concern because of their limited life expectancy. In younger men, who are most likely to benefit from early diagnosis and treatment, the criteria for calling overdiagnosis are much less frequently met (～15%)[2)]. Nevertheless, a recent study has shown that even men over 65 years of age have a mortality benefit from treatment with radical prostatectomy or radiation therapy[3)]. In the Tyrol study, in which the mean age of screened men was less than 65 years, the estimate of overdiagnosis according to the criteria of Epstein[4)] was 8,7%[5)]. Using the pathology criteria in the prostatectomy specimen for overdiagnosis of pathologic stage T2a, Gleason<7, overdiagnosis in the Tyrol Project was 19.7% in the PSA range of 2 ng/ml to 4 ng/ml and 17.6% in the PSA range of 2 ng/ml to 10 ng/ml. In another screening study, using the Ohori criteria for unimportant disease[6)], fewer than 10% of men underwent treatment for "overdiagnosed" prostate cancer[7)]. Although reduction in prostate cancer mortality rates is important, it is also necessary to consider the effects of prostate cancer screening and treatment on patient quality of life. Potential gains in survival could be more than offset decrements in quality of life that may result from diagnosis and treatment[8)].

Ecological data suggest that 10% to 30% of the geographic variation in mortality rates may relate to variations in access to medical care[9)]. A key feature of this study setting is that patients in Tyrol have equal access to all therapeutic resources (surgery, radiotherapy and hormonal therapy) and that diagnosis and therapy are free of charge for everyone.

Population-based reductions in prostate cancer mortality rates may be the only way to assess the impact of prostate cancer screening. Although androgen-deprivation therapy can slow the progression of prostate cancer, as a curative treatment for advanced disease is not available yet, any reduction in mortality is likely attributable, at least in part, to programs that detect prostate cancer at an early stage and prevent the tumor acquiring the lethal phenotype. Since PSA screening was widely implemented in 1990, prostate cancer mortality in the United States has decreased dramatically. The prostate cancer mortality rate has decreased by an average of 2.4% yearly from 1993 to 2003[10)]. Between 1993 and 2002, the truncated (40-79) age standardised prostate cancer mortality rate in the United States has decreased by an average of 4.7% per year. In Austria, excluding Tyrol,

the decline was 3.2% per year while in the Tyrol it was 7.3%. The dramatic shift of stage in the PSA era followed by effective therapy should translate into a decrease of mortality.

Data from the Tyrol have been presented here using the same approach as in the previous report[11] for the purpose of maintaining longitudinal transparency of our study findings. These findings continue to be consistent with the notion that making PSA testing freely available, and its wide acceptance by men in the population, is associated with a reduction in prostate cancer mortality in a region where potentially curative prostate cancer treatment services are available free of charge to all patients.

Although it is not possible from the available data to separate the individual contributions of PSA testing and curative treatment to the favorable outcomes, the more rapid accelerated decline in mortality rates in Tyrol compared to the rest of Austria is unlikely to be artefactual. The delay between early detection and radical treatment beginning in 1988 (accelerating in 1993) and the decline in mortality in the targeted age range which started in 1996, is comparable with that seen in other screening programs with high compliance. It is likely that much of this decline in mortality rates is due to earlier detection and successful treatment of prostate cancer. However, an important corollary implication of our study is that screening is only the first step in the optimal management of prostate cancer patients.

References：

1) Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH and Feuer EJ. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening：lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. J Nat Cancer Inst. 2002; 94：981-990
2) Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen IW, Damhuis RA, Schroder FH and de Loning HJ. Lead times and overdetection due to prostate specific antigen screening：estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst. 2003; 95：868-878
3) Wong Yu-N, Mitra M, Hudes G, Localio R, Schwarz JS, Wan F, Montagnet Ch., Armstrong K：Survival associated with vs. observation localized prostate cancer in elderly men. JAM. 2006; 296：2683-2693
4) Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R and Carter HB：Nonpalpable stage T1c prostate cancer：Prediction of insignificant disease using free/Total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. J Urol. 1998; 160：2407-2411
5) Bartsch G, Horninger W, Oberaigner W, Schönitzer D, Klocker H, Robertson C, Severi G., Boniol M and Boyle P. Tyrolean Screening Study：Update 2005—stage migration and decrease of mortality. J Urology. 2006; 175 Suppl
6) Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA and Scardino PT：The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. J Urol 1994; 152：1714-1720
7) Graif Th, Yu X, Loeb St, Gashti SN, Griffin Ch, Han M, Roehl KA, Suarez BK, Catalona WJ：Underdiagnosis and overdiagnosis of prostate cancer. J Urol. 2006; 175, No. 4 Suppl
8) Boyle P：Screening for prostate cancer：have you had your cholesterol measured? BJU Int. 2003, 92：191-199
9) Jemal A, Ward E, Wu Y, Martin HJ, McLaughlin CC and Thun MJ：Geographic patterns of proste cancer mortality and variations in access to medical care in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14：590-595
10) Jemal A, Murrey T. Samuels A, Ghafoor A, Ward E and Thun MJ：Cancer statistics 2003. CA Cancer J Clin. 2003; 53：5-26
11) Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schönitzer D, Severi G, Robertson C and Boyle P：Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. Urology. 2001; 58：417-427

●日本語訳

インスブルック大学医学部泌尿器科教授
ジョージ・バーチ博士

PSA 検査を用いた前立腺がん検診をめぐる意見対立のポイントは以下の 3 つです。

・PSA 検査で発見されるがんのほとんどは，臨床的に重要ではないがんなのではないか？
・手術や放射線照射などの積極的な治療は臨床的に重要ながんの転帰に寄与するのか？
・診断や治療は QOL に深刻な影響を与えているのではないか？

前立腺がんの過剰診断の推定値（30-50%）が文献では誇張されすぎています。この原因の一つは，余命が限られ過剰診断の危険がより懸念される高齢者のデータを多く使っていることによると思われます。若い年代では，より早期診断と治療による利益は大きくなり，過剰診断の基準に当てはまる人はより少なくなります(15%以内)。しかし，最近の研究では 65 歳以上の人であっても根治的前立腺摘除術や放射線治療によって死亡率を下げることができると報告されています。チロル研究では，検診受診者の平均年齢は 65 歳未満であり，エプシュタイン博士の基準によると，過剰診断は 8.7%と推定されています。根治的前立腺摘除術の病理組織所見に基づく過剰診断の基準では，チロル研究の過剰診断の比率は PSA 値が 2-4 ng/ml では 19.7%，2-10 ng/ml では 17.6%でした。他の検診研究では，大堀らの“重要ではないがん”の基準に基づき検討したところ，過剰診断の症例は治療を行った症例の 10%以下に認めるのみでした。前立腺がんの死亡率を低減させることは重要ですが，前立腺がん検診と治療が QOL に与える影響についても考える必要があります。生存期間が長くなることの意義は，診断や治療によって障害される QOL の低下を打ち消す以上のものがある可能性があります。

記述疫学のデータでは，前立腺がん死の 10-30%の地域間格差は，医療への受診体制の格差に関連している可能性が高いと推定されています。チロル地方の患者はすべての治療（手術，放射線，ホルモン療法）の恩恵を等しく受けることができ，診断や治療はすべての人に無料で提供される点が，このチロル研究の重要な特性です。

前立腺がん検診の影響を評価するのに，前立腺がん死亡率が住民全体で下がっていることが唯一の評価法であると思われます。男性ホルモンの除去療法は前立腺がんの進行を遅くできますが，進行がんに対する根治的な治療はいまだに存在しないことから考えて，死亡率減少効果に，少なくとも一部は，前立腺がんを早期に発見して，腫瘍が致死的な特性を獲得することを予防するプログラムが影響を及ぼしていると考えられます。PSA 検診が 1990 年から広く行われるようになってから，米国における前立腺がん死亡率は急激に減少しています。1993 年から 2003 年の間に前立腺がん死亡率は，年平均 2.4%の比率で減少してきました。1993 年から 2002 年の間の 40-79 歳の年齢調整前立腺がん死亡率の年次変化率をみると，米国では平均 4.7%の減少，チロル地方以外のオーストリアでは 3.2%の減少であったのに対し，チロル地方では平均 7.3%も低下しました。PSA 時代における臨床病期の大きな変化が，その後の有効な治療法と組み合わせによって，死亡率の低下に結びついたのでしょう。

ここで紹介したチロル研究のデータは，我々の研究の継続的な透明性を保つ目的で，以前報告した論文と同じ手法で分析しています。これらの知見は，すべての患者に無料で根治的な治療のサービスが提供される体制にある地域において，PSA 検査を無料で提供し，広く住民に受け入れられれば，前立腺がんの死亡率が低下するという考えに首尾一貫して合致しています。

予後の改善に対する PSA 検査と根治療法の貢献の度合いを区別することは，今あるデータからはできませんが，チロル地方以外のオーストリアと比べた場合のチロル地方のより急激な死亡率の低下は，（統計処理によって）作りあげられたものとは考えにくいでしょう。早期診断・根治療法が始まった 1988 年（1993 年から急速に増加した）と対象年齢の死亡率の低下が始まった 1996 年の間の遅れは，高いコンプライアンスの他の検診プログラムでみられる所見と同様の結果です。このチロル地方でみられた死亡率低下のほとんどは，早期発見とその後の適切な治療によるものと考えられます。しかし，我々の研究の結果からわかった重要なことは，前立腺がんの患者の至適マネジメントを行うのに，PSA 検診の実施はほんの第一歩にすぎないということです。

8）New England Journal of Medicine に掲載された欧州と米国の無作為化比較対照試験結果に対する世界の研究者のコメント（2010 年増補版）

● 共通質問（英文，日本語訳）

Question：

How should the most recent results from the ERSPC and the PLCO Cancer Screening trial, which have just been published in the NEJM, affect a fact sheet on PSA screening?

最近の NEJM に発表された ERSPC と PLCO 研究の結果は，PSA 検診の実施前のファクトシートに，どのように反映させるべきでしょうか？

■回答者

①パトリック・ウォルシュ博士（ジョンス・ホプキンス大学　ブラディー泌尿器科研究所教授）
Prof. Patric C. Walsh
Chairman of the Brady Urological Institute, Johns Hopkins University School of Medicine

②フリッツ・シュレーダー博士（ERSPC 主任研究者／エラスムス・メディカルセンター名誉教授）
Prof. Fritz H. Schröder
Chief investigator of ERSPC／Professor Emeritus, Erasmus Medical Center

③フェルナンド・ラブリー博士（ケベック研究主任研究者／ラバル大学　分子内分泌学・がん研究センター教授）
Prof. Fernand Labrie
Chief investigator of the Quebec Study／Chairman of the Molecular Endocrinology and Oncology Research Center, Laval University Hospital Research Center

④フランシスコ・モントルジー博士（European Urology 編集主幹／ヴィタ・サルート大学　サン・ラファエル病院　泌尿器科教授）・他
Prof. Francesco Montorsi, et al.
Editor in chief of European Urology／Chairman of the Department of Urology, Vita－Salute University, San Raffaele Hospital

⑤ロバート・フラニガン博士（米国泌尿器科学会　総務委員長，ロヨラ大学医療センター　泌尿器科教授）
Prof. Robert C. Flanigan
Secretary of the American Urological Association／Chairman of the Department of Urology, Loyora University

⑥アンソニー・ダミコ博士（ブライアム・ウィメンズ病院　ダナ・ファーバーがん研究所　放射線腫瘍学教授）
Prof. Anthony V. D ' Amico
Chairman of the Department of Radiation Oncology, Brigham and Women's Hospital and Dana－Farber Cancer Institute

⑦ウィリアム・カタローナ博士（ノースウェスタン大学フェインベルグ医学部泌尿器科教授）
Prof. William J. Catalona
Chairman of the Department of Urology, Northwestern University Feinberg School of Medicine

①Prof. Patric C. Walsh のコメント

Prof. Patric C. Walsh（Chairman of the Brady Urological Institute, Johns Hopkins University School of Medicine）

Does PSA Testing Save Lives? A Critical Analysis of Two Randomized Trials

In March 2009 the results of two long awaited trials were published in the New England Journal of Medicine[1,2]. One said that screening with PSA reduced deaths from prostate cancer by up to 27% and the other claimed it didn't work. What are we to believe? Like many things "the devil is in the details" and understanding these details could save your life !

First, the positive trial was a landmark study carried out in seven European countries that studied 162,000 men who were randomized to PSA screening every four years versus no screening[1]. With long-term follow up out to fourteen years, there was a 20% decrease in deaths from prostate cancer in the group of men assigned to screening. However, since only 85% of these patients actually underwent screening, if one includes only the men who were actually tested, the decrease in prostate cancer deaths is 27%. This reduction in death from prostate cancer is similar to the 30% reduction in mortality from breast cancer in women who undergo mammography and the 33% reduction in prostate cancer mortality that occurred in the United States between 1994 and 2003 following the introduction of PSA screening. Thus, the results from the European study support other findings and unequivocally demonstrate that PSA testing can save lives.

The second trial[2], which was carried out in the United States, was half the size of the European trial. It compared screening with PSA every year for six years with no screening thereafter versus no planned screening. It showed no improvement in prostate cancer mortality at 7 years. In the many sound bites on television and reports in print media proclaiming "no effect" , the words "seven years" were conveniently deleted. This is the major flaw in this study. Death from prostate cancer at seven years is meaningless：1）screening and aggressive treatment are typically reserved for individuals with at least a 10 year life expectancy；2）any patient who dies within seven years of diagnosis has advanced non-curable disease at the time of diagnosis and would not benefit from PSA screening；and 3）in the positive European trial mentioned above, there was also no improvement in survival at seven years. The U. S. trial also failed to achieve some of the important milestones that one would expect from a screening trial if it were successful. For example in trials for breast cancer, screening leads to an increase in the number of cases diagnosed and a decrease in the number who are not curable. In the European prostate cancer trial, with screening there was a 71% increase in the number of cases and a 41% decrease in the number of men with incurable disease. For this reason with longer follow up, the favorable impact on mortality is likely to increase. In contrast, in the U. S. study there was only a 17% increase in the number of new cases and no decrease in advanced disease. For this reason, with longer follow up of the men in the U. S. trial, unfortunately the results will not change.

What's the problem with the study carried out in the United States? First, it did not test screening versus no screening-it just compared more screening versus a little less screening. In the screening arm, 85% of patients underwent PSA testing compared to 52% in the controls. That's right, only

a 33% difference ! Furthermore, 44% of the men who entered the trial already had 1 or more prior PSA tests. Consequently these men were not only less likely to have cancer, but also less likely to have life-threatening disease. This explains why there were so few cancer deaths in either arm of the study. Finally, the American study used an outdated cut point for PSA to trigger a biopsy (greater than 4.0 ng/ml versus 3.0 ng/ml in the European trial) and only 30% of the men who developed a PSA greater than 4.0 ng/ml while in the trial actually underwent a biopsy ! If most of the men with elevated PSA levels never underwent a biopsy, how can anyone expect this trial to show that screening saves lives !

Why does this study have so many flaws? If the authors had set out to design a study to discredit PSA testing it would have been difficult to do a better job. However, giving them the benefit of the doubt, maybe they were just trying to simulate what would happen if every man in the United States had a PSA performed but few followed up with a biopsy or treatment. If that were the question, I think we could have already guessed at the answer without spending $ 110 million.

Granted, it was more difficult to carry out a trial in the U. S. where PSA testing was already well established compared to Europe where random PSA testing was infrequent. However, why didn't the investigators from the National Cancer Institute admit the shortcomings of their study rather than promote their flawed findings as the Holy Grail? I don't know why anyone would do this but you can understand where they are coming from by looking at their many interviews on television and in the print media where they state their objections loud and clear. They believe that the wide-spread use of PSA testing will encourage many men who may never need treatment to suffer unnecessary side effects. In the European study it is estimated that to prevent one prostate cancer death at ten years, 1,400 men would need to be screened and an additional 48 men would need to be treated. Ten years is the earliest time at which one would expect any benefit and if one looks at a 50 year old man who is going to be alive for another 35 years, those odds would be entirely different. Also, with longer follow up in the European trial these odds will improve. However, if screening for prostate cancer is ever going to receive popular support, it will be necessary to avoid over-diagnosis in men who are unlikely to have a survival benefit (men who are too old or too ill to live longer than ten years) and to avoid over-treatment in men over age 65 who have low volume disease. Most of all, it is imperative for us as physicians to continue to improve the quality of treatments to reduce their morbidity. If one day it were possible to reduce these side effects to a minimum, the debate would end.

What is the take home message? If you are the kind of person who doesn't wear a seat belt nor goes regularly to the dentist or your family doctor for a check-up and are not worried about dying from prostate cancer, do not undergo PSA testing. On the other hand if you are a healthy man age 55-69 who does not want to die from prostate cancer, the European trial provides conclusive evidence that PSA testing can save your life.

References：

1) European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)：Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate－cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009；360：1320-8.
2) Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)：Andriole GL, Grubb, III RL, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate－cancer screening trial. N Engl J Med 2009；360：1310-9.

● 日本語訳

パトリック・ウォルシュ博士（ジョンス・ホプキンス大学ブラディー泌尿器科研究所教授）

PSA 検査は命を救うのか？　2 つの無作為化比較対照試験の批判的分析

2009 年 3 月に，長い間待ちに待っていた，2 つの無作為化比較対照試験の結果が New England Journal of Medicine 誌に掲載された。一つの研究では，PSA 検査を用いたスクリーニングは前立腺がん死亡率を 27%低下させると述べ，他方は，PSA 検診は有効ではないとの結果であった。どちらの結果を我々は信じればいいのだろうか。他の例にもれず，悪魔は奥深い所に潜んでおり，それらをすべて理解すると，あなたの命を救う道が開ける！

はじめの，有効との結果が出た研究は，162,000 人を，PSA 検診を 4 年ごとに受ける群と，検診を提供しない群に無作為に分け，欧州の 7 カ国で行われた画期的な研究である。最長で 14 年間の長期経過観察を行い，当初検診群に振り分けられた群では，前立腺がん死亡率が 20%低下した。しかし，検診群の中で，実際に検診を受けたのは 85%に過ぎなかったため，実際に検診を受けた被験者のみで見ると，前立腺がん死亡率は 27%低下することになる。この死亡率低下効果は，乳がんに対するマンモグラフィー検診の死亡率低下効果である 30%，また米国において PSA 検診の導入後，1994 年から 2003 年の間に見られた 33%の死亡率低下と，ほぼ同じ結果である。つまり，欧州の結果は，他の既存の研究結果と整合性があり，PSA 検査が生命を救うことを，明確に示した。

2 つ目の研究は米国で行われ，対象者の数は欧州の研究の半分で，PSA 検査を 6 年間，毎年実施する群と，検診を提供しない群とに分けて比較を行った。7 年の時点の解析で，前立腺がん死亡率は両群間で差がなかった。騒然とした中で，テレビや新聞・雑誌などによる“効果がない”との宣言に食らいつき，“7 年間で…”という言葉はメディアの都合でかき消されていった。このことは，この研究の大きな欠点なのである。7 年の時点での，前立腺がん死亡の検証は以下の点で意味がないのである：1）検診と積極的な治療は，一般的に平均余命が 10 年以上の男性に適応される，2）診断から 7 年以内に死亡する前立腺がん症例は診断の時点で，すでに進行し，根治的な治療ができない症例であり，PSA 検診の利益が見込めないであろう症例である，3）有効との結果が出た前述の欧州の研究であっても，7 年の時点では生存率の有意な改善は認められていない。米国の研究は，スクリーニング研究が成功するためには必要となる，いくつかの重要な研究のポイントについても，達成できなかった。例えば，乳がん検診の研究では，まずは，検診によって診断されるがん症例数が増え，根治ができない症例の数は減る現象が起きた。欧州の前立腺がん検診の研究でも，発見されるがん症例数が，検診群では 71%増加し，根治が難しいがん症例数は 41%も減少した。このような現象が起きているので，欧州の研究では，より長期間の経過観察で死亡率低下効果は，検診群でさらに著明になると予想される。それに対し，米国の研究では，検診群のがん症例数はわずか 17%の増加にとどまり，進行がんの数には，両群間で差がなかった。よって，米国の研究は，長期間経過観察をしても，残念だが，その結果に変化はないであろう。

米国で行われた研究は，何が問題であったのであろうか？　はじめに，検診群と非検診群を比較した研究とはいえない。ただ，やや検診率の高かった群と，それより少しだけ少ない検診率であった群とを比較しただけである。検診群では，85%がプロトコール内で PSA 検査を受け，コントロール群では 52%がプロトコール内で PSA 検査を受けた。つまり，検診受診率の差はたったの 33%で

ある。さらに，44%もの被験者が，研究に登録される時点で，すでに 1 回以上の PSA 検査を受けていたのである。その結果，それらの被験者は，前立腺がんに罹患している可能性が低いだけでなく，生命に影響するような前立腺がんに罹患している可能性も低くなっていた。このことが，この米国の研究では，両群ともに，がん死症例数がかなり少なくなった理由である。最後に，米国の研究では，時代遅れの生検適応の PSA 基準値である 4.0 ng/ml を使用していた（欧州では 3.0 ng/ml を使用していた），そして，PSA 値が 4.0 ng/ml を超えた症例のうち，実際に前立腺生検を受けた症例は，たったの 30%であった！多くの PSA 異常症例が，生検を行っていないのに，どうやって，この研究により，検診が命を救うかどうか検証することができるというのであろうか！

なぜ，この研究は，このように多くの欠陥があるのであろうか？　もし，著者らが，PSA 検査の信頼性を傷つけるために研究を計画しているのだとすれば，良い仕事を成し遂げることはできないであろう。しかしながら，その信頼できない研究を擁護する立場で考えれば，もし米国のすべての男性が PSA 検査を受け，しかしその後に生検や治療を行わずに放置したら，何が起こるのだろうかをいうことを，彼らはシミュレーションしただけである，ということになるであろう。それが，問題設定だったであれば，我々は，1 億 1 千万ドルの研究資金を使わなくとも，すでにその答えを予測できている。

一般での PSA 検査の普及が不十分な欧州と比べ，PSA 検査システムが十分に整備されている米国では，このような研究を行うことに，より困難を伴ったというのは確かである。しかしながら，NCI の研究者達は，欠陥だらけの研究結果を，聖杯を見つけたかのように宣伝するのではなく，彼らの研究の欠点を認めることをしなかったのであろうか？　なぜ，そのようなことをしたのかは理解できないが，あなた方は，彼らが PSA 検診を大声ではっきりと反対声明を出した，多くのテレビや新聞・雑誌などのインタビューをよく検討すれば，どこからそれらのとんでもない情報が出てきたのかは，知ることができたであろう。PSA 検査が広く使われるようになると，治療を受ける必要のない多くの人々が，被る必要のない副作用を受けることになると，彼らは確信している。欧州の研究結果からは，10 年の時点で，がん死亡を 1 人減らすのに，1,400 人の検診が必要で，48 人の治療が必要になると推定されている。この 10 年というのは，（検診による）利益を期待するにしては，短すぎる期間であるといえ，そして，もし，余命が 35 年ある 50 歳の男性で調べて見れば，それらのオッズ比はまったく異なったものになるであろう。また，欧州の研究では，より長期間の経過観察で，オッズ比は改善するであろう。しかしながら，前立腺がん検診が今後も人々から支持され続けるのであれば，生存期間に関する利益が得られないであろうがん症例（高齢あるいは他の合併症によって余命が 10 年に満たない方）の過剰な診断を避ける必要があるであろうし，65 歳を超えて小さながん病巣が生じている症例に対する過剰治療を避ける必要があるであろう。合併症を減らし，治療の質を高める努力を続けることは，我々医師としての義務である。そしていつの日か，それらの（検診に関わる）合併症を最小限まで減らすことができれば，論争に決着がつくであろう。

重要なポイントは何であろうか？　もし，あなたが，自動車運転中にシートベルトを装着せず，健康チェックのために定期的に歯医者や家庭医にかかることもなく，そして，前立腺がんで死亡することについては気にしないたぐいの人であれば，PSA 検査を受ける必要はないであろう。それとは反対に，あなたが，健康な 55～69 歳の男性で，前立腺がんで死亡することを望まないのであれば，今回の欧州の研究は PSA 検査が，あなたの命を救うことについて，あなたに決定的な証拠を示している。

②Prof. Fritz H. Schröder のコメント

Prof. Fritz H. Schröder（Chief investigator of ERSPC/Professor Emeritus, Erasmus Medical Center）

The question asked is：how should the most recent result from the ERSPC and the PLCO screening trial published in NEJM, affect the recommendations of the Japanese Urological Association on screening for prostate cancer？Let me deal with this as follows：

—Facts

The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer（ERSPC）has in its third interim analysis prematurely reached a significant difference in prostate cancer mortality of 20% in the intention to screen analysis. If the data are adjusted for those men in the screening group who did not comply with the invitation to be screened（non-compliance）this difference amounts to 27% for those who are in fact screened. Further adjustment of the outcome of ERSPC for contamination of the control group by PSA use, increases this benefit to about 30%. The downside for screening at present is the fact that a large number of men need to be screened（NNS）or treated（NNT）to avoid one death from prostate cancer, with respect to the control group. The number needed to screen in the published analysis amounts to 1.428, the number needed to treat to 48. This in the view of most independent observers and health care providers is reason to delay the introduction of population based screening until improvement of these data, specifically the NNS can be achieved.

The result of ERSPC published in March 2009 in NEJM is not the result of the planned final analysis. The early occurrence of a significant difference in favour of screening was a surprise to the research group. The difference is marginal as correctly pointed out by many external reviewers. However, considering figure 2 it is evident that with the next analysis, which is the originally planned final analysis based on the data up to December 31, 2008, this difference will be larger and the NNS and NNT will be more favourable. These data will become available late during the year of 2010 and will be probably published early during the year 2011. In line with recommendations of the Data Monitoring Committee the follow-up of ERSPC as a whole will be continued, efforts are taken to keep track of the expected increase of screening in the control group, which, considering the long lead time of screen detected prostate cancer, is unlikely to have early effects on the outcome of future analyses.

—Recommendations

In our view, the message to be given to men at risk has definitely changed：for those men who decide to undergo testing the chance of death from prostate cancer decreases by 30% with respect to men with the diagnosis of prostate cancer made clinically. Men who consider to be screened

have to consider the potential disadvantages, mainly the chance of being diagnosed and treated for cancer, which would never cause any harm during their lifetime. The number needed to treat of 48 is another measure of the overdiagnosis that is related to screening.

The ERSPC group Rotterdam has revised the prostate risk indicator, which in the future will be known as prostate risk calculator. The English version is available through the website www. prostatecancer-riskcalculator. com, or through the website of the European Association of Urology (EAU), www. uroweb. org, or www. urosource. org. This contains the following listing of advantages and disadvantages of screening which can help to explain men who consider screening the potential risks and benefits.

Arguments for testing：

—If the result of the PSA test is favourable this will calm down my worries.

—The PSA test can help to find prostate cancer at an early stage and before it leads to complaints.

—If, as a result of a positive PSA test, I undergo successful treatment I may have a better chance of cure and may live longer.

—If the treatment is successful in an early stage, I may be spared the late symptoms of prostate cancer such as spread of the tumour to other parts of my body (metastases).

—Screening has been shown to lower prostate cancer mortality by 20-27% in men age 55-69. Considering the potential risks advice by health professionals is still considered mandatory.

—I may miss the chance of cure and avoiding prostate cancer death.

Arguments against：

—If my PSA value is elevated and further study does not show prostate cancer I will have undergone medical testing for nothing and this will have caused unnecessary anxiety.

—The PSA test can miss prostate cancer. After a normal result I may feel relieved for no good reason or may still remain worried.

—An elevated PSA test may detect a slow growing tumour which would otherwise never have given any trouble.

—I may be confronted with the possible complications of the treatment of prostate cancer.

● 日本語訳

フリッツ・シュレーダー博士　(ERSPC 主任研究者，エラスムス・メディカルセンター名誉教授)

私への質問は，「NEJM に掲載された最新の ERSPC と PLCO 研究の結果は，日本泌尿器科学会の前立腺がん検診の推奨内容にどのように反映させるべきでしょうか？」ということですが，これについて，以下に詳細を述べます。

事実：

欧州の前立腺がん検診の無作為化比較対照試験（ERSPC）は，第 3 報目の中間的な報告において，予想されたよりも早い時期に，intention-to-screen 分析において，20%の有意な死亡率低下効果を証明した。もし，検診群に振り分けられた症例の未受診率（非コンプライアンス）を補正した場合，実際に検診を受けた被験者では，この死亡率の差が 27%に開くことになる。さらに，コントロール群の中に PSA 検査を受けた被験者が混ざっていた点の補正もした場合，検診受診の利益は約 30%の死亡率減少効果になると試算される。現時点での検診法の問題点は，1 人のがん死亡を減らすために必要な検診者数（NNS）あるいは治療患者数（NNT）が多いことである。今回の発表された結果からは，NNS は 1,428 人であり，NNT は 48 人となる。多くの独立した第 3 者機関や健康診断の提供者は，これら NNS や NNT のデータを見て，特に NNS にデータが改善するまでは，住民検診への導入は待つべきであるとの考えを持っている。

NEJM に 2009 年 3 月に掲載された ERSPC の結果は，予定された最終分析結果ではなく，今後，最終分析が予定されている。検診の明らかな有効性がこのように早い時期に証明されたことは，研究グループでも予想外であった。死亡率低下効果は，確かに，多くの外部評価者が指摘しているように，ぎりぎりの差ではある。しかしながら，図 2 をじっくり見るとわかるように，当初予定されていた 2008 年 12 月までのデータを基にした最終分析が，今度行われれば，今回示した死亡率低下効果の差は，更に大きくなることは明白であり，そうなると NNS や NNT は，より良い方向に向かうことになるであろう。それらの分析データは 2010 年の終わり頃には揃い，2011 年の早い時期にはおそらく公開されることになるであろう。データモニタリング委員会の意見に従い，ERSPC は参加国全体での経過観察を続けていく予定であり，今後増加が予想されるコントロール群の検診受診についても追跡する努力が行われているが，検診発見がんの長いリードタイムを考えた場合，将来の分析において，(それら，コントロール群のコンタミネーションの影響は) 早い段階で，研究の結果に影響するようなことはないであろう。

推奨：

我々の見解では，前立腺がんの危険年齢の男性に対するメッセージは明らかに変化した：PSA 検査を受けることを決めている人は，前立腺がんが臨床的に発見される人と比較して，前立腺がんで死亡する危険が 30%低下する。また，検診を受けようとする人は，検診によって，不利益を被る可能性があることを熟考すべきである。その不利益の主なものは，実際に存在していても，その人に危害を加えることがないようながんが検診によって発見され，必要のない治療を受けることである。1 人の死亡を回避するのに 48 人を治療する必要があることも，検診に伴う過剰診断を示すもう

一つの尺度である。

ERSPC のロッテルダムグループでは，前立腺がんの将来の罹患危険予測をおこなう，“前立腺危険推測計”の内容を改訂した。英語版は，ウェブサイトに公開（www. prostatecancer-riskcalculator. com）されており，あるいは，欧州泌尿器科学会のウェブサイト（www. uroweb. org あるいは www. urosource. org）からも進むことができる。この“前立腺危険推測計”には，以下にあげる，前立腺がん検診の利益と不利益についての記載があり，これらは検診受診を考えている人に対して，その不利益の可能性と利益を説明する際に，役に立つであろう。

検査の良い点：

・PSA の検査結果が良ければ，（前立腺がんに対する）心配が静まるであろう。

・PSA 検査は前立腺がんを早期に発見するために有用で，症状が出る前に，がんを診断することができる。

・PSA 検査が異常であった場合，適切な治療を受けることができ，おそらく，完治できる可能性が高く，また長生きできる可能性も高いであろう。

・もし，早期がんに対し適切な治療が行われた場合，前立腺がんによる末期の症状，つまり，がんの他部位への転移，によって苦しむ可能性は少なくなるであろう。

・PSA 検診を受けると，55～69 際の男性では，20～27%死亡率が低下することが，すでに示されている。検診に伴って生じる可能性のあるリスクについて医療専門家が助言することが，まだ必要であると思われる。

・（検診を受けなければ）がんが完治できる機会やがんによる死亡を避けるチャンスを逃すかもしれない。

検査の問題点：

・PSA 検査値が異常で，その後の精密検査でがんが診断されなかった場合，不要な検査を受けることになり，また，不要な心配事で悩むことになるかもしれない。

・PSA 検査でも前立腺がんが診断できないことがある。PSA 検査結果が正常であっても，そのような理由によって，安心するかもしれないし，あるいはまだ安心できないと感じるかもしれない。

・PSA が高値の場合，何の身体的障害を与えない，成長がゆっくりながんが診断されることがある。

・もしかしたら，前立腺がんの治療の合併症によって，苦しむかもしれない。

③Prof. Fernand Labrie のコメント

Prof. Fernand Labrie（Chief investigator of the Quebec Study/Chairman of the Molecular Endocrinology and Oncology Research Center, Laval University Hospital Research Center）

COMMENTS ON PSA SCREENING（JAPANESE UROLOGICAL ASSOCIATION）

Since prostate cancer is one of the most frequent causes of cancer death worldwide and that advanced disease cannot be cured, it is extremely important to offer men the proper means to diagnose prostate cancer at the localized stage, the only stage where cure is a possibility for most cases. It is thus normal that the results of the European（ERSPC）and American（PLCO）studies just published in the NEJM attract much attention but it is equally important to recognize the important limitations of the two studies.

In the European study, a 20% decrease（p=0.04）in deaths was observed after a median follow-up of 9 years[1]. On the other hand, no difference was found in the US study after 7 years of follow-up[2]. These much different results and those of the previous Canadian study where a 62% decrease in cancer deaths（p=0.002）was observed[3,4]make it imperative to provide explanations and reduce the ambiguity and confusion which have become commonplace in the field of prostate cancer screening. In fact, major differences exist in the design of the three studies and can well explain the very different data obtained. The main limitations of the European and US studies are, in my opinion, as follows：

a—Much too large interval between screenings in the European study

In the European study, after initial screening, screening was only offered once after 4 years[5]. As a result, after 9 years of follow-up, PSA testing had been done on average only 2.1 times per man, including first screening（Table 1）. With such a low rate of screening, it is remarkable that a 20% reduction in deaths from prostate cancer could be observed, thus confirming the high efficacy of screening with PSA alone[6].

The 4-year interval between screenings in the European study misses a large proportion of cancers detectable by screening. This is well demonstrated by the observation that as many as 1755 cancers were diagnosed outside the screening protocol in the screening arm of the European study. In fact, 41% of the 4235 cancers diagnosed in the screening arm were detected outside the study protocol, thus clearly showing the low efficacy of the European screening strategy[1].

An earlier study on this subject has shown that at an interval of 4 years between screenings, 78.1% of the prostate cancers have delayed diagnosis[7]. In order to avoid missing a significant number of cancers, PSA testing should be done every year for men having serum PSA at or above 1.5 ng/ml[7]. Only men having a PSA below 1.0 ng/ml can be screened every 4 years with no significant negative effect on time of diagnosis.

b—Control arm highly contaminated by screening in the US study.

In the US screening trial, the rate of PSA screening in the control（supposedly "unscreened" group）group increased from 40% in the first year to 52% in the next year and from 41% to 46% for digital rectal examination[2], thus making very difficult or practically impossible evaluation of the effect of screening since there was no valid control group. In fact, 20% and 40-52% screening contaminations were present in the European and US trials, respectively, compared to 7.3% in the Canadian trial（Table 1）.

In addition, in the US trial, men who had a PSA test more than three years before were included, thus introducing another very strong limitation, namely the influence of previous screening on the incidence of prostate cancer diagnosis[7,8]. The finding of 97.2% stage 1 and 2 cancers in the screened arm and a similar 97.8% stage 1 and 2 cancers in the control arm[2]clearly illustrates the strong influence of screening before the start of the US study.

c—High PSA cut-off value in the US study.

Another difference between the studies is the PSA cut-off value. A cut-off value of 4.0 ng PSA/ml was used in the US study, thus missing cancers between 3.0 and 4.0 ng/ml PSA[6]. Both the European and Canadian studies used a PSA cut-off value of 3.0 ng/ml.

CONCLUSION

The above-mentioned serious limitations of the US study can, in my opinion, well explain why no difference was observed on survival. One may even reasonably doubt if the design of that study limited by a highly contaminated control group coupled with the enrolment of prescreened men and no uniform diagnostic procedure could be expected to ever lead to a significant effect on survival. Unfortunately, the US study compares 85% of screening in the screened group to 52% screening in the control group, with both groups already largely exposed to screening before starting the study.

It is important to remember that the data of the European trial shows that the 20% difference in deaths from prostate cancer observed at 9 years of follow-up will increase further with time,（Figure 2, Schroder et al, 2009）although it must be mentioned that an average of only 2.1 screenings over a 9-year period is far from adequate for an optimal efficacy use of screening[7]. However, despite its limitations, a 20% decrease in deaths at 9 years a follow-up is a very significant finding and even better results are expected with more frequent screening with PSA[7].

For reasons mentioned above, the US trial is unlikely to ever be in a position to provide a valid answer to the impact of screening on prostate cancer death；consequently, it does not seem appropriate to indicate："social PSA screening has at best a modest effect on prostate cancer mortality during the first decade of follow-up and that this benefit comes at the cost of substantial overdiagnosis and treatment" [9]. I believe that the most appropriate statement should read somewhat like this：

"since metastatic prostate cancer cannot be cured, any progress already observed on prostate cancer death (35% decrease between 1992 and 2007, American Cancer Society data) could only be achieved in men who benefited from screening and diagnosis at the localized stage". In fact, since no symptoms or signs exist to indicate the presence of prostate cancer at the localized and only potentially curable stage, any improvement of therapy will necessarily need efficient screening.

On another practical note, we believe that almost all men prefer to know that they have prostate cancer in order to take advantage of the opportunity to decide about which treatment to use instead of going back 60 years behind when almost all prostate cancers were diagnosed at the metastatic stage with no possibility of cure and only 2-3 years of painful life were left[10].

PSA is clearly the easiest, most widely available, less expensive, most efficient and less invasive technique among all the diagnostic procedures available to diagnose any type of cancer. For the benefits of the lives of millions of men who can easily be diagnosed at the localized stage by screening, the decision to be screened should belong to each man who should be well informed of the most scientifically valid and useful facts about screening instead of being referred to premature interim analyses of studies having major limitations in their design, thus leading to questionable and invalid conclusions which only add to the ambiguity and confusion mentioned above, thus possibly doing more harm than good.

In this context, it is of comfort to realize that two US associations deeply involved in prostate cancer, namely the American Urological Association and the American Cancer Society and organisations such as "Patient Advocates for Advanced Cancer Treatments" (PAACT) and Us TOO sup-

Table 1：Comparative Characteristics of the Canadian and European Studies

	Date of start	Contamination of control group	PSA cut-off (ng/ml)	Frequency of testing PSA (number of screenings during 9 years)	Controlled diagnostic procedure	Controlled treatment
Canadian[1,2]	1988	7.3% (no prestudy screening)	3.0	1/year for a median of 11 years (9)	yes	yes
European[3]	1991	20%	3.0	1/4 years for first 4 years only (1.1)	yes	no
US[4]	1993	40-52%during study (44%prestudy screening)	4.0	1/year for first 5 years only (5)	no	no

[1] Labrie, Candas et al. (1999)
[2] Labrie, Cusan et al. (2004)
[3] Schröder, Hugosson et al. (2009)
[4] Andriole, Grubb et al. (2009)

port groups have been recommending PSA screening for many years. It is agreeable to see that their advice has been fairly well followed by American men with the consequence that a 35% decrease in deaths from prostate cancer has been achieved between 1992 and 2007 in the USA with the collaboration and initiative of the well informed patients with the support of their physicians, with the consequence that these men could have the opportunity to make the appropriate choice to fight one of the most frequent causes of cancer death in men worldwide.

REFERENCES

1）Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, and Auvinen A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009；360（13）：1320-1328.
2）Andriole GL, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, Crawford ED, O ' Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, and Berg CD. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 2009；360（13）：1310-1319.
3）Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Levesque J, and Belanger A. Screening decreases prostate cancer death：first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate. 1999；38（2）：83-91.
4）Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, Levesque J, and Candas B. Screening decreases prostate cancer mortality：11-year follow-up on the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. The Prostate. 2004；59（3）：311-318.
5）de Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schroder FH, and Alexander FE. Prostate cancer mortality reduction by screening：power and time frame with complete enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer（ERSPC）trial. Int J Cancer. 2002；98（2）：268-273.
6）Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, and Emond J. Serum prostate specific antigen（PSA）as prescreening test for prostate cancer. J Urol. 1992；147：846-852.
7）Candas B, Labrie F, Gomez JL, Cusan L, Chevrette E, Levesque J, and Brousseau G. Relationship among initial serum prostate specific antigen, prostate specific antigen progression and prostate cancer detection at repeat screening visits. J Urol. 2006；175（2）：510-516；discussion 516-517.
8）Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu R, and Lemay M. Diagnosis of advanced or noncurable prostate cancer can be practically eliminated by prostate-specific antigen. Urology. 1996；47：212-217.
9）Barry MJ. Screening for prostate cancer--the controversy that refuses to die. N Engl J Med. 2009；360（13）：1351-1354.
10）Huggins C, and Hodges CV. Studies of prostatic cancer. I. Effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res. 1941；1：293-307.

●日本語訳

フェルナンド・ラブリー博士（ケベック研究主任研究者/ラバル大学　分子内分泌学・がん研究センター教授）

PSA 検診に対するコメント（日本泌尿器科学会宛）

前立腺がんは，世界でもっとも頻度が高いがん死原因のひとつであり，進行がんは根治することができないことから，ほとんどの症例で根治することが可能な限局がんの段階で前立腺がんと診断する手段を，男性に提供することは非常に重要である。そのようなことから，NEJM に掲載された欧州の ERSPC と米国の PLCO 研究の結果が非常に注目されていることは，ごく自然なことであるが，それらの研究の限界について，きちんと認識することを同じように重要である。

欧州の研究は，中央値 9 年の経過観察で，検診群では有意な（p=0.04），20%の死亡率低下効果が証明された。一方，米国の研究では 7 年間の経過観察で，有意な差を認めなかった。それらの結果は全く正反対であり，さらに以前のカナダでの研究で証明された，（検診受診者の）がん死低下効果は 62%であり，非検診受診者との間に有意な差（p=0.002）があったこととも大きく開きがあることから，きちんとした解釈を示し，いままで前立腺がん検診に関して，よく議論されてきた曖昧な点や混乱を解消しなければならない。実際にそれらの 3 つの研究には研究デザインに大きな違いがあり，そのことをよく理解すると，得られた結果が違うものであった理由がよくわかる。欧州の研究と米国の研究の主な問題点は，以下の通りであると私は考える。

ⓐ欧州の研究は検診間隔が長すぎる

欧州の研究では，初回検診後の検診間隔の設定は 4 年に 1 回であった。9 年間の観察期間中に，PSA 検査は，初回検診を含めて，平均たったの 2.1 回しか提供されないことになる（表 1）。このような低頻度の検診であっても，前立腺がん死亡率が 20%も低下する事が判明したことから，PSA のみの検診の非常に高い有効性が確実になったといえる。

欧州の研究での検診間隔の 4 年では，検診で発見できるがんが多く見逃されているであろう。このことは，欧州の研究では検診研究のプロトコール外で 1,755 人もの前立腺がんが発見されていることからも，よくうかがえる。実際に，検診群で発見された 4,235 人の前立腺がんのうち，41%の症例は研究プロトコール外で発見されており，このことは，欧州の研究においては，検診の効果が低いことを明確に示している。

以前の研究では，4 年間の検診間隔では 78.1%の前立腺がんは診断が遅れていたことが証明されている。このように多くの前立腺がんを見逃さないために，PSA 検診は PSA 値が 1.5 ng/ml 以上の人は検診を毎年受けるべきである。PSA 値が 1.0 ng/ml 未満の人であれば，4 年ごとの検診間隔でも，診断時点に重大な悪影響を及ぼすことはないであろう。

ⓑ米国の研究ではコントロール群のコンタミネーションが高い

米国の研究では，コントロール群（非検診群と想定）の PSA 検診受診率が，研究開始初年度で

40%，その後 52%まで上昇し，直腸診の施行率も 41%からその後 46%に上昇したことから，コントロール群としての妥当性は失われ，検診の効果を評価することは非常に困難あるいはほとんど不可能になった。実際，検診のコンタミネーションは，欧州の研究では 20%，米国の研究では 40-52%であるのに対し，カナダの研究では 7.3%にとどまっている（表 1）。

それに加え，米国の研究では研究開始前の 3 年の間に，すでに PSA 検査を受けている人も研究対象者に含まれており，このことも本研究施行上の非常に大きな支障であり，このような PSA 検査歴のある人を組み込むことで，前立腺がんの診断割合に大きく影響している。病期 1，2 の症例の割合が，検診群で 97.2%，コントロール群でも同様に 97.8%と高くなったことは，明らかに，米国の研究を開始する前の，検診暴露の影響といえる。

ⓒ米国の研究での PSA カットオフ値は高い

欧州と米国の研究におけるもう一つの違いは，PSA カットオフ値の設定である。米国の研究で用いている PSA のカットオフ値の 4.0 ng/ml では，PSA 値が 3〜4 ng/ml のがんを見逃してしまう。欧州とカナダの研究では PSA のカットオフ値は 3.0 ng/ml に設定している。

結論：

以上のように，米国の研究は深刻な欠点が多く，そのために生存率に関する差を証明することができなかったと私は思う。また，米国の研究はコントロール群のコンタミネーションが高い上に，検診の既往がある症例を研究に組み込んでおり，また，統一された診断手順がないなど，この研究のデザインに限界があるような状況では，生存率の改善効果を期待するなどできないと考えるのももっともなことである。不幸なことに，米国の研究は，85%の検診受診率の検診群と 52%の検診受診率のコントロール群を比較しており，さらに，両群ともに研究開始前にすでに多くの人が検診の暴露を受けているのである。

欧州の研究では，9 年間で平均わずかに 2.1 回の検診しか受けておらず，最適な検診プログラムとはいえないにもかかわらず，9 年間の観察期間中に（検診群とコントロール群の間に）20%の死亡率の差が証明され，この差は時間の経過とともに広がると予想されることは（シュレーダーらの 2009 年論文中の図 2），非常に重要な所見といえよう。このような問題がある中で，9 年間の経過観察において，20%の死亡率低下効果が証明されたことの意義は非常に重要であり，さらに高頻度に PSA 検診を実施すれば，さらに良い結果が期待できる。

以上のような理由で，米国の研究は，前立腺がん死亡率に与える検診の影響に関して検証する上では，妥当な結論をもたらすものではないと考えられる。さらに，“PSA 集団検診は約 10 年間の観察において，よく見て，その死亡率低下効果はわずかであり，そのわずかな効果は多くの過剰診断と過剰治療の犠牲の上に得られた結果である” との意見を表明したことは，妥当であるとは考えられない。私は，最も適切な声明を出すとすれば，以下のようなものであると考える：“転移性前立腺がんは根治することができないことから，（米国癌学会のデータで，1992 年から 2007 年の間に 35%の低下が証明されているように，）いままで，前立腺がん死亡に関する（医学的な）前進が得られたのは，検診で限局がんの段階で診断されたことによる恩恵を受けた人たちのみが達成されたものであろう。”事実，唯一根治できる可能性のある限局性前立腺がんに特有の症状や所見はないことから，

どのような治療の改善も，有効な検診なくしては成り立ないであろう。

他に現実として知っておくべき事は，ほとんど全ての前立腺がんが根治不可能で，残されたわずか 2〜3 年の命を痛みとともに過ごすことになる転移がんの状態で発見されていた 1960 年代の状況に戻るよりも，ほとんど全ての男性は，有利な段階で治療法を選択できるよう，前立腺がんであるか否か知ることのほうを選択するであろうと，私たちは確信している。

表 1：カナダと欧州の研究の特徴の比較

	研究開始年	コントロール群のコンタミネーション	PSA カットオフ値（ng/ml）	PSA 検査頻度（9 年間の検診回数）	診断方法に関する規定	治療方法に関する規定
カナダ[1,2]	1988	7.3%（研究開始前の検診暴露なし）	3.0	年 1 回で 11 年間（9）	あり	あり
欧州[3]	1991	20%	3.0	4 年に 1 回：研究開始後 4 年間のみ（1.1）	あり	なし
米国[4]	1993	40-52%：研究期間中（44%：研究開始前の検診暴露率）	4.0	毎年：研究開始後 5 年間のみ（5）	なし	なし

PSA は，様々ながんの，全ての早期診断方法の中で，明らかに最も簡単で，最も一般に普及しており，安価で，最も効果がある，非侵襲的な検査方法である。検診によって限局がんが簡単に診断できるであろう数百万人の男性の命を救うために，検診を行うのか否かの決定は，それぞれの男性が，最も科学的に価値のある有用な検診に関する事実をもとに行うべきであり，研究デザインに多くの問題があり，不十分な中間解析結果を行ったために，上記で説明したように曖昧さ，混乱をもたらし，その結果，利点より欠点が多い可能性があるなどという，疑問だらけの価値のない意見は考慮すべきでない。

このような中で，前立腺がんに深く関わっている 2 つの米国の学術機関である米国泌尿器科学会と米国癌学会，そして“がん治療の進歩を唱道する患者団体”である PAACT や UsTOO 支援団体によって，長年に渡り，PSA 検診が推奨されてきたきたことは，私たちを安心させるものである。そして，それらのアドバイスは，米国の国民の支持をかなり得ることができ，その結果，良質な情報に基づいて行動をはじめた患者と，医療関係者の連携によって，米国国民は世界で最も頻度の高い男子のがん死原因の一つとなっている前立腺がんと戦っていく正しい選択をする機会に恵まれ，米国の 1992 年から 2007 年の間の前立腺がん死亡率は 35%も低下した。

④Prof. Francesco Montorsi のコメント

Prof. Francesco Montorsi（Editor in chief of European Urology/Chairman of the Department of Urology, Vita-Salute University, San Raffaele Hospital）

Dr. Umberto Capitanio（Department of Urology, Vita-Salute University, San Raffaele Hospital）

When assessing a fact sheet on clinical guidelines or recommendations about screening, a clinician should consider criteria for evaluating whether screening is worthwhile or not. Sometimes screening is undoubtedly valuable, with great benefits and negligible harms, as is the case with cystic fibrosis neonatal screening[1]. In other situations, clinicians should ponder pros and cons when in view of screening. Regarding prostate cancer, as with any tumor, early detection is the main key to survive along with efficient treatment[2]. The use of PSA testing has certainly allowed early diagnosis and has prompted to an increase in cancer-specific survival rates. However, controversies exist regarding the use of PSA in a screening scenario[3,4].

Recently, two reports from The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer（ERSPC）and The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian（PLCO）Cancer Screening Trial boosted the debate regarding the usefulness of PSA-based screening[5,6]. The first one consisted of a randomized, multicenter European trial of screening for prostate cancer, with the rate of death from cancer as the primary outcome. On the whole, 162,387 European patients（55-69 yr old）were enrolled. In this report, PSA-based screening reduced the rate of death from prostate cancer by 20% but was associated with a high risk of overdiagnosis[5]. Conversely, the PLCO report comprehended 76,693 men at 10 U. S. study centers（55-74 yr old）. The incidence of prostate cancer was 116 per 100000 persons per year in the group allocated to screening and 95 per 100000 in the control group. At 7 years of follow up, the rate of death from prostate cancer was very low and did not differ significantly between the screening and the control group[6].

Before to answer to the intriguing question whether and how those recent results affect a fact sheet on PSA screening, it is mandatory to discuss the main differences and limitations between the two studies, to better identify their clinical implications. Specifically, although both studies have high degree on internal control and scientific rigour, some divergences applied and should be carefully considered in any attempt at interpretation. Although a summary that includes all the relevant details is difficult to be obtained, the following comments represent the key dissimilarities and limitations between the two trials：

1）the follow-up period seems not enough prolonged to draw final statements. Both studies need to be extended for at least 5 more years to take into account the slow-growing nature of prostate cancer, especially in screened and treated group. Moreover, a longer follow up would probably allow the European report to get a wider reduction in relative risk between the screening and the

control group, as suggested by the results.

2) Presence of selection bias between the screened and the control group. Approximately half of the men in the American study had received a PSA screening before the enrolling in the study, meaning that those with prostate cancer were probably excluded before the study ever started. This type of selection bias could greatly skew the data and increase the time to see a significant difference between the two groups.

3) In the European report the screening interval at six of the seven centers was 4 years (accounting for 87% of the subjects). In the American study, subjects who were assigned to the screening group were offered annual PSA testing for 6 years and annual digital rectal examination for 4 years.

4) No specific criteria were used to refer the subject to a urologist when an abnormality was found ; a trigger point for biopsy was a PSA level of 3.0 ng/ml in the European trial and more than 4.0 ng/ml in the American one. However, it is well known from The Prostate Cancer Prevention Trial and other recent reports that normal PSA range is age dependent[7-9]. Different referral could have led to a higher number of cancers being detected earlier and at a more curable stage. Using such screening modalities, the benefit that is achievable with a more frequent screening or a lower PSA threshold remains unknown.

5) Quality of life, cost-effectiveness and other secondary endpoints have not yet been reported in the two trials. Such data is mandatory for evaluating whether screening is advisable or not.

Besides those and other discrepancies, the two PSA-based screening reports recently published represent two fundamental milestones. It was certainly not the task of the Authors to give specific advice about how recommendations related to PSA testing should now be changed. Further trials are needed to fill this gap. At the moment, PSA testing is still the standard to detect and diagnose prostate cancer at early stages. PSA testing has been in widespread use for more than 20 years and has proven to be both instrumental and effective. However, further analyses are needed to determine the actual effectiveness of screening protocols, the optimal screening interval and the correct criteria to refer high risk patient. When further updates of those two randomized trial will be available, and when other trials will end (the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) in the United States, ClinicalTrials. gov number, NCT00007644 and the Prostate Testing for Cancer and Treatment, PROTECT trial in the United Kingdom, Current Controlled Trials number, ISRCTN20141297)[10, 11], maybe the scientific community will be able to provide a final judgment regarding the efficacy of a PSA-based screening policy.

References

1) Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. J Cyst Fibros. 2009 ; 8 : 153-73.
2) Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, et al. Insignificant Prostate Cancer and Active Surveillance : From Definition to Clinical Implications. Eur Urol. 2009 ; 55 : 1321-30.
3) Holmberg L. Prostate Cancer Screening : The Need For Problem-Solving that Puts Men's Interests First. Eur Urol. 2009 Apr 21.〔Epub〕

4）Tilling K, Garmo H, Metcalfe C, et al. Development of a New Method for Monitoring Prostate-Specific Antigen Changes in Men with Localised Prostate Cancer：A Comparison of Observational Cohorts. Eur Urol. 2009 Mar 13.〔Epub〕
5）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.
6）Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 2009；360：1310-9.
7）Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level＜or＝4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004；350：2239-46.
8）Capitanio U, Perrotte P, Zini L, et al. Population-based analysis of normal Total PSA and percentage of free/Total PSA values：results from screening cohort. Urology. 2009；73：1323-7.
9）Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A. Prostate cancer diagnosis：importance of individualized risk stratification models over PSA alone. Eur Urol. 2008；54：241-2.
10）Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, et al. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial：VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407（PIVOT）：design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. Contemp Clin Trials. 2009；30：81-7.
11）Avery KN, Blazeby JM, Lane JA, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL. Decision-making about PSA testing and prostate biopsies：a qualitative study embedded in a primary care randomised trial. Eur Urol. 2008；53：1186-93.

● 日本語訳

フランシスコ・モントルジー博士（European Urology 編集主幹/ヴィタ・サルート大学　サン・ラファエル病院　泌尿器科教授）

ウンベルト・キャピタニオ博士（ヴィタ・サルート大学　サン・ラファエル病院　泌尿器科）

検診に関する臨床ガイドラインや推奨に関するファクトシートを評価する際には，臨床家は検診に価値があるか否かを判断する基準について考えるべきである。明白に有用であり，検診に大きな利点があり，欠点は少ないような検診法というものがいくつかあり，新生児に対する嚢胞性線維症のスクリーニングがその良い例である。一方で，検診を考える際に，検診に対する賛成意見と反対意見をよくよく臨床家が検討しなければならないような検診法もある。前立腺がんに関しては，他のがんと同じように，早期発見は，効果的な治療を組み合わせることで，命を救うことができる重要な鍵となる。PSA 検査を用いることで，早期がんの発見が可能になり，がん特異生存率は改善傾向にある。しかしながら，検診として PSA 検査を用いることには，反対の意見があることも事実である。

最近出された ERSPC と PLCO からの 2 つの報告が，PSA を基本とした検診の有用性に関して，議論をかき立てた。1 つは前立腺がん検診に関する欧州の多施設共同無作為化研究の，第 1 次エンドポイントである死亡率に関する報告である。全体で，162,387 人の参加者があった。その結果では，PSA 検査を基本とした検診は 20%の死亡率低下効果があったが，その効果が得られる過程で，過剰診断の危険も伴っていることが報告された。それに対し，PLCO 研究は米国の 10 カ所の研究センターにおいて，55 歳から 74 歳の 76,693 人を対象とした研究結果を報告した。前立腺がんの罹患率は検診群で 10 万人当たり 116 人であり，コントロール群では 10 万人当たり 95 人であった。7 年間の経過観察で，前立腺がん死亡率は非常に低く，検診群とコントロール群で有意な差を認めなかった。

それらの 2 つの研究結果が，どのように PSA 検診のファクトシートに影響するのかという，興味深い質問に答える前に，2 つの研究の主な違いと限界について検討する必要がある。特に，両研究は，内部コントロールと科学的な厳密さについての質は高いが，いくつかの逸脱があり，その分析結果を評価する際には，注意が必要である。その詳細を全てまとめることは難しいが，以下のコメントは 2 つの研究の非常に重要な相違点と限界をまとめたものである。

1）経過観察期間は，最終結果を得るには不十分である。両研究ともに，特に検診発見がんで治療された前立腺がん症例は，緩徐な増殖が特徴的であるため，少なくともあと 5 年間の経過観察が必要である。さらに長期間の経過観察を行った場合，欧州の研究では，論文中で示唆されているように，検診群とコントロール群の死亡リスクの差は，さらに大きくなると考えられる。

2）検診群とコントロール群の間にセレクションバイアスが存在する。米国の研究では，約半数の被験者が，研究開始前に PSA 検診を受けていることから，おそらくかなりの数の前立腺がん症例が研究開始時点ですでに除外されている事になる。このようなセレクションバイアスはデータを歪

めることになり，2 群間の有意な違いを観察するために，より長い期間を要することになる。

3）欧州の研究では，7 つのスクリーニングセンターの内 6 カ所（被験者の 87%に相当）で，検診間隔を 4 年に設定していた。米国の研究では，検診群に振り分けられた人たちは，PSA 検診は 6 年間毎年実施し，直腸診は 4 年間毎年実施した。

4）検診結果で異常となった症例に対する泌尿器科医の対応に，特別な規定はなかった。生検適応に関して，欧州の研究では PSA 値 3.0 ng/ml，米国の研究では 4.0 ng/ml 以上と設定していた。しかし，Prostate Cancer Prevention Trial の結果やその他の最近の研究結果では，PSA 値の正常域は，年齢に応じて高くなることが分かっている。違った生検適応基準を用いれば，より多くのがんが早期に発見され，より根治の可能性が高くなったものと思われる。そのような検診方法を採用することで，より頻回の検診や PSA 基準値を低くすることで，利益が得られるかどうかについては，まだ分からない。

5）生活の質，費用対効果，その他の 2 次エンドポイントについて，2 つの研究ともに報告はない。それらのデータは，検診を推奨するか否か評価する際には重要である。

以上，またその他の相違点を除けば，最近公開された 2 つの PSA を基本とした検診の報告は，2 つともに基本的には画期的な研究といえる。PSA 検査に関する推奨を現時点でどのように変更するかについて具体的助言を行うことは，これらの研究の著者に与えられた使命ではなかった。研究結果と推奨法の間の溝を埋めるためには，さらなる研究が必要である。現時点では，PSA 検査は前立腺がんの早期発見において，依然として標準的な検査方法である。PSA 検査は 20 年以上に渡り広く使用され，診断の助けとなっており，かつ有用であることが立証されている。しかし，検診のプログラムが真に有効性，最適な検診間隔，ハイリスク症例と判断する適切な判定基準を明らかにするには，更なる分析が必要である。2 つの無作為化比較対照試験の新たな結果が得られ，そして，他の研究（米国の PIVOT，NCT00007644 番の政府支援の臨床研究，英国の PROTECT 研究，研究番号 ISRCTN20141297）の結果が判明したとき，我々科学者集団は，PSA を基本とした検診プログラムの有効性について，最終的な判断ができるであろう。

⑤Prof. Robert C. Flanigan のコメント

Prof. Robert C. Flanigan（Secretary of the American Urological Association/Chairman of the Department of Urology, Loyora University）

Thank you for asking for my opinion regarding the issue of screening for prostate cancer in lieu of the information contained in the two recently published prostate cancer screening trials, the U. S. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian（PCLO）Cancer Screening trial and the European Randomized Study of Screening for Prostate（ERSPC）trial[1,2].

First of all, I congratulate both the the ERSCP and the PCLO study groups for their efforts in determining the value of screening for prostate cancer in two large patient groups. Prostate cancer remains an enormous clinical problem in our country, with over 30,000 deaths occurring secondary to prostate cancer annually. Beginning with the more frequent use of PSA as a test for early detection of prostate cancer, we have witnessed a steady decline in the mortality rate for this disease.

Importantly, the ERSCP study, the more mature of the two trials, confirmed a reduction of death from prostate cancer by approximately 20% for screened patients but also demonstrated a high degree of over-diagnosis. Specifically, a hazard ratio for death from prostate cancer of 0.73（CI 0.56-0.90）was reported for men who were screened during the first year and remained compliant to the study. In a study that was less mature in terms of follow-up length, the PCLO group reported a very low death rate from prostate cancer and could not demonstrate a significantly different rate of death from prostate cancer between the screened and unscreened arms of the study over a period of follow-up of 7 years, This trial has been criticized because of the significant percentage of subjects who had received PSA testing before enrollment in the trial.

How does one interpret this data and apply it to his/her practice? The American Urological Association（AUA）has reviewed this data as well as its most recent Best Practice Statement for PSA[3]. The Board of Directors of the AUA has approved the following policy statement：“The American Urological Association（AUA）and the AUA Foundation believe that early detection of and risk assessment for prostate cancer should be offered to asymptomatic men 40 years of age or older who have a life expectancy of at least 10 years. Men who wish to be screened should have both a prostate-specific antigen（PSA）test and a digital rectal exam（DRE）. The decision to proceed to prostate biopsy should be based not only on PSA and DRE results, but should take into account multiple factors including free and total PSA, patient age, PSA velocity, PSA density, family history, ethnicity, prior biopsy history and comorbidities. The AUA strongly supports informed consent before screening is undertaken and the option of active surveillance, in lieu of immediate treatment, for certain men found to have prostate cancer”.

References

1）Schröder FH, Hugosson J, Roobal MJ, et al Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study, NEJM 360：1320-1328, 2009.
2）Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, et al, Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial, NEJM 360：1310-1317, 2009.
3）The Best Practice Statement itself is available online at http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/psa09.pdf

● 日本語訳

ロバート・フラニガン博士（米国泌尿器科学会　総務委員長，ロヨラ大学医療センター　泌尿器科教授）

最近公表された 2 つの前立腺がん検診研究である米国の PLCO 研究と欧州の ERSPC 研究の結果を総合して，私に対して前立腺がん検診に関連する意見を述べる機会を与えていただき感謝します。

まずはじめに，ERSPC と PLCO 研究の両グループに，大規模な前立腺がん検診の有用性に関する研究を進めた努力を讃えたいと思います。我が国にとって，前立腺がんは依然として，臨床上の大きな問題となっており，年間約 3 万人が前立腺がんに関連して死亡しています。前立腺がんの早期診断に PSA 検査がより頻繁に用いられるようになってから，前立腺がんの死亡率が持続的に下がってきたことを目の当たりにしてきた。

注目すべき事は，2 件の臨床試験のうち，より先の段階にある ERSPC が，前立腺がん死亡率が 20%も低下した事を確実に証明したことにあるが，一方で，過剰診断が多いことも示されている。特筆すべき事は，研究開始初年度に検診を受診し，その後もプロトコール通りに検診を受けた人については，前立腺がん死亡のハザード比は有意に低下し，0.73（信頼区間；0.56-0.90）であったことである。経過観察期間が短いという点で，まだあまり進んでいない PLCO 研究では，前立腺がん死亡率が非常に低く，7 年間の経過観察中に，検診群と非検診群間で有意な前立腺がん死亡率の低下を証明できなかった。そして，この研究は，研究へのエントリー前にかなりの割合の人がすでに PSA 検査を受けており，この点を批判されている。

このデータを，いかに臨床の現場において反映させればいいのでしょうか？　米国泌尿器科学会は，この結果を吟味し，再診の PSA の最適な臨床応用指針に反映させている。米国泌尿器科学会の理事会の委員は，以下の方針を表明している：“米国泌尿器科学会とその財団は，無症状の 40 歳以上で，平均余命が 10 年以上ある男性に対しては，前立腺がんの早期発見と危険度の評価を行うことを，提案するべきと考えている。検診を希望した人に対しては，PSA 検査と直腸診を両方行うべきである。そして，前立腺生検の適応は，PSA 検査と直腸診の結果のみを参考に決めるのではなく，遊離型/総 PSA 比，年齢，年較差 PSA 値，PSA density，家族歴，人種，生検の既往，併発疾患などの他の多くの因子を参考に決定すべきである。米国泌尿器科学会は，検診を行う前にインフォームド・コンセントを行うことを強く推奨している。また，前立腺がんが発見された症例の一部は，即時治療ではなく，PSA 監視待機療法が適応となるであろう。”

⑥Prof. Anthony V. D'Amico のコメント

Prof. Anthony V. D'Amico（Chairman of the Department of Radiation Oncology, Brigham and Women's Hospital and Dana-Farber Cancer Institute）

With regard to the ERSPC and PLCO, in brief the PLCO had many confounding issues, the 2 biggest issues were pre-screening（44%）and contamination（52%）and since 15% of the men who should have been screened were not, we really compared an arm of 85% PSA screening to 52%-so seeing a difference here is very unlikely. These problems were much less of an issue in the ERSPC study（recent update with adjustments attached*）and there a benefit was seen.

My impression is that PSA screening is better then no screening as proven in Europe but more screening then we already do in the US is likely not needed. However, overall screening with PSA appears to be helpful.

In order to overcome some of the over detection and over treatment issue we need to be more aware of who we screen and I would not simply use age as a cut off but underlying comorbidity and life expectancy that should exceed 10 years.

*Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, et al.：Prostate Cancer Mortality Reduction by Prostate-Specific Antigen-Based Screening Adjusted for Nonattendance and Contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer（ERSPC）. Eur Urol. 2009, in press.

●日本語訳

アンソニー・ダミコ博士（ブライアム・ウィメンズ病院　ダナ・ファーバーがん研究所　放射線腫瘍学教授）

ERSPC と PLCO 研究に関しては，要するに PLCO 研究は混乱を招く問題点が多すぎ，そのうち最も深刻な 2 つの問題点は，44%もの症例が，研究登録前にすでに検診を受診しており，また，52%ものコンタミネーションが存在することである。そして，検診群に振り分けられ，受診すべき人たちの中で，15%の症例は実際には検診を受けていないので，PLCO 研究は，検診受診率 85%と 52%の群を比較しただけなのである。これらの PLCO 研究で認められる問題点は，ERSPC では非常に少なく，（最近の補正したデータをみても*），検診による利益が証明されている。

私は，欧州で得られた結果から，PSA 検診を実施することは，実施しないことと比べて，より良いことであると考えているが，米国のように PSA 検診がすでに十分普及している地域では，それ以上の PSA 検診を導入する必要なないのかもしれない。しかし，総合して考えると，PSA を用いた検診は有益であると思われる。

過剰診断と過剰治療が問題になることもあるが，これらをの解決方法としては，検診の対象者の選択について，より慎重に考えるべきであり，私なら，年齢で単純に検診適応者を決めるのではなく併発疾患や，10 年以上の生存が期待できるかどうかも考慮に入れて検診適応者を決める。

⑦Prof. William J. Catalona のコメント

Prof. William J. Catalona（Chairman of the Department of Urology, Northwestern University Feinberg School of Medicine）

●Comments on 2 Randomized Trials on Screening for Prostate Cancer

European Randomized Study for Prostate Cancer Screening（ERSPC）

The European Randomized Study for Prostate Cancer Screening（ERSPC）is the larger, more robust of the 2 recently-reported prostate cancer（PCa）trials of the impact of prostate-specific antigen（PSA）testing on PCa mortality.

ERSPC included 162,243 men aged 55-69 years old from 7 European countries in contrast to the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial（PLCO）that included men up to age 74 years. The larger sample size and younger population are among the reasons making ERSPC more informative.

In ERSPC, participants were randomized to PSA screening every 4 years versus no screening and, after the first round, digital rectal examination（DRE）was eliminated as a first-line screening test. This weakens ERSPC, as more frequent screening and routine use of DRE would likely have resulted in the early detection of a greater number of aggressive cancers.

A strength of ERSPC is that most sites used a low PSA cutoff（3 ng/ml）for recommending a prostate biopsy（usually 6 biopsy cores）. Biopsy was recommended for abnormal results, and the biopsy compliance rate was 86%. In PLCO, there was no definite recommendation for biopsy, and only 41-64%with abnormal screening results underwent a biopsy, frequently with a 1-3 year delay.

In ERSPC, at up to 12 years of follow-up（median＝9）, the PCa detection rate was 71% higher in the screened than in the control arm（8.2% vs. 4.8%）, a substantially larger difference than observed in PLCO（17% higher incidence rate in the screening arm at 10 years）. These findings might be explained by the high rates of both prescreening with PSA in PLCO in 40% of participants within 3 years of study entry（removing prevalent cases）and the fact that ＞50% of PLCO controls were screened with PSA during the study（called “contamination”）, decreasing the difference in cancer detection that might have occurred if none of the controls had been screened.

Despite the higher incidence of PCa in the screening arm of ERSPC, a lower proportion had high-risk features：

- Stage T3/T4（8.6% screened versus 15.6% controls）
- Gleason grade＞7（27.8% screened versus 45.2% controls）
- Gleason grade＞8（4.0% screened versus 16.4% controls）
- 41% fewer screened had a positive bone scan or PSA＞100 ng/ml

In ERSPC, the PCa mortality rate was 20% lower in the screened arm（27% lower in men who

were actually screened), and the authors stated, "…after adjustment for noncompliance and contamination, the effect of screening…is likely to be increased".

However, ERSPC authors estimated that 1410 men would need to be screened and 48 treated to prevent 1 prostate cancer death. The number-needed-to-treat (NNT) to prevent an adverse outcome in a clinical trial is computed as 1.0 divided by the difference in the PCa mortality rates between the screening and control arms. A limitation is that NNT may be overestimated if there is contamination (i. e., screening in the control arm) and short follow-up, which would underestimate the difference in the mortality rates between the two trial arms. Therefore, it is likely that with further follow-up, the difference in PCa mortality rate between the screening and control arms of ERSPC will increase, and the estimates of the NNT to prevent 1 death will correspondingly decrease.

Many studies consider PCa mortality as the primary endpoint ; however, the prevention of local progression and metastases are also important objectives. The NNT was approximately 25 to prevent 1 case of metastatic PCa in ERSPC, and 15 comparing the ERSPC screening arm to the population of Northern Ireland, where screening is rare.

In conclusion, ERSPC provides Level 1 evidence that PSA screening reduces the PCa death rate by at least 20%, with a high risk for "overdiagnosis".

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

The PLCO research committee decided to publish their results prematurely because their preliminary results raised the concern that screening for PCa may cause more harm than good.

The PLCO trial included 76,693 men up to age 74 years at 10 United States (U.S.) centers. Men were randomized to annual screening with PSA for 6 years plus digital rectal examination (DRE) for 4 years vs. "standard care" in the community. In the U.S., "standard care" in the community already included widespread PSA testing. This is the reason for the higher rates of prescreening and contamination in PLCO compared to ERSPC, as screening was far less prevalent in Europe at the time it was initiated.

PLCO used a higher PSA cutoff (4 ng/ml) , and the study coordinators did not officially recommend a biopsy for abnormal results. Rather, they informed the participant's physician who then decided what further evaluation to pursue. This may explain why PLCO had a low biopsy rate and lengthy delay from screening results to biopsy in some cases.

The authors reported the prostate cancer mortality rates at 7-10 years of follow-up ; however, the median follow-up for patients diagnosed with PCa was only 5.3 and 6.2 years in the screening and control arms, respectively. PLCO plans to follow participants until all have reached 13 years of follow-up.

In PLCO, 85%in the screening arm were screened vs. 40-52%of controls. Thus, PLCO does not compare screening with no screening ; rather, it compares 85%vs. 52%screening. Accordingly, the PCa detection rate was only marginally higher in the screening arm (9.0% vs. 7.8%). Further-

more, the PCa mortality rate was lower in PLCO than in ERSPC and was actually slightly higher in the screening arm than in the control arm（2.0 vs. 1.7 per 10^4 person/years）. Thus, the PLCO authors conclude that there is no mortality benefit from prostate cancer screening.

Assessment of ERSPC and PLCO

ERSPC provides conclusive evidence that PSA screening can save lives；whereas, PLCO is essentially non-informative. Moreover, it is likely that the mortality benefit in ERSPC is an underestimate because of the relatively short follow-up, the long screening interval, the non-use of DRE as a screening test after the first round, and some contamination. In contrast to ERSPC, it is unlikely that PLCO results will change substantially with further follow-up because the study was fatally flawed from the beginning. The most serious flaws were：

- >43% were prescreened, eliminating high-risk PCa from the study population（prescreened men had a 25% lower PCa mortality rate）and reducing the power to detect a mortality difference.
- >52% of controls were screened during the study. This contamination reduces the differences in PCa mortality rates that would show a benefit from screening.
- PLCO included no requirement or strong recommendation for men with abnormal screening results to undergo biopsy. Consequently, only ～ 40% with abnormal screening results underwent biopsy within 1 year, thus delaying early detection and prompt treatment.
- It takes a median of 13 years after biochemical recurrence following radical prostatectomy for a patient to die of PCa. However, the median follow up for men with PCa in PLCO of 5-6 years was insufficient to evaluate mortality results
- PLCO included men aged 70-74 years who are less likely to have a mortality benefit from screening.

Conclusions

ERSPC provides Level 1 evidence that PSA screening reduces prostate cancer mortality by at least 20%（and probably more), with concern about detecting tumors that might never threaten the participant's life. However, with good clinical judgment, diagnosis of PCa does not always mandate immediate aggressive treatment.

In contrast, PLCO is not informative about the potential benefits of screening using current PSA parameters（2.5 ng/ml cutoff, PSA velocity, PSA density, % free PSA）for biopsy（with a 12-core biopsy）for healthy young men who respond promptly to abnormal findings and undergo effective, high-quality treatment.

●日本語訳

ウィリアム・カタローナ博士（ノースウェスタン大学フェインベルグ医学部泌尿器科教授）

●前立腺がんスクリーニングに関する２つの無作為化試験に関するコメント

欧州における前立腺癌スクリーニングの無作為化研究（ERSPC）

ERSPC は，前立腺がん死亡に関する PSA 検査の影響についての２つの最近の研究のうち，より大規模，かつ，よりしっかりした研究である。

ERSPC は，欧州７カ国の，55～69 歳の 162,243 人が対象であり，PLCO スクリーニング研究は，74 歳までを対象としている。対象者数が多いことと，より若年齢層が含まれていることは，ERSPC がより示唆に富んでいる研究である根拠の一つとなっている。

ERSPC では，研究参加者は PSA スクリーニングを４年ごとに実施する群と，スクリーニングを実施しない群に無作為に振り分けられ，第１ラウンド以降は，直腸診（DRE）が，１次スクリーニングの検査から除かれた。このスクリーニングプロトコールは，ERSPC の弱点である，というのは，より頻回のスクリーニングや DRE を行スクリーニング検査として行うことで，より多くの活動性の高いがんをより早期に発見することになったものと考えられるからである。

ERSPC の長所は，ほとんどのスクリーニングセンターが，前立腺生検（通常の生検本数は６カ所の設定）の適応となる PSA のカットオフ値を 3.0 ng/ml と低く設定していたことにある。PSA 検査異常者には生検が勧められ，86%もの人が実際に生検を受けていた。PLCO 研究では，生検の適応は曖昧で，スクリーニング検査が異常であっても，実際に生検を受けた人は，わずか 42-64%であり，多くの症例が，検査異常であっても，1-3 年遅れて生検が行われていた。

ERSPC 研究では，最長 12 年間（中央値９年間）の経過観察が行われたが，前立腺がんの発見率は，スクリーニング群（8.2%）では，コントロール群（4.8%）と比べ 71%も高く，このことは，PLCO 研究では，10 年の時点においても，スクリーニング群はコントロール群より 17%高いがん発見率であったことと，大きく異なる。このことは，PLCO 研究においては，研究開始前の３年間に，すでにスクリーニング群とコントロール両群において，40%もの症例が PSA 検査を受けており，多くのがん症例が研究開始の時点で，除外されたことによるのであろう。また，PLCO 研究のコントロール群は，研究期間中に 50%以上もの対象者が実際は PSA 検査を受けており（コンタミネーション），これらのことにより，本来，コントロール群の人が検診を全く受けなかったときにおこるであろう，スクリーニング群とのがん発見率の違いが小さくなったといえる。

ERSPC のスクリーニング群では，前立腺がんの罹患率は高かったが，高リスクのがん症例の割合は低かった：

・臨床病期 T3/T4（スクリーニング群は 8.6%に対し，コントロール群は 15.6%）
・グリーソン・グレード７以上（スクリーニング群は 27.8%に対し，コントロール群は 45.2%）
・グリーソン・グレード８以上（スクリーニング群は 4.0%に対し，コントロール群は 16.4%）
・骨シンチが陽性あるいは PSA 値が 100 ng/ml 以上のがんは，スクリーニング群で 41%少なかった

ERSPC では，前立腺がん死亡率は，スクリーニング群において 20%低くなった（スクリーニング群のコンプライアンスを補正すると，27%低いとの結果）が，著者らは「スクリーニング群のコンプライアンスの補正と，コントロール群のコンタミネーションの補正を行えば，スクリーニングの有効性はさらに大きくなるであろう」と述べている。

しかしながら，ERSPC の著者らは，1 人の前立腺がん死を減らすために，1,410 人のスクリーニングが必要で，48 人の治療が必要であったと推計している。臨床研究において，一つの好ましくない事象を防ぐのに，必要な治療数である NNT は，1.0 をスクリーニング群とコントロール群の前立腺がん死亡率で割ることによって計算された。NNT の限界は，もし，コンタミネーション（すなわち，コントロール群の人が実際はスクリーニングを受けてしまうこと）があった場合，そして，短い経過観察であれば，2 群間の真の前立腺がん死亡率の差を少なく見積もってしまうために，NTT が過大評価されてしまうことにある。すなわち，より長期間経過観察した場合，ERSPC の両群間の前立腺がん死亡率の差は大きくなるので，1 人の前立腺がん死亡率を減らすために必要な治療数は減少するであろう。

多くの研究が，前立腺がん死亡率を第 1 次エンドポイントに設定しているが，局所の進行や転移の出現を予防することも，非常に重要な事項である。ERSPC において，1 人の転移がんを減らすための NNT は 25 人であり，検診をほとんど行っていない北アイルランドと ERSPC のスクリーニング群との比較を行った場合には，NNT は 15 人と試算される。

結論：ERSPC は，スクリーニングによる“過剰診断”のリスクは高いものの，PSA スクリーニングは前立腺がん死亡率を少なくとも 20%は低下させることを証明した，レベル 1 の証拠を示した。

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

PLCO 研究の委員会は，彼らの予備的な研究結果から，前立腺癌に対するスクリーニングは，利益よりも不利益が多いという懸念が高まり，彼らの研究結果を未成熟な段階で公表することを決めた。

PLCO 研究は，74 歳までの 76,693 人の参加者があり，10 カ所の米国のセンターで実施している。参加者は，6 年間の PSA 検査（毎年）と 4 年間の DRE を受ける群と，地域社会の“通常の医療ケア”を受ける群に無作為に振り分けられた。米国では，地域社会の“通常の医療ケア”の中に，すでに PSA 検査が広がっている。このことは，高い研究参加前の PSA 検査の受診率，あるいは，研究開始時点での地域でのスクリーニング浸透率が非常に低かった ERSPC に比べ，PLCO 研究の実施期間中のコンタミネーションが高くなった理由である

PLCO 研究では 4.0 ng/ml という高い PSA カットオフ値を用いていたが，研究のコーディネーターは，スクリーニング検査の異常所見に対し，正式に生検を勧めることはしなかった。代わりに，それぞれの担当医に，どのような精密検査を行い，誰がそれを判断するのかについて，ゆだねられた。このことが，PLCO 研究において生検施行率が低くなり，またある症例では，スクリーニング結果から生検までの期間がかなり遅れた理由である。

著者らは，7-10 年の時点での前立腺がん死亡率について報告をしているが，前立腺がんが診断されてからの経過観察期間は，スクリーニング群とコントロール群において，それぞれ僅か 5.3 年と 6.2 年である。PLCO 研究は，全員が 13 年間経過するまでの研究継続が予定されている。

PLCO 研究においては，スクリーニング群の中で実際には 85%がスクリーニングを受け，コントロール群では 40-52%がスクリーニングを受けた。よって，PLCO 研究は，スクリーニング群と非ス

クリーニング群を比較した研究ではなく，むしろ，85%のスクリーニング受診率の群と52%のスクリーニング受診率の2群を比較した研究といえる。彼らの研究では，前立腺がん発見率はスクリーニング群において僅かに高いだけである(スクリーニング群9.0%，コントロール群7.8%)。さらに，PLCO研究での前立腺がん死亡率は，ERSPCよりも低く，また，PLCO研究のスクリーニング群の死亡率は，実際に，コントロール群より高くなった（それぞれ10万人年あたり2.0人，1.7人)。そのことから，著者らは，前立腺がんスクリーニングには死亡率低下効果がなかったと結論している。

ERSPCとPLCOの評価

ERSPCは，PSAスクリーニングによって命を救う事ができるという決定的な証拠を示した。一方で，PLCOは基本的に何も示唆をする事が含まれていない研究である。さらに，ERSPCで証明された死亡率減少効果の利益は，経過観察期間が比較的短い，スクリーニング間隔が長い，DREを1次ラウンド以降はスクリーニング方法として採用していないこと，また無視はできないコンタミネーションから，過小に推定されている可能性が高い。ERSPCと異なり，PLCOの結果は今後長期間経過観察をしても，大きく変わることはないであろう，というのは，すでに研究開始の時点から，致命的な欠陥を含んでいたからである。主な深刻な欠陥は以下のものである。

- 43%以上の対象者が研究開始前にスクリーニングを受けており，高リスクのがん症例が研究対象者から除かれている（研究開始前にスクリーニングを受けていた症例は，前立腺がん死亡率が25%も低かった)。このことは死亡率の差を検出する統計学的な検出力を減少させた。
- コントロール群の52%以上の人が研究期間中にPSA検査を受けていた。コンタミネーションは，検診で得られる利益として示されるであろう前立腺がん死亡率の差を，小さくしてしまう。
- PLCO研究はスクリーニング検査で異常であった症例に対し，生検を実施する基準を持たず，また強く勧めることをしなかった。その結果，スクリーニング異常者の僅か40%が，検査異常から1年以内に生検を受けただけであり，すなわち，早期発見の機会と適切な治療を受ける機会を逃したであろう。
- 前立腺全摘後に生化学的な再発をきたした場合，がん死までに，中央値で13年かかるといわれている。しかしながら，PLCO研究は，前立腺がん発見症例の経過観察期間の中央値は5〜6年であり，死亡率に関する検証には不十分な期間である。
- PLCO研究は，スクリーニングの死亡率低下効果が低いと考えられる70〜74歳の年齢層も含まれている。

結論

ERSPCはPSAスクリーニングが少なくとも前立腺がん死亡率を20%は低下させる（おそらくはもっと)という，レベル1の証拠を示したが，一生涯にわたり，生命に危険を及ぼすことがないと思われるがんを発見しているという可能性については懸念される。しかしながら，適切な臨床判断を行えば，前立腺がんが発見されたからといって，必ずしも全症例で積極的な治療を即時に開始する必要はない。

一方で，PLCO研究からは，現在のPSA関連因子(2.5 ng/mlのカットオフ値，年格差PSA，PSA密度，遊離型PSAの割合)，そして生検(12カ所)，そして，PSA異常所見に対してきちんと対応し，効果のある質の高い治療を受けるであろう，健康な若年齢層を対象にした，スクリーニングの利益の可能性について，示唆をするような結果は何も得られなかった。

9）米国泌尿器科学会・日本泌尿器科学会共同声明

American Urological Association

AUA-JUA JOINT STATEMENT ON SCREENING FOR PROSTATE CANCER

June 20, 2007

In regard to screening men for prostate cancer, the Japanese Urological Association and the American Urological Association join together in making the following recommendation.

Prostate specific antigen (PSA)-based screening (digital rectal examination) should be offered annually, beginning at age 50 years, to men who have a life expectancy of at least 10 years. Men at high risk (those with a family history of prostate cancer or African American men) should consider beginning testing at an earlier age.

Information should be provided to recipients about benefits and limitations of PSA screening. Men who desire to learn more about benefits and risks of PSA screening for early detection and appropriate treatment of prostate cancer should be counseled regarding the availability of resources to aid them in their decision-making.

Paul F. Schellhammer, M.D.
President
American Urological Association

Robert C. Flanigan, M.D.
Secretary
American Urological Association

Akihiko Okuyama, M.D., Ph.D.
President
Japanese Urological Association

Seiji Naito, M.D., Ph.D.
Secreatry
Japanese Urological Association

● 日本語訳

米国泌尿器科学会　　日本泌尿器科学会

米国泌尿器科学会 － 日本泌尿器科学会共同声明

2007 年 6 月 20 日

前立腺がんに対するスクリーニング検査に関して，米国泌尿器科学会と日本泌尿器科学会は，以下のとおり推奨する。

前立腺特異抗原（PSA）を基盤（± 直腸診）とした，前立腺がん検診は 50 歳以上，かつ余命が 10 年以上ある男性に提供されるべきである。前立腺がんの罹患危険が高い，家族歴を有する方や，アフリカ系アメリカ人では，より早い時期から検診を始めるべきである。

受診者に対しては，PSA 検診の利点と限界を説明すべきである。前立腺がんの早期発見と適切な治療についての利点と欠点についてより深い知識を得たいとの希望がある人に対しては，正しい判断ができるように，現在の医療体制で提供できるすべての検査・治療に関する説明がなされるべきである。

米国泌尿器科学会
理事長
ポール・シェルハマー

米国泌尿器科学会
総務委員長
ロバート・フラニガン

日本泌尿器科学会
理事長
奥山　明彦

日本泌尿器科学会
総務委員長
内藤　誠二

10）用語解説

●ファクトシート　現在までにわかっている，（前立腺がん検診・前立腺がんの）研究結果などをまとめたもの。

●検診の費用対効果比　検診により 1 年生存が延長するのに要する費用。がん検診の費用対効果比に関しては，各種がん検診の経済性に関して，一定の基準のもとで比較，討議することができるように，1995 年の「がん検診と経済評価に関する会議」（厚生省がん研究助成金「各種がん検診の共通問題に関する研究」久道班主催）において「保健事業における社会経済的評価法の標準ガイドライン」が作成された。しかし，算出方法には問題点が多くあり，確立されたものがないのが現状である。

●対策型検診　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」班の定義では，市町村の住民検診と労働安全衛生法による法定健診に付加して行われるがん検診のことで，対象集団全体の死亡率を下げることを目的として実施し，公的資金を使用して実施する検診。がん検診の必要性や利益・不利益について，広報等で十分情報提供が行われた上で，個人が受診の判断をする。また，対象者全員が適正に把握され，がん登録を利用した追跡調査などの精度管理を整備して行われる。

●年齢調整罹患率　罹患率とは疾病の頻度をあらわす指標のひとつで，罹患率の分子は，ある集団から一定期間に発生した患者の数。分母は，この集団の観察人年。通常は，10 万人年あたりの患者数で表現される。しかし，がんの罹患率は年齢に影響されるために，年齢構成の異なる集団や時代間の比較を行うために，年齢の影響を取り除くために用いられる指標が年齢調整罹患率である。日本では，基準人口として昭和 60 年モデル人口を用い，世界では Doll らのモデル人口を用いて補正することが多い。

●スクリーニング暴露率　検診を少なくとも 1 回は受診した人の割合のことで，ある一定の期間あるいは地域の検診の普及率の指標の一つ。

●追　跡　法　がん検診の偽陰性例（検査によるがんの見逃し）を把握する方法の一つで，ある年のがん検診受診者全員をある一定期間（多くは一年間），がんの罹患状況についてがん登録その他の方法で追跡する方法である。これにより，⑴ 当該年にがん検診でがんが発見された者，⑵ 次年度のがん検診でがんが発見された者，⑶ その期間に病院でがんと診断された者の三種類のがん症例が把握される。このうち，

精度指標として（1）を真陽性（検査で見つけることだできたがん），（2）と（3）を偽陰性と定義し，がん検診の検査の感度と偽陰性率が計算できる。

●リードタイムバイアス　スクリーニング検査で早期に発見される時点と通常の臨床の場で発見される時点の時間差のこと。がんの発見から死亡までの期間を検診発見がんと外来発見がんで比較する場合，スクリーニング検査を受けた者のほうが一般的に早く診断されるので，生存期間が長くなるバイアスのこと。これとは別に，もし外来発見がんの患者さんが死亡してもスクリーニング検査で見つかったがんの患者さんがその後も生存し続けていたら，これは早期発見効果によるもので，スクリーニングの効果と考えてよく，リードタイムバイアスではない。

●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

実際にスクリーニング検査を受ける方は，受けない人と比べて予後に関係する背景因子が異なるため，一見予後が良好であるような結果となる現象。検診を積極的に受ける人は，それ以外の人に比べ一般的により若いことが多く，疾患についての知識，健康意識が高いために，未受診者より生存率が良くなることにより生じるバイアスである。

●無作為化比較対照試験（RCT）

因果関係を研究する観察研究に対して，ある介入行為の効果や影響を調べる研究で，具体的には，前立腺がん検診の死亡率減少効果を調べるために，無作為に対象となる被験者を検診受診群と，非受診群に振り分け前向きに追跡を行う研究である。欧米ではすでに PSA 検診を受診する人が多いため，非検診群に振り分けられた集団の中で，実際には検診を受診してしまうコンタミネーションが研究上問題となっている。

●コホート研究　前向きコホート研究と後ろ向きコホート研究の二種類がある。解析を現在から未来への向き，つまり前向きに行われる前向きコホート研究では，ある危険因子にさらされた者とそうでない者が将来どのような病気に罹患するか，あるいはどのような病態になるのかを研究する。前立腺がん検診の死亡率減少効果に関する研究では，検診を実際に受診した群と，受診しなかった群を前向きに調査し，その後の死亡率の変化をみる研究である。仮説要因と疾病の関連性をあらわす指標としては相対危険度が使われる。前向きコホート研究は，多人数の集団を長期間にわたって追跡調査をしなければならないため，多大な手間と費用がかかる。

●症例対照研究

後ろ向きの研究で，ある疾病にかかった人，進行がんになった人，ある疾患で死亡した人を症例（case）として選び，症例と性別や年齢などの要因が似た人を対照（control）として選ぶ。症例と対照の双方に対し，疾病の原因と考えられる要因（例えば食生活や検診の受診歴など）を，過去にさかのぼって調査し，両者で比較する。前立腺がん検診の有効性を調査する場合には，例えば転移がんに罹患した人としなかった人について，過去の検診受診歴を調べることで，検診受診が転移がん罹患率の低下に関与していたかどうか調べることができる。最大の欠点は，結果にバイアスの影響が入り込みやすいので間違った結論を導き出す可能性が高いという点である。多くの欠点から，症例対照研究は稀な疾患に適用されるべき研究手法と考えられている。

●時系列研究

個人ではなく集団（国・地域など）を単位として，集団レベルでの仮説要因の時間的な変化と，疾病の死亡率や罹患率の時間的な変化との関係を調査する。例えば，前立腺がんの検診受診率の変化と，前立腺がん死亡率の変化との関係を調べた研究などがある。時系列研究は，既存の統計資料を用い比較的簡単に研究を行えるという利点がある。しかし，例えば，日本人の脂肪摂取量が上昇し，それと同じ時期に前立腺がん死亡率が上昇したという関係が見られても，それが脂肪そのものの影響なのか，何か別の要因の影響なのかを区別することが難しいという問題点がある。

●Quality-adjusted life year（QALY）

費用効果分析では生活の質で調整された余命（Quality-Adjusted Life Year：QALY）が比較的頻繁に使用さる。QALY は健康上の利益を数値化するために使用される方法である。不完全な健康状態で過ごす余命年数を完全な健康状態での余命年数に置き換えた場合にどのくらいになるかで測定され，全く健康な状態での余命 1 年は 1.0QALY であり，0.7 の価値しかないと評価される健康状態での余命 1 年は 0.7QALY となる。

11）構造化抄録作成者一覧 〔構造化抄録は，付録 CD－ROM に掲載〕

●2010 年増補版

古賀　寛史（原三信病院泌尿器科部長）
舛森　直哉（札幌医科大学医学部泌尿器科准教授）
赤倉功一郎（東京厚生年金病院泌尿器科部長）
川島　清隆（栃木県立がんセンター泌尿器科医長）
沖原　宏治（京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学講師）
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）

●2008 年版

今村　知明（奈良県立医科大学健康政策医学講座教授）：費用対効果比
康永　秀生（東京大学大学院医学系研究科医療経営政策学講座）：費用対効果比
赤座　英之（筑波大学大学院人間総合科学研究科腎泌尿器科学・男性機能科学教授）：内分泌療法
樋之津史郎（筑波大学大学院人間総合科学研究科腎泌尿器科学・男性機能科学講師）：内分泌療法
荒井　陽一（東北大学大学院医学系研究科泌尿器科学教授）：手術
筧　　善行（香川大学医学部泌尿器科教授）：無治療経過観察・過剰診断
頴川　　晋（東京慈恵会医科大学医学部泌尿器科教授）：放射線治療
三木　健太（東京慈恵会医科大学医学部泌尿器科講師）：放射線治療
古賀　寛史（原三信病院泌尿器科部長）：検診・QOL 評価
舛森　直哉（札幌医科大学医学部泌尿器科准教授）：疫学・検診・診断
赤倉功一郎（東京厚生年金病院泌尿器科部長）：疫学・検診・診断
川島　清隆（栃木県立がんセンター泌尿器科医長）：疫学・検診・診断
沖原　宏治（京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学講師）：疫学・検診・診断
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）：疫学・検診・診断

（2008 年 4 月時点での所属・役職）

前立腺がん検診ガイドライン 2010 年増補版

定価（本体 2,800 円＋税）

2008 年 4 月 1 日 第 1 版（2008 年版）発行
2009 年 12 月 22 日 第 1 版増補（2010 年増補版）第 1 刷発行
2011 年 4 月 15 日 第 2 刷発行

編 者 日本泌尿器科学会

発行者 川井 弘光

発行所 金原出版株式会社

〒113-8687 東京都文京区湯島 2-31-14
電話 編集 (03)3811-7162
営業 (03)3811-7184
FAX (03)3813-0288
振替口座 00120-4-151494
http://www.kanehara-shuppan.co.jp/

© 2009
検印省略
Printed in Japan

ISBN978-4-307-43045-6

印刷・製本／三報社印刷㈱

JCOPY ＜（社）出版者著作権管理機構 委託出版物＞

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は，そのつど事前に，（社）出版者著作権管理機構（電話 03-3513-6969，FAX 03-3513-6979，e-mail : info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

付属 CD-ROM は，図書館等での非営利無料の貸出しに利用することができます。利用者から料金を徴集する場合は，著作権者の許諾が必要です。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。
乱丁，落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します。