

EBM に基づいた前立腺癌診療ガイドライン 2006 年度版—要約

厚生労働科学研究費 医療技術評価総合研究事業
日本泌尿器科学会
前立腺癌診療ガイドライン作成班

目 次

はじめに	1
A 疫学	3
B 診断	5
C 治療総論	7
文献	17
おわりに	27
前立腺癌診療ガイドラインの構造化抄録作成協力者一覧	27

はじめに

前立腺癌診療ガイドライン (GL) は、平成 15~16 年度の厚生労働科学研究費補助金による医療技術評価総合研究事業の一環として、日本泌尿器科学会が主体となって前立腺癌の診療に係わる一般泌尿器科医、放射線腫瘍医を対象に作成された。既に平成 18 年 5 月に日本泌尿器科学会/編 (全 233 頁) として発刊されており、その要約を以下に記す。

診療 GL 作成班の主任研究員は守殿貞夫 (日本泌尿器科学会理事長・神戸大学) が担当し、全体構成は大島伸一 (国立長寿医療センター)、EBM 資料収集は平尾佳彦 (奈良県立医科大学)、疫学は鈴木和浩 (群馬大学)、診断は荒井陽一 (東北大学)、外科治療は藤元博行 (国立がんセンター)、放射線療法は颯川 晋 (東京慈恵会医科大学)、薬物療法は赤座英之 (筑波大学)、待機療法および緩和医療は原 勲 (神戸大学) が分担した。さらに GL 作成の指導・評価は長谷川友紀 (東邦大学社会医学講座) が担当し、研究協力者として日本泌尿器科学会関連から 30 名、公衆衛生・文献探索領域から 4 名、日本放射線腫瘍学会から 8 名および日本癌治療学会から 2 名が参加した。また、構造化抄録の作成には日本泌尿器科学会を通じて、文末に記す全国 46 施設から 317 名の泌尿器科医が参加し、初稿に対する外部評価には本 GL 作成班以外の泌尿器科専門医が加わり、まさに本ガイドラインは日本泌尿器科学会が、日本癌治療学会、日本腫瘍放射線学会などの協力を得て総力を結集して作成したものである。

EBM に基づいた診療ガイドライン作成作業について

EBM (evidence-based medicine) は「個々の患者の医療判断の決定に、最新で最善の根拠を良心的かつ明確に、思慮深く利用すること」と定義され、また、診療ガイドラインは「特定の臨床状態における適切な保険医療について、臨床医と患者の判断を支援するために、系統的に開発された声明」とされている。しかしながら、情報通信システムがいかに発達したとしても、多忙な日常診療のなかで最新かつ最善の根拠を求めて膨大な知見を全て収集して判断することは困難であり、臨床医が治療方針を患者と共に臨床意志決定するために系統的に整備された道具が求められる。このための道具がまさに EBM であり、特定の疾患についての EBM を集約したものが診療 GL といえる。従って、EBM や診療 GL は地域や時代の変遷によって変化するものであり、エビデンスを作成する学問的な作業と異なり、どちらかという力仕事の要素が強い。また、目まぐるしく発展する診療分野では、定期的な改訂作業が求められ、GL 作成には統一した手順を踏襲する必要があるといわれている。

ガイドラインの原案の作成にあたっては欧米で評価の定まった三つのガイドライン、すなわち National cancer institute (NCI) の前立腺癌に関する Physicians data query (PDQ)、European association of urology (EAU) の作成したガイドライン、American cancer society が作成した National comprehensive cancer network (NCCN) を基に原案を作成し、これらのガイドラインが作成された時点 (1999 年) における前立腺癌の診断と治療に関する現状をまず明らかにした。

1999 年以降の知見および本邦における独自性をガイドライン原案に組み入れるため、最初に領域毎に臨床的な疑問を抽出し、形式を統一して臨床上の想定質問 (クリニカルクエスチョン) を設定した。文献検索のためのクリニカルクエスチョンを選定したが、ガイドラインをより見やすくするためにクリニカルクエスチョンを見直し改訂する作業も行われ、最終的に疫学 13、診断 17、外科治療 18、放射線療法 45、薬物療法 11、待機療法 6、緩和医療 4 のクリニカルクエスチョンが設定された。

クリニカルアンサーとしての回答を導く文献を検索するために、キーワードを整理し文献探索式を設定したが、文献検索は作成した原案以降 (1999 年以降) の論文に限定した。疫学領域については、本邦特有の記述が多くなるため、欧米のガイドラインとは別にクリニカルクエスチョンおよびキーワードを設定し、独自に作成した。PubMed の文献検索は、選択したキーワードを基に MeSH の major topics を利用し、検索式を設定し文献検索を行い、全ての検索式は今後の改訂に備えて、すべて成書に記載した。作業の効率化と今後の文献入手の容易さを考え、検索する雑誌を泌尿器科 9 誌、腫瘍関係 10 誌、放射線治療 3 誌、総合医学誌 4 誌の計 26 誌に限定した。全体で 4,662 文献を抽出し、さらに各小班で重要と思われる 1033 論文を選定した。探索した文献に関して、全国的 46 施設、317 名の泌尿器科医により批判的吟味が加えられ、文献毎にエビデンスレベル (表 1) を付した様式を統一した構造化抄録が作成された。これらを基にクリニカルクエスチョンに対するエビデンスレベルを集約して A~D までの推奨度をつけてアンサーを作成した。A は行うよう強く勧められる、B は行うよう勧められる、C は行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、D は行わないように勧められるとなっている。とした。なお、成書に引用された論文の構

造化抄録は、全て電子媒体で作成し、前立腺癌診療 GL に CD-ROM が添付されている。

この診療 GL では上記の作業手順を順守したが、いくつかの問題が指摘された。日本における前立腺癌診療ガイドラインということで、文献収集に当たっては本邦での文献を重視したが、エビデンスレベルの観点から海外の文献が主体になり、現段階では本ガイドラインは必ずしも本邦の実情を反映していない点があること、また、外科治療などでは無作為比較試験で評価しにくい課題は、当然のことながらエビデンスレベルが低いもの、もしくはエビデンスとなる論文がない、本ガイドラインでは推奨度の決定に関しては、エビデンスレベルの高低を含めて分担研究グループが総合的に判断した。なお、エビデンスレベルの付け難い疫学領域に関しては推奨度を記さないことにした。本文において文献番号の末尾に記す () 内のローマ数字は、表 1 の Evidence Level を示す。

表 1 Evidence Level (抗ガン剤適正使用ガイドライン作成委員会の基準)

レベル	内容
I.	複数の無作為化比較試験のメタアナリシス、または複数の無作為化比較試験のエビデンス
II.	少なくとも 1 つの無作為化比較試験のエビデンス、または複数のよくデザインされた非無作為化比較試験のエビデンス
III.	少なくとも 1 つの他のタイプがよくデザインされた準実験的研究のエビデンス、または比較研究、相関研究、症例比較試験など、よくデザインされた非実験的記述による研究
IV.	専門委員会の報告や意見、あるいは有識者の臨床経験

1. 罹患率・死亡率

前立腺癌は他の癌に比べ高齢者に多く、全世界での前立腺癌年齢調整罹患率(年齢調整罹患率：/10万人/年)は19.8であり、肺癌(37.5)、胃癌(24.5)に次いで3番目である。地域差が大きく、一般的に先進国の罹患率は発展途上国に比べ3倍以上高い。わが国の男性の年齢調整罹患率(基準人口は昭和60年のモデル人口)は、前立腺癌では19.9と、胃癌、肺癌、結腸癌、肝臓癌、直腸癌に次いで6番目であるが、2020年には肺癌に次いで男性癌の2番目になると予測されている¹⁾。

全世界での年齢調整死亡率は8.2であり、肺癌(33.7)、胃癌(19.1)、肝癌(14.2)、大腸・直腸癌(10.7)に次いで5番目である。わが国における2001年の男性の年齢調整癌死亡率は、前立腺癌は8.4であり、肺癌、胃癌、肝臓癌、結腸癌、膵癌、食道癌、直腸癌について8番目に高く、男性における癌死亡原因の4.2%を占めている²⁾。

2. 危険因子

前立腺癌には剖検によって発見されるラテント癌が存在し、加齢にしたがって頻度が高くなる。しかし、上述した臨床癌の罹患率と対照的に地域差が少ない³⁾。一般的にラテント癌の多くは臨床癌にならずに経過し、一部は緩徐な経過をたどって臨床癌に進展すると考えられている^{4)~6)}。

前立腺癌と前立腺肥大症は、発生母地、発症年齢が重なることから、同一個人に同時に発生することがある。排尿障害で外来を受診した症例から4~7%に前立腺癌が発見されたことが、日本および海外より報告されており⁷⁾⁸⁾、何らかの排尿症状を訴えて外来受診した症例では、PSA値測定、直腸診による前立腺癌の鑑別診断が必要である。

前立腺癌の決定的な危険因子ははまだ不明であるが、いくつかの有力な危険因子は同定されている。現時点で最も確実な危険因子は遺伝的要因であり、家族内における罹患患者数の多さと家族内罹患患者の若年発症性が危険率を高める⁹⁾。前立腺癌が男性ホルモン依存性癌であることから男性ホルモンの存在は発生に必須である。外的な要因としては、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欧米国の食生活が前立腺癌の危険性に関与することが示されている¹⁰⁾。食品に関しては、豆類・穀物の摂取は前立腺癌罹患率と負の相関関係があり、砂糖、ミルク、油脂に正の相関が示唆されている¹¹⁾。化学予防としてセレンウム、βカロチン、ビタミンA、E、D、C、イソフラボン、リコペンなどの成分が前立腺癌の発生を予防する物質として研究されている^{12)~15)}。

3. 前立腺癌検診

二次予防としての前立腺癌検診は、PSA検査の有用性が高いことから、簡便かつ精度の高い一次検診として実施されている。米国癌学会および米国泌尿器科学会のガイドラインでは、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(黒人、前立腺癌の家族歴を有する人には45歳あるいは40歳)でPSA値測定および直腸診による検診を推奨している¹⁶⁾¹⁷⁾。一方、米国予防医学研究班やアメリカ内科学会は、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すべきとしている¹⁸⁾¹⁹⁾。

前立腺癌検診の導入による死亡率減少効果は、アメリカ合衆国、ミネソタ州オルムステッド郡の疫学研究²⁰⁾、カナダにおけるケベック州の疫学データ²¹⁾、オーストリアのチロル地方における介入研究²²⁾のデータなどから

示されている。現在、大規模無作為比較対照試験として、米国の PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian) Cancer Screening 研究²³⁾、ヨーロッパでの ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)²⁴⁾が進行中である。

わが国においては、全国で市町村検診における前立腺癌検診の実施率が増加している。同時に、人間ドックにおいても PSA を中心とした前立腺検診が行われており、施行数が増加している。前立腺癌検診での癌発見率は、PSA 測定のみによる前立腺癌検診では、50～54 歳では 0.09%、55～59 歳では 0.22%、60～64 歳では 0.42%、65～69 歳では 0.83%、70～74 歳では 1.25%、75～79 歳では 1.75% と報告されており²⁵⁾、検診導入による、早期癌発見率の上昇も確認されている²⁶⁾。検診受診間隔についても PSA 基礎値に基づく設定が可能であり、費用対効果比の改善も検討されている²⁷⁾²⁸⁾。

前立腺癌検診は、現時点では PSA 検査の偽陰性、偽陽性、前立腺生検による見逃し、検査法の精度上の問題、治療による合併症など、受診者に不利益が生じる可能性もある。しかし、検診の是非に関する見解が学会によって異なる米国において、50 歳以上の男性の約 3/4 が自己の PSA 値をチェックしている現状を考慮した場合、今後罹患率・死亡率の上昇が確実に予測されている本邦でも、前立腺癌検診のメリットとデメリットをパンフレット等で対象住民に広く啓発活動を行い、受診希望者に対して最適な前立腺癌検診システムを提供する体制が整備されることが望ましいと考えられる。

4. 前立腺癌全国登録プログラム

日本泌尿器科学会では前立腺癌全国登録プログラムを前立腺癌取扱い規約第 3 版 (2001 年 4 月発行) に CD-ROM 版として添付し、本邦における前立腺癌の疫学から診断、治療および予後に関して広く調査するシステムを立ち上げた。2000 年に診断された 4,529 症例の前立腺癌が 173 施設から登録され、その臨床的特徴が 2005 年に報告された²⁹⁾。今後、登録施設の増加と、登録症例のフォローアップデータの集積により、日本における前立腺癌の正確な動向把握が期待される。

1. 直腸診, PSA, 経直腸超音波検査

直腸診による異常所見は、検者の経験によっても左右されるが、全前立腺癌症例の15~40%に認められる。無症状で前立腺癌を疑わせない人々に直腸診を行った場合、癌が発見されるのは0.1~4%に過ぎない³⁰⁾³¹⁾ (Ⅳ)。

PSAは前立腺上皮から分泌されるカリクレイン様セリンプロテアーゼである。臨床的には前立腺特異的ではあるが前立腺癌特異的ではないため、その値は前立腺肥大症や前立腺炎、その他の良性前立腺疾患でも上昇することがある。前立腺癌の独立した予測因子としてPSAは直腸診や経直腸超音波検査よりも優れている³²⁾ (Ⅲ)。

現在多くのPSA測定キットが市販されているが、国際標準となるものは存在しない。前立腺癌の生検陽性率はPSAが4~10ng/mlで25~30%、10ng/ml以上で50~80%と上昇する³³⁾ (Ⅲ)。触知不能前立腺癌の診断に関しては、PSAが10ng/ml以上、おそらく実際には4ng/ml以上で生検を行うべきというのが共通認識であろう。

PSAの基準値を低く設定することの注意すべき点は、臨床的に意味のない癌の発見を、いかにして避けるかということである。現時点では、触知不能だが臨床的に意味のある前立腺癌を見つけるのに最適なPSAの値を推奨できるような長期成績はまだ得られていない。

前立腺癌の早期発見のためにPSAの特異度を高めるべく次のようなPSAの工夫が報告されている。すなわち、PSA density、移行領域でのPSA density、年齢階層別PSA、PSA molecular form、PSA velocity、PSA倍加時間、などである。ここに述べたPSAの工夫は特に4~10ng/mlの間における前立腺癌と前立腺肥大症との鑑別にある程度役立つと思われる。しかしこれらの一般診療への適用については合意が得られていない³⁴⁾³⁵⁾ (Ⅲ)。

このような前立腺の早期診断におけるPSAの利用拡大は、T1cという新たな臨床病期を生み出した。このT1cとは、直腸診や画像所見は正常であるがPSAが高値のために行った生検で発見された癌を指す。臨床病態や病理所見の検討によるとT1c癌の11~26%は臨床的に意味のない癌であるが、18~49%は局所浸潤癌であるという³⁶⁾ (Ⅲ)。

経直腸超音波検査は、1)癌が疑われる領域の同定、2)前立腺生検の正確さの向上、という点で大きな能力を持つ。直腸診とPSAとが正常であれば経直腸超音波検査だけで癌を見つけるのはほとんど不可能である。カラードプラーもまだ試行段階であり、癌の発見や病期診断におけるルーチン検査とはなっていない。

スクリーニングにおいて、直腸診、PSA、経直腸超音波検査の3者の組み合わせにより陽性反応の中率(PPV)が20~80%になる。この3者のうち1つの異常だけでは生検陽性率は6~25%だが、2つに異常があると18~60%となり、3つすべてが異常だと56~72%にまで高まる³⁷⁾ (Ⅱ)、³⁸⁾ (Ⅲ)。

直系家族(父または兄弟)に前立腺癌患者が1人以上存在する場合にはPSA検査を受けることにより早期に前立腺癌を検出する可能性が高まる³⁹⁾ (Ⅱ)。

2. 前立腺生検

病理診断には経直腸超音波ガイド下の18G針による前立腺生検がスタンダードとなっている⁴⁰⁾ (Ⅲ)。経直腸生検と経会陰生検とがあるが、麻酔法、生検部位、合併症、などに特徴があり、どちらが優れているとはいえない⁴¹⁾ (Ⅱ)、⁴²⁾⁴³⁾ (Ⅲ)。触知可能な結節がある場合、狙撃生検が適応となる。しかし、もし患者が根治的治療の対象候補者で、より診断率を高めるためには系統的な生検が勧められる。最近では癌発見率向上の観点から前立腺の外側によりシフトした6個以上の生検へと移行しつつある⁴⁴⁾⁴⁵⁾ (Ⅲ)。このようにして得られた生検検体は早期前立腺癌の最好発部位である辺縁領域の後外側を含んでいる。

1回目の生検が陰性だが引き続き癌の存在を疑わせる状態が持続する場合、再生検での癌発見率は約20%と

報告されている⁴⁶⁾⁴⁷⁾ (Ⅲ)。しかし、再生検の明確な基準は確立されていない。High grade PIN や atypical small acinar proliferation (ASAP) が検出された場合、50~100% と高率に癌が併存するとされており、再生検が勧められる⁴⁸⁾⁴⁹⁾。

3. 病期診断

前立腺癌の初回診断時の病期診断は直腸診と PSA 測定、骨シンチグラムに加えて CT/MRI、特別な場合には胸部レントゲンも行われる。

(1) T—病期診断

最初に行くべきは病巣が被膜内にとどまっているか (T1, T2)、被膜を越えているか (T3, T4) を見極めることで、これが以後の治療方針の選択に大変重要である。直腸診は局所浸潤を過小評価しがちであり、直腸診と病理学的病期との一致率は 50% 以下と報告されている⁵⁰⁾ (Ⅲ)。しかし、より詳細な原発巣の評価は、それが治療方針の決定に直接影響する場合や根治的治療が予定されている場合に限って推奨される。

PSA は病期が進むに従って上昇する。しかし、個々の PSA の値からその人の最終的な病理学的病期を正確に予測するには限界がある。PSA と生検組織における Gleason スコア、臨床病期の組み合わせは、最終的な病理学的病期を予測するのに有用である⁵¹⁾ (Ⅲ)。経直腸超音波検査はルーチンな病期診断法としては腫瘍進展の把握の正確さに問題があり勧められない⁵²⁾ (Ⅲ)。精嚢生検は、もし精嚢に浸潤があった場合に治療内容が変わるかもしれない患者に対しては考慮されるべきである。このほか、多箇所生検の結果のより詳細な分析 (陽性検体数、グレードと癌病巣の拡がり、被膜穿通) が有用かもしれない。

CT は腫瘍の局所浸潤の評価には信頼性が十分とはいえない⁵³⁾ (Ⅳ)。MRI は被膜外浸潤や精嚢浸潤など局所進行病期の同定に有用性が報告されている⁵⁴⁾⁵⁵⁾。しかし、術前病期診断における MRI のルーチンな使用については意見が分かれている。

(2) N—病期診断

リンパ節の評価は、それが治療方針の決定に直接関わってくる場合にのみ適応があり、これは通常根治的治療を希望している患者が対象となる。PSA 高値、T2b または T3 例、低分化癌、神経周囲浸潤などを有する場合はリンパ節転移のハイリスク例となる⁵⁶⁾ (Ⅳ)。PSA 測定だけでは個々の患者のリンパ節転移の有無の予測はむずかしい。リンパ節転移の存在の予測は PSA、直腸診、腫瘍のグレードの組み合わせによって信頼性が高まる⁵⁶⁾。

このことは逆に、リンパ節転移の低リスク群 (10% 以下) についても当てはまる。PSA が 20ng/ml 以下で T2a 以下、かつ Gleason スコアが 6 以下ならば根治治療を行う前のリンパ節の評価を省略してもまず心配はない⁵⁶⁾ (Ⅳ)。

リンパ節の評価における最適の方法は開放手術または鏡視下手術によるリンパ節郭清術である。CT も MRI もその 0~70% という低い感度のためその利用は限られている⁵⁴⁾。

(3) M—病期診断

前立腺癌死亡例の 85% には椎体転移が認められる⁵⁷⁾。骨転移の存在とその進展は個々の患者の予後を的確に反映する。骨シンチグラフィは骨転移を検出する最も感度の良い方法である⁵⁸⁾ (Ⅲ)。骨シンチグラフィ上の骨病変の半定量的評価は予後と相関するとされている⁵⁹⁾ (Ⅲ)。骨以外にも前立腺癌は種々の臓器へ転移していく。実際の転移部位は遠隔リンパ節、肝、肺、脳、皮膚等である。軟部組織への転移が疑われた場合には一般診察、胸部レントゲン、超音波検査、CT、MRI などすべての手段が適応となり得る。

治療前の PSA が 100ng/ml 以上の場合には、それだけでほぼ 100% の確率で転移病巣の存在を意味する⁶⁰⁾ (Ⅳ)。その一方で、稀ではあるが PSA が低値でありながら骨転移を有する例も存在する。PSA 20ng/ml 以下では約 99% で骨転移を認めない⁶¹⁾ (Ⅲ)。PSA が 10ng/ml 未満かつ無症状で、高または中分化癌である場合には病期診断目的での骨シンチグラフィは不必要と報告されている⁶²⁾ (Ⅲ)。

1. 治療方法の変遷

現在前立腺癌に対して広く施行されている治療法は 1. 外科治療 2. 放射線治療 3. 薬物治療(内分泌療法) 4. 待機療法の4つである。それぞれの治療法の詳細については各項目を参考にしていただくとして、ここでは治療法の概論について述べる。歴史的には1941年にHugginsらが進行性前立腺癌患者に対し去勢術を施行し自他覚所見の改善を認めたのが最初である。以来内分泌療法は前立腺癌に対するGold standardとして広く施行されてきた。しかしながら内分泌療法は長期間施行すると、前立腺癌の内分泌依存性が消失し臨床的に再燃をきたすという欠陥を有していた。従来、前立腺癌は診断時には進行性であることが多かったのであるが、1990年頃からPSAが前立腺癌の診断に用いられるようになり限局性の前立腺癌が多く発見されるようになってきた。こうした限局性の前立腺癌に対し根治を目的として導入されたのが前立腺全摘除術である。今日では限局性前立腺癌に対する標準的な治療法として広く普及している。また放射線治療の進歩も著しく放射線治療と前立腺全摘除術は並列した標準的な治療法として呈示される。待機療法は癌の診断がついていながら治療の実施を先送りにするのであるが、前立腺癌に固有の治療法と言える。待機療法は前立腺癌の治療が外科治療、放射線治療、内分泌療法いずれの場合においても性機能に大きな影響を与えること、PSAという感度のよい腫瘍マーカーがあるため病勢の判定がしやすいこと、前立腺癌の中には極めて生物学的悪性度の低いものが存在するなどの条件があって初めて可能な治療法と言える。

2. 文献評価上の問題点

このガイドラインを作成するにあたり、極力日本で行われた、日本人を対象とした臨床研究の結果を取り入れるように努力した。しかしながら、大部分の臨床研究は海外で行われたもので、それらの結果をもとに推奨すべき治療法や推奨のグレードを決定した。現在のところ、海外で行われた研究結果をそのまま日本人に当てはめることが妥当であるという確証はない。実際日本人の前立腺癌に関しては、いわゆる臨床的意義のある癌の頻度、あるいは潜在癌からの臨床癌への進展速度は異なるとのデータがある。したがって、本ガイドラインで用いた推奨や解釈については、充分注意が必要であることをここに強調しておく。

3. 外科治療

(1) 外科治療におけるエビデンス

外科治療では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全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前立腺全摘除術も施設によっては施行されている。

外科治療に関しては、無作為臨床試験(RCT)が実施しにくい等の要因により、エビデンスの評価は一般的に低くなる。この点に関してはRCT以外の比較研究や観察的な疫学研究によっても多くの知見が明らかにされるとは言われているもののやはり十分な検討が必要であろう⁶³⁾。また本邦の前立腺癌と欧米の前立腺癌が同等の性質を有しているか、という点も考慮する必要がある。

(2) 外科治療のエンドポイント

外科治療の対象となる前立腺癌の予後は一般的に良好であるため一般的なエンドポイントである生命予後が指標になりにくい。このためPSA failureが代替目標として使用されているがPSA failureが本当に代替目標と

して適切かという点については議論の余地がある。PSA 再発が本当に代替目標として適切かという点については high risk では妥当⁶⁴⁾ (IV), ⁶⁵⁾ (III), ⁶⁶⁾ (IV)と考えられるが, low-intermediate risk では PSA 再発をエンドポイントとして解析しても, 生命予後に関係しないとの主張もある^{67)~69)} (III), ⁷⁰⁾ (IV)。この点では摘除後に残存腫瘍の増殖スピードを表しているとする PSA doubling time (PSADT) の方がより妥当なエンドポイントかもしれない⁶⁶⁾ (IV), ⁶⁷⁾ (III)。

(3) 前立腺全摘除術の根治性

限局性前立腺癌に対する前立腺全摘除術は根治の可能性の高い治療法であり⁷¹⁾⁷²⁾ (II), 現状の前立腺全摘除術の安全性および術後再発に対し放射線治療や内分泌療法を併用することも考慮すると本術式は長期生存を期待できる治療法と考えてよい。しかし Gleason スコア 2~4 の症例では, 待機遅延内分泌療法と 10 年疾患特異的生存率で差が認められないと報告されている⁷¹⁾ (II), ⁷³⁾ (III)。また近年の放射線治療の成績向上からも, 最終的に待機遅延内分泌療法, 放射線治療と比較して優位であるとの断定的な結論はできない⁷⁴⁾ (II)。

(4) 前立腺全摘除術の根治性

期待余命が 10 年以上で PSA < 10ng/ml, Gleason スコア 7 以下, かつ T1c-T2b までが, 前立腺全摘除術の理想的な適応基準であると考えられ^{75)~79)} (III), この場合にはおよそ 5 年 PSA 非再発率は 70~80%, 10 年 PSA 非再発率は 50~70% 程度である^{80)~84)} (III)。合併症として問題となるのは術後の尿失禁と性機能不全である。

一方, Gleason スコア 8 以上, あるいは PSA 20ng/ml 以上, さらには T3 症例に対して, あるいは高齢者の局所前立腺癌を前立腺全摘除術の適応外とする理由は証明できない^{85)~87)} (III)。もちろん, それらすべてが本治療の適応とはならないことは明白であるが, 期待余命, QOL なども考慮し対応することが肝要である⁸⁸⁾ (IV), ⁸⁹⁾ (III)。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る。この手術における経験や慣れは治療成績, 術後合併症, 後遺症に関与している⁹⁰⁾ (II), ⁹¹⁾ (III) ことを考慮すると, 広範な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豊富な泌尿器科医が行うべきであろう⁹²⁾ (II)。

(5) ネオアジュバント内分泌療法

3 カ月間のネオアジュバント内分泌療法による治療成績の改善は RCT により否定されており^{93)~95)} (II), 推奨されない。しかし, より長期のネオアジュバント内分泌療法ではどうか, あるいは単独治療で限界のある局所進行前立腺癌に適応することで生存率の向上が得られるかなどについては検討の余地がある。

(6) 手術手技

現在, 主に行われているのは恥骨後式前立腺全摘除術, 会陰式前立腺全摘除術, 腹腔鏡下前立腺全摘除術であるが, それぞれに短所があり⁹⁶⁾ (III), どの方法が最も推奨されるかという点についてはエビデンスが確立していない。

断端陽性率に関しては恥骨後式では尖部に, 会陰式では膀胱頸部に, 腹腔鏡では側後方に断端陽性がみられることが多いとの報告がある⁹⁷⁾ (III)。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⁹⁸⁾⁹⁹⁾ (III), 会陰式では直腸の合併症が特徴的である^{98)~101)} (III)。腹腔鏡下前立腺全摘除術は経験が浅い段階では合併症を起こす頻度が比較的高いと報告されている¹⁰²⁾ (III), ¹⁰³⁾ (II), ¹⁰⁴⁾ (III), ¹⁰⁵⁾ (III)。

尿禁制は前立腺全摘除術における大きな問題ではあるが, 恥骨前立腺靱帯あるいは膀胱頸部温存を推奨するエビデンスはなく, 膀胱頸部温存は被膜浸潤陽性のような癌の場合には切除断端陽性の危険が指摘されている¹⁰⁶⁾ (III)。大規模な予後調査では医療者側が思っているほど, 尿禁制が良くないことが指摘されている¹⁰⁷⁾ (III)。

神経温存に関しては安全な適応基準は確立しておらず¹⁰⁸⁾ (IV), さらに性機能の温存に関しては予想以上に温存されていない点が明らかにされている¹⁰⁹⁾ (I)。

リンパ節郭清に関しては日本人のノモグラムが確立されることで, 郭清を省略できる症例が同定可能かもしれない¹¹⁰⁾ (III)。「拡大郭清により予後が向上するか」という点に関しては, そもそも前立腺全摘除術の対象とされた症例の病態により結論が異なる可能性が高い。RCT ではあるが, low grade, low stage の症例が多かった研究では拡大郭清は意味がないとされている¹¹¹⁾ (II)。一方, high risk の症例が多い研究では拡大リンパ節郭清術に意味があり, 外腸骨・内腸骨・閉鎖リンパ節を郭清することが望ましいとの報告もあり¹¹²⁾ (III), 結論は導

けない。

(7) 術後経過観察・再発診断

補助療法を施行していない前立腺全摘除術後においては PSA 再発のカットオフは 0.2ng/ml とすべきであるという意見が多く、現実的と思われる⁶⁷⁾⁶⁹⁾¹¹³⁾ (Ⅲ)。一般的には PSA 再発は再発の最初のイベントと解釈される。PSA が検出できないレベルで再発・転移が起こりうるということが報告されているが、これは非常に稀で、未分化型の腫瘍にしか起こらないと考えてよい⁶⁸⁾¹¹⁴⁾ (Ⅲ)。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検査は不要である^{68)114)~116)} (Ⅲ)。

(8) 再発後治療

前立腺全摘除術においてリンパ節が陽性であった場合、臨床的再発 (PSA 再発ではない) の段階で内分泌療法を開始した群よりも、即座にアジュバント療法を開始した群の方が予後が良好であったことが RCT で報告されている¹¹⁷⁾ (Ⅱ)。pT3 (-4) N0 M0 症例に対するアジュバント放射線治療は、PSA 再発のリスクを下げる可能性がある^{118)~120)} (Ⅲ)。しかし pT3 N0 M0 症例でも Gleason スコア 7-10 かつ pT3b 症例や術前 PSA 高値 (25ng/ml 以上) であった場合にはアジュバント放射線治療が無効になる可能性が高くなる¹²¹⁾ (Ⅲ)。また切除断端陽性症例でも Gleason スコア ≥8 かつ術前 PSA >10.9ng/ml ではアジュバント放射線治療を行っても再発リスクが高いと報告されている¹²²⁾ (Ⅲ)。

放射線治療をアジュバントとして行うか、PSA 再発後に救済治療として実施するかについては、アジュバントが良いとする報告¹²³⁾ (Ⅲ)と、PSA 再発まで待っても結果は同等とする報告¹²⁴⁾ (Ⅱ)があり、結論は一定していない。

4. 放射線治療

(1) 放射線治療の変遷

放射線治療は照射方法により外照射と内照射に大きく分けられる。前立腺癌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ため、最良の適応は局所限局癌であり前立腺全摘除術と同等の成績が得られるとされている¹²⁵⁾ (Ⅲ)。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割付試験の長期成績に基づき、内分泌療法を併用 (ネオアジュバント・アジュバント) することにより局所進行癌ですら全生存率の改善が認められたとの認識から治療戦略の概念が大幅に変化した^{126)~132)} (Ⅱ)、¹³³⁾ (Ⅲ)、^{134)~136)} (Ⅱ)。適応となる対象および治療オプションが拡大されたことに伴い、最適な治療法を選択するため PSA や Gleason スコアあるいは臨床病期等の因子を用いて個々の症例を「リスク」分類することが提唱されている¹³⁷⁾ (Ⅲ)、¹³⁸⁾ (Ⅱ)、¹³⁹⁾ (Ⅲ)。「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異なることに留意されたい。

また近年では治療成績のみならず、コスト、合併症・副作用、毒性、生活の質も考慮した上で一次治療法を選択する傾向にあり、こうした観点からの検討も重要である。このほか、放射線療法は緩和医療や他の一次療法後の再発に対する治療法として選択される場合も多い。

(2) 外照射療法

本邦で可能な外照射療法には通常のリニアック、三次元原体照射 (3D-CRT)、IMRT (intensity modulated radiation therapy) のほか、粒子線治療があるが施行可能な施設に限りがあり保険適応になっていない。通常的光子線の外照射のみで局所制御を得るためには、分割照射法では 70Gy 以上の線量が必要となる¹⁴⁰⁾ (Ⅱ)。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べきかについては結論をみないものの、Radiation Therapy Oncology Group 9413 の検討では、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有意な向上が報告されている¹³⁵⁾ (Ⅱ)。

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^{126)~132)} (Ⅱ), ¹³³⁾ (Ⅲ), ^{134)~136)} (Ⅱ), ¹³⁷⁾ (Ⅲ)。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今後の検討が必要である。

(3) 組織内照射療法

現時点で本邦でも可能な内照射療法の代表的なものとして、¹²⁵Iによる密封小線源永久挿入治療法、および¹⁹²Irによる高線量率組織内照射がある。¹²⁵Iによる永久挿入密封小線源治療法は放射能を有する金属製のチップを超音波ガイド下に前立腺に埋め込むやりかたでアメリカでは広く施行されている。本邦では2003年3月に認可された。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¹⁴¹⁾ (Ⅲ), ¹⁴²⁾ (Ⅱ)。内分泌療法との併用効果については、無作為割付による治療成績の比較検討はいまだ行われていない。これは密封小線源永久挿入治療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。¹⁹²Irによる高線量率組織内照射は通常外照射と併用され局所限局性前立腺癌に加え、局所浸潤性前立腺癌を対象としている。内照射、外照射ともに合併症としては直腸障害、排尿障害、性機能障害が挙げられる。

(4) 放射線治療後の再発

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¹⁴³⁾ (Ⅳ), ¹⁴⁴⁾ (Ⅲ), ¹⁴⁵⁾ (Ⅳ), ¹⁴⁶⁾ (Ⅱ)。前者では特に治療後の生検の意味合いについて、後者では血清前立腺特異抗原 (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。

5. 薬物治療

(1) 前立腺癌における内分泌療法

前立腺癌に対し内分泌療法を凌駕する化学療法は現時点では存在しない。各種内分泌療法の近接効果は著明であるが、その効果の持続が進行例では2~3年であること、また、erectile dysfunction (ED) や libido の低下など性関連の副作用¹⁴⁷⁾¹⁴⁸⁾ (Ⅱ) が問題となり、その適応には限界がある。

内分泌療法として最初に行われたのは外科的な去勢術である。その後女性ホルモン製剤が使用されたが、心血管系の副作用のため今日では用いられることは少ない。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。LH-RH アゴニストとしては、goserelin あるいは leuprorelin の1カ月および3カ月製剤が使用されている。antiandrogen 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、抗アンドロゲン剤単独療法の有効性はLH-RH アゴニストと比較すると有意差は認めないものの低いとされている。しかしながら非ステロイド性抗アンドロゲン剤は性関連の副作用が少ないため対象によってはこれらの単独療法の有用性が指摘されている。また、局所限局性あるいは浸潤癌において、根治的手術・放射線療法・慎重な経過観察を受けた症例に対する bicalutamide の補助療法としての有用性の検討では有意な PSA doubling time の延長と objective progression risk の低下が認められた^{149)~151)} (Ⅱ)。生存期間延長の効果については現在大規模な検討が行われている。

化学内分泌療法が Stage IV に対して内分泌単独療法より有効かどうかの検討がなされている。

(2) Maximum androgen blockade (MAB) の妥当性

Stage III~IV に対する内分泌療法の延命効果は証明されている¹⁵²⁾ (Ⅱ)。一般には、転移を有する進行性前立腺癌の標準治療は外科的 (精巣摘除) または薬物的 (LH-RH アゴニスト) 去勢によるアンドロゲン遮断療法である。外科的または薬物的去勢では精巣由来のアンドロゲンは抑制可能であるが、前立腺細胞内のアンドロゲンのうち40%は副腎に由来すると報告されている。そのため去勢と非ステロイド性抗アンドロゲン剤を併用することにより精巣および副腎双方のアンドロゲンを抑制する Maximum androgen blockade (MAB) の有用性が

示された¹⁵³⁾ (Ⅲ)。以後 MAB は進行前立腺癌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論議の対象となっている。ステロイド性抗アンドロゲン剤を用いたものが含まれている初期のメタアナリシスでは MAB 療法と去勢単独療法で生存期間に有意差なしと報告されたが¹⁵⁴⁾ (Ⅰ)、これらを除外したメタアナリシス (13 試験, 2922 症例) では非再発期間、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。同様に、最近のメタアナリシス¹⁵⁵⁾ (Ⅰ) でも、非ステロイド系抗アンドロゲン剤では、MAB 群に有意な生存率の上昇が認められた。

一方、SWOG による大規模な RCT¹⁵⁶⁾ (Ⅱ) においては去勢術 + flutamide 投与群と去勢術 + placebo 投与群との比較が行われ、Overall survival に有意差は認められなかった。以上の全ての RCT を含めた最近のメタアナリシスでは、2 年生存率では MAB 療法と去勢単独療法の差はないが、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^{157)~159)} (Ⅰ)。ただし、生存率の差はわずかであることから臨床的な真の利益は効果、副作用、QOL、医療経済的側面を考慮して決定されるべきであるとされている。最近、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、Time to Progression において明らかな効果が報告された。

(3) 再燃癌に対する薬物療法

再燃癌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)。抗アンドロゲン剤のみの中止、あるいは hydrocortisone などの組み合わせにより 14~60% に PSA の低下および 0~25% に臨床的効果が得られる。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。

内分泌療法再燃癌に対する抗癌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, CPA, fluor-ouracil (FU), ETP, などがある。しかし、今まで無作為化比較試験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¹⁶⁰⁾ (Ⅱ) あるいは estramustine phosphate との併用療法¹⁶¹⁾ (Ⅱ) 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、現在我国では estra-mustine phosphate と FU が前立腺癌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。

6. 待機療法

(1) 待機療法の定義

広義の待機療法とは前立腺癌の確定診断がついている患者に対し、治療が必要になるまで治療を延期することを意味する。この場合二次治療として内分泌療法を想定した待機遅延内分泌療法と、放射線療法や手術療法等の根治療法を二次治療として考える PSA 監視療法 (狭義の待機療法) を区別して考える必要がある。本項ではこの待機遅延内分泌療法および PSA 監視療法とを区別して記載するので注意されたい。

(2) 進行性前立腺癌に対する待機遅延内分泌療法

進行性前立腺癌に対する待機遅延内分泌療法と即時内分泌療法の優劣についてはいまだ決着を見ていない。ただ転移を有する前立腺癌の約半数は 18~24 カ月で再燃し、30~36 カ月で死亡することを考慮すると、転移性前立腺癌において待機遅延内分泌療法を選択しても即時内分泌療法に対しその差はわずかである。National cancer institute (NCI) の前立腺癌に関する Physicians data query (PDQ) や European association of urology (EAU) の前立腺癌ガイドライン双方とも転移を有する前立腺癌に対して待機遅延内分泌療法を推奨していない。

(3) 限局性前立腺癌に対する待機遅延内分泌療法

次に限局性前立腺癌に対する手術療法と待機遅延内分泌療法との比較が検討された。北欧を中心とした限局性前立腺癌に対する前立腺全摘除術と待機遅延内分泌療法の大規模な randomized controlled trial (RCT) の結果が発表された¹⁶²⁾ (Ⅱ)。結論として前立腺全摘除術は中~高分化型限局性前立腺癌患者の疾患特異的生存率を改善したが、全体での生存率に差はなかった。しかし、その後観察期間を延長した成績では全体生存率、疾患特異的生存率ともに前立腺全摘除術群で有意に良好であった¹⁶³⁾ (Ⅱ)。

1985年から1992年までに報告された限局性前立腺癌に関する非無作為化臨床試験から待機遅延内分泌療法に関するメタアナリシスの結果が報告された。828例の症例が集積され、結果は10年疾患特異的生存率はグレード1とグレード2を合わせた場合87%であったのに対しグレード3 (Gleasonスコア8~10)では34%と予後不良であった¹⁶⁴⁾ (II)。このように限局性前立腺癌に対する待機遅延内分泌療法においては腫瘍のグレードが大きな予後決定因子となっていることが明らかにされた。

(4) 限局性前立腺癌に対するPSA監視療法

さらに今日ではPSAによるモニタリングが一般的となっており、より早期の前立腺癌に対し根治療法を即座に施行した場合、あるいはPSAによる経過観察を行い浸潤性前立腺癌になる前に根治療法を施行した場合との比較が検討されている。どのような症例がPSA監視療法の適応になるかははまだ一定の見解はないが、Gleasonスコアが6以下でPSAが20ng/ml以下、臨床病期T1-2が一つの目安となるだろう。期待余命および針生検における癌の広がりも考慮の対象となる。経過観察項目としては3~6カ月ごとの直腸診とPSAのチェックが必要であり、必要に応じて再生検を施行すべきである。二次治療に移行するタイミングとしてはPSAの倍加時間を考慮した報告が多く倍加時間が2年以内の症例については二次治療に移行している割合が多いようである¹⁶⁵⁾¹⁶⁶⁾ (III)。

PSAテストが普及するにつれlow riskの前立腺癌が多く発見される傾向が報告されている。しかし米国のデータではPSA監視療法を選ぶ人はむしろ減少してきている。このPSA監視療法選択比率が減少した分は小線源治療と内分泌療法選択比率の増加となっている¹⁶⁷⁾ (III)。治療法選択の変化の背景には、治療法選択に際しての医療側の要因と患者側の要因があると思われるが、QOL調査を含めた今後の詳細な解析を待つ必要がある。各種治療法間のQOLの比較に関しての情報はまだ乏しいが、米国での800例あまりの横断的解析では、PSA監視療法群は前立腺全摘群にくらべSF-36の8つの下位尺度のうち身体機能と全体的健康感で有意に低下していた。しかし、放射線外照射や内分泌療法群では8つの下位尺度のほとんどで前立腺全摘群より有意に低下していた。このことからPSA監視療法中の健康関連QOLの低下が、必ずしもPSA監視療法の選択率の低下の直接の原因になっているとは考えにくい¹⁶⁸⁾ (III)。癌を告知された状態で、何も治療を開始しない不安感を患者が抱くことが要因の一つとして考えられるが、PSA監視療法を選択するか否かは医師側の説明に大きく依存するだけに¹⁶⁹⁾ (IV)、患者へのカウンセリングに有用な科学的情報、特に日本人での情報の蓄積が急務と考えられる。現在日本人患者においても、小病巣・高分化癌と推定される症例に限って、一定の選択規準を設けて、PSA倍加時間をモニターしながらPSA監視療法に関するfeasibility studyが進行中である¹⁷⁰⁾ (III)。

7. 各治療法の適応基準

(1) T1a N0, M0

① T1a, N0, M0, Gleason ≤ 6

T1aの癌の多くが高分化型で前立腺に限局しており、大半がPSA監視療法以外に特に治療を必要としない。しかし、このような集団においても患者の年齢が低くなると(50~60歳)期待生存期間が長くなるため、前立腺全摘除術や放射線治療等の根治療法を検討する必要がある。

② T1a, N0, M0, Gleason ≥ 7

PSA監視療法は選択肢の一つであるが患者の年齢が期待余命で15年以上ある場合には根治療法を考慮してもよい。

(2) T1b-c, T2, N0M0

① T1b-c, T2 N0, M0, Gleason ≤ 6, PSA ≤ 20ng/ml

根治療法(前立腺全摘除術、放射線療法)およびPSA監視療法が選択肢になる。いずれの場合でも治療開始時で期待余命が10~15年以上望める場合には根治療法として前立腺全摘除術もしくは放射線療法が、期待余命が10年以下の場合には内分泌療法や放射線療法が選ばれる。

②T1b-c, T2 N0, M0, Gleason \geq 7, PSA \leq 20ng/ml

Gleason8以上の限局性前立腺癌に対してPSA監視療法は不適である。期待余命が10~15年以上望める場合には根治療法(前立腺全摘除術,放射線療法)を考慮した方がよい。ただし低分化型局所前立腺癌において根治療法が生存率に関し有意に良好であることを示した論文はない。

③T1b-c, T2 N0, M0, PSA \geq 20ng/ml

PSAの値のみで治療方針を決めることはできないが20ng/mlを超えるとほとんどの論文でPSA監視療法は対象外である。画像上T1b-c, T2 N0, M0であってもPSAが20ng/mlを超える場合にはそれ以上の病期(特にT3)である可能性が高いため手術の適応にあたっては慎重に考慮する。特にPSAが100ng/mlを超える場合にはほとんどの症例で遠隔転移が存在すると言われているため根治療法のみで制御することは難しく、かりに根治療法を行なったとしてもその後内分泌療法が必要となる確率は極めて高い。

(3) T3, N0, M0

画像上、もしくはDREにて明らかにT3と診断される場合の前立腺全摘除術の適応は切除断端、リンパ節への微小転移等の観点から一般的には難しく特にT3b(精囊浸潤)の症例の成績は不良である。しかしながらT3症例でも手術により根治できる症例があることも事実であることから期待余命が10年以上期待出来る時には選択肢の一つとはなりうる。ただしこれらの症例については近年内分泌療法を併用した放射線治療の良好な成績が報告されているため今後のさらなる検討が期待される。

(4) T4, N0, M0, もしくはN1もしくはM1

これらの進行性前立腺癌では局所療法では制御不能であるため期待余命に関わらず内分泌療法の適応となる。

8. 外科治療と放射線治療の比較

今まで述べてきたように限局性前立腺癌に対しては根治療法として前立腺全摘除術と放射線治療の二つが存在し、その優劣が問題となる。それぞれの治療法についてはたくさんの論文が存在するため、比較検討が今までにされてきたが患者背景が異なるうに評価の方法(PSA failureひとつをとっても治療法間での定義はまったく異なる)もまちまちであり多大な労力をつぎ込んだが結論は得られなかった。また前立腺癌は生物学的な悪性度がそれほど高くないこと、局所療法がうまくいかなかった場合でも後に内分泌療法が施行できることなどから全生存率で比較するには10年以上の経過観察が必要であることも両者の優劣をつけがたい一因である。真の意味での優劣を比較するには大規模なRCTで全生存率をエンドポイントとした長期にわたる観察が必要であるが、現状を考えるとこのようなRCTは非現実的でありまた結果の妥当性についても疑問が残る。また海外でこの点について結論が出たとしてもその結果が我々日本人にそのままあてはめることができるかどうかという問題もある。

照射技術が発達していない時代においては照射線量は60~70Gyが主体をしておりこの時代においては局所前立腺癌に対する治療成績は外科治療の方が予後は有意に良好であった。前述したごとく照射技術の発達に伴い70Gy以上の照射が可能である近年の外照射、あるいは内照射療法の成績は手術療法とほぼ同等と言われている。ただ手術療法後のPSA failureに対し放射線療法を適応できるが放射線療法後のPSA failureに対し手術療法を選ぶのは困難である。

放射線治療と手術療法のどちらを選択するかはむしろ副作用の問題が多くなる。手術療法においては尿失禁と性機能障害が問題となり、放射線療法では直腸障害、排尿障害、性機能障害が問題となる。放射線治療では晩発性の障害や2次発癌のリスクも若年者においては考慮されるべきである。

9. 緩和医療

(1) 前立腺癌における緩和医療

進行性前立腺癌でもホルモン療法等が奏効している場合には排尿困難、血尿や骨転移巣の痛み等癌に基づく症状も緩和されていることが多い。問題は再燃した場合であり、抗癌剤等の追加治療を行っていても最終的にはほとんどの症例が緩和医療の対象となる。前立腺癌の緩和医療として重要な点は、1 骨転移巣の疼痛対策、2 脊椎転移による脊髄麻痺、3 排尿困難および血尿、4 尿管の閉塞に伴う腎後性腎不全などがあげられる¹⁷¹⁾。

(2) 疼痛対策

疼痛性骨転移は、前立腺癌の大きな問題となりうる。鎮痛薬、放射線、ステロイド、骨親和性放射性核種、硝酸ガリウムおよびビスフォスフォネートといった緩和治療のための多くの治療手段が実施されている¹⁷²⁾。鎮痛薬が果たす役割は大きく適切な薬剤の選択が必要である。一般的には WHO が提唱する 3 段階のアプローチが広く行われている。簡単に解説すると第 1 段階としては非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) を使用する。第 2 段階としては弱オピオイドと NSAID を併用する。それでも疼痛の緩和が十分でない時は第 3 段階としてモルヒネ散あるいはモルヒネ徐放製剤を副作用対策を講じながら漸増する。癌性疼痛の管理については日本緩和医療学会から Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン (2000) が出版されているので参照されたい¹⁷³⁾。痛みを訴える骨転移巣が比較的限局している時には骨痛緩和のための外部照射療法は、極めて有用である¹⁷⁴⁾ (Ⅱ)。多発性骨転移により痛みを訴える場合に、以前は全身あるいは半身照射が用いられることがあったが、前立腺癌のような造骨性転移をきたす場合ストロンチウム 89 のような放射性同位元素を用いることの有効性が報告されている。しかしながら本薬剤は日本では認可が下りていない。外照射とストロンチウム 89 の randomized controlled trial (RCT) によると、疼痛緩和効果については局所または半身照射した場合の効果とはほぼ同じであったが、ストロンチウム 89 は局所照射と比較すると新たな骨転移による疼痛を有意に抑制した¹⁷⁵⁾¹⁷⁶⁾ (Ⅰ)。

前立腺癌の骨転移巣は造骨性であることが多く骨代謝および骨吸収能は亢進している。ビスフォスフォネート製剤は破骨細胞の骨吸収能を抑制することにより疼痛の緩和や病的骨折の予防に役立つ。1 つの RCT ではビスフォスファネート製剤の静脈内投与により病的骨折等の合併症の発生頻度が有意に減少し、疼痛緩和にも有用であったと報告された¹⁷⁷⁾ (Ⅱ)。Systematic review によれば骨転移を有する前立腺癌では、診断された時点で本剤の投与を開始し継続して投与することにより、生存率には寄与しないが骨転移に関連する合併症の頻度を有意に減少するとしている。またビスフォスフォネート製剤は腸管から吸収されにくいいため経口投与よりも静脈内投与の方が良いと報告されている¹⁷⁸⁾ (Ⅰ)。日本ではビスフォスフォネート経口剤は骨粗鬆症にしか適応がとれていないが、注射製剤は悪性腫瘍による高 Ca 血症に対して適応がある。

(3) 脊髄麻痺

脊椎転移による脊髄麻痺に対する治療法としてはステロイド投与、放射線療法、手術療法があげられる。ステロイド投与は放射線あるいは手術の補助療法として用いられ、その効用は RCT にて検証されている¹⁷⁹⁾ (Ⅱ)。しかしながら無視できない副作用も認められており、大量あるいは常用量のステロイドを投与するかはいまだ議論の分かれるところである。放射線療法としては 30Gy/10fractions を照射することが多い。手術療法としては前立腺癌の脊椎転移による脊髄圧迫の場合骨の脆弱性がないため椎弓切除術が主になる。放射線療法単独と椎弓切除術との RCT があるが有効率については有意差が認められなかった¹⁸⁰⁾ (Ⅱ)。

(4) 局所症状

排尿困難を有している進行性前立腺癌患者に対する姑息的な意味での経尿道的な前立腺切除術 (TURP) に関しては、最近の報告によれば前立腺肥大症に対する TURP に比べ術後再度尿閉になったり再手術を必要とする頻度は高いものの症状の改善には十分役立っていたということであり、一考の余地はあるものと思われる¹⁸¹⁾ (Ⅲ)。タンポナーデとなるような高度の血尿に対し姑息的な放射線療法が有効であったと報告されている¹⁸²⁾ (Ⅲ)。

(5) 水腎症に対する対策

前立腺癌の進展に伴い尿路閉塞が出現する頻度は3.3~16%と報告されており、尿路閉塞症状を伴わない前立腺癌に比較してその予後は有意に不良である¹⁸³⁾ (Ⅲ)。前立腺癌の腫大による下部尿路閉塞から水腎症をきたしている場合にはカテーテル留置あるいは前項であげたTURPが適応となる。前立腺癌が直接膀胱に浸潤することから尿管口の狭窄をきたす場合や、リンパ節転移による尿管の圧迫から水腎症をきたす場合には尿管ステント、尿管皮膚瘻、経皮的腎瘻(percutaneous nephrostomy, PNS)が治療手段として考えられる。前立腺癌が初発でこれから内分泌療法を考慮している場合、一時的にせよ病状が好転することが期待できるため積極的な治療を試みるべきである。しかしながら、内分泌療法を含めた種々の治療法に対し抵抗性となった前立腺癌で水腎症をきたした場合の予後は極めて不良であるためPNSの造設に関しては慎重に考慮すべきである¹⁸⁴⁾ (Ⅲ)。尿管ステント、尿管皮膚瘻、PNS等の治療手段の優劣を比較検討したRCTはないが、尿管ステントもしくはPNSが尿管皮膚瘻に比べ低侵襲である。特に超音波ガイド下のPNS留置術は侵襲も少なく手技が簡便な上、長期にわたる留置も可能であるため第一選択として考えるべきである。尿管ステントは体内に留置するため患者の利便性は高いが悪性腫瘍による尿管閉塞では再狭窄をきたしやすい¹⁸⁵⁾ (Ⅳ)。

10. 前立腺癌診療ガイドライン2006の質の外部評価

今回作成した前立腺癌診療ガイドラインの質の評価については、長谷川友紀班員(東邦大学医学部社会医学講座)がAGREE評価票を用いて評価したので、以下に国際的に統一された診療ガイドラインの質の評価法とその評価結果を記載する。

(1) AGREE collaborationによる診療ガイドラインの質の評価

今回、評価に用いられたAGREE(Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation)は、診療ガイドラインの質を評価するフレームを国際的に統一することにより、診療ガイドラインの作成を円滑にし、質の評価を通じて行政・実務家等の使用者がどの診療ガイドラインを用いるべきかの判断を可能にし、総体として診療ガイドラインの質向上を図る試みである。EU(European Union)、カナダ、米国等12カ国の研究者による共同事業であり、EU、及びWHO(World Health Organization)から診療ガイドラインの評価手法として推奨されている。

AGREE Collaborationでは診療ガイドラインに焦点をあてたいくつかの試行研究を1990年代後半より行い、以下の成果が報告されている。①診療ガイドライン作成プログラムを有する国・機関で作成された診療ガイドラインは、そうでない国・機関で作成されたものと比較して質が高い。②複数の国の同一疾患に対する診療ガイドラインの比較では、引用文献として自国の文献を引用する傾向があり、引用文献が共通して用いられることは比較的少ない。③引用文献は診療ガイドラインにより異なるにも関わらず、推奨内容は国が変わってもほぼ共通であり、専門医の情報の流通の密度はきわめて高いことが想定される。また、推奨内容に最も大きな影響を与えているのは、いわゆるメガスタディと呼ばれる大規模な臨床研究の結果と、有力な学会の見解であった。④診療ガイドラインの評価項目は一定程度絞込みを図ることが可能であり、1診療ガイドラインを1時間程度で評価が可能な実用的な評価表は作成が可能である。しかし、評価項目により診療ガイドラインの質が向上するか否かは未だ不明である。などが既に明らかになっている。

AGREEの評価方法は、上記④の研究成果として得られたもので、8カ各国語に翻訳され日本語版も開発されている¹⁸⁶⁾。評価項目は、以下に示す6領域23項目及び全体評価1項目の合計24項目からなる。各項目について4点:「強くあてはまる」~1点:「全く当てはまらない」、または「情報が無い」の4段階で評価する。各項目の点数は領域毎に集計される。これは診療ガイドラインのプロファイリングを行い、評価の低い部分には改善の余地があることを示すものであり、領域毎の点数をさらに集計し全体評価を行うものではない。

以下にAGREEの評価各項目を示す。対象と目的の領域1として、1.目的の具体的な記載、2.取り扱う問題の具体的な記載、3.対象患者の具体的な記載、利害関係者の参加の領域2として、4.専門家代表者の作成への参加、5.患者の価値観や好みへの考慮、6.利用者の明確な定義、7.想定利用者による試行。作成の厳格さの領

図 1 AGREE 評価票を用いた評価結果（年次別）

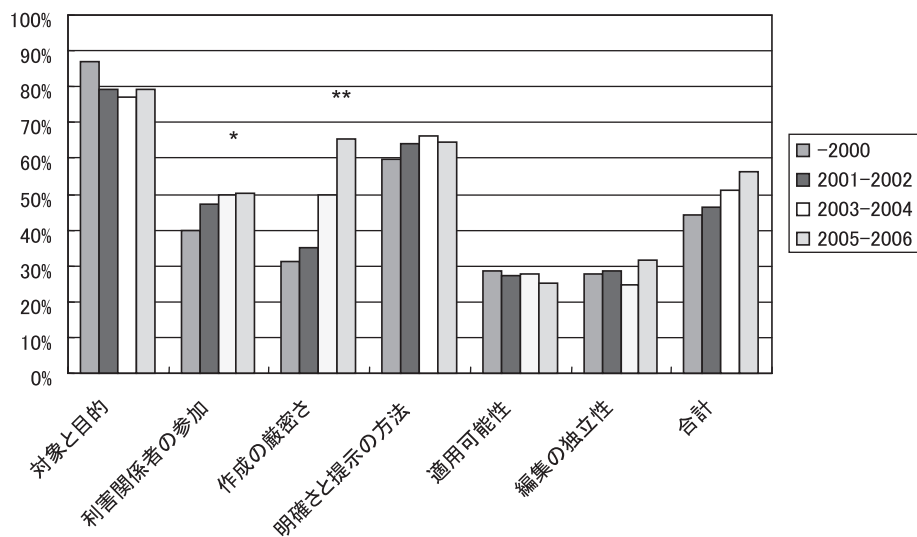
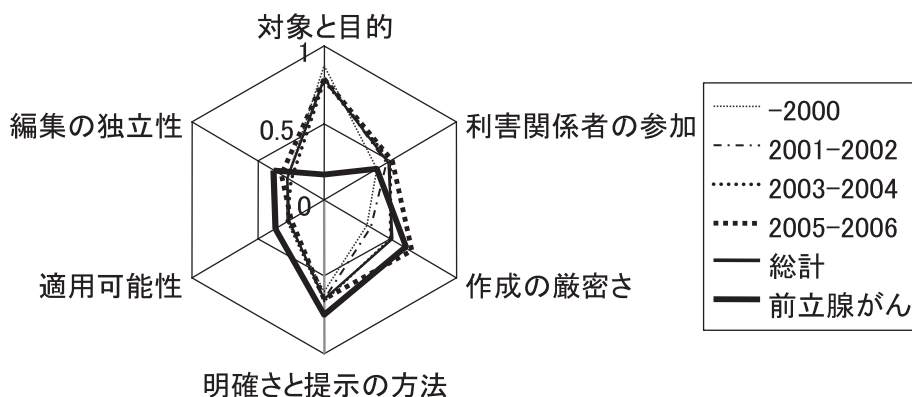


図 2 前立腺癌とその他の診療ガイドラインの評価結果



域3として、8.エビデンスの系統的な検索、9.エビデンスの選択基準の記載、10.推奨決定方法の記載、11.健康上の利益・副作用・リスクの考慮、12.推奨とエビデンスの明確な対応関係、13.公表前の外部審査、14.改訂手続きの予定。明確さと提示の方法の領域4として、15.推奨の具体性、16.患者の状態に応じた選択肢の明示、17.重要な推奨の明確さ、18.利用のツールが用意。適用可能性の領域5として、19.推奨の適用による制度・組織上の障害の考慮、20.推奨適用に伴う費用の考慮、21.モニタリング・監査の基準の提示。編集の独立性の領域6として、22.ガイドライン編集の独立性、23.作成グループとの利害関係の記載が挙げられている。さらに全体評価が、「強く勧告する」、「勧告する(条件付きもしくは修正あり)」、「勧告しない」、「自信がない」の4段階として評価される。

(2) AGREE instrument 日本語版を用いた診療ガイドラインの評価

日本では1999年度より厚生労働省研究費により学会による診療ガイドラインの作成が支援されているほか、学会独自の診療ガイドライン作成も多く見られるようになってきている。最近では年間20本程度が作成され、診療ガイドラインの作成はほぼ定着してきた感がある。2004年までに作成された53診療ガイドラインについて

て AGREE 評価票を用いて評価した結果を図 1 に示す。総体として、最近のものでは改善傾向にあること、特に作成手法において改善傾向が顕著であるが、編集の独立性、適用の可能性については依然として改善の余地が大きいことが伺える。

(3) 前立腺癌診療ガイドラインの評価

AGREE 評価票を用いた前立腺癌診療ガイドラインと、上記の 53 診療ガイドラインの評価結果を併せて図 2 に示す。「作成の厳密さ」、「明確さと提示の方法」、「適用可能性」、「編集の独立性」、「合計」では優れていたものの、「対象と目的」、「利害関係者の参加」ではむしろ劣っていることが伺える。AGREE 評価票では診療ガイドライン中に明確な記載が存在するか否かで評価を行うため、おそらくタイトルから自明のこととして対象疾患、対象患者などが明確に記載されていない可能性、また泌尿器科医師、放射線腫瘍医以外の参加に乏しかったため、このような結果になった可能性がある。今後は、この診療ガイドラインの現場への導入、その結果医療内容にもたらされた影響、泌尿器科医師以外の利害関係者によるレビュー等が課題であると考えられる。

文 献

- 1) 大野ゆう子, 中村 隆, 大島 明, 他: 日本のがん罹患の将来推計. がん・統計白書—罹患/死亡/予後—2004 (大島 明, 黒石哲生, 田島和雄, 編). 篠原出版新社; 2004. p. 201—17.
- 2) がんの統計 '03 : 悪性新生物年齢調整死亡率, 主要部位別・年次別 (昭和 25 年～平成 13 年) : available at : <http://www.ncc.go.jp/jp/statistics/2003/data05.pdf> : accessed on July 27, 2004.
- 3) Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, et al. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer*. 1982; 29: 611—6.
- 4) Etzioni R, Cha R, Feuer EJ, et al. Asymptomatic incidence and duration of prostate cancer. *Am J Epidemiol*. 1998; 148: 775—85.
- 5) 白石泰三, 他: 前立腺ラテント癌. 前立腺癌診療マニュアル, 前立腺研究財団, 金原出版; 1995. p. 13—24.
- 6) 渡辺 決: 前立腺癌の自然史. 前立腺癌診療マニュアル, 前立腺研究財団, 金原出版, 1995. p. 1—12.
- 7) 福多史昌, 外森直哉, 田中吉則, 他: 下部尿路症状を主訴とする受診症例における前立腺癌発見率. *臨床泌尿器科*. 2005; 59: 133—8.
- 8) Lepor H, Owens RS, Rogenes V, et al. Detection of prostate cancer in males with prostatism. *Prostate*. 1994; 25: 132—40.
- 9) Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990; 17: 337—47.
- 10) Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85: 1571—9.
- 11) 中田誠司, 他: 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.
- 12) Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, et al. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality : a cross-national study. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90: 1637—47.
- 13) Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, 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.
- 14) Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, 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.
- 15) Hartman TJ, Albanes D, Pietinen P, 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.
- 16) Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. 2004. *CA Cancer J Clin*. 2004; 54: 41—52.

- 17) Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. American Urological Association (AUA). Oncology (Williston Park). 2000 ; 14 : 267—72, 277—8, 280 passim.
- 18) Recommendations and Rationale. Screening for Prostate Cancer : U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) : available at : <http://www.ahcpr.gov/clinic/3rduspstf/prostataescr/prostataterr.htm> : accessed on November 12, 2004.
- 19) 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.
- 20) Roberts RO, Bergstralh EJ, Katusic SK, et al. Decline in prostate cancer mortality from 1980 to 1997, and an update on incidence trends in Olmsted county, Minnesota. *J Urol.* 1999 ; 161 : 529—33.
- 21) Meyer F, Moore L, Bairati I, et al. Downward trend in prostate cancer mortality in Quebec and Canada. *J Urol.* 1999 ; 161 : 1189—91.
- 22) Bartsch G, Horninger W, Klocker H, 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.
- 23) Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials.* 2000 ; 21 (6 Suppl) : 273S—309S.
- 24) Schröder FH, Denis LJ, Roobol M, et al. The story of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int.* 2003 ; 92 (suppl 2) : 1—13.
- 25) 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.
- 26) Kubota Y, Ito K, Imai K, et al. Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in Japanese communities. *Prostate.* 2002 ; 50 : 262—9.
- 27) Ito K, Yamamoto T, Suzuki 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.
- 28) Ito K, Yamamoto T, Ohi M, 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.
- 29) Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Clinicopathological statistics on registered prostate cancer patients in Japan : 2000 report from the Japanese Urological Association. *Int J Urol.* 2005 ; 12 : 46—61.
- 30) Chodak GW : Early detection and screening for prostatic cancer. *Urology.* 1989 ; 34 : 10.
- 31) Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E, et al. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ.* 1990 ; 300 : 1041.
- 32) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer : results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol.* 1994 ; 151 : 1283—90.
- 33) Haas GP, Monyie JE, Pontes JE. The state of prostate cancer screening in the United States. *Eur Urol.* 1993 ; 23 : 337—47.
- 34) Gretzer MB, Partin AW : PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am.* 2003 ; 30 (4) : 677—86.
- 35) Okihara K, Cheli CD, Partin AW, et al. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol.* 2002 ; 167 : 2017—23.
- 36) Elgamal AA, van Poppel HP, van de Voorde JA, et al. Impalpable, invisible stage T1c prostate cancer : characteristics and clinical relevance evaluation in 100 radical prostatectomy specimens a different view. *J Urol.* 1997 ; 157 : 244—50.
- 37) Gustavsson O, Norming U, Almgard LE, et al. Diagnostic methods in the detection of prostate cancer : a

- study of a randomly selected population of 2400 men. *J Urol.* 1992 ; 148 : 1827—31.
- 38) Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, et al. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer.* 1996 ; 77 : 150—9.
 - 39) Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, et al. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med.* 2003 24 ; 349 (4) : 335—42.
 - 40) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK et al. Random systemic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989 ; 142 : 71—4.
 - 41) Emiliozzi P, Corsetti A, Tassi B, et al. Best approach for prostate cancer detection : a prospective study on transperineal versus transrectal six-core prostate biopsy. *Urology.* 2003 ; 61 (5) : 961—6.
 - 42) Emiliozzi P, Longhi S, Scarpone P, et al. The value of a single biopsy with 12 transperineal cores for detecting prostate cancer in patients with elevated prostate specific antigen. *J Urol.* 2001 ; 166 (3) : 845—50.
 - 43) Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, et al. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *The Netherlands Urology.* 2002 ; 60 (5) : 826—30.
 - 44) Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000 ; 163 (1) : 152—7.
 - 45) Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V et al. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies : result of a prospective clinical trial. *J Urol.* 2000 ; 163(1): 163—6 ; discussion 166—7.
 - 46) Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostate biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1994 ; 151 : 1571—4.
 - 47) Roerhborn CG, Pickers GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated ultrasound guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnosis and prostate specific antigen levels. *Urology* 1996 ; 47 : 347—52
 - 48) Zlotta AR, Raviv G, Schulman CC. Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma in patients with initial isolated prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol.* 1996 ; 30 (2) : 249—55.
 - 49) Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, et al. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer : critical issues. *J Urol.* 1997 ; 158 (1) : 12—22.
 - 50) Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate : clinical and anatomical correlations. *J Urol.* 1986 ; 136 : 1228—30.
 - 51) Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001 ; 58 : 843—8.
 - 52) Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, et al. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol.* 1994 73 : 65—9.
 - 53) Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999 ; 54 : 490—4.
 - 54) Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, et al : Prostate cancer staging : should MR imaging be used? A decision analytic approach. *Radiology.* 2000 ; 215 : 445—51.
 - 55) Heenan SD. Magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004 ; 7 : 282—8.
 - 56) Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993 ; 150 : 110—4.
 - 57) Whitmore WF Jr : Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1984 ; 11 : 209—20.
 - 58) Gerber G and Chodak GW. Assessment of value of routine bone scans in patients with newly diagnosed

prostate cancer. *Urology*. 1991 ; 37 : 418—22.

- 59) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*. 1988 ; 61 : 195—202.
- 60) Rana A, Karamanis K, Lucas MG, et al. Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol*. 1992 ; 69 : 277—81.
- 61) Oesterling JE. Prostate specific antigen : a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1991 ; 145 : 907—23.
- 62) Oesterling JE. Using PSA to eliminate the staging radionuclide bone scan. Significant economic implications. *Urol Clin North Am*. 1993 ; 20 : 705—11.
- 63) 中山健夫 : EBM を用いた診療ガイドライン作成・活用ガイド. 金原出版 ; 2004.
- 64) D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2003 17 ; 95 (18) : 1376—83.
- 65) Iselin CE, Robertson JE, Paulson DF. Radical perineal prostatectomy : oncological outcome during a 20-year period. *J Urol* 1999 ; 161 (1) : 163—8.
- 66) D'Amico AV : Predicting prostate-specific antigen recurrence established : now, who will survive? *J Clin Oncol*. 2002 1 ; 20 (15) : 3188—90.
- 67) Schild SE, Wong WW, Novicki DE, et al. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott IMx PSA assay. *Urology*. 1996 ; 47 (6) : 878—81.
- 68) Oefelein MG, Smith N, Carter M, et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol*. 1995 ; 154 (6) : 2128—31.
- 69) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999 ; 281 (17) : 1591—7.
- 70) Scher HI. Management of prostate cancer after prostatectomy : treating the patient, not the PSA. *JAMA*. 1999 5 ; 281 (17) : 1642—5.
- 71) Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet*. 1997 ; 349 (9056) : 906—10.
- 72) Graverson PH, Nielsen KT, Gasser TC, et al. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology*. 1990 ; 36 (6) : 493—8.
- 73) Barry MJ, Albertsen PC, Bagshaw MA, et al. Outcomes for men with clinically nonmetastatic prostate carcinoma managed with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or expectant management : a retrospective analysis. *Cancer*. 2001 ; 91 (12) : 2302—14.
- 74) Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4 : A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2002 ; 347 (11) : 781—9.
- 75) Elgamel AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, et al. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer : characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens—a different view. *J Urol*. 1997 ; 157 (1) : 244—50.
- 76) Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, et al. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors. *Urol Clin North Am*. 1993 ; 20 (4) : 687—93.
- 77) Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer : the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol*. 1994 ; 152 : 1721—9.
- 78) Gibbons RP. Total prostatectomy for clinically localized prostate cancer : long-term surgical results and current morbidity. *NCI Monogr*. 1988 ; (7) : 123—6.

- 79) Pound CR, Partin AW, Epstein JI, et al. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am.* 1997 ; 24 (2) : 395—406.
- 80) Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1994 ; 152 : 1837—42.
- 81) Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, et al. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol.* 1994 ; 152 : 1821—5.
- 82) Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol.* 1994 ; 152 : 1850—7.
- 83) Han M, Partin AW, Pound CR, 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 (3) : 555—65.
- 84) Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002 ; 167 : 528—34.
- 85) Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer : influence of concomitant pathological variables. *J Urol.* 2002 ; 167 (1) : 117—22.
- 86) van den Ouden D, Hop WC, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998 ; 160 (4) : 1392—7.
- 87) Alibhai SM, Naglie G, Nam R, et al. Do older men benefit from curative therapy of localized prostate cancer? *J Clin Oncol.* 2003 1 ; 21 (17) : 3318—27.
- 88) Coen JJ, Zietman AL, Shipley WU. Prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003 9 ; 348 (2) : 170—1 ; author reply 170—1.
- 89) Grimm MO, Kamphausen S, Hugenschmidt H, et al. Clinical outcome of patients with lymph node positive prostate cancer after radical prostatectomy versus androgen deprivation. *Eur Urol.* 2002 ; 41 (6) : 628—34.
- 90) Lu-Yao GL, McLerran D, Wasson J, et al. An assessment of radical prostatectomy. Time trends, geographic variation, and outcomes. The Prostate Patient Outcomes Research Team. *JAMA.* 1993 ; 269 (20) : 2633—6.
- 91) Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2003 ; 170 : 2292—5.
- 92) Van Poppel H, Collette L, Kirkali Z, et al. EORTC GU Group. : Quality control of radical prostatectomy : a feasibility study. *Eur J Cancer.* 2001 ; 37 (7) : 884—9.
- 93) Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer : 5-year results. *J Urol.* 2002 ; 167 (1) : 112—6.
- 94) Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren 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.
- 95) Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, 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 (3) : 791—4.
- 96) Salomon L, Anastasiadis AG, Levrel O, et al. Location of positive surgical margins after retropubic, perineal, and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology.* 2003 ; 61 (2) : 386—90.
- 97) Artibani W, Grosso G, Novara et al. Is laparoscopic radical prostatectomy better than traditional retropubic radical prostatectomy? An analysis of peri-operative morbidity in two contemporary series in Italy. *Eur Urol.* 2003 ; 44 (4) : 401—6.
- 98) Lance RS, Freidrichs PA, Kane C, et al. A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy

- for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. *BJU Int.* 2001 ; 87 (1) : 61—5.
- 99) Lodding P, Bergdahl C, Nyberg M, 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 (3) : 964—7.
 - 100) Lu-Yao GL, Albertsen P, Warren J, et al. Effect of age and surgical approach on complications and short-term mortality after radical prostatectomy—a population-based study. *Urology.* 1999 ; 54 (2) : 301—7.
 - 101) Bishoff JT, Motley G, Optenberg SA, et al. Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal and retropubic prostatectomy in a national population. *J Urol.* 1998 ; 160 (2) : 454—8.
 - 102) Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, et al. Laparoscopic radical prostatectomy : preliminary results. *Urology.* 2000 ; 55 (5) : 630—4.
 - 103) Guillonnet B, el-Fettouh H, Baumert H, et al. Laparoscopic radical prostatectomy : oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. *J Urol.* 2003 ; 169 (4) : 1261—6.
 - 104) Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, et al. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique : an analysis of the first 180 cases. *J Urol.* 2001 ; 166 (6) : 2101—8.
 - 105) Arai Y, Egawa S, Terachi T, et al. Morbidity of laparoscopic radical prostatectomy : summary of early multi-institutional experience in Japan. *Int J Urol* 2003 ; 10 (8) : 430—4.
 - 106) Marcovich R, Wojno KJ, Wei JT, et al. Bladder neck-sparing modification of radical prostatectomy adversely affects surgical margins in pathologic T3a prostate cancer. *Urology.* 2000 ; 55 (6) : 904—8.
 - 107) Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer : the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA.* 2000 ; 283 (3) : 354—60.
 - 108) Sokoloff MH, Brendler CB : Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 2001 ; 28 (3) : 535—43.
 - 109) Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 15 ; 54 (4) : 1063—8.
 - 110) Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993 ; 150 : 110—4.
 - 111) Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003 ; 169 (1) : 145—7.
 - 112) Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy : high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002 ; 167 (4) : 1681—6.
 - 113) Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, et al. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology.* 2003 ; 61 (2) : 365—9.
 - 114) Leibman BD, Dillioğlu O, Wheeler TM, et al. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer.* 1995 15 ; 76 (12) : 2530—4.
 - 115) Lattouf JB, Saad F. Digital rectal exam following prostatectomy : is it still necessary with the use of PSA?. *Eur Urol.* 2003 ; 43 (4) : 333—6.
 - 116) Niwakawa M, Tobisu K, Fujimoto H, et al. Medically and economically appropriate follow-up schedule for prostate cancer patients after radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2002 ; 9 (3) : 134—40.
 - 117) Messing EM, Manola J, Sarosdy M, 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 9 ; 341 (24) : 1781—8.
 - 118) Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 2000 ; 163 (3) : 845—50.

- 119) Duchesne GM, Dowling C, Frydenberg M, et al. Outcome, morbidity, and prognostic factors in post-prostatectomy radiotherapy : an Australian multicenter study. *Urology*. 2003 ; 61 (1) : 179—83.
- 120) Song DY, Thompson TL, Ramakrishnan V, et al. Salvage radiotherapy for rising or persistent PSA after radical prostatectomy. *Urology*. 2002 ; 60 (2) : 281—7.
- 121) Macdonald OK, Schild SE, Vora SA, et al. Radiotherapy for men with isolated increase in serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*. 2003 ; 170 (5) : 1833—7.
- 122) Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, et al. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003 1 ; 21 (3) : 483—9.
- 123) Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol*. 2001 ; 59 (1) : 51—60.
- 124) Schild SE. Radiation therapy (RT) after prostatectomy : The case for salvage therapy as opposed to adjuvant therapy. *Int J Cancer*. 2001 20 ; 96 (2) : 94—8.
- 125) Zietman AL, Chung CS, Coen JJ, 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.
- 126) Pilepich MV, Krall JM, John MJ, et al. Hormonal cyto-reduction 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.
- 127) Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Porter A, Shipley WU, Grignon D. Phase III 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.
- 128) Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long term results of phase III RTOG study 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 ; 61 : 1285—90.
- 129) Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. Updated results of the phase III 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.
- 130) Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*. 1997 ; 337 : 295—300.
- 131) Bolla M, Collette L, Blank L, 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.
- 132) Pilepich MV, Krall JM, Al-Sarraf M, 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.
- 133) Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology 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.
- 134) Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyto-reduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate : the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol*. 2003 ; 21 : 3972—8.
- 135) Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression : Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol*. 2003 ; 21 : 1904—11.

- 136) D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, 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.
- 137) D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S, 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.
- 138) Roach M, Lu J, Pilepich MV, 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.
- 139) Kattan M, Zelefsky M, Kupelian P, et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000 ; 18 : 3352—9.
- 140) Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response : results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 ; 53 : 1097—105.
- 141) Deger S, Boehmer D, Turk I, et al. High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2002 ; 41 : 420—6.
- 142) Wallner K, Merrick G, True L, et al. 125I versus 103Pd for low-risk prostate cancer : preliminary PSA outcome from a prospective randomized multicenter trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 ; 57 : 1297—303.
- 143) 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.
- 144) Vicini FA, Kestin LL, Martinez AA. 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.
- 145) Taylor JM, Griffith KA, Sandler HM. Definitions of biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 ; 50 : 1212—9.
- 146) Pollack A, Zagars GK, Antolak JA, 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.
- 147) Tsushima T, Nasu Y, Saika T, Maki Y, Noda M, Suyama B, Yamato T, Kumon H. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Urol Int*. 2001 ; 66 (3) : 135—9.
- 148) Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, Di Tonno P, Selvaggi FP, Conti G, Comeri G, Bertaccini A, Martorana G, Galassi P, Zattoni F, Macchiarella A, Siragusa A, Muscas G, Durand F, Potenzoni D, Manganelli A, Ferraris V, Montefiore F. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005 ; 23 (4) : 808—15.
- 149) 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—151.
- 150) See W, Iversen P, Wirth M, McLeod D, Garside L, Morris T. Immediate treatment with bicalutamide 150 mg as adjuvant therapy significantly reduces the risk of PSA progression in early prostate cancer. *Eur Urol* 2003 ; 44 (5) : 512—7 ; discussion 517—8.
- 151) Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Lukkarinen O, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasdemir I, Morris T, Carroll K ; Scandinavian Prostatic Cancer Group. 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 : 1871—6.
- 152) 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—246.
 - 153) 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—841.
 - 154) Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group : Maximal androgen blockade in advanced prostate cancer : an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet*. 1995 ; 346 : 265—269.
 - 155) Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group : Maximal androgen blockade in advanced prostate cancer : an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2000 ; 355 : 1491—1498.
 - 156) Eisenberger MA, et al : Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 1998 ; 339 : 1036—1042.
 - 157) Schmitt B, et al : Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer : a systematic review. *Urology*. 2001 ; 57 : 727—732.
 - 158) 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—376.
 - 159) Klotz L. Combined androgen blockade in prostate cancer : meta-analyses and associated issues. *BJU Int* 2001 ; 87 (9) : 806—13.
 - 160) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Tureson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA ; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 ; 351 (15) : 1502—12.
 - 161) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004 ; 351 (15) : 1513—20.
 - 162) Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2002 ; 347 (11) : 781—9.
 - 163) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005 ; 352 (19) : 1977—84.
 - 164) Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 1994 ; 330 (4) : 242—8.
 - 165) Carter CA, Donahue T, Sun L, et al. Temporarily deferred therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*. 2003 ; 21 (21) : 4001—8.
 - 166) Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study : watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol*. 2002 ; 167 (4) : 1664—9.
 - 167) Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, et al. The contemporary management of prostate cancer in the United States : lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry. *J Urol*. 2004 ; 171 (4) : 1393—401.
 - 168) Bacon CG, Giovannucci E, Testa M, et al. The impact of cancer treatment on quality of life outcomes for patients with localized prostate cancer. *J Urol*. 2001 ; 166 (5) : 1804—10.
 - 169) George N. Therapeutic dilemmas in prostate cancer : justification for watchful waiting. *Eur Urol*. 1998 ; 34

- Suppl 3 : 33—6.
- 170) Kakehi Y. Watchful waiting as a treatment option for localized prostate cancer in the PSA era. *Jpn J Clin Oncol.* 2003 ; 33 (1) : 1—5.
 - 171) Smith JA, Jr., Soloway MS, Young MJ. Complications of advanced prostate cancer. *Urology.* 1999 ; 54 (6A Suppl) : 8—14.
 - 172) Scher HI, Chung LW. Bone metastases : improving the therapeutic index. *Semin Oncol.* 1994 ; 21 (5) : 630—56.
 - 173) 日本緩和医療学会, がん疼痛治療ガイドライン作成委員会. Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン. 真興交易 ; 2000.
 - 174) Arcangeli G, Giovinazzo G, Saracino B, et al. Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases : the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 ; 42 (5) : 1119—26.
 - 175) Bolger JJ, Dearnaley DP, Kirk D, et al. Strontium-89 (Metastron) versus external beam radiotherapy in patients with painful bone metastases secondary to prostatic cancer : preliminary report of a multicenter trial. UK Metastron Investigators Group. *Semin Oncol.* 1993 ; 20 (3 Suppl 2) : 32—3.
 - 176) Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol.* 1994 ; 31 (1) : 33—40.
 - 177) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002 ; 94 (19) : 1458—68.
 - 178) Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *Bmj.* 2003 ; 327 (7413) : 469.
 - 179) Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy : a randomised trial. *Eur J Cancer.* 1994 ; 30A (1) : 22—7.
 - 180) Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg.* 1980 ; 53 (6) : 741—8.
 - 181) Crain DS, Amling CL, Kane CJ. Palliative transurethral prostate resection for bladder outlet obstruction in patients with locally advanced prostate cancer. *J Urol.* 2004 ; 171 : 668—71.
 - 182) Kraus PA, Lytton B, Weiss RM, Prosnitz LR. Radiation therapy for local palliative treatment of prostatic cancer. *J Urol.* 1972 ; 108 (4) : 612—4.
 - 183) Oefelein MG. Prognostic significance of obstructive uropathy in advanced prostate cancer. *Urology.* 2004 ; 63 (6) : 1117—21.
 - 184) Watkinson AF, A'Hern RP, Jones A, et al. The role of percutaneous nephrostomy in malignant urinary tract obstruction. *Clin Radiol.* 1993 ; 47 (1) : 32—5.
 - 185) Docimo SG, Dewolf WC. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction : experience at 2 institutions. *J Urol.* 1989 ; 142 : 277—9.
 - 186) 長谷川友紀 : 厚生労働科学研究費補助金医療技術総合研究事業, 診療ガイドラインの評価に関する研究, ガイドラインの研究・評価用チェックリスト
<http://www.mnc.toho-u.ac.jp/mmc/guideline/AGREE-final.pdf>

おわりに

本格的な高齢社会を迎えたわが国においては、近年、前立腺疾患に対する社会の認識が大きく向上するとともに、前立腺癌への関心が急速に高まっている。

地域基本検診の普及に伴う疫学研究の進歩、PSA を中心とする低侵襲な診断と系統的針生検の普及による正確な診断の発展、種々の外科・放射線・薬物治療の発展と普及などにより、わが国の前立腺癌の診療は飛躍的な進歩を遂げている。

この前立腺癌診療ガイドラインは、日本泌尿器科学会が日本癌治療学会と日本放射線腫瘍医学会の協力を得て総力を結集して作成した大きな財産といえるものといえる。さらに診療ガイドライン作成に求められる標準的な作業を忠実に実践したことにより、EBM に基づく診療ガイドライン作成のためのノウハウを学会として会得したことは、今後、種々の泌尿器科領域疾患の診療ガイドラインの作成やその改訂作業に向かって大きな財産を得たものと考えられる。

本診療 GL が日常診療の場で役立つものであると確信しているが、前立腺癌の診療は日進月歩で、日々、新たな知見が蓄積されている。本ガイドラインの評価は既に始まっており、次期改訂に向っての早急な作業着手が求められる。

前立腺癌診療ガイドラインの構造化抄録作成協力者一覧

疫学

群馬大	鈴木 和浩	伊藤 一人	黒川 公平	柴田 康博	山本 巧
足利赤十字	中田 誠司				
札幌医大	塚本 泰司	伊藤 直樹	舩森 直哉	高橋 敦	北村 寛
室蘭市立病院	宮尾 則臣				
長崎大	金武 洋	酒井 英樹	井川 掌	宮田 康好	
広島大	碓井 亜	松原 昭郎	安本 博晃	亭島 淳	望月 英樹
	石 光広				
東京大	北村 唯一	武内 巧	高橋 悟	近藤 靖司	富田 京一
	久米 春喜	西松 寛明	松本 信也	石川 晃	酒井 真人
	有賀 誠司	藤村 哲也	鈴木 基文		
武蔵野日赤病院	田中 良典				
焼津市立総合病院	鈴木 誠				
東芝病院	栗本 重陽				
昭和大	吉田 英機	小川 良雄	直江 道夫	深貝 隆志	富士 幸蔵
	坂本 英雄				
藤ヶ丘病院	井上 克己				
昭和大学横浜市北部病院	島田 誠				
横浜市北部病院	佐々木春明				
浜松医大	大園誠一郎	麦谷 荘一	平野 恭弘	古瀬 洋	高山 達也
	大塚 篤史				
富山医科薬科大	布施 秀樹	永川 修	十二町 明		
三重大	杉村 芳樹	有馬 公伸	金原 弘幸	大西 毅尚	鈴木 竜一
	曾我倫久人	神田 英輝			
大分大	三股 浩光	野村 威雄	佐藤 文憲	住野 泰之	

診 断

東北大	荒井 陽一 沼畑 健司 池田 義弘 竹本 淳	斎藤 誠一 徳山 聡 青木 大志	佐藤 信 菅藤 哲 並木 俊一	石戸谷 滋人 新宅 一郎 上野 誠司	中川 晴夫 加藤 正典 石井 智彦
島根大	井川 幹夫 本田 聡	椎名 浩昭 今井 伸	滋野 和志 足立 浩幸	岸 浩史 江藤 正俊	米田 達明 横溝 晃
九州大	内藤 誠二 瀬口 博史	古賀 寛史 後藤 健	関 成人 立神 勝則	江藤 正俊	横溝 晃
国立病院機構九州医療センター 慶應義塾大	坂本 直孝 村井 勝 丸茂 健	中島 淳 大家 基嗣	大東 貴志 堀口 裕	宮島 哲 金尾 健人	中川 健 陣崎 雅弘
弘前大	大山 力 梶原 哲	盛 和行 石村 大史	古家 琢也 大和 隆	吉川 和暁	米山 高弘
神戸大	杉村 和朗	揖 靖			
西台クリニック画像診断センター	松尾 義明				
奈良県立医大	廣橋 伸治				
昭和大	後閑 武彦				
山口大	内藤 克輔	松山 豪泰			
下関市立中央病院	吉弘 悟				
徳島大	金山 博臣	西谷 真明	福森 知治	高橋 正幸	
徳島県立中央病院	神田 和哉				
徳島市民病院	村上 佳秀				
国立病院機構四国がんセンター	橋根 勝義				
愛媛県立中央病院	菅 政治				
国立病院機構善通寺病院	横田 欣也				
鹿児島大	中川 昌之 今園 義治	川原 元司 仮屋 知	西山 賢龍 川元 健	久保 博幸	速見 浩士

外科治療

国立がんセンター中央病院	藤元 博行	松岡 直樹	岡島英二郎	込山 元清	
奈良県立医大	平尾 佳彦 田中 雅博 平尾 周也	藤本 清秀 鳥本 一匡 三宅 牧人	石橋 道男 北内 誉敬	田中 基幹 千原 良友	平山 暁秀 近藤 秀明
奈良県立奈良病院	三馬 省二				
奈良県立三室病院	金子 佳照				
奈良県立五條病院	熊本 廣実				
市立奈良病院	山本 雅司				
大和高田市立病院	仲川 嘉紀	富岡 厚志			
済生会中和病院	渡辺 秀次	吉井 将人			
高の原中央病院	影林 頼明	雄谷 剛士			
高井病院	原本 順規				
星ヶ丘厚生年金病院	百瀬 均				
多根総合病院	林 美樹				

松坂中央総合病院	丸山 良夫								
名古屋大	小野 佳成	小松 智徳	加藤 真史	松川 宜久	春日井 震				
豊橋市民病院	長井 辰哉								
公立陶生病院	中野洋二郎								
小牧市民病院	上平 修								
成田記念病院	深津 顕俊								
土岐市立総合病院	高羽 秀典	大村 政治							
半田市立半田病院	古川 亭	福原 信之							
碧南市民病院	栗木 修								
八千代病院	弓場 宏								
岡崎市民病院	勝野 暁								
市立四日市病院	橋本 好正								
春日井市民病院	西村 達也								
秋田大	羽瀨 友則	土谷 順彦	柿沼 秀秋						
平鹿総合病院	佐藤 一成	石田 俊哉							
市立秋田総合病院	松尾 重樹								
由利総合病院	北島 正一								
岩手県立胆沢総合病院	下田 次郎								
東京医科歯科大	木原 和徳	影山 幸雄	小林 剛	藤井 靖久	兵地 信彦				
	矢野 雅隆	大塚 幸宏							
東海大	寺地 敏郎	宮北 英司							
東海大学大磯病院	増田愛一郎								
名古屋市立大	郡 健二郎	戸澤 啓一							
東市民病院	永田 大介	河合 憲康							
海南病院	山田 泰之								
名古屋市立大	橋本 良博	秋田 英俊							
関西医大	松田 公志	木下 秀文	岡田 日佳	河 源					

放射線治療

東京慈恵会医大	颯川 晋	池本 庸	下村 達也	山崎 春城	和田 鉄郎				
	浅野 晃司	古田 希	岸本 幸一	鈴木 康之	三木 健太				
	山田 裕紀								
京都大	小川 修	賀本 敏行	清川 岳彦	中村英二郎	山本 新吾				
	伊藤 哲之	西山 博之	高橋 毅	伊藤 明宏	吉村 耕治				
	平岡 眞寛	溝脇 尚志	高山 賢二	板坂 聡	立入 誠司				
千葉大	市川 智彦	小宮 顕	鈴木 啓悦	植田 健	今本 敬				
北里大	馬場 志郎	吉田 一成	岩村 正嗣	入江 啓	宋 成浩				
	佐藤 威文	荒川 孝	車 英俊	村本 将俊	松本 和将				
東名厚木病院	宇都宮拓治								
横浜総合病院	志村 哲								
日本鋼管病院	須山 一穂								
相模台病院	丸 典夫								
北里研究所附属病院	門脇 和臣								
埼玉医大	土器屋卓志								

大阪大	奥山 明彦	野々村祝夫	西村 和郎	井上 均	中山 雅志				
東大阪市立総合病院	高羽 夏樹								
箕面市立病院	今津 哲央								
兵庫県立西宮病院	西村 憲二								
癌研究会附属病院	福井 巖	米瀬 淳二	塚本 哲郎	大久保雄平	川上 理				
	山本 真也								
北海道大	野々村克也	篠原 信雄	原林 透	安部 崇重	三浪 圭太				
	佐津 陽	丸山 覚	宮島 直人	土屋 邦彦	宮坂 和男				
	鬼丸 力也	大坂 康博							
幌南病院	鈴木 信								
岡山大	公文 裕巳	那須 保友	雑賀 隆史	江原 伸					
薬物治療									
筑波大	赤座 英之	樋之津史郎	河合 弘二	宮永 直人	服部 一紀				
	関戸 哲利								
大阪府立成人病センター	宇佐美道之	木内 利明	前田 修	目黒 則男	小野 豊				
	垣本 健一								
京都府立医大	三木 恒治	水谷 陽一	浮村 理	沖原 宏治	中村 晃和				
公立南丹病院	鴨井 和実								
松下記念病院	納谷 佳男								
金沢大	並木 幹夫	溝上 敦	小中 弘之	小松 和人	上野 悟				
岩手医大	藤岡 知昭	近田龍一郎	松下 靖	小原 航	杉村 淳				
	工藤 大輔								
日本大	滝本 至得	吉田 利夫	蜂矢 隆彦	平野 大作	川田 望				
待機療法・緩和医療									
神戸大	守殿 貞夫	原 勲	山田 裕二	彦坂 玲子	古川 順也				
県立成人病センター	江藤 弘	三宅 秀明							
県立淡路病院	武市 佳純								
神戸市立西市民病院	中村 一郎								
県立柏原病院	上野 康一	玉田 博							
姫路赤十字病院	岡本 雅之								
神鋼病院	田口 功								
県立尼崎病院	原 章二								
香川大	笥 善行	乾 政志	桑田 善弘	佃 文夫					

前立腺癌診療ガイドライン作成班 小班担当者

研究調整・総括	守殿 貞夫 (神戸大学理事・神戸赤十字病院院長)
全体構成	大島 伸一 (国立長寿医療センター総長)
文献評価	平尾 佳彦 (奈良県立医科大学泌尿器科教授)
疫学	鈴木 和浩 (群馬大学大学院医学系研究科泌尿器病態学教授)
診断	荒井 陽一 (東北大学大学院医学系研究科医科学専攻外科病態学講座泌尿器科学分野教授)
外科治療	藤元 博行 (国立がんセンター中央病院泌尿器科医長)
放射線療法	颯川 晋 (東京慈恵会医科大学泌尿器科教授)
薬物療法	赤座 英之 (筑波大学大学院人間総合科学研究科機能制御医学専攻腎泌尿器科学・男性機能科学分野教授)
待機療法・緩和医療	原 勲 (神戸大学大学院医学系研究科器官治療医学講座腎泌尿器科学分野助教授)
	笈 善行 (香川大学医学部泌尿器科教授)
文献探索・構造化抄録	樋之津史郎 (筑波大学大学院人間総合科学研究科機能制御医学専攻腎泌尿器科学・男性機能科学分野講師)
作成指導・評価	長谷川友紀 (東邦大学医学部社会医学講座医療政策・経営科学分野教授)