

# 前立腺がん 検診ガイドライン

— 日本泌尿器科学会編 —

2018年版

Screening Guideline for  
Prostate Cancer



## 2018年版 序

この度、『前立腺がん検診ガイドライン』が改訂されることになりました。2008年に初版を、2010年に増補版を刊行しており、この間、本ガイドラインは泌尿器科医のみならず前立腺がん検診に携わる幅広い層に活用され、その実用的内容は高く評価されてきたものと確信しております。

2016年には本邦における前立腺癌罹患数は、男性癌の中で第一位と推定されるにもかかわらず、死亡者数は2014年に減少に転じる等、近年前立腺癌の疫学的状況に変化を認めます。また、2010年に増補版が発刊される契機となりました欧米における前立腺がん検診の有効性を検証した大規模無作為化比較対照試験の結果に関しましても、その後の長期経過観察に基づく所見も追加報告されるに至っており、前立腺がん検診を取り巻く環境にも一定の変化が生じつつあるものと推察されます。このような時期に本ガイドラインの改訂が行われたことは、誠に時宜を得たものであると考えます。

また本改訂版も、単に検診に関連した前立腺癌の診断に止まることなく、診療システム全体を評価するという意図のもと、泌尿器科以外を専門とされる先生方にもご参画いただき、疫学、検診発見癌に対する治療、QOLへの影響、医療経済的側面等も網羅した充実した内容で構成されております。その結果、本改訂版では、前立腺がん検診を強く推奨する立場をより鮮明にする一方で、検診受診に伴う利益と不利益も十分に解説されており、非常に客観的かつ信頼性の高い情報提供がなされております。従いまして、本ガイドラインが引き続き前立腺がん検診に関する情報発信およびその意義の啓発に大いに貢献するものと考えております。

最後になりますが、鈴木和浩教授をはじめとする本ガイドラインの改訂作業にご尽力いただいた諸先生方に深甚なる謝意を表するとともに、本ガイドラインが我が国における前立腺がん検診の適切な運用に役立つことを祈念し、私の序の言葉とさせていただきます。

平成29年12月

一般社団法人日本泌尿器科学会

理事長 **藤澤 正人**

## 2018年版 発刊によせて

私は2015年の日本泌尿器科学会(JUA)理事長退任直前に、『前立腺がん検診ガイドライン2010年増補版』の改訂をお願いしておりましたが、この度『前立腺がん検診ガイドライン2018年版』として刊行していただくことになりました。8年ぶりの改訂ですが、PSA検診に関する見解が世界的に概ねの合意に至りつつあるこの時期に刊行できましたことは大変意義あるものと嬉しく思っています。

2008年、厚生労働省がん研究助成金による研究班から「前立腺がん検診は前立腺がん死亡率低下に寄与しないために住民検診としては推奨できない」とする『有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン』が出されました。これに対して、JUAは信頼性の高い研究の正確な分析に基づき、PSA検診を実施することによって前立腺転移がんが減少し、前立腺がん死亡率も低下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た『前立腺がん検診ガイドライン2008年版』を刊行し、PSA検診の啓発と普及に努めて参りました。2009年に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行われた2つの大規模無作為化比較対照試験、ERSPCおよびPLCO Cancer Screening研究の待望の結果が同時に「New England Journal of Medicine」誌に掲載されましたが、その結論は全く相反するものでした。USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) がPLCO研究の結果を重視して、「PSA検診は中止すべき」という勧告を出したために、世界中で大きな論争を巻き起こしました。しかし、ここでもJUAは論文の正確な分析からPLCO研究は無作為化比較対照試験としては評価に値しない研究であると判断し、PSA検診による死亡率低下効果を示したERSPCによる報告を重視して、PSA検診に関する変わらぬ見解と理念を『前立腺がん検診ガイドライン2010年増補版』で改めて明確にしました。

その後、PLCO研究の再評価やERSPCの長期成績の報告等に基づいて、ようやく2017年にUSPSTFから55~69歳の男性ではPSA検診を推奨度C(個人の判断に基づく受診は妨げない)に引き上げるというドラフトが出され、AUAやEAUからも概ね歓迎する評価がなされています。70歳以上の検診が一律に推奨度D(推奨しない)とされていることはまだ問題ではありますが、PSA検診の是非を論じる時代は終わりを告げて、今後はより質の高い検診に基づき、過剰診断・過剰治療を避けて、shared decision makingによる最適な医療の提供を目指すという理念の実現に取り組むべき新たな展開に入ったと考えます。

このような意味で、最新の情報に基づき検診の実際について詳細に記載された本ガイドラインは、極めて有用な書になると思います。検診にすでに携わっておられる医師、保健師、行政担当者のみならず、これから検診を始めようとお考えの皆様にもご活用いただければ幸いです。

最後に、本ガイドラインの作成にご尽力いただきました鈴木和浩委員長はじめ、作成委員、評価委員、作成協力者の皆様に深甚の謝意を表しますとともに、本ガイドラインにより前立腺がん検診が適切に実施され、転移がんの減少、前立腺がん死亡率の低下につながりますことを期待しています。

平成29年12月

一般社団法人日本泌尿器科学会

前理事長 **内藤 誠二**

## 2018年版 改訂にあたって

日本泌尿器科学会としての『前立腺がん検診ガイドライン』の初版は、2008年に前理事長である内藤誠二先生を中心にしてまとめられました。その後2010年に、増補版として2年間に蓄積されたデータを追加しております。当時の前立腺がん検診にまつわる経緯や学会としての立場の相違などは、本ガイドライン中の内藤誠二先生の「発刊によせて」をご参照いただくと明らかになります。その後、『前立腺癌診療ガイドライン2012年版』ならびに『前立腺癌診療ガイドライン2016年版』の中で「検診」が扱われております。特に2016年版では5つのクリニカルクエスチョンを取り上げ、推奨グレードを設定いたしました。今回の『前立腺がん検診ガイドライン2018年版』の基盤となる内容ですので、是非併せて参考にさせていただくことをお願いいたします。

今回のガイドラインは、「前立腺がん検診に携わるすべての医療者・保健行政担当者」を対象としています。泌尿器科のみならず、放射線科、公衆衛生を専門とする作成委員から構成されるメンバーで多面的に作成し、疫学特性を概説した後に検診の利益・不利益、検診システム、精密検査について詳細に解説しました。その後、診断後の検診発見癌に対する各種治療の適応と合併症について述べ、最後に検診効率を含めた経済的評価をいたしました。43のクリニカルクエスチョンから構成され、文献検索数も医中誌4,340、PubMed 10,320という膨大なものとなりました。

日本泌尿器科学会では、2008年版から一貫して検診受診希望者に適切な前立腺がん検診システムを提供する立場をとっていますが、その科学的背景となる前立腺癌死亡率低下効果は欧州の大規模試験によって明らかになってきました。さらに最近、検診群・コントロール群に関わらず、PSA検診を受けた群では前立腺癌死亡率が欧州の試験(ERSPC)と米国の試験(PLCO Cancer Screening研究)でほぼ同等に低下するという解析結果が報告されています(Ann Intern Med. 2017; 167: 449-55.)。本ガイドライン改訂作業の最終段階に発表されたため本文では触れることができませんでしたが、大変参考になる文献です。

最後に、本ガイドラインの改訂作業にご協力いただきましたすべての先生方に感謝申し上げますとともに、パブリックコメントをお寄せいただきました多くの先生方にも御礼申し上げます。本ガイドラインが本邦の前立腺がん検診において受診者、医療者・保健行政担当者、それぞれの皆様の意志決定に寄与することを願っております。

平成29年12月

前立腺がん検診ガイドライン2018年版・作成委員長  
群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学

**鈴木 和浩**



# 前立腺がん

検診ガイドライン

2018<sup>年</sup>版

目次

# CONTENTS

## 1 前立腺がん検診ガイドライン改訂の手順

### 総論

- 6 前立腺がん検診の推奨・アルゴリズム

## 1 疫学

- 10 **CQ1** 本邦の前立腺癌罹患数は増加しているのか？  
12 **CQ2** 本邦の前立腺癌死亡数は増加しているのか？  
14 **CQ3** 本邦の前立腺癌罹患率・死亡率は欧米と比べ低いのか？

## 2 前立腺がん検診受診者への対応：リスク因子・化学予防

- 18 **CQ4** 検診において家族歴聴取は必要か？  
22 **CQ5** 家族歴を有する検診受診者への対応は変えるべきか？  
26 **CQ6** 男性型脱毛症治療薬（5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬）内服者への対応は必要か？  
29 **CQ7** 前立腺肥大症治療薬内服者への対応は必要か？

## 3 検診発見癌と臨床診断（有症状発見）癌の比較

- 34 **CQ8** 本邦で検診・健診を契機として発見される前立腺癌の比率は上昇しているのか？  
36 **CQ9** 検診発見癌と臨床診断（有症状発見）癌の進行度に違いはあるのか？  
39 **CQ10** 検診発見癌と臨床診断（有症状発見）癌の生存率に違いはあるのか？

## 4 前立腺がん検診の有効性評価

- 44 **CQ11** 前立腺がん検診の有効性評価方法は無作為化比較対照試験（RCT）がベストか？  
47 **CQ12** 検診実施による転移癌罹患率低下効果は証明されているのか？  
52 **CQ13** 検診実施による前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか？  
60 **CQ14** 検診実施による全死亡率低下効果はあるのか？

## 5 前立腺がん検診の対象・検査法・検診間隔

- 64 **CQ15** 検診受診者の適切な受診開始年齢は？  
68 **CQ16** 検診受診中止判断に暦年齢・健康状態を考慮すべきか？  
72 **CQ17** 検診における適切なPSAカットオフ値は？  
75 **CQ18** 直腸診の検診・診断における単独検査・PSA検査の補完検査としての意義は？  
79 **CQ19** PSA基礎値によるリスク細分化オーダーメイド検診は有用か？

## 6 住民検診・人間ドック検診システムと精度管理

- 84 **CQ20** 住民検診で推奨される前立腺がん検診システム・精度管理は？
- 87 **CQ21** 人間ドックで推奨される前立腺がん検診システム・精度管理は？

## 7 精密検査

- 90 **CQ22** 初回の精密検査として推奨される検査法は？
- 94 **CQ23** 初回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか？
- 97 **CQ24** MRI 標的の生検は有用か？
- 102 **CQ25** 前立腺生検陰性後に推奨されるフォローアップ法は？
- 108 **CQ26** 再生検の適応と推奨される方法は？
- 111 **CQ27** 前立腺生検の合併症とその対策は？

## 8 検診発見癌に対する各種治療の適応と合併症

- 118 **CQ28** 前立腺癌診断後の監視療法のアウトカムは即時根治療法と比較し、転移癌進展リスク・死亡リスクは上がるのか？
- 120 **CQ29** 症状が出現するまで治療を行わない待機療法は即時根治療法と比較し、転移癌進展リスク・死亡リスクは上がるのか？
- 122 **CQ30** 監視療法・待機療法実施による QOL 障害にはどのようなものがあるのか？
- 124 **CQ31** 手術療法・放射線療法実施により過剰治療になる可能性が高い症例の特徴は？
- 127 **CQ32** 手術療法実施による合併症・QOL 障害にはどのようなものがあるのか？
- 131 **CQ33** 放射線療法実施による QOL 障害・合併症にはどのようなものがあるのか？
- 136 **CQ34** ホルモン療法実施により過剰治療になる可能性が高い症例の特徴は？
- 140 **CQ35** ホルモン療法実施による QOL 障害・合併症にはどのようなものがあるのか？

## 9 検診の利益・不利益と QOL への影響

- 148 **CQ36** 検診を受診 (実施) することの利益・不利益と改善策は？
- 154 **CQ37** 検診を受診 (実施) しないことの利益・不利益と改善策は？
- 156 **CQ38** 検診受診 (実施) による心理的負担・QOL 障害の可能性と対策は？
- 160 **CQ39** 検診未受診 (未実施) による心理的負担・QOL 障害の可能性と対策は？
- 163 **CQ40** 検診受診 (実施) により質調整生存年 (QALY) 延長効果は期待できるのか？

## 10 検診効率・経済的評価

- 168 **CQ41** 前立腺がん検診の検診効率はほかのがん検診と比較し妥当なレベルか？
- 172 **CQ42** 検診導入を契機に発見される前立腺癌の診断・治療効率は妥当なレベルか？
- 175 **CQ43** 前立腺がん検診の増分費用対効果比 (ICER) はどの程度か？

## 参考資料 1 国内外の前立腺がん検診ガイドライン

180 1 米国泌尿器科学会の推奨度・評価

183 2 欧州泌尿器科学会の推奨度・評価

186 3 その他の国内外専門機関における推奨度・評価

## 参考資料 2 前立腺がん検診受診前後のファクトシート

200 1 前立腺がん検診受診前のファクトシート

202 2 前立腺がん検診受診後のファクトシート

# 前立腺がん検診ガイドライン2018年版 作成委員

## 研究調整・総括

**鈴木 和浩** (群馬大学大学院医学系研究科器官代謝制御学講座泌尿器科学教授)

## 疫学・検診

**酒井 英樹** (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器科学教授)

**舩森 直哉** (札幌医科大学医学部泌尿器科学講座教授)

**深貝 隆志** (昭和大学江東豊洲病院泌尿器科教授)

**沖原 宏治** (京都府立医科大学附属北部医療センター泌尿器科病院教授)

**康永 秀生** (東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学教授)

**赤倉 功一郎** (JCHO 東京新宿メディカルセンター泌尿器科主任部長)

**杉原 亨** (東京都立多摩総合医療センター泌尿器科)

**伊藤 一人** (群馬大学大学院医学系研究科器官代謝制御学講座泌尿器科学准教授)

## 診断・治療概要

### 精密検査・生検

**藤井 靖久** (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器外科学教室教授)

**西村 和郎** (大阪国際がんセンター泌尿器科主任部長)

## 手術

**武中 篤** (鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器学分野教授)

## 監視療法

**寛 善行** (香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学教授)

## ホルモン療法

**鈴木 啓悅** (東邦大学医療センター佐倉病院泌尿器科教授)

## 放射線療法

**斉藤 史郎** (国立病院機構東京医療センター泌尿器科医長)

**石川 仁** (筑波大学医学医療系臨床医学域放射線腫瘍学教授)

## 保険委員長

**斎藤 忠則** (東京曳舟病院泌尿器科部長)

## 文献検索

**樋之津 史郎** (岡山大学病院新医療研究開発センター教授)

**鈴木 孝明** (奈良県立医科大学附属図書館係長)

## 前立腺がん検診ガイドライン2018年版 評価委員会

---

### 委員長

**原 勲** (和歌山県立医科大学泌尿器科教授)

### 委員

**植村 天受** (近畿大学医学部泌尿器科学教室主任教授)

**高橋 悟** (日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野主任教授)

## 前立腺がん検診ガイドライン2018年版 作成協力者

---

### 診断・治療概要

### 精密検査・生検

**松岡 陽** (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器外科学教室講師)

**垣本 健一** (大阪国際がんセンター泌尿器科副部長)

**中山 雅志** (大阪国際がんセンター泌尿器科副部長)

**中井 康友** (大阪国際がんセンター泌尿器科副部長)

### 監視療法

**杉元 幹史** (香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学准教授)

### 事務局

**伊藤 一人** (群馬大学大学院医学系研究科器官代謝制御学講座泌尿器科学准教授)

# 前立腺がん検診ガイドライン改訂の手順

## 1 対象と目的

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

- ①本邦における前立腺癌の疫学的特性を理解したうえで適切な検診受診対象者を選定すること
- ②前立腺がん検診の利益・不利益を理解したうえで適切な情報提供を行うこと
- ③住民検診、人間ドック検診において質の高い検診を提供し、精度管理を行うこと
- ④検診異常者を適切に精密検査へ誘導し、正常者に対する適切な継続受診の情報提供を行うこと
- ⑤精密検査受診者に対する適切な生検適応の選別と経過観察方法を提案すること
- ⑥早期発見されることが多い検診発見癌患者に対して監視療法、手術療法、放射線療法、ホルモン療法の適切な症例選択を行い、各治療の特徴的な合併症に関する適切な情報提供を行うこと
- ⑦住民検診施策の策定にあたり、前立腺がん検診の検診効率、経済的側面からの理解を深めること

なお、本ガイドラインは記載した内容と異なる検診システム、診療行為を制限するものではない。

## 2 作成の基本方針

検診の死亡率低下効果、転移癌減少効果の科学的評価に重点を置いたのはもちろんであるが、前立腺がん検診の実施にあたっては、癌診断のみならず精密検査・治療までの前立腺癌の診療システム全体を評価する必要がある。そのため、日本泌尿器科学会において前立腺がん検診・診療の中心的役割を担っている著者を選定し、放射線療法、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あたった。

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

さらに、科学的根拠を詳しく解説しながら、検診の提供側が適切な検診システムを構築

表1 CQと検索文献数

分類	CQ	医学中央雑誌	PubMed	合計
1. 疫学	CQ1	本邦の前立腺癌罹患数は増加しているのか？		
	CQ2	本邦の前立腺癌死亡数は増加しているのか？	128	210
	CQ3	本邦の前立腺癌罹患率・死亡率は欧米と比べ低いのか？		
	CQ4	検診において家族歴聴取は必要か？	86	348
2. 前立腺がん検診受診者への対応：リスク因子・化学予防	CQ5	家族歴を有する検診受診者への対応は変えるべきか？		
	CQ6	男性型脱毛症治療薬(5 $\alpha$ -還元酵素阻害薬)内服者への対応は必要か？	95	197
	CQ7	前立腺肥大症治療薬内服者への対応は必要か？		
	CQ8	本邦で検診・健診を契機として発見される前立腺癌の比率は上昇しているのか？	341	330
3. 検診発見癌と臨床診断(有症状発見)癌の比較	CQ9	検診発見癌と臨床診断(有症状発見)癌の進行度に違いはあるのか？		
	CQ10	検診発見癌と臨床診断(有症状発見)癌の生存率に違いはあるのか？	15	32
	CQ11	前立腺がん検診の有効性評価方法は無作為比較対照試験(RCT)がベストか？		
	CQ12	検診実施による転移癌罹患率低下効果は証明されているのか？	202	396
4. 前立腺がん検診の有効性評価	CQ13	検診実施による前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか？		
	CQ14	検診実施による全死亡率低下効果はあるのか？		
	CQ15	検診受診者の適切な受診開始年齢は？	181	209
	CQ16	検診受診中止判断に暦年齢・健康状態を考慮すべきか？	146	213
5. 前立腺がん検診の対象・検査法・検診間隔	CQ17	検診における適切なPSAカットオフ値は？	27	109
	CQ18	直腸診の検診・診断における単独検査・PSA検査の補充検査としての意義は？	79	111
	CQ19	PSA基礎値によるリスク細分化オーダーメイド検診は有用か？	199	521
	CQ20	住民検診で推奨される前立腺がん検診システム・精度管理は？		
6. 住民検診・人間ドック検診システムと精度管理	CQ21	人間ドックで推奨される前立腺がん検診システム・精度管理は？	71	649
	CQ22	初回の精密検査として推奨される検査法は？	236	633
	CQ23	初回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか？	238	320
	CQ24	MRI標的生検は有用か？	55	279
7. 精密検査	CQ25	前立腺生検陰性後に推奨されるフォローアップ法は？	55	319
	CQ26	再生検の適応と推奨される方法は？	289	328
	CQ27	前立腺生検の合併症とその対策は？		
	CQ28	前立腺癌診断後の監視療法のアウトカムは即時根治療法と比較し、転移癌進展リスク・死亡リスクは上がるのか？	214	550
8. 検診発見癌に対する各種治療の適応と合併症	CQ29	症状が出現するまで治療を行わない待機療法は即時根治療法と比較し、転移癌進展リスク・死亡リスクは上がるのか？	33	367
	CQ30	監視療法・待機療法実施によるQOL障害にはどのようなものがあるのか？	32	475
	CQ31	手術療法・放射線療法実施により過剰治療になる可能性が高い症例の特徴は？	128	426
	CQ32	手術療法実施による合併症・QOL障害にはどのようなものがあるのか？	513	824
9. 検診の利益・不利益とQOLへの影響	CQ33	放射線療法実施によるQOL障害・合併症にはどのようなものがあるのか？	186	326
	CQ34	ホルモン療法実施により過剰治療になる可能性が高い症例の特徴は？	312	525
	CQ35	ホルモン療法実施によるQOL障害・合併症にはどのようなものがあるのか？	179	546
	CQ36	検診を受診(実施)することの利益・不利益と改善策は？	29	340
10. 検診効率・経済的評価	CQ37	検診を受診(実施)しないことの利益・不利益と対策は？	146	488
	CQ38	検診受診(実施)による心理的負担・QOL障害の可能性と対策は？	なし	なし
	CQ39	検診未受診(未実施)による心理的負担・QOL障害の可能性と対策は？	104	171
	CQ40	検診受診(実施)により質調整生存率(QALY)延長効果は期待できるのか？	21	78
	CQ41	前立腺がん検診の検診効果率はほかのがん検診と比較し妥当なレベルか？		
	CQ42	検診導入を契機と発見される前立腺癌の診断・治療効率は妥当なレベルか？		
	CQ43	前立腺がん検診の増分費用対効果比(ICER)はどの程度か？		

できるような実用的な項目も重視し、また受診者への最新かつ正しい情報提供を行うためのファクトシートもガイドラインに盛り込んだ。

### 3 作成の手順

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

引用文献の「エビデンスレベル」の評価は、これまでの「前立腺がん検診ガイドライン」と同様に「推奨グレード」は記載せず、CQ毎に現時点で明確・不明確な点を簡潔にクリニカルアンサー(CA)として要約し、詳細な科学的根拠の解説を加え参考文献にはエビデンスレベルの記載を行った(表2)。

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

### 4 責任

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

表2 エビデンスのレベル分類(質の高いもの順)

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

(Minds診療ガイドライン選定部会(監), Minds診療ガイドライン作成の手引き2007. 東京:医学書院:2007. p.15.表4より転載)

## 5 作成資金

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

## 6 利益相反

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

## 7 改訂

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

総論

前立腺がん検診の  
推奨・アルゴリズム



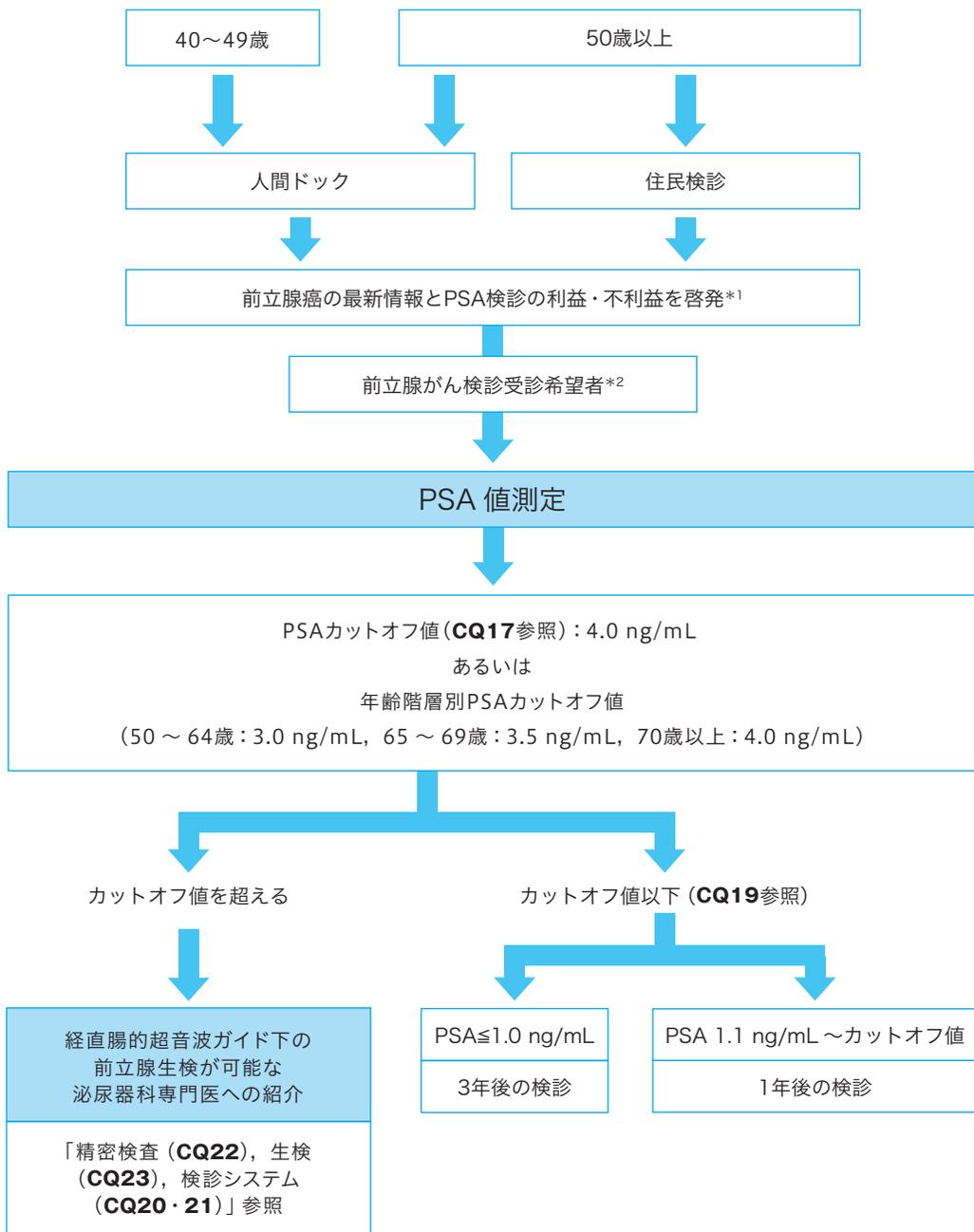
日本泌尿器科学会は、前立腺癌死亡率を低下させる前立腺特異抗原 (prostate specific antigen ; PSA) 検査を用いた前立腺がん検診を強く推奨する。実施にあたっては、検診受診による利益と不利益を正しく受診対象者に啓発したうえで、最適な前立腺がん検診システムを提供する。

- ①本邦における住民検診での前立腺がん検診の実施率は83.0% (2015年度調査)<sup>1)</sup>と上昇傾向にあり、人間ドックにおける調査 (2005年度)<sup>2)</sup>でPSA検査がオプション選択できる施設は88.9%であった。しかし、発見される前立腺癌の10%前後は診断時に骨転移を伴っており、PSA検診の曝露率は依然として不十分と予測される。
- ②前立腺癌罹患数 (推計値) は2015年<sup>3)</sup>、2016年<sup>4)</sup>の調査で男性癌の第1位となり、2013年の死亡数は11,560人と1970年の調査以来、増加の一途を辿っていたが、2014年の死亡者数は11,507人と初めて減少に転じ、2015年もわずかに死亡者数は減少傾向にあることから<sup>5)</sup>、前立腺がん検診を早期発見のためのファーストステップとした前立腺癌対策を引き続き講じるべきである。
- ③欧州で行われた前立腺がん検診の有効性に関する無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial ; RCT) であるEuropean Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) により転移癌罹患率、前立腺癌死亡率の低下効果が証明され、中央値13年の経過観察で、intention-to-screen (ITS) 解析で検診群では前立腺癌死亡率が21%低下することがわかった<sup>6)</sup>。
- ④ERSPCに約60%のデータ提供を行っているスウェーデン・イエテボリのRCTは、経過観察期間中央値が14年と最も長く、検診群は2年毎のPSA検診受診勧奨を行い、実際に検診群の約75%が少なくとも1回は検診を受診し、対照群でPSA検診を受診するコンタミネーションが抑制された結果、ITS解析で44%の癌死亡率低下効果が証明された<sup>7)</sup>。
- ⑤米国での癌統計によると、PSA検査普及後の前立腺癌死亡率は1990～1992年をピークに低下傾向にあり、2012年は1990年と比べ約50%低下している<sup>8)</sup>。米国における前立腺癌死亡率の低下は、PSA検診の高曝露が寄与していると考えられる。
- ⑥オーストリア・チロル地方で行われた実践的な検診の有効性検証研究では20年の経過観察が行われ、1988～2005年のPSA検診曝露率は86.6%と高く、2008年の時点の実測死亡率は死亡率の予測値に対して64%低下していた<sup>9)</sup>。
- ⑦PSA検診の有効性をさらに高めるために、検診対象者、PSA基準値、検診間隔、生検適応の個別化・最適化、低侵襲治療の開発が重要である。前立腺癌の罹患リスク因子であるPSA基礎値を基にしたオーダーメイド検診の導入により、前立腺がん検診の検診効率は改善する可能性が高い。一方で、PSA検診の受診により過剰診断・過剰治療・治療による生活の質 (quality of life ; QOL) の障害等の不利益を被る可能性があるが、診断法、監視療法、低侵襲治療の進歩によりその可能性は低減される方向にある。
- ⑧すべてのがん検診には必ず利益と不利益が存在するため、最新かつ信頼性の高い情報を広

く検診対象者に提供し、本人の希望によって受診を決定すべきである。PSA検査を用いた前立腺がん検診は転移癌進展の可能性と癌死亡率を低下させることが欧州のRCTで証明され、さらに質調整生存年も延長することが報告された<sup>6,7,9)</sup>。そのため、検診を導入した地域全体ではQOLが維持されたうえで生存期間の延長という利益を得られる者が多いと考えられる。しかし、検診受診から治療までの過程で不利益を被る場合もあることから、検診の受診による利益と不利益を正しく検診対象者に啓発したうえで、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。

## 参考文献

- 1) 前立腺がん検診 市町村別実施状況 2015年6月調査. 東京：公益財団法人前立腺研究財団；2016.
- 2) 山中英壽, 島崎 淳, 伊藤一人, 山本 巧, 赤倉功一郎. 人間ドックにおける前立腺がん検診実施状況調査(平成17年度). 泌外. 2007；20：1113-5.
- 3) 国立がん研究センターがん対策情報サービス「がん登録・統計」. 2015年のがん統計予測. [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/short\\_pred\\_past/short\\_pred2015.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred_past/short_pred2015.html) : accessed on November 24, 2017.
- 4) 国立がん研究センターがん対策情報サービス「がん登録・統計」. 2016年のがん統計予測. [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/short\\_pred.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html) : accessed on November 24, 2017.
- 5) 国立がん研究センターがん対策情報サービス「がん登録・統計」. 人口動態統計によるがん死亡データ(1958年～2015年). [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/dl/index.html#mortality](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#mortality) : accessed on November 24, 2017.
- 6) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; 384: 2027-35. (II)
- 7) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 725-32. (II)
- 8) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66: 7-30. (IVb)
- 9) Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria: prostate cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. *Int J Public Health*. 2012; 57: 57-62. (III)



\*1: 『前立腺がん検診ガイドライン2018年版』に準拠した一般住民向けのPSA検診の最新情報・利益と不利益等を解説した啓発資料を用いた情報提供 (CQ36~39, 参考資料2参照) を行う

\*2: 高齢者におけるPSA検診継続の判断をするための余命を予測する正確なモデルは現時点ではないが、将来の方向性として健康状態評価手段 (G8 geriatric screening tool) 等を検診受診推奨判定に用いることは、方策の1つである (CQ16参照)

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

# 1

## 疫学

**CQ1** 本邦の前立腺癌罹患数は増加しているのか？

---

**CQ2** 本邦の前立腺癌死亡数は増加しているのか？

---

**CQ3** 本邦の前立腺癌罹患率・死亡率は欧米と比べ低いのか？

---

## 本邦の前立腺癌罹患数は増加しているのか？

### SUMMARY

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

### 解説

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

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

前立腺癌の2012年における年齢階級別罹患数をみると、50歳未満の合計は169人であるが、50歳代前半から年齢階級が上がるにつれて増加し、70～74歳で最大数17,204人となる。粗罹患率は75～79歳でピークとなり、人口10万人に対して554.9人と極めて高い値である。45歳未満での前立腺癌罹患数はわずか24人であり、前立腺癌は典型的な高齢者の癌といえる。他の主要な癌と比較すると、全罹患数に対する60歳以上の罹患数の割合は前立腺癌95.1%、胃癌88.0%、大腸癌84.0%、肺癌90.8%であり、70歳以上の割合は前立腺癌65.9%、胃癌59.8%、大腸癌54.3%、肺癌65.0%であった。前立腺癌は他の癌に比べても高齢者の占める割合が高い<sup>1)</sup>。

このように前立腺癌は典型的な高齢者の癌であるため、本邦の急速な高齢化が前立腺癌罹患数の増加の一因であると考えられる。ただし、年齢階級別の前立腺癌粗罹患率を1982年、

1992年、2002年および2012年で比較してみると、40歳以上のすべての年齢階級において経時的に粗罹患率が上昇している（たとえば70～74歳では、それぞれの調査年において73.0, 101.8, 253.1, 500.0と上昇）<sup>1)</sup>。このことは、前立腺癌罹患数の増加に高齢化以外の要因が関与していることを示唆している。

米国では1980年代後半から前立腺癌の早期発見を目的としてPSA検査が急速に普及し、前立腺癌罹患率が急上昇する現象がみられた。また、米国の同一施設での1955～1960年（pre-PSA era）および1991～2001年（PSA era）における剖検例の比較研究では、40歳以上での前立腺ラテント癌（生前に癌を疑う臨床所見がなく、剖検時に初めてその存在が確認された癌）の頻度が4.8%から1.2%へ有意に低下したと報告されている<sup>5)</sup>。特に、PSA eraでは70～89歳でのラテント癌の頻度が大きく低下していた。また、pre-PSA eraではラテント癌として発見された前立腺癌のうち22%が被膜外あるいは周囲浸潤癌（cT3以上）であったのに対し、PSA eraではラテント癌の中にcT3以上の進行癌は含まれていなかった。米国ではPSA検査の普及で早期に前立腺癌が診断されることにより全体のラテント癌の頻度が低下したが、特に70歳以上の高齢者のラテント癌の発見頻度が減少していた。また、PSA検査の普及によりラテント癌の特性も変化しており、PSA eraではラテント癌に占める進行癌の割合も減っている可能性が示唆されている。一方、本邦における2008～2013年の解剖体を用いた研究から、前立腺ラテント癌の頻度は年齢とともに高くなり、50歳代で15.4%、80歳代で57.1%であったと報告されている<sup>6)</sup>。同一施設における約25年前のデータと比較すると、50歳以上でのラテント癌の頻度は24.5%から47.0%へ上昇し、腫瘍体積も増大していた。ラテント癌保有率が臨床癌罹患率と同様に上昇しているとすれば、今後も本邦の前立腺癌罹患数は高い水準を維持することが予想される。

## 参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」。地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975年～2013年）。[http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/dl/index.html#incidence](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#incidence) : accessed on November 24, 2017.
- 2) 雑賀公美子, 松田智大, 祖父江友孝. 日本のがん罹患の将来推計. がん・統計白書2012—データに基づくがん対策のために. 東京: 篠原出版新社; 2012. p.63-82.
- 3) 公益財団法人 がん研究振興財団. がんの統計' 15. [http://ganjoho.jp/data/reg\\_stat/statistics/brochure/2015/cancer\\_statistics\\_2015\\_fig\\_J.pdf](http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2015/cancer_statistics_2015_fig_J.pdf) : accessed on November 24, 2017.
- 4) 公益財団法人 がん研究振興財団. がんの統計' 16. [http://ganjoho.jp/data/reg\\_stat/statistics/brochure/2016/cancer\\_statistics\\_2016\\_fig\\_J.pdf](http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2016/cancer_statistics_2016_fig_J.pdf) : accessed on November 24, 2017.
- 5) Konety BR, Bird VY, Deorah S, Dahmouh L. Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at autopsy before and after the prostate specific antigen era. J Urol. 2005; 174: 1785-8.
- 6) Kimura T, Takahashi H, Okayasu M, et al. Time trends in histological features of latent prostate cancer in Japan. J Urol. 2016; 195: 1415-20.

CQ

2

## 本邦の前立腺癌死亡数は増加しているのか？

### SUMMARY

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

### 解説

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

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

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

米国では、1980年代後半からのPSA検査の急速な普及による前立腺癌罹患率の急上昇がみられ、1992年以降、死亡率低下が持続している<sup>4)</sup>。PSA検査による早期癌診断の増加および治療の進歩が死亡率低下に大きく寄与していると考えられる<sup>5)</sup>。本邦では、高齢化が進んでいるにもかかわらず2014年、2015年と死亡数は横ばいからやや減少傾向にある。米国と

比較して本邦のPSA検査の普及は比較的遅く緩徐であったものの、前立腺癌死亡数低下の一因である可能性がある。米国のような大きな死亡率の低下効果が得られるか否かについては、今後、中長期的に死亡数の推移を観察する必要がある。

## 参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」. 人口動態統計によるがん死亡データ(1958年～2016年). [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/dl/index.html#mortality](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#mortality) : accessed on November 24, 2017.
- 2) 公益財団法人 がん研究振興財団. がんの統計' 16. [http://ganjoho.jp/data/reg\\_stat/statistics/brochure/2016/cancer\\_statistics\\_2016\\_fig\\_J.pdf](http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2016/cancer_statistics_2016_fig_J.pdf) : accessed on November 24, 2017.
- 3) 雑賀公美子, 松田智大, 祖父江友孝. 日本のがん罹患の将来推計. がん・統計白書2012—データに基づくがん対策のために. 東京: 篠原出版新社; 2012. p.63-82.
- 4) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017; 67: 7-30.
- 5) Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. Cancer Causes Control. 2008; 19: 175-81.

## 本邦の前立腺癌罹患率・死亡率は欧米と比べ低いのか？

### SUMMARY

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

### 解説

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

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

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

2012年における全世界の男性癌死亡総数約470万人のうち、前立腺癌による死亡は約31万人(6.6%)とされている。10万人あたりの前立腺癌年齢調整死亡率(世界人口補正)は7.8であり、肺癌(30.0)、肝臓癌(14.3)、胃癌(12.7)、大腸癌(10.0)に次いで5番目に高い。先進国では10.0で3番目に高く、発展途上国では6.6で6番目に高い<sup>1,2)</sup>。米国では死亡率が

1990年代前半をピークに減少が続いており、2011年には47%低下している<sup>5)</sup>。

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

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

#### 参考文献

- 1) Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65: 87-108.
- 2) International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> : accessed on November 24, 2017.
- 3) Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012; 61: 1079-92.
- 4) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」. 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(1975年～2013年). [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/dl/index.html#incidence](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#incidence) : accessed on November 24, 2017.
- 5) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65: 5-29.
- 6) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」. 人口動態統計によるがん死亡データ(1958年～2016年). [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/dl/index.html#mortality](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#mortality) : accessed on November 24, 2017.



# 2

## 前立腺がん検診 受診者への対応： リスク因子・化学予防

**CQ4** 検診において家族歴聴取は必要か？

---

**CQ5** 家族歴を有する検診受診者への対応は変えるべきか？

---

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

---

**CQ7** 前立腺肥大症治療薬内服者への対応は必要か？

---

## 検診において 家族歴聴取は必要か？

### SUMMARY

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

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

### 解 説

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

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

その中で本邦の年齢を適合させた症例対照研究(癌の家族歴を有する症例群18,836例、対照群28,125例、前立腺癌の家族歴を有する症例群384例)では、第1度近親者に1人の前立腺癌患者がいる場合の罹患リスクは5.6倍(95%CI: 1.5～20.5)と有意差を認めたが、父親の家族歴では7.52倍(95%CI: 0.93～60.96)、兄弟の場合は2.49倍(95%CI: 0.57～10.87)と統計学的な有意差はなかった<sup>5)</sup>。

欧米人を主な対象とした家族歴と前立腺癌罹患リスクの関係を検証した研究では、第1度近

親者の前立腺癌罹患数、発症年齢、父親と兄弟の違い等、詳細な検討がなされている<sup>6-12)</sup>。第1度近親者の家族歴の数と当事者の前立腺癌罹患リスクは1人の家族歴を有する場合2.5倍程度となり<sup>6-8)</sup>、2人以上の家族歴を有する場合4.4～5.1倍とより高くなった<sup>6,8)</sup>。第1度近親者の発症が父親の場合と兄弟の場合の当事者の前立腺癌罹患リスクに関しては、父親の場合2.2～2.5倍、兄弟1人の場合3.1～3.4倍と、兄弟の家族歴は父親の家族歴よりも当事者のリスクは高くなった<sup>6-8)</sup>。第1度近親者の発症年齢と当事者の前立腺癌罹患リスクに関しては、発症年齢が若いほど当事者のリスクは上昇するが<sup>4,6-12)</sup>、その中で詳細な解析をしているスウェーデンの症例対照研究では、第1度近親者の前立腺癌診断時年齢について、60歳未満では当事者のRRは5.1(95%CI:2.4～10)、60～75歳では3.2(95%CI:1.7～5.9)、76歳以上では2.3(95%CI:1.1～4.7)であった<sup>4)</sup>。

一方、オーストラリアにおける家族歴の有無が与えるPSA検診受診動向への影響に関する調査では、第1度近親者に前立腺癌の家族歴がある者となない者の比較で、前者は後者に比べよりPSA検査を受ける傾向があり、一生に受けるPSA検査の回数はより多く、前立腺癌についてより医師に相談し、前立腺癌についての議論をもちかけていた。よって、家族歴を有する男性の前立腺癌罹患率の高さや発症年齢の低さは、遺伝的な因子もあるが、より積極的な検診受診行動による影響が強いとの結果であった<sup>13)</sup>。

また、PSA検診の曝露率上昇による早期発見と治療の進歩により、家族歴が前立腺癌の罹患・予後へ与える影響は小さくなっているとの報告が出てきている。Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE)試験のデータベースを用いた前立腺癌・乳癌の家族歴による前立腺癌罹患リスクの検証では、北米(PSA検診高曝露地域)とそれ以外の地域(PSA検診低曝露地域)に分けて家族歴の影響を調査した。その結果、北米では前立腺癌の家族歴は前立腺癌罹患リスクを上昇させることはなかったが(オッズ比[odds ratio; OR]:1.02, 95%CI:0.73～1.44)、北米以外の地域では前立腺癌の家族歴は有意に前立腺癌罹患リスクを上昇させた(OR:1.72, 95%CI:1.38～2.15)。前立腺癌の家族歴、あるいは前立腺癌と乳癌の両家族歴を有する場合、当事者の前立腺癌罹患リスクは高くなったが、家族歴の影響は地域によって異なり、PSA検診が普及している北米ではその影響はなくなっていた<sup>14)</sup>。

European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)のロッテルダムセクションで、家族歴の有無とPSA検査陽性的中率(positive predictive value; PPV)、癌発見率、前立腺癌の臨床病理学的特徴の比較、前立腺癌治療後の生化学的無再発生存率への影響が検証された。家族歴あり・なしの比較で、PPVは前者が32.2%、後者が23.6%、癌発見率は前者が7.8%、後者が4.7%と家族歴ありの方が有意に高くなったが、発見された癌の臨床病理学的特徴に差はなく、生化学的無再発生存率にも差は認められなかった<sup>15)</sup>。

米国のCleveland Clinicで行われた研究では、臨床病期T1～3の前立腺癌に対する手術、放射線療法後の生化学的無再発生存率をPSA検診導入早期(1986～1992年)と成熟期(1993～2002年)に分けて、家族歴の予後への影響が検証された。10年生化学的無再発生存率は、前立腺癌の家族歴がある場合63%、ない場合59%と有意差はなかったが、PSA検診導入早期ではそれぞれ34%、45%と家族歴は有意な予後不良因子であった。しかし、PSA検診成熟

期では、10年生化学的無再発生存率はそれぞれ67%、61%と両群に差は認めなかった。多変量解析で、家族歴は有意な予後規定因子ではなかったが、時代で分けた場合にはPSA検診導入早期では家族歴を有することは有意な再発リスク因子であった。家族歴はPSA検診導入早期では独立した再発リスク因子であったが、PSA検診成熟期では家族歴を有する前立腺癌はより良好な臨床病理学的特徴を示していた<sup>16)</sup>。

上記のPSA検診曝露による地域間比較、米国でのPSA検診の導入早期・成熟期別の検討、ERSPCの検診研究では、PSA検診の高曝露のコホート、PSA検診成熟期では、家族歴を有する前立腺癌は家族歴のない男性と比較し同等あるいはより良好な臨床病理学的特徴を有していた。PSA検診の普及に応じて臨床病期が早期にシフトすることにより、家族歴の臨床病理学的特徴に与える影響は小さくなり、また治療の進歩と併せて家族歴が予後に与える影響はPSA検診の普及している地域ほど小さくなっていると考えられる。ただし、家族歴の聴取で遺伝性前立腺癌の可能性が高い家系を同定することにより発症に関わる遺伝的特性を解明できる可能性があり、検診受診時における家族歴の聴取は重要である。最近の高リスク家系を対象とした前立腺癌罹患リスクに関わる遺伝子や遺伝的変異に関わる解析では、*RNASEL* (1q25), *ELAC2* (17q12), *MSRI* (8p22), *HOXB13* (17q21) 等が責任遺伝子として同定されている<sup>17)</sup>。また、比較的新しい遺伝子としては*HOXB13* G84E変異 (rs138213197) が注目され、この変異は前立腺癌患者の1.4% (72/5,083人)、コントロール群の0.1% (1/1,401人) に認められ、罹患リスクは20.1倍 (95% CI : 3.5~803.3) となる<sup>18)</sup>。

## 参考文献

- 1) Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 1993; 150: 797-802. (IVb)
- 2) 大竹伸明, 中田誠司, 深堀能立, 鈴木和浩, 山中英壽. 本邦における家族性前立腺癌の最新知見. *日臨*. 2002; 60: 469-73. (IVb)
- 3) Valeri A, Azzouzi R, Drelon E, et al. Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. *Prostate*. 2000; 45: 66-71. (IVb)
- 4) Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H. Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population-based case-control study. *Eur J Cancer*. 1999; 35: 272-7. (IVb)
- 5) Suzuki T, Matsuo K, Wakai K, et al. Effect of familial history and smoking on common cancer risks in Japan. *Cancer*. 2007; 109: 2116-23. (IVb)
- 6) Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003; 97: 1894-903. (IVb)
- 7) Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. 2003; 91: 789-94. (IVb)
- 8) Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2011; 6: e27130. (IVb)
- 9) Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89: 3367-71. (IVb)
- 10) Chen YC, Page JH, Chen R, Giovannucci E. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *Prostate*. 2008; 68: 1582-91. (IVb)
- 11) Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol*. 2010; 58: 275-80. (IVb)
- 12) Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*. 2015; 75: 390-8. (IVb)

- 13) McDowell ME, Occhipinti S, Gardiner RA, Chambers SK. Patterns of prostate-specific antigen (PSA) testing in Australian men: the influence of family history. *BJU Int.* 2012; 109 Suppl 3: 64-70. (IVb)
- 14) Thomas JA 2nd, Gerber L, Moreira DM, et al. Prostate cancer risk in men with prostate and breast cancer family history: results from the REDUCE study (R1). *J Intern Med.* 2012; 272: 85-92. (IVb)
- 15) Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, Gosselaar C, van der Kwast TH, Schröder FH. Prevalence, treatment modalities and prognosis of familial prostate cancer in a screened population. *J Urol.* 2006; 175: 1332-6. (IVb)
- 16) Kupelian PA, Reddy CA, Reuther AM, Mahadevan A, Ciezki JP, Klein EA. Aggressiveness of familial prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3445-50. (IVb)
- 17) Xu J, Sun J, Zheng SL. Prostate cancer risk-associated genetic markers and their potential clinical utility. *Asian J Androl.* 2013; 15: 314-22.
- 18) Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med.* 2012; 366: 141-9.

## 家族歴を有する検診受診者への対応は変えるべきか？

### SUMMARY

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

### 解説

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

これまで、前立腺がん検診の受診開始にあたっては家族歴を前立腺癌罹患リスク因子として重要視しており、近親者に前立腺癌患者がいる場合には40歳代からの検診受診を勧めていたが、最新のガイドラインでは家族歴に加え比較的若年齢層でのPSA基礎値の測定についても検診受診の推奨基準に加えている。2016年の欧州泌尿器科学会(European Association of Urology; EAU)の前立腺がん検診ガイドライン<sup>2)</sup>では、検診開始に関して家族歴のある者は45歳でのPSA検診の受診を推奨しているが、同時に家族歴に関係なく50歳を超える年齢、あるいは40歳でPSA基礎値を測定し1.0 ng/mLを超える者も受診対象として推奨している(参照: CQ15 検診受診者の適切な受診開始年齢は?)。40歳時点でのPSA基礎値は人種差を超える世界共通の前立腺癌罹患リスク因子であり、個々人の遺伝的・体質的な素因に加えてそれまでに曝露された様々な発癌に関連する食環境因子等のレベルを反映している可能性がある<sup>3-5)</sup>。これまでの研究結果を俯瞰すると、本邦における検診形態に即

した検診受診開始の推奨としては、一般住民の前立腺癌死亡率低下効果を目的としている住民検診では50歳からを検診受診の対象とし、人間ドック等の受益者負担による検診では、前立腺癌の家族歴を有する男性への受診勧奨を行うとともに、家族歴のない男性に対しても高リスク群の同定による将来の精度の高い早期癌診断のメリットを啓発し、40歳代からの受診を推奨することが好ましい。また、PSA基礎値測定後は家族歴の有無により検診間隔、前立腺生検の適応を変える必要はない。

これまで、家族歴と前立腺癌発症年齢、診断リスク、悪性度との関係、死亡リスクの関連性を検証した研究はいくつかあり、近親者の前立腺癌の家族歴は当事者の前立腺癌発症リスクを上昇させ、発症年齢を低下させ、死亡リスクを上昇させると報告されている。しかし一方で、家族歴の影響は当事者の積極的なPSA検診の受診行動による罹患リスクの上昇の影響が大きく、PSA検診の普及とともに家族歴の影響は薄れているとの研究結果が出ている。

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

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

- ①スウェーデンの住民ベースの前立腺癌に関するデータベースを用いた研究では、前立腺癌の家族歴を有する兄弟を対象に社会経済的地位、発端者の癌診断からの経過時間と標準化罹患比(standardized incidence rate; SIR)の関係等が調査された。その結果、SIRは発端者の癌診断から1年間で、1年以降よりも高くなり、発端者である兄弟の社会経済的地位が高い場合のSIRは地位が低い場合と比べて高くなったことから、家族歴と前立腺癌罹患リスクの関係には前立腺癌の家族歴を有する当事者の積極的な検診受診行動による癌診断リスク上昇のバイアスが存在する可能性がある<sup>8)</sup>。
- ②また、家族歴の前立腺癌診断への影響を検証した米国のCaP screening studyの研究では、PSA基礎値、直腸診所見、初診時年齢、人種、家族歴の前立腺癌進展リスク因子としての意義が比較検証された。経過観察中の前立腺癌が診断されるオッズ比(odds ratio; OR)は、40歳代のPSA基礎値が年代中央値以上で2.5 ng/mL以下の場合14.6で、アフリカ系米国人の1.2、家族歴の1.06と比べてかなり高くなった<sup>3)</sup>ことから、人種、家族歴に関わらずPSA基礎値を把握することの重要性が示された。
- ③Memorial Sloan Kettering Cancer Centerでは、スウェーデンのマルメで行われた心血管

疾患予防に関するコホート研究の血清バンクを利用して45～49歳時のPSA値を後ろ向きに測定し、人種、家族歴、45～49歳時のPSA基礎値と75歳までの前立腺癌死亡リスクの関係について比較検証した。コホート内で家族歴を有する男性は10%、アフリカ系住民は13%を占めており、75歳までの前立腺癌死亡例のうち家族歴を有する男性は14%、アフリカ系住民は28%であった。一方で、75歳までの前立腺癌死亡例の44%は45歳時点でのPSA基礎値が上位10%の男性であった。45歳時点でのPSA基礎値は人種や家族歴を超える前立腺癌進展リスク予測因子である可能性があり、PSA基礎値に応じた検診の個別化を行うべきであるとの結果であった<sup>9)</sup>。

- ④ European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) のフィンランドセクションのコホートを利用した研究では、12年の観察期間で、家族歴を有する場合、低悪性度癌 (GS 2～6) 診断の相対リスク (relative risk ; RR) は1.46 (95%CI : 1.15～1.69) と高くなったが、高悪性度癌 (GS 8～10) 診断のRRは0.48 (95%CI : 0.25～0.95) と低くなった。また、前立腺癌死亡リスクと家族歴は関連性がなく、家族歴は優先的な検診実施推奨対象とはいえないと結論している<sup>10)</sup>。
- ⑤ ERSPCのスイスセクションのデータベースを用いた研究では、家族歴の前立腺癌罹患リスク、高悪性度癌 (GS ≥ 7) 罹患リスクとの関係が検証された。中央値11.6年の経過観察期間における累積前立腺癌診断率は、家族歴のある者は家族歴のない者と比べてOR : 1.6 (95% CI : 1.2～2.2) と有意に高くなった。多変量解析の結果、年齢、PSA基礎値、家族歴が独立した前立腺癌診断の影響因子であったが、GS ≥ 7の前立腺癌の診断の独立した影響因子はPSA基礎値のみであった<sup>11)</sup>。
- ⑥ スウェーデンのマルメのDiet and Cancer cohortを利用したコホート内症例対照研究で、943例の前立腺癌と2,829例のコントロールを対象に、1991～1996年の間に保存された血液サンプルを利用して50の一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms ; SNPs) の遺伝子型を決定してPSA値の測定が行われ、2005年まで経過観察が行われた。いくつかのSNPsが前立腺癌、進行あるいは高悪性度前立腺癌と関連を認めたが、前立腺癌診断予測としてのSNPsによる単独予測能はAUC-ROC (受信者操作特性 [receiver operating characteristic ; ROC] 曲線下面積 [area under the curve ; AUC]) : 0.57と、PSA基礎値の予測能 (AUC-ROC : 0.79) と比べ正確性が劣っていた<sup>12)</sup>。
- ⑦ オランダの遺伝性腫瘍診断基金に登録された遺伝性前立腺癌の153家族の中で、50～75歳の研究参加の同意が得られた132例の男性を対象にPSA検診が行われた。PSAカットオフ値は3.0 ng/mLに設定し、検診結果をERSPCのロツテルダムとイエテボリセクションのデータと比較を行った。PSAカットオフ値を超えた男性の比率は遺伝性前立腺癌家系とERSPCロツテルダムセクション、イエテボリセクションで大きな差はなく、癌発見率は遺伝性前立腺癌家系は2.3%、ロツテルダムは5.3%、イエテボリは2.3%であった。また、遺伝性前立腺癌家系では継続検診により11例の前立腺癌が診断されたが1例以外はすべて良好な腫瘍特性 (cT1c/pT2, GS < 7) であり、遺伝性前立腺癌家系の男性は高リスク群に分類されるとの結果ではなかった。そのため、遺伝性前立腺癌家系の男性と一般の男性に対して同じPSA検査のガイドラインが提供されるべきであり、遺伝性前立腺癌家系

に対するより積極的な検診対策は妥当とは考えられないと結論している<sup>13)</sup>。

参考文献

- 1) 大竹伸明, 中田誠司, 深堀能立, 鈴木和浩, 山中英壽. 本邦における家族性前立腺癌の最新知見. 日臨. 2002; 60: 469-73. (IVb)
- 2) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2016. p. 14-16. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf> : accessed on November 26, 2017.
- 3) Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ, Suarez BK, Nadler RB. 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. 2006; 67: 316-20. (IVb)
- 4) Ito K, Raaijmakers R, Roobol M, Wildhagen M, Yamanaka H, Schröder FH. 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. (IVb)
- 5) McGreevy K, Rodgers K, Lipsitz S, Bissada N, Hoel D. Impact of race and baseline PSA on longitudinal PSA. Int J Cancer. 2006; 118: 1773-6. (IVb)
- 6) Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age at diagnosis and age at death in familial prostate cancer. Oncologist. 2009; 14: 1209-17. (IVb)
- 7) Elshafei A, Moussa AS, Hatem A, et al. Does positive family history of prostate cancer increase the risk of prostate cancer on initial prostate biopsy? Urology. 2013; 81: 826-30. (IVb)
- 8) Bratt O, Garmo H, Adolfsson J, et al. Effects of prostate-specific antigen testing on familial prostate cancer risk estimates. J Natl Cancer Inst. 2010; 102: 1336-43. (IVb)
- 9) Vertosick EA, Poon BY, Vickers AJ. Relative value of race, family history and prostate specific antigen as indications for early initiation of prostate cancer screening. J Urol. 2014; 192: 724-8. (IVb)
- 10) Saarimäki L, Tammela TL, Määttänen L, et al. Family history in the Finnish Prostate Cancer Screening Trial. Int J Cancer. 2015; 136: 2172-7. (IVb)
- 11) Randazzo M, Müller A, Carlsson S, et al. Positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). BJU Int. 2016; 117: 576-83. (IVb)
- 12) Klein RJ, Hallden C, Gupta A, et al. Evaluation of multiple risk-associated single nucleotide polymorphisms versus prostate-specific antigen at baseline to predict prostate cancer in unscreened men. Eur Urol. 2012; 61: 471-7. (IVb)
- 13) Kiemenev LA, Broeders MJ, Pelger M, et al. Screening for prostate cancer in Dutch hereditary prostate cancer families. Int J Cancer. 2008; 122: 871-6. (III)

## 男性型脱毛症治療薬(5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬)内服者への対応は必要か？

### SUMMARY

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

### 解説

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

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

男性型脱毛症に対して5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬を投与した場合、血清および前立腺組織中のDHT濃度の低下により血清PSA値が低下する。国外における検討では、18~41歳の1,553例の男性型脱毛症に対してフィナステリド1 mg/日あるいはプラセボを1年間投与したところ、フィナステリド投与により血清PSA値(平均 $\pm$ 標準誤差)は0.78 $\pm$ 0.05 ng/mLから0.52 $\pm$ 0.02 ng/mLに若干低下し、プラセボと比較した血清PSA値の平均変化量は-0.23 $\pm$ 0.04 ng/mLと有意差を認めた(p<0.001)<sup>5)</sup>。5年までの延長試験においても同様な結果であった<sup>6)</sup>。41~60歳の284例の男性型脱毛症に対してフィナステリド1 mg/日を2年間投与したプラセボ対照無作為化比較試験では、血清PSA値は41~50歳では41.5%、51~60歳では49.8%低下した<sup>7)</sup>。また、40~60歳の355例(フィナステリド1 mg/日285例、プラセボ70例)の男性

型脱毛症を対象に血清PSA値の変化を主要評価項目として施行したプラセボ対照無作為化比較試験では、48週後のフィナステリド、プラセボによるPSA値変化率(中央値)は、40～49歳ではそれぞれ-40%、0%、50～60歳では-50%、+13%であった<sup>8)</sup>。

20～50歳の男性型脱毛症日本人414例を対象に施行した48週間のプラセボ対照無作為化比較試験では、血清PSA中央値はフィナステリド1 mg/日の投与により0.9 ng/mLから0.6 ng/mLに、0.2 mg/日の投与では0.9 ng/mLから0.7 ng/mLに低下した<sup>9)</sup>。また、国内多施設共同第Ⅱ／Ⅲ相比較試験の結果に基づく申請資料<sup>10)</sup>では、血清PSA中央値(ベースラインからの変化率)はフィナステリド1 mg/日投与群では投与前0.8 ng/mL、24週後0.5 ng/mL(-40%)、48週後0.5 ng/mL(-38%)、フィナステリド0.2 mg/日投与群では投与前0.8 ng/mL、24週後0.5 ng/mL(-33%)、48週後0.5 ng/mL(-30%)と、いずれも有意な低下を示した。一方、プラセボ群では投与前0.8 ng/mL、24週後0.8 ng/mL(0%)、48週後0.9 ng/mL(0%)と、有意な変化を示さなかった。44～78歳の男性型脱毛症10例において、フィナステリド1 mg/日の6カ月投与による血清PSA値の推移を個別に観察した検討では、血清PSA中央値は3.72 ng/mLから1.69 ng/mLに有意に低下した( $p = 0.005$ )<sup>11)</sup>。低下率の平均±標準偏差は $50.0 \pm 15.5\%$ であったが、個々の症例によって低下の程度に違いが認められた。一方、男性型脱毛症を対象にデュタステリドを投与して血清PSA値の推移を検討した報告はないが、フィナステリドと同様に血清PSA値の低下をきたすと推測される。このように、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬内服者の血清PSA値の判定にあたっては、これがカットオフ値未満であっても前立腺癌の存在を否定することはできない。

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

## 参考文献

- 1) Tsuboi R, Itami S, Inui S, et al; Guidelines Planning Committee for the Management of Androgenetic Alopecia. Guidelines for the management of androgenetic alopecia (2010). J Dermatol. 2012; 39: 113-20.
- 2) 板見 智. 日本人成人男性における毛髪(男性型脱毛)に関する意識調査. 医事新報. 2004; (4209): 27-9. (IVb)
- 3) プロペシア<sup>®</sup>錠 医薬品インタビューフォーム. 2016(改訂第14版).
- 4) ザガーロ<sup>®</sup>カプセル 医薬品インタビューフォーム. 2016(第3版).
- 5) Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, et al; Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol. 1998; 39: 578-89. (II)
- 6) Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. Long-term (5-year) multinational experience

- 
- with finasteride 1 mg in the treatment of men with androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol.* 2002; 12: 38-49. (II)
- 7) Whiting DA, Olsen EA, Savin R, et al; Male Pattern Hair Loss Study Group. Efficacy and tolerability of finasteride 1 mg in men aged 41 to 60 years with male pattern hair loss. *Eur J Dermatol.* 2003; 13: 150-60. (II)
  - 8) D'Amico AV, Roehrborn CG. Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 21-5. (II)
  - 9) Kawashima M, Hayashi N, Igarashi A, et al. Finasteride in the treatment of Japanese men with male pattern hair loss. *Eur J Dermatol.* 2004; 14: 247-54. (II)
  - 10) 萬有製薬株式会社. プロペシア錠0.2 mg, 同錠1 mgに関する資料. <http://www.pmda.go.jp/drugs/2005/P200500030/index.html> : accessed on November 26, 2017.
  - 11) 杉本和宏, 重原一慶, 泉 浩二, 他. フィナステリド投与中止後に, 血清PSA値はどのように回復するか? 日性機能会誌. 2009 : 24 : 309-13. (IVa)

## 前立腺肥大症治療薬内服者への対応は必要か？

### SUMMARY

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

### 解説

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

I, II型5 $\alpha$ 還元酵素を阻害するデュタステリド(アボルブ<sup>®</sup>カプセル)の投与により前立腺中のジヒドロテストステロン(dihydrotestosterone; DHT)濃度が減少し、PSAの産生が抑制される。4,325例の前立腺肥大症患者を対象に海外において施行された第Ⅲ相臨床試験では、2,158例がプラセボ群に、2,167例がデュタステリド0.5 mg/日群に無作為に割り付けられた<sup>1)</sup>。プラセボあるいはデュタステリドの2年間の投与により、血清PSA値はプラセボ群では $4.0 \pm 2.1$  ng/mLから $4.3 \pm 2.8$  ng/mLに有意に上昇(+15.8%)、デュタステリド群では $4.0 \pm 2.1$  ng/mLから $1.9 \pm 1.8$  ng/mLに有意に低下した(-52.4%)。観察期間を4年に延長したオープンラベル延長試験においては、デュタステリド継続群の4年目の血清PSA値は $1.7 \pm 1.8$  ng/mL(-57.2%)であった<sup>2)</sup>。Combination of Avodart and Tamsulosin(CombAT)試験<sup>3,4)</sup>は、前立腺体積 $\geq 30$  mLの4,844例の前立腺肥大症患者をデュタステリド0.5 mg/日(1,623例)、タムスロシン0.4 mg/日(1,611例)、両者の併用(1,610例)の3群に無作為に割り付けた4年にわたる国際共同多施設二重盲検比較試験である。血清PSA値低下率の中央値は、投与2年後ではデュタステリド投与群、併用群でそれぞれ55.0%、56.0%、投与4年後ではデュタステリド投与群、併用群でそれぞれ56.0%、57.1%であった。本邦において50歳以上の日本人男性の前立腺肥大症に対するデュタステリド0.5 mg/日の有効性と安全性を無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験により検討した報告では<sup>5)</sup>、血清PSA値は投与前と比較して24週後には平均で42.2%、中央値で48.0%、52週後には平均で46.1%、中央値で54.2%低下した。このように、デュタステリドは血清PSA値を半減させることから、添付文書には「本剤を6

カ月以上投与している患者のPSA値を評価する際には、測定値を2倍した値を目安としてPSAのカットオフ値と比較すること」との内容の記載がある<sup>6)</sup>。しかし、内服期間が6～9カ月の場合は測定値を2倍した値は本来のPSA値と比較して過大に、内服期間が3年目を超えると過小に評価される可能性があり<sup>7)</sup>、PSA値の結果を判定するには留意が必要である。

一方、前立腺癌の検出のためには、血清PSA値を2倍するよりもPSA nadir値からの上昇を指標にした方がよいとの意見もある<sup>7)</sup>。PSA nadir値から0.3 ng/mLの上昇を示した場合、前立腺癌検出の感度は71.0%、特異度は59.6%とされている<sup>8)</sup>。効率的に前立腺癌を検出するためのPSA上昇の絶対値を指標としたカットオフ値は定まっていないものの、定期的なスクリーニングを受けている受診者に関してはデュタステリドを内服していても血清PSA値の推移を観察することにより要精査例を抽出できる可能性がある。デュタステリドの中止により、血清PSA値は6カ月以内に投与前値まで回復するとされる<sup>9)</sup>。韓国からの報告でも、デュタステリド0.5 mg/日を1年間内服した後にこれを中止すると、1年後には血清PSA値はほぼ投与前値に回復することが示されている<sup>10,11)</sup>。

ステロイド性抗アンドロゲン薬である酢酸クロルマジノン(プロスター<sup>®</sup>錠)やアリルエストレノールは、間脳・下垂体へのネガティブ・フィードバックによる血清テストステロン値の低下、前立腺細胞へのテストステロンの取り込み阻害、DHTとアンドロゲン受容体の結合阻害、5 $\alpha$ 還元酵素阻害(アリルエストレノールのみ)により前立腺を縮小させる。前立腺内におけるアンドロゲン作用の阻害によりPSA産生が抑制され、血清PSA値が低下する。前立腺肥大症患者192例に対して酢酸クロルマジノン50 mg/日を投与した多施設共同後ろ向き試験では、血清PSA値変化率の予測値は投与16, 26, 52週でそれぞれ-49.6%、-49.8%、-49.9%であった<sup>12)</sup>。また、前立腺肥大症患者114例に対して酢酸クロルマジノン50 mg/日を16週投与した後に休薬して32週間観察した多施設共同前向き試験では、血清PSA値の最小二乗平均値(投与前からの変化率、p値)は、投与前3.66 ng/mL、投与8週1.60 ng/mL(-56.4%、p<0.001)、16週1.57 ng/mL(-57.6%、p<0.001)、休薬8週2.87 ng/mL(-21.6%、p<0.001)、16週3.24 ng/mL(-11.5%、p<0.05)、32週3.65 ng/mL(-0.2%、NS)と、血清PSA値は投与後8週には半減し、休薬後は緩徐に回復することが示されている<sup>13)</sup>。アリルエストレノール50 mg/日の投薬や休薬による血清PSA値の変化パターンは酢酸クロルマジノンとほぼ同様であるが、4カ月投与後の血清PSA値の平均低下率は27～33%と、酢酸クロルマジノンと比較して軽微であった<sup>14,15)</sup>。

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

$\alpha$ 1アドレナリン受容体遮断薬は前立腺肥大症の基本的な薬物療法であり、前立腺平滑筋の弛緩による機能的尿道閉塞の改善が主な作用機序である。前立腺肥大症患者3,047例をプラセボ群(737例)、ドキサゾシン群(756例)、フィナステリド群(768例)、あるいは併用群(786例)に無作為に割り付けて平均4.5年観察した二重盲検比較試験であるMedical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) 試験では、4年目の血清PSA値増加率の中央値はプラセ

ボ群で15%，ドキサゾシン群で13%であり，両群間に有意差を認めなかった ( $p = 0.555$ )<sup>16)</sup>。また，前立腺肥大症患者1,229例をプラセボ群 (305例)，テラゾシン群 (305例)，フィナステリド群 (310例)，あるいは併用群 (309例) に無作為に割り付けて52週間観察した二重盲検比較試験 (VA Cooperative 試験359) では，投与前，52週後の平均血清PSA値はプラセボ群ではそれぞれ2.34 ng/mL，2.60 ng/mL，テラゾシン群では2.18 ng/mL，2.49 ng/mLと両群とも有意に増加したが，それらの変化の程度は両群間で有意差を認めなかった<sup>17)</sup>。以上のように， $\alpha 1$  アドレナリン受容体遮断薬は血清PSA値に影響を及ぼさない。

ホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase ; PDE) 5阻害薬であるタダラフィル (ザルティア®錠) は前立腺肥大症のもう1つの基本的な薬剤であり，平滑筋の弛緩に働く環状グアノシンーリン酸 (cyclic guanosine monophosphate ; cGMP) の分解を阻害して前立腺肥大症に伴う下部尿路症状を改善する。本邦，韓国および台湾の前立腺肥大症患者612例をプラセボ群 (154例)，タダラフィル2.5 mg/日群 (151例)，タダラフィル5.0 mg/日群 (155例)，あるいはタムスロシン0.2 mg/日群 (152例) に無作為に割り付けて12週間観察した二重盲検比較試験では，血清PSA値の平均変化量はプラセボ群で-0.03 ng/mL，タダラフィル2.5 mg/日群で0.04 ng/mL ( $p = 0.412$ , vs プラセボ群)，タダラフィル5.0 mg/日群で0.13 ng/mL ( $p = 0.083$ ) であり，有意差はなかった<sup>18)</sup>。Donatucciら<sup>19)</sup>は，タダラフィル20 mg, 10 mg, 5 mg, 2.5 mgおよびプラセボを用いた12週間の無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial ; RCT) を終了した427例の前立腺肥大症患者に対して，タダラフィル5 mgをさらに52週間継続投与したオープンラベル延長試験結果を報告している。無作為割り付け時，オープンラベル延長試験開始時 (12週後) および試験終了時 (64週後) の血清PSA値 (平均±標準偏差) はそれぞれ  $1.6 \pm 1.4$  ng/mL,  $1.6 \pm 1.3$  ng/mL,  $1.8 \pm 1.4$  ng/mLであり，大きな変化は認められなかった。しかし，長期間にわたってプラセボと比較した報告はなく，タダラフィルが血清PSA値に及ぼす長期的な影響は明らかではない。

## 参考文献

- 1) Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase type 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002; 60: 434-41. (II)
- 2) Debruyne F, Barkin J, van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C; ARIA3001, ARIA3002 and ARIB3003 Study Investigators. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5  $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2004; 46: 488-94; discussion 495. (III)
- 3) Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*. 2008; 179: 616-21; discussion 621. (II)
- 4) Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010; 57: 123-31. (II)
- 5) Tsukamoto T, Endo Y, Narita M. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol*. 2009; 16: 745-50. (II)
- 6) アボルプ®カプセル 医薬品インタビューフォーム. 2017 (第8版).
- 7) Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, Schulman CC, Roehrborn CG. The interpretation of

- 
- serum prostate specific antigen in men receiving 5 $\alpha$ -reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urol.* 2006; 176: 868-74. (VI)
- 8) Andriole GL, Marberger M, Roehrborn CG. Clinical usefulness of serum prostate specific antigen for detection of prostate cancer is preserved in men receiving the dual 5  $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride. *J Urol.* 2006; 175: 1657-62. (II)
  - 9) Amory JK, Anawalt BD, Matsumoto AM, et al. The effect of 5  $\alpha$ -reductase inhibition with dutasteride and finasteride on bone mineral density, serum lipoproteins, hemoglobin, prostate specific antigen and sexual function in healthy young men. *J Urol.* 2008; 179: 2333-8. (II)
  - 10) Jeong YB, Kwon KS, Kim SD, Kim HJ. Effect of discontinuation of 5  $\alpha$ -reductase inhibitors on prostate volume and symptoms in men with BPH: a prospective study. *Urology.* 2009; 73: 802-6. (III)
  - 11) Kim W, Jung JH, Kang TW, Song JM, Chung HC. Clinical effects of discontinuing 5-alpha reductase inhibitor in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol.* 2014; 55: 52-6. (IVa)
  - 12) Fujimoto K, Hirao Y, Masumori N, 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: 543-9. (IVa)
  - 13) 藤本清秀, 平尾佳彦, 大橋靖雄, 他. 酢酸クロルマジノン投与による前立腺肥大症患者の血清 PSA値およびテストステロン値の変動: 多施設共同前向き臨床研究. *泌紀.* 2011; 57: 177-83. (IVa)
  - 14) Noguchi K, Harada M, Masuda M, et al. Clinical significance of interruption of therapy with allylestrenol in patients with benign prostatic hypertrophy. *Int J Urol.* 1998; 5: 466-70. (IVa)
  - 15) Noguchi K, Suzuki K, Teranishi J, et al. Recovery of serum prostate specific antigen value after interruption of antiandrogen therapy with allylestrenol for benign prostatic hyperplasia. *Acta Urol Jpn.* 2006; 52: 527-30. (IVa)
  - 16) McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2387-98. (II)
  - 17) Brawer MK, Lin DW, Williford WO, Jones K, Lepor H. Effect of finasteride and/or terazosin on serum PSA: results of VA Cooperative Study#359. *Prostate.* 1999; 39: 234-9. (II)
  - 18) Yokoyama O, Yoshida M, Kim SC, et al. Tadalafil once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a randomized placebo- and tamsulosin-controlled 12-week study in Asian men. *Int J Urol.* 2013; 20: 193-201. (II)
  - 19) Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER, et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int.* 2011; 107: 1110-6. (IVa)

# 3

## 検診発見癌と 臨床診断(有症状発見)癌の 比較

**CQ8**

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

**CQ9**

検診発見癌と臨床診断(有症状発見)癌の進行度に  
違いはあるのか？

**CQ10**

検診発見癌と臨床診断(有症状発見)癌の生存率に  
違いはあるのか？

# CQ 8

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

### SUMMARY

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

### 解 説

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

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

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

公益財団法人前立腺研究財団は、平成17年度から毎年、日本人間ドック学会加盟施設における前立腺がん検診実施状況を調査している<sup>3-11)</sup>。最近の5年間(平成22～26年度)は調査対象施設の約50%にあたる150～170施設から回答があり、それらの施設において毎年23万～29万人が前立腺がん検診を受けている。調査開始以来、人間ドックにおける前立腺がん検診受診者は、横ばいかやや増加傾向である。前立腺癌発見率は0.21～0.26%であり、50歳以上を対象としていることの多い住民検診と比べると低い。人間ドック健診受診者は年齢層が低い(50歳未満が20～26%を占める)、前立腺癌発見率は低いものの、年齢階級が上がるにつれて発見率は高くなり、前立腺癌の早期発見に寄与していると考えられる。

長崎県では精度の高いがん登録事業が行われており、そのデータは全国癌罹患率等の推定や世界保健機関(World Health Organization; WHO)の附属組織である国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer; IARC)が5年毎に発刊する「5大陸のがん罹患(Cancer Incidence in Five Continents)」に利用されている。この長崎県がん登録事業報告によると、人間ドック健診およびPSA検診を含む検診・健診を契機に発見される前立腺癌の割合は、2006年が13.0%、2007年が15.7%、2008年が17.9%、2009年が19.7%、2010年が22.5%、2011年が25.5%、2012年が26.0%、2013年が27.1%と年々上昇している<sup>12)</sup>。

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

## 参考文献

- 1) 前立腺がん検診 市町村別実施状況 2015年6月調査. 東京:公益財団法人前立腺研究財団;2016.
- 2) 前立腺がん検診 市町村別実施状況 2012年6月調査. 東京:公益財団法人前立腺研究財団;2013.
- 3) 山中英壽, 島崎 淳, 伊藤一人, 山本 巧, 赤倉功一郎. 人間ドックにおける前立腺がん検診実施状況調査(平成17年度). 泌外. 2007; 20: 1113-5.
- 4) 山本 巧, 山中英壽, 島崎 淳, 伊藤一人, 赤倉功一郎. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告—平成18年度—. 泌外. 2008; 21: 1193-6.
- 5) 山本 巧, 山中英壽, 村井 勝, 島崎 淳, 伊藤一人, 赤倉功一郎. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告—平成19年度—. 泌外. 2009; 22: 1103-6.
- 6) 宮久保真意, 伊藤一人, 山中英壽, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告—平成20年度調査—. 泌外. 2010; 23: 1203-7.
- 7) 山本 巧, 山中英壽, 村井 勝, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告—平成21年度調査—. 泌外. 2011; 24: 1419-24.
- 8) 熊坂文成, 山中英壽, 村井 勝, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告—平成22年度調査—. 泌外. 2012; 25: 1741-5.
- 9) 熊坂文成, 山中英壽, 村井 勝, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告—平成23年度調査—. 泌外. 2013; 26: 1331-5.
- 10) 熊坂文成, 山中英壽, 村井 勝, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告(第8回調査)—平成24年度—. 泌外. 2014; 27: 1401-5.
- 11) 熊坂文成, 山中英壽, 村井 勝, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告(第9回調査)—平成25年度—. 泌外. 2015; 28: 1451-5.
- 12) 長崎県がん検診事業評価・精度管理事業 長崎県福祉保健部医療政策課. 長崎県がん登録事業報告. [http://gantaisaku.pref.nagasaki.jp/nagasaki\\_report.html](http://gantaisaku.pref.nagasaki.jp/nagasaki_report.html): accessed on December 19, 2017.

# CQ 9

## 検診発見癌と 臨床診断（有症状発見）癌の 進行度に違いはあるのか？

### SUMMARY

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

### 解説

一般的に、検診発見癌と臨床診断（有症状発見）癌の臨床病期分布の比較は、検診検査法に対する早期癌発見の有用性を評価するための初期段階の検証項目の1つである。PSA検査を用いた検診による明らかな転移癌罹患率と死亡率の低下効果が質の高い無作為化比較対照試験（randomized controlled trial；RCT）で証明された現在では、発見契機による癌進行度の比較の意義は限定的である。しかし、前立腺がん検診の曝露率が依然として低く、前立腺癌罹患数が上昇し、新規発見癌に占める転移癌の割合が米国と比較して比較的高い本邦においては、今後、検診がさらに普及した際の臨床病期分布の変化を観察するうえでの基盤的なデータとして重要な意義がある。また、新規腫瘍マーカー、画像診断、生検方法を含む新しい前立腺癌診断システムが開発された際の歴史的な比較対照としての意義もある。

### 1 検診群と非検診群の比較

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

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

横浜において2001～2010年の間に検診で発見された524例の前立腺癌と検診外で発見された1,044例の前立腺癌の臨床病理学的特徴の比較では、転移癌の比率は前者6.1%に対し後

者は17.3%と有意な差を認め、リスク分類の分布の比較では前者は後者に比べ有意に低いリスク群の段階で発見される傾向を認め、転移癌とPSA値100 ng/mL以上を進行癌と定義した場合、前者は7.8%であったのに対し後者は23.0%と有意に高くなった<sup>3)</sup>。

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

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

European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) のロツテルダムセクションの検診群で発見された前立腺癌822例と近隣の地域において発見された947例の臨床診断癌との臨床病理学的特徴の比較では、転移癌の比率は前者が0.8%であったのに対して後者は22.9%と非常に高く、両群間に有意差を認め、病理学的所見では低分化腺癌の割合が前者は6.5%、後者は27.9%と、後者が有意に悪性度の高い癌の診断比率が高かった<sup>6)</sup>。

## 2 検診発見癌の経年的な病期の変遷

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

## 3 PSA 検診曝露率と転移癌の比率の相関性

住民検診におけるPSA検診曝露率とがん登録に占める転移癌の比率の関係について、1992～2001年に群馬県在住の男性のPSA検診の受診者19,223人を対象に検証が行われた<sup>8)</sup>。住民検診未実施市町村は25市町村（40.3%）で、10年間の群馬県内62市町村別の累積検診曝露率は5%以下、5～10%、10～15%、15～20%、20～30%、30～40%、40～50%、50%以上の市町村数（構成比率）はそれぞれ7市町村（11.3%）、3市町村（4.8%）、3市町村（4.8%）、6市町村（9.7%）、7市町村（11.3%）、5市町村（8.1%）、3市町村（4.8%）、3市町村（4.8%）であった。群馬県下の市町村の住民検診におけるPSA検査曝露率と各市町村のすべての前立腺癌症例に占める転移癌症例の比率は、検診未実施あるいは曝露率5%以下では約35%、曝露率5～30%では24～28%であったのに対し、曝露率40～50%、50%以上ではそれぞれ16%、11%と低くなった。

- 1) 広域研究：日本における前立腺がん検診の広域研究，対照研究：前立腺がん検診の死亡率減少効果に関する検証研究，総括報告書（平成13～17年度）．東京：前立腺がん撲滅推進委員会・財団法人前立腺研究財団；2011. (IVb)
- 2) Kubota Y, Ito K, Imai K, Yamanaka H. Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in Japanese communities. *Prostate*. 2002; 50: 262-9. (IVa)
- 3) Sakai N, Taguri M, Kobayashi K, et al. Clinical outcomes of prostate cancer patients in Yokosuka City, Japan: A comparative study between cases detected by prostate-specific antigen-based screening in Yokosuka and those detected by other means. *Int J Urol*. 2015; 22: 747-52. (IVa)
- 4) Teishima J, Maruyama S, Mochizuki H, et al. Prostate cancer detection by prostate-specific antigen-based screening in the Japanese Hiroshima area shows early stage, low-grade, and low rate of cancer-specific death compared with clinical detection. *Can Urol Assoc J*. 2014; 8: E327-32. (IVa)
- 5) Kitagawa Y, Mizokami A, Namiki M. Trends of clinical symptoms and prognosis of middle-aged prostate cancer patients after instigation of prostate specific antigen-based population screening. *Prostate Int*. 2013; 1: 65-8. (IVb)
- 6) Vis AN, Roemeling S, Reedijk AM, Otto SJ, Schröder FH. Overall survival in the intervention arm of a randomized controlled screening trial for prostate cancer compared with a clinically diagnosed cohort. *Eur Urol*. 2008; 53: 91-8. (IVa)
- 7) Okihara K, Kitamura K, Okada K, Mikami K, Ukimura O, Miki T. Ten year trend in prostate cancer screening with high prostate-specific antigen exposure rate in Japan. *Int J Urol*. 2008; 15: 156-60; discussion 161. (IVa)
- 8) 武智浩之, 伊藤一人, 山本 巧, 他. 前立腺がん検診暴露率と発見がん症例の臨床的特徴の関係. 泌外. 2005 ; 18 : 997-9. (IVb)

# CQ 10

## 検診発見癌と 臨床診断（有症状発見）癌の 生存率に違いはあるのか？

### SUMMARY

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

### 解説

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

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

横浜において2001～2010年の間に検診で発見された524例の前立腺癌と検診外で発見さ

れた1,044例の前立腺癌の生存率の比較では、10年癌特異的生存率は前者が97%であったのに対して後者は86%と有意な差を認め、10年全生存率は前者が77%で後者は64%と有意な差を認めた<sup>2)</sup>。

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

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

European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) のロツテルダムセクションにおいて、検診群と非検診群で発見された前立腺癌の生化学的増悪率の比較が行われた<sup>5)</sup>。1993～2000年の調査期間に無作為に振り分けられた21,210例の検診群と21,166例の非検診群の、それぞれ1,339例(6.3%)、298例(1.4%)から前立腺癌が発見された。検診群は非検診群と比較して年齢やPSA値が有意に低く、Gleason score (GS)と臨床病期が良好で、局所浸潤、リンパ節転移、遠隔転移が明らかに少なかった。治療法別に両群間の生化学的無再発生存率を比較したところ、検診群と非検診群で発見された前立腺癌の5年生化学的無再発生存率はそれぞれ手術後は84.4%、58.9%、放射線療法後は71.0%、58.0%、ホルモン療法後は40.5%、16.3%であり、すべての治療において検診群が有意に良好であった。

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

ERSPCのイエテボリセクションにおいて検診群に無作為に振り分けられた9,972例を、実際の検診受診群(7,578例)と未受診群(2,394例)に分けて死亡率の比較が行われた<sup>7)</sup>。検診受診群、未受診群でそれぞれ990例、86例の前立腺癌が発見され、それぞれの23例、16例が前立腺癌死した。中央値13年の観察期間で、検診受診群と未受診群の全死亡率はそれぞれ13%、34%と有意差を認め、癌特異的死亡率はそれぞれ0.3%、0.8%と有意差を認めた。検診受診群での23例の癌死例のうち18例は検診プロトコールに沿って検診受診をしていたに

もかかわらず死亡したが、そのうち12例は初回検診において発見された前立腺癌で、2年毎の検診継続中に癌が発見された死亡例はわずか6例であった。

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

参考文献

- 1) Kubota Y, Ito K, Imai K, Yamanaka H. Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in Japanese communities. *Prostate*. 2002; 50: 262-9. (Ⅳa)
- 2) Sakai N, Taguri M, Kobayashi K, et al. Clinical outcomes of prostate cancer patients in Yokosuka City, Japan: A comparative study between cases detected by prostate-specific antigen-based screening in Yokosuka and those detected by other means. *Int J Urol*. 2015; 22: 747-52. (Ⅳa)
- 3) Teishima J, Maruyama S, Mochizuki H, et al. Prostate cancer detection by prostate-specific antigen-based screening in the Japanese Hiroshima area shows early stage, low-grade, and low rate of cancer-specific death compared with clinical detection. *Can Urol Assoc J*. 2014; 8: E327-32. (Ⅳa)
- 4) Kitagawa Y, Mizokami A, Namiki M. Trends of clinical symptoms and prognosis of middle-aged prostate cancer patients after instigation of prostate specific antigen-based population screening. *Prostate Int*. 2013; 1: 65-8. (Ⅳb)
- 5) Roemeling S, Roobol MJ, Gosselaar C, Schröder FH. 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. (Ⅳa)
- 6) Vis AN, Roemeling S, Reedijk AM, Otto SJ, Schröder FH. Overall survival in the intervention arm of a randomized controlled screening trial for prostate cancer compared with a clinically diagnosed cohort. *Eur Urol*. 2008; 53: 91-8. (Ⅳa)
- 7) Bergdahl AG, Aus G, Lilja H, Hugosson J. Risk of dying from prostate cancer in men randomized to screening: differences between attendees and nonattendees. *Cancer*. 2009; 115: 5672-9. (Ⅳa)
- 8) Roehl KA, Eggener SE, Loeb S, Smith ND, Antenor JA, Catalona WJ. Survival results in patients with screen-detected prostate cancer versus physician-referred patients treated with radical prostatectomy: early results. *Urol Oncol*. 2006; 24: 465-71. (Ⅳb)



# 4

## 前立腺がん検診の有効性評価

**CQ11** 前立腺がん検診の有効性評価方法は  
無作為化比較対照試験 (RCT) がベストか？

---

**CQ12** 検診実施による転移癌罹患率低下効果は  
証明されているのか？

---

**CQ13** 検診実施による前立腺癌死亡率低下効果は  
証明されているのか？

---

**CQ14** 検診実施による全死亡率低下効果はあるのか？

---

CQ

11

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

### SUMMARY

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

### 解説

本ガイドラインのCQ13 検診実施による前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか?の項にてエビデンスレベルの高い研究が紹介されているが, 検診の有効性評価として設定されるデザインは, メタアナリシス, 無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT), コホート研究, 症例対照研究, 時系列研究・地域相関研究が挙げられる。エビデンスレベルの比較では, コホート研究は前向き・後ろ向き研究の両者が可能であるものの観察研究であり, 症例対照研究は後ろ向き研究でありかつ観察研究である。したがって, コホート研究・症例対照研究ともに介入研究であるRCTと比べ検診の有効性評価の観点からも一段レベルの低い研究とされている。しかしながら, RCTが設定できない状況下である場合, 複数の症例対照研究あるいはコホート研究が有効性ありと判定すれば, RCTの研究結果がない場合でも検診の有効性評価は可能である。Wallnerらは前立腺がん検診と前立腺癌死亡の関連性について7つの症例対照研究を解析し, 両者の関連性があることを示唆するものの, バイアスに伴いその解釈に注意を要することを指摘している<sup>1)</sup>。時系列研究・地域相関研究は, 対象となった地区において経年的に研究対象疾患の死亡率が低下したとしても, がん検診以外の要因 (交絡因子) の影響が不明であるため, コホート研究・症例対照研究よりもさらにエビデンスレベルが低い位置付けとなる。前立腺癌に関しては前立腺癌死亡に直結する重要な交絡因子が乏しく, 『前立腺がん検診ガイドライン2010年増補版』<sup>2)</sup>で重要な研究として時系列研究であるオーストリアのチロール研究が紹介されているように, 検診の有効性評価に加味される研究も存在する。

前述のように, RCTはコホート研究, 症例対照研究, 時系列研究・地域相関研究と対比してエビデンスレベルの高い研究ではある。しかしながら, 介入研究としての検診研究を行う場合, 検診勧奨の有無から2群に割り付ける際, 対象集団が, たとえばその国家・地域性からみて特異な集団でないか, 無作為化に恣意性がないかの検証が必要である。また, 検診受診率のコンプライアンスや対照群の検診受診率 (コンタミネーション) も理想的な結果が

得られないこともままあり、方法論上の問題が存在する。米国のProstate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening研究<sup>3)</sup>では、対照群のコンタミネーションが高かったことが介入研究上の問題として議論された。ここで論点となるのは、介入研究デザインに問題がある場合に、RCTの1研究として、さらにメタアナリシスの1研究として採用するか否かである。

ガイドラインにおいてすべての既存研究の結果を考慮せずに選別を行うことは、「出版バイアス」と同じで恣意的な結果が誘導される恐れがあるとの意見がある<sup>4)</sup>。しかし、前立腺がん検診に関しては近年の検診システムや治療の進歩が著しく、PSA検査を十分に取り入れていない、あるいは精度の低い吸引細胞診を利用した確定診断を行っている、等の古い検診システムを評価したRCT論文や、逆にPSA検診が普及した地域において研究が行われ、非常に高い対照群のPSA検査コンタミネーションにより検診の有効性評価が困難になったRCT論文を、研究デザインのより優れたRCT論文と等価的に扱うことは誤った結論を導き出す恐れがある。

そのため、個々のRCTの質のレベルをよく調査したうえで有効性評価につなげることが重要である。米国泌尿器科学会(American Urological Association; AUA)のPSA screening guideline<sup>5)</sup>は、European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)<sup>6)</sup>、PLCO Cancer Screening研究<sup>7)</sup>のRCTに対して個々のRCTの質のレベルを検証し、ERSPCはmoderate、PLCO Cancer Screening研究はlowとし、ERSPCをより質の高い位置付けとした。

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

最も注意しなければならないのは、メタアナリシスの評価である。個々のRCTの質を考慮せずに研究規模と死亡率低下効果のリスク比のみで算定すれば、検診の有効性評価を誤った結論に導く可能性がある。その事例として、Ilicらのメタアナリシス<sup>9)</sup>は問題点が多く、多方面から批判されている。Heidenreichら<sup>10)</sup>は同メタアナリシスに対する批判を行い、質の高いRCTを重要視すべきとの見地からERSPC<sup>6)</sup>とイエテポリ研究<sup>11)</sup>を取り上げるべきとしている。RCTは検診の有効性評価において最も重要な研究であるが、正しい結論を導くためには研究の形式のみならず研究内容の本質について問題点がないか検証が必須である(参照：CQ13 検診実施による前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか?)。

今後、本邦においても前立腺がん検診の死亡率低下効果の大きさの評価、またより有効性を高め、不利益を減らす検診システムの構築が必要である。しかし、本邦でPSA検診実施・未実施の比較を目的とした介入研究であるRCTを企画・開始することは、時間、費用、労力の点からも困難である。そのため、まずは現在実施中の前立腺がん検診の精度管理を徹底させることが非常に重要である。次の段階としては、将来がん登録とリンクした検診、診断、治療、予後を含めたデータベースの構築が重要で、それにより、より優れた検診システム構

築のためのコホート研究, 症例対照研究, 時系列研究・地域相関研究の実施が可能になると考えられる。

参考文献

- 1) Wallner LP, Jacobsen SJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer mortality: a systematic review. *Am J Prev Med.* 2013; 45: 318-26. (I)
- 2) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺がん検診ガイドライン2010年増補版. 東京: 金原出版; 2009. p.13-18.
- 3) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1310-9. (II)
- 4) 佐川元保, 薄田勝男, 佐久間勉. がん検診の有効性評価の考え方—PSA検診の有効性を証明するためには何が必要か? 臨泌. 2010; 64: 881-8. (VI)
- 5) American Cancer Society Recommendations for Prostate Cancer Early Detection. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/early-detection/acs-recommendations.html> : accessed on January 8, 2018.
- 6) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012; 366: 981-90. (II)
- 7) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104: 125-32. (II)
- 8) Draft Recommendation Statement Prostate Cancer: Screening. U.S. Preventive Services Task Force. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft/prostate-cancer-screening1> : accessed on November 27, 2017.
- 9) Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (1): CD004720. (I)
- 10) Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, et al; European Association of Urology. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol.* 2013; 64: 347-54. (VI)
- 11) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 725-32. (II)

# CQ 12

## 検診実施による 転移癌罹患率低下効果は 証明されているのか？

### SUMMARY

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

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

### 解説

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

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

前立腺がん検診の導入が遅れているアジア各国では、前立腺がん登録における転移癌の比

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

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

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

本邦で行われた研究<sup>11)</sup>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例であり、このうち2回目以降の検診で進行癌(臨床病期C、D)と診断された31例を症例群とした。対照群は、検診実施年月、年齢、居住市町村を一致させた男性を1:5の比率で受診者名簿から選んだ。過去3年以内に検診受診歴のある症例を「受診歴あり」、それ以前に受診していた症例を「受診歴なし」とした。症例群での検診受診歴ありは23%、対照群の受診歴ありは45%であり、過去3年以内の検診受診により進行癌発見リスクのオッズ比(odds ratio; OR)は0.36(95%CI: 0.15～0.87)、つまり64%も進行癌発見リスクが低下するとの結果であった(p < 0.05)。検診受診間隔別の検討では、ORに有意差が認められたのは1年前の受診のみであった(OR: 0.22, 95%CI: 0.07～0.70)。症例群も対照群も検診受診者から抽出されており、検診法は様々

であることから、一般住民に対してPSA単独検診を提供した場合の効果は不明である。しかし、本邦で実施された症例対照研究で検診の実施による進行癌罹患率低下を証明したことの重要性は高い。

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

一方で、PSA検診の有効性を検証し否定的な結果が出たRCTとして、Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening研究は2009年に結果が発表された<sup>12)</sup>が、2010年以降に刊行された日本泌尿器科学会の関連ガイドラインでは、この研究は対照群のコンタミネーションの問題が大きくRCTとしての意義が限定的であることから、一貫して死亡率低下の証拠となる論文として採用していない<sup>13-15)</sup>。対照群のコンタミネーションの大きさは転移癌症例比率の低さからも窺うことができ、PLCO Cancer Screening研究で発見された前立腺癌の臨床病期分布をみると対照群の転移癌症例比率はわずか2.7%と低く、検診群の臨床病期分布と変わらなかった。本邦における検診とがん登録のデータベースに基づいた研究では、住民検診でPSA検診を導入していない、あるいは導入していてもPSA検診曝露率が5%以下の地域では、がん登録症例に占める転移癌の比率は約35%であった<sup>16)</sup>ことから、PLCO Cancer Screening研究の対照群を非検診群として検診群と前向きに比較することは妥当ではない。2017年時点でPLCO Cancer Screening研究をPSA検診の有効性を検証する研究として採用することは、主な専門機関の最新のガイドライン・勧告が見送っている<sup>17-19)</sup>。

将来の検診受診戦略に影響を与える起点としてPSA値が利用される場合、PSA基礎値と呼ばれることが多く、人種・家族歴を超える将来の前立腺癌罹患リスク予測因子として、検診システムの構築にあたり大きな役割を担っている。これまで、PSA基礎値と長期的な転移発現リスク、前立腺癌死の関係について重要な検証が行われている(参照：CQ19 PSA基礎値によるリスク細分化オーダーメイド検診は有用か?)。

60歳時のPSA値と転移進展リスク、前立腺癌死亡リスクを検証したコホート内症例対照研究は、スウェーデンの心血管疾患に関するMalmö Preventive Projectのコホートデータベースを利用し、保管凍結血清を用いて60歳時のPSA値を測定し、2006年末までの前立腺癌の罹患、転移癌進展、死亡リスクとの関連を検証した<sup>20)</sup>。研究期間中に同地域ではPSA検診はほとんど普及しておらず、60歳時点でのPSA値と前立腺癌の自然史の関係を検証した研究といえる。各種イベント(前立腺癌の診断、転移、癌死)を経験した症例群に対して、対照群として症例群のイベント発生時にそれぞれのイベントが発生していないこと、また年齢と採血日の適合を条件に対象者を抽出した。2006年末までに126例の前立腺癌が診断され、うち43例が転移癌へ進展し、35例の前立腺癌死亡を認めた。前立腺癌進展、転移癌進展に関するAUC-ROC(受信者操作特性[receiver operating characteristic; ROC]曲線下面積[area under the curve; AUC])を用いた予測能の検証結果では、60歳時のPSA値は85歳までの前立腺癌の診断(AUC-ROC:0.76)、前立腺癌転移進展(AUC-ROC:0.86)と有意に関

連した。また、前立腺癌診断、転移進展の生涯リスクは60歳時のPSA基礎値上昇に応じて増加したことから、60歳代のPSA基礎値は検診のオーダーメイド化に際し重要なインデックスになると期待されている。

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

## 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺がん検診ガイドライン2008年版. 東京: 金原出版; 2008.
- 2) Aus G, Bergdahl S, Lodding P, Lilja H, Hugosson J. 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. (II)
- 3) Miyamoto S, Ito K, Miyakubo M, et al. Impact of pretreatment factors, biopsy Gleason grade volume indices and post-treatment nadir PSA on overall survival in patients with metastatic prostate cancer treated with step-up hormonal therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012; 15: 75-86. (IVb)
- 4) Ito K. Prostate cancer in Asian men. *Nat Rev Urol.* 2014; 11: 197-212. (IVa)
- 5) Kubota Y, Ito K, Imai K, Yamanaka H. Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in Japanese communities. *Prostate.* 2002; 50: 262-9. (IVa)
- 6) 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. (IVb)
- 7) Fujimoto H, Nakanishi H, Miki T, et al. Oncological outcomes of the prostate cancer patients registered in 2004: report from the Cancer Registration Committee of the JUA. *Int J Urol.* 2011; 18: 876-81. (IVb)
- 8) Ito K, Yamamoto T, Miyakubo M, et al. Impact of exposure rate of prostate specific antigen (PSA) screening on incidence of metastatic prostate cancer in Japan [abstract]. *J Urol.* 2009; 181 Suppl: 798-9. (IVb)
- 9) Okihara K, Kitamura K, Okada K, Mikami K, Ukimura O, Miki T. Ten year trend in prostate cancer screening with high prostate-specific antigen exposure rate in Japan. *Int J Urol.* 2008; 15: 156-60; discussion 161. (IVa)
- 10) Kerkhof M, Roobol MJ, Cuzick J, et al. Effect of the correction for noncompliance and contamination on the estimated reduction of metastatic prostate cancer within a randomized screening trial (ERSPC section Rotterdam). *Int J Cancer.* 2010; 127: 2639-44. (III)
- 11) 中川修一, 中村晃和, 渡辺 決. 前立腺がん検診の有効性と適切な受診間隔を検討するためのケース・コントロール研究. *日泌会誌.* 1998; 89: 894-8. (IVb)
- 12) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1310-9. (II)
- 13) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺がん検診ガイドライン2010年増補版. 東京: 金原出版; 2009.
- 14) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺癌診療ガイドライン2012年版. 東京: 金原出版; 2012. p.29-49.
- 15) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺癌診療ガイドライン2016年版. 大阪: メディカルビュー社; 2016. p.40-55.
- 16) 武智浩之, 伊藤一人, 山本 巧, 他. 前立腺がん検診暴露率と発見がん症例の臨床的特徴の関係.

- 泌外. 2005 ; 18 : 997-9. (Ⅳb)
- 17) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2016. p14-16. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf> : accessed on November 27, 2017.
  - 18) Draft Recommendation Statement Prostate Cancer: Screening. U.S. Preventive Services Task Force. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/prostate-cancer-screening1> : accessed on November 27, 2017.
  - 19) Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. J Urol. 2013; 190: 419-26.
  - 20) Vickers AJ, Cronin AM, Björk T, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. BMJ. 2010; 341: c4521. (Ⅳb)
  - 21) Vickers AJ, Ulmert D, Sjöberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. BMJ. 2013; 346: f2023. (Ⅳb)

# CQ 13

## 検診実施による 前立腺癌死亡率低下効果は 証明されているのか？

### SUMMARY

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

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

オーストリア・チロル地方で行われた実践的な前向き観察研究では、20年の観察期間中にPSA検査曝露率は86.6%となり、実測死亡率は死亡率の予測値に対して64%低下した。

### 解 説

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

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

検診群と対照群の累積癌診断率の差が小さい4カ国のうち最も研究参加人数が多いフィンランドセクションでは、1996～1999年に年齢55, 59, 63または67歳の前立腺癌の既往歴のない80,144例を検診群31,866例、対照群48,278例に無作為に割り付け、検診群は4年間隔で

PSA 検診受診を推奨し、PSA 値が4.0 ng/mL以上の被験者には直腸診、経直腸超音波検査 (transrectal ultrasonography ; TRUS) および前立腺生検の実施を勧告し、PSA 値が3.0～3.99 ng/mLの被験者は1996～1998年は直腸診、1999年以降はfree-to-total PSA ratio (F/T PSA) のカットオフ値を16%に設定し、癌疑い例に精密検査の実施を勧告した。中央値12年の観察期間中に検診群の2,883例(9.0%)および対照群の3,337例(6.9%)が前立腺癌と診断され、前立腺癌死亡は検診群149例(0.47%)、対照群266例(0.55%)であり、両群の前立腺癌特異的死亡率には統計学的有意差を認めなかった(検診群のハザード比[hazard ratio ; HR] : 0.85,  $p = 0.10$ )<sup>4)</sup>が、約8年目以降に両群の死亡率の差が拡大する傾向が認められた<sup>4)</sup>。その後ERSPCのフィンランドセクションの解析<sup>5)</sup>により、研究開始前の1～3年間のPSA検査のコンタミネーションは1.4%と低く、対照群の研究開始後4年間のPSA検査のコンタミネーションは18.1%と比較的低く抑えられていたが、その後コンタミネーションは増加し、8年間、12年間では47.7%、62.7%の研究参加者がPSA検査を少なくとも1回受けていた。対照群の多くの男性が15年の経過観察期間でPSA検査を受けており、コンタミネーションの影響でフィンランドセクションの検診群と対照群の死亡率の差は小さくなり、ERSPCのオランダ、スウェーデンセクションと異なり明確な両群間の死亡率低下効果の差が証明できなかったと結論している。

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

RCTでは、検診群の検診受診コンプライアンスや対照群の検診受診(コンタミネーション)の影響により、個人レベルでの検診受診の効果は過小評価される可能性を考慮しなければならない。ERSPC参加国の中で研究精度の高い2カ国とコンタミネーションや死亡数把握に問題がある5カ国を合わせてもITS解析で有意差があり、しかも癌症例の経過観察期間中央

値が検診群で6.4年、対照群で4.3年<sup>3)</sup>と短いにもかかわらずコホート全体で両群間の死亡率に差が出たことは、PSA検診の死亡率低下効果の大きさに起因すると考えられる。さらに、ERSPCの検診群の癌死例の約75%は初回検診発見癌であり<sup>3)</sup>、検診開始当初は進行癌がかなり含まれていたと考えられる。ERSPCの検診研究開始年齢である55歳よりも若い年齢で理想的な検診システムが提供された場合には検診群の癌死亡率はさらに低下していた可能性があり、ERSPCで示されたPSA検診による癌死亡率低下効果は理想的なPSA検診における癌死亡率低下効果を過小評価している可能性がある。

より長期間経過観察を行ったPSA検診のRCTは、ERSPCとは独立して1995年に開始され、その後ERSPCに参加し約60%の症例データの提供を行ったスウェーデン・イエテボリ研究である<sup>7)</sup>。イエテボリ研究の検診対象は50～64歳の男性で、約2万例を検診群と対照群に無作為に振り分け、検診群では2年毎のPSA検査を推奨し、検診群の参加者中約75%が実際に少なくとも1回のPSA検査を受け、対照群のPSA検診のコンタミネーションが低く抑えられた。中央値14年の経過観察の結果、検診群は対照群と比較しITS解析で44%、検診群の実際の検診受診者では56%の死亡率低下効果を認めた。

米国のProstate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening 研究<sup>8-10)</sup>は、約76,000例を検診群と対照群に無作為に分け、検診群ではPSA検診を1回/年で6年間、直腸診を1回/年で4年間提供し、対照群では通常の医療ケアが行われた。PLCO Cancer Screening 研究の最も重大な問題点は対照群のPSA検診のコンタミネーションの高さで、研究登録前の3年間で44%の参加者にPSA検査の実施歴があり、研究開始後4年間で40%がPSA検診を受診していた。その後、2010年に報告された調査で対照群の研究開始から5年の時点で一部の研究参加者に対して過去数年以内のPSA検査実施率を調べたところ、85%と高かった<sup>11)</sup>。2016年に報告された調査では、対照群の約90%が研究期間内に少なくとも1回のPSA検査を受けており、さらに研究開始後6～12年の調査では検診群よりも対照群の検診実施率は高かった<sup>12)</sup>。そのようなPSA検査の実施背景の結果、両群ともに転移癌の比率は非常に低く(対照群2.7%、検診群2.4%)<sup>8)</sup>、13年<sup>9)</sup>、15年<sup>10)</sup>の経過観察結果においても前立腺癌死亡率は両群間で差がなく、検診群と非検診群を比較したPSA検診の有効性検証の論文として評価することは困難である。またPLCO Cancer Screening 研究は、著者らが後に検診群を組織型検診、対照群を任意型検診として両検診形態の死亡率低下効果を比較する研究と位置付けを変えた<sup>9,10)</sup>が、両群ともPSA検査が高曝露されている集団であり、研究開始後6～12年の検診実施率は検診群よりも対照群の方が高かった<sup>12)</sup>ことから、両検診形態の比較も困難である。PLCO Cancer Screening 研究は両群の参加者をすべてまとめてPLCO Cancer Screening 研究のデータベースを利用したコホート内症例対照研究として、過去の検診受診の有無や頻度による前立腺癌の転移癌罹患率・死亡率との関係を検証するのが最も妥当である<sup>13)</sup>。PLCO Cancer Screening 研究のコホートをRCTの割り付け群別の比較ではなく研究開始以前3年間のPSA検診受診群と非受診群で比較した後ろ向き解析では、前者の死亡率は後者に比べ45%低下していた<sup>14)</sup>。

また、RCTで証明された癌死亡率低下効果が地域社会においてがん検診を導入した場合にも得られるか否かについては、検診システムの実用性の問題から同様の成果が得られない

ことも多い。PSA 検診では、実践的な検診の有効性検証研究と位置付けられているオーストリア・チロル地方の20年間の成果が報告された<sup>15)</sup>。1988年よりPSA 検査と直腸診による検診、1993年より45～75歳の住民に対して無料でPSA 検診を開始した結果、2005年にはPSA 検診曝露率は86.6%に上昇し、2008年の時点の実測死亡率は死亡率の予測値に対して64%低下していた。国家レベルでの疫学データとしてPSA 検診の前立腺癌死亡率低下効果への関与は、米国のがん登録データにより検証できる。米国では、50歳以上の男性の75%は少なくとも1回はPSA 検診を受診し、1992年以降、前立腺癌死亡率は低下しつづけ、2012年の死亡率は1990年と比べ約50%低下しており<sup>16)</sup>、PSA 検診の普及と適切な治療によるものと考えられている。

検診効率の簡易指標であるが、1人の前立腺癌死亡を減らすために必要な検診受診勧奨者数(number needed to invite ; NNI)、癌診断症例数(number needed to diagnose ; NND)についていくつかの報告がある。ERSPCの観察期間中央値13年の解析結果<sup>3)</sup>ではNNIは781人、NNDは27人であり、イエテボリ研究での検証ではNNIは293人、NNDは12人であった<sup>7)</sup>。ERSPCの結果はイエテボリ研究と比べて経過観察期間が短く、コントロール群のPSA 検査のコンタミネーションが高いことがわかっており、検診の有効性や検診効率は生涯にわたる検診受診の有効性と比べ過小に評価されていると考えられる。ERSPCのデータを基に25年間の検診介入の際の検診効率を試算した研究<sup>17)</sup>では、1人の前立腺癌死亡を減らすために必要な検診受診者数(number needed to screen ; NNS)は262人、1人の前立腺癌死亡を減らすために必要な前立腺癌治療症例数(number needed to treat ; NNT)は9人と、長期間の検診実施により検診効率は改善することが示唆されている。また、米国での前立腺癌罹患率を欧州で行われたERSPCの結果に外挿した場合、NNSは186～220人、NNTは2～5人と大幅に検診効率が向上すると推定されている。直接比較できるものではないが、マンモグラフィを用いた乳がん検診の13年の経過観察でのNNIは1,339～2,000人であり<sup>18)</sup>、PSA 検診の検診効率は乳がん検診や他のがん検診と比較して良好である(参照：CQ41 前立腺がん検診の検診効率はほかのがん検診と比較し妥当なレベルか?)。さらに、前立腺がん検診はPSA 基礎値により将来の前立腺癌罹患・死亡リスクが細分化できる可能性があり、定点的なPSA 基礎値測定によるオーダーメイド検診が可能になり、それにより検診効率はさらに改善する可能性が示唆されている(参照：CQ19 PSA 基礎値によるリスク細分化オーダーメイド検診は有用か?)。

ERSPCとイエテボリ研究で確定したPSA 検査を基盤とした前立腺がん検診の死亡率低下効果は、実践的な研究であるオーストリア・チロル地方の20年にわたる前向き観察研究により実効性も証明されているが、検診の実施形態として組織型検診と任意型検診での実施はどちらが癌死亡率低下効果や検診効率の観点から優れているか検討することも重要である。イエテボリ研究における18年の経過観察結果では、任意型検診(イエテボリ研究における対照群)と組織型検診(イエテボリ研究における検診群)のがん検診としての有用性について検討された。歴史対照として1990～1994年のpre-PSA eraのデータを基に前立腺がん検診を導入しなかった場合(検診未実施)の前立腺癌罹患率、死亡率が推計され、組織型検診と任意型検診との対比が行われた<sup>19)</sup>。NNIとNNDについても検診未実施の際の罹患率、死亡率

の推計値、実際の罹患率、死亡率のデータを用いて算出した。18年間で検診群（組織型検診）では1,396例の前立腺癌が診断され、79例が前立腺癌死し、対照群（任意型検診）ではそれぞれ962例、122例であった。検診群（組織型検診）での累積癌罹患率、死亡率はそれぞれ16%、0.98%であり、同集団に対して検診未実施の場合はそれぞれ6.8%、1.7%であった。対照群（任意型検診）での同様の解析では実際の罹患率、死亡率は11%、1.5%であり、同集団に対して検診未実施の場合には6.9%、1.7%であった。組織型検診により前立腺癌死亡は検診未実施と比べ0.72%（95%CI：0.50～0.94）低下し、RR低下は42%（95%CI：28～54）であった。任意型検診では前立腺癌死亡は検診未実施と比べ0.20%（95%CI：-0.06～0.47）低下し、RR低下は12%（95%CI：-5～26）であった。組織型検診と任意型検診のNNIはそれぞれ139人（95%CI：107～200）、493人（95%CI：213～-1,563）、NNDはそれぞれ13人、23人であった。組織型検診は前立腺癌死亡率を低下させるが、過剰診断が増加すること起因するものではなかった。任意型検診は前立腺癌死亡率低下効果があったとしても非常に低く、より過剰診断を伴う可能性があり、組織型検診と比べると1人の癌死亡を防ぐために2倍の前立腺癌診断が必要との結果になったことから、組織型検診の方が検診形態としてはより効果的であると結論している。

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

その他、前立腺がん検診の癌死亡率低下効果に関するシステマティックレビューとしては2013年にIlicらが発表したレビュー<sup>21)</sup>があり、PSA検診の有効性を否定する結果が出ている。このシステマティックレビューは5つのRCTを検討対象に入れているが、ERSPC以外のカナダ・ケベック州のRCT<sup>22)</sup>、米国のPLCO Cancer Screening研究<sup>3)</sup>、スウェーデンのノルコーピング研究<sup>23)</sup>、ストックホルム研究<sup>24)</sup>は対照群のコンタミネーションが高い、検診システムが古く現在のPSA検診システムの評価に耐えられない等、問題が多い。明らかに質の異なる研究を批判的検証なしにERSPCと同等の研究として解析を行っているため、本ガイドラ

インにおけるがん検診有効性検証の科学的根拠としては採用を見合わせた。ERSPC以外の4つのRCTのうち、すでに問題点を挙げたPLCO Cancer Screening研究以外の3つのRCTにおける問題点の概要は以下のとおりである。

- ①カナダ・ケベック州で1988年より行われたRCT<sup>22)</sup>は、検診群に振り分けられた参加者の実際の検診受診率が23%と極めて低いことが問題である。検診群のコンプライアンスが非常に悪くRCTとしては失敗したことから、ITS解析ではなくコホート研究として実際の検診受診者と非受診者間の癌死亡率の比較を行っている。検診群に振り分けられたが実際はPSA検査を受けていない23,801例のうち93例が前立腺癌で死亡し、年間死亡率は10万人年あたり53.0人であった。また、対照群に振り分けられPSA検査を実際に受けなかったグループの年間死亡率は10万人年あたり41.6人で、検診群に振り分けられPSA検査を受けていないグループの死亡率と差がなかった( $p = 0.22$ )。一方、実際の検診受診者と非受診者の比較では、検診非受診者38,056例の死亡率は10万人年あたり48.7人であったのに対し、検診受診者8,137例の死亡率は10万人年あたり15.0人と、69.2%も死亡率が低くなった。Cochraneレビューでは、RCTとしては失敗したケベック研究をRCTデータとしてメタアナリシスに加えていることが問題である。
- ②スウェーデンのノルコーピング研究<sup>23)</sup>は、1987年に直腸診の癌診断能・忍容性・費用を検証するために開始された研究である。1987～1999年の13年間に検診群と対照群で発見されたそれぞれ85例、292例の前立腺癌症例について、2008年までの癌特異的死亡率の群間比較を行った。その結果、両群間の癌特異的死亡率に差が認められなかった。しかし、元々PSA検診の死亡率低下効果をアウトカムとして検証するために前向きに企画されたRCTではないことから、検診群の検診システムは古く、現在の検診システムの評価には耐えられない。それにもかかわらずCochraneレビューではRCTとしてデータをメタアナリシスに加えていることが問題である。具体的には、検診群の検査は2回までの検診(1992年以前)は直腸診のみ3年毎に実施され、1993年と1996年の2回はPSA検査が併用されたものの13年の研究期間中に2回のPSA検診の受診機会が与えられただけで、さらにPSA検査の曝露率は初回(1993年)は60%と比較的高いが1996年の2回目は30%と低い。そのため、検診群の発見癌85例の中でPSA検診を契機に発見された癌症例はわずか23例(27%)であった。さらに、前立腺癌の確定診断方法としては、精度が非常に低い吸引細胞診を採用していることが極めて大きな問題である。このように、ノルコーピング研究は検診から確定診断までのシステムが十分に機能していないため、検診群で発見された癌症例の44%が進行癌であり、既存研究の進行癌の比率(ERSPC検診群：11%、イエテボリ研究検診群：13%、PLCO Cancer Screening研究検診群：3.5%、PLCO Cancer Screening研究対照群：4.6%)と比較しても非常に高い。また治療戦略も現在の標準治療とは乖離があり、ノルコーピング研究の結果は現在の検診システムの有効性評価に耐えられない。
- ③ストックホルム研究<sup>24)</sup>は2009年に報告されたが、ストックホルム南病院の管轄地域に住む55～70歳を対象に、前立腺癌症例等を除いた24,772例の母集団と検診群として無作為に選んだ2,374例(実際の検診プログラム参加者：1,769例、不参加者：605例)を比較した研究である。検診での検査は直腸診、TRUS、PSA検査が行われ、直腸診あるいはTRUS

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

参考文献

- 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1320-8. (II)
- 2) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012; 366: 981-90. (II)
- 3) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality : results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; 384: 2027-35. (II)
- 4) Kilpeläinen TP, Tammela TL, Malila N, et al. Prostate cancer mortality in the Finnish randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105: 719-25. (II)
- 5) Kilpeläinen TP, Pogodin-Hannolainen D, Kempainen K, et al. Estimate of opportunistic prostate-specific antigen testing in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Urol*. 2017; 198: 50-7. (IVa)
- 6) Bokhorst LP, Bangma CH, van Leenders GJ, et al. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: reduction of prostate cancer mortality after correction for nonattendance and contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2014; 65: 329-36. (IVa)
- 7) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 725-32. (II)
- 8) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1310-9. (II)
- 9) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104: 125-32. (II)
- 10) Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer*. 2017; 123: 592-9. (II)
- 11) Pinsky PF, Blacka A, Kramer BS, Miller A, Prorok PC, Berg C. Assessing contamination and compliance in the prostate component of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Clin Trials*. 2010; 7: 303-11. (IVa)
- 12) Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1795-6. (IVb)

- 13) Ito K. Words of wisdom. Re: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *Eur Urol.* 2009; 56: 743-4. (Ⅴ)
- 14) Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 355-61. (Ⅲ)
- 15) Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria : prostate cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. *Int J Public Health.* 2012; 57: 57-62. (Ⅲ)
- 16) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66: 7-30. (Ⅳb)
- 17) Gulati R, Mariotto AB, Chen S, Gore JL, Etzioni R. Long-term projections of the harm-benefit trade-off in prostate cancer screening are more favorable than previous short-term estimates. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64: 1412-7. (Ⅳb)
- 18) Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening : an independent review. *Lancet.* 2012; 380: 1778-86. (Ⅳa)
- 19) Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* 2015; 68: 354-60. (Ⅳa)
- 20) Bokhorst LP, Venderbos LD, Schröder FH, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ. Do Treatment Differences between Arms Affect the Main Outcome of ERSPC Rotterdam? *J Urol.* 2015; 194: 336-42. (Ⅳa)
- 21) Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (1) : CD004720. (Ⅰ)
- 22) Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate.* 1999; 38: 83-91. (Ⅱ)
- 23) Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Löfman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ.* 2011; 342: d1539. (Ⅱ)
- 24) Kjellman A, Akre O, Norming U, Törnblom M, Gustafsson O. 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. *J Urol.* 2009; 181: 1615-21; discussion 1621. (Ⅱ)

## 検診実施による 全死亡率低下効果はあるのか？

### SUMMARY

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

### 解説

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

- 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1320-8. (II)
- 2) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at

- 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012; 366: 981-90. (II)
- 3) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014; 384: 2027-35. (II)
  - 4) Ito K. Prostate cancer screening: How to interpret the Göteborg and the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trials. 109th Annual Meeting of American Urological Association, The 8th AUA/JUA International Affiliate Society Meeting. San Diego. 2013. (VI)



# 5

## 前立腺がん検診の 対象・検査法・ 検診間隔

**CQ15** 検診受診者の適切な受診開始年齢は？

---

**CQ16** 検診受診中止判断に暦年齢・健康状態を考慮すべきか？

---

**CQ17** 検診における適切なPSAカットオフ値は？

---

**CQ18** 直腸診の検診・診断における単独検査・PSA検査の補完検査としての意義は？

---

**CQ19** PSA基礎値によるリスク細分化オーダーメイド検診は有用か？

---

## 検診受診者の 適切な受診開始年齢は？

### SUMMARY

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

### 解説

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

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

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

死亡率低下効果を指標とした本邦における無作為化比較対照試験(randomized controlled trial; RCT)のエビデンスは、現状ではない。これまで実施されたRCTでは対象となった年齢階層に違いがあり、それぞれのRCT結果の評価から有効性を認める受診開始年齢(下限年

齢)の設定が可能となる。欧州において、PSA検査を用いた前立腺がん検診の前立腺癌死亡率低下効果を検証した大規模なRCTの結果が報告された<sup>3)</sup>。行政が関与する一般人集団を対象にした住民検診では確実な前立腺がん検診の死亡率低下効果の証明が必要であるが、55～69歳の中核となる年齢層において検診群は対照群と比べintention-to-screen (ITS)解析で21%の死亡率低下効果が認められた。欧州の大規模なRCTで証明された死亡率低下効果を主眼におき、PSA値の前立腺癌診断の意義には人種間差がないとのこれまでの研究成果から、本邦におけるPSA値を基盤にした前立腺がん検診では55歳が開始年齢として妥当と考えられる。

一方で、前立腺がん検診の有効性を検証したRCTであるスウェーデン・イエテボリ研究<sup>4)</sup>では50～64歳を対象にし、2年毎のPSA受診勧奨を行った検診群では対照群と比較して有意な死亡率低下効果が証明された(参照：CQ13 検診実施による前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか?)。さらにその後、50～54歳の年齢階層においてPSA検診実施に伴う死亡率低下効果を認めたコホート研究の結果が世界で初めて報告された<sup>5)</sup>。イエテボリ研究の検診群に振り分けられた50～54歳の3,479例の男性(検診群)と、pre-PSA eraの1982～1985年にスウェーデン・マルメで行われた高血圧・生活習慣病・心血管系疾患の予防プロジェクトに参加した51～55歳の4,060例の男性(非検診群)について17年以上経過観察したところ、検診群では非検診群に比べ累積罹患率が2.56(95%CI:2.18～3.02)倍高くなり、転移癌罹患リスクは0.43(95%CI:0.22～0.79)倍に低下し、前立腺癌死亡リスクは0.29(95%CI:0.11～0.67)倍に低下した。さらに、検診効率の簡易指標である1人の前立腺癌死を防ぐために必要な検診受診勧奨者数(number needed to invite; NNI)は176人、必要な前立腺癌診断症例数(number needed to diagnose; NND)は16人と算定もされており<sup>5)</sup>、研究のエビデンスレベルが異なり直接的な比較はできないが、55～69歳を対象とした欧州の大規模RCT<sup>3)</sup>の結果よりもNNI、NNDの結果が優れていた。そのことから、Carlssonらは<sup>5)</sup>PSA検診ガイドラインにおいては50～54歳の年齢階層へのPSA検診の提供を推奨してもよいのではないかと結論している。

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

50歳未満でのPSA検診受診に関しては死亡率低下効果を証明する、あるいは否定するエビデンスはないが、予備的な研究で50歳以下での単回のPSA値が25年後の進行癌発症の有意な予測因子であるとする症例対照研究が2008年に報告されており<sup>7)</sup>、進行癌が診断された症例の3分の2は50歳以下の時点で測定されたPSA値が上位20%(0.9 ng/mL以上)の男性であったことから、40歳代でのPSA基礎値の測定により将来の前立腺癌進展リスクの具体

的な層別化が可能になると期待できる。

## 2 本邦における他のがん検診と比べ、PSA検診の受診開始年齢からの癌発見率は相応な比率であるか？

『前立腺癌診療ガイドライン2016年版』の診療アルゴリズムにおいて、40～49歳の年齢階層は人間ドックを契機にしたPSA検査を推奨し、50歳以上の男性には住民検診の受診を推奨している。前述の海外のRCTでは、55歳以上が1つの開始年齢の指標と述べられている。診療アルゴリズムにおいて50歳を住民検診開始年齢と設定する根拠に、他のがん検診と対比した年齢階層別の前立腺癌発見率が挙げられる。人間ドック施設における平成17～25年度の前立腺がん検診の集計報告が指針となる<sup>8)</sup>。本邦の他のがん検診では癌発見率はおよそ0.1%前後であり、前立腺がん検診も他のがん検診と同等の癌発見率が必要と考えられる。同集計報告では年度毎に前立腺癌発見率を報告しており、全年度を通じて50歳以上の年齢階層において0.2%程度である<sup>8)</sup>。他のがん検診と比べて50歳以上の癌発見率は高く、前立腺癌罹患の高リスク集団に対象を限定して実施する住民検診では、50歳以上を検診の対象年齢とすべきである。

## 3 欧米のPSA検診ガイドラインにおける推奨の変遷と現況は？

米国泌尿器科学会(American Urological Association; AUA)のガイドラインである『前立腺癌の早期診断』は2013年に発刊され<sup>9)</sup>、本邦の『前立腺がん検診ガイドライン2010年増補版』で紹介した2009年発刊の『PSA適正使用指針』<sup>10)</sup>から大きく修正された。2013年版では、European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)のRCTの結果を重視し、shared decision makingのプロセスを経て55～69歳の年齢階層者に対して受診を推奨している。一方、欧州泌尿器科学会(European Association of Urology; EAU)の『Guidelines on Prostate Cancer』は毎年更新され、2017年のガイドライン<sup>11)</sup>ではPSA検診の受診をより強く推奨(Grade A)する対象としては、①50歳を超える年齢、②家族歴を有する45歳を超える年齢、③45歳を超えるアフリカ系米国人、④40歳時点でのPSA基礎値が1.0 ng/mLを超える男性、⑤60歳時点でのPSA基礎値が2.0 ng/mLを超える男性、としている。最新のEAUガイドラインを参考にし、本邦の住民検診、人間ドックを中心とした前立腺がん検診の形態に適合させる必要がある。EAUガイドラインにおいて、PSA検診の受診を推奨する対象の中で「50歳を超える年齢」に関しては住民検診、「40歳でのPSA基礎値測定」は任意型検診である人間ドックにおいて、本邦の検診システムに組み込むべきである。

### 参考文献

- 1) Ito K, Raaijmakers R, Roobol M, Wildhagen M, Yamanaka H, Schröder FH. 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. (IVb)
- 2) McGreevy K, Rodgers K, Lipsitz S, Bissada N, Hoel D. Impact of race and baseline PSA on longitudinal PSA. *Int J Cancer*. 2006; 118: 1773-6. (IVb)
- 3) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer

- (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; 384: 2027-35. (II)
- 4) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 725-32. (II)
  - 5) Carlsson S, Assel M, Ulmert D, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol*. 2017; 71: 46-52. (III)
  - 6) Godtman RA, Carlsson S, Holmberg E, Stranne J, Hugosson J. The effect of start and stop age at screening on the risk of being diagnosed with prostate cancer. *J Urol*. 2016; 195: 1390-6. (IVb)
  - 7) Ulmert D, Cronin AM, Björk T, et al. Prostate-specific antigen at or before age 50 as a predictor of advanced prostate cancer diagnosed up to 25 years later: a case-control study. *BMC Med*. 2008; 6: 6. (IVb)
  - 8) 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告—平成17年度～平成25年度—. 東京：財団法人前立腺研究財団. (V)
  - 9) Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013; 190: 419-26.
  - 10) Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, et al; American Urological Association. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol*. 2013; 189 (1 Suppl): S2-S11.
  - 11) EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2017. <http://uroweb.org/guideline/Prostate-Cancer> : accessed on January 8, 2018.

## 検診受診中止判断に暦年齢・健康状態を考慮すべきか？

### SUMMARY

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

### 解説

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

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

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

欧州泌尿器科学会 (European Association of Urology ; EAU) の前立腺癌ガイドライン2016年版<sup>5)</sup>では、余命とperformance statusに基づき早期前立腺癌診断を中止する年齢を決定すべきとし、European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)<sup>6)</sup>

やProstate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) 研究<sup>7)</sup>からのデータに基づき15年未満の余命の男性は検診受診による利益を得られない可能性を指摘している。同ガイドラインは、早期診断を中止すべき年齢設定は未解決であるものの個々の余命は考慮に入れるべきであるとしている<sup>5)</sup>。同時に、個々の余命を評価するシンプルな手段はないものの、個々の合併症は少なくとも暦年齢と同じく重要な因子であると記載されている。さらに国際老年腫瘍学会 (International Society of Geriatric Oncology ; SIOG) が提唱する高齢者に対する前立腺癌治療指針を紹介している。

## 1 高齢者に対するマネジメント：国際老年腫瘍学会 (SIOG) による推奨

『前立腺癌診療ガイドライン2016年版』において【検診】CQ3「前立腺がん検診の受診が推奨される対象者の年齢や健康状態の条件は？」<sup>8)</sup>が取り上げられ、高齢者の健康状態の初期評価として、SIOGのG8 geriatric screening tool<sup>9)</sup>が紹介された(表)。8項目の基本健康評価が設定され、総計15点以上の対象者は健康状態が良好 (fit) とされ、リスク分類に応じた治療指針を提唱している。G8 geriatric screening toolの回答に要する時間は5分程度であり、迅速に高齢者の健康状態の初期評価が可能である。14点以下の対象者は脆弱 (vulnerable)

表 G8 geriatric screening tool : 国際老年腫瘍学会 (SIOG)

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

①~⑧の総計が15点以上であれば良好な健康状態と評価される。

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

と虚弱 (frail) に分類される<sup>10)</sup>。

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

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

## 参考文献

- 1) 渡邊 洵. 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」平成6・7年度研究成果報告書. (VI)
- 2) Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al; National comprehensive cancer network. Prostate cancer early detection, version 1.2014. Featured updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2014; 12: 1211-9; quiz 1219.
- 3) American Cancer Society Recommendations for Prostate Cancer Early Detection. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/early-detection/acs-recommendations.html> : accessed on January 8, 2018.
- 4) Sammon JD, Pucheril D, Diaz M, et al. Contemporary nationwide patterns of self-reported prostate-specific antigen screening. JAMA Intern Med. 2014; 174: 1839-41. (IVb)
- 5) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2016. p.14-6. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf> : accessed on November 28, 2017.
- 6) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014; 384: 2027-35. (II)
- 7) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2012; 367: 203-13. (II)
- 8) 日本泌尿器科学会 (編). 前立腺癌診療ガイドライン2016年版. 大阪 : メディカルレビュー社 ; 2016. p.47-50.

- 9) Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 19-26.
- 10) Droz JP, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol.* 2014; 15 : e404-14. (VI)
- 11) Droz JP, Albrand G, Gillessen S, et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol.* 2017; 72: 521-31. (VI)

## 検診における 適切なPSAカットオフ値は？

### SUMMARY

検診におけるPSAカットオフ値は、全年齢で4.0 ng/mLが推奨される。また、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)を用いることも推奨される。年齢階層別カットオフ値によって若年者における前立腺癌診断の感度を改善して、適切な治療選択により前立腺癌死亡率が低下することが期待される。一方で、カットオフ値を引き下げることで不要な生検数の増加、過剰診断や過剰治療の増加等が懸念される。

### 解説

PSAカットオフ値の上限は、通常は4.0 ng/mLに設定されてきた。しかし、この値以下でもある程度の確率で前立腺癌が診断される。Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)においてプラセボ群に振り分けられたPSA 4.0 ng/mL以下の2,950例に対して前立腺生検を行ったところ、15.2%に前立腺癌が発見された<sup>1)</sup>。特にPSA 2.1～3.0 ng/mL, 3.1～4.0 ng/mLにおける癌発見率は、それぞれ23.9%, 26.9%と高かった。さらに、PSA ≤ 4.0 ng/mLの発見癌全体に占めるGleason score (GS) ≥ 7の癌の割合は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。そこで、PSAカットオフ値を引き下げることで検討されてきた。しかし、PSA ≥ 2.1 ng/mL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癌の発見数が増加する可能性がある。PSAカットオフ値を3.0 ng/mLあるいは2.5 ng/mLとした欧州の無作為化比較対照試験(randomized controlled trial; RCT)において前立腺癌死亡率の低下効果が証明されたが<sup>2,3)</sup>、カットオフ値を全年齢層において低下させることによって特に高齢者において不必要な生検や過剰治療が増加するリスクがある。一方、治療法の進歩により根治可能な癌の範囲も拡大すると推測されるため、PSA値がより高値で発見されても根治可能となることが期待される。前立腺がん検診におけるPSAカットオフ値は、過剰診断をできる限り避けつつ、治療を要する癌を検出して前立腺癌死亡率を低下させることを目的として設定すべきである。生検推奨の対象年齢、PSAカットオフ値や検診間隔等を変化させた35種類の検診方法のモデルを比較した研究によれば、前立腺癌死亡リスクは検診未実施の際は2.86%であったがPSA 4.0 ng/mLをカットオフ値とした毎年の検診により2.15%に減少した<sup>4)</sup>。対象年齢、PSAカットオフ値や検診間隔の条件を変化させても前立腺癌死亡リスクに大きな変動はなかったことから、現在の本邦での前立腺がん検診のPSAカットオフ値として推奨されている4.0 ng/mLは妥当である。ただし、前立腺癌家族歴や特定の遺伝子変化等の遺

伝的素因、人種等の要因に関して前立腺癌発症のリスク因子を有する男性でより低年齢層からPSA検診の受診を行う際には、PSAカットオフ値を下げることで有用かもしれない(詳細後述)。

本邦では、PSAカットオフ値として多くの検診で全年齢において4.0 ng/mLが用いられてきた。しかし、PSA値は年齢とともに上昇することが知られている<sup>5)</sup>。そこで、より余命の長い年齢層における前立腺癌診断の感度改善と適切な治療マネジメントによる前立腺癌死亡率低下のために、70歳未満の年齢層においてPSAカットオフ値を引き下げる年齢階層別カットオフ値(50～64歳：3.0 ng/mL、65～69歳：3.5 ng/mL、70歳以上：4.0 ng/mL)が提案され、有用性が報告された<sup>6)</sup>。また、オーストリア・チロル地方の検診研究では、free-to-total PSA ratio (F/T PSA) を併用して年齢階層別PSAカットオフ値(59歳以下：1.75 ng/mL、60～69歳：2.25 ng/mL、70歳以上：3.25 ng/mL)を用いることにより臨床的に意義のある(clinically significant；CS)前立腺癌を検出し、同時に生検数を減少させることが可能であったと報告された<sup>7)</sup>。本邦における年齢階層別カットオフ値を用いたPSA検診研究ではその有用性が示唆されているが、至適な年齢階層別カットオフ値についてはいまだ定まっていない<sup>8,9)</sup>。

前立腺癌家族歴に関して、第1度近親者の罹患者数とその近親者の癌診断時の年齢が若いことは当事者の前立腺癌の発症リスクを高めると報告されている<sup>10)</sup>。したがって、検診対象者のうち前立腺癌家族歴を有する男性に対して、検診受診を勧奨することは妥当である。また、BRCA1および2等の遺伝子に変異がある男性では前立腺癌発症のリスクが高いと報告されており、検診の個別化も提案されている<sup>11)</sup>。しかし、これらのリスク因子のみで前立腺癌発症のリスクを予測することは困難である。また、多数の一般人男性を対象とした住民検診において、リスク因子を考慮してカットオフ値を変更することは実務上不可能と考えられる。現時点においては、精密検査において追加の検査を行うことで高リスク群を同定し、生検適応を厳格化する対応が適切と考えられる(参照：CQ23 初回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか?)。

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

今後は、比較的若年齢でPSA基礎値を測定することで個々人の前立腺癌危険度を把握し、それに基づいて検診開始年齢やPSAカットオフ値、さらには検診間隔等を決定するオーダーメイド検診を構築することが望まれる(参照：CQ19 PSA基礎値によるリスク細分化オーダーメイド検診は有用か?)。

PSAカットオフ値の評価にあたっては、PSA値に影響する要因についても配慮する必要がある。前立腺炎、尿閉、尿道操作により一過性にPSA値が上昇することが知られている。また、男性型脱毛症や前立腺肥大症に対する5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬および前立腺肥大症に対する抗アンドロゲン薬を一定期間内服している場合PSA値は平均で約50%低下するが、個人

差があり内服期間にも影響を受けるので、注意が必要である<sup>16)</sup>(参照：CQ6 男性型脱毛症治療薬(5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬)内服者への対応は必要か？, CQ7 前立腺肥大症治療薬内服者への対応は必要か？)。

参考文献

- 1) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2239-46. (IVa)
- 2) Schröder FH, Roobol MJ. Defining the optimal prostate-specific antigen threshold for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2009; 19:227-31. (IVa)
- 3) Schröder FH. Screening for prostate cancer: current status of ERSPC and screening-related issues. *Recent Results Cancer Res*. 2014; 202: 47-51. (II)
- 4) Gulati R, Gore JL, Etzioni R. Comparative effectiveness of alternative prostate-specific antigen-based prostate cancer screening strategies: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 145-53. (IVb)
- 5) Bosch JL, Tilling K, Bohnen AM, Donovan JL; Krimpen Study. Establishing normal reference ranges for PSA change with age in a population-based study: The Krimpen study. *Prostate*. 2006; 66: 335-43. (IVb)
- 6) Ito K, Yamamoto T, Kubota Y, et al. Usefulness of age-specific reference range of prostate-specific antigen for Japanese men older than 60 years in mass screening for prostate cancer. *Urology*. 2000; 56: 278-82. (IVb)
- 7) Heidegger I, Fritz J, Klocker H, Pichler R, Bektic J, Horninger W. Age-Adjusted PSA Levels in Prostate Cancer Prediction: Updated Results of the Tyrol Prostate Cancer Early Detection Program. *PLoS One*. 2015; 10: e0134134. (IVa)
- 8) Kitagawa Y, Izumi K, Sawada K, et al. Age-specific reference range of prostate-specific antigen and prostate cancer detection in population-based screening cohort in Japan: verification of Japanese Urological Association Guideline for prostate cancer. *Int J Urol*. 2014; 21: 1120-5. (IVa)
- 9) 高橋 史, 黒須由紀子, セツ矢晃子, 他. 前立腺がん検診における年齢階層別基準値導入の有用性についての検討. *予医ジャーナル*. 2012; 465: 40-4. (IVa)
- 10) Canby-Hagino E, Hernandez J, Brand TC, et al. Prostate cancer risk with positive family history, normal prostate examination findings, and PSA less than 4.0 ng/mL. *Urology*. 2007; 70: 748-52. (IVa)
- 11) Margel D, Benjaminov O, Ozalvo R, et al. Personalized prostate cancer screening among men with high risk genetic predisposition- study protocol for a prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2014; 14: 528. (IVa)
- 12) Mahal BA, Chen YW, Muralidhar V, et al. Racial disparities in prostate cancer outcome among prostate-specific antigen screening eligible populations in the United States. *Ann Oncol*. 2017; 28: 1098-104. (IVa)
- 13) Ikuero SO, Ajala MO, Abolarinwa AA, Omisano OA. Age-specific Serum Prostate Specific Antigen Ranges Among Apparently Healthy Nigerian Men Without Clinical Evidence of Prostate Cancer. *Niger J Surg*. 2016; 22: 5-8. (IVb)
- 14) Lin KJ, Pang ST, Chang YH, et al. Age-related reference levels of serum prostate-specific antigen among Taiwanese men without clinical evidence of prostate cancer. *Chang Gung Med J*. 2010; 33: 182-7. (IVb)
- 15) Liu ZY, Sun YH, Xu CL, Gao X, Zhang LM, Ren SC. Age-specific PSA reference ranges in Chinese men without prostate cancer. *Asian J Androl*. 2009; 11: 100-3. (IVb)
- 16) Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1993; 22: 31-7. (IVa)

# CQ 18

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

### SUMMARY

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

### 解説

PSA検査と直腸診は前立腺癌の代表的な診断方法であり、泌尿器科外来では前立腺癌の診断手順の早い段階においてルーチンの検査として施行される。50歳以上の6,630例の男性ボランティアを対象にPSA検査と直腸診を併用したCatalonaらの検討によると、直腸診での癌疑い所見、PSA値のカットオフ値超え(>4.0 ng/mL)はそれぞれ14.8%に認められ、両者のいずれかが異常であった割合は25.8%であった<sup>1)</sup>。前立腺癌検出率はそれぞれ3.2%、4.6%、5.8%であった。PSA検査と直腸診は前立腺癌の検出において相補的であることから、これらを併用した場合にはそれぞれの単独使用に比較して前立腺癌の検出数および検出率は当然高くなる。Cuiらは、Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening研究のサブ解析において、PSA値がカットオフ値以下であるにもかかわらず直腸診で癌を疑う所見を認めた5,064例中、臨床的に意義のある(clinically significant; CS)前立腺癌はわずかに99例(2%)に過ぎなかったことから、検診においてルーチンに直腸診を施行する意義は乏しいと報告している<sup>2)</sup>。一方、PSA値がカットオフ値以下(≤4.0あるいは2.5 ng/mL)にもかかわらず直腸診単独で発見された前立腺癌においても20%はnon-organ confined, 20%はGleason score (GS) ≥7であったことから、検診から直腸診を除外するのは積極的な治療が必要な前立腺癌の見逃しにつながるとの意見もある<sup>3)</sup>。Halpernらは、PLCO Cancer Screening研究の検診群に割り付けられた35,350例のサブ解析において、直腸診上の異常所見はCS癌の診断および前立腺癌死亡の独立したリスク因子であることを示している<sup>4)</sup>。European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)のロツテルダムセクションにおいてはPSA ≥ 3.0 ng/mLの者のみに直腸診を追加する検診システムの検証を行ったが、初回検診において直腸診が正常であった者の陽性的中率(positive predictive value; PPV)は22.4%であったのに対して、直腸診で異常を認めた者のPPVは

48.6%と約2倍であった。また、GS>7と診断された前立腺癌のうち直腸診で異常を認めた症例は約7割を占め、悪性度が高いほど直腸診が陽性となる傾向が報告されている<sup>5)</sup>。以上のように、PSA値がカットオフ値未満の者においても直腸診でCS癌が追加診断され、直腸診の併用により高リスク群の選別が可能となり、CS癌の診断感度・診断効率が上昇することが示されている。

一方で、直腸診の判定は主観的であるとの欠点がある。ERSPCのロッテルダムセクションにおける研究では6人の検者が直腸診を施行したが、直腸診で陽性と判定した割合は検者間で4~28%と開きがあり、それらのPPVも18~36%と若干ばらつきがあった<sup>6)</sup>。直腸診異常判定における前立腺癌発見のオッズ比(odds ratio; OR)には検者の違いによる有意な影響は認められなかったとされているが、多数の検者が直腸診を行う際には結果の解釈に留意が必要である。

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

Mistryらは、1966～1999年11月にOVIDデータベースに掲載された13文献を対象にメタアナリシスを行っている<sup>12)</sup>。直腸診の感度、特異度、PPV、集団における異常率は、それぞれ53.2%、83.6%、17.8%、5.0%であった。一方、4.0 ng/mLをカットオフ値とした場合のPSA検査の感度、特異度、PPV、集団における異常率はそれぞれ72.1%、93.2%、25.1%、10.1%であったことから、直腸診の癌診断精度はPSA検査よりも低いことが示されている。

直腸診単独検診による前立腺癌死亡率低下効果を示した直接的証拠はニューメキシコ州における時系列研究<sup>7)</sup>とオルムステッド郡における症例対照研究<sup>11)</sup>の2文献のみであったが、いずれも検診以外の要因の関与や集団の特性等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検査による検診が中心となっている現状を鑑みると、今後、直腸診単独検診の有効性を証明することは極めて困難と考えられる。

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

## 参考文献

- 1) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, 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. (IVb)
- 2) Cui T, Kovell RC, Terlecki RP. Is it time to abandon the digital rectal examination? Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and peer-reviewed literature. *Curr Med Res Opin*. 2016; 1-7. [Epub ahead of print] (IVa)
- 3) Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007; 70: 1117-20. (IVa)
- 4) Halpern JA, Shoag JE, Mittal S, et al. Prognostic significance of digital rectal examination and prostate specific antigen in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening arm. *J Urol*. 2017; 197: 363-8. (IVa)
- 5) Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008; 54: 581-8. (IVa)
- 6) Gosselaar C, Kranse R, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The interobserver variability of digital rectal examination in a large randomized trial for the screening of prostate cancer. *Prostate*. 2008; 68: 985-93. (IVa)
- 7) Gilliland F, Becker TM, Smith A, Key CR, Samet JM. 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. (IVa)
- 8) Friedman GD, Hiatt RA, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Case-control study of screening for prostatic cancer by digital rectal examinations. *Lancet*. 1991; 337: 1526-9. (IVb)
- 9) Richert-Boe KE, Humphrey LL, Glass AG, Weiss NS. Screening digital rectal examination and prostate cancer mortality: a case-control study. *J Med Screen*. 1998; 5: 99-103. (IVa)
- 10) Weinmann S, Richert-Boe K, Glass AG, Weiss NS. Prostate cancer screening and mortality: a case-control study (United States). *Cancer Causes Control*. 2004; 15: 133-8. (IVa)
- 11) Jacobsen SJ, Bergstralh EJ, Katusic SK, et al. Screening digital rectal examination and prostate

- 
- cancer mortality: a population-based case-control study. *Urology*. 1998; 52: 173-9. **(IVa)**
  - 12) Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract*. 2003; 16: 95-101. **(I)**
  - 13) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; 384: 2027-35. **(II)**

## PSA 基礎値によるリスク細分化 オーダーメイド検診は有用か？

### SUMMARY

現在、本邦において PSA 基礎値を用いたリスク細分化オーダーメイド検診の有用性は実証されていないが、費用対効果の観点から PSA 基礎値が 1.0 ng/mL 以下の受診者では 3 年毎の検診受診が推奨される。今後、PSA 基礎値を用いたオーダーメイド検診のデザインとして、① 40 歳代で人間ドック健診等による個人単位の PSA 基礎値を測定することで将来の前立腺癌罹患の危険度を判定し、② 50 歳、55 歳、60 歳の定点検診を推奨し、③ 各時点の PSA 基礎値から、個人単位で定点検診以降の検診（健診）受診間隔を設定する検診システムを確立することは方策の 1 つである。

### 解説

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

現時点あるいは将来的な前立腺癌罹患リスクを個々の受診者においてより客観的かつ正確に予測することは、“オーダーメイド”検診の確立において非常に重要である。これまで多くの研究が行われているが、PSA 基礎値の応用<sup>1-3)</sup>に加えて PSA 関連マーカー<sup>4-7)</sup>、新規マーカー<sup>7,8)</sup>、遺伝子多型<sup>9)</sup>を新たに導入することの有用性が報告されている。PSA 関連マーカーに関しては PSA density (PSAD) が次年度の検診受診勧奨基準として重要であり<sup>4)</sup>、free-to-total PSA ratio (F/T PSA) についても F/T PSA 値が将来の PSA 高値 (PSA > 4.0 ng/mL) あるいは癌罹患の予測因子になると報告されている<sup>5-7)</sup>。新規マーカーに関しては、proPSA を組み込んだインデックスの有用性が報告されている<sup>7,8)</sup>。

現時点では、PSA を基盤としたオーダーメイド検診を構築する場合、年齢階層別 PSA カットオフ値の導入、より効率的な癌診断と癌死亡率低下効果を目指した PSA 基礎値に応じた“定点検診”の導入を考慮すべきである。

## 1 年齢階層別 PSA カットオフ値

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

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

『前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版』の【検診】CQ3「前立腺がん検診の受診が推奨される対象者の年齢や健康状態の条件は？」の項<sup>11)</sup>で、欧州泌尿器科学会 (European Association of Urology ; EAU) の関連ガイドラインに準拠し家族歴、人種、40 歳・60 歳の PSA 基礎値が将来の前立腺癌発症予測リスクであることと、Vickers ら<sup>1)</sup>、Carlsson ら<sup>2)</sup>、Sawada ら<sup>3)</sup>の 40～60 歳代前半での PSA 基礎値を用いたリスク分類が将来の有用な前立腺癌発症予測因子であることを紹介した。

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

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

## 3 検診受診間隔のオーダーメイド

PSA 基礎値が低い受診者に対する検診間隔のオーダーメイド化も必要である。多くの分析疫学的研究により、PSA 基礎値が低値であるほどその後の PSA 値のカットオフ値以上への上昇や前立腺癌診断の確率が低いことが実証されている<sup>15-18)</sup>。『前立腺癌診療ガイドライン

2016年版』の【検診】CQ2「前立腺がん検診で推奨されるPSAカットオフ値と検診受診間隔は？」<sup>19)</sup>では、費用対効果の観点から<sup>15,20)</sup>、PSA ≤ 1.0 ng/mLの受診者に対する3年の受診間隔が提唱されている。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Prostate Cancer Early Detection Panelからは年齢別に検診間隔のオーダーメイド化が提唱され<sup>21)</sup>、45～75歳の受診者のPSA基礎値が<1.0 ng/mL、1.0～3.0 ng/mLの受診間隔はそれぞれ2～4年、1～2年と設定されている。76歳以上に関してはPSA検診受診自体が極めて健康な受診者に絞られることから、検診受診間隔を設定していない。RandazzoらはPSA基礎値<3.0 ng/mLの受診者の最適なPSA再検査までの期間を検索し、PSA < 1.0、1.0～1.99、2.0～2.99 ng/mLの範囲においてそれぞれ6～8年、3～4年、毎年の再検査期間を設定している<sup>18)</sup>。EAUの前立腺癌ガイドライン2016年版では、40歳、60歳時点でそれぞれPSA ≤ 1.0 ng/mL、≤ 2.0 ng/mLの受診者に対しては受診間隔を最長8年まで延長可能と記載されている<sup>22)</sup>。

参考文献

- 1) Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*. 2013; 346: f2023. (IVb)
- 2) Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ*. 2014; 348: g2296. (IVb)
- 3) Sawada K, Kitagawa Y, Ito K, Takeda Y, Mizokami A, Namiki M. Cumulative risk of developing prostate cancer in men with low (≤ 2.0 ng/mL) prostate-specific antigen levels: a population-based screening cohort study in Japan. *Int J Urol*. 2014; 21: 560-5. (IVb)
- 4) Okihara K, Kitamura K, Okada K, Mikami K, Ukimura O, Miki T. Ten year trend in prostate cancer screening with high prostate-specific antigen exposure rate in Japan. *Int J Urol*. 2008; 15: 156-60 discussion 161. (IVa)
- 5) Finne P, Auvinen A, Määttänen L, et al. Diagnostic value of free prostate-specific antigen among men with a prostate-specific antigen level of <3.0 μg per liter. *Eur Urol*. 2008; 54: 362-70. (IVb)
- 6) Sasaki M, Ishidoya S, Ito A, et al. Low percentage of free prostate-specific antigen (PSA) is a strong predictor of later detection of prostate cancer among Japanese men with serum levels of total PSA of 4.0 ng/mL or less. *Urology*. 2014; 84: 1163-7. (IVb)
- 7) Fujizuka Y, Ito K, Oki R, et al. Predictive value of different prostate-specific antigen-based markers in men with baseline total prostate-specific antigen <2.0 ng/mL. *Int J Urol*. 2017; 24: 602-9. (IVb)
- 8) Heidegger I, Klocker H, Steiner E, et al. [-2]proPSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014; 17: 70-4. (IVb)
- 9) Helfand BT, Loeb S, Hu Q, et al. Personalized prostate specific antigen testing using genetic variants may reduce unnecessary prostate biopsies. *J Urol*. 2013; 189: 1697-701. (V)
- 10) 沖原宏治. テーラーメイド前立腺がん検診の可能性. *日がん検診断会誌*. 2013; 21: 141-4. (VI)
- 11) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺癌診療ガイドライン2016年版. 大阪: メディカルレビュー社; 2016. p.47-50.
- 12) Kinnear NJ, Kichenadasse G, Plagakis S, et al. Prostate cancer in men aged less than 50 years at diagnosis. *World J Urol*. 2016; 34: 1533-9. (IVb)
- 13) MacKintosh FR, Sprenkle PC, Walter LC, et al. Age and Prostate-Specific Antigen Level Prior to Diagnosis Predict Risk of Death from Prostate Cancer. *Front Oncol*. 2016; 6: 157. (IVb)
- 14) Carlsson S, Assel M, Ulmer D, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol*. 2017; 71: 46-52. (III)

- 
- 15) 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. **(IVb)**
  - 16) Gelfond J, Choate K, Ankerst DP, Hernandez J, Leach RJ, Thompson IM Jr. Intermediate-term risk of prostate cancer is directly related to baseline prostate specific antigen: Implications for reducing the burden of prostate specific antigen screening. *J Urol*. 2015; 194: 46-51. **(IVa)**
  - 17) Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. Is further screening of men with baseline PSA <1 ng/ml (-1) worthwhile? The discussion continues-Results of the Swiss ERSPC (Aarau). *Int J Cancer*. 2015; 137: 553-9. **(IVa)**
  - 18) Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. A "PSA pyramid" for men with initial prostate-specific antigen  $\leq 3$  ng/ml: a plea for individualized prostate cancer screening. *Eur Urol*. 2015; 68: 591-7. **(IVb)**
  - 19) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺癌診療ガイドライン2016年版. 大阪:メディカルレビュー社; 2016. p.45-6.
  - 20) 小林 恭, 後藤 励, 樋之津史郎, 小川 修. ベースラインPSA値による検診間隔の個別設定は前立腺癌スクリーニングの効率を改善する: 数理モデルを用いた社会経済学的考察. 泌紀. 2013; 59: 159-66. **(V)**
  - 21) Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al; National comprehensive cancer network. Prostate cancer early detection, version 1.2014. Featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014; 12: 1211-9; quiz 1219.
  - 22) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2016,p.14-6. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf> : accessed on November 28, 2017.

# 6

## 住民検診・人間ドック 検診システムと 精度管理

**CQ20**

住民検診で推奨される  
前立腺がん検診システム・精度管理は？

---

**CQ21**

人間ドックで推奨される  
前立腺がん検診システム・精度管理は？

---

# CQ 20

## 住民検診で推奨される 前立腺がん検診システム・ 精度管理は？

### SUMMARY

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

### 解説

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

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

前立腺がん検診受診前に、受診に際して知っておくべき重要な情報を記載したファクトシート等を用いて前立腺癌の情報、前立腺癌確定までの検診・検査の方法、前立腺がん検診の利点・欠点・不明な点について受診希望者に提供することが望ましい(参照：参考資料2-1 前立腺がん検診受診前のファクトシート)。前立腺がん検診を受診するかどうかは提供される情報を基に判断し、必要に応じて医療者と受診者とが情報を共有して一緒に決定するshared decision makingを実践することが推奨される<sup>4)</sup>。しかし、実際にはshared decision makingに基づく前立腺がん検診が広く普及しているとはいえない<sup>5)</sup>。Shared decision makingを支援する手段として、印刷物やインターネットのウェブサイトによる方法等が提唱されている<sup>6)</sup>。無作為化比較対照試験(randomized controlled trial; RCT)により、これらの支援法が前立腺癌の知識向上やshared decision makingの遂行に有用であることが明らかとなった<sup>7-10)</sup>。ただし、これらの支援法は必ずしも検診受診率を増加させない。

検診受診希望者に対して、PSA検査とともに問診を行うことが必要である。特に家族歴、前立腺疾患の治療歴、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)の前立腺癌患者の有無を聴取する。そして、前立腺癌および前立腺肥大症の治療歴を確認する。前立腺肥大症治療薬では5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬であるデュタステリド(アボルプ<sup>®</sup>カプセル)および抗アンドロゲン薬である酢酸クロルマジノン(プロスタール<sup>®</sup>錠)やアリルエストレノール(パーセリン<sup>®</sup>錠)、男性型脱毛症治療薬では5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬であるフィナステリド(プロペシア<sup>®</sup>錠)やデュタステリド(ザガーロ<sup>®</sup>カプセル)はPSA値を約50%に低下させるため、PSA値を2倍に補正したうえで判定を行う等の注意が必要である<sup>11)</sup>(参照：CQ6 男性型脱毛症治療薬(5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬)内服者への対応は必要か?、CQ7 前立腺肥大症治療薬内服者への対応は必要か?)。

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

適切な検診が行われ精密検査施設に検診異常者が誘導されたとしても、精密検査施設の体制に不備があれば癌発見率の低下をきたして検診の精度が低下してしまう。適正な精密検査施設の指定は、受診者の利益につながるだけでなく受診者の検診結果の把握のうえでも重要であり、検診システム上重要である。精密検査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、経直腸的超音波ガイド下系統的な前立腺生検(transrectal ultrasonography [TRUS]-guided systematic prostate biopsy; SB)が可能なことである。

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

## 参考文献

- 1) 前立腺がん検診 市町村別実施状況 2015年6月調査. 東京：公益財団法人前立腺研究財団；2016.
- 2) 古賀寛史, 宮崎良春, 内藤誠二, 山口秋人, 福岡市前立腺がん検診委員会. 前立腺がん検診の精度管理の取り組み. 日がん検断会誌. 2013；21：126-30. (IVb)
- 3) 森山正敏, 太田純一, 加藤喜健, 小貫竜昭, 石垣華子, 野口 剛. 前立腺がん検診：受診勧奨からみた精度管理. 日がん検断会誌. 2011；19：156-8. (IVb)
- 4) Davis K, Haisfield L, Dorfman C, Krist A, Taylor KL. Physicians' attitudes about shared decision making for prostate cancer screening. Fam Med. 2011; 43: 260-6. (IVb)
- 5) Hoffman RM, Elmore JG, Fairfield KM, Gerstein BS, Levin CA, Pignone MP. Lack of shared decision making in cancer screening discussions: results from a national survey. Am J Prev Med. 2014; 47: 251-9. (IVb)
- 6) Dorfman CS, Williams RM, Kassan EC, et al. The development of a web- and a print-based decision aid for prostate cancer screening. BMC Med Inform Decis Mak. 2010; 10: 12. (VI)
- 7) Tran VT, Kisseleva-Romanova E, Rigal L, Falcoff H. Impact of a printed decision aid on patients' intention to undergo prostate cancer screening: a multicentre, pragmatic randomised

- 
- controlled trial in primary care. *Br J Gen Pract.* 2015; 65: e295-304. **(II)**
- 8) Allen JD, Othus MK, Hart A Jr, et al. A randomized trial of a computer-tailored decision aid to improve prostate cancer screening decisions: results from the Take the Wheel trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19: 2172-86. **(II)**
  - 9) Taylor KL, Williams RM, Davis K, et al. Decision making in prostate cancer screening using decision aids vs usual care: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2013; 173: 1704-12. **(II)**
  - 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: 428-34. **(I)**
  - 11) Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1993; 22: 31-7. **(IVa)**

# CQ 21

## 人間ドックで推奨される 前立腺がん検診システム・ 精度管理は？

### SUMMARY

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

### 解説

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

人間ドックに代表される任意型の前立腺がん検診の受診機会を提供することで、その地域において前立腺癌死亡率を低下させることは証明されていない<sup>3)</sup>。したがって、国家レベルで前立腺癌死亡率の低下を達成するためには、前立腺がん検診としては住民検診による検診システムを構築することが推奨される。一方で、住民検診の対象外の男性や住民検診システムを補完する目的で、人間ドック検診の受診機会を広く提供することは有用と考えられる。本邦における40歳代の前立腺癌発見率は、人間ドックの全国集計では40～44歳で0.003%(4/140,673)、45～49歳で0.01%(12/165,033)と低い<sup>4)</sup>。また、本邦の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。本邦における2つの主要な形態のPSA検診の受診動向の実状と検診の費用根拠、検診の目的について総合的に判断した場合、癌死亡率低下を達成するための癌の発見を目的としている住民検診では、一般的には50歳から受診対象とし、一方で人間ドック等の受益者負担によるPSA検診では癌発見率は低いが高リスク群の同定と将来の癌発見時のメリットを考え、40歳代からの受診がより推奨される。

人間ドック検診においても基本的な検査や検診データの流れは住民検診と同様であるが、検診の際に直腸診を同時に行う場合がある。検診受診前・受診時の対応、異常者の判定に関

しては住民検診と基本的に同様である<sup>5)</sup>。前立腺がん検診受診前の情報を記載したファクトシート等を用いて、最新情報を受診希望者に提供することが望ましい(参照：参考資料2-1 前立腺がん検診受診前のファクトシート)。検診の結果報告と受診勧奨に関して、人間ドックにおいては正確な情報提供と受診勧奨が行われない場合にPSA異常者の精密検査受診率が低くなることが懸念される。住民検診と同様に、前立腺がん検診受診後の情報が記載されたファクトシート等を用いた説明がなされるべきである(参照：参考資料2-2 前立腺がん検診受診後のファクトシート)。

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

参考文献

- 1) 山中英壽, 島崎 淳, 伊藤一人, 山本 巧, 赤倉功一郎. 人間ドックにおける前立腺がん検診実施状況調査(平成17年度). 泌外. 2007; 20: 1113-5.
- 2) 熊坂文成, 山中英壽, 村井 勝, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告(第10回調査)—平成26年度—. 泌外. 2016; 29: 1363-7.
- 3) Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. Eur Urol. 2015; 68: 354-60. (IVa)
- 4) 財団法人前立腺研究財団, 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). 泌外. 2003; 16: 1023-38. (IVb)
- 5) 野畑俊介, 日内地栄子, 木内正太郎, 他. 聖隷予防検診センター人間ドックにおける前立腺がん検診の精度管理の取り組み. 日腎泌尿患者予防医研会誌. 2014; 22: 70-2. (V)

# 7

## 精密検査

**CQ22** 初回の精密検査として推奨される検査法は？

---

**CQ23** 初回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか？

---

**CQ24** MRI 標的生検は有用か？

---

**CQ25** 前立腺生検陰性後に推奨されるフォローアップ法は？

---

**CQ26** 再生検の適応と推奨される方法は？

---

**CQ27** 前立腺生検の合併症とその対策は？

---

CQ

22

## 初回の精密検査として推奨される検査法は？

### SUMMARY

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

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

### 解説

PSA 検査によって前立腺癌が疑われる場合、次に行う補助的な検査として PSA の再検査、直腸診、free-to-total PSA ratio (F/T PSA) 等が挙げられる。PSA は前立腺炎等によって一過性に上昇することもあり、再検によって低下していれば経過観察も可能である。直腸診では、前立腺の背側から側方に癌が存在する場合、結節あるいは硬結として触知することが可能であるが、腹側に存在する癌や小さい癌は検出困難である。Palmerola らは直腸診のみの異常で発見された前立腺癌は14%にすぎないが、このうち31%は年齢階層別 PSA カットオフ値以下であり、直腸診の重要性を報告している<sup>1)</sup>。前立腺癌患者では遊離型 PSA (free PSA) の割合が低いことを利用した F/T PSA、前立腺肥大症による PSA 上昇を考慮した PSA density (PSAD) あるいは PSA density of transition zone (PSATZ) は PSA 関連パラメーターとして PSA 検査の特異度を向上させる可能性はあるが、いずれもエビデンスのあるカットオフ値が設定されていない。したがって、上記検査のいずれかで前立腺癌が疑われる場合、確定診断を得るためには前立腺生検が必要である。ただし、できる限り正確に個々人の前立腺癌のリスク、生検の利益、不利益を提示したうえで医師・被検者間の shared decision making により生検の実施を決定することが好ましい (参照：CQ23 初回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか？、CQ27 前立腺生検の合併症とその対策は？)。

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

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

一方Ploussardらは、前立腺体積が大きくPSAD<0.2 ng/mL/gの症例では、21カ所生検が12カ所生検と比較して臨床的に意義のない癌の検出率を上昇させることなく癌検出率を有意に改善することを報告している<sup>6)</sup>。したがって、前立腺体積が大きい症例に対しては生検本数の増加を検討する価値はある。

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

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

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

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

また、mp-MRIは撮影条件、画像読影者の診断能力等によって診断精度にばらつきがあり、CS前立腺癌が見逃される可能性がある。このため、読影者間の診断一致率を高めるため欧米の画像診断学会による読影基準が設けられている<sup>11)</sup>。最近、標準SBに対してMTBはCS前立腺癌の検出率に優れるとのシステマティックレビューの結果が出ており<sup>12-14)</sup>、mp-MRIを活用することで約4分の1の症例で不要な生検を回避できる可能性が報告された<sup>15)</sup>(参照：**CQ23 初回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか?**)。しかし、Moldovanらは生検前のmp-MRIに関する研究結果をシステマティックレビューし、研究デザインによってNPVにばらつきがあり、標準SBに代用できる精度には達していないと報告している<sup>16)</sup>。

前立腺癌が疑われるすべての症例にmp-MRIを行うべきかどうかについては十分なエビデンスがなく、費用の問題もある。現在のところ欧州泌尿器科学会(European Association of Urology; EAU)ガイドライン<sup>17)</sup>や米国泌尿器科学会(American Urological Association; AUA)コンセンサス<sup>18)</sup>としては、標準SB陰性症例に対して再生検を行う前にmp-MRIを行

うことが推奨されている。

参考文献

- 1) Palmerola R, Smith P, Elliot V, et al. The digital rectal examination (DRE) remains important - outcomes from a contemporary cohort of men undergoing an initial 12-18 core prostate needle biopsy. *Can J Urol*. 2012; 19: 6542-7. (IVb)
- 2) McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol*. 1988; 12: 897-906. (IVa)
- 3) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989; 142: 71-4; discussion 74-5. (IVa)
- 4) Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer : a systematic review. *J Urol*. 2006; 175: 1605-12. (I)
- 5) Scattoni V, Maccagnano C, Zanni G, et al. Is extended and saturation biopsy necessary? *Int J Urol*. 2010; 17: 432-47. (I)
- 6) Ploussard G, Nicolaiew N, Marchand C, et al. Prospective evaluation of an extended 21-core biopsy scheme as initial prostate cancer diagnostic strategy. *Eur Urol*. 2014; 65: 154-61. (IVa)
- 7) Abdollah F, Novara G, Briganti A, et al. Trans-rectal versus trans-perineal saturation rebiopsy of the prostate: is there a difference in cancer detection rate? *Urology*. 2011; 77: 921-5. (III)
- 8) Shen PF, Zhu YC, Wei WR, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2012; 14: 310-5. (I)
- 9) Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2015; 68: 1045-53. (I)
- 10) van Hove A, Savoie PH, Maurin C, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol*. 2014; 32: 847-58. (I)
- 11) Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS prostate imaging - Reporting and data system: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016; 69: 16-40.
- 12) Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: A Systematic review. *Eur Urol*. 2015; 68: 8-19. (I)
- 13) Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015; 68: 438-50. (I)
- 14) Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, et al. Comparing three different techniques for magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsies: A systematic review of in-bore versus magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion versus cognitive registration. Is there a preferred technique? *Eur Urol*. 2017; 71: 517-31. (I)
- 15) Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al; PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017; 389: 815-22. (IVa)
- 16) Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, et al. What is the negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in excluding prostate cancer at biopsy? A systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2017; 72: 250-66. (I)
- 17) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2016. p.18-20. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf> :

accessed on November 28, 2017.

- 18) Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: A consensus statement by AUA and SAR. *J Urol*. 2016; 196: 1613-8.

## 初回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか？

### SUMMARY

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

### 解説

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

PSA関連パラメーターとしては、前立腺癌患者では遊離型PSA (free PSA) の割合が低いことを利用したfree-to-total PSA ratio (F/T PSA), 前立腺肥大症によるPSA上昇を考慮したPSA density (PSAD)あるいはPSA density of transition zone (PSATZ), PSAの年間上昇速度であるPSA velocity (PSAV), 年齢階層別PSAカットオフ値 (参照：CQ17 検診における適切なPSAカットオフ値は?) 等がある。

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

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

これらPSA関連パラメーターに家族歴、直腸診所見、前立腺体積、TRUS所見等を組み

合わせたリスク予測モデルやノモグラム等も有用性が報告されている<sup>6,7)</sup>が外部検証されているものは少なく、日常診療で普及していない。Roobolらは5コホート(欧州5, 米国1) 15,300例のSBのデータを用いてERSPCリスクモデルにおける各種パラメーターを評価し、前立腺癌検出リスクの高い症例を同定するために前立腺体積の評価を含めることが重要であると報告している<sup>8)</sup>。

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

近年、初回前立腺生検前にMRIを施行されることが多くなり、臨床的に意義のある(clinically significant; CS)癌の検出におけるmultiparametric MRI (mp-MRI)の有用性が注目されている(参照: **CQ22 初回の精密検査として推奨される検査法は?**)。Füttererらは12の文献をシステムティックにレビューし、mp-MRIによるCS癌の検出率は44~87%であり、CS癌の検出に有用であると報告している<sup>10)</sup>。

また、mp-MRIとSB(10~12カ所)の診断能を比較し、生検が必要な症例を選別して不要な生検を回避できるかを検証する臨床試験(PROMIS)が英国から報告された<sup>11)</sup>。本試験では、テンプレートマッピング生検結果を診断基準としてGleason score (GS)  $\geq 4+3$ あるいは腫瘍最大長 $\geq 6$  mmがCS癌と定義された。このCS癌の検出を目的とした場合、mp-MRIの陰性的中率(negative predictive value; NPV)は89%と高く、SBよりも診断能は優れており、約4分の1の症例で不要な生検を回避できる可能性が示された。しかし、欧州泌尿器科学会(European Association of Urology; EAU)ガイドラインの専門家によるシステムティックレビューおよびメタアナリシスによれば、前立腺mp-MRIの問題点として以下の3点が指摘されている。①これまで生検前mp-MRIの報告ではCS癌の有病率に大きなばらつきがあり、mp-MRIによるCS癌のNPVを評価することは困難である。②生検所見によるCS癌の定義にコンセンサスが得られていない。③mp-MRI撮影法に改善の余地があり、読影者間の診断一致率が十分とはいえない<sup>12)</sup>。今後これらの問題点が解決され、前立腺癌診断におけるmp-MRIの有用性が高まることが期待される。

## 参考文献

- 1) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, 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. (IVb)
- 2) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1320-8. (II)
- 3) Vedder MM, de Bekker-Grob EW, Lilja HG, et al. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. *Eur Urol.* 2014; 66: 1109-15. (IVb)
- 4) Ankerst DP, Gelfond J, Goros M, et al. Serial percent free prostate specific antigen in combination with prostate specific antigen for population based early detection of prostate cancer. *J Urol.* 2016; 196: 355-60. (IVa)
- 5) Vickers AJ, Till C, Tangen CM, Lilja H, Thompson IM. An empirical evaluation of guidelines on prostate-specific antigen velocity in prostate cancer detection. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 462-9. (IVa)
- 6) Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the

- 
- predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015; 26: 848-64. ( I )
  - 7) Nam RK, Kattan MW, Chin JL, et al. Prospective multi-institutional study evaluating the performance of prostate cancer risk calculators. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2959-64. ( III )
  - 8) Roobol MJ, Schröder FH, Hugosson J, et al. Importance of prostate volume in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators: results from the prostate biopsy collaborative group. *World J Urol.* 2012; 30: 149-55. ( IVb )
  - 9) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺癌診療ガイドライン2016年版. 大阪:メディカルレビュー社; 2016. p.70-7.
  - 10) Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2015; 68: 1045-53. ( I )
  - 11) Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al; PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017; 389: 815-22. ( IVa )
  - 12) Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, et al. What is the negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in excluding prostate cancer at biopsy? A systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017; 72: 250-66. ( I )

## SUMMARY

MRI 標的生検 (MTB) は、経直腸的超音波ガイド下系統的前立腺生検 (TRUS-guided SB) と比較して臨床的に意義のある (CS) 前立腺癌の検出率が高く、臨床的に意義のない (NCS) 前立腺癌の検出率が低い。特に再生検では、MRI 検査および MTB の施行が推奨される。しかし、MRI 診断では読影者間の差異があり、読影報告法の標準化と読影者教育が必要である。生検方法として in-bore MRI ガイド下生検、MRI/ultrasonography 融合生検 (MUFB)、cognitive 融合生検があり、これらの診断コスト、過剰治療の削減効果を包括した費用効率については検証が必要である。

## 解説

## 1 前立腺癌の診断における課題

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

## 2 MRI の診断能

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

MRI 診断で課題となるのが読影者間の差異である。読影報告法の体系化と標準化を目的

に、2012年にProstate Imaging Reporting and Data System version 1 (PI-RADS v1)が作成された<sup>11,12)</sup>。さらに、読影精度や読影者間の差異の改善、読影者教育のための改変が行われ、読影システムが簡略化された(PI-RADS v2)<sup>13)</sup>。PI-RADS v1とv2の比較試験では、癌の検出についてはPI-RADS v2による有意な改善は得ていない<sup>14,15)</sup>。局所臨床病期診断については、PI-RADS v2で読影者間の差異が改善することが報告されている<sup>16)</sup>。

### 3 MRI 標的生検 (MTB) の診断能

MRIの被疑領域を選択的にサンプリングするMRI標的生検(MRI-targeted biopsy ; MTB)のシステマティックレビューやメタアナリシスでは、SBと比較して全癌検出率は同等だがCS癌検出率が向上し、NCS癌検出率が低下することが報告されている<sup>17-19)</sup>。Wegelinらの解析では、MTB(後述の各ナビゲーション方法を含む)のCS癌検出率はSBの1.16倍、NCS癌検出率はSBの0.47倍である<sup>17)</sup>。SBとMTBの併用に関する前向き検証試験では、MTBが高悪性度癌をより選択的に検出し、見逃す癌の多くが低悪性度癌であることを報告している<sup>20)</sup>。SB(12本)にMTB(平均5.7本)を追加することにより新たに検出される癌の47%はGS $\geq$ 4+3であり、またGS $\geq$ 4+3の癌の検出数はSB単独の場合よりも67%増加した。逆にMTBにSBを追加して新たに検出される癌のうちのGS $\geq$ 4+3癌は10%であり、GS $\geq$ 4+3癌の検出数はMTB単独から8%の増加のみであった。

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

### 4 MRI 標的生検 (MTB) の種類

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

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

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

MUFBでは、ソフトウェアによってMRI画像をリアルタイム超音波画像と重ね合わせる。事前に生検システムへ取り込ませたMRIの3次元情報をTRUS画像と融合させることで

TRUS上の前立腺の動きがMRI情報とリンクし、TRUS観察下にMRI画像ガイドの生検を可能にしている。本法では専用システムが必要であるが、既存のTRUS下生検の体制を踏襲可能なためSBを同時施行できることが多い<sup>23)</sup>。Siddiquiらによる前向きコホート研究では、MUFBがSBと比較して前立腺癌リスク分類の分布を高リスク側へシフトさせたことを報告している<sup>33)</sup>。SB(平均12.3本)とMUFB(5.3本)を施行してMUFBにより診断された前立腺癌は、SBに比べて高リスク癌(GS $\geq$ 4+3)が30%増加、低リスク癌(GS 6または微小なGS 3+4)が17%減少した。

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

## 5 MRI標的生検(MTB)のコスト

前立腺癌診療における費用効率について、MRIおよびMTBによる診断過程のコストのほかMRIによる不要な生検の削減、SBによる過剰診断やその後の過剰治療の削減効果を複合的に解析した研究は限られている。Venderinkらの報告は、MUFBはSBよりも費用効率に優れており、MRGBについてはさらなる検証が必要であるとしている<sup>36)</sup>。また、診断能、生活の質(quality of life; QOL)、予後、コストを包括した決定解析モデル研究では、MRIとMTBによる診断体系はSBによる診断体系とコスト面で同等であり、QOLの改善が期待できるとしている<sup>37)</sup>。

### 参考文献

- 1) Liu W, Laitinen S, Khan S, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med.* 2009; 15: 559-65. (IVa)
- 2) Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol.* 2013; 63: 214-30. (I)
- 3) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367: 203-13. (II)
- 4) Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al; ProtecT Study Group. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1415-24. (II)
- 5) Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 272-7. (IVa)
- 6) Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol.* 2011; 186: 1818-24. (IVa)
- 7) Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol.* 2013; 23: 2019-29. (IVa)
- 8) Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2015; 68: 1045-53. (I)
- 9) Matsuoka Y, Numao N, Saito K, et al. Combination of diffusion-weighted magnetic resonance

- imaging and extended prostate biopsy predicts lobes without significant cancer: application in patient selection for hemiablativ focal therapy. *Eur Urol.* 2014; 65: 186-92. **(IVa)**
- 10) Matsuoka Y, Numao N, Saito K, et al. Candidate selection for quadrant-based focal ablation through a combination of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and prostate biopsy. *BJU Int.* 2016; 117: 94-101. **(IVa)**
  - 11) Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al; European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012; 22: 746-57.
  - 12) Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: A diagnostic meta-analysis. *Eur Urol.* 2015; 67: 1112-21. **(I)**
  - 13) Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016; 69: 16-40.
  - 14) Polanec S, Helbich TH, Bickel H, et al. Head-to-head comparison of PI-RADS v2 and PI-RADS v1. *Eur J Radiol.* 2016; 85: 1125-31. **(IVa)**
  - 15) Auer T, Edlinger M, Bektic J, et al. Performance of PI-RADS version 1 versus version 2 regarding the relation with histopathological results. *World J Urol.* 2017; 35: 687-93. **(IVa)**
  - 16) Matsuoka Y, Ishioka J, Tanaka H, et al. Impact of the Prostate Imaging Reporting and Data System, version 2 on MRI diagnosis for extracapsular extension of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2017; 209: W76-W84. **(IVa)**
  - 17) Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, et al. Comparing three different techniques for magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsies: A systematic review of in-bore versus magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion versus cognitive registration. Is there a preferred technique? *Eur Urol.* 2017; 71: 517-31. **(I)**
  - 18) Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015; 68: 438-50. **(I)**
  - 19) Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: A systematic review. *Eur Urol.* 2015; 68: 8-19. **(I)**
  - 20) Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol.* 2013; 64: 713-9. **(IVa)**
  - 21) van Hove A, Savoie PH, Maurin C, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol.* 2014; 32: 847-58. **(I)**
  - 22) Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. Version 2. 2016. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_detection.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf) : accessed on November 28, 2017.
  - 23) Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *J Urol.* 2016; 196: 1613-8.
  - 24) EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2017. [http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer\\_2017\\_web.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_2017_web.pdf) : accessed on November 28, 2017.
  - 25) Sonn GA, Chang E, Natarajan S, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol.* 2014; 65: 809-15. **(IVa)**
  - 26) Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal

- ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol.* 2015; 68: 713-20. (II)
- 27) Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU Int.* 2015; 115: 562-70. (IVa)
- 28) Vourganti S, Rastinehad A, Yerram NK, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol.* 2012; 188: 2152-7. (IVa)
- 29) Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, et al; START Consortium. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *Eur Urol.* 2013; 64: 544-52.
- 30) Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol.* 2014; 66: 22-9. (III)
- 31) van de Ven WJ, Hulsbergen-van de Kaa CA, Hambroek T, Barentsz JO, Huisman HJ. Simulated required accuracy of image registration tools for targeting high-grade cancer components with prostate biopsies. *Eur Radiol.* 2013; 23: 1401-7. (IVa)
- 32) Venderink W, van Luijtelaar A, Bomers JG, et al. Results of targeted biopsy in men with magnetic resonance imaging lesions classified equivocal, likely or highly likely to be clinically significant prostate cancer. *Eur Urol.* 2017. [Epub ahead of print] (IVa)
- 33) Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA.* 2015; 313: 390-7. (IVa)
- 34) Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology.* 2013; 268: 461-9. (IVa)
- 35) Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol.* 2014; 66: 343-51. (IVa)
- 36) Venderink W, Govers TM, de Rooij M, Fütterer JJ, Sedelaar JPM. Cost-effectiveness comparison of imaging-guided prostate biopsy techniques: systematic transrectal ultrasound, direct in-bore MRI, and image fusion. *AJR Am J Roentgenol.* 2017; 208: 1058-63. (IVb)
- 37) de Rooij M, Crienien S, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM, Grutters JP. Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. *Eur Urol.* 2014; 66: 430-6. (IVb)

CQ

25

## 前立腺生検陰性後に推奨される フォローアップ法は？

### SUMMARY

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

### 解説

#### 1 生検陰性後に推奨されるフォローアップ

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

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

## 2 multiparametric MRI (mp-MRI)

欧米のガイドラインやコンセンサスでは、再生検の対象者選択や診断精度を向上させるため、SB陰性後も癌の疑いが持続する者に対してmp-MRIを施行して再生検の必要性を判定し、再生検時にはMRI標的生検を加えることを推奨している<sup>4,8)</sup>。再生検におけるmp-MRIと癌検出率の相関についての解析では、Prostate Imaging Reporting and Data System version 1 (PI-RADS v1) スコア3～5, 6～8, 9～10, 11～12, 13～15の癌検出率がそれぞれ3%, 11%, 38%, 63%, 83%であり、PI-RADS v1スコアが高いほど癌のリスクが高くなることが報告されている<sup>9)</sup>。別の再生検の研究では、MRI読影スコアの高い者(Likert scale  $\geq 4$ )からGleason score (GS)  $\geq 7$ の癌が42%に検出されたのに対してそれ以外の者(Likert scale  $\leq 3$ )では4%と低率であり、MRIにより再生検が不要な者を選択できる可能性が示唆されている<sup>10)</sup>。一方、初回生検前にMRIを施行している場合、再生検前に再度MRIを施行すべきかについては統一した見解が得られていない。

## 3 バイオマーカー検査

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

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

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

### 2. Prostate health Index (PHI)

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

る可能性が報告されている<sup>17)</sup>。

### 3. 4Kscore

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

### 4. Prostate cancer antigen 3 (PCA3)

PCA3は前立腺組織に特異的に発現する遺伝子であり、前立腺癌では過剰発現がみられる<sup>20,21)</sup>。再生検を受けるべき者の特定に有用であり、再生検でのPCA3の癌診断能はPSAやF/T PSAよりも良好であることが報告されている<sup>22,23)</sup>。生検陰性後の再生検者を対象とした多施設研究では、尿中PCA3スコア $\geq$ 25の者ではPCA3スコア $<$ 25の者と比較して癌が検出されるORが4.6であった<sup>24)</sup>。

### 5. ConfirmMDx

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

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

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

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

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

## 5 リスク計算式とノモグラム

年齢、家族歴、直腸診所見、前立腺体積、PSA等の複数の因子から個人の前立腺癌リスクを推定する計算式やノモグラムが考案されており、代表的なものとしてProstate Cancer Prevention TrialモデルやEuropean Randomized Study of Screening for Prostate Cancer

(ERSPC) Risk Calculator等がある<sup>31,32)</sup>。これらは不要な生検の削減に有用であることが報告されているが、各モデルの予測能の比較検証が必要である<sup>33)</sup>。Moussaらは、生検陰性後の再生検結果を予測するノモグラムとして、過去の生検情報を因子に加えたモデルが再生検を行う場合の意思決定に役立つ可能性を報告している<sup>34)</sup>。

参考文献

- 1) Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, Kastner C, Doble A, Gnanapragasam VJ. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS One*. 2013; 8: e57480. (I)
- 2) Lawrentschuk N, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU Int*. 2009; 103: 730-3. (I)
- 3) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺癌診療ガイドライン2016年版. 大阪: メディカルレビュー社; 2016. p.70-7.
- 4) Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2017; 71: 618-29.
- 5) Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. Version 2. 2016. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_detection.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf): accessed on November 28, 2017.
- 6) Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015; 68: 438-50. (I)
- 7) Alberts AR, Schoots IG, Bokhorst LP, van Leenders GJ, Bangma CH, Roobol MJ. Risk-based patient selection for magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsy after negative transrectal ultrasound-guided random biopsy avoids unnecessary magnetic resonance imaging scans. *Eur Urol*. 2016; 69: 1129-34. (IVa)
- 8) Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *J Urol*. 2016; 196: 1613-8.
- 9) Portalez D, Mozer P, Cornud F, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *Eur Urol*. 2012; 62: 986-96. (IVa)
- 10) Mendhiratta N, Meng X, Rosenkrantz AB, et al. Prebiopsy MRI and MRI-ultrasound fusion-targeted prostate biopsy in men with previous negative biopsies: impact on repeat biopsy strategies. *Urology*. 2015; 86: 1192-8. (IVa)
- 11) Bruzzese D, Mazzarella C, Ferro M, et al. Prostate health index vs percent free prostate-specific antigen for prostate cancer detection in men with "gray" prostate-specific antigen levels at first biopsy: systematic review and meta-analysis. *Transl Res*. 2014; 164: 444-51. (I)
- 12) Partin AW, Brawer MK, Subong EN, et al. Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1998; 1: 197-203. (IVa)
- 13) Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al; NHS Prostate Cancer Risk Management Programme. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2005; 48: 386-99; discussion 398-9. (I)
- 14) Auprich M, Augustin H, Budäus L, et al. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU*

- Int. 2012; 109: 1627-35. **(IVa)**
- 15) Boegemann M, Stephan C, Cammann H, et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged  $\leq 65$  years. *BJU Int.* 2016; 117: 72-9. **(IVa)**
  - 16) Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol.* 2011; 185: 1650-5. **(IVa)**
  - 17) de la Calle C, Patil D, Wei JT, et al. Multicenter evaluation of the prostate health index to detect aggressive prostate cancer in biopsy naïve men. *J Urol.* 2015; 194: 65-72. **(IVa)**
  - 18) Vickers A, Cronin A, Roobol M, et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2493-8. **(IVa)**
  - 19) Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol.* 2015; 68: 464-70. **(IVa)**
  - 20) Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res.* 1999; 59: 5975-9.
  - 21) Auprich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol.* 2011; 60: 1045-54. **( I )**
  - 22) Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology.* 2007; 69: 532-5. **(IVa)**
  - 23) Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol.* 2008; 54: 1081-8. **(IVa)**
  - 24) Gittelman MC, Hertzman B, Bailen J, et al. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: a prospective multicenter clinical study. *J Urol.* 2013; 190: 64-9. **(IVa)**
  - 25) Partin AW, Van Neste L, Klein EA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol.* 2014; 192: 1081-7. **(IVb)**
  - 26) Stephan C, Jung K, Semjonow A, et al. Comparative assessment of urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2: ERG gene fusion with the serum [-2]proprostate-specific antigen-based prostate health index for detection of prostate cancer. *Clin Chem.* 2013; 59: 280-8. **(IVa)**
  - 27) Scattoni V, Lazzeri M, Lughezzani G, et al. Head-to-head comparison of prostate health index and urinary PCA3 for predicting cancer at initial or repeat biopsy. *J Urol.* 2013; 190: 496-501. **(IVa)**
  - 28) Perdonà S, Bruzzese D, Ferro M, et al. Prostate health index ( $\phi$ ) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy. *Prostate.* 2013; 73: 227-35. **(IVa)**
  - 29) Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison between the four-kallikrein panel and prostate health index for predicting prostate cancer. *Eur Urol.* 2015; 68: 139-46. **(IVa)**
  - 30) Porpiglia F, Russo F, Manfredi M, et al. The roles of multiparametric magnetic resonance imaging, PCA3 and prostate health index-which is the best predictor of prostate cancer after a negative biopsy? *J Urol.* 2014; 192: 60-6. **(IVa)**
  - 31) Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 529-34. **(IVa)**
  - 32) Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010; 57: 79-85. **(IVa)**
  - 33) Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the

- predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015; 26: 848-64. (I)
- 34) Moussa AS, Jones JS, Yu C, Fareed K, Kattan MW. Development and validation of a nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session in the era of extended prostate sampling. *BJU Int.* 2010; 106: 1309-14. (IVa)

## SUMMARY

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

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

## 解説

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

近年、前立腺癌診断の特異度を改善する PSA 関連バイオマーカーやエピジェネティック検査も開発されており、これらも再生検の決定に役立つ可能性がある。さらに年齢、家族歴、直腸診、前立腺体積、PSA 関連パラメーター、バイオマーカー等、複数の因子を用いたリスク計算式やノモグラムも再生検時の癌検出予測に有用と報告されている<sup>2,3,6,7)</sup> (参照：CQ25 前立腺生検陰性後に推奨されるフォローアップ法は？)。

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

一方、近年は前立腺癌の診断におけるMRIの有用性が高まり(参照: CQ22 初回の精密検査として推奨される検査法は?, CQ23 初回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか?), MRIの情報に基づく再生検の癌検出率が他の再生検よりも優れていることがメタ分析によって示されており<sup>10,11)</sup>, MRIで癌が疑われる部位を選択的にサンプリングするMRI標的生検(MRI-targeted biopsy; MTB)はCS癌の検出に有用であることが報告されている<sup>11-13)</sup>。メタ分析では特に再生検でのCS癌検出率が向上することが示されており, SBに対するMTBの相対的感受性は初回生検で1.10倍, 生検陰性後の再生検で1.54倍であった<sup>11)</sup>。生検陰性後の再生検としてMRI/ultrasonography 融合生検(MRI/ultrasonography fusion biopsy; MUFB)とSBを行った解析では, 各生検法の検出癌におけるCS癌の比率はMTB 91%, SB 54%であり, またMTBはSBと比較して臨床的に意義のない(clinically insignificant/not clinically significant; NCS)前立腺癌の検出が少なかった<sup>14)</sup>。そして, MTBを目的として再生検の前にmp-MRIを行うことが欧州泌尿器科学会(European Association of Urology; EAU)ガイドライン, 米国泌尿器科学会(American Urological Association; AUA)コンセンサスとして推奨されている<sup>4,15,16)</sup>。再生検として, EAUガイドラインではMTBと標準SB(10~12カ所)の併用が推奨され<sup>15)</sup>, AUAコンセンサスではSBの併用は症例毎に決定し, 各MRI標的部位に対して2本以上採取することが推奨されている<sup>16)</sup>。

MTBの方法として, visual registration生検(cognitive fusion biopsy; CFB), MUFB, in-bore MRIガイド下生検(direct in-bore MRI-guided biopsy; MRGB)の3つに分けられる(参照: CQ24 MRI標的生検は有用か?)。

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

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

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

## 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺癌診療ガイドライン2016年版. 大阪: メディカルレビュー社; 2016. p.70-7.
- 2) Gann PH, Fought A, Deaton R, Catalona WJ, Vonesh E. Risk factors for prostate cancer detection after a negative biopsy: a novel multivariable longitudinal approach. J Clin Oncol. 2010; 28: 1714-20. (III)
- 3) Pinsky PF, Crawford ED, Kramer BS, et al. Repeat prostate biopsy in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. BJU Int. 2007; 99: 775-9. (IVa)
- 4) Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol. 2017; 71: 618-29.

- 
- 5) Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. Version 2. 2016. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_detection.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf) : accessed on November 28, 2017.
  - 6) Chun FK, Briganti A, Graefen M, et al. Development and external validation of an extended repeat biopsy nomogram. *J Urol.* 2007; 177: 510-5. **(III)**
  - 7) Sakura M, Kawakami S, Ishioka J, et al. A novel repeat biopsy nomogram based on three-dimensional extended biopsy. *Urology.* 2011; 77: 915-20. **(IVb)**
  - 8) Ekwueme K, Simpson H, Zakhour H, Parr NJ. Transperineal template-guided saturation biopsy using a modified technique: outcome of 270 cases requiring repeat prostate biopsy. *BJU Int.* 2013; 111: E365-73. **(IVa)**
  - 9) Bittner N, Merrick GS, Butler WM, Bennett A, Galbreath RW. Incidence and pathological features of prostate cancer detected on transperineal template guided mapping biopsy after negative transrectal ultrasound guided biopsy. *J Urol.* 2013; 190: 509-14. **(IVa)**
  - 10) Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, Kastner C, Doble A, Gnanapragasam VJ. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS One.* 2013; 8: e57480. **(I)**
  - 11) Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015; 68: 438-50. **(I)**
  - 12) Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, et al. Comparing three different techniques for magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsies: a systematic review of in-bore versus magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion versus cognitive registration. Is there a preferred technique? *Eur Urol.* 2017; 71: 517-31. **(I)**
  - 13) Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: a systematic review. *Eur Urol.* 2015; 68: 8-19. **(I)**
  - 14) Sonn GA, Chang E, Natarajan S, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol.* 2014; 65: 809-15. **(IVa)**
  - 15) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2016. p.18-20. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf> : accessed on November 28, 2017.
  - 16) Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: A consensus statement by AUA and SAR. *J Urol.* 2016; 196: 1613-8.

## SUMMARY

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

## 解説

## 1 前立腺生検の合併症

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

## 1. 血尿

血尿は頻度の高い合併症であり、発生率は4～66%である<sup>4,8-11)</sup>。大半は軽度であり、膀胱灌流を要する血尿の発生率は0.4%である<sup>12)</sup>。前立腺体積の大きい症例はリスクが高い<sup>4,11)</sup>。

## 2. 直腸出血

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

## 3. 血精液症

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

## 4. 排尿障害

生検後の排尿障害は通常一過性であり<sup>12)</sup>、急性尿閉の発生率は0.2～1.1%である<sup>4,8,9,11,12)</sup>。大きな前立腺体積、国際前立腺症状スコア(international prostate symptom score ; IPSS)高値がリスク因子である<sup>4,11)</sup>。

## 5. 勃起障害

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

## 6. 感染症

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

## 7. 生検関連死

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

## 2 経会陰生検の合併症

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

## 3 生検合併症の発生率の推移

感染性合併症は増加傾向である<sup>3,5)</sup>。約半数がフルオロキノロン耐性菌によるものであり、同様に増加傾向である<sup>34)</sup>。Carignanらの報告では、敗血症の発生率は2002～2009年の0.5%に対して2010～2011年は2.2%に増加している<sup>35)</sup>。生検後30日間の入院については1996年

の1.0%から2005年には4.1%に増加しているが、死亡率はそれぞれ0.09%と0.11%であり増加傾向はなかった<sup>3)</sup>。

#### 4 出血対策

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

#### 5 感染症対策

国内多施設共同研究では、糖尿病やステロイド投与を生検後感染症の被検者側リスク因子に挙げている<sup>40)</sup>。

##### 1. 予防的抗菌薬投与

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

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

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

##### 2. その他の感染症対策

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

- 1) Chang DT, Challacombe B, Lawrentschuk N. Transperineal biopsy of the prostate—is this the future? *Nat Rev Urol*. 2013; 10: 690-702.
- 2) Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and ‘superbugs’: should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int*. 2014; 114: 384-8. (I)
- 3) Nam RK, Saskin R, Lee Y, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2010; 183: 963-8. (IVa)
- 4) Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology*. 2002; 60: 826-30. (IVa)
- 5) Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol*. 2011; 186: 1830-4. (IVb)
- 6) Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, et al; GPIU investigators. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol*. 2013; 63: 521-7. (IVb)
- 7) Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol*. 2012; 61: 1110-4. (IVb)
- 8) Kakehi Y, Naito S; Japanese Urological Association. Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy: a nation-wide survey in Japan. *Int J Urol*. 2008; 15: 319-21. (IVb)
- 9) Berger AP, Gozzi C, Steiner H, et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol*. 2004; 171: 1478-80; discussion 1480-1. (IVa)
- 10) Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ*. 2012; 344: d7894. (IVa)
- 11) Zaytoun OM, Anil T, Moussa AS, Jianbo L, Fareed K, Jones JS. Morbidity of prostate biopsy after simplified versus complex preparation protocols: assessment of risk factors. *Urology*. 2011; 77: 910-4. (III)
- 12) Pinkhasov GI, Lin YK, Palmerola R, et al. Complications following prostate needle biopsy requiring hospital admission or emergency department visits - experience from 1000 consecutive cases. *BJU Int*. 2012; 110: 369-74. (IVa)
- 13) Ghani KR, Dundas D, Patel U. Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. *BJU Int*. 2004; 94: 1014-20. (III)
- 14) Chrisofos M, Papatsoris AG, Dellis A, Varkarakis IM, Skolarikos A, Deliveliotis C. Can prostate biopsies affect erectile function? *Andrologia*. 2006; 38: 79-83. (IVa)
- 15) Akbal C, Türker P, Tavukçu HH, Simşek F, Türkeri L. Erectile function in prostate cancer-free patients who underwent prostate saturation biopsy. *Eur Urol*. 2008; 53: 540-4. (IVa)
- 16) Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 2013; 64: 876-92. (I)
- 17) Simsir A, Kismali E, Mammadov R, Gunaydin G, Cal C. Is it possible to predict sepsis, the most serious complication in prostate biopsy? *Urol Int*. 2010; 84: 395-9. (IVa)
- 18) Carmignani L, Picozzi S, Spinelli M, et al. Bacterial sepsis following prostatic biopsy. *Int Urol Nephrol*. 2012; 44: 1055-63. (IVa)
- 19) Paul R, Schöler S, van Randenborgh H, et al. Morbidity of prostatic biopsy for different biopsy strategies: is there a relation to core number and sampling region? *Eur Urol*. 2004; 45: 450-5; discussion 456. (II)
- 20) Irani J, Blanchet P, Salomon L, et al. Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the standard 12-core? A randomized multicenter trial. *J Urol*. 2013; 190: 77-83. (II)

- 21) Carlsson SV, Holmberg E, Moss SM, et al. No excess mortality after prostate biopsy: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int.* 2011; 107: 1912-7. (III)
- 22) Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G. Mortality and complications after prostate biopsy in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) trial. *BJU Int.* 2014; 113: 254-9. (IVa)
- 23) Emiliozzi P, Longhi S, Scarpone P, Pansadoro A, DePaula F, Pansadoro V. 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: 845-50. (IVa)
- 24) Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology.* 2008; 71: 191-5. (II)
- 25) Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008; 11: 134-8. (II)
- 26) Kojima M, Hayakawa T, Saito T, Mitsuya H, Hayase Y. Transperineal 12-core systematic biopsy in the detection of prostate cancer. *Int J Urol.* 2001; 8: 301-7. (III)
- 27) Suzuki M, Kawakami S, Asano T, et al. Safety of transperineal 14-core systematic prostate biopsy in diabetic men. *Int J Urol.* 2009; 16: 930-5. (III)
- 28) Pinkstaff DM, Igel TC, Petrou SP, Broderick GA, Wehle MJ, Young PR. Systematic transperineal ultrasound-guided template biopsy of the prostate: three-year experience. *Urology.* 2005; 65: 735-9. (IVa)
- 29) Kasivisvanathan V, Dufour R, Moore CM, et al. Transperineal magnetic resonance image targeted prostate biopsy versus transperineal template prostate biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer. *J Urol.* 2013; 189: 860-6. (IVa)
- 30) Moran BJ, Braccioforte MH. Stereotactic transperineal prostate biopsy. *Urology.* 2009; 73: 386-8. (IVa)
- 31) Onik G, Barzell W. Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. *Urol Oncol.* 2008; 26: 506-10. (IVa)
- 32) Merrick GS, Taubenslag W, Andreini H, et al. The morbidity of transperineal template-guided prostate mapping biopsy. *BJU Int.* 2008; 101: 1524-9. (IVa)
- 33) Shen PF, Zhu YC, Wei WR, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2012; 14: 310-5. (I)
- 34) Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy--are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *J Urol.* 2008; 179: 952-5; discussion 955. (IVa)
- 35) Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pépin J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol.* 2012; 62: 453-9. (IVb)
- 36) Carmignani L, Picozzi S, Bozzini G, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsies in patients taking aspirin for cardiovascular disease: A meta-analysis. *Transfus Apher Sci.* 2011; 45: 275-80. (I)
- 37) Wang J, Zhang C, Tan G, Chen W, Yang B, Tan D. Risk of bleeding complications after preoperative antiplatelet withdrawal versus continuing antiplatelet drugs during transurethral resection of the prostate and prostate puncture biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int.* 2012; 89: 433-8. (I)
- 38) American Urological Association. The Prevention and Treatment of the More Common Complications Related to Prostate Biopsy Update. <http://www.auanet.org/guidelines/prostate-needle-biopsy-complications> : accessed on November 28, 2017.
- 39) Chowdhury R, Abbas A, Idriz S, Hoy A, Rutherford EE, Smart JM. Should warfarin or aspirin

- be stopped prior to prostate biopsy? An analysis of bleeding complications related to increasing sample number regimes. *Clin Radiol*. 2012; 67: e64-70. (IVa)
- 40) Yasuda M, Nakane K, Yamada Y, et al. Clinical effectiveness and safety of tazobactam/piperacillin 4.5 g for the prevention of febrile infectious complication after prostate biopsy. *J Infect Chemother*. 2014; 20: 631-4. (III)
  - 41) Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (5): CD006576. (I)
  - 42) EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2016. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2016.pdf> : accessed on November 28, 2017.
  - 43) Wolf JS Jr, Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ; Urologic Surgery Antimicrobial Prophylaxis Best Practice Policy Panel. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol*. 2008; 179: 1379-90.
  - 44) Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol*. 2008; 54: 1270-86. (I)
  - 45) Schaeffer AJ, Montorsi F, Scattoni V, et al. Comparison of a 3-day with a 1-day regimen of an extended-release formulation of ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal needle biopsy of the prostate. *BJU Int*. 2007; 100: 51-7. (II)
  - 46) Sabbagh R, McCormack M, Péloquin F, et al. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Can J Urol*. 2004; 11: 2216-9. (II)
  - 47) 日本泌尿器科学会(編). 泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン2015. 大阪:メディカルレビュー社; 2016. p.65-8.
  - 48) Akduman B, Akduman D, Tokgöz H, et al. Long-term fluoroquinolone use before the prostate biopsy may increase the risk of sepsis caused by resistant microorganisms. *Urology*. 2011; 78: 250-5. (IVa)
  - 49) Mosharafa AA, Torky MH, El Said WM, Meshref A. Rising incidence of acute prostatitis following prostate biopsy: fluoroquinolone resistance and exposure is a significant risk factor. *Urology*. 2011; 78: 511-4. (IVa)
  - 50) Liss MA, Chang A, Santos R, et al. Prevalence and significance of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* in patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy. *J Urol*. 2011; 185: 1283-8. (IVa)
  - 51) Duplessis CA, Bavaro M, Simons MP, et al. Rectal cultures before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy reduce post-prostatic biopsy infection rates. *Urology*. 2012; 79: 556-61. (IVa)
  - 52) Bruyère F, d'Arcier BF, Boutin JM, Haillet O. Is urine culture routinely necessary before prostate biopsy? *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010; 13: 260-2. (IVa)
  - 53) Abughosh Z, Margolick J, Goldenberg SL, et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2013; 189: 1326-31. (II)
  - 54) Melekos MD. Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infectious complications after transrectal biopsy of the prostate. *Int Urol Nephrol*. 1990; 22: 257-62. (II)
  - 55) Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. Version 2. 2016. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_detection.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf) : accessed on November 28, 2017.
  - 56) Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al; PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017; 389: 815-22. (IVa)

# 8

## 検診発見癌に対する 各種治療の適応と 合併症

**CQ28**

前立腺癌診断後の監視療法のアウトカムは即時根治療法と比較し、転移癌進展リスク・死亡リスクは上がるのか？

**CQ29**

症状が出現するまで治療を行わない待機療法は即時根治療法と比較し、転移癌進展リスク・死亡リスクは上がるのか？

**CQ30**

監視療法・待機療法実施によるQOL障害にはどのようなものがあるのか？

**CQ31**

手術療法・放射線療法実施により過剰治療になる可能性が高い症例の特徴は？

**CQ32**

手術療法実施による合併症・QOL障害にはどのようなものがあるのか？

**CQ33**

放射線療法実施によるQOL障害・合併症にはどのようなものがあるのか？

**CQ34**

ホルモン療法実施により過剰治療になる可能性が高い症例の特徴は？

**CQ35**

ホルモン療法実施によるQOL障害・合併症にはどのようなものがあるのか？

# CQ 28

## 前立腺癌診断後の監視療法のアウトカムは即時根治療法と比較し、転移癌進展リスク・死亡リスクは上がるのか？

### SUMMARY

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

### 解説

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

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

監視療法と根治療法のアウトカムを比較した試験のうち代表的なものの1つに、英国で行われているProstate Testing for Cancer and Treatment ( ProtecT ) 試験がある<sup>5)</sup>。これは、限局性前立腺癌に対して監視療法、手術および放射線療法を行った際の前立腺癌死亡リスクを比較したRCTである。対象となった症例にはGleason score (GS) 7の中間リスク前立腺癌も約20%程度含まれていることに注意が必要である。しかもこのProtecT試験における監視療法の方法は、「直近12カ月間のPSAが50%以上上昇している場合は再検 (review) する」というような、現代の厳格な症例選択および経過観察規準に基づいていないことに注意が必要である。観察期間中央値10年で、監視療法では転移発生リスクが1,000人年あたり6.3人と、手術および放射線療法のそれぞれ2.4人、3.0人よりも有意に大きかった。しかし、このような悪性度が高い集団で、しかも厳格な規準に基づいていない監視療法においても、前立腺癌死亡リスクは3群間に有意な差はなかった。北欧の大規模なコホート研究では、低リスク癌における10年前立腺癌累積死亡率が監視療法群 (待機療法も含む) で2.4%、手術および放射線療法群で0.7%であった<sup>6)</sup>。ただしこれは前向き試験ではないため、バイアスを考慮する必要がある。

また、RCTではないものの、その他の監視療法の前向き試験での中長期成績でも転移発生率は2~3%以下、前立腺癌死亡率は約1%程度と非常に良好な成績が示されている<sup>7,8)</sup>。

このように、現代の厳格な症例選択・経過観察規準による監視療法プロトコルに基づいた方法での、根治療法との予後を比較したRCTの結果は存在しない。しかし、既存の研究

結果を総合すると、監視療法では長期の経過で転移発生率はやや増加する可能性は否定できないが、生命予後に対する影響は根治療法と差はないものと考えられる。

## 参考文献

- 1) Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary state of practice. *Nat Rev Urol.* 2016; 13: 205-15. (I)
- 2) Sugimoto M, Hirama H, Yamaguchi A, et al; PRIAS-JAPAN study group. Should inclusion criteria for active surveillance for low-risk prostate cancer be more stringent? From an interim analysis of PRIAS-JAPAN. *World J Urol.* 2015; 33: 981-7. (Va)
- 3) Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol.* 2013; 63: 597-603. (Va)
- 4) Bul M, van den Bergh RC, Rannikko A, et al. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol.* 2012; 61: 370-7. (Va)
- 5) Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al; ProtecT Study Group. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1415-24. (II)
- 6) Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, Holmberg L, Adolfsson J, Hugosson J; National Prostate Cancer Register (NPCR) of Sweden. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 950-8. (Va)
- 7) Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 272-7. (Va)
- 8) Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3379-85. (Va)

# CQ 29

## 症状が出現するまで治療を行わない待機療法は即時根治療法と比較し、転移癌進展リスク・死亡リスクは上がるのか？

### SUMMARY

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

### 解説

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

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

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

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

手術と待機療法についての大規模な前向き研究として、北欧で1989年に開始されたScandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) 研究がある<sup>3)</sup>。手術群 (347例)、待機療法群 (348例) の予後を比較したRCTである。最大23.2年の観察期間で、手術群の63例、待機療法群の99例が癌死した (relative risk [RR] : 0.56)。このRCTによって、手術による前立腺癌死亡減少効果は65歳未満で顕著であることがわかった (RR : 0.45)。一方、高齢者においても手術は転移発生率を有意に減少させることもわかった (RR : 0.68,  $p=0.04$ )。

米国では、限局性前立腺癌に対して手術と待機療法の予後を比較したRCTである Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) 研究が行われた<sup>4)</sup>。この試験では、手術群と待機療法群では全生存率の差はなかったが、PSA  $\geq$  10 ng/mLの群では手術群の生存率が高かった。

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

参考文献

- 1) Popiolek M, Rider JR, Andrén O, et al. Natural history of early, localized prostate cancer: A final report from three decades of follow-up. *Eur Urol.* 2013; 63: 428-35. (IVa)
- 2) Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, Holmberg L, Adolfsson J, Hugosson J; National Prostate Cancer Register (NPCR) of Sweden. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 950-8. (IVa)
- 3) Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370: 932-42. (II)
- 4) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367: 203-13. (II)

# CQ 30

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

### SUMMARY

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

### 解説

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

本邦の監視療法に関する前向き試験での Medical Outcomes Study (MOS) Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) を用いたQOL評価では、監視療法の開始後1年では一般健康関連QOLの障害は認められなかった<sup>1)</sup>。さらに、欧州を中心に世界的に展開されている Prostate cancer Research International : Active Surveillance (PRIAS) での短期報告でも、一般健康関連QOLは国民標準値よりも高いレベルを維持していることが示されている<sup>2)</sup>。さらに、監視療法開始から9カ月までの不安や気分の落ち込みは低いレベルに抑えられており、増大していないことも示されている<sup>3)</sup>。ただし、神経質な性格と抑うつとの関連が示されており<sup>4)</sup>、このような点にも注意を払う必要がある。

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

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

監視療法中のQOL低下に影響する因子を検討した報告では<sup>10)</sup>、パートナーがいないこと、メンタルヘルスが不良なこと、診断されたのが最近であること、診断時の生検本数が少ない

こと等がQOLが低くなる要因であったとしている。監視療法を選択する際には、このようなQOLに関する情報も提示する必要がある。

参考文献

- 1) Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, 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. (IVa)
- 2) Vasarainen H, Lokman U, Ruutu M, Taari K, Rannikko A. Prostate cancer active surveillance and health-related quality of life: Results of the Finnish arm of the prospective trial. *BJU Int.* 2012; 109: 1614-9. (III)
- 3) van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, Schröder FH, Bangma CH, Steyerberg EW. Do anxiety and distress increase during active surveillance for low risk prostate cancer? *J Urol.* 2010; 183: 1786-91. (III)
- 4) van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer.* 2009; 115: 3868-78. (III)
- 5) Pham KN, Cullen J, Hurwitz LM, et al. Prospective quality of life in men choosing active surveillance compared to those biopsied but not diagnosed with prostate cancer. *J Urol.* 2016; 196: 392-8. (III)
- 6) Parker PA, Davis JW, Latini DM, et al. Relationship between illness uncertainty, anxiety, fear of progression and quality of life in men with favourable-risk prostate cancer undergoing active surveillance. *BJU Int.* 2016; 117: 469-77. (III)
- 7) Johansson E, Steineck G, Holmberg L, et al; SPCG-4 Investigators. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: The Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 891-9. (II)
- 8) Bill-Axelsson A, Garmo H, Holmberg L, et al. Long-term distress after radical prostatectomy versus watchful waiting in prostate cancer: A longitudinal study from the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomized clinical trial. *Eur Urol.* 2013; 64: 920-8. (II)
- 9) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370: 932-42. (II)
- 10) Bellardita L, Rancati T, Alvisi MF, et al. Predictors of health-related quality of life and adjustment to prostate cancer during active surveillance. *Eur Urol.* 2013; 64: 30-6. (IVa)

# CQ 31

## 手術療法・放射線療法実施により 過剰治療になる可能性が高い 症例の特徴は？

### SUMMARY

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

### 解説

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

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

初期治療として監視療法が適応となる, 生命予後への影響が少ない前立腺癌に対する手術療法や放射線療法は, 治療後の合併症や生活の質 (quality of life; QOL) 低下のリスクを考慮すると, 過剰治療となる可能性があるだけでなく<sup>12)</sup>, 医療経済的にもマイナスとなることが示唆されている<sup>13)</sup>。Sanyalらは, 費用分析効果に関するメタアナリシスの結果, 低リスク例に限ると監視療法の質調整生存年 (quality-adjusted life-years; QALY)は12.5年で, 他の治療法(手術:11.4年, 永久挿入密封小線源療法:10.7年, 強度変調放射線治療:10.7年)と比べて有意に良好であることを報告している<sup>14)</sup>。しかし, その適応基準が定まっていなかつ

たこともあり、監視療法の適応と考えられる症例の25～80%は手術療法あるいは放射線療法を受けていると推測されている<sup>15)</sup>。

監視療法、手術療法、放射線療法を同時に比較した前向き研究はほとんどない。近年、英国で1999～2009年に50～69歳、T1～T3N0M0、PSA<20 ng/mLを満たす症例を対象とした無作為化比較対照試験(randomized controlled trial; RCT)であるProstate Testing for Cancer and Treatment ( ProtecT) 試験の結果が報告された。対象は臨床病期T1cが76%、GS≤6が77%と主に低リスク症例であり、放射線療法は3～6カ月間のホルモン療法を併用し、外照射療法(74 Gy/37 fr)が行われた。10年後までの臨床的増悪や遠隔転移の頻度は監視療法が手術療法および放射線療法よりも有意に高かったが、全生存および疾患特異的生存率には差を認めなかった<sup>16)</sup>。また、監視療法群となった約半数の症例に、10年後でも根治療法は行われなかった。一方同じ試験のQOL調査では、監視療法は排尿、性功能に関しては手術療法に、排便に関しては放射線療法に比較して優れていた<sup>17)</sup>。

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

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

## 参考文献

- 1) NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer version 2. 2017. <https://www.nccn.org/> : accessed on December 1, 2017.
- 2) Dahabreh IJ, Chung M, Balk EM, et al. Active surveillance in men with localized prostate cancer: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012; 156: 582-90. (I)
- 3) Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, 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. (IVa)
- 4) Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, et al; PRIAS study group. A decade of active surveillance in the PRIAS study: an update and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. *Eur Urol.* 2016; 70: 954-60. (IVa)
- 5) Lawrentschuk N, Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer: an update. *Nat Rev Urol.* 2011; 8: 312-20. (VI)
- 6) Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3379-85. (IVa)
- 7) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺癌診療ガイドライン2016年版. 大阪: メディカルレビュー社; 2016. p.102-4.
- 8) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367: 203-13. (II)
- 9) Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, Holmberg L, Adolffson J, Hugosson J; National Prostate Cancer Register (NPCR) of Sweden. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate

- 
- Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 950-8. **(IVa)**
- 10) Morash C, Tey R, Agbassi C, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J.* 2015; 9: 171-8.
  - 11) Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 2182-90.
  - 12) Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014; 65: 1046-55. **(V)**
  - 13) Eldefrawy A, Katkooi D, Abramowitz M, Soloway MS, Manoharan M. Active surveillance vs. treatment for low-risk prostate cancer: a cost comparison. *Urol Oncol.* 2013; 31: 576-80. **(IVb)**
  - 14) Sanyal C, Aprikian AG, Cury FL, Chevalier S, Dragomir A. Management of localized and advanced prostate cancer in Canada: A lifetime cost and quality-adjusted life-year analysis. *Cancer.* 2016; 122: 1085-96. **(IVb)**
  - 15) Cooperberg MR, Carroll PR. Trends in management for patients with localized prostate cancer, 1990-2013. *JAMA.* 2015; 314: 80-2. **(V)**
  - 16) Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al; ProtecT Study Group. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1415-24. **(II)**
  - 17) Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al; ProtecT Study Group. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1425-37. **(II)**
  - 18) Bellardita L, Rancati T, Alvisi MF, et al. Predictors of health-related quality of life and adjustment to prostate cancer during active surveillance. *Eur Urol.* 2013; 64: 30-6. **(IVa)**
  - 19) Johansson E, Steineck G, Holmberg L, et al; SPCG-4 Investigators. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: The Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 891-9. **(II)**
  - 20) Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 1994; 330: 242-8. **(IVa)**

# CQ 32

## 手術療法実施による合併症・ QOL障害にはどのようなものがあるのか？

### SUMMARY

前立腺全摘除術 (RP) には、開放手術 (小切開手術を含む)、腹腔鏡下前立腺全摘除術 (LRP)、ロボット支援前立腺全摘除術 (RALP) 等があるが、近年ではRALPが全体の過半数を占め、標準術式となっている。術中合併症は出血、直腸損傷等、周術期合併症は尿道膀胱吻合不全、リンパ漏、深部静脈血栓症・肺梗塞等、術後合併症は尿失禁 (PUI)、勃起障害 (ED)、鼠径ヘルニア等が主なものである。健康関連QOL (HRQOL) は術後には一過性に低下するものの、1年後には術前の基礎値まで回復する。開放手術やLRPに比較して、RALPではその低下は軽度である。

### 解説

#### 1 術中合併症

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

#### 2 周術期合併症

尿道膀胱吻合不全は、RALPでは1.8%との報告がある<sup>1)</sup>。よほど重篤でない限り尿道カテーテル留置で保存的に治癒する。リンパ漏はRALPでは3.1%との報告があるが<sup>1)</sup>、その頻度はリンパ節郭清の範囲に依存する<sup>5)</sup>。深部静脈血栓症・肺梗塞はRALPでは0.2%と稀であるが<sup>1)</sup>、重篤かつ時に致死的な合併症である。『肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン』では、前立腺全摘除術 (radical prostatectomy ; RP) は高リスク手術に相当するため、間欠的空気圧迫法あるいは低用量未分画ヘパリンによる血栓予防が推奨されている<sup>6)</sup>。

#### 3 術後合併症

RP後の尿失禁 (postoperative urinary incontinence ; PUI) は、術後の生活の質 (quality of life ; QOL) を著しく低下させる重要な合併症である。通常PUIは経時的に回復し、最終

的におよそ60～96%で禁制を獲得する<sup>7,8)</sup>。しかし、近年の手術手技向上をもってしても一定の割合でPUIが存続する。術前のPUI予測因子として、高齢、高度肥満、併存症の存在、術前勃起能低下、膜様部尿道長が短いこと、あるいは尿道体積や尿道形態等の尿道解剖あるいは尿道機能低下、術前排尿筋過活動の存在や膀胱コンプライアンス低下等の膀胱因子等の関与が報告されているが、いずれもエビデンスは確立されていない<sup>9-12)</sup>。手術手技においては、尿道括約筋の温存<sup>13)</sup>、神経温存手術<sup>14,15)</sup>等が術後のPUI予防に有効とされている。術式と尿禁制回復に関するメタアナリシスでは、術後12カ月での尿禁制はRALPがRRP、LRPよりも有意に良好であった<sup>7)</sup>が、初めて行われたRALPとRRPの無作為化比較対照試験(randomized controlled trial ; RCT)では6週と12週において両群間に差を認めなかった<sup>3)</sup>。重症PUIが遷延する場合は、人工尿道括約筋植え込み術<sup>16)</sup>が有効である。また、術前から行う骨盤底筋体操は早期の尿禁制回復に対する有効性が報告されている<sup>17)</sup>。

勃起障害(erectile dysfunction ; ED)も、QOLを低下させる重要な合併症である。EDは術直後から発症し、その後徐々に改善傾向を示す。欧米のメタアナリシスでは、回復の確固たる定義はないものの6割弱が回復するとされている<sup>18)</sup>。一方、本邦の報告では術前の状態に回復できた症例は全体で32%、神経温存を行った症例でも54%と報告されている<sup>19)</sup>。術前に性機能があり、PSA値、生検所見、臨床病期(T分類)、MRI所見等から被膜外進展のリスクが低いと診断される症例では、神経温存を考慮すべきである<sup>20,21)</sup>。神経血管束(neurovascular bundle ; NVB)非温存よりはNVB温存手術が、片側温存よりは両側温存手術が、さらにはより多くの海綿体神経線維を温存するために前立腺周囲の筋膜をより前方・正中から剝離する術式が<sup>22,23)</sup>、かつNVBに牽引をかけずに剝離を行うこと<sup>24)</sup>が、術後性機能の回復に寄与することが明らかになっている。術後のEDに対して、ホスホジエステラーゼ(phosphodiesterase ; PDE)5阻害薬による陰茎海綿体の線維化の予防を目的とした陰茎リハビリテーションの考えが提唱されている<sup>25)</sup>。しかし、その投与方法に関しては、選択薬剤や継続的投与とon demandな投与とのED予防効果における優劣について一定の見解は得られていない<sup>26-28)</sup>。RALPでは、RRPやLRPよりも術後の勃起能についていくつかの良好な成績が得られる可能性が報告されている<sup>29,30)</sup>。一方、RALPとRRPを比較したRCTでは6週と12週において両群間に差を認めていない<sup>3)</sup>。

鼠径ヘルニアは、RRP後では10.0～24.0%、LRP後では5.3～14.0%、RALPでも14.0～19.4%に発症するとの報告がある<sup>31)</sup>。高齢者、低いBMI、内鼠径輪開大症例、鼠径ヘルニアの既往を有する等の高リスク症例には、内鼠径輪縫縮等の予防的処置が推奨される<sup>32)</sup>。

#### 4 健康関連QOL (HRQOL)

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

- 1) Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012; 62: 431-52. (I)
- 2) Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Robot-assisted versus other types of radical prostatectomy: population-based safety and cost comparison in Japan, 2012-2013. *Cancer Sci.* 2014; 105: 1421-6. (III)
- 3) Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet.* 2016; 388: 1057-66. (II)
- 4) Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Does mechanical bowel preparation ameliorate damage from rectal injury in radical prostatectomy? Analysis of 151 rectal injury cases. *Int J Urol.* 2014; 21: 566-70. (IVb)
- 5) Capitanio U, Pellucchi F, Gallina A, et al. How can we predict lymphorrhoea and clinically significant lymphocoeles after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy? Clinical implications. *BJU Int.* 2011; 107: 1095-101. (III)
- 6) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会. 泌尿器科手術における静脈血栓塞栓症の予防. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン. 2013.
- 7) Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012; 62: 405-17. (I)
- 8) Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009; 55: 1037-63. (I)
- 9) von Bodman C, Matsushita K, Savage C, et al. Recovery of urinary function after radical prostatectomy: predictors of urinary function on preoperative prostate magnetic resonance imaging. *J Urol.* 2012; 187: 945-50. (IVb)
- 10) Haga N, Ogawa S, Yabe M, et al. Association between postoperative pelvic anatomic features on magnetic resonance imaging and lower tract urinary symptoms after radical prostatectomy. *Urology.* 2014; 84: 642-9. (IVb)
- 11) Paparel P, Akin O, Sandhu JS, et al. Recovery of urinary continence after radical prostatectomy: association with urethral length and urethral fibrosis measured by preoperative and postoperative endorectal magnetic resonance imaging. *Eur Urol.* 2009; 55: 629-37. (IVb)
- 12) Honda M, Kawamoto B, Morizane S, et al. A prognostic model for predicting urinary incontinence after robot-assisted radical prostatectomy. *Int J Med Robot.* 2016; 13. doi: 10.1002/rcs.1780. (IVb)
- 13) Schlomm T, Heinzer H, Steuber T, et al. Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2011; 60: 320-9. (IVb)
- 14) Reeves F, Preece P, Kapoor J, et al. Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015; 68: 692-704. (I)
- 15) Steineck G, Bjartell A, Hugosson J, et al; LAPPRO steering committee. Degree of preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery. *Eur Urol.* 2015; 67: 559-68. (IVa)
- 16) Crivellaro S, Morlacco A, Bodo G, et al. Systematic review of surgical treatment of post radical prostatectomy stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2016; 35: 875-81. (I)
- 17) Chang JI, Lam V, Patel MI. Preoperative pelvic floor muscle exercise and postprostatectomy incontinence: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016; 69: 460-7. (I)
- 18) Tal R, Alphas HH, Krebs P, Nelson CJ, Mulhall JP. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-analysis. *J Sex Med.* 2009; 6: 2538-46. (I)

- 19) Namiki S, Kaiho Y, Mitsuzuka K, et al. Long-term quality of life after radical prostatectomy: 8-year longitudinal study in Japan. *Int J Urol*. 2014; 21: 1220-6. **(IVa)**
- 20) Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*. 2001; 28: 535-43. **(VI)**
- 21) Park BH, Jeon HG, Jeong BC, et al. Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2014; 192: 82-8. **(IVb)**
- 22) Tewari AK, Srivastava A, Huang MW, et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int*. 2011; 108: 984-92 **(IVb)**
- 23) Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, et al; Pasadena Consensus Panel. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol*. 2012; 62: 368-81. **(VI)**
- 24) Kowalczyk KJ, Huang AC, Hevelone ND, et al. Stepwise approach for nerve sparing without countertraction during robot-assisted radical prostatectomy: technique and outcomes. *Eur Urol*. 2011; 60: 536-47 **(IVb)**
- 25) Pace G, Del Rosso A, Vicentini C. Penile rehabilitation therapy following radical prostatectomy. *Disabil Rehabil*. 2010; 32: 1204-8. **(II)**
- 26) Pavlovich CP, Levinson AW, Su LM, et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with placebo. *BJU Int*. 2013; 112: 844-51. **(II)**
- 27) Montorsi F, Brock G, Stolzenburg JU, et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). *Eur Urol*. 2014; 65: 587-96. **(II)**
- 28) Kim DJ, Hawskworth DJ, Hurwitz LM, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of on-Demand vs. nightly sildenafil citrate as assessed by Rigiscan and the international index of erectile function. *Andrology*. 2016; 4: 27-32. **(II)**
- 29) Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012; 62: 418-30. **(I)**
- 30) Stolzenburg JU, Graefen M, Kriegel C, et al. Effect of surgical approach on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: an evaluation utilising data from a randomised, double-blind, double-dummy multicentre trial of tadalafil vs placebo. *BJU Int*. 2015; 116: 241-51. **(I)**
- 31) Shimbo M, Endo F, Matsushita K, et al. Incidence, risk factors and a novel prevention technique for inguinal hernia after robot-assisted radical prostatectomy. *Urol Int*. 2017; 98: 54-60. **(IVb)**
- 32) Zhu S, Zhang H, Xie L, Chen J, Niu Y. Risk factors and prevention of inguinal hernia after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2013; 189: 884-90. **(I)**
- 33) Miyake H, Miyazaki A, Furukawa J, Hinata N, Fujisawa M. Prospective assessment of time-dependent changes in quality of life of Japanese patients with prostate cancer following robot-assisted radical prostatectomy. *J Robot Surg*. 2016; 10: 201-7. **(IVb)**
- 34) Koike H, Kohjimoto Y, Iba A, et al. Health-related quality of life after robot-assisted radical prostatectomy compared with laparoscopic radical prostatectomy. *J Robot Surg*. 2017; 11: 325-31. **(IVb)**

# CQ 33

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

### SUMMARY

放射線療法後の合併症は照射される膀胱，尿道，直腸等に生じるが，その時期により急性期と晩期に大別される。急性期障害の主な原因は炎症で，3カ月以内に生じる頻尿や切迫尿等の尿路症状と，テネスムスや肛門痛等の排便異常がある。晩期障害は，組織の線維化や血流障害のため尿路や直腸の出血，潰瘍形成，疼痛，狭窄や勃起障害（ED）が生じる。合併症の頻度と重篤度は照射体積と線量が関係するため，各臓器の線量制約を満たす治療計画を立てる必要がある。照射法の特長から，永久挿入密封小線源療法（LDR）は排尿障害，外照射療法（EBRT）は消化管障害が多い。また，2次発癌や併用するホルモン療法による合併症にも注意が必要である。

### 解 説

放射線療法による合併症には，照射後早期に生じる血管透過性亢進をはじめとした炎症反応による急性期障害と，結合組織の増生とその後の瘢痕収縮ならびに血管狭窄や閉塞による血流障害に起因する晩期障害に分けられる<sup>1)</sup>。急性期障害は照射直後～終了数カ月後に生じるが，時間の経過とともに回復することが多い。一方，線量が大きい場合には3～6カ月程度から再び血管透過性亢進がみられ，さらに不可逆性の血管・結合組織の変性が生じることで晩期障害に至る<sup>2,3)</sup>。このため重篤な晩期障害の発生を避けることが肝要であるが，その発生には急性期障害が関与していることも知られているため照射中から禁酒や便秘の改善，あるいは糖尿病のコントロール等のケアを積極的に行うことが必要である<sup>4)</sup>。最近では，照射に伴うサイトカイン産生とその応答が発生機序として注目されている<sup>1,5,6)</sup>。前立腺の局所照射では，直腸，膀胱・尿道の尿路，および外照射療法（external beam radiation therapy；EBRT）の際には大腿骨頭・頸部がリスク臓器となる。以下に，臓器別の合併症を解説する。

直腸は急性期には直腸炎によるテネスムス，肛門痛等が生じる。既往に痔がある場合にはその症状が悪化することもあるが，時間の経過とともに粘膜は修復されるため症状は一過性であることがほとんどである<sup>2)</sup>。一方，照射から数カ月が経過すると，主に血流障害による慢性炎症と組織の線維化が加わることで慢性的なびらんから出血を伴い，悪化すると潰瘍形成に至る<sup>2,4)</sup>。直腸の耐容線量は膀胱・尿道よりも低いため，晩期障害として生じる直腸出血は後述する尿路障害よりも早い時期に発生しやすい<sup>2,7-10)</sup>。一方で，放射線療法による前立腺癌の制御と照射線量との関係では，80 Gy/40 fr程度までは線量依存が存在することが明らかとなったため，直腸障害の発生を増やすことなく照射線量を増加させることがこれまで

の課題であった<sup>11,12)</sup>。米国で行われた70 Gyと78 Gyの比較試験では、線量増加により非再発率が有意に改善したものの、Grade 2以上の障害発生率は13%から26% (p = 0.013) と有意に高まった<sup>13)</sup>。その後、線量体積ヒストグラム (dose-volume histogram ; DVH) を用いた研究によって直腸障害発生には線量体積効果があることが解明され<sup>9,14,15)</sup>、安全な線量増加のための線量制約を規定することで<sup>16)</sup>、強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy ; IMRT) や永久挿入密封小線源療法 (low dose rate brachytherapy ; LDR) 等、高精度放射線療法を用いた高線量照射後の最近の報告では、Grade 2以上の合併症発生は10%未満に抑制されている<sup>17-20)</sup>。特にEBRTを必要としないLDR単独療法では、2~3%未満との報告が多い<sup>21,22)</sup>。合併症発生リスクとして、糖尿病や抗血栓療法の使用、膠原病等の患者背景因子も知られている<sup>4,9,23-25)</sup>。個別の最適な線量制約は明らかではないため、直腸の線量・照射体積の検討には十分な配慮が必要である。また、精嚢近傍にS状結腸や小腸の落ち込みがある症例では、これらの腸管は直腸よりも耐容線量が低いため注意が必要である。特にEBRTで問題となることがあるため、治療計画で根治線量を安全に照射できないと判断された場合にはLDRや手術についての適応を再検討する必要がある。

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

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

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

前立腺癌に対する放射線療法後の2次発癌については患者が高齢者である割合が高く、こ

れまで問題視されることが少なかった。カナダのコホート研究では、手術と比較して放射線療法後の直腸癌と膀胱癌の発生頻度が約2倍高かったが、肺癌でも同様に高率であった<sup>34)</sup>。一方メタアナリシスでは、放射線療法と放射線療法以外の方法で治療された症例を比較すると、直腸癌と膀胱癌の発生頻度が放射線療法後の症例で有意に高かった<sup>35)</sup>。今後、若年者の治療症例数が多くなることが予想されるため、十分なインフォームドコンセントと長期の経過観察が必要である。

参考文献

- 1) Stewart FA, Dörr W. Milestones in normal tissue radiation biology over the past 50 years: from clonogenic cell survival to cytokine networks and back to stem cell recovery. *Int J Radiat Biol.* 2009; 85: 574-86. **(IVb)**
- 2) Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37: 3-11. **(IVb)**
- 3) Rodemann HP, Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. *Radiother Oncol.* 1995; 35: 83-90. **(IVb)**
- 4) Budäus L, Bolla M, Bossi A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2012; 61: 112-27. **(IVb)**
- 5) Christensen E, Pintilie M, Evans KR, et al. Longitudinal cytokine expression during IMRT for prostate cancer and acute treatment toxicity. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 5576-83. **(IVb)**
- 6) Ong ZY, Gibson RJ, Bowen JM, et al. Pro-inflammatory cytokines play a key role in the development of radiotherapy-induced gastrointestinal mucositis. *Radiat Oncol.* 2010; 5: 22. **(V)**
- 7) Sutani S, Ohashi T, Sakayori M, et al. Comparison of genitourinary and gastrointestinal toxicity among four radiotherapy modalities for prostate cancer: Conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and permanent iodine-125 implantation with or without external beam radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2015; 117: 270-6. **(IVb)**
- 8) Barry AS, Dunne MT, Lyons CA, et al. Temporal patterns of late bowel and bladder radiotherapy toxicity in a randomised controlled trial assessing duration of neo-adjuvant hormones in prostate cancer. *Acta Oncol.* 2014; 53: 1390-7. **(IVa)**
- 9) Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, et al. Risk factors of late rectal bleeding after carbon ion therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66: 1084-91. **(IVb)**
- 10) Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21: 109-22. **(IVb)**
- 11) Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56: 1093-104. **(IVb)**
- 12) Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43: 1095-101. **(IVb)**
- 13) Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53: 1097-105. **(II)**
- 14) Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49: 685-98. **(IVb)**
- 15) Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C, et al. Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57: 953-62. **(IVb)**
- 16) Pederson AW, Fricano J, Correa D, Pelizzari CA, Liauw SL. Late toxicity after intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer: an exploration of dose-volume histogram parameters to limit genitourinary and gastrointestinal toxicity. *Int J Radiat Oncol*

- Biol Phys. 2012; 82: 235-41. **(IVb)**
- 17) Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2006; 176: 1415-9. **(IVb)**
  - 18) Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68: 1424-30. **(IVa)**
  - 19) Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71: 330-7. **(IVb)**
  - 20) Martin JM, Bayley A, Bristow R, et al. Image guided dose escalated prostate radiotherapy: still room to improve. *Radiat Oncol.* 2009; 4: 50. **(IVb)**
  - 21) Ohashi T, Yorozu A, Saito S, et al. Urinary and rectal toxicity profiles after permanent iodine-125 implant brachytherapy in Japanese men: Nationwide J-POPS multi-institutional prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 93: 141-9. **(IVa)**
  - 22) Yoshioka Y, Kotsuma T, Komiya A, et al. Nationwide, multicenter, retrospective study on high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 97: 952-61. **(IVb)**
  - 23) Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43: 475-9. **(IVb)**
  - 24) Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer.* 1999; 85: 2460-8. **(IVb)**
  - 25) Choe KS, Jani AB, Liauw SL. External beam radiotherapy for prostate cancer patients on anticoagulation therapy: How significant is the bleeding toxicity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 755-60. **(IVb)**
  - 26) Cozzarini C, Rancati T, Carillo V, et al. Multi-variable models predicting specific patient-reported acute urinary symptoms after radiotherapy for prostate cancer: Results of a cohort study. *Radiother Oncol.* 2015; 116: 185-91. **(IVa)**
  - 27) Keyes M, Miller S, Pickles T, et al. Late urinary side effects 10 years after low-dose-rate prostate brachytherapy: population-based results from a multiphysician practice treating with a standardized protocol and uniform dosimetric goals. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90: 570-8. **(IVa)**
  - 28) Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, et al. High-dose-rate monotherapy for localized prostate cancer: 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 94: 667-74. **(IVb)**
  - 29) Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 332-9. **(II)**
  - 30) Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365: 107-18. **(II)**
  - 31) Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al; ProtecT Study Group. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1425-37. **(II)**
  - 32) Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 362-8. **(II)**
  - 33) Mangar SA, Sydes MR, Tucker HL, et al; MRC RT01 Trial Management Group, Dearnaley DP. Evaluating the relationship between erectile dysfunction and dose received by the penile bulb: using data from a randomised controlled trial of conformal radiotherapy in prostate cancer (MRC RT01, ISRCTN4772397). *Radiother Oncol.* 2006; 80: 355-62. **(IVa)**
  - 34) Bhojani N, Capitanio U, Suardi N, et al. The rate of secondary malignancies after radical prostatectomy versus external beam radiation therapy for localized prostate cancer: a

- population-based study on 17,845 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 342-8. (IVa)
- 35) Wallis CJ, Mahar AL, Choo R, et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 352: i851. (I)

# CQ 34

## ホルモン療法実施により 過剰治療になる可能性が高い症例 の特徴は？

### SUMMARY

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

### 解説

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

欧州泌尿器科学会(European Association of Urology; EAU)-欧州放射線腫瘍学会(European Society for Radiotherapy and Oncology; ESTRO)-国際老年腫瘍学会(International Society of Geriatric Oncology; SIOG)の前立腺癌ガイドライン<sup>2)</sup>では、転移のない限局性前立腺癌で根治療法に適さない患者でもホルモン療法は推奨されず、症状緩和が必要な場合にのみ使用すべきと記載されている。ただし、臨床病期T3～4の場合、PSA > 50 ng/mLでPSA倍加時間が12カ月未満の場合にはホルモン療法の適応があるとされている。欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology; ESMO)のガイドライン<sup>3)</sup>でも非転移症例に対する初期治療としてのホルモン療法は推奨されておらず、経過観察の後での遅延ホルモン療法を治療オプションとしている。

米国でも、高齢者や併存疾患を有する場合には限局性前立腺癌に対する初期治療としてホルモン療法が施行されている。Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データベースを用いた多数例の治療法に関する疫学的な解析の報告がある。Chenらは、2004～2007年に限局性前立腺癌と診断された66～79歳の29,001例の患者のデータを使用し、リスク分類および年齢別にNCCNガイドラインで推奨される治療法と実際に行われた治療法

の一致率について解析した<sup>4)</sup>。低～中間リスク群での一致率は79～89%であったが、高リスク群では66～69歳の66.6%の患者がNCCNガイドラインと一致した治療を受けていたのに対して75～79歳での一致率は51.9%と低かった。高リスク群の高齢者に対して根治療法よりも経過観察やホルモン単独療法が選択された理由は、併存疾患と関連性はなかったことから単に高齢との理由で根治療法が選択されていない現状が指摘された。しかしながら、本研究ではホルモン療法での予後についての解析がなされておらず、初回治療としてホルモン療法を選択した場合の経過観察と比較したデータはない。

Lu-Yaoらも、データベースを用いて前立腺癌の確定診断後180日以内に何らかの理由で根治療法を受けなかった66歳以上の限局性前立腺癌66,717例（うちホルモン療法は25,125例に施行）の長期予後を解析した<sup>5)</sup>。この報告では、ホルモン療法施行群の患者背景については非施行群と比較して年齢が若干高く、併存疾患をより多く有しており、PSA値やリスク群が高い傾向にあった。しかしながら、初回治療としてのホルモン療法は15年時の疾患特異的生存率、全生存率の改善に関与しないことが報告されている。これは生物学的悪性度の高い低分化腺癌の患者群における解析でも同様であり、66歳以上の限局性前立腺癌に対するホルモン療法には予後改善効果はなく、前立腺癌の進行に伴う症状の緩和や切迫した症状の回避に限定して使用すべきと結論されている。

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

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

以上、SEERデータの後ろ向き解析では、米国でも高齢者や併存疾患を抱えた限局性前立腺癌症例に対して初期治療としてのホルモン療法がある程度広く行われてきた現状が垣間見れる。ただし、予後改善効果に関しては否定的な報告が散見され、ホルモン療法の施行率は低下してきている。しかしながら、日本と米国では社会的状況、ホルモン療法への反応性、

併存症等が異なる可能性が示唆される。実際に、転移性前立腺癌に対する報告ではあるが、アジア人は欧米人に比してホルモン療法の反応性に優れ予後が良好であるとする報告や、ホルモン療法に起因する合併症も少ないとする報告もあり<sup>8,9)</sup>、一概に米国でのデータが日本人にはあてはまるとは考えられない。

日本泌尿器科学会がん登録推進委員会の報告<sup>10)</sup>では、2004年に局所進行あるいは限局性前立腺癌8,424例の39.9%に初期治療としてホルモン療法が施行され、限局性前立腺癌においても36.7%にホルモン療法が単独施行されていた。ホルモン療法の形態としては、非ステロイド性抗アンドロゲン薬を併用する複合アンドロゲン遮断 (combined androgen blockade ; CAB) 療法の施行率が67.4%と高く、去勢単独療法は25%と低く、世界的な情勢とは大きく異なる本邦の特徴といえる。ホルモン療法施行群の平均年齢は76.0歳で、手術群の68.0歳と比較してホルモン療法は高齢者を中心に施行されていた。なお、2004年度当時、監視療法の実施率は4.7%と低く、海外と異なり本邦では高齢者を中心に限局性前立腺癌でも初回治療としてホルモン療法が行われていた。最近では本邦でも監視療法は以前よりは広く普及してきているが、依然として限局性前立腺癌に対するホルモン療法が多く行われているものと推察される。また、CAB療法が多く施行されているが、少なくとも限局性前立腺癌において去勢単独療法に対するCAB療法の優位性を示唆するエビデンスは存在していない(フレア予防目的での短期の抗アンドロゲン薬の併用は別)。経済性や骨塩量低下等の合併症の発症を考慮した場合には、間欠的ホルモン療法が優れている可能性も指摘されている<sup>11)</sup>。限局性前立腺癌の初期治療としてホルモン療法は海外で推奨されないことから、間欠的ホルモン療法の限局性前立腺癌に対するエビデンスは限られるが、Klotzは転移癌よりも限局性前立腺癌で間欠的ホルモン療法を施行した場合に効果が得られる可能性を指摘している<sup>12)</sup>。

Japan Study Group of Prostate Cancer (J-CaP Study Group)による15,461例の解析<sup>13)</sup>では、2001～2003年の新規前立腺癌のうち局所進行あるいは限局性前立腺癌に対してホルモン療法を行った場合、一般人口の生存期間と同等の長期生存が得られている。またMatsumotoら<sup>14)</sup>の報告によると、初期治療としてホルモン療法を選択した中～高リスクの限局性前立腺癌410例では、被膜浸潤とGS $\geq$ 8の両方の条件が揃わなければホルモン療法の生存率は一般人口の期待生存率に劣るものではないことが示されている。根治療法が適さない高齢者でも、期待余命・併存疾患・癌の疾患リスクをよく考慮して症例の選択を行えば、中～高リスクの限局性前立腺癌にホルモン療法を行うことで一般人口と同等の生存期間が得られる可能性がある。

世界的に、高齢者や併存疾患を有する限局性前立腺癌では高リスク症例を中心にホルモン療法がある程度施行されてきた<sup>15)</sup>。しかしながら、高リスク症例では根治療法と比べて予後の改善に乏しく、メタボリック症候群等の合併症によって予後が悪化するとの報告もあるため<sup>6,7)</sup>、むしろ可能な限り積極的な根治療法で介入することの重要性が示唆されてきた。逆に本邦では低リスクでも監視療法が十分に行われずホルモン療法が安易に施行されてきた現状があるが、それが予後の改善につながったというエビデンスは存在しない。さらに、これまで比較的少ないと報告されてきた日本人のホルモン療法に伴う合併症に関して、生活様式の欧米化に伴いメタボリック症候群が増えてきている可能性も示唆されている<sup>16)</sup>。適切な患

者選択を行い最適なホルモン療法(期間や方法)を行うこと, さらに長期ホルモン療法では合併症に対しての適切な処置を行うことが重要と考える。また, 患者および家族に対してのホルモン療法の合併症に関する教育の重要性が指摘されている<sup>17)</sup>。

参考文献

- 1) NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer version 2. 2017. <https://www.nccn.org/> : accessed on December 1, 2017.
- 2) Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2017; 71: 618-29.
- 3) Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 (Suppl 5) : v69-77.
- 4) Chen RC, Carpenter WR, Hendrix LH, et al. Receipt of guideline-concordant treatment in elderly prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 88: 332-8. (IVa)
- 5) Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Fifteen-year survival outcomes following primary androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 1460-7. (IVa)
- 6) Sammon JD, Abdollah F, Reznor G, et al. Patterns of declining use and the adverse effect of primary androgen deprivation on all-cause mortality in elderly men with prostate cancer. *Eur Urol*. 2015; 68: 32-9. (IVa)
- 7) Liu J, Shi L, Sartor O, Culbertson R. Androgen-deprivation therapy versus radical prostatectomy as monotherapy among clinically localized prostate cancer patients. *Oncotargets Ther*. 2013; 6: 725-32. (IVa)
- 8) Fukagai T, Namiki TS, Carlisle RG, Yoshida H, Namiki M. Comparison of the clinical outcome after hormonal therapy for prostate cancer between Japanese and Caucasian men. *BJU Int*. 2006; 97: 1190-3. (III)
- 9) Bernard B, Muralidhar V, Chen YH, et al. Impact of ethnicity on the outcome of men with metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *Cancer*. 2017; 123: 1536-44. (IVa)
- 10) Fujimoto H, Nakanishi H, Miki T, et al. Oncological outcomes of the prostate cancer patients registered in 2004: report from the Cancer Registration Committee of the JUA. *Int J Urol*. 2011; 18: 876-81. (IVb)
- 11) Yu EY, Kuo KF, Gulati R, et al. Long-term dynamics of bone mineral density during intermittent androgen deprivation for men with nonmetastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 1864-70. (IVa)
- 12) Klotz L. Intermittent androgen deprivation therapy: clarity from confusion. *Eur Urol*. 2013; 64: 731-3. (VI)
- 13) Akaza H, Homma Y, Usami M, et al; Prostate Cancer Study Group. Efficacy of primary hormone therapy for localized or locally advanced prostate cancer: results of 10-year follow-up. *BJU Int*. 2006; 98: 573-9. (IVa)
- 14) Matsumoto K, Hagiwara M, Tanaka N, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy for localized intermediate- or high-risk prostate cancer: comparison with the life expectancy of the age-matched normal population. *Med Oncol*. 2014; 31: 979. (III)
- 15) Liede A, Hallett DC, Hope K, Graham A, Arellano J, Shahinian VB. International survey of androgen deprivation therapy (ADT) for non-metastatic prostate cancer in 19 countries. *ESMO Open*. 2016; 1: e000040. (IVb)
- 16) Namiki M, Ueno S, Kitagawa Y, Fukagai T, Akaza H. Effectiveness and adverse effects of hormonal therapy for prostate cancer: Japanese experience and perspective. *Asian J Androl*. 2012; 14: 451-7. (VI)
- 17) Walker LM, Tran S, Wassersug RJ, Thomas B, Robinson JW. Patients and partners lack knowledge of androgen deprivation therapy side effects. *Urol Oncol*. 2013; 31: 1098-105. (IVb)

# CQ 35

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

### SUMMARY

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

### 解説

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

#### 1 認知機能低下

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

#### 2 リビドー低下・勃起障害

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

### 3 乳房関連合併症

女性化乳房と乳房痛といった乳房関連合併症はホルモン療法を行う症例の約30%にみられ、特に非ステロイド性抗アンドロゲン薬では70～90%と高頻度に見られる合併症である<sup>1,7)</sup>。乳房関連合併症の予防目的で放射線照射やタモキシフェン投与の有効性が示されているが<sup>8)</sup>、鎮痛薬投与等が現実的である。

### 4 ホットフラッシュ

のぼせ、ほてり、発汗等の症状はホットフラッシュと呼ばれ、ホルモン療法施行症例の約80%にみられるQOL障害である<sup>2)</sup>。ビカルタミド単独療法は、酢酸リュープロライド単独療法と比較してリビドーの低下とホットフラッシュの頻度が少ないという報告がある<sup>9)</sup>。ただし、ホルモン療法の期間や薬剤選択に関しては合併症のみならず治療効果とのバランスを考慮しなければならない。ステロイド性抗アンドロゲン薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor ; SSRI) 等のホットフラッシュへの有効性を示唆する報告もある。

### 5 疲労

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

### 6 骨に対する影響

新たに前立腺癌と診断された患者のうち41%は骨粗鬆症を有し、39%は骨密度 (bone mineral density ; BMD) 低下が認められており、BMDが正常だったのは20%にすぎなかったとの報告がある<sup>12)</sup>。12カ月のホルモン療法によってBMDは2～5%減少し<sup>13)</sup>、骨折のリスクは1.5～1.8倍増加することが報告されており<sup>14,15)</sup>、これらの継続的なモニタリングとBMD減少に対する予防的対策が推奨されている。ホルモン療法中のBMD低下に対するビスホスホネート (bisphosphonate ; BP) 製剤の有効性は、多くのRCTで明らかにされている。第2世代のBPであるパミドロン酸二ナトリウム、または第3世代のリセドロン酸ナトリウムの併用ではそれぞれホルモン療法開始48週後と2年後のBMDを低下させなかった<sup>16,17)</sup>。また、ゾレドロン酸またはアレンドロン酸ナトリウムの併用では、1年後のBMDは有意に増加した<sup>18-20)</sup>。15のRCTの2,634例を対象としたメタアナリシスでも、BP製剤非投与群と比較して骨折と骨粗鬆症のリスクを有意に低下させたことが示された<sup>21)</sup>。抗RANKL抗体であるデノスマブ (6か月おきの60 mg投与) はホルモン療法開始24か月後の腰椎のBMDを5.6%増加させ、36か月後の新規脊椎骨折の頻度を有意に低下させた<sup>22)</sup>。

カルシウムとビタミンDの補充を推奨する意見もあるが、それらの有効性を検討した

RCTはない。RCTにおける対照群に使用されたこれら薬剤の効果をまとめた報告では、少なくともカルシウム500～1,000 mg/日、ビタミンD 200～500 IU/日の量ではBMDの低下予防効果は不十分であるとされている<sup>23)</sup>。

## 7 貧血・腎機能障害

ホルモン療法は約90%の患者に正球性貧血をもたらす。必要に応じてビタミンB<sub>12</sub>や鉄剤の補給を適切に行うべきとされている<sup>2)</sup>。また最近、ホルモン療法が限局性前立腺癌患者に腎機能障害をもたらす可能性を示唆する報告がある<sup>24,25)</sup>。特に、去勢単独よりもエストロゲンや抗アンドロゲン薬の併用例で腎機能障害のリスクが高まるとの報告もある<sup>25)</sup>。癌の進行による尿路閉塞やゾレドロン酸等による薬物性腎機能障害の影響もあるものと考えられるが、腎機能障害は後述する心血管イベントへもつながることから注意が必要である。腎機能障害は貧血のさらなる悪化へつながる可能性も示唆される。

## 8 サルコペニア肥満

ホルモン療法はサルコペニア肥満を誘発し、糖や脂質等の代謝異常のリスクとなることが知られている。サルコペニア肥満とは、筋肉量の低下と脂肪量の増加を意味する。Kimらの報告では、ホルモン療法中の70%の症例に肥満が発症し、ホルモン療法開始後の1年間で平均2.2 kg体重が増加したという<sup>26)</sup>。Smithらは、48週のLH-RHアゴニストの投与により体重とBMIが2.4%、体脂肪が9.4%、皮下脂肪が11.1%増加し、逆に除脂肪体重が2.7%減少したと報告している<sup>27)</sup>。体脂肪の増加は特に腰回りの皮下脂肪の増加であり、サルコペニアは体力の低下、疲労、QOL低下、転倒リスクの上昇等につながるとされる<sup>28)</sup>。

## 9 メタボリック症候群・代謝異常

ホルモン療法開始時において、すでにメタボリック症候群に罹患している症例の割合は高い<sup>29)</sup>。メタボリック症候群は内臓脂肪型肥満のほかに脂質や糖代謝異常・高血圧を伴うが、心血管イベントへつながることから注意が必要である。

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

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

## 10 心血管系に対する影響

遠隔転移のない症例（臨床病期T1～4、N0～1）に対して即時ホルモン療法を行った群と

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

以上のように、ホルモン療法が惹起するQOL障害や合併症は多い。海外での限局性前立腺癌に対するホルモン療法施行群と前立腺全摘除術施行群を比較検討した報告では、8年目の疾患特異的死亡率および全死亡率は明らかにホルモン療法が高かった<sup>39)</sup>。特に全死亡率の差が出たのは、ホルモン療法に関連するメタボリック症候群が増加したためと解釈されている。ホルモン療法に起因する様々な合併症への注意が喚起されるとともに、ホルモン療法は限局性前立腺癌の治療選択として適切ではないと結論付けている。また、de Levalらは非転移性前立腺癌で間欠的ホルモン療法が最も有効なのは低分化腺癌であると述べており<sup>40)</sup>、症例によっては長期ホルモン療法を回避する努力も必要である。したがって、ホルモン療法は前立腺癌治療において有効性の高い治療法であるが、特に限局性前立腺癌で施行する場合には患者の併存疾患等も考慮して適切な患者選択や治療法を心がけるとともに、ホルモン療法施行中にはQOL障害や合併症に関するモニタリングをしっかりと行って対策を講じることが望ましい。また、ホルモン療法のQOL障害や合併症に関して患者や家族に啓発しておくことが対策として重要である<sup>41)</sup>。

## 参考文献

- 1) Rhee H, Gunter JH, Heathcote P, et al. Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and their management. *BJU Int.* 2015; 115 (Suppl 5): 3-13. (VI)
- 2) Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int.* 2013; 111: 543-8. (VI)
- 3) McGinty HL, Phillips KM, Jim HS, et al. Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2014; 22: 2271-80. (III)
- 4) Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N, et al. Impact of androgen-deprivation therapy on cognitive function in men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 5030-7. (IVb)
- 5) Alibhai SM, Timilshina N, Duff-Canning S, et al. Effects of long-term androgen deprivation therapy on cognitive function over 36 months in men with prostate cancer. *Cancer.* 2017; 123: 237-44. (IVb)
- 6) Denham JW, Wilcox C, Joseph D, et al. Quality of life in men with locally advanced prostate cancer treated with leuprorelin and radiotherapy with or without zoledronic acid (TROG 03.04 RADAR): secondary endpoints from a randomised phase 3 factorial trial. *Lancet Oncol.* 2012;

- 13: 1260-70. (II)
- 7) Walker LM, Tran S, Robinson JW. Luteinizing hormone – releasing hormone agonists: a quick reference for prevalence rates of potential adverse effects. *Clin Genitourin Cancer*. 2013; 11: 375-84. (IV)
  - 8) Kunath F, Keck B, Antes G, Wullich B, Meerpohl JJ. Tamoxifen for the management of breast events induced by non-steroidal antiandrogens in patients with prostate cancer: a systematic review. *BMC Med*. 2012; 10: 96. (I)
  - 9) Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2546-53. (II)
  - 10) Bourke L, Smith D, Steed L, et al. Exercise for men with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2016; 69: 693-703. (I)
  - 11) Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 (Suppl. 5): v69-77.
  - 12) Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int*. 2009; 104: 800-5. (III)
  - 13) Morote J, Orsola A, Abascal JM, et al. Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression. *J Urol*. 2006; 175: 1679-83; discussion 1683. (III)
  - 14) Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352: 154-64. (III)
  - 15) Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P, Andersen JT, Walter S, Brixen K. Fracture risk in Danish men with prostate cancer: a nationwide register study. *BJU Int*. 2007; 100: 749-54. (IVb)
  - 16) Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345: 948-55. (II)
  - 17) Choo R, Lukka H, Cheung P, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled, trial of risedronate for the prevention of bone mineral density loss in nonmetastatic prostate cancer patients receiving radiation therapy plus androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85: 1239-45. (II)
  - 18) Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003; 169: 2008-12. (II)
  - 19) Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 416-24. (II)
  - 20) Klotz LH, McNeill IY, Kebabdjian M, Zhang L, Chin JL; Canadian Urology Research Consortium. A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer: the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide (CORAL) study. *Eur Urol*. 2013; 63: 927-35. (II)
  - 21) Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012; 15: 36-44. (I)
  - 22) Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361: 745-55. (II)
  - 23) Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a critical review. *Oncologist*. 2012; 17: 1171-9. (II)

- 24) Gandaglia G, Sun M, Hu JC, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and acute kidney injury in patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 2014; 66: 1125-32. (IVb)
- 25) Lapi F, Azoulay L, Niazi MT, Yin H, Benayoun S, Suissa S. Androgen deprivation therapy and risk of acute kidney injury in patients with prostate cancer. *JAMA.* 2013; 310: 289-96. (IVb)
- 26) Kim HS, Freedland SJ. Androgen deprivation therapy in prostate cancer: anticipated side-effects and their management. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010; 4: 147-52. (VI)
- 27) Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 599-603. (III)
- 28) Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3750-7. (IVb)
- 29) Cheung AS, Pattison D, Bretherton I, et al. Cardiovascular risk and bone loss in men undergoing androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer: implementation of standardized management guidelines. *Andrology.* 2013; 1: 583-9. (IVa)
- 30) Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer.* 2006; 106: 581-8. (IVb)
- 31) Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4448-56. (IVa)
- 32) Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3452-8. (IVb)
- 33) Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1305-8. (IVa)
- 34) Keating NL, Liu PH, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Androgen-deprivation therapy and diabetes control among diabetic men with prostate cancer. *Eur Urol.* 2014; 65: 816-24. (IVa)
- 35) Mitsuzuka K, Kyan A, Sato T, et al; Tohoku Evidence-Based Medicine Study Group; Michinoku Urological Cancer Study Group. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016; 19: 57-62. (IVa)
- 36) Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2011; 306: 2359-66. (I)
- 37) Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 92-9. (II)
- 38) Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Epidemiology and Prevention, the American Cancer Society, and the American Urological Association. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation.* 2010; 121: 833-40. (VI)
- 39) Liu J, Shi L, Sartor O, Culbertson R. Androgen-deprivation therapy versus radical prostatectomy as monotherapy among clinically localized prostate cancer patients. *Onco Targets Ther.* 2013; 6: 725-32. (IVa)
- 40) de Leval J, Boca P, Yousef E et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer.* 2002; 1: 163-71. (II)
- 41) Walker LM, Tran S, Wassersug RJ, Thomas B, Robinson JW. Patients and partners lack knowledge of androgen deprivation therapy side effects. *Urol Oncol.* 2013; 31: 1098-105. (IVb)



# 9

## 検診の利益・不利益と QOLへの影響

**CQ36** 検診を受診(実施)することの利益・不利益と改善策は？

---

**CQ37** 検診を受診(実施)しないことの利益・不利益と改善策は？

---

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

---

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

---

**CQ40** 検診受診(実施)により  
質調整生存年(QALY)延長効果は期待できるのか？

---

## 検診を受診(実施)することの利益・不利益と改善策は？

### SUMMARY

前立腺がん検診を受診することの主な利益は、進行癌、転移癌への進展抑制と前立腺癌の死亡率低下である。また、癌を早期に発見することにより個々の症例において多くの治療法からライフスタイル、社会的な要因により適合した侵襲の少ない治療の選択が可能になることである。

一方不利益は、検診では発見できない癌があること、PSA検査の偽陽性があること、不必要な前立腺生検の増加、前立腺生検に伴う合併症、過剰診断、過剰治療のリスクが増加すること、治療の合併症による生活の質(QOL)の低下が挙げられる。

### 解説

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

#### 1 前立腺がん検診の利益

前立腺がん検診を受診する際に期待される最大の利益である癌死亡率の低下は、近年信頼性の高いRCTにより証明された。European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)ではこれまで中央値9年間、11年間、13年間と経時的に解析結果が報告されているが、最も長期の13年間の経過観察では55～69歳の中核となる年齢層において検診群は対照群に比べintention-to-screen (ITS)解析で21%の死亡率低下が示された<sup>1)</sup>。また、1995年に開始され50～64歳の約2万人の男性を検診群と対照群に無作為に振り分けたスウェーデンのイエテボリ研究では、中央値14年間の経過観察の結果、ITS解析によって検診群は対照群と比較して44%の死亡率低下効果を認めた<sup>2)</sup>。オーストリア・チロル地方ではPSAを用いた前立腺がん検診を導入後20年間の経過観察により死亡率の低下が示され、すでに地域社会における実践的な研究でも有用性が証明されている<sup>3)</sup>(参照：CQ13 検診実施による前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか?)。

また、進行癌、転移癌への進展抑制は、死亡率低下効果に直結する信頼性の高い代替因子として前立腺がん検診の有効性を評価するうえで重要視されてきた。進行癌、転移癌の進展抑制は骨痛等の臨床症状の出現による患者の生活の質 (quality of life : QOL) の低下を予防でき、また長期間のホルモン療法実施に伴う合併症を回避できる点でも重要である。近年の大規模RCTにより死亡率の低下が証明される以前から、PSA測定を基盤とした前立腺がん検診により進行癌、転移癌の出現が抑制されることが報告されている。前述したERSPCでは転移癌のリスクが0.60 (95%CI : 0.52~0.70) に低下し<sup>4)</sup>、またスウェーデンで行われた症例対照研究でも15年間の経過観察で0.73 (95%CI : 0.38~1.42) に低下したと報告されている<sup>5)</sup>。また、欧米と比較して転移癌の比率が高い本邦で1975~1997年に行われた症例対照研究では、進行癌発見リスクが64%低下すると報告されている<sup>6)</sup>(参照：CQ12 検診実施による転移癌罹患率低下効果は証明されているのか?)。また、前立腺がん検診を受診することにより臨床的に意義のある (clinically significant : CS) 前立腺癌を早期に発見することが可能である。現在、検診発見癌の多くは限局癌であり、これに対する対応は手術、放射線療法、監視療法等の選択肢があり、それぞれの治療法には治療効果、合併症、QOLに対する影響、治療に必要な期間等に差がある。これらの多彩な治療の選択肢から病状、価値観、合併症に対する受容、社会的な状況等に応じて治療効果とQOL障害のバランスから最も自分自身に適した治療方法を選べることも利益の1つと考えられる。

## 2 前立腺がん検診の不利益とその対策

- ① PSA値がカットオフ値以下でも、即時療法が好ましいCS前立腺癌が存在する可能性がある<sup>7)</sup>。PSAが全く上昇しない前立腺癌は、排尿に何らかの異常を認めた場合、泌尿器科専門医を受診して直腸診や画像診断 (経直腸的超音波検査 [transrectal ultrasonography ; TRUS], MRI等) を行うことで診断できる可能性がある。
- ② PSAがカットオフ値を超えて前立腺癌を疑い前立腺生検を施行しても50~80%は前立腺癌が検出されず、結果的に不必要な検査を受けることになる<sup>8)</sup>。ERSPCでは、PSA上昇で前立腺生検を施行した76%に前立腺癌が検出されなかったことが報告されている<sup>9)</sup>。この問題に関しては、すでに運用されているfree-to-total PSA ratio (F/T PSA), PSA density (PSAD), PSA velocity (PSAV) 等の様々なPSA関連マーカーの使用、年齢階層別PSAカットオフ値、近年発達したMRI等の画像診断、さらに今後は新たなバイオマーカーである[-2]proPSA<sup>10)</sup> (本邦においては体外診断医薬品として未承認) の使用により適切な生検適応症例を選別する方向に医療が進歩しつづけている (参照：CQ22 初回の精密検査として推奨される検査法は？、CQ23 初回前立腺生検の適応はどのように判断すべきか?)。
- ③ 標準的な生検でも、単回生検では20~40%の前立腺癌が見逃される可能性がある<sup>11,12)</sup>。実際に臨床の現場では生検陰性後も注意深くPSAを測定しながら経過観察が行われ、その変動により再生検が行われており、治療の遅れによる病勢進行が問題になることは少ない。
- ④ 前立腺がん検診における前立腺癌診断までの一連の過程で、受診者に負荷がかかることがある。一般的に直腸診、TRUS、PSA採血のための静脈穿刺は、検査は非常に短時間で、

一時的に精神的、肉体的ストレスがかかることが想像されるがそれを問題視した文献は見当たらない。したがって、前立腺生検前の検査自体に大きな不利益は存在しないと考えてよい。しかし、前立腺生検は血尿、血精液症、直腸出血、排尿困難、感染症、疼痛等の合併症を併発することが問題である<sup>13,14)</sup>。この中で特に問題となるのが感染症であり、無症候性の膿尿、尿路感染症 (urinary tract infection ; UTI)、精巣上体炎、さらには敗血症にまで進展することもある。この頻度は報告により様々であるが、Loebらが報告しているシステマティックレビューでは72,500例の生検の検討で感染症の合併症で再入院したのは2.15~3.6%と報告している<sup>13)</sup>。しかし、敗血症等で死亡に到る合併症は極めて稀であり、ERSPCの検討では10,474例の生検で死亡例はなく<sup>15)</sup>、本邦の検討でも212,065例中1例(0.0005%)であった<sup>16)</sup>。しかし、感染に関する合併症は近年増加傾向にあることが報告されており、注意が必要である<sup>13,17)</sup>。これらの対策として、予防的抗菌薬投与による感染症リスクの軽減や経会陰生検の導入、さらにMRI等の画像診断により必要性の低い生検を削減し、さらに不必要な生検本数の増加を抑制することにより合併症が軽減できる可能性がある(参照：CQ27 前立腺生検の合併症とその対策は?)。

- ⑤ PSAを用いた前立腺がん検診で現在最も大きな問題と考えられるのは、前立腺癌死に至らない臨床的に意義のない (clinically insignificant/not clinically significant ; NCS) 前立腺癌が発見され(過剰診断)、治療される(過剰治療)可能性があることである。検診でみつかった前立腺癌の必ずしもすべてが即時根治療法を必要とするのではなく、進行癌や致死的な病状に進展する前に他因死することがしばしばある。この過剰診断の頻度はその定義が必ずしも一定ではないため定量化して評価することが難しいが、メタアナリシスでは1.7~67%と報告によりかなり大きな幅がみられている<sup>18)</sup>。過剰診断、過剰治療は前立腺がん検診の不利益として一番大きな問題であり、特にPSA検査曝露率の高い米国で問題視されている。一方本邦ではPSA検診の普及が遅れているため進行癌や悪性度の高い癌の比率が高く、過剰診断、過剰治療の割合は欧米よりも低いと予想される。現在は生検組織、画像診断、その他のバイオマーカー等から診断時に前立腺癌の予後をある程度予測できるが、精度には限界がある。現状の対策としては、過剰治療による身体的な負担を避けるために監視療法を限局癌の治療戦略に組み込むことが最も重要な方策と認識されている。監視療法を導入するうえで最も重要な点は、治療を遅らせることで根治性が失われないことが担保される適切な症例の選別と、治療開始時期を適切に見極める経過観察方法である。監視療法に関してはすでに非常に多くの研究がなされ、また現在も多くの研究が継続している。その中で最近、限局性前立腺癌に対する治療法として手術、放射線療法、監視療法の3群を比較した大規模RCTであるProstate Testing for Cancer and Treatment ( ProtecT ) 試験の結果が報告された<sup>19)</sup>。この研究では、10年間の経過観察で監視療法群の約45%が治療介入なしのまま経過することが可能で、癌特異的生存率は手術、放射線療法と有意差を認めなかったことが報告された。この結果から示唆されるように、監視療法は転移癌進展へのリスク、定期的な前立腺生検施行による患者の負担等の問題はあものの、特に低リスク症例に対する重要な標準的な治療の1つになると考えられる。適切な監視療法の導入により過剰治療を減らし、少なくとも一定期間は即時療法によるQOL障害

を避けることが可能となると期待される（参照：CQ28 前立腺癌診断後の監視療法のアウトカムは即時根治療法と比較し、転移癌進展リスク・死亡リスクは上がるのか？、CQ30 監視療法・待機療法実施によるQOL障害にはどのようなものがあるのか？）。

- ⑥治療（手術，放射線療法，ホルモン療法）の合併症によるQOLの低下，さらには治療により死亡するリスクが指摘されている。前立腺全摘除術後の合併症として尿失禁，勃起障害（erectile dysfunction；ED）が特に重要であり，尿道狭窄，便失禁を起こすこともある。これらの頻度に関しては報告により大きく異なるが，尿失禁に関しては近年改善傾向にあるものの60～96％に存在するといわれている<sup>20,21)</sup>。EDに関しては欧米からの報告で回復するのは60％程度<sup>22)</sup>，本邦からの報告で術前と同じ状態に回復したのは30％であり，QOLを損なう大きな問題となっている<sup>23)</sup>。放射線療法後の合併症は，排尿症状，消化器症状のほかED，2次発癌のリスク等が報告されている。しかし近年，手術はロボット支援前立腺全摘除術（robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy；RALP）により術後尿失禁が早期回復する傾向にあるとのメタアナリシスの報告がある<sup>20,24)</sup>。性機能に関しても，RALPは他の術式と比較して回復率の改善が報告されている<sup>25,26)</sup>。また，2012年に公開されたU.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)の勧告で，PSA検診の有効性を否定する要因で挙げられた術後30日以内の死亡が0.5％との危険性<sup>27)</sup>については，最近の報告では0.1％程度と改善しつつある<sup>28,29)</sup>。また，放射線療法後の合併症，2次発癌も旧来の照射野が広い2次元外照射療法（external beam radiation therapy；EBRT）と比較して高精度EBRTや組織内照射ではリスクが低下していると報告されている<sup>30)</sup>。治療の合併症の対策としては，前述した監視療法により不必要な治療を減らすとともに手術ではRALPの普及と技術の向上，放射線療法では永久挿入密封小線源療法（low dose rate brachytherapy；LDR），強度変調放射線治療（intensity-modulated radiation therapy；IMRT），粒子線治療の普及をさらに進めることが重要である。

#### 参考文献

- 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; 384: 2027-35. (II)
- 2) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 725-32. (II)
- 3) Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria: prostate cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. *Int J Public Health*. 2012; 57: 57-62. (III)
- 4) Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, et al. Metastatic prostate cancer incidence and prostate-specific antigen testing: New insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015; 68: 885-90. (II)
- 5) Carlsson S, Assel M, Sjöberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ*. 2014; 348: g2296. (IVb)
- 6) 中川修一，中村晃和，渡辺 決. 前立腺がん検診の有効性と適切な受診間隔を検討するためのケース・コントロール研究. *日泌会誌*. 1998；89：894-8. (IVb)
- 7) Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*. 1995; 273: 289-94. (IVa)

- 8) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, 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. **(IVb)**
- 9) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1320-8. **(II)**
- 10) Ito K, Fujizuka Y, Ishikura K, Cook B. Next-generation prostate-specific antigen test: precursor form of prostate-specific antigen. *Int J Clin Oncol.* 2014; 19: 782-92. **(IVb)**
- 11) Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, Kastner C, Doble A, Gnanapragasam VJ. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy : meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS One.* 2013; 8: e57480. **(I)**
- 12) Lawrentschuk N, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU Int.* 2009; 103: 730-3. **(I)**
- 13) Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 2013; 64: 876-92. **(I)**
- 14) Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ.* 2012; 344: d7894. **(IVa)**
- 15) Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol.* 2012; 61: 1110-4. **(IVb)**
- 16) Kakehi Y, Naito S; Japanese Urological Association. Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy: a nation-wide survey in Japan. *Int J Urol.* 2008; 15: 319-21. **(IVb)**
- 17) Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol.* 2011; 186: 1830-4. **(IVb)**
- 18) Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014; 65: 1046-55. **(V)**
- 19) Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al; ProtecT Study Group. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1415-24. **(II)**
- 20) Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012; 62: 405-17. **(I)**
- 21) Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009; 55: 1037-63. **(I)**
- 22) Tal R, Alphs HH, Krebs P, Nelson CJ, Mulhall JP. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-analysis. *J Sex Med.* 2009; 6: 2538-46. **(I)**
- 23) Inoue S, Shiina H, Hiraoka T, et al. Five-year longitudinal effect of radical perineal prostatectomy on health-related quality of life in Japanese men, using general and disease-specific measures. *BJU Int.* 2009; 104: 1077-84. **(IVa)**
- 24) Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus robotic-assisted radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer: A systematic review. *Urol Int.* 2016; 96: 373-8. **(II)**
- 25) Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, Pasqualetti P, Calado AA, Mugnier C. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med.* 2011; 8: 1503-12. **(I)**
- 26) Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012; 62: 418-30. **(I)**
- 27) Chou R, Crosswell JM, Dana T, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for

- the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011; 155: 762-71. ( I )
- 28) Trinh QD, Sun M, Kim SP, et al. The impact of hospital volume, residency, and fellowship training on perioperative outcomes after radical prostatectomy. *Urol Oncol.* 2014; 32: 29. e13-20. ( IVb )
- 29) Björklund J, Folkvaljon Y, Cole A, et al. Postoperative mortality 90 days after robot-assisted laparoscopic prostatectomy and retropubic radical prostatectomy: a nation-wide population-based study. *BJU Int.* 2016; 118: 302-6. ( IVb )
- 30) Huang J, Kestin LL, Ye H, Wallace M, Martinez AA, Vicini FA. Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus prostatectomy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2011; 98: 81-6. ( III )

## 検診を受診(実施)しないことの利益・不利益と改善策は？

### SUMMARY

前立腺がん検診を受診しないことによる利益は、PSA検査の偽陽性により不必要な精密検査を受ける必要がなくなること、PSAが異常値の場合に前立腺生検を受ける負担、さらに過剰診断、過剰治療を受けるリスクがなくなることが挙げられる。

一方前立腺がん検診を受診しないことによる不利益は、早期診断が困難となり局所浸潤癌、転移癌へと進行し苦痛を伴う臨床症状で発見される確率が高くなること、さらに根治不能の状態と診断される確率が高くなることであり、さらに最も大きな不利益は前立腺癌による死亡の可能性が高くなることである。

### 解説

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

一方、がん検診を受診しないことによる不利益は、早期診断が困難となり局所浸潤癌、転移癌と進展した根治不能の癌の状態と診断される確率が高くなることである<sup>4,5)</sup>。Teishimaらは、PSA検診で発見された前立腺癌と通常の泌尿器科外来で発見された前立腺癌のStage Dの比率を比較して、それぞれ28%、12.5%と、検診で発見された前立腺癌では転移癌が有意に少ないことを報告している<sup>5)</sup>。また、臨床症状が出現してから診断された症例では癌の

進展による血尿、排尿障害、また転移による骨痛等の進行した癌の症状に苦しむこととなる。さらに、進行癌では治療法がホルモン療法に限定され、最終的に去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer ; CRPC) の状態になると化学療法等の侵襲の強い全身的な治療が必要になる。そして、前立腺がん検診が死亡率を低下させることが判明した現在<sup>6-8)</sup>、前立腺癌による死亡の可能性が高くなることが最も大きな不利益と考えられる。

検診を受診しないことによる不利益に対する明確な解決策は存在しない。前立腺がん検診を受診するかしないかは、その利益と不利益について受診を検討している男性に対して理解しやすく説明し、shared decision makingに基づき受診の判断をするという考え方が適切である。しかし、前立腺癌そのものを認知していない場合、さらに前立腺がん検診やPSA検査の存在を認知していない場合は、前立腺がん検診の受診を判断する機会がないことになる。したがって、泌尿器科医を中心とした医療関係者が前立腺癌のリスクがある男性に対して、PSA測定による前立腺がん検診の存在についてできる限り広く多角的に啓発していくことが、「前立腺がん検診を受診しないことによる不利益を被りたくない」と考える男性の知識不足による検診未受診を減らすことになり、重要かつ基盤的な対策と考えられる。

#### 参考文献

- 1) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, 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. (IVb)
- 2) Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 2013; 64: 876-92. (V)
- 3) Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014; 65: 1046-55. (V)
- 4) Aus G, Bergdahl S, Lodding P, Lilja H, Hugosson J. Prostate cancer screening decrease the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer: Results from a prospective, population-based randomized control trial. *Eur Urol.* 2007; 51: 659-64. (II)
- 5) Teishima J, Maruyama S, Mochizuki H, et al. Prostate cancer detection by prostate-specific antigen-based screening in the Japanese Hiroshima area shows early stage, low-grade, and low rate of cancer-specific death compared with clinical detection. *Can Urol Assoc J.* 2014; 8: E327-32. (IVa)
- 6) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014; 384: 2027-35. (II)
- 7) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 725-32. (II)
- 8) Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria: prostate cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. *Int J Public Health.* 2012; 57: 57-62. (III)

# CQ 38

## 検診受診(実施)による 心理的負担・QOL障害の 可能性と対策は？

### SUMMARY

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

### 解説

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

まず、前立腺がん検診を受けることに対する心理的不安、QOLへの影響として、PSA測定の際の採血、直腸診、経直腸の超音波検査 (transrectal ultrasonography ; TRUS)、MRI施行時の若干の疼痛、不快感、羞恥心等が考えられる。また、PSAを測定し結果が出るまでの

間は異常値の結果が出るのではないかと不安、さらに異常値が出て要精密検査となった場合は精密検査(前立腺生検)そのものへの不安と検査結果が癌ではないかと不安感が生じる可能性がある。Essink-Botらは、European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)において検診対象者にSF-36と不安等の心理的影響を問う質問票を用いてQOLを調査した結果、直腸診は37%、TRUSは29%の受診者が身体的な不快感を訴えたと報告している<sup>2)</sup>。またこの検討では、前立腺癌が否定された受診者を対象にPSA採血前、精密検査不要となった受診者に対する結果通知時、要精密検査となった受診者が生検を受けた後にQOL調査を行った。その結果、検診によるHRQOLの変化はほとんどの受診者で認められないものの、一部に不安が非常に増強した受診者のグループが存在したことを報告している<sup>2)</sup>。Kobayashiらも同様に国内においてPSAを継続的に測定し、高値(PSA $\geq$ 3 ng/mL)を示した男性の精神状態についてHADSを用いて検討した。その結果、PSA測定は全般的には心理面に大きな影響は与えていなかったが、再測定でPSA値が上昇した場合に不安が強くなることを報告している<sup>3)</sup>。また同じ検討で、生検後に悪性所見を認めなかった男性においてストレスが強かったことを報告している<sup>3)</sup>。これと同様にFowlerらも、生検を受けたが前立腺癌が発見されなかった男性では精神的な影響を受けることを報告している<sup>4)</sup>。

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

また、精密検査(前立腺生検)の結果が前立腺癌と診断された場合は、癌の告知による抑うつ、そして治療法の選択、治療を受けることに対する不安等が挙げられる。Reeveらは、米国のSurveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)のデータを用いて、局所限局癌で各種治療(手術、放射線療法、保存的治療)を受けた65歳以上の患者群と非癌のコントロール群のHRQOL(SF-36と簡易日常生活動作[activities of daily living; ADL]調査票)について、前立腺癌の診断前から診断後、治療後の経時的な変化を比較した<sup>7)</sup>。その結果、患者群では診断後6カ月以内に身体的、心理的なQOLの低下がみられ、さらに治療後では保存的治療と放射線療法を受けた症例では抑うつ障害のリスクが高まることを報告している。この研究は検診で発見された癌に限った検討ではないが、前立腺癌の診断により心理的な負担が生じることを示している。また近年、前立腺癌の診断直後の心理的不安と関連して、診断された直後に感情的ストレスにより心血管障害の増加と自殺の頻度が高くなるとの報告がみられている<sup>8-10)</sup>。Fallらは、前立腺癌と診断された男性における診断後1年以内の心血管イベントと自殺の相対リスク(relative risk; RR)を計算した。その結果、前立腺癌の診断後、

心血管イベントのRRは1週間で2.8 (95%CI : 2.5~3.2), 1年間で1.3 (95%CI : 1.3~1.3) と上昇がみられた。一方, 自殺のRRは直後の1週間で8.4 (95%CI : 1.9~22.7), 1年間で2.6 (95%CI : 2.1~3.0) と, 診断直後のリスクが特に高くなったと報告している<sup>8)</sup>。一部, 患者背景等が不明なため明確に結論付けられないが, 前立腺癌の診断の心理的影響により心血管イベント, 自殺が増える可能性がある。以上の報告からも, 前立腺癌の診断の心理的負担は大きく, 過剰診断は極力避けなければならない。

前立腺癌の治療を受けた場合は, その治療による侵襲と合併症により身体的負担, さらにそれに伴う心理的負担, QOL障害が起きると考えられる。前立腺癌の手術, 放射線療法, ホルモン療法, 監視療法等の個々の治療による心理的影響も含めたQOLの調査は, それぞれの治療において数多く行われている(詳細は各治療の項目を参照)。しかし, 治療後の症状, QOLを調査した報告のシステマティックレビューでは, QOLの評価は数も質も必ずしも十分ではなく, 今後の検討課題とされている<sup>11)</sup>。無作為化比較対照試験(randomized controlled trial; RCT)にて前立腺全摘除術, 放射線療法, 監視療法の経過を調査しているProstate Testing for Cancer and Treatment ( ProtecT) 試験で行われたQOL調査では, それぞれの治療毎に異なった性機能, 排尿症状, 消化器症状等の合併症の出現とQOLの低下を認めることが報告されている<sup>12)</sup>。一般的に手術では性機能, 排尿関連のQOLの低下, 放射線療法では下痢, 直腸出血等の消化器症状のQOLの低下がみられることが報告されている。これらのQOLの変化が, 検診で発見された患者群と一般外来で診断された患者群を比較して差があるかどうかの検討が行われている。Madalinskaらは, ERSPCに参加して前立腺癌と診断されて手術, 放射線療法を受けた群と一般外来で診断された患者群のQOLをSF-36, UCLA-PCI, 性機能調査票を用いて比較検討を行った。その結果, QOLは全般的に差がみられなかったが, 排尿に関するQOLが検診群で良好であったことを報告している<sup>13)</sup>。一方Smithらは, 検診で発見され種々の治療を受けた前立腺癌患者のQOLを評価し, 排尿に関する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<sup>14)</sup>。QOLの評価方法等が異なるため報告により差はあるが, 前立腺がん検診で発見されて治療を受けた患者と一般診療で発見され治療を受けた患者のQOLには大きな差は認めないと考えられている。

このように, 前立腺がん検診には受診から診断, 治療に到るまで様々な経過で心理的負担, QOL障害が生じる可能性がある。これらの心理的負担に対して, 近年一部では精神科でのカウンセリングや認知行動療法等の心理療法で対応しているとの報告がある。しかし, この心理学的な対応に関するシステマティックレビューでは, 心理面への効果はわずかで大きく大きな効果は期待できないとの結果であった<sup>15)</sup>。したがって, 現状では心理的負担, QOL障害への対策としては, 前立腺がん検診の対象となる男性に対して前立腺癌の病態, 一般的な臨床経過も含めた正確な知識, さらに前立腺がん検診の方法, 異常であった場合は前立腺生検を受ける必要があること, そして癌と診断された場合の治療方法, そしてこれら一連の前立腺がん検診の利益, 不利益について理解しやすいかたちで情報を提供したうえで, 前立腺がん検診を受診してもらうことが重要である。また, 泌尿器科医, 放射線科医は, 診断技術を向上させることにより不必要な精密検査, 治療を避け, 過剰診断, 過剰治療を減らすこと,

さらに各種治療の技術を向上し、合併症を可能な限り減らす努力をすることが現状できる対策と考えられる。

参考文献

- 1) Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67: 361-70. (VI)
- 2) Essink-Bot ML, de Koning HJ, Nijs HG, Kirkels WJ, van der Maas PJ, Schröder FH. Short-term effects of population-based screening for prostate cancer on health-related quality of life. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 925-31. (IVa)
- 3) Kobayashi M, Nukui A, Kamai T. Psychological impact of serial prostate-specific antigen tests in Japanese men waiting for prostate biopsy. *Int J Clin Oncol.* 2017; 22: 174-80. (IVa)
- 4) 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: 715-21. (IVa)
- 5) Zisman A, Leibovici D, Kleinmann J, Siegel YI, Lindner A. The impact of prostate biopsy on patient well-being: A prospective study of pain, anxiety and erectile dysfunction. *J Urol.* 2001; 165: 445-54. (IVa)
- 6) Wade J, Rosario DJ, Macefield RC, et al. Psychological impact of prostate biopsy: physical symptoms, anxiety, and depression. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 4235-41. (IVa)
- 7) Reeve BB, Stover AM, Jensen RE, et al. Impact of diagnosis and treatment of clinically localized prostate cancer on health-related quality of life for older Americans: a population-based study. *Cancer.* 2012; 118: 5679-87. (IVa)
- 8) Fall K, Fang F, Mucci LA, et al. Immediate risk for cardiovascular events and suicide following a prostate cancer diagnosis: prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009; 6: e1000197. (IVa)
- 9) Carlsson S, Sandin F, Fall K, et al. Risk of suicide in men with low-risk prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 1588-99. (IVb)
- 10) Fang F, Keating NL, Mucci LA, et al. Immediate risk of suicide and cardiovascular death after a prostate cancer diagnosis: cohort study in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 307-14. (IVa)
- 11) Whiting PF, Moore TH, Jameson CM, et al. Symptomatic and quality-of-life outcomes after treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *BJU Int.* 2016; 118: 193-204. (I)
- 12) Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al; ProtecT Study Group. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1425-37. (II)
- 13) Madalinska JB, Essink-Bot ML, de Koning HJ, Kirkels WJ, van der Maas PJ, Schröder FH. Health-related quality of life in patients with screen-detected versus clinically diagnosed prostate cancer preceding primary treatment. *Prostate.* 2001; 46: 87-97. (IVb)
- 14) Smith DS, Carvalhal GF, Schneider K, Krygiel J, Yan Y, Catalona WJ. Quality-of-life outcomes for men with prostate carcinoma detected by screening. *Cancer.* 2000; 88: 1454-63. (IVb)
- 15) Parahoo K, McDonough S, McCaughan E, et al. Psychosocial interventions for men with prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2015; 116: 174-83. (I)

# CQ 39

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

### SUMMARY

前立腺がん検診を受診しない場合は早期診断が困難となり、臨床症状を伴った局所浸潤癌、転移癌へ進行してから発見される確率が高くなり、排尿障害、骨痛等の生活の質(QOL)の障害を引き起こすことも少なくない。また、ホルモン療法による合併症、さらに去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)に進行すると、苦痛を伴う臨床症状、治療、癌死への恐怖等により様々な心理的負担、QOL障害が生じる。これに対する対策は、前立腺がん検診の社会での認知度を高め、受診の機会を増やし、受診希望者が検診に対する理解を深めたいうえで精度の高い検診を受けられる環境を整備することが重要である。

### 解 説

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

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

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

進行癌における臨床経過は比較的長く、それに伴い身体、心理状態も変化していく。ホルモン療法で安定している状態から病状が進行すると、QOLの悪化がみられる<sup>9)</sup>。そして最終的に去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer ; CRPC) の状態に移行すると、さらに急激にQOLが悪化する<sup>3,10)</sup>。Sullivanらは、CRPC患者の健康関連QOL (health related quality of life ; HRQOL) を診断時から3カ月毎に9カ月まで経時的に調査した結果、診断時から9カ月にかけて急激にQOLが悪化していくことを報告している<sup>10)</sup>。近年、化学療法としてドセタキセル、カバジタキセル、新規ホルモン薬としてアビラテロン、エンザルタミド、骨関連薬剤として塩化ラジウム-223等が登場し、これらの薬剤の効果で一時的にQOLが改善するとの報告もみられている<sup>11-14)</sup>。しかし、最終的にはすべての薬剤に耐性となり、骨関連事象に由来する疼痛等の強い臨床症状によるQOLの障害を受けながら<sup>15)</sup>、さらに癌死への恐怖という大きな心理的負担、不利益が発生する。

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

## 参考文献

- 1) Aus G, Bergdahl S, Lodding P, Lilja H, Hugosson J. Prostate cancer screening decrease 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. (II)
- 2) Couper JW, Love AW, Duchesne GM, et al. Predictors of psychosocial distress 12 months after diagnosis with early and advanced prostate cancer. *Med J Aust.* 2010; 193 (Suppl 5): S58-61. (IVa)
- 3) Northouse LL, Mood DW, Montie JE, et al. Living with prostate cancer: patients' and spouses' psychosocial status and quality of life. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4171-7.
- 4) Eton DT, Lepore SJ. Prostate cancer and health-related quality of life: a review of the literature. *Psychooncology.* 2002; 11: 307-26. (VI)
- 5) Bill-Axelsson A, Garmo H, Lambe M, et al. Suicide risk in men with prostate-specific antigen-detected early prostate cancer: a nationwide population-based cohort study from PCBaSe Sweden. *Eur Urol.* 2010; 57: 390-5. (IVa)
- 6) Rhee H, Gunter JH, Heathcote P, et al. Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and their management. *BJU Int.* 2015; 115 (Suppl 5): 3-13. (VI)
- 7) Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int.* 2013; 111: 543-8. (VI)
- 8) McGinty HL, Phillips KM, Jim HS, et al. Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2014; 22: 2271-80. (III)
- 9) Albertsen PC, Aaronson NK, Muller MJ, Keller SD, Ware JE Jr. Health-related quality of life among patients with metastatic prostate cancer. *Urology.* 1997; 49: 207-16; discussion 216-7. (IVb)
- 10) Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Qual Life Res.* 2007; 16: 571-5. (IVa)
- 11) Cella D, Ivanescu C, Holmstrom S, Bui CN, Spalding J, Fizazi K. Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: additional analyses from the AFFIRM randomized clinical trial. *Ann Oncol.* 2015; 26: 179-85. (II)
- 12) Cella D, Li S, Li T, Kheoh T, Todd MB, Basch E. Repeated measures analysis of patient-reported outcomes in prostate cancer after abiraterone acetate. *J Community Support Oncol.*

- 
- 2016; 14: 148-54. **(II)**
- 13) Saad F, Winquist E, Hubay S, et al. Efficacy, quality of life, and safety of cabazitaxel in Canadian metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated or not with prior abiraterone. *Can Urol Assoc J.* 2016; 10: 102-9. **(IVa)**
  - 14) Nilsson S, Cislo P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol.* 2016; 27: 868-74. **(II)**
  - 15) Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol.* 2005; 16: 579-84. **(IV)**

# CQ 40

## 検診受診（実施）により 質調整生存年（QALY）延長効果は 期待できるのか？

### SUMMARY

PSA検査を基盤とした前立腺がん検診では、癌死亡率低下効果が期待される反面、過剰診断、過剰治療に伴う合併症による不利益を被る可能性もある。このため、質調整生存年（QALY）延長効果について検診受診者と提供側が情報共有することは重要である。欧州の無作為化比較対照試験（RCT）のデータを用いた1,000例の仮想コホートの検証で、55～69歳に毎年検診を行った場合、前立腺癌死亡率は28%低下、緩和治療が必要となるリスクは35%低下し、生存期間は1,000例あたり73年延長、QALYは56年延長し、検診実施による純利益が期待できる結果であった。

### 解説

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

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

これまでの前立腺がん検診のQALYの延長効果を検証した研究では、同時にQALYを1年獲得するための増分費用対効果比（incremental cost-effectiveness ratio；ICER）を指標と

した費用対効果比に関する検証を行っているものが多く(参照: **CQ43 前立腺がん検診の増分費用対効果比(ICER)はどの程度か?**), QALYの延長効果に特化した研究は少ないが, 1つのQALYの延長効果に特化して検証した研究と, いくつかの費用対効果比を主解析指標とした研究においてQALYに影響する因子を検証した研究がある。

European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) のデータを基に欧州の標準的な人口構成に基づく1,000例の仮想コホートを用いて, 検診実施による生涯のQALYの延長効果を検証した研究が行われた<sup>3)</sup>。がん検診のスケジュールには様々なパターンが考えられるが, 本研究では6つの検診スケジュールを検討しており, 55~69歳で毎年検診を行った場合, 55~74歳で毎年検診を行った場合, 55~69歳で4年毎に検診を行った場合, 1回だけの検診を55歳, 60歳あるいは65歳で行った場合について検証している。検診受診, 前立腺生検, 癌診断, 放射線療法, 手術, 監視療法, 治療後の回復時期, 緩和治療, そして癌終末期の各状況について, 先行研究を基に検診, 診断, 治療, 癌終末期の段階における健康水準の効用の推定 (utility estimate) とその持続期間に関するデータを用いた。Utility estimateはQOL低下の指標で, 完全な健康状態が最高の1, 死亡状態が最低の0であり, たとえば前立腺生検を受ける場合は3週間にわたってutility estimateが0.90に低下すると仮定され, この値もQOL低下が大きい場合 (unfavorable) から小さい場合 (favorable) まで0.87~0.94と幅をもたせてシミュレーションされている。その他の根治療法 (手術, 放射線療法) ではQOL障害の程度は期間によって異なることから, 治療後2カ月以内, 2カ月~1年, 1~10年の3つの期間毎のutility estimateを用いてQALYを推計している。検診, 診断, 治療, 癌終末期の段階の様々なutility estimateには, 基準レベルの固定された値のみではなく感度分析としてunfavorableからfavorableまで幅をもたせているため, 推計されるQALYにも幅が出ることになる。また, 検診による死亡率低下効果は基準モデルとしてはERSPCの4年毎の検診介入における11年の経過観察時の29%の死亡率低下効果を採用し, その他検診群, 対照群それぞれの実際の検診受診のコンプライアンス, コンタミネーションを補正した場合の31%の死亡率低下効果, イエテボリ研究における9年間の経過観察時における39%の死亡率低下効果, イエテボリ研究における14年の経過観察時の56%の死亡率低下効果もQALYの推計に利用した。

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

55~74歳の1,000例の仮想コホートに対して毎年検診介入を行った場合には, 生存年は

1,000例あたり82年延長した。その際、前立腺癌死亡数は検診実施により11例減少したが、過剰診断の増加の影響で不必要な生検数が372例に増加したこと等が影響し、QALYでは1,000例あたり56年(推計幅：-47~111年)と55~69歳への毎年の検診介入と同等の結果であったが、NNSは84人に減少した。

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

以上のように、前提条件・検診システムによりQALYの推定値に幅があるものの、いずれの検診シナリオでも基準モデルではQALY延長効果を認めており、受診希望者あるいは受診対象者へ情報提供する場合は基準モデルに基づくQALY推定値を用いることが妥当である。ただし、基準モデルで用いられている前立腺癌死亡率低下効果は、検診システムの問題(一律毎年の検診間隔)から理想的な検診形態ではなく、検診群のコンプライアンス、対照群のコンタミネーション、経過観察期間の短さ等のためにQALYは過小評価されている可能性があることに留意する必要がある。

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

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

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

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

## 参考文献

- 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; 384: 2027-35. (II)
- 2) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 725-32. (II)
- 3) Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*. 2012; 367: 595-605. (IVa)
- 4) Roth JA, Gulati R, Gore JL, Cooperberg MR, Etzioni R. Economic analysis of prostate-specific antigen screening and selective treatment strategies. *JAMA Oncol*. 2016; 2: 890-8. (IVb)
- 5) Martin AJ, Lord SJ, Verry HE, Stockler MR, Emery JD. Risk assessment to guide prostate cancer screening decisions: a cost-effectiveness analysis. *Med J Aust*. 2013; 198: 546-50. (IVa)
- 6) Pataky R, Gulati R, Etzioni R, et al. Is prostate cancer screening cost-effective? A microsimulation model of prostate-specific antigen-based screening for British Columbia, Canada. *Int J Cancer*. 2014; 135: 939-47. (IVa)

# 10

## 検診効率・ 経済的評価

**CQ41**

前立腺がん検診の検診効率は  
ほかのがん検診と比較し妥当なレベルか？

**CQ42**

検診導入を契機に発見される前立腺癌の  
診断・治療効率は妥当なレベルか？

**CQ43**

前立腺がん検診の増分費用対効果比 (ICER) は  
どの程度か？

# CQ 41

## 前立腺がん検診の検診効率はほかのがん検診と比較し妥当なレベルか？

### SUMMARY

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

### 解説

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

前立腺がん検診は、その死亡率低下効果は欧州の前立腺がん検診の大規模無作為化比較対照試験(randomized controlled trial; RCT)であるEuropean Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)<sup>2)</sup>およびその中核をなし観察期間で先行するスウェーデン・イエテボリ研究<sup>3)</sup>において確立されている。一方で、米国の前立腺がん検診のRCTであるProstate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening研究<sup>4,5)</sup>や、それらを統合したシステマティックレビュー<sup>6)</sup>等で前立腺がん検診の死亡率低下効果を否定する結果も認められているが、対照群での高頻度のPSA検査曝露のコンタミネーション等、がん検診の効果を計る試験デザイン自体の問題を含んでおり、前立腺がん検診の有効性の科学的根拠としては解釈に注意を要する(参照：CQ13 検診実施による前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか?)。

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

対象年齢や性別、癌の好発年齢等の違いがあり一概に比較することはできないが、RCTで死亡率低下効果が確認されているのは大腸の便潜血検査、乳房のマンモグラフィ、前立腺のPSA検査のみで、胃のX線検査と胃内視鏡検査、肺の胸部X線検査と喀痰細胞診、子宮頸部の細胞診では症例対照研究での評価のみであった。前立腺がん検診の死亡率低下効果(20~40%)は、同じくRCTが組まれている大腸(約16%)、乳房(約29%)と比較して同等の水準であると考えられる。1人の前立腺癌死亡を減らすために必要な検診受診勧奨者数(number needed to invite; NNI)についても、前立腺がん検診は大腸や乳房よりも少ない

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

部位	方法	対象者	死亡率低下効果	NNI	検診時の検査および精密検査の直接的な不利益
胃	胃X線検査	50歳以上の男女	死亡率低下効果を示したRCTは存在しない 本邦の症例対照研究のメタアナリシス <sup>7)</sup> 死亡イベントのOR: 0.52 (95%CI: 0.35~0.76) 本邦のコホート研究のメタアナリシス 死亡のRRの40%減少 (RR: 0.60, 95%CI: 0.50~0.73)	N/A	バリウムによる便秘や誤嚥, 放射線被曝
胃	胃内視鏡検査	50歳以上の男女	死亡率低下効果を示したRCTは存在しない 本邦の症例対照研究 <sup>7)</sup> SMRの57%減少 (SMR: 0.43, 95%CI: 0.30~0.57) <sup>8)</sup> 死亡OR低下 (OR: 0.69, 95%CI: 0.48~0.98) <sup>9)</sup> 死亡OR低下 (OR: 0.20, 95%CI: 0.04~0.96) <sup>10)</sup>	N/A	胃内視鏡に伴う鎮静剤等の投薬, 処置による合併症, 苦痛
大腸	便潜血検査	40歳以上の男女	複数の海外のRCTに基づく有意な死亡率低下効果が確認 メタアナリシス <sup>11,13)</sup> 死亡率低下効果16% (RR: 0.84, 95%CI: 0.77~0.93)	1,173人 <sup>13)</sup>	なし
肺	胸部X線検査と高リスク群に対する喀痰細胞診併用法	40歳以上の男女	複数のRCTでは有意差を認めなかったが, 1970~1980年代に実施された研究のため, 検診精度が現在よりも劣ると指摘されている <sup>13)</sup> 本邦の症例対照研究のメタアナリシス <sup>14)</sup> 死亡イベントの調整OR: 0.56 (95%CI: 0.48~0.65)	N/A	放射線被曝
子宮頸部	細胞診	20歳以上の女性	死亡率低下効果を示したRCTは存在しない <sup>15)</sup> 本邦のコホート研究 <sup>16)</sup> 死亡HRの低下 (HR: 0.30, 95%CI: 0.12~0.74) 本邦の地域相関研究 <sup>17)</sup>	N/A	稀に擦過細胞診採取時の出血
乳房	マンモグラフィ (視触診併用可)	40~74歳の女性	複数の海外のRCTに基づく有意な死亡率低下効果が確認 メタアナリシス <sup>18,19)</sup> 50~74歳のグループにおいて29%の死亡率低下 (RR: 0.71, 95%CI: 0.62~0.81) 40歳代のグループにおいて19%の死亡率低下 (RR: 0.81, 95%CI: 0.68~0.96) いずれもマンモグラフィ単独のエビデンス	40歳 2,530人, 50歳 864人, 60歳 782人, 70歳 833人 <sup>18)</sup>  13年の追跡で1,339~2,000人 <sup>20)</sup>	放射線被曝
前立腺	PSA検査 (採血)		複数の海外のRCTで死亡率低下効果を認めるものと認めないものがある (詳細はCQ18参照) ERSPC <sup>2)</sup> 55~69歳のグループにおいて21%の死亡率低下 (RR: 0.79, 95%CI: 0.69~0.91, 追跡期間中央値13年) スウェーデン・イエテボリ研究 <sup>3)</sup> 50~64歳のグループにおいて44%の死亡率低下 (RR: 0.56, 95%CI: 0.39~0.82)	55~69歳 781人 <sup>2)</sup>  293人 <sup>3)</sup>	採血

OR: オッズ比, RR: 相対リスク, SMR: standardized mortality rate (標準化死亡率), HR: ハザード比, NNI: 検診受診勧奨者数

数値が報告されており、検診効率は高いと考えられる。

検診時の検査自体の不利益の点では、他の対策型検診には放射線被曝やバリウムの内服等の負担がある一方で前立腺がん検診は採血のみで済み、負担は少ない。

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

## 参考文献

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センター社会と健康研究センター検診研究部検診評価研究室. 科学的根拠に基づくがん検診推進のページ. <http://canscreen.ncc.go.jp/index.html>: accessed on December 2, 2017.
- 2) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; 384: 2027-35. (II)
- 3) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 725-32. (II)
- 4) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104: 125-32. (II)
- 5) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1310-9. (II)
- 6) Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (1): CD004720. (I)
- 7) 「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班. 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン2014年度版. 2015. <http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/igan.html>: accessed on December 2, 2017.
- 8) Hamashima C, Ogoshi K, Narisawa R, et al. Impact of endoscopic screening on mortality reduction from gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 2460-6. (IVb)
- 9) Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS One*. 2013; 8: e79088. (IVb)
- 10) Matsumoto S, Yoshida Y. Efficacy of endoscopic screening in an isolated island: a case-control study. *Indian J Gastroenterol*. 2014; 33: 46-9. (IVb)
- 11) 祖父江友孝, 濱島ちさと, 齋藤 博, 島田剛延, 松田一夫, 西田 博. 有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン(普及版). *癌と化療*. 2005; 32: 901-15.
- 12) Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *BMJ*. 1998; 317: 559-65. (I)
- 13) 佐川元保, 中山富雄, 遠藤千顕, 濱島ちさと, 齋藤 博, 祖父江友孝. 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン(普及版). *癌と化療*. 2007; 34: 481-501.
- 14) Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H, et al. The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: four case-control studies in Japan. *Lung Cancer*. 2003; 41: 29-36. (IVb)
- 15) Hamashima C, Aoki D, Miyagi E, et al; Japanese Research Group for Development of Cervical Cancer Screening Guidelines. The Japanese guideline for cervical cancer screening. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40: 485-502.
- 16) Aklimunnessa K, Mori M, Khan MM, et al. Effectiveness of cervical cancer screening over cervical cancer mortality among Japanese women. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36: 511-8. (IVb)
- 17) 高長 明, 黒石哲生, 田島和雄. 子宮がん検診の効果の疫学的評価. *癌の臨*. 1993; 39: 373-

- 80.
- 18) Hamashima C, Ohta K, Kasahara Y, et al. A meta-analysis of mammographic screening with and without clinical breast examination. *Cancer Sci.* 2015; 106: 812-8. ( **I** )
  - 19) Hamashima C, Hattori M, Honjo S, et al; Japanese Research Group for the Development of Breast Cancer Screening Guidelines. The Japanese Guidelines for Breast Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol.* 2016; 46: 482-92.
  - 20) Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012; 380: 1778-86. ( **IVa** )

# CQ 42

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

### SUMMARY

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

### 解説

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

スウェーデン・イエテボリ研究は18年間にわたり2年毎に定期的にPSA検診を受けた群と対照群を追跡した報告であるが、対照群でも検診以外でPSA検査を何らかの理由で任意に受けた人々がいる。前立腺癌死亡の相対リスクは定期PSA検診群が42%減少したのに対して、これら何らかの理由で任意にPSA検査を受けた群は12%減少に止まった。このことから、組織化された定期検診は効率的に前立腺癌死亡リスクを抑える効果があると考えられる<sup>1)</sup>。一方で、米国の前立腺がん検診の大規模無作為化比較対照試験(randomized controlled trial; RCT)であるProstate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening研究では、中央値15年追跡した結果、検診群での前立腺癌死亡リスクの低下が認められなかったが、理由の1つとしてPSA検診に組み込まれなかったはずの対照群の86%がPSA検査を受けていたことが挙げられている<sup>2)</sup>。対照群のコンタミネーションが大きかったということだが、これは組織的ではない任意のPSA検査であってもその普及が大きい場合には組織的な検診介入と同等の前立腺癌死亡リスク低下効果がある可能性を示唆している(参照：CQ13 検診実施による前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか?)。

前立腺がん検診による過剰診断については、1.7~67%と論文による幅が大きい。一般的に低悪性度・低腫瘍量の低リスク前立腺癌の扱いが過剰診断として問題となるが、積極的に監視療法を導入することで過剰治療につながることを抑える傾向が世界的にみられている<sup>3)</sup>。監視療法に必要な費用は前立腺全摘除術や放射線療法等の根治療法の7分の1~9分の1程度と考えられており、前立腺がん検診の効率を改善するためには低リスク前立腺癌と診断され

た場合に監視療法を適応していくことが望ましいと考えられる<sup>4)</sup>。

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

PSAカットオフ値や検診間隔を様々に変動させることで、現在以上に効率的な前立腺がん検診基準をつくるシミュレーションもなされている。Gulatiらは、PSAカットオフ値を4.0 ng/mLに設定して50～74歳の男性に毎年検診を行った場合は、検診を行わなかった場合に比べ前立腺癌死亡リスクが2.86%から2.15%へ減少し、過剰診断リスクが3.3%であると推定した。一方で、この条件を変えて同年齢層においてPSAカットオフ値を年齢毎に調整(40歳代：2.5 ng/mL, 50歳代：3.5 ng/mL, 60歳代：4.5 ng/mL, 70～74歳：6.5 ng/mL)した場合は、前立腺癌死亡リスクを2.23%とほとんど変えずに過剰診断リスクを2.3%と大きく減らせることが見込めると報告した<sup>6)</sup>。Rothらも、前立腺がん検診の費用便益的な効率を上げる方法論として、PSA検診間隔を延ばしたり、年齢上限を70歳までに制限したり、カットオフ値を10 ng/mLに引き上げたり、カットオフ値に年齢調整値を採用したりすること等が効果的であるとしている<sup>5)</sup>。本邦では、Itoらの報告からPSA ≤ 1.0 ng/mLの場合は検診間隔を延ばしても不利益が少ないと考えられ、PSA ≤ 1.0 ng/mLの場合は3年毎の受診、1.1 ng/mL～カットオフ値では毎年の受診が推奨されている<sup>7,8)</sup>。

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

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

## 参考文献

- 1) Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol*. 2015; 68: 354-60. (Ⅳa)
- 2) Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer*. 2017; 123: 592-9. (Ⅳa)
- 3) Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2014; 65: 1046-55. (Ⅴ)
- 4) Heijnsdijk EA, de Carvalho TM, Auvinen A, et al. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 107: 366. (Ⅳb)
- 5) Roth JA, Gulati R, Gore JL, Cooperberg MR, Etzioni R. Economic analysis of prostate-specific antigen screening and selective treatment strategies. *JAMA Oncol*. 2016; 2: 890-8. (Ⅳb)
- 6) Gulati R, Gore JL, Etzioni R. Comparative effectiveness of alternative prostate-specific antigen - based prostate cancer screening strategies: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 145-53. (Ⅳb)
- 7) Ito K, Yamamoto T, Ohi M, 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. (Ⅳb)
- 8) Ito K, Yamamoto T, Suzuki K, Kurokawa K, Yamanaka H. 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. (Vb)
- 9) 小林 恭, 後藤 励, 樋之津史郎, 小川 修. ベースラインPSA値による検診間隔の個別設定は前立腺癌スクリーニングの効率を改善する: 数理モデルを用いた社会経済学的考察. 泌紀. 2013; 59: 159-66. (V)
- 10) 後藤 励, 小林 恭, 光森健二. マルコフモデルを用いた前立腺がん検診の費用効果分析—最適な健診方法の設計. 医療経済研. 2005; 17: 21-41. (V)

# CQ 43

## 前立腺がん検診の 増分費用対効果比 (ICER) は どの程度か？

### SUMMARY

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

### 解説

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

③の費用対効果において、一般に費用対効果の評価には増分費用対効果比 (incremental cost-effectiveness ratio ; ICER) が用いられる。これは、質調整生存年 (quality-adjusted life-years ; QALY) 1単位を得るのに必要な費用として算出される。一般に、費用対効果に優れるか劣るかを判定するために用いられる ICER の閾値は、米国では5万～10万ドルと考えられている<sup>4)</sup>。

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

ICERの算出については、2008年以前は検診の死亡率低下効果の評価が定まらず信頼性のある評価が得られなかった<sup>6)</sup>。2009年以降に報告されているいくつかの費用対効果分析の結果も国や設定条件により評価が一定しないが、おおむね60歳以下の男性でPSA  $\geq 3$  ng/mLである場合や監視療法を積極的に取り入れる場合は費用対効果的に許容されることを示すものが多い<sup>7-11)</sup>。

2014年に発表された最新のERSPCの13年追跡後の報告データを用いた研究では、59歳を上限に55歳から検診間隔を2年毎とした場合、ICERが7.3万ドル/QALYとなると推定された<sup>12)</sup>。7.3万ドル/QALYという結果は閾値(5万~10万ドル/QALY)の上限値を下回っており、費用対効果に優れると考えられる。これらのグループでは、生涯の前立腺癌死亡減少率は13%であり検診発見癌の33%が過剰診断であると推計された。ただし、60歳を超えて検診を継続する条件ではICERが10万ドル/QALYを超えるようになる。63歳まで毎年検診をする条件では過剰診断分の費用が膨らみ、ICERが10倍の77万ドル/QALYかかると推計された。このため、検診年齢の上限を59~61歳辺りに設定するのが費用対効果的には望ましいとも指摘している。また、癌が発見された場合の費用は、前立腺全摘除術が1.9万ドル、放射線療法が2.3万ドルと設定されているのに対して7年間の監視療法は2,588ドルとされ、より積極的に監視療法を選ぶならばICERをさらに減らす(費用対効果をよくする)ことができると指摘している。

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

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

## 参考文献

- 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Eng J Med*. 2009; 360: 1320-8. (II)
- 2) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; 384: 2027-35. (II)
- 3) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 725-32. (II)
- 4) Gold M, Siegel J, Russell L, Weinstein M. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press; 1996. (IVb)
- 5) Heijnsdijk EA, der Kinderen A, Wever EM, Draisma G, Roobol MJ, de Koning HJ. Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *Br J Cancer*. 2009; 101: 1833-8. (IVb)
- 6) Imamura T, Yasunaga H. Economic evaluation of prostate cancer screening with prostate-specific antigen. *Int J Urol*. 2008; 15: 285-8. (IVb)
- 7) Shteynshlyuger A, Andriole GL. Cost-effectiveness of prostate specific antigen screening in the United States: extrapolating from the European study of screening for prostate cancer. *J Urol*. 2011; 185: 828-32. (IVb)
- 8) Garg V, Gu NY, Borrego ME, Raisch DW. A literature review of cost-effectiveness analyses of prostate-specific antigen test in prostate cancer screening. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013; 13: 327-42. (IVb)
- 9) Shin S, Kim YH, Hwang JS, Lee YJ, Lee SM, Ahn J. Economic evaluation of prostate cancer

- screening test as a national cancer screening program in South Korea. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15: 3383-9. **(IVb)**
- 10) Lao C, Brown C, Rouse P, Edlin R, Lawrenson R. Economic evaluation of prostate cancer screening: a systematic review. *Future Oncol.* 2015; 11: 467-77. **(IVb)**
  - 11) Keller A, Gericke C, Whitty JA, et al. A cost-utility analysis of prostate cancer screening in Australia. *Appl Health Econ Health Policy.* 2017; 15: 95-111. **(IVb)**
  - 12) Heijnsdijk EA, de Carvalho TM, Auvinen A, et al. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 107: 366. **(IVb)**
  - 13) Roth JA, Gulati R, Gore JL, Cooperberg MR, Etzioni R. Economic analysis of prostate-specific antigen screening and selective treatment strategies. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 890-8. **(IVb)**



# 参考資料

# 1

## 国内外の前立腺がん検診 ガイドライン

1 米国泌尿器科学会の推奨度・評価

---

2 欧州泌尿器科学会の推奨度・評価

---

3 その他の国内外専門機関における推奨度・評価

---

# 1

## 米国泌尿器科学会の推奨度・評価

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

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

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

2013年のAUAガイドライン『前立腺癌の早期診断』<sup>8,9)</sup>においては、ERSPCは検診vs非検診ないしわずかの検診、米国のPLCO Cancer Screening研究は毎年の検診vs通常の医療ケアとみなし得ると評価した。そして、米国での研究施行当時の通常のケアは任意型検診に相

当するものと論評した。さらに、PLCO Cancer Screening研究ではPSA検査のコンタミネーションが高く、このRCTが組織型検診と任意型検診の比較を意図するとすれば明らかに検出力不足であると指摘した。そして、ERSPCがPSA検診の効果を最もよく反映する研究であるとし、55～69歳の男性におけるPSA検診の利益を重要なエビデンスとして採用した。一方で、特に期待余命の短い併存症を有する無症状の男性では過剰診断や過剰治療の不利益の可能性を示し、以下の声明が発表された。①40歳未満の男性に対するPSA検診には反対する(Recommendation: Evidence Strength Grade C)、②40～54歳の通常リスク男性に対するルーチンのPSA検診を推奨しない:ただし、55歳未満であっても家族歴を有する例やアフリカ系米国人等の高リスク例への前立腺がん検診の施行については個別に考慮する(Recommendation: Evidence Strength Grade C)、③55～69歳の通常リスク男性に対するPSA検診について、利益と不利益を考慮したshared decision makingを強く推奨する(Standard: Evidence Strength Grade B)、④70歳以上あるいは期待余命10～15年未満の男性に対するルーチンのPSA検診は推奨しない:ただし、70歳を超えても健康状態が良好であればPSA検診の継続は有益かもしれない(Recommendation: Evidence Strength Grade C)、⑤検診間隔について、2年またはそれ以上の間隔が検診の不利益を軽減するために好ましいかもしれない:ただし、検診間隔についてはPSA基礎値に基づいて個別に判断できる(Option: Evidence Strength Grade C)。

2012年5月の米国予防医学作業部会(U.S. Preventive Services Task Force; USPSTF)の勧告<sup>10)</sup>では、「PSA検診は、無症状の健康な男性に対してすべての年齢において実施すべきでない(D recommendation)」とされた。そして、2017年4月に発表されたUSPSTFのドラフト<sup>11)</sup>では、「55～69歳の男性に対してPSA検診の利益と不利益について情報提供をするべきであり、検診を行うか否かは個人が検診の利益と不利益を理解したうえで価値観や優先事項と併せて決定すべきである(C recommendation)。70歳以上の男性のPSA検診実施には反対する(D recommendation)」との内容に変更された。この変更を受けて、AUAが声明を公表した<sup>12)</sup>。AUAは、55～69歳の男性に対する前立腺がん検診をC recommendationに格上げしたことを歓迎している。AUAの見解によれば、この変更は論理的で納得のいくものであり、shared decision makingを提唱するAUAおよびほかの多くの団体(米国癌学会、米国内科医師会、米国臨床腫瘍学会、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)等)のガイドラインと同列となったと評価している。また、アフリカ系米国人や家族歴のある男性では前立腺癌発生のリスクが高く、前立腺がん検診受診の利益と不利益について医師と話し合い、shared decision makingを行うべきであるとするUSPSTFの見解にも賛同している。一方、70歳以上の男性に対するD recommendationに関してはエビデンスは限られており高齢者では必ずしも有益ではないことを認めつつも、健康な高齢者の中には前立腺がん検診が有益である例もあり、利益と不利益について医師と議論すべきであるとしている。さらに、今回のドラフト作成において、USPSTFが透明性をもって多方面の関係者から意見を集約したことにAUAは謝意を示している。

- 1) Mettlin C, Jones G, Averette H, Gusberg SB, Murphy GP. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup: prostate and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin.* 1993; 43: 42-6.
- 2) Smith RA, Mettlin CJ, Davis KJ, Eyre H. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin.* 2000; 50: 34-49.
- 3) Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al; ACS Prostate Cancer Advisory Committee, ACS Colorectal Cancer Advisory Committee, ACS Endometrial Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001 – testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin.* 2001; 51: 38-75; quiz 77-80.
- 4) Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ; American Cancer Society. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J Clin.* 2004; 54: 41-52.
- 5) American Cancer Society Recommendations for Prostate Cancer Early Detection. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/early-detection/acs-recommendations.html> : accessed on November 30, 2017.
- 6) Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. American Urological Association (AUA). *Oncology (Williston Park)* . 2000; 14: 267-72, 277-8, 280 passim.
- 7) Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol.* 2009; 182: 2232-41.
- 8) Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2013; 190: 419-26.
- 9) Carter HB. American Urological Association (AUA) guideline on prostate cancer detection: process and rationale. *BJU Int.* 2013; 112: 543-7.
- 10) Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 120-34.
- 11) Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ. The US Preventive Services Task Force 2017 Draft Recommendation Statement on Screening for Prostate Cancer: An Invitation to Review and Comment. *JAMA.* 2017; 317: 1949-50.
- 12) AUA Responds to USPSTF Draft Recommendations on Screening for Prostate Cancer. <http://auanet.mediaroom.com/2017-04-11-AUA-Responds-to-USPSTF-Draft-Recommendations-on-Screening-for-Prostate-Cancer> : accessed on November 30, 2017.

## 2

## 欧州泌尿器科学会の推奨度・評価

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

EAUは前立腺癌ガイドライン (『Guidelines on Prostate Cancer』) を2001年から刊行し、2005年までは隔年発刊であったが2005年以降は毎年発刊されている。前立腺がん検診は、『screening and early detection』の章で論説されている。約1~2ページで論旨のみが紹介され、最も新しい2017年ならびに過去のガイドラインはwebで閲覧可能である (2017年 : <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>, 過去のガイドライン : <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=archive>)。

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

### 直近5年間の『screening and early detection』の章の動向

2012年<sup>1)</sup>と2013年<sup>2)</sup>の論説はほぼ同じであり、前立腺がん検診の主要エンドポイントは前立腺癌死亡率低下とQOL-adjusted gain in life yearsにて評価される生活の質 (quality of life ; QOL) の維持を提唱している。上記2項目の意義は5年間通年で文頭に述べられている。

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

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

2014年のガイドライン<sup>4)</sup>では大きな改訂がなされた。第1に、前立腺癌死亡の傾向の解説で米国の前立腺癌死亡率の低下とPSA検診の関連性に関するエビデンスレベルは1ではなく2の証拠であることが追記された。第2に、2013年に発表されたCochraneレビューの死亡率低下効果に関する否定的な結論を示したメタアナリシスの結果の概要を紹介している<sup>5)</sup>。しかし、その後死亡率低下効果の評価に対してはERSPC(2012年)の結果を重視すべきであると述べている。また、検診継続に伴う生検を主体とする過剰診断(overdiagnosis)と過剰治療(overtreatment)で生じる“harm”の存在が初めて明記された。また、“shared decision making”の概念が初めて導入され、前立腺がん検診の利益と不利益に関するすべての情報について検診提供者と受診希望者の間で話し合い、個々の受診者のリスク因子や余命も考慮すべきとの見解であった。また、検診間隔は受診者の年齢とPSA基礎値に応じて設定すべきで、十分な情報提供後に個人のリスクに応じたPSA測定による早期診断を行うことを推奨している。

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

2015年のガイドライン<sup>6)</sup>の改訂点は2点のみで、ERSPCのPSA検診の有効性評価の指標である1人の前立腺癌死亡を減らすために必要な検診受診者数(number needed to screen; NNS)、NNTに関して、上記研究9年、11年、13年経過に伴い減少していることを紹介した。もう1点は、前立腺癌発症リスクのrisk calculatorsを紹介したことである。

2016年のガイドライン<sup>7)</sup>における直近のエビデンスは、イエテボリの無作為化比較対照試

**表 EAUのスクリーニング・早期診断に対するガイドライン**

潜在的なリスクと利益に関するカウンセリングなしにPSA測定を強制してはならない(2016年追加)
PSが良好で最低10～15年の余命が見込まれる理解力良好な男性に対し、前立腺癌早期診断に対する個々の前立腺癌発症のリスクに応じた検診実施戦略を供与する(2016年度から“供与する”と明記された：より強い表現になった)
前立腺癌を発症するリスクの高い男性に早期のPSA測定を提供する ①50歳を超えた男性 ②家族歴を有する45歳を超えた男性 ③45歳を超えた(2016年から年齢が付記)アフリカ系米国人 ④40歳時、60歳時でそれぞれPSA > 1 ng/mL, PSA > 2 ng/mLの男性(2014年から掲載。推奨グレードはA)  ④に属する男性のPSA測定を2年間隔とする ④に属さない男性は8年までPSA測定間隔を延長する(2016年から新たに追加。推奨グレードはC)
余命とPSに基づき前立腺癌早期診断を中止する個々の年齢を決定する：PIVOTとERSPCからのデータに基づき余命15年未満の男性の利益が得られないようである(2014年から掲載。推奨グレードA)

PIVOT : Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial

験 (randomized controlled trial ; RCT) から18年間の組織型検診 (systematic screening ; 2年間隔でPSA測定を継続) 群と任意型検診 (opportunistic screening) 群の比較検討を紹介している。任意型検診群がより高い過剰診断をきたすことと、組織型検診群の前立腺癌死亡率低下効果を認めた結果を最もレベルの高いエビデンスであると論説している。また、risk calculatorsに加えて新規マーカーの付加的価値についても紹介している。『Guidelines for screening and early detection』の推奨サマリーも、2014年のガイドラインから追記項目がある。前立腺癌発症のリスクに応じた検診実施戦略の概念に対して“Offer (供与)”するという強い表現に変更され、前立腺癌を発症するリスクの高い男性に対するPSA測定間隔を、推奨グレードはCと低いものの2年間隔と定義した。さらに「潜在的なリスクと利益に関するカウンセリングなしにPSA測定を強制してはならない」と推奨サマリーの文頭(表)に追加されている。

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

参考文献

- 1) EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2012. p.14-15. [http://uroweb.org/wp-content/uploads/08-Prostate-Cancer\\_LR-March-13th-20121.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/08-Prostate-Cancer_LR-March-13th-20121.pdf) : accessed on November 30, 2017.
- 2) EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2013. p.14-15. [http://uroweb.org/wp-content/uploads/09\\_Prostate\\_Cancer\\_LR.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/09_Prostate_Cancer_LR.pdf) : accessed on November 30, 2017.
- 3) Schaeffer EM, Carter HB, Kettermann A, et al. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? J Urol. 2009; 181: 1606-14; discussion 1613-4.
- 4) EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2014. p.15-7. [http://uroweb.org/wp-content/uploads/1607-Prostate-Cancer\\_LRV3.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/1607-Prostate-Cancer_LRV3.pdf) : accessed on November 30, 2017.
- 5) Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (1): CD004720. ( I )
- 6) EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2015. p.19-20. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf> : accessed on November 30, 2017.
- 7) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2016. p.14-16. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf> : accessed on November 30, 2017.
- 8) Droz JP, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol. 2014; 15: e404-14. ( VI )

# 3

## その他の国内外専門機関における 推奨度・評価

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

米国予防医学作業部会(U.S. Preventive Services Task Force；USPSTF)では、主ながん検診の推奨度を公表している。前立腺がん検診に関する最近の勧告の変遷を表2に示す。2002年の勧告<sup>3)</sup>では、PSA検診を評価したRCTはケベック研究のみで、検診群に振り分けられた参加者のPSA検診曝露率が23%と非常に低く確定的な結論を導くことはできず、症例対照研究の結果も様々であったことを主な理由として、「PSA検査あるいは直腸診を用いた前立腺がん検診を推奨するあるいは反対するエビデンスは不十分(I statement)」と結論していた。2008年の勧告<sup>4)</sup>では、前立腺癌死亡率の低下に関するいくつかの不十分な研究があるものの大規模RCTの結果が出ておらず、また検診受診により過剰診断・過剰治療を受ける症例の割合が把握できていないこと、検診における検査、治療によって引き起こされる生活の質(quality of life；QOL)の障害の程度が解明されていないことを問題点として指摘している。74歳以下の男性に対する前立腺がん検診は利益と不利益のバランスに関して結論が出ていることを理由にI statementとし、受診をするか否かは自己判断に委ねるべきで、75歳以上の男性に対しては検診で発見された前立腺癌に対する治療の利益はほとんどないことを理由に、スクリーニングを行うべきではない(D recommendation)、としていた。

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

### USPSTF(2012年)のPSA検診中止勧告の主な根拠

- ①癌死亡率低下効果に関して、米国のProstate, Lung, Colorectal, and Ovarian(PLCO) Cancer Screening研究と欧州のEuropean Randomized Study of Screening for Prostate

表1 PSA検査による前立腺がん検診の推奨グレード

	厚生労働省がん研究助成金 「がん検診の適切な方法とその評価法の確立 に関する研究」班	平成22年度がん研究開発費 「がん検診の評価とあり方に関する研究」班
ガイドライン発行年	2008年3月31日	2011年3月31日
ガイドライン名	有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン <sup>1)</sup>	有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン：ERSPC・PLCOに関する更新ステートメント <sup>2)</sup>
推奨	I statement	I statement
対策型検診	前立腺特異抗原 (PSA) 検査は、前立腺がんの早期診断をする上で有用な検査である。しかし、死亡率減少効果の有無を判断する証拠が現状では不十分であるため、現在のところ対策型検診として実施することは勧められない。	前立腺特異抗原 (PSA) 検査は、前立腺がんの早期診断に有用な検査である。しかし、死亡率減少効果の有無を判断する証拠が現状では不十分であるため、現在のところ対策型検診として実施することは勧められない。
任意型検診	任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと過剰診断を含む不利益について適切に説明する必要がある。	任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が未だ確定していないこと、利益の可能性と、過剰診断を含む不利益について適切に説明する必要がある。適切な説明に基づく受診については個人の判断に委ねる
コメント/提言	現在、重要な研究が進行中であるため、それらの研究の結果が明らかになり次第、速やかに改訂を検討する。	今後引き続き、死亡率減少効果に関する評価研究が必要である。特に欧米とは罹患率などが異なる我が国において、前立腺がん死亡をエンドポイントとした質の高い研究(個人の受診歴に基づく、無作為化比較対照試験、大規模コホート研究、症例対照研究など)の実施を勧める。

Cancer (ERSPC) の2つのRCTの結果が相反するものであり、さらに死亡率低下効果が証明されたERSPCであっても死亡率低下効果はわずかしかなかったことを主な理由に、PSA検診は死亡率低下効果がほとんどないか、あってもごくわずかである(1,000人の検診実施とその後の早期治療介入により0~1人の死亡を防ぐことができる程度)。

- ②わずかな癌死亡率低下効果が証明された欧州の研究(ERSPC)であっても、(1)50~54歳、70~74歳では死亡率低下効果を認めなかった、(2)研究に参加した7カ国中2カ国(オランダ、スウェーデン)では癌死亡率低下効果を認めたが、残りの5カ国では統計学的に有意な死亡率低下効果は示されなかった、(3)全死亡率は検診群と非検診群でほとんど同じであった。
- ③PSA検査異常で前立腺生検を行った場合、癌ではないのに不要な生検を受ける者の割合は多く(76%)、また生検による合併症(感染・血尿・血便・排尿困難)は比較的多く(1万人の検診受診者で68人)、さらに重篤な合併症として尿閉を0.4%、入院が必要な感染症を0.5%の割合で認める。
- ④前立腺癌治療の不利益として手術の合併症は比較的頻度が高く、手術後1カ月以内の死亡が0.5%、心血管イベントが3%、下肢深部静脈血栓が1~2%の頻度で起こる。また、勃起障害(erectile dysfunction; ED)は81%、尿失禁は8~40%の確率で起こり、QOL障害は無視できない。放射線療法の合併症についてEDは14%と頻度が高く、腸管刺激症状は2年間で3.4%の頻度と、高い確率でQOL障害が起こる。
- ⑤上記の検診受診による利益と不利益を定量的に比較すると、55~69歳の男性が10年間

表2 Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement

	2002 <sup>3)</sup>	2008 <sup>4)</sup>
Recommendations	I statement	74歳以下：I statement 75歳以上：D recommendation
	USPSTFは、PSA検査あるいは直腸診（DRE）を用いた前立腺癌のルーチンスクリーニングを推奨する、あるいは反対するに値するエビデンスは不十分と結論する。	最新のエビデンスに基づく、75歳未満の男性に対する前立腺癌スクリーニングは利益と不利益のバランスに関して結論が出ていない。75歳以上の男性に対してはスクリーニングを行うべきではない。
Detection/ Screening tests	PSA検査とDREは、前立腺癌の早期発見に有用である。最近のエビデンスによると、臨床診断された前立腺癌に対する前立腺全摘除術は前立腺癌死のリスクを低下させる可能性がある。スクリーニングの利益（前立腺癌による死亡や病勢進行に伴う健康状態の悪化のリスクを減らす）と不利益（検査の偽陽性、不必要な生検、検査・治療の合併症）のバランスは依然として不明である。よって、スクリーニングによる早期発見の利益は不明である。進行中の検診研究、治療介入と経過観察の比較研究の結果により、前立腺癌の早期発見の利益が明確になるであろう。	USPSTFは、PSAスクリーニングは前立腺癌の早期発見に一定の効果があるとの明確な証拠があることを確認している。
Benefits of detection and early treatment		75歳未満の男性では、USPSTFは、検診発見癌の治療は臨床診断癌の治療に比べて健康状態を指標とした予後を改善させるか否かを検証した不十分なエビデンスがあることを確認している。75歳以上の男性では、USPSTFはスクリーニングで発見された前立腺癌に対する治療の利益は、小さいかあるいはほとんどないことを示す十分なエビデンスを確認している。
Harms of early detection and treatment		USPSTFは、スクリーニングで発見された前立腺癌に対する治療により中等度～無視できない勃起障害、尿失禁、排便障害、死亡等の不利益があるとの明確な証拠を確認している。これらの不利益は、治療が行われる前立腺癌症例の中の一定数は一生涯進行に伴う症状が出現することがないことから、特に配慮が必要である。また、スクリーニングの過程において前立腺生検時の痛みや不快感、PSA検査偽陽性に対する心理的な影響等の不利益も存在する。

2012 <sup>3)</sup>	2017 (ドラフト) <sup>16)</sup>
D recommendation	55～69歳：C recommendation 70歳以上：D recommendation
USPSTFは、米国のすべての年齢の男性に対するPSA検査を基盤としたスクリーニングの実施に反対する。 この勧告は前立腺癌診断後・治療後の経過観察の際のPSA検査に関して言及しているものではない。	臨床医は55～69歳の男性に前立腺癌に対するPSAスクリーニングの利益と不利益について情報提供をするべきと勧告する。スクリーニングを行うか否かは、個人が検診の利益と不利益を理解したうえで価値観や優先事項と併せて決定すべきである。70歳以上の男性に対するPSA検査を基盤としたスクリーニングの実施には反対する。
PSA検査を基盤としたスクリーニングは無症状の前立腺癌を発見し、PSAスクリーニングで発見された無症状の前立腺癌のうち無視できない割合の症例が一生にわたり無症状のまま進行しないあるいは緩徐に進行する腫瘍特性を有しているとの確定的なエビデンスがある(すなわち、PSA検査を基盤としたスクリーニングによりかなりの過剰診断がなされる)。	PSA値は、前立腺癌だけではなく前立腺肥大症や炎症によっても上昇する。一定の男性はPSA値が偽陽性となることがあり、PSA値が陽性となった場合には経直腸超音波ガイド下の前立腺生検が診断には必要である。現時点での前立腺癌診断法では、悪性度の高い転移進展の可能性がある癌と、将来進行のリスクがない、あるいは緩徐に進行し症状が出ない癌を正確に区別することはできない。
スクリーニングを10～14年間実施して防ぐことができる前立腺癌死亡数は、最大限に見積もっても非常に小さいことを示す明確なエビデンスがある。USPSTFは2つの主要なPSAスクリーニングの研究である米国のPLCO Cancer Screening研究と欧州のERSPCを評価した。米国の研究では前立腺癌死亡低下効果は全く認めなかった。欧州の研究では55～69歳を対象にした解析では1,000人のスクリーニング実施で約1人の前立腺癌死亡を防ぐことができるとの結果であった。この結果は参加した7カ国中2カ国の結果に左右されており、残りの5カ国では統計学的に有意な死亡低下効果は示されなかった。そして、欧州の研究では全死亡率は検診群と非検診群でほとんど同じであった。総合すると、PSAスクリーニングの利益は1,000人のスクリーニング実施とその後の早期治療介入により0～1人の死亡を防ぐことができる程度であるとの十分な証拠がある。	前立腺癌スクリーニングの目標は根治が可能な高リスク限局癌を診断することで、これにより進行癌、あるいは転移癌による合併症が死亡を回避することにある。55～69歳の男性では、1,000人を約13年間にわたりPSA検診プログラムを提供すると1～2人の癌死を防ぐことができるとの十分な証拠がある。RCTの結果では、70歳以上の男性に対しては死亡率低下効果がないとの十分な証拠がある。
スクリーニングによる不利益には前立腺生検に伴う痛み、発熱、出血、感染、一過性の排尿困難、検査偽陽性に対する心理的な負担、過剰診断がある。治療に伴う不利益としては勃起障害、尿失禁、排便障害があり、治療が原因の死亡リスクの小ささがある。致死的な前立腺癌と害のない段階の前立腺癌を区別することは現時点では困難であることから、多くの男性が将来症状が出ないであろうにもかかわらず治療による不利益を被るようになる。よって、PSA検査を基盤としたスクリーニングによる利益は不利益を上回ることはいない。	スクリーニングの過程では、PSA検査の偽陽性の不利益は10年間の2～4年毎のPSA検診受診で15%もの受診者が経験する。診断時の不利益には前立腺生検時の痛み、血精液症、感染があり、約1%は生検の合併症で入院が必要になる。高齢者ほどこれらの不利益を被る可能性が高くなる。これらのスクリーニングや診断に起因する不利益は、少ないが存在するとの十分な証拠がある。PSAスクリーニングでは、発見される癌の一定数は一生無症状で経過するものが含まれ(過剰診断)、それらに対する治療による利益はない(過剰治療)。大規模なRCTでは過剰診断されるリスクが20～50%あると試算され、高齢になるほど過剰診断は増え、70歳以上では非常に高くなる。前立腺癌に対する治療の不利益は勃起障害、尿失禁、排便障害があり、手術では5人に1人が長期間の尿失禁を経験し、3人中2人は勃起障害になる。放射線療法では約半分が長期間の勃起障害、6人に1人は不快な排便症状を経験する。過剰診断と治療による不利益は少なくとも中程度存在するとの十分な証拠がある。

(1～4年毎) PSA 検診を受診した場合、検診受診の重要な利益である検診により防ぐことができた死亡は1,000人の検診受診で0～1人であり、検診の不利益である治療による死亡は1,000人の検診受診で1人以下と推計でき、検診受診の利益が不利益を上回ることはない。

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

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

- ①癌死亡率低下効果に関する見解の大きな問題点は、米国のPLCO Cancer Screening研究<sup>6,7)</sup>をPSA検診の有効性が否定された研究として採用していることである。PLCO Cancer Screening研究は対照群のコンタミネーションが大きすぎる<sup>8)</sup>ためRCTとしての科学的信頼性が極めて低いと評価されている<sup>9)</sup>。2009年に発表されたERSPCは質の高い研究で、intention-to-screen (ITS) 解析で20%の有意な癌死亡率低下効果が認められた<sup>10)</sup>。この2009年のERSPCについて、わずかな癌死亡率低下効果が示された研究と評価している点が問題である。ERSPCは2009年の報告<sup>10)</sup>では経過観察期間の中央値が9年と短く、その後の2014年に発表した解析<sup>11)</sup>でも中央値で13年の経過観察期間であり、PSA検診が地域社会で普及し成熟期を迎えた際の生涯の前立腺癌死亡率低下効果は過小に評価されている。実際にERSPCの検診群と対照群の癌死亡率低下効果の差は、研究開始からの経過年数が経つほど大きくなっている。2012年当時はスウェーデン・イエテボリのRCTにおいて14年と長期間の経過観察期間で検診群の死亡率低下効果が44%との結果が出ており<sup>12)</sup>、ERSPCと比較して対照群のコンタミネーションが抑えられていることから、イエテボリ研究の結果をより重視すべきある。
- ②ERSPCの批判的レビューに対しては、(1) 50～54歳、70～74歳で死亡率低下効果を認めなかったとのUSPSTFの見解については、全研究対象者に占める比率がわずか11%の症例では統計学的な検出力が低いため、独立して評価することはできない、(2) 国別比較で死亡率低下効果が証明された2カ国については、検診群と対照群の癌発見率はそれぞれオランダが12.5%、6.4%、スウェーデンは10.9%、6.6%であり、それぞれ参加者数は42,368人、19,911人と比較的多い。それに対し国別の解析で有意差が出なかった5カ国については検診群と対照群の癌発見率はそれぞれベルギーが9.6%、8.0%、フィンランドは9.4%、7.5%、イタリアは5.6%、4.0%と両群間の癌発見率の差が小さく、検診群の検診受診コンプライアンスや生検のコンプライアンスが低い、あるいは対照群のコンタミネーションが大きいことが原因と考えられる。スペイン、スイスに関しては検診群と対照群の癌発見率には差が認められたが、スペインは参加者数が3,702人と少なく統計学的パワーが不足しており、スイスの参加者数は10,309人と比較して多いが両群の死亡数が非常に少なく、死亡数の把握が遅れている可能性があり、有意な死亡率低下効果が認められなかった一因で

ある、(3)全死亡が低下していないとの批判については、これまですべてのがん検診の有効性評価は癌死亡率低下効果で検証されている。たとえば、全死因の20%程度を占める疾患に対する早期診断・治療介入試験であれば全死亡率をアウトカムとした検証は妥当であるが、1つのがん検診プログラムの介入により全死亡率を低下させるようなものは存在しない。各専門領域の総力により有意な全生存率改善(寿命延長)が達成されるのが医療であり、個別のがん検診プログラムの有効性評価に用いること自体が問題である。

- ③ USPSTFが問題点として指摘した精密検査の精度と合併症については、すべてのがん検診に共通したものである。前立腺がん検診では生検の癌陽性率はPSA値に応じて高くなることがわかっており、またPSA値に他の検査(直腸診・超音波検査所見等)を組み合わせること、あるいはノモグラムの活用でより正確に癌の可能性が予測できることから、他のがん検診の精密検査と比較して欠点が多いとはいえない。また、医師と被検者のどちらかが生検を行うことの不利益が大きいと考えれば前立腺生検施行は見送られPSA値の変動で経過をみることもあるため、検診実施にあたっての重要な問題点とはいえない。また、前立腺生検の合併症として最も重篤な死亡は0.0005%と稀であり<sup>13)</sup>、ほかのがん検診の精密検査である上部消化管内視鏡治療・生検、大腸内視鏡検査、気管支鏡検査と比較しても決してリスクが高い検査ではない。
- ④ USPSTFの前立腺癌治療の不利益に関する見解に関しては、1989～2002年の古いデータを基にしており問題が多い。手術の合併症については手術後1カ月以内の死亡が0.5%として指摘しているが、現在の医療水準との乖離がある。放射線療法に関しても近年革新的変遷を遂げており、直腸障害、尿路障害とEDの頻度を低く抑えることができる。また、前立腺癌の治療は早期癌であるほど治療オプションが多彩であり、個々の患者の病状や価値観、生活スタイル、治療の有効性や合併症のバランスを考え、泌尿器科や放射線療法の専門医と相談のうえで治療方針を決定することができる。PSA検診による過剰治療・手術や放射線療法の合併症に関しては不利益を少なくするための監視療法の臨床研究が進められており、即時療法と比較して転移癌進展率は高いが死亡率は同等との結果が出ており<sup>14)</sup>、将来よりよい適応・経過観察の方法が提案されれば過剰治療のリスクは減り、転移癌進展率も改善できる可能性がある。
- ⑤ USPSTFのPSA検診の定量的評価は利益を低く見積もり、不利益である死亡のリスクは術後1カ月以内の死亡率0.5%のデータを基に算出されており、妥当性に欠ける。また、検診を契機にNCS前立腺癌が発見され(過剰診断)、治療を受ける(過剰治療)ことにより不利益が利益を上回るとの見解については、すべての死亡率低下効果が確定しているがん検診において検診による癌死亡率低下効果は精密検査、治療の合併症等の不利益で利益は目減りする。前立腺がん検診に関しては、ERSPCのデータを基に1,000人の仮想コホートを用いて検診実施による生涯の質調整生存年(quality-adjusted life-years: QALY)の延長効果を検証した<sup>15)</sup>ところ、55～69歳で毎年検診を行った場合、前立腺癌死亡リスクは28%低下し、緩和治療が必要となるリスクは35%低下した。その結果、コホートにおける生存期間は73年延長し、QALYは56年延長するとの結果であり、検診受診により純利益が期待できる可能性が高いことの1つの証拠になる。

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

日本泌尿器科学会は、2012年2月9日に、USPSTF (2012年) の勧告案に対する見解をウェブサイトで公表した。その見解の要旨は、「この勧告案を、本邦に適用することは適切でない」としており、その理由として、

- ①勧告案の分析がPSA 検診の利益を過小に評価している
  - ②米国と本邦の前立腺癌診療の実態が大きく異なる
- を挙げた。

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

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

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

### 1 スクリーニングの利益評価

- ①ERSPCは55～69歳の160,000例以上の参加者をPSA 検診群と通常の医療ケアを受ける対照群に分け、平均13年の経過観察で10,000人・年あたり検診群では95.5人、対照群では62.3人の前立腺癌が診断された。4つのERSPCサイトからの報告では、中央値12年の経過観察により検診群の転移癌進展リスクは対照群と比べ30%低下し(相対リスク[relative risk: RR]: 0.70, 95%CI: 0.60～0.82, p = 0.001), 1,000例あたり3.1例で転移癌数が減少するとの結果であった。中央値13年の経過観察で、55～69歳において10,000人・年あたり検診群では4.3人が死亡し、対照群では5.4人が死亡し、21%の死亡率低下効果があった(RR: 0.79, 95%CI: 0.69～0.91, p = 0.001)。検診効率は1人の前立腺癌死亡を防ぐために781人への検診介入が必要との結果であり、検診群における全死亡率の低下効果は認めなかった。PSA 検診の前立腺癌死亡率低下効果はERSPCのサイト毎に異なり、フィンランドセクションは最も参加者の多いコホートであったが統計学的に有意な前立腺癌死亡率低下効果は証明できなかった(RR: 0.85, 95%CI: 0.69～1.04, p = 0.10)。スウェーデン・イエテボリセクションではERSPC以外の参加者も含むコホートで最も長い経過観察が行われ、対照群に対する検診群の死亡率低下効果は最も高く42%であった(RR: 0.58, 95%CI: 0.46～0.72)。
- ②ERSPC全体の結果はPSA 検診の利益の可能性についての最も重要なエビデンスのいくつ

かを示しているが、USPSTFの評価ではいくつかの方法論上の重要な欠点として検診群と対照群の前立腺癌治療戦略に違いを認めること等があり、研究の質は中程度であるとされている。非転移癌に対して前立腺全摘除術が行われた割合は、検診群では41.3%と対照群の32.8%よりも高かった。治療戦略の差は検診により限局癌が早期発見されたことによるのかもしれないが、臨床病期と腫瘍の悪性度別に分けた場合でも両群間の治療戦略には差を認め、その理由は不明である。

- ③PLCO Cancer Screening研究では、55～74歳の76,000例以上が毎年のPSAを基盤とした検診を6年間実施する検診群と通常の医療を受ける対照群に分けられた。検診異常(PSA > 4.0 ng/mLあるいは直腸診異常)であった場合に精密検査に進んだ。約3分の1の参加者が研究登録の前3年の間にPSA検査あるいは直腸診を受けていた。また、対照群の78%は6年の検診介入期間にPSA検査を受けており、平均では検診群では5回、対照群は3回の検診を受けていた。この対照群の高いPSA検診比率により、検診の利益の評価にあたってはこの研究には限界がある。USPSTFは、この研究を組織型の検診と任意型の検診を比較した研究と位置付けている。PSA検査が対照群で頻繁に行われていた訳だが、13年の経過観察で10,000人年あたりの前立腺癌発見数は検診群108.4人と対照群の97.1人よりも多く(RR: 1.12, 95%CI: 1.07～1.17)、中央値14.8年の観察で10,000人年あたりの前立腺癌死亡数は介入群が4.8人、対照群は4.6人と差がなかった(RR: 1.04, 95%CI: 0.87～1.24)。この結果は、前立腺がん検診により癌死亡率が低下する可能性を否定するものではない。
- ④ERSPC全体、PLCO Cancer Screening研究、ERSPCのどのサイトであっても、前立腺がん検診による全死亡率低下効果は認めなかった。

## 2 治療の利益評価

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

では、手術は待機療法と比べ13年の経過観察で全死亡、癌死亡が有意に低下した。PIVOT研究では手術群は待機療法と比べPSA値>10 ng/mLの群に限って全死亡率が低下(中央値10年の観察でハザード比[hazard ratio; HR]:0.67, 95%CI:0.48~0.94)していたが、癌死亡率には差を認めなかった。

- ③6つのコホート研究のうち5つの研究では前立腺全摘除術が、6つのうち4つのコホート研究では放射線療法が待機療法あるいは保存的治療と比べ前立腺癌死亡率が有意に低下していたが、コホート研究では治療選択の段階でバイアスが存在することに注意が必要である。実臨床ではより健康な人が積極的な治療を受ける傾向がある。

### 3 スクリーニングと治療の不利益の可能性

- ①大規模RCTのうちPLCO Cancer Screening研究では、PSAを基盤とした検診を勧められた参加者のうち4分の1~3分の1は少なくとも1度は検査が陽性となり、13%が少なくとも1度は生検を受けている。ERSPCでは検診群に振り分けられた参加者の28%近くが生検を受けている。Prostate Biopsy Effects (ProBE)研究では生検施行後35日以内の調査で7.3%が中等度以上の痛みを経験し、5.5%は中等度~重度の発熱を認め、26.6%が血精液症を患っていた。英国のコホートでは1.3%、Veterans Affairsのコホートでは1.6%に経直腸的前立腺生検で合併症を認め、ロッテルダムコホートでは0.5%が入院治療を必要とした。それらのコホートでは3分の2~4分の3はPSA検査の偽陽性による生検であった。
- ②過剰診断とは、無治療でも癌に関連する症状が出現しない、あるいは死亡に影響しない無症状の癌が診断されることで、PSA検査を基盤とした検診プログラムの重要な不利益の1つである。過剰診断の割合を正確に求めることはできないが、USPSTFは過剰診断を推計するモデル分析の研究、レビューを参考にした。研究結果ではPLCO Cancer Screening研究の検診発見癌の21%、ERSPCの50%は過剰診断であった可能性がある。ほかの解析手法ではCancer Intervention and Surveillance Modeling Networkを利用した3つのモデルが設定され、米国で1988~2000年に検診で診断された前立腺癌の22~42%は過剰診断であったと推計されている。
- ③USPSTFは、3つの質の高いRCTと1つの中等度の質のRCT、7つの大規模な中等度の質の観察研究を、前立腺癌に対する積極的な治療の不利益の可能性を検討する研究として取り上げた。前立腺全摘除術の不利益を検証したメタアナリシスでは、保存的治療に比べ6人の手術により1人が重い尿失禁を認め、2.7人の手術毎に1人が長期間のEDを認めた。さらに、PIVOT研究に参加した20%以上が術後の合併症を認め、大規模な米国のコホートでは5.3%が手術の合併症により再治療介入が必要であった。放射線療法の不利益に関するメタアナリシスでは、保存的治療と比べ7人の放射線療法毎に1人の長期間のEDを認めた。尿失禁と放射線療法の関連性についての結果はコホート研究毎に違うが、1つのコホート研究結果では放射線療法後の便失禁や腸管過敏症の頻度は31.8%と高く、これらの2つの合併症は3つのコホート研究中2つの研究ではより頻度が高い。
- ④中央値6年の経過観察を行った ProtecT 試験の結果では、不安感、うつ症状、健康状態、癌関連QOLは手術、放射線療法、監視療法の間で差を認めなかった。SPCG-4研究でも、

中央値12年の観察で手術群と待機療法群で比較した場合ほぼ同様の結果であった。

#### 4 純益の大きさの推計

- ①いくつかの決定解析モデルの結論では、RCTやコホート研究においてはより積極的な検診が実施され、特に前立腺生検の適応となるPSAカットオフ値は米国における一般的な生検適応と比べて低く設定されている。このことは前立腺癌死亡率低下効果が期待できるが、一方でより多くのPSA検査偽陽性、より多くの前立腺生検の実施、より高い過剰診断率をもたらすことになる。
- ②過剰診断を減らすための方策は、前立腺がん検診を中止する年齢を引き下げる、検診間隔を長くする、生検適応となるPSAカットオフ値を引き上げる等があるが、完全に過剰診断をなくす方策はない。毎年ではなく2年あるいは4年間隔のPSA検査を基盤とした前立腺がん検診は過剰診断を減らし、わずかであるが前立腺癌死亡率を減らすよいバランスの検診かもしれない。
- ③決定解析モデルによりUSPSTFは、総合的なPSA検査を基盤とした前立腺がん検診の利益は、個人の価値観や嗜好により変化するものだと結論している。PSA検査を基盤とした検診の純益の大きさは、個々人が診断や治療における不利益を被る可能性をどのように重み付けるかにより決まる。また、利益と不利益の可能性に関する人の価値観は、時代や時間とともに変わるものである。このことは、もちろん検診実施(あるいは実施を推奨しない)の判断をする際に常に患者と向き合っている臨床医にとっても有用な事項である。
- ④監視療法は積極的な治療による不利益を被る可能性を減らすことができるかもしれないが、確定的な行動に価値観をもつ男性、繰り返しの生検実施を不安に感じる男性、あるいは転移癌進展リスクが増加する可能性を避けたいと考える男性にとっては好まれないかもしれない。

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

USPSTFの2017年の勧告(ドラフト)内容は、2012年の勧告と比較し改善点はあるが、依然として本ガイドライン作成委員の見解と異なる点が多く、日本泌尿器科学会の『前立腺がん検診ガイドライン2018年版』の勧告における重要な部分においては参考にしていない。2017年のUSPSTFのPSA検診に関する勧告の根拠となった上記見解の問題点を、以下に示す。

- ①死亡率低下効果に関しては、米国のPLCO Cancer Screening研究<sup>6,7)</sup>について対照群のコンタミネーションの高さからPSA検診の有効性を否定する研究ではないと見解を見直した点は改善された。しかし、PLCO Cancer Screening研究を組織型の検診と任意型の検診を比較した研究と位置付けている点は問題がある。PLCO Cancer Screening研究の対照群のコンタミネーションの高さについては、2016年の調査で対照群のコンタミネーションは90%もあり、研究開始後6~12年の調査では検診群よりも対照群の検診実施率は高い<sup>17)</sup>。また、対照群であっても転移癌症例の比率が2.7%と非常に低い<sup>6)</sup>ことから、組織型検診と任意型検診の比較に向いているとはいえない。スウェーデン・イエテボリにおける

18年の検診研究<sup>18)</sup>において示された、任意型検診は前立腺癌死亡率低下効果があったとしても非常に低く、より過剰診断を伴う可能性があり、組織型検診と比べると1人の癌死亡を防ぐために2倍の前立腺癌診断が必要で、組織型検診の方が検診形態としてはより効果的である、とのデータを採用すべきである(参照：**CQ13 検診実施による前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか?**)。

②ERSPCに関しては、全体で13年の経過観察により21%の死亡率低下効果があったが<sup>11)</sup>、検診群における全死亡率低下効果は認めず、死亡率低下効果はERSPCのサイト毎に異なり、フィンランドセクションは最も参加者の多いコホートであったが統計学的に有意な前立腺癌死亡率低下効果は証明できなかったと指摘している。しかし、ERSPCにおける中央値13年の経過観察期間ではまだ短く、PSA検診が地域社会で普及し、成熟した際の生涯の癌死亡率低下効果は過小評価されている。また、ERSPCは対照群のコンタミネーションがイエテボリ研究<sup>12)</sup>と比べて高いことがわかっており、ERSPCで示された検診の有効性や検診効率は生涯にわたる検診未実施と比較した際の検診受診の有効性と比べ過小評価されている。さらに、サイト毎の解析で、参加者が多いフィンランドセクションにおいて有意な癌死亡率低下効果を示すことができていないことに関しては対照群のコンタミネーションの高さが理由であると判明しており<sup>19)</sup>、その意味でもERSPC全体での死亡率低下効果は、研究としての問題点を含むサイトのデータを併せて評価していることにより過小評価されているといえる(参照：**CQ13 検診実施による前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか?**)。

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

④ERSPCについてUSPSTFは、方法論上の重要な欠点として検診群と対照群の前立腺癌治療戦略の違いを指摘しているが、ERSPCのロツテルダムセクションにおいて検診群と対照群における治療戦略の死亡率低下効果への影響が検証されており(参照：**CQ13 検診実施による前立腺癌死亡率低下効果は証明されているのか?**)、検診群と対照群の間の治療戦略の違いは前立腺癌死亡率の変化にはほとんど関係していなかったことが証明されている<sup>21)</sup>。

⑤ERSPCにおいて全死亡率低下効果が得られなかったことについて2012年のUSPSTFの

PSA 検診中止勧告の際と同様に言及しているが、がん検診の有効性を否定するものではない(参照：CQ14 検診実施による全死亡率低下効果はあるのか?)。

- ⑥前立腺がん検診による利益と不利益のバランスについてのUSPSTFの『純益の大きさの推計』の総論について、泌尿器科臨床医の見解と一致するところは2012年と比較して多くなったが、(1)ERSPCあるいはイエテボリ研究での2年あるいは4年毎の検診実施による癌死亡率低下効果を“わずか”と評価している点、(2)純益の1つの指標であるPSA検診実施時のQALYの延長効果に関する重要な研究<sup>15)</sup>について採用していない点が問題である。
- ⑦70歳以上のPSA検診について「D recommendation」と評価し、54歳以下に対しては推奨度を出していないが、ERSPCで50～54歳、70～74歳において死亡率低下効果を認めなかった理由は全研究対象者に占める比率がわずか11%と統計学的な検出力が低かったためと考えられている。また、70歳以上のコホートはERSPCで1回しかPSA検査受診機会がなかったことから、有効性を検証することはできなかった。よって、これらの年齢層における検診の有効性が否定されたとの結論は問題がある。イエテボリ研究では50～64歳を対象にした検討で有意な死亡率低下効果が証明されており<sup>12)</sup>、50～54歳も対象に含めるべきである。また、70歳以上については検診の純益がマイナスに転換する点ではなく、ERSPCデータを利用した55～74歳の1,000人の仮想コホートによるモデル解析<sup>15)</sup>でQALYの延長効果が証明されていることから、shared decision makingがより妥当な検診方針と考える。

## 参考文献

- 1) 平成19年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班(主任研究者：濱島ちさと)。有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン。2008。
- 2) 平成22年度がん研究開発費「がん検診の評価とあり方に関する研究」班(主任研究者：垣添忠生)。有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン：ERSPC・PLCOに関する更新ステートメント。2011。
- 3) 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.
- 4) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 185-91.
- 5) Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 120-34.
- 6) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1310-9. (II)
- 7) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104: 125-32. (II)
- 8) Pinsky PF, Blacka A, Kramer BS, Miller A, Prorok PC, Berg C. Assessing contamination and compliance in the prostate component of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Clin Trials.* 2010; 7: 303-11. (IVa)
- 9) Ito K. Words of wisdom. Re: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *Eur Urol.* 2009; 56: 743-4. (VI)
- 10) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1320-8. (II)
- 11) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate

- 
- cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; 384: 2027-35. **(II)**
- 12) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial, *Lancet Oncol*. 2010; 11: 725-32. **(II)**
  - 13) Kakehi Y, Naito S; Japanese Urological Association. Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy: a nation-wide survey in Japan. *Int J Urol*. 2008; 15: 319-21. **(IVb)**
  - 14) Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al; ProtecT Study Group. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1415-24. **(II)**
  - 15) Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*. 2012; 367: 595-605. **(IVa)**
  - 16) U.S. Preventive Services Task Force. Draft Recommendation Statement: Prostate Cancer: Screening. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft/prostate-cancer-screening1> : accessed on November 30, 2017.
  - 17) Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1795-6. **(IVb)**
  - 18) Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol*. 2015; 68: 354-60. **(IVa)**
  - 19) Kilpeläinen TP, Pogodin-Hannolainen D, Kempainen K, et al. Estimate of opportunistic prostate-specific antigen testing in the finnish randomized study of screening for prostate cancer. *J Urol*. 2017; 198: 50-7. **(IVa)**
  - 20) Gulati R, Mariotto AB, Chen S, Gore JL, Etzioni R. Long-term projections of the harm-benefit trade-off in prostate cancer screening are more favorable than previous short-term estimates. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64: 1412-7. **(IVb)**
  - 21) Bokhorst LP, Venderbos LD, Schröder FH, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ. Do treatment differences between arms affect the main outcome of ERSPC Rotterdam? *J Urol*. 2015; 194: 336-42. **(IVa)**

# 参考資料

# 2

## 前立腺がん検診 受診前後のファクトシート

1

前立腺がん検診受診前のファクトシート

---

2

前立腺がん検診受診後のファクトシート

---

# 1

## 前立腺がん検診受診前の ファクトシート

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

また、本邦における前立腺癌の罹患・死亡数の動向に関する最新の疫学情報、前立腺癌の特性について啓発する必要がある。さらに、本邦における検診の現状として、PSA 検診未実施あるいは検診曝露率が5%以下の市町村では発見される前立腺癌の約30%に転移を認めること、それに対して検診受診により約90%の癌は転移出現以前に発見できる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 値に応じて癌である可能性が高くなることや、精度・合併症に関する記載が必要である。

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利益である前立腺癌の死亡率低下効果について周知することが大切で、その他、具体的な検診から確定診断 (生検) までの検査の流れをわかりやすく説明することが大切である。また、検診の不利益として最も重要な過剰診断、過剰治療のリスクと、それらの不利益を被るリスクの高い人、癌の特性について理解を得ることが重要である。その他、PSA 検査の限界、生検における合併症の種類と頻度について説明を行うことが大切である。

PSA 検診受診前の自分自身の前立腺癌に関する危険性が全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得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。

表 前立腺がん検診受診前の情報提供

前立腺がん検診の受診を考えている方へ(検診受診前にお読みください)	
前立腺がんの情報・前立腺がん確定までの検診の方法	前立腺がん検診の利点・欠点・不明確な点
<p>我が国の前立腺がんは、高齢化、食生活の欧米化、がん診断技術の進歩などの影響で患者数が急速に増えています。男性がんの罹患数(新しく発症するがん患者数)は、2014年の罹患数(予測値)では前立腺がんは第3位でしたが、2015年と2016年には胃がん、肺がんを抜いて、前立腺がんが第1位となりました。</p> <p>前立腺がんによる死亡者数は、1970年の調査以降、2013年まで一貫して増えつづけていましたが、2014年の死亡者数は11,507人と、初めて減少に転じ、2015年もわずかですが死亡者数は減少傾向にあります。また、日本において前立腺がんは男性のがんの中で第6位の死亡原因です。</p> <p>前立腺がん検診は、住民検診や人間ドックなどで行われますが、血液検査のみで行うことが多く、前立腺特異抗原(PSA)を測ります。人間ドックでは、場合によって、補助的に直腸診と一緒に検査します。</p> <p>初期の前立腺がんには特有の自覚症状はありませんので、PSA検査(血液検査)を行わないと、一般的にはみつけることは難しいといわれています。</p> <p>一般的に、年齢が50歳以上になると、前立腺がんにかかる可能性が高くなります。現在、約80%の市町村区の住民検診で前立腺がん検診を実施しており、多くの市町村区では50歳から検診受診ができます(市町村区によって受診対象者には違いがあります)。</p> <p>40歳代での前立腺がん発見率は非常に低いのですが、PSA値を測定した場合、将来、前立腺がんになる危険性が予測でき、また後のがんと診断された場合、PSA値の変化が情報として役立つ可能性があります。人間ドック検診の受診機会がある方は、40歳代からのPSA検診受診が勧められます。</p> <p>PSA検診を受診すると、約8%の方でPSA値が異常値となり、泌尿器科専門医のいる医療機関への精密検査の受診が必要となります。精密検査では、PSA検査、直腸診、超音波検査、MRIなどを行い、がんが疑われた場合、確定診断のために前立腺生検が必要になります。通常は前立腺に8~12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取します。</p> <p>前立腺生検は、局所麻酔あるいは腰椎麻酔をかけて行われ、外来検査で行う場合と入院検査で行う場合があります。</p> <p>前立腺生検を行うと、約40%の方に前立腺がんが見つかりますが、PSA値が高いほどその確率は高くなり、PSA値がカットオフ値を少し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。</p>	<p>PSA検査による前立腺がん検診を受診することで、前立腺がん死亡率が下がることがわかっています。</p> <p>何らかの排尿に関する症状が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。</p> <p>PSAが上昇しない前立腺がんも2~3%あり、PSA検査では診断できないことがあります。</p> <p>前立腺生検を行った場合、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。</p> <p>標準的な前立腺生検方法でも、20~40%の前立腺がんは見逃されてしまいますので、がんが見つからない場合でも、今後の経過観察について、泌尿器科専門医との相談が必要です。</p> <p>PSA値、直腸診、超音波検査にて前立腺がんが疑われ前立腺生検を行った場合、PSA値が10 ng/mL以下では20~40%の確率でがんが診断される一方で、60~80%の方はがんが診断されず、結果的に不必要な生検を受けることとなります。PSA値が上昇するほど、がんの可能性が高くなりますので、不必要な生検を受ける可能性は低くなります。</p> <p>生前に前立腺がんと診断されなくても、死後に病理解剖を行うと、いわゆる死亡に影響しない小さいがん(ラレントがんといえます)が30~50%の方に認められます。このような死亡に影響しない小さながんが、PSA検査を用いた前立腺がん検診の中で発見されることもあります。</p> <p>前立腺がん検診を行うと、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、死亡に影響しないような“臨床的に重要ではないがん”が診断される(過剰診断)ことがあります。</p> <p>“臨床的に重要ではないがん”の治療前の診断は一般的に困難です。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)になる可能性が高くなると考えられます。また、PSA値が軽度上昇している方や、前立腺生検で診断されたがんの悪性度が低く、がんの大きさが小さいと予測される方も、過剰治療となる可能性が懸念されます(がんが診断された方は、泌尿器科専門医におたずねください)。</p>

## 2

# 前立腺がん検診受診後の ファクトシート

前立腺がん検診受診後のファクトシートでは、①PSA値と癌診断確率の関係、②PSAカットオフ値以下の場合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癌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、監視療法の概略とそれぞれの治療の合併症、に関する情報提供を行うべきである。

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

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

表 前立腺がん検診受診後の情報提供

前立腺がん検診を受診なされた方へ(ご自身の検診結果をみた上で、お読みください)	
前立腺がん検診の結果による対応	精密検査・治療の利点と欠点・不明確な点
<p>PSA検査で1.0 ng/mL以下の方は、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。</p> <p>PSA検査で1.1～2.0 ng/mL以下の方は、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。</p> <p>PSA検査で2.1～3.0 ng/mL以下の方は、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。</p> <p>PSA検査で3.1～4.0 ng/mL以下の方は、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。</p> <p>精密検査の受診を勧めるための境界であるPSAカットオフ値として、4.0 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。</p> <p>精密検査医療機関を受診し、PSA検査、直腸診、超音波検査、MRIなどでがんが疑われた場合、確定診断のために前立腺生検が必要になります。通常、前立腺に8～12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取します。</p> <p>前立腺生検でがんが発見された場合、前立腺がんの病気の進行度はCTスキャン、MRI、骨シンチグラフィ、直腸診、超音波検査などによって判定します。</p> <p>前立腺がんの主な治療は、①監視療法、②手術療法、③放射線療法、④ホルモン療法であり、病気の進行に応じて1つあるいは組み合わせて選びます。</p> <p>前立腺がんの治療は、がんの進み方だけでなく年齢・体の健康状態も考えて、それぞれの方に適した治療法を医師よりいくつか示されます。それぞれの治療方法の利点・欠点を十分に理解した上で、自分自身の価値観や生活スタイルに最も合った治療法を選ぶことになります。</p> <p>PSA値がカットオフ値を超えた方は、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危険性が明らかに低くなることわがっています。</p>	<p>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。</p> <p>標準的な前立腺生検方法でも20～40%の前立腺がんは見逃されてしまいますので、がんが見つからない場合でも今後の経過観察について泌尿器科専門医との相談が必要です。</p> <p>PSA値、直腸診、超音波検査にて前立腺がんが疑われ、前立腺生検を行った場合、PSA値が10 ng/mL以下では20～40%の確率でがんが診断される一方で、60～80%の方はがんが診断されず、結果的に不必要な生検を受けることになります。PSA値が上昇するほどがんの可能性が高くなりますので、不必要な生検を受ける可能性は低くなります。</p> <p>生前に前立腺がんと診断されなくても、死後に病理解剖を行うと小さいがん(ラテントがん)が30～50%の方に認められます。一般的に多くのラテントがんは検診で発見することはできません。しかし、検診の中で最もがん診断精度の高いPSA検診の受診で、以前は発見できなかったラテントがんの一部、また無治療でもしばらくの間あるいは一生にわたり浸潤・転移せず、死亡に影響しない小さながんが発見される(過剰診断)ことがあります。</p> <p>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、そのため前立腺がん死亡率の低下効果が期待できます。一方で、生活の質(QOL)を損ない、生命に関わるような深刻な病状である浸潤がん・転移がんへ進展することなく、がん死に影響しないような“臨床的に重要ではないがん”が診断される(過剰診断)ことがあります。</p> <p>手術療法は、前立腺がんが前立腺内に留まっている場合、最も根治性が得られる標準的な治療法の1つです。前立腺と精囊(せいおう)を取り出し膀胱と尿道をつなげる手術(前立腺全摘除術)で、同時に骨盤の中の一部のリンパ節も取り除くことがあります。下腹部を切開する開放手術は多くの泌尿器科専門医が常勤する医療機関で実施可能ですが、腹腔鏡を使用し、モニターに映し出された画像を見ながら行う腹腔鏡手術という方法もあります。また最近、より低侵襲で精密な手術が可能なロボット支援前立腺全摘除術が急速に普及してきました。一方で、手術前のがんの病状が正確に捉えられないことがあり、がんが取りきれない可能性があります。主な合併症は勃起障害、尿漏れなどです。勃起障害については勃起神経を温存できる場合があり、尿漏れは約10%の頻度で起こり軽度の場合がほとんどですが、これらの合併症には個人差がありますので、治療前に泌尿器科専門医への相談が必要です。</p> <p>放射線療法には大きく分けて2つの方法があり、体の外から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、治療効果を高め合併症を減らすことが可能です。他の放射線療法としては、粒子線・陽子線治療もごく一部の施設ですが実施可能です。外照射療法と内照射療法の組み合わせ、さらにそれらにホルモン療法を組み合わせることで、前立腺に留まっているがんのみならず、前立腺の少し外側に出ているがんも治療できる可能性が高くなります。主な合併症は、直腸からの出血、尿道出口・尿道狭窄で、最新の放射線療法では3～5%程度の確率で起こり、勃起障害は20～40%の確率で起こりますが、併存する病気、治療方法などで異なりますので、治療前に泌尿器科専門医への相談が必要です。</p> <p>ホルモン療法は、1カ月、3カ月または6カ月ごとの皮下注射による治療法と、両側の睪丸摘除術があり、どちらも同等の効果です。場合によっては経口で抗男性ホルモン剤を用いることもあります。標準的なホルモン療法の効果が低下して病状が進行した場合には、より強力なホルモン療法や抗がん剤などを使用することがあります。また、ホルモン療法は転移のない病状では手術・放射線療法と組み合わせる用いることもあります。主な合併症は、性功能障害、骨塩量低下、体のほてり、発汗、筋力低下です。</p> <p>小さい、悪性度の低いがんが発見された場合、すぐに手術、放射線療法、ホルモン療法を行わずに、PSA値を定期的に測定し、決められた期間で前立腺生検による病勢進行の評価を行い、経過を観察する監視療法も治療選択の1つです。実施にあたっては経験のある泌尿器科専門医による慎重な経過観察が必要で、病状が変化した場合に積極的な治療法への移行が必要で、これまでの報告では監視療法開始後5年間で約40%、10年間で約60%の方が積極的な治療へ移行しています。</p> <p>積極的な治療を行うことで、がんを完治させ、余命が延長し、生活の質(QOL)もほとんど低下しない方が多く存在する一方で、積極的な治療によって余命は延長するが治療の合併症で生活の質が低下する方、また中には余命延長が得られず、治療の合併症により生活の質が低下(過剰治療)する方もいます。高齢になるほど、PSA値が低い方ほど、また生検でのがんの悪性度が低く、がんが小さい方ほど、積極的な治療を行った場合、結果的に過剰治療となる可能性が高いと考えられています。</p>

ぜんりつせん けんしん ねんぱん  
前立腺がん検診ガイドライン 2018年版

定価 本体3,500円(税別)

2018年2月27日 第1版第1刷発行©

編集 日本泌尿器科学会  
発行者 松岡光明  
発行所 株式会社 メディカルレビュー社

〒541-0046 大阪市中央区平野町3-2-8 淀屋橋MIビル  
電話/06-6223-1468(代) 振替 大阪6-307302  
編集部 電話/06-6223-1667 FAX/06-6223-1338  
✉takayama@m-review.co.jp

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル  
電話/03-3835-3041(代)  
販売部 電話/03-3835-3049 FAX/03-3835-3075  
✉sale@m-review.co.jp

URL <http://www.m-review.co.jp>

©日本泌尿器科学会, 2018

- **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。

印刷・製本/大阪書籍印刷株式会社  
乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN978-4-7792-2034-0 C3047