

特集

がん予防

がんの2次予防に関するトピック①

前立腺がん検診の有効性に関する議論と今後の展望

岩室 紳也

公 衆 衛 生

第73巻 第12号 別刷

2009年12月15日 発行

医学書院

がんの2次予防に関するトピック①

前立腺がん検診の有効性に関する議論と今後の展望

岩室 紳也

はじめに

PSA (Prostate Specific Antigen) による前立腺がん検診(以下: PSA 検診)について厚生労働省の研究班¹⁾と日本泌尿器科学会²⁾の見解が異なること、ヨーロッパ(ERSPC³⁾)と米国(PLCO⁴⁾)の大規模臨床試験の結果が異なること、さらに日本泌尿器科学会が「今回 ERSPC の研究で明らかな死亡率減少効果が出たことで、PSA 検診は、利

益と不利益に関する最新情報を受診希望者に提供することを前提に、より強く推奨されるがん検診となります⁵⁾』と言い切っているため、地域保健、公衆衛生の現場に混乱が生じている。

本稿では、日本泌尿器科学会認定指導医(認定番号 92007324)であり、公衆衛生に長く関わってきた立場から、前立腺がんや PSA に関する**既知のエビデンス**、PSA 検診や前立腺がん根治療法の実施状況、さらには泌尿器科医の思いを紹介し

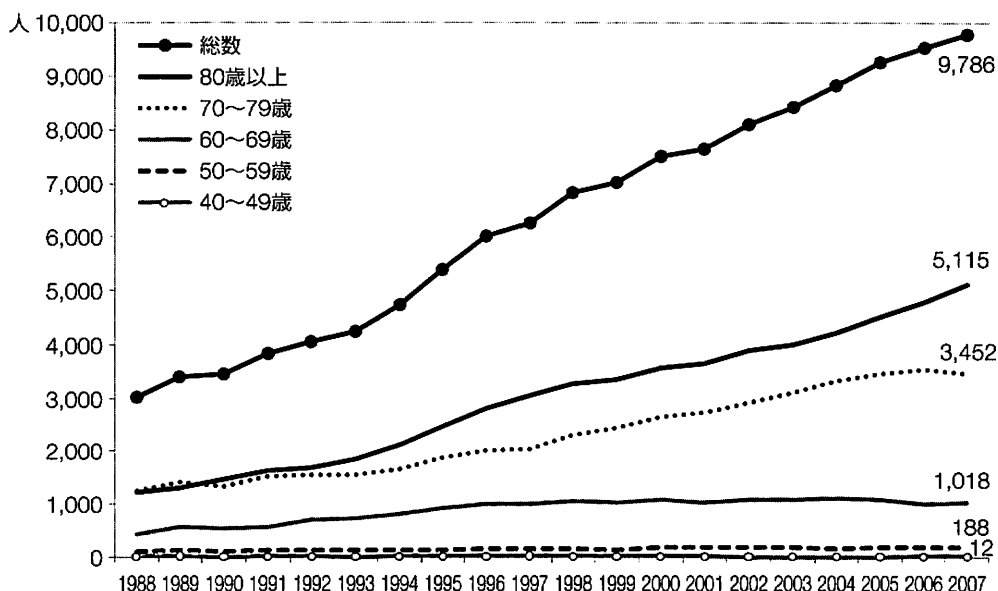


図1 年代別前立腺がん死亡数の推移⁶⁾

いわむろ しんや：(社)地域医療振興協会ヘルスプロモーション研究センター
連絡先：☎ 102-0093 東京都千代田区平河町 2-6-3 都道府県会館 15F

年齢調整死亡率
人/人口10万対

前立腺がん死亡数
(各年代の人口を1988年と
同じに調整)

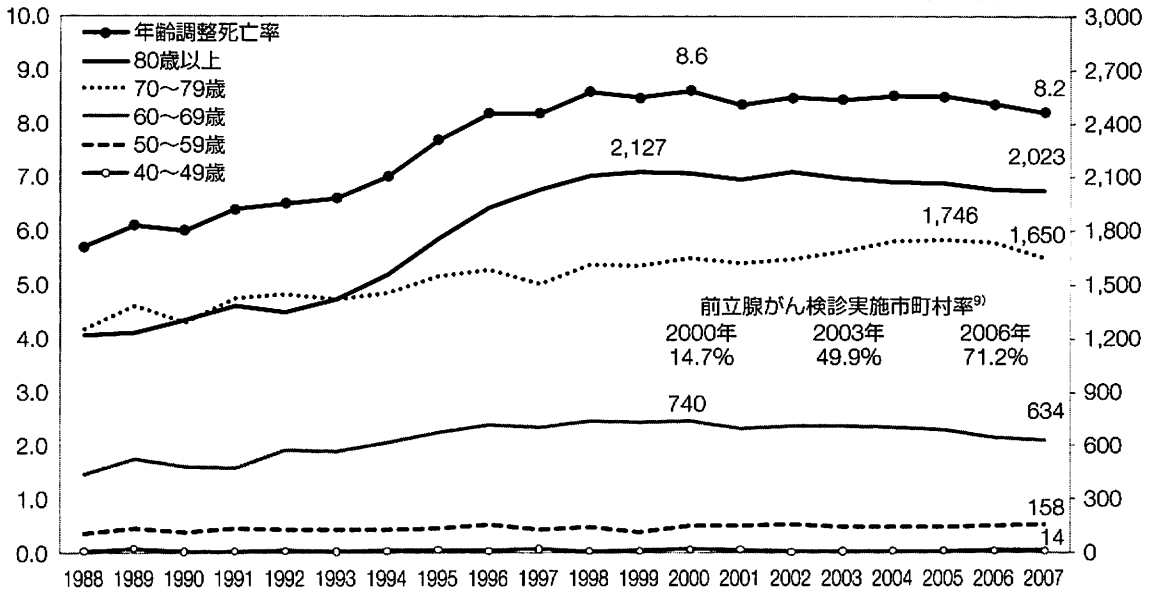


図2 年齢調整死亡率・年代別前立腺がん死亡数の推移⁹⁾

つつ、PSA 検診の意義と課題について検証する。なお、ERSPC と PLCO の評価については、日本泌尿器科学会の「ERSPC の研究結果は科学的見地から優れており、世界の前立腺がん検診研究で最も重要なエビデンス⁵⁾とする分析は的確と考え、ERSPC の結果を重視した。

PSA 検診は前立腺がん死を減らす

筆者が前立腺がん診療に関わり始めた1981年頃は、骨転移を契機に前立腺がんが診断され、薬物療法等を施行しても予後不良の人が多く、その後も今日に至るまで前立腺がんの予後を劇的に改善させる薬物療法は開発されていない。日本泌尿器科学会の指摘のように「前立腺がん死亡数の増加傾向に歯止めがかからないわが国の現状⁵⁾だが(図1)、前立腺がんの年齢調整死亡率は1996年頃よりほぼ横ばいで、年代別前立腺がん死亡数を1988年と同じ人口に調整すると60歳代、70歳代、80歳代では下がってきている(図2)⁶⁾。前立腺がん検診ガイドライン2008年版⁷⁾で「2020

年の前立腺がん死亡率の推定値は、2000年の2.8倍になる」と引用された予測⁸⁾は外れたことになる。

前立腺がんの年齢調整死亡率が1996年まで増加している理由として、生活習慣要因の変動の影響も否定できないが、PSA 検査の普及により前立腺がんが診断される人が増え、1996年以降はPSA 検査が定着したため横ばいになった可能性が高い。前立腺がん検診実施市町村率⁹⁾は2000年14.7%、2003年49.9%、2006年71.2%であり、ここ数年間の前立腺がん年齢調整死亡率の低下は、日本泌尿器科学会が推奨しているPSA 検診と前立腺がん根治療法が普及、定着してきた効果と推察される。このことは前立腺がん根治療法後の再発例が多くなく、PSA 検診で前立腺がん死が減少しているはずであるとの泌尿器科医の思いと一致する。

PSA 検診は過剰診断、過剰治療をもたらす

ERSPC では PSA 検診は前立腺がん死亡率を

表1 PSA 敏感度と特異度¹²⁾

PSA cutoff (ng/ml)	判定	前立腺がん		PSA	
		あり	なし	敏感度	特異度
PSA (1.1)	陽性	1,022	2,665	83.4%	38.9%
	陰性	203	1,697		
PSA (2.1)	陽性	644	1,198	52.6%	72.5%
	陰性	581	3,164		
PSA (3.1)	陽性	395	579	32.2%	86.7%
	陰性	830	3,783		
PSA (4.1)	陽性	251	270	20.5%	93.8%
	陰性	974	4,092		
PSA (6.1)	陽性	56	64	4.6%	98.5%
	陰性	1,169	4,298		
PSA (8.1)	陽性	21	25	1.7%	99.4%
	陰性	1,204	4,337		
PSA (10.1)	陽性	11	15	0.9%	99.7%
	陰性	1,214	4,347		

20% 低下させるものの、1 人の前立腺がん死を回避するには 48 人を治療する必要があるとし、PSA 検診が過剰診断を伴うことを認めている。読売新聞社が日本泌尿器科学会の認定施設やがん診療連携拠点病院など 851 施設に実施した前立腺がん根治療法に関する全国調査(回答 520 施設 [回収率 61%])の結果¹⁰⁾、2007 年に前立腺全摘術が 12,062 件、前立腺に対する埋め込み型小線源による放射線治療が 2,710 件、計 14,772 件の前立腺がん根治療法が行われていた。本調査の回収率は 60% 台だが、80 大学医学部・医科大学中 74 (92.5%) が回答するなど、地域で前立腺がん根治療法を行う主な病院は回答していた。調査には診断契機は示されていないが、泌尿器科医の常識として前立腺がん根治療法の対象になる人のほとんどは無症状のまま、PSA 検査を受けた人である。

ERSPC の結果をこの 14,772 人に当てはめると、その 48 分の 1 に当たる 308 人の前立腺がん死を減らすことになる。人口で調整した年代別前立腺がん死亡数(図 2)で前立腺がん死が最も多かった年と 2007 年の前立腺がん死の差は 306 人(60 歳以上合計)であり、ERSPC の結果通りに、PSA 検診が日本人の前立腺がん死を減らしている可能

性が示唆される。

PSA はスクリーニング検査として妥当ではない

PSA 検診の結果、過剰診断、過剰治療が多く行われているとすれば、その理由は何か。スクリーニング検査の妥当性は敏感度と特異度、受診者動作特性曲線(ROC curve)によって評価される¹¹⁾が、2005 年の Thompson ら¹²⁾の報告まで PSA に関するそのような報告はなかった。Thompson らは 55 歳以上で PSA が 3.0 ng/ml 以下かつ直腸診で異常がなかった 8,575 人の内、7 年間の経過観察中に要精密検査とならなかった人を含め 5,587 人に PSA の測定と前立腺生検を行い、1,225 人(21.9%)が前立腺がんと診断された。PSA 値別の敏感度と特異度(表 1: PSA 4.1 ng/ml: 敏感度 20.5%, 特異度 93.8%)、ROC curve を算定した結果、「PSA には前立腺がんを高い敏感度と高い特異度でスクリーニングするカットオフ値はなく、連続するすべての値において前立腺がんのリスクがある」とされ、PSA が前立腺がんのスクリーニング検査として妥当ではない可能性を示唆している。

泌尿器科医は PSA が高いほど悪性度の高い前立腺がんが発見されると実感しているため、PSA 検診が有用であると考えている。Thompson らは悪性度の高い Gleason grade ≥ 8 の前立腺がんの敏感度と特異度(例: PSA 4.1 ng/ml: 敏感度 50.9%, 特異度 89.1%)も算定し、泌尿器科医の印象どおり PSA が高くなるほど悪性度の高い前立腺がんが発見されるとしている。しかし、PSA 4.1 ng/ml で Gleason grade ≥ 8 の前立腺がんの 49.1% が捕捉されない。PSA が正常範囲にもかかわらず、予後不良の前立腺がんがあることは泌尿器科医の常識であり¹³⁾、PSA と致死的前立腺がんの関連は十分解明されていないと言える。

PSA 検診で発見される大半はラテントがん

Thompson らが対象の 21.9% を前立腺がんと診断していることから、これらが所謂ラテントがん

表2 前立腺がん検診受診者，前立腺生検受検者中の前立腺がん有病率¹⁷⁻²²⁾

年齢	検診数	生検数	ラテントがん率 (和田 ¹⁹⁾)	生検中 ラテントがん 予測数	前立腺がん	生検者中 前立腺がん 有病率	検診者中 前立腺がん 有病率
40～	16,817	13	6.7%	0	1	7.7%	0.006%
50～	31,610	194	12.1%	23	24	12.4%	0.076%
60～	43,953	1,029	21.7%	223	250	24.3%	0.569%
70～	26,721	970	34.7%	337	375	38.7%	1.403%
80～	6,668	201	50.0%	101	101	50.2%	1.515%

である可能性を否定できない。WHOは、「生前、臨床的に前立腺癌の徴候が認められず、死後の剖検により初めて前立腺癌の存在を確認した症例はラテント癌」と分類している¹⁴⁾が、診断方法が進歩した今、生前、臨床的に前立腺がんの徴候が認められず、生検で初めて前立腺がんの存在を確認した症例もラテントがんと同様に考えて差し支えないと思われる。和田¹⁵⁾は、生前に泌尿器科的処置を受けていない283例の解剖症例で検討し、ラテントがんは年齢階層別に40歳代で6.7%、50歳代12.1%、60歳代21.7%、70歳代34.7%、80歳以上50.0%と報告している。ちなみに欧米と日本での剖検例における前立腺ラテントがんの頻度差は、罹患率の相違に比較して小さいことが知られている¹⁶⁾。

前立腺がんは年齢と共に増えるため、年代別にPSA検診受診者数、生検実施数、前立腺がん診断数が記載された報告を集計し、生検受検者中にも存在するラテントがん数を算出すると、PSA検診の結果、前立腺がんと診断された数に酷似していた(表2)¹⁷⁻²²⁾。さらにその中の60歳代生検者中前立腺がん診断率(24.3%)はThompsonらの前立腺がん診断率(21.9%)、和田の60歳代ラテントがん率(21.7%)、ERSPCのPSA検診群で生検受検者中の前立腺がん診断率(24.1%)とほぼ同率であった。ERSPCの結果、PSA検診で発見されている前立腺がんの47/48は前立腺がん死に直結しないことから、生検の結果前立腺がんと診断された前立腺がんの多くが、ラテントがんであった可能性が示唆される。

さらに、ERSPCでは前立腺がん死が20%減少

したが、ThompsonらはPSA 4.1 ng/mlでの敏感度、すなわち捕捉される前立腺がんは全前立腺がんの20.5%と報告している。ERSPCで前立腺がん死が20%減少しているのは、PSAで捕捉された前立腺がんすべてに対して根治療法を行うことで、前立腺がん死が20%減少することと一致するだけでなく、逆にERSPCで前立腺がん死の減少が20%にとどまったことの裏付けとも考えられる。

しかし、今でも多くの関係者は表2を見て、60歳代の対象者(43,953人)からPSAで絞り込んだ人に前立腺生検を行った結果、250人(0.569%)が前立腺がんと診断されているのは決して過剰診断ではないと考えてはいないだろうか。

検診機関に求められる正確なインフォームド・コンセント，エビデンスの蓄積，治療方法の改善支援

自治体等が今後もPSA検診を継続するのであれば、既知のエビデンスに基づくインフォームド・コンセントを徹底するとともに、年齢階層別に生検実施数と前立腺がん診断数を蓄積、公開していくことが求められる。また前立腺全摘術には輸血、術後の尿失禁、性機能障害等、様々なリスクや合併症がある。内視鏡手術器具の操作を支援するロボットユニット「da Vinciサージカルシステム」²³⁾は手術時間を短縮しリスクを減らせるため、米国では前立腺がん手術の約7割がこの方法で行われているが、現段階で日本に4台しか導入されていない。PSA検診を積極的に推進する自治体等は、2009年9月8日の厚生労働省薬事・

食品衛生審議会医療機器・体外診断薬部会で承認されたこの手術機器の普及に向けた支援を行うことが急務である。

追記：PSA 単独では致死的前立腺がんが十分スクリーニングされないことが明らかになったが、free PSA/total PSA, PSA density, PSA velocity, PSA doubling time やサルコシン等の検討を含め、致死的前立腺がんに対して敏感度も特異度も高いスクリーニング方法が早く開発されることを期待したい。

文 献

- 1) 国立がんセンターがん予防・検診研究センター検診研究部：科学的根拠に基づくがん検診ガイドライン。前立腺がん (<http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/zenritsusengan.html>) (2009.10.1 アクセス)
- 2) 日本泌尿器科学会(医療関係者の皆様へ)厚生労働省がん研究助成金による研究班(濱島班)の「前立腺がん検診ガイドライン」に対する日本泌尿器科学会の考え (http://www.urol.or.jp/kankeisya/info/prostate_exam2.html) (2009.10.1 アクセス)
- 3) Schröder FH, et al: Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* **360**: 1320-1328, 2009
- 4) Andriole GL, et al: Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* **360**: 1310-1319, 2009
- 5) 日本泌尿器科学会(医療関係者の皆様へ)PSA 検診に関する ERSPC と PLCO 研究の評価と日本泌尿器科学会の見解 (<http://www.urol.or.jp/kankeisya/info/PSAscreening090409.html>) (2009.10.1 アクセス)
- 6) 国立がんセンターがん対策情報センター人口動態統計によるがん死亡データ (<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>) (2009.10.1 アクセス)
- 7) 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。p 5, 金原出版, 2008
- 8) 大島明・他(編)：がん・統計白書 2004。pp 222-223, 篠原出版新社, 2004
- 9) (財)前立腺研究財団：前立腺がん検診市町村別実施状況 2006 年 10 月調査, 2007 (http://www.jfpr.or.jp/kanko/kensin_map2006.html) (2009.10.1 アクセス)
- 10) 読売新聞医療情報部(編)：病院の実力 2009, 2009.6
- 11) 柳川洋, 中村好一(編)：公衆衛生マニュアル。p 63, 南山堂, 2009
- 12) Thompson IM, et al: Operating Characteristics of Prostate-Specific Antigen in Men With an Initial PSA Level of 3.0ng/ml or Lower. *JAMA* **294**: 66-70, 2005
- 13) 前立腺検診協議会, 財団法人前立腺研究財団(編)：前立腺検診の手引き。pp 47-48, 金原出版, 1993
- 14) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会(編)：前立腺癌取り扱い規約(第 3 版)。p 49, 金原出版, 2001
- 15) 和田鉄郎：最近の日本人の前立腺潜伏癌(ラテント癌)の臨床病理学的検討。日泌尿会誌 **78**: 2065-2070, 1987
- 16) 日本泌尿器科学会(編)：前立腺癌診療ガイドライン 2006 年版。p 15, 金原出版, 2006
- 17) 山本巧・他：前立腺がん集団検診における年齢階層別発見がんの臨床病理学的検討。日本がん検診・診断学会誌 **10**: 118-122, 2003
- 18) 金山博臣・他：徳島市前立腺がん検診について 第一報：平成 13 年度初年度の結果に対する解析。日泌尿会誌 **95**: 596-603, 2004
- 19) 丸山聡：前立腺がん検診研究班(田中班)の概要・進捗状況 4) 広島セッションの進捗状況。泌尿器外科 **22**: 1119-1121, 2009
- 20) 北島清彰・他：高知県越知町における前立腺がんスクリーニング。泌尿器外科 **18**: 1005-1007, 2005
- 21) 三原修一：検診におけるインフォームド・コンセントと個人情報保護。泌尿器外科 **16**: 934, 2003
- 22) 真弓研介・他：PSA 検診の現状と発見された前立腺癌の実態。泌尿器外科 **16**: 1011-1014, 2003
- 23) <http://www.intuitivesurgical.com/> (2009.10.1 アクセス)