

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



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

**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 年 3 月 31 日

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

目次

要旨	3
総括表 前立腺がん検診の推奨グレード.....	4
前立腺がん検診に関する情報提供	5
表一覧.....	6
I. 目的.....	7
II. 前立腺がん検診の評価.....	8
1. 評価方法	8
2. 死亡率減少効果の評価結果	8
3. 不利益の評価結果	12
III. 推奨グレード.....	13
IV. 受診者への情報提供	14
V. 諸外国における関連団体・学会の評価	16
VI. 新たな研究への提言	18
文献	20
作成関係者名簿.....	24
謝辞	25

要旨

目的

2008年に公表した「有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン」では、前立腺特異抗原(PSA)検査の推奨グレードは「I」と判断した。ただし、ガイドライン作成時において既に欧米で進行中であったERSPC(European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)及びPLCO(Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial)の2件の無作為化比較対照試験の結果によって判断に大きな影響があることが想定されるため、「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」ことを明記した。

2009年3月、The New England Journal of MedicineにERSPC及びPLCOの中間結果が公表された。そこで、この2件の無作為化比較対照試験の結果を検討し、PSA検診について我が国における推奨グレードを再検討した。

対象及び方法

評価の対象とした方法は、PSAである。

2009年3月に公表されたERSPC及びPLCOの結果をもとにし、証拠のレベルを検討した。不利益については、ERSPC及びPLCOに関連する研究と我が国における研究を追加検討した。最終的に利益と不利益の両者を勘案し、推奨グレードを決定した。

証拠のレベル

ERSPC及びPLCOの研究の質は中等度であり、両者の結果は一貫していないことからPSA検診に関する確定的な結果は得られなかった。また、現段階では両者ともに中間の結果であり、追跡調査が継続されている。従って、「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順」の証拠のレベルの判定基準に基づき、PSA検診の証拠のレベルは「1-」と判定した。(証拠のレベル 1-)

不利益

欧米で行われたERSPC及びPLCOの研究関連と我が国における前立腺がん検診の無視できない不利益として、偽陽性率、過剰診断、精密検査による合併症を認めた。

推奨グレード

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。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(説明内容は次項「前立腺がん検診に関する情報提供」を参照のこと)。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。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。(推奨グレード I)

総括表 前立腺がん検診の推奨グレード

検査方法	証拠のレベル	推奨グレード	対策型検診	任意型検診	研究への提言
前立腺特異抗原 (PSA)	1-	I	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(説明内容は次頁「前立腺がん検診に関する情報提供」を参照のこと)。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。	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。

- 証拠のレベル・推奨グレードは、別表参照。
- 直腸診単独による前立腺がん検診は現在ほとんど行われていないこと、また検討すべき科学的根拠として追加すべき研究がなかったことから、今回のガイドライン推奨の改訂の対象外とした。今後は、PSA 検査との併用法の死亡率減少効果に関する研究結果が公表されるのを待ち、再検討を行う。
- 推奨グレードIは、現段階においてがん検診として実施するための証拠が不十分であることを意味するが、今後の研究成果によって将来的に判定が変更される可能性がある。
- 前立腺がん検診の不利益とは、偽陰性や偽陽性など不適切な結果だけではなく、偽陽性例に本来必要としない精密検査が行われることによる、身体的・精神的不安と医療費の追加などである。また、過剰診断(overdiagnosis)や過剰治療も不利益の範疇に入る。また、精密検査や治療の結果、重篤な偶発症を被ることもがん検診の不利益となる。

前立腺がん検診に関する情報提供

- 検診方法

前立腺特異抗原(PSA)検査単独、あるいは直腸診と PSA 検査の併用法が行われている。

- 利益の可能性

生命予後に影響する前立腺がんを発見し、適切な治療により予後が改善する可能性がある。また、進行がん罹患の絶対数を減少させ、QOL が改善する可能性がある。

- 不利益の可能性

前立腺がん検診により、がんの見逃し(偽陰性)とがんがないにもかかわらず陽性となる場合(偽陽性)がある。偽陽性例に本来必要としない精密検査が行われた場合、身体的・精神的不安が増加し、追加的な診療に伴う医療費増加の可能性もある。また、がん検診により発見される前立腺がんのなかには、死亡に至らないがんが含まれる可能性がある(過剰診断)。その結果として過剰治療となる可能性がある。また、精密検査や治療に伴う合併症もある。

- 費用

対策型検診を実施している市区町村では、一部の自己負担がある。また、任意型検診として検診機関などで行われている人間ドックでは全額自己負担である。ただし、一部の健康保険組合では人間ドック受診への補助が行われている。

- 検診の現状

対策型検診として約半数の市区町村が PSA 検診を導入している。その多くは特定健診と同時に行われている。任意型検診として人間ドックなどの検査項目に含まれる、あるいは付加できる追加項目となっている。

- 診療の現状

診療では前立腺肥大症などの前立腺がんの除外診断、前立腺がんの早期診断、前立腺がん治療のモニタリングなどに広く利用されている有用な検査である。診療で用いられる PSA 検査は保険収載されている。

- 研究の現状

欧州及び米国では、前立腺がん検診の評価として無作為化比較対照試験が現在なお進行中であり、死亡率減少効果が未だ確定していない。これらの研究により死亡率減少効果について十分な証拠があると判断された場合には、我が国においても推奨グレードを改訂する必要がある。その際、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)の結果を利用できることが望ましい。死亡率減少効果について十分な証拠があると判断した場合でも、対策型検診としての導入に際しては、国際標準に基づく医療経済学的評価が必要である。

表一覧

- 表 1 前立腺がん検診評価 RCT の主要結果
- 表 2 ERSPC の国別研究デザイン
- 表 3 ERSPC:各国の成績
- 表 4 ERSPC:年齢別解析
- 表 5 ERSPC:各国の死亡リスクの推計
- 表 6 ERSPC のスウェーデン(イエテボリ)研究の年齢別死亡リスク
- 表 7 PLCO の主要結果
- 表 8 ERSPC 及び PLCO の主たる問題点の比較
- 表 9 証拠のレベル
- 表 10 推奨グレード
- 表 11 総括表:前立腺がん検診の推奨グレード
- 表 12 対策型がん検診と任意型がん検診の比較
- 表 13 諸外国における関連団体・学会の評価

添付書類一覧

- 添付書類 1 エビデンス・テーブル
- 添付書類 2 構造化要約
- 添付書類 3 医療従事者向け Q&A

「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」は、平成 22 年度がん研究開発費を得て行った研究成果として取りまとめられたものである。

本ステートメントの内容は、科学的根拠に基づく研究班の評価を提示したものであり、厚生労働省の見解や政策を示したものではない。

I. 目的

2008年に公表した「有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン」では、「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。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。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」とし、PSA 検診に関する推奨グレードは「I」と判断した¹⁾。ただし、ガイドライン作成時において既に欧米で進行中であったERSPC(European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)及びPLCO(Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial)の2件の無作為化比較対照試験によって推奨決定の判断に大きな影響があることが想定されるため、「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」ことを明記した。

2009年3月にスウェーデン・ストックホルムで開催された欧州泌尿器科学会でERSPC及びPLCOの中間結果が公表され、その直後にThe New England Journal of Medicineにもこれらの結果が掲載された。今回公表されたのはあくまでも中間結果であり、両研究ともに今後の追跡調査を行うことが明記されているが、この結果の評価に関する議論が継続している。

ガイドライン作成委員会では、2009年3月以降、2件の無作為化比較対照試験に関する関連情報や諸外国のガイドライン作成団体・関連学会などの情報を収集して、新たな研究に基づきPSA検診評価の更新作業を行った。この間、関連団体との意見交換も行い、更新の参考とした。

今回の検討は系統的な検索や検討は行わず、ERSPC及びPLCO研究を対象とした検討に限定したことから、「有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン」の定期更新には相当しない。従って、検討対象はPSA検診に限定し、その結果を「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」として公表する。

II. 前立腺がん検診の評価

1. 評価方法

無症状の健常者を対象とした前立腺特異抗原(PSA)検診に限定して評価を行った。直腸診単独による前立腺がん検診は現在ほとんど行われていないこと、また検討すべき科学的根拠として追加すべき研究がなかったことから、今回のガイドライン推奨の改訂の対象外とした。今後は、PSA検査との併用法の死亡率減少効果に関する研究結果が公表されるのを待ち、再検討を行う。

更新ステートメントの検討にあたっては系統的な検索や検討は行わず、ERSPC・PLCOの2研究を対象とした。ERSPC及びPLCOの評価に関連するサブグループ解析のうち、それぞれの評価に関連する研究は併せて検討したが、独立した研究としては評価していない。両研究の問題点を整理し、エビデンス・テーブルに基づき比較検討を行い、証拠レベルを検討した。

不利益については、ERSPC及びPLCOの中間結果やサブグループ解析として公表された結果を加えた。また、「有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン」公表後の我が国における関連論文を追加検討した。

2. 死亡率減少効果の評価結果

ERSPC及びPLCOの主たる結果を表1に示した。さらに、その詳細は添付書類1のエビデンス・テーブルと個別の構造化要約を添付書類2に記載した。

1) ERSPC

ERSPCは欧州7カ国を対象とした無作為化比較対照試験であり、その主たる対象は50～74歳である。この他、ポルトガル、フランスも参加しているが、今回の解析ではこれら2カ国は除外し、対象も55～69歳に限定して解析している。介入群72,890人、対照群89,353人を平均8.8年間追跡した結果、介入群から214人、対照群から326人の前立腺がん死亡を認めた。その結果、対照群に比した場合の介入群の前立腺がん死亡率のリスク比は0.80(95%CI:0.65-0.98)となり、統計的に有意な前立腺がん死亡率減少を認めた(表1)²⁾。前立腺がん死亡1人の救命に必要なスクリーニング対象数(NNS: Number Needed to Screen)は1,410人、前立腺がん死亡1人の回避に必要な治療対象数(NNT: Number Needed to Treat)は48人と報告された。対照群に比した場合の介入群の全死因死亡率のリスク比は0.99(95%CI:0.97-1.02)と、介入群と対照群とで差はなかった。

ERSPCは前立腺がん罹患率・死亡率や医療制度の異なる国々における多施設共同の無作為化比較対照試験であり、診断基準や死亡原因判定のプロセスなど基本方針の取り決めはあるものの、研究デザインの詳細は各国で異なっている(表2)。ERSPC本体の研究ではコンタミネーション(対照群におけるPSA受診)に関するデータは報告されていないが、一部の参加国からは報告されている。ただし、コンタミネーションの定義や調査方法は一律ではない。

観察期間は割付日から死亡日、移住日、あるいは2006年12月31日までとなっている。各国のリクルート時期は異なっていることから、観察期間も異なる。1991年にリクルートを開始したベ

ルギー・スウェーデンでは最大 15 年間追跡されているが、2003 年までリクルートを行ったベルギー・スウェーデン・スイスでは最短 3 年間の観察期間となる。

中間解析の対象は 55~69 歳に限定されているが、スウェーデンでは 50 歳からを研究対象とし、70 代前半についても 7 カ国中 5 カ国が研究対象としている。インフォームド・コンセントの取得も、割付前に全例に行った 4 カ国と割付後の介入群に限定した 3 カ国に大別される。インフォームド・コンセントの取得時期は介入群の検診受診率に影響を与え、割付前に行った場合の方が割付後よりも受診率が高い可能性がある。インフォームド・コンセントを割付前に行っているオランダの研究では、研究対象者の全死因死亡率が一般集団に比べて低いことから、**healthy volunteer bias** が指摘されている³⁾。

検診方法自体も各国で異なる。オランダ・ベルギーでは研究開始当初は直腸診・超音波検査を行っていたが、1997 年以降は PSA に限定している。PSA の主たるカットオフ値は 3.0(ng/ml)だが、フィンランドとイタリアでは 4.0(ng/ml)が採用され、ベルギーの研究にはパイロット・スタディにおいて 10.0(ng/ml)をカットオフ値とした結果も含まれている。カットオフ値を 4.0(ng/ml)としているフィンランドにおいては 3.0(ng/ml)から 3.9(ng/ml)に該当した場合には 1998 年までは直腸診、1999 年以降は free PSA の割合により生検実施の必要性を判断している。

研究開始前の PSA 受診歴や研究開始後の対照群における PSA 受診率は報告されていないが、これまでの各国別の報告では、対照群の 10.0%(フィンランド)、29.3%(スペイン)、29.3%(イタリア)、30.7~50.2%(オランダ)が PSA を受診している⁴⁷⁾。介入群の検診発見がんと対照群で診断されたがんの治療を比較すると、ハイリスクの前立腺がん(stage T2c 以上、PSA20ng/ml 以上、グリソンスコア 8 以上)の治療は対照群に比べて介入群の検診発見がんで手術を選択される場合が多いと報告されている(34.2%vs.19.6%)⁸⁾。

PSA のカットオフ値 4.0(ng/ml)のフィンランド・イタリアの要精検率は 11%前後だが、カットオフ値 3.0(ng/ml)では 20%前後となる。参加 7 カ国の前立腺がん罹患率にも相違があるが、前立腺がん発見率もスウェーデン 11.8%からイタリア 3.9%まで差がある。また、介入群における検診外発見がんの割合はフィンランドやベルギーにおいて高く、40%以上となっている。

死因の判定方法は ERSPC としての定義や方法などの基本方針は示されているが、各国ごとに行われており、統一判定ではない⁹⁾。

参加 7 カ国の検診結果は、こうしたプロトコルの相違を反映した結果となっている(表 3)。ERSPC のすべての年齢(50~74 歳)を対象とした解析では、対照群に比した介入群の前立腺がん死亡リスク比は 0.85(95%CI:0.73-1.00)だが、中間解析の対象からはずれた 50~54 歳、70~74 歳の 5 歳階級別解析ではリスク比が 1 を超える結果となった(表 4)。また、55~69 歳の年齢層のなかでも、60~64 歳についてはリスク比が 0.94 となり、5 歳階級ごとのリスク比は必ずしも一様ではない。

ERSPC は参加国別の前立腺がん死亡リスク比は提示されていないが、感度分析として 1 カ国ずつ除外した結果(RR_{-i})が提示されている。各国合計のリスク比(RR_1)は、各国のリスク比を各国の観察人年(PY_1)で重みづけた平均と考えて、公表された結果に基づいて、各国の個別のリスク比

$(RR_1=(PY_1 \times RR_1-(PY_1-PY_0) \times RR_{c1})/PY_0)$ を逆算すると、スウェーデンが最も良好で0.37であり、スペインは介入群の死亡リスクが上回っていた(表5)。各国別の推計リスクを比較すると、ERSPCの結果におけるスウェーデンの寄与度は極めて大きく、除外した場合の死亡リスク比は0.84で有意差は認められなくなった(95%CI: 0.70-1.01)。

2010年に報告されたスウェーデン(イエテボリ)研究は、論文中の方法(Procedures)に記載されているように、ERSPC本体の研究で採用しているスウェーデン・データとほぼ同一である。イエテボリ研究では50~54歳も対象としているため、ERSPCの中間解析に用いられたのはイエテボリ研究の約60%に相当する。スウェーデンは追跡期間が最長であり、独自の対象である50~54歳を加えて、介入群9,952人、症例群9,952人を14年間追跡した結果、前立腺がんによる死亡リスク比は0.56(95%CI:0.73-1.00)と報告している(表6)¹⁰⁾。

2) PLCO

PLCOは米国内10施設による多施設共同の無作為化比較対照試験である。55~74歳を対象とし、介入群38,343人、対照群38,350人を11.5年間(中央値)追跡した(表7)¹¹⁾。このうち、全例の追跡が完了している7年目において前立腺がん罹患率は介入群で22%高かったが(リスク比: 1.22, 95%CI: 1.16-1.29)、前立腺がん死亡リスク比は1.13 (95%CI:0.75-1.70)と両群で差がなかった。10年目についても同様の結果であった。7年目から10年目までは介入群の前立腺がん死亡率は対照群を上回っている。全死因死亡率については、7年目、10年目は介入群と対照群で差がなかった。

PLCOは米国内10施設による多施設共同研究だが、同一のプロトコルが用いられている。1993年から2001年までリクルートを行っており、当初からの除外基準である前立腺がん、大腸がん、肺がんの既往、がん治療中であることに加え、1995年からは過去3年以内にPSA受診歴がある者は除外された。インフォームド・コンセントは割付前に行っていることから、PLCO参加者は一般の米国人より健康状態が良好な可能性がある(healthy volunteer bias)¹²⁾。

介入群の検診方法はPSA検査を毎年6年間、直腸診を毎年4年間行い、以降は追跡調査を行った。対照群には特段の介入は行わず、通常の医療サービスを受けている。死因の特定は、規定された方法に従い、割付群に関する情報はブラインドで判定されている¹³⁾。

介入群の検診受診率は85%と良好だが、対照群におけるPSA検査の受診(コンタミネーション)が高いことが問題とされている。介入群と対照群で前立腺がんのステージ分布に大きな差がみられないが、それが影響している可能性がある。ステージIII及びIVの割合はほぼ同等であるが、グリソンスコアが8以上の割合は介入群に比べ対照群が高い。

PLCOでは、対照群のコンタミネーションはプロトコル以外の検診受診と定義し、1~2年毎に対照群の1%を無作為に抽出しアンケートを行い、コンタミネーションを推計している¹⁴⁾。対照群において、PSA検査を一度でも受診した人の割合は1年目は40%であったが、6年目には52%まで増加している。対照群のうち6年間で定期検査としてPSAを受診した人の割合は74%と推計されるが、診療目的で受けた人まで含めると83%となる。6年間の毎年の調査においても、対照群の約半数はPSA検査を1年以内に受診している。しかし、検査の頻度は介入群と対照群で異

なっている。検診目的に限定した場合の回数は介入群 5.0 回、対照群 2.7 回であるが、診療目的も含めると介入群 5.3 回、対照群 3.1 回と推計されている。

「合併症がない、あるいは軽微」な場合には、介入群の前立腺がん死亡率が有意に減少したとするサブグループ解析が行われている(調整ハザード比: 0.56, 95%CI: 0.33-0.95)¹⁴⁾。こうした解析では無作為割付による両群の比較性は失われるので、解析された結果は「無作為化比較対照試験の結果」ではなく、「無作為化比較対照試験のデータを用いたコホート研究の結果」と考える必要がある。この論文では、重篤な合併症のある場合(ただし、肺気腫や胆石症も含まれている)には介入群が対照群と比較して前立腺死亡リスクが 1.43 倍増大したが有意ではなかった(調整ハザード比: 1.43, 95%CI: 0.96-2.11)。対照群すなわち特段の介入を行わない集団において、「重篤な合併症あり」の群は、「合併症なし、あるいは軽微」な群に比較して、前立腺がん死亡率が有意に低値であった(調整ハザード比: 0.55, 95%CI: 0.35-0.86)。これは、「重篤な合併症あり」の群の方が、「合併症なし、あるいは軽微」な群に比べて医療機関への受診機会が多いためとも考えられるが、介入群(検診を勧めた集団)では前立腺がん死亡率と合併症との関係が逆転している(調整ハザード比: 1.39, 95%CI: 0.85-2.28)ことからその理由では説明しきれない。他の説明としては、「重篤な合併症あり」の群は、前立腺がんで死亡する前に、他の合併症で死亡した、という可能性があるが、それが真であるかどうかは全死因死亡についての解析が必須であるにもかかわらず、明らかにされていない。この点を吟味しない限り、本研究の結論の評価は不可能であり、現段階において本研究は「質の低いコホート研究」と評価した。

証拠のレベル : 1-

ERSPC 研究では介入群 72,952 人、対照群 89,435 人を 8.8 年間追跡した結果、前立腺がん死亡率は 20%減少した。一方、PLCO では前立腺がん死亡率の減少は認められなかった。両者は無作為化比較対照試験として重要であるが、いくつかの問題点を有している(表 8)。このうち、ERSPC 研究は参加国間で研究デザインの相違があるため、プールした解析をするよりも、各国別で死亡リスクを算出し、メタ・アナリシスを行うことが望ましいと考えられる。また、PLCO ではコンタミネーション(対照群における PSA 受診)が高いことから、PSA 検診そのものの比較よりも頻度の比較の可能性がある。両者共通の問題点としては、追跡期間が短いこと、また、不利益に関するデータ解析が不十分であることがあげられる。ERSPC と PLCO の中間結果の報告後にいくつかの付随する研究が報告されたが、イェテボリ研究も ERSPC の一部であり独立した研究ではない。他の研究はサブグループ解析などであり、有効性評価の判断に大きな影響を与えない。

ERSPC と PLCO の研究の質は中等度であり、その結果は一貫していないことから PSA 検診に関する確定的な結果は得られない。また、現段階では両者の結果は中間の結果であり、さらに追跡が継続されている。従って、「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順」¹⁶⁾の証拠のレベル(表 9)の判定基準に基づき、証拠のレベルは「1-」と判定した。

3. 不利益の評価結果

1) ERSPC

精密検査(生検)も含め検診関連の死亡例はなかった。生検における偶発症として、オランダとフィンランドの報告が引用されている¹⁷⁾¹⁸⁾。オランダの報告では、5,802 件の生検のうち3 日以上続く血尿は 22.6%(1,280 人)、血精子症 50.4%(2,858 人)と報告されている。また、生検後の熱発は 3.5%、尿閉 0.4%(20 人)、入院例は 0.5%(27 人)であった。フィンランドの報告は、ERSPC 研究の介入群(研究群)100 人と前立腺がん疑いの病院症例(病院群)100 人、を比較検討している。生検直後の偶発症は研究群 58%、病院群 52%($P>0.4$)であり、直腸出血が大半を占めている。検査直後を除いた偶発症は研究群 84%、病院群 79%($P>0.1$)であり、血尿は研究群 65%、病院群 62%($P>0.4$)、直腸出血は研究群 65%、病院群 62%($P>0.1$)、血精子症は研究群 52%、病院群 45%($P>0.9$)であった。

フィンランドからは、3 ラウンドの偽陽性率が年齢別にもばらつきがあり、3.3~12.1%であることが報告されている¹⁹⁾。検診受診者の 12.5%は、少なくとも一度は偽陽性の判定を受ける結果であった。

2) PLCO

生検も含め検診関連の死亡例はなかった。PSA 検査そのものの偶発症は 26.2/(10,000)であり、主としてめまい、紫斑や血腫であった。生検の偶発症は 68/(10,000)であり、主として感染、出血、血塊、排尿困難であった¹¹⁾。

PLCO の介入群における検診 1 年目から 4 年目までの偽陽性率は 10.4%であった²⁰⁾。

3) 過剰診断

ERSPC・PLCO 両者とも過剰診断の問題は指摘されている。ERSPC のオランダデータを用いた MISCAN model では過剰診断は 66%と推計されている。同様のモデルに SEER データを用いた推計では 42.0%となっている²¹⁾。

4) 我が国における研究

2007 年に日本泌尿器科学会の認定施設 817 施設中回答のあった 548 施設における生検後の偶発症に関する報告がある²²⁾。生検 212,065 件中、血尿 12.0%、直腸出血 5.9%、血精子症 1.2%、排尿障害 1.9%、尿閉 1.2%であった。38 度以上の発熱 1.1%、敗血症 0.07%であり、入院加療が必要だったのは 1,459 人(0.69%)であった。死亡例は 74 歳男性の敗血症例が 1 例確認されている(0.047/10,000)。

Ⅲ. 推奨グレード

各検診方法の推奨グレードについて、「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順」¹⁶⁾の基本方針に従い、証拠のレベル及び各検査方法の不利益を勘案し、推奨グレード(表 10)を検討した。最終的に、ガイドライン作成委員会及び研究班で協議の上、前立腺特異抗原(PSA)検診は推奨グレードIと判定した(表 11)。

本研究班の提示する推奨は、あくまでも死亡率減少効果と不利益に関する科学的証拠に基づいた判断である。なお、対策型検診は、対象集団における当該がんの死亡率減少を目的とし、公共的な予防対策として行われるべきものである。一方、任意型検診は、対策型検診以外のものが該当する。両者の定義及び特徴は、表 12 のとおりである。

推奨グレードI と判断された検診方法は、科学的根拠が不十分なことから、対策型検診としては勧められない。一定の評価を得るまで公共政策として取り上げるべきではなく、現在実施している場合、その継続の是非を検討すべきである。仮に実施する場合は、有効性評価を目的とした研究のみに限定されるべきである。ただし、その場合であっても、研究の実施主体や目的を明確にし、対象者への適切なインフォームド・コンセントを行うことと同時に、その成果を公表する責任がある。ただし、発見率などの実施状況のみの報告は、有効性評価を目的とした研究には含めるべきではない。任意型検診として行う場合、がん検診の提供者は、死亡率減少効果が証明されていないこと、及び、当該検診による不利益について十分説明する責任を有する。任意型検診においては、受診者の価値観を踏まえ、受診選択を支援するにあたり、有効性が不明であることに加え、不利益についても正確な情報を伝達すべきである。

前立腺特異抗原(PSA)：推奨グレード I

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。

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(説明内容は「Ⅳ. 受診者への情報提供」を参照のこと)。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。

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。

IV. 受診者への情報提供

推奨グレードI と判断された検診方法については、受診者の価値観を踏まえ、受診に関する意思決定を支援するにあたり、死亡率減少効果が不明であることに加え、不利益についても正確な情報を伝達すべきである²³⁾。

今回、推奨グレードI の評価となった前立腺特異抗原(PSA)検診については、利用方法も含め、現段階での利益の可能性、不利益の可能性、費用、検診の現状、診療の現状、研究の現状を整理し、以下に示した。

検診対象者に向けての一般向けリーフレットは、一般市民の参加協力を得て、平成 23 年度内に作成の予定である。

なお、医療従事者向けの情報提供として、**添付書類 3** に本ステートメントに関する Q&A を作成した。

● 検診方法

PSA 検査単独、あるいは直腸診と PSA 検査の併用法が行われている。

● 利益の可能性

生命予後に影響する前立腺がんを発見し、適切な治療により予後が改善する可能性がある。また、進行がん罹患の絶対数を減少させ、QOL が改善する可能性がある。

● 不利益の可能性

前立腺がん検診により、がんの見逃し(偽陰性)とがんがないにもかかわらず陽性となる場合(偽陽性)がある。偽陽性例に本来必要としない精密検査が行われた場合、身体的・精神的不安が増加し、追加的な診療に伴う医療費増加の可能性もある。また、がん検診により発見される前立腺がんのなかには、死亡に至らないがんが含まれる可能性がある(過剰診断)。その結果として過剰治療となる可能性がある。また、精密検査や治療に伴う合併症もある。

● 費用

対策型検診を実施している市区町村では、一部の自己負担がある。また、任意型検診として検診機関などで行われている人間ドックでは全額自己負担である。ただし、一部の健康保険組合では人間ドック受診への補助が行われている。

● 検診の現状

対策型検診として約半数の市区町村が PSA 検診を導入している。その多くは特定健診と同時に行われている。任意型検診として人間ドックなどの検査項目に含まれる、あるいは付加できる追加項目となっている。

- **診療の現状**

診療では前立腺肥大症などの前立腺がんの除外診断、前立腺がんの早期診断、前立腺がん治療のモニタリングなどに広く利用されている有用な検査である。診療で用いられる PSA 検査は保険収載されている。

- **研究の現状**

欧州及び米国では、前立腺がん検診の評価として無作為化比較対照試験が現在なお進行中であり、死亡率減少効果が未だ確定していない。これらの研究により死亡率減少効果について十分な証拠があると判断された場合には、我が国においても推奨グレードを改訂する必要がある。その際、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)の結果を利用できることが望ましい。死亡率減少効果について十分な証拠があると判断した場合でも、対策型検診としての導入に際しては、国際標準に基づく医療経済学的評価が必要である。

V. 諸外国における関連団体・学会の評価

欧米の大規模試験の中間結果の公表は、各国にマスメディアでも報じられ議論を呼ぶ²⁴⁾とともに、一部のガイドラインやエビデンスレポートの評価の更新が行われ、関連学会などからもステートメントが提示された(表 13)。マスメディアの反応とは異なり、前立腺がん検診を対策型検診として実施していないヨーロッパ諸国ではガイドラインやヘルステクノロジーアセスメントでも、2 研究の評価はほとんど取り上げられていない。2 研究の評価を行ったのは主として米国の関連団体だが、基本的には推奨自体の変更は行われていなかった。多くのガイドライン作成団体では、2 研究の結果を加えても従来の評価を変更することはなく、今後の2 研究の最終成果を待つとしている。任意型検診を主体とする米国では積極的に前立腺特異抗原(PSA)検診を推奨するというよりは、個人のレベルで受診の意思決定を行うための Shared Decision Making を推進する方向に変化しつつある。

USPSTF(U.S. Preventive Services Task Force)は2008年に更新を行い、75歳以上に前立腺がん検診は推奨しないとしている²⁵⁾²⁶⁾が、2011年3月の段階では2研究公表後の更新は行われていない。

2009年4月に米国泌尿器科学会では、40歳以上から余命10年以上を期待できる人を対象としてPSA検査及び直腸診を行うことを推奨した²⁷⁾。ただし、過剰診断などの不利益に関する情報提供の必要性を強調し、Shared Decision Makingを進めるべきであるとしている。今回の更新には、欧米の大規模試験の中間結果が引用され、その問題点が指摘されている。一方、欧州泌尿器科学会はERSPCにおける前立腺がん死亡率減少効果が提示されたことの重要性は認めるが、過剰診断による不利益は無視できないとして、対策型検診として推奨しないという判断に至っている²⁸⁾。

米国臨床腫瘍学会では、2009年のトピックとして2研究の成果を取り上げ、PSA検診はたとえ効果があったとしても、効果はそれほど大きくはないとしている²⁹⁾。また、PLCOのように複数の検診を行うことに伴って偽陽性率が増加することから、利益と不利益のバランスを考慮した上で個人の判断で受診すべきであるとしている。

NCCN(National Comprehensive Cancer Network)の2010年版ガイドラインでは、検診受診の利益と不利益について適切な情報提供を受けることの必要性を強調している³⁰⁾。PSA検診の利点と欠点について適切な説明を受けた後で受診を決定した人を対象としていることから、受診後のプロセスの詳細なフローチャートが示されている。ERSPC研究をLevel 1 Evidenceとしながらも、PLCOについても検討され、両者の問題点も指摘しており、議論の余地を残していることも明記されている。2010年版では、個別に判断する年齢が80歳以上から75歳以上に変更された。さらに、検診受診の意思決定は個人レベルであり、地域ベースの対策型検診に焦点をあてたものでないことが強調されている。

米国がん協会では2010年に前立腺がん検診ガイドラインを更新したが、PSA検診を推奨していない³¹⁾。しかし、PSA検診の実施を中止するという意味ではなく、受診の判断はあくまでも個人のレベルで行うことを前提に、適切な情報を伝え、それに基づくShared Decision Makingを進めるべきであるとしている。また、この更新に先立ち、2009年の定期更新では、米国がん協会では

「PSA 検診を推奨してはいない」ことが明記されている³²⁾。2011 年のがん検診ガイドラインの定期更新では、前立腺がん検診の改訂はなかったが、2010 年以降に公表されたスウェーデン(イエテボリ)研究や 6 研究のメタ・アナリシスにも言及している³³⁾。スウェーデン(イエテボリ)研究では前立腺がん死亡率減少効果を認めた¹⁰⁾が、その効果は検診開始後 10 年以降に認められることから検診対象者として高齢者が適切であるかどうか、また 14 年間の追跡で介入群・対照群の全死因死亡率が同等であったことを指摘している。BMJ 論文³⁴⁾については、これまで公表された 6 件の無作為化比較対照試験のメタ・アナリシスの結果、前立腺がん死亡率減少・全死因死亡率減少が認められなかったこととともに、個々の研究には方法論上の問題点があることを併記している。これらの新たな研究を含めて追加検討は行っているが、最終的にはガイドラインの推奨を変更せずという判断をしている。

NCI-PDQ は、両者の研究とともに、スウェーデン(イエテボリ)研究も評価対象としている。しかし、スウェーデン(イエテボリ)研究を含めても、当初の評価とは変化していない³⁵⁾。しかし、最終的な結論としては、前立腺がん死亡率減少効果については一貫した結果は得られていないという判断となっている。また、2 研究の結果からは検診開始から 7 年間の効果はないとしている。一方、検診による過剰診断・過剰治療、またそれに伴う偶発症には確かな証拠があるとしている。

英国 NHS Cancer Screening Programmes でも、2010 年 1 月に ERSPC 及び PLCO の結果を引用し、Prostate Cancer Risk Management Programme の Evidence document を更新している³⁶⁾。現在、英国では ProtecT Study (Prostate testing for cancer and Treatment)が進行中だが、その結果公表は 2015 年の予定である³⁷⁾。これらの状況から、ERSPC では前立腺がん死亡率の減少を認めたが過剰診断・過剰治療の影響が明確ではなく、英国におけるオリジナルの研究結果が得られていないこともあり、英国の検診プログラムに導入するための判断はできないとしている。

日本泌尿器科学会は 2009 年 12 月に「前立腺がん検診ガイドライン 2010 年増補版」を公表した³⁸⁾。ERSPC の研究結果により、PSA 検診の死亡率減少効果が確立したことから、日本泌尿器科学会は、前立腺がん死亡率を低下させる PSA 検診を強く推奨するとした。一方、PLCO についてはコンタミネーションが高いことから、PSA 検診の評価を行うことはできないとしている。そのため、「PSA 検診を日本の受診機会である住民検診及び人間ドック検診などで普及させる」とし、対策型検診として PSA 検診の実施を推奨している。

これまで国際的なガイドラインやエビデンスレポートなどを検討してきた範囲では対策型検診として推奨している組織団体はほとんどなく、任意型検診を推奨しているガイドラインもごく一部に限られている。国際的には、ERSPC 及び PLCO の結果公表後、PSA 検診を積極的に推奨・推進するというより、検診受診の判断のために利益と不利益に関する適切な情報提供を行い、意思決定をサポートする方向性に移りつつある。ERSPC 及び PLCO の評価については、今後も関連団体からの新たな評価結果が公表される可能性があることから、引き続き情報収集に努めていく予定である。

VI. 新たな研究への提言

「有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン」作成過程では、我が国における前立腺がん検診に関する評価研究が十分に行われていないことが明らかになった。高齢化の進む我が国において、限られた資源を有効に活用する上でも、単に海外における研究成果を引用するだけでなく、我が国における政策決定に活用できる独自の研究を進めていく必要がある。我が国独自のがん検診ガイドラインの作成のために、我が国で行われた有効性評価研究をいかに利用していくか、ということが検討課題の一つであり、予防対策を立案する上でも重要である。

「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」において、科学的根拠が不十分と判断された検診方法について新たな研究が開始されている。超音波検査による乳がん検診の無作為化比較対照試験が開始されたことに始まり、大腸内視鏡検診による無作為化比較対照試験がこれに続いている。さらに、低線量 CT による肺がん検診も実施計画が検討されている。諸外国における評価研究が進むなか、我が国では前立腺特異抗原(PSA)検診の普及に反して評価研究は滞っている。仮に欧米において前立腺がん検診について一定の評価が得られた場合であっても、欧米に比べ前立腺がん罹患率がそれほど高くない我が国で、その結果をもとに対策型検診に導入することには慎重な判断を要する。我が国における対策型検診として導入するには、諸外国で行われた研究ばかりでなく、医療提供体制、診断・治療の現状、人種などの背景要因の相違を考慮した我が国独自の研究が必要となる³⁹⁾⁴⁰⁾。そのため、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)の実施が望ましい。サンプルサイズは、対照群を設けたコホート研究の場合、50~74歳を登録し10年間追跡すると、前立腺がん死亡リスク30%減少を統計的有意とするためには片群で約4万の規模が必要となる。症例対照研究の場合、研究対象集団の受診率が20%であれば、前立腺がん死亡リスク30%減少を統計的有意とするためには、症例が400人、対照が2,000人必要であり、受診率30%であれば症例300人、受診率50%であれば230人が必要となる(ここでいう受診率は、たとえば4年に1回の検診を評価するのであれば4年間累積の受診率を指す)。

一方、前立腺がん検診に伴う不利益については、過剰診断とともに、診断・治療に伴う偶発症に関する検討が進められ、その多様性や頻度からも無視できない問題が提示されている。日本消化器内視鏡学会では、1993年から5年毎に内視鏡に関する偶発症の全国調査が行われており、直近5年間の結果は2010年に報告されている⁴¹⁾。最近、泌尿器科領域における生検後の偶発症に関する全国調査が行われ、我が国での不利益に関する情報が得られたが、欧米の報告に比べ、偶発症の頻度は低い²²⁾。全国調査の回答施設が専門施設に限定されたことによる可能性もあるため、今後我が国においても診断・治療に伴う偶発症に関する継続的な調査研究が必要である。

PSA検診導入前後の米国における前立腺がん罹患率・死亡率は大きく変化している⁴²⁾。しかし、ERSPC及びPLCOの結果公表後PSA検診受診率が減少したとの報告もあり⁴³⁾、今後の動向を見極める必要がある。我が国においても、近年PSA検診は住民検診への急速な普及を反映し⁴⁴⁾、1998年以降年齢調整罹患率は急増し、罹患と死亡の乖離が進んでいる⁴⁵⁾。今後、前立腺がんの罹患率・

死亡率と併せて、PSA 検診受診率についてもモニタリングが必要である。

今回のステートメントは欧米で行われた大規模試験の中間結果が公表されたことから、2 研究に限定して検討を行った。2 研究は継続中であり、近い将来新たな無作為化比較対照試験の公表も期待される。ERSPC 及び PLCO の研究以外にも、米国では Veterans Affairs と NCI、AHRQ が共同で検診と治療の両者の評価を目的とした PIVOT(Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial)⁴⁶⁾が、また英国でも同様の目的で ProtecT³⁷⁾が進行中である。前立腺がん検診の評価はこれらの研究成果の公表を待って、再度検討されるべきであろう。5 年後を目標とした次回定期更新では、欧米における研究結果を待つばかりでなく、我が国特有の研究も含め、我が国で実施すべきがん検診としてその利益と不利益を判断できる成果が積み重ねられることを期待する。

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) Schröder FH,, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttäänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 360(13): 1320-1328.
- 3) Otto SJ, Schröder FH, de Koning HJ. Low all-cause mortality in the volunteer-based Rotterdam section of the European randomised study of screening for prostate cancer: self-selection bias? *J Med Screen*. 2004; 11(2): 89-92.
- 4) Ciatto S, Zappa M, Villers A, Paez A, Otto SJ, Auvinen A. Contamination by opportunistic screening in the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. *BJU Int*. 2003; 92(Suppl 2): 97-100.
- 5) Roemeling S, Roobol MJ, Otto SJ, Habbema DF, Gosselaar C, Lous JJ, Cuzick J, Schröder FH. Feasibility study of adjustment for contamination and non-compliance in a prostate cancer screening trial. *Prostate*. 2007; 67(10): 1053-1060.
- 6) Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, Stenman UH, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis L, Recker F, Berenguer A, Ruutu M, Kujala P, Bangma CH, Aus G, Tammela TL, Villers A, Rebillard X, Moss SM, de Koning HJ, Hugosson J, Auvinen A. Prostate Cancer Mortality Reduction by Prostate-Specific Antigen-Based Screening Adjusted for Nonattendance and Contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2009; 56(4): 584-591.
- 7) Luján M, Páez A, Pascual C, Angulo J, Miravalles E, Berenguer A. Extent of Prostate-Specific Antigen Contamination in the Spanish Section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2006; 50(6): 1234-1240.
- 8) Wolters T, Roobol MJ, Steyerberg EW, van den Bergh RC, Bangma CH, Hugosson J, Ciatto S, Kwiatkowski M, Villers A, Luján M, Nelen V, Tammela TL, Schröder FH. The effect of study arm on prostate cancer treatment in the large screening trial ERSPC. *Int J Cancer*. 2010; 126(10): 2387-2393.
- 9) de Koning HJ, Blom J, Merkelbach JW, Raaijmakers R, Verhaegen H, Van Vliet P, Nelen V, Coebergh JW, Hermans A, Ciatto S, Mäkinen T. Determining the cause of death in randomized screening trial(s) for prostate cancer. *BJU Int*. 2003; 92 (Suppl 2): 71-78.
- 10) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Göteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(8): 725-732.
- 11) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP,

- Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med.* 2009; 360(13): 1310-1319.
- 12) Pinsky PF, Miller A, Kramer BS, Church T, Reding D, Prorok P, Gelmann E, Schoen RE, Buys S, Hayes RB, Berg CD. Evidence of a Healthy Volunteer Effect in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening trial. *Am J Epidemiol.* 2007; 165(8): 874-881.
 - 13) Miller AB, Yurgalevitch S, Weissfeld JL; Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team. Death review process in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials.* 2000; 21(Suppl 6): 400S-406S.
 - 14) Pinsky PF, Black 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(4): 303-311.
 - 15) Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A, Andriole GL Jr, Chen MH, Izmirlian G, Berg CD, D'Amico AV. Comorbidity and Mortality Results from a Randomized Prostate Cancer Screening Trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(4): 355-361.
 - 16) 平成 16 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 祖父江友孝). 有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順. 2005.
 - 17) 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(5): 826-830.
 - 18) Mäkinen T, Auvinen A, Hakama M, Stenman UH, Tammela TL. Acceptability and complications of prostate biopsy in population-based PSA screening versus routine clinical practice: a prospective, controlled study. *Urology.* 2002; 60(5): 846-850.
 - 19) Kilpeläinen TP, Tammela TL, Määttänen L, Kujala P, Stenman UH, Ala-Opas M, Murtola TJ, Auvinen A. False-positive screening results in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer.* 2010; 102(3): 469-474.
 - 20) Croswell JM, Kramer BS, Kreimer AR, Prorok PC, Xu JL, Baker SG, Fagerstrom R, Riley TL, Clapp JD, Berg CD, Gohagan JK, Andriole GL, Chia D, Church TR, Crawford ED, Fouad MN, Gelmann EP, Lamerato L, Reding DJ, Schoen RE. Cumulative Incidence of False-Positive Results in Repeated, Multimodal Cancer Screening. *Ann Fam Med.* 2009; 7(3): 212-222.
 - 21) Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E, de Koning H. Lead Time and Overdiagnosis in Prostate-Specific Antigen Screening: Importance of Methods and Context. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(6): 374-383.
 - 22) 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(4): 319-321.

- 23) Petitti DB, Teutsch SM, Barton MB, Sawaya GF, Ockene JK, DeWitt T; U.S. Preventive Services Task Force. Update on the methods of the U.S. Preventive Services Task Force: insufficient evidence. *Ann Intern Med.* 2009; 150(3): 199-205.
- 24) Lawrentschuk N, Daljeet N, Trottier G, Crawley P, Fleshner NE. An analysis of world media reporting of two recent large randomized prospective trials investigating screening for prostate cancer. *BJU Int.* 2011 Mar 29. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09983.x.
- 25) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2008; 149(3): 185-191.
- 26) Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S; U.S. Preventive Services Task Force. Benefits and Harms of Prostate-Specific Antigen Screening for Prostate Cancer: an Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008; 149(3): 192-199.
- 27) Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, Kuban DA, Sartor AO, Stanford JL, Zietman A, Carroll P. Prostate Specific-Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. *J Urol.* 2009; 182(5): 2232-2241.
- 28) Abrahamsson PA, Artibani W, Chapple CR, Wirth M. European Association of Urology position statement on screening for prostate cancer. *Eur Urol.* 2009; 56(2): 270-271.
- 29) Petrelli NJ, Winer EP, Brahmer J, Dubey S, Smith S, Thomas C, Vahdat LT, Obel J, Vogelzang N, Markman M, Sweetenham JW, Pfister D, Kris MG, Schuchter LM, Sawaya R, Raghavan D, Ganz PA, Kramer B. Clinical Cancer Advances 2009: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening—A Report From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2009; 27(35): 6052-6069.
- 30) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection V2.2010. www.nccn.org.
- 31) Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, Brooks DD, Dash C, Guessous I, Andrews K, DeSantis C, Smith RA; American Cancer Society Prostate Cancer Advisory Committee. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60(2): 70-98.
- 32) Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59(1): 27-41.
- 33) Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Shah M, Brawley OW. Cancer Screening in the United States, 2011: A review of Current American Cancer Society Guidelines and Issues in Cancer Screening. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(1): 8-30.
- 34) Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2010; 341: c4543. doi: 10.1136/bmj.c4543.

- 35) National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health | www.cancer.gov. Prostate Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/prostate/HealthProfessional/AllPages/Print>
- 36) Burford D, Kirby M, Austoker J. Prostate Cancer Risk Management Programme information for primary care; PSA testing in asymptomatic men; Evidence document. NHS Cancer Screening Programmes.2010.
- 37) Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, Jewell D, Powell P, Gillatt D, Dedman D, Mills N, Smith M, Noble S, Lane A; ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess.* 2003; 7(14): 1-88.
- 38) 日本泌尿器科学会編集. 前立腺がん検診ガイドライン 2010 年増補版. 2009 年. 金原出版.
- 39) Oxman AD, Schünemann HJ, Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 7. Deciding what evidence to include. *Health Res Policy Syst.* 2006; 4: 19.
- 40) Dans LF, Silvestre MA, Dans AL. Trade-off between benefit and harm is crucial in health screening recommendations. Part I: General principles. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(3): 231-239.
- 41) 芳野純治, 五十嵐良典, 大原弘隆, 小村伸朗, 加藤元嗣, 清水誠治, 鈴木武志, 鶴田修, 日山亨, 吉田智治, 上西紀夫. 消化器内視鏡関連の偶発症に関する第 5 回全国調査報告—2003 年より 2007 年までの 5 年間—. *日本消化器内視鏡学会雑誌.* 2010; 52: 95-103
- 42) Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60(5): 277-300.
- 43) Zeliadt SB, Hoffman RM, Etzioni R, Gore JL, Kessler LG, Lin DW. Influence of Publication of US and European Prostate Cancer Screening Trials on PSA Testing Practices. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(6): 520-523.
- 44) 厚生労働省. 平成 19~21 年度市区町村におけるがん検診の実施状況等に関する調査
- 45) 国立がん研究センターがん対策情報センター
<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index.html> (2010.12.28.アクセス)
- 46) Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, Jones KM, Kwon Y, Gingrich JR, Aronson WJ, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Fox S. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Cont Clin Trials.* 2009; 30(1): 81-87.

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作成関係者名簿

「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」は、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」(主任研究者 垣添忠生)班の中の濱島小班により作成された。小班構成は以下のとおりである。

濱島ちさと (保健・医療の技術評価)

独立行政法人 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 検診研究部 室長
祖父江友孝 (疫学：がん)

独立行政法人 国立がん研究センター がん対策情報センター がん情報・統計部 部長
佐川元保 (呼吸器外科：肺がん検診)

金沢医科大学医学部 呼吸器外科学 教授

中山富雄 (疫学：肺がん検診)

地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センターがん予防情報センター
疫学予防課 課長

齋藤 博 (消化器内科：大腸がん検診)

独立行政法人 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 検診研究部 部長
三木恒治 (泌尿器科)

京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学 教授

* () 内は主たる専門分野

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作成のための研究費

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の公表は、平成22年度 厚生労働省がん研究開発費「がん検診の評価とあり方に関する研究」(主任研究者 垣添忠生)に基づく。

研究メンバーの利益相反

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の作成に関わるその他の委員は、特定の企業・団体からの研究費などの支援を受けていない。

謝辞

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作成にご協力いただいた方々

以下の方々には、「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」の装丁(デザイン・織物)・校正を担当していただきましたことに感謝いたします。(敬称略)

脇坂ふじ子 表紙 織物
宮下千代 表紙 デザイン
原田英子 校正

以下の方々には、「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」の作成に関わる関連業務などを担当していただきましたことに感謝いたします。(敬称略)

浅井淳子 独立行政法人 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 検診研究部
松島佳乃子 独立行政法人 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 検診研究部
鶴野亮子 独立行政法人 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 検診研究部
佐藤 葵 独立行政法人 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 検診研究部

表1 前立腺がん検診評価RCTの主要結果

	対象年齢	追跡期間 (中央値)	対象者数	前立腺がん 罹患数	前立腺がん 罹患率 (/1000)	リスク比	前立腺がん 死亡数	前立腺がん 死亡率 (/1000)	リスク比
ERSPC 介入群	55-69	9.0	72,890	5,990	82.2	1.70	214	2.9	0.80
対照群			89,353	4,307	48.2	1.00	326	3.6	1.00
差					34.0			-0.71	
PLCO 介入群	55-74	11.5	38,343	2,820	73.5	1.21	92	2.4	1.12
対照群			38,350	2,322	60.5	1.00	82	2.1	1.00
差					13.0			0.26	

表2 ERSPCの国別研究デザイン

国	オランダ	ベルギー	スペイン	スイス	スウェーデン	フィンランド	イタリア
リクルート年	1993-2000	1991-2003	1996-1999	1998-2003	1996-2003	1996-1999	1996-2000
対象年齢(歳)	55-74	55-74	55-74	55-75	50-64	55,59,63,67	55-74
インフォームド・コンセント (対象)	対象者全員	対象者全員	対象者全員	対象者全員	介入群	介入群	介入群
インフォームド・コンセント (時期)	割付前	割付前	割付前	割付前	割付後	割付後	割付後
方法	DRE 超音波 PSA	DRE 超音波 PSA	PSA	PSA	PSA	PSA	PSA
PSAカットオフ値(ng/ml)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	4.0	4.0
検査補足		1991-1994年の カットオフ値は 10.0ng/ml(パイ ロット・スタ ディ)				1998年までは PSA3.0-3.9 ng/ml でDRE実施、 1999年以降は free PSA value /total PSA算出 (基準<0.16)	PSA2.5-3.9 ng/mlでは DREと超音波 実施
検診間隔(年)	4	4-7	4	4	2	4	4
コンタミネーション	30.7-50.2%	-	29.3%	-	-	10.0%	29.3%

表 3 ERSPC:各国の成績

国	オランダ	ベルギー	スペイン	スイス	スウェーデン	フィンランド	イタリア
対象者数							
介入群	17,443	4,307	1,056	4,948	5,901	31,970	7,265
対照群	17,390	4,255	1,141	4,955	5,951	48,409	7,252
平均年齢							
介入群	61.9	63.0	60.5	61.6	59.8	59.6	62.2
対照群	62.0	63.0	61.4	61.7	59.8	59.6	62.2
検査実施数	34,526	6,042	1,846	8,923	14,848	48,900	11,377
PSA陽性件数(%)	7,707(22.3)	984(16.3)	354(19.2)	1,846(20.7)	2,751(18.5)	5,528(11.3)	1,267(11.1)
バイオプシー件数(%)	6,929(89.9)	728(74.0)	263(74.3)	1,422(77.0)	2,382(86.6)	4,991(90.3)	828(65.4)
前立腺がん発見							
介入群総数(%)	1,736(10.0)	363(8.4)	68(6.4)	353(7.1)	697(11.8)	2,943(7.8)	280(3.9)
検診発見数	1,521	182	60	265	550	1,477	180
介入群発見がんに占める割合(%)	87.6	50.1	88.2	75.1	78.9	59.2	64.3
検診外発見	215	181	8	88	147	1,016	100
介入群発見がんに占める割合(%)	12.4	49.9	11.8	24.9	21.1	40.8	35.7
対照群総数(%)	685(3.9)	252(5.9)	24(2.1)	160(3.2)	421(7.1)	2,632(5.4)	133(1.8)

表 4 ERSPC:年齢別解析

割付時年齢	介入群		対照群		リスク比 (95% CI)
	前立腺がん 死亡数	観察人年 (死亡率/1,000人年)	前立腺がん 死亡数	観察人年 (死亡率/1,000人年)	
全年齢	261	737,397 (0.35)	363	878,547 (0.41)	0.85 (0.73-1.00)
50-54 歳	6	55,241 (0.11)	4	53,734 (0.07)	1.47 (0.41-5.19)
55-59 歳	60	316,389 (0.19)	102	402,062 (0.25)	0.73 (0.53-1.00)
60-64 歳	76	191,542 (0.40)	95	221,113 (0.43)	0.94 (0.69-1.27)
65-69 歳	78	135,470 (0.58)	129	162,410 (0.79)	0.74 (0.56-0.99)
70-74 歳	41	38,755 (1.06)	33	39,228 (0.84)	1.26 (0.80-1.99)

表 5 ERSPC:各国の死亡リスクの推計

	オランダ	ベルギー	スウェーデン	フィンランド	イタリア	スペイン	スイス	全体
1国を除外した場合の死亡リスク	RR _{t-1}	0.81	0.79	0.84	0.74	0.79	0.8	0.8
介入群対象者数	P	17,443	4,307	5,901	31,970	7,265	4,948	72,890
観察終了		2006/12/31	2006/12/31	2006/12/31	2006/12/31	2006/12/31	2006/12/31	2006/12/31
リクルート開始		1993/11/1	1991/6/1	1991/6/1	1996/1/1	1996/10/1	1998/9/1	-
リクルート終了		2000/3/30	2003/12/31	2003/12/31	1999/1/31	2000/10/31	2003/12/31	-
平均観察期間	Y	10.0	9.3	9.3	9.5	8.5	5.7	8.8
観察人年	PY	173,703	40,019	54,830	302,383	62,055	28,039	643,401
観察人年寄与度(%)		27.0	6.2	8.5	47.0	9.6	4.4	100.0
各国の推計死亡リスク	RR _t	0.77	0.95	0.37	0.87	0.90	0.80	-

$$RR_t = (PY_t \times RR_t - (PY_t - PY_{t-1}) \times RR_{t-1}) / PY_t$$

表6 ERSPCのスウェーデン(イエテボリ)研究の年齢別死亡リスク

バースコホート	対象	対象者数	前立腺がん 罹患数	前立腺がん 罹患率 (/1000)	リスク比	前立腺がん 死亡数	前立腺がん 死亡率 (/1000)	リスク比	全死因 死亡数	全死因 死亡率 (/1000)	リスク比
1930-1944	介入群	9,952	1,138	114.3	1.58	44	4.4	0.56	1,981	199.1	1.00
	対照群	9,952	718	72.1	1.00	78	7.8	1.00	1,982	199.2	1.00
1930-1934	介入群	2,774	356	128.3	1.38	27	9.7	0.78	836	301.4	0.99
	対照群	2,789	259	92.9	1.00	35	12.5	1.00	853	305.8	1.00
1935-1939	介入群	3,123	402	128.7	1.61	12	3.8	0.35	634	203.0	0.99
	対照群	3,161	252	79.7	1.00	35	11.1	1.00	650	205.6	1.00
1940-1944	介入群	4,055	380	93.7	1.81	5	1.2	0.62	511	126.0	1.05
	対照群	4,002	207	51.7	1.00	8	2.0	1.00	479	119.7	1.00
1930-1939	介入群	5,897	758	128.5	1.50	39	6.6	0.56	1,470	249.3	0.99
	対照群	5,950	511	85.9	1.00	70	11.8	1.00	1,503	252.6	1.00

表7 PLCOの主要結果

	7年	10年
介入群		
前立腺がん累積罹患数	2,820	3,452
前立腺がん累積死亡数	50	92
全死因死亡数	2,544	3,953
観察人年	254,295	340,230
前立腺がん罹患率	110.9	101.5
前立腺がん死亡率	2.0	2.7
全死因死亡率	100.0	116.2
対照群		
前立腺がん累積罹患数	2,322	2,974
前立腺がん累積死亡数	44	82
全死因死亡数	2,596	4,058
観察人年	253,317	338,083
前立腺がん罹患率	91.7	88.0
前立腺がん死亡率	1.7	2.4
全死因死亡率	102.5	120.0
リスク比		
前立腺がん罹患率	1.21	1.15
前立腺がん死亡率	1.13	1.11
全死因死亡率	0.98	0.97

表 8 ERSPC及びPLCOの主たる問題点の比較

比較項目	PLCO	ERSPC
研究の基本デザイン		
参加施設(国)	米国内10施設	7カ国
追跡期間(中央値)	11.5年	9.0年
参加施設のプロトコル ^{*1}	統一	国ごとに異なる
インフォームド・コンセント実施	割付前	割付前(4カ国)割付後(3カ国)
死因決定ルール	統一	国ごとに異なる
介入群		
PSAカットオフポイント	4.0(ng/ml)	3.0-10.0(ng/ml)
PSA陽性率 ^{*2}	7.7-8.8%	11.1-22.3%
生検実施率 ^{*3}	30.1-40.2%	65.4-90.3%
対照群		
研究開始時のPSA検診受診歴 ^{*4}	44%	不明
コンタミネーション ^{*5}	40-52%	10.0-50.2%

*1 介入群の検査方法・診断・治療を含む。

*2 介入群における検診受診者中に占める陽性者(カットオフポイント以上の検査値)の割合。

*3 介入群においてPSA陽性と判断された者のうち、精密検査として生検を受けた者の割合。

*4 対照群において研究開始時に過去3年以内にPSA検診を受診したことのある者の割合。

*5 対照群において研究開始から介入群の検診プログラム完了までの期間になんらかの理由でPSA検査を受けた者の割合。

表9 証拠のレベル

証拠レベル	主たる研究方法	内容
1++	無作為化比較対照試験 系統的総括	死亡率減少効果について一致性を認める、質の高い無作為化比較対照試験が複数行われている 死亡率減少効果の有無を示す、質の高いメタアナリシスなどの系統的総括が行われている
1+	無作為化比較対照試験 系統的総括 AF組み合わせ	死亡率減少効果の有無を示す、中等度の質のメタアナリシスなどの系統的総括が行われている 証拠のレベル2++の観察研究により死亡率減少効果が証明されており、さらに無作為化比較対照試験により死亡率減少効果が証明された方法を比較対照とした研究において感度・特異度が同等以上であり、Analytic framework における一連の研究の組み合わせにより死亡率減少効果がより強く示唆される
1-	無作為化比較対照試験 系統的総括	死亡率減少効果について一致性が認められない、あるいは質の低い無作為化比較対照試験が行われている 死亡率減少効果の有無を示す、質の低いメタアナリシスなどの系統的総括が行われている
2++	症例対照研究/コホート研究 地域相関研究/時系列研究	死亡率減少効果について一致性を認める、質の高い症例対照研究・コホート研究が複数行われている 死亡率減少効果について質の高い地域相関研究・時系列研究が複数行われており、その結果は極めて一致性が高い
2+	症例対照研究/コホート研究 地域相関研究/時系列研究	死亡率減少効果について一致性を認める、中等度の質の症例対照研究・コホート研究が複数行われている 死亡率減少効果について一致性を認める、質の高い地域相関研究・時系列研究が複数行われている
2-	症例対照研究/コホート研究 地域相関研究/時系列研究 AF組み合わせ	1)死亡率減少効果の有無を示す直接的な証拠はないが、Analytic framework における重要な段階で、無作為化比較対照試験が行われており、一連の研究の連係により死亡率減少効果が示唆される 2)死亡率減少効果の有無を示す直接的な証拠はないが、証拠のレベルが2++の観察研究により死亡率減少効果が認められた検診方法を比較対照とした研究において感度・特異度が同等以上であり、死亡率減少効果が示唆される
3	その他の研究	死亡率減少効果について一致性が認められない、あるいは質の低い症例対照研究・コホート研究が行われている 死亡率減少効果について一致性が認められない、あるいは質の低い地域相関研究・時系列研究が行われている
4	専門家の意見	死亡率減少効果の有無を示す直接的な証拠はないが、Analytic Framework を構成する複数の研究がある 横断的な研究、発見率の報告、症例報告など、散発的な報告のみでAnalytic Framework を構成する評価が不可能である 専門家の意見

AF: Analytic Framework

注1) 研究の質については、以下のように定義する。

質の高い研究: バイアスや交絡因子の制御が十分配慮されている研究。

中等度の質の研究: バイアスや交絡因子の制御が相応に配慮されている研究。

質の低い研究: バイアスや交絡因子の制御が不十分である研究。

注2) 系統的総括について、質の高い研究とされるものは無作為化比較対照試験のみを対象とした研究に限定される。

無作為化比較対照試験以外の研究(症例対照研究など)を含んだ系統的総括の研究の質は、中等度以下と判定する。

注3) 各検診方法を評価するための研究において、死亡率減少効果について一致性を認められない場合には、証拠のレベルを下げることを考慮する。

注4) AF組み合わせによる評価を行う場合は、死亡率減少効果の確立した方法を比較対照とし、感度・特異度を測定することが原則である。

さらに、以下の条件を満たした場合には、同等の効果があると判断する。

① 同種の検体を用い、かつ検査の基本的な方法と比較し、感度・特異度の両者が同等以上であること。

表10 推奨グレード

推奨	表現	対策型検診 (住民検診型) <small>注1)</small>	任意型検診 (人間ドック型) <small>注2)</small>	証拠のレベル
A	死亡率減少効果を示す十分な証拠があるので、実施することを勧める	推奨する	推奨する	1++/1+
B	死亡率減少効果を示す十分な証拠があるので、実施することを勧める	推奨する	推奨する	2++/2+
C	死亡率減少効果を示す証拠があるが、無視できない不利益があるため、対策型検診として実施することは勧められない 任意型検診として実施する場合には、安全性を確保し、不利益に関する説明を十分に 行い、受診するかどうかを個人が判断できる場合に限り、実施することができる	推奨しない	条件付きで実施でき きる	1++/1+/2++/2+
D	死亡率減少効果がないことを示す証拠があるため、実施すべきではない	推奨しない	推奨しない	1++/1+/2++/2+
I <small>注3)</small>	死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施 することは勧められない 任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について十分 説明する必要がある。その説明に基づき、個人の判断による受診は妨げない	推奨しない	個人の判断に基づ く受診は妨げない	1-/2-/3/4

注1) 対策型検診は、当該がんの死亡率を下げることを目的に公共政策として行うがん検診。

その目的は、集団におけるがんの死亡率を減少させることである。

対策型検診は、死亡率減少効果が科学的に証明されていること、不利益を可能な限り最小化することが原則となる。
具体的には、市区町村が行う健康増進事業による住民を対象としたがん検診が該当する。

注2) 任意型検診には、対策型がん検診以外のものが該当する。

がん検診の提供者は、死亡率減少効果の明らかになった検査方法を選択することが望ましい。

がん検診の提供者は、対策型検診では推奨されていない方法を用いる場合には、

死亡率減少効果が証明されていないこと、及び、当該検診による不利益について十分説明する責任を有する。

具体的には、検診機関や医療機関で行う人間ドックや総合健診や保険者が福利厚生を目的として提供する人間ドックが該当する。

注3) 推奨Iと判定された検診の実施は、有効性評価を目的とした研究を行う場合に限定することが望ましい。

表 11 総括表:前立腺がん検診の推奨グレード

検査方法	証拠のレベル	推奨グレード	対策型検診	任意型検診	研究への提言
前立腺特異抗原 (PSA)	1-	I	<p>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ため、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。</p>	<p>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(説明内容は「前立腺がん検診に関する情報提供」を参照のこと)。適切な説明に基づき受診については個人の判断に委ねる。</p>	<p>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き無作為比較対照試験、大規模コホート研究、症例対照研究など)の実施を勧める。</p>

表12 対策型がん検診と任意型がん検診の比較

検診方法	対策型がん検診 ^{*1} (住民検診型)	任意型がん検診 (人間ドック型)
	Population-based Screening	Opportunistic Screening
定義		
基本条件	当該がんの死亡率を下げることを目的に公共政策として行うがん検診	対策型がん検診以外のもの
検診対象者	検診対象として特定された集団構成員の全員 (一定の年齢範囲の住民など) ただし、無症状であること 症状があり、診療の対象となる者は該当しない	定義されない ただし、無症状であること 有症状者や診療の対象となる者は該当しない
検診方法	当該がんの死亡率減少効果が確立している方法を実施する	当該がんの死亡率減少効果が確立している方法が選択されることが望ましい ^{*2}
利益と不利益	利益と不利益 ^{*3} のバランスを考慮する 利益が不利益を上回り、不利益を最小化する	検診提供者が適切な情報を提供した上で、個人のレベルで判断する ^{*3}
特徴		
検診提供者	市区町村などのがん検診担当機関	特定されない
検診費用	公的資金を使用 無料あるいは一部少額の自己負担が設定される	全額自己負担 ただし、保険者などが一定の補助を行っている場合もある
提供体制	公共性を重視し、個人の負担を可能な限り軽減した上で、受診対象者に等しく受診機会があることが基本となる	検診提供者の方針を優先して、検診サービスが提供される
検診方法の選択	有効性評価に基づくがん検診ガイドラインに基づき、市区町村のがん対策担当機関が選ぶ	個人あるいは検診実施機関が自由に選択する ただし、当該がんの死亡率減少効果が明確ではない方法が選択される場合がある
受診率対策	受診率を100%に近づけることが求められる	一定の方針はない
受診勧奨方法	対象者全員が適切に把握され、受診勧奨されることが望ましい	一定の方法はない
感度・特異度	特異度が重視され、不利益 ^{*3} を最小化することが重視されることから、最も感度の高い検診方法が必ずしも選ばれない	最も感度の高い検査の選択が優先されがちであることから、特異度が重視されず、不利益 ^{*3} を最小化することが困難である
精度管理	がん登録を利用するなど追跡調査も含め、一定の基準やシステムのもとに継続的な中央管理が行われる	一定の基準やシステムはなく、検診提供者の裁量に委ねられている
具体例		
具体例	健康増進事業による市区町村の住民対象のがん検診 特定の検診施設や車検診による集団方式と、検診実施主体が認定した個別の医療機関で実施する個別方式がある	検診機関や医療機関で行う人間ドックや総合健診 保険者が福利厚生を目的として提供する人間ドック

*1 対策型検診では、対象者名簿に基づく系統的勧奨、精度管理や追跡調査が整備された組織型検診 (Organized Screening)を行うことが理想的である。ただし、現段階では、市区町村や職域における対策型検診の一部を除いて、組織型検診は行われていないが、早急な体制整備が必要である。

*2 任意型検診の提供者は、死亡率減少効果の明らかになった検査方法を選択することが望ましい。がん検診の提供者は、対策型検診で推奨されていない方法を用いる場合には、死亡率減少効果が証明されていないこと、及び、当該検診による不利益^{*3}について十分説明する責任を有する。

*3 がん検診の利益は、対象となるがんの死亡率減少効果である。対象となるがんの発見率が高いことは、必ずしもがん検診の利益とならない。がん検診の不利益は、偽陰性、偽陽性、過剰診断、検査に伴う合併症、検査に伴う精神的な不安などである。個人の適切な判断を支援するために、利益と不利益の両方について十分な情報提供が必要である。

表13 諸外国における関連団体・学会の評価

作成団体	国	種類	公開日	対象とされた (各国・地域で 実施する際に 想定している) 検診提供体制	概要
米国泌尿器科学会	米国	ガイドライン	2009年4月	任意型検診	1) 対象は40歳以上、余命が10年以上期待できる人 (個別対応で年齢制限なし) 2) PSAとDREの両者を受けけることを推奨している 3) PSAを受けけるか否かは、事前に利益と不利益の説明を受けた上で個人レベルで判断する そのためにPSA検診の利益と不利益に関する適切な情報提供が必要である
NCI-PDQ	米国	エビデンス レポート	2009年7月	任意型検診	利益: 死亡率減少効果を示す証拠は不十分 不利益: 1) 過剰診断について確たる証拠がある 2) 生検には偶発症を伴うことを示す証拠がある 3) 前立腺切除術・放射線療法に伴う合併症には確たる証拠がある
欧州泌尿器科学会	ヨーロッパ	ステートメント	2009年8月	対策型検診	2RCTの結果は、公衆衛生政策として対策型検診としての前立腺がん検診を推奨するために は不十分である
NCCN(National Comprehensive Cancer Network)	米国	ガイドライン	2009年8月	任意型検診	1) 利益と不利益に関する適切な情報提供が必要である 2) 検診受診の意思決定は個人レベルであり、地域ベースの対策型検診に焦点をあてたもの ではない
米国臨床腫瘍学会	米国	年間の重要 研究解説	2009年10月	任意型検診	PSA検診はたとえ効果があったとしても、効果はそれほど大きくはないとしている また、PLCOのように複数の検診を行うことに伴う偽陽性率の増加を問題視し、利益と不利益 のバランスを考慮した上で受診については個人の判断によるべきであるとしている
日本泌尿器科学会	日本	ガイドライン	2009年12月	任意型検診 対策型検診	1) ERSPCの研究結果により、PSA検診の死亡率減少効果が確立したことから、日本泌尿器 科学会は、前立腺がん死亡率を低下させるPSA検診を強く推奨する 2) PSA検診を日本の受診機会である住民検診及び人間ドック検診などで普及させる
NHS Cancer Screening Programmes	英国	エビデンス レポート	2010年1月	対策型検診	ERSPCでは前立腺がん死亡率の減少を認めたが、過剰診断・過剰治療の影響が明確では なく、英国におけるオランダの研究結果が得られていないこともあり、英国の検診プログラム に導入するための判断はできない
米国がん協会	米国	ガイドライン	2010年3月	任意型検診	50歳以上から余命10年の人を対象とし、前立腺がん検診の利益と不利益に関する情報提供 をした上で、受診を決定する機会を持つことを推奨する (PSA検診は推奨していない) Shared Decision Making / Informed Decision Making ができない状況での受診は勧めない

添付書類1 エビデンス・テーブル

添付書類1 エビデンス・テーブル

RCT	検診方法 (PSAカットオフ値)	検診間隔	対象年齢	対象者数	追跡期間	評価指標	結果	主たる問題点
ERSPC	オランダ: PSA(3.0), DRE, 超音波 ベルギー: PSA(3.0-10.0), DRE, 超音波 スペイン:PSA(3.0) スイス:PSA(3.0) スウェーデン:PSA(3.0) フィンランド:PSA(4.0) イタリア:PSA(4.0)	オランダ: 4年 ベルギー: 4-7年 スペイン: 4年 スイス: 4年 スウェーデン: 2年 フィンランド: 4年 イタリア: 4年	解析対象は55-69歳に限 定、平均年齢 60.8歳 リクルート対象 オランダ・ベルギー・ スペイン・イタリア: 55-74歳 スイス: 55-75歳 スウェーデン: 50-64歳 フィンランド: 55,59,63,67歳	介入群 72,890人/対照群 89,353人 オランダ: 介入群17,443人/対照群17,390人 ベルギー: 介入群4,307人/対照群4,255人 スペイン: 介入群1,056人/対照群1,141人 スイス: 介入群4,948人/対照群4,955人 スウェーデン: 介入群5,901人/対照群5,951人 フィンランド: 介入群31,970人/対照群48,409人 イタリア: 介入群7,265人/対照群7,252人	平均8.8年 中央値9.0年	前立腺がん 死亡率	1) 9年間(中央値)の追跡結果、前立腺がん累積罹患率は介入群8.2%、対照群4.8%であった。 2) 前立腺がん死亡率は介入群214人、対照群326人であり、死亡率は20%減少した(0.80, 95%CI: 0.65-0.98)。寄与危険度は0.71/1,000人。全年齢を対象とした場合には、有意差は見られなかった(0.85, 95%CI: 0.73-1.00)。 3) 全死因死亡率については両群に差はなかった(0.99, 95%CI: 0.97-1.02)。	各国の研究デザインが異なる(インフォームド・コンセントの取得、検診方法、検診間隔、死因の確定など)
PLCO	PSA(4.0), DRE	PSA毎年6年間 DRE毎年4年間	55-74歳	介入群: 38,343人 対照群: 38,350人	1) 中央値 11.5年 (7.2-14.8年) 2) 7年間追跡:98% 10年間追跡: 67%	前立腺がん 死亡率	1) 7年間の追跡による前立腺がん罹患率は、介入群110.9(10,000人年)、対照群91.7(10,000人年)であり、介入群が有意に高かった(rate ratio: 1.22, 95%CI: 1.16-1.29)。 2) 7年間の追跡による前立腺がん死亡率は、介入群2.0(10,000人年)、対照群1.7(10,000人年)であり、両者に有意差はなかった(rate ratio: 1.13, 95%CI: 0.75-1.70)。 3) 7年間の追跡による全死因死亡数は、介入群2,544人、対照群2,596人であり、両者に有意差はなかった(rate ratio: 0.98, 95%CI: 0.92-1.03)。 4) 10年間の追跡による前立腺がん累積罹患率は、介入群3,452人、対照群2,974人であり、介入群が有意に高かった(rate ratio: 1.17, 95%CI: 1.11-1.22)。 5) 10年間の追跡による前立腺がん累積死亡数は、介入群92人、対照群82人であり、両者に有意差はなかった(rate ratio: 1.11, 95%CI: 0.83-1.50)。 6) 10年間の追跡による全死因死亡数は、介入群3,953人、対照群4,058人であり、両者に有意差はなかった(rate ratio: 0.97, 95%CI: 0.93-1.01)。	対照群のコンタミネーションが高い。 PSA検診の効果というよりも、PSA検診の頻度の差の比較によっている可能性がある。

ERSPC: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
PLCO: Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening

添付書類2 構造化要約

論文No.	RCT1
著者	Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.
題名	Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study
雑誌(発行年・号・ページ)	N Engl J Med. 2009; 360(13): 1320-1328.
検診方法(PSAカットオフ値)	オランダ: PSA(3.0),DRE,超音波 ベルギー: PSA(3.0-10.0),DRE,超音波 スペイン: PSA(3.0) スイス: PSA(3.0) スウェーデン: PSA(3.0) フィンランド: PSA(4.0) イタリア: PSA(4.0)
検診間隔	オランダ: 4年 ベルギー: 4-7年 スペイン: 4年 スイス: 4年 スウェーデン: 2年 フィンランド: 4年 イタリア: 4年
対象数	介入群 72,890人 対照群 89,353人 オランダ: 介入群17,443人 対照群17,390人 ベルギー: 介入群4,307人 対照群4,255人 スペイン: 介入群1,056人 対照群1,141人 スイス: 介入群4,948人 対照群4,955人 スウェーデン: 介入群5,901人 対照群5,951人 フィンランド: 介入群31,970人 対照群48,409人 イタリア: 介入群7,265人 対照群7,252人
対象年齢	解析対象は55-69歳に限定、平均年齢 60.8歳 リクルート対象 オランダ・ベルギー・スペイン・イタリア: 55-74歳 スイス: 55-75歳 スウェーデン: 50-64歳 フィンランド: 55,59,63,67歳
対象集団の除外基準	前立腺がんの診断を受けている人
リクルートの時期	オランダ: 1993-2000年 ベルギー: 1991-2003年 スペイン: 1996-1999年 スイス: 1998-2003年 スウェーデン: 1991-2003年 フィンランド: 1996-1999年 イタリア: 1996-2000年
割付方法	1) 各群の割り当て: フィンランド1: 1.5、その他1: 1 2) 層別化は行わず、ランダムナンバーによる割付
インフォームド・コンセント	オランダ・ベルギー・スイス・スペイン: 割付前、対象者全員 フィンランド・スウェーデン・イタリア: 割付後、介入群
追跡期間	平均8.8年 中央値9.0年
介入群における受診率	82.2% (少なくとも1回検診を受けた人の割合)
介入群における要精検率	要精検率はPSA陽性率と定義している。平均16.2% オランダ: 22.3% ベルギー: 16.3% スペイン: 19.2% スイス: 20.7% スウェーデン: 18.5% フィンランド: 11.3% イタリア: 11.1%
精検受診率	上記要精検者(PSA陽性)のうち精密検査を受けた人の割合。平均85.8% オランダ: 89.9% ベルギー: 74.0% スペイン: 74.3% スイス: 77.0% スウェーデン: 86.6% フィンランド: 90.3% イタリア: 65.4%
対照群における検診受診	オランダ: 30.7~50.2% スペイン(1999-2004): 29.3% フィンランド(1999): 13.8% イタリア: 36.6%
評価指標	前立腺がん死亡率
評価指標の把握方法	がん登録やカルテレビュー
死因の確定方法	1) 死因決定アルゴリズムなど基本方針は統一の委員会で作成 2) 登録やカルテレビューにより死因の詳細情報を収集し、死因確定は各国のセンターで組織された委員会が決定
結果	1) 9年間(中央値)の追跡結果、前立腺がん累積罹患率は介入群8.2%、対照群4.8%であった 2) 前立腺がん死亡数は介入群214人、対照群326人であり、死亡率は20%減少した(0.80, 95%CI: 0.65-0.98)。寄与危険度は0.71/1,000人。全年齢を対象とした場合には、有意差は見られなかった(0.85, 95%CI: 0.73-1.00) 3) 全死因死亡については両群に差はなかった(0.99, 95%CI: 0.97-1.02)
不利益	1) 過剰診断・過剰治療: 前立腺がん1人の救命に1410人検査必要、治療については48人 2) 生検合併症(オランダ)血尿22.6% 血精子症50% 熱発3.5% 尿閉0.4% 入院0.5%
研究全般に関するコメント	1) 各国の研究デザインが異なる(インフォームド・コンセントの取得、検診方法、検診間隔、死因の確定など) 2) 参加国の個別データは公表されていない。コンタミネーションも一部の参加国での報告のみ 3) 参加国のプロトコルは統一されていない。PSAのカットオフ値が異なることから、要精検率は11.1%(イタリア)から22.3%(オランダ)まで幅がある。精密検査の基準も一律ではなく、基準値以下でも生検は行わず、直腸診や超音波検査を行う場合もある。オランダやベルギーでは途中でプロトコルを変更している 4) 解析対象の年齢は55-69歳に限定しているが、各国で対象年齢は異なる。7か国中、4か国では70歳前半も対象としている。全年齢を対象とした場合には、有意差は見られなかった(0.85, 95%CI: 0.73-1.00) 5) インフォームド・コンセントの取得方法が国により異なる。インフォームド・コンセント割付前0.78, 95%CI: 0.58-1.05、割付後0.82, 95%CI: 0.67-1.02であった
デザインペーパー	1) de Koning HJ, Liem MK, Baan CA, et al. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. Int J Cancer. 2002; 98(2): 268-273. 2) de Koning HJ, Blom J, Merkelbach JW, et al. Determining the cause of death in randomized screening trial(s) for prostate cancer. BJU Int. 2003; 92(Suppl 2): 71-78. 3) Auvinen A, Rietbergen JB, Denis LJ, Schröder FH, Prorok PC. Prospective evaluation plan for randomised trials of prostate cancer screening. The International Prostate Cancer Screening Trial Evaluation Group. J Med Screen. 1996; 3(2): 97-104.
関連文献	1) Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, et al. Prostate Cancer Mortality Reduction by Prostate-Specific Antigen-Based Screening Adjusted for Nonattendance and Contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Eur Urol. 2009; 56(4): 584-591. 2) Ciatto S, Zappa M, Villers A, et al. Contamination by opportunistic screening in the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. BJU Int. 2003; 92(Suppl 2): 97-100. 3) Luján M, Páez A, Pascual C, Angulo J, et al. Extent of prostate-specific antigen contamination in the Spanish section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Eur Urol. 2006; 50(6): 1234-1240.

論文No.	RCT2
著者	Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al.
題名	Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial
雑誌(発行年・号・ページ)	N Engl J Med. 2009; 360(13):1310-1319.
検診方法	PSA(カットオフ値4.0ng/ml)、DRE
検診間隔	PSA毎年6年間、DRE毎年4年間
対象数	介入群：38,343人 対照群：38,350人
対象年齢	55-74歳の米国在住者 人種(白人):介入群 86.2% 対照群 83.8% 家族歴:介入群 7.1% 対照群 6.7% 過去3年以内のPSA検査 1回:介入群34.6% 対照群34.3% 2回以上:介入群9.4% 対照群9.8%
対象集団の除外基準	1) 前立腺・肺・大腸・卵巣がんの既往 2) がんの治療中 3) 1995年以降のリクルートでは過去3年以内のPSA検査受診も除外基準に入った
リクルートの時期	1993-2001年
割付方法	各施設(10カ所)ごと年齢毎に層別化割付
インフォームド・コンセント	割付前に個別で書面によるインフォームド・コンセント取得
追跡期間	1) 中央値 11.5年(7.2-14.8年) 2) 7年間追跡:98%、10年間追跡:67%
介入群における受診率	PSA 85%、DRE 86%
介入群における要精検率	Baseline7.9% 第1回 7.7% 第2回 8.2% 第3回 8.8%
精検受診率	Baseline40.2% 第1回 32.8% 第2回 31.2% 第3回 30.1%
対照群における検診受診	PSAを1回でも受けた人は初年度 40%、6年目 52%
評価指標	前立腺がん死亡率
評価指標の把握方法	1) 年1回の郵送によるアンケート 2) National Death Index 3) 死亡証明書(death certificate)
死因の確定方法	死亡証明書(death certificate)に基づき、割付をブラインドにしてレビューを行い、最終的な死因を確定する
結果	1) 7年間の追跡による前立腺がん罹患率は、介入群116/(10,000人年)、対照群95/(10,000人年)であり、介入群が有意に高かった(rate ratio: 1.22, 95%CI: 1.16-1.29) 2) 7年間の追跡による前立腺がん死亡率は、介入群2.0/(10,000人年)、対照群1.7/(10,000人年)であり、両者に有意差はなかった(rate ratio: 1.13, 95%CI: 0.75-1.70) 3) 7年間の追跡による全死因死亡数は、介入群2,544人、対照群2,596人であり、両者に有意差はなかった(rate ratio: 0.98, 95%CI: 0.92-1.03) 4) 10年間の追跡による前立腺がん罹患数は、介入群3,452人、対照群2,974人であり、介入群が有意に高かった(rate ratio: 1.17, 95%CI: 1.11-1.22) 5) 10年間の追跡による前立腺がん死亡数は、介入群92人、対照群82人であり、両者に有意差はなかった(rate ratio: 1.11, 95%CI: 0.83-1.50) 6) 10年間の追跡による全死因死亡数は、介入群3,953人、対照群4,058人であり、両者に有意差はなかった(rate ratio: 0.97, 95%CI: 0.93-1.01)
不利益	1)診断・治療合併症 68/10,000 診断:感染、出血、血塊、排尿困難 治療:感染、尿失禁、インポテンツ 2)過剰診断 3)前立腺がん検診受診者の前立腺がん死亡率が未受診者よりも高い可能性がある
研究全般に関するコメント	1) 介入群の検診遵守率は85%と良好だが、対照群におけるPSA検査の受診(コンタミネーション)が高いことが問題とされている。対照群のコンタミネーションは1年目の40%から6年目には52%に増加している。アンケートデータをもとにモデル解析をすると、6年間で何らかの理由でPSA検査を受診しなかった者は介入群で5%、対照群は17%となる。しかし、検査の回数は介入群5.3回、対照群3.1回と推計されている 2) 介入群と対照群前立腺がんのステージ分布が類似している。ステージⅢ及びⅣの割合はほぼ同等であるが、グリソンスコアが8以上の割合は介入群に比べ対照群が高い
デザインペーパー	1)Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED, Fogel R, Gelmann EP, Gilbert F, Hasson MA, Hayes RB, Johnson CC, Mandel JS, Oberman A, O'Brien B, Oken MM, Rafla S, Reding D, Rutt W, Weissfeld JL, Yokochi L, Gohagan JK; Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. Contemp Clin Trials. 2000; 21(Suppl 6): 273S-309S. 2)Miller AB, Yurgalevitch S, Weissfeld JL; Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team. Death review process in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. Contemp Clin Trials. 2000; 21(Suppl 6): 400S-406S.
関連文献	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(4): 303-311.

添付書類3 医療従事者向けQ&A

添付書類 3 医療従事者向け Q&A

1) がん検診共通

Q1.日本の住民検診として行われているがん検診は、自己負担もあり自由意思により参加できるので、「任意型検診」と変わらず、「対策型検診」とは異なるのではないのでしょうか。

A1. 対策型検診とは、対象集団全体の死亡率減少を目的として実施するものを指し、公共的な予防対策として行われます。このため、有効性が確立したがん検診を選択し、利益は不利益を上回ることが基本条件となります。対策型検診として市町村が行う住民検診でも自己負担が必要な場合がありますが、検診の受診は元来自由意思によるものなので、この点で任意型検診との相違があるわけではありません。対策型検診と任意型検診の大きな相違点は「目的」にあります。任意型検診には、必ずしも対象集団全体の死亡率減少を目的とはしない、様々な形態のがん検診が含まれます。

Q2.「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」で推奨されていないがん検診であっても、住民検診として定着しつつある方法があります。この場合、「対策型検診として推奨しない」と判断することは不適切ではないのでしょうか。

A2. 「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」の目的は、がん検診のもたらす利益と不利益について科学的根拠に基づいて判断した上で推奨を示すことです。その際、住民検診として定着しつつあることを、推奨に関する判断材料として重要視することはありません。なお、がん対策推進基本計画個別目標には「すべての市町村において、(略)科学的根拠に基づくがん検診が実施されること」と記載されており、検診の実施の判断に科学的根拠が求められています。本ガイドラインはあくまでも市区町村にその根拠を提供し判断を助けるための資料です。

Q3.新しいがん検診の方法について、海外の無作為化比較対照試験で死亡率減少効果が証明されれば、我が国であえて評価のための研究を行う必要はないのではないのでしょうか。

A3. がん検診の有効性評価研究として最も信頼性の高い無作為化比較対照試験は、高額の研究費と10年単位の長い研究期間を要するため、すべての国で実施できるものではありません。このため、諸外国の研究成果を取り入れることも重要です。ただし、諸外国における医療提供体制、診断・治療の現状、人種などの背景要因と我が国との相違を考慮するためには、我が国独自の有効性評価研究も必要です。独自の無作為化比較対照試験が行えれば

ベストですが、諸外国の無作為化比較対照試験で既に死亡率減少効果が証明されている場合には、比較的短時間で研究成果の得られる、個人の受診歴に基づいた、大規模コホート研究、症例対照研究が有用だと考えられます。また、我が国における対策型検診として導入するためには、我が国の罹患率に応じた検診対象者や受診間隔の設定に必要な情報と、検診のもたらす不利益に関する情報を独自に収集する必要があります。

Q4.今後、新しい検診方法を住民検診に導入するためにはどのようなことが必要でしょうか。

A4. 今後、新しい検診方法を、対策型検診として住民検診に導入するためには、「がん死亡率が減少すること」と「不利益が少ないこと」の2点を明らかにすることが必要です。

Q5.新しい検診方法の有効性を示すには医療経済学的な検討が必要ではないでしょうか。

A5. 医療経済学的な検討(費用効果分析など)は、有効性の確立したがん検診を限られた資源のなかで実際に導入することが可能か、あるいは効率的に行えるかを検討するものです。有効性の確立していない検診方法について医療経済学的な検討をしたとしても、その結果から有効性を証明することはできません。

2) 前立腺がん検診

Q1.欧米で公表された前立腺特異抗原(PSA)検診に関する大規模研究の概要を教えてください。

A1. ERSPC(European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) は欧州7カ国による無作為化比較対照試験、PLCO(Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial)は米国内10施設による多施設共同の無作為化比較対照試験です。

1) ヨーロッパの研究

ERSPC は欧州7カ国182,000人を対象とした無作為化比較対照試験であり、その主たる対象は50~74歳でした。この他、ポルトガル、フランスも参加していますが、今回の解析ではこれら2カ国は除外し、対象も55~69歳に限定して解析しています。介入群72,890人、対照群89,353人を8.8年間追跡した結果、介入群から214人、対照群から326人の前立腺がん死亡を認めました。その結果、対照群に比した場合の介入群の前立腺がん死亡のリスク比は0.80(95%CI:0.65-0.98)となり、統計的に有意な前立腺がん死亡率減少を認めました。

2) 米国の研究

PLCO は米国内10施設による多施設共同の無作為化比較対照試験です。55~74歳を対象とし、介入群38,343人、対照群38,350人を11.5年間追跡しました。このうち、全例の追跡

が完了している7年目において前立腺がん罹患率は介入群で22%高かったものの(リスク比: 1.22, 95%CI: 1.16-1.29)、前立腺がん死亡リスク比は 1.13(95%CI: 0.75-1.70)と両群で差がありませんでした。

Q2.欧米で公表された PSA 検診に関する大規模研究に何か問題点がありますか。

A2. 現在公表されている、欧州で行われた ERSPC、米国で行われた PLCO の結果は中間結果であり、両者とも追跡期間が短い(中央値: ERSPC 9.0 年、PLCO 11.5 年)という問題点があります。その他に、それぞれの研究には以下のような問題点があります。

1) ヨーロッパの研究

ERSPC は前立腺がん罹患率・死亡率や医療制度の異なる国々における多施設共同の無作為比較対照試験であり、診断基準や死亡原因判定のプロセスなど基本方針の取り決めはあるものの、研究デザインの詳細は各国で異なっています。このため、対象年齢、検診方法、検診間隔、追跡期間、PSA のカットオフ値、精密検査である生検の実施率も異なっています。インフォームド・コンセントの取得も異なり、4 カ国では割付前に全例に行っていますが、3 カ国では割付後の介入群に限定して行っています。また、死因の判定方法も ERSPC としての定義や方法などの基本方針は示されていますが、各国ごとに行われており、統一判定ではありません。現時点で報告された解析結果は、これら様々なデザインで行われた研究をひとくくりにして解析をしたものです。国別あるいはデザイン別のサブグループ解析をした場合、全体の解析結果と必ずしも一致した結果は確認されていません。米国の研究で問題点として指摘されているコンタミネーション(対照群における PSA 受診)は、一部の国からは報告されていますが、ERSPC 全体としての報告はありません。

2) 米国の研究

PLCO 研究は、ERSPC と異なり米国内に限定した多施設共同研究で単一の研究プロトコルが用いられているため、研究デザインの一貫性は保たれています。しかしコンタミネーション(対照群におけるプロトコル外の PSA 受診)が高いことが問題となっています。対照群において、PSA 検査を一度でも受診した人の割合は 1 年目は 40%で、6 年目には 52%まで増加していると報告されています。また PSA 検査の頻度でみると、検診目的で介入群 5.0 回、対照群 2.7 回と推計されています。研究群と対照群との間で PSA 検査を一度でも受診したか否かという比較性はある程度損なわれていますが、コンタミネーションが高いために、介入群と対照群の比較が全くできないというわけではありません。

Q3.ヨーロッパではさらに新しい研究が公表されたと聞いていますが、その研究の概要を教えてください。

A3. 2010 年に報告されたスウェーデン(イエテボリ)研究は論文中の方法(Procedures)に記載

されているように、ERSPC 本体の研究で採用しているスウェーデン・データとほぼ同一で、1995 年から開始され、1996 年から登録された症例を ERSPC にも登録しています。イエテボリ研究は 50~54 歳も対象としているため、ERSPC 本体の研究と全く一致するわけではありません。ERSPC 本体の研究の中間解析に用いられたのはイエテボリ研究の約 60%に相当します。スウェーデンは追跡期間が最長であり、独自の対象である 50~54 歳を加えて、介入群 9,952 人、症例群 9,952 人を 14 年間追跡した結果、前立腺がんによる死亡リスク比は 0.56(95%CI: 0.73-1.00)と報告しています。

スウェーデン(イエテボリ)研究は、ERSPC と独立して行われた研究ではなく ERSPC 本体の一部の研究結果と考えられます。スウェーデン・データを除外した場合には ERSPC 本体の有意差が消失することが報告されています。したがって、ERSPC とイエテボリ研究を別個の有意差のある研究結果と数えることはできません。

Q4.米国では PLCO の最初の解析結果を覆す新しい解析結果が公表されたと聞きました。その概要を教えてください。

A4. 2010 年に Journal of Clinical Oncology に掲載された PLCO に関する論文ですが、これは PLCO の参加者のうち、ある一定の条件に合う症例を選択し、それらを比較・検討したもので、再解析ではなくサブグループ解析です。こうした解析は無作為割付をして比較性を担保した研究群と対照群から、割付要因と異なる条件で新たに対象者を抽出するため、両群の比較性は失われます。したがって、解析された結果は「無作為化比較対照試験の結果」ではなく、「無作為化比較対照試験のデータを用いたコホート研究の結果」と考える必要があります。

「合併症がない、あるいは軽微」な対象者を両群から抽出して解析した場合には、介入群の前立腺がん死亡率が有意に減少した(調整ハザード比: 0.56, 95%CI: 0.33-0.95)と報告されています。しかし一方で、重篤な合併症のある場合には介入群が対照群と比較して前立腺がん死亡リスクが有意ではありませんが 1.43 倍増大した(調整ハザード比: 1.43, 95%CI: 0.96-2.11)とも報告されています。さらに、対照群すなわち特段の介入を行わない集団において、「重篤な合併症あり」の群は「合併症なしあるいは軽微」な群に比較して、前立腺がん死亡率が有意に低値でした(調整ハザード比: 0.55, 95%CI: 0.35-0.86)。これらの結果に関しては様々な解釈が成り立ち得ますが、原因は明らかとは言えず、研究結果全体の一貫した解釈が困難な成績であると考えられます。

Q5.欧米で公表された PSA 検診に関する大規模研究の結果に基づき、海外でガイドラインの推奨度を変更したところがありますか。

A5. ヨーロッパ諸国では前立腺がん検診を対策型検診として実施している国はないことか

ら、ガイドラインやエビデンス・レポートでも ERSPC・PLCO の評価はほとんど取り上げられていません。2 研究の評価を行ったのは主として米国の関連団体ですが、基本的には推奨自体の変更は行われていません。多くのガイドライン作成団体では、2 研究の結果を加えても従来の評価を変更することはなく、現在も追跡を継続している 2 研究の最終成果を待つとしています。任意型検診を主体とする米国では積極的に PSA 検診を推奨するというよりは、個人のレベルで受診の意思決定を行うための受診者と医師による共同意思決定 (Shared Decision Making) を推進する方向に変化しつつあります。

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

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

発行日 平成23年 3月31日

主任研究者 垣添 忠生

・表紙デザイン 脇坂 ふじ子
宮下 千代

・印刷・製本 株式会社 三田村印刷所

