

有効性評価に基づく 前立腺がん検診ガイドライン

2008 年 3 月 31 日

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

目次

要旨	3
総括表 前立腺がん検診の推奨グレード	4
図表一覧	5
I. はじめに	6
II. 目的	7
III. 方法	8
1. 証拠のレベルの再検討	8
2. 対象となる検診方法	9
3. ANALYTIC FRAMEWORK の設定	9
4. 文献検索	10
5. 対象文献の選択のための系統的総括	11
6. 検診方法別の評価	12
7. 推奨グレードの決定	12
8. 外部評価	13
IV. 結果	14
1. 対象文献の集約	14
2. 検診方法の証拠	15
1) 直腸診	15
2) 前立腺特異抗原(PSA)	16
V. 推奨グレード	23
VI. 考察	24
1. 有効性評価	24
2. 不利益に関する評価	25
3. 推奨決定に至る論点	26
4. 対策型検診と任意型検診	28
5. 諸外国におけるガイドライン等との比較	29
6. がん検診におけるインフォームド・コンセント	30
7. ガイドラインの関係者及び関係団体への関与	31
8. 今後の研究課題	32
VII. おわりに	34
文献	35

要旨

背景

わが国における、前立腺がんの罹患数は23,548人(2001年推定値)、死亡数は9,264人(2005年確定数)であり、男性では死因単純分類中、罹患数で5番目、死亡数で7番目に多いがんである。死亡数は過去20年間で3.5倍に増加したが、年齢調整死亡率は、1996年以降ほぼ横ばいである。現在、前立腺特異抗原(PSA)による前立腺がん検診は、住民検診として、約半数の市町村が実施している。また、一部の職域や人間ドックでも、同様の前立腺がん検診が行われている。

目的

本ガイドラインは、検診に関与するすべての人々へ前立腺がん検診の有効性評価に関する適正な情報を提供することを目的とする。前立腺がん検診による死亡率減少効果を明らかにするため、関連文献の系統的総括を行い、各検診方法の死亡率減少効果と不利益に関する科学的根拠を示し、わが国における対策型・任意型検診としての実施の可否を推奨として総括する。

対象及び方法

評価の対象とした方法は、現在、わが国で主に行われている直腸診及び前立腺特異抗原(PSA)である。根拠となる文献は、MEDLINE、医学中央雑誌を中心に、さらに関連学会誌のハンド・サーチを加え、1985年1月から2006年9月に至る関連文献を抽出した。各検診方法別の直接的及び間接的証拠に基づき、証拠のレベルと不利益について検討した。最終的に、証拠のレベル及び不利益の評価から、推奨グレードを決定した。

証拠のレベル

- 1) 直腸診については、死亡率減少効果を検討した複数の直接的証拠を認めたが、一貫した結果が認められなかった(証拠のレベル 2-)。
- 2) 前立腺特異抗原(PSA)については、死亡率減少効果を検討した複数の直接的証拠を認めたが、一貫した結果が認められなかった(証拠のレベル 1-/2-)。

不利益

前立腺がん検診の不利益として、前立腺特異抗原(PSA)による過剰診断、直腸診・前立腺特異抗原(PSA)に共通して、精密検査の合併症及び治療による合併症を認めた。

推奨グレード

直腸診については、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適切に説明する必要がある(推奨グレード I)。

前立腺特異抗原(PSA)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。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、その継続の是非を再検討すべきである。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。その説明に基づく、個人の判断による受診は妨げない。現在、欧米で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(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	推奨	表現
直腸診	2-	I	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適切に説明する必要がある。
前立腺特異抗原 (PSA)	1-/2-	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、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。

- * 証拠のレベル・推奨グレードは、表 2 及び表 3 参照。
- * 検査方法は、単独法のみを対象としている。

図表一覧

- 図 1 前立腺がん検診ガイドライン作成過程
- 図 2 前立腺がん検診の Analytic Framework と対応する検討課題
- 図 3 研究デザインの判断基準
- 図 4 前立腺がん検診評価文献の選択過程

- 表 1 対策型検診と任意型検診の比較
- 表 2 証拠のレベル
- 表 3 推奨グレード
- 表 4 英文文献検索式 (MEDLINE)
- 表 5 英文文献検索式 (DARE・HTA)
- 表 6 和文文献検索式 (医学中央雑誌)
- 表 7 前立腺がん検診の証拠のレベルと根拠となる研究
- 表 8 直腸診に関する症例対照研究
- 表 9 前立腺特異抗原(PSA)による前立腺がん検診に関する無作為化比較対照試験
- 表 10 前立腺特異抗原(PSA)による前立腺がん検診に関するコホート研究
- 表 11 前立腺特異抗原(PSA)による前立腺がん検診に関する症例対照研究
- 表 12 前立腺特異抗原(PSA)による前立腺がん検診に関する地域相関研究・時系列研究
- 表 13 前立腺がん検診における前立腺特異抗原(PSA)の感度・特異度
- 表 14 前立腺特異抗原(PSA)による前立腺がん検診における過剰診断
- 表 15 生検に伴う合併症
- 表 16 前立腺がん治療に伴う合併症
- 表 17 前立腺がん検診の推奨グレード
- 表 18 実施体制別前立腺がん検診の推奨グレード
- 表 19 諸外国ガイドラインにおける前立腺がん検診の推奨の比較

添付書類

- 添付書類 1 採用文献リスト
- 添付書類 2 最終追加文献リスト
- 添付書類 3 非採用文献リスト
- 添付書類 4 前立腺がん検診のエビデンス・テーブル
- 添付書類 5 前立腺がん検診検査方法別文献の構造化要約
- 添付書類 6 用語の解説

研究班構成

(研究班・前立腺がん検診ガイドライン作成委員会・前立腺がん検診ガイドライン文献レビュー委員会)

謝辞 (外部評価委員など)

I. はじめに

前立腺がんの頻度と予後

わが国における、前立腺がんの罹患数は23,548人(2001年推定値)、死亡数は9,264人(2005年確定数)であり、男性では死因簡単分類中、罹患数で5番目、死亡数で7番目に多いがんである¹⁾。死亡数は過去20年間で3.5倍に増加したが、年齢調整死亡率は、1996年以降ほぼ横ばいである。すなわち、高齢化の影響で死亡数が増加している。また、1998年以降年齢階級罹患率は急増し、罹患と死亡の乖離が進んでいる。

1年間の罹患率(人口10万人あたり)は、40歳代、50歳代、60歳代、70歳代でそれぞれ0.3、10.0、81.4、240.3であり(2001年推計値)、年齢と共に増加し、50歳以上では、1年あたりの罹患率が980人に1人以上となる。50歳の人が死亡するまでに前立腺がんにも1度でも罹患する確率(累積罹患リスク)は6.7%で、50歳の人が前立腺がんによって死亡する確率(累積死亡リスク)は3.2%である(罹患は2001年、死亡は2005年の値に基づく)。

大阪府がん登録(1994-98年診断例)によると²⁾、前立腺がんとして診断された時点での病巣の広がりには、「限局」が44%、「領域リンパ節転移あり」が13%、「遠隔転移あり」が33%、「不明」が10%である。5年相対生存率は前立腺がん全体で67%、進展度別では「限局」が94%、「領域リンパ節転移あり」が69%、「遠隔転移あり」が32%と報告されている。早期に診断されるほど、高い5年生存率が期待できる。

前立腺がんのリスク要因

前立腺がんのリスク要因としては、人種、家族歴、食事などがある³⁾。前立腺がんの罹患には人種差があり、黒人が最も高く、日本人は白人に比較しさらに低い⁴⁾。ただし、ラテンがんの頻度には人種差はほとんどない⁵⁾。1親等の家族に前立腺がんがある場合、前立腺がんのリスクは2~3倍である³⁾。複数の生態学的研究から、前立腺がん死亡率と、消費した脂肪から算出した平均総カロリーとは相関があることが示されている。日本からの移民に関する研究では、日本人の臨床的前立腺がんのリスクは最も低く、日系アメリカ人1世のものは中程度であり、2世以降のリスクは米国民と同等である。この他のリスク要因としては、乳製品及びカルシウム摂取がある⁶⁾。また、前立腺がんは、男性ホルモンに依存的であり、発生・進展に関与している³⁾。

従来の国内での評価(久道班報告書第3版)

平成13年3月に公表された、平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金 がん検診の適正化に関する調査研究事業 新たながん検診手法の有効性評価報告書(以下、久道班報告書第3版)⁷⁾において、前立腺特異抗原(Prostate specific antigen: 以下 PSA)による前立腺がん検診はII群「検診による死亡率減少効果を判定する適切な根拠となる研究や報告が、現時点で見られないもの。また、この中には、検査精度や生存率等を指標とする予備的な研究で効果の可能性が示され、死亡率減少効果に関する研究が計画または進められているものを含む」と判定されている。一方、直腸診による前立腺がん検診はI-c群「検診による死亡率減少効果がないとする、相応の根拠がある」と評価された。現在、PSA検診は、住民検診として、42%の市町村が実施している⁸⁾。また、一部の職域や人間ドックでも、同様の前立腺がん検診が行われている。

II. 目的

前立腺がん検診の有効性評価に関する適正な情報を提供することを目的として、本ガイドラインの作成を行う。前立腺がん検診は、わが国における国民の健康状態を改善する可能性が期待されている一方で、不利益が指摘されている。そこで、前立腺がん検診による死亡率減少効果を明らかにするため、関連文献の系統的総括を行い、各検診方法の死亡率減少効果と不利益に関する科学的根拠を示し、わが国における対策型・任意型検診としての実施の可否を推奨として総括する。対策型検診は、対象集団の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、個人の死亡リスク減少を目的として医療機関などが任意で提供するものである。両者の定義及び特徴は、表1のとおりである。

本ガイドラインは、対策型検診・任意型検診にかかわらず、がん検診に関与するすべての人々への情報提供を目的としている。すなわち、がん検診の計画立案や実施に関与し、提供者となる保健医療の行政職、医師、保健師、看護師などの保健医療職、事務担当者、検診機関の管理経営者、さらに、がん検診の受診者をも対象としている。従って、本ガイドラインは、がん検診の提供を検討するすべての医療機関はもとより、検診対象となる一般の方々にも活用されることを期待し、その周知徹底を図ることを努める。このため、今後は、本ガイドラインに関する要約版や解説版などを作成する予定である。

本ガイドラインで提示する推奨は、あくまで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。科学的証拠とは、一定のルールに基づき文献検索を行い、証拠を吟味する系統的総括による結果であり、一部の専門家の個人的意見ではない。予防対策の目的をもって前立腺がん検診を行う場合には、科学的根拠に基づき、利益と不利益のバランスを考慮し、意思決定を行わなければならない。本ガイドラインで定義する対策型検診は、対象集団の死亡率減少を目的としたものであることから、推奨すると評価されたがん検診を、公共対策として実施することは適切な判断である。しかし、実際に導入する場合、がん検診の担当となる行政職や検診実施担当者を含め、がん検診提供者は、対象集団での罹患率、経済性、利用可能な医療資源、他の健康施策との優先度など、他の多くの要因も含めて検討すべきである。その結果、本ガイドラインで推奨する検診を実際には導入しないことが合理的と判断される場合もありうる。対策型検診において推奨しないと判断されたがん検診を導入することは明確な科学的根拠に欠けることから、合理的な判断とは考えがたい。また、推奨しないと判断されたがん検診を実施している場合には、本ガイドラインを参照し、その継続の是非を再度検討すべきである。一方、任意型検診であっても、がん検診の提供者は同様に責務を有している。従って、対策型検診と同様に、本ガイドラインで推奨するがん検診を任意型検診として実施することは適切な判断である。条件付の実施を容認する場合には、受診者に対して利益と不利益の両者について説明すると共に、リスク・マネジメントの体制整備に努めなくてはならない。また、積極的な実施を勧めず、個人の選択による受診が望ましいと判断された場合には、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公平に説明するなど、受診者の意思決定の支援に配慮するべきである。

Ⅲ. 方法

本ガイドラインは、有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順⁹⁾に基づいて作成した。その過程は図 1 に示した。はじめに、がん検診ガイドラインは、対象となるがん検診を選定し、その Analytic Framework (以下、AF) に基づき、検討課題を明らかにする。各検討課題に対応した評価を行うため、複数の検索エンジンを用いて文献を収集し、2 段階の文献チェックを経て証拠となりうる研究を抽出する。文献チェックは、はじめに抄録のチェックを行い、研究方法別チェック・リストに従い、個別研究の評価を行う。個別研究は検診方法別にエビデンス・テーブルとして統括され、死亡率減少効果を示す証拠のレベルと不利益に基づき、推奨グレードを決定する。この時点でまとめたガイドライン・ドラフトを外部評価や公開フォーラムで検討した上で、最終的な追加・修正を行い、有効性評価に基づくがん検診ガイドラインとして公表する。

今回のガイドライン作成に先立ち、初めに証拠のレベルの再検討を行った。従って、前立腺がん検診のガイドラインの作成に関する詳細は、「2. 対象となる検診方法」以降に記した。

1. 証拠のレベルの再検討

前立腺がん検診ガイドライン作成に先立ち、これまで懸案であった時系列研究、前後比較、地域相関研究などの観察研究を証拠としてどのように取り扱うかについて検討した。これらの研究は、通常の臨床ガイドラインにおいては、証拠のレベルの判定に用いられないことが多い。しかし、公衆衛生ガイドラインでは、観察研究の一つとして重要視され、証拠の一部として採用されている。英国 NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) の公衆衛生ガイドラインでは、時系列研究、前後比較、地域相関研究などの観察研究は、症例対照研究・コホート研究と同レベルの証拠とされている¹⁰⁾。一方、米国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) の Community Guide では、系統的総括においては研究デザインの評価は識別されているが、最終的な推奨の判断では、観察研究は一括して証拠の判断に用いられている¹¹⁾。推奨の標準化を目指して開発された GRADE は、診療ガイドラインに限定せず利用される可能性があるが、ここでは時系列研究などの観察研究を症例対照研究・コホート研究と同レベルの証拠としている¹²⁾。しかし、一般的には、がん検診の有効性評価は主として診療ガイドラインの範疇で行われており、USPSTF (US Preventive Services Task Force) や CTFPHC (Canadian Task Force on Preventive Health Care) などのがん検診を主として評価している予防対策ガイドラインの証拠のレベルの判定もほぼこれに準じ、時系列研究、前後比較、地域相関研究などの観察研究を除外して証拠のレベルの判定を行っている^{13) 14)}。これらのガイドラインにおける証拠のレベルと、これまで作成してきた当研究班のガイドラインにおける症例対照研究及びコホート研究の位置づけに配慮し、表 2 のように証拠のレベルに追加修正を行った。すなわち、証拠のレベルの判定に先立ち、これまで懸案であった時系列研究、前後比較、地域相関研究などの観察研究の取り扱いについて検討し、複数の質の高い研究が一致した結果を示している場合は証拠のレベル 2+ (中等度の症例対照研究・コホート研究に相当)、そうではない場合は 2- (質の低い症例対照研究・コホート研究に相当) と判断することとした。症例対照研究及びコホート研究は個人単位で交絡因子が把握され調整可能であり、

がん検診受診と死亡率の因果関係が明確化しやすいが、時系列研究、前後比較、地域相関研究などの観察研究では、研究デザインの制約上、がん検診以外の要因である、診断・治療の影響が排除しにくく、がん検診と死亡率との因果関係が直接的に証明しがたい。時系列研究、前後比較、地域相関研究などの観察研究をがん検診の死亡率減少効果の証拠としては認めるが、がん検診との因果関係を明確にした質の高い症例対照研究及びコホート研究と同等の証拠とはなりにくい。多くの時系列研究、前後比較、地域相関研究などの観察研究では、研究デザインの限界について言及した上で検討が行われており、がん検診との関連に決定的な結論を下していない。むしろ、研究デザインの限界に触れず、決定的な結論を導く研究にこそ、その質に問題があるといえる。こうした諸問題を勘案し、時系列研究、前後比較、地域相関研究などの観察研究のうち一定の質が保たれているものについては、中等度の症例対照研究及びコホート研究と同等の証拠として採用することとした。

証拠のレベルは、検診方法ごとに収集・吟味された個別研究の質、研究数、研究のもたらす死亡率減少効果の大きさ、複数の研究が同様の結果を示しているか（一致性）などを総合的に判断し、一致性が十分ではない場合などは証拠のレベルの評価を低下させることも検討した。USPSTFにおいても、個々の研究の評価を AF の各段階に対応させ、内的・外的妥当性とあわせ、証拠となりうる研究結果の一致性を検討し、さらに実施によりもたらされる効果の大きさを総合的に判断している¹³⁾。一方、SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) の診療ガイドラインでは、推奨の決定のための証拠の吟味(considered judgment)を行う要素として、以下の5項目をあげている¹⁵⁾。1) 研究数、質、一貫性、2) 普遍性、3) 対象集団にそのまま利用できるか、4) 臨床的な効果の大きさ、5) 実施可能性。本ガイドラインは、わが国における状況に対応してがん検診を対策型・任意型検診に大別し、その対象や特性を明らかにした上で(表1)、研究数、質、一致性を重視し、実施の可能性や臨床的な効果の大きさにも配慮している。これまで作成してきた大腸がん検診、胃がん検診、肺がん検診においても、複数の研究が存在し、かつその結果の一致性をもって、証拠のレベルを判定してきた。前立腺がん検診ガイドライン作成に先立ち、この点についても証拠のレベルの表中に明文化した。

2. 対象となる検診方法

検診の対象者は、平均的なリスクを有する無症状の健常者であることが原則であり、有症状者や診療の対象となる者は該当しない。前立腺がん検診は、前立腺がんの早期発見・早期治療を目的としたものである。評価の対象とした方法は、現在、わが国で主に行われている直腸診及びPSAである。

3. Analytic Framework の設定

死亡率減少効果を示す指標は、直接的証拠と間接的証拠に大別される。

AF とは、検査や治療の結果を評価するために、検診、精密検査、治療の段階における評価指標(検診によりもたらされる中間結果)を明確にし、最終的な結果である死亡率減少にどのように結びついていくかを、一連の流れとしてまとめ、直接的証拠と間接的証拠の位置づけを明確に

したものである¹³⁾。このため、AFの各段階に対応したリサーチ・クエスチョンを設定し、その解決のために必要な文献を収集し、証拠としての妥当性や信頼性を吟味する。

前立腺がん検診のAF(図2)を作成し、直接的証拠と間接的証拠を分け、各段階の検討課題を示した。AF1は、死亡率減少効果を証明する直接的証拠とし、無作為化比較対照試験、症例対照研究、コホート研究、地域相関研究、時系列研究等を抽出した。AF2~8は間接的証拠として、検査精度(感度・特異度)、発見がんの病期、治療法、生存率、不利益などの文献を抽出した。ただし、これらの間接的証拠を抽出するのは、個々の診断や治療の評価が目的ではなく、がん検診の有効性評価に重要な影響のある研究に限定する。なお、AF1以外の研究は、個々の研究だけでは、がん検診による死亡率減少効果を証明することが困難であり、間接的証拠のみでは証拠のレベルは決定しない。

死亡率減少効果を示す証拠として直接的証拠と間接的証拠の両者を採用するが、あくまでも直接的証拠を優先する。間接的証拠は、単独では死亡率減少効果を証明することはできない。直接的証拠により証拠が不十分とされた場合には、参考資料として本ガイドラインに記載するが、最終的な推奨にはなんら関与するものではない。間接的証拠は、単独ではなく、直接的証拠のある検診方法との比較検討が可能な場合にのみ、採用することを原則とする。ある検診方法の精度が、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ている検診方法より優れている場合などが該当する。具体的には、便潜血検査における免疫法の評価に適用されている¹⁶⁾。すなわち、大腸がん検診では便潜血検査化学法が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ている。そのため、大腸がん検診で各種の検診方法の有効性を検討する場合、便潜血検査化学法と精度を比較することで、間接的証拠を採用することができる。一方、比較対照となる検診方法の死亡率減少効果が、次善の方法である症例対照研究やコホート研究で証明された場合は、間接的証拠として採用する論拠とはならない。症例対照研究やコホート研究においては、たとえ研究の質が高い場合でも、バイアスの完全な制御は困難である。従って、いかなる場合も、単独の観察研究だけでは検診の有効性を示す確固たる証拠とはなりえない。また、症例対照研究をはじめとする観察研究による死亡率減少効果を証明された検査方法との精度の比較検討だけでは、直接的証拠と同等の証拠は得られないと判断する。

4. 文献検索

現状の診断・治療技術の評価を勘案し、MEDLINE、英国ヨーク大学のCenter for Reviews and Dissemination (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm>)におけるDatabase of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)とHealth Technology Assessment (HTA) Database、医学中央雑誌を中心に、1985年1月から2006年9月に至る関連文献を抽出した。この他に、前立腺がん検診の関連雑誌である、日本泌尿器科学会雑誌、日本がん検診・診断学会雑誌についてハンド・サーチを行った。

前立腺がん検診による死亡率減少効果の評価には直接的、あるいは間接的証拠となりうる論文を採用し、臨床上の診断や治療の効果に関する論文は対象外とした。文献の採用・除外条件は以下のとおりである。ただし、除外条件に相当した論文であっても、他に根拠となる文献がない場合などは、採用することもありうる。その判断は、ガイドライン作成委員会や文献レビュー委員

会で協議の上、採否を決定した。また、ガイドライン作成中に公表された直接的証拠の採用は、証拠のレベルの判断に影響がありうるものについては、ガイドライン作成委員会や文献レビュー委員会で協議の上、採否を決定した。

- ① 原著のみを対象とし、総説、レター、その他の報告や資料、私信などは除外する。ただし、メタ・アナリシスを含む系統的総括は検討対象とする。
- ② 学会等のガイドライン関連の論文、国家機関・学会などの年報、統計集等は除外する。
- ③ 原則として無症状者を対象として検討したものに限定し、有症状者（外来受診者など）は除外する。
- ④ 発見率（数）に関する論文は除外する。特定の検診の実施及び未実施群の発見率（数）の比較検討も該当する。
- ⑤ 抄録のないものは除外する。

5. 対象文献の選択のための系統的総括

ガイドラインを作成する上で、証拠となりうる文献を抽出することは極めて重要である。コンセンサスや専門家の意見に基づく、系統的総括(Systematic review)によらないガイドラインは、現状の医学知識を的確に反映しているとは限らず、バイアスがある¹⁷⁾。系統的総括(Systematic review)とは、「医療による介入の効果を同定し証拠としてまとめ、研究結果の普遍性や一貫性、また矛盾点を明らかにするための効率的かつ科学的な技術」と定義される¹⁸⁾。SIGNあるいはNICEによるガイドラインでは、系統的総括を含むガイドライン作成手順の詳細を公開している¹⁵⁾¹⁹⁾。当研究班においても、諸外国におけるガイドラインを参考に、がん検診の評価のための系統的総括に関する方法を有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順⁹⁾としてまとめている。

文献検索により抽出した文献の抄録について、文献レビュー委員会のメンバーが2人1組（泌尿器科医と疫学及び関連分野の専門家）で2人1組とした）で検討し、さらに両者の採否の評価を照会した。採否の判定や評価内容の不一致例は、前立腺がん検診レビュー委員会が採否の最終決定を行った。

抄録レビューにより抽出した文献を、文献レビュー委員会のメンバーが2人1組（泌尿器科医と疫学及び関連分野の専門家）で2人1組とした）となり、研究方法別チェック・リストを用いて、論文レビューを行い、証拠として採用可能なものを絞り込んだ。研究方法の選別は図3のフローチャートに基づき、研究方法別チェック・リストを決定する。研究方法のフローチャートは、NICE及びCDC Community Guideのガイドライン作成手順に準じて作成したものである¹¹⁾¹⁹⁾。第一段階で介入（検診）の有無を判断し、介入研究と観察研究を識別する。無作為割り付けのない比較対照試験はコホート研究用チェック・リストを用いて評価するが、証拠の検討段階では、通常のコホート研究と異なる研究デザインであることを明確にする必要がある。介入が行われ、対象集団に無作為割り付けが行われた研究は、NICE及びCDC Community Guideのガイドライン作成手順と同様に、無作為化比較対照試験として評価されることが原則である¹¹⁾¹⁹⁾。従って、研究結果にかかわらず、恣意的にコホート研究やその他の研究の基準に当てはめて行われた評価は不適切な判断となる。個別研究の質の評価は、前立腺がん検診レビュー委員会のほか、研究班会議全体で

の討議も行い、バイアスや交絡因子の制御が適切になされているかを考慮し判定した。また、最終的な論文の採用には、文献レビュー委員を含めた研究班会議全体での討議で、全体の意見の合意を確認した上で決定した。その結果、各方法別に再検討した結果をエビデンス・テーブルとしてまとめ、検診方法別の証拠のレベルや不利益の判定を行った。

6. 検診方法別の評価

がん検診の死亡率減少効果については、検診方法別の直接的証拠及び間接的証拠を統合し、その結果に基づき証拠のレベルを判定した。ただし、間接的証拠は、原則として証拠のレベル判定に影響を与えることはなく、直接的証拠のある検診方法との比較検討が可能な場合のみ、証拠のレベル判定への影響を検討した。

証拠のレベルは、研究方法及び研究の質から、8段階に分類される（表2）。がん検診による死亡率減少効果の直接的証拠となる研究方法としては、無作為化比較対照試験が最も信頼性が高く、コホート研究や症例対照研究は次善の方法となる。その他の研究としては、横断的研究や発見率・生存率などの研究が該当するが、これらの研究は、重要な情報であっても、単独では有効性評価の根拠とはならない。

がん検診の不利益は、一般に、偽陰性、偽陽性、過剰診断、精密検査の偶発症、手術後の合併症、受診者の心理的・身体的負担などが該当する。これらの不利益のうち、前立腺がん検診で問題となるのは、過剰診断、精密検査（生検）の偶発症、治療による合併症である。これらについて可能な限り、わが国における報告の数値を採用するが、適切な報告のない場合には諸外国の報告を代替とする。また、過剰診断は直接的な測定は困難であることから、モデルによる推定値を採用する。

7. 推奨グレードの決定

がん検診の利益である死亡率減少効果と不利益とのバランスを考慮した上で、わが国における対策型・任意型検診としての実施の可否を推奨グレードとして決定する（表3）。対策型検診及び任意型検診の定義は、表1に示したとおりである。推奨グレードはAからD及びIの5段階で示した。経済評価、受診率や検診実施の障壁（バリア）に関する研究などは推奨の判断基準とはしない。

推奨は、有効性に関する証拠のレベルと不利益の大きさを勘案し、表3の原則に従い、最終的にガイドライン作成委員会の協議により決定する。推奨A及びBについては、死亡率減少効果を認め、かつ不利益も比較的小さいことから、対策型検診としても、任意型検診としても実施可能である。推奨Dは、死亡率減少効果がないことから、対策型・任意型のいずれのがん検診としても、実施すべきではない。

推奨Cについては、死亡率減少効果は認められるが、無視できない不利益があるため、対策型検診としての実施は望ましくない。しかし、任意型検診においては、安全性を確保し、不利益についての十分な説明を行った上での実施は可能である。

推奨Iは、死亡率減少効果の有無を判断するための研究が不十分なことから、対策型検診とし

ては推奨できない。任意型検診として実施する場合には、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。その説明に基づく、個人の判断による受診は妨げない。推奨Ⅰの判定を受けた検診は、有効性評価を目的とした研究の範囲で行われることが望ましい。ただし、ここでいう研究とは単なる発見率などの報告ではなく、死亡率減少効果を証明するための系統的アプローチの基盤となる精度や生存率の検討、無作為化比較対照試験をはじめとした死亡率をエンドポイントとした研究に限定される。推奨Ⅰの判定を受けた検診は、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い。該当する検診を現在実施している場合、継続の是非を再検討すべきである。

8. 外部評価

本ガイドラインはドラフトの段階で、研究班に所属していない泌尿器科医 5 人（うち、日本泌尿器科学会からの推薦者 2 人）及び関連分野（総合診療、公衆衛生など）4 人に外部評価を依頼した。外部評価の結果に基づき、追加・修正を行った。外部評価にご協力頂いた方々の氏名は、謝辞に記載した。

がん検診にかかわる研究者、実務担当者、一般の方々などを対象とした前立腺がん検診ガイドライン公開フォーラムを 2007 年 9 月 10 日に国立がんセンター国際交流会館にて開催した。開催に先立ち、ガイドライン・ドラフトをホームページ「科学的根拠に基づくがん検診推進のページ」(<http://canscreen.ncc.go.jp/>) に公開する予定であったが、文献レビュー委員会に参加協力した委員との間に、考察の「3. 推奨決定に至る論点」について記載内容に同意が得られなかったため、フォーラム参加の事前登録者のみに送付した。

前立腺がん検診ガイドライン公開フォーラムでは、研究班よりガイドライン作成手順の説明を行った上で、前立腺がん検診ガイドライン・ドラフトについて概説した。さらに、日本泌尿器科学会からの推薦 1 人（香川大学医学部泌尿器科 笥善行氏）が指定発言を行い、参加者 116 人を含め、意見交換を行った。外部評価及び公開フォーラムで寄せられた意見は、明確な根拠が提示され、追加・補足の必要性がガイドライン作成委員会で承認された場合には、本ガイドラインに反映させ、記載の追加や修正を行った。その他の意見については、ガイドラインの普及や今後の評価の改善に反映させるための参考資料とした。外部評価者及び公開フォーラムにおける指定発言者に対しては、質問・意見に対する回答を送付すると共に、前立腺がん検診ガイドライン完全版を送付した。

IV. 結果

1. 対象文献の集約

前立腺がん検診については、1985年1月1日から2006年検索日まで、**表4**及び**表5**の検索式を用いて、MEDLINE374文献、DARE43文献を抽出した（MEDLINE 検索日2006年10月1日、DARE 2006年9月16日）。さらに、ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)²⁰⁾ 及び PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Trial)²¹⁾ の各ホームページの公表文献リストを参照し（2006年10月1日アクセス）、MEDLINE 及び DARE と重複しない145文献を追加した。医学中央雑誌についても、**表6**の検索式を用いて、同様の期間の573文献を選択した（検索日2006年9月19日）。この他、ハンド・サーチにより、日本泌尿器科学会雑誌から30文献、日本がん検診・診断学会雑誌から21文献を抽出した。

これらの文献について、**図4**の過程を経て、集約を行った。抽出された候補論文について、文献レビュー委員会の委員が泌尿器科医と疫学及び関連分野の専門家2人1組（計5組）となり、独立して抄録のチェックを行い、英文52文献、和文7文献が採用された。両者の評価が採用・非採用の不一致例について、文献レビュー委員会内での再評価を行い、英文65文献、和文7文献（計72文献）を追加採用とした。以上、英文117文献、和文14文献について、研究方法別のチェック・リストを用いて、文献レビュー委員会の委員が泌尿器科医と疫学及び関連分野の専門家2人1組となり、独立して論文レビューを行った。その結果、両者一致の採用は英文44文献、和文1文献であり、両者不一致例54文献については再度文献レビュー委員会内の協議により、25文献（英文23文献、和文2文献）を採用とした。証拠のまとめの採用候補文献は、英文67文献、和文3文献に絞り込まれた。さらに、証拠のまとめに至る過程で、文献レビュー委員会の討議のもと、研究デザイン別の検討を行い、英文16文献を追加し、19文献を除外した。和文文献に追加文献はなく、2文献が除外された。

ガイドライン・ドラフトの執筆前段階において、英文64文献、和文1文献の採用候補が残った。これらの文献をもとに、ガイドライン・ドラフトを執筆した上で、研究班内での再討議を行い、最終的な証拠のレベル、さらに推奨グレードを確定した。ドラフトの段階において、久道班報告書で採用されたわが国における検診発見がんの報告を1文献追加した。また、文献レビュー委員及び外部評価委員より、不利益の記載が不十分であることが指摘された。生検に関する不利益は、外部評価委員から提案のあった9文献（うち2文献がわが国における報告）を追加した。治療に関する不利益は、USPSTFによる前立腺がん検診の証拠のまとめ²²⁾を参照し、5文献を補足すると共に、文献レビュー委員から提案のあった4文献（うち2文献がわが国における報告）を追加した。最終的に、科学的根拠としてガイドラインに採用されたのは英文69文献、和文3文献であった（**添付書類1**）。

証拠をまとめる段階で研究班内の討議や外部評価の指摘により追加採用されたのは、英文33文献、和文2文献であり、うち18文献は治療の不利益に関するものである（**添付書類2**）。一方、論文レビューの後、証拠として採用に至らなかった論文は英文81文献、和文13文献であった（**添付書類3**）。

2. 検診方法の証拠

系統的総括の段階で、各検診方法について吟味し、最終的に直腸診及び PSA のいずれも単独法のみを検討対象とし、併用法としては検討しないこととした。各検診方法別の検査の概要、直接的証拠、間接的証拠、不利益及びその他の要因は以下のとおりである。

各検診方法に関する引用論文については、添付書類 4 のエビデンス・テーブルとして、その結果をまとめ、その詳細は検査方法別の構造化要約（添付書類 5）に示した。さらに、添付書類 4 のエビデンス・テーブルの結果に基づき、各検診方法別の証拠のレベルを判定した。証拠のレベルの判定に用いた直接的証拠と、証拠のレベルの評価に最終的には利用しなかったが間接的証拠として以下に提示したものは表 7 に示した。

1) 直腸診

検査法の概要

直腸診 (digital rectal examination : 以下 DRE) は、被検者を仰臥位、側臥位あるいは膝肘位にして、検者の示指を肛門より直腸内に挿入することにより行われる。前立腺は肛門より約 5cm の位置で直腸の 12 時方向に触知できる。正常前立腺の表面は平滑であり、弾性軟～弾性硬の硬度を示す。前立腺表面の不整、石・骨様の硬結、左右対称は前立腺がんの存在を疑う異常所見である。

直接的証拠

DRE による前立腺がん死亡率減少効果に関する直接的証拠として、時系列研究²³⁾ 1 文献と症例対照研究 (表 8)²⁴⁻²⁷⁾ 4 文献の結果を示した。アメリカ・ニューメキシコにおける時系列研究では、年齢調整した人口 10 万人あたりの前立腺がん死亡は 1978-1982 年の 23.0 人から 1988-1991 年の 21.6 人と、6.1%減少したことが報告されている²³⁾。スクリーニング実施率が直接的には把握されていないものの、DRE によるスクリーニングの普及により前立腺がん死亡率が減少したと著者らは推測している。また、著者らは推測の根拠の一つとして、遠隔転移がんの減少を認めたとしているが、それは限局がんとして発見されたがんの増加に伴う遠隔転移がんの相対的な割合の減少が主たるものであり、遠隔転移がん自体の年齢調整罹患率は横ばいであった。本研究では、時系列研究の限界として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 の会員を基本集団とし、転移がん 139 人を症例群とした Friedman らによる症例対照研究においては、過去約 10 年間に DRE によるスクリーニングを 1 回以上受けた場合の転移がんの相対危険度(人種で補正)は 0.9 (95%CI:0.5-1.7) であったことより、DRE による転移がんの予防効果はほとんど認められないことが示されている²⁴⁾。1981 年から 1990 年までに前立腺がん死亡したポートランド Kaiser Permanente Northwest (KPNW) の会員 150 人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 DRE によるスクリーニングを 1 回以上受けた人の割合は症例群と対照群で差がなかった (OR=0.84, 95%CI:0.48-1.46)²⁵⁾。過去 5 年間のスクリーニングに限定しても結果は同様であった (OR=0.93, 95%CI:0.56-1.53)。また、1992 年から 1999 年の間に前立腺がん死亡した KPNW の会員 171 人を症例群とし、前立腺がんスクリーニングが前立腺がん死亡に与える影響を検討した Weinmann らによる研究においても、前立腺がんスクリーニング(大部分が DRE)により前立腺がん死亡リスクは 30%減少したが有意差は認められなかった (OR=0.70, 95%CI:0.46-1.1)²⁶⁾。これ

ら 3 文献の症例対照研究では DRE の有効性には否定的であったが、症例数が十分に多いとは言えず、検出力が小さかった可能性もある。一方、アメリカ・ミネソタ・オルムステッド郡で施行された症例対照研究は DRE による前立腺がん死亡率減少を示した数少ない論文のひとつである。173 人の症例群と 346 人の対照群を検討した結果、対照群は症例群より DRE によるスクリーニング実施率が高かった (OR=0.51, 95%CI: 0.31-0.84)²⁷⁾。また、前立腺がん起因する血尿、骨痛や骨盤痛がない DRE スクリーニングに限ると、オッズ比は 0.31 (95%CI:0.19-0.49) であった。この研究では基本集団を Mayo clinic の医療台帳から抽出し、clinic の受診期間をマッチング因子に含め、合併症の数に差がないことにより、self-selection bias の混入の回避を試みている。しかし健康意識の偏りを評価するためには、医療機関の受診回数や内容等についても吟味する必要がある。また対象者に医療関係者が多いという点で外的妥当性に欠けている。

間接的証拠

Mistry らは、1966 年から 1999 年 11 月までに OVID データベースに収載された 13 文献を対象にメタ・アナリシスを行っている²⁸⁾。DRE の感度、特異度、陽性反応適中度は、それぞれ、53.2%、83.6%、17.8% であった。一方、4 ng/mL をカット・オフとした場合の PSA 検査の感度、特異度、陽性反応適中度は、それぞれ、72.1%、93.2%、25.1% であった。

不利益

DRE は一般的な診察手技と同様であり、検査に伴う羞恥心を除いてスクリーニング検査自体の不利益は極めて少ない。検診として考えると、過剰診断と精密検査に伴う偶発症・治療の合併症が不利益に相当する。このうち、精密検査に伴う偶発症・治療の合併症は PSA による検診と同一であるため、2) 前立腺特異抗原 (PSA) の項で論じる。

証拠のレベル : 2-

DRE による前立腺がん死亡率減少効果を示した直接的証拠としては、オルムステッドにおける症例対照研究がある。ニューメキシコ研究では、前立腺がん死亡率減少効果に肯定的に結論づけたが、時系列研究としての限界がある。直接的証拠として採用した他の症例対照研究 3 文献では有効性は否定的であった。DRE については、症例対照研究・時系列研究など複数の研究が存在するが、死亡率減少効果について一致性がないことから、証拠のレベルは 2-と判断した。

2) 前立腺特異抗原 (PSA)

検査法の概要

PSA は、前立腺上皮より精液中に分泌されるプロテアーゼであり、健康青年では PSA が血中に放出されることはまれで、前立腺組織構築の破綻が PSA の血中への逸脱を招くことになる。PSA は 1986 年に米国 FDA により Tandem-R PSA が認可されたが、その後血清中で PSA が α_1 -アンチキモトリプシン (ACT) などと結合した複合体でその大半が存在することが明らかになり、現在では血清 PSA という場合、PSA-ACT と Free PSA (遊離型) をあわせた総 PSA (Total PSA) を指すことが一般的である。PSA はモノクローナル抗体を用いて主に測定されている。1990 年代には測定キットによるバラツキが問題とされていたが、日本泌尿器科学会、日本臨床病理学会、日本臨床検査標準評議会等により標準化がなされて、バラツキは是正されている²⁹⁾。

直接的証拠

PSA 検査による前立腺がん死亡率の減少効果については、系統的総括 1 編、無作為化比較対照試験 3 文献(表 9)、コホート研究 1 文献 (表 10)、症例対照研究 3 文献 (表 11)、地域相関・時系列研究 15 文献の報告がある(表 12)。

① 無作為化比較対照試験(表 9)

無作為化比較対照試験として行われたケベックの研究では³⁰⁾、45-80 歳の男性を対象に、検診群 (31,133 人) と対照群 (15,353 人) に無作為割り付けし、検診群には PSA 検査と直腸診を行うことを勧奨し、対照群には何もしなかった。介入群における PSA 検査の実際の受診率 (コンプライアンス) は、23.6% と非常に低く、一方対照群における PSA 検査の受診率 (コンタミネーション) は 7.3% であった。論文においては、介入群で検査を受診した 7,348 人と、対照群で検査を受診しなかった 14,231 人を新たにコホートとして定義し直して、両者の前立腺がん相対死亡率比 0.38 (95%CI:0.20-0.73) をもって、受診者における前立腺がん死亡率が有意に低下したと報告している。しかし、これは、無作為割り付けによる本来の介入群と対照群の均等性を放棄し、割り付けられた通りに検査を受診したものとしなかったものという集団に限って解析したもの (パー・プロトコール解析) であり、無作為に割り付けた意味がなくなっていることから、無作為化比較対照試験としての解析とは言えず、得られた 0.38 という数字も無作為化比較対照試験の結果とは言えない。無作為化比較対照試験としての結果は、標準的な解析法であるインテンション・ツー・トリート解析 (割り付け通りの受診をしなかったものも含めて全介入群と全対照群を比較する解析) により算出されるが、それによると相対前立腺がん死亡率は 1.01 (0.76-1.33) であり、両群間に差が認められないという結果であった³¹⁾。この研究に対しては、上記のような原論文著者らが行った解析 (割り付け別ではなく受診の有無別に比較した解析) をもってコホート研究として評価しようとする考え方も提起されているが、もとよりこれは不適切であり (III. 方法 5. 対象文献の選択のための系統的総括、11 ページ参照)、しかも論文中では年齢など、コホート研究には不可欠といえる交絡要因についての十分な制御がなされていない。1999 年発表の論文中に記載された背景からは、検査受診群は非受診群に比べて大幅に若年者に偏っており³¹⁾、両群間で死亡率が大きく異なるのは必然である。コホート研究では受診群と非受診群の背景因子をいかに調整して検診受診の有無と死亡率の関係を検討するかが主眼であるにも関わらず、論文中にはそのような配慮を行っている記載がないため、コホート研究として採用することは不適切と判断した。よって本研究は死亡率減少効果の認められなかった無作為化比較対照試験として評価した。

また、15 年間の追跡を行ったノルコーピングの研究³²⁾では、研究の初めの 5 年間は DRE による検診のみが介入群に提供され、PSA 検査が実施された後の追跡は 10 年弱であったが、記載された死亡者数から計算した対象者に対する前立腺がん死亡者数の割合 (追跡年が記載されていないために前立腺がん死亡率とは若干異なるが概ね等しいと考えられる) は介入群・非介入群ともに約 1.3% であり、両群に差を認めなかった。しかし、完全な無作為化ではなく順番で割り付けを行った点で問題があり、また、生検法が吸引細胞診である、検診発見がんの生存率 (前立腺がん死亡をイベントとした場合) が低い、介入群における転移症例割合 (16%) が高い、検診発見がんのうち根治的前立腺全摘除術を受けている割合 (18%) が低いことから、PSA 検診の技術

水準が現在よりも低い可能性がある。

この他に、前立腺がん死亡率減少効果をエンドポイントとした大規模無作為化比較対照試験である PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) 研究、ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) 研究が現在進行中であるが、死亡率に関する報告は現時点では報告されていない。ERSPC のスウェーデン 1 地区の中間報告によると³³⁾、50-64 歳の男性 2 万人を介入群と対照群に割り付け、介入群には 2 年に 1 回の PSA 検査が提供されたところ 10 年間の追跡で M1 (遠隔転移あり) あるいは PSA100ng/ml 以上 (M1 の可能性が極めて高いとして臨床的に用いられている) を示したのが、介入群で 24 人、対照群で 47 人と 48.9% の統計学的に有意な進行がん罹患の減少が報告されている。これは死亡率ではなく代替指標であり、また M1 が確認されていない PSA 異常高値も更に含んだ形であるという点で十分なものではない。

② 系統的総括

Cochrane Library2006 年版の系統的総括は³⁴⁾、2005 年 3 月までに報告されている無作為化比較対照試験を文献の収集条件として行われた。99 文献から 2 文献 (ケベックの研究、ノルコーピングの研究) を評価対象とした。この 2 研究については割り付けの方法や解析の方法等に問題が大きいことを指摘している。2 研究のメタ・アナリシスを行い相対前立腺がん死亡リスクが 1.01 (0.80-1.29) で死亡率減少効果が認められず、結論として集団あるいは選択的および任意型検診における PSA 検査の実施を保証する証拠はないとしている。

③ コホート研究 (表 10)

フローレンスの研究では³⁵⁾、一般家庭医が 60-74 歳の検診対象者を選択し、2 年に 1 回 (計 2 回以内) の PSA 検診を実施し 11 年間追跡した。その結果、検診受診者、非受診者、検診対象外者の前立腺がんの標準化死亡比 (SMR) はそれぞれ 0.48 (95%CI: 0.26-0.83)、0.99 (95%CI: 0.69-1.37)、2.50 (95%CI: 1.51-3.90) であり、検診受診者の死亡率が有意に減少したことを報告したが、全死因死亡率で比較してもそれぞれ 0.73 (95%CI: 0.67-0.77)、1.04 (95%CI: 0.98-1.10)、1.80 (95%CI: 1.64-1.99) であり、検診受診者と非受診者、検診対象外者の間に healthy screening bias による偏りが存在した。著者らは、この結果はスクリーニングの効果かもしれないが healthy screening bias によるものかもしれない、スクリーニングの効果を示す信頼できる証拠とは言えないと結論づけている。

④ 症例対照研究 (表 11)

日本で行われた研究では、基本集団から進行がん 31 人を症例として選択し、オッズ比は 0.36 (0.15-0.87) であった³⁶⁾。しかしこの研究では症例の収集に当たって検診外発見例を収集していないこと、検診方法が様々であること、標本数が少なすぎることで、症例の診断に起因する最後の受診年の受診者名簿を基本集団としているものの評価すべき期間内に症例・対照が基本集団に存在するかどうかの異動状況の確認が論文には記載されていないなどの問題がある。また、ベテランズ・アフエア (アメリカ退役軍人会) の 1991 年から 1995 年の間に前立腺がんの診断を受け、1991 年から 1999 年の間に死亡した 501 人 (うち前立腺がんによる死亡 136 人) を症例群とした研究では、人種や合併症を調整した前立腺がんの前立腺がん死亡のオッズ比は 1.13 (0.63-2.06) で差を認めなかった³⁷⁾。オンタリオの研究では³⁸⁾、死亡率の代替指標として転移がんをエンドポイントとした研究が行われ、オッズ比は 0.65 (0.45-0.93) と有意に転移がん減少効果を示したが、全症例

236人中135人と半数以上を占める60歳以上の群において、対照群のPSA検診受診率が症例群より低いにもかかわらず、この受診により転移がん発症のリスクが減少するという通常は起こらない逆転現象があること、層別化に用いた *exposure observation time* の分布が論文中で示されていないため検証ができないこと、選択基準となったアンケート回答率が症例群69%、対照群51%と低いことが問題とされた。

⑤ 地域相関研究・時系列研究(表12)

前立腺がんの場合、他のがん検診と異なり多数の地域相関研究・時系列研究が報告されている。公共施策としてではなく、あくまで地域の医療現場で広く行われたPSA検査に関する研究が主であるため、大半の研究においてはPSA検査の受診率が測定できず、前立腺がんの罹患率を代替指標として死亡率と比較している。地域相関研究として内的妥当性が高いとされているチロルの研究については見解の異なる複数の論文が報告されているため後述する。

それ以外の研究の中でPSA検診について否定的な見解を示す論文として以下の9文献がある³⁹⁻⁴⁷⁾。

シアトル・コネチカットの研究では、積極的にPSA検診が実施されたシアトルと、そうではないコネチカットを比較し、罹患率は乖離したものの死亡率の推移には差がないと報告しているが、コネチカットでも2-3年の遅れで罹患率が上昇していること、観察期間が短いことなどのデザイン上の問題が残る。またケベックの研究⁴⁰⁾、カナダ・ブリティッシュコロンビアの研究⁴¹⁾では、地域全体で見た場合前立腺がん罹患率の大幅な上昇とその後前立腺がん死亡率のわずかな減少傾向を確認した。しかし、地域別に細分化した場合、前立腺がんの罹患率を代替指標としたPSA検査の実施率と前立腺がん死亡率の間には相関が認められず、量-反応関係がないとしている。ただし細分化することで標本数が小さくなることによる偏りが生じうるという問題点がある。イタリア・ウンブリア州の研究では、*join-point regression analysis*により1997-1999年の罹患率が1970年代末の数倍に増加しているものの、死亡率については明らかな傾向は認められなかったと報告している⁴²⁾。西オーストラリアの研究では、前立腺がんの罹患は1994年をピークに急増したが、死亡率については著変が認められなかったと報告している⁴³⁾。カナダ・サスカチュワンの研究では前立腺がんの罹患は1993年をピークに増加したが、死亡については1996年まで減少は確認されていない⁴⁴⁾。また、イギリスのイングランドとウェールズの研究でも⁴⁵⁾、1990年代前半に前立腺がんの罹患は急増したが、1998年までの追跡で死亡率は変化しなかった。オランダ南東部の研究でも同様であった⁴⁶⁾。スコットランドでは、1989年からPSA検査が行われており、前立腺がん罹患率は増加しているが、死亡率については横ばいで、最後の1996年のみやや低下傾向であった⁴⁷⁾。これらの研究に共通した問題点は1993-1994年に前立腺がんの罹患率のピークを迎えているが死亡の把握期間が1996-1999年と比較的短いという点にあり、進行速度の遅い前立腺がんの死亡率を過小評価している可能性がある。

一方肯定的な見解を示す論文として以下の4文献がある。

米国ミネソタ州オルムステッド地域の研究では⁴⁸⁾、1980-1984年の前立腺がん死亡率を基準として、以後1997年までの5年区切りの死亡率の推移が検討された。1988年以降PSA検査の普及により罹患率は上昇したが、最後の5年間で前立腺がん死亡率は22%減少したものの統計学的に有意ではなかった。SEERを用いてモデル分析を行った米国の研究では⁴⁹⁾、9つの地域において

PSA 検診の実施率の高い地域ほど前立腺がん死亡率が低下する傾向が認められたが、ばらつきが大きく他の要因を加えると断定できないと報告している。米国の 28 州と 2 地域の 40 歳以上の前立腺がん死亡率と罹患率、50 歳以上の 2001 年の PSA 検査の実施率を比較した研究では⁵⁰⁾、罹患率と死亡率の間には相関関係は認められなかったものの、遠隔転移がん罹患率と死亡率、罹患率と PSA 検査の実施率の間にそれぞれ正の相関、PSA 検査の実施率と遠隔転移がん罹患率との間に負の相関を認めている。しかしながら、PSA 検査の実施率と死亡率との相関については評価されていない⁵⁰⁾。WHO の 1979-2001 年の死亡率データを用いて 24 の先進国の前立腺がん死亡率の推移を調べた研究では⁵¹⁾、半数の 12 カ国で有意な死亡率の減少、3 カ国で減少傾向が認められたと報告しているが、これらの国での PSA 検査実施率は入手できないとしている。

チロルの研究では、1988 年からチロル州に PSA 検診が広く行われ、60 歳以上の男性の約 8 割が、少なくとも 1 度 PSA 検診を受診している。このチロル州と、検診があまり行われていないオーストリアの他の州を比較し PSA 検診の効果を肯定する論文と否定する論文が報告されている。Oberaigner らの報告では 1994 年以降前立腺がんの死亡率がチロル州において低下し、1999 年からの 5 年間では、チロル州以外のオーストリアと比較して、統計学的に有意な 19% の前立腺がん死亡率の低下が報告されている⁵²⁾。ただし、この低下に関しては検診開始直後から低下していることから、死に至る可能性の高い患者が治癒したことによるものではなく、すでに転移していながら顕在化する前の患者を医療機関に誘導することによる、内分泌療法における延命効果の影響とする意見がある。一方、同じ地域を対象とした Vutuc らの研究では、50-89 歳を対象に死亡率の推移を join-point regression を用いて検討している⁵³⁾。この結果、チロル以外の地域と比較して、前立腺がん死亡率の有意な減少があったのは 70-79 歳のみであり、joint-point はチロルで PSA 検診が導入された 1993 年以前の 1989-1991 年であるから、前立腺がんの減少は PSA 検診によるものではないと結論づけている。

間接的証拠

ハイリスク集団の設定として、家族歴のあるものにリスクが高いと言われている⁵⁴⁾⁵⁵⁾。白人よりも黒人の方が高いと言われているが、黄色人種と比較した研究はない。

感度・特異度については表 13 に示すとおりである²⁸⁾⁵⁶⁻⁶⁴⁾。同時に行われた直腸診、TRUS (Transrectal Ultrasouography) により発見されたものも含めた生検での診断例を至適基準 (gold standard) とした研究、がん登録などを用いた追跡法による研究などがあるが、感度は 70~92.4%、特異度 84.6~98% に分布している。若年者を低く高齢者を高くというように年齢階級別にカット・オフ値を設定することで、要精検率を低下させる試みも行われているが⁶⁰⁾、60-64 歳の感度を高めるためにカット・オフ値を低下させることで、全体の特異度は低下している。

発見がんの予後については、検診発見がんは外来発見がんに比して早期がんの割合が多く、生存率も有意に高い。ERSPC のロッテルダムの研究では、把握された前立腺がんの T2 以下の割合は研究群で 76.1%、対照群で 49.3% と報告されている。また根治的前立腺全摘術例に限り、PSA 再上昇をエンドポイントとした 5 年無再発生存率は研究群で 89%、対照群で 68% と両群に有意差を認めている⁶⁵⁾。わが国では、検診発見がんは外来発見がんに比して早期がんの割合が多く、検診群の相対生存率が 10 年間にわたり 100% 前後であったのに対し、外来群では 10 年で 40% と不

良であったとする報告がある⁶⁶⁾。

不利益

PSA検査は一般的な血液検査と同様であり、スクリーニング検査自体の不利益は存在しない。検診として考えると、過剰診断と精密検査に伴う偶発症・治療に伴う合併症が不利益に相当する。

① 過剰診断

過剰診断、リードタイム などについては様々なコホート研究やモデル分析が行われている⁶⁷⁻⁷²⁾ (表14)。リードタイムについては5-7年という研究が多いが、2003年の2研究では10年を超える長いリードタイムが報告されている。ERSPCのロッテルダムの研究を用いたDraismaらは、リードタイムを55歳で12.3年、75歳で6.0年と報告している⁷¹⁾。またスウェーデンの研究では、55-70歳でDREとTRUSによる検診を受診しその際にPSAを測定された946人のコホートと、1913年生まれて67歳時にPSAが測定された657人の二つのコホートが設定されて、PSA値により二種類の値 (検診コホート; PSA3.0-9.9:5.3年, 10 以上3.5年、誕生コホート; PSA3.0-9.9:11.2年, 10 以上3.6年) が報告されている⁷²⁾。前者は要精検の基準はあくまでDREとTRUSであり、しかも精密検査として前立腺の3カ所細胞診検査が行われていた時期のものである。よってリードタイムとしては後者の誕生コホートの値が妥当であると考えられる。一方過剰診断については、米国のモデル分析による研究では白人で29%、黒人で44%という報告⁶⁹⁾と、オランダのロッテルダムの研究では55歳で27%、75歳で56% (55-67歳で年1回受診の場合50%) が過剰診断に相当するという報告がある⁷¹⁾。またカナダのモデル分析では50-70歳では84%が過剰診断に該当するという報告がある⁶⁷⁾。

② 精密検査

精密検査としては、経直腸的または経会陰的前立腺生検が行われている。以前は直腸診や超音波ガイド下での異常部位をねらった生検が行われていたが、現在では系統的6カ所生検 (systematic sextant biopsy) あるいは12カ所程度の生検 (extended biopsy) など前立腺全体から標本を採取する方法が標準的とされている。前立腺生検はかつてに比べれば、生検針の改良等により安全性の向上が図られているものの、国内では入院で行われることがほとんどである。生検に伴う偶発症としては、血尿12.5-65%、血精子症29.8-54.0%、直腸出血1.7-57.0%などの軽微な偶発症の頻度は高いものの⁷³⁻⁸⁰⁾、これらの大半は処置を必要としないで軽快する (表15)。また無症候性の菌血症に関しては、生検から15分後に採取した血液培養で16-25%に菌血症を認めたが、発熱に至ったのはそのうちの12.5%に過ぎなかったという報告がある⁸¹⁾。抗生物質の予防投与が生検に伴う感染症に有効であるという複数の報告があり⁷⁶⁾⁷⁷⁾⁸²⁾⁸³⁾、現在では生検前の抗生物質予防投与は必須とされている。頻度は少ないものの重篤な偶発症としては、発熱、前立腺炎、および敗血症がある。38℃以上の発熱は0.8-4.2%、敗血症は0.4%とされている。国内から生検に伴う感染症による死亡例が2例報告されている⁸⁴⁾⁸⁵⁾。

③ 治療

検診発見例としての限局型前立腺がんに対する標準的治療は根治的前立腺全摘除術と放射線療法である。また、最近ではPSA監視待機療法も治療の選択肢の一つになっている。

根治的前立腺全摘除術の合併症としては、心肺合併症2.3-8%、感染・出血3.9-8.4%、治療を要する尿閉17.4%が報告されている⁸⁶⁻⁹⁵⁾ (表16)。1990年代初期の報告では2%の死亡が報告され、ま

た術後長期(1-5年)の合併症として、尿漏れ10-50.8%、尿漏れパッドの利用21.6-31.8%、頻尿10.6-36.8%、勃起困難50-86%、大腸機能の悪化2%と報告されている。ただし国内からの最近の報告では、排尿困難13.8%、尿漏れ12.7%、感染症8.4%といった報告や、心肺合併症2.3%、死亡0.2%といった報告があり、術式や術後管理の進歩により合併症の頻度が低下している。

外部放射線照射の短期の合併症としては、心肺合併症 1.9%、放射線前立腺炎 18.7%、感染・出血 0.4%、尿路感染 7.5%、治療を要する尿閉 7.2%と報告されている⁹⁰⁻⁹³⁾ (表 16)。また照射後長期(1-5年)の合併症としては、尿漏れ 1.8-21%、尿漏れパッドの利用 4.2-4.4%、勃起困難 29.7-73.1%と、全摘除術に比べて軽度であったが、便秘・下痢・血便などの大腸機能障害に関しては総じて 16%と高い傾向が見られた。

証拠のレベル：1-/2-

PSA 検査に関しての直接的証拠として、無作為化比較対照試験では有意な前立腺がん死亡率減少効果を認めた報告は、現時点ではない。ケバックの研究では、無作為化比較対照試験のデザインで実施され、解析時にはコホート研究に変更している。この方法は前述した問題があることから、質の低い無作為化比較対照試験として扱うことが妥当であり、死亡率減少効果を認めた研究ではないと判断する。ERSPC 参加のスウェーデンの中間解析では、対照群に比較し研究群に転移がん罹患率の有意な減少が認められているが、死亡率減少効果を直接示した研究ではない。ノルコーピングの研究では介入群・非介入群に差が認められていない。

症例対照研究では、統計学的有意差を認める研究 2 文献とそれ以外の研究 1 文献で研究結果に一致性がなく、また前述したようにいくつかの重大な問題があり信頼性に欠ける。コホート研究では、介入群が対照群に比して前立腺がん死亡率は減少していたものの全死因死亡率自体が低く、前立腺がん死亡率の減少がバイアスによる可能性があるため信頼できないと著者自らが述べている。

地域相関研究については、15 文献の研究が採用されたが、うち肯定的な結論を示すものは 5 文献にすぎない。その中でもチロルの研究は、内的妥当性が比較的高く統計学的有意な前立腺がん死亡率の減少を示しているものの、別の方法で解析した場合、70-79 歳のコホートでは死亡率減少効果が認められるものの、他の年齢層では認められていないという報告もあり、その理由については現時点で定かではない。これらの地域相関研究で結果が一致しない原因として、追跡期間が異なることが考えられる。地域相関研究は無作為化比較対照試験やコホート研究、症例対照研究などの個人単位で資料を収集した研究と異なり、他の交絡因子が制御できないため、アウトカム(死亡率)の変化が要因(検診)による直接的な影響なのか、他の交絡因子によるものかという判断ができない点で、信頼性に劣る研究である。このような観察的研究の場合、「2+」以上の証拠のレベルを確保するためには、質の高い複数の研究において、一致した関連が示される必要があるが、こうしたことは認められていない。

以上をまとめると、無作為化比較対照試験では死亡率減少効果を示す研究がなく、症例対照研究・コホート研究では死亡率減少効果について結果が一致していない。地域相関・時系列研究でも死亡率減少効果を示唆する研究はあるものの全体としては結果が一致していない。これらのことから、PSA 検診に関する証拠の質としては「1-/2-」とした。

V. 推奨グレード

各検診方法の推奨グレード(表 17)について、有効性評価に基づくガイドライン作成手順⁹⁾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、文献レビュー委員会・ガイドライン作成委員会及び研究班での協議の上、決定した。

最終的に、前立腺がん検診の方法として検討した前立腺特異抗原(PSA) 及び直腸診はいずれも推奨 I と判定した。

直腸診の推奨については、基本的表現とほぼ一致する表現を採択したが、前立腺特異抗原 (PSA) の推奨の表現は、文献レビュー委員会に参加協力した泌尿器科医の委員のコンセンサスが得られたものではないことを付記することとした (泌尿器科医の委員の意見の詳細に関しては、「推奨決定に至る論点」 26-28 ページに後述した)。

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、個人の死亡リスク減少を目的としている。両者の定義及び特徴は、表 1 のとおりである。対策型検診及び任意型検診別に、各検診方法の推奨グレードを表 18 にまとめた。

推奨 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、有効性評価を目的とした研究には、有効性評価への寄与が小さい発見率などの報告は含めないことに留意する。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。

1) 直腸診 : 推奨グレード I

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適切に説明する必要がある。

2) 前立腺特異抗原(PSA) : 推奨グレード I

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。

VI. 考察

1. 有効性評価

がん検診の有効性評価の指標は死亡率が原則であり、代替指標による評価は二義的な証拠となる。死亡率をエンドポイントとすることで、がん検診の有効性評価にとって重要な影響を与えるリードタイム・バイアスやレンジス・バイアスを回避できることが重要な要因である。診療ガイドライン作成に代替指標を用いることは、研究成果を一定の対象集団に適応した場合に誤った結果を導く可能性があり¹²⁾、慎重に対応すべきとされている。がん検診だけではなく、診療に関する先行研究でも代替指標の結果と最終指標の結果が異なった事例や、過大・過小評価の可能性があることなどが報告されている⁹⁶⁻⁹⁹⁾。従って、本ガイドラインにおいて、代替指標による研究結果も検討するが、最終的な判断は当該がんの死亡率減少効果に基づく判断を原則とする。

前立腺がん検診については、無作為化比較対照試験による死亡率減少効果が示されておらず、また公共政策として行っているのはドイツのみであるが、これはDRE単独法である¹⁰⁰⁾。しかし、米国を中心に諸外国では、医療現場でのルーチンワークという形で、高齢男性へのPSA検査が広く普及しているが、これらはいくまでも任意型検診としての実施に限られていて、公共政策としての実施ではない。前立腺がん検診は有効性評価研究の成果を待たず、医療において普及してしまったために、報告された研究の大半が観察的研究であり、しかも地域相関研究が抜きん出て多いという状況は、他のがん検診に比べて非常に特殊な状況である。従ってこれらの地域相関研究、時系列研究をどう評価するかが、キーポイントとなる。本ガイドラインにおいても、地域相関研究の扱いについて議論を重ねた。

前立腺がん検診で行われた地域相関研究については、PSA検査の受診率を測定できないため、前立腺がんの罹患率を受診率の代替指標として用いた研究が多く見られた。米国における研究でPSA検査の普及に伴う前立腺がん罹患増加が報告されていることから¹⁰¹⁾¹⁰²⁾、PSA検査の受診率が直接把握されていない場合でも、前立腺がんの罹患率と死亡率を検討した研究を採用し検討することとした。ただし、地域相関研究は集団単位で要因とアウトカムとの因果関係を推計する研究手法であり、コホート研究や症例対照研究などの個人単位で資料を収集した他の観察的研究に比べれば、交絡因子の影響を検討するには自ずと限界がある。諸外国の診療ガイドラインにおいても、地域相関研究や時系列研究はコホート研究や症例対照研究よりも質の低いものとして扱われているが、公衆衛生ガイドラインではほぼ同等の扱いをしているところもある^{10) 11)}。しかし、がん検診の評価は診療ガイドラインの範疇で行われており、検診をはじめとする予防対策を対象としているUSPSTFやCTFPHCは地域相関研究や時系列研究を証拠となる研究としてはとりあげていない¹³⁾¹⁴⁾。地域相関研究・時系列研究は研究デザインの制約上、検診と死亡率減少との因果関係を必ずしも明確にはできないため、単独の研究での評価は困難ではあるが、重要な情報を示唆することも事実である。よって、地域相関研究・時系列研究については証拠の質として「2+」あるいは「2-」として評価することとした。この状況で地域相関研究の各論文について検討したが、前立腺がん死亡率減少効果を認めないとする論文、認めたとする論文双方に、デザイン上の問題点が認められた。チロルの研究は確かに受診率、罹患率の双方が把握されており、内的妥当性の

高い研究ではあるが、有効性を示す同レベルの研究が存在しないことも併せて、地域相関研究全体では「一致がない」ことから「2-」とせざるを得なかった。

受診率の低さや解析方法など種々の問題が指摘されていることから、ケベック研究は無作為化比較対照試験としては質が高いとはいえず、また、死亡率減少効果があるとは判断し難い。ケベック研究について多くのガイドラインでの評価は同様であり、死亡率減少効果を示す証拠とはみなされていない(5.諸外国におけるガイドライン等との比較参照)。また、コホート研究や症例対照研究においても、一致した研究結果は得られておらず、本ガイドラインでは、PSAによる前立腺がん検診について、全体をあわせても「1-/2-」という証拠の質と判断した。

米国における前立腺がんの罹患・死亡の動向については、前立腺がん検診の影響が指摘され、検討されている¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾。SEERのデータを用いたjoin point regression analysisでは、人種により若干の差はあるが、前立腺がんの罹患は1980年半ばから増加し、1992-1993年にピークとなり以降減少、死亡率は1987年以降に増加し1991-1992年以降減少傾向に転じている¹⁰⁵⁾。米国FDA(Food and Drug Administration)がPSAを認可したのは、前立腺疾患のモニタリングの使用については1986年、早期診断については1994年だが、Prostate Cancer Awarenessによる無料の検査提供が1989年から開始され、1991年以降には受診者が急増している²³⁾¹⁰⁶⁾。しかし、PSA検査のlead timeが5-7年であることから⁶⁷⁻⁷²⁾、前立腺がん死亡の減少は、検診の普及に即呼応しただけとは考えがたく、治療法の進歩による影響が示唆される。また、前立腺がん死亡の増減に、死因の誤分類の影響も指摘されている¹⁰⁷⁾。

今回、評価対象とした地域相関研究・時系列研究の結果をみても、これらの研究は各個人の受診歴を正確に把握したものではないため、詳細な情報を追加したり、緻密な解析を行ったとしても、がん検診による死亡率減少効果を、他の医療サービス(診断や治療など)と識別し、単独で示すことは不可能である。

2. 不利益に関する評価

PSAによる前立腺がん検診では、有効性評価だけではなく、不利益が重要な検討課題である。定量的な不利益の評価は困難ではあるが、他のがん検診と比べても、特に過剰診断が大きな問題となっている。米国とオランダの研究での過剰診断の割合の定義は、「放置しても症状発現しないがん/検診発見がん」であり⁶⁹⁾⁷¹⁾、一方カナダの研究での定義は、「放置しても死に至らないがん/死に至るがん」であるため⁶⁷⁾、成績を一概に比較することはできないが、これまでのモデル解析によると、人種、年齢などの差や解析方法による違いはあるものの、25-84%と推定されている。一方、従来、前立腺がんは、ラテントがんの割合が50歳以上で13-27%と報告されており、人種差がないことが指摘されている⁵⁾。このため、そもそもがん検診の評価は一般に局在がん(早期がん)の増加をもって代替指標として評価することはできないが、前立腺がん検診においては過剰診断、リードタイム・バイアス、レンジス・バイアスの問題が顕著なため、特にその点に注意すべきことが、PSA検査の普及段階から指摘されている¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾。

PSA検査は一般的な血液検査と同様であり、スクリーニング検査自体における不利益は存在しないが、スクリーニングにおける精密検査と治療後の合併症については、PSA検診の不利益とし

て従来議論されてきた問題点である。精密検査に伴う偶発症の発症率(7.0-69.7%)は、他のがん検診と比較した場合、比較的高い(胃:胃内視鏡検査0.0076%、大腸:大腸内視鏡検査0.069%、肺:気管支鏡検査1.30%)¹⁶⁾¹¹²⁾¹¹³⁾。要精検とされるものすべてに前立腺生検が行われるものではなく、大半がPSAの再検査で済まされているとしても、生検の実施については慎重に判断されるべきである。

米国においても、前立腺がんの診断例の70%以上は局在がんである¹¹⁴⁾。その主たる治療には根治的前立腺全摘術、放射線療法、待機療法がある。そのなかで、手術後の合併症が大きいことが従来から問題視されている。手術療法と待機療法の治療成績を検討した無作為化比較対照試験では、10年間の経過観察で手術により前立腺がん死亡が44%減少(relative risk 0.56, 95%CI: 0.36-0.88)、全死因死亡が26%減少した(relative risk 0.74, 95%CI: 0.56-0.99)¹¹⁵⁾。一方、高齢者を対象とした経過観察では、low-grade tumorを有する高齢者は、前立腺がん以外の死因で死亡することが多いと指摘されている¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾。特に性機能・排尿機能共に、高齢者の合併症頻度が高いと報告されている⁸⁶⁾。Prostate Cancer Outcome Studyは追跡調査を行い、治療後5年を経過しても性機能・排尿機能に障害を認めているが、前立腺全摘術と放射線療法に差はないとしている⁹⁰⁾。しかし、Madalinskaらの研究では性機能・排尿機能障害は手術例に高いが、SF36による包括的HRQOL尺度には差がないとする報告⁹²⁾もあることから、合併症があってもHRQOLには改善傾向が示されている。

米国では、PSA 検査の受診率が高齢者においても比較的高いが、余命が10年に満たない場合には、利益が不利益を上回る可能性は、さらに少ないであろうと指摘されている¹¹⁸⁾。このため、PSAをがん検診として推奨しているAmerican Cancer SocietyとAmerican Urological Associationにおいても、その対象は余命が10年以上であるとしている¹²²⁾¹²³⁾。有効性が示唆されたチロル研究でも死亡率減少効果は19%であり、単純な比較は困難であっても、利益と不利益の差はそれほど大きくはない可能性がある。従って、大規模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場合であっても、治療により前立腺がんの死亡を回避するという意味での利益が、過剰診断による過剰治療やそれに伴う合併症などの不利益を上回るかどうか、またその可能性が期待できる対象年齢についての検討が必要である。

3. 推奨決定に至る論点

最終的に、前立腺がん検診の方法として検討した直腸診及び前立腺特異抗原(PSA)はいずれも推奨Iと判定された。平成19年8月までの研究班内の検討において、前立腺特異抗原(PSA)による前立腺がん検診の証拠のレベルは「1-/2-」との判断で、研究班全員の合意が得られた。そのため、証拠のレベル「1-/2-」の場合の当班の判断基準に従い⁹⁾、推奨Iと判断することの同意は得られた。しかし、その表現については文献レビュー委員会に属する泌尿器科委員の合意は得られず、泌尿器科委員5人がガイドライン公表直前の平成19年10月5日(分担研究者は平成19年10月31日)に当研究班を辞任した。ただし、辞任に至るまでの泌尿器科委員の意見は参考資料とし、その対応を含めて記載した。

証拠レベル判定の過程において、大半の研究の個別評価に関しては大筋で全体の合意ができたが、一部の研究の評価について、文献レビュー委員会の泌尿器科医の委員がその他の委員と異な

る見解を示した。具体的には、以下のようなものであった。1) チロル研究では、追跡調査が現在も継続されており、最も新しい2003年までのデータを基にしたOberaignerらの研究では年齢階級別の検討を行い、全年齢階級において死亡率減少効果を認めている⁵²⁾。2) ERSPCに参加しているスウェーデンの無作為化比較対照試験で進行がん罹患が49%減少した研究³³⁾は死亡率減少効果を示唆する重要な結果である。3) 近年認められている米国における前立腺がん死亡の減少¹¹⁰⁾は、PSA検診の普及と治療法の進歩の相乗効果と考える。

推奨決定の段階では、文献レビュー委員会の泌尿器科医の委員から、①全国の市町村の70%が前立腺がん検診として導入していること¹¹¹⁾、②対策型検診としては自己負担額も高く、受診動機の任意性が大きいこと、③日本泌尿器科学会が中心となってPSA検診のためのインフォームド・コンセントマニュアルの作成が進められていること、④ERSPCやPLCOによる大規模な無作為化比較対照試験の結果が2-3年中に判明する予定であるが、その結果は有望視されていること、などが報告され、市町村ですでに導入されているPSA検診が中止となった場合、無作為化比較対照試験による死亡率減少効果が確認できた後に再開することで混乱を招くよりも、移行措置として実施を継続すべき、との意見が出された。具体的には、証拠のレベルを1/2とする点は同意するが、この結果として推奨Iとなり、対策型検診として推奨されないという状況を回避したいとする要望であった。

この要望に基づき、文献レビュー委員会の泌尿器科医の委員により提案された推奨の表現は以下の通りであった。

「前立腺特異抗原(PSA)による検査は、前立腺がんの早期診断をする上で有用な検査である。最新の時系列研究での死亡率減少効果、無作為化比較対照試験で転移がん(進行がん)の罹患率減少効果など、死亡率減少効果を示唆する結果がでていたため対策型検診としての受診機会を維持すべきである。しかし、現在重要な研究が進行中であるため、現時点での推奨度は確定できない(判定保留)。任意型検診として実施する場合には、利益と不利益について適切に説明する必要がある。現在進行中の重要な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。」

上記意見に関する当研究班としての見解は、証拠レベル判定1)2)に関しては本文中(IV.結果2.検診方法の証拠、17-21ページ参照)、3)に関しては本文中(VI.考察1.有効性評価、24ページ参照)に記載した通りである。また、仮に証拠レベル判定における上記意見中の見解が正しいと仮定しても、死亡率減少効果に関して結果は一致していないという結論は変わらないため、その採用の如何に関わらず、推奨グレードが「I」であることも変化することはない(III.方法6.検診方法別の評価、12ページ参照)。また、推奨の表現に関しては、推奨グレードIとした場合には、対策型検診としては推奨しないことが本ガイドラインの原則であり、上記における「対策型検診としての受診機会を維持すべきである」という表現は、対策型検診の実施を容認することと同義となり、推奨Iの原則に反する内容であった。証拠のレベルを1/2と判定した検診を推奨グレードIとしない、または、推奨グレードIと判定した検診を対策型検診として推奨する、とするには、当研究班における推奨グレードの判断基準を変更する必要があるが、今回の事例を考慮しても、その定義の変更は適当ではないと判断した。また、「判定保留」という表現はガイドライン使用者にとって理解しにくく、現状追認となりかねないことから、そのような表現は当研究

班としては採用しないこととした。ただし、転移がんをエンドポイントとした無作為化比較対照試験の中間結果が公表され、欧米での大規模無作為化比較対照試験の結果の公表も間近いという事情を配慮して表現を検討した。その結果、欧米での無作為化比較対照試験の結果が2008年以降に公表された場合は、ガイドライン更新の時期を待たず、公表後速やかに改訂を検討することを付記することとした。さらに、この最終判断は、文献レビュー委員会に参加協力した泌尿器科医の委員のコンセンサスが得られたものではないことを付記することとした。

最終的な判断は、有効性評価に基づくガイドライン作成手順⁹⁾の原則に従い、対策型検診に関する推奨の表現は「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。」とした。当研究班としての最終的な公式見解は、4ページの総括表および「IV. 結果」「V. 推奨グレード」の章に前述した通りである。

4. 対策型検診と任意型検診

対策型検診及び任意型検診について、本ガイドラインでは、表1に定義し、各検診について推奨を決定している⁹⁾。両者の特性は、Milesらが指摘しているように、検診の目的や方法、利益・不利益の考え方が異なる¹¹⁹⁾。対策型検診は、対象集団の死亡率を減少することを目的とした公共政策として行われる。その目的を達成するためには、科学的根拠に基づく判断が必須である。一方、任意型検診は公共的な対策とは異なり、個人のリスク減少を目的として医療機関などが任意で提供する検診が該当する。両者は基本的ながん検診の提供体制やその目的により識別されるものである。いずれの検診も受診の判断は常に受診者本人の主体性によるものであり、受診者個人の任意の判断による受診であることや自己負担の多寡が対策型検診と任意型検診を識別する要因とはならない。また、現段階では対策型検診としての基本条件を十分には有しない検診であっても、公共性のある住民検診は任意型検診と同義ではない。

対策型検診はヨーロッパにおける組織型検診（Organized Screening）とは、厳密な意味では相違するが、基本概念は同一である。ただし、わが国における対策型検診の現状を考慮し、現状に即した対策型検診と対策型検診の理想型である組織型検診を識別した。Hakamaらによる組織型検診の定義では、1) 対象となる集団が明確化されている、2) 対象となる個人が特定されている、3) 高受診率を担保できる体制、4) 精度管理体制の整備、5) 診療・治療体制の整備、6) 検診受診者のモニタリング、7) 評価体制が必要とされている¹²⁰⁾。わが国における対策型検診は、ヨーロッパにおける組織型検診のように系統的に整備されておらず、未成熟な段階にとどまっている。しかし、本ガイドラインでは、対策型検診を対象集団における当該がんの死亡率減少を目的として、公的な予防対策として行われる検診と定義している⁹⁾。このため、検診提供者は科学的根拠に基づく適切ながん検診を責任をもって実施すると同時に、偶発症や受診者の心理的・身体的負担などの不利益を最小にするよう努めるべきである。また、わが国におけるがん検診を推進する上で、がん対策基本法の目標となるがん死亡の減少を達成するためには、対策型検診のあり方を見直し、組織型検診に向けての改善を推進することが必要である。

一方、任意型検診とは、個人の死亡リスクの減少を目的とし、医療機関や検診機関が任意で提供するがん検診を意味する。任意型検診には、検診機関や医療機関などで行われている総合健診

や人間ドックなどに含まれているがん検診が該当する。対策型検診との相違は公的な検診とは異なり、任意の医療機関ががん検診を提供することにある。このため、有効性の確立していない検診が選択される場合もあるが、対策型検診と同様に科学的根拠に基づく検診方法が提供されることが望ましい。受診についても、個人の任意性が尊重されるが、適切な選択を行えるように、検診従事者は常に正しい情報を提供することを心がけなければならない。

5. 諸外国におけるガイドライン等との比較

前立腺特異抗原(PSA)によるがん検診を国策として取り上げている国はないが、スペインにおいて、50-69歳男性を対象とした検診が検討されている¹²¹⁾。しかしながら、PSA検査は急速な普及をみていることから、がん検診としてどのように対処すべきかが課題となっている。このため、診療ガイドライン、公衆衛生ガイドライン、系統的総括を含むエビデンス・レポートなどで数多く取り上げられている⁷⁾²²⁾³⁴⁾¹²²⁻¹³⁶⁾ (表19)。

PSA検診を明確に推奨しているのは、American Cancer Society、American Urological Association及び日本泌尿器科学会である¹²²⁾¹²³⁾¹²⁴⁾。米国におけるガイドラインはいずれも任意型検診を対象としたものである。一方、米国のその他のガイドラインなどでは、対策型検診・任意型検診のいずれにおいてもPSAによる前立腺がん検診は推奨していない。

ヨーロッパにおける評価は主として対策型検診を対象としたものであり、その結果は否定的である。政策決定の支援ツールとして作成されているWHO-ECによるHealth Evidence Network(HEN)のレポートは、これまでの研究やガイドライン・Health Technology Assessmentレポートなどをレビュー・検討し、現段階では、公共政策として前立腺特異抗原(PSA)による検診を導入すべきではないと結論づけている¹³⁰⁾。また、英国では、NHS Health Technology Assessment Programme¹³²⁾の結果をもとに、NHS National Cancer Screening ProgrammesはPSA検診を推奨していない¹³³⁾。さらに、泌尿器科医が主体であるEuropean Association of Urologyであっても、対策型検診の導入には証拠不十分という評価である¹³¹⁾。

米国のガイドラインは、任意型検診を対象としている。このため、American Cancer SocietyとAmerican Urological Associationのガイドラインでは、50歳以上を対象とし、前立腺がん検診の利益と不利益を説明した上で決断するShared Decision Makingを行うことを勧めている¹²²⁾¹²³⁾。一方、USPSTF及びPDQはいずれの方法を用いた前立腺がん検診も証拠は不十分と判断している²²⁾¹²⁵⁾。USPSTF、及びUSPSTFを根拠としているAmerican Academy of Family PhysiciansやVA National Center for Health Promotion and Disease Preventionでは、前立腺がん検診を積極的には推奨しておらず、実施の条件としてShared Decision Makingを提示している²²⁾¹²⁷⁾¹²⁸⁾。

わが国の評価には、久道班報告書と日本泌尿器科学会による前立腺がん診療ガイドラインがある⁷⁾¹²⁴⁾。久道班報告書は対策型検診を対象としており、PSAによる前立腺がん検診は保留、直腸検診については相応の証拠はないと判断している⁷⁾。日本泌尿器科学会による前立腺がん診療ガイドラインでは、欧米での評価について、「国および学会によって立場が異なるが、検診の利益と不利益を説明した上で、希望者に対して前立腺がん検診を行うべきと考えられている」としている¹²⁴⁾。一方、今後の方向性については、「現時点では、前立腺がんの本邦における現状と将来

予測、検診受診による利益と不利益を広く住民に啓発した上で、受診希望者に対して最適な前立腺がん検診システムを提供する体制が整備されることが望まれる」としており¹²⁴⁾、その対象が任意型検診に限定したものか、対策型検診までも意図しているかが不明確である。

対策型検診としての前立腺がん検診は実施されていないものの、任意型検診としての PSA 検査は各国で普及しており、この点についての対応は、前立腺がん検診の利益と不利益を説明した上で行う Shared Decision Making に基づき、個人の判断に委ねるという USPSTF²²⁾と任意型検診であっても推奨しないという New Zealand Guideline¹³⁶⁾の両者が存在する。New Zealand Guideline では、当研究班と同様に population-based screening と opportunistic screening に識別しているが、いずれの検診においても PSA 検診は推奨していない¹³⁶⁾。USPSTF では、前立腺がんの評価判定時には推奨 I とし、証拠不十分のため推奨は不能としていた²²⁾が、2007 年には推奨表現の曖昧さを是正し、推奨 I については受診者への利益と不利益の判断が困難であることを説明する表現が追加された¹³⁷⁻¹³⁹⁾。米国においては、Medicare を除き、基本的には任意型検診であることから、Shared Decision Making を重視するという点では、American Cancer Society と American Urological Association も USPSTF と同様である¹⁴⁰⁾¹⁴¹⁾。

6. がん検診におけるインフォームド・コンセント

我が国でのがん検診全般について認められることであるが、その利益と不利益については、現状では十分な説明が行われていない。PSA 検診についても、市町村においてインフォームド・コンセントが行われているという状況は考えがたく、受診者が適切な情報のもとに、受診の判断を行いうる状況が整備されているとはいえない¹⁴²⁾。諸外国においても、前立腺がん検診の普及は、精密検査や術後の合併症を含め、様々な問題を提示している。前立腺がん検診を対策型検診として導入している国はないが、任意型検診としての普及は容認せざるを得ない状況にあることも事実である。その際、Shared Decision Making や Informed Decision Making を行える環境を整備し、個人の嗜好を加味した上で正しい判断が行える環境整備が求められている¹⁴⁰⁾¹⁴¹⁾。英国では、前立腺がん検診を対策型検診としては推奨していないが、任意型検診として行われている現状に配慮し、NHS National Cancer Screening Programmes で受診者に向けて説明のためのパンフレットの作成など、前立腺がん検診に関する情報提供を行うと共に、前立腺生検について検討を行っている¹³³⁾。

検診の提供者ならびに検診実施団体は、受診者への情報提供という観点において、利益を過大評価することなく、どのような科学的根拠があるか、またそれは適切と判断しうるものか、さらに利益と同等に不利益に関する情報を伝達する必要がある。そのためには、検診従事者ががん検診ガイドラインについて十分理解すべきことはいまでもない。本ガイドラインの評価を真摯に受けとめ、対策型検診においては、市町村の保健行政担当者が実施の適否に関する適切な判断をすることが期待される。また、任意型検診を行う場合には、がん検診提供者は、死亡率減少効果が不明であり、不利益が無視できないことを検診受診者に十分に説明する責任を有する。ただし、個人のリスクを低減することを目的とした任意型検診においては、受診者の価値観を踏まえた上で選択する余地は残されている。この場合、医療従事者は科学的根拠を明確にした上で、受診者の選択を支援するための情報提供を行うことが基本である¹⁴⁰⁾¹⁴¹⁾。しかしながら、市町村におい

てがん検診を担当する保健師とそれを指導する立場にある医師の間では、がん検診に関する知識に大差がないということが指摘されている¹⁴²⁾。今後、科学的根拠に基づくがん検診を推進し、適切な情報提供を行うためには、検診従事者への啓発・教育も今後取り組むべき課題である。

7. ガイドラインの関係者及び関係団体への関与

ガイドライン作成において、利害関係者とどのような関係を築くかは、重要な課題である。

これまでの他のガイドラインの作成過程で問題となったのは、ガイドラインの作成母体である文献レビュー委員会及びガイドライン作成委員会のメンバーに当該がん検診の評価研究を行った研究者や臨床医が含まれ、委員会のメンバーが自ら行った研究を評価するという状況にあったことである¹⁶⁾¹¹²⁾¹¹³⁾。こうした状況を容認せざるを得ない背景としては、証拠となる文献レビューをはじめ、ガイドライン作成のための実務作業を担当できるがん検診専門家が非常に少なく、研究者とレビューアが重複せざるを得なかったという実情がある。前立腺がん検診ガイドライン作成にあたり、泌尿器科医である分担研究者1名を含み、この他4名の泌尿器科医に研究班独自で依頼し、その協力のもとにガイドラインを作成した。泌尿器科医の選定に当たっては、当研究班のメーリングリスト及び研究班OB（主として第1回祖父江班の分担研究者・研究協力者で構成される）により推薦を依頼すると共に複数の泌尿器科医にヒアリングを行い、メンバーを選定した。作成過程の透明化を図るためにも、ガイドライン作成に関与するメンバーの選定には広く人材を求めるべきと考えたためである。前立腺がん検診においては、ガイドラインの作成の科学的根拠となる国内の研究が極めて少ないことから、作成メンバーが同時に評価対象となる研究論文の著者でもあるというこれまでのガイドラインで問題となった状況は回避できた。しかし、次の更新に向けてレビューアの確保のための啓発・教育を含めた対策が必要なのはいうまでもない。

前立腺がん検診ガイドライン作成段階で、問題とされたのは日本泌尿器科学会との関係である。2007年7月のガイドライン作成の最終段階（外部評価未実施段階）において、日本泌尿器科学会より当研究班メンバー（主任研究者・分担研究者・研究協力者・事務局）及び外部評価予定者の全員に、当研究班で作成中のガイドラインの内容に関する要望書が送付された¹⁴³⁾。その後の日本泌尿器科学会と協議の末、学会推薦として外部評価委員を受け入れることと公開フォーラムにおける指定発言の機会を設けることで合意した。しかし、公開フォーラム直前に日本泌尿器科学会主催の記者会見が開催され、学会理事長、外部評価委員である学会役員、当研究班の委員1人が出席し、学会の見解として反論を行った。

以上の経過を踏まえ、今後、同様の関連団体とどのような関係を築くべきかという問題が浮上した。今回、ガイドラインの作成途上に日本泌尿器科学会から要望書を主任研究者のみならず、研究班に参加・協力する個人宛に送付されたことは、研究班における研究の自立性や他の外部評価委員の公正・公平な評価に影響を与える可能性がある。また、ガイドラインが未公開のドラフト（草稿）段階で当研究班の許可なくその内容が社会に公表されることは、当研究班の意図しない様々な影響を及ぼす可能性がある。諸外国のガイドライン作成では、学会・大学などの学術団体との密接な関わりを持つところもあれば、完全な独立性を保っている団体もある。ガイドライン作成に関与できる人的資源などの問題もあるが、基本的には作成団体が各自の独立性を保ち、

その責務によりガイドラインが作成されている。しかし、その結論が常に一致するわけではなく、利害関係も生じることがある。こうした現状に配慮した上で、当研究班の自立性を保つためには、関係団体のガイドライン作成過程での関与をガイドライン作成手順の上に明確化する必要がある。

2006年に更新された英国 NICE のガイドライン作成手順において、関連団体の関与として事前のヒアリングを行うことやガイドライン会議での議論の場での傍聴に留めること（推奨などの決定には関与できない）などが明確化されている¹⁹⁾。当研究班においても、今回の経験を踏まえ、1) 対象となるがん検診に関与する関係団体へのヒアリングを事前に行うこと、2) 同団体からの要望があった場合には、外部評価委員のメンバーの一部に同団体推薦メンバーを加えること、3) 同団体に対してガイドライン・ドラフトの送付を行い、公開フォーラムの参加を求めることをガイドライン作成の手順に定式化して組み入れることを検討していきたい。今回の日本泌尿器科学会との経緯においても、2) 及び 3) について合意が得られ、対応したことを明記する。

8. 今後の研究課題

PSA あるいは直腸診による検診の双方ともに、本ガイドラインでは有効性が確立していないとした。しかし、PSA 検診の場合、現在 PLCO や ERSPC という大規模無作為化比較対照試験が進行中であり、前述したような転移がんの罹患率の減少といった代替指標の成績が一部の地域での中間解析結果として報告された。この成績は PSA による前立腺がん検診の死亡率減少効果を期待させるものではあるが、あくまで代替指標による評価にすぎない。従来諸外国のがん検診に関するガイドラインにおいても、有効性を評価する指標は当該がんの死亡率であることは、共通したルールであることから、本研究班においても同様の判断基準を保っている。ERSPC の中心的存在である Schröder らは、スウェーデン研究の結果を好意的に受け止めつつも、その問題点を指摘し、この中間結果をもって ERSPC 全体の最終結果として死亡率減少が予測できるとは判断していない¹⁴⁾。代替指標のみで有効性を評価し、公的施策として実施すべきかどうかという推奨まで決めることの是非については、未だ諸外国も含めて議論さえされていない状況であり、現時点で代替指標のみで評価することは差し控えた。しかし、PSA 検診の有効性については、今後前述した大規模無作為化比較対照試験から死亡率減少効果に関する成績が数年以内に報告される予定であり、その際には、直ちに本ガイドラインの見直しを行う必要がある。

本ガイドラインでは死亡率減少効果という検診の利益と、不利益の双方をあわせて推奨のレベルを決めている。大規模無作為化比較対照試験の中間解析や、時系列研究のうち死亡率減少効果を示唆する報告において、PSA 検査実施群での前立腺がん罹患率の上昇は極端に大きく、この大きさがその後観察されはじめている死亡率の減少の大きさに見合うものかどうかは定かではない。前述したように過剰診断は 27-84%と比較的大きく、かつバラツキの大きい割合が報告されている。国内においても過剰診断の割合やリードタイムの検証が必要であり、過剰診断の割合と死亡率減少効果の大きさを比較吟味した上で、公的資金を用いた検診として実施すべきかどうかが決まるべきである。このため、大規模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場合であっても、過剰診断・過剰治療などの不利益について、より質の高いデータを収集する必要がある。さらに、過剰診断が想定される例に対して **Active follow up** を行うことの妥当性や、

QOL や経済性に関する検討も進められるべきである。

前立腺がんは、確かに我が国でも増加傾向にあるが、年齢調整罹患率は10万人対10～30程度である¹⁾。一方、特に米国ではその10倍程度の罹患率であり¹¹⁰⁾、その差は大きい。このような差を生む背景としては食生活や人種の差などが考えられるが、欧米と日本との間で、前立腺がんの人種差があるかどうかは定かではない。たとえ欧米で無作為化比較対照試験により有効性が示されたとしても、その結果を前立腺がんの罹患が低い日本に導入することの是非については、生物学的な差の有無を含めた検証が必要であることから、国内で有効性に関する研究を直ちに開始すべきである。国内でのこれまでの有効性評価に関する研究の数は乏しく、また研究班報告や和文雑誌への投稿にとどまっている。今回、当初の文献検索では、他のガイドライン作成時に比べ、わが国における前立腺がん検診に関する文献が抽出されたにもかかわらず、最終的に証拠判定に用いられた直接的証拠は1文献（症例対照研究和文1文献）のみであった。現在、財団法人前立腺研究事業団の前立腺がん撲滅推進委員会は、前立腺がん検診研究班（主任研究者田中啓幹）により、モデル地区（前立腺がん検診推進地区：北海道、群馬、広島、長崎）と対照地区との前立腺がん死亡率を追跡検討するコホート研究を行っているが、現在まだ結果は公表されていない。今回評価対象となった諸外国での時系列研究では、PSA 検査実施率そのものの把握が困難なため、罹患率で代用した研究が大半であった。死亡率の減少が確認されている研究もあったものの、その時期と PSA 検査普及時期との関連を裏付ける資料に乏しく、治療法の変遷等の影響ではないかという点が議論になった。我が国で同様の研究を行う場合でも、その点に注意し、PSA 検査実施率、治療法の変遷等の経時的モニタリングを併せて行う必要がある。地域相関・時系列研究にこだわらず、むしろ無作為化比較対照試験やコホート研究などの大規模な研究を国内で実施することが望まれる。コホート研究は個人単位でのリスク要因を把握し追跡すること、同様の対照群を設けるものであり、基本的には無作為割り付けのない比較対照試験である。PSA 検診の有効性を評価するのであれば、医療機関が限定された異動の少ない複数の地域をコホートとして設定し、医療機関および検診等の受診記録を参照することで PSA 検査の個人単位での受診状況を把握すること、地域での前立腺がん患者の罹患を把握するような研究を計画すべきである。

近年、がん検診の有効性評価に関する研究は、ますます遂行困難になりつつあり、検診機関・研究施設、あるいは自治体などの単独の努力のみでは実施不可能な状況になってきている。特に、個人情報保護への過剰な対応により、地域がん登録を利用した感度・特異度の測定や、追跡調査等の実施が極めて困難な状況にある。このままでは新しい検診方法が有効であるか否かの評価は不可能な状況が続くことが懸念される。本来、国民が益を享受しうるはずの検診法があったとしてもそれを広めることはできず、逆に害を及ぼす検診法があったとしても歯止めをかけることもできない。がん検診の有効性評価には、がん罹患及びがん死亡の情報が必須であり、国は、がん登録を含め、それらの情報が有効に活用されるようなシステムを構築するために必要な努力を行うことが求められている。また、その上で、国の主導で大規模な研究組織を立ち上げて、各種検診法の有効性評価を進める必要がある。

Ⅶ. おわりに

本ガイドラインは作成開始から公表に至るまでの間、従来のガイドラインとは異なる様々な障害があった。ガイドライン・ドラフトを公開し、公開フォーラムを終了後、研究班に参加協力していた泌尿器科委員全員が辞任するという不測の事態があったが、すでに作成段階から議論があり、確定版の公表が待たれている現状から、できるだけ早く公表すべきと判断した。このため、完成直前まで参加していた泌尿器科委員の意見が随所に残っているが、むしろ、この点は、実際の医療の現場での理解を容易にするものと考え、ほぼそのままの形で記載している。

わが国におけるがん検診は、公的施策として市区町村を実施主体とする住民検診が実施されているが、公的施策として行われるがん検診以外にも、職域の法定健診や人間ドックなどでも少なからずがん検診が実施されている。PSA 検診は、前立腺財団の報告によれば、2000 年には全国市町村における実施は 14.7%にすぎなかった¹¹⁾。しかし、同財団の 2006 年調査では 70.6% (回収率 78.2%)、厚生労働省の同年の報告では 42.1% (全数調査) であり、全国市町村のほぼ半数が実施している現状にある⁸⁾¹¹⁾。2001 年には久道班報告書において PSA 検診の有効性に関する証拠は不十分と判断されたが、科学的根拠に基づきどのように政策決定を行うべきかについての回答 (推奨) が明確には示されていなかった⁷⁾。結果として、ガイドラインの内容について検診従事者に十分な理解が得られず¹⁴²⁾、有効性に関する科学的根拠を反映しない政策決定が行われた側面もある。しかし、2003 年には、わが国のみで行われていた神経芽細胞腫の検診について科学的根拠が見直され、休止の判断が行われるなど¹⁴⁵⁾、政策決定の基本概念の変更が求められるようになった。すなわち、科学的証拠が不十分ながん検診が普及している現状を正し、科学的根拠に基づく政策決定を行うためのガイドラインが求められていた時期でもあった。これまで 2002 年から作成・更新を開始した本ガイドラインでは旧老人保健事業の対象であったがん検診を検討してきたが、普及状況を考慮し、前立腺がん検診について同様の検討が必要と判断し、今回検討するに至った。その結果、前立腺がん検診については、直腸診及び PSA のいずれも、有効性評価に関する研究が不十分な現状にあり、対策型検診として推奨するに至らなかった。本ガイドラインの評価に基づき、有効性の確立したがん検診であるか否かの判断を最も重視し、不利益についても考慮した政策決定を期待するものである。

諸外国においても、PSA 検査が任意型検診として急速に普及しているが、対策型検診としての実施の判断は、大規模無作為化比較対照試験の結果を待っており、現在まで公的施策としての導入はされていない。しかし、一部の中間解析からは死亡率減少効果も期待されており、こうした新たな研究成果について時宜を得て適切に判断し、政策への適用可能性を示すこともガイドラインの役割である。2012 年までには、有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順⁹⁾に基づいて、今回判定が保留となった方法と新たな検診方法の検討も含め再評価を行う予定であるが、現在進行中の大規模無作為化比較対照試験の研究結果が明らかになり次第、速やかに改訂を検討する予定である。

文献

- 1) 国立がんセンターがん対策情報センター
<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index.html> (2007.7.20.アクセス)
- 2) 統計で見る大阪府のがんーがん死亡の激減を目指してー (大阪府立成人病センター調査部) 2006.
- 3) Henrik Grönberg. Prostate cancer epidemiology. *The Lancet*, 2003;361:859-864.
- 4) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, eds. *Cancer incidence in five continents*. Vol VII. Lyon: IARC Sci Publ, 1997.
- 5) Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, et al. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer*. 1982;29:611-616.
- 6) Gao Xiang, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1768-1777.
- 7) 平成 12 年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金 がん検診の適正化に関する調査研究事業 新たながん検診手法の有効性評価報告書 (主任研究者 久道茂). 2001. 公衆衛生協会
- 8) 厚生労働省老人保健課・がん検診検討会 (平成 19 年 6 月 26 日) 参考資料 5. 市町村におけるがん検診の実施状況等及び事業費に関する調査結果. 2007.
- 9) 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.
- 10) National Institute for Health and Clinical Excellence. *Methods for development of NICE public health guidance*. 2006.
- 11) Briss PA, Zaza S, Pappaioanou M, Fielding J, Wright-De Agüero L, Truman BI, Hopkins DP, Mullen PD, Thompson RS, Woolf SH, Carande-Kulis VG, Anderson L, Hinman AR, McQueen DV, Teutsch SM, Harris JR. Developing an evidence-based Guide to Community Preventive Services--methods. The Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med*. 2000;18 (1 Suppl):35-43.
- 12) GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendation. *BMJ*. 2004; 328(7454):1490.
- 13) Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: A review of the process. *Am J Prev Med*. 2001; 20(3S):21-35.
- 14) Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2003;169:207-208.
- 15) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *SIGN 50: A guideline developer's handbook*. 2004.
- 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大腸がん検診ガイドライン. 2005.
- 17) Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ*. 1994;309:597-599.

- 18) Woolf SH. Practice guidelines, a new reality in medicine. II : Methods of developing guidelines. Arch Intern Med. 1992;152:946-952.
- 19) National Institute for Health and Clinical Excellence. Guideline development methods: Information for National Collaborating Centers and guideline developers. 2004.
- 20) ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer). <http://www.erspc.org/> (2006.10.1 アクセス)
- 21) PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian) Publications. <https://www.paprlco.org/DesktopDefault.aspx?tabindex=1&tabid=144&tablelevel=1&portalId=0> (2006.10.1 アクセス)
- 22) 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;137:917-929.
- 23) 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(2):105-111.
- 24) Friedman GD, Hiatt RA, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Case-control study of screening for prostatic cancer by digital rectal examinations. Lancet. 1991;337:1526-1529.
- 25) 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(2):99-103.
- 26) 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(2):133-138.
- 27) Jacobsen SJ, Bergstralh EJ, Katusic SK, Guess HA, Darby CH, Silverstein MD, Oesterling JE, Lieber MM. Screening digital rectal examination and prostate cancer mortality: a population-based case-control study. Urology. 1998;52(2):173-179.
- 28) Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. J Am Board Fam Prac. 2003;16(2):95-101.
- 29) 加野象二郎. 前立腺特異抗原 (PSA) の標準化に関する活動報告. 日本臨床検査標準協議会誌. 2006;21(1):9-47.
- 30) Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, Chevrette E, Levesque J. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate. 2004;59(3):311-318.
- 31) Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Levesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate. 1999;38(2):83-91.
- 32) Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. Eur Urol. 2004;46:717-724.
- 33) 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(3):659-664.
- 34) Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer. A cochrane database of systematic review. *Cancer Causes Control.* 2007;18(3):279-285. (Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD004720.)
 - 35) Ciatto S, Gervasi G, Gorini G, Lombardi C, Zappa M, Crocetti E. Prostate cancer specific mortality in the Florence screening pilot study cohort 1992-1993. *Eur J Cancer.* 2006;42(12):1858-1862.
 - 36) 中川修一, 中村晃和, 渡辺泷. 前立腺がん検診の有効性と適切な受診間隔を検討するためのケース・コントロール研究. *日本泌尿器科学会雑誌.* 1998;89(11):894-898.
 - 37) Concato J, Wells CK, Horwitz RI, Penson D, Fincke G, Berlowitz DR, Froehlich G, Blake D, Vickers MA, Gehr GA, Raheb NH, Sullivan G, Peduzzi P. The effectiveness of screening for prostate cancer: A nested case-control study. *Arch Intern Med.* 2006;166:38-43.
 - 38) Kopec JA, Goel V, Bunting PS, Neuman J, Sayre EC, Warde P, Levers P, Fleshner N. Screening with prostate specific antigen and metastatic prostate cancer risk: A population based case-control study. *J Urol.* 2005;174:495-499.
 - 39) Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ.* 2002;325(7367):740.
 - 40) Perron L, Moore L, Bairati I, Bernard PM, Meyer F. PSA screening and prostate cancer mortality. *CMAJ.* 2002;166(5):586-591.
 - 41) Coldman AJ, Phillips N, Pickles TA. Trends in prostate cancer incidence and mortality: an analysis of mortality change by screening intensity. *CMAJ.* 2003;168(1):31-35.
 - 42) La Rosa F, Stracci F, Minelli L, Mastrandrea V. Epidemiology of prostate cancer in the Umbria region of Italy: evidence of opportunistic screening effects. *Urology.* 2003;62(6):1040-1044.
 - 43) Threlfall TJ, English DR, Rouse IL. Prostate cancer in Western Australia: trends in incidence and mortality from 1985 to 1996. *Med J Aus.* 1998;169:21-24.
 - 44) Skarsgard D, Tonita J. Prostate cancer in Saskatchewan Canada, before and during the PSA era. *Cancer Cause Control.* 2000;11:79-88.
 - 45) Majeed A, Babb P, Jones J, Quinn M. Trends in prostate cancer incidence, mortality and survival in England and Wales 1971-1998. *BJU Int.* 2000;85:1058-1062.
 - 46) Post PN, Kil PJ, Crommelin MA, Schapers RF, Coebergh JW. Trends in incidence and mortality rates for prostate cancer before and after prostate-specific antigen introduction. A registry-based study in Southeastern Netherlands, 1971-1995. *Eur J Cancer.* 1998;34(5):705-709.
 - 47) Brewster DH, Fraser LA, Harris V, Black RJ. Rising incidence of prostate cancer in Scotland: increased risk or increased detection? *BJU Int.* 2000;85:463-473.
 - 48) Roberts RO, Bergstralh EJ, Katusic SK, Lieber MM, Jacobsen SJ. Decline in Prostate cancer mortality from 1980 to 1997, and an update on incidence trends in Olmsted County, Minnesota. *J Urol.*

- 1999;161:529-533.
- 49) Shaw PA, Etzioni R, Zeliadt SB, Mariotto A, Karnofski K, Penson DF, Weiss NS, Feuer EJ. An ecologic study of prostate-specific antigen screening and prostate cancer mortality in nine geographic areas of the United States. *Am J Epidemiol.* 2004;160(11):1059-1069.
 - 50) Jemal A, Ward E, Wu X, Martin HJ, McLaughlin CC, Thun MJ. Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to medical care in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(3):590-595.
 - 51) Baade PD, Coory MD, Aitken JF. International trends in prostate-cancer mortality: the decrease is continuing and spreading. *Cancer Causes Control.* 2004;15:237-241.
 - 52) Oberaigner W, Horninger W, Klocker H, Schonitzer D, Stuhlinger W, Bartsch G. Reduction of prostate cancer mortality in Tyrol, Austria, after introduction of prostate-specific antigen testing. *Am J Epidemiol.* 2006;164(4):376-384.
 - 53) Vutuc C, Schernhammer ES, Haidinger G, Waldhor T. Prostate cancer and prostate-specific antigen (PSA) screening in Austria. *Wien Klin Wochenschr.* 2005;117(13-14):457-461.
 - 54) Melia J, Dearnaley D, Moss S, Johns L, Coulson P, Moynihan C, Sweetman J, Parkinson MC, Eeles R, Watson M. The feasibility and results of a population-based approach to evaluating prostate-specific antigen screening for prostate cancer in men with a raised familial risk. *Br J Cancer.* 2006;94(4):499-506.
 - 55) Catalona WJ, Antenor JA, Roehl KA, Moul JW. Screening for prostate cancer in high risk populations. *J Urol.* 2002;168(5):1980-1984.
 - 56) Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, Emond J. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol.* 1992;147(3pt2):846-852.
 - 57) Stenman UH, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L, Leinonen J. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet.* 1994;344(8937):1594-1598.
 - 58) Imai K, Ichinose Y, Kubota Y, Yamanaka H, Sato J. Diagnostic significance of prostate specific antigen and the development of a mass screening system for prostate cancer. *J Urol.* 1995;154(3):1085-1089.
 - 59) Jacobsen SJ, Bergstralh EJ, Guess HA, Katusic SK, Klee GG, Oesterling JE, Lieber MM. Predictive properties of serum-prostate-specific antigen testing in a community-based setting. *Arch Intern Med.* 1996;156(21):2462-2468.
 - 60) Ito K, Yamamoto T, Kubota Y, Suzuki K, Fukabori Y, Kurokawa K, Yamanaka H. 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(2):278-282.
 - 61) Hakama M, Stenman UH, Aromaa A, Leinonen J, Hakulinen T, Knekt P. Validity of the prostate specific antigen test for prostate cancer screening: follow up study with a bank of 21,000 sera in Finland. *J Urol.* 2001;166(6):2189-2192.

- 62) van der Crujisen-Koeter IW, van der Kwast TH, Schroder FH. Interval carcinomas in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)-Rotterdam. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(19):1462-1466.
- 63) Auvinen A, Maattanen L, Finne P, Stenman UH, Aro J, Juusela H, Rannikko S, Tammela TL, Hakama M. Test sensitivity of prostate-specific antigen in the Finnish randomised prostate cancer screening trial. *Int J Cancer.* 2004;111(6):940-943.
- 64) McLernon DJ, Donnan PT, Gray M, Weller D, Sullivan F. Receiver operating characteristics of the prostate specific antigen test in an unselected population. *J Med Screen.* 2006;13(2):102-107.
- 65) Postma R, van Leenders AG, Roobol MJ, Schroder FH, van der Kwast TH. Tumour features in the control and screening arm of a randomized trial of prostate cancer. *Eur Urol.* 2006;50(1):70-75.
- 66) Kubota Y, Ito K, Imai K, Yamanaka H. Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in Japanese communities. *Prostate.* 2002;50:262-269.
- 67) McGregor M, Hanley JA, Boivin JF, McLean RG. Screening for prostate cancer: estimating the magnitude of overdiagnosis. *CMAJ.* 1998;159(11):1368-1372.
- 68) Hugosson J, Aus G, Becker C, Carlsson S, Eriksson H, Lilja H, Lodding P, Tibblin G. Would prostate cancer detected by screening with prostate-specific antigen develop into clinical cancer if left undiagnosed? A comparison of two population-based studies in Sweden. *BJU Int.* 2000;85(9):1078-1084.
- 69) Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: Lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(13):981-990.
- 70) Auvinen A, Maattanen L, Stenman UH, Tammela T, Rannikko S, Aro J, Juusela H, Hakama M. Lead-time in prostate cancer screening (Finland). *Cancer Causes Control.* 2002;13(3):279-285.
- 71) Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, de Koning HJ. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(12):868-878.
- 72) Törnblom M, Eriksson H, Franzen S, Gustafsson O, Lilja H, Norming U, Hugosson J. Lead time associated with screening for prostate cancer. *Int J Cancer.* 2004;108(1):122-129.
- 73) Rietbergen JB, Kruger AE, Kranse R, Schröder FH. Complications of transrectal ultrasound-guided systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population-based screening program. *Urology.* 1997;49(6):875-880.
- 74) Makinen 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.
- 75) Horninger W, Berger A, Pelzer A, Klocker H, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P, Bartsch G. Screening for prostate cancer: updated experience from the Tyrol study. *Can J Urol.* 2005;12(Suppl 1):7-13.

- 76) Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, Graham E, Echols RM, Whalen E, Kowalsky SF. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology*. 1998;52(4):552-558.
- 77) Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, Igel TC, Kidd DD. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*. 2002;167(2 Pt 2):966-975.
- 78) Rodríguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol*. 1998;160(6 Pt 1):2115-2120.
- 79) Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, Borkowski A, Schulman C, Marberger M. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol*. 2001;166(3):856-860.
- 80) Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder 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.
- 81) Crawford ED, Haynes AL Jr, Story MW, Borden TA. Prevention of urinary tract infection and sepsis following transrectal prostatic biopsy. *J Urol*. 1982;127(3):449-451.
- 82) Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int*. 2000;85(6):682-685.
- 83) Norberg M, Holmberg L, Häggman M, Magnusson A. Determinants of complications after multiple transrectal core biopsies of the prostate. *Eur Radiol*. 1996;6(4):457-461.
- 84) 熊谷章, 小川大輔, 小山敏樹, 竹内一郎, 大山格. 経直腸的前立腺生検後にフルニエ壊疽を発症した管理不良な糖尿病患者の1例. *日本泌尿器科学会雑誌*. 2002;93(5):648-651.
- 85) 長谷川太郎, 下村達也, 山田裕紀, 伊藤博之, 加藤伸樹, 長谷川倫男, 浅野晃司, 清田浩, 池本庸, 小野寺昭一, 大石幸彦. 経直腸的前立腺針生検による敗血症性ショックの1死亡例. *感染症学雑誌*. 2002;76(10):893-897.
- 86) Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, Albertsen PC, Harlan LC, Potosky AL. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA*. 2000;283:354-360.
- 87) Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL, Neese L, Klein EA, Zippe C, Kupelian PA. The use of treatments for erectile dysfunction among survivors of prostate carcinoma. *Cancer*. 2002;95(11):2397-2407.
- 88) Lu-Yao GL, McLerran D, Wasson J, Wennberg JE. An assessment of radical prostatectomy. Time trends, geographic variation, and outcomes. The Prostate Patient Outcomes Research Team. *JAMA*. 1993;269:2633-2636.
- 89) Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlén BJ, Holmberg L. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*. 2002;347:790-796.

- 90) Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: The Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(18):1358-1367.
- 91) Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Eley JW, Stephenson RA, Harlan LC. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1582-1592.
- 92) Madalinska JB, Essink-Bot ML, de Koning HJ, Kirkels WJ, van der Maas PJ, Schröder FH. Health-related quality-of-life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:1619-1628.
- 93) Talcott JA, Rieker P, Clark JA, Propert KJ, Weeks JC, Beard CJ, Wishnow KI, Kaplan I, Loughlin KR, Richie JP, Kantoff PW. Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol.* 1998;16:275-283.
- 94) Arai Y, Egawa S, Tobisu K, Sagiya K, Sumiyoshi Y, Hashine K, Kawakita M, Matsuda T, Matsumoto K, Fujimoto H, Okada T, Kakehi Y, Terachi T, Ogawa O. Radical retropubic prostatectomy: time trends, morbidity and mortality in Japan. *BJU Int.* 2000;85(3):287-294.
- 95) Hisasue S, Takahashi A, Kato R, Shimizu T, Masumori N, Itoh N, Tsukamoto T. Early and late complications of radical retropubic prostatectomy: experience in a single institution. *Jpn J Clin Oncol.* 2004;34(5):274-279.
- 96) Morrison AS. Intermediate determinants of mortality in the evaluation of screening. *Int J Epidemiol.* 1991;20(3):642-650.
- 97) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002;288:321-333.
- 98) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324(12):781-788.
- 99) Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, Melton LJ 3rd. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990;322(12):802-809.
- 100) Becker N. Epidemiological aspects of cancer screening in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003;129:691-702.
- 101) Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA.* 1995; 273(7):548-552.
- 102) Legler JM, Feuer EJ, Potosky AL, Merrill RM, Kramer BS. The role of prostate-specific antigen (PSA) testing patterns in the recent prostate cancer incidence decline in the United States. *Cancer Causes Control.* 1998; 9(5):519-527.

- 103) Mettlin C. Impact of screening on prostate cancer rates and trends. *Microsc Res Tech.* 2000;51: 415-418.
- 104) Potosky AL, Feuer EJ, Levin DL. Impact of screening on incidence and mortality of prostate cancer in the United States. *Epidemiol Rev.* 2001;23:181-186.
- 105) Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM, Kaplan RS. Cancer Surveillance Series: Interpreting Trends in Prostate Cancer—Part I: Evidence of the Effects of screening in Recent Prostate Cancer Incidence, Mortality, and Survival Rates. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1017-1024.
- 106) Stone NN, DeAntoni EP, Crawford ED. Screening for prostate cancer by digital rectal examination and prostate-specific antigen: Results of Prostate Cancer Awareness week, 1989-1992. *Urology Symposium.* 1994;44:18-25.
- 107) Feuer EJ, Merrill RM, Hankey BF. Cancer Surveillance Series: Interpreting Trends in Prostate Cancer—Part II: Cause of Death Misclassification and the Recent Rise and Fall in Prostate Cancer Mortality. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1025-1032.
- 108) Kramer BS, Brown ML, Prorok PC, Potosky AL, Gohagan JK. Prostate cancer screening: what we know and what we need to know. *Ann Intern Med.* 1993;119(9):914-923.
- 109) Black WC, Welch HG. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1237-1243.
- 110) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:43-66.
- 111) 財団法人前立腺研究財団. 前立腺がん検診市町村実施状況 (2006年10月調査). 2007.
- 112) 平成17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胃がん検診ガイドライン. 2006.
- 113) 平成18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肺がん検診ガイドライン. 2006.
- 114) Stanford JL, Stephenson RA, Coyle LM, et al. Prostate Cancer Trends 1973-1995. Bethesda, Md: SEER program, National Cancer Institute;1999. National Institute of Health publication 99-4543.
- 115) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlén BJ, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:1977-1984.
- 116) Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA.* 2004;291(22):2713-2719.
- 117) Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 2005;293(17):2095-2101.
- 118) Walter LC, Bertenthal D, Lindquist K, Konety BR. PSA screening among elderly men with limited life expectancies. *JAMA.* 2006;296:2336-2342.

- 119) Miles A, Cockburn J, Smith RA, Wardle J. A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer*. 2004;101(Suppl.5):1201-1213.
- 120) Hakama M, Chamberlain J, Day NE, Miller AB, Prorok PC. Evaluation of screening programmes for gynecological cancer. *Br J Cancer*. 1985;52:669-673.
- 121) Holland W. Screening for disease: considerations for policy. *Eur Observer*. 2006;8:1-8.
- 122) Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. Cancer Screening in the United States, 2007: A Review of Current Guidelines, Practices, and Prospects. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:90-104.
- 123) American Urological Association. Prostate-Specific Antigen (PSA) Best Practice Policy. *ONCOLOGY*. 2000;14(2):267-286.
- 124) 日本泌尿器科学会編. 前立腺癌診療ガイドライン 2006 年版. 金原出版. 東京. 2006.
- 125) National Cancer Institute ® Cancer Information Summaries: Screening/Detection (Testing for Cancer) Prostate cancer screening: Summary of evidence.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/prostate/healthprofessional> (2007.7.2 アクセス)
- 126) Feightner J.W. Screening for prostate cancer. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care*. Ottawa: Health Canada, 1994; 812-823.
- 127) American Academy of Family Physicians. AAFP Summary of Recommendations for Clinical Preventive Services. 2007.
- 128) VA National Center for Health Promotion and Disease Prevention. Proposal for new Clinical Practice Guideline for Screening Men for Prostate Cancer. 2004.
<http://www.oqp.med.va.gov/cpg/Publications/USPSTF/Prostate%20Cancer.doc> (2007.7.28 アクセス)
- 129) National Comprehensive Cancer Network. And American Cancer Society. Prostate cancer: Treatment guideline for patients (Version V). 2005.
- 130) Davidson P, Gabby J. Should mass screening for prostate cancer be introduced at the national level? *Health Evidence Network (WHO Europe) 2004*.
- 131) Heindenrich H, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, Schmid HP, Zattoni F. Guideline on prostate cancer. *European Association of Urology*. 2007.
- 132) Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D. Diagnosis, management and screening of early localized prostate cancer. *Health Technology Assessment 1997; Vol 1: number 2. The NHS Health Technology Assessment Programme*.
- 133) NHS National Cancer Screening Programmes. Prostate Cancer Risk Management
<http://www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/index.html> (2007.7.28 アクセス)
- 134) European Code Against Cancer third edition. http://www.cancercode.org/add_items.htm (2007.7.28 アクセス)
- 135) Schersten T, Baile A; Asua J, Jonsson E. Prostate Cancer Screening: Evidence Synthesis and Update Statements of Findings. INAHTA: International Network of Agencies for Health Technology Assessment. 1999. <http://inahta.episerverhotell.net/Publications/Joint-Synthesis/2314/> (2007.7.28 アクセス)

セス)

- 136) National Health Committee. Prostate cancer screening in New Zealand: Report to the Minister of Health. 2004.
- 137) Guirguis-Blake J, Calonge N, Miller T, Siu A, Teutsch S, Whitlock E, for the U.S. Preventive Services Task Force. Current Processes of the U.S. Preventive Services Task Force: Refining Evidence-Based Recommendation Development. *Ann Int Med.* 2007;147:117-122.
- 138) Barton MB, Miller T, Wolff T, Petitti D, LeFevre M, Sawaya G, Yawn B, Guirguis-Blake J, Calonge N, Harris R, for the U.S. Preventive Services Task Force. How to Read the New Recommendation Statement: Methods Update from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med.* 2007;147:123-127.
- 139) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Chlamydia Infection: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Int Med.* 2007;147:128-134.
- 140) Sheridan SL, Harris RP, Woolf SH. Shared decision making about screening and chemoprevention. *Am J Prev Med.* 2004;26(1):56-66.
- 141) Briss P, Rimer B, Reilley B, Coates RC, Lee NC, Mullen P, Corso P, Hutchinson AB, Hiatt R, Kerner J, George P, White C, Gandhi N, Saraiya M, Breslow R, Isham G, Teutsch SM, Hinman AR, Lawrence R. Promoting informed decisions about cancer screening in communities and healthcare systems. *Am J Prev Med.* 2004;26(1):67-80.
- 142) Hamashima C, Saito H, Sobue T. Awareness of and adherence to cancer screening guidelines among health professionals in Japan. *Cancer Sci.* 2007;98(8):1241-1247.
- 143) 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「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「前立腺がん検診の有効性評価に関する検証」に対する泌尿器科学会の見解(http://www.urol.or.jp/kankeisya/info/prostate_exam.html) (2007.9.30 アクセス)
- 144) Schröder FH, Habbema DF, Roobol MJ, Bangma CH. Prostate cancer in the Swedish section of ERSPC-evidence for less metastases at diagnosis but not for mortality reduction. *Eur Urol.* 2007;51(3):588-590.
- 145) Tsubono Y, Hisamichi S. A halt to Neuroblastoma screening in Japan. *N Engl J Med.* 2004;350:2010-2011.