

前立腺がん検診ガイドライン公開フォーラム

日時 平成18年 9月 10日 (月) 午後1時～午後4時

会場 国際交流会館 (国立がんセンター築地キャンパス内)

1. **がん検診ガイドラインの作成手順** **濱島ちさと (国立がんセンター)**
 - ・ がん検診における有効性評価の概念及びガイドラインの作成手順について解説した。
 - ・ ガイドライン作成手順は国際的に標準的な方法であり、その手順を公表している。
 - ・ 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。
 - ・ 死亡率減少効果に関する直接的証拠と検査精度や生存率などの間接的証拠を検討し、証拠レベルを決定する。
 - ・ 時系列研究、前後比較、地域相関研究などの観察研究は、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。
 - ・ がん検診の利益 (死亡率減少効果) と不利益 (検診に伴う偶発症等) を勘案し、対策型検診と任意型検診に分けて推奨を決定する。

2. **前立腺がん検診ガイドラインについて** **中山富雄 (大阪府立成人病センター)**
 - ・ がん検診ガイドライン作成手順に基づき、前立腺がん検診による死亡率減少効果を評価した研究を基に、前立腺がん検診ガイドラインが作成された。
 - ・ 前立腺特異抗原 (PSA) の直接的証拠となる研究の詳細などが説明された。個々の研究でとりわけ検討の際に問題となったケベック研究 (RCT) とチロルを対象とした 2 研究について、詳細な解説を行った。
 - ・ 直腸診 (DRE) : 推奨グレード I (証拠のレベル 2-) 「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) : 推奨グレード I (証拠のレベル 1-/2-) 「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。」
 - ・ 上記の PSA の推奨の表現について研究班内でも合意が得られなかったことと、本研究班の推奨に対する考え方の原則が示された。

3 指定発言

寛善行（日本泌尿器科学会・香川大）

外部評価委員としての立場から以下の指定発言が行われた。

- ・ 本ガイドラインでは、PSA の導入により泌尿器科の診療体系が激変し、それに伴い治療法が多様化された現状についての考慮がなされていない。
- ・ 本ガイドラインでは、精密検査（前立腺生検）による不利益が、過大評価されすぎている。現在の経直腸的超音波ガイド下前立腺生検のシステムはきわめて安全である。しかし、安全になりすぎたゆえに、その危険性について検証する論文がないことも事実である。学会もしくは監督官庁が主導で検証せねばならないかも知れない？しかし、あまりに安全なので検証する必要があるかさえも疑問である。
- ・ 過剰診断に関する研究は、各々の研究者が仮説モデルを設定して推定したものだが、推定値のばらつきは大きく、過剰診断の定義もまちまちで信頼性は十分高いとは言えない。
- ・ 本ガイドラインにより、臨床における PSA の有用性について一般市民の誤解を招く恐れがある。
- ・ 現在欧米で進行中の大規模無作為化比較対照試験の結果が判明してから、ガイドラインを作成すべきである。もし、現時点での作成を遂行するのであれば、PSA を用いた現在の診断体系がもたらす患者への利益を後退させない配慮が望まれる。
- ・ PSA 監視療法の標準化と推進による過剰治療回避の努力は今後推進すべき課題であるが、現行の PSA を起点とした早期がん診断体系のもたらす患者への恩恵は大きく、これを後退させない配慮が本ガイドラインにおいても必要ではないかと思われる。

4 総合討論

司会 中山健夫（京都大）

指定発言に対する研究班の見解

- 本ガイドラインはがん検診ガイドラインであり、その対象は平均的リスクを有する無症状の健常者である。診療ガイドライン（対象は患者）とは対象が異なっている。
- 本ガイドラインにおいて、PSA は対策型検診としては推奨しないと結論付けているが、任意型検診としては、個人の判断のもとに受診できる余地を残している。
- 本ガイドラインは主として検診提供者向けであり、一般向けとしては難解であると考えている。正確に情報を伝えるために、一般向けの簡易版を作成する予定がある。

研究班の見解に対する反論（泌尿器科医）

- 医療関係者以外の方が、対策型検診と任意型検診の違いを正確に認識できるかどうか疑問である。本ガイドラインに対する新聞報道でも、すでに、対策型検診が集団検診という用語に置き換わっており、一般の方に今回のガイドラインの意図が正確に伝達されず、PSA に医学的に有用ではないという誤解を生じる懸念がある。
- PSA の日常診療への貢献度を考えると、本ガイドラインにおいて直腸診と PSA の推奨度が同等であることに對し、違和感を覚える。

Q: PSA のカット・オフレベルに対する問題点について、本ガイドラインではあまり触れられていないのはなぜか。

A: 精度評価は間接的な証拠としては重要だが、がん検診の直接的証拠ではない。高齢者ではカット・オフ値を上げるなど、年齢階級別にカット・オフレベルを決定している研究はあるが、今回の主たる評価対象とはならない。PSA の精度評価に関する検討を行った際に、年齢別カット・オフ値の検討を含む論文も一部採用している。

Q: 本ガイドラインで、死亡率減少効果の評価に採用された文献は、いずれも評価対象としては質が低いものである。これらの文献に重点をおくこと自体に問題点がある。

A: ガイドラインの作成手順は定式化しており、論文の選択基準も定められた方式に基づいている。レビュー段階で、死亡率減少効果の判断となりうる証拠は抽出されているが、最終的に「死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分」と判断された。不採用となった場合でも、検討した論文の問題点を含めて、丁寧に記載することが必要である。

Q: なぜ代替指標を用いてはいけないのか。

A: がん検診の評価指標は死亡率である。他の医療サービスにおいても、最終結果を用いることが望ましく、ガイドライン作成は代替指標によらず、最終結果で判断する。代替指標の評価と最終結果が異なる事例がこれまでも報告されている。また神経芽細胞腫のように発見率が高くても死亡率減少効果が認められず、休止となった例もある。

Q: 本ガイドラインでは、PSA による前立腺がんの死亡率減少効果は不明とされたが、「死亡率減少効果がない」という証拠もない。指定発言にあるように、海外で大規模無作為化比較対照試験が進行中であること、日本における前立腺がん患者数は少ないため、大規模無作為化比較対照試験の実施は困難である、という 2 点から現時点でのガイドライン作成は時期尚早である。あえて今作成するのであれば、現在進行中の試験結果次第で、推奨度が変わる可能性がある旨を、さらに明確に記述すべきである。

A: 現時点では、死亡率減少効果を認めるものもあれば認めないものもあり、研究結果に一致性が見られない。すなわち、死亡率減少効果を確実と判断できる状況にはない。当研究班の基本姿勢は、「証拠が不十分な方法は、対策型検診として推奨しない」ということである。むしろ、証拠不十分にもかかわらず、PSA 検診が多くの市町村で普及しているという現状があるからこそ、この時期にガイドラインを作成する意義があると考ええる。また、死亡率減少効果の証拠が不十分であれば、明確な証拠が判明するまで、有効性評価の結果がでるまで、対策型検診としての実施を待つという考え方である。欧米の無作為化比較対照試験の結果が近々出る可能性があるが、時期も結果もはっきりしているわけではない。結果公表後に推奨度を変更するかどうかは結果を待たなければ判断できないことから、結果公表後に再検討することを記載するに留める。

Q:転移がんは QOL の低下や治療が困難であるなどの弊害が大きく、転移がんの減少は死亡率に影響する指標である。しかし本ガイドラインでは十分評価されていない。

A:がん検診の有効性評価は死亡率を用いることが原則であり、国際的なコンセンサスである。ガイドライン作成過程で、代替指標による評価研究や間接的証拠も検討し、本文中にも記載をした。ただし、最終的な判断は死亡率を評価指標とした研究を重視した。

Q:本ガイドラインでは精検の不利益（偶発症）が誇張されている。PSA はグレーゾーンのフォローアップとしての用途もあり、必ずしも、PSA 検診が、すぐに治療や精検のリスクに結びつくわけではないことに留意して欲しい。また、前立腺生検施行の決定に際しては、専門医が十分に考慮して判断するため、リスクはそれほど問題ではない。

A:不利益に関する検討は、ドラフトの段階では不十分であり、外部評価委員からも同様の指摘を受けている。このため、記載の修正・追加を行うための準備を進めている。前立腺生検のリスクが少なくなってきたゆえに十分な検証は行わない、という学会側の姿勢にも問題があるので、できれば今後学会が中心となって全国調査をしてほしい。

Q:PSA 検診は基準値の 4.0 以上がすべて生検になるわけではない。必ずしも生検は受けなかったり、経過観察など医師により判断が異なる。その結果、精検受診者数が少ないので（精検受診率が低い）、偶発症も少ないはずである。

A:本来がん検診を行うのであれば、精度管理を行うべきものである。精検受診者が少ないから、生検合併症が少ないということは精度管理体制に問題がある。精検の判断基準が医師により異なり、システムをして整備できないのであれば、そもそも対策型検診としては成り立ちにくい。死亡率減少効果が示された場合であっても、任意型検診としてしか実施できない可能性がある。

Q:PSA 検診は任意性が高く、対策型検診の枠にはめるのが難しいのではないかと。

A:前立腺がん検診にかかわらず、全てのがん検診は有効性の確立したものに限定し、欧米のような組織型検診（organized screening）として行うのが理想である。現在、組織型検診として行われていない日本の状況を考慮し、対策型検診と組織型検診を分離しているが、両者の役割は公共的な政策という点では同じである。

Q:任意性が高い検診に対し、対策型検診としての是非を問う理由には、受診率の向上に対する配慮があるのか。

A:公共的な政策として市町村が実施している対策型検診は、主として有効性が確立したものの実施されているが、受診率が低く、精度管理が不十分な状況である。対策型検診の方法は、原則的に有効性が証明されたものを用いるべきである。そうした検診に限定して実施を推進することは、受診率や精度管理の向上にもつながると考える。

Q:祖父江班が作成した有効性の評価基準は厳しい。日本の現状に即した評価基準にしてはどうか。

A:祖父江班による基準がとりわけ厳しいという認識はない。がん検診ガイドラインの作成手順にはグローバルスタンダードな手法を用いており、研究班で十分な検討を重ねて作成した評価基準である。わが国の状況に配慮し、がん検診を対策型検診・任意型検診に大別にして、推奨を出している。すでに同様の方法で、大腸がん検診、胃がん検診、肺がん検診の評価も行っている。

Q: US Preventive Services Task Force(アメリカにおける予防対策ガイドライン)では、PSA 検診の実施について、「推奨するあるいは推奨しないと判断できる証拠がない」と結論づけている。この結果は、PSA 検診を否定する結果ではないのでないか。

A: USPSTF は米国における任意型検診を対象とした推奨であり、わが国の対策型検診と同等ではない。USPSTF は最近(2007年)、推奨の表現を修正しており(参考資料参照)、推奨Cに関しては医療サービスとしての提供を限定することを明記している。推奨Iに関しては「USPSTF は現在の証拠は利益と不利益のバランスを評価するには不十分と判断する。」としているが、「医療サービスとして提供する場合には、利益と不利益のバランスを判断することが困難な状況であることを説明すべきである。」とのコメントを追加している。本ガイドラインでも、推奨Iは、証拠が不十分なので、対策型検診としては推奨しないが、任意型検診では、十分な説明のもとに、受診については個人で判断すべきとしている。「推奨する、あるいは推奨しないと判断できる証拠がない」という評価は、証拠がはっきりしないのでとりあえず実施してもよいということと同じ意味ではない。推奨Iの検診をUSPSTFは積極的に推進しておらず、限定的な条件(利益と不利益のバランスを判断することが困難な状況であることを説明する)という形で個人の受診を容認しているので、その対応は当研究班の任意型検診の推奨とほとんど同じである。

Q:前立腺がん検診の推奨レベルについて、前回の久道班では「今後明らかな証拠が出てくるかもしれないが、現時点では保留」とした。今回、推奨グレードを下げる結果になったのはなぜか。

A:推奨グレードを下げたという認識はない。久道班報告書の判断はあくまでも判定保留であって、肯定的な評価はしていない。久道班報告書は厳密にガイドラインではないので、証拠のレベルのみ示している。久道班報告書でも大規模無作為比較対照試験が進行中との記載はあるが、「今後明らかな証拠が出てくるかもしれない」という特別な配慮はしていない。久道班報告書とは異なり、今回のガイドラインは、作成手順を明確化し、他のがん検診と同様に定式化された方法を用いて、評価検討を行っている。すなわち、いずれのがん検診も同じ方法で検討し、評価されている。

その他の意見（市町村などのがん検診保健師）

- 受診勧奨を行う際、科学的根拠に基づいたガイドラインはととても重宝している。
- 議会や専門家などの圧力があり、PSA 検診導入をせざるえない状況に追い込まれている。科学的根拠が不明なので納得できない。
- 全国に普及しているのはなぜかということを考える必要がある。女性には乳がん・子宮がん検診があるが、前立腺は男性を呼び込む項目になっている。しかし、他の健診のことを考えると、今回の結果で前立腺がん検診の見直しも必要かもしれない。

その他の意見（泌尿器科医）

- PSA の推奨の表現については研究班内でも合意が得られておらず、本ガイドラインの本文内に、文献レビュー委員会の泌尿器科委員により提案された推奨文も記載された。
- 研究班以外の立場からは、本ガイドラインの推奨には同意できない。すべての人が合意できる推奨でないということを、行政側にも理解してほしい。
- すでに、がん検診として PSA の導入を決定した市町村は、本ガイドラインをうけて、今後の対応に多少の混乱をきたすことが予想される。また、現在検討中の市町村は導入を打ち切る可能性が出てくると思われる。エビデンスに関する議論と平行して、現場の反応なども考慮した対応が必要なのではないか。

参考資料：US Preventive Services Task Force の新しい推奨の表現（2007）

グレード	定義	臨床への提言
A	USPSTF は医療サービスとして提供することを推奨する。 利益が不利益を確実に上回る。	医療サービスとして提供すべきである
B	USPSTF は医療サービスとして提供することを推奨する。 利益が不利益を上回る可能性が高い。	医療サービスとして提供すべきである
C	USPSTF は医療サービスとして定常的に提供することを推奨しない。ただし、個人に対する医療サービスとしては考慮の余地はある。利益が不利益を上回るが、その差は小さい。	個人レベルでの医療サービスとし考慮する場合に限定して、提供する
D	USPSTF は医療サービスとして提供することを推奨しない。 利益が不利益を上回ることはない、あるいは不利益が利益より大きい。	医療サービスとして提供すべきではない
I	USPSTF は現在の証拠は利益と不利益のバランスを評価するには十分と判断する。 証拠が欠如している、質が低い、結論が一致していない状況であり、利益と不利益のバランスが判断できない。	USPSTF の推奨の表現に記載された個々の予防対策の見解参照。医療サービスとして提供する場合には、利益と不利益のバランスを判断することが困難で状況であることを説明すべきである。