

総説

前立腺がん PSA検診と待機療法

黒田昌男 福井辰成 花房隆範
金宮健翁

Prostate cancer :
Prostate-specific antigen (PSA) based screening and active surveillance

Masao Kuroda, M.D., Ph.D., Tatsunari Fukui, M.D., Ph.D.,
Takanori Hanafusa, M.D. and Taketoshi Kanemiya, M.D.

Prostate cancer is one of the most common cancers among men. PSA-based screening has been recommended as a means of detecting prostate cancer in the early stages, which is suitable for local interventions with curative intent, to decrease disease specific mortality. However the benefits and harms of the prostate cancer screening have become the topic of controversy. Population based recommendations for cancer screening should be based on high quality evidence derived from systematic reviews of randomized controlled trials that document a positive impact of screening on outcomes. A systematic review that six randomized controlled trials with a total of 387,286 participants were meta-analyzed concluded that the existing evidence from randomized controlled trials does not support the routine use of screening for prostate cancer with prostate PSA with or without digital rectal examination (DRE).

Widespread PSA-based screening and aggressive treatment of prostate cancer remain controversial in large part because of high rates of overdiagnosis and overtreatment of otherwise indolent tumors. Active surveillance is composed of close monitoring of PSA levels combined with periodic DRE and repeat biopsies, and is gaining acceptance as an alternative initial management strategy for men with low-risk prostate cancer. Active surveillance may minimize the harms of overtreating low-risk prostate cancer. Recent reports have suggested active surveillance can be a cost-effective approach and preserve quality of life, but these questions must be assessed more definitively in prospective cohorts.

Key words : prostate cancer, PSA-based screening, active surveillance

はじめに

1980年代中頃以降、前立腺特異抗原（PSA：Prostate Specific Antigen）が前立腺がんの診療に応用されるようになり、早期前立腺がんの症例数が増加した。それまでは過半数は骨転移をきたしてから診断されていたが、PSAにより多くの前

立腺がんは前立腺内に限局した病期で診断されるようになった。また、地域住民を対象としてPSA検診が行われるようになり、早期前立腺がんがさらに多く発見されるようになってきている。

2000年代前半までは前立腺がんと診断されれば、前立腺に限局したがんで余命10年以上であれ

ば、根治療法（根治手術または放射線治療）、それ以外のがんは内分泌療法（抗男性ホルモン療法）と治療法の選択は単純であった。しかしながら、前立腺がん患者の死因は、前立腺がん以外のことが多く、米国では5人に1人以下（2007年で前立腺がん診断数223,307人、前立腺がん死亡数29,093人：米国疾病予防管理センター）¹⁾、欧州・本邦では2～3人に1人程度が前立腺がんのために死亡する。特に早期前立腺がんでは、欧米でも本邦でも前立腺がんが死因となることはまれである。このような寿命と関係しない早期前立腺がんに対して根治療法を行い、QOLを損ねることが問題視されてきている。悪性度の低いがんに対しては根治療法を行わず、PSAを定期的に測定し寿命に関係しそうであれば、それが判明した時点で根治療法を行う待機療法が定着してきた。

PSA 検 診

本邦では前立腺がんの死亡率を減少させることを目的として、市町村単位で前立腺がん検診が行われている。そのほとんどは、血液検査（血清PSA値測定）のみである。この血液検査のみのPSA検診が、2006年で全国71%の市町村に広がっている。

前立腺がんの早期発見に有効であることには異論のないPSA検査であるが、検診に用いるには2つの相反するガイドラインがある。

厚労省研究班のガイドライン（2008年、2011年）²⁻⁴⁾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す。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ません。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ります。適切な説明に基づく受診については個人の判断に委ねます。」と記載されている。対策型検診としても任意型検診としてもPSA検診を推奨していない。これに対し、日本泌尿器科学会は前立腺がん検診ガイドライン2010年版で、「がん検診の最も重要な利益である死亡率低下効果が確実なPSA検診を強く推奨する」と主張している^{5,6)}。

厚労省研究班がPSAを検診で推奨できないとした理由は、検診での早期発見による死亡率の減少が、多くの臨床試験から検証されなかったこと、また検診で前立腺がんを診断した患者の多くは治療の必要のない患者であったことなどをあげている。これに対して泌尿器科学会は、現にPSA検診の普及率の高い米国では実際に前立腺がんの死亡率が減少していること、PSA検診の普及により進行がんが減少していることなどをあげ反論している。

厚労省研究班は対策型検診としてのPSA検診の有用性を考えているが、米国で行われているPSA検診は任意型検診である。対策型検診とは、集団全体の死亡率減少を目的として行われるものを指し、公共的な予防対策として政策的に行われるものである。このため、有効性が検証されたがん検診のみを選択し、利益が不利益を上回ることが条件となる。本邦では、対策型検診として市町村が行う住民検診が主なものである。表1に対策型検診と任意型検診との比較を示す。対策型検診とし

表1 対策型検診と任意型検診

検診方法	対 策 型 検 診	任 意 型 検 診
目 的	対象集団全体の死亡率を下げる	個人の死亡リスクを下げる
概 要	当該がん死亡率を下げるために公共政策として行われる検診	対策型がん検診以外のもの
検診対象者	集団構成員の全員 (一定の年齢範囲の住民など)	定義されない (無症状であること)
検診費用	主として公的資金を使用	全額自己負担
利益と不利益	限られた資源の中で、利益と不利益のバランスを考慮し、集団にとっての利益を最大化	個人のレベルで、利益と不利益のバランスを判断

でのPSA検診は、検診実施主体が認定した個別の医療機関で実施することが多い。

海外でのPSA検診

米国で1990年代から広まった任意型検診としてのPSA検診は、50歳以上の無症状の男性に、かかりつけの医療機関で行われてきた。65歳以上の男性では、検査費用はMedicareの補助を受けることができるため広く行われてきた。米国では、この任意型のPSA検診により、1990年代に前立腺がん患者が急増し、前立腺がん死亡率はやや低下した⁷⁾(図1)。

対策型検診としてのPSA検診が前立腺がん死亡率を減少させ、利益が不利益を上回るか否かの2つの大規模無作為化比較対照試験(Randomized Controlled Trial: RCT)が、2009年に報告された。欧州と米国でのRCTであるが、ともに中間報告である。両者のRCTは多少の問題点はあるものの同程度の信頼性のある報告であるが、その結果

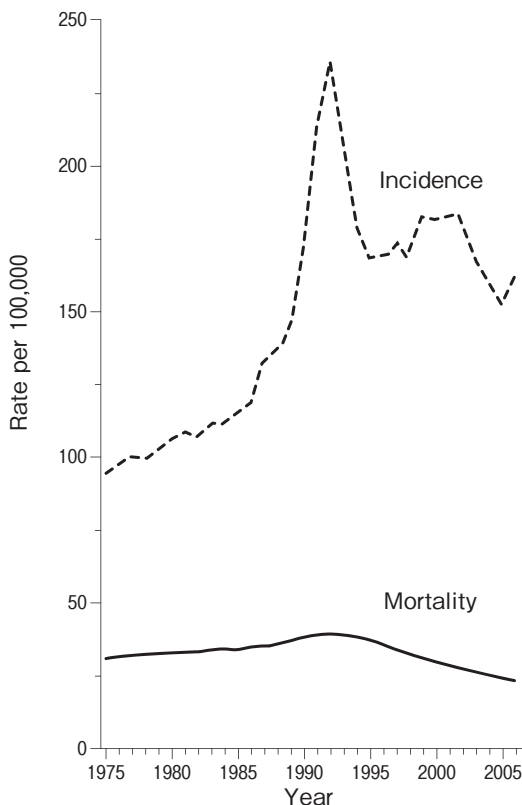


図1 米国における前立腺がん罹患率と死亡率、1975-2006 (Wolfら⁷⁾から引用)

は相反するものであった。

欧州で行われたRCT (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer: ERSPC)⁸⁾は、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・スイスの7か国の共同研究で、55~69歳の男性162,243人を対象に、無作為に割り付けした検診群(72,890人)と対照群(89,353人)を中央値で9年間追跡した。前立腺がんの罹患率は、検診群8.2%、対照群4.8%で、前立腺がん死は、検診群261人(死亡率0.35/1,000人年)、対照群363人(死亡率0.41/1,000人年)であった。対照群に比べて検診群は、前立腺がん死亡が20%減少した(Rate Ratio=0.8, 95%信頼区間: 0.65-0.98)。しかし、前立腺がん死を1人減らすためには、1,410人に検診を行い、48人に治療を行わねばならない。このRCTは参加している国によりプロトコルが異なり、対象年齢(50~74歳)、受診間隔(2~7年)、インフォームド Consentの方法、PSAのカットオフ値(3~4 ng/ml)が同一ではない。検診陽性時の前立腺生検施行率も、イタリアの65.4%からフィンランドの90.3%まで一定ではない。スウェーデンのデータを除くと、検診群と対照群の前立腺がん死亡率に統計学的有意差がなくなるという欠点もある。これらの点でこのRCTの質は少し差し引かれるが、PSA検診の第一級のエビデンスであることは疑いが無い。

さらに、この相対危険率0.80はintention to screen分析によるものである。検診群に割り付けられたにもかかわらず検診を受けていない人(nonattendance)や、対照群に割り付けられているのにPSA検査を受けた人(contamination)は無視して計算されている。これらを考慮に入れると、nonattendanceを補正した場合に相対危険率は0.73となり、contaminationを追加して補正すると相対危険率は0.69~0.71になる⁹⁾。

このERSPCのスウェーデンからのデータにさらに検診対象者を追加した報告¹⁰⁾では、中央値で14年追跡し、前立腺がんの罹患率は、検診群12.7%、対照群8.2%で、前立腺がん死亡率は、検診群0.50%、対照群0.90%であった(Rate Ratio=0.56, 95%信頼区間: 0.39-0.82)。長期の追跡がなされた価値ある報告ではあるが、ERSPCと多くの症例が重複しており、別個のRCTとはいえない。

米国で行われたRCT (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial: PLCO)¹¹⁾は国内10か所の施設において同一プロトコールでPSA検診が行われた。55～74歳の男性76,693人を対象に、無作為に割り付けた検診群（38,343人）と対照群（38,350人）を中央値で11.5年間追跡した。7年後に、前立腺がんの罹患率は10,000人年当たり検診群で116、対象群で95であった（rate ratio 1.22）。前立腺がん死は10,000人年当たり検診群で2.0（50人）、対照群で1.7（44人）と両群間に有意差を認めなかった（rate Ratio 1.13, 95%信頼区間：0.75-1.70）。10年での解析でも67%しか追跡が完了していないが同様の結果であった。検診群の85%はPSA検査を予定通りに受けていたが、対照群でも、1年で40%がPSA検査を受けており、6年目には52%がPSA検査を受けていた。対照群におけるPSA検査の受診割合が高いが、米国ではPSA検査の普及が進んでおり、50歳以上の男性の75%は1回以上PSA検査を受けている現状を考慮したプロトコールが策定され、contaminationは想定内の現象であり、RCTの信頼性を損なうものではない。

これらのRCTの結果を踏まえて、米国泌尿器科学会では、米国RCTの信頼性は低いとし、欧州で行われたRCTの結果のみに基づき、PSA検診を推奨するガイドラインを公表している¹²⁾。対象は40歳以上かつ余命が10年以上期待できる人で、毎年

PSA検査を受けることを勧めている。ただし、PSA検査を受けるか否かは個人の判断に基づくことと、利益だけでなく不利益に関する情報を提供することが明記されており、対策型検診ではなく任意型検診を勧めている。米国がん学会（American Cancer Society：ACS）は2010年にPSA検診の勧告を更新し、50歳以上で余命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としている¹³⁾。一方、欧州泌尿器科学会ガイドライン¹⁴⁾では、対策型検診として実施するには、エビデンスが不十分であるとしている。米国政府機関である予防医学作業部会（United States Preventive Services Task Force：USPSTF）のPSA検診に関する勧告は、2008年¹⁵⁾には75歳未満に対しては利益と不利益のエビデンスが不十分で、75歳以上では不利益があるので推奨しないとされていたが、2011年¹⁶⁾にはすべての年齢で利益（前立腺がん早期発見し、根治療法により治癒する可能性を高める最善の方法）はほとんどなく不利益（過剰診断、前立腺生検および根治治療の合併症、偽陰性のリスクなど）が大きいので検診すべきでないと改訂された。

PSA検診のメタアナリシスを行った報告¹⁷⁾では、前述のERSPC、PLCOのRCT以外のRCTを含めて分析し、PSA検診で前立腺がん死亡率は減少していないとしている（表2、表3）。

表2 PSA検診の無作為化比較試験の質

RCT	検診群数	対照群数	年齢	コンタミネーション	ITS分析	追跡期間の中央値(年)
Quebec ¹⁸⁻²⁰⁾	33,133	15,353	45-80	記載なし	データのみ	11
Norrköping ^{21, 22)}	1,494	7,532	50-69	記載なし	あり	15
ERSPC ⁸⁾	72,890	89,353	55-69	20%	あり	9
French ERSPC ²³⁾	42,590	42,191	55-69	不明	不明	4
PLCO ¹¹⁾	38,343	38,350	55-74	40-52%	あり	11.5
Göthenburg ¹⁰⁾	9,952	9,952	50-64	低	あり	14

コンタミネーション：対照群でPSA検診を受けた率
ITS分析：Intent to screen analysis

表3 前立腺がん検診RCTメタアナリシス

転帰	対照群 1,000人当たり	検診群 1,000人当たり	相対危険率 (95%信頼区間)	参加者数	エビデンス の質
全死亡	200	198	0.99 (0.97-1.01)	256,019	中
前立腺がん死亡	8	7	0.88 (0.71-1.09)	302,500	中
前立腺がん診断	44	64	1.46 (1.21-1.77)	340,800	低

PSA検診の問題点

前立腺がんは、進行の緩やかなものも多く、治療しなくても寿命に影響しないがんが多い。骨転移による腰痛などの臨床症状を有する前立腺がんは無治療では寿命に大きな影響を受けるが、臨床症状のない小さいがんのほとんどは寿命に影響を受けない。これらの小さいがんは、PSA検診を行わなければ他の原因で死亡後に剖検されてはじめて発見されるがん（ラテントがん）である。

前立腺がんは見つけようとすればするほど多く発見されるがんである。PSAが正常範囲内でも、前立腺生検を行えば多数のがんが発見される。米国で行われた前立腺がん予防のRCT²⁴⁾において、偽薬群でPSAの感度と特異度について報告されている。このRCTでは全症例がPSA値にかかわらず複数回の前立腺生検を受けている。この報告によれば、PSAが高いとがんの陽性率が高くなるが、PSAが1 ng/ml以下でも11%にがんが発見されている。PSAには前立腺がん検診に至適なカットオフ値はなく、すべての値において前立腺がんのリスクがある。カットオフ値を4 ng/mlとすると、前立腺がんの20%しか発見できない。カットオフ値を1 ng/mlにすると80%以上のがんが発見できるが、前立腺生検での陰性率が高くなる（表4、表5）。ERSPCのRCT⁸⁾では多くの国でカットオフ値を3 ng/mlにしているが、PLCOのRCT¹¹⁾では4 ng/mlである。

PSA検診を行えば、検診を行わない場合より、前立腺がんを多数診断できることは、前述した二つの大規模RCTからも明らかである。PSA検診の理想は、前立腺がん死亡率を減少させ不利益を最小にすることである。このためには、放置すれば寿命を短縮させる悪性度の高いがんを発見し、早期に治療して前立腺がん死亡率を減らし、寿命に関係しない悪性度の低いがんには何の処置もしないことである。前立腺生検でがんが診断されても直ちに治療を行わず経過観察し、寿命を短くする可能性が高まればその時点で根治的治療を行う待機療法（PSA監視療法）が重要となってくる。しかしながら、いったん前立腺がんと診断されると、無症状の多くの男性がQOLの悪くなる根治療法を選択する。そのため最近では、悪性度が低いがんと予測される場合には前立腺生検も行わない傾向もでてきている。

表5 PSA（前立腺特異抗原 ng/ml）の感度と特異度

PSA cutoff	感度	特異度
PSA (1.1)	0.893	0.893
PSA (2.1)	0.845	0.845
PSA (3.1)	0.82	0.82
PSA (4.1)	0.808	0.808
PSA (6.1)	0.786	0.786
PSA (8.1)	0.783	0.783
PSA (10.1)	0.782	0.782

Gleason Grade ≥ 7 (n=250) vs Gleason Grade < 7 or No Cancer

表4 PSA（前立腺特異抗原 ng/ml）の感度と特異度

PSA cutoff	判定	がんあり	がんなし	感度	特異度	陰性適中率
PSA (1.1)	陽性	1,022	2,665	0.834	0.389	0.893
	陰性	203	1,697			
PSA (2.1)	陽性	644	1,198	0.526	0.725	0.845
	陰性	581	3,164			
PSA (3.1)	陽性	395	579	0.322	0.867	0.82
	陰性	830	3,783			
PSA (4.1)	陽性	251	270	0.205	0.938	0.808
	陰性	974	4,092			
PSA (6.1)	陽性	56	64	0.046	0.985	0.786
	陰性	1,169	4,298			
PSA (8.1)	陽性	21	25	0.017	0.994	0.783
	陰性	1,204	4,337			
PSA (10.1)	陽性	11	15	0.009	0.997	0.782
	陰性	1,214	4,347			

前立腺がん (n=1,225) vs がんなし (n=4,362)

がん検診の現況

本邦では、厚労省の指針として胃がん、肺がん、大腸がん、乳がん、子宮がん（子宮頸がん）の対策型検診が行われている。国際的にも大腸がん、乳がん、子宮頸がんの検診は、死亡率が低下するエビデンスが明らかで広く行われている。

これに対して前立腺がん検診（PSA検診）は国内70%以上の市町村で実施されているが、厚労省は死亡率が減少するとのエビデンスがないため推奨していない。米国政府機関であるUSPSTFでは、前述したようにPSA検診は不利益が大きく行うべきではないとしている。

日本泌尿器科学会は、ERSPCの結果のみを重視して対策型検診を推奨している。米国泌尿器科学会、米国がん学会（ACS）は、利益、不利益を受検者に十分説明した上で任意型検診を推奨している。この3団体以外で、PSA検診を推奨している団体はない。

任意型検診では、PSAカットオフ値の変更（2.5～3.0ng/ml）とPSA値のみならず年較差PSA（PSA velocity）、PSA密度（PSA density）、PSA F/T比などを併せて検討すべきとされてきている。

PSA検診では寿命に関係しないがんを多く見つけている可能性が高い

PSA検診で診断されるがんは無症状の前立腺がんである。検診で見つからなければ、他の疾患で死亡した後に剖検で見つかる寿命と関係しないがん（ラテントがん）が多く含まれていると考えられる。

前述した米国で行われた前立腺がん予防のRCTにおける偽薬群の前立腺生検で、寿命と関係する臨床上問題となるGleasonスコア7以上のがんは、全前立腺がん診断数の20%にすぎず、80%はラテントがんの可能性がある。しかもPSAカットオフ値が4では、Gleasonスコア7以上のがんの40%しか診断できない。

PSA検診で診断された前立腺がんの治療

PSA検診で診断された前立腺がんは、対策型検診であろうと任意型検診であろうとラテントがんが多いと予測される。従って寿命と関係するか否かを的確に診断して治療法を選択することが重要となってくる。

本邦では2000年代前半までは、前立腺がんを診断されれば、75歳未満の限局がん（T2以下）のほとんどに根治療法（根治手術または放射線治療）が行われた。しかしながら、欧米で寿命に関係しない前立腺がんに過剰治療が問題視され、PSAなどで経過観察し、進行するがんのみ根治療法を行う待機療法が広く行われるようになり、本邦でも徐々に広まってきている。

待機療法

前立腺がんの待機療法は、将来的な根治療法を見据えたPSA監視療法（狭義の待機療法）と二次治療として内分泌療法を想定した待機遅延内分泌療法がある。前立腺癌取扱い規約²⁵⁾では、1)限局性前立腺がんに対するPSA監視療法、2)限局性前立腺がんに対する待機遅延内分泌療法、3)進行性前立腺がんに対する待機遅延内分泌療法に分類されている。

PSAを契機として診断された前立腺がんの治療

PSA検診などPSAが診断の動機となった前立腺がんの多くは寿命と関係しないが、前述した20%余りのGleasonスコア7以上のがんは、治療しないと寿命が短くなる可能性が高い。

限局性前立腺がんでは、最適な治療法選択のために、個々の前立腺がん患者に対してリスク分類

表6 D'Amicoリスク分類

低リスク群	PSA < 10 and GS ≤ 6 and T1-T2a
中リスク群	PSA 10.1-20.0 and/or GS 7 and/or T2b
高リスク群	PSA > 20 or GS ≥ 8 or T2c

PSA : prostate specific antigen (ng/ml)
GS : Gleason score T : clinical tumor stage

表7 NCCNリスク分類

超低リスク	T1c, GS ≤ 6, PSA < 10, 生検陽性コア2本以下, PSAD < 0.15
低リスク	T1-T2a, GS 2-6, PSA < 10
中リスク	T2b-T2c or GS 7 or PSA 10-20
高リスク	T3a or GS 8-10 or PSA > 20
局所浸潤性 超高リスク	T3b-T4

PSA : prostate specific antigen (ng/ml)
GS : Gleason score T : clinical tumor stage
PSAD : prostate specific antigen density (ng/ml/ml)

が行われる。多くのリスク分類があるが、よく用いられるのは、PSA、Gleasonスコア、臨床病期(T分類)を組み合わせたD'Amicoリスク分類²⁶⁾とNCCN (National Comprehensive Cancer Network) 分類²⁷⁾である(表6, 表7)。両者ともに大きな差はなく、待機療法に最適な低リスクはPSA10未満かつGleasonスコア6以下かつT1~T2aと一致している。

PSA監視療法のプロトコール

PSA監視療法のプロトコールは、この数年来いくつかが発表されている²⁸⁻⁴¹⁾。600症例を超える報告もあり、PSA監視療法の施設基準に合う2,800症例以上が追跡されている(表8, 表9)。観察期間の中央値は22~82ヶ月で、ほとんどは5年未満である。根治的治療が適応となる前立腺がん患者は、一次治療が行われなくても10年以内に前立

表8 PSA監視療法の各施設基準 (Cooperbergら⁴²⁾ から改変引用)

施設	最新の報告	AS患者数 (人)	施設基準 に合致 (人)	年齢 (中央値)	ASの施設基準
Royal Marsden	2007 ^{28, 29)}	326	326	67	GS ≤ 3 + 4 ; PSA ≤ 15 ; cT ≤ 2a ; ≤ 50% of cores positive
University of Miami	2010 ^{30, 31)}	230	230	64	GS ≤ 6 ; PSA ≤ 10, cT ≤ 2 ; ≤ two cores positive ; ≤ 20% of any core positive
Johns Hopkins	2011 ^{32, 33)}	769	633	66	GS ≤ 3 + 3 ; PSAD ≤ 0.15 ; T 1 ; ≤ two cores positive ; ≤ 50% of any core positive
University of California San Francisco	2011 ^{34, 35)}	640	376	62	GS ≤ 3 + 3 ; PSA ≤ 10 ; cT ≤ 2 ; ≤ 33% of cores positive ; ≤ 50% of any core positive
University of Toronto	2010 ^{36, 37)}	453	453	70	GS ≤ 6 ; PSA ≤ 10 (2000年1月まで, 年齢 > 70, GS ≤ 3 + 4 ; PSA ≤ 15)
ERSPC	2009 ^{38, 39)}	988	616	66	GS ≤ 3 + 3 ; PSA ≤ 10 ; PSAD ≤ 0.2 ; cT 1c-2 ; ≤ two cores positive
Memorial-Sloan Kettering	2011 ^{40, 41)}	238	238	64	GS ≤ 3 + 3 ; PSA ≤ 10 ng/ml ; cT stage ≤ 2a ; ≤ three cores positive ; ≤ 50% of any core positive
Total		3,644	2,872	67	

AS : PSA監視療法 (active surveillance) PSA : prostate specific antigen (ng/ml) GS : Gleason score
cT: clinical tumor stage PSAD : prostate specific antigen density (ng/ml/ml)

ERSPC : European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer

表9 PSA監視療法の転帰 (Cooperbergら⁴²⁾ から改変引用)

施設	観察期間の中 央値(月)	悪性度、腫瘍 体積が進行(%)	PSA/PSA動態 が進行(%)	進行なしで治 療(%)	OS (%)	CSS (%)	PFS (%)
Royal Marsden	22	13	18	2	98	100	73
University of Miami	32	10	NR	NR	100	100	86
Johns Hopkins	32	14	NR ^{*1}	9	98	100	54
University of California San Francisco	47	35	5/11 ^{*2}	8	97	100	54
University of Toronto	82	9 ^{*3}	14 ^{*3}	3	68	97	70
ERSPC	52	NR ^{*4}	13	18	91	99	68
Memorial-Sloan Kettering	22	13	14	11	NA	NA	NA

PSA : prostate specific antigen ERSPC : European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
OS : overall survival CSS : prostate cancer specific survival PFS : progression free survival
NR : not reported NA : not applicable

*1 ジョンズホプキンス大学では、PSAに基づく進行の定義を採用していない

*2 PSA倍加時間に基づく 24ヶ月未満/36ヶ月未満

*3 トロント大学の数値は進行したが治療していない患者を含まない

*4 ERSPCでは再生検の情報は23%のサブセット群しか報告されていない

腺がんのために死亡することは少なく、5年以内に前立腺がんのために死亡することはきわめてまれである。したがって、10年未満の観察期間は結論を導くためにはあまりにも短期間である。PSA監視療法から治療（根治手術、放射線治療、内分泌療法）に移行した患者は14～41%と範囲が広いが、これは観察期間の長短のみならずプロトコルの差も関係していると思われる。ややリスクが高い患者が含まれるプロトコルやPSAの測定間隔、再生検の時期、積極的治療開始基準などの影響を受けているのは明らかである。

PSA監視療法で進行したために、診断時から一定期間経過後に根治的治療を受けた患者の再発率は、診断後直ちに治療を受けた同程度のリスク分類の患者の再発率と変わらないと報告されている^{32, 34)}。

トロント大学のコホート³⁶⁾では、5例が前立腺がんがんで死亡しているが、いずれも早期にPSAが急増して治療を受けている。このうち1例のみが治療後7年で死亡しているが、診断後ただちに根治的治療を行えば治癒した可能性が高いと考えられた。カリフォルニア大学のコホート³⁴⁾およびマイアミ大学のコホート³⁰⁾では、PSA監視療法後に根治手術を行った患者の3年無再発生存率は100%であり、ジョンズホプキンス大学のコホート³²⁾では2年で96%、ERSPC³⁸⁾では3年で91%であった。

現在、欧米でPSA監視療法と診断後すぐの根治的治療とのRCT^{43, 44)}がいくつか進行中であり、その結果が待たれている。ただ、PSA監視療法と根治的治療の効果と安全性の比較のためには、10年以上の観察期間が必要である。

PSA監視療法基準に合致する患者のupstaging

Contiらの報告⁴⁵⁾によれば、根治的前立腺全摘除術を行った1,097症例を病理学的に検討し、PSA監視療法のさまざまな基準に合致する前立腺がん患者の前立腺生検と前立腺全摘除術の組織でupgradingが23～35%に認められたとしている。被膜外浸潤でのupstagingが7～19%、精嚢浸潤が2～9%であった。

このupstagingを減らすためには前立腺生検の質が重要となる。前立腺前面を含めた12か所生検が推奨されている⁴⁶⁾が、確認のために再生検を行う

施設も多い。Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerでは、PSA監視療法前に全例再生検を行っており、再生検の58%で悪性所見がなかったと報告している⁴⁰⁾。

PSA監視療法の適応

米国では、75歳以上の低リスク前立腺がん患者の40%以上が根治的治療を受けている⁴⁷⁾。75歳未満では低リスク前立腺がんの50%以上が根治的治療を受けている。本邦でも同様の傾向で、75歳以上の多くの低リスク前立腺がんが根治的治療を受けている。75歳以上の低リスク前立腺がんは、治療しなくても前立腺がんが死因となることはまれで、待機遅延内分泌療法が適応となる。PSA監視療法は年齢とは関係はないが、進行後には根治的治療を行うことから、75歳未満の低リスク前立腺がんがもっともよい適応である。特にラテントがんを多く含んでいるPSA検診で診断された低リスク前立腺がんは、多くがPSA監視療法の対象となる。

高齢前立腺がん患者は、待機療法の基準を緩めるべきであろう。待機療法を考える場合には、余命が重要となるので、暦年齢だけでなく、合併症やがんの悪性度も考慮しなければならない。

前立腺全摘除術標本の病理学的検討から、寿命に関係しない低リスク前立腺がんを予測するノモグラムが発表されている⁴⁸⁻⁵⁰⁾。これらは、全摘標本のGleasonスコア、被膜外浸潤、腫瘍体積などから、術前データのみから悪性度の低い小さいがんを予測するノモグラムで有用と考えられるが、PSA監視療法で経過をみた前立腺がん患者で前向きに検証されることが必要である。

PSA監視療法中のがんの進行の判定

前述したPSA監視療法プロトコルでは、すべてのプロトコルで経過観察中、定期的にPSA、直腸指診 (digital rectal examination, DRE)、前立腺生検を受けている。多くは1～2年ごとに検査されている。がんの進行は、PSA (絶対値と動態)、生検組織 (Gleasonスコア、陽性コア本数など)、病期 (DRE、画像診断)、治療 (根治的治療、内分泌療法) により定義されている。しかしながら、進行と診断するPSA値や年較差PSA

(PSA velocity) に検証された値はないし、PSA があまり変化しなくても再生検で進行していることがしばしば認められると報告されている⁵¹⁾。多くのがんの進行は再生検によるもので、これは真のがんの進行というよりも1回目の生検が不十分であった可能性もある。

病期の進行はあまり多くはないとされている。治療は、患者の不安や前立腺肥大症による下部尿路症状の悪化により行われ、がんの進行がない場合が多い。逆に、いったんPSA監視療法を選択すると、がんの進行の基準を満たし、根治的治療を勧められても監視療法の継続を希望する患者も多い。

これらのがんの進行と治療は、各コホートでさまざまである(表9)。無進行生存率は54-86%と過半数は進行していないが、これは観察期間に大きく影響される。

ま と め

PSA検診により前立腺がんが多数診断されることは明らかであるが、PSA検診は対策型検診として行うことのエビデンスは乏しく、他のがん検診(大腸がん、乳がん、子宮頸がん)、パピローマウイルスワクチン、インフルエンザワクチンなど生存率が改善されるエビデンスのある手段に対して、限りある医療資源を投入すべきであろう。

寿命と関係しないと予測される前立腺がんは、QOLの面からみて待機療法(PSA監視療法)が主流になってくると思われるが、多数例の前向き研究が必要である。

前立腺がんが診断されれば、患者心理として、侵襲が大きくQOLが多少損なわれても根治的治療を選択する傾向にあるので、過剰治療を避けるためには、前立腺生検で寿命と関係しないと前立腺がんが診断される可能性が高ければ、患者への十分な説明の下に前立腺生検を行わないという選択肢も必要となってくると思われる。

文 献

- 1) National Program of Cancer Registries (NPCR) : United States Cancer Statistics (USCS). 1999-2007 Cancer Incidence and Mortality Data. <http://www.cdc.gov/cancer/prostate/statistics/>
- 2) Hamashima C, Nakayama T, Sagawa M, Saito H, Sobue T : The Japanese guideline for prostate cancer screening. *Jpn J Clin Oncol*, 39 : 339-351, 2009.
- 3) 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 : 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. <http://canscreen.ncc.go.jp/pdf/guideline/zenritsusenguide/zenritsusenguide.pdf>
- 4) 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. http://canscreen.ncc.go.jp/pdf/guideline/zenritsusenguide/erspc_plco.pdf
- 5) 日本泌尿器科学会編 : 前立腺がん検診ガイドライン2010年増補版. 金原出版, 東京, 2009.
- 6) Naito S, Kakehi Y, Okuyama A, Imamura T, Yasunaga H, Akaza H, et al : Updated Japanese Urological Association Guidelines on prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer in 2010. *Int J Urol*, 17 : 830-838. 2010.
- 7) Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al : American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer : update 2010. *CA Cancer J Clin*, 60 : 70-98, 2010.
- 8) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al : Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 360 : 1320-1328, 2009.
- 9) Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, 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*, 56 : 584-591, 2009.

- 10) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al : Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*, 11 : 725-732, 2010.
- 11) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al : Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*, 360 : 1310-1319, 2009.
- 12) Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al : Prostate specific antigen best practice statement : 2009 update. *J Urol*, 182 : 2232-2241, 2009.
- 13) Brooks DD, Wolf A, Smith RA, Dash C, Guessous I : Prostate cancer screening 2010 : updated recommendations from the American Cancer Society. *J Natl Med Assoc*, 102 : 423-429, 2010.
- 14) Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al : EAU guidelines on prostate cancer. Part 1 : screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*, 59 : 61-71, 2011.
- 15) U.S. Preventive Services Task Force. : Screening for prostate cancer : U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 149 : 185-191, 2008.
- 16) Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, et al : Screening for Prostate Cancer : A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011 Oct 7.
- 17) Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuburger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al : Screening for prostate cancer : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 341 : c4543, 2010.
- 18) Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, et al : Screening decreases prostate cancer mortality : 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*, 59 : 311-318, 2004.
- 19) Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, et al : Screening decreases prostate cancer death : first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*, 38 : 83-91, 1999.
- 20) Labrie F, Cusan L, Gomez J, Levesque J, Candas B : Screening and treatment of localized prostate cancer decreases mortality : first analysis of the first prospective and randomized study on prostate cancer screening. *Aging Male*, 2 : 33-43, 1999.
- 21) Sandblom G, Varenhorst E, Löfman 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*, 46 : 717-724, 2004.
- 22) Varenhorst E, Carlsson P, Capik E, Löfman O, Pedersen KV : Repeated screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *Acta Oncol*, 31 : 815-821, 1992.
- 23) Jegu J, Tretarre B, Grosclaude P, Rebillard X, Bataille V, Malavaud B, et al : Results and participation factors to the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) with Prostate Specific Antigen : French departments of Tarn and Hérault. *Prog Urol*, 19 : 487-498, 2009.
- 24) Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al : Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA*, 294 : 66-70, 2005.
- 25) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編 : 前立腺癌取扱い規約. 第4版, 56頁, 金原出版, 東京, 2010.
- 26) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB,

- Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al : Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 280 : 969-974, 1998.
- 27) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 4, 2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
- 28) van As NJ, Norman AR, Thomas K, Khoo VS, Thompson A, Huddart RA, et al : Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol*, 54 : 1297-1305, 2008.
- 29) van As NJ, Parker CC : Active surveillance with selective radical treatment for localized prostate cancer. *Cancer J*, 13 : 289-294, 2007.
- 30) Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M : Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol*, 58 : 831-835, 2010.
- 31) Soloway MS, Soloway CT, Williams S, Ayyathurai R, Kava B, Manoharan M : Active surveillance : a reasonable management alternative for patients with prostate cancer : the Miami experience. *BJU Int*, 101 : 165-169, 2008.
- 32) Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al : Active surveillance program for prostate cancer : an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol*, 29 : 2185-2190, 2011.
- 33) Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB : Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst*, 98 : 355-357, 2006.
- 34) Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, Reese AC, Zaid HB, Porten SP, et al : Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol*, 29 : 228-234, 2011.
- 35) Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, et al : Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer*, 112 : 2664-2670, 2008.
- 36) Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A : Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 28 : 126-131, 2010.
- 37) Klotz L : Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol*, 24 : 46-50, 2006.
- 38) van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, et al : Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol*, 55 : 1-8, 2009.
- 39) Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, Wolters T, Gosselaar C, van Leenders GJ, et al : Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial : characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol*, 51 : 1244-1250, 2007.
- 40) Adamy A, Yee DS, Matsushita K, Maschino A, Cronin A, Vickers A, et al : Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol*, 185 : 477-482, 2011.
- 41) Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler T, Scardino PT : An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol*, 171 : 1520-1524, 2004.
- 42) Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L :

- Active surveillance for prostate cancer : progress and promise. *J Clin Oncol*, 29 : 3669-3676, 2011.
- 43) Wilt TJ : SPCG-4 : a needed START to PIVOTAL data to promote and protect evidence-based prostate cancer care. *J Natl Cancer Inst*, 100 : 1123-1125, 2008.
- 44) Lane JA, Hamdy FC, Martin RM, Turner EL, Neal DE, Donovan JL : Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment : the CAP and ProtecT studies. *Eur J Cancer*, 46 : 3095-3101, 2010.
- 45) Conti SL, Dall'era M, Fradet V, Cowan JE, Simko J, Carroll PR : Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *J Urol*, 181 : 1628-1633, 2009.
- 46) Meng MV, Franks JH, Presti JC Jr, Shinohara K : The utility of apical anterior horn biopsies in prostate cancer detection. *Urol Oncol*, 21 : 361-365, 2003.
- 47) Miller DC, Gruber SB, Hollenbeck BK, Montie JE, Wei JT : Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst*, 98 : 1134-1141, 2006.
- 48) Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, et al : Counseling men with prostate cancer : a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol*, 170 : 1792-1797, 2003.
- 49) Nakanishi H, Wang X, Ochiai A, Trpkov K, Yilmaz A, Donnelly JB, et al : A nomogram for predicting low-volume/low-grade prostate cancer : a tool in selecting patients for active surveillance. *Cancer*, 110 : 2441-2447, 2007.
- 50) Bangma CH, Roobol MJ, Steyerberg EW : Predictive models in diagnosing indolent cancer. *Cancer*, 115 : 3100-3106, 2009.
- 51) Ross AE, Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Kettermann A, et al : Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol*, 28 : 2810-2816, 2010.

(平成23年10月31日受付)