

前立腺集団検診の現状

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡辺 決教授)
 中川 修一, 渡辺 真, 野本 剛史, 杉本 浩造
 三神 一哉, 戎井 浩二*, 北村 浩二**, 小島 宗門
 齊藤 雅人***, 渡辺 決

MASS SCREENING FOR PROSTATIC CANCER

Shuichi NAKAGAWA, Makoto WATANABE, Takeshi NOMOTO, Kozo SUGIMOTO,
 Kazuya MIKAMI, Koji EBISUI, Kouji KITAMURA Munekado KOJIMA,
 Masahito SAITOH and Hiroki WATANABE
From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Two mass screening programs for prostatic cancer (PC) have been conducted at our institution. The first program, based on transrectal ultrasonography (TRUS), was performed between 1975 and 1995 in a total of 16,313 men over 55 years of age. Those showing abnormal findings on TRUS were referred to the secondary urological examination including needle biopsy of the prostate. PC was detected in 93 men (0.6%) and 43 of them were in the early stage.

In 1995, a new mass screening program for PC was performed in an urban area of Kyoto. Of 3,749 men over 55 years of age who took the annual health checkup organized by the government, 2,387 wished to receive this screening. The primary examination consisted of DelfiaTM prostate specific antigen (PSA) assay of dried blood samples on a filter paper. Men with PSA levels >4.0 and ≤ 10.0 ng/ml showing abnormal findings on TRUS and/or digital rectal examination, or PSA density >0.15 , underwent 6 sextant biopsies under transrectal ultrasonography, as well as men with PSA levels >10.0 ng/ml. PSA levels were ≤ 4.0 in 2,217 men, >4.0 and ≤ 10.0 in 107, and >10.0 in 43. Prostatic biopsy was performed in 102 men. PC was detected in 28 men (1.2%) and 17 of them were in the early stage.

These findings suggest that the PSA-based mass screening program for PC combined with the annual health checkup is suitable for future "national-level" screening.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 447-452, 1997)

Key words : Prostatic cancer, Mass screening, Transrectal ultrasonography, Prostate specific antigen, Cost-effectiveness

緒 言

私たちは1975年に経直腸的超音波断層法 (TRUS) をスクリーニング検査に用いた前立腺集団検診システムを世界に先駆けて開発し¹⁾, これまでに全国各地で検診を実施してきた²⁾ その後全国各地で前立腺集団検診が始り, 1995年末現在で25都道府県において30グループが, 年間1万人程度を対象に検診を実施している³⁾ さらに, 1994年より厚生省がん研究助成金の援助を受けて「前立腺がんの集団検診の妥当性に関する研究」渡辺班がスタートした. この結果によっては, 近い将来, 老人保健事業の中に前立腺がん検診が導入

される可能性もでてきた. 今回, これまで私たちが行ってきた前立腺集団検診結果と, 前立腺がん検診を老人保健事業として行っていく上での課題や問題点について報告する.

対象と方法

(1) TRUS をスクリーニング検査に用いた前立腺集団検診

本検診システム (Table 1) は, 55歳以上の男子を対象に, TRUS をスクリーニング検査として行い, がんを疑うものに対しては, 前立腺生検を行い診断を確定した. これを基本として行ってきたが, その後スクリーニング検査には, 直腸内指診 (DRE) と前立腺特異抗原 (PSA) を加えて, 現在3者併用 (フル装備検診) で行っている²⁾ 生検方法も当初 Tru-cut 針を用いた盲目的な生検であったが, その後, 超音波穿刺

* 現: 愛生会山科病院泌尿器科

** 現: 済生会京都府病院泌尿器科

*** 現: 明治鍼灸大学

Table 1. Methods of TRUS-based mass screening program for prostatic cancer

Subjects
Men over 55 years of age
Primary examination
1975-1983: TRUS
1984-1986: TRUS+DRE
1987- : TRUS+DRE+PSA
Secondary examination
Needle biopsy of prostate (if cancer is suspected)
1975-1980: Tru-cut needle
1981-1993: Directed biopsy under ultrasonography
1994- : Six sextant biopsy under ultrasonography

術を応用した経会陰的前立腺針生検を行っている⁴⁾
 なお1993年までは超音波所見や触診所見を参考に、がんの存在が疑われる部位を狙って1ないし2カ所だけ穿刺する directed biopsy を施行していたが、1994年からは TRUS により描出された前立腺水平断面像を6分割し、経会陰的に各部位(6カ所)を穿刺する超音波穿刺術 systematic biopsy⁵⁾で、局所麻酔下に組織を採取した。前立腺がん確定者の臨床病期は、DRE・TRUS CT・MRI bone scanなどで、総合的に判定した。

(2) PSA をスクリーニング検査に用いた前立腺がん検診(国家レベル検診)

全国規模で前立腺がん検診を行うことを念頭において、渡辺班が国家レベル検診のシステムとして提唱している方法を用い、老人保健事業としてすでに全国的に広く施行されている基本健康診査に相乗りする形

で、前立腺がん検診を試行した^{6,7)}

基本健康診査とは、老人保健法に規定された事業で、40歳以上の全国民を対象に、1982年から実施されている。その検査項目は問診、身体計測、理学的検査、血圧測定、検尿、血液化学検査などで、必ず採血が行われる⁸⁾ 受診方法は市町村の保健センターで実施する「集団検診」と一般開業医などの医療機関で行う「個別検診」のいずれかを受診者が自由に選択できるため、夜間の受診も可能である。また同じ老人保健事業である各種がん検診の受診率が10~20%と低迷しているのに対して、基本健康診査の受診率は全国平均で35.6%⁹⁾と高い。

今回試行した京都府乙訓地域は、基本健康診査の受診率が常に50%以上と、全国平均に比べ非常に高い地域である。ここで1995年9月10日に行なわれた基本健康診査を受診した55歳以上の男子3,749人のうち前立

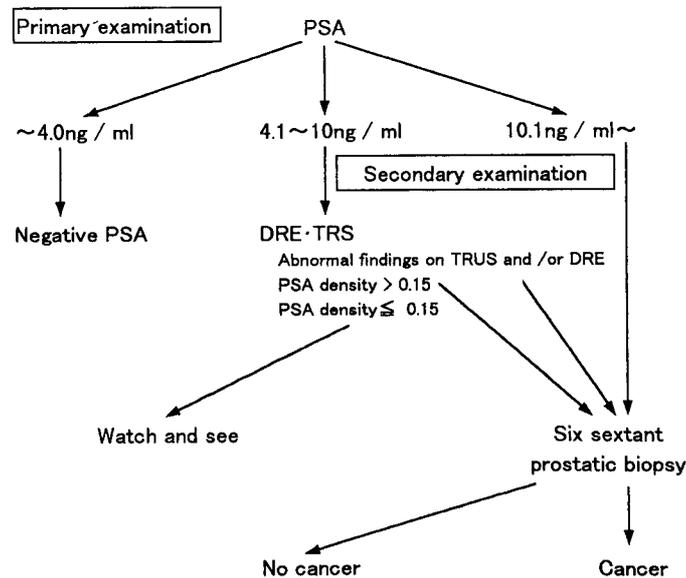


Fig. 1. Methods of PSA-based mass screening program for prostatic cancer

腺がん検診を希望した2,387人(63.7%)を, 本検診の試行の対象とした。その内訳は, 集団検診を受診した690人のうち90.4%にあたる624人, 個別検診を受診した3,059人のうち57.6%にあたる1,763人である。

スクリーニング検査のPSA測定は, 基本健康診査のために採血した静脈血全血の一部(1~2滴)を専用の濾紙に滴下し, 自然乾燥させた上, 4°Cで保存して, のちに大量一括測定する, いわゆる静脈血濾紙法PSA測定¹⁰⁾を行った。測定にはDelfia PSA測定キットを用いた。PSA値が4.1 ng/ml以上のものを要精密検査とし, 泌尿器科医が精密検査を健康保険診療で行った(Fig. 1)。PSAが10.1 ng/ml以上(陽性)であれば, DREとTRUSとを行った上で, かならず前立腺生検を行った。4.1~10.0 ng/ml(グレーゾーン)の場合はDREとTRUSを行い, いずれかのがんが疑われた場合に前立腺生検を行った。両者でがんが否定された場合は, TRUSより前立腺容積を求めて, PSAを容積で除したPSA density(PSAD)を算出し, その値が0.15を超えた場合に前立腺生検を行った¹¹⁾ 残りの症例は経過観察とした。

結 果

(1) 前立腺集団検診

1995年12月までに16,313人が受診し, がんが疑われて精密検査を受診したものは1,182人(7.2%)であっ

た。最終的に93人(0.6%)から前立腺がんを検出した。陽性反応適中度(PPV)は7.9%であった。検出されたがんのうち46.3%にあたる43人が臨床病期B以下の早期がんであった。同時に前立腺肥大症を2,641人(16.2%)から検出した(Table 2)。

(2) 国家レベル検診

スクリーニング検査受診者のうち92.9%に当たる2,217人は, PSAが4.0 ng/ml以下で, 正常と判定された(Table 3)。精密検査を必要とする170人中150人(88.2%)がこれを受診し, 最終的に前立腺がん28人(1.2%)を検出した。PSAが陽性であった43人のうち2人はすでに前立腺がんと診断され治療中であったので, この2人を除いた41人に対して前立腺生検を行い, 19人(PPV=46.3%)からがんを検出した。グレーゾーンの107人からは9人(PPV=8.4%)にがんを検出した。その内訳をみると, TRUSまたはDREで異常所見を指摘された27人中5人(18.5%), PSADが0.15を超えた33人中4人(12.1%)からがんが検出された。検出されたがん症例は65歳から87歳に分布し, 平均74.9歳であった。臨床病期はB17人(60.7% : うちB₁が13人, B₂が4人), Cが5人(17.9%), Dが6人(21.4% : いずれもD₂), 分化度は高分化16人(57.1%), 中分化9人(32.1%), 低分化3人(10.7%)と, 従来の検診と同様に¹²⁾臨床病期Bの高分化がんが多かった。

Table 2. Results of TRUS-based mass screening program for prostatic cancer

Those who took primary examination (Average age: 66.1 years)	16,313	
Those recommended to take secondary examination	2,878	(17.6%)
Suspected of prostatic cancer	1,182	(7.2%)
Final diagnosis		
Prostatic cancer	93	(0.6%)
Prostatic hypertrophy	2,641	(16.2%)
Stage A: 1 (1.1%), Stage B: 42 (45.2%), Stage C: 32 (34.4%), Stage D: 18 (19.3%)		

Table 3. Results of PSA-based mass screening program for prostatic cancer (PC)

Those who took primary examination	2,387	
PSA < 4.0 ng/ml	2,217	(92.9%)
4.1-10.0 ng/ml	123	(5.1%)
10.1- ng/ml	47	(2.0%)
Those who took secondary examination	150	
PSA 4.1-10.0 ng/ml	107	
Abnormal findings on TRUS and/or DRE	27	(PC: 5)
PSA density > 0.15	33	(PC: 4)
PSA 10.1- ng/ml	43	(PC: 19)
Final diagnosis		
Prostatic cancer (PC)	28	(1.2%)
Stage B: 17 (61.7%), Stage C: 5 (17.9%), Stage D: 6 (21.4%)		

考 察

前立腺がん検診を老人保健事業のがん検診として行うためにはいくつかの条件をクリアしなければならない^{13,14)} 1994年より厚生省がん研究助成金の援助を受けてスタートした「前立腺がんの集団検診の妥当性に関する研究」渡辺班では、厚生省公衆衛生審議会の意見に基づき、前立腺がん検診が老人保健事業に導入されるためにクリアすべき4つの条件について検討した。

第1の条件は「罹患率 死亡率が高いこと」である。検診対象年齢を55歳以上とすると、前立腺がん罹患者の98.6%をカバーできる¹⁵⁾ 久道は、対象年齢の粗罹患率が人口10万人あたり40以上のものを「検診になじむ癌」といっている¹⁶⁾ 前立腺がんの粗罹患率は1989年ですでに人口10万人あたり41.0とその基準をクリアできている¹⁵⁾ 前立腺がん死亡についても、2015年には1990年の実測値に対する増加率が3.9倍と¹⁷⁾、これはあらゆるがんのうち最高である。以上より条件1は満たしている。

第2の条件は、「スクリーニング検査の妥当性と信頼性が高いこと」である。私たちのフル装備検診では従来カットオフ値を4.3 ng/mlとしていたが、その場合の sensitivity は87.5%、PPV は24.6%であった¹²⁾ また、Imaiらのフル装備検診では、カットオフ値が3.7 ng/mlであったが、その場合の sensitivity は86.3%であった¹⁸⁾ 渡辺班では、これらの結果を考慮し、十分に討議した上で、前述のカットオフ値を将来の国家レベル検診の設定値と決めた訳であるが、異なったPSAキットの間の換算や、グレーゾーンに属するグループの精密検査をどのようにするかなど、今後の検討課題は多い。以上より条件2は概ね満たしている。

第3の条件は、「検査が簡単で費用も適正であること」である。検診のシステムは、すでに述べたように、シンプルでしかも安全性が高い。とくに基本健康診査に相乗りすることで、スクリーニング検査に泌尿器科医が参加する必要がないこと、個別検診という受診方法を選択できることにより受診者の便宜を図ることができるなど、スクリーニング検査の処理能力が大

いに向上した。

前立腺がん検診の費用効果は、久道・鎌江によって提唱された、検診の費用と効果を評価するための分析用シミュレーションモデル¹⁹⁾を用いて、前立腺がん検診の1期待生存年数あたりの費用を算出し²⁰⁾、我が国ですでに確立された5つのがん検診のそれと比較した (Table 4)。その結果、前立腺がん検診では55～59歳204千円、60歳代-65千円、70歳代-433千円となった。つまり60歳以上では、検診を行えば行うほど国家全体に利益をもたらすことを意味する。この成績は大腸がん検診と同程度であり、他のがん検診と比べれば、格段に費用効果がよかった。今後さらに罹患率が上昇する前立腺がんと減少する胃がん・子宮がんとの間では、費用効果の差はさらに大きくなると考えられる。以上より条件3も、満たしている。

第4の条件は、「早期発見後の早期治療効果が明らかであること」である。集団検診で発見されたがんは外来発見がんと比べ、早期がんが多く、5年生存率も良好であるから、前立腺集団検診に効率があることには間違いがない。しかし一見効率があるようにみえながら、実はその効率は、ほかの要因によってもたらされたみせかけの効率である可能性がある。このみせかけの効率をもたらす要因を bias という。実際、前立腺集団検診について検討したところ、selection bias はほぼないといってよいが、lead time bias は否定できず、length bias はおそらく存在するであろうと思われた²⁾

検診の効果は前立腺がんの死亡減少を指標として評価されなければならない。Randomized control trialで確認するのが最善であるが、わが国の倫理感からすると、これは実際には不可能であり、これまで他の集団検診でも実行されたことはない。そこでそれに代わる方法として、これまでの集団検診結果から、一種の後向きコホートスタディーを試みた。すなわち今から10年以上前に1回だけ前立腺集団検診を施行した全国21市町村でその後の前立腺がん死亡を施行後10年間にわたって死亡小票で調査し、死亡者が検診を受けていたか否かを調査して、検診受診群の年齢調整相対危険度を算出したところ0.4であった¹³⁾ つまり、検診を受診すると、受診しなかった場合に比べて、前

Table 4. The cost per life-year saved on prostate and other 5 already established cancer screenings in Japan (× * 1,000)

Age	Prostate	Stomach (male)	Cervix uteri	Breast	Lung (male)	Colorectum (male)
40-49	—	1,253	709	1,760	5,070	252
50-59	204*	564	894	2,986	1,300	59
60-69	-65	147	1,047	2,460	535	-39
70-79	-433	135	1,784	3,889	147	-10

* : From 55 to 59 years

立腺がんで死亡する確率が40%に減少するというものである。もちろん症例数が少なく、統計学的に有意ではなかったものの、死亡率減少効果を否定する結果ではなかった。以上より条件4については今後の課題である。

これまでに本研究班では、前立腺がん検診のシステムについて多くの点で合意した。すなわち、対象年齢は55歳以上とし、上限は設けない。国家レベルの前立腺がん検診はPSA単独で行い、PSAはnon isotopicでmonoclonalなものを使用し、検体採取法は濾紙法か血清かのいずれかとする。血清換算PSA値で、4.0 ng/ml以下を陰性、10.1 ng/ml以上を陽性とし、4.1~10.0 ng/mlをグレーゾーンとする。DRE・TRUS・PSAの3者を併用した検診は、フル装備検診として国家レベル検診と比較して評価をする。人間ドックについても評価する。確定診断は原則として超音波ガイド下の生検にて行う。適切な受診間隔を決定するため、当面は毎年受診とするが、将来的には2~3年の受診間隔となる可能性がある。

今後の課題としては、前立腺がん死亡減少効果を明確にする必要がある。具体的には①後ろ向きのコホートスタディーをさらに別の地域に拡大して施行する。②すでに検診を施行した全国48市町村において同一地区で検診受診群と未受診群間で年齢をそろえた症例対照研究を行う。③国家レベル検診を実施した地区で検診受診者2,000人、非受診者2,000人のコホート集団を設定し、前立腺がん死亡をendpointとしたprospective studyを開始する。検診の能率化に関しては、能率的なシステムの開発やグレーゾーンの適切な処理方法を決めなければならない。さらに病理診断の処理能力をあげるための前立腺がん病理診断の自動診断化についても着手している。また適切な検診間隔を決めるための、症例対照研究や自然史研究を行っている。検診の精度管理に関しては、精密検査医療機関や教育医療機関の整備、ガイドラインの作成を行う必要がある。

結 語

1975年に前立腺集団検診を開始して以来21年が経過したが、ようやく近い将来、老人保健事業として導入される可能性も否定できなくなってきた。諸問題を克服し、わが国が世界最初の公的前立腺がん検診実施国となることを希望する。

本研究の一部は、厚生省がん研究助成金渡辺班(6-16)(8-9)久道班(6-20)深尾班(8-10)京都府「公衆衛生に関する調査研究事業」・京都府「前立腺がん集団検診事業費補助金」京都府「前立腺がん検診推進協議会」および財団法人京都がん協会の援助によって行われた。

文 献

- 1) Watanabe H, Saitoh M, Mishina T, et al.: Mass screening program for prostatic diseases with transrectal ultrasonotomography. *J Urol* **117**: 746-748, 1977
- 2) 渡辺 決: わが国における前立腺集団検診の現況. *日医新報* **3600**: 27-34, 1993
- 3) 前立腺集団検診全国集計—1994年度. 人間ドック検診における前立腺検査調査 前立腺集団検診全国集計—1994年度— 志田圭三編. pp. 35-45, 財団法人前立腺研究財団 前立腺検診協議会, 東京, 1995
- 4) Saitoh M and Watanabe H: Ultrasonically guided puncture for the prostate and seminal vesicles. *J Kyoto Pref Univ Med* **90**: 47-53, 1981
- 5) Hodge KH, McNeal JE, Terris MK, et al.: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* **142**: 71-75, 1989
- 6) 中川修一, 齊藤雅人, 渡辺 真, ほか: 腎・前立腺集団検診における画像診断. *日本がん検診 診断学会誌* **3**: 38-43, 1995
- 7) 中川修一, 渡辺 決, 渡辺 真, ほか: 前立腺特異抗原 (PSA) 濾紙法による前立腺がん検診の試行. *日泌尿会誌* **88**: 399-405, 1997
- 8) 基本健康診査. 老人保健法による健康診査マニュアル. 厚生省老人保健福祉局老人保健課編. 第1版, pp. 21-108, 日本醫事新報社, 東京, 1994
- 9) 健康診査受診率. 平成6年度全国市町村別健康マップ数値表. 厚生省老人保健福祉局編. pp. 5-6, (財)健康 体力づくり事業財団, 東京, 1995
- 10) Watanabe H, Ohe H, Saitoh M, et al.: PSA assay of dried blood samples from the ear lobe on a filter paper with special reference to prostatic mass screening. *Prostate* **27**: 90-94, 1995
- 11) Cooner, WH: Ultrasonography aids in early detection of prostate cancer. prostate specific antigen and DRE combined. *AUA Today* **5**: 4-11, 1992
- 12) 渡辺 決, 中川修一, 齊藤雅人, ほか: 癌検診の最前線—前立腺癌—. *癌治療 今日と明日* **17**: 27-30, 1995
- 13) 渡辺 決: 平成6年度厚生省がん研究助成金「前立腺がんの集団検診の妥当性に関する研究」班(6-16)研究報告書.
- 14) 渡辺 決: 癌の第二次予防. *Oncology* **12**: 54-68, 1985
- 15) 藤本伊三郎, 花井 彩, 大島 明, ほか: 罹患統計. 大阪府におけるがんの罹患と死亡 1963-1989. 藤本伊三郎編. 第1版, pp. 75, 篠原出版, 東京, 1993
- 16) 久道 茂: 胃集検. *癌の臨* **30**: 581-587, 1984
- 17) 黒石哲生, 広瀬加緒瑠, 富永祐民, ほか: 日本のがん死亡の将来予測. *がん 統計白書—罹患/死*

- 亡/予後—1993. 富永祐民編. 第1版, pp. 171-185, 篠原出版, 東京, 1993
- 18) Imai K, Ichinose Y, Kubota Y, et al.: Diagnostic significance of prostate specific antigen and the development of a mass screening system for prostate cancer. *J Urol* **154**: 1085-1089, 1995
- 19) 久道 茂, 鎌江伊三夫: 保健事業における社会経済的評価法の標準ガイドライン. 厚生省がん研究助成金久道班 (6—20)資料.
- 20) 中川修一, 戎井浩二, 杉本浩造, ほか: 前立腺がん検診の費用効果分析. *日泌尿会誌* (印刷中).
(Received on February 10, 1997)
(Accepted on March 31, 1997)