

横須賀市における前立腺癌検診 5 年間の成績

—特に検診群と非検診群の比較検討—

野口 純男¹, 里見 佳昭², 酒井 直樹³
武村 宏⁴, 池田 滋⁵, 奥井 伸雄⁶
小林 正喜⁷, 福岡 洋⁸, 古畑 哲彦⁹

¹横須賀共済病院泌尿器科, ²里見腎泌尿器科, ³横須賀北部共済病院泌尿器科,
⁴聖ヨゼフ病院泌尿器科, ⁵衣笠病院泌尿器科, ⁶横須賀市立うまち病院泌尿器科,
⁷横須賀市立市民病院泌尿器科, ⁸福岡泌尿器科クリニック, ⁹古畑泌尿器科クリニック

FIVE-YEAR RESULTS OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA) SCREENING IN YOKOSUKA CITY —COMPARATIVE STUDY BETWEEN PSA-SCREENED GROUP AND NON-SCREENED GROUP—

Sumio NOGUCHI¹, Yoshiaki SATOMI², Naoki SAKAI³,
Hiroshi TAKEMURA⁴, Shigeru IKEDA⁵, Nobuo OKUI⁶,
Masayoshi KOBAYASHI⁷, Hiroshi FUKUOKA⁸ and Akihiko FURUHATA⁹

¹The Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital

²The Satomi Jin-Hinyokika

³The Department of Urology, Yokosuka Hokubu Kyosai Hospital

⁴The Department of Urology, Saint Joseph Hospital

⁵The Department of Urology, Kinugasa Hospital

⁶The Department of Urology, Yokosuka Uwamachi Hospital

⁷The Department of Urology, Yokosuka Municipal Hospital

⁸The Fukuoka Hinyokika Clinic

⁹The Furuhashi Hinyokika Clinic

A mass screening of subjects for prostate specific antigen (PSA) was conducted to investigate whether this method is effective in detection of early stage prostate cancer. From 2001 to 2005, 1022 patients in Yokosuka City with pathologically diagnosed prostate cancer by using prostate needle biopsy were divided into screened (S: 276 patients) and non-screened (NS: 746 patients) groups. Clinical factors (mean age, PSA at diagnosis, clinical stage, Gleason score, WHO classification, cases of radical prostatectomy) were evaluated and analyzed. Statistical significance was analyzed by Mann-Whitney's U-test. The mean age was 70.7 and 72.7 ($p < 0.0001$) in the S group and NS group, respectively; mean PSA at diagnosis was 10.5 and 18.6 ng/ml ($P = 0.0139$); percentage of organ-confined disease (T2b or lower clinical stage), 75 and 55 ($p < 0.0001$); percentage of non-metastatic diseases was 92 and 77 ($p < 0.001$) and percentage of pathologically poor-risk cancer (8 or more Gleason score) was 22 and 38 ($p = 0.0004$), respectively. In conclusion, PSA mass screening was found useful to detect early stage prostate cancer in Yokosuka City. Further studies should be conducted to determine whether PSA mass screening will be able to decrease mortality of prostate cancer.

(Hinyokika Kiyo 54 : 197-201, 2008)

Key words : Prostate specific antigen, Mass screening

緒 言

前立腺特異抗原 (prostate specific antigen: PSA) を用いた前立腺癌検診は近年, 本邦でも盛んに行われてきている. 前立腺癌の発見率は本邦では検診の母体となる自治体の人口にもよるが 1 ~ 2 % 前後という報告

が多い¹⁻³⁾.

他種の癌検診と比較して高率に発見されてはいるものの前立腺癌検診が地域住民の前立腺癌による死亡率を下げるというデータは少なく, 現在欧米で行われている大規模な無作為比較試験の結果を待つ必要があるが, 死亡率減少効果については欧米および本邦におい

て地域独自の方法で検討が行われているのが現状である⁴⁻⁶⁾。

横須賀市（人口約43万人）では2001年より一般住民検診のオプションとして PSA 単独検診が開始されている。横須賀市医師会、横須賀市保健所（行政）および二次検診施設（横須賀市内で生検を行っている11施設）の代表から構成される横須賀市前立腺癌検診委員会が中心になり横須賀市の前立腺癌検診を進めている。また、二次検診施設の代表が横須賀市前立腺癌検診研究会を組織して、横須賀市で発見された前立腺癌症例をすべて登録、集計、解析している。2001年から2003年までの3年間の集計についてはすでに報告済み⁷⁾であるが、今回は2001年から2005年までの5年間について集計し、横須賀市の前立腺癌検診で発見された癌と検診以外で発見された癌と比較することにより、PSA 単独での前立腺癌検診が前立腺癌の早期発見に有効かどうかについての検討を行った。なお、今回は前立腺生検を施行して発見された癌（A1, A2 は除く）に焦点をあてて解析した。

対 象 ・ 方 法

横須賀市で行っている前立腺癌検診についてはすでに報告しているが⁷⁾概略を述べると、一次検診は保健所で行う集団検診と市内（132カ所）の医療機関で行う個別検診を設定し、受診者は700円の自己負担で PSA 単独検診とした。2001年からの当初は55歳以上としたが2004年からは若年層で臨床的に有意義な癌の発見に重点をおく目的にて50歳以上を対象とした。PSA（Tandem-R 換算）で 4.1 ng/ml 以上を陽性者として二次検診施設での精密検査を勧めた。二次検診施設では前立腺生検の時期および方法に関しては医師の裁量にまかされたがその年度に横須賀市内の二次検診施設で発見された前立腺癌をすべて集計、解析した。2001年から2005年までの5年間に横須賀市内の二次検診施設において1,050名の前立腺癌患者が発見された。これら1,050名のうち A1, A2 癌を除いた前立腺生検で発見された1,022名を今回の対象とした。これらを

検診群（276例；S 群）および非検診群（746例；NS 群）に分け、各種の臨床的因子（平均年齢、発見時の PSA 値、臨床病期、Gleason score、WHO 分類、前立腺全摘の件数）について比較検討した。統計学的解析は Mann-Whitney の U-test を用いた。

結 果

1) 前立腺癌検診受診状況と癌発見率

Table 1 に横須賀市における前立腺癌検診受診者の年度推移を示した。一次検診受診者は2001年には6.3%であり、その後6.9, 7.4, 6.7, 7.1%と全国平均と比較するとやや低率であったが、受診者数は2001年の4,002名から2005年の6,282名と年々増加していた。要二次検診者（PSA 4.1 ng/ml 以上）は2001年の11.2%から10.6, 9.4, 8.0, 7.4%と年々減少傾向を示したが、これはリピーター受診者の増加によるものと考えられた。要二次検診者のうち二次検診施設（生検実施施設）で前立腺針生検を受けた者は2001年は37.5%であり、以下30%台を維持していた。生検を受けた者のうち約30%が病理学的に前立腺癌と診断された。前立腺癌確定者は2001年度59名（前回の報告では60名であったが訂正）（発見率1.5%）、2002年度48名（発見率1.0%）、2003年度55名（発見率1.1%）、2004年度54名（発見率0.9%）、2005年度64名（発見率1.0%）であった。また、同時期の検診以外で発見された癌は表のごとく年々増加傾向を示した。

2) 検診群と非検診群との比較検討

Table 2 に検診群と非検診群での生検前の平均年齢、PSA 値、F/T 比を示した。検診群では平均年齢 70.7歳であったのに対して非検診群では72.7歳、検診群では有意に若年者が多かった（ $p < 0.0001$ ）。また、PSA 値の中央値では検診群で 10.5 ng/ml（平均値 39.0 ng/ml）であったのに対して非検診群では 18.6 ng/ml（平均値 167.6 ng/ml）であった（ $p = 0.0139$ ）。

検診群では一次検診で 4.1 ng/ml 以上でも生検直前に PSA が下降していたケースも含まれている。PSA の最高値は検診群では4,369 ng/ml であり、非検診群

Table 1. 横須賀市前立腺癌検診受診状況（年度推移）

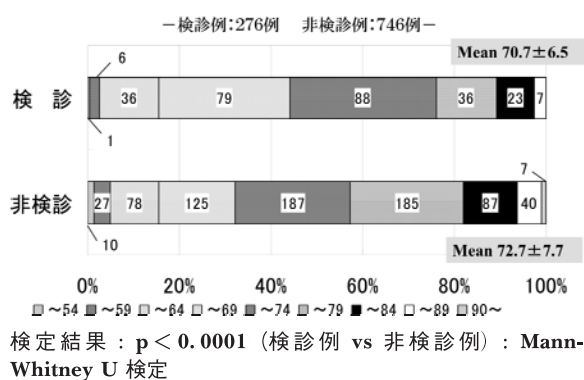
検診対象者	2001年度		2002年度		2003年度		2004年度		2005年度	
	人	%	人	%	人	%	人	%	人	%
1次検診受診者	4,002	6.3	4,637	6.9	5,202	7.4	5,854	6.7	6,282	7.1
要2次検診者	448	11.2	490	10.6	490	9.4	471	8.0	470	7.5
生検実施者	168	37.5	167	34.1	185	37.7	146	31.0	145	30.9
前立腺癌確定者	59	1.5	48	1.0	55	1.1	54	0.9	64	1.0
非検診前立腺癌	127人		146人		159人		164人		174人	
前立腺癌 計	186人		194人		214人		218人		238人	

2003年度まで対象者は55歳以上、2004年度より対象者は50歳以上。

Table 2. 確定診断時の PSA および F/T 比 (2001-2005年)

	検診	非検診	p=
年齢 (歳)	70.7±6.5	72.7±7.7	<0.0001
二次検診 PSA (ng/ml)	39.0±267.8	167.6±839.2	0.0139
(中央値)	10.5	18.6	
(範囲)	1.1-4,369	1.0-14,000	
F/T 比 (%)	13.2±8.7	13.8±7.5	0.3978
平均±SD			
1次検診 PSA 平均値	47.08		
1次検診 PSA 中央値	11.3		
1次検診 PSA 範囲	0.025-4,305		

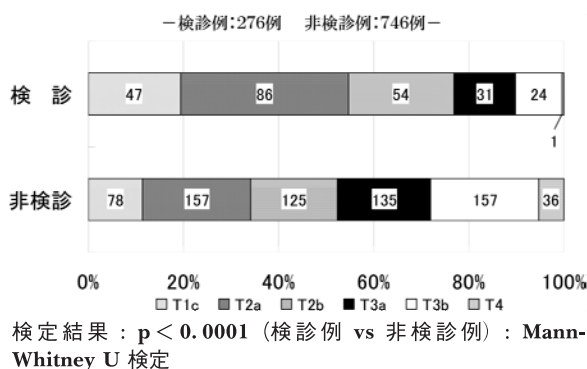
—検診例:276例, 非検診例:746例, 検定結果:(検診例 vs 非検診例): Mann-Whitney U 検定

**Fig. 1.** 前立腺癌患者の年齢分布.

では 14,000 ng/ml であり, 平均値に影響していた. F/T 比に関しては両群間に有意差は存在しなかった.

Fig. 1 に年齢分布を示す. 検診群では70歳未満での発見が43%であり, 非検診群 (33%) と比較すると若年で発見されるケースが多かったが, 65歳未満での発見は両群ともに全体の約17%と少なかった.

Fig. 2 に T 分類の比較を示した. 検診群では T2b までの限局癌の割合が75%であるのに対して非検診群では55%と検診群で有意に限局癌が多かった ($p <$

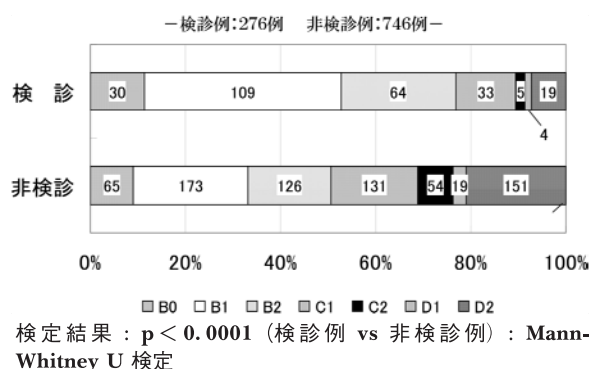
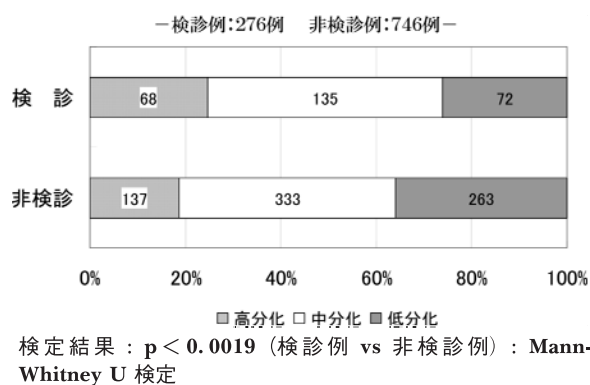
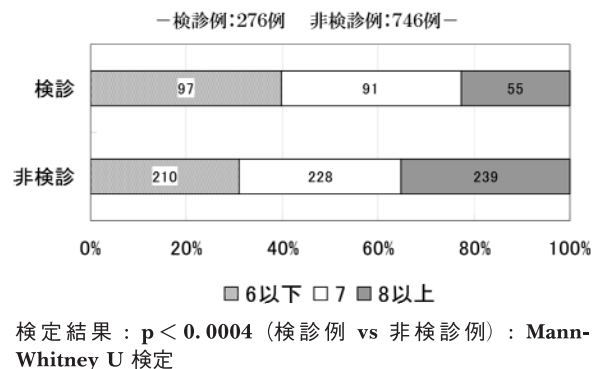
**Fig. 2.** TNM Staging System T 分類.

0.0001).

検診群では N0 症例が214例であり, N+ 症例は7例であったのに対して非検診群では N0 症例が533例であり, N+ 症例が97例と統計学的に有意差が存在した ($p < 0.0001$). また検診群では M0 症例が201例であり, M+ 症例23例であるのに対して非検診群では M0 症例が487例であり, M+ 症例が150例と有意差が存在した ($p < 0.0001$).

Fig. 3 に Jewett Staging System による病期分類の比較を示すが, 病期 B 以下の限局癌の割合は検診群で77%であり, 非検診群では52%と有意差が認められた ($p < 0.0001$).

Fig. 4 に病理組織学的分類 (WHO) の比較を示し

**Fig. 3.** 臨床病期分類 Jewett Staging System.**Fig. 4.** 病理組織学的分類 (WHO).**Fig. 5.** Gleason Score.

た。低分化型に割合が検診群で27%であったのに対して非検診群では35%と有意差が存在した ($p=0.0019$)。

Fig. 5 に Gleason score の比較を示した。GS 8 以上の割合は検診群で22%であったのに対して非検診群では38%と有意差が認められた ($p=0.0004$)。

前立腺全摘施行症例数では検診群では85例 (31%) であったのに対して非検診群では112例 (15%) と有意差が存在した ($p<0.0001$)。

考 察

がん検診の目的は癌を早期発見し死亡率を下げることである。厚生労働省の公衆衛生審議会ではがん検診の妥当性として4項目をあげている。すなわち、①罹患率および死亡率が高いこと、②スクリーニング検査の妥当性と信頼性が高いこと、③検査が簡便で費用がかからないこと、そして④早期発見に寄与し、癌による死亡率を減少させること、である。PSA 単独による前立腺癌検診では上記の①から③は問題なく、高い妥当性があるものと考えられるが、④の死亡率減少効果に関しては示唆する結果が国内外から報告されているもののまだ結論が出ていないのが現状である。現在、2つの大規模な無作為比較試験が米国と欧州で行われている。米国で施行されている Prostate, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial と欧州 (8カ国) の協同研究として行われている European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) であるが結論は2009年以降になる見込みである^{8,9)}。また、多数を対象として長期にわたる無作為比較試験なので対象群におけるコンタミネーション (非検診群で PSA 検診を受けてしまうこと) が多くなることが予想されており、大規模 PSA 検診における無作為比較試験の評価はこれらの研究結果の解析を待たねばならない。

これらの研究に先立ってカナダのケベック州で46,486名を対象に行われた無作為比較試験では、非検診群でのコンタミネーションが7.3%と多く、検診群との間の死亡率には差がなかったが前向きのコホートの検討では検診群の死亡率が62%減少していることが報告された¹⁰⁾。また前立腺癌検診により死亡率が減少するかどうかの研究手段としては無作為比較試験以外の方法に関する報告もある。オーストリアのチロル地方における時系列研究が有名である。45~74歳までの男性の3/4に対して無料でPSA検診を行った結果、対象者の2/3が検診をうけ、検診以前の前立腺癌死亡予測値を42%低下させたというものであり、検診による死亡率減少効果を示唆したものである⁴⁾。またカナダの症例対象研究ではトロント地区で転移性前立腺癌236例を選び、同時期に同地区に居住していた地域住

民を抽出し、対象として2群間におけるPSA検診受診率を比較したところ転移前立腺癌の群で、検診率受診率が有意に低いと報告されている⁵⁾。またPSA検診により発見される前立腺癌は限局癌が多いという内外からの報告がある^{6,11)}。

大規模無作為比較試験の結果の信頼性については3~4年後に判明するが、これらの対象研究の意義も大きいものと考えられる。

今回、われわれは横須賀市 (人口約43万人) において5年間に発見された前立腺癌を解析し、市民検診によって発見された癌の特徴について検討した。横須賀市では前立腺癌検診委員会を組織して、市内で発生した前立腺癌をすべて集計、解析するシステムを2001年より立ち上げており、今回は2005年までの5年間で市内で診断された前立腺癌についての比較検討を行った。このシステムが可能であるのは市内で前立腺針生検を行っている施設がすべてこの委員会に参加していることである。地域において発見された前立腺癌を解析するためには必要なシステムと考えられた。

生検実施施設が増加するに伴って、施設間での生検時期、生検方法、病理医の診断の差など問題点もあるので今後、検討を要する。

今回の検討では Kubota らの報告⁶⁾と同様に検診群で限局癌の発見率が高いことが判明した。今後、Ito らの述べるごとく年齢階層別の PSA 値を設定することにより、比較的若年層での臨床的に有意義な癌の早期発見や高齢者での不必要な生検を避ける解析も必要と考える¹²⁾。また、今回発見され、治療された前立腺癌患者の5年後あるいは10年後の予後を解析することにより、横須賀市における前立腺癌検診が患者の死亡率に対する減少効果があるかどうかを検証することが可能である。したがって、今後の予後調査が重要と考えられる。

結 語

横須賀市において2001年から2005年までの5年間にPSA検診と検診以外で発見された前立腺癌の臨床的特徴について比較検討した結果、PSA検診は早期前立腺癌の発見に役立っていることが判明した。今後はPSA検診が癌死亡率を減少させるかどうかを検証してゆく必要がある。

文 献

- 1) 金山博臣, 香川 征, 宇都宮正登, ほか: 徳島市前立腺がん検診について—第一報: 平成13年度初年度の結果に対する解析—. 日泌尿会誌 **95**: 596-603, 2004
- 2) 蔦原宏一, 横山昌平, 福原慎一郎, ほか: 大阪府池田市での前立腺癌検診. 日泌尿会誌 **97**: 791-

- 795, 2006
- 3) 亭島 淳, 松原昭郎, 吉野干城, ほか: 広島県備北地区における前立腺癌検診—3年間の検討—. 西日泌尿 **68**: 527-532, 2006
 - 4) Bartsh G, Horninger G, Klocker H, et al.: Tyrol prostate cancer screening group: prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* **58**:417-424, 2001
 - 5) Kopec JA, Goel V, Bunting PS, et al.: Screening with prostate specific antigen and metastatic prostate cancer risk: a population based case-control study. *J Urol* **174**: 495-499, 2005
 - 6) Kubota Y, Ito K, Imai K, et al.: Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in Japanese communities. *Prostate* **50**: 262-269, 2002
 - 7) 野口純男, 里見佳昭, 酒井直樹, ほか: 横須賀市前立腺癌検診3年間成績. 泌尿器外科 **18**: 921-924, 2005
 - 8) Andriole GL, Levin dL, Crawford ED, et al.: PLCO project team: prostate cancer screening in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* **97**: 433-438, 2005
 - 9) Schroder FH, Denis LJ, Roobol M, et al.: ERSPC: the story of the European randomized study of screening for prostate cancer. *BJU Int* **92**: 1-13, 2003
 - 10) Labrie F, Candas B, Cusan L, et al.: Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* **59**: 311-318, 2004
 - 11) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al.: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* **270**: 948-954, 1993
 - 12) Ito K, Yamamoto T, Kubota Y, et al.: Usefulness of age-specific reference range of prostate-specific antigen for Japanese men older than 60 years in mass screening for prostate cancer. *Urology* **56**: 278-282, 2000

(Received on May 30, 2007)
(Accepted on August 21, 2007)