



CI 0.63–2.06) (21). Although screening cases were distinguished from diagnostic cases based on a medical record review, information about the participants' screening history in non-Veterans Affairs screening could not be collected and was thus not available for the analysis.

**ECOLOGICAL STUDIES**

Of the 15 articles selected, 5 reported reduced prostate cancer mortality, whereas the others reported no reductions (22–36). In most studies, prostate cancer mortality correlated with the frequency of PSA testing (or the incidence of prostate cancer as a surrogate for PSA testing). Since PSA testing was conducted primarily in the clinical setting, it was difficult to evaluate its use solely in screening programs. However, the mortality of prostate cancer has decreased worldwide independent of the intensity of PSA screening (34). The results of ecological studies are difficult to interpret because other positive factors, including improvements in diagnostic tests and treatments, might influence the result of these studies. Although many ecological studies have been conducted in several countries, it has been difficult to distinguish between cases that were being screened and those that were being diagnosed. The studies that reported negative results may have underestimated the effect of PSA screening, since the follow-up period for mortality was short after the peak incidence of prostate cancer. The Tyrol study showed promising results compared with other regions of Austria where PSA screening was not freely available (35). Using the same data concerning the incidence and mortality of prostate cancer, Vutuc et al. (36) reported different results. Although an immediate reduction in prostate cancer mortality was observed in the 70–79 years age group in Tyrol after the introduction of PSA screening, it was difficult to consider this to be the result of screening alone. In addition, the prostate cancer mortality was stable in other age groups.

**TEST ACCURACY**

Sensitivity was estimated using the results of biopsies and follow-up studies as the reference (12,37–45). With a PSA screening cut-off value of 4 ng/ml, the sensitivity ranged from 72 to 93%, and the specificity ranged from 90 to 98%. A Japanese study reported that the cut-off value was changed for different age groups to increase the sensitivity, but this led to decreased specificity (41).

**SURVIVAL ANALYSIS**

In the report from the Rotterdam section of the ERSPC, the 5-year PSA progression-free survival after radical prostatectomy was 68% in the control arm and 89% in the screening arm ( $P < 0.0001$ ) (46). In the Japanese study, the relative survival rate was around 100% in the screening group and 40% in the non-screening group (47).

**HARMS OF PROSTATE CANCER SCREENING**

**OVERDIAGNOSIS**

The overdiagnosis rate and the duration of lead time were estimated based on the cohort studies and modeling (Table 5) (48–53). The overdiagnosis rate was estimated to range from 20 to 84%. The lead-time duration was reported to range from 5 to 7 years in most studies. Based on a simulation model using the results of the ERSPC study, at age 55 years, the estimated lead time was 12.3 years and the overdiagnosis rate was 27%; at age 75 years, the estimated lead time was 6.0 years and the overdiagnosis rate was 56% (52).

**DIAGNOSTIC TEST**

Transrectal needle biopsy of the prostate is commonly used as the reference standard in prostate cancer screening. In Japan, other than case reports, there have been few reports dealing with complications following needle biopsy. Mild complications, such as hematuria, hematospermia and rectal bleeding, were frequently reported, with rates of 2–23.6, 29.8–54.0 and 1.7–57.0%, respectively (Table 6) (54–66). Although more severe complications occurred far less frequently, two biopsy-related deaths were reported in Japan (65,66).

**TREATMENT**

Both radical prostatectomy and radiation therapy have been commonly used for the treatment of clinically localized prostate cancer. Both standard treatments are associated with several complications (Table 7) (67–76). Urinary leakage and erectile dysfunction were commonly reported for both treatments. Although the complication rate following radical prostatectomy was low in a Japanese study (75,76), there has been no long-term follow-up study in Japan, such as the Prostate Cancer Outcomes Study (71,72).

**DISCUSSION**

In the present systematic review, sufficient evidence for prostate cancer screening using both DRE and PSA could not be identified. Although many studies have addressed prostate cancer screening, especially ecological studies, the results of these studies have been inconsistent. To date, the effect of PSA screening on mortality reduction, including three RCTs, has not been properly evaluated. Recently, the Swedish section of the ERSPC reported a reduction in metastatic cancer (16). Although a decrease in metastatic cancer is a significant effect of screening, the outcomes may differ with mortality as the endpoint. Therefore, Schröder, who is chair of the scientific committee of the ERSPC, concluded that the Swedish study was not a representative of the results of the entire ERSPC study (77). Although several guidelines were published after publication of the results of the Swedish

Table 5. Overdiagnosis by prostate cancer screening

Author	Published year	Study design	Research area	Age (target population)	Number of target population	Result	Lead time	DCPC
McGregor et al.	1998	Simulation model	Canada	50–70 years		Overdiagnosis 84%		
Hugosson et al.	2000	Cohort study	Sweden	Cohort of men born in 1913 and 1931	658 710		7 years	
Etzioni et al.	2002	Simulation model	USA	60–84 years	292	White 29%, Black 44%	White 5 years, Black 7 years	10–14 years
Auvinen et al.	2004		Finland	55, 59, 63 and 67 years		55 years, 27(24–37)%	5–7 years	
Draisma et al.	2003		The Netherlands, Rotterdam	55–74 years		75 years, 56 (53–61)% Annual screening for age 55–67 years, 50%	12.3 (11.6–14.1) years 6.0 (5.8–6.3) years	
Törblom et al.	2004	Cohort study	Sweden	55–70 years screening group	946 <sup>a</sup>		PSA >3; 4.5 years PSA 3–9.9; 5.3 years PSA ≤10; 3.5 years PSA >3; 10.7 years PSA 3–9.9; 11.2 years PSA ≤10; 3.6 years	

DCPC, detectable, preclinical phase; TRUS, transrectal ultrasonography.

<sup>a</sup>Biopsies were taken in cases of abnormal finding either DRE or TRUS, irrespective of their PSA level.

Table 6. Complications of biopsies

Author	Published year	Research area	Antibiotic prophylaxis	Number of patients	Complication (%)							
					Hematuria	Hematospermia	Rectal bleeding	Pain	Fever	Urinary retention	Sepsis	Patients having at least one complication
Rietbergen et al.	1997	The Netherlands, Rotterdam	Yes	1687	23.6	45.3	1.7	2.5	4.2			—
Mkinen et al.	2002	Finland	Yes	100	65	54	57	3	8			58
Horninger et al.	2005	Austria, Tyrol	Yes	6024	12.5	29.8		4.0	0.8			—
Kapoor et al.	1998	USA	Yes	242				6			1.5	10
			Yes	241				2			0.4	7
Cooner et al.	1990	USA	No	206							1	
			Yes	629							0.5	
Rodríguez et al.	1998	USA	Yes	128	47.1	9.1	8.2	13.2	1.7	9.1		63.6
Djavan et al.	2001	Austria, Belgium	Yes	1051	15.9	9.8	2.1		2.1	0.9		69.7
Raaijmakers et al.	2002	The Netherlands, Rotterdam	Yes	5802	22.6	50.4	1.3	7.5	3.5	0.4	0.4 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup>Including one case who was admitted in ICU for septic shock.

study, they did not change their previous judgments and they did not recommend PSA screening (78–80).

In developed countries, as the population has aged, interest in prostate cancer screening has increased. Opportunistic screening for prostate cancer using PSA has been conducted worldwide. Although previous guidelines did not recommend prostate cancer screening using PSA and DRE, PSA screening has rapidly disseminated as population-based screening nationwide in Japan since the late 1980s. In 2007, PSA screening was conducted as a public service in 42% of local municipalities (81). Since the government stopped the subsidies for cancer screening programs in 2001, the local government could decide the method of screening programs individually. Lacking the information of the previous guidelines, most local municipalities have chosen screening methods based on the suggestions of their local health professionals. To reduce cancer mortality, effective screening should be implemented properly. In order to accomplish this, we have to reconstruct the information delivery system for cancer screening guidelines. The guidelines are published in several forms; a full-text version, a concise version and leaflets for the public. In addition, all of the guidelines are posted on the following website: Promoting Evidence-based Cancer Screening and Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center (<http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/index.html>).

The decrease in the prostate cancer mortality rate is impressive in countries where screening is more common, such as in the USA. In the USA, in association with the dissemination of PSA screening, prostate cancer mortality began to decline around the early 1990s, around the same time that the incidence decreased (82–84). If, based on

the previous research (48–53), the lead time is estimated to be 5–7 years, a simultaneous and parallel decrease in both mortality and incidence could not be explained by a screening effect. Both the incidence and the mortality of prostate cancer have been lower in Japan than in the USA and European countries (1,85). Even if PSA screening has reduced mortality in the USA, it is difficult to apply the result of PSA screening to Japanese situation immediately.

Although prostate cancer screening has disseminated worldwide, there are no programs for population-based screening for prostate cancer. However, the American Cancer Society recommends that both DRE and PSA screening be offered annually to men aged 50 years and over who have a life expectancy of >10 years (86). The American Urological Association published similar recommendations (87). Similarly, the Japanese Association of Urology recommended population-based prostate cancer screening for men aged 50 years and over (88). On the other hand, the US Preventive Task Force judged that there was insufficient evidence to recommend for or against routine screening using PSA and DRE (78,79). In the new version revised in 2008, the recommendation was not changed for men younger than 75 years. However, for men aged 75 years or older, they did not recommend routine screening since harms outweigh the benefit of prostate cancer screening. Most guidelines and evidence reports published in European countries have not recommended prostate cancer screening (89–93). If prostate cancer screening is conducted in clinical settings, most guidelines have recommended shared decision making based on appropriate information relating to the benefits and harms.

**Table 7.** Complications by treatment for prostate cancer

Author	Published year	Research area	Complication (%)							
			Urinary retention	Urinary leakage	Use of pads	Frequent urination	Erectile dysfunction	Bowel dysfunction	Duration (years)	Short-term complications
<b>Radical prostatectomy</b>										
Stanford et al.	2000	USA	50.8	21.6	36.8		59.9		2	
Schover et al.	2002	USA					85		4.3	
Lu-Yao et al.	1993	USA								2% died and 8% suffered major cardiopulmonary complications <sup>a</sup>
Steineck et al.	2002	Sweden	49				50			
Potosky et al.	2004	USA	15.6	28.6	10.6		76.9		5	
Potosky et al.	2000	USA							5	Cardiopulmonary complications 5.5%, wound infection and/or hemorrhage 3.9%, urinary tract infection or prostatitis 5.5%, treated for urinary strictures 17.4% <sup>b</sup>
Madalinska et al.	2001	The Netherlands	39				>65 years, 79 ≤65 years, 86	2	1	
Talcot et al.	1998	USA	10	31.8			68.8		1	
Arai et al.	2000	Japan								Infection 7.5%, cardiopulmonary complications 2.3%, death 0.2%
Hisasue et al.	2004	Japan	13.8	12.7						Infection 25.5–8.4% <sup>c</sup>
<b>External beam radiotherapy</b>										
Potosky et al.	2004	USA	4.1	4.2	8.9		73.1		5	
Potosky et al.	2000	USA							5	Cardiopulmonary complications 1.9%, radiation proctitis 18.7%, wound infection and/or hemorrhage 0.4%, urinary tract infection or prostatitis 7.5%, treated for urinary strictures 7.2% <sup>b</sup>
Madalingska et al.	2001	The Netherlands	21				>65 years, 43 ≤65 years, 61	16	1	
	1998	USA	1.8	4.4			29.7		1	

<sup>a</sup>Complication within 30 days after radical prostatectomy.<sup>b</sup>Complication within 60 days after radical prostatectomy.<sup>c</sup>Decreased by improvement of operational procedure.

There are currently two large-scale, ongoing RCTs, the ERSPC and the PLCO, whose results could provide reliable evidence of the effect of prostate cancer screening. The results of both RCTs will not be available for several years, and, at present, the efficacy of prostate cancer screening remains unclear. Compared with Western countries, the mortality of prostate cancer in Japanese men is around one-third. Even if the effect of screening were to be evaluated by large-scale RCTs, introduction of population-based screening in Japan would require an original study to assess its feasibility in Japan. Given racial differences, the results obtained from studies conducted in other countries should be used

cautiously. A study evaluating the efficacy of PSA screening is ongoing (88). At present, the effect of prostate cancer screening remains unclear. However, if new evidence were to be published, we are planning to revise the guideline as soon as possible.

## RECOMMENDATIONS

Based on the balance of benefits and harms, recommendations were formulated for population-based and opportunistic screening (Table 8). Benefits were defined as evidence

**Table 8.** Recommendation for prostate cancer screening

Screening method	Recommendation grade	Recommendations (language)	
		Population-based screening	Opportunistic screening
DRE	I	Not recommended <sup>a</sup>	Decision making at individual level <sup>b</sup>
PSA	I	Not recommended <sup>a</sup>	Decision making at individual level <sup>b</sup>

<sup>a</sup>There is insufficient evidence to recommend for or against.

<sup>b</sup>If required, the health professional should explain that the evidence regarding mortality reduction by cancer screening is unclear. In addition, information about the harms is required. In such situations, the decision regarding cancer screening should be made at the individual level.

that mortality from a specific cancer was reduced by a cancer screening program.

Prostate cancer screening using either DRE or PSA is not recommended for population-based screening due to insufficient evidence (Recommendation grade I). With respect to opportunistic screening, if individuals request screening, they should be given appropriate information, and decision making should be made at the individual level.

**Acknowledgments**

We thank Ms. Kanoko Matsushima and Ms. Junko Asai for secretarial support.

**Funding**

This study was supported by Grant-in-Aid for Cancer Control from Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (Grant number 15-3).

**Conflict of interest statement**

None declared.

**References**

1. Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan. Cancer mortality (1959–2005). <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/>
2. Hisamichi S. Guidelines for cancer screening programs. Tokyo: Japan Public Health Association 2001 (in Japanese).
3. Hamashima C, Saito H, Nakayama T, Nakayama T, Sobue T. The standardized development method of the Japanese Guidelines for Cancer Screening. *Japan J Clinical Oncol* 2008;38:288–95.
4. ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer). <http://www.erspc.org/>
5. PLCO?Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian)Publications. <http://prevention.cancer.gov/programs-resources/groups/ed/programs/plco>
6. 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;137:917–29.

7. Friedman GD, Hiatt RA, Quesenberry CP, Jr, Selby JV. Case-control study of screening for prostatic cancer by digital rectal examinations. *Lancet* 1991;337:1526–9.
8. 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;5:99–103.
9. Weinmann S, Richert-Boe K, Glass AG, Weiss NS. Prostate cancer screening and mortality: a case-control study (United States). *Cancer Causes Control* 2004;15:133–8.
10. Jacobsen SJ, Bergstrahl EJ, Katusic SK, Guess HA, Darby CH, Silverstein MD, et al. Screening digital rectal examination and prostate cancer mortality: a population-based case-control study. *Urology* 1998;52:173–9.
11. 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;3:105–11.
12. 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;16:95–101.
13. 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* 2004;59:311–8.
14. 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* 1999;38:83–91.
15. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomized controlled trial in Sweden. *Eur Urol* 2004;46:717–24.
16. 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;51:659–64.
17. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer. A Cochrane database of systematic review. *Cancer Causes Control* 2007;18:279–85.
18. 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;42:1858–62.
19. Nakagawa S, Nakamura A, Watanabe H. A case-control study on the interval of mass screening for prostate cancer. *Japan J Urol* 1998;89:894–8.
20. Kopec JA, Goel V, Bunting PS, Neuman J, Sayre EC, Warde P, et al. Screening with prostate specific antigen and metastatic prostate cancer risk: a population based case-control study. *J Urol* 2005;174:495–9.
21. Concato J, Wells CK, Horwitz RI, Penson D, Fincke G, Berlowitz DR, et al. The effectiveness of screening for prostate cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med* 2006;166:38–43.
22. 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;325:740.
23. Perron L, Moore L, Bairati I, Bernard PM, Meyer F. PSA screening and prostate cancer mortality. *CMAJ* 2002;166:586–91.
24. Coldman AJ, Phillips N, Pickles TA. Trends in prostate cancer incidence and mortality: an analysis of mortality change by screening intensity. *CMAJ* 2003;168:31–5.
25. 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;62:1040–4.
26. Threlfall TJ, English DR, Rouse IL. Prostate cancer in West Australia: trends in incidence and mortality from 1985 to 1996. *Med J Aus* 1998;169:21–4.
27. Skarsgard D, Tonita J. Prostate cancer in Saskatchewan Canada, before and during the PSA era. *Cancer Cause Control* 2000;11:79–88.
28. 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;85:1058–62.
29. 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;34:705–9.

Downloaded from <http://jco.oxfordjournals.org> at National Cancer Center on April 4, 2010

30. Brewster DH, Fraser LA, Harris V, Black RJ. Rising incidence of prostate cancer in Scotland: increased risk or increased detection? *BJU Int* 2000;85:463–73.
31. 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. *Minn J Urol* 1999;161:529–33.
32. Shaw PA, Etzioni R, Zeliadt SB, Mariotto A, Karnofski K, Penson DF, et al. An ecologic study of prostate-specific antigen screening and prostate cancer mortality in nine geographic areas of the United States. *Am J Epidemiol* 2004;160:1059–69.
33. 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;14:590–5.
34. Baade PD, Coory MD, Aitken JF. International trends in prostate-cancer mortality: the decrease is continuing and spreading. *Cancer Causes Control* 2004;15:237–41.
35. 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;164:376–84.
36. Vutuc C, Schernhammer ES, Haidinger G, Waldhor T. Prostate cancer and prostate-specific antigen (PSA) screening in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:457–61.
37. Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, et al. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol* 1992;147:846–52.
38. 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;344:1594–8.
39. 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;154:1085–9.
40. Jacobsen SJ, Bergstralh EJ, Guess HA, Katusic SK, Klee GG, Oesterling JE, et al. Predictive properties of serum-prostate-specific antigen testing in a community-based setting. *Arch Intern Med* 1996;156:2462–8.
41. Ito K, Yamamoto T, Kubota Y, Suzuki K, Fukabori Y, Kurokawa K, 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* 2000;56:278–82.
42. 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;166:2189–92.
43. 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;95:1462–6.
44. Auvinen A, Maattanen L, Finne P, Stenman UH, Aro J, Juusela H, et al. Test sensitivity of prostate-specific antigen in the Finnish randomized prostate cancer screening trial. *Int J Cancer* 2004;111:940–3.
45. 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;13:102–7.
46. Postma R, van Leenders AG, Roobol MJ, Schroder FH, van der Kwast TH. Tumor features in the control and screening arm of a randomized trial of prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50:70–5.
47. Kubota Y, Ito K, Imai K, Yamanaka H. Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in Japanese communities. *Prostate* 2002;50:262–9.
48. McGregor M, Hanley JA, Boivin JF, McLean RG. Screening for prostate cancer: estimating the magnitude of overdiagnosis. *CMAJ* 1998;159:1368–72.
49. Hugosson J, Aus G, Becker C, Carlsson S, Eriksson H, Lilja H, et al. 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;85:1078–84.
50. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:981–90.
51. Auvin A, Maattanen L, Stenman UH, Tammela T, Rannikko S, Aro J, et al. Lead-time in prostate cancer screening (Finland). *Cancer Causes Control* 2002;13:279–85.
52. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. 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;95:868–78.
53. Törnblom M, Eriksson H, Franzen S, Gustafsson O, Lilja H, Norming U, et al. Lead time associated with screening for prostate cancer. *Int J Cancer* 2004;108:122–9.
54. Rietbergen JB, Kruger AE, Kranse R, Schröder FH. Complications of transrectal ultrasound-guided sextant systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population-based screening program. *Urology* 1997;49:875–80.
55. Mkinen 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;60:846–50.
56. Horninger W, Berger A, Pelzer A, Klocker H, Oberaigner W, Schonitzer D, et al. Screening for prostate cancer: updated experience from the Tyrol study. *Can J Urol* 2005;12(Suppl 1):7–13.
57. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology* 1998;52:552–8.
58. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;167:966–75.
59. Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol* 1998;160:2115–20.
60. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. 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;166:856–60.
61. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;60:826–30.
62. Crawford ED, Haynes AL, Jr, Story MW, Borden TA. Prevention of urinary tract infection and sepsis following transrectal prostatic biopsy. *J Urol* 1982;127:449–51.
63. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000;85:682–5.
64. Norberg M, Holmberg L, Häggman M, Magnusson A. Determinants of complications after multiple transrectal core biopsies of the prostate. *Eur Radiol* 1996;6:457–61.
65. Kumagai A, Ogawa D, Koyama T, Takeuchi I, Ohama I. A case report of Fournier's gangrene in a diabetic patient induced by transrectal prostate biopsy (TRPB). *Jpn J Urol* 2002;93:648–51.
66. Hasegawa T, Siomura T, Yamada H, Ito H, Katao N, Hasegawa M, et al. Fatal septic shock caused by transrectal needle biopsy of the prostate; a case report. *Jn J Inf* 2002;76:893–7.
67. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000;283:354–60.
68. Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL, Neese L, Klein EA, Zippe C, et al. The use of treatments for erectile dysfunction among survivors of prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:2397–407.
69. 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;269:2633–6.
70. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlén BJ, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002;347:790–6.
71. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1358–67.

72. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, et al. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1582-92.

73. 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;19:1619-28.

74. Talcott JA, Rieker P, Clark JA, Probert KJ, Weeks JC, Beard CJ, et al. Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 1998;16:275-83.

75. Arai Y, Egawa S, Tobisu K, Sagiyama K, Sumiyoshi Y, Hashine K, et al. Radical retropubic prostatectomy: time trends, morbidity and mortality in Japan. *BJU Int* 2000;85:287-94.

76. Hisasue S, Takahashi A, Kato R, Shimizu T, Masumori N, Itoh N, et al. Early and late complications of radical retropubic prostatectomy: experience in a single institution. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:274-9.

77. 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;51:588-90.

78. US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:917-29.

79. Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:192-9.

80. Lim LS, Sherin K, the ACPM Prevention Practice Committee. Screening for prostate cancer in U.S. men ACPM position statement on preventive practice. *Am J Prev Med* 2008;34:164.

81. Ministry of Labour and Health. Cancer Screening Committee. Report for implementations and fund for cancer screening programs in local municipalities; 2007 (in Japanese).

82. Mettlin C. Impact of screening on prostate cancer rates and trends. *Microsc Res Tech* 2000;51:415-8.

83. 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;9:519-27.

84. Potosky AL, Feuer EJ, Levin DL. Impact of screening on incidence and mortality of prostate cancer in the United States. *Epidemiol Rev* 2001;23:181-6.

85. Matsuda T, Saika K. Comparison of time trends in prostate cancer incidence (1973-1997) in East Asia, Europe and USA, from cancer incidence in five continents. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:556-7.

86. 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.

87. American Urological Association. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. *Oncology* 2000;14:267-86.

88. Ito K, Kakehi Y, Naito S, Okuyama A. Japanese Urological Association guidelines on prostate-specific antigen-based screening for prostate

cancer and the ongoing cluster cohort study in Japan. *Int J Urol* 2008;15:763-8.

89. Heidenreich A, Aus G, Michel Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HS, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol* 2008;53:68-80.

90. Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D. Diagnosis, management and screening of early localized prostate cancer. *Health Technol Assess* 1997;1:19-23.

91. NHS National Cancer Screening Programmes. Prostate Cancer Risk Management. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/index.html>.

92. European Code Against Cancer third edition. [http://www.cancercode.org/add\\_items.htm](http://www.cancercode.org/add_items.htm)

93. 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. <http://inahta.episerverhotell.net/Publications/Joint-Synthesis/2314/> 1999.

**Appendix**

PEER REVIEW COMMITTEE FOR THE JAPANESE PROSTATE CANCER SCREENING GUIDELINE

Nomura H (Kanazawa University), Yoshimura E (Atomi Women College), Mori S (Tokyo Metropolitan Government), Maeda O (Maeda Clinic), Arai Y (Tohoku University), Fujimoto H (National Cancer Center), Suzuki K (Gunma University), Kakei K (Kagawa University, Japanese Association of Urology), Naito S (Kyusyu University, Japanese Association of Urology).

JAPANESE RESEARCH GROUP FOR DEVELOPMENT OF CANCER SCREENING GUIDELINES

Hamashima C (Chief, National Cancer Center), Sobue T, Saito H (National Cancer Center), Nakayama T (Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases), Nakayama T (Kyoto University), Ouchi N, Tsubono Y, Endo C, Osaka K (Tohoku University), Sagawa M (Kanazawa Medical University), Aoki D (Keio University), Shibuya D (Miyagi Cancer Association), Honjo S (Omuta National Hospital), Matsuda K (Fukui Health Management Association), Ikeda S (Okayama University), Simbo T (International Medical Center).



## 有効性評価に基づく前立腺がん検診 ガイドライン

中山 富雄\* 濱島ちさと\*\* 斎藤 博  
祖父江友孝 佐川元保\*\*\*

### 要 旨

- ・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に関する研究」班では、国際的に標準とされる予防ガイドライン作成方法に基づき、これまで有効性評価に基づく大腸・胃・肺などのがん検診に関するガイドラインを作成してきた。
- ・2008年に発行した前立腺がん検診ガイドラインでは、2006年9月までの文献1,186件(英文562,和文624)を抽出し、72文献(英文69,和文3)を証拠として採用した。
- ・PSA検査については、無作為化比較対照試験、症例対照研究、コホート研究、時系列研究など複数の研究が行われていたが、特に時系列研究が他のがん検診に比べて抜きんでて多く報告されているという特徴があった。
- ・死亡率減少効果については有効性を示唆するもの、そうでないものが混在し、研究結果に一貫性がないことから、証拠のレベルは1-/2-となった。
- ・推奨はI(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)であり、対策型検診としての実施は現時点では推奨できないと判断した。
- ・2007年までに公表されている諸外国の公的な機関が作成したガイドラインでも、本研究班と同様の判断が示されている。

### はじめに

がん検診は、有病率が低い健常者集団を対象としており、有病率の高い病院受診者に比べて、利益と不利益は近接しやすいことから、臨床現場とは異なる判断基準を要する。

がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法に関する研究」班は検診従事者を対象に、わが国で行われているがん検診の有効性に関する情報提供を目的として組織された。この研究班では、SIGN(Scottish Intercollegiate Guideline

Network), USPSTF(US Preventive Service Task Force)などの国際的に標準化されたガイドラインの手法をもとにし、各がん検診に共通した判断基準を作成したうえで、個別のガイドラインの作成にあたった。大腸・胃・肺に引き続き、平成18年より前立腺がん検診ガイドラインの作成に着手した<sup>1)</sup>。

### 有効性評価に基づく前立腺がん検診 ガイドライン

前立腺がん検診としては、直腸診と前立腺特異

\*NAKAYAMA Tomio 大阪府立成人病センターがん予防情報センター (〒537-8511 大阪市東成区中道1-1-1),

\*\*HAMASHIMA Chisato, SAITO Hiroshi, SOBUE Tomotaka 国立がんセンター, \*\*\*SAGAWA Motoyasu 金沢医科大学呼吸器外科

表1 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

実施地域	対象数(人)		対象年齢	検診方法	結果
	研究群	対照群			
カナダ・ケベック	31,133	15,353	45~80	PSA+DRE	死亡率減少 RR=1.01
スウェーデン・ノルコーピング	1,494	7,532	50~69	DRE (1987, 1990) PSA+DRE(1993, 1996)	死亡率減少 RR=1.04
スウェーデン・イエーテボリ	9,972	9,973	50~65	PSA	転移がん罹患率 介入群 2.4/対照群 4.7 ( $p=0.008$ )

DRE：直腸診

(文献<sup>1)</sup>より引用し改変)

抗原 (PSA) 検査を評価したが、ここでは PSA 検査のみについて紹介する。なお、本研究班で検討したのは、健常者を対象とした集団検診としての PSA 検査であって、医療機関で行う PSA 検査の評価を行ったものではなく、推奨も集団検診に限定したものである。

PSA 検査の有効性を評価した研究として、無作為化比較対照試験 3, 系統的総括 1, 症例対照研究 3, コホート研究 1, 地域相関・時系列研究 15 研究が評価対象となった。以下は代表的な研究について述べる。

### 1. 無作為化比較対照試験(表 1)

無作為化比較対照試験として行われたケベックの研究<sup>2)</sup>では、45~80 歳の男性を対象に、研究群と対照群に無作為割付し、研究群には PSA 検査と直腸診を行うことを勧奨し、対照群には何も提供しなかった。研究群の PSA 検査の実際の受診率は、23.6%と非常に低かったため、論文では研究群で検査を受診した人と、対照群で検査を受診しなかった人を比較(per protocol 解析)し、前立腺がん相対死亡率が有意に低下(0.38(95%CI: 0.20~0.73))したと報告している。しかし、この解析は無作為化割付による研究群と対照群の均等性を放棄したものであり、検査受診群は非受診群に比べて大幅に若年者に偏ったものとなっていた。そこで標準的な解析法である intention-to-treat 解析(検査の受診を問わず割付通りの解析)により算出された相対前立腺がん死亡率 1.01(0.76~1.33)を、本研究の結果と解釈した。

また、ヨーロッパの大規模 RCT(ERSPC)のスウェーデン 1 地区の中間報告<sup>3)</sup>によると、50~65

歳の男性 2 万人を研究群と対照群に割り付け、10 年間の追跡で転移がんあるいは PSA 100 以上を示した進行がん罹患率を比較し、研究群で 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。有用な情報であるが、死亡率ではなく代替指標であり、筆者らも考察の中でそのように記載している。

### 2. コホート研究

イタリア・フローレンスの研究<sup>4)</sup>では、60~74 歳の検診対象者を選択し、2 年に 1 回の 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(0.26~0.83), 0.99(0.69~1.37), 2.50(1.51~3.90)であり、検診受診者の死亡率が有意に減少していた。しかし、全死因死亡率で比較してもそれぞれ 0.73(0.67~0.79), 1.04(0.98~1.10), 1.80(1.64~1.99)であり、healthy screening bias(検診受診者は健康意識が高いため他のリスクも低いので死亡しにくい)による偏りが存在しており、信頼できる証拠とはいえないと筆者らは結論している。

### 3. 症例対照研究(表 2)

日本で行われた研究では、進行がん 31 例を症例として選択し、オッズ比 0.36(0.15~0.87)であった。しかし、検診外発見例を症例として収集していないこと、検診方法が直腸診などさまざまであること、標本数が少なすぎることなどの問題がある。また、ベテランズ・アフエアの前立腺がん死亡 501 例を症例とした研究では、人種や合併症を調整した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。

実施地域	定義・対象数		検診方法	受診率		オッズ比 (95%信頼区間)
	症例	対照		症例	対照	
日本・ 34市町村	進行がん 31人	年齢・居住歴を マッチさせた 155人	TRUS, DRE, PSA およびこれらの組 み合わせが混在	23%	45%	0.36(0.15~0.87)
米国・ ニューイン グランド	前立腺がん 死亡501人	年齢と通院歴を マッチさせた 501人	PSA・DRE	14%	13%	1.13(0.63~2.06)
カナダ・ オンタリオ	転移がん 236人	年齢と居住区を マッチさせた 462人	PSA・DRE	全年齢 24.6% 45~59歳 17.8% 60~84歳 29.6%	27.3% 29.2% 25.8%	0.65(0.45~0.93) 0.52(0.28~0.98) 0.67(0.41~1.09)

TRUS：経直腸の超音波断層法，DRE：直腸診

(文献<sup>1)</sup>より引用し改変)

オンタリオの研究では、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、半数以上を占める60歳以上の群において、対照群のPSA受診率が症例群より低いにもかかわらずPSA受診により転移がん発症のリスクが減少するという逆転現象があることなどが問題とされた。

#### 4. 地域相関研究・時系列研究

前立腺がんの場合は、他のがん検診と異なり非常に多くの地域相関研究・時系列研究が報告されている。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。PSAについて否定的な見解を示す論文として10報、一方肯定的な見解を示す論文として5報がある。

地域相関研究として、もっとも有名なチロルの研究においても、肯定的な論文と否定する論文が報告されている。

以上の結果をまとめると、PSAは、無作為化比較対照試験、症例対照研究、コホート研究、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貫性がない(表3)ことから、証拠のレベルは1-/2-、推奨レベルはIという結論になった。

#### 国内外のガイドラインでの判断

本研究班でのPSAを用いた前立腺がん検診に

表3 PSAによる前立腺がん検診の有効性評価  
研究のまとめ

研究手法	文献 総数	結 果	
		有効	その他
系統的総括 (systematic review)	1	0	1
無作為化比較対照試験	3	1	2
症例対照研究	3	2	1
コホート研究	1	1	0
地域相関・時系列研究	15	5	10

対する推奨は、I(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。)とした<sup>1)</sup>。国内外の他のガイドラインでの評価は、肯定的なものが3編(米国泌尿器科学会、日本泌尿器科学会、American Cancer Society)、本研究班と同様の判断を示すものが9編(US Preventive Service Task Force, New Zealand Guideline Group, Cochran Library, PDQなど)であった。国の公的な機関が作成したガイドラインは、いずれも本研究班と同様の判断を示していた。

#### 今後の方向性

PSAを用いた前立腺がん検診については、転移

がんの減少といった有望視される研究結果が、欧米の大規模比較試験から報告され始めている。しかし、わが国の前立腺がんの罹患率・死亡率は、いまだ欧米に比べて著しく低く、欧米の研究結果のみで、国内の方針を決定することには、大いに問題がある。国内で1日でも早く有効性評価に関する研究を立ち上げる必要がある。

文 献

1) 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, 東京,

2008  
 2) Labrie F, Candas B, Dupont A, et al : Screening decreases prostate cancer death : first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 38 : 83-91, 1999  
 3) Aus G, Bergdahl S, Lodding P, et al : 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* 51 : 659-664, 2007  
 4) Ciatto S, Gervasi G, Gorini G, et al : Prostate cancer specific mortality in the Florence screening pilot study cohort 1992-1993. *Eur J Cancer* 42 : 1858-1862, 2006

「成人病と生活習慣病」バックナンバー

38 卷 (2008 年) 第 6 号 (6 月)	特集	分子標的治療薬の基礎と臨床	(2,680 円)
第 7 号 (7 月)	特集	腎機能と画像診断	(2,680 円)
第 8 号 (8 月)	特集	日常よく遭遇するパーキンソン病 —パーキンソン病はここまでわかった—	(2,680 円)
第 9 号 (9 月)	特集	ここまでわかる消化管疾患の画像診断	(2,680 円)
第 10 号 (10 月)	特集	生活習慣病は遺伝するか? —家族性生活習慣病?	(2,680 円)
第 11 号 (11 月)	特集	新型インフルエンザ—その対策	(2,680 円)
第 12 号 (12 月)	特集	アルドステロンの新しい考え方	(2,680 円)
39 卷 (2009 年) 第 1 号 (1 月)	特集	いま話題の機能性消化管障害	(2,680 円)
第 2 号 (2 月)	特集	新しい臨床血管病学：その現状と問題点	(2,680 円)
第 3 号 (3 月)	特集	食塩と生活習慣病	(2,680 円)
第 4 号 (4 月)	特集	肝疾患を生活習慣から考える	(2,680 円)
第 5 号 (5 月)	特集 1,	生活習慣病と癌—リスクとその管理	(2,680 円)
	特集 2,	動脈硬化予防における生活習慣病の管理 —日本人のエビデンス	

\*発行 1 年以内のバックナンバーのご注文ならびに在庫照会には下記までご連絡下さい。価格は定価です。

東京医学社販売部

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル

TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750

## 総説

## 肺がん CT 検診の有効性評価のための無作為化比較試験計画

佐川 元保<sup>\*1,\*2</sup> 祖父江 友孝<sup>\*1</sup> 江口 研二<sup>\*1</sup> 中山 富雄<sup>\*1</sup> 西井 研治<sup>\*1</sup> 佐藤 雅美<sup>\*1</sup>  
 塚田 裕子<sup>\*1</sup> 鈴木 隆一郎<sup>\*1</sup> 佐藤 俊哉<sup>\*1</sup> 林 朝茂<sup>\*1</sup> 小林 健<sup>\*1</sup> 斎藤 博<sup>\*1</sup>  
 濱島 ちさと<sup>\*1</sup> 柿沼 龍太郎<sup>\*1</sup> 三澤 潤<sup>\*1</sup> 佐久間 勉<sup>\*2</sup>

## 要旨

肺癌死亡減少の重要な手段の一つとして低線量 CT 検診があるが、政策として採りあげるには EBM に基づいた有効性の評価が必須である。欧米で遂行中の RCT の結果が「無効」となった場合には、CT 検診は葬り去られる可能性がある。それを覆すには本邦における RCT で結果を出すしかなく、厚労省垣添班で RCT 計画を策定した。

- ・40%の肺がん死亡減少効果を見込み、50-64歳の住民50000人を対象
- ・年齢・施設・喫煙状況で層別化
- ・研究群では低線量CTと喀痰細胞診を10年間行い（喫煙者では低線量CT検診を10回、非喫煙者では低線量CT検診は1,3,7年目の3回で残りは現行検診）、対照群では現行検診を10年間行う

参加者の検診は無料とすると、研究費用の概算は15年間に38億5400万円、年間2億5700万円にのぼった。膨大ではあるが、乳がん超音波検診のRCTでもかなりの額が投入されているので、不可能な額ではない。

キーワード：低線量CT、肺がん検診、無作為化比較試験、有効性評価

J Thorac CT Screen 2009;16:102-107

## はじめに

胸部 CT による肺がん検診は、高い肺癌発見率（現行検診の5-20倍）、高い早期癌の割合（80%以上）、高い発見例の5年生存率（80%以上）が報告されており<sup>1)</sup>、いずれも驚異的なレベルと言って良い状況である。しかしながら、検診における発見率・早期癌割合・生存率は、いずれもバイアスの関与が大きいとされており、それだけでは効果の有無は不明と考えるのが通説である。

## Overdiagnosis bias

バイアスの中でも問題視されているものの一つに Overdiagnosis bias がある。これは「ゆっくり大きくなり、他疾患で死亡するため、死亡に関係しない」肺癌を発見してしまうことであるが、CT 検診にはこれがある程度の大きさで存在しているだろうと想定されている。たとえば、CT 所見と剖検所見を比較した報告<sup>2)</sup>によれば、1047例の剖検例中、死亡前2ヶ月以内に胸部 CT を受検した例は187例あり、そのうち、139例は陰影がなかったが48例には陰影が存在した。対象としてCT 検診でのみ見つかるような病変を想定しているため、16mm以上の陰影や10個以上存在するような陰影を除外すると、28例において15mm以下の陰影が1ないし9個、死亡の2か月以内の胸部 CT 写真上で指摘できることが判明した。その28例中19例が剖検時に初めてチェックされ、そのうち原発性肺癌が2例

-----  
 \* 厚労省がん研究助成金垣添班 胸部 CT 検診小班 \* 金沢医科大学 呼吸器外科  
 〒920-0293 石川県河北郡内灘町人学1-1  
 e-mail: sagawan@kanazawa-med.ac.jp

存在した。187例中2例に「死亡の原因に関連しない、CTをしていなければ気付かなかったはずの原発性肺癌」が存在したことになる<sup>10</sup>。これは10万対比で1070にあたり、このことからでも、CT検診におけるOverdiagnosis biasは無視できない影響があると想定せざるを得ない。

#### 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン

厚生労働省の研究班である祖父江班(現:濱島班)では、有効性評価に基づくがん検診ガイドラインを、毎年臓器を変えながら作成している<sup>11</sup>。前述したようなバイアスの問題があるため、がん検診の有効性評価は、検診受診により受診者の死亡率が低下するかどうかによって評価するのが国際的な標準であり、祖父江班でもそのように行っている。それによれば、低線量CTによる肺がん検診に関しては、これまでのところ発見率と発見病期や組織型の報告が多く、生存率がわずかに報告されているのみであり、肺がん死亡について言及している論文は質の低いコホート研究が1つだけだが、その論文では肺がん死亡減少効果は認められていない<sup>12</sup>。その結果、肺がん死亡減少効果の有無は不明であり、対策型検診としては勧められない、とされている<sup>13</sup>。

#### 効果評価に関する今後の動き

前述した祖父江班の報告は、すなわち肺がん死亡を評価するような研究がなされる必要がある、ということでもある。今後は、まず、短期的に研究をまとめられるStage Shiftなどの傍証に関して論文化が必要と考えられる。ただし、Stage Shiftとは進行癌の割合が減ることではなく(これのみではOverdiagnosis biasだけでも観察されてしまう)、受診が繰り返されるにつれて受診者あたりの進行癌の「数」が減少してくることが必要なのだが、その点に関する誤解は現在においても、残念ながら専門家の間でも存在している。

死亡率減少を直接評価する研究としては、国内では厚生労働省中山班のコホート研究がおこなわれており、海外ではNLST、NELSON

などのRCTが進行中である<sup>14,15</sup>。中山班の結果も期待されるが、RCTで効果が否定されると、CT検診はつぶれかねない状況が予想され、しかも、NLSTは効果に関して楽観視はできない状況と推定されている。

#### 厚生労働省垣添班の研究

厚生労働省垣添班では、効果が確立していないがん検診の方法の効果を評価するための道筋を明らかにすることを目的の一つとしており、胸部CT、PSA、胃内視鏡によるがん検診に関しての効果評価研究の計画立案を行っている。

胸部CTに関しては、海外でのRCTで否定されても対抗できるような研究が必要であるため、2008年度には日本におけるRCT研究計画を作成した。RCTは、膨大な期間・参加者・研究費が必要であり、以前は日本では実現は不可能と考える向きもあったが、最近では乳がんエコーのRCTが12万人規模で進行中であるなど環境は変化しており、実現できる可能性はある。

#### どのようなRCTを組めば良いか?

実際にRCT計画案を作成するに当たっては、種々の要素を確定していく必要があった。以下にそれを列記する。

##### 1. 研究群は胸部CT、では対照群は?

「無検査」または「胸部X線」が考えられるが、日本ではX線(+細胞診)を推奨しており、対照群を無検査にすることは不可能であることから、対照群は「胸部X線」とする。

##### 2. 喀痰細胞診は?

日本では推奨しているもので、外すことは難しい。そのため、両群の喫煙者に併用する必要がある。

##### 3. 検診は何年行うべきか?

Lung Screening Studyなどの結果からは、3年程度の短期の検診では有意差は得られなさそうであり、ELCAPのデータでも5年ぐらい経ってから死亡率が開いてくる可能性がある

ると学会などで報告されている。そのため、最低でも5年は必要で、できれば8年ないし10年あったほうが望ましいと考えられた。

#### 4. 対象は喫煙者 or 非喫煙者

肺癌死亡は喫煙者に多いので死亡を減らすためには喫煙者にターゲットを絞るのは合理的である。一方、非喫煙者ではGGOなどが発見され、その予後は良い。日本のデータが良いのは、これらを含んでいるためかもしれない。中山班のデータでも喫煙者より非喫煙者のほうが効果が大きいようだ。また、今回の研究の対象を喫煙者に限れば、研究終了後も非喫煙者に対するCT検診の効果のエビデンスは存在しないことになる。海外の研究はすべて喫煙者限定であるため、日本で非喫煙者のデータを出す必要があるということもあり、今回の研究では非喫煙者も含むことにした。

#### 5. 年齢は？

厚労省の「がん対策推進基本計画」での死亡率減少の目標は74歳以下（75歳以上は減少できなくても良いという意味ではなく、コントロールが困難ということ）としている。10年行くとすると、50-64歳をリクルートすることになり、その線が妥当であろうということになった。

#### 6. 性別は？

喫煙者 vs 非喫煙者の議論と同じであり、日本でやるなら男女とも行うべきだろうという結論になった。

#### 7. 胸部X線に比較して、肺がん死亡減少効果がどの程度あると見込むか？

中山班のデータからでも、非喫煙者ではかなりあるかもしれないが、喫煙者ではそれほど楽観できないように思われる。死亡者の割合は圧倒的に喫煙者が多いので、喫煙者での期待できる死亡減少効果を、全体で期待できる死亡減少効果として算出しなければならない。その点からは、毎年受診しても死亡率50%減少は難しいのではないかと、という意見

もあり、一方で、毎年受診して20%減少では費用に見合わない、という意見もあった。

#### 8. 毎年CTを撮らないとダメか？

喫煙者では半年に1回のCT検診でも死亡するケースがあることがわかっており、毎年必要だろうと思われたが、非喫煙者では10年に3-4回で充分ではないかと思われた。検診期間の後のフォローの期間は必要か、という問題もあったが、非喫煙者のようなゆっくりしたものにはあったほうが良いが、喫煙者のような速いものには必ずしも必要でないと思われた。

#### 組み上げたRCT計画案

以上のような議論の末、費用的な面も加味して、以下のようなRCT計画案を組み上げた。

- ① 50-64歳の男女に対して、10年間の胸部CTが胸部X線に比べて40%の肺がん死亡減少効果があると見込んで必要症例数を算出
- ② 喫煙率、男女比などは現行検診のデータを使用
- ③ 妥当な応諾率、コンタミネーションを見込むと50000人必要
- ④ 研究群では低線量CTと喀痰細胞診を10年間
  - (ア) 喫煙者では低線量CT検診(+喀痰)を10回
  - (イ) 非喫煙者では低線量CT検診(+喀痰)は1, 3, 7年目の3回で、残りは現行検診
- ⑤ 対照群では現行検診を10年間
- ⑥ 当初計画としては3-4年程度で一段落させることを要請されたため、
  - (ア) プライマリ・エンドポイントとして、追跡法による精度(感度・特異度)を2群間で比較
  - (イ) セカンダリ・エンドポイントとして、発見時の病期の分布(特に進行がんの罹患数)、腫瘍径の分布を比較し、肺がん死亡率の減少の程度を推定
  - (ウ) 10年間(登録期間を5年と設定したので全部で15年)に延長できれば

肺がん死亡率減少効果も評価可能、  
という枠組みにした

#### 計画を実行する際に留意すべき問題

計画を実行する際には、その他にいくつかの検討すべき事柄がある。まず、研究群がCTを受けることも必要だが、対照群がX線を受けないと結果的に「CT vs. 非受診」となってしまい、「効果あり」という結果が出ても「CTとX線はどちらが効果大きいのか?」という疑問が解消できない。そのため、対照群にはX線を受けてもらうことが必須だが、日頃受けてない人を受けさせることはきわめて困難である。その点からは、ある年の肺がん検診受診者から対象を選べば、もともと受診する傾向のある集団なので、そういった面での問題は少なくなる可能性が高い。

また、CT検診の効果は不明なので研究群・対照群に損得はないのだが、リクルートのしやすさや、市町村の協力の受けやすさから、対照群への「advantage もどき」があったほうが良いのではないかと、という問題がある。これは欧米ではあまり問題にならないのだが、現実に日本における検診が「行政サービス」のような位置づけで行われていたりするため、また「検診受診」を「良いこと」ととらえやすい国民性などのために、このような問題が生じる。そこで、研究参加を促す目的で、対照群では、内臓脂肪測定を初年度に行いその後の経過を観察するコホート研究へ参加することもできる、という追加研究を提案することにした。

#### 研究費用

この研究計画に要する費用は以下の通りである。

1. 検診費用：研究参加者は無料、ただし精密検査以降の費用は「医療」扱いとする。保険点数をベースして費用算定し、フォロー・事務費用等を含むものとした

- (ア) 検診群喫煙者のCT  
16千円×7500人×10回=12億円
- (イ) 検診群非喫煙者のCT  
16千円×17500人×3回=8.4億円

- (ウ) 検診群非喫煙者のX線  
2100円×17500人×7回=2.6億円
  - (エ) 対照群のX線  
2100円×25000人×10回=5.3億円
  - (オ) 喀痰細胞診(受診者の3割)  
3360円×7500人×10回=2.5億円
  - (カ) 喀痰再検討(初回分のみ)  
2000円×7500人×2施設=0.3億円
- 受診率が90%と仮定すると  
約27億9400万円/15年間  
一律10%減で発注すると  
約25億1500万円/15年間

#### 2. データセンター費用

約8億8000万円/15年間

- (ア) 文書作成・印刷・発送、説明要員(CRC)派遣・養成、
- (イ) リクルート用パンフレット・ビデオ作成、
- (ウ) コールセンター設置・運営、説明会開催、訪問監査、
- (エ) 登録データ管理システム設計・運営、など

#### 3. 事務局費用 年間1200万円

#### 4. 総額

約38億5400万円/15年間(2億5700万円/年)  
検診費用を10%減で発注すると、  
約35億7500万円/15年間(2億3850万円/年)

#### おわりに

低線量CTによる肺がん検診のRCTを立案した。X線に比べ40%の死亡減少効果があると想定して、50-64歳の男女50000人を対象、喫煙者には喀痰も行い、研究群は喫煙者CT10回、非喫煙者CT3回X線7回の検診、対照群はX線10回として、研究総額は38億余で年間2億5700万円と算定された。高額ではあるが、年間2億程度の予算で行われている他の研究もあり、不可能な額ではない。他国でのRCTの結果で混乱をきたさないよう、一刻も早く本邦における研究をスタートさせるべきである。



## 文 献

- [1] 厚生労働省「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肺がん検診ガイドライン。厚生労働省，2006
- [2] Sone S, Takashima S, Li F, et al: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351: 1242-1245
- [3] Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al: Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002; 20: 911-920
- [4] Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al: Early lung cancer action project: initial findings on repeat screening. *Cancer* 2001; 92: 153-159
- [5] Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, et al: Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow up studies. *Chest* 2002; 122: 15-20
- [6] Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al: Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Eng J Med* 2006; 355: 1763-1771
- [7] Sone S, Nakayama T, Honda T, et al: Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2007; 58: 329-341
- [8] Dammas S, Patz EF Jr, Goodman PC: Identification of small lung nodules at autopsy: implications for lung cancer screening and overdiagnosis bias. *Lung Cancer* 2001; 33: 11-6
- [9] Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al: CT screening for lung cancer: five year prospective experience. *Radiology* 2005; 235: 259-265
- [10] Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al: Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47: 9-15
- [11] Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al: Nodule management protocol of the NELSON randomized lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006; 54: 177-184
- [12] 佐川元保, 薄田勝男, 相川広一, 他: 低線量 CT 検診の現状と展望. *日臨* 2008; 66: 219-224

The study design of a randomized controlled trial to evaluate the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in Japan

Motoyasu Sagawa, Tomotaka Sobue, Kenji Eguchi, Tomio Nakayama, Kenji Nishii, Masami Sato, Hiroko Tsukada, Takaichiro Suzuki, Toshiya Sato, Tomoshige Hayashi, Takeshi Kobayashi, Hiroshi Saito, Chisato Hamashima, Ryutaro Kakinuma, Jun Misawa, Tsutomu Sakuma

The project team to evaluate the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer  
Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University

Low-dose thoracic CT screening for lung cancer can be an important measure to decrease lung cancer mortality. However, the evaluation of the efficacy based on EBM is indispensable to adopt as the public policy. The project team for thoracic CT screening in Kakizoe Team has made a plan of a randomized controlled trial to evaluate the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in Japan.

Fifty thousand people of 50-64 years old are required. They are stratified by age/institution/smoking situation. During next ten years, a half of them take CT (smokers: 10 CT, non-smokers: 3 CT and 7 roentgenogram), and the other half take 10 chest roentgenogram. Comparing with Roentgenogram Group, forty percent of mortality reduction is expected in CT Group. The rough estimate of the research cost reached three billion and eight hundred fifty-four million yen in 15 years.

Key words: low-dose CT, Lung Cancer Screening, Randomized Controlled Trial, Efficacy  
J Thorac CT Screen 2009;16:102-107



Question

## がん検診ガイドラインとは？

有効性評価に基づくがん検診ガイドラインについて教えてください。

濱島ちさと

国立がんセンターがん予防・検診研究センター

Answer

がん検診の目標であるがん死亡を減少させるためには、「有効ながん検診を正しく実施する」ことが必要です。「有効ながん検診とは何か」を判断するため科学的根拠をまとめたものが「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」です。

ガイドライン作成過程は5段階に大別されます。

がん検診有効性評価の第一義アウトカムは死亡率減少効果です。はじめに検診の流れ図を作成し、どのような人々を対象にどのような検診を行い、がんが発見され、適切な治療を受けることにより、がんの死亡が減少するという一連の過程を整理し、各段階におけるエビデンスを収集します。証拠の収集はMEDLINEや医学中央雑誌等の検索エンジンを用いますが、このほかにも各専門学会雑誌のハンドサーチや専門家の意見なども取り入れます。

次に集められた文献について証拠として採用の可能性があるかどうかということを検討します。さまざまなルートで収集されるので約2,000編以上の文献を吟味することになります。最初に抄録のふるい分けをし、次に可能性の高いものには論文本文を研究方法別のチェックリストを用いて評価する2段階レビューの方法を用いています。

第3段階では、採用された文献をもとに、検診方法別にその成果をまとめたエビデンス・テーブルを作成します。エビデンス・テーブルとは各研究の対象や方法、結果、問題点などを

表にまとめたものです。このまとめの表を見ながら、がん検診として死亡率減少効果が本当に確かなものであるかということを判断し、研究方法と質、結果の一貫性によりランク付けされた証拠のレベルを決定します。研究方法の中で最も信頼性が高いのは無作為化比較対照試験(RCT)であり、次善の方法は症例対照研究などの観察研究です。単なる発見率の報告や専門家の意見は証拠として信頼性が高いものとは言えません。しかし、最も信頼性の高いと考えられる無作為化比較対照試験であっても適切な方法で行われていない場合には質の低いものと判断され、証拠は不十分となります。また多くの研究がある場合に、同じように死亡率減少効果が示された場合と、研究によって結果がばらばらな場合では、証拠の信頼性が異なります。

第4段階では推奨グレードを決定します。わが国では住民検診型の対策型検診と人間ドックに代表される任意型検診の両者が行われています。対策型検診は集団の死亡率を減少させることを目的として公共政策として行われるものです。このため対象となる人々に公平に利益が行き渡るということに配慮し、がん検診として確実な証拠のあるものが選択されます。一方、任意型検診の目的は個人のリスクを回避することですから、がん検診として確実な証拠があるものが実施されることが望ましいわけですが、さまざまな医療機関が任意でサービスを提供しているため、まだ効果が確立していない新技術に

表 1 推奨グレード

推奨グレード	対策型検診 (住民検診型)	任意型検診 (人間ドック型)	証拠のレベル	証拠の内容
A	推奨する	推奨する	1++/1+	死亡率減少効果を示す十分な証拠(無作為化比較対照試験 RCT)がある
B	推奨する	推奨する	2++/2+	死亡率減少効果を示す相応な証拠(観察研究)がある
C	推奨しない	条件付きで実施できる	1++/1+ 2++/2+	死亡率減少効果を示す証拠(RCT あるいは観察研究)があるが、無視できない不利益がある
D	推奨しない	推奨しない	1++/1+ 2++/2+	死亡率減少効果がないことを示す証拠(RCT あるいは観察研究)がある
I	推奨しない	個人の判断に基づく受診は妨げない	1-/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(RCT・適切な観察研究がない、あるいは複数の研究結果が一致しない)

表 2 有効性評価に基づくがん検診ガイドラインの推奨

がん検診	検診方法	推奨	対策型検診	任意型検診
胃がん検診	胃 X 線	B	推奨する	推奨する
胃がん検診	胃内視鏡	I	推奨しない	個人の判断により受診可
胃がん検診	ヘブシノゲン法	I	推奨しない	個人の判断により受診可
大腸がん検診	便潜血	A	推奨する	推奨する
大腸がん検診	全大腸内視鏡	C	推奨しない	条件付実施可
肺がん検診	非高危険群に対する胸部 X 線検査、及び高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法	B	推奨する	推奨する
肺がん検診	胸部 CT	I	推奨しない	個人の判断により受診可
子宮頸がん検診	細胞診(従来法・液状検体法)	B	推奨する	推奨する
子宮頸がん検診	HPV 検査(単独) HPV 検査+細胞診	I	推奨しない	個人の判断により受診可
前立腺がん検診	前立腺特異抗原 (PSA)	I	推奨しない	個人の判断により受診可

よる検診も行われています。こうした状況を勘案しながら、死亡率減少効果と不利益のバランスを考えたうえで、5段階の推奨グレードを検討します(表 1)。

最終的に、これまでの検討に基づき、ガイドラインが執筆され、ドラフトを外部評価委員に検討していただき、さらに公開フォーラムでの討論を経て、加筆修正が行われます。公開後には、医師向けの普及版、保健師など検診従事者向けのガイドブック、一般市民参加によるリー

フレットが作成されます。5年後には、ガイドライン公表後に報告された研究を含めた更新が予定されています。

こうした標準化された方法に基づき、大腸がん検診、胃がん検診、肺がん検診、前立腺がん検診、子宮頸がん検診の5つのガイドラインが作成されました(表 2)。本文で紹介したガイドラインに関する情報は、科学的根拠に基づくがん検診推進のページ(<http://canscreen.ncc.go.jp/>)に公開されています。