

前立腺がん

松田智大

国立がん研究センター がん対策情報センター がん登録センター

1. はじめに

前立腺がんは、2000年代初頭には、欧米各国で急増が観察され、わが国でも同様の傾向が見られた特徴的ながんである。2012年に、73,145例が新規診断されていると推計され、罹患数では、男性の第4位である¹⁾。2014年の前立腺がん死亡数は11,507人であり、男性の第6位となる²⁾。そのため、死亡罹患比(MI比)は0.152と、全部位平均の0.427と比べて低い値となっている。2006~2008年5年相対生存率を見ても、97.5%と、男性、女性を合わせて最も予後のよい部位である³⁾。臨床進行度別に観察しても予後がよい傾向は見受けられ、限局では100.0%、領域(所属リンパ節転移+隣接臓器浸潤)で97.7%、遠隔でも49.1%となっている。国立がん研究センターによる日本人のがんリスク及び予防要因についてのエビデンス評価では、確立した罹患リスク因子はなく、大豆の消費(及びイソフラボンの摂取)によるリスクの低下のみが「可能性あり」とされている⁴⁾。国内外で、喫煙、飲酒を初め、野菜・果物摂取、乳製品の消費、体格、身体活動についても、前立腺がん罹患との関連を探る研究が実施されてきたが、結論に至っていない。男性ホルモンであるアンドロゲンが罹患のリスク要因であることと考えられてきたが、これについても一致した研究結果が得られていない。予防介入可能という視点からは外れるが、罹患リスク因子として遺伝的要因が挙げられており、家族歴や、家族内の若年罹患患者の存在、人種(黒人)がリスクと結びついているとされている。

PSA(Prostate Specific Antigen)検査は、採血のみの簡便な検査で早期の前立腺がん発見に有用であるという泌尿器科学会等の主張に基づき、全国で市町村検診における前立腺がん検診の実施自治体が増加し、人間ドック等でもPSA検査を中心とした前立腺がん検診が実施されている。しかしながら、米国保健省の予防医学研究班(USPSTF)や内科学会(ACP)は、それぞれ、検診受診のデメリットがメリットを上回ることから推奨しない、自己判断で受診する際にはメリットデメリットについての情報提供を行うべき、とした^{5,6)}わが国においては、PSA検診による死亡率減少効果は、現状では不明であると判断され、対策型検診としては奨められていない。任意型検診として行う場合には、受診者に対して、効果が不明であることと、過剰診断などの不利益について適切に説明する必要があるとされている。前立腺がん検診では、PSAの絶対的基準値又は年齢階級別の基準値を超えた場合には精密検査受

診を勧奨し、経直腸的超音波検査が実施され、確定診断には針生検が実施される。基準値以下だった場合には、数値に合わせて、1年後、3年後の再スクリーニングが奨められている。

前立腺がんの治療には、外科治療、放射線治療（組織内照射（小線源療法）、外照射）、内分泌治療、又は経過観察が考えられる。診断時の PSA 値と Gleason スコア、TNM 分類等を軸にリスク分類され、患者の状態や希望に基づいて治療法が選択される。比較的低リスクの限局のガンでは、それぞれの症例に合わせた様々な治療法の組合せが選択され、隣接臓器に浸潤のある高リスク群では放射線療法、遠隔転移がある場合には、内分泌療法を適用するというのが標準治療である。

2. 罹患率と死亡率のトレンド

図1および表1に、長期的にデータが高精度で安定している地域がん登録3県（山形、福井、長崎県）の、1985年から2012年までの年齢調整罹患率について Joinpoint 回帰分析を行った結果を示す。罹患率は、1985年から2000年の間では年変化率4.3%で有意な増加をした後に、2000年から2003年の間に、27.5%の年変化率と急増、2003年になり、3.2%の年変化率という比較的緩やかな増加に戻るトレンドが観察された。

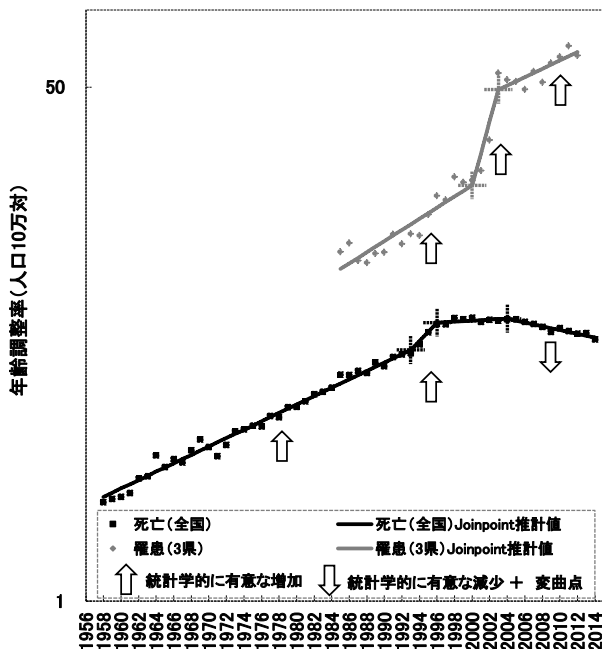


図1.年齢調整罹患率・死亡率の Joinpoint 回帰分析の結果：前立腺がん

表1. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果： 前立腺がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間		
						上限	下限	
男性	罹患 (3県)	2	1985	2000	4.3	2.9	5.8	*
			2000	2003	27.5	2.5	58.5	*
			2003	2012	3.2	1.8	4.7	*
	死亡 (全国)	3	1958	1993	3.2	3.1	3.4	*
			1993	1996	7.2	1.3	13.4	*
			1996	2004	0.4	-0.3	1.0	
			2004	2014	-1.4	-1.7	-1.1	*

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

同じく図1と表1に、1958年から2014年までの年齢調整死亡率(全国)についてJoinpoint回帰分析を行った結果を示す。1958年から1993年まで3.2%の有意な増加トレンドが観察され、1993年から1996年の間には年変化率は7.2%で有意であった。その後2004年まで横ばいの時期が続き、2004年以降は死亡率トレンドは有意な減少に転じ、年変化率-1.4%で推移した。

罹患と死亡のトレンドを比較すると、1996年頃までは、年齢調整罹患率及び死亡率は、同様の増加傾向を示していたが、年齢調整死亡率は1996年に増加から横ばい、さらには微減するようになった。それに対し、年齢調整罹患率は、2000年以降、急激に増加し、それ以後、増加速度は鈍化したものの、依然増加傾向を示していることから、罹患と死亡の乖離が非常に大きくなっている。率比でいうと、1985年に2.54（罹患14.25対死亡5.60）だったものが、2012年には8.30（罹患63.40対死亡7.64）と、率比がほぼ3.3倍になった。

図2および図3にそれぞれ年齢階級別罹患率および年齢階級別死亡率のトレンドを示す。2000年から2003年にかけての罹患率の増加は年齢階級に共通に観察された。死亡率のトレンドに著明な年齢階級の違いは見られない。



図2. 年齢階級別罹患率の年次推移：前立腺がん

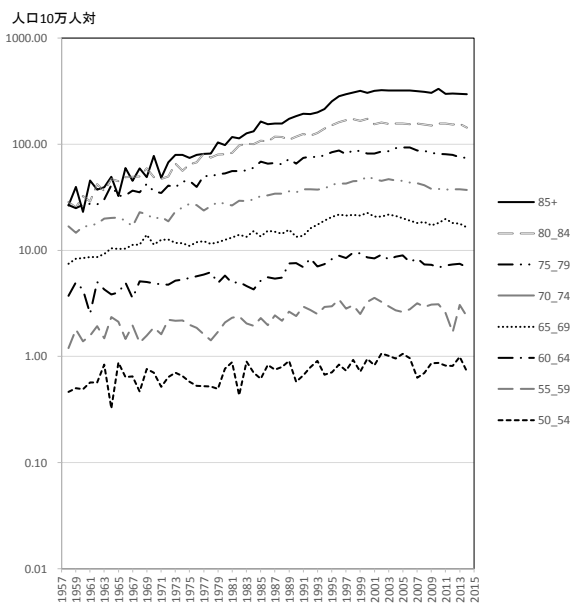


図3. 年齢階級別死亡率の年次推移：前立腺がん

前立腺がん

図4に臨床進行度分布のトレンドを示す。1993年に「限局」が30.4%だったのが、観察期間中増加し続け、2003年には64.8%となり、以降、2012年まで60%台となっている。「所属リンパ節転移」及び「隣接臓器浸潤」を合計した「領域」の割合は観察期間中20%前後で推移し、大きく変わらなかった。「遠隔転移」は、限局とは逆に減少し続け、1993年に50.0%だったのが2003年に20%を割り込み、以降10%台前半に落ち込んでいる。

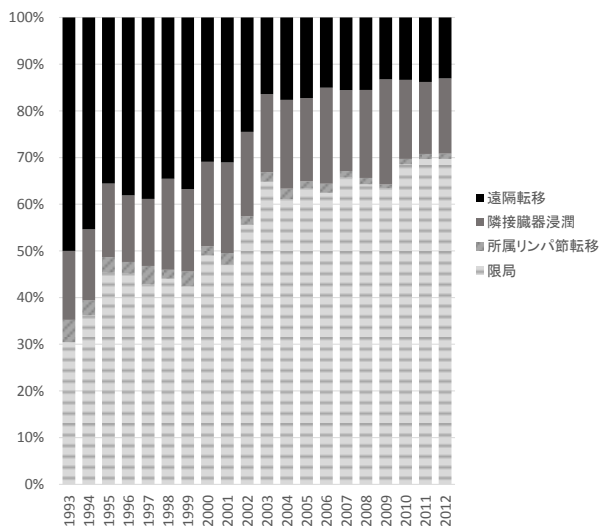


図4. 臨床進行度分布の年次推移: 前立腺がん

図5に発見経緯のトレンドを示す。発見経緯で「がん検診、健診・人間ドック」が大きく増えたのは2003年であり、1990年代に数%で推移していたのが、15.0%以上に急増し、2012年には20.1%となった。

完全性の指標として、がんが死亡票で登録された症例の割合を示す DCN (Death Certificate Notification) 割合が用いられるが、がんが致死的である、すなわちがんに罹患した患者ががんで死亡した場合に、届出漏れの割合の近似値になるという前提に基づいているため、予後のよいがんについては、DCN 割合は、完全性の指標とはなり難い。

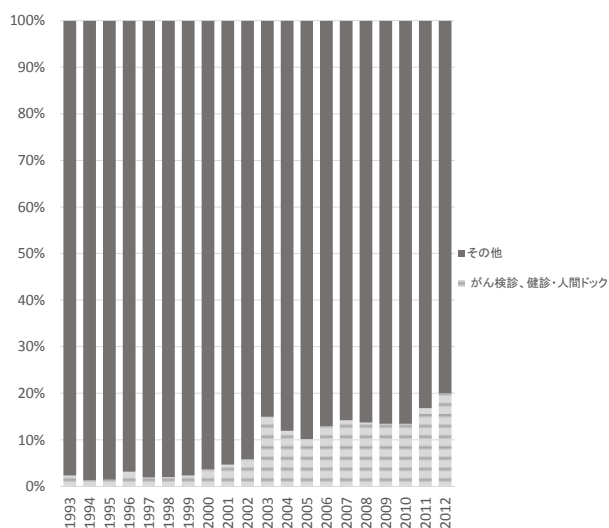


図5. 発見経緯の年次推移: 前立腺がん

図6にDCN割合を含むがん登録の精度指標のトレンドを示す。DCN割合は、1985年に19.5%であったものが2012年には2.5%にまで低下している。他の部位のがんとは異なり、がん診療連携拠点病院の整備及び病院の届出に対するDPC地域貢献加算制度の導入による2005年頃からの罹患数の急増や、DCN割合の減少は、前立腺がんでは観察されなかった。2000年を境に年齢調整罹患率の急激な変化が見られることは前述の通りだが、この年齢調整罹患率の増加とDCN割合の減少とは関連が見られなかった。届出が観察期間中一定精度で行われていれば、DCN割合の増減は予後不良のがんの割合の増減（生存率や死亡率の増減）とも関連するが、こうした事象も観察されなかった。MV%（顕微鏡下で裏付けられたがん症例の割合）は、1985年に74.6%だったのが、2002年に90.7%になり、以降は90%台となっている。なお、MV%には、部位特異的腫瘍マーカーであるPSAによる診断は含まれないために、PSA検査の導入の直接的な影響はないと考えられる。

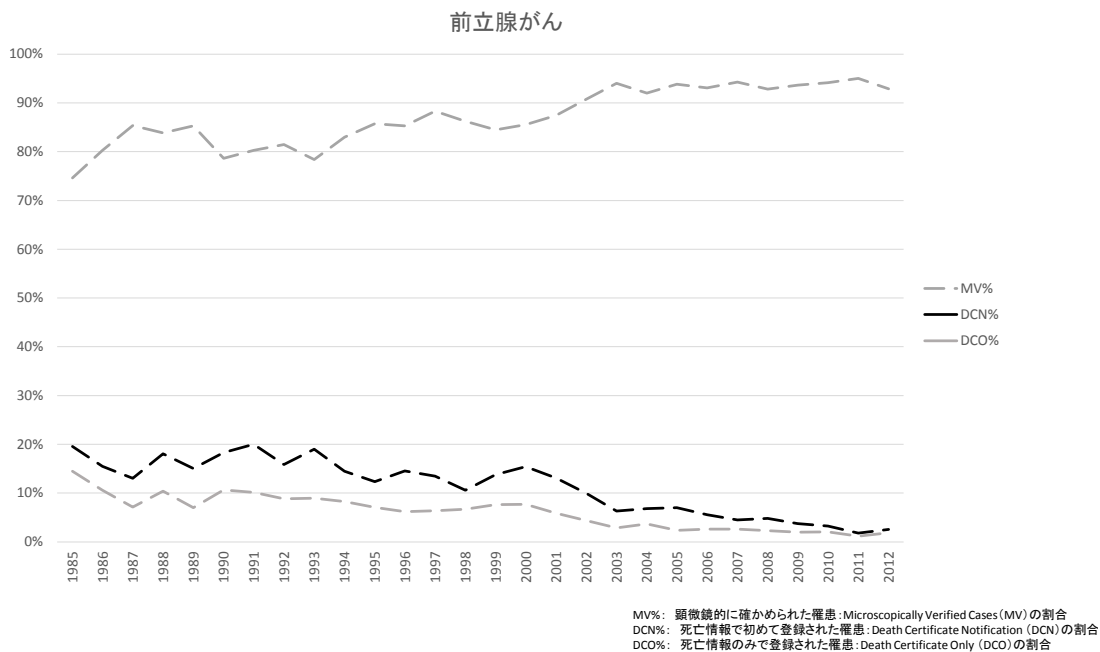


図 6. 精度指標の年次推移

3. 生存率のトレンド

図 7 に臨床進行度別の 5 年相対生存率のトレンドを示す。5 年相対生存率は、1993-1996 年では 66.8%で、コンスタントに向上し、2003-2005 年に 90%を超え、2006-2008 年においては 97.5%となっている。臨床進行度別に見ると、限局は観察当初から良好であり、96.5%が 100.0%と 3.5 ポイントの向上となっているが、領域、遠隔では、それぞれ 71.0%が 97.7%と 26.7 ポイントの向上、35.2%が 49.1%となり 13.9 ポイントの向上と、改善が見られた。

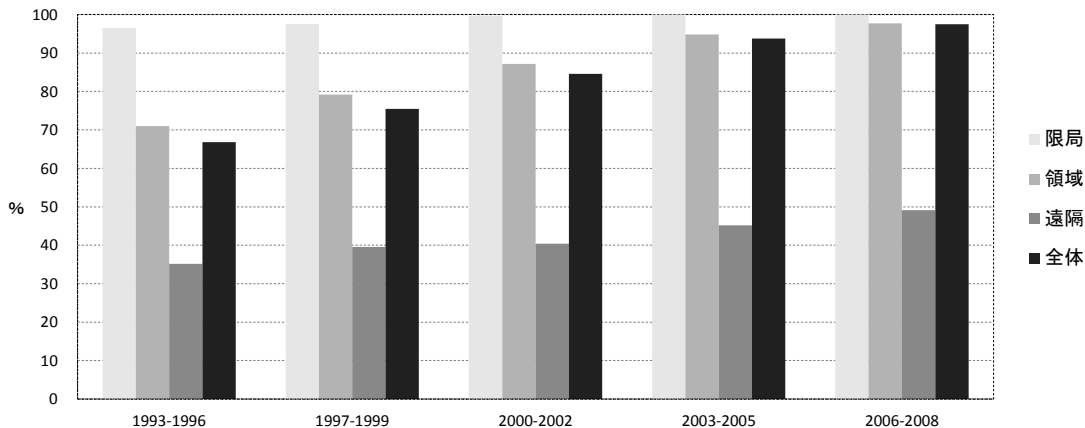


図 7. 臨床進行度別 5 年相対生存率: 前立腺がん

4. 予防危険因子の動向

国立がん研究センターが公表している日本人の前立腺がん危険要因のうち、唯一「可能性あり」とされている大豆の需要動向を、農林水産省の報告に基づいて検討する⁷⁾。粗食料の1人1年当たり消費量は、1985年に6.1kg、2012年にも6.1kgと、変化が見られない。加工用の味噌醤油の生産量は、1985年に18万4000トンだったものが、2012年に15万7000トンと、減少している。長期的なリスク因子への曝露を考慮し、公表されている最古の1960年の数値を見ても、5.6kg、13万5000トンとなっていた。

5. がん検診の動向

前立腺がんのPSA検査は、米国FDAによって1994年にPSAスクリーニング検査が承認された以降に日本で急速に普及したと考えられるが、2001年の「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書においては、直腸診は有効性が認められず、PSA検査は保留とされている⁸⁾。その後2006年のNew England Journal of Medicineに掲載されたヨーロッパのERSPCと、米国のPLCOの2論文に基づき前立腺がん検診の死亡率減少効果が再び議論の俎上に載せられたが^{9,10)}、無作為化比較対照試験(RCT)では死亡率減少効果を示す研究が少なく、症例対照研究、コホート研究では死亡率減少効果について結果が一致していないことから、2008年に刊行された厚生労働省研究班の有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドラインでは、直腸診の証拠レベルは2- (症例対照・コホート研究等) でグレードI (対策型：推奨しない、任意型：適切な説明に基づき個人レベルで検討する)、PSA検査の証拠レベルは1- (質の低い無作為化比較対照試験) /2-で同じくグレードIという判断がされた¹¹⁾。しかしながら、日本泌尿器科学会は、同年に同名のガイドラインを公表し¹²⁾、がん検診の有効性の証明にRCTによる死亡率減少効果を示す必要があるかについても疑問を呈した上で、「論文の正確な分析から、PSA検診による前立腺がん死亡率低下効果は、より決定的になった」としている。

こうした背景の下、平成20年の、厚生労働省実施の「市区町村におけるがん検診の実施状況等調査」では回答した1822の自治体のうち、49.4%がPSA検査による前立腺がん検診を実施しているとしていたものが、平成27年の同調査では、1738自治体のうち、78.0%が前立腺がん検診の実施を回答している¹³⁾。

6. 診断、治療の動向

前立腺がんの診断基準とGleason分類は1966年に提唱された。1990年前後に超音波ガイド下前立腺生検方法が確立した。診断手法としてのPSA検査は、2000年代にPSA精密

検査が保険適応され、診察、腫瘍マーカー以外の検査、画像診断の結果から、前立腺がん罹患が強く疑われる者に対しての検査を行った場合に、算定されることとなった¹⁴⁾。

1980年代以降は、神経を温存した前立腺全摘除術が実施されるようになり、患者のQOLを重視した腹腔鏡下での手術は、2000年頃に術式が確立し、2010年頃には標準的手技が広まった。日本でも、2012年4月に腹腔鏡手術が保険適応となってロボット支援根治的前立腺全摘除術も普及しつつある¹⁵⁾。

ホルモン療法は、外科的去勢若しくはLH-RHアゴニスト・アンタゴニストによる薬物的去勢に加えて、経口の抗アンドロゲン剤を併用するMaximum/Combined Androgen Blockade (MAB/CAB)療法が主流である。ただし、LH-RH製剤・アンチアンドロゲンの開発やPSAによる経過診断の普及とともに、1990年代から普及した間欠的ホルモン療法など、ホルモン療法自体が多様化し、患者に合わせた療法、という様相を呈してきている。

放射線療法における近年の動向としては、1994年にイリジウム(Ir-192)を一時的留置する方法が導入され、より侵襲性が少ないとされるヨウ素(I-125)の永久留置が2003年に認可されている。

7. 証拠の統合

大豆消費の増減は、長期的にもほとんど見られず、このような生活習慣の変化では、罹患年齢が高い前立腺がんの罹患率の、2000年以降の急激な変化は考え難い。決定的な罹患リスク因子が確定していない以上、2000年以降の罹患率急増の説明には、リスク因子の増減以外の要因を検討すべきである。

死亡率のトレンドは、検診普及による死亡率減少を示しているとはいえない。その理由として、臨床進行度のトレンドも、割合として早期がんの発見を示しているが、数としては進行がんは減っておらず、また、死亡率の変化とは同期していないこと、2003年頃から検診発見が急増し、死亡率の変化とは独立してDCN割合が低下していること、生存率は、領域、遠隔において向上していること、が挙げられる。

罹患率・死亡率トレンドの解釈を制限する事項として、罹患データの質の変化と、死亡統計の不安定さが挙げられる。2003年からの罹患データの質の変化に関しては、第3次対がん総合戦略研究事業による全国がん罹患モニタリング集計の開始が2003年罹患集計からであり、本事業で、罹患データの精度向上と、集計方法や項目の標準化を推し進めた上での数値ということが影響している可能性がある。冒頭で記述したように、前立腺がんは、男女を通じて最も生存率が良好な部位の一つであるが、同様に生存率が良好な甲状腺がんと比較して、MI比が大きい。1-(M/I)が部位別5年相対生存率の近似値になるとすれば¹⁶⁾、甲状

腺がんは男性 0.841 に対して 89.5%、女性 0.891 に対して 94.9%であり、その一方、前立腺がんは 0.848 で、生存率は 97.5%である。甲状腺がんと比べ、好発年齢が極めて高い前立腺がんは、死亡診断書に死因の一つとして記載されやすく、また厚生労働省が現在採用している現死因選択ルールで、前立腺がんが選択されやすい可能性が考えられる。トレンドにおいても、こうしたアーティファクトが死亡統計を不安定にし、解釈を困難にしている可能性がある。例えば、1995 年の死亡診断書の様式変更や、死亡統計への ICD-10 導入及び厚生労働省の原死因決定システムである ACSEL の導入は、死亡率変化の契機になり得ると考えられる¹⁷⁾。

こうしたことを総合的に考えると、前立腺がん罹患率の増加は、1990 年代までは、診断技術の向上に伴った高齢者における診断数の増加や、未確定の罹患リスク因子の増加による真の増加で、その後の急増は、多分に 2000 年前後の PSA 検査の普及と市町村での前立腺がん検診の実施に基づいた早期がんの発見によるのであろう。2003 年以降は、検診対象者における「発見し尽くし効果」による増加速度の鈍化とその後の高い罹患率の維持を示していると解する。前立腺がん検診の受診率が一定程度から増加しないために、このレベルで罹患率の伸びが維持されていると考えられる。死亡率の増減は、1990 年半ばまでは罹患率の増加に呼応して増加し、それ以降は、正確な診断技術とリスク分類の開発、治療方法の進歩や標準治療の普及に基づく死亡率減少という真の増減に加えて、一定程度、死亡診断書の記載方法や原死因選択方法の変化の影響を受けているのではないかと想定される。

指針に記載のない前立腺がん検診を導入する市区町村が増加していることは事実であり、罹患リスク因子の増減とは独立して、前立腺がん検診が推進されることによる罹患率の更なる増加が懸念される。

8. 結論

前立腺がんの年齢調整罹患率は増加している。2000 年以降の急増は、多分に PSA による前立腺がん検診実施推進に起因する早期がんの発見によるものと考えられる。前立腺がんの年齢調整死亡率は、1990 年代半ばまで増加し、その後減少している。年齢調整死亡率の増加には、未確定のリスク要因の増加や診断・治療方法の進歩による増加が、減少には標準治療の普及が寄与していると考えられるが、死亡統計の不安定さが影響している可能性がある。

文献

- 1) 西本寛, 松田智大, 柴田亜希子, 堀芽久美. 全国がん罹患モニタリング集計 2012 年罹患数・率報告. 東京: 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター; 2016.

- 2) 大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課. 人口動態統計年報. 厚生労働省.
- 3) 西本寛, 松田智大, 柴田亜希子, 堀芽久美. 全国がん罹患モニタリング集計 2006-2008 年生存率報告. 東京: 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター; 2016.
- 4) 国立研究開発法人国立がん研究センター社会と健康研究センター. 科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究 [Available from: http://epi.ncc.go.jp/can_prev/index.html].
- 5) Kenneth L, Jennifer MC, Helen K, Clarence L, Ashley M. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality 2011.
- 6) Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, Owens DK, Shekelle P, Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013;158(10):761-9.
- 7) 食料安全保障室 大. 食糧需給表. 農林水産省; 2015.
- 8) 久道茂. 「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書. 2001.
- 9) 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.* 2009;360(13):1310-9.
- 10) Schroder 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.* 2009;360(13):1320-8.
- 11) 濱島ちさと. 有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン. 2008.
- 12) 日本泌尿器科学会. 前立腺がん検診ガイドライン: 金原出版株式会社; 2008.
- 13) 健康局がん・疾病対策課. 平成 27 年度 市区町村におけるがん検診の実施状況調査 厚生労働省; 2016.
- 14) 原勲. 【前立腺癌-基礎・臨床研究の最新知見-】 前立腺癌診断の変遷. *日本臨床.* 2016;74(1):20-4.
- 15) 篠原信雄, 安部崇重, 丸山寛. 【前立腺癌-基礎・臨床研究の最新知見-】 前立腺癌治療の進歩. *日本臨床.* 2016;74(1):27-33.
- 16) Asadzadeh Vostakolaei F, Karim-Kos HE, Janssen-Heijnen ML, Visser O, Verbeek AL, Kiemeneij LA. The validity of the mortality to incidence ratio as a proxy for site-specific cancer survival. *Eur J Public Health.* 2011;21(5):573-7.
- 17) 竹村和子, 上田響, 中田正. 人口動態統計における新しい原因選択システム(ACSEL)について. 厚生労働省. 1996;43(10):9-16.