前立がん検診と監視療法
～過剰治療を避けるために～

杉元幹史 先生　香川大学附属病院 泌尿器･副腎･腎移植外科　教授

きょうの内容は、PSAスクリーニングの問題点、過剰診断・過剰治療、そして監視療法、この三点についてお話ししたいと思います。

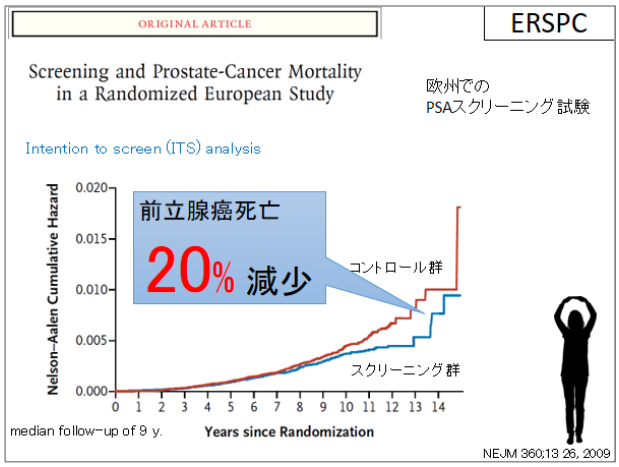
PSAスクリーニングの問題点

前立腺がんは増え続けており、2017年の統計では罹患数で男性がんの一位となっています。高齢化、食生活の欧米化の影響もありますが、一番大きな要因と言えるのは、PSA（前立腺特異抗原）の普及に伴って、発見される前立腺がんが増えているということです。

PSAの無かった時代（30年ほど前まで）は、前立腺がんを見つけることができなくて、患者さんは骨転移の痛みがでてから整形に行き、排尿障害もありちょっと怪しいということで泌尿器科を紹介され、もはや手術のできない多発転移の状態で前立腺がんが見つかるというパターンが非常に多かったのです。

それがPSAの発見によって、がらっと変わったということです。

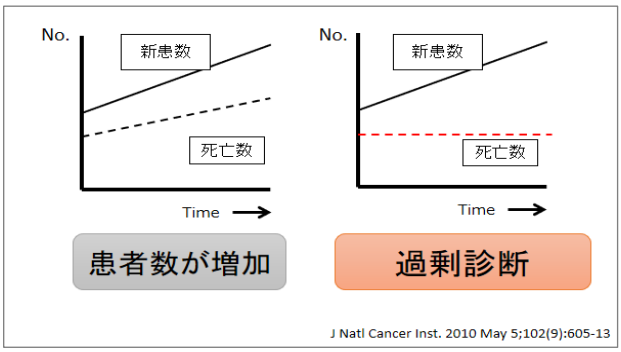
PSAスクリーニングの根拠となる一番大きな研究というのは、ヨーロッパでのPSAスクリーニング試験です。ERSPCといいますが、PSAをスクリーニングしたものと、スクリーニングしないもの、これらを比べましたら、前立腺がんの死亡を20%減少させることができたという結果が出たのです。



これによって、PSAスクリーニングが増え、それと共に、前立腺がんもどんどん増えていきました。後にこのスタディからわかったことがもう一つあります。一人の前立腺がん死亡を防ぐためには、数百人のPSA検診と、数十人の根治治療を伴う必要があるということです。これを受けてUSPSTF（米国予防医学作業部会）は、2008年からPSAのスクリーニングは過剰診断、過剰治療に結びつくのでやってはダメと否定しました。しかし、その後、骨転移で見つかる患者が増え始め、現在は完全否定を取り消し、より柔らかな表現に改めています。しかし、日本泌尿器科学会では、一貫して強く推奨しています。

過剰診断

一般的に疾患、病気に関していえば、新患数が増えるにしたがって死亡数も一定の割合で増えるのが自然な形だと思いますが、新患数が増えているけど、死亡数は変わらないタイプがあります。治療の進歩によって、相殺されている部分もあるかもしれませんが、前立腺がんは、まさにこういうパターンなのです。



このパターンが何を表しているかといいますと、過剰診断が起こっているということです。

PSAというのは、皆さんご存じのように、がんだけに反応するものでなく、肥大症でも炎症でも上がります。そして日々変動しています。PSA自体が不完全なマーカーですので、これはPSAスクリーニングの弱点といわざるを得ません。PSAが陰性（4以下）であっても安心できず、結局、何度も繰り返して受けること

になる。陽性でがんが見つかった場合、早期発見は良いのですが、過剰診断の問題が出てきます。陽性でがんが見つからなければ不安が生じ、しつこく確認する羽目となります。

PSAスクリーニングが過剰診断、過剰治療を引き起こしているということは明白です。さて、それではどう考えるべきか、スクリーニングに伴う診断と治療は、切り離して考えるべきだと思っています。過剰診断はある程度許容せざるを得ないでしょうが、過剰治療はどうなのか。

過剰治療

過剰治療は当然避けるべきです。手術にしても放射線にしても、コストもかかるし、副作用もあります。

しかし日本では、なかなか過剰治療は避けにくいというバックグラウンドがあります。一つは、日本が世界に誇る国民皆保険。もう一つはどこの病院でも自由に行けるフリーアクセス。我々病院側、医師側の要因としましては、出来高払い。これも、過剰治療に傾く要因になってるのではないかと思っています。

前立腺がんというのは、ご存じのように、高齢になるほど多くなります。剖検による潜在がんの存在率ですが、交通事故とか心筋梗塞など、ほかの原因で亡くなった人の前立腺を調べてみると、前がん病変を含めると、60～70代以上であれば、半分ぐらいの人に前立腺がんが見つかるわけです。つまり、前立腺がんの多くは、命に影響はないと推測できるわけです。

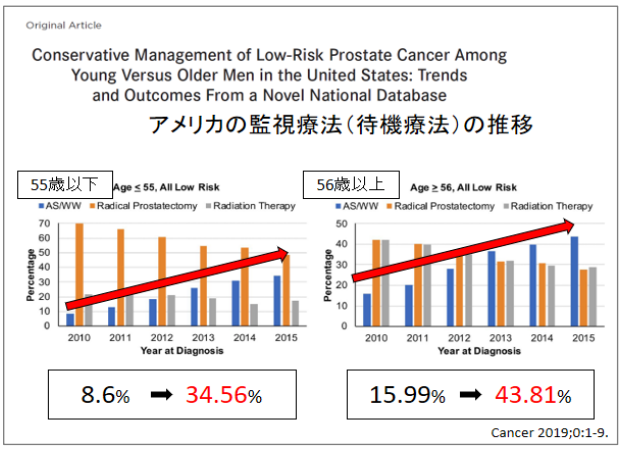
では、どういう前立腺がんが命に関わらないかといいますと、話を単純化すれば、グリーソンスコア6のおとなしい前立腺がんは、ほぼリンパ節転移や全身疾患に進展しないということが分かっております。悪性度が低く、腫瘍量も少ない前立腺がんは、あわてる必要がないということです。これと反対に、治療を受けることによって、治癒ないし病状が改善し、生存期間が延長する場合が多いことも分かっています。ただ、問題点は、これらを明確に区別できないこと。治療しなくても良いかもしれないけど、やはり手探りで、治療を行っていくしかないというのが、今の医療の現状だろうと思います。

ただ、何もしなくても死なないようながんの過剰治療は避けたいですよね。　過剰治療を避けるには、どうしたらいいのか。治療の必要がある悪いがんだけを見つけて、治療の必要のないおとなしいがんを排除できれば良いのですが、我々には、今その手段がありません。ですので、とりあえずがんを発見する。そのあとで、本当に治療が必要と思われるがん、すなわち腫瘍量が多くて、悪性度の高いがんだけを選んで治療をする。それ以外は、とりあえず注意深く様子を見るというのが、非常に現実的な方法ですね。これがまさに監視療法です。

監視療法

監視療法とは、きっちり前立腺がんを追いかけながら、根治療法の開始時期を遅らせる治療法です。悪い兆候があったときには、時機を逸せず、手術とか放射線治療に切り替えるのが監視療法で、積極的治療による副作用を抑える効果もあります。5年、10年、15年、20年、治療を遅らせて、ああ治療しなくてよかったなというのが一番ハッピーですよね。

よく似た言葉で待機療法というのがあります。これは基本的に何もしないというもので、疼痛、尿路障害、血尿等の症状が出てはじめて内分泌療法を行うもので、監視療法とはコンセプトがまったく異なります。

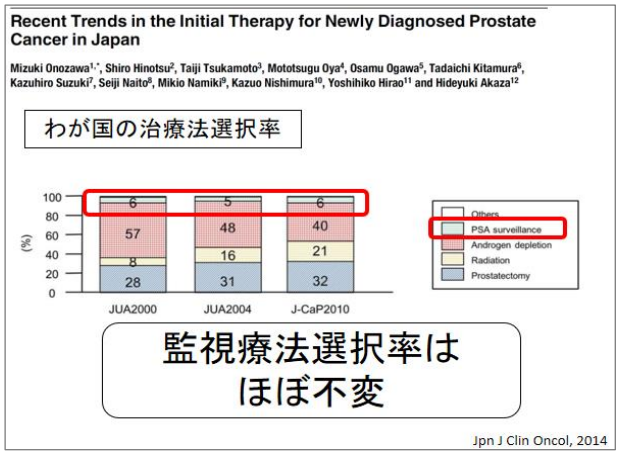


アメリカでは、監視療法というのは、どうなっているのか。これはもう、どんどん適応患者が増えております。大体半分ぐらいの人が監視療法を選ぶわけです。

北欧では、低リスクの患者さんの90%ぐらいが、監視療法を選ぶのです。もちろん、死生観の違いとか、社会的背景の違いはありますけど、日本と全然違うわけです。

監視療法への関心も、世界的にどんどん高まってきております。例えばGoogle検索の検索数の変化。これには、ちゃんと論文があるんですが、前立腺全摘手術の検索は落ちてきていますが、監視療法はやはり増えてきています。

では、わが国ではどうなのか。わが国ではなかなかデータが集まらないので、分からないのです。



これは古いデータなんですけど、わが国の監視療法の選択率を見ましたら、変わっていないんです。わが国では全然増えてない。やはり先ほど言った、いろいろな過剰治療になる要因があるんだと思います。

では、監視療法というのは、安全かということですが、結論からいえばこれは安全なんです。

監視療法に関する世界最大の前向き観察研究が、オランダを中心に行われておりますが（プライアス研究）、10年間、5302人の結果だけを言いますと、57人死亡しております。その中で前立腺がん死亡は、わずか1人だけなんです。したがって監視療法というのはものすごく安全なんです。

つぎにジョンスホプキンス大学、これはPRIASでない監視療法のプログラムなんですけど、1818人。これは観察期間の中央値が5年で、4人しか、前立腺がんで死亡していないんです。

やはり監視療法というのは、きっちりプログラムに乗っていけば、見落とすことが少ないということなのです。

監視療法の問題点

ただ、監視療法にも、いろいろ問題点はあります。先ほど言いましたように、定期的なPSA測定とか、定期的な生検、MRIで、経過を追いかけていきますけれど、やはり網の目をすり抜ける悪いやつが、ある一定の割合でいるんですね。網の目をもっともっと小さくする努力を、私どもはしていますが、それでも今のところはどうしようもないんです。

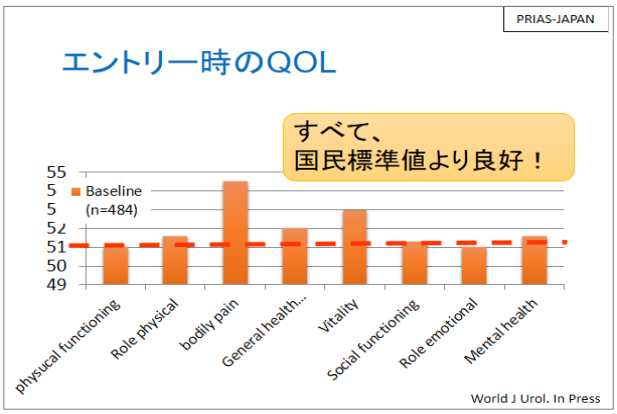
リスク分類はご存じのようにPSA、GS、ステージの組み合わせで決まりますが、実は大変不確実なものだということです。PSAはがん以外でも変動しますし、GSは病理医によって判定が異なります。近年超一流の病理医に学んだAIの判定のほうが、多くの医師より信頼性が高いという発表もありました。ステージの判定も極めてあいまいなのが現実で、結局、３要素に基づいたリスク分類は「不確実」の３乗と言っても良いぐらいです。

監視療法に適切な患者選択、経過観察のためには、客観的で再現性の高いマーカーが求められており、我々もPHIなどの研究を進めています。

また、前立腺がんは極めて遺伝性の高いがんでもあり、BRCAなどの遺伝子マーカーの活用も有用だと言われています。

監視療法中のＱＯＬ

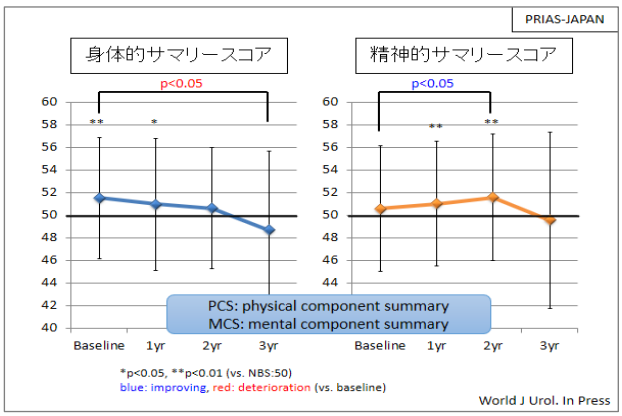
前立腺がんの監視療法中に、患者さんはハッピーなのか。我々はPRIAS-JAPANの付随研究として、QOLを、毎年、患者さんに質問して採集しており、ようやく長期間のQOLが集まってきました。



この図は監視療法を始めたときのQOLです。細かいことは省きますけれど、この50というのが一般的な国民のQOLです。いろいろなサブスケール、下位尺度で評価しても、全て高いんですね。監視療法を行っている人は、一般の人よりもハッピーであるという結果

なんで、ちょっと考えたらおかしいですよね。

次の図はQOLのサマリースコアを、身体的スコアと精神的スコアに分けてみたものです。



身体的サマリースコアは、やはり年齢と共に少し落ちてくるんですが、精神的サマリースコアというのは、逆に上がってくるのです。1年、2年たって、根治療法をしなくて済んだ、あのとき手術をしなくて済んでよかった、という感じで、たぶん上がってくるんだろうと思います。

ただ前立腺がんの患者さんというのは、次の受診の前になったら、本当に嫌だ、今度PSAが上がってるんじゃないか、もうPSA測りたくない、PSAノイローゼみたいになる。前立腺がんの監視療法でも、そういう人がおられます。端的にいえば、神経質な人には、監視療法は、やはり向かないと私は思います。楽天的な人を選ぶ。これがポイントかなと思います。

そしてもう一つ、気を付けないといけないのは、パートナーのQOLが落ちることです。案外本人は、けろっと監視療法をしてるのですけど、奥さんが心配で心配で、ということがあります。パートナーのQOLも考えないといけないということですね。

今後の方向性

患者さんに、あなたはがんですよ、PSAが高くて、生検して、がんが発見されましたと言います。じゃあ手術しましょうか、ホルモン注射しましょうかと言うと、患者さんもすぐに分かりましたと。これはものすごく簡単なんですね、５分で済みます。片や、すぐに治療をしなくていいですよ、監視療法でも大丈夫ですよと言って、患者さんを納得させようと思えば４５分かかるわけです。そのわりに、病院の収入にはならないという、非常に困ったことがありまして、これもやはり監視療法が広がらない原因なんですね。そこで指導管理料を付けようという動きを、2、3年前から始めております。

またコストに関していえばですね、今回、日本でいろいろなデータを、細かく説明はしませんが、我々のデータ、PRIAS-JAPANのデータなどを全部総合して、細かく計算してみたのです。

そうすれば、低リスク前立腺がんで、本当は全部、監視療法でも良いんですけれど、その半分の人が監視療法をしたとしたら、５年間で19億円削減できるということが分かったのです。患者さんにとって監視療法はハッピーであり、医療費の削減にもなるわけですから、これはもっと広げるべきだと思っています。

まとめ

- 現在の監視療法は非常に安全で、転移率、死亡率は1%以下です。

- 監視療法から待機療法へのシームレスな移行、これが理想の形ではないでしょうか。治療を何度も延期して高齢になり、少し進行はしたけど、あとは積極的な治療をせず様子を見ましょうという形のことです。

- 究極のゴールは、本当に必要ながんだけを発見することによって、監視療法なんかしなくて済むことです。本当に治療が必要な患者さんのみ、取りこぼしなく発見されて、不必要な治療がなくなることが最終目標です。

監視療法は世界の標準治療ですが、わが国ではまだまだ不十分です。保険システム、医師、患者の意識改革が必要です。

ともかく、過剰治療、やりすぎは絶対に駄目。過不足のない治療を提案するのが医者の良心であり、実力であります。患者さんも正しく理解して、冷静な判断をお願いいたします。

以上です。どうもありがとうございました。

（要約：丸山温道）