

## 積極的治療の立場から

小松和人

金沢大学附属病院泌尿器科

EARLY DEFINITE TREATMENT FOR ELDERLY PATIENTS  
WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER

Kazuto KOMATSU

*The Department of Urology, Kanazawa University Hospital*

(Hinyokika Kiyō 51: 565-566, 2005)

**Key words** : Prostate cancer, Elderly patient, PSA

## 緒言

本邦男性の平均余命は76歳でも10年を越えた。今回のディベート対象となる症例は、①76歳以上、②臨床病期 B2、③PSA が 20 ng/ml 以下である。これらの症例における早期治療の意義が問われ、筆者は手術、放射線治療、早期内分泌療法などのいわゆる積極的治療を推奨する立場から論ずることとなった。残念ながら、2004年の現在、このテーマに関するEBMとなりうるような、本邦における大規模な臨床成績は得られていないため諸外国での成績による文献的考察が中心となった。

## 積極的治療とは

本ディベートでは積極的治療法の定義を、手術、放射線治療、早期内分泌療法のいずれかあるいは組み合わせとし、対する概念として待機療法（無治療待機療法や、無治療経過観察後の病状進行が懸念された際の遅延内分泌療法）を定義する。前者はすでに広く行われており、後者の内容や呼称は様々である。本稿では待機療法（少なくとも最初からは治療をしない）と呼ぶことにした。

PSA 出現以前にスタートした待機療法の  
臨床成績と早期積極治療を推奨する根拠

George (1988) は120例、平均年齢74.8歳の限局性前立腺癌症例を7年間経過観察し局所の進行100例(84%)、骨転移13例(11%)、前立腺癌死5例、他因死48例、局所に対する治療は23例に行われたと記載している。

Adolfsson らの報告(1992)では122例の限局性前立腺癌を対象に中央値7.5年の経過観察を行った。結果、T3 への局所進展は67例(55%)の高率に認められ最終的に55例(45%)が内分泌療法、放射線療法、手術

などの治療を受けている<sup>2)</sup>。これほどの高率に病状の進展を認めることがわかっていながら、待機療法を選択することにどれだけの患者が納得するか疑問といわざるを得ない

37~93歳(中央値69歳)、828例の症例を集積した Chodak らは病理組織学的悪性度に注目している。すなわちグレード1~2(Gleason スコア7以下に相当)では遅延内分泌療法の10年疾患特異生存率が87%であったのに対し、グレード3では10年疾患特異生存率34%と低率であったと報告している<sup>3)</sup>

同様の報告は他にも散見される。Johansson (1997) らはスウェーデンにて前向き研究を行った<sup>4)</sup> T2 以下300例で10/15年の progression free survival は待機療法群(223例)で55.1/43.4%、即時療法群(77例)で76.0/65.9%であり、注目すべきは、待機療法群でグレード3(低分化癌)の67%に遠隔転移、56%に癌死が認められたことである。彼らの基本的な主張は、すべての限局性前立腺癌に対して根治療法を行うことへの警鐘ではあるものの、低分化癌に関してはその予後の悪さが浮き彫りになっていると考えられた。

Lu-Yao (1997) らは59,876例(前立腺全摘除術24,257例、放射線治療15,721例、保存療法19,898例)の集積からグレード1, 2, 3の10年生存率を age-matched cohort との相対生存率で比較した。グレード1(前立腺全摘除術1.17, 放射線治療1.17, 保存療法1.01)は良好であった。グレード2(前立腺全摘除術1.11, 放射線治療0.93, 保存療法0.78)と保存療法の生存率が低く、グレード3(前立腺全摘除術0.87, 放射線治療0.63, 保存療法0.36)と全体に低い中で、保存療法の低さは際立っていた。

Albertson (1998) らは55歳から74歳、767例の無治療あるいは早期/待機的内分泌療法症例を追跡した<sup>6)</sup>。その結果 Gleason score 2~4, 5, 6, 7, 8~10 での15年以内の前立腺癌死の危険性をそれぞれ4~7, 6~

11, 18~30, 42~70, 60~87%とした。これも特に悪性度の高い癌症例では保存療法を選ぶことの危険性を示しているものと考えられた。

以上の結果から、筆者は76歳の日本人男性であって特に Gleason score 7 以上の場合は積極的治療を考慮すべきと主張したい。ただし、これらの報告は無作為対照試験ではないため、早期の積極的治療の優位性を明らかに示したのではないことには留意すべきであろう。

### PSA 時代の待機療法の臨床成績と 早期積極的治療を推奨する根拠

PSA の出現によって、前立腺癌はより早期に診断が可能となり、またより早期に病状の進展を予測できる時代となった。PSA 時代における待機療法の位置づけはどのようなものであるか、文献的に考察を行った。

Choo ら (2001) は PSA 倍化時間に注目 PSA 倍加時間が長ければ待機療法を安全に継続できる可能性を示したが、134例の待機療法群のうち実に49例が治療に移行していた<sup>7)</sup> その理由は13例は臨床的進行、13例が PSA 上昇、また13例は患者の希望が理由であり、待機療法の継続困難さも併せて示したものと見える。

PSA 時代の無治療経過観察に関しては、Carter らの70歳以下の313症例の臨床検討がある<sup>8)</sup> 観察期間中央値3.8年において、2年で57.3%、4年で73.2%が何らかの治療に移行していた。若年者では何らかの治療に移行する傾向があり、watchful waiting は temporarily deferred therapy と呼称したほうが良いのではとの提言もされている。この観察が高齢者にそのままあてはまるとは言えないものの、PSA 時代になり、臨床的な進行は認められなくとも PSA が上昇すればなんらかの治療法に移行する契機になるであろうことを示しているものといえよう。

### 無作為試験

もっとも重要と思われるのは、2002年に発表された Holmberg らの無作為試験である<sup>9)</sup> すなわち、中央値6.2年の経過観察において前立腺全摘除術と経過観察が比較され、後者の疾患特異的死亡率、遠隔転移出現率、局所進展の危険性が前者より有意に高かったと結論づけた。しかしながら、全般死亡率には統計学的有意差は認められなかった。

### Q O L

癌治療のゴールが長期無病生存であることは論を待たないが、治療を評価する上で QOL は無視できない因子である。Steineck らの観察では、前立腺全摘除術

群189例と無治療経過観察群187例を比較し、EDと尿失禁は前者の QOL を落とし、尿路閉塞症状は後者に多い問題としている。前立腺全摘除術の優位性を示したものではないが、無治療経過観察の内包する1つの問題を示したものと見える。

### 結 語

今回のディベートで早急な結論は出せないまでも、患者に治療選択を行ううえで、QOL を含めたそれぞれの治療法のアウトカムを評価し、利害得失を理解しつつ患者に提示することの重要性が示唆された。

### 参 考 文 献

- 1) George NJR: Natural history of localized prostate cancer managed by conservative therapy alone. *Lancet* **1**: 494-497, 1988
- 2) Adolfsson J, Carstensen J and Lowagen T: Deferred treatment in clinically localized prostatic carcinoma. *Br J Urol* **69**: 183-187, 1992
- 3) Chodak GW, Ronald A, Thisted RA, et al.: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *New Engl J Med* **330**: 242-248, 1994
- 4) Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, et al.: Fifteen-year survival in prostate cancer: a prospective, population-based study in Sweden. *JAMA* **277**: 467-471, 1997
- 5) Lu-Yao GL and Yao SL: Population-based study of long-term survival in patients with clinically localized prostate. *Lancet* **349**: 906-910, 1997
- 6) Albertson PC, Hanley JA, Gleason DF, et al.: Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* **280**: 975-980, 1998
- 7) Choo R, DeBoer G, Klotz L, et al.: PSA doubling time of prostate carcinoma managed with watchful observation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **50**: 615-620, 2001
- 8) Carter HB, Donahue T, Sun L, et al.: Temporarily Deferred Therapy (watchful waiting) for man younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* **21**: 4001-4008, 2003
- 9) Holmberg L, Bill-Alexon A, Helgesen F, et al.: A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* **347**: 781-789, 2002
- 10) Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al.: Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* **347**: 790-796, 2002

(Received on May 13, 2005)  
(Accepted on May 26, 2005)