

地域医療における75歳以上高齢者前立腺癌診療の現況

—山形県北村山地区の結果から—

根本 亨^{1,2}, 富田 祐司¹, 木全 亮二¹¹北村山公立病院泌尿器科, ²国立病院機構函館病院泌尿器科

THE CLINICAL STATUS OF PROSTATE CANCER IN ELDERLY PATIENTS 75 YEARS OF AGE OR OLDER IN THE KITAMURAYAMA DISTRICT OF YAMAGATA PREFECTURE, JAPAN

Kaoru NEMOTO^{1,2}, Yuji TOMITA¹ and Ryoji KIMATA¹¹The Department of Urology, Kitamurayama Hospital²The Department of Urology, National Hakodate Hospital

To evaluate the present status of prostate cancer in patients 75 years of age or older, we reviewed clinical characteristics of prostate cancer in patients from the Kitamurayama Hospital. The number of symptomatic advanced cases was greater in patients ≥ 75 years old compared with patients ≤ 74 years old. However, no significant difference in cause-specific survival rate was found between the two groups. In the cases examined, the difference in biological characteristics between groups did not affect the prognosis. On the other hand, for patients ≥ 75 years old, improvement of urinary retention was low, and the incidence of adverse drug responses to endocrine therapy, such as dementia and thrombosis, was high. We recognize the necessity of a comprehensive medical plan that attaches importance to quality of life and safety for the treatment of patients over 75 years old with prostate cancer.

(Hinyokika Kiyo 53 : 843-849, 2007)

Key words : Prostate cancer, Elderly patient

緒 言

本邦は65歳以上の老年人口の割合が20%を超える高齢化社会に突入しており、近年、様々な医療現場において高齢者前立腺癌への対応が議論されている。実際、前立腺癌の年齢階級別罹患率においても、高齢群でより上昇速度が大きい傾向が認められている¹⁾。山形県は、65歳以上の老年人口の割合が全国4位（2004年現在）の水準にある高齢化傾向が顕著な県であり²⁾、高齢者前立腺癌への対処は現実的な問題である。当施設のある北村山地区は高齢化のみならず、過疎化の進んでいる地域でもあり、それら社会的背景が加味され前立腺癌症例への対応が複雑化している感があった。以上より、当施設における前立腺癌の臨床像を評価することは、地域医療における前立腺癌診療の現況を、特に高齢者前立腺癌の臨床像を把握する上で有意義であると考えた。今回、自験例を74歳以下と75歳以上のいわゆる後期高齢者の2群に分け、年齢層別の臨床像を明らかにし、診療内容を前立腺癌診療ガイドライン³⁾にて評価した。さらに、治療経過の検討により高齢者前立腺癌診療における問題点を提示し、文

献的考察を加え報告する。

対象および方法

1995年1月から2005年12月までに北村山公立病院において病理学的または臨床的に新規前立腺癌と診断した症例のうち、他施設での継続診療を希望された15例および検討項目の不足により不適格症例と判断した4例を除いた206例を対象とした。PSAの測定には、タンデムPSA (Beckman Coulter, Inc, 基準値 4.0 ng/ml 以下) を用いた。病理学的診断のための組織採取は174例（前立腺生検164例、経尿道的前立腺切除8例、転移部位生検2例）で施行し、未採取は32例であった。組織未採取例は、臨床所見、PSA および画像診断を総合して臨床的に前立腺癌と診断した。採取標本は、前立腺癌取扱い規約第2および3版に準じて複数の病理医により検討された。ホルモン療法には抗アンドロゲン剤として酢酸クロルマジノン（プロスターール®）、フルタミド（オダイン®）、ビカルタミド（カソデックス®）の3種類を、LH-RH analogue としては、酢酸リュープロレリン（リューブリン® 3.75 mg）または、酢酸ゴセレリン（ゾラデックス® 3.6 ま

たは 10.8 mg) を用いた。当施設では放射線治療機器が未設置のため、放射線療法は他施設に依頼し、終了後より再び経過観察を行った。統計学検討には StatMate III (ATMS Co. Ltd., Tokyo, Japan) を用い生存曲線は Kaplan-Meier 法にて、それらの群間有意差は Log rank 法にて検討した。その他、平均値には t 検定を、中央値には Wilcoxon-Mann-Whitney 検定を用いて統計学的有意差を検討した。

結 果

患者背景

全対象症例の年齢は49～99歳で中央値75.5歳（平均76.3±7.7歳）、観察期間は4～517週で中央値150週（平均177.9±114.9週）、PSA は 2.8～6,370 ng/ml で中央値 24 ng/ml（平均 244.4±706.4 ng/ml）であった。次に、74歳以下および75歳以上の2群に分け、年齢層別の臨床像を比較検討した。年齢層別の症例数は、それぞれ74歳以下92例、75歳以上114例であった。

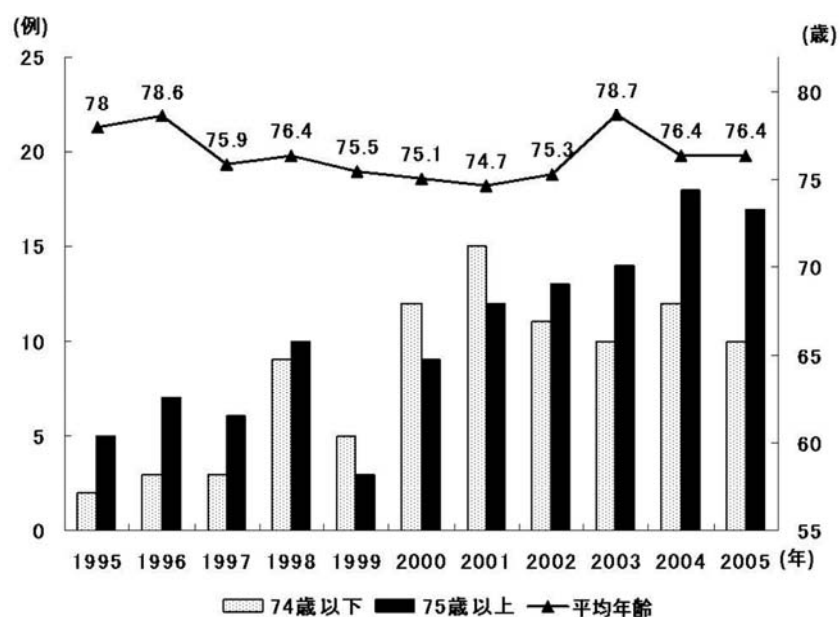


Fig. 1. Chronological changes of the patient's number and age.

Table 1. Clinical characteristics

	74歳以下 (n=92)	(%)	75歳以上 (n=114)	(%)
PSA (ng/ml)				
中央値	15		32.5	
(平均値)	(157.9±531.0)		(309.9±812.4)	
受診動機 (例)				
排尿障害 (尿閉を除く)	35	(38.0)	51	(44.7)
尿 閉	6	(6.5)	17	(14.9)
肉眼的血尿	6	(6.5)	13	(11.4)
転移および全身症状	3	(3.3)	10	(8.8)
他疾患経過観察中	3	(3.3)	8	(7.0)
無症状および PSA 異常など	39	(42.4)	15	(13.2)
Gleason Score (例)				
6 以下	55	(59.9)	46	(40.3)
7 以上	27	(29.3)	36	(31.6)
不 明	6	(6.5)	4	(3.5)
組織採取なし	4	(4.3)	28	(24.6)
病期分類 (例)				
A	5	(5.4)	3	(2.7)
B	41	(44.6)	30	(26.3)
C	24	(26.1)	46	(40.3)
D	22	(23.9)	35	(30.7)

Table 2. Therapeutic details by risk group

	74歳以下 (n=92)				75歳以上 (n=114)			
	WW	手術	放射線	ホル	WW	手術	放射線	ホル
T1aN0M0, GS ≤6	1	0	0	0	1	0	0	2
T1aN0M0, GS ≥7	0	0	0	0	0	0	0	0
T1b-2N0M0, GS ≤6, PSA ≤20	1	17	1	12	1	1	0	13
T1b-2N0M0, GS ≥7, PSA ≤20	/	3	1	1	/	0	0	3
T1b-2N0M0, PSA ≥20	/	1	0	8	/	0	0	12
T3N0M0	/	10	1	13	/	0	0	46
T4N0M0 or N1 or M1	/	0	0	22	/	0	0	35
計	2	31	3	56	2	1	0	111

WW: watchful waiting, ホル: ホルモン療法.

新規前立腺癌患者数は2000年頃より増加傾向を示していた (Fig. 1). 年齢層別の患者数では, 2000年前後で一過性に74歳以下症例の増加が見られるが, 2002年以降は再び75歳以上の後期高齢者の占める割合が多くなっていた. 受診時年齢は, 大きな変化は認められなかった. 受診動機は, いずれの年齢層においても有症状例が多かったが, 75歳以上ではその傾向が顕著であり, 尿閉および転移症状など重篤な症状も多く見られた (Table 1). また, PSA 中央値は75歳以上で有意に高値を示していた ($p < 0.01$). Gleason Score (以下: GS と略す) が明らかであった症例は164例で, 75歳以上ではGS 7以上の症例が多かった. さらに, 臨床病期は, 75歳以上で病期CおよびDの進行例の占める割合が高くなっていた.

治療の内訳

初期治療の内訳は, 待機療法4例, 手術療法32例 (開創手術21例, 腹腔鏡下手術11例), 放射線療法3例およびホルモン療法が167例 (combined androgen blockade (以下 CAB と略す) 療法143例, LH-RH analogue 単独15例, 抗アンドロゲン剤単独7例, 精巣摘除術2例) であった. 当施設の治療内容を前立腺癌診療ガイドラインと比較検討するため, Table 2 のごとくリスク分類した. リスク分類による内訳は, 待機療法が可能とされる T1aN0M0, GS ≤6 から T1b-2N0M0, GS ≥7, PSA ≤20 の症例は, 74歳以下が32/92例 (34.8%), 75歳以上では21/114例 (18.4%) であった. また, 待機療法が適さないとされる T1b-2N0M0, GS ≥7, PSA ≤20 以降の症例は, 74歳以下が60/92例 (65.2%), 75歳以上では93/114例 (81.6%) であった. 前立腺癌診療ガイドラインにおいて根治療法が推奨されている74歳以下の T1b-2N0M0, GS ≤6, PSA ≤20 症例では, 12/31例 (38.7%) にホルモン療法が施行されており, その内10例 (83.3%) が患者の希望であった. 一方, 75歳以上の T1b-2N0M0, GS ≤6, PSA ≤20 症例でも, 待機療法を選択される症例は少なく, 13/15例 (86.7%) でホルモ

ン療法が施行されていた. T3N0M0 症例では, 74歳以下の10/24例 (41.7%) で手術療法が施行されており, うち9例に術前ホルモン療法が併用されていた.

ホルモン療法の初期治療効果および有害事象

ホルモン療法の内訳を Table 3 に示す. ホルモン療法が施行された症例の初期治療効果を評価するため, QOL を損なうような重篤な症状の改善状況を比較検討した (Table 4). 尿閉をきたした症例は23例で全体での改善率は60.9% (14/23例) であった. ホルモン療法の治療内容別の改善率には有意差は認められなかった. 年齢層別では, 74歳以下の全例で自己排尿可能となっていたのに対して, 75歳以上の症例では自己排尿可能となったのは8/17例 (47.1%) と改善が不良であった. 肉眼的血尿は全例で症状の消失を認めた

Table 3. Details in endocrine therapy

	74歳以下 (n=56)	(%)	75歳以上 (n=111)	(%)
CAB 療法				
酢酸クロルマジ ノン	26	(46.4)	42	(37.9)
ピカルタミド	17	(30.4)	40	(36.0)
フルタミド	5	(8.9)	13	(11.7)
LH-RH のみ	5	(8.9)	10	(9.0)
抗アンドロゲン剤のみ				
酢酸クロルマジ ノン	1	(1.8)	2	(1.8)
ピカルタミド	0	(0.0)	1	(0.9)
フルタミド	2	(3.6)	1	(0.9)
除睾術	0	(0.0)	2	(1.8)

CAB 療法: Combined Androgen Blockade 療法

Table 4. Improvement of severe symptoms by endocrine therapy

	74歳以下	(%)	75歳以上	(%)
尿 閉	6/6	(100.0)	8/17	(47.1)
肉眼的血尿	3/3	(100.0)	13/13	(100.0)
転移症状	2/3	(66.7)	8/10	(80.0)

が、転移症状を呈した症例では、退院が不可能であった症例が3例認められた。また、ホルモン療法による重篤な有害事象は4例に認め、いずれも75歳以上のCAB療法または、LH-RH単剤治療を行った症例であった。その内訳は、重症肝障害による治療関連死、

急性心筋梗塞、脳梗塞および肺塞栓症がそれぞれ1例ずつであった。

治療経過および予後

経過観察中の全死亡数は55例で、その内訳は74歳以下18例、75歳以上37例であった (Table 5)。予後の検討では、全生存率において年齢層別で統計学的有意差を認めた ($p < 0.01$; Fig. 2)。しかしながら、75歳以上では19/37例 (51.4%) の他因死が見られるなど、疾患特異的生存率では年齢層別での統計学的有意差は認められなかった (Fig. 3)。何らかの治療が推奨されている T1b-cN0M0, GS ≥ 7 , PSA ≤ 20 以上のいずれの病期においても、年齢層別での疾患特異的生存率には統計学的有意差が認められなかった。また、有症状例との比較には bias が多いとされる PSA 検診症例を

Table 5. Causes of the death and the withdrawal

	74歳以下 (n=92)	(%)	75歳以上 (n=114)	(%)
死亡例				
癌死	13	(14.1)	18	(15.8)
他因死	5	(5.4)	19	(16.7)
中止例				
認知症	2	(2.2)	8	(7.0)
拒否	0	(0.0)	6	(5.3)

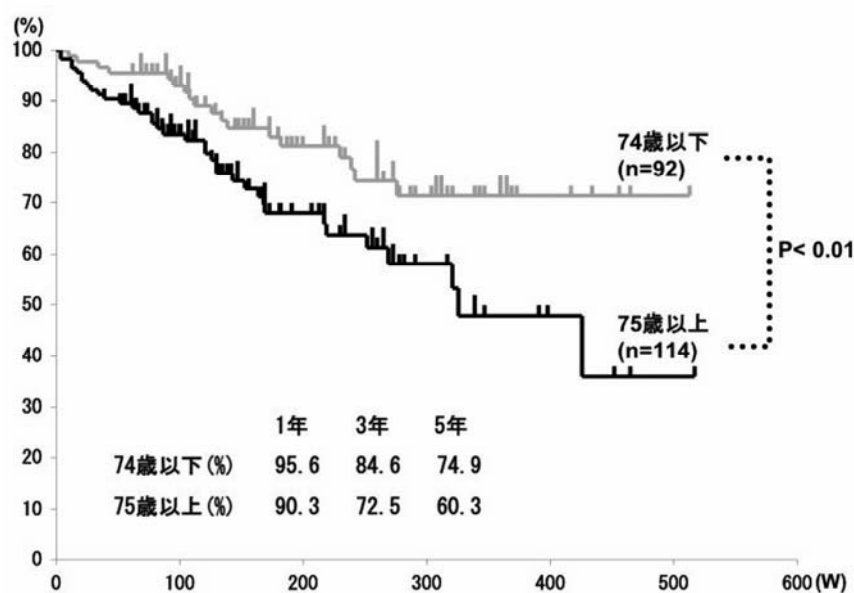


Fig. 2. Overall survival rate.

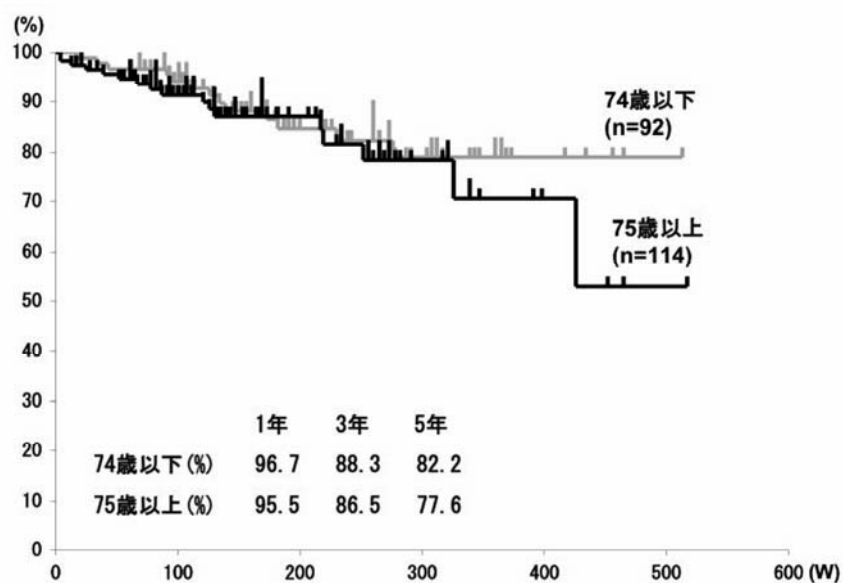


Fig. 3. Cause-specific survival rate.

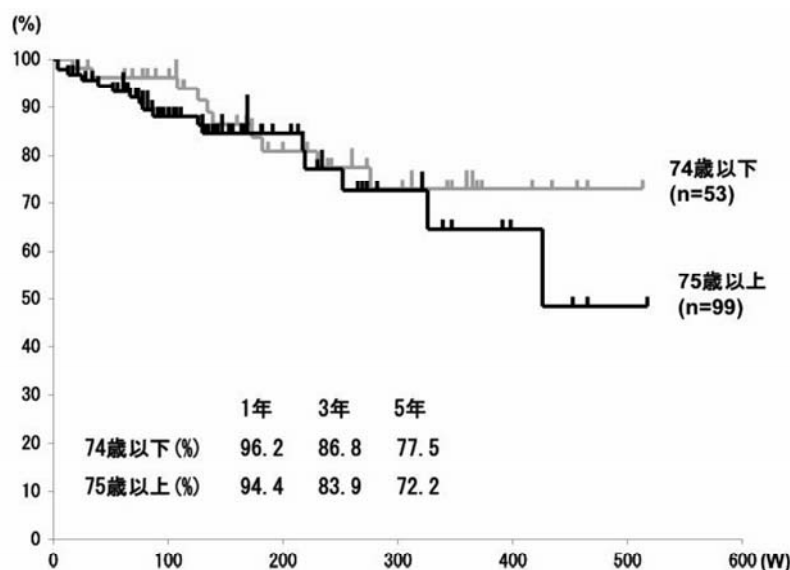


Fig. 4. Cause-specific survival rate except the patients of PSA screening.

省いた検討 (74歳以下 $n=53$, 75歳以上 $n=99$) においても同様の結果であった (Fig. 4). 継続診療の中止事由が明らかであったのは16例で, その内74歳以下は2例であった. それらの中止事由は, いずれもCAB療法施行中に認知症を発症した症例であった. 一方, 75歳以上の14例では8例が認知症, 6例が自ら継続治療を拒否した症例であった. 75歳以上の認知症を発症した4/8例 (50.0%) は, 治療開始から1年以内に症状の増悪および新規発症した症例であった. 認知症を認めた症例のホルモン療法の内訳は, CAB療法6例, LH-RH単剤治療2例であった.

考 察

近年の社会的背景および医療環境の変化は, 地域医療に様々な影響をもたらしている. 山形県北村山地区は, 東根, 村山, 尾花沢市の3市および大石田町の1町から構成され, 地区の総人口は約10万人である⁴⁾. 65歳以上の老年人口は, 尾花沢市で30%以上, 村山市および大石田町においても28%に達している (2005年現在)⁴⁾. さらに過疎化により, 高齢者の核家族化や交通網の縮小化が進み, 通院を含め生活範囲の制限が出現している. 特に, 冬期間は積雪が多い地域であり, その不便さは大きな問題となっている. 一方, 当地区の医療環境は, 2001年にすべての自治体でPSA検診の導入がなされているが, 泌尿器科医の常勤する医療機関は当施設だけというのが現況である (2005年現在). そのためか, 当院で新規前立腺癌と診断した75歳以上の後期高齢者は, 全例, 当施設において継続診療を受けていた. このような社会的背景および医療環境の中で行われてきた高齢者前立腺癌診療を考察する.

当地区における前立腺癌患者数は, 既存の報告同様

に増加傾向を示しており^{1, 5, 6)}, それら年次推移には, PSA検診の導入が強く影響していた. また, PSA検診導入初期は, 一過性に年齢層別の占有率に逆転現象が見られていた. 2002年以降は, 再び75歳以上症例の占有率が高くなっており, これには地域における啓蒙啓発が進んできた事や導入初期には意識レベルの高い若年層が多くPSA検診を受けた事などが影響していると推察している.

高齢者前立腺癌という概念は, 高齢化社会およびPSA出現以降の若年症例の増加などにより顕在化した問題と考えられ, 現在までに前立腺癌の臨床背景を年齢層別に検討した報告は少ない^{7, 8)}. Suzukiら⁷⁾は, 80歳を境にした検討において, 80歳以上の症例では, PSA導入前後で臨床病期分布に変化はなく, 依然として進行症例が多いことを指摘している. 自験例では, 75歳を境にした検討であるが, 彼らと同様の結果が得られている. これらは, 地域に関係なく, 本邦における高齢者前立腺癌診療の実情を反映した結果と考えている.

治療効果であるが, 短期治療効果としてのQOLの評価では, 75歳以上の症例における尿閉の改善が不良であった. 改善の見られなかった症例の大半は, 尿道カテーテル留置を余儀なくされていたが, 当地区では, 夜間頻尿の改善を理由に, むしろ尿道カテーテルを肯定的に捉える患者が少なくなかった. これには, 地域性の影響も強いと考えられ, 今後は何らかの対処が必要である. Fleischmannら⁹⁾によると, 精巣摘除術による尿閉の改善率は約70%前後との報告であり, 自験例もほぼ同様の結果となっている. これまで, 前立腺癌の尿閉症例に対してはpalliative TUR-Pや尿道ステントの検討が散見され, いずれも短期的な効果は良好である¹⁰⁻¹³⁾. しかしながら, palliative TUR-Pの

場合、その長期効果に懐疑的な報告も多いのが現状である。尿道ステントは、長期効果の検討は少ないが、低侵襲でもあり高齢者の追加治療として第一選択かと考えている。

年齢層別の予後の検討では、全生存率において統計学的有意差を認めたが、疾患特異的生存率には有意差は認められなかった。その背景として他因死や治療自己中止例の存在がある。医学的見地からは当然の結果と考えるが、都市部や高度先進医療の現場では実感しにくい内容ではないだろうか。また、lead time biasやlength biasも考慮し検討で発見された症例を除いた検討も行ったが、疾患特異的生存率に有意差は認められず、年齢層別の生物学的特性の違いが予後に影響していないことを示唆する結果となっていた。

75歳以上の症例に対するホルモン療法では、良好な治療効果の反面、血栓症および認知症などアンドロゲン抑制がその誘因と考えられている有害事象が多く見られた。欧米の検討では、ホルモン療法施行例において、そのいずれの発症率も高いことが確認されている^{14, 15)}。しかしながら、女性ホルモン剤と違い、抗アンドロゲン剤およびLH-RH analogueは、凝固系亢進の副作用が少ないと言われ^{16, 17)}、自験例で使用した薬剤の血栓症発症機序は明らかにされていない。認知症は、QOLおよび介護の面からも無視できない問題である。自験例においては、治療開始から1年以内の発症例も少なくなかった。症状としても介護の問題で医療機関や施設への入所が必要となる症例も見られ、血栓症以上に早急な対策が必要と認識している。ホルモン療法はその効果において人種差が見られたとの指摘もあり¹⁸⁾、また、欧米との患者背景の違いも考慮すると、まずは本邦における血栓症および認知症への影響を明らかにすることが先決と思われる。

最後に、75歳以上の症例、特に、限局症例における治療内容を有害事象の面および治療ガイドラインとの比較にて明らかになった事由をもとに検討してみた。まず、待機療法であるが、本邦においては導入例が少ないのが現状のようである^{5, 6, 19, 20)}。自験例でも75歳以上症例の約20%は、待機療法施行可能な病期であるが、実際には導入例は僅かであった。待機療法は、過剰医療の面からも積極的導入が必要と考えている。次に、ホルモン療法である。自験例で多く認められた有害事象は、アンドロゲン抑制に働く薬剤での報告が主であり、アンドロゲン値への影響が少ない非ステロイド型抗アンドロゲン剤では決して高率ではないようである²¹⁾。自験例においてもアンドロゲン抑制に作用するレジメにのみ、それらの合併症が認めていた。明らかな治療優位性を示すホルモン療法のレジメが存在しない現況では、有害事象の面から75歳以上の限局性症例には非ステロイド型抗アンドロゲン剤単剤療法も

一案かと考えている。放射線療法は、強度変調放射線治療や組織内照射など合併症の軽減が顕著であり、高齢者においては現実的な根治療法である。疫学上からも、地域医療の現場でこそ、このような放射線治療の需要が多いと考える。残念ながら、人員や機器普及の問題で、当地区においての実現は厳しいのが現状である。

今回、高齢者前立腺癌に対する治療の問題点をいくつか提示した。合併症の多さおよび社会的問題からも、高齢者前立腺癌に対するさらなる個別治療の確立および包括的医療の必要性を感じた。それらは、治療安全性の向上はもちろんのこと、医療費の削減にもつながると考えている。今後の地域医療のためにも、適切な医療設備の配置など、大きな枠組みでの医療政策が実現されることを期待する。

文 献

- 1) 若井建志：我が国における前立腺癌の疫学動向と欧米との比較。日臨 **63** : 207-212, 2005
- 2) 平成18年度 山形県の概況 3. 人口 山形県ホームページ : available at : <http://www.pref.yamagata.jp/ou/somu/020050/h18yamagatakengaikyoku.html>, accessed on May 1, 2007
- 3) 日本泌尿器科学会：前立腺癌診療ガイドライン 2006年度版。金原出版, 2006
- 4) 山形県の統計情報。山形県ホームページ : available at : <http://dww.pref.yamagata.jp/tokei/home.html>, accessed on May 1, 2007
- 5) Cancer registration committee of the Japanese Urological Association : Clinicopathological statistics on registered prostate cancer patients in Japan : 2000 report from the Japanese Urological Association. Int J Urol **12** : 46-61, 2005
- 6) 斎藤俊弘, 笠原 隆, 北村康男, ほか : 当院における前立腺癌1,000例の臨床統計。日泌尿会誌 **97** : 591-597, 2006
- 7) Suzuki H, Akakura K, Ueda T, et al. : Clinical characteristics of prostate cancer in elderly Japanese patients 80 years of age or older. Eur Urol **41** : 172-177, 2002
- 8) 久松 浩, 金武 洋 : 80歳以上の前立腺癌の治療。臨泌 **57** : 328-331, 2003
- 9) Fleischmann JD and Catara WJ : Endocrine therapy for bladder outlet obstruction from carcinoma of the prostate. J Urol **134** : 498-500, 1985
- 10) Crain DS, Amling CL and Kane CJ : Palliative transurethral prostate resection for bladder outlet obstruction in patients with locally advanced prostate cancer. J Urol **171** : 668-671, 2004
- 11) Gnanapragasam VJ, Kumar V and Langton D : Outcome of transurethral prostatectomy for the palliative management of lower urinary tract symptoms in men with prostate cancer. Int J Urol **13** : 711-715, 2006

- 12) Marszalek M, Ponholzer A, Rauchenwald M, et al.: Palliative transurethral resection of the prostate: functional outcome and impact on survival. *BJU Int* **99**: 56-59, 2007
- 13) Gottfreid HW, Gnann R, Brändle E, et al.: Treatment of high-risk patients with subvesical obstruction from advanced prostatic carcinoma using a thermosensitive mesh stent. *Br J Urol* **80**: 623-627, 1997
- 14) Keating NL, O'Malley AJ and Smith MR: Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* **24**: 4448-4456, 2006
- 15) Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al.: Risk of the "androgen deprivation syndrome" in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Arch Intern Med* **166**: 465-471, 2006
- 16) 林 典宏, 和田 哲朗, 池本 庸, ほか: Diethylstilbestrol-diphosphate による前立腺癌患者凝固抑制因子の低下—血栓症発症機序の検討一. *日泌尿会誌* **94**: 420-427, 2003
- 17) 林 哲太郎, 田辺徹行, 森山宏之, ほか: 前立腺癌と血栓合併症について. *西日泌尿* **67**: 79-83, 2005
- 18) Fukagai T, Namiki TS, Carlile RG, et al.: Comparison of the clinical outcome after hormonal therapy for prostate cancer between Japanese and Caucasian men. *BJU Int* **97**: 1190-1193, 2006
- 19) Kakehi Y: Watchful waiting as a treatment option for localized prostate cancer in the PSA era. *Jpn J Clin Oncol* **33**: 1-5, 2003
- 20) 前田 修, 垣本健一, 小野 豊, ほか: 高齢者早期癌に対する無治療経過観察. *泌尿紀要* **51**: 561-563, 2005
- 21) Iverson P, Johansson JE, Lodding P, et al.: Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: update results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol* **40**: 441-452, 2006

(Received on March 19, 2007)
(Accepted on May 21, 2007)