

高齢者のがん

2. 高齢者前立腺がん治療の現状と展望

The current therapeutic approach and future prospective for prostate cancer in the elderly

横溝 晃

要約

前立腺がんは典型的な高齢者のがんであり、本邦では増加の一途をたどっている。国際老年腫瘍学会は、高齢のがん患者治療について暦年齢ではなく、健康状態に応じて治療方針を選択することを推奨しており、前立腺がんもその例外ではない。限局性前立腺がんでは臨床病期、Gleason score、治療前 PSA 値に基づくリスク分類により治療選択を行うが、高齢者の低リスク患者は PSA 監視療法を選択すべきである。また、近年、放射線治療も飛躍的な進歩を遂げ、高リスク患者に対しては、内分泌併用の外照射も良い適応と考えられる。また、ロボット支援前立腺全摘除術も、周術期合併症が少なく、今後、高齢者への手術適応拡大も予測されるが、高齢者の手術適応については議論の余地がある。さらに、去勢抵抗性前立腺がんに対する新薬の enzalutamide, abiraterone は有害事象が少なく、高齢者にも使用しやすい。このように治療モダリティの改善により、高齢者への積極的治療の選択肢が広がっているが、がん死するリスクの少ない患者へは、今後 PSA 監視療法をより積極的に推進する必要がある。

Key words prostate cancer, geriatrics, elderly, prostatectomy

(日老医誌 2015 ; 52 : 26-33)

はじめに

前立腺がんは典型的な高齢者のがんで、日本では増加の一途を辿り、2025年には、胃がん、肺がんを超えて、男性のがん罹患率の第一位になることが統計学的に予想されている(図1)¹⁾。しかし、このように急増する前立腺がん全てが積極的治療の対象になる訳ではなく、前立腺がんには臨床的に治療する意義のないがんが存在することも以前から指摘されている。特に、限局性前立腺がんにおいては臨床的に治療する意義のないがんと、前立腺がん死のリスクが高いがんが混在しており、その治療前の明確な選別基準がないのが問題である。即ち、現状では臨床病期、前立腺特異抗原(Prostate specific antigen : PSA) 値、Gleason score

(GS) によるリスク分類(低、中間、高リスク)を行い、治療選択を行うことが標準となってきたが、そのリスク分類は不十分といわざるを得ず、臨床的に治療する意義のないがんを予想したり、定義したりする方法はまだ確立されていない。そのため、治療介入の必要のないがんに対し、過剰な手術や放射線治療を行って有害事象で患者を苦しめ、生活の質を落とし、過剰な医療費を投入しているという非難を免れることができない。さらに限局性前立腺がんに対する治療モダリティは、根治的前立腺摘除術、放射線外照射(三次元原体照射、IMRT、粒子線治療)、組織内照射、内分泌治療、高密度焦点式超音波治療法(High Intensity Focused Ultrasound : HIFU)、凍結療法、そして PSA 監視療法(Active surveillance : AS)と多岐に

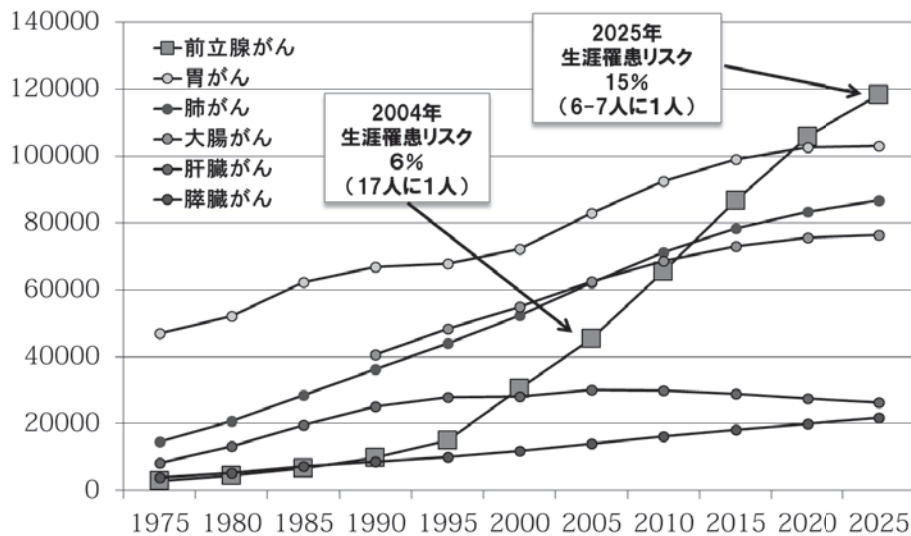


図1 男性がん罹患数の推移と将来予測
文献1)を改変

渡り、さらに放射線療法やHIFUを用いた focal therapy の可能性も模索されている。高齢者では、その暦年齢のみでなく、患者の健康状態によって期待余命が異なるため、正確な余命予測が困難であることに加えて、様々な治療モダリティがあることが、高齢前立腺がん患者の治療選択をますます複雑化させている。本項では、前立腺がんによる死亡リスクと治療モダリティの特徴について詳述し、高齢者前立腺がんの現状と解決すべき課題について検討したい。

高齢者と前立腺がんの臨床統計

平成25年の簡易生命表によると、本邦の男性の平均寿命は80.21年で、前年と比較して0.27年上回り、本邦は世界の中でも他に類を見ない程、超高齢化した社会となった²⁾。平均寿命とは0歳児の平均余命のことであり、高齢者の平均余命はそれより長く、平成25年の男性では、70歳で15.28年、75歳で11.74年、80歳で8.61年、85歳で6.12年である²⁾。前立腺がんは典型的な高齢者のがんで、ほとんどが50歳代以降に発生し、年齢とともにその罹患率は急速に上昇し、2008年の集計では70歳代で人口10万人あたり、400人を超え、1985年の統計と比べて倍以上に上昇している³⁾。

さらに、罹患率の増加に伴い、死亡率の増加も予想され、2010年の年間前立腺がん死亡者数は1万1,600人であるが、2025年には1万5,000人を超えると予想されている¹⁾。そのため、前立腺がん死を減少させるための有効な措置が必要とされる一方で、臨床的に治療する意義のないがんがあることも知られている。これは、他因死した患者の剖検所見から広く知られるようになり、ラテントがんと呼ばれている⁴⁾。

ラテント前立腺がんとAS

超高齢化した社会において、前立腺がんの治療を選択する際には、患者のがん特異的な生命予後のみならず、合併症を含めた余命、治療による生活の質(Quality of Life: QOL)の低下、そして医療費に十分注意を払う必要がある。前立腺がんがあっても積極的な治療が不要である患者がどのような背景であるか、ラテントがんを研究することでそのヒントを得ることができる。50歳以上の日本人男性が「ラテント前立腺がん」をもっている可能性は、約20%~30%と高く、これらの多くは臨床的に重要ではないがんであると考えられている⁵⁾。その特徴は腫瘍体積が小さいことと、高分化がんであることとされ、Stamyらは、疫学的

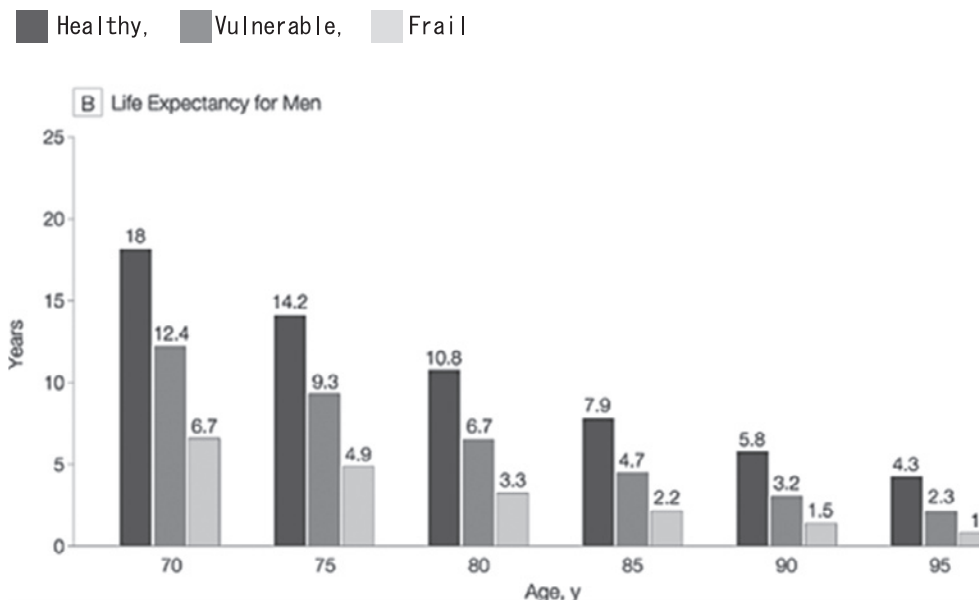


図2 米国の健康状態に基づく高齢者の期待余命

な根拠より、腫瘍体積が0.5 cc以下であることを定義の一つとした⁶⁾。このように、臨床的に問題となりにくいがんに対し、直ちに積極的な治療を行わず、定期的なPSA測定を中心に経過観察することをASと呼び、世界的でこの方針を取られる患者数は増えている。現在のASの対象としては、GS6以下、前立腺生検の陽性コア2本以下、PSA 10 ng/ml以下、臨床病期T2以下が推奨されている⁵⁾、が、世界的なコンセンサスを得られるまでには至っていない。最近、Zlotta ARらは、他因死したロシアの白人220人(年齢中央値62.5歳)と東京のアジア人100人(年齢中央値68.5歳)を剖検し、ラテントがんの頻度の病理学的所見について報告している⁷⁾。それによると、ラテントがんの体積は平均0.303 cm³で、その頻度は全体で40%を超え、特に80歳以上では60%近くに達していた。そして、GS7以上が白人で23.1%であったのに対し、アジア人では51.4%と高く、年齢と前立腺体積で補正しても、アジア人は有意にGS7以上を認めることが明らかとなり、本邦では臨床的に意義のないがんの定義を変更することも視野に入れるべきと結論付けている⁷⁾。

高齢者の健康状態と余命

一方、高齢者であっても積極的な治療介入が必要な前立腺がんも必ず存在し、全身状態が良好な患者の転移例などはその典型であろう。しかし、最も多い限局性前立腺がん患者の場合、患者の個々の期待余命が予測困難であるため、治療介入が必要かどうか、その判断を行うのは容易ではない。Walter LCらは米国の高齢者の余命に影響する健康状態に関連する因子を検討し、性別、日常生活指数(Activities of Daily Living: ADL)、心疾患、転移がんの有無、血清クレアチニン値、アルブミン値が余命と有意に相関することを明らかにした⁸⁾。そして、これらを用いて高齢者を点数化し、上位25%を「Healthy」、次の50%を「Vulnerable」、下位25%を「Frail」と分類し、年齢別の期待余命を算出した(図2)⁸⁾。例えば80歳の「Healthy」は、期待余命は10.8年もあるが、「Vulnerable」は6.7年、「Frail」は3.3年しかなく(図2)、これらの指標を当時の米国人に適用するのは非常に有用であろう。しかし、平均余命が明らかに米国より長い日本人に、この結果を当てはめるのは困難であり、本邦でのデータベースに基づいた独自の予測システムが必要である。

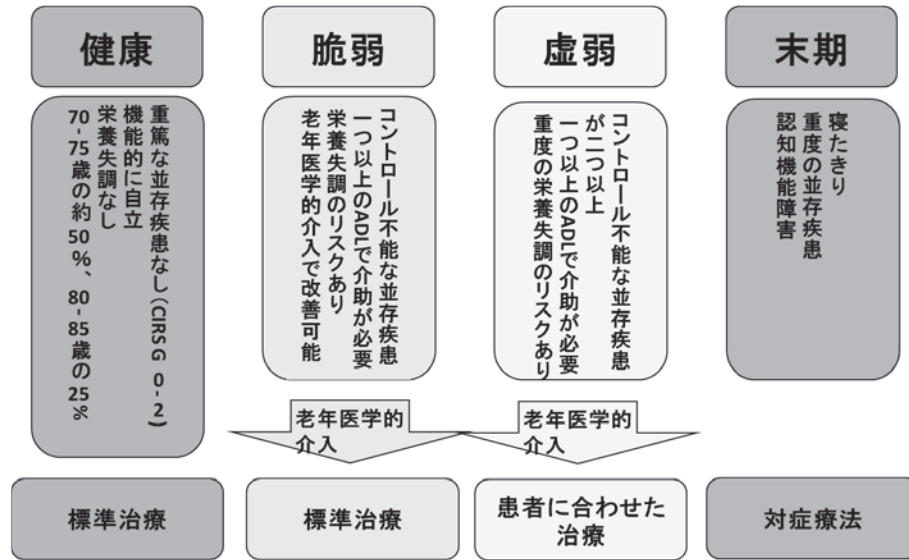


図3 SIOG (国際老年腫瘍学会) ガイドライン 文献9) を改変

国際老年腫瘍学会の提言

国際老年腫瘍学会 (International Society of Geriatric Oncology : SIOG) は、高齢者前立腺がんの治療方針について、作業部会からの声明を発表した⁹⁾。この声明では、高齢前立腺がん患者の基本的な治療指針として、暦年齢ではなく、患者の健康状態で決めるべきであると、高齢であっても健康であるものは標準治療を受けべきであるとしている (図3)⁹⁾。この中で、高齢者の健康状態は、Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics (CISR-G)¹⁰⁾¹¹⁾と、Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL) で分類することを提案している。CISR-Gは、並存疾患の重症度と治療によるコントロールの程度により、非致命的疾患も評価可能なスケールであり、致命的な並存疾患だけを考慮した Charlson Comorbidity Index とは一線を画している (表1)。また、IADLは、高度な認識力と判断力を要する活動を評価し、前立腺がん治療においては、金銭管理能力、薬の管理能力、交通機関を利用する能力、電話を使用する能力を重要な決定因子としている。そして、SIOGではこれらの指標を用いて、以下の4つに分けて治療方針を決定することを推奨している (図3)。①健康：健康な高齢者で、合併症をもっていても

表1 Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics (CISR-G)

Grade	内容
0	no problem
1	current mild problem or past significant problem
2	moderate disability or morbidity, requires first-line therapy
3	severe/constant significant disability/uncontrollable chronic problem
4	extremely severe/immediate treatment required/end-organ failure/severe impairment in function

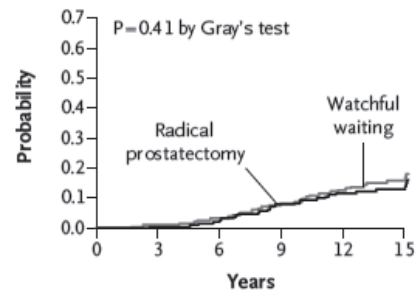
十分にコントロールされている状態で、完全に独立した行動が可能で栄養状態もよい群では若年者と同様の治療を受けべき、②脆弱：合併症が十分にコントロールされていない例では医学的に修正後に標準的な治療を受けべき、③虚弱 (フレイル)：不可逆性の疾患・障害をもつひ弱な高齢者は対症療法を実施すべき、④末期：重症な合併症を抱え明らかに余命が少ない患者群には緩和的医療を提供すべき、としている。

高齢者前立腺がんの特徴

高齢者前立腺がんの治療選択は、患者が前立腺がん

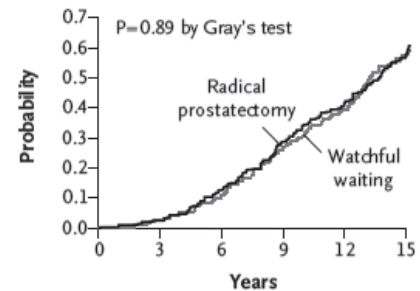
死する可能性と、他因死する可能性を天秤にかけて、さらに生活の質を考慮して決めなければならない。前立腺がんの進行は一般的には緩徐であるが、全ての高齢者において進行が緩徐であるわけではないことに留意する必要がある。Sunらは、根治的前立腺摘除術を施行した4,561例の病理組織所見を年齢別に解析したところ、年齢が高いほど、高いGSの割合が増え、被膜外浸潤や腫瘍体積も有意に増加し、高いリスクとなる傾向があることを報告している¹²⁾。さらに、Kundu SDらは、単一術者によって行われた開放根治的前立腺摘除術3,477名の合併症について年齢別に解析し、年齢が70歳を超えると、神経温存を施行しても勃起障害の発生が多く、尿禁制も有意に悪いことを報告している¹³⁾。このように高齢者の限局性前立腺がんに対し手術を行った場合、病理所見は若年者より悪く、勃起障害や尿失禁という合併症も多くなってしまいうことが明らかとなったが、そもそも、高齢者の限局性前立腺がんに対し、手術を行うことが適切であるかを検討することが必要である。この疑問に対して、最近二つの大きな無作為化比較試験の結果が報告された。一つは、SPCG-4 (Scandinavian Prostate Cancer Group Study 4) と呼ばれ、主に有症状で診断された早期の前立腺がん患者を、手術と注意深い観察群に割り付け、中央値で12.8年間追跡した無作為化試験である¹⁴⁾。PSA値の平均は手術群が13.5 ng/mL、観察群が12.3 ng/mL、12.8年(中央値)の追跡で、前立腺がん死亡は、手術群の55人と観察群の81人、15年時点の累積前立腺がん死亡率はそれぞれ14.6%と20.7%で、観察群と比較した切除群の前立腺がん死亡の相対リスクは0.62 (0.44~0.87, P=0.01) となり、手術群が有意に良好であることが明らかとなった¹⁴⁾。しかし、この試験に登録された患者は、早期ではあるが、ほとんどが触知できるがんを有しており、症状が現れて診断に至った患者が65%を超え、無症状でPSA値の上昇によって発見された患者は5%に過ぎず、現在のPSAスクリーニングで大多数の前立腺がん患者が発見される時代に当てはめることはできないと考えられる。そして、この研究の65歳以上の年齢別解析結果をみると、前立腺がん死亡率と全死亡率の両者において手術群と経過観察群間で差がないことが明

E Death from Prostate Cancer, Men ≥65 Yr of Age



No. at Risk	190	185	166	135	99	42
Radical prostatectomy	190	185	166	135	99	42
Watchful waiting	182	177	162	133	101	42

D Death from Any Cause, Men ≥65 Yr of Age



No. at Risk	190	185	166	135	99	42
Radical prostatectomy	190	185	166	135	99	42
Watchful waiting	182	177	162	133	101	42

図4 SPCG-4試験の65歳以上の患者解析結果。前立腺癌死と全癌死の頻度を手術群と経過観察群で比較。

らかとなった¹⁴⁾。現在よりも進行した限局性前立腺がんを対象としているのも関わらず、65歳以上では手術の利点がないことを明らかにしたその意義は大きい(図4)。さらに、PIVOT試験と呼ばれる手術と経過観察の無作為化比較試験の結果が報告され注目を集めている。この研究は1994年に開始され、早期前立腺がんと診断された75歳以下の731人が登録され、大多数の患者はPSA検査で検出され、参加者はすべて平均余命が10年以上であった。その結果、手術は、PSAが10 ng/mL<で、全死亡率を有意に低下させた(P=0.04)が、65歳以上の患者では両群間に有意差はなかった。さらに低リスク群のがん死および全死亡率に関するサブグループ解析では、観察群の方がむしろハザード比が良好で、利点大きいという結果となった¹⁴⁾。これらの結果より、米国では65歳以上の

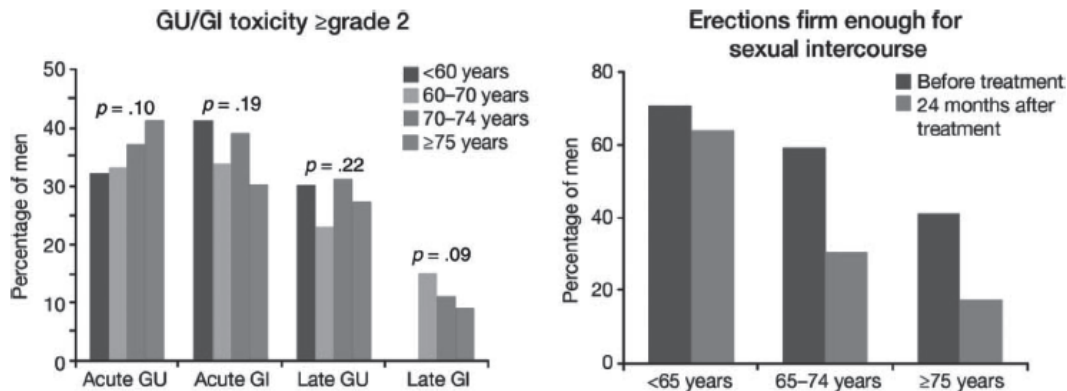


図5 年齢別の放射線治療の合併症頻度 左：消化器・泌尿生殖器へのグレード2以上の有害事象頻度 右：性機能

限局性前立腺がんの高齢者に手術を勧めるメリットは少なく、特に低リスクの患者では、手術の利点がないことが明確に示された。しかし、日本では65歳以上を高齢者と定義することは不適切で、この結果をそのまま本邦に用いることはできない。

ロボット支援前立腺全摘除術の特徴と問題点

本邦でも2012年4月にロボット支援前立腺全摘除術(RALP)が保険収載され、急速にその広がりを見せている。RALPと開放手術(RRP)および腹腔鏡下手術(LRP)の比較に関するメタ解析によると、RALPはRRPやLRPに比べ、出血コントロールは極めて良好で¹⁵⁾、尿禁制¹⁶⁾とED¹⁷⁾に関しても有意に優れているものの、断端陽性率、oncological outcomeは、ほぼ同じか、わずかな改善を認めているのみである¹⁵⁾。NCCNガイドラインによると、限局性前立腺がんは極めて良好な生命予後を有しており、超低リスク、および低リスクの患者には積極的にPSA監視療法(AS)が推奨され、中間リスクでさえ、期待余命が10年未満の場合は、経過観察が推奨されている¹⁸⁾。しかし、米国での多数のメタ解析の結果、RALP施行患者の52.8%がグリソンスコア6以下、術前PSAの中央値は6.3 ng/ml、pT2以下の割合が78.8%であり、半数以上が低リスクであることが示されている¹⁹⁾。さらに近年ASの重要性が急速に普及しているにも関わら

ず、開放手術や腹腔鏡手術施行患者と比較して有意に低リスクの患者がRALPを受けていたことが示され¹⁹⁾、RALPによる過剰治療との非難を免れることはできない。本邦においても急速にRALPが普及されており、AS適応の患者が過剰にRALPを受けてしまうことが危惧される。

放射線外照射治療の進歩

放射線外照射治療も、これまでの三次元原体照射から、強度変調放射線照射へ進化し、保険適応外であるが、重粒子線治療も施行されるようになった。これらの進歩は確実に局所のみ照射線量を増加させることができ、治療効果を高め、かつ消化管や泌尿器系への有害事象を軽減することに成功している²⁰⁾。これまでの研究で、高齢者に対する放射線外照射の有害事象は、性機能に与える影響は大きいものの、消化管や泌尿器系への有害事象は早期、晩期ともに年齢に影響されないことが明らかとなっており²¹⁾²²⁾、高齢者にも施行しやすい(図5)。

終わりに

高齢者の前立腺がん治療においては、暦年齢よりも、全身状態による個別の期待余命を考慮し、良好な患者は標準治療を行うというSIOGの勧告の影響は大きい。局所進行性前立腺がんや有転移例に対する治療を

行う場合にはこの勧告を十分に考慮する必要があるであろう。しかし、米国での高齢者の限局性前立腺がんに対する手術療法は、PIVOT 研究、SPCG-4 研究の結果から、メリットは少なく、特に低リスク症例に対しては、AS をさらに積極的に推し進める必要がある。しかし、平均寿命が長い日本においては、欧米の臨床データやガイドラインをそのまま利用することは適切とは言えず、前立腺がんの生物学的特徴も欧米を異なることが示唆されている。そのため日本独自のデータベースを構築し、過剰診断、過剰治療を防ぐ体制作りとその指標になるマーカーの同定が求められている。

文献

- 1) 祖父江友, 雑賀 公, 松田 彩: がん・統計白書 2012, 篠原出版新社, 2012.
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課: 平成 25 年簡易生命表, 2014.
- 3) がん対策情報センター編: 部位毎の集計: 前立腺癌: <http://ganjoho.jp/pro/statistics/gdball.html?20%2%1>
- 4) Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT: The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol* 1994; 152: 1714-1720.
- 5) 日本泌尿器科学会編: 前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版, p14.
- 6) Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP: Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 933-938.
- 7) Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al.: Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1050-1058.
- 8) Walter LC, Covinsky KE: Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *Jama* 2001; 285: 2750-2756.
- 9) Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, et al.: Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU Int* 2010; 106: 462-469.
- 10) Extermann M: Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2000; 36: 453-471.
- 11) Linn BS, Linn MW, Gurel L: Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968; 16: 622-626.
- 12) Sun L, Caire AA, Robertson CN, George DJ, Polascik TJ, Maloney KE, et al.: Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. *J Urol* 2009; 182: 2242-2248.
- 13) Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JA, Han M, Catalona WJ: Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004; 172: 2227-2231.
- 14) Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al.: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1708-1717.
- 15) Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al.: Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62: 382-404.
- 16) Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al.: Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62: 405-417.
- 17) Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al.: Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62: 418-430.
- 18) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, prostate cancer, version 1. 2015 edn 2015.
- 19) Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P: Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62: 1-15.
- 20) Shioyama Y, Tsuji H, Suefuji H, Sinoto M, Matsunobu A, Toyama S, et al.: Particle radiotherapy for prostate cancer. *Int J Urol* 2015; 22: 33-39.
- 21) Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, Albertsen PC, Stephenson RA, Hoffman RM, et al.: Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2517-2526.

- 22) Jani AB, Parikh SD, Vijayakumar S, Gratzle J: Analysis of influence of age on acute and chronic radiotherapy toxicity in treatment of prostate cancer. *Urology* 2005; 65: 1157-1162.

理解を深める問題

問題 1

日本における前立腺癌について誤っているものを1つ選べ。

- 2025年には、男性がん罹患率の第一位になることが統計学的に予想されている
- 年齢とともにその罹患率は急速に上昇する。
- 罹患率は上昇しているが、死亡率は低下する見込みである。
- 治療する意義のない癌が存在する。
- 75歳以上でも健康で前立腺癌死のリスクが高い患者は積極的治療を行う。

問題 2

前立腺癌の根治療法でないものを2つ選べ。

- ロボット支援前立腺全摘除術
- 放射線外照射
- 組織内照射
- 緩和照射
- 内分泌療法

問題 3

PSA 監視療法について正しいものを1つ選べ。

- PSA 値をモニターしながら内分泌療法を on/off にする。
- 限局性前立腺癌の無治療低リスク群を対象とする。
- 根治手術を受けた患者の PSA 値を観察する。
- 転移があるが、高齢であり、症状緩和のみ行う。
- 60歳代の患者には行うべきではない。

問題 4

前立腺癌の治療について誤っているものを2つ選べ。

- 米国の無作為化比較試験の結果、65歳以上の低リスク限局性前立腺がん患者に前立腺全摘除術を勧めるメリットは少ないことが示されている。
- 米国で前立腺全摘除術を受ける患者の半数以上が低リスク群である。
- 米国ではロボット支援手術が普及して、より多くの低リスクの患者が前立腺全摘除術を受けている。
- ロボット支援手術は腹腔鏡手術や開放手術に比べ出血量が多い。
- 放射線治療は三次元原体照射から、強度変調放射線照射へ進化し、前立腺への照射線量を減少させることができた。