

disease was observed between patients with serum PSA ≥ 10 ng/mL and < 10 ng/mL ($P=0.10$).

We then examined whether the predictive value for the extent of prostate cancer is enhanced using the combined findings of the variables evaluated above. As shown in Table 3, the incidence of extraprostatic disease was also significantly greater in patients with PPBC $\geq 50\%$ and a PSA level of ≥ 10 ng/mL than in those with PPBC $< 50\%$ and PSA < 10 ng/mL ($P=0.010$). The incidence of extraprostatic disease in patients with a PPBC $\geq 50\%$ and a cathepsin D level of ≥ 15 ng/mL was significantly greater than in those with PPBC $< 50\%$ and a cathepsin D of < 15 ng/mL ($P=0.002$). Furthermore, extraprostatic disease was more common in patients with PPBC $\geq 50\%$, cathepsin D ≥ 15 ng/mL, and PSA ≥ 10 ng/mL than in those with PPBC $< 50\%$, PSA < 10 ng/mL, and cathepsin D < 15 ng/mL ($P<0.001$), showing that the combination of these three factors gave significant improvement over the prediction of using two variables (i.e. PPBC $\geq 50\%$ plus cathepsin D ≥ 15 ng/mL or PPBC $\geq 50\%$ plus PSA ≥ 10 ng/mL).

Discussion

Preoperative staging prior to radical prostatectomy using currently available modalities fails to detect 20–50% of patients with prostate cancer showing extracapsular extension.⁴ In particular, despite remarkable advances in the field of imaging, no imaging method has been shown to contribute to enhancing the accuracy of the diagnosis of organ-confined disease.⁶ To date, systematic biopsy features, serum PSA and its associated variables have been extensively investigated;^{4,5,7–10} however, none of these has been introduced into clinical practice to help differentiate extraprostatic disease from organ-confined disease in individual cases. Considering these findings, there is a pressing need for the development of indirect means to predict the pathological stage and margin status of prostate cancer.

Cathepsin D has been shown to be involved in not only tumor invasion and metastasis, but also tumor growth and angiogenesis in a number of experimental tumor models, and the expression level of cathepsin D is closely associated with disease progression in various kinds of human malignancy.^{12–15} Recently, several studies using immunohistochemical methods have demonstrated that overexpression of cathepsin D in prostate cancer is a useful prognostic predictor.^{14,15} Moreover, we also reported that measurement of serum cathepsin D could serve as a useful diagnostic marker for the prediction of prostate cancer progression; that is, serum

level of cathepsin D was well associated with the clinical stage and the incidence of metastasis.¹⁶

Although it is well accepted that serum PSA is a useful marker for the diagnosis and management of prostate cancer, serum PSA levels in individual patients are not always reliable for prediction of the final pathological stage preoperatively, because benign prostatic hypertrophy tissue contributes to elevating serum PSA to some degree and higher grade malignant lesions tend to produce less PSA,¹⁸ suggesting the need to develop a serum marker with different biological activity from PSA. Our previous study reported that no significant correlation was observed between the serum Cathepsin D and PSA levels, or between the serum Cathepsin D and prostate volume; therefore, serum Cathepsin D level can be regarded as clinical factors independent of serum PSA.¹⁶ However, several studies have shown the usefulness of the combined use of multiple variables to predict the extent of prostate cancer.^{8,10,18} For example, Partin *et al.* reported that the combined use of serum PSA, the biopsy Gleason score, and the clinical stage improved the diagnostic accuracy of the final pathological stage better than did the use of any single variable.¹⁸ Therefore, in the present study, we evaluated the usefulness of biopsy features, serum cathepsin D, PSA, and their combination in 72 patients with clinically localized prostate cancer for the prediction of extraprostatic disease.

In this series, PPBC and serum cathepsin D were shown to be powerful single predictors of extraprostatic disease; that is, more than 70% of patients with PPBC $\geq 50\%$ and more than 65% of patients with cathepsin D ≥ 15 ng/mL had extraprostatic disease, whereas cancer location determined by systematic biopsy and serum PSA were not significant factors for predicting extraprostatic disease. The combination of PPBC with either serum cathepsin D or PSA was a significantly accurate predictor of extraprostatic disease. Furthermore, the combination of all three variables resulted in greater diagnostic accuracy than that achieved by any two variables. These findings suggest that measurement of serum cathepsin D could serve as a useful practical adjunct to conventional diagnostic tools to allow for better discrimination between organ-confined and extraprostatic disease.

In conclusion, these results indicate that the combination of PPBC plus serum cathepsin D and/or PSA gives significant improvement over the use of any single variable for the prediction of extraprostatic disease. Therefore, patients with PPBC $\geq 50\%$ plus ≥ 15 ng/mL serum cathepsin D and/or ≥ 10 ng/mL serum PSA could avoid undergoing radical prostatectomy, because they have an extremely high probability of having extraprostatic disease.

References

- 1 Walsh PC. Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate. *J. Urol.* 2000; **163**: 1802–7.
- 2 Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr. *et al.* Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate-specific antigen. *J. Urol.* 1990; **143**: 1146–54.
- 3 Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL *et al.* Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 1991; **324**: 1156–61.
- 4 Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC *et al.* Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology* 1994; **44**: 371–6.
- 5 Ravery V, Chastang C, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Delmas V, Boccon-Gibod L. Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1–T2 prostate cancer. *Eur. Urol.* 2000; **37**: 449–55.
- 6 Cornud F, Belin X, Flam T *et al.* Local staging of prostate cancer by endorectal MRI using fast spin-echo sequences: Prospective correlation with pathological findings after radical prostatectomy. *Br. J. Urol.* 1996; **77**: 843–50.
- 7 Hara I, Miyake H, Hara S *et al.* Value of serum prostate-specific antigen alpha 1-antichymotrypsin complex and its density as a predictor for the extent of prostate cancer. *BJU Int.* 2001; **88**: 53–7.
- 8 Gohji K, Okamoto M, Takenaka A, Nomi M, Fujii A. Predicting the extent of prostate cancer using the combination of systematic biopsy and serum prostate-specific antigen in Japanese men. *BJU Int.* 1999; **83**: 39–42.
- 9 Haese A, Becker C, Noldus J *et al.* Human glandular kallikrein 2: a potential serum marker for predicting the organ confined versus nonorgan confined growth of prostate cancer. *J. Urol.* 2000; **163**: 1491–7.
- 10 Hara I, Miyake H, Hara S *et al.* Significance of prostate-specific antigen alpha 1-antichymotrypsin complex for diagnosis and staging of prostate cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2001; **78**: 506–9.
- 11 Fidler IJ. Critical factors in the biology of human cancer metastasis: twenty-eight G.H.A. Clowes Memorial Award Lecture. *Cancer Res.* 1990; **50**: 6130–8.
- 12 Spyrtos F, Maudelonde T, Brouillet JP *et al.* Cathepsin D. An important marker predicting metastasis in primary breast cancer. *Lancet* 1989; **2** (8672): 1115–8.
- 13 Maguchi S, Taniguchi N, Makita A. Elevated activity and increased mannose-6-phosphate in carbohydrate moiety of cathepsin D from human hepatoma. *Cancer Res.* 1988; **48**: 362–7.
- 14 Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, Mills SE, Frierson HF Jr. Cathepsin D and chromogranin A as predictors of long term disease specific survival after radical prostatectomy for localized carcinoma of the prostate. *Cancer* 1997; **80**: 2109–19.
- 15 Chambon M, Rebillard X, Rochefort H *et al.* Cathepsin D cytosolic assay and immunohistochemical quantification in human prostate tumors. *Prostate* 1994; **24**: 320–5.
- 16 Hara I, Miyake H, Yamanaka K, Hara S, Kamidono S. Serum cathepsin D and its density in men with prostate cancer as new predictors of disease progression. *Oncol. Rep.* 2002; **9** (6): 1379–83.
- 17 International Union Against Cancer. In: Sobin LH, Wittekind CH (eds). *TNM Classification of Malignant Tumors*, 5th edn. John Wiley & Sons, New York, 1997: 170–3.
- 18 Partin AW, Carter HB, Chan DW *et al.* Prostate-specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J. Urol.* 1990; **143**: 747–52.

前立腺癌に対する待機療法^{*1)}

原 勲^{*2)}

要旨 待機療法は進行性前立腺癌に対し内分泌療法の開始を遅らせることが可能か？ という観点から検討された。この点については結論が出ていないが、転移性前立腺癌はそれ自体が予後不良であり臨床では治療開始を遅らせる利点がない。次に限局性前立腺癌に根治療法を施行した場合と、経過を見た後で内分泌療法を施行した場合との比較が検討され、腫瘍の grade が高い場合には待機療法の適応になりにくいことが示された。今日では PSA によるモニタリングが一般的となっており、二次治療として根治療法を念頭においた待機療法が検討されている。このように待機療法の持つ意味合いは時代により大きく異なってきた。

キーワード：待機療法，遅延療法，前立腺癌

1 治療法の概要

待機療法とは前立腺癌の確定診断がついている患者に対し、必要になるまで治療を延期することを意味する。待機療法を考える上で大切なことは対象とする患者、経過観察の方法、治療を導入する時期および治療内容がそれぞれの報告により大きく異なっている点である。

従来は進行性前立腺癌に対し内分泌療法を即時で開始するかあるいは何らかの症状が出るまで治療の開始を遅らせることが可能か？ という観点から検討された。

次に限局性前立腺癌に対し前立腺全摘除術 (RP) や外照射療法 (EBRT) の根治療法を即座に開始した場合と、根治療法を行わず progression するまで経過を見た後で内分泌療法を施行した場合 (あくまでも根治療法を施行しない) との比較が検討された。

今日では PSA によるモニタリングが一般的と

なっており、より早期の前立腺癌に対し根治療法を即座に施行した場合、あるいは PSA による経過観察を行い浸潤性前立腺癌になる前に根治療法を施行した場合との比較が検討されている。

このように時代とともに待機療法の持つ意味合いは大きく異なってきたため、論文を解釈する際には対象とする患者、経過観察の方法、治療を導入する時期および治療内容について確認する必要がある。

2 進行性前立腺癌に対する即時および遅延内分泌療法

歴史的には 1973 年に Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG) によって施行された Stage III, IV に対する placebo 群と各種内分泌治療群 (除手術, 女性ホルモン製剤, 除手術+女性ホルモン製剤) との randomized clinical trial (RCT) が最初である (VACURG I)¹⁾。これは内分泌療法の有用性を placebo 群と比較するのが主な目的であったが、placebo 群において progression した際には内分泌療法を施行してもよいことになっており、事実ほとんどの症例で最終的には内分泌療法が施行されている。これは言い換えれば進行性前立腺癌に対する即時および遅

^{*1)} Watchful waiting or deferred treatment for prostate cancer

^{*2)} Isao Hara: 神戸大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学分野 (〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1) Department of Urology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan

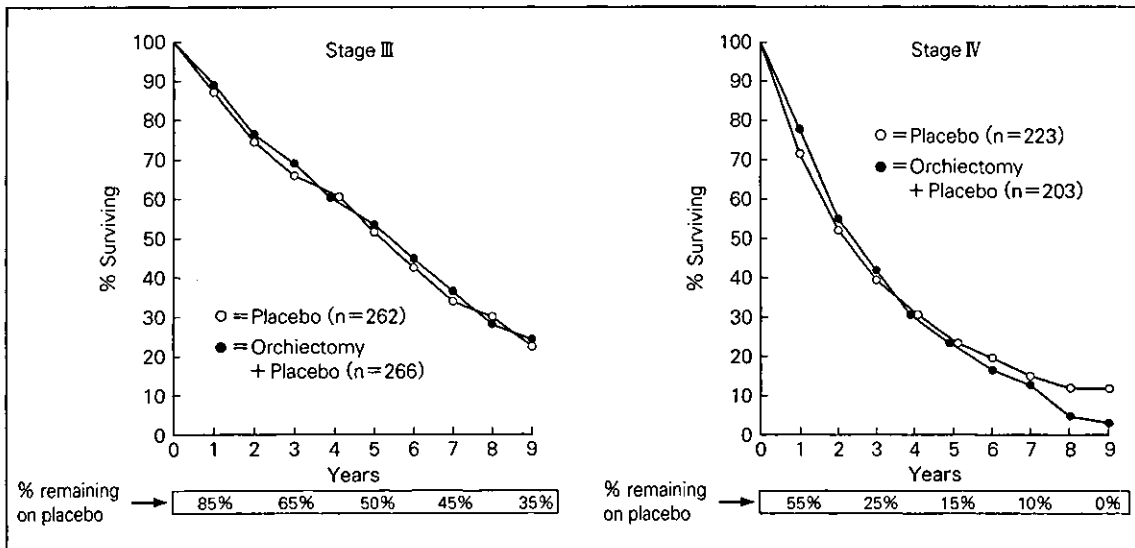


図 1 VACURG における stage III (T3M0), stage IV (M+) の全体生存率
 内分泌療法施行群と placebo 群 (最終的には内分泌療法を導入) の間で差を認めない。[文献 6] より引用, 一部改変]

延内分泌療法の比較とも言える。女性ホルモン製剤は副作用の問題があるため placebo 群 (485 名) と除睾術群 (469 名) との比較が重要となる。結果として全体での生存率に関しては各群間に差は認められなかった (図 1)。

さらに VACURG による次の trial として 1508 名の Stage III, IV 前立腺癌患者が placebo 群および女性ホルモン投与群 (0.2 mg, 1 mg, 5 mg) の 4 群にランダムに振り分けられた (VACURG II)²⁾。5 mg 投与群は心血管系に対する副作用のため打ち切られた。結果は 1 mg において全体生存率は有意に優れていた。0.2 mg 投与では男性ホルモン抑制は不十分であることから、進行性前立腺癌患者における内分泌療法の有用性が実証された。本臨床試験においては先の study と異なり placebo 群および女性ホルモン製剤 0.2 mg 投与群においてはできうる限りそのままの治療を継続していたため、即時と遅延内分泌療法の比較ではなく、即時内分泌療法と無治療の比較になっている。

これらの結果をまとめると VACURG II において進行性前立腺癌に対する内分泌療法の有用性は証明された。しかし VACURG I の結果から即時内分泌療法を開始することの有用性は証明されなかった。

進行性前立腺癌に対する即時と遅延内分泌療法

を比較した論文としては、1997 年に Medical Research Council (MRC) Prostate Cancer Working Party Investigators Group が発表したものがこれに相当する³⁾。本研究において 934 名の進行性前立腺癌患者 (M0 : 500, M1 : 261, Mx : 173) が即時内分泌療法 (469 名) と遅延内分泌療法 (465 名) にランダムに振り分けられた。全体の死亡のうち前立腺癌によるものは 67% であった。遅延療法群において 51 名 (うち 70 歳以上が 46 名) の患者が内分泌療法群開始前に他の原因で死亡しており、これらの症例では不要な治療を避けられたが 29 名は内分泌療法開始前に癌死していた。重要なことは全体生存率および癌特異的生存率の双方において即時内分泌療法群が有意に良好であったことである (図 2)。これらの差は主に M0 群における生存率の差を反映したものであり、M1 群においては有意な差は認められなかった。また M0 から M1 へと進行した時間も遅延療法群においては短く、原発巣の病勢進行に伴う姑息的な経尿道的前立腺切除術の割合も有意に高かった。病的骨折、脊髄圧迫による麻痺、尿管閉塞などの重篤な合併症の発生に関して遅延療法群のほうが 2 倍発生率が高かった。結論として、著者らは進行性前立腺癌に対する即時内分泌療法の有用性を支持している。

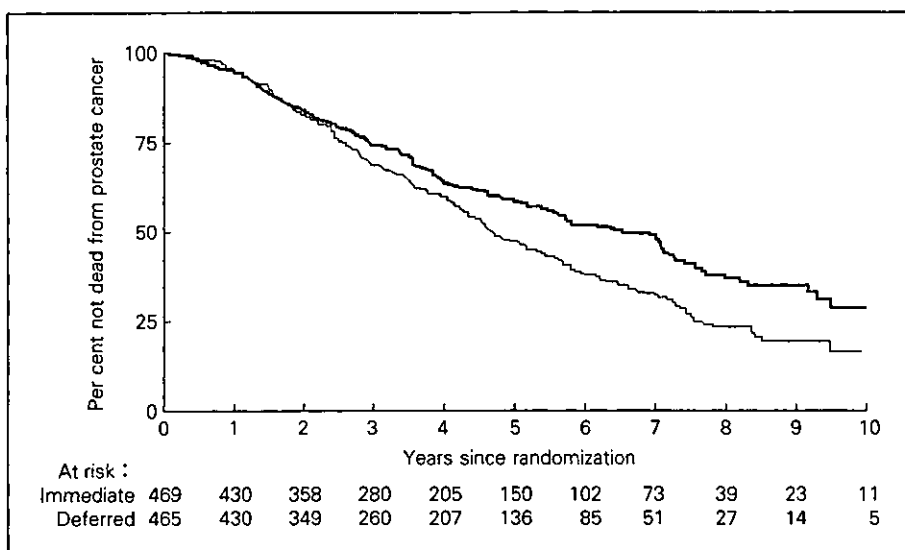


図 2 MRC による randomized study の結果
進行性前立腺癌に対する即時療法 (469 名) と遅延療法 (465 名) の比較。癌特異的死亡率につき有意差 ($p=0.001$) を認める。[文献 3] より引用]

MRC によるこの結論は VACURG I による結論と明らかに異なっており、これらの結果の解釈を巡って大論争が繰り広げられた。最初に MRC の結論に対し異を唱えたのは Walsh で遅延療法群において内分泌療法開始前に 29 名が癌死していた点、および病的骨折、脊髄圧迫による麻痺、尿管閉塞などの重篤な合併症の発生率が高かったのは follow up protocol に問題があったのではないかと指摘し、これは delayed ではなく too late であると強烈に批判している⁴⁾。これに対し MRC の principal investigator であった Kirk は病的骨折、脊髄圧迫による麻痺、尿管閉塞などの重篤な合併症が発生した 23 名中 18 名は遅延療法後、既に内分泌療法を施行している時点で発症しており、follow up に関しても英国での通常の follow up と変わりなかったと反論している⁵⁾。さらに Walsh は structured debate として、問題となっている論文をすべて取り上げ VACURG I を覆すデータはないとして遅延療法の妥当性を主張している⁶⁾。この論文に対しても Kirk は反論しており即時療法の有用性を再び主張している⁷⁾。ただ MRC の長期成績によると即時療法における疾患特異的生存率は先の報告と同様に有意に良好であったが、M0 群における全体生存率の有意差はなくなってお

り、この点についても Walsh は批判している。

このように進行性前立腺癌に対する即時および遅延内分泌療法の比較に関する決着はついていない。ただし内分泌療法を施行しても転移を有する前立腺癌の約半数は 18~24 か月で再燃し、30~36 か月で死亡することを考慮すると、転移性前立腺癌においてことさらに遅延療法を選択することは臨床学上あまり意味のないことである。National Cancer Institute (NCI) の前立腺癌に関する Physicians Data Query (PDQ) や European Association of Urology (EAU) の前立腺癌ガイドライン双方とも MRC の論文を引用し、少なくとも転移を有する前立腺癌に対する遅延療法の意味はないとしている。局所浸潤性前立腺癌 (Stage III) に対する遅延療法に関してもあくまでも選択肢の一つとして考えられるという記述にとどまっている。

以下は私見であるが、転移を有する前立腺癌あるいは局所浸潤性前立腺癌に対し症状が出てくるまで治療を控える日本の泌尿器科医はほとんどいないのではないかと思われる。少なくとも自分が患者になったときには仮に Walsh 先生が主治医であっても即時に内分泌療法を希望するだろう。

表 1 二次治療を内分泌療法とした待機療法に関する報告

報告者 文献番号	研究のデザイン	治療法と例数	結果	有意差	コメント
Johanson (10)	前向き population based study	WW (223) RP+EBRT (77)	15年訂正死亡率 80.9% 80.7%	なし	腫瘍の grade に関し WWと根治療法群と の間に偏りがある
Lu Yao (11)	前向き population based study	WW (18238) RP (23274) EBRT (14600)	10年疾患特異死亡率 grade 1 grade 2 grade 3 93% 77% 45% 94% 87% 67% 90% 76% 53%	Grade 3 であり	腫瘍の grade が予後に 大きく影響する
Chodak (12)	6つの randomized trial の metaanalysis	WW (828) 根治療法群はなく生命表と比較している。	10年疾患特異死亡率 grade 1+2 grade 3 87% 34%	Grade 3 であり	腫瘍の grade が予後に 大きく影響する
Holmberg (13)	Randomized trial	WW (348) RP (347)	全体死亡率 癌死亡率 17.8% 8.9% 15.2% 4.6%	全体死亡率で は有意差なし 癌死亡率では 有意差あり	低分化型腺癌は含まれ ていない

3 限局性前立腺癌に対する内分泌療法を前提とした待機療法 (表 1)

限局性前立腺癌に対し RP や EBRT などの根治療法を施行した場合、積極的な治療を施行せず症状が出た段階で内分泌療法を施行した場合との比較について様々な方法でもって検討がなされた。

1993年に Adolfsson は 1980年以降で臨床的限局性前立腺癌に対し RP, EBRT および待機療法の3つの治療法を施行した論文を集積し検討した。結果は 10年無病生存率は RP: 93%, EBRT: 62%, 待機療法: 83%であった。残念ながら集積された論文には RCT は含まれておらず、その背景にかなりの差があることは予想される。実際のところ EBRT が待機療法より悪い生存率であることは考えにくく、対象症例にバイアスがかかっていると考えるのが妥当であろう⁸⁾。

同様な分析が Wasson らにより 144 の文献を用いて行われたが、やはり患者背景として待機療法の年齢が高く、低分化型腺癌が放射線療法に多く含まれるなどの問題があり、3つの治療戦略の有効性を比較することはできなかった⁹⁾。

以上より目的の異なった論文をいくら集積しても公平な比較はできないことがわかる。このため次の方法として用いられたのは population base

study であった。スウェーデンの 15年間の前向き population study によると限局性前立腺癌 300名のうち 223名が待機療法を施行された。これらの 15年訂正死亡率は 80.9%であり根治療法を施行した 77名の 15年訂正死亡率の 80.7%と差は認められなかった。ただし根治療法を施行した 77名は組織型が中～低分化型腺癌であったのに対し、待機療法群中には低分化型腺癌の患者は 9名しか含まれていない。これらのことから少なくとも中～高分化型の限局性前立腺癌患者においては積極的な治療がなくとも良好な予後が期待できることが予想される¹⁰⁾。

もう一種類の population based study がアメリカで行われた。50～79歳の前立腺癌 59,876名を対象とした大規模な study によると、Grade 1 (Gleason 2～4) の 10年疾患特異的生存率はそれぞれ、RP: 94%, EBRT: 90%, 待機療法 (WW): 93%であった。Grade 2 (Gleason 5～7) の 10年疾患特異的生存率はそれぞれ、RP: 87%, EBRT: 76%, WW: 77%であった。Grade 3 (Gleason 8～10) では 10年疾患特異的生存率は、それぞれ RP: 67%, EBRT: 53%, WW: 45%であり、Grade が生存率に対し大きな影響力を持っていた。またこれらのデータは intention to treat (ある治療法を選ぶようとした場合のデータ) であり、treatment received (実際に受けた治療法によるデータ) と比

表 2 二次治療を根治療法とした待機療法に関する報告

報告者 文献番号	例数	対象	平均観察 期間	結果				二次治療 選択者	待機療法継続率	
				全体生存 5年	全体生存 7年	無疾患生存率 5年	無疾患生存率 7年		5年	7年
Zietaman (15)	199	T1-2, PSA<20	3.4年	77%	63%	98%	98%	64	43%	26%
Choo (16)	206	T1b-2, PSA≤15 Gleason≤7	2.4年	81%	67%			69	67%	48%
Carter (19)	313	T1-2, PSA≤20 Gleason≤6 Positive core≤2か所	3.8年					215	43%	27%

較した場合、EBRTとWWでは差はなかったが、RPでは83%と89%というようにtreatment receivedのほうが良好であった。これは主にリンパ節郭清が陽性であった場合、RPを取りやめることによる差であり、従来のRPの治療成績が過大評価されていた一因として、intention to treatではなくtreatment receivedでのデータを解析していたことによるものではないかと推察している¹¹⁾。

さらに1985年から1992年までに報告された限局性前立腺癌に関する非ランダム化臨床試験からWWに関するメタアナリシスの結果が報告された。メタアナリシスに伴い各研究者に了解を得てオリジナルのデータを集めたうえで、欠落している項目に関しては追加してもらうようにしている。こうして828例の症例が集積された。本論文ではRPやEBRTに関する比較ではなくWWを施行した群の予後のみを生命表と比較し検討している。結果は10年疾患特異的生存率はGrade1+2の場合87%であったのに対しGrade3では34%と予後不良であった¹²⁾。

以上よりWWの予後を決定する因子として腫瘍のGradeが非常に重要であるという点は間違いなさそうである。Gradeが1もしくは2の場合WWは十分に有用な選択肢になりえるがGradeが3の場合にはWWは勧められる選択肢とは言えない。

さらに厳密なデータとして北欧を中心とした限局性前立腺癌に対するRPとWWの大規模なrandomized clinical trial (RCT)の結果が発表された¹³⁾。1989年から1999年までに695名のclinical

stage T1b, T1c, T2でPSAが50ng/ml以下の前立腺癌患者がWW(348名)とRP(347名)にランダムに振分けられた。End pointは疾患特異的生存率、全体生存率、転移の無い生存率、局所浸潤であり、平均観察期間は6.2年であった。死亡数はWW:62名、RP:53名で有意差はなかったが、癌死はWW:31名(8.9%)、RP:16名(4.6%)で有意差(p=0.02)を認めた。結論としてRPは限局性前立腺癌患者の疾患特異的生存率は改善したが、全体での生存率に差はなかった。

この報告には別報があり、そこでは同様の患者を対象としながらQOLの比較に論点が置かれている¹⁴⁾。要約するとEDおよび尿失禁に関する疾患特異的QOLにおいてはRPの方が有意に不良であった。一方排尿障害に関する疾患特異的QOLではWWの方が不良であった。健康一般QOLに関しては双方の間に差は認められなかった。

現在米国において同様のRCT(PIVOT: Prostate intervention versus observation trial)が進行中であるが結果はまだ出ていない。このRCTにおいてはprimary end pointは全体生存率に置かれている。

4 限局性前立腺癌に対する根治療法を前提とした待機療法(表2)

PSAという優れたマーカーを有している前立腺癌においては病期の推移を比較的細かくかつ正確にモニターすることが可能である。したがって限局性前立腺癌に対し根治療法を即座に施行せず、PSAでモニタリングしながらしかるべき時期

に根治療法を施行しようという考えが生まれてきた。

この際に問題となるべきことはどのような症例に対し施行するか、経過観察のインターバル、観察項目、癌が進行していると判断する基準、2次治療の内容と適応であるが、現段階では定まったプロトコルはなく、各研究者がそれぞれのプロトコルに従って治療を行っている。

Zietmanらは199名のT1-2、PSA<20 ng/ml前立腺癌患者に対しWWを施行した¹⁵⁾。経過観察は4~6か月毎のPSAおよびDREで、15名に対し再生検が施行された。年齢の中央値は71歳、PSAの中央値は6.6 ng/mlであった。平均観察期間は3.4年で37名が死亡したが、うち35名は合併症による死亡であった。全体生存率は5年：77%、7年：63%、疾患特異的生存率は5年：98%、7年：98%であった。64名が二次治療に移行したがRPやEBRTの根治療法を選択したものが48名(76%)で、残りは内分泌療法を選択した。生存していてWWを継続しているものは5年：43%、7年：26%であった。診断から二次治療に至るまでのPSAの上昇は平均で2.9 ng/mlで、WWを継続している場合のPSAの上昇は平均で0.9 ng/mlであった。

Chooらは206名のT1b-2、PSA≤15 ng/ml、Gleason score≤7前立腺癌患者に対しWWを施行した¹⁶⁾。最初の2年は3か月ごと、それからは6か月ごとにDREとPSA、PAP、血清Crを測定した。また6か月ごとに経直腸エコーを、WW開始後12~18か月後に再生検を施行した。癌の進行に関して1. PSA倍加時間が2年以内、2. DREで原発巣が2倍以上に増大、3. TURを必要とするような排尿困難の出現、4. 画像もしくは臨床上での転移の出現のうち1つでも認められた時はWWを打ち切った。二次治療に移行したものは69名でそのうち癌が進行していると判断されたのは36名であった。WWを継続したものは2年で67%、4年で48%であった。結論として注意深い観察により悪性度の高い癌に対して根治療法の機会を逸することなく、治療の必要性のない癌に対する過大治療を防ぐことができたとしている。

さらに大規模な前立腺癌患者のデータベースよ

りWWを施行した症例の特徴につき解析した報告がいくつかみられる。

Cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CaPSURE) data baseはアメリカの前立腺癌のデータベースであるがWWを施行された457名の患者背景を分析している¹⁷⁾。二次治療に移行したのは188名(41%)で、若年者、高等教育を受けたもの、PSA高値、Gleason scoreの高いものが多かった。

Department of defense center for prostate disease research databaseを用いた解析では1158名がWWを施行されていた。WWを施行した患者の背景因子としては高齢者、PSA低値、low stage、Gleason scoreの低いことが挙げられた¹⁸⁾。

これと同じデータベースを用い、1991年から2002年で70歳以下、Gleason score≤6 (Gleason patternで4以上のものは除外する)、生検での陽性本数が2か所以下、臨床病期T1-2、PSA≤20 ng/mlでWWを施行した313名に関し解析した¹⁹⁾。平均観察期間は3.8年で平均年齢は65.4歳であった。313名中215名は二次治療に移行しており内訳はRP：104名、EBRT：57名、小線源治療：39名、凍結療法：2名、内分泌療法：13名であった。二次治療に移行した割合は2年：57.3%、4年：73.2%であった。二次治療に移行した人の平均PSA倍加時間が2.5年であったのに対しWWを継続している人の平均PSA倍加時間は25.8年であった。著者はWWの用語に関し temporarily deferred therapyと呼んだほうがよいのではと提案している。

この報告によれば二次治療に移行した患者の割合が多いのに驚かされる。PSAの普及に伴いより早期の前立腺癌患者の割合が増えている状況を考えれば待機療法の割合がもっと増えてきてよさそうな気がするが、現実とは違うようである。CaPSUREのデータベースを用いた別の報告によれば限局性前立腺癌の中でWWが占める割合は1989~1991年：7.5%、1992~1994年：9.5%、1998~2000年：5.5%とむしろ減少してきている²⁰⁾。またZietmanの報告によれば二次治療を受けた患者の81%は医師が二次治療を勧めたと感じているのに対し、医師側では医師が勧めたと感

じている割合はわずか24%であった¹⁵⁾。どうやらWWは医師、患者双方にとってあまり居心地の良い治療法ではないかもしれない。

EpsteinらはT1c, Gleason score ≤6にてWWを行い、少なくとも1回は再生検を施行した70名に関し報告している²¹⁾。これによると70名中9名(12.9%)が再生検にてGleason scoreの上昇(7≤)を認めた。この9名中8名(89%)は15か月以内に施行された再生検にてGrade upを認めていた。筆者はほとんどのgrade upが初回生検後、比較的早期に認められたことからこれは腫瘍自体のmalignant progressionよりはむしろ初回生検時にgradeの悪い部分が採取されていなかった可能性のほうが高いとし、短期間で腫瘍のgradeが悪化する可能性は低いと結論づけている。

5 今後の方向性

以上前立腺癌に対する待機療法に関し概説してきたが、時代によりその意味するところが全く変わってきていることがわかる。

限局性前立腺癌の治療において難しいところは生物学的悪性度の多様性にある。あるものは治療を全く必要としないが、あるものは早期に転移を引き起こし生命の脅威となりうる。理想的な治療体系としては生物学的悪性度が高いものだけを選択し治療することである。問題はどのようなparameterを用いて限局性前立腺癌の階層化を行うかであるが、その一つの指標となるのがGleason scoreであることは間違いない。現在のところWWの対象となるのはGleason scoreが6以下でPSAが20 ng/ml以下、clinical T1-2といったところであろう。さらにこれらの指標にPSA倍加時間を加味することにより根治療法のタイミングを逸さず、治療を必要としない前立腺癌に対する過大治療を避けることができれば待機療法の意義は大きいと思われる。

文 献

- 1) Blackard CE, Byar DP and Jordan WP Jr : Orchiectomy for advanced prostatic carcinoma. A reevaluation. *Urology* 1 : 553-560, 1973
- 2) Byar DP : Proceedings : The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 32 : 1126-30, 1973
- 3) Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer : initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group : *Br J Urol* 79 : 235-246, 1997
- 4) Walsh PC : Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer : initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol* 158 : 1623-1624, 1997
- 5) Kirk D : Re : Immediate versus deferred treatment for advanced prostate cancer : initial results of the medical research council trial. *J Urol* 159 : 2105-2106, 1998
- 6) Walsh PC, DeWeese TL and Eisenberger MA : A structured debate : immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer-evidence for deferred treatment. *J Urol* 166 : 508-515 ; discussion 515-516, 2001
- 7) Kirk D : Re : A structured debate : immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer-evidence for deferred treatment. *J Urol* 167 (2 Pt 1) : 652, author reply 653, 2002
- 8) Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF Jr : Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer* 72 : 310-322, 1993
- 9) Wasson JH, Cushman CC, Bruskewitz RC, et al : A structured literature review of treatment for localized prostate cancer. Prostate Disease Patient Outcome Research Team. *Arch Fam Med* 2 : 487-493, 1993
- 10) 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
- 11) Lu-Yao GL and Yao SL : Population-based study of long-term survival in patients with clinically localized prostate cancer. *Lancet* 349 : 906-910, 1997
- 12) Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al : Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 330 : 242-248, 1994
- 13) Holmberg L, Bill-Axelsson 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
- 14) 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
- 15) Zietman AL, Thakral H, Wilson L, et al : Conservative management of prostate cancer in the prostate specific antigen era : the incidence and time course of subsequent therapy. *J Urol* 166 : 1702-1706, 2001
- 16) Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al : Feasibility study : watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 167 : 1664-1669, 2002

- 17) Meng MV, Elkin EP, Harlan SR, et al : Predictors of treatment after initial surveillance in men with prostate cancer : results from CaPSURE. J Urol 170 : 2279-2283, 2003
- 18) Wu H, Sun L, Moul JW, et al : Watchful waiting and factors predictive of secondary treatment of localized prostate cancer. J Urol 171 : 1111-1116, 2004
- 19) Carter CA, Donahue T, Sun L, et al : Temporarily deferred therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol 21 : 4001-4008, 2003
- 20) Harlan SR, Cooperberg MR, Elkin EP, et al : Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer : results from CaPSURE. J Urol 170 : 1804-1807, 2003
- 21) Epstein JI, Walsh PC and Carter HB : Dedifferentiation of prostate cancer grade with time in men followed expectantly for stage T1c disease. J Urol 166 : 1688-1691, 2001

●学会案内

第 27 回日本癌局所療法研究会

主 題 : 1. ラジオ波を用いた癌局所療法
2. 癌治療におけるステント療法の意義
3. 播種治療の新しい展開
その他一般演題も多数応募いたします
なお、ランチョンセミナーも企画していますので、ご期待下さい。
先生方の多数のご参加をお待ち申し上げます。

会 期 : 2005 年 7 月 1 日 (金)

会 場 : 大阪国際会議場 (グランキューブ大阪)

〒530-0005 大阪市北区中之島 5-3-51

Tel. 06-4803-5555 Fax. 06-4803-5620

参加費 : 5,000 円

演題登録期間 : 2005 年 1 月 4 日 (火)~2005 年 3 月 31 日 (木)

当番世話人 : 平川弘聖 (大阪市立大学大学院腫瘍外科・教授)

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

Tel. 06-6645-3838 Fax. 06-6646-6450

E-mail : masaichi@med.osaka-cu.ac.jp

医局 HP : <http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncolgy>

研究会担当者 : 山田靖哉, 大平雅一

厚生労働科学研究費補助金 医療技術評価総合研究事業
前立腺癌診療ガイドライン作成に関する研究班
平成 15～16 年度 総合研究報告書

発行 平成 17 年 3 月 31 日

発行所 前立腺癌診療ガイドライン作成に関する研究班事務局

神戸大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学分野

〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1

☎078-382-6150, 6155 FAX : 078-382-6169