

Stage D2 前立腺癌の内分泌療法

—総アンドロゲン除去に用いる薬剤の比較—

旭中央病院泌尿器科 (部長 : 村上信乃)

田中 方士, 村上 信乃, 鈴木 規之, 浜野 聡

金水 英俊, 及川 剛宏, 島崎 淳*

ENDOCRINE THERAPY OF STAGE D2 PROSTATE CANCER
—COMPARISON OF DRUGS USED FOR
TOTAL ANDROGEN BLOCKADE—Masashi TANAKA, Shino MURAKAMI, Noriyuki SUZUKI, Satoshi HAMANO,
Hidetoshi KINSUI, Takehiro OIKAWA and Jun SHIMAZAKI*From the Department of Urology, Asahi General Hospital*

Patients with Stage D2 prostate cancer were treated with surgical or medical (LHRH analog) castration combined with either estrogen, chlormadinone acetate or flutamide as initial therapy. The effect of each medication was compared. The overall survival, cause-specific survival and relapse-free survival were not different among the three medications. Patients given each medication were divided into two groups each according to grade, extent of diseases on bone metastases, and levels of tumor marker. Survivals of the corresponding two groups were compared with each other among different medications. No differences were revealed with any medication. There were no serious side effects in whole patients, except that grade 2 liver dysfunction was accompanied in 12% of flutamide-treated group.

It is concluded that the three drugs used with castration did not make any difference in the survival of stage D2 patients, and differences between medications were seen in the frequency of side effects.

(Acta Urol. Jpn. 46 : 9-14, 2000)

Key words : Prostate cancer, Endocrine therapy, Total androgen blockade, Antiandrogen, Estrogen

緒 言

Stage D2 前立腺癌は初回治療として内分泌療法が第一選択であり, これによって転移癌としては他の固形腫瘍に比べはるかに秀れた生存率が得られている。内分泌療法は体内のアンドロゲン除去を目的として過去半世紀の間いろいろな薬剤の開発に伴い実施方法は変わってきたが, 現在は外科的去勢術またはこれと同等の効果と考えられる LHRH アナログ剤とアンチアンドロゲン剤の併用が主流となっている。アンチアンドロゲン剤はステロイド性と非ステロイド性に分けられ, 本邦では前者として酢酸クロルマジノン, 後者ではフルタミドが利用されている。アンチアンドロゲン剤の登場以前は去勢の併用薬剤としてエストロゲン剤が用いられ, 優れた効果が得られていた¹⁾。今回初回治療における去勢の併用薬剤としてエストロゲン剤を用いた患者と, 二種のアンチアンドロゲン剤すなわち酢酸クロルマジノンまたはフルタミドのいずれかを投

与された患者の予後および有害事象について比較した。

対象および方法

1977年1月より1996年12月までに旭中央病院泌尿器科にて stage D2 の治療として, 初回治療に外科的去勢術または LHRH アナログ剤投与と共に, 総アンドロゲン除去を目的として併用薬剤を用いた180例の予後を調査し, 併用薬剤別に比較した。生検により原発巣の組織学的確認後, 骨スキャンおよび骨レ線ももちいて骨転移の診断を行った。組織学的分化度は日本泌尿器科, 病理学会により²⁾, 骨転移の広がり extent of disease (EOD)³⁾ によった。腫瘍マーカーは1990年までは PAP, 以後は PSA も測定した。測定キットは両者とも主としてダイナボット社キットを用いた。判定はキットの基準値を参考として行った。軽度および重度に二分して比較するときは基準値の10倍までとそれ以上に分けた。

治療法について, 外科的去勢術と LHRH アナログ剤月1回投与は同じ効果とみなしていずれかを全症例

* 顧問, 千葉大学名誉教授

に去勢として実施し、これにいずれか1つの併用薬剤を投与した。薬剤としてエストロゲン剤はヘキサロン 30 mg/日またはエチニルエストラジオール 1.5~3 mg/日 (エストロゲン群), 酢酸クロルマジノン は 100 mg/日 (クロルマジノン群), フルタミドは 375 mg/日 (フルタミド群) の3群である。フルタミド群で肝障害をみたとき休薬, 回復後酢酸クロルマジノン投与に変更した。なお薬剤を変更した患者も投与開始時の群に含めた。

内分泌療法で制癌後の再発は, 局所の25%以上の腫大, 新病変の出現, マーカーがCRのものは異常値, PRのものは最低値の2倍以上の上昇のいずれかによった。再燃後それまでの内分泌療法を短期間中止したのちエストラサイト, 抗癌剤, その他対症療法を行った。一部は患者の希望でそのまま内分泌療法を継続した。

1998年12月末において全例の予後が判明したので, 実測生存率および癌特異的生存率を算出した。統計的検定には Mann-Whitney's U-test (年齢) および χ^2 -test (その他) によった。

結 果

併用薬剤別3群間の背景因子を示す (Table 1)。年齢, EOD および組織学的分化度には3群間に差がない。腫瘍マーカーはエストロゲン群と他の2群間に差をみるが, 前者は1990年以前に治療開始されたものが大部分のために PAP のみが測定されており, その影響と考えた。転移病期では治療開始前の PAP や PSA は転移を含む腫瘍容積と関連する傾向がある^{5,6)}。しかし治療開始前の両マーカーの上昇率と腫瘍容積とは同じでなく, PAP のほうが上昇率が少ないことによると推測した。

3群間の実測生存率および癌特異的生存率を示す (Fig. 1A, B)。いずれも3群間に差をみなかった。次に3群間の非再発生存率を比較したが, これも差がなかった (Fig. 2)。フルタミド群は経過が3年以内であるため, 3群の治療開始後3年までの経過で非再発生存率を比較したが, 全経過でみたものと同様に差がみられなかった。

Stage D2 の予後に影響する因子として, 組織学的分化度と骨転移の拡がり⁴⁾があげられる。組織学的分化度について各々の群を高分化と中分化および低分化の2つにわけ, 3群間の癌特異別生存率を比較した (Fig. 3A, B)。いずれの群においても高分化と中分化は低分化に比較して良い予後を示した。しかし組織学的分化度別に3群間を比較すると差はみられなかった。これに関してそれぞれの実測生存率を比較したが, 同様に3群間の差はなかった。

EOD4 はいずれの群でも大部分が1~2年で死亡するので, EOD の群間比較は EOD1 および EOD2 と3を一括したものに分けて, それぞれにつき癌特異的生存率をみた (Fig. 4A, B)。どちらの比較においても3群間に差をみなかった。これについてそれぞれの実測生存率の3群間を比較したが, 差はなかった。

腫瘍マーカーの軽度上昇と高度上昇では癌容積に差ありと考え, 正常上限の10倍までとそれ以上, すなわち PAP は 30 ng/ml, PSA は 40 ng/ml で二分して群間比較を行った。エストロゲン群は PAP のみの測定が多いが, クロルマジノン群とフルタミド群は両者が測定されていた。それぞれの群において併用薬剤間に差がみられなかった (Fig. 5A, B)。また腫瘍マーカーの上昇率は予後との関連がなかった。

有害事象について調査した (Table 2)。乳房痛はエストロゲン群の少数にみられたが軽症であり, 薬剤の

Table 1. Patients characteristics

	Estrogen	Chlormadinone acetate	Flutamide	
Age (year old)*	75 (53-91)	77 (55-91)	72 (63-86)	n.s.
PAP/PSA**	moderate	61	22	p=0.02
	high	39	33	
Extent of disease (bone metastasis)	1	38	26	n.s.
	2	29	14	
	3	19	12	
	4	2	3	
	unclear	12	0	
Histological grade	well	12	9	n.s.
	moderately	21	28	
	poorly	27	18	
	unclear	40	10	

Patients with stage D2 prostate cancer were initially treated with castration combined with one of three drugs indicated. Number of cases are shown except for age. *: median (range). **: high, PAP; more than 30 ng/ml, PSA; more than 40 ng/ml moderate, PAP; 30 ng/ml or less, PSA; 40 ng/ml or less. In cases determined with PAP and PSA, value of PSA was used.

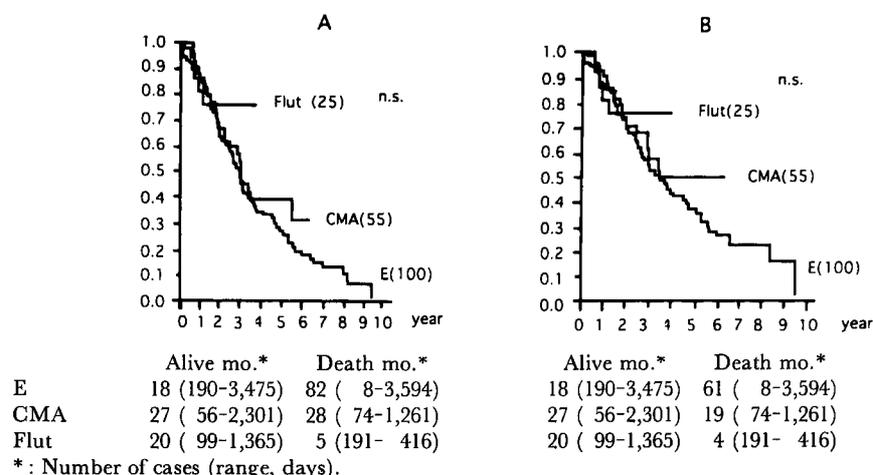


Fig. 1. Survival of patients treated with castration combined with one of three different drugs. A: Overall, B: Cause-specific, E: Estrogen, CMA: Chlormadinone acetate, Flut: Flutamide. Number of cases is shown in parentheses.

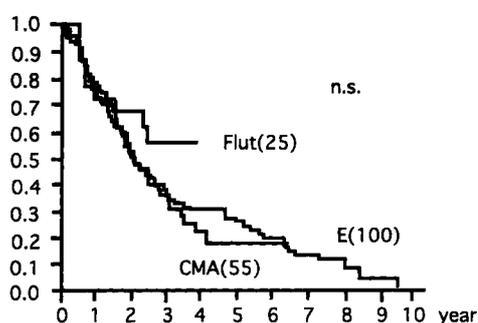


Fig. 2. Relapse-free survival of patients treated with castration combined with one of three different drugs. E: Estrogen, CMA: Chlormadinone acetate, Flut: Flutamide. Number of cases is shown in parentheses.

継続にもかかわらず軽減した。ホルモンに関係する薬剤における肝機能障害はもっとも注意すべきものである。エストロゲン群の少数にみられたが grade 1 であり、薬剤投与中止後短期間で回復した。この障害の多かったのはフルタミド群で、grade 1 が 3 例、

grade 2 が 3 例にみられた。この群の肝機能障害は薬剤投与開始後大部分は 6 カ月以内におこっており、それ以後にはほとんどみられなかった。投与中止後機能回復をみてから酢酸クロルマジノンに変更した。その後の肝機能の経過は順調であった。

考 察

内分泌療法のおもな目的はアンドロゲン除去であり、精巣由来のアンドロゲンは去勢により達せられる。しかし腫瘍増殖に関して副腎由来のアンドロゲンの積極的関与は議論のあるところであり、実験的には証明されていても臨床的の重要さは未だ結論に至らない⁷⁾。しかしアンチアンドロゲン剤の付加は後者のアンドロゲンを除去すると考えられるので、去勢とアンチアンドロゲン剤の併用が total androgen blockade (TAB) として広く実施されてきた。去勢のみと TAB との比較は欧米で多く実施されており、併用効果については賛否両論であるが、賛成の成績では非再発生存率の向上がみられている⁸⁻¹³⁾。併用による増強

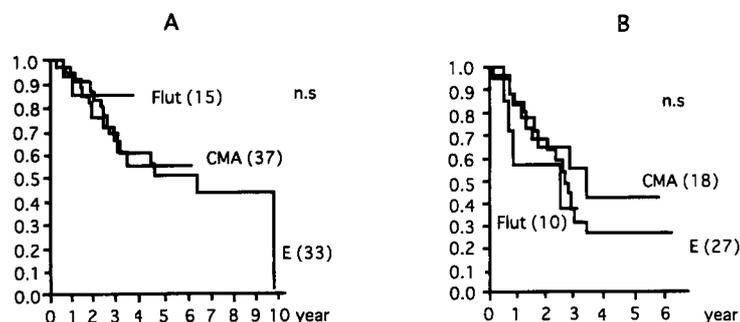


Fig. 3. Cause-specific survival divided according to grade in patients treated with castration combined with one of three different drugs. A: Well and moderately differentiated adenocarcinoma, B: poorly differentiated one. E: Estrogen, CMA: Chlormadinone acetate, Flut: Flutamide. Number of cases is shown in parentheses.

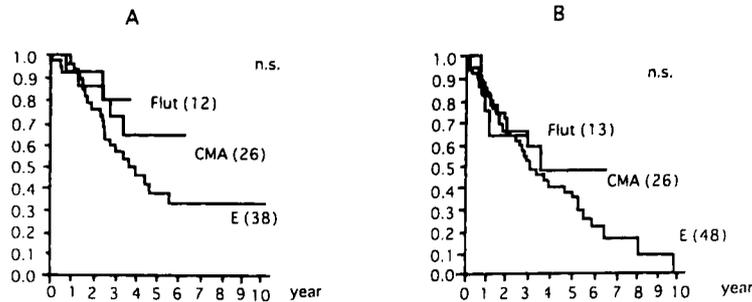


Fig. 4. Cause-specific survival divided according to extent of disease on bone metastasis (EOD) in patients treated with castration combined with one of three different drugs. A: EOD 1, B: EOD 2 and 3, E: Estrogen, CMA: Chlormadinone acetate, Flut: Flutamide. Number of cases is shown in parentheses.

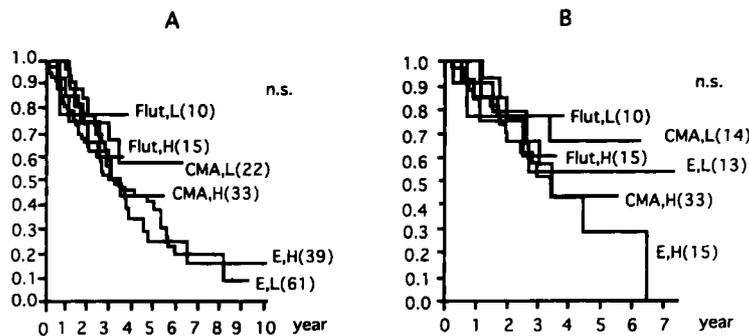


Fig. 5. Cause-specific survival divided according to levels of PAP or PSA in patients treated with castration combined with one of three different drugs. A: PAP 30 ng/ml or less (moderate, M) and PAP more than 30 ng/ml (High, H). B: PSA 40 ng/ml or less (M) and PSA more than 40 ng/ml (H). E: Estrogen, CMA: Chlormadinone acetate, Flut: Flutamide. Number of cases is shown in parentheses.

Table 2. Side effects

	Estrogen (100 cases)	Chlormadinone acetate (55)	Flutamide (25)
Mammary pain	3 (3%)	0	0
Appetite loss	2 (2%)	0	0
Itchy of body	2 (2%)	0	0
Eruption	2 (2%)	1 (1.8%)	0
Heart failure	1 (1%)	0	0
Liver dysfunction	3 (3%)*	0	6 (24%)**
Arrhythmia	0	1 (1.8%)	0
Frequency***	12 (12%)	2 (4%)	6 (24%)

Patients with stage D2 prostate cancer were initially treated with castration combined with one of three drugs indicated. *: grade 1. **: 3 cases of grade 2 (12%), 3 cases of grade 1 (12%). ***: frequency of side effect-positive cases; statistical significance, chlormadinone acetate vs flutamide ($p=0.005$)

効果はたとえ否定されるとしても有害なことではないため、本邦ではこれが主流となってきた。当施設においてもこれにならって stage D2 には初回治療として併用療法を原則とした。

アンチアンドロゲン剤はステロイド性と非ステロイド性があり、ステロイド性薬剤として欧米では酢酸シプロテロン。本邦では酢酸クロルマジノンが用いられる¹⁴⁾ ステロイド性アンチアンドロゲン剤のなかではアンチアンドロゲン作用は前者のほうが数倍強い。

しかし本邦では酢酸シプロテロンが適応外であり、また副作用が少ないことから後者が使用されてきた。近年非ステロイド性アンチアンドロゲン剤としてフルタミドが登場した。アンチアンドロゲン作用以外のホルモン作用を持たないので pure antiandrogen といわれ、アンチアンドロゲン作用は酢酸シプロテロンに匹敵する。血中のテストステロンは上昇するが前立腺でのアンドロゲン受容体の結合阻害が強いため総合としてアンチアンドロゲン作用が出現する。欧米での

TAB における併用薬剤として多く用いられている。当施設でのアンチアンドロゲン剤について、はじめは酢酸クロルマジノン、約2年前より一部症例にはフルタミドを用いてきた。

エストロゲン剤は間脳下垂体抑制をおこし、精巣機能低下によるアンドロゲン除去が効果の1つであるが、去勢との併用は精巣機能低下以外の作用、すなわち血中テストステロン結合蛋白を増加し局所に流入するテストステロンを減少するため、アンドロゲン除去効果を増強する¹⁵⁾ また前立腺に対する直接効果、すなわち5 α -還元酵素抑制、アンドロゲン受容体の結合阻害などがみられている¹⁶⁾。TAB 無効後大量のエストロゲンの制癌効果があることも直接効果といえる¹⁷⁾ 以上を総合すると去勢とエストロゲン剤の併用はTAB と同等以上の効果を示すといえよう。臨床的にこの併用は去勢単独の制癌効果以上であることは既に認められている^{1,8)} しかし欧米でエストロゲンの心血管障害や凝固促進による有害事象が制癌効果を上回ること、併用薬剤として有害事象の少ないアンチアンドロゲン剤の登場により、欧米ではエストロゲン剤の併用がほとんど行われなくなった。日本人は欧米に比べエストロゲン剤に対する耐用性が従来は高いと考えられていた。しかし近年は本邦でもエストロゲン剤による有害事象が増加しており、その結果エストロゲン剤の使用が激減した。当施設でも次第にエストロゲン剤がアンチアンドロゲン剤に変わってきた。

TAB に用いる薬剤の比較は欧米においてLHRHアナログ剤に加えて異なるアンチアンドロゲンの比較はあるが¹⁹⁾、エストロゲン剤およびステロイド性と非ステロイド性アンチアンドロゲン剤の比較はわれわれの知るかぎりないようである。今回の検討では併用療法別の3群間の治療成績は、ほぼ同じであった。stage D2 の予後因子として組織学的分化度とEODがあるため⁴⁾、これについて層別に比較したが差は見られなかった。以前の検討においてPAPやPSAはその値と予後との関連はみられなかったが^{20,21)}、上昇率と腫瘍容積との関連があるため、層別に比較したが、併用薬剤との関連がなかった。また今回も上昇率は予後に影響がなかった。

今回のstage D2 の生存率は諸報告でみられる30~40%と同じであり、欧米のそれとも大きな隔たりはない^{22,23)} 最近の本邦の発表と比較しても類似の生存率である²⁴⁻²⁶⁾ 本院の1986~1995年のstage D2 患者を二分して治療成績を比較したが差がなく、近年の治療法進歩の恩恵がないと結論した²⁷⁾

以上より併用療法としてどの薬剤を用いてもTABとしてほぼ同様の制癌効果であり、薬剤の変遷は予後に影響をもたらさなかったといえる。そのため薬剤の選択は有害事象、さらにはQOLによるところが大

きいことになろう。ただし欧州では併用剤として酢酸シプロテロンの効果はあまり評価されておらず、非ステロイド性アンチアンドロゲン剤のほうが多く用いられている^{28,29)}

有害事象では肝機能以外には重症のものがなかった。しかし他の薬剤にないgrade 2の肝機能障害がフルタミドにみられた。本剤による肝機能障害はすでに厚生省が警告していることであり、使用には注意が必要であろう。この障害にウルソデオキシコール酸が有効という³⁰⁾

併用剤としてどのアンチアンドロゲン剤を使用するかは効果、有害事象、さらには経済的側面などから選択されねばならず、また欧米とこれらの点について差異があるので日本人に適する方法の検討が今後さらに要求されるであろう。

結 語

Stage D2 前見腺癌に対し初回治療として、外科的去勢術またはLHRHアナログ剤に併用薬剤としてエストロゲン剤、酢酸クロルマジノン、またはフルタミドのいずれか1つを用いた患者の予後を比較した。

3群間に全生存率も癌特異別生存率にも差がなかった。各群を組織学的分化度、骨転移の拡がり(EOD)および腫瘍マーカー値について二分し、それぞれにつき3群間比較をみたが差はなかった。有害事象についてフルタミドにgrade 2の肝機能障害が12%みられたほかは軽微であった。

以上より総アンドロゲン除去(TAB)を目的としてエストロゲン、酢酸クロルマジノン、またはフルタミドのいずれを用いても同様の制癌効果が得られ、差異は有害事象のみにあると結論した。

文 献

- 1) 熊本悦明, 塚本泰司, 梅原次男, ほか: 前立腺癌内分泌療法の臨床的検討(第2報). 泌尿紀要 **36**: 285-293, 1990
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編 泌尿器科. 病理 前立腺癌取扱規約. 第2版, 金原出版, 東京, 1992
- 3) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al.: Stratification of patients with metastatic prostatic cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* **61**: 195-202, 1988
- 4) 榊鏡年清, 秋元 晋, 赤倉功一郎, ほか 病期D2 前立腺癌の予後因子: 単変量および多変量解析による検討. 泌尿紀要 **42**: 269-274, 1996
- 5) 栗山 学, 山本直樹, 篠田育男, ほか: 日本人症例におけるTANDEM PSAの臨床的評価と他法との比較. 泌尿紀要 **41**: 39-46, 1995
- 6) 田中方士, 秋元 晋, 正井基之, ほか: 前立腺癌における骨転移進展度と内分泌療法の効果. 日泌

- 尿会誌 **83** : 1036-1042, 1992
- 7) Labrie F, Belenger A, Simard J, et al. : Combination therapy for prostate cancer. *Cancer* **71** : 1059-1067, 1993
 - 8) Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. : A controlled trial of leupromide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* **321** : 419-424, 1989
 - 9) Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, et al. : Maximum androgen blockade : final analysis of EORTC Phase III Trial 30875. *Eur Urol* **33** : 144-151, 1998
 - 10) Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group : Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer : an overview of 22 randomised trials with 3,283 deaths in 5,710 patients. *Lancet* **346** : 265-269, 1995
 - 11) Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, et al. : Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer : a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* **49** : 71-78, 1997
 - 12) Ferrari P, Castagnetti G, Ferrari G, et al. : Combination treatment versus LHRH alone in advanced prostatic cancer. *Urol Int* **56** (Suppl 1) : 13-17, 1996
 - 13) Bennett CL, Tosteson TD, Schmitt B, et al. : Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer : a meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4,128 patients using flutamide. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **2** : 4-8, 1999
 - 14) 赤倉功一郎, 古谷雄三, 伊藤晴夫 : ステロイド性, 非ステロイド性アンチアンドロゲン剤の現況と開発動向. *日臨* **56** : 2124-2128, 1998
 - 15) 島崎 淳, 布施秀樹, 秋元 晋, ほか : 前立腺癌の内分泌療法とその問題点. *外科治療* **59** : 239-245, 1988
 - 16) 島崎 淳, 秋元 晋, 正井基之 : 従来の内分泌療法. *泌尿器外科* **5** : 1203-1210, 1992
 - 17) Williams AR and Whelan P : Use of intravenous fosestrol tetrazodium (Honvan) infusion in treatment of symptomatic advanced prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. **1** : 204-207, 1998
 - 18) Nesbit RM and Baum WC : Endocrine control of prostatic carcinoma. clinical and statistical survey of 1,818 cases. *JAMA* **143** : 1317-1320, 1950
 - 19) Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, et al. : Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma : final report of a double blind, randomized, multicenter trial. *Urology* **50** : 330-335, 1997
 - 20) 正井基之, 秋元 晋, 井坂茂夫, ほか : Stage D2 前立腺癌の長期生存例の予後因子の検討. *泌尿紀要* **36** : 667-671, 1990
 - 21) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 正井基之, ほか : 病期 D2 前立腺癌内分泌療法による前立腺性酸性ホスファターゼ, γ -セミノプロテインおよび前立腺特異抗原の変動と予後. *泌尿紀要* **36** : 783-791, 1990
 - 22) 秋元 晋, 井坂茂夫, 正井基之, ほか : 癌の生存率, 前立腺癌. *癌治療・今日と明日* **11** : 23-26, 1989
 - 23) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, ほか : Stage D2 前立腺癌の内分泌療法. *日泌尿会誌* **79** : 1-10, 1988
 - 24) 児島康行, 近藤雅彦, 野々村祝夫, ほか : 前立腺癌の臨床統計的検討. *西日泌尿* **58** : 115-119, 1996
 - 25) 小浜常昭, 三枝道尚, 越智淳三, ほか : 前立腺癌の臨床統計. *西日泌尿* **49** : 1035-1046, 1987
 - 26) 小幡浩司, 栗山 学, 藤田公正, ほか : 前立腺癌の臨床統計. *泌尿紀要* **42** : 503-507, 1996
 - 27) 田中方士, 村上信乃, 鈴木規之, ほか : 旭中央病院における前立腺癌の動向 : 1986-1990年と1991-1995年の比較. *泌尿紀要* **44** : 775-780, 1998
 - 28) Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, et al. : A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (Zoladex(R)) versus cyproterone acetate (Cyprostat(R)) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* **29** : 47-54, 1996
 - 29) de Voogt HJ, Studer U, Schroeder FH, et al. : Maximum androgen blockade using LHRH agonist Buserelin in combination with short-term (two weeks) or long-term (continuous) cyproterone acetate is not superior to standard androgen deprivation in the treatment of advanced prostate cancer. *Eur Urol* **33** : 152-158, 1998
 - 30) 山本晶弘, 橋根勝義, 住吉義光, ほか : Flutamide による薬剤性肝障害に対するウルソデオキシコール酸の効果. *西日泌尿* **60** : 533-535, 1998

(Received on May 27, 1999)

(Accepted on December 6, 1999)