

根治的前立腺摘除術後にアンドロゲン補充療法を 施行した LOH 症候群の 1 例

中野 剛佑, 木内 寛, 宮川 康
辻村 晃, 野々村祝夫

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科)

TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY FOR LATE-ONSET HYPOGONADISM AFTER RADICAL PROSTATECTOMY : A CASE REPORT

Kosuke NAKANO, Hiroshi KIUCHI, Yasushi MIYAGAWA,
Akira TSUJIMURA and Norio NONOMURA

The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

A 53-year-old man presented to our hospital with a few-month history of fatigue and anorexia. His aging male's symptoms (AMS) score was 57, and the free testosterone value was low (6.5 pg/ml). He was diagnosed with severe late-onset hypogonadism indicative of androgen replacement therapy (ART). His serum prostate specific antigen was 8.7 ng/ml, and pelvic magnetic resonance imaging showed a low intensity area in the peripheral zone of the prostate. A systematic 10-core prostate biopsy revealed one core of adenocarcinoma with a Gleason score of 3 + 3 = 6. Imaging examination revealed organ-confined prostate cancer that was cT2aN0M0. Given his desire for ART for the treatment of hypogonadism, the patient underwent open radical prostatectomy. Pathologic examination demonstrated prostate adenocarcinoma that was pT2aN0, and Gleason score of 3 + 3 = 6. After confirming that the prostate specific antigen value was under 0.01 ng/ml for three years after prostatectomy, the patient received 125 mg methyltestosterone monthly. His hypogonadism-related symptoms diminished and AMS score dropped to 48. During a three-year follow-up of ART, no biochemical recurrence was found.

(Hinyokika Kyo 60 : 397-400, 2014)

Key words : Late-onset hypogonadism, Prostate cancer

諸 言

LOH 症候群は加齢によるアンドロゲン低下に起因する臓器機能低下であり, 基本的な治療は, 低下したアンドロゲンの補充である. 一方で前立腺癌はホルモン感受性の癌であり, 前立腺癌と診断された場合, アンドロゲン補充療法 (ART: androgen replacement therapy) は禁忌と考えられてきた. しかし, 近年, 前立腺癌合併の LOH 症候群に対する ART の報告が散見され, その安全性が示唆されつつある.

今回, われわれは LOH 症候群と前立腺癌を合併した患者に対し, 根治的前立腺摘除術を施行. 術後 3 年目から ART を開始し, 現在に至るまで PSA 再発を認めていない症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患 者 : 53歳, 男性
主 訴 : 倦怠感, 食思不振
既往歴, 家族歴 : 特記事項なし
現病歴 : 2007年 3 月, 数カ月前から持続する倦怠感

と食思不振があり, マスコミで報じられていた男性更年期障害ではないかと心配になり当科受診となった.

受診時現症 : 身長 162 cm, 体重 65 kg, BMI 24 kg/m², 外陰部に異常所見なし.

AMS スコア : 心理的因子 22 点, 身体的因子 17 点, 性機能因子 18 点. 合計 57 点で重度と判定.

末梢血液, 一般生化学 : 明らかな異常所見なし.

内分泌検査 : LH 3.4 mIU/ml, FSH 8.9 mIU/ml, テスロステロン 3.17 ng/ml, 遊離型テストステロン 6.5 pg/ml.

遊離型テストステロンの低値と AMS スコアの高値を認め, ART の適応のある LOH 症候群と診断した.

また, 同時に測定した PSA が 8.7 ng/ml と高値を認め, 前立腺癌の合併を疑い前立腺の精査を行った.

DRE : 弾性硬, クルミ大, 硬結なし.

TRUS : low echoic legion (-), 前立腺体積 15 cm³.

MRI : T2 強調像で左葉辺縁域に長径 8 mm の low intensity area (+) (Fig. 1).

PSAD : 0.53 ng/ml/g.

以上より前立腺癌を疑い, 2007年 5 月経直腸的前立腺生検を行った. 病理診断は生検標本 10 本中左葉辺縁



Fig. 1. T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI), axial section. MRI showed a low intensity area in the peripheral zone of the prostate (arrow head).

域1本から Gleason score 3+3 の adenocarcinoma を認め、腫瘍占拠率は50%であった。CT, 骨シンチで転移巣ないことを確認し、前立腺癌, cT2aN0M0 と診断した。NCCN ガイドライン, D'Amico のリスク分類ともに低リスクに分類され、治療として PSA 監視療法, 根治的前立腺摘除術, 放射線療法のいずれかが考えられた。併存している LOH 症候群に対し、本人が ART を強く希望したが、前立腺癌を合併している場合、ART は禁忌となっているため、最初に前立腺癌に対して、当科入院にて根治的前立腺摘除術を行うこととした。

治療経過：当科入院にて2007年8月根治的前立腺摘除術を施行。手術時間は225分で出血量は1,800 ml であった。病理診断の結果、左葉1箇所から Gleason score 3+3=6 の adenocarcinoma を認め、pT2aN0 であった (Fig. 2)。術後2カ月で PSA は 0.01 ng/ml に低下し、その後も PSA は低値の状態であった (Fig. 3)。PSA 再発がないことを確認して、術後3年目よりメチルテストステロン 125 mg/月を開始。ART 開始直前の遊離型テストステロンは 6.5 pg/ml であり、



Fig. 2. Histopathological examination revealed adenocarcinoma with a Gleason score of 3+3=6 (H & E staining).

ART 開始後 23.9 pg/ml まで増加。全身倦怠感, 食思不振は改善し, AMS score も 57から48に改善した。ART 開始後3年が経過した現在, PSA 再発, 転移は認めていない。

考 察

LOH 症候群は加齢に伴うアンドロゲン低下によって引き起こされる症状および徴候を呈する状態を指し、性欲の減退, 知的活動の低下, 易疲労感, 睡眠障害, 筋力低下, 内臓脂肪の増加, 骨塩量の低下など多岐に渡る。本邦における有病率は50歳代では30.4%, 60歳代では46.5%, 70歳代では60%と報告されており, 加齢とともに上昇する傾向がある¹⁾。LOH 症候群の治療は, アンドロゲンの補充を行う ART と症状, 徴候に対する対症療法があり, これら治療方針の選択は遊離型テストステロンの値によって分けられる²⁾。40歳以上の男性で, 遊離型テストステロンが 8.5 pg/ml 以下に低下している場合は ART が第1選択となり, 8.5~11.8 pg/ml の場合はリスクと有用性を考慮した上で, ART も選択肢の1つになりうるとされる。

ART の際に最も注意を要することは前立腺癌の発

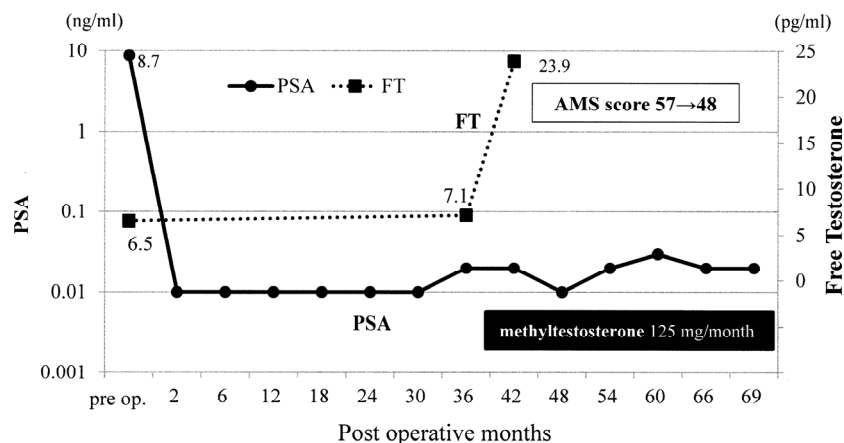


Fig. 3. Clinical course of the patient after radical prostatectomy. PSA: Prostate Specific Antigen, FT: Free Testosterone.

生・進展であろう。ART により潜在癌が臨床癌に進展したと示唆される症例報告や^{3,4)}、低テストステロン群に高リスク前立腺癌の発生頻度が高いという報告もあり⁵⁾、ART の適応として PSA 2.0 ng/ml 未満であることが必要と通常より低い基準値が設定されている。ART 開始後、3、6、12カ月 (以後1年ごと) で PSA を測定し、6カ月の時点で 0.5 ng/ml または1年で 1.0 ng/ml 以上の上昇を認めた場合は ART を中止することが推奨されている²⁾。しかし ART により前立腺癌が発生したという癌のイニシエーションに関するエビデンスは乏しく、前向き研究において、6~36カ月の ART を施行したところ、461例中5例 (1.1%) に前立腺癌を認めたが、これは一般的罹患率と同様であったと報告されている²⁾。

一方、前立腺癌はホルモン感受性の癌であることから⁶⁾、最近まで前立腺癌と診断された場合、ART は絶対禁忌と考えられてきた。しかしながら、近年、様々な前立腺癌治療と ART に関する報告が徐々に蓄積されつつある。最初の報告は2004年に Kaufman らによって報告され、根治的前立腺摘除術後の ART に関するものであった。前立腺摘除標本の病理組織が low grade であり、かつ術後 PSA が感度以下となった7例に対して、術後2.1年経過後から ART を開始し、平均観察期間5年で生化学的再発を認めなかったと報告している⁷⁾。また、根治的前立腺摘除後に術後 PSA が感度以下になった57例に対し、術後3年で ART を開始し、観察期間1年で生化学的再発は認めなかったと多数例での検討もされ⁸⁾、低、中リスクの前立腺癌では術後の ART は安全に行うことができる可能性がある。最近、高リスク前立腺癌に対する ART が報告され、根治的前立腺摘除後に Gleason score 8 以上、もしくは切除断端陽性、リンパ節陽性症例において、術後 ART を行っていない15例では8例 (53%) に再発を認めたのに対し、術後12.3カ月で ART を開始した26例では4例 (15%) に再発を認め、高リスク前立腺癌であっても根治的前立腺摘除術後の ART は再発率を上昇させない可能性が示唆された⁹⁾。放射線治療後の ART に関しては、2007年に Sarosdy によって報告され、小線源治療後の前立腺癌患者31例に対して2年経過後から ART を開始し、観察期間60カ月で再発例は認めなかった¹⁰⁾。また、外照射を行った6例に対する ART でも、観察期間12カ月で再発は認めない¹¹⁾。さらに前立腺癌に対し未治療である PSA 監視療法が行われている ART の報告では、Gleason score 7 以下、PSA 平均値 5.1 ng/ml の前立腺癌患者13人に対して ART を施行した結果、ART 開始後、平均2年の観察期間で PSA 上昇は認めなかった¹²⁾。また、前立腺癌の局所進展や転移も認めず、follow-up biopsy で1例のみ Gleason score が6から7へ上昇

し、根治的前立腺摘除術へ移行しているが、局所限局癌であり、PSA の監視療法中であっても、安全に ART が可能である可能性が示唆されている。私たちが調べた限り、LOH 症候群と前立腺癌合併症例に対して、根治的前立腺摘除術後に ART を行った報告は本邦においてなく、自験例が本邦1例目の報告である。

前立腺癌患者に対し ART を行っても生化学的再発率が上昇しないとする報告を裏付けるモデルとして、Morgentaler らによって飽和モデルが提唱された¹³⁾。前立腺癌にあるアンドロゲン受容体の数には限りがあり、一定濃度以上のテストステロンがあっても、アンドロゲン受容体が飽和してしまうため、それ以上は前立腺癌の発育に関与しない。血清テストステロンが2~3 ng/ml 程度あれば、前立腺でのアンドロゲン受容体は飽和しているとされており、本症例のように総テストステロンが 3.17 ng/ml である LOH 症候群患者であるなら前立腺のアンドロゲン受容体は飽和しており、前立腺癌の増殖には寄与しないと考えられる。

しかしながら、前立腺癌患者に対する ART の報告はいずれも観察期間が1年から2年と短く、前立腺癌患者において ART を安全に行うことができると結論づけることはできない。前立腺癌の予後を考えると今後も長期にわたる経過観察が必要であろう。前立腺癌を併発した LOH 症候群に対して ART を行う場合、ART 開始後は PSA の測定間隔を短くするなど注意深い経過観察が必要であり、PSA の連続する上昇を認めた場合は ART を中止し、場合によっては前立腺生検を考慮すべきである。

結 語

LOH 症候群に前立腺癌を合併した1例を経験した。根治的前立腺摘除術後3年で ART を開始し、以後再発を認めていない。前立腺全摘後の ART は注意深く経過観察することで、安全に行うことができる可能性が示唆された。

本論文の要旨は第224回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) 伊藤直樹: 男性更年期障害の診断, 臨泌 61: 35-39, 2007
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本 Men's health 医学会: 加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き. 「LOH 症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会編. 第1版, pp 93-101, じほう, 東京, 2007
- 3) Curran MJ and Bihrlle W III: Dramatic rise in prostate-

- specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal man with occult adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* **53**: 423-424, 1999
- 4) Thompson IM, Phyllis J, Goodman PJ, et al.: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* **349**: 215-224, 2003
 - 5) Goodman PJ, Tangen CM, Crowley JJ, et al.: Implementation of the prostate cancer prevention trial (PCPT). *Controlled Clin Trials* **25**: 203-222, 2004
 - 6) Gingrich JR, Barrios RJ, Foster BA, et al.: Pathologic progression of autochthonous prostate cancer in the TRAMP model. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **2**: 70-75, 1999
 - 7) Kaufman J and Graydon J: Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* **172**: 920-922, 2004
 - 8) Khera M, Grober E, Najari B, et al.: Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med* **6**: 1165-1170, 2009
 - 9) Pastuzak A, Pearlman A, Win Shun Lai, et al.: Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* **190**: 639-644, 2013
 - 10) Sarosdy MF: Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* **109**: 536-541, 2007
 - 11) Davila HH, Arison CN, Hall MK, et al.: Analysis of the PSA response after testosterone supplementation in patients who previously received management for their localized prostate cancer. *J Urol* **179**: 428, 2008
 - 12) Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R, et al.: Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol* **185**: 1256-1260, 2011
 - 13) Morgentaler A and Trarish A: Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol* **55**: 310-321, 2008

(Received on December 27, 2013)

(Accepted on April 9, 2014)