前立腺癌ホルモン単独療法長期奏功例における治療中止後の臨床的検討

宇野　雅博，服部　愼一，加藤　成一
増栄　成泰，藤本　佳則
大垣市民病院泌尿器科

INVESTIGATION ON CLINICAL COURSE OF PATIENTS AFTER CESSATION OF LONG-TERM SUCCESSFUL HORMONE MONOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER

Masahiro Uno, Shinichi Hattori, Seiichi Kato,
Naruyasu Masue and Yoshinori Fujimoto
The Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital

We investigated the clinical course of patients after cessation of long-term successful hormone monotherapy for prostate cancer. Study subjects were ten patients with prostate cancer (localized prostate cancer ; n = 8, prostate cancer with bone metastasis ; n = 2), who had hormone monotherapy for over seven years, showed no signs of recurrence, and maintained prostatic-specific antigen (PSA) levels of less than the detection sensitivity limit (＜0.01 ng/ml). The mean duration of hormone therapy was 101.1 months, and the mean duration of follow-up observation from cessation of the therapy was 31.1 months. PSA levels were maintained less than the detection sensitivity limit in eight patients, and serum testosterone levels were equal to or less than the castration level in seven patients. This study demonstrated that there were cases that maintained PSA levels of less than the detection sensitivity limit even after cessation of long-term successful hormone monotherapy for prostate cancer.

(Hinyokika Kiyo **62**: 629-632, 2016 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_62_12_629)

Key words: Prostate cancer, Hormone monotherapy

緒　　言

前立腺癌に対するホルモン療法は，Huggins ら[1]がその有効性を報告して以来，手術療法，放射線療法の有効性が認められる現在でも前立腺癌の治療において重要な地位を占めている．高齢者および転移を有する症例に対しては第一選択となりうる．限局性前立腺癌においてもホルモン単独療法を行った症例の生存率が一般人口の期待生存率との間に差を認めなかったため，その有効性が示唆されている[2,3]．ただし，ホルモン療法の初期治療はおおむね奏功するが，ある時期を境に PSA（prostate specific antigen）が上昇し，いわゆる再燃の状態に陥る．2012年版前立腺癌診療ガイドライン[4]によると，限局性前立腺癌の中には，ホルモン療法で治癒しえる症例が存在し，症例を選んで中止することは推奨されている．Labrie ら[5]は，ホルモン療法を6.5年以上行い，PSA が検出感度未満となっている前立腺癌に対して，ホルモン療法を中止し，PSA が上昇（＜1 ng/ml）を認めない症例に根治の可能性を示唆した．

今回，われわれは前立腺癌に対してホルモン療法を施行し，長期奏功している症例に対して，治療を中止した後の経過を臨床的に検討した．

対 象 と 方 法

Labrie ら[5]の方法に準じて，2002年度以降に前立腺癌に対してホルモン単独療法を 7 年間以上施行し，再燃の所見なく，PSA が検出感度未満（＜0.01 ng/ml）を維持している10例を対象とした．限局性前立腺癌症例 8 例，骨転移症例 2 例，Gleason score（GS）5：1 例，GS 6：4例，GS 7：5 例，治療開始時年齢は 平均 74.6歳（65～81），治療開始前平均 PSA 17.05 ng/ml（6.9～37.1），ホルモン療法期間は平均101.1カ月（84～132）であった．PSA が検出感度以下を維持している症例に対して，ホルモン療法中止後，3 カ月ごとに PSA を測定した．また，中止後約 2 ～ 3 年後に血清テストステロン値も測定した．ホルモン療法中止後の観察期間は平均31.1カ月（16～39）であった．

結　　果

患者背景を Table 1 に示す．8 例は治療開始時に LHRH アゴニスト＋抗アンドロゲン剤を行い（平均83カ月（21～122）），PSA が検出感度未満を維持していることを確認後，さらに LHRH アゴニスト単独で

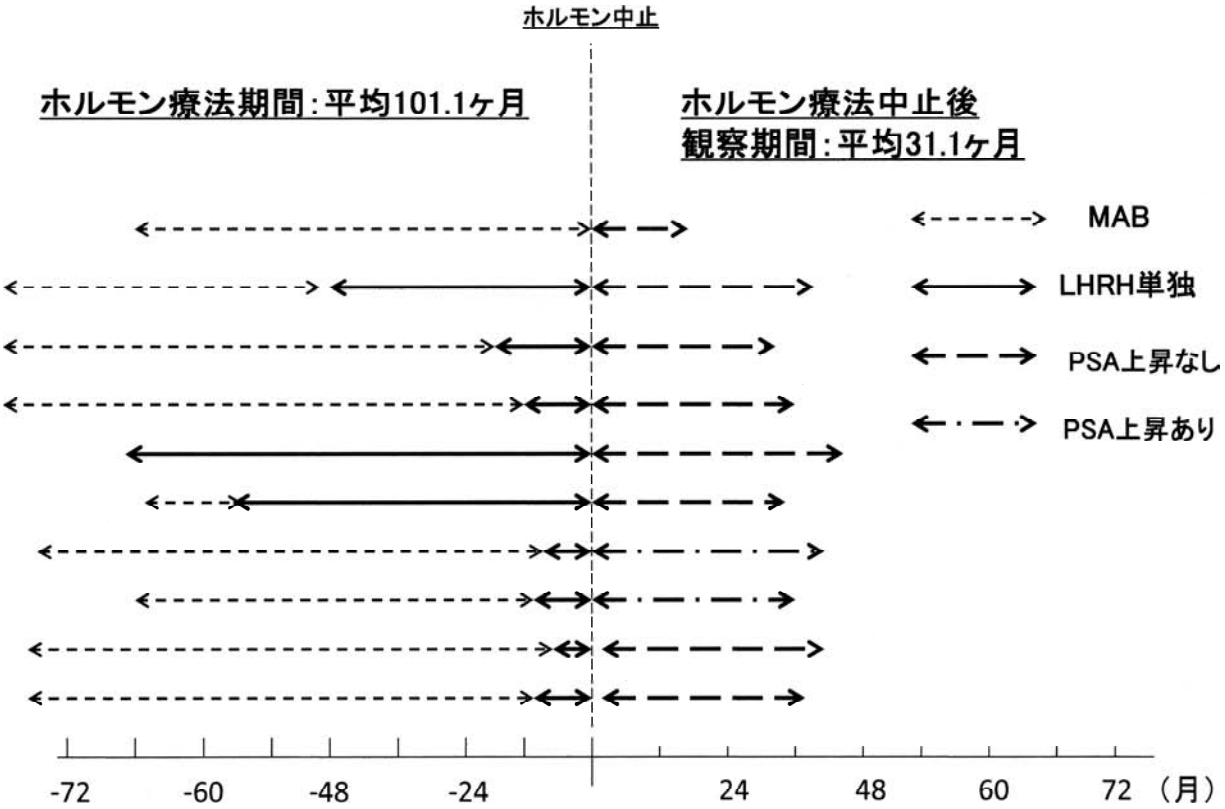

Fig. 1.　Duration of treatment with hormone therapy in 10 patients.

Table 1.　Patient characteristics

	初診時年齢（年度）	iPSA	GS	TMN	ホルモン治療期間		LHRH 最終投与後観察期間	Present PSA（ng/ml）	血清テストステロン（ng/dl）	転帰
					CAB	Mono				
1	79（2005）	12.7	7	T2N0M0	7年		16カ月	＜0.01		Lost
2	72（2003）	11.9	6	T2N0M0	4年7カ月	4年5カ月	33カ月	＜0.01	10	生存
3	65（2004）	14.0	6	T2N0M0	7年8カ月	1年10カ月	27カ月	＜0.01	10	生存
4	77（2002）	31.8	7	T2N0M1b	10年2カ月	8カ月	29カ月	＜0.01	20	生存
5	72（2005）	10.0	5	T2N0M0		7年	39カ月	＜0.01	10	生存
6	81（2006）	27.3	6	T2N0M0	1年9カ月	5年3カ月	30カ月	＜0.01	20	生存
7	78（2003）	8.8	7	T2N0M0	8年5カ月	7カ月	37カ月	0.13	50	生存
8	72（2006）	9.9	7	T2N0M0	6年2カ月	8カ月	33カ月	0.11	90	生存
9	75（2003）	37.1	7	T3aN0M1b	9年	3カ月	36カ月	＜0.01	20	生存
10	75（2004）	6.9	6	T2N0M0	7年6カ月	1年1カ月	31カ月	＜0.01	20	生存

も PSA が検出感度未満を維持していることを確認後にホルモン療法を中止した．1例は LHRH アゴニスト＋抗アンドロゲン剤を7年投与したのち，PSA が検出感度未満を維持していることを確認後に2剤を同時に中止した．1例は LHRH アゴニスト単独を7年投与したのち中止した（Fig. 1）．

10例中8例は PSA が検出感度未満を維持したが，2例は PSA が検出可能（≧0.01 ng/ml）となった．2例ともに限局性前立腺癌にて，症例7は，最終投与6カ月後に 0.02 ng/mlとなり，33カ月後の現在は 0.13 ng/ml に上昇している．症例8は，最終投与15カ月後に0.01 ng/mlとなり，33カ月後の現在は 0.11 ng/ml である．PSA が上昇した2例の血清テストステロン値は，症例7では26カ月後 40 ng/dl，33カ月後 50 ng/dl，症例8では30カ月後 90 ng/dl，33カ月後 100 ng/dl であった．PSA が検出感度未満を維持した8例中7例の血清テストステロン値は，去勢レベル 50 ng/dl を下回る 20 ng/dl 以下であった．尚，症例1は LHRH 最終投与16カ月後に転院となり，経過観察不可能となった（Fig. 2）．

考　　察

2012年版前立腺癌診療ガイドライン[4]では，限局性前立腺癌ホルモン療法で治癒しえる症例が存在し，症

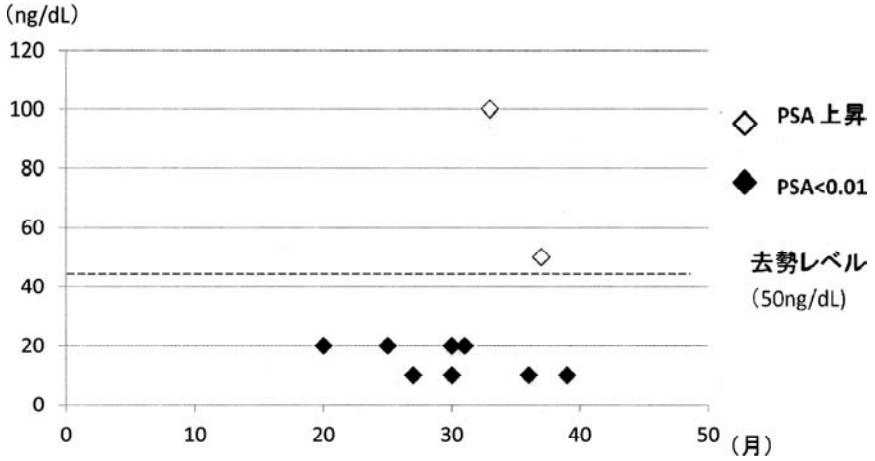

Fig. 2. Serum testosterone level after the hormone therapy cancellation.

例を選んで中止することは推奨されている．Labrie ら[5]は，ホルモン療法を6.5年以上行い，PSA が検出感度未満となっている前立腺癌 T2：7 例，T3：13例に対して，ホルモン療法を中止し，5 年以上 PSA 上昇（<1 ng/ml）を認めない18例に根治の可能性を示唆した．今回の検討では限局性前立腺癌 8 例中 2 例に PSA 上昇を認め，33カ月経過で 0.11～0.13 ng/ml を示している．他の転移性前立腺癌を含む 8 例は PSA 検出感度未満を維持しており，今後，PSA 値の上昇がなければ治癒の可能性がありうることが示唆された．

Labrie ら[5]の報告では，ホルモン療法中止後の血清テストステロン値についての言及はない．一般的に血清テストステロン値の去勢レベルが 50 ng/dl 未満と認識されているが，以前のラジオイムノアッセイのキットの測定感度が 50 mg/dl であったことに由来している[6]．Oefelein ら[7]は，外科的去勢では 20 ng/dl 未満となるため，去勢レベルを 20 mg/dl にすべきと述べている．今回の検討では，ホルモン療法中止後，PSA が検出感度未満を維持している 7 症例は去勢レベル（血清テストステロン値 <50 ng/dl）以下を維持していた．PSA が上昇にした 2 例では，血清テストステロン値は去勢レベル付近またはそれ以上まで上昇・回復していた．

PSA が検出感度未満を維持している症例はホルモン療法により，完全に前立腺癌細胞が消滅しているとは断言はできない．何故なら，血清テストステロンが去勢レベル以下を維持しているためにホルモン療法がまだ有効に作用し，そのため PSA が検出感度未満を示すとも考えられ，まだホルモン感受性を有しているとも考えられる．赤倉ら[8]は，LHRH アゴニスト中止後の血清テストステロン値正常化率は，3 カ月で36%，6 カ月で60%，12カ月で76%と報告し，賀来ら[9]は，中止後 6 カ月で50%が去勢レベル（100 ng/dl）以上となり，中止後42カ月で50%が正常域（290 ng/dl）まで回復したと報告している．PSA が検出感度未満を維持している 7 例では，ホルモン療法中止後，血清テストテロン値は 20 ng/dl 以下を維持しており，今後上昇しなければ長期に渡るホルモン療法により，テストステロンが不可逆的に枯渇したと考えられる．今回の検討の10例では，治療開始時や内分泌療法中止時には血清テストステロン値は測定していないが，ホルモン治療中止時には PSA が検出感度未満であったことを考えると，血清テストステロン値は去勢レベル以下であったと推測される．

前立腺癌取り扱い規約[10]によるホルモン療法後の病勢進行の基準「PSA の最低値から25%以上の上昇，上昇幅は 2 ng/ml」を適応すれば，2 例は PSA 0.11～0.13 ng/ml にて経過観察で良い状態である．Labrie ら[5]の報告による，「ホルモン療法中止 5 年以上で PSA 1 ng/ml 以下」で治癒と考えることは妥当なのかは，さらなる検討が必要である．

以上を考慮して，ホルモン療法による限局性前立腺癌の根治を厳密に証明するには，①内分泌療法が長期間奏功する，②ホルモン療法中止後の血清テストステロン値が去勢レベルから正常化しても PSA の検出感度以下の持続，の 2 点が必要と思われた．

結　　語

観察期間が短いが，前立腺癌ホルモン単独療法長期奏功例に対してホルモン療法中止しても PSA は上昇しない症例が存在することが示唆された．血清テストステロン値の推移にも重大な関心を持つ必要があると思われた．

文　　献

1）Huggins C and Hodges CV：Studies on prostatic cancer：1. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. J Urol **1**：293-297,

1941
2) Akaza H, Homma Y, Usami M, et al.: Efficacy of primary hormone therapy for localized or locally advanced prostate cancer: results of a 10-year follow-up. BJU Int **98**: 573-579, 2006
3) 宇野雅博，高木公暁，山田佳輝，ほか：単一施設における限局性前立腺癌に対する内分泌単独療法の臨床的検討．臨泌 **66**：149-153，2012
4) 日本泌尿器科学会：前立腺診療ガイドライン2012年版．pp 186，金原出版，東京
5) Labrie F, Candas B, Gomez J, et al.: Can combined andorogen blockade provide long-term control or possible cure of localized prostate cancer? Urology **60**: 115-119, 2002
6) 賀本敏行：特集：去勢抵抗性前立腺癌Ⅰ．総論 去勢抵抗性前立腺癌の検査・診断．日臨 **72**：2103-2107，2014
7) Oefelein MG, Fenq A, Scllier MJ, et al.: Reassessment of the definition of castration on serum testosterone: implications for clinical decision making. Urology **56**: 1021-1024, 2000
8) 赤倉功一郎：前立腺癌の間欠的内分泌療法．p 52-57，メディルビュー社，東京，2005
9) 賀来春紀，津島知靖，那須保友，ほか：前立腺癌内分泌療法―臨床と課題―前立腺癌治療におけるLH-RH agonist 投与中後のテストステロン値の推移．日臨 **60**：182-187，2002
10) 日本泌尿器科学会，日本病理学会，日本医学放射線学会編．泌尿器科・病理・放射線科 前立腺癌取扱い規約第4版．pp 90-92，金原出版，東京，2010

(Received on January 27, 2016
Accepted on July 21, 2016)