

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 慎一, 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, Seichi 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

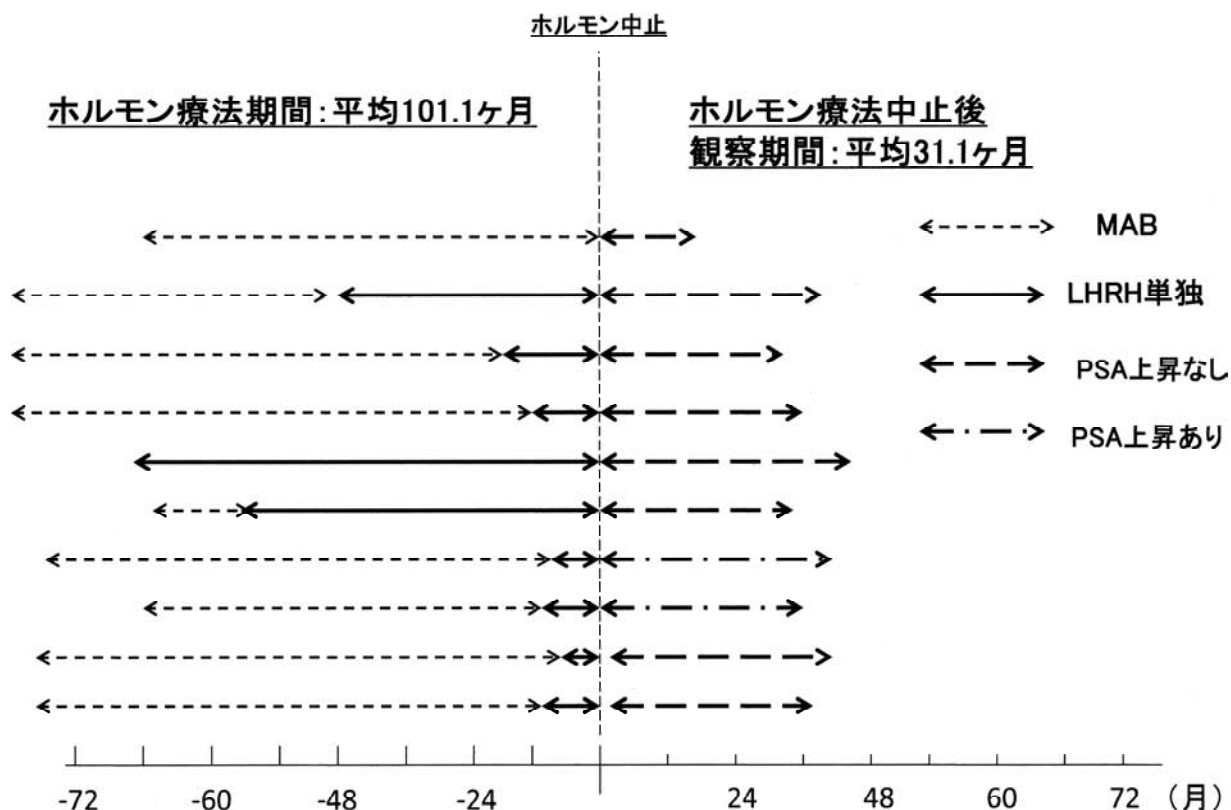


Fig. 1. Duration of treatment with hormone therapy in 10 patients.

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

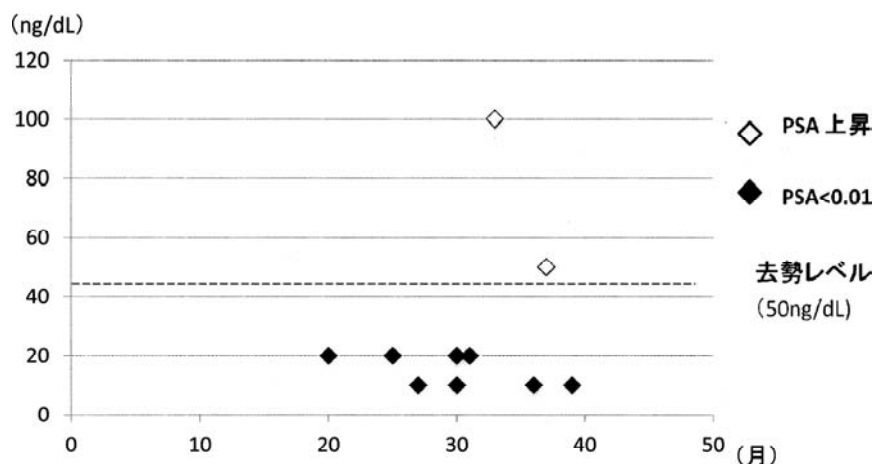


Fig. 2. Serum testosterone level after the hormone therapy cancellation.

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、血清テストステロン値は 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 点が必要と思われる。

結 語

観察期間が短い、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る。

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 androgen 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, Sculier 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)