

徐放性 LH-RH アナログ (TAP-144 SR Depot) または女性ホルモン投与中の前立腺癌患者の 生活の質 (QOL) の比較

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

大石 賢二, 荒井 陽一, 竹内 秀雄, 吉田 修

A COMPARISON OF THE QUALITY OF LIFE OF PROSTATIC CANCER PATIENTS UNDER SLOW RELEASING LH-RH ANALOGUE (TAP-144SR DEPOT) TREATMENT OR SYNTHETIC ESTROGEN TREATMENT

Kenji Oishi, Yoichi Arai, Hideo Takeuchi
and Osamu Yoshida

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

The quality of life (QOL) was studied on 31 prostatic cancer (PC) patients, being followed at our out-patient-clinic during a relapse-free period. Fifteen of them were under treatment with a slow releasing LH-RH analogue (TAP-144 SR Depot) (TAP) and the other 16 prostatic cancer patients with synthetic estrogen (Honvan®) (DES). The QOL of 37 benign prostatic hyperplasia (BPH) patients on conservative treatment was also studied.

Concerning their general feeling of health, the prostatic cancer patients on TAP treatment felt subjectively better than those on DES. The social life of the patients on TAP or those who had BPH was less affected than that of those on DES.

The quality of sexual life was worse for the prostatic cancer patients on both TAP and DES treatment than for the BPH patients.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1017-1022, 1991)

Key words: Quality of life, Prostatic cancer, LH-RH analogue

緒 言

進行性前立腺癌の治療は, Huggins が去勢術または女性ホルモンの投与によって男性ホルモン合成を抑制することが抗癌効果を有すると提唱して以来¹⁾, ホルモン療法が第1選択とされてきた。

女性ホルモンの投与には副作用として心血管系の障害が少なからず認められるとの報告があり²⁾, また外科的去勢術には精神的苦痛を伴うものと予想される。

近年, LH-RH のアコニストが合成された。その薬理量の投与で下垂体前葉の LH-RH レセプターが常に結合状態になるため LH 分泌能の down regulation が生じ, LH の血中濃度が低下する。したがって精巢の Leydig 細胞におけるテストステロンの合成が低下する。この LH-RH アナログが前立腺癌の治療に用いられ, 外科的去勢術や女性ホルモン投与

と同等の抗腫瘍効果を示すと報告されている³⁾。また LH-RH アナログの投与には女性ホルモン投与に特有の副作用である心・血管障害などはみられていない^{4,5)}。

このたび徐放性 LH-RH アナログを使用する機会を得⁶⁾, 前立腺癌患者に投与した。徐放性 LH-RH アナログ投与患者の QOL と女性ホルモンを投与している患者の QOL を比較検討するため, 質問表を作成し調査した。

対象と方法

京大病院泌尿器科にて徐放性 LH-RH アナログ (TAP-144SR Depot) (以下 TAP と略す) 投与を開始し, 外来で投与継続中の前立腺癌患者15名と, 同時期に外来で合成女性ホルモン剤 (ホンバン) を投与中の前立腺癌患者 16 名, および前立腺肥大症の診断

Table 1. QUESTIONNAIRE (I)

◇あなたの現在の健康状態についてお聞きします◇

- Q 1 : あなたは身の回りのこと (食事をしたり, 服を着たり, トイレにいったり, など) ができますか? 1: できる 2: できない
- Q 2 : ほとんど一日中座ったり寝たりして過ごしていますか? 1: はい 2: いいえ
- Q 3 : 体の調子が悪いために, ほとんど一日中, 家の中に閉じ込めていますか? 1: はい 2: いいえ
- Q 4 : ちょっと歩いたり, 階段を一段登ったりすることが楽にできますか? 1: できる 2: できない
- Q 5 : 歩いたり, 階段を数段登ることは楽にできますか? 1: できる 2: できない
- Q 6 : 体を曲げることが楽にできますか? 1: できる 2: できない
- Q 7 : 物を持ち上げたりすることが楽にできますか? 1: できる 2: できない

◇仕事や家事についてお聞きします◇

- Q 8 : 仕事や家事が十分にできますか? 1: できる 2: できない
- Q 9 : 病気のために仕事や家事ができませんか? 1: できる 2: できない
- Q 10 : 病気になる前は仕事をしていたか? 1: はい 2: いいえ
- Q 11 : 今も仕事を続けていますか? 1: はい 2: いいえ

◇最近の一週間の排尿状態や痛みについてお聞きします◇

- Q 12 : 小便の回数は以前の状態にくらべて 1: 同じ 2: ごく少し多い 3: 少し多い
4: 大変頻繁になった
- Q 13 : 小便が始めるのに時間がかかりますか? 1: 楽にできる 2: ほんの少し時間がかかる
3: 少し時間がかかる 4: 大変時間がかかる
- Q 14 : 小便に血が混じっていたことがありましたか? 1: ない 2: 稀にあった 3: ときどきあった
4: 頻繁にあった
- Q 15 : 小便をきるときに痛みを感じることがありましたか? 1: ない 2: 稀にあった 3: ときどきあった
4: 頻繁にあった
- Q 16 : 体にどこか痛いところがありましたか? 1: ない 2: 稀にあった 3: ときどきあった
4: 頻繁にあった
- Q 17 : 痛みにたいして治療が必要でしたか? 1: はい 2: いいえ
- Q 18 : (痛みにたいして治療が必要であった場合に) 治療で痛みは楽になりましたか? 1: はい 2: いいえ
- Q 19 : 尿漏れがありますか? 1: はい 2: いいえ
- Q 20 : (尿漏れがある場合) いつ尿漏れが起こりますか? 1: 昼だけ 2: 夜だけ 3: 昼も夜も
- Q 21 : (尿漏れがある場合) どういう対策をとっていますか? 1: タオルのみ 2: コンドーム使用
3: クレム使用

- Q 22 : (尿漏れがある場合) 人工の活約筋を入れる手術を望みますか? 1: はい 2: いいえ

◇最近一週間の体調についてお聞きします◇

- Q 23 : 食欲はどうでしたか? 1: 全く食欲はなかった
2: ほんの少し食欲があった
3: 少し食欲があった 4: 食欲は普通であった
- Q 24 : 吐き気がありましたか? 1: ない 2: 稀にあった
3: ときどきあった 4: 常にあった
- Q 25 : 吐いたことがありましたか? 1: ない 2: 稀に吐いた
3: ときどき吐いた 4: 常に吐いていた
- Q 26 : 元気が旺盛でしたか? 1: 全く元気がなかった
2: あまり元気がなかった
3: 少し元気がなかった
4: 元気が旺盛であった
- Q 27 : 肉体的に健康であると感じましたか? 1: 全く健康とは感じなかった
2: あまり健康とは感じなかった
3: 時々健康であると感じた
4: いつも健康であると感じていた
- Q 28 : 疲れを感じましたか? 1: 全く疲れを感じなかった
2: あまり疲れを感じなかった
3: 時々疲れを感じた
4: いつも疲れを感じていた
- Q 29 : 休養が必要でしたか? 1: 必要なかった 2: まれに必要であった
3: 少し必要であった 4: いつも休養が必要であった
- Q 30 : よく眠れましたか? 1: よく眠れた 2: まれに眠れない時があった
3: ときどき眠れなかった 4: いつも眠れなかった
- Q 31 : 自分では病気であると思っていますか? 1: 全く病気だとは思っていない
2: ほんの少し病気だと思っている
3: 少し病気だと思っている
4: 病気であると思っている

Table 1. QUESTIONNAIRE (2)

◇婚姻状況についてお聞きします◇

Q32: 現在あなたは?

- 1: 結婚している。奥様は元気である
- 2: 結婚しているが、奥様が元気でない
- 3: 結婚していたが、奥様が亡くなった
- 4: 離婚して、一人身である
- 5: 結婚したことがない

◇性生活についてお聞きします◇

Q33: 現在、陰茎（ペニス）を十分に勃起させるのは難しいですか?

- 1: 全く難しくない 2: ほんの少し難しい
- 3: 少し難しい 4: かなり難しい

Q34: 病気になる前の、陰茎（ペニス）の勃起状態は?

- 1: 全然勃起しなかった 2: すこし勃起した
- 3: それ以前と変わりなく勃起していた

Q35: (全然勃起しない場合) 人工的に勃起を起こさせる器具の挿入術を希望しますか?

- 1: はい 2: いいえ

Q36: 病気のために、性にたいする興味を失ったと思いますか?

- 1: 思わない 2: ほんの少し思う
- 3: 少し思う 4: 全く失ったと思う

Q37: あなたの現在の性生活は?

- 1: 病気になってからも性生活は普通に行える
- 2: 病気になって性生活がほんの少し行えなくなった
- 3: 病気になって性生活が少し行えなくなった
- 4: 病気になって性生活が全く行えない

◇この一週間のあなたの気分についてお聞きします◇

Q38: 精神的に緊張していましたか?

- 1: いいえ 2: ほんの少し 3: 少し
- 4: 常に緊張していた

Q39: いらいらしていましたか?

- 1: いいえ 2: ほんの少し 3: 少し
- 4: 常にいらいらしていた

Q40: 孤独であると感じましたか?

- 1: いいえ 2: ほんの少し 3: 少し
- 4: 常に孤独であると感じた

Q41: 心配事がありましたか?

- 1: いいえ 2: ほんの少し 3: ときどき
- 4: いつもあった

Q42: 憂鬱でしたか?

- 1: いいえ 2: ほんの少し 3: ときどき
- 4: いつもあった

◇ご家庭や社会生活についてお聞きします◇

Q43: あなたの健康状態が、家庭や、社会生活に悪い影響をおよぼしましたか?

- 1: いいえ 2: ほんの少し 3: 少し
- 4: 非常に悪い影響があった

Q44: あなたが治療を受けていることで、家庭や、社会生活に悪い影響をおよぼしましたか?

- 1: いいえ 2: ほんの少し 3: 少し
- 4: 非常に悪い影響があった

◇病気の理解や病院のことについてお聞きします◇

Q45: 病気に関する主治医の説明で病気についてよく理解できていますか?

- 1: 全く理解できない 2: 少し理解できる
- 3: よく理解できている

Q46: 病院での治療についてお聞きします。

- 1: 全く不満足である 2: 少し不満足である
- 3: 満足である

のもとに外来で抗男性ホルモン剤以外の薬剤治療中の患者 37 名に対して、1988 年 4 月から 1990 年 8 月の間に QOL の調査を行った。

上記症例の TAP 群において TAP を投与された理由は、新鮮例：8 例、高血圧の既往：3 例、以前の DES 投与で心血管系の副作用が認められた症例：3 例、以前の DES 投与で GOT の上昇があった症例：1 例、であった。また今回の調査時に去勢術を行っていた症例はない。TAP 投与量は 3.75 mg/月が 7 例、7.5 mg/月が 8 例であり、月 1 回の皮下注である。TAP 投与開始から調査までの期間は平均 14.7 カ月（14.7 ± 6.3 カ月、最短 6 カ月、最長 30 カ月）であった。いずれの TAP 症例も調査時には再燃を見ていない。

DES 群においては、新鮮例への単独投与：9 例、去勢術に追加：3 例、新鮮例への去勢術との併用 2 例、TAP からの変更：2 例であった。したがって DES 投与中（調査時）にすでに去勢が施行されてい

た症例は 5 例であった。DES の投与量は 100 mg/日 12 例、200 mg/日 4 例であり、平均投与期間 64 カ月（64 ± 35、28-123）、平均投与量 231 g（231 ± 121、54-369）であった。

BPH 群の調査時の治療法は Oxendolone 200 mg/月（皮下注）：3 例、Chlormadinone Acetate 50 mg/日（経口）：5 例、非ホルモン製剤（Eviprost, Paraprostat など）（経口）：21 例、薬剤投与なし：8 例であった。Oxendolone 平均 30 カ月、Chlormadinone Acetate は平均 5.2 カ月投与されていた。

質問項目は、肉体的健康状況 15 項目、精神的健康状況 5 項目、社会生活状況 8 項目、性生活状況 6 項目、前立腺に関連ある事項 11 項目である（Table 1）。

質問場所はすべて外来であり、患者に質問表を渡し、患者自身に回答を依頼した。

統計学的検定は、t 検定とカイ 2 乗検定を用いた。

結 果

前立腺癌患者で TAP 投与群の平均年齢は 73.5 ± 7.0 歳 (62~85 歳), 進捗度は stage A : 2 例, B : 3 例, C : 3 例, D : 7 例, 悪性度は I : 2 例, II : 10 例, III : 3 例であった。ホンバン投与群の平均年齢は 68.5 ± 6.3 歳 (50~75 歳), 進捗度は stage A : 2 例, B : 0 例, C : 0 例, D : 14 例, 悪性度は I : 0 例, II : 13 例, III : 3 例であった。上記両群において, 平均年齢は危険率 5% で TAP 群が有意に高齢であった。進捗度は危険率 5% で DES 群において D が有意に多かったが, 悪性度に有意差は認めなかった (Table 2)。調査を行った時点では前立腺癌患者は全例再燃をみていない。前立腺肥大症群の平均年齢は 71.0 ± 10.1 歳 (53~89 歳) であり, TAP 群, ホンバン群と比較して有意な差はなかった (Table 2)。

初診から QOL 調査までの期間は TAP 群 30.0 ± 24.8 カ月 (7~87 カ月), ホンバン群 52.8 ± 32.2 カ月 (9~109 カ月), 前立腺肥大症群は 46.6 ± 41.5 カ月 (2~135 カ月) であった。全質問項目 45 項目のうち, 肉体的健康状況についての質問で「元気は旺盛でしたか?」, 「肉体的に健康であると感じましたか?」, また社会生活状況についての質問で「あなたの健康状況が, 家庭や, 社会生活に悪い影響をおよぼしましたか?」, さらに性生活状況についての質問で「病気のために, 性に対する興味を失ったと思いますか?」, 「あなたの現在の性生活は?」にたいする回答では各群間

に有意差がみられた。精神的健康状況 5 項目, 前立腺に関連ある事項 11 項目では有意差はみられなかった (Table 3)。

すなわち TAP 群は他の 2 群に比し元気旺盛であると感じているものが多く, TAP 群と BPH 群は DES 群に比し肉体的に健康であると感じているものが多かった。また TAP 群や DES 群 (前立腺癌患者) は BPH 群に比し性に対する興味を失い, 性生活も行っていないものが多かった。健康状態が家庭や社会生活に悪影響をおよぼしていると感じているものは DES 群が他の 2 群に比し多かった。

考 察

この調査は TAP や DES の臨床効果や副作用を検討したものではない。したがって前立腺癌症例は全例治療開始後なんらかの臨床効果を得て, 外来で経過観察中の患者であり, 再燃までには至っていない。BPH 群も外科的治療を行わず保存的に経過観察中の症例である。

TAP 群が DES 群に比し有意に高齢であるが, DES 群は TAP 群に比し有意に進捗度が高かった。一機関としては症例数に制限があり調査期間中に背景因子のそろった症例をマッチさせることが不可能であった。これらを対象症例として一括してその QOL を論じることには多少の抵抗はないではないが, 背景因子の違いは年齢と進捗度の因子が互いに打ち消しあう傾向にあり, あえて分析を試みたものである (Table 2)。また痛み, 血尿の有無, 排尿困難の程度など前立腺に起因する症状に関する事項にも有意差はみられなかった。

DES 群 16 例のうち 7 例は調査後やく 1 年を経た現在でも DES を継続投与中であるが, 8 例は他の治療法に変更した。すなわち 8 例中 6 例は DES によるなんらかの副作用により, また 2 例は再燃傾向となったためである。また TAP 群においても 15 例中 6 例のみが継続投与中であり, 他の症例は増悪傾向のため他の

Table 2. Patients of QOL survey

	Prostatic cancer group								BPH group
	TAP group				DES group				
Patient number	15				16				37
Age	73.5±7.0 (62~85)				68.5±6.3 (50~75)				71.0±10.1 (53~89)
Stage	A	B	C	D	A	B	C	D	
	2	3	3	7	2	0	0	14	
Grade	I	II	III		I	II	III		
	2	10	3		0	13	3		

Table 3. Results of QOL survey

	TAP group					DES group					BPH group					Test of significance		
	1	2	3	4	unknown	1	2	3	4	unknown	1	2	3	4	unknown	TAP vs DES	TAP vs BPH	DES vs BPH
Q14	14	1	0	0	0	14	1	0	0	1	1	30	3	1	0	NS	p < 0.01	p < 0.01
Q26	0	3	1	11	0	0	3	8	5	0	3	2	17	14	1	p < 0.05	p < 0.05	NS
Q27	0	2	3	10	0	1	7	5	3	0	3	7	7	20	0	p < 0.01	NS	p < 0.05
Q36	3	0	4	8	0	3	4	3	6	0	19	5	8	5	0	NS	p < 0.01	p < 0.05
Q37	1	0	1	10	3	0	1	0	15	0	4	5	11	14	3	NS	p < 0.05	p < 0.01
Q43	13	0	1	0	1	6	8	2	0	0	25	7	3	0	2	p < 0.01	NS	p < 0.05

治療法に変更している。このような状況が、すでに調査時になんらかの影響を与えていたとも考えられるので結果の解釈において考慮されなければならないであろう。

LH-RH アナログの前立腺癌にたいする臨床効果についてはすでに多くの報告がある^{4,5)}。最近では月1回投与の徐放性 depot 型が主流である。月一回の皮下投与でテストステロンは去勢レベルに達し、抗腫瘍効果も去勢術と同等であるとの報告が多い。また去勢術に伴う精神的苦痛がなく、女性ホルモン剤に合併する副作用もないことから、進行性前立腺癌の治療の第一選択薬剤になるであろうとの観測もある。しかし実際に LH-RH アナログ投与中の前立腺癌患者の QOL について検討した報告はない。

癌治療の進歩によって癌患者の生存率が上がるにつれ、治療中および治療後の QOL の向上が望まれるのは今日の社会の要請である。とくに前立腺癌は広義のホルモン療法によって、根治は達成できなくても、癌との共存が長期間にわたって維持できうる癌である。花井ら⁶⁾ の大阪府がん登録の分析では、前立腺癌の5年生存率は総数 293 名の48%であった。当教室でも前立腺癌患者のホルモン療法の5年生存率は49%、10年生存率は35%である。したがって治療期間中の QOL が重要視されなければならないと考える。

QOL はその定義も含めて、定量的評価方法にはいろいろな問題が未解決である。すなわち QOL の life について生命、生活、生存、人生などいろいろな解釈がなされ、また主観的、客観的なアプローチによってもその評価はさまざまであり、定量的にいろいろな病気における QOL を判断することはいささか困難である。しかし同じ病気について少なくとも生存率でみた治療成績が2種類の治療方法で同等である場合には、QOL を治療中、治療後の患者の多方面にわたる生活の質と捉えて評価すべきであろう。QOL の調査は、質問項目に少なくとも「肉体的健康状況」、「精神的健康状況」、「社会生活状況」、「当該疾患に関連した事項」を含まなければならないとする提案もある⁷⁾。また、アナログスケールによる評価よりも、段階的評価のほうが統計学的に妥当性を持つとも述べている⁷⁾。以上の点を考慮して Aaronson は膀胱癌患者の QOL 調査のための調査用紙を作成した⁸⁾。今回の調査用紙は Aaronson のものを前立腺癌患者用に改変して用いたものであり、前述の前立腺癌のホルモン療法中の患者の生活の質を評価するには適しているものと考えた。

肉体的健康状況では、具体的な運動能力には有意差

がみられなかったが、自覚的な肉体的健康感において TAP 群が DES 群より有意に優れているという結果が得られた。

さらに社会とのかかわりにおいても、具体的な就業状況とか家事仕事などには有意差はないが、健康状況が家庭や社会に悪い影響をおよぼしていると自覚的に感じているものは DES 群に有意に多かった。DES 群の方が stage において D が多いことも自覚的健康感や家庭や社会への悪影響ということに影響しているとも考えられるが、一方年齢は TAP 群の方が高齢であり、一概には論じられないようである。しかも DES 群は調査後約1年を経て、16例中6例がなんらかの副作用のため他の治療法に変更している。それらのことがこの結果に反映されているものとも思われる。

性生活については、前立腺癌と診断され TAP や DES による治療を開始されたことで、性にたいする興味も性行為もともに BPH 群に比し低下していた。性生活に影響するものには、単に薬剤の副作用による肉体的変化のみならず、精神的な要素も大きくかかわっているものと考えられる。

DES がなんらかのメカニズムで精神的に抑圧された状態を招来するのであれば、具体的な事項に影響がないにもかかわらず自覚的な印象が悪くなるというおそれもあるが、精神的状況には有意差が認められないため、上記の解釈も妥当ではないと思われる。したがって、今回の質問項目のうち具体的項目では捉えられなかったことで、有意に DES 群に悪化がみられるものがあるはずで、今後の調査において質問項目の作成に注意を要する点であると考える。

結 語

前立腺癌患者で徐放性 LH-RH アナログ (TAP 144-SR Depot) またはホンバンを投与しつつ外来で経過観察中の患者に QOL に関する調査を行った。対照群として前立腺肥大症患者にも同様の調査を行った。

TAP 群は DES 群に比し、有意に自覚的な健康感に優れ、社会生活への自覚的な悪影響が少なかった。

前立腺癌患者は上記の治療法の違いにかかわらず、性生活の質は前立腺肥大症患者に比べ低下していた。

文 献

- 1) Huggins C: The treatment of cancer of the prostate. Canad MAJ 50: 301-307, 1944
- 2) Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate.

- Surg Gynecol Obstet **124**: 1011-1017, 1967
- 3) Debruyne FMJ, Denis L, Lunglmayer G, et al.: Long-term therapy with a depot lutenizing hormone-releasing hormone analogue (Zoladex) in patients with advanced prostatic carcinoma. J Urol **140**: 775-777, 1988
- 4) 宇佐見道之, ほか: 徐放性 LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) による前立腺癌内分泌療法. 泌尿紀要 **34**: 369-382, 1988
- 5) 新島端夫, ほか: 共同研究による LH-RH agonist 製剤, TAP-144-SR の前立腺癌に対する臨床第1・2相試験. 泌尿紀要 **36**: 1343-1360, 1990
- 6) 花井 彩, ほか: 地域がん登録におけるがん患者の生存率. 病態生理 **8(5)**: 412-417, 1989
- 7) Moinpour CM, Feigl P, Metch B, et al.: Quality of life end point in cancer clinical trials: Review and recommendations. J Natl Cancer Inst **81**: 485-495, 1989
- 8) Aaronson NK, Calais da Silva F, Yoshida O, et al.: Quality of life assessment in bladder cancer clinical trials: Conceptual, methodological and practical issues. in: Developments in Bladder Cancer, pp. 149-170, Alan R. Liss, Inc., 1986

(Received on January 7, 1991)

(Accepted on May 17, 1991)

(迅速掲載)