

前立腺癌 Stage D2 に対する LH-RH agonist 単独療法と Flutamide 併用療法の比較

東京医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 三木 誠教授)

伊藤 貴章, 相澤 卓, 山本 真也

大久保雄平, 辻野 進, 三木 誠

THE EFFECTS OF LH-RH AGONIST ALONE OR WITH FLUTAMIDE IN THE TREATMENT OF STAGE D2 PROSTATE CANCER

Takaaki ITO, Taku AIZAWA, Shinya YAMAMOTO,
Yuhei OHKUBO, Susumu TSUJINO and Makoto MIKI
From the Department of Urology, Tokyo Medical College

We compared the clinical efficacy of treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist alone to combined androgen blockade (CAB) with a LH-RH agonist and flutamide. A total of 66 stage D2 prostate cancer patients were enrolled from Nov. 1992 to Mar. 1996 (n=30 : LH-RH agonist alone, n=36 CAB). Serum PSA levels after 3 months of treatment and progression-free survival rates (Kaplan-Meier curves) were compared. Results were statistically evaluated by Wilcoxon's test. There were no differences in PSA levels between LH-RH agonist alone and CAB. Progression-free survival rates were longer in the patients treated CAB compared to LH-RH agonist alone ($P=0.041$). Furthermore, in patients with poorly differentiated prostate cancers, longer survival rates were also observed with CAB ($P=0.030$). However, there were no differences in high EOD (≥ 2) patients between the two treatments ($P=0.652$).

(Acta Urol. Jpn. 44 : 477-480, 1998)

Key words : LH-RH agonist, Flutamide, Prostate cancer, Maximum androgen blockade, Bone metastasis

緒 言

前立腺癌に対するホルモン療法において luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist と抗アンドロゲン剤を併用した, combined androgen blockade (CAB) 療法が広く行われるようになってきた。当科においても, stage D2 前立腺癌に対し, 1992年11月より1994年12月までは全例 LH-RH agonist 単独療法を, 1995年1月以後は全例 CAB 療法を第一選択として治療を行ってきた。海外においては, LH-RH agonist 単独療法と CAB 療法の比較はいくつか行われているが, 本邦においては, まとまった報告はない。そこで, 今回われわれは当科の治療成績を元に, stage D2 の前立腺癌に対する LH-RH agonist 単独療法と CAB 療法を比較検討したので報告する。

対 象 と 方 法

対象は, LH-RH agonist 単独群 (以下単独群) が, 1992年11月から, 1994年12月までに治療を開始した stage D2 前立腺癌30例で, CAB 群は1995年1月

より1996年4月までに治療を開始した41例から, 副作用などで途中で flutamide を中止した5例を除いた36例であった。

内訳は, 単独群では年齢は57~87歳, 平均75.2歳, 血清 prostate specific antigen (PSA) 値は 1.1~1,100 ng/ml 平均90.2であった。extent of disease (EOD) は0~4, 平均1.8で, 観察期間は5~62カ月平均25.8カ月であった。腫瘍の分化度は高分化7例, 中分化13例, 低分化10例であった。なお分化度は最も優位なものを取りその分化度とした。また1例に肺転移を認めた。CAB 群では, 年齢は, 55歳~88歳, 平均73.9歳で, 血清 PSA 値は, 0.9~570 ng/ml, 平均77.7であった。EOD は, 0~3, 平均1.3で, 観察期間は3~34カ月, 平均17.1カ月であった。分化度は高分化6例, 中分化19例, 低分化11例であった。また, 血清 PSA 値は全例マーカーキットM (大日本製薬) にて測定されていた。それぞれ independent T test において, 両群間に差を認めなかった。

両群間の治療効果の比較として, 日本泌尿器科学会前立腺癌取り扱い規約にしたがって, 治療開始後3カ

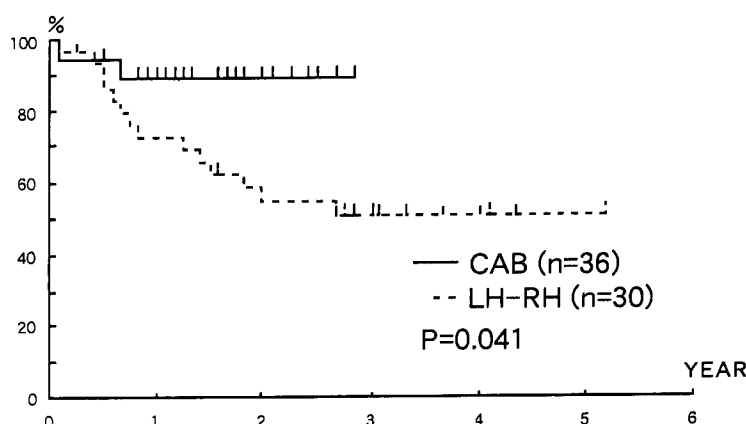


Fig. 1. Progression-free survival rate of all cases.

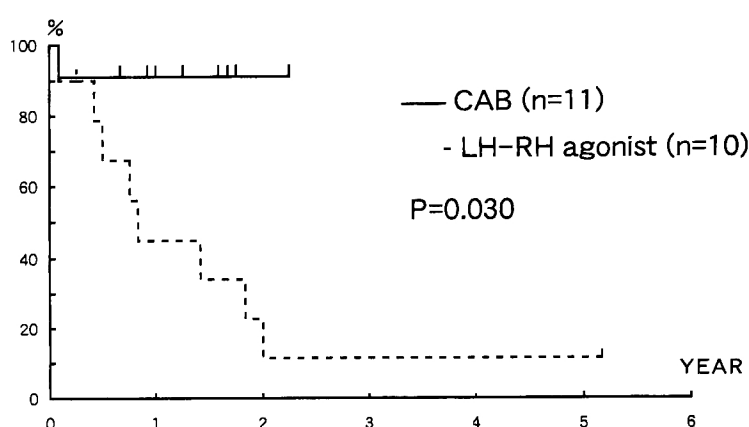


Fig. 2. Progression-free survival rate of poorly differentiated cases.

月後の血清 PSA 値における効果判定を行った。血清 PSA は治療開始後 3 カ月間は毎月、その後は 3 カ月に一度測定した（新たな臨床症状が出現したときは、そのつど測定）。つぎに、治療開始後より新たな病変や臨床症状の出現あるいは PSA の上昇した時点で病気が進行したと考え、すなわち、CR, PR あるいは NC から PD となった時点を取り、progression disease-free survival rate を Kaplan-Meier 法にて算出し Wilcoxon 検定にて生存率を比較した。

結 果

1. 治療開始後 3 カ月の血清 PSA 値

単独群においては、CR 23 例 PR 5 例 NC 1 例 PD 1 例であった。また CR 23 例中 PSA 値が検出感度以下 (nadir level) に達したのは 10 例であった。CAB 群においては、CR 29 例 (nadir level 21 例) PR 5 例 NC 1 例 PD 1 例であった。3 カ月後の血清 PSA 値による治療効果に有意差は認めなかった ($P=0.9337$)。

2. Progression-free survival rate

全体の progression-free survival rate を Fig. 1 に示す。CAB 群の方が有意に高い傾向を認めた ($P=0.041$)。

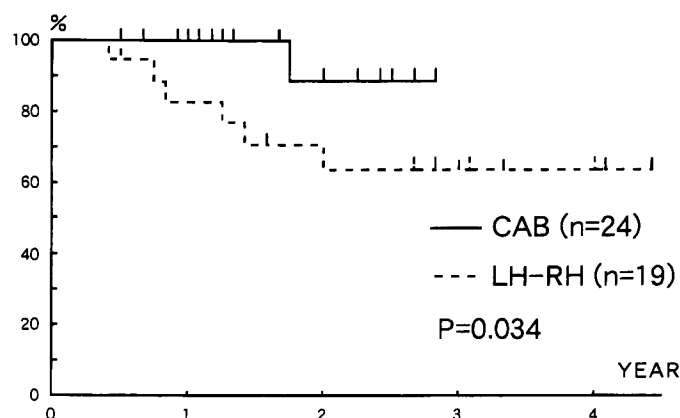
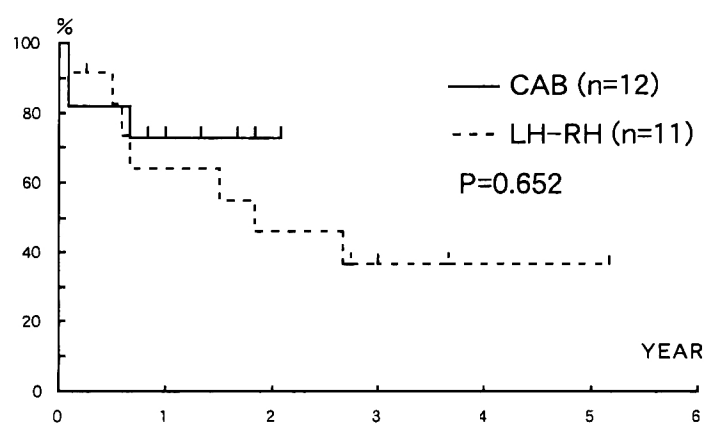
腫瘍の分化度別に較べると、高分化度症例では両群とも全例、新たな病変や PSA の上昇は認めておらず PD とはなっていない。中分化度症例では、両群間に差を認めなかった ($P=0.886$)。低分化度症例においては (Fig. 2), CAB 群が有意に高い傾向を示した ($P=0.030$)。

対象症例の年齢では、progression-free survival rate に差を認めなかった。

EOD 別では、各 EOD で分けるとそれぞれ症例数が少ないため両群間に差がなかったが、EOD1 以下と 2 以上で分けると、1 以下の症例では (Fig. 3), CAB 群の方が有意に progression-free survival rate が高い傾向を示したが ($P=0.034$), EOD 2 以上の症例では (Fig. 4), 有意差を認めなかった ($P=0.652$)。

考 察

LH-RH agonist または去勢術と抗アンドロゲン剤を組み合わせ、男性ホルモンを最大限にブロックしようという考え方は、Labrie らによって提唱された^{1,2)}。この考え方は、精巣由来のテストステロンを除去しても、副腎由来の 5α ディハイドロテストステロン (DHT) が存在するため、それが前立腺癌の発育を刺激する可能性があるという概念にもとづいている。こ

Fig. 3. Progression-free survival rate of low EOD (≤ 1) cases.Fig. 4. Progression-free survival rate of high EOD ($2 \leq$) cases.

の治療法は, maximum androgen blockade (MAB 療法), total androgen blockade (TAB 療法), CAB 療法などとして, 良好な治療成績が多数報告されている³⁻⁸⁾ 特に, progression-free survival が LH-RH agonist 単独群より良好であったと報告されている³⁻⁸⁾ また, Crawford ら⁴⁾ は leuprolide 単独群では症状の flare up が見られたのに対し, flutamide 併用群では症状が早期に改善したと報告している. われわれの今回の検討でも, やはり同様に progression free survival が CAB 群で有意に高い結果となっている. このことは, 抗アンドロゲン剤により副腎からの DHT の前立腺への作用をブロックすることが有用であることを示していると思われた.

Janknegt ら⁷⁾ は去勢術単独に比べ, nilutamide を併用した群で有意に PSA が正常化するのが早かったと報告している. われわれの検討では3ヵ月後の PSA 値は, 前述のごとく治療効果判定基準では差はなかったが, nadir level まで達した例は, CAB 群でその割合が多く, Janknegt らの報告と矛盾していない. これらのことは単独群に比べ早く症状が改善する⁷⁾ ことと関連していると思われた.

一方, Béland ら⁵⁾ は去勢術と nilutamide との併用で, 去勢術単独に比べ, progression-free survival は

改善するが, 生存期間そのものは有意に改善しなかったと報告している. また, CAB 療法が LH-RH agonist 単独に比べ特に有用とは言えないという報告も散見される⁹⁻¹²⁾ われわれの検討では, 高分化および中分化度症例では両者に差を認めなかったが, 低分化度症例では有意差を認めた. 齊藤ら¹³⁾ は, LH-RH agonist 単独療法耐性癌に対し, CAB 療法は有効であり, 診断時の Gleason sum が6以下のものに比べ7以上のものが CAB 療法によく反応したと報告している. これらのことを考えあわせると, ホルモン感受性の高い比較的高分化で low grade な前立腺癌においては, LH-RH agonist 単独でも充分であるが, 低分化度, high grade の症例に対しては抗アンドロゲン剤を併用すべきであると思われた.

一方, 今回のわれわれの検討では, EOD 2以上の症例においては, 単独群, CAB 群に差はなく, このような症例においては患者の年齢や症状, 社会的背景などを充分考慮し, 他の内分泌療法や化学療法の併用も考慮すべきと考えられた.

副作用の点では, flutamide の併用で肝機能障害が4~12%報告されており^{7,12)} われわれの検討でも, CAB 療法を施行した41例中5例で認められ, flutamide の投与を中止していた. 重篤な肝炎を認めた報

告⁹⁾もあり、充分注意が必要と思われた。

しかしながら、多数の報告をまとめた Caubet ら¹⁴⁾のメタアナリシスによる解析では非ステロイド性抗アンドロゲン剤を用いた MAB 療法は、去勢術単独に較べ有用であったと報告しており、この治療法は今後ますます広まっていくと考えられる。しかし Caubet ら¹⁴⁾も述べているように、生存率は“quality-of lifetime”を完全に反映しているとは限らず、個々の症例に適した治療法の選択と、CAB 療法については、さらなる長期的な観察も必要と考えられた。

結 語

前立腺癌 stage D2 に対する、LH-RH agonist 単独療法と flutamide 併用 combined androgen blockade (CAB) 療法の治療効果を比較検討した。治療開始3カ月後の血清 PSA 値は差がなかったが、progression-free survival rate は有意に CAB 療法が高い傾向が見られた。特に、低分化度症例で有意差が見られた。一方で、EOD 2 以上の症例では差を認めなかった。

文 献

- 1) Labrie F, DuPont A and Belanger A: Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. In: important advances in oncology. Edited by DeVita VT, Hellman S and Rosenberg SA, pp. 193-217, JB Lippincott, Philadelphia, 1985
- 2) Labrie F, DuPont A, Belanger A, et al.: Combined treatment with flutamide in association with medical or surgical castration. *J Urol* **135** (suppl): 203A, 1986
- 3) Schulze H, Kaldenhoff H and Senge T: Evaluation of total versus partial androgen blockade in the treatment of advanced prostatic cancer. *Urol Int* **43**: 193-197, 1988
- 4) Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al.: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* **321**: 419-424, 1989
- 5) Béland G, Elhilali M, Fradet Y, et al.: A controlled trial of castration with and without nilutamide in metastatic prostatic carcinoma. *Cancer* **66**: 1074-1079, 1990
- 6) Denis LJ, Whelan P, Carneiro de Moura JL, et al.: Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC (30853) *Urology* **42**: 119-130, 1993
- 7) Janknegt RA, Abbou CC, Bartoletti R, et al.: Orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J Urol* **149**: 77-83, 1993
- 8) Keuppens F, Whelan P, Carneiro de Moura JL, et al.: Orchiectomy versus Goserelin plus flutamide in patients with metastatic prostate cancer (EORTC 30853). *Cancer* **72**: 3863-3869, 1993
- 9) Iversen P, Christensen MG, Friis E, et al.: A phase III trial of zoladex and flutamide versus orchiectomy in the treatment of patients with advanced carcinoma of the prostate. *Cancer* **66**: 1058-1066, 1990
- 10) Tyrrell CJ, Altwein JE, Klippel F, et al.: A multicenter randomized trial comparing the luteinizing hormone-releasing hormone analogue goserelin acetate alone and with flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. *J Urol* **146**: 1321-1326, 1991
- 11) Boccardo F, Pace M, Rubagotti A, et al.: Goserelin acetate with or without flutamide in treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. *Eur J Cancer* **29A**: 1088-1093, 1993
- 12) Iverson P, Rasmussen F, Klarskov P, et al.: Long-term results of Danish prostatic cancer group trial 86. *Cancer* **72**: 3851-3854, 1993
- 13) 斉藤史郎, 村井 勝: LH-RH アゴニスト療法耐性前立腺癌に対する Combined Androgen Blockade. *泌尿器外科* **10**: 15-19, 1997
- 14) Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, et al.: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published nonsteroidal antiandrogens. *Urology* **49**: 71-78, 1997

(Received on January 22, 1998)

(Accepted on May 14, 1998)

(迅速掲載)