

内分泌療法再燃前立腺癌に対する 酢酸クロルマジノンの有用性の検討

江原 英俊¹, 加藤 成一², 中根 慶太³, 加藤 卓⁴
高田 俊彦⁵, 小島圭太郎¹, 亀井 信吾⁶, 萩原 徳康⁵
柚原 一哉⁶, 高橋 義人³, 藤本 佳則⁷, 藤広 茂⁸
蟹本 雄右⁴, 出口 隆¹

¹岐阜大学医学部泌尿器科, ²羽島市民病院泌尿器科, ³岐阜県総合医療センター泌尿器科

⁴掛川市立総合病院泌尿器科, ⁵岐阜市民病院泌尿器科

⁶高山赤十字病院泌尿器科, ⁷大垣市民病院泌尿器科, ⁸岐阜赤十字病院泌尿器科

CLINICAL USEFULNESS OF CHLORMADINONE ACETATE AS AN ALTERNATIVE ANTIANDROGEN THERAPY FOR PROSTATE CANCER RELAPSE AFTER COMBINED ANDROGEN BLOCKADE THERAPY

Hidetoshi EHARA¹, Seichi KATO², Keita NAKANE³, Taku KATO⁴,
Toshihiko TAKADA⁵, Keitaro KOJIMA¹, Shingo KAMEI⁶, Noriyasu HAGIWARA⁵,
Kazuya YUHARA⁶, Yoshito TAKAHASHI³, Yoshinori FUJIMOTO⁷, Shigeru FUJII⁸,
Yuhsuke KANIMOTO⁴ and Takashi DEGUCHI¹

¹The Department of Urology, Gifu University Hospital

²The Department of Urology, Hashima Municipal Hospital

³The Department of Urology, Gifu General Medical Center

⁴The Department of Urology, Kakegawa City General Hospital

⁵The Department of Urology, Gifu Municipal Hospital

⁶The Department of Urology, Takayama Red Cross Hospital

⁷The Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital

⁸The Department of Urology, Gifu Red Cross Hospital

We prospectively studied the usefulness of chlormadinone acetate (CMA) as an alternative therapy for prostate cancer relapse after combined androgen blockade (CAB) therapy. Sixteen patients with relapsed prostate cancer after treatment with CAB, including surgical or medical castration and nonsteroidal antiandrogens, 80 mg bicalutamide daily or 375 mg flutamide daily, were enrolled. After discontinuing the antiandrogen for evaluating the patient for the antiandrogen withdrawal syndrome, we administered 100 mg CMA daily as alternative antiandrogen and estimated its effect. Four patients showed a $\geq 50\%$ decline in prostate-specific antigen (PSA) levels and another 4 patients showed a $< 50\%$ decline in PSA levels but residual 8 patients showed no decline in PSA levels. In 8 patients with a decline in PSA levels, the median duration of alternative CMA therapy was 11.4 months. Patients with a PSA level of < 1 ng/ml at the start of CMA therapy showed the tendency of decline in PSA levels. In contrast, patients with a nadir PSA level of ≥ 0.2 ng/ml during pretreatment showed no effectiveness of the alternative CMA therapy. The alternative CMA therapy may be useful in a part of patients with prostate cancer relapse after CAB therapy.

(Hinyokika Kyo 55 : 199-203, 2009)

Key words: Prostate cancer, Relapse, Combined androgen blockade, Alternative antiandrogen, Chlormadinone acetate

緒 言

本邦においては欧米とは異なり、前立腺癌の治療には内分泌療法が第一選択されることが多い¹⁾。内分泌療法は対象の85~90%に有効であるが、特に転移を有

する進行性前立腺癌では再燃が問題となる。内分泌療法後の再燃例では、タキサン系の抗癌剤が本邦でも使用可能な状況になったが、その延命効果は短い²⁾。Fujiiらは去勢療法単独で治療中に再燃した前立腺癌に、非ステロイド性抗アンドロゲン剤を追加すること

が有効であったと報告した³⁾。また、去勢療法と抗アンドロゲン剤の併用 (CAB) 療法で再燃した前立腺癌に対して、抗アンドロゲン剤の交替が有効であった報告もなされている⁴⁻⁶⁾。

これらの後向き研究では交替する薬剤は非ステロイド性抗アンドロゲン剤がステロイド性抗アンドロゲン剤よりも有効であった。われわれは CAB 療法中に再燃した前立腺癌に対して、ステロイド性抗アンドロゲン剤である酢酸クロルマジノン (CMA) の効果を、少数例だが前向きに検討したので報告する。

対象および方法

組織学検査で前立腺癌と診断された患者で、CAB 療法を実施され、定期的に PSA を測定された、以下の条件を満たす症例を対象とした。①2005年以降に PSA 再燃と診断された症例、②一般全身状態 (PS) ≤ 3 で、3 カ月以上の生存が期待できる症例、③重複癌またはコントロール不良の糖尿病がない症例、④文章で CMA 投与に同意した症例とした。内分泌療法再燃の定義は、3 回連続の PSA 上昇で、再燃日はその最初の測定日とした。測定間隔は主治医に一任したが、前治療ではおおむね 1～3 カ月ごとに測定されていた。

内分泌療法再燃と診断された症例では、原則として抗アンドロゲン除去症候群 (AWS) の有無を確認するために、非ステロイド性抗アンドロゲン剤を投与中止後、4～8 週間経過観察した。AWS を否定された症例では、去勢療法を継続しながら、CMA を 1 日 100 mg 分 2 で投与開始した。CMA 投与開始後は原則として毎月 1 回 PSA を測定した。PSA が CMA 投与前の 2 倍を超えるか、または主治医が投与継続不能と判断した時点で、CMA 投与を中止した。CMA 投与中止後の前立腺癌に対する治療は特に規定せず、主治医の方針に任せた。

CMA の効果の判定には PSA 反応性 (低下率) を用いた。CMA 投与後に PSA が投与前値よりも 50% 以上低下した場合を有効、50% 以下の低下はやや有効とした。投与前値よりも一度も低下せず上昇した場合を無効とした。CMA の効果と関連のある因子を検討した。この研究は各施設の倫理審査委員会の承認を受けて実施した。

結 果

今回の研究では 16 例に CMA が投与された (Table 1)。この 16 例の CMA 投与時の年齢は平均 74.4 歳であった。初診時の PSA は平均 118 ng/ml であった。前立腺癌診断時の病期は、病期 B2 が 4 例、病期 C が 3 例、病期 D1 が 1 例、病期 D2 が 8 例であった。D2 の 8 例中 7 例は骨転移例で、残り 1 例は遠隔リンパ節

Table 1. Clinical characteristics of the enrolled patients

Age (year)	74.7 $\pm$ 7.0 (59-83)
PSA (ng/ml) at diagnosis	118 $\pm$ 98 (0.9-330)
Clinical stage	B2: 4, C: 3, D1: 1, D2: 8
T factor	T2: 6, T3: 9, T4: 1
N factor	N0: 11, N1: 5
M factor	M0: 8, M1: 8
EOD score	0: 9, 1: 4, 2: 2, 3: 1, 4: 0
Histological differentiation	Well: 2, moderately: 7, poorly: 7
Gleason sum	6: 1, 7: 4, 8: 4, 9: 4, unknown: 3

転移例であった。癌の分化度は高分化型腺癌が 2 例、中分化型腺癌が 7 例、低分化型腺癌が 7 例であった。

CMA 投与前の去勢療法は、精巣摘除術が 3 例、LH-RH アゴニストが 13 例であった。非ステロイド性抗アンドロゲン剤はビカルタミド (BCL) が 15 例、フルタミド (FLT) が 1 例であった。前治療での PSA 最低値は、0.2 ng/ml 未満が 10 例、0.2 ng/ml 以上が 6 例であった。PSA 最低値が 3.6 ng/ml の 1 例を除き 15 例は 1 ng/ml 未満であった。前治療で PSA 最低値になるまでの治療期間は平均 236 日 (中央値 173 日、56～742 日) であった。前治療で PSA 最低値から再燃と診断するまでの期間は平均 372 日 (中央値 210 日、21～1,857 日) であった。一方、前治療開始から CMA 開始までの期間は平均 933 日 (中央値 770 日、276～2,246 日) であった。CMA 開始からの観察期間は平均 430 日 (中央値 388 日、156～1,140 日) であった。

再燃と診断したときの PSA は平均 2.7 ng/ml (中央値 0.7 ng/ml、0.037～13.87 ng/ml) であった。再燃後も引き続き BCL または FLT が継続投与されていた例もあった。CMA への変更に同意された 16 例中 12 例は AWS 確認のため、平均 46 日 (中央値 51 日、28～59 日) 休薬したが、50% 以上の PSA 低下例は 1 例も認めなかった。16 例中 4 例は AWS の有無を確認せずに CMA 投与が開始された。この 4 例中 3 例では 6 カ月以上 CMA 投与されていた。以上より、50% 以上の PSA 低下例は 1 例も確認できなかったため、今回の PSA 反応性との関連に関する検討項目から AWS を除外した。

CMA 投与前の PSA は平均 6.5 ng/ml (中央値 3.7 ng/ml、0.141～22.95 ng/ml) であった。CMA 投与による PSA 反応性は有効が 4 例、やや有効が 4 例、無効が 8 例であった (Fig. 1)。有効の 4 例では 2 例が再燃 (262, 392 日) したが、514 日以上と 1,140 日以上投与継続中である。残り 2 例は無再燃で、1 例は転院後追跡不能 (182 日) となったが、もう 1 例は 477 日以上投与継続中である。やや有効の 4 例では 2 例が再燃 (112, 150 日) したが、1 例は 336 日以上投与継続中である。2 例は無再燃 (168, 350 日) で CMA 投与継続中である。

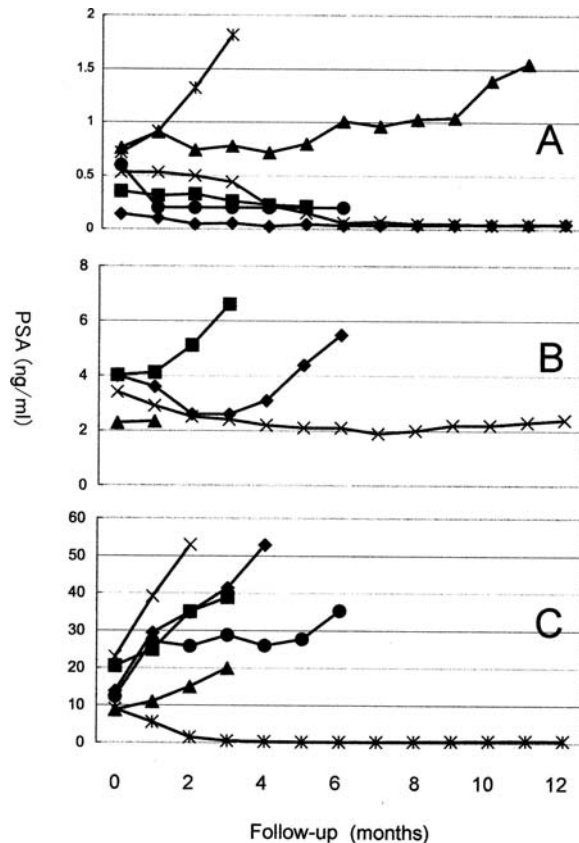


Fig. 1. Temporal change in PSA among three groups divided by PSA value at the start of CMA therapy, (A) PSA < 1 ng/ml, (B) 1 ng/ml ≤ PSA < 5 ng/ml, (C) 5 ng/ml ≤ PSA. Note the different range of PSA in each ordinate axis.

今回検討した16例中2例が経過観察中に癌死した。観察期間中の他因死例はなかった。癌死した2例は無

Table 2. Association between clinicopathological variables and PSA change

Variables	PSA change		
	Decrease of ≥50%	Decrease of <50%	Increase
PSA nadir during pretreatment (ng/ml)			
<0.2	4	4	2
0.2≤	0	0	6
PSA level at the start of CMA treatment (ng/ml)			
<1	3	2	1
1≤<5	0	2	2
5≤	1	0	5
Histological differentiation			
Well	1	1	0
Moderately	2	1	4
Poorly	1	2	4
Clinical stage			
B	1	0	3
C	0	2	1
D	3	2	4

Table 3. Comparisons of times for various events in decreased group and increased group of PSA change

	PSA change	
	Decrease	Increase
Time from the start of pre CBA to PSA nadir	304 ± 214	168 ± 92
Time from PSA nadir to PSA relapse	484 ± 568	260 ± 358
Time from the start of pre CBA to CMA start	1,070 ± 518	796 ± 704

(days)

効例で, CMA 投与前の PSA は2例とも 5 ng/ml 以上であった。CMA 投与期間はそれぞれ102日と52日で, CMA 投与中止後563日と413日後に死亡した。なお, CMA が被疑薬となるような重篤な合併症は今回の16例には経験せず, 有害事象による CMA 投与中止例はなかった。

CMA 投与による PSA 反応性と関連のある因子を検討した (Table 2)。CMA 投与直前の PSA が 1 ng/ml 未満の6例中1例のみが無効であったが, 5 ng/ml 以上であった6例では5例で無効だった。前治療での PSA 最低値が 0.2 ng/ml 未満になった10例では無効を2例に認めたが, 0.2 ng/ml 以上であった6例はすべて無効であった。年齢, 初診時 PSA, 前立腺生検での癌分化度および臨床病期とは PSA 反応性との間に特に傾向は認めなかった。また, 無効例では前治療での PSA 最低値に到達する期間, 前治療での PSA 最低値から再燃までの期間, 前治療開始から CMA 投与開始までの期間がいずれも有効例およびやや有効例よりも短い傾向にあった (Table 3)。今回は標本サイズが小さく統計学的検討は実施しなかった。

考 察

前立腺癌に対する内分泌療法としては, 本邦では CAB が主流である¹⁾。この場合, 非ステロイド性抗アンドロゲン剤が第一に選択されることが多い。CAB が無効になった場合, 抗アンドロゲン剤を別の薬剤に交替させる試みが報告されている。今までの報告では, 同じ非ステロイド性抗アンドロゲン剤への交替が有用であり, ステロイド性抗アンドロゲン剤である CMA への交替はあまり有用ではなかった^{4,5)}。しかしながら, CMA でも少数ながら再燃癌の PSA を低下させて, 生存期間を延長させることも報告されている⁷⁾。われわれは CAB 再燃症例での CMA 交替の有用性を検討するためのパイロット試験を実施した。

CMA 交替による PSA 反応性は, PSA 50%以上の低下を示したのが, 4例中0例⁴⁾, 7例中1例⁵⁾または13例中3例⁶⁾であったと報告されている。われわれはこの研究を行うに当たり, 以前の報告から CMA 交替

により PSA が低下する再燃例は少ないと仮定して、対象患者の不利益を出来るだけ減らすために、CMA 投与中は PSA を毎月測定、PSA が CMA 投与開始前の 2 倍を超えたら CMA 投与の中止など、PSA 反応性の悪い症例では CMA を漫然と投与しない事とした。その結果、CMA 交替による PSA 反応性は 50% 以上低下が 25、50% 以下の低下が 25% であった。PSA 反応性が生存期間延長の代理マーカーになるかどうかは、議論の分かれるところであるが^{8,9)}、本研究では観察期間が短いながら、PSA 低下の 8 例では死亡例は認めなかった。本研究参加症例で死亡した 2 例は、CMA 投与中止後 15 カ月後と 20 カ月後に癌死していて、CMA 交替により生存期間が短くなったかどうかは分からない。

交替療法の研究では AWS の確認が重要である。FLT では 1 カ月、BCL では 2 カ月の休薬が推奨されている¹⁰⁾。今回、主治医の判断で AWS を確認せずに CMA が投与されたのが 4 例、休薬したが、休薬後 1 カ月の測定で PSA が上昇していたために CMA が投与されたのが 4 例あった。この 8 例では AWS が正しく評価されていない点が、本研究の問題点である。ただし AWS は交替療法に影響しないとの報告もあり⁴⁾、このことは今後の検討課題である。

今回のパイロット試験において、交替療法に CMA を用いる有益性を説明できるだけの十分な結果は示せなかった。過去の報告では、非ステロイド性抗アンドロゲン剤から別の非ステロイド性抗アンドロゲン剤への変更では 50%⁴⁾、43.5%⁵⁾、58.8%⁶⁾ が PSA の 50% 以上の低下を示したとそれぞれ報告している。Nishimura らは BCL から FLT に変更した 13 例中 5 例 (38.5%) で 50% 以上の PSA 低下を認めている¹¹⁾。これらの報告と比べると、今回の結果は満足できるものではなかった。しかしながら、わずかでも PSA が低下した症例を含めると 50% に PSA 低下を認め、またその CMA 投与期間は、再燃後も PSA が比較的低値を維持しているために継続投与されている期間も含めると、中央値 11.4 カ月 (6 例は継続投与中) であることから、一部の症例では少なからず生存期間の延長に寄与しているものと考ええる。

交替療法が有効な患者を予測する因子が分かれば、臨床上有用である。Miyake らは骨転移のない患者または最初の CAB 治療から 1 年以上経過して再燃した患者で交替療法がより有効であったと報告している¹²⁾。Kojima らは交替療法有効例で交替療法開始時の PSA が無効例よりも低い傾向であったと報告している⁴⁾。一方、Nishimura らは最初の CAB 療法に長期良好な反応を示した患者で交替療法に良好な反応を示したと報告している¹¹⁾。また、小串らは生検 Gleason sum および最初の CAB 療法中での PSA 倍加時間と、

交替療法での PSA 反応性との間に関連を認めている⁶⁾。今回の研究では対象が少数であり、統計解析は実施できていない。ただし、最初の CAB 治療での PSA 最低値が低い症例 (PSA < 0.2 ng/ml) や、また CMA 交替直前の PSA が低い症例 (PSA < 1.0 ng/ml) で、CMA 投与後の PSA 低下が見られる傾向にあった。

以上より、交替療法が有効な症例は最初の CAB 治療に比較的効果を示した症例となる。つまり、同じ進行性前立腺癌でも広範囲な転移がなく、進行が遅く、原発巣の Gleason sum が低い症例であること、また最初の CAB 治療で PSA が十分低下して、再燃までの期間が長い症例であると考えられる。一方、Kojima らの検討やわれわれの少数例の検討では、交替前の PSA が低いほど CMA 交替後の PSA が低下する傾向を認めた⁴⁾。しかし、Miyake らは交替時の PSA を 2 ng/ml で別けて検討したが、その後の PSA 低下には差を認めなかった¹²⁾。また Nishimura らも交替時の PSA は、その後の PSA 低下と相関を認めなかった¹¹⁾。再燃後にいつから抗アンドロゲン剤を交替するかは、今後の検討が必要である。

CAB 療法中に前立腺癌が再燃した場合、非ステロイド性抗アンドロゲン剤に交替させることは一部の症例で PSA が低下し、生存期間の延長が期待できる^{4,5,11)}。今回のパイロット試験ではステロイド性抗アンドロゲン剤の CMA でも頻度は低いが、PSA の低下が期待できる結果であった。

今回われわれは CMA の交替療法としての可能性を検討した。CMA は LH-RH 製剤開始時のフレアアップ予防¹³⁾やホットフラッシュ対策¹⁴⁾として有用であるが、CAB の初回治療として選択されることは少ない。今後どのような症例で交替療法が有効か、CMA も含めた抗アンドロゲン剤の選択、また投与の順番、交替時期などをさらに検討する必要がある。

文 献

- 1) Hinotsu S, Akaza H, Usami M, et al.: Current status of endocrine therapy for prostate cancer in Japan analysis of primary androgen deprivation therapy on the basis of data collected by J-CaP. *Jpn J Clin Oncol* **37**: 775-781, 2007
- 2) Segawa T, Kamoto T, Kinoshita H, et al.: Monthly paclitaxel and carboplatin with oral estramustine phosphate in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Int J Clin Oncol* **10**: 333-337, 2005
- 3) Fujii Y, Kawakami S, Masuda H, et al.: Deferred combined androgen blockade therapy using bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer during androgen deprivation monotherapy. *BJU Int* **97**: 1184-1189, 2006
- 4) Kojima S, Suzuki H, Akakura K, et al.: Alternative

- antiandrogens to treat prostate cancer relapse after initial hormone therapy. *J Urol* **171**: 679-683, 2004
- 5) Okihara K, Ukimura O, Kanemitsu N, et al.: Clinical efficacy of alternative antiandrogen therapy in Japanese men with relapsed prostate cancer after first-line hormonal therapy. *Int J Urol* **14**: 128-132, 2007
- 6) 小串哲生, 小林孝至, 宮寄英世, ほか: 再燃前立腺癌に対する抗アンドロゲン剤交替療法に関する検討. *泌尿器外科* **21**: 589-594, 2008
- 7) 高橋 亮, 木村 剛, 松沢一郎, ほか: 3 次内分泌療法の抗アンドロゲン剤として酢酸クロルマジノンが有効であった進行前立腺癌の 1 例. *泌尿器外科* **19**: 1463-1468, 2006
- 8) Collette L, Burzykowski T and Schröder FH: Prostate-specific antigen (PSA) alone is not an appropriate surrogate marker of long-term therapeutic benefit in prostate cancer trials. *Eur J Cancer* **42**: 1344-1350, 2006
- 9) D'Amico AV, Chen MH, Cox MC, et al.: Prostate-specific antigen response duration and risk of death for patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Urology* **66**: 571-576, 2005
- 10) 小島聡子, 鈴木啓悦, 古谷雄三, ほか: 治療 内分泌療法 内分泌療法の新展開 アンチアンドロゲン交替療法. *日臨* **65**: 457-461, 2007
- 11) Nishimura K, Arichi N, Tokugawa S, et al.: Effects of flutamide as a second-line agent for maximum androgen blockade of hormone refractory prostate cancer. *Int J Urol* **14**: 264-267, 2007
- 12) Miyake H, Hara I and Eto H: Clinical outcome of maximum androgen blockade using flutamide as second-line hormonal therapy for hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* **96**: 791-795, 2005
- 13) 佐藤直秀, 小竹 忠, 正井基之, ほか: 進行前立腺癌における LH-RH アナログ投与時のフレアアップに対する酢酸クロルマジノン先行・併用療法の効果. *泌尿紀要* **46**: 1-7, 2000
- 14) 鈴木一実, 寺内文人, 森田辰男: 前立腺癌内分泌療法中のホットフラッシュの対処法. *臨泌* **60**: 393-396, 2006
- (Received on July 11, 2008)
(Accepted on December 10, 2008)