

前立腺肥大症に対するアンチアンドロゲン剤の 投与および中断による PSA 値の変化

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 穂坂正彦教授)

野口 和美, 上村 博司, 武田 光正

関口 由紀, 小川 毅彦, 穂坂 正彦

REBOUND OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN AFTER DISCONTINUATION OF ANTIANDROGEN THERAPY FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Kazumi NOGUCHI, Hiroji UEMURA, Mitsumasa TAKEDA,

Yuki SEKIGUCHI, Katsuhiko OGAWA and Masahiko HOSAKA

From the Department of Urology, Yokohama City University, School of Medicine

We compared the prostate specific antigen (PSA) levels in benign prostatic hyperplasia (BPH) patients with antiandrogen chlormadinone acetate (CMA) or allylestrenol (AE) before and during the treatment. We also investigated the serial change of PSA levels before, during and after discontinuation of antiandrogen therapy. Fifty-one BPH patients with normal PSA levels were treated with CMA or AE for 16 weeks. The mean serum PSA level significantly decreased after the treatment from 1.9 ± 1.0 ng/ml to 1.1 ± 0.7 ng/ml ($M \pm SD$). We discontinued medication with informed consent and the patients were carefully monitored for another 16 weeks. Nineteen patients were followed for 32 weeks. The mean serum PSA level decreased significantly from 2.0 ± 1.0 ng/ml to 1.1 ± 0.5 ng/ml ($M \pm SD$) and recovered approximately to the pretreatment level (1.7 ± 1.1 ng/ml) at the end of this study. We found only one patient whose PSA was slightly elevated to a subnormal range (4.3 ng/ml) after discontinuation of therapy. The other BPH patients with normal PSA levels showed no excessive increase in PSA levels beyond the normal limit after discontinuation of antiandrogen therapy compared with the pretreatment baseline. In conclusion, BPH patients with a marked increase in PSA after discontinuation of antiandrogen therapy should be checked for prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. 46 : 605-607, 2000)

Key words: PSA rebound, Interruption of therapy, Antiandrogen, BPH

緒 言

前立腺肥大症患者へのアンチアンドロゲン製剤の投与は、前立腺癌の腫瘍マーカー (PSA) の値を修飾するので前立腺癌の確定診断を遅らせる可能性があるといわれている。われわれはアリルエストレノールの16週投与、中断による PSA 値の変化を既に報告した¹⁾。平均値では統計学的に有意な変動は認められなかったが、投与前の値に比較して中断16週後に上昇する傾向が示された。そこで今回はアンチアンドロゲン投与前の PSA 値が正常であった症例にかぎり、症例数を増やして再検討した。すなわち、1、アンチアンドロゲン投与により正常 PSA 値が変化するか。2、アンチアンドロゲン治療の中断により PSA 値がいかに変化するか、前値に復するか、前値以上に上昇するいわゆるリバウンド現象を生じるか確認することを目的に本研究を行った。

対 象 と 方 法

対象は排尿障害を訴える51症例の前立腺肥大症患者で、年齢は51歳から83歳まで平均66.8歳である。投与したアンチアンドロゲン製剤は chlormadinone acetate (CMA) 50 mg/day または allylestrenol (AE) 50 mg/day であり、それぞれ9症例、42症例であった。16週間連続経口投与し投与前後に PSA 値を測定した。このうち46例で患者の同意を得、16週間投与後にアンチアンドロゲンを中止した。中断後16週にて PSA 値を測定した。PSA の測定は DPC イムライズ (<4.0 ng/ml) あるいはマーキット MPA (<3.6 ng/ml) によった。同一症例では治療前後で同じ測定法を採用した。また回帰式を用いてすべてマーキット MPA の値として表現した^{2,3)}。統計学的処理は paired t test または ANOVA によった。

結 果

アンチアンドロゲンの16週間投与により、投与前に正常値を示した PSA は 1.9 ± 1.0 ng/ml から 1.1 ± 0.7 ng/ml ($M \pm SD$) へと有意に低下した (Fig. 1). アンチアンドロゲン中断後16週 (± 2 週間のデータは採用した) の PSA 値を測定することができたのは19例であり、55歳から83歳まで平均68.5歳であった。脱落症例は腫瘍マーカーの採血日が2週間以上ずれた症例10例、中断後16週以内に臨床症状が悪化したために再投与に至った症例4例、来院しなくなった症例13例であった。アンチアンドロゲン中断により PSA の平均値はほぼ投与前の値に復した。投与前 2.0 ± 1.0 ng/ml から投与後 1.1 ± 0.5 ng/ml へ有意に低下し、

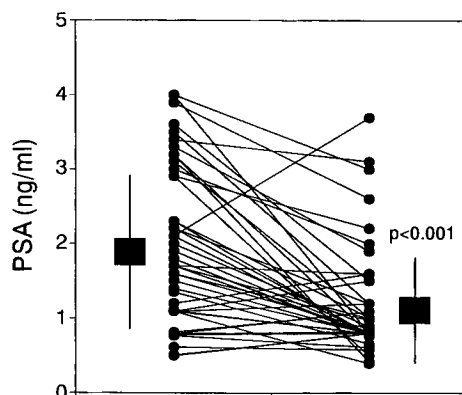


Fig. 1. Changes in PSA levels after the treatment of BPH patients with chlormadinone acetate or allylestrenol 50 mg/day for 16 weeks. Mean $\pm$ SD, N=51, Statistically significant decrease was observed by paired t-test.

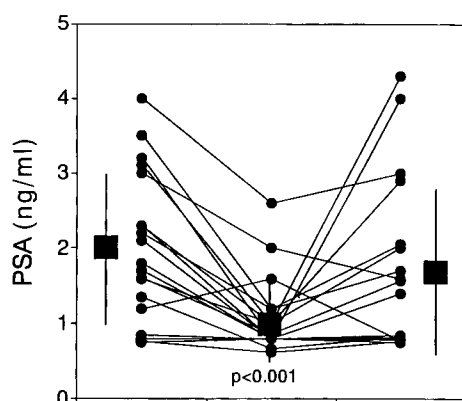


Fig. 2. Serial changes in PSA levels before and after 16 weeks of the treatment, and after 16 weeks of discontinuation of therapy with antiandrogen chlormadinone acetate or allylestrenol 50 mg/day. Mean $\pm$ SD, N=19, Statistically significant decrease and recovery were observed by ANOVA.

中断後は 1.7 ± 1.1 ng/ml に回復した。アンチアンドロゲン中断後16週で PSA 値が投与前の値以上に正常値をこえて上昇したのは19例中の1例のみであった (4.3 ng/ml)。この症例は経直腸的な6カ所針生検にて悪性細胞は認められなかったが、MRI T2 強調画像にて右葉辺縁領域に 1.0×0.5 cm の低信号域を認め、癌の存在が強く疑われている。前立腺の再生検をすすめているが、承諾を得ることができず、経過観察している。他の18例では PSA 値の変化は正常範囲内の変動であった (Fig. 2)。

考 察

前立腺肥大症患者は泌尿器科以外の科で治療を始められ、薬物療法が無効のため手術を目的に泌尿器科へ紹介受診することも多い。このとき手術適応と共に問題になるのが前立腺癌の除外診断であり、その1つとして PSA 値の測定は不可欠である。しかしながら前医で既にアンチアンドロゲン製剤の投与を受けている症例もしばしば経験するところである。片山ら⁴⁾は AE を16週間投与した結果、テストステロン値は有意に低下したが、PSA 値は18例の平均値でみると有意な変動を示さなかったと報告している。われわれの今回の報告では平均値では統計学的に有意な変動は認められなかったが、投与前の値に比較して中断16週後に上昇する傾向が示された¹⁾。一方、今井ら⁵⁾は PSA 値がカットオフ値を越えているが病理検査で悪性所見を認めない前立腺肥大症患者に AE を16週間投与し、11例中6例でカットオフ値以下になったことを報告している。前立腺肥大症治療に用いられる投与量のアンチアンドロゲン製剤により、血中テストステロン値の低下が認められている^{6,7)}。アンチアンドロゲン剤投与によりホルモン依存性前立腺癌がマスクされる危険性が指摘される所以である。また 5α -reductase 阻害剤であるフィナステリドの投与により、前立腺組織中の DHT 濃度の低下に伴い、PSA 値は50%低下するとの報告がある⁸⁾。すなわちこれらアンチアンドロゲン剤や 5α -reductase 阻害剤は一度中止して PSA 値を測定し直す必要があるものと考えられる。しかしながらわが国で広く使われているアンチアンドロゲン剤の中断後の PSA 値の変化を論じた文献は乏しい。

われわれの今回の検討では、AE の中断後16週にて血中テストステロン値は16週投与後の 1.95 ng/ml から 4.65 ng/ml に上昇し、完全に前値に復した。また組織学的検討によりアンチアンドロゲン投与により萎縮した前立腺肥大症の腺管構造が、アンチアンドロゲンの中止により、一部の腺管構造に増生、肥厚が認められた¹⁾。アンチアンドロゲン中断後の急激なテストステロン値の上昇により、腺管構造が再度過形成を生じるに伴い、PSA 値がアンチアンドロゲン剤投与

前よりも高値を示すいわゆるリバウンド現象の可能性も否定できないと考えて再検討を行った。

アンチアンドロゲン投与前 PSA 値が正常値を示した症例にかぎり、症例数を増やして再検討した。その結果、前立腺肥大症の患者にアンチアンドロゲン製剤を投与し、これを中断しても正常値を示していた腫瘍マーカーが前値以上に正常値を大きく越えて上昇するリバウンド現象は生じないことが明らかとなった。アンチアンドロゲン中断後に PSA 値が正常上限をこえた症例は画像診断により癌の存在が強く疑われている。アンチアンドロゲン製剤を中断して PSA が明らかに高値を示す場合には前立腺癌の除外診断を行うべきと考えられた。また前立腺肥大症の治療を目的にアンチアンドロゲン剤を投与する前には、PSA の測定が必須であることを他科の医師に対しても啓蒙する必要があると考えられた。

16週間のアンチアンドロゲン剤投与後にさらに16週の経過観察を予定した症例46例のうち、32週まで経過観察可能であった症例数は19例(41%)であった。脱落例のうち半数以上は途中で来院しなくなった症例であった。薬剤を投与せずに経過観察する際には十分なインフォームドコンセントと共に、脱落症例を減らす工夫と努力が必要である。また今回は中断後16週のPSAの値にて検討したが、時間的経過に伴う腫瘍マーカーの変動については今後の課題である。

結 語

PSA 値が正常の前立腺肥大症の患者にアンチアンドロゲン製剤を投与し、これを中断しても腫瘍マーカーが前値以上に正常値を大きく越えて上昇するい

ゆるリバウンド現象は生じないので、中断後に PSA が高値を示す場合は前立腺癌の除外診断が重要である。

本論文の内容は第20回日本泌尿器科学会神奈川地方会(1999年9月9日横浜)にて発表した。

文 献

- 1) Noguchi K, Harada M, Masuda M, et al.: Clinical significance of interruption of therapy with allylestrenol in patients with benign prostate hypertrophy. *Int J Urol* **5**: 466-470, 1998
- 2) 秋元 普, 赤倉功一郎, 市川智彦, ほか: DPC-イムライズ PSA キットの臨床的検討. *泌尿器外科* **8**: 939-943, 1995
- 3) 栗山 学: 血清 PSA 測定キット間の標準化の問題. *日臨* **56**: 50-54, 1998
- 4) 片山 喬, 岩崎雅志, 里見定信, ほか: 前立腺肥大症に対するアリルエストレノールの有効性と安全性の臨床的検討. *西日泌尿* **59**: 555-562, 1997
- 5) 今井利一, 梅田 宏, 古賀文隆, ほか: アリルエストレノール投与による血中 PSA 値の変化について. *泌尿器外科* **12**: 253-257, 1999
- 6) 山中英寿, 古作 望, 牧野武雄, ほか: アリルエストレノールの抗前立腺作用に関する基礎的, 臨床的研究. *泌尿紀要* **9**: 1133-1145, 1983
- 7) 沼田 功, 棚橋善克, 千葉 裕, ほか: 前立腺肥大症に対する酢酸クロルマジノン錠の臨床効果—長期投与例の検討—. *ホルモンと臨* **33**: 393-401, 1985
- 8) Lange PH: Is the prostate pill finally here? *N Engl J Med* **327**: 1234-1236, 1992

(Received on December 22, 1999)

(Accepted on May 24, 2000)