

ホルモン療法による根治の可能性

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-12-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40204

ホルモン療法による根治の可能性

並木 幹夫 上野 悟 江川 雅之 北川 育秀 溝上 敦

金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻集学的治療学（泌尿器科学）*

要旨：前立腺癌に対するホルモン療法は，進行性前立腺癌に対して第一選択の治療であるが，限局性前立腺癌においても，主に高齢患者に使用され，良好な治療成績を残している。そこで，本稿では，北陸地区で行われた前立腺癌に対するホルモン療法と手術療法の後ろ向き比較検討，および全国7施設を中心に行われた前立腺癌に対するホルモン療法の有効性の後ろ向き検討に基づき，ホルモン単独療法による前立腺癌根治の可能性につき考察した。結論として，症例を選べばホルモン単独療法も根治治療として有望な選択肢となりうることが示唆された。

key words 前立腺癌，ホルモン療法

はじめに

前立腺癌に対するホルモン療法は1941年Huggins博士により見出され，ノーベル賞受賞という栄誉に浴した素晴らしい治療である。以来60年以上経った現在においても前立腺癌治療に広く用いられている¹⁾。現在ホルモン療法が標準的治療として用いられるのは進行性前立腺癌であるが，手術や放射線治療前後のNeoadjuvant療法やAdjuvant療法としても有用な場合も少なくない^{2,3)}。さて，限局性前立腺癌に対する治療選択として，欧米では，手術，放射線治療，および無治療経過観察が推奨されているが，最近発表されたCaPSURE（Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor）によると，限

局性前立腺癌患者に対するホルモン療法施行の割合は増加傾向にある⁴⁾。現在，欧米で進行中の臨床試験EPC（early prostate cancer）プログラムの中間報告では，早期前立腺癌に対するホルモン療法は無治療経過観察に比べ非増悪生存率は有意に優れている⁵⁾。ただし，最近発表された報告では，low risk症例では生存率を延長しないという結果も出ている。しかし，EPCプログラムで用いられているホルモン療法はBicalutamide 150mg単独投与という比較的弱いホルモン療法であるため，この結果のみでは結論を出すことは難しいと思われる。

本邦では限局性前立腺癌に対しも主に高齢者を対象にホルモン療法は用いられてきたが，最近では症例を選べば根治が望めるのではないかとの報告もある⁶⁾。

本稿では，早期前立腺癌に対するホルモン療法が根治に近い治療効果をもたらすことが可能かについて，われわれのデータを示しながら考察する。

Possibility of long-term control or complete cure by hormonal therapy for localized prostate cancer
Mikio Namiki, Satoru Ueno, Masayuki Egawa, Yasuhide Kitagawa and Atsushi Mizokami
Department of Integrative Cancer Therapy and Urology,
Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences

key words : prostate cancer, hormonal therapy

* 金沢市宝町 13-1 (076-265-2390) 〒 920-8640

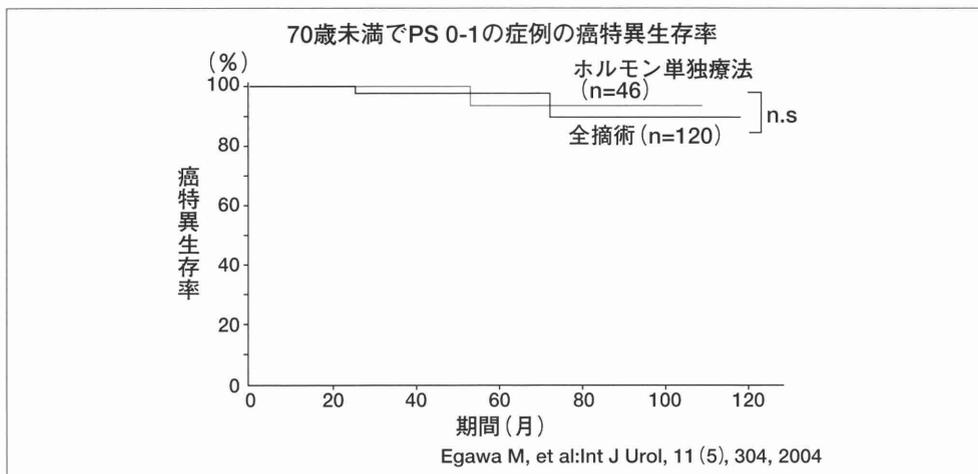


図1 Stage B 前立腺癌に対するホルモン単独療法群と全摘術群の癌特異的生存率（北陸4大学の検討）（文献7より改変）

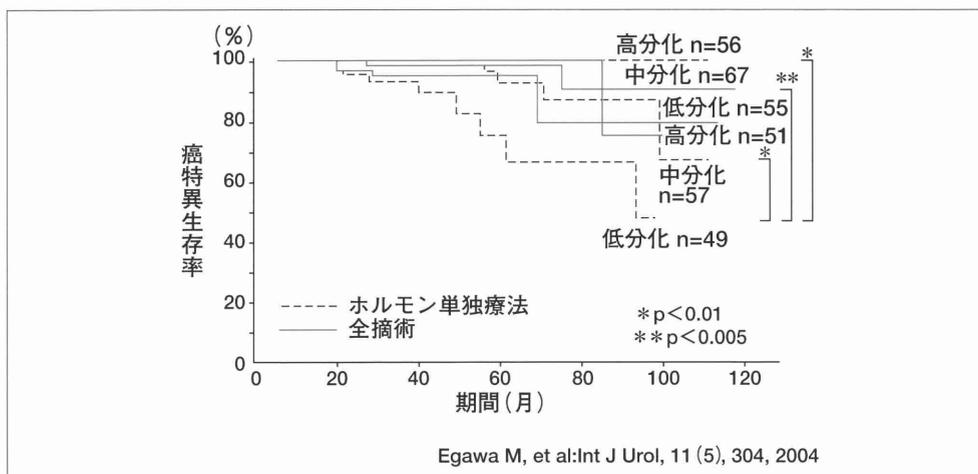


図2 分化度別の疾患特異的生存率（北陸4大学の検討）
 高分化癌のホルモン療法単独群での疾患特異的生存率は100%と非常に良好であった（文献7より改変）。

I. 北陸地区における病期B前立腺癌に対する全摘術とホルモン療法の検討

われわれは、これまでの臨床経験から、限局性前立腺癌の中にホルモン単独療法で根治可能な症例があるのではないかと考え、北陸の4大学（富山医科薬科大学、金沢医科大学、福井大学、金沢大学）およびその関連病院で協力し、臨床病期B1、B2でホルモン療法（主に Combined Androgen Blockade；CAB）単独で治療された248例と、前立腺全摘除術（全摘術）を受けた199例の生命予後を後ろ向き検討で比較した⁷⁾。全摘術を受けた患者では、年齢が若く、臨床病期B2や合併症を有する患者の割合が少なく、ネオアジュバントやアジュバントでホルモン療法を施

行した症例が含まれるなど、ホルモン単独療法群より有利な条件にあった。

全生存率は全摘術群の方が優っていたが、10年癌特異生存率は両群で有意差を認めなかった。さらに、全摘術の良い適応とされる70歳未満の performance status 0-1の症例に絞った場合も、両群の10年癌特異生存率に全く差を認めなかった（図1）。しかし、ホルモン療法が万能というわけではない。分化度別にみると、高分化癌に対してはホルモン単独療法で良好な成績が得られたが、低分化癌については有意に劣る結果となった（図2）。このことから判断すると、症例を厳選すれば、限局性前立腺癌に対してホルモン単独療法も根治的治療になり得ると考えられた。

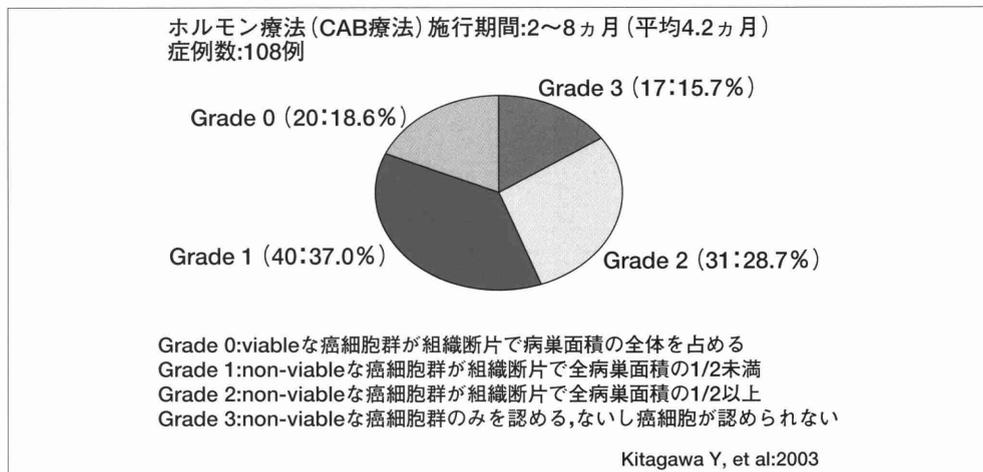


図3 臨床病期C以下と診断され、術前にCAB療法を行った症例の病理組織学的治療効果(文献8より改変)

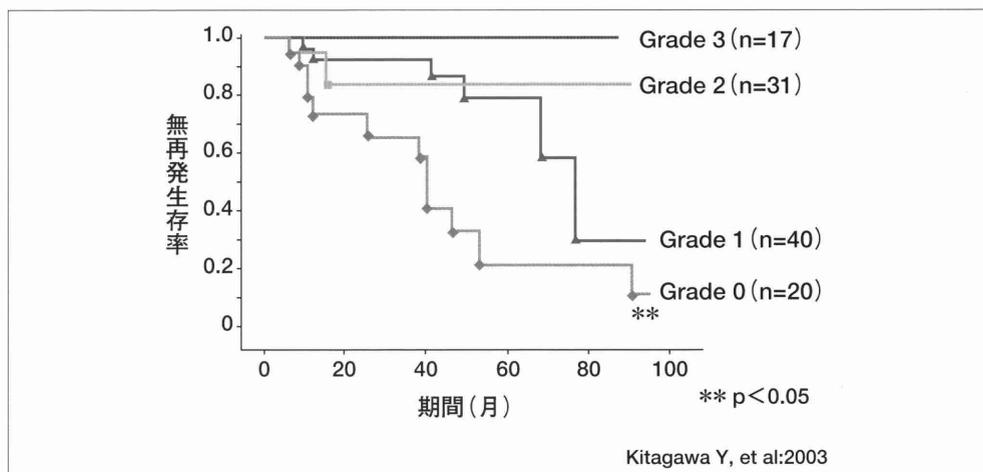


図4 図3に示した症例の術後のGrade別無再発生存率
病理学的治療効果Grade3または2を示した症例では術後生化学的再発率は低かった(文献8より改変)。

Ⅱ. ネオアジュバント・ホルモン療法後の 摘出前立腺癌組織の病理学的検討

ホルモン療法単独で有効性が期待できる理由を見出すために、次の検討を行った⁸⁾。対象としたのは、臨床病期C以下と診断され、術前に短期のCAB療法を行った108例で、術後の摘出前立腺癌組織における病理学的効果と術後のPSA再発率および術前因子との関連を比較した。

この結果では、全体の44.4%がGrade3, 2の病理学的効果であり、治癒または治癒可能な状態まで改善していた(図3)。これら症例の予後を見ると、Grade1, 0と判定された症例は全摘術後に高頻度にPSA再発を認めたのに対し、Grade3, 2と判定された症例では約8年間の追跡

期間中にPSA再発したものはほとんどなかった(図4)。また、治療効果を予測する術前因子として、生検組織像、ホルモン療法によるPSA下降率などが挙げられ、高~中分化癌や全摘術前にPSA値が0.5ng/ml未満に低下した症例では高い病理学的効果が得られることが示された。

この結果から極論すれば、ホルモン療法に奏効したGrade3, 2の症例では全摘術を施行しなくても治癒し得た可能性があり、言い換えると、ホルモン療法に奏効するかしないかが、予後に大きく影響すると考えることができる。

カナダのLabrieら⁶⁾はステージBの前立腺癌に対し、長期ホルモン療法の根治性を検討している。平均観察期間7.2年でホルモン療法中にPSA再燃が見られたのは26例中1例のみであったが、

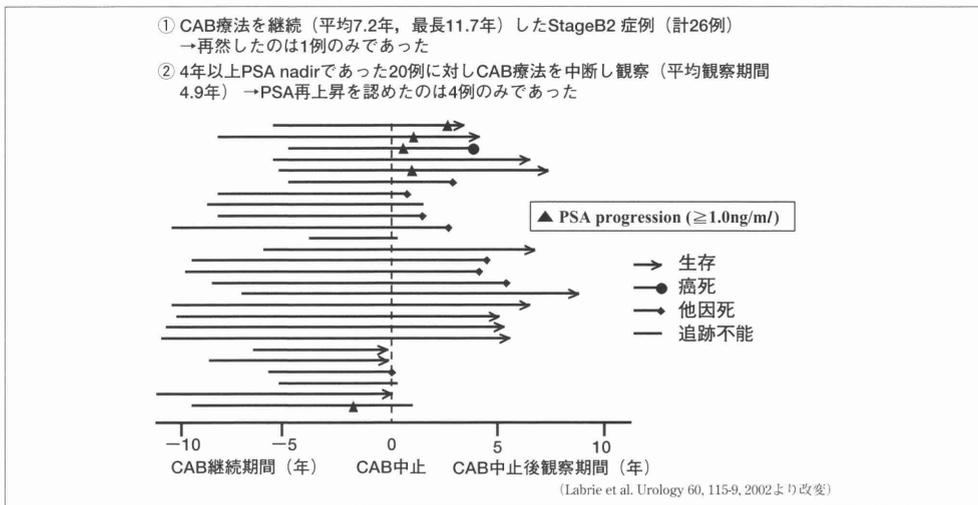


図5 Stage B 前立腺癌に対する長期ホルモン療法の効果(文献6より改変)

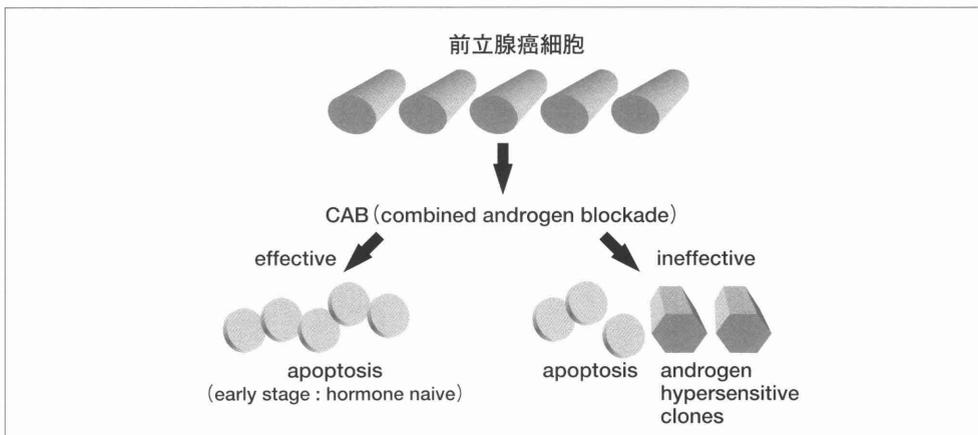


図6 早期前立腺癌に対するホルモン療法の効果の考え方

その後20例でホルモン療法を中止しても、16例(80%)では平均4.9年の観察でPSA上昇を認めず、根治した可能性を指摘している(図5)。この成績から、LabrieらはCAB療法のみで長期にコントロールできる症例や治癒した可能性のある症例が存在し、CAB療法を7~8年継続すれば、それ以降中断しても半数以上がPSA再燃を起こさないことを推測している。

われわれは、これまで前立腺癌はホルモン依存性と非依存性の細胞からなり、3~4年経つとホルモン非依存性の細胞が増加して、ホルモン療法が効果を示さなくなると教えられてきた。しかし、これは進行前立腺癌の話であり、早期例はホルモンナイーブな単一クローンのみで構成されており、CAB療法を行うことで、全ての細胞がアポトーシスに至り、根治できる可能性が高くなると思われる(図6)。

Ⅲ. T1-3 前立腺癌に対するホルモン療法の有効性に関する検討

ホルモン療法単独で根治できる可能性があるとするれば、次に問題となるのは、どのような症例に対してホルモン療法が有効であるかということである。われわれは、これを検証するために過去10年間に全国7施設(筑波大学, 昭和大学, 群馬大学, 岐阜大学, 三重大学, 大阪府立成人病センター, 金沢大学)および、その関連病院でホルモン単独療法を行ったT1c-3の前立腺癌981例に関する臨床検討を行った。初期治療として約半数にCAB療法が行われていた。この結果によると5年および10年癌特異生存率は92.9%と88.1%で比較的良好であった。また、癌特異生存率や非再燃率に影響する因子として、治療前PSA値(≤20 vs 20<), Gleasonスコア(≤7 vs 7<),

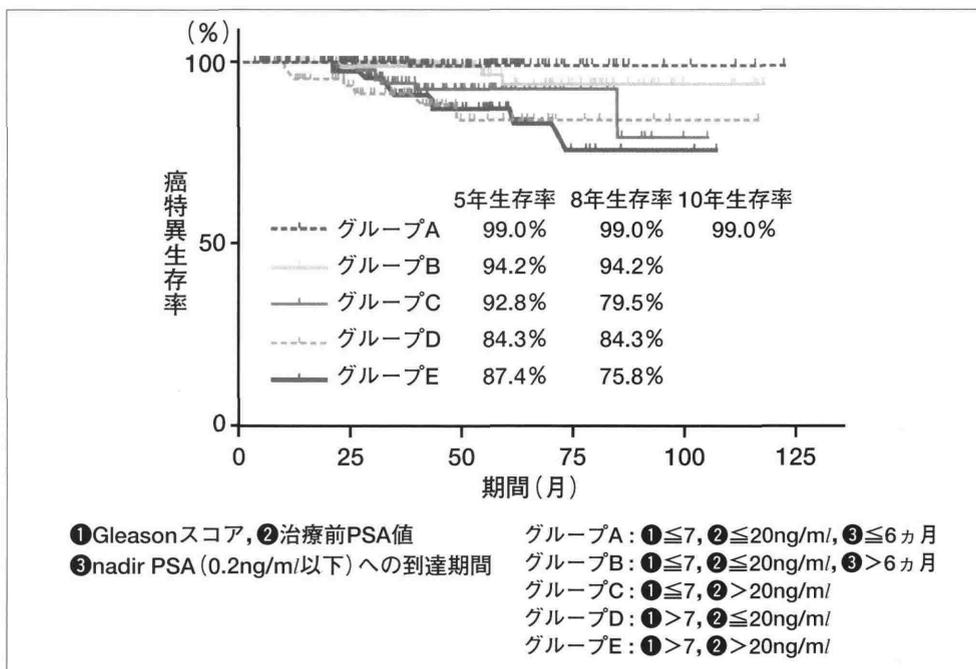


図7 各患者グループによる癌特異生存率
 グループAの10年生存率は99%であったが、CAB療法が施行された症例に限ると10年生存率は100%になった(図は省略)。

表1 機能別 ADAM スコアの比較

	身体スコア(0~5)		精神・心理スコア(0~3)		性機能スコア(0~2)	
	ホルモン群	健康群	ホルモン群	健康群	ホルモン群	健康群
50歳代	0	2.3	0	0.8	2	1.3
60歳代	2.3	2.8	1.0	1.0	1.2	1.7
70歳代	2.1*	3.1	0.6*	1.4	1.0*	1.6
80歳代	3.1	3.3	1.0	1.6	0.6*	1.8

ADAM (Androgen Deficiency in Aging Males) 質問票
 3領域10項目の質問からなり、各項目とも機能低下等がある場合(1点)、ない場合(0点)で、合計0~10点で評価

ホルモン療法群：前立腺癌患者49例
 健康群：老人健診受診者150例

* p < 0.05

(金沢大学附属病院, 根上総合病院)

nadir PSA 値 (≤ 0.2 vs $0.2 <$), nadir 到達期間 (≤ 6 ヵ月 vs 6 ヵ月 $<$) が考えられた(ここで言う nadir は、当時 PSA 測定感度限界であった 0.2 未満のことである)。これらをもとにグループ分けしたところ、Gleason スコア 7 以下、治療前 PSA 値 20ng/ml 以下、nadir PSA への到達期間が 6 ヶ月以内、の 3 つの条件を満たす症例(グループ A)では、10 年癌特異生存率が 99.0% であり(図 7)、CAB 療法を行った症例では 10 年経過しても前立腺癌で死亡する症例を認めなかった。また、このグループに属する患者は全体の約 1/3 を占めていた。したがって、Gleason スコア 7 以下で治療前 PSA 値 20ng/ml 以下の症例に対しては、まずホルモン療法(特に CAB 療法)を

6 ヶ月行い、PSA が 0.2ng/ml 以下に低下した症例にはホルモン療法を継続し、6 ヶ月以内に 0.2ng/ml 以下に低下しなかった症例に全摘術や放射線療法を提示する方法もあり得ると考えられる。ただし、10 年以降の経過は不明であることから、さらに長期の検討が必要であると考えられる。

IV. ホルモン療法による QOL への影響

以上のようにホルモン療法は症例を選べば高い有効性が期待できるといえるが、その一方で、QOL(性機能、骨粗鬆症など)が低下するのではないかという指摘がある。われわれはこの実態を調査するために、前立腺癌のホルモン療法を選択

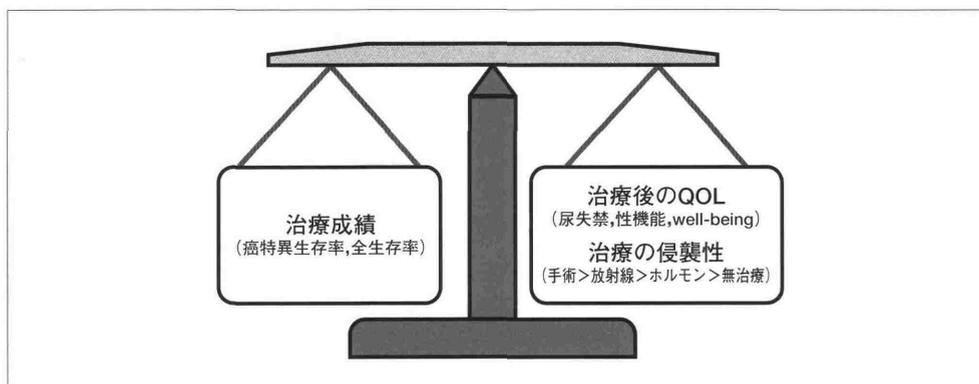


図8 前立腺癌の治療法選択における基本的な視点

した49例と、老人健診を受診したいいわゆる健康な50～80歳の男性150例を対象に、ADAM (Androgen Deficiency in Aging Males) 質問票を用いた看護師による聞き取り調査を行った。この結果によると、全ての年齢層でホルモン療法群のADAMスコアが低下(スコアが低いほうが状態がよいことを示す)し、健康男性よりもむしろQOLが良好に保たれていることが示された。機能別スコアでは(表1)、50歳代の患者で性機能に関する項目(性欲と勃起力の2項目で評価、低下を認める場合は1点、低下を認めない場合は0点)が2点となり、性欲と勃起力の低下を認めたが、60歳以上の患者は、当初の予想に反して健康男性よりも性機能に関する不満が低減していた。これは恐らく、前立腺癌と診断された患者では、健康な生活を送っている男性よりも、夫婦の触れ合い、いたわり合いが増えることで、精神面での充足感が高まり、性機能スコアにより影響を与えているのではないと思われる。この要因については、さらに検討を要するが、いずれにしても、ホルモン療法を行うことで、前立腺癌患者の日常生活全般のQOLが著しく低下することはないという結果であった。

また、骨粗鬆症については、ビタミンKや第三世代のビスホスホネート製剤⁹⁾の投与で進行を防止、あるいは改善することが報告されており、十分に対処が可能であるといえる。

まとめ

以上、早期前立腺癌では症例を慎重に選択すれば、ホルモン療法単独で根治できることが示唆され、ホルモン療法が一定の役割を果たせることが

判明した。また、ホルモン療法は、当初の予想よりQOLへの影響が少なく、治療による侵襲性も低いことから、患者に受け入れやすい治療選択肢の一つになるものと思われる(図8)。

今後さらに検討を加え、日本人の早期前立腺癌治療におけるホルモン療法の位置づけを明確にする必要がある。

文 献

- 1) Labrie F: Medical castration with LHRH agonist: 25 years later with major benefits achieved on survival in prostate cancer. *J Androl*, **25**, 305-313, 2004.
- 2) Messing EM, et al: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med*, **341**, 1781-1788, 1999.
- 3) Bolla M, et al: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*, **360**, 103-108, 2002.
- 4) Matthew R, et al: National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, **95**, 981-989, 2003.
- 5) Wirth M, et al: Immediate therapy in early prostate cancer: results from the bicalutamide (Casodex) EPC program. *Eur Urol*, (Suppl 1), 20-25, 2002.
- 6) Labrie F, et al: Can combined androgen blockade provide long-term control or possible cure of localized prostate cancer? *Urology*, **60**, 115-119, 2002.
- 7) Egawa M, et al: Retrospective study on stage B prostate cancer in the Hokuriku District, Japan. *Int J Urol*, **11**, 304-309, 2004.

8) Kitagawa Y, et al: Pathological effects of neoadjuvant hormonal therapy help predict progression of prostate cancer after radical prostatectomy. *Int J Urol*, **10**, 377-382, 2003.

9) Reed SD, et al: Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer. *J Urol*, **171**, 1537-1542, 2004.