

Title	前立腺癌に対するTotal androgen blockade療法の検討
Author(s)	影林, 頼明; 大園, 誠一郎; 高島, 健次; 吉川, 元祥; 林, 美樹; 金子, 佳照; 丸山, 良夫; 平尾, 佳彦; 岡島, 英五郎
Citation	泌尿器科紀要 (1997), 43(3): 197-201
Issue Date	1997-03
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/115926">http://hdl.handle.net/2433/115926</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 前立腺癌に対する Total androgen blockade 療法の検討

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡島英五郎教授)

影林 頼明, 大園誠一郎, 高島 健次

吉川 元祥, 林 美樹, 金子 佳照

丸山 良夫, 平尾 佳彦, 岡島英五郎

### TOTAL ANDROGEN BLOCKADE FOR PROSTATE CANCER

Yoriaki KAGEBAYASHI, Seiichiro OZONO, Kenji TAKASHIMA,  
Motohiro YOSHIKAWA, Yoshiki HAYASHI, Yoshiteru KANEKO,  
Yoshio MARUYAMA, Yoshihiko HIRAO and Eigoro OKAJIMA  
*From the Department of Urology, Nara Medical University*

To evaluate the usefulness of total androgen blockade (TAB) therapy, we retrospectively studied 45 patients with prostate cancer who received TAB therapy as the first-line treatment. The clinical stage was A<sub>2</sub> in 1 patient, B<sub>1</sub> in 10, B<sub>2</sub> in 9, C in 6, D<sub>1</sub> in 3 and D<sub>2</sub> in 16. Seven, 25 and 13 patients had well, moderately and poorly differentiated adenocarcinomas, respectively. The patients were placed on 1 of 3 TAB regimens: Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist and flutamide (group 1), LH-RH agonist and chlormadinone acetate (group 2) and a surgical castration and flutamide (or chlormadinone acetate) (group 3). The therapeutic effect was evaluated at 12 weeks according to the response criteria in the general rules for clinical and pathological studies on prostatic cancer.

The overall response was partial response (PR) in 35 patients (77.8%), no change (NC) in 6 (13.3%) and progressive disease (PD) in 4 (8.9%). PR was obtained in 81.3, 79.2 and 60% of the patients in groups 1, 2 and 3, respectively. One patient with PD responded briefly to flutamide withdrawal. None of the patients developed any severe adverse effects.

In conclusion, the first-line TAB therapy is effective for prostate cancer with a lower risk than estrogens. Relapsed cases should be followed for flutamide withdrawal syndrome during TAB therapy.

(Acta Urol. Jpn. 43: 197-201, 1997)

**Key words:** Prostate cancer, Total androgen blockade, Anti-androgen withdrawal syndrome

### 緒 言

前立腺癌に対する治療は, antiandrogen 剤を中心とした内分泌療法が行われてきた。しかし, 従来の内分泌療法では, 精巣よりの testosterone をブロックすることに大きな関心が払われ, 約 5% といわれる副腎由来の androgen は free に前立腺細胞に作用する状態であった。低濃度の androgen 環境でも増殖が可能と考えられる androgen 高感受性前立腺癌に対しては, 完全に男性ホルモンの作用をブロックすることにより, 腫瘍の増殖がさらに抑えられることが期待される<sup>1)</sup>。そこで, LH-RH agonist および非ステロイド性の antiandrogen 剤の開発にともない, 精巣由来ならびに副腎由来の双方の androgen をブロックする total androgen blockade (TAB) 療法が提唱され, 前立腺癌の治療として最近注目されている。

そこで, 今回初期治療としての TAB 療法の有用性

について retrospective に検討を行った。

### 対象および方法

1988年12月から1995年11月の間に奈良県立医科大学およびその関連施設において, 組織学的に前立腺癌と診断され, 初期治療として TAB 療法が施行された45例を対象とした。年齢は, 平均75.4歳 (54~89歳), 臨床病期は A<sub>2</sub>: 1例, B<sub>1</sub>: 10例, B<sub>2</sub>: 9例, C: 6例, D<sub>1</sub>: 3例, D<sub>2</sub>: 16例であり, 組織学的分類は高分化型7例, 中分化型25例, 低分化型13例であった。TAB 開始後の観察期間の平均は18.8カ月 (3~66カ月) であった。これらの対象症例を TAB 療法の種類別に, I 群: LH-RH agonist + flutamide による治療群 (16例), II 群: LH-RH agonist + chlormadinone acetate (以下 CMA と略す) による治療群 (24例), III 群: surgical castration + flutamide (2例) あるいは surgical castration + CMA (3例) による治療

群 (5例) の3群に分類した (Table 1).

原則として LH-RH agonist 投与および surgical castration と, flutamide および CMA 投与開始時期は同一とし, 治療開始後12週目での腫瘍マーカー (PSA), 原発巣, 転移巣の近接評価は前立腺癌取扱い規約<sup>2)</sup>による治療効果判定基準に準じて行った.

なお, LH-RH agonist としては酢酸ゴセリン 3.6 mg または酢酸リュープロレリン 3.75 mg のいずれかを用い, 4週間毎に1回皮下投与した. flutamide は 375 mg, CMA は 100 mg を毎日経口投与した.

また, 前立腺全摘除術前の neoadjuvant 療法として TAB 療法を施行した症例が II 群中に5例 (B<sub>1</sub> が3例, B<sub>2</sub> が2例) 含まれており, これらについては病理組織学的にも治療効果を検討した.

さらに, flutamide などは肝機能障害などの副作用の発現があるため全例について3カ月以内に1回は血

液検査を施行した.

## 結 果

### 1. TAB 療法の近接効果

TAB 療法の近接効果判定までの期間は, 治療開始後平均14.9週 (5~26週) であり, その overall response は, 45例中 PR が35例 (77.8%), NC が6例 (13.3%), PD が4例 (8.9%) であった. 治療法別では I 群で16例中13例 (81.3%), II 群で24例中19例 (79.2%), III 群で5例中3例 (60%) に PR がえられた (Table 2).

TAB 療法開始後12週目における PSA 値についての検討では, TAB 療法前後とも正常 PSA 値の症例5例を除く40例中 CR が26例 (65%), PR が7例 (17.5%), NC が4例 (10%), PD が3例 (7.5%) で, 治療法別では I 群で80%, II 群で61.9%が CR であった (Table 3).

Table 1. Patient characteristics treated with total androgen blockade

Group	No. of cases	Age y.o. (Mean)	Clinical stage						Histological differentiation		
			A2	B1	B2	C	D1	D2	Wel.	Mod.	Por.
I	16	55~82 (72.4)	0	2	3	4	2	5	2	7	7
II	24	54~89 (77.1)	0	8	5	2	1	8	5	15	4
III	5	69~87 (77.2)	1	0	1	0	0	3	0	3	2
Total	45	54~89 (75.4)	1	10	9	6	3	16	7	25	13

Group I: LH-RH agonist+Flutamide. Group II: LH-RH agonist+CMA. Group III: Surgical castration+Flutamide or CMA

Table 2. Overall response to total androgen blockade therapy

	Group I No. (%)	Group II No. (%)	Group III No. (%)	Total No. (%)
PR	13 ( 81.3)	19 ( 79.2)	3 ( 60.0)	35 ( 77.8)
NC	2 ( 12.5)	3 ( 12.5)	1 ( 20.0)	6 ( 13.3)
PD	1 ( 6.2)	2 ( 8.3)	1 ( 20.0)	4 ( 8.9)
Total	16 (100 )	24 (100 )	5 (100 )	45 (100 )

Group I: LH-RH agonist+Flutamide. Group II: LH-RH agonist+CMA. Group III: Surgical castration+Flutamide or CMA

Table 3. PSA response (12 weeks after total androgen blockade therapy)

	Group I No. (%)	Group II No. (%)	Group III No. (%)	Total No. (%)
CR	12 ( 80.0)	13 ( 61.9)	1 ( 25.0)	26 ( 65.0)
PR	2 ( 13.3)	3 ( 14.3)	2 ( 50.0)	7 ( 17.5)
NC	1 ( 6.7)	3 ( 14.3)	0	4 ( 10.0)
PD	0	2 ( 9.5)	1 ( 25.0)	3 ( 7.5)
Total	15 (100 )	21 (100 )	4 (100 )	40 (100 )

Group I: LH-RH agonist+Flutamide. Group II: LH-RH agonist+CMA. Group III: Surgical castration+Flutamide or CMA

Neoadjuvant 療法として TAB 療法を施行した 5 症例の overall response はすべて PR で, 摘出標本における組織学的治療効果判定は, grade 0b が 2 例, grade 1 が 2 例, grade 2 が 1 例であった (Table 4).

## 2. TAB 療法における PD および再燃症例の検討

TAB 療法に対し PD であった症例は全体で 4 例 (8.9%) であり, これら 4 例はすべて臨床病期 D<sub>2</sub> 症例で, 分化度は中分化型 3 例, 高分化型 1 例であった. また, PD 症例の治療前 testosterone 値は, 平均 319.8 ng/dl と, NC 症例の平均 335.5 ng/dl, PR 症例の平均 479.3 ng/dl に比し低い傾向 ( $p < 0.1$ ) が認められた (Table 5).

なお, TAB 療法に対し PR であった 35 例中 3 例 (8.6%), NC (すべて 90 日以上経過しているため stable disease) 症例 6 例中 1 例 (16.7%) において再燃が認められた. これら再燃症例の臨床病期や分化度に一定の傾向は認められず, 再燃までの期間は, best response 判定後 3~21 カ月であり, 全例とも PSA の上昇 (nadir の 2 倍以上あるいは連続 2 回の上昇) が最初の再燃徴候であった (Table 5).

また, 再燃症例中 withdrawal syndrome 様の再燃を示した症例が 1 例 (66 歳, 臨床病期 D<sub>2</sub>, 中分化型

腺癌: Relapse case No. 3) 認められた. この症例については flutamide 中止後 70 日で PSA は 150 ng/ml から 51 ng/ml に速やかに低下し, それまで PD であった骨転移巣も中止後は NC で経過したが, 100 日目より PSA は再上昇に転じた (Fig. 1).

## 3. TAB 療法の副作用

TAB 療法後 12 週目のテストステロン値については 45 例中 40 例において測定を行っており, 全例 50 ng/dl 以下であった. 陰萎以外の副作用については 45 例中 6 例 (13.3%) に認められ, その内訳は, TAB 後に GOT, GPT, ビリルビンの上昇などの肝機能障害が flutamide 使用の I 群で 2 例, CMA 使用の II 群で 2 例の計 4 例 (8.9%) において認められ, さらに, I 群において異常発汗および下肢しびれ感がおのおの 1 例ずつ認められた. 肝機能障害が認められた 4 例は flutamide や CMA の中止には至らなかったが, 他の 2 例については, flutamide の投与中止を余儀なくされた.

## 考 察

1941 年に Huggins ら<sup>3)</sup>が前立腺癌に対する去勢術および estrogen 投与の有用性を報告して以来, 前立

Table 4. Cases treated with neoadjuvant total androgen blockade prior to prostatectomy

No.	Age (y.o.)	Stage	Differentiation	Group of TAB	Duration of TAB (Mos)	Histological response
1	68	B2	Mod.	II	3	Grade 0b
2	73	B1	Wel.	II	3	Grade 2
3	70	B1	Mod.	II	3	Grade 1
4	54	B2	Mod.	II	3	Grade 1
5	75	B1	Mod.	II	1	Grade 0b

Group II: LH-RH agonist + CMA

Table 5. Cases with disease progression and relapse PD cases

No.	Age (y.o.)	Stage	Differentiation	Group of TAB	Parameters of progression
1	89	D2	Mod.	II	PSA
2	75	D2	Mod.	III	Prostate, LN, Bone, PSA
3	69	D2	Mod.	I	Prostate
4	83	D2	Wel.	II	Prostate, LN, Bone

### Relapse cases

No.	Age (y.o.)	Stage	Differentiation	Group of TAB	Response	Duration of response (Mos)	The first parameter of relapse
1	70	B1	Wel.	II	PR	3	PSA ↑
2	70	D1	Por.	I	PR	13	PSA ↑
3	66	D2	Mod.	I	PR	8	PSA ↑
4	75	C	Por.	II	NC	21	PSA ↑

Group I: LH-RH agonist + Flutamide. Group II: LH-RH agonist + CMA. Group III: Surgical castration + Flutamide or CMA

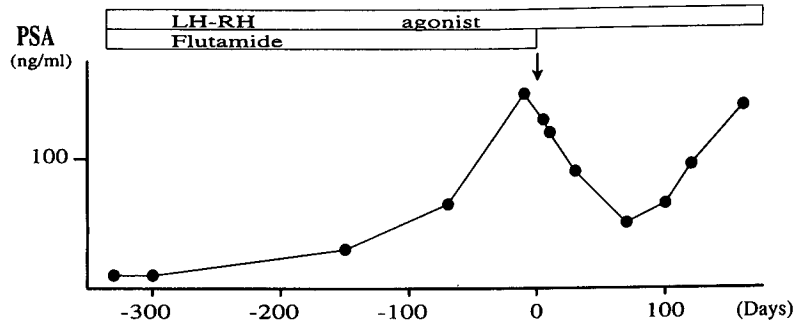


Fig. 1. Serum PSA levels in a case of flutamide withdrawal syndrome. Arrow indicates a point at which flutamide was discontinued.

腺癌，とくに進行前立腺癌の基本的治療として精巢由来の androgen をブロックする内分泌療法がおもに施行されてきた。しかし，最近では，LHRH-agonist<sup>4)</sup> や非ステロイド性 antiandrogen 剤<sup>5)</sup> などの開発にとともに，低濃度の androgen 環境でも増殖できる androgen 高感受性癌の増殖も抑制する目的で，副腎由来の androgen の作用も阻害する TAB 療法が提唱された<sup>1)</sup>。TAB 療法の評価は完全には定まっておらず，従来の内分泌療法に比較して7～15カ月位の生存期間の延長がみられるとの報告<sup>6)</sup>がある一方，TAB 療法は surgical castration 単独療法に比較して，生存期間の明らかな延長は認められなかったという報告もある<sup>7)</sup>。

臨床病期 D<sub>2</sub> の前立腺癌に対する surgical castration + CMA あるいは surgical castration + estrogen 製剤投与による内分泌療法についての島崎ら<sup>8)</sup>の報告では，治療開始時より内分泌療法に対し抵抗性を示す症例が約20%あり，残りの80%は stable ないしはこれより良い効果を示すとしている。今回のわれわれの検討における初期治療としての TAB 療法の有効性は，平均14.9週目の判定で PR 77.8%，NC 13.3%，PD 8.9%であった。しかし，臨床病期 D<sub>2</sub> 症例に限って検討を行うと，16例中4例（25%）が PD となり，島崎らの報告とほぼ同等の結果であった。

LH-RH agonist 単独療法における前立腺癌初期治療の効果は，CR+PR が51～64%，PD が12～16%と報告されており<sup>9,10)</sup>，今回のわれわれの検討における TAB 療法の方が若干有効率は高かった。また，TAB の治療法別による有効率については，I 群 (LH-RH agonist + flutamide) と II 群 (LH-RH agonist + CMA) の比較において overall response に差はみられなかったが，PSA の response では I 群の方がやや優れている印象を受けた。しかし，いずれの比較においても各群間の患者背景が同一ではないため，TAB 療法の他のホルモン療法に対する有用性や，TAB 療法における治療法別の有効性を論じるに

は，randomized trial により対象症例の背景因子を統一し，さらに症例数を増やした追加検討が今後必要と考えられる。

前立腺全摘術前の neoadjuvant 療法としての TAB 療法の報告は1989年頃から始まり<sup>11)</sup>，現在までに数多くの報告がみられる<sup>12,13)</sup>。CR がえられた頻度については，4～29.4%<sup>11-14)</sup>とされているが，今回の自験例の検討において，neoadjuvant TAB 療法の5例はいずれも CR には至っていなかった。しかし，Sassine ら<sup>13)</sup>の報告同様，高分化な前立腺癌に TAB 療法の効果がより強く認められた。

進行前立腺癌の場合，内分泌療法開始後の観察期間の延長とともに非再発率は徐々に低下し，治療後5年で制癌されているものは約40%になるとされている<sup>8)</sup>。われわれの検討症例においても今後観察期間が延長するに従って再燃例は増加するものと予想されるが，TAB 療法開始後平均18.8カ月の観察期間で4例 (best response 判定後3～11カ月) に再燃が認められ，うち1例は flutamide 中止後70日で PSA 値が66%の低下を示し，flutamide withdrawal syndrome と考えられた。Kelly ら<sup>15)</sup>は1993年に TAB 療法中再燃前立腺癌症例のなかに flutamide 投与中止後緩解のみられる症例を報告し，赤倉ら<sup>16)</sup>は surgical castration + CMA による治療中の再燃前立腺癌のなかにも CMA 投与中止後緩解の認められた症例を報告した。TAB 療法中このような antiandrogen withdrawal syndrome が認められる頻度は再燃症例の40～75%<sup>6,16,17)</sup>にのぼると報告されており，TAB 療法中の再燃症例に対しては，antiandrogen 剤を中止して見ることが再燃に対する治療の選択肢の一つになると考えられる。

前立腺癌に対する内分泌療法の重篤な副作用としては，女性ホルモン剤によるものの頻度が高く，なかでも心血管系の副作用の出現が高頻度で，心疾患20.2%，体液貯留14.7%，高血圧13.8%と報告されている<sup>18)</sup>。女性ホルモン剤に比較すると LH-RH agonist や antiandrogen 製剤の副作用は比較的軽度とさ

れており<sup>8,19)</sup>, われわれの検討においても陰萎以外では全体の13.3%に肝機能障害(8.9%)などの副作用が認められたにすぎなかった。しかし, flutamideの副作用<sup>20)</sup>としてあまり報告のみられない異常発汗と下肢のしびれ感を訴え, 継続投与中止を余儀なくされた症例が各1例ずつに認められ, 今後 flutamideの使用にあたっては肝機能障害を含めて注意が必要と考えられた。

### 結 語

前立腺癌の初期治療として TAB 療法は, 従来の内分泌療法と比較してほぼ同等の有効率がえられ, 副作用の出現頻度は女性ホルモン剤に比較し低かった。また, TAB 療法中の再燃の際には withdrawal syndrome を考慮する必要があると考えられた。

本論文の要旨は, 第84回日本泌尿器科学会総会において発表した。

### 文 献

- 1) Labrie F, Belanger A, Simard J, et al.: Combination therapy for prostate cancer. endocrine and biologic basis of its choice as new standard first-line therapy. *Cancer* **71**: 1059-1067, 1993
- 2) 泌尿器科・病理. 前立腺癌取扱い規約. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 第2版, 金原出版, 東京, 1992
- 3) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. I. the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* **1**: 293-297, 1941
- 4) Borgmann V, Hardt W, Schmidt-Gollwitzer M, et al.: Sustained suppression of testosterone production by the luteinising-hormone releasing-hormone agonist buserelin in patients with advanced prostate carcinoma. *Lancet* **1**: 1097-1099, 1982
- 5) Jacobo E, Schmidt JD, Weinstein SH, et al.: Comparison of flutamide (SCH-13521) and diethylstilbestrol in untreated advanced prostatic cancer. *Urology* **8**: 231-233, 1976
- 6) Dupont A, Gomez J-L, Cusan L, et al.: Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol* **150**: 908-913, 1993.
- 7) Jørgensen T, Tveter KJ and the members of the SPCG-2 group: Total androgen suppression: experience from the Scandinavian prostatic cancer group study No. 2. *Eur Urol* **24**: 466-470, 1993
- 8) 島崎 淳, 秋元 晋, 正井基之: 従来の内分泌療法. *泌尿器外科* **5**: 1203-1210, 1992
- 9) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, ほか: 前立腺癌内分泌療法—LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex<sup>®</sup>) と去勢術あるいはエストロゲン療法との臨床比較試験—. *泌尿紀要* **34**: 1853-1863, 1988
- 10) 新島端夫, 阿曾佳郎, 赤座英之, ほか: 共同研究による徐放性 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
- 11) Monfette G, Dupont A and Labrie F: Temporary combination therapy with flutamide and tryptex as adjuvant to radical prostatectomy for the treatment of early stage prostate cancer. In: early stage prostate cancer: diagnosis and choice of therapy. Edt. by Labrie F, et al., pp. 41-51, Elsevier Science Publishers B.V., New York, 1989
- 12) Labrie F, Dupont A, Gomez JL, et al.: Beneficial effect of combination therapy administered prior to radical prostatectomy. *J Urol* **149**: 348A, 1993
- 13) Sassine AM and Schulman CC: Neoadjuvant hormonal deprivation before radical prostatectomy. *Eur Urol* **24** (Suppl): 46-50, 1993
- 14) 古瀬 洋, 石川 晃, 増田宏昭, ほか: LH-RH agonist neoadjuvant therapy で完全消失をえた前立腺癌の1例. *泌尿紀要* **41**: 485-488, 1995
- 15) Kelly WK and Scher HI: Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol* **149**: 607-609, 1993
- 16) 赤倉功一郎, 秋元 晋, 大木健正, ほか: 本邦前立腺癌におけるアンチアンドロゲン除去症候群. *日泌尿会誌* **87** (予稿集): 237, 1996
- 17) Scher HI and Kelly WK: Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer: *J Clin Oncol* **11**: 1566-1572, 1993
- 18) 大石賢二, 荒井陽一, 竹内秀雄, ほか: 前立腺癌にたいする女性ホルモン療法の副作用: 京大泌尿器科症例109例の臨床統計的観察. *泌尿紀要* **39**: 23-28, 1993
- 19) 大石賢二, 吉田 修: 前立腺癌とホルモン療法. *癌と化療* **20**: 2300-2305, 1993
- 20) 藤原豊博: Pure antiandrogen 剤. フルタミド (オダイン<sup>®</sup>錠) の基礎と臨床. *新薬と臨* **44**: 400-417, 1995

(Received on September 2, 1996)  
(Accepted on November 12, 1996)