

- 本語版の開発：翻訳と文化的適合. 日泌尿会誌, **96**, 657—669, 2005.
- 10) Shmueli A.: The relationship between the visual analog scale and the SF-36 scales in the general population: an update. *Med. Decis. Making*, **24**, 61—63, 2004.
 - 11) König H.H., Born A., Matschinger H., Heinrich S., Riedel-Heller S.G., Angermeyer M.C. and Roick C.: Validity and responsiveness of the EQ-5D in assessing and valuing health status in patients with anxiety disorders. *Health Qual. Life Outcomes*, **8**, 47, 2010.
 - 12) 日本泌尿器科学会：前立腺がん検診ガイドライン，金原出版，東京，2006.
 - 13) Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N.J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S.B. and de Haes J.C.: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Natl. Cancer Inst.*, **85**, 365—376, 1993.
 - 14) Cella D.F., Tulsky D.S., Gray G., Sarafian B., Linn E., Bonomi A., Silberman M., Yellen S.B., Winicour P. and Brannon J.: The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J. Clin. Oncol.*, **11**, 570—579, 1993.
 - 15) Esper P., Mo F., Chodak G., Sinner M., Cella D. and Pienta K.J.: Measuring quality of life in men with prostate cancer using Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate instrument. *Urology*, **50**, 920—928, 1997.
 - 16) Litwin M.S., Hays R.D., Fink A., Ganz P.A., Leake B. and Brook R.H.: The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Med. Care*, **36**, 1002—1012, 1998.
 - 17) Wei J.T., Dunn R.L., Litwin M.S., Sandler H.M. and Sanda M.G.: Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology*, **56**, 899—905, 2000.

EVALUATION OF UTILITY INDEX OF QUALITY OF LIFE (QOL) IN PROSTATE CANCER PATIENTS:
COMPARISON OF QOL UTILITY INDEX EuroQol-5D (EQ-5D) AND VISUAL ANALOGUE SCALE (VAS)
WITH HEALTH-RELATED QOL QUESTIONNAIRES SF-36 AND EPIC

Koichiro Akakura¹⁾, Kanako Matsuzaki¹⁾, Takashi Kobayashi¹⁾, Hiroki Kitoh¹⁾, Ken-ichi Mizoguchi¹⁾,
Grace Tomikawa¹⁾, Tomoyuki Takura²⁾ and Koichi Kawabuchi³⁾

¹⁾*Department of Urology, Tokyo Kosei Nenkin Hospital*

²⁾*Department of Health Economics and Industrial Policy, Osaka University Graduate School of Medicine*

³⁾*Public Health Department of Health Science Policies, Health Care Economics,
Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Abstract:

(Purpose) For the management of patients with localized prostate cancer, a number of therapeutic options are available. To compare the therapeutic modalities, it is important and necessary to evaluate economical aspects based on cost-effectiveness analysis. In addition, the survival time adjusted by quality of life (QOL), quality adjusted life year (QALY), is more reliable than the crude survival time. Thus, the usefulness of the commonly used QOL utility indexes, EuroQol-5D (EQ-5D) and visual analogue scale (VAS, 0–100 points), was investigated in prostate cancer patients.

(Patients and methods) A total of 81 patients with prostate cancer were included. The patients were asked to answer the four sets of questionnaires (EQ-5D, VAS, SF-36 and EPIC). The QOL utility indexes (EQ-5D and VAS) were evaluated in relation to the general and prostate cancer-specific QOL questionnaires (SF-36 and EPIC, respectively).

(Results) The results of EQ-5D and VAS were significantly correlated to all domains of the general QOL questionnaire (SF-36). On the contrary, no remarkable relationship of EQ-5D and VAS was observed with any domain (urinary, bowel, sexual or hormonal) of the prostate cancer-specific QOL questionnaire (EPIC). There was significant and close correlation between the actual values of VAS and the estimates of VAS calculated from SF-36 data ($R = 0.53$, $p < 0.0001$).

(Conclusions) The QOL utility indexes (EQ-5D and VAS) are pertinent to evaluation of QOL utility index in prostate cancer patients and can be utilized for cost-utility analysis. It is suggested that the accumulated data of SF-36 could be used by conversion to QOL utility index.

(Jpn. J. Urol 102(1): 9-13, 2011)

Keywords: prostate cancer, cost-effectiveness analysis, QALY (quality adjusted life year)

Received: May 12, 2010, Accepted: August 12, 2010

© 2011 Japanese Urological Association

厚生労働省研究班 ガイドラインの問題点と 日本泌尿器科学会ガイドラインの要点

赤倉功一郎

東京厚生年金病院泌尿器科

はじめに

我が国においては、前立腺がんの罹患率および死亡率はともに増加傾向にあり、2020年には前立腺がん死亡数は2000年の2.8倍に増加すると推測されている。増加する前立腺がんへの対応策として、全国各地の泌尿器科医を中心に多くの医療関係者や事務担当者の努力によって、前立腺がん検診が普及してきた。2006年には71.2%の市町村で前立腺がん検診が実施されるようになった¹⁾。このような状況下で、厚生労働省研究班において、平成18～19年度に前立腺がん検診ガイドライン作成が計画された²⁾。そのドラフト案は泌尿器科委員には同意できない内容であったため、泌尿器科委員5名が途中で辞任する事態となった。そして、日本泌尿器科学会によって別個のガイドラインが作成された³⁾。

厚生労働省研究班ガイドライン

厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班(祖父江・濱島班)では、これまでに大腸がん、胃がん、肺がんの検診ガイドラインを作成してきた。平成18～19年度に前立腺がんが取り上げられ、研究班が組織された。研究班は、主任・分担研究者10名、研究協力者11名の計

21名より構成され、うち5名が泌尿器科医であった。ガイドラインの作成方法として、文献検索および個別研究の評価を行い、それに基づいて証拠のレベルが決定され、推奨グレードの表現が定められた。

議論の結果として、

- ① PSAは早期診断に有用な検査であること
- ② PSAは精度が高く、がん発見効率の良い検査であること
- ③ 検診発見がんは早期がんが多く予後良好であること
- ④ 無作為化比較対照試験では、PSA検診による死亡率減少効果を証明できていないこと
- ⑤ 過剰診断や生検・治療による合併症について検証する必要があること
- ⑥ 受診者への説明と同意に基づいて、検診を行う必要があること

などの点では、ほぼ全員の委員の間で合意が得られた。

一方、PSA検診に関して、「死亡率減少効果を検討した複数の直接的証拠を認めたが、一貫した結果が認められなかった」とされ、「過剰診断、精密検査の合併症および治療による合併症を認めた」こととあわせて、「死亡率減少効果の有無を判断する証拠が現状では不十分で

あるため、現在のところ対策型検診として実施することは勧められない。一定の評価を得るまで公共政策として取り上げるべきではなく、現在実施している場合、その継続の是非を再検討すべきである」として、事実上の住民検診中止勧告が提案された²⁾。

しかし、この結論には、多くの点で問題があると考えられる(表1)。研究結果の一致性を過度に要求するため、古い年代のnegative論文があると、いつまでも結果が一致しないこととなる。また、研究の質に問題があるために有意差がでなかった研究はnegativeとみなされてしまう。チロル研究⁴⁾のように死亡率減少効果を強く示唆する質の高い地域相関・時系列研究を軽視し、質の低い他の研究を採用することで、一貫した結果がないと結論している。また、研究の内容よりも方法論で評価するためにケベック研究³⁾をnegativeな結果の無作為化比較対照試験としているが、むしろpositiveなコホート研究として評価すべきと考えられる(図1)。

前立腺がんは進行が緩徐であり、また欧米ではPSA検査がすでに広く普及しているために、無作為化比較対照試験による死亡率減少効果の証明には限界があると考えられる。しかし、無作為化比較対照試験による死亡率減少に固執しているため、すでに証明されてい

表1 ●厚生労働省研究班ガイドラインの問題点

<ul style="list-style-type: none"> ・研究の質の評価に問題あり ・死亡率減少効果のみに固執 ・ガイドライン公表の社会的影響を配慮せず ・臨床感覚の欠如 ・何故、この時期に前立腺がん検診をとりあげたのか?

る進行がんの減少効果(図2)⁶⁾を軽視している。さらに、ガイドライン公表による社会的影響を配慮していない。すなわち、一般市民にPSA検査そのものの有用性に対する疑義を生じさせたり、構築されつつあるPSA検診システムを崩壊させてしまうことの重大性を認識していない。そして、骨転移に苦しむ患者に対する無理解、無治療経過観察に関する知識不足、前立腺生検の有害事象の過剰評価など、臨床感覚の欠如がうかがわれる。最後に、前立腺がんへの対策として、検診システムが全国で普及しつつある現状で、乳がん・子宮がん・肝がんよりも先に前立腺がんを取り上げた理由が、理解できない。現在欧米で大規模無作為化比較対照試験が進行中で数年以内にその結果が公表される予定であり、それまでガイドライン作成を待つべきであったと考える。

以上のような要因を根拠にして、泌尿器科委員から、「最新の時系列研究での死亡率減少効果、無作為化比較対照試験での転移がん(進

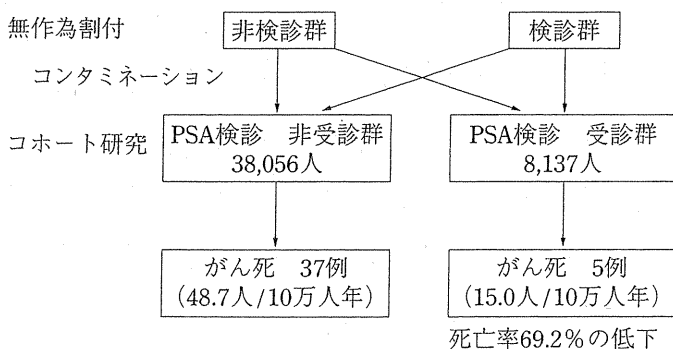


図1 ● PSA 検診の効果：ケベック研究 (Labrie, Prostate, 1999)

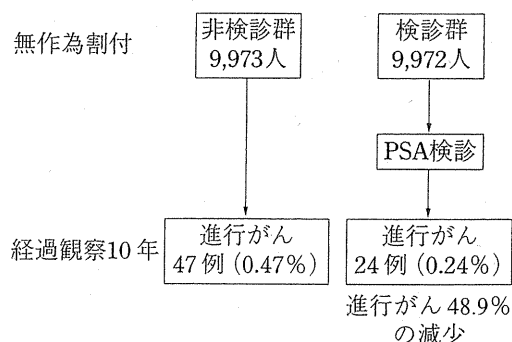


図2 ● PSA 検診の効果：無作為化比較試験 (スウェーデン) (Aus, Eur Urol, 2007)

行がん)の罹患率低下効果など、死亡率減少効果を示唆する結果がでていたため、対策型検診としての受診機会を維持すべきである。しかし、現在重要な研究が進行中であるため、「現時点での推奨度は確定できない(判定保留)」とする意見の併記が要望された。しかし、この要望は受け入れられず、泌尿器科委員5名全員が辞任する事態となった。また、公開フォーラムが開催されドラフト案に対してさまざまな意見がだされたが、ドラフト案はほとんど修正されずにそのまま出版される結果となった。

日本泌尿器科学会ガイドライン

わが国における前立腺がんの罹患率・死亡率は上昇しており、さらに増加すると予測されている。70%以上の市町村でPSA検診が導入されたとはいえ、個人の検診暴露率は10%以下にすぎない。また、前立腺がん死亡率は増加し続けており、発見される前立腺がんの約30%は骨転移を伴うものであることから、最も効果が期待できる対策を早急に講じることが求められる。欧米で進行中の無作為化比較対照試験の結果が明らかとなるまでは推奨度は確定できず(判定保留)、住民検診での受診機会を維持すべきである。そこで、「前立腺がんのわが国における現状と将来予測、検診の

受診による利益と不利益を広く住民に啓発した上で、受診希望者に対して最適な前立腺がん検診システムを提供し、50歳以上の男性のPSA検診を推奨する」と結論した³⁾。そして、受診者に適切に情報を提供する目的で、検診受診前と受診後に2段階にわけてファクトシートを用いた説明と同意を得ることを提案した。

また、前立腺生検の有害事象に関して、日本泌尿器科学会基幹教育施設を対象として、実態調査が行われた⁷⁾。2004～2006年の期間に548施設で施行された前立腺生検212,065件において、肉眼的血尿は12%、38℃以上の発熱は1.1%にみられたが、敗血症は0.07%、入院治療を要したのは0.69%であった。現在わが国で行なわれている前立腺生検は、比較的安全であることが示された。

さらに、過剰診断への対策としてPSA監視療法による無治療経過観察が提唱されていることも特筆すべきである⁸⁾。進行の遅い微小がんにおいては、治療介入を行わずにPSAを定期的に測定して経過を観察することも選択肢の一つとなりえる。

2つの前立腺がん検診ガイドラインを比較すると、合意点はあるものの、各研究の評価や臨床的重要性への認識などの点に大きな違いがあり、結果としてPSA検診の推奨度が異なるものとなった(表2)。

表2 ● 2つのガイドラインの比較

	厚生省研究班	泌尿器科学会
PSAによる早期発見	可能	可能
検診発見がんの予後	良好	良好
死亡率減少効果 RCT	未解決	未解決
コホート/時系列/地域相関	結果一貫せず	有効性を示唆
転移がん減少効果 RCT	無視	重要視
生検の有害事象	過大評価	新たに検証
過剰治療	過大評価	無治療も考慮
社会的影響	無視	配慮
受診者への説明と同意	必要	必要
PSA検診の推奨度	中止勧告	推奨

結 語

厚生労働省研究班および日本泌尿器科学会による2つのガイドラインが並立し現場の混乱が危惧される。しかし、国民の健康増進に寄与し、多様化する国民のニーズに応えていくためには、最適の前立腺がん検診システムを構築していくことが重要と思われる。

文 献

- 1) 前立腺研究財団：前立腺がん検診市町村別実施状況：2006年10月調査. 2007.
- 2) 平成19年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班：有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン. 2008.
- 3) 日本泌尿器科学会：前立腺がん検診ガイドライン. 金原出版, 東京, 2008.
- 4) Bartsch G, et al.: Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int.* 101: 809-816, 2008.
- 5) Labrie F, et al.: Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 38: 83-91, 1999.
- 6) Aus G, et al.: Prostate cancer screening decreased the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer-results from a prospective, population-based randomized controlled trial. *Eur. Urol.* 51: 659-664, 2007.
- 7) Kakehi Y, et al.: Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy: a nation-wide survey in Japan. *Int. J. Urol.* 15: 319-321, 2008.
- 8) Kakehi Y, et al.: Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 38: 122-128, 2008.

前立腺がんに対する内分泌療法

赤倉功一郎

キーワード 前立腺がん 内分泌療法 再燃

はじめに

前立腺がんは通常アンドロゲン依存性を示し、アンドロゲンの存在下にかん化し増殖する。そして、アンドロゲン抑制による内分泌療法を施すと、がん細胞は死滅し腫瘍は縮小する。1940年代に Huggins らが内分泌療法の有用性を提唱し¹⁾ノーベル賞を受賞して以来今日まで、進行前立腺がん治療の第一選択は内分泌療法である。内分泌療法の初期効果は目覚ましいが、時を経てアンドロゲン依存性を喪失して治療抵抗性となり再燃することが大きな問題である。内分泌療法の問題点の克服や治療成績向上を目指して、さまざまな工夫が行われてきた。

I. 内分泌療法の原理と限界

前立腺がんにおいてはアンドロゲンの刺激によりがん細胞が増殖する²⁾。そして、アンドロゲンの作用を抑制すると、アポトーシスが誘導されてがん細胞が死滅し、腫瘍は退縮する。したがって、前立腺がんに対する内分泌療法の本体はアンドロゲン作用の抑制である。臨床上も内分泌療法は、ほとんどの前立腺がん患者に骨転移痛の軽減や腫大した前立腺の縮小などの著明な治療効果を表す。

内分泌療法を継続していると、時を経て腫瘍は治療抵抗性となりアンドロゲンなしでも再増

殖を始める。この現象を再燃（内分泌療法不応がんへの進行）と呼び、進行前立腺がん治療において最大の問題である。PSA (prostate specific antigen；前立腺特異抗原)再燃とは、血清PSAの3回連続上昇、臨床的再燃とは臨床症状の増悪や画像上の増悪または新病変の出現として定義される。転移がんにおいては内分泌療法後2~3年で再燃を来することが多く、5年生存率は20~30%と不良である。

II. 内分泌療法の適応

転移を有する進行前立腺がん患者に対しては内分泌療法が第一選択である。

局所がんの治療選択に関して、アメリカの National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインによれば内分泌療法は適応外とされ、根治手術、放射線療法や無治療経過観察が行われることが多い。

しかし、わが国においては高齢者の局所がんに対して、しばしば内分泌療法が施行される。日本人患者では、がんを無治療で経過観察することが受容されがたいことや、内分泌療法による性機能障害に抵抗感が少ないことを反映しているものと推測される。

また、高リスクの局所がんに対しては、根治手術ないし放射線治療の補助療法として内分泌療法を併用する場合がある。

Endocrine Therapy for Prostate Cancer

Koichiro Akakura : Department of Urology, Tokyo Kosei Nenkin Hospital

東京厚生年金病院泌尿器科部長

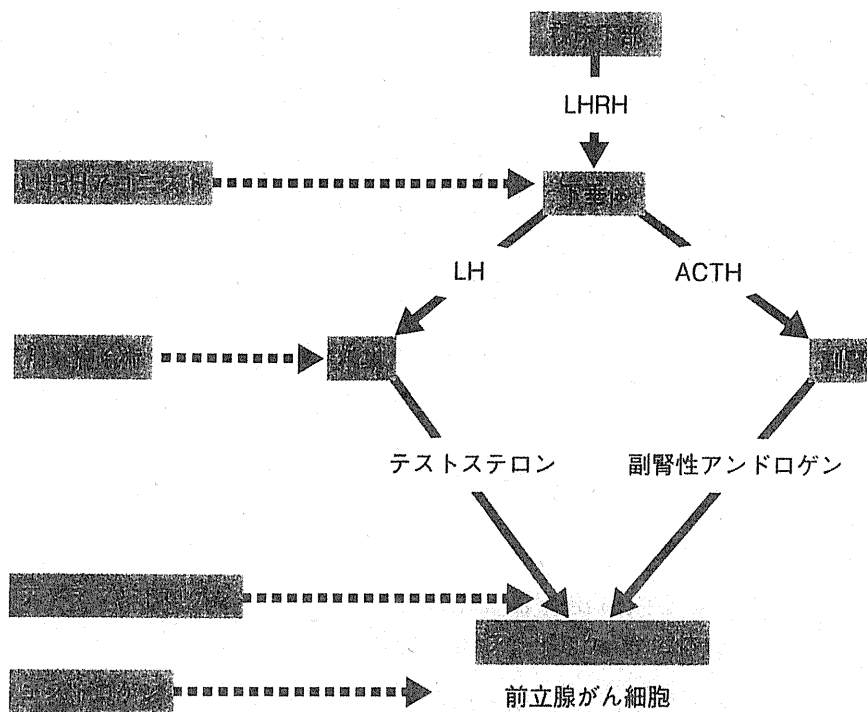


図1 内分泌療法の作用点

Ⅲ. 内分泌療法の方法

アンドロゲンのうち、血液中で最も高濃度に存在し重要なのはテストステロンであり、その90%は精巣由来である。視床下部から黄体化ホルモン放出ホルモン (luteinizing hormone-releasing hormone; LHRH) が分泌され、下垂体での黄体化ホルモン (luteinizing hormone; LH) の合成分泌を刺激する。そして、LHは精巣に働いてテストステロンの合成分泌を促進する。

一方、副腎由来のアンドロゲンは、下垂体の副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone; ACTH) により制御されている (図1)。

内分泌療法の方法および機序としては、血中アンドロゲンの除去・低下、前立腺におけるアンドロゲン作用の拮抗、前立腺がん細胞への直接作用などがあり、用いられる手法や薬剤もさまざまである (図1)。

1. アンドロゲン除去療法

血中テストステロンを去勢域に低下させる方

法として、両側精巣摘除術による外科的去勢あるいはLHRHアゴニストによる内科的去勢が施行される (図1)。LHRHアゴニストは一過性にLHおよびテストステロンを上昇させるが、その後にLHRH受容体のダウンレギュレーションを引き起こしてLHおよびテストステロンが著明に抑制される。わが国では1か月あるいは3か月用の徐放製剤が発売されている。LHRHアゴニスト治療直後のテストステロンの一過性上昇に伴って、骨痛や排尿障害の悪化、さらには脊髄圧迫や尿閉などを生じる危険があり (フレアアップ現象)、その予防にはアンチアンドロゲンの併用が有用である。

2. アンチアンドロゲン単独療法

アンチアンドロゲンは前立腺細胞においてアンドロゲン受容体を競合阻害する薬剤である (図1)。非ステロイド性アンチアンドロゲンの単独療法では、血中テストステロンは低下せず勃起や性機能の温存、骨塩量の維持などの利点がある。しかし、治療効果はアンドロゲン除去療法よりも劣るとされ、転移がんに対して行わ

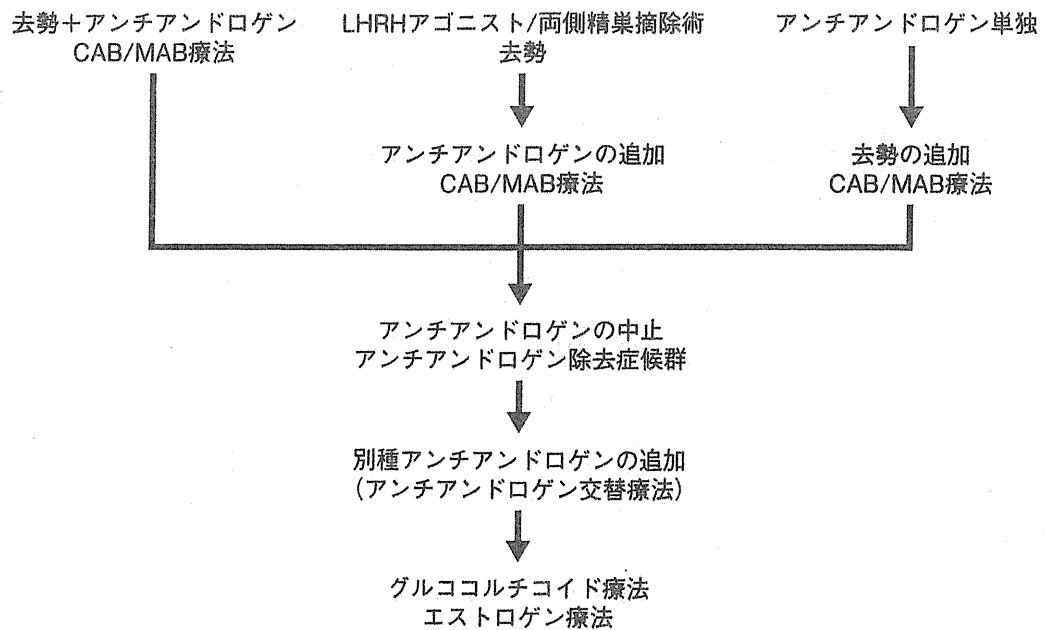


図2 内分泌治療の進め方

れることは少ない。

そこで、局所がんへの補助療法として、アンチアンドロゲン単独療法の有効性が調べられた。局所進行がんでは予後を改善したが、局所限局がんでは有益性は認められなかった³⁾。

3. CAB/MAB 療法

前立腺がんの内分泌療法として血中テストステロンの抑制（去勢）だけでは治療効果は不十分であるという仮説に基づいて、去勢とアンチアンドロゲンを併用するCAB/MAB(combined/maximum androgen blockade) 療法が提唱された(図2)。TAB(total androgen blockade)療法とも呼ばれている。その後、各種のアンチアンドロゲンにより特有の作用があることが判明し、併用するアンチアンドロゲンによって治療成績が異なることが分かってきた。

CAB/MAB 療法と去勢単独とを比較した複数の無作為化比較試験の結果を統合再評価したメタアナリシス研究が行われた⁴⁾。非ステロイド性アンチアンドロゲンであるフルタミドやニルタミドを用いたCAB/MAB 療法は、去勢単独と比較してわずかながら有意に生存期間を延長したが、ステロイド性アンチアンドロゲンである

酢酸シプロテロンによるCAB/MAB 療法はむしろ全生存率を悪化させた。また、非ステロイド性アンチアンドロゲン、ビカルタミドを用いたCAB/MAB 療法では優れた治療成績が報告された⁵⁾。

4. 二次内分泌療法 (図2)

去勢とアンチアンドロゲンを併用するCAB/MAB 療法で治療されてきた患者が、再燃を来して病状の増悪やPSAの上昇をみた際に、アンチアンドロゲンを中止すると臨床所見の改善やPSAの低下を認めることがある⁶⁾。フルタミド、ビカルタミド、酢酸クロルマジノンなど多くのアンチアンドロゲンにおいてみられる現象であり、アンチアンドロゲン除去症候群と呼ばれている。この現象は、アンドロゲン受容体の遺伝子変異によって受容体のリガンド特異性に変化が生じたことが原因の1つであると推測されている。

また、CAB/MAB 療法後の再燃例で、使用してきたアンチアンドロゲンを別の種類に変更するアンチアンドロゲン交替療法が奏効することがある⁷⁾。各種のアンチアンドロゲンによってそれぞれ特有の作用があることに起因する効果

であると考えられている。

さらに、グルココルチコイド療法やエストロゲン療法などが有効な場合があるが、奏効期間は限定的である。

5. 間欠的内分泌療法

内分泌療法の感受性をより長く維持することや、有害事象の軽減およびQOL向上を目指して、間欠的内分泌療法が試みられている⁸⁾。内分泌療法の施行と中断を間欠的に繰り返す治療法である。治療成績の優劣については、いまだ結論が出ていない。しかし、有害事象やQOL、コストの点では間欠的療法が優れており、選択肢の1つとして考慮可能であるとの意見がある。

6. 遅延内分泌療法

症状のない前立腺がん患者において、内分泌療法を即時に開始しても(即時内分泌療法)、症状発現まで待っても(遅延内分泌療法)、最終的に生命予後は変わらないという見解もある。しかし、全生存期間への効果については意見が一致していないものの、即時内分泌療法では生化学的および臨床的再燃までの期間を延長することは間違いない⁹⁾。

IV. 補助療法としての内分泌療法

局所がんに対して根治療法を施行する場合に、治療成績の向上を目指して内分泌療法の併用が試みられた。根治手術前のネオアジュバント内分泌療法の予後改善効果は証明されていない。ただし、根治手術によりリンパ節転移が検出された例においては、術後即時にアジュバント内分泌療法を開始することで生存率の改善をみることが報告された¹⁰⁾。

一方、放射線外部照射療法においては、高リスクがんでは内分泌療法の併用(照射前ないし照射後)によって治療成績が有意に改善することが示された¹¹⁾。

V. QOLと有害事象

内分泌療法は、局所がんではQOLに大きな影響はないが、転移がんでは治療により症状が軽快するためにQOLが改善する。

内分泌療法の有害事象として、勃起障害をはじめとする男性機能障害は、ほぼ必発である。さらに、顔面紅潮やほてり(ホットフラッシュ)、抑うつなどを発現することがある。また、代謝性疾患や心血管系疾患のリスクを増加させることも指摘されている。前立腺がん患者は高齢者であることが多く、骨転移を来す頻度が高い。また、内分泌療法によるテストステロンおよびエストロゲンの低下に起因する骨塩量減少(骨粗鬆症)も加わって、骨折のリスクが増大する。さらに、内分泌療法は筋力低下や貧血を来して転倒の危険を増すことになる。

ホットフラッシュに対しては、酢酸クロルマジノンやエストロゲンが有効である。ビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸が、骨転移を有する内分泌療法抵抗性前立腺がん患者において、病的骨折などの骨関連事象の発生を有意に抑制することが示された。

おわりに

進行前立腺がん治療の第一選択はアンドロゲン作用を抑制する内分泌療法である。また、局所がんに対しても、主治療ないし補助療法として内分泌療法を施行することがある。内分泌療法の初期治療効果は目覚ましいが、時を経て腫瘍はアンドロゲン依存性を喪失して再燃を来すことが治療上の問題点である。

内分泌療法の方法として、アンドロゲン除去療法(去勢)のほかに、アンチアンドロゲン単独療法、CAB/MAB療法、間欠的内分泌療法などが行われている。さらに、二次内分泌療法として、アンチアンドロゲンの中止、アンチアンドロゲン交替療法、グルココルチコイド療法、

エストロゲン療法などが試みられる。

内分泌療法の有害事象として、勃起障害をはじめとする男性機能障害、顔面紅潮やホットフラッシュ、抑うつ、骨塩量減少による骨粗鬆症、代謝性疾患や心血管系疾患のリスク増加などが生じることがある。

..... 文 献

- 1) Huggins C, 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* 1941 ; 1 : 293-297.
- 2) Bruchofsky N : Androgens and anti-androgens. eds Holland JF, Frei E, Bast RC, *et al*, In *Cancer Medicine*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1993 ; 884-896.
- 3) McLeod DG, Iversen P, See WA, *et al* : Bicalutamide 150mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006 ; 97 : 247-254.
- 4) Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group : Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer : an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000 ; 355 : 1491-1498.
- 5) Akaza H, Yamaguchi A, Matsuda T, *et al* : Superior anti-tumor efficacy of bicalutamide 80mg in combination with a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist monotherapy as first-line treatment for advanced prostate cancer : interim results of a randomized study in Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol* 2004 ; 34 : 20-28.
- 6) Kelly WK, Scher HI : Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal : the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol* 1993 ; 149 : 607-609.
- 7) Kojima S, Suzuki H, Akakura K, *et al* : Alternative antiandrogens to treat prostate cancer relapse after initial hormone therapy. *J Urol* 2004 ; 171 : 679-683.
- 8) Akakura K, Bruchofsky N, Goldenberg SL, *et al* : Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. *Cancer* 1993 ; 71 : 2782-2790.
- 9) The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group : Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer : initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997 ; 79 : 235-246.
- 10) Messing EM, Manola J, Yao J, *et al* : Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006 ; 7 : 472-479.
- 11) Bolla M, Collette L, Blank L, *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* 2002 ; 360 : 103-106.

アンドロゲン除去による骨量減少 と治療開始のタイミング

赤倉功一郎

東京厚生年金病院泌尿器科*

要旨：前立腺癌に対するアンドロゲン除去療法は、血中テストステロンおよびエストロゲンを低下させて骨量の減少をきたす。また、前立腺癌では骨転移の頻度が高く、アンドロゲン除去による筋力低下や貧血、夜間頻尿などの要因によって、転倒骨折のリスクが増大して予後に大きく影響する。適度な運動およびカルシウムとビタミンDの摂取が奨励される。また、骨密度測定の結果により、骨粗鬆症や脆弱性既存骨折例に対するビスホスホネート治療、骨量減少例に対する定期的な骨密度評価を行うことが望ましい。

key words 前立腺癌, アンドロゲン除去, 骨粗鬆症

はじめに

前立腺癌は男性に特有な疾患であり、女性に多いとされる骨粗鬆症については看過される傾向があった。また、進行癌の生命予後は限られたものであったため、アンドロゲン除去による骨量減少が臨床上の問題とされることは少なかった。しかし、近年は局所療法後のPSA (prostate specific antigen: 前立腺特異抗原) 再発などに対して長期間の内分泌療法が施行される例が増加している。そこで、骨量減少に関わる問題が注目され、骨への対応の重要性が指摘されるようになった。また、天皇陛下の前立腺癌治療に関して、骨量低下に対して運動療法が提案されたと報道され、前立腺癌における骨量の維持がさらに社会的関心を集めることとなった。

Decrease in bone mass due to androgen deprivation and timing of therapeutic intervention

Koichiro Akakura

Department of Urology, Tokyo Kosei Nenkin Hospital

key words : prostate cancer, androgen deprivation, osteoporosis

* 新宿区津久戸町 5-1 (03-3269-8111) 〒162-8543

I アンドロゲン除去による骨量減少の機序

男性においては、テストステロンがアロマトラーゼによりエストロゲンに代謝される。そして、骨代謝においてはアンドロゲンとエストロゲンの両者が重要であるとされている¹⁾。エストロゲンは破骨細胞のアポトーシスを誘導することにより骨量を維持している²⁾。したがって、アンドロゲン除去療法を行うと、テストステロンそしてエストロゲンが低下して、破骨細胞のアポトーシスが抑制され骨吸収が亢進して骨量が減少する。実際に、前立腺癌患者に対してアンドロゲン除去療法を継続すると骨量が減少することが報告された³⁾。さらに、アンドロゲン除去療法の継続により骨折の頻度が増加することが観察された⁴⁾。

一方、血清テストステロンを低下させないような内分泌療法 (非ステロイド性アンチアンドロゲン剤単独治療など) では骨量の低下は起こりにくいとされている。また、間欠的アンドロゲン除去療法では、治療休止期に骨量の回復が期待されるが、治療前への骨量の回復には相当の時間がかかると推測される。したがって、間欠的アンドロゲン除去療法施行例においても、早期に骨への対応を図ることは重要である。

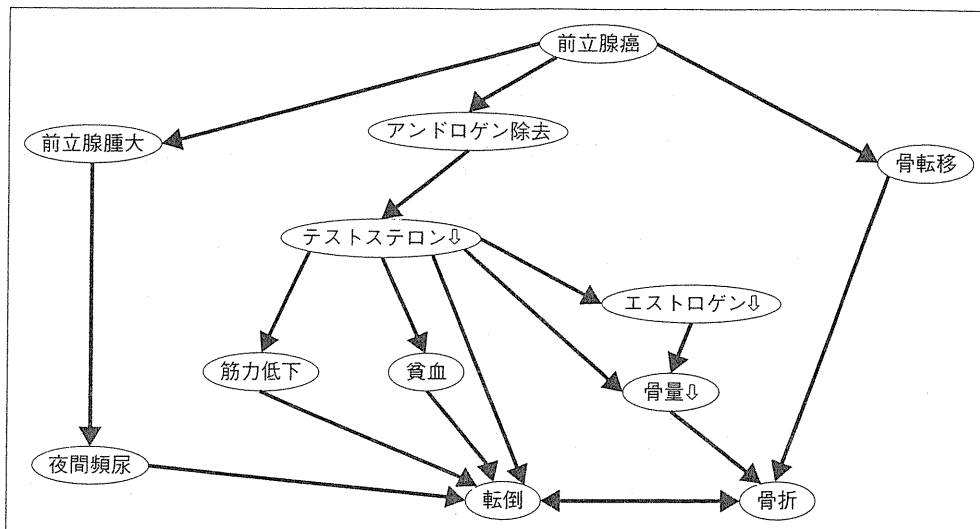


図1 前立腺癌における転倒・骨折のリスク

II アンドロゲン除去による骨量減少の弊害

1. 転倒骨折のリスク

前立腺癌においては、局所症状、骨転移および内分泌療法に起因するさまざまな要因により、転倒および骨折のリスクの増大が懸念される(図1)⁵⁾。また、前立腺癌患者が治療中に骨折を起こすと、骨折の既往のない例と比べて、生命予後が有意に不良であることが示された⁶⁾。すなわち、前立腺癌患者の治療対応において、転倒や骨折の予防はきわめて重要な意味を持つ。

2. 骨転移

前立腺癌においては骨形成を示す造骨型転移が特徴的である。しかし、骨溶解を現す破骨型転移や両者の混合型もかなり多く認められる。われわれの単純X線による検討では、ほぼ造骨のみの変化を示した例は15%にすぎなかった⁷⁾。したがって、前立腺癌の骨転移病巣においては破骨細胞による骨破壊と骨芽細胞による骨形成の両者が関与している例が多いと考えられる。

一般に骨溶解性転移のほうが病的骨折の危険は高いが、前立腺癌においても骨折をはじめとする骨関連有害事象の頻度は小さくない。また、ビスホスホネートは破骨細胞の機能を抑制する薬剤であるが、前立腺癌の骨転移巣においてもビスホスホネート療法が有効であることと合致する。

3. アンドロゲン除去療法

前立腺癌に対する内分泌療法においては、性欲減退、勃起障害などの男性機能障害、顔面のほてりやのぼせ(ホットフラッシュ)、活力減退、筋

力低下、抑うつ、体重増加、骨粗鬆症など、さまざまな障害が現れる。アンドロゲンは蛋白同化ステロイドであり、血中テストステロンは筋肉量と関連し、さらに脚伸展力や握力などの筋力とも関連する⁸⁾。そして、65歳以上の男性2,587人を対象とした観察研究によって、テストステロンが低い高齢男性では転倒リスクが約40%高いことが報告された⁹⁾。また、アンドロゲンの不足は貧血の原因となり、転倒のリスクを増加すると推測される。

4. 夜間頻尿

前立腺癌では、腫大した前立腺による排尿障害による残尿増加や過活動膀胱の合併により、頻尿とくに夜間頻尿をきたしやすい。さらに、加齢に伴って、膀胱のコンプライアンス低下、腎の尿濃縮力低下、夜間の抗利尿ホルモンの分泌不全、下肢筋肉のポンプ機能減弱による下肢浮腫、睡眠障害を生じることや、さらには水分の過剰摂取も、夜間頻尿の原因となる¹⁰⁾。

夜間頻尿は転倒の有意な危険因子であることが報告されている¹¹⁾。夜間2~3回排尿する群では、夜間排尿回数が0回の群に比較して、転倒率が約2倍増加していた。

III 治療開始のタイミング

1. 進行時期に応じたビスホスホネートの治療目的と方法

前立腺癌患者においてビスホスホネートを使用するに際しては、病状の各段階においてさまざま

表1 ビスホスホネートの適応と臨床効果

骨転移	内分泌療法	期待される臨床効果	投与経路 投与間隔
なし	感受性	抗腫瘍効果	?
なし	抵抗性	骨転移の予防	経口, 静注
あり	感受性	骨量減少の抑止	経口, 静注 6月~
あり	抵抗性	骨関連事象発現の抑制 疼痛の軽減	静注 3~4週

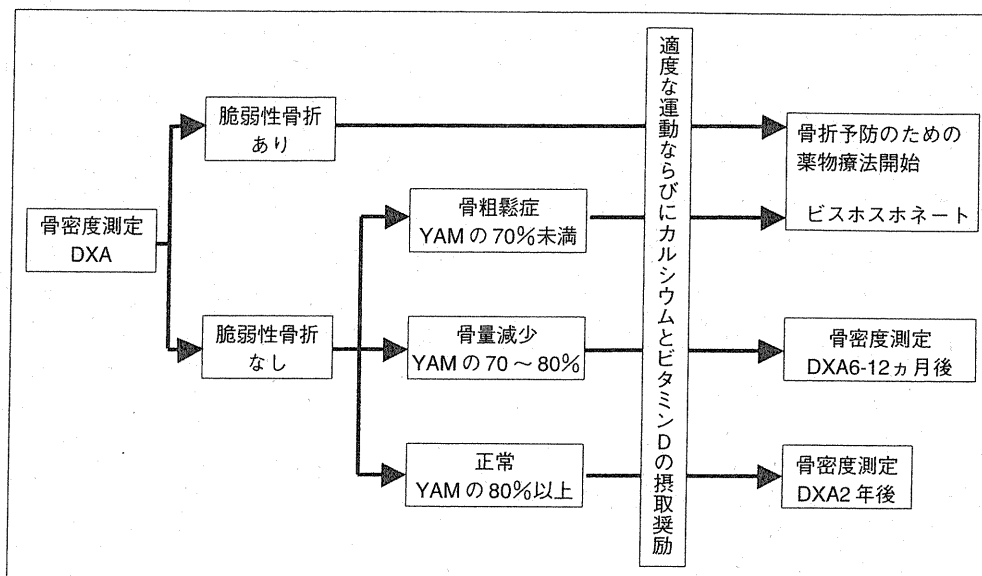


図2 前立腺癌アンドロゲン除去療法施行例に対する骨管理の方法

な効果が期待される (表 1)。骨転移のない内分泌療法感受性の例においては、直接の抗腫瘍効果が求められる。ビスホスホネートの抗腫瘍効果については、多くの基礎的臨床的研究が遂行ないし進行中であるが、前立腺癌において確定的な結果は得られていない。また、骨転移のない内分泌療法抵抗性癌では、骨転移予防の目的でビスホスホネートが用いられる。骨転移の予防効果については、他癌腫では有効性を示す報告もあるが、前立腺癌においては現在臨床試験が進行中であり決着をみていない。一方、骨転移を有する内分泌療法感受性癌では、ほとんどの症例でアンドロゲン除去療法が施行される。アンドロゲン除去療法による骨量減少に対して、各種ビスホスホネート剤の骨量減少抑止効果が報告されている。経口剤でも有効性が報告されており、静注剤での投与間隔は3ないし6ヵ月以上でも有効である。最後に、骨転移のある内分泌療法抵抗性前立腺癌においては、静注ビスホスホネート製剤であるゾレドロネートの有用性が確かめられた。無作為化比較対照試験により、ゾレドロネート3~4週毎の点滴治

療は、病的骨折、脊髄圧迫、骨病変に対する放射線治療・外科的手術、高カルシウム血症などの骨関連有害事象の発現を予防し、疼痛の軽減にも有効であることが示された¹²⁾。

2. アンドロゲン除去療法施行例への対応

前立腺癌に対するアンドロゲン除去療法を施行する場合には、適切な運動を奨めるとともに、カルシウムおよびビタミンDの十分な摂取、さらには適度な日光への暴露を指導する。われわれは、体重増加や高脂血症を避けてカルシウムを摂取するために、低脂肪牛乳などを推奨している。

内分泌療法としてアンドロゲンを除去すると、12ヵ月以内に有意な骨量の低下を認めると報告された³⁾。したがって、アンドロゲン除去療法施行予定患者や骨折の既往のある例に対しては、治療開始前に骨量の評価および対策が重要である。骨管理方法の1案をフローチャートに示す(図2)^{13, 14)}。二重X線吸収法(DXA: dual X-ray absorptiometry)により骨密度を測定し、若年成人平均値(YAM: young adult mean)あるいはT-scoreから骨粗鬆症や骨量減少の診断を行う。

診断基準として、わが国ではYAM, 国際的にはTスコアが用いられている。しかし、骨粗鬆症の基準値に関しては、YAMの70%とTスコアの-2.5SDはほぼ同等であるため、臨床の場で運用する上で大きな問題はないものと考えられる。骨粗鬆症と診断された例や脆弱性既存骨折を有する例に対しては、ビスホスホネートを中心とした骨折予防治療を開始する。なお、経口ビスホスホネートの骨量増加効果は、アンドロゲン除去療法開始と同時に治療開始後であっても認められた。

骨密度測定により骨量減少であれば、6ないし12ヵ月後に骨密度測定を再検する。また、骨密度が正常であれば2年後に骨密度を測定評価する。そして、いずれの場合にも充分量のカルシウムおよびビタミンDの摂取が推奨される。

おわりに

前立腺癌患者における筋力・日常生活動作、転倒骨折のリスクなどの評価について、特にわが国では、まだ詳細な研究がなされていない。適切な運動およびカルシウムやビタミンDの摂取や日光への暴露が重要であろうことは推測されるが、リスク因子の同定や個々の患者への適切な対応方法など未解決な点が多い。今後の研究の進展が期待される。

文 献

- 1) Khosla S, et al : Clinical review 144 : Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* **87**: 1443-1450, 2002
- 2) Nakamura T, et al : Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell* **130**: 811-823, 2007
- 3) Greenspan SL, et al : Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* **90**: 6410-6417, 2005
- 4) Shahinian VB, et al : Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* **352**: 154-164, 2005
- 5) 赤倉功一郎 : 泌尿器の立場からみた高齢者の転倒予防. 転倒予防医学百科. 武藤芳照編, 日本医事新報社, pp. 144-147, 2008
- 6) Oefelein MG, et al : Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* **168**: 1005-1007, 2002
- 7) 比嘉 伝, 他 : 前立腺癌骨転移病変の骨単純X線像. *日泌尿会誌* **82**: 734-743, 1991
- 8) van den Beld AW, et al : Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationship with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* **85**: 3267-3282, 2000
- 9) Orwoll E, et al : Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older men. *Arch Intern Med* **166**: 2124-2131, 2006
- 10) Schneider T, et al : Nocturia : a non-specific but important symptom of urological disease. *Int J Urol* **16**: 249-256, 2009
- 11) Stewart RB, et al : Nocturia : a risk factor for falls in the elderly. *J Am Geriatr Soc* **40**: 1217-1220, 1992
- 12) Saad F, et al : Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complication in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* **96**: 879-882, 2004
- 13) Diamond TH, et al : Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy : recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* **100**: 892-899, 2004
- 14) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 : 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版. ライフサイエンス出版, 東京, 2006

