

前立腺癌アンドロゲン抑制療法に伴うホルモン環境 ならびに前立腺局所の変化

西山 勉

新潟大学大学院医歯学総合研究科

腎泌尿器病態学分野

(主任：高橋公太)

The Influence of Androgen Deprivation Therapy on Hormonal Milieu and Anatomic Zones of the Prostate in the Patients with Prostate Cancer

Tsutomu NISHIYAMA

Division of Urology, Department of Regenerative and

Transplant Medicine Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Sciences,

(Director: Prof. Kota TAKAHASHI)

Abstract

Androgen deprivation therapy (ADT) is a hormonal therapy to suppress the effects of androgen secreted from the testis and/or the adrenal gland in the patients with prostate cancer. Dihydrotestosterone (DHT) level in prostatic tissues under ADT is not clearly known. The influence of ADT on the volume of anatomic zones of the prostate and the tissue component have not yet been clarified. We studied changes in DHT level in prostatic tissues during ADT for prostate cancer. We also analyzed the influence of ADT on the volume of anatomic zones for prostate cancer arising in and localizing in the peripheral zone and the tissue component using MRI. DHT level in prostatic tissues remained at about 25 % of pre-treatment level after ADT. When anti-androgens were combined with testicular suppression, they can block stimulation

Reprint requests to: Tsutomu NISHIYAMA
Division of Urology Department of Regenerative
and Transplant Medicine
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan.

別刷請求先： 〒951-8510 新潟市旭町通り 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器病態学分野
西山 勉

from adrenal androgens that contribute approximately 25 % of total DHT. The volumes after ADT in the whole prostate, transition zone, and peripheral zone were significantly smaller than the volumes before ADT. The present results revealed that not only the epithelial region in the transition zone but also the stromal region was sensitive to androgen and the volume of the transition zone was reduced during ADT regardless of its histological components.

Key words: Prostate cancer, androgen deprivation therapy, hormonal milieu, anatomic zones of the prostate

はじめに

1940年代に Huggins と Hodges が進行前立腺癌の治療に去勢ならびに女性ホルモン剤による治療の有効性を報告してから、すでに60年が経過した¹⁾。その報告から、前立腺癌のホルモン療法に対する基本的な概念はほとんど変わっておらず、今日においても、進行前立腺癌においてはアンドロゲン抑制療法が治療の第一選択と考えられている。また限局前立腺癌においても根治療法前の治療として多用されている²⁾。本稿では、前立腺癌のアンドロゲン抑制療法に伴う生体の変化として、視床下部-下垂体-精巣-副腎系のホルモンの変化ならびに、血液中ならびに前立腺局所のジヒドロテストステロン (DHT) レベルについて検討するとともに、前立腺の領域別、構成組織別体積変化について検討する。

前立腺癌に対するアンドロゲン抑制療法

現在、前立腺癌に対するアンドロゲン抑制療法として、精巣由来のアンドロゲンであるテストステロンの抑制を目的に、外科的去勢または LH-RH アゴニストによる薬物去勢が主流である。さらに、副腎由来のアンドロゲン作用をも除去する目的でアンチアンドロゲン剤が使用されている。この複合アンドロゲン抑制療法の基礎的な裏づけは Labrie の仮説 (環境順応モデル) による³⁾。Labrie によれば、前立腺癌細胞はほとんどアンドロゲン依存性をもっているが、細胞機能を維持するために必要なアンドロゲン量は細胞によって異なる。去勢が行われても副腎からのアンドロゲン量で増殖しうる細胞が存在する。アンドロゲンが少

量の環境で維持できる細胞はホルモン非依存性細胞に変異しやすく、再燃の原因になる。というもので、複合アンドロゲン抑制療法を支持するものであった。複合アンドロゲン抑制療法により再燃までの期間を遅延できるとしている。また、カナダでの臨床試験でその仮説が正しいことを証明してみせた⁴⁾。その後、Crawford らにより追試され、複合アンドロゲン抑制療法の有用性を主張してきた⁵⁾。しかし、その後の臨床試験では、有用性を認めるものと認めないものにわかれている。また、メタアナリシスの結果でも非ステロイド性アンチアンドロゲンとの組み合わせによる複合アンドロゲン抑制療法が去勢単独群に比較して、5年生存率を約3%改善するとの報告が見られる⁶⁾。

アンドロゲン抑制療法に伴う視床下部・下垂体・精巣・副腎系ホルモンの変化

血液中の主要なアンドロゲンであるテストステロンと主な核アンドロゲンで最も活性の強い DHT は成人男性で最も重要なアンドロゲンである。健康男性では循環血液中のテストステロンの90%は精巣のライディッヒ細胞で、5-10%は副腎で産生される (図1)。大部分の DHT は前立腺組織で5 α リダクターゼによってテストステロンから変換される。さらに、アンドロステンジオン、デヒドロエピアンドロステロン、硫酸デヒドロエピアンドロステロンのような血液中の非活性ホルモンから生成される。人では5 α リダクターゼに二つのアイソザイムが存在するが、前立腺ではタイプIIによりDHTに変換される。DHTは核内に入り、アンドロゲンレセプター (AR) に結合する。結合後ARは2量体を形成し、特定のDNA結

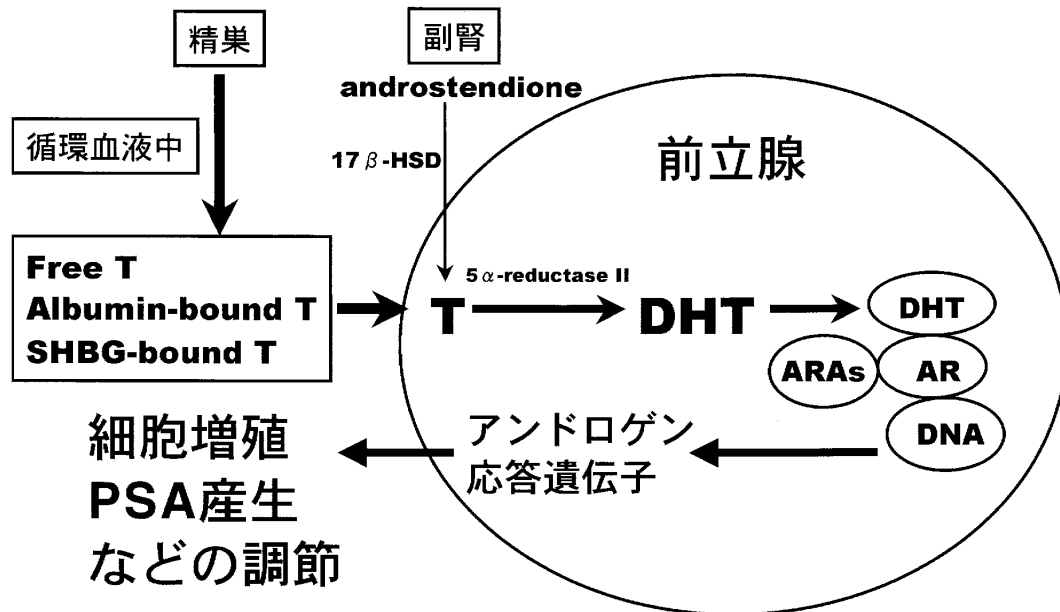


図1 前立腺とアンドロゲン

血液中のアンドロゲンの約90%は精巣からのテストステロンで、5~10%が副腎からのアンドロゲンである。

17β-HSD: 17β-hydroxysteroid dehydrogenase

AR: androgen receptor

ARA: androgen receptor associated proteins

DHT: dihydrotestosterone

SHBG: sex hormone-binding globulin

T: testosterone

合領域に結合する。その結果、アンドロゲン応答遺伝子を調節し、細胞増殖やPSA産生などを調節する⁷⁾。このようなアンドロゲン作用機構から考えて、複合アンドロゲン抑制療法は理にかなった治療法のように考えられる。しかし、複合アンドロゲン抑制療法が当初の期待に比較してやや成績が振るわないと感じているのは我々ばかりではないと思う。また、Labrieらが複合アンドロゲン抑制療法により、前立腺組織中のDHTを測定感度以下まで抑制することが出来るという仮説⁸⁾をたてている。果たしてテストステロンを除去しても組織中のDHTが40%程度に維持されているのか、複合アンドロゲン抑制療法により、前立腺組織中のDHTを測定感度以下まで抑制することが出来るのか、非常に興味あるところであった。最近、我々の共同研究者の橋本らがDHTの微量

測定系を開発した⁹⁾。その測定系を用いることにより、前立腺針生検組織標本のような微量組織中からもDHT濃度を測定することが可能となった。我々はこの微量測定系を用い、アンドロゲン抑制療法前後の組織中DHT濃度を測定し、その変動を報告してきた¹⁰⁾。アンドロゲン抑制療法に伴い、テストステロンは去勢レベルに低下した。去勢+フルタミド療法に伴いACTHレベルは有意に低下した。フルタミドはACTHレベルを低下させる可能性があることがわかった。去勢+フルタミド療法に伴い血液中のDHTレベルは治療前の7.5%程度に低下し、前立腺組織中のDHTレベルは約25%に低下した。アンドロゲン抑制療法後も組織中DHTが25%ほど測定できたことはLabrieの仮説を支持するものかもしれない。しかし、Labrieらはフルタミドの投与により前立腺組

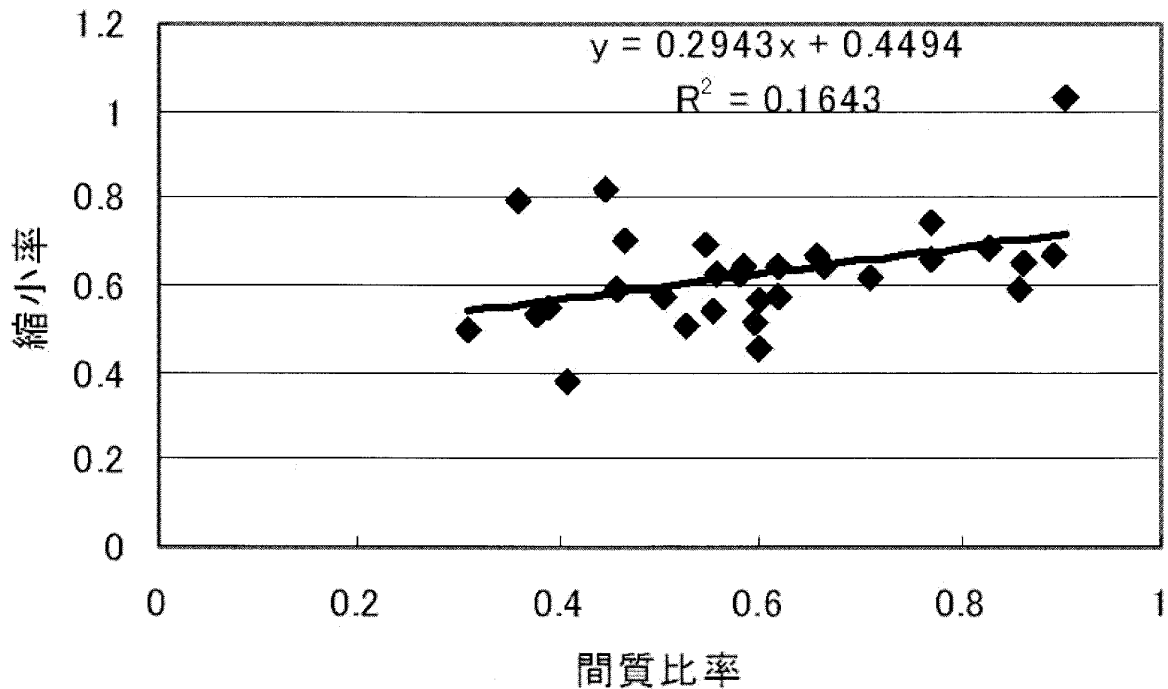


図2 前立腺移行領域の間質比率とアンドロゲン抑制療法後の縮小率
移行領域の間質比率が低いほどアンドロゲン抑制療法によりよく縮小するが、その差は軽度で、移行領域の体積は間質の比率が高くても、アンドロゲン抑制療法後にはその治療前の65%程度に縮小する。

織内DHT濃度が測定感度以下に低下すると報告している⁸⁾。その根拠となるデータは提示されていない。我々の研究からは去勢+フルタミドは副腎由来のアンドロゲンを軽度低下させることがわかったが、末梢においてはARとの競合阻害作用だけで、直接DHT濃度を低下させる作用はないと考える。

アンドロゲン抑制療法に伴う前立腺の領域別、構成組織別体積変化

前立腺の解剖学的領域に対するアンドロゲンの作用には領域により差があるのか、またその構成組織個々におけるアンドロゲンの作用に関しても差があるのかは良くわかっていない。今までの報告では、アンドロゲン抑制療法により腺組織は縮小するが、間質はそれほど変化せず、前立腺癌に対するアンドロゲン抑制療法後の前立腺組織はほとんど間質組織からなり腺組織はほとんど消失し

ている¹¹⁾。間質が豊富な前立腺肥大症は α 遮断剤が有効で、腺成分が豊富な前立腺肥大症はアンチアンドロゲン剤が有効と報告されていた¹²⁾。移行領域の組織構成はMRI像から判定できることがわかっていたが、移行領域の組織構成による治療効果の差を比較した報告はほとんどなかった¹³⁾。

その疑問に少しでも答えるために、アンドロゲン抑制療法に伴う前立腺体積の変化をMRI像を用いて検討した¹⁴⁾。6ヶ月間のアンドロゲン抑制療法による前立腺体積の変化はよく相関し、治療前の60%程度に縮小した。辺縁領域は担癌状態による差があるためか、治療による縮小にはばらつきが認められたが、移行領域の体積変化は非常に相関を認めた。MRIにより、移行領域の腺部分と間質部分を区別することが出来る。腺部分と間質部分をMIR画像の二値化処理による移行領域の間質の比による変化をみると、間質の比率が低いほど、つまり腺成分が多いと思われる移行領域ほどアンドロゲン抑制療法によりよく縮小し

た。しかしその差は少なく、移行領域の体積は間質の比率が高くても、アンドロゲン抑制療法後にはその治療前の65%程度に縮小した(図2)。我々の結果から、アンドロゲン抑制療法により、前立腺移行領域は腺成分ばかりでなく間質成分の縮小も期待できることが分かった。前立腺体積の大きい前立腺癌に対しては放射線治療(外照射, 内照射)前にアンドロゲン抑制療法を行なう事により、移行領域の組織構成にあまり影響されずに前立腺を縮小させることができ、合併症の軽減につながる。また、内照射治療における解剖学的な困難性を克服できると考える¹⁵⁾¹⁶⁾。

おわりに

アンドロゲン抑制療法に伴うホルモン環境の変化, 前立腺局所の変化について概説した。

すでに標準治療となっており、わかりきっているように見える本療法も基礎的な部分で不明な点もまだある。考案されてから60年余が経過したアンドロゲン抑制療法の位置づけも含め、今後、基礎から臨床的な問題まで視野に入れた取り組みが重要と思われる。

文 献

- 1) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostate cancer. Effect of castration, estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1: 293-297 1941.
- 2) Bonney WW, Schned AR and Timberlake DS: Neoadjuvant androgen ablation for localized prostatic cancer: pathology methods, surgical end points and meta-analysis of randomized trials. *J Urol* 160: 1754-1760 1998.
- 3) Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lacoursiere Y, Raynaud JP, Husson JM, Gareau J, Fazekas AT, Sandow J, Monfette G, Girard JG, Emond J and Houle JG: New approach in the treatment of prostate cancer: complete instead of partial withdrawal of androgens. *Prostate* 4: 579-594 1983.
- 4) Labrie F, Dupont A, Belanger A, Giguere M, Lacoursiere Y, Emond J, Monfette G and Bergeron V: Combination therapy with flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in advanced prostate cancer: a marked improvement in response and survival. *J Steroid Biochem* 23: 833-841 1985.
- 5) Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA and Goodman PJ: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 17; 321: 419-424 1989.
- 6) Prostate cancer Trials' Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group Lancet*; 355: 1491-1498 2000.
- 7) Xu LL, Su YP, Labiche R, Segawa T, Shanmugam N, McLeod DG, Moul JW and Srivastava S: Quantitative expression profile of androgen-regulated genes in prostate cancer cells and identification of prostate-specific genes. *Int J Cancer* 92: 322-328 2001.
- 8) Labrie F, Belanger A, Dupont A, Luu-The V, Simard J and Labrie C: Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. *Clin Invest Med* 16: 475-492 1993.
- 9) 中川由美子, 橋本 豊: 極性誘導化による LC/ESI-MS 高感度分析法 (2) 5α -Dihydrotestosterone の N-Methylpyridinium 化と定量. *J Mass Spectrom Soc Jpn* 50: 330-336 2002.
- 10) Nishiyama T, Tomita Y and Takahashi K: Changes in dihydrotestosterone level in prostatic tissue before and after hormonal therapy for prostate cancer. (投稿中).
- 11) Wendel E, Brannen GE, Putong PB and Grayhack JT: The effect of orchiectomy and estrogens of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 108: 116-119 1972.
- 12) Kurita Y, Masuda H, Suzuki K, Fujita K and Kawabe K: Transition zone ratio and prostate-specific antigen density as predictors of the response of benign prostatic hypertrophy to alpha

- blocker and anti-androgen therapy. *Br J Urol* 80: 78-83 1997.
- 13) Schiebler ML, Tomaszewski JE, Bezzi M, Pollack HM, Kressel HY, Cohen EK, Altman HG, Gefter WB, Wein AJ and Axel L: Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation of high-resolution MR and histopathologic findings. *Radiology* 1989; 172: 131-137
- 14) Nishiyama T, Tomita Y and Takahashi K: The influence of androgen deprivation therapy on the volume of anatomic zones of the prostate in patients with prostate cancer using magnetic resonance imaging. *Urology* 2004 (in press).
- 15) Zelefsky MJ, Liebel SA, Burman CM, Kutcher GJ, Harrison A, Happersett L and Fuks Z: Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with bulky prostatic cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 755-761 1994.
- 16) Kucway R, Vicini F, Huang R, Stromberg J, Gonzalez J and Martinez A: Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. *J Urol* 167: 2443-2447 2002.
-