再燃前立腺癌に対する Estramustine，Etoposide 併用間歇経口内分泌化学療法

新潟こばり病院泌尿器科（部長：笹川　亨）
木村　元彦，笹川　亨
山形大学医学部腎泌尿器外科学分野（主任：冨田善彦教授）
冨　田　善　彦
新潟県立中央病院泌尿器科（医長：片桐明善）
片　桐　明　善
長岡赤十字病院泌尿器科（部長：森下英夫）
森　下　英　夫
新潟県立がんセンター新潟病院泌尿器科（臨床部長：小松原秀一）
斎　藤　俊　弘
新潟大学大学院腎泌尿器病態学分野（主任：高橋公太教授）
谷川　俊貴，川崎　隆，斎藤　和英，西山　勉
笠原　隆，原　昇，高橋　公太

INTERMITTENT ORAL HORMONAL CHEMOTHERAPY USING ESTRAMUSTINE PHOSPHATE AND ETOPOSIDE FOR THE TREATMENT OF HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER

Motohiko KIMURA and Toru SASAGAWA
From the Department of Urology, Niigata Kobari Hospital
Yoshihiko TOMITA
From the Department of Urology, Yamagata University School of Medicine
Akiyoshi KATAGIRI
From the Department of Urology, Niigata Prefectural Central Hospital
Hideo MORISHITA
From the Department of Urology, Nagaoka Red Cross Hospital
Toshihiro SAITO
From the Department of Urology, Niigata Cancer Center Hospital
Toshiki TANIKAWA, Takashi KAWASAKI, Kazuhide SAITO, Tsutomu NISHIYAMA, Takashi KASAHARA, Noboru HARA and Kota TAKAHASHI
From the Division of Urology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Seventeen patients were given lower dose and intermittent oral administration of estramustine phosphate (6 mg/kg/day) and etoposide (30 mg/m^2/day) for 7 days. Then administration was discontinued for 7 days. This administration cycle was repeated. Therapy was continued until evidence of disease progression or unacceptable toxicity occurred. Fifteen of the 17 patients were finally evaluated for PSA response. Overall, the pretreatment PSA levels were lowered at least 50% from baseline in 7 (47%) of the 15 patients. The median survival was 65 weeks. Five of the 17 patients complained of anorexia or nausea during the treatment, but none of them showed over grade 2 anorexia, none requiring transfusion or hospitalization. None of the patients showed edema, deep venous thrombosis, thrombocytopenia, anemia or myocardial infarction.

Because of its rare and mild adverse effects, this intermittent administration of oral estramustine and oral etoposide may be a useful and secure regimen for hormone refractory prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. **49**: 709–714, 2003)

Key words: Hormone refractory prostate cancer, Oral intermittent administration, Estramustine phosphate and etoposide

緒　言

進行期の前立腺癌に対しては，第一にアンドロゲン除去療法が行われている．しかしホルモン抵抗性となり再燃した前立腺癌に対しては，有効な治療法がいまだに確立されていない．各施設で症例に応じてさまざまな治療法が行われているのが現状と思われ，中には比較的良好な治療効果を挙げているものも見られる．しかし，その持続性や副作用の点で必ずしもまだ満足しうるものではない．われわれは有害事象の軽減を目的として，estramustine，etoposide による間歇経口内分泌化学療法を実施し，有効性を認めたため報告する．

対象および方法

1．対　象

1998年12月から2001年6月までに本治療を開始した10病院の17例の患者について検討を行った．全例組織学的に前立腺癌と診断され，内分泌療法を行った後に再燃をきたした再燃前立腺癌患者であった．初回内分泌療法は原則として LH-RH analogue または両側精巣摘除術±抗アンドロゲン剤とした．再燃の定義は，初回ホルモン治療で PSA が正常化したのち，再上昇を認めた時点で抗アンドロゲン剤を中止し，その後 PSA が2回連続して異常高値（Tandem-R で 4 ng/ml 以上）を示しかつ上昇傾向にあるものとした．他の化学療法や BRM，放射線療法を本療法と同時に施行した例は除外した．検査上，白血球数 3,000/mm^3 以上，血小板10万/mm^3 以上，血清 GOT，GPT が 100 U/ml 以下，血清ビリルビン 1.5 mg/ml 以下，血清クレアチニン 2.0 mg/ml 以下であり，performance status 0～3，生存予測期間が3カ月以上の症例とした．本療法を行うにあたっては全員に事前にインフォームドコンセントをえた．

2．治療方法

Estramustin 6 mg/kg/day と etoposide 30 mg/m^2/day を分2で経口投与とした．実際にはエストラサイト^{TM} (140 mg) 2T とラステット^{TM} あるいはベプシド^{TM} (25 mg) 2T を2分割とし，1週間継続，1週間休薬を繰り返した．この2週間を1サイクルとした．LH-RH analogue は投与を継続した．治療は病勢の増悪（実際には PSA の上昇）を認めるまで継続した．また治療継続が困難となる有害事象に対しては，薬剤の減量か中止を行った．原則として外来投与とし，月に1回の問診，理学的診察と血液　尿検査を行った．必要に応じて各種画像検査を行った．

3．効果判定

画像などによる評価判定も行ったが，PSA のみが上昇し評価可能病変を有しない（PSA only recurrence）症例が多かった上，評価可能病変を有する例も骨やリンパ節の転移の評価方法が症例によってまちまちであった．古くから前立腺癌の再燃や再燃癌の治療効果は評価可能病変の変化をもって定義されてきたが，1995年 Scher ら[1]は PSA 値の連続上昇を再燃の定義に加えるよう提唱した．また1993年 Kelly ら[2]は PSA が前値の50％以下に低下した症例で生存期間の延長が認められることを報告し，以後は再燃癌の治療の評価（いわゆる surrogate end-point）として PSA の低下が採用されるようになった．このため今回の検討においては，効果判定は4週間ごとに測定した PSA（Tandem R あるいは換算）の変化のみで検討した．

PSA による効果判定はもっとも低値をとった時点の値を判定基準とし以下の通り定義した．CR：PSA の正常化（4 ng/ml 以下へ減少）．PR：本治療開始前（baseline）の PSA 値の50％以上減少し，4週以上継続した場合．NC：PSA が50％未満の減少かつ25％未満の増加．PD：PSA 25％以上の増加．CR＋PR は PSA responder であり，NC＋PD は PSA non-responder である．

奏効期間（response duration）は，PSA が baseline から50％以下に低下したはじめの時点から50％を超えて上昇するまでの期間とした．再々燃までの期間（time to PSA progression）は，responder においては投与開始時から nadir を経て50％を超えて上昇するまでの期間を，non-responder においては投与開始時から nadir の PSA 値から25％の上昇をするまでの期間とした．以上は1999年の Bubley らの定義[3]を採用した．

4．有害事象の検討

血算・生化学検査を4週ごとに行い，白血球・血小板減少，肝機能障害の出現を中心に監視した．また2週間ないし4週間おきに問診を行い，食欲不振・嘔気　発熱などの有無を記録した．

結　果

17例で本治療を行った．Table 1 に個々の症例の背景，前治療，PSA の変化，生存期間などを示した．年齢は64～88歳（平均72歳，中央値77歳）であり，初回治療前の PSA 値は 9.3～5,000 ng/ml（平均689.8，中央値99.0）であった．本治療開始時（baseline）PSA は 9.1～545.7 ng/ml（平均81.6，中央値72.4）で，全289サイクル（0～69サイクル，中央値8サイクル）を施行した．この17例のうち PSA の変化が測定され PSA による効果判定が可能であったものは，case 14，15 を除く15例であった．評価不能のうち case 15 は PSA 値の測定が最終値までなされなかったもの，case 14 は食欲不振のため1日目で治療を中止したものであった．服薬方法の理解は全症例で良好

Table 1. Details of individual cases of present study

Case	Age (yrs)	Histology (differentiation)	Stage	Castration	Prior therapy	PSA decline rate (%)	PSA response duration (wks)	Time to PSA progression (wks)	Outcome	Survival duration (wks)	Survival outcome
1	64	mod+por	D2	Medical	FLT	72.8	50	67	Stopped by re-relapse	130+	Alive
2	69	mod+por	D2	Surgical	EMP, UFT, XR, FLT	Increase	—	4	Stopped by PD	138+	Alive
3	66	por	D2	Medical	CMA	31.3	—	15	Stopped by re-relapse	119+	Alive
4	74	mod	B2	Medical	FLT	56.7	8	16	Stopped by re-relapse	116+	Alive
5	81	por	D2	Medical	EMP, UFT, FLT	66.1	4	14	Stopped by re-relapse	65	Dead
6	67	wel+mod	D2	Surgical	CMA	18.2	—	26	Stopped by NC	101+	Alive
7	82	mod	D2	Medical	CMA	99.8	80+	84+	Continue	104+	Alive
8	68	mod	D1	Surgical	FLT, 5FU+IFM+EPI, XR	53.5	4	18	Stopped by PR	41+	Alive
9	74	por	B2	non	CMA, FLT, UFT	99.7	134+	138+	Continue	140+	Alive
10	76	por	D2	Surgical	BCT, XR	36.8	—	12+	Stopped by re-relapse	16	Dead
11	71	wel	B2	Surgical	CMA, PSL, BCT	74.1	12+	16+	Stopped by anorexia	84+	Alive
12	88	mod+por	D2	Surgical	CMA, BCT	46.2	—	10+	Stopped by anorexia	54+	Alive
13	64	mod	D2	Surgical	CMA, FLT	Increase	—	4	Stopped by PD	60	Dead
14	75	mod	D2	Medical	CMA, FLT	—	—	—	Stopped by anorexia	14+	Alive
15	72	mod	C2	Surgical	BCT	—	—	—	Continue	16+	Alive
16	69	mod	B2	Medical	CMA, BCT	48.3	—	22	Continue	26+	Alive
17	70	mod	D2	Medical	FLT	28.6	—	12	Stopped by re-relapse	31+	Alive

FLU: flutamide, EMP: estramustine phosphate, UFT: tegafur/uracil, XR: X-Ray irradiation, CMA: chlormadinone acetate, IFM: ifosphamide, EPI: epirubicin, PSL: prednisolone, BCT: bicartamide, yrs: years, wks: weeks.

であり，誤用例は1例もなかった．

治療効果は，CR 2例，PR 5例，NC 6例，PD 2例であった．PSA 値の推移を Fig. 1 に示した．PSA response のえられた（CR+PR）ものは7例（47%）であった．CR 例（case 7, 9）は，治療を開始して8，4週後に PSA が正常化したものであり，それぞれ80週，134週間の CR を持続し，投与をさらに継続した．PR 例の奏効期間は，50，12+，8，4，4週であった．これら responder の奏効期間は平均42週，中央値12週であった．NC 症例6例のうち5例は，本治療で PSA 値が上げ止まっている間治療を継続した．再々燃まで観察できた10症例の再々燃までの期間は67，26，22，18，16，15，14，12，4，4週で平均20週，中央値16週であった．生存期間は14～140週（平均73.8週，中央値65.0週），投与後の PSA の最低値は 0.100～375.0 ng/ml（平均45.5，中央値20.7）であった．全17例中の死亡例は3例であった．

Responder，non-responder の背景因子を検討したが，年齢，最初の PSA 値，再燃までの期間，投与前の PSA 値，投与後の PSA 最低値，生存期間とは無関係であった．

有害事象については，17症例のうち5例で食欲低下や嘔気が出現したが，grade 2 以上を示したものはなく点滴や入院を要した症例もなかった．副作用のため投与中止したものは3例でこれは全例嘔気のためであり，case 14 は第1日目，case 11 は16週目，case 12 は10週目に投与を中止した．Case 3，10 は軽度の嘔気をきたしたものの，服薬継続が可能であった．4例で女性化乳房を認めたが治療継続した．軽度の白血球減少や肝機能障害を1例ずつ認めた．浮腫，深部静脈血栓症，血小板減少，貧血，心筋梗塞などの重篤な合併症は1例も認めなかった．

考　　察

前立腺癌取扱い規約第3版には，「再燃」とは「内分泌療法が奏効し，疾患の進行が中断停止したものがふたたび増悪したとき」と定義されている[4]　再燃前立腺癌は多くの報告では生存期間は2年以内とされ，これまで種々の薬剤や投与法などが試みられてきたが，いまだに決め手となる治療法を模索しているのが

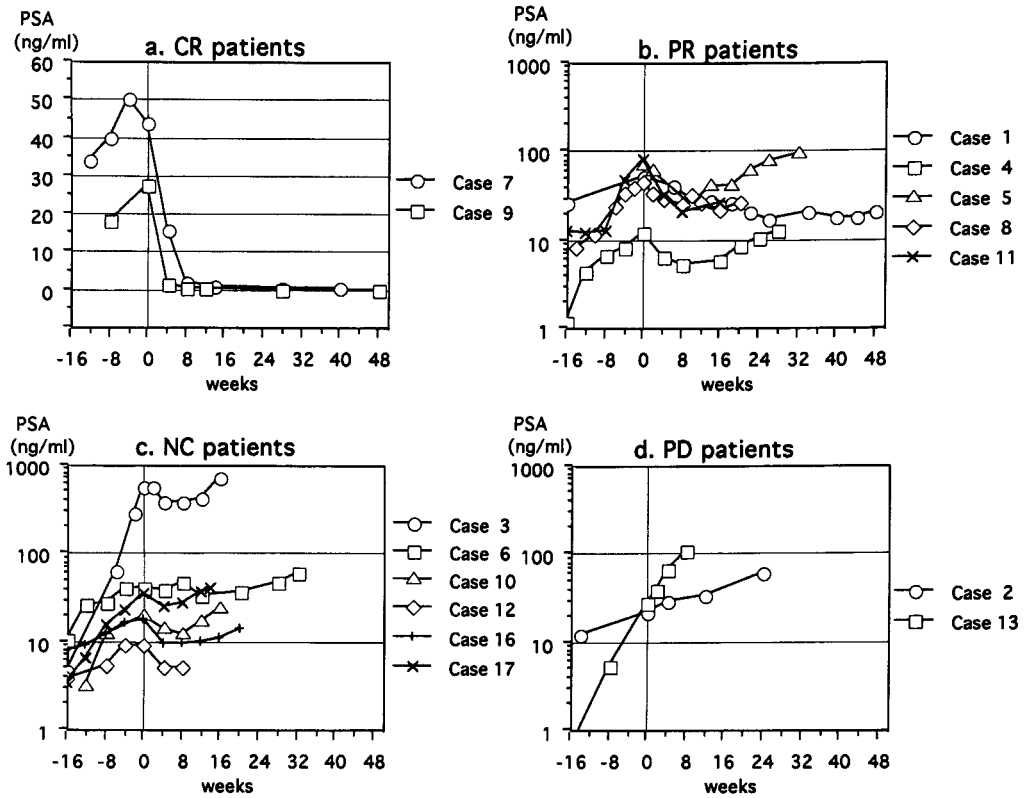

Fig. 1. PSA change after estramustine-etoposide therapy. According to the final PSA response evaluated on 15 of the 17 patients were grouped into CR (complete response) PR (partial response), NC (no change) and PD (progressive disease).

現状と思われる.

抗癌剤単剤による治療効果は 5-FU 少量24時間投与[5], etoposide[6] など報告されているが, 奏効率 (PSA response) はそれぞれ9, 21%と低いものである. Iversen ら[7]は estramustine とプラセボの2重盲検試験で, 生存率に差がなかったとしている. Trivedi ら[8]は, paclitaxel 単剤を週1回1時間点滴法で投与し奏効率39%であったが, 35%もの患者に grade 3 以上の末梢神経障害が生じたとしている.

このように単剤では効果に限界があるため, 最近では抗癌剤の多剤併用が試みられている. 例えば Urakami ら[9]は, paclitaxel, estramustine, carboplatin の併用で奏効率は100%, 生存期間の中央値は95週であるが, grade 3 以上の副作用を59%に認めている. Sweeney ら[10]は vinorelbine と estramustine の併用で, 奏効率71%, 生存期間の中央値15カ月であったが, 48%の患者に利尿剤が必要となるような浮腫を生じたとしている. これらのプロトコールは概して奏効率は比較的高いが, 有害事象も多いことが問題点であろう.

Estramustine は 17 beta-estradiol と nornitrogen mastard を結合させた化合物であり, etoposide は topoisomerase II の阻害剤である. Pienta ら[11]は, 両薬剤はともに核マトリックスに作用し DNA 合成阻害を起こし, in vitro, in vivo でヒト転移性 PC-3 前立腺癌細胞株ならびに MAT-LyLu (MLL) ラット前立腺癌細胞株の増殖を相乗的に抑制することを示した. この2剤を最初に再燃前立腺癌患者に経口投与したのも彼ら[12]であった. 最初のレポート[12]ではアンチアンドロゲン除去症候群が考慮されていなかったため, 彼らは投与量を調節し1997年に改めてその有効性を示している[13] その後の報告[14~16]も合わせて Table 2 にまとめたが, 奏効率 (22~58%) や生存期間を見る限り estramustine, etoposide の組み合わせによる治療は効果的のようである. この2剤は経口投与であるので入院や点滴が不要なことが最大の特長である. しかしながら, これらの報告ではいずれも汎血球減少や浮腫などの重篤な副作用が多く, 治療関連死も見られた[16] このためわれわれは有害事象の軽減を目的として, 今回の検討を行った.

本研究の結果では, 嘔気と食欲不振はすべて一過性かつ軽度のものであった. 入院の必要な症例はなく, これによる治療の中止例はわずか3例であった. 治療の継続が可能な症例もあった. そのほかの重篤な副作用は認めなかった. 朝 夕2種類の薬を1錠ずつ服用し1週間続けたら1週間休む, という投与法は非常に単純であり, 高齢の患者の理解も容易にえられ, 服薬コンプライアンスも良好であった. PSA の50%以上の低下例は47%であり, 従来の報告とおおむね同等と考えられた. 薬剤量を減量し間歇投与とした本プロト

Table 2. Previous reports using oral estramustine and etoposide against hormone-refractory prostate cancer

Study	Estramustine	Etoposide	Administration-interval (days)	N	PSA response (%)	Median overall survival	Side effects (%)				
							Alopecia	Anemia	Leukocytopenia	Edema	Nausea
Pienta (1994)[12]	15 mg/kg	50 mg/m^2	21-7	42	52	44 wks	100	55	57	48	29
Pienta (1997)[13]	10 mg/kg	50 mg/m^2	21-7	62	39	56 wks	95	52	45	35	24
Dimopoulos (1997)[14]	140 mg×3	50 mg/m^2	21-7	58	58	13 mos	93	71	57	40	70
Sumiyoshi (2000)[15]	280 mg×2	50 mg	21-14	20	50	—	—	60	35	—	—
Pienta (2000)[16]	15 mg/kg	50 mg/m^2	21-7	55	22	13 mos	—	16	20	9	15
Current Study	6 mg/kg	30 mg/m^2	7-7	15	47	65 wks	—	0	6	0	33

wks : weeks, mos : months.

コールは，有効性と副作用の両面のバランスが良く取れた治療法と考えられた．

本治療にて PR となった後に再々燃を来したもの，あるいは NC，PD の症例に対しては，dexamethasone や bicartamide などの経口治療を行い，多くの症例で再び PSA の低下をえた．再燃癌に対する経口 dexamethasone 療法も広く行われるようになったが，Nishiyama ら[17]は，PSA による奏効率は50％で有効例の奏効期間は平均4カ月で，副作用も軽微であったと述べている．周知のごとく再燃前立腺癌の根治は望めないため，病勢をある程度コントロールしつつ QOL を保った治療を長期間継続できることが大切と考えられる．

Estramustine，etoposide 併用の間歇経口内分泌化学療法は，QOL を維持しながら長期生存も期待でき，再燃前立腺癌に対する治療法として選択肢の1つになると考えられた．

結　　語

再燃前立腺癌患者17例に対して，低用量の estramustine と etoposide を併用し間歇経口内分泌化学療法を行った．PSA 値が50％以上低下した例は47％であった．5例で食思不振や嘔気を生じたがいずれも軽度であり，血球減少などの有害事象はほとんど認めなかった．副作用は少なくしかもごく軽度である点から，本療法は再燃前立腺癌に対して効果的かつ安全な治療であると考えられた．

表記の病院のほか，症例の登録を頂いた新潟県立新発田病院・同妙高病院・町立巻病院・厚生連長岡中央綜合病院　同上越総合病院・同豊栄病院・下越病院の診療スタッフの皆様に深謝いたします．

本論文の要旨は，第90回日本泌尿器科学会総会において報告した．

文　　献

1) Scher HI, Steineck G and Kelly WK : Hormone-refractory (D3) prostate cancer : refining the concept. Urology **46** : 142-148, 1995
2) Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, et al. : Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol **11** : 607-615, 1993
3) Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, et al. : Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer : recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. J Clin Oncol, **17** : 3461-3467, 1999
4) 日本泌尿器科学会　日本病理学会編：前立腺癌取扱い規約，第3版，p 84，金原出版，東京，2001
5) Bex A, Otto T, Lummen G, et al. : Phase II study of repeated single 24-hour infusion of low-dose 5-fluorouracil for palliation in symptomatic hormone-refractory prostate cancer. Urol Int **69** : 273-277, 2002
6) Hussain MH, Pienta KJ, Redman BG, et al. : Oral etoposide in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. Cancer **74** : 100-103, 1994
7) Iversen P, Rasmussen F, Asmussen C, et al. : Estramustine phosphate versus placebo as second line treatment after orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer : DAPROCA study 9002. Danish Prostatic Cancer Group. J Urol **157** : 929-934, 1997
8) Trivedi C, Redman B, Flaherty LE, et al. : Weekly 1-hour infusion of paclitaxel ; clinical feasibility and efficacy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma. Cancer **89** : 431-436, 2000
9) Urakami S, Igawa M, Kikuno N, et al. : Combination chemotherapy with paclitaxel, estramustine and carboplatin for hormone refractory prostate cancer. J Urol **168** : 2444-2450, 2002
10) Sweeney CJ, Monaco FJ, Jung SH, et al. : A phase II Hoosier Oncology Group study of vinorelbine and estramustine phosphate in hormone-refractory prostate cancer. Ann Oncol **13** : 435-440, 2002
11) Pienta KJ and Lehr JE : Inhibition of prostate cancer growth by estramustine and etoposide : evidence for interaction at the nuclear matrix. J Urol **149** : 1622-1625, 1993
12) Pienta KJ, Redman B, Hussain M, et al. : Phase II

evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. J Clin Oncol **12**: 2005-2012, 1994

13) Pienta KJ, Redman BG, Bandekar R, et al.: A phase II trial of oral estramustine and oral etoposide in hormone refractory prostate cancer. Urology, **50**: 401-407, 1997

14) Dimopoulos MA, Panopoulos C, Bamia C, et al.: Oral estramustine and oral etoposide for hormone-refractory prostate cancer. Urology **50**: 754-758, 1997

15) Sumiyoshi Y, Hashine K, Nakatsuzi H, et al.: Oral estramustine phosphate and oral etoposide for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. Int J Urol **7**: 243-247, 2000

16) Pienta KJ, Fisher El, Eisenberger MA, et al.: A phase II trial of estramustine and etoposide in hormone refractory prostate cancer: A Southwest Oncology Group trial (SWOG 9407). Prosrtate **46**: 257-261, 2001

17) Nishiyama T and Terunuma M: Hormone/anti-hormone withdrawal and dexamethasone for hormone-refractory prostate cancer. Int J Urol **5**: 44-47, 1998

(Received on May 19, 2003
Accepted on August 15, 2003)