泌尿紀要 46：449-452，2000

再燃前立腺癌に対する Estramustine phosphate・Vinblastine 併用療法の検討

国立京都病院泌尿器科（医長：福山拓夫）
粟倉　康夫，山本　雅一*，福澤　重樹**
伊藤　哲之，野々村光生，福山　拓夫

CLINICAL EVALUATION OF ESTRAMUSTINE PHOSPHATE AND VINBLASTINE IN PATIENTS WITH HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER

Yasuo Awakura, Masakazu Yamamoto, Shigeki Fukuzawa, Noriyuki Itoh, Mitsuo Nonomura and Takuo Fukuyama
From the Department of Urology, Kyoto National Hospital

We evaluated the efficacy of the combination of estramustine phosphate and vinblastine in 13 patients with hormone-refractory prostate cancer. Of 12 patients with an elevated prostate specific antigen (PSA) level at the start of treatment, 5 (42%) had a greater than 50% decrease in PSA level. In a patient with cervical and mediastinal lymph node metastases, about a 57% decrease was observed in bidimensional measurement. Side effects were mild and manageable. The survival rate was not significantly different between patients who showed a greater than 50% decrease in PSA levels or regression of lymph node metastases versus the other patients.

(Acta Urol. Jpn. 46: 449–452, 2000)

Key words: Prostatic cancer, Hormone refractory, Estramustine phosphate, Vinblastine

緒　　言

進行性前立腺癌に対する治療は内分泌療法が中心であるが有効期間は18～24カ月であり，再燃後の生存期間は12～18カ月と短い[1)] 近年，再燃前立腺癌に対する治療として estramustine phosphate (EMP) を含む2剤以上併用の化学療法が実施され，比較的良好な結果が報告されている[2)] 当科でも再燃前立腺癌13例に対して EMP・vinblastine (VBL) 併用療法を実施したのでその結果を報告する．

対象および方法

1996年5月から1999年9月までの間に国立京都病院で再燃前立腺癌13例に対して EMP・VBL 併用療法を行った．PSA は東ソーの測定キットで測定した．骨転移進展度 (extent of disease, EOD) は骨シンチグラフィーにて測定した[3)] 再燃前立腺癌の判定基準は，血清テストロンが去勢域未満であり，PSA の連続2回以上の上昇を認めるものまたは PSA にかかわらず病変の具体的な進行を認めるものとした．抗アンドロゲン剤は治療開始時に中止した．治療は，経口 EMP 製剤（エストラサイト®，日本新薬）560 mg/日を食間分2で連続経口投与し，VBL 4 mg/m^2 を1週間ごとに6週連続点滴静注した．8週間を1クールとした．原則的に治療は可能であるかぎり継続した．血液検査を VBL 静注前に実施し，その結果白血球が2,500以上3,500未満であれば半量投与とし，2,500未満であれば中止とした．エストラサイト®は副作用が出現した場合，減量または一時中止とした．エストラサイト®内服前後2時間以内に牛乳などのカルシウム含有食品を摂取しないように指導した[4)]

治療効果は1クール後の PSA を用い，PSA が正常値になった場合を complete response (CR)，PSA の50%以上の減少を partial response (PR)，50%以上の増加を progression of disease (PD) と判定した．PSA の変動にかかわらず癌性疼痛の新たな出現または増悪により緩和療法を要する場合も PD とした．以上のいずれにも該当しない場合，stable disease (SD) と判定した．CR または PR の場合，治療開始時の PSA より50%以上増加するまで，あるいは癌性疼痛などにより治療を追加または変更するまでを奏効期間とした．生存率は Kaplan-Meier 法で算出し，有意差の検定には generalized Wilcoxon's test を用

＊ 現：京都大学医学部泌尿器科学教室
＊＊ 現：神戸市立中央市民病院泌尿器科

Table 1. Patient characteristics

Case no.	Age	PS	Stage (at the diagnosis/ at the treatment)	Gleason's score	PSA at the start of treatment (ng/ml)	Prior therapy
1	71	1	D2(1)/D2(1)*	7	50.1	orchiectomy, flutamide, UFT
2	56	1	D2(3)/D2(3)	9	75.5	LHRH analogue, flutamide, UFT
3	61	0	D2(1)/D2(1)	7	58	magestrol acetate
4	87	1	D2(2)/D2(2)	6	129.3	LHRH analogue, flutamide
5	69	1	D2(1)/D2(1)	7	59.7	orchiectomy, flutamide
6	61	2	D2(2)/D2(2)	9	108.5	LHRH analogue, flutamide, UFT
7	69	3	D2(2)/D2(2)	6	144.9	LHRH analogue, flutamide, UFT
8	79	2	D2(2)/D2(2)	6	167.5	orchiectomy, flutamide, UFT
9	78	1	D2(1)/D2(2)	7	83.1	LHRH analogue, flutamide, radiation to proatata
10	70	1	D1/D2(1)	8	1.5	LHRH analogue, flutamide
11	64	1	B2/D2(2)	7	16	radical prostatectomy, radiation to urethrovesical anastomosis, LHRH analogue→orchiectomy, flutamide
12	59	1	D1/D1	9	229.3	radiation to prostate, LHRH analogue→orchiectomy, flutamide
13	83	2	B2/B2	7	11.3	LHRH analogue, flutamide

* The number in parenthesis indicates extent of disease (EOD).

い，p<0.05 を有意とした．

結　　果

患者背景を Table 1 に示した．平均年齢は70歳(56～87歳)，平均観察期間は15.9カ月（2～34カ月）であった．症例3は血清テストステロンが初診時 0.4 ng/ml で去勢レベルであり，抗アンドロゲン剤単独療法を実施した．症例10は初診時より PSA は正常範囲内であった．本療法開始時に，骨およびリンパ節以外に転移を有する症例はなかった．

治療効果は，症例10を除く12例のうち，1例が CR（症例3），4例（症例1，2，4，12）が PR，4例（症例5，6，11，13）が SD，3例（症例7～9）が PD であり，奏効率は42％であった．PR であった5例の PSA の推移を Fig. 1 に示した．この5例の奏効期間は3～27カ月（平均12カ月）であった．症例10は，頸部 縦隔リンパ節転移が CT 上57％縮小した(Fig. 2, 3)．症例2は9クール後に dexamethasone 1 mg/日内服を併行して実施し PSA の再下降を認めた．

自覚症状に関しては，3例に骨転移による疼痛を認めたが，改善を認めた症例はなかった．これらの症例

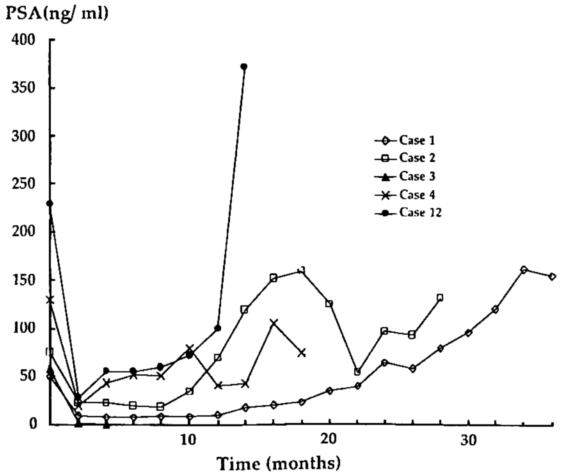

Fig. 1. PSA change for the patients who showed CR or PR.

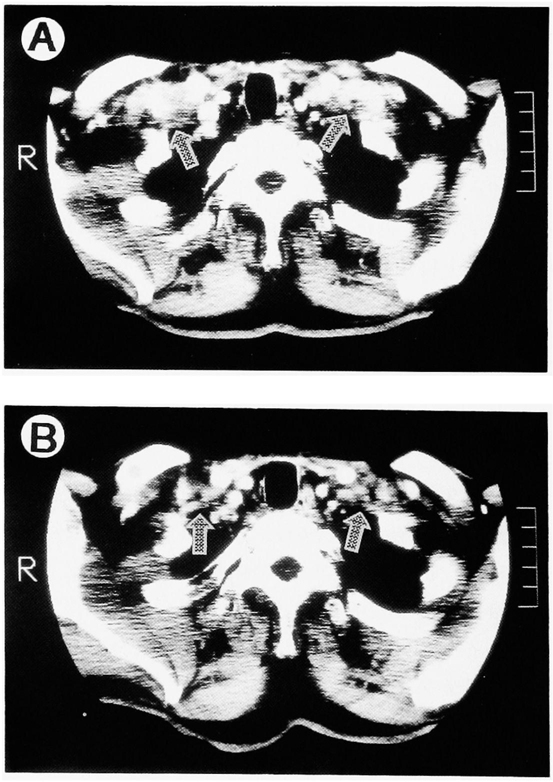

Fig. 2. Case 10: Computerized tomography before (A) and after (B) chemotherapy shows marked regression of cervical lymph node metastasis (arrows).

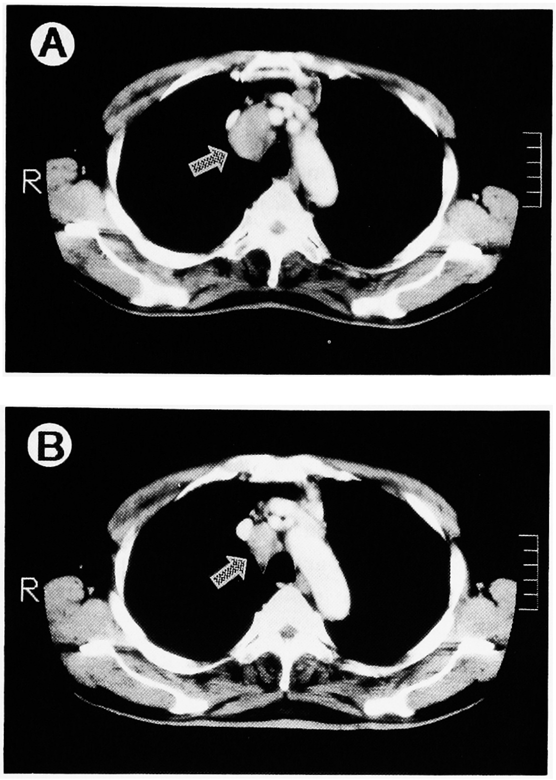

Fig. 3. Case 10: Computerized tomography before (A) and after (B) chemotherapy shows marked regression of mediastinal lymph node metastasis (arrow).

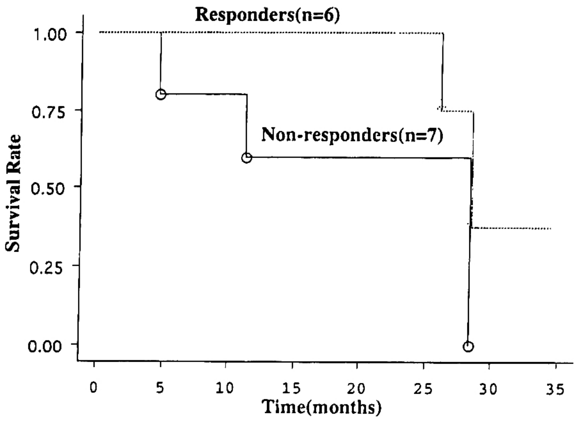

Fig. 4. Survival rate of patients who showed CR or PR by PSA measurement or regression of lymph node metastases (responders) versus those with SD or PD (non-responders).

の治療効果はいずれもPDであった．副作用は女性化乳房が3例，倦怠感が2例，食欲不振が2例，下痢が2例，末梢神経炎が2例，下肢浮腫が1例に出現したが，いずれも軽度であった．顆粒球減少は3例（症例5：1,400，症例6：3,300，症例11：3,200）に出現したが，VBLの減量または中止により軽快した。

予後に関してはCR　PRの5例および症例10とそれ以外の7例の2群にわけて生存率を比較したところ，統計的に有意な差を認めなかった（$p=0.12$, Fig. 4）．

考　　察

進行性前立腺癌の治療はホルモン療法が中心であるが，治療効果が持続する期間は18〜24カ月と短く，再燃後の有効な治療は確立されていない[1]　最近，再燃前立腺癌に対してEMPを含む化学療法が試みられており[2]，VBLとの併用療法もその1つである．

経口EMP製剤であるエストラサイト®はestradiol-17β とnitrogen mustardをカルバメート結合させた前立腺癌治療剤である．血中および前立腺癌組織中の代謝産物はカルバメート結合未開裂であるestramustineとさらにそれが酸化されたestromustineが大部分である[5]　このうちestramustineは前立腺癌細胞に多く存在するestramustine-binding proteinに結合し，前立腺癌組織への移行性が高いことが知られている[6]　estramustineとestromustineの一部はさらに加水分解によりそれぞれestradiol-17β とestroneに代謝される．EMPの薬理作用は，estradiol-17β・estroneによる抗アンドロゲン作用とestramustine・estromustineによる殺細胞作用の総和と考えられている．

estramustineの殺細胞効果の機序は，microtubule関連蛋白またはtubulinとの結合によるmicrotubuleの形成阻害であることがin vitroで示されている[7]　VBLの薬理作用もtubulinとの結合によるmicrotubuleの形成阻害であるが，tubulinとの結合部位はestramustineとVBLでは異なり[8]，両者の併用がin vitroで少なくとも相加効果をもつことが報告されている[9]　また，前立腺癌培養細胞が薬剤耐性を獲得する機序は両者で異なることが報告されている[10]　以上の知見より，臨床的に再燃前立腺癌に対してEMP・VBL併用療法が米国で実施されるようになった[11〜13]　PSAの50％以上の減少率は46〜61％であり，当科の成績と同等である．

再燃前立腺癌の治療成績を比較するためには再燃の判定基準が重要である．しかし従来，再燃の判定基準を明確にせずに治療成績が報告されることが多かった．Sherらは再燃前立腺癌を，抗アンドロゲン剤の除去，aminoglutethimideやketoconazoleの投与といった2次的なホルモンの操作に対する感受性の有無によってandrogen-independent and hormone-sensitive cancerとhormone-independent cancerに分類することを提唱している[14]　また，最近再燃前立腺癌の治療成績を報告する際，判定基準としてアンドロゲン除去症候群の除外を含むようになった．今回われわれが報告した症例の大部分はアンドロゲン除去症候群の有無を確認しなかった．アンドロゲン除去症候群

の頻度は15～33%と報告されており[15]，治療効果に影響している可能性は否定できないと考えられる．

転移性前立腺癌の治療効果を評価する際，PSA の推移が重要である．この理由として，骨転移病巣を2次元的に評価することが困難であること，軟部組織の転移病巣では，治療効果が骨転移病巣のそれと必ずしも一致しないこと，転移病巣の出現または増大よりも PSA の上昇が先行することが挙げられる[1]．再燃前立腺癌の治療効果の指標としても，Smith らと Scher らは，PSA の有用性を報告しており[16,17]，当科でも PSA にて治療効果を判定した．

Hudes らは再燃前立腺癌症例における VBL＋EMP と VBL 単独の phase III randomized trial を行った[2]．生存期間では両者の間に有意な差がなかったが，奏効期間では併用療法の方が有意に長かった．最近，VBL 以外の抗腫瘍薬と EMP の併用療法も行われており[2]，生存期間の延長に寄与する治療法の確立が期待される．

結　語

再燃前立腺癌13例に対して EMP・VBL 併用療法を実施した．初診時より PSA が正常であった1例は頸部 縦隔リンパ節転移の著明な縮小を認めた．他の12例のうち5例（42%）で PSA が50%以上減少した．本療法が生存期間の延長に寄与している結果は得られなかった．

本論文の要旨は第49回日本泌尿器科学会中部総会において発表した．

文　献

1) Eisenberger MA: Chemotherapy for hormone-resistant prostate cancer. In: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al.: 7th ed., pp. 2645-2658, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998
2) Smith DC: Chemotherapy for hormone refractory prostate cancer. Urol Clin North Am **26**: 323-331, 1999
3) Soloway MS, Hardem SW, Hickey D, et al.. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. Cancer **61**: 195-202, 1988
4) Gunnarsson PO, Davidsson T, Andersson SB, et al.: Impairment of estramustine phosphate absorption by concurrent intake of milk and food. Eur J Clin Pharmacol **38**: 189-193, 1990
5) Gunnarsson PO and Forshell GP: Clinical pharmacokinetics of estramustine phosphate. Urology **23**(Suppl): 22-27, 1984
6) Norlen BJ, Andersson SB, Bjork P, et al.: Uptake of estramustine phosphate (estracyt) metabolites in prostatic cancer. J Urol **140**: 1058-1062, 1988
7) Bergenheim AT and Henriksson R: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of estramustine phosphate. Clin Pharmacokinet **34**: 163-172, 1998
8) Liang N, Dahllof B, Hartley-Asp B, et al.: Interaction of estramustine with tubulin isotypes. Biochemistry **36**: 871-878, 1997
9) Mareel MM, Storme GA, Dragonetti CH, et al.: Antiinvasive activity of estramustine on malignant MO_4 mouse cells and on DU-145 human prostate carcinoma cells *in vitro*. Cancer Res **48**: 1842-1849, 1988
10) Speicher LA, Sheridan VR, Godwin AK, et al.: Resistance to the antimiotic drug estramustine is distinct from the multidrug resistant phenotype. Br J Cancer **64**: 267-273, 1991
11) Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, et al.: Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol **10**: 1754-1761, 1992
12) Seidman AD, Sher HI, Petrylak D, et al.. Estramustine and vinblastine: use of prostate specific antigen as a clinical trial end point for hormone refractory prostate cancer. J Urol **147**: 931-934, 1992
13) Amato RJ, Ellerhost J, Bui C, et al.: Estramustine and vinblastine for patients with progressive androgen-independent adenocarcinoma of the prostate. Urol Oncol **1**: 168-172, 1995
14) Sher HI, Steineck G and Kelly WK: Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. Urology **46**: 142-148, 1995
15) Reese DM and Small EJ: Secondary hormonal manipulations in hormone refractory prostate cancer. Urol Clin North Am **26**: 311-321, 1999
16) Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, et al.: Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol **16**: 1835-1843, 1998
17) Scher HI, Kelly WMK, Zhang ZF, et al.: Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer. J Natl Cancer Inst **91**: 244-251, 1999

(Received on December 22, 1999)
(Accepted on April 17, 2000)