

難治性前立腺癌に対する治療の現状と問題点： 再燃性前立腺癌に対する内分泌化学療法

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座（泌尿器科）（主任：奥山明彦教授）

西村 和郎, 中井 康友, 志水 清紀

時実 孝至, 新井 康之, 井上 均

高羽 夏樹, 野々村祝夫, 奥山 明彦

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任：三木恒治教授）

鴨井 和美, 浮村 理, 三木 恒治

兵庫県立西宮病院泌尿器科（部長：市川靖二）

市川 靖二, 西村 憲二

市立池田病院泌尿器科（部長：山口誓司）

山口 誓 司

協仁会小松病院泌尿器科（部長：内田欽也）

内 田 欽 也

大阪厚生年金病院泌尿器科（部長：小出卓生）

小 出 卓 生

市立箕面病院泌尿器科（部長：菅尾英木）

菅 尾 英 木

八尾徳州会病院泌尿器科（部長：高寺博史）

高 寺 博 史

市立柏原病院泌尿器科（部長：三浦秀信）

三 浦 秀 信

HORMONAL CHEMOTHERAPY FOR HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER

Kazuo NISHIMURA, Yasutomo NAKAI, Kiyonori SHIMIZU,

Takashi TOKIZANE, Yasuyuki ARAI, Hitoshi INOUE,

Natsuki TAKAHA, Norio NONOMURA and Akihiko OKUYAMA

From the Department of Urology, Graduate School of Medicine, Osaka University

Kazumi KAMOI, Osamu UKIMURA

and Tsuneharu MIKI

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural

University of Medicine

Yasuji ICHIKAWA and Kenji NISHIMURA

From the Department of Urology, Hyogo Prefectural

Nishinomiya Hospital

Seiji YAMAGUCHI

From the Department of Urology, Ikeda Municipal

Hospital

Kinya UCHIDA

From the Department of Urology, Komatsu

Hospital

Takuo KOIDE

From the Department of Urology, Koseinenkin

Hospital

Hideki SUGAO

From the Department of Urology, Minoh Municipal

Hospital

Hiroshi TAKATERA

From the Department of Urology, Yao-tokushukai

Hospital

Hidenobu MIURA

From the Department of Urology, Kashihara Municipal

Hospital

To our knowledge, no standard chemotherapy for patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC) has been established. Since most patients with HRPC are elderly and have bone metastasis, cytotoxic chemotherapy causes them to be at high risk for myelosuppression. Therefore, chemotherapeutic agents with low toxicity and good compliance should be elected.

We conducted three regimens for HRPC on an outpatient basis. Eligibility criteria were defined as serial rising PSA values on 3 or more occasions at least 2 weeks apart or radiological new or extensive lesions under hormonal therapy. The first regimen is comprised of cyclophosphamide (CPM), 100 mg/day, UFT, 400 mg/day, and estramustine phosphate (EMP), 560 mg/day in two daily fractions. The second regimen is comprised of an oral administration of dexamethasone (DEX) (0.5-2 mg/day). The third regimen is comprised of DEX, 1 mg/day, cyclophosphamide, 100 mg/day and UFT, 400 mg/day in two daily fractions. Post-therapy prostate-specific antigen (PSA) level in serum, objective

response on bone scan or measurable disease, and symptomatic response on bone pain were assessed. All regimens showed clinical efficacy with mild toxicity. Indications and limitations of these regimens are discussed.

Further, the combination trials of taxane and EMP in patients with HRPc are reviewed.

(Acta Urol. Jpn. 48: 713-718, 2002)

Key words: Hormone-refractory prostate cancer, Chemotherapy

緒 言

現在まで、内分泌療法 (LH-RH agonist 投与または外科的去勢+抗 androgen 剤) 後の再燃性前立腺癌に対する薬物療法は確立されていない。このため、各施設で症例に応じた様々な治療法が選択されているのが現状と考える。臨床的には、内分泌療法後の再燃例であっても、すべての癌細胞において androgen に対する感受性が消失したわけではないので、血中 testosterone を去勢レベル以下に抑制しておくことが原則である。

一方、LH-RH agonist (3 カ月製剤) によって、testosterone が十分に抑制されない症例が報告されていること¹⁾から、LH-RH agonist 投与例では、再燃性前立腺癌と診断するためには少なくとも血中 testosterone が去勢レベル以下に下降していることを確認しておく必要がある。また、抗 androgen 剤併用例では、一旦抗 androgen 剤を中止する (抗 androgen 剤除去症候群の経過観察)。一方、LH-RH agonist 単独例または外科的去勢単独例では、抗 androgen 剤を併用し反応を見る。通常、このようなステップを踏んだ後に、再燃性前立腺癌と診断される。

再燃性前立腺癌は、個々の症例によって病勢の進行度が異なり、各症例に応じた治療法を選択すべきと著者らは考えている。例えば、臨床所見や画像所見がなく、血清 PSA のみが低値のままゆっくりと上昇する症例は、内分泌療法以外の治療を取って始める必要は低いかもしれない。実際、骨転移による痛みなどの症状が出現するまでは内分泌療法のみを継続されている施設も多い。また80歳以上の高齢者に対する強力な抗癌剤の全身投与は、一時的な objective response が得られるとしても、副作用によって QOL を著しく損なう恐れがあり、適応を慎重に検討した上で施行すべきと考える。このような見地に基づいて著者らの行ってきた再燃性前立腺癌に対する治療方針は、副作用が少なく外来通院で長期に継続可能な各治療法を病勢、年齢、合併症などに応じて選択するというものである。具体的には、cyclophosphamide (以下 CPM)、UFT (uracil, tegafur 合剤)、estramustine phosphate (以下 EMP)、dexamethasone (以下 DEX) といった経口投与可能な薬剤を用いた。

対象および方法

1 対 象

組織学的に前立腺癌と診断され、内分泌療法 (原則として LH-RH agonist または去勢術+抗アンドロゲン剤) 後の再燃例で、Karnofsky performance status が40%以上で、生存予測期間が3 カ月以上の症例を対象とした。再燃の定義は血清 PSA の3回連続上昇または画像診断による病変の増大または新病変の出現とした。

2. 治療法

a. CPM, UFT, EMP 併用療法 (CUE 療法)

CPM (100 mg/day), UFT (400 mg/day), EMP (560 mg/day) をおのおの1日2回分割経口投与した。

b. DEX 単独療法

DEX (原則 1 mg/day) 初回は 0.5~1 mg/day で1日1回または2回分割経口投与で開始し、血清 PSA の反応性をモニターしながら、2 mg/day を上限として漸増した。DEX の減量に際しては、リバウンド現象を避けるため、2週間隔で 0.5~1 mg/day ずつの減量とした。

c. DEX, CPM, UFT 併用療法 (DCU 療法)

DEX (1 mg/day), CPM (100 mg/day), UFT (400 mg/day) をおのおの1日2回分割経口投与した。

いずれの治療も原則として外来通院で行い、胃潰瘍予防として H₂-blocker を併用した。副作用出現時には、原因と考えられる薬剤の休薬または減量を行い、副作用から回復した時点で再開した。治療は重篤な副作用の出現または病勢の進行 (主に血清 PSA の上昇) まで継続した。LH-RH agonist 投与例においては、EMP 投与時以外は LH-RH agonist を継続投与した。

3. 評価方法

問診、理学的所見、血液検査 (検血、生化学、PSA) を2~4週毎に行った。胸部 X-P、骨シンチグラム、CT、MRI は病変の進行度に応じて施行した。血清 PSA の評価は治療開始後の最低値を治療開始直前値で割った値 (%) を算出し、50%以上、50%未満、上昇の3群に分けて検討した。骨痛の評価は、鎮痛剤の投与量の変化によって、消失/改善 (鎮痛剤

Table 1. Patients' characteristics

	CPM, UFT, EMP 26例	DEX 37例	DEX, CPM, UFT 44例
開始時年齢 (中央値) 歳	50-82 (67)	53-89 (74)	50- 84 (69)
初診から再燃までの期間 (中央値) 月	6-74 (19)	3-48 (23)	4-128 (33)
治療前 PSA (中央値) ng/ml	3.6-2,240 (33)	2.4-3,570 (38)	4.6-2,530 (33)
骨痛の有無			
有	17例	18例	16例
無	9 例	19例	28例
再燃時の病巣 (重複有)			
骨	23例	32例	39例
リンパ節	5 例	6 例	9 例
前立腺	3 例	5 例	5 例
PSA のみ	2 例	5 例	6 例

Table 2. PSA response

PSA 下降率	CPM, UFT, EMP 26例 症例数 (%)	DEX 37例 症例数 (%)	DEX, CPM, UFT 44例 症例数 (%)
≥50%	16 (62)	23 (62)	28 (64)
<50%	6 (23)	9 (24)	10 (23)
上昇	4 (15)	5 (14)	6 (14)

中止/減量), 不変 (鎮痛剤減量), 増悪 (鎮痛剤増量) に分類した. 骨シンチグラムの評価は, 改善 (新たな異常集積部位が出現することなく, 異常集積部位の総数が減少), 不変 (新たな異常集積部位が出現することなく, 異常集積部位の総数が不変), 増悪 (新たな異常集積部位が出現) に分類した. 2方向測定可能病変の評価は, CR; 完全寛解 (病変の消失), PR; 部分寛解 (2方向の積が50%以上減少), NC; 不変 (2方向の積が50%未満減少または25%未満増加), PD; 増悪 (2方向の積が25%以上増加) に分類した. 副作用は, 問診, 理学的所見, 血液検査などによって評価した.

結 果

a. CUE 療法 (26例)

患者背景を Table 1 に示す. 年齢の中央値は67歳であり, 再燃性前立腺癌としては比較的若い症例に対して施行した. 前治療として7例が EMP を投与されていた. 血清 PSA による評価の結果を Table 2 に示す. PSA が50%以上下降した症例は16例 (62%) であり, PSA progression までの期間の中央値は7カ月であった. EMP を前治療として受けていた7例のうち, 5例は50%以上下降し, 残り2例は50%未満下降した. 自他覚症状の効果を Table 3 に示す. 骨シンチグラムで改善を示したのは16例中1例のみであったが, リンパ節転移は3例中2例で部分寛解がえられた. 治療前に骨痛のあった17例中5例は消失または改善した. 副作用を Table 3 に示す. 個々の副作用は可逆的で, 薬剤の減量または投与中止にて外来治療の

継続が可能であった. おもな副作用は骨髄抑制による白血球減少, 貧血, 血小板減少であった. 食欲低下の頻度も高かった. 血尿は全例が出血性膀胱炎によるものであり, CPM の投与中止で消失した.

b. DEX 単独療法 (37例)

患者背景に Table 1 に示す. 年齢の中央値は74歳であり, 高齢者 (最高89歳) に対しても施行した. 前治療として20例が EMP の投与を受けていた. 血清 PSA による評価の結果を Table 2 に示す. PSA が50%以上下降した症例は23例 (62%) であり, PSA progression までの期間の中央値は9カ月であった. 自他覚症状の効果を Table 3 に示す. 骨シンチグラムで改善を示したのは21例中4例 (19%) であった. リンパ節転移は5例中1例のみで PR が得られた. 治療前に骨痛のあった18例中11例 (61%) は消失または改善した. また, 血中 Hb 値は32例で評価可能であり, このうち10例 (31%) で 2 g/dl 以上の上昇を認めた. このことより, 高齢者や多発性骨転移により貧血を合併している症例には積極的に試みて良いと考えられる. 副作用を Table 3 に示す. 副作用としては, 重篤なものは出現しなかった. 高血圧, 高血糖, 精神異常, 白内障, 高脂血症を認めたが, すべて外来通院で対処でき, 安全に長期投与 (最長22カ月以上) 可能であった.

c. DCU 療法 (44例)

患者背景を Table 1 に示す. 年齢の中央値は69歳であった. 前治療として19例が EMP の投与 (内9例が CUE 併用療法) を受け, 3例が DEX 単独療法を受けていた. 血清 PSA による評価の結果を Table

Table 3. Symptomatic response and objective response

	CPM, UFT, EMP 26例 症例数 (%)	DEX 37例 症例数 (%)	DEX, CPM, UFT 44例 症例数 (%)
自覚症状			
骨 痛	17	18	16
消失/改善	5 (29)	11 (61)	9 (56)
不 変	10 (59)	5 (28)	6 (38)
増 悪	2 (12)	2 (11)	1 (6)
他覚所見			
骨シンチグラム	16	21	30
改 善	1 (6)	4 (19)	10 (33)
不 変	9 (56)	8 (38)	10 (33)
増 悪	6 (38)	9 (43)	10 (33)
2方向測定可能病変	3	5	7
完全/部分寛解	2 (66)	1 (20)	1 (14)
不 変	0 (0)	2 (40)	3 (43)
増 悪	1 (33)	2 (40)	3 (43)

Table 4. Side effects

	CPM, UFT, EMP 26例 症例数 (%)	EDX 37例 症例数 (%)	DEX, CPM, UFT 44例 症例数 (%)
血液系			
白血球減少	11 (42)		4 (9)
貧 血	10 (38)		2 (5)
血小板減少	3 (12)		
消化器系			
食欲低下	13 (50)		7 (16)
肝機能障害	1 (4)		1 (2)
その他			
倦怠感	7 (27)		2 (5)
血 尿	7 (27)		2 (5)
発 疹	2 (8)		
脱 毛			1 (2)
精神異常		2 (5)	
耐糖能異常		1 (3)	
高血圧		2 (5)	
白内障		1 (3)	

2 に示す。PSA が50%以上下降した症例は28例 (64%) であり、PSA progression までの期間の中央値は8カ月であった。DEX を前治療として受けていた3例は PSA が50%未満の下降または上昇であった。自他覚症状の効果を Table 3 に示す。骨シンチグラムで改善を示したのは30例中10例 (33%) であった。リンパ節は7例中1例のみ PR が得られた。骨痛の改善は16例中9例 (56%) と効果的であった。副作用を Table 4 に示す。食欲低下、白血球減少などを認めたが、重篤なものはなく、外来通院で対処可能であり、原因と考えられる薬剤の休薬によりすべて回復した。

考 察

従来、再燃性前立腺癌に対する抗癌剤の有用性は疑

問視されてきた²⁾。CPM や 5FU の静注剤は、単剤あるいは併用での奏効率 (CR/PR) が15%未満で、生存期間の延長にも寄与しなかったと報告されている³⁾。一方、CPM の経口剤は、奏効率 (CR/PR) が20%と低かったが、自覚症状の改善率が60%と良好な成績が報告されている⁴⁾。UFT は uracil と tegafur の合剤であり、5FU の消化器系副作用を抑えた prodrug である。UFT 単剤での再燃性前立腺癌に対する効果は明らかではないが、未治療前立腺癌ではホルモン療法との併用で再燃までの期間が延長することや長期投与の認容性が確認されている⁵⁾。EMP は、単剤でも再燃性前立腺癌に対し有効とされているが⁶⁾、われわれは CPM と UFT を併用することにより抗腫瘍効果が増強されることを期待し、CUE 療法を始めた⁷⁾。実際、EMP 単剤後の再燃7例中5例に

Table 5. Estramustine plus taxane regimen

著者	レジメン	症例数	PSA decline >=50%	CR+PR in measurable disease	Median time to progression	Median survival time	Toxicity (>=G3)
Smith ら ⁸⁾	Estramustine (840 mg/day, Day 1-7) Etoposide (100 mg/day, Day 1-7) Paclitaxel (135 mg/mm ² , Day 2) every 3 weeks	40	65%	45%	4 months	13 months	白血球減少 24%
Savarese ら ⁹⁾	Docetaxel (70 mg/mm ² , Day 2) Estramustine (10 mg/kg/day, Day 1-5) Hydrocortisone (40 mg/day, daily) every 3 weeks	46	68%	50%	8 months	20 months	好中球減少 56% 倦怠感 24% 感染症 24% 呼吸困難 22%
Kelly ら ¹⁰⁾	Paclitaxel (60-100 mg/mm ²) Estramustine (10 mg/kg/day) Carboplatin (6 mg/ml-min*) every 4 weeks	56	67%	45%	6 months	19.9 months	血栓症 25% 高血糖 38% 低リン酸血症 42%

* Area under the concentration-time curve (AUC), Total dose (mg) = 6 × (GFR + 25).

において PSA は50%以上下降した。しかし、骨痛や骨シンチグラムの改善効果は低く、有痛性骨転移症例に対する効果は期待し難い。

一方、EMP と etoposide や微小管に作用する抗癌剤、特に taxane 類 (paclitaxel, docetaxel) との併用療法⁸⁻¹⁰⁾ (Table 5) は、近年、注目を浴びている。血清 PSA の評価 (PSA decline >=50%)、画像上の評価 (CR+PR in measurable disease) とともに良好な成績であるが、再燃までの期間の中央値が4~8カ月と比較的短い、G3以上の副作用の頻度が高いという問題点がある。したがって、本邦でこれらのレジメンを適用するに当たっては、適応症例を骨髄機能や心血管機能が保たれている症例に限定したり、taxane 類の投与量を減量する工夫が必要と考える。

DEX は以前から前立腺癌に対し使用されてきたが、その投与量、投与方法 (経口、静注)、投与目的 (副腎性アンドロゲンの抑制、末期癌に対する緩和療法など) は様々であった。われわれは、アンドロゲン非依存性前立腺癌に対する DEX の作用機序の1つとして、グルココルチコイドレセプターを介した IL-6 の抑制を明らかにした¹¹⁾ Storlie ら¹²⁾ が DEX 少量投与の有用性を報告し、われわれも同様の治療成績であった¹³⁾ さらに、貧血の改善効果も明らかとなり、初回ホルモン治療から再燃までの期間が長い症例は PSA による治療効果 (75%以上下降) も有意に高かった。

われわれはこれまで外来通院で治療可能な経口による抗癌剤あるいは DEX による治療を行ってきた。3種類のレジメン (CUE 療法, DEX 単独療法, DCU 療法) に分けて、治療成績を検討したが、おのおののレジメンの開始時期が異なるため、単純に3種類のレジメンの優劣は比較できない。実際、DEX 単独療法は前治療として CUE 療法後の再燃を含み、DCU 療法は前治療として CUE 療法や DEX 単独療法を含んでいる。われわれの方針は、患者の年齢、病勢、合併症などに応じて各レジメンを選択しているのが現状

である。具体的には、1. CUE 療法は比較的若く、骨髄機能が保たれている症例、2. DEX 単独療法は、高齢者で骨転移を伴っている、あるいは貧血を合併している症例、3. DCU 療法は、骨転移はあるが骨髄機能障害を合併していない症例、がおのおののよい適応と考えている。

これらの治療法は、副作用の出現または病勢の進行 (おもに PSA progression) まで継続したため、適切な休薬期間を設けることが必要と考えている。特に、CUE 療法は8週以上継続投与すると、副作用の発現頻度が高くなるため、4週間投薬2週間休薬といった方法が良いと考える。

再燃性前立腺癌に対する化学療法は、現時点としては試験的治療と言わざるをえない。しかし、以前は絶望視されていたこの疾患に対しても粘り強く対処していくことにより、少しずつではあるが光明が見えてくるものと考えている。

結 語

再燃性前立腺癌に対する内分泌化学療法の現状ならびに問題点、さらに今後の展望について述べた。

文 献

- 1) Oefelein MG and Cornum R: Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* **164**: 726-769, 2000
- 2) Tannock IF: Is there evidence that chemotherapy is of benefit to patients with carcinoma of the prostate? *J Clin Oncol* **3**: 1013-1021, 1985
- 3) Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, et al.: A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostate carcinoma. *J Clin Oncol* **3**: 827-841, 1985
- 4) Raghavan D, Cox K, Pearson BS, et al.: Oral cyclophosphamide for the management of hormone-

- refractory prostate cancer. *Br J Urol* **72**: 625-628, 1993
- 5) Kuriyama M, Takahashi Y, Sahashi M, et al.: Prospective and randomized comparison of combined androgen blockade versus combination with oral UFT as an initial treatment for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* **31**: 18-24, 2001
- 6) 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
- 7) Nishimura K, Nonomura N, Ono Y, et al.: Oral combination of cyclophosphamide, uracil plus tegafur and estramustine for hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* **60**: 49-54, 2001
- 8) Smith DC, Esper P, Strawderman M, et al.: Phase II trial of oral estramustine, oral etoposide, and intravenous paclitaxel in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* **17**: 1664-1671, 1999
- 9) Savarese DM, Halabi S, Hars V, et al.: Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB9780. Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* **19**: 2509-2516, 2001
- 10) Kelly WK, Curley T, Slovin S, et al.: Paclitaxel, estramustine phosphate, and carboplatin in patients with advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* **19**: 44-53, 2001
- 11) Nishimura K, Nonomura N, Satoh E, et al.: Potential mechanism for the effects of dexamethasone on growth of androgen-independent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* **93**: 1739-1746, 2001
- 12) Storlie JA, Buckner JC, Wiseman GA, et al.: Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Cancer* **76**: 96-100, 1995
- 13) Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y, et al.: Low doses of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* **89**: 2570-2576, 2000

(Received on July 1, 2002)

(Accepted on July 4, 2002)