

パクリタキセル・カルボプラチン抵抗性前立腺癌に 対してドセタキセル・プレドニンが著効した 1 例

楠川 直也, 石田 泰一, 棚瀬 和弥, 伊藤 秀明
青木 芳隆, 大山 伸幸, 秋野 裕信, 横山 修
福井大学医学部泌尿器科

SUCCESSFUL TREATMENT WITH DOCETAXEL AND PREDNISOLONE FOR PAXLITAXEL AND CARBOPLATIN-RESISTANT PROSTATE CANCER

Naoya KUSUKAWA, Hirokazu ISHIDA, Kazuya TANASE, Hideaki ITO,
Yoshitaka AOKI, Nobuyuki OYAMA, Hironobu AKINO and Osamu YOKOYAMA
The Department of Urology, Faculty of Medical Science, University of Fukui

A 60-year-old man was examined at a local clinic for difficulty in urinating, and was diagnosed with prostatic hypertrophy. He was referred to our department because his prostate-specific antigen (PSA) level was elevated (276 ng/ml). His Gleason score was 4 + 3, there was one bone metastasis in the left ileac bone, and multiple lung metastases were present. The patient was accordingly diagnosed with stage D2 prostate cancer. Lutenizing hormone-releasing hormone (LH-RH) analogue treatment was initiated in April 1999, and 9 months later the PSA level had decreased to 4.3 ng/ml. Six years and 9 months after the start of hormone therapy, the cancer had developed into castration-resistant prostate cancer and the PSA level had risen to 43.8 ng/ml. Paclitaxel-carboplatin therapy was therefore initiated. Eight months after the start of chemotherapy, the PSA level had decreased to 25.9 ng/ml, but 6 years and 1 month later it had risen to 925 ng/ml, and the chemotherapy was discontinued. Docetaxel-prednisone therapy was initiated in March 2012. Three months after the start of chemotherapy, the PSA level had decreased to 3.1 ng/ml, and the bone metastasis was reduced.

(Hinyokika Kyo 59 : 301-304, 2013)

Key words : Castration-resistant prostate cancer, Chemotherapy, Docetaxel, Paclitaxel, Carboplatin

緒 言

去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer: CRPC) に対してタキサン系抗癌剤 (パクリタキセル: PTX, ドセタキセル: DTX) の有用性が報告されている¹⁾. PTX 抵抗性になった場合 DTX を second line で投与しても PSA の低下は認めるが骨転移は改善しないと報告されている^{1,2)}.

しかし今回われわれは, PTX・カルボプラチン (CBDCA) 抵抗性前立腺癌に対して DTX・プレドニン (PSL) を投与して PSA の著明な低下および骨転移の改善を認めた症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 60歳, 男性
主訴: 排尿困難
既往歴: 高血圧
現病歴: 1999年2月上記主訴にて近医受診, 前立腺肥大と診断された. PSA 276 ng/ml と高値認めたため

同年3月当科紹介受診. 前立腺生検施行し, Gleason score 4+3 (右葉1カ所, 左葉3カ所) が検出された. 骨シンチにて左腸骨に1カ所転移, 胸部CTにて多発肺転移を認めた. 前立腺癌 stage D2 と診断された.

現症: 身長 163 cm, 体重 66 kg, 血圧 122/77 mmHg, 脈拍数66/分.

頸部, 鼠径リンパ節触知せず. 直腸診; 鶏卵大, 石様硬.

前立腺体積: 36.2 cc.

入院時検査所見: 血液生化学検査 ALP 271 (IU/l) 以外は異常所見なし.

PSA 276 ng/ml.

尿検査: 異常所見なし.

画像所見: CTにて両側肺下葉に1cm以下の多発性肺転移を認めた. 骨盤内リンパ節の腫脹は認めなかった. 骨シンチにて左腸骨に1カ所集積を認めた (Fig. 1A).

臨床経過: 1999年4月より LH-RH analogue 開始した. 2000年1月には PSA 4.3 (ng/ml) まで低下した. 2000年5月に PSA 6.1 (ng/ml) まで上昇したため, ビ

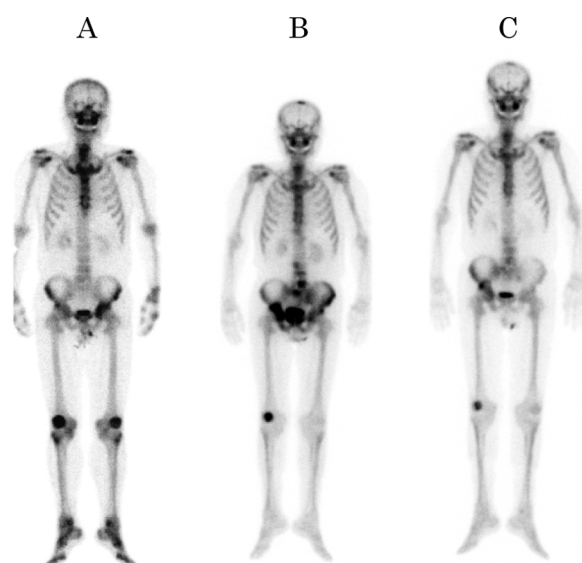


Fig. 1. A: Bone scintigraphy before hormone therapy. B: New lesion was shown after induction of paxlitaxel and carboplatin. C: Bone metastasis was reduced after induction of docetaxel and prednisolone.

カルタミド開始した。2001年1月に PSA 0.2 (ng/ml) まで低下した。2002年8月 PSA 1.0 (ng/ml) まで上昇したためビカルタミド中止したが、同年10月には PSA 2.5 (ng/ml) まで上昇したためフルタミド開始した。2002年10月に PSA 1.5 (ng/ml) まで低下した。2004年4月 PSA 7.1 (ng/ml) にまで再上昇したためフルタミドを中止した。同年6月 PSA はさらに 13.7 (ng/ml) まで上昇したため、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム (EMP) 開始した。同年10月には PSA 10.8 (ng/ml) まで低下した。2005年6月 PSA は 15.1 (ng/ml) まで上昇したため、EMP 中止した。中止後2005年8月には PSA 3.7 (ng/ml) まで低下した。2006年1月は再び PSA 43.8 (ng/ml) まで上昇したため PTX + CBDCA 開始した。化学療法科開始前の血液生化学検査では、GOT 92 (IU/l), GPT 85 (IU/l), LDH 275 (IU/l) 以外は異常所見を認めなかった。2006年9月には PSA 25.9 (ng/ml) まで低下した。2009年2月 PSA 241 (ng/ml) に上昇し、本人に化学療法の変更をすすめたが、同じレジメでの継続希望あり、2012年2月 PSA 925 (ng/ml) まで上昇し、骨シン

Chronological changes of PSA level according to treatment.

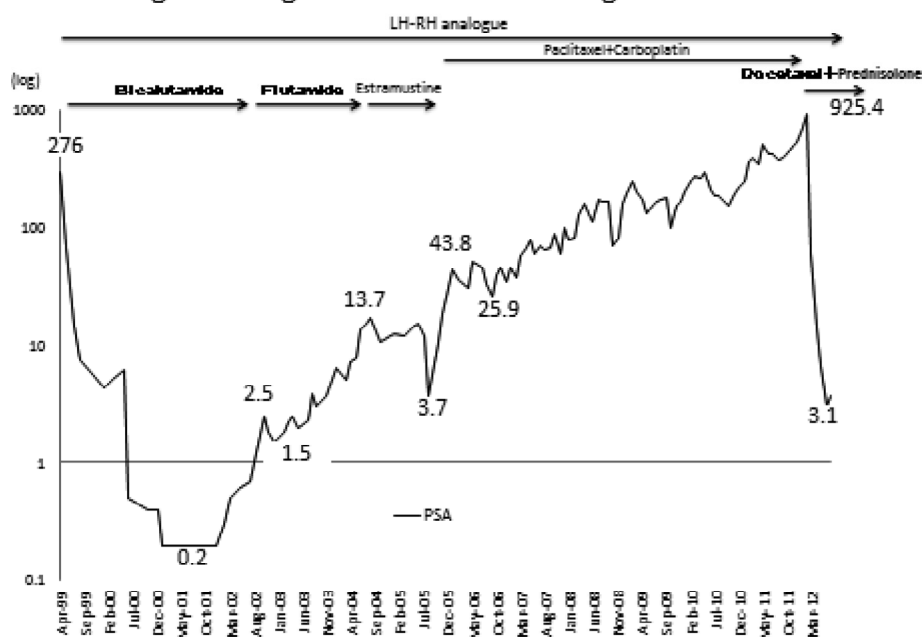


Fig. 2. Chronological changes of PSA level according to treatment.

Table 1. Toxicity of chemotherapy

有害事象	パクリタキセル+カルボプラチン		ドセタキセル+プレドニン	
	グレード 1-2	グレード 3-4	グレード 1-2	グレード 3-4
白血球減少		○	○	
ヘモグロビン減少		○	○	
血小板減少		○	○	
神経障害	○		○	

チにて腰椎, 右腸骨骨転移の増悪を認めたため, PTX+CBDCA 療法を中止した (Fig. 1B). 2012年3月より DTX+PSL を開始した. 化学療法開始前の血液生化学検査では Hb 8.5 (g/dl), LDH 248 (IU/l), ALP 391 (IU/l) 以外は異常所見を認めなかった.

腰痛に対してメロキシカムを使用していたが疼痛改善したため4月より使用していない. 6月 PSA は 3.1 (ng/ml) まで低下した. 7月の骨シンチでは骨転移の改善傾向を認めた (Fig. 1C). 2012年9月現在3週間に1回の間隔で化学療法継続中である (Fig. 2).

副作用: PTX/CBDCA 投与時はグレード3の白血球減少, 血小板減少, ヘモグロビン減少を認めた.

DTX/PSL 投与時はグレード3以上の有害事象は認めなかった. 末梢神経障害はいずれもグレード2だった (Table 1).

考 察

遠隔転移を有する進行性前立腺癌に対してホルモン療法は有効な治療法である. 80~90%の症例は初期ホルモン療法に反応するが数年後には多くの症例が去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer: CRPC) となる³⁾. CRPC はホルモン感受性前立腺癌と比較してアポトーシス抑制作用をもつ Bcl-2 蛋白が過剰発現するといわれている⁴⁾. Bcl-2 の関与するアポトーシスのシグナル伝達経路の抑制が前立腺癌のホルモン抵抗性能獲得の機序の1つといわれている. タキサン系の抗がん剤は Bcl-2 をリン酸化することで過剰発現あるいは活性化された Bcl-2 の機能を抑制する^{5,6)}. また, タキサン系抗がん剤のその他の作用機序として微小管の安定化と過剰形成を引き起こし, 細胞周期を G2/M 期に停止することで細胞分裂を停止, 抗腫瘍効果をもたらすと報告されている⁷⁾. CRPC に対してタキサン系抗がん剤を使用したレジメは PTX あるいは DTX/EMP/CBDCA 併用療法 (PEC あるいは DEC), DTX/PSL 併用療法がある^{6,8)}. 本邦では2008年に DTX/PSL 療法が承認され CRPC に対する標準治療となっている. 治療成績は PEC 療法で PSA 50%以上の減少が67%, 全生存期間中央値19.9カ月⁸⁾, DEC 療法で PSA 50%以上の減少が68%, 全生存期間中央値19.0カ月⁹⁾, DTX/PSL 療法で PSA 50%以上の減少が66.7%, 全生存期間中央値16.4カ月¹⁰⁾と報告されている.

本症例では CRPC となった後に PC 療法を行った. 化学療法前は PSA 43.8 (ng/ml) だったが8カ月後には PSA 25.9 (ng/ml) まで下降した. しかしその後 PSA が徐々に上昇し, それに伴い骨転移の増悪を認めた. タキサン系抗がん剤の耐性メカニズムとして, 1) P-糖蛋白を介した薬剤細胞外排出の増加, 2) 微小管の変性, 3) アポトーシス誘導機能の阻害などが

あるといわれている¹¹⁾. PEC 療法耐性症例に対して DEC 療法をセカンドラインで投与した治療成績は PSA 50%以上の減少が33%, 全生存期間中央値54週と報告されている²⁾.

PTX と DTX の化学構造はきわめて似ている. 両薬剤とも13番目の炭素にエステル側鎖が結合しており, さらに DTX ではその側鎖にエステル基を有しており, これが両薬剤の腫瘍効果の差となってあらわれると考えられているも, さらに両薬剤は完全に交叉耐性がなく⁶⁾, タキサンが結合する β チューブリンの後天的な変性により PTX 抵抗性になった場合, DTX や他の薬剤には感受性が残っていることが¹²⁾, PTX 抵抗性の症例に対して DTX の効果がある一因と考えられる⁶⁾. 本症例では DTX/PSL 投与前 PSA 925 (ng/ml) から4カ月後に 3.1 (ng/ml) に著明に低下して, それに伴い骨シンチでも骨転移の改善を認めた (Fig. 1). このように PC 療法後に DTX/PSL 療法を施行し, PSAの著明な低下と骨転移の明らかな改善を認めた報告はこれまでに報告がなく, 改めて両薬剤間に交叉耐性がないことが確認された.

今後 DTX 抵抗性になる可能性が考えられる. DTX 抵抗性のセカンドラインの治療法としてはドセタキセルの re-challenge もしくは cabazitaxel (CBZ) 投与, PTX/CBDCA 投与¹²⁾, 非タキサン系抗がん剤ベースの治療法として mitoxantrone (MXN) など¹³⁾, その他 abiraterone acetate の有用性も報告されている¹⁴⁾. DTX 抵抗性の前立腺癌に対して PTX/CBDCA 投与を行い, PSA 30%以上の減少が64%, 全生存期間の中央値が42週と報告されている¹²⁾. タキサン系抗がん剤抵抗性になった場合, 別のタキサン系投与も治療選択肢の1つと考えられるが, 今後の検討が必要と思われる.

結 語

PTX/CBDCA 抵抗性前立腺癌に対して DTX/PSL を投与して PSA の著明な低下を認めた1例を経験した. タキサン系抗がん剤抵抗性になった場合, 別のタキサン系投与も治療選択肢の1つと考えられる.

文 献

- 1) 吉野干城, 浦上慎司, 井川幹夫: 再燃前立腺癌に対するタキサン系抗がん剤を用いた化学療法. *Urol View* **2**: 80-87, 2004
- 2) Urakami S, Yoshino T, Kikuno N, et al.: Docetaxel-based chemotherapy as second-line treatment for paclitaxel-based chemotherapy-resistant hormone-refractory prostate cancer: a pilot study. *Urology* **65**: 543-548, 2005
- 3) 上村博司, 窪田吉信: 去勢抵抗性前立腺癌に対する化学療法. *泌尿器外科* **24**: 1715-1721, 2011

- 4) Yoshino T, Shiina H, Urakami S, et al.: Bcl-2 expression as a predictive marker of hormone-refractory prostate cancer treated with taxane based chemotherapy. *Clin Cancer Res* **12**: 6116-6124, 2006
- 5) Wang Q and Wiedner R: All-trans retinoic acid potentiates Taxotere-induced cell death mediated by Jun N-terminal kinase in breast cancer cells. *Oncogene* **23**: 426-433, 2004
- 6) 浦上慎司, 平岡毅郎, 井上省吾, ほか: ホルモン抵抗性前立腺癌に対するタキサン系抗がん剤 {パクリタキセルおよびドセタキセル}, リン酸エストラムスチン, カルボプラチン併用療法. *泌尿器外科* **21**: 1101-1106, 2008
- 7) 山中康弘, 勝俣範之: タキサン製剤の薬理と作用機序. *Oncology & Chemotherapy* **17**: 185-190, 2001
- 8) Kelly WK, Curley T, Slovin S, et al.: Paclitaxel, estramustine phosphate, and carboplatin in patient with advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* **19**: 44-53, 2001
- 9) Oh WK, Halabi S, Kelly WK, et al.: A phase II study of estramustine, docetaxel, and carboplatin with granulocyte-colony-stimulating factor support in patients with hormone-refractory prostate carcinoma: Cancer and Leukemia Group B 99813. *Cancer* **98**: 2592-2598, 2003
- 10) 財津将嘉, 三上耕治, 山ノ井万里子, ほか: ホルモン抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル療法の考察, および PSA が測定感度未満となった 1 例. *泌尿器外科* **24**: 1861-1865, 2011
- 11) 北村 寛, 塚本泰司: ドセタキセル抵抗性 CRPC: 薬剤耐性メカニズムと Cabazitaxel. *泌尿器外科* **24**: 1723-1726, 2011
- 12) Jeske S, Tagawa ST, Olowokure O, et al.: Carboplatin plus paclitaxel therapy in men with metastatic castrate resistant prostate cancer. *Urol Oncol* **29**: 676-681, 2011
- 13) Collca G, Venturino A and Checcaglini F: Second-line chemotherapy in metastatic docetaxel-resistant prostate cancer: a review. *Med Oncol* **29**: 776-785, 2012
- 14) Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al.: Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* **28**: 1496-1501, 2010

(Received on October 2, 2012)
(Accepted on December 26, 2012)