

骨転移を伴うアンドロゲン非依存性前立腺癌に対し、
ゾレドロン酸、ジエチルスチルベストロール
2リン酸 (DES-DP) 点滴静注療法が奏効した1例

西澤 哲¹, 山内 敏樹¹, 澤田 佳久²

¹公立那賀病院泌尿器科, ²澤田泌尿器科・内科クリニック

ANDROGEN-INDEPENDENT PROSTATE CANCER WITH BONE
METASTASIS SUCCESSFULLY TREATED BY INTRAVENOUS
ADMINISTRATION OF ZOLEDRONIC ACID AND
DIETHYLSTILBESTROL DIPHOSPHATE

Satoshi NISHIZAWA¹, Toshiki YAMAUCHI¹ and Yoshihisa SAWADA²

¹The Department of Urology, Naga Public Hospital

²Sawada Clinic

A 67-year-old man was diagnosed as having prostate cancer with bone metastasis by his personal physician in 2002. He received androgen deprivation therapy, and then prostate specific antigen (PSA) declined to an undetectable level over the short term. In 2004, PSA gradually became elevated despite androgen deprivation therapy. Although secondary hormonal therapy was started, PSA continued to increase. With the complaint of back pain, he consulted our clinic. On initial examination at our clinic, PSA was 390.3 ng/ml and alkaline phosphatase (ALP) was 2,338 IU/L. He was administered diethylstilbestrol diphosphate (DES-DP) and zoledronic acid intravenously and then PSA declined to an undetectable value again. In the course of the administration, liver enzymes were elevated and DES-DP administration was discontinued. However, with continued administration of zoledronic acid, PSA remained undetectable despite a 5-month interruption of DES-DP treatment. Thereafter, back pain completely disappeared.

(Hinyokika Kiyo 53 : 891-895, 2007)

Key words : Androgen-independent prostate cancer, Zoledronic acid

緒 言

アンドロゲン非依存性前立腺癌に対する二次内分泌療法やタキサン系抗癌剤を始めとした化学療法の有用性についての報告は多いが、その多くは PSA の50%以上の低下を認めたとする部分奏効 (PR ; partial response) であり PSA が測定感度以下へ低下、維持できたとする完全奏効 (CR ; complete response) の報告はほとんどない。今回われわれは、骨転移を伴うアンドロゲン非依存性前立腺癌に対し、ゾレドロン酸、ジエチルスチルベストロール 2リン酸 (DES-DP) 点滴静注療法により PSA 値の完全奏効 (CR) を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 67歳, 男性
主訴 : 腰痛, 肋骨部の疼痛
家族歴 : 母が大腸癌に罹患
既往歴 : 57歳時, 大腸ポリープの手術。61歳時から

糖尿病, 高脂血症を指摘。

現病歴 : 頻尿を主訴に2002年3月, 近医を受診した。PSA 1,049 ng/ml と高値を認めたため経直腸前立腺生検が施行され, 中等度分化型腺癌, Gleason score 4+3 と診断された。画像診断により多発性の骨転移を認め, 2002年3月18日より酢酸リユープロレリン, ビカルタミドによる maximum androgen blockage (MAB) 療法が開始された。以後, 速やかに PSA 値は低下し, 測定感度以下を維持していたが, 2004年9月ごろより徐々に PSA 値の上昇を認めた。2005年6月には骨転移による腰痛が出現し, 除痛目的の放射線療法が施行された。2006年4月には PSA 値が前回測定時の 1.54 ng/ml から 62.50 ng/ml と急上昇を認め, 二次内分泌療法としてリン酸エストラムスチンナトリウム (EMP ; estramustine sodium phosphate) の経口投与が開始されたが, 疼痛は改善せず, PSA 値もさらに上昇を続け, DES-DP による三次内分泌療法の依頼目的で2006年6月20日, 当科紹介となった (Fig. 1a)。

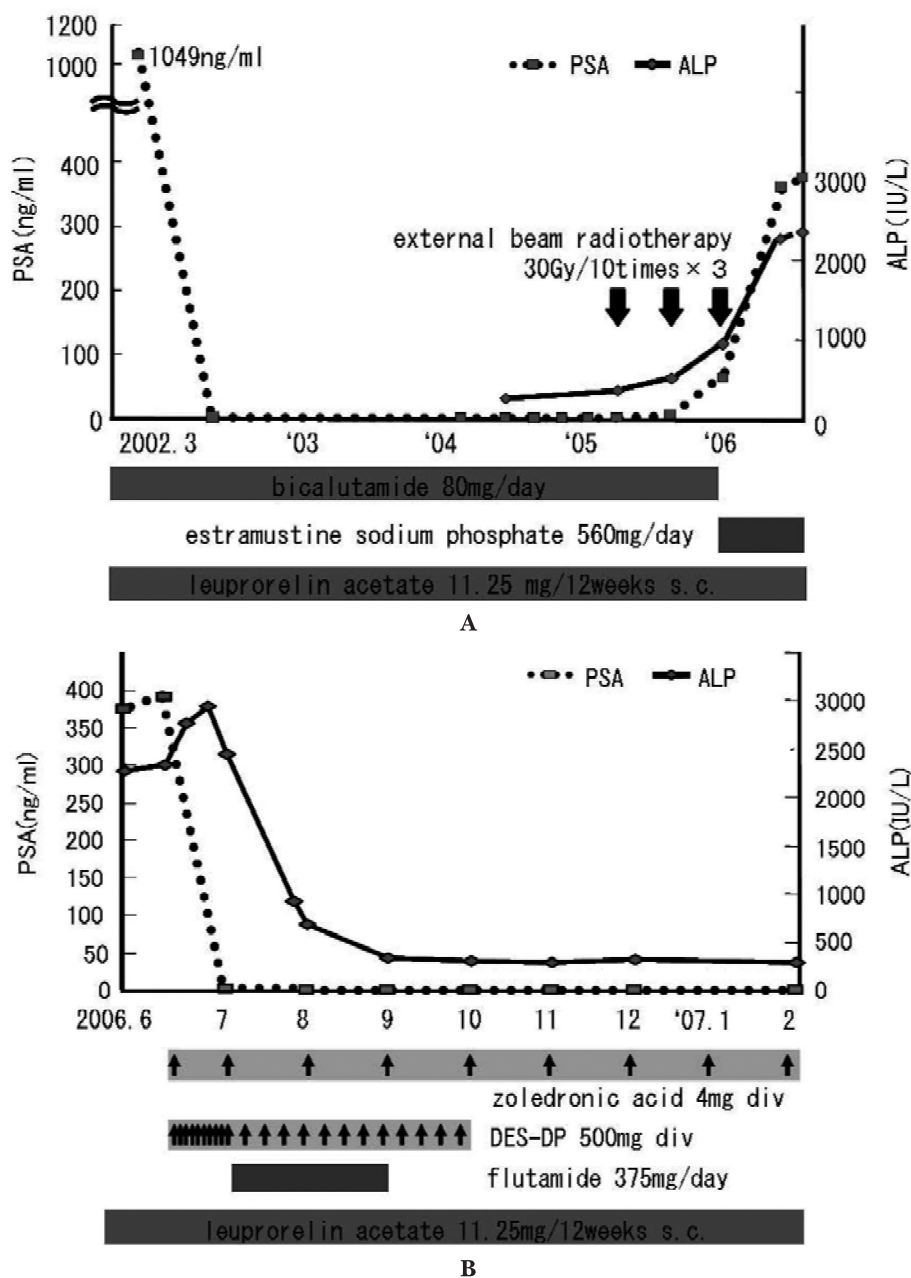


Fig. 1. Clinical course of the patient, showing changes in serum PSA and ALP value. a: Clinical course before zoledronic acid and DES-DP treatment. b: Clinical course after zoledronic acid and DES-DP treatment.

入院時現症：身長 158 cm，体重 59 kg。前立腺は小鶏卵大，弾性硬，表面平滑に触知した。腰椎，骨盤，肋骨の圧痛を認めた。

検査所見：一般血液，血液生化学検査では ALP 2,338 IU/L，PSA 390.3 ng/ml と高値を認めた。血清テストステロン値は 0.12 ng/ml と去勢域であった。

画像診断：CT 上，局所浸潤，骨盤部リンパ節の腫脹は認めなかった。^{99m}Tc-HMDP シンチグラフィでは多発性の骨転移を認めた (Fig. 2a)。なお，この際に画像診断による肝，肺転移巣の検索は行われていない。

治療：経過中，酢酸リユープロレリンの投与は継続

した。入院日より三次内分泌療法として DES-DP 500 mg/日の点滴静注を総量が 10 g になるまで連日投与した。DES-DP の開始日とその 3 週間後にゾレドロン酸 4 mg の点滴静注をそれぞれ行った。退院後の維持療法としては通院可能なように，1 週間毎の DES-DP 500 mg の点滴静注，4 週間毎のゾレドロン酸 4 mg の点滴静注とフルタミド 375 mg の経口投与を連日行った。血栓形成予防として DES-DP 点滴中はアスピリンの内服を行った。

治療経過：DES-DP，ゾレドロン酸点滴後，速やかに PSA 値は低下を認めた。2006 年 9 月には PSA 値は測定感度以下 (<0.010 ng/ml：AIA キット) まで低

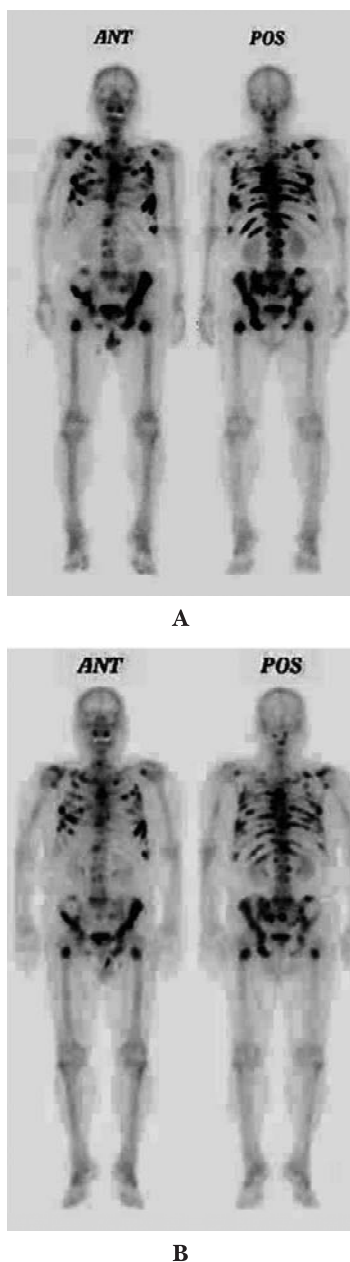


Fig. 2. Bone scans before and after zoledronic acid and DES-DP treatment. a: In the pretreatment state (June 2006). b: Seven months after beginning treatment (January 2007).

下した。ALP については加療後、一時、上昇に転じたものの、以後、基準値の範囲内まで緩やかに低下した。また、ウルソデオキシコール酸 150 mg/日の経口投与にもかかわらず、経過中に GOT 178 IU/L, GPT 101 IU/L と肝逸脱酵素の上昇を認め、フルタミド、DES-DP の投与の中止を余儀なくされたが、投与中止の 5 カ月経過後も、酢酸リユープロレリン、ゾレドロン酸の投与のみで PSA は測定感度以下を維持した (Fig. 1b)。治療開始から 7 カ月後の ^{99m}Tc -HMDP シンチグラフィでは骨転移巣への集積の低下を認め (Fig. 2b)、疼痛は完全に消失した。

考 察

骨転移を伴う進行前立腺癌の標準治療は LH-RH アゴニストや抗アンドロゲン剤をはじめとした内分泌療法である。しかし、一般的に進行前立腺癌において内分泌療法の効果は一時的で、通常 2 年以内に病勢の進行を認めるとされている¹⁾。一次内分泌療法に抵抗性の病変に対しては、抗アンドロゲン剤の中止により一過性に PSA の低下を認める症例があり (AWS ; anti-androgen withdrawal syndrome), PSA の再上昇時に二次内分泌療法が検討される。自験例では前医において二次内分泌療法としてビカルタミドから EMP への投与の変更が行われたが、抗アンドロゲン剤中断後も PSA は持続して上昇を認めており、AWS は否定されている。

前立腺癌において、こうした内分泌療法抵抗性の病態をホルモン抵抗性前立腺癌と呼ぶことが多いが、この場合、血清テストステロン値が去勢域まで低下していない症例や抗アンドロゲン剤のみの無効症例を含んでいることも多く、臨床現場において混乱が生じている。Scher らは前立腺癌をホルモン感受性に応じて 1) アンドロゲン依存性、2) アンドロゲン非依存性、3) ホルモン非依存性の 3 つのカテゴリーへの分類を提唱している²⁾。テストステロンが去勢域にあるにもかかわらず腫瘍の増殖を認めるが、他のホルモン療法に感受性を認める病態をアンドロゲン非依存性、あらゆるホルモン療法が無効な病態をホルモン非依存性とし、自験例においては、血清テストステロンが去勢域であり、抗アンドロゲン、EMP 無効症例ではあるものの、臨床経過から DES-DP への感受性が強く疑われ、アンドロゲン非依存性前立腺癌と考えられた。アンドロゲン非依存性前立腺癌は自験例のように二次内分泌療法が無効である場合や、たとえ効果を認めたとしてもその奏効期間は一時的であることが多く、以後の治療に難渋する。

エストロゲンには心・血管系の合併症が報告されているが、内服薬の場合、門脈を経て肝を通過する際に凝固因子の合成が促され、リスクを上昇させるとされている。一方でエストロゲンの非経口投与は肝を通過しないため、凝固因子の血中濃度の変化を引き起こさず、内服と比較して安全に使用できるとされ³⁾、今回われわれは三次内分泌療法として DES-DP 点滴静注療法を選択した。

DES-DP の作用は、ネガティブフィードバック機構を介した LH の分泌抑制を起因とするテストステロンの分泌抑制によるもの⁴⁾と、下垂体を介さない腫瘍に対する直接作用によるもの^{5,6)}が考えられており、抗アンドロゲン療法に抵抗性を有する再発症例においても有効例が報告されている^{7,8)}。自験例では初診時

にテストステロンが去勢域であることを確認しており、今回の臨床効果は腫瘍への直接効果によるものと考えられた。DES-DP の腫瘍への作用機序については明らかとなっていないが、Robertson らは DES-DP の大量投与は腫瘍のアンドロゲン感受性と無関係に、エストロゲン受容体を介さず細胞周期の停止を起しアポトーシスを引き起こすと報告している⁵⁾。また、Westin らは精巣摘除術単独ではむしろ腫瘍のアポトーシスが抑制されることを確認し、エストロゲンの追加投与によりアポトーシスを促進させることができた⁶⁾。アンドロゲン感受性に関わらない DES-DP のこうした作用はアンドロゲン非依存性前立腺癌に対する有力な治療方法の1つと考えられる。

ゾレドロン酸は第三世代のビスフォスフォネートであり、初期のビスフォスフォネートと比較すると10,000倍以上の活性を持つとされ⁹⁾、前立腺癌骨転移に対して臨床効果が確認された最初のビスフォスフォネートである¹⁰⁾。自験例では転移巣は骨病変を主体としており、当初は骨痛の改善、骨折などの骨関連事象の予防を目的として使用を開始した。

腫瘍が骨に定着すると溶骨因子を放出し、溶解した骨から腫瘍の増殖因子が放出され、この悪循環により骨病変が進行する。ビスフォスフォネートにより破骨細胞の活性が抑制されると、骨からの増殖因子の供給が制限されるため間接的に腫瘍細胞の増殖が抑制されると考えられる。また、*in vitro* では骨吸収とは無関係なビスフォスフォネートによる腫瘍細胞のアポトーシスへの誘導も報告されている¹¹⁾。さらに、臨床応用として抗癌化学療法との併用での有用性を示す報告^{12,13)}や、DEC 療法 (docetaxel, EMP, carboplatin), PEC 療法 (paclitaxel, EMP, carboplatin), デキサメタゾンのいずれもが無効であったアンドロゲン非依存性前立腺癌に対してゾレドロン酸が有効であった症例が報告されている¹⁴⁾。自験例では DES-DP 点滴静注療法を中断して5カ月が経過した後も、ゾレドロン酸の点滴静注を継続することによって測定感度以下の PSA 値が維持されており、今回の臨床効果の原因としてゾレドロン酸による抗腫瘍効果の存在が一因となっている可能性が示唆された。

今回の症例では肝、肺転移巣の検索は施行できていないものの、治療開始前の時点で画像上、骨盤部リンパ節の腫脹、前立腺の局所浸潤を認めず、骨転移を主体とした病変であることが強く疑われた。このため、DES-DP の作用はもちろんのこと、ゾレドロン酸による骨病変を標的とした治療戦略の併用が PSA 値の完全奏効 (CR) が得られた要因の1つになりえたと考えられた。このような骨転移が主体であるホルモン抵抗性前立腺癌に対して、ゾレドロン酸、DES-DP

点滴静注療法は効果の期待できる治療方法となり得る可能性が示唆された。

結 語

骨転移を伴うアンドロゲン非依存性前立腺癌に対し、ゾレドロン酸、DES-DP 点滴静注療法が奏効した1例を報告した。

本論文の要旨は、第22回泌尿器科紀の国フォーラムにおいて発表した。

文 献

- 1) Mcleod DG: Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* **61**: 3-7, 2003
- 2) Scher HI, Mazumdar M and Kelly WK: Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* **88**: 1623-1634, 1996
- 3) Henriksson P, Blombäck M, Eriksson A, et al.: Effect of parental oestrogen on the coagulation system in patients with prostatic carcinoma. *BJ Urol* **65**: 282-285, 1990
- 4) Kitahara S, Yoshida K, Ishizuka K, et al.: Stronger suppression of serum testosterone and FSH levels by a synthetic estrogen than by castration or an LH-RH agonist. *Endocr J* **44**: 527-532, 1997
- 5) Robertson CN, Roberson KM, Padilla GM, et al.: Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cell. *J Natl Cancer Inst* **88**: 908-917, 1996
- 6) Westin P, Brändström A, Damber JE, et al.: Castration plus oestrogen treatment induces but castration alone suppresses epithelial cell apoptosis in an androgen-sensitive rat prostatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* **72**: 140-145, 1995
- 7) 道長 成, 有吉朝美: 内分泌治療抵抗性前立腺癌に対する DES-DP (diethylstilbestrol diphosphate) の静脈内大量投与療法. *西日泌尿* **64**: 203-205, 2002
- 8) 中川昌之: エストロゲン療法—進行性および再燃前立腺癌における diethylstilbestrol diphosphate 大量点滴療法—. *日臨* **60**: 199-204, 2002
- 9) 尾浦正二: 乳癌骨転移治療におけるビスホスフォネートの位置付け ASCO の新ガイドラインおよび本邦の治療ガイドラインを中心に. *Progress in Medicine* **24**: 1052-1058, 2004
- 10) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* **96**: 879-882, 2004
- 11) 小中弘之, 溝上 敦, 越田 潔, ほか: 進行性前立腺癌に対するビスフォスフォネート併用療法の検討. *泌尿器外科* **19**: 587-593, 2006
- 12) Vordos D, Pautel B, Vacherot F, et al.: Docetaxel

- and zoledronic acid in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* **94**: 524-527, 2004
- 13) Efsthathiou E, Bozas G, Kostakopoulos A, et al.: Combination of docetaxel, estramustine phosphate, and zoledronic acid in androgen-independent metastatic prostate cancer: efficacy, safety, and clinical benefit assessment. *Urology* **65**: 126-130, 2005
- 14) Kikuno N, Urakami S, Nakamura S, et al.: Effect of zoledronic acid on metastatic hormone-refractory prostate cancer resistant to taxane, estramustine, carboplatin, and dexamethasone. *Int J Urol* **14**: 82-84, 2007
- (Received on March 29, 2007)
(Accepted on May 21, 2007)