

低用量ドセタキセル・エストラムスチン併用療法で 効果を示した，肝機能障害を伴う 再燃性前立腺癌の1例

三宅 見季，中井川 昇，喜多かおる，柳澤 昌宏
寺尾 秀行，佐野 太，村上 貴之，槇山 和秀
小川 毅彦，上村 博司，矢尾 正祐，窪田 吉信
横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学講座

CHEMOTHERAPY WITH LOW-DOSE DOCETAXEL AND ESTRAMUSTINE PHOSPHATE IN PATIENT WITH LIVER DYSFUNCTION DUE TO LIVER METASTASES OF HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER: A CASE REPORT

Miki MIYAKE, Noboru NAKAIGAWA, Kaoru KITA, Masahiro YANAGISAWA,
Hideyuki TERAOKA, Futoshi SANO, Takayuki MURAKAMI, Kazuhide MAKIYAMA,
Takehiko OGAWA, Hiroji UEMURA, Masahiro YAO and Yoshinobu KUBOTA
The Department of Urology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 82-year-old man was referred to our hospital for treatment of hormone-refractory prostate cancer with liver metastases. The obstruction of intrahepatic bile ducts due to the rapid growth of liver metastases induced liver dysfunction. We administered 25 mg/m² docetaxel on day1 and 280 mg/body estramustine phosphate on day 1 to day 3, every 4 weeks. After two courses of this combined chemotherapy, the liver metastases were markedly reduced in size with the rapid improvement of liver function.

(Hinyokika Kyo 66 : 45-48, 2010)

Key words : Docetaxel, Hormone-refractory prostate cancer, Multiple liver metastasis

緒 言

再燃前立腺癌に対するドセタキセル療法が保険適応となり，各施設での投与が開始されているが，肝排泄型であるドセタキセルを肝障害を伴った症例に対しどのように使用していくべきかは難しい問題である．今回多発肝転移を有する再燃前立腺癌に対しドセタキセルを低用量で使用し腫瘍の縮小とともに肝機能の改善がえられた症例を経験したので報告する．

症 例

患者：82歳，男性

主訴：PSA 高値

既往歴：コントロール良好な高血圧と糖尿病，76歳時に心筋梗塞と両側下肢動脈閉塞に対しステント挿入
家族歴・嗜好歴：特記すべきことなし

現病歴：2004年に近医で前立腺癌と診断されたが，患者は転院を繰り返しており，発症時期，治療前PSA値などの詳細は不明であった．2005年7月PSA 150 ng/ml と上昇を認め，leuporelin acetate と bicalutamide による MAB 療法を開始した．その後

bicalutamide から flutamide へのアンチアンドロゲン交替療法を経て，2008年3月PSA再上昇を伴う肺，肝，多発骨転移が出現したためリン酸エストラムスチン (EMP) 280 mg/日内服を開始，5月に当院へ紹介受診となった．

初診時現症：172 cm，56 kg，PS0，軽度全身倦怠感を認めるほか症状なし．

初診時検査：ALP 771 IU/l，PSA 135.0 ng/ml と上昇の他は異常値なし．

初診時画像所見：FDG-PET/CT で前立腺の中心部～背側にFDGの集積を認めた．また肝臓にもFDGの集積を伴う多数の低吸収域を認めた (Fig. 1)．肺の小転移と骨転移 (骨盤骨，大腿骨，腰椎) も認めた．

当院での経過：6月にleuporelin acetate とEMP 280 mg/day，7月にleuporelin acetate とデキサメサゾン 0.5 mg/day へと治療法を変更したが，PSAは上昇を続け (Fig. 2)，9月に入院となった．

入院時検査所見：PSA 674.7 ng/ml，AST 112 IU/l，ALT 109 IU/l，γ-GTP 1,500，ALP 3,744 IU/l と肝胆道系酵素の上昇を認めた．Alb 3.8 g/dl，PT (INR) 0.91，T-bil 1.5 mg/dl と正常範囲内で，その他採血

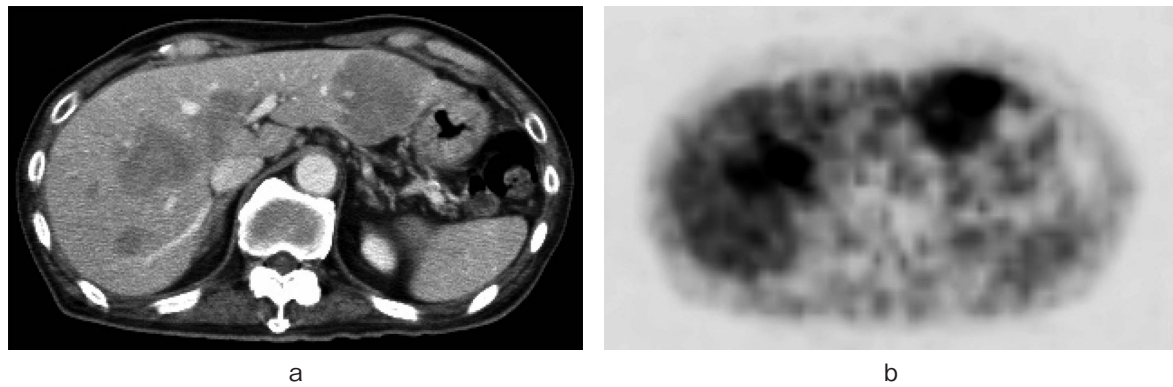


Fig. 1. Abdominal CT (a), Abdominal FDG PET-CT (b) showed multiple liver metastasis.

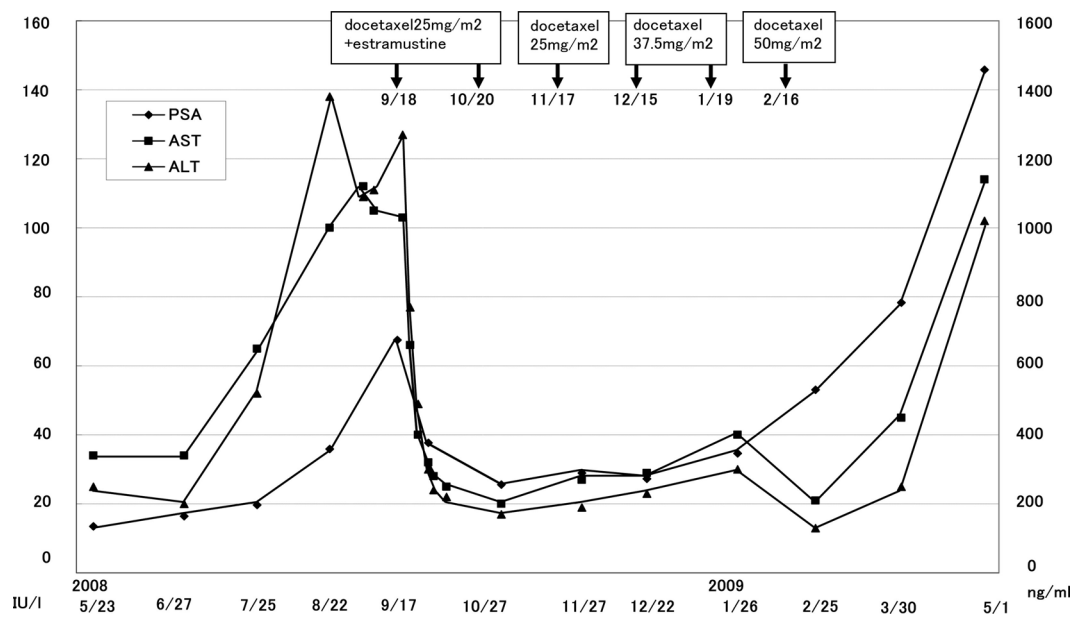


Fig. 2. The time course of transaminase and PSA data from prehospitalization to after the current treatment.

データは特に問題なかった。

入院後画像所見：CT で前回と比べて肝転移の著しい増大と胆管の拡張を認めた (Fig. 3a)。骨転移と肺の小転移巣には著変を認めなかった。

入院後経過：低容量のドセタキセルと EMP 併用療

法を選択した。Day 1 にドセタキセル 25 mg/m² とデキサメサゾン 8 mg/body の点滴静注と、day 1～3 に EMP 280 mg/day 内服を4週ごとに行うこととした。

1 コース終了後、PSA は 376 ng/ml と低下し、AST 32 IU/l、ALT 30 IU/l と肝機能は正常化した (Fig. 2)。

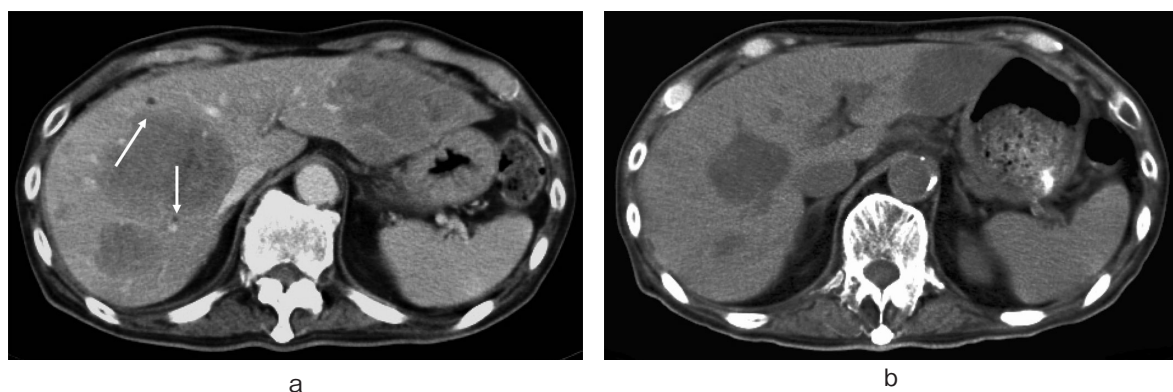


Fig. 3. a: Liver metastatic lesions were increased and the intrahepatic bile duct was dilated (arrow). b: Liver metastatic lesions were reduced compared with those shown in (a).

自他覚ともに副作用は認めなかった。その後は退院し外来で同治療を継続することとなった。2コース施行後のCTスキャンでは肝転移巣は31%の縮小を認め(Fig. 3b), PSAは255 ng/mlとさらに改善した。2コース目で嘔気の副作用が強く現れ, EMPは3コース目から中止した。肝機能改善に伴い4コース目からはドセタキセルを37.5 mg/m²へ, さらに6コース目からは50 mg/m²へと増量した。5コース目終了時から骨盤骨, 大腿骨転移の疼痛が増悪し, PSAも再上昇へと転じた(Fig. 2)。6コース終了後から骨転移による歩行障害出現, PDと判断しドセタキセル投与は中止した。以降病状は進行し4カ月後永眠された。

考 察

再燃前立腺癌に対するドセタキセル療法は予後延長やQOL向上を目的に標準治療の1つとして幅広く選択されるようになった¹⁻³⁾。しかし, 肝障害を伴う前立腺癌に対するドセタキセル療法については, 安全性が確立されておらず, その適応, 投与量を慎重に検討をする必要がある。

本症例は前立腺癌肝転移病変による肝機能の悪化が著しかったため, 肝転移巣をコントロールすることによって肝機能の改善も含めた予後の改善が期待された。そこで, まずラジオ波凝固療法による肝転移病変の局所コントロールの検討を肝臓癌に対するラジオ波凝固療法の経験豊富な専門医と検討を行ったが, 肝転移巣の腫瘍径が5 cm以上であること, 肝表面に隣接していたこと, またCTスキャン上肝門部の腫瘍が肝内胆管を閉塞していることが疑われたことから, 胆汁漏などの合併症や腫瘍の播種を誘発する危険性が高く適応外であると判断し⁴⁾, ドセタキセルによる化学療法を選択した。

再燃前立腺癌に対するドセタキセルの用量については過去に様々なプロトコールでの評価がなされているが, 現在ではプレドニゾン併用でのドセタキセル75 mg/m²の3週ごとの投与が幅広く選択されている¹⁻³⁾。われわれは2001年に前立腺癌に対するドセタキセル療法を開始以来2008年までは安全性を考慮し基本用量を55 mg/m², 3週ごと投与としてきた⁵⁾。しかし, 本症例では肝転移病変による血中トランスアミン値の上昇を認め, 肝内胆管拡張の所見もあり, 肝排泄であるドセタキセルの排泄遅延が予測された。

添付文書にはASTまたはALTが60 IU/l以上の患者ではクリアランスが21%減少したとの記載がある。また, BrunoらはALPが正常上限の2.5倍を超えるとともにASTまたはALTが正常上限の1.5倍を超えた症例ではクリアランスが27%減少したと報告している⁶⁾。そこで, 本症例では初回は当施設の標準投与量である55 mg/m²の約半量の25 mg/m²でのドセタキ

セル使用を試み, 1コースごとの治療効果, 副作用の発現を観察しながら, 可能であれば投与量の増量を図る方針とした。

本症例では前医でEMP内服を開始後PSAが若干の低下を認めたことと, ドセタキセルが低容量であることから低容量のEMPとの併用を選択した。ドセタキセルとEMPの併用療法の有効性の報告は数多くあるが⁷⁻¹⁰⁾, 併用により嘔気嘔吐, 心血管イベントなどの副作用は増加する^{2,7)}。本症例も2コース目より嘔気症状が現れたため3コース目からはEMP中止とした。

本症例は82歳と高齢であったが, 本人の治療意欲が強く, PSが良かったために積極的治療施行を決断しえた。Italianoらによる高齢者におけるドセタキセル療法の検討では, 75歳以上であってもPSが良ければ年齢に関わらず効果がえられるとされている¹¹⁾。

今回の経験で, 肝機能障害を持つ症例であってもその原因が肝転移によるものであれば低容量ドセタキセルが治療選択肢となりうることが示唆された。最近のMinamiらの薬物動態解析によれば, 本症例において認めたgrade 2~3レベルのAST・ALT・ALP上昇であれば20~40%の減量が望ましいとされており¹²⁾, 初回投与量をもう少し増量できた可能性はあった。ただし, phase I studyにおいて前治療歴のある症例ではあるが20 mg/m²という少量の投与でもgrade 4の好中球低下と血小板低下を示し, 呼吸器感染にて死亡したとの報告もあり¹³⁾, 今回のような特殊な症例においてはより慎重な投与量の検討が必要であり, 今回報告したdose-escalationを前提とした低容量ドセタキセル療法も1つの選択肢となりうると思われた。

結 語

肝転移による肝機能障害がある高齢の再燃前立腺癌患者に低用量ドセタキセル, EMP併用療法を施行し, 一時的ではあったが肝転移巣の著明な縮小, 肝障害の改善を認めた。

文 献

- 1) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* **351**: 1502-1512, 2004
- 2) Calabro F and Sternberg CN: Current indications for chemotherapy in prostate cancer patients. *Eur Urol* **51**: 17-26, 2007
- 3) Shimazui T, Kawai K and Miyanaga N: Three-weekly docetaxel with prednisone is feasible for Japanese patient with hormone-refractory prostate cancer: a retrospective comparative study with weekly docetaxel alone. *Jpn J Clin Oncol* **37**: 603-608,

2007

- 4) 土居浩一, 江上 寛, 別府 透, ほか: 転移性肝癌における局所波凝固療法の治療成績と問題点. 臨外 **58**: 767-773, 2003
- 5) 河原崇司, 上村博司, 三好康秀, ほか: 再燃前立腺癌に対する docetaxel 療法の長期予後の検討. 泌尿器外科 **21**: 1097-1100, 2008
- 6) Bruno R, Vivier N, Veyrat-Follet C, et al.: Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel. Invest New Drug **19**: 163-169, 2001
- 7) Chittoor S, Berry W, Loesch D, et al.: Phase II study of low-dose docetaxel/estramustine in elderly patients or patients aged 18-74 years with hormone-refractory prostate cancer. Clin Genitourin Cancer **5**: 212-218, 2006
- 8) 曾我倫久人, 加藤 学, 西川晃平, ほか: ホルモン治療抵抗性前立腺癌に対する, 間欠的投与による docetaxel (DCT)/estramustine (EM) 療法の有効性について. 泌尿器外科 **21**: 1107-1109, 2008
- 9) Wada Y, Kikuchi K, Takahashi W, et al.: Docetaxel, low-dose estramustine, and doxifluridine in hormone-refractory metastatic prostate cancer. Cancer Chemother Pharmacol **61**: 53-61, 2008
- 10) Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, et al.: Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma. Cancer **94**: 1457-1465, 2002
- 11) Italiano A, Ortholan C, Oudard S, et al.: Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. Eur Urol (in press)
- 12) Minami H, Kawada K, Sasaki Y, et al.: Population pharmacokinetics of docetaxel in patients with hepatic dysfunction treated in an oncology practice. Cancer Sci **100**: 144-149, 2009
- 13) Extra JM, Rousseau F, Bruno R, et al.: Phase I and pharmacokinetic study of Taxotere (RP 56976; NSC 628503) given as a short intravenous infusion. Cancer Res **53**: 1037-1042, 1993

(Received on May 27, 2009)

(Accepted on August 5, 2009)