

【原著・臨床】

再燃前立腺癌に対するエストラサイト・エトポシド併用化学療法の検討

和田 鉄郎¹⁾・山崎 春城¹⁾・大西 哲郎²⁾・鈴木 英訓²⁾・仲田浄治郎³⁾・小野寺昭一⁴⁾
池本 庸⁴⁾・清田 浩⁴⁾・阿部 和弘⁴⁾・大石 幸彦⁴⁾・上田 正山⁵⁾・林 典宏⁵⁾

¹⁾東京慈恵会医科大学第三病院泌尿器科*

²⁾東京慈恵会医科大学青戸病院泌尿器科

³⁾東京慈恵会医科大学柏病院泌尿器科

⁴⁾東京慈恵会医科大学泌尿器科

⁵⁾富士市立中央病院泌尿器科

(平成 13 年 7 月 10 日受付・平成 13 年 8 月 20 日受理)

内分泌治療後の再燃性前立腺癌患者 18 例に対して外来通院も可能と考えられるエストラサイトとエトポシドによる併用化学療法を多施設共同研究により検討した。投与スケジュールはエストラサイト 560 mg (140 mg×4 cap/分 2) を連日内服, およびエトポシド 100 mg/m²/day 3 日間の静脈投与, 原則としてこれを 4 週ごとに施行した。治療継続期間は平均 104 日 (最大 360 日) であった。3 コース終了まで投与継続可能であった症例は 11 例 (61.1%) であった。3 コース終了後の主観的効果は performance status (PS) の改善 2 例, 不変 8 例, 悪化 1 例であったが, 疼痛の改善をみた症例が 8 例存在した。前立腺癌取扱い規約による効果判定で, 客観的効果は partial response (PR) 1 例, no change (NC) 5 例, progressive disease (PD) 5 例, 評価不能 6 例で, 奏効率は 9.1% であった。しかし, NC であっても QOL を保ちながら外来通院可能であった症例を含めると (PR+NC) 54.5% であった。また, PSA のみの効果では (PR 以上) 45.4%, (PR+NC) 81.8% であった。本治療は 74 歳以下で PS が比較的よい症例で奏効率が高かった。また, 血液学的副作用は少なく, 十分に外来での投与が可能と考えられた。本治療は, 近接効果は高くはないが, 高齢者が QOL を保ちながら外来通院で繰り返し施行できる化学療法として有効な方法と考えられた。

Key words: 再燃前立腺癌, 化学療法, 癌患者 QOL

前立腺癌は男性高齢者に発生する悪性腫瘍で, 近年日本人の平均寿命増加にともなって急増している疾患である。わが国では現在, 進行性前立腺癌に対する治療は内分泌療法が主流となっているが, 治療開始から数年でホルモン療法による効果が失われ, 再燃をきたす症例も多い。患者が高齢であることなどから, 再燃後の有効な治療は確立されておらず, 再燃前立腺癌に対する有用な治療法の確立が望まれている。そこで今回, 再燃性前立腺癌患者 18 例に対して外来通院も可能と考えられるエストラサイトとエトポシドによる併用化学療法を多施設共同研究により検討した。

I. 対象および方法

1997 年から 1998 年の期間に内分泌治療に不応性となった組織学的に前立腺癌と確認されている再燃進行性前立腺癌患者 18 例を対象にした。平均年齢は 70.9 歳, 前治療の内訳は各種の内分泌療法が 17 例, 化学療法 1 例であった。また, すべての症例で少なくとも 1 か月以上の前治療中止期間をおき, 内分泌治療を中止したことによる効果であるとされている Antiandrogen withdrawal syndrome (AWS) のないことを確認した。

対象症例の背景は Table 1 に示す。

なお, 治療前に本人またはその代理人に対し, 十分な説明を行い文書による治療の同意を得た。

使用した薬剤は, ①エストラサイト 560 mg (140 mg

Table 1. Patient Demographics

Age: 70.9 years ± 2.0 median: 70 y, range: 57–83 y	
PSA* (Tandem R):	
average 370.2 ng/mL ± 98.9 median 256 ng/mL (49–1,800)	
Pretreatment: LHRHa** + Flutamide	14
LHRHa + CMA***	1
LHRHa + DES****	1
Orchiectomy + CMA	1
other Chemotherapy	1
Pathological Grade: Moderate 6, Poor 4, unknown 8	
Metastasis: Bone 17, Lymph node 6, skin 1	
PS*****: 0(5), 1(3), 2(5), 3(5)	

*PSA: Prostate Specific Antigen

**LHRHa: Lutenizing Hormone Releasing Hormone agonist

***CMA: Chlormaginon Acetate

****DES: diethyl–stil besterol

*****PS: Performance Status

×4 cap/分2)を連日内服。②エトポシド 100 mg/m²/day 初日より3日間の静脈投与。以上の2薬剤を併用投与することを1クールとした化学療法を原則として4週ごとに施行した。

近接効果の判定は12週目に前立腺癌取扱い規約¹⁾にしたがって判定し、以後無効となるか副作用のために投与不可能となるまで継続治療を行った。

原発巣の効果判定はCTスキャンや超音波検査などの2方向測定で判定した。骨転移は原則として骨シンチグラムで判定した。腫瘍マーカー(PSA)は各施設での検査値をすべて同一の検査(タンデムR)に換算して集計した。

近接効果判定は3クール終了後の12週目に前立腺癌取扱い規約¹⁾にしたがって自覚症状とパフォーマンスステータスをまとめた主観的效果と、測定可能病変と腫瘍マーカーをまとめた客観的效果に分けて行った。効果持続期間、生存率はカプラン-マイヤー法で算出した。また、有意差の検定にはlog-rank検定を用いた。

II. 結 果

治療開始した18例のうち、副作用などで12週以内に治療を中止した症例は7例(38.9%)であった。すなわち12週まで投与継続可能であった症例は11例(61.1%)であった。

本治療の近接効果は、主観的效果では performance

Table 2. Subjective response

	PR	NC	PD			
PS*	2	8	1			
	CR	PR	MR	NC	PD	no symptom
Dysuria			4	2		5
Miction pain				1		10
Hematuria				2	1	8
Pain (frequency)		4		4		3
Pain (grade)	1	3		4		3
Overall response	2	2	7			

*PS: performance status

CR: complete response, PR: partial response, MR: minor response, NC: no change, PD: progressive disease

Table 3. Objective response

	CR	PR	NC	PD
Prostate				5
Bone		1	5	5
PSA*	1	4	4	2
Overall Response		1	5	5

CR: complete response, PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease

*PSA: prostate specific antigen

status (PS)の改善2例、不変8例、悪化1例であったが、疼痛の改善をみた症例は8例みられた(Table 2)。客観的效果としてはpartial response (PR) 1例, no change (NC) 5例, progressive disease (PD) 5例, 評価不能6例で、奏効率(PR以上)9.1%であった。しかし、NCであってもQOLを保ちながら外来通院可能であった症例を含めると(PR+NC)54.5%であった(Table 3)。また、PSAのみの効果では(PR以上)45.4%, (PR+NC)81.8%であった(中止例も母数に含む)。

治療継続期間は平均104日(最大360日)であった。

PSAの効果持続期間は中央値で225日(最大410日)であった(Fig. 1)。PSがよい症例は有意に効果持続期間の延長がみられた(p=0.0488)(Fig. 2)。また、年齢の中央値:70歳で2群に分けて比較すると、70歳以下の若年者で196日であったのに対し70歳以上では64日と有意に若年者の効果持続期間が延長していた(p=0.0260)(Fig. 3)。

全症例の生存期間は411日(中央値)であった。予後因子の検討では、PS, 年齢, EOD, 組織分化度, 治療開始時のPSA, 初診からの治療期間, 前治療の内容(エストロゲン剤使用の有無), 再燃様式(再燃か再再燃

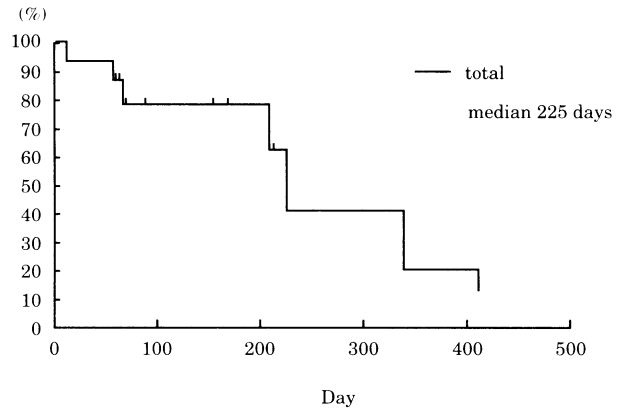


Fig. 1. Response duration of PSA.

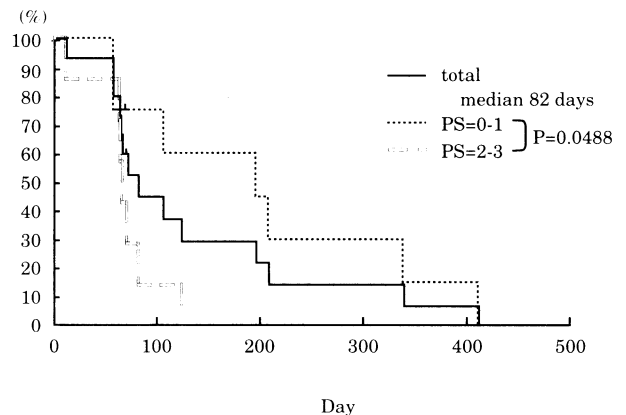


Fig. 2. Response duration comparing patients performance status.

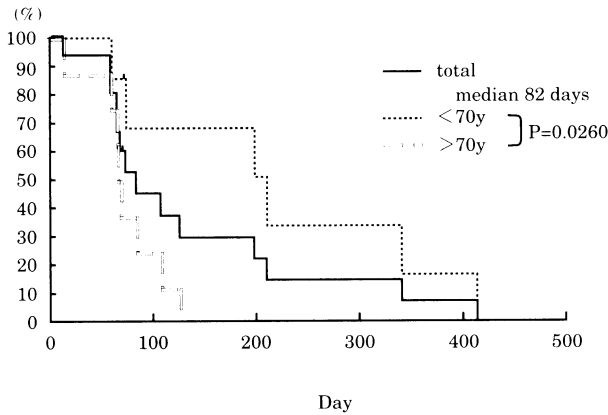


Fig. 3. Response duration comparing patients' ages.

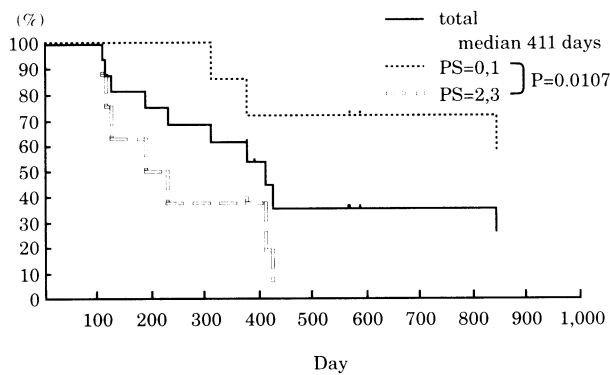


Fig. 4. Cause-specific survival comparing patients' performance status.

か)について Cause specific survival, 治療効果持続期間, PSA 効果持続期間について logrank 検定を用いて解析した。PS: 0~1 の群では中央値 588 日以上であるのに対し, PS: 2~3 の群では中央値 228 日と PS が良好な群で有意に生存期間の延長をみた ($p=0.0107$) (Fig. 4)。同様に年齢別に比較すると 70 歳以下の比較的若年者の群が 588 日以上と良好であったのに比べ 70 歳以上の高齢者群では 310 日と明らかに短く, 有意差を認めた ($p=0.0430$) (Fig. 5)。その他の項目では有意差を認めた項目はなかった。

副作用の出現率は, 消化器症状が 30%, 脱毛 10%, 血液毒性 5% で, 治療継続に影響を与えたものは消化器症状 4 例, 血液毒性 1 例であった。副作用の一覧は (Table 4) に示す。

III. 考 察

現在, 進行性前立腺癌に対する薬物療法は 1940 年代に Huggins²⁾ によって提唱された抗男性ホルモン剤の投与が主体であり, その後開発されたさまざまな薬剤でもその有効性は認められている。しかし, 過半数の症例は数年後に再燃をきたし, 再燃後は有効な治療法はないのが現状である。

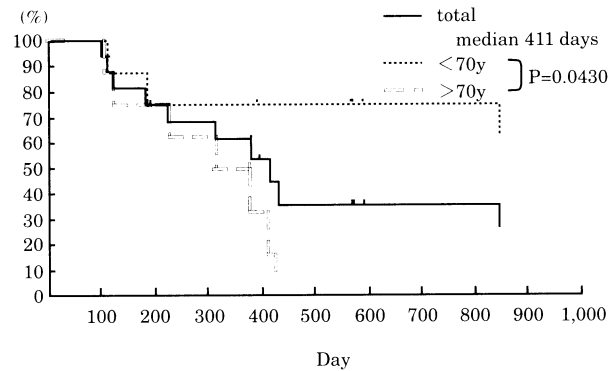


Fig. 5. Cause-specific survival comparing patients' ages.

Table 4. Adverse effect

Grade	1	2	3	4
Gastro intestine				
nausea		5 (4)	1 (1)	
vomiting		4 (2)		
appetite loss		1 (1)		
epigastoralgia		1 (1)		
diarrhea		1 (1)		
anorexia		1		
Hematotoxicity				
granulocytes		1 (1)		
erythrocytes	1			
Other				
alopecia	1	1		
edema	1			

() = study end causes by adverse effect

前立腺癌は高齢者に発生する癌であり, 多様な合併症をもつ高齢者に対して根治的な手術療法や, 薬物の大量投与などによる治療は不可能であることが多い。したがって再燃前立腺癌に対する良好な治療成績は少ない³⁻⁵⁾。そのなかで Pienta らのエストラサイトおよびエトポシドによる報告は, 奏効率は 45% と報告された⁶⁾。また, Pienta らによると前立腺癌の実験腫瘍においても明らかに相乗効果をもつ薬剤の組み合わせであることが確認されている⁷⁾。われわれはそれらの報告をふまえ, まず高齢者の日本人に投与可能なエトポシドの薬剤量を検討した⁸⁾。その結果年齢にかかわらず, エトポシド 100 mg/m² を 3 日間 4 週ごとの投与では問題になるような副作用はおこらないことを確認した。かつ奏効率も NC を含めると 60% であり併用療法による奏効率のさらなる上昇が期待された。

また, 高齢の前立腺癌患者は, 長期間の入院で QOL を著しく損ねるおそれがあるため, われわれは再燃前立腺癌に対する化学療法は原則として治療効果のほかに, 外来通院が可能なものであることが必要であると考えている。そこで今回は内服で有効性が認められているエストラサイトとエトポシドを選択した。

前立腺癌に対する化学療法で奏効率のみを問題とするのであれば、近年 Taxane 系の薬剤（パクリタキセル、ドセタキセル）による併用療法が高い奏効率が報告されているが⁹⁾、いずれも併用薬剤（プラチナム系）を使用することによる副作用などから入院治療を必要とする。したがって QOL を重視した今回のわれわれの検討からは Taxane 系の薬剤の使用は除外した。

本来外来通院を目的にするのであれば、エストラサイトと共にエトポシドも経口投与とすべきであるが、両薬剤はともに消化器症状（悪心、嘔吐、食欲不振）を副作用としてもっており、同時内服は薬剤コンプライアンスの低下がおこる可能性が危惧されたため、エトポシドは静脈投与とした。また静脈投与としたため、確実に薬剤の投与量を確認することができた。その結果、完全に通院のみで治療を行うことはできなかったものの、消化器症状による投与中止症例は 4 例で、短期間の入院（初回エトポシド投与時とその副作用の確認期間）のみで治療の継続が可能であった。

今回の検討で、近接効果では奏効率 9.1% と満足できる結果ではなかったが、腫瘍マーカー PSA だけの改善効果は 45.4% と高かった。

奏効率が低かったことの一因としては、総合効果の判定を 3 か月目に行ったため、骨転移部位の治療効果が 3 か月目では骨シンチグラフィーで反映しにくかったものと考えられる。

予後因子の検討では、治療前の PSA や前治療の期間などでは有意差を認めず、PS 別の生存率で、PS: 0~1 の群では中央値 588 日以上であるのに比べ、PS: 2~3 の群では中央値 228 日と PS が良好な症例で生存期間の延長をみた ($p < 0.05$)。また、年齢では 74 歳以下の比較的若年者が 588 日以上と良好であったのに比べ 75 歳以上の高齢者では 310 日と短く、有意差を認めた ($p < 0.05$)。効果持続時間でも同様に 74 歳以下の若年者のほうが効果の持続期間が延長していた ($p < 0.05$)。その他の項目で有意差を認めたものはなかった。したがって本治療は PS が比較的よく、年齢の若い (74 歳以下) の症例で生存期間に対する有用性が高いと考えられた。3 か月目の治療効果と生存期間の相関については、症例数が少なくはっきりした相関は認められなかったが、効果持続期間が長い症例は生存期間が延長すると考えられる。

また、血液学的副作用から考えると十分に外来での投

与が可能と考えられる。したがって今後エトポシドの内服投与との併用を検討する価値があると考えられた。その際エストラサイトと併用するエトポシドの投与量、投与期間の検討を再度する必要もあると思われる。

IV. 結 論

エストラサイトとエトポシドによる高齢再燃性前立腺癌患者に対する治療は、奏効率 9.1% と満足できる結果ではなかったが、PSA の改善効果は 45.4% と高かった。副作用が少ないことから高齢者に対して外来通院可能な薬物療法として有効な方法であり、今後さらに投与方法や投与量を検討しながら症例を重ねて研究する価値のある治療であると考えられた。

謝 辞

本治療の症例解析にあたっては日本新薬医薬学術部の村地和徳氏、丸山知子氏の多大なるご協力をいただいたことを深謝いたします。

文 献

- 1) 前立腺癌取扱い規約 第 3 版: 日本泌尿器科学会・日本病理学会編, 金原出版, 東京, 2001
- 2) Huggins C, Hodges C V: Studies on prostate cancer I. The effect of castration of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1: 293~297, 1941
- 3) 再燃癌に対する化学療法: 前立腺癌診療マニュアル, 前立腺研究財団編, 金原出版, 東京, p.390~401, 1995
- 4) Mario A E: A Reevaluation of Nonhormonal Cytotoxic Chemotherapy in the Treatment of Prostatic Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 3: 827~841, 1985
- 5) Daniel P P: Chemotherapy for Advanced Hormone Refractory Prostate Cancer. *Urology* 54: 30~35, 1999
- 6) Kenneth J P, Bruce G R, Maha H, et al.: Inhibition of Prostate Cancer Growth by Estramustine and Etoposide. *Cancer* 75 Supplement: 1920~1926, 1995
- 7) Kenneth J P, Jeff E L: Inhibition of Prostate cancer growth by Estramustine and Etoposide: Evidence for interaction at the nuclear matrix. *J. Urol.* 149: 1622~1625, 1993
- 8) 和田鉄郎, 小野寺昭一, 田代和也, 他: 高齢者の再燃性前立腺癌に対する Etoposide 単独治療の検討. *癌と化学療法* 23: 1651~1854, 1996
- 9) Kang M H, Figg W D, Dahut W: Taxanes in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Pract.* 7: 270~272, 1999

Combination chemotherapy for recurrent prostatic cancer with estracyt and etoposide

Tetsuro Wada¹, Haruki Yamazaki¹, Tetsuro Ohnisi², Hidenori Suzuki²,
Joujiro Nakata³, Syouichi Onodera⁴, Isao Ikemoto⁴, Hiroshi Kiyota⁴,
Kazuhiro Abe⁴, Yukihiko Ohoishi⁴, Masataka Ueda⁵
and Norihiro Hayashi⁵

¹ Department of Urology, Jikei University School of Medicine, Daisan Hospital, 4-11-1, Izumihoncho, Komae, Tokyo 261-8601, Japan

² Department of Urology, Jikei University School of Medicine, Aoto Hospital

³ Department of Urology, Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital

⁴ Department of Urology, Jikei University School of Medicine

⁵ Department of Urology, Fuji city general hospital

The effectiveness of combination chemotherapy with estracyt and etoposide, which would enable ambulatory care, was studied in a multi-center collaborative study. Eighteen patients with recurrent prostatic cancer after endocrine therapy were administered estracyt 560 mg orally daily in four equal doses and 100 mg/m²/day etoposide i.v. for 3 days, every 4 weeks. The duration of treatment was 104 days on average (maximum 360 days). Eleven (61.1%) patients received 3 courses of treatment. After the end of 3 courses, performance status (PS) was improved in 2 patients, unchanged in 8, and worsened in only one patient, with improvement of pain being observed in 8 patients. Partial response (PR) was attained in 1 patient, no change (NC) in 5 and progressive disease (PD) in 5; there were 6 unevaluable patients, with the effectiveness rate being 9.1%. The rate of PR+NC was 54.5%, when cases with ability of ambulatory care keeping quality of life (QOL) were included in the cases of NC. The effectiveness of this combination chemotherapy, based on PSA levels only was 45.4% in more than PR and 81.8% in PR+NC. This regimen was more effective in patients less than 74 years old with comparatively good PS. In addition, this regimen could be satisfactorily administered on an ambulatory basis because hematological adverse reactions were scarce. This regimen can be repeatedly administered to ambulatory patients thereby maintaining that good QOL, however, the proximity effect is not so large.