

ホルモン不応性前立腺癌に対する化学療法の現状

文責 泌尿器科 井上貴博

緒言

1940年代にHugginsとHodgesが前立腺癌細胞の増殖と生存にアンドロゲンが重要な役割を果たしていることを報告して以来、進行性前立腺癌の標準治療は外科的（精巣摘除）または薬物的（LHRHアナログ）去勢によるアンドロゲン遮断療法となっている。また、去勢のみでは前立腺細胞内に存在する副腎由来のアンドロゲンの作用を抑制できないため、非ステロイド性抗アンドロゲン剤を去勢（精巣摘除ないしLHRHアナログ）と併用したMAB（Maximal androgen blockage）療法が進行性前立腺癌の治療として広く受け入れられている。転移を有する進行性前立腺癌に対する内分泌療法の延命効果は確立されているが、大半の症例で2-3年以内に様々な内分泌療法を施しても病状が進行する状態、ホルモン不応性前立腺癌（Hormone refractory prostate cancer, HRPC）となる。

HRPCは予後不良で、ひとたびこの状態になると有効な治療法がこれまで存在しなかった。2004年にドセタキセルを中心とする2つの化学療法レジメンに関する第三相無作為ランダム化比較試験の結果がNEJMに報告され、このレジメンがHRPCの患者の生存期間の延長に寄与していたことから、HRPCに対する化学療法はあらたな展開をみせている。欧米では現時点においてドセタキセルを用いた化学療法がHRPCの標準的first line therapyとして認知されてきている。京都大学病院でもこの2つの論文に基づき、2004年からドセタキセルを用いた化学療法を開始している。今年の8月から正式にHRPCに対してドセタキセルの使用の認可がおりたので、ここで先の論文を概説し、これまでの京都大学でのドセタキセルの使用成績を提示する。

HRPCに対する化学療法の歴史

これまでHRPCは化学療法抵抗性の癌と考えられ、ランダム化比較試験において延命効果が証明された化学療法レジメンはなかった。1996年にカナダのグループが161例のHRPC症例のランダム化比較試験を行い、ミトキサントロンとプレドニゾンの併用療法がプレドニゾン単独に比べ、疼痛コントロールが良好であったと報告している。その後、HRPC症例に対するミトキサントロンとプレドニゾンの併用療法の2つのランダム化比較試験が報告され、いずれの試験においても疼痛コントロールが有意に良好であった。その結果を受け、米国のFDAがミトキサントロンとプレドニゾンの併用療法をHRPCに対する標準治療法として認可した。しかしいずれの報告でも延命効果は認められなかった。

ドセタキセルを用いた化学療法

ドセタキセルはタキサン系の抗癌剤で、2つの大規模臨床試験の結果、ドセタキセルを用いた化学療法レジメンがHRPC患者の延命効果を有することが明らかにされた。

1) SWOG 9916

1999年よりドセタキセルを中心とする化学療法の臨床治験がSouthwest Oncology Group (SWOG)が中心となった多施設共同無作為ランダム化比較試験として開始された。770例が1999年10月から2003年1月までに次の2群に無作為に割り付けられた。A) エストラムスチン(280mgを1日3回、Day1から5まで)とドセタキセル(60mg/m²、Day2) およびデキサメサゾン(20mg、1日3回、Day1)を投与する群、B) ミトキサントロン(12mg/m²、Day1)とプレドニゾン(5mg、1日2回、連日)を投与する群で、いずれも3週間間隔での投与である。結果、生存期間中央値はA群で17.5ヶ月、B群で15.6ヶ月(p=0.02)であり、一方奏効期間中央値はA群6.3ヶ月とB群3.2ヶ月であった(p<0.001)。また50%以上のPSA値の低下を認めた症例はA群で50%、B群で27%であった(p<0.001)。

2) TAX327

TAX327は国際的に施行された多施設共同無作為ランダム化比較試験で、2000年3月から2003年6月までに1006例が割り付けられた。A) ドセタキセル(75mg/m²、Day1) およびデキサメサゾン(8mg、3回、Day0から1にかけて)を3週間間隔で投与する群、B) ドセタキセル(30mg/m²、Day1) およびデキサメサゾン(8mg、1回、Day1)を5週間にわたり毎週、6週間間隔で投与する群、C) ミトキサントロン(12mg/m²、Day1)を3週間間隔で投与する群で、いずれもプレドニゾン(5mg、1日2回、連日)を併用する。結果、生存期間中央値はA群で18.9ヶ月、B群で17.4ヶ月、C群で16.5ヶ月であり、A群とC群とで統計学的な有意差を認めた(p=0.009)。一方50%以上のPSA値の低下を認めた症例はA群で45%、B群で48%、C群で32%であった(p<0.001)。しかし奏効期間には3群で有意差はなかった。

以上の2つの大規模臨床試験の結果、ドセタキセルが前立腺癌患者の生活の質(QOL)やPSA値の低下のみならず、生存期間の延長に寄与することが示された。米国では2004年にFDAがドセタキセル75mg/m² 3週間隔投与とプレドニゾンの内服をHRPCの標準治療として承認した。米国のみならず欧州の国々でもドセタキセルはHRPCに対する第一選択薬として広く認められている。TAX327の最新の追跡データではドセタキセルとプレドニゾン併用3週間間隔投与群が追跡時間を延長しても他2群に比べ統計学的に有意に生存期間の延長を示している。

今後の課題と問題点

HRPCに対してドセタキセルが生命予後に寄与するとの報告がでてから、HRPCに対する

治療戦略は大きく様変わりした。京都大学病院でもこれまでの治療に比べ、ドセタキセルを使用した群の患者の生命予後はあきらかに延長している（下図）。今後はこの薬をいつ、どのような患者に投与すべきなのかを検討していく必要がある。いかに効果があるとしてもドセタキセルは抗がん剤であり、副作用もつきまとう。適切な使用を心がけていかなければならない。またドセタキセルに不応性の症例や使用していくうちに耐性となる症例もあり、このような患者に次の治療をどうすべきか、今後の課題である。

