去勢抵抗性前立腺癌患者に対するエチニルエストラジオールの有効性

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40249

泌尿器外科 2011年
24(8), 1343～1345

1. 去勢抵抗性前立腺癌患者に対するエチニルエストラジオールの有効性

角野 佳史[*1] 泉 浩二[*1] 島 崇[*1]
藤田 博[*2] 北川 育秀[*1] 小中 弘之[*1]
溝上 敦[*1] 高 栄哲[*1] 並木 幹夫[*1]

＊1 金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学（泌尿器科） ＊2 北陸病院泌尿器科

要旨：エチニルエストラジオールを投与した去勢抵抗性前立腺癌患者24例のPSA値変化と，無増悪生存期間（PFS）および全生存期間（OS）を後ろ向きに検討した。観察期間中央値は227日で投与期間中央値は195日，16例（70%）で最大50%以上のPSA減少が認められた。PFS中央値は300日で，観察期間内に死亡した症例は1例のみであった。エチニルエストラジオールは，去勢抵抗性前立腺癌患者に対して高い確率でPSA responseをもたらし，有害事象も少なく，試してもよい治療法と考えられた。

key words エチニルエストラジオール，去勢抵抗性前立腺癌

はじめに

エチニルエストラジオールはかつて進行前立腺癌に対する治療法のひとつとして使用されていたが，combined androgen blockade（CAB）が広く行われるようになると，徐々にその使用頻度は減少していった。現在でも去勢抵抗性前立腺癌（以下，CRPC）に対し使用されることはあるが，その有効性を検討した報告はほとんどない。今回，CRPCに対するエチニルエストラジオールの有効性を検討した。

Efficacy of Ethinylestradiol in Castration-resistant Prostate Cancer Patients

Yoshifumi Kadono[*1], Kouji Izumi[*1], Takashi Shima[*1], Hiroshi Fujita[*2], Yasuhide Kitagawa[*1], Hiroyuki Konaka[*1], Atsushi Mizokami[*1], Eitetsu Koh[*1] and Mikio Namiki[*1]

Department of Integrative Cancer Therapy and Urology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science[*1]; Department of Urology, Hokuriku Hospital[*2]

key words : Ethinylestradiol, castration-resistant prostate cancer (CRPC)

＊1 金沢市宝町13-1（076-265-2393）〒920-8641

I 対象と方法

エチニルエストラジオールを投与した日本人CRPC24例のPSA値変化と，無増悪生存期間（以下，PFS）および全生存期間（OS）を後ろ向きに検討した。エチニルエストラジオールの投与量は1.5mg/dayとし，PSA最大低下値は，治療開始後4週以上経過した後の数値とした。

II 結 果

エチニルエストラジオール開始時には，20例（83%）に骨転移，10例（42%）にリンパ節転移，8例（33%）にリンパ節および骨転移を有し，転移のない症例は2例（8%）のみであった。エチニルエストラジオール投与期間の中央値は195日，観察期間の中央値は227日であった。治療開始後の最大PSA変化を**図1**に示す。投与3日で肝機能悪化のため投与中止になった1例を評価対象外とした。16例（70%）で50%以上のPSA低下を示し，21例（91%）で投与開始時からのPSAを下回った。ゾレドロン酸併用投与の1例

Presented by Medical*Online

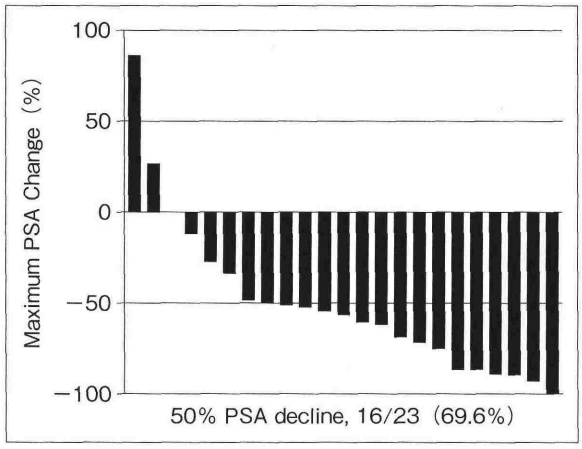


図1　エチニルエストラジオール投与後の最大PSA変化
（文献1より引用）

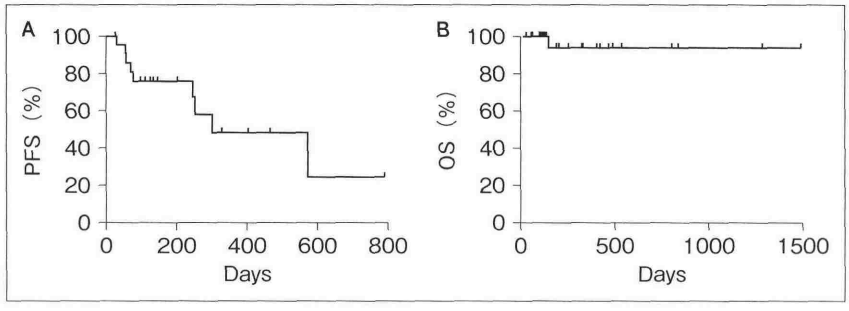


図2　エチニルエストラジオール投与後のA：無増悪生存期間（PFS）とB：全生存期間（OS）（文献1より引用）

表1　各治療法の結果比較

Trial	Schedule	Baseline PSA	Age	GS8-10	PSA<50%	PFS
TAX327	DTX 75mg/m^2/3w＋Prednisolone 10mg/d	84ng/m*l*	68Y	0.31	0.35	7.7M
SWAG9916	DTX 60mg/m^2/3w＋EMP 840mg/d1～5/3w	114ng/m*l*	70Y	—	0.5	6.3M
Our study	Ethinylestradiol 1.5mg/d	63.8ng/m*l*	75Y	0.46	0.7	10.0M

GS：Gleason score
Data（baseline PSA, age and PFS）are shown as median

は69%のPSA低下を，前治療でホスフェストロール使用の2例はそれぞれ72%，51%のPSA低下を，リン酸エストラムスチン（以下，EMP）を使用していない3例はそれぞれ90%，69%，28%のPSA低下を認めた。前治療でドセタキセル（以下，DTX）を使用した3例のうち1例は肝機能障害のため投与中止になったが，他の2例はそれぞれ60%，57%のPSA低下を示した。エチニルエストラジオール投与後のPFS中央値は300日（**図2A**），経過観察終了時に死亡していた症例は1例（4%）のみであった（**図2B**）。副作用は3例に認めた。1例は肝機能障害のため投与3日で中止，心不全の1例は投与56日で中止，貧血の1例は投与量を1.0mg/日へ減量し，いずれも改善している。

Ⅲ　考　察

TAX327[1]，SWAG9916[2]，本試験[3]の比較を**表1**に示す。本試験の投与前PSAは他試験に比し低値であるが，平均年齢は高く，Gleason score 8～10の症例比率は高かった。背景や調査法が異なるため単純な比較はできないが，本試験でのPSAが50%以上低下した症例の割合は高く，またPFSも長かったため，治療効果は比較的良好と考えられる。

エストロゲン製剤では心血管系の副作用が多いとされてきた。本試験では1例で心不全を認めた

Presented by Medical*Online

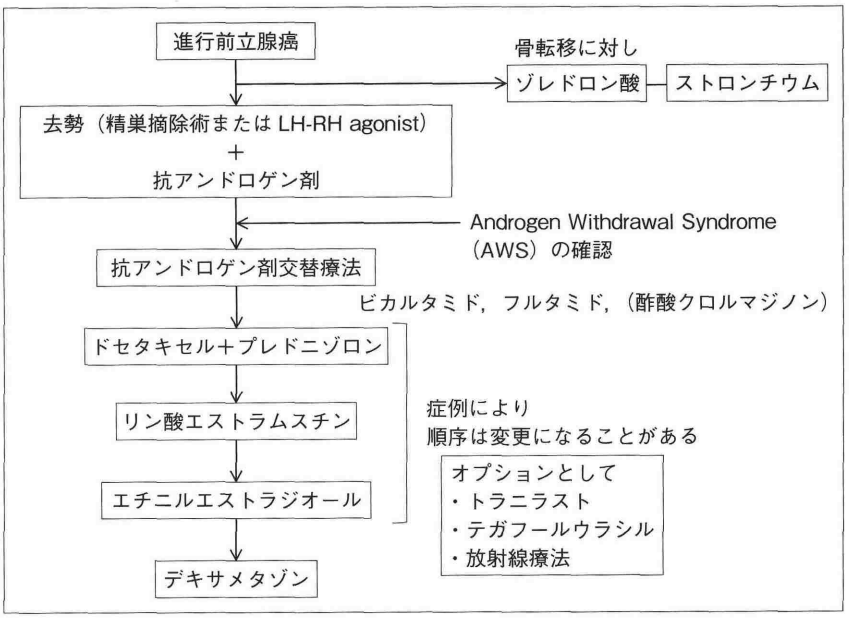


図3　現在の当科における進行前立腺癌に対する治療方針

が，治療前の評価にて心機能は良好ではなかった症例であり，そのリスクは高かったと言える。その他の症例では心血管系の副作用は認めなかった。DTXでは高頻度の骨髄抑制などの副作用もあるため，むしろ本邦ではエチニルエストラジオール投与は比較的安全に行えると考えられる。DTX不応3例全例でPSAの低下が認められ，また，ホスフェストロール不応2例全例，EMP不応例20例中18例（90%）でもPSA低下が観察されている。エチニルエストラジオール，ホスフェストロール，EMPはいずれもエストロゲン製剤に分類されるが，それぞれの分子構造は異なっており，また，EMPは前立腺癌組織に特異的に存在するEstracyte binding proteinを介して作用するとされている。そのため，前立腺癌細胞に対する作用はそれぞれ異なる可能性が考えられる。エチニルエストラジオール投与に伴う心血管系の副作用は，本邦では比較的頻度は少ないと考えられるが，ときに重篤になることもあり基礎疾患も含め十分な注意が必要である。

現在の当科での進行前立腺癌に対する治療方針を**図3**に示す。CRPC症例に対し，エチニルエストラジオール，EMP，DTXを順に使用しているが，その使用順や薬剤選択は，年齢，基礎疾患，癌の状態などにより，症例毎に考慮している。

結　語

エチニルエストラジオールによる心血管系を含めた副作用発生率は低く，また有効性も高いことから，CRPC症例に試す価値のある治療法と考えられた。

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) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al：Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med **351**：1513-1520, 2004
3) Izumi K, Kadono Y, Shima T, et al：Ethinylestradiol improves prostate-specific antigen levels in pretreated castration-resistant prostate cancer patients. Anticancer Res **30**：5201-5205, 2010

Presented by Medical*Online