再燃前立腺癌に対する抗アンドロゲン剤交替療法と UFT 併用療法の検討

本研究を計画するに至った前研究「去勢抵抗性前立腺癌に対する抗アンドロゲン剤交替療法と UFT 併用療法の有効性と安全性に関する無作為化第 II 相臨床試験」の成果を報告する。

去勢抵抗性前立腺癌患者に対する抗アンドロゲン剤交替療法は、有効な治療選択肢であるが、奏効率や奏効期間は十分とは言えないため、去勢抵抗性前立腺癌患者に対し抗アンドロゲン剤交替療法と UFT 併用療法の有効性と安全性を prospective に評価した。

LH-RH analogue 単独あるいは MAB (maximum androgen blockade)療法後に再燃した前立腺癌患者を抗アンドロゲン剤交替療法のみの群(A 群)と抗アンドロゲン剤交替療法に UFT を併用した群(B 群)の 2 群に無作為に割り付けた。主要評価項目は PSA 奏効率、副次的評価項目は非再燃生存期間、有害事象、5-FU 関連核酸代謝酵素遺伝子発現量と抗腫瘍効果の相関とした。前立腺生検組織のパラフィン包埋ブロックから LMD (Laser microdissection)により前立腺癌組織のみを採取し、5-FU 関連核酸代謝酵素遺伝子発現量を RT-PCR 法で測定した。

計 52 例（47-92 歳，中央値 77 歳）を登録した。各群に 26 例が割り付けられ、PSA が 50%以上低下した奏効例は A 群 9 例(34.6%)、B 群 16 例（61.5%）と UFT 併用群の有効率が高い傾向であった。PSA 無増悪生存期間中央値は A 群 6.4 カ月、B 群 15.9 か月と UFT 併用群の方が有意に PSA 無増悪生存期間を延長した。治療開始後 12 週での PSA 変化率の中央値は、A 群:-8.4%、B 群:-70.2%。治療中最大 PSA 変化率の中央値は、A 群:-23.4%、B 群: -72.3%と UFT 併用群が PSA をより低下させる傾向であった。

49 例に 5-FU 関連核酸代謝酵素遺伝子発現量を測定し、UFT 併用療法群において、thymidylate synthase（TS）遺伝子発現量の低い症例の方が、PSA 奏効率が高い傾向があった。TS 低値群において、PSA 無増悪生存期間の中央値は、A 群: 6 か月、B 群:16.6 か月で、UFT 併用群の PSA 無増悪生存期間が有意に延長した。

有害事象による治療中止例は A 群: 1 例、B 群:7 例と B 群の方が多かったが、重篤な有害事象は認めなかった。

以上より、去勢抵抗性前立腺癌に対し、抗アンドロゲン剤交替療法と UFT の併用療法は、有効な選択肢の 1 つであり、腫瘍組織中の TS mRNA 発現量は、UFT 併用療法の治療効果予測因子になる可能性が示唆された。これらの結果は 2011 年アメリカ癌治療学会にて発表された。

上記の前研究の結果を受けて、抗アンドロゲン剤交替療法と UFT 併用療法の有効性、安全性を確認するために、「初回 MAB (maximum androgen blockade) 療法再燃前立腺癌に対する抗アンドロゲン剤交替療法と UFT 併用療法における臨床効果と核酸代謝酵素 mRNA 発現量の相関に関する検討」と題した臨床研究を開始している。徳島大学を含めた四国内の 19 病院が参加し、共同研究部門として徳島大学臨床試験管理センターと徳島大学病理部も参加し、より強固な研究体制を構築している。現在、症例を集積中で、9 例が登録されている。