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し、標準的な化学療法として、ドセタキセルが使用されているが、日本人においては、高齢の前立腺癌患者が多く、血液毒性を含めた高度の有害事象の頻度が高い。そのため、去勢抵抗性前立腺癌に対し、まず抗アンドロゲン剤交替療法が、一般臨床において行われており、実際に有効な治療選択肢の一つである。しかし、その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）が本試験に登録。各群に 26 例割り付けられた。初診時 PSA、研究登録時 PSA、年齢、診断時病期、Gleason score、前治療として MAB 療法の割合、抗アンドロゲン剤投与数に関して、両群間に差は認めなかった。

（PSA 奏効率）

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%）で、統計学的有意差はなかったが、B 群で PSA 奏効率は高い傾向であった($p = 0.095$)。臨床病理学的因子との関連について検討では、Gleason score ≥ 7 の high risk の前立腺癌において抗アンドロゲン剤交替療法と UFT 併用療法は、抗アンドロゲン剤交替療法のみに比べ、有意に PSA 奏効率が高かった($p = 0.036$)。

（PSA 変化率）

治療開始後 12 週での PSA 変化率の中央値は、A 群: -8.5%、B 群: -70.2%で、有意差はなかった(p = 0.116)が、B 群でより PSA が低下する傾向であった。治療中の最大 PSA 変化率の中央値は、A 群: -23.4%、B 群: -72.3%で、同様に B 群でより PSA が低下する傾向であった(p = 0.100)。

（Time to PSA progression, TTP）

UFT 併用療法群の PSA 無増悪生存期間は、抗アンドロゲン剤交替療法のみの群と比較して、有意に延長した（A 群 6.4 ヶ月 vs B 群 15.9 ヶ月, p=0.014)。

（核酸代謝酵素遺伝子発現量と PSA 奏効率）

49 例に 5-FU 関連核酸代謝酵素遺伝子発現量を測定した。Thymidylate synthase（TS）遺伝子発現量の低い症例、また orotate phosphoribosyltransferase (OPRT) のより発現の高い症例では、UFT 併用療法の方が、抗アンドロゲン剤交替療法のみに比較し、PSA 奏効率がより高かった(p = 0.019, 0.041)。

（核酸代謝酵素遺伝子発現量と TTP）

TS 遺伝子発現量の低い症例では、UFT 併用療法の方が、抗アンドロゲン剤交替療法のみに比較し、PSA 増悪までの期間が有意に延長した(p = 0.018)。

（有害事象）

有害事象は、A 群で下痢(G1: 2 例)、肝機能障害(G1: 1 例、G2: 1 例)で、有害事象による治療中止例は 1 例であった。B 群は肝機能障害(G1: 1 例、G2: 1 例)、倦怠感(G1: 1 例、G2: 2 例)、食欲不振(G2: 1 例)、悪心(G1: 1 例)、T-Bil 上昇(G3: 1 例)で、有害事象による治療中止例は 7 例と A 群より多かったが、重篤なものは認めなかった。

以上の結果より、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、抗アンドロゲン剤交替療法のみと比べ、有効性が高く、有害事象も許容されうるものであった。前立腺癌組織中の TS 発現値は、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。

上記の前研究結果を検証するために、ほとんどの症例が MAB 療法を受けていることから、初回治療として MAB 療法を受けた患者に限定し、「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」と題する研究を平成 22 年より開始している。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の協力を得て、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、平成 25 年 5 月 13 日現在、33 例が登録されている。