

症例報告

集学的治療によりカバジタキセル長期使用が可能であった転移性去勢抵抗性前立腺癌の1例

清水 輝記^{*1}, 原田 雄基¹, 澤田 大輔¹
牛嶋 陽², 野本 剛史³, 落合 厚¹

¹松下記念病院泌尿器科

²松下記念病院放射線科

³京都鞍馬口医療センター泌尿器科

Stable Long-term Use of Cabazitaxel in Combination with Multimodality Therapy for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate cancer: A case report

Teruki Shimizu¹, Yuki Harada¹, Daisuke Sawada¹
Yo Ushijima², Takeshi Nomoto³ and Atsushi Ochiai¹

¹Department of Urology, Matsushita Memorial Hospital

²Department of Radiology, Matsushita Memorial Hospital

³Department of Urology, Kyoto Kuramaguchi Medical Center

抄 録

60歳, 男性. 尿閉を主訴に前医受診. 導尿施行後, 精査加療のため当科紹介受診. 精査にて前立腺癌 cT4N1M1b, Gleason score 4+4 と診断. 本症例に対して外科的去勢術とビカルタミドによるホルモン療法を開始し PSA 273.5 ng/ml から 16.4 ng/ml まで低下したが, 治療後 10 ヶ月から PSA は上昇に転じ転移性去勢抵抗性前立腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer: mCRPC) となった. フルタミド, エンザルタミドによる 2 次, 3 次治療後 PSA 36.6 ng/ml と上昇したため, プレドニゾン併用ドセタキセル療法導入したが 3 サイクルで PSA 96.4 ng/ml まで上昇し中止. カバジタキセル療法を導入したところ PSA 奏功あり, 緩和的放射線治療, 塩化ラジウム 223 療法の集学的治療を組み合わせることで 40 サイクル以上長期継続できており mCRPC 診断時より 63 ヶ月現在, PSA 46.1 ng/ml で病状は小康状態を維持できている.

キーワード: 転移性去勢抵抗性前立腺癌, カバジタキセル, 集学的治療.

令和 2 年 3 月 16 日受付 令和 2 年 5 月 15 日受理

*連絡先 清水輝記 〒570-8540 大阪府守口市市外島町 5 番 55 号

shimizu1@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.129.07.479

Abstract

A 60-year-old man with urinary retention visited a nearby doctor. After urethral catheterization, he was referred to our hospital. He was diagnosed with cT4N1M1b and Gleason score 4+4 prostate adenocarcinoma. Systemic hormone therapy was initiated after surgical castration and bicaltamide administration, and his serum prostate-specific antigen (PSA) level decreased to a nadir of 16.4 ng/ml from the initial 273.5 ng/ml. After 10 months, the patient presented with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), demonstrated by a high PSA level. Although he continued to receive second-line flutamide and third-line enzalutamide treatment, his PSA level increased to 36.6 ng/ml. Three courses of docetaxel (DTX) plus prednisolone were administered, but DTX chemotherapy had little effect on his PSA level, which increased to 96.4 ng/ml.

He was treated using cabazitaxel (CBZ) chemotherapy after DTX failure. He partially responded to CBZ based on his PSA level. The combination of palliative radiotherapy and initiation of Ra-223 for a total of 6 cycles resulted in a marked decrease in the PSA value to 46.1 ng/ml.

The patient continued CBZ chemotherapy for more than 40 cycles and mCRPC has been in remission for 63 months after diagnosis.

Key Words: Metastatic castration-resistant prostate cancer, Cabazitaxel, Multimodality therapy.

緒 言

我々は今回、放射線治療、塩化ラジウム 223 療法の集学的治療を組み合わせることで 40 サイクル以上の長期にわたりカバジタキセル療法継続が可能であった転移性去勢抵抗性前立腺癌症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：60 歳，男性

主訴：尿閉

既往歴：境界型糖尿病

現病歴：201X 年 11 月尿閉を主訴に前医受診。導尿施行し 1500 ml の尿流出あり，精査加療のため当科紹介受診。

初診時身体所見：身長 159 cm，体重 61.9 kg，BMI 24.4 kg/m²，ECOG-PS：0 下腹部緊満所見あり，直腸診で全体に石様硬の前立腺を触知した。

初診時血液検査所見

WBC 8000/μl，CRP 6.94 mg/dl，Hb 12.4 g/dl，HT 37.5%，PLT 29.8 万/μl，AST 24 IU/l，ALT 15 IU/l，LDH 257 IU/l，ALP 250 IU/l，TP 6.3 g/dl，Alb 3.9 g/dl，Na 130 mEq/l，Cl 92 mEq/l，K 5.6 mEq/l，Ca 10.5 mEq/l，BUN 90 mg/dl，

Cre 13.7 mg/dl，PSA 273.5 ng/ml 尿中 RBC 100/HPF，尿中 WBC 2/HPF

初診時画像所見：胸腹部単純 CT 検査：両側腎盂の拡張，大動脈下大静脈間リンパ節，傍下大静脈リンパ節，左単径リンパ節などに転移を疑う腫大を認め，膀胱頸部への不整な隆起があり前立腺癌の膀胱浸潤疑い (Fig. 1, a-c)

臨床経過：当科初診時，Cr1 3.7 mg/dl で腎後性腎不全を伴っており initial PSA 273.5 ng/ml。バルンカテーテル留置後速やかに腎機能は正常化した。経会陰式前立腺針生検で 8/8 core，Gleason score = 4+4 の中分化腺癌と診断 (Fig. 1, d)。生検と同時に去勢術を施行した。骨シンチでは右腸骨を中心に骨盤骨への集積を認めた (Fig. 1, e) ことから前立腺癌 stage D2，cT4N1M1b と診断した。

去勢術後，1 ヶ月後にバルンカテーテルを抜去したところ以後尿閉は解除された。ビカルタミドを開始し 10 ヶ月後に PSA 16.4 ng/ml まで低下したが，以後 PSA は上昇に転じ転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) と診断した。Androgen withdrawal syndrome (AWS) 陰性を確認後，二次治療としてフルタミドを開始し奏功期間は 12 ヶ月間，3 次治療としてエンザルタミドを開始し奏功期間は 10 ヶ月間であったが PSA 36.6 ng/ml に上昇した。ドセタキセル (DTX) 療法導入 (60 mg/m²，3 週間サイ

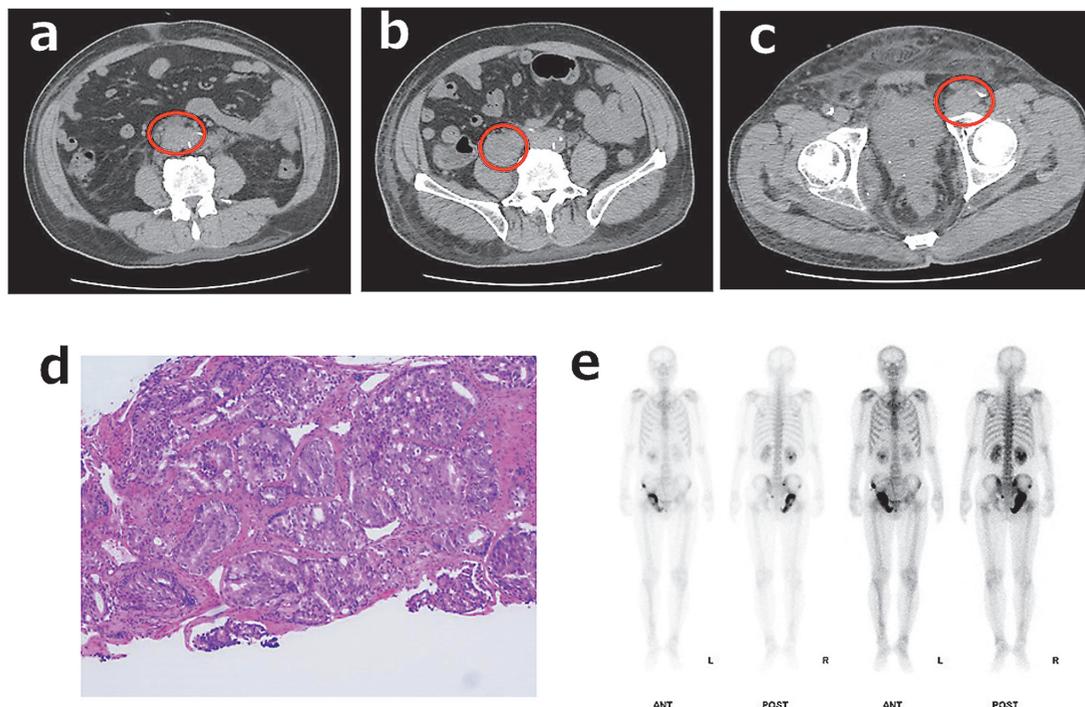


Fig. 1. 初診診断時CT, 骨シンチ, 病理所見 a 大動脈-下大静脈間リンパ節 b 傍下大静脈リンパ節 c 左鼠径リンパ節に累々と腫大したリンパ節を認めた(各々赤丸). d 前立腺生検組織では中分化型腺癌 Gleason score 4+4, 8/8 core であった. e 骨シンチでは右大腿骨腸骨への骨集積像を認めた.

クル, プレドニゾロン 10 mg 併用) するも 3 サイクルで PSA 96.4 ng/ml まで上昇したため DTX failure と診断した.

治療開始より 38 ヶ月目からカバジタキセル (CBZ) 療法 (20 mg/m², 3 週間サイクル, 全サイクル day3 にペグフィルグラスチム予防投与) を導入した所, PSA は低下傾向 (CBZ 10 サイクル時点で PSA 21.1% reduction) を認めた (Fig. 2). CBZ 17 サイクル頃から, 体動時, 特に歩行時に右骨盤の痛みの増強を訴えたため, 集学的治療として塩化ラジウム 223 (Ra-223: 55 kBq/kg, 4 週間サイクルで 6 サイクル) 療法を CBZ 19 サイクル時より CBZ 24 サイクル時にかけて施行した. Ra-223 療法治療評価のため腹部 CT, 骨シンチを施行し, 第 12 胸椎, 右腸骨, 仙骨骨硬化性骨転移を認めた. 放射線治療医へコンサルトし, 骨転移病変をきたした第 12 胸椎 溶骨性骨転移, 右腸骨 溶骨性骨転

移増悪, 仙骨骨硬化性骨転移, 各々に対して 38 Gy/10 fr, 49 Gy/14 fr, 16 Gy/4 fr 放射線治療を施行した (Fig. 3) 溶骨性骨転移病変には病的骨折のリスクが高く, より高線量の放射線治療を施行した. デノスマブは当初併用施行していたが低 Ca 血症のため CBZ 9 サイクル時で投与を中止した.

痛みの増強のため CBZ 17 サイクル時からオキシコドン塩酸塩の導入 10 mg/day が必要であり, CBZ 21 サイクル時には 50 mg/day まで増量を必要とした. その後, 便秘のためフェンタニルクエン酸塩テープ 2 mg に変更した. CBZ の長期継続と Ra-223 療法, 局所放射線治療により PSA は著明に低下し, 痛みの改善が顕著であり CBZ 29 サイクル時以後はオピオイドより離脱が可能であった. 本症例では mCRPC を確認した時点で画像評価 (CT, 骨シンチ) を行った. 画像上は明らかな再燃病巣はなく病

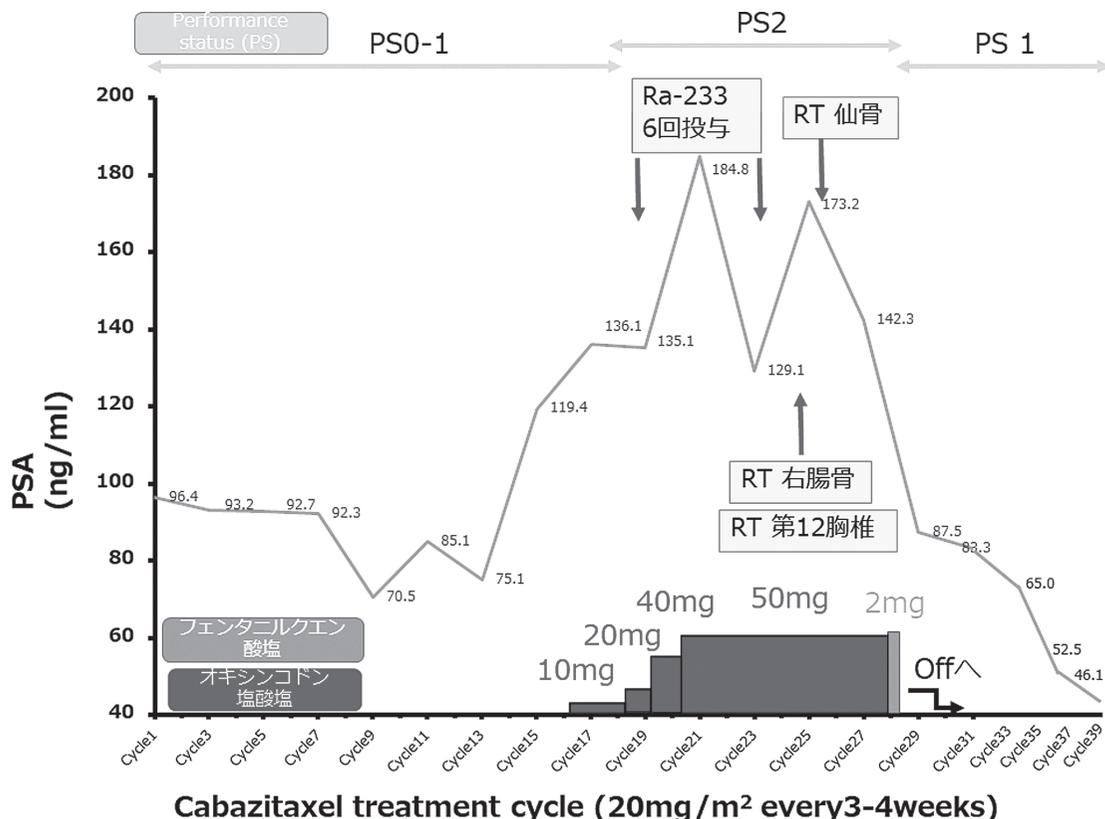


Fig. 2. カバジタキセル療法導入後の PSA 推移 20 サイクル目までは 3 週間サイクルで投与継続していたが、骨髄抑制の副作用により 21 サイクル目以降は 4 週間サイクルで投与継続、PSA は一旦上昇に転じるも集学的治療により減少傾向を維持できている。各タイミング (赤矢印) で塩化ラジウム 223 と骨転移部位への局所放射線照射を施行した。

変縮小を維持していた (Fig. 4, 上段) が、CBZ 39 サイクル時に施行した胸腹部単純 CT、骨シンチにおいても、溶骨性骨転移病変は骨シンチでは検出がしづらいという限界はあるが新規病変の出現は認めず (Fig. 4, 下段)、CBZ 40 サイクル時点での PSA: 46.1 ng/ml と低下傾向を現在まで維持できている。

CBZ 治療に伴う有害事象としては、CBZ 20 サイクル時に Grade 3 の好中球減少 (Neut: 540/ μ l) 認め、以後は CBZ 3 週間サイクルを 4 週間サイクルに変更して投与が継続可能となった。CBZ 26 サイクル時に Grade 3 の血小板減少 (Plt: 5.0万/ μ l) と CBZ 28 サイクル時に Grade 3 の貧血 (Hb: 7.7 g/dl) が出現したが、輸血は一度も施行せずに次サイクル CBZ 投与

時には骨髄機能は自然回復し、長期投与が継続できている。末梢神経障害 Grade 2 と下痢 Grade 2 を認めるも対症療法のみで軽快し、投与継続できている。

考 察

前立腺癌の治療選択肢は近年飛躍的に増えているが、確立されている治療順序はなく、前立腺癌とりわけ mCRPC の治療戦略はより複雑化している¹⁾²⁾。DTX failure 後の治療法に難渋していた背景で新規タキサン系抗癌剤として、CBZ の使用が 2010 年 FDA に承認された。TROPIC 試験では、DTX 療法後の mCRPC の治療選択肢として CBZ 療法の有用性が初めて報告された³⁾。本試験内での CBZ の投与量は

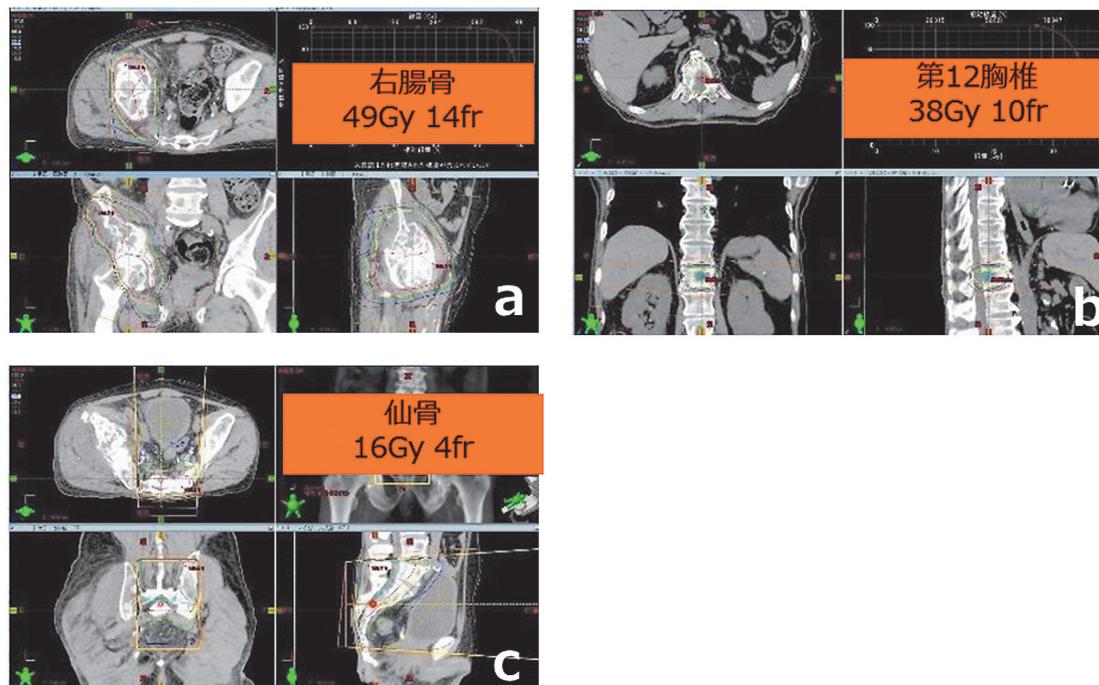


Fig. 3. 集学的治療（局所放射線照射および塩化ラジウム 223）疼痛の訴えと一致する骨転移巣への放射線治療を各々施行した. a 右腸骨 49 Gy/14 fr b 第12胸椎 38 Gy/10 fr c 仙骨 16 Gy/4 fr.

25 mg/m²で上限サイクルを10サイクルにした試験デザインであったが、実際に投与された平均サイクルは6サイクルであり、病勢進行によるPSA上昇や副作用により継続困難となることが多く、長期に渡り、今回のように40サイクル以上継続できることは通常稀と考えられる。

CBZ長期継続が可能であった理由として1. 前治療のDTXが少量（80% dose×3サイクル）でCBZが実質上のファーストラインで施行したこと 2. 患者が60歳で骨髄機能に耐用能があったこと 3. Ra-223療法と局所放射線治療とを併用して治療効果が上がったこと。などが挙げられる。

本邦においては、TROPIC試験の結果を受けて多くの施設で当初CBZ 25 mg/m²で使用されていたが、国内販売開始3ヶ月の時点で200人使用されたうちの5人に本薬剤との因果関係が否定できない死亡例が報告され、いずれの症例でも重篤な無顆粒球症を発症していた⁴⁾。

当時の状況としてペグフィルグラスチムの使用が普及していなかったことが一因であり、当院ではCBZ全例全サイクルにおいてペグフィルグラスチムの予防投与を行っている。CBZの投与量に関してだが、PROSELICA試験では、同じくDTX療法後のmCRPCを対象として、CBZ 20 mg/m²（C20）治療群のCBZ 25 mg/m²（C25）投与に対する非劣勢を結論づけているが、同論文内ではC20群とC25群でGrade 3以上のFNが2.1%、9.2%でneutropeniaが41.8%、73.3%で毒性が明らかにC25群よりC20群で軽減され、かつC25群のOSの延長効果の50%以上のbenefitをC20群でも得られることを報告した⁵⁾。本報告も参考にして、当院ではCBZ 20 mg/m²投与を標準投与量としている。

本症例では、CBZ 14サイクル時より一旦PSAが上昇に転じておりCBZ failureと判断すべきではあったが、その後の骨転移疼痛部位に対する塩化ラジウムと局所放射線治療をse-

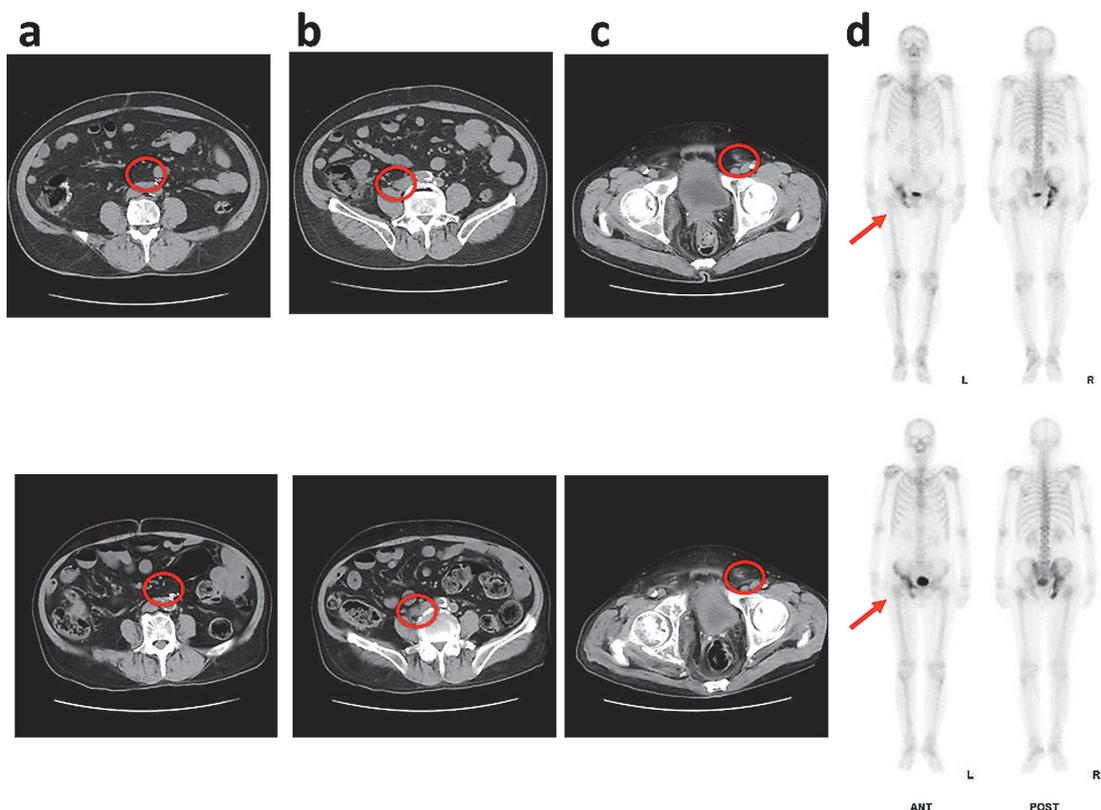


Fig. 4. 転移性去勢抵抗性前立腺癌診断時（mCRPC 診断時）（上段）と直近（mCRPC 診断時から 62 ヶ月時）（下段）の画像所見 a 大動脈-下大静脈間リンパ節 b 傍下大静脈リンパ節 c 左鼠径リンパ節 d 右大腿骨腸骨への骨集積像 いずれも初診時の CT, 骨シンチと比較し縮小消失を維持できている。

quential に施行することにより再度 PSA が著明な減少傾向に転じており、現在 CBZ 40 コース目に至るまで PSA 減少を維持できている。CBZ 施行中の Ra-223 療法の併用に関しては治療に伴う骨髄抑制の副作用が重複されることが懸念され、その後の経過中に重篤な骨髄抑制を併発する可能性も考慮すべきであった。しかしながら、CBZ 投与中 14 サイクル以後からの PSA 上昇を認めかつ患者が骨転移による疼痛などを訴える経過の中で、病状を改善させる目的を優先させて本症例では CBZ と Ra-223 の併用療法を行った。

CBZ の治療中止するタイミングに関してだが、CBZ 中止に伴う病勢急増悪の可能性が懸念された。Lorenzo らは 10 コース以上の CBZ 投与で治療効果を認めていたにも関わらず、患

者が治療の継続を拒否したため投与終了した直後から、病勢が急激に進行して CBZ 中止後 2 ヶ月で死亡の転帰となった 1 例を報告している⁶⁾。TROPIC 試験、PROSELICA 試験ともに試験デザインは CBZ 投与の上限を 10~11 サイクルに定めているため、本症例のような長期投与に伴う有効性や安全性についての議論ができないが、DTX に認めた累積投与量に比例した毒性の上昇を CBZ では認めなかったと報告している。

本症例のように他の集学的治療を組み合わせながら CBZ 長期投与が継続でき、安全性、有効性が維持されている症例は貴重な症例であると考えられる。ただし、実臨床においては患者の全身状態や合併症、患者治療意志などにより化学療法を回避せざるをえない場合もある。さ

らに、本症例は1例の症例報告であるため、CBZが安全に長期投与継続でき、かつ治療benefitが受けられる患者の選別に関しては更なる研究が必要である。

結 語

今回、局所放射線療法と塩化ラジウム療法を組み合わせ集学的治療を行うことでカバジタキセル40サイクル以上の長期にわたり継続が可

能であった転移性去勢抵抗性前立腺症例につき報告した。

本症例の経過から、ドセタキセル療法後にPSA再燃した転移性去勢抵抗性前立腺症例においても、その後の治療選択を組み合わせることで長期の病状寛解が期待される可能性が示唆された。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A, Lorente D, Ferraldeschi R, Bianchini D, Dearnaley D, Parker C, de Boso JS, Attard G. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol*, 66: 459-465, 2014.
- 2) Komura K, Sweeney CJ, Inamoto T, Ibuki N, Azuma H, Kantoff PW. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*, 25: 220-231, 2018.
- 3) de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet (London, England)*, 376: 1147-1154, 2010.
- 4) Suzuki K, Matsubara N, Kazama H, Seto T, Tsukube S, Matsuyama H. Safety and efficacy of cabazitaxel in 660 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in real-world settings: results of a Japanese post-marketing surveillance study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 49: 1157-1163, 2019.
- 5) Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, Geczi L, Ford D, Mourey L, Carles J, Parente P, Font A, Kacso G, Chadja M, Zhang W, Bernard J, de Bono J. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35: 3198-3206, 2017.
- 6) Di Lorenzo G, Buonerba C, de Placido S. Rapidly progressive disease in a castration-resistant prostate cancer patient after cabazitaxel discontinuation. *Anti-cancer drugs*, 26: 236-239, 2015.