

[総 説]

去勢抵抗性前立腺がんの緩和医療における 合成グルココルチコイドの有用性と有害性

茅根 義和^{*1} 井上 重治^{*2}^{*1} 東芝病院緩和ケア科^{*2} 帝京大学医真菌研究センター

(2012年5月11日受理)

【要旨】 合成グルココルチコイド、とりわけ長時間持続型のデキサメタゾン (DXM) 及びベタメタゾン (BTM) は、抗炎症剤として開発されたが、去勢抵抗性前立腺がん (CRPC) に抗がん剤と併用して用いられるほか、単独でも DXM の場合、50% の患者に有効性が認められた。合成グルココルチコイドの抗がん作用は、主にグルココルチコイド受容体 (GR) を介して発現され、活性化された GR は細胞増殖に関与する各種の転写因子を阻害する。さらに、多くの細胞成長因子にも関与して増殖を抑制する。CRPC においては、アンドロゲン受容体 (AR) が変異してアンドロゲン依存性から非依存性になり、本来 AR のアンタゴニストが、変異 AR に対してはアゴニストとして増殖を促進する。DXM は、アンドロゲン非依存性の CRPC 細胞に特異的に増殖抑制効果を示す。このほか、合成グルココルチコイドは、貧血や食欲不振の改善、抗ストレス効果などで、CRPC 患者の平均生存期間の延長や ADL の改善に貢献しており、有害作用よりも有用性が高いと評価された。

キーワード：グルココルチコイド、デキサメタゾン、去勢抵抗性前立腺がん、グルココルチコイド受容体、アンドロゲン受容体

緒 言

2010 年の統計では、米国の男性前立腺がん患者は全がん患者の 28% に達し、がん死亡率も 2 番目に高い。日本でも、高齢者を中心に前立腺がん患者が増加しており、その増加率は他のがんを凌駕している。前立腺がんの治療には、手術、放射線と並んで、ホルモン療法が広く用いられている。しかし、多くの場合、前立腺がん細胞は数年で耐性を獲得し、去勢抵抗性前立腺がん (castration-resistant prostate cancer, CRPC; 別名 hormone-refractory prostate cancer) に移行する。CRPC と診断されると、多くの場合、広範囲の転移によって 12 ~ 18 カ月で死亡する¹⁾。現在、CRPC に対して、docetaxel (マイクロチューブリン阻害のタキサン誘導体)、cabazitaxel (マイクロチューブリン阻害のタキサン誘導体)、abiraterone acetate (ステロイド変換チトクローム酵素 CYP17 の阻害剤)、octreotide (ソマトスタチンアナログで、全身のホルモン産生の抑制)、diethylstilbesterol diphosphate (非ステロイド性合成女性ホルモン)、sipuleucel-T (樹状細胞ワクチン) など、種々の抗がん剤が開発されている²⁾。しかし、延命効果は長くても数年で、骨髄毒性 (白血球減少症、貧血、血小板減少) やその他の副作用もあり、QOL (quality of life) はかならずしも十分ではない。

合成グルココルチコイド、特にデキサメタゾン、ベタメタゾンについて、図 1 に、代表的なグルココルチコイドの構造式を示した。合成グルココルチコイドとしては、天然の hydrocortisone (cortisole) に近似した構造をもつ prednisolone や、分子内にフッ素原子を導入したデキサメタゾン (dexamethasone, DXM; デカドロン[®]、オルガドロン[®])、ベタメタゾン (betamethasone, BTM; リンデロン[®]) などが知られている。表 1 に示すように、フッ素原子の導入により抗炎症効果が大幅に増加し、その一方で、ミネラルグルココルチコイド作用が消失して浮腫作用も認められない。血中半減期が延長され、さらに、受容体との結合が強く、細胞質からの消失時間も長いので、生物活性の半減期はより長くなる。Hydrocortisone と prednisolone は、corticosteroid binding globulin (CBG) と 90% 結合しており、遊離型が少ないのに対して、DXM, BTM では、アルブミンとの結合が弱いので、有効性に関与する有効血中濃度が高い。

血中の DXM, BTM は、主として肝の代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され、6 β -ヒドロキシ DXM, 6 β -ヒドロキシ BTM, 11-ケト DXM, 20-ジヒドロキシ DXM, 20-ジヒドロ BTM などに変換された後、グルクロン抱合体として尿中に排泄される。しかし、これらの代謝は、フッ素を有しない合成グルココルチコイドよりは遅いと考えられる。表 2 に、合成グルココルチコイドの相互作用をまとめて示した。

DXM は、ステロイド系抗炎症薬として開発され、炎症

問合先：茅根義和 〒140-8522 東京都品川区東大井 6-3-22 東芝病院緩和ケア科

E-mail : yoshikazu.chinone@toshiba.co.jp

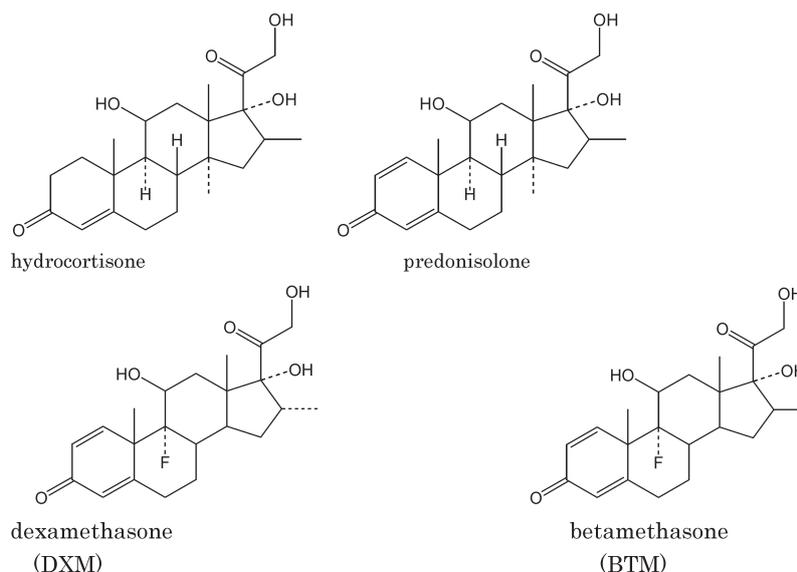


図1 各種グルココルチコイドの化学構造式

表1 各種グルココルチコイドの半減期と抗炎症力価, Na 蓄積性

グルココルチコイド	血中半減期	生物学的半減期	抗炎症力価	Na 蓄積
hydrocortisone (cortisol)	1.5 h	8 ~ 12 h	1.0	++
prednisolone	3 ~ 4	12 ~ 36	4.0	+
DXM	5 ~ 6	36 ~ 54	25 ~ 30	-
BTM	5 ~ 6	36 ~ 54	25 ~ 30	-

表2 合成グルココルチコイドの相互作用

併用薬剤	予想される相互作用
マクロライド系抗生物質	代謝阻害による本剤の作用増強
グレープフルーツジュース	同上
経口避妊薬 (エストロゲン含有)	本剤の作用を増強
バルビツール酸誘導体	CYP 誘導による代謝促進のため本剤の作用を減弱
フェニトイン	同上
リファンピシン	同上
エフェドリン	代謝促進のため本剤の作用を減弱
シクロスポリン	本剤による代謝抑制のため併用薬剤の作用増強
経口糖尿病薬, インスリン製剤	本剤の肝糖新生のため併用薬剤の作用減弱
抗凝固剤	本剤による凝固促進のため併用薬剤の作用減弱
サリチル酸誘導体	サリチル酸の腎排泄と肝代謝を促進 (併用時に本剤を減量するとサリチル酸中毒の可能性)
利尿剤 (チアジド系降圧利尿剤)	低カリウム血症の可能性
HIV プロテアーゼ阻害剤	双方の血中濃度の上昇または下降
活性型ビタミン D3	高カルシウム尿症, 尿路結石の可能性
ジスルフィラム, シアナミド	急性ジスルフィラム, シアナミド-アルコール反応が現れることがあるので, 本剤との併用は不可

の原因に関係なく炎症反応を強力に阻止する。このため、急性および慢性の炎症、自己免疫疾患、アレルギー性疾患などに幅広く使用されている。BTM も、DXM と同等の強い抗炎症作用を有し、緩和医療で広く用いられている。

その後、DXM には、CRPC に対する増殖阻害作用のことが判明した。DXM は、単独で使用するほか、支持療法として、抗がん剤や放射線との併用でも用いられてい

る。Docetaxel との併用では、血管新生抑制作用を増強し³⁾、抗がん剤による過敏症と浮腫の抑制のほか、制吐効果もみられる⁴⁾。Octreotide と併用した場合、PC (prostate cancer, 前立腺がん) 発症マウスモデルにおいて、延命と骨転移の抑制がみられた⁵⁾。

DXM との構造上の類似性から、BTM にも CRPC に対する増殖抑制効果が期待されるが、いまのところ、その臨

床効果の報告はきわめて少ない。このため、本総説では、DXMの有効性に関する文献を紹介し、BTMの効果については、最近得られた知見をケースレポートとして報告する。

グルココルチコイドのCRPCに対する臨床効果

CRPCに対する外因性グルココルチコイドの臨床効果については、多くの報告があり⁶⁻¹³⁾、表3にまとめて示した。PSA (prostate specific antigen, 前立腺特異抗原) 減少患者比率から推定すると、hydrocortisone や prednisolone の投与よりもDXMの効果のほうがまさっており、投与した患者のほぼ50%にPSAの減少がみられ、平均余命も延長した。同時に、骨痛の減少も認められた。

Nishimuraらは、DXMによる治療開始後、PSAが50%以上低下した患者の予後は良好であったと報告している¹¹⁾。また、diethylstilbesterolにDXMを併用して1カ月後のPSAが50%以上減少した症例では、予後は良好であったとの報告もある¹⁴⁾。BTMの臨床効果に関しては、Yamamotoらは、CRPC患者に対してdiethylstilbesterol diphosphateを併用したとき、BTMを30mgから2週間かけて4mg/dayまで減量し、以後2mg/dayを1年半長期併用投与すると、PSAが30.8ng/mlから2.12ng/mlに低下して、CRPCと診断された後も3年以上生存した¹⁾。BTM単独での効果に関する報告はきわめて少ないので、以下に、われわれが経験したケースレポートを報告する。

CRPC患者の治療履歴

図2に、患者の治療履歴をまとめて示した。80歳の男性患者は、2008年7月の前立腺針生検で、低分化で増殖速度のきわめて速いがん細胞と診断され、Gleason score (PC細胞の顕微鏡観察での所見に基づいて悪性度を分類するシステム)は8以上と考えられた。さらに、すでに複数個所で骨転移がみられ、ステージは病期D2と判定さ

れた。ただちに、テストステロンの濃度を下げるために去勢手術を行い、同時にアンドロゲン受容体 (AR) を競合的に遮断するビカルタミド (bicalutamide, カソデックス[®]) を内服して、副腎からのアンドロゲンの作用を阻害した。PCの進行は、血清中のPSAとアルカリホスファターゼ (ALP) を腫瘍マーカーとして判定した¹⁵⁾。ALPは、アルカリ性条件下でリン酸エステルを加水分解する酵素で、主に肝機能の指標として使われている。しかし、本患者の肝機能を示す指標 (GTP, GOT, γ -GTP など) は正常であった。一方、PC細胞による骨の壊死や破壊に伴う修復活動として、細胞再生が行われた。これに伴ってALPの合成が亢進し、血中に放出される骨型のALPは、骨転移が著しい本患者のがん進行度の目安になると考えられたため、マーカーとして採用した。ホルモン療法の結果、2008年11月から2009年11月までの1年間はPSAは正常範囲におさまり、ALPも減少した。しかし、同年11月からPCがんが再燃して、PSA, ALPともに異常に増加したため、2010年3月よりエストラムチン (エストラサイト[®]) の内服を開始した。エストラムチンは、女性ホルモンのエストラジオールとアルキル化剤のナイトロジェンマスタードを結合させたプロドラッグで、体内において、アンドロゲンを抑制する女性ホルモンと直接の抗がん作用により細胞増殖を抑える薬剤である。服用の結果、PSA, ALPともに急速に減少し、2010年9月まで正常範囲にとどまったが、10月以降に再燃してCRPCとなり、2011年8月には、PSA, ALPともにこれまでの最高値を示した。しかし、2011年8月の検査では、骨転移を除いて主要臓器へのがん転移は認められなかった。このため、現状では、骨転移のみを有するCRPCの症例と思われる。

2011年10月より、BTM 0.5mg/dayの内服を開始した。同年11月7日に、極度の貧血で東芝病院緩和ケア病棟に入院して輸血を行い、同時に、極度の食欲不振改善のためBTMの服用量を2mg/dayに増量した。その結果、赤血球

表3 各種グルココルチコイドのCRPC患者への臨床効果

グルココルチコイド	投与量	PSA減少患者比率 (全患者数)	文献
hydrocortisone	40 mg/day	21.5% (123人)	6
prednisolone	10 mg/day	21 ~ 26% (392人)	7
DXM	0.5 mg/day	49% (102人)	8
DXM	1.5 mg/day*	(3年間のPSA減少患者の延命期間, 11.6カ月) (全投与群の平均余命, 7.4カ月) 59% (27人)	9
DXM	< 2 mg/day	(PSA減少患者の平均延命, 15.9カ月) (全投与群の平均余命, 7.7カ月) (PSA減少患者は骨痛も減少) 44% (25人)	10
DXM	0.5 ~ 2.0 mg/day	(骨痛の低下, 37%) 60% (37人)	11
DXM	1.5 ~ 2.25 mg/day	61% (38人)	12
DXM	1.5 mg/day	28% (19人)	13

*同時にアンドロゲン遮断療法を実施。

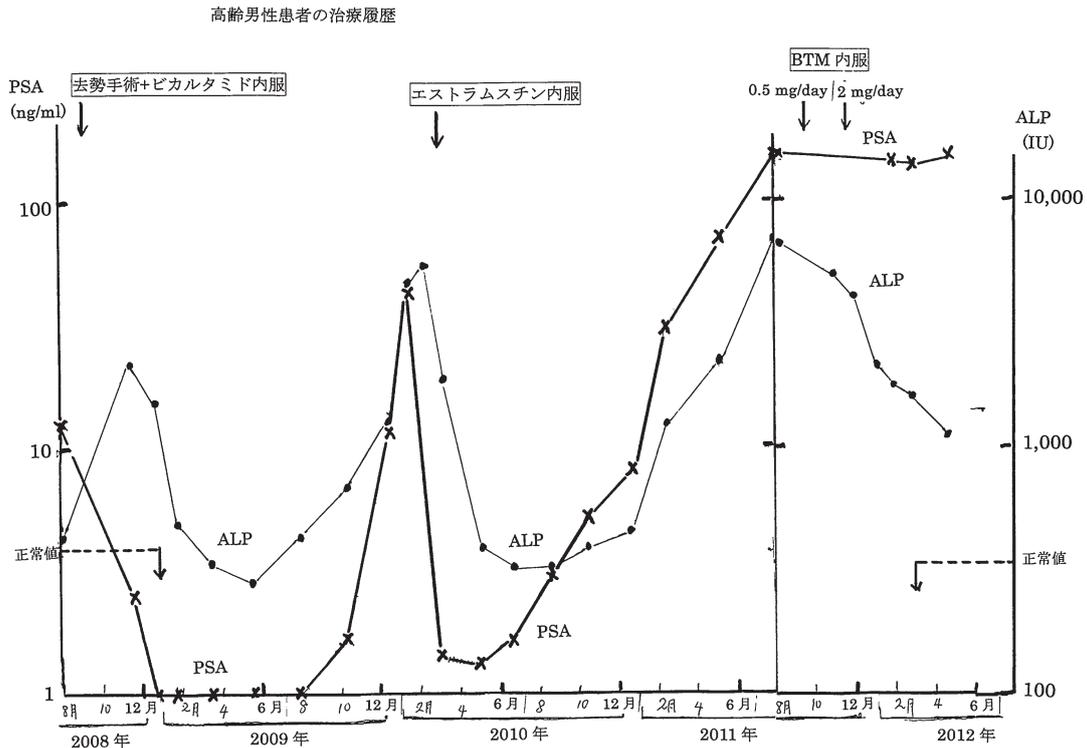


図2 高齢CRPC患者の治療履歴

数は中程度に改善し、食欲も正常に回復した。2012年4月の血液検査では、赤血球数は輸血後の状態を維持しており、PCマーカーのPSAは現状維持で、増加も減少も認められなかった。一方、ALPは、時間依存的に減少傾向を示した。

骨シンチグラフィーでは、2011年2月から8月にかけて、広範囲の骨に急速な転移が認められた。2012年2月の検査では一部に新規な転移が観察されたが、全体的に骨転移はやや減少傾向を示しており、この点、ALP値の減少と相関した。このためBTMには、CRPCとりわけ骨転移に、ある程度の抑制効果のあることが推察された。本患者の場合、全身の骨転移にもかかわらず、骨痛が認められていない。

CRPCの骨転移とDXM、ビスホスホネートの効果

一般にPC細胞は、骨に高頻度に転移することが知られている。CRPCでも例外でなく、骨転移を抑制することが、緩和医療でも重要視されている。CRPC患者での骨転移に伴う3大症状は、貧血 anemia、骨痛 bone pain、圧迫骨折 compressive fracture といわれる。すでに述べたように、DXM投与で骨痛が減少することが報告されており、骨転移への抑制が示唆される。BTMによるALP値の減少も、これを支持している。ビスホスホネート (bisphosphonate, BP) は、破骨細胞の阻害作用をもち、骨吸収を減少させることから、骨粗鬆症予防のために使用されてい

る。BPは、PC患者の病的骨折の発生率を低下させ、骨転移に伴う骨痛を有意に緩和することが報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。実際、BP (ゾレドロネート[®]) をDXMと併用すると、PCの骨への転移阻止と血管新生の抑制で、一定の効果がみられた^{19, 20)}。Uedaらは¹⁹⁾、ステロイド起因性の骨粗鬆症によく用いられるBPが、破骨細胞の阻害とアポトーシスの促進や血管新生の阻害を通して、PC細胞の骨転移を抑制すると述べている。実際に、5人の患者にDXMとBPを併用した結果、1例のみ骨痛が増加したが、残りの4例では骨痛が抑制された。ただし、PSAでは1例が減少、2例が不変、2例が増加であった。BTMを投与した本論文の患者の場合、ホルモン療法と並行して、4年間以上にわたりBPの内服を行っており、BPのALPに対する直接の影響は認められていないが、骨痛緩和の可能性は否定できない。ただし、BP単独投与での臨床報告がないので、BPがどの程度骨転移の阻害に有効なのかは将来の課題である。放射線照射でも、DXMの併用で骨痛が減少したと報告されている²¹⁾。

DXMを中心とした合成グルココルチコイド療法は、ホルモン療法が効かないCRPCに対して、少なくとも半数以上の患者の延命に寄与し、骨転移での抑制効果もみられた。特に、合成グルココルチコイドのCRPCに対する抑制効果には、骨転移の抑制が重要な役割を果たしているように思われる。また、制がん剤療法に比べて、骨髄毒性のような重篤な副作用もなく、薬価も新規な制がん剤よりも

安価である。さらに、後で述べるように、高齢者の QOL への貢献をあわせ考えると、DXM, BTM を主体にした合成グルココルチコイドは、緩和医療における価値が高いと判断される。

合成グルココルチコイドの CRPC に対する 抗がん作用機構

外因性グルココルチコイドは、視床下部、下垂体経路に作用して、下垂体からの ACTH (副腎皮質刺激ホルモン) の分泌を抑制し、副腎からのアンドロゲンないし内因性グルココルチコイドや、ミネラルコルチコイドの産生が抑制される。この内因性副腎ホルモンの抑制が、合成グルココルチコイドの抗がん効果に関係するものと考えられている^{22, 23)}。しかし最近、DXM の CRPC に対する多彩な抗がん作用機構が明らかにされてきている。

合成グルココルチコイドの抗がん活性には、グルココルチコイド受容体 (glucocorticoid receptor, GR) が深く関与している。図 3 に示すように、通常、GR は熱ショックタンパクに囲まれた不活性化状態で細胞質に存在し、外因性グルココルチコイドが結合して活性化されると、ホモダイマーを形成して核内に移行し、DNA や他の転写因子との相互作用を介して、標的遺伝子からの転写を制御する。活性化した GR は、モノマーとしても各種転写因子と相互作用する。その結果、核内転写因子である NF- κ B と、その標的遺伝子産物である IL-6 (オートクライン増殖因子) が抑制される^{3, 10, 24, 25)}。核内 NF- κ B は PSA, グリーンスコアと相関性があり、再燃にも関係している²⁶⁾。実際に

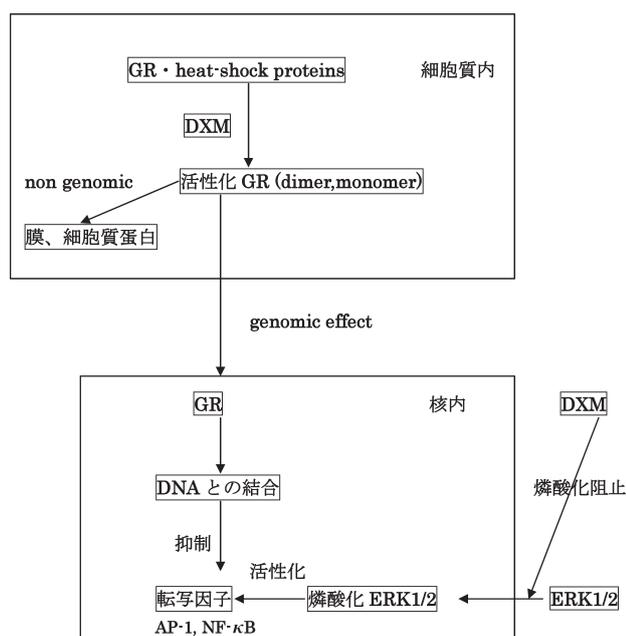


図 3 グルココルチコイド (DXM) で活性化した GR の作用

NF- κ B の転写を阻害すると、PC 細胞の血管新生、浸潤、転移が抑制されることが *in vivo* で証明された²⁷⁾。細胞の分化、増殖に関する転写因子 AP-1 (activator protein 1) も抑制される。これらの転写因子は、細胞外分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (ERK1/2, MAP キナーゼカスケード) でも制御されている。ERK1/2 はリン酸化によって活性化し、核内へ移行して転写活性制御を行うが、DXM で活性化した GR は ERK1/2 のリン酸化を阻止することでキナーゼ活性を止め、NF- κ B, AP-1 などの転写因子の発現を制御している²⁸⁾。活性化した GR は核内以外にも、細胞質内や細胞膜上のタンパクや脂質とも相互作用をするが、これらは主に神経系や免疫、特に TLR (Toll like receptor) と関連しており、CRPC との直接作用はない。

Cyclin D1 は図 4 に示すように、細胞周期の G1/S 相への移転をつかさどるタンパクであるが、DXM は cyclin D1 の発現を阻止することで、PC の細胞分裂を G (0)/G (1) 相にとどめる²⁹⁾。この作用も、GR を介して行われる。このほかにも、DXM は、cyclin 依存性キナーゼ阻害因子 (Cdk, p15, p27) の転写活性を増加させて細胞周期を G1 相にとどめる働きをしている²⁴⁾。

トランスフォーミング増殖因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) は多機能性タンパクで、細胞の分化、炎症、免疫などに、状況によって促進または抑制作用を示す。がんの浸潤や転移に関係する TGF- β 1 は強力な増殖抑制因子で、2 種類のトランスフォーミング増殖因子受容体 (TGF- β RI, II) を介して作動する。TGF- β 1 の発現は、細胞周期調整物質 (cyclin 依存性キナーゼ阻害因子) によって調節されている。DXM はアンドロゲン非依存性の CRPC に対して、図 5 に示すように、GR を介して TGF- β RII を発現させて TGF- β 1 の転写活性を増加させることで、CRPC の増殖を阻害する^{24, 30)}。

血管やリンパ管の新生は、PC 細胞の増殖と転移の重要な武器になっている。グルココルチコイドの GR 活性化により、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth

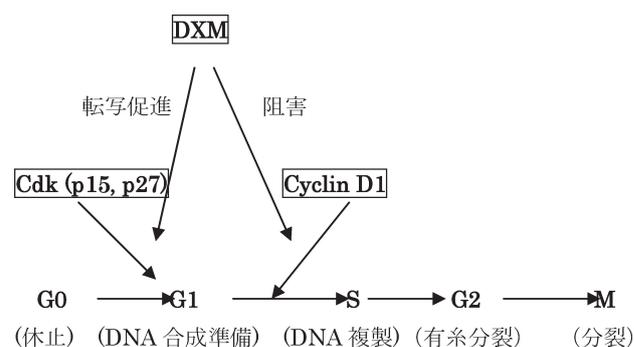


図 4 細胞周期に対するグルココルチコイド (DXM) の作用

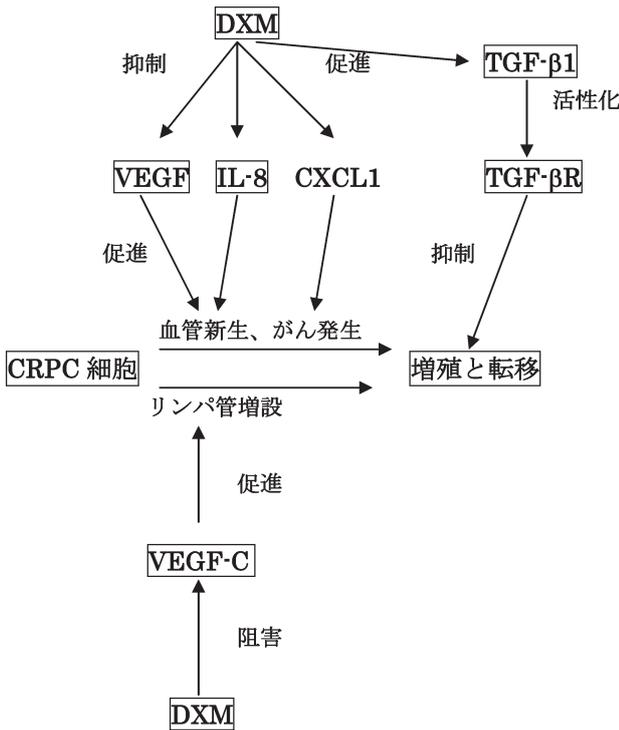


図5 CRPC細胞の増殖と転移に関係した因子に対するDXMの効果

factor, VEGF) と IL-8 が抑制されて CRPC の血管新生が阻害され³¹⁾, 血管内皮因子-C (VEGF-C) の増殖抑制でリンパ管の新生も阻害される³²⁾. ケモカインは, G タンパク共役受容体を介して作用を発現するサイトカインである. このうち CXCL1 は, 炎症, がん発生, 血管新生作用をもつケモカインで, マクロファージ, 好中球, 上皮細胞などでつくられる. PC 細胞を用いた試験で, DXM は GR を介して CXCL1 の発現を阻害し, VEGF (血管やリンパ管新生) の阻害や IL-8 を減少させることにより, PC の増殖を阻害することが証明された³⁾.

PC の発生, 進展, 再燃のすべての段階で, アンドロゲン受容体 (androgen receptor, AR) が深く関与しており, AR を介した細胞内シグナル伝達系に依存している. AR も GR と同様に, アンドロゲンが結合すると活性化して細胞質から核内に移動し, ホモダイマーを形成して DNA と結合することにより, 各種遺伝子転写が行われる. CRPC では, アンドロゲン依存性から非依存性が変わるときに, 多くの変異型 AR が生成する. この変異型 AR の増殖とアンドロゲン非依存性 AR シグナルの作動が, PC 細胞のホルモン抵抗を証明するモデルとして提唱されている^{33, 34)}. 図6に示すように, 変異型 AR は, 低濃度のアンドロゲンも利用して増殖できるほか, ビカルタミドのような本来 AR 拮抗薬であるはずの薬が多量の変異型 AR を発現する CRPC では, むしろアゴニスト (作動薬) として働き,

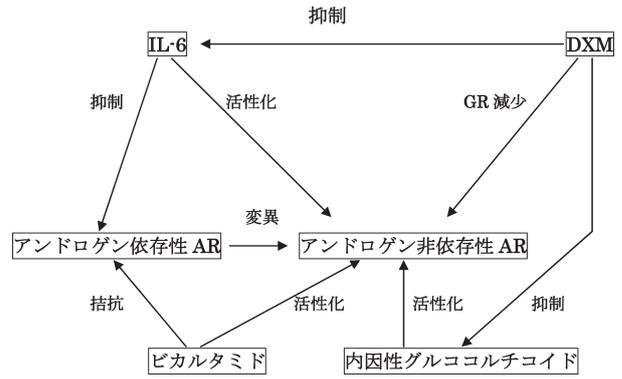


図6 CRPCのARの応答性とDXMの作用

AR の転写活性を促進して逆に増殖を促進する³⁵⁾. 実際, ビカルタミド (カゾデックス[®]) の存在下で, AR 応答性遺伝子群の活性が増強した. この効果には, AR の共同活性体である ARA70 が寄与しているといわれる³⁶⁾. さらに, 変異型 AR を有する CRPC は, 副腎由来のアンドロゲンのみでなく, 内因性ミネラルコルチコイド, グルココルチコイド, エストロゲンなどの抗アンドロゲン体をアゴニストとして認識し, AR が活性化されて再増殖することが指摘されている^{37, 38)}. また, アンドロゲンを除去すると, GR の異常な活性化と IL-6 の増加によって, アンドロゲン依存性が非依存性の CRPC にも変わることも指摘されている^{37, 39)}. アンドロゲンと IL-6 は, MAP キナーゼの活性化を通して AR を活性化するが, アンドロゲンが利用できない場合は, IL-6 単独でも AR を活性化し⁴⁰⁾, IL-6 はアンドロゲン非依存性 CRPC の重要な増殖因子になっている. しかし, アンドロゲン依存性の PC に対しては, むしろ抑制的に働く^{21, 41)}. 血清中の IL-6 濃度の高い CRPC 患者の延命率は低く, 抗がん療法にも反応性が低い²¹⁾. PSA が減少すると, IL-6 も減少して予後も良好である⁴¹⁾. DXM は, アンドロゲン非依存性 PC 細胞の場合, IL-1β によって誘導される IL-6 を用量依存的に抑制して抗がん効果を示すが¹⁰⁾, アンドロゲン依存性の PC 細胞には DXM の効果はみられない⁴²⁾.

一般に, 変異型 AR を有する CRPC は増殖速度が遅くなり, 正常細胞に近づくので, それだけ抗がん療法が効きにくくなっている. 骨転移した PC 細胞の増殖率は, 1 日 3% 以下といわれる³³⁾. この点では, 抗菌剤の耐性菌に似ている. 耐性菌は, 抗菌剤の影響を除くために余分な仕事が必要で, そのために増殖速度が遅くなり, 病原性も低下する.

DXM は, 変異型 AR に対するアゴニスト作用は弱く, むしろ副腎アンドロゲン, 内因性副腎皮質ホルモンの抑制によって CRPC に抗がん効果を示す可能性が指摘されている³⁷⁾. CRPC では, GR が高濃度に発現しており,

DXMは用量依存的にCRPCのGR発現を減少させることで、増殖を抑制しているとも報告されている²⁵⁾。ただし、CRPCでは、多彩な変異型ARが生成するので、DXMの効果もすべて一様であるとは限らない³³⁾。DXMのARに対する直接効果として、GRとARが形成するヘテロダイマーを介して、お互いの受容体の転写活性を阻害する可能性も指摘されている⁴³⁾。

結局のところ、合成グルココルチコイドは、GRシグナルの転写制御を介して、細胞成長因子、血管とリンパ管の新生因子、アポトーシス因子、PCのアンドロゲン依存性から非依存性への変換に関与するサイトカインに働いているものと解釈され、それに関与する遺伝子、GRと他のシグナルカスケードとの相互作用などの解明が進んでいる²⁴⁾。

骨転移したPC細胞に対するDXMの作用機構

グルココルチコイドが骨粗鬆症を誘発することはよく知られているが、その主要な機構は、図7に示すように、グルココルチコイドによるRunx2タンパク（骨芽細胞の分化に必要な転写因子）の抑制による骨形成の抑制、RANKL（receptor activator of NF- κ B ligandで、破骨細胞の分化のトリガー）の活性化、骨芽細胞が産生しRANKLの作用を阻害するOPG（オステオプロテグリン、osteoprotogerin）の抑制による骨吸収の抑制、などが考えられている。

しかし、骨転移したPC細胞が関与する場合には、合成グルココルチコイドと骨細胞の相互作用はより複雑になる。OPGは、破骨細胞の生成と分化を抑制するサイトカイン受容体で、骨密度を増加させる働きを有するが、同時

に、アンドロゲン非依存性CRPC細胞の生存因子であり、TNF- α の関与したアポトーシスからPC細胞を保護する働きをしている。DXMは、OPGの遊離を遮断することで抗がん効果を示す⁴²⁾。インスリン様成長因子（insulin-like growth factor, IGF-1）は、インスリンに近似した構造のポリペプチドで、インスリンと似た作用を示す。骨芽細胞はIGF-1を産生して、PCの細胞成長や骨転移を促進しているが、DXMは、骨芽細胞由来のIGF-1の産生を抑制することで、骨転移の抑制に寄与する³⁰⁾。

骨芽細胞はIGF-1を産生して、PCの骨転移や細胞成長を促進するが、DXMは、IGF-1の抑制によりPC細胞の増殖をとめることでも、抗がん効果を示す。

骨に転移したPC細胞は、図7に示すように、PSA, cathepsin（細胞内プロテアーゼ）、IL-6などを分泌して骨芽細胞を阻害する一方、未分化細胞を破骨細胞に誘導する。DXMなどのグルココルチコイドは、骨芽細胞に抑制的に働くが、そのPC細胞中の腫瘍タンパク（Fos/Jun）の発現も、同時に抑制する⁴⁴⁾。

合成グルココルチコイドの緩和医療に対する有用性

合成グルココルチコイドには、CRPCへの直接の有効性以外にも、多くの有用性が知られている。特にCRPCの高齢者の緩和医療では、直接の抗がん効果よりは、QOLの改善につながる有用性がきわめて重要である。合成グルココルチコイドには、浮腫、炎症、圧迫の減少、鎮痛作用などの局所作用のほか、がん悪液質のための食欲不振の解消による栄養障害の改善、倦怠感の改善、平均生存期間の延長、褥瘡の予防、意欲の向上、などの全身作用がある。DXMには抗ストレス作用があり⁴⁵⁾、心身のストレ

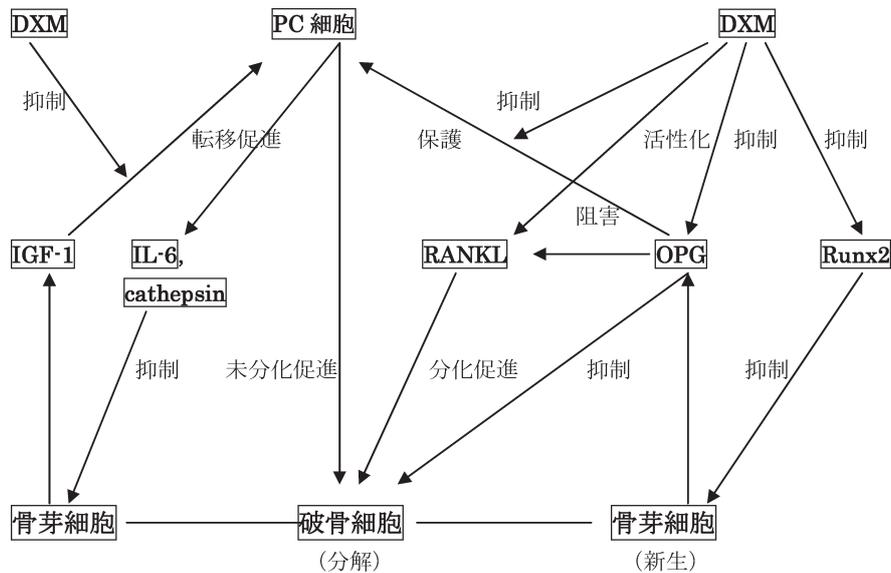


図7 骨細胞と骨に転移したPC細胞, DXMの作用

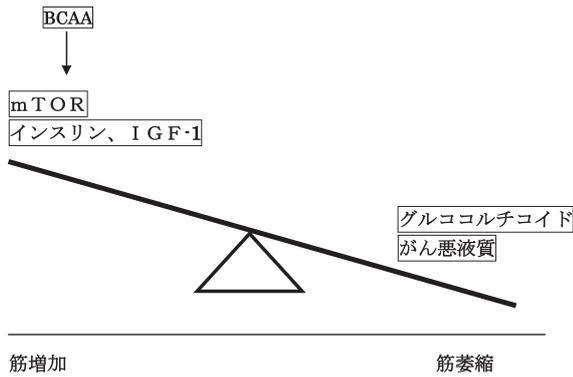


図 8 高齢の CRPC 患者における骨格筋の代謝バランス

ス解消で闘病意欲が増大し、ADL (activities of daily life) の向上に寄与することが期待される⁴⁶⁾。なお、グルココルチコイドの抗炎症効果も、核内受容体 GR による炎症転写因子 AP-1 や NF-κB の転写抑制に起因しており、これは、抗がん効果と類似的作用機構である⁴⁷⁾。

また、合成グルココルチコイドは、骨髄細胞の赤血球への分化の促進、炎症性サイトカインの抑制による貧血の改善効果が期待される²²⁾。実際、CRPC 患者に少量の DXM を投与すると、約 50% に貧血の改善がみられたと報告されている。構造的に近似した BTM にも、同様の効果が期待される。図 2 に示した CRPC 患者の場合も、骨転移した PC 細胞による骨髄の造血機能低下による顕著な貧血の輸血後の改善が BTM 投与後 4 カ月以上維持されており、赤血球の寿命が 2 カ月といわれているので、BTM が造血機能維持に寄与した可能性がある。

合成グルココルチコイドの有害事象とその対策

合成グルココルチコイドを長期間内服した場合には、天然グルココルチコイドと類似の副作用が予見される。重篤な副作用とその対策を、表 4 に示した。ここでは、ステロイド起因性の骨粗鬆症と筋萎縮について、詳細に解説する。

骨粗鬆症に関しては、日本骨代謝学会の「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン (2004)」によれば、骨折リスクの高いケースとして、経口ステロイドを 5 mg/day で 3 カ月以上服用した場合、骨密度が平均値の 80% 以下の場合、すでに骨折がある場合、などが挙げられている。グルココルチコイドの長期投与では、9 ~ 40% の患者に骨粗鬆症が発生するといわれる⁴⁸⁾。ガイドラインによれば、ステロイド起因性骨粗鬆症には、第一選択薬として BP が推奨されている。BP は、ヒドロキシアパタイトにキレート状に結合して骨組織に侵入し、破骨細胞を構造的に破壊して骨吸収を抑制する。実際、BP 製剤を投与した症例では、脊椎骨が新たに骨折する危険性は 1 年間で 38 ~ 70%、2 年間で 90% も抑制されるとの報告があり、その有効性は国内外で立証されている。第二の推奨薬は、活性型ビタミン D3 で、骨芽細胞に結合して保持するほか、腸管からのカルシウムの吸収も促進する。ビタミン K2 製剤にも、骨折予防効果が認められている。

グルココルチコイドによる筋萎縮症 (筋繊維タンパクの合成抑制と分解の亢進による筋肉の衰え) は、これまであまり注目されてこなかった。特に高齢者の CRPC 患者の緩和医療では、筋力の低下は転倒や骨折のリスクを増加させ、運動できないとさらに筋萎縮が進行し、負のスパイラルによって QOL が著しく低下する。

骨格筋は、ヒトタンパクの 50 ~ 75% を占め、アミノ酸からのタンパクの合成、貯留 (同化作用) と分解によるアミノ酸の放出 (異化作用) でバランスを保っている。異化は、グルココルチコイドで誘発された GR が、転写因子 KLF15 と FOXO 転写因子を活性化して筋タンパクを分解し、合成を阻害して筋萎縮を起こす。一方、インスリンや IGF-1 に加えて、タンパク合成を促進して異化作用を抑制する特定の酵素複合体 mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex) が知られており、GR に拮抗して筋同化の鍵分子になっている。mTORC1 の活性化には、ロイシンを主体にした分岐アミノ酸 (BCAA) が有効といわれている⁴⁹⁾、臨床的な用量、用法の確立が今後の課題であ

表 4 合成グルココルチコイドの重篤な副作用とその対策

重篤な副作用	対 策
骨粗鬆症	筋力の維持、カルシウム摂取、薬物療法 (ビスホスホネート、ビタミン D3、ホルモン補充療法、サイアザイド系薬剤)
動脈硬化	高脂血症、高血圧、高血糖、肥満などの危険因子のモニタリングと管理
感染症の誘発、増悪	適切な食事療法、薬物療法 (HMG-Co 還元酵素阻害薬、降圧剤、インスリンなど)
消化性潰瘍	早期発見、肺炎、敗血症などでは早期にステロイドを減量、原則として、抗生剤の予防投与は行わないが、免疫低下症例では考慮する。高齢者では、特に誤嚥性肺炎に要注意 (口腔ケアが重要)
脳幹、下垂体、副腎抑制	ハイリスク症例 (非ステロイド抗炎症薬使用、頭蓋内疾患、低酸素血症、火傷、高齢者) に注意、制酸剤、H2 ブロッカーの併用
筋力低下、筋萎縮	ステロイドを多量、長期服用している症例では、ストレス時にアジソン病に準じて対処、急速な減量を避ける 適切な運動、現在、ロイシンを主体にした分岐アミノ酸療法を検討中

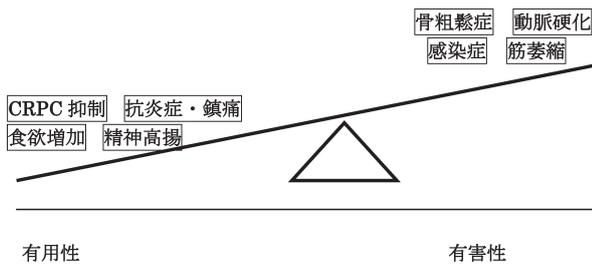


図9 CRPC患者の緩和医療における合成グルココルチコイドの有用性と有害性

る。またBCAAは、ステロイドを除いて、がん悪液質による筋萎縮症に対して有効と報告されている⁵⁰⁾。現状では、図8に示すように、残念ながら多くの場合、高齢者のCRPC患者では筋萎縮のほうが筋合成にまさっている。

このほか、軽度な副作用としては、ムーンフェイス（満月様顔貌）、萎縮性皮膚線条（皮膚が薄くなり、しわ、すじが出現）、斑状出血（皮内出血による赤紫の斑点）などが挙げられるが、いずれも生命予後には影響が少ないので、積極的な治療は不要と思われる。

まとめ

緩和医療では必ずしもがんの治療を目的としていないが、症状緩和に用いられる合成グルココルチコイドが、結果的にPC患者の延命とQOLの向上に寄与することが明らかになってきた。特にホルモン療法が無効なCRPC患者に対して、合成グルココルチコイド、とりわけDXMの有効性が臨床試験で証明され、BTMの場合も、1症例で再燃したCRPC患者に効果がみられた。さらに、DXMを主体にした抗がん作用機構も、分子レベルで解明が進んでいる。抗炎症剤として登場してきた合成グルココルチコイドは、現状でも、図9にみられるように有用性のほうが有害性よりまさっていると考えられている。今後、特に高齢のCRPC患者において、心身のADLの向上剤として、緩和医療での新たな展開が期待される。

文献

- 1) Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, et al. Possibility of recovery of estrogen sensitivity following high-dose glucocorticoid therapy in a patient with hormone-refractory prostate cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2006; 11: 326-328.
- 2) 伊藤一人. 前立腺がん治療のアップデート. *癌と化療* 2011; 38: 48-53.
- 3) Wilson C, Scullin P, Worthington J, et al. Dexamethasone potentiates the antiangiogenic activity of docetaxel in castration-resistant prostate cancer. *Br. J. Cancer* 2008; 99: 2054-2064.
- 4) Chouhan JD and Herrington JD. Single premedication dose of dexamethasone 20 mg IV before docetaxel administra-

tion. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2011; 17: 155-159.

- 5) Dalezis P, Geromichalos GD, Trafalis DT, et al. Dexamethasone plus octreotide regimen increases anticancer effects of docetaxel on TRAMP-C1 prostate cancer model. *In Vivo* 2012; 26: 75-86.
- 6) Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: Results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2506-2513.
- 7) Berry W, Dakhil S, Modiano M, et al. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisolone versus low dose prednisolone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J. Urol.* 2002; 168: 2439-2443.
- 8) Venkitaraman R, Thomas K, Huddart RA, et al. Efficacy of low-dose dexamethasone in castration-refractory prostate cancer. *BJU Int.* 2008; 101: 440-443.
- 9) Morioka M, Kobayashi T, Furukawa Y, et al. Prostate-specific antigen levels and prognosis in patients with hormone-refractory prostate cancer treated with low dose dexamethasone. *Urol. Int.* 2002; 68: 10-15.
- 10) Akakura K, Suzuki H, Ueda T, et al. Possible mechanism of dexamethasone therapy for prostate cancer: Suppression of circulating level of interleukin-6. *Prostate* 2003; 56: 106-109.
- 11) Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y, et al. Low dose of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2570-2576.
- 12) Storlie JA, Buckner JC, Wiseman GA, et al. Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 96-100.
- 13) Saika T, Kusaka N, Tsushima T, et al. Treatment of androgen-independent prostate cancer with dexamethasone: A prospective study in stage D2 patients. *Int. J. Urol.* 2001; 8: 290-294.
- 14) Shamash J, Stebbing J, Sweeney C, et al. A validated prognostic index predicting response to dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer. *Cancer* 2010; 116: 3595-3602.
- 15) George DJ, Halabi S, Shepard TF, et al. The prognostic significance of plasma interleukin-6 levels in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer: Results from cancer and leukemia group B 9480. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 1815-1820.
- 16) Vogel CL, Yanagihara RH, Wood AJ, et al. Safety and palliation of zoledronic acid in patients with breast cancer, prostate cancer or multiple myeloma who previously received bisphosphonate therapy. *Oncologist* 2004; 9: 687-695.
- 17) 荒川真紀, 齊藤寛子, 長谷川高明ら. 骨転移を有する前立腺がん患者に対する化学療法とゾレドネートの投与によるQOLの改善. *Palliat. Care Res.* 2008; 3: 308-315.
- 18) Saad F, Higano CS, Sartor O, et al. The role of bisphosphonate in the treatment of prostate cancer: Recommendations from an expert panel. *Clin. Genitour. Cancer* 2006; 4: 257-262.
- 19) Ueda T, Suzuki H, Akakura K, et al. Bisphosphonate and low-dose dexamethasone treatment for patients with hormone-refractory prostate cancer. *Hinyokika Kiyo* 2006; 52: 515-521.
- 20) Tipples K and Robinson A. Optimal management of cancer treatment-induced bone loss: Considerations for elderly patients. *Drugs Aging* 2011; 28: 867-883.
- 21) Izumi K, Mizokami A, Narimoto K, et al. Cranial nerve deficit caused by skull metastasis of prostate cancer: Three

- Japanese castration-resistant prostate cancer cases. *Int. J. Clin. Oncol.* 2010; 15: 631-634.
- 22) 西村和郎. デキサメタゾン療法. *日臨* 2011; 69: 増刊 5, 507-510.
- 23) Kassi E and Moutsatsou P. Glucocorticoid receptor signaling and prostate cancer. *Cancer Lett.* 2011; 302: 1-10
- 24) Li Z, Chen Y, Cao D, et al. Glucocorticoid up-regulates transforming growth factor-beta (TGF-beta) type 11 receptor and enhances TGF-beta signaling in human prostate cancer PC-3 cells. *Endocrinology* 2006; 147: 5259-5267.
- 25) Nishimura K, Nonomura N, Satoh E, et al. Potential mechanism for the effects of dexamethasone on growth of androgen-independent prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93: 1739-1746
- 26) Domingo-Domenech J, Mellado B, Ferker B, et al. Activation of nuclear factor-kappa B in human prostate carcinogenesis and association to biochemical relapse. *Br. J. Cancer* 2005; 93: 1285-1294.
- 27) Huang S, Pettaway CA, Uehara H, et al. Blockade of NF-kappa B activity in human prostate cancer cells is associated with suppression of angiogenesis, invasion and metastasis. *Oncogene* 2001; 20: 4188-4197.
- 28) Yemelyanov A, Czwojnog J, Chebotaev D, et al. Tumor suppressor activity of glucocorticoid receptor in the prostate. *Oncogene* 2007; 26: 1885-1896.
- 29) Gao QZ, Lu JJ, Liu ZD, et al. Dexamethasone suppresses DU145 cell proliferation and cell cycle through inhibition of the extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway and cyclin D1 expression. *Asian J. Androl.* 2008; 10: 635-641.
- 30) Reyes-Moreno C, Frenette G, Boulanger J, et al. Mediation of glucocorticoid receptor function by transforming growth factor beta 1 expression in human PC-3 prostate cancer cells. *Prostate* 1995; 26: 260-269.
- 31) Yano A, Fujii Y, Iwai A, et al. Glucocorticoids suppress tumor angiogenesis and in vivo growth of prostate cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 1995; 12: 3003-3009.
- 32) Yano A, Fujii Y, Iwai A, et al. Glucocorticoids suppress tumor lymphangiogenesis of prostate cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 6012-6017.
- 33) Issacs JT. The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol. Clin. North Am.* 1999; 26: 263-273.
- 34) Petrylak DP. Current clinical trials in castration-resistant prostate cancer. *Curr. Urol. Res.* 2011; 12: 173-179.
- 35) Rahman MM, Miyamoto H, Takatera H, et al. Reducing the agonist activity of antiandrogens by a dominant-negative androgen receptor coregulator AKA70 in prostate cancer cells. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 19619-19626.
- 36) Miyamoto H, Yeh S, Wilding G, et al. Promotion of agonist activity of antiandrogens by the androgen receptor coactivator, ARA70, in human prostate cancer DU145 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 7379-7384.
- 37) Zhao XY, Malloy PJ, Kkrishnan AV, et al. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat. Med.* 2000; 6: 703-706.
- 38) Chang CY, Walther PJ, Mc Donnell DP, et al. Glucocorticoids manifest androgenic activity in a cell line derived from a metastatic prostate cancer. *Cancer Res.* 2001; 61: 8712-8717.
- 39) Yan TZ, Jin FS, Xie LP, et al. Relationship between glucocorticoid receptor signal pathway and androgen-independent prostate cancer. *Urol. Int.* 2008; 81: 228-233.
- 40) Ueda T, Mawji NR, Bruchovsky N, et al. Ligand-independent activation of the androgen receptor by interleukin-6 and the role of steroid receptor coactivator-1 in prostate cancer cells. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 38087-38094.
- 41) Domingo-Domenech J, Oliva C, Rovira A, et al. Interleukin-6, a nuclear factor-kappa B target, predicts resistance to docetaxel in hormone-independent prostate cancer and nuclear factor-kappa B inhibition by PS-1145 enhances docetaxel antitumor activity. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 5578-5586.
- 42) Dovio A, Sirtori ML, De Franoa S, et al. Differential expression of determinants of glucocorticoid sensitivity in androgen-dependent and androgen-independent human prostate cancer cell lines. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2009; 116: 29-36.
- 43) Chen S, Wang J, Yu G, et al. Androgen and glucocorticoid receptor heterodimer formation. A possible mechanism for mutual inhibition of transcriptional activity. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 14087-14090.
- 44) Subramaniam M, Colvard D, Keeting PE, et al. Glucocorticoid regulation of alkaline phosphatase, osteocalcin and proto-oncogenes in normal human osteoblast-like cells. *J. Cell. Biochem.* 1992; 50: 411-424.
- 45) Maletic V, Robinson M, Oakes T, et al. Neurobiology of depression: An integrated view of key findings. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61: 2030-2040.
- 46) 曾代倫久人, 杉村芳樹, 前立腺癌に対する薬物療法, 癌と化療 2007; 34: 387-392.
- 47) Chebotaev D, Yemelyanov A, and Budunova J. The mechanisms of tumor suppressor effect of glucocorticoid receptor in skin. *Mol. Carcinoma* 2007; 46: 732-740.
- 48) Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine* 2012; 41 (2): 183-190.
- 49) Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, et al. Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. *Cell Metabolism* 2011; 13: 170-182.
- 50) Eley HL, Russell ST, and Tisdal MJ. Effect of branched chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia. *Biochem. J.* 2007; 407: 113-120.

Utility and Side Effects of Synthetic Glucocorticoids against Castration-Resistant Prostate Cancer

Yoshikazu CHINONE^{*1} and Shigeharu INOUYE^{*2}

^{*1} Department of Palliative Care, Toshiba Hospital,
6-3-22 Higashiohi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8522, Japan

^{*2} Teikyo University Institute of Medical Mycology,
359 Otsuka, Hachioji, Tokyo 192-0395, Japan

Abstract: Synthetic glucocorticoids, especially dexamethasone (DXM) and betamethasone with long half life, were originally developed as anti-inflammatory agents, but were found to be potentially effective against castration-resistant prostate cancer (CRPC). About half of the CRPC patients were effectively treated with DXM. Anti-cancer effect of DXM acted mainly through the glucocorticoid receptor (GR), and the activated GR regulated a large number of transcriptional activities related to proliferation and transformation of CRPC cells. GR also mediated regulation of various growth factors. The progression of androgen-dependent prostate cancer to androgen-independent CRPC after androgen ablation involved the mutation of androgen receptor (AR). Antagonists for androgen-dependent AR were converted to agonists for androgen-independent AR to promote proliferation of CRPC cells. DXM showed anti-cancer effect only for CRPC. In addition, synthetic glucocorticoids improved anemia and anorexia caused by cancer, showed anti-stress effect, caused extension of survival days, and contributed to improve ADL. Side effects were caused by long use and large amount of steroids causing osteoporosis, atherosclerosis, and others.

Key words: glucocorticoid, dexamethasone, castration-resistant prostate cancer, glucocorticoid receptor, androgen receptor