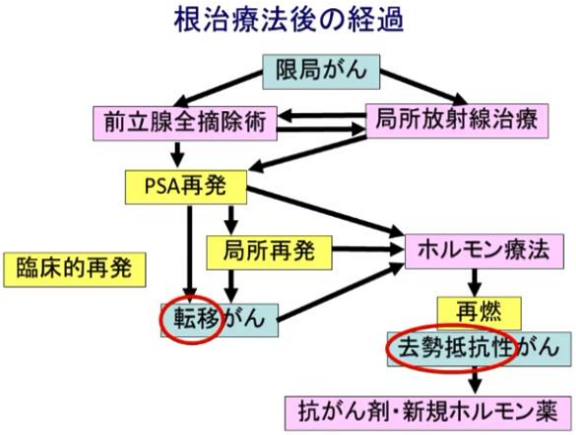
転移がん・去勢抵抗性がんとの向き合い方

JCHO東京新宿メディカルセンター　泌尿器科医　部長　赤倉功一郎先生

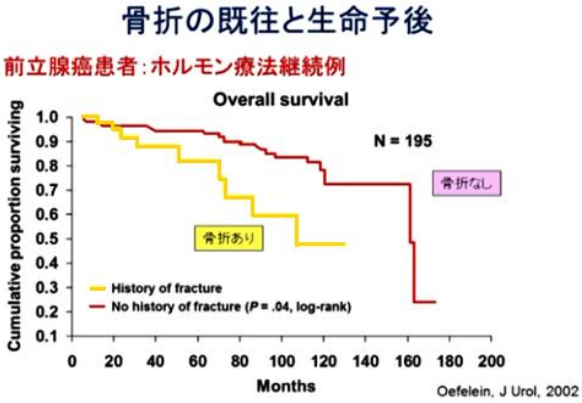
今日取り上げるテーマは、いわゆる難治性の前立腺がんですが、転移がある状態で前立腺がんが見つかった場合や、治療後に再発してホルモン療法が効かなくなってきたような場合に、どのように対応すれば良いのか、最新の話題も取り上げながらお話したいと思っています。

転移の出現と去勢抵抗性がん

前立腺がんは、男性ホルモン(アンドロゲン)によって増殖する性質があります。それに対し、男性ホルモンの分泌や働きを抑えることによって、がん細胞の増殖を抑制する治療法がホルモン療法です。この治療で一旦がん細胞は死んだようになり縮んでいきますが、完全には無くならず、男性ホルモンがなくても生きていける去勢抵抗性がんに変化していくという流れが一般的です。



前立腺がんの転移で最も多いのは骨転移（8割強）で、次はリンパ節転移（4割弱）となっています。前立腺がん患者は、夜間頻尿や、ホルモン療法の副作用で筋肉が弱ったり、骨粗鬆症などになりやすく、転倒、骨折のリスクが高まりますが、骨折は生命予後にも影響が大きいと言われており、骨の健康は非常に重要な問題となっています。



新規治療薬

去勢抵抗性がん及び転移がんに対する最近の新薬についてお話をしておきます。まず最初は「アビラテロン(ザイティガ)」という薬です。これは男性ホルモンの合成を抑える酵素阻害剤です。二つ目は「エンザルタミド(イクスタンジ)」という新規ホルモン薬です。アンドロゲン受容体との結合を阻害し、さらにそれが核内に入るのを防ぎ、その後核内のDNAとの結合も阻害するという3段階の強力な抗男性ホルモン薬です。

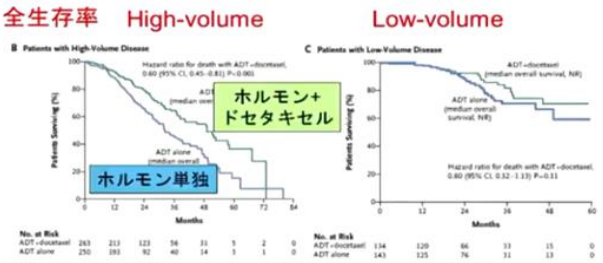
三つ目は、現在承認申請中のアパルタミドという薬で、これもエンザルタミドと同様、三段階でアンドロゲンの産生を押さえる作用機序を持っています。

次に骨に関する薬を紹介します。まず初めに「ビスホスホネート」、これは骨粗鬆症によく使われる薬です。破骨細胞の機能を抑える、すなわち骨が溶けないようにして骨転移も抑制するという大きな効果をもっています。抗ランクル抗体である「デノスマブ（ランマーク）」も同様です。もう一つは「放射性医薬品の内用療法」です。ストロンチウムやラジウムはカルシウムと同じ元素周期に属しているため、骨転移のような骨代謝の激しい部位に集まりやすく、そこで放射線を出して周りのがん細胞を攻撃する仕組みです。体内に取り込まれたラジウム-223はα線を放出します。α線はその性質により遠くには飛ばないため、周囲の臓器への副作用が少ないという長所をもっています。

転移のある未治療がんの治療

転移のある前立腺がんに対する最初の薬物療法は、現時点では、まずはホルモン療法というのが標準的ですが、これに対し英・米では、ホルモン療法にドセタキセル（抗がん剤）を最初から併用する「化学ホルモン療法」の臨床試験がいくつか行われてきました。

ホルモン+ドセタキセル vs ホルモン単独療法
転移性ホルモン未治療癌：CHAARTED



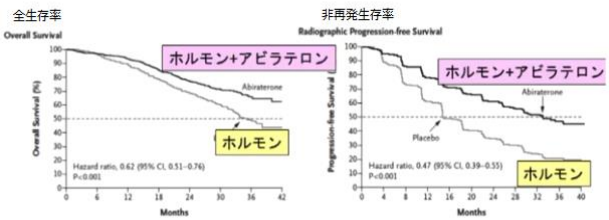
High volume: ≥4 bone lesions (≥1 beyond spine/pelvis) or visceral disease

Sweeney, N Engl J Med, 2015

その結果は「転移の数が多い前立腺がん」については、この方法を用いたほうが、全生存率の改善に結びつくというものです。しかし「転移の数が少なく、臓器転移のない」場合は、この治療の効果はあまりないという結果も出ています。前立腺癌診療ガイドライン2016では、推奨グレードB(科学的根拠があり、行うように勧められる)となっていますが、日本人における症例選択には「有害事象を含めた配慮が必要である」というコメントが付け加えられています。

もう一つ、これに加えて新しい臨床試験の結果が発表されています。従来のホルモン療法に加えて新規ホルモン療法剤「アビラテロン」を最初から同時投与することによって、「全生存期間・非再発期間」共に、ホルモン単独療法より良好な結果が出てきました。

ホルモン+アビラテロン vs ホルモン療法
転移性ホルモン未治療癌：LATITUDE



ハザード比：0.62 (0.51-0.76) P<0.001

ハザード比：0.47 (0.39-0.55) P<0.001

Fizazi, N Engl J Med, 2017

適応患者の選択基準としては、次の3つのハイリスク因子のうち2つ以上を有する場合とされています。

・GS８以上　・3か所以上の骨病変　・内臓転移

このように転移を有する前立腺がんに対する初回治療としては、今まで標準治療とされていたADT(アンドロゲン除去療法)またはADT+ビカルタミドに対して、抗がん剤ドセタキセル、または新規ホルモン療法剤アビラテロンを併用すると効果があるという結果がだんだん明らかになってきました。そのうち3剤併用という話になっていくかもしれません。

転移性前立腺癌に対する初回治療

- ADT（アンドロゲン除去療法）
- ADT+ビカルタミド
- ADT+ドセタキセル
- ADT+新規ホルモン薬
- ADT+新規ホルモン薬+ドセタキセル

転移のない去勢抵抗性がんの治療

転移がなく、標準的なホルモン療法が効かなくなった患者に対して、アパルタミド(現在申請中)及びエンザルタミドを投与した臨床試験です。

転移陰性去勢抵抗性癌
新規ホルモン薬

試験	PROSPER	SPARTAN
薬剤	エンザルタミド	アパルタミド
無転移生存（mo）	36.6 vs 14.7	40.5 vs 16.2
	HR0.29 p<0.0001	HR0.28 p<0.0001
PSA進行（mo）	37.2 vs 3.9	NR vs 3.7
	HR0.07 p<0.0001	HR0.06 p<0.0001

Smith, N Engl J Med, 2018; Hussain, ASCO GU, 2018

両剤ともに「転移の発現率を遅らせる事ができる」という事に関し、薬を用いなかった場合に対してより優れた結果が出ています。それを見るとこの方法が標準治療になることと思われます。ただしこの薬の臨床試験における対象患者は、ダブリングタイムすなわちPSA値が倍になるのが10か月以内であった患者が選ばれています。ですから、実際にこれらを使用するに

当たっても、PSAの上昇の早い患者が対象になると思われます。

転移のある去勢抵抗性がんの治療

転移があって標準的なホルモン療法が効かなくなってしまった場合、次はどう対処すればよいでしょう。

アビラテロンの使用に関しては、抗がん剤の使用前、使用後のいずれにおいても、全生存率・PSA再燃までの期間が改善されています。エンザルタミドに関しても同様で、この薬を使うことによって全生存期間及び化学療法までの期間は改善されています。

抗がん剤で良く使われているのはドセタキセル（タキソテール）ですが、これは生存期間を延長させるという意味において、統計学的に有意な差が出ており、ドセタキセルの後に使う抗がん剤、カバジタキセル（ジェブタナ）を用いた場合にも、やはり全生存期間の延長が確認されています。

骨に関する話題に入ります。骨粗鬆症に用いられるビスホスホネートの中でも非常に強力なゾレドロン酸（ゾメタ）という薬は、がんによる骨関連事象（骨に関する様々な症状）の出現を遅らせることができるというデータにより、骨転移の治療では良く使われています。同じく抗ランクル抗体であるデノスマブ（ランマーク）という薬は、骨を溶けにくくする薬ですが、前述のゾレドロン酸と同等、あるいはそれ以上の効果が検証されており、これらはがんそのものに対する治療ではありませんが、骨に対する治療としては重要な位置付けとなっています。

先にお話しした放射線の注射薬、ラジウム-223(ゾーフィゴ)ですが、「痛みに効くというだけでなく、生存期間を延ばす」という効果も出ています。使い方は月に1回で計6回注射するというスケジュールです。しかしここでこの薬の使用に関しては注意しなくてはならないデータがあります。それはラジウム-223と新規ホルモン剤アビラテロンの併用です。この2つを併用した結果、「最初の骨折までの期間」、「全生存率」共にラジウム-223を併用したほうが悪い結果になっているのです。すでにヨーロッパでは両剤の使用は禁忌、日米では禁忌または注意して使うという状態になっています。どちらにせよ併用に関しては十分に注意することが大切です。

薬物療法のまとめ

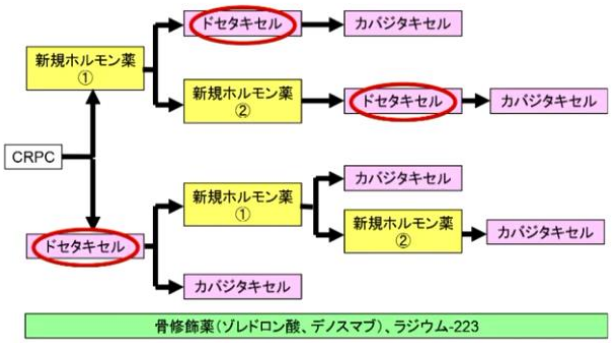
前立腺がんの薬物療法は少し複雑ではありますが、何が今使えるかということを、まとめさせていただきました。

前立腺がんの薬物治療

	ホルモン未治療	去勢抵抗性		
	転移がん	転移なし	転移あり	
			化療前	化療後
LHRH/去勢術	○	○	○	○
ビカルタミド/フルタミド	△	△	△	
アビラテロン	○		○	○
エンザルタミド		○	○	○
アパルタミド（未承認）		○		
ドセタキセル	○		○	
カバジタキセル				○
ゾレドロン酸/デノスマブ			○	○
ラジウム-223			○	○

従来からのホルモン剤(LHRH製剤)につきましては転移・去勢抵抗性にかかわらず、最初から最後まで使い続けることが標準治療とされています。そして去勢抵抗に至っていない初回治療の転移がんについては「アビラテロンまたはドセタキセル」の併用が効果的であり、去勢抵抗性で転移がない場合は「エンザルタミドまたはアパルタミド」。転移がある場合は前述の新規ホルモン療法剤または抗がん剤の併用が妥当であり、さらにその後2回目の抗がん剤として「カバジタキセル」が用意されています。それとは別に、骨に対する治療として骨修飾薬ゾレドロン酸（ゾメタ）/デノスマブ（ランマーク）、あるいはラジウム-223（ゾーフィゴ）の使用があります。

転移のあるCRPCに対する逐次療法



さてこれらの処方をする順番とタイミング(逐次療法)ですが、いくつかの選択肢が出てきます。初回の投与は新規ホルモン剤または抗がん剤のどちらがよいか、次にどのタイミングで追加の薬を用いるか。

もう一つはラジウムをどの時点で使うのか、これも大きな問題点です。抗がん剤は効果がある反面、副作用があります。これらに対して一つの答えはありません。担当する先生の考え方、その患者さんの病状によってそれぞれ検討されているのが現状だと思います。

★最後に、私なりに今どのように考えているかを紹介させていただきます。

化学療法を優先すべき症例

- ◆ 初期ホルモン療法に抵抗性または短期間で再燃
- ◆ 症状あり
- ◆ PSA倍加時間短い
- ◆ 内臓転移あり
- ◆ PSA上昇のない画像上の進行
- ◆ 腫瘍細胞ARのスプライシング変異体あり
- ◆ 神経内分泌癌

この表に該当するようながんの場合には、抗がん剤の使用を検討したほうが良いと思います。

「最初のホルモン療法がまったく、あるいはすぐに効かなくなってしまったような場合、痛みが強い場合、PSA倍加時間が短い場合、肺や肝臓等への内臓転移がある場合、PAS上昇がないにも関わらず転移が見つかったような場合、アンドロゲン受容体に異常があるような場合、神経内分泌がん等特殊な性質のがんである場合」などです。

ラジウム-223の対象症例

ラジウムをどの段階で使えば良いのかという問題です。まずはこのような要素が必要です。

「骨転移を有する去勢抵抗性がん（CRPC）であること、骨シンチで集積が認められること、内臓転移がないこと、リンパ節に転移がないこと、骨髄機能が一定の条件範囲内であること」等々です。また相対的には「6か月間、病勢進行がないと予測されること、PSAの上昇が急速ではなく、症状も軽度であること」これらも同時に満足されていることが望まれます。また、前述の如く「アビラテロンとの併用では、効果が逆転し返って悪くなる」という結果が出ていますので、他剤との併用においては、十分な注意が必要です。

ラジウム-223療法の対象症例

絶対条件

- ◆ 骨転移を有するCRPC
- ◆ 骨シンチで集積あり（骨内の腫瘤形成性転移は望ましくない）
- ◆ 内臓転移なし（3か月目の画像確認、LDHに注意）
- ◆ リンパ節転移なし、または3 cm以下
- ◆ 骨髄機能が条件範囲内

相対条件

- ◇ 6か月の間に病勢進行がないと推測される
- ◇ PSA上昇が急速でない
- ◇ 症状なし、または軽度
- ➢ 他の全身療法との併用は避ける

最後にお知らせを付け加えておきます。患者さん向けの前立腺がんの解説書を発行しておりましたが、現在その改訂版の発行準備を進めています。もしご興味がおありでしたら、2019年の年明け早々には発行されていると思いますので、お求めいただければ、ありがたいと思っています。

ご清聴どうもありがとうございました。

よくわかる最新医学　前立腺がん　　赤倉功一郎著
2019年1月主婦の友社　1400円+税