進行がんでもあきらめない　治療法のアップデート

JCHO東京新宿メディカルセンター 泌尿器科 部長　赤倉功一郎先生

この会場には前立腺がんと診断され、再発している方もお見えかと思いますが、これからお話しする薬物療法は非常に進歩が早いです。前立腺がんの薬物療法では、ホルモン療法が基本となりますが、ホルモン療法が効かなくなったがんに対しても、新しい治療薬が続々と出てきています。このあたりを、最近の動向を含めて紹介したいと思いますが、必ずしもわが国で今すぐできる治療だけではないということを御承知おきください。

以下、このような順でお話をさせていただきます。

・治療後の再発・再燃とそれへの対応
・去勢抵抗性がんの新規治療薬
・転移のある未治療がんの治療
・転移のない去勢抵抗性がんの治療
・転移のある去勢抵抗性がんの治療

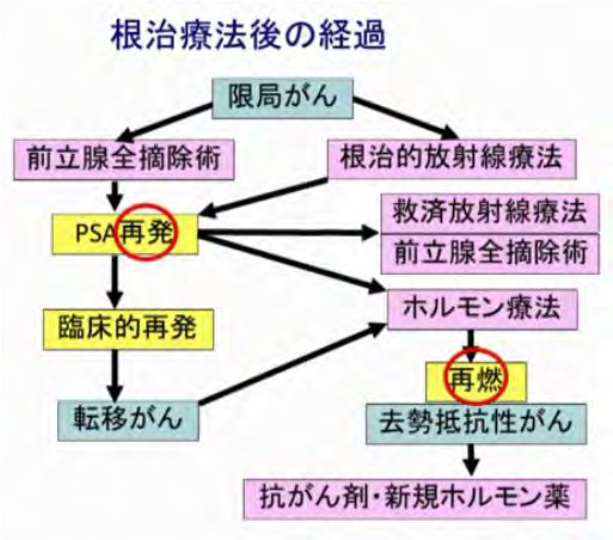
● 標準治療とは

本筋に入る前に、「標準治療」という言葉について先に触れておきたいと思います。主治医から「標準治療」と聞くと、標準＝並みの治療だと思い「もっといい治療はないのか」と思う方もおられるかも知れません。しかし、我々医師が「標準治療」と言う場合、効果や副作用が臨床試験で証明されている治療のことで、現在、患者さんに提供できる「最善の治療」という意味で使います。「最新治療」というのは耳障りは良いかも知れませんが、効果はまだ検証されていないので、効くか効かないかは分からないのです。「標準治療」が基本であるということを、まずご理解ください。

治療後の再発・再燃とそれへの対応

限局がんであれば、普通は手術や放射線治療で完治を目指します。その後PSA再発すると、再度、根治狙いの救済療法を行うこともありますが、年齢その他の条件で、そのままホルモン療法という場合もあります。手術後の再発に対しては、放射線の救済照射があります。放射線治療後の再発に対しては、手術での救済も可能ではあるのですが、副作用とかその難易度も高くなるので、あまり一般的ではありません。

臨床的再発に至ると（転移が見つかると）、全身療法が必要となります。ホルモン療法の後にがんが悪化し再びPSAが上がり始めた時は、「再発」ではなく「再燃」と呼びます。この時点で去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）になったということです。



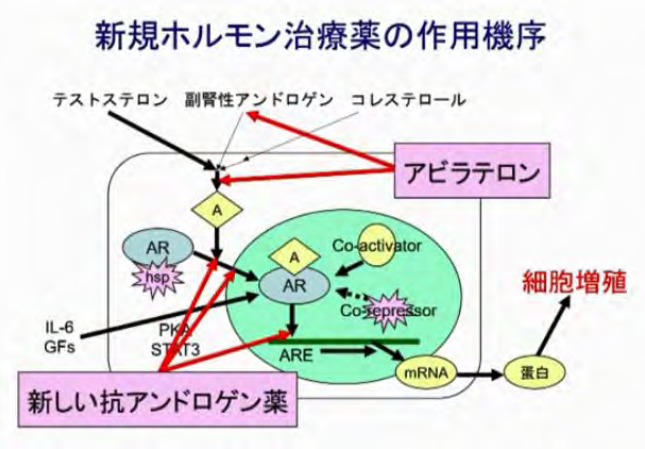
● オリゴメタ（少数転移）に対する治療

前立腺がんは、骨の転移が圧倒的に多いと言われています。オリゴメタというのは少数転移という意味ですが、従来は、少しでも転移があれば、全身療法であるホルモン療法や抗がん剤を行い、局所治療はしなかったのですが、近頃は、完全に治るかどうかは別として、手術や放射線で、積極的に局所治療をするほうが良いと言う報告がだいぶ増えてきました。

去勢抵抗性がんの新規治療薬

男性ホルモンでは精巣由来のテストステロンが一番多く、次に副腎から出る男性ホルモン（アンドロゲン）があります。これらのアンドロゲン（A）が前立腺

細胞の中に入って、アンドロゲン受容体（AR）と結合して核内に入り、DNAに結合して蛋白が合成されて細胞が増殖していくという経路になりますが、このような機序の様々な部分を狙って新規治療薬が開発されています。



前立腺がん細胞は、コレステロールからも男性ホルモンを合成することが分かってきましたが、新規治療薬の一つ、ザイティガ（アビラテロン）は、これも含め様々な経路における男性ホルモンの合成を抑えてしまう薬です。また、カソデックスと同じ抗アンドロゲン薬のイクスタンジ（エンザルタミド）は、①男性ホルモンがアンドロゲン受容体と結合し、②核内に入り、③DNAと結合する、これらの3段階でブロックするという強力な薬です。さらに、イクスタンジに続いて、アーリーダ（アパルタミド）、ダロルタミド（＊注：講演時は承認予定でしたが、現在は承認済）などの新しい抗アンドロゲン薬が登場して来ています。

次に、これらの薬とは種類が異なる放射性医薬品も紹介しておきます。

● ラジウム

ラジウム(Ra)という元素は、カルシウム(Ca)と元素周期表で同属であり、体内に入るとカルシウムと似たような動態を示します。骨への転移がある場合、放射性同位元素であるRa-223を投与すると、骨の活性の強いところに集まり、α線を放出して周りのがん細胞を殺します。 Ra-223（ゾーフィゴ）は、骨転移に効く薬で、生存期間が延びたという報告がありますが、前立腺内のがんや骨以外の転移には効果がありません。

● PSMA療法

これについては、また後ほど講演があると思いますが、 PSMAは前立腺がん細胞膜にある蛋白質のことです。被膜から出ているので、これを狙って目的に応じた放射性物質をくっつけてやれば、高精度のPET診断もでき、効果的な治療もできる優れ物ですが、まだ我国では承認されておりません。

転移のある未治療がんの治療

転移性のホルモン療法をやっていないか、まだホルモン療法の効果がある前立腺がん（mHSPC）患者に対しては、ホルモン療法を継続する（LH-RHの注射や去勢の手術）というのがこれまでの考え方でしたが、ドセタキセルという抗がん剤を併用すると、さらに良い結果が出たという報告がありました（CHAATED試験）。同じような状況で、第2世代のホルモン療法である男性ホルモン合成阻害薬アビラテロンを最初から使うと、治療成績が良くなるという結果も出ています（LATITUDE試験）。また、エンザルタミドでも同様の結果が出ており（ENZAMET）、アパルタミドでも同じような結果が（TITAN試験）相次いで報告されています。

転移性ホルモン未治療がんに対する初回治療

- 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

では、実際どのように使用したらいいのか。日本で今まで一番多く行われていたのはビカルタミド（カソデックス）を加えたCABというホルモン療法ですが、これにドセタキセルや新規ホルモン薬を加えてみたり、あるいはそれらを併用してみたりなど、様々な選択肢が出てきていますが、今のところどの方法が良いのか明確には分かっていません。

抗がん剤の併用に関しては、転移の数が多い方には治療の効果が明らかですが、転移の数が少ない方にはあまり明白な効果はでておりません。

アビラテロン（ザイティガ）は男性ホルモンの合成阻害薬ですが、これを最初から使用する場合には、厚生労働省の適応症としてハイリスクの方にだけということになっています。この場合のハイリスクとは次の２つ以上に該当する方になります。

- Gleason scoreで8以上
- ３カ所以上の骨病変
- 内蔵転移

イクスタンジ（エンザルタミド）、アーリーダ（アパルタミド）、ザイティガ（アビラテロン）などで、どれがいいのかは、今のところデータがありません。副作用や費用の話も含めて、主治医の先生との話し合いになると思います。

転移のない去勢抵抗性がんの治療

転移がない状態でホルモン療法を続けていたが、やがて効かなくなった状況においては、そのままホルモン療法を継続する場合に比べて、エンザルタミド（イクスタンジ）を用いると、転移の出現までの時間が長くなったという結果があります（PROSPER試験）。同じく、アーリーダ（アパルタミド）という薬に関しても、同様の結果報告があります（SPARTAN試験）。転移が出るということは、痛み、生命予後など命に関して非常に重大なことなので、転移を抑えることは治療としては有効であると考えていいと思います。あと、ダロルタミド（承認申請中）という薬も同様に、転移の出現を遅らせるという結果が出ています（ARAMIS試験）。

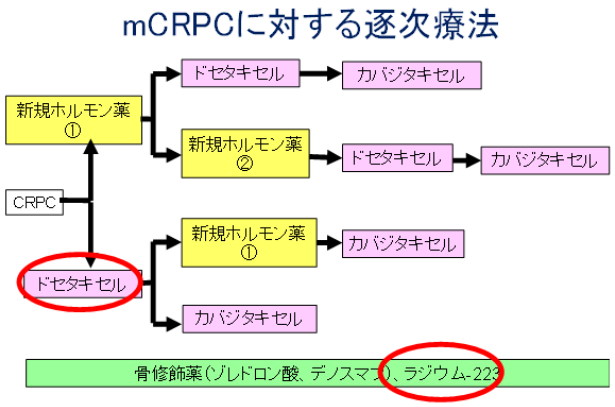
結論として、転移がない去勢抵抗性前立腺がん（nmCRPC）では、LH-RHの注射薬は基本的に使い続け、それ以外に、エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミドという新薬を併用すれば、少なくとも転移の発現を遅くできることが分かってきています。この3つの薬を比較すると成績は非常に似ており、転移の期間は、対象群が15～18カ月に対して、40カ月位に伸ばせています。これらの薬の使い方ですが、PSAのダブリングタイム（PSA-DT：PSAが倍増するまでの時間）が10カ月以下、つまりPSAが急上昇している方については成績が良いことが分かっていますが、これらのどれが良いかは現時点では分かっていません。

転移のある去勢抵抗性がんの治療

転移がある去勢抵抗性がん（mCRPC）については、古くから様々な薬があり、1つは抗がん剤のドセタキセルです。ドセタキセルは統計学的に有意に生存期間が長くなっています。アビラテロン（ザイティガ）は、抗がん剤使用前、使用後のどちらの患者さんに対しても成績が良くなっています。エンザルタミド（イクスタンジ）でも同様の結果がでています。さらに別の抗がん剤、2番目の抗がん剤とも言えるカバジタキセルは、ドセタキセル使用後の方を対象とした試験でも、一定の効果があることが分かってきています。

ドセタキセル使用前でもアビラテロン、エンザルタミド、ゾレドロン酸、ラジウムというような治療薬が適用となり、ドセタキセル使用後でも、カバジタキセルが使えるわけです。

これは最新の論文になりますが、転移性去勢抵抗性がんで、ドセタキセルもしくはホルモン剤（ザイティガもしくはイクスタンジ）を使用されている方を対象として、次はカバジタキセルに行くのか、別のホルモン剤に行くのか、どちらが良いかという比較試験の結果が発表され、全生存期間、再発までの期間、いずれもカバジタキセルのほうが良いということでした。



先にホルモン剤を使用していた場合に、ホルモン剤がある程度効いておればもう1回別のホルモン剤をやっても良いかもしれないけど、効かない時にはドセタキセル、その次はカバジタキセルになる。ドセタキセルを最初に使用し、次に新規ホルモン剤を使用したら、後はやはりカバジタキセルという流れになりそうです。

● ここまでのまとめ

症状に応じて、どのような薬が使えるのかを、一覧表にまとめておきます。ただし、診療ガイドラインでは、去勢抵抗性がんの画一的な逐次療法は存在しないとされているので、治療に際しては主治医ともよく相談なさってください。

進行前立腺がんの薬物治療

薬剤	ホルモン未治療	去勢抵抗性		
	転移あり	転移なし	転移あり mCRPC	
	mHSPC	nmCRPC	化療前	化療後
LH-RH製剤/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	○	○		
ダロルタミド		○		
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			○	○

● 骨に関する治療

上記の直接的な治療薬以外に、骨を丈夫にするゾメタ（ゾレドロン酸）は、骨折や脊髄マヒなど骨に関する様々な事象を抑制できることが分かっています。同じく、ランマーク（抗RANKL抗体）は骨を溶かす細胞を抑える薬で、ゾメタより良いかもしれないという結果も出ています。骨転移のある去勢抵抗性がんが対象と考えても良いと思われます。

骨転移の薬として、放射性同位元素ラジウムがありますが、この薬の使い方には注意が必要です。

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

➢ アビラテロンとの併用は避ける

ラジウム223（ゾーフィゴ）に関しては、最近いくつかの警鐘がなされています。アビラテロン（ザイティガ ）を併用した臨床試験では、予想に反して、骨折が生じるまでの期間を短くし、生存期間の有意差も無くしてしまったので、アビラテロンとの併用はやめましょうということになっています。

ラジウム223は基本的に骨転移の治療薬であり、肝臓や肺に転移のある方には使用できません。リンパ節転移も3センチ以下であれば使用する場合もありますが、大きいリンパ節転移では使えません。この治療は、毎月１回　６カ月実施するので、その間、PSAはほとんど下がらず、むしろ少しずつ上昇するので、病状の進行が早い人には向いているとは言えません。効果のありそうなタイミングを逃さぬよう、うまく使う必要がありそうです。

● 抗がん剤を優先した方が良い場合

抗がん剤を優先すべき症例

- ◆ 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
- ◆ 神経内分泌がん

最初の基本となるホルモン療法が全然効かないとか、一時効いてもすぐに悪くなってしまったような方は、早めに抗がん剤の使用を考えるべきでしょう。また、症状が強い方、PSAの上昇が速い方、内蔵転移のある方にも抗がん剤の使用をお勧めします。PSAがあまり高くないのに、画像上で悪化している場合もホルモン治療は難しくなります。早く抗がん剤にいったほうが良いでしょう。がん遺伝子検査で遺伝子異常が見つかった方、また特殊な神経内分泌がんで、ホルモン療法が効かない方は抗がん剤を優先すべきと考えています。

患者さん向けの書籍も出していますので（よくわかる最新医学「前立腺がん」：赤倉功一郎 著）興味のある方はどうぞご覧ください。　（要約：大嶌巌）