



前立腺がんの治療選択と薬物療法について

丸山 寛 先生 北海道がんセンター 泌尿器科 病棟診療部長

本日は、前立腺がんの治療法に少し触れてから、薬物療法(内分泌療法)を中心にお話させていただきます。

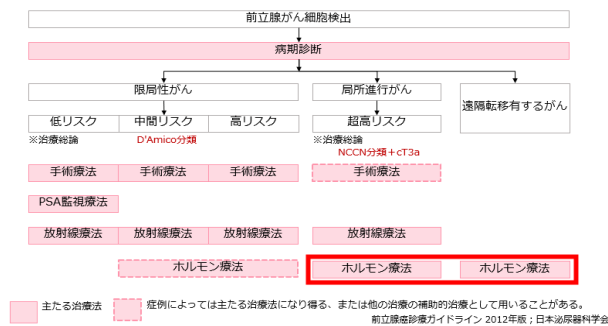
前立腺がんの治療法

前立腺がんの治療法ですが、限局がんであれば監視療法、手術療法、放射線療法という選択肢があります。近年は手術と放射線治療はほぼ同等の成績だと言われています。これらの治療法の選択の際に、最も基本的なのはがんのステージ(病期)ですが、治療法を決定する要因は、病期以外にもPSA、グリーンスコア(生検によって分かるがんの悪性度)も含め、総合的にリスク分類を決定します。

手術では、近年はダヴィンチというロボットを使うやり方がメインになってきました。北海道がんセンターでは、2014年にダヴィンチが導入されました。ダヴィンチは米国製ですが、最近では国産の手術支援ロボット「hinotori」も使われ始めています。

前立腺がんの初期治療アルゴリズム

局所進行がん、遠隔転移がんにおいては、ホルモン療法が主たる治療法として推奨されている



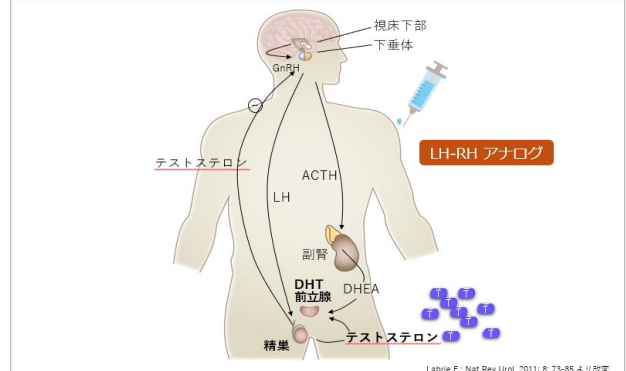
病状がさらに進行し、転移があるような場合には、全身的治療ということで、ホルモン剤や抗がん剤を使った薬物療法が行われます。

アンドロゲン除去療法 (ADT)

男性ホルモン(アンドロゲン)の1種であるテストステロンは、脳の視床下部から精巣、副腎に指令が出て作られます。このテストステロンによって、前立腺

のがんが増殖し悪化します。そこでこの指令を断ち切るために、男性ホルモンを抑制することがホルモン療法の基本的な考え方で、これをADT(アンドロゲン除去療法)と呼んでいます。LH-RHアナログという徐放薬を肩またはお腹に注射をし、長期間アンドロゲンの産生を抑制します。

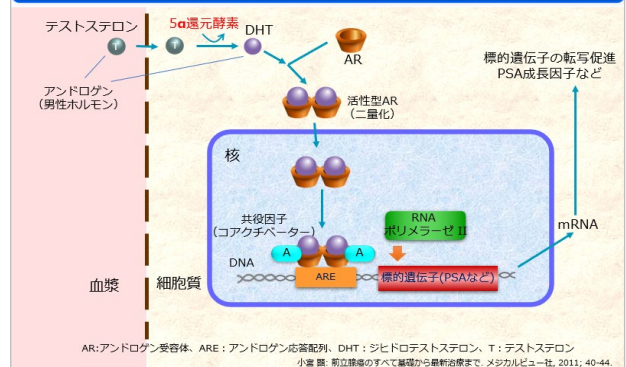
ホルモン治療の作用メカニズム



LH-RHアナログは、リュープリン、ゾラデックスというアゴニスト(作動薬)と、ゴナックスというアンタゴニスト(拮抗薬)の注射がメインとなっています。しかし、今後はレルゴリクス(アンタゴニスト)という経口薬が登場するかもしれません。北海道がんセンターでこの治験をやっていましたが、効果は注射薬と遜色なく、心血管系の副作用は少ないということが分かりました。

前立腺がん細胞は男性ホルモンで育つ

ARシグナル伝達の機序

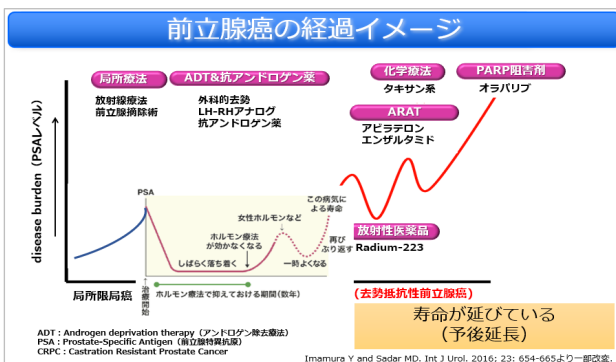


なぜ男性ホルモンが前立腺がんを悪化させるのかということですが、血中を流れてきたテストステロンが前立腺がん細胞に取り込まれると、5α還元酵素(リダクターゼ)が関与して、強いアンドロゲンであるジヒドロテストステロン(DHT)に変わります。これがアンドロゲンレセプター(AR)という受容体にくっついてがん細胞の核内に入って、どんどんがん細胞を増殖させる信号を出すからです。通常は「前立腺がんは男性ホルモンを餌にして育つ」と説明しています。

DHTとAGA(男性脱毛症)、前立腺がんの関係

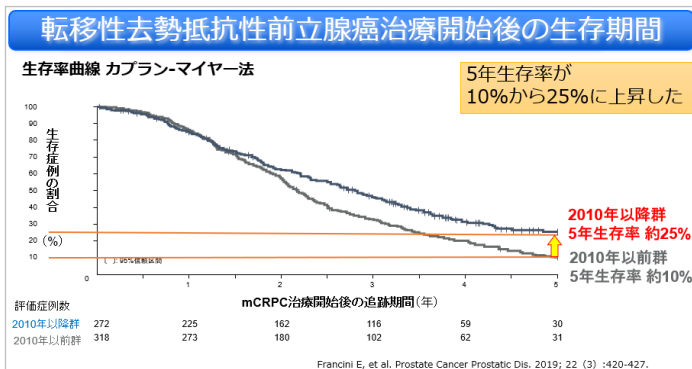
AGAとは「Androgenetic alopecia」の略で男性型脱毛症で、DHT(ジヒドロテストステロン)が一番の原因だと言われています。前立腺には、DHTのもとになる5α還元酵素(リダクターゼ)がありますが、前額部から頭頂部の毛乳頭細胞にもこれがあるからです。5α還元酵素阻害薬がDHTの産生を押さえるのでAGAの治療薬になります。しかしこれはまだ保険が通っていません。薄毛のタイプが前立腺がんの悪性度と関係しているのではという論文も出ています。DHTがAGAと前立腺がんの両方に関与しているのは、間違いない事実だと思われます。

前立腺がんの経過と生存率曲線



ホルモン療法 (ADT) を始めるとPSAは下がり、しばらく落ち着きますがやがて上がってきます。従来から使われているヴィンテージ薬を使えば (or 別のものに替えると) PSAは一旦下がりますが、また上がってしまいます。以前はこのあたりから手詰まりとなり、抗がん剤ぐらいしか残っていなかったのですが、近年はかなり状況が変わりつつあります。複数の新規ホル

モン薬(ARAT)や放射性医薬品、後でお話するPARP阻害剤などの新しい薬の登場によって、以前より確実に寿命が伸びています。



2010年以前に治療された方と、2010年以降に治療された方の5年生存率を比べると、前者は10%でしたが、後者では25%に上昇しています。

ではなぜこのように長生きできるようになったのでしょうか。従来からの内分泌療法では、LH-RHアナログの注射で体内の男性ホルモンを減らすわけですが、実際ががん細胞内の男性ホルモン (DHT) 濃度を測ってみると、5割から7割程度減らしたにすぎず、約3割の男性ホルモンががん細胞内に残っていることが分かりました。従来のヴィンテージ療法はそれなりの利点はあれど、やはりこれでは物足りなく、さらなる工夫が必要だということが分かってきました。

新規ホルモン剤 (ARAT)

そこで登場したのが新規ホルモン薬(ARAT)です。

前立腺癌で使用されるホルモン療法薬					
効能・効果	薬効分類	一般名	製品名	投与経路	
前立腺癌 (ただし、転移のある前立腺癌症例に対しては、他療法による治療の困難な場合に使用する。)	Vintage (ビンテージ) 前立腺肥大症・癌治療剤	クロルマジノン 酢酸エステル	プロスタール錠25mg	経口	
前立腺癌	前立腺癌治療剤	フルタミド	オダイン錠125mg	経口	
前立腺癌	前立腺癌治療剤	ピカルタミド	カンデックス錠80mg / カンデックスOD錠80mg	経口	
去勢抵抗性前立腺癌	前立腺癌治療剤	エンザルタミド アバルタミド、ダロラタミド	イクスタンジ錠* 40mg アーリーダ、ニムベクオ	経口	
去勢抵抗性前立腺癌	前立腺癌治療剤 (CYP17阻害剤)	アピラテロン 酢酸エステル*	ザイティガ錠250mg	経口	

ARAT: Androgen receptor axis targeted * プレドニゾロンを併用 (転移転移を有する前立腺癌) も適応あり

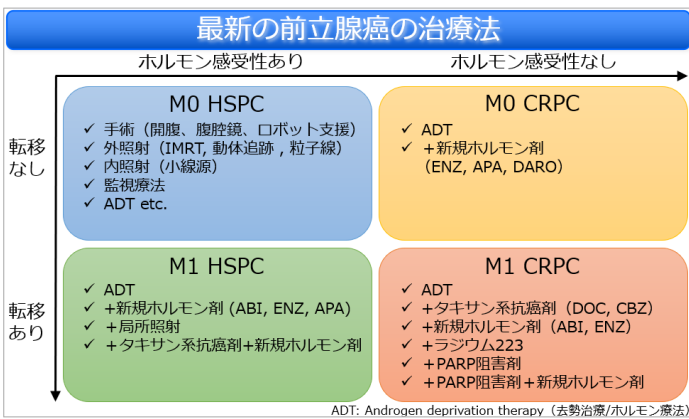
前立腺がんの中にテストステロンが入ってくると、5αリダクターゼの関与でDHTに変わり、アンドロゲン受容体(AR)にくっつきませんが、この結合を阻止し、ARの核内移行を抑制するのがエンザルタミド、アバル

タミド、ダロルタミドになります。

また、最近分かってきたことですが、前立腺の中でも、コレステロールからテストステロンが作られています。この合成に関わっているCYP17という酵素も同時に阻害し、男性ホルモンをとことん作れなくしようというのがアピラテロンという薬になります。

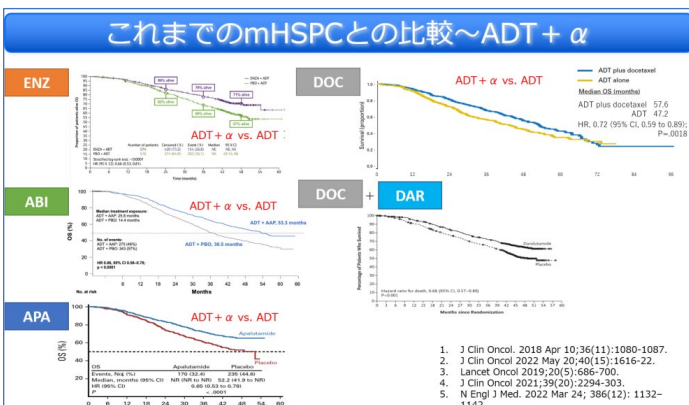
遠隔転移とホルモン感受性の有無

これらの薬を、それぞれどういう場面で使えばいいのか。転移の有無と、ホルモン治療に対する感受性の有無で、計四つの枠に分けて、それぞれどのような治療法があるのかをこのように整理してみました。



転移性ホルモン感受性前立腺がん(mHSPC)

ホルモン感受性に対しては、以前はADT (CAB) が普通でした。現在はADTに加えて、新規ホルモン薬 (ARAT)または抗がん剤を最初から投与して、はじめからガツンと叩いてしまうアップフロント治療が主流になってきました。昔は刀1本で戦っていたのが、現在は二刀流でやっつけようというイメージです。ところが最近また、新しい治療が承認されました。

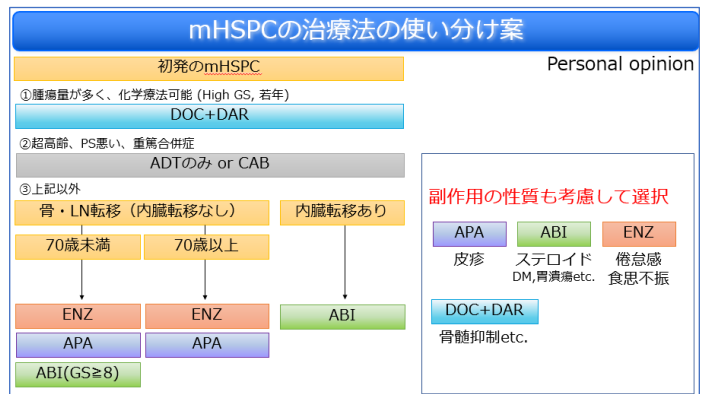


ADTにダロルタミドとドセタキセルをまとめて投与する三刀流(トリプレット)で、このほうがADT+ドセタキセルの二刀流より強力だという結果が示されました。

三刀流を使うのは、腫瘍量の多い患者さんが中心となりますが、化学療法の副作用に耐えられそうなお元気な方、お若い方に限られると思われます。

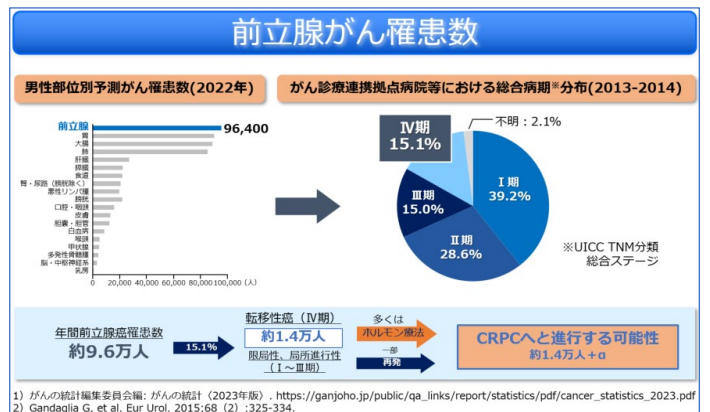
また逆に、超高齢だったり、合併症をお持ちの場合は、ADT(±抗アンドロゲン剤)を用いるヴィンテージ療法で良いかも知れません。

それ以外であれば、基本的に二刀流を優先させるのが今の標準的な考え方と言えます。薬の使い方をまとめると、概ねこのようになります。



転移性去勢抵抗性前立腺がん (mCRPC)

年間約9.6万人が前立腺がんと診断され、そのうちの15%、約1.4万人が転移性のがんです。最初はI期やII期であっても、長い年月が経つと再発もしくは転移してしまう方がおられます。そのような方も去勢抵抗性がんのIV期になる可能性があります。



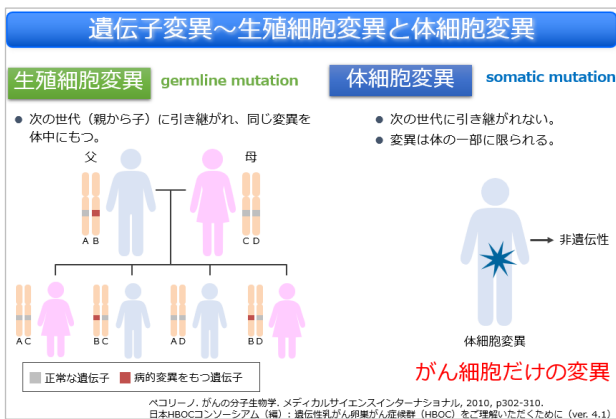
前立腺がんの5年生存率が10%から25%に改善さ

れた背景の一つは、新規薬剤を使えるようになったことですが、さらに今後効果が期待される薬剤にPARP阻害薬(オラパリブ)があり、この薬は遺伝子変異と深い関係があります。

前立腺がんにおける個別化治療

2015年、米国のオバマ元大統領が「プレジジョンメディシン」という精密(個別化)医療を唱えました。患者の細胞を遺伝子レベルで分析し、それぞれの患者に適切な治療(投薬)を行うという考えです。

遺伝子の変異には、親から子に一定の割合で引き継がれる生殖細胞変異と、各個人のがん細胞に限定される体細胞変異があります。



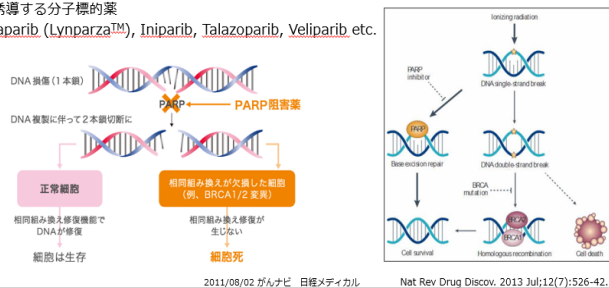
前立腺がんの患者さんで生殖細胞変異がある人では、BRCA2遺伝子変異が44%、BRCA1変異が7%です。前立腺がん患者全体で生殖細胞変異のある人は10%程度、その半分はBRCA変異となっています。BRCAは遺伝性乳がんや卵巣がんの遺伝子として有名ですが、前立腺がんにも関りが深いのです。

DNA修復遺伝子

DNA修復遺伝子の分子標的薬 (PARP阻害剤)

● PARP (poly [ADP]-ribose polymerase) 阻害薬

BRCA1/2遺伝子等の機能不全により癌化した細胞に対して、特異的に細胞死を誘導する分子標的薬 Oraparib (Lynparza™), Iniparib, Talazoparib, Veliparib etc.

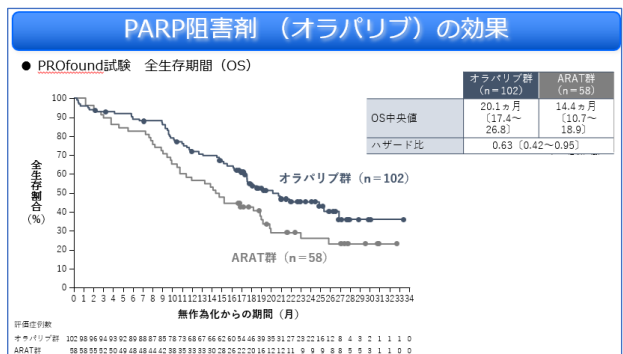


DNAは2本鎖の螺旋構造になっていて、放射線など様々な原因でDNAに傷がつきます。通常頻繁に生じている1本鎖の損傷は、PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) が修復してくれており、2本鎖の損傷を修復するのは相同組換え修復関連遺伝子であるBRCAが担っています。

もし前立腺がん細胞の遺伝子に傷(1本鎖切断)が生じ、なんらかの形でPARPが働かなければ、不完全な分裂により2本鎖切断を生じてしまいますが、この時BRCA遺伝子が正常に働いておれば修復が可能です。BRCA遺伝子に変異がある場合はDNAの修復が出来ず、がん細胞が死んでしまいます。

PARP阻害薬

こうした機序に基づいて、人為的にPARPの働きを止めたのがPARP阻害薬です。PARPの働きが止まっても、BRCA遺伝子が正常であれば特に問題はないのですが、BRCA遺伝子に異常があれば修復が働かないので、がん細胞を死滅させる効果があるわけです。



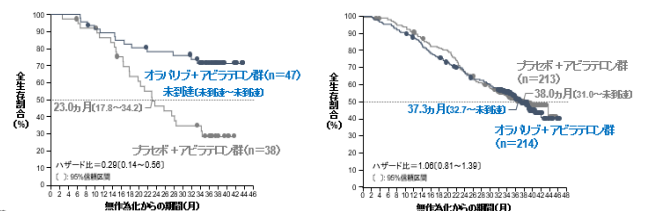
この図は オラパリブ(リムパーザ)とARAT (アビラテロンorエンザルタミド) を比較した試験結果ですが、オラパリブのほうが生存期間を有意に延長しました。

PARP阻害剤 (オラパリブ) の効果

● PROpel試験: オラパリブ+ABI vs. プラセボ+ABI 全生存率 (OS)

BRCA変異陽性集団

BRCA変異陰性集団



次に、アビラテロンとオラパリブの同時使用を評価する試験が行われましたが、BRCA遺伝子変異がある場合は、アビラテロン単独よりもオラパリブ併用のほうが生存率を延長させることができました。これは最近承認され、すでに使えるようになっています。

今後期待される治療

1・その他のPARP阻害薬

PARP阻害剤で現在承認されているのはオラパリブですが、まだいくつかその他の候補があります。「ルカパリブ+エンザルタミド」や「ニラパリブ+アビラテロン」といった臨床試験も行われており「タラゾパリブ+エンザルタミド」の試験は当院でも行っていました。

2・AKT阻害薬

PTENというがん抑制遺伝子と関連するAKTという分子があり、それを阻害することでがんの増殖を抑えるカビバセルチブという薬があり、ドセタキセルとの組み合わせで試験が始まっており、これは私が担当しています。

3・PSMA治療

ルテチウム(Lu)-PSMA治療についてもお話しておきます。PSMAとは前立腺特異的膜抗原というもので、PSAとは全く違うものです。

PSMAは、前立腺がん細胞以外にはほとんど出現しないので、これを標的にして、放射性物質であるルテチウムをくっつけた医薬品を注射で届けてやると、前立腺がんの細胞内に入り込み、放射線でがん細胞だけをやっつけるというものです。ご存じの方もおられるかもしれませんが、西郷輝彦さんが、オーストラリアに行って受けられた治療がこれになります。

これは、Lu-PSMA療法とカバジタキセルを比較した試験結果ですが、生存率曲線はかなり似たような形をしています。カバジタキセルも非常によく効く抗がん剤ですが、それとほぼ同等の効果があるということです。ただPSMAはすごく良く効くという期待がありましたが、がんを治してしまう魔法の薬ではなかったということになります。

さいごに

本日のまとめのスライドを引用しておきます。

まとめ

- ▶ ホルモン療法メカニズムと進行状況による前立腺癌の分類
 - ・アンドロゲン合成しない、DHTを受容体に結合させない薬剤 (ARAT)
 - ・「ドセタキセル前後」から「遠隔転移と去勢感受性による2軸4象限」へ
- ▶ 転移性去勢感受性癌(M1 HSPC)の治療法アップデート
 - ・最初にガッツと叩く治療法が主流になりつつある
 - Upfront ARAT (二刀流)、さらに抗がん剤を加えてTriplet (三刀流)
- ▶ 転移性去勢抵抗性癌(M1 CRPC) の治療法アップデート
 - ・抗がん剤、ARATにより生存率延長効果がある
 - ・遺伝子検査による精密治療 (個別化治療) が始まった
 - ・今後はPSMA治療、分子標的薬などの新治療に期待

(要約：中塚麻美)

