



進行前立腺がん治療における PSA検査の落とし穴と画像診断

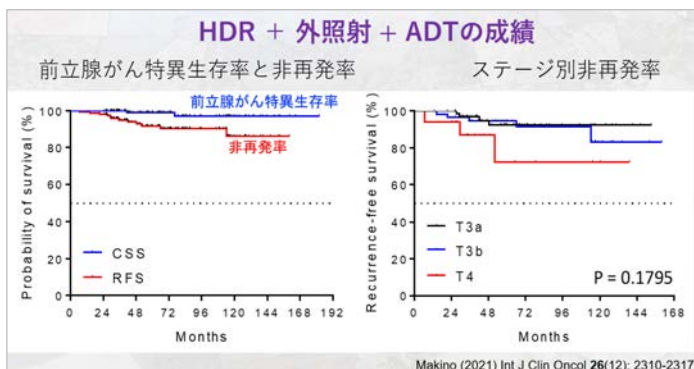
溝上 敦先生 金沢大学附属病院 泌尿器科 教授

今日の話ですが、前半は組織内照射（HDR）の紹介と画像診断の重要性について、後半は新ガイドラインの薬物療法について私見を述べさせていただきます。

局所進行がん（浸潤がん）の治療：HDR

精嚢浸潤や膀胱浸潤のある超高リスクの前立腺がんでは、私達は手術よりHDR（高線量率組織内照射）をお勧めしています。

HDRは究極の寡分割照射で、前立腺に13Gyの組織内照射を1回だけ行い、さらに外照射（2.2Gy x 20回）を加え、計100Gy相当（外照射換算）の線量で完治を目指します。精嚢や膀胱に浸潤を有する超高リスクがんの場合には、手術をしても7～8割が再発するので、まずはホルモン療法でがんを小さくしてから、浸潤のある臓器にも針を刺しHDRを行います。ホルモン療法は約2年間続きます。HDRの治療成績はとてよく、精嚢浸潤が明らかなT3bでも、8年後の非再発率は約90%です。膀胱浸潤あるいは直腸浸潤が明らかなT4でも、約70%が再発していません。この治療成績は専門医も驚くほどです。



症例から知る画像診断の重要性

PSAは非常に重要ですが、PSAだけを頼りすぎるべきではありません。「Bone Navi」というソフトを使うと、転移がある場所は赤く表示され、BSIという数値で骨転移を定量化することが可能となります。

症例 1



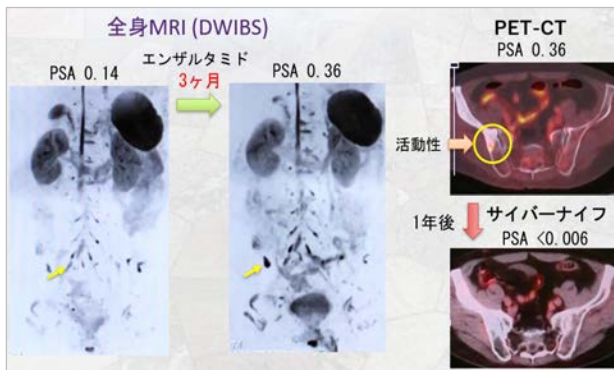
この方は他病院から紹介された患者さんですが、当初PSAは808、BSIは1.54%でした。ホルモン療法はアピラテロン（ザイティガ）を使用し、PSAの最低値は4以下になりましたが、再度60.9まで上昇。その時のBSIは0.91%、赤い部分も少なくなっていますが、PSAが最低値の時に骨シンチを撮っていなかったため、骨転移が改善したのか悪化したのか良くわかりません。貧血が進行し血小板の数値も落ちていたので、どこかおかしいのではとDWIBS(全身MRI)を撮ってみると、すべての骨に転移が広がるびまん性(骨梁間型)骨転移であることが判明し(上図右側)、抗がん剤治療を行いました。

骨シンチで一見良くなっているようでも、実際は悪くなっていることがあるのです。

症例 2

PSAが29、骨シンチで左右の骨盤転移が見られました。CAB療法を行った後に再燃したため、エンザルタミド（イクスタンジ）で、PSAは一旦0.006まで下がり、やがて0.14に再上昇。この方はPSAが低いときにも骨シンチを撮っていたので、骨転移は悪化していないことがわかりました。全身MRI(DWIBS)でも大きな問題はありませんでした。

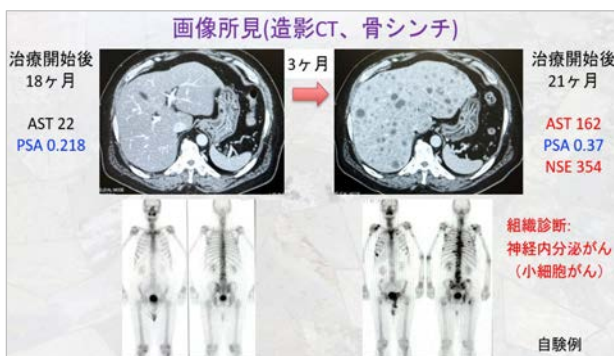
イクスタンジを3ヶ月間使い続け、PSAは0.36と以前の約3倍まで上昇。画像検査をしたところ、MRI・PET-CTで小さな活動所見がみつかりました。



サイバーナイフ（ピンポイント照射）で治療したところ、活動所見は消失しPSAは0.006まで下がりました。3年ほどこの状態で、イクスタンジで経過を見ている。このように、オリゴ転移（少ない転移）の早期発見でも、画像検査は役立ちます。

▶ 症例 3

診断時のPSAは820、グリソンスコアは9(5+4)。ADT(LH-RH製剤)とビカルタミドのCAB療法で、9ヶ月後にはCRPC(去勢抵抗性前立腺がん)に進行。新規ホルモン療法薬(ARSI)で効果が見られ、一年半後のCT、骨シンチで異常なし。しかし、2ヶ月後、肝機能が悪化。PSAは0.26と低かったので、新規ホルモン療法薬の副作用を疑い治療を中止。1ヶ月後、肝機能はさらに悪化。NSEやProGRPなど神経内分泌がん関連数値も上昇しており、CTと骨シンチで、複数の肝転移、肺転移、多発性骨転移が見つかりました。



3ヶ月前は肝臓はきれいで、骨シンチでも転移はありませんでした。ところが3ヶ月後、びまん性肝転移という、とても悪い状態になっていました。骨転移もあちこちに見られ、背骨だけでなく肋骨も黒くなっています。組織生検をしたところ、神経内分泌がんだったので、小細胞肺がんに合わせて、エトポシドやシスプラチンなどの化学療法を行いました。その後、徐々に

改善し肝転移もほとんど消失したように見え、しばらくは効果は続きましたが、残念ながら再燃しお亡くなりになりました。

PSAの落とし穴に落ちないために

CRPC（去勢抵抗性前立腺がん）での定期的な画像検査は重要です。PSAが低くても画像では悪化しているということがしばしばあります。イクスタンジ、サイティガ、ニューベクオ、アーリーダなどの新規ホルモン療法薬使用時は特に注意が必要です。画像検査によって、早期にオリゴ転移(1～3個の少数転移)を見つけることができれば、転移巣への放射線治療も検討できます。

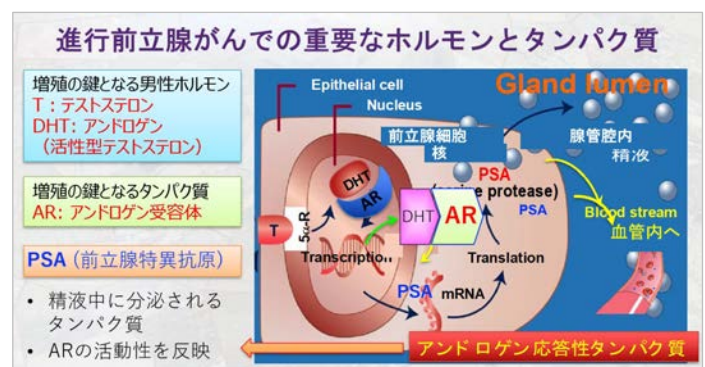
基本的にCRPCとなるまでは半年ごとに、CRPCになつてからは3～4ヶ月ごとに、また必要とあれば随時画像検査をすることが重要です。正しい経過観察のためには、PSAが最低値の時の撮影も欠かせません。

患者さんからも主治医に対し「画像検査はどうですか?」と尋ねてみてください。

アンドロゲンとPSA生成に関する基礎知識

前立腺がんの増殖には、アンドロゲン（男性ホルモンの総称：90-95%は精巣、残りは副腎から分泌）が関与し、これに結合するアンドロゲン受容体（AR）が重要な役割を果たしています。PSAは精液中に最も多く含まれ、様々な働きをしているタンパク質で、前立腺がんの診断に欠かせません。

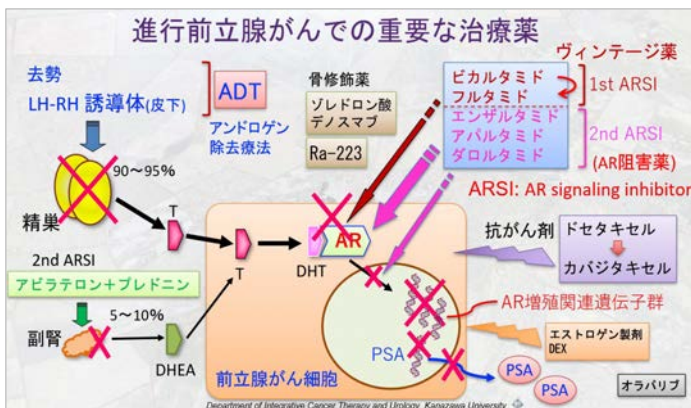
アンドロゲン（DHT）がアンドロゲン受容体（AR）に結合すると、ARが活性化され細胞の核内でPSAのDNAに結合、これによりDNAはmRNAに変換され、PSAが生成されて精液中に放出されます。



その一部が前立腺組織から血管に漏れ出て血清PSAとして検出され、これを便宜的に前立腺がんの腫瘍マーカーとして利用しています。PSAはARの活動性を表す指標であり、アンドロゲンの増減によりARの活性とPSA分泌は連動しています。アンドロゲン感受性CRPCでは、ARが再活性化しPSAが多く分泌されます。アンドロゲン非依存性CRPCでは、前立腺がん細胞の数が増えてPSAが上昇していると考えられます。

進行前立腺がんの治療薬

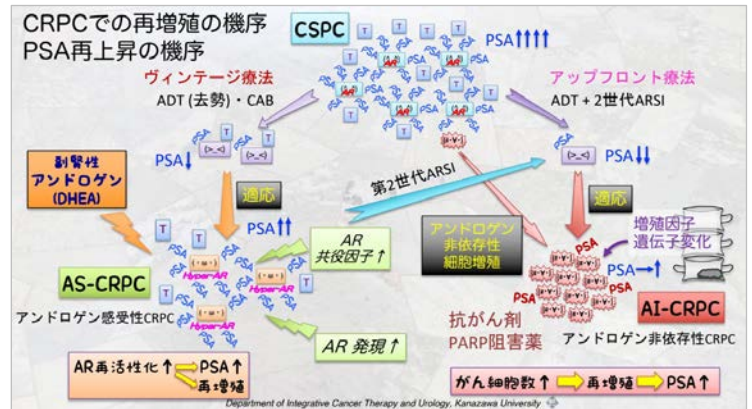
進行前立腺がん治療の基本は、手術による去勢（精巣摘除術）やLH-RH誘導體（リュープリン、ゾラデックス、ゴナックス等）の皮下注射であるADT（アンドロゲン除去療法）です。精巣に作用して男性ホルモンを完全に除去します。過去には、AR(アンドロゲン受容体)とアンドロゲンとの結合を軽く阻害する抗アンドロゲン薬（ビカルタミド、フルタイド）もあり、これらも第1世代のARSI（アンドロゲン受容体阻害薬）と言っても良いのですが、新ガイドラインではヴィンテージ薬と呼ばれています。



もうひとつは第2世代のARSI（新規ホルモン療法薬）で、エンザルタミド（イクスタンジ）、アパルタミド（アーリーダ）、ダロルタミド（ニューベクオ）です。これらはARの活性をほぼ100%阻害します。これらの薬の利点は、ARの核内移行を阻害しDNAとの結合も阻害することです。また、副腎からのアンドロゲンの合成を完全に阻害するアピラテロン（ザイティガ）もあります。それらが効かなくなった場合、ドセタキセルやカバジタキセルなどの抗がん剤が使われます。ヴィンテージ薬のエストロゲンやデキサメタゾン

（ステロイド）を使うこともあり、最近では遺伝子変異に応じてオラパリブを使うこともあります。

CRPCの比較：ヴィンテージ vs アップフロント



同じCRPC（去勢抵抗性前立腺がん）と言っても、ヴィンテージ療法が効かなくなった時（図左側）と、新規ホルモン療法が効かなくなった時（図右側）では、その機序とCRPCの状態はかなり異なります。

ADT+ビカルタミドなどの抗アンドロゲン薬によるヴィンテージホルモン療法では、精巣からのアンドロゲンは完全にブロックできますが、副腎からのアンドロゲンは微量ながら残っています。ARは非常に活性化され感受性が高まり、少量の副腎アンドロゲンでも刺激されて核内に入り、PSAを再分泌させ増殖を促進し、AR増殖関連遺伝子の変化から、がんは悪い形になり始めます。この状態はCRPCに違いありませんが、まだ次の新規ホルモン療法薬（ARSI）が使えるアンドロゲン感受性CRPCだと考えています。

ADT+新規ホルモン療法薬（ARSI）を早期から使用する治療法は、アップフロント療法と呼ばれていますが、強力な新規ホルモン療法薬を使うと、精巣からのアンドロゲンは完全に排除され（ザイティガを使えば副腎からの生合成も抑制される）、ARとアンドロゲンの結合もブロックできるので、ARはほとんど核内に入れず、がん細胞はARの支配からほぼ完全に逃れてしまいます。しかし、この状態でもCRPCになったということは、がん細胞そのものの増殖を意味します。増殖関連遺伝子の変化は強くなり、がんの性質は悪くなりやすくなります。この状態はアンドロゲン非依存性のCRPCと考えられます。

薬物療法の流れはどこに向かうのか

CSPC（去勢感受性前立腺がん）にADT（CAB）などのヴィンテージ療法をすれば、やがてARが活性化しアンドロゲン感受性のCRPC(去勢抵抗性前立腺がん)となるが、引き続き新規ホルモン療法薬(ARSI)による治療が可能となる。他方、始めから新規ホルモン療法薬を使用すれば、いずれアンドロゲン非依存性のCRPCとなる。こうなると新たな新規ホルモン療法薬も効きにくく、基本的には抗がん剤にならざるを得ない。ただし遺伝子変異が適合すれば、オラパリブなどのPARP阻害薬が効くと思われる。ヴィンテージ治療でも、早期から新規ホルモン療法薬を使うアップフロント療法でも、最終的にここに行き着いてしまいます。

薬物療法の変遷

去勢感受性前立腺がん（CSPC）に対して、従来はADT（CAB）から始まるヴィンテージ療法が一般的でした。CRPC(去勢抵抗性前立腺がん)になるとフルタミド、女性ホルモン薬、次は抗がん剤（ドセタキセル）という流れです。



2014年に新規ホルモン療法薬のエンザルタミド、アビラテロンが登場し、ドセタキセルの前に使われるようになりました。その後、次々に新規ホルモン療法薬が現れ、日本全国でフルタミドの使用が減少しました。再燃したらすぐに新規ホルモン療法薬を使用する流れとなり、2018年には、未治療の前立腺がんに対しても、強力な新規ホルモン療法薬を使うアップフロントが推奨されています。

黄色の矢印はアンドロゲン感受性CRPC（AS-CRPC）で、赤色の矢印はアンドロゲン非依存性CRPC（AI-

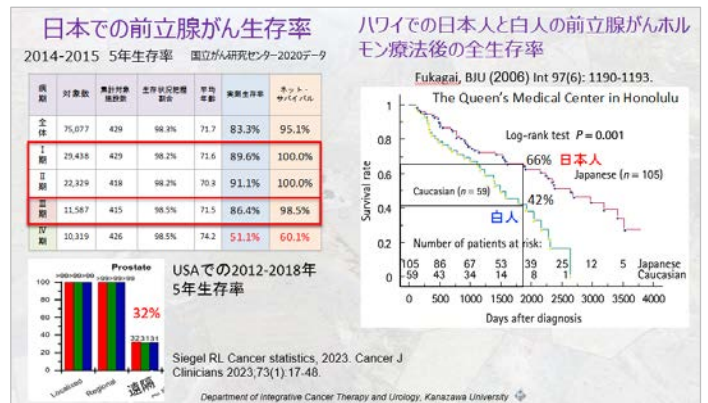
CRPC）です。

アップフロント療法では、最初のアンドロゲン感受性CRPC（AS-CRPC）がわからなくなります。アップフロント療法の方がCRPCになるまでの期間が長く、寿命が延びると言われますが、私はアップフロント療法は、世界では最適な方法かも知れないが、本当に日本で通用するのか、疑問に思います。

日本人のホルモン療法の特性

日本では、新規ホルモン療法薬（ARSI）がない時代でも転移性がんの5年生存率は50%以上。アメリカでは、新規ホルモン療法薬（ARSI）導入時期を含めても32%と低水準でした。

昭和大学の深貝教授の統計解析では、ホルモン療法への反応が白人と日本人では大きく異なり、5年生存率は日本人で60%強、白人は42%と、通常ホルモン療法が日本人に良く効くことが示されています。



また、日本には医療保険制度があります。保険がない場合、造影剤を使用したMRI検査は40万円に上ります。生検の前にMRIを使う日本のやり方はアメリカではできません。さらに、海外では2種類目の新規ホルモン療法薬は使用できない国も多いようですが、日本では使用可能です。これらにより、日本の泌尿器科医は、あきらめずに様々な治療法を試すことができます。この違いはとて大きいです。

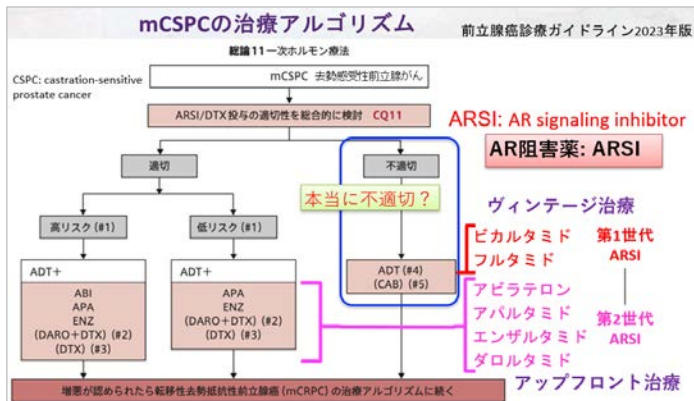
前立腺癌診療ガイドライン2023年版に関して

➤ mCSPCの治療アルゴリズム

(転移性去勢感受性前立腺がんの治療について)

ビカルタミド、フルタミドはヴィンテージ薬と言わ

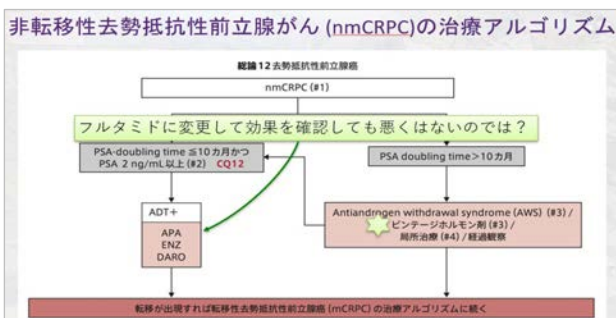
れていますが、第1世代のARSIと言っても良いでしょう。アピラテロン、アパルタミド、エンザルタミド、ダロルタミドは第2世代の新規ホルモン療法薬です。



新ガイドラインのmCSPC（去勢感受性前立腺がん）の治療アルゴリズムについて、私が同意できないのは適切/不適切という言葉使用です。新規ホルモン療法薬を使える人は適切であり、使えない人は不適切である。つまり従来のVINTEGESをほぼ否定している表現なので、不快に感じてしまいます。

➤ nmCRPCの治療アルゴリズム

(非転移性去勢抵抗性前立腺がんの治療について)



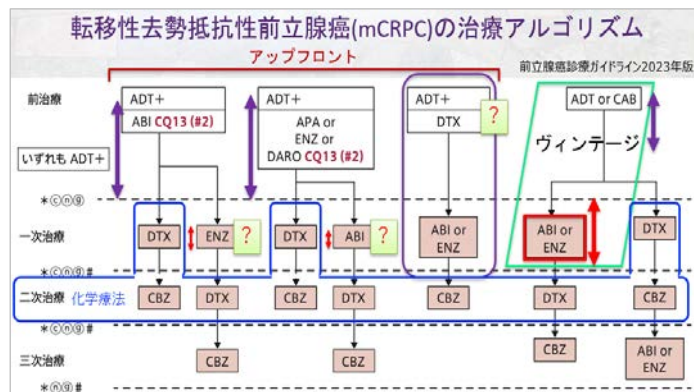
新ガイドラインにおいて、PSAが2倍になるのが10ヶ月以上であればVINTEGES薬を使えるが、10ヶ月未満なら、最初から新規ホルモン療法薬を使うことが明白な根拠なく推奨されています。日本では、従来からフルタミドを使っており、その効果の確認が不足しています。倍加時間だけが重要ではないと思います。

➤ mCRPCの治療アルゴリズム

(転移性去勢抵抗性前立腺がんの治療について)

新ガイドラインでは、再燃した場合、アピラテロンの後ならエンザルタミドを、エンザルタミドの後ならアピラテロンを使用するよう弱く推奨されています。し

かし後に用いる薬はあまり効かず、次の薬はドセタキセルになりがちです。



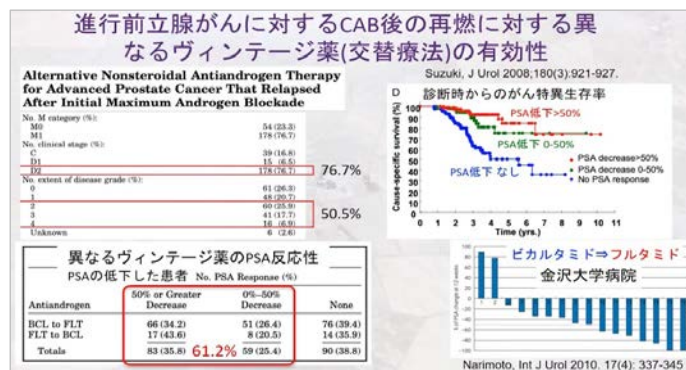
新規ホルモン療法薬（ARSI）ではCRPC(去勢抵抗性前立腺がん)になるまでの期間はかなり延ばせます。従来のVINTEGES療法はCRPCまでの期間は短いですが、その後、新規ホルモン療法薬を使用できます。新規ホルモン療法薬は保険適用ですが、VINTEGES薬との価格差は桁違いです。化学療法以外の治療ができる期間は総合的に大差はないので、最初の治療はVINTEGESで十分だと思われそうですが、ガイドラインではVINTEGES療法は推奨されておりません。

■ 新ガイドラインの疑問点

- アップフロント療法は本当に有効なのか？
- 臨床試験は我国の実臨床に即しているのか？
- アップフロント療法で再燃すれば、次は抗がん剤？
- 新規ホルモン療法薬の経済性に問題はないか？

■ VINTEGES療法も捨てたもんじゃない

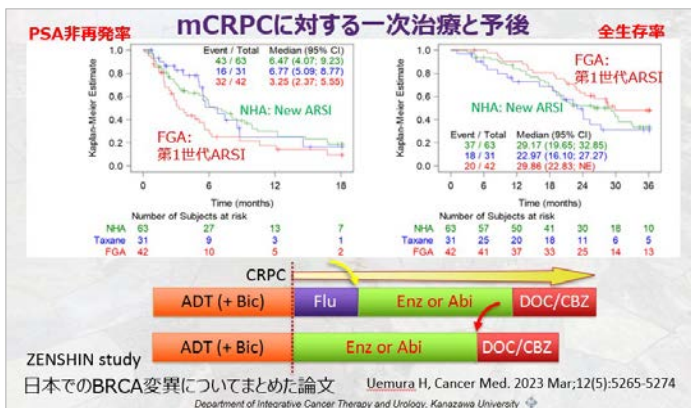
➤ その1



これは鈴木先生(東邦大学)の調査ですが、転移性の前立腺がん患者が70%以上（内半分が高腫瘍量）と

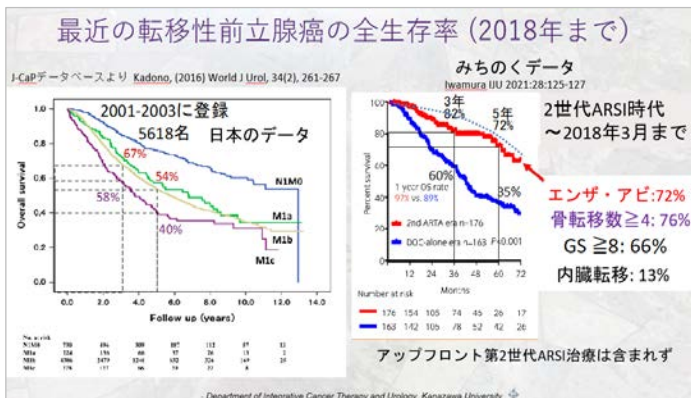
いう状態で、ビカルタミドの後にフルタミドという交替療法（その逆も含めて）の効果を調べてみたら、PSAが下がった患者さんが60%以上おられ、その方たちのがん特異生存率は明らかに良かったという内容です。金沢大学でも調べてみたところ、ビカルタミドをフルタミドに切り替えると、8割の方のPSAが下がりました。つまり、ビカルタミドとフルタミドのヴィンテージ交替療法は悪くないと言えるわけです。

➤ その2



これはBRCA遺伝子変異を調べたZENSHIN研究のサブ解析です。緑の線は最初から新規ホルモン療法薬で治療した患者さん、赤の線はフルタミド交替療法後に新規ホルモン療法薬に切り替えた患者さんです。新規ホルモン療法薬で非再発の割合が高いのは、いわば当たり前ですが、全生存率は逆転しています。弱い薬剤から段階的に使用した方が、全生存率を延ばせる可能性があるということなのです。

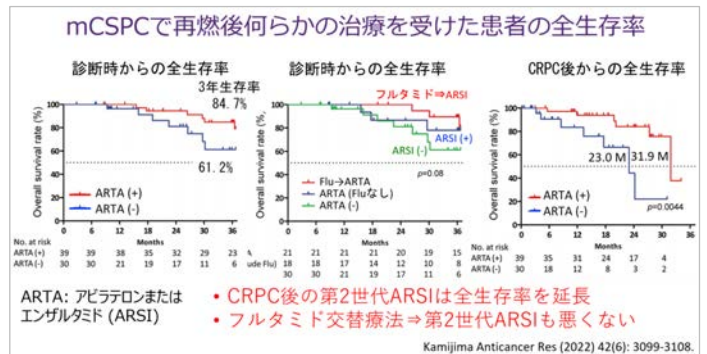
➤ その3



次は5,000人以上の日本人患者の生命予後を見た非常に重要なJ-CaPのデータです。黄色い線が骨転移を伴う前立腺がん、5年生存率は54%です。これに対

して東北地方のみちのくデータというものがあります。2018年のデータなので、新規ホルモン療法薬を使った人は7割ほどいたようですが、アップフロント治療は含まれておりません。5年生存率は72%と非常に良好です。この結果からは再燃後に新規ホルモン療法薬を使用するのは悪くないと考えられます。

➤ その4



これは骨転移の指標であるBSIの有用性を検証するための全国規模の多施設前向き観察研究の分析結果です。ヴィンテージ薬のみで治療をした患者さんと、新規ホルモン療法薬を使った患者さんがいたので、生存率の比較ができました。3年生存率は、新規ホルモン療法薬を使ったグループは84%なので、みちのくデータと似て良い結果でした。全生存率はフルタミドの後に新規ホルモン療法薬を投与したほうが、新規ホルモン療法薬単独投与を上回っており、フルタミド交替療法も悪くないと考えています。

まとめ

新ガイドラインで推奨するアップフロント療法を否定するつもりはありませんが、ヴィンテージ療法で十分な人もたくさんいると思います。大切なのは、個々の患者さんにとってどの治療が最も有効かを判断することです。そして患者さんの気持ちを考えて治療方針を決定すべきだと思いますし、同時に画像評価が極めて大事だと考えています。主治医と相談の上、納得のいく治療を選ばれるよう願っております。

(要約 林さえ子)