



進行前立腺がんの治療と薬物療法の現在地

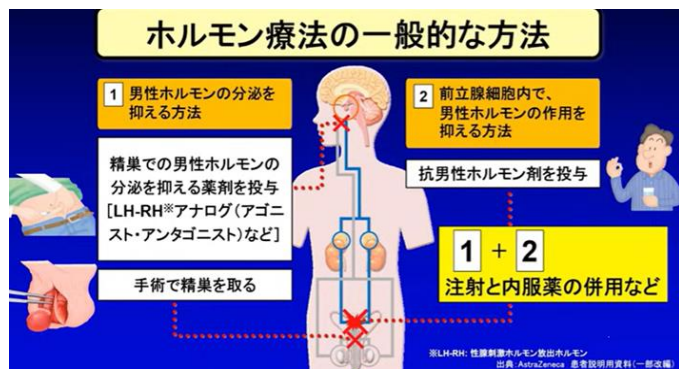
佐藤威文 先生 佐藤威文前立腺クリニック 院長

本日は、進行前立腺がんについて、薬物療法中心の話となりますが、集学的治療の一環として他の治療との組み合わせにも触れてみたいと思っています。

前立腺がんの罹患数は、現在約98,600人（男性がんで1位）で、年間約14,000人が亡くなっており、高齢者ほどその割合が高くなっています。

前立腺がんも、遠隔転移があれば厳しいがんになりますが、2008年の5年生存率は約40%でしたが、治療の進歩と共に年々生存率は改善し、2023年には50%を超えています。ここにも、薬物療法で悩んでいる患者さんもおられると思うのですが、粘り強く治療に取り組んでいただくと、今後、新たな治療選択肢の出現も十分ありうると思います。

前立腺がんのホルモン療法



前立腺がんの薬物療法はホルモン療法が中心で、大きく2つの方法があります。1つ目は、男性ホルモンの分泌を抑えるアンドロゲン除去療法（ADT）で、LH-RH注射薬や外科的に精巣を摘出することです。2つ目は、男性ホルモンの作用を抑える方法です。経口の抗男性ホルモン薬を使用し、がん細胞内で男性ホルモンの働きを抑制します。これら2つを併用する治療は**CAB療法**と呼ばれています。

前立腺がんの患者さんは、次の4つのカテゴリーのいずれかに該当します。属するカテゴリーによって、

治療法が変わります。

前立腺癌における病態の分類		
	男性ホルモンの抑制: 効果あり	男性ホルモンの抑制: 効果なし
遠隔転移:なし	1 転移(無) 去勢抵抗性(無)	2 転移(無) 去勢抵抗性(有)
遠隔転移:あり	3 転移(有) 去勢抵抗性(無)	4 転移(有) 去勢抵抗性(有)

● 去勢抵抗性の有無
● 転移の有無 **2 x 2**

Eur Urol. 75:285-293, 2019 (modified)

アンドロゲン除去療法（ADT）でテストステロンの分泌が抑えられているにも関わらず、病状が進行する状態のことを**去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）**と言います。具体的にはテストステロン値が50ng/dl未滿にもかかわらずPSA値が3回連続で上昇、最低値から50%以上の増加が2回確認されかつPSA値が2.0ng/mL以上、または、画像診断で増悪や新たな転移が認められた場合を指します。

[1] 転移のないホルモン感受性前立腺がん nmCSPC (nmHSPC)

「転位のない前立腺がんで、未治療の患者さん」及び「初期治療後に再発し、転移がまだ出現していない患者さん」がこのカテゴリーに該当します。

前者については、それぞれのリスクに応じて適切な治療で完治を目指します。この時点のホルモン療法としては、放射線療法（外照射や小線源療法）との併用が多く、非常に高齢で期待余命が短い方には、ホルモン療法単独でがんを抑える場合もあります。

2023年の診療ガイドラインでは、高リスク前立腺がんに対するトリモダリティ治療（ホルモン療法+密封小線源組織内照射+外照射）が取り上げられており、非再発率や全生存率の向上に効果があるとされ、エビデンスレベルが上がっています。

後者の場合には、アンドロゲンの分泌を抑える注射

薬 (ADT) が基本となり、これに経口の抗アンドロゲン剤を加えるCAB療法も広く行われています。継続的使用が一般的ですが、間歇療法を行う場合もあります。

ホルモン療法の種類

1 転移(無)
去勢抵抗性(無)

注射製剤 (ADT)

- GnRHアゴニスト
リュープロレリン酢酸塩 (リュープリン®、後*リュープロレリン)
ゴセリン酢酸塩 (ゾラデックス®) *後:後発品 (ジェネリック医薬品)
- GnRHアンタゴニスト デガレリクス酢酸塩 (ゴナックス®)

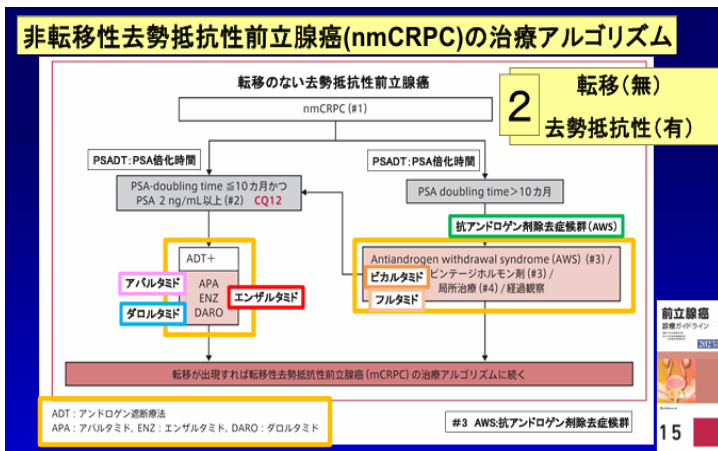
経口製剤

- 第一世代抗アンドロゲン剤
ピカルタミド (カソデックス®、後*ピカルタミド)
フルタミド (オダイン®、後*フルタミド)、クロルマジノ酢酸エステル

参考文献: 今日の治療薬2024 南江堂 東京

PSA再発 (生化学的再発) 後であれば、転位が見つからなくとも、小さな転移がどこかにあるかもしれないので、高精度の検査方法が使えるようになれば、属する分類が[1]から[3]に変わる可能性もあります。

[2] 転移のない去勢抵抗性前立腺がん nmCRPC



ホルモン療法が効かない去勢抵抗性になったものの、転移が見つからない患者さんがこの分類に該当します。

ダブルタイム (PSA-doubling time : PSA倍増時間) が10ヶ月以上の場合、これまでADT (アンドロゲン除去療法) のみであれば、抗アンドロゲン剤を追加し、すでに抗アンドロゲン剤を使っていたなら (CAB)、一旦使用を中止して、**AWS** (抗アンドロゲン剤除去症候群) の出現を試してみる方法があります。AWSとは、抗アンドロゲン剤の使用を中止した際に、一時的にPSAの値が低下する現象のことです。

抗アンドロゲン剤を、たとえばピカルタミド (カソ

デックス) からフルタミド (オダイン) に代える**交替療法**も、試してみる価値があります。

ダブルタイムが10ヶ月以下と短い場合は、第2世代の抗アンドロゲン剤 (新規ホルモン療法薬) であるエンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミドの使用が推奨されています。

ホルモン療法の種類 (転移の無い去勢抵抗性前立腺癌)

2 転移(無)
去勢抵抗性(有)

注射製剤 (ADT) 注射製剤を継続し、
経口製剤を変更・追加

経口製剤

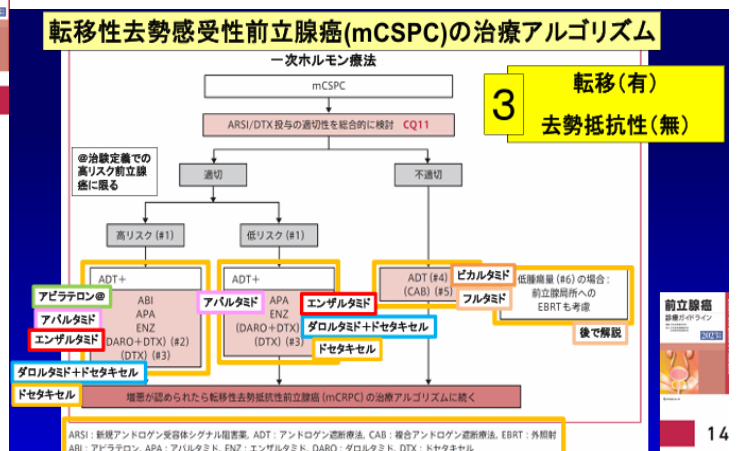
- 第一世代抗アンドロゲン剤の休薬 (AWS)
- 抗アンドロゲン剤変更 (抗アンドロゲン剤交替療法)
- 第二世代抗アンドロゲン剤 (ARSI / ARAT)
アパルタミド (アーリーダ®)
エンザルタミド (イクスタンジ®)
ダロルタミド (ニューベクオ®)
- エストロゲン製剤
エチニルエストラジオール (プロセキソール®)

参考文献: 今日の治療薬2024 南江堂 東京

また、プロセキソールなどのエストロゲン製剤は、女性ホルモン系の安価な薬で、古くから使われている経口薬です。心血管障害や深部血栓などの副作用が懸念されていたのですが、近年ヨーロッパで経皮吸収型の薬が使われ始めると、そのような副作用が少なくなり、有望な選択肢として見直されています。

患者さんの状態に合わせ、多様な選択肢を活用することが重要となってきます。

[3] 転移のあるホルモン感受性前立腺がん mCSPC (mHSPC)



このカテゴリーには、診断時に転移が見つかった患者さんも居られれば、初期治療後に再発し、その後転移が見つかった患者さんも居られます。新規薬剤 (第2世代の抗アンドロゲン剤) を早期から導入して、が

の進行を強力に抑える**アップフロント療法**が一般的になってきました。しかし、従来から行われている、ピカルタミドやフルタミドをアンドロゲン除去療法（ADT）と共に用いるCAB療法も使えるようになっていきます。

ホルモン療法の種類

3 転移(有)
去勢抵抗性(無)

注射製剤 (ADT)

経口製剤 ● 第一世代抗アンドロゲン剤(ピカルタミド・フルタミド)

● 第二世代抗アンドロゲン剤 (ARSI / ARAT)

アピラテロン* (ザイティガ®) *治験定義での内分泌療法未治療の高リスク前立腺癌に限る。3つの予後因子(1) Gleasonスコアが8以上、(2)骨シンチで3か所以上の骨転移あり、(3)内臓転移あり)のうち、2つ以上を有する。

アパルタミド(アーリーダ®)

エンザルタミド(イクスタンジ®)

ダロルタミド(ニューベクオ®)+ドセタキセル(下記): Tripletと総称

注射製剤 ● タキサン系抗がん剤

ドセタキセル(タキソテール®、後*ドセタキセル)

参考文献: 今日の治療薬2024 南江堂 東京

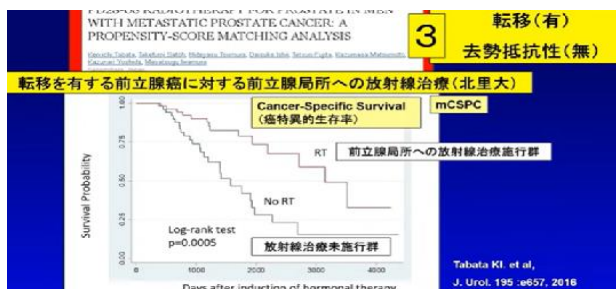
使用できる薬はこの図の通りですが、近年主流となってきたアップフロント療法にも、ADT（注射薬）と共に、アピラテロン、エンザルタミド、アパルタミドのいずれか2剤を用いる「ダブレット」の他に、ADT（注射薬）にダロルタミドとドセタキセルを加えた3剤併用の「トリプレット」も行われるようになってきました。

● 集学的治療の可能性

全身の治療である薬物療法と、放射線を用いた**局所の治療**および**転移巣への治療**をどのように組み合わせる治療戦略を立てるかが、このカテゴリーの患者さんの生存期間を左右すると思われます。

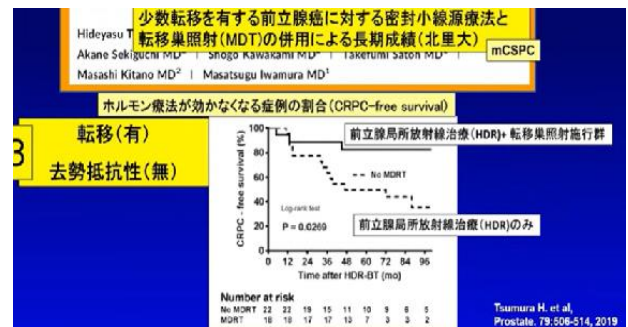
● 局所の治療

以前は専門医の間でも否定的な見解が一般的でしたが、HORRAD試験やSTAMPEDE試験で、前立腺局所への放射線治療が生存期間を延ばすことが示されており、我々の施設でも、転移が少ない場合には、前立腺局所に治療を加えることで、生存期間が延長することを確認しています。



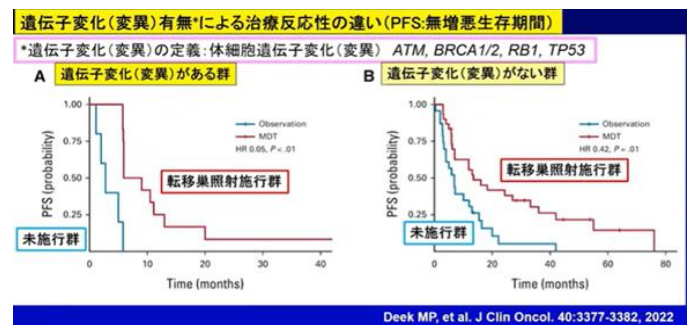
● 転移巣への治療

オリゴ転移（転移数が5個以下）に対して、**転移巣照射**（MDT: Metastatic Directed Therapy）を行うと、緩和的標準治療だけの患者さんより、全生存期間が優位に延長された（SABR-COMET試験）という報告が、2023年のガイドラインにも表記されています。



北里大学でも、イリジウムの高線量率組織内照射（HDR）に加え、転移巣にも放射線を照射すると、照射しなかった患者さんに比べて、3年以降で予後が大きく改善しており、前立腺の**局所の治療**に加えて、**転移巣への治療**も計画的に行うことが、重要であると考えられます。

手術後に転移が発生した患者（骨転移が3個未満）を対象とした米国のオリオール試験では、**体幹部定位放射線治療**（SABR, SBRT）を転移巣に行った患者と、行わなかった患者の間で、無増悪生存期間に明らかな差が確認されました。また、転移巣に放射線を当てた一部の患者では、Tリンパ球をはじめとする免疫応答が活性化していることが示されました。これらの免疫変化は、治療効果の予測に役立つ可能性があるかもしれないとされています。



またこの図は、オリオール試験とストンプ試験の長期追跡結果を示しますが、ATM、BRCA1/2、RB1、TP53といった予後の悪い遺伝子変異を持つ患者さんは、遺伝子変異のない患者さんより、治療成績が悪い

ことは明白ですが、たとえ遺伝子変異があっても、転移巣への放射線治療（赤線）は一定の治療効果があることを示しています。遺伝子変異の有無にかかわらず、患者さんは、転移巣照射（MDT）の恩恵を受けることができるわけです。

●放射線治療のアブスコopal効果

転移巣への放射線治療が効果を発揮する理由の一つにアブスコopal効果があります。

放射線治療は、がん細胞の破壊によって免疫応答を誘導し、その結果、照射範囲外の転移巣にも治療効果を及ぼす可能性があるという考え方です。この効果は近年注目されており、免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせで、相乗効果があるとも言われています。

免疫チェックポイント阻害剤とは、がん細胞が免疫の攻撃を避けるための「ブレーキ」作用を解除して、免疫が再びがん細胞を攻撃できるようにする薬剤で、すでに多くのがん種で使われており、前立腺がんでも使えないかとトライアルがなされているところです。

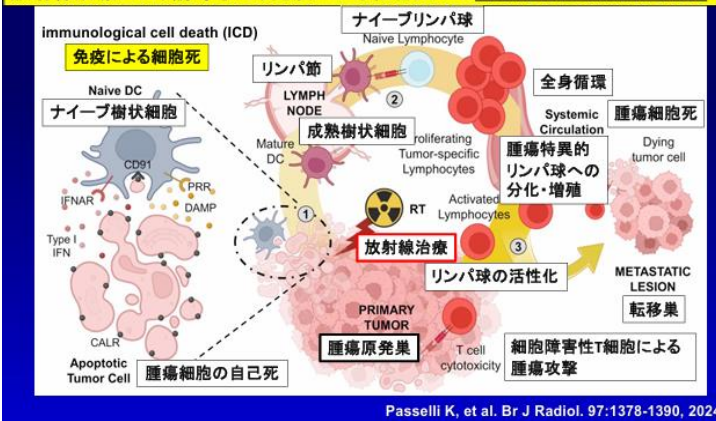
これにより、放射線が当たっていない転移巣にもTリンパ球が攻撃を行い、治療効果の広がることが期待されます。

この発表を行ったローザンヌ大学では、免疫を効果的に誘導するトリガーとして、低線量率密封小線源療法（LDR）を使用することで、腫瘍の状態を「COLD TUMORS」から「HOT TUMORS」へと変化させ、血流を正常化させるとともに、免疫細胞の腫瘍内への浸潤を促すことを目指しています。

北里大学でも、LDR治療を受けた患者さんの血液を3カ月ごとに解析した結果、活性化されたCD8のTリンパ球などの免疫細胞が、治療後半年以降に増加する現象が確認されています。さらにオーストラリアからも、高線量率組織内照射（HDR）が免疫チェックポイントのB7分子を発現させ、マクロファージが腫瘍に浸潤してがん細胞を攻撃する効果を報告しています。HDRによって腫瘍が免疫的に活性化された組織に変化することが示されています。

これらの研究は、転移を有する前立腺がんにおける局所および転移巣への放射線治療の有効性を示しており、現在進みつつある第2相・第3相試験によってさらに裏付けが強化され、今後の治療戦略で重要な役割を果たすことが期待されています。

放射線治療により誘導される免疫による細胞死: it's *in situ* vaccination effect



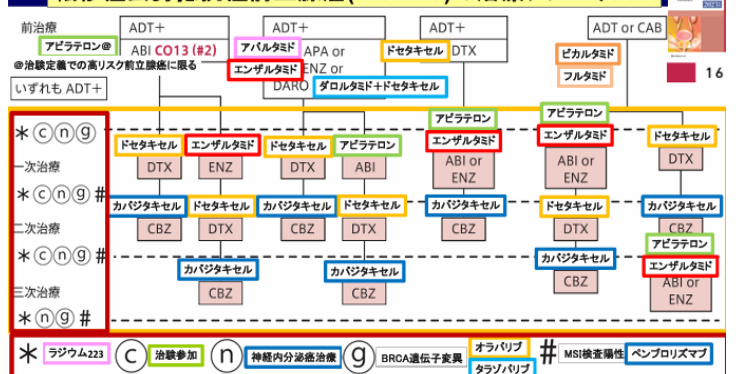
腫瘍は免疫に抵抗し、免疫が機能していても、がん細胞が増殖を続ける場合があります。このような対応として「腫瘍に対する免疫の誘導」に関する発表時に使われた図がこれになります。

がん細胞に放射線を照射すると、がん細胞が自己複製能力を失い死滅します。その際、がん抗原は免疫を担う樹状細胞に取り込まれ、「これは排除すべき物質」という信号として認識されます。樹状細胞はその情報をリンパ節内のTリンパ球に伝達すると、免疫応答が活性化され、がん細胞への攻撃が促進されます。

[4] 転移のある去勢抵抗性前立腺がん mCRPC

このカテゴリーの治療は、まだ使っていない薬剤をそれぞれの患者さんに合わせて繋いでいくことが重要となります。

転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)の治療アルゴリズム



大きく分かりやすく言えば、新規ホルモン製剤を使

い終わった後は、抗がん剤のドセタキセルやカバジタキセルを使うという流れになります。ただし、超高齢者に対しては、副作用リスク等を考慮し慎重に進める必要があります。

骨転移のある患者さんには、デノスマブ（ランマーク）やゾレドロン酸（ゾメタ）によって骨関連事象の抑制が行なわれます。放射性同位元素**ラジウム223**も内臓転移のない場合に有効であり、2024年、エンザルタミドとの併用で、生存期間を大きく伸ばすという報告もありました。

さらに、BRCA遺伝子変異がある患者さんには、**PARP阻害薬**（オラパリブ、タラゾパリブ）が適用されます。ただし、この遺伝子変異があるのは全体の15%前後と限定的です。

また**MSI-High**（高感度マイクロサテライト不安定性）の場合には、免疫チェックポイント阻害薬であるペンブロリズマブが使用可能ですが、これも適合するのは3%程度と少ないです。

このカテゴリーでは、患者さんの状態に合わせて、新薬や遺伝子検査を適宜活用することにより、生存期間の延長と生活の質の向上が期待されます。

●がん遺伝子検査

遺伝子変異を調べる検査は、ホルモン療法が効かず転移が進行した患者さんに対し、次の治療法を探るために行われます。日本では化学療法開始のタイミングが目安で、病理組織や血液検体を解析します。



保険適用のある遺伝子検査には、特定薬剤の適合を調べる単一遺伝子検査**コンパニオン診断**と、複数遺伝子を一度に解析する**がん遺伝子パネル検査**があります。

遺伝子変異のある患者さんは去勢抵抗性になるまでの期間も短いことが多いのですが、適応する薬が見つければ予後の改善に結び付けることが可能なわけです。

一方で、結果が出るまでに時間がかかる、検体の状態によってはうまくいかない、医療スタッフの負担が大きい、家族への遺伝可能性に関するカウンセリングなど、難しい問題もいくつかあります。

遺伝子パネル検査は、適切な治療を提供するための重要な手段であり、予後の改善も期待されるのですが、問題点の解決と実施体制の強化が求められています。

●PSMAリガンド療法

PSMA（前立腺特異的膜抗原）をターゲットにした核医学治療のことです。ルテチウムを用いた治療は、現在、欧米やオーストラリアで進められており、本邦でも第二相試験が進行中です。大阪大学では α 線を放出するアスタチン標識PSMAリガンドの第一相試験が始まり、将来的な保険適用が期待されています。

●神経内分泌前立腺がん

近年、強力な新規ホルモン療法の継続使用により、がん細胞がPSAを産生しない神経内分泌がんに変化することが問題となっています。治療（treatment）に由来する神経内分泌前立腺がん（NEPC）なので、**t-NEPC**と称されています。白金製剤による抗がん剤治療でも効果が少なく、これに使える薬剤の開発が望まれます。

*

厚生労働省の「健康日本21（第3次）」では、「誰一人取り残さないがん対策」を掲げ、がんゲノム医療や緩和ケアの推進を重点としています。遺伝子パネル検査で治療に結びつく遺伝子変化が見つかるのは全症例の約2割に留まりますが、転移の早期段階で遺伝子変化を確認し、それに基づく治療を選択する仕組みが求められています。新薬や次世代治療法の開発を通じ、「誰一人取り残さないがん治療」の実現を目指す努力が続けられています。

再発や転移で厳しい状況にある患者さんも、前向きに治療に取り組むことで、より良い時間をできるだけ長く過ごしていただきたいと思います。

（要約：林さえ子）