

北海道大学病院 市民公開講座
前立腺癌について知ろう！
前立腺がんの薬物治療

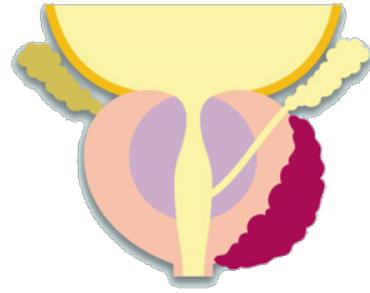
北海道大学大学院医学研究院 腎泌尿器外科学分野

大澤 崇宏

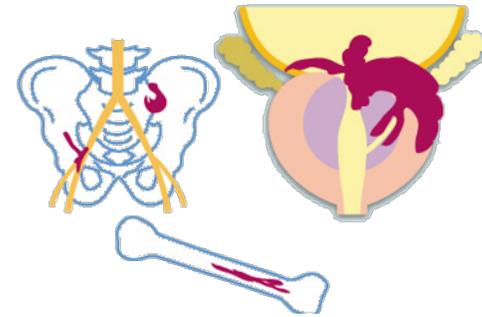
前立腺癌の治療



限局性がん

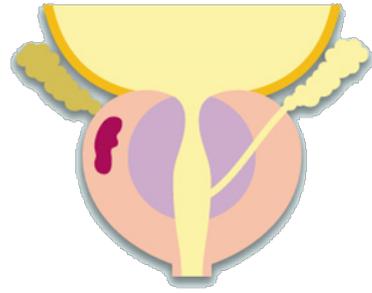


局所進行がん



転移がん

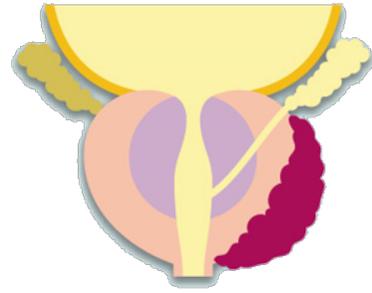
前立腺癌の治療



限局性がん

PSA<10
GS \leq 3+3
病期 T1,T2a

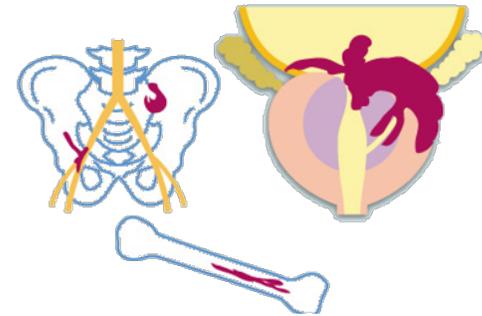
低リスク



局所進行がん

低、高以外

中リスク



転移がん

明らかな転移

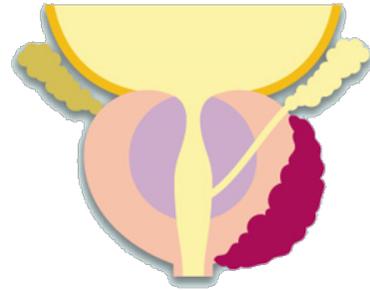
転移癌

前立腺癌の治療

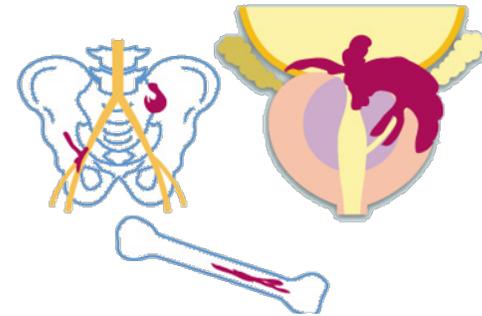
限局性がん



局所進行がん



転移がん



ホルモン療法

手術療法

放射線療法

監視療法

抗がん剤化学療法

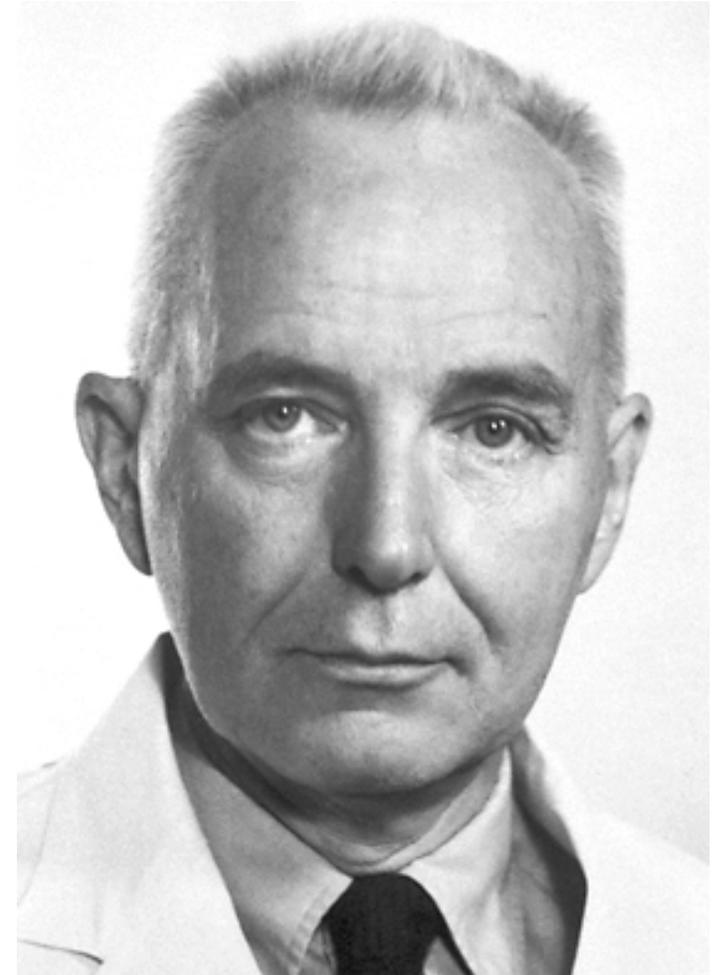
骨転移に対する薬物治療

本日の内容

1. ホルモン(内分泌)療法
2. 化学療法/抗がん剤治療
3. 骨転移に対する薬物治療

ホルモン(内分泌)療法

- 1941年 転移性前立腺がん患者に対し 去勢術
を施行し、自他覚所見の改善を認めた
- 1966年 ノーベル生理学・医学賞受賞

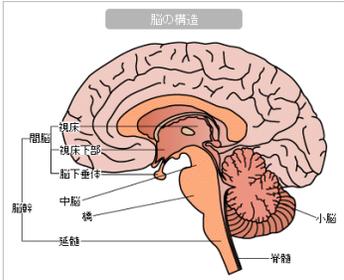
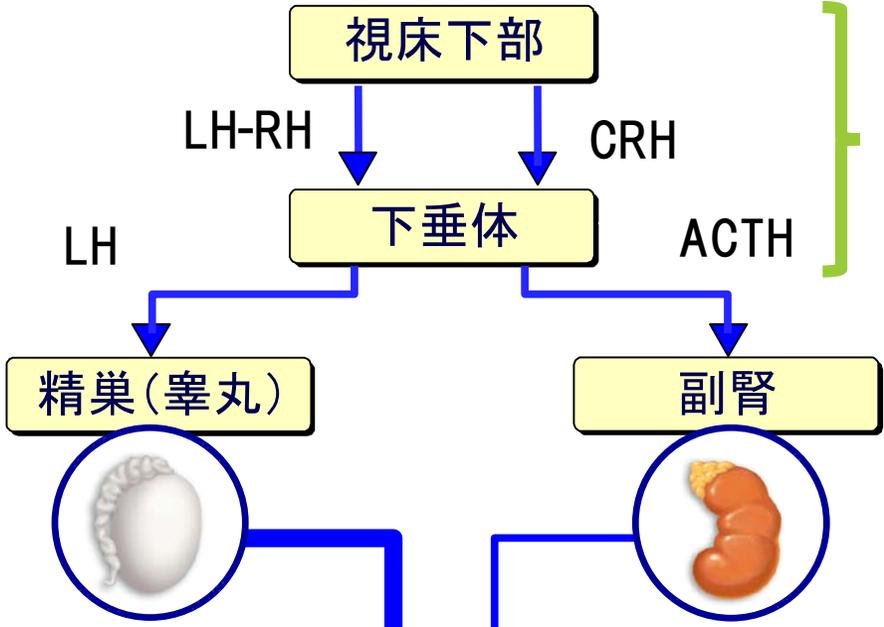


Dr. Huggins

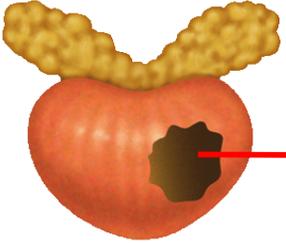
ホルモン(内分泌)療法の適応

- 体の負担が比較的少なく多くの患者さんに有効な治療法
- 手術・放射線療法などの根治的治療の補助・併用療法として
- 重篤な合併症・高齢などの理由で根治的治療が施行できない場合
- 転移のある場合

ホルモン(内分泌)療法の作用メカニズム

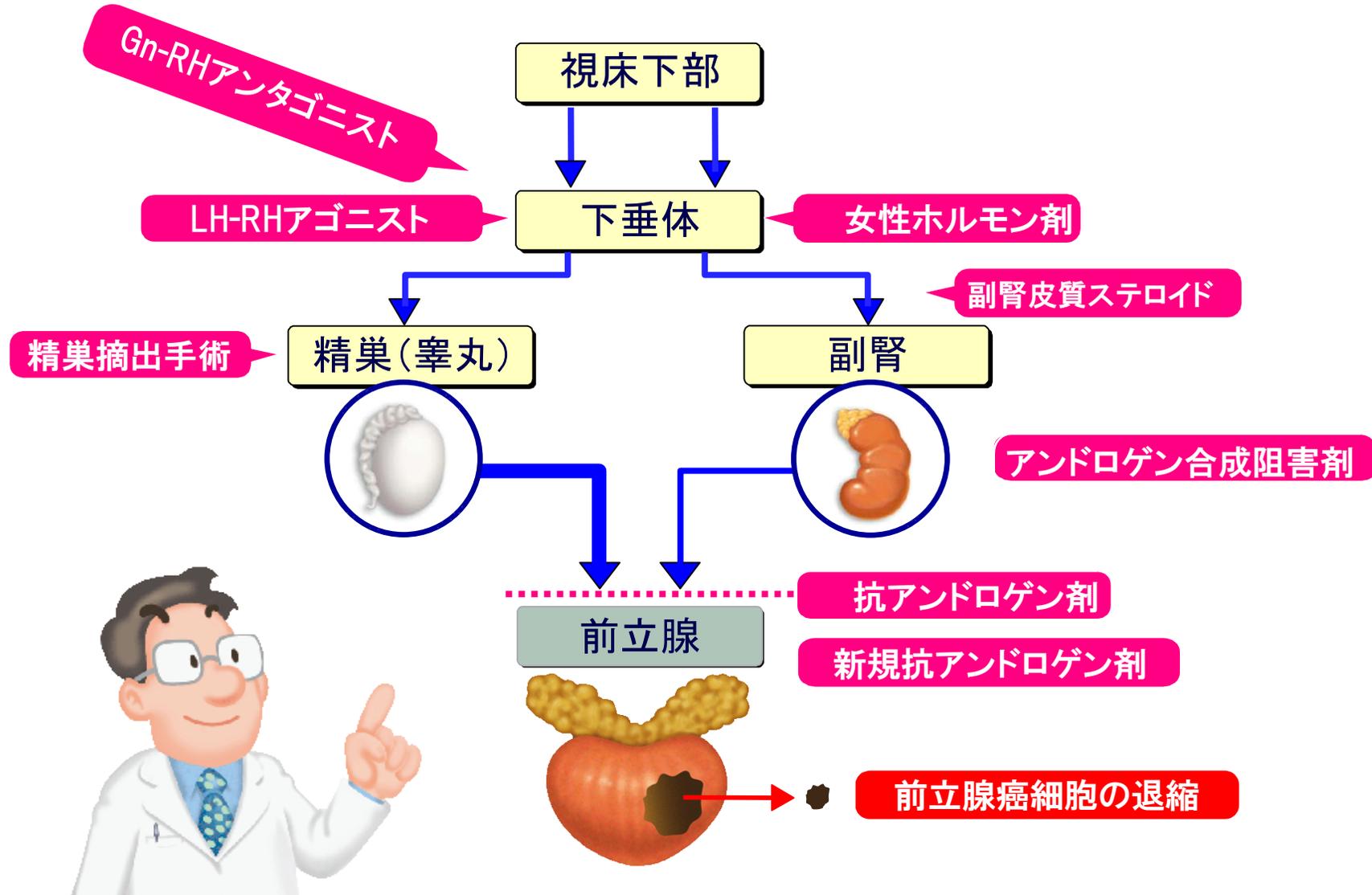


前立腺

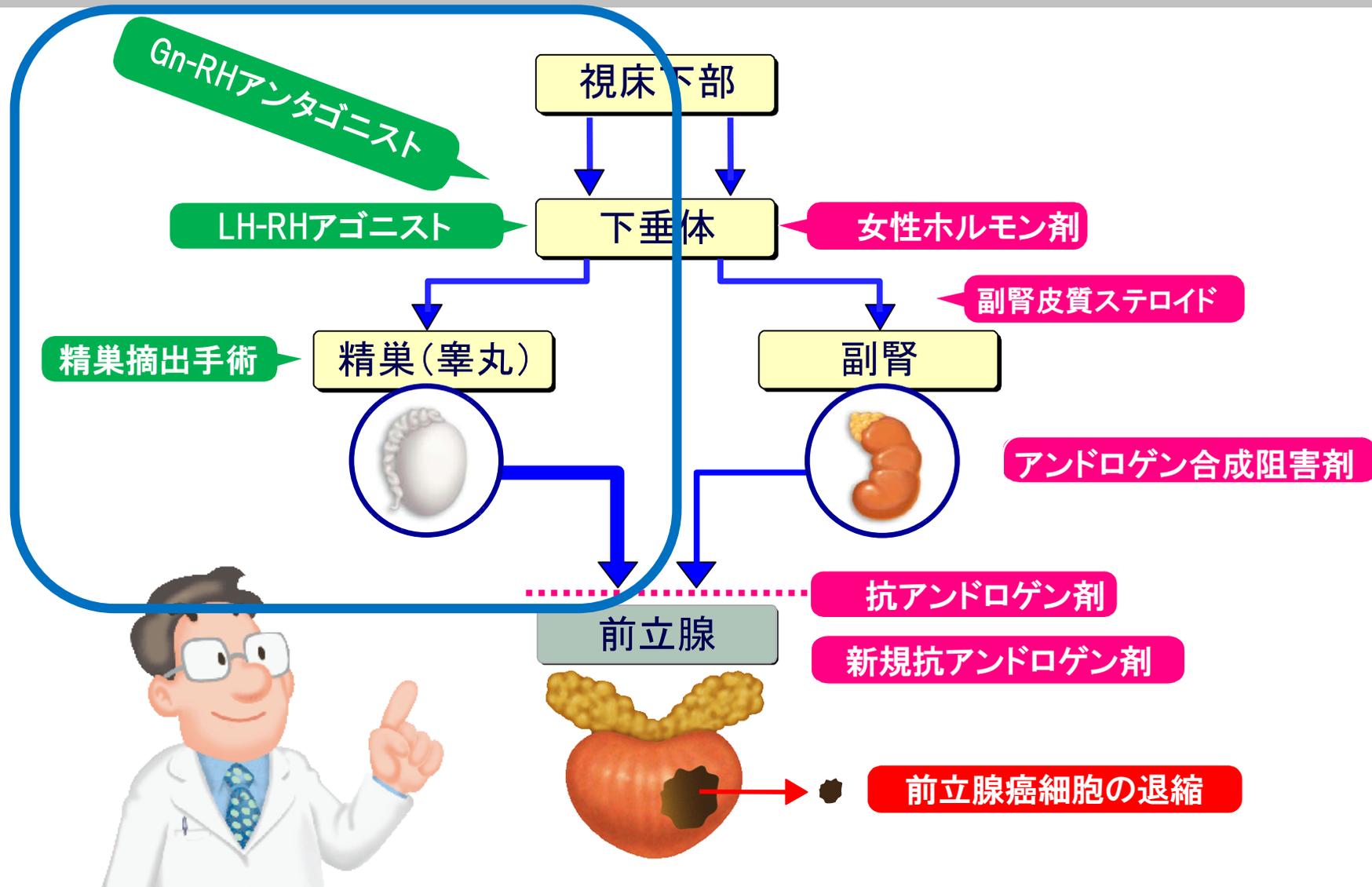


前立腺癌細胞の退縮

ホルモン(内分泌)療法の作用メカニズム

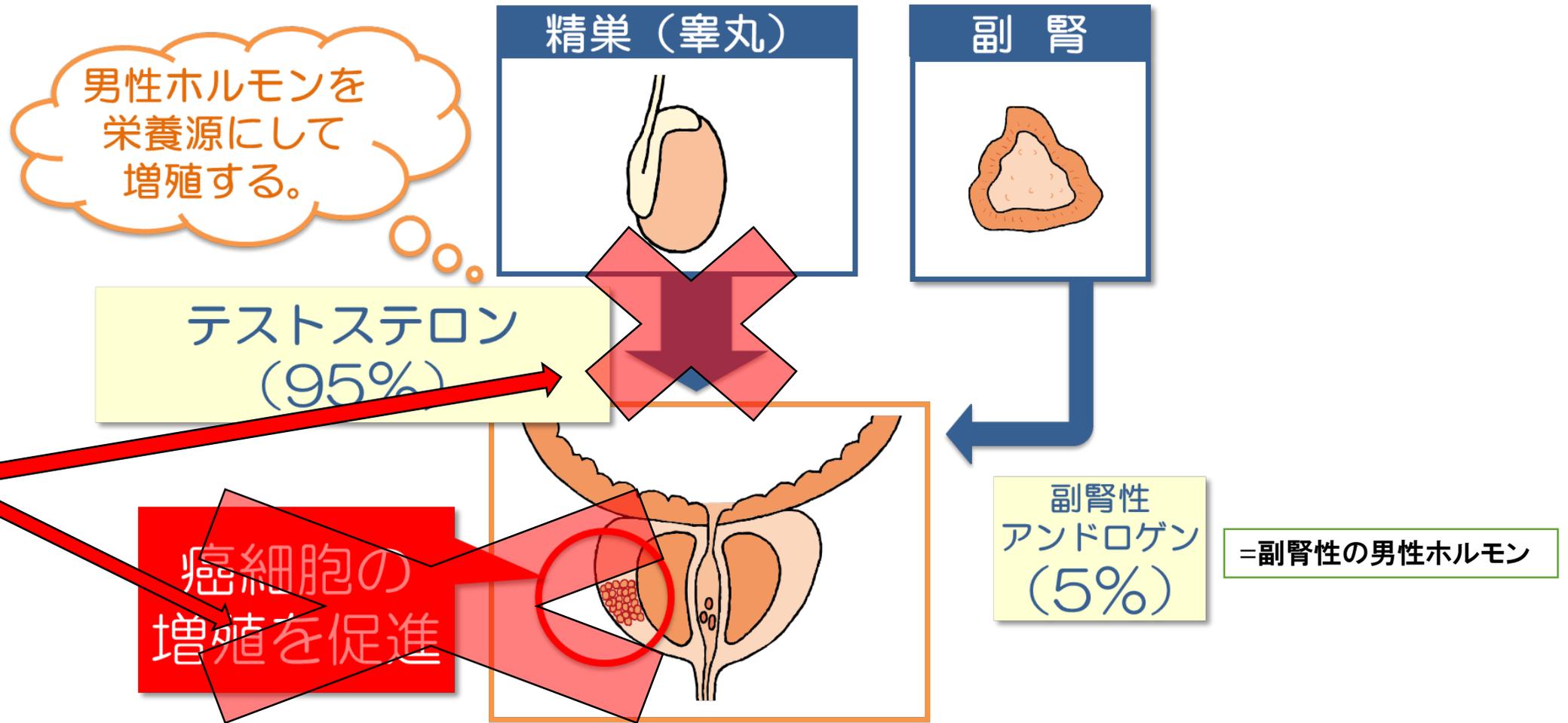


ホルモン(内分泌)療法の作用メカニズム



前立腺がんと男性ホルモン(テストステロン/アンドロゲン)の関係

前立腺癌の殆どは “（男性）ホルモン依存性”

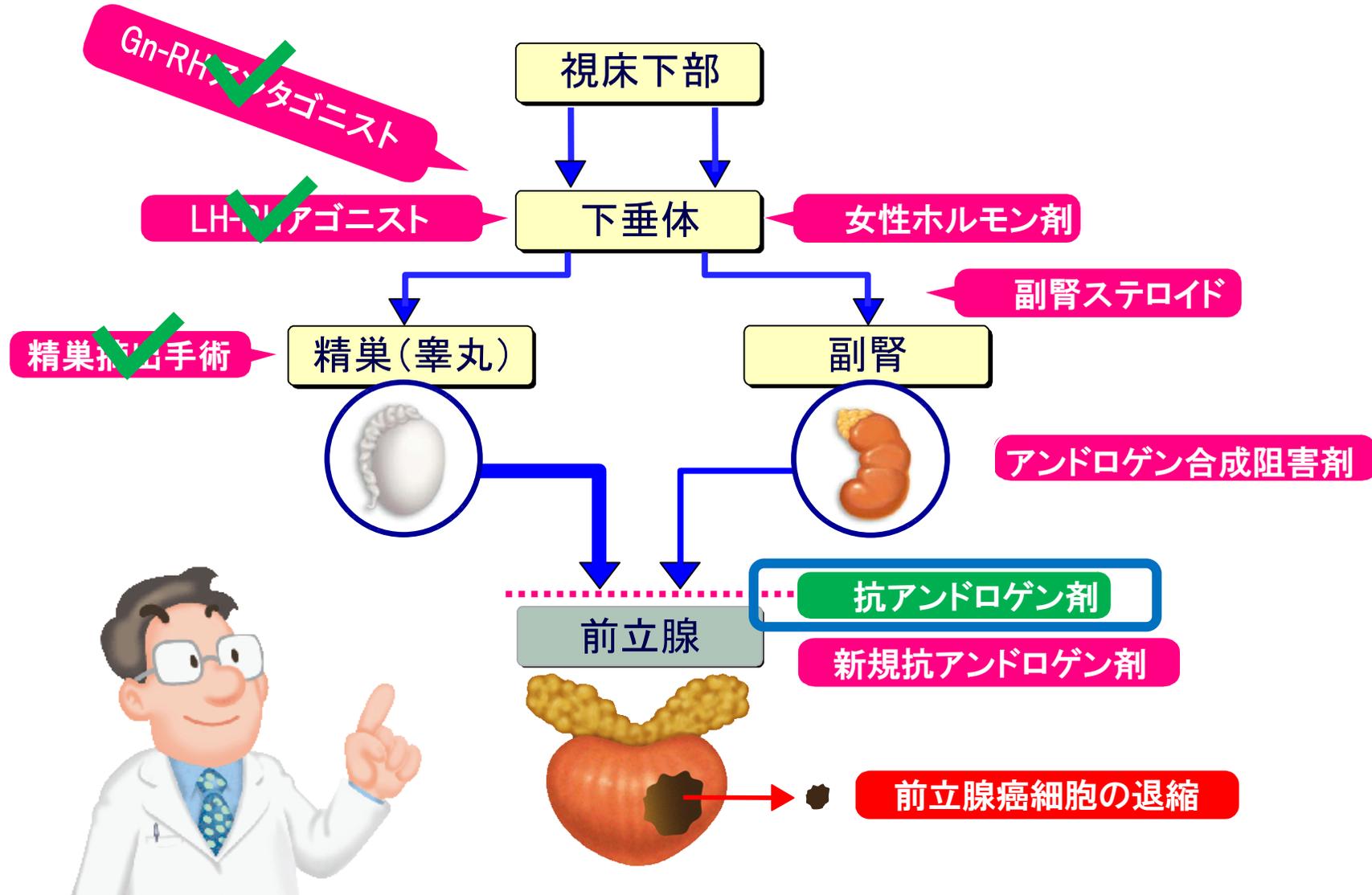


東邦大学医療センター佐倉病院 鈴木啓悦

ホルモン(内分泌)療法-精巣由来の男性ホルモンの抑制

- 外科的去勢(精巣摘除)
 - 永久的
- LH-RHアゴニスト(皮下注射)
 - リュープロライド、ゴセレリン
 - 一時的にLH/男性ホルモンが高値を示した(flare)あと、持続的に低値
 - 1、3、6ヶ月製剤
- Gn-RHアンタゴニスト(皮下注射)
 - デガレリクス
 - 即時的にLH抑制効果を示し、より強力に男性ホルモンを抑制
 - 現時点で1ヶ月製剤のみ

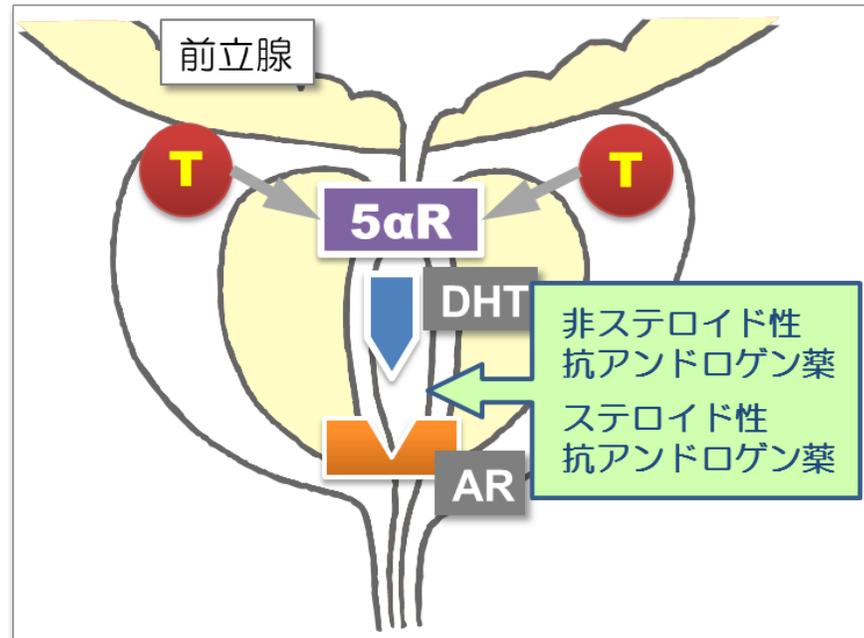
ホルモン(内分泌)療法の作用メカニズム



抗アンドロゲン(男性ホルモン)剤とは

男性ホルモンが前立腺癌細胞に作用するためには、アンドロゲン受容体 (AR) と結合することが必要。

抗アンドロゲン剤は、前立腺細胞内にある男性ホルモンの受容体に先回りして結合することで、男性ホルモンの作用をブロックして、抗腫瘍効果を発揮する。



ホルモン療法の種類	薬剤名など	おもな副作用
抗アンドロゲン剤	〈非ステロイド性〉 フルタミド (オダイン ほか) ピカルタミド (カソデックス ほか)	女性化乳房 肝機能障害 (とくにフルタミド)
	〈ステロイド性〉 クロルマジノン酢酸エステル (プロスターール ほか)	女性化乳房 性機能障害

ホルモン併用療法(Combined androgen blockade:CAB療法)

組み合わせ

精巣由来の男性ホルモンの抑制



精巣からの男性ホルモンの分泌を抑制

LH-RHアゴニスト

精巣摘出手術

Gn-RHアンタゴニスト



抗アンドロゲン剤



前立腺における男性ホルモンの働きをブロック

抗アンドロゲン剤

東邦大学医療センター佐倉病院 鈴木啓悦

- ・ 精巣と副腎から分泌される男性ホルモンの影響を最大限に抑え、治療効果を高めることを目的に行われる
- ・ 本邦では初期治療として頻用される

抗アンドロゲン(男性ホルモン)薬の交替療法

治療効果がなくなったら(PSAが上昇)、抗アンドロゲン薬を変更する治療

- ▶ 例:初回 ビカルタミド → 2回目 フルタミド
- ▶ 例:初回 フルタミド → 2回目 ビカルタミド

治療例

外科的去勢(精巣摘除)or LH-RHアゴニスト or Gn-RHアンタゴニスト

ビカルタミド

抗アンドロゲン除去症候群(AWS)

フルタミド

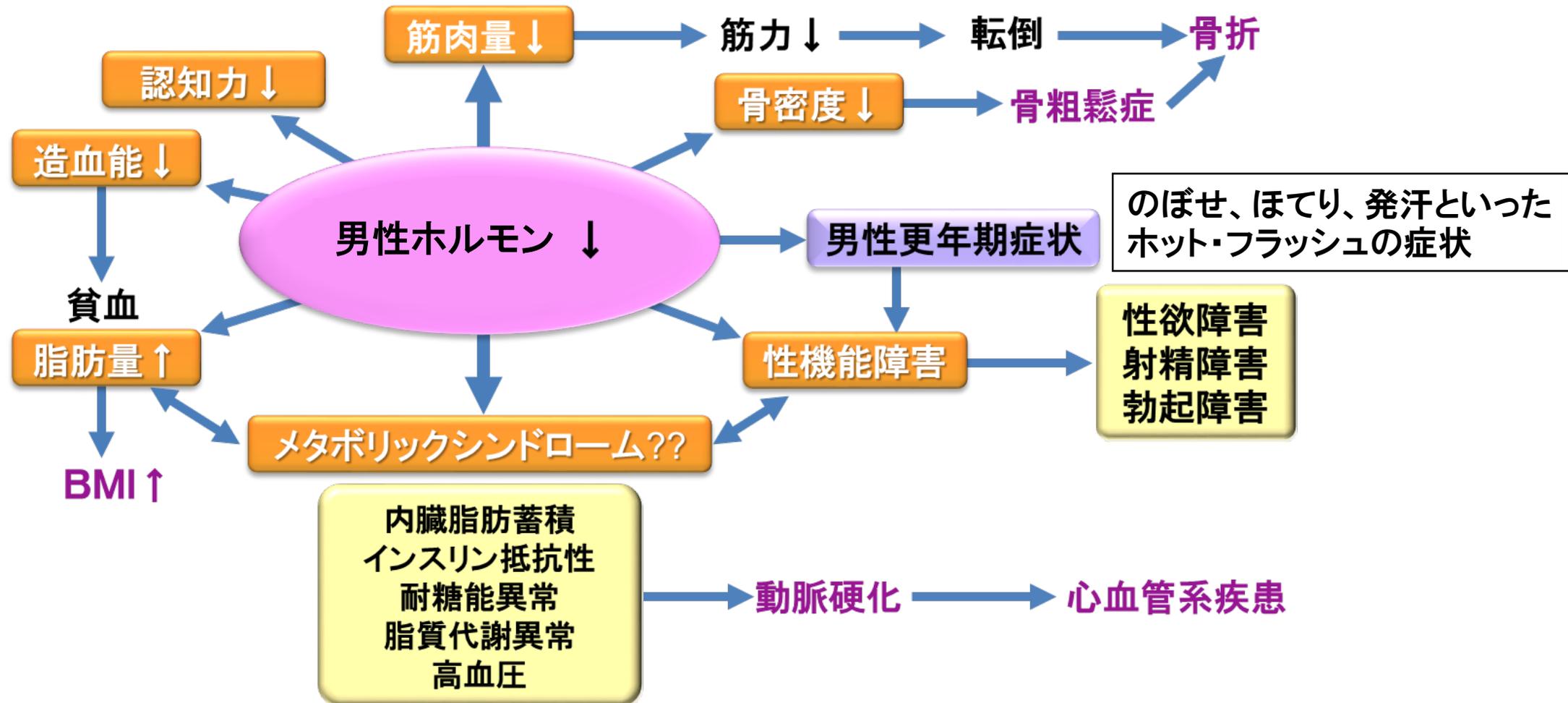
抗アンドロゲン除去症候群(anti withdrawal syndrome: AWS)

1次CAB後のAWS発現率と持続期間

	症例数	PSA低下						AWS持続期間 平均(月)±SD
		50% 以上	(%)	0-50%	(%)	全体	(%)	
ビカルタミド	193	30	(15.5)	27	(14.0)	57	(29.5)	5.4±0.7
フルタミド	39	5	(12.8)	5	(12.8)	10	(25.6)	8.2±4.5
全体	232	35	(15.1)	32	(13.8)	67	(28.9)	5.8±3.8

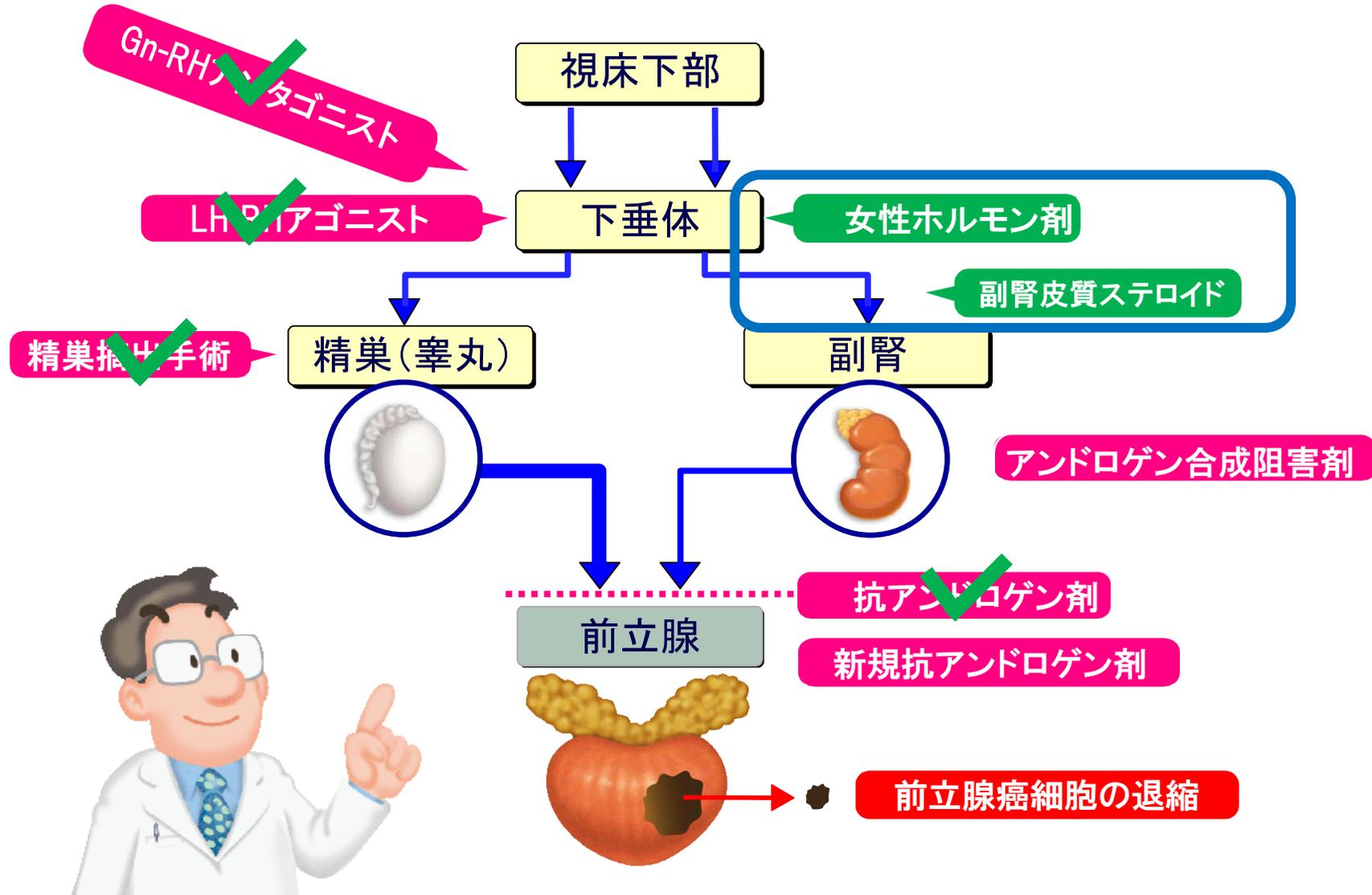
Suzuki H, et al. J Urol. 2008; 180: 921-7

ホルモン(内分泌)療法の副作用



金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻集学的治療学（泌尿器科学） 並木幹夫

ホルモン(内分泌)療法の作用メカニズム

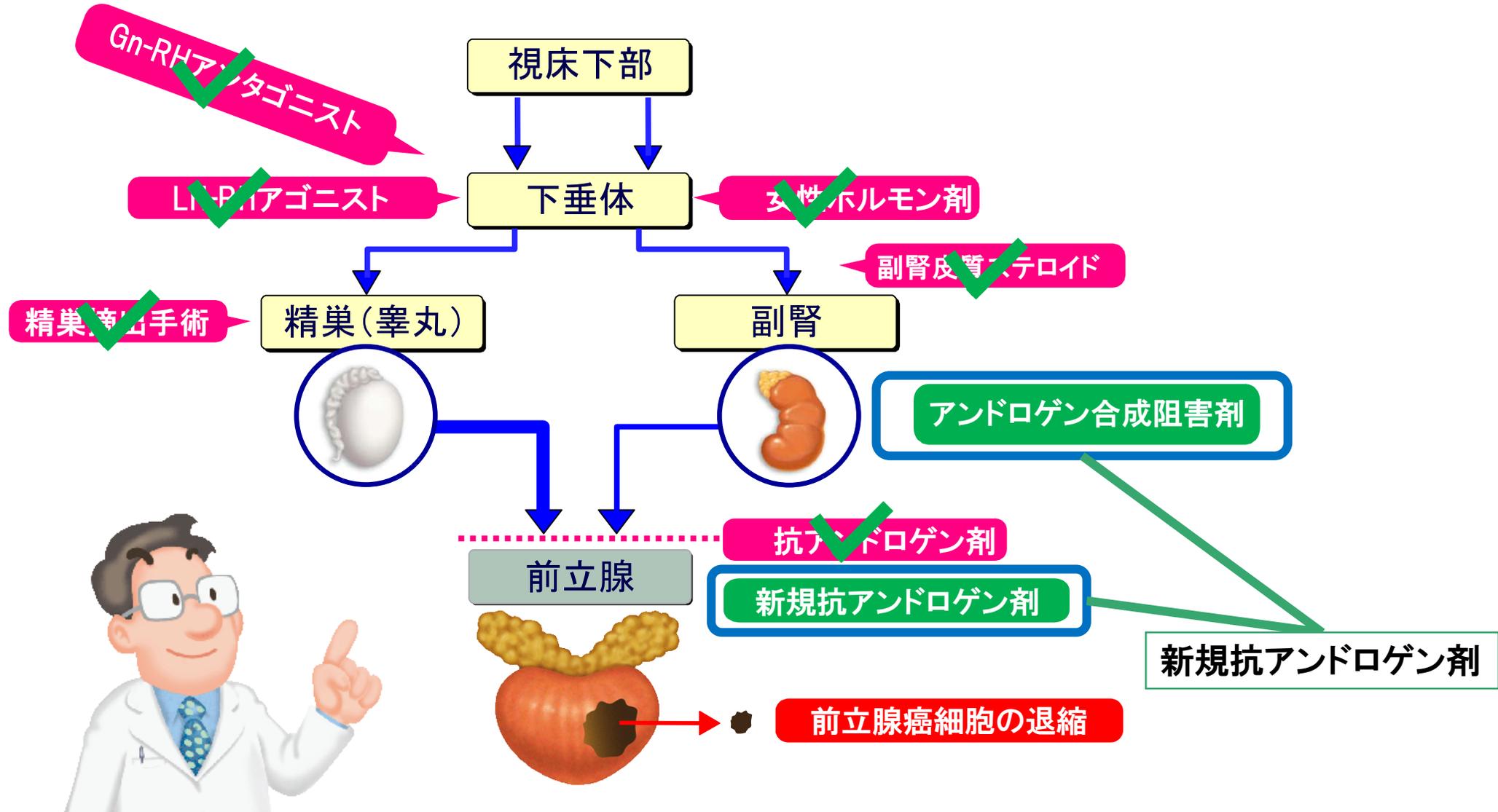


女性ホルモン、副腎皮質ホルモン

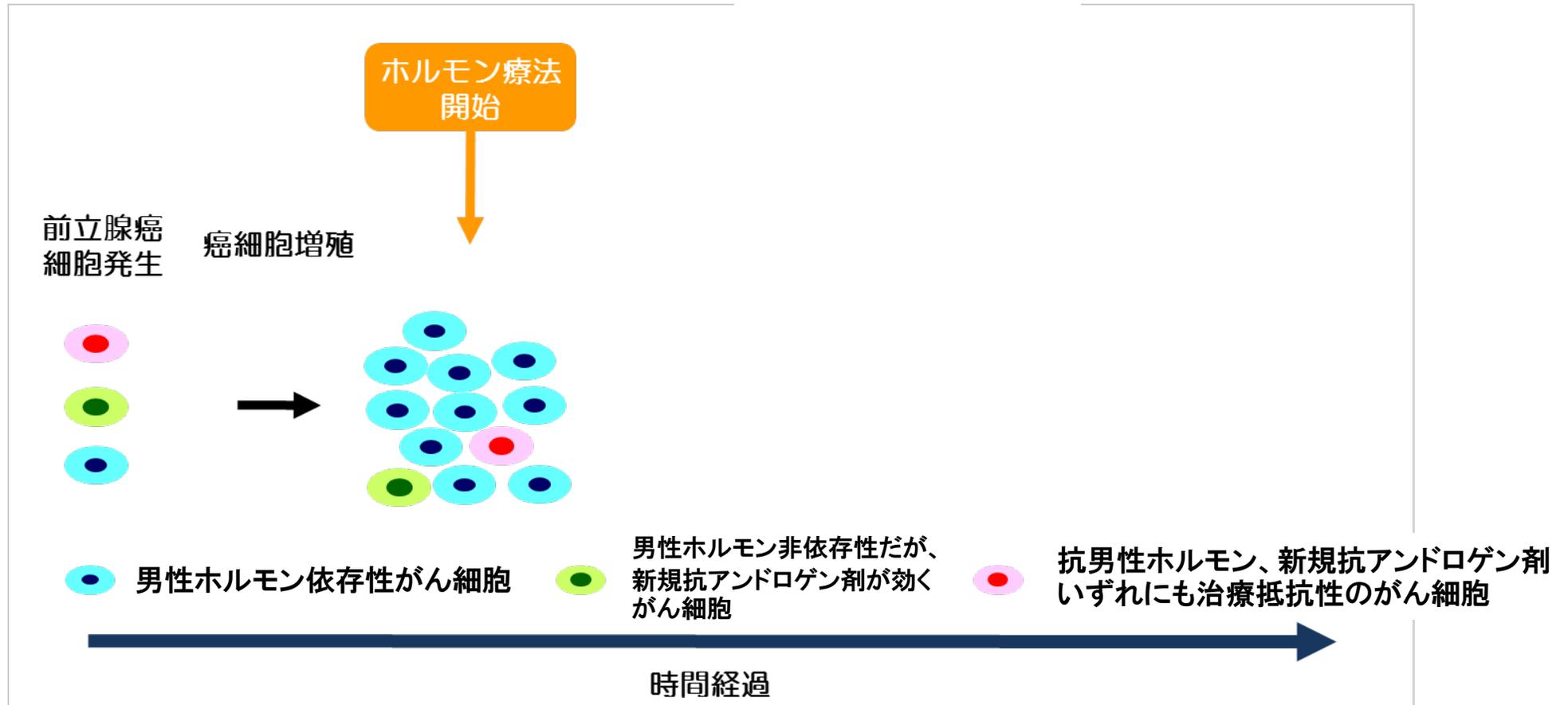
- 副腎皮質ステロイドであるデキサメサゾン、プレドニゾロンはACTH(副腎皮質刺激ホルモン)を介して副腎性アンドロゲン(男性ホルモン)を抑制し抗腫瘍効果を示す
- 女性ホルモン(エストロゲン)は、中枢性のアンドロゲン(男性ホルモン)抑制効果と腫瘍細胞への直接作用による抗腫瘍効果もある

いずれも内分泌療法が効かなくなった前立腺がんで有効

ホルモン(内分泌)療法の作用メカニズム

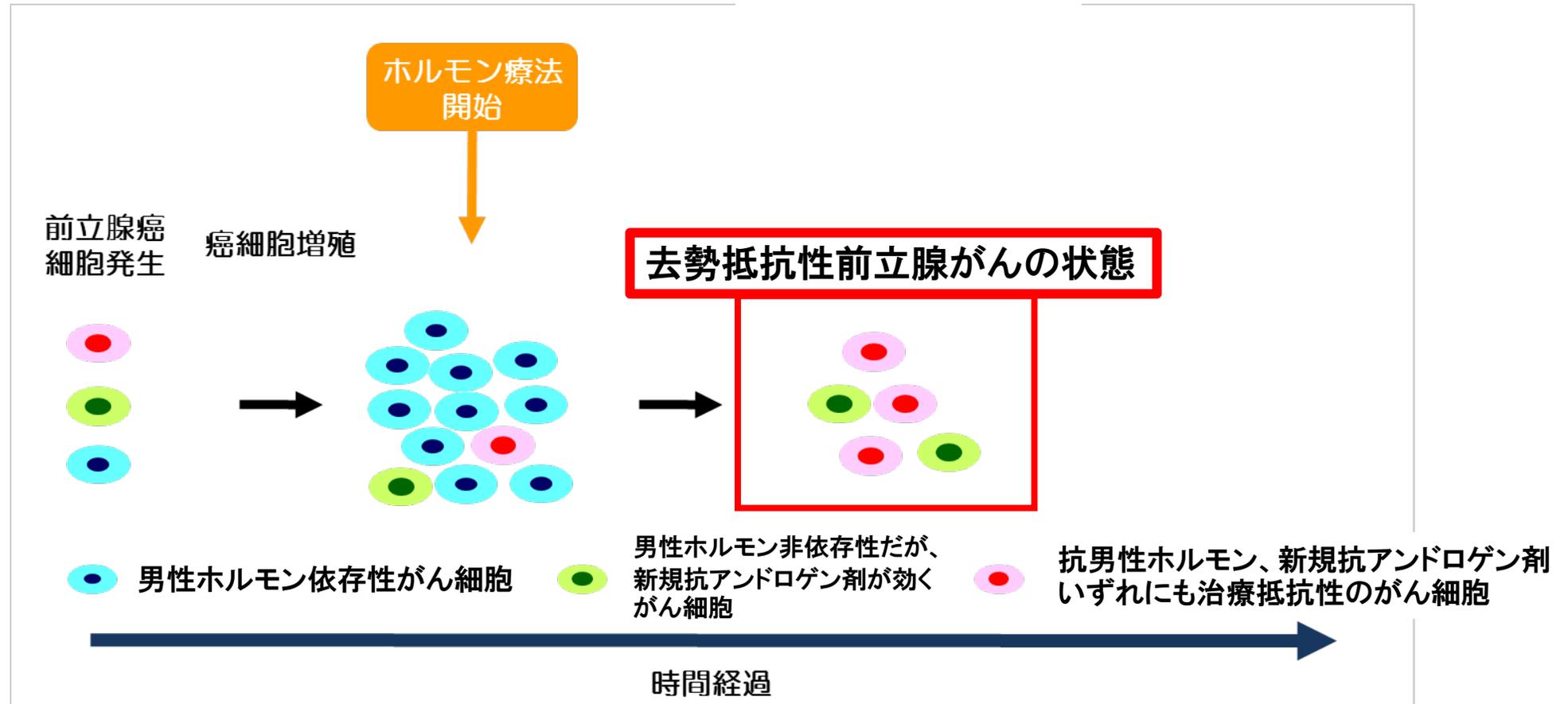


去勢抵抗性前立腺がんに対する新規抗アンドロゲン剤



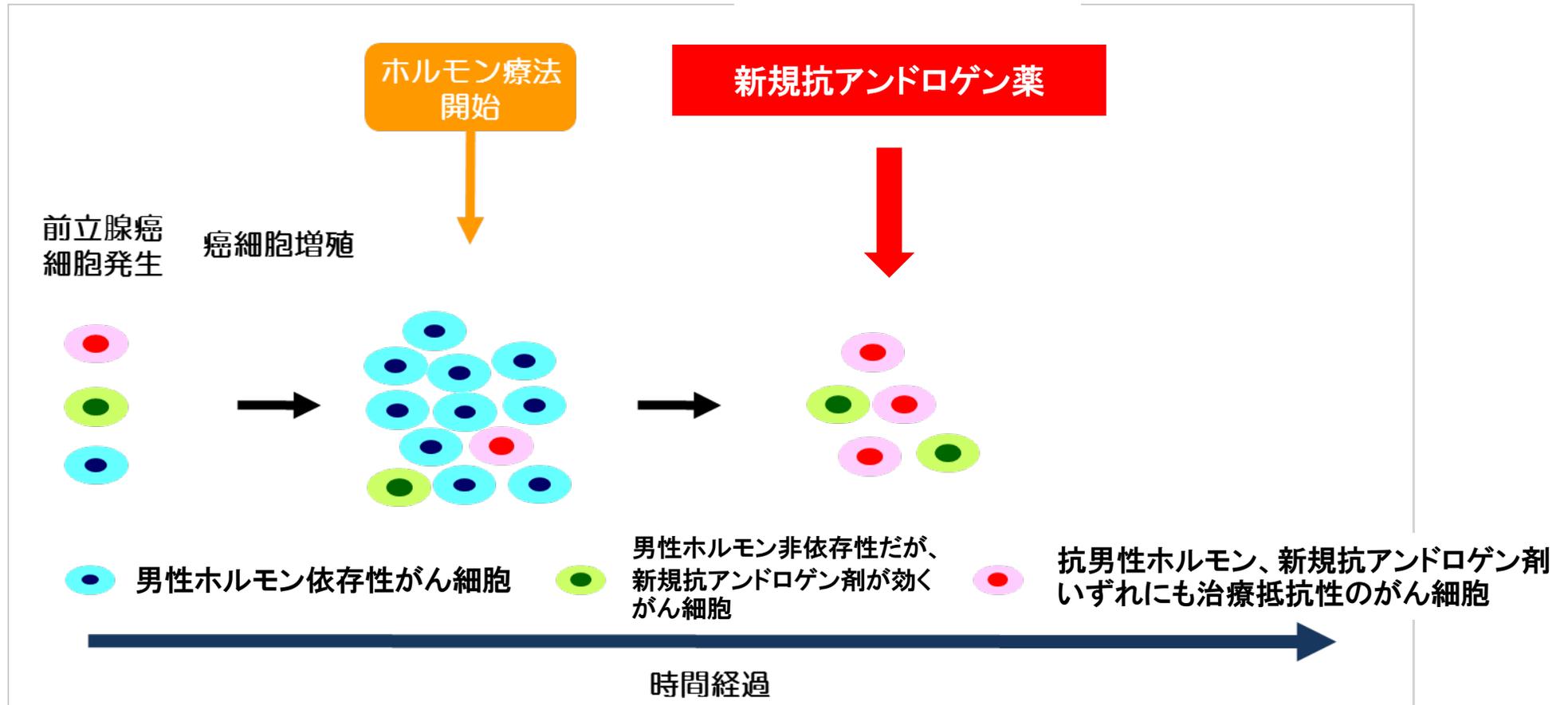
いずれホルモン療法が効かなくなってしまう→再燃

去勢抵抗性前立腺がんに対する新規抗アンドロゲン剤



いずれホルモン療法が効かなくなってしまう→再燃

去勢抵抗性前立腺がんに対する新規抗アンドロゲン剤



いずれホルモン療法が効かなくなってしまう→再燃

2種類の新規抗アンドロゲン剤

2014年より強力な薬剤が登場

- **アビラテロン(ザイティガ®)**
 - アンドロゲン合成阻害(CYP17酵素阻害)薬
- **エンザルタミド(イクスタンジ®)**
 - アンドロゲン受容体以降の伝達遮断薬
- **医療費の高騰**
 - アビラテロン ¥413,280, ビカルタミド ¥10,108, デキサメサゾン ¥314 /4w
- **早期に使うことで全生存率の改善が報告 (NEJM, 2017)**

アンドロゲン合成阻害剤 –アピラテロン(ザイティガ®)–

- 精巣、副腎および前立腺腫瘍組織内における男性ホルモン合成を阻害することで、抗腫瘍効果を示す
- 副腎皮質ステロイド(プレドニゾン)の併用が必要
- 食事の影響で全身曝露量が増加するため、食事の1時間前から食後2時間までの服用は避けること
- プレドニゾンとの併用、1日1回1,000mg(250mg錠、4錠)を空腹時に経口投与

「安全ながん化学療法のために 知っておきたい薬のハンドブック」ヴァン メディカル社

新規抗アンドロゲン剤 ーエンザルタミド(イクスタンジ®)ー

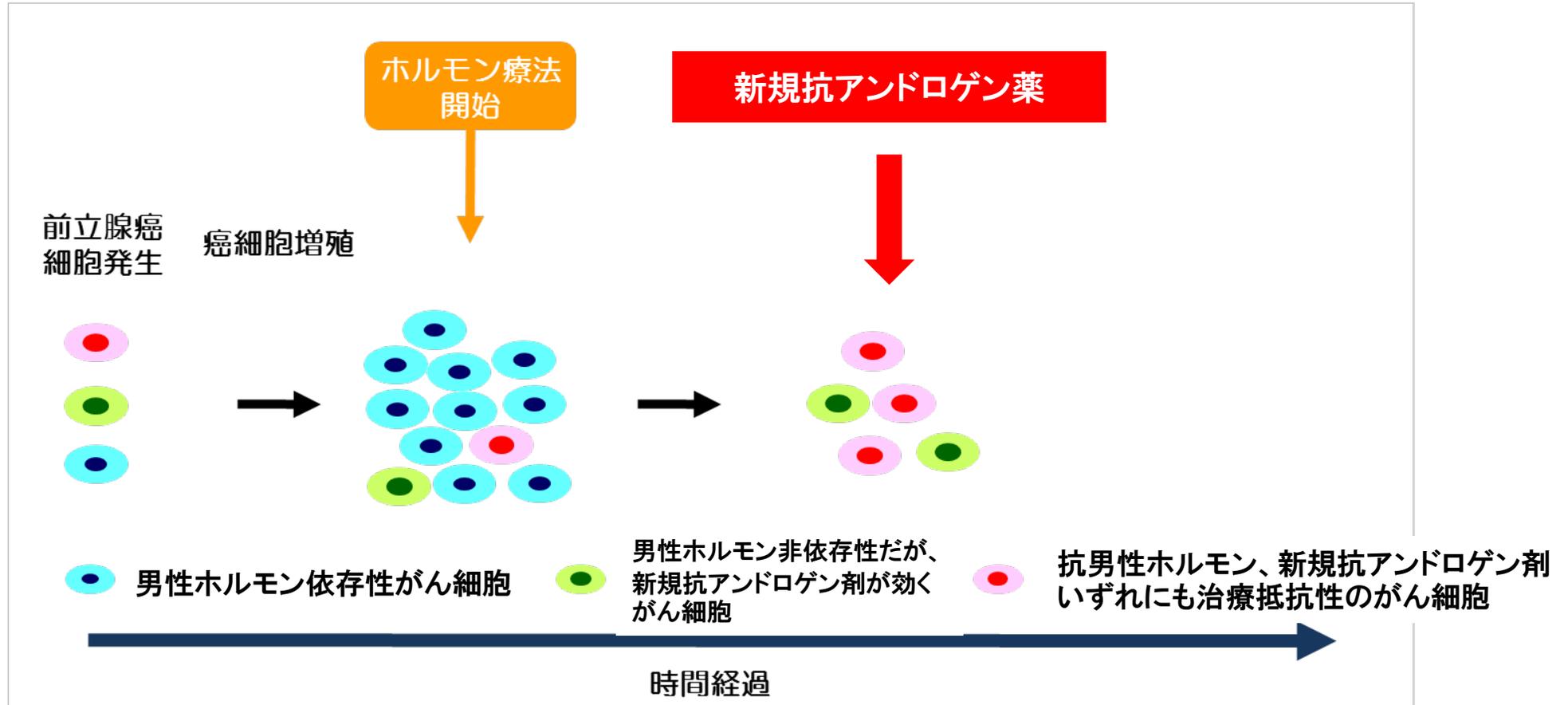
- 前立腺細胞における男性ホルモン受容体に対する男性ホルモンの結合を阻害し、抗腫瘍作用を示す
- 前立腺癌細胞が増殖する経路を複数阻害する
- 痙攣発作をおこすおそれがあるため、てんかんなどの痙攣性疾患、脳損傷や脳卒中などの既往がある患者には慎重投与が必要。
- 1日1回160mg(40mg錠、4錠)を経口投与

「安全ながん化学療法のために 知っておきたい薬のハンドブック」ヴァン メディカル社

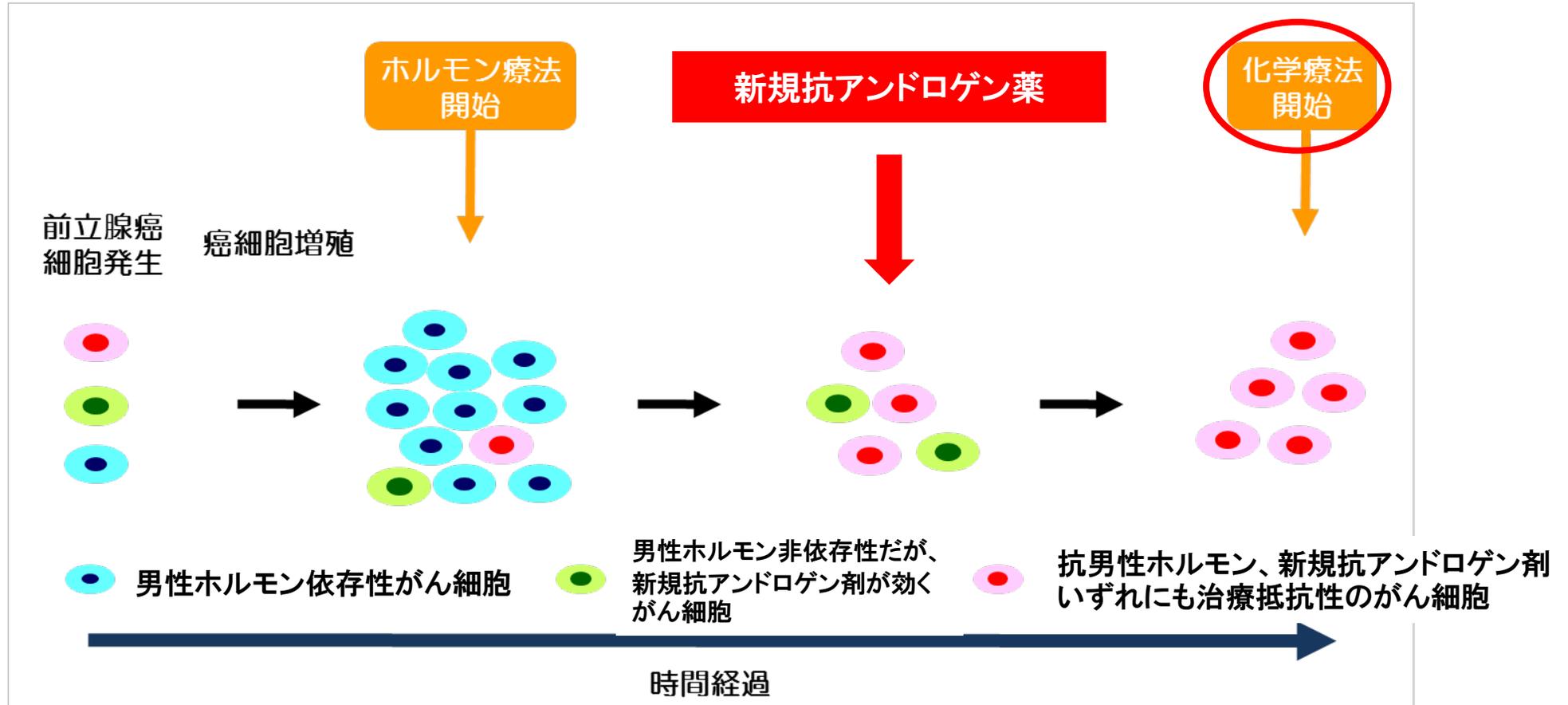
本日の内容

1. ホルモン(内分泌)療法
2. 化学療法/抗がん剤治療
3. 骨転移に対する薬物治療

去勢抵抗性前立腺がんに対する化学療法/抗がん剤治療



去勢抵抗性前立腺がんに対する化学療法/抗がん剤治療



治療のコンビネーション例(化学療法/抗がん剤治療の開始時期)

外科的去勢(精巣摘除)or LH-RHアゴニスト or Gn-RHアンタゴニスト

ビカルタミド

抗アンドロゲン除去症候群(AWS)

フルタミド

アビラテロン/エンザルタミド

ビカルタミド

抗アンドロゲン除去症候群(AWS)

アビラテロン/エンザルタミド

抗がん剤(ドセタキセル・カバジタキセル)

ビカルタミド

抗がん剤(ドセタキセル・カバジタキセル)

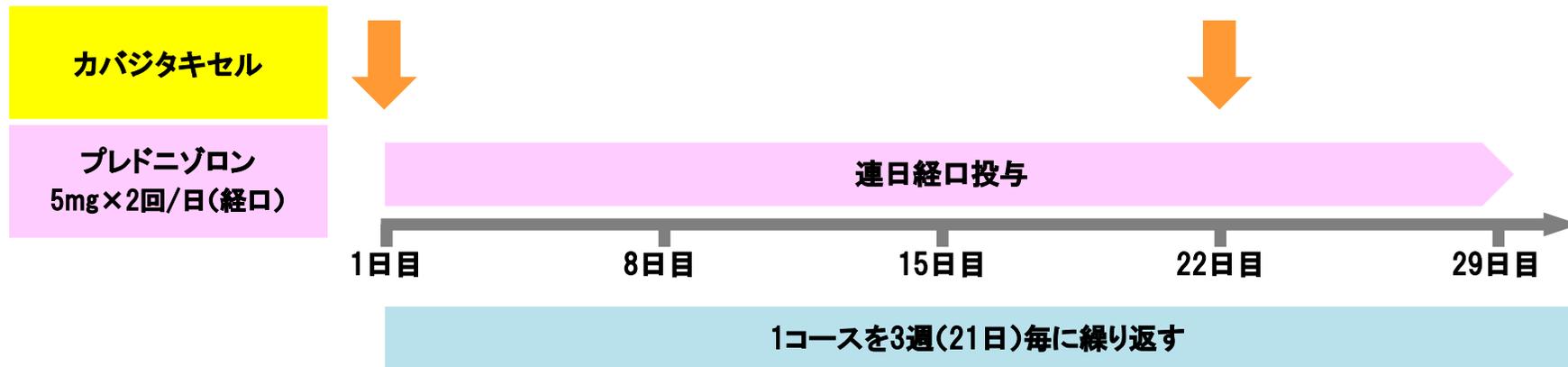
アビラテロン/エンザルタミド

ビカルタミド

抗がん剤(ドセタキセル・カバジタキセル)

女性ホルモン or 副腎皮質ホルモン

ドセタキセル/カバジタキセルによる治療(21日周期)



外来で投与可能

化学療法（抗がん剤治療）による副作用

時期	主な副作用
当日(点滴中)	アレルギー（発疹）
当日～数日	吐き気・嘔吐
数日～数週間	骨髄抑制 脱毛 下痢 疲労感（倦怠感） 口内炎 味覚の変化
数週間～数カ月	浮腫（むくみ） しびれ 爪の変化

予想される副作用についてあらかじめ必要な対策を立てておくと、症状の悪化を防ぐことができます。

副作用が強くなる場合には、抗がん剤を減量したりスケジュールを変更したりすることもあります。たとえスケジュールどおりに治療が行えないからといって、無理をする必要はありません。



骨髄抑制(自覚症状のない副作用)

点滴後1～2週間位は、身体の抵抗力が低下して感染しやすい状態になりますので、注意が必要です。感染を予防するには、石けんを使ったこまめな手洗いとうがいが有効です。

○風邪のような症状(38度以上熱がある、寒気がする、のどが痛む、排尿時に痛みや焼けるような熱さを感じる、腰やわき腹に痛みを感じる)がある場合は、直ちに担当の医師や看護師、薬剤師にお知らせください。



下痢

下痢が起こりやすくなる場合があります。脱水症状を防ぐため、水分を十分に補給しましょう。

○下痢が続く(特に下痢と発熱が同時にみられる)場合は注意してください。直ちに担当の医師や看護師、薬剤師にお知らせください。

稀だが、薬剤性間質性肺炎は重篤な副作用として注意が必要

本日の内容

1. ホルモン(内分泌)療法
2. 化学療法/抗がん剤治療
3. 骨転移に対する薬物治療

骨転移に対する薬物治療

● 薬物療法

- がんに対する治療(前立腺癌のCAB療法など)
- 鎮痛薬±補助薬
- **ゾレドロン酸** (骨代謝を調整する)
- **デノスマブ** (ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤)

骨転移により骨折等の骨関連事象を起こすと、
その後のQOLは著しく低下し、予後が悪化。



『骨関連事象を如何に防ぐか！』が最も大切
骨関連事象を予防可能な『くすり』を使用

※ 菌の治療を行う時は、
必ず投与中止する



ゾレドロン酸(3週から4週に1回、点滴投与) または デノスマブ(月1回、皮下注射)

正常な骨では

正常な骨は、破骨細胞の骨吸収（古い骨を溶かすこと）と骨芽細胞の骨形成（新しい骨を造ること）とがバランスを取りながら、常に生まれ変わっています。骨吸収と骨形成のバランスが崩れると、骨に異常が起こります。



「ランマーク治療を受ける患者さんと御家族へ
前立腺がん骨転移の本」より

骨転移のメカニズム

骨に到達したがん細胞は、破骨細胞を働かせて自分が増殖するスペースを確保します。



「ゾメタの投与を受ける方へ
前立腺がんの骨転移を上手にコントロールするために」より

骨転移のメカニズム

骨に到達したがん細胞は、破骨細胞を働かせて自分が増殖するスペースを確保します。

働け
シグナル!!

がん

破骨細胞

1

骨

がんが大きくなるためのスペース

骨が壊れると骨の中にたくさん含まれている細胞増殖因子が放出されて、がん細胞の増殖能や働きが高まります。

骨からがん細胞の増殖能や働きを高める物質が出てくる

2

「ゾメタの投与を受ける方へ
前立腺がんの骨転移を上手にコントロールするために」より

骨転移のメカニズム

骨に到達したがん細胞は、破骨細胞を働かせて自分が増殖するスペースを確保します。

働け
シグナル!!
がん

骨が壊れると骨の中にたくさん含まれている細胞増殖因子が放出されて、がん細胞の増殖能や働きが高まります。

破骨細胞

1

骨

骨からがん細胞の増殖能や働きを高める物質が出てくる

がんが大きくなるためのスペース

2

3

がん細胞の増殖能や働きが高まると破骨細胞をさらに働かせるようになり、病巣が広がることとなります。

「ゾメタの投与を受ける方へ
前立腺がんの骨転移を上手にコントロールするために」より

骨転移のメカニズム

骨に到達したがん細胞は、破骨細胞を働かせて自分が増殖するスペースを確保します。

働け
シグナル!!

がん

骨が壊れると骨の中にたくさん含まれている細胞増殖因子が放出されて、がん細胞の増殖能や働きが高まります。

破骨細胞

1

骨

がんが大きくなるためのスペース

骨からがん細胞の増殖能や働きを高める物質が出てくる

2

ゾレドロン酸
デノスマブ

破骨細胞による骨の破壊を抑えることで骨転移の進行が抑制されます。

3

がん細胞の増殖能や働きが高まると破骨細胞をさらに働かせるようになり、病巣が広がることとなります。

「ゾメタの投与を受ける方へ
前立腺がんの骨転移を上手にコントロールするために」より

- 発熱
- 骨痛
- 低カルシウム血症
- 顎骨壊死：歯根部の骨組織や細胞が死滅し、腐った状態
 - 薬剤の使用前に歯科医の歯のチェックを受け、口腔内を清潔に保つことが重要です
- 腎障害

- **ホルモン(内分泌)療法**
 - 男性ホルモンの分泌を低下させたり、作用を減弱させるがん治療
 - 長期間の投与に伴う副作用に注意が必要
- **化学療法/抗がん剤治療**
 - 各種ホルモン治療に抵抗性となった前立腺がんに対して有効
 - 骨髄抑制などの副作用に注意が必要
- **骨転移に対する薬物治療**
 - 破骨細胞による骨破壊を抑えることで骨転移の進行を抑制
 - 顎骨壊死などの副作用に注意が必要