

2017/9/21 K-net 研修会
前立腺癌の薬物療法



広島市立広島市民病院
平田 武志

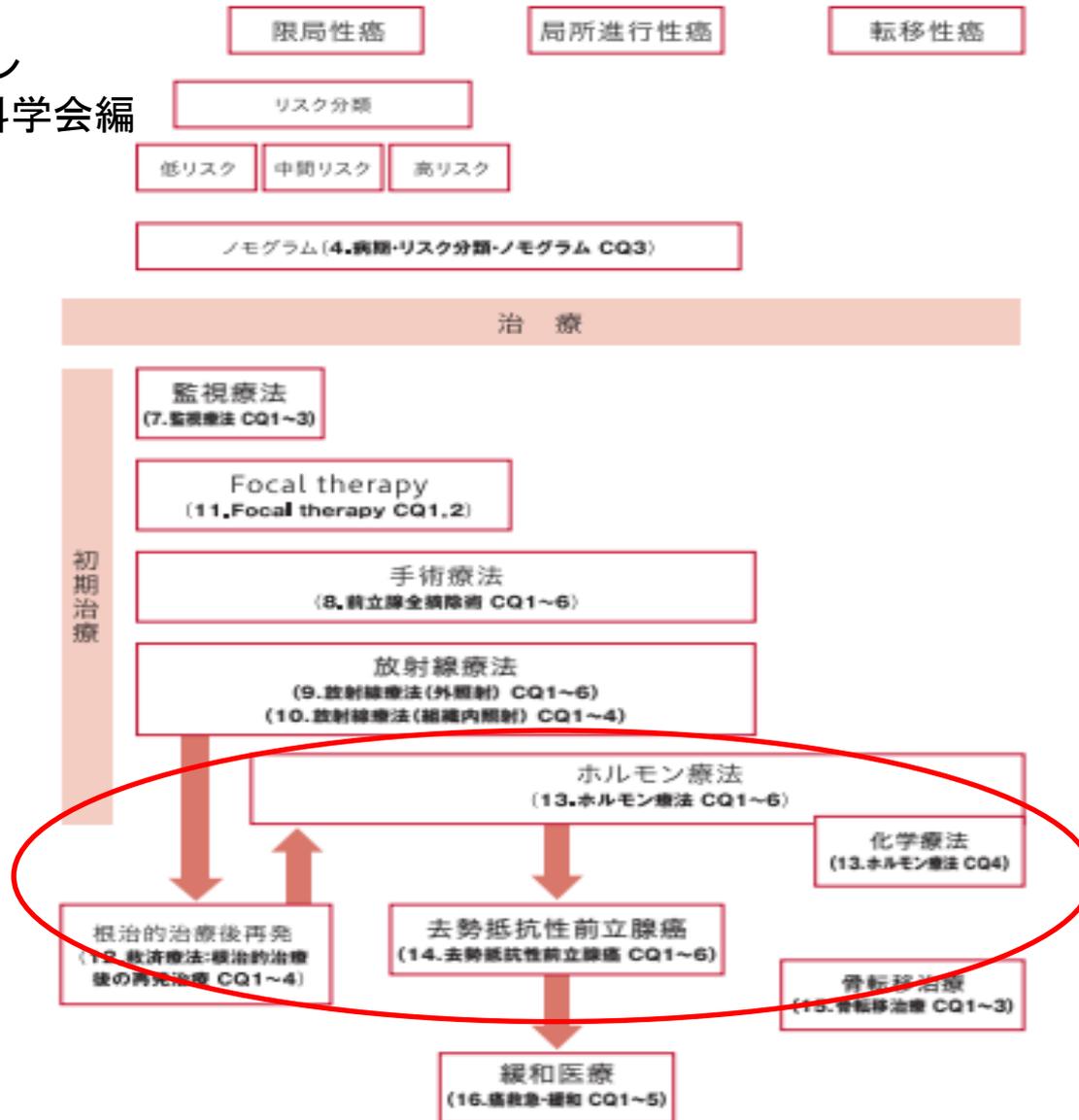
薬物療法の適応

	若年者(75歳以下)	高齢者(75歳以上)
癌が前立腺に限局している状態	手術 放射線	薬物療法
すでに転移している状態	薬物療法	薬物療法

手術や放射線治療後に再発した症例も薬物治療の適応になる

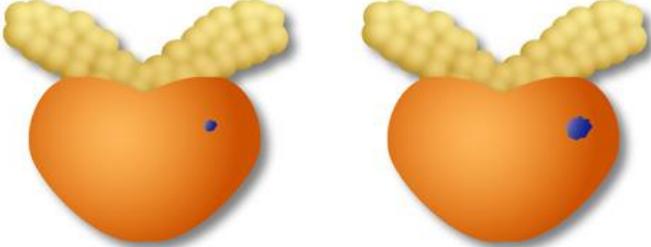
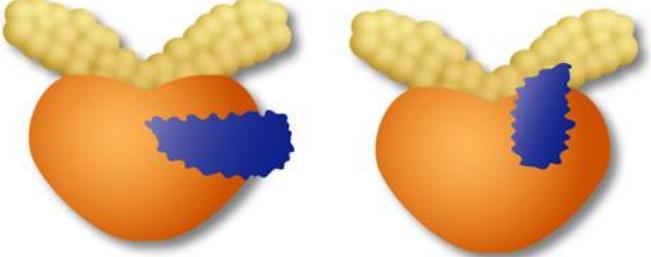
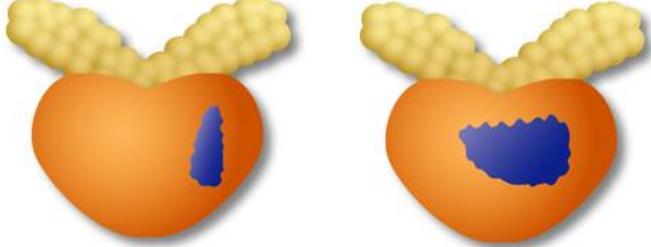
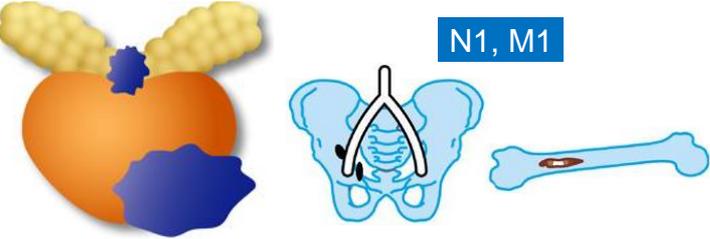
前立腺癌治療のアルゴリズム

前立腺癌診療ガイドライン
2016年版 日本泌尿器科学会編
より引用



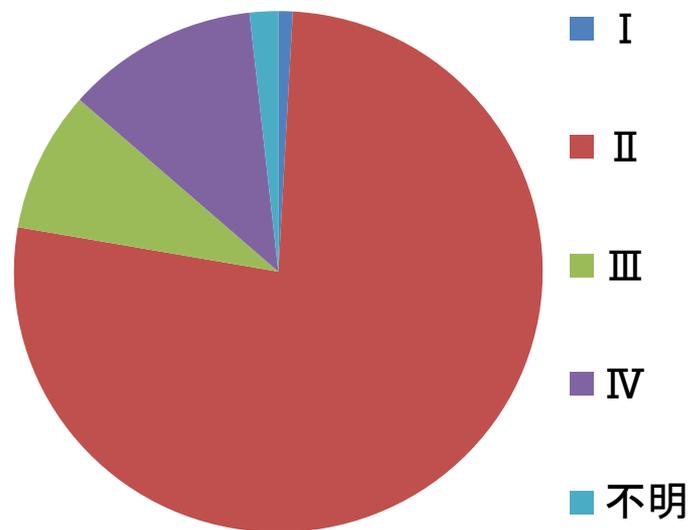
前立腺がんの病期分類

TNM分類【T: 原発腫瘍 N: リンパ節転移 M: 遠隔転移】

T1	<p>限局がん(偶発がん) 触知不能、または画像診断不可能</p> 	T3	<p>局所浸潤がん 前立腺被膜をこえて進展</p> 
T2	<p>限局がん 前立腺内に限局</p> 	T4	<p>精のう以外の隣接組織に固定、または浸潤</p> <p>周囲臓器浸潤がん 転移がん (リンパ節・骨など)</p> <p>N1, M1</p> 

病期別割合(2015年)

病期	患者数	%
I	2	1
II	176	77
III	20	9
IV	27	12
不明	4	2
計	229	100



病期別生存率

stage	5年実測生存率(%)
I	91.0
II	93.6
III	87.3
IV	52.8
計	87.1

公益財団法人 がん研究振興財団「がんの統計'16」全国がん(成人病)センター協議会加盟施設における5年生存率(2006~2008年診断例)より引用

薬物療法の種類

□ 内分泌療法

➤ 古典的なホルモン治療薬

- LH-RHアゴニスト
- 抗アンドロゲン剤
- 女性ホルモン剤

➤ 新規ホルモン治療薬

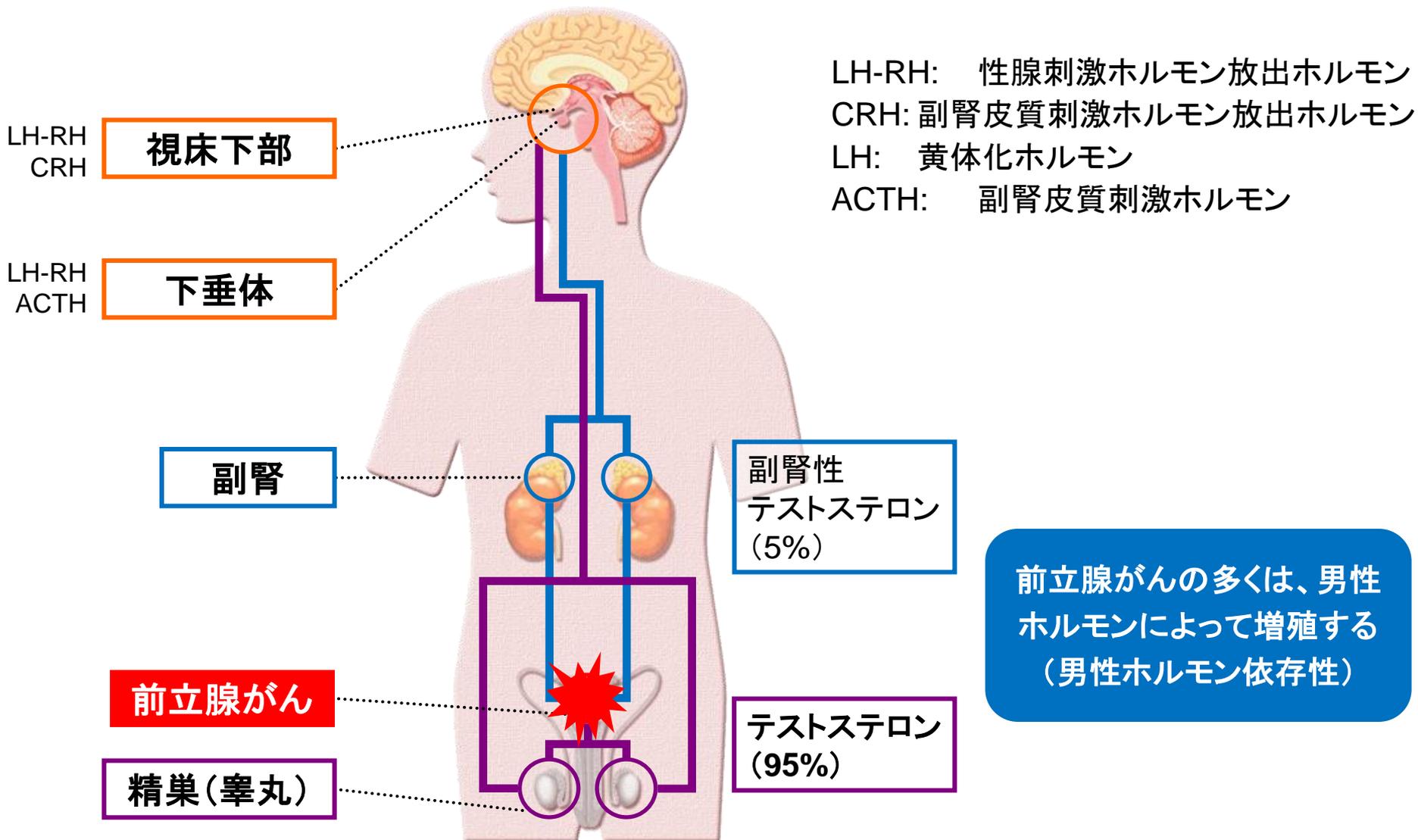
- エンザルタミド
- アビラテロン

□ 抗がん剤

- ドセタキセル
- カバジタキセル

古典的なホルモン治療薬が効かなくなったら

男性ホルモンとの関係



内分泌療法（ホルモン療法）

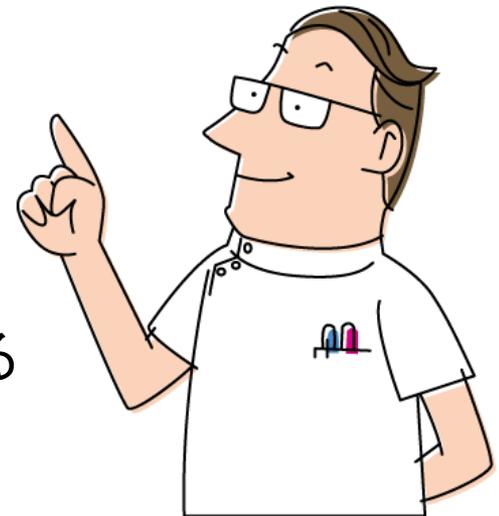
男性ホルモンの働きを抑えて、前立腺がん細胞の増殖を抑制する“全身的”な治療法

特徴

- 多くの患者さんに有効
- 身体への負担が少ない

適応

- 進行期、転移期を中心に幅広く用いることができる
- 手術や放射線治療の前後に組み合わせることもある



内分泌療法の方法

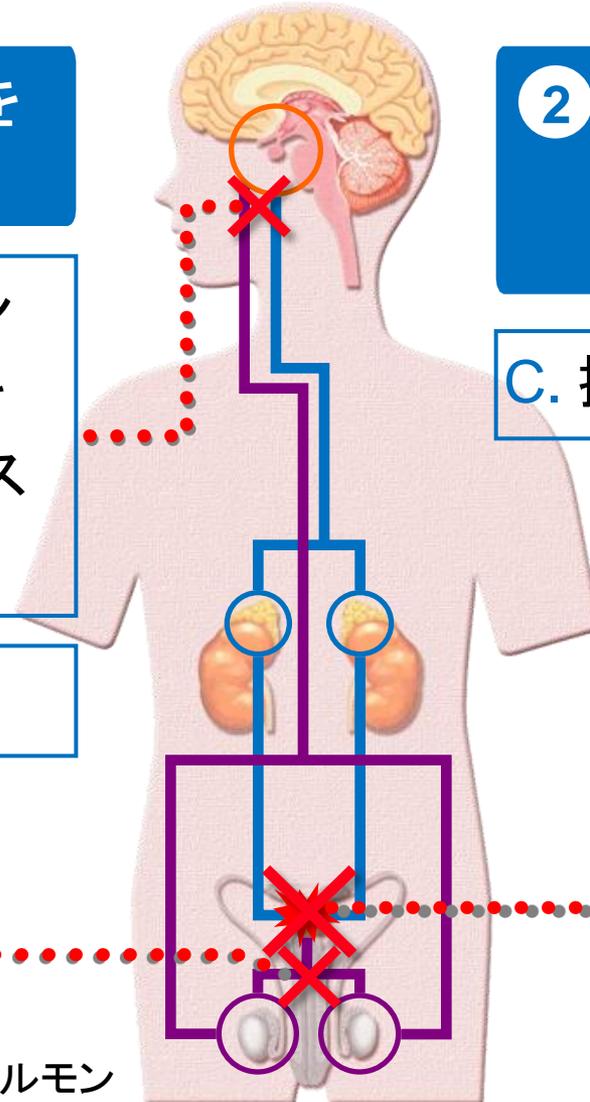
1 男性ホルモンの分泌を抑える方法

A. 精巣での男性ホルモンの分泌を抑える薬剤を投与 (LH-RH※アゴニストなど)

B. 手術で精巣を取る

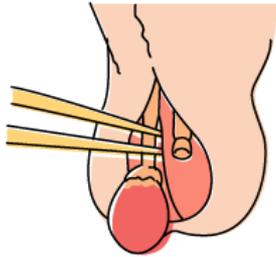
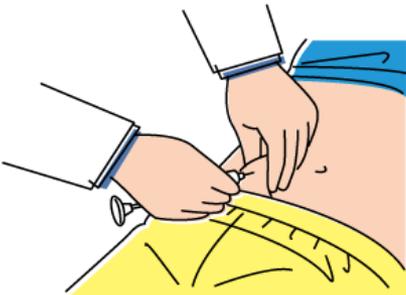
2 前立腺細胞内で、男性ホルモンの作用発現を抑える方法

C. 抗男性ホルモン剤を投与



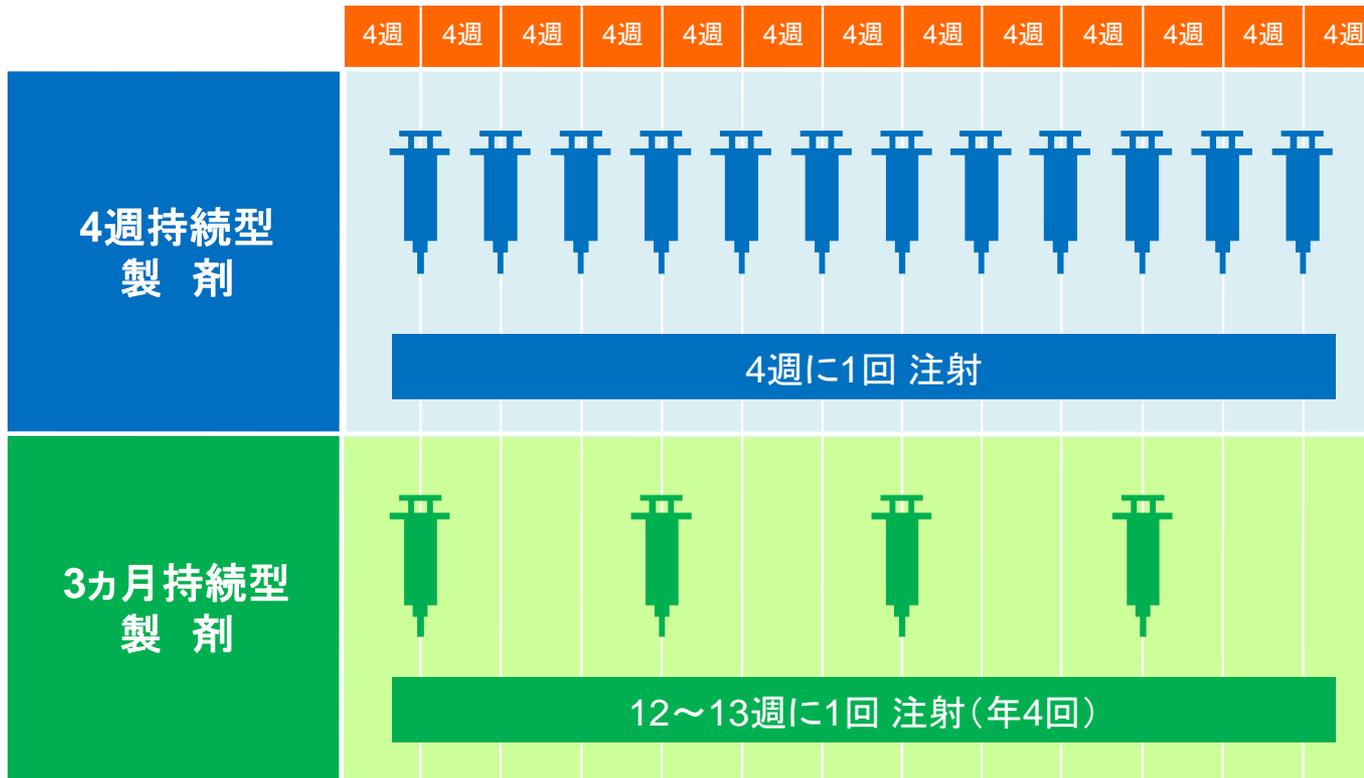
※LH-RH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン

主な内分泌療法の種類

男性ホルモンの分泌を抑制			男性ホルモンの作用を抑制	
種類	除睾術	LH-RHアゴニスト 4週持続型/3カ月持続型	女性ホルモン	抗男性ホルモン剤 (抗アンドロゲン剤)
方法	 <p>手術で睾丸を取り除く</p>	 <p>外来で皮下注射</p>	 <p>毎日経口投与</p>	 <p>毎日経口投与</p>
主な副作用	性機能の低下、ほてりなど	ほてり、性機能の低下など (投与直後に一過性の骨痛増強・排尿困難などがみられることがある)	浮腫、女性化乳房、性機能の低下、長期投与による心血管系の副作用、肝機能障害など	女性化乳房、ほてり、性機能の低下、肝機能障害など

LH-RH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン

LH-RHアゴニストについて



LH-RH:性腺刺激ホルモン放出ホルモン

3カ月持続型製剤を使うことで注射の回数を
約**3分の1**に減らし薬剤費負担も軽減できます

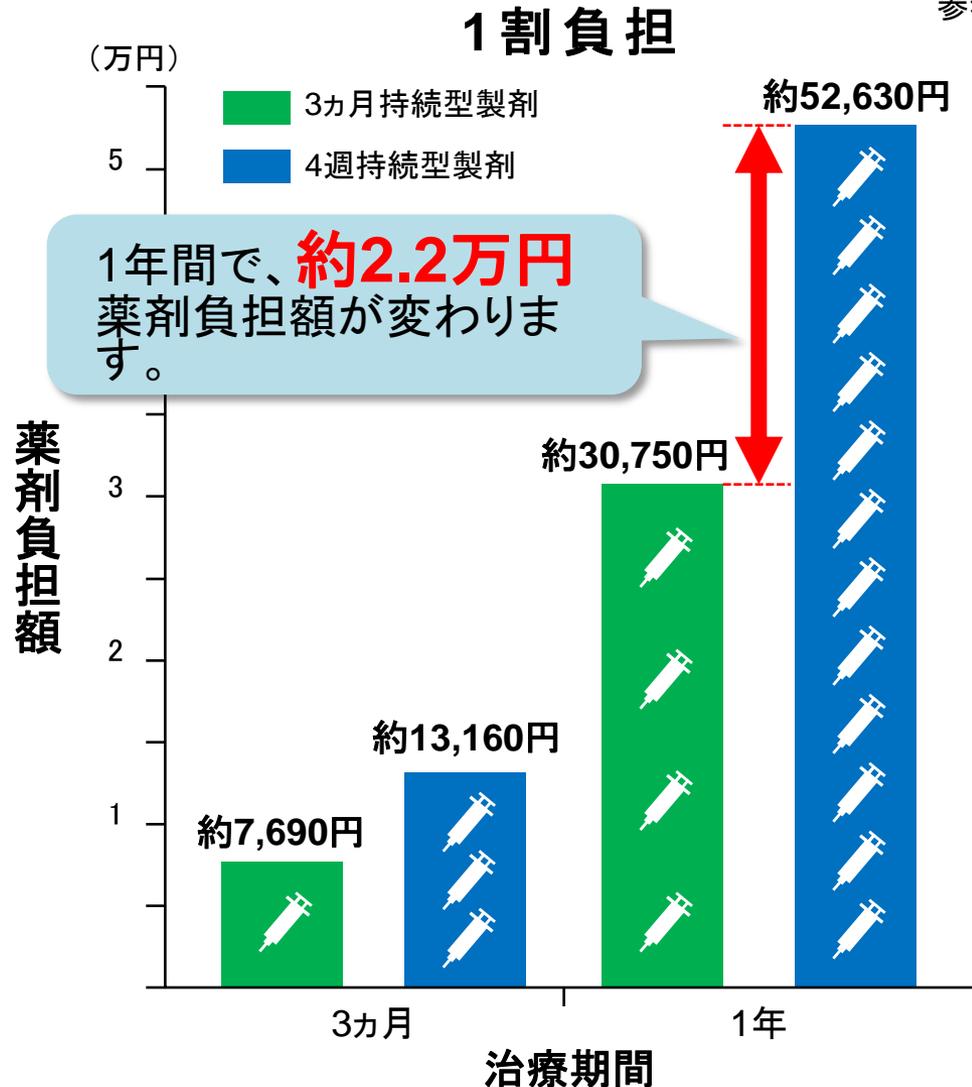
効果や安全性は
同等です



LH-RHアゴニストの薬剤費負担

参考例：LH-RHアゴニストに『酢酸ゴセレリン』を使用した場合

〔薬価：2011年11月現在
1年を48週として概算〕



3割負担の場合では(1年間)

3か月持続型製剤: 約92,260円

4週持続型製剤: 約157,880円

1年間の差額: **約6.6万円**

内分泌療法の作用メカニズム

LH-RH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン

LH-RHアゴニスト

女性ホルモン剤

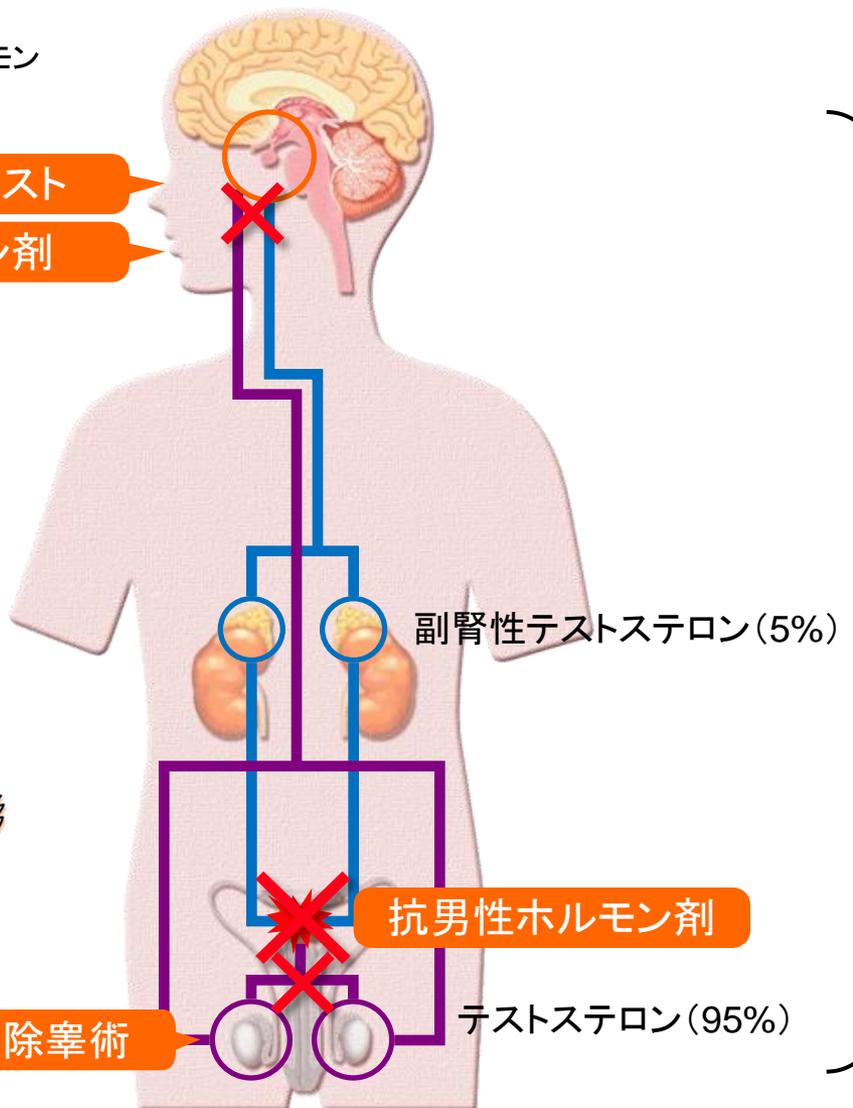
副腎性テストステロン(5%)

抗男性ホルモン剤

除睾術

テストステロン(95%)

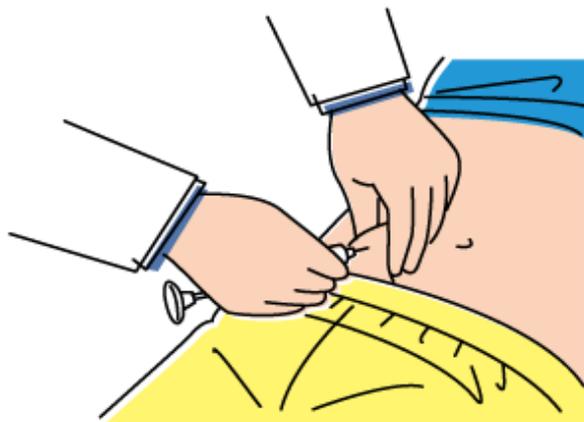
前立腺がん
の退縮



内分泌療法の併用療法について

主な組み合わせ

LH-RHアゴニスト



精巣からの男性ホルモンの分泌を抑制

抗男性ホルモン剤



前立腺内における男性ホルモンの働きをブロック

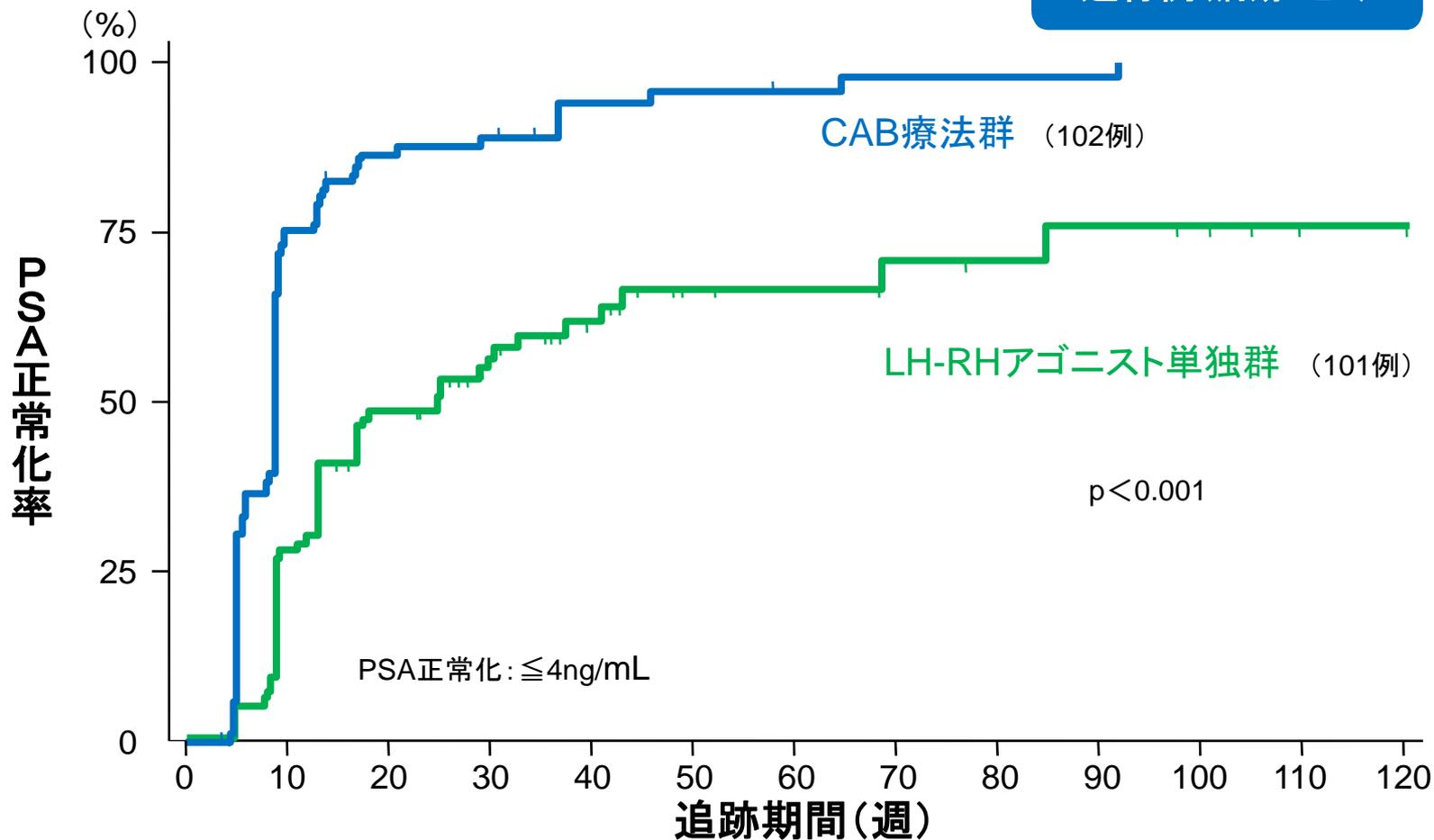
精巣と副腎から分泌される男性ホルモンの影響を最大限に抑え、治療効果を高めることを目的に行われている

CAB療法
(MAB療法)

CAB療法の治療成績/PSAの正常化率

CAB療法: LH-RHアゴニストに抗男性ホルモン剤を併用

進行例(病期CとD)



(LH-RHアゴニストと抗男性ホルモン剤併用の国内第III相試験における全症例の解析)
対象: 未治療の病期CまたはDの進行前立腺がん患者 追跡期間: 中央値 127週以上

Akaza H, et al: Proc ASCO, Abst #4648, 2005.

内分泌療法の副作用対策

ホットフラッシュ

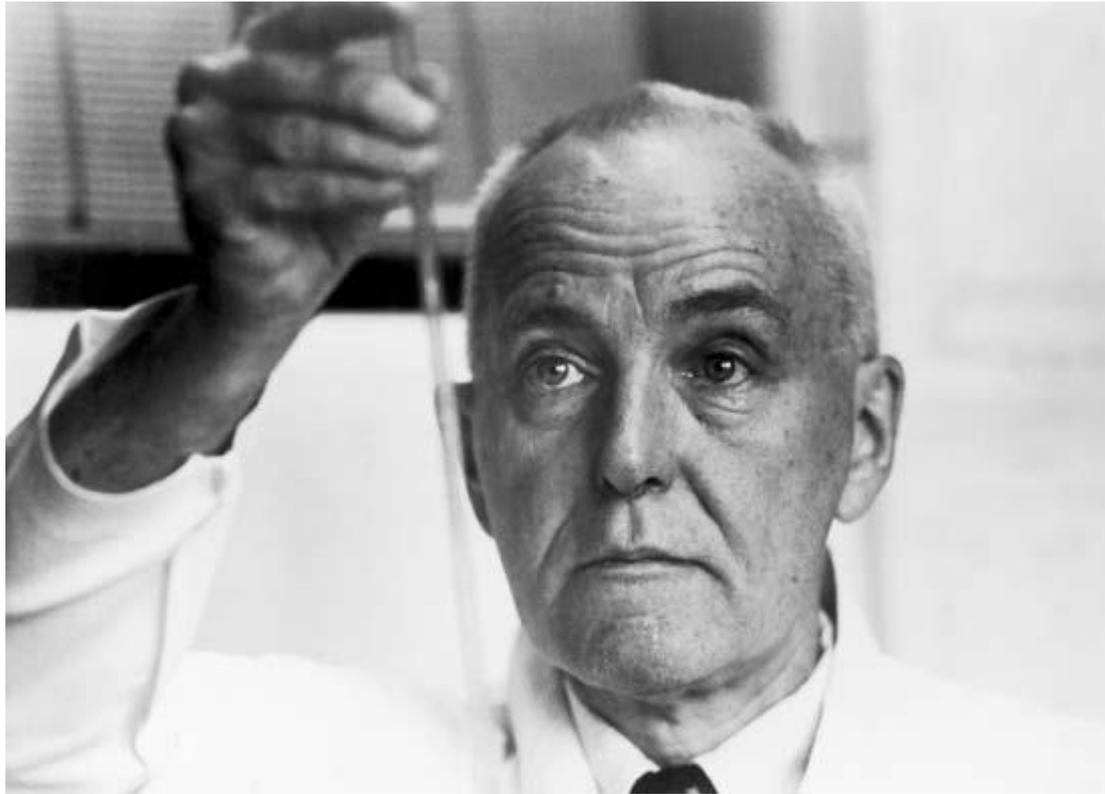
- 漢方薬を試みる、
- 休薬して様子を見る など

骨密度低下

- カルシウム、ビタミンD摂取(日光浴)
- 運動する
- ビスホスホネート製剤の投与など



転移性前立腺癌にはまず去勢



Charles Brenton Huggins (1901-1997)
1966年度ノーベル生理学・医学賞

転移性前立腺癌にはまず去勢



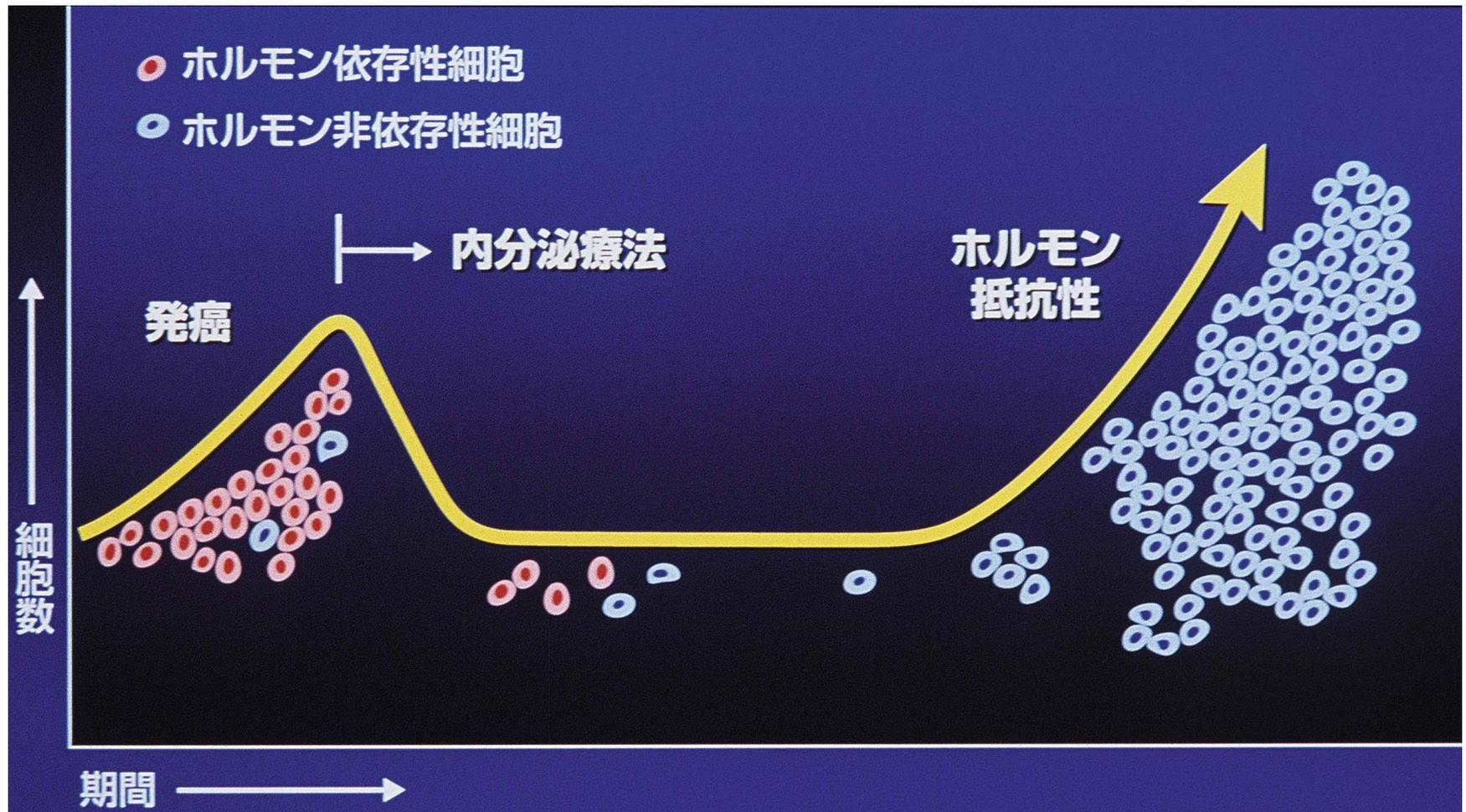
Andrzej Viktor "Andrew" Schally (1926～)
1977年 ノーベル生理学・医学賞

内分泌療法は効かなくなる

内分泌療法によって男性ホルモン値がしっかり抑えられているにも関わらず、PSAが上昇する状態

去勢抵抗性前立腺癌

去勢抵抗性前立腺癌



去勢抵抗性前立腺癌

転移性前立腺癌では、CAB療法開始後平均3年。

つい最近まで、去勢抵抗性になったら有効な治療法はありませんでした。

前立腺癌薬物治療の歴史

1941 Huggins 外科的去勢により転移性前立腺癌の進行を抑制

1971 Shally 黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)の単離

1979 Wang PSAの分離精製

1982 Labrie 抗アンドロゲン薬の併用

2008 ドセタキセル

2012 デガレリクス

2014 エンザルタミド アビラテロン カバジタキセル

薬物療法の種類

□ 内分泌療法

➤ 古典的なホルモン治療薬

- LH-RHアゴニスト
- 抗アンドロゲン剤
- 女性ホルモン剤

➤ 新規ホルモン治療薬

- エンザルタミド
- アビラテロン

□ 抗がん剤

- ドセタキセル
- カバジタキセル

古典的なホルモン治療薬が効かなくなったら

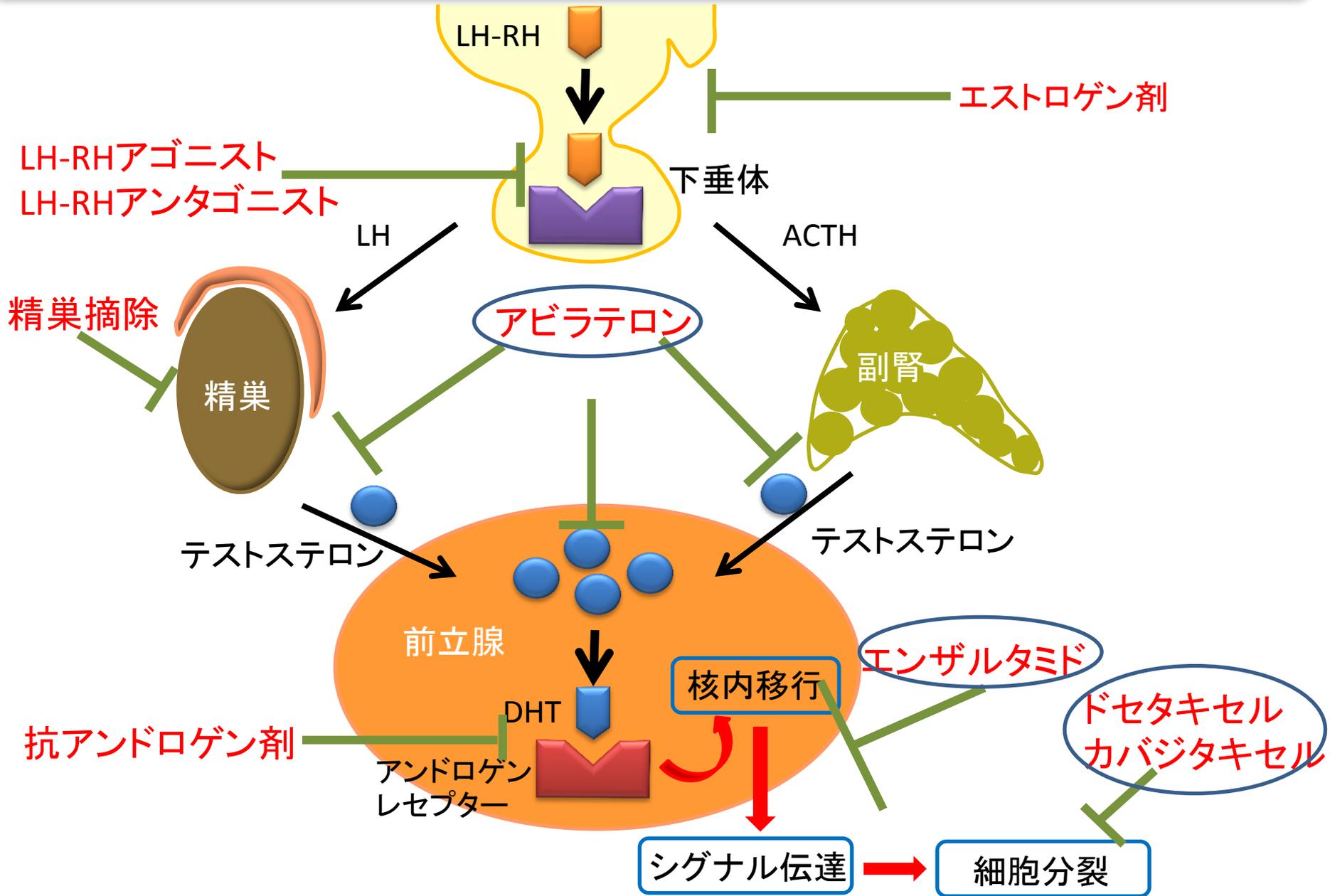
新規ホルモン治療薬

- **アビラテロン** → コレステロールから男性ホルモン(アンドロゲン)生成する過程を阻害
- **エンザルタミド** → アンドロゲンがアンドロゲンレセプターに結合するのをより強かにブロック

抗がん剤

- ドセタキセル → タキサン系の抗癌剤 微小管に結合して細胞分裂を阻害
- カバジタキセル → 同じくタキサン系の抗癌剤だが、ドセタキセルの側鎖を修飾した薬剤であり、ドセタキセル後にも効果がある。

各種薬剤の作用機序



当科における前立腺癌薬物治療フローチャート



新規薬剤の副作用

- **アビラテロン**: 肝機能障害、高血圧、体液貯留
ステロイドの併用が必須
- **エンザルタミド**: 疲労感、悪心、食欲不振
高齢者は副作用が出やすい
- **ドセタキセル**: 疲労、悪心、下痢、好中球減少
- **カバジタキセル**: 好中球減少が必発
G-CSFの一次予防投与が必要

ご静聴ありがとうございました。