

前立腺癌に対する薬物療法の今後の展望

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40117

前立腺癌に対する薬物療法の今後の展望

溝上 敦

金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学（泌尿器科）*

要旨：前立腺癌に対するホルモン療法の有用性は明らかであるが，進行性前立腺癌では，数年後には再燃が生じる。しかし，再燃の機序も徐々にではあるが明らかになりつつあり，その機序に対応した薬剤も開発されている。また，再燃癌に対してドセタキセルを使用できるようになり，延命も可能となった。今後どのような薬剤をどのタイミングで使用すべきかを考えて，患者の延命だけでなく QOL も改善させる必要があるだろう。

key words 前立腺癌，ホルモン療法，化学療法

はじめに

限局性前立腺癌に対しては，PS や年齢が問題なければ前立腺全摘除術，ブラキーセラピーがしばしば施行され，予後は比較的良好であるが，T3 以上の症例 PS が不良の場合や高齢者では，しばしばホルモン療法が施行されているのが日本の現状である。1941 年に C. Huggins が初めて前立腺癌に対して castration を行い，前立腺癌の退縮を観察したと報告して以来，ホルモン療法が前立腺癌に対する有効な治療法として受け入れられてきた（図 1）¹⁾。現在一般的に行われているホルモン療法は，いわゆる combined androgen blockade（以下，CAB）である（図 2）。この章では，CAB および，再燃癌に対する新しい薬物療法に関して述べたい。

I Castration

前立腺由来の前立腺癌はきわめて男性ホルモン依存性の高い癌で，前立腺癌組織内で testosterone（以下，T）が 5 α -reductase（以下，SRD5A）によって活性型の Dihydrotestosterone（以下，DHT）に変換され，細胞内 androgen receptor（以下，AR）に結合する。DHT と結合した AR は細胞質から核内に移行し，AR の標的遺伝子に結合して，増殖を促進させているのである。その男性ホルモンを減少させる目的で castration が施行されるが，現在では多くの場合 medical castration として LH-RH agonist が用いられている（図 2）。LH-RH は本来，精巣からの T の分泌を促進する下垂体からの LH 分泌を誘導するホルモンだが，それが過剰に血中に存在すると，一過性に下垂体に存在する LH-RH 受容体は刺激を受けるが，約 1 週間で LH-RH 受容体が脱感作され，受容体の発現がなくなる。その後，LH-RH は下垂体に作用できず，下垂体からの LH 分泌がゼロとなり，結果として精巣からの T の分泌がなくなり，castration と同等の効果をもたらすことができる。この LH-RH agonist が，現在の medical castration の中心であるが，現在 LH-RH antagonist（以下，デガレリクス）の開発も進んでいる。デガレリクスは直接 LH-RH の作用を阻害するため，デガレリクス投与直後には一過性の T の上昇もな

The future prospects of the medical treatment for the prostate cancer

Atsushi Mizokami

Department of Integrative Cancer Therapy and Urology,
Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences

key words : prostate cancer, new hormonal therapy, chemotherapy

* 金沢市宝町 13-1 (076-265-2393) 〒 920-8641

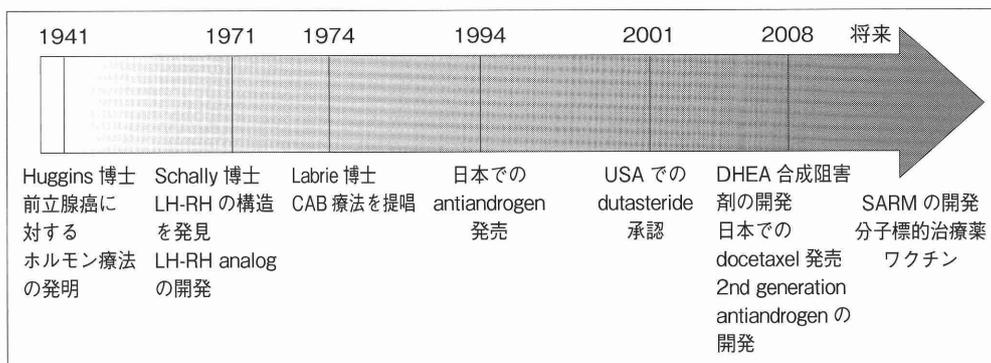


図1 前立腺癌に対する薬物療法の変遷

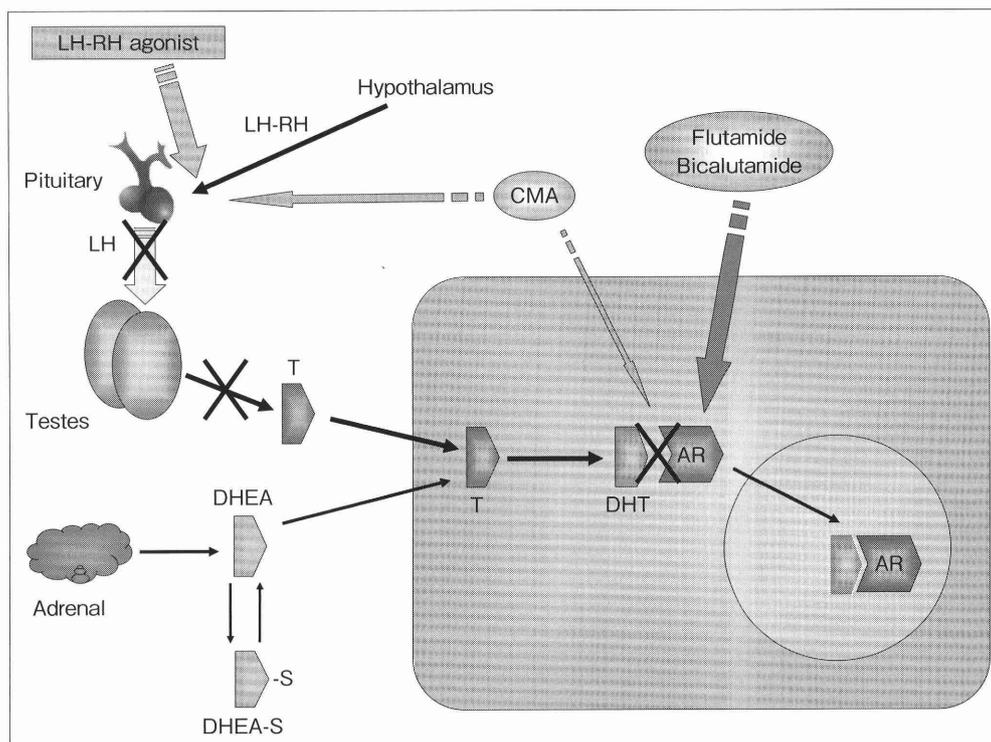


図2 現在のホルモン療法

く、速やかに castration レベルまで T が減少するのが特徴である²⁾。

II Antiandrogen

T の由来は約 95% が精巣からであるが、残りの約 5% が副腎由来である。副腎ではコレステロールから CYP11A1, CYP17A1 によって DHEA が合成される。DHEA は前立腺癌組織内で 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD) や 17β-HSD などによって T に変換され、さらに SRDA5 によって DHT に変換されるが (図 3), この副腎由来 DHEA が前立腺癌の増殖に影響を及ぼしていることは LH-RH agonist 単独よりも

LH-RH agonist と antiandrogen との併用のほうが PSA の低下する速度, nadir PSA 値, 予後が優れていることから明らかである^{3, 4)}。現在, 日本で使用されている antiandrogen である flutamide, bicalutamide は AR に対する親和性は DHT の約 100 分の 1 と弱いものの, 過剰投与することにより DHT が細胞質内にある AR に結合するのを阻害する働きがある。しかし, AR に mutation が存在すると antiandrogen が agonist として働き, AR を活性化することもある。つまり併用療法中の PSA 上昇時に antiandrogen を中止すれば PSA が再び低下する antiandrogen withdrawal phenomenon (以下, AWP) が生じることがある。また, これらの antiandrogen 使

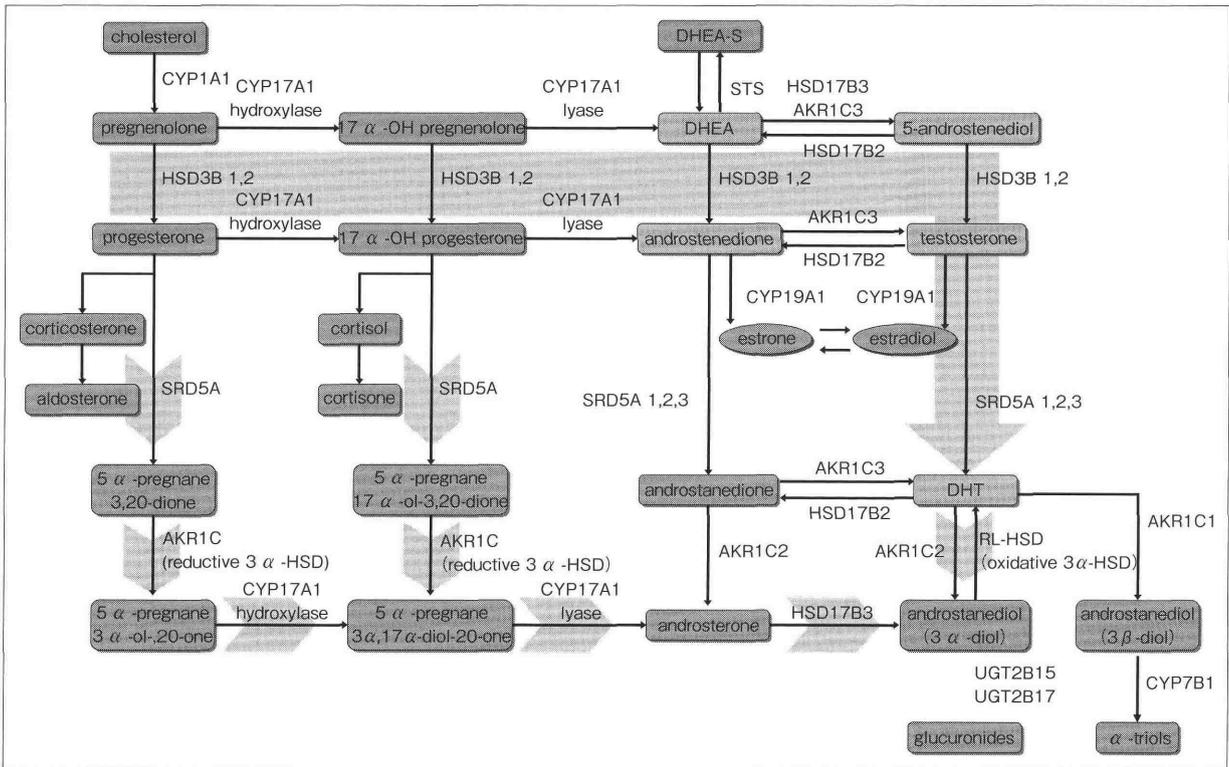


図3 アンドロゲンの生合成 (文献 18 より改変引用)

用中の PSA 再上昇の機序は必ずしも flutamide と bicalutamide で同一ではないため、それぞれの PSA 再上昇の際に AWP を観察したり、antiandrogen を変更することをしたりすることによって (alternative antiandrogen therapy) PSA の再上昇を抑えることが可能である。また、現在 flutamide と bicalutamide に代わる第 2 世代の antiandrogen MDV3100 が開発されている。MDV3100 は AR に対する親和性が bicalutamide の 10 倍高い上に、DHT と結合した AR が細胞質から核内に移行するのも阻止する働きも持っている。AR の核内移行を阻止する薬剤はこれが初めてである。この MDV3100 による castration-resistant prostate cancer (以下、CRPC) に対する phase I / II clinical trial では 22 人 / 30 人 (73%) で PSA の低下を観察している⁵⁾。MDV3100 は新たな antiandrogen として将来的にも有用かもしれない (図 4)。

III Inhibitors of androgen synthesis enzymes

これらの antiandrogen による治療から言えることは、castration 後も副腎性アンドロゲン

DHEA が前立腺癌の増殖に重要な働きをしているということである。われわれの研究では、ホルモン療法後も血清中 DHT が 10% 以下に低下しているにもかかわらず、DHT は前立腺組織中に 25% 残存していた⁶⁾。これは DHEA から前立腺組織内で DHT が合成されていることを示唆している (図 3)。またわれわれは前立腺癌細胞だけでなく、前立腺癌由来の間質細胞が castration 後も DHT の合成に関与している可能性も報告した⁷⁾。このことから、副腎性 DHEA の合成や前立腺癌内での DHT 合成を阻害することによって、前立腺癌の増殖を抑制できる可能性がある。Attard G らは副腎での DHEA 合成に関与する CYP17 を阻害する abiraterone が CRPC 患者 42 人に使用した phase II study では 50% 以上の PSA 低下が 28 名 (67%) に認められたと報告している⁸⁾。この結果をもとに現在以下のドセタキセル使用後の再発症例に対する phase III study が進行中である。ただ、corticosteroid の合成も阻害されることから、プレドニゾンとの併用が必要である。同様に DHEA 合成に関与する 17, 20-lyase を阻害する TAK-700 という薬剤の phase II study も開始された。その他、T から DHT 合成に関与する type 1, 2 5 α -reductase を

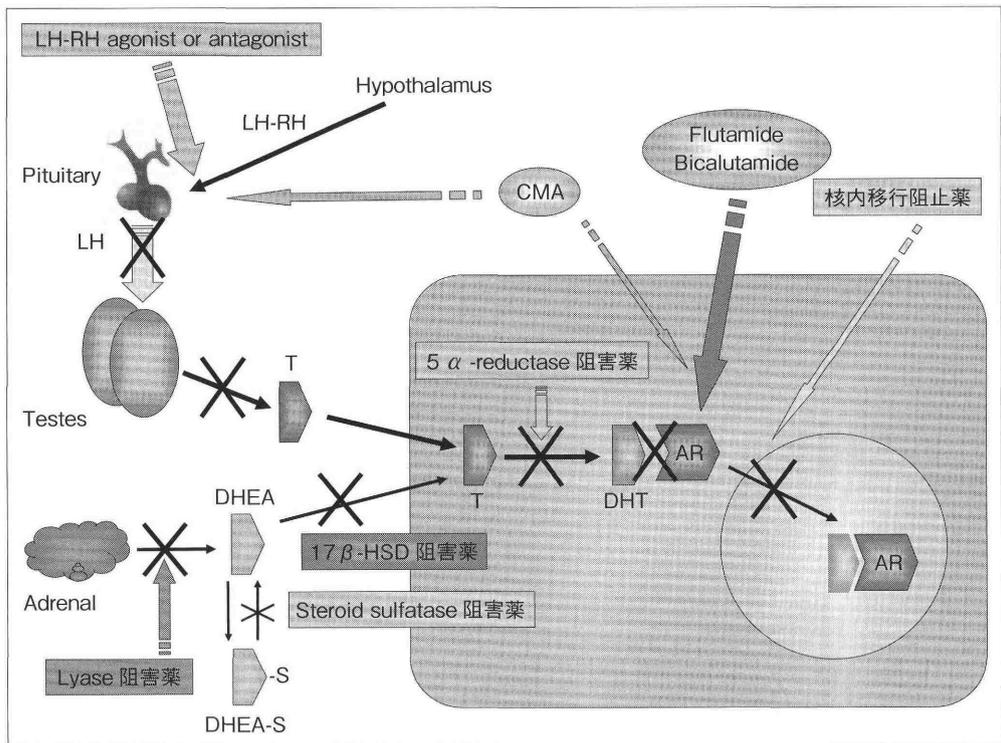


図4 将来期待されるホルモン治療薬

阻害するといわれる前立腺肥大症治療薬 dutasteride も CRPC 治療薬として study が進行している。REDUCE study の結果から dutasteride が前立腺癌発症の予防薬として期待されているが⁹⁾、肥大症治療で使用する量の7倍量投与により、CRPC 患者の PSA 低下を観察している¹⁰⁾。今後これらの DHT 合成阻害薬がドセタキセルを用いた化学療法後にも有効となるかもしれない(図4)。これらの薬剤を用いることで、副腎性アンドロゲンが前立腺癌細胞核内に入るのを完全にブロックすることが可能となり、より complete androgen belockade に近づき、本当の再燃までの期間が延長できるであろう。

IV Chemotherapy

これまでは、通常の antiandrogen を使用後再燃した場合、リン酸化エストラムスチンを使用し、PSA 低下が観察されるが、多くの場合数ヵ月後には PSA が再上昇する。その後は UFT、エチニルエストラジオール、デキサメタゾンなどの保健で認可されている薬剤を使用することで前立腺癌の進行をくい止めていた。しかし、これらの薬剤の効果も多くの場合数ヵ月である。2008年9月によろやくドセタキセルが日本でも

認可され使用されるようになった。この薬剤の有用性を示す根拠となった TAX327 study では、median survival benefit でドセタキセル 3weekly + プレドニゾン併用群が 19.2 ヶ月、ドセタキセル weekly + プレドニゾン併用群が 17.8 ヶ月、ミトキサントロン + プレドニゾン併用群が 16.3 ヶ月でドセタキセルの有用性が評価された¹¹⁾。さらに TAX327 のサブ解析では、ドセタキセル使用后 PSA が 30% 以上低下した群とそれ以下の群の median survival がそれぞれ 21.6 ヶ月、13.0 ヶ月と、PSA がより低下した方が予後良好であること、また PSA が normalize した群としなかった群では、median survival がそれぞれ 33.3 ヶ月、15.8 ヶ月と、PSA が正常化した方が予後良好という結果であった¹²⁾。また、貧血 (Hb < 13.0) の存在、骨スキャンでの進行の存在、臓器転移の存在、明らかな痛みの存在という risk factor において、risk factor の多い方が PSA 反応性と腫瘍の縮小割合が低いと報告された¹³⁾。この結果は、どのタイミングでドセタキセルを使うと最も効果的かという疑問のヒントになるかもしれない。また Caffo らはドセタキセルとリン酸化エストラムスチンとの併用療法の有用性を報告したが、同時に、ドセタキセル単独療法後の再発時にリン酸化エストラムスチンを上乗せしても、同等の効果を

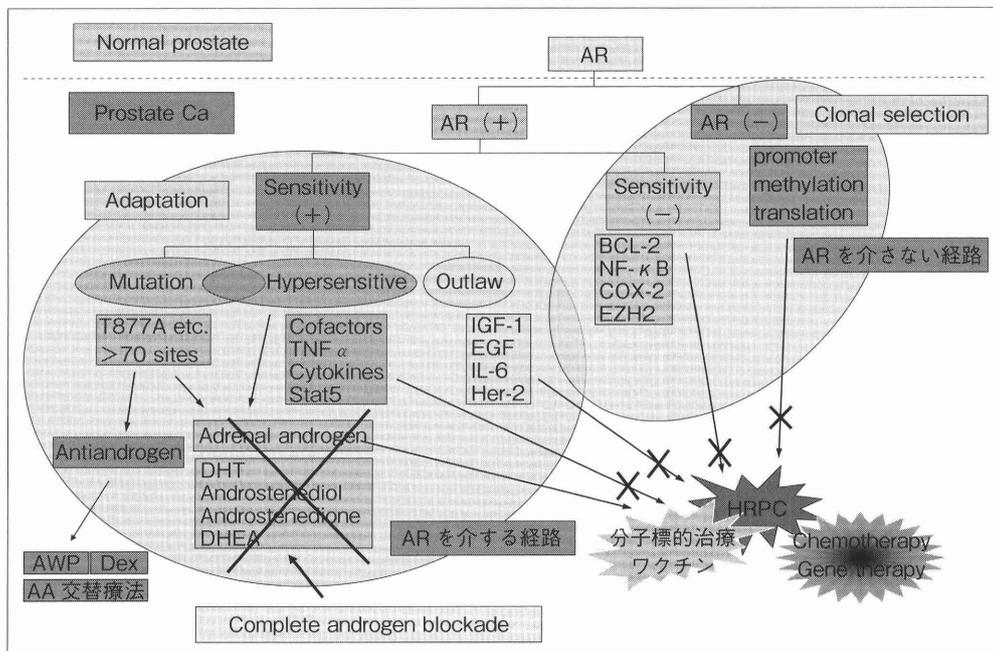


図5 ARを中心に考えた前立腺癌再燃の機序と薬物療法

有することを報告している^{14, 15)}。副作用の面からすると、sequentialにリン酸化エストラムスタン併用の方が良いのかもしれない。

V 骨転移対策

前立腺癌の骨転移による疼痛に対しては、日本では2006年よりビスホスホネート製剤のゾレドロン酸が使用できるようになった。前立腺癌による造骨性骨転移においても破骨細胞は重要な役割を果たしている。この破骨細胞が骨を吸収する際に放出するプロトンによって、破骨細胞周囲がアシドーシスとなり痛覚神経終末を刺激することによって骨痛を誘発していると考えられている。ゾレドロン酸は破骨細胞の分化・増殖を抑制することによってプロトンの放出が抑制され、骨痛を制御すると言われている。ゾレドロン酸が使用できる以前では、骨痛に対して麻薬を使用する頻度が比較的高かったが、ゾレドロン酸投与により明らかに麻薬を使用する頻度・量ともに減少している。さらにゾレドロン酸はskeletal related event (SRE)の発生頻度、発生までの期間などの改善をもたらすことが証明された。ゾレドロン酸は骨転移のある乳がんでの有効性が証明されているだけでなく、骨転移のない乳がんでも術後の局所再発、遠隔転移の予防に有用であるという結果が報告された¹⁶⁾。ゾレドロン酸は破骨細胞の活性阻害作

用だけでなく、直接的な抗腫瘍効果、血管新生阻害作用、免疫促進作用、浸潤抑制作用などの様々な機序で抗腫瘍効果を引き起こしている可能性がある。しかし、骨転移を有する前立腺癌に対するゾレドロン酸を使用するタイミングや骨転移のない前立腺癌に対しての効果についてはまだ明確な結論が出ていない。現在、ゾレドロン酸を用いたZEUS studyやSTAMPEDE trialなどのclinical studyが進行中であり、それらの結果によってゾレドロン酸の前立腺癌に対する抗腫瘍効果が明らかになることが期待される。この他、放射線医薬品のメタストロン（一般名：塩化ストロンチウム(⁸⁹Sr)）も前立腺癌の骨転移による疼痛に対して有効である。ただ、骨転移による疼痛のある前立腺癌患者は貧血も呈していることが多く、メタストロンを使う症例が限られてしまっているのが現状である。

VI 今後期待される治療薬

前立腺癌のワクチン療法として開発されたsipuleucel-T (Provenge)は前立腺癌に対して免疫応答を促進するように設計された自己由来活性細胞免疫療法製品である。sipuleucel-Tによる再燃前立腺癌のphase III studyでは、中央値で4.3ヶ月の全生存率の延長を認めている¹⁷⁾。その他、現在dastinib (an oral SRC and SRC family ki-

nase inhibitor), sunitinib (tyrosin kinase inhibitor), atrasentan (Anti-endothelin) などの分子標的治療薬や, 抗癌剤の S-1 などの臨床試験が進行中であり, 今後の評価が待たれる (図 5)。

VII 結 論

今後個々の症例に応じた前立腺癌の治療を考え, 再燃においても, 適切な薬剤をタイミング良く選択することによって, 患者の延命だけでなく, QOL も改善させることが可能となるであろう。

文 献

- 1) Huggins C : Effect of Orchiectomy and Irradiation on Cancer of the Prostate. *Ann Surg* **115**: 1192-1200, 1942
- 2) Anderson J : Degarelix : a novel gonadotropin-releasing hormone blocker for the treatment of prostate cancer. *Future Oncol* **5**(4) : 433-443, 2009
- 3) Akaza H : Global update on defining and treating high-risk localized prostate cancer with leuprorelin : a Japanese perspective—the effect of primary androgen deprivation therapy on stage C prostate cancer. *BJU international* **99** Suppl 1: 10-12 ; discussion 17-18, 2007
- 4) Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al : Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer : long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* **115** : 3437-3445, 2009
- 5) Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al : Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science (New York, NY)* **324** : 787-790, 2009
- 6) Mizokami A, Koh E, Fujita H, et al : The adrenal androgen androstenediol is present in prostate cancer tissue after androgen deprivation therapy and activates mutated androgen receptor. *Cancer research* **64** (2) : 765-771, 2004
- 7) Mizokami A, Koh E, Izumi K, et al : Prostate cancer stromal cells and LNCaP cells coordinately activate the androgen receptor through synthesis of T and DHT from DHEA. *Endocrine-related cancer* **16** : 1139-1155, 2009
- 8) Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al : Selective Inhibition of CYP17 With Abiraterone Acetate Is Highly Active in the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2009
- 9) Linthicum, American Urological Association Annual Meeting 2009
- 10) Shah SK, Trump DL, Sartor O, et al : Phase II study of Dutasteride for recurrent prostate cancer during androgen deprivation therapy. *The Journal of urology* **181** : 621-626, 2009
- 11) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al : Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England journal of medicine* **351** : 1502-1512, 2004
- 12) Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Ou Yang YC, et al : Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* **25** : 3965-3970, 2007
- 13) Armstrong AJ, Halabi S, Tannock IF, et al : 2009 ASCO Genitourinary Cancers Symposium abstract 169
- 14) Caffo O, Sava T, Comploj E, et al : Docetaxel, with or without estramustine phosphate, as first-line chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer : results of a multicentre, randomized phase II trial. *BJU international* **102** : 1080-1085, 2008
- 15) Caffo O, Sava T, Comploj E, et al : Estramustine plus docetaxel as second-line therapy in patients with hormone-refractory prostate cancer resistant to docetaxel alone. *Urologic oncology* 2008
- 16) Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al : Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *The New England journal of medicine* **360** : 679-691, 2009
- 17) Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al : Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* **115** : 3670-3679, 2009
- 18) Mostaghel EA and Nelson PS : *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **22** : 243-258, 2008