

CAB and ADEs

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/2297/40244

新展開を迎えた前立腺癌治療薬の位置づけ

Present Status of ADT

2. CAB and ADEs

並木 幹夫

金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学（泌尿器科学）*

はじめに

前立腺癌治療において、ホルモン療法は Huggins らの報告以来約 70 年経過した今も重要な位置を占めている。ただし、当初の去勢術やエストロゲン剤による治療から、最近では LH-RH アゴニストとアンチアンドロゲン剤を併用する combined androgen blockade (CAB) 療法が用いられることが多い。しかし、去勢単独治療と比較しての有用性については以前から論争があった。また最近、ホルモン療法に伴う有害事象が、ホルモン療法そのものに対する批判となっている。以上の点につき、私見を含め概説した。

I CAB 療法の作用機序

DHEA などの副腎由来のアンドロゲンは本来アンドロゲン作用が弱いため、前立腺癌治療において軽視されていたが、Labrie らは副腎性アンドロゲンが前立腺細胞内代謝 (intracrine, 図 1) により、テストステロンや DHT に変換されるため、前立腺組織中の DHT の約 40% が副腎由来であることを報告した。われわれの臨床データでも、去勢中の前立腺癌組織内には、コントロールと比較して 25% 程度の DHT が残存していること

が示されている (図 2)¹⁾。このため、Labrie らは前立腺癌に対するホルモン療法は単に去勢のみでは不十分で、アンチアンドロゲン剤との併用の必要性を提唱した。これが現在まで CAB 療法 (以前は maximum androgen blockade : MAB や total androgen blockade : TAB などとも言われていた) という名前の治療法で広く用いられてきた。

II 進行性前立腺癌に対する CAB 療法の臨床評価

CAB 療法は進行性前立腺癌の治療法として広く用いられてきたが、多くの randomized controlled trial (RCT) で相反する結果が報告されてきた。その大きな理由は、使用するアンチアンドロゲンが一定でないことであった。しかし、Prostate Cancer Trialist' Collaborative Group のメタアナリシスでは、フルタミドなど非ステロイド性アンチアンドロゲン剤を用いた場合の CAB 療法の有用性が示された。Klotz らは、複数の過去の CAB 療法の臨床試験の成績を再解析する方法で、ピカルタミドを用いた CAB 療法は去勢単独に比して約 20% 死亡リスクを減少させるとした。赤座らによるピカルタミドを用いた CAB 療法の RCT においても、CAB 療法は LH-RH アゴニスト単独に対し有用性を示し (図 3)²⁾、さらに QOL の低下も認められなかった。

* 金沢市宝町 13-1 (076-265-2390) 〒 920-8640

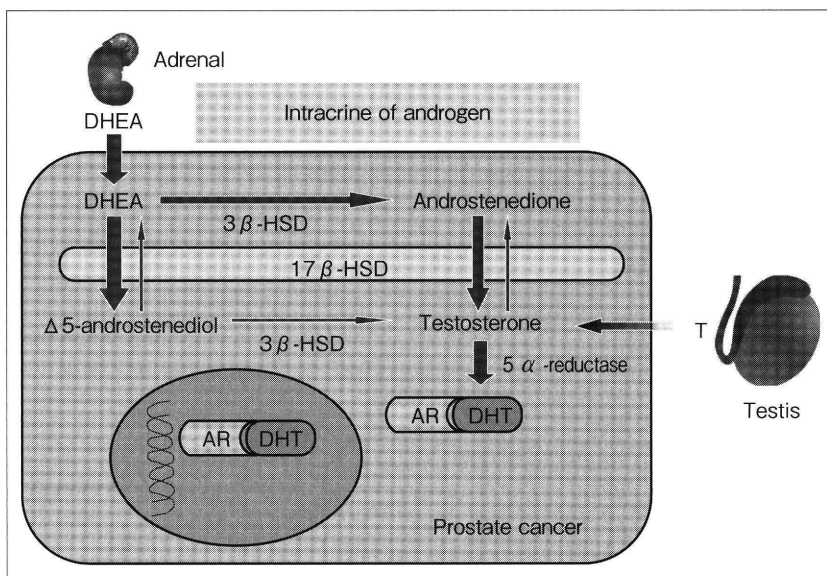


図1 副腎組織内でのアンドロゲン合成 (intracrine)

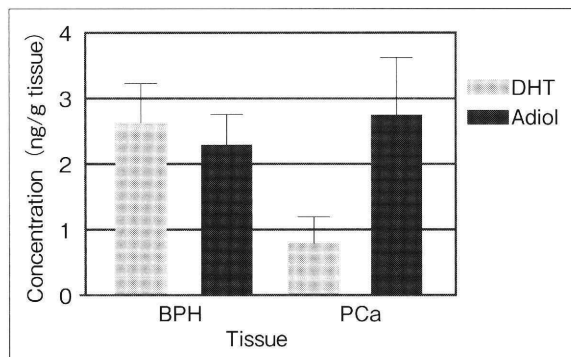


図2 去勢後の摘出した前立腺癌組織内のアンドロゲン濃度
前立腺癌組織内には去勢後も約25%のDHTが残存する(文献1より引用改変)。

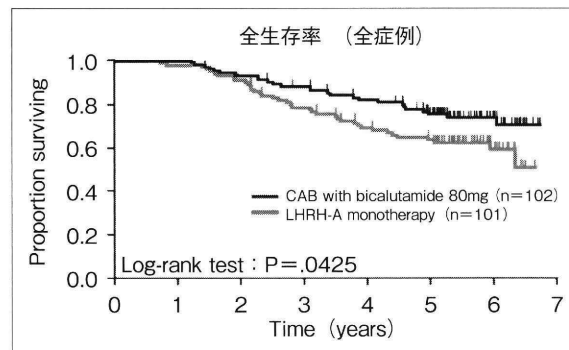


図3 進行性前立腺癌に対するCAB療法とLH-RH analog単独療法の治療成績の比較
CAB療法は全生存率を改善した(文献2より引用改変)。

表1 ホルモン療法を受けている前立腺癌患者の心血管系疾患による死亡率(文献3より引用改変)

Year	observed number of patients receiving hormonal therapy	CVS deaths in patients receiving hormonal therapy	Estimated CVS mortality rate in Japanese general population cohort
2001	800	2	4.0 / 800 · year
2002	1,666	5	9.1 / 1,666 · year
2003	2,515	16	15.1 / 2,515 · year
2004	2,243	9	14.5 / 2,243 · year
2005	1,835	10	12.7 / 1,835 · year
2006	1,470	7	11.0 / 1,470 · year

前立腺癌患者の心血管系疾患による死亡率は同年代の一般男性の心血管系疾患死亡率より高くない。

Ⅲ ホルモン療法による有害事象とその予防

最近、多くの論文でホルモン療法による心血管系障害などの有害事象が報告され、ホルモン療法そのものを否定するような風潮があった。しかし

ごく最近になり、ホルモン療法は必ずしも心血管系障害を惹起するとは限らないという結論の論文も報告され、未だ議論のあるところである。赤座らはJ-CaPのデータに基づき、2001～2006年のホルモン療法を受けていた前立腺癌患者の心血管系疾患死亡率が同年代の一般男性の心血管系疾患

死亡率より高くないことを報告し（表1）³⁾、日本人ではホルモン療法による有害事象は欧米人ほど多くないことを示した。

ただし、生活様式の欧米化に伴い、循環器疾患や糖尿病などが増加傾向にあるので、ホルモン療法を施行する泌尿器科医は、適度な運動や食事療法などの生活指導を行うべきである。生活指導用に作成された小冊子の内容を講演の中で紹介した。

文 献

- 1) 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 Res* 64: 765-771. 2004
- 2) Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al : Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. 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
- 3) Akaza H : Future Prospects for Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analogues in Prostate Cancer Treatment. *Pharmacology* 85: 110-120, 2010