

[泌尿器外科 座談会]

前立腺癌治療におけるLH-RHアゴニストとアンドロゲン遮断療法を振り返って

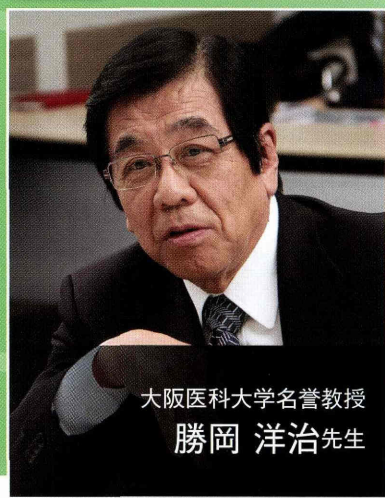
メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40302

前立腺癌治療における LH-RH アゴニストとアンドロゲン 遮断療法を振り返って

提供：武田薬品工業株式会社

座談会

司会



討論者



日 程 2012年12月17日（月）

場 所 東京ステーションコンファレンス
サピアタワー 605-A

前立腺癌に対する薬物療法の根幹ともいえるのはホルモン療法（内分泌療法）であり、現在わが国で最も一般的に用いられているホルモン療法は、LH-RH アゴニストおよび抗アンドロゲン薬の併用療法あるいは単独療法である。LH-RH アゴニストであるリュープロレリン酢酸塩（リュープリン®）は、2012年9月に発売20周年を迎え、その有効性と安全性が医療現場で裏付けられた長い歴史をもつ薬剤であるが、近年新たに GnRH（LH-RH）アンタゴニストが発売され、現在、他の新規ホルモン療法薬も次々と開発されており、今後ホルモン療法による治療成績が、飛躍的に向上することが期待されている。

そこで、本日は前立腺癌治療のエキスパートの先生方にお集まりいただき、前立腺癌治療における LH-RH アゴニストとアンドロゲン遮断療法を振り返るとともに、新薬 GnRH アンタゴニストの位置付けについても論議していただいた。

LH-RH アゴニストの発見と開発の歴史

勝岡 LH-RH の発見は、1948年にイギリスの解剖学者 Harris が、「視床下部からある種のホルモンが出ており、それが生体の恒常性を保っている」という仮説を唱え、その後この考えを支持する研究者によって具体的なモノ探しが始まったことがきっかけです。また、前立腺癌のホルモン療法は、Huggins, Guillemin, Schally という3人のノーベル賞受賞者によって確立されたと言っても過言ではないのですが、特に Guillemin と Schally は、LH-RH の発見に多大な時間と労力を費やし、熾烈な先陣争いの後、1971年にそれぞれヒツジあるいはブタの視床下部から、LH-RH を含む下垂体ホルモンの発見に成功しました。

彼らが発見したいわゆる天然型の LH-RH の構造は、10個のアミノ酸を持つペプチドでしたが、非常に不安定で、動物実験などではすぐに生理活性が失われることから、より強力な活性をもつ誘導体の合成研究が始まりました。結果として、6位のグリシンをD型のロイシンに、10位のグリ

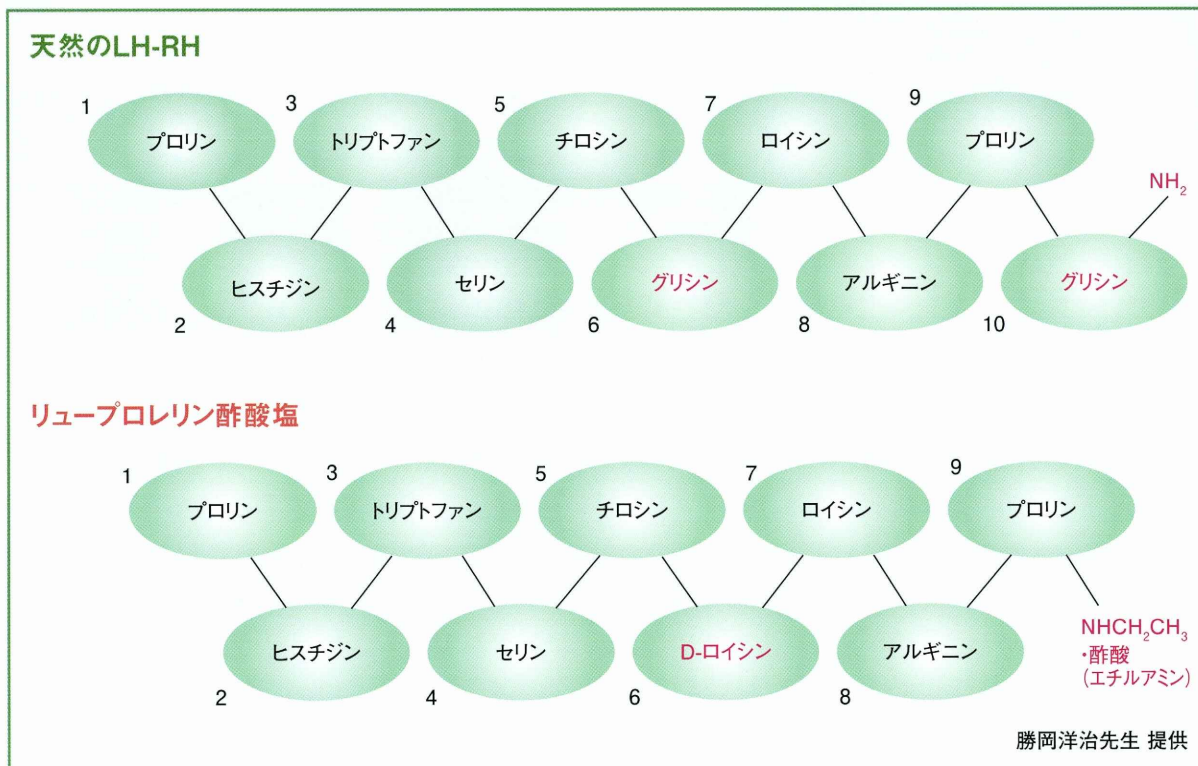
シンをエチルアミンに変換することによって、高活性 LH-RH アゴニストとして世界に先駆けて合成に成功したのがリュープロレリン酢酸塩です(図1)。この時、いくつかの誘導体はできたのですが、これら誘導体の連続投与により、期待とは裏腹の抑制作用、具体的には性ホルモン依存性臓器の重量低下やラットにおける性周期の停止が認められ、この発見が性ホルモン依存性疾患への検討、前立腺癌治療薬への開発へとつながったというわけです。

もともと刺激する作用のあるものが、連続投与によりなぜ抑制効果に転じるのか。まずは鈴木和浩先生に、この逆説的効果の機序についてご説明いただきたいと思います。

LH-RH アゴニストの逆説的効果と臨床応用

鈴木(和) 視床下部からパルス状に GnRH (性腺刺激ホルモン放出ホルモン) が分泌されると、初めは刺激が起こって下垂体前葉からの LH (黄体形成ホルモン) の分泌が続くのですが、継続的

図1 天然の LH-RH とリュープロレリン酢酸塩の化学構造



に投与すると LH の分泌が抑制されることが報告されています。

これを分子レベルでみた場合、下垂体のゴナドトロピン産生細胞にある 7 回膜貫通型の LH-RH 受容体では、GnRH の投与によりカルシウムの流入、PKC (protein kinase C) やカルモジュリンの活性化が起こり、細胞膜の機能が変化して、LH が分泌されます (図 2)。ところが、この LH-RH アゴニストの作用が継続すると、LH-RH 受容体 mRNA のダウンレギュレーションから脱感作が起こり、LH の分泌抑制がみられます。また細胞中では、カルシウムの流入から PKC やカルモジュリンの活性化に至る一連の機序そのものが抑制されるということで、これらの 2 つの機序が関与して逆説的効果が起こり、LH-RH アゴニストが性ホルモン依存性の病態に臨床応用された

ということです。

外科的去勢術と内科的去勢術の比較

勝岡 このような薬物によるいわゆる内科的去勢と、手術による外科的去勢では、ホルモン動態に差はあるのでしょうか。

鈴木 (和) アンドロゲンの分泌経路には、視床下部-下垂体-性腺系と、視床下部-下垂体-副腎系の両方の経路がありますが (図 3)、外科的去勢と GnRH アゴニストとアンタゴニストを含めた内科的去勢でホルモン動態を比較した場合、アゴニストでは投与初期に分泌されるホルモン量が一過性に上昇し、継続投与すると下がる。DHT (ジ

図 2 LH-RH 受容体を介した LH 分泌の分子機序

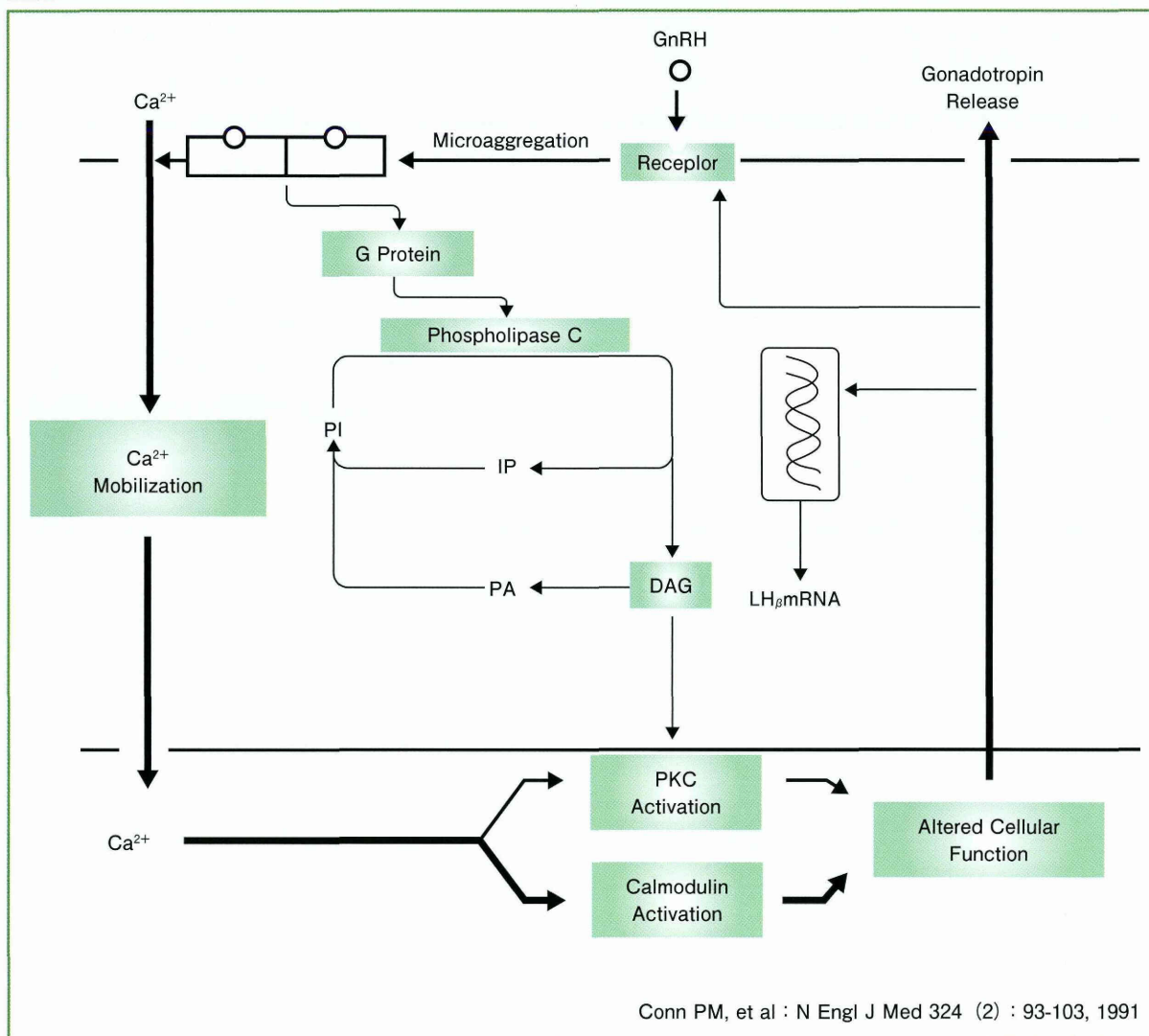


図3 アンドロゲンの基本的な分泌経路

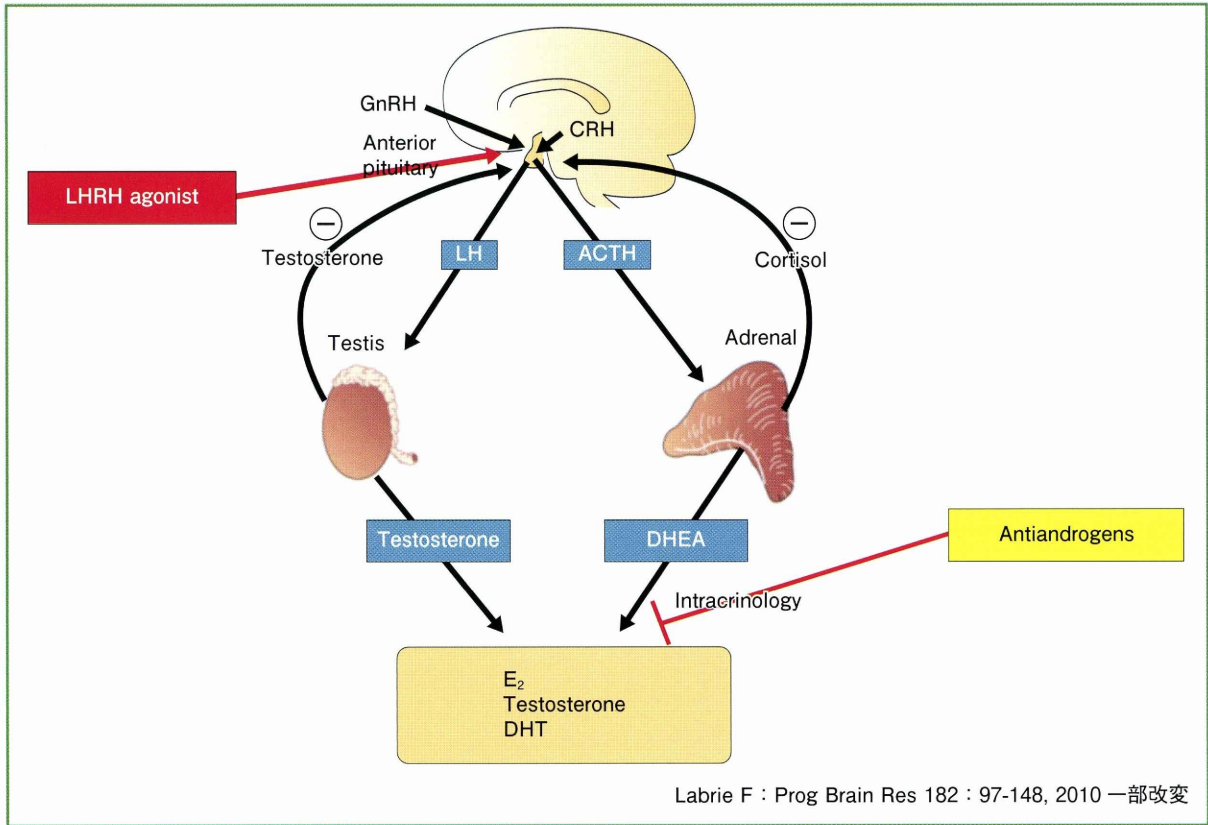


図4 前立腺癌治療における外科的去勢と内科的去勢によるホルモン動態の違い

	血清テストステロン値	DHT	LH
両側精巣摘出術	↓	↓	↑
GnRH アゴニスト	↑ → ↓	↑ → ↓	↑ → ↓
GnRH アンタゴニスト	↓	↓	↓

Michael K, et al : Rev Urol 3 (suppl 3) : S1-S9, 2001 一部改変

ヒドロテストステロン)もLHも同様です。アンタゴニストの場合には、ホルモン量の一過性の上昇がみられず最初から下がります。外科的去勢の場合にはテストステロンが初めに下がり、フィードバックによってLHが上がるということで、両者のホルモン動態にはいくつかの違いがみられます(図4)。

実際にリュープロレリン酢酸塩を投与したデータでは、血清中のテストステロンやDHTは、投与6ヵ月で95%ぐらい下がり、テストステロン

から変換されるE₂(エストラジオール)も同様に下がりました(図5)。また、最近副腎由来のアンドロゲンが注目を浴びていますので、リュープロレリン酢酸塩を投与したときの、副腎由来の各ホルモン濃度の変化をみてみました。すると、一般的には副腎はあまり関係がないと思われていたのですが、47例で検討してみると、投与6ヵ月でAD(アンドロステジオン)が40%低下し、DHEA(デヒドロエピアンドロステロン)が30%ぐらい低下することがわかりました(図5)。

並木 その機序は何ですか。

鈴木(和) 副腎性アンドロゲンの分泌は、一般的にACTHで調節されています(図3)。リュープロレリン酢酸塩投与中にはACTHは上昇傾向にあったので、副腎プラマリーに副腎性アンドロゲンを抑制していると考えています。副腎には、アンドロゲンを産生する網状層があるのですが、そこにLH受容体があることが免疫染色でわかりましたので、おそらくこれを介しているのではないかと推察されます。副腎由来のアンドロゲン濃度が30~40%、平均で35%程度低下していて、一般に、副腎由来のアンドロゲンの約10%

は精巣から出てくるということですので、残りの約 25%は、リュープロレリン酢酸塩の投与によって下がったこととなります。

勝岡 外科的去勢と内科的去勢ではどちらがいいのでしょうか。

鈴木 (和) それはなかなか難しいのですが、LH-RH アゴニストの投与でみられる副腎性のアンドロゲンの低下が、LH の低下に起因する可能性が高いことを考慮すると、LH が上昇する外科的去勢よりも、内科的去勢の方が有効である可能性が高いと思います。

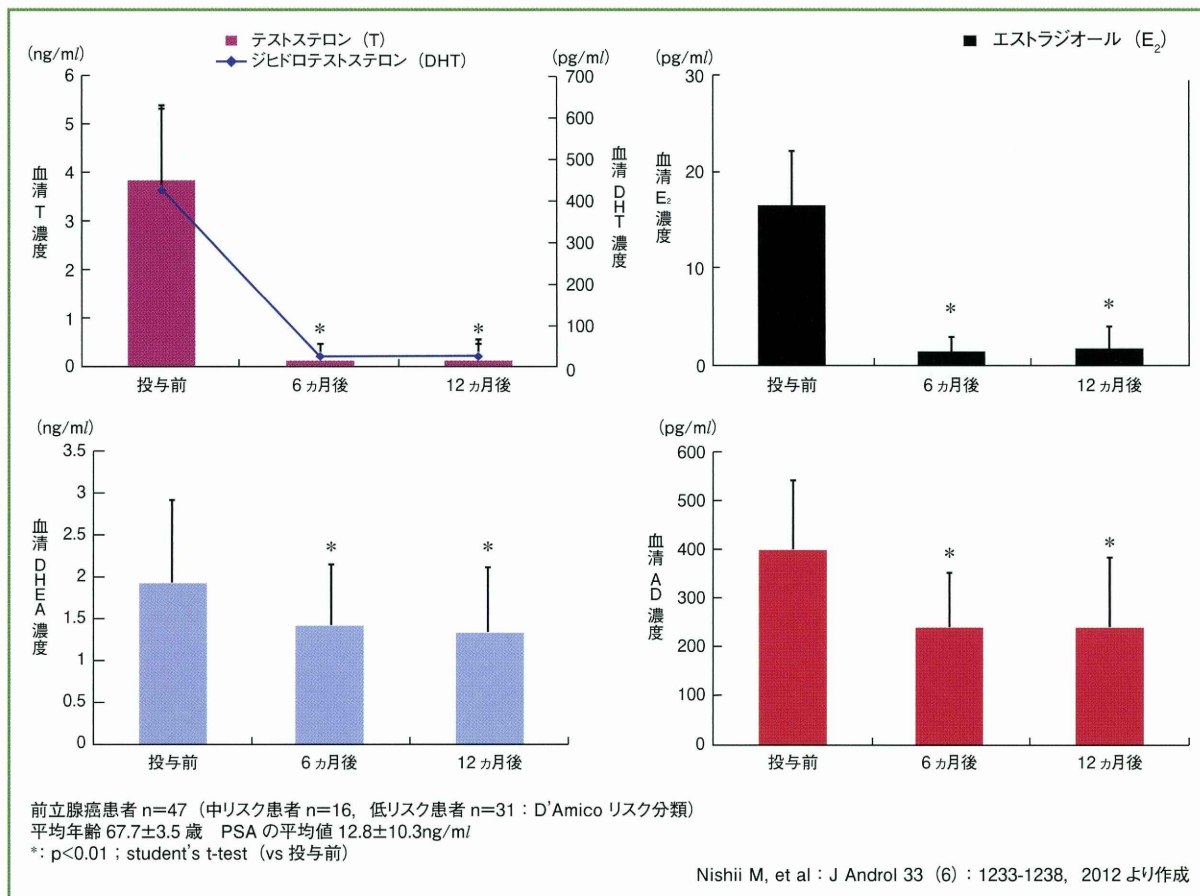
勝岡 LH-RH アゴニスト製剤が開発されて、外科的去勢から内科的去勢になってきたわけですが、開発当初の LH-RH 製剤は毎日注射しなければならなかったこともあり、実はあまり使われていませんでした。ですので、今日内科的去勢術が普及してきた背景には、徐放化製剤の開発、つまりマイクロカプセル化や、溶出技術の進歩によって、1 ヶ月あるいは3 ヶ月の長期化製剤の使用が可能になった影響が大きいと思います。

LH-RH アゴニスト単独療法と抗アンドロゲン剤との併用療法の機序

勝岡 前立腺癌の治療に対して、わが国で最も一般的に行われている LH-RH アゴニストと抗アンドロゲン薬の併用療法 (CAB 療法^{*1}) について、話をすすめていきたいと思います。CAB 療法は、去勢単独療法と比較して、前立腺癌診療ガイドライン 2012 において、推奨グレード A に分類されています。このように、CAB 療法が優れている根拠について、並木先生からご説明いただけますか。

並木 Labrie らによると、去勢によって血清中のテストステロン値は約 90% 低下するにも関わらず、ヒト前立腺癌組織内の DHT 濃度は、実際には約 60% しか低下しておらず、去勢治療後も組織内には 40% 程度の DHT が残存することが報告されています (図 6)。ネオアジュバントホルモン療法後に、前立腺の全摘を行った私たちの

図 5 リュープロレリン酢酸塩投与による血清中の各ホルモン濃度の変化



検討でも、組織内のDHT濃度は通常の約75%しか低下せず、約25%のDHTが組織内に残っていることが確認されており、去勢単独療法では去勢をしても、組織内にある程度のDHTが残存していることがわかりました。

勝岡 それはなぜなのでしょう。

並木 前立腺癌組織の中では、副腎由来のDHEAは 17β -HSD、 3β -HSDという酵素によって、最終的にテストステロン、さらにはDHTへ変換されるという細胞内アンドロゲン合成(Intracrine)の機序があり(図7)、これによって癌組織中のDHT濃度が高く保たれることがわかってきました。つまり前立腺癌になると、 17β -HSDのいくつかのサブタイプの発現が増加し、組織中ではDHEAを原料としてDHTがたくさんつくられるメカニズムが働くということです。さらに最近では、血中に豊富に存在するコレステロールからも新たにアンドロゲンが合成されると考えられており、去勢単独療法だけではアンドロゲンの抑制が十分でないものと思われます。また、国内でも、進行性前立腺癌に対するビカルタミドを用いたCAB療法と、LH-RHアゴニストによる去勢単独療法の治療成績を比較したRCTが実施

され、CAB療法群の全生存率の方が去勢単独群に比較して有意に高いという結果が得られています(図8)。

勝岡 J-CaP研究会^{*2}の調査結果によると、国内では6割近い比率でCAB療法が行われているのですが、日本でこのようにCAB療法が多い理由は何でしょうか。

並木 しっかりとしたRCT自体が、それほど昔から行われていたわけではありませんので、経験的にCAB療法のほうがPSAの下がり方が早いというように、臨床的な評価を通じて、より多くのCAB療法が実施されてきたのではないかと思います。

酒井 以前、海外でたくさんの比較試験が行われ、結局メタアナリシスでCAB療法のほうが去勢単独療法よりも優れているという結果がでましたので、それが一つ根拠になっているのではないのでしょうか。

鈴木(啓) ビカルタミドの投与量が、日本では80mgというところも、ポイントだと思います。世界的にみると、併用療法は50mg、単独療法は150mgです。併用療法で50mgは少ないかもしれないですね。

図6 去勢による血清テストステロン値と前立腺癌組織内のDHT濃度の変化

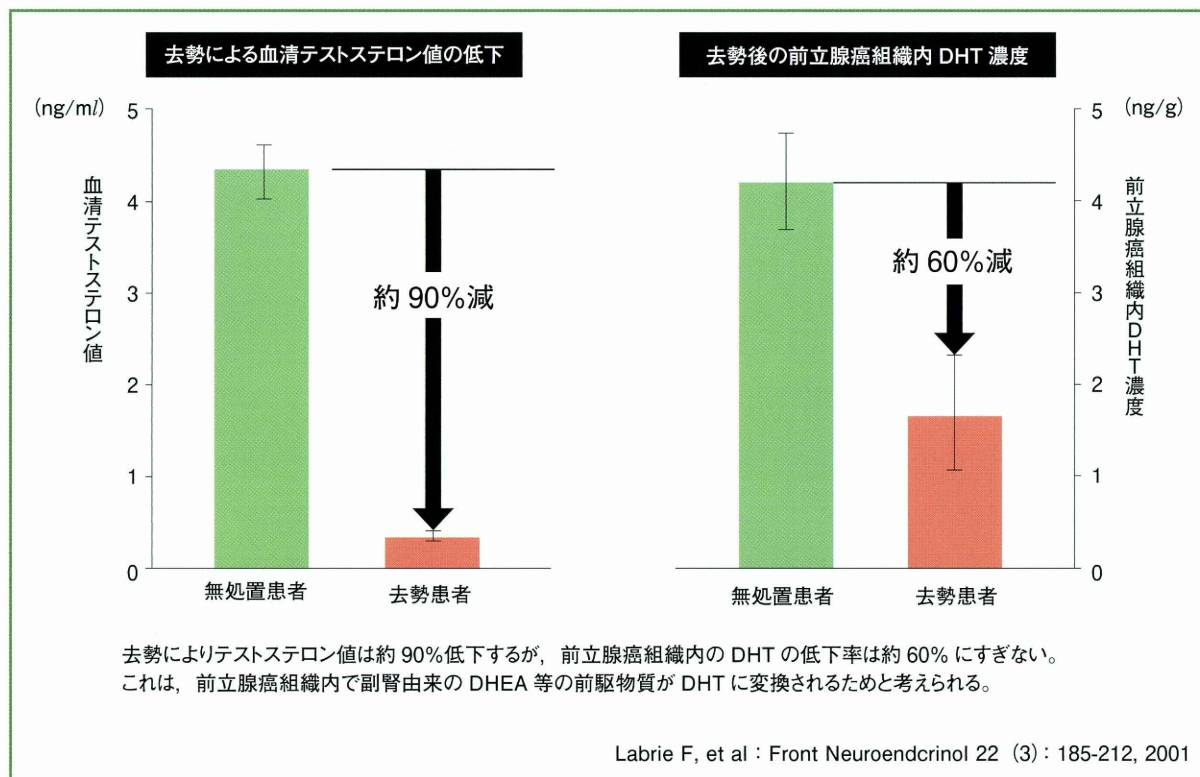


図7 細胞内アンドロゲン合成 (Intracrine) の機序

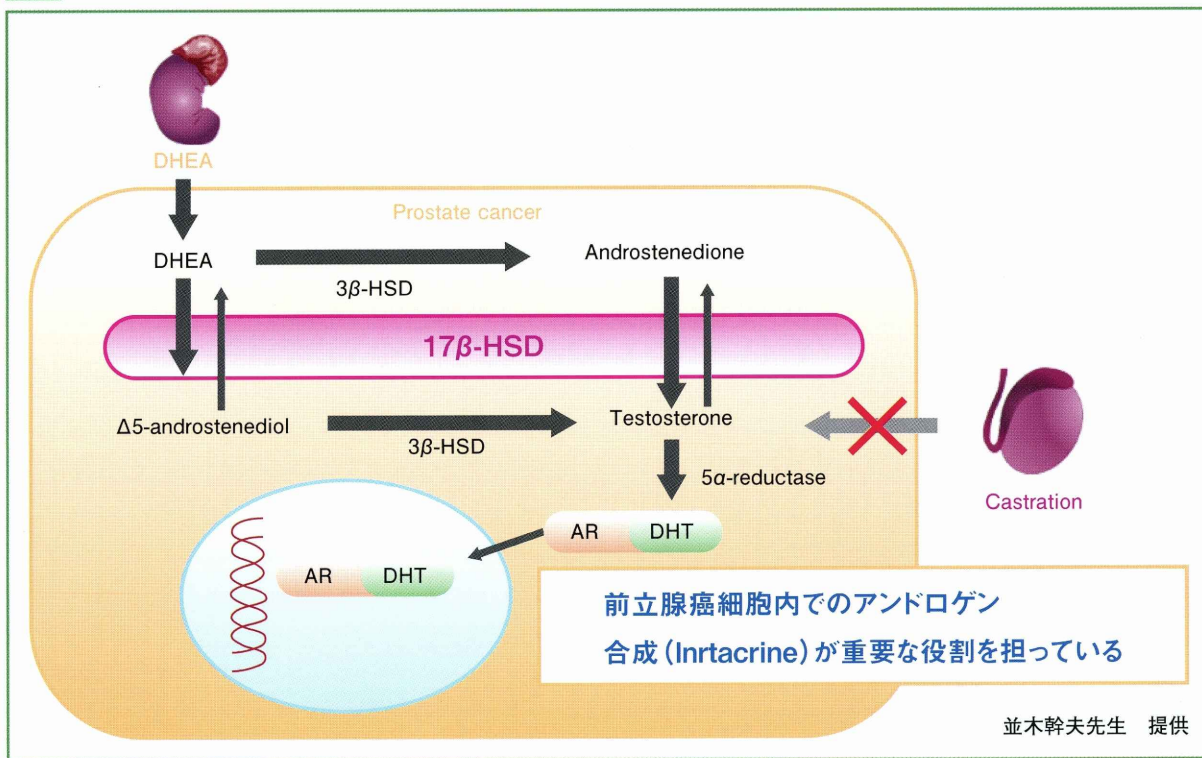
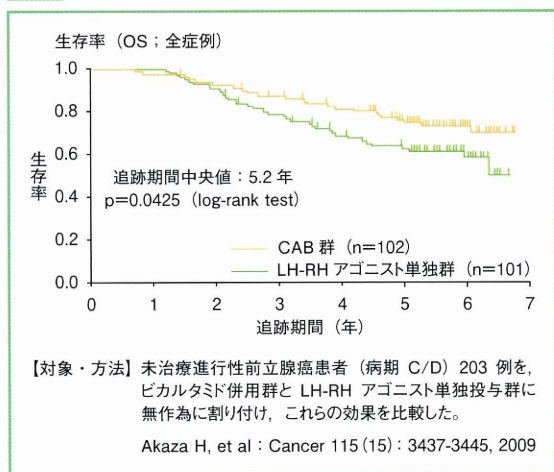


図8 CAB 群と去勢単独療法における生存率の比較



CAB 療法の適応症例の選択と国内外の臨床試験

勝岡 CAB 療法の国内外の臨床成績について、鈴木和浩先生からご説明いただけますか。

鈴木 (和) J-CaP 研究会登録症例のうち、一次アンドロゲン除去療法が行われた 19,409 例の治療実態を、T ステージ、臨床病期、D' Amico リスク分類別に比較したところ、日本ではステージ

II でも III でも比較的 CAB 療法が多いのですが、ステージ IV では 7~8 割の患者で CAB 療法が行われていました (図 9)。また、T ステージやリスク分類が進行するにしたがって、CAB 療法が多く選択される傾向がみられます。日本の治療実態の特徴としては、限局性にホルモン療法を行うにしても、やはり CAB 療法が多いということです。

また、J-CaP データから、初回アンドロゲン遮断療法 (PADT) としてリュープロレリン酢酸塩が使用されていた 10,835 例を抽出し、各ステージ別に CAB 療法とリュープロレリン単独療法で PFS (非増悪生存率) と OS (全生存率) を比較すると、CAB 療法はステージ II の PFS に関してのみ単独療法より優れていましたが、その他にあまり違いはみられませんでした (図 10)。また、PFS と OS を年齢別に比較すると、ステージ II の PFS では、いずれの年齢層でも CAB 療法群がリュープロレリン酢酸塩単独群よりやや良好でした。OS についてはステージ II、III では単独療法、CAB 療法とも期待生存曲線と同等であり、ステージ IV でも治療法による差はみられませんでした。全体としては、70 歳未満の症例では CAB 療法のほうが良いということが言えると思います。

勝岡 海外の臨床成績ではどうでしょう。

鈴木 (和) 日本と米国における初回アンドロゲン除去療法による OS を、J-CaP データベースと CaPSURE^{※3} データベースをもとに、J-CAPRA^{※4} スコアによるリスク群別に比較すると、J-CaP データでは低リスク群の CAB 療法と非 CAB 療法では差がなく、中リスク群と高リスク群では CAB 療法の OS が有意に良好でした。一方、米国では低リスク群と中リスク群では日本とは逆で、J-CaP データに比べて CAB 療法の予後が悪いという結果でした (図 11)。その理由については、日本と米国の登録症例の背景や、結果に影響を与えるさまざまな因子について慎重に検討する必要がありますが、ステージが上がってくると CAB 療法のほうが理論的にも妥当であるということが、こういったデータでも示されていると思います。

酒井 他の海外データとしては、メタアナリシスを行って、ステロイド性抗アンドロゲン薬を含んだ解析では差はないのですが、非ステロイド性抗アンドロゲン薬を用いた CAB 療法では予後が良かったという結果が出ています。

勝岡 先ほどの J-CaP と CaPSURE の比較では、

J-CAPRA スコアによるリスク分類¹⁾ が用いられていましたが、この分類について少しご説明いただけますか。

並木 これは、PSA と Gleason スコアと T ステージの 3 つで行っていた D' Amico などのリスク分類を、限局性から転移のあるような症例にも広げようということで、N ステージ、M ステージを加えた 5 因子を考慮し、各因子のレベルごとに重み付けをしたものです。合計ポイントが 0 から 12 になるようにつくられており、0~2 が低リスク、3~7 が中リスク、8 以上を高リスクに分類しています。このリスク分類は、転移のある症例に適用でき、従来のリスク分類よりも予後を反映しているとされ、国際比較に用いることができるのが特徴です。日本の症例でもバリデーションしてみました。非常に有効であることがわかりました。

図 9 J-CaP 研究会登録症例における初回アンドロゲン遮断療法の分布 (T ステージ・臨床病期・D' Amico リスク分類別の比較)

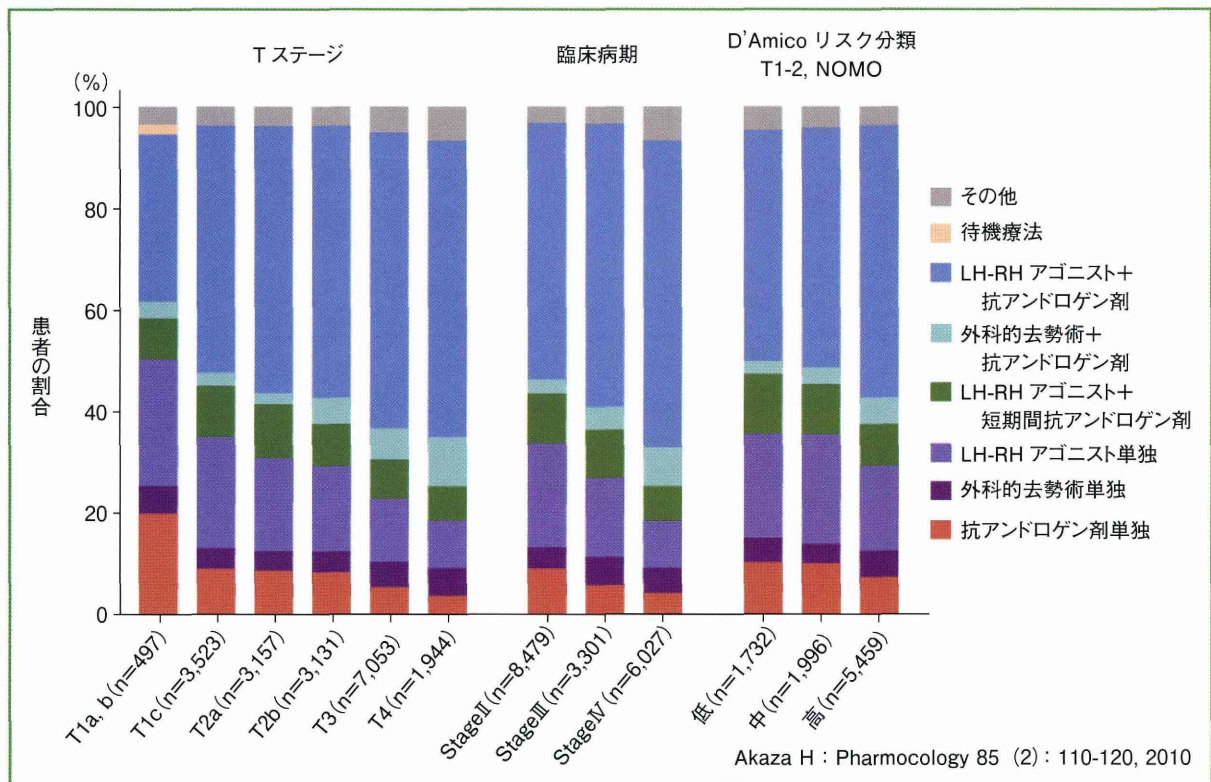


図 10 J-CaP データ：リュープロレリン酢酸塩使用症例の解析（ステージ II）

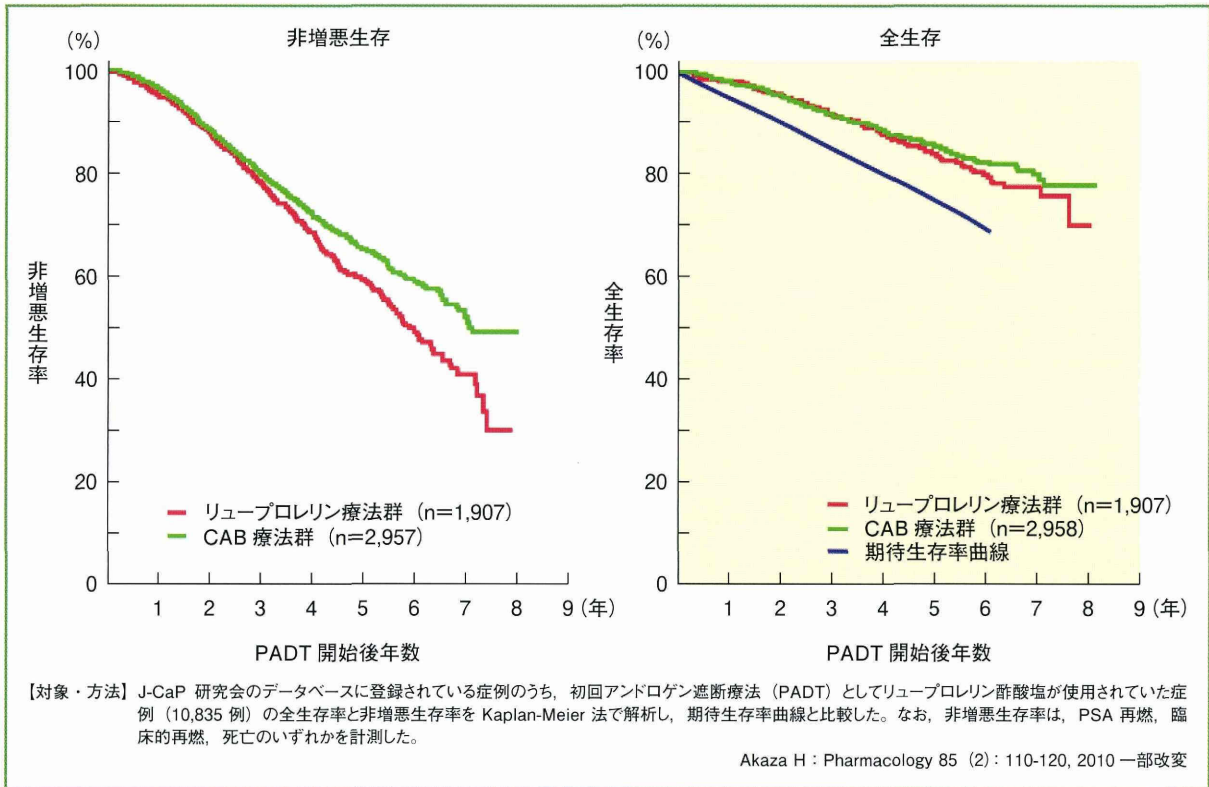
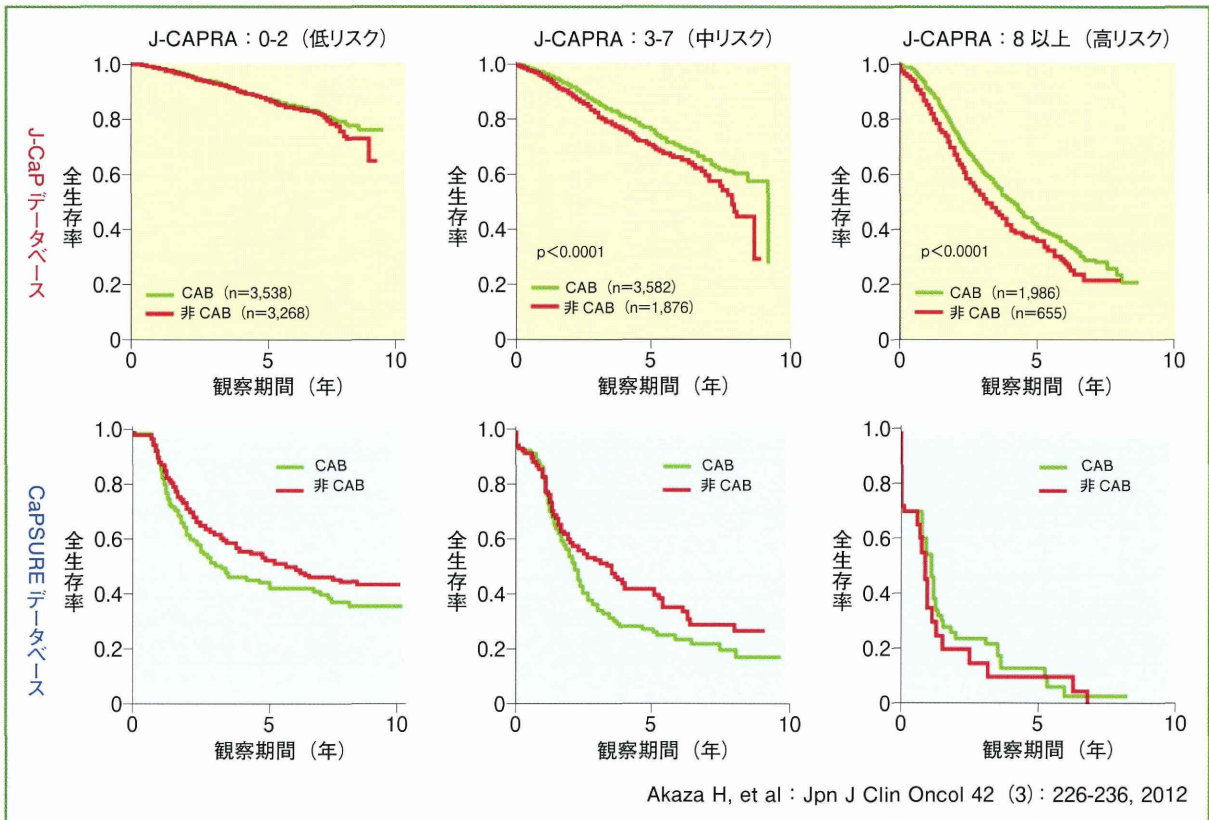


図 11 日本と米国における初回アンドロゲン遮断療法による全生存の比較



限局性前立腺癌へのホルモン療法の有用性

勝岡 それでは、限局性前立腺癌のホルモン療法の有用性について、並木先生にお話しいただきたいと思います。

並木 T1b～T3前立腺癌に対するホルモン単独療法では、ホルモン単独療法の全生存率と一般人口の期待生存率との間に差が認められませんでした(図12)。また、私たちが行った後向き試験でも、D'Amico分類のLow-risk群とIntermediate-risk群に対するホルモン単独療法の8年疾患特異的生存率は95%以上で(図13)、限局性前立腺癌ではホルモン単独療法でもかなりいい成績が期待できます。このような背景もあって、日本人は保存的な治療を好む傾向があるように思います。2004年に実施された239施設での実態調査でも、限局性前立腺癌に対する初期療法としてホルモン単独療法が最も多く、8,424例中39.9%で実施されていました²⁾。

このように、限局性前立腺癌であってもホルモン単独療法を選ぶ方が多いという実態があり、エビデンスも示されていますので、前立腺癌診療ガイドライン2012では、限局性前立腺癌に対するホルモン単独療法は、推奨グレードBに分類されています。ただし、長期予後については、それほど長くフォローアップされていないため、ホルモン単独療法が長期予後を期待できるかどうかについては明確な結論は出ていませんが、主に高齢者を中心に単独療法はいいであろうという結論で

はないかと思えます。

勝岡 ホルモン療法が長期間奏効している患者では、いつまで治療を継続するかという問題があります。限局性前立腺癌では、6年以上のCAB療法を行うと治癒に近い状態が得られる³⁾、PSAが0.2ng/ml未満に達してから10ヵ月以上のADT(アンドロゲン遮断療法)を行えば治癒が期待できる⁴⁾といった報告もありますが、ホルモン療法を行う期間はどの程度がいいのでしょうか。

並木 ホルモンによっていろいろな有害事象が増えてきますので、長く使わずにすむのであればもちろんそれでいいと思います。PSAも感度が非常に鋭敏になってきましたので、PSAを一つの目安にして治療期間を考えてもいいのではないのでしょうか。

勝岡 他の先生方は、限局性前立腺癌に対するホルモン療法についてどのようにお考えですか。

鈴木(啓) 基本的に75歳以上で見つかるような早期癌であれば、ホルモン療法は初期療法の一つだと思いますが、長期予後についてはまだ完全には証明されていませんので、根治治療を取り得るような全身状態や年齢の場合には、まず根治治療を考えるのがいいと思います。他にも、悪性度、Gleasonスコアなどを複合的に検討し、症例に応じて、積極的に根治治療に向かう姿勢も大切かと思えます。

酒井 限局性前立腺癌の場合、ホルモン療法だけ

図12 前立腺癌(T1b～T3NOMO)を対象としたホルモン単独療法の生存率

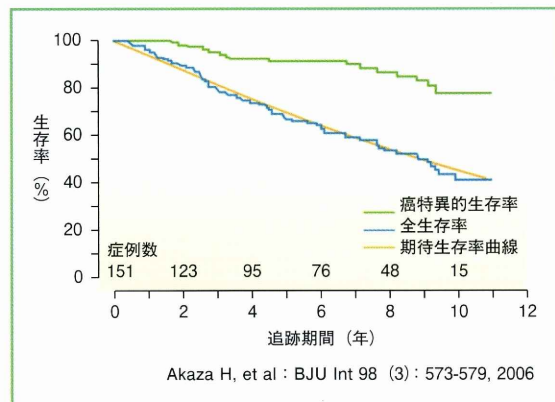
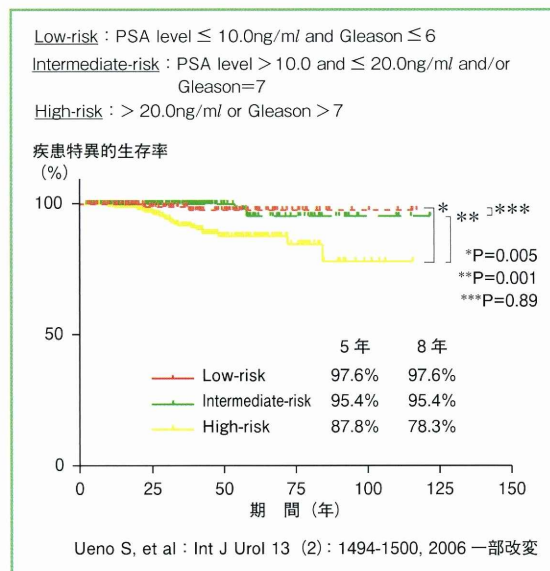


図13 限局性前立腺癌に対するホルモン単独療法の治療成績



で良好な長期予後を得られている患者さんが各施設でたくさんみられると思います。10年ぐらい制癌されている患者さんもあり、そういう意味でホルモン療法だけで根治できている患者さんもあると思います。ただそうすると、副作用や有害事象が問題となってきますので、ある程度高齢の方に選択せざるを得ないと思います。

鈴木 (和) 私も同意見です。実際の臨床では若ければ根治療法をお勧めしていますが、どうしてもそれができない状況の方や望まない方もおられます。そういう場合は早期癌であっても間欠療法を取り入れながらホルモン療法を行うようにしています。

フレアアップ現象の影響および有害事象とその対策

勝岡 ホルモン療法の副作用や有害事象の話が少し出ましたので、フレアアップ現象も含め、酒井先生からお話いただけますか。

酒井 LH-RH アゴニストを使った場合の一番の問題点は、投与初期に起こる一過性のテストステロン値の上昇で、それに伴うフレアアップ現象として、転移巣に由来する骨痛の増悪、脊髄圧迫による神経症状、前立腺体積の増大による下部尿路通過障害などがみられます。発現頻度は報告によって異なりますが、おおむね10%程度です。基本的に転移のある症例や、前立腺肥大症も含めた前立腺体積の大きな症例は、排尿障害が増悪する可能性があるため予防が必要です。

勝岡 具体的にはどのような予防を行うのでしょうか。

酒井 多くの場合、非ステロイド性抗アンドロゲン薬の先行投与が行われていると思いますが、ステロイド性抗アンドロゲン薬あるいは低用量のエストロゲンを先行投与する場合があります。投与期間は、基本的にはLH-RH アゴニスト投与の1週間前から始めて、2週間後ぐらいまでカバーできればフレアアップによる症状の発現は予防できますが、実際にはLH-RH アゴニスト投与の1～2週間前から非ステロイド性抗アンドロゲン薬を投与して、以後それを継続するCAB療法が広く行われていると思います。また、脊髄圧迫の危険性が高い症例では、フレアアップのないホルモン

療法、つまり外科的去勢、エストロゲンなどが、安全性の面から重要ではないかと考えています。

また、リユープロレリン酢酸塩をはじめとしたLH-RH アゴニストの安全性が高いということは、皆さんご承知の通りですが、いずれも注射剤ですので、疼痛、硬結、発赤、出血、血腫などの注射部位反応がみられることがあります。予防策としては、血管を避け、脂肪の多いところや皮下の深いところに注射したり、同一部位への反復注射を避けることで、この反応はかなり防げます。また、抗凝固薬を内服している場合には、注射による出血の際、血液が固まりにくくなることがありますので、あらかじめ説明しておくことが大切です。

薬剤特異的なものではなく、いわゆるアンドロゲン除去による有害事象としては、ホットフラッシュ、性機能障害、体重増加、脂質代謝異常、貧血、筋力低下、骨粗鬆症などがあります。性機能障害のように予防が難しいものもありますが、体重増加や脂質代謝異常は、メタボリック症候群を招いて心血管系イベントの頻度を増すことが数多く報告されていますので、食生活や運動など、日常生活上の注意点を治療開始前に十分患者さんにお知らせしておくことが重要だと思います。

並木 ホルモン療法を行う患者さんには、原則皆さんこういうことが起こりますとあらかじめお伝えするようにしています。奥さんにも同様に話しして、食事療法や運動療法についてもご説明しています。ほてりなどのいわゆる男性の更年期症状について、事前にお話しておく、皆さん結構安心されて、ホットフラッシュがあるからといって治療を断念するケースは、私自身はほとんど経験がありません。

酒井 あらかじめ説明することは、非常に重要だと思います。

並木 です。患者さんへの説明用の冊子などがあればぜひ活用していただいて、今は外来化学療法加算が算定できますので、本当に実のある指導を行っていくことが必要だと思います。

持続的ホルモン療法と間欠的ホルモン療法の適応

勝岡 唯今、ホルモン療法による副作用の話がありました。間欠的にホルモン療法を行うことに

ついて、鈴木啓悦先生はどのようにお考えですか。

鈴木 (啓) 長期間のホルモン療法には副作用の問題もありますし、場合によって間欠的投与も有効ではないかと思えます。もともと理論上、間欠的投与のほうが持続的投与に比べて、一時的にアンドロゲンを戻すことで細胞の分化が戻り、結果としてアンドロゲン依存性の期間が延長できるのではないかと考えられていたのですが、動物実験でこの期間の延長が確認されたことから、人でも同様の効果が期待され、間欠的ホルモン療法が開始されたわけです。

間欠的ホルモン療法自体は、1977年にその概念が発表され昔からあるにはあったのですが、リュープロレリン酢酸塩をはじめとしたLH-RHアゴニストの徐放化製剤ができたことや、1990年代になってPSAの測定が可能になったことから、今の形の間欠的ホルモン療法が広まったと考えられます。

勝岡 間欠的ホルモン療法の利点と欠点にはどのようなものがありますか。

鈴木 (啓) 利点としては、ホルモン療法の中断に伴う性機能の回復やQOLの改善がありますし、骨粗鬆症や貧血といったホルモン療法の欠点を補える可能性もあります。また、休薬による治療コストの軽減にもつながると考えられます。逆に欠点としては、頻回なPSAとテストステロンのモニタリングや、治癒可能な前立腺癌を不完全治療にしてしまう可能性などがありますが、現状の最大の問題点は、どういう症例に対してどういう方法論でやるかということが、長期的な前向き試験で完全には確立されていないということです。

第48回米国臨床腫瘍学会(ASCO2012)では、転移性前立腺癌3,040例のうち1,535例をランダム化し、間欠的投与と持続的投与の2群に分けたRCTの結果が発表されたのですが、残念ながら転移例においては、少なくとも間欠的投与は持続的投与に対して非劣性であることが証明できませんでした。ですので、このデータから考えると、基本的に転移癌に対しては、間欠的投与は不向きだと思います。

日本では、長期的予後や方法論確立の観点から、持続的投与と比較して推奨されるだけの根拠が明確でないということで、前立腺癌診療ガイドライン2012では推奨グレードC1になっています。海外のEAUガイドラインでは、間欠的ホルモン

療法は、もはや実験的治療ではなくなったと明記されており、間欠的投与の有効性を示唆するエビデンスも蓄積されつつありますので、今後のさらなる検討が待たれるところだと思います。

勝岡 現状では、方法論が確立されていないということはあるのですが、間欠的ホルモン療法の中止・再開の目安についてはどうでしょうか。

鈴木 (啓) どの症例で実施するかにもよりますが、転移癌などのハイリスク症例では、PSA値が2~4ng/ml以下になることが休薬の目安になると思います。再開は10ng/mlが目安でしょうか。

勝岡 それは、ホルモン療法を開始した6ヵ月から9ヵ月後ですか。

鈴木 (啓) そうですね。ホルモン療法の効果がnadirになるのに9ヵ月程度かかるということで、9ヵ月のstudyが多いのですが、6ヵ月というstudyもあります。根治療法後のPSA再発例では0.5ng/ml以下で休薬で、再開が2~3ng/mlぐらい。最初の治療前値によってこの目安は考慮すべきですが、個人的に間欠投与は、PSA値がかなり下がった症例に限ってやるべきだと思っています。

鈴木 (和) 進行例への適応については、先ほどのASCO2012のデータでもうなずけるところで、バイオロジーから考えれば難しい気がします。現段階では根治療法後の再発症例や、早期癌への適用がいいのではないかと思います。

酒井 私も間欠的投与はそういった形で使っていて、転移性癌では行っていません。

去勢抵抗性前立腺癌に対する 二次内分泌療法と今後の展望

勝岡 ホルモン療法を継続していると、去勢レベルに達しているにもかかわらず前立腺癌が再増殖してきます。このような、去勢抵抗性前立腺癌(CRPC^{**5})に対する二次内分泌療法と今後の展望ということで、鈴木啓悦先生からお願いします。

鈴木 (啓) CRPCに対する最初の対策としては、抗アンドロゲン薬のみを中止し、PSAの低下や病勢の改善などがみられるかどうかといった、アンチアンドロゲン除去症候群(AWS^{**6})の確認を行うことが重要です。CAB療法を18ヵ月以上実施したような症例で、AWSの発生が多いとい

う前向き試験の報告もあり、初回 CAB 療法の奏効期間が長かった症例では、AWS の有無を評価することが推奨され、前立腺癌診療ガイドライン 2012 では推奨グレード B になっています。また、日本では、現状 CRPC に対する治療手段が限られていることから、非ステロイド性抗アンドロゲン薬の交替療法が実施され、推奨グレード B になっており、特に初回 CAB 療法の反応性が良好な症例で推奨されています。

実際には、ピカルタミドが効かなくなった症例に、フルタミドを使うことが多いと思いますが、これはフルタミド自体に、副腎からのアンドロゲン抑制効果が期待できるという作用機序の違いによるもので、ピカルタミドを使っていて、その後セカンドラインでフルタミドを使って効く症例というのは、副腎アンドロゲンが高い症例であるというデータも報告されています。また、約 6 割の症例が、セカンドラインの抗アンドロゲン薬で効くと言われています。機序はいくつかありますが、副腎アンドロゲンの抑制というのも大事な機序だと思いますし、セカンドラインの抗アンドロゲン薬が効くような症例は、その後の生命予後も比較的良いと報告されています。

先ほど並木先生がおっしゃっていた Intracrine の概念、副腎からのアンドロゲン合成と組織内の新たなアンドロゲン合成の 2 つの機序をブロックすることが、今後の CRPC のターゲットになると思います。具体的な展望としては、従来の CAB 療法よりも、より強力にアンドロゲンを低下させる TAK-700 やアピラテロン酢酸エステル (アピラテロン) のほか、アンドロゲン受容体への親和性が非常に強い、アンドロゲン受容体アンタゴニスト MDV-3100 があり、この 3 つが主な治療薬として期待されています。2012 年 12 月には、アピラテロンのドセタキセル前の適応を FDA が承認しましたので、CRPC のドセタキセル投与前後でアピラテロンが使えるようになりました。日本はまだですが、TAK-700 も同様に使えるようになるのではないかと思います。

結局、CRPC になってもいろんな薬剤が開発されてくるわけですが、リュープロレリン酢酸塩などの LH-RH アゴニストは継続して投与することが大切です。進行性前立腺癌では間欠的投与は不向きで、持続的投与が大事だということ。また、CRPC になっても化学療法の前後でアピラテロン

が有効であるということは、やはりテストステロンは常に下げしておくべきだということです。進行性前立腺癌の治療、それから去勢抵抗性になったといってもアンドロゲンはやはり癌増殖を手助けしているということで、LH-RH アゴニストは継続すべきです。アピラテロンや TAK-700 の海外治験も LH-RH アゴニスト併用で実施されていますので、こういったことから LH-RH アゴニストは継続すべきだろうと思います。

新薬 GnRH アンタゴニストの位置付け

勝岡 それでは、冒頭にご紹介しましたが、2012 年 10 月に、前立腺癌を適応症とした GnRH アンタゴニストが日本で初めて発売されました。この薬剤の位置付け、そしてこれを従来の LH-RH アゴニストとどう使い分けていくのかなどについて、ご意見を伺ってきたいと思います。

鈴木 (和) 国内外の治験データが出ていますが、おそらく日本人にも当てはまるであろうと思われるのは、GnRH アゴニストでみられる投与初期のテストステロンサージがないため、テストステロンの低下がすみやかに起こる。これが現段階では正しいところだろうと思います。

勝岡 PSA 値をベースラインから急激に下げることによって、再燃までの期間を延長させるということがうたわれている点についてはいかがでしょうか。

鈴木 (和) 現在のところ 1 つの試験のデータですので、今後の臨床試験のデータ蓄積が必要だと思います。

並木 CS21 という試験が実施され、リュープロレリン酢酸塩に対する GnRH アンタゴニストの優位性が示されてはいるのですが、この試験は基本的に、GnRH アンタゴニストとリュープロレリン酢酸塩単独での比較です。進行性前立腺癌の場合、日本ではおそらく CAB 療法を行います。この比較がされていないのでどちらがいいかは分かりません。今後、GnRH アンタゴニストを使った CAB 療法のデータが出てくるのかもしれませんが、こういったデータとアゴニストを使った CAB 療法の比較データがありませんので、現段階で、正直位置付けは難しいと思います。

進行性前立腺癌については、Intracrine のほうがどちらかというと重要ですので、かなり進行した前立腺癌などで、最初に即効でテストステロン値を下げたい時には GnRH アンタゴニストは有用だと思いますが、それ以外のことについては、今後の臨床的な検討を待たなければ分からないと思います。

酒井 先ほど少しお話ししたように、脊髄圧迫のリスクが非常に高い患者さんには、すぐにテストステロンを下げる GnRH アンタゴニストはいい薬剤だと思います。ただ、非常に短期間の study で少し差があったというデータが出ているだけです。これも長期的な予後の差ということでは何もいえない状況だと思います。

あと LH-RH アゴニストとの比較で問題になるのは、注射部位反応だと思います。従来のリュープロレリン酢酸塩をはじめとした LH-RH アゴニストでは、この頻度が低く、重篤なものはほとんどありませんでした。ですので、使い勝手という意味で、いまのアゴニストは今後も使われるのではないかと思います。

投与する薬剤量の違いも、薬剤を選択するうえで影響があるかもしれません。リュープロレリン酢酸塩の場合 1ml ですから非常に少ないですし、バイアル品以外にキット品もあります。そういった使い勝手の違いというものも、いまから実際に多くの症例で使い始めると、大きく影響してくるのではないかと思います。

鈴木（啓） 理論上、前立腺癌の治療薬として GnRH アンタゴニストがいいというのは理解できるのですが、CS21 試験で PSA が 20ng/ml 以上の症例の PSA 無再燃率がいいという結果がよく出てきますが、並木先生がおっしゃった通り、CAB 療法が行われていませんので、これを比較していいかどうかというのと、結局は1年間でこの差が出たということだけをサブ解析しているのですが、その差を1年で評価して、これだけでもの言うのはやはり時期尚早だと思います。

結局、GnRH アンタゴニストに関して現段階で言えるのは、脊髄圧迫などの有症状症例に使うといったような使い方がいいのではないかと思います。それ以外のことは、これから実臨床の場で使われていくなかで評価され、前立腺癌治療薬における位置付けがみえてくるのではないかと思います。

まとめ

勝岡 最後に、前立腺癌治療における LH-RH アゴニストの評価や、アンドロゲン遮断療法を振り返って、全体を通して何かコメントがあればお願いします。

鈴木（和） 今回振り返ってみて、初期から CRPC までの長い前立腺癌治療におけるベース薬としては、歴史が長く、製剤としても安定した効果が期待でき、いろいろな意味でエビデンスが確立されている薬剤が望ましいと思いました。LH-RH アゴニストは、テストステロンサージによるフレアアップ現象の出現なども確かにありますが、製剤的な面、効果の面、あるいは長年蓄積されたエビデンスの面から考えると、やはりホルモン療法のベースに流れる薬剤であると改めて感じました。

並木 LH-RH アゴニストを含めて、ホルモン療法も新しい治療薬が出てきて、話題になっています。ホルモン療法は、前立腺癌治療の治療成績を上げる意味で必須の、根幹とも言える治療法ですので、これを機会にいろいろなホルモン療法を使った study が行われることによって、より前立腺癌の治療成績が上げればよいなと思っています。

酒井 従来の LH-RH アゴニストの利点は、何と言っても安全性の高さだと思います。先ほど有害事象のことでいくつか述べましたが、実際 LH-RH アゴニストによる有害事象のために、この治療を中止する方は極めて少ないと思います。安全性が高くて、私たちも安心して使えるところが、LH-RH アゴニストの存在意義の高いところだと思いますし、今後も使っていくべき薬剤だと思います。

鈴木（啓） 間欠的ホルモン療法も、LH-RH アゴニストの開発を通じてはじめていまのような形になってきたと思いますし、また外来ベースでホルモン療法が行われるようになったのは、こういった薬剤のおかげだと思います。今後も、アンドロゲンもしくは受容体に作用するような新しい薬剤が出てきますが、そのなかでも LH-RH アゴニストはベース薬として、非常に重要な役割を演じる薬だと思います。

勝岡 先生方には、長時間にわたって多方面の議

論をいただきまして本当にありがとうございました。本日の議論を通じて、LH-RH アゴニストは、前立腺癌治療におけるホルモン療法の中心的な役割を担ってきたこと、今もその重要な役割を担っているということが再確認されたと思います。前立腺癌はその発生から末期に至るまで、ホルモンの制御される疾患であることや化学療法に曝露したあとでもホルモン依存性が消失しないことが確認されています。現在前立腺癌領域では、新規のホルモン療法薬が次々と開発されていますので、今後臨床での治療成績が飛躍的に向上し、患者さんのQOLの向上につながっていくことを期待したいと思います。

- ※ 1 : combined androgen blockade
- ※ 2 : Japan Study group of Prostate Cancer
- ※ 3 : Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor
- ※ 4 : Japan Cancer of the Prostate Risk Assessment
- ※ 5 : Castration Resistant Prostate Cancer
- ※ 6 : anti-androgen withdrawal syndrome

文 献

- 1) Cooperberg MR, et al : J Clin Oncol 27 (26) : 4306-4313, 2009
- 2) Fujimoto H, et al : Int J Urol 18(12) : 876-881, 2011
- 3) Labrie F, et al : Urology 60 (1) : 115-119, 2002
- 4) Fujimoto N, et al : BMC Urology 11 : 7-12, 2011