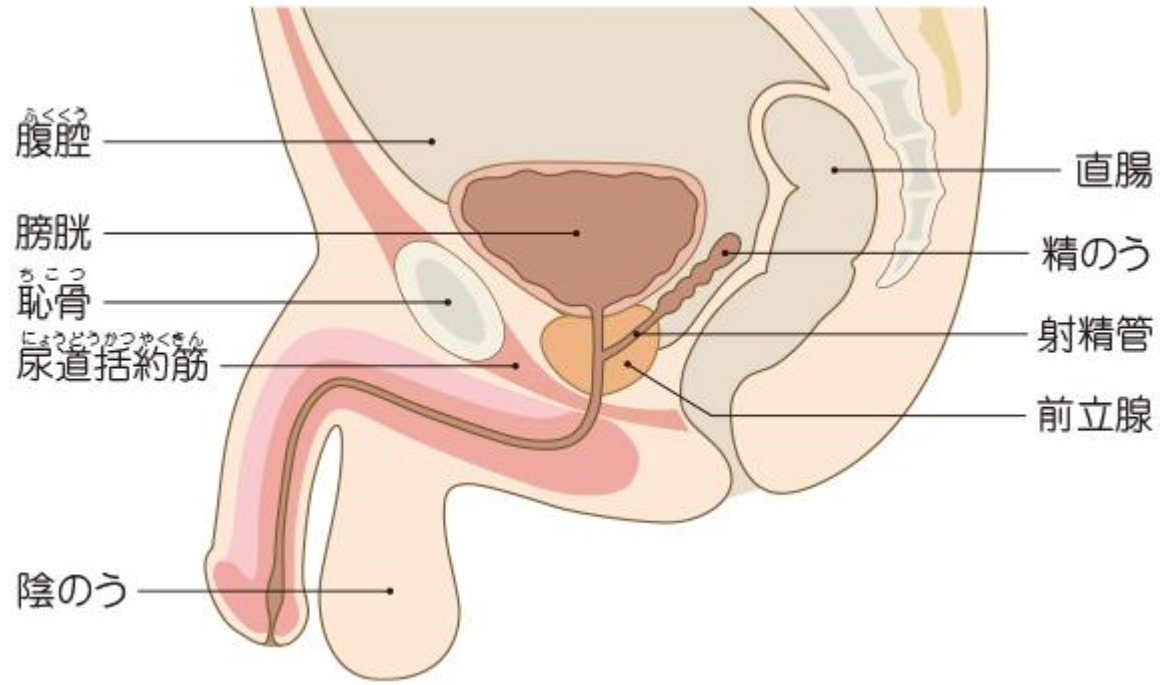


当院の前立腺がんの 治療について

埼玉メディカルセンター 薬剤部

加藤 淳一

前立腺の構造

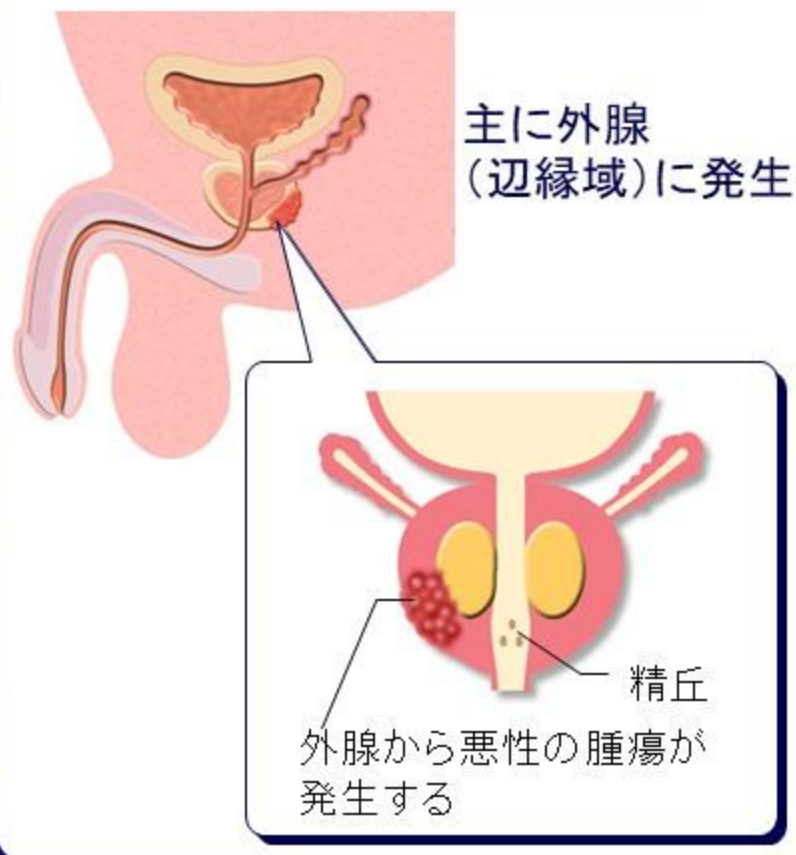


前立腺について

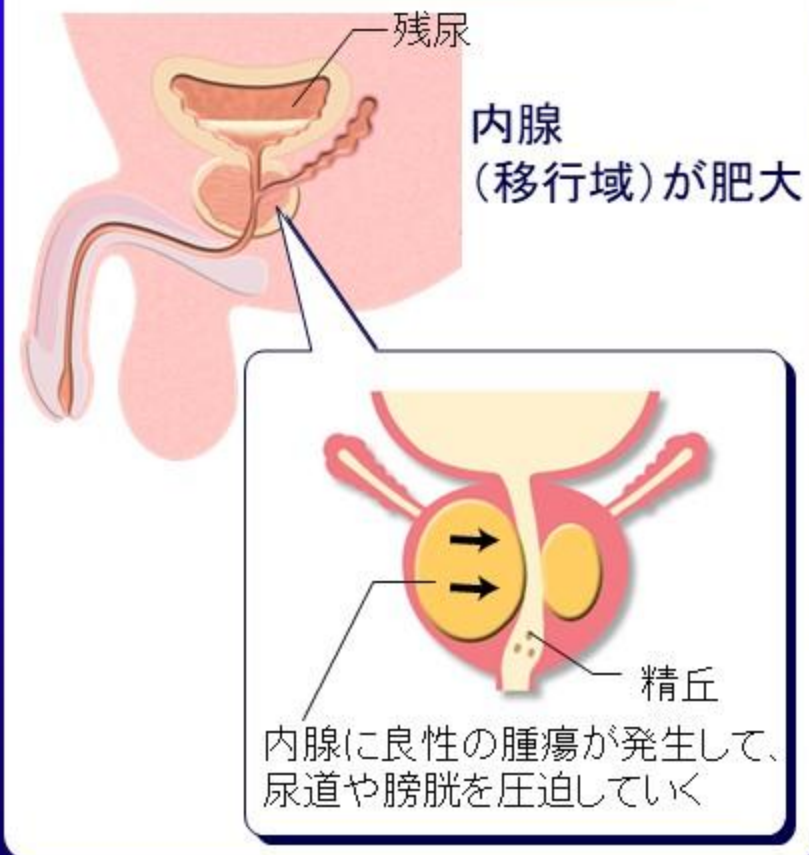
前立腺は男性のみにある臓器です。膀胱の下に位置し、尿道のまわりを取り囲んでいます。栗の実のような形をしています。前立腺は精液の一部に含まれる前立腺液をつくっています。前立腺液には、PSAというタンパク質が含まれています。ほとんどのPSAは前立腺から精液中に分泌されます。

前立腺がんと前立腺肥大の違いは？

前立腺がん



前立腺肥大



2つは異なる病気だが、それぞれ合併して起こることも多い

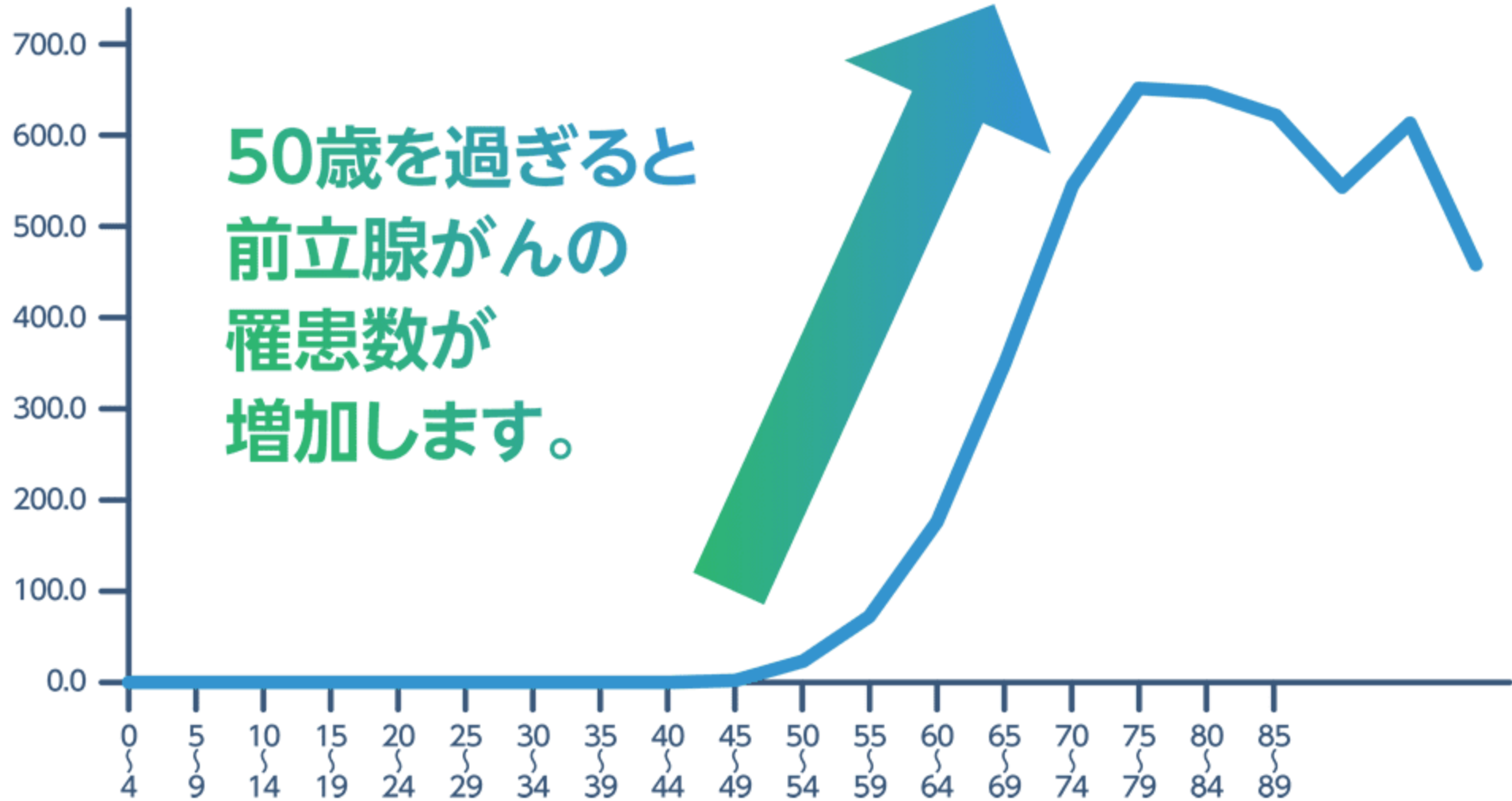
2017年の罹患数(男性)

順位	部位	2017年の罹患数
1位	前立腺がん	91,215人
2位	胃がん	89,331人
3位	大腸がん	87,019人
4位	肺がん	82,880人
5位	肝臓がん	26,576人

出典: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録)

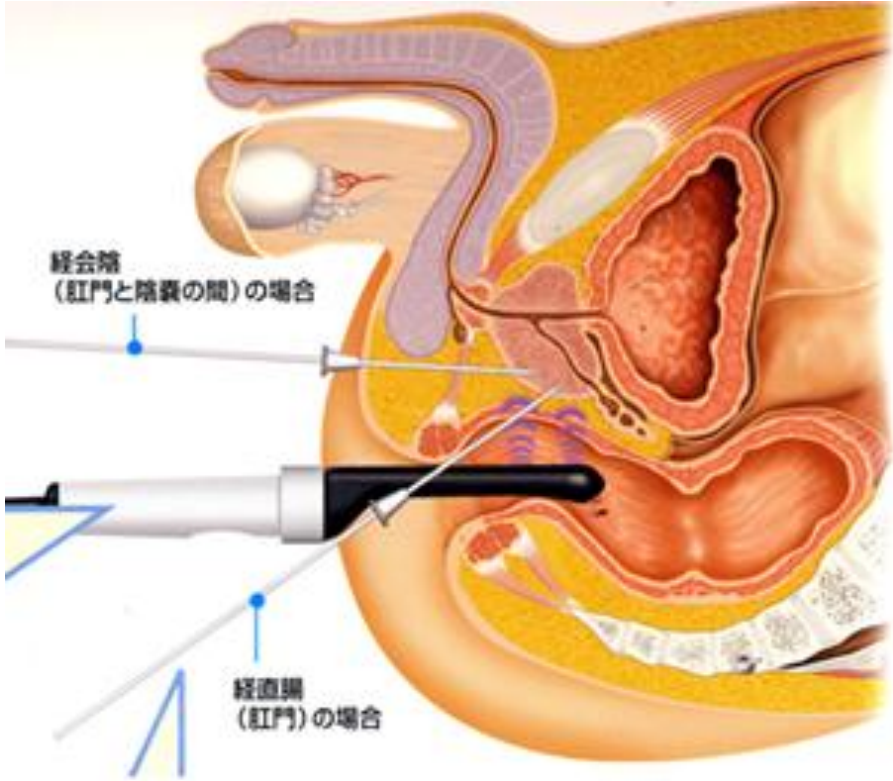
年齢層別にみた前立腺がんの罹患率(2017年)

(人口10万人対)

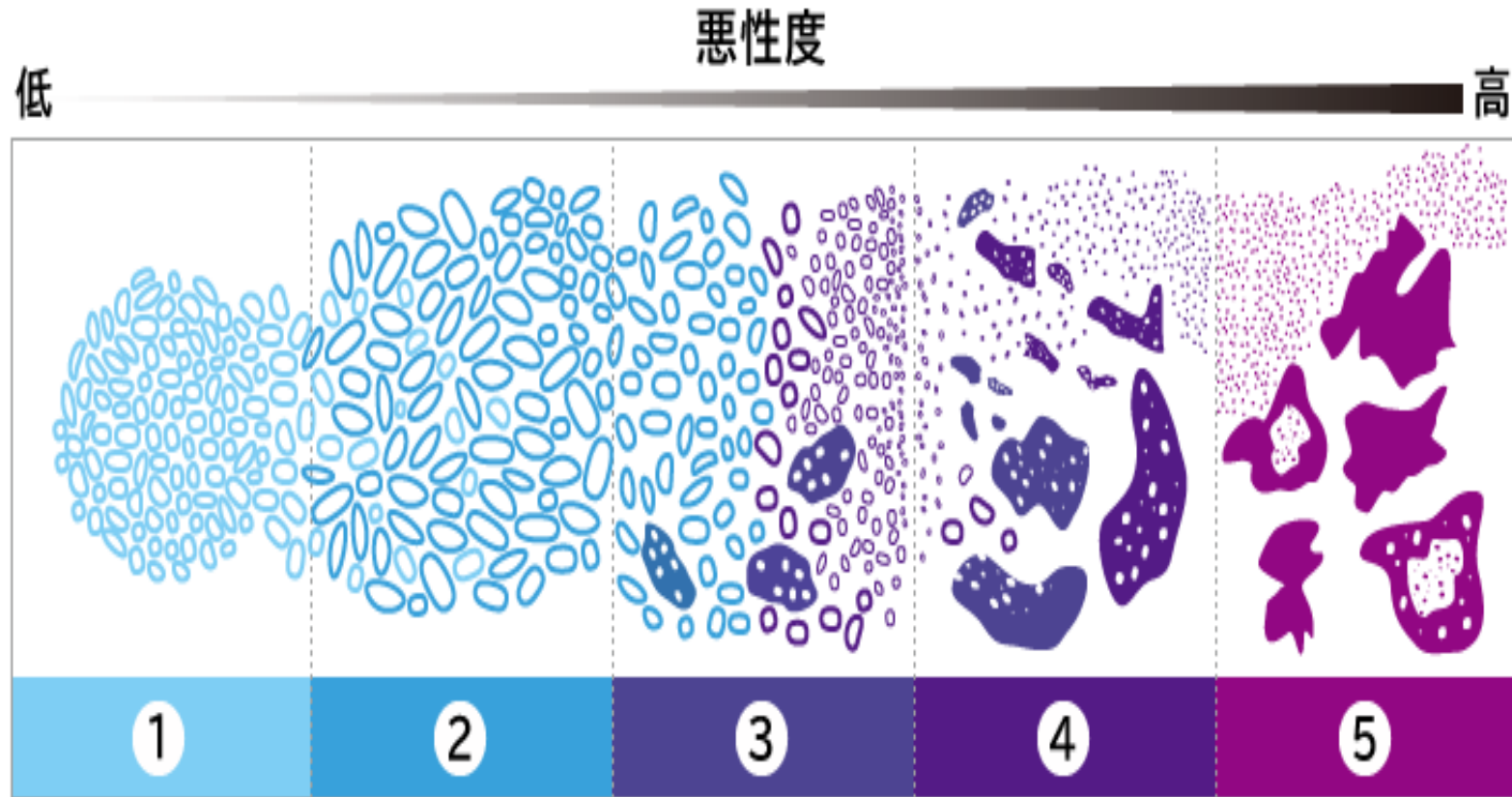


出典: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録)

前立腺生検



前立腺がんの組織学的分類



Epstein.JJ.et al:Am.J.Surg.Pathol.29(9):1228~1242.2005

グリソンスコア 6以下・・・比較的進行の遅い高文化型の前立腺がん

グリソンスコア 7 ・・・中程度の悪性度の前立腺がん

グリソンスコア 8以上・・・悪性度の高い低分子型の前立腺がん

前立腺がんの病期分類

T1	直腸診で明らかにならず、偶然に発見されたがん
T1a	前立腺肥大症などの手術で切り取った組織の5%以下に発見されたがん
T1b	前立腺肥大症などの手術で切り取った組織の5%を超えて発見されたがん
T1c	PSAの上昇などのため、針生検によって発見されたがん
T2	直腸診で異常がみられ、前立腺内にとどまるがん
T2a	左右どちらかの1/2までにとどまるがん
T2b	左右どちらかだけ1/2を超えるがん
T2c	左右の両方に及ぶがん
T3	前立腺をおおう膜(被膜)を越えて広がったがん
T3a	被膜の外に広がっているがん(片方または左右両方、顕微鏡的な膀胱への浸潤)
T3b	精のうまで及んだがん
T4	前立腺に隣接する組織(膀胱、直腸、骨盤壁など)に及んだがん
N0	所属リンパ節への転移はない
N1	所属リンパ節への転移がある
M0	遠隔転移はない
M1	遠隔転移がある

偶発または触知不能

前立腺手術などで
偶発的に発見



T1a



T1b

PSA上昇のため生検で確認



T1c

前立腺に限局

触診で前立腺に限局



T2a



T2b



T2c

局所浸潤

前立腺被膜を越えて進展



T3a



T3b



T4

PSA検診などで増加しています

2010年 TNM 分類

進行度 →

	T1a	T1b	T1c	T2	T3	T4
転移 ↓	N0	I期	II期	II期	III期	IV期
		II期	II期	II期	III期	IV期
N1	IV期	IV期	IV期	IV期	IV期	IV期
M1	IV期	IV期	IV期	IV期	IV期	IV期

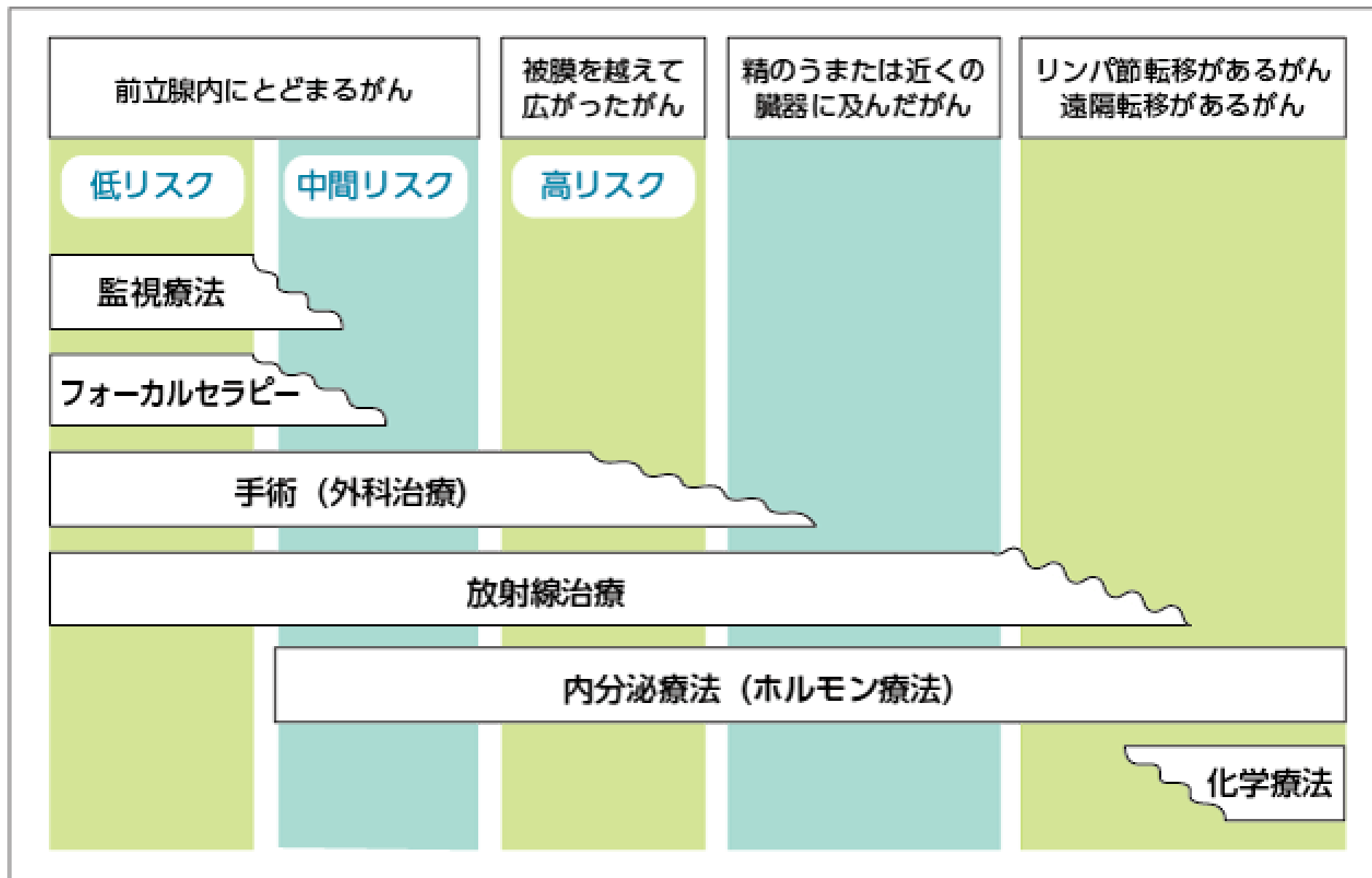
前立腺がんのステージとは？

前立腺癌のステージは、I期～IV期に分類されます。

- I期: 触診や画像検査で異常が見つからないもの、または異常が見つかるが前立腺内の左右どちらか $1/2$ 以内にとどまっている
- II期: 触診や画像診断で見つかった異常は前立腺内にとどまっており、左右どちらか $1/2$ を超えている、または左右どちらにも広がっている
- III期: がんが前立腺被膜を超えて広がっている
- IV期: がんが隣接する臓器に広がり、リンパ節転移や遠隔転移もある

転移のない前立腺がんに対するNCCNリスク分類

低リスク	病期T1～T2a、グリーソンスコア6以下、PSA値10ng/mL未満
中間リスク	病期T2b～T2c、グリーソンスコア7、または PSA値10～20ng/mL
高リスク	病期T3a、グリーソンスコア8～10、または PSA値20ng/mL以上



監視療法

監視療法とは、前立腺生検で見つかったがんがおとなしく、治療を開始しなくても余命に影響がないと判断される場合に経過観察を行いながら過剰な治療を防ぐ方法です。

監視療法では、3～6カ月ごとの直腸診とPSA検査、および1～3年ごとの前立腺生検を行い、病状悪化の兆しがみられた時点で、治療の開始を検討します。

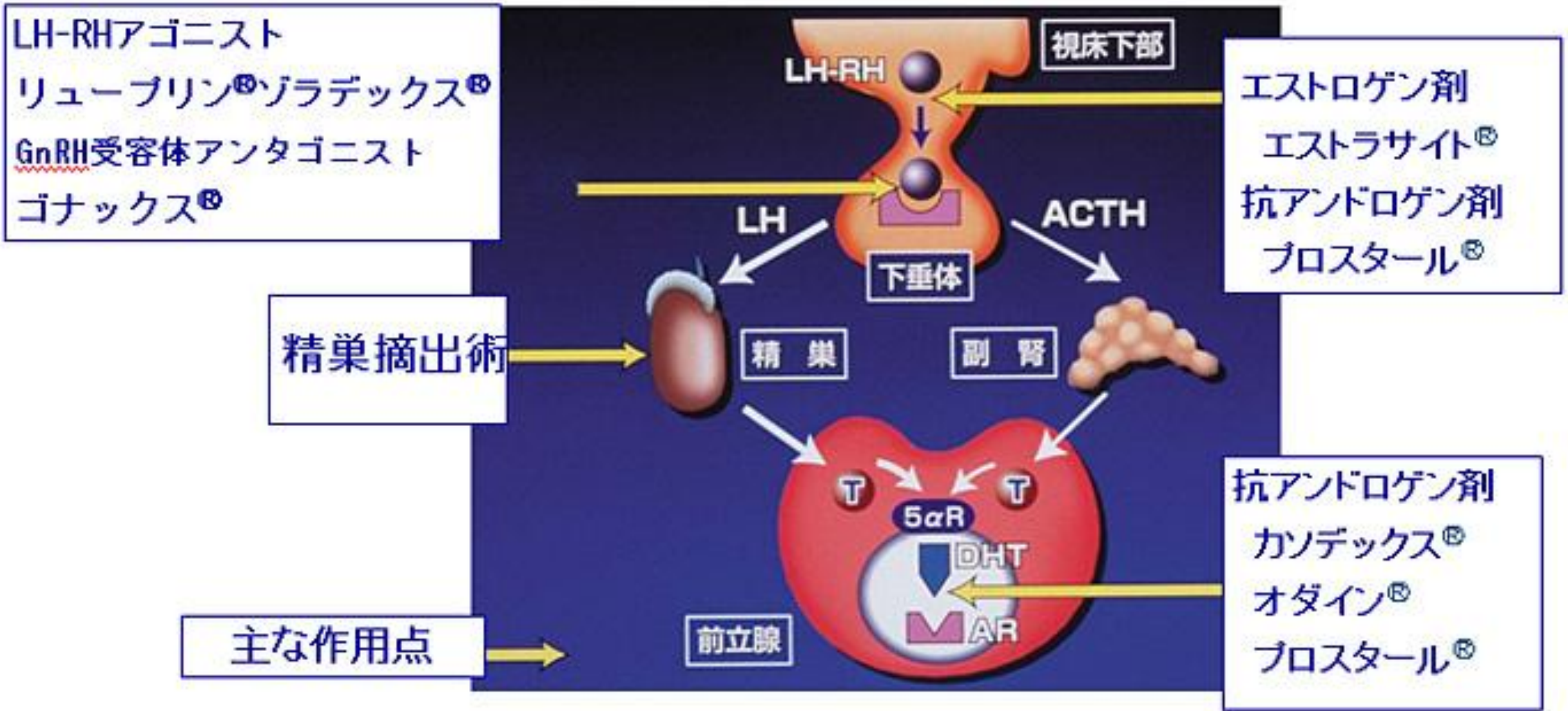
手術などの治療に伴う患者さんの苦痛や生活の質の低下を防ぐためにも、重要視されています。

監視療法が適している状態とは、PSA値が10ng/mL以下、病期がT2以下、グリーソンスコアが6以下で、その他の指標も含めて総合的に判断されます。

監視療法ではPSA値を3カ月から6カ月ごとに測定して、その上昇率を確認します。

PSA値が倍になる時間（PSA倍加時間）が2年以上と考えられる場合には経過観察を続けます。

ホルモン療法



ホルモン療法

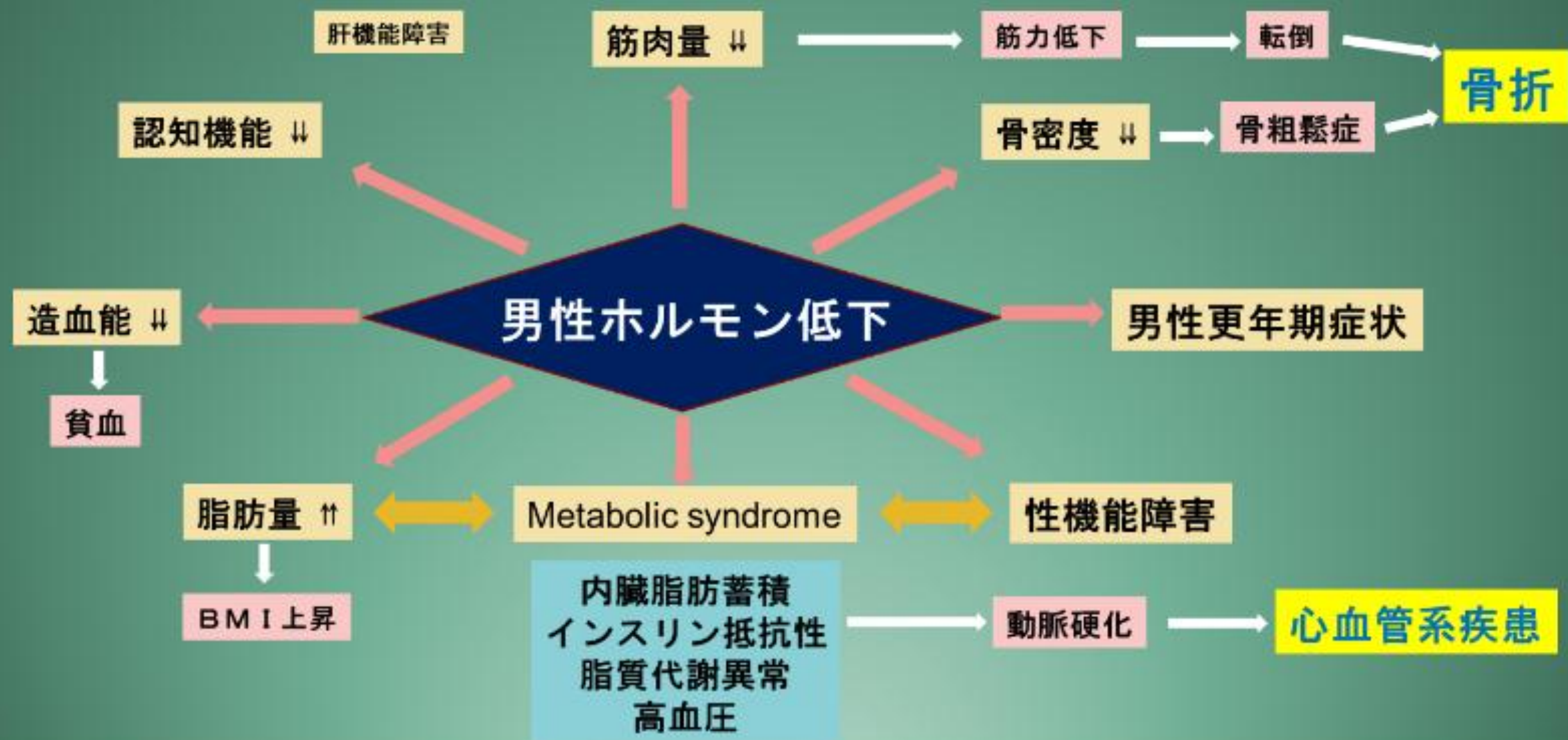
アンドロゲン除去療法(ADT)

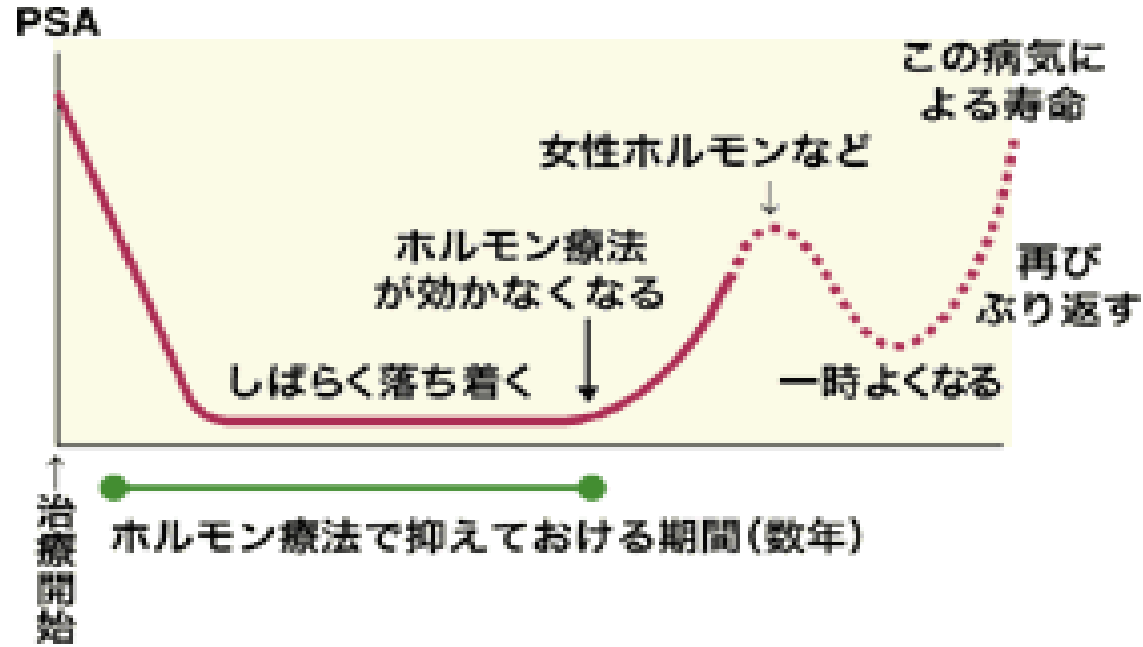
精巣摘除術

LH-RH(黄体形成ホルモン放出ホルモン)アゴニスト		
ゴセレリン酢酸塩 (ゾラデックス) リュープロレリン酢酸塩 (リュープリン)	皮下注射	下垂体に働き、アンドロゲンの一種であるテストステロンの産生を低下させます。1カ月、3カ月あるいは6カ月に一度外来で注射します。投与初期に一過性のテストステロン値上昇(フレアアップ)が起こることがあります。
LH-RHアンタゴニスト		
デガレリクス酢酸塩 (ゴナックス)	皮下注射	下垂体に働き、アンドロゲンの一種であるテストステロンの産生を低下させます。即効性があり、一過性のテストステロン値上昇(フレアアップ)を回避することが特徴的です。

ホルモン療法

抗アンドロゲン剤				
ビカルタミド (カソデックス)	1回80mg 1日1回	前立腺癌	アンドロゲンの働きを抑える非ステロイド性抗アンドロゲン剤 ARに結合しアンドロゲンのAR結合阻害	肝障害、心不全、心筋梗塞、間質性肺炎、白血球減少、血小板減少
フルタミド (オダイン)	1回125mg 1日3回 食後	前立腺癌	アンドロゲンの働きを抑える非ステロイド性抗アンドロゲン剤 ARに結合しアンドロゲンのAR結合阻害	肝障害、心不全、心筋梗塞、間質性肺炎
クロルマジノン酢酸エステル (プロスタール)	1回50mg 1日2回 食後	前立腺癌 転移のある前立腺癌症例に対しては、 他療法による治療の困難な場合に使用	アンドロゲンの働きを抑えるステロイド性抗アンドロゲン剤 視床下部-下垂体系の抑制作用及び精巣でのテストステロン生合成抑制作用	肝障害、うっ血性心不全、血栓症、心不全、糖尿病
エストロゲン(女性ホルモン)				
エチニルエストラジオール (プロセキソール)	1回0.5-1mg 1日3回	前立腺癌	血中テストステロン値を低下させる	血栓症、心不全、狭心症





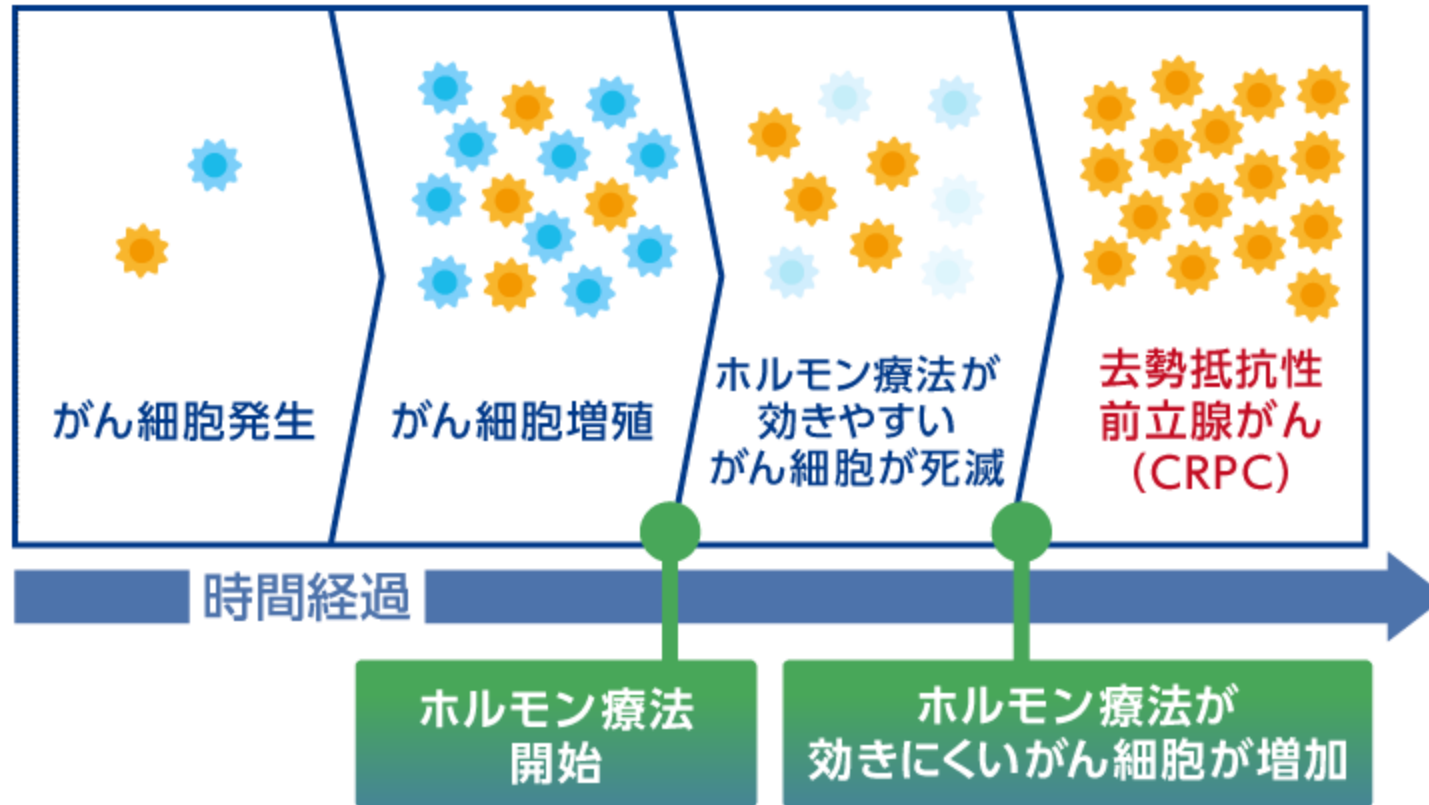
ホルモン療法の効果の持続期間には個人差がありますが、前立腺がんの悪性度を示すグリソンスコアの点数が高い人、腫瘍マーカーPSAが最初から高い人、転移をすでに認める人は比較的早期に効かなくなる傾向があるようです。中には治療を継続することで、長い人は10年以上も病気が進行することがない人もいます。効果の判断はPSAが最も鋭敏です。PSA値が低下している間はがん細胞が押さえられていると考えられます。逆に上昇した場合は病勢が悪化していると言えます。その場合は注射や内服薬を変更して、経過を見る場合が多いです。

ただし、PSA値と病勢が一致しないこともありますので、定期的なCTや骨シンチグラムなどの画像による評価も必要です。

去勢抵抗性前立腺がん (CRPC) になるまでの経過

(イメージ図)

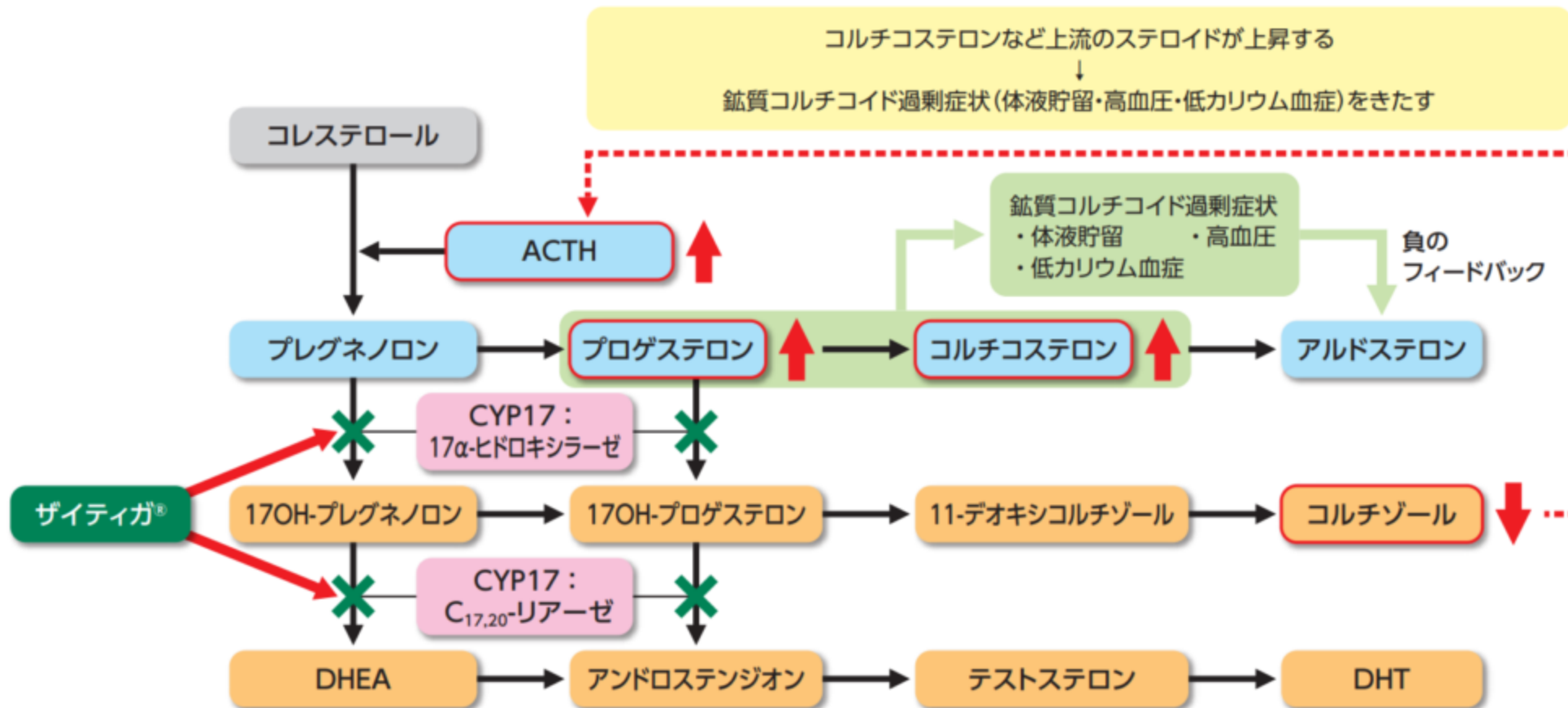
- 🔵 ホルモン療法が効きやすいがん細胞
- 🟡 ホルモン療法が効きにくいがん細胞



CRPC(去勢抵抗性前立腺癌)の治療薬

抗アンドロゲン剤			併用注意	重大な副作用	主な副作用
エンザルタミド (イクスタンジ)	1回160mg 1日1回	去勢抵抗性前立腺癌 遠隔転移を有する前立腺癌	痙攣発作の閾値を低下させる薬剤、CYP2C8阻害剤、CYP2C8誘導剤、CYP3A4の基質となる薬剤、CYP2C9の基質となる薬剤、CYP2C19の基質となる薬剤	痙攣、血小板減少、 間質性肺疾患	疲労、ほてり、悪心、 食欲減退、下痢
アパルタミド (アーリーダ)	1回240mg 1日1回	遠隔転移を有しない 去勢抵抗性前立腺癌 遠隔転移を有する前立腺癌	CYP2C8阻害剤、CYP3A阻害剤、 CYP3Aの基質となる薬剤、CYP2C9の基質となる薬剤、 CYP2C19の基質となる薬剤、P糖蛋白の基質となる薬剤、 BCRP及びOATP1B1の基質となる薬剤、 痙攣発作の閾値を低下させる薬剤	痙攣発作、心臓障害、 皮膚障害、間質性肺疾患	皮疹、疲労、ほてり、 食欲減退、味覚異常、 悪心、下痢
ダロルタミド (ニューベクオ)	1回600mg 1日2回 食後	遠隔転移を有しない 去勢抵抗性前立腺癌 遠隔転移を有する前立腺癌(ド セタキセル併用) (+ADT)	強いCYP3A誘導薬、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質 となる薬剤	心臓障害	疲労、ほてり、 肝障害、貧血
CYP17阻害剤					
アビラテロン酢酸 エステル (ザイティガ)	1回1000mg 1日1回 食前 プレドニゾンと併用	去勢抵抗性前立腺癌 内分泌療法未治療の ハイリスクの予後因子を 有する前立腺癌	CYP2D6の基質となる薬剤、CYP3A4誘導剤、 低カリウム血症を起こすおそれのある薬剤、 ピオグリタゾン、レパグリニド	心不全、肝障害、 血小板減少、 低カリウム血症、 横紋筋融解症	高血圧、浮腫、 電解質異常、高血糖
PARP阻害剤					
オラパリブ (リムパーザ)	1回300mg 1日2回	BRCA遺伝子変異陽性の 遠隔転移を有する去勢抵抗性 前立腺癌	強いCYP3A阻害剤、CYP3A誘導剤 グレープフルーツ含有食品	骨髄抑制、間質性肺疾患	嘔気、嘔吐、下痢、 疲労、食欲減退

ザイティガ®投与後のアンドロゲン合成経路の変化



化学療法

薬剤名	投与方法	用法容量	効能・使用方法など
ドセタキセル水和物 (タキソテール、ワンタキソテール)	静脈注射	75mg/m ² (体表面積)を1 時間以上かけて 3 週間間隔で点滴静注	副腎皮質ステロイド薬と併用することがあります。 副作用は、貧血、脱毛、食欲不振、だるさなどがあります。
カバジタキセル (ジェブタナ)	静脈注射	25mg/m ² (体表面積)を 1 時間かけて 3 週間間隔で点滴静注 プレドニゾロンと併用	ドセキタキセル水和物の治療後に使用することがあります。 副作用には、好中球減少、貧血、下痢などがあり注意が必要です。
エストラムスチンリン酸エステル ナトリウム水和物(エストラサイト)	経口	1回313.4mg 1日2回	細胞障害性抗がん剤と抗アンドロゲン剤の2つの作用をあわせもちます。 新しい薬が登場してから、使用する機会が減ってきています。

注射薬・指示処方箋（泌尿器科・前立腺癌化学療法）ドセタキセル療法（3週毎）

施行開始日		
ID（外来）		
患者名（カタカナ）		
生年月日（西暦）		

投与方法				計算投与量 (mg/body)			患者情報		
薬剤	mg/m ²	day	hr	100%	80%	60%			
DTX	75	1	1	0	0	0	年齢		
							PS		
							身長	cm	
							体重	kg	
							体表面積	m ²	0.00

*体表面積=(身長cm)^{0.725}×(体重kg)^{0.425}×0.007184 *実際は計算式の1位を四捨五入したものを投与量とする。

使用目的		
評価病変		
line		
遅延日数(前半/後半)	0日	0日

サイクル数	1	2	3	4	効果	5	6	7	8	効果
日付	1/1	1/22	2/12	3/4		3/25	4/15	5/6	5/27	
量(%)	100%	100%	100%	100%		100%	100%	100%	100%	
指示Dr										
監査										
実施確定印	+	+								

投与順/投与時間(投与方法)	注射処方
主 20ml/時 (点滴静注)	生食100ml
	ドセタキセル点滴開始後は停止 残破棄可
側 ① 30分 (点滴静注)	ゲラニセトロン 3mg/50ml + デキサト 6.6mg
側 ② 60分 (点滴静注)	ドセタキセル 0 mg + 生食 250 ml
	ドセタキセルのアルコール溶解 (可・禁)
	初回のみ120分へ→15分後60分へ→スへ変更
側 ②の後 (点滴静注)	生食 50ml (ライン内フラッシュ用)
	(②と同速度で)

以上 末梢静脈より

自覚症状がある副作用

アレルギー	吐き気 嘔吐 食欲不振	脱毛 下痢 手足のしびれ けん怠感 口内炎 味覚の変化 貧血	むくみ 涙目	
投与 または点滴 当日		当日～ 数日	数日～ 数週間	数週間～ 数ヵ月
		関節炎・筋肉痛		爪の変化 皮膚の症状
		感染症 骨髄抑制 (白血球減少、 好中球減少、 血小板減少)		

検査でわかる副作用

注射薬・指示処方箋(泌尿器科・前立腺癌化学療法) プロトコル3-2:カバジタキセル療法(3週毎)

施行開始日	
ID (外来)	
患者名 (カタカナ)	
生年月日 (西暦)	

投与方法				計算投与量 (mg/body)			患者情報		
薬剤	mg/m ²	day	hr	100%	80%	60%			
カバジタキセル	25	1	1	0	0	0	年齢		
							PS		
							身長	cm	
							体重	kg	
							体表面積	m ²	0.00

*体表面積=(身長cm)^{0.725}x(体重kg)^{0.425}x0.007184

*実際は計算式の小数点第1位を四捨五入したものを投与量とする。

サイクル数	1	2	3	4	5	6	7	8
日付	1/1	1/22	2/12	3/4	3/25	4/15	5/6	5/27
量 (%)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
指示Dr								
監査								
実施確定印	+	+						

	投与順/投与時間(投与法)	注射処方								
主	20ml/時 (点滴静注)	生食100ml (フィルター付ライン使用)								
		ジェブタ点滴開始後は停止 残破棄可								
側	②30分 (点滴静注)	デキサト6.6mg+ファモチジン20mg+ホララミン5mg+生食50ml								
側	③30分 (点滴静注)	生食 50ml								
側	④60分 (点滴静注)	ジェブタ 0 mg + 生食 250 ml								
		(フィルター付ライン使用)								
		初回, 2回目120分 ^へ -ス→15分後60分 ^へ -スへ変更								
側	④の後 (点滴静注)	生食 50ml (ライン内フラッシュ用)								
		(④と同速度で)								

day3に
ジーラスタ併用

以上 末梢静脈より

有害事象	ドセタキセル (タキソテール®)	カバジタキセル (ジェブタナ®)
脱毛	◎	△
爪変化	◎	-
末梢神経障害	◎	△
味覚障害	◎	△
好中球数減少	○	◎
発熱性好中球減少症	○	◎

以上で発表を終わります
ご清聴ありがとうございました