

尾道市立市民病院がんフォーラム2011

前立腺癌に対するホルモン療法

尾道市立市民病院 泌尿器科

大枝忠史

内容

1. ホルモン療法とは
2. 男性ホルモンの分泌と作用
3. ホルモン療法の実際
4. LH-RHアゴニストについて
5. アンチアンドロゲン除去症候 (AWS)
6. アンチアンドロゲン交替療法

前立腺癌のアンドロゲン依存性

- 未治療前立腺癌は病期を問わずほとんど全例がアンドロゲン依存性を示し、ホルモン治療により縮小する。
- ホルモン療法開始後、時間の経過とともに多くの症例がアンドロゲン依存性を喪失し、ホルモン不応性前立腺癌となる(再燃)。

前立腺診療ガイドライン, 2006

【尾道市立市民病院オープンカンファレンス 2011年5月】

ホルモン治療 主な薬剤の発売時期

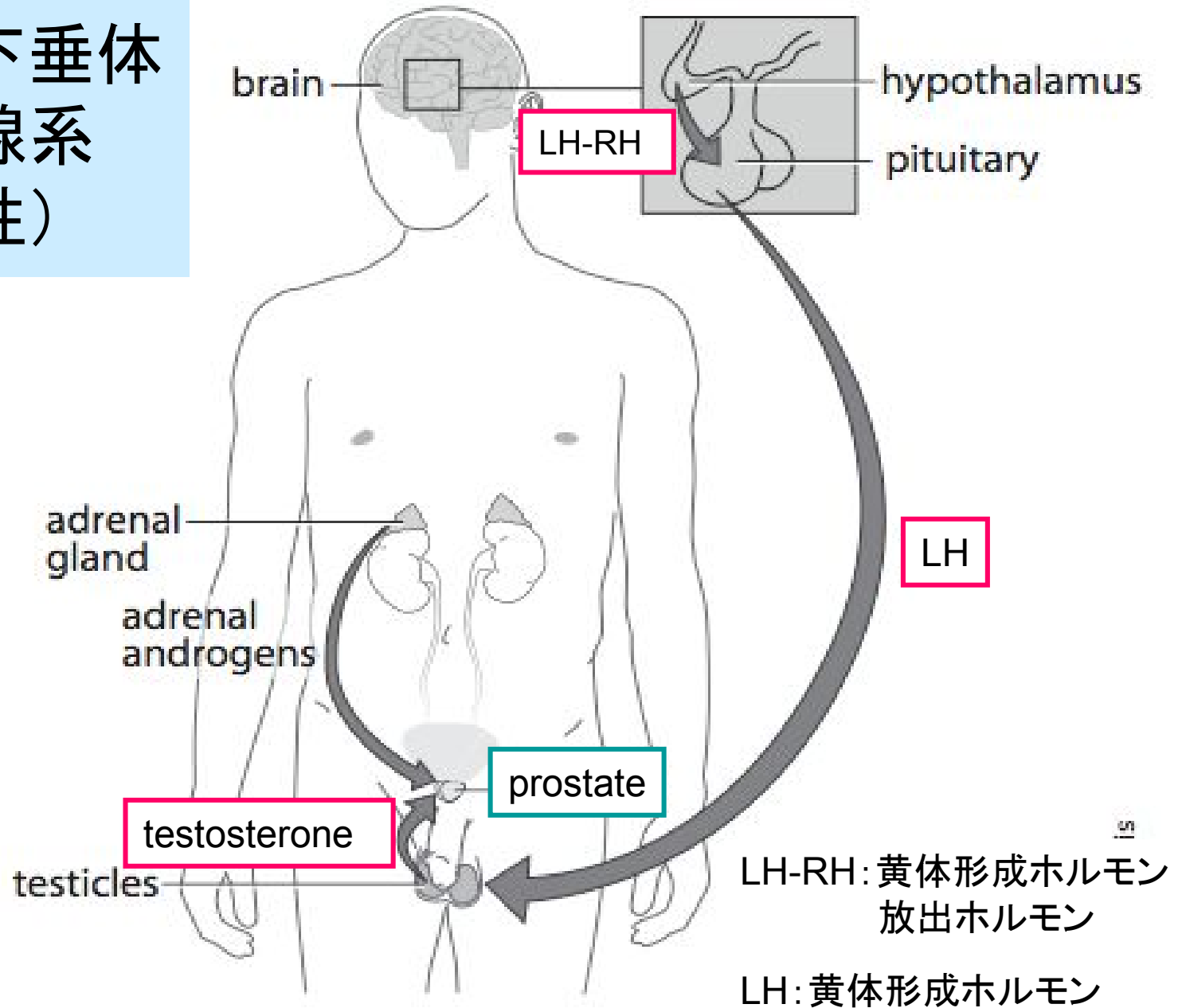
■ LH-RHアゴニスト

- ゾラデックス 1991年
- リュープリン 1992年

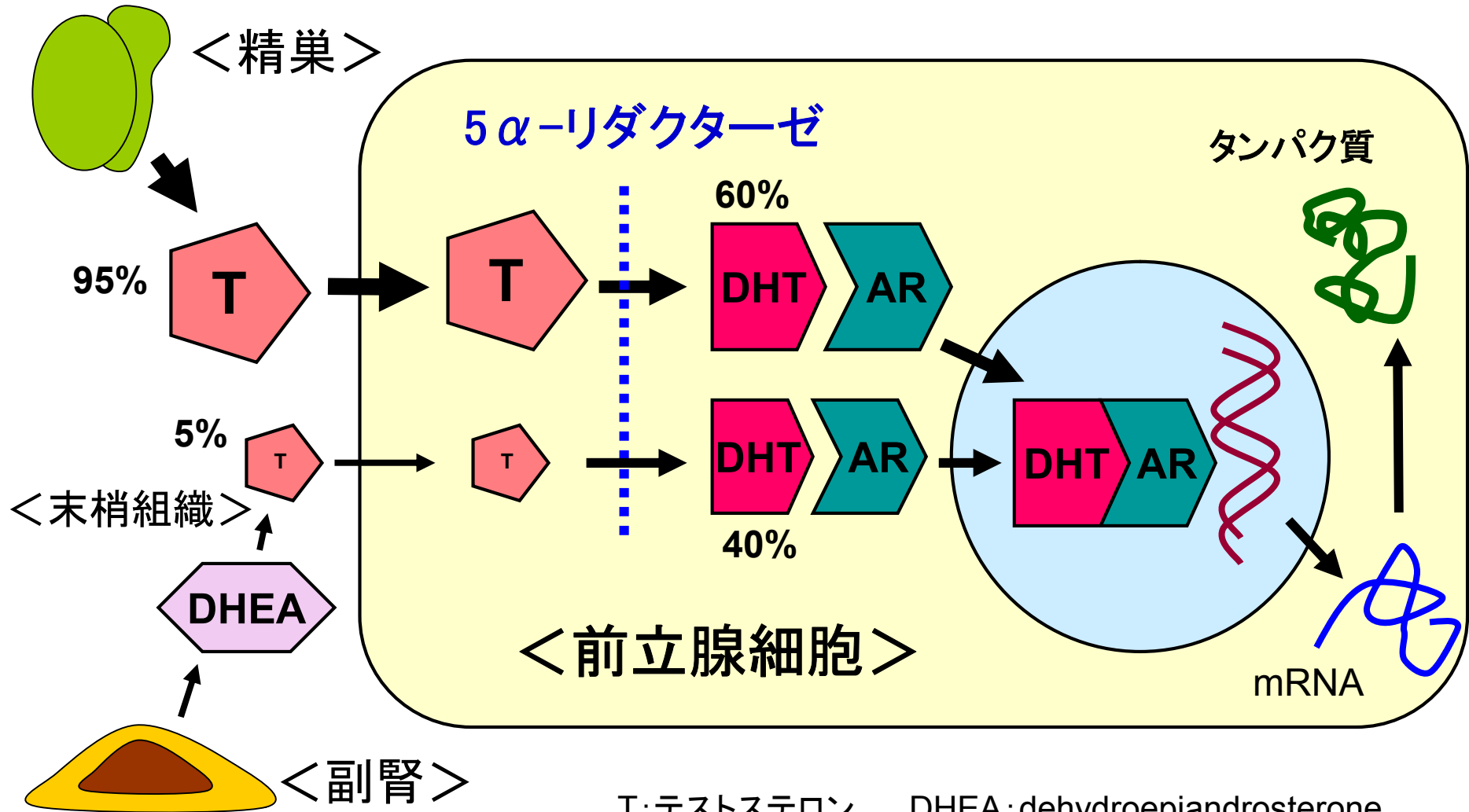
■ アンチアンドロゲン(抗アンドロゲン剤)

- オダイン 1994年
- カゾデックス 1999年

間脳-下垂体-性腺系
(男性)



前立腺細胞へのアンドロゲンの作用



T:テストステロン, DHEA:dehydroepiandrosterone
AR:アンドロゲンレセプター, DHT: dihydrotestosterone

ホルモン療法の方法

- 去勢術（血中テストステロンを低下させる）
 - 外科的（両側精巣摘出）
 - 薬理的（LH-RHアゴニスト）
- アンチアンドロゲン（抗アンドロゲン剤）
 - 前立腺細胞内でDHTの作用を阻害
 - 副腎性アンドロゲンの作用もブロック
 - ステロイド性・非ステロイド性
- その他（女性ホルモンなど）

■ 単独 または ■ + ■ (CAB) で行う。

CAB: Combined Androgen Blockade

【尾道市立市民病院オープンカンファレンス 2011年5月】

ホルモン療法の特徴

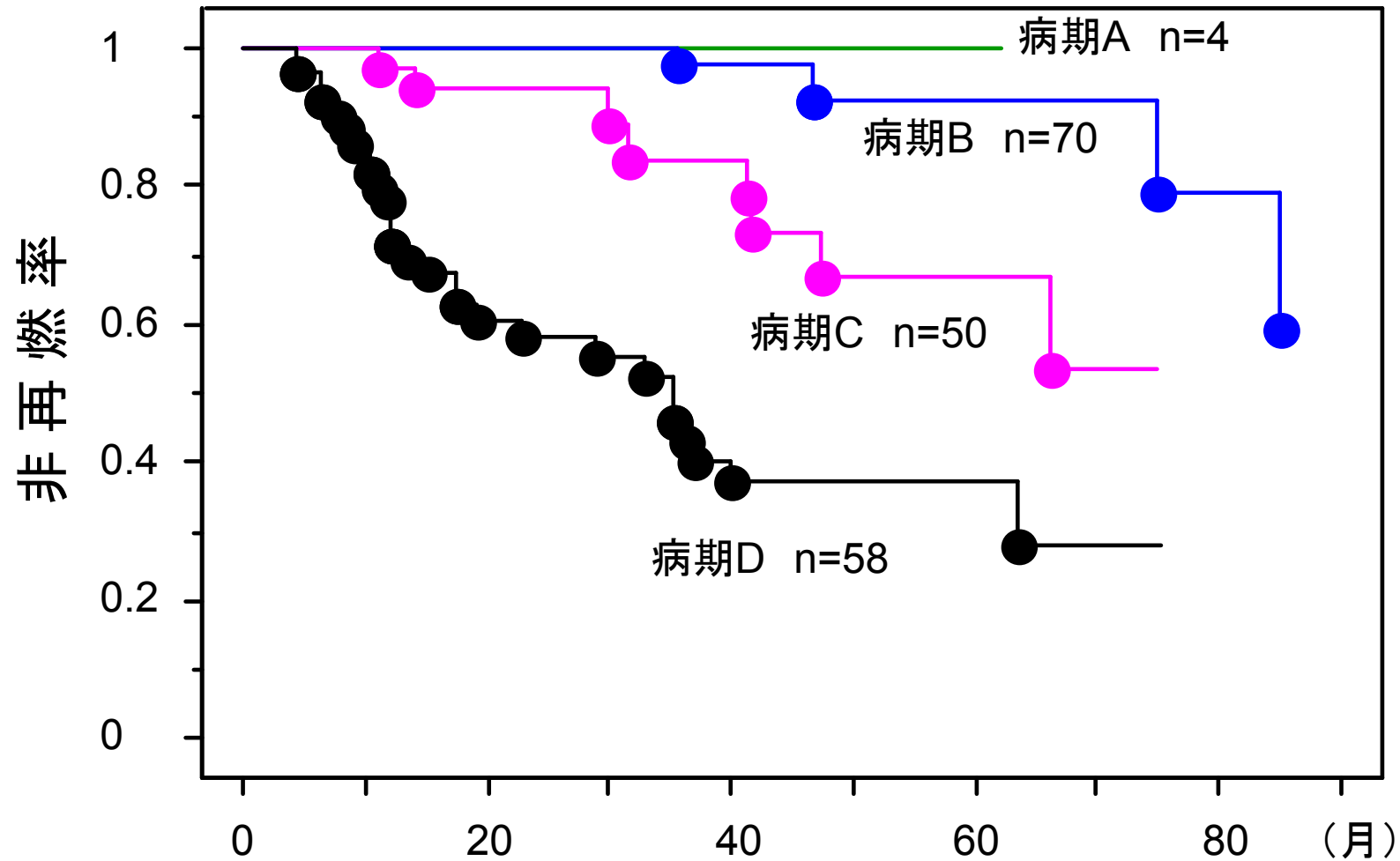
- ほとんどすべての症例で有効.
- すべての病期で有効.
- 重篤な副作用が少ない.
- 高齢者・進行癌では第一選択.
- 経過とともにホルモン抵抗性となる例が多い
(特に進行例, 高異型度の症例).
- 代謝への影響
熱感, 女性化乳房, 勃起不全, 体脂肪増加, 血糖上昇,
コレステロール上昇, 筋力低下, 骨塩量低下 など

赤座, 井川, 大園, 並木ら, 2007

【尾道市立市民病院オープンカンファレンス 2011年5月】

ホルモン療法： 尾道市民病院での病期別非再燃率

n=182



2004-2010年, 尾道市立市民病院 泌尿器科

【尾道市立市民病院オープンカンファレンス 2011年5月】

LH-RH(黄体形成ホルモン放出ホルモン)

- 1971年, Schallyらにより構造決定
- 10個のアミノ酸からなるペプチドホルモン.
- 視床下部から約90分ごとに律動的に分泌.
- 血中半減期 約5.3分.
- 下垂体のレセプターに結合しLH分泌を促す.

井川ら, 2007

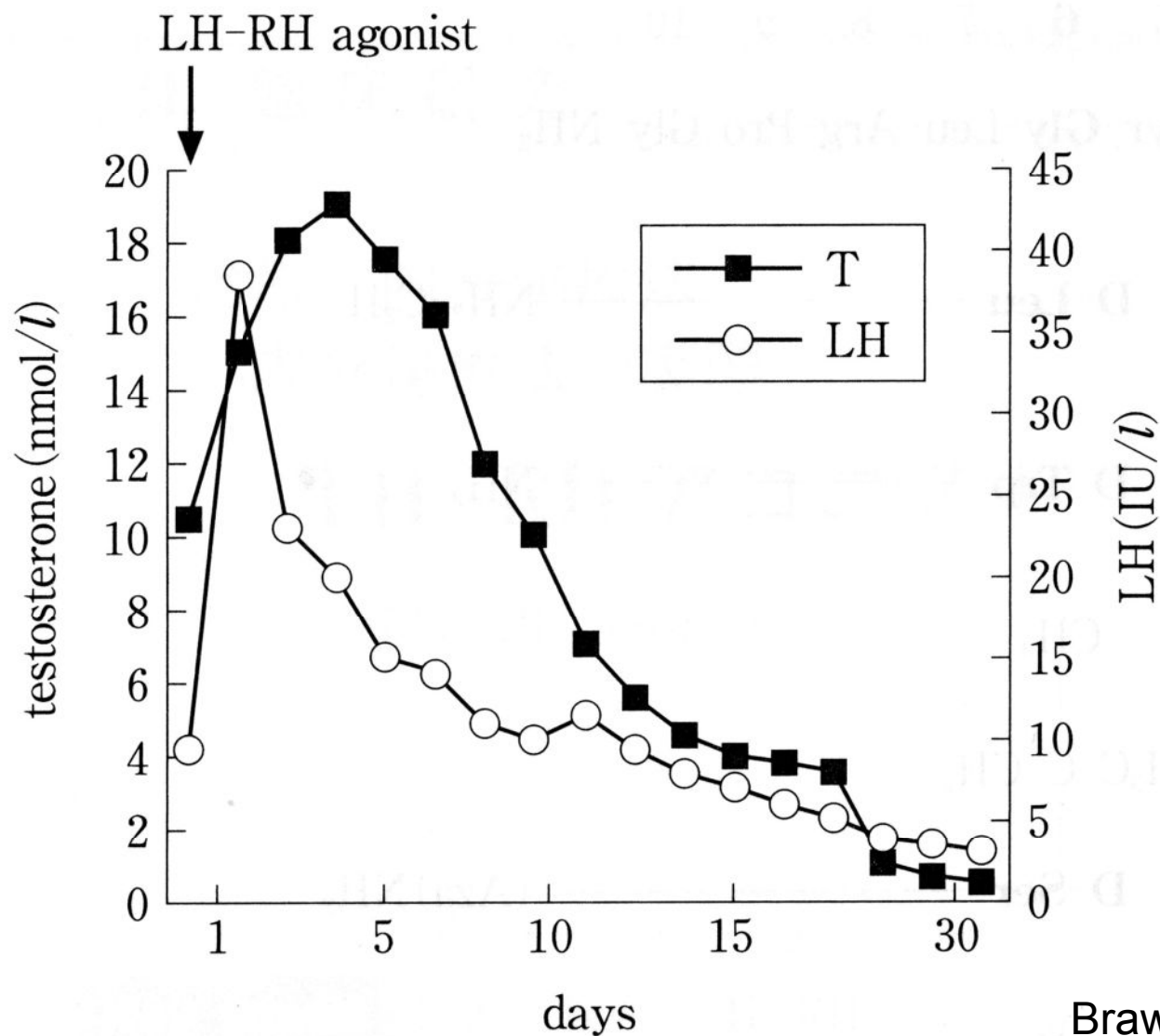
LH-RHアゴニスト

- LH-RHの6番目のGlyを置換.
- LH放出活性が非常に強い(LH-RHの10-200倍).
- 血中半減期が長い(2-5時間).
- 下垂体レセプターへの親和性が高い.
- 下垂体レセプターを占拠⇒LHを抑制
⇒テストステロンを去勢レベルに抑制.
- 徐放化により血中濃度を維持.
- 初回投与時はテストステロンが一過性に上昇
⇒フレアアップの原因.
- LH-RHアンタゴニスト(Abarelix): 実用化されず.

Campbells Urology, 2009 井川ら, 2007

【尾道市立市民病院オープンカンファレンス 2011年5月】

LH-RHアゴニスト投与とテストステロン



Brawer MK, 2001

アンチアンドロゲン除去症候群

Antiandrogen Withdrawal Syndrome (AWS)

- アンチアンドロゲンを中止するとPSA低下や症状の改善を認める.
- Kellyら(1993)が最初にフルタミド(オダイン)で報告.
- アンドロゲンレセプターの遺伝子変異によりアンチアンドロゲンがアゴニスト効果を示すようになる.

大園ら, 2007

アンチアンドロゲン交替療法

カゾデックス ↔ オダイン

変更により効果が認められることもある.

ホルモン治療は休眠療法？

中断後もPSA上昇なく、
治癒と思える症例もある。

まとめ

- 前立腺癌に対するホルモン療法は重篤な副作用が少なく、優れた治療法である。
- 再燃を防ぐ方法は発見されていない。
- 再燃癌を根治する方法は開発されていない。