

シンポジウム2: 前立腺腫瘍学の変遷からひもとく進行期前立腺癌治療に求めるもの 進行期前立腺癌の根治は目指せるか?

前立腺癌の治療と Bone health

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科泌尿器集学的治療学

溝 上 敦*

抄録:

骨転移を有する前立腺癌の治療の中心はホルモン療法 (androgen deprivation therapy, ADT) であるが, ホルモン療法による PSA 低下, 症状緩和という治療効果に目を向けるだけでなく, bone health の悪化にも注意を払わなければならない。ADT が bone health を悪化させるのは明らかであるが, 去勢抵抗性前立腺癌に対して ADT に新規の androgen receptor axis target agent (ARATA) をさらに併用すれば, bone health はさらに悪化する。また Ra-223 治療も bone health を悪化させるため, これらの薬物の併用療法を行うときは bone health に対する細心の注意が必要である。少なくともホルモン療法中に骨を健康に保つためには bone health agent (BHA) の併用を忘れないことと, 定期的に骨密度の測定を行う必要がある。しかし, BHA による重篤な副作用である顎骨壊死にも注意しなければならない。顎骨壊死の早期診断には骨シンチグラフィが有用である。骨シンチグラフィで顎骨に少しでも hot spot を確認することがあれば, 顎骨壊死の可能性があるため, 早めに患者を歯科医・口腔外科医に紹介すべきである。

(西日泌尿. 82:32-36, 2020)

キーワード: 前立腺癌, 骨転移, bone health, 顎骨壊死, 骨シンチグラフィ

はじめに

前立腺癌の骨転移の診断として, 現時点では骨シンチグラフィや CT が主流である。特に骨転移の進行や治療の効果を経時的に評価する方法としては, 骨シンチグラフィの評価判定に用いられる定量化ソフトウェアを用いて bone scan index (BSI) を算出することが本邦では最も簡便である。PSA だけでなく BSI を経時的に評価することにより, より繊細な骨転移の治療ができると考えている。一方, 前立腺癌の骨転移を治療するときは, 治療効果ばかりに目が向いてしまい, ホルモン療法の大きな副作用である骨密度低下症のことをつい忘れがちになっているのではないだろうか。そのことを改めて考えさせる機会となったのが Ra-223 とアビラテロンを併用する ERA-223 臨床試験である。本シンポジウムでは ERA-223 臨床試験の問題点を考察し, 骨転移治療に伴う bone health と QOL に焦点をあてて話をしたい。

性ホルモンと bone health

骨代謝に重要な影響を与えるステロイドホルモンはグルココルチコイドと性ホルモンである。グルココルチコイドは骨芽細胞の分化成熟を阻害し, カルシウムの吸収も減少させる¹⁾。その結果, 骨環境は破骨細胞有意な代謝が活性化し, 骨粗鬆症を引き起こす (図 1)。性ホルモン, 特にエストロゲンは破骨細胞の分化を制御して, 骨塩量の低下を防いでいる。従って, 女性では閉経期を迎えると破骨細胞が活性化されて骨吸収が亢進する結果, 骨粗鬆症の頻度が高くなるのである (図 1)。一方, 男性で骨密度が低下するメカニズムにもエストロゲンが強く関与していると考えられている。男性においてテストステロンから合成されるエストロゲンの血中濃度が低下すると, 明らかに骨折のリスクは高まる²⁾。またアンドロゲン受容体 (androgen receptor, AR) のノックアウトマウス (ARKO) の研究において, ARKO は骨の高代謝回転型の骨粗鬆症が誘導される³⁾。骨転移を伴うアンドロゲン依存性前立腺癌治療の主流であるホルモン療法 (androgen deprivation therapy, ADT) は

* 〒920-8641 金沢市宝町 13-1
TEL 076-265-2393, FAX 076-234-4263
E-mail: mizokami@staff.kanazawa-u.ac.jp

骨転移に対して十分抗腫瘍効果はあると考えられるが、同時に骨密度低下症を引き起こしてしまう。前立腺癌に対して ADT を行うと、エストロゲンの低下と AR の活性も低下することにより年間に 3～5% 骨密度が低下するのである⁴⁾。またテストステロンの低下は筋力の低下を引き起こしてフレイルを誘発し、高齢者では特に転倒しやすくなり、骨密度の低下した患者では骨折のリスクが高まると考えられる。つまり、bone health という観点で考えると、ADT、それに引き続くさらなる androgen receptor axis target agent (ARATA) は bone health にとって好ましくない治療と言える。確かにこれらの治療により抗腫瘍効果が期待できるため積極的に ARATA を使用するというのは理解できる。しかし、bone health のことをつい忘れて PSA の低下や症状の緩和ばかりに目を向けてしまっているのが現状ではないだろうか。Bone health のことを改めて考えさせる機会を提供してくれたのは ERA-223 臨床試験である。

ERA-223 臨床試験と bone health

Radium-223 (Ra-223) とアピラテロン+ブレドニゾン併用による有効性が期待され、ERA-223 臨床試験は施行された⁵⁾。しかし、ADT にアピラテロン+ブレドニゾンを併用し、さらに Ra-223 を併用しても生命予後の延長が認められなかっただけでなく、Ra-223 併用で骨折のリスクも高まり、非転移性の骨の領域においても骨折の頻度が高かったのである⁵⁾。通常の ADT に対して、CRPC に用いられるアピラテロン+ブレドニゾンやアパルタミド、エンザルタミドなどの ARATA により強力にエストロゲンを枯渇させたり、AR の活性を阻害させたりすると骨密度がさらに低下するのが容易に想像される。特にグルココルチコイドを併用する治療は bone health にとって全く好ましくない環境を作ると言える。また Suominen ら⁶⁾ は、Ra-223 は主に骨芽細胞の活性化を阻害すると述べている。つまり ERA-223 臨床試験においてなぜ Ra-223 併用群で骨折のリスクが高まったかということ、bone health を悪化させる ADT にさらに強力な ARATA のアピラテロンが併用され、エストロゲンが枯渇した上に AR 活性も弱まり、破骨細胞が強力に活性化された環境となってしまったのである。さらにグルココルチコイドと Ra-223 による骨芽細胞のアポトーシスも促進されたために bone health が極めて悪い状態に陥ったためと考えている⁷⁾ (図 2)。せっかくの良い治療薬の併用療法も bone health の悪化には勝てなかったために骨折の頻度が増え、OS 延長も起こらなかったと考えている。

この Ra-223 を使用するとき bone health を改善させるためには、ゾレドロン酸やデノスマブなどの bone health agent (BHA) の併用が重要である⁸⁾。BHA は破骨細胞の分化増殖を阻害して骨からのカルシウム排出を阻害することにより骨密度低下を抑制する。この作用はエストロゲンやアンドロゲンの破骨細胞に対する作用に類似している (図 1)。さらに bone health の改善や Ra-223 の使用期間中の PSA の改善、前立腺癌そのものに対する抗腫瘍効果を期待するには、私見ではあるが女性ホルモンの併用療法が有効なのではないかと考えている (図 3)。エストロゲンは破骨細胞を制御し、bone health を改善させる働きがある上、女性ホルモンは CRPC に対しても抗腫瘍効果が期待できる⁹⁾。結論として、ホルモン療法を行う際は、bone health を常に考えながら前立腺癌の骨転移治療を行うべきである。

顎骨壊死 (ONJ)

骨転移治療を行う際に bone health のことを考え、skeletal-related event (SRE) 悪化の予防に用いられる BHA であるゾレドロン酸やデノスマブを使用することが多いが、これらの薬剤で最も気をつけなければならない副作用は顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw, ONJ) である。ONJ が発症すると食欲の低下、味覚異常、発熱などを合併し、患者の QOL は確実に低下する。ONJ の機序として重要なのは口腔内の不衛生状態である。従ってゾレドロン酸やデノスマブを使用する前には必ず患者に歯科ないし口腔外科を受診させ、口腔内の衛生状況を確認してもらう必要がある。場合によっては抜歯もしてもらわなければならないこともある。抜歯のあとには 2～3 カ月間は BHA の使用を控えた方が無難である。BHA を使用中も定期的に歯科ないし口腔外科で口腔内の観察をしてもらう必要があるが、泌尿器科医も他科に任せるだけでなく、ONJ 早期発見に心がけなければならない。その方法は定期的に骨シンチグラフィを行うことである。骨シンチグラフィは基本的には骨代謝を調べている検査である。当然、前立腺癌の造骨性転移の際には骨代謝が盛んになるためにその骨転移部位が hot spot として検出される。それ以外にも、骨折や骨髄の炎症が生じたときもそれらの部位が hot spot として検出され、転移部位以外の hot spot は一般的には不必要なものである。しかし、このことは顎骨の骨髄炎でも同様である。図 4 のように ONJ が起こっているときは骨髄炎もあるため、そこが骨シンチグラフィ上 hot spot として検出されるのである。我々は BONENAVI を用いて ONJ のみに焦点を当て、顎骨部の hot spot 部位の強度を定

ホルモン・BMAと骨粗鬆症

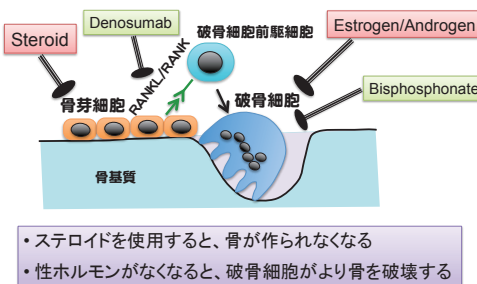


図1 ステロイドホルモン、BHAと骨環境

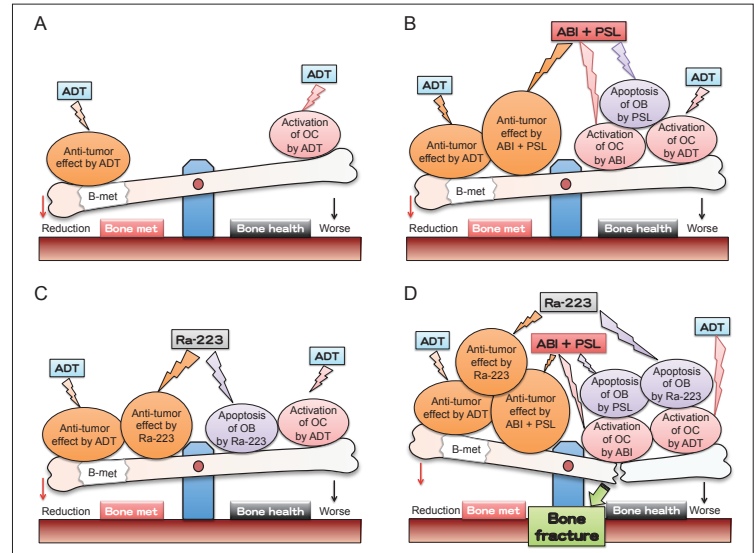
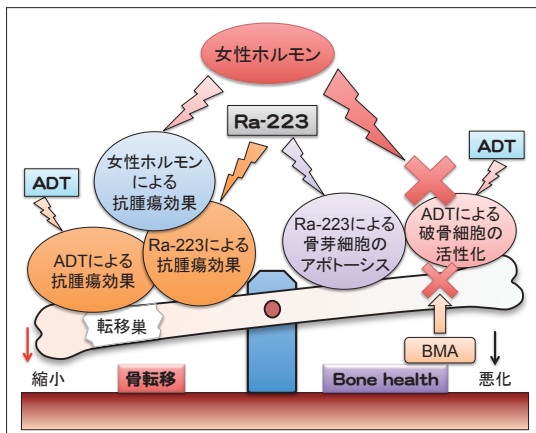
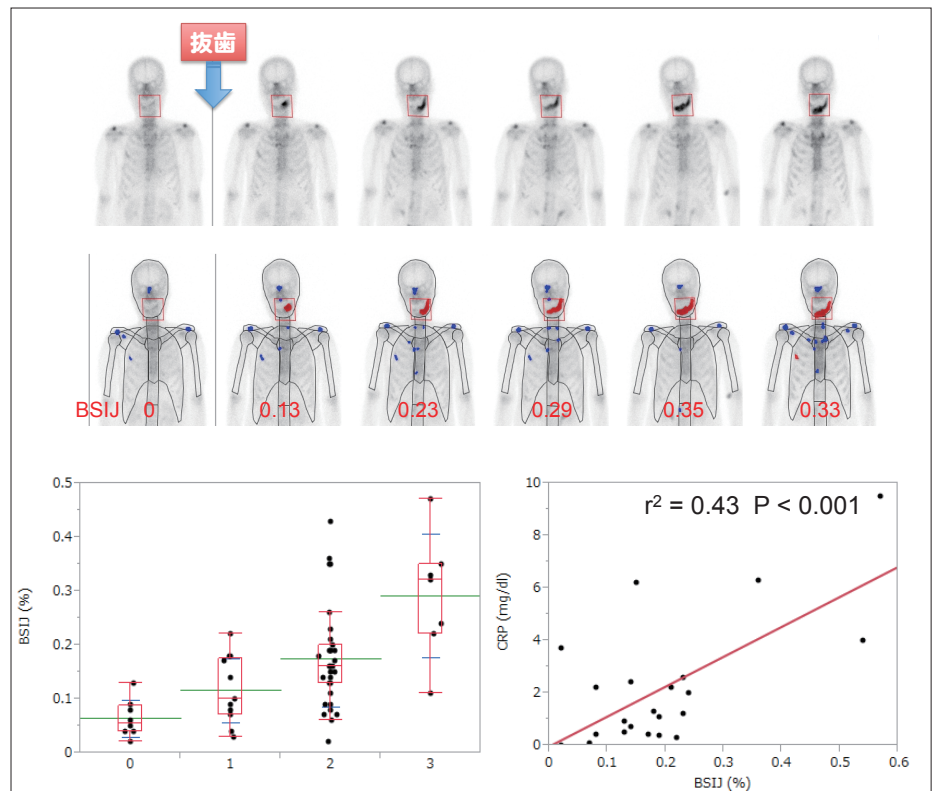


図2 前立腺癌治療と骨環境のバランス

A. ADT 単独と骨環境。B. ADT と Abiraterone + PSL 併用と骨環境。C. ADT と Ra-223 併用と骨環境。D. ADT, Abiraterone + PSL, Ra-223 併用と骨環境。

図3 ADTと女性ホルモン併用と骨環境

図4 顎骨壊死と骨シンテグラフィ
 BSIJ: Bone Scan Index of the Jaw



量化し、その数値を bone scan index of the jaw (BSIJ) と名付けた¹⁰⁾。BONENAVI では BSIJ の経時的变化を追跡することも可能である。そこで、我々の施設で前立腺癌だけでなく、乳癌や肺癌において BHA を使用して ONJ を発症した患者を retrospective に検討し BSIJ と ONJ のステージや CRP との関係を明らかにした。その結果、図 4 のように BSIJ と ONJ の間には強い相関が観察され、BSIJ と CRP の間にも相関が認められた。ステージ 1 までの ONJ はまだ根治可能ということであり、このときの ONJ は BSIJ: 0.1 にほぼ相当する。現実的には BSIJ を日常臨床で測定することは困難であるため、泌尿器科医は BHA 使用している患者に対しては骨シンチグラフィを定期的に施行し、通常の hot spot 部位だけでなく、顎骨部の hot spot の有無や左右差を確認すべきである。顎骨部にわずかでも hot spot が出現すれば BSIJ: 0.1 となっている可能性がある。またそのときに CRP も 1.0 前後に上昇しているかもしれない。このような状況があれば速やかに歯科ないし口腔外科に患者を紹介し、ONJ 有無を確認してもらうことが重要である。ONJ がステージ 2 となれば、前立腺癌骨転移治療が不十分になるだけでなく、患者の QOL も著しく低下することもあるため、骨転移のある患者に対して BHA を使用している場合は骨シンチグラフィを定期的に施行し、ONJ の早期発見に努めるべきである。

おわりに

2014 年以降、新規の ARATA や Ra-223 が使用できるようになり、現在もさらなる新薬が開発されつつある。本邦においても一部の ARATA ではホルモン感受性転移性前立腺癌に対して upfront で ADT に併用も可能となり、他の ARATA も upfront での使用が可能になるようとしている。Upfront で ARATA を使用する場合はよりいっそう bone health を考慮して治療に当たらなければならない。今後、ARATA 使用後の再発に対してどのような治療を患者に提供するかというのが大きな問題となってくるだろう。これは前立腺癌に限らず腎癌や膀胱癌でも同様である。日本人のホルモン感受性の違いや医療保険制度の違いなどを考慮すると、西欧を中心に行われた臨床試験の結果をもとに西欧人と同じような治療を日本人に当てはめて良いかどうか、どのようにしたら最適な医療を患者に提供することができるのかなどを我々は考える必要がある。今後、実臨床に即した日本独自の臨床試験を行い、日本人に合った precision medicine (どのような患者にどのようなタイミングでどのような治療をすべきか) を提供していかなければならない。

参考文献

- 1) Reid, I. R.: Glucocorticoid osteoporosis mechanisms and management. *Eur. J. Endocrinol.* **137**: 209-217, 1997.
- 2) Vandenput, L. and Ohlsson, C.: Estrogens as regulators of bone health in men. *Nat. Rev. Endocrinol.* **5**: 437-443, 2009.
- 3) Kawano, H. et al.: Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100**: 9416-9421, 2003.
- 4) Izumi, K. et al.: Risedronate Recovers Bone Loss in Patients With Prostate Cancer Undergoing Androgen-deprivation Therapy. *Urology* **73**: 1342-1346, 2009.
- 5) Smith, M. et al.: Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **20**: 408-419, 2019.
- 6) Suominen, M. I. et al.: Radium-223 Inhibits Osseous Prostate Cancer Growth by Dual Targeting of Cancer Cells and Bone Microenvironment in Mouse Models. *Clin. Cancer Res.* **23**: 4335-4346, 2017.
- 7) Mizokami, A. et al.: Considering bone health in the treatment of prostate cancer bone metastasis based on the results of the ERA-223 trial. *Int. J. Clin. Oncol.* **24**: 1629-1631, 2019.
- 8) van der Doelen, M. J. et al.: Patient Selection for Radium-223 Therapy in Patients With Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: New Recommendations and Future Perspectives. *Clin. Genitourinary Cancer* **17**: 79-87, 2019.
- 9) Izumi, K. et al.: Ethinylestradiol improves prostate-specific antigen levels in pretreated castration-resistant prostate cancer patients. *Anticancer Res.* **30**: 5201-5205, 2010.
- 10) Watanabe, S. et al.: Bone scan index of the jaw: a new approach for evaluating early-stage anti-resorptive agents-related osteonecrosis. *Ann. Nucl. Med.* **31**: 201-210, 2017.

THERAPY FOR PROSTATE CANCER AND BONE HEALTH

ATSUSHI MIZOKAMI

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

Abstract:

The most important treatment of prostate cancer where there is bone metastasis is hormonal therapy (androgen deprivation therapy, ADT). With this treatment we need to pay attention not only to a decrease in PSA and symptom relief, but we also need to pay particular attention to any deterioration in bone health. It is clear that ADT worsens bone health, moreover androgen receptor axis target agent (ARATA) together with ADT worsens bone health even more in cases of castration-resistant prostate cancer. Moreover, we need to pay very careful attention to bone health since Ra-223 treatment deteriorates bone health when applied as part of a combination therapy of these drugs. At least, it is necessary to use bone health agent (BHA) and measure bone mineral density regularly in order to maintain healthy bone during hormonal therapy and combination therapy. However, we must also pay attention to the possible development of necrosis of the jaw which is one of the severe side effects of treatment by BHA. Bone scintigraphy is effective to diagnose necrosis of the jaw early during BHA treatment combined with hormonal therapy. If a small hot spot to the jaw is confirmed by bone scintigraphy, then necrosis of the jaw may develop. In such cases, we should refer the patient to a dentist or an oral surgeon as soon as possible.

(Nishinoh J. Urol. **82** : 32-36, 2020)

key words : prostate cancer, bone metastasis, bone health, osteonecrosis of the jaw, bone scintigraphy
