

再燃前立腺癌の骨転移治療対策

| | |
|-------|---|
| 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/2297/40237 |

再燃前立腺癌の骨転移治療対策

溝上 敦

金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学泌尿器科*

要旨：再燃前立腺癌の再燃部位は原発巣より骨転移巣が悪化することが多いため、骨転移の悪化の程度が患者のQOLや生命予後に極めて重要な影響を及ぼすことになる。このため骨転移をどのように治療するかが再燃後の治療の鍵となる。骨転移の治療法として、内科的治療、放射線療法、手術療法、緩和治療があるが、それらをうまく組み合わせることによって質の高い骨転移治療が可能となるであろう。

key words 再燃前立腺癌, 骨転移, 治療

はじめに

前立腺癌は他の癌腫と異なり、極めて骨に転移しやすいという特徴をもつ。ホルモン療法により骨転移および骨痛による骨痛もいったんは改善する。しかし、前立腺癌が再燃する場合、原発巣は再燃せずに、しばしば骨転移巣が悪化し、骨痛も増悪するが、骨以外の他の臓器は問題のないことが多い。再燃前立腺癌患者がどのように死に至るかを考えると、図1のように造血能の低下、免疫能の低下の他に、骨痛による食欲の低下、骨痛の緩和のための麻薬使用による食欲の低下なども誘因となり悪液質を引き起こし、最終的に死に至ることが多い。すなわち、骨転移をうまくコントロールすることにより、患者のQOLの改善だけでなく、生命予後も改善させることができるかもしれない(図2)。

前立腺癌が再燃した場合、骨転移の増悪の有無にかかわらず、まず、下記の一般的に行われている2次内分泌療法、3次内分泌療法、化学療法を

考慮すべきである。

- ・ Antiandrogen withdrawal の確認
- ・ Antiandrogen 剤の変更 (antiandrogen 交替療法)
- ・ Estramustine phosphate の使用
- ・ Docetaxel の使用
- ・ Steroid (dexamethasone) の使用

この章では、これらの治療法以外の骨転移に対する治療法と解説する。まず、前立腺癌の骨転移を治療するためには、どのようにして骨転移が成立するかを知っておく必要がある。

I 骨転移の機序

前立腺癌細胞が血管の基底膜を破った後、血流に乗って骨に到達すると、癌細胞は骨基質に接着する。癌細胞は bone morphogenetic protein (BMP), interleukin-6 (IL-6), parathyroid hormone-related protein (PTHrP), endothelin-1 (ET-1) などの様々なサイトカインや増殖因子を放出し、骨芽細胞を刺激する。その骨芽細胞は RANKL (Receptor activator of NF- κ B ligand) を放出し、破骨細胞膜表面に存在する RANK と結合することにより破骨細胞の分化・増殖を促進し、破骨細胞を活性化する(図3)¹⁾。癌細胞自体も可溶性 RANKL を分泌し、破骨細胞の活性化を促進することもある。さらに癌細胞で産生されるプロスタグランジン E₂ (PGE₂)

Treatment strategy for bone metastasis of recurrent prostate cancer

Atsushi Mizokami

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

key words : hormone refractory prostate cancer, bone metastasis, therapy

* 金沢市宝町 13-1 (076-265-2593) 〒 920-8640

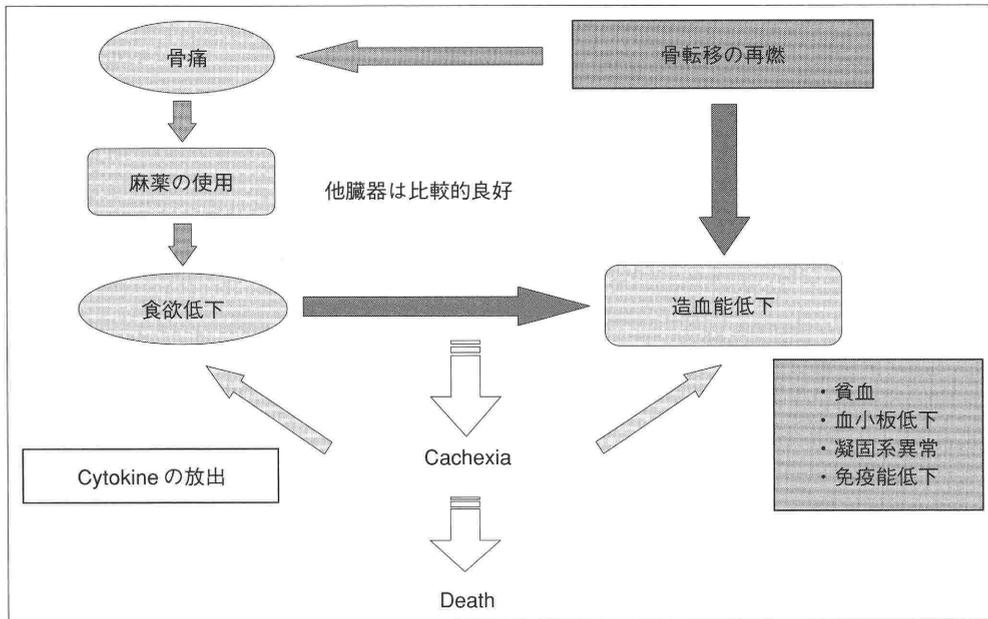


図1 前立腺癌で死に至る過程

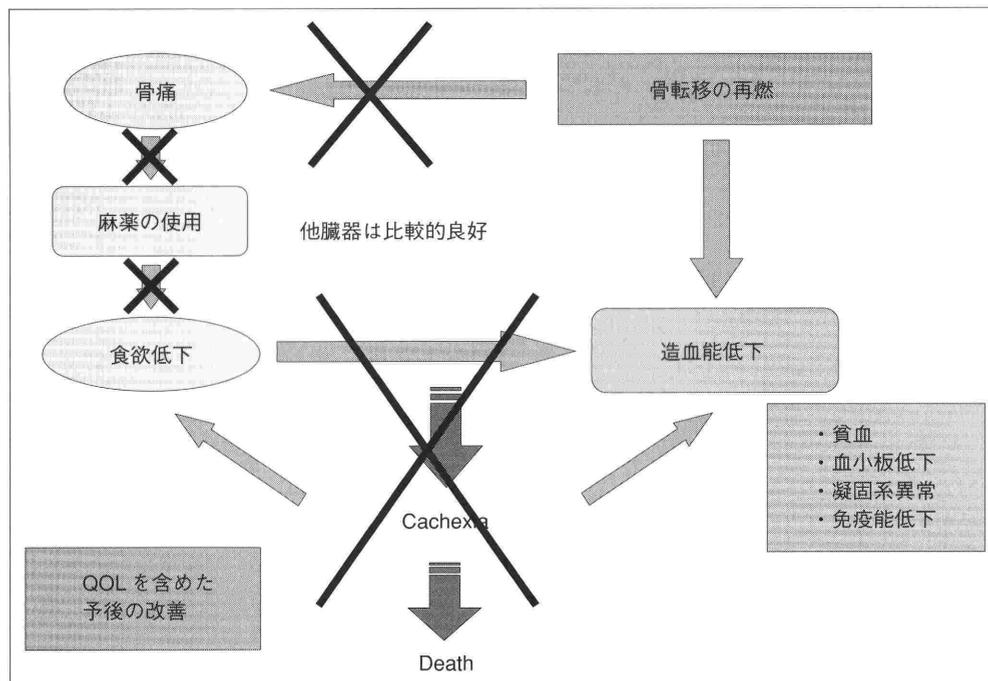


図2 前立腺癌骨転移に対する治療戦略

も破骨細胞を活性化する²⁾。その後活性化された破骨細胞はタンパク分解酵素(主にカテプシンK)により骨基質を破壊して、癌細胞が浸潤・増殖を行うスペースを形成していく³⁾。骨からはTGF- β , IGF-1, EGF, SDF-1などのサイトカイン, ケモカインが放出され, 癌細胞を刺激する。最終的に破壊された骨のスペースに癌細胞が接着・浸潤していくという悪循環が成り立っている。

また骨転移による骨痛の発生機序として,

1. 骨での腫瘍増大による骨膜, 骨髄への物理的的刺激
2. 腫瘍細胞が産生するIGF-1などのサイトカイン, PGE₂による化学的的刺激⁴⁾
3. 局所のpH低下による刺激⁵⁾
4. 骨外腫瘍が直接神経浸潤・圧迫を起こすことによる刺激

これらが知覚神経を刺激して骨痛として中枢に伝わっていると考えられている。

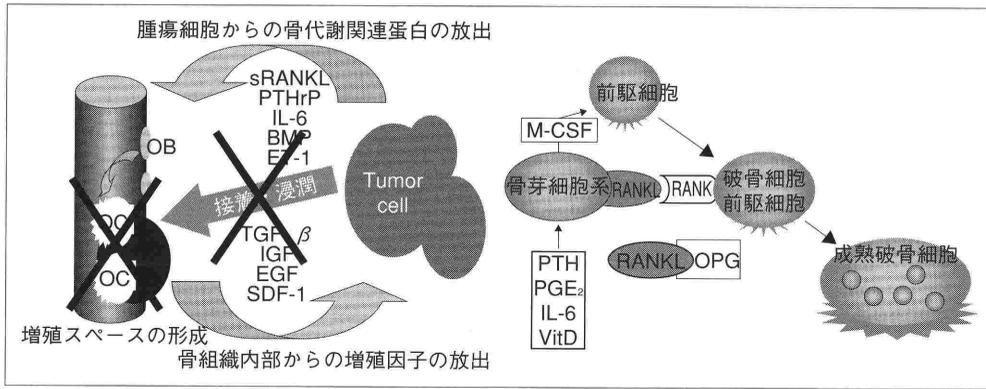


図3 腫瘍細胞と骨組織間の悪循環

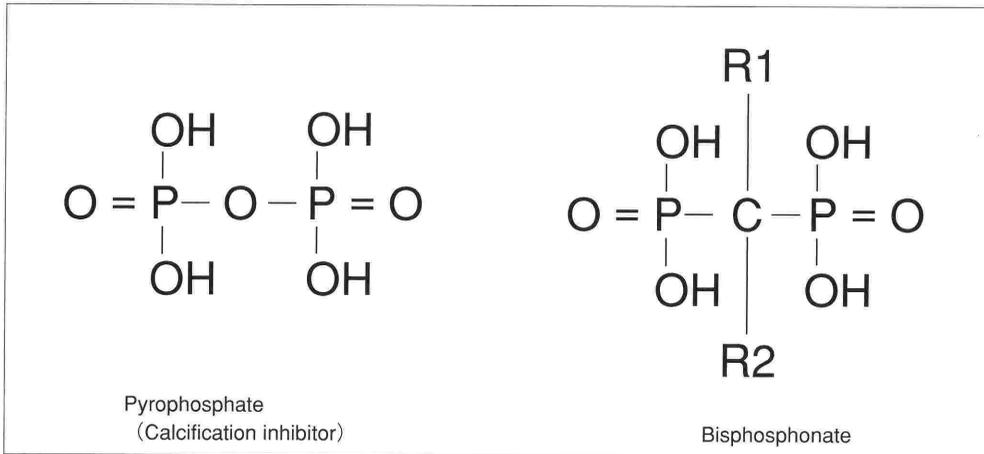


図4 Bisphosphonateの化学構造

II ビスフォスフォネート

以上の機序をもとに前立腺癌の骨転移をどのように治療するかを考える場合、癌細胞から放出されるサイトカインや増殖因子、骨から放出される因子の一個一個をその中和抗体や特異的な阻害物質で働きを抑える方法があるかもしれないが、現時点では効果的なものは存在しないし、それらを抑えても残りの因子の働きをすべて抑えることは難しく、癌細胞の骨への接着を阻害できない可能性が高い。しかし、この悪循環の中で破骨細胞の活性化が重要な鍵であるため、破骨細胞の活性化を抑制することが、現在最も効果的な方法と考えられる。その方法として最も良いものが、ビスフォスフォネート製剤である。

石灰化抑制物質のピロリン酸の誘導体であるビスフォスフォネートはもともと高カルシウム血症治療薬として開発された(図4)。現在では第一世代のエチドロネートより10,000倍以上破骨細胞の活性化を阻害する効果のある第三世代ビスフ

表1 ビスフォスフォネートの骨吸収抑制作用の効力比較

| 分類 | 一般名(略号) | 骨吸収抑制作用の効力比 |
|------|----------|--------------|
| 第一世代 | エチドロネート | 1 |
| | クロドロネート | 1~10 |
| 第二世代 | パミドロネート | 10~100 |
| | アレンドロネート | 100~1,000 |
| | イバンドロネート | 1,000~10,000 |
| 第三世代 | チルドロネート | 1~10 |
| | インカドロネート | 100~1,000 |
| | リセドロネート | 1,000~10,000 |
| | ゾレドロネート | >10,000 |
| | ミノドロネート | >10,000 |

オスフォネートまで開発されている(表1)。第三世代ビスフォスフォネートは破骨細胞内のメバロン酸経路を遮断することによりゲラニルゲラニル化を阻害する。ゲラニルゲラニル化は本来アポトーシスに関連したカスパーゼ活性を抑制しているが、ビスフォスフォネートによりゲラニルゲラニル化が阻害されると、カスパーゼが活性化され、破骨細胞のアポトーシスを誘導するのである(図5)。筆者らは前立腺癌の骨転移モデルにおいて

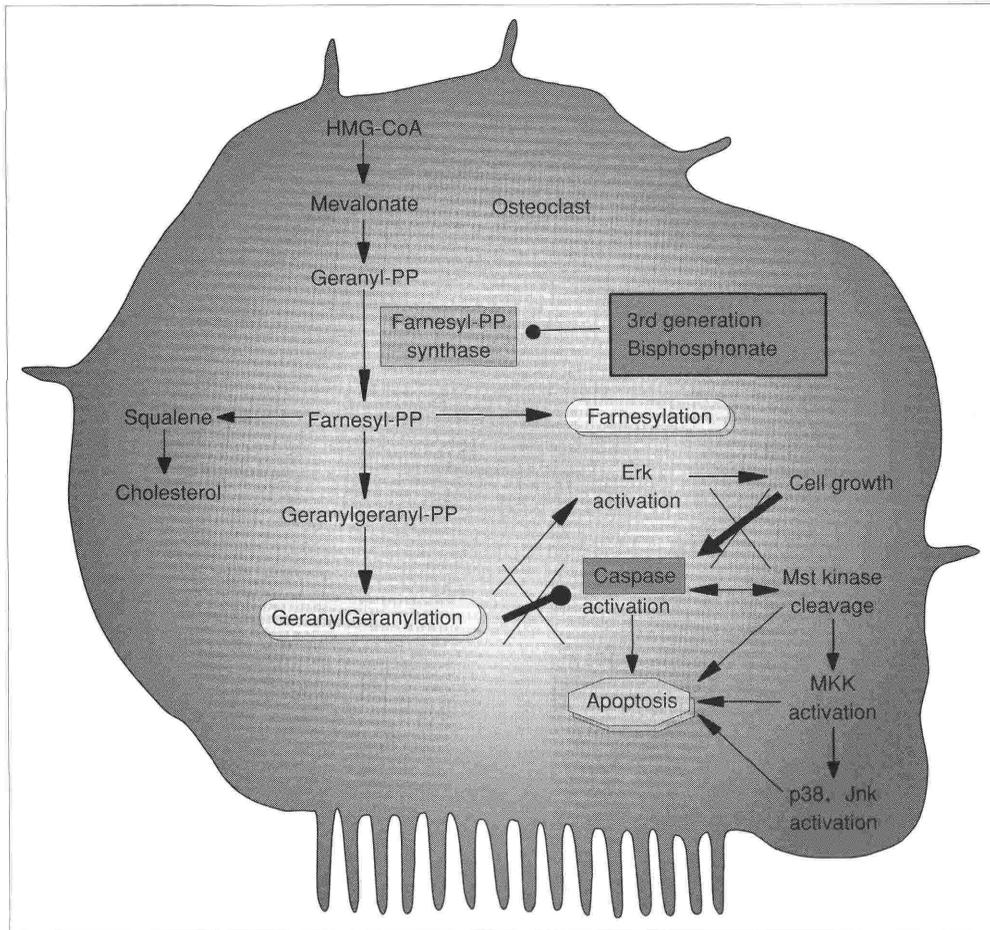


図5 第3世代ビスフォスフォネートの作用機序

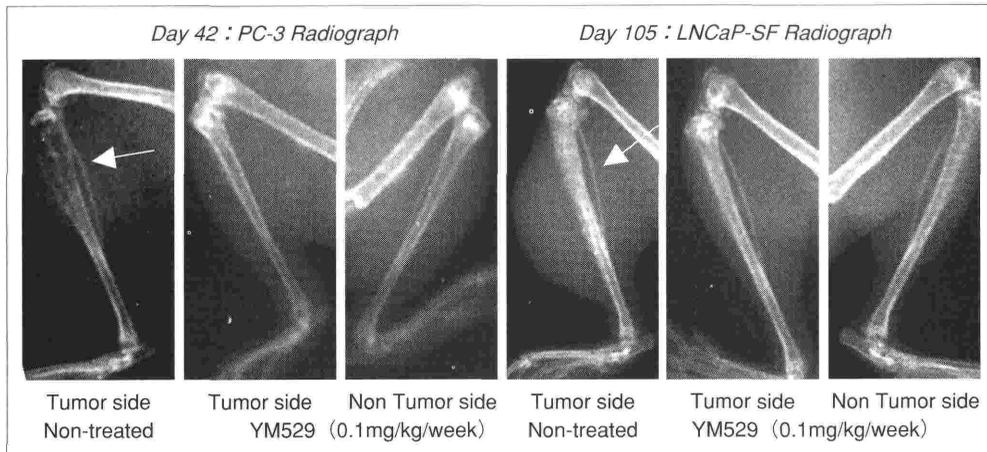


図6 前立腺癌細胞による溶骨性・造骨性変化のYM529での抑制

LNCaP-SF, PC-3がマウス Tibia での造骨性, 溶骨性変化を誘導するのに対して, 筆者らは第三世代ビスフォスフォネート YM529 を投与し, これらの変化を抑制することを確認したが (図6), このとき, YM529 は破骨細胞の増殖を抑制していたのである。また, 筆者らは, *in vitro* の実験において第三世代ビスフォスフォネート YM529

が破骨細胞の増殖を抑制するだけでなく, 前立腺癌培養細胞のアポトーシスを誘導することで増殖を抑制することを確認した⁶⁾。このほか第三世代のゾレドロン酸は PC-3 での MMP-2, MMP-9 といった基底膜を分解し浸潤を促進するタンパク質の産生を抑える⁷⁾。また YM529 は転移・浸潤に関与すると言われているケモカイン受容体

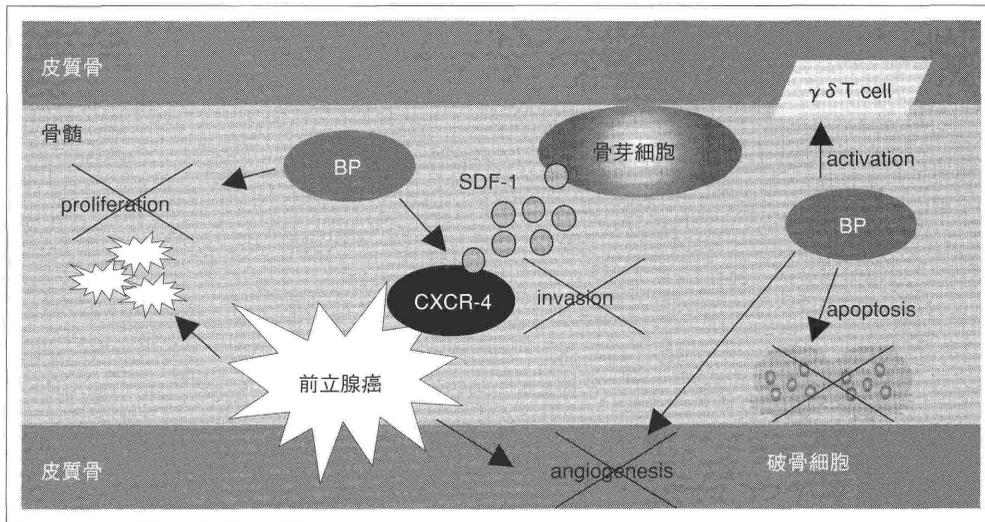


図7 第3世代ビスフォスフォネートによる抗腫瘍効果

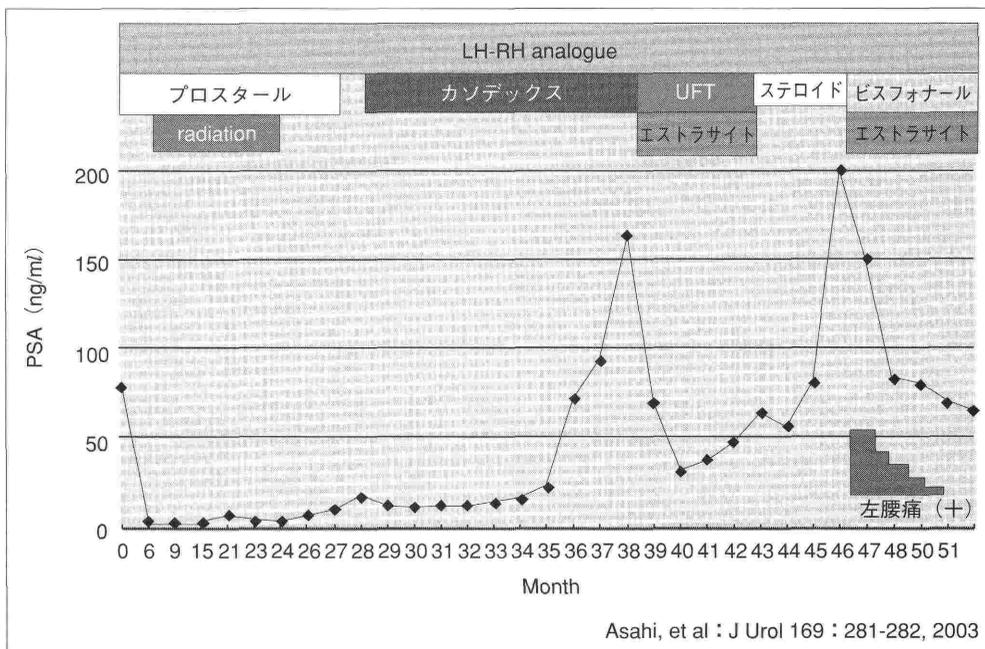


図8 ビスフォスフォネートにより PSA の低下した症例の PSA の推移

CXCR-4 の前立腺癌細胞での発現を抑制する⁸⁾。臨床試験では、ゾレドロン酸の静脈内投与は各種癌の骨転移を持っている患者の血管新生に強く関与する VEGF の血清中濃度を低下させていた⁹⁾。ゾレドロン酸には $\gamma\delta$ T 細胞を活性化し、免疫系を賦活する作用もある¹⁰⁾。

このようにビスフォスフォネートは破骨細胞の活性化の抑制だけでなく、様々な作用によって骨転移そのものを改善させることができる可能性がある (図7)。ただ現実的には臨床で使用するビスフォスフォネートの血清中濃度では造骨性転移の多い再燃前立腺癌の進行を抑えるということ

は難しいかもしれない。しかし、筆者らは初めて第3世代ビスフォスフォネート (インカドロネート) が骨転移を有する再燃前立腺癌患者の PSA を一年以上にわたって低下させうることを報告した (図8)¹¹⁾。また、ビスフォスフォネートにより50%以上 PSA の低下を認めた再燃前立腺癌症例は筆者らの施設では2/27 (7.4%) であった。頻度は少ないものの、臨床的にもビスフォスフォネートの抗腫瘍効果はあると考えられる。しかし、たとえ臨床的に抗腫瘍効果が期待できなくても第3世代ビスフォスフォネートは骨痛の明らかな改善、骨関連事象 (skeletal-related event : SRE)

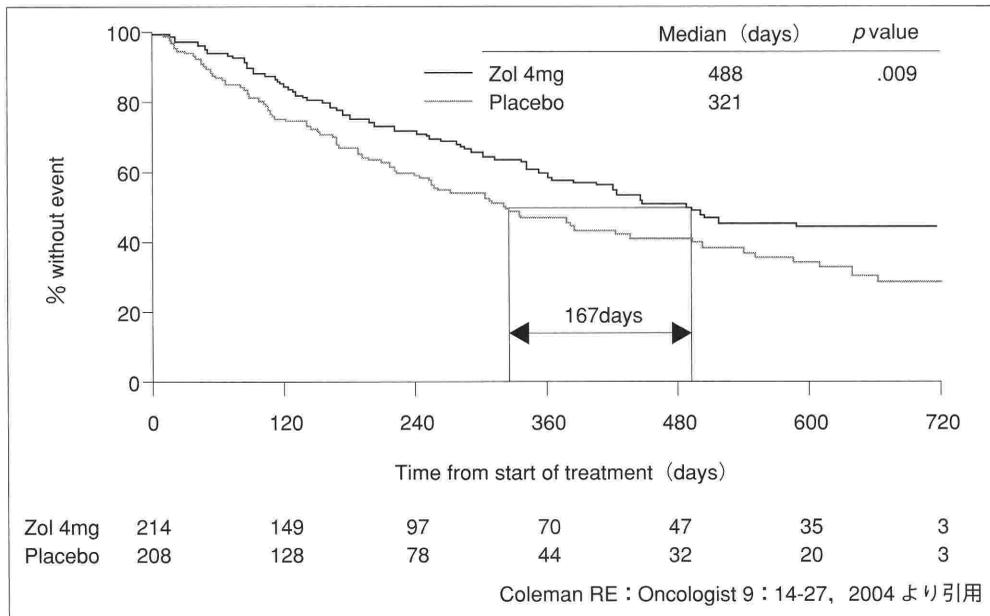


図9 ゼレドロン酸によるSREの発生時期の延長

の発生頻度を減少させ、SRE発生までの期間を延長することができる。

SREとは、骨転移に伴って生じる事象をより客観的に評価するための指標で、

- ・病的骨折
- ・椎体骨折、非椎体骨折
- ・放射線治療
- ・手術療法
- ・脊髄圧迫症状
- ・悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症
- ・抗腫瘍治療の変更

という事象を含んでいる。

Saadらは骨転移を有する再燃前立腺癌患者に対するゼレドロン酸のランダム化比較試験において、ゼレドロン酸は骨痛の程度を改善させるだけでなく、SREの発生頻度を減少させ、かつSRE発生までの期間を有意に延長させた(図9)^{12~14)}。また有意差はないまでも、ゼレドロン酸は再燃後の生存期間を82日間延長させていた。今後骨転移を有する再燃前立腺癌患者に早期に使用することによって、鎮痛剤、麻薬の使用量を軽減でき、患者のQOL改善にも役立つと思われる。最近、ゼレドロン酸が他の薬剤との併用により抗腫瘍効果が高めるとの報告もある。現在ゼレドロン酸がドセタキセルとの併用により抗腫瘍効果が増強されるかどうか、大規模な調査が進行中であり、その結果が待たれるところである¹⁵⁾。

しかし、ビスフォスフォネート、特にビスフォスフォネートの静注による副作用にも注意しなければならない。特に問題となるのは、顎骨壊死(osteonecrosis of the jaw : ONJ)である。前立腺癌におけるONJの頻度は2.9%程度であると報告されている¹⁶⁾。正確なONJの発生機序は不明であるが、下記にあげるものが主な危険因子と言われている。

ONJの危険因子は、

- ・歯科手術
- ・抜歯
- ・ステロイド
- ・糖尿病
- ・口腔内の不衛生
- ・原疾患に対する治療(化学療法・放射線療法)

筆者らは腎癌の骨転移の症例に対してゼレドロン酸を使用し、6ヵ月後に重篤なONJを経験した。(図10)その症例も抜歯を含む多くの危険因子を持った患者であった。幸い、生命を脅かすには至らなかったが、ゼレドロン酸の添付文書にも、「必要に応じて適切な歯科検査を行い、本剤投与中は侵襲的な歯科処置はできる限り避けること。患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、ただちに歯科・口腔外科に受診するように注意すること」と記載されている。ONJは常に念頭に置くべき副作用である。

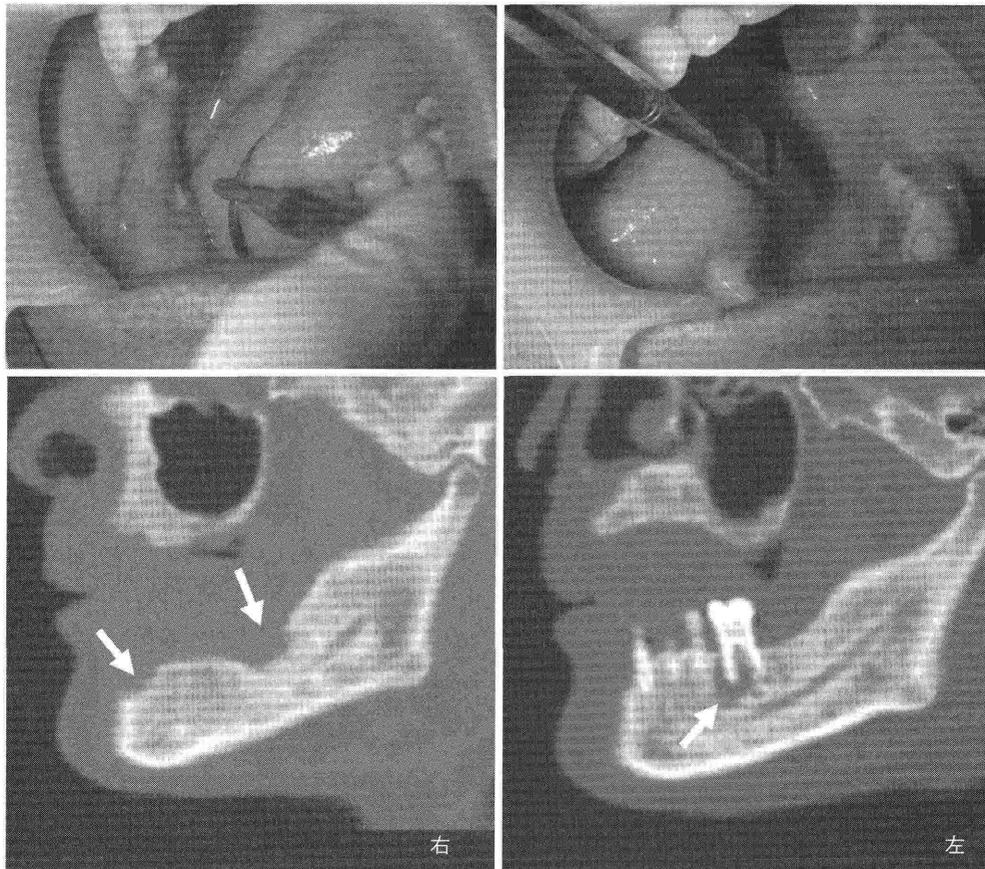


図10 ゴレドロン酸による下顎骨壊死の口腔内写真と下顎部CT

Ⅲ 骨痛に対する治療

前述のごとく、骨痛に対して、ゾレドロン酸投与は骨痛を軽減し、QOLも改善させる効果を期待できるが、それでも疼痛が出現する場合、緩和医療が重要となってくる。疼痛が軽度の場合は末梢性鎮痛薬のNSAIDが有効である。特に骨では癌細胞によるPGE₂の産生が亢進し、これが知覚神経を刺激することも考えられるので、PGE₂合成阻害剤であるNSAIDが疼痛を抑えるのに期待できる。しかし、痛みが強くなってくると、WHO三段階除痛ラダーで示されるような、中枢性鎮痛薬である弱オピオイド鎮痛薬、強オピオイド鎮痛薬が必要となることもある(図11)。最近では、経口薬、座薬、注射薬、貼付薬などの様々なオピオイドが使用できるようになっているが、それぞれ一長一短があるので、これらをうまく使い分けることによって(オピオイドローテーション)、食欲不振、嘔気・嘔吐、便秘、排尿困難といったオピオイドの副作用を軽減するようにつとめる必要がある。そのためにも泌尿器科だけで考

えるのではなく、緩和医療チームとの密接な連携が重要となる。

Ⅳ 放射線・ストロンチウム

骨痛に対して、放射線療法も有効な治療法である。薬物療法で効果がない場合は、痛みのある骨への放射線照射もしばしば行われる。線量に関しては30Gy/10回が一般的である。また、骨転移がそれほど広範囲でない場合、麻薬を使用する前に放射線を疼痛部位に照射し、麻薬を使用するまでの期間を延長することも可能である。そのほか、PSAが上昇しつつあっても、画像上局所前立腺がホルモン療法により縮小したままで、他臓器の転移も悪化もなく、かつ骨転移巣のみがPSA悪化の原因と考えられる場合、再燃骨転移巣と考えられる部位に照射すると、PSAが低下する場合もある。脊椎転移による脊髄圧迫症状が出現した場合、緊急放射線照射の適応となる場合もある。

2007年より保険適応となった核医学治療としてのストロンチウム(⁸⁹Sr)も骨転移に伴う疼痛

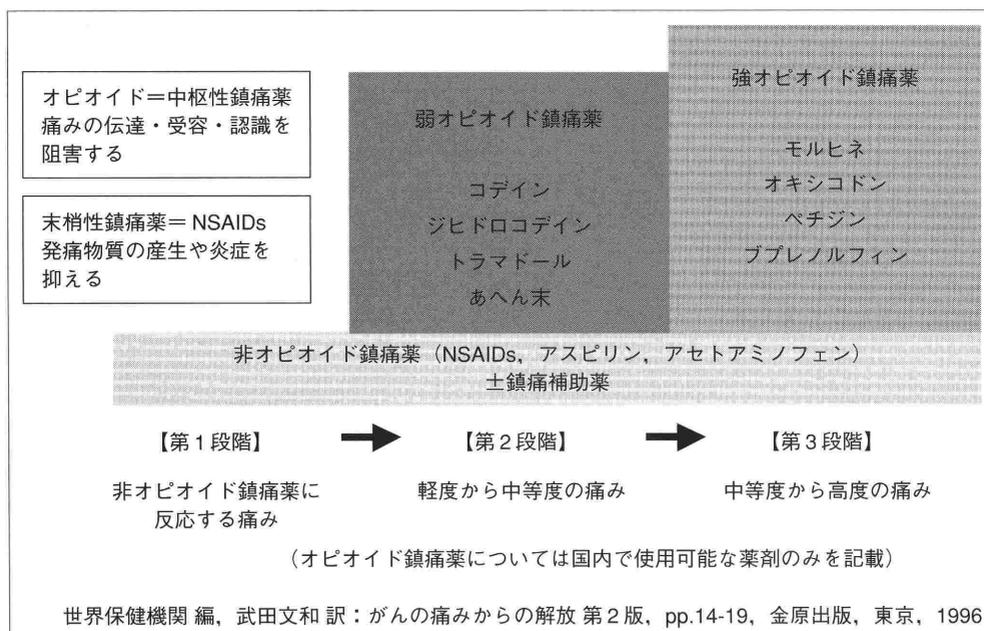


図11 WHO 三段階除痛ラダー

の緩和に有効である。これは骨新生に伴って増加する骨基質の基本成分であるハイドロキシアパタイトに化学構造上カルシウムに類似した⁸⁹Srが集積されやすいことを利用したものである。⁸⁹Srは飛距離の短い(最大8mm)ベータ線を放出し、特に造骨性転移をきたす前立腺癌での疼痛に有効である。本邦では70%の前立腺癌の骨転移による疼痛に有効と報告された¹⁷⁾。この治療法とゾレドロン酸併用により、さらなる疼痛緩和が期待できる¹⁸⁾。これらの外照射、核医学治療は担当の科と適応の有無をよく相談した上で決定するとよいだろう。

V 外科的治療

前立腺癌は多発性造骨性骨転移をきたすことが多く、延命の目的や局所再発防止目的のために骨転移の整形外科的治療の適応となることは少ないが、場合によっては外科的治療(骨の搔爬手術、脊髄の減圧術や、人工関節再建術)を行う場合もありうる。

1. 麻薬を高用量で使用しなければ除痛できず、麻薬による副作用が強く出現する場合。
2. 溶骨性転移が主体で、転移部位の骨折の危険性が高い場合。
3. 脊椎転移により、脊髄、神経根の圧迫症状

が出現している場合

特に、脊髄圧迫症状が急激に進行してくる場合、dexamethasoneにより、症状の緩和がはかれることもあるが、その後外科的治療を行うべきか、緊急放射線療法を行うべきかは、腫瘍による圧迫の程度、進行スピードにより異なり、それぞれの科と相談すべきである。

VI その他の治療法

将来的には、破骨細胞から分泌されるカテプシンKの阻害剤もゾレドロン酸と同様に破骨細胞の機能を阻害するため、骨転移の治療薬として期待される。前立腺癌細胞から放出されるendothelin-1の結合するendothelin-A receptor (ETAR)に対する治療薬Endothelin-A Receptor Antagonist ZD4054も将来期待される治療薬である。欧州での試験では、ZD4054は骨転移を有する再燃前立腺癌患者の全生存期間を約7ヵ月延長している(中央値: プラセボ群17.3ヵ月, ZD4054 10mg群24.5ヵ月)¹⁹⁾。その他、再燃前立腺癌の治療として、血管新生阻害作用のある分子標的治療薬、DHEA合成阻害薬abiraterone acetateも大規模な臨床試験がなされている²⁰⁾。

おわりに

これまでは骨転移を有する再燃前立腺癌患者に対する治療は麻薬などによるペインコントロールが治療の中心であったが、ビスフォスフォネートの使用により明らかにペインコントロールが容易になっており、患者のQOLは数年前より明らかに改善している。今後、現在あるその他の治療法を組み合わせたり、新しい治療法が開発されることによって生命予後も改善させることも可能となるであろう。

文 献

- 1) Suda T, Takahashi N, Udagawa N, et al : Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* **20**: 345, 1999
- 2) Hiraga T, Myoui A, Choi ME, et al : Stimulation of cyclooxygenase-2 expression by bone-derived transforming growth factor-beta enhances bone metastases in breast cancer. *Cancer Res* **66**: 2067, 2006
- 3) Tezuka K, Tezuka Y, Maejima A, et al : Molecular cloning of a possible cysteine proteinase predominantly expressed in osteoclasts. *J Biol Chem* **269**: 1106, 1994
- 4) Mantyh PW, Clohisy DR, Koltzenburg M, et al : Molecular mechanisms of cancer pain. *Nat Rev Cancer* **2**: 201, 2002
- 5) Teitelbaum SL : Bone resorption by osteoclasts. *Science* **289**: 1504, 2000
- 6) Asahi H, Mizokami A, Miwa S, et al : Bisphosphonate induces apoptosis and inhibits pro-osteoclastic gene expression in prostate cancer cells. *Int J Urol* **13**: 593, 2006
- 7) Corey E, Brown LG, Quinn JE, et al : Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer. *Clin Cancer Res* **9**: 295, 2003
- 8) Miwa S, Mizokami A, Keller ET, et al : The bisphosphonate YM529 inhibits osteolytic and osteoblastic changes and CXCR-4-induced invasion in prostate cancer. *Cancer Res* **65**: 8818, 2005
- 9) Santini D, Vincenzi B, Galluzzo S, et al : Repeated intermittent low-dose therapy with zoledronic acid induces an early, sustained, and long-lasting decrease of peripheral vascular endothelial growth factor levels in cancer patients. *Clin Cancer Res* **13**: 4482, 2007
- 10) Dieli F, Vermijlen D, Fulfaro F, et al : Targeting human [gamma|delta] T cells with zoledronate and interleukin-2 for immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* **67**: 7450, 2007
- 11) Asahi H, Mizokami A, Maeda Y, et al : Bisphosphonate therapy for hormone refractory prostate cancer with bone metastasis. *J Urol* **169**: 281, 2003
- 12) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al : A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* **94**: 1458, 2002
- 13) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al : Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* **96**: 879, 2004
- 14) Coleman RE : Bisphosphonates : clinical experience. *Oncologist* **9**: 14, 2004
- 15) James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al : Systemic therapy for advancing or metastatic prostate cancer (STAMPEDE) : a multi-arm, multistage randomized controlled trial. *BJU Int*, 2008
- 16) Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, et al : Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* **65**: 1328, 2007
- 17) Kimura Y, Hamamoto K, Furudate M, et al : [Effectiveness of the radioactive strontium (⁸⁹Sr) chloride agent, SMS-2P for pain palliation in patients with metastatic bone tumor in phase III multicenter clinical trial]. *Kaku Igaku* **33**: 1347, 1996
- 18) Storto G, Klain M, Paone G, et al : Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. *Bone* **39**: 35, 2006
- 19) James ND, Caty A, Borre M, et al : Safety and Efficacy of the Specific Endothelin-A Receptor Antagonist ZD4054 in Patients with Hormone-Resistant Prostate Cancer and Bone Metastases Who Were Pain Free or Mildly Symptomatic : A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Phase 2 Trial. *Eur Urol*, 2008
- 20) Attard G, Reid AH, Yap TA, et al : Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* **26**: 4563, 2008