

# 進行性前立腺癌に対するビスフォスフォネート併用療法を検討

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/40316">http://hdl.handle.net/2297/40316</a>

## 進行性前立腺癌に対する ビスフォスフォネート併用療法の検討

小中 弘之\*<sup>1</sup> 溝上 敦\*<sup>1</sup> 越田 潔\*<sup>2</sup> 並木 幹夫\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup> 金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学 \*<sup>2</sup> 金沢医療センター泌尿器科

**要旨：**進行性前立腺癌に高率に認められる骨転移は、患者のQOLおよび予後を規定する最も重要な因子である。しかし、ホルモン抵抗性となった前立腺癌の骨転移に対する有効な治療法はいまだに確立されていない。近年、破骨細胞を標的としたビスフォスフォネートを用いた骨転移治療が注目され、前立腺癌においても新たな治療戦略として期待されている。今回、ビスフォスフォネートによる骨関連症状の改善効果は示唆されたが、抗腫瘍効果および骨転移予防効果に関しては今後の大規模な臨床試験が必要である。

**key words** 進行性前立腺癌, 骨転移, ビスフォスフォネート

### はじめに

進行性前立腺癌においては従来からホルモン療法が治療の根幹をなす一方で、ホルモン療法抵抗性の再燃前立腺癌に対する有効な治療法はいまだ確立されておらず、その治療に苦慮している現状である。また、進行性前立腺癌において高率に認められる骨転移は、骨関連症状といわれる骨痛や病的骨折を伴うため、患者のQOLを著しく低下させる。したがって、このような骨転移を有する進行性前立腺癌に対する治療対策を早急に講じる必要がある。

近年、骨転移のメカニズムの解明から破骨細胞を標的としたビスフォスフォネートを用いた骨転

移治療が注目され、各種の固形癌においてその臨床試験が積極的に試行されている。前立腺癌においてもビスフォスフォネートは、その強力な破骨細胞抑制作用に加えて直接的な抗腫瘍効果も示唆されており、新たな治療戦略として期待されている。そこで、本稿ではビスフォスフォネートの進行性前立腺癌に対する有用性を基礎、臨床の両面から検討するとともに、ビスフォスフォネートによる骨転移予防の可能性についても言及する。

### I. ビスフォスフォネートとは

ビスフォスフォネートは石灰化抑制物質であるピロリン酸に類似の化学構造を有し、ピロリン酸の基本骨格であるP-O-Pが生体内で安定なP-C-Pに変化した物質である。このP-C-P構造のCに結合する側鎖(R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>)の化学構造の違いにより種々のビスフォスフォネートが存在し、便宜的にエチドロネート、クロドロネートの第一世代からR<sub>1</sub>側鎖にアミノ基を有する第二世代、環状構造を有する第三世代に分けられる。現在までに数多くのビスフォスフォネートが開発されているが、最も強力な骨吸収作用を有するのは、ミノドロネ

Concomitant bisphosphonates in advanced prostate cancer with bone metastases

Hiroyuki Konaka, Astushi Mizokami, Kiyoshi Koshida and Mikio Namiki

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

key words : advanced prostate cancer, bone metastasis, bisphosphonate

\*<sup>1</sup> 金沢市宝町 13-1 (076-265-2393) 〒 920-8640

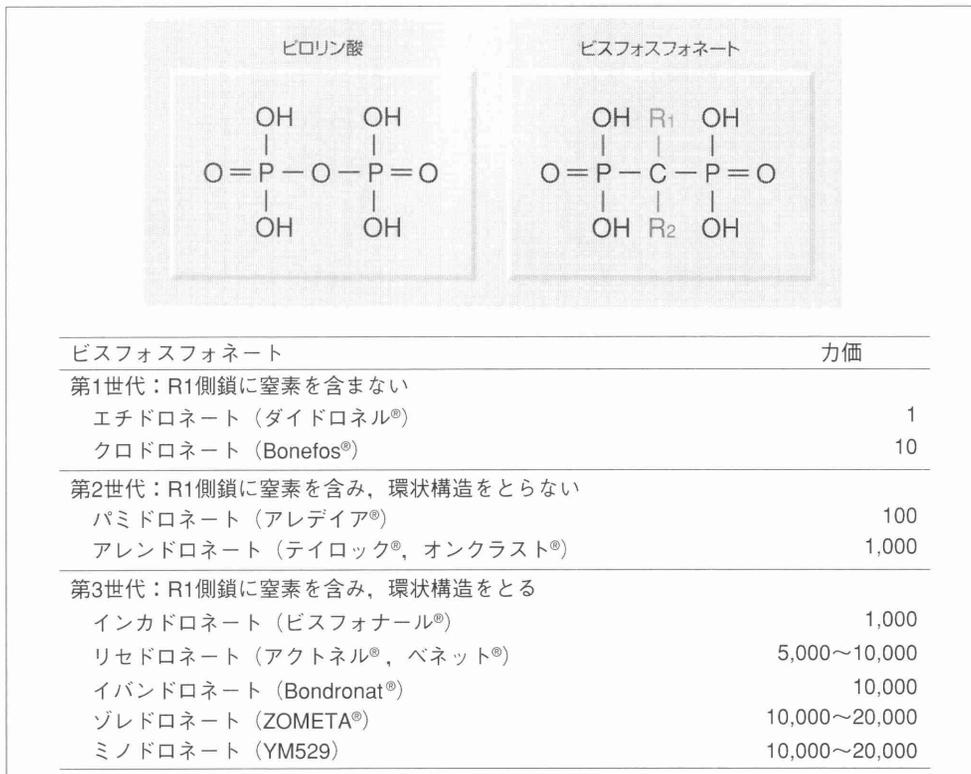


図1 ビスフォスフォネートの化学構造と力価

ート (YM529) とゾレドロネート (CGP42446) の2剤である (図1)。

ビスフォスフォネートには破骨細胞の骨吸収能を抑制するとともに、破骨細胞自体にアポトーシスを誘導することが知られている<sup>1)</sup>。その主な分子メカニズムとして側鎖に窒素を持つアミノビスホスネートの場合は、細胞内においてメバロン酸代謝経路のファルネシルピロリン酸合成酵素の活性阻害を引き起こし、ファルネシルピロリン酸およびゲラニルゲラニルピロリン酸の産性を抑制することで小分子 GTP 蛋白 (Ras, Rho, Rac など) の活性化を阻害するものと理解されている。また、窒素を含まないビスフォスフォネートは、破骨細胞内で AMP と結合後、ATP 類似化合物として細胞機能を抑制することでアポトーシスを誘導することが報告されている<sup>2)</sup>。

## II. 前立腺癌骨転移における破骨細胞の関与

前立腺癌骨転移の臨床的な特徴は造骨性病変である。しかし、画像上の転移様式に関係なく、前立腺癌の骨転移には溶骨性マーカーの上昇が認められ、破骨細胞の関与が指摘されている<sup>3)</sup>。破骨

細胞は造血幹細胞に由来し、単球・マクロファージ系の破骨細胞前駆細胞から分化した細胞である。破骨細胞の分化過程には、IL-6 (interleukin-6)、M-CSF (macrophage colony stimulating factor) とともに骨芽細胞が産生する RANKL (receptor activator of NF-κB ligand) が密接に関連しており、さらに RANKL は破骨細胞の活性化にも重要な役割を果たしている。

最近、PTHrP (parathyroid hormone-related protein) が骨芽細胞による RANKL 発現を促進すること、また前立腺癌細胞も RANKL を産生していること、さらに前立腺癌細胞は骨芽細胞の分化に必要な BMP (bone morphogenetic protein) を産生していることが報告された<sup>4)</sup>。

以上を踏まえると、前立腺癌における骨転移のメカニズムは次のように推察される。まず、前立腺癌細胞が産生する骨吸収促進因子によって、活性化された破骨細胞が骨を浸食し、骨組織内に腫瘍増殖スペースが確保される。次に、骨吸収によって骨組織内部から放出された TGF-β (transforming growth factor β) や IGF (insulin-like growth factor) などの増殖因子が前立腺癌の増殖を促進し、それら因子がさらなる骨吸収亢進をもたらすという悪循環が惹起される。さらに、前

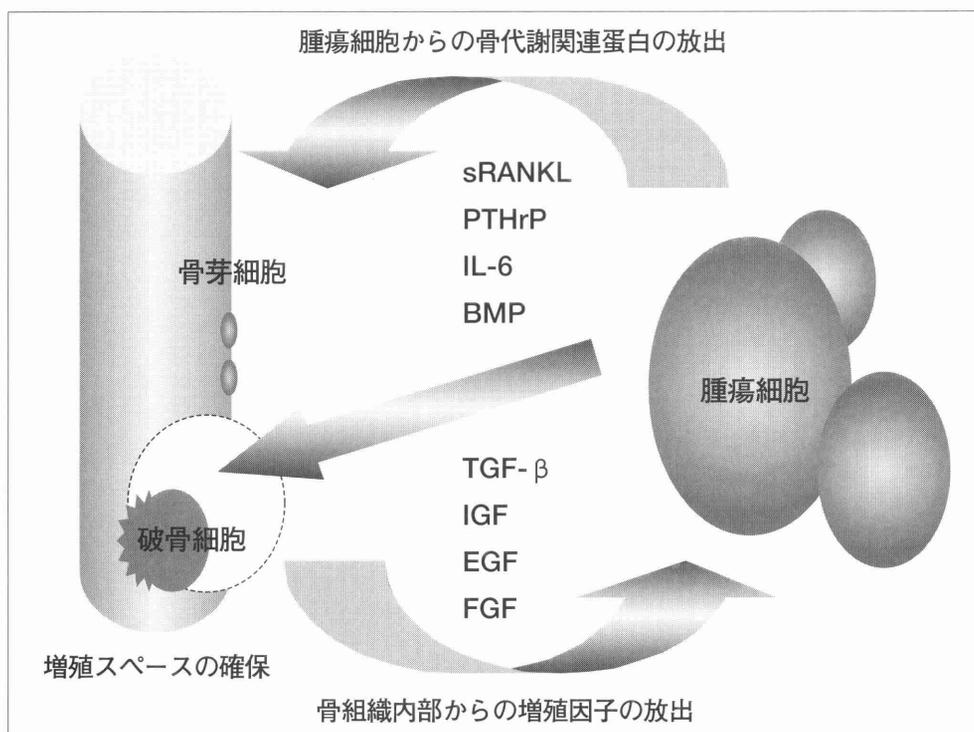


図2 腫瘍細胞と骨組織間の悪循環

立腺癌細胞の骨への密着や BMP の存在を経て、やがて造骨性の骨転移が誘導されるものと考えられる (図 2)。

### Ⅲ. 前立腺癌骨転移に対するビスフォスフォネートの有用性

このように前立腺癌の骨転移には破骨細胞の活性化による溶骨がベースに存在しており、破骨細胞を抑制するビスフォスフォネートによる臨床効果が期待される。Heidenreich らはホルモン抵抗性前立腺癌骨転移患者 85 例を対象にクロドロネートの骨痛等に関する効果を検討した。その結果、75.3% に骨痛の改善が認められ、PS (performance status) についても治療前後で 3.2 から 1.5 までの改善が認められた<sup>7)</sup>。その後、欧米を中心に前立腺癌骨転移症例に対し、破骨細胞抑制剤としてビスフォスフォネートの RCT (randomized controlled trial) がいくつか試みられてきた (表 1)。

まず、前立腺癌骨転移 209 例を対象としたクロドロネート 1,500mg を 3 週間ごとに静注した RCT においては、平均観察期間 59 ヶ月で骨関連症状においてコントロール群に対し有用性は認められなかった<sup>6)</sup>。経口投与によるビスフォスフォ

ネートは腸管吸収率が極めて低いことに加えて、第一世代のビスフォスフォネートであるクロドロネートの骨吸収抑制力価は低い。よって生体利用率が高いビスフォスフォネートの臨床試験が必要であり、そこで次に使用されたのは第二世代のパミドロネートである。しかし、パミドロネート 90mg を 3 週間ごとの点滴静注で 378 例を対象した RCT においても、コントロールと比較してクロドロネートと同様に、骨関連症状における有用性は認められなかった<sup>7)</sup>。唯一前立腺癌に有用性が証明されたのは第三世代のゾレドロネートである。前立腺癌骨転移 643 例を対象に、ゾレドロネート 4mg の 3 週間ごとの点滴静注を 15 ヶ月間施行した RCT で、15 ヶ月の時点でコントロール群に比べゾレドロネート群は有意に骨関連症状発現率の減少 (44% プラセボ vs 33% ゾレドロネート,  $p=0.021$ )、病的骨折の有意な減少 (22% vs 13%,  $p=0.015$ ) が認められ、さらに骨痛に関しても有用性が認められた<sup>8,9)</sup>。

また、ホルモン依存性の初診時前立腺癌骨転移症例 311 例に対するビスフォスフォネートの有用性に関する RCT もある。平均観察期間 56 ヶ月においてクロドロネート 2,080mg/日 内服群はプラセボ群と比較して、非再発率、全生存率に有意差は認められなかったが、骨関連症状出現までの

表1 前立腺癌骨転移に対するビスフォスフォネートの有用性に関する RCT

Study	n	Population	Drugs	Dose	Outcome
Sadd et al.	643	asymptomatic, androgen-independent	Zoledronic acid v.s. placebo	4 mg/3w i.v.	significant decrease in SREs
Small et al.	378	symptomatic, androgen-independent	Pamidronate v.s. placebo	90 mg/3w i.v.	no significant decrease in pain, analgesic use or SREs
Ernst et al.	209	symptomatic, androgen-independent	Mitoxantrone and prednisone with or without clodronate	1,500 mg/3w i.v.	no significant difference in palliative response
Dearnaley et al.	311	androgen-dependent	Clodronate v.s. placebo	2,080 mg/day p.o.	trend toward improved bone progression-free survival

期間の延長傾向が認められた<sup>10)</sup>。

#### IV. ビスフォスフォネートの直接的な抗腫瘍効果

ビスフォスフォネートは、破骨細胞の活性を抑制し、骨からの増殖因子を抑えることで、間接的には骨局所の前立腺癌細胞の増殖を抑制すると考えられる。一方、前立腺癌に対し直接的に増殖を抑制するか否かについては、いまだ不明な点が多い。そこで、われわれは第三世代に相当する新規ビスフォスフォネート製剤であるミノドロネートを用いて、前立腺癌細胞に対する直接抗腫瘍効果を *in vitro* で検討した。

まず、3種類の前立腺癌細胞株 (LNCaP, DU145, PC-3) を用いてミノドロネートの殺細胞効果を検討したところ、ミノドロネートは濃度依存性ならびに時間依存性に細胞増殖を抑制した (図3)。また、ミノドロネート添加後の PC-3 細胞にアポトーシスが認められたことより、ミノドロネートによる前立腺癌細胞の増殖抑制効果は、アポトーシス誘導に起因すると考えられた。次に、アポトーシス誘導のメカニズムを検討するため、ミノドロネート添加後の前立腺癌細胞 (PC-3, DU145) におけるアポトーシス関連因子の発現を検討した。その結果、ミノドロネートによる濃度依存的なアポトーシス抑制蛋白 Bcl-2 の発現抑制とアポトーシス誘導蛋白 Bax の発現亢進が確認された。また、caspase-3 活性の上昇と、PARP (poli-ADP ribose polymerase) の発現低下が認められた。

以上のことから、ミノドロネートは前立腺癌細胞株に対し、Bcl-2/Bax 系への作用を介したミトコンドリアからの cytochrome C の放出を促進し、さらに caspase-3 活性化 PARP 発現の抑制

を経て DNase を活性化することにより、アポトーシスを誘導すると考えられた。

#### V. 当院におけるビスフォスフォネート療法

これらの基礎データより、ビスフォスフォネートは前立腺癌細胞に対し直接的な抗腫瘍効果を有することが確認されたが、同様の効果が臨床でも認められるか否かは不明である。この点を明らかにすべく、われわれは前立腺癌骨転移に対するビスフォスフォネートの臨床効果について検討した。骨転移を有する再燃前立腺癌患者で、ホルモン療法を施行するも PSA の少なくとも3回連続上昇を認め、骨痛を有する21症例を対象とした。治療は、インカドロネート10mgの2週毎の点滴静脈内投与とリン酸エストラムスチンナトリウムの280mgまたは560mg/日の内服との併用で、少なくとも3ヵ月間の観察を継続した。治療により効果は骨痛に対する効果とともに、抗腫瘍効果を PSA の推移を追うことにより評価した。その結果、鎮痛効果は10例(48%)に認められ、また PSA 低下は14例(67%)で、そのうち50%以上低下した症例も29%であった。以下に代表的な症例を呈示する。

症例：Stage D2 の骨転移を有する再燃前立腺癌症例である。LH-RH アナログとホルモン剤、放射線療法との併用により PSA は低下したが、その後再上昇し、他剤への切り換えを行うも再燃し疼痛も増強したことから、インカドロネートとリン酸エストラムスチンナトリウムによる治療を開始した。治療後 PSA は急激に低下するとともに、疼痛も著明な改善が認められた<sup>11)</sup>。以上の結果から、ビスフォスフォネートを含めた治療は前立腺癌骨転移に対し、骨痛改善効果のみならず抗

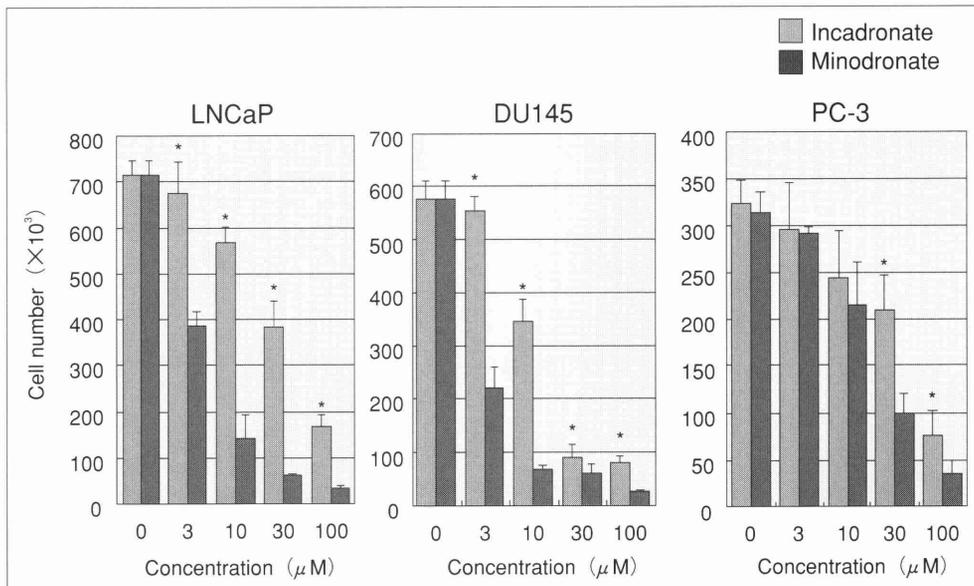


図3 前立腺癌細胞株に対する Incadronate / Minodronate の効果

腫瘍効果も期待しうる新しい治療法となる可能性が示唆された。

## Ⅵ. ビスフォスフォネートと抗癌剤の併用

骨転移を有する進行性前立腺癌において骨痛改善効果のみならず抗腫瘍効果も期待するのであれば、副作用の問題は別にして、ビスフォスフォネート単剤よりも抗癌剤との併用がより効果的であることに疑問の余地はないと考えられる。上述のように当院においてもビスフォスフォネート療法を施行する際は、基本的にはリン酸エストラムスチンナトリウムを併用している。しかし、臨床的效果は数ヵ月間の持続にどどまるに過ぎず、より長期的な抗腫瘍効果を追求するのであれば、ビスフォスフォネートと他の薬剤との組み合わせを積極的に模索していく必要がある。

Kim らは、転移性前立腺癌細胞 PC-3MM2 を用いて、マウスの脛骨に前立腺癌骨病変を作成し、PDGF (platelet-derived growth factor) のリン酸化阻害剤であるイマチニブ、あるいは抗癌剤であるパクリタキセルとゾロドロネートの併用による抗腫瘍効果を検討している。ゾロドロネート単独では PC-3MM2 細胞の増殖を抑制することはできなかったが、骨組織の構造を維持する効果が確認された。一方、イマチニブやパクリタキセルはそれぞれ単独では溶骨性の転移巣形成を抑制でき

なかった。しかし、おのおのをゾロドロネートと併用することで溶骨性の変化をきたすことなく明らかな抗腫瘍効果が発揮され、3者併用において最も優れた治療効果が確認されたと報告している<sup>12)</sup>。すなわちビスフォスフォネートの臨床応用として、イマチニブのような分子標的治療薬とこれまで有効性が示されている抗癌剤（パクリタキセル）との併用がより効果的であると考えられる。

## Ⅶ. ビスフォスフォネートによる骨転移予防

ビスフォスフォネートによる前立腺癌骨転移予防の可能性を検討するため、新たに樹立したアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞 LNCaP-SF を SCID マウスの脛骨に注入することで造骨性腫瘍が形成される骨転移モデルを作製した。まず、マウスに腫瘍細胞接種と同時にミノドロネートを週1回10週間投与後、造骨性転移出現の有無をX線上にて検討したところ、腫瘍形成が認められなかったことに加えて、免疫組織学的検討から、局所における腫瘍細胞の増殖も著明に抑制されていた。さらに腫瘍の局所浸潤に関与するとされるケモカイン CXCR-4 の前立腺癌細胞における発現の減少が認められた。以上からビスフォスフォネートには骨転移に対する治療効果のみならず、骨転移の予防効果も期待できる可能性が示唆され

た<sup>13)</sup>。

臨床的には、ビスフォスフォネートによる骨転移予防効果を検討した大規模 RCT が存在する。骨転移のない T2-T4 の前立腺癌 508 例を対象として、従来のホルモン療法あるいは放射線療法と併行してクロドロネート 2,080mg/日を 5 年間で服群とプラセボ群との平均観察期間 7 年間の RCT において、両群間で骨転移の出現率に有意差は認められなかった<sup>14)</sup>。しかし、既述したように、クロドロネートは腸管吸収率が極めて低い経口投与でその力価も低いことから、第三世代のゾレドノネートを用いた同様の RCT が望まれる。

一方、ビスフォスフォネートの正常骨組織に対する影響も検討されている。骨転移のない前立腺癌患者に対してゾレドノネート 4mg を 3 ヶ月ごとに 1 年間投与し、骨塩量の変化をプラセボと比較したところ、ゾレドノネートの投与により骨塩量の増加が認められた<sup>15)</sup>。したがって、ホルモン療法施行中の患者にビスフォスフォネートを併用すれば、ホルモン剤による骨塩量の減少を抑え、さらに骨転移を抑制できる可能性もあり、今後の展開が期待される。

## おわりに

破骨細胞抑制剤であるビスフォスフォネートは骨関連症状を緩和し、骨転移患者の QOL を維持しうる。したがって、ビスフォスフォネート剤の再燃性前立腺癌骨転移に対する治療薬としての有用性が示唆されたが、現在のところ本邦で臨床的に使用可能なビスフォスフォネート剤の薬効力価は低いため、骨転移に対して過大な治療効果を期待することは困難である。また、ビスフォスフォネートの前立腺癌に対する直接的な抗腫瘍効果あるいは骨転移出現の予防効果に関しては、現在のところ明確な有用性の報告はないため今後の大規模な臨床試験が必要である。いずれにしろ、将来的にビスフォスフォネート療法が普及していくためには、長期投与の可能性も視野に入れて、副作用が軽微で薬剤の吸収効率ならびに力価の高い経口ビスフォスフォネート剤の開発が望まれる。

最近、破骨細胞を標的とした、PTHrP の機能を抑制する抗 PTHrP 抗体や、RANKL に対するデコイレセプターとなりうる OPG (osteoprotegerin) などが骨転移に対する新たな治療戦略

として臨床応用されつつある。

## 文 献

- 1) Hughes DE, Wright KR, Uy HL, et al: Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* **10**: 1478-1487, 1995
- 2) Benford HL, Frith JC, Auriola S, et al: Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol* **56**: 131-140, 1999
- 3) Papapoulos SE, Hamdy NA and van der Pluijm G: Bisphosphonates in the management of prostate carcinoma metastatic to the skeleton. *Cancer* **88**: 3047-3053, 2000
- 4) Zhang J, Dai J, Qi Y, et al: Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. *J Clin Invest* **107**: 1235-1244, 2001
- 5) Heidenreich A, Hofmann R and Engelmann UH: The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* **165**: 136-140, 2001
- 6) Ernst DS, Tannock IF, Winkler EW, et al: Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* **21**: 3335-3342, 2003
- 7) Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al: Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* **21**: 4277-4284, 2003
- 8) 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**: 1458-1468, 2002
- 9) 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**: 879-882, 2004
- 10) Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* **95**: 1300-1311, 2003
- 11) Asahi H, Mizokami A, Maeda Y, et al: Bisphosphonate therapy for hormone refractory

- prostate cancer with bone metastasis. J Urol **169**: 281-282, 2003
- 12) Kim SJ, Uehara H, Yazici S, et al: Modulation of bone microenvironment with zoledronate enhances the therapeutic effects of STI571 and paclitaxel against experimental bone metastasis of human prostate cancer. Cancer Res **65**: 3707-3715, 2005
- 13) 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**: 8818-8825, 2005
- 14) Mason MD and Collaborators MP: Development of bone metastases from prostate cancer: First results of the MRC PR04 trial (ISCRTN6384873). J Clin Oncol **suppl**: abstr 4511, 2004
- 15) Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al: Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. J Urol **169**: 2008-2012, 2003