

## 原著 前立腺癌に対する長期のアンドロゲン除去療法 による骨密度の経時的な変化に関する検討

昭和大学医学部泌尿器科学講座

小川 祐\* 深貝 隆志 松井 祐輝  
古敷谷 淳 中里 武彦 押野見和彦  
森田 順 麻生 太行 直江 道夫  
富士 幸蔵 小川 良雄

抄録：前立腺癌に対する長期のアンドロゲン除去療法（Androgen deprivation therapy: ADT）における骨密度減少について、本邦で詳細な報告は未だ少ないと言える。今回われわれはADTを施行した前立腺癌患者の骨密度を治療前から経時的に腰椎、大腿骨近位部（全体：Total Hip）、橈骨遠位端の3か所について測定を行い、その変化について検討を行った。2004年以降に昭和大学病院で診断された骨転移を認めない前立腺癌患者で、ADTを施行し1年以上経過を観察した76例を対象とした。患者背景は年齢中央値76歳（59～89）、PSA中央値17.5 ng/ml（0.3～1600）であった。これらの症例でADTを中止するまで年に1度、上記の部位の骨密度の測定を続け最長5年目（20例）までの部位毎の変化について検討した。ADT開始後、各部位で有意な骨密度の低下を認めた。加齢による変化も考え、Zscoreも用いて比較しても骨密度の低下は各部位で有意であった。腰椎や大腿骨近位部は治療後3年目以降は骨密度の低下が治まっていたが、橈骨遠位端では5年後も骨密度の低下が続いていた。WHOや日本の骨粗鬆症診断基準では一般的に腰椎、大腿骨近位部の骨密度測定が薦められているが、前立腺癌に対する長期のADTを行っている患者の骨密度の評価には橈骨遠位端が適している可能性が示唆された。

キーワード：前立腺癌、アンドロゲン除去療法、骨密度

アンドロゲン除去療法（Androgen deprivation therapy: ADT）は前立腺癌に対する治療として広く行われているが、近年治療による骨密度の減少が注目されている。ADTは外科的に去勢術を行うこともあるが、本邦では癌が限局性であってもLH-RHアゴニスト、アンタゴニストによる内科的去勢術が選択されることが欧米と比較して多い。さらに抗アンドロゲン薬の内服を併用するCAB（Combined androgen blockade）あるいはMAB（Maximal androgen blockade）療法が行われる。本邦において近年、前立腺癌患者は増加傾向にあり、比較的若年より長期にわたってADTを行うことも増えているため、治療による骨密度低下は重要な合併症となりえる。一般的に骨密度の減少は骨折のリスクを上げる因子であり、大腿骨頸部の骨密度が1 SD低下すると大腿骨頸部骨折のリスクは3.0

倍になるとされる<sup>1)</sup>。特に男性においては女性よりも大腿骨頸部骨折後の死亡率が高く、75歳以上の男性では20.7%（女性は7.5%）が骨折後に死亡するとされている<sup>2)</sup>。以上のことより、ADTを施行している前立腺癌患者においては癌のみならず、QOL（Quality of life）を保つうえで、骨粗鬆症の予防および管理は重要と言える。

ADTを施行している前立腺癌患者における骨密度減少の詳細を知ることは、骨折を予防するために必要であると考えられるが、本邦において前立腺癌患者に対するADTが骨密度におよぼす影響について、報告した研究は多くない。今回われわれはADTを施行した前立腺癌患者の骨密度を治療前から経時的に腰椎、大腿骨近位部（全体：Total Hip）、橈骨遠位端（UD）の3か所について測定を行い、その変化について検討を行った。

\*責任著者

前立腺癌に対する ADT の骨密度の変化について

Table 1 Patients Characteristic

	治療前	全症例	内分泌療法観察群
n		101	76
診療時年齢	Mean	75.5	75.8
	Range	63-85	59-84
治療前 PSA 値 (ng/ml)	Medium	16	17
	Range	1.9-700	1.9-700
Clinical Stage	B	61	49
	C	25	20
	D1	3	3
	RP, RTX 後再発	4	4
内分泌療法の種類	LH-RH 単独	35	30
	MAB	65	46
骨密度 (mean ± SD) (g/cm <sup>3</sup> )			
Lumbar spine		1.009 ± 0.191	1.025 ± 0.195
Total hio		0.810 ± 0.148	0.8 ± 0.120
1/3Raclus		0.686 ± 0.105	0.696 ± 0.125

Table 2 Osteoporosis diagnostic criteria by WHO<sup>3)</sup>

正常	骨量もしくは骨密度が若年成人平均値を下回ること 1 SD 以内
低骨密度	骨量もしくは骨密度が若年成人平均値を下回ること 1-2.5 SD の範囲内
骨粗鬆症	骨量もしくは骨密度が若年成人平均値を下回ること 2.5 SD 以上
重症骨粗鬆症	骨量もしくは骨密度が若年成人平均値を下回ること 2.5 SD 以上であり、骨脆弱性亢進による骨折が 1 つ以上存在する

若年成人平均値 = Young Adult Mean: YAM

## 研究方法

2004 年 1 月以降に昭和大学病院で診断された骨転移を認めない前立腺癌患者で、ADT 開始後 1 年以上経過を観察した 76 例を対象とした (Table 1)。ビスホスホネート製剤を使用、またはビタミン D の内服を行った症例は除いた。患者背景は年齢中央値 76 歳 (59 ~ 89)、PSA 中央値 17.5 ng/ml (0.3 ~ 1600) であった。これらの症例で ADT を中止するまで年に 1 度、上記の部位の骨密度の測定を続け最長 5 年目 (20 例) までの部位毎の変化について検討した。

Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) に

よる骨密度の測定を行い、WHO<sup>3)</sup>と日本骨粗鬆症学会でそれぞれ定められている診断基準<sup>4)</sup>に従い骨粗鬆症の診断を行った (table 2, table 3)。骨密度の変化だけでは加齢による変化を含んでいるため、症例と同年齢の平均骨密度を 0 として標準偏差 1 で規定した Zscore を用いて比較も行った。

経時的な骨密度の低下に対する評価として対応のある t 検定を用いた。

## 結果

当初、76 例から開始したが、調査の途中で病状の悪化などで離脱し、5 年間追跡し得た症例は 20 例 (平均年齢 80.2 歳) であった。治療後の骨密度

Table 3 Osteoporosis diagnostic criteria in Japan<sup>4)</sup>

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

I. 脆弱性骨折<sup>(注1)</sup>あり

1. 椎体骨折<sup>(注2)</sup>または大腿骨近位部骨折あり
2. その他の脆弱性骨折<sup>(注3)</sup>があり、骨密度<sup>(注4)</sup>がYAMの80%未満

II. 脆弱性骨折なし

骨密度<sup>(注4)</sup>がYAMの70%以下または-2.5 SD以下

YAM：若年成人平均値（腰椎では20～44歳、大腿骨近位部では20～29歳）

骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。

また複数部位を測定した場合にはより低い%値またはSD値を採用する。

大腿骨近位部骨密度には頭部またはTotal hipを用いる。

これらの測定が困難な場合は橈骨、第2中手骨の骨密度とするがこの場合は%のみ使用する

Osteoporosis Japan vol 21. no. 1 2013 から抜粋

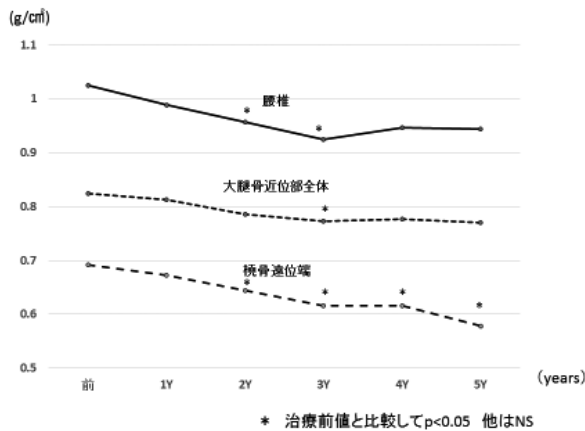


Fig. 1 BMD loss of three parts (lumbar spine, total hip, distal radius) over the past five years

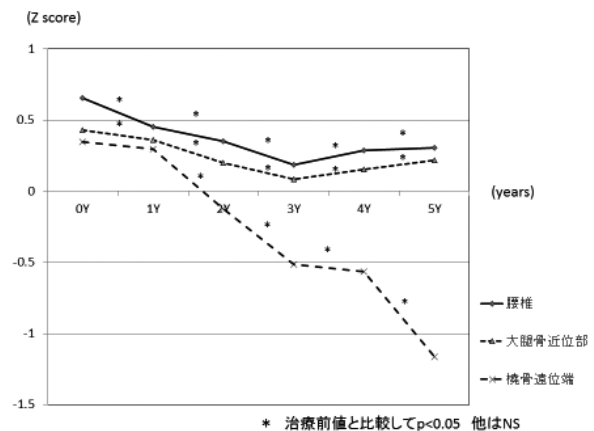


Fig. 2 Z score loss of three parts (lumbar spine, total hip, distal radius) over the past five years

は検査された各部位で、治療前と比較して有意な低下が認められた ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1). 加齢による骨密度の低下も考えられたが、Zscoreで比較しても治療後の低下は測定した各部位で有意なものであった ( $p < 0.05$ ) (Fig. 2). また、腰椎と大腿骨近位部全体においては3年以降の骨密度の低下が少なくなっていたが、橈骨遠位端では3年目以降も骨密度の低下が続いていた。治療が進むにつれて腰椎、大腿骨近位部全体は低下の割合が少なくなったが橈骨遠位端ではZscoreの低下が進行した。

骨粗鬆症の診断についてはWHOと日本の骨粗鬆症学会で定められた基準でYAM, Tscoreを用いて診断した。まずWHOの基準でTscoreを用いて

大腿骨近位部全体で診断したところ治療前の骨粗鬆症の割合4.0%に比較して5年治療後は5.3%と著明な増加を認めなかった (Fig. 3). 次に日本の骨粗鬆症学会で定められた基準でYAMとTscoreを用いて腰椎、大腿骨近位部全体で診断した (Fig. 4). 腰椎では治療前の骨粗鬆症の割合6.9%から5年治療後15.0%と上昇を認め、同様に大腿骨近位部全体でも治療前6.6%から5年治療後15.0%と上昇していたが、評価方法で骨粗鬆症の診断に差が生じる結果となった。

考 察

本邦では前立腺癌に対する初期治療としてADT

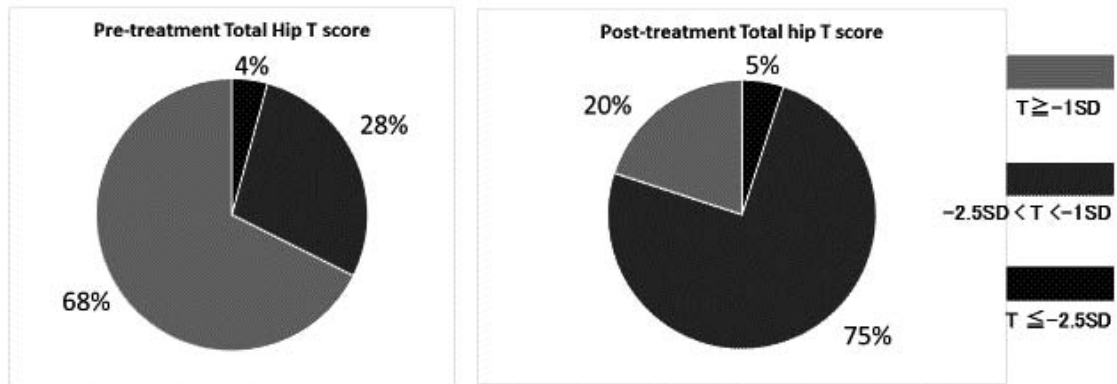


Fig. 3 Osteoporosis ratio comparison of before and after ADT in WHO diagnostic criteria

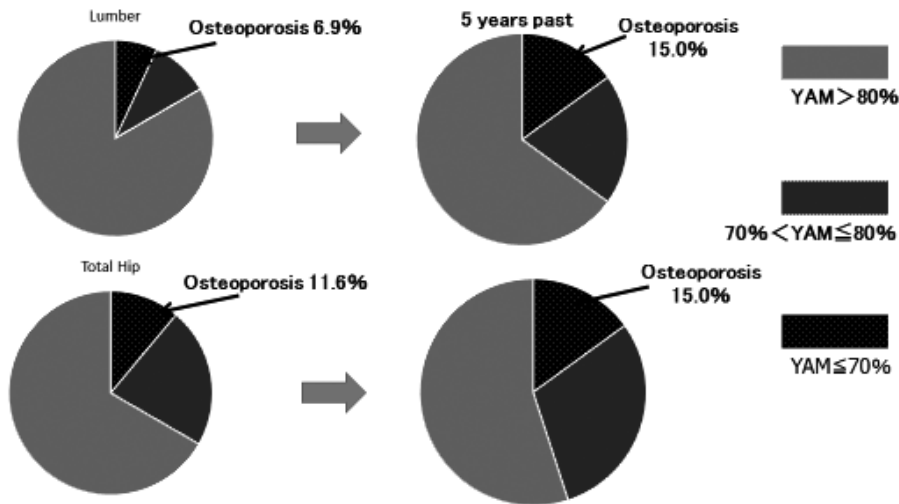


Fig. 4 Osteoporosis ratio comparison of before and after ADT in Japanese diagnostic criteria

を選択する割合が約 4 割と報告されており、2 割程度と報告される欧米と比較して多い<sup>5)</sup>。NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology Asia Consensus Statement, Prostate Cancer Version2. 2013<sup>6)</sup>によれば、ADT に対する治療反応性や心血管系合併症などの有害事象の発生には人種差がある可能性が示唆されているが、少なくとも本邦を含むアジアにおいては、ADT に心血管系合併症が増加することを立証した研究はない。また、近年では欧米においても ADT による心血管系合併症のリスク上昇を立証できないとしている研究<sup>7,8)</sup>もある。

また、欧米と比較すると、本邦の ADT の治療成績は欧米と比較して良好なことを示す研究もある<sup>9)</sup>。ADT の影響に伴う骨密度の減少についても、人種差による違いが示唆されている。前立腺癌患者において約 2 年以内の短期の ADT であれば、ADT 未施行群と比較して、骨密度の減少に有意差はみられなかったとする報告<sup>10)</sup>がある。さらに Yuasa らによる観察期間を延長した研究<sup>11)</sup>では、ADT 施行期間が長期になれば、骨密度減少の割合は増加したが (ADT 未施行群 4.5%, ADT 2 年未満 12.1%, ADT 2 年以上 10.8%), 欧米の諸研究<sup>12)</sup>と比較すると多くはない。しかし、これらの研究での骨密度測定部位



は腰椎、大腿骨近位部のみであり、自験例と異なり、橈骨遠位端は含まれていない。

本研究においても、測定した各部位において骨密度の低下が認められた。また、部位にもよるが5年間骨密度の低下は継続しており、長期であればあるほど影響が大きくなる可能性が示唆された。骨密度の測定部位については様々な部位が考えられ、骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインでは骨粗鬆症診断において基本的には腰椎、大腿骨近位部がすすめられている。また、特に腰椎は、対象が高齢であることから、退行性変化による骨棘や側彎、圧迫骨折が骨密度の測定を不正確にすると考えられており、骨量の測定は他の部位で行った方がよいとされている<sup>13)</sup>。

本研究においては、ADTが長期になればなるほど、腰椎や大腿骨近位部と比較し、橈骨遠位端における骨密度は継続して減少した。症例数は決して多くないが、本研究のように5年以上経過を観察できた研究は多くない。腰椎、大腿骨で骨量減少を認めても、欧米と比較し骨量減少の程度が軽度と考えられる本邦においても、異なる部位で骨密度を測定することで長期のADTが想定以上に骨量に影響を及ぼしている可能性があり、その点は決して無視できない。

今後さらなる高齢化社会が訪れることを考えると、心血管系合併症など大きなイベントもなければ、ADTのみで長期生存を得られる患者は確実に増えるであろうことが予想される。しかし、ADTが長期になれば、加齢による活動性の低下などに加えて、骨量の低下は骨折のリスクを高めることになり、さらにADL (activity of daily living) を低下させる。本邦のみならず海外の泌尿器科学会のガイドラインにおいては、ADTに関連した骨粗鬆症および骨折のリスクの増大が指摘されている。しかしながらビスホスホネート製剤を初めとした薬物治療の有益性が示されてはいるものの、その具体的な管理やプロトコルなどは定まっていない<sup>14)</sup>。さらに症例の蓄積を有するが、骨密度測定部位を変えることでADTが長期になるほど、骨粗鬆症のリスクは増加し続ける可能性が本研究では示唆された。骨量の低下は人種差のみならず個人差もあるが、長期ADTを要する患者に対しては、個々のADLや合併症に応じた管理を含む骨強度に対するプロトコルの整備も重要であろうと考えられる。

今回われわれは前立腺癌に対するADTによる骨密度の経時的な変化について報告した。これによってWHOの骨粗鬆症診断基準や日本の骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインにおいて一般的に推奨される大腿骨近位部や腰椎よりも前立腺癌における長期ADT患者においては橈骨遠位端のほうが骨量の低下を反映する可能性が示唆された。ADTを施行している前立腺癌患者の骨管理に対する具体的なプロトコルの整備が必要と考えられるが、なかでも骨粗鬆症の診断については骨密度の測定部位などさらなる検討の必要があると考えられた。

#### 利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) Dennison E, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br J Clin Pract.* 1996;50:33-36.
- 2) Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med.* 1997;103:12S-17S, discussion 17S-19S.
- 3) World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization; 1994. (Technical report series; 843).
- 4) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の治療と予防ガイドライン 2011年版. 東京: ライフサイエンス出版株式会社; 2012.
- 5) Hinotsu S, Akaza H, Usami M, et al. Current status of endocrine therapy for prostate cancer in Japan analysis of primary androgen deprivation therapy on the basis of data collected by J-Cap. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:775-781.
- 6) NCCN Org. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) clinical practice guidelines in oncology asia consensus statement, Prostate Cancer. Version 2. Tokyo: Reno Medical K.K.; 2013. (accessed 2015 Jan 20) <http://www.nccnchina.org.cn/files/prostate-asia.pdf>
- 7) Faris JE, Smith MR. Metabolic sequelae associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17:0-6.
- 8) Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol.* 2009;27:3452-3458.

- 9) Cooperberg M, Hinotsu S, Namiki M, *et al.* Trans-pacific variation in outcomes for men treated with primary androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *J Urol.* 2013;189:e297.
- 10) Wang W, Yuasa T, Tsuchiya N, *et al.* Bone mineral density in Japanese prostate cancer patients under androgen-deprivation therapy. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15:943-952.
- 11) Yuasa T, Maita S, Tsuchiya N, *et al.* Relationship between bone mineral density and androgen-deprivation therapy in Japanese prostate cancer patients. *Urology.* 2010;75:1131-1137.
- 12) Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer.* 2009;115:2388-2399.
- 13) Liu G, Peacock M, Eilam O, *et al.* Effect of osteoarthritis in the lumbar spine and hip on bone mineral density and diagnosis of osteoporosis in elderly men and women. *Osteoporos Int.* 1997;7:564-569.
- 14) 日本泌尿器科学会編. 前立腺癌診療ガイドライン. 東京: 金原出版; 2012.

## THE LOSS OF BONE MINERAL DENSITY WITH LONG-TERM ANDROGEN-DEPRIVATION THERAPY FOR THE PROSTATE CANCER PATIENTS

Yu OGAWA, Takashi FUKAGAI, Yuki MATSUI,

Atsushi KOSHIKIYA, Takehiko NAKASATO, Kazuhiko OSHINOMI,

Jun MORITA, Takayuki ASO, Michio NAOE,

Kohzo FUJI and Yoshio OGAWA

Department of Urology, Showa University School of Medicine

**Abstract** —To date only a few reports discuss the bone mineral density loss associated with long-term androgen-deprivation therapy (ADT) for prostate cancer patients in Japan. We measured the bone mineral density (BMD) of prostate cancer patients who were undergoing ADT. A retrospective study was performed to measure bone mineral density (BMD) of 76 patients (59 to 89 years old) who underwent ADT from year 2004 to 2009 at Showa University Hospital. BMD, Young Adult Mean (YAM), T score and Z score were assessed every year. We excluded patients with bone metastasis. The patients were followed for at least one year and for at most five years.

We measured the bone density of three regions (lumbar spine, total hip, distal radius). BMD in the three regions was decreased after the start of ADT; the Z score decreased in the same way. BMD decreased in the lumbar spine and total hip after the initial three-year period, but the loss of BMD ceased after three years. Distal radius BMD was further decreased at five years. It is known that lumbar spine and total hip are influenced by degenerative change in dual energy X-ray absorptiometry. Thus, we propose that the distal radius should be evaluated for BMD in patients who underwent long-term ADT for prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer, androgen-deprivation therapy, bone mineral density

[受付 : 1月20日, 受理 : 2月6日, 2015]