

原 著

前立腺癌の内分泌療法による骨粗鬆症に 対する経口ビスフォスフォネート製剤 の予防効果に関する検討

昭和大学医学部泌尿器科学教室

丸山 邦隆 永田 将一 深貝 隆志
島田 誠 小川 良雄

要約：前立腺癌患者に対する内分泌治療後に生じる骨密度の低下と、それに対する経口ビスフォスフォネート製剤（リセドロネート）の予防効果について検討を行った。骨転移を認めない前立腺癌患者で内分泌治療を施行した26例（内分泌療法単独群）の治療前ならびに治療1年後に腰椎、大腿骨頸部、大腿骨近位部全体、橈骨遠位端の骨密度を測定した。骨密度の測定には二重エネルギー X 線吸収測定法（dual energy X-ray absorptiometry：DEXA）を使用した。さらに骨粗鬆症予防のためリセドロネート内服を希望した22例（リセドロネート投与群）も同様に骨密度を測定し内分泌療法単独群と比較検討を行った。内分泌療法単独群で治療開始前と1年後の骨密度を変化率（治療開始1年後の骨密度／治療前の骨密度－1）で検討したところ大腿骨頸部－5.0％、大腿骨近位部全体－1.5％、腰椎－4.5％、橈骨遠位端－3.4％といずれの部位も骨密度の低下が見られた。次にリセドロネート投与群でも同様の検討を行ったところ大腿骨頸部－1.1％、大腿骨近位部全体－0.5％、腰椎－0.6％、橈骨遠位端－0.1％とやはり骨密度の低下が見られたものの大腿骨近位部全体以外では有意な骨密度低下の抑制が見られた。前立腺癌の内分泌治療により全身の骨で骨密度が低下することが示された。さらにリセドロネートの投与により内分泌療法に伴う骨密度の低下を予防する効果があることが示唆された。

キーワード：前立腺癌、内分泌療法、骨粗鬆症、経口ビスフォスフォネート製剤

前立腺癌に対する内分泌療法とは、血中テストステロンレベルを下げることを目的のアンドロゲン除去療法とアンドロゲン除去療法に抵抗性になった場合のエストロゲン製剤単独投与や抗アンドロゲン製剤単独投与がある。アンドロゲン除去療法には外科的精巣摘除、LH-RH（luteinizing hormone-releasing hormone）アゴニスト投与がある。またこれらに抗アンドロゲン製剤を併用したMAB（maximal androgen blockade）も行われることが多い。この内分泌療法は局所進行癌、転移癌症例や、高齢者の局所限局癌などの初回治療に加え、根治的前立腺全摘除術後、放射線治療後に再燃をきたした場合など幅広い状況で施行される確立された治療法である。しかし近年欧米を中心にこの内分泌療法の副作用として骨粗鬆症の発症が問題となってきた¹⁾。もともと骨は性ホルモンの標的組織であり、慢性的なアンドロゲンの抑制は骨粗鬆症の原因となることが

知られていた。しかし以前は進行癌の症例が多く生存期間が限られていたため、この合併症が臨床の場で大きな問題として取り上げられることはなかった。しかし近年、PSA 測定の普及に伴い前立腺癌の早期発見が可能となり、以前に比較して非常に長期間の内分泌療法を受ける症例が増加してきている。この結果、内分泌治療による骨塩量減少の誘発や脆弱性骨折のリスクの増大^{2,3)}などSkeletal-related events（SREs）の増加が欧米を中心に大きな問題として指摘されるようになってきた^{4,5)}。しかし日本人の症例ではいまだ明確な報告がないこと、骨密度は全身どの部位の測定が適切かなど、まだ不明な点が多い。さらに骨粗鬆症の進展は骨折の頻度を高め、高齢男性の骨折後の回復には女性より時間を要するといわれており⁶⁾、余命にも影響を及ぼすことも考慮すると、骨密度減少への対策を明確にすることは急務と思われる。骨粗鬆症の予防薬、

Table 1 Patients characteristics

	内分泌療法単独群	リセドロネート投与群	合計	P value
n	26	22	48	
診断時年齢				
Mean	74.07	75.64	74.79	NS
Range	59-89	63-85	59-89	
治療前 PSA 値 (ng/ml)				
Median	24.1	21	22.5	NS
Range	5.5-1600	4.9-110	4.9-1600	
Clinical Stage				
B	15	17	32	
C	9	3	12	NS
D1	2	2	4	

Table 2 Bone mineral density (BMD) before treatment

	内分泌療法単独群	リセドロネート投与群	合計	P value
骨密度 (mean \pm SD)				
Lumbar spine	1.030 \pm 0.200	0.961 \pm 0.191	1.002 \pm 0.198	NS
Femoral neck	0.709 \pm 0.107	0.691 \pm 0.129	0.701 \pm 0.116	NS
Total hip	0.846 \pm 0.116	0.695 \pm 0.127	0.783 \pm 0.141	NS
1/3Radius	0.710 \pm 0.087	0.685 \pm 0.093	0.700 \pm 0.089	NS

治療薬は多数開発されているが、近年広く使用されている経口ビスフォスフォネート製剤は破骨細胞の抑制により溶骨性破壊に効果的に作用するので前立腺癌の骨病変や加齢による骨塩減少に有効であると考えられる。現在われわれは内分泌治療を施行する症例はすべて治療前、ならびに治療後1年ごとに骨密度を測定している。また内分泌治療の副作用として骨粗鬆症の説明を行い、予防的な処置を希望する患者には経口ビスフォスフォネート製剤であるリセドロネートの投与を行っている。今回はこれらの患者の骨密度データをレトロスペクティブに検討を行い内分泌療法後に生じる骨密度の変化を調査するとともにリセドロネート投与群と非投与群を比較することによりその予防の可能性について検討を行った。

研究方法

2003年7月から2006年6月の間に昭和大学病院を受診し組織学的に前立腺癌と診断され骨転移を認めなかった症例で、内分泌療法を施行し臨床研究で

ある旨を説明し同意を得られた48症例を対象とした。またこれらの症例の中で副作用の骨粗鬆症に対する予防措置を希望した症例には経口ビスフォスフォネート製剤であるリセドロネート2.5 mg/日を投与した。これらの症例の治療前ならびに治療後1年目の大腿骨頸部、大腿骨近位部全体、腰椎 (L2-L4)、橈骨遠位端の骨密度をDEXA (dual energy X-ray absorptiometry) にて測定した。このうち通常通り内分泌治療のみを施行した症例26例の骨密度を検討するとともにリセドロネートを投与した22例と比較することにより経口ビスフォスフォネート製剤の骨粗鬆症の出現に対する予防効果の検討を行った。なお上記の期間にリセドロネートの投与を開始した症例は26例であったが途中で消化器症状により内服を中止した3例と服用の自己中断が確認された1例の合計4例は検討から除外した。患者背景をTable 1, 2に示した。リセドロネート投与群の22例は診断時年齢63-85歳 (平均75.64歳)、診断PSA 4.9-110 ng/ml (中央値21)、臨床病期はStage Bが17例、Stage Cが3例、Stage D1が2

Table 3 BMD: 1 year after the start of hormonal therapy

	内分泌療法単独群	リセドロネート投与群	合計	P value
骨密度(mean ± SD)				
Lumbar spine	0.985 ± 0.199	0.955 ± 0.191	0.972 ± 0.194	NS
Femoral neck	0.674 ± 0.116	0.683 ± 0.134	0.678 ± 0.122	NS
Total hip	0.836 ± 0.118	0.691 ± 0.131	0.776 ± 0.142	NS
1/3Radius	0.687 ± 0.096	0.686 ± 0.099	0.686 ± 0.096	NS

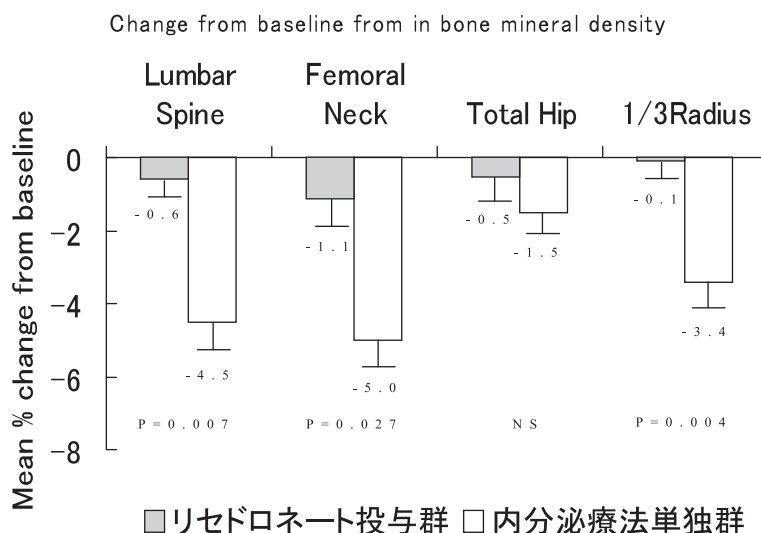


Fig. 1 Mean percent change from baseline in bone mineral density

例であった。非投与群の26例は診断時年齢59-89歳(平均74.07歳)、診断時PSA 5.5-1600 ng/ml(中央値24.1)、臨床病期はStage Bが15例、Stage Cが9例、Stage D1が2例であった。また投与前の骨密度はリセドロネート投与群の方が低い傾向が見られたが、この2群間において、統計学的有意な差は認めなかった。

結 果

内分泌療法単独群とリセドロネート投与群の1年後の骨密度とその変化率を部位別にTable 3とFig. 1に示した。内分泌療法単独群では大腿骨頸部-5.0%、大腿骨近位部全体-1.5%、腰椎-4.5%、橈骨遠位端-3.4%といずれの部位も骨密度の低下が見られ、その低下傾向は大腿骨頸部で最も大きい傾向がみられた。一方リセドロネート投与群では大腿骨頸部-1.1%、大腿骨近位部全体-0.5%、腰椎

-0.6%、橈骨遠位端-0.1%とやはり骨密度の低下が見られたものの非投与群と比較してその低下率は遙かに低く大腿骨近位部以外では統計学的にもリセドロネートの有意な骨密度低下の抑制効果が見られた。

考 察

前立腺癌に対する内分泌療法は1949年にHuggins⁷⁾により考案されて以来、進行前立腺癌や、局所進行癌の治療のみでなく手術療法、放射線療法の補助療法として限局性前立腺癌においても広く行われている。また初回治療だけでなく放射線治療のadjuvant療法やneoadjuvant療法、根治的前立腺全摘除術後の再発など前立腺癌の治療で非常に幅広く使われている。また近年PSAの測定の普及に伴い、早期に前立腺癌と診断される症例が増加し、治療期間も長期に及ぶ症例が増加してきてい

る。これに伴い以前は性機能障害などしか問題視されていなかった内分泌治療の副作用が、近年では欧米を中心に多く取り上げられるようになってきている。その代表的な副作用として心血管障害とともに大きく取り上げられるようになったのが骨粗鬆症である。骨形成にはエストロゲンと同様にアンドロゲンも関与することが知られているが、内分泌療法ではアンドロゲンを長期抑制することにより骨粗鬆症や骨量減少に伴う脆弱性骨折など骨関連事象の発症の報告が近年欧米から相次いでいる^{2,3)}。内分泌療法を受けている前立腺癌患者の骨量減少は年4～13%と報告され^{8,9)}、同年齢正常人の5～10倍である。そして、これらの患者が骨粗鬆症の治療を受けなければ骨折のリスクが7～45%増加するとの報告もある⁹⁾。また骨粗鬆症の出現は患者のQOLの低下のみならず、骨折による死亡率の上昇を引き起こす可能性も示唆されている。このため近年その対策を取る必要性が広く認識されている。一方これらの報告の大部分は欧米からであり、体型、生活様式の異なった日本人での検討が必要であるが、これまで日本での詳細な検討はほとんど行なわれていなかった。今回われわれの検討では日本人でも欧米人と同様に内分泌治療による骨密度の低下がみられることが確認された。さらにこれまでの報告では骨密度の測定部位が一定ではなく腰椎を測定している報告が多かった。これは女性の骨粗鬆症の評価が腰椎で行われていたことに起因したことと思われる。一般に女性は閉経が関与するため、その始まりが50歳前後であり椎体も比較的保たれていることより、腰椎で正確に骨密度の評価が可能であると考えられる。一方、男性では椎体は加齢とともに変形性腰椎症など退行性変化を起すため、腰椎では正確な骨密度の評価が困難であるとの報告も見られている^{10,11)}。今回のわれわれの検討では大腿骨頸部の骨密度の低下が最も著明であることが示された。前立腺癌患者は高齢者が多いことを考慮すると前述したごとく腰椎は骨密度の評価が正確にできない可能性があり大腿骨頸部についても評価することが重要であることが示唆された。

また、前立腺癌の内分泌治療後の骨密度の低下には十分な対処が必要であると考えられる。一般的にその対策としてカルシウム製剤、ビタミンD製剤、ビスフォスフォネート製剤といった薬物療法と、運

動療法、禁酒、禁煙などライフスタイルの改善が推奨されている¹²⁾。その中でも現状では治療前も含めた定期的な骨密度測定による骨強度の評価と、ビスフォスフォネート製剤による薬物療法を有効に使用することが重要と考えている。今回の検討ではリセドロネートの投与により内分泌療法単独群に比較して骨密度の減少を抑えることができた。しかしリセドロネート投与したにもかかわらずその比率は単独群より低かったものの骨密度は低下していた。内分泌治療を受けていない一般人でも加齢とともに骨密度が変化していくことが知られている。吉川は高齢男性の骨密度は年間で大腿骨は0.2%、橈骨は0.5%低下し、腰椎は逆に0.4%増加していることを報告している¹⁰⁾。またYoshimuraらは70歳代の日本人男性の骨密度の低下は腰椎で年間0.2%程度であることを報告している¹³⁾。これらの報告と比較するとリセドロネートによる治療を受けた症例の骨密度の低下は健常人と比べると大きい傾向が見られており、内分泌治療による骨密度低下を完全に止めることができない可能性が示唆される。リセドロネートは現在最も効力が強い経口ビスフォスフォネート製剤とされている。一方注射剤のゾレドロン酸は年1回の投与でも内分泌療法後の骨密度を増加させるとの報告がある¹⁴⁾。また経口ビスフォスフォネート製剤は早朝に180 ml以上の水分と一緒に内服し、その後食事の摂取が最低30分以上制限されるなど制約が多い。このためわれわれの臨床の場でもこの服用方法が原因で内服を希望しない患者も多く、また途中で服用を中止する症例も見られた。注射剤のゾレドロン酸は骨粗鬆症の治療には保険適応は認められていないが、今後われわれは経口ビスフォスフォネート製剤が最も適切な薬剤かも検討する必要があるだろう。

また今回われわれの検討は無作為比較試験ではなく患者背景も一部偏りがある傾向が見られた。今後正確に経口ビスフォスフォネート剤の効力を把握するにはプロスペクティブにプラセボ群、もしくは他剤との無作為比較試験により、その有効性についてより正確に把握する必要性が示唆された。さらに今回は1年だけの経過観察であるが限局性前立腺癌に対する内分泌治療は通常数年間は継続的に施行される。今後はより長期的な骨密度の予防効果の検討が必要と考えられた。今後は経口ビスフォスフォネー

ト製剤の有効性, 役割をさらに明確にし, 患者に説明できるようにする必要が急務と思われた.

文 献

- 1) Morote J, Morin JP, Orsola A, *et al*: Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* **69** : 500-504, 2007.
- 2) Preston DM, Torrens JI, Harding P, *et al*: Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **5** : 304-310, 2002.
- 3) Morote J, Orsola A, Abascal JM, *et al*: Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 year of androgen suppression. *J Urol* **175** : 1679-1683, 2006.
- 4) Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, *et al*: Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* **352** : 154-164, 2005.
- 5) Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, *et al*: Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* **168** : 1005-1007, 2002.
- 6) 石坂和博, 町田竜也, 吉田謙一郎: 前立腺癌に対するアンドロゲン除去療法による骨量減少について. *日臨* **63** : 721-726, 2005.
- 7) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of prostate. *Cancer Res* **1** : 293-297, 1941.
- 8) Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, *et al*: Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* **345** : 948-955, 2001.
- 9) Polascik TJ: Bone health in prostate cancer patient receiving androgen deprivation therapy: the role of bisphosphonates. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **11** : 13-19, 2008.
- 10) 吉川邦彦: 日本人成人男性における骨密度の加齢変化 骨代謝マーカーとの関連. *川崎医学会誌* **33** : 35-42, 2007.
- 11) Sone T, Miyake M, Takeda N, *et al*: Influence of exercise and degenerative vertebral changes on BMD: a cross-sectional study in Japanese men. *Gerontology* **42**(Suppl 1) : 57-66, 1996.
- 12) Jackson JA and Kleerekoper M: Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology and prevention. *Medicine* **69** : 137-152, 1990.
- 13) Yoshimura N, Kinoshita H, Danjoh S, *et al*: Bone loss at the lumbar spine and the proximal femur in a rural Japanese community, 1990-2000: the Miyama study. *Osteoporos Int* **13** : 803-808, 2002.
- 14) Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, *et al*: Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* **25** : 1038-1042, 2007.

PREVENTIVE EFFECT OF AN ORAL BISPHOSPHONATE ON OSTEOPOROSIS ASSOCIATED WITH HORMONAL THERAPY FOR PROSTATE CANCER

Kunitaka MARUYAMA, Masakazu NAGATA, Takashi FUKAGAI,
Makoto SHIMADA and Yoshio OGAWA

Department of Urology, Showa University School of Medicine

Abstract — In this study, we measured and evaluated the bone density of untreated patients with prostate cancer in order to determine bone density and examine the effect of an oral bisphosphonate on osteoporosis developed after hormonal therapy. We measured the bone density of the lumbar vertebrae, the femoral neck, the total hip and the distal radius of patients with untreated prostate cancer, without bone metastasis, with DEXA (dual energy X-ray absorptiometry). In order to evaluate the preventive effect of an oral bisphosphonate on osteoporosis developed after hormonal therapy, we followed up a total of 48 patients for more than one year from the beginning of the treatment. We measured yearly the bone density of 22 patients who agreed to take risedronate, an oral bisphosphonate (2.5 mg/day) for prevention of osteoporosis, and 26 patients who did not take risedronate, and compared the changes in bone density. As to the effect of the oral bisphosphonate on osteoporosis after hormonal therapy, the bone density of the femoral neck of the risedronate treatment group after one year decreased by 1.1% compared to the pretreatment value, while it decreased by 5.0% compared to the non-risedronate treatment group. The bone density of the lumbar vertebrae decreased by 0.6% in the risedronate treatment group and by 4.5% in the non-risedronate treatment group one year after the start of treatment. These findings suggest that the decrease of bone mineral density was greater in the femoral neck than in other locations, and the oral bisphosphonate is effective in preventing the loss of bone mass associated with hormonal therapy in patients with prostate cancer.

Key words: prostate cancer, hormonal therapy, osteoporosis, oral bisphosphonate

〔受付：1月19日，受理：2月5日，2010〕