

実臨床での前立腺癌骨転移症例における骨吸収抑制薬関連顎骨壊死発症関連因子の検討

伊東 歌菜, 飯島 平祐, 熊谷 昌俊, 藪崎 亮
室 悠介, 白石 裕介, 今村 正明, 吉村 耕治
静岡県立総合病院泌尿器科

RISK FACTORS OF ANTIRESORPTIVE AGENT-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW IN PROSTATE CANCER PATIENTS WITH BONE METASTASES

Kana ITO, Heisuke IJIMA, Masatoshi KUMAGAI, Ryo YABUSAKI,
Yusuke MURO, Yusuke SHIRAIISHI, Masaaki IMAMURA and Koji YOSHIMURA
The Department of Urology, Shizuoka Prefectural General Hospital

Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) is a severe adverse event associated with use of bone resorption inhibitors (BRIs), such as zoledronic acid and denosumab. Based on the results of phase 3 clinical trials for BRIs, the frequency of ARONJ is reported to be 1 to 2%, but the actual frequency could be higher. We investigated 173 patients with prostate cancer with bone metastases who were treated either with zoledronic acid or denosumab at our hospital between July 2006 and June 2020. ARONJ occurred in 13 patients (8%); i.e., ten out of 159 patients (6%) who were treated with zoledronic acid, and three out of 14 patients (21%) who were treated with denosumab. Multivariate analysis showed that longer duration of BRI exposure and dental treatment before the initiation of BRI are associated with risk of ARONJ. ARONJ is associated with decreased mortality but the association is not significant. Generally, the occurrence of ARONJ may be underestimated; therefore, further studies are warranted to determine the actual frequency of ARONJ.

(Hinyokika Kiyo 69 : 125-129, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_5_125)

Key words : Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the Jaw, Zoledronic acid, Denosumab, Bone metastasis, Prostate cancer

緒 言

骨転移に対して投与される骨吸収抑制薬には、有害事象として骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw : 以下 ARONJ) が知られている。骨吸収抑制薬 phase III 試験時の ARONJ 発症率は1.6%と報告されているが¹⁾、実臨床においての発症率はより高い印象があり、発症した患者の QOL を著しく損なう場合もある。実臨床における ARONJ の発症率や発症要因に関する報告は少ないのが現状であり、骨転移を有する前立腺癌症例に限るときわめて稀である²⁾。本研究では、前立腺癌骨転移に対して骨吸収抑制薬を投与された患者を解析し、実臨床での ARONJ の発症リスクを検討した。

対象と方法

2006年7月から2020年6月までに、当院で前立腺癌骨転移の診断でゾレドロン酸もしくはデノスマブを投与された患者173例を対象とし、ARONJ の発症頻度の検討を後ろ向きに行った。

投与量・投与間隔については、ゾレドロン酸 4 mg, デノスマブ 120 mg それぞれ 4 週ごと投与を基本とし、各主治医の裁量で投与間隔を 6~12 週に延長した。またゾレドロン酸は、薬剤添付文書の記載に従い腎機能低下の場合など必要に応じて適宜減量を行った。

ARONJ の診断は、当院もしくは他院の口腔外科医が行った。診断基準は各主治医の判断に則った。

ARONJ 発症の有無について、ARONJ 発症群と未発症群とで関連因子を検討した。関連因子については、顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016³⁾で挙げられているものを参考にし、骨吸収抑制薬の種類 (ゾレドロン酸もしくはデノスマブ)、投与開始時年齢、投与開始時血清 PSA 値、投与前および最終投与時の血清ヘモグロビン値、投与前の口腔外科もしくは歯科受診の有無、糖尿病既往、実質臓器転移の有無、化学療法施行の有無、新規ホルモン剤 (アビラテロンおよびエンザルタミド) 使用の有無、骨吸収抑制薬投与期間について検討した。新規ホルモン剤を使用している患者は、全例去勢抵抗性前立腺癌であった。

また、ARONJ 発症の有無が全生存率 (overall survival : 以下 OS) に関連するかどうかについても検討した。

統計処理は JMP ver 15 を使用し、各因子と ARONJ 発症および OS との関連についてはカイ 2 乗検定および t 検定、多変量解析についてはロジスティック回帰

分析で解析した。また、ARONJ 発症、および OS の検討については Kaplan-Meier 曲線を使用し、群間比較には Log Rank 検定を使用した。

尚、本研究は当院倫理委員会の承認を得ている (受付番号 SGHIRB#2022001)。

結 果

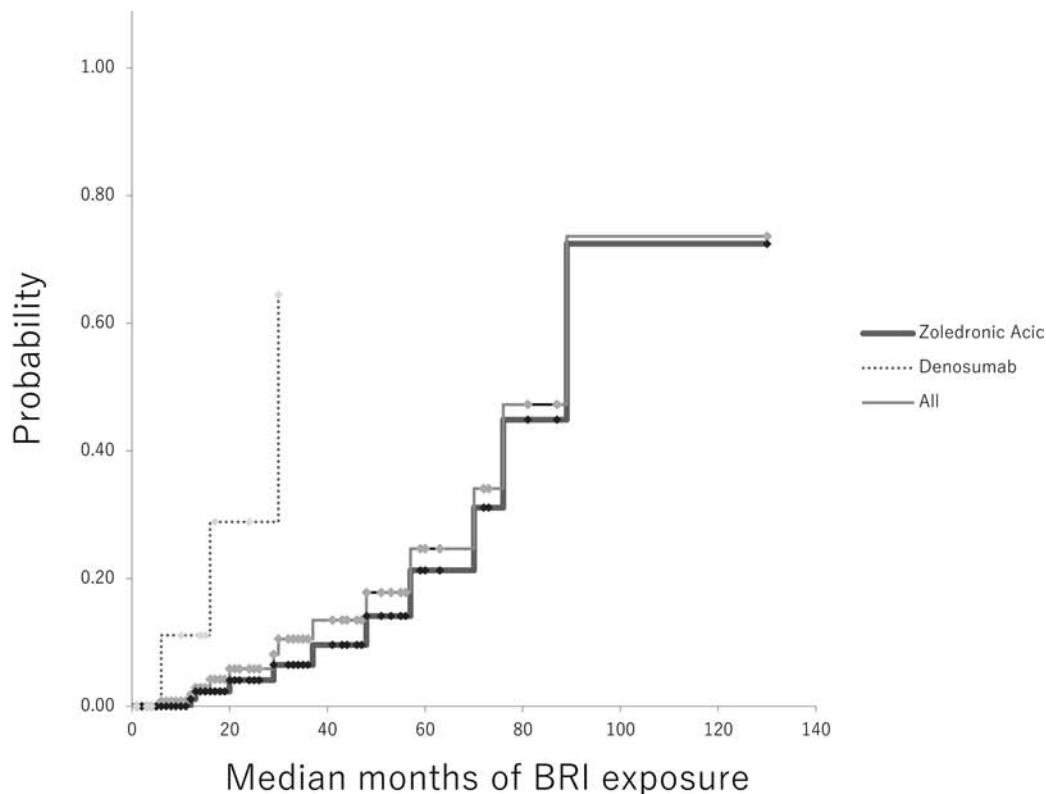
患者背景を Table 1 に示した。当院で前立腺癌骨転移に対し骨吸収抑制薬を使用した173例のうち、ゾレドロン酸を使用した症例は160例、デノスマブを使用した症例は13例であった。骨吸収抑制薬投与前の歯科スクリーニングは74例に施行していたが、99例では施行していなかった。

ARONJ を発症したのは13例 (8%) であり、ゾレドロン酸投与症例では10例 (6%)、デノスマブ投与症例では3例 (21%) であった。ARONJ 発生の際には骨吸収抑制薬は原則中止とした。骨吸収抑制薬導入時の血清 Hb 値の中央値は12.3 (7.3~15.9) g/dl、骨吸収抑制薬最終投与時の血清 Hb 値の中央値は10.8 (4.0~15.9) g/dl であった。ARONJ 発症までの骨吸収抑制薬投与期間の中央値は、全体が30 (6~89) カ月、ゾレドロン酸投与群が42.5 (12~89) カ月、デノスマブ投与群が16 (6~30) カ月であった

Table 1. Patient characteristics

BRI	
Zoledronic acid	160 (92%)
Denosumab	13 (8%)
Median age at the initiation of BRI (range)	76 (54-95)
Median iPSA (ng/ml)	190 (0.1-22,616)
Median serum Hb at the initiation of BRI (g/dl) (range)	12.3 (7.3-15.9)
Median serum Hb at the last dose of BRI (g/dl) (range)	10.8 (4.0-15.9)
History of diabetes mellitus	32 (18.5%)
Visceral metastases	48 (27.7%)
Use of chemotherapy	76 (43.9%)
Use of ARAT agent	67 (38.7%)
Dental checkup before the initiation of BRI	74 (42.8%)
Median months of BRI exposure (range)	13 (1-174)

N = 173. BRI; Bone resorption inhibitor, ARAT; Androgen receptor-axis-targeted.



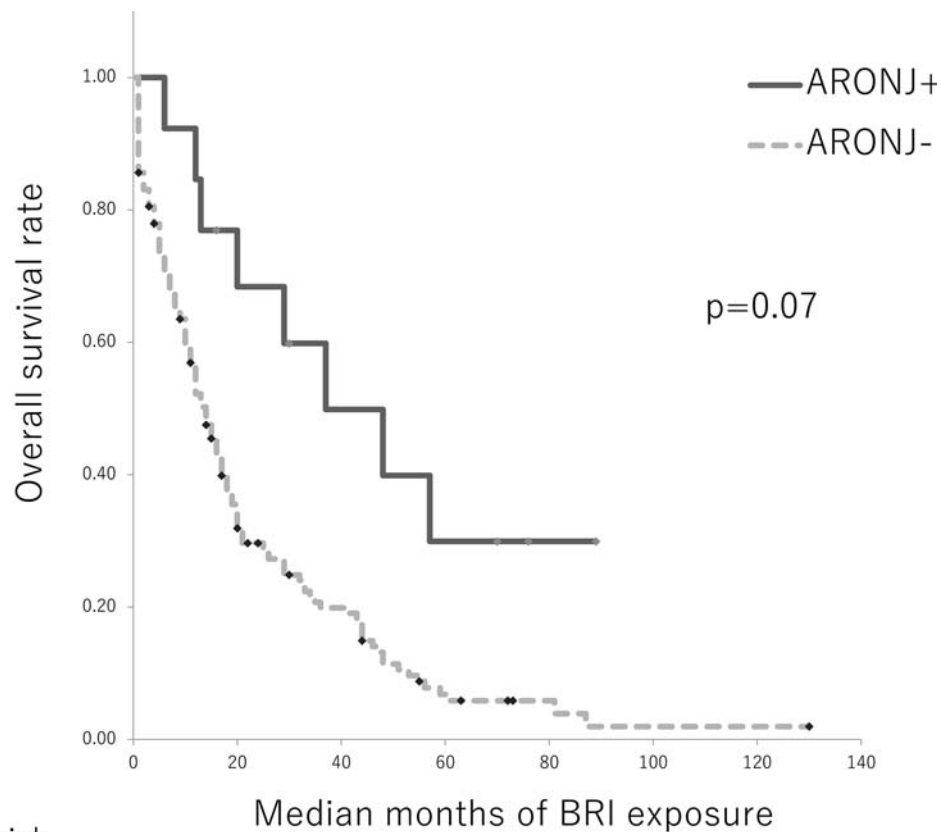
Number at risk	0	20	40	60	80	100	120	140
Zoledronic acid	160	55	30	10	5	2	2	
Denosumab	13	4						
All	173	58	30	10	5	2	2	

Fig. 1. ARONJ incidence.

Table 2. ARONJ associated factors

	ARONJ+ N=13	ARONJ- N=160	Univariate analysis P value	Multivariate analysis	
				P value	Odds ratio (CI)
Bone resorption inhibitors			0.07	0.054	5.48 (0.971-30.925)
Zoledronic acid	10	150			
Denosumab	3	10			
Median age at the initiation of BRI (range)	76 (60-83)	78 (54-95)	0.14		
Median iPSA (ng/ml)	100.4	210.5	0.004	—	
(range)	(7.44-1,834)	(0.1-22,616)			
Median serum Hb (g/dl)	13.4	12.05	0.0001	0.067	1.567 (0.969-2.532)
at the initiation of BRI (g/dl)	(12.1-14.9)	(7.3-15.9)			
at the last dose of BRI (g/dl)	11.8	10.45	0.21		
(range)	(7.9-13.4)	(4-15.9)			
History of diabetes mellitus	1/13 (8%)	32/160 (20%)	0.23		
Visceral metastases	1/13 (8%)	47/160 (29%)	0.061	—	
Use of chemotherapy	8/13 (61%)	68/160 (43%)	0.19		
Use of ARAT agent	9/13 (69%)	58/160 (36%)	0.021	—	
Dental checkup before the initiation of BRI	12/13 (92%)	62/160 (39%)	0.001	0.018	13.005 (1.554-108.842)
Median months of BRI exposure (range)	30 (6-89)	12 (1-130)	0.019	0.014	1.035 (1.007-1.064)

ARONJ; Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw, BRI; Bone resorption inhibitor, ARAT; Androgen receptor-axis-targeted, CI; Confidence Interval.



Number at risk
ARONJ+
ARONJ-

13	9	6	4	4		
160	49	25	7	4	2	2

Fig. 2. OS: ARONJ+ vs ARONJ.

(Fig. 1).

ARONJ の発症について関連因子を検討した結果を Table 2 に示した。単変量解析では、iPSA、新規ホルモン剤使用の有無、投与前歯科受診の有無、骨吸収抑制薬投与期間については有意差を認めたが、骨吸収抑制薬の種類、投与前開始時年齢、糖尿病既往、投与前および最終投与時の血清ヘモグロビン値、実質臓器転移の有無、化学療法施行の有無については ARONJ の発症頻度に関して有意差を認めなかった。p<0.1 未満であった骨吸収抑制薬の種類、投与前の血清ヘモグロビン値、実質臓器転移の有無、iPSA、新規ホルモン剤使用の有無、投与前歯科受診の有無、骨吸収抑制薬投与期間の7項目について多変量解析を行ったところ、投与前歯科受診、長期間の骨吸収抑制薬投与が ARONJ 発症の有意な関連因子であった。骨吸収抑制薬の種類については、デノスマブで発症率が高い傾向があるものの有意ではなかった (p=0.054)。

また、ARONJ の有無と OS との関連についての検討では、ARONJ を発症した患者群で OS が良好である傾向があるものの、有意ではなかった (p=0.07) (Fig. 2)。

考 察

がん患者における ARONJ の発生頻度に関しては報告によりかなりばらつきがある。ゾレドロン酸およびデノスマブを比較した RCT での ARONJ の発生頻度は 1~2% と報告されている⁴⁾。一方、泌尿器科悪性腫瘍の患者に骨吸収抑制薬を投与した研究では、前立腺癌患者の22%が ARONJ を発症したと報告されている⁵⁾。川西らの研究では、骨転移を有する泌尿器科癌患者の16.8%に ARONJ の発症が見られたとされている²⁾。本研究でも同様の結果であり、実臨床では当初予測されていたよりも多くの ARONJ の発生があると考えられる。発症頻度が異なる理由として、骨吸収抑制薬投与期間の違いや ARONJ の判定の仕方が異なる点を挙げている論文²⁾もあるが、不明な点も多く、今後さらなる検討が必要と考えられる。

骨転移を有する前立腺癌患者における骨関連事象 (skeletal related event, 以下 SRE) 発症のリスク因子として、SRE の既往、血清 ALP 高値、より直近で転移が起こっていること、Gleason Score 7 以上、局所治療としての放射線照射、骨痛などが挙げられている^{6,7)}。本研究では SRE 発症のリスク因子については評価ができていないものの、ARONJ 発症のリスク因子も踏まえて適切に患者を選択することにより、骨吸収抑制薬使用による SRE 発症の抑制と ARONJ 発症の回避ができる可能性がある。

ARONJ 発症群の骨吸収抑制薬投与期間については、本研究での中央値は30カ月であり、諸家の報告よ

りやや短い傾向にあった⁸⁾。骨吸収抑制薬の投与期間の長期化により、ARONJ の頻度が急増するという報告もある。ゾレドロン酸の使用期間と ARONJ の発生頻度について、12カ月以内では1%、13~24カ月では7%、25~36カ月では11%と、使用期間が長くなるほど ARONJ の発生が上昇すると指摘されている⁹⁾。本研究でも投与期間が長くなるにつれて ARONJ の頻度は増加しており、同様の結果であった。その他 ARONJ 発症に関連した因子として、喫煙、糖尿病、貧血、腎不全、ステロイドの使用、化学療法などが提唱されている¹⁰⁾。また、抜歯も ARONJ 発症のリスク因子であるという報告がある^{9,11)}。本研究では投与前の歯科受診の有無について解析したところ、ARONJ を発症した患者において投与前の歯科受診が有意に多いという結果であり、前述した諸家の報告とは異なる傾向にあった。本研究では受診時の歯科治療の内容については十分な評価ができておらず、投与前のスクリーニングのみでは ARONJ 発症との関連は不明であり、抜歯など侵襲的な処置の有無が ARONJ 発症により密接に関与している可能性がある。

また、本研究では ARONJ 発症群で骨吸収抑制薬投与開始時の血清 Hb 値が有意に高く、諸家の報告^{9,11)}と異なる結果であった。血清 Hb 値が低下している患者は病勢が進行しており、全身状態が悪い傾向にあると考えられ、骨吸収抑制薬の投与が短期間であったため ARONJ 発症が少なかった可能性がある。

本研究ではデノスマブ投与患者において ARONJ 発症率が高い傾向がみられ、症例数が少ないものの、デノスマブ投与患者が多くなれば有意となる可能性がある。デノスマブはゾレドロン酸に比し骨吸収抑制効果が強く、SRE 発症率が低いと報告されており¹²⁾、骨吸収抑制効果の強さが ARONJ 発症増加に関与している可能性がある。

また、本研究では ARONJ 発症群の OS が長い傾向にあった。予後予測因子については、今回の研究では十分な検討ができていないものの、SRE の発生が死亡率と有意に関連しているという報告もあり¹³⁾、ARONJ 発症患者にはより強い骨吸収抑制効果が発現していることが生存期間の長期化に関連している可能性もある。これまでに ARONJ 発症群と未発症群について OS の比較を行った報告はなく、今後さらなる検討が必要と考えられる。

本研究にはいくつかの limitation がある。単施設の後ろ向き観察研究であり、症例数も少数であるため、ARONJ 発生頻度が本来より高くなった可能性がある。また、投与前の歯科受診の有無については外来主治医のカルテ記載に基づいて評価しており、実際の頻度と乖離がある可能性があることに加え、骨吸収抑制薬投与前の歯科治療については評価ができていない。

当院では以前より骨吸収抑制薬導入前に原則として歯科スクリーニングを導入することとしているが、実際は施行していなかった患者が多く含まれていた。加えて、もともと歯科治療を行っていた患者とBRI導入に際し歯科受診した患者が混在している可能性がある。ARONJのステージング、発症後の治療についても十分なフォローアップができておらず、評価が困難であった。

川西らの研究では泌尿器科癌患者の16.8%にARONJの発症が見られるが治癒・改善したものは45.8%にとどまっております、ARONJの発生が患者のQOL低下につながっている可能性を指摘している²⁾。顎骨壊死発症の前後で、疼痛、食事摂取時の不快感、自意識、食生活への不満、食事の妨げ、知覚過敏、人生の満足感の低下に有意差があったとする報告もある¹⁴⁾。本研究も含め、ARONJの実際の発生頻度およびリスク因子を調査することが患者のQOL向上に寄与すると考えられる。

結 語

ゾレドロン酸またはデノスマブで治療された前立腺癌骨転移患者におけるARONJの発生頻度を調査した。当院では173例中の13例(8%)に発症が見られた。当初の想定より多くのARONJが発生している可能性があり、ARONJの発生頻度についてさらなる調査が必要だと考えられる。

文 献

- 1) Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al.: Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* **23**: 1341-1347, 2012
- 2) 川西博晃, 横関仁志, 星山英泰, ほか: 泌尿器癌患者における骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の発生頻度の検討. *泌尿紀要* **68**: 1-6, 2022
- 3) 米田俊之, 萩野 浩, 杉本利嗣, ほか: 顎骨壊死検討委員会: 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理. *顎骨壊死検討委員会のポジションペーパー*, 2016
- 4) Limones A, Sáez-Alcaide LM, Díaz-Parreño SA, et al.: Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS zoledronic acid: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **25**: 326-336, 2020
- 5) Sakai Y, Shindo T, Sato S, et al.: Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) in urological malignancies: a multi-center retrospective study. *J Bone Miner Metab* **39**: 661-667, 2021
- 6) Miyashita H, Cruz C, Patel V, et al.: Risk factors of skeletal-related events in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer undergoing treatment with zoledronate. *Sup Care Cancer* **30**: 981-984, 2022
- 7) Klassen Z, Howard LE, de Hoedt A, et al.: Factors predicting skeletal-related events in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer* **123**: 1528-1535, 2017
- 8) Oteri G, Saverio De Ponte F, Runci M, et al.: Oral-health-related quality of life after surgical treatment of osteonecrosis of the jaws. *J Craniofac Surg* **29**: 403-408, 2017
- 9) Bamias A, Kastiritis E, Bamia C, et al.: Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* **23**: 8580-8587, 2005
- 10) Gartrell BA, Coleman RE, Fizazi K, et al.: Toxicities following treatment with bisphosphonates and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand inhibitors in patients with advanced prostate cancer. *Eur Urol* **65**: 278-286, 2014
- 11) Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, et al.: Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR Dental PBRN. *J Dent Res* **90**: 439-444, 2011
- 12) Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al.: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* **377**: 813-822, 2011
- 13) Howard LE, De Hoedt AM, Aronson WJ, et al.: Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* **19**: 380-384, 2016
- 14) Miksad RA, Lai KC, Dodson TB, et al.: Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Oncologist* **16**: 121-132, 2011

(Received on August 29, 2022)

(Accepted on January 13, 2023)