

難治性低カルシウム・低リン血症をきっかけに FGF23 高値を指摘された前立腺癌多発骨転移の 1 例

西田 幸代^{1,3}, 重沢 郁美², 永井 聡²
伊藤 直樹¹, 舩森 直哉³

¹NTT 東日本札幌病院泌尿器科, ²NTT 東日本札幌病院糖尿病内分泌内科, ³札幌医科大学泌尿器科

A CASE OF PROSTATE CANCER WITH MULTIPLE BONE METASTASIS WITH HIGH FGF23 VALUE INDICATED BY INTRACTABLE HYPOCALCEMIA AND HYPOPHOSPHATEMIA

Sachiyo NISHIDA^{1,3}, Ikumi SHIGESAWA², Satoshi NAGAI²,
Naoki ITOH¹ and Naoya MASUMORI³

¹The Department of Urology, Sapporo Medical Center, NTT East Corporation

²The Department of Endocrinology, Sapporo Medical Center, NTT East Corporation

³The Department of Urology, Sapporo Medical University

A 53-year-old man was diagnosed with prostate cancer with multiple bone metastasis. Therefore androgen deprivation therapy was initiated. After treatment with denosumab injection for bone metastasis, hypocalcemia and hypophosphatemia occurred. Despite treatment for hypocalcemia with vitamin D and calcium lactate, his serum calcium and phosphate levels were refractory to treatment. The etiology of hypophosphatemia was investigated, and the level of serum fibroblast growth factor 23 (FGF23) was abnormally elevated. Three months after the first measurement of FGF23, the patient died of prostate cancer. Severe hypophosphatemia is a typical manifestation of tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia (TIO), which is a paraneoplastic condition, mediated by FGF23 overexpression in most cases. His osteoblastic metastasis, however, did not meet the disease criteria of osteomalacia. Several reports have suggested that excessive FGF23 may mediate both severe hypophosphatemia and aggressive castration-resistant prostate cancer characteristics. Management of serum FGF23 may be a novel therapeutic strategy for castration-resistant prostate cancer with hypophosphatemia.

(Hinyokika Kyo 67 : 47-51, 2021 DOI: 10.14989/ActaUroJap_67_1_47)

Key words : Prostate cancer, Fibroblast Growth Factor 23, hypophosphatemia

緒 言 症 例

線維芽細胞増殖因子 (Fibroblast Growth Factor 23; FGF23) は主に骨で産生されるペプチドホルモンで、腎や腸管に働き、血中リン濃度を低下させる作用をもつ^{1,2)}。近年重度の低リン血症が腫瘍性骨軟化症と呼ばれる病態の重要な徴候であり、FGF23 が関与していると知られるようになった^{3,4)}。前立腺癌においては癌細胞自身が FGF23 を産生し、autocrine/paracrine 作用により癌の増殖に関与していることも指摘されており⁵⁾、骨転移に対するゾレドロン酸やデノスマブの投与後に低リン血症を起こした症例では病勢が急速に進行する可能性が報告されている⁶⁾。今回、骨転移を伴う前立腺癌の治療中にデノスマブを投与したところ難治性低カルシウム・低リン血症を認め、原因検索したところ血清 FGF23 が異常高値であった症例を経験した。近年の前立腺癌骨転移症例における FGF23 に関する文献的考察を含め報告する。

患 者 : 53歳, 男性
主 訴 : 体重減少
既往歴 : 特記事項なし
現病歴 : 2016年 8 月, 2 カ月間で 10 kg の体重減少を主訴に近医内科を受診した。血液検査にて PSA 4,968.8 ng/ml, ALP 1,221 IU/l, CT にて多発骨転移、骨盤内・後腹膜リンパ節転移を認めたため、当科紹介受診となった。
初診時現症 : 身長 172 cm, 体重 59.0 kg
既往歴 : 45歳時 痔瘻
直腸診所見 : 前立腺はクルミ大で肥大はなく、明らかな腫瘍や硬結を触れなかった。
検査所見 : 経直腸的前立腺エコーでは前立腺体積 19.0 cc, 移行域全体および左辺縁域に hypoechoic area を認めた。骨シンチでは長管骨全体にびまん性、均一な集積増加を認め beautiful bone scan の状態であった

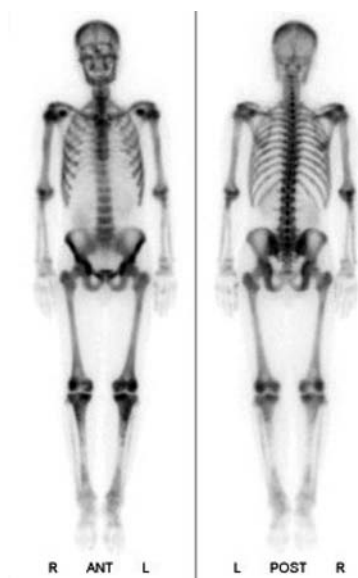


Fig. 1. Skeletal metastases presenting as beautiful bone scan

(Fig. 1).

臨床経過 (Fig. 2) : ビカルタミド 80 mg 内服開始後, 経直腸のエコー下前立腺生検および精巣摘除術を施行, 前立腺生検の病理結果はグリソンスコア 4+3 の腺癌であった. その後 PSA は順調に低下し, 翌月から骨転移に対する加療としてデノスマブ 120 mg を投与した. 沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム配合剤の投与も行った. デノスマブの初回投与後より血清 Ca 値が 7 mg/dl 前後と低カルシウム血症が遷延したため, 当院糖尿病内分泌内科に管理を依頼, 活性型ビタミン D 製剤であるアルファカルシドール 1 μ g を開始しデノスマブは休薬と

した. 休薬後血清リン値は 3.0 mg/dl 前後と正常域であった. 2017年 2 月 PSA 16.4 ng/ml まで低下, また同日より塩化ラジウム 223 注射剤の月 1 回投与も開始した. 塩化ラジウム 223 の全 6 回終了後, PSA が上昇傾向であったため, 逐次治療としてエンザルタミド 160 mg/day を投与開始した. その後血清カルシウム値は安定していたためデノスマブ 120 mg の投与を再開した. デノスマブの再開後, 血清リン値が 1.1 mg/dl ときわめて低値となったため 2018 年 1 月再度糖尿病内分泌内科に管理を依頼した. その際骨軟化症の存在が疑われたが, intact PTH 80 pg/ml (基準値 10~65 pg/ml), 骨型アルカリホスファターゼ (ALP) 14.1 μ g/l (男性基準値 3.7~20.9 μ g/l), 骨密度測定においては大腿骨頸部の T スコアが +3.0 SD, 腰椎では +3.0 SD と若年成人比較の 145~161% であり, 診断基準は満たさなかった. 乳酸カルシウムの増量やリン酸水素二ナトリウムの補充も行われたが, 血清カルシウム値およびリン値とも基準値に至ることはなかった. 約 7 カ月間のエンザルタミド投与後, PSA 値は急速に上昇しドセタキセル・プレドニン療法 3 コース (ドセタキセル 70 mg/m²), その後カバジタキセル療法 3 コース (カバジタキセル 20 mg/m²) と施行したが病勢の進行は食い止められなかった.

その間, 低リン血症の原因検索のため 2018 年 5 月に血清 FGF23 を測定したところ 1,890 pg/ml (正常 19.9~52.9 pg/ml) ときわめて高値であった. 2 カ月後に再検したところ 4,200 pg/ml に上昇していた. 翌月の PSA 値は 3,500 ng/ml であり全身の衰弱も認めため, 積極的な癌治療を断念し緩和ケア病院へ転院となった. 転院から 3 週間後に癌死した.

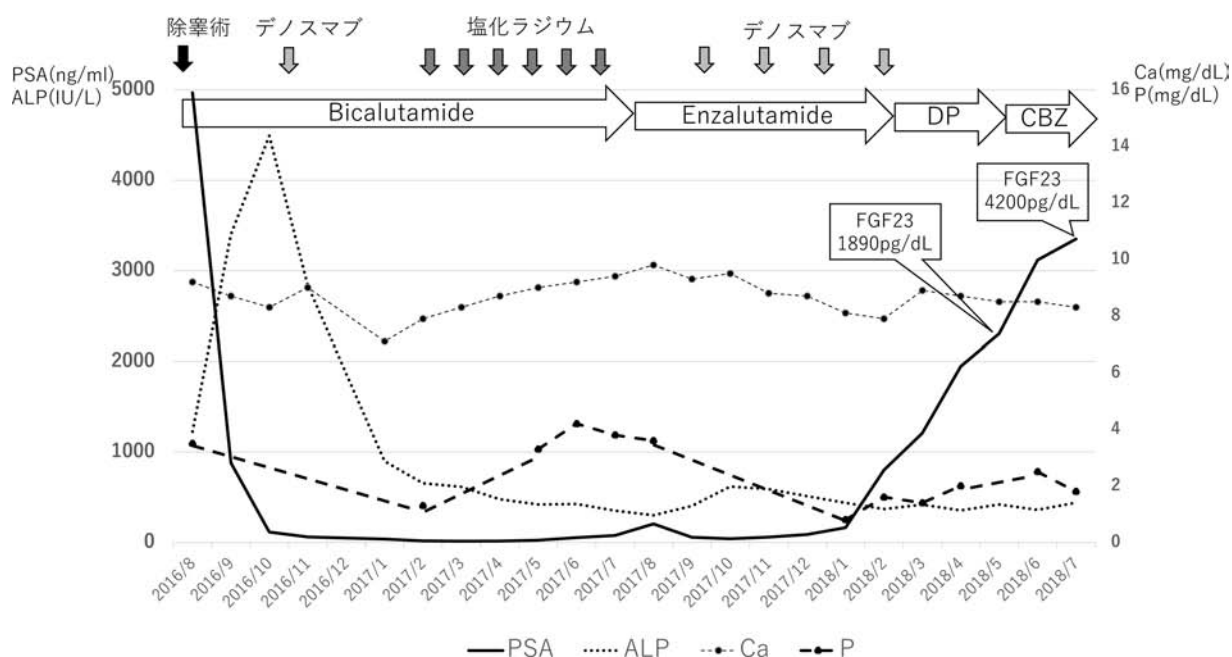


Fig. 2. Clinical course and change in PSA, ALP, Ca and P levels. DP; docetaxel and prednisolone, CBZ; cabazitaxel

考 察

前立腺癌に骨転移を伴っている場合、治療法としてビスホスホネート製剤や RANKL 阻害薬の使用、塩化ラジウム223の投与など、症状出現前からの骨転移に対する積極的な治療が可能となっている。前者であれば主に顎骨壊死や低カルシウム血症に、後者であれば骨髄抑制に留意する必要がある。一方で、同じく骨代謝を表すリンについてこれまで議論に上がることは少なかったと考える。リンは生体に必須のミネラルであるが、その代謝機構は長年明らかではなかった。2000年代以降になり FGF23 (fibroblast growth factor 23) がリン代謝調節因子として同定され^{1,2)}、種々の病態が明らかとなってきた。FGF23 は主に骨で産生され尿細管上皮の細胞膜上の Klotho-FGF 受容体複合体に作用することにより、腎近位尿細管でのリン再吸収を抑制し、さらに1,25-水酸化ビタミンD (1,25(OH)₂D₃) 濃度の低下を介して腸管からのリン吸収を抑制することで、血中リン濃度を低下させるホルモンである^{1,2)}。過剰な FGF23 活性が、骨脆弱性疾患である低リン血症性くる病/骨軟化症の原因となることも明らかとなっており^{3,4)}、本邦ではこれに対する検査として血清 FGF23 の測定が2019年10月に保険収載された。一般に基準値は 19.9~52.9 (pg/ml, CLEIA 法) とされている。

一般にくる病の診断では単純X線像でのくる病変化(骨幹端の杯状陥凹、または骨端線の拡大や毛ばだち)が重要視されるが、骨軟化症では画像診断は難しく、低リン血症または低カルシウム血症、高骨型 ALP 血症の存在が必須であり、他に臨床症状、骨密度の低下が重要視される³⁾。以上を満たし、さらに低リン血症に加えて血清 FGF23 値が 30 pg/ml 以上であれば、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症と診断できる³⁾。FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、先天性疾患であるX染色体優性低リン血症と後天性疾患である腫瘍性骨軟化症 (Tumor-induced osteomalacia) に大別される。このうち、腫瘍性骨軟化症は稀な腫瘍随伴性障害で、腫瘍組織から分泌される FGF23 が原因で発症すると考えられているが詳細はいまだ不明である。易骨折性のある患者で低リン血症と高 ALP 血症があれば精査を進めるべきと言われる³⁾。腫瘍は非常に小型であることが多く、体内のどこにでも存在しえるため、原因となる腫瘍を発見することは非常に困難である。原因腫瘍が発見できれば、その外科的除去が唯一の決定的治療法になると言われている⁷⁾。腫瘍が同定できない、あるいは完全切除ができない症例では活性型ビタミンDと経口リン製剤が投与されるが、内服のリン製剤では、内服後の急激な血清リン濃度の上昇は避けられず、それが続発性副甲

状腺機能亢進症の発症に影響する可能性があると考えられ治療は難渋することが多い⁸⁾。低リン血症性くる病/骨軟化症の治療薬として抗 FGF23 抗体であるプロスマブが2019年9月に保険承認され、腫瘍性骨軟化症にも有用性を持つことが期待される⁹⁾。しかしながら本症例では、骨密度測定において骨密度の低下はなく、また骨型 ALP 値は正常値であったこと、癌の全身骨転移は骨軟化症の診断から除外されるべきとされていることなどにより骨軟化症の診断基準を満たすことはなかった。

癌組織は癌細胞と周囲の間質の混在で成り立っている。間質細胞は分泌因子や接着因子によって癌細胞の増殖をコントロールし、一方癌細胞も同様に間質細胞の性質を調整している。この関係性は癌-間質相互作用と呼ばれ、特に前立腺癌においては hepatocyte growth factor や insulin like growth factor など様々な分泌因子が関与している¹⁰⁾。Feng らは、用いたすべての前立腺癌細胞株において FGF23 蛋白の高発現を認めたと報告した。さらに前立腺組織を用いて FGF23 mRNA を測定したところ、癌のほうが正常組織より 3.6倍高発現であり、in vitro では、外因性の FGF23 投与が前立腺癌細胞の増殖を促したと報告した⁵⁾。以上より FGF23 は他の様々な growth factor 同様に、autocrine/paracrine の両面から前立腺癌の増殖を担っていると考えられている。

Warr らは、骨転移を伴う去勢抵抗性前立腺癌108例に対するゾレドロン酸の投与において、13.3%で重症低リン血症を来とし、中等症以下の低リン血症を認めたものに比べ著しく前立腺癌の予後不良であったと報告した¹¹⁾。その後同グループより、重度の低リン血症は、腫瘍性骨軟化症の典型的な症候であり、そのような状態では血清 FGF23 が高値となること、また去勢抵抗性前立腺癌患者の多くで FGF23 と FGF 受容体 (FGFR) および Klotho-FGF 受容体が過剰発現していることが報告された⁶⁾。通常ゾレドロン酸やデノスマブの投与は、血中カルシウム濃度を低下させ副甲状腺ホルモンの分泌を促し、1,25-水酸化ビタミンDの上昇を来す。それが腸管からのカルシウム吸収を促し、さらに骨由来の FGF23 分泌を促進する。骨由来の FGF23 は1,25-水酸化ビタミンDの合成阻害・代謝促進を来すが、この制御により血中カルシウム・リンの恒常性が維持される。しかし腫瘍細胞由来の FGF23 が過剰発現している場合には、ゾレドロン酸やデノスマブが骨由来 FGF23 の分泌を促進すると、FGF23 と FGF 受容体間に存在する positive autocrine feedback loop¹²⁾ の引き金となって FGF 受容体が刺激され、さらには腫瘍性 FGF23 の分泌も促進され、腫瘍増殖と低リン血症を引き起こすと指摘した⁶⁾。すなわち、ゾレドロン酸やデノスマブの投与後に低リン血

症を来した症例では、FGF23の過剰発現が関与しており、病勢が急速に進行する可能性が示唆されている。筆者が調べた限りでは、本症例は骨転移のある前立腺癌に対しデノスマブの投与後に低リン血症を来し、血清 FGF23 の高値を確認した初めての症例である。実臨床の場においてゾレドロン酸やデノスマブの投与がどの程度血清 FGF23 の上昇に関与し、低リン血症を引き起こすか明らかではないが、前立腺癌や乳癌での報告が散見されており注意は必要であると考え^{13,14)}。一方、同じく前立腺癌骨転移治療に使用される Ra223 の国外第三相試験では投与後に低カルシウム血症の報告はなく、また低リン血症は投与群およびプラセボ群においていずれも0.2%の発生頻度であり¹⁵⁾、本症例において Ra223 の投与が低カルシウム・低リン血症を引き起こしたとは考えにくかった。

通常の泌尿器科診療において、慢性腎不全や透析医療以外で血清リン値に着目することは少なく、また血清リン値が測定され低リン血症が認められた場合でも、原因は飢餓状態や下痢など吸収不良であることが知られているため、進行癌患者においては骨疾患との関連が想起されないことも多い。低リン血症の症状として、代謝性脳症、骨格筋障害、横紋筋融解、平滑筋障害によるイレウス、嚥下障害などが挙げられるが、本症例ではいずれの症状も示していなかった。去勢抵抗性前立腺癌における重症低リン血症は5.8~15.4%に認められるとの報告もあり^{16~18)}、特に骨転移を伴う前立腺癌患者に対し治療を行う際はリン値にも十分注意することが重要と考えている。

FGF 受容体阻害薬であるドビチニブ¹⁹⁾、ニンテタニブ²⁰⁾は去勢抵抗性前立腺癌に対する第Ⅱ相試験で部分的な効果を示している。FGF23 や FGF 受容体を標的とした治療がどのような前立腺癌症例に対し有用性があるのか今後明らかになると考えている。筆者が調べた限りでは、本邦における前立腺癌と FGF23 に関する同様の症例報告は2012年が初めてであるが内科医からの会議録が数例散見される程度であった。2010年に実施された全国疫学調査では、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症全体の年間発症例数は推定117例で、腫瘍性骨軟化症の有病率は1/1~5万人程度と推測されている⁸⁾。本症例では骨軟化症の診断基準を満たさなかったが、前立腺癌患者に対する FGF23 測定が普及すれば有病率はさらに高まるかもしれない。血清 FGF23 が日常診療で測定できるようになった現在、今後は泌尿器科医が積極的に低リン血症を意識し症例を蓄積する必要があると考えている。

結 語

骨関連事象を予防するために投与されるビスホスホ

ネート製剤やデノスマブであるが、投与後に低リン血症を呈した場合には積極的に血清 FGF23 を測定し、潜在的に存在する腫瘍性骨軟化症を早期に見つけだすことが重要である。腫瘍性骨軟化症が同定された場合、プロスマブの投与が腫瘍性骨軟化症のみならず前立腺癌の予後の改善にもつながるか、今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM, et al.: FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun* **284**: 977, 2001
- 2) Yamashita T, Konishi M, Miyake A, et al.: Fibroblast growth factor (FGF) -23 inhibits renal phosphate reabsorption by activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem* **277**: 28265, 2002
- 3) くる病・骨軟化症の診断マニュアル: 日本内分泌学会誌 **91**: 1-11, 2015
- 4) Balani S and Perwad F: Fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **28**: 465, 2019
- 5) Feng S, Wang J, Zhang Y, et al.: FGF23 promotes prostate cancer progression. *Oncotarget* **6**: 17291, 2015
- 6) Lee EK, Martinez MC, Blakely K, et al.: FGF23: mediator of poor prognosis in a sizeable subgroup of patients with castration-resistant prostate cancer presenting with severe hypophosphatemia? *Med Hypotheses* **83**: 482, 2014
- 7) Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, et al.: Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers* **3**: 17044, 2017
- 8) Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al.: Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J* **62**: 811, 2015
- 9) Imel EA, Biggin A, Schindeler A, et al.: FGF23, Hypophosphatemia, and Emerging Treatments. *JBM Plus* **3**: e10190, 2019
- 10) Nishida S, Hirohashi Y, Torigoe T, et al.: Prostate cancer stem-like cells/cancer-initiating cells have an autocrine system of hepatocyte growth factor. *Cancer Science* **104**: 431, 2013
- 11) Warr J, Yam D, Goodall S, et al.: Use of zoledronic acid therapy associated severe hypophosphatemia to identify poor-prognosis patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* **30**: 5 suppl 58, 2012
- 12) Martin A, David V and Quarles LD: Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* **92**: 131, 2012
- 13) Mak MP, da Costa e Silva VT, Martin RM, et al.:

- Advanced prostate cancer as a cause of oncogenic osteomalacia: an underdiagnosed condition. *Support Care Cancer* **20**: 2195, 2012
- 14) Savva C, Adhikaree J, Madhusudan S, et al.: Oncogenic osteomalacia and metastatic breast cancer: a case report and review of the literature. *J Diabetes Metab Disord* **18**: 267, 2019
 - 15) ゴーフィゴ適正使用ガイド: バイエル薬品株式会社, pp 36-37, 第4版, 2019
 - 16) 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, 2011
 - 17) Araujo JC, Trudel GC, Saad F, et al.: Docetaxel and dasatinib or placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (READY): a randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* **14**: 1307, 2013
 - 18) Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al.: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* **368**: 138, 2013
 - 19) Choi YJ, Kim HS, Park SH, et al.: Phase II study of dovitinib in patients with castration-resistant prostate cancer (KCSG-GU11-05). *Cancer Res Treat* **50**: 1252, 2018
 - 20) Droz JP, Medioni J, Chevreau C, et al.: Randomized phase II study of nintedanib in metastatic castration-resistant prostate cancer postdocetaxel. *Anticancer Drugs* **25**: 1081, 2014
- (Received on June 8, 2020)
(Accepted on September 11, 2020)