

デノスマブ投与中に生じた大腿骨非定型骨折の1例

高橋 俊文, 伊藤 克弘, 寒野 徹

岡田 崇, 東 義人, 山田 仁

医仁会武田総合病院泌尿器科

A CASE OF ATYPICAL FEMORAL FRACTURE AFTER DOSING DENOSUMAB

Toshifumi TAKAHASHI, Katsuhiro ITO, Toru KANNO,
Takashi OKADA, Yoshihito HIGASHI and Hitoshi YAMADA
The Department of Urology, Ijinkai Takeda General Hospital

For the management of patients with castration-resistant prostate cancer with bone metastases, bisphosphonates and denosumab are used to prevent skeletal related events. Osteonecrosis of the jaw and hypocalcemia have been reported in patients treated with denosumab, but there have been few reports of atypical femoral fracture (AFF). Here, we report a case of AFF after dosing denosumab. A 69-year-old man with prostate-specific antigen (PSA) level of 13.08 ng/ml was diagnosed with adenocarcinoma of the prostate, cT3a, N0, M1b, with Gleason score of 4 + 4 = 8 and bone metastases to pubis and ischium. Combined-androgen blockade therapy and denosumab were initiated in April 2014. Forty-eight months later, he had left knee pain. He had a magnetic resonance imaging of his left knee, but it showed no obvious findings. However, he had pain in the bilateral thighs and visited the department of orthopedics at our hospital. Pelvic X-ray showed thickening of the bone cortex at the lateral borders of bilateral femur, and femoral CT showed faint fracture line in bilateral femur. He was diagnosed with AFF, and denosumab was discontinued. Our case suggests that we must consider the possibility of AFF when pain around the thigh occurs after dosing denosumab.

(Hinyokika Kiyo 66 : 23-27, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_1_23)

Key words : Atypical femoral fracture, Denosumab

緒 言

骨転移を伴う前立腺癌に対する治療はホルモン療法を主体とした薬物療法であり、骨転移を伴う去勢抵抗性前立腺癌 (Castration-Resistant Prostate Cancer: CRPC) に対しては骨関連事象予防のため破骨細胞を標的としたゾレドロン酸やデノスマブなどの骨修飾薬の使用が推奨されている¹⁾。骨修飾薬投与に伴う有害事象として顎骨壊死や低カルシウム血症の報告は散見されるが、大腿骨非定型骨折 (Atypical Femoral Fracture: AFF) の報告は少ない。

今回デノスマブを長期投与中、両側 AFF を発症した症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 69歳, 男性

主 訴 : 両側大腿部違和感

家族歴 : 特記事項なし

既往歴 : C型慢性肝炎 (2005年IFN monotherapy 施行後)

現病歴 : 尿勢低下を主訴に2009年8月当科を受診し、血清 PSA 1.3 ng/ml であり前立腺肥大症の診断で

シロドシンの投与を開始した。その後超音波検査、血清 PSA 測定で経過観察していたが、2014年4月に血清 PSA 13.08 ng/ml と上昇を認めた。経直腸的前立腺生検、MRI 検査、CT 検査を施行し前立腺癌 (cT3aN0M1b, Gleason Score 4 + 4, 右恥骨、坐骨転移) と診断、同年5月よりビカルタミドおよび酢酸ゴセレリンによる combined androgen blockade (CAB) 療法、デノスマブ 120 mg を4週間に1回の皮下投与を開始した。治療経過を Fig. 1 に示す。肝機能障害を認めたため、ビカルタミドを同年7月に中止、PSA 値が上昇し2016年5月にフルタミドを開始した。PSA 値は低下したが再度上昇したため、2017年6月にエンザルタミドを開始した。その後 PSA 低値で推移していたが、治療を開始して4年経過した2018年5月より労作時に左膝の疼痛を認めた。症状が持続したため同年9月に左膝 MRI 検査を施行したが、明らかな骨転移や他所見を認めなかったため整形外科受診を指示した。同年11月より両側大腿部の違和感が生じたため当院整形外科を受診した。治療経過中は血清 Ca 値の低下は認めず、Ca/VitD 製剤を併用しなかった。

整形外科初診時検査所見 : 血算生化学 : WBC 6,500/μl, RBC 4.63 × 10⁶/μl, Hb 15.0 g/dl, Plt

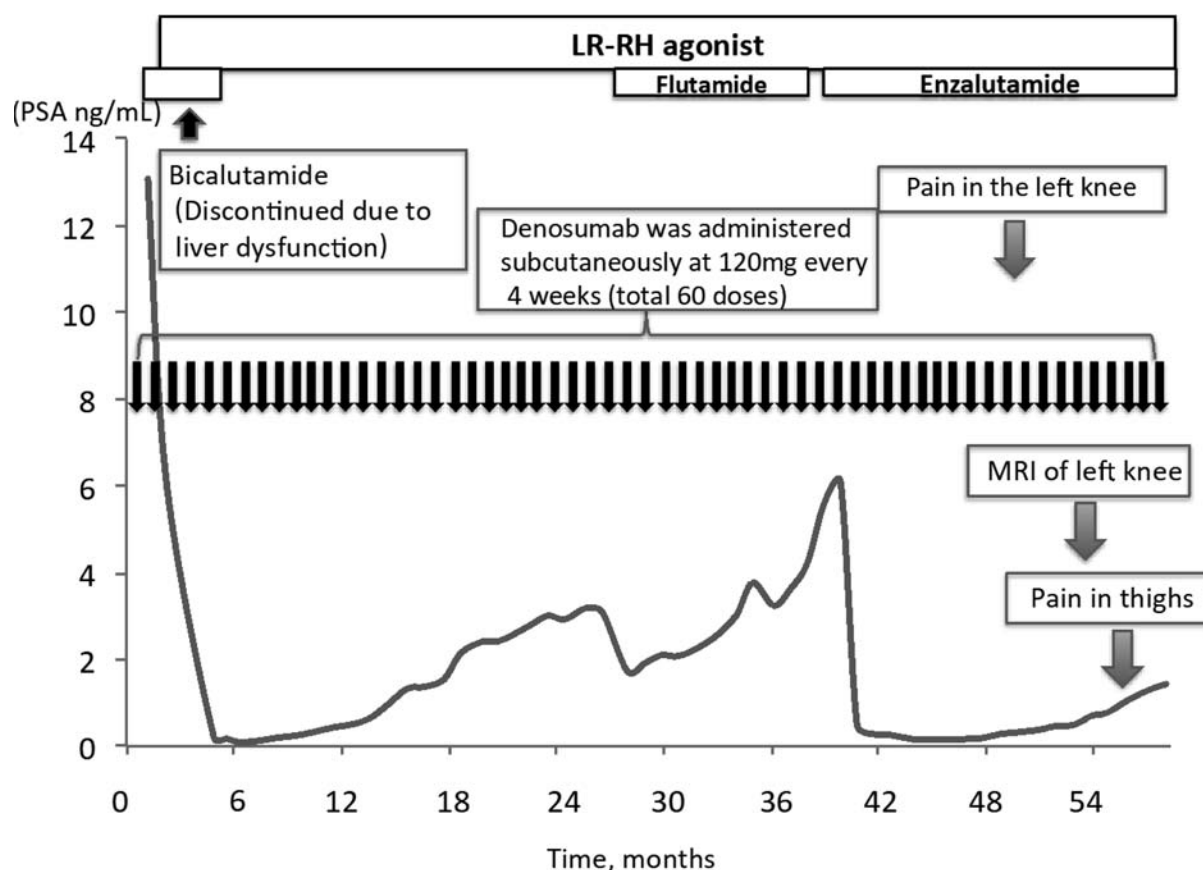


Fig. 1. Clinical course of this case.

26.2 $\times 10^4/\mu\text{l}$, ALB 4.7 g/dl, BUN 17.0 mg/dl, CRE 0.58 mg/dl, ALP 412 U/l, Ca 9.6 mg/dl, CRP 0.3 mg/dl 未満, PSA 1.30 ng/ml と ALP は軽度高値を認めるのみでその他血液生化学的検査は異常所見を認めなかった。

画像所見：股関節レントゲン検査で両側大腿骨外側に骨皮質の肥厚を認めた (Fig. 2)。また大腿部 CT 検査では両側大腿骨外側に淡い横骨折線を認めた (Fig. 3)。骨シンチグラフィーでは両側大腿骨骨幹部、右肋骨に集積を認めた。第 5 腰椎両側にも集積を認めたが

変性を疑うものであった (Fig. 4)。

両側大腿部の疼痛、デノスマブの投与歴、画像所見にて両側大腿骨外側骨皮質の肥厚や横骨折を認め、両側の大腿骨非定型骨折 (Atypical Femoral Fracture: AFF) と診断した。デノスマブを中止し、大腿骨完全骨折発症を予防するために髄内釘固定を提案したが、希望されなかったため、現在鎮痛薬による対症療法を行っている。2019年 3 月よりドセタキセル 75 mg/m² による治療を開始した。現在2019年 5 月において血清 PSA 14.06 ng/ml と上昇傾向であり、大腿部の違和感



Fig. 2. Pelvic X-ray shows thickening of the bone cortex outside the thigh on both sides.



Fig. 3. Femoral CT shows faint fracture line of the bone cortex outside the thigh on both sides.

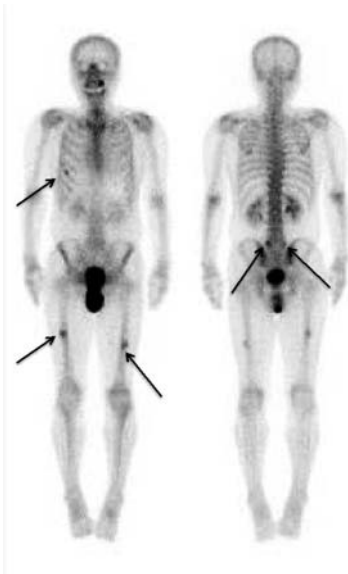


Fig. 4. Bone scintigraphy shows increased uptake in the bilateral femoral diaphysis, right rib and both fifth lumbar vertebrae.

も依然として認めている。

考 察

AFF とは頻度の多い典型的な大腿骨頸部骨折や転子部骨折とは異なり, 軽微な外傷で発生する大腿骨小転子遠位部直下から骨幹部に発生する骨折であり, 2014年にアメリカ骨代謝学会 (American Society of Bone and Mineral Research: ASBMR) が改定した基準 (Table 1)²⁾ の大特徴を有する。デノスマブの添付文書にも AFF について記載されており, 両側大腿骨の X線検査が推奨されている。本症例では明らかな受傷機転がなく, 大腿骨の骨幹部の横骨折, 外側皮質骨の

Table 1. The American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) task force 2013 revised case definition of AFF

大特徴: 5 項目中 4 項目の大特徴を満たすことが必要
1. 外力なしあるいは軽微な外力 (立位以下からの転倒)
2. 小転子遠位部から頸上部までの横骨折あるいは単斜骨折
3. 完全骨折は内外側の皮質骨を貫通し内側にスパイクを伴っていることがある (不完全骨折は外側皮質骨のみに骨折線がみられる)
4. 非粉碎骨折もしくはわずかな粉碎骨折
5. 骨折部の外側骨皮質の骨膜反応もしくは骨膜下の肥厚
小特徴: 大腿骨非定型骨折にみられることがあるが診断に必須ではない
1. 骨幹部皮質骨の全体的な肥厚
2. 片側もしくは両側性の前駆症状 (鼠径部あるいは大腿部の鈍痛, うずく痛みなど)
3. 両側性の不完全もしくは完全骨折
4. 骨折治癒の遷延

骨折線, 非粉碎骨折や骨膜下の肥厚を認めており, ASBMR の大特徴をすべて満たしていた。また小特徴である両側性の不完全骨折も認めており, 左膝の疼痛も前駆症状であった可能性が考えられる。

本症例の骨シンチグラフィーでは両側大腿部にも集積されており, 骨転移との鑑別は骨折部位の生検が必要となる。しかし前立腺癌の骨転移は主に脊椎や骨盤などの体幹骨に生じる事が多く, これは Batson が提唱した傍脊椎静脈叢を経由するためである³⁾。西嶋らは骨シンチグラフィーを用いて前立腺癌と肺癌の骨転移の分布を検討し, 肺癌は胸郭を主体として様々な骨への転移を認めるが前立腺癌では75例中72例が脊椎・骨盤系に転移を有し, 2カ所以上骨転移を有するものは必ず脊椎, 骨盤に転移を有した事を報告している⁴⁾。また癌の骨転移は赤色髄に生じるため, 皮質骨や骨膜下への転移は稀である⁵⁾。これらの事から本症例は骨転移より非定型骨折の可能性が高いと推測される。実際に骨生検を施行した報告として, Daniel らはデノスマブを投与し AFF を発症した乳癌患者, 前立腺癌患者 2 症例を報告しており, 両者とも骨シンチグラフィーにて大腿骨外側に集積を認めていたが, 骨組織の病理所見では悪性所見は認めなかった⁶⁾。

以前よりビスホスホネート製剤を長期に使用している患者に AFF が発生する事は報告されており, 骨粗鬆症に対してビスホスホネート製剤を使用している患者の AFF 発生率は10万人に対して3.2~50件とされている⁷⁾。ビスホスホネート製剤は破骨細胞に作用することで骨吸収を抑制し, 骨粗鬆症の進行予防や, 転移性骨腫瘍の骨関連事象を抑制する。しかし長期の使用により骨代謝回転の過剰抑制が生じ, 骨質の劣化に加え微小な障害が蓄積されることで AFF が生じやすくなると推測されている。作用機序は異なるが, 抗 RANKL 抗体であるデノスマブも同様に骨吸収を抑制するため, AFF 発症の要因と考えられる⁸⁾。担癌患者に対するビスホスホネートの用量は骨粗鬆症患者に対する用量の約10倍であるため⁹⁾, 骨修飾薬を用いている骨粗鬆症患者よりも担癌患者の方が AFF を生じやすい可能性はある。ステロイドやプロトンポンプ阻害薬の使用, 糖尿病や関節リウマチ, ビタミン D 欠乏症の既往も AFF のリスクである¹⁰⁾。大腿部に発生する原因も, 立位では大腿骨転子下の外側皮質に強い張力がかかるため, 同部位に骨折が生じやすいと報告されている¹¹⁾。

Ota らは骨転移を伴う乳癌患者にデノスマブを投与し, 大腿骨外側の骨皮質肥厚を呈した患者 6 例の内, 約30カ月の間に 3 例に軽微な外傷で同部位の完全骨折が生じた事を報告している⁹⁾。不全骨折の AFF は完全骨折に移行する可能性はあるが, 今日において予防的手術の適応は議論が分かれており, 大腿骨の肥厚を

Table 2. Cases of atypical femoral fracture with characteristics of patients

Author (Year)	Age	Sex	Malignancy type	Duration of treatment with denosumab (months)	Duration of treatment with bisphosphonates before denosumab (months)
S. Yang (2017) ⁸⁾	61	Female	Breast cancer	33	72
	50	Female	Breast cancer	27	(-)
	70	Female	Breast cancer	21	60
S. Ota (2017) ⁹⁾	53	Female	Breast cancer	78*	
	53	Female	Breast cancer	78*	
	68	Female	Breast cancer	101*	
	73	Female	Breast cancer	54*	
	73	Female	Breast cancer	54*	
C. Daniel (2017) ⁶⁾	75	Female	Breast cancer	24	NM
	86	Male	Prostate cancer	42	NM
M. Koizumi (2017) ¹⁴⁾	53	Female	Thyroid cancer	18	(+)
D. Tateiwa (2018) ¹⁵⁾	52	Female	Breast cancer	27	132
T. Sugihara (2018) ¹⁶⁾	59	Female	Breast cancer	48	(-)
Our case	69	Male	Prostate cancer	48	(-)

* include a history of bisphosphonates. NM: not mentioned.

認め疼痛が軽度の場合は免荷などの保存的加療で経過観察することも推奨されている¹²⁾。ビスホスホネート製剤に伴う AFF では、保存的加療によって骨が癒合するまで平均8.5カ月と長期間であったと報告されている。髄内釘固定によって疼痛の緩和や骨折部位が癒合しやすくなると報告されており、保存的加療でも疼痛が持続する場合や、治癒が困難な場合では外科的治療を考慮する必要がある¹³⁾。

デノスマブを使用している担癌患者にて AFF を発症した報告を Table 2 に示す^{6,8,9,14-16)}。Koizumi らの症例ではデノスマブを使用してから18カ月で AFF を発症しているが、大半の症例がビスホスホネート製剤使用後にデノスマブを開始しており、骨修飾薬を長期に使用していた。AFF の要因として骨粗鬆症の既往やホルモン療法による骨密度の低下、または大腿骨の彎曲形成¹⁷⁾などが挙げられるが、担癌患者の生存期間延長に伴い骨修飾薬の使用期間が延長していることも重要な要因と考えられる。今日、乳癌では化学療法、ホルモン療法に加え分子標的薬など様々な治療戦略によって生存期間が延長されている¹⁸⁾。前立腺癌では、Halabi ら¹⁹⁾が今日における骨転移を伴う CRPC の生存期間は21.3カ月と報告している。CRPC に対する骨修飾薬は推奨されている一方で、骨転移を伴うホルモン療法感受性前立腺癌 (Castration-Sensitive Prostate Cancer: CSpC) に対する骨修飾薬は議論が分かれており²⁰⁾、本症例では CSpC の時からデノスマブを使用しているため、使用期間が長期となっている事が発症の要因と考えられる。今後様々な治療戦略の出現により、さらに CRPC の生存期間が延長し、デノスマブの投与期間も長期となる可能性もある。そ

のため本症例のように前立腺癌患者に対してデノスマブ投与し大腿や大腿周辺の疼痛が生じた際は、AFF を鑑別に挙げる必要がある。

結 語

デノスマブ投与による AFF の1例を経験した。前立腺癌患者に対しデノスマブを投与している際に大腿周辺の疼痛が生じた際は、骨転移の他にAFFも念頭に置く必要がある。

文 献

- 1) Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al.: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bonemetastases in men with castration-resistant prostate cancer arandomised, double-blind study. *Lancet* **377**: 813-822, 2011
- 2) Yang K, Byung W, Yong-Chan H, et al.: Atypical Femoral Fracture: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral. *J Bone Metab* **22**: 87-91, 2015
- 3) Batson OV: The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* **112**: 138-149, 1940
- 4) 西嶋由貴子, 小磯謙吉, 根本良介: 骨シンチグラムの解析による前立腺癌の脊椎骨転移経路の検討. *日泌尿会誌* **86**: 927-932, 1995
- 5) 骨転移診療ガイドライン. 日本臨床腫瘍学会. 第1版, 5-7, 2015
- 6) Daniel C, Michael T, Christian M, et al.: Atypical femoral fractures mimicking metastatic lesions in 2 patients taking denosumab. *Acta Orthopaedica* **88**: 351-353, 2017
- 7) Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al.: Atypical

- subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures : second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* **29** : 1-23, 2014
- 8) Yang S, Kim T, Boland P, et al. : Retrospective review of atypical femoral fracture in metastatic bone disease patients receiving denosumab therapy. *Oncologist* **22** : 438-444, 2017
 - 9) Ota S, Inoue R, Shinozaki T, et al. : Atypical femoral fracture after receiving antiresorptive drugs in breast cancer patients with bone metastasis. *Breast Cancer* **24** : 601-607, 2017
 - 10) Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. : Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures : second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* **29** : 1-23, 2014
 - 11) Koh J, Goh, Png M, et al. : Distribution of atypical fractures and cortical stress lesions in the femur : implications on pathophysiology. *Singapore Med J* **52** : 77-80, 2011
 - 12) Unnanuntana A, Saleh A, Mensah K, et al. : Atypical femoral fractures : what do we know about them ? : AAOS Exhibit Selection. *J Bone Joint Surg Am* **16** : 1-13, 2013
 - 13) Yue B, Ng A, Tang H, et al. : Delayed healing of lower limb fractures with bisphosphonate therapy. *Ann R Coll Surg Engl* **97** : 333-338, 2015
 - 14) Koizumi M, Gokita T and Toda K : Impending atypical femoral fracture in patients with medullary thyroid cancer with skeletal metastasis treated with long-term bisphosphonate and denosumab. *Clin Nucl Med* **42** : 463-464, 2017
 - 15) Tateiwa D, Outani H, Ieasa S, et al. : Atypical femoral fracture associated with bone-modifying agent for bone metastasis of breast cancer : a report of two cases. *J Orthop Surg* **25** : 1-4, 2017
 - 16) Sugihara T, Koizumi M, Hayakawa K, et al. : Atypical femoral fracture in a patient of breast cancer with bone metastases receiving long-term denosumab. *Clin Nucl Med* **43** : 365-366, 2018
 - 17) 中村郁也, 宮本俊之, 福島達也, ほか : 髓内定固定を行った両側非定型大腿骨折の2例. *整外と災外* **66** : 688-693, 2017
 - 18) Senkus E, Cardoso F, Pagani O, et al. : Time for more optimism in metastatic breast cancer ? *Cancer Treat Rev* **40** : 220-228, 2014
 - 19) Halabi S, Kevin W, Ma H, et al. : Meta-analysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* **34** : 1652-1659, 2016
 - 20) Smith M, Halabi S, Ryan C, et al. : Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases : results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* **32** : 1143-1150, 2014

(Received on July 19, 2019)
 (Accepted on September 2, 2019)