

## 再燃前立腺癌の骨転移に対する Bisphosphonate の効果

田中 智章, 川嶋 秀紀, 鞍作 克之

杉村 一誠, 仲谷 達也

大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学

THE EFFECT OF BISPHOSPHONATES ON BONE METASTASIS  
OF HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER

Tomoaki TANAKA, Hidenori KAWASHIMA, Katsuyuki KURATSUKURI,

Kazunobu SUGIMURA and Tatsuya NAKATANI

*The Department of Urology, Osaka City University Graduate School of Medicine*

Approximately 70% of patients with advanced prostate cancer have bone metastases, which are associated with considerable skeletal morbidity, accompanied by severe bone pain that requires narcotics or palliative radiation therapy, pathological fractures, spinal cord compression and hypercalcemia of malignancy (HCM), which consequently lower the patient's quality of life. Bisphosphonates, potent inhibitors of osteoclast activity and survival, therefore inhibiting osteoclast-mediated bone absorption, transiently palliative bone pain and decrease analgesic usage in patients who have hormone-refractory prostate cancer (HRPC) with bone metastases. Recently, a randomized controlled trial showed that a third-generation bisphosphonate, zoledronic acid reduced bone pain and skeletal-related events (SREs). In this manuscript, we reviewed the efficacy of bisphosphonates in HRPC with bone metastases from several clinical studies and discuss treatment of advanced prostate cancer with bisphosphonates.

(Hinyokika Kiyo 52 : 491-494, 2006)

**Key words :** Prostate cancer, Hormone-refractory, Bone metastasis, Bisphosphonate, Bone metabolic markers

## 緒 言

進行前立腺癌の約70%は骨転移を生じる<sup>1,2)</sup> 骨転移を合併した前立腺癌は、初期のホルモン療法により一旦は病勢のコントロールが可能であるが、やがてホルモン療法抵抗性 (Hormone-refractory prostate cancer; HRPC) となり骨転移にともなう骨合併症 (病的骨折、脊髄圧迫など) を生じ、著しく患者の QOL が損なわれる。癌骨転移に伴う骨関連事象 (Skeletal-related events; SREs)<sup>注)</sup> や骨痛に対する治療として、Bisphosphonate が全世界的に標準化治療として使用されている。Bisphosphonateの作用により主に骨転移巣で骨融解に関わる破造細胞の機能が抑制される。造骨性骨転移を主体とする前立腺癌骨転移においても骨転移巣の確保には骨融解が必須であり、Bisphosphonate の作用により骨病変進行の抑制が期待される<sup>1,3,4)</sup> HRPC 骨転移症例に対する

Bisphosphonate 使用が骨合併症の軽減に有用であることはこれまでに多くの報告から明らかである<sup>5-8)</sup>

新開発された第3世代 Bisphosphonate の Zoledronic acid (ZOMETA®; Novartis Pharmaceuticals) は後述するが、欧米で行われた大規模無作為化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) により HRPC 骨転移例に対して SREs の軽減を認めた唯一の Bisphosphonate として注目されている<sup>2,9-11)</sup> 本稿においては、HRPC 骨転移症例に対する Bisphosphonate の効果についてレビューし、Bisphosphonateの進行前立腺癌に対する適正な使用を検討する。

## 骨転移に対する Bisphosphonate の効果

Bisphosphonate は P-C-P を基本骨格とするピロリン酸誘導体で、強力な骨吸収抑制作用を有することで、癌骨転移のみならず骨粗鬆症、Paget 病など広く臨床応用されている<sup>3,12)</sup> 生体に投与された Bisphosphonate の多くは骨に分布し、特に骨組織では破骨細胞直下の吸収窩に大部分が吸着されるが、Bisphosphonate が破骨細胞に取り込まれることにより破骨細胞の機能発現抑制を誘導し骨転移巣の形成

注) 骨関連事象 (skeletal-related events; SREs) とは、癌骨転移にともなう病的骨折、脊髄圧迫、骨合併症に対する放射線療法や手術の施行、高カルシウム血症などのことをいう。

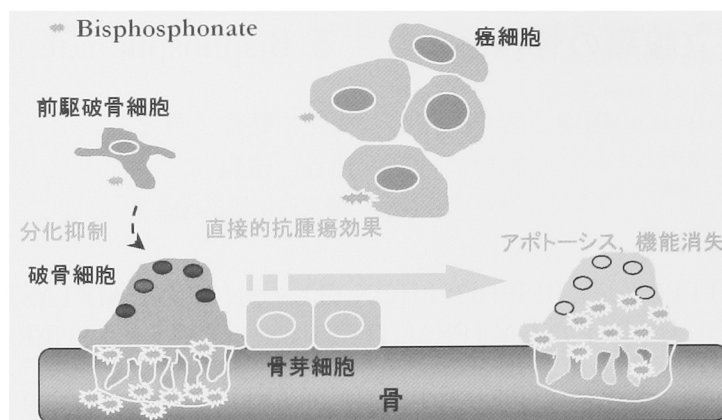


Fig. 1. Bisphosphonate の作用機序.

進展の抑制が期待される (Fig. 1). Bisphosphonate の種類によってその側鎖構造の違いがあり, おおの生理活性が異なる. 特に側鎖に窒素を含有する Bisphosphonate (Nitrogen-containing bisphosphonates; N-BPs) はコレステロール生合成の中間代謝経路のメバロン酸代謝経路において Farnesyl pyrophosphate (FPP) synthase の阻害を通じて Ras, Rho, Rab などの小分子G蛋白質のプレニル化を阻害する<sup>13, 14)</sup>. これらの小分子G蛋白質は細胞骨格制御, 細胞増殖, 細胞内輸送, アポトーシスなどの生命現象に関わるとされ, これらの蛋白質の活性化阻害により破骨細胞の機能発現抑制が起こる<sup>15, 16)</sup>. 溶骨性骨転移を主体とする乳癌をはじめとする他の固形癌の骨転移例に対しては, 種々の Bisphosphonate 使用により SREs の良好な抑制効果が報告されている. しかし, 前立腺癌骨転移例に対しては, 第1, 2世代 Bisphosphonate である Clodronate, Pamidronate の投与は Single-arm の試験において短期的な骨痛抑制効果は認めるが, RCT において明らかな SREs の抑制効果は認めなかった<sup>5-8)</sup>. 新しい第3世代 Bisphosphonate である Zoledronic acid の HRPC 骨転移例に対する使用は欧米の136施設共同で実施された RCT において, 有意な SREs 抑制効果と発生延長効果が認められた (Table 1)<sup>9, 10)</sup>. さらに, Zoledronic acid 使用により生存期間がプラセボ群に比べ中央値で約2.5カ月間延長した<sup>10)</sup>. 統計学的有意差は認められなかったが,

これは試験の主要エンドポイントとして生存率が上げられなかったことや症例数の不足などが原因と考えられるが, 今後 Zoledronic acid を生存期間延長を期待して投与することも十分に検討されてよいと考えられる. さらに, Zoledronic acid の有用性の1つとして高い忍容性が挙げられる. 上述した RCT で確認された Zoledronic acid 投与群の有害事象発生頻度はプラセボ群と比較して有意差のあるものはなかった<sup>9, 10)</sup>. 従来の Bisphosphonate 製剤は腎機能障害を避けるために緩徐な点滴静注が必要であったが, Zoledronic acid は15分で点滴静注が可能で外来での投薬に適している<sup>2)</sup>. これらの Zoledronic acid の有用性が評価され, 欧米ではすでに前立腺癌骨転移例に対する Zoledronic acid の治療指針が提言されている (Table 2).

#### 骨転移巣の経過を予測する因子: 骨代謝マーカー

これまで前立腺癌骨転移の検出およびモニタリングは, 骨シンチグラフィーが最も一般的に使用されてきた. しかしながら, 比較的低い特異性や治療前 PSA 値が 10 ng/ml 以下の症例では検出感度が低いなどの欠点がある<sup>17, 18)</sup>. また PSA 値に関しては, 限局性前立腺癌の治療モニタリングでは効力を発揮するが, HRPC 骨転移例においては病巣範囲と PSA 値は必ずしも相関しない. 近年, 骨吸収マーカーや骨形成マーカーの種々の骨代謝マーカーについては前立腺癌骨転

Table 1. ランダム化比較試験における Zoledronic acid 投与24カ月後の臨床効果のまとめ

| Endpoint                           | Zoledronic acid i.v. 4 mg (n=214) | Placebo (n=208) | P value |
|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|---------|
| 1 回以上 SRE が発生 (%)                  | 38                                | 49              | 0.028   |
| 最初の SRE が起こるまでの期間 (日)              | 488                               | 321             | 0.009   |
| Multiple event analysis, SRE 発生リスク | 0.64                              | 1.00            | 0.002   |
| 治療前からの疼痛スコアの推移                     |                                   |                 |         |
| 18カ月                               | 0.58                              | 0.95            | 0.075   |
| 21カ月                               | 0.56                              | 1.07            | 0.014   |
| 24カ月                               | 0.58                              | 1.05            | 0.024   |

**Table 2.** Zoledronic acid の治療指針 (3rd International Consultation on Prostate Cancer)

| 患者の状態 |         | 静注 Bisphosphonate の適応<br>(Zoledronic acid) |
|-------|---------|--------------------------------------------|
| 骨シンチ  | ホルモン感受性 |                                            |
| 陰 性   | あ り     | な し                                        |
| 陰 性   | な し     | 医師の判断で使用可、厳密なモニタリング必要、                     |
| 陽 性   | あ り     | 強く使用を考慮する、                                 |
| 陽 性   | な し     | あ り                                        |

**Table 3.** 前立腺癌骨転移の指標として骨代謝マーカー一覧

|                                                                           |  |
|---------------------------------------------------------------------------|--|
| 骨吸収マーカー                                                                   |  |
| Type I collagen degradates                                                |  |
| 1. Pyridinium cross-links                                                 |  |
| Urine pyridinoline (PYP), deoxypyridinoline (DPD)                         |  |
| 2. Pyridinium cross-linked collagen peptide fragment                      |  |
| (Digested by Cathepsin K)                                                 |  |
| Urine or Serum C-terminal telopeptide (CTx), N-terminal telopeptide (NTx) |  |
| (Digested by matrix metalloproteinases)                                   |  |
| Serum C-terminal telopeptide (ICTP)                                       |  |
| 3. Galactosyl hydroxylysine (GHYK)                                        |  |
| 4. Hydroxyproline                                                         |  |
| Non-collagenous protein in bone component                                 |  |
| Bone sialoprotein (BSP)                                                   |  |
| Enzyme secreted from osteoclast                                           |  |
| Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP 5B)                          |  |
| 骨形成マーカー                                                                   |  |
| 1. Type I procollagen propeptide                                          |  |
| N-terminal propeptide fragment (PINP)                                     |  |
| C-terminal propeptide fragment (PICP)                                     |  |
| 2. Alkaline phosphatase                                                   |  |
| Total alkaline phosphatase (ALP)                                          |  |
| Bone-specific alkaline phosphatase (B-ALP)                                |  |
| 3. Osteocalcin ; bone gla protein (BGP)                                   |  |

移巢の臨床経過や治療効果の評価に関して有用性が報告されている (Table 3)<sup>19-22)</sup> 自験例では, HRPC 骨転移例に対して Pamidronate (30 mg 静注/2 週または 4 週, 32 週間) 投与し 67% の症例において投与期間中, PSA 値の持続的上昇を示しながらも血清骨代謝マーカー (ICTP, ALP) の値が減少しそれらが維持された。また, 前述した Zoledronic acid の試験においても骨吸収マーカーである尿中 NTX が Zoledronic acid 投与直後から低下し, 長期間それが維持された<sup>9)</sup> 同時に骨形成マーカーである B-ALP も緩徐な低下傾向を示したが, NTX ほど鋭敏ではなかった。これらの骨代謝マーカーが前立腺癌骨転移における臨床経過予測やホルモン療法, 化学療法または Bisphosphonate 療法による治療効果の評価に真に有用であるかについては, さらに今後の検討が必要である。

## Bisphosphonate による抗腫瘍効果

Bisphosphonate の主要なターゲットは骨転移巣で骨吸収を担う破骨細胞であるが, *in vitro* の実験データでは Bisphosphonate が前立腺癌細胞に対してアポトーシス誘導や増殖抑制効果など直接的な抗腫瘍効果を示すことが報告されている<sup>14, 15)</sup> しかしながら, これらの実験で使用された Bisphosphonate の用量を臨床での使用量に換算するとかなりの高用量が必要とされる。われわれのグループの実験データでは, 臨床使用量に相当する Bisphosphonate の投与により, 骨細胞 (骨芽細胞および破骨細胞) を介して前立腺癌細胞に対して抗腫瘍効果を示すことを証明している (投稿準備中)。

## 今後の展望

HRPC 骨転移例に対する適切な Bisphosphonate 投与は骨転移に伴う骨合併症の抑制に有効である。さらに, Zoledronic acid による前立腺癌の骨転移予防効果に関する試験が, 欧米では企画 進行中である。今後の結果が大いに期待される。

また, taxan 系抗癌剤による HRPC 症例に対する生存期間延長効果は近年のトピックスであるが, 抗癌剤投与による有害事象の発生頻度の高さは HRPC 患者にとって問題である<sup>23, 24)</sup> Bisphosphonate と taxan との併用により相加的な抗腫瘍効果を示す実験データが報告されているが<sup>25)</sup> 今後 Bisphosphonate を含むことで優れた忍容性と臨床効果をもつ新しい化学療法レジメンの開発が望まれる。

## 文 献

- 1) Adami S: Bisphosphonates in prostate carcinoma. *Cancer* **80**: 1674-1679, 1997
- 2) Coleman RE: Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist* **9**: 14-27, 2004
- 3) Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, et al.: Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol* **16**: 3890-3899, 1998
- 4) Fleisch H: Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* **19**: 80-100, 1998
- 5) Carey PO and Lippert MC: Treatment of painful prostatic bone metastases with oral etidronate disodium. *Urology* **32**: 403-407, 1988
- 6) Smith JA Jr: Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* **141**: 85-87, 1989
- 7) Heidenreich A, Hofmann R and Engelmann UH: The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone

- refractory prostate cancer. *J Urol* **165**: 136-140, 2001
- 8) Heidenreich A, Elert A and Hofmann R: Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer P D* **5**: 231-235, 2002
  - 9) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* **94**: 1458-1468, 2002
  - 10) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* **96**: 879-882, 2004
  - 11) Saad F, Karakiewicz P and Perrotte P: The role of bisphosphonates in hormone-refractory prostate cancer. *World J Urol* **23**: 14-18, 2005
  - 12) Fleisch H: Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use in osteoporosis—an update. *Horm Metab Res* **29**: 145-150, 1997
  - 13) Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, et al.: Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* **24**: 73S-79S, 1999
  - 14) Benford HL, Frith JC, Auriola S, et al.: Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol* **56**: 131-140, 1999
  - 15) Oades GM, Senaratne SG, Clarke IA, et al.: Nitrogen containing bisphosphonates induce apoptosis and inhibit the mevalonate pathway, impairing Ras membrane localization in prostate cancer cells. *J Urol* **170**: 246-252, 2003
  - 16) Coxon JP, Oades GM, Kirby RS, et al.: Zoledronic acid induces apoptosis and inhibits adhesion to mineralized matrix in prostate cancer cells via inhibition of protein prenylation. *BJU Int* **94**: 164-170, 2004
  - 17) Stokkel M, Zwinderman A, Zwartendijk J, et al.: The value of pretreatment clinical and biochemical parameters in patients with newly diagnosed untreated prostate carcinoma and no indications for bone metastases on the bone scintigram. *Eur J Nucl Med* **24**: 1215-1220, 1997
  - 18) Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS, et al.: Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* **160**: 1387-1391, 1998
  - 19) Maeda H, Koizumi M, Yoshimura K, et al.: Correlation between bone metabolic markers and bone scan in prostatic cancer. *J Urol* **157**: 539-543, 1997
  - 20) Tamada T, Sone T, Tomomitsu T, et al.: Biochemical markers for the detection of bone metastasis in patients with prostate cancer: diagnostic efficacy and the effect of hormonal therapy. *J Bone Miner Metab* **19**: 45-51, 2001
  - 21) Koizumi M, Yonese J, Fukui I, et al.: Metabolic gaps in bone formation may be a novel marker to monitor the osseous metastasis of prostate cancer. *J Urol* **167**: 1863-1866, 2002
  - 22) Koizumi M, Takahashi S and Ogata E: Comparison of serum bone resorption markers in the diagnosis of skeletal metastasis. *Anticancer Res* **23**: 4095-4099, 2003
  - 23) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* **351**: 1502-1512, 2004
  - 24) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* **351**: 1513-1520, 2004
  - 25) Ullen A, Lennartsson L, Harmenberg U, et al.: Additive/synergistic antitumoral effects on prostate cancer cells in vitro following treatment with a combination of docetaxel and zoledronic acid. *Acta Oncol* **44**: 644-650, 2005

(Received on March 13, 2006)

(Accepted on March 20, 2006)