

尿路性器癌の骨転移症例に対する Etidronate Disodium (EHDP) の効果検討

三重大学医学部泌尿器科学教室（主任：川村寿一教授）

川村 寿一，栃木 宏水，柳川 真

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

吉田 修，飛田 収一

済生会松阪病院泌尿器科（部長：森 脩）

森 脩，鈴木 紀元

中勢総合病院泌尿器科（医長：斉藤 薫）

斉 藤 薫

京都市立病院泌尿器科（部長：小松洋輔）

小松 洋輔，畑山 忠

国立京都病院（医長：中川清秀）

中 川 清 秀

EFFECTS OF ETIDRONATE DISODIUM (EHDP) ON UROGENITAL MALIGNANCIES WITH BONE METASTASIS: A MULTICENTERED COLLABORATIVE EVALUATION

Juichi KAWAMURA, Hiromi TOCHIGI and Makoto YANAGAWA

*From the Department of Urology, Mie University School of Medicine,
(Director: Prof. J. Kawamura)*

Osamu YOSHIDA and Shuichi HIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. O. Yoshida)*

Osamu MORI and Norimoto SUZUKI

*From the Department of Urology, Matsusaka Saiseikai Hospital
(Chief: Dr. O. Mori)*

Kaoru SAITO

*From the Department of Urology, Tyusei General Hospital
(Chief: Dr. K. Saito)*

Yosuke KOMATSU and Tadashi HATAYAMA

*From the Department of Urology, Kyoto Municipal Hospital
(Chief: Dr. Y. Komatsu)*

Kiyohide NAKAGAWA

*From the Department of Urology, National Kyoto Hospital
(Chief: Dr. K. Nakagawa)*

Clinical effects of EHDP on relief of bone pain, changes in bone lesions on X-ray and ^{99m}Tc -MDP scintigram and performance status were investigated in 19 patients with bone metastasis from urogenital cancers (4 renal cell cancers, 1 renal pelvic cancer, 4 bladder cancers and 10 prostatic cancers).

EHDP was effective in relieving bone pain in prostatic cancer patients with osteoblastic lesions. Bone lesions on X-ray and ^{99m}Tc -MDP scintigram were slightly improved in prostatic cancer patients with osteoblastic lesions. Administration of EHDP did not improve the performance status. Changes in laboratory data such as serum alkaline phosphatase, serum calcium and urinary total hydroxyproline following EHDP administration indicated inhibition of osteolytic activity with no effect on bone formation in the early period of treatment (in 4 weeks) and development of both osteolytic activity and bone formation in the later period (from 8 to 12 weeks). No marked side effects were observed.

EHDP seems to be effective in relieving bone pain in prostatic cancer patients with osteoblastic bone metastasis. Moreover, some diphosphonate groups including EHDP are expected to be useful to the patients with malignant hypercalcemia.

Key words: EHDP, Urogenital malignancies, Bone metastasis, Bone pain

はじめに

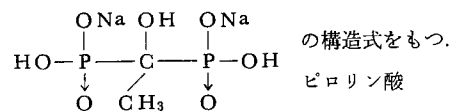
骨腫瘍の大部分は転移性のもので、原発性骨腫瘍はめずらしい。転移性腫瘍としては乳癌、前立腺癌、肺癌が多いが、尿路性器癌ではこの前立腺癌のほかに腎癌における骨転移も決して稀ではない。

一般に、癌の病勢予後を考えると、骨転移は全身性転移の一部分症として、また、進行期癌としてとらえられることが多い。しかし、前立腺癌の骨転移は進行期癌の末期を意味するものでなく、抗男性ホルモン治療に反応し、骨転移巣の消失までも期待できる。また、腎癌の孤立性骨転移の場合でも年余にわたり緩徐な病勢の進行をみることもある。このように尿路性器癌のうち骨転移をおこしてくる代表としての前立腺癌と腎癌においては骨転移があっても末期癌とはいえないことが多く、むしろ、骨転移は直接生命をおびやかすものではなく、それによる骨痛、骨折、脊髓硬膜圧迫症などが患者の日常生活や運動をいちじるしくさまたげ、社会復帰の遅延をきたす原因となっていることが多い。したがって、患者の「Quality of life」を考えると、これらの症状に対する対策もおそろかにできない。

さて、骨転移巣の病態としては osteoclast (破骨細胞) による骨吸収が主体をなしていることが多く、osteoblast (骨芽細胞) による骨形成も一部にみられる。近年、化学的に合成された diphosphonates (bisphosphonates) はピロリン酸と類似の物質で、骨に働いて hydroxyapatite と結合して骨吸収を阻害する性質のあることが判明した¹⁾。また、骨腫瘍の実験モデルに本剤を投与すると骨吸収病巣の軽減と進展の阻止をきたすことも示されてきた²⁻⁵⁾。

欧米では diphosphonates のうち etidronate disodium (EHDP) のみが临床上骨 Paget 病、異所性骨化に使用されており (本邦では現在治験中)、EHDP は骨吸収阻害物質として転移性骨病変に対す

るかっこの薬剤と考えられる。この EHDP は化学名 1-hydroxyethylidene diphosphonic acid disodium で分子量 249.99,



がもつ P-O-P 結合のかわりに、P-C-P 結合をもつのが特徴で、水酸化を受けにくい。

今回、多施設の協力のもと、1986年3月～1987年2月の1年間にわたり、尿路性器癌の骨転移による骨痛ならびに骨病変に対する EHDP の有効性と安全性を検討する、初期第2相試験を試みたので報告する。

対象ならびに方法

対象症例は1986年3月～1987年2月の1年間に、京都大学、三重大学、国立京都、京都市立、中勢総合、松阪済生会の各病院泌尿器科で経験された骨転移を有する前立腺癌10例、膀胱癌4例、腎癌4例、腎盂癌1例の計19例である。男17、女2例、年齢は47～85歳 (平均67.8歳) で、原疾患別にみた骨病変 (溶骨性、造骨性およびこれらの混合性の病型) を Table 1 にまとめた。

なお、これら19例中14例にはなんらかの癌化学療法が施行されており、12例に鎮痛剤が使われていたが、原則として本治療期間中にこれらの併用療法の変更はなかった。

投与方法は EHDP 錠 (1錠中 etidronate disodium として 200 mg 含有) を1日1回4錠 (800 mg) を食間ないし就寝前に経口投与した。生存率の低い腎癌、膀胱癌、腎盂癌では最低4週間を、比較的進行の遅い前立腺癌では最低12週間を評価可能期間とした。これにしたがうと評価可能症例は Table 1 に示したように14症例となった (男13例、女1例、年齢は47～85歳、平均69.7歳)。

検査ならびに観察事項として次の諸項目があげられ

Table 1. Primary urogenital cancers and types of metastatic bone lesions

Urogenital Cancer	Osteolytic Type	Mixed Type	Osteoblastic Type	Unknown	Total
Prostatic Cancer	(1)	3 (4)	4 (5)		7 (10)
Bladder Cancer	2 (3)			1 (1)	3 (4)
Renal Cell Cancer	3 (4)				3 (4)
Renal Pelvic Cancer	1 (1)				1 (1)
Total	6 (9)	3 (4)	4 (5)	1 (1)	14 (19)

Number : Evaluated Cases
() : Total Cases

る。

1)骨痛. 痛みの程度を0:痛みなし, 1:気になる程度, 2:眠れない程ではないが強く痛む, 3:眠れない程痛い, 4段階に分けた。

2)骨病変. 骨X線検査および^{99m}Tc-MDP 骨シンチグラフィを治療前後と経過観察中に適宜施行し, 評価病変部位と転移数の変化を追跡した。

3) Performance status (PS). 小山一斉藤のPSの基準⁹⁾にしたがって grade 0~4 までの5段階で評価した。

4)臨床検査. 骨代謝および安全性にかかわる諸検査を治療前後および適宜経過観察中(0, 2, 4, 8, 12週)に施行した。

i)末梢血液学的検査(赤血球数, 白血球数, ヘマトクリット, ヘモグロビン, 血小板数)

ii)血清生化学的検査(総蛋白, アルブミン, GOT, GPT, BUN, クレアチニン, Na, K, Cl, カルシウム(Ca), リン(P), アルカリフォスファターゼ, 酸フォスファターゼ)およびPTH。

iii)尿検査(24時間 Ca, P, ハイドロキシプロリン, クレアチニン)

総量および遊離型ハイドロキシプロリンはスペシャルレファレンスラボラトリー(SRL)において, Kivirikko らの方法⁷⁾にて測定された。正常値は総量25~77 mg/日, 遊離型2 mg/日以下である。評価方法は次の通りである。

1)骨痛の改善度. 骨痛の程度が1段階よくなればやや改善, 2段階良くなるか0になると改善とし, 1段階以上悪くなれば全て悪化とし, 1. 改善, 2. やや改善, 3. 不変, 4. 悪化の4段階 scoring 法とした。

2)骨病変改善度. 骨変化の検討に際して骨X線と骨シンチグラムの所見を治療前後で比較した。骨X線上にみられる骨病変を溶骨性, 造骨性, 混合性の3病型に分けて診断し, 溶骨性病変の改善とは溶骨の範囲が広がらず, 溶骨部位に骨硬化像の出現したものをさ

し, 造骨性病変にあっては造骨部位の辺縁が明瞭化したものを改善と判断し, 混合性病変においては各部位について該当する病変の判定にしたがった。そして, 1. 改善, 2. やや改善, 3. 不変, 4. やや進展, 5. 進展の5段階評価とした。骨シンチグラムの判定では溶骨性, 造骨性, 混合性ともにRIの集積範囲の消失ないし縮小, および集積程度の減少したものを改善とし, 骨X線と同様に5段階評価を行った。骨病変改善度として, これらの骨変化を総合して1. 改善, 2. やや改善, 3. 不変, 4. やや進行, 5. 進行の5段階評価とした。

3)PSの変化. 治療後で grade 0 になるのを著明に改善, 2段階 grade が下がると改善, 1段階ではやや改善とし, grade があがると全て悪化とした。そして, 1. 著明改善, 2. 改善, 3. やや改善, 4. 不変, 5. 悪化の5段階の scoring 法をとった。

4)概括安全度. 副作用, 臨床検査所見などから総合的に判断し, 1. 副作用なし, 2. 軽い副作用で治療継続, 3. 減量を必要とした, 4. 中止を要したの4段階評価とした。

5)有用度. 以上の骨痛, 骨病変改善度, PSの変化, 概括安全度などを総合的に判断し, 1. 極めて有用, 2. 有用, 3. やや有用, 4. とくに有用と思われない, 5. 好ましくないの5段階評価を行った。これは主として主治医判定である。

なお, これら骨病変の変化の診断に際して, 専門家の立場から, 三重大学医学部整形外科, 荻原義郎教授ならびに京都大学医学部放射線核医学科, 山本逸雄講師のご診断とご助言をいただいた。

成 績

1)骨痛に対する効果 (Table 2, Fig. 1)。

Table 2 に原疾患別および骨病変別にみた骨痛の改善度を示した。前立腺癌の7例中3例(43%)に「やや改善」以上の効果がみられた。腎癌の1例(33%)に「やや改善」がみられた。骨病変別にみると,

造骨性病変 4 例中 3 例 (75%) に「やや改善」以上の効果が、溶骨性病変 6 例中 1 例 (17%) に「やや改善」がみられた。この病変別に骨痛の score 平均を治療経過を追ってプロットすると、Fig. 1 に示すごとく、全体として骨痛 score は不変であったが、造骨性病変では 4 週以降に score が 1 段階下る傾向がみられた。溶骨性病変は 8 週まで不変であったが、12 週まで経過がみられた 1 例では 0 score となった。

2. 骨病変に対する効果 (Table 3, Fig. 2).

骨 X 線と骨シンチグラム所見上の変化を総合的に判断し、その効果をみると、前立腺癌 7 例中 3 例 (43%)、腎癌 3 例中 1 例 (33%) に「やや改善」以上の変化がみられた。病型別では、溶骨性の 1 例で「改善」、造骨性の 2 例と、混合性の 1 例で「やや改善」

Table 2. Improvement of bone pain following treatment with EDHP

Urogenital Cancer	Improved	Slightly Improved	No Change	Aggravated	Improvement rate(%)
Prostatic Cancer	1	2	3	1	43
Bladder Cancer			2	1	0
Renal Cell Cancer		1	2		33
Renal Pelvic Cancer				1	0
Total	1	3	7	3	29

Types of metastatic bone lesions	Improved	Slightly Improved	No Change	Aggravated	Improvement rate(%)
Osteolytic		1	3	2	17
Mixed			2	1	0
Osteoblastic	1	2	1		75
Unknown			1		0
Total	1	3	7	3	29

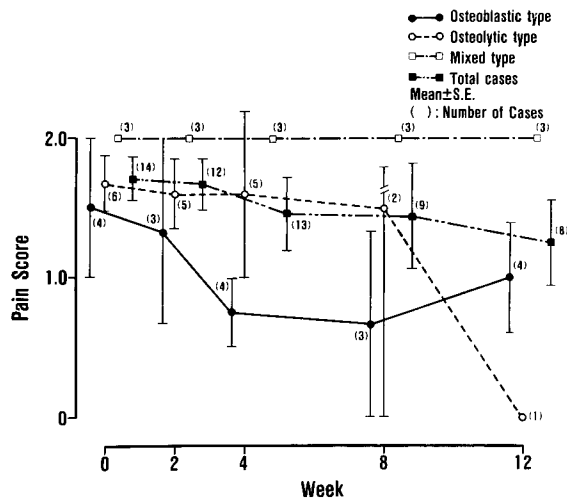


Fig. 1. Changes in pain score during treatment with EHDP.

がみられた。

Fig. 2 は胸椎骨と肋骨に転移巣を有する 75 歳女子の腎癌症例の ^{99m}Tc -MDP 骨シンチグラムを掲げる。EHDP 投与後 4 カ月には肋骨転移巣の数の減少と、各転移巣における RI 取込みの減少が認められる。

3. PS の変化 (Table 4)

PS の改善は前立腺癌症例にのみ「やや改善」以上の効果がみられ、造骨性 2 例、混合型 1 例の病型であった。しかし、PS の scoring をプロットするまでもなく、全体として PS には変化は認められなかった。

4. 臨床検査データ (Table 5, 6, Fig. 3, 4).

EHDP 投与後の経過を追って、骨の変化に関係した検査項目の変動を Table 5 に、一般の末梢血、血液生化学所見を Table 6 に示した。アルカリフォス

ファターゼは 4 週目に増加し、8 週以降に減少してもとのレベル以下になる傾向がみられたが、増加あるいは減少いずれも有意な変化とはいえなかった。Fig. 3 はこのアルカリフォスファターゼの変化を、前値を 0% として変化率であらわしたものである。溶骨性病変をもつ症例では 4 週目一過性の増加を示し、8 週目には逆に減少を示していた。しかし、これらの変化は有意ではなかった。

酸フォスファターゼは 4 週以降増加し、8 週でピークになる変化がみられたが、前値に比して有意な変化とはいえなかった。

血清 Ca は 8 週に減少し、12 週では逆に増加していた。この 8、12 週の変化は正常範囲ではあったが前値に比して有意といえた。

血清 P は 4 週以降漸次増加の傾向がみられた。これ

らは前値に比してそれぞれ有意な変化であった。

PTH は少数例での測定ではあるが変化はなかった。

尿中 Ca 排泄量にはまず変化はなかった。尿中 P 排泄量は 4 週, 8 週と減少し, 12 週にはもとのレベルに戻る変化がみられたが, 前値に比べて有意とはいえなかった。

尿中ハイドロキシプロリン値は総量としてもクレアチニン比でも 4 週以降減少する傾向がみられたが, 有意な変化は 4 週のみであった。病型別に総量をプロットしてみると Fig. 4 のごとく, 各病型で 4 週目に減少がみられたが, これは混合型と溶骨性病変に著明であった。また, 遊離型については EHDP 投与前後で変化はみられなかった。

なお, 一般末梢血, 血清生化学検査所見では Table 6 に示すごとく, TP, Alb 以外有意な変化はなく, TP, Alb の増加も正常範囲内での変化であった。

5. 概括安全度

全症例 (n=19) について, 副作用なし 15 例, 軽い副作用で継続 3 例, 減量を必要とした 1 例で, 中止を必要とした症例はなかった。副作用のまとめは Table 7 に示す通りで, その発現率は 21% であった。

6. 有用性について (Table 8)。

現疾患別, 病型別にみた有用性を Table 8 に示した。全体として「やや有用」以上の評価は 43% であったが, 腎癌の溶骨性病変, 前立腺癌の造骨性病変には本剤は使用できるとの印象を持った。

考 察

正常骨組織における新陳代謝は一定の内分泌環境下において種々の局所成長因子が加わって, 破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成の組合わさった機

構 (coupling effect) が働いて進んで行き, remodeling といわれている。悪性腫瘍にとって骨はひとつの転移標的であるが, どの腫瘍でも簡単に転移巣を形成するということではなく, 比較的腫瘍特異性 (骨親和性) があると思われる。さらに, その骨転移

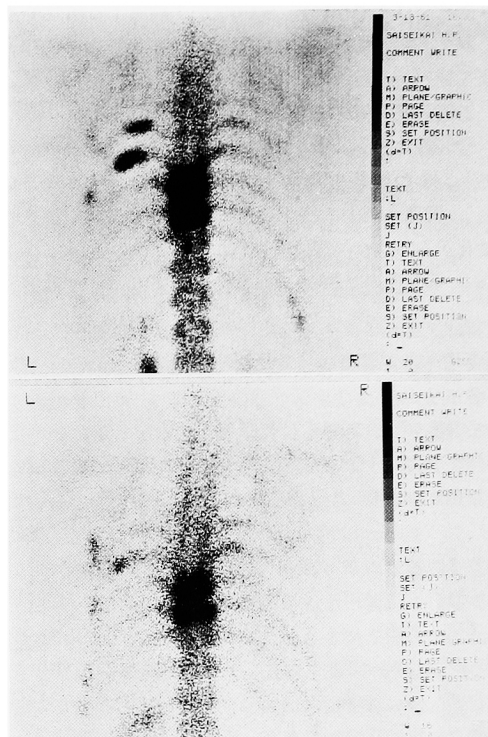


Fig. 2. Tc-MDP bone scintigrams before (upper) and after (lower) EHDP treatment. Areas and densities of Tc-MDP accumulation decreased in thoracic vertebrae and ribs.

Table 3. Improvement of metastatic bone lesions following treatment with EHDP.

Urogenital Cancer	Improved	Slightly Improved	No Change	Slightly Aggravated	Aggravated	Impossible Judgement	Improvement rate(%)
Prostatic Cancer		3	2	1	1		43
Bladder Cancer					1	2	0
Renal Cell Cancer	1		1	1			33
Renal Pelvic Cancer			1				0
Total	1	3	4	2	2	2	29

Types of metastatic bone lesions	Improved	Slightly Improved	No Change	Slightly Aggravated	Aggravated	Impossible Judgement	Improvement rate(%)
Osteolytic	1		2	1	1	1	17
Mixed		1		1	1		33
Osteoblastic		2	2				50
Unknown						1	0
Total	1	3	4	2	2	2	29

Table 4. Improvement of performance status following treatment with EHDP.

Urogenital Cancer	Markedly Improved	Improved	Slightly Improved	No Change	Aggravated	Improvement rate(%)
Prostatic Cancer		1	2	2	2	43
Bladder Cancer				1	2	0
Renal Cell Cancer				3		0
Renal Pelvic Cancer					1	0
Total		1	2	6	5	21

Types of metastatic bone lesions	Markedly Improved	Improved	Slightly Improved	No Change	Aggravated	Improvement rate(%)
Osteolytic				3	3	0
Mixed			1		2	33
Osteoblastic		1	1	2		50
Unknown				1		0
Total		1	2	6	5	21

Table 5. Laboratory data (1).

Item	0 Week	4 Week	8 Week	12 Week
AL-P K.A.U	6.91±1.32 (8)	7.43±1.85 (8)	7.10±1.31 (4)	5.85±1.29 (4)
AL-P I.U.	172±54 (7)	179±56 (6)	171±76 (3)	282±231 (2)
AL-P %		13.2±14.5 (12)	-19.5±9.5 (7)	-1.6±8.0 (6)
Ac-P U	1.07±0.29 (7)	1.80±0.74 (6)	2.27±0.94 (4)	1.66±0.73 (5)
s-Ca mg/dl	9.13±0.40 (13)	9.08±0.36 (10)	8.93±0.14* (6)	9.26±0.10* (7)
s-P mg/dl	2.97±0.13 (13)	3.73±0.29* (10)	4.32±0.39* (5)	4.86±0.51** (7)
PTH ng/dl	0.25±0.07 (4)	0.20 (3)	0.23±0.07 (3)	0.20 (2)
u. Ca mg/day	71.87±14.25 (10)	70.68±19.63 (8)	57.80±14.69 (4)	68.00±25.96 (5)
u.P mg/day	463.1±58.7 (9)	383.6±54.8 (8)	303.4±133.7 (4)	456.0±96.1 (5)
u.Cr mg/day	919.4±144.0 (9)	826.5±92.2 (8)	702.3±121.3 (4)	1130.7±182.3 (6)
Hy-Pro† Total (mg/day)	27.27±3.11 (7)	16.62±3.02* (6)	19.37±9.04 (3)	17.74±3.28 (5)
Hy-Pro† Free (mg/day)	1.68±0.73 (6)	1.38±0.25 (5)	2.08±0.41 (2)	2.05±0.42 (5)
Hy-Pro/u.Cr	27.38±6.67 (4)	14.88±1.05 (4)	19.90±7.20 (2)	15.94±1.04 (5)

Mean±S.E. (): No of cases * P<0.05. ** P<0.01

† : Hydroxyproline

Table 6. Laboratory data (2).

Item	0 Week	4 Week	8 Week	12 Week
RBC ×10 ⁶	3.67±0.13 (14)	3.60±0.11 (12)	3.39±0.21 (7)	3.34±0.18 (6)
WBC ×10 ³	6.82±0.52 (14)	6.44±0.81 (12)	6.97±1.29 (7)	6.72±0.89 (6)
Ht %	33.64±1.09 (14)	33.11±1.02 (12)	31.71±2.10 (7)	32.17±1.78 (6)
Hb g/dl	11.19±0.39 (14)	10.93±0.34 (12)	10.37±0.69 (7)	10.62±0.60 (6)
Platelet ×10 ⁴	22.83±2.05 (14)	24.41±2.61 (12)	24.74±5.00 (7)	25.48±6.38 (6)
TP g/dl	6.62±0.22 (14)	6.61±0.15 (12)	6.41±0.21 (7)	6.92±0.26** (6)
Alb g/dl	3.51±0.13 (14)	3.60±0.11 (12)	3.70±0.23 (6)	3.85±0.24* (6)
GOT U	19.00±1.77 (14)	25.75±3.72 (12)	18.00±2.50 (7)	21.83±4.39 (6)
GPT U	15.86±3.07 (14)	20.75±4.57 (12)	11.71±2.65 (7)	18.67±6.79 (6)
BUN mg/dl	18.47±1.25 (14)	18.44±1.65 (12)	19.16±2.28 (7)	19.01±2.13 (7)
S-Cr mg/dl	1.04±0.09 (14)	1.02±0.07 (12)	1.18±0.16 (7)	1.10±0.09 (7)
S-Na mEq/dl	139.4±0.7 (14)	140.0±0.82 (12)	141.2±1.0 (7)	140.9±0.7 (7)
S-K mEq/dl	4.30±0.10 (14)	4.32±0.20 (12)	4.48±0.28 (7)	4.44±0.14 (7)
S-Cl mEq/dl	105.6±0.8 (14)	103.8±1.0* (12)	104.6±2.1 (7)	104.1±0.6* (7)

Mean±S.E. (): No of cases * P<0.05. ** P<0.01

病巣の変化(病型)にも腫瘍特異性がみられる。すなわち、破骨細胞が刺激されて溶骨性病変を主におこし、くるものに、腎癌、肺癌、未分化甲状腺癌、多発性骨髄腫などがあり、骨芽細胞が刺激されて造骨性病変が著明なものに、前立腺癌や乳癌などがある。勿論、これら両病変が所をかえて同一個体にみられる混合型もある。腎癌と前立腺癌という骨転移巣を形成する代表的な腫瘍を含む尿路性器癌を治療するにあたって、患者の Quality of life を考える上で骨病変に対する対策はなおざりにできない事柄といえる。

近年、骨に含まれるピロリン酸類似の合成 diphosphonates の骨組織に対する働きや Ca, P 代謝への影響が明らかにされてきた。その働きのメカニズムはハイドロキシアパタイト結晶と結合して、骨吸収をうながす各種体液因子の働きを阻害するといわれている¹⁾。さらに、これらの薬剤は macrophage や monocyte の働きをも阻害することも示されてきた⁸⁾。合成 diphosphonates の臨床応用は主として EHDP と disodium dichloromethylidene bisphosphonate (Cl_2 MDP) について行われてきた。 Cl_2 MDP については、乳癌⁹⁻¹¹⁾や前立腺癌¹²⁻¹⁴⁾の骨転移による骨痛に対しておおむね良好な成績が報告されている。EHDP については余り報告はないが、Schnur¹⁵⁾(1984)は経口投与で、Scher ら¹⁶⁾(1982)、Urwin ら¹⁷⁾(1934)は経静脈内投与で効果を検討し、まずまずの成績を述べているが、投与中止後に骨痛の再発を認めている。静脈内投与法に比べて経口投与では吸収の悪いことが指摘されるが、長期間投与できる可能性がある。しかし、大量の EHDP の投与は骨形成を

阻害し、骨軟化症をひきおこすので、今後その投与量、投与期間についての検討が必要と思われる。

さて、本試験では EHDP 800 mg/日、4 週ないし 12 週の経口投与でその効果が検討された。骨痛については前立腺癌症例で 43%に「やや改善」がみられ、その造骨性病変に限ると 75%に軽減効果が得られた。一方、その他の症例では腎癌症例で、溶骨性病変の 1 例にのみ「やや改善」がみられたにとどまった。一般に、骨痛に限らず痛みは主観的要素が強く、客観的評

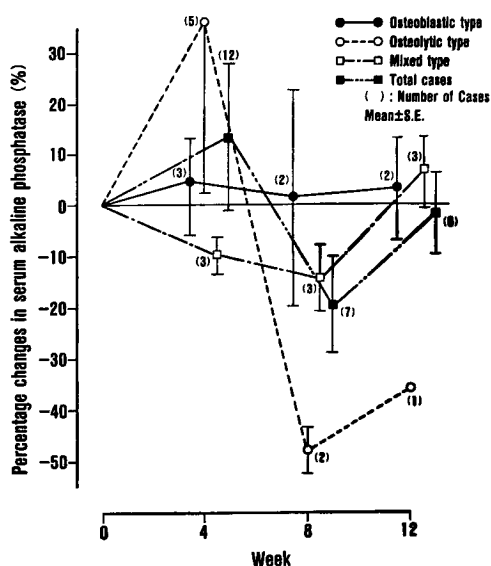


Fig. 3. Percentage changes (Mean $\pm$ SE) in serum alkaline phosphatase during treatment with EHDP.

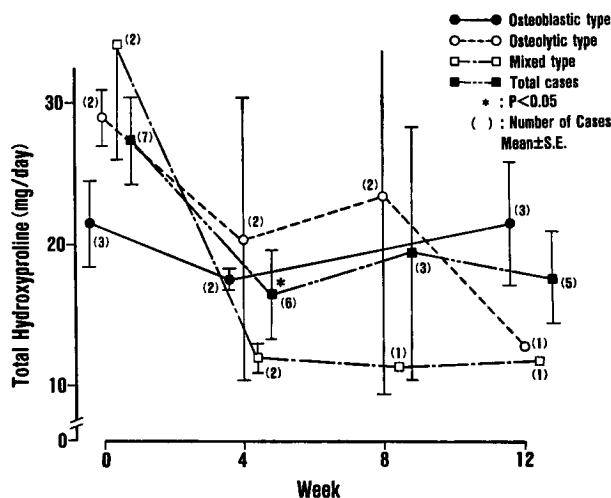


Fig. 4. Changes in urinary excretion of total hydroxyproline during treatment with EHDP.

価のよりどころがなく評価がむずかしいものである。
また、骨病変の改善度についても前立腺癌の3例、腎癌の1例に「やや改善」以上の効果がみられ、総じて本試験の目的にかなう結果は約1/3症例にみられたにとどまったといえる。EHDPの作用機序から考えて溶骨性病変により効果がみられると期待していたが、前立腺癌の造骨性病変に対する効果が目についたわけである。これは骨芽細胞による造骨性変化が著明であるといっても病変のどこかに必ず破骨細胞による溶骨

Table 7. Side effects

Side effects	No. of cases
Sleeplessness	1
Heartburn	1
Abnormal gustation	1
Heartburn and Loss of appetite	1

Incidence of side effects : 21%

Table 8. Utility of EHDP treatment.

Urogenital Cancer	Very Useful	Useful	Slightly Useful	Useless	Undesirable	Utility rate(%)
Prostatic Cancer			4	3		57
Bladder Cancer				3		0
Renal Cell Cancer		1	1	1		67
Renal Pelvic Cancer				1		0
Total		1	5	8		43

Types of metastatic bone lesions	Very Useful	Useful	Slightly Useful	Useless	Undesirable	Utility rate(%)
Osteolytic		1	1	4		33
Mixed			1	2		33
Osteoblastic			3	1		75
Unknown				1		0
Total		1	5	8		43

性病変が存在するといわれていることから説明がつかいも知れない¹⁸⁻²⁰⁾。本試験より、欧米でよく報告されている Cl_2 MDP に比べて EHDP の効果はやや弱いような印象を受けたが、これは両 diphosphonates の体内吸収の問題も関係しているかもしれない。

次に EHDP による臨床検査項目の変化をみてみよう。

酸ホスファターゼは前立腺癌の造骨性病変症例にのみ測定され、4週以降やや増加する傾向が示されたが、有意な変化とはいえなかった。一方、アルカリフォスファターゼについては溶骨性病変症例で変化がみられ、前値より4週で増加し、8週以降、逆に減少した。本来、骨ではアルカリフォスファターゼは骨芽細胞の活性を反映するとされ、この一過性の増加はEHDPによる溶骨性病変部の治癒過程を反映しているのかもしれない。同時に血清Caは4~8週に減少し8週以降には前値をうわまわって増加している。このことを考え合せると、EHDP投与後4週の初期には骨吸収の阻害のみがおこって骨形成はそのまま進んでいるか変化がない(uncoupling)。8週以降後期には骨吸収と骨形成の両方が行っている(cou-

pling)と考えることはできないだろうか。

尿中ハイドロキシプロリンについては4週以降に造骨性病変よりも溶骨性病変に若干の減少傾向が示され、さらに混合性病変に減少が著明であった。この尿中ハイドロキシプロリンの増加は破骨細胞による骨吸収が亢進していることを示しており、前立腺癌の骨転移の診断にも、また、治療効果を追うにも有用とされている²¹⁻²⁷⁾。したがって、EHDP投与による尿中排泄の減少は骨吸収の抑制を反映しているものと考えられる。しかし、この減少は溶骨性病変に著明でなく、なぜ混合型病変に著明に表れたのか、また、前立腺癌症例の造骨性病変における尿中ハイドロキシプロリンには変化がなかったのはなぜか、疑問が残るところである。遊離型ハイドロキシプロリンにはほとんど変化がみられなかったが、尿中では95%近くのハイドロキシプロリンは蛋白と結合しており、遊離型はわずかでることによるのであろう。

以上のごとく、自他覚的臨床症状の上からは前立腺癌の造骨性病変にEHDPの効果が比較的好くみられたが、臨床検査項目の上からは溶骨性ないし混合性病変にその効果が表れたといえる。この効果出現の差異

については、先にも述べたように、骨X線上、造骨性病変と診断される前立腺癌の骨病変には溶骨性病変もどこかに含まれているといわれることが¹⁸⁻²⁰⁾その説明になるかも知れない。

血清Pは経時的に増加した。BUNや血清クレアチニン値には変化がなかったので腎機能低下によるとは考えにくく、同時に尿中P排泄が減少傾向にあることから考えると腎尿細管におけるP再吸収の亢進が推測される。事実、骨Paget病患者にEHDPを投与すると血中Pレベルの上昇が観察されている²⁸⁻²⁹⁾。しかし、ラットにEHDPを投与すると逆にリン酸利尿がみられることも報告されている³⁰⁻³¹⁾。この差異はBonjourら³⁰⁾(1975)のいうごとく、ラットでの投与量がヒトの15倍という大量に相当しているかもしれない。

このように臨床症状の改善の点ではもうひとつの足りない成績といわねばならないが、血清ならびに尿中の骨代謝マーカーはEHDP投与により変化しているので、さらに症例を重ねて検討するとともに、骨転移巣に対してのみならず、悪性腫瘍に伴う高Ca血症に対してもdiphosphonatesの効果を検討すべきであろう。

ま と め

泌尿器科領域の骨転移を有する悪性腫瘍(腎癌、腎盂癌、膀胱癌、前立腺癌)を対象にして、EHDP 1日4錠(800mg)を投与し、骨痛、骨病変、PSに対して効果を検討した。

1. 骨痛については前立腺癌の造骨性病変症例に対して有用であった。
2. 骨病変については前立腺癌の造骨性病変症例に対してやや改善所見がみられた。
3. PSに対しては影響がなかった。
4. 血清アルカリフォスファターゼ、血清Ca、尿中ハイドロキシプロリンの変化から、EHDPにより4週までの初期には溶骨性病変の進行が阻害され、骨形成はそのまま進むか変化なく、8週以降12週では溶骨性と造骨性の両変化が進んできていることが推定された。
5. 副作用については胃腸症状が少数例にみられたが投与を中止するに至った症例はなかった。
6. 本剤は前立腺癌の造骨性病変症例に対して使用できるとの印象をもったが、今後他のdiphosphonatesも含めて悪性腫瘍に伴う高Ca血症の治療にも広く応用されることが期待される。

稿を終えるにあたり、骨X線ならびに骨シンチグラムの読影に際して貴重かつ有益な助言をいただいた三重大学医学部整形外科教授荻原義郎先生、京都大学医学部放射線核医学科講師山本逸雄先生に深謝する。

文 献

- 1) Fleisch H: Chemistry and mechanisms of action of bisphosphonates. In: Garattini S, ed. Bone resorption, metastasis and diphosphonates, p. 33-40, Raven Press, New York 1985
- 2) Jung A, Bornand J, Mermillod B, Edouard C and Meunier PJ: Inhibition by diphosphonates of bone resorption induced by the Walker tumor of the rat. *Cancer Res.* **44**: 3007-3011, 1984
- 3) Guaitani A, Polentarutti N, Filippeschi S, Marmonti L, Corti F, Italia C, Coccioli G, Donelli MG, Mantovani A and Garrattini S: Effects of disodium etidronate in murine tumor models. *Eur J Cancer Clin Oncol* **20**: 685-693, 1984
- 4) Pollard M and Luckert PH: Effects of dichloromethylene diphosphonate on the osteolytic and osteoplastic effects of rat prostate adenocarcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* **75**: 949-954, 1985
- 5) Pollard M and Luckert PH: The beneficial effects of diphosphonate and piroxicam on the osteolytic and metastatic spread of rat prostate carcinoma cells. *Prostate* **8**: 81-86, 1986
- 6) 小山善文, 齊藤達雄: がん化学療法の臨床効果判定基準. 厚生省がん研究助成金による報告. 東京, 1980
- 7) Kivirikko KI, Laitinen O and Prockop DJ: Modification of a specific assay for hydroxyproline in urine. *Analyt Biochem* **19**: 249-255, 1967
- 8) Reitma PH, Teitelbaum SL, Bijvoet OLM and Kahn AJ: Differential action of the bisphosphonates (3-amino-1-hydroxy propylidene)-1, 1-bisphosphonate (APD) and disodium dichloromethylidene bisphosphonate (Cl₂ MDP) on rat macrophage mediated bone resorption in vitro. *J Clin Invest* **70**: 927-933, 1982
- 9) Siris EH, Hyman G and Canfield RE: Effects of dichloromethylene diphosphonate in women with breast carcinoma metastatic to the skeleton. *Am J Med* **74**: 401-406, 1983
- 10) Elomaa I, Blomquist C, Grohn P, Porkka L, Kairanto AL, Selander K, Lamberg-Allardt C and Holmstrom T: Long-term controlled trial with diphosphonate in patients with osteolytic bone metastases. *Lan-*

- cet I: 146-148, 1983
- 11) Elomaa I, Blomquist C, Pokka L, Holmstrom T, Taube T, Lamberg-Allardt C and Borgstrom GH: Diphosphonates for osteolytic metastases. *Lancet* I: 1155-1156, 1985
 - 12) Adami S, Salfagno G, Guarrera G, Bianchi G, Dorizzi R, Rosini S, Mobilio G and Lo Cascio V: Dichloromethylenediphosphonate in patients with prostatic carcinoma metastatic to the skeleton. *J Urol* 134: 1152-1154, 1985
 - 13) Gennari C, Francini G, Gonnelli S and Bizzazzi S: Treatment of bone metastases with antiresorptive drugs. In: Garattini S, ed. Bone resorption, metastasis and diphosphonates. pp. 127-136, Raven Press, New York, 1985
 - 14) Percival RC, Watson ME, Williams JL and Kanis JA: Carcinoma of the prostate: remission of paraparesis with inhibitors of bone resorption. *Postgrad Med J* 61: 551-553, 1985
 - 15) Schnur W: Etidronate for relief of metastatic bone pain. *Med J Aust* 70-2(1): 15, 1983
 - 16) Scher H, Bockman RR and Yagoda A: Memorial Hospital IRB Protocol. 82-54, 1982
 - 17) Urwin GH, Percival RC, Watson ME et al: Bone turnover in disseminated carcinoma of the prostate and therapy with etidronate (EHDP) (abstr). In: Proceedings of the 18th European Symposium on Calcified Tissues, p. 103, 1984
 - 18) Galasko C: The pathological basis for skeletal scintigraphy. *J Bone Joint Surg* 57B: 353-359, 1975
 - 19) Vaughn J: Mechanisms of osteoblastic response to tumor. In: Bone metastases: monitoring and treatment. Stoll BA, Parbhoo S eds, p. 59-67, Raven Press, New York, 1983
 - 20) Frisch B, Barti R, Mahl G and Burkhardt R: Scope and value of bone marrow biopsies in metastatic cancer. *Cancer Invasion Metastases* 4 (suppl 1): 12-30, 1984
 - 21) Bishop M and Fellows G: Urinary hydroxyproline excretion—a marker of bone metastases in prostatic carcinoma. *Brit J Urol* 49: 711-718, 1977
 - 22) Rinsho K and Aoyagi K: Urinary hydroxyproline excretion as a marker of bone metastases in prostatic cancer. *Tohoku J. Exp Med* 137: 461-470, 1982
 - 23) Mundy A: Urinary hydroxyproline excretion in carcinoma of the prostate. A comparison of 4 different modes of assessment and its role as a marker. *Brit J. Urol* 51: 570-574, 1979
 - 24) Moopan M, Wax S, Kim H, Wang JC and Tobin MS: Urinary hydroxyproline excretion as a marker of osseous metastasis in carcinoma of the prostate. *J Urol* 123: 694-698, 1980
 - 25) Moopan U, Kim H, Wang J, Tobin M and Wax S: Use of urinary hydroxyproline excretion as a tumor marker in diagnosis and follow-up of prostate cancer. *Prostate* 4: 397-404, 1983
 - 26) Hopkins S, Palmieri G, Niell H, Moinuddin M and Soloway MS: Total and nondialyzable hydroxyproline excretion in stage D prostate cancer. *Cancer* 53: 117-121, 1984
 - 27) Hopkins S, Nissenkorn I, Palmieri G, Ikard M, Moinuddin M and Soloway MS: Serial spot hydroxyproline/creatinine ratios in metastatic prostatic cancer. *J Urol* 129: 319-323, 1983
 - 28) Recker RR, Hasting GS, Lau JR and Saville PD: The hyperphosphatemic effect of disodium ethan-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate (EHDP): renal handling of phosphorus and the renal response to parathyroid hormone. *J Lab Clin Med* 81: 253-266, 1973
 - 29) Walton RJ, Russell RGG and Smith R: Change in the renal and extrarenal handling of phosphate induced by disodium etidronate (EHDP) in man. *Clin Sci Mol Med* 49: 45-56, 1975
 - 30) Bonjour JP, Troehler U, Preston C and Fleisch H: Parathyroid hormone and renal handling of Pi: effect of dietary Pi and diphosphonates. *Am J Physiol* 234: F497-F505, 1978
 - 31) 川村寿一, 野々村光生, 岡田裕作, 吉田 修, 高島真知子, 糸川嘉則: ラット腎結石形成に及ぼす Etidronate Disodium (EHDP) の効果. 泌尿紀要 31: 749-761, 1985

(1987年10月19日迅速掲載受付)