

座談会記録

前立腺癌における ゾレドロン酸の役割と展望 —臨床的有効性の最大化に向けて—

司会

川上 理 先生

東京医科歯科大学大学院 泌尿器科学

出席者(以下五十音順)

佐藤 威文 先生

北里大学医学部 泌尿器科学

深貝 隆志 先生

昭和大学医学部 泌尿器科学教室

米納 浩幸 先生

東京医科大学 泌尿器科

佐藤 威文 先生

川上 理 先生

米納 浩幸 先生

深貝 隆志 先生

開催:2007年7月18日(水)

会場:センチュリーハイアット東京

前立腺癌では骨転移発生後の生存期間が長く、その間に出現する疼痛や骨折などの骨関連事象(SRE)はQOLの著しい低下を招くため、骨転移治療は重要と捉えられています。また骨転移の他にも、前立腺癌ではホルモン療法による骨量減少が問題となりつつあり、前立腺癌と骨をとりまく環境はさまざまな形で密接な関係を持っています。

今回は東京医科歯科大学の川上先生、北里大学の佐藤先生、昭和大学の深貝先生、東京医科大学の米納先生にお集まり戴き、2006年4月に固形癌骨転移による骨病変の治療薬として使用可能となったゾレドロン酸の臨床上の位置付け、基礎研究や臨床試験から見た展望、および最大の効果を得るために適切な投与法などについてご討議戴きました。

前立腺癌におけるゾレドロン酸の役割と展望 —臨床的有効性の最大化に向けて—

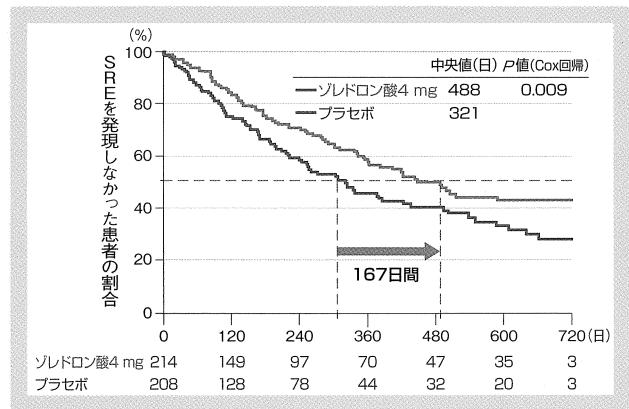
川上 本日は、前立腺癌骨転移の治療薬であるゾレドロン酸について、前立腺癌の骨転移治療に関するエビデンスとそれに基づく臨床上の位置付け、また基礎研究も含めた今後の展望および実際の処方例などをお話し戴き、前立腺癌治療における骨転移治療の展望および課題について討議したいと思います。

ゾレドロン酸のエビデンス： 生命予後に影響するSREを予防

川上 039試験¹⁾は、骨転移を有するホルモン抵抗性前立腺癌(HRPC)患者を対象に、ゾレドロン酸4 mgを3週ごとに投与した群とプラセボ群における効果を比較検討した試験です。この試験では、ゾレドロン酸群における骨関連症例(SRE)経験症例の割合が有意に減少し(38% vs 49%, $P<0.05$)、最初のSRE発現までの期間(中央値)もプラセボ群に比べ、ゾレドロン酸群で有意に延長しました(図1)。また、試験登録時の無骨痛群では有骨痛群に比べ、ゾレドロン酸投与によるSRE減少効果が大きく、早期投与開始の有用性が示唆される結果でした(図2)。さらに、ゾレドロン酸投与による疼痛軽減効果も示されており、039試験は、HRPCの骨転移に対するゾレドロン酸治療のエビデンスとなっています。

佐藤 最近、海外ではSREの生命予後に与える影響が特に話題となっています。前立腺癌における骨折は生存率に強く相関することが報告されており²⁾、腫瘍コントロールだけではなく、SREの積極的予防が重要といえます。

図1. 039試験：最初のSRE発現までの期間¹⁾



海外では一歩進んだ ゾレドロン酸の位置付け

川上 ゾレドロン酸のエビデンスについて簡単にお話ししましたが、実際、前立腺癌のガイドラインでは、骨転移治療におけるゾレドロン酸の位置付けはどのようにになっているのでしょうか。

深貝 ビスホスホネート(BP)の位置付けを含めた本邦の前立腺癌診療ガイドライン³⁾は2006年に刊行されました。残念ながらその時点ではまだゾレドロン酸の保険適応がなく、推奨に至りませんでした。日本より承認の早かった海外では、ガイドラインに骨転移治療におけるゾレドロン酸に関する勧告がされています。

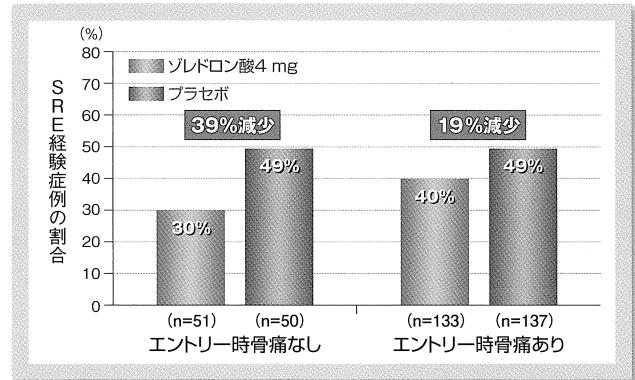
NCCNガイドライン

深貝 2007年のNCCNによるガイドライン⁴⁾では、前立腺癌骨転移は造骨性病変を認めることが多いが、骨代謝回転が異常となる病態では溶骨がきわめて重要なため、造骨性転移の治療において、破骨細胞阻害を介した骨吸収抑制が重要な要素であると記されており、特にゾレドロン酸についてはSaadらによるエビデンスが示され⁵⁾、「これらの効果は臨床的に重要であり、ゾレドロン酸は骨転移を有する前立腺癌に対し新たな治療戦略をもたらした」と記載されています。

BAUSガイドライン

深貝 また、BAUSによるガイドライン⁶⁾では、ゾレドロン酸は、HRPCにおけるSREリスクの減少ないし遅延が証明され、前

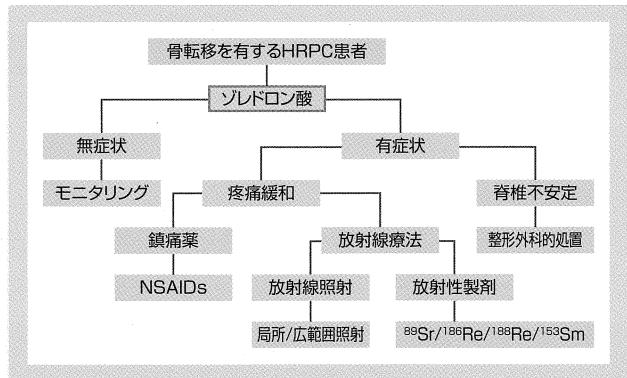
図2. 039試験：SRE発現症例の割合
(投与開始前の骨痛の有無による層別)¹⁾





川上 理先生

図3. British Association of Urological Surgeons のガイドライン(2005年版)⁶⁾



立腺癌骨転移の骨病変に対し使用が認められている唯一のBPであり、無症候性転移性前立腺癌患者におけるSREの予防効果があることから、早期治療が有用であると記載されています。また骨転移を有するHRPC患者に対しては、症状の有無に関わらず、治療の根幹としてゾレドロン酸の使用を推奨するアルゴリズムが示されています(図3)。

第3回International Consultation on Prostate Cancerにおけるゾレドロン酸の治療指針

深貝 ゾレドロン酸に関するガイドラインでは、第3回 International Consultation on Prostate Cancerにおけるゾレドロン酸の治療指針⁷⁾(表1)も良く知られています。この指針では、骨スキャン陽性でホルモン抵抗性患者への投与が最も推奨されるとしていますが、骨スキャン陽性でホルモン感受性がある場合でも、ゾレドロン酸の使用を強く考慮すべきであると勧告しています。また、骨スキャン陰性でホルモン抵抗性の患者に対しては、転移が出現する可能性が高いとして、「担当医の判断により投与。厳重にモニタリングする」という位置付けになっています。骨スキャン陰性例に対する治療では未だ明確なエビデンスがありませんが、後に骨転移が発生する場合も多いため、投与の意義が考えられます。それらの患者に対し、今後のゾレドロン酸投与の意義およびエビデンスの早い確立を期待したいと思います。

EAUガイドライン

深貝 さらにEAUのガイドライン⁸⁾でも、内容は前述のガイ

表1. 第3回International Consultation on Prostate Cancerにおけるゾレドロン酸の治療指針⁷⁾

患者の病態	静注ビスホスホネートの適用(ゾレドロン酸)
骨スキャン陰性 ホルモン感受性患者*	なし
骨スキャン陰性 ホルモン抵抗性患者*	医師の判断で使用。 患者をきちんとモニタリングする。
骨スキャン陽性 ホルモン感受性患者	使用することを強く考慮すべき。
骨スキャン陽性 ホルモン抵抗性患者	あり

*印：骨量減少のある患者は、ビスホスホネート(ゾレドロン酸)の投与を考慮する

ドラインと同様、「BP(主にゾレドロン酸に関する報告)は骨転移を有する患者に対し、骨合併症予防を目的として投与する(推奨グレードA)」と記されています。

川上 ゾレドロン酸は日本でも2006年から固形癌骨転移による骨病変への使用が可能になりましたし、乳癌診療ガイドライン⁹⁾でも「推奨グレードA:BPは乳癌骨転移において骨合併症の頻度を減らし、その発症も遅らせる」とされていますので、これらの動向を反映した前立腺癌診療ガイドラインの改訂が待たれます。

アンドロゲン除去療法による骨量減少と経口BP

川上 前立腺癌の骨に対する影響で、骨転移以外に考慮すべきことに、アンドロゲン除去療法(ADT)による骨量減少(CTIBL)があります。

佐藤 ADTでは腫瘍コントロールと骨量減少のバランスがとれていないという問題があり、泌尿器科医はこの部分に積極的に介入する必要があると思います。前立腺癌は高齢男性に好発しますので、加齢に加え、長期ADTにより骨量減少が起こり、脆弱性骨折リスクが増大します。

ADTにおいて骨量減少がいつから生じるのかが問題ですが、骨量減少が治療開始後の急性期から生じると仮定した場合、ADT開始時からの経口BP投与により同病態を抑制・改善できるかが問題となります。そこで、ADTを開始したホルモン療法未使用の前立腺癌症例を、経口BP投与群と非

前立腺癌におけるゾレドロン酸の役割と展望 —臨床的有効性の最大化に向けて—

図4. アンドロゲン除去療法後の骨密度変化(DXA法)

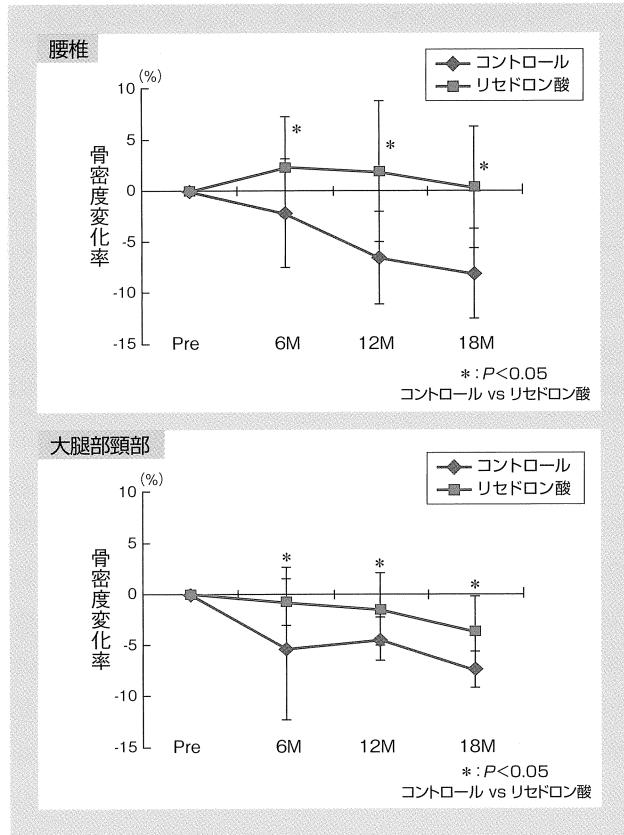
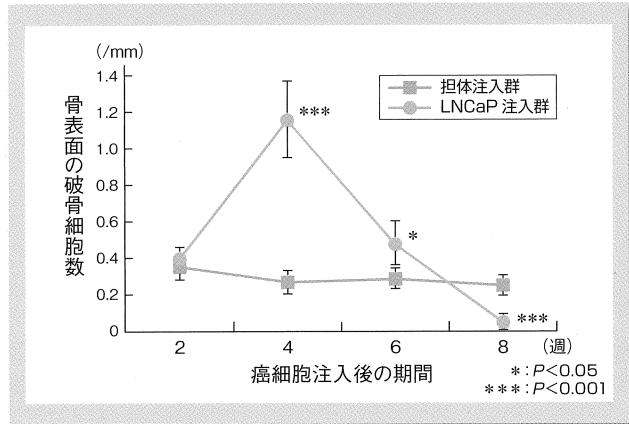
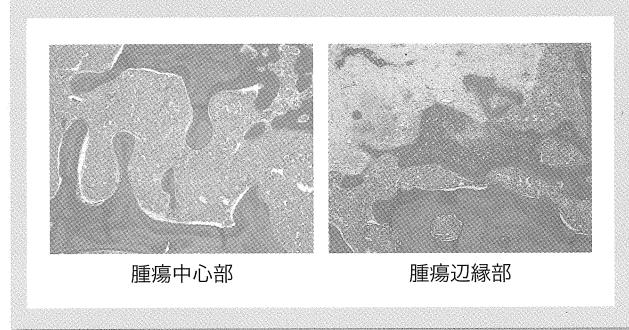
図5. 骨転移巣における破骨細胞数の推移¹³⁾

図6. 前立腺癌剖検例の骨転移像



投与群に分け、骨密度および尿中NTx値を比較しました。その結果、非投与群ではADT開始後6ヵ月で既に骨量減少が始まり、1年時には腰椎骨密度が5%以上低下していました。BP併用によりNTx値の改善ならびに腰椎骨量の減少抑制は可能でしたが、大腿骨頸部の骨量は、BP投与群でも急性期から徐々に減少し、食い止めることはできませんでした(図4)。

深貝 私の施設でも佐藤先生と同様の検討を行いましたが、やはり経口BPですとNTx値を横ばいにするのが精一杯でした。

佐藤 経口BPの長期投与は吸收率の問題や、逆流性食道炎などによるコンプライアンスの低下などがありますので、静注BPの利点が考えられます。

基礎研究から見た 前立腺癌骨転移の治療戦略

川上 骨転移治療薬としてのエビデンスを有するゾレドロン酸ですが、基礎研究から骨転移に対する作用がさらに明確

になると思います。基礎データに基づく治療方針について米納先生にお話し戴きます。

米納 前立腺癌では、骨転移を来しても生存期間中央値は40ヵ月と長く¹⁰⁾、その間の転移巣による疼痛やSREなどが大きな問題となります。また骨転移巣が広いほど予後が悪化するため¹¹⁾、骨転移の治療は重要です。

破骨細胞は骨内腫瘍先進部に重要な関わりを持つ

米納 前立腺癌骨転移でも骨吸収マーカーであるNTxは高値を示し¹²⁾、造骨性転移においても破骨細胞は何らかの重要な役割を担っていると考えられます。ヒトの肋骨を皮下に移植したマウスモデルでは、骨転移初期の腫瘍塊は、急激に増殖した破骨細胞の放出する成長因子により成長しますが、腫瘍の増殖が自律的に維持できるようになると、破骨細胞は減少することがわかりました¹³⁾(図5)。

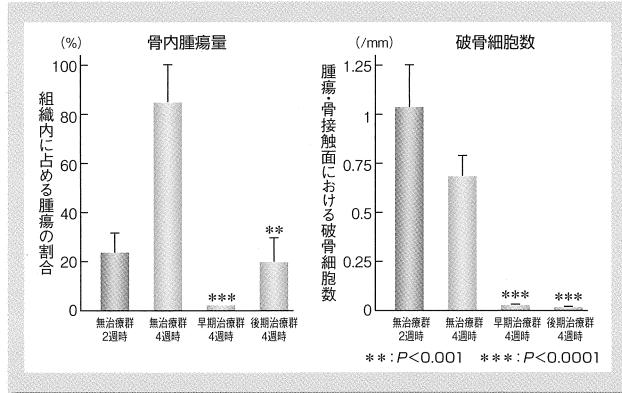
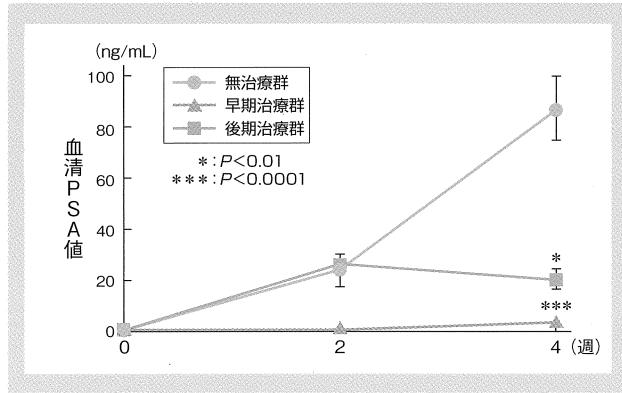
剖検例の骨転移像を見ますと、腫瘍中心部では著明な骨形成を来し、腫瘍が骨組織に接する辺縁部(腫瘍先進部)では、



佐藤 威文 先生



深貝 隆志 先生

図7. 皮下注BPの効果:組織形態計測¹⁴⁾図8. 皮下注BPの効果:LNCaP担癌マウスのPSA値変動¹⁴⁾

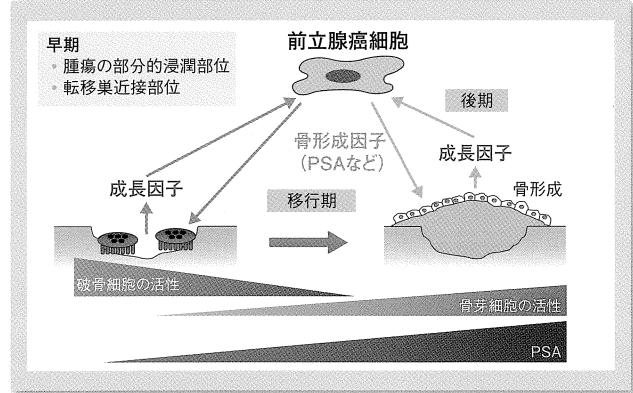
骨吸収と骨形成が混在していました(図6)。このことから、破骨細胞は腫瘍先進部に重要な関わりを持っていると考えられます。

BP単独で腫瘍量が減少

米納 破骨細胞の抑制による骨転移抑制を検証するため、マウスの皮下に移植したヒト肋骨に直接癌細胞(LNCaP)を注入し、その直後から2週間BP(ミノドロン酸)を皮下投与する群(早期治療群)と、癌細胞注入の2週後から2週間BPを投与する群(後期治療群)、および無治療群に分け、骨転移形成の抑制効果、および完成した造骨性転移巣の進展抑制効果を組織形態計測により検討しました¹⁴⁾。早期治療群は微小転移、後期治療群は臨床で見られる骨転移を想定しています。

その結果、無治療群では急速に腫瘍塊が骨髄腔内を満たしますが、早期治療群では腫瘍量の増加は著明に抑制され、後期治療群でも若干の腫瘍量の減少が見られました(図7)。

図9. 骨転移巣における前立腺癌細胞と骨細胞の相互作用



本実験では他の治療は行っておらず、この腫瘍量減少はBP単独の効果と考えられます。

PSAは無治療群で4週時に爆発的に増加しているのに対し、早期治療群では検出閾値付近で推移しました。また後期治療群でも治療開始後に若干のPSA値の低下がBP単独投与で見られました(図8)。

この研究から、BPは早く投与した方が骨転移の進展を強く抑制することがわかり、時期を考慮したBPの投与は前立腺癌の有効な治療であると考えられます。ゾレドロン酸は、今回実験に使用したBPと同じ力価を有していますので、本研究と同等の効果が期待できます。

前立腺癌骨転移の機序と基礎データに基づく治療方針

米納 前立腺癌骨転移の早期では、癌細胞が破骨細胞を誘導し、破骨細胞から放出される成長因子により癌細胞が増殖します。腫瘍浸潤部では、癌細胞が破骨細胞との相互作用を保ち生存しており、BPにより破骨細胞が誘導する成長因子を阻害することで、腫瘍の進展抑制が可能と考えられます。しかし、その後癌細胞は移行期を経て骨形成因子を放出し、骨芽細胞との共働環境を形成する後期のトライアングルにシフトします。骨形成が完成した中心部では、癌細胞は骨芽細胞との連携により生存しており、破骨細胞との相互作用よりも、パラクラインもしくはオートクラインで生存する経路の割合が大きいため、BPによる破骨細胞抑制のみでは不十分と思われます。中心部は、抗癌剤や成長因子を標的とした分子標的治療薬などを併用することでコントロールできるのではないかと考えています(図9)。

前立腺癌におけるゾレドロン酸の役割と展望

—臨床的有效性の最大化に向けて—

現在の基礎データからの解釈では、骨転移がある症例にはゾレドロン酸をできるだけ早期に使った方が有効と考えます。また、骨シンチ所見が陰性でも、将来的に骨転移が起こりやすいHRPC症例では、ゾレドロン酸が癌細胞の骨への定着を防ぐことによる治療効果が得られるのではないかと感じています。現在当科では、骨転移が発見された時点で早期に投与しています。

佐藤 骨転移が発生した瞬間から、いかに積極的に投与を開始して骨転移を抑えるかが重要だと思われます。今後、早期投与による腫瘍抑制効果の臨床的な解明が期待されます。

症例報告

ここでは癌骨転移に対し実際にゾレドロン酸を投与した症例をご紹介します。これは島根医大からの症例報告で、2007年のInternational Journal of Urology誌に掲載されています。

症例

66歳男性

主訴：腰痛

初期PSA: 20 ng/mL

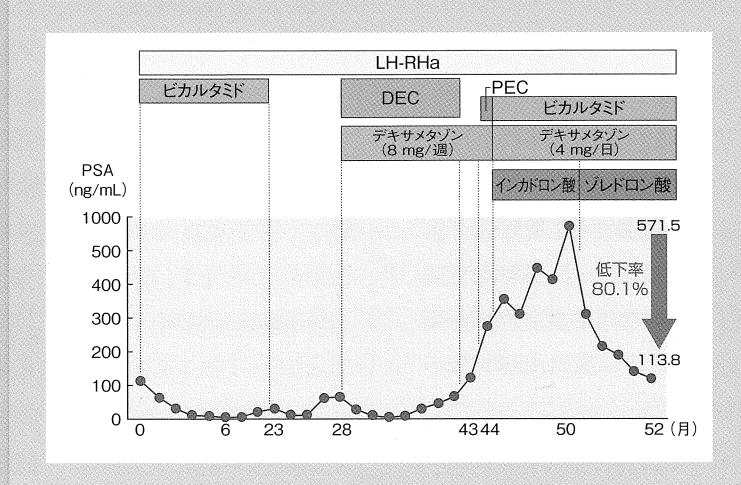
病期: cT3b pNO M1b

Gleason score: 4+5=9

川上 タキサン^{注1)}、エストラムスチン、カルボプラチ^{注2)}ンおよびデキサメタゾンに抵抗性となった多発性骨転移を有する進行前立腺癌症例に対し、ゾレドロン酸の投与により571.5 ng/mL以上あったPSAが113.8 ng/mLにまで

低下し、また原発巣、骨転移巣、リンパ節転移がいずれも縮小し、さらに骨代謝マーカーによる客観的な効果も認められた症例が報告されています¹⁵⁾(図10)。

深貝 私どもの施設でも、エストラムスチンとデキサメタゾンの投与後HRPCとなった骨転移を有する患者にゾレドロン酸を投与したところ、疼痛を抑えることができ、上昇を続けていたPSAも上昇を止め、40 ng/mL前後で推移した例を経験しました。その患者は他の患者より早期にゾレドロン酸投与を開始していたため、投与開始時期と効果の関連が示唆されます。

図10. 治療経過と血清PSAの変化¹⁵⁾

注1. 注2: 2007年10月現在、前立腺癌および前立腺癌の骨転移への使用は承認適応外



米納 浩幸 先生

骨転移治療におけるゾレドロン酸の最適な投与時期、投与間隔の確立が課題

川上 基礎データからもできるだけ早い投与開始の有効性が示唆されていますが、前立腺癌は経過の長い方が多いため、長期投与が予想されます。どの時点からの投与開始が最も適切なのでしょう。

深貝 私どもの施設では、stage D2患者の5年生存率は約45%と高く、多くの方が5年以上の経過となっていますので、個々の骨転移症例で、ゾレドロン酸の適応について考える必要があると思います。

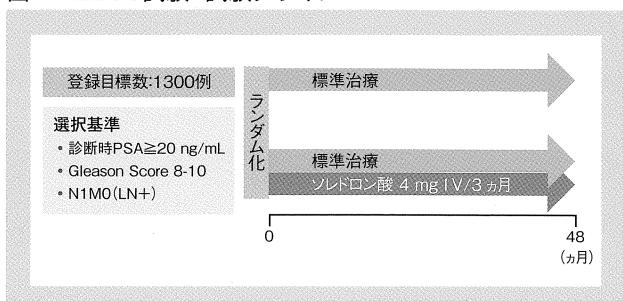
佐藤 ゾレドロン酸の投与開始時期に関する答えが期待できる臨床試験として、ZEUS試験¹⁶⁾がヨーロッパで進行中です。この試験はハイリスクと考えられる患者を対象に、ゾレドロン酸の骨転移予防効果および延命効果を検討する試験で、試験登録は2007年に終了し、中間解析は2009年、最終解析は2011年に報告される予定となっています(図11)。

川上 ZEUS試験により骨転移の予防効果が明らかになると、投与開始に最適な時期もさらに早まるかもしれません。また、長期経過の場合はコンプライアンスや医療費の問題もあり、投与時期だけではなく、投与間隔も検討すべき点だと思いますが、どうお考えですか。

深貝 私はゾレドロン酸を長期に使用する際、経済性と有害事象を考慮します。投与間隔についても骨転移の状態をモニターし、個々の患者に最適な投与間隔を検討する必要があるのでないでしょうか。

川上 骨転移の状態を判断される際、何を指標にしておられますか。

図11. ZEUS試験: 試験デザイン¹⁶⁾



米納 骨シンチは3ヵ月前の骨の状態を表していますので、今現在の状態を表すPSAや、骨吸収マーカーのNTxもしくはICTPを使用しています。

川上 ALPが利用できれば一般的な生化学検査でチェックでき、モニターしやすいと思うのですが。

米納 私はBAPを測定していましたが、あまりダイナミックに変動しません。やはり治療に反応するのは骨吸収マーカーの方ですので、主に骨吸収マーカーの方をモニターしています。

川上 どのような投与間隔が適切かは、皆さんご指摘されたように、一律に決定するのではなく、マーカーを用いたSREのリスク評価により個々の患者に合った投与間隔を判断するのがよいと思われますが、どのような症例にどの間隔で、というエビデンスはまだ確立しておらず、今後の検討が必要だと思います。また、骨転移の状態を把握するため、PSAのようなモニターしやすく、感度および特異度の高いマーカーの確立も望まれます。

佐藤 また、実際にゾレドロン酸を使い続ける場合、低Ca血症には注意が必要です。先程の039試験でも全例にCa製剤とビタミンDの投与が行われており、NCCNのガイドラインでもCaの投与が推奨されています。血清Caが低下しますと二次的にPTHが上昇し、破骨細胞が活性化されて骨吸収を促進してしまいますので、血清Caレベルの維持も重要なと考えます。

深貝 いずれにしても、個々の患者に最適なゾレドロン酸の投与時期、投与間隔を明らかにする日本独自のエビデンスの構築が必要ですね。日本人のSREの頻度は欧米人ほど多いかは疑問で、転倒や骨折の頻度も欧米人と日本人では異なると言われていますので、日本独自のプロスペクティブな研究をして基準を作っていく必要があります。

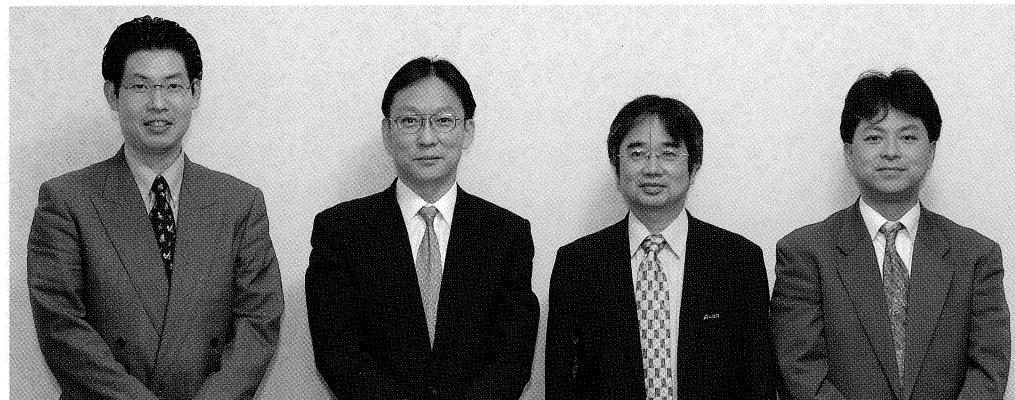
米納 やはり日本人のデータは必要になってくるでしょう。多施設で、日本独自のデータを集積し、よりよい使い方を見つけていくことが重要だと思います。

**前立腺癌におけるゾレドロン酸の役割と展望
—臨床的有効性の最大化に向けて—**

まとめ

川上 SREはQOLや生命予後に影響を及ぼすことが示されています。SREの積極的な予防のため、日本人におけるゾレドロン酸の最適使用の検討は重要と思われますので、今後は日本におけるデータおよびエビデンスの構築が望されます。

今回は前立腺癌について討議しましたが、我々泌尿器科医は腎癌や膀胱癌など溶骨性骨転移を来す癌腫の診療にも携わっており、それらの癌腫の骨転移も含め、ゾレドロン酸から得られる様々な情報を今後の臨床に生かしていきやすい立場にあるのではないでしょうか。本日はありがとうございました。



References

1. Saad F, et al. J Natl Cancer Inst. 2004; 96: 879-882.
2. Oefelein MG, et al. J Urol. 2002; 168: 1005-1007.
3. 日本泌尿器科学会編. 前立腺診療ガイドライン 2006年版. 東京: 金原出版; 2006.
4. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Version 2; 2007.
5. Saad F, et al. J Natl Cancer Inst. 2002; 94: 1458-1468.
6. The British Association of Urological Surgeons. Systemic Management of Metastatic Bone Disease, Guidelines on Treatment; 2005.
7. Carroll PR, et al. Management of disseminated prostate cancer. In: Denis L, et al., eds. Prostate Cancer. Paris: Health Publications; 2003: 249-284.
8. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer, update; 2007.
9. 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン 2007年版. 東京: 金原出版; 2007.
10. Coleman RE, et al. Cancer. 1997; 80 (8 Suppl): 1686-1690.
11. Noguchi M, et al. Br J Cancer. 2003; 88: 195-201.
12. Lipton A, et al. Semin Oncol. 2001; 28 (4 Suppl 11): S54-59.
13. Yonou H, et al. Prostate. 2004; 58: 406-413.
14. Yonou H, et al. Prostate. 2007; 67: 999-1009.
15. Kikuno N, et al. Int'l J Urol. 2007; 14: 82-84.
16. Wirth M. Proc Prostate Cancer Symposium (ASCO) 2007, abstr274.