



Title	乳癌における骨マネジメント：骨修飾薬を中心として
Author(s)	田口, 哲也
Citation	癌と人. 2015, 42, p. 27-32
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/51086
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

乳癌における骨マネジメント：骨修飾薬を中心として

田口 哲也*

はじめに

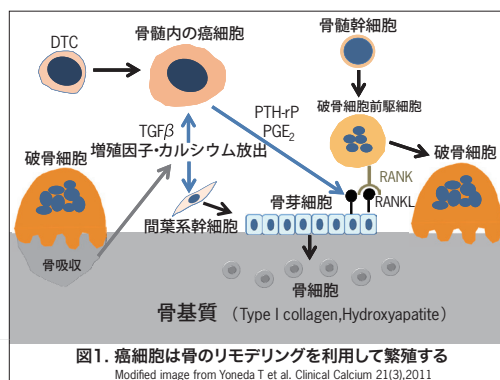
骨転移は乳癌の遠隔転移部位としてはもっとも多く、他の癌との比較でも最多である。乳癌骨転移患者の平均余命はこれまで約2年と言われてきたが、転移が骨にしか認められない場合は数年以上の長期生存も期待される¹⁾。しかし、骨転移には骨痛や骨折にともなう運動障害が Quality of Life (QOL) を著しく低下させ、治療は単に乳癌に対する抗腫瘍性だけでは不十分となり、長期に渡って患者を苦しめることもある。しかも、病的骨折を伴う乳癌骨転移症例ではそうでない症例に比べて死亡リスクが増大する²⁾。このような状況の中、骨痛の評価を客観的に行うことが困難であるため、骨関連事象 (skeletal-related events: SREs) が定義され、治療効果判定のための評価項目 (endpoint) とすることにより、骨に直接作用する骨修飾薬 (bone modifying agent: BMA) の開発が行われてきた。

本稿では乳癌患者における骨転移、骨粗鬆症に対するマネジメントについて BMA の話題を中心に概説する。

1. 骨のリモデリングと骨転移

通常の骨代謝においては、破骨細胞により骨吸収がおこると骨基質からさまざまな増殖因子が放出される。それら増殖因子の刺激を受けた間葉系幹細胞から骨芽細胞が生まれる。骨芽細胞は骨基質を産生し、自ら分泌した骨基質に埋まって骨細胞となり骨を再形成する (リモデリング: remodeling of the bone)。骨基質としてはじめには接着支持物質である I 型コラーゲンが分泌され、これにハイドロキシアパタイトが沈着して骨組織を形成していく。骨芽細胞の細

胞膜上には receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) というサイトカインが発現し、主としてその遊離型 RANKL が骨髄由来幹細胞から分化し始めた破骨細胞前駆細胞上の RANK に結合すると、破骨細胞の分化成熟が進み、骨吸収へと繋がっていく (図 1)³⁾。ま



た、骨芽細胞にはホルモンレセプターが存在し、エストロゲンの刺激により骨芽細胞が活性化するとされ、閉経後女性の骨密度低下の原因のひとつがそこにあると考えられている。

血中を移動して骨髄内にやってきた癌細胞 (disseminating tumor cell: DTC) は、破骨細胞が吸収した骨基質にある増殖因子などの刺激を受け、parathyroid hormone-related protein (PTHrP) やプロスタグランジン E2などを放出して骨芽細胞を直接刺激し RANKL の発現を促す (図 1)³⁾。

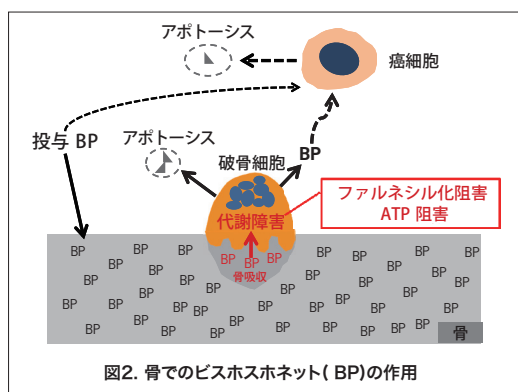
つまり、骨髄にやってきた癌細胞は骨代謝の輪の中に入り込み、巧みに骨吸収を促進させて、“宝庫”である骨基質から栄養を吸い上げて転移巣を形成して行くのである。このように骨のリモデリング (骨回転) を巧みに利用した増殖、進展機序が明らかにされつつある。

* 京都府立医科大学教授 (内分泌・乳腺外科学)

2. 骨修飾薬

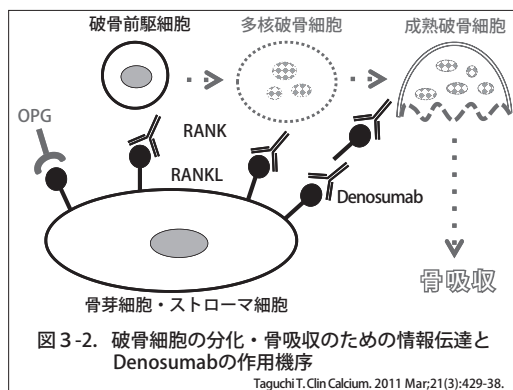
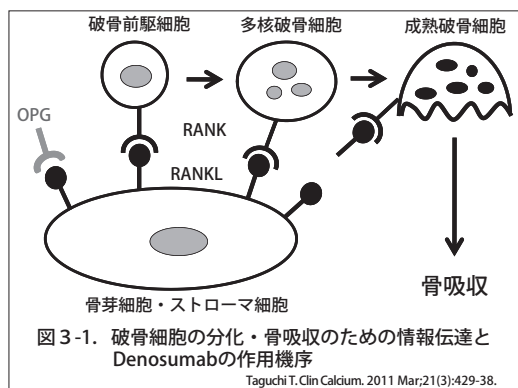
骨組織においては、絶えず骨基質の吸収と形成のリモデリングが行われているが、これをコントロールする薬剤が骨修飾薬（BMA）である。現在、乳癌治療に関係する BMA には Bisphosphonate (BP) と Denosumab (Dmab) があり、利用されている。

BP は骨に選択的に吸着し、それを吸収した破骨細胞のファルネシル化や ATP の阻害により代謝障害を引き起こし、破骨細胞の活動が低下、さらに、アポトーシスも引き起こす。つまり、どちらかという間接的に骨のリモデリングを抑制するのである（図 2）。また、投与さ



れた BP あるいは骨から放出される BP が直接癌細胞を障害することも想定されている。

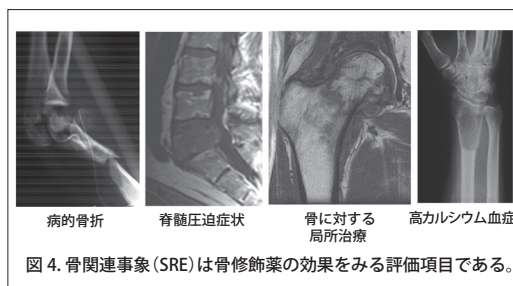
一方、Dmab の作用機序は破骨細胞の分化のための情報伝達への関与にある（図 3-1, 3-2）⁴⁾。RANKL は破骨前駆細胞上に存在している受



容体 RANK と骨芽細胞、破骨前駆細胞の接触により RANK-RANKL 結合を形成し、それにより成熟破骨細胞への分化・融合と維持、さらに骨吸収に必要な情報が伝達される（図 3-1）。Osteoprotegerin (OPG) は生理的に RANKL と結合して decoy receptor（囮受容体）として RANK-RANKL の結合を阻害し、骨量を維持することが解明され、それをヒントに生まれた Dmab は RANKL に結合する完全ヒト化モノクローナル抗体で RANK-RANKL 系を直接阻害することにより破骨細胞を減少させ、リモデリングを強力に抑制する（図 3-2）

3. 骨修飾薬の臨床開発

BP などの BMA の臨床開発にあたっては、その評価項目（エンドポイント）に特有の工夫がなされた。それが骨転移による骨折、脊髄圧迫症状、骨に対する手術や放射線照射などの局所治療の有無、高カルシウム血症をまとめた骨関連事象（SRE）である（図 4）。もともと骨転移による病的骨折や高カルシウム血症は高頻度で発生する事象ではないため、これら単一の



事象をエンドポイントにおいてもなかなかイベントが発生せず、必要な結果が容易には得られない。このため、骨に起こりうる複数の事象を一括して SRE としてエンドポイントにすることで BMA の有効性の評価を可能にしたのである。一方、骨痛は骨転移では好発するが、痛みの評価は客観性に問題が存在し、SRE の中に含めずに別に評価されることが多い。

表 1 は主な無作為化比較試験による BP の転

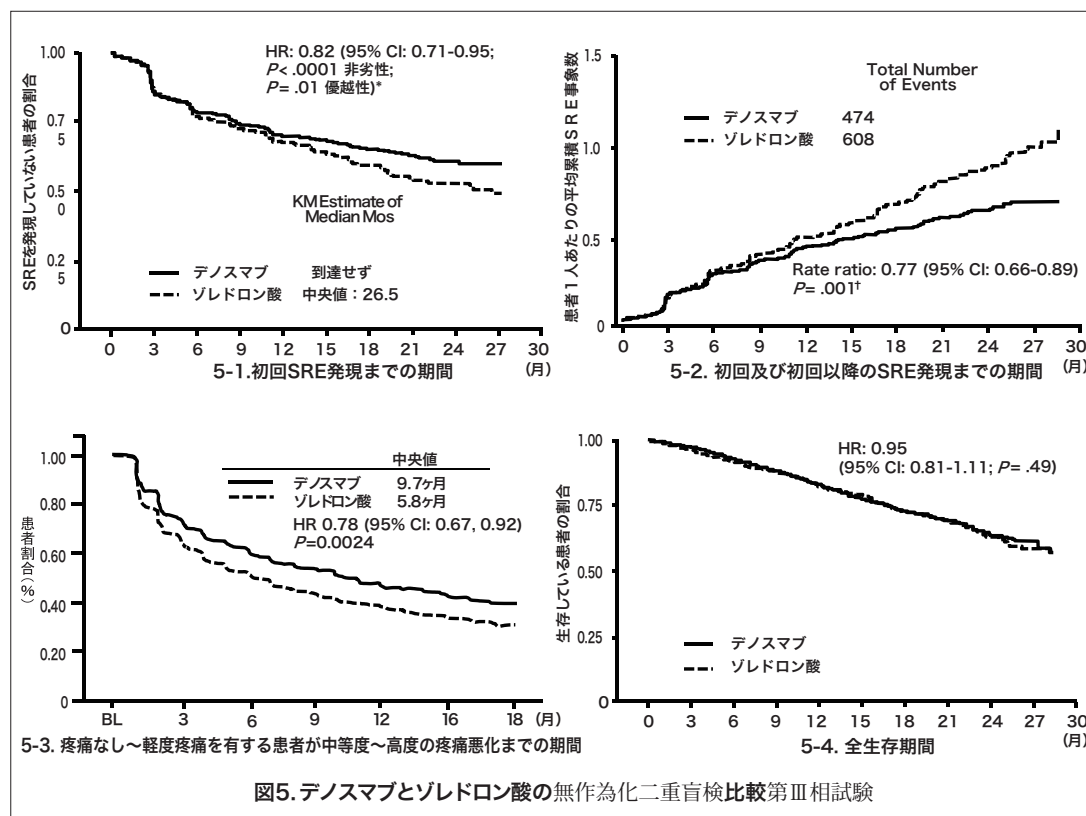
表1. ビスホスホネートは転移性乳癌のSRE発現リスクを低下させる

BP	Placebo-Controlled Trial (n)	SRE Risk ↓	HR	P Value
ZOL	Kohn 2005 (n = 228)	41%	0.59	.001
PAM	Aredia 2000 (n = 751)	23%	0.77	<.001
IBN, IV	Body 2003 (n = 312)	18%	0.82	.04
IBN, oral	Body 2004 (n = 564)	14%	0.86	.08
CLO	Kristensen 1999 (n = 100) Paterson 1993 (n = 185) Tubiana-Hulin 2001 (n = 137)	31% 17% 8%	0.69 0.83 0.92	.03 (pooled)

BP:ビスホスホネート; CLO, クロドロネート; HR, ハザード比; IBN, イバンドロネート; IV, 静注 PAM, パミドロネート; SRE, skeletal-related event; ZOL, ソレドロン酸

移性乳癌に対する SRE リスクの低減効果を示している⁵⁾。BP は経口投与の場合、消化管からの吸収が非常に悪いため、注射剤でのみ有意な有効性が認められた。特に世界で唯一ゾレドロン酸 (ZOL) に対するコントロールとして (乳癌に対する治療薬は許容されていたが) BMA は一切投与しないプラセボ群を設定した Kohno らの試験 (ZOL の国内開発治験) は、明確に ZOL の有効性を示し、国内の骨転移に対する保険適応を初めて獲得する根拠となった。

Dmab は BP 以上に破骨細胞を減少させ、より直接的にリモデリングを停止させてしまうと考えられ、BP との比較試験の結果、SRE の発現を遅らせることが証明された (図 5-1)⁶⁾。SRE の繰り返し発現も Dmab の継続投与群の方が ZOL の継続投与群に比べて有意に抑えていることより、Dmab では SRE が発生しても BP に切り替えるより使い続ける方が良いと思



われる（図 5-2）⁶⁾。骨痛に関しても調べられ、Dmab は悪化を有意に ZOL より防ぐことがわかった（図 5-3）⁶⁾。しかし、生存期間には差が認められなかった（図 5-4）⁶⁾。現時点の論文報告をプールしたデータ解析が報告されていて、それによると生存期間以外は Dmab の有効性が BP を有意に上回っていた（表 2）。

表2. デノスマブとビスホスホネートの有効性比較：プール解析

有効性	相対危険率	95%CI	I ²
SREの発生頻度	0.84	0.78,0.91	53%
初回SRE発生までの時間	0.83	0.75,0.90	0%
全生存期間	0.98	0.90,1.0	0%
骨痛悪化までの時間	0.84	0.77,0.91	0%

Pedini P, et al. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2013; 39(1): 97-104.

4. 骨修飾薬の抗腫瘍効果

骨基質に存在する豊富な増殖因子やサイトカインなどが破骨細胞により放出されれば乳癌細胞を活性化し、悪性度が上がると考えられていて、破骨細胞を抑制する BMA には抗腫瘍効果が期待されている。特に BP には多くの基礎的研究結果から癌細胞に対する直接的な抗腫瘍性も報告されている。また、骨吸収による骨基質からの豊富な増殖因子やサイトカインの遊離が骨内部において、いわゆる癌幹細胞の自己複製や子孫への分化と増殖の転換を押し進めることも推定されている。実際いくつかの ZOL の臨床試験において主として無再発生存率の上昇に寄与している結果が報告されているが、閉経後など低エストロゲン状態の乳癌患者に限られている（表 3）⁸⁻¹⁰⁾。Dmab については、現時点では乳癌に関する前向き試験（D-CARE）が進行中なためレトロスペクティブなデータしかないが、優れた大規模 RCT(GeparTrio) の約 600 例における後解析において乳癌細胞の RANK 発現が高いほど予後不良であったことが報告され、期待されている¹¹⁾。

表3. ゾレドロン酸の抗腫瘍効果：DFS

トライアル	閉経状態	危険率	95%CI	p
ABCSG12*	人工閉経状態	0.73	0.55-0.95	0.021
AZURE**	閉経後	0.71	0.54-0.94	0.017
ZO-FAST***	閉経後	0.66		0.038

* Gnant M et al. NEJM 2009;360(7):879-891

** Coleman RE, et al. Lancet Oncol 2014

*** Coleman R, et al. Ann Oncol. 2013;24(2):398-405.

5. 閉経後ホルモン補助療法による骨粗鬆症とその対策

ホルモンレセプター陽性の閉経後乳癌患者の術後には、再発予防のためにアロマターゼ阻害剤（aromatase inhibitor: AI）の 5 年間投与が標準治療になっている。AI は閉経後女性のエストロゲン産生を強力に抑制して、乳癌の微小転移からの再発を抑える一方で、血中エストロゲンレベルを通常の閉経後レベル以上に下げてしまい、当初より骨密度の低下が懸念された。実際、われわれが行った日本人乳癌女性の測定からも欧米人女性と同様に骨密度の減少が認め

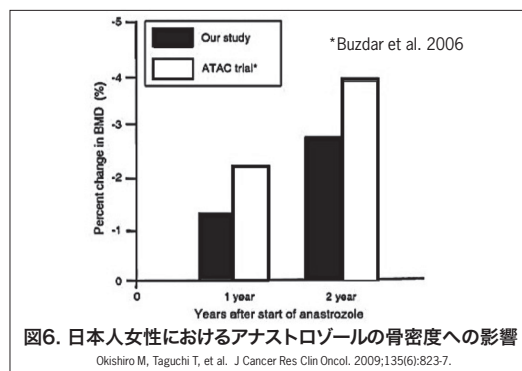
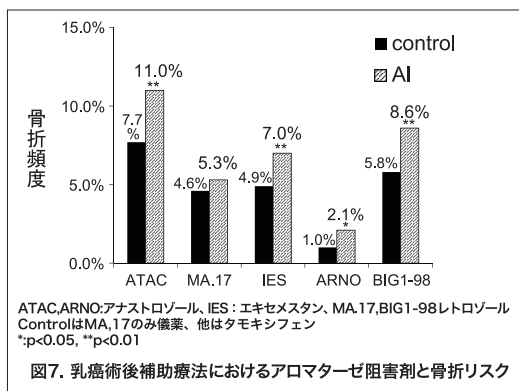


図6. 日本人女性におけるアナストロゾールの骨密度への影響

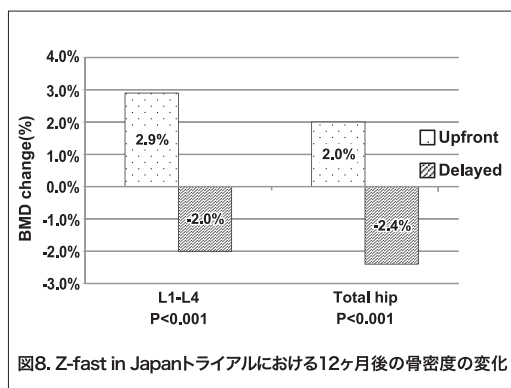
Okishiro M, Taguchi T, et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2009;135(6):823-7.

られた（図 6）¹²⁾。AI 補助療法の大規模臨床試験の調査研究から骨折リスクも増加することが判明し（図 7）、AI 補助療法において合併する骨密度の低下を抑制することが必要になった。

そのため、日米欧のそれぞれで ZOL の有用性を試す The Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial (Z-fast) が行われた。日本ではそれは Z-fast in Japan と呼ばれ、骨密度低下に

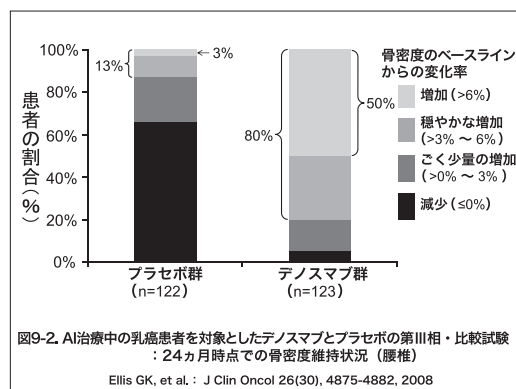
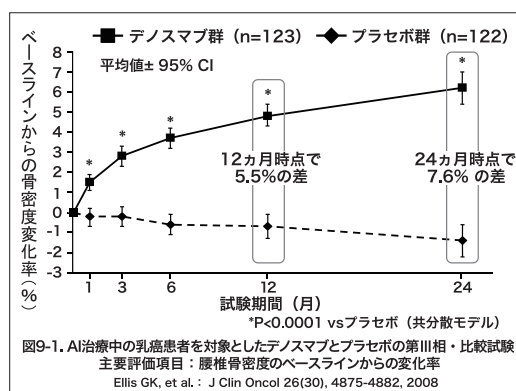


に対する ZOL の予防投与と ZOL の治療投与が比較検討された。その結果、プライマリーエンドポイントである予防投与と開始 12 ヶ月後の骨密度は、予防投与群で増加したのに対して治療投



与群では低下していた (図 8)¹³⁾。日本女性におけるこの結果は欧米のそれと同様であり、AI 補助療法時の ZOL の予防的投与は有害事象である骨折を予防することが期待されている。

一方、Dmab の AI 投与時の有用性をプラセボと比較検討した試験では、骨転移に対する用量のわずかな半分を 6 ヶ月に一度投与するだけで 12 ヶ月後の腰椎骨密度を有意に増加させていた (図 9-1)¹⁴⁾。また、24 ヶ月時点での腰椎骨密度の維持状況では、3% 以上腰椎骨密度が増加した患者は、Dmab 群では 80% であったのに対し、プラセボ群では 13% にとどまり、6% 以上増加した患者では Dmab 群で 50% に達したが、プラセボ群ではわずか 3% しか認められなかった (図 9-2)¹⁴⁾。



このように BMA を利用することにより、AI 投与時の骨の有害事象を予防できそうなのことがわかって来た。

おわりに

最新の BMA は骨のリモデリングを強力に抑制することにより、骨密度の増加や維持が出来るようになり、それ以前とは異なり、早期から寝たきりになる患者が劇的に減少した。ただ、BMA の投与時にはリモデリングの本来の役割である傷ついた骨組織の修復が速やかには進まず、抜歯を契機に顎骨骨髄炎から顎骨壊死が引き起こされることがある。また、強力な Dmab は血中カルシウムを急激に骨基質へと戻すため、補給を怠ると低カルシウム血症を引き起こす。しかし、BMA にこれほど重い副作用があっても、長期生存の可能性のある乳癌の骨転移患者にとっては、何よりも代えがたい薬剤だと思われ、さらなる発展が期待される。

引用文献

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(3):165-76.
2. Saad F, Lipton A, Cook R, et al. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*, 2007;110(8):1860-67.
3. Hata K, Nakanishi M, Morita Y, et al. [The Bone Microenvironment and Cancer Metastases]. *Clinical Calcium* 2011;21(3):343-56.
4. Taguchi T. [Encounter of cancer cells with bone. Treatment of bone metastases from breast cancer]. *Clin Calcium.* 2011;21(3):429-38.
5. Pavlakakis N, Schmidt R, Stockler M. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3).
6. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5132-9.
7. Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, et al. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2013; 39(1):97-104.
8. Gnant M, Milneritsch B, Schippunger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *NEJM* 2009;360(7):679-91.
9. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):997-1006.
10. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol.* 2013;24(2):398-405.
11. Pfitzner BM, Branstetter D, Loibl S, et al. RANK expression as a prognostic and predictive marker in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(2):307-15.
12. Okishiro M, Taguchi T, Kim SJ, et al. Incidence of joint symptoms and bone fractures in Japanese postmenopausal breast cancer patients treated with adjuvant anastrozole. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(6):823-7.
13. Takahashi S, Iwase T, Kohno N, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal Japanese women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 12-month results. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 133(2):685-93.
14. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4875-82.