

要はビスホスホネート療法開始から1年以上経過した症例では顎骨壊死の発生に留意しておかねばならないことを示唆している。顎骨壊死の発症機転としては、第2世代以降のビスホスホネート(N-BP)が導入されてからみられるようになったことから、

① N-BPによる長期間の骨吸収抑制がリモデリングが活発な顎骨における“bone cellularity”の変化を誘導する。

② 感染を起こしやすい口腔内において、N-BPによる血管新生阻害作用が感染症を遷延させる。

③ N-BPは化学療法あるいはホルモン療法との併用で用いられる場合が多いが、抗がん剤やホルモン剤だけでも顎骨壊死の発生がみられる。

こういった要因がN-BPの長期投与症例における顎骨壊死の発生へとつながるものと考えられる。骨転移治療薬として、今後はゾメタの使用頻度が飛躍的に増加することが予測されるが、投与期間が1年以上にわたった症例においては顎骨壊死に対する注意が必要と思われる。がん患者に対する口腔ケアは、移植患者や頭頸領域に対する放射線治療後の患者における口腔内感染予防あるいは処置の意味から重要と考えられるが、がん専門病院において歯科部門が設置されている施設は極めて限られている。今後は骨転移患者における顎骨壊死の発生を防止するためにも、N-BPによる治療開始前および治療経過中に口腔ケアが必要となる。この点において、行政側からのアプローチも不可欠であり、がん専門病院における歯科医の枠増設を図っていただきたい。

おわりに

骨転移は今や乳がん、前立腺がん、あるいは肺がん等のその合併頻度が高いがん種だけの問題ではなく、消化器がんをも含めたすべてのがん種での問題であり、その管理は重要である。近年、ビスホスホネートのような骨を標的とした治療薬が開発され、骨転移の治療は従来の“症状緩和”を目的とした治療から“抗腫瘍効果”を狙った治療へと変わりつつある。さらに、新しい理論に基づいた骨転移治療薬が開発段階にあり、近い将来、骨転移治療薬の選択肢がさらに増加することが予想される。今後はこういった新規薬剤と従来の治療(化学療法、放射線療法)との組み合わせが骨転移治療の基本となり、患者QOLの低下防止に役立つことが期待される。

今後のがん治療は在宅医療および外来化学療法へと大きくシフトしつつあり、特に骨転移の場合は比較的長期生存が見込めることから、在宅による通院治療というものが重要となる。こういった観点から、ゾメタは投与時間(点滴時間)が15分と短くて済み、治療を受ける患者

ならびに外来化学療法室の運営にとってもプラスとなる。このような医療事情の下でゾメタの登場はまさに時を得たものであり、今後治療を受ける骨転移患者にとって福音となるものと思われる。

文 献

- 1) 井口東郎, 安田幹彦, 松尾 亨・他: 肺癌骨転移合併例の臨床的特徴およびその対策. 日消病会誌 101: 872-878, 2004.
- 2) Thomas RJ, Guise TA, Yin JJ, *et al*: Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation. *Endocrinology* 140: 4451-4458, 1999.
- 3) Iguchi H, Tanaka S, Ozawa Y, *et al*: An experimental model of bone metastasis by human lung cancer cells: a role of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in bone metastasis. *Cancer Res* 56: 4040-4043, 1996.
- 4) Yin JJ, Salander K, Chirgwin JM, *et al*: TGF- β signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastases development. *J Clin Invest* 103: 197-206, 1999.
- 5) Bendre MS, Margulies AG, Walser B, *et al*: Tumor-derived interleukin-8 stimulates osteolysis independent of the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand pathway. *Cancer Res* 65: 11001-11009, 2005.
- 6) Ono K, Akatsu T, Murakami T, *et al*: Involvement of cyclo-oxygenase-2 in osteoclast formation and bone destruction in bone metastasis of mammary carcinoma cell lines. *J Bone Miner Res* 17: 774-781, 2002.
- 7) Iguchi H, Maruta S, Takiguchi S, *et al*: Bone metastasis model with multi-organ dissemination of human melanoma cells: Possible involvement of leukemia inhibitory factor (LIF). The 2003 AACR Meeting (Washington, D. C.).
- 8) Croucher PI, Shipman CM, Lippitt J, *et al*: Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *Blood* 98: 3534-3540, 2001.
- 9) Nosaka K, Miyamoto T, Sakai T, *et al*: Mechanism of hypercalcemia in adult T-cell leukemia: Overexpression of receptor activator of nuclear factor κ B ligand on adult T-cell leukemia cells. *Blood* 99: 634-640, 2002.
- 10) Tian E, Zhan F, Walker R, *et al*: The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 349: 2483-2494, 2003.
- 11) Phadke PA, Mercer RR, Harms JF, *et al*: Kinetics of metastatic breast cancer cell trafficking in bone. *Clin Cancer Res* 12: 1431-1440, 2006.
- 12) Nelson JB, Hedican SP, George DJ, *et al*: Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med* 1: 944-949, 1995.
- 13) Yi B, Williams PJ, Niewolna M, *et al*: Tumor-derived platelet-derived growth factor-BB plays a critical role in osteosclerotic bone metastasis in an animal model of human breast cancer. *Cancer Res* 62: 917-923, 2002.
- 14) Kakonen SM and Mundy GR: Mechanism of osteolytic bone metastases in breast carcinoma. *Cancer* 97(Suppl 3): 834-839, 2003.
- 15) Van Houten J, Dann P, McGeoch G, *et al*: The calcium-sensing receptor regulates mammary gland parathyroid hormone-related protein production and cal-

- cium transport. *J Clin Invest* 113: 598-608, 2004.
- 16) Goya M, Miyamoto S, Nagai K, *et al*: Growth inhibition of human prostate cancer cells in human adult bone implanted into nonobese diabetic/severe combined immunodeficient mice by a ligand-specific antibody to human insulin-like growth factor. *Cancer Res* 64: 6252-6258, 2004.
 - 17) Yoneda T and Hiraga T: Crosstalk between cancer cells and bone microenvironment in bone metastasis. *Biochem Biophys Res Comm* 328: 679-687, 2005.
 - 18) Pollard JW: Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 4: 71-78, 2004.
 - 19) Giraudo E, Inoue M and Hanahan D: An amino-bisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis. *J Clin Invest* 114: 623-633, 2004.
 - 20) Nakao S, Kuwano T, Tsutsumi-Miyahara C, *et al*: Infiltration of Cox-2-expressing macrophages is a prerequisite for IL-1 β -induced neovascularization and tumor growth. *J Clin Invest* 115: 2979-2991, 2005.
 - 21) Onuma E, Sato K, Saito H, *et al*: Generation of a humanized monoclonal antibody against human parathyroid hormone-related protein and its efficacy against humoral hypercalcemia of malignancy. *Anti-cancer Res* 24: 2665-2674, 2004.
 - 22) Morony S, Capparelli C, Sarosi I, *et al*: Osteoprotegerin inhibits osteolysis and decreases skeletal tumor burden in syngeneic and nude mouse models of experimental bone metastasis. *Cancer Res* 61: 4432-4436, 2001.
 - 23) Nevill-Webbe HL, Cross NA, Eaton CL, *et al*: Osteoprotegerin (OPG) produced by bone marrow stromal cells protects breast cancer cells from TRAIL-induced apoptosis. *Breast Cancer Res Treat* 86: 269-279, 2004.
 - 24) Body JJ, Facon T, Coleman RE, *et al*: A study of the biological receptor activator of nuclear factor- κ B ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 12: 1221-1228, 2006.
 - 25) Armstrong AP, Miller RE, Tometsko M, *et al*: Direct effects of RANK ligand (RANKL) inhibition by osteoprotegerin (OPG-Fc) on prostate cancer (PC3) cells in vivo. Skeletal Complications of Malignancy IV, Bethesda, 2005.
 - 26) Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, *et al*: Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature* 440: 692-696, 2006.
 - 27) Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, *et al*: VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med* 5: 623-629, 1999.
 - 28) Aldridge SE, Lennard TWJ, Williams JR, *et al*: Vascular endothelial growth factor act as an osteolytic factor in breast cancer metastases to bone. *Br J Cancer* 92: 1531-1537, 2005.
 - 29) Sasaki A, Alcalde RE, Nishiyama A, *et al*: Angiogenesis inhibitor TNP-470 inhibits human breast cancer osteolytic bone metastasis in nude mice through the reduction of bone resorption. *Cancer Res* 58: 462-467, 1998.
 - 30) Peyruchaud O, Serre C-M, NicAmhlaibh R, *et al*: Angiostatin inhibits bone metastasis formation in nude mice through a direct anti-osteoclastic activity. *J Biol Chem* 278: 45826-45832, 2003.
 - 31) Ohshiba T, Miyaura C, Inada M, *et al*: Role of RANKL-induced osteoclast formation and MMP-dependent matrix degradation in bone destruction by breast cancer metastasis. *Br J Cancer* 88: 1318-1326, 2003.
 - 32) Clezardin P, Ebetino FH and Fournier PGJ: Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: Beyond their antiresorptive activity. *Cancer Res* 65: 4971-4974, 2005.
 - 33) Kusumoto H, Haraguchi M, Nozuka Y, *et al*: Characteristic features of disseminated carcinomatosis of the bone marrow due to gastric cancer: The pathogenesis of bone destruction. *Oncol Rep* (in press).
 - 34) Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1115-1117, 2003.
 - 35) Bamias A, Kastiris E, Bamia C, *et al*: Osteonecrosis of the Jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23: 8580-8587, 2005.

Lecture



解説

ビスホスホネートによる 骨転移治療の最近の進歩*

井口 東郎** 丸田 樹明***

Key Words : bone metastasis, management, bisphosphonates

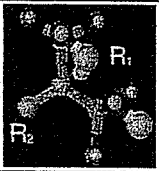



はじめに

ビスホスホネート (BP) は悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の治療薬として1994年に本邦に導入されたが、実際は骨転移治療薬として用いられるケースが多かった。それから十数年が経過した現在、BPの骨転移に対する治療効果については数多くの報告があり、すでに臨床家の広く知るところとなっている。BPは、ピロリン酸の“P-O-P”を“P-C-P”に変えることで酵素による分解を受けない構造となっており、側鎖構造 (R₁,

R₂)の違いによってさまざまなBPが開発されている (表1)。第2世代以降のBPでは、側鎖にN原子を含ませることでより高力価なBPが登場しており、この4月にはもっとも高力価なBPとしてゾレドロネート (ZOMETA®) が骨転移治療薬として本邦において導入された。

このように骨転移の治療が変革を遂げようとしている状況をかんがみ、本項ではまず、骨転移の分子機構と骨転移治療におけるBPの作用機構について解説し、その後にBPの作用に関する新しい知見を紹介し、今後の骨転移治療におけ

表1 本邦で使用されているビスホスホネート製剤の一覧

基本構造	ピロリン酸			ビスホスホネート		
	OH	OH		OH R ₁ OH	OH R ₂ OH	
	O=P	-O-	P=O	O=P	-C-	P=O
	OH		OH	OH		OH
世代	R ₁	R ₂	名 称	効力比	投与法	
第一世代	-CH ₃	-OH	エチドロネート	1	経口	
	-Cl	-Cl	クロドロネート	10		
第二世代	-(CH ₂) ₂ NH ₂	-OH	パミドロネート (アレディア)	100	静注	
	-(CH ₂) ₃ NH ₂	-OH	アレンドロネート (テイロック, ボナロン)	1,000	経口, 静注	
第三世代	-NH- 	-H	インカドロネート (ビスフォナール)	1,000	静注	
	-CH ₂ - 	-OH	リセドロネート (ベネット)	10,000	経口	
	-CH ₂ - 	-OH	ゾレドロネート (ゾメタ)	100,000<	静注 (15分)	

* Recent advance in the management of bone metastasis with bisphosphonates.

** Haruo IGUCHI, M.D., Ph.D.: 国立病院機構四国がんセンター臨床研究部 (☎791-0288 松山市南梅本町甲160); Shikoku Cancer Center Clinical Research Institute, Matsuyama 791-0288, JAPAN

*** Toshiaki MARUTA, MSc.: 久留米大学医学部薬剤部

る新たな展開について論じる。

骨転移の分子機構

骨転移は血行性転移であり、原発巣から離脱したがん細胞が血管内に侵入し、標的臓器の血管内皮に接着、血管外に浸潤することで標的臓器に到達する。ここまでの過程は肝臓や肺への軟組織転移と同様で、接着因子、インテグリン、ECMs, MMPs, などの分子が関与している。ところが骨転移では、がん細胞が標的臓器、すなわち骨髄腔に到達した後に、骨という硬組織に浸潤しそこで増殖していくという高いハードルが待ち受けており、この過程が他の軟組織転移ではみられない骨転移に特異な過程となっている。

がん細胞の骨への浸潤増殖機構については、以前はがん細胞がカテプシンなどの酵素を産生して直接、骨を破壊すると考えられていた。しかしながら、骨転移の組織像においては常にごん細胞と骨基質の間に破骨細胞が介在している像がとらえられており(図1)、最近になって、この過程では破骨細胞が中心的役割を担っていることが明らかとなった。それでは骨髄腔に到達したがん細胞はどのようにして破骨細胞を活性化し、骨を破壊するのであろうか? われわれはこの点を明らかにするために、leukemia inhibitory factor(LIF)産生ヒトメラノーマ由来培養細胞(SEKI)を用いた骨転移動物モデルにおいて検

討を加えた。LIFは、白血病細胞の増殖を抑制することから“leukemia inhibitory factor”と命名されたが、多様な作用を有しており、破骨細胞に対してもその形成を促進することが知られている¹⁾。そのメカニズムは、PTHrPと同様、骨芽細胞に存在するLIFレセプターならびにgp130を介して、骨芽細胞上にRANKL発現を誘導し、その結果、破骨細胞の分化・活性化を促進すると報告されている²⁾。この点について、筆者らはSEKI細胞が*in vitro*共培養の系で破骨細胞の分化・活性化を促進することを確認した(図2-A)。SEKI細胞をヌードマウス心腔内に接種すると、体重減少とともに溶骨性骨転移が誘導されるが、siRNA法でLIF発現を抑制したSEKI細胞では骨転移が抑制され、体重減少もみられなかった(図2-B)。組織像(TRAP染色)では、骨髄腔は浸潤してきたSEKI細胞で充満しており、その周囲の骨基質との間にTRAP陽性の破骨細胞が多数集積し、活発に骨吸収を行っている像が窺える(図2-C)。固形がんの骨転移成立過程における破骨細胞活性化にかかわるサイトカインとしてPTHrPの関与を示唆する報告が多くみられるが³⁾⁴⁾、本モデルではLIFがその役割を担っており、さらに最近ではIL-8⁵⁾やPGE₂⁶⁾の関与を示唆する報告もみられる。一方、造血器腫瘍の多発性骨髄腫ではMIP-1が破骨細胞活性化の中心的役割を担っている⁷⁾。このように、骨転移成立にとって重要な破骨細胞活性化機構はがん種によって異なっており、

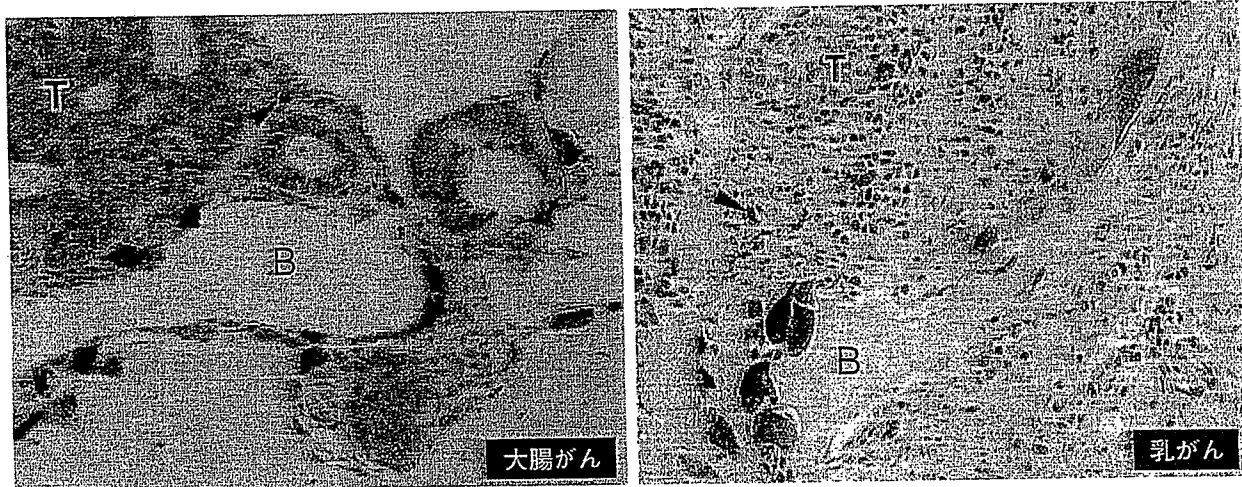


図1 大腸がんおよび乳がん骨転移の組織像(TRAP染色)

腫瘍組織(T)と骨基質(B)の間に多数のTRAP陽性破骨細胞(骨吸収を営んでいる破骨細胞)が集積している。(Hiraga T, et al. Eur J Cancer 1998 ; 34 : 230-9より引用)

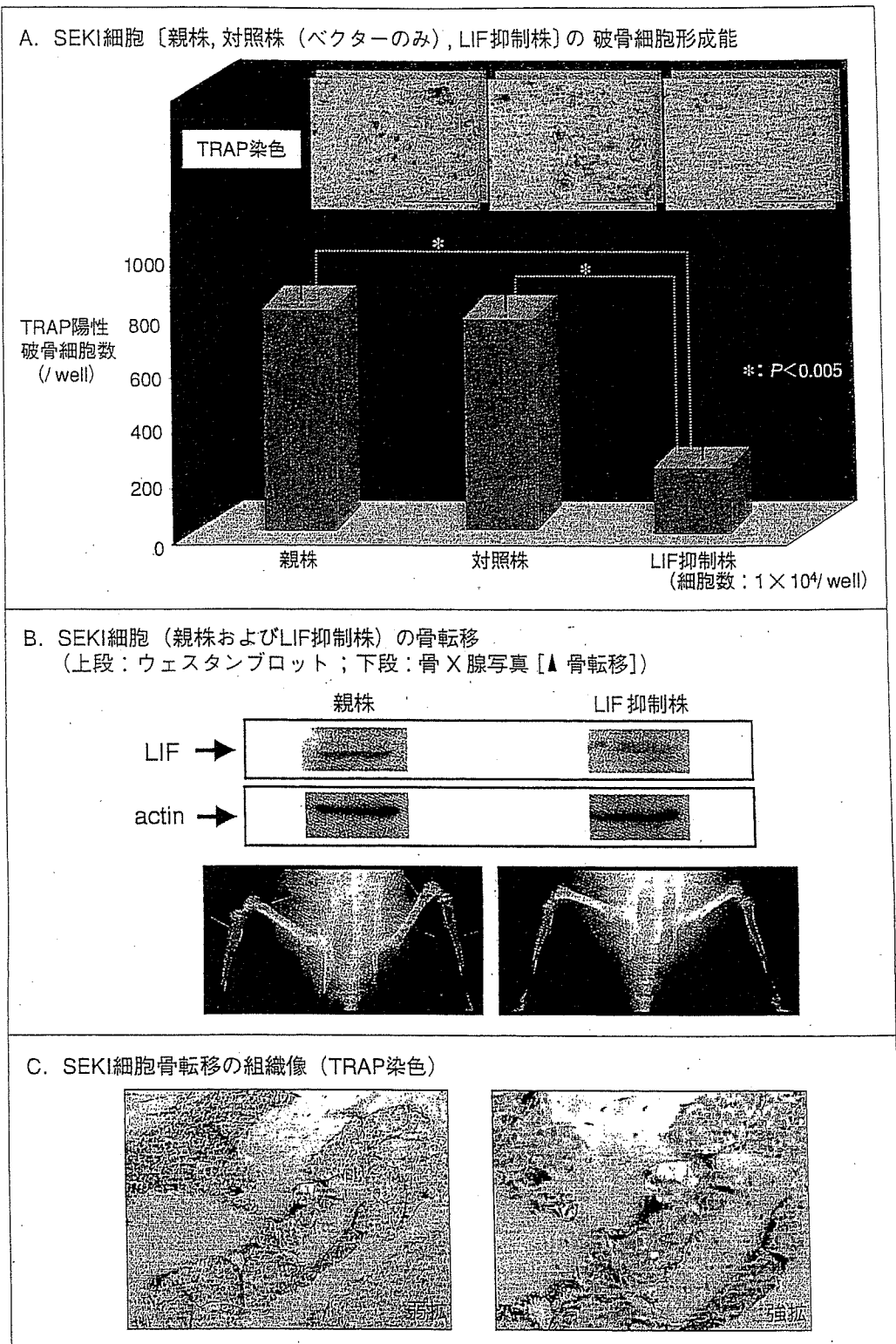


図2 LIF産生メラノーマ細胞株(SEKI)を用いた骨転移モデル

PTHrP以外にもさまざまなサイトカインが関与しているというのが現在の考え方と思われる。また、多発性骨髄腫やATLなどの造血器腫瘍ではがん細胞にRANKLの発現がみられ、がん細胞がこのRANKLを介して直接、破骨細胞の分化・活

性化に授かるといった機構も報告されている⁸⁾⁹⁾。図3に骨転移成立における破骨細胞の分化・活性化機構をまとめてみたが、こういった破骨細胞の分化・活性化に関与するサイトカインは骨転移治療における分子標的となる可能性があり、

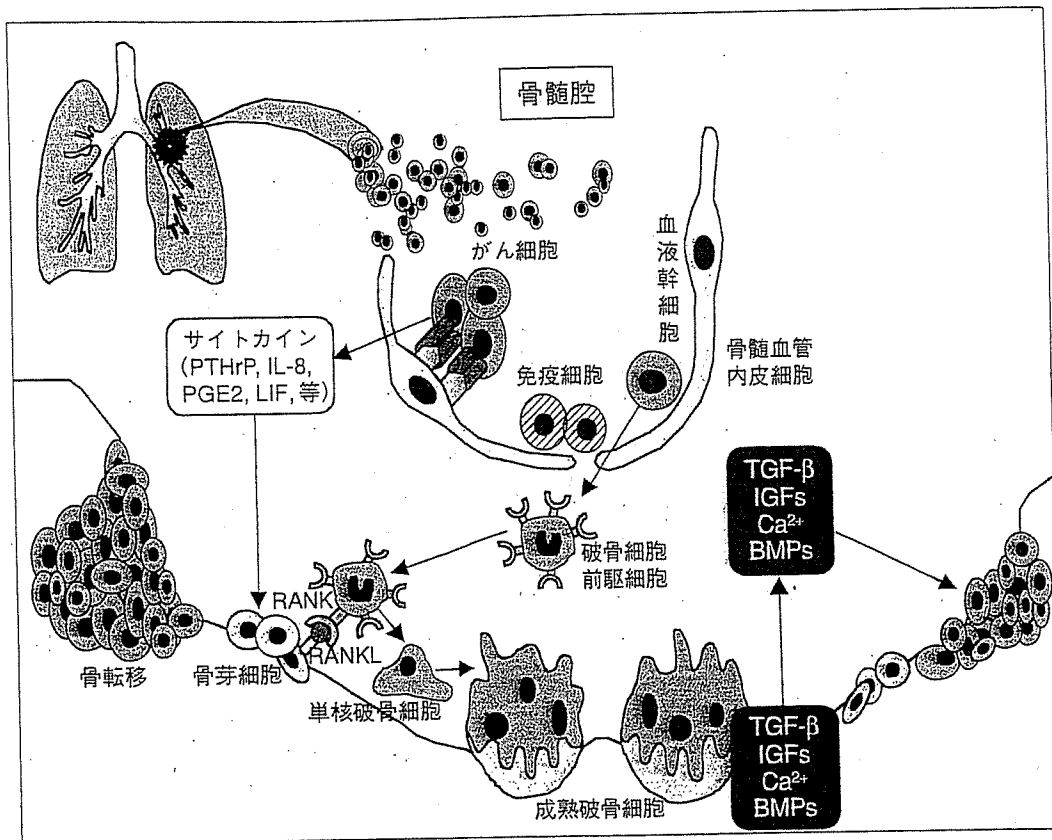


図3 骨転移(溶骨性転移)成立過程における破骨細胞の分化・活性化機構
 骨髄腔に到達して血管内皮細胞や間質細胞に接着したがん細胞は、自らが産生するPTHrPなどのサイトカインを介して骨芽細胞上にRANKL発現を誘導し、このRANKLと血液幹細胞より分化してきた破骨細胞前駆細胞上のRANKとの相互作用でもって破骨細胞の分化・活性化が促進される。その結果、骨吸収が亢進し、骨が破壊されることで、がん細胞が増殖するスペースを確保するとともに、骨基質から溶出する増殖因子群(TGF-β, IGFs, BMPs, Ca²⁺, など)はがん細胞の“糧”となり、がん細胞自身の増殖を促進する(vicious cycle)。

これら因子の単離は骨転移の治療薬開発の面からも重要と考えられる。

骨転移成立機構として、これまでは破骨細胞に焦点をあて話を進めてきたが、一方、がん細胞で産生される可溶性因子が骨芽細胞を抑制することで、骨破壊をバックアップするといった分子機構が以前より想定されていた。この因子について、多発性骨髄腫ではDKK-1やsFRP-2によるWntシグナル系の阻害に基づく骨形成の抑制が報告されており¹⁰⁾¹¹⁾、一方、固形がんにおいてはPhadkeら¹²⁾が乳がんの溶骨性転移モデルにおける骨芽細胞減少を報告している。これらの事実は、骨転移(溶骨性)ではがん細胞が破骨細胞の活性化のみならず骨芽細胞を抑制することで骨破壊(溶骨)をさらに促進する機構があることを示唆しているが、固形がん骨転移における骨芽細胞分化抑制因子については現時点では不明

である。

前立腺がん骨転移に代表される造骨性転移のメカニズムについては、骨転移初期の骨への浸潤に際して、溶骨性転移と同様、破骨細胞による骨吸収が必要とされており、その後、骨芽細胞の分化を促進することで造骨に転じると考えられている。がん細胞で産生される骨芽細胞分化促進因子としてET-1やPDGF-BBの関与を示唆する報告がみられるが¹³⁾¹⁴⁾、いまだ不明な点が多いというのが現況のようである。最近、Goyaら¹⁵⁾は前立腺がん骨転移モデルにおける検討をもとにして、PSAがTGF-βの活性化を介して骨芽細胞による造骨を促進させるとともに、破骨細胞のアポトーシスを誘導することで、さらに造骨を促進するといった成績を報告している。この理論は前立腺がん恒常的に発現しているPSAが造骨性転移の起因物質であるとするきわめて受け

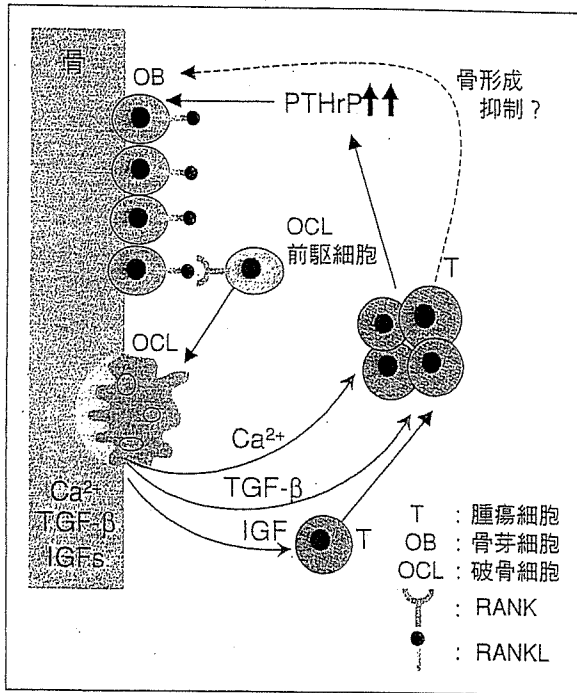


図4 骨転移微小環境における“vicious cycle”

骨にはさまざまな因子(成長因子, ほか)が貯蔵されており, これら因子が破骨細胞による骨吸収(骨破壊)によって骨髓腔中に溶出する. 乳がん細胞では, TGF- β およびCa²⁺ががん細胞におけるPTHrP産生を促進, このPTHrPによって骨芽細胞上にRANKL発現を誘導し, その結果, 破骨細胞による骨吸収(骨破壊)がさらに亢進して骨破壊が進行するといった悪循環を形成する¹⁴⁾¹⁵⁾. また, 前立腺がん細胞ではIGFの抗アポトーシス作用によってがん細胞の増殖が促進される¹⁶⁾. このように, 骨転移の微小環境では, がん細胞と骨から溶出してくる諸因子との相互作用でもってがん細胞自身の増殖にとって都合の良い環境が構築される.

(文献¹⁶⁾より引用改変)

入れやすいメカニズムであり, PSAを標的とした造骨性転移治療薬の開発が期待される.

がん細胞は転移が成立した後も標的臓器の微小環境における間質との相互作用でもって, がん細胞自身が増殖していく上に好都合な環境を創造していくことが知られている. 骨転移においてそれは“vicious cycle”と称せられ, 骨転移したがん細胞と骨破壊(骨吸収)によって骨基質より溶出してくるさまざまな増殖因子との間で巧妙な仕組みが成立している(図4)¹⁶⁾. さらに, 近年, がん組織を構成する間質にも注目がそそがれており, その意義が明らかになりつつある. すなわち, 間質を構成しているマクロファージや線維芽細胞はがん細胞との相互作用を通してがんの増殖を手助けする機構を獲得することが

知られており, こういったマクロファージや線維芽細胞をそれぞれ“tumor-associated macrophage (TAM)”および“tumor-associated fibroblast”と称している. 実際, Giraudouら¹⁷⁾は子宮頸がんマウス発がんモデルにおいて, 前がん病変周囲に浸潤したマクロファージのMMP9産生阻害を介した血管新生阻害によって発がんが抑制されることを明らかにした. また, 破骨細胞はマクロファージ系の前駆細胞から分化して成熟破骨細胞となるが, がん細胞で産生される可溶性因子が骨転移したがん組織に浸潤してきたマクロファージ(TAM)を破骨細胞に分化誘導させるといった興味ある成績も報告されている¹⁸⁾. 今後, この領域の研究がさらに進歩し, “tumor-associated macrophage”や“tumor-associated fibroblast”を標的とした治療戦略が現実のものとなる日もそう遠くないと思われる.

BPの作用機構

骨転移の治療戦略として, 骨転移成立各過程にかかわる分子群はいずれもその標的となりうるが, とりわけ骨転移に特徴的な破骨細胞を標的とした治療法は理にかなっており, 骨吸収抑制作用を有するBPが注目を集めることとなった.

BPは第1世代と側鎖にN原子を含んだ第2世代以降(N-BP)とではその作用機構が異なっている. 第1世代BPは, 破骨細胞に取り込まれるとAMPと結合して分解されないATP類似化合物となり, ミトコンドリアにおけるADP/ATP translocaseの阻害を介したカスパー3活性化により破骨細胞のアポトーシスを誘導するとされている¹⁹⁾. 一方, N-BPはメバロン酸代謝経路のFPP synthetaseを阻害し, これによって細胞骨格の構築や細胞内輸送といった重要な細胞機能の維持にかかわる低分子Gタンパク(Ras, Rho, Rac, Rab, など)のプレニル化が阻害され, 破骨細胞としての機能[骨吸収の場へ移動(細胞の移動), 波状縁を形成して骨吸収を行う]が維持できなくなる(図5)²⁰⁾. また, メバロン酸代謝経路の阻害がカスパー3を活性化するため, 破骨細胞のアポトーシスも誘導される. このようにしてBPによって破骨細胞の骨吸収が止まると, それまでがん細胞の“糧”となっていた骨基質から溶出す

表2 乳がん骨転移におけるBP使用のガイドライン

I. 画像上骨転移が示唆される症例:	
1. 単純骨写で溶骨病変あり	: BPを使うべきである.
2. 疼痛(+)で骨シンチで hot spot かつCTまたはMRIで骨破壊あり, しかし単純骨写は正常	: BP使用を考慮する.
3. 骨シンチのみ陽性 (症状なし, 骨写, CTおよびMRIは正常)	: BP使用は推奨しない.
II. 骨代謝マーカー	: BP治療モニターのルーチン検査としては懐疑的.
III. 治療期間	: はっきりしたend-pointはないが, PSが増悪するまでは使い続ける.
IV. 疼痛コントロール	: BPが放治, 鎮痛剤に置き換わるものではないが, 疼痛緩和に有用である.
V. 画像上骨転移が明らかでない症例:	
1. 骨転移(-), 他臓器転移(+)	: BP使用は推奨しない.
2. アジュバントとしてのBP治療	: BP使用は推奨しない.
VI. 骨粗鬆症の防止	: 経口BP剤がひとつの選択肢となる.

(文献²²⁾より引用改変)

において抗腫瘍効果がみられるかどうかについては疑問の余地がある。ただ、投与されたN-BPはほとんどが骨に沈着するため、骨転移によって骨吸収が亢進した状態における骨微小環境においては、N-BPの濃度ならびに曝露時間ともに達成される可能性があり、骨病変に対するN-BPの効果(抗腫瘍効果)はN-BPのさまざまな作用を介した結果なのかもしれない。骨転移以外の病変(原発巣, 軟組織転移)に対するN-BPの抗腫瘍効果はN-BPの作用として魅力的ではあるものの、おそらくその実験系に限ったものであり、実際の患者では起こりえないのであろう。

ベッドサイドにおけるBPの使い方

骨転移に対する取り組みは、骨転移診療の機会が多い乳腺科や泌尿器科とがん罹患率としてはトップではあるが骨転移合併頻度の低い消化器がんの診療にあたる消化器科との間では温度差があるように思われる。しかしながら、近年のがんの診断・治療の進歩による生存率の向上によって転移合併例に遭遇する機会が増加し、とりわけ骨転移は疼痛、病的骨折、神経症状、高カルシウム血症などで患者QOLを著しく低下させるため、その対策が重要である。最近では、もっとも予後不良とされている膵がんにおいてさえ骨転移をみる機会が増加しており、タイミングを逃すことなく適切な治療を施すことでQOLの低下を防がねばならない。

従来からの骨転移治療は主に“palliation”を目指したものであり、疼痛に対する放射線治療や

モルヒネをはじめとした鎮痛剤がその主たるもので、抗腫瘍効果を狙ったものとしては一部のがん種で化学療法やホルモン療法が行われていたにすぎない。こういった状況を打破したのがBPであり、現在、国内で使用可能なBP製剤の一覧を表1に示した。この中で骨転移に対して保険適応となっているものは、昨年までは乳がん骨転移に対するパミドロネートのみであったが、本年4月にゾレドロネート(ZOMETA[®])が多発性骨髄腫と固形がん全がん種の骨転移に対して保険適応となり、まさに骨転移治療における新しい時代の幕開けを意味している。

それでは、実際のベッドサイドでBPをどのように使っていけばよいのであろうか? これについては米国の臨床腫瘍学会(ASCO)が2003年にBPの使用指針を示してはいるが(表2)²²⁾、標準的使用法について決められたものはないというのが現況である。そこで筆者自身の考え方を以下に示しておく。

1. 投与開始のタイミング

骨転移の診断がついた時点で、単発あるいは多発、疼痛の有無、溶骨あるいは造骨に関係なく、BPの投与を開始する。なぜならば、BPはがん細胞を骨に封じ込めることが可能で、骨転移早期から使用することによって骨微小転移の顕性化が阻止できる。

2. 使用法

化学療法あるいはホルモン療法とBPの併用が基本となる。高齢者あるいはその他の理由で化学療法やホルモン療法が制限される場合にも、BP

だけは投与している。ゾレドロネート(ZOMETA®)は4 mg/回を、化学療法あるいはホルモン療法の投与スケジュールに合わせて、3~4週ごとに投与するのが基本であるが、骨病変の進展具合によってはこの間隔を短縮する場合もありうる。その際にはBPの副作用(低カルシウム血症、腎機能障害、顎骨壊死(後述)、など)に留意しておかねばならない。

内科的ながん治療は在宅ならびに通院化学療法へとシフトしつつあり、薬剤投与時間は短い方が望ましい。こういった見地から、ZOMETA®は15分(点滴静注)で投与できるため、従来のパミドロネートの投与時間(2時間)に比較して大幅に短縮され、骨転移患者の外来化学療法において使いやすい薬剤である。

3. 投与期間

骨転移合併後の生存期間はがん種によって数か月~数年と幅が広い。骨転移に対するBP療法は死亡まで(PSが憎悪するまで)継続されることが一般的であったが、近年、新たな副作用として顎骨壊死(後述)とBPの関連が示唆される中、投与期間についての再検討が必要と考えられる。骨転移合併後の生存期間が短いがん種(肺がん、消化器がん、など)においてはBPの投与期間が問題となることは少ないであろうが、乳がん、前立腺がん、腎がんあるいは甲状腺がんといったところはBPの投与が数年に及ぶ場合があり、こういったケースにおいて顎骨壊死の発生が危惧される。こういったがん種の骨転移に対するBPの投与期間について、今後の大規模臨床試験における検討が必要と思われる。

4. 治療効果判定

骨転移に対する治療効果は腫瘍マーカー、骨代謝マーカー、骨シンチあるいはPET/CT(SUV値)で判定している。治療効果がみられない場合は、化学療法やホルモン療法についてのレジメ変更を行い、BPは継続投与とする。ZOMETA®投与間隔の短縮もひとつの選択肢となるが、その際には副作用発現に留意せねばならない。

5. 骨転移の予防

BPの登場によって骨転移の予防も視野に入れることが可能となった。化学療法やホルモン療法を受けた患者は“chemical castration”による

骨密度減少(骨粗鬆症)をきたしており、この骨粗鬆症による骨折でQOLを低下させるケースも少なくない²³⁾²⁴⁾。さらには、この骨粗鬆症(骨吸収亢進)によって骨髓腔は骨基質から溶出する増殖因子群で肥沃な状態となっており、がんの骨転移にとって好都合な環境を提供している²⁵⁾。よって、がん治療に伴う骨粗鬆症の治療ならびに骨転移の予防といった見地から、こういった患者ではBPを投与して骨密度の低下を防止することが大切である。骨粗鬆症の治療薬としては、最近ではアレンドロネートやリセドロネートの週1回製剤が用いられることが多く、ZOMETA®も骨粗鬆症に対する保険適応ではないが、4 mgを1回投与することで1年間にわたって骨密度の低下を防止できると報告されている²⁶⁾。しかしながら、顎骨壊死は経口BP製剤による骨粗鬆症治療中の患者にも少数ながら発生しており、BPのアジュバントとしての“予防投与”についてはこれまで以上に慎重に対処せねばならない。

6. 症 例

ここで骨転移治療におけるBPの使い方によって示唆に富む症例を供覧する(図7)。本患者は乳がん術後の骨再発に対してホルモン療法とBPを併用した80歳、女性である。2000年6月よりFDZ, TAM+BP(インカドロネート)(4週毎)で治療を開始したが、腫瘍マーカーの上昇が続くため、MPA+BP(2週毎)に変更したところ、腫瘍マーカーならびに骨吸収マーカーの低下がみられ、骨病変に対する治療効果が示唆された。この効果はホルモン剤をMPAに変更したことが影響したと考えられ、BPの投与間隔の短縮(4週毎→2週毎)についての評価は不明である。その後、2001年6月にヘルニア嵌頓による絞扼性イレウスを発症し、緊急手術を施行した。この間、約1か月、術後の血栓性静脈炎の併発もあり、骨転移の治療は中断していたが、体力が回復した時点で腫瘍マーカーおよび骨吸収マーカーの上昇を認めたため、骨転移に対してASZ+BP(4週毎)による治療を開始した(血栓性静脈炎の既往により、MPAは使わなかった)。しかしながら、腫瘍マーカーおよび骨吸収マーカーの上昇が続くため、ASZはそのままとし、BPの投与間隔を2週毎さらに毎週に変更したところ、腫瘍マーカー

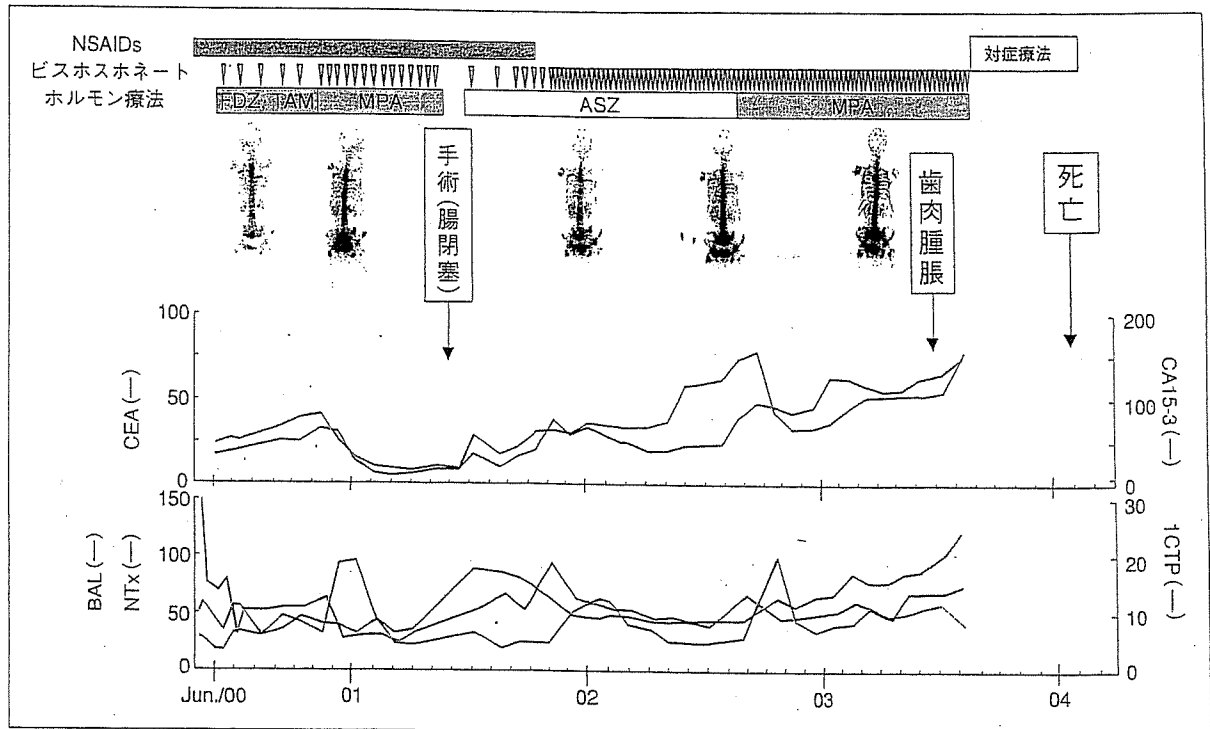


図7 乳がん骨再発症例(80歳, 女性)の治療経過

および骨吸収マーカーが減少に転じ, その状態が約10か月にわたって維持された。その後骨病変の再増悪が示唆され, その際にはBPの毎週投与はそのままとし, ASZをMPAに変更することでいったん治療効果がみられたが, 2003年8月に肝転移が出現した時点で骨転移に対する治療を中止し, その後は対症療法とし, 2004年1月に死亡した。このように, 本症例ではBPの投与間隔の短縮(4週毎→2週毎→毎週)が骨病変の縮小効果(腫瘍マーカーおよび骨吸収マーカーの低下)につながっており, BPの使い方において示唆に富む症例と考えられる。なお, BPの投与は3年間に80回以上に及び, 投与総量としてはかなりの量となるが, 低カルシウム血症や腎機能障害などのこの当時知られていたBPの副作用は一切認めなかった。しかしながら, 2003年5月より歯に関連した症状(歯肉腫脹)を訴えるようになり, 歯科においても診断および治療に苦慮していたようであるが, 振り返ってみれば, これは顎骨壊死であったと考えられる。BPの投与が本症例のように長期にわたる場合は, 顎骨壊死に注意せねばならないことを示している。

順序が多少前後したが, BPとの関連が示唆されている顎骨壊死について, 最近の知見をま

めてみた。BP導入時期を本邦と米国で比較したものを表3に示す。米国ではN-BPが1991年より導入され, 骨転移治療薬としては1996年にパミドロネートが乳がん骨転移に, 2002年にゾレドロネートが多発性骨髄腫および固形がんすべての骨転移に使用可能となった。こういった背景に呼応するかのように, 2003年に米国ではじめて顎骨壊死がBP療法を受けている骨転移患者で報告され, その後も報告例が増加している²⁷⁾²⁸⁾。本邦においては, 顎骨壊死の報告例はいまだ少数にとどまっているが, N-BPの導入あるいは骨転移治療薬としてのN-BPの導入が米国より3~4年遅れており(表3), 今後は本邦においてもその報告が増加することが予測される。

顎骨壊死は, ほとんどが骨転移の治療目的でN-BPを経静脈的に投与された症例に発生しているが, 少数例ながら骨粗鬆症の治療としてN-BPの経口剤を投与された症例にも発生がみられる。Barniasら²⁹⁾は, BP療法(パミドロネートあるいはゾレドロネート)を受けている252例の骨転移患者(ミエローマ111例, 乳がん70例, 前立腺がん46例, その他25例)において17例(6.7%)に顎骨壊死の発生を認め, その発生頻度は投与回数および投与期間に比例して高かったと報告している

表3 がんの骨病変治療薬としてのBPの導入

導入時期	BP剤	適応疾患
[米国]		
1991年 10月	Pamidronate	高カルシウム血症
1995年 9月	〃	ミエローマ
1996年 7月	〃	乳がん骨転移
2001年 8月	Zoledronate	高カルシウム血症
2002年 2月	〃	固形がん全がん種骨転移およびミエローマ
[本邦]		
1994年 4月	Pamidronate	高カルシウム血症
1997年 4月	Alendronate	〃
1997年 7月	Incadronate	〃
2004年 10月	Zoledronate	〃
2004年 11月	Pamidronate	乳がん骨転移
2006年 4月	Zoledronate	固形がん全がん種骨転移およびミエローマ

表4 N-BPで治療中の骨転移患者(252例)における顎骨壊死の発生頻度

	顎骨壊死	
	あり[17例(6.7%)]	なし[235例]
投与回数(回)	13~68 (平均35)	6~74 (平均15)
	6-12	0 (0%)
	13-24	6 (7.5%)
	25-36	3 (7.9%)
	37-48	3 (17.6%)
	49-60	4 (36.4%)
	>60	1 (20%)
投与期間(月)	11~86 (平均39)	4~85 (平均19)
	4-12	1 (1.5%)
	13-24	4 (4.3%)
	25-36	3 (7.7%)
	37-48	2 (7.7%)
	49-60	1 (9.1%)
	>60	6 (33.3%)
疾患別頻度	ミエローマ	11/111 (9.9%)
	乳がん	2/70 (2.9%)
	前立腺がん	3/46 (6.5%)
	その他	1/25 (4.0%)

(文献²⁸⁾より引用改変)

(表4). 具体的には投与回数が13回以降あるいは投与期間が13か月以降から顎骨壊死発生頻度の増加がみられており、要はビスホスホネート療法開始から1年以上経過した症例では顎骨壊死の発生に留意しておかねばならないことを示唆している。顎骨壊死の発症機転としては、第2世代以降のビスホスホネート(N-BP)が導入されてからみられるようになったことから、

(1)N-BPによる長期間の骨吸収抑制がリモデリングが活発な顎骨における“bone cellularity”の変化を誘導する。

(2)感染を起こしやすい口腔内において、N-BPによる血管新生阻害作用が感染症を遷延させる。

(3)N-BPは化学療法あるいはホルモン療法との併用で用いられる場合が多いが、抗がん剤やホルモン剤だけでも顎骨壊死の発生がみられる。

といった要因がN-BPの長期投与症例における顎骨壊死の発生へとつながるものと考えられる。骨転移治療薬として、今後はZOMETA®の使用頻度が飛躍的に増加することが予測されるが、投

与期間が1年以上に及ぶ症例においては顎骨壊死に対する注意が必要と思われる。

現時点では顎骨壊死の治療法がないことから、予防という意味で、BP投与前あるいは投与中の口腔ケアについての指針が出されている。今後は顎骨壊死の治療法についての取り組みも必要であり、その確立が急務となっている。

骨転移治療の今後の展開

骨転移分子機構の解明により、破骨細胞機能(骨吸収)の抑制が骨転移制御につながる事が明らかとなり、骨吸収阻害作用を有するBPが骨転移治療に導入され、骨転移の治療も新しい時代を迎えようとしている。今後の展開としては、破骨細胞の分化・活性化のkey moleculeであるRANKLを標的とした抗体製剤(denosumab)が現在、もっとも注目を集めている。Denosumabは、その骨吸収抑制作用についてはすでに報告されており²⁹⁾、現在、乳がん骨転移を対象とした第III相臨床試験がグローバルスタディーとして進行中である。Denosumabがベッドサイドで使える日もそう遠いことではないと思われるが、骨転移治療薬の選択肢が増えるわけであり、denosumabおよびBPの骨転移治療における位置づけあるいは使い分けについては今後の検討課題と考えられる。こういった観点から、denosumabあるいはBPが破骨細胞の骨吸収抑制以外にどのような作用をもち合わせているかが、位置づけ、あるいは使い分けの判断材料になると思われる。BPの多岐にわたる作用についてはすでに前項で紹介したが、denosumabについては情報が限られている。この点について、最近、Armstrongら³⁰⁾は骨転移が高頻度にみられる乳がんや前立腺がん細胞にRANKLの受容体、RANKが発現しており、このがん細胞上のRANKと骨髓腔に豊富に存在するRANKLの相互作用が、がん細胞の骨脂向性を決定するとする成績を発表した。これが事実であるならば、denosumabはがん細胞の骨脂向性をも阻害する可能性があり、骨転移の予防といったものが現実味を帯び、臨床試験による検証が待たれるところである。

最近のがん治療におけるトピックスはさまざまな分子標的薬剤の開発であり、そのうちのい

くつかはすでに保険適応となりベッドサイドでも実際に使用されている。これらの分子標的薬剤の中で骨転移との関係で注目されるものはVEGFとMMPsを標的とした薬剤であろう。VEGFは血管新生因子として広く知られているが、実は破骨細胞の骨吸収を促進する作用も有しており、VEGFの阻害により骨転移が抑制されるとの報告もみられる³¹⁾。一方、MMPsはがん転移機構のさまざまな過程に関与しており、血管内あるいは血管外への浸潤、標的臓器での浸潤・増殖などに重要なmoleculeである。骨転移においては、骨破壊後のマトリックス分解にMMPsが関与しており、MMPs阻害剤による骨転移抑制が骨転移モデル動物において確認されている³²⁾。よって、VEGFやMMPsを標的とした薬剤は骨転移治療薬としてもその効果が期待される所であり、臨床試験における検証が待たれる所である。

がん細胞が原発巣あるいは転移先においてそれぞれの微小環境における相互作用でもって、がん細胞自身の増殖にとって都合の良い環境を構築していくことはすでに紹介した。そこで、最近はがんの治療戦略として、がん細胞を直接狙うのではなく、がん組織においてがんの増殖を手助けしている間質を標的とした治療法も登場しつつある。このような治療法としてがん組織に浸潤してくるマクロファージ(TAM)が注目されており、TAMを標的とした治療法が開発がなされている。BPを取り込んだマクロファージがアポトーシスに陥ることは以前より知られていたが³³⁾、Nakaoら³⁴⁾はこの点に着目して、BPをリポソーム化することでTAMに選択的に取り込ませてアポトーシスを誘導する方法を見出し、*in vivo*においてもこの治療法による腫瘍縮小を確認している。TAMを標的とする治療法は骨転移に限ったものではなく、原発巣あるいは転移巣に対する治療法として広く応用可能と考えられるが、リポソーム化したBPを使用していることより、骨転移に対する治療効果が気になるところである。この点に関してHiraokaら(久留米大学医学部、整形外科、私信)は、骨転移動物モデルにおいてリポソーム化したBPによる骨転移縮小効果を確認しており、骨転移の新しい治療戦略として、またBPの“抗がん治療”としての

新しい応用法として注目される。

骨転移は、今後もすべてのがん種での増加が予測され、その対策はますます重要となる。骨転移の治療は、ZOMETA[®]がすべてのがん種の骨転移に保険適応となったことでまさに新しい時代を迎えようとしており、さらにいくつかの新規薬剤が開発段階にあり、近い将来、ベッドサイドでの使用が可能となる。今後は、BPをも含めた新規薬剤の特徴をよく理解した上で、その使い分けが必要となり、これら新しい治療法と従来の治療法とを適宜、組み合わせることで、骨転移患者のQOL低下防止に努めねばならない。

文 献

- 1) Kurzrock R, Estrov Z, Wetzler M, et al. LIF : Not just a leukemia inhibitory factor. *Endocr Rev* 1991 ; 12 : 208.
- 2) Palmqvist P, Persson E, Conaway HH, et al. IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF-kappaB ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in mouse calvariae. *J Immunol* 2002 ; 169 : 3353.
- 3) Iguchi H, Tanaka S, Ozawa Y, et al. An experimental model of bone metastasis by human lung cancer cells : a role of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in bone metastasis. *Cancer Res* 1996 ; 56 : 4040.
- 4) Yin JJ, Salander K, Chirgwin JM, et al. TGF- β signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastases development. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 197.
- 5) Bendre MS, Margulies AG, Walser B, et al. Tumor-derived interleukin-8 stimulates osteolysis independent of the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand pathway. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 11001.
- 6) Ono K, Akatsu T, Murakami T, et al. Involvement of cyclo-oxygenase-2 in osteoclast formation and bone destruction in bone metastasis of mammary carcinoma cell lines. *J Bone Miner Res* 2002 ; 17 : 774.
- 7) Abe M, Hiura K, Wilde J, et al. Critical roles of macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and β in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Blood* 2002 ; 100 : 2195.
- 8) Croucher PI, Shipman CM, Lippitt J, et al. Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *Blood* 2001 ; 98 : 3534.
- 9) Nosaka K, Miyamoto T, Sakai T, et al. Mechanism of hypercalcemia in adult T-cell leukemia : Overexpression of receptor activator of nuclear factor κ B ligand on adult T-cell leukemia cells. *Blood* 2002 ; 99 : 634.
- 10) Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2483.
- 11) Matsumoto T, Abe M. Bone destruction in multiple myeloma. *Ann NY Acad Sci* 2006 ; 1068 : 319.
- 12) Phadke PA, Mercer RR, Harms JF, et al. Kinetics of metastatic breast cancer cell trafficking in bone. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 1431.
- 13) Nelson JB, Hedican SP, George DJ, et al. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med* 1995 ; 1 : 944.
- 14) Yi B, Williams PJ, Niewolna M, et al. Tumor-derived platelet-derived growth factor-BB plays a critical role in osteosclerotic bone metastasis in an animal model of human breast cancer. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 917.
- 15) Goya M, Ishii G, Miyamoto S, et al. Prostate-specific antigen induces apoptosis of osteoclast precursors : Potential role in osteoblastic bone metastases of prostate cancer. *Prostate* 2006 ; 66 : 1573.
- 16) Yoneda T, Hiraga T. Crosstalk between cancer cells and bone microenvironment in bone metastasis. Crosstalk between cancer cells and bone microenvironment in bone metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 ; 328 : 679.
- 17) Giraudo E, Inoue M, Hanahan D. An amino-bisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 623.
- 18) Athanasou NA. Tumor-associated macrophages in

- metastasis-associated osteolysis[abstract]. *Skeletal Complications of Malignancy IV*, Bethesda, 2005.
- 19) Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Napankangas JP, et al. Further insight into mechanism of action of clodronate : Inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol* 2002 ; 61 : 1255.
- 20) Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 ; 296 : 235.
- 21) Clezardin P, Ebetino FH, Fournier PGJ. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease : Beyond their antiresorptive activity. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 4971.
- 22) Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4042.
- 23) Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, et al. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer* 1999 ; 79 : 1179.
- 24) Agarwal MM, Khandelwal N, Mandal AK, et al. Factors affecting bone mineral density in patients with prostate carcinoma before and after orchidectomy. *Cancer* 2005 ; 103 : 2042.
- 25) Schneider A, Kalikin LM, Mattos AC, et al. Bone turnover mediates preferential localization of prostate cancer in the skeleton. *Endocrinology* 2005 ; 46 : 1727.
- 26) Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 653.
- 27) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 ; 61 : 1115.
- 28) Bamias A, Kastiris E, Bania C, et al. Osteonecrosis of the Jaw in cancer after treatment with bisphosphonates : Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8580.
- 29) Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 1059.
- 30) Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, et al. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature* 2006 ; 440 : 692.
- 31) Aldridge SE, Lennard TWJ, Williams JR, et al. Vascular endothelial growth factor act as an osteolytic factor in breast cancer metastases to bone. *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 1531.
- 32) Ohshiba T, Miyaura C, Inada M, et al. Role of RANKL-induced osteoclast formation and MMP-dependent matrix degradation in bone destruction by breast cancer metastasis. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 1318.
- 33) van Rooijen N, Sanders A, van den Berg TK. Apoptosis of macrophages induced by liposome-mediated intracellular delivery of clodronate and propamidine. *J Immunol Methods* 1996 ; 193 : 93.
- 34) Nakao S, Kuwano T, Tsutsumi-Miyahara C, et al. Infiltration of Cox-2-expressing macrophages is a prerequisite for IL-1 β -induced neovascularization and tumor growth. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 2979.

* * *



話 題

骨転移治療*—新世代bisphosphonateの作用機構と使い方—

井 口 東 郎**

Key Words : bone metastasis, bisphosphonates, mechanism of action, clinical use

はじめに

骨転移は従来、積極的な治療対象とは見なされておらず、その関心も低かったように思われるが、近年のがん治療の進歩による生存率の向上によってすべてのがん種で骨転移合併例が増加しており、ここにきて骨転移に対する関心の高まりがみられる。

骨転移の分子機構についてはその成立に破骨細胞が中心的な役割を担っていることが明らかとなり、破骨細胞を標的とした骨転移治療薬が登場しつつある。その一環として、破骨細胞による骨吸収を阻害するビスホスホネート(bisphosphonate; BP)が1990年代に骨転移治療薬として導入され、その治療効果については臨床家の広く知るところとなっているが、このたび、2006年4月に、もっとも高力価なBPであるゾレドロン酸(ゾメタ[®])がすべての固形がん骨転移と多発性骨髄腫を対象として保険適用となり、まさに骨転移治療が新たな時代の幕開けを迎えようとしている。

こういった骨転移を取り巻く状況をかんがみ、本稿においてはまず骨転移分子機構に関する最近の知見を紹介し、引き続き骨転移治療薬、とりわけBPに焦点をあて、その作用機構ならびにベッドサイドでの使い方について解説を加え、最後に骨転移治療の今後の展開について論じる。

骨転移の分子機構

がんの転移経路としては血行性、リンパ行性および播種性転移があり、骨転移は肝転移や肺転移と同様、血行性転移と考えられている。骨転移におけるリンパ行性転移の関与については不明な点が多いのが現況である。がんの血行性転移は、原発巣からの離脱に始まり、血管内への侵入、標的臓器への移動、標的臓器で血管外に出てそこで増殖するといったいくつかのステップを経て成立するが、骨転移ではこれらの過程に加えて、さらに骨という硬組織に浸潤してそこで増殖するといった特異な過程が必要となる。この骨転移に特異な過程では、浸潤してきたがん細胞と骨転移微小環境を構成するさまざまな細胞群との相互作用を介して、巧みな仕組みが構築されている。

骨転移成立過程における破骨細胞の役割については、骨転移の形態学的観察(図1)より“なんらかの役割を果たしている”ことが以前から想定されていた。われわれはこの点を明らかにするために、肺がん培養細胞(HARA)を用いた骨転移モデルを確立し、検討を加えた。HARA細胞は血中PTHrP値が著明上昇[1,408pmol/l(正常14~55)]を示し、高カルシウム血症を呈した肺扁平上皮がん患者胸水より樹立された細胞株で、PTHrPを高発現している(図2)¹⁾。PTHrPは骨芽細胞に存在するPTHレセプターに結合することで骨芽

* Molecular mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates and their clinical use in cancer patients with bone metastasis.

** Haruo IGUCHI, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター臨床研究部(〒791-0288 松山市南梅本町甲160); Clinical Research Institute, Shikoku Cancer Center, Matsuyama 791-0288, JAPAN

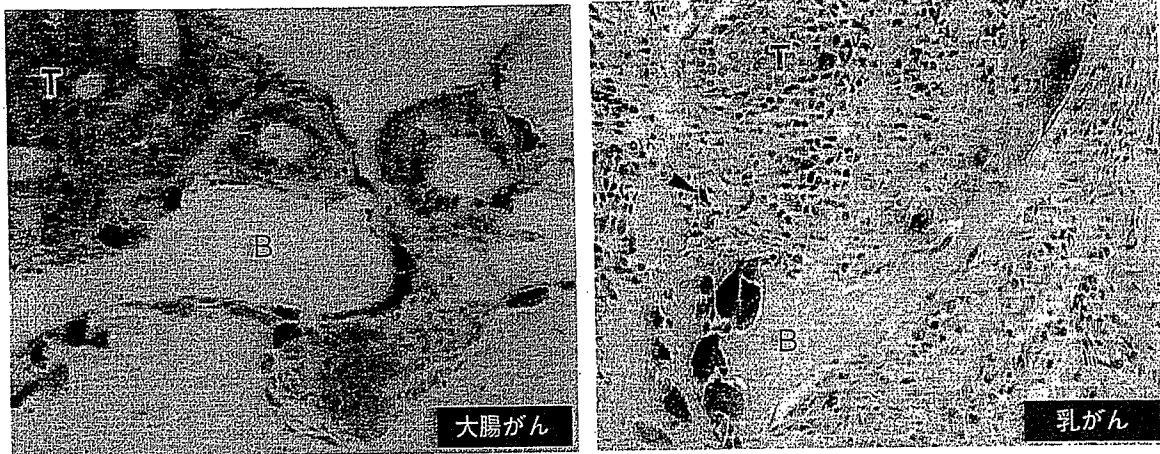


図1 大腸がんおよび乳がん骨転移の組織像(TRAP染色)

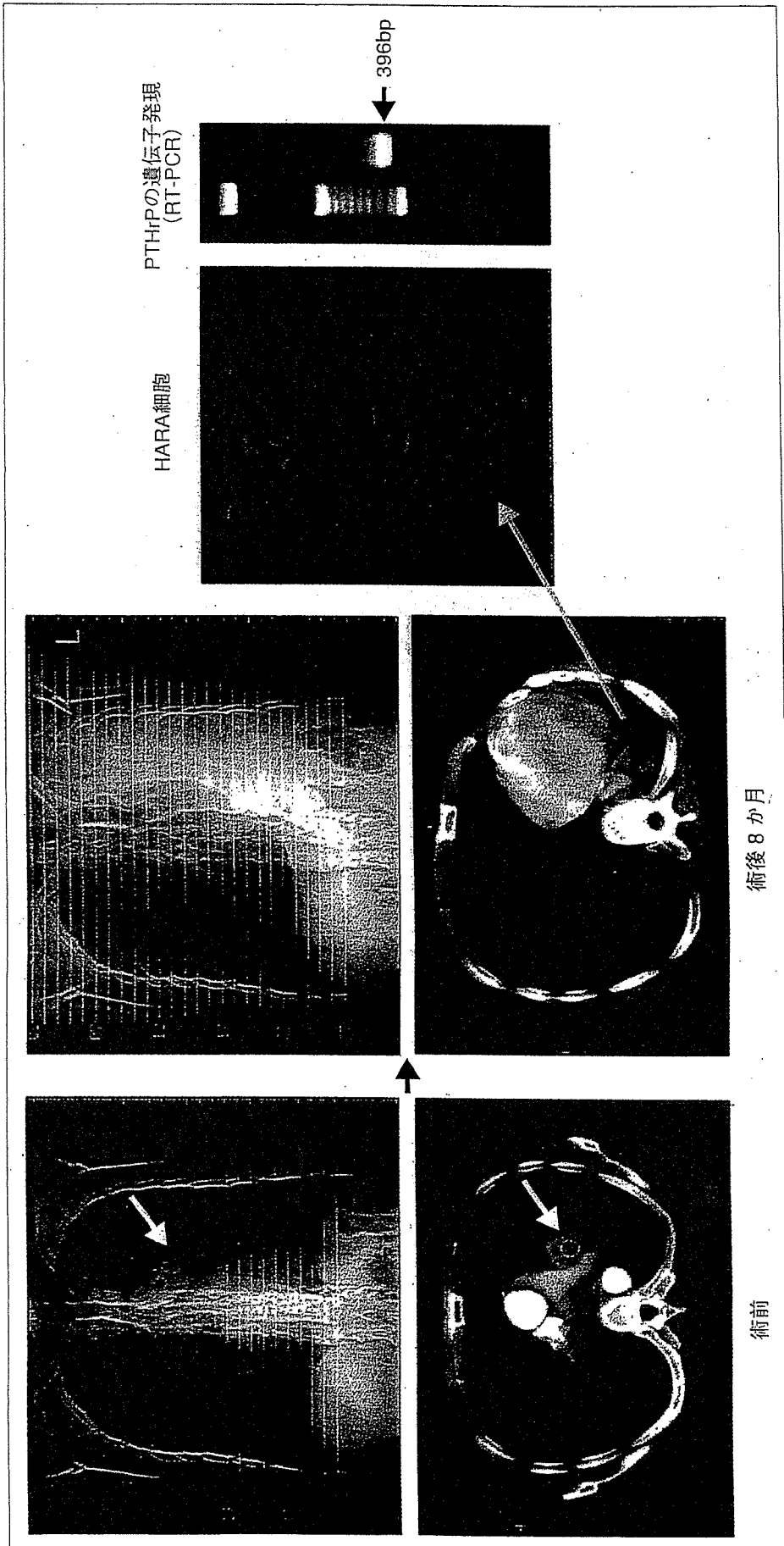
腫瘍組織(T)と骨基質(B)の間に多数のTRAP陽性破骨細胞(骨吸収を営んでいる破骨細胞)が集積している。
(文献³²⁾より引用)

細胞上にRANKL発現を誘導, このRANKLと前破骨細胞に存在するRANKとの相互作用を介して破骨細胞の分化・活性化を促進する結果, 骨吸収を亢進させることが知られている²⁾. 実際にPTHrPおよびPTHrPを産生するHARA細胞が破骨細胞の分化・活性化を促進することについては, マウスの骨髄細胞を用いた*in vitro*共培養の系で確認した(図3-A). このHARA細胞をヌードマウス心腔内に接種すると, 図3-Bに示すような溶骨性転移がみられ, その組織像は図1の大腸がんや乳がん骨転移の組織所見と同様, 骨髄腔に浸潤したHARA細胞の周囲にTRAP陽性破骨細胞が多数集積し, 活発に骨吸収を営んでいる像がうかがえる(図3-C). 本モデルでみられる骨転移が抗PTHrP抗体による*in vivo*中和作用によって抑制されることから, 本モデルの骨転移成立過程における破骨細胞活性化には骨髄腔に浸潤したHARA細胞で産生されるPTHrPが中心的役割を担っていることが示唆される³⁾.

それでは, がん細胞におけるPTHrP発現量は骨転移の何を規定しているのでしょうか? この点についてわれわれは, PTHrP発現量の多いがん細胞(HARA, 肺がん)と少ないがん細胞(LCC15, 乳がん)の骨転移を形態学的に比較した. PTHrP発現量の多いHARA細胞骨転移は, 骨X線写真上骨破壊が高度で, 組織学的に骨梁がほとんど消失しており, 骨形態計測においても腫瘍部における骨吸収面の増加が顕著であった(図4-A, B, C). 一方, PTHrP発現量の少ないLCC15細胞骨転移は,

骨X線写真における骨破壊が軽度で, 組織学的に骨梁が残存しており, 骨形態計測における腫瘍部の骨吸収面増加もわずかであった(図4-A, B, C). LCC15の骨転移が, いわゆる骨転移の早期像, すなわち骨梁間型骨転移で, 時間がたてば骨吸収面が増加して骨梁が消失する可能性は否定できないが, 少なくともこの成績はがん細胞におけるPTHrP発現量が骨破壊の程度を規定することを示唆している.

骨転移成立過程における破骨細胞の分化・活性化機構について, 肺がんや乳がんなどの固形がんではPTHrPとの関連を示唆する報告が多く見受けられるが³⁴⁾, 最近PTHrP以外にもIL-8⁵⁾, PGE₂⁶⁾あるいはLIF⁷⁾といった分子との関連を示唆する報告もあり, 必ずしもPTHrPだけではないというのが最近の流れである. とりわけBendreら⁵⁾は, 乳がん細胞(MDA-MB-231)から高骨破壊性転移株(MDA-MET)を作成し, 両者の遺伝子発現パターンを比較検討した結果, MDA-METではIL-8の発現が亢進しており, PTHrPについては発現亢進を認めなかったと報告している. この成績はMDA-METで骨破壊に授かるサイトカインはPTHrPではなくIL-8であることを示唆しており非常に興味深い. IL-8はRANKLを介さない機序での破骨細胞活性化作用を有するとともに, 血管新生促進作用をも有しており, 骨転移成立において中心的な役割を担っている可能性がある. PTHrPやIL-8のようにさまざまながん種の骨転移成立にかかわっている分子は骨転移治療におけ



術前

術後8か月

図2 PTHrP高発現肺がん細胞株の樹立
 肺扁平上皮がん(↑)(57歳, 男性)で左肺切除, その8か月後に高カルシウム血症(15.8mg/dl)による意識障害で入院し, そのときに貯留していた胸水より細胞株("HARA"と命名)を作製した. 本患者の血清PTHrP値は1,408pmol/l(正常14~55)と著明に上昇しており, HARA細胞におけるPTHrP遺伝子発現もRT-PCRで確認した.

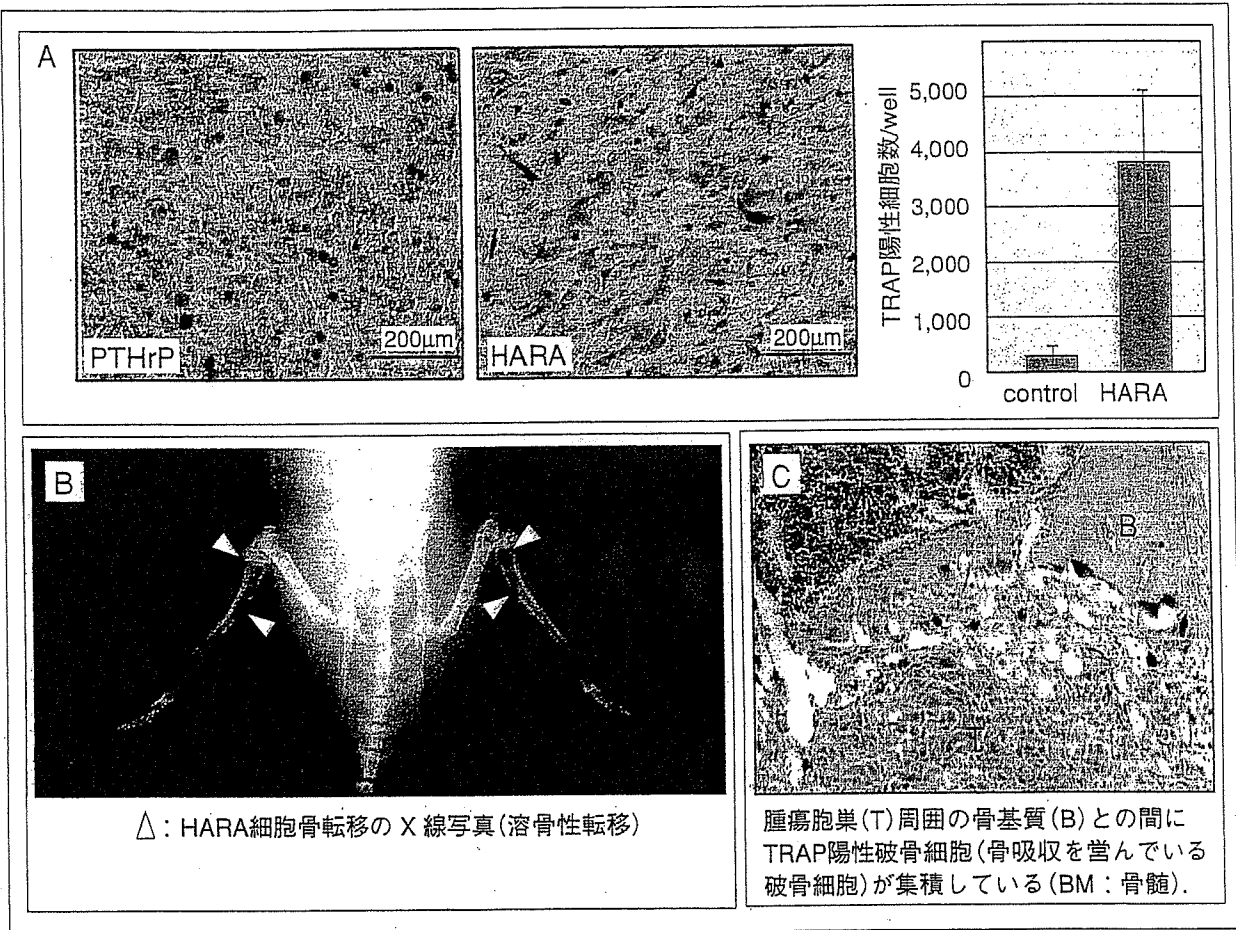


図3 PTHrP産生肺がん細胞(HARA)を用いた骨転移モデル
 A: PTHrPおよびHARA細胞による*in vitro*共培養系における活性化破骨細胞誘導。
 B: HARA細胞を心腔内接種したヌードマウスにみられる骨転移。
 C: HARA細胞骨転移(B)の組織像(TRAP染色)。

る分子標的となる可能性があり、今後の展開が期待される。

一方、造血器腫瘍の中では多発性骨髄腫で多彩な骨病変がみられ、その発症機転については興味のあるところではあるが、詳細は他誌の総説を参照していただきたい。簡単にふれておくと、多発性骨髄腫における破骨細胞活性化因子はMIP1が中心的役割を担っており、MIP1が骨芽細胞上にRANKL発現を誘導することで破骨細胞の分化・活性化が促進される⁹⁾。さらに、骨髄腫細胞上にRANKL発現が確認されており、骨髄腫細胞が直接、破骨細胞の分化・活性化を促す機構ももち合わせている⁹⁾。また、多発性骨髄腫では“punched out”のような特徴的な骨病変がみられることから、骨髄腫細胞で産生される可溶性因子が骨芽細胞機能を抑制することで骨破壊をバックアップするといった分子機構が想定され

ており、この因子についてはこれまでにDKK-1やsFRP-2によるWntシグナル系の阻害を介した骨形成の抑制が報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。固形がんにおいても乳がん骨転移巣における骨芽細胞数の減少が報告されてはいるが¹²⁾、それにかかわる因子については現時点では不明である。

がん細胞は転移成立後も、転移先臓器の微小環境における宿主細胞や間質細胞との相互作用でもって、がん細胞自身の増殖にとって都合のよい環境を構築していくことが知られている。骨転移においてそれは“vicious cycle”と称せられ、骨転移したがん細胞と骨微小環境に存在する細胞群との相互作用の結果、骨破壊によって骨基質より溶出してくるさまざまな可溶性因子(TGF-β, IGFs, BMPs, Ca²⁺ほか)ががん細胞の増殖を手助けするといった巧妙な仕組みが成立している(図5)¹³⁾。また、がんはがん細胞だけで

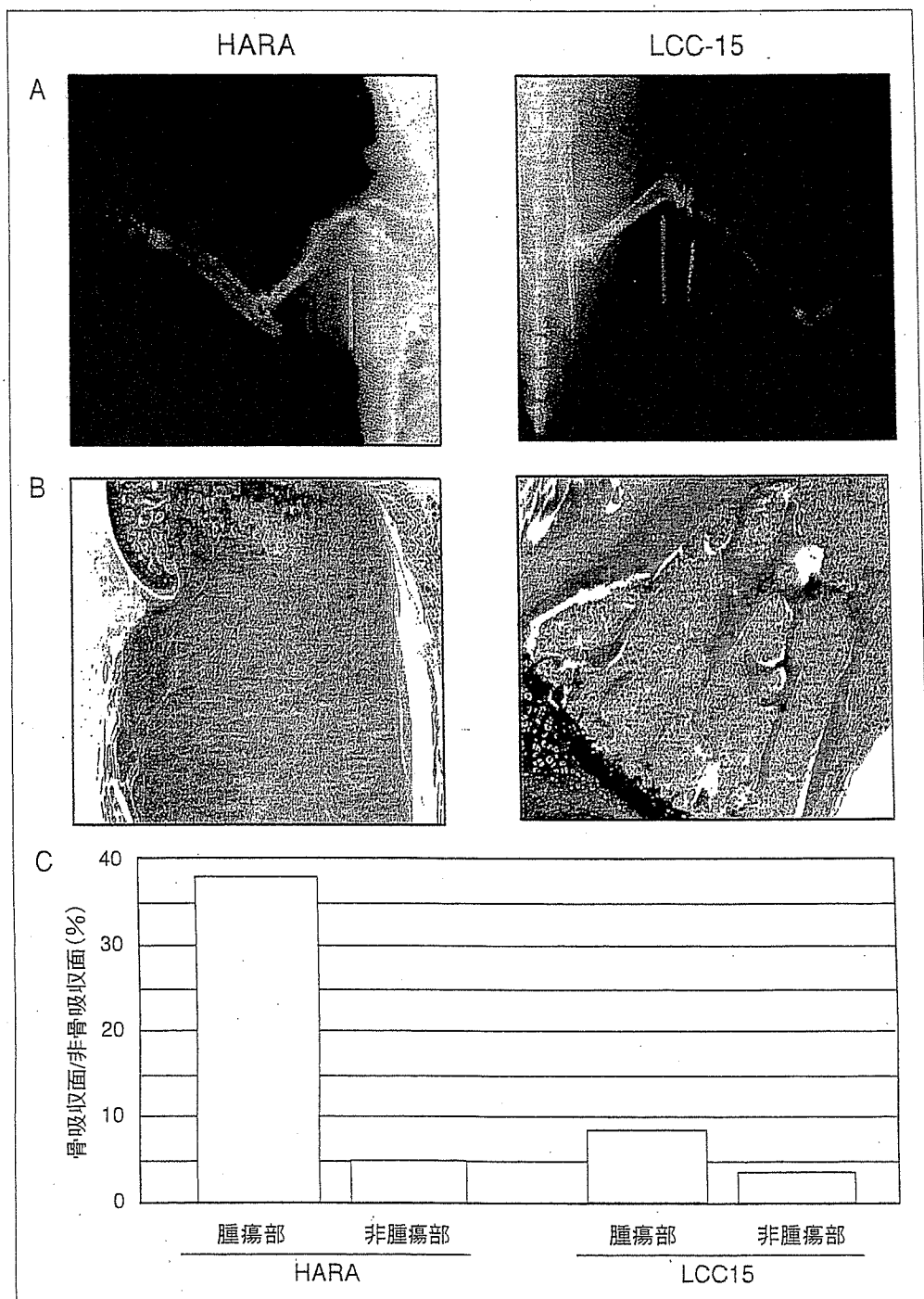


図4 HARA(PTHrP高発現)およびLCC15(PTHrP低発現)骨転移の骨 X 線写真(↑)(A), 組織像(B)および骨形態計測(C)

PTHrP高発現のHARA細胞骨転移では, PTHrP低発現のLCC15骨転移に比較してX線上骨破壊が高度で, 組織像では骨梁がほとんど残存していない. これらを反映して, 骨形態計測では腫瘍部における骨吸収面がHARA細胞骨転移で著明に増加している.

なく, そこに浸潤してくるマクロファージや線維芽細胞といった細胞群で構成される間質とともに“がん組織”を構成しており, 近年, この間質に注目が集まっている. すなわち, がん間質を構成するマクロファージや線維芽細胞はがん

細胞との相互作用を通してがん細胞の増殖を促進する機構を獲得することが知られており, こういったマクロファージや線維芽細胞をそれぞれ“tumor-associated(educated) macrophage (TAM)”および“tumor-associated(educated) fibro-