

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, Giraudo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

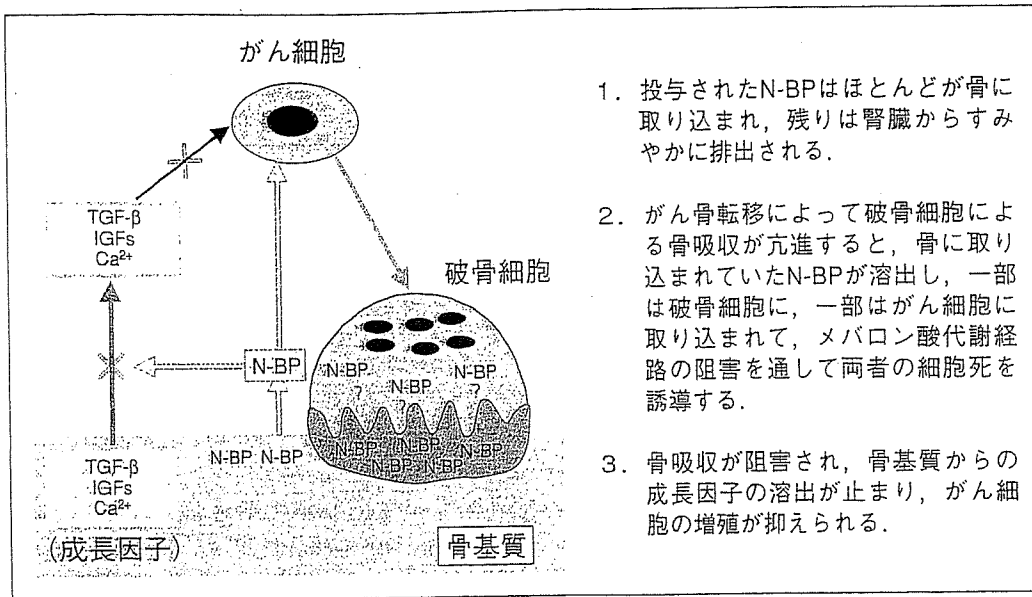


図5 がん骨転移に対するビスホスホネート(N-BP)の作用機構

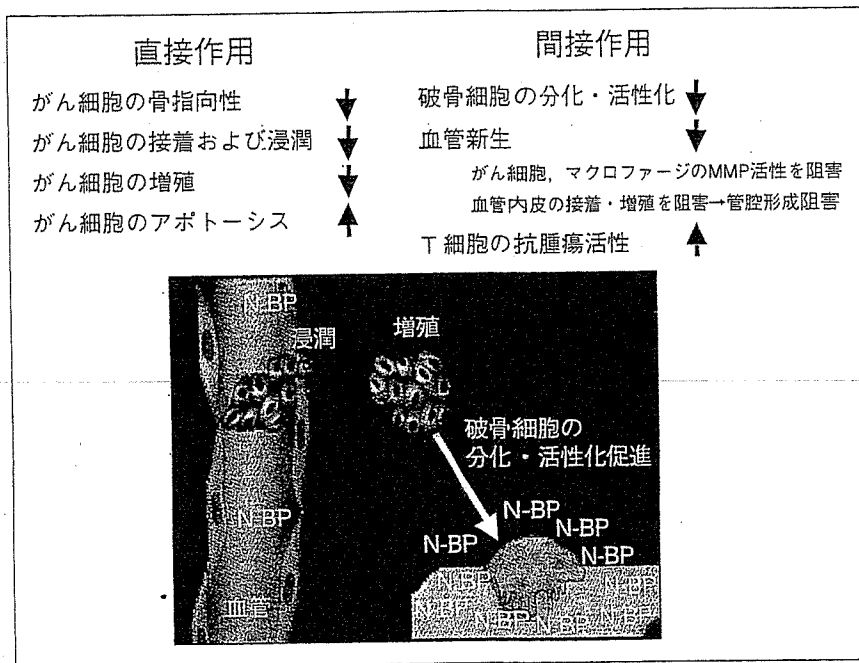


図6 ビスホスホネート(N-BP)の抗腫瘍効果(文献²¹⁾より引用改変)

る増殖因子の供給(vicious cycle)が遮断され、その結果、がん細胞の増殖にブレーキがかかることとなる。

最近になって、N-BPが破骨細胞の骨吸収抑制以外にもがん細胞に対してさまざまな作用をもち合わせていることが明らかとなり、“抗がん治療”としてのBP療法が改めて注目されている。図6にこれまでに報告されているN-BPの作用をまとめてみたが、N-BPはがん細胞、血管内皮細胞、マクロファージあるいはT細胞などに直接

作用し、ケモカインレセプター(CXCR4)の発現減少、インテグリン活性化の阻害、血管新生の阻害、Rhoの阻害(細胞運動の阻害)、カスパー3活性の亢進、MMP活性の阻害、等々を誘導することで、これら作用のトータルとして抗腫瘍効果を発揮すると考えられている²¹⁾。しかしながら、N-BPのこういったさまざまな作用は、ヒトへの投与量に比較してきわめて高濃度のN-BPが使用されており、さらにN-BPへの曝露時間も長時間にわたるものが多く、実際の骨転移患者に

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ガン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

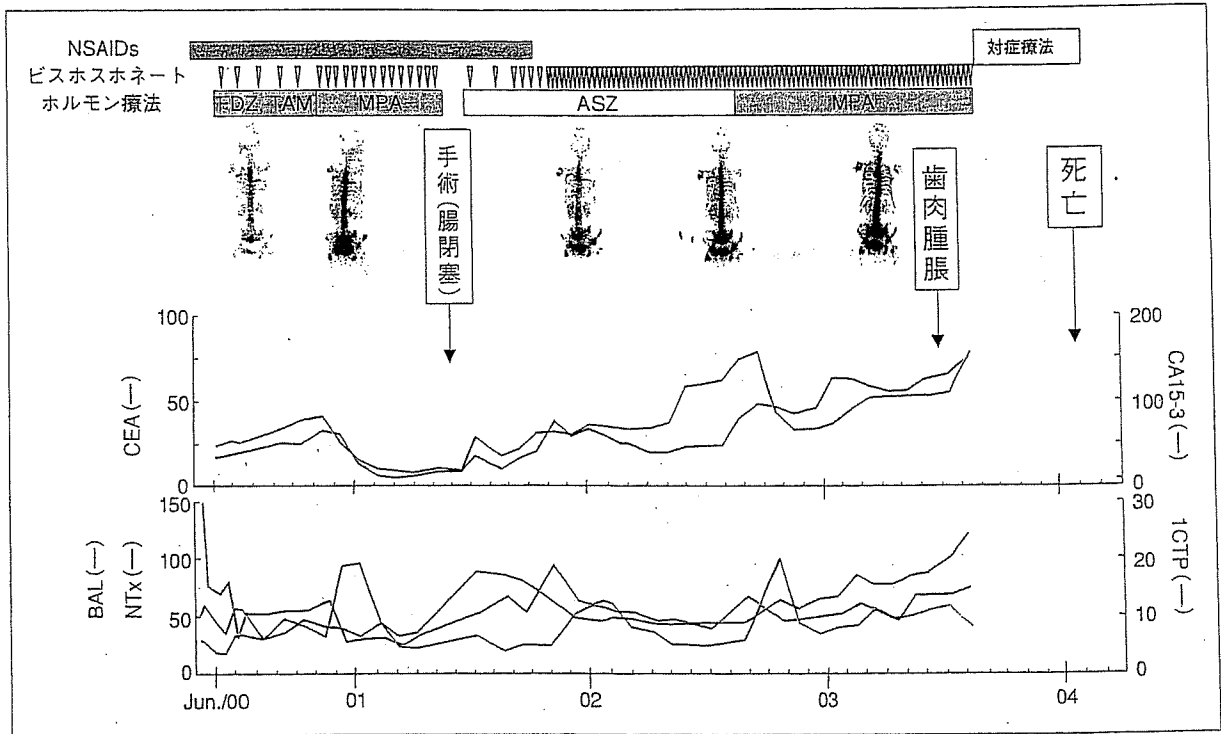


図7 乳がん骨再発症例(80歳, 女性)の治療経過

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、最近の知見をまと

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なり、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まだ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。Bamiasら²⁸⁾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%)	101 (100%)
	13-24 6 (7.5%)	74 (92.5%)
	25-36 3 (7.9%)	35 (92.1%)
	37-48 3 (17.6%)	14 (82.4%)
	49-60 4 (36.4%)	7 (63.6%)
	>60 1 (20%)	4 (80%)
投与期間(月)	11~86 (平均39)	4~85 (平均19)
	4-12 1 (1.5%)	65 (98.5%)
	13-24 4 (4.3%)	88 (95.7%)
	25-36 3 (7.7%)	36 (92.3%)
	37-48 2 (7.7%)	24 (92.3%)
	49-60 1 (9.1%)	10 (90.9%)
	>60 6 (33.3%)	12 (66.7%)
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ういった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ところである。

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、最近の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の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) Giraud 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, Bamia 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、巧妙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

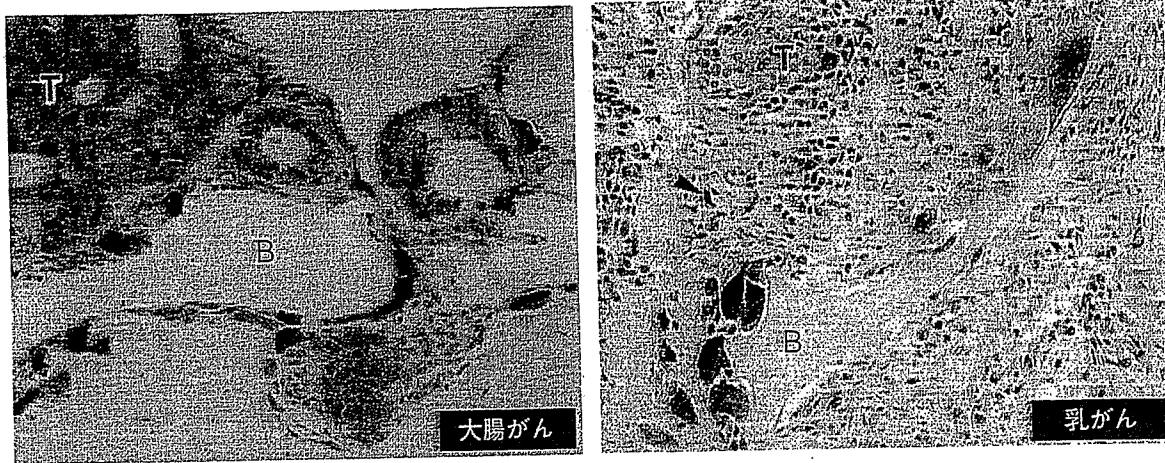


図1 大腸がんおよび乳がん骨転移の組織像 (TRAP染色)
腫瘍組織(T)と骨基質(B)の間に多数のTRAP陽性破骨細胞(骨吸収を営んでいる破骨細胞)が集積している。
(文献³²⁾より引用)

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³³⁾⁴⁾, 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

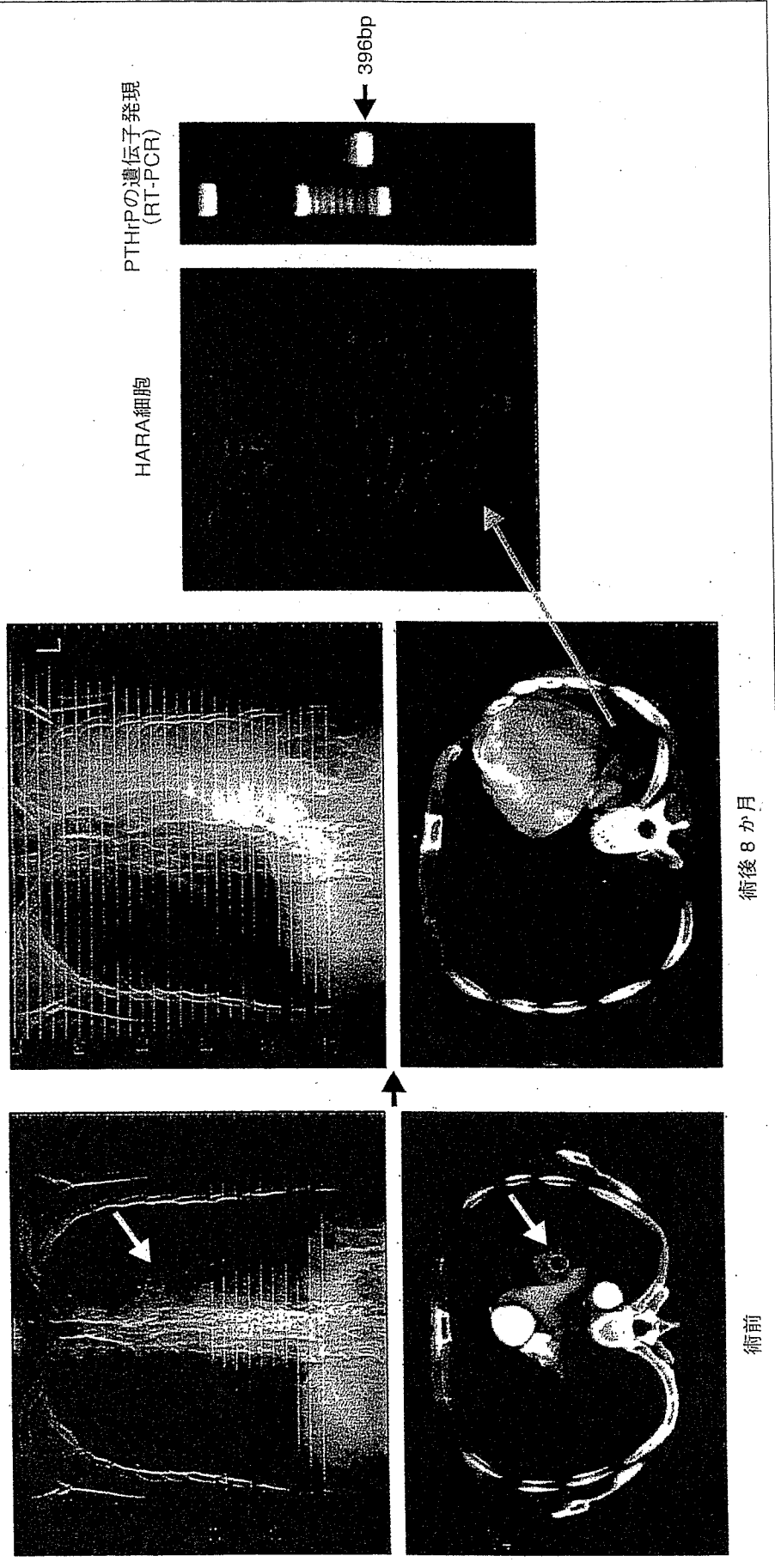


図2 PTHrP高発現肺がん細胞株の樹立
 肺扁平上皮がん(1)(57歳, 男性)で左肺切除, その8か月後に高カルシウム血症(15.8mg/dl)による意識障害で入院し, そのときに貯留していた胸水より細胞株("HARA"と命名)を作製した. 本患者の血清PTHrP値は1,408pmol/l(正常14~55)と著明に上昇しており, HARA細胞におけるPTHrP遺伝子発現もRT-PCRで確認した.

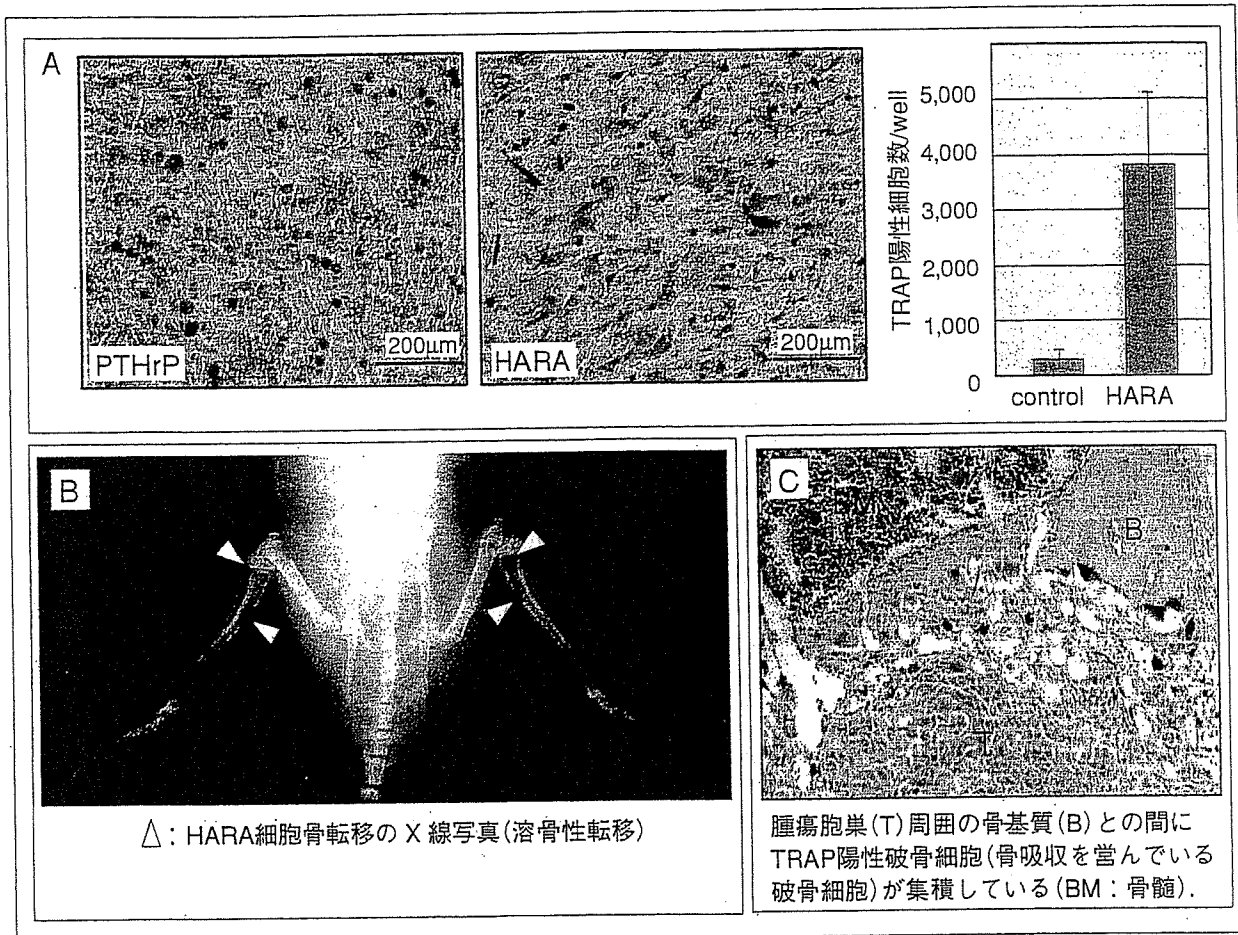


図3 PTHrP産生肺がん細胞(HARA)を用いた骨転移モデル
 A: PTHrPおよびHARA細胞による *in vitro* 共培養系における活性化破骨細胞誘導。
 B: HARA細胞を心腔内接種したヌードマウスにみられる骨転移。
 C: HARA細胞骨転移(B)の組織像(TRAP染色)。

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⁸⁾。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いる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

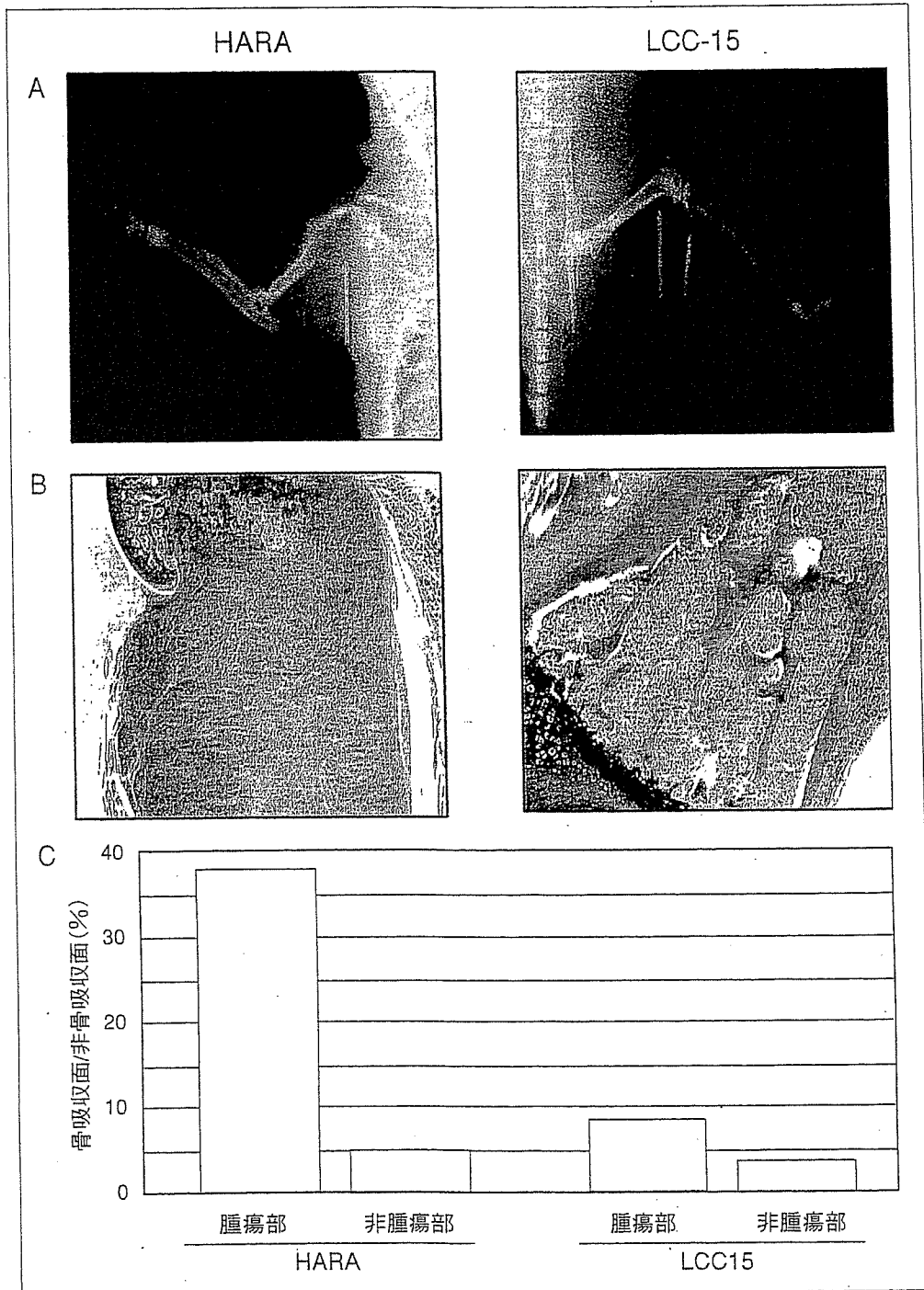


図4 HARA(PTHrP高発現)およびLCC15(PTHrP低発現)骨転移の骨X線写真(↑)(A), 組織像(B)および骨形態計測(C)
 PTHrP高発現のHARA細胞骨転移では, PTHrP低発現のLCC15骨転移に比較してX線上骨破壊が高度で, 組織像では骨梁がほとんど残存していない. これらを反映して, 骨形態計測では腫瘍部における骨吸収面がHARA細胞骨転移で著明に増加している.

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-

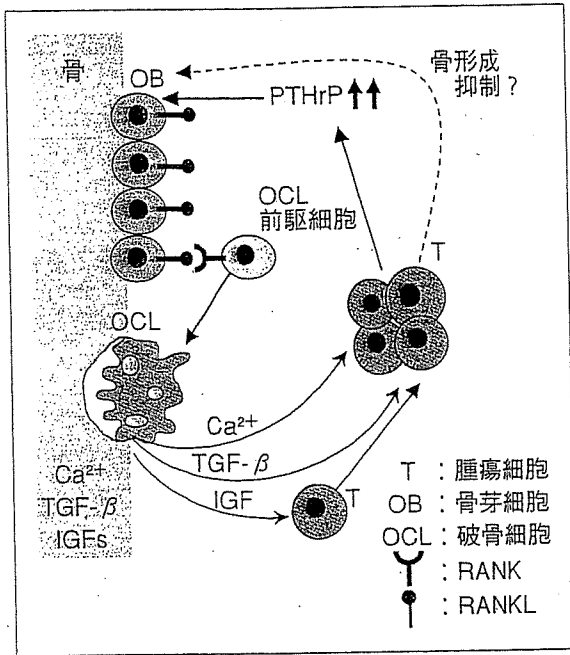


図5 骨転移微小環境における“vicious cycle”
 骨にはさまざまな因子(成長因子, ほか)が貯蔵されており, これら因子が破骨細胞による骨吸収(骨破壊)によって骨髄腔中に溶出する. 乳がん細胞では, TGF-β およびCa²⁺ががん細胞におけるPTHrP産生を促進, このPTHrPによって骨芽細胞上にRANKL発現を誘導, その結果, 破骨細胞による骨吸収(骨破壊)がさらに亢進し, 骨破壊が進行するといった悪循環を形成する³⁴⁾³⁵⁾. また, 前立腺がん細胞ではIGFの抗アポトーシス作用によってがん細胞の増殖が促進される³⁶⁾. このように骨転移の微小環境では, がん細胞と骨から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よい環境が構築される.
 (文献¹³⁾より引用改変)

blast(TAF)”と称している. 実際Giraudら¹⁴⁾は, 子宮頸がん自然発がんモデルマウスにおいて, 前がん病変周囲に浸潤したマクロファージがMMP9を産生することで血管新生を促進し, これが前がん病変からのがん化を促すと報告している. さらに彼らは, 骨転移治療薬として広く使用されているBP(ゾレドロン酸)がこのマクロファージのMMP9産生を阻害すると同時に, 前がん状態にある子宮頸部上皮細胞のアポトーシスを誘導することでがん化を抑制すると報告している. また, 破骨細胞はマクロファージ系の細胞からPU1などの転写因子によって破骨細胞前駆細胞となったあと, M-CSFやRANKLなどのサイトカインによって成熟破骨細胞へと分化し, 骨吸収に授かることが知られている. Lauら¹⁵⁾は, メラノーマに浸潤してきたTAMが破骨細胞へと

表1 骨転移の治療法

QOL確保を目的 (局所療法): 放射線治療, 手術療法, 鎮痛剤
抗腫瘍効果を目的 (全身療法): 化学療法, ホルモン療法

分化し, メラノーマ骨転移における骨破壊の一翼を担っていることを明らかにし, このTAMから成熟破骨細胞への分化にはメラノーマ間質の線維芽細胞に発現しているRANKLを介する機序とTNF-αやIL-1αによるRANKLを介さない機序の両方が関与していると述べている. 骨転移の微小環境における“vicious cycle”については, これまではがん細胞と破骨細胞あるいは骨芽細胞との相互作用に限って論じられていたが(図5), こういった最近の知見は骨転移に浸潤してくるTAMやTAFをも巻き込んだ複雑なネットワークにおける相互作用により骨転移したがん細胞の増殖を促進する機序の存在を示唆している. よって, 骨転移の治療戦略を考えるにあたって, 今後はこういったTAMやTAFもその標的にあがってくるものと思われる.

骨転移の治療

従来の骨転移の治療は, 長きにわたって“palliation”を主眼としたものであり, 抗腫瘍効果を狙った積極的な治療は一部のがん種に限られたものであった(表1). こういった閉塞感を打破したのがBPであり, 本邦においては1994年にBPが導入され, 骨転移に対する治療効果についてはすでに広く臨床家の知るところとなっている.

1. BPの作用機構

現在, 本邦で使用されているBP製剤を図6に示すが, 第1世代BPと側鎖にN原子を含む第2世代以降のBP(N-BP)とでは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¹⁶⁾. 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

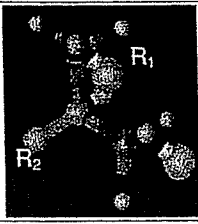



基本構造	ピロリン酸			ビスホスホネート	
	OH	OH		OH R ₁ OH	OH R ₂ OH
	O=P	-O-P=O		O=P	-C-P=O
	OH	OH		OH	OH
世代	R ₁	R ₂	名称	効力比	投与法
第1世代	-CH ₃	-OH	エチドロネート	1	経口
	-Cl	-Cl	クロドロネート	10	
第2世代	-(CH ₂) ₂ NH ₂	-OH	パミドロネート (アレディア®)	100	静注
	-(CH ₂) ₃ NH ₂	-OH	アレンドロネート (テイロック®, ボナロン®)	1,000	経口, 静注
第3世代	-NH- 	-H	インカドロネート (ビスフォナール®)	1,000	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)

図6 本邦で使用されているBP製剤の一覧

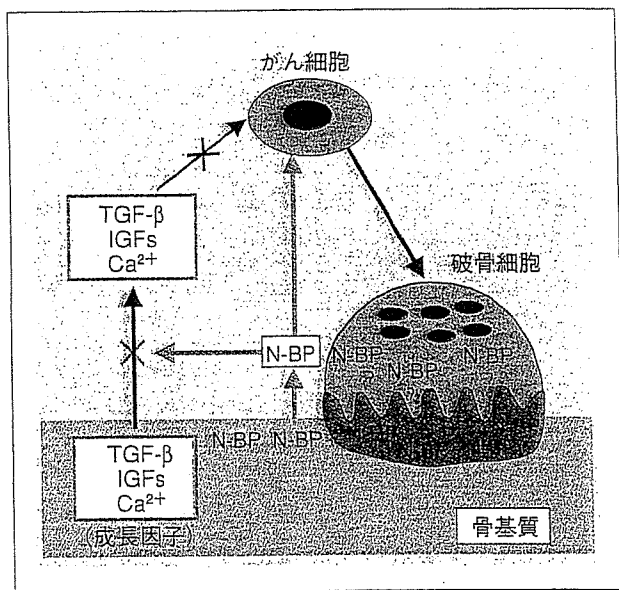


図7 がん骨転移に対するBP(N-BP)の作用機構

①投与されたN-BPは約50%が骨に取り込まれ、残りは腎臓からすみやかに排出される。②がん骨転移によって破骨細胞による骨吸収が亢進すると、骨に取り込まれていたN-BPが溶出し、一部は破骨細胞に、一部はがん細胞に取り込まれて、メバロン酸代謝経路の阻害を通して両者の細胞死を誘導する。③骨吸収が阻害され、骨基質からの成長因子の溶出が止まり、がん細胞の増殖が抑えられる。

の維持にかかわる低分子G蛋白(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(骨吸収の場に移動(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7)¹⁷⁾。また、メバロン酸代謝経路の阻害がカスプーを活性化するため、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る増殖因子の供給(vicious cycle)が遮断され、その結果、がん細胞の増殖にブレーキがかかることとなる。

最近になって、N-BPが破骨細胞の骨吸収抑制以外にもがん細胞に対してさまざまな作用をもち合わせていることが明らかとなり、“抗がん治療”としてのBP療法があらためて注目されている。図8にこれまでに報告されているN-BPの作用をまとめたが、N-BPはがん細胞、血管内皮細胞、マクロファージあるいはT細胞などに直接作用し、ケモカインレセプター(CXCR4)の発現減少、インテグリン活性化の阻害、血管新生の阻害、Rhoの阻害(細胞運動の阻害)、カスプー3活性の亢進、MMP活性の阻害などを誘導することで、これら作用のトータルとして抗腫瘍効果を発揮すると考えられている¹⁸⁾。しかしながら、N-

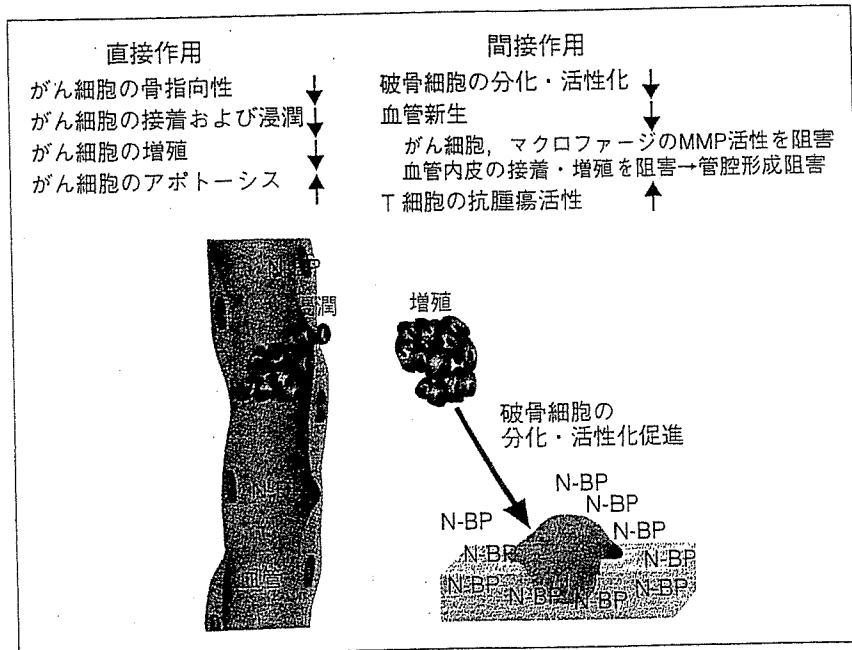


図8 ビスホスホネート(N-BP)の抗腫瘍効果(文献¹⁸⁾より引用改変)

BPのこういったさまざまな作用は、ヒトへの投与量に比較してきわめて高濃度のN-BPが使用されており、さらにN-BPへの曝露時間も長時間にわたるものが多く、実際の骨転移患者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は約50%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。

2. ベッドサイドにおけるBPの使い方

実地臨床におけるBPの使い方については、2003年にASCOから乳がん骨転移および多発性骨髄腫におけるガイドラインが発表されてはいるが(表2)¹⁹⁾、標準的使用法とし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ほか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。ゾメタ[®]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、顎骨壊死など(後述)]に留意しておかなければならない。

(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が増悪するまで)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

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はない症例：
 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剤が一つの選択肢となる。

(文献¹⁰⁾より引用改変)

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)(図9)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。ゾメタ[®]投与間隔の短縮も一つの選択肢となるが，その際には副作用発現に留意しなければならない。

3. BPの副作用

BPの副作用としてこれまでは重篤なものは少なく，投与1~2日後までにみられる発熱がもつとも頻度が高いもので，低カルシウム血症あるいは腎機能障害が注意を要する副作用としてあげられていたくらいである。ところが，2002年にBP療法中の骨転移患者でみられた9例の顎骨壊死が米国のFDAにはじめて報告されて以降，同様の報告が相次ぎ^{20)~22)}，顎骨壊死とN-BPとの因果関係が示唆されている(図10,11)。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。Bamiasら²³⁾は，BP療法(アレディア[®]あるいはゾメタ[®])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，

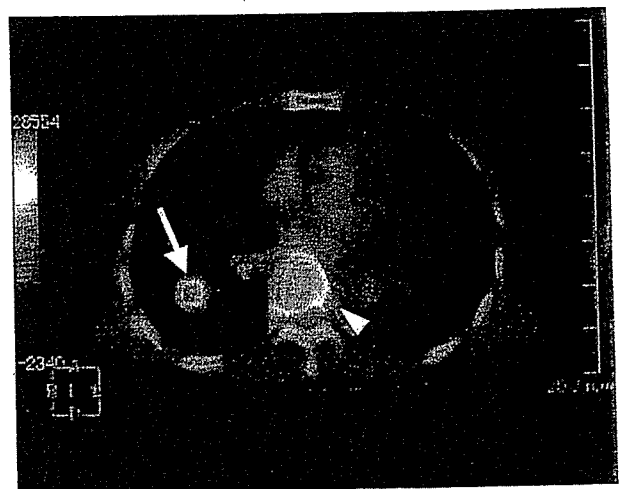


図9 肺がん原発巣と骨転移のPET/CT画像(肺がん原発巣(↑)，骨転移(▲))

PET/CTはSUV値を算出することで腫瘍量の半定量が可能で，治療効果判定にも有用と思われる。画像による治療経過観察にはCTが用いられることが多く，その場合に肺がんならば胸部CT，膵がんならば上腹部CTと部位を限定して画像検査を施行している。ところが，PET/CTでは全身をスキャンするため，本画像のように症状がない骨転移が偶然，みつかるケースがあり，骨転移の早期診断につながる。

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)。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BP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，N-BPが導入されてからみられるようになったことから，①N-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

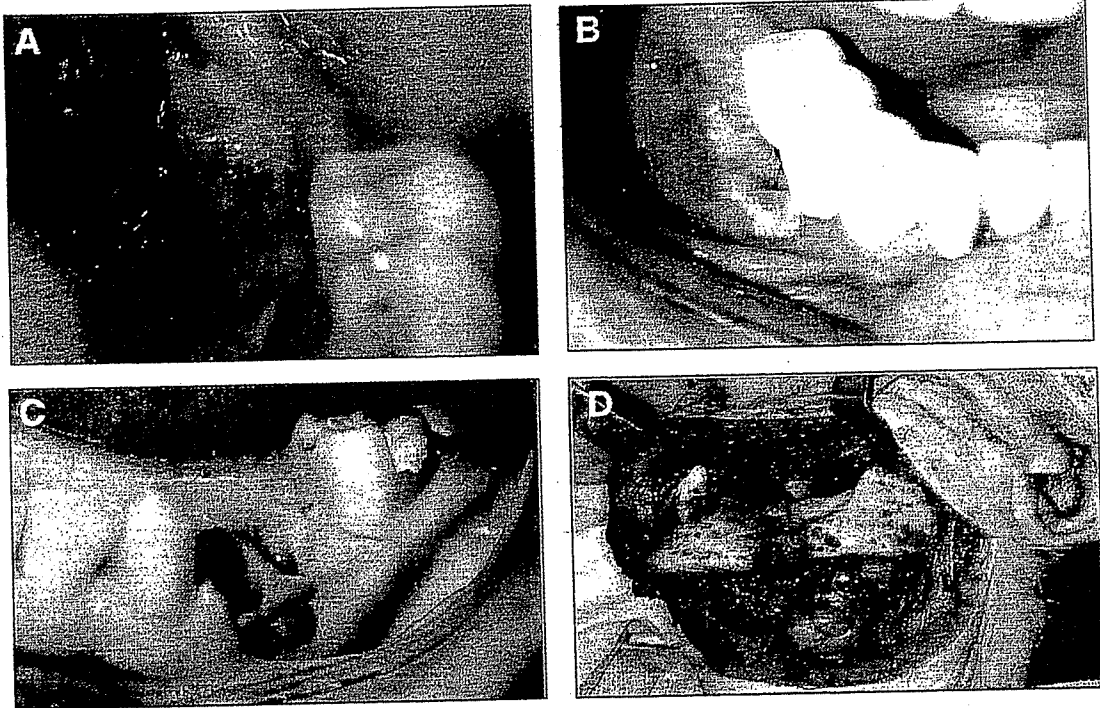


図 10 N-BP療法中の骨転移患者にみられた顎骨壊死(肉眼像)(文献³³⁾より引用)

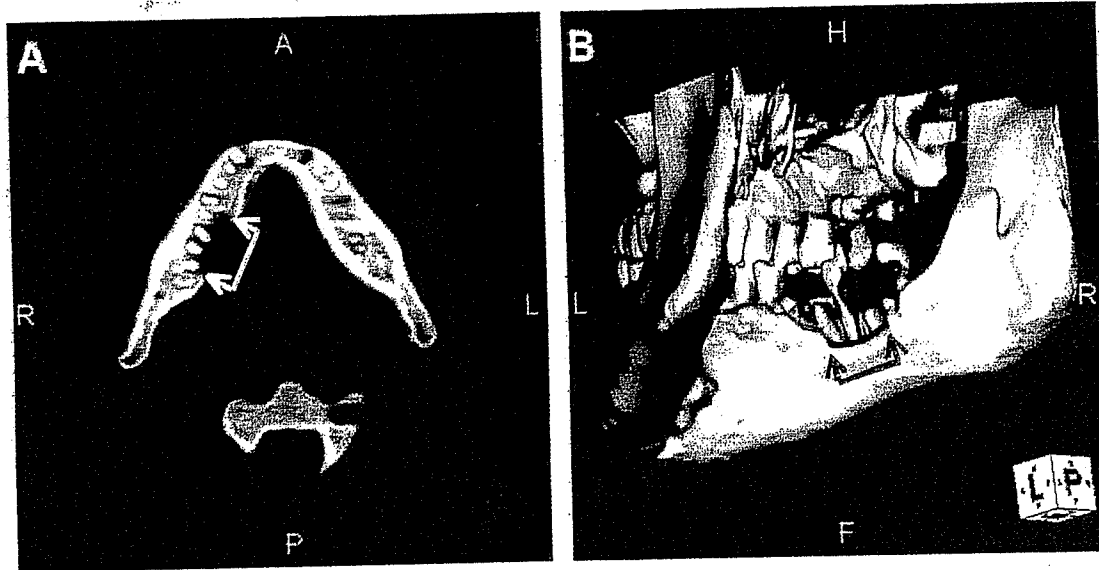


図 11 N-BP療法中の骨転移患者にみられた顎骨壊死(CT像)(文献³³⁾より引用)

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、③N-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ことが多いが、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年以上にわたる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。

今後の展開

新規のBPとしてもっとも高力価なゾレドロン酸(ゾメタ[®])が本邦においてすべての固形がん骨転移および多発性骨髄腫に対して2006年4月に保険適用となった。今後はゾメタ[®]の使用が飛躍的に増加することが予想される。また、BPと同様、破骨細胞を標的とした骨転移治療薬としてdenosumabが近い将来、臨床の現場に登場する

表3 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²³⁾より引用改変)

ものと思われる²⁴⁾。これら新規薬剤の使い方としては、化学療法やホルモン療法との併用が基本であり、BPについては放射線治療との併用も疼痛緩和効果の面から推奨されている。ただ、BPとdenosumabの位置づけについては今後の臨床試験に委ねられるが、いずれもが破骨細胞による骨吸収抑制を主眼とした薬剤であるため、その答えを導き出すのはなかなか難しいと思われる。こういったときに、BPあるいはdenosumabの骨吸収抑制以外の作用が参考となるのであろうが、BPの多岐にわたる作用についてはすでに紹介した。Denosumabについては情報が限られているが、最近報告されたRANKLに関連した興味ある知見を以下に紹介しておく。Armstrongら²⁵⁾は、乳がん(MDA-MB-231)および前立腺がん細胞(PC-3)にRANKが発現しており、これらががん細胞のRANKL処理によって骨転移に関連するさまざまな遺伝子群がup-regulateされると報告している。またJonesら²⁶⁾は、がん細胞に発現するRANKと骨微小環境に豊富に存在するRANKLとの相互作用ががん細胞の骨指向性を規定していると報告している。これらが事実とすると、ヒト型抗RANKL抗体、すなわちdenosumabが破骨細胞の分化・活性化を抑えるのみならず、骨転移成立

に促進的に作用するさまざまな因子の発現を抑制、さらにはがん細胞の骨へのホーミングをも抑制することとなり、骨転移治療薬としては非常に魅力的であるが、今後の臨床試験における検証が必要である。

最近のがん治療薬は、病態の分子機構にかかわる重要な分子を標的としたいわゆる分子標的薬剤が開発されることが多く、すでにいくつか保険適用となって実地臨床で使われている。これら分子標的薬剤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は血管新生を促進するとともに、実は破骨細胞による骨吸収に対しても促進的に作用する²⁷⁾。またTNP-470やangiostatinといった血管新生阻害剤が*in vivo*骨転移モデルにおいて骨吸収抑制を介して骨転移を抑制することが報告されている²⁸⁾²⁹⁾。一方、MMPsについても、骨破壊後のマトリックス分解にMMPが関与しており、MMP阻害剤による骨転移抑制効果が*in vivo*骨転移モデルにおいて確認されている³⁰⁾。よってVEGFやMMPsに対する分子標的薬剤は骨転移治療薬としてもその効果が期待され、臨床試験における検証が待たれるところである。

新しい発想に基づいたがんの治療戦略として、