LHRH agonist が長期投与された前立腺癌

症例における骨折の臨床的検討

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

波多野孝史 五十嵐 宏 仲田浄治郎 大石 幸彦

神奈川県立厚木病院泌尿器科

薬田 周一 古田 昭 滝沢 明利

岩室 紳也 田代 和也

BONE FRACTURE RECEIVING LH-RH AGONISTS FOR PROSTATIC CANCER

Takashi Hatano, Hiroshi Igarashi, Jojiro Nakada, Yukihiro Oishi*,

Syuichi Yanada, Akira Furuta, Akitoshi Takizawa,

Shinya Iwamuro and Kazuya Tashiro**

*Department of Urology, Jikei University School of Medicine

**Department of Urology, Kanagawa Prefectural Atsugi Hospital

(Background) Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists are popularly used drugs in the treatment of prostatic cancer. However, it has been reported that continuation of a low testosterone level following a longterm administration of these drugs reduces the bone mineral density and makes for osteoporosis, which is accountable for fracture. we measured the bone mineral density and bone metabolic markers in the cases who suffered fracture receiving LHRH agonists for prostatic cancer.

(Patients and Methods) Between 1994 and 1998, 196 patients (mean age 78.1 years) were treated with LHRH agonists for prostatic cancer. Of these patients, 13 (7%) who had bone fracture during treated with LHRH agonists were divided into fracture group, and 70 patients who had not bone fracture divided into non-fracture group. Fracture by traffic accident was excluded. The bone density in the third lumbar vertebra was measured using quantitative computed tomography (QCT). Osteocalcin, 1, 25-(OH)₂ vitamin D, urinary type 1 collagen cross-linked N-telopeptides (NTx), parathyroid hormone (PTH) and calcitonin were measured as bone metabolic markers.

(Results) The mean age of fractured cases was 78 years. The period from the start of treatment to fracture was 11 to 45 months (mean 27 months). No case of fracture at the site of metastasis of prostatic cancer was found. The bone density was significantly low in the fracture group compared with that of non-fracture group. Of the bone metabolic markers, NTx showed high values in the fracture group.

(Conclusion) There is a need to measure bone mineral density and bone metabolic markers periodically and to evaluate secondary osteoporosis in the patients receiving LHRH agonists for prostatic cancer.

Key words : bone fracture, LHRH agonist, prostatic cancer

要旨 : (背景と目的) Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist は前立腺癌に対し、広く用いられている薬剤である。しかし長期投与によって低テストステロン状態が長期に続くことにより、骨ミネラルが減少し骨粗鬆症が助長され、骨折の原因になることが報告されている。今回我々は前立腺

癌に対し、LHRH agonist 治療中に骨折した症例において、骨密度、骨代謝マーカーを測定した。

(対象および方法) 1994 年から 1998 年までに LHRH agonist による治療を行った前立腺癌 196 例中骨折を起こした 13 例 (7%) を骨折群とし、骨折を起こしていない 70 例を非骨折群とした。交通事故による骨折は除外した。骨密度測定は Quantitative computed tomography (QCT) による第 3 腰椎の骨量を、骨代謝マーカーとしてオステオカルシン、尿中タイプ 1 コラーゲン N 末端テロペプチド (NTx), 1, 25-(OH)₂ ビタミン D, 副甲状腺ホルモン (PTH) およびカルシトニンを測定した。

(結果) 骨折症例の平均年齢は 78 歳、治療開始から骨折までの期間は 11~45 カ月 (平均 27 カ月) であった。前立腺癌骨転移部位の骨折は 1 例もなかった。骨量測定では、骨折群は非骨折群に比較し有意に低値であった。骨代謝マーカーの中では NTx が高値を示した。

(結論) 前立腺癌に対し LHRH agonist を長期に投与している症例においては、定期的に続発性骨粗鬆症の評価を行い、必要に応じて骨粗鬆症の治療を開始する必要があると考えられた。

キーワード：骨折, LHRH アゴニスト, 前立腺癌

緒 言

骨代謝における性ホルモンの役割は重要で、閉経による女性ホルモンの枯渇が骨量の減少を招き、女性の骨粗鬆症を発生させることはよく知られている。一方、男性ホルモンの欠乏も続発性骨粗鬆症の原因になる。進行した前立腺癌の治療は内分泌治療が主体であり、現在では Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist が広く用いられている。LHRH agonist は下垂体前葉の LHRH receptor に作用し、性腺刺激ホルモンの産生、放出を抑制することによりテストステロンを去勢レベルまで下げる。しかし長期投与により骨ミネラルが減少し、続発性骨粗鬆症の原因になることが報告されている¹⁾。今回我々は前立腺癌内分泌治療中に骨折した症例において骨密度、骨代謝マーカー、骨代謝調節ホルモンを測定し、LHRH agonist による骨粗鬆症の成因および早期発見方法について検討した。

対象・方法

1) 対象症例：今回検討した症例は 1994 年から 1998 年までに、神奈川県立厚木病院および東京慈恵会医科大学柏病院において前立腺癌と診断し、LHRH agonist による内分泌治療を 6 カ月以上施行している 196 例中、骨折を起こした 13 例 (7%) を対象とした。前治療として前立腺全摘除術、放射線治療をした症例および 3 カ月以内の抗 androgen 療法を併用した症例も本研究の対象とした。また骨折を起こしていない 183 例中以下に示す評価項目を全て施行できた 70 例を比較対照とした。

2) 評価項目：評価項目は、(1) 前立腺癌症例の組織型、臨床病期 (前立腺癌取り扱い規約第 2 版に基づく)、(2) 骨折の部位、契機、治療開始から骨折までの LHRH

Fig. 1 QCT 法による骨量測定：
第 3 腰椎海綿骨領域の骨密度を測定する。

agonist 投与回数を調べた。骨折の診断は単純レントゲン写真、骨 MRI、骨シンチグラムを用い、各病院の整形外科、放射線科専門医が行った。(3) 骨代謝マーカーとして骨形成マーカーのオステオカルシン、骨吸収マーカーの尿中タイプ I コラーゲン N 末端テロペプチド (NTx)、骨代謝調節ホルモンとして、副甲状腺ホルモン (PTH)、カルシトニン、1, 25-(OH)₂ ビタミン D を測定した。(4) 骨密度測定として定量的コンピュータ断層撮影 (quantitative CT, QCT) 法を用いた²⁾。この方法は CT により第 3 腰椎の海綿骨領域の骨密度を測定する方法である。すなわち海綿骨部分に対し楕円状に関心領域を設定し、数種の濃度設定した標準物質 (ハイドロキシアパタイト) を含むリファレンスファントムと腰椎を同時にスキャンすることで、椎体骨密度を標準物質の相当量として算出する (Fig. 1)。

Table 1 Summary of fracture patients

Patient No.	Age	Fracture	LHRH agonist	Periods (Mos)	Stage	Grade
1	74	hip	leuporelin	30	D ₂	wel *
2	71	fibula	leuporelin	19	C	mod *
3	85	humerus	goserelin	33	B ₂	wel
4	75	humerus	goserelin	36	C	por *
5	86	L1, 2 CF	leuporelin	28	C	mod
6	83	L1 CF	goserelin	13	D ₁	por
7	78	hip	leuporelin	37	C	por
8	77	L1 CF	leuporelin	16	C	por
9	83	humerus	goserelin	27	D ₂	por
10	74	humerus	leuporelin	11	D ₂	mod
11	82	rib	leuporelin	24	C	wel
12	79	calcaneus	goserelin	45	C	wel
13	73	clavicle	leuporelin	36	D ₂	mod

* well, well ; mod, moderately ; por, poor.

Table 2 Characteristics of patients with or without fracture

	Fracture (+)	Fracture (-)
Number of patients	13	70
Mean age (years.)	78 ± 5.9	76 ± 6.5
Periods of received LHRH (Mos.)	27 ± 9.4 *	17 ± 5.8
Bone density	40 ± 20 *	76 ± 36
Bone metabolic markers		
Osteocalcin (2.5 ~ 13ng/ml)†	8.1 ± 2.6	7.6 ± 5.7
NTx (13 ~ 73nmol/l)†	103 ± 52 *	39 ± 32
vitamin D (20 ~ 60pg/ml)†	21 ± 6	30 ± 16
calcitonin (27 ~ 44pg/ml)†	35 ± 13	28 ± 11
PTH (160 ~ 520ng/ml)†	325 ± 45	360 ± 27

NTx, urinary type 1 collagen cross-linked N-telopeptides ; Vitamin D, 1,25-(OH)₂ vitamin D ; PTH, parathyroid hormone * , < 0.05 † , normal range Plus-minus values are means ± SD.

3) 除外条件：(1) 交通事故により骨折を起こした症例。(2) 甲状腺機能亢進症，クッシング症候群，慢性関節リウマチなど続発性骨粗鬆症となる疾患を既往にもつ症例³⁾。(3) 以前に骨粗鬆症の診断および治療を受けた症例。(4) 腰椎に明らかな転移を有する症例。

4) 統計学的解析：統計学的有意差検定には Student の t 検定，Fisher 検定を用い，p<0.05 を統計学的有意差ありとした。

結 果

前立腺癌患者 196 例の平均年齢は 78.1 歳 (55~89 歳)，平均治療期間は 18.6 カ月 (6~52 カ月) であった。骨折群の臨床病期，組織型を Table 1 に示す。13 例の平均年齢は 78 歳 (71~86 歳)，骨折部位は上腕骨 4 例，

腰椎 3 例，大腿骨 2 例，腓骨，踵骨，鎖骨，肋骨各 1 例であった。前立腺癌骨転移部位の骨折は 1 例もなかった。治療薬剤は leuporelin 8 例，goserelin 5 例で治療期間は 11~45 カ月 (平均 27 カ月) であった。また臨床病期は stage B₂ 1 例，C 7 例，D₁ 1 例，D₂ 4 例で，組織型は高分化型 4 例，中分化型 4 例，低分化型 5 例であった。

次に骨折群 13 例，非骨折群 70 例の骨密度，骨代謝マーカーの測定結果を Table 2 に示す。骨折群，非骨折群で年齢に差はないが，LHRH agonist 投与期間では，骨折群は非骨折群に比較し有意に長く，骨密度では，骨折群は優位に低値であった。骨形成マーカーのオステオカルシンおよび骨代謝調節ホルモンのカルシトニ

ン、PTHは共に正常範囲であった。また $1,25-(\text{OH})_2$ ビタミンDは骨折群で正常下限であったが、両群間に有意差を認めなかった。一方骨吸収マーカーのNTxは骨折群において有意に高値であった。

骨折群13例中、大腿骨頸部骨折、腰椎圧迫骨折を起こした2例は、治療終了後も寝たきりおよび車椅子の生活を余儀なくされ、QOLの著しい低下を認めている(症例1, 6)。

考 察

LHRH agonistは前立腺癌症例において広く用いられている薬剤のひとつであり、初回投与直後一過性に下垂体—性腺系刺激作用がみられた後、下垂体においては性腺刺激ホルモンの産生、放出が低下する。さらに卵巣および精巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下し、エストラジオール、テストステロンの産生能が低下する⁴⁾。低テストステロン状態が長期に続くことにより、骨ミネラルが減少し続発性骨粗鬆症の原因になる¹⁾。

骨粗鬆症は、米国では人口の約10%、約2,000万人おり、それにより骨折が年間150万人発生し、その治療に要する費用は100億ドルに達するといわれている。日本においては、骨粗鬆症患者は約1,000万人(1996年)であるが、今後人口の高齢化に伴い60年後には骨粗鬆症による骨折発生率は約3倍になると試算されている⁵⁾。骨粗鬆症に伴う椎骨圧迫骨折および大腿骨頸部骨折はわずかな外力で容易に起こり、難治性でさまざまな合併症を伴う。さらに骨折後半数以上が歩行障害や介護が必要となり、しばしば寝たきりとなり、骨折後12カ月以内に骨折前の状態に復帰できるのは約30%である⁶⁾。

今回我々の検討では骨折群13例中、骨折により1カ月以上入院した症例は5例あり、そのうち3例は治療終了後通常の日常生活を送っているが、2例は著しいQOLの低下を認めた。CollinsonらはLHRH agonistを長期投与している2例において、続発性骨粗鬆症による椎骨の圧迫骨折を起こしたと報告している¹⁾。また婦人科領域において木村らは36例の子宮筋腫に対し、leuporelin 3.75mgを6カ月投与したところ全例において骨密度が減少し、平均減少率は12.5%であったと報告している⁷⁾。現在婦人科領域においては子宮筋腫、子宮内膜症の治療にLHRH agonistを用いる場合、続発性骨粗鬆症予防のためその投与期間を6カ月以内に制限している。また閉経前乳癌に対しても長期投与例においては骨密度測定が勧告されている。

骨折群13例と非骨折群70例を比較すると、年齢、組織型、臨床病期では有意差を認めなかったが、LHRH agonist投与期間は骨折群で有意に長期であった。また骨密度においても、骨折群は非骨折群に比較し有意に低値であった。今回の検討ではLHRH agonist投与前後および投与中に骨密度を測定していないため、LHRH agonist長期投与により骨密度が低下したとは断定できないが、骨折群では骨密度が低く、容易に骨折しやすい状態であったと推測される。

骨量測定方法にはQCTの他にDPA (dual photon absorptiometry)やDEXA (dual energy X-ray absorptiometry)などがある。それらの中でQCTは骨密度の情報を3次元的に評価でき、変形性脊椎症等による骨の変形に影響されずに海綿骨を選択的に測定できる点で他の方法にない特性を有している²⁸⁾。また骨粗鬆症による骨折の発症については、骨密度だけでなく海綿骨構造の連続性や、3次元的構築の重要性も指摘されており、これらを評価するのにもQCTは優れている^{9)~11)}。

骨代謝に関して、健常成人では骨吸収と骨形成との間に共役関係が存在し、両過程間に動的平衡状態が保たれることにより骨量が一定に維持される。

骨粗鬆症は女性における閉経後骨粗鬆症と老人性骨粗鬆症に分類されている。閉経後骨粗鬆症は、閉経によりエストロゲンの急激な欠乏により骨吸収が亢進する。同時に骨形成も閉経前に比べれば促進され骨代謝回転は亢進するが、相対的骨吸収過剰のため骨量は減少する(I型骨粗鬆症、高回転型骨粗鬆症)。エストロゲン欠乏による骨吸収促進の機序は $1,25-(\text{OH})_2$ ビタミンD、カルシトニン、PTHなどの骨代謝調節ホルモンを介した作用ではなく、骨に対する直接作用の結果であると考えられている¹²⁾。

これに対し老人性骨粗鬆症は、加齢に伴う骨芽細胞機能低下に基づく骨形成の低下によるとされ、骨代謝回転は低下している(II型骨粗鬆症、低回転型骨粗鬆症)。さらに日光曝露の低下や摂取不足によるビタミンDの欠乏、また腎機能低下によるビタミンD活性化障害により腸管からのカルシウム吸収が低下し、二次性副甲状腺機能亢進症によるためと考えられる。

今回の検討では、骨折群、非骨折群共に骨代謝調節ホルモンである $1,25-(\text{OH})_2$ ビタミンD、カルシトニン、PTHはすべて正常範囲であり、典型的な老人性骨粗鬆症の病態は呈していなかった。むしろ骨折群においては、骨吸収マーカーであるNTxが高値を示し、骨

代謝回転は亢進していると推測された。すなわち前立腺癌に対し、LHRH agonist を長期投与することによって、低テストステロン状態が続き、骨代謝は女性の閉経後骨粗鬆症と類似した高回転型となり、主に海綿骨を主体とした骨吸収が進み、骨折を引き起こす可能性が示唆された¹³⁾。

今後 LHRH agonist を長期投与している症例においては定期的に骨量の測定、骨代謝マーカー、骨代謝調節ホルモンを測定し、続発性骨粗鬆症の評価を行い、骨粗鬆症が進行する場合には薬物療法、食事療法、運動療法および家庭内での転倒防止指導等を行い、骨折を予防する必要があると考えられた。

(本論文の要旨は第 36 回日本癌治療学会総会にて発表した。)

文 献

- 1) Collinson, M.P., Tyrrell, C.J. and Hutton, C.: Osteoporosis occurring in two patients receiving LHRH analogs for carcinoma of the prostate. *Calcif. Tissue Int.*, **54**, 327—328, 1994.
- 2) Cann, C.E. and Genant, H.K.: Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **4**, 493—500, 1980.
- 3) 日本骨代謝学会：原発性骨粗鬆症の診断基準. *Osteoporosis Japan*, **4**(4), 643—653, 1996.
- 4) Sandow, J., Fraser, H.M. and Geithovell, F.: Pharmacology and experimental basis of therapy with LHRH agonists in women. *Prog. Clin. Biol. Res.*, **225**, 1—27, 1986.
- 5) 折原 肇：骨粗鬆症 update. *日医雑誌*, **117**(7), 1029, 1997.
- 6) 藤井芳夫, 藤田拓男：オステオポロシスの社会医学的側面. *臨床医*, **20**, 1636—1639, 1994.
- 7) Kimura, K., Miura, S., Yoshida, M., Komiya, Y., Ono, T. and Oda, T.: Clinical Study with GnRH agonist in Uterine Leiomyomas and the Evaluation of Effects on Bone Density. *J. Yamagata prefectural hosp.*, **31**(1), 26—29, 1997.
- 8) Genant, H.K., Block, J.E., Steiger, P., Glueer, C.C., Ettinger, B. and Harris, S.T.: Appropriate use of bone densitometry. *Radiology*, **170**, 817—822, 1989.
- 9) Pacifici, R., Rupich, R., Griffin, M., Chines, A., Suaman, N. and Avioli, L.V.: Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **70**, 705—710, 1990.
- 10) Faulkner, K.G., Cann, C.E. and Hasegawa, B.H.: Effect of bone distribution on vertebral strength. *Radiology*, **179**, 669—674, 1991.
- 11) Ross, P.D., Davis, J.W., Vogul, J.M. and Wasnich, R.D.: A critical review of bone mass and the risk of fracture in osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, **46**, 149—161, 1990.
- 12) Riggs, B.L. and Melton, III L.J.: Involutional osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, **314**, 1676—1686, 1986.
- 13) Scane, A.C., Sutcliffe, A.M. and Francis, R.M.: Osteoporosis in man. *Baillieres Clin. Rheumatol.*, **7**, 589—601, 1993.

(1999 年 6 月 21 日受付, 2000 年 3 月 10 日受理)