

論文要旨

Aromatase inhibitor-induced bone mineral loss and its Prevention by bisphosphonate administration in Postmenopausal breast cancer patients

〔閉経後乳癌患者におけるアロマターゼインヒビター(AI) 投与
による骨塩量低下とそれに対するビスホスホネートの予防効果〕

米原幸愛

【序論および目的】

骨粗鬆症は発生頻度が圧倒的に女性に多い疾患である。骨粗鬆症による骨折はねたきりの3大原因のひとつである。故に、予防が重要である。骨粗鬆症の原因は多岐にわたる。われわれは、以前抗がん剤が骨塩量低下の原因となることを報告した。ところで、閉経後乳癌患者に術後抗エストロゲン療法としてアロマターゼインヒビター(AI)の投与が行われてきた。アロマターゼインヒビター(AI)は、体脂肪組織での男性ホルモンから女性ホルモンへの変換を強力に抑制することからエストロゲン(E)依存性の閉経後乳癌の術後療法として使用されている。故に、AI投与ではBMDが低下する可能性がある。しかし、AI投与中のBMDに関する報告は皆無である。その理由のひとつに乳癌患者は外科疾患であり、骨粗鬆症は外科疾患でないことが関係しているように思われる。

そこで、閉経後乳癌患者におけるAIによる骨塩量低下の程度とそれに対してビスホスホネートが予防効果があるか否かについて検討した。

【材料および方法】

対象はインフォームドコンセントの得られた閉経後乳癌患者で非ステロイド性 AI (anastrozole, 1日1mg) 6ヶ月間内服の17例(平均年齢63.3±9.9歳)とAI+ビスホスホネート (risedronate sodium, 1日2.5mg) 6ヶ月間内服の10例(65.0±5.1歳)である。両群ともいずれも外科的手術を受けたE受容体陽性の乳癌患者である。

1)年齢、閉経年齢、閉経後年数 (years since menopause : YSM)、身長、体重、body mass index (BMI)を調査した。

2)薬剤投与前後で腰椎(L2-4)BMD、Tスコア、Zスコアを dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)で測定した。

3)有意差検定は student t-test で行った。

【結果】

- 1) AI群とAI+ビスホスホネート群で年齢、閉経年齢、YSM、身長、体重、BMIに有意の差を認めなかった。
- 2) BaselineのBMDは、AI+ビスホスホネート群では、 0.839 ± 0.127 、AI群とAI+ビスホスホネート群で 0.678 ± 0.051 (g/cm^2)であり、AI群で有意に低かった ($P < 0.001$)。
- 3) AI群では6ヶ月間でBMDは 0.839 ± 0.127 から 0.818 ± 0.108 (g/cm^2) ($P < 0.01$)、Zスコア 104.2 ± 10.9 から 100.2 ± 9.2 ($P < 0.05$)、Tスコアは 83.3 ± 11 から 79.7 ± 9.8 ($P < 0.01$)と有意に低下した。BMDは前値より2.5%低下した。
- 4) AI+ビスホスホネート群では6ヶ月間でBMDは 0.678 ± 0.051 から 0.709 ± 0.071 (g/cm^2) ($P < 0.01$)、Zスコアは 81.9 ± 7.1 から 86.8 ± 7.1 ($P < 0.01$)、Tスコアは 60.4 ± 4.6 から 68.0 ± 3.6 ($P < 0.01$)と有意に上昇した。BMDは前値より4.5%増加した。

【結論及び考察】

AIは短期間投与であってもBMD低下のリスクとなり得ることを本邦では初めて明らかにした。ビスホスホネートにはこの骨密度低下を予防する効果があることが判明した。さらに閉経後女性の血中E値は通常 10 pg/ml 以下であるが、これ以下のレベルでの微細なエストロゲン低下でもBMDは低下し得ることも明らかとなった。以上より閉経後乳癌患者(術後)にAIを投与する際に、ビスホスホネートを併用することは患者のQOL向上(将来の骨折予防)に寄与する。

(J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 33, No. 5: 696-699, October 2007 掲載)

論文審査の要旨

報告番号	総研第 62 号	学位申請者	米原 幸愛
審査委員	主査	夏越 祥次	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	小宮 節郎	副査 中川 昌之
	副査	乾 明夫	副査 梅北 善久

Aromatase inhibitor-induced bone mineral loss and its prevention by bisphosphonate administration in postmenopausal breast cancer patients

(閉経後乳癌患者におけるアロマターゼインヒビター(AI)投与による骨塩量低下とそれに対するビスホスホネートの予防効果)

骨粗鬆症の発生頻度は圧倒的に女性に多く、抗がん剤で骨塩量が低下することも明らかになってきている。これまでに閉経後乳癌患者に術後抗エストロゲン療法として、アロマターゼインヒビター(AI)の投与が行われてきた。アロマターゼインヒビター(AI)は、体脂肪組織での男性ホルモンから女性ホルモンへの変換を強力に抑制することから、エストロゲン(E)依存性の閉経後乳癌の術後補助療法として使用されている。しかし、AI投与では bone mineral density (BMD)が低下する可能性があるが、AI投与中の BMD に関する報告は少ない。申請者は、閉経後乳癌患者を非ステロイド性 AI (anastrozole, 1日 1mg)を 6ヶ月間内服の 17例(平均年齢 63.3歳)と AI+ビスホスホネート(risedronate sodium, 1日 2.5mg)を 6ヶ月間内服の 10例(平均年齢 65.0歳)の 2群に分類し、AIによる骨塩量低下の程度とそれに対してビスホスホネートが予防効果について検討した。

その結果、本研究では以下の知見を明らかにした。

- 1) BMD 基礎値は、AI 群で $0.839 \pm 0.127(\text{g}/\text{cm}^2)$ 、AI+ビスホスホネート群で $0.678 \pm 0.051(\text{g}/\text{cm}^2)$ であり、AI 群で有意に高値であった($P < 0.001$)。
- 2) AI 群では 6ヶ月間で BMD は 0.839 ± 0.127 から $0.818 \pm 0.108(\text{g}/\text{cm}^2)$ ($P < 0.01$)、Zスコアは 104.2 ± 10 から 100.2 ± 9.2 ($P < 0.05$)、Tスコアは 83.3 ± 11 から 79.7 ± 9.8 ($P < 0.01$)と有意に低下した。BMD は前値より 2.5% 低下した。
- 3) AI+ビスホスホネート群では 6ヶ月間で BMD は 0.678 ± 0.051 から $0.709 \pm 0.071(\text{g}/\text{cm}^2)$ ($P < 0.01$)、Zスコアは 81.9 ± 7.1 から 86.8 ± 7.1 ($P < 0.01$)、Tスコアは 60.4 ± 4.6 から 68.0 ± 3.6 ($P < 0.01$)と有意に上昇した。BMD は前値より 4.5%増加した。

以上の結果より、AIは短期間投与であっても BMD 低下のリスクとなること、ビスホスホネートには BMD 低下を予防する効果があることを明らかにした。さらに閉経後女性の血中 E 値は通常 10 pg/ml 以下であるが、これ以下のレベルでの微細なエストロゲン低下でも BMD は低下することが示された。閉経後乳癌患者の手術後に AI とビスホスホネートを併用することは将来の骨折予防に寄与し、患者の QOL 向上に有用である。

本論文は、閉経後乳癌患者におけるアロマターゼインヒビター(AI)投与による骨塩量低下に対して、短期間でもビスホスホネートの予防効果があることを明らかにした点が臨床的に意義深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 62 号	学位申請者	米原 幸愛
審査委員	主査	夏越 祥次	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	小宮 節郎	副査 中川 昌之
	副査	乾 明夫	副査 梅北 善久

主査および副査の5名は、平成21年2月2日、学位申請者 米原 幸愛さんに面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) AI群とAI+ビスホスホネート群の背景において、BMIや骨塩量などの母集団に差があるようだが、理由があるのか。

(回答) 骨粗鬆症や骨塩量低下の原因として内因性因子である体型や体重が関係し、骨塩量低下が予測された患者に対して、AI投与を行った結果、母集団に差が生じた。

質問2) 母集団間で閉経後年数の差があるが、これは関係しないのか。

(回答) ご指摘のとおりである。閉経後年数が高い群にAIを投与した。

質問3) 乳癌治療のガイドラインが2007年に発刊されており、その中にAIによる骨塩量低下への治療についても言及されているが、本研究はいつ行われたものか。

(回答) 2005年に開始した研究である。当時は骨塩量低下に対して様々な治療が行われ始めた時期であり、その結果でガイドラインに採用されたものと思われる。

質問4) エストロゲンレセプター陽性の乳癌患者で骨粗鬆症に対して、ビスホスホネート以外にどのような治療薬があるか。

(回答) ラロキシフェンがある。さらに、タモキシフェンは乳癌治療薬であり、かつBMDも増加させる。

質問5) AIによる骨塩量低下に対してラロキシフェン投与を行った論文はあるのか。

(回答) 現時点でまだみられない。

質問6) 乳癌患者では骨塩量が高いという報告はあるのか。

(回答) 乳癌患者では骨塩量が高いという報告はある。われわれもエストロゲンレセプター陽性の乳癌患者のBMDは陰性患者よりも高いことを論文報告している。

質問7) AI投与による骨粗鬆症で脊椎骨折の事例はあるか。

(回答) 文献的に報告されている。

質問8) 閉経前のエストロゲンレセプター陽性乳癌患者にはどのような治療法を行うのか。

(回答) AIの適応は閉経後であり、閉経前は抗癌剤やselective estrogen receptor modulator (SERM)であるタモキシフェンなどを使用する。

質問9) 癌患者にホルモン療法を行えるのか。

(回答) エストロゲンが乳癌や子宮体癌を誘発するメカニズムは、エストロゲンは癌抑制因子を抑えた

り、増殖因子を増幅したりすることにより、発癌に深く関わっている。したがって、乳癌患者にエストロゲンは投与できない。

質問 10) 骨粗鬆症の治療開始基準はなにか。

(回答) Zスコアが-2 SD(standard deviation)以下であるか、または骨塩量が YAM(young adult mean)の80%以下となる場合である。

質問 11) AI 投与開始してから、早期に骨塩量低下をきたす場合、どのように評価するのか。

(回答) 早いケースでは AI 投与開始後3ヶ月くらいから骨塩量低下を認めるため、AI 投与開始3ヶ月目に DXA(dual X-ray absorptiometry)による骨密度測定を行っている。

質問 12) 骨塩量測定をなぜ腰椎で行うのか。

(回答) エストロゲン低下による骨塩量低下はもっとも腰椎が影響を受けやすいと報告されているためである。それに従って、われわれは以前より腰椎骨塩量を測定している。

質問 13) ビスホスホネートの長期投与による合併症は顎骨壊死以外にあるのか。

(回答) 消化器症状が多い。

質問 14) 副作用を考えると、長期投与は難しそうであるが、ビスホスホネートの投与期間はどのくらいまで可能か。またその他にはどのようなものを使用するか。

(回答) 骨塩量低下を認める限り、ビスホスホネート投与の継続が望ましいが、副作用の程度によっては投与の中断を考慮する。またその他の骨粗鬆症の治療として、SERM であるタモキシフェン、ラロキシフェン、ビタミンD、ビタミンKがあり、単剤あるいは多剤の併用を行う。

質問 15) ビスホスホネートには第3世代まで存在するが、その他の副作用はどのようなものか。

(回答) 第1世代から第3世代まで共通してみられる副作用は、消化器症状である。

質問 16) 今回の研究中にビスホスホネート投与による有害事象はなかったか。

(回答) 今回の研究では認めなかった。

質問 17) 学位申請者と同様の AI 及びビスホスホネートの研究報告は以前になかったのか。

(回答) われわれがこの論文を投稿したときには学会報告はあったが、調べた限りでは論文報告は見られなかった。

質問 18) AI 投与とともに最初からビスホスホネートを予防的に投与はしないのか。

(回答) 副作用のことを考慮すると長期投与となる可能性があるため、慎重に投与する必要がある。しかし、御指摘の方法は骨塩量低下をさらに予防する可能性もあり、今後さらに検討する必要がある。

質問 19) AI と他の抗癌剤投与による骨塩量低下の相違はどうか。

(回答) シスプラチンなどの抗癌剤でも骨塩量低下を認める。AI と直接比較はしていないが、以前のわれわれの報告から抗癌剤による骨塩量低下が AI より顕著と考える。

質問 20) ビスホスホネート投与は、乳癌の骨転移能や骨転移巣の拡大または縮小に何らかの影響を及ぼさないのか。

(回答) 骨転移の減少や骨転移巣縮小効果の報告もある。さらに、骨転移疼痛に対しても効果があるとされている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。