

---

## 第3章 支持・緩和医療

---

### 8. 骨転移と骨の健康

#### 高齢者の骨転移診療について ー総論ー

長寿命で多細胞生物のヒトは加齢と共にがん罹患しやすい宿命にある。カナダの研究者は新規のがんの罹患者の70%以上、死亡者の83%が60歳以上の高齢者だと報告した<sup>1)</sup>。高齢者の定義はWorld Health Organizationによると65歳以上としている。しかし、地球上にはナイジェリアやナミビアのように平均寿命が55歳以下の国もあり、このカットオフは生物学的に意味があるのか不明である。一般に高齢者のがん治療のエビデンスは乏しい。米国のNational Cancer Instituteにおいて1997年から2000年にかけて行われた臨床試験では65歳以上の参加者は32%に過ぎないが、この当時、65歳以上のがん患者はがん患者全体の61%を占めた<sup>2)</sup>。6割の多数が半分に圧縮されたことになる。このように高齢者が臨床試験から除外される理由には合併症の多さ、有害事象の頻発、認知力の低下、限られた余命、医療機関へのアクセスの困難、家族支援の欠如、本人の諦観などがある。

では高齢者の骨転移の実情はどうだろうか。脊椎転移の有病率を壮年者と高齢者で比較した研究では40-59歳までの壮年者では有病率は男性8.17%、女性9.23%であるのに対して、60-79歳の高齢者では男性33.65%、女性22.27%と高齢者で2～3倍も高い<sup>3)</sup>。がん種別では前立腺がん7.2倍、乳がん1.7倍、肺がん(男)4.9倍、肺がん(女)4.2倍と圧倒的に高齢者に多い<sup>3)</sup>。2015年に日本臨床腫瘍学会(JSMO)が発刊した「骨転移診療ガイドライン」の対象は成人である。しかし、特に高齢者を指向した記述はない。推奨はエビデンスに基づくので高齢者に特化することは難しい。しかし、本書では高齢者の骨転移診療について、クリニカル・クエスチョン(CQ)方式で考察、検証を試みる。「骨転移診療ガイドライン」のCQのすべてに「高齢者の～」と冠すれば良いが、それは膨大な作業となり、まずは侵襲の強い「治療」についてCQを立てた。診断は侵襲性が低く、あえて高齢者に特化する必要はないと思われる。CQは以下の通りである。

Q1 高齢者の骨転移の外科治療は？

Q2 基礎的なADLの低下している高齢者の骨転移のリハビリで留意すること。

Q3 高齢者の骨修飾薬の投与で留意すべきこと。

Q4 高齢者のホルモン感受性前立腺がんの骨転移治療で留意すべきこと。

高齢の骨転移患者にリハビリテーションを行うことの是非であるが、生命予後や QOL の観点から是とされる。前立腺癌は高齢男性に多く、前述のように高齢者は壮年者の 7 倍の有病率があり、これらは深く掘り下げる必要がある。

一方で放射線治療については高齢者に焦点を当てる必要はない。それは放射線治療（外照射）の重篤な有害事象は年齢とは相関しないこと<sup>4)</sup>。80 歳以上でも有害事象なく治療を完遂できること<sup>5)</sup>。骨転移に対する疼痛緩和目的の放射線治療の 18 の臨床試験のメタ解析では年齢を除外基準にしたものはなく、そのうち 8 つで参加者の平均年齢は 65 歳以上で<sup>6)</sup>、放射線治療においては年齢というファクターは度外視できる。「骨転移診療ガイドライン」の外照射に関する推奨は高齢者にも、そのまま適応して良い。ただし、照射方法については 8 Gy の単回照射の方が、計 20 Gy・5 分割などの多分割照射よりも良いように思われる。ガイドラインでは単回照射と多分割照射の優劣をつけていない。多分割照射は再発率が低いという利点もある。しかし、予後が限られており、通院手段に乏しい高齢者が長期に入院するよりも、短期間で治療を終え専門病院から自宅やホスピスなどで療養する方が QOL を良好に保つ事ができると思われる。

また、疼痛緩和に用いられるオピオイドについては薬剤の ADME（Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion）を考えれば、高齢者には注意が必要である。高齢化に伴い筋組織が脂肪に置き換わり、薬剤が脂肪組織へ移行し体内分布は変化する。また、並存疾患による臓器機能の低下やポリファーマシーは薬物代謝、排泄に影響し、高齢者の薬物動態は大きく変化する。実際に 61 歳以上の高齢者ではオピオイドの初期投与量による呼吸抑制のリスクは壮年者の 2 倍になるという<sup>7)</sup>。

今回の CQ では「診断」については省略したが、例えば骨痛の原因が転移なのか、骨粗鬆症などの加齢性変成性疾患によるのかの鑑別が難しいケースもある。いずれにせよ、高齢者のがん医療はエビデンスに乏しく、臨床試験でそれを創出するしかない。

## 文献

---

- 1) Canadian Cancer Society' s Steering Committee on Canadian Statistics.  
Canadian cancer statics 2012. Canadian Cancer Society. 2012
- 2) Lewis JH, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. J Clin Oncol. 2003;21:1383-1389
- 3) Greenlee RT, et al. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin. 2000;50:7-33
- 4) Giovanazzi-Bannon S1, et al. Treatment tolerance of elderly cancer patients entered onto phase II clinical trials: an Illinois Cancer Center study. J Clin Oncol. 1994;12:2447-2452
- 5) Zachariah B, et al. Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: a study of effectiveness and side effects. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;39:1125-1129
- 6) Chow E, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2012;24:112-124
- 7) Cepeda MS, et al. Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race. Clin Pharmacol Ther. 2003;74:102-112

**Q1** 高齢者の骨転移の外科的治療にはどのようなものがあるか？

**A1** 非高齢者と同様に外科的治療としては、①切除および人工骨による再建術、②内固定（骨接合）術、③脊椎に対する固定術の3つがある。

### 【 解説 】

#### 1. 術式

骨転移に対する治療方針、手術適応、術式選択は高齢者も若年者も同様である。手術には大別すると三つある。第一に長管骨に対する骨転移巣切除及び人工骨置換、第二に長管骨病的骨折または切迫骨折に対する内固定、第三として脊椎転移に対する後方固定である。

#### 2. 長管骨転移：予後と術式の選択

長幹骨に対しての手術は大腿骨に対して行われることが多く次いで上腕骨である。手術術式は骨転移が発症する前の状態と予後予測によって選択する。骨転移の発症前から、加齢や内臓転移、他の骨転移により下肢なら歩行不能、上肢なら使用不能であり、手術をしても機能再獲得が期待できない場合には除痛のために内固定を行う。

一方手術により機能再獲得が期待できる場合は予後により手術法を選択する。予後が1年以上の場合は骨接合のみではインプラントごと再骨折をきたす場合があるために<sup>1)</sup>、病巣を切除後人工骨置換を行う。腎癌や甲状腺癌のように放射線治療に対する感受性が低く再骨化が期待できない場合は特に良い適応である。骨折の形態や骨融解の範囲から骨接合では固定性が得られない場合では予後が1年以内と予想されても適応になる。この方法は局所根治性にすぐれ、長期間固定性が維持可能という長所があるが、インプラントが高価であり、骨接合に比べ感染や脱臼といった合併症が多く<sup>2)</sup>、またリハビリや入院期間が長いという短所もあるため、歩行が期待できない症例や短期予後症例には避けるべきである。

一方予後が1年以内と想定される症例では、骨接合が第一選択である。現在では髄内釘が行われることが多い。侵襲が少なく腰椎麻酔でも可能で、コストも安く合併症も少ないため、出血傾向や高度の臓器障害がなければ、積極的に行うべきである。しかし手術だけでは骨破壊が進行し、再度固定性が失われてしまうため手術後の放射線治療が必須である。放射線治療は骨折部だけではなくインプラントの先端まで含めて行う。

### 3. 脊椎転移

脊椎転移に対しては麻痺がなければ放射線治療を行う。しかし麻痺がなくても病的骨折による脊椎不安定性で疼痛が著しい場合は手術の適応がある。この場合は除圧を行わずとも固定のみで良好な成績が得られるため手術の良い適応である。脊髄圧迫による不全麻痺がある場合には手術も考慮に入れる必要がある。放射線治療のみと手術±放射線治療を比較した場合、神経学的所見の改善は手術を行った群の方がすぐれていたことが報告されている<sup>3)</sup>。しかし未治療前立腺癌や悪性リンパ腫のように放射線治療に高感受性の腫瘍では照射と化学療法で麻痺回復が可能である<sup>4)</sup>。手術は、後方除圧後方固定が基本であるが、四肢に比べると侵襲が大きく、全ての症例で麻痺が回復するわけではなく、数ヶ月後に麻痺が再悪化することもしばしばあるため、適応としては単発転移、内臓の状態が安定、6ヶ月から1年以上の予後、が最低限必要である。しかし、65歳以上の場合は手術を行ってもメリットがないというデータもあるため、高齢者では慎重に適応を決定すべきである<sup>5)</sup>。近年、最小侵襲脊椎固定術(MISTs)と言われる小侵襲の手術により出血や合併症の減少が報告されている<sup>6)</sup>。

### 4. 高齢者の手術に関連した注意点

高齢者の場合はせん妄や誤嚥性肺炎、認知症の発症といった高齢者特有の術後合併症が発生しないように管理を行うことが求められる。そのためにはできるだけ早期に離床をすることと適切な不眠不穏時の投薬が必要である<sup>7)</sup>。

## 文献

---

- 1) Yazawa Y et al. Metastatic bone disease. A study of the surgical treatment of 166 pathologic humeral and femoral fractures. Clin Orthop Relat Res. 1990;251
- 2) Wedin R, Bauer HC. Surgical treatment of skeletal metastatic lesions of the proximal femur: endoprosthesis or reconstruction nail? J Bone Joint Surg Br. 2005;87:1653-1657
- 3) Patchell RA et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet. 2005;366:643-648
- 4) Kato S et al. Hormonal therapy with external radiation therapy for metastatic spinal cord compression from newly diagnosed prostate cancer. J Orthop Sci. 2013 ;18:819-825
- 5) George R et al. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015;4

- 6) Hansen-Algenstaedt N et al. Comparison between minimally invasive surgery and conventional open surgery for patients with spinal metastasis: a Prospective Propensity Score-Matched Study. Spine. 2017;42:789-797
- 7) 松本 晃明. せん妄予防のコツ - 静岡がんセンターの実践 -. 第一版.  
東京:星和書店 ; 2017

**Q2**

基礎的なADLの低下している高齢者の骨転移のリハビリで留意することは何か？  
(ねたきりの高齢者の骨転移治療の目的は？)

**A2**

個人差が大きいので、個々を全人的に評価し、寝たきりに状態を避けるために個々に合った適切なリハビリを行う。

**【 解説 】**

がん患者に対する医学的リハビリテーション（以下リハビリ）を検討する際、4つの観点  
が重要である<sup>1)</sup>。すなわち、1. がん自体による障害、2. がん治療による障害、3. 二次性障害  
としての廃用症候群、そして、4. 担癌患者に特有の心理的反応である。さらに高齢者の場  
合は第5の観点として、余力が少なく、回復に時間を要し、複数の基礎疾患を抱え易く、  
個体による差異が大きい、という高齢に起因する臨床課題を加える<sup>2)</sup>。

固形がんの場合、骨転移の存在は、遠隔転移のあるステージIVを意味する。したがって、  
がんの治癒的治療は当初から困難なことが多い<sup>3)</sup>。しかし、「何もすることがない」と患者  
に告げることは絶望（hopelessness）を意味し、患者にとって最も辛いことなので回避す  
る。少なくとも「がん緩和ケアの適応がある」、すなわち、現実的な希望（hope）がある点  
を伝達すると、その日が訪れるまでリハビリを行うことが可能となる。たとえ些細なこと  
でも患者の希望を聞き入れ、それを実現することで、患者は今日一日の希望を持てる<sup>4)</sup>。こ  
れとは逆に治療者の考えを押し付けてしまうと、患者は自分の希望を表現しなくなり、多  
くの場合、緩和ケアに絶望してしまう<sup>5)</sup>。

骨転移の問題点には、痛み・痺れ、骨折・麻痺、高カルシウム血症などの症状に起因す  
るADL低下、さらにQOL低下がある。

第1に、治療可能な症状には有効な治療の実施が、その後の検討の前提条件である<sup>6)</sup>。

第2に、骨転移に対する外科手術や放射線療法の結果として安静臥床を強いられた場合、  
2つの問題が生ずる。外科手術の場合は創傷治療過程に不可避の体力低下と痛みである。余  
力のない高齢者に手術侵襲を強いるので、ADL維持の観点から手術適応を検討する必要があ  
る<sup>2)</sup>。術前のリハビリで体力向上という意見もあるが、高齢者の場合のエビデンスはない。

放射線療法の場合は宿酔による安静臥床、さらに骨痛緩和と骨硬化に時間差があること  
に留意する。いずれにせよ、安静臥床による沈下性肺炎、及び、尿路結石の感染から敗血  
症に至るメカニズムは既に明らかにされている<sup>7)</sup>。

第3に、二次性障害である廃用症候群は「長期安静臥床により発生」と人口に膾炙され  
ているが、褥瘡の発生時間は1-2時間であり、決して長期ではない点の認識が必須である。

廃用症候群の発生原理には「不活発（不使用）」と「重力刺激の減少」の2つがある<sup>8)</sup>。  
前者による深部静脈血栓（エコノミー症候群）、後者による骨萎縮・骨粗鬆は、いずれも数  
時間で（一晩で）発生する。いずれにせよ、廃用症候群は予防が重要である。できる限り

安静臥床状態を回避し、早期に活動を再開するほかない<sup>9)</sup>。

その際、活動には患者の意思を必要とするので、覚醒水準を向上させるアプローチ、つまり、日内リズムを遵守した朝の起床が重要で、部屋を明るくし、外気を入れ、声掛けにより聴覚刺激を行い、覚醒を促進する。さらに身を起こして姿勢を変換し、可能なら立位で更衣すると骨萎縮が止まる。座位での更衣でも上半身の骨萎縮は停止する。さらに朝食をとり、胃大腸反射による排便促進もイレウス防止に有効である。

我国特有の現象といわれる「寝たきり」とは「寝かせきり」、すなわち、患者が臥床状態に置かれたままにされて発生する。その解決策は、「患者を寝たきりにしないこと」である。

第4の担癌患者の心理的問題は極めて個性的であり、その解決は必ずしも容易ではない。この場合、医療者に可能な対応は傾聴、厳密に言えば積極的傾聴 (active listening) である。積極的傾聴とは、豊富な臨床経験に学んで結果の予想が可能な医療者が、そのことを捨て去り、対面している患者の言葉に虚心坦懐に耳を傾けることをいう。個々の患者において、がん終末期とは自分の人生に初めて発生した大事件であり、経験がない。この患者における一回性について、臨床経験に学んでいる医療者が無視してしまうと、真の傾聴は不可能となる。

ここまで、基礎的な ADL の低下している高齢者の骨転移のリハビリで留意することについて述べた。そのポイントは、骨転移のある高齢者を寝たきり状態にさせない点にある。その日が訪れるまで、患者に可能な活動を実現しながら、死に行く過程に折り合いをつけるプロセスを共有し、患者を支えるアプローチは終末期リハビリの役割に他ならない<sup>10)11)</sup>。

## 文献

- 1) 安部能成. 緩和リハビリテーション. がん治療レクチャー やさしく学べる最新緩和医療 Q&A . 2011;2:629-635
- 2) 五嶋孝博, 他. 高齢者における悪性骨軟部腫瘍治療成績向上のための工夫. 外科系連会誌. 2013;38:209-217
- 3) 大内敦, 晴山雅人. 骨転移・脳転移. 癌治療と宿主. 2000;12:58-72
- 4) Twycross R. Introducing Palliative Care. Fourth Eds. London:Radcliffe;2003. 17-18.
- 5) 安部能成. がん緩和ケアとは何か?. 日本癌治療学会誌. 2014;49:459-462
- 6) 余宮きのみ. ここが知りたかった緩和ケア. 増補版. 東京:南江堂;2016. 207
- 7) 中村隆一. 入門リハビリテーション医学. 第3版. 東京:医歯薬出版;2007. 432-442
- 8) 平澤泰介, 田島文博. リハビリテーション医療. 京都. 金芳堂;2007. 33-56
- 9) 日本臨床腫瘍学会. 骨転移診療ガイドライン. 東京. 南江堂;2015. 52-53  
安部能成. 骨転移のある患者にリハビリテーションは有効か?.
- 10) 安部能成. 終末期リハビリテーションの臨床アプローチ. 東京:メジカルビュー ; 2016.
- 11) 大岩孝司, 鈴木喜代子. 緩和医療. 中山書店 ; 2018. 59, 125



**Q3**

高齢者の骨転移修飾薬（Bone modifying agent ; BMA）投与で留意すべきことは何か？

**A3**

高齢者の BMA 治療で注意すべき有害事象は、顎骨壊死と腎機能障害、低カルシウム血症である。

**【 解説 】**

がん患者の骨転移に使用される骨転移修飾薬（Bone modifying agent ; BMA）としては、ビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸および抗ヒト RANKL モノクローナル抗体であるデノスマブの 2 種の注射剤が使用されている。これらの薬剤において注意すべき有害事象は、顎骨壊死（Osteonecrosis of the Jaw : ONJ）および低カルシウム（Ca）血症、腎機能障害、骨痛と投与初期の急性期反応（インフルエンザ様症状）などが挙げられる。

**1. 顎骨壊死****(1) ONJ の原因とリスク因子は？**

ONJ は、BMA 使用に伴い発生する重篤な有害事象である。顎骨には、上皮を貫通して歯が生えており、これを被覆する口腔粘膜は薄く、化学療法や歯周病および齲歯に対する侵襲的歯科治療で破綻しやすい。そして、口腔内に豊富に存在する常在菌が、顎骨周囲に侵入し、ONJ の基本的病態である顎骨感染を生じる。がん患者において、BMA 投与時の ONJ 誘発リスクは、齲歯や歯肉炎、歯牙感染・膿瘍があり、システマティックレビューにおいてそれらの頻度は、28.1%、20.3%および 5.8%と報告されている<sup>1)</sup>。

**(2) 高齢がん患者は ONJ の合併が多いか？**

高齢者のうち、未処置の齲歯を有する割合は、約 30%程度とされる<sup>2)</sup>。また、歯周病については、年齢と共に罹患率が高まり、60 歳以上では約 50%前後に達する<sup>2)</sup>。従って、高齢がん患者に対して BMA を使用する場合、ONJ のリスク因子を有している可能性が高く、BMA 投与 2 週間までに歯科治療や口腔衛生状態の改善を完遂しておくことが重要である。

**(3) 高齢者の適切な口腔衛生管理とは？**

適切な口腔衛生管理をすることは、BMA 療法時の ONJ リスクを低下させることが報告されており<sup>3) 4)</sup>、すべての患者で BMA 投与開始前の歯科検診を受け、以下に示すリスク因子の低減、排除である予防的歯科処置を行うことが推奨される<sup>5)</sup>。

**(BMA による ONJ リスク因子と予防的歯科処置)**

- ・侵襲的歯科治療（抜歯、インプラント埋入など）が必要な疾患の治療
- ・義歯、咬合の適正化

・歯周病や歯槽膿漏、歯周病の治療

(4) BMA 治療中の高齢がん患者の口腔処置で特に気を付けることは？

BMA 投与中に侵襲的歯科治療が必要となった場合、短期間の BMA 休薬が ONJ の発生を予防できるかについては、不明の点が多い。従って、BMA 投与中は、BMA による関連事象 (skeletal related events : SRE) 予防というベネフィットと ONJ というリスクを考慮した選択が必要である。歯科治療を優先する場合、侵襲を極力低減し、感染対策を行いながら治療を行う。また、BMA を休薬して侵襲的歯科治療を行ない、早急に BMA を再開する場合は、14~21 日後<sup>6)</sup>あるいは十分な骨性治癒が得られる 2 ヶ月後の再投与が望まれる<sup>7)</sup>。

(5) 高齢者の ONJ の発生リスクを考慮した BMA 選択、リスクをあげる併用薬はあるか？

ゾレドロン酸とデノスマブの ONJ 発生頻度は、メタアナリシスでは、大きな差を認めない (1.3% vs 1.8%,  $p=0.110$ ; 表 1)<sup>8) -11)</sup>。しかし、デノスマブによる ONJ は、ゾレドロン酸による ONJ に比べ、回復しやすい可能性がある<sup>12)</sup>。また、BMA と併用時に注意すべき薬剤として、ベバシズマブなどの血管新生阻害薬やスニチニブなどのチロシンキナーゼ阻害薬が挙げられる。これら薬剤は、骨修復に必要な破骨細胞の生存に重要な血管新生を阻害することや口腔粘膜炎を生じることによる ONJ の発生リスクを増加させる可能性がある<sup>13)</sup>。これら薬剤は、高齢者においても多く使われており、単独でも、ONJ を発生させる他、BMA 併用時には、その頻度を増加させる点で注意が必要である。

表1. ゾレドロン酸とデノスマブの副作用プロフィールの比較

	癌種、観察期間、症例数	ゾレドロン酸	デノスマブ	有意差
顎骨壊死	乳癌、34 ヶ月、n=2033 <sup>8)</sup>	1.4%	2.0%	$p=0.39$
	前立腺癌、24 ヶ月、n=1888 <sup>9)</sup>	0.9%	2.3%	$p=0.09$
	乳癌、前立腺癌以外の進行癌、多発性骨髄腫、30 ヶ月、1776 例 <sup>10)</sup>	1.3%	1.1%	$p=1.00$
	上記 3 論文の統合解析、5732 例 <sup>11)</sup>	1.3%	1.8%	$p=0.110$
腎機能障害	乳癌、34 ヶ月、n=2033 <sup>8)</sup>	8.5%	4.9%	$p=0.001$
	前立腺癌、24 ヶ月、n=1888 <sup>9)</sup>	16.2%	14.7%	$p=0.383$
	乳癌、前立腺癌以外の進行癌、多発性骨髄腫、30 ヶ月、1776 例 <sup>10)</sup>	10.9%	8.3%	$p=0.07$
	上記 3 論文の統合解析、5732 例 <sup>11)</sup>	11.8%	9.2%	$p=0.001$

低カルシウム血症	乳癌、34 ヶ月、n=2033 <sup>8)</sup>	3.4%	5.5%	$p=0.017$
	前立腺癌、24 ヶ月、n=1888 <sup>9)</sup>	6.0%	13.0%	$p<0.0001$
	乳癌、前立腺癌以外の進行癌、多発性骨髄腫、30 ヶ月、1776 例 <sup>10)</sup>	1.0%	2.3%	$p=0.039$
	上記 3 論文の統合解析、5732 例 <sup>11)</sup>	5.0%	9.6%	$p<0.001$

## 2. 腎機能障害、低カルシウム血症

### (1) BMA 使用中の腎機能、低カルシウム血症モニタリングの頻度は？

BMA の使用では、腎機能と血清 Ca 値のモニタリングが重要である。腎機能のモニタリングには、患者が標準的な体格（標準体重から 10%以上低い極端な痩あるいはボディマス指数（BMI）が 30 kg/m<sup>2</sup> 以上の極端な肥満がない）の場合、日本腎臓学会の推算式（Estimation of glomerular filtration rate: eGFR (mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) = 194 × 血清クレアチニン値 (sCre) <sup>-1.094</sup> × 年齢<sup>-0.287</sup> (女性は × 0.739) <sup>14)</sup> を用いた eGFR でおよそその腎機能を評価することが重要である。そして、糸球体濾過速度（GFR）が BMA の減量規定になる境界領域の場合や体格が標準範囲を著しく逸脱するような場合では、実測 GFR やシスタチン C による推算 GFR が必要である。高齢者では、加齢とともに腎機能が低下する。特に、45 歳前後からクリアランスの低下が早まり、健常者であっても平均的に 8 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>/10 歳ずつ GFR が低下する<sup>15)</sup>。また、高齢者では、Cockcroft & Gault 式によるクレアチンクリアランス値が過小評価されることが知られる<sup>16)</sup>。特に sCre が 0.6 mg/dL 未満あるいは理想体重から 10%以上低い痩傾向にある高齢者では、sCre の Round up、すなわち 0.6 mg/dL より低い数値では 0.6 mg/dL に固定して計算する。

ゾレドロン酸による腎機能障害発症までの投与回数および投与期間中央値は、それぞれ 5.6 回および 6.1 ヶ月である<sup>17)</sup>。また、デノスマブやゾレドロン酸による低 Ca 血症は、初回投与から 2~4 週以内に生じることが多く、特に初回投与時は、頻回の検査値モニタリングが望まれる。

### (2) 高齢がん患者に BMA を投与する際、用法・用量の注意は？

ゾレドロン酸は、腎排泄されたため、腎機能が低下している場合に排出の速度の低下が生じ、腎にて蓄積する結果、腎機能障害が誘発される。ゾレドロン酸による腎機能障害のリスク因子としては、年齢（65 歳以上）、非ステロイド性抗炎症薬やシスプラチンの併用、糖尿病の併発である。頻回に腎機能をモニターし、血清クレアチニン値（sCre）が、0.5 mg/dL 以上増加した場合、休薬などを考慮する。また、腎機能に応じて段階的に減量を行う（表 2）。sCre が 3.0 mg/dL 以上あるいは GFR が 30 mL/min 未満での安全性は検証されていない。

デノスマブによる腎機能障害の発症は、ゾレドロン酸に比べ低い可能性がある（9.2% vs 11.8%,  $p=0.001$ , 表1）<sup>8-11)</sup>。また、GFR ≥ 30 mL/min の軽度~中等度腎機能障害におけるデ

ノスマブの投与量調節は、不要である。高齢者におけるデノスマブの安全性は、3つの臨床試験<sup>8-10)</sup>において確認されている。つまり、デノスマブ投与患者2841例における44%および17%がそれぞれ65歳以上および75歳以上の高齢者であったが、これら高齢者とより若い患者における腎機能障害等の副作用プロファイルは変わらないとされている。しかし、GFR<30 mL/minの重度腎機能障害の患者は、試験から除外されている点に注意が必要である。

表2. 腎機能に応じたゾレドロン酸投与量調節

クレアチニンクリアランス (mL/min)	調製濃度
>60	4 mg/100 mL
60-50	3.5 mg/100 mL
49-40	3.3 mg/100 mL
39-30	3.0 mg/100 mL

### (3) 一般的な注意点

#### ①BMA 長期投与による腎障害に対し予防法はあるか？

ゾレドロン酸による腎機能障害を軽減する可能性として、投与間隔の延長が考えられる。ゾレドロン酸の投与間隔を通常の3週毎と12週毎で2年間観察したランダム化比較試験では、投与間隔を延長してもSREの頻度は変わらず、腎機能障害の頻度は、12週毎投与が有意に低い(19.9% vs 15.5%,  $p=0.02$ )結果が示されている<sup>18)</sup>。

#### ②低カルシウム血症対策は？

デノスマブによる低Ca血症の頻度は、ゾレドロン酸に比べ高い(9.6% vs 5.0%,  $p<0.001$ , 表1)<sup>8) -11)</sup>。従って、デノスマブの投与では、天然型ビタミンDおよびCa製剤(沈降炭酸Ca/コレカルシフェロール錠; デノタス<sup>®</sup>チュアブル配合錠)の併用を行う。しかし、Ca補充を行っても5%程度の患者に低Ca血症が生じる。デノスマブによる低Ca血症の危険因子としては、投与前の血清Ca値が低いことや腎機能障害の有無である<sup>19) 20)</sup>。従って、高齢者におけるデノスマブ使用においても、臨床症状(テタニー; 手指や口唇、舌のしびれ、動悸、筋痙攣)や腎機能、血清Ca値をよく観察する。なお、血清Ca値は、アルブミン値低下のある高齢がん患者では、補整が必要である(補正血清Ca濃度(mg/dL) = 血清Ca濃度(mg/dL) - 血清アルブミン濃度(g/dL) + 4)。また、腎機能障害のある場合、ビタミンDの活性化が障害されているため、活性型ビタミンDの使用が望ましい。

### ③BMAは、いつまで続けるべきか？

骨関連事象 (skeletal related event : SRE) を減らすビスホスホネート系薬剤であるが、骨粗鬆症治療においては、薬剤を長期使用 (2-6年) している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が生じることが知られる<sup>21)</sup>。デノスマブにおいては、骨代謝マーカーや骨密度の測定結果から、その効果は可逆的であると考えられる<sup>22)</sup>。従って、デノスマブ中止後の椎体骨折が報告されている<sup>23)</sup>。骨転移を有する高齢がん患者にBMAを投与した場合、骨転移を有してもがん患者の長期予後が考えられる場合、リスクとベネフィットを考慮したBMAの継続が望まれる。

## 文献

---

- 1) Evidence-Based Management strategies for oral complication from cancer treatment. [http://www.mascc.org/assets/documents/Oral\\_Care-Summary-Oral\\_Complications\\_Systematic\\_Reviews.pdf](http://www.mascc.org/assets/documents/Oral_Care-Summary-Oral_Complications_Systematic_Reviews.pdf).
- 2) 厚生労働省医政局歯科保健課. 平成28年歯科疾患実態調査.
- 3) Ripamonti CI, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates : the experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol.* 2009 ; 20 : 137-145
- 4) Kyrgidis A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws : a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 : 4634-4638
- 5) Van Poznak C, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 1221-1227
- 6) Ruggiero SL, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws : 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 ; 67 : 2-12
- 7) 顎骨壊死検討委員会. 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理:顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016.
- 8) Stopeck AT, 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 : 5132-5139
- 9) Fizazi K, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377:813-822
  - 10) Henry DH, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011;29:1125-1132
  - 11) Lipton A, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer.* 2012;48:3082-3092.
  - 12) de Molon RS, et al. OPG-Fc but Not Zoledronic Acid Discontinuation Reverses Osteonecrosis of the Jaws (ONJ) in Mice. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1627-1640
  - 13) Ramirez L, et al. New Non-Bisphosphonate Drugs that Produce Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Health Prev Dent.* 2015;13:385-393
  - 14) Matsuo S, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:982-992
  - 15) Poggio ED, et al. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int.* 2009;75:1079-1087
  - 16) Drusano GL, et al. Commonly used methods of estimating creatinine clearance are inadequate for elderly debilitated nursing home patients. *J Am Geriatr Soc.* 1988;36:437-441
  - 17) Shah SR, et al. Risk of renal failure in cancer patients with bone metastases treated with renally adjusted zoledronic acid. *Support Care Cancer.* 2012;20:87-93
  - 18) Himelstein AL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients with Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317:48-58
  - 19) Block GA, et al. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res.* 2012 ; 27 : 1471-1479
  - 20) Hanamura M, et al. Risk factors contributing to the development of hypocalcemia after zoledronic acid administration in patients with bone metastases of solid tumor. *Biol Pharm Bull.* 2010 ; 33 : 721-724

- 21) Ng YH, et al. Femoral shaft fractures in the elderly-role of prior bisphosphonate therapy. *Injury*. 2011;42:702-706
- 22) Bone HG, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:972-980
- 23) Aubry-Rozier B, et al. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int*. 2016;27:1923-1925

**Q4** 高齢者のホルモン感受性前立腺がんの骨転移治療で留意すべきことは何か？

**A4** 骨転移を有するホルモン感受性前立腺がんに対しては内分泌療法が有効である。また、この状況での骨修飾薬の投与の全生存期間延長効果への意義は明らかでないが、骨折のリスクがある場合は投与を検討すべきである。

**【解説】**

1. 転移を有するホルモン感受性前立腺がんにはホルモン治療が有効

ホルモン感受性前立腺がんに対しては、病期を問わず、治療初期には内分泌療法により骨病変も含め病勢はコントロールされる<sup>1)</sup>。つまり、骨転移を有する前立腺がん患者においてホルモン療法が奏効している場合には骨転移巣の痛みの症状も緩和されることが多い。

2. 骨転移による痛みのコントロール

痛みを伴う骨転移の場合は、QOLを大きく損なうことから、鎮痛薬、放射線、骨親和性放射性核種、ビスホスホネート製剤やデノスマブなどの骨修飾薬を用いた集学的治療が必要となる<sup>2)</sup>。また、切迫性の脊髄麻痺に対しては除圧手術および緊急照射などが考慮され、麻痺が固定される前に迅速な対応が必要となる。

日本緩和医療学会の『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版』には3段階のアプローチが示され、第1段階として非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs）もしくはアセトアミノフェン、第2段階として弱オピオイドと非オピオイドの併用や低用量オキシコドン、第3段階として強オピオイドを副作用対策を講じながら漸増するがん性疼痛の管理が示されている<sup>3)</sup>。また、限局性の有痛性骨転移に対しては、外照射が有用であり、8 Gyの単回照射と30 Gy/10 Frの分割照射の有用性の比較がなされてきたが、最近のシステマティックレビューでは単回照射が推奨されている<sup>4)</sup>。

3. 初回内分泌治療に反応している骨転移を有するホルモン感受性前立腺がんに対する、骨修飾薬の全生存期間延長効果への投与意義は明らかになっていない。

骨転移を有するホルモン感受性前立腺がん患者に対してはゾレドロン酸やデノスマブの骨修飾薬が生存期間の延長に有効であるかという点は現時点でも議論が多い。内分泌治療中で骨転移のある前立腺がん患者にゾレドロン酸またはプラセボを投与したランダム化比較試験の結果では、無骨関連事象(skeletal related event: SRE)、生存期間、無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)、全生存期間(overall survival: OS)のいずれにおいても両群に差は認めなかった<sup>5)</sup>。従って、2016年版前立腺がん診療ガイドラインでは、ホルモン感受性前立腺がんに対する骨修飾薬の投与は推奨グレードC2と扱われている。



一方で、骨転移の有無に関わらず骨関連事象の中でも骨折は著しく QOL を損なうため、骨折の危険性が高い場合には、骨転移を有するホルモン感受性前立腺がん患者に対しても骨修飾薬投与について検討の余地がある。EAU ガイドライン 2016 ではホルモン感受性前立腺がん患者に対し、“骨折のリスクがないかぎり” 内分泌療法による骨有害事象を予防するために骨修飾薬をルーチンに使用することは勧められていないとしている。投与の際には、デノスマブでは低カルシウム血症が重篤な有害事象として知られており、カルシウムおよびビタミン D 製剤の併用が推奨される。また投与前には、顎骨壊死の予防のため歯科スクリーニングでの齲歯の有無を確認する必要があり、抜歯などの侵襲的歯科治療の際には休薬が必要である。

#### 4. 前立腺がんホルモン療法の骨密度および骨折リスクへの影響

1 年間のホルモン療法によって腰椎で 2~4.6%、大腿骨近位部で 1.8~2.3%の骨密度低下が起こると報告されている。骨密度低下はホルモン療法開始早期に大きいのが、その治療期間と骨折リスクは相関しているとの報告もあり、5 年以上ホルモン療法を受けた患者における骨折発生率はホルモン療法を受けていない患者と比べて高いとの報告がある (19.4% vs. 12.6%)。デノスマブは、ランダム化第 III 相試験においてプラセボ投与群と比べて、骨転移のない前立腺がん患者の骨密度を増加させ、骨折発生率を減少させた<sup>6)</sup>。従って、骨折リスクがある状況ではデノスマブの投与が「NCCN ガイドライン」や「骨粗鬆症の予防と利用ガイドライン 2015 年版」などの各種ガイドラインで推奨されている。

## 文献

---

- 1) Huggins ML. A New Society for X-Ray and Electron Diffraction Research Workers. Science. 1941;93:489-490
- 2) Cathomas R, et al. Management of bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. Urol Int. 2014;92:377-386
- 3) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 2014 年版. 2014
- 4) Bedard G, et al. Overall response rates to radiation therapy for patients with painful uncomplicated bone metastases undergoing initial treatment and retreatment. Radiother Oncol. 2014;112:125-127
- 5) Smith MR, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). J Clin Oncol. 2014;32:1143-1150
- 6) Smith MR, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med. 2009;361:745-755