JSBMR

癌治療関連骨減少症（CTIBL）診療マニュアル

Management Manual for Cancer Treatment-induced Bone Loss (CTIBL)

日本骨代謝学会（JSBMR）
臨床プログラム推進委員会
癌治療に伴う骨病変（CTIBL）小委員会編

福本 誠二（徳島大学藤井節郎記念医科学センター）
宗圓　聰（そうえん整形外科骨粗しょう症・リウマチクリニック）
田口 哲也（京都府立医科大学内分泌・乳腺外科）
石川　孝（東京医科大学乳腺科学分野）
松島　常（東京警察病院泌尿器科）
寺内 公一（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科女性健康医学講座）
堀江 重郎（順天堂大学大学院医学研究科泌尿器科学）
米田 俊之（大阪大学大学院歯学研究科生化学教室）
杉本 利嗣（医療法人社団栄宏会小野病院）
松本 俊夫（徳島大学藤井節郎記念医科学センター）

本冊子は下記論文の日本語解説版であり、
詳細は原著論文を参照下さい。

Fukumoto S, Soen S, Taguchi T, Ishikawa T, Matsushima H, Terauchi M, Horie S, Yoneda T, Sugimoto T, Matsumoto T. Management manual for cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): Position statement of the JSBMR. J Bone Miner Metab 38:141-144, 2020

1 背景・目的

乳癌、前立腺癌などのホルモン依存性癌に対しては、乳癌に対するアロマターゼ阻害薬（aromatase inhibitor, AI）、前立腺癌に対するアンドロゲン除去治療（androgen deprivation therapy, ADT）により、癌患者の治療成績の大幅な向上が得られている。一方、これらの治療により骨密度の低下や骨折の増加が惹起されることが知られている[1]。骨折の発生は患者の QOL を大幅に損なうのみならず、その後の骨折頻度をほぼ倍増させると共に生命予後をも悪化させることが報告されている[2]。

ADT では部位により異なるものの 2 ～ 3 倍の骨折リスクの増加が[3]、AI ではタモキシフェン治療と比較して約 2 倍の骨折リスクの増加が報告されていることから[4]、ADT や AI を受ける患者は原発性骨粗鬆症で既存骨折を有する患者と同等あるいはそれ以上の骨折リスクを有していると推察される。

一方、現行の原発性骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインでは、a）椎体あるいは大腿骨近位部の既存骨折を有する患者、b）骨密度が YAM の 70％より大きく 80％未満でかつ椎体・大腿骨近位部以外の脆弱性骨折を有する患者、c）骨密度が YAM の 70％より大きく 80％未満で、かつ FRAX スコアで以後 10 年間の主要骨粗鬆症性骨折の確率 15％以上あるいは大腿骨近位部骨折の家族歴のある患者または、d）骨密度YAM70％または T-score －2.5 以下の患者が治療対象となる[5]。しかし CTIBL 患者では、癌治療が既存骨折と同等あるいはそれ以上の骨折リスクを惹起し得ることから、この骨粗鬆症治療の予防と治療ガイドラインに準拠した治療では予防しきれない骨折が発生する可能性が危惧される。

そこで本マニュアルは、これら CTIBL 患者が抱える高い骨折リスクに対して、現行の骨粗鬆症治療の予防と治療ガイドラインでは治療できない患者に対して、CTIBL による骨折の発生を防止することを目的として策定した。

2 基本方針

現在までに、わが国でのCTIBL患者における骨密度と骨折発生リスクの関係や、各種の骨粗鬆症治療薬が骨密度・骨折頻度に及ぼす効果を示す明確なエビデンスとなる成績が多くないことから、これまでに得られた海外でのエビデンスも含めた検討を行い、下記の成績および提案等を基にして作成した。

1 ADTやAI治療を施行中の患者ではCTIBLによる骨折リスクの増大により、原発性骨粗鬆症患者における既存骨折を有する患者とほぼ同程度の骨折リスクを有すると推定される[3, 4]。

2 米国のNational Comprehensive Cancer Network（NCCN）Task Forceのレポートでは、T-score ≧ −1.0なら経過観察、−1.5 ≦ T-score < −1.0なら血清25-水酸化ビタミンD[25(OH)D]濃度を測定し経過観察、−2.0 ≦ T-score < −1.5なら血清25(OH)D濃度測定と共に薬物治療を考慮、T-score < −2.0なら血清25(OH)D濃度測定と共に薬物治療を強く考慮することとされ、何れの場合にもDXAによる2年毎の骨密度測定で経過観察することを薦めている[6]。

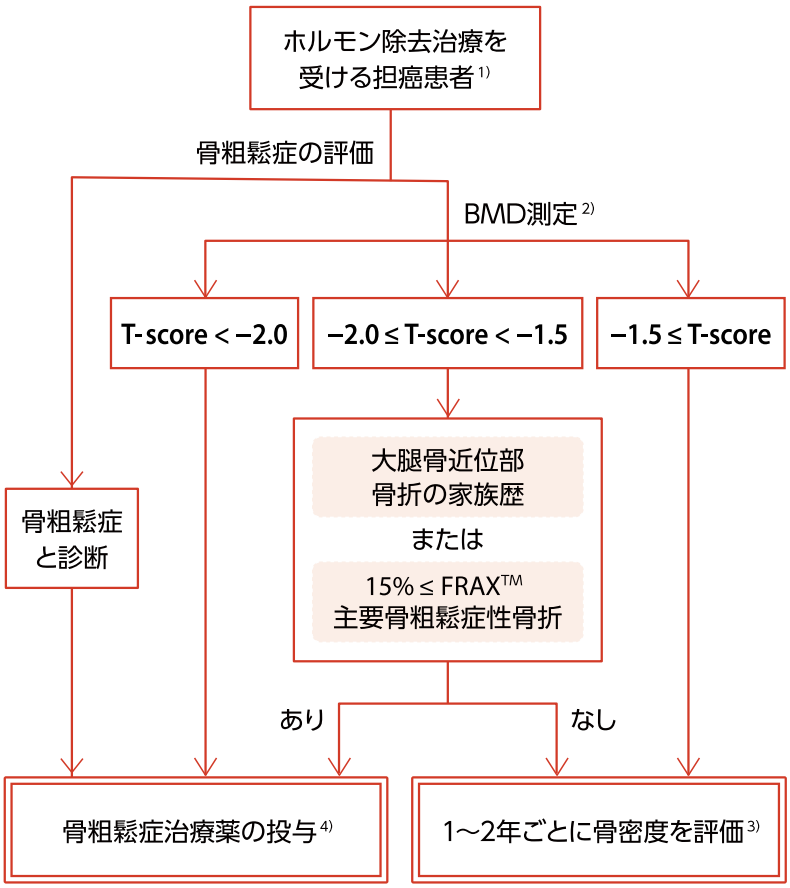
3 International Osteoporosis Foundation（IOF）、Cancer and Bone Society（CABS）、European Calcified Tissue Society（ECTS）、International Menopause Society（IMS）等の合同position statementでは、T-score > −2.0で他の骨折リスク因子がなければCa・ビタミンD摂取を奨励し1～2年毎の骨密度測定を、T-score < −2.0ならCa・ビタミンD摂取およびデノスマブまたはビスホスホネート治療を薦めると共に2年毎の骨密度測定と服薬状況の確認を行うとされている。さらに、骨折危険因子を二つ有する例では、T-score < −2.0の場合と同様にCa・ビタミンD摂取およびデノスマブまたはビスホスホネート治療を薦めると共に2年毎の骨密度測定と服薬状況の確認を行うとされている。ここで挙げられたリスク因子としては、65歳より高齢、T-score < −1.5、喫煙（現在・過去）、BMI 24未満、大腿骨近位部骨折の家族歴、50歳以降の脆弱性骨折の既往、経口グルココルチコイドを6ヶ月以上服用が挙げられている[7]。

3 提　案

本マニュアルでは、腰椎か大腿骨近位部の骨密度測定でT-score ≧ −1.5なら原則として1～2年毎に骨密度を評価し経過観察とし、−2.0 ≦ T-score < −1.5でかつ大腿骨近位部骨折の家族歴またはFRAXスコアの主要骨粗鬆症性骨折の10年間の確率が15%以上、あるいはT-score < −2.0なら原発性骨粗鬆症の治療薬を投与することとした（図）。さらにアパルタミドによるアンドロゲンシグナル阻害やアビラテロンとプレドニゾロン併用による全身アンドロゲン産生阻害などの強力なADT施行によりCTIBLの急速な進行が危惧される患者等に対しては、より頻回の骨密度測定を推奨した。

図.CTIBL患者マネジメントのアルゴリズム

CTIBL 患者で骨粗鬆症の診断が既になされていれば、その診断に従って治療を行う。患者の腰椎または大腿骨近位部 BMD T-score ≥ −1.5 であれば、1〜2 年おきに BMD を評価する。患者の BMD が −2.0 ≤ T-score < −1.5 でかつ大腿骨近位部骨折の家族歴があるか、または FRAX による10 年間の骨折リスク評価が 15% 以上であれば骨粗鬆症治療薬を投与する。腰椎または大腿骨近位部 BMD T-score < −2.0 の場合には、他の危険因子の有無に関わらず骨粗鬆症治療薬を投与する。



註　記

1) 血清 25-水酸化ビタミンD 濃度や他の骨粗鬆症危険因子の評価を行うと共に運動の励行などの一般的対応を行う。
2) 腰椎 BMD は骨折のない椎体のみの測定値を用い、L1-4 の 2 個以上で測定出来ない場合には腰椎は使用せず大腿骨 BMD を用いる。
3) アバルタミドやアビラテロン・プレドニゾロン併用など、強力なアンドロゲン作用の阻害によりCTIBL が急速に進行する可能性がある場合などではより頻回な測定を行う。
4) テリパラチドなど原発性悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者の症状を悪化させる可能性のある薬剤を除く。ビスホスホネート、デノスマブを用いて良好な成績が報告されている。

4 治　療

CTIBL 患者の管理に当たっては、血中25(OH)D 濃度や他のリスク因子の評価、運動の励行など一般的な対応を行った上で、治療の適応があると判断された患者には治療薬の投与を行う。治療薬の選択については、海外ではこれまでビスホスホネート製剤とデノスマブによる検討が行われ、特にゾレドロン酸やデノスマブでの良好な成績が報告されている[8-11]。わが国でもゾレドロン酸や[12, 13]、デノスマブでの治療成績が報告されているが[14-16]、特に骨粗鬆症治療薬の中での第一選択薬などの指定は行わないこととした。ただしテリパラチドなど原発性悪性骨腫瘍や転移性骨腫瘍患者の症状を悪化させる可能性がある薬剤の使用は避けることとした。

5 今後の課題

前述の如く、本マニュアルはわが国でのエビデンスが少ない中で、少しでも CTIBL による骨折リスクの増加を抑制することを目的として作成された。したがって、このマニュアルに基づく CTIBL 患者の診療により骨折リスクの高い患者への治療が円滑に遂行され、骨折率の減少や CTIBL 患者の QOL の改善などが実現されるか否かを検証する臨床成績の取得を今後目指す必要がある。

6 文　献

1. Cianferotti L, Bertoldo F, Carini M, Kanis JA, Lapini A, Longo N, Martorana G, Mirone V, Reginster JY, Rizzoli R, Brandi ML
The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget* 2017; 8:75646-75663.
2. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR
Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301:513-521.
3. Wang A, Obertova Z, Brown C, Karunasinghe N, Bishop K, Ferguson L, Lawrenson R
Risk of fracture in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a population-based cohort study in New Zealand. *BMC Cancer* 2015; 15:837.
4. Colzani E, Clements M, Johansson AL, Liljegren A, He W, Brand J, Adolfsson J, Fornander T, Hall P, Czene K
Risk of hospitalisation and death due to bone fractures after breast cancer: a registry-based cohort study. *Brit J Cancer* 2016; 115:1400-1407.
5. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会
骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. ライフサイエンス出版株式会社 東京 2015.
6. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fornier MN, Gagel RF, Kumar R, Litsas G, McKay R, Podoloff DA, Srinivas S, Van Poznak CH
NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11 Suppl 3:S1-50.
7. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnant M, Brandi ML, Reginster JY, Zillikens MC, Gluer CC, de Villiers T, Baber R, Roodman GD, Cooper C, Langdahl B, Palacios S, Kanis J, Al-Daghri N, Nogues X, Eriksen EF, Kurth A, Rizzoli R, Coleman RE
Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol* 2017; 7:1-12.
8. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, Bosserman L, Vogel C, Seidler C, Jin L, Warsi G, Argonza-Aviles E, Hohneker J, Ericson SG, Perez EA
Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer* 2012; 118:1192-1201.
9. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, Llombart A, Davidson N, Neven P, von Minckwitz G, Sleeboom HP, Forbes J, Barrios C, Frassoldati A, Campbell I, Paija O, Martin N, Modi A, Bundred N
Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol* 2013; 24:398-405.
10. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C
Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:745-755.
11. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, Wette V, Balic M, Haslbauer F, Melbinger E, Bjelic-Radisic V, Artner-Matuschek S, Fitzal F, Marth C, Sevelda P, Mlineritsch B, Steger GG, Manfreda D, Exner R, Egle D, Bergh J, Kainberger F, Talbot S, Warner D, Fesl C, Singer CF
Austrian Breast and Coloreectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a muticentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386:433-443.
12. Satoh T, Kimura M, Matsumoto K, Tabata K, Okusa H, Bessho H, Iwamura M, Ishiyama H, Hayakawa K, Baba S
Single infusion of zoledronic acid to prevent androgen deprivation therapy-induced bone loss in men with hormone-naive prostate carcinoma. *Cancer* 2009; 115:3468-3474.
13. Takahashi S, Iwase T, Kohno N, Ishikawa T, Taguchi T, Takahashi M, Horiguchi J, Nakamura S, Hozumi Y, Fukunaga M, Noguchi S
Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal Japanese women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 12-month results. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133:685-693.
14. Nakatsukasa K, Koyama H, Ouchi Y, Sakaguchi K, Fujita Y, Matsuda T, Kato M, Konishi E, Taguchi T
Effects of denosumab on bone mineral density in Japanese women with osteoporosis treated with aromatase inhibitors for breast cancer. *J Bone Miner Metab* 2019; 37:301-306.
15. Nakatsukasa K, Koyama H, Ouchi Y, Ono H, Sakaguchi K, Matsuda T, Kato M, Ishikawa T, Yamada K, Yoshimura M, Koizumi K, Sakurai T, Shigematsu H, Takahashi S, Taira S, Suzuki M, Narui K, Niikura N, Hasegawa Y, Miura D, Konishi E, Taguchi T
Effect of denosumab on low bone mineral density in postmenopausal Japanese women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: 24-month results. *Breast Cancer* (Tokyo, Japan) 2019; 26:106-112.
16. Nakatsukasa K, Koyama H, Ouchi Y, Sakaguchi K, Fujita Y, Matsuda T, Kato M, Konishi E, Taguchi T
Effect of denosumab on bone mineral density in Japanese women with osteopenia treated with aromatase inhibitors for breast cancer: subgroup analyses of a Phase II study. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14:1213-1218.

JSBMR 一般社団法人 日本骨代謝学会　The Japanese Society for Bone and Mineral Research
〒612-8082 京都市伏見区両替町2-348-302 アカデミック・スクエア内　TEL. 075-468-8772　URL. http://jsbmr.umin.jp
制作：日本骨代謝学会／出版：国際医学出版株式会社 〒107-0052 東京都港区赤坂2-17-60 TEL. 03-5573-9205