

頭頸部癌における分子標的薬の役割

頭頸部扁平上皮癌
—骨転移症例に対して—

今井 篤志*

Atsushi Imai

三澤 清*

Kiyoshi Misawa

● Key Words ● 分子標的薬, 骨転移, 分子標的薬, 抗 RANKL 抗体 ●

はじめに

すべての固形がんは骨転移をきたす可能性があり、痛み・病的骨折・脊髄圧迫・高カルシウム血症などの症状を伴うことがある。患者の生活の質 (quality of life : QOL) を著しく低下させる骨関連事象 (skeletal-related event : SRE) に対して、薬物療法・外科的治療・放射線療法などのさまざまな集学的アプローチが必要である。

現在、頭頸部扁平上皮癌の骨転移に適応がある骨修飾薬は、従来のビスホスホネート製剤と分子標的薬である抗 RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) 抗体製剤がある。本稿では、抗 RANKL 抗体であるデスノマブについて概説する。

骨転移の病態

頭頸部扁平上皮癌の遠隔転移は肺の頻度が最も高く、次いで肝や骨などが挙げられる¹⁾。がんの骨転移は血行性転移から生じると考えられており、脊椎や仙骨などの体幹に多く (図 1)、末梢骨などの四肢は稀である。骨反応の点から、

- 1) 溶骨型
- 2) 造骨型
- 3) 骨梁間型
- 4) 混合型

の 4 型に分類される。

扁平上皮癌や甲状腺癌の骨転移は溶骨型が多く、骨梁の破壊や骨吸収を伴うことから骨折をきたしやすい。病的骨折・骨転移巣に対する放射線照射や外科手術・脊髄圧迫に伴う症状の 4 つ (高カルシウム血症も含まれることがある) をまとめ

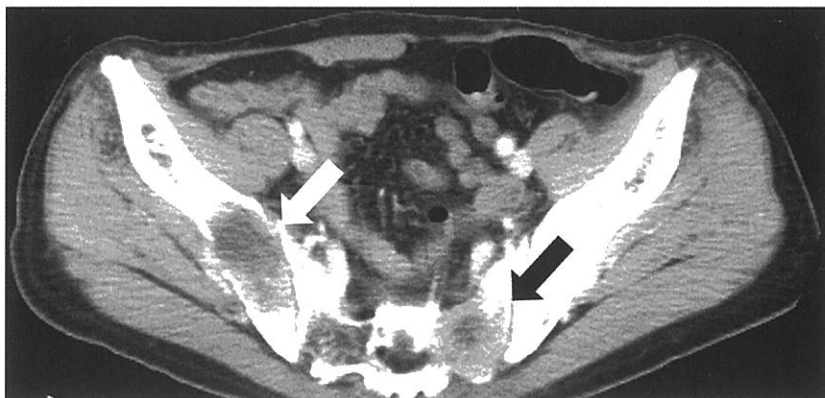


図 1 頭頸部扁平上皮癌の骨転移
腸骨 (白矢印)、仙骨 (黒矢印) の溶骨型骨転移。

* 浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 [〒431-3125 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1]

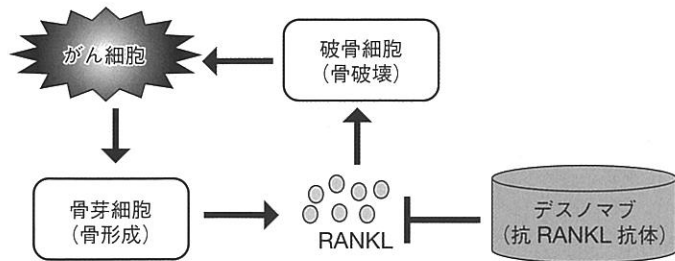


図 2 デスノマブ (抗 RANKL 抗体) の機序

がん細胞は骨芽細胞を刺激して RANKL の分泌を介して破骨細胞を活性化させる。骨吸収によって放出された増殖因子はがん細胞の増殖・浸潤・転移を亢進させる。デスノマブは RANKL と結合して破骨細胞の働き (形成・機能・生存) を阻害する。

て“骨関連事象”と称する。骨関連事象によって患者の QOL や日常活動度 (activities of daily living: ADL) が著しく損なわれるだけでなく、緩和的化学療法などの治療継続も困難となることで生命予後にも関連すると認識されている。

分子標的薬 (抗 RANKL 抗体)

骨修飾薬として初の分子標的薬である完全ヒト型モノクローナル抗体製剤デスノマブが2012年1月18日に本邦で承認された。

骨に浸潤したがん細胞は、副甲状腺ホルモン関連タンパク (parathyroid hormone-related protein: PTHrP) やプロスタグランジンなどのサイトカインを介して、骨芽細胞の細胞膜上の RANKL の発現を亢進させる。そして、破骨細胞・破骨細胞前駆細胞上の RANK と結合し、破骨細胞の成熟・生存・活性化を促進することによって過剰な骨吸収、骨破壊が発生する。

一方、骨基質からも TGF- β (transforming growth factor- β) や EGF (epidermal growth factor) などの各種増殖因子が、骨吸収によって放出され、がん細胞に供給されることで骨転移巣のさらなる進行につながる。結果として、がん細胞とがん細胞の転移した骨との間に骨吸収と骨破壊のバランスが崩れた悪循環が成立する。

また、造骨型骨転移においても、がん細胞が増殖の場を確保するために骨を破壊しており、溶骨型骨転移と同様に破骨細胞が重要な役割を担っている。

抗 RANKL 抗体であるデスノマブは、RANKL と結合することで破骨細胞前駆細胞の分化を抑制し、破骨細胞の分化・成熟・機能・生存を阻害することで強力な骨吸収抑制作用を示す (図 2)。

骨転移診療ガイドラインの標準治療において、デスノマブは従来のビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸と並んで推奨されている²⁾。ゾレドロン酸とデスノマブの直接比較試験ではデスノマブがゾレドロン酸に比べ、おおむね骨関連事象の発生を抑えているが生存率の向上には至っていない^{3~5)}。初回骨関連事象発症までの期間において、乳癌³⁾と前立腺癌⁴⁾で優越性が、多発性骨髄腫またはその他の固形癌で非劣性が証明された⁵⁾。頭頸部扁平上皮癌の確立されたエビデンスはない。

投与方法と副作用

当科では、骨転移を認めた全症例にデスノマブの原則適応としており、120 mg を 4 週に 1 回、皮下投与している。

第Ⅲ相臨床試験⁶⁾では、2,841 例中 827 例の副作用が報告されている。主なものとして、低カルシウム血症 5.8%、疲労 2.7%、悪心 2.6%、関節痛 2.6%、顎骨壊死 1.8%、無力症 1.7%、下痢 1.6% であり、重篤な副作用は少ない。急性期反応として投与 3 日以内に生じる一過性のインフルエンザ様反応 (発熱、骨痛、関節痛) があるが、非ステロイド性抗炎症薬でコントロールできる。

以下に注意すべき特異的な副作用を記載する。

1. 低カルシウム血症

デスノマブは低カルシウム血症の発生頻度がゾレドロン酸と比較して高い⁷⁾。テタニー、反射亢進、痙攣など自覚症状の申告を指導することが大事であるが、無症状であることも多く、血清補正カルシウム濃度の注意深いモニタリングが必要である。補正カルシウム値が高値でなければ、ビタミンD（天然型として400 IU）および経口カルシウム剤（500 mg）、または、これらの合剤（デノタス[®] チュアブル配合剤）の投与が必要である。ただし、腎機能障害患者では、ビタミンD活性化能が低下しているため、カルシウムについては適宜調整をして、活性型ビタミンDを投与する。

日常診療においては、骨修飾薬の治療モニタリングにおける骨型アルカリフォスファターゼや尿中I型コラーゲン架橋Nテロペプチドなどの骨代謝マーカーを用いることは推奨されていない²⁾。また、ビスホスホネート製剤の適応である悪性腫瘍による高カルシウム血症に対しては、デスノマブの適応がないことも留意する必要がある。

2. 顎骨壊死（図3）

薬物関連顎骨壊死（medication-related osteonecrosis of the jaw : MRONJ）は持続的な骨露出を認める病態である。メタアナリシス⁸⁾では3年投与でゾレドロン酸群1.4%に対してデスノマブ群2.0%とほぼ同等である。上顎骨（28.8%）より下顎骨（65.4%）に発生しやすい⁸⁾。口腔衛生状態、観血的歯科治療がリスク因子であり、投与前の歯科受診と予防的歯科処置をおこない、抜歯などが必要であれば創部治癒のために最低2週間の間隔をあけることが望ましい。顎骨壊死をきたした59.6%に投与中の抜歯歴があり⁸⁾、観血的歯科治療はできるだけ避け、継続的な歯科検診が必要不可欠である。顎骨壊死を生じた場合には休薬する。

おわりに

がん種によらない骨転移を伴う患者の73%以上が、骨修飾薬を受けていない可能性について、臨床家に骨修飾薬の重要性を喚起した報告⁹⁾があ

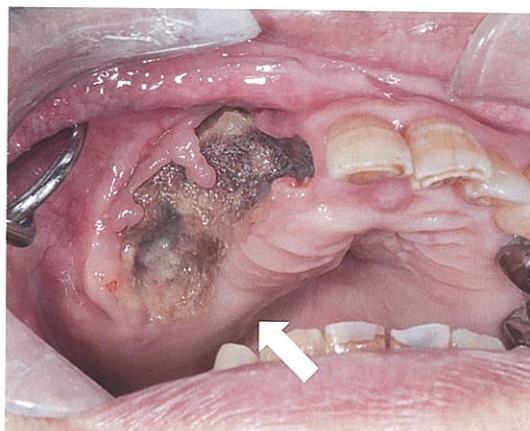


図3 薬物関連顎骨壊死（medication-related osteonecrosis of the jaw : MRONJ）
上顎骨の露出、壊死（白矢印）

る。骨転移の治療は骨合併症を減らしてQOLを改善することが目的であり、骨修飾薬だけでなく、鎮痛薬、整形外科的処置、放射線療法などの集学的アプローチも併せて必要であることを念頭に置く。

近年では、 α 線を放出する放射線同位元素であるラジウム223が、去勢抵抗性前立腺癌の他臓器転移のない骨転移に対して、2016年に保険承認されている。破骨細胞関連因子が骨転移の標的となりうることから、スクレロスチン阻害薬、カテプシンK阻害薬、m-TOR阻害薬など多くの臨床試験が現在進行中であり、デスノマブに次ぐ新たな分子標的薬の開発に期待したい。

文 献

- 1) 上條朋之, 鬼塚哲郎, 飯田善幸, 他: 頭頸部扁平上皮癌根治治療後の遠隔転移症例に対する検討. 頭頸部癌 39 (3): 363-367, 2013.
- 2) 日本臨床腫瘍学会 (編): 骨転移診療ガイドライン, 南江堂, 東京, 2015.
- 3) Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, 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 28 (35) : 5132-5139, 2010.
- 4) Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al : Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer ; a randomized, double-blind study. Lancet 377

- (9768) : 813-822, 2011.
- 5) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, 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 **29** (9) : 1125-1132, 2011.
 - 6) Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al : Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events ; a combined analysis of 3 pivotal, randomized, phase 3 trials. Eur J Cancer **48** (16) : 3082-3092, 2012.
 - 7) Body JJ, Bone HG, de Boer RH, et al : Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. Eur J Cancer **51** (13) : 1812-1821, 2015.
 - 8) Saad F, Brown JE, Poznak C Van, et al : Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw ; integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol **23** (5) : 1341-1347, 2012.
 - 9) Mortimer JE, Schulman K, Kohles JD : Patterns of bisphosphonate use in the United States in the treatment of metastatic bone disease. Clin Breast Cancer **7** (9) : 682-689, 2007.

* * *

JOHNS

37 巻 11 号 (2021 年 11 月号) 定価 3,080 円 (本体 2,800 円 + 税 10%)

特集 ワクチン最前線

総 論

ワクチン開発の歴史と最新情報.....	岡田 賢司
日本の予防接種施策決定システムの問題点	
.....	菅谷 明則
ワクチン開発手段の進歩	柴原 理志
プライマリ・ケアにおけるワクチンによる健康管理	峯 真人
ワクチン接種の方法, 副反応に対して	太田 文夫
ワクチン忌避の現状と対策	勝田 友博
医療従事者のための肝炎ウイルスワクチン	貫井 陽子
各 論ーワクチンの疾患予防と展望	
小児肺炎球菌ワクチンの最前線.....	大堀純一郎

Hib ワクチンの最前線.....	石和田稔彦
高齢者肺炎球菌ワクチンの現状ー誤嚥性肺炎は予防できるか?	関 雅文
インフルエンザワクチンの最前線	増田佐和子
水痘ワクチンと帯状疱疹ワクチン	寺岡 正人
ロタウイルスワクチン	河村 吉紀
風疹ワクチンー第 5 期定期接種導入を含めて	森野紗衣子
頭頸部癌に対するワクチン開発.....	櫻井 大樹
HPV ワクチンの現状.....	室野 重之
破傷風トキソイドと外傷	吉田良太郎
サイトメガロウイルスワクチン.....	南 修司郎
海外渡航者へのワクチン	佐藤 一郎



東京医学社
TOKYO IGAKUSHA

〒 101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-40-5 TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
E-mail hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL <http://www.tokyo-igakusha.co.jp/>