

Title	乳癌骨転移におけるpamidronateの効果と酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼの骨転移マーカーとしての有用性に関する研究
Sub Title	
Author	和田, 徳昭
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.3 (2005. 9) ,p.16-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050902-0016">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050902-0016</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# 乳癌骨転移におけるpamidronateの効果と酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼの骨転移マーカーとしての有用性に関する研究

和田 徳昭

## 内容の要旨

乳癌は高頻度に骨転移を起こすが、その成立、進展過程には破骨細胞の存在が極めて重要である。骨転移による骨破壊は腫瘍自体が直接関与するのではなく、活性化された破骨細胞により溶骨が促進される、bisphosphonate (BP) は強力な破骨細胞抑制剤であり、骨転移の治療に有効とされる。また、臨床的には骨転移評価として様々な骨代謝マーカーが応用されている。本研究は、BPの1つであるpamidronateによる骨転移抑制の基礎的検討を行い、骨転移の状態と破骨細胞活性化の指標となる酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP) を中心とした骨代謝マーカーとの関係を臨床的に検討した。

まず、動物実験として自然発生高血圧ラットに同乳癌細胞株c-SST-2を頸動脈から投与、骨転移を成立させるモデルにおいて、pamidronateの腫瘍接種前治療、腫瘍接種1週後治療は対照群に比べ骨転移発生を抑制し、骨破壊への進展を阻止しえることを証明した。病理組織検査で、対照群の骨転移巣内にはTRACP染色により赤染した多数の破骨細胞が認められ積極的に骨吸収を行っている様子が観察され、微小骨髄転移から骨破壊まで多彩な像がみられた。一方治療群には骨破壊を伴う転移は全く認めず、対照群に比べ小さな転移巣であり、破骨細胞数もより少なかった。治療により骨代謝マーカーである尿中ピリジノリン (Pyr)、デオキシピリジノリン (Dpyr) の平均値は骨転移の有無に関係なく対照群に比べ有意に低下し、骨吸収の抑制が示唆された。対象群の中で骨転移を有するラットのPyr、Dpyr平均値に有意な上昇は認められなかったが、腫瘍接種3週後では骨破壊を伴う進行した骨転移が少ないためと思われる。

次に臨床研究として、乳癌患者における血清TRACPを中心に、Pyr、Dpyr、血中I型コラーゲンC端テロペプチド (ICTP)、尿中I型コラーゲン架橋Nテロペプチド (NTx) の骨転移の診断、治療効果判定に対する有用性を検討した。健存症例よりTRACPは、閉経前に比べ閉経後で有意に上昇したため、閉経状況に応じて正常値を設定した。これによりTRACPの骨転移診断の感度、特異度、正診率はそれぞれ91.0%、65.7%、83.2%であった。どのマーカーも骨転移を有する群にて有意に上昇し、骨転移の程度に応じて上昇傾向を示した。特にTRACPは骨シンチグラフィでホットスポット数が他のマーカーより少なくても、健存群と比べ有意に上昇した。またTRACPは骨病変の病勢を反映するように変動し、初再発骨転移例の多くが平均値以上を示すことから、診断や経時的な治療効果判定に有用であると思われる。

以上により、動物実験にてpamidronateはPyr、Dpyr値を下げ、骨転移を抑制した。Pamidronate投与にてマーカーを低く保つことは、骨転移の発生と進展を予防する指標となるかもしれない。臨床的にTRACPは他の骨代謝マーカーよりも優れた点が認められ、破骨細胞の活性を直接反映するユニークな性質であることから他と違った乳癌骨転移マーカーとして有望であることが示唆された。

## 論文審査の要旨

乳癌骨転移の成立、進展過程には破骨細胞が主要な役割を担う。活性化された破骨細胞による骨吸収の抑制が骨転移治療の鍵となり、骨吸収による骨代謝マーカーの変動を捉えることで、骨転移の診断、治療効果判定に役立つ可能性がある。本研究では、まずラット骨転移モデルを用いて、破骨細胞抑制作用のあるbisphosphonateの一種、pamidronateの骨転移抑制効果を検討した。その結果、治療群では骨転移数の低下が見られ、骨破壊を認めなかった。骨吸収マーカーであるピリジノリン、デオキシピリジノリン値も治療群で有意に低下を示した。一方、臨床研究として、乳癌骨転移患者から破骨細胞活性化の指標となる血清酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP) を測定すると、骨転移群で健存群、骨以外の転移群に比べ有意に上昇しており、TRACPは骨転移に特異的なマーカーであることが示された。健常人からTRACPの正常値を求めると、特異度の高いマーカーになることが判明した。また、他の骨吸収マーカーと比べても骨転移の程度や病勢を反映する優れた骨吸収マーカーであることが明らかになった。

審査において、まず動物実験での骨転移発生率に関する質問があり、母数が少ないものの腫瘍接種から屠殺までの期間を延長すれば、対照群で骨転移数の増加や骨転移程度も高度になり差が出る可能性があるとして説明された。また、対照群の転移組織とその中の破骨細胞像しか提示されてないが、治療群の転移像との違いがどうか示すべきとの指摘がなされた。これに対しHE染色とTRACP染色標本上では両群の転移巣に面積以外の形態的な差を見いだせなかったと説明された。さらにpamidronateの投与時期と投与量に関する質問に対して、半減期が極めて長い薬剤のため投与時期の影響は低いと考えられるが、腫瘍接種前投与は腫瘍細胞の骨への接着を抑制する可能性があること、接種後投与ではpamidronateの直接的な抗腫瘍効果も考えられるとされた。投与量を変えて実験はなされていないが、副作用がほとんどないことから十分な量を使用したとの説明がなされた。

次に臨床研究に関してTRACPは実際どのように臨床で使用されるのが適切かと質問された。マーカーは骨病変の総和がわかるだけで、感度が低い、特異度は高いため、骨シンチグラフィの性質と逆である。被曝、コストも考えて組み合わせ使用がよいとの説明がなされた。最後に、骨シンチグラフィに写らない骨転移の存在やTRACP偽陽性、閉経状況の分類、骨粗鬆症の存在などより詳細な解析が今後望まれるとの指摘がなされた。

以上、本研究は今後さらに検討すべき課題を残しているものの、乳癌骨転移において破骨細胞を中心とする病態に即した診断、治療の方向性を示しており、基礎から臨床まで一貫性のある有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹  
整形外科学 戸山 芳昭 病理学 岡田 保典  
病理学 坂元 亨宇  
学力確認担当者: 北島 政樹、戸山 芳昭  
審査委員長: 戸山 芳昭

試問日: 平成17年 6月14日