

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16083

研究課題名（和文）前立腺がんの新規骨転移予測法の開発 - 骨密度に着目した研究 -

研究課題名（英文）Development of a Novel Method for Predicting Bone Metastasis of Prostate Cancer: A Study Focusing on Bone Mineral Density

研究代表者

三村 佳久 (Mimura, Yoshihisa)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：10839335

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：前立腺がん患者の骨密度を測定し、骨転移と骨密度の関連について解析した。その結果、骨転移を有する患者は骨転移を有していない患者と比べて骨密度が有意に低いことが明らかとなった。骨密度から将来の骨転移発症・骨転移増悪を予測するcut off値を算出し、患者を2群に分け解析した結果、得られたcut off値未満の患者では骨転移の発症・増悪までの期間が短い傾向にあった。従って、骨密度は、骨転移の発症及び増悪を予測する新たな指標の一つとなる可能性があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺がんは本邦の男性における部位別がん罹患数が最も多いがんであり、今後さらに増加すると見込まれている。一方で、前立腺がんは無症候で進行し、発見された時点で多発の骨転移をきたしていることも少なくない。骨転移による疼痛は患者のQOLを大きく低下させる要因の一つであることから、骨転移の早期発見・発症の予測をすることが必要である。本研究によって骨転移のある患者は骨密度が低下していること、骨密度によって将来の骨転移発症・増悪を予測することができる可能性があることが示唆された。前立腺がん患者の骨密度を評価することで、骨転移の早期発見や発症の予測、新たな治療戦略の開発につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Bone density was measured in prostate cancer patients and the relationship between bone metastasis and bone mineral density was analyzed. The results showed that bone mineral density was significantly lower in patients with bone metastases than in those without bone metastases. A cutoff value that predicts the onset of future bone metastases or worsening of bone metastases was calculated from bone density and the patients were divided into two groups for analysis. The results showed that patients below the cutoff value tended to have a shorter time to bone metastasis development and progression. Therefore, it was suggested that bone mineral density may be one of the new indicators to predict the onset of bone metastasis.

研究分野：医療薬学

キーワード：前立腺がん 骨転移 骨密度

1. 研究開始当初の背景

前立腺がんは、男性のがんの中で最も罹患数の多いがんである。加齢とともに発症率が増加するため、超高齢化社会を迎えた本邦において前立腺がん患者は急増している。

前立腺がんの好発転移臓器は骨である。骨転移が生じた部位では骨の破壊が起き、骨痛や骨折といった症状を引き起こす。体動時に強い痛みが生じるため、日常生活に大きく支障をきたす。骨転移に対する治療は、症状緩和や進行抑制を目的とした対症療法がおこなわれる。しかし、体動時に生じる疼痛は難治性であり、緩和は困難である。また、骨転移部位のさらなる骨折を防ぐために、体動の制限も必要となる。特に、高齢者にとっては、骨転移による日常生活動作の低下を転機に廃用が進み、寝たきりや要介護状態となる可能性も高い。従って、一度骨転移を生じると生活の質(QOL)に及ぼす影響は甚大である。そのため、骨転移を未然に防ぐことが望まれる。

前立腺がんの骨転移のモニタリングには、CT や MRI、骨シンチグラフィーが用いられる。しかし、これらの方法では骨転移の有無を評価することは可能であるが、骨転移を予測することはできない。また、前立腺がんの腫瘍マーカーである前立腺特異抗原は、前立腺がんの病勢を鋭敏に反映する指標であるが、骨転移の予測指標として有用であるとする報告はない。従って、骨転移を予測することが可能な新たな予測因子の探索が必要である。

近年、前立腺がんの骨転移は骨密度の低下した骨に起きやすいことが報告されている(Takayama K et al., Cancer Letter, 2017)。前立腺がんの初期治療としてホルモン治療が施行されるが、ホルモンバランスの乱れによって骨粗鬆症を引き起こすことが知られている。これらのことから、前立腺がんの骨転移は骨密度の低下に伴って引き起こされている可能性があると考えられる。さらに、骨密度の低下に伴い骨転移が生じているのであれば、骨密度をモニタリングすることで骨転移を予測することが可能であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「前立腺がんの骨転移を予測する指標としての骨密度の有用性を明らかにすること」である。そのために、前立腺がん患者の骨密度を調査・評価し、骨密度と骨転移との関連性を解明する。

3. 研究の方法

2021年3月-2023年3月までの間に名古屋市立大学病院泌尿器科において前立腺がんと診断された患者を対象とした。患者に同意を得た後に、超音波骨密度測定装置 CM-300 (Canon ライフケアソリューションズ、日本)を用いて骨密度を測定した。また、骨密度測定後に骨転移の発症・増悪、および骨関連有害事象(SRE)の発現の有無を確認した。本研究実施に当たっては当院の医学系研究倫理審査委員会の承認を得た。

4. 研究成果

4-1. 患者背景

60人の前立腺がん患者の骨密度を測定した。骨転移のない患者[骨転移(-)群]29人、骨転移を有していた患者[骨転移(+群)]は31人であった。骨転移(+群)は骨転移(-)群と比較して、年齢の中央値が有意に高かった(70歳 vs. 75歳、 $p = 0.014$)。また performance status、gleason score、castration resistant prostate cancer (CRPC)患者の割合、リンパ節転移の有無に有意差が見られた (Table 1)。

Table 1. Patients' characteristics

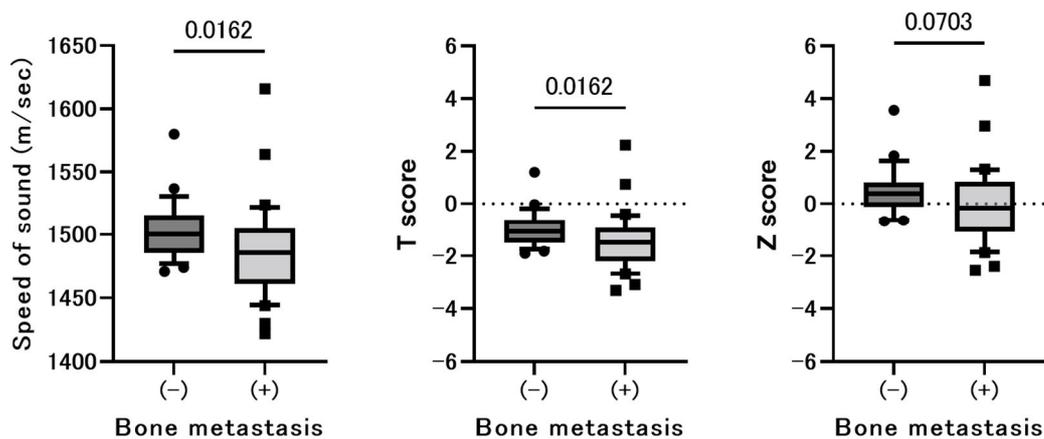
Factor	Group	Bone metastasis		<i>p</i> Value
		- n=29	+ n=31	
Age		70 [53, 86]	75 [62, 90]	0.014
Performance status (%)	0	25 (86.2)	18 (58.1)	0.02
	1	3 (10.3)	12 (38.7)	
	2	1 (3.4)	1 (3.2)	
Gleason score (%)	3+3	6 (20.7)	0 (0.0)	0.001
	3+4	8 (27.6)	2 (6.5)	
	4+3	3 (10.3)	0 (0.0)	
	4+4	5 (17.2)	12 (38.7)	
	4+5	6 (20.7)	9 (29.0)	
	5+4	1 (3.4)	6 (19.4)	
	5+5	0 (0.0)	1 (3.2)	
	N.A.	0 (0.0)	1 (3.2)	
Gleason score (%)	Low	6 (20.7)	0 (0.0)	<0.001
	Intermediate	11 (37.9)	2 (6.7)	
	High	12 (41.4)	28 (93.3)	
CRPC (%)		0 (0.0)	12 (38.7)	<0.001
Lymph node metastasis (%)		3 (10.3)	19 (61.3)	<0.001
Visceral metastasis (%)		1 (3.4)	6 (19.4)	0.104

CRPC, castration resistant prostate cancer

4-2 . 骨密度の比較

骨転移(-)群と骨転移(+)群の骨密度を比較した(Figure 1)。超音波骨密度測定装置では踵骨を伝達する超音波の伝達速度 (speed of sound, SOS) を測定し、骨密度の指標とする。また、患者の SOS を若年者の SOS の平均値と比較し、母集団のデータから得られた 1 標準偏差を使用して位置づけした値である T スコア、および患者の SOS を同年齢の SOS の平均値と比較し、母集団から得られた 1 標準偏差を使用して位置づけした値である Z スコアを算出し、比較した。その結果、骨転移(+)群は SOS および T スコアが有意に低いことが明らかとなった。また、Z スコアも骨転移(+)群で低い傾向があることが示唆された。骨密度は高齢者になるにつれて低下する。今回骨転移(+)群の年齢が有意に高かったことから、骨転移(+)群で骨密度が低値となった結果には、患者背景の差も影響を及ぼしている可能性も否定できない。一方で、Z スコアが低値である傾向を示したことから、骨転移を有している患者は同年齢の健常人と比較して骨密度が低下している可能性が考えられた。

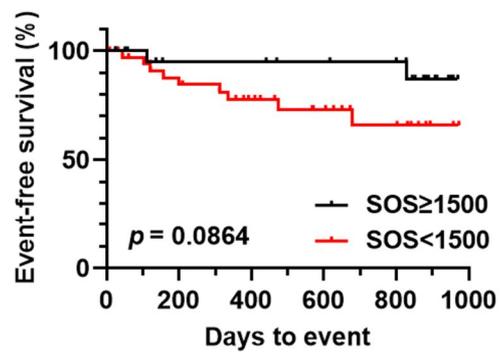
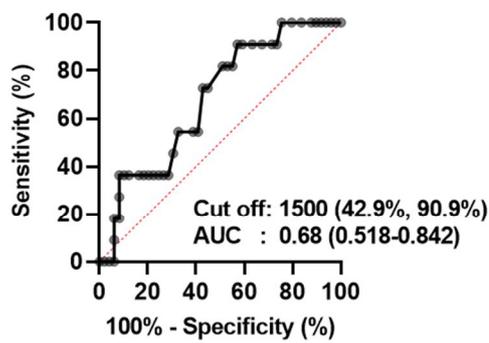
Figure 1. Comparison of bone mineral density



4-3 . 骨転移または SRE の発症予測への SOS の活用

研究期間中に骨転移または SRE を発症した患者は 11 人であった。そこで、receiver operating characteristic (ROC) 曲線を作成し、SOS のカットオフ値を算出した (Figure 3)。その結果 SOS のカットオフ値は 1500 m/s と算出された (曲線下面積 0.68、95%信頼区間 0.518-0.842)。特異度及び感度はそれぞれ 0.0429 および 0.909 であった。患者を SOS1500 m/s で 2 群に分け、骨転移または SRE 発症までの期間を Kaplan-Meier 法にて解析した結果、SOS \geq 1500 群では未達 (95%信頼区間、未達-未達) SRE<1500 群では未達 (679 日-未達) であり ($p = 0.0864$) SRE<1500 群で骨転移または SRE 発症までの期間が短い傾向にあった。

Figure 2. The usefulness of bone mineral density for predicting the onset of bone metastases or SRE



SOS \geq 1500	24	17	17	15	14	0
SOS<1500	36	27	20	14	9	0

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mimura Yoshihisa, Sugiyama Yosuke, Naiki Taku, Kataoka Tomoya, Tasaki Yoshihiko, Etani Toshiki, Tomiyama Nami, Matsuyama Nayuka, Odagiri Kunihiro, Kimura Kazunori, Yasui Takahiro	4. 巻 7
2. 論文標題 A rare case of successful pain control in a prostate cancer patient with bone metastasis undergoing hemodialysis by measuring the serum oxycodone level and using an activity tracker	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Problems in Cancer: Case Reports	6. 最初と最後の頁 100179 ~ 100179
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cpcpr.2022.100179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三村 佳久、内木 拓、杉山 洋介、片岡 智哉、田崎 慶彦、恵谷 俊紀、富山 奈美、松山 奈有佳、小田切 州広、外海 友規、飯田 萌子、木村 和哲、日比 陽子、安井 孝周
2. 発表標題 ウェアラブル活動量計の応用によりがん性疼痛マネジメントに成功した一例
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------