

## 論文の内容の要旨

- 1 申請者  
防衛医科大学校 力武 創
- 2 論文題目  
前立腺がん造骨型骨転移の3次元骨密度解析および病的骨折リスク因子に関する検討
- 3 論文の内容の要旨（博士：2,000字程度）

### 【緒言】

前立腺がんは男性がんで最も頻度の高い癌種の1つで、近年、本邦においても急速に増加している。全前立腺がん患者の骨転移率は約70%とほかの癌種と比べて高く、転移例の25%に病的骨折を生じる。病的骨折の発生は患者のADLを低下させるのみならず、生命予後をも著しく悪化させるため、前立腺がんの骨転移診療において骨折を未然に防ぐことは、予後を向上させるために極めて重要である。

骨強度は骨密度によりある程度の評価が可能であり、骨粗鬆症に代表される脆弱性骨折が問題となる疾患に対しては、DXA法やQCT法などのX線画像を用いた骨密度測定により骨折リスク評価が行われる。がんの骨転移に伴う病的骨折リスクは、主に転移に伴う溶骨性変化によってもたらされるため、溶骨型骨転移の場合にはX線画像を用いた骨折リスク評価が可能である。しかし前立腺がんの場合は造骨型骨転移を生じることがほとんどであり、高骨密度で骨欠損も生じないため、溶骨型骨転移と同じように骨折リスクをX線画像から判断することはできない。造骨型骨転移の骨脆弱化の機序についてはほとんど知見がなく、骨折リスクを評価する方法は存在しないのが現状である。そのため、造骨型骨転移の骨折リスク評価の確立は、骨転移を伴う前立腺がんの診療において最も重要な課題の1つといえる。本研究では前立腺がん造骨型骨転移の骨折リスクに関わる因子を明らかにし、骨強度評価を可能ならしめる知見を収集することを目的とし、前立腺がん患者の大腿骨CT画像を用いて転移例と非転移例における3次元骨密度評価を行った。

### 【対象と方法】

対象は2013年から2020年までの間に防衛医科大学校病院で診療を行い、大腿骨近位を撮像範囲に含むCTデータが入手できた前立腺がん患者62例とした。抗アンドロゲン療法（以下ADT）の開始時点、ADT開始後3か月、6か月、12か月、24か月以降に撮影された、計105回分の撮影データを使用した。方法は、各CTデータから骨密度情報を含む近位大腿骨の3次元有限要素モデルを作成し、内側、外側、前方、後方の4領域における海綿骨および皮質骨の体積骨密度を計測して比較、評価した。

【結果】まず、ADTによる骨密度への影響を受けないADT開始時点の37例のCTデータを用い、大腿骨近位に転移のないものを非転移群（n=23）、大腿骨近位に造骨型骨転移を有する症例のうち、観察期間中に病的骨折を生じなかったものを転移非骨折群（n=12）、病的骨折を発症したものを転移骨折群（n=2）として、3群間

で体積骨密度を比較した。転移骨折群は他の2群と比較して内側領域の皮質骨密度が低下していた。次に、ADTの治療期間を問わず、各症例で最も新しいCTデータを使用して同様の比較を行ったところ、転移骨折群(n=4)は、非転移群(n=25)、転移非骨折群(n=33)と比較して内側領域の皮質骨密度が有意に低く、ADT開始前の場合と同様の結果が得られた。ADTによる薬剤性骨粗鬆症の影響を調べるため、大腿骨に転移のない撮影データを使用し、ADT開始時点(n=8)、ADT開始後3か月(n=5)、6か月(n=2)、12か月(n=4)、24か月以降(n=13)における骨密度を比較した。全領域において治療期間による骨密度に有意差は見られなかった。転移巣の病理組織では、皮質骨において高度な粗鬆化、層板構造の破綻、石灰化の乏しい線維状骨への置換が見られた。

#### 【考察】

ADT開始時点においてもADT開始後いずれの時点においても、造骨型骨転移で骨折を生じた症例は皮質骨密度が低下しており、皮質骨密度の低下が骨折リスク因子になる可能性が考えられた。ADT開始後の期間によって骨密度に大きな差がなかった理由としては、骨修飾薬による治療効果の影響があげられる。一般に前立腺がんのADTに伴う骨粗鬆症予防目的や、骨転移に対する治療目的で骨修飾薬が使用されるが、本検討でも骨転移例のうち88%にデノスマブが投与されていた。皮質骨密度の低下の理由として、皮質骨では骨形成を担う細胞が存在するスペースがなく、骨形成が起こりにくいことや、海綿骨の骨硬化に伴う皮質骨のストレスシールドリングが起こること、低石灰化度の骨組織へ置換されることなどが考えられる。病理組織像における皮質骨の粗鬆化、層板構造の破綻、線維状骨への置換は、骨強度低下の原因と考えられた。またこれらの所見は、CT画像における骨密度の低下を裏付ける所見であった。

#### 【結論】

前立腺がんの造骨型骨転移は、大腿骨近位部においては転子部内側部に発生する傾向があり、同部の皮質骨の脆弱化と病的骨折との関連が示唆された。大腿骨転子部内側部の皮質骨の骨強度低下は、前立腺がんによる骨吸収および病的な骨形成の結果であると推測された。前立腺がんの造骨型骨転移に伴う大腿骨転子部内側部皮質骨の骨強度低下は、骨折リスクの予測因子となる可能性がある。

#### 4 キーワード(5個程度)

「造骨型骨転移」、「前立腺がん」、「体積骨密度」、「骨折リスク」、「皮質骨密度」