

<特集「癌治療における Bone Health」>

乳癌患者の Bone Health

中務 克彦, 大内 佳美, 田口 哲也*

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学

Bone Health of Breast Cancer Patients

Katsuhiko Nakatsukasa, Yoshimi Ouchi and Tetsuya Taguchi *

*Department of Endocrine and Breast Surgery, Kyoto Prefectural University of
Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

乳癌の転移臓器として最も頻度が高い臓器は骨である。乳癌の骨転移の平均生存期間は2年あるいはそれ以上であり、その長い期間がゆえに骨転移に伴う骨痛、さらには骨関連事象 (skeletal-related event: SRE) と称される「病的骨折」、「脊髄圧迫」、「骨への放射線・手術治療」、「高カルシウム血症」に患者は悩まされることになる。そのため治療は単に乳癌に対する抗腫瘍効果だけでは不十分で、疼痛と骨折の対策も必要である。このような中、骨転移に特化した治療薬が開発された。それが骨修飾薬 (bone modifying agent: BMA) である。

BMAの除痛効果やSRE予防効果、さらには骨粗鬆症に対する骨密度上昇効果により乳癌患者が受ける恩恵は大きい。一方で顎骨壊死や低カルシウム血症といった注意すべき副作用もあるため適切な使用が求められている。我々は、閉経後乳癌患者においてBMAの治療効果を検証する前向き臨床試験を行っており、日本人女性のbone healthに関するエビデンス作りも重要と考えている。

キーワード：骨のリモデリング, RANK-RANKL, 骨修飾薬, 骨関連事象, 顎骨壊死。

Abstract

Bone is the one of the most common distant metastatic sites in breast cancer. Median time from primary breast cancer diagnoses to bone metastasis is two years and more, so patients had been suffered from bone metastases symptoms which is significant pain, reduced quality of life and skeletal related events (SREs), such as radiotherapy or surgery to the bone, pathological fractures, spinal cord compression, or hypercalcemia. Therefore, treatments that reduce the incidence of SREs are potentially of great clinical benefit. One such approach is the use of bone-modifying agents (BMA). The BMA in treatment of bone metastases and osteoporosis has been established. Adverse events associated with BMA include osteonecrosis of the jaw and hypocalcemia, so careful and appropriate usage is needed. The clinical research in bone health leading to the creation of evidence are important for medical development.

平成29年12月28日受付 平成29年12月28日受理

*連絡先 田口哲也 〒602-0841 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地
ttaguchi@koto.kpu-m.ac.jp

Key Words: SREs, BMA, osteonecrosis of the jaw.

はじめに

乳癌の転移臓器として骨は最も頻度が高い臓器である。乳癌の骨転移の平均生存期間は少なくとも2年以上で、有効性の高いホルモン剤、分子標的薬、そして抗癌剤の開発により、ますます長期の生存が望めるようになってきた。その長い生存期間がゆえに患者は骨転移に伴う骨痛、さらには骨関連事象に悩まされることになる。そのため治療は単に乳癌に対する抗腫瘍効果だけでは不十分で疼痛と病的骨折の対策も必要である。また、乳癌では術後の再発予防のための補助薬物療法が必須になっていて、ホルモン剤や抗癌剤による長期の低エストロゲン状態は癌治療関連骨量減少（cancer treatment-induced bone loss: CTIBL）を招き、いわゆる二次性の骨粗鬆症を併発し、単に骨だけの問題に留まらず、生命予後にも影響を与えている。

本稿ではこのようなさまざまな乳癌治療における bone health の問題について、私達の取り組みもまじえて概説する。

骨のリモデリングと骨転移

通常の骨代謝においては、破骨細胞により骨吸収がおこると骨基質からさまざまな増殖因子が放出される。それら増殖因子の刺激を受けた間葉系幹細胞から骨芽細胞が分化発生する。骨芽細胞は骨基質を産生し、自ら分泌した骨基質に埋まって骨細胞となり骨を再形成する（リモデリング：remodeling of the bone）。骨基質としてははじめには接着支持物質であるⅠ型コラーゲンが分泌され、これにハイドロキシアパタイトが沈着して骨組織を形成していく。骨芽細胞の細胞膜上にはreceptor activator of nuclear factor kappa B ligand（RANKL）というサイトカインが発現し、主としてその遊離型RANKLが骨髄由来幹細胞から分化し始めた破骨細胞前駆細胞上のRANKに結合すると、破骨細胞の分化成熟が進み、骨吸収へと回帰していく（図1）¹⁾。また、

骨芽細胞にはエストロゲンレセプター（ER）が存在し、エストロゲンの刺激により骨芽細胞が活性化するため、閉経を迎えた女性における急激なエストロゲン低下が骨芽細胞のアポトーシスを招き骨密度低下の大きな原因のひとつと考えられている。また、乳癌患者の骨転移は、穏やかな経過で予後がもっとも良いER陽性のルミナルサブタイプに多いことがよく知られているが、血中を移動して骨髄内にやってきた癌細胞（disseminating tumor cell: DTC）は、閉経後の低女性ホルモン状態では骨形成より骨吸収が優位な微小環境になり、転移巣が形成され易くなっている。つまり破骨細胞が吸収した骨基質にある増殖因子などの刺激を受け、parathyroid hormone-related protein（PTHrP）やプロスタグランジンE2などを放出して骨芽細胞を直接刺激しRANKLの発現を促し、RANKと盛んに結合して骨代謝（回転）が活発化する（図1）¹⁾。すなわち、骨髄にやってきた癌細胞は骨代謝の輪の中に入り込み、巧みに骨吸収を促進させて、“宝庫”である骨基質から栄養を吸い上げて転移巣を形成して行く。このように骨のリモデリングを巧みに利用した乳癌細胞の増殖、進展機序が明らかにされている。

骨修飾薬（BMA）

骨組織においては、絶えず骨基質の吸収と形成のリモデリングが行われているが、これをコントロールする薬剤が骨修飾薬（Bone Modifying Agent: BMA）である。現在、乳癌治療に関係するBMAにはビタミンDとカルシウム製剤、Bisphosphonate（BP）とDenosumab（Dmab）がある。BPは骨に選択的に吸着し、それを吸収した破骨細胞のファルネシル化やATPの阻害により代謝障害を引き起こし、破骨細胞の活動が低下やアポトーシスを引き起こす。つまり、どちらかという間接的に骨のリモデリングを抑制するといえる（図2）。また、投与されたBPあるいは骨から放出されるBPが直接癌細胞を障害

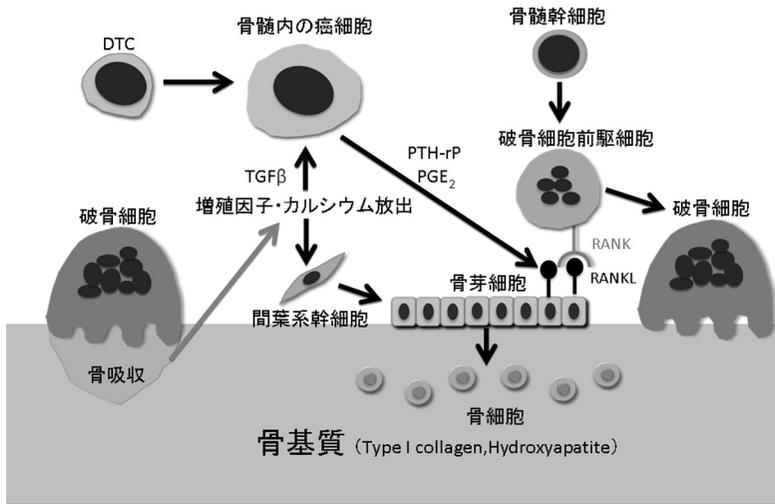


図1 癌細胞は骨のリモデリングを利用して繁殖する
(文献1より引用改変)

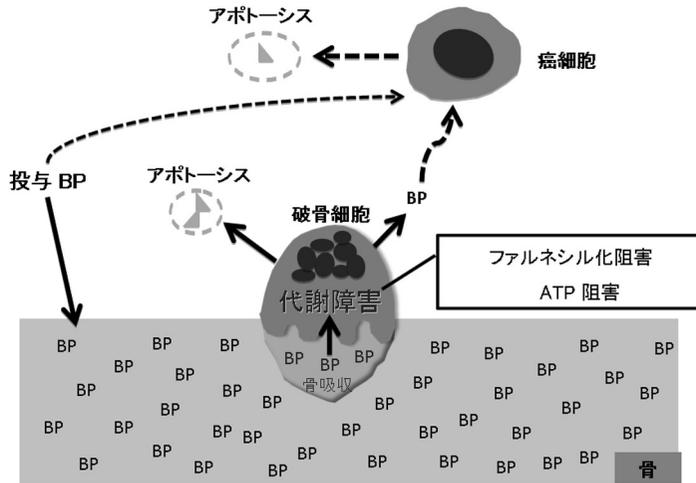


図2 骨でのビスホスホネート (BP) の作用

することも想定されている。

一方, Dmabの作用機序は破骨細胞の分化のための情報伝達への関与にある²⁾。RANKLは破骨前駆細胞上に存在している受容体RANKと骨芽細胞, 破骨前駆細胞の接触によりRANK-RANKL結合を形成し, それにより成熟破骨細

胞への分化・融合と維持, さらに骨吸収に必要な情報が伝達される(図3)。Osteoprotegerin (OPG)は生理的にRANKLと結合してdecoy receptor (囮受容体)としてRANK-RANKLの結合を阻害し, 骨量を維持する(図3)。このOPGの解明を基に生まれたDmabはRANKLに結合す

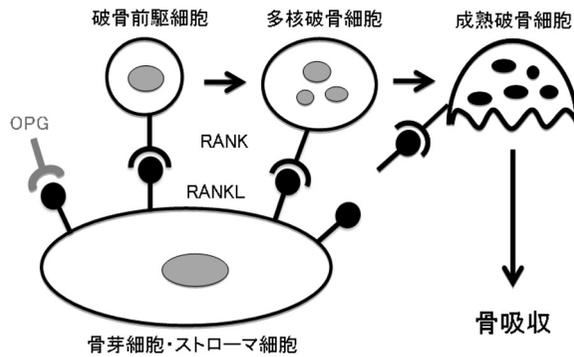


図3 RANK・RANKL系による破骨細胞の分化・骨吸収のための情報伝達
(文献2より引用改変)

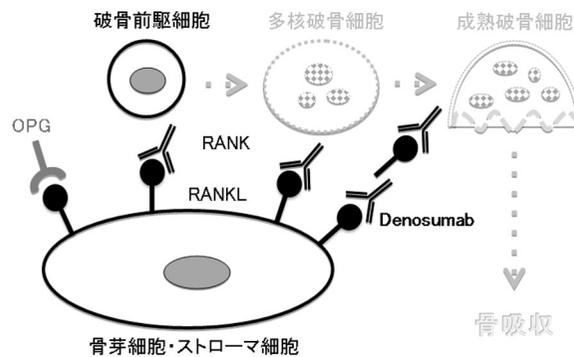


図4 Denosumabの作用機序
(文献2より引用改変)

る完全ヒト化モノクローナル抗体でRANK-RANKL系を直接阻害することにより破骨細胞を減少させ、リモデリングを強力に抑制する(図4)。

骨修飾薬の臨床開発

BPは経口投与の場合、消化管からの吸収が非常に悪いため注射剤で高い有効性が認められ、わが国では乳癌骨転移を対象にしたゾレドロン酸(ZOL)を用いた世界で唯一のプラセボコントロールRCTが行われ、ZOLの有効性が証明された³⁾。

DmabはBP以上に破骨細胞を減少させ、より直接的にリモデリングを停止させてしまうと考えられ、ZOLとの比較試験の結果、SREの発現を遅らせることが証明された⁴⁾。SREの繰り返し発現もDmabの継続投与群の方がZOLの継続投与群に比べて有意に抑えていることより、DmabではSREが発生してもBPに切り替えるより使い続ける方が良いと考えられている⁴⁾。骨痛についても検討され、Dmabは骨痛の悪化を有意にZOLより防ぐことが判明した⁴⁾。しかし、生存期間には差が認められなかった⁴⁾。現時点のいくつかの論文報告の統合解析でも、生存率以外は有意に

Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials.

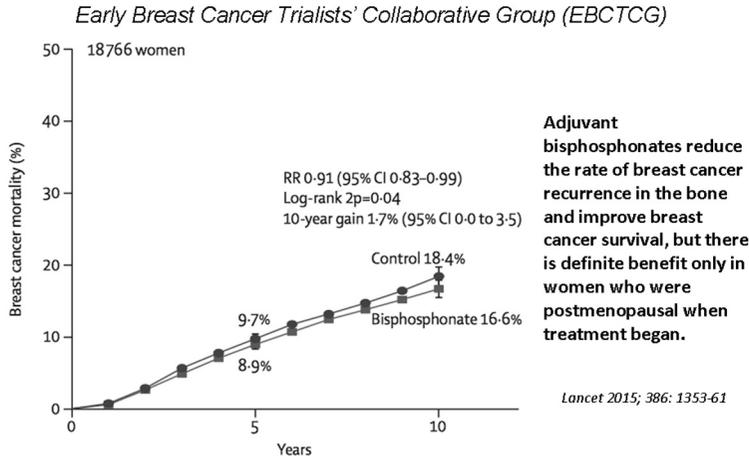


図5 Bisphosphonate薬剤の乳癌死抑制に関する meta-analyses

DmabのBPに対する有効性が上回っている⁵⁾。

骨修飾薬の抗腫瘍効果

破骨細胞により骨基質に存在する豊富な増殖因子やサイトカイン，特にTGF-βやHIF-1αなどが産生されれば乳癌細胞を活性化し悪性度が上がると考えられていて，破骨細胞を抑制するBMAには抗腫瘍効果が期待されている．特にBPには多くの基礎的研究結果から癌細胞に対する免疫細胞（γδ型T細胞）への影響も報告されていて，ZOLは投与初期に発熱などの急性期反応がみられることがあり，γδT細胞が活性化していることが原因と考えられている．ZOLで急性期反応が起こった患者の方が骨折後の死亡率が低いという報告もあり，非常に興味深い⁶⁾．また，いくつかのZOLの臨床試験において主として無再発生存率の上昇に寄与している結果が報告されているが，骨融解が起きやすい閉経後など低エストロゲン状態の乳癌患者に効果が限定されている^{7,9)}．そして，ついに2015年のEBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) のメタ解析の結果，わずかだが骨転移再発率や乳癌死亡率の有意な減少が報告された¹⁰⁾

(図5)．Dmabについては，現時点では乳癌に関する前向き試験 (D-CARE) が進行中のため論文報告としてはレトロスペクティブなものしかないが，優れた大規模RCT中の約600例という多数例の後解析において，乳癌細胞のRANKの発現が高いほど予後不良であったことが報告され，期待されている¹¹⁾．

閉経後ホルモン補助療法による癌治療関連骨量減少とその対策

エストロゲンは，下垂体ホルモンであるFSHに作用して破骨細胞の分化を抑制したり，破骨細胞に直接作用してアポトーシスに導いたり，骨芽細胞に作用してWntシグナルを活性化させて骨形成を促進させるなどして骨量維持の役割を果たしている．閉経により女性ホルモンであるエストロゲンが欠乏することで，骨量維持機構が破綻し骨吸収の亢進による骨量減少が惹起される．

ホルモンレセプター陽性の閉経後乳癌患者の術後には，再発予防のためにアロマターゼ阻害剤 (aromatase inhibitor: AI) の5年間投与が標準治療になっているが，今や10年間投与の可能

性も出てきている。AIは閉経後女性のエストロゲン産生を強力に抑制して、乳癌の微小転移からの再発を抑えるが、血中エストロゲンレベルを通常の閉経後レベル以下に下げたしまい、当初より骨密度の低下が懸念された。実際、われわれの日本人乳癌女性の測定からも欧米人女性と同様の骨密度の減少パターンが認められた¹²⁾。AI補助療法の大規模臨床試験の調査研究から骨折リスクも増加することが判明し、AI補助療法において合併する骨密度の低下を抑えることが必要になった。

そのため、日米欧のそれぞれでZOLの有用性を試すThe Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial (Z-fast) が行われた。国内ではそれはZ-fast in Japanと呼ばれ、骨密度低下に対するZOLの予防投与とZOLの治療投与が比較検討された。その結果、プライマリーエンドポイントである予防投与開始12ヶ月後の骨密度は、予防投与群で増加したのに対して治療投与群では低下していた¹³⁾。日本女性におけるこの結果は欧米のそれと同様であり、AI補助療法時のZOLの6か月に1回の予防的投与が骨折を予防しそうなことがわかったが、国内においてZOLは年1回投与の製剤が骨粗鬆症でようやく保険適応承認を受けただけでエビデンス通りには使えないのが現状である。

一方、骨粗鬆症でも保険適応のあるDmabでは、AI投与時の有用性をプラセボと比較検討した試験において、骨転移に対する用量のわずか半分を6ヶ月に一度投与するだけで12ヶ月後の腰椎骨密度を有意に増加させていた¹⁴⁾。さらに、海綿骨が主な腰椎だけでなく、皮質骨が中心の大腿骨近位部と橈骨遠位端においてもDmabはプラセボ群に比べ有意に骨密度を増加させた¹⁴⁾。これまでBPでは皮質骨、特に橈骨遠位端の骨密度が上がりにくいと言われてきたことは異なっている。これはBPが骨の表面でしか吸収、分布せず、骨の表面積が狭い皮質骨中心の長管骨では濃度が低くなりがちで骨表面以外に入り込んだ破骨細胞に作用できないと考えられている。他方、Dmabは液性因子であり骨の表面積が狭い皮質骨でも細胞外液を介して

隔々まで行き渡ることで効果を上げていていると考えられている¹⁵⁾。Parathyroid hormone (PTH)製剤や抗スクレロシン抗体といった骨形成を促進する薬剤でも橈骨遠位端の骨密度は上昇しにくいいため、皮質骨の多い橈骨の骨密度を上昇させることはDmabの特徴の一つと言えるだろう。このようにBMAを利用することにより、AI投与時の骨密度の低下と有害事象を減少できることがわかって来た。

AI剤投与に伴う骨粗鬆症に対するBP製剤とDmabの使い分けについて

2015年版乳癌診療ガイドラインでは「アロマターゼ阻害薬使用患者における骨粗鬆症の予防・治療にBP製剤やDmabは勧められるか」に対して推奨グレードBで勧められている。又、International Osteoporosis Foundation (IOF)は2017年にステートメントを発表しており、AI剤を使用する患者でT-score<-2.0ではBP製剤かDmabの使用を推奨している¹⁶⁾。

一般的には、BP製剤よりもDmabにおいて、骨密度を上昇させる力が強いので重度の骨粗鬆症にはDmabの方が良いのかもしれない。しかし、Dmabは中止後約1年でbaselineまで骨密度が低下するため逐次療法を要する¹⁷⁾。海外ではDmab中止後に多発椎体骨折を生じたとの報告がある^{18,19)}。Dmabを中止した後も骨密度の経過観察を行い、急激に骨密度が減少した場合は再投与するなど対応が必要である。また腎障害を有する患者においてはDmabを選択するが、その場合低カルシウム血症を予防するために天然型ビタミンDではなく活性型ビタミンDを処方する必要がある。

BP製剤は経口薬と経静脈注射薬（1年毎）があり、Dmabは皮下注射（6ヵ月毎）である。服薬アドヒアランスと個別背景も勘案して薬剤選択を行うことも必要であろう。

BMAの有害事象

A) 顎骨壊死(Osteonecrosis of the jaw: ONJ)

最新のBMAは骨のリモデリングを強力に抑制することにより、骨密度の増加や維持が出来る

ようになった。しかし、BMAの投与時はリモデリングの大きな役割である傷ついた骨組織の修復は速やかには進まず、体内でも有数の細菌汚染箇所である口腔内では、特に抜歯などによる損傷部位の骨修復の遅れが感染性の顎骨骨髓炎を招き、そこに顎骨の壊死が引き起こされるといった発生機序がポジションペーパー²⁰⁾でも推定されている。また、放線菌感染の関与も指摘されているが詳細な発生機序は不明である。

当初、顎骨壊死はBPでのみ起こることが報告されていたため、2002年頃ではBRONJ (bisphosphonate related ONJ)と言われ、1.8%程度の頻度と報告されていた²¹⁾が、最近ではDmabの投与でも骨転移に対する毎月の高容量の投与でONJの報告が増加し、ARONJ (anti-resorptive agent-related ONJ)、さらに血管新生阻害剤とBPとの併用投与中にも起こったという報告が行われ、MRONJ (medication-related ONJ)と呼ばれている。2014年のASCOでのSWOG 0307 trialの報告²²⁾によるとゾレドロン酸の点滴では1.15%と報告され、経口剤より高頻度であった。また、Dmabは最近のメタ解析の報告²³⁾によるとBP注射剤よりも頻度が高いと言われているが有意な差を認めていない(1.7% vs. 1.1%, RR 1.48, 95% CI 0.96-2.29)。このようにこれまでは比較的低い発生頻度が報告されてきたが、最新のONJの国際協働の報告によれば²⁴⁾、BPとDmabの癌治療における投与での発生頻度は1-15%と高く、骨粗鬆症に対する投与での発生頻度は、投与量もかなり少なくなるためか0.001-0.01%とより低頻度であると報告されている。

対処法については最新の2016年版のポジションペーパー²⁵⁾でも、骨転移治療中にONJが発生してもBMA投与の中止を推奨してはいないが、Dmabは血中半減期が約1カ月と短いため休薬によってONJの治癒が期待できるのかもしれない。抜歯やインプラントといった侵襲的歯科治療前にBMAを休薬することでONJの発生を予防できるかについては議論が分かれているが、骨粗鬆症患者においてはBP製剤を4年以上投与している場合にはONJのリスクが増加するという報

告もあり、侵襲的歯科治療を行う前後2ヶ月程度のBMA休薬について提唱している学会もある。ONJの予防については、その発症原因の中心に細菌感染からの骨髓炎の成立があると考えられており、それを裏付けるように口腔管理による口腔内衛生の維持が有効だという報告もある²⁶⁾。いずれにしても歯科口腔外科との緊密な連携が必要不可欠であると考えている。

B) 低カルシウム血症

強力なDmabは血中カルシウムを急激に骨へと戻すため、補給を怠ると低カルシウム血症を引き起こしやすい。そのためDmab投与時は、必ず投与当日の血中カルシウム値(低アルブミン血症の場合は補正值)が正常であることをあらかじめ確認し投与する。Dmabでは今は連日のビタミンDとカルシウムの服用が規定されている。なお、びまん性骨転移を有する患者においては特に低カルシウム血症に留意する必要がある。

進行中のBone Healthに関する臨床試験

現在、京都府立医科大学を中心に医師主導型他施設共同臨床試験としてDmabに関する前向き試験を4つ行っている(表1)。骨量減少群に関しては、2017年ASCO年次総会にて報告し、論文報告されている²⁷⁾。骨粗鬆症群に関しては、登録を終了し、2017年12月現在投稿中である。Dmab中止群に関しては、腰椎・大腿骨頸部左右の3カ所が正常になった場合に限り一旦Dmabを中止し、半年毎の骨密度測定を継続し、1カ所でも骨量低下があればDmabを再投与して骨密度を再評価するという試験も行っている。昨今Dmab中止後の骨密度低下については関心が高まっており、この試験によってDmab中止後のデータが明らかになると考えている。骨量正常群に関する試験は、田口が主任研究員(principal investigator: PI)となり日本乳癌学会の班研究として初めてとなるランダム化比較試験をAll Japanで遂行中である。この研究の中で私達は皮質骨が豊富な橈骨に着目し、専用の超音波骨密度計を使用してデノスマブ使用下での橈骨の厚

表1 京都府立医科大学が中心で施行している Bone Health に関する多施設共同臨床試験

デノスマブを使用した京都府立医大中心の多施設共同臨床試験	登録数	進捗
閉経後ホルモン感受性乳癌患者のアロマトーゼ阻害薬による術後内分泌療法に伴う骨量減少抑制を目的としたデノスマブ併用療法についての検討	100人	終了 ASCO2017 JBMM報告
閉経後ホルモン感受性乳癌患者のアロマトーゼ阻害薬による術後内分泌療法に伴う骨粗鬆症進行抑制を目的としたデノスマブ併用療法についての観察研究	100人	終了
閉経後ホルモン感受性乳癌患者におけるデノスマブ再投与前後における骨密度を検証する臨床研究	20人	登録中
閉経後ホルモン感受性乳癌患者の術後内分泌療法に伴う骨量減少抑制を目的としたデノスマブの有効性をみる多施設共同ランダム化比較試験(乳癌学会班研究課題)	160人	登録中

さの測定や、海綿骨と皮質骨に分けての骨密度を測定する研究も行っている。さらに骨質のマーカーと言われるペントシジンを測定することで骨質への影響も検証する予定である。

BMAが予後を改善する可能性を秘めていること、Z-FAST JAPANで示されたようにBMAは骨量低下をきたす前により up-front で使用した方が有効であること、閉経後女性のQOLのために骨折の予防が何より大切であることより、我々はAI剤を補助療法として投与する骨量正常群に対しDmabを使用する臨床試験を行うことは必ずや社会に貢献できるエビデンスになると考え

ている。

おわりに

BMAを上手に使用することで、閉経後乳癌患者のQOL向上、さらには予後改善への期待が高まっている。一方、顎骨壊死といった注意すべき副作用を予防するため歯科医との連携も大切である。超高齢化社会を迎える日本において、今後も Bone Health に関するエビデンスを発信していくことが重要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Hata K, Nakanishi M, Morita Y, Yoneda T. The Bone Microenvironment and Cancer Metastases. *Clinical Calcium* 2011; 21: 343-356.
- 2) Taguchi T. [Encounter of cancer cells with bone. Treatment of bone metastases from breast cancer]. *Clin Calcium* 2011; 21: 429-38.
- 3) Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi Y, Takashima S. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 3314-3321.
- 4) Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. 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.* 2010; 28: 5132-5139.
- 5) Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2013; 39: 97-104.
- 6) Cathleen S, Mesenbrink P, Lyles KW, Pieper CF, Boonen S, Delmas P, Eriksen EF, Magaziner J. Potential Mediators of the Mortality Reduction With Zoledronic Acid After Hip Fracture. *Jornal of Bone and Mineral Research.* 2010; 25: 95-97.
- 7) Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, Jakesz R, Seifert M, Hubalek M, Bjelic-Radisic V, Samonigg H,

- Tausch C, Eidtmann H, Steger G, Kwasny W, Dubsy P, Fridrik M, Fitzal F, Stierer M, Rücklinger E, Greil R; ABCSG-12 Trial Investigators, Marth C. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *NEJM* 2009; 360: 679-691.
- 8) Coleman R, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Rathbone E, Keane M, Gil M, Burkinshaw R, Grieve R, Barrett-Lee P, Ritchie D, Liversedge V, Hinsley S, Marshall H; AZURE investigators. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 997-1006.
 - 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, Pajja 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) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1353-1361.
 - 11) Pfitzner BM, Branstetter D, Loibl S, Denkert C, Lederer B, Schmitt WD, Dombrowski F, Werner M, Rüdiger T, Dougall WC, von Minckwitz G. RANK expression as a prognostic and predictive marker in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 145: 307-315.
 - 12) Okishiro M, Taguchi T, Kim SJ, Tanji Y, Shimazu K, Tamaki Y, Noguchi S. Incidence of joint symptoms and bone fractures in Japanese postmenopausal breast cancer patients treated with adjuvant anastrozole. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009; 135: 823-827.
 - 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) Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, Fan M, Jun S. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4875-4882.
 - 15) Zebaze RM, Libanati C, Austin M, Ghasem-Zadeh A, Hanley DA, Zanchetta JR, Thomas T, Boutroy S, Bogado CE, Bilezikian JP, Seeman E. Differing effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone. *Bone* 2014; 59: 173-179.
 - 16) Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnani 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 of Bone Oncology* 2017; 7: 1-12.
 - 17) Henry G, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 972-980.
 - 18) A.W.Popp, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int* 2016; 27: 1917-1921.
 - 19) Olivier Lamy, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: 9 Clinical Cases Report. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 354-358.
 - 20) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Toyosawa S, Nagata T, Urade M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 365-383.
 - 21) Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, Boyd I, Farrugia M, Migliorati C, Marx R, Ruggiero S, Dimopoulos M, Raisch DW, Singhal S, Carson K, Obadina E, Trifilio S, West D, Mehta J, Bennett CL. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol* 2008; 912: 1166-1172.
 - 22) Gralow J. SWOG S0307 phase III trial of bisphosphonates as adjuvant therapy in primary breast cancer:

- Comparison of toxicities and patient-stated preference for oral versus intravenous therapy (abstract). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 558).
- 23) Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol*. 2014; 19: 403-410.
- 24) Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Dabagh RA, Davison KS, Sandor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management from the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. 2016 Dec 9; S1094-6950: 30196-2.
- 25) 顎骨壊死検討委員会：米田俊之，萩野 浩，杉本利嗣，太田博明，高橋俊二，宗圓 聰，f 田口 明，永田俊彦，浦出雅裕，柴原孝彦，豊澤 悟他 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016. 日本口腔外科学会顎骨壊死検討委員会作成.
- 26) Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiaikovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Annals of Oncology* 2009; 20: 117-120.
- 27) Nakatsukasa K, Koyama H, Ouchi Y, Sakaguchi K, Fujita Y, Matsuda T, Kato M, Konishi E, Taguchi T. Effect of denosumab administration on low bone mineral density (T-score -1.0 to -2.5) in postmenopausal Japanese women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer. *J Bone Miner Metab*. 2017 Nov 7. doi: 10.1007/s00774-017-0884-x. [Epub ahead of print]

著者プロフィール



中務 克彦 Katsuhiko Nakatsukasa

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学・助教

略歴：2004年3月 関西医科大学卒業

2004年4月 パナソニック健康保険組合松下記念病院研修医

2006年4月 京都府立医科大学 内分泌乳腺外科前期専攻医

2008年4月 京都鞍馬口医療センター 外科レジデント

2010年4月 市立奈良病院 外科レジデント

2011年4月 京都府立医科大学 内分泌・乳腺外科後期専攻医

2015年4月～現職

専門分野：乳腺疾患診断と治療，乳房 Oncoplastic Surgery

主な業績：(2017年～現在)

1. Nakatsukasa K, Koyama H, Ouchi Y, Sakaguchi K, Fujita Y, Matsuda T, Kato M, Konishi E, Taguchi T. Effect of denosumab administration on low bone mineral density (T-score -1.0 to -2.5) in postmenopausal Japanese women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer. *J Bone Miner Metab.* 2017 Nov 7. doi: 10.1007/s00774-017-0884-x. [Epub ahead of print]
2. Nakatsukasa K, Koyama H, Oouchi Y, Imanishi S, Mizuta N, Sakaguchi K, Fujita Y, Imai A, Okamoto A, Hamaoka A, Souchi M, Fujiwara I, Kotani T, Matsuda T, Fukuda K, Morita M, Kawakami S, Kadotani Y, Konishi E, Yanagisawa A, Goto M, Yamada K, Taguchi T
Docetaxel, cyclophosphamide, and trastuzumab as neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive primary breast cancer. *Breast Cancer.* 2017 Jan; 24(1): 92-97. doi: 10.1007/s12282-016-0677-4.
3. Nakatsukasa K, Koyama H, Oouchi Y, Imanishi S, Mizuta N, Sakaguchi K, Fujita Y, Fujiwara I, Kotani T, Matsuda T, Fukuda K, Morita M, Kawakami S, Kadotani Y, Konishi E, Yanagisawa A, Taguchi T.
Docetaxel and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative primary breast cancer. *Breast Cancer.* 2017 Jan; 24(1): 63-68. doi: 10.1007/s12282-016-0666-7.

