

<特集「癌治療における Bone Health」>

## 泌尿器科癌における Bone Health

沖原 宏治<sup>1,2</sup>, 増田 健人<sup>2</sup>, 平岡 健児<sup>1</sup>, 本郷 文弥<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学

<sup>2</sup>京都府立医科大学附属北部医療センター泌尿器科

### Bone Health Management Focusing on Urological Cancer.

Koji Okihara, Kento Masuda, Kenji Hiraoka and Fumiya Hongo

<sup>1</sup>Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

<sup>2</sup>Department of Urology, North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine.

### 抄 録

近年、泌尿器科癌のなかでも、前立腺癌、腎癌の bone health に関するエビデンスの進歩は著しい。前立腺癌においては、内分泌治療継続における、骨粗鬆症進行の予防や、転移性骨腫瘍の骨関連事象の防止は重要な治療内容となる。腎癌においても、骨転移の防止の治療体系は確立している。本稿では、前立腺癌、腎癌に焦点をあて、疫学、骨修飾薬（前立腺癌は内照射薬）の治療効果を中心に論説する。

キーワード：前立腺癌、腎癌、転移性骨腫瘍、骨修飾薬、内照射薬。

### Abstract

We introduced current evidences for bone modifying agents (BMA) and radio-isotope treatment (Ra223) to prevent skeletal related events in patients with prostate and renal cancer. For prostate cancer, it is necessary to maintain bone mineral density using BMA. Currently, Ra 223 is permitted to use in men with castration resistant prostate cancer. Skeletal-free survival can be prolonged to use in combination radiation therapy with BMA in patients with renal cancer.

**Key Words:** Prostate cancer, Renal cancer, Metastatic bone tumor, Bone modifying agents, Ra223.

### 前立腺癌の Bone Health

#### 1. 前立腺癌の疫学と骨転移の動向

本邦の前立腺癌罹患数は増加を続けている。

1982年、1992年、2002年および2012年における前立腺癌罹患数（括弧内の数値は人口10万人に対する粗罹患率）はそれぞれ4,362人（7.5）、9,855人（16.1）、29,345人（47.1）および73,145

平成30年1月20日受付 平成30年1月20日受理

\*連絡先 沖原宏治 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地  
kokihara@koto.kpu-m.ac.jp

人 (117.9) であり、前立腺癌の罹患数および粗罹患率はきわめて急速に上昇している<sup>1)</sup>。さらに、2015年の前立腺癌予測罹患数は年間98,400人で、癌全体 (560,300人) に占める割合は17.6%となり、胃癌 (90,800人, 16.2%)、肺癌 (90,700人, 16.2%)、大腸癌 (77,900人, 13.9%) を抜いて罹患数で第1位となった<sup>2)</sup>。わが国の前立腺癌罹患数の急増の一因として、検診・健診によるPSAスクリーニングの普及があげられる。日本泌尿器科学会の前立腺がん登録調査では<sup>3)</sup>、がん登録に占める転移癌の比率は11.6%と、減少傾向にあるものの、欧米と比べその比率は高い。

前立腺癌の好発転移臓器は骨であり、進行性前立腺癌の転移部位の中で最も多く、8割以上を占める。真鍋らは、骨転移を好発転移の傾向を有する癌腫の骨転移の部位解析を報告している<sup>4)</sup> (図1)。前立腺癌の骨転移の腫瘍部位は脊椎であり、脊椎全体を占める割合が最も多い。

Bone healthの観点からみた前立腺癌の加療経緯を図2に示す<sup>5)</sup>。転移性前立腺癌だけではなく限局性前立腺癌症例においても高齢者であれば、初期治療として内分泌療法 (Primary Androgen Deprivation Therapy: ADT) が選択される。前立腺癌の初発年齢の中央値は72歳であり<sup>3)</sup>、他の癌腫と比べ高齢者癌であることから、

ADTの継続によって、骨密度の低下を来し (1年間のADT継続で骨密度は2-5%減少する)、平均7年のADT継続で骨粗鬆症に移行する。また、診断時から骨転移性前立腺癌の症例では、一定のADTを継続したにもかかわらず、いわゆるホルモン抵抗性 (去勢抵抗性前立腺癌: Castration resistant prostate cancer: CRPC) に移行し、骨転移の悪化にともなって骨関連事象 (Skeletal-related events: SRE) 悪化の転帰をたどる。CRPCに移行する前後から骨修飾薬 (Bone modifying agents: BMA) あるいはCRPCと診断された後、内照射薬を導入することが一般的である。

## 2. 前立腺癌におけるBMAの位置づけ

前述のように前立腺癌治療に伴うbone health対策は、1) ADT (ホルモン療法) に伴う骨粗鬆症関連の有害事象の予防、2) CRPC症例に対するSREの予防に大別される。日本泌尿器科学会が発刊した2016年度版前立腺癌診療ガイドラインでは、骨塩量の低下、骨折リスクの軽減目的にて、「静注または経口ビスホスホネート製剤あるいは抗RANKL抗体の併用は、骨塩量の低下を予防し骨折のリスクを低下させる」と記載されている (推奨グレードB)。ADT治療に伴う骨密度 (BMD) 低下に対するビスホスホネート (BP) 製剤の有効性は多くのRCTで明らかにされている。Smithらは<sup>6)</sup>、パミドロン酸二ナトリ

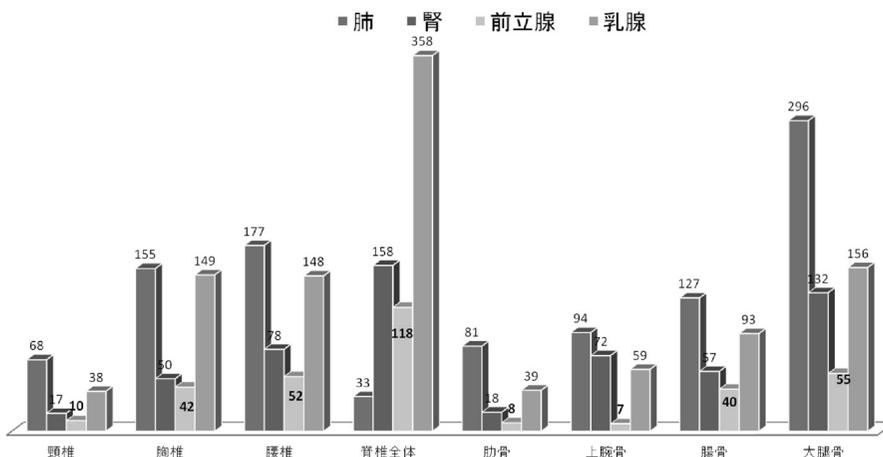


図1 臨床的骨転移部位と原発臓器 (文献4の図を改変)

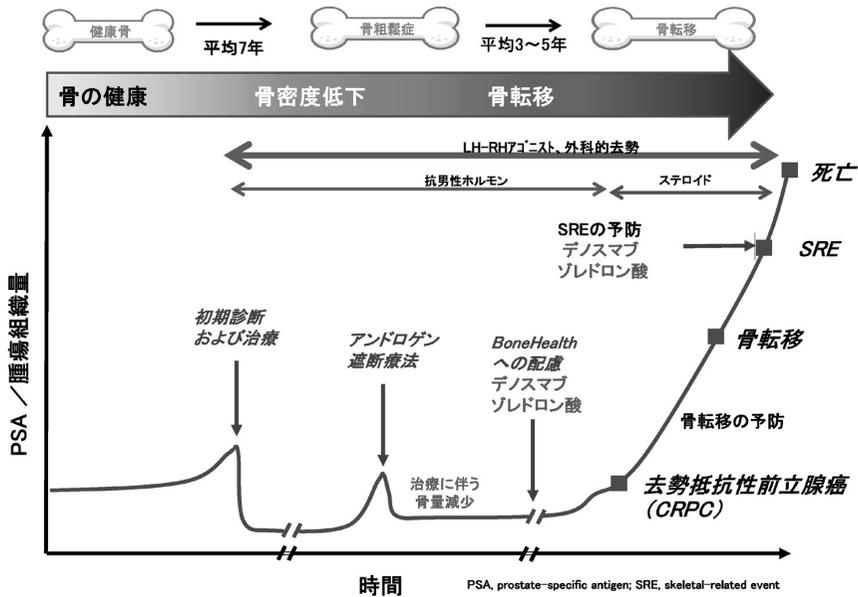


図2 前立腺癌の進行と骨 (文献5の図を改変)

ウム (60mg/12週) をADTに48週継続し、Chooらは<sup>7)</sup>、リセドロン酸ナトリウムを同じくADTに2年間継続し、骨密度の低下を認めなかったと報告している。また、15のRCTの2,634例を対象としたメタアナリシスでも、ビスフォスフォホネート非投与群と比較して骨折と骨粗鬆症のリスクを有意に低下させたことが示されている<sup>8)</sup>。一方、抗RANKL抗体であるデノスマブ (60mg/6カ月) の有効性評価も報告されており<sup>9)</sup>、ADT開始24カ月後の腰椎のBMDを5.6%増加させ、36カ月後の新規脊椎骨折の頻度を有意に低下させている (相対リスク比: 0.38, p = 0.006)。

毎年更新される、National Comprehensive Cancer Network<sup>10)</sup> においても前立腺癌ADT中のbone healthの記載がなされており、1) 50歳以上に対するカルシウム (1日1200mg) およびビタミンD3 (1日800-1000U) の補充、2) 10年以内の股関節骨折の確率が3%以上または、10年以内の重大な骨粗鬆症関連骨折の確率が20%以上の症例に対する追加治療が推奨されている。また、薬物療法が妥当となるだけの骨折リスク

がある状況では、デノスマブ (60mg, 6カ月毎)、ゾレドロン酸 (5mg 静注, 毎1年)、またはアレンドロン酸 (70mg, 経口, 週1回) による治療が推奨されている。わが国の泌尿器科医の臨床の現場では上記、デノスマブあるいは、ゾレドロン酸の処方がある。

以上より、ADT継続に伴う、BMAの併用効果は前立腺癌症例において証明されている。

### 3. 前立腺癌骨転移の画像評価

前立腺癌の骨転移評価は、現状でも、骨シンチグラフィで検索されることが一般的である。前立腺癌の定性的な骨転移の評価 (グレード) はExtent of Disease (EOD) が用いられている<sup>11)</sup> (表1)。Solowayらの検討<sup>11)</sup>では、EOD1-4の2年生存率はそれぞれ94%, 74%, 68%, 40%であり、骨転移の進行度と相関していた。現在もADT, BMA治療の効果判定にも利用されている。周知のように、骨シンチグラフィは、全身をサーベイ可能である利点はあるが、良性骨疾患との鑑別が困難であることは日常臨床にてよく経験する。最近では18F-FDG-PET (PET/CTを含む) による前立腺癌骨転移の優位

性を論じた報告がなされている<sup>12)</sup>。

前述のEODは定性的評価であることが欠点であった。最近では、骨シンチグラフィーを行った際にBone Scan Index (BSI)を定量的なバイオマーカーとして用いることの有用性が示唆されている<sup>13)</sup>(図3)。2012年にBSI測定ソフトウェア化され、日本人のデータベースプロジェクトが組織された<sup>14)</sup>。本法を用いることで、よ

り正確な骨転移治療効果が可能となった。

4. 前立腺癌患者のSREのエビデンス

Norgaardらは、転移性前立腺癌診断時の683例のSREの発現状況を解析し、骨転移と診断された時点では83%の患者がSREを発現していないことを報告している<sup>15)</sup>。したがって、診断後の治療内容がSRE発症の有無に影響を及ぼす。

ADT後、CRPCの状態に悪化すれば2年間で

表1 Extent of Diseaseの5分類

EOD scale	定義
0	正常あるいは良性骨病変による異常
1	骨転移部位が6カ所未満、ただし椎体に関しては1単位は椎体半分、2単位は1椎体分
2	骨転移部位が6-20カ所
3	骨転移部位が20カ所を超える場合、ただしスーパースキャンではないもの
4	スーパースキャンあるいはそれに同等、すなわち肋骨、椎骨、骨盤骨の75%を超えるもの

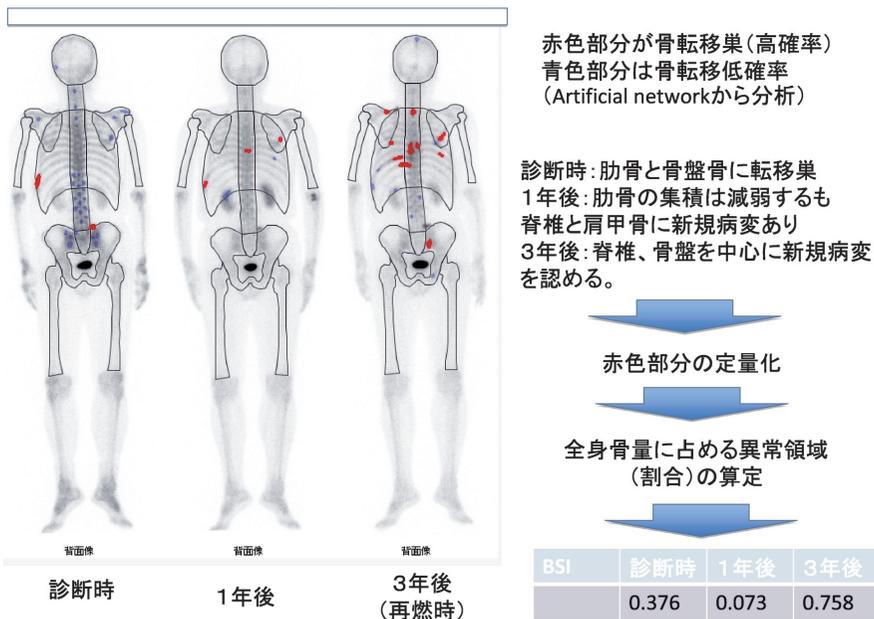


図3 内分泌療法の経時的推移

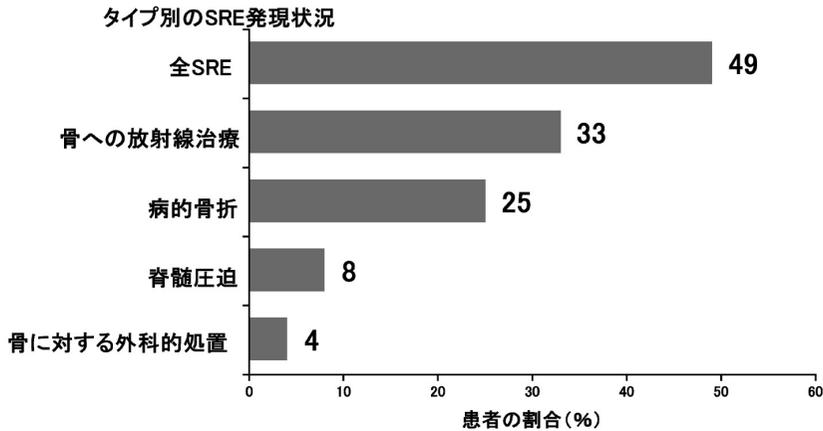


図4 去勢抵抗性前立腺癌症例における2年後のSRE発症頻度と内訳 (n=208)  
(文献16の図を改変)

約半数に何らかのSREを発症するとSaadらは報告している<sup>16)</sup> (図4)。タイプ別の解析では、骨への放射線治療 (33%)、次に病的骨折 (25%)であった。Inoueらは、CRPCに移行した日本人前立腺癌患者の骨痛の経時的推移を解析し、初診時の骨痛は23.7%からCRPC移行時に44.5%まで増加し、CRPC加療中は骨折、脊椎圧迫症状を主体とした骨痛が80%まで増加すると報告している<sup>17)</sup>。

以上のように、他の癌腫と同じく前立腺癌においても、SRE発症の回避がkey pointとなる。

#### a) CRPC治療におけるBMAの有効性評価 -ゾレドロン酸・デノスマブ-

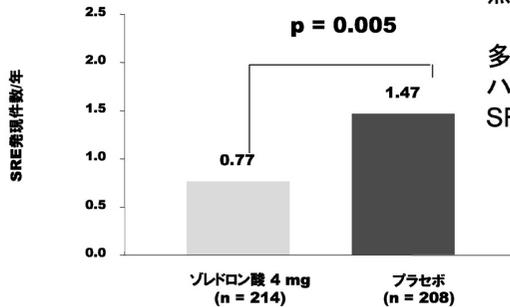
前立腺癌におけるSRE予防の観点からの無作為割付試験は、最初のゾレドロン酸から報告された<sup>18)</sup> (図5)。主要評価項目は累積SRE罹患率であり、ゾレドロン酸4mg投与群は有意にSRE発現リスクが減少した (36%減少)。前立腺癌はX線では骨形成パターン (造骨性転移) を示す頻度が多いが、同時に骨吸収も亢進している。代表的な骨吸収マーカーはI型コラーゲン架橋Nペプチドである。他の癌腫と比較して、前立腺癌はI型コラーゲン架橋Nペプチド高値である頻度が高く、約40%が100nmol/mmol Cr以上となり、治療前値ならびに同値の推移がSREの発

症の予測因子になると報告されている<sup>19)</sup>。

Saadら<sup>18)</sup>の報告後、BMA薬はゾレドロン酸のみが治療薬として使われていたが、Fizaziらのゾレドロン酸 vs デノスマブの2群間比較試験で大きくBMA選択薬の指針に関するパラダイムシフトが起こった<sup>20)</sup>。本試験は、進行性乳癌 (n=2046)、多発性骨髄腫または進行性固形癌 (n=1776)、そしてCRPC患者 (n=1901) をデノスマブ群 (週に1回皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボを4週に1回静脈内投与を行う) とゾレドロン酸群 (ゾレドロン酸4mgを4週に1回静脈内投与及びデノスマブのプラセボを4週に1回皮下投与を行う) の無作為割付け試験を行った。無作為割付け試験の結果を図6に示す。デノスマブ群は50% SRE発現率を3.6か月延長させ、初回SRE発現リスクを18%有意に低下させた。その後、Liptonらは<sup>21)</sup>、過去のSRE eventの有無の観点からその後のSRE発症期間の2群間比較を行った。その結果、過去のSRE eventの如何に関わらず、デノスマブ群がゾレドロン酸群と比べ、初回SRE発現までの有意な期間延長を認めたことを報告している。またSREの種類別 (骨への放射線治療、病的骨折、脊椎圧迫骨折、骨に対する外科的処置) の個々の因子で解析しても、デノスマブ群の発現期間の有意な

## • SRE罹患率

対象：骨転移を有するHRPC  
無作為割付試験



多重イベント解析の解析:  
ハザード比=0.64  
SRE発現リスク36%減少。

**SRE:病的骨折、骨への放射線照射、骨に対する外科手術、脊髄圧迫**

図5 前立腺癌骨転移に対するゾレドロン酸の臨床成績 (文献18の図を改変)

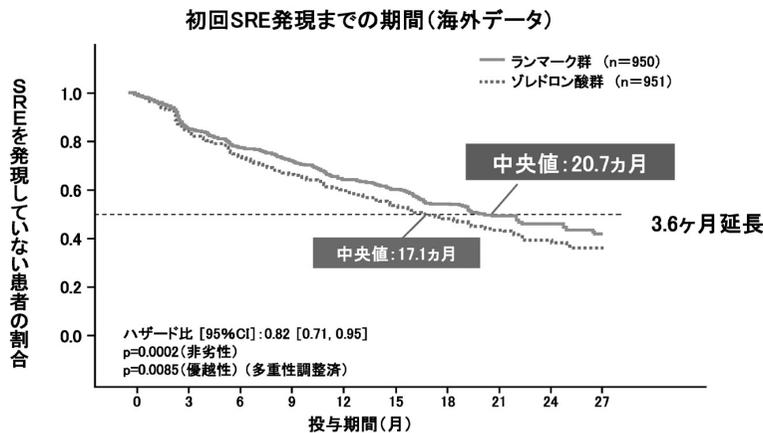


図6 ランマーク vs ゼレドロン酸の2群間比較試験 (文献20の図を改変)

延長が認められた。有害事象については、両群で有意差がなかったが、低カルシウム血症がデノスマブで有意に多いことが報告された (13% vs 6%,  $p < 0.0001$ )。また、顎骨壊死の頻度も有意差はないもののデノスマブ投与例で高率である傾向が報告されている (2% vs 1%,  $p = 0.09$ )。

総じてデノスマブの方がゾレドロン酸よりもSREの抑制効果が強く有効で、なおかつデノスマブは腎機能障害があっても使用可能という長所をもつ。しかし、低カルシウム血症や顎骨壊

死等の有害事象の頻度はゾレドロン酸よりも高いことに注意を払う必要がある。低カルシウム血症にはビタミンD製剤等の補充療法が必要である。

### b) 内照射薬 - 作用機序とエビデンス

わが国において、従来の内照射薬はSr89が主流であった。Sr89は骨転移性前立腺癌の除痛目的の薬剤であり、一定の骨転移由来の疼痛緩和効果が認められた。Sr89の核種は $\beta$ 線であり、組織内飛程距離が長いことから、骨髄への放射範囲に入ることが課題であった。2016年より $\alpha$

線である Ra223 を用いた内照射薬が上市された。Ra223 は CRPC のみの保険適応であり、 $\alpha$  線は高エネルギーのため、DNA 二本鎖の切断が可能であり、その結果、DNA 複製不能のため、細胞死が誘導される。第Ⅲ相臨床試験 (ALSYMPCA 試験) は、2 か所以上の骨転移があり、内臓転移を伴わない有症状の CRPC 症例 (921 例) を、Ra223 投与群 (50kBq/kg, iv, 4 週毎, 計 6 回) とプラセボ群に 2 : 1 分け、主要評価項目を OS、副次的評価項目を症候性骨関連事象 (symptomatic skeletal event : SSE) 初回発現までの期間等として行われた<sup>22)</sup>。Ra223 はプラセボに対し有意に OS を改善し (14.9 カ月 vs. 11.3 カ月,  $p < 0.001$ )、SSE までの期間 (15.6 カ月 vs. 9.8 カ月,  $p < 0.001$ )、QOL の改善などにおいても有意に良好であった (図 7)。有害事象は少なく、骨髄抑制、悪心、下痢等であったが、グレード 3 以上の有害事象は両群間に有意差はなかった。

また、そのサブ解析では、ビスホスホネート併用群においても SSE 発現までの期間の延長が認められる結果も報告された (19.6 カ月 vs. 10.2 カ月,  $p = 0.00048$ )<sup>23)</sup>。

### 腎細胞癌の bone health に関する over view

腎細胞癌 (renal cell carcinoma: RCC) の転移部位として骨は肺・リンパ節に次いで多く、転移性腎細胞癌 (metastatic RCC: mRCC) 症例に

おいて、骨転移は 20 ~ 25 % に認められる<sup>24)</sup>。RCC の転移はほとんどが溶骨性であり、高頻度に骨痛・病的骨折・脊髄圧迫・高カルシウム血症といった SRE をきたし、患者の QOL 低下の原因となる。分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤が使用される前のデータではあるが、骨転移のある患者は転移のない患者と比較して有意に予後が不良であると報告されている (生存期間中央値 : 16.4 カ月対 23.6 カ月)<sup>25)</sup>。

#### 1. Bone health を目的とした包括的治療

RCC は根治的腎摘除術を行ってから 10 年以上経過した後に転移や再発が認められることがまれではなく、Miyao ら<sup>26)</sup> は術後 10 ~ 28 年 (中央値 13.2 年) 経過観察を行った症例のうち、6.4 % に 10 年以上経過してから転移・再発が認められ、そのうち 13.6 % の症例で骨転移が検出されたと報告している。そのため、RCC は根治的腎摘除術を行った後も長期にわたる経過観察が必要とされる。

RCC の骨転移に対する治療としては、他の癌腫と同様に外科的治療・放射線療法・BMA が中心となる。外科的治療は主に単発の骨転移・コントロール困難な骨痛・病的骨折において適応<sup>27)</sup>とされているが、RCC の骨転移は血流が豊富であり、手術を行った場合には多量の出血をきたすことが多く侵襲が大きいため、手術療法を行うかどうかは慎重に決定する必要がある。一方で、完全切除ができた場合には、予後の延

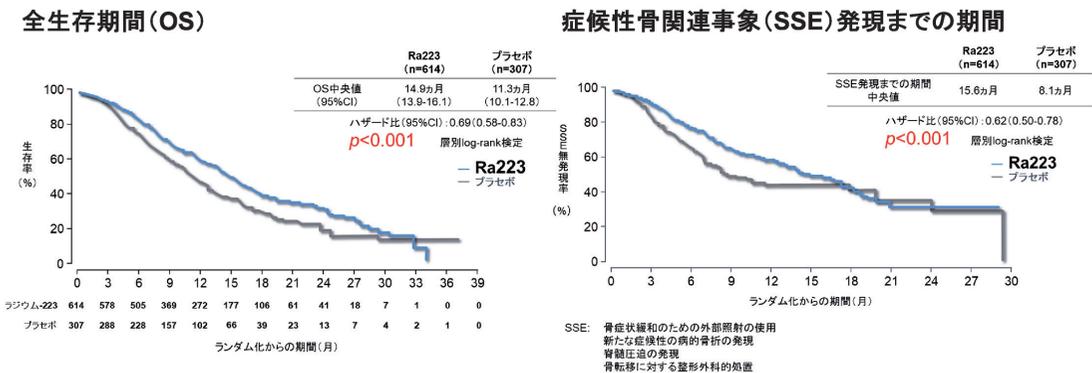


図 7 ALSYMPCA 試験 (文献 22 の図を改変)

長が期待できる。

放射線治療に関しては2017年版腎癌診療ガイドライン<sup>28)</sup>において、「腎癌の骨転移に対する放射線療法により、疼痛とQOLの改善を認める。」と記載され、推奨グレードB（科学的根拠があり、行うよう勧められる）となっている。一般的に、放射線療法を行った場合、約半数の症例で治療開始から約1～2週間で除痛効果が認められるとされている<sup>29)</sup>。RCCは放射線抵抗性とされているが、緩和目的の放射線療法に関しては他の癌腫と同等の効果が期待できる。Leeら<sup>30)</sup>は31例のRCC骨転移に対して30Gy（10分割）の放射線療法を施行し、83%で除痛が認められ、33%でQOLが改善したと報告している。放射線療法は除痛効果が期待できQOLの改善や維持に有用であるが、椎体転移などで神経症状を認めるような症例においては早急な効果が期待できないため、手術療法が必要になることもある。

## 2. BMAのエビデンス

骨転移によるSREを予防するために、RCCにおいてもゾレドロン酸やデノスマブといったBMAが用いられる。ビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸は、破骨細胞の機能抑制やアポトーシスを誘導することで骨吸収を抑制す

る。デノスマブは破骨細胞の活性化に必要なreceptor activator of nuclear factor  $\kappa$ -B ligand (RANKL) を標的としたモノクローナル抗体であり、破骨細胞へのシグナル伝達を抑制して骨破壊を制御する。

ゾレドロン酸やデノスマブはSRE発症までの期間を延長する効果があるとされており<sup>21),31)</sup>、Liptonら<sup>32)</sup>は骨転移を有するRCC症例に対してゾレドロン酸を使用することで、プラセボと比較してSREの発症リスクを61%減少させることができるかと報告している。また、RCCの骨転移に対して放射線療法を行う際に、ゾレドロン酸を併用することで治療効果が増強されるといった報告もなされている<sup>33)</sup>（図8）。Broomら<sup>34)</sup>はmRCC症例に対して分子標的薬であるエベロリムスとゾレドロン酸の併用を行った群とエベロリムス単独治療を行った群を比較し、ゾレドロン酸併用群で無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）およびSRE発症までの期間がそれぞれ有意に延長したと報告している（PFS: 7.5ヵ月対5.4ヵ月  $p=0.009$ , SRE発症までの期間: 9.6ヵ月対5.2ヵ月  $p=0.03$ ）。

デノスマブとゾレドロン酸を比較した研究においては、SRE発症率やSRE発症までの期間が

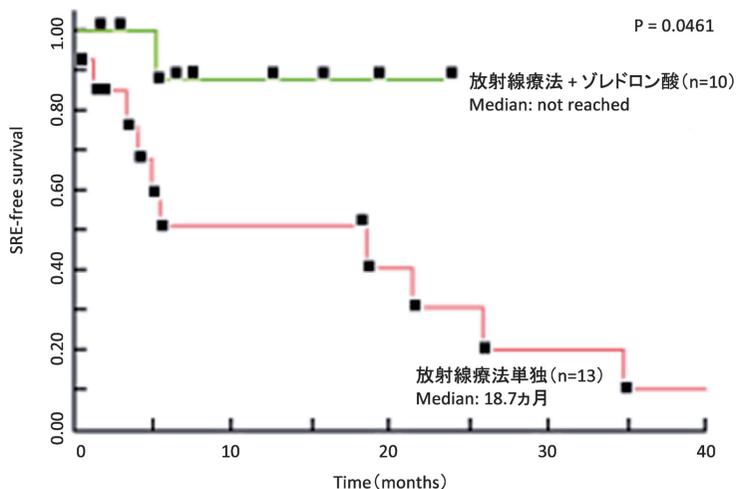


図8 SRE-free survival（放射線療法+ゾレドロン酸 vs 放射線療法単独）  
（文献33を改変）

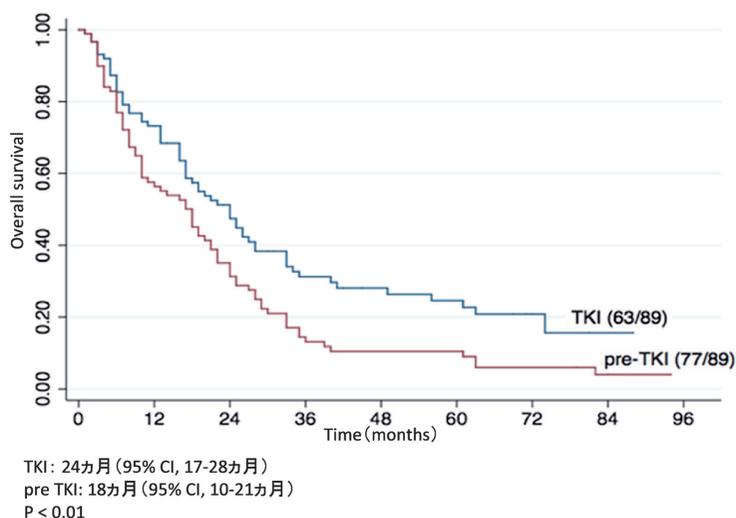


図9 腎細胞癌骨転移症例におけるTKI導入前後でのOSの比較  
 (文献37を一部改変)

デノスマブ群で有意に良好であったと報告されている<sup>21)</sup>。また、mRCC症例はすでに腎摘除術を施行されている場合が多いため、腎機能低下による減量や中止が不要なデノスマブは骨転移のあるRCCの治療に適した薬剤であると考えられる。

### 3. 分子標的薬の併用効果

近年、mRCCの主たる治療として分子標的薬が用いられるようになり、以前よりmRCCの予後は改善してきている。骨転移のある症例に対する分子標的薬の効果は不良とされてはいるが<sup>35)</sup>、分子標的治療を行った症例は行わなかった症例と比較して有意に生存期間が延長することが示されている。Kitamuraら<sup>36)</sup>は骨転移を有するRCC症例の多変量解析を行った結果、分子標的薬の使用は有意に全生存期間 (overall sur-

vival: OS) を延長したと報告しており、他には腎摘除術と骨転移に対する手術療法が予後改善因子であったとしている。同様にKalraら<sup>37)</sup>も分子標的治療薬であるTyrosine kinase inhibitor (TKI) が導入された後の症例はそれ以前の症例よりも有意に予後は良好であり、OSの中央値はそれぞれ24ヵ月と18ヵ月 ( $p < 0.01$ ) であったとしている (図9)。

最近ではmRCCに対して免疫チェックポイント阻害剤による治療も行われるようになってきた。Programmed Death-1 (PD-1) 抗体であるニボルマブを使用したmRCCの治療成績が報告されてきており、骨転移への効果も期待される場所である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

1) 国立がん研究センターがん対策情報サービス「がん登録・統計」。地域がん登録全国推計によるがん罹患データ (1975年～2012年)。[home page on internet]。Available from : [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#incidence)

statistics/dl/index.html#incidence  
 2) 国立がん研究センターがん対策情報サービス「がん登録・統計」。2015年のがん統計予測。[home page on internet]。Available from: [http://ganjoho.jp/reg\\_](http://ganjoho.jp/reg_)

- stat/statistics/stat/short\_pred\_past/short\_pred2015.html
- 3) Fujimoto H, Nakanishi H, Miki T, Kubota Y, Takahashi S, Suzuki K, Kanayama HO, Mikami K, Homma Y. Oncological outcomes of the prostate cancer patients registered in 2004: report from the Cancer Registration Committee of the JUA. *Int J Urol* 2011; 18: 876-881.
  - 4) 眞鍋 淳. 特集 転移性腫瘍の診断・治療指針. 癌と化療 2010; 37: 211
  - 5) Smith MR. RANK Ligand-targeted Therapy: A Novel Approach to Prevent Bone Loss and Fractures in Men with Prostate Cancer. *Eur Urol Supplements* 2009; 8: 834-838.
  - 6) Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Kantoff PW, Finkelstein JS. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 948-955.
  - 7) Choo R, Lukka H, Cheung P, Corbett T, Briones-Urbina R, Vieth R, Ehrlich L, Kiss A, Danjoux C. Randomized, double-blinded, placebo-controlled, trial of risedronate for the prevention of bone mineral density loss in nonmetastatic prostate cancer patients receiving radiation therapy plus androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 1239-1245.
  - 8) Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, Dos Reis RB, Pompeo AC, Giglio AD. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer : a systematic review and metaanalysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15: 36-44.
  - 9) Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745-755.
  - 10) NCCN Guidelines Version 3. 2016. <http://www.trikobe.org/nccn/guideline/urological/japanese/prostate.pdf>
  - 11) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988; 61: 195-202.
  - 12) Poulsen MH, Petersen H, Høilund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, Steffansen SI, Walter S. Spine metastases in prostate cancer : comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [18F] choline positron emission tomography (PET) /computed tomography (CT) and [18F] NaF PET /CT. *BJU Int* 2014; 114: 818-823.
  - 13) Armstrong AJ, Kaboteh R, Carducci MA, Damber JE, Stadler WM, Hansen M, Edenbrandt L, Forsberg G, Nordle Ö, Pili R, Morris MJ. Assessment of the bone scan index in a randomized placebo-controlled trial of tasquinimod in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Urol Oncol* 2014; 32: 1308-1316.
  - 14) 中島憲一. 定量的骨シンチグラフィの意義. 新前立腺癌学-最新の基礎研究と診断・治療. 東京: 日本臨床社, 2016; 335-339.
  - 15) Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sorensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol* 2010; 184: 162-167.
  - 16) Saad F, McKiernan J, Eastham J. Rationale for zoledronic acid therapy in men with hormone-sensitive prostate cancer with or without bone metastasis. *Urol Oncol* 2006; 24: 4-12.
  - 17) Inoue T, Segawa T, Kamba T, Yoshimura K, Nakamura E, Nishiyama H, Ito N, Kamoto T, Habuchi T, Ogawa O. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan. *Urology* 2009; 73: 1104-1109.
  - 18) Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879-882.
  - 19) Coleman RE, Major P, Lipton A, Brown JE, Lee KA, Smith M, Saad F, Zheng M, Hei YJ, Seaman J, Cook R. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4925-4935.
  - 20) Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813-822.
  - 21) Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P,

- Clemens M, BilyNskyy B, Charu V, Beuzeboc P, Rader M, Viniestra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3082-3092.
- 22) Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213-223.
- 23) Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Shan M, Bruland ØS, Parker C. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bonemetastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 738-746.
- 24) Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80(8 Suppl): 1588-1594.
- 25) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, Muramoto M, Shinohara N, Nishiyama K, Takahashi A, Maruyama R, Saika T, Hoshi S, Nagao K, Yamamoto S, Sugimura I, Uemura H, Koga S, Takahashi M, Ito F, Ozono S, Terachi T, Naito S, Tomita Y. Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1463 patients. *Eur Urol* 2010; 57: 317-325.
- 26) Miyao N, Naito S, Ozono S, Shinohara N, Masumori N, Igarashi T, Nakao M, Tsushima T, Senga Y, Horie S, Kanayama HO, Tokuda N, Kobayashi M. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology* 2011; 77: 379-384.
- 27) Kollender Y, Bickels J, Price WM, Kellar KL, Chen J, Merimsky O, Meller I, Malawer MM. Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention. *J Urol* 2000; 164: 1505-1508.
- 28) 日本泌尿器科学会: 腎癌診療ガイドライン 2017年版. 大阪: メディカルレビュー社, 2017.
- 29) Agarawal JP, Swangsilpa T, van der Linden Y, Rades D, Jeremic B, Hoskin PJ. The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastasis. *Clin Oncol* 2006; 18: 747-760.
- 30) Lee J, Hodgson D, Chow E, Bezjak A, Catton P, Tsuji D, O'Brien M, Danjoux C, Hayter C, Warde P, Gospodarowicz MK. A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 1894-1900.
- 31) Wang X, Yang KH, Wanyan P, Tian JH. Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in the breast cancer and bone metastases treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett* 2014; 7: 1997-2002.
- 32) Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 962-969.
- 33) Kijima T, Fujii Y, Suyama T, Okubo Y, Yamamoto S, Masuda H, Yonese J, Fukui I. Radiotherapy to bone metastases from renal cell carcinoma with or without zoledronate. *BJU Int* 2009; 103: 620-624.
- 34) Broom RJ, Hinder V, Sharples K, Proctor J, Duffey S, Pollard S, Fong PC, Forgeson G, Harris DL, Jameson MB, O'Donnell A, North RT, Deva S, Hanning FJ, Grey A, Findlay MP. Everolimus and zoledronic acid in patients with renal cell carcinoma with bone metastases: a randomized first-line phase II trial. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13: 50-58.
- 35) McKay RR, Kroeger N, Xie W, Lee JL, Knox JJ, Bjarnason GA, MacKenzie MJ, Wood L, Srinivas S, Vaishampayan UN, Rha SY, Pal SK, Donskov F, Tantravahi SK, Rini BI, Herg DY, Choueiri TK. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Eur Urol* 2014; 65: 577-584.
- 36) Kitamura H, Takahashi A, Takei F, Hotta H, Miyao N, Shindo T, Igarashi M, Tachiki H, Kunishima Y, Muranaka T, Shigyo M, Ikehata Y, Masumori N. Molecular-targeted therapy and surgery may prolong survival of renal cell carcinoma patients with bone metastasis: A multi-institutional retrospective study in Japan. *Anticancer Res* 2016; 36: 5531-5536.
- 37) Kalra S, Verma J, Atkinson BJ, Matin SF, Wood CG, Karam JA, Lin SH, Satcher RL, Tamboli P, Sircar K, Rao P, Corn PG, Tannir NM, Jonasch E. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma and bone metastases in the targeted therapy era. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15: 363-370.

## 著者プロフィール



## 沖原 宏治 Koji Okihara

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・准教授  
京都府立医科大学附属北部医療センター泌尿器科・病院教授併任

略歴：1989年3月 京都府立医科大学医学部卒業  
1989年5月 京都府立医科大学研修医泌尿器科勤務  
1994年3月 京都府立医科大学大学院博士課程修了  
1994年4月 京都府立医科大学修練医泌尿器科学教室勤務  
1995年4月 西陣病院・泌尿器科医長  
1996年4月 京都府立医科大学助手泌尿器科学教室勤務  
1999年6月 アメリカ合衆国テキサス大学へ留学  
(M.D.Anderson 癌センター泌尿器科 Visiting Assistant Professor)  
2001年7月 滋賀県近江八幡市市民病院泌尿器科副部長  
2002年5月 京都府立医科大学助手泌尿器科学教室勤務  
2004年5月 京都府立医科大学・学内講師 泌尿器科学教室勤務  
2004年10月 京都府立医科大学・講師 泌尿器科学教室勤務  
2014年3月 京都府立医科大学・准教授 泌尿器科学教室勤務  
2016年4月 京都府立医科大学附属北部医療センター病院教授 (称号授与)

専門分野：泌尿器科学・前立腺癌・超音波医学

- 主な業績：1. Okihara K, Yorozu A, Saito S, Tanaka N, Koga H, Higashide S, Kikuchi T, Nakano M. Assessment of sexual function in Japanese men with prostate cancer undergoing permanent brachytherapy without androgen deprivation therapy: Analysis from the Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation database. *Int J Urol* 2017; 24: 518-24.
2. Okihara K, Ochiai A, Kamoi K, Fujizuka Y, Iwata T, Miki T, Ito K. Comprehensive assessment for novel prostate cancer markers in PSA era - Focusing on Asians and Asian countries -. *Int J Urol Int J Urol* 2015; 22: 334-41.
3. Yamada Y, Masui K, Iwata K, Naitoh Y, Yamada K, Miki T, Okihara K. Permanent prostate brachytherapy and short-term androgen deprivation for intermediate risk prostate cancer in Japanese men: outcome and toxicity. *Brachytherapy* 2014; 14: 118-23.
4. Okihara, K, Ito, T, Miki, S, Kazuhiro, K, Iinuma T. Cost-benefit analysis in Japanese PSA screening in 5-years aged ranking *European Urology Supplements* 2013; 12: e8.
5. Okihara K, Kobayashi K, Iwata T, Naitoh Y, Kamoi K, Kawauchi A, Yamada K, Miki T. Assessment of permanent brachytherapy combined with androgen deprivation therapy in an intermediate-risk prostate cancer group without a Gleason score of 4 + 3: a single Japanese institutional experience. *Int J Urol* 2013; 21: 271-6.
6. Okihara K, Mikami K, Kamoi K, Kitamura K, Kawauchi A, Miki T. An assessment of screenees' knowledge for prostate cancer. -Results of questionnaire using the Fact-Sheet-. *Urol Int* 2013; 91: 49-54.
7. Okihara K, Kamoi K, Kanazawa M, Yamada T, Ukimura O, Kawauchi A, Miki T. Transrectal ultrasound navigation during mini-laparotomy retropubic radical prostatectomy: impact on positive margin rates and prediction of earlier return to urinary continence. *Int J Urol* 2009; 16: 820-825.
8. Okihara K, Shirashi T, Ukimura O, Mizutani Y, Kawauchi A, Miki T. Current trends in diagnostic and therapeutic principles for prostate cancer in Japan. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 239-243.
9. Okihara K, Kitamura K, Okada K, Mikami K, Ukimura O, Miki T. Ten year trend in prostate cancer screening with high prostate specific antigen exposure rate in Japan. *Int J Urol* 2008; 15: 156-160.
10. Okihara K, Ukimura O, Nakamura T, Ushijima S, Mizutani Y, Kawauchi A, Naya Y, Kojima M, Miki T. Complexed PSA improves prostate cancer detection: Results from a multicenter Japanese clinical trial. *Urology* 2006; 67: 328-332.
11. Okihara K, Ukimura O, Nakamura T, Mizutani Y, Kawauchi A, Naya Y, Uchida M, Ogiwara T, Miki T. Can complexed prostate specific antigen enhance prostate cancer detection in Japanese men? *Eur Urol* 2004; 46: 57-64.

## 著者プロフィール



## 本郷 文弥 Fumiya Hongo

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・講師

略歴：1991年3月 京都府立医科大学医学部卒業  
1991年5月 京都府立医科大学付属病院研修医  
1992年4月 京都府立医科大学医学部大学院外科系専攻入学  
1997年5月 京都府立医科大学医学部大学院外科系専攻修了  
1996年4月 京都府立医科大学付属病院修練医  
1996年10月 明治鍼灸大学泌尿器科学教室・助手  
1999年4月 京都府立医科大学泌尿器科学教室・助手  
2001年4月 社会保険京都病院泌尿器科・部長  
2005年4月 京都第二赤十字病院泌尿器科・副部長  
2008年1月 京都第一赤十字病院泌尿器科・部長  
2009年4月 京都府立医科大学泌尿器科学教室・学内講師  
2016年4月 京都府立医科大学泌尿器科学教室・講師

留学歴：2002年6月～2004年3月 米国カリフォルニア大学・免疫遺伝学教室 博士研究員  
2015年8月～10月 南カリフォルニア大学・泌尿器科 客員研究員

専門分野：泌尿器腹腔鏡（ロボット支援）手術・腎臓に対する薬物療法・泌尿器超音波医学

- 主な業績：1. Hongo F, et al. Preoperative lipiodol marking and its role on survival and complication rates of CT-guided cryoablation for small renal masses. *BMC Urol* 2017; 17: 10.
2. Hongo F, et al. Laparoscopic off-clamp partial nephrectomy using soft coagulation. *Int J Urol* 2015; 22: 731-4.
3. Hongo F, et al. Long-term outcome of hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy for T1 renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2014; 21: 1093-6.
4. Hongo F, et al. CDK1 and CDK2 activity is a strong predictor of renal cell cancer recurrence. *Urol Oncol* 2014; 32: 1240-6.
5. Hongo F, et al. Experience of laparoscopic partial nephrectomy using a kidney grasper in selective cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 795-8.
6. Walter S, et al. Multipetide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med* 2012; 18: 1254-61.
7. Seligson DB, et al. Expression of X-linked inhibitor of apoptosis protein is a strong predictor of human prostate cancer recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6056-63.
8. Hongo F, et al. Inhibition of the transcription factor Yin Yang 1 activity by S-nitrosation. *Biochem and Biophys Res Commun* 2005; 336: 692-701.