

はじめに

骨転移の治療は、この10年間で大きく進歩した。その大きな要因は骨修飾薬と内照射薬の登場である。また、がん薬物療法全般に治療成績の向上が認められ、長期生存も可能になりつつある。そして、生存期間の延長は複数の治療介入を時間的に可能にした。このように今日の骨転移治療には、様々な治療モダリティの介入と多数の医療提供者の参入を必要としていることから、患者-医療提供者および医療提供者間のコミュニケーションが重要となってきている。

1. 骨転移診療ガイドラインの目的と対象、および使用者

骨転移診療に参加する様々な医療提供者に対して、標準的な診療の概要を示し、骨転移患者の診療プロセスの改善や患者アウトカムの改善を期することを目的とする。本ガイドラインは原則として成人を対象とし、小児は対象外とした。

2. 作成者

ガイドライン作成部会

役職	氏名	所属	専門領域
部長	柴田 浩行*	秋田大学大学院	腫瘍内科
副部長	加藤 俊介*	順天堂大学大学院	腫瘍内科(消化器)
副部長	関根 郁夫*	千葉県がんセンター	腫瘍内科(呼吸器)
委員	安部 能成	千葉県立保健医療大学	リハビリテーション
委員	荒木 信人	大阪府立成人病センター	整形外科
委員	井口 東郎	四国がんセンター	腫瘍内科(消化器)
委員	和泉 透	栃木県立がんセンター	腫瘍内科(血液)
委員	稲葉 吉隆*	愛知県がんセンター中央病院	IVR
委員	大坂 巖	静岡県立静岡がんセンター	緩和ケア
委員	加藤 誠之*	岩手県立中央病院	腫瘍内科(消化器)
委員	川井 章	国立がん研究センター中央病院	整形外科
委員	絹谷 清剛	金沢大学	核医学
委員	公平 誠*	国立がん研究センター中央病院	腫瘍内科(乳腺)
委員	小林 英介	国立がん研究センター中央病院	整形外科
委員	小林 健	石川県立中央病院	IVR
委員	佐藤 淳也	岩手医科大学附属病院	がん専門薬剤師
委員	篠原 信雄	北海道大学大学院	泌尿器科
委員	高橋 俊二*	がん研有明病院	腫瘍内科
委員	高松 泰*	福岡大学病院	腫瘍内科(血液)
委員	高山 京子	聖隷クリストファー大学大学院	看護
委員	高山 浩一	九州大学大学院	腫瘍内科(呼吸器)
委員	立石 宇貴秀	東京医科歯科大学	画像診断・核医学
委員	永倉 久泰	KKR札幌医療センター	放射線治療
委員	保坂 正美	東北大学	整形外科
委員	森岡 秀夫	慶應義塾大学	整形外科
委員	森谷 卓也	川崎医科大学	病理
委員	湯浅 健	がん研有明病院	泌尿器科
委員	百合草 健志志	静岡県立静岡がんセンター	歯科
委員	余宮 きのみ	埼玉県立がんセンター	緩和ケア
協力委員	吉田 雅博	化学療法研究所附属病院	ガイドライン作成手順

*がん薬物療法専門医

(五十音順)

はじめに

ガイドライン委員会

役職	氏名	所属
委員長	室 圭	愛知県がんセンター中央病院
副委員長	奥坂 拓志	国立がん研究センター中央病院
委員	神田 善伸	自治医科大学附属病院
委員	楠本 茂	名古屋市立大学病院
委員	里内 美弥子	兵庫県立がんセンター
委員	武田 晃司	大阪市立総合医療センター
委員	藤原 豊	国立がん研究センター中央病院
委員	水野 聡朗	三重大学医学部附属病院
委員	吉野 孝之	国立がん研究センター東病院

(五十音順)

評価委員

役職	氏名	所属
委員	大江 裕一郎	国立がん研究センター中央病院
委員	奥坂 拓志	国立がん研究センター中央病院
委員	片桐 浩久*	静岡県立静岡がんセンター
委員	神田 善伸	自治医科大学附属病院
委員	楠本 茂	名古屋市立大学病院
委員	河野 範男	神戸海星病院
委員	西條 長宏	日本臨床腫瘍学会
委員	里内 美弥子	兵庫県立がんセンター
委員	高野 利実	虎の門病院
委員	武田 晃司	大阪市立総合医療センター
委員	田村 研治	国立がん研究センター中央病院
委員	中馬 広一	国立がん研究センター中央病院
委員	藤原 豊	国立がん研究センター中央病院
委員	水野 聡朗	三重大学医学部附属病院
委員	室 圭	愛知県がんセンター中央病院
委員	吉野 孝之	国立がん研究センター東病院

*日本臨床腫瘍学会非会員

(五十音順)

3. Clinical Question の作成について

骨転移診療のアルゴリズムに基づいて重要な臨床的課題 (Clinical Question : CQ) を選定した。CQ の作成方法は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠した。病態の解説、診断法や治療法のような医学的知識に関する疑問、いわゆる背景疑問については回答と解説を記載し、複数の診療的な介入について、それらと比較検討して結果の優劣について問う、いわゆる前景疑問については PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) 形式で記載した。

a) エビデンスの検索方法

日本医学図書館協会の協力のもと、主として 2003 年から 2013 年に発表された医学論文について PubMed, Cochrane Library, CINAHL, 医中誌を検索した。検索式は別途掲載する。

b) エビデンスの抽出方法

検索された論文は論文の形式からメタ解析、無作為化比較第Ⅲ相試験を中心に抽出され、またアブストラクトの内容からハンドサーチでも抽出された。

抽出した論文のうち、ヒトに対して実施された臨床研究を採用し、遺伝子研究や動物実験は除外した。

c) エビデンスの評価

介入研究のあるエビデンスについて「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠して、批判的吟味を行い、そのレベルを「高=A」(推定効果に高い信頼性が認められる)、「中=B」, 「低=C」, 「非常に低い=D (推定効果が憶測されるに過ぎない)」の 4 段階で評価した(表 1)^{1,2)}。

d) 推奨の決定

評価されたエビデンスに基づいて、CQ に対する推奨 (推奨するか、推奨しないか) とそのレベル (強い、

表1 エビデンスの強さ

A(強)
B(中)
C(弱)
D(とても弱い)

表2 推奨の提示

CQ: 推奨: 推奨の強さ	強い(「実施する」または、「実施しない」ことを推奨する) 弱い(「実施する」または、「実施しない」ことを提案する)
---------------------	--

弱い)を決めた(表2)。推奨の決定はデルファイ法によった。すなわち、ガイドライン作成部会全員の投票により70%以上の賛同が得られたものを採択した。1回の投票で合意が得られないときは、十分な意見交換の後、再投票を行った。3回の投票でも決定できないときは、推奨なしとした。その際、少数意見で重要なものは別途記載した。また、有害事象、技術的指導者の有無や適応の限界、利用可能な医療資源について記載した。患者の好みなどオプションが分かれるものも記載した。

4. 本ガイドラインに基づく医療行為の実施、技術的指導者、医療資源について

本ガイドラインでは骨転移診療における医療行為について、想定される Clinical Question ごとに推奨を記載している。これらはエビデンスとその吟味に基づく、あくまでも「推奨」であり、実際の診療においては個別の状況判断を加味して、医療者の責任において施行されるべきものである。

また、ここで示された治療法については十分な経験に基づいて実施されるべきであり、少なくとも十分な経験を有する指導者の助言を必要とする。

さらに手技の詳細や実施可能な施設に関する情報などは関連学会のホームページなども参照して欲しい。

5. ガイドラインの公表前後評価について

公表に先立ち、ガイドラインの記載内容については日本臨床腫瘍学会のガイドライン委員会の査読を得た。さらに、日本臨床腫瘍学会のホームページで事前公開し、パブリックコメントを募った。これらの指摘に基づいて内容を一部修正した。

また日本臨床腫瘍学会のホームページを通して常時、意見を受け付ける。これらの意見は改訂の際に参考とする。

6. ガイドラインの改訂について

本ガイドラインは、日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会により、3年を目処に改訂することを予定している。

7. ガイドラインの作成費用について

本ガイドラインの作成は日本臨床腫瘍学会が、すべてその作成資金の提供団体であり、他企業からの資金提供はない。

8. 利益相反について

日本臨床腫瘍学会利益相反委員会が求める開示項目に従い、ガイドライン作成委員の利益相反について別表に開示した。さらに本委員会は、幅広い専門家の参加や、日本整形外科学会、日本放射線腫瘍学会、日本泌尿器学会などの協力によって委員会を構成し、意見の偏りを防いだ。

「骨転移診療ガイドライン」の利益相反事項の開示について

<利益相反事項開示項目>該当する場合具体的な企業名(団体名)・職名を記載、該当しない場合は「該当なし」を記載する。

1. 企業等から医薬収入以外の給与・(継続的な業務としての)顧問料・特許使用料として年間100万円以上の支払を受けています。
2. 企業等の効果安全性評価委員または独立データモニタリング委員に就任しています。
3. 企業等の代表者・役員・業務執行者となっているか、もしくはは株式・出資金・その他により10%以上の持分を有しています。
4. 企業等から講演料等として年間50万円以上の支払を受けています。
5. 企業等から原稿料等として年間50万円以上の支払を受けています。
6. 研究責任者となっている企業治験に対し、企業等から年間200万円以上の研究費の提供を受けています。
7. 研究責任者となっている委託研究(治験を除く)に対し、企業等から年間200万円以上の研究費の提供を受けています。
8. 研究責任者となっている企業との共同研究(知的財産権についての一定配分が生じる研究)に対し、企業等から年間200万円以上の研究費の提供を受けています。
9. 「名宛人」としてその所属機関に対し年間200万円以上の研究助成(寄付)を受けています。
10. 裁判に際して、企業等からの依頼を受けて、専門的な証言・鑑定・助言・評価・コメント等に対し、年間100万円以上の報酬を得ています。
11. 臨床試験を行っている法人(NPO法人を含む)の代表者である場合は、その法人名と寄付・研究費を受けている企業名を記載して下さい。

下記に、本ガイドラインの作成にあたった委員の利益相反関連事項を開示します。

<利益相反事項の開示>

氏名(所属)	利益相反開示項目					
	開示項目 1	開示項目 2	開示項目 3	開示項目 4	開示項目 5	開示項目 6
柴田 浩行 (秋田大学大学院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
加藤 俊介 (順天堂大学大学院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
関根 郁夫 (千葉県がんセンター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
安部 能成 (千葉県立保健医療大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
荒木 信人 (大阪府立成人病センター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
井口 東郎 (四国がんセンター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
和泉 透 (栃木県立がんセンター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
稲葉 吉隆 (愛知県がんセンター中央病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
大坂 巖 (静岡県立静岡がんセンター)	該当なし	該当なし	該当なし	大鵬薬品工業	該当なし	該当なし
加藤 誠之 (岩手県立中央病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
川井 章 (国立がん研究センター中央病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
絹谷 清剛 (金沢大学)	該当なし	バイエル薬品	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
公平 誠 (国立がん研究センター中央病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
小林 英介 (国立がん研究センター中央病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
小林 健 (石川県立中央病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
佐藤 淳也 (岩手医科大学附属病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
篠原 信雄 (北海道大学大学院)	該当なし	該当なし	該当なし	ノバルティスファーマ、ファイザー	該当なし	該当なし
高橋 俊二 (がん研有明病院)	該当なし	該当なし	該当なし	アステラス製薬、アストラゼネカ、第一三共、ノバルティスファーマ	該当なし	サノフィアベンティス、全業工業、大鵬薬品工業、日本ペリンガーインゲルハイム
高松 泰 (福岡大学病院)	該当なし	該当なし	該当なし	ヤンセンファーマ	該当なし	該当なし
高山 京子 (聖隷クリストファー大学大学院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
高山 浩一 (九州大学大学院)	九州臨床研究支援センター	該当なし	該当なし	アストラゼネカ、中外製薬、日本イーライリリー、ファイザー	該当なし	協和発酵キリン、第一三共、中外製薬、日本イーライリリー、ノバルティスファーマ、プリストルマイヤース
立石 宇貴秀 (東京医科歯科大学)	マイクロン	該当なし	該当なし	シンバイオ製薬、中外製薬、日本メジフィジックス	該当なし	該当なし
永倉 久泰 (KKR札幌医療センター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
保坂 正美 (東北大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
森岡 秀夫 (慶應義塾大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	エーザイ、大鵬薬品工業
森谷 卓也 (川崎医科大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし

「骨転移診療ガイドライン」の利益相反事項の開示について

協力委員	湯浅 健 (がん研有明病院)	該当なし	該当なし	該当なし	ノバルティスファーマ、ファイザー	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	百合草 健志 (静岡県立静岡がんセンター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	余宮 きのみ (埼玉県立がんセンター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
協力委員	吉田 雅博 (化学療法研究所附属病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	大江 裕一郎 (国立がん研究センター中央病院)	該当なし	アストラゼネカ	該当なし	アストラゼネカ、第一三共、中外製薬、日本イーライリリー	該当なし	アストラゼネカ、エーザイ、小野薬品工業、第一三共、中外製薬、ノバルティスファーマ、ファイザー、メルクセロノ
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	奥坂 拓志 (国立がん研究センター中央病院)	該当なし	オンコセラピー・サイエンス、ヤクルト本社	該当なし	ノバルティスファーマ	該当なし	大塚製薬、小野薬品工業、協和発酵キリン、興和、しずおか産業、大鵬薬品工業、武田バイオ開発センター、中外製薬、日本イーライリリー、日本ベリンガーインゲルハイムメルクセロノ、ヤクルト本社
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	片桐 浩久 (静岡県立静岡がんセンター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	神田 善伸 (自治医科大学附属病院)	該当なし	大鵬薬品工業	該当なし	アステラス製薬、MSD、協和発酵キリン、大正富山医薬品、大日本住友製薬、ファイザー、プリストル・マイヤーズ	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	アステラス製薬、協和発酵キリン、大日本住友製薬、中外製薬	該当なし	該当なし	—
	楠木 茂 (名古屋市立大学病院)	該当なし	該当なし	該当なし	プリストル・マイヤーズ、スクイブ	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	中外製薬	該当なし	該当なし	—
	河野 範男 (神戸海星病院)	該当なし	該当なし	該当なし	ノバルティスファーマ	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	JONIE	—
	西條 長宏 (日本臨床腫瘍学会)	インテリム、Ox Onc	エーザイ、第一三共、大鵬薬品工業、武田薬品工業	該当なし	該当なし	エーザイ、協和発酵キリン、日本イーライリリー、ユサコ	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
評価委員	里内 美弥子 (兵庫県立がんセンター)	該当なし	該当なし	該当なし	大鵬薬品工業、中外製薬、日本イーライリリー、ファイザー	該当なし	エーザイ、小野薬品工業、協和発酵キリン、第一三共、大鵬薬品工業、中外製薬、日本イーライリリー、ノバルティスファーマ、ファイザー、プリストル・マイヤーズ
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	高野 利実 (虎の門病院)	該当なし	該当なし	該当なし	アストラゼネカ、第一三共、大鵬薬品工業、日本化薬	該当なし	大鵬薬品工業、中外製薬、日本ベリンガーインゲルハイム、ノバルティスファーマ
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	武田 晃司 (大阪市立総合医療センター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	エーザイ、小野薬品、協和発酵キリン、大日本住友製薬、大鵬薬品工業、中外製薬、日本イーライリリー、日本ベリンガーインゲルハイム、西日本がん研究機構、メルクセロノ
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	田村 研治 (国立がん研究センター中央病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	アストラゼネカ、ノバルティスファーマ、ファイザー
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	中馬 広一 (国立がん研究センター中央病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	藤原 豊 (国立がん研究センター中央病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	アストラゼネカ、グラクソ・スミスクライン、日本イーライリリー
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	水野 聡朗 (三重大学医学部附属病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	室 圭 (愛知県がんセンター中央病院)	該当なし	小野薬品工業、ノバルティスファーマ	該当なし	大鵬薬品工業、武田薬品工業、中外製薬、メルクセロノ、ヤクルト本社	該当なし	エーザイ、MSD、大塚製薬、クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン、グラクソ・スミスクライン、第一三共、大日本住友製薬、大鵬薬品工業、中外製薬、日本イーライリリー、ファイザー、ベリンガーインゲルハイム、メルクセロノ
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	吉野 孝之 (国立がん研究センター東病院)	該当なし	該当なし	該当なし	武田薬品工業、中外製薬、メルクセロノ	該当なし	クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン、第一三共、大鵬薬品工業、日本イーライリリー、ヤクルト本社、バイエル薬品、ファイザー
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—

(敬称略)

※ガイドライン発行から過去2年分の利益相反関連事項を開示しています。
 ※合併に伴う社名変更などもありますが、企業等との経済的関係が発生した時期において記載しています。
 日本臨床腫瘍学会 利益相反問題管理委員会

目次

・骨転移診療ガイドライン発刊にあたって	iii
・骨転移診療ガイドライン発刊によせて	v
・はじめに	vii
・略語一覧	xiv
・骨転移診療のアルゴリズム	xvi

総説

1 骨転移の病態	2
2 骨転移の診断	5
3 骨転移の治療とケア	8

Clinical Question

CQ 1 骨転移の有無は予後を規定するか？	12
CQ 2 緊急に対応が必要な骨転移の症状は何か？	13
CQ 3 骨転移の診断に画像検査は有効か？	14
CQ 4 骨転移の診断に病理学的検査は必要か？	16
CQ 5 Cancer Board や院内骨転移登録は骨転移診療に有用か？	17
CQ 6 脊髄圧迫症状を呈する転移性脊椎腫瘍の治療に手術は有効か？	18
CQ 7 病的骨折や切迫骨折のリスクのある四肢長管骨の骨転移に手術は有効か？	20
CQ 8 骨転移の治療に装具は有効か？	22
CQ 9 骨転移の痛みの緩和に外照射は有効か？	24
CQ 10 骨転移の治療に経皮的椎体形成術(セメント充填術)は有効か？	26
CQ 11 骨転移の治療にラジオ波凝固療法は有効か？	28
CQ 12 肺がんの骨転移の治療に骨修飾薬(BMA)は有効か？	29
CQ 13 乳がんの骨転移の治療に骨修飾薬(BMA)は有効か？	31
CQ 14 前立腺がんの骨転移の治療に薬物療法は有効か？	33
CQ 15 多発性骨髄腫の骨病変の治療に薬物療法は有効か？	35
CQ 16 消化器がん、その他のがんの骨転移の治療に薬物療法は有効か？	37
CQ 17 骨髄がん症に有効な薬物療法は何か？	39
CQ 18 骨修飾薬(BMA)において注意すべき有害事象は何か？	41
CQ 19 骨転移の治療に外照射と骨修飾薬(BMA)の併用は有効か？	43
CQ 20 骨転移治療のモニタリングに骨代謝マーカーは有用か？	44
CQ 21 画像による骨転移の治療効果の判定で有効な方法は何か？	45
CQ 22 骨転移の痛みの緩和に非オピオイド鎮痛薬は有効か？	47
CQ 23 骨転移の痛みの緩和にオピオイド鎮痛薬は有効か？	48
CQ 24 骨転移の痛みの緩和にストロンチウム-89などの内照射は有効か？	50
CQ 25 骨転移のある患者にリハビリテーションは有効か？	52
CQ 26 骨転移のある患者に対する看護介入にはどのようなものがあるか？	54

用語集

55

BMA/Cancer Board/ONJ/RANKL/PRO-SELF/RFA/SRE/経皮的椎体形成術(骨セメント充填術)/高カルシウム血症/骨代謝マーカー/骨転移予後予測スコアリングシステム/四肢長管骨骨転移の術式/脊髄圧迫/切迫骨折/デノスマブ/転移性脊椎腫瘍の術式/内照射療法/ビスフォスフォネート/

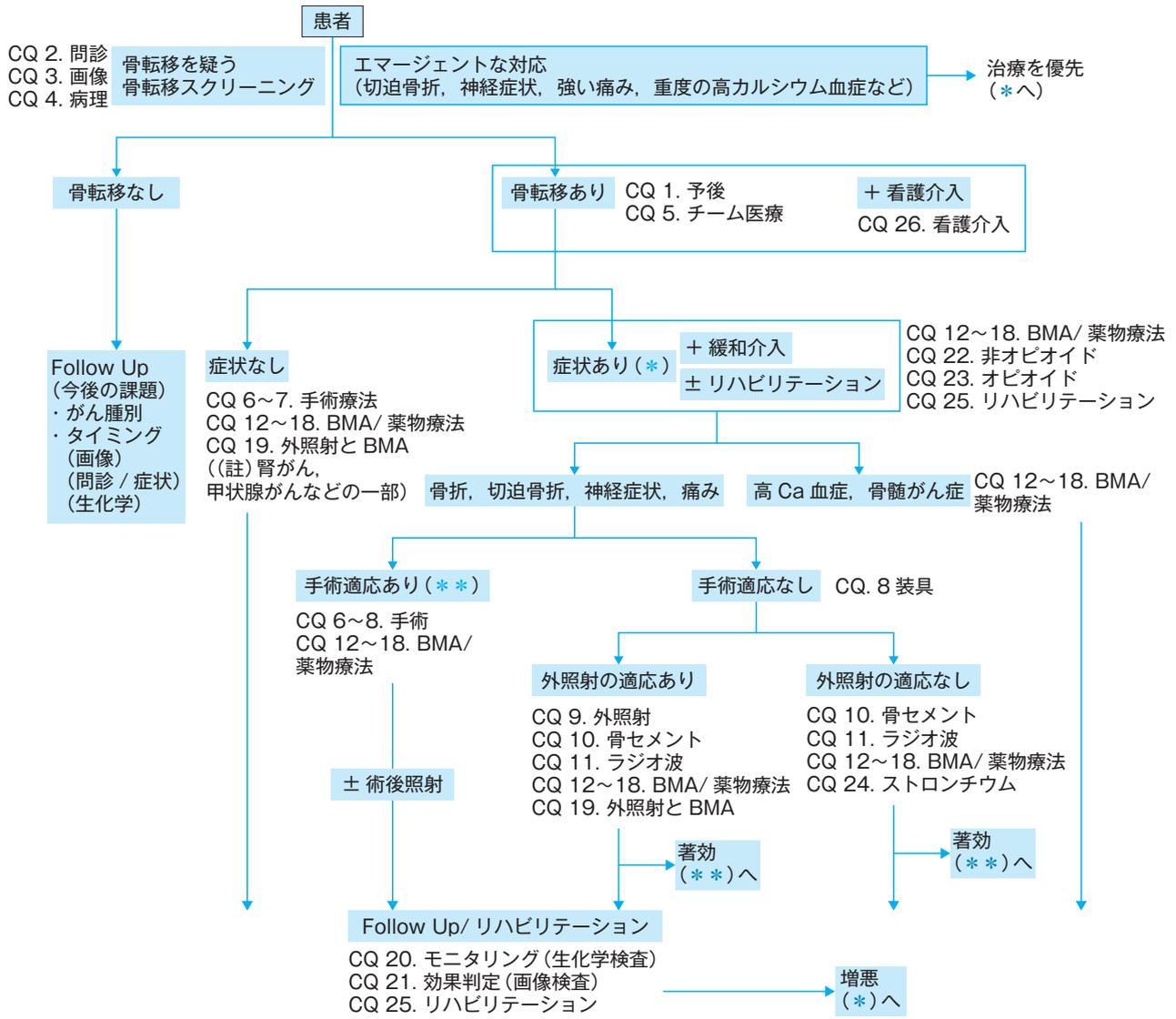
文献	61
----	----

略語一覧

¹²³ I-MIBG	¹²³ I meta-iodo-benzyl-guanidine	
1CTP	carboxyterminal telopeptide of type I collagen	I型コラーゲンC末端テロペプチド
^{99m} Tc-MDP	technetium-methylene diphosphonate	
^{99m} Tc-HMDP	technetium-hydroxymethylene diphosphonate	
ADC	apparent diffusion coefficient	
ADL	activities of daily living	日常活動度
BAP	bone specific alkaline phosphatase	骨型アルカリフォスファターゼ
BKP	balloon kyphoplasty	バルーン椎体矯正術
BMA	bone modifying agent	骨修飾薬
BMP	bone morphogenetic protein	骨形成蛋白質
BP	bisphosphonate	ビスフォスフォネート
BPI	brief pain inventory	
BSI	bone scan index	
CAB	combined androgen blockade	
CI	confidence interval	信頼区間
CRPC	castration-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺がん
CT	computed tomography	
CTx	type I collagen cross-linked C-terminal telopeptide	I型コラーゲン架橋Cテロペプチド
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
DKK-1	Dickkopf-related protein 1	
DPD	deoxy pyridinoline	デオキシピリジノリン
EGF	epidermal growth factor	上皮成長因子
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FACT-G	functional assessment of cancer therapy-general	
fast FE	fast field echo	
FDG-PET	fluorodeoxyglucose-positron emission tomography	
FIM	functional independence measure	機能的自立度評価表
HR	hazard ratio	ハザード比
IGF-1	insulin-like growth factor 1	インスリン様成長因子1
IL	interleukin	インターロイキン
IVR	interventional radiology	インターベンショナルラジオロジー
LH-RH	luteinizing hormone-releasing hormone	
MIP-1	macrophage inflammatory protein 1	マクロファージ炎症性蛋白質1
MRI	magnetic resonance imaging	
MRONJ	medication-related osteonecrosis of the jaw	
MST	median survival time	生存期間中央値
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network	
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	
NRS	numeric rating scale	
NTx	type I collagen cross-linked N-telopeptide	I型コラーゲン架橋Nテロペプチド
ONJ	osteonecrosis of the jaw	顎骨壊死
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PICP	procollagen type I C-terminal propeptide	I型コラーゲンCプロペプチド
PID	pain intensity difference	
PINP	procollagen type I N-terminal propeptide	I型コラーゲンNプロペプチド
PMMA	polymethyl methacrylate	ポリメタクリル酸メチル樹脂
PRO	patient-reported outcomes	
PS	performance status	全身状態(パフォーマンスステータス)
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原
PTHrP	parathyroid hormone-related protein-C	副甲状腺ホルモン関連蛋白-C末端
PVP	percutaneous vertebroplasty	経皮的椎体形成術
PYD	pyridinoline	ピリジノリン
QOL	quality of life	生活の質

RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand	
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	
RFA	radiofrequency ablation	ラジオ波焼灼療法／凝固療法
RR	relative risk	相対危険度
SEER program	Surveillance, Epidemiology, and End Results program	
SPECT	single photon emission computed tomography	
SRE	skeletal related event	骨関連事象
STIR	short-TI inversion recovery	
TES	total <i>en bloc</i> spondylectomy	腫瘍脊椎骨全摘術
TGF- β	transforming growth factor β	形質転換増殖因子ベータ
TNF- α	tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子アルファ
TRACP5b	tartrate-resistant acid phosphatase-5b	酒石酸抵抗性フォスファターゼ
VAS	visual analog scale	

骨転移診療のアルゴリズム



総説

総説 1

骨転移の病態

1. 疫学

近年、すべてのがん腫で骨転移に遭遇する可能性があり、がん患者の日常診療では、これらに注意を払う必要がある。このような背景には①治療法の進歩によるがん患者生存期間の延長、②がん以外の疾患(脳卒中、心筋梗塞など)の救命率向上によるがん罹患率の上昇、③画像診断機器の発達があげられるが、実際の各がん腫における骨転移頻度(臨床的に診断される患者数)については世界的にもきちんとした調査報告がみられないのが現況である。剖検例で胸椎～腰椎の組織学的骨転移を調べた森脇らの報告を表1³⁾に示す。この報告では、乳がんや前立腺がんでは75%、肺がんや甲状腺がんでは50%に骨転移がみられる。一方、消化器がん(消化管、肝胆膵)では20%前後と低い数値を示している。しかし、骨転移頻度が低いとされる消化器がんでも罹患数が極めて多い胃がんや大腸がんにおける骨転移患者数はかなりの数となり、決して骨転移が少ないがん腫ではないことに留意する必要がある。

2. 病理

骨転移(骨髄転移を含む)は、血行性に生じる場合が多いと考えられる。通常、骨転移があれば臨床病期Ⅳ期の進行がんとして取り扱われる。転移が起こる部位は、腰椎、胸椎、頸椎、仙骨の順に多く、四肢骨、特に末梢骨への転移は極めてまれである⁴⁾。特に骨転移を伴った症例の剖検では、しばしば多発性の転移病巣が認められる。

転移巣局所では、線維化、壊死(凝固壊死または出血壊死)、類骨形成、周囲骨髄における造血能の変化などが認められる⁵⁾。転移病巣における骨反応の点からは、造骨型転移、溶骨型転移、骨梁間型転移、混合型転移の4型に分類される。その頻度は、脊椎転移に限ると骨梁間型、造骨型、溶骨型、混合型の順に多いと報告されている⁶⁾。しかし、実際には造骨型と溶骨型の混合型が多いため、造骨型優位、溶骨型優位、骨梁間型の3型として取り扱うのがより現実的である⁶⁾。また、圧迫骨折を生じた脊椎転移や小転移など、4型にあてはめるのが困難な症例も存在する⁶⁾。

造骨型転移は、前立腺がんが最も多く、乳がんや胃未分化がんでもみられる。骨転移巣の周囲に骨芽細胞の増殖と類骨形成、および骨化を生じる。骨形成は既存の骨梁の周囲に添加性に起こるもの(膜性骨化)が多いが、骨梁間腔の間質細胞が骨化を示す場合もある⁷⁾。このタイプは骨折で発見されることが少なく、生検される頻度は低い。また、生検しても十分な検体を得にくい傾向がある。

溶骨型優位の転移は、乳がん、肺がん、甲状腺がん、胃未分化がん、各臓器の扁平上皮がんなど、多くのがん腫がこの様式を示す。骨梁の破壊・骨吸収を伴うために骨折を起こしやすいのも特徴である。転移巣の周囲に破骨細胞が出現し、不規則に骨梁が吸収されていく。また、転移によって骨髄間質反応が目立つ場合があり、乳がんがその代表である⁸⁾。

骨梁間型転移は、骨転移を伴わない骨髄転移の概念とも共通するところがある。骨形成も、骨破壊や骨吸収

表 1 原発臓器別にみた骨転移頻度

原発臓器	剖検での頻度 (%) (四国がんセンター 1959~1997年)	原発臓器	剖検での頻度 (%) (四国がんセンター 1959~1997年)
乳腺	75.2	卵巣	22.9
前立腺	75.0	大腸	22.7
肺	54.3	胃	22.5
甲状腺	50.0	膵臓	21.3
腎	31.3	胆道	17.4
頭頸部	30.7	肝臓	16.8
子宮	27.8	膀胱	13.0
食道	24.6		

(文献3より)

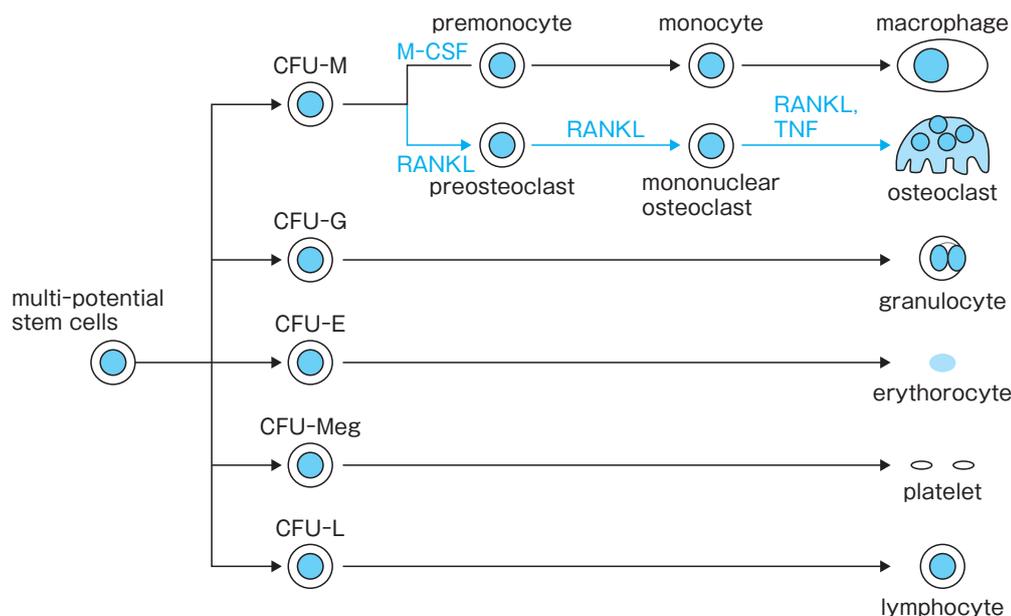


図 1 破骨細胞の分化
 CFU-M, -G, -E, -Meg, -L: colony-forming unit-macrophage, -granulocyte, -erythroid, -megakaryocyte, -lymphocyte, M-CSF: macrophage colony-stimulating factor

のいずれも認められず、臨床的に発見されにくい。このタイプの反応は微小転移巣でみられることが多く、がん転移の初期像であり、やがて他の型に移行していく可能性が指摘されている⁹⁾。一方、骨梁間型転移の形態で進行する病巣は、胃未分化がん、肺小細胞がんなどで認められ、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) を引き起こすことがある。

3. 細胞生物学

がん細胞が標的臓器に転移を起こすまでには種々の過程が必要となるが、臓器特異的転移の成立に最も関与するのはがん細胞と標的臓器微小環境の相互作用と考えられる¹⁰⁾。種々の実験的・臨床的所見から、骨転移病巣の成立において、がん細胞と骨微細環境、特に破骨細胞および骨芽細胞との相互作用の重要性が指摘されている¹¹⁾。

骨に到達したがん細胞は、まず増殖の場をつくるためには骨を破壊しなければならない。骨吸収の主役は破骨細胞であり、溶骨性骨転移だけでなく造骨性骨転移においても重要な役割を果たしていると考えられている。破骨細胞は血液幹細胞起源であり、単球マクロファージ系細胞が主に receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand: (RANKL) の刺激によって分化・融合して形成される多核巨細胞である (図 1)。RANKL は主に骨芽細胞の細胞膜上に発現され、破骨細胞前駆細胞/破骨細胞上の RANK と結合し、破骨細胞の分化・活性化・生存を促進し、骨吸収を亢進させる。一方、骨芽細胞は RANKL の decoy receptor である osteoprotegerin (OPG) も分泌して破骨細胞活性を抑制する。

がん細胞が産生する破骨細胞形成・活性化刺激因子としては、RANKL に加えて、主に骨芽細胞の RANKL 発現を亢進させる parathyroid hormone-related protein (PTHrP)、プロスタグランジン、interleukin (IL)-1, IL-6, IL-11, tumor necrosis factor- α (TNF- α), macrophage inflammatory protein 1 (MIP-1) などが報告されている。一方、骨基質は非常に豊富な成長因子 [insulin-like growth factor (IGF), transforming growth factor- β (TGF- β), epidermal growth factor (EGF), bone morphogenetic protein (BMP) など] を含んでおり、骨吸収によってそれらの成長因子が放出され、がん細胞に供給されることが骨転移の進行に重要であると考えられる。このように、がん細胞とがん細胞の転移した骨との間には「悪循環」が成立している (図 2)。また、がん細胞と線維芽細胞・血管内皮細胞・免疫細胞などとの相互作用も重要である。

一方、溶骨性病変においては骨芽細胞の抑制、造骨性病変においては骨芽細胞の刺激が必要と考えられ、多発性骨髄腫などにおける骨芽細胞抑制因子¹²⁾や前立腺がん骨転移などにおける骨芽細胞刺激因子¹³⁾も報告されている。

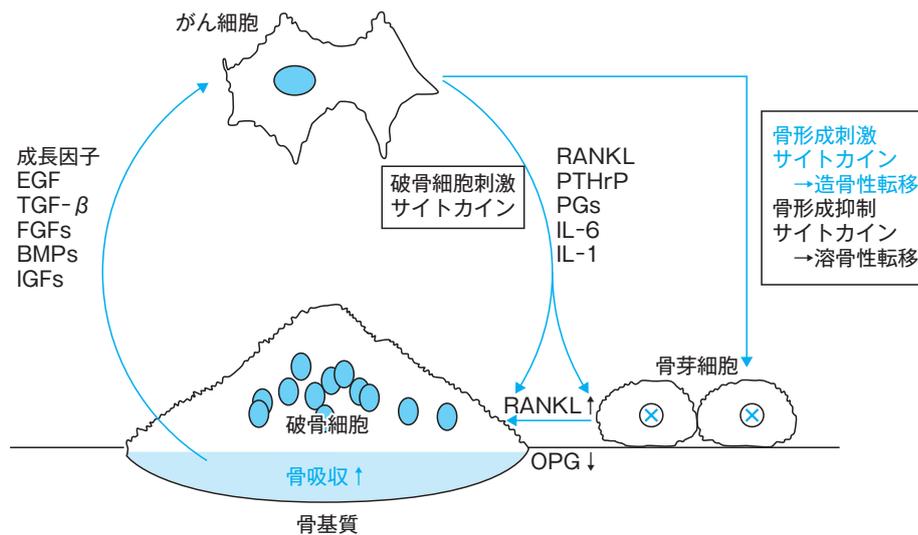


図2 細胞と骨芽細胞・破骨細胞の相互作用
PG : prostaglandin

上記の機序から、破骨細胞を直接抑制するビスフォスフォネート、あるいは破骨細胞の形成を抑制する抗 RANKL 抗体デノスマブなどによって骨吸収を阻害することにより骨転移の形成・進行を抑制することが可能と考えられ、骨修飾薬 (bone modifying agents : BMA) として実用化されている。一方、骨芽細胞の機能調節、特に骨芽細胞抑制因子の阻害が溶骨性病変の治療につながる可能性も示唆されるが、実用化されていない。

総説 2

骨転移の診断

1. 診察

進行がん患者の診察に際しては、骨転移の存在を念頭に置くべきである。骨転移の頻度はがん腫によって異なり、さらに骨関連事象 (skeletal related event : SRE) の頻度もがん腫によって異なる。進行がんの全経過中の骨転移の罹患率は、乳がんで 65~75%、前立腺がんで 65~75%、甲状腺がんで 40~60%、肺がんで 30~40%、膀胱がんで 40%、腎がんで 20~35%、悪性黒色腫で 14~45%、消化器がんで 5% などの報告がある^{14~16)}。特に骨転移の頻度が高い乳がん、前立腺がん、甲状腺がん、肺がん、膀胱がん、腎がん、多発性骨髄腫などのがん腫の診察においては注意が必要である。

骨転移の初期の場合には無症状の場合も少なくなく、骨転移の初回診断時には 27~60% が無症状であると報告されている^{17,18)}。骨転移の症状は、一般的に痛み、脊髄圧迫、病的骨折などがあげられるが、切迫骨折、病的骨折、脊髄圧迫、高カルシウム血症では緊急な対応が必要となる (CQ 2, 6, 7 参照)。

2. 生化学

a) カルシウム

骨転移診断時には、血中カルシウム濃度を測定することが望ましい。また、がん患者に高カルシウム血症を認めた場合には、骨転移が存在する可能性を念頭に置く必要がある (CQ 2 参照)。

b) 骨代謝マーカー

骨代謝マーカーは、一般的に骨形成性のマーカーと骨吸収性のマーカーに分類される。主な骨形成性のマーカーとしては、骨型アルカリフォスファターゼ (bone specific alkaline phosphatase : BAP)、オステオカルシン、I 型コラーゲン N プロペプチド (procollagen type I N-terminal propeptide : PINP)、I 型コラーゲン C プロペプチド (procollagen type I C-terminal propeptide : PICP) などがあり、一方、骨吸収性マーカーとしては、I 型コラーゲン架橋 N テロペプチド (type I collagen cross-linked N-telopeptide : NTx)、I 型コラーゲン架橋 C テロペプチド (type I collagen cross-linked C-terminal telopeptide : CTx)、I 型コラーゲン C 末端テロペプチド (carboxyterminal telopeptide of type I collagen : 1CTP)、デオキシピリジノリン (deoxypyridinoline : DPD)、ピリジノリン (pyridinoline : PYD)、酒石酸抵抗性フォスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase-5b : TRAPC5b) などがある。がんの骨転移では、骨代謝マーカーが高値を示すことがあり、ビスフォスフォネートや抗 RANKL 抗体などの BMA では骨吸収を抑制することから、これらのマーカー値が低下することが知られている (CQ 20 参照)。

3. 画像診断

骨転移の画像診断には X 線、computed tomography (CT)、magnetic resonance imaging (MRI)、骨シンチグラフィ、fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) / CT が用いられる¹⁹⁾。どの検査も万全ではないため、複数のモダリティを併用して診断が行われる (CQ 3 参照)。

a) 骨転移の形態画像診断

骨転移病変の骨破壊は、がん細胞の直接的浸潤ではなく、破骨細胞の骨融解によって間接的に引き起こされる。X 線や CT による形態診断では、局所の骨吸収あるいは骨形成を反映した異常陰影、骨梁構造の破壊像より診断する。したがって、形態画像ではがんの直接浸潤以外を含めたすべての変化を検出していることに注意する。骨転移巣では破骨細胞が誘導され骨組織が吸収される。増殖速度が速いがんでは吸収されたスペースにがんが分裂し浸潤するが、増殖速度が遅いがんでは吸収されたスペースにリモデリングである骨芽細胞による造骨が起こる。このためがんの種類によって画像所見に違いが生じる。

形態診断では部位とパターン認識が重要である。がんの骨転移は赤色髄に生じるためこの分布を確認する。脂肪髄への転移は二次的なものであり、皮質骨・骨膜下への転移はまれである。脊椎は好発部位であり椎弓根の破壊像が特徴的な所見である。椎体が全体的につぶれ、後弯・前弯・側弯を呈することはまれで椎間板腔は

表 1 骨転移の画像パターンと特徴

パターン	例	X線, CTの特徴	MRIの特徴				骨シンチグラフィ	FDG-PET/CT	NaF-PET/CT
			T1強調	T2強調	造影T1強調	拡散強調			
溶骨型	肺がん 頭頸部がん 腎がん 甲状腺がん	増殖速度の速いがんが特徴的。増殖速度の遅いがんでは溶骨病変部の辺縁に骨硬化があり、全体に膨隆性形態を示す。	低信号	高信号	増強	異常信号	集積あり	高集積	高集積
造骨型	前立腺がん 乳がん 消化器がん 卵巣がん	リモデリングによる造骨が盛んで、がん細胞は骨中に埋没するように存在する。造骨は線維化骨で病的骨折や骨外腫瘍を伴うことは少ない。	低信号	低信号	不明瞭	不明瞭	高集積	低集積	高集積
骨梁間型	肺小細胞がん など	骨梁の変化を伴わずに、海面質内や洞内にがん細胞の浸潤がみられる。微小転移、局所反応を伴わない全身転移例も骨梁間型に分類しうる。形態変化に乏しい。	等信号	等信号	等信号	等信号	不明瞭	集積あり	集積あり
混合型	肺がん 消化器がん など多数	びまん性骨転移をきたした場合の典型。病変ごとにリモデリングの程度や増殖速度に違いがあるため生じる。治療開始後であれば、反応性の良し悪しで混合性パターンを呈する。	低信号	部分的 高信号	部分的 増強	部分的 異常信号	集積あり	部分的 高集積	高集積

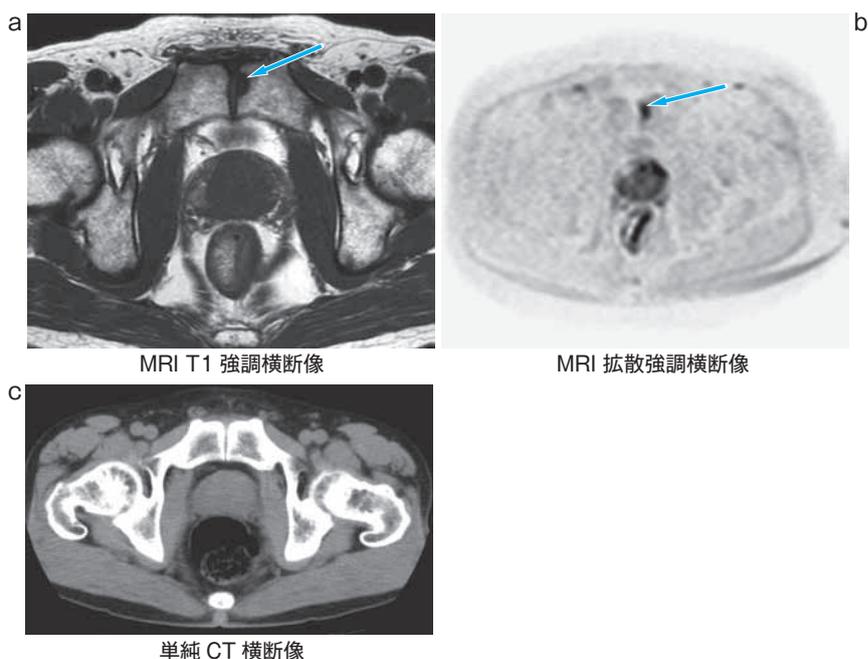


図 1 60 歳代, 男性, 前立腺がん
MRI の T1 強調像 (a) と拡散強調像 (b) で左恥骨に局限した異常信号域を認める (矢印)。CT (c) では病変は不明瞭である。

保たれる。

骨転移の画像パターンには、①溶骨型、②造骨型、③骨梁間型の3つの基本型とその混合型が知られる(表1)。この他に特殊型として、Paget型、osteopathia striata型、壊死型がある。4つの基本型は独立したものではなく密接に関連し合い、溶骨型と造骨型を両極端として相互に移行しうる。

MRIは骨皮質の信号が得られないためにX線やCTと比較し骨構造の破壊を描出しにくいという欠点があるが、骨転移の検出感度が高く病変の進展程度も把握しやすい。拡散強調撮像法によるMRIは、骨転移検出に優れた方法として認識されている(図1)。近年では多チャンネルコイルを使用した躯幹部MRIが施行可能になったため、骨転移の診断に有用性が高い。通常高速スピネコー系T1強調像とshort-TI inversion

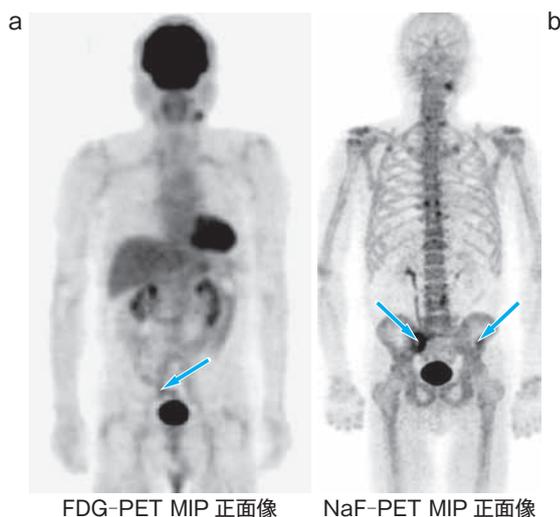


図 2 70 歳代, 男性, 頭頸部がん

^{18}F -FDG (^{18}F -fluorodeoxyglucose)-PET/CT で仙骨に異常集積が認められた (矢印: a)。一方, ^{18}F -NaF (sodium ^{18}F -fluoride)-PET/CT では, 仙骨の他に左腸骨にも異常集積が認められた (矢印: b)。

recovery (STIR) 像による全脊椎矢状断像と fast field echo (FE) T1 強調と STIR 脂肪抑制による全身冠状断像を撮像し, b 値 $600\sim 1,000\text{sec}/\text{mm}^2$ 程度で DWIBS 法 (diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression) による拡散強調画像を撮影する。

b) 骨転移の機能画像診断

骨シンチグラフィー [technetium-hydroxymethylene diphosphonate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP) や technetium-methylene diphosphonate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP)] は骨転移診断のスタンダードと考えられている。骨組織の基本組成はハイドロキシアパタイト結晶 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ であり, 骨シンチグラフィー製剤はハイドロキシアパタイトに結合する。骨転移では, 無機質の代謝, リモデリングが亢進しているため, 放射性核種の集積も亢進する。骨シンチグラフィーは骨の代謝反応を反映しているため, がん以外の骨代謝の亢進した良性病変でも陽性となる (偽陽性)。この欠点を補うべく形態画像診断を併用して診断を行うのが一般的となっている。

^{18}F -FDG-PET/CT はがん細胞の亢進した糖代謝を画像化して骨転移の診断に役立てている (図 2)。糖代謝が不活発な腫瘍や細胞密度の低い腫瘍では集積が乏しいことが知られるが, 骨転移の診断成績は高い検査である。 ^{18}F -FDG-PET/CT にも様々な限界が知られ, ①炎症病巣への集積 (偽陽性), ②脳や尿路など生理的集積の影響, ③高血糖時の集積低下などが知られている。

^{18}F -NaF (sodium ^{18}F -fluoride)-PET/CT はハイドロキシアパタイトに結合する。骨シンチグラフィーより高解像度, 高感度な PET/CT にて撮影するため病変の検出成績が最もよい (図 2)^{20,21)}。従来の骨シンチグラフィーより, ^{18}F -NaF-PET がより優れていたとする報告がほとんどである。 ^{18}F -NaF-PET/CT は日本では複数の施設で先進医療あるいは研究目的に実施されている。

新たなハイブリット装置である PET/MRI の利点は優れた組織コントラストと被曝を抑えられることである。骨転移だけではなく脳転移の検出能の向上が期待されている。

総説 3

骨転移の治療とケア

1. 整形外科的治療の意義

整形外科医は骨転移、脊椎転移の状態の判定、特に力学的強度判定や神経学的診断を行い、必要であれば免荷の指示や装具の作製、そして手術を行う。

a) 治療対象

痛みがあり画像で骨転移の診断がつけば、第一選択は放射線治療になる。ただし、単発転移の場合で進行の遅いがん（腎がんや甲状腺がんなど）の場合は整形外科的な根治的切除の検討もされる。治療方針については個々のがん腫により異なる。

骨転移が進行し、激しい痛み、力学的破綻や神経圧迫が高度となれば、整形外科的な手術の検討が必要となる。脊髄麻痺は原則 48 時間以内の緊急手術、病的骨折も可及的速やかな手術が必要で、麻痺と骨折をいかに回復させるかが手術治療の主眼となる（CQ 6, 7 参照）。

骨転移は一般的には予後不良な状態であり、手術をするべきか否か、どの術式を選択すべきか、についての判断は難しい場合が多い。現在最も採用されている治療指針では予後予測スコアリング（用語集参照）により、手術なし、姑息的手術、局所根治的手術などの治療法を決定する²²⁾。

手術治療を行う骨転移の原発巣は肺がんと乳がんで 4~5 割を占める。これに腎がん、前立腺がん、多発性骨髄腫を加えると、骨転移手術症例の 8 割を占めるとする報告²³⁾もある。しかし、各原発がんの治療は急速に進歩しており、特に分子標的治療薬の出現は予後予測に大きな変化をきたした。したがって、治療方針決定には原発巣治療担当医の意見は最も必要な情報である。

手術以外に、装具（CQ 8）、リハビリテーション（CQ 25）についての適応判断は整形外科にて行われることが多い。また、外照射（CQ 9）、インターベンショナルラジオロジー（interventional radiology：IVR）（CQ 10, 11）、内照射（CQ 24）、緩和医療（CQ 22, 23）などについては原発巣治療担当医や各科の医師との協議（Cancer Board, CQ 5）で適応が判断されることが望ましい。ただ、現状では施設間や医師間の方針の違いは大きく、また患者自身の受け入れもかわるため、骨転移患者の治療は個々の症例についての検討が必要不可欠である。

b) 手術治療成績

骨転移手術症例の 1 年生存率は 17~69%と報告により差がある。痛み、患肢機能、神経症状などの改善は、下記合併症症例以外はほとんどの報告で得られている。周術期合併症は、静脈塞栓、肺塞栓、心筋梗塞、術中死などの全身合併症と、後出血、術中骨折、感染、創癒不全、脱臼、神経障害、などの局所合併症に分けられる。報告ではいずれの合併症も発生率は 0~5%の範囲で、長管骨の場合、100 例以上の臨床研究では 8~19%に何らかの合併症が認められている（CQ 7 参照）。

後期合併症として、腫瘍の局所再発、再建材料の折損や破綻、緩み、再骨折などがあり、結果として再手術に至る場合がある。再手術率は 4~8%程度であるが、経過が長期となるにつれて上昇する傾向がある。

2. 放射線治療の意義

放射線治療は、骨転移による痛みの原因療法であり、効果が得られれば鎮痛薬の減量や中止が期待できる。痛性骨転移の患者には、このことを説明したうえで、放射線治療を受けるかどうかを、自らの意思で選択できる機会が与えられるべきである。「WHO 方式がん疼痛治療法」にも、骨転移の痛みには放射線治療を考慮するように記載されている。

放射線治療は、骨転移による麻痺の治療にも用いられる。特に脊髄圧迫症候群は、急速に不可逆的な両下肢完全麻痺に至るため、可能な限り発症から 24~48 時間以内に緊急手術または緊急放射線治療を行う。緊急手術を行った場合も、術後放射線治療が必要である。

放射線治療は、病的骨折や脊髄圧迫を予防する目的でも行われている。BMA にも骨折や麻痺のリスクを低減する効果はあるが、BMA の標的である破骨細胞は正常骨髄から常時供給されているため、3~4 週ごとに投与を繰り返す必要がある。比較試験による証明はされていないが、予防的放射線治療は、麻痺や骨折の発症後

の治療では回復が期待できないため、高リスク症例には意義があると考えられる。放射線治療による再石灰化が病的骨折を減少させるというエビデンスはない。

まだ悪性腫瘍との確定診断は得られていないが、画像的に転移性骨腫瘍と診断された患者の場合、確定診断よりも病的骨折や脊髄圧迫のリスク評価を優先し、もしリスクの高い部位があれば、確定診断を待たずに緊急手術や緊急放射線治療を行うことが重要である。痛みが強く、実施予定の検査に苦痛を伴うと予想される場合も、検査に先立って放射線治療を施行する。患者に利益のない検査で必要な治療を遅らせ無用な苦痛を与えることのないように注意したい。

3. 薬物療法の意義

固形がんの骨転移に対する薬物療法には、がん細胞の増殖・生存を阻害する化学療法、ホルモン療法と、主に破骨細胞に作用するBMAがある(CQ 12~18, 24 参照)。

a) 化学療法, ホルモン療法

臨床試験において骨転移は一般に治療効果判定の対象とされず、骨転移単独の進行固形がんに対する臨床試験はほとんどない。しかし、薬物療法の効果が転移部位によって異なるというエビデンスはなく、骨転移の反応を評価した探索的研究では化学療法で8~59%の奏効率が^{24~28)}、ホルモン療法では13~48%の奏効率が報告されているので^{29~33)}、一般に骨転移を伴ったPS良好な進行固形がんに対しては化学療法、一部のホルモン感受性がんに対してはホルモン療法が行われている。

b) 骨修飾薬 (BMA)

BMAは、破骨細胞の分化・活性化を抑えるとともにアポトーシスを誘導することで骨吸収を抑制し、がん細胞と骨の宿主細胞との相互作用による悪循環を遮断することを目的に開発された薬剤で、現在ビスフォスフォネート製剤とRANKLに対する抗体製剤の2種類がある。

ビスフォスフォネート製剤は、生理的石灰化阻害物質であるピロリン酸のP-O-P構造を安定なP-C-P構造に変えたもので、骨のカルシウムイオンに富んだハイドロキシアパタイトに親和性を示す³⁴⁾。そのため、静脈内に投与されたビスフォスフォネート製剤のおよそ半分は選択的に骨に集積し、残りは代謝を受けずに速やかに腎臓から排泄される³⁵⁾。破骨細胞に取り込まれたビスフォスフォネート製剤はメバロン酸代謝経路におけるファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害することにより、その下流に位置するRas, Rho, Rabなどの細胞運動にかかわる低分子G蛋白質の機能を阻害することで破骨細胞の骨吸収を抑制するとともに破骨細胞のアポトーシスを誘導する^{35,36)}。現在、日本では乳がん骨転移に対してパミドロン酸が、各種固形がん骨転移と多発性骨髄腫に対してゾレドロン酸が保険承認されている。

抗RANKL抗体であるデノスマブは、破骨細胞の分化・成熟に必要なRANKLを阻害する抗体薬である。皮下投与されたデノスマブの生体利用率は60~80%、血中最高濃度は投与後1~4週間後に認められ、血中半減期は1~1.5ヵ月である³⁵⁾。

両者の副作用として、発熱、無症候性低カルシウム血症、腎障害、顎骨壊死(osteonecrosis of the jaw: ONJ)があるので注意が必要である(CQ 18 参照)。

c) 放射性医薬品

骨転移の治療に用いられるものとしてはストロンチウム-69, サマリウム-153(本邦未承認)などのβ線放出核種やラジウム-223(本邦未承認)のようなα線放出核種がある。これらの内照射薬は静脈内投与される。外照射と比較して、その薬理効果を全身の骨転移病巣に波及させることができる。主としてがん性疼痛の緩和を目的として用いられる。有害事象としては白血球減少や血小板減少などがある。

4. 緩和ケアの意義

骨転移治療における緩和ケアの意義は、痛みを和らげるとともに、骨転移や麻痺をかかえながらもその人らしく生活できるよう、サポートしていくことである。

骨転移による痛みの治療は、安静時痛と体動時痛ではやや対応方法が異なる。そのため、患者の訴える痛みが安静時痛なのか体動時痛なのか、その混合なのかを十分評価して治療を行う。安静時痛は、非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬を用いて緩和する(CQ 22, 23 参照)。特に痛みのために夜間の睡眠が妨げられていないかに留意する。

体動時痛に対しては、予防的にレスキュー薬を使用する、痛みの病態によっては鎮痛補助薬の検討を行うが、

最も重要なのは、痛みが最少限になる動作方法の工夫や補助具の使用、環境調整などのリハビリテーションを組み合わせることである(CQ 25 参照)。後者の“生活方法の変更”は骨転移部の安定性を確保し、病的骨折や麻痺の予防に結びつくという点でも重要である。痛みが体動時に限定されており、安静時痛がない状態でオピオイド鎮痛薬を漫然と増量すると、眠気などの副作用によって生活の質(quality of life: QOL)の低下や転倒につながるので注意する。

このように体動時痛は薬物療法や放射線治療などの他の治療法を併用しても完全に制御できない場合も少なくないため、生活方法の変更を余儀なくされる。そのために精神的、社会的、そしてスピリチュアルな苦痛を生ずる。治療の限界や「転移部の安静が、鎮痛と骨折予防につながること」などの事実の共有とともに、全人的なケアが求められる。患者の個別性を尊重しながら患者・家族の希望を確認し、緩和ケアを行う。

5. リハビリテーションの意義

ここにいうリハビリテーションには理学療法、作業療法、言語療法、および心理・教育的アプローチが含まれる。

リハビリテーションにより骨転移の治療が図られるというエビデンスはないが、放射線治療、外科的治療、および全身療法としてのBMAによる薬物療法と併行して、あるいは治療後にリハビリテーションを行うことで骨転移に伴う痛みの緩和は可能である。また、骨関連事象(skeletal related event: SRE)の発生リスクを回避するには安静臥床の継続であるが、患者の日常活動度(activities of daily living: ADL)、QOLの低下と廃用症候群の発生が不可避である。廃用症候群に伴う褥瘡、深部静脈血栓、沈下性肺炎などは死亡リスクを高めることから、リスクに配慮しつつ骨転移のある患者のADL、およびQOLの維持、あるいは向上の観点からリハビリテーションの実施が検討される(CQ 25 参照)。

6. 看護の意義

骨転移患者に対する看護の目的の一つは患者のQOLを維持することである。さらに最大限の治療効果が得られるように支援する。また、骨転移患者は身体的苦痛だけではなく、病状の進行に対する不安、仕事や家庭での役割を果たせないという社会的苦痛を抱えている³⁷⁾。このような心理的、社会的苦痛に対して、家族を含めた支援を行う(CQ 26 参照)。

a) 痛みのマネジメントへの支援

痛みの部位や強さ(安静時と体動時)、持続時間などを経時的に観察し、鎮痛薬による効果と患者の満足度を確認する。外来患者の痛みのマネジメントは患者自身が行わねばならないため、オピオイド鎮痛薬の使用法、副作用への対処、痛みがうまく緩和されないときの相談など、マネジメントの知識と具体的方法についての患者教育を行う。

b) 緊急対処が必要な骨転移症状の早期発見に向けた支援

緊急対処が必要となる症状のひとつに脊髄圧迫がある。脊椎転移がある患者には、脊髄圧迫の切迫症状(CQ 2 参照)に関する情報を聴取する³⁸⁾。また、症状が現れた場合には速やかに医療者へ連絡し、来院まで脊椎に負荷をかけないことなどを説明する。

高カルシウム血症は、初期症状として倦怠感や食欲不振などがあるが、他のがん治療の副作用とも類似しており、患者の訴えを聞き、症状や血清カルシウム値をモニタリングする。

c) 治療による副作用への支援

BMA 治療の副作用には、低カルシウム血症や腎機能障害、ONJ などがある。

低カルシウム血症の予防としてのカルシウムとビタミンDの内服確認や臨床検査値をモニタリングしていく必要がある。

ONJの予防は口腔内を清潔に保つことである。治療前の歯科治療や義歯調節の確認、口腔ケアの励行、異常がある場合の迅速な報告などの患者教育を行う³⁹⁾。

d) 日常生活への支援

有痛性の骨転移患者は、座る/立ち上がる、更衣、入浴など日常生活のあらゆる場面で動作に不自由を生じる。骨転移部位の荷重やねじれ、ゆがみをできるだけ減らした動作や患者の生活環境のなかで適した体の動かし方について患者と話し合う。また、転倒や病的骨折を防ぐために、安全な生活環境について家族も含めた説明を行う⁴⁰⁾。

Clinical Question

Clinical Question 1

骨転移の有無は予後を規定するか？

回答

診断時における骨転移の存在は、複数のがん腫において予後を規定する可能性がある。しかし、個々の症例の予後を考えるうえでは、原発臓器、PS、その他の臓器転移の有無なども勘案されるべきである。

解説

骨転移が生命予後にどうかかわるかを検討した研究は多くない。Danish National Patient Registry に1997年から2007年に登録された23,087例の前立腺がん患者のうち569例(約3%)に診断時の骨転移が認められた。骨転移を有さない患者の1年生存率と5年生存率はそれぞれ87%と56%であったが、骨転移を有するものではそれぞれ47%と3%であった⁴¹⁾。特に骨転移を有し、かつ骨関連事象(skeletal related event : SRE)を有する患者の5年生存率は1%未満であった。さらに65歳以上の男性に限った研究であるが、米国 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program に1999年から2005年の間に登録された126,978例の前立腺がん患者のうち1.7%の患者において診断時に、5.9%に経過観察中に骨転移が認められた(観察期間中の中央期間が3.3年の検討)。死亡リスクに対するハザード比(hazard ratio : HR)は骨転移ありSREなしが6.6、骨転移とSREともにある場合は10.2であった⁴²⁾。Danish National Patient Registryによる乳がん35,912例による検討⁴³⁾では、1,494例(約4%)に診断時の骨転移が認められ、骨転移を有さない患者の5年生存率は75.8%であったのに対し骨転移を有する場合は8.3%であった。ただし、骨転移の有無と予後との関係は、全身転移があるなかでの骨転移の有無による予後か、全身転移がない症例も含めての予後かによって変わる。遠隔転移をもった乳がん患者のうち、骨転移のみの患者と他の臓器への転移を持った患者との比較では、骨転移のみの患者のほうが予後が良好であった^{44~46)}。

大腸がんや胃がんでも乳がんと同様の傾向が認められ、骨転移のみの患者と他の臓器への転移を持った患者との比較では、骨転移のみの患者のほうが予後良好であった^{47,48)}。

他のがん腫については、生命予後に対する骨転移の影響に関する大規模な検討は存在しないが、少数例を対象とした検討の多くで骨転移例は予後不良としている^{49~53)}。多発性骨髄腫では多くの症例で診断時より骨病変が存在するが、その進展度は生命予後と関連すると考えられている。

しかし、骨転移を有する症例の予後が不良なのは、臨床病期が進行している可能性も考えられる。一方、片桐らは前方視的観察研究にて、骨転移を有する808例について、その他の生命予後因子に関する多変量解析を行っている。その結果、原発巣、臓器転移・脳転移の有無、異常検査値、performance status (PS)、前化学療法歴、骨転移数の6項目が生命予後にとって重要であることを見出し、さらにこれらをスコアリングし、予後(累積生存率)との相関を示している(用語集参照、表1)⁵⁴⁾。分子標的治療薬の導入も含めた骨転移症例に対する管理の進歩に伴い、今後、スコアリングシステムの再考も考慮すべきと思われる。

表1 予後因子と生存率

スコア	生存率		
	6ヵ月生存率 (%)	12ヵ月生存率 (%)	24ヵ月生存率 (%)
0~3	98.1	91.4	77.8
4~6	74.0	49.3	27.6
7~10	26.9	6.0	2.1

(文献54より引用)

Clinical Question 2

緊急に対応が必要な骨転移の症状は何か？

回答

脊髄圧迫や高カルシウム血症は緊急な対応が必要である。

解説

骨転移に伴う随伴症状である骨関連事象 (skeletal related event : SRE) は放射線治療や整形外科的治療が必要な骨転移痛、脊髄圧迫、病的骨折、そして高カルシウム血症からなる。このなかで脊髄圧迫と高カルシウム血症は緊急な対応が必要であり、注意深い診察が必要となる。この両者は軽症のうちには気がつかれないことが多い。

脊髄圧迫と高カルシウム血症の頻度はがん腫によって異なる。乳がんでは、高カルシウム血症が13%、脊髄圧迫が3%と報告されている⁵⁵⁾。前立腺がんでは、高カルシウム血症が1%、脊髄圧迫が8%と報告されている⁵⁶⁾。肺がん他では、高カルシウム血症が4%、脊髄圧迫が4%と報告されている⁵⁷⁾。

a) 脊髄圧迫

治療のタイミングを逸すれば不可逆的な脊髄麻痺が生ずるため、診断・治療に緊急を要する。

がん患者の背部痛や下肢の脱力感などの神経症状は注意すべき徴候である⁵⁸⁾。さらに注意すべき点を表1に掲げる。また、馬尾症候群では加えて表2の項目について注意すべきである⁵⁹⁾。

b) 高カルシウム血症⁶⁰⁾

高カルシウム血症はがん患者の20~30%にみられる。多発性骨髄腫、乳がん、非小細胞肺がんなどで多く認められる、腫瘍随伴症でもあり、必ずしも骨転移を伴うわけではない。臨床症状は初期には症状がほとんどないか軽微で、食思不振、嘔気、倦怠感、多尿などである。進行すると、筋力低下、反射の低下、錯乱、精神症状、振戦、嗜眠などが認められる。血清カルシウム値が12 mg/dLを超えると不整脈などによる突然死の可能性が増える。

血清カルシウム値はPayneの式により補正される。

補正カルシウム濃度 (mg/dL) = 血清カルシウム濃度 (mg/dL) - 血清アルブミン濃度 (g/dL) + 4

表1 がん患者の注意すべき背部痛

- 体重減少
- 治療抵抗性の痛み
- 6週間以上続く痛み
- 就寝時や安静時の痛み
- 荷重や咳嗽で増悪する痛み
- 進行性の下肢の脱力や知覚異常

表2 馬尾症候群

- 残尿
- 失禁
- サドル麻痺
- 肛門括約筋の弛緩

Clinical Question 3

骨転移の診断に画像検査は有効か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
骨シンチグラフィ、 ¹⁸ F-FDG-PET (PET/CTを含む) または MRI は骨転移の診断に有効である。	弱い	75.9%	C

解説

骨転移の画像診断の論文では、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) やコホートで結果を比較するような研究はほとんどなく、検査精度 (感度・特異度) が重視された横断研究が多い。骨シンチグラフィ、¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (¹⁸F-FDG-PET) [positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) を含む] または、magnetic resonance imaging (MRI) は日常臨床で骨転移の診断に有用性が高く推奨されるべきであるが、科学的根拠に乏しいのが実情である。不適切論文を除いた 92 文献について検討した。The Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) 2011 のエビデンスレベルでも 2 が最高で 13 件存在し、このうち 6 文献を採用した^{61~66}。そのなかで 5 文献はマルチモダリティー比較^{61~65}、1 文献は MRI 単独の検討であった⁶⁶。4 文献は乳がんあるいは肺がんに特定されていた^{62~65}。

骨転移の画像診断のなかで骨シンチグラフィは骨転移巣検出の感度は高いが特異度がやや低いことが報告されている。骨シンチグラフィと single photon emission computed tomography (SPECT) を併用した 8 論文と併用しない 40 論文を含めたメタ解析では、感度 86%、特異度 81% であり、SPECT の併用により感度は変わらないが、特異度の向上が認められる⁶¹。このため、不明瞭な集積に関しては SPECT の併用が望ましい。

¹⁸F-FDG-PET (PET/CT を含む) は骨シンチグラフィと比較して高い感度と特異度で検出可能であることを報告した研究が多い。¹⁸F-FDG-PET の 19 論文と PET/CT の 7 論文を含めたメタ解析では、感度 90%、特異度 97% であった⁶¹。ただし、これらの報告ではがん腫全体の骨転移に関する検討は少なく、乳がん、肺がん、前立腺がんの高リスク患者を対象にした検討が多い。したがって、少なくとも高リスクの症例を対象とした骨転移診断に ¹⁸F-FDG-PET/CT を用いることが推奨される。特に乳がんにおいては The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインで局所進行乳がん、病期Ⅲ以上、他の画像検査にて転移の有無が不明確な症例について ¹⁸F-FDG-PET/CT を推奨している⁶⁷。また、¹⁸F-FDG-PET は骨シンチグラフィと比較して溶骨性転移で正診度が高く、造骨性転移で低いと報告されているが、CT 情報の追加により造骨性転移の骨硬化病変を検出しやすく成績が向上するとされている⁶⁸。

MRI は機器の進歩により体幹部全身撮影が可能な装置も誕生している。MRI は骨転移局所の診断だけではなく全身検索目的にも使用されている。MRI は骨シンチグラフィと比較して高い感度と特異度で骨転移を検出可能である⁶⁶。¹⁸F-FDG-PET/CT と比較した場合は、局所型あるいは全身型 MRI や撮像方法によって報告にばらつきがみられるが、全身型ではほぼ同等の検査精度である⁶¹。ただし、MRI は被曝がない利点を有する。局所型、全身型、造影/非造影、拡散強調画像併用/非併用を含めた 15 論文のメタ解析では、感度 91%、特異度 95% であった⁶⁶。また、全身型 MRI のみの 11 論文のメタ解析では、感度 90%、特異度 92% であり、拡散強調画像を併用すると特異度は 96% に向上した⁶⁶。したがって、少なくとも拡散強調画像を併用した全身型 MRI を用いることが推奨される。ただし、全身型 MRI は現状では一部の装置でしか撮影できない。

画像検査上の特殊な腫瘍型として、甲状腺がんでは骨シンチグラフィと比較して ¹³¹I-SPECT あるいは ¹⁸F-FDG-PET/CT が高正診度を示す⁶⁹。褐色細胞腫・傍神経節腫、あるいは神経芽細胞腫では、骨シンチグラフィと比較して ¹²³I meta-iodo-benzyl-guanidine (¹²³I-MIBG) SPECT、¹⁸F-FDG-PET (PET/CT を含む) が高正診度を示す^{70,71}と報告されているが、推奨するに十分な科学的根拠に乏しい。

sodium ^{18}F -fluoride (^{18}F -NaF) -PET/CT は古くから知られ、米国で使用されている検査である。骨シンチグラフィ（SPECT を含む）より高正診度を示す²¹⁾とするメタ解析がみられるが、日本では研究目的でしか使用できないのが実情である。

痛みや神経症状のために骨転移が疑われる患者においては、まず単純 X 線や CT が行われる。CT は骨病変の大きさや骨の安定性を評価するために使われ、骨折のリスク評価や治療法決定のために有用である⁷²⁾。

重大な結果全般に関する全体的なエビデンスの質

骨転移の画像診断の論文では RCT やコホートで結果を比較するような研究はほとんどなく、検査精度（感度・特異度）を重視するような研究が多い。

推奨度の判定（推奨度を強くする要因）

- | | |
|--|-----|
| ■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い | No |
| ■ 利益と害・負担のバランスが確実である（コストは含まず） | Yes |
| 骨転移の画像診断では陽性・陰性の鑑別は比較的明確である。ただし、骨シンチグラフィのように偽陽性が一定の確率で存在する検査もある。 | |
| ■ 患者の価値観や好みが確実、あるいは一致する | Yes |
| ■ 正味の利益がコストや資源に見合っている | No |
| 単純 X 線、CT は汎用性が高く、スクリーニングとしての有用性は高いが、これらのみで骨転移の診断を実施するには限界がある。骨シンチグラフィ、 ^{18}F -FDG-PET/CT は放射性同位元素を用いるため管理区域のある施設で実施可能である。 | |

Clinical Question 4

骨転移の診断に病理学的検査は必要か？

回答

がんの病歴があり臨床的に転移性腫瘍が確実な場合には、骨生検を省略することが多い。しかし、画像上鑑別困難な症例、原発巣が不明ないし重複がんなどでは病理学的検査は必要な場合がある。

解説

転移性骨腫瘍に対する生検は、良性病変と原発性骨腫瘍を除外し、鑑別診断する手法として有用である。しかし実臨床では、がんの病歴があり、臨床的に転移性腫瘍が確実な場合には、骨生検を省略することが多い。また、脊髄麻痺が急速に進行し、緊急に脊髄除圧や固定術を行う症例でも骨生検は省略される⁷³⁻⁷⁵。骨生検の適応は、原発巣が不明の転移性骨腫瘍が疑われる場合、重複がんいずれの腫瘍が骨転移を起こしたのか確定できない場合、原発がんの手術前スクリーニングやがんの既往のある患者において血液生化学検査や画像診断などの非侵襲的な検査で転移性骨腫瘍が否定できない場合などである⁷⁵⁻⁷⁸。病理組織検査によって、原発性骨腫瘍や骨粗鬆症による病的骨折や骨髄炎などの非腫瘍性疾患との鑑別を行うとともに、転移性腫瘍であることが確認されれば、原発巣と組織型について検討を行う。すなわち、既知の原発がんからの転移として矛盾しないか、既知のがんと異なる場合や原発巣が不明な場合には、原発巣の推定が可能かという観点で検索を進めていく^{75,79}。

生検法は、computed tomography (CT) ガイド下での経皮的針生検が実施されるが、検体採取が難しい例では切開生検が選択されることもある。また、より侵襲が少ない穿刺吸引細胞診を実施、あるいは針生検と併用している施設もみられる^{75,80,81}。一般的には針生検が穿刺吸引細胞診より正診率は高いが、条件が整った施設では細胞診でも高い診断率が得られている⁸²。

骨生検によって確定診断が得られるのは転移性骨腫瘍の70~94%である^{75,80,81,83,84}。生検の対象となる転移巣は脊椎が71%で、なかでも胸椎が最も多い⁷⁹。骨盤の正診率は高いが、他の転移巣は低い傾向がある^{80,81}。特に脊椎は生検針を刺入する部位が限られているために組織採取がしにくいとされる⁸⁰。

原発巣の推定に関しては、原発がんの骨転移125例中28例(22.4%)において、生検実施が有効であったと報告されている⁷⁸。組織型に関しては、多発性骨髄腫や悪性リンパ腫などの血液腫瘍とがん腫とを鑑別する意味でも、骨生検の有用性が報告されている⁷⁸。がん腫は腺がん、扁平上皮がんなどの組織型からも、それらが好発する原発臓器を列挙することが可能である。たとえば、脊椎転移を起こすのは男性で肺がん、前立腺がん、腎がん、肝がん、胃がん、大腸がん、女性は乳がん、肺がん、子宮がん、甲状腺がん、胃がんの順に多いので、年齢も考慮のうえ、検索を進めていくことができる⁷³。さらに、印環細胞がんなど特徴的なもの以外の腺がんの鑑別には、免疫組織化学を併用して検索を進めることが考慮される^{76,79}。

Clinical Question 5

Cancer Board や院内骨転移登録は骨転移診療に有用か？

回答

骨転移の治療は複数の診療科・職種の介入が必要であり、Cancer Board や院内骨転移登録は患者の状態把握や治療法検討に有用である。

解説

骨はすべてのがんに共通の転移組織であり、かつ運動器として患者の生活の質 (quality of life : QOL) に大きな影響を与える。これまでは骨転移の出現とその進行は患者の終末期を意味し、痛みに対する放射線治療、オピオイドの投与、また病的骨折や脊髄圧迫に対する整形外科緊急手術などの処置が行われていた。いずれも、予防的かつ系統的な治療ではなく、進行した骨転移に対する姑息的な対応であり、多くの骨転移患者は痛みや神経麻痺の不安や苦しみから逃れることが困難であった。一方、近年のがん治療は著しく進歩し、これに呼応するかのごとく、骨転移治療を取り巻く環境も大きく変化している。骨修飾薬 (bone modifying agents : BMA) など、骨転移そのものを標的とした治療薬の開発が進み、骨転移のマネジメントという概念が確立された⁸⁵⁾。さらに、腫瘍内科の新設と緩和ケアチームの普及、がん患者に対するリハビリテーションなど、骨転移に対する様々な取り組みが積極的に行われている⁸⁶⁾。

多種多様な臓器に発生したがんが骨転移を生じた場合は、原発巣の状態と患者の予後・社会背景を勘案して治療を行う必要がある。そして、最近ではチーム医療が重要視され、原発診療科、整形外科、放射線治療科、腫瘍内科、緩和ケアチーム、リハビリテーション科の医師、また他職種である看護師、理学療法士、作業療法士、医療ソーシャルワーカーなどが加わり、患者の診断や治療方針について、診療科・職種横断的に協議する Cancer Board が院内に設けられるようになった。Cancer Board は「がん患者の状態に応じた適切な治療を提供することを目的として医療機関内で開催される検討会」と定義されており、この定期的開催が地域がん診療拠点病院の指定要件になっている⁸⁷⁾。骨転移を有する患者を対象とした Cancer Board の取り組みも複数報告されており^{88~91)}、エビデンスの質は高くないものの、患者の精神的肉体的症状緩和の向上につながったとする報告もある⁹¹⁾。骨転移発見時または比較的初期の段階で、患者の安静度や治療について協議し、Cancer Board を通して骨転移患者の登録を行うことは骨関連事象 (skeletal related event : SRE) の予防にもつながるという報告もある⁹²⁾。また、骨折や麻痺が切迫した場合、十分な準備のうえで手術を行うことが可能となり、これはリスクマネジメントや手術成績の向上、痛みの管理、心理的介入、社会復帰や在宅療養のためのリハビリテーションプログラムの策定とその実行、患者の社会背景整備などに有用と考えられる。

Clinical Question 6

脊髄圧迫症状を呈する転移性脊椎腫瘍の治療に手術は有効か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
手術は機能改善に有効である(放射線感受性の非常に高い腫瘍は除く).	弱い	86.2%	B

解説

近年の新しい治療薬の開発に伴って、長期予後が見込める症例も増えてきており、除痛や神経症状改善といった生活の質 (quality of life : QOL) の維持においても手術療法の重要性は増してきている。しかし、転移性脊椎腫瘍において手術療法の有効であることを示したエビデンスレベルの高い論文は非常に少ない⁹³⁾。原因のひとつには転移性脊椎腫瘍の病態が多様であることがあげられる。実際の治療方針は、原発腫瘍の組織型、薬物治療や放射線治療への奏効性、期待される結果、患者の予後によって様々である。したがって、転移性脊椎腫瘍に対する手術療法を検討する際には、原発腫瘍の診療科のみならず、整形外科(脊椎外科)、放射線科など複数の専門家を交えた検討で治療方針を決定することが不可欠である。

転移性脊椎腫瘍に対する手術の有効性を示した前方視的研究として Patchell らは、101 例の神経症状のある転移性脊椎腫瘍の患者を手術+放射線治療群 (50 例) と放射線治療単独群 (51 例) の 2 群で比較した⁹⁴⁾。その結果、手術+放射線治療群では放射線治療単独群に比して有意に歩行能力や歩行期間の改善が認められた。ただし、放射線感受性の非常に高い腫瘍 (多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病、胚細胞腫瘍) による転移性脊椎腫瘍では手術療法は適応にならず、過去の報告でも適応基準から除外されている^{94~97)}。また、完全麻痺を呈してから 48 時間以上経過している場合、予後 6 ヶ月以内と推定される場合にも基本的に手術療法は推奨されていない^{94,96)}。乳がんや前立腺がんによる転移性脊椎腫瘍では、ホルモン療法や放射線療法に反応しない場合に手術療法を考慮すべきであるとも報告されている^{94,95)}。手術が有効であるという報告の一方、Rades らは 108 例の Match Pair Analysis の結果によって手術+放射線治療群と放射線治療単独群の結果は同様であったとも報告しており、新たなランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を行うべきであるとしている⁹⁸⁾。

実臨床において転移性脊椎腫瘍に対してどのような患者にどのような手術を行うべきか判断に迷うことは少なくない。このため治療方針を検討する際には、Tomita や Tokuhashi のスコアリングシステム (用語解説参照) を考慮し、患者の状態を点数化することによって手術適応や術式 (保存的治療、姑息的手術、根治手術 : 用語解説「転移性脊椎腫瘍の術式」参照) を判断することは有用である^{96,97)}。しかし、これらの報告は手術例のみの検討であり、症例に偏りがある。また、近年は分子標的治療薬や骨修飾薬 (bone modifying agents : BMA) の導入もあり、著しく予後が改善しているがん腫もある。これらの要素を加味して 2014 年に Katagiri のスコアリング改訂版が出された^{54,99,100)}。また、スコアリングでの判断のみならず、Cancer Board などによる専門家間の検討も必要である。

転移性脊椎腫瘍の術式としては、後方進入での椎弓切除による除圧および固定術が行われることが多いが、転移性脊椎腫瘍の発生部位や程度によって多様性のある術式が報告されており、一定の見解はない⁹³⁾。脊椎転移が単発で、長期予後を認める患者には脊椎全摘出術 (total en bloc spondylectomy : TES) を行うことで長期の局所制御が望めると報告されている⁹⁶⁾。ただし、転移性脊椎腫瘍に対するいずれの手術にも高度な専門性を要するため、整形外科医のなかでも脊椎を専門とする医師のバックアップが望めない環境では、手術の実施が困難なこともある。

重大な結果全般に関する全体的なエビデンスの質

転移性脊椎腫瘍に対する手術の有効性を示した前方視的研究はほとんどないが、原発腫瘍の放射線感受性が高くない場合、転移性脊椎腫瘍によって脊髄圧迫を伴ったときには手術+放射線照射が放射線照射単独よりも術後機能の改善において有効であることがRCTで示されている。

推奨度の判定（推奨度を強くする要因）

- | | |
|--|-----|
| ■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い | No |
| ■ 利益と害・負担のバランスが確実（コストは含まず） | Yes |
| ■ 患者の価値観や好み の 確実さ、あるいは一致 | No |
| 脊髄圧迫（麻痺や神経症状の悪化）や不安定性を生じている場合には機能改善のために手術適応の検討を行うことが考慮されるが、侵襲性の高い手術を行うべきかどうかは、各種スコアリングシステムを考慮しながら、専門家を交えての十分な検討が必要である。 | |
| ■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実 | No |
| 転移性脊椎腫瘍の手術には高い専門性を伴うため、日本でも実施できる施設は限られている。 | |

Clinical Question 7

病的骨折や切迫骨折のリスクのある四肢長管骨の骨転移に手術は有効か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
痛み緩和と患肢機能の改善効果があり有効である。また、単発転移の場合には腫瘍切除術が有効な場合もある。	強い	96.6%	C

解説

長管骨の骨転移において、サイズが小さく、力学的破綻のリスクや症状がない場合は、通常手術は行われな
い。しかし、腎がんや甲状腺がんの単発転移の場合には、腫瘍切除目的の手術が行われる場合がある¹⁰¹⁻¹⁰³。
サイズが大きくなり、切迫骨折や病的骨折の状態になると、手術困難な全身状態あるいは手術を行う意義がな
い場合を除き、骨の力学的破綻の修復、痛み軽減、患肢機能改善、生活の質 (quality of life : QOL) 改善を目
的として手術的治療が行われる。前方視的研究の報告は3編¹⁰⁴⁻¹⁰⁶であるが、後方視的研究の報告は多く¹⁰⁶⁻¹¹¹、
手術による痛みと患肢機能は多くの報告で改善を認めているが、QOL 改善については短期予後や
全身状態の関与が大きく、実証できている報告は少ない。

病的骨折を起こしてから手術より、切迫骨折の状態における手術のほうが、出血量の軽減、入院期間の短
縮、術後歩行能で優位であり、それを推奨する報告^{112, 113}がある。ただし、切迫骨折での髄内釘における脂肪
塞栓のリスクは高いとする報告²³もあり、議論の余地がある。

骨転移が実際に骨折に至るリスクを計る尺度を Mirels, Linden らが報告している^{114, 115}。Mirels は、病的骨
折を予測するスコアリングシステムとその点数に従った推奨治療を報告 (用語解説「切迫骨折」参照) しており、
最近の報告でも有効性が評価され有用と報告されている¹¹⁶⁻¹¹⁸。一方、Linden らは、放射線治療の臨床研究
に参加した多数症例を前向きに検討し、長管骨の長軸方向に 3 cm 以上で周径 50% 以上の骨皮質欠損が骨折予
測因子として最も有用で、Mirels よりも実際の骨折を予見する感度は高いと報告している¹¹⁵。しかし、実臨
床では放射線治療や全身化学療法と骨修飾薬 (bone modifying agents : BMA) の影響などにより、判断が難し
い場合も多い。

安全性については、がん末期での手術であることより、全身性の合併症が 1~2% の患者に認められ、静脈
塞栓、肺塞栓、心筋梗塞、術中死などが散見される。術後の局所合併症については、感染、創癒不全、再発、
骨接合材の折損、脱臼、神経障害、緩みなどが 8~19% の頻度で報告されている^{23, 101, 104, 106-112}。

手術術式としては、通常の骨折に用いられるものと同じ骨接合材料を用いた整復固定術か、原発性骨軟部腫
瘍で用いられる (腫瘍用) 人工骨頭や人工骨幹などプロステーシスを用いた腫瘍切除 + 人工関節置換術に大き
く分けられる (用語解説「四肢長管骨骨転移の術式」参照)。文献的には整復固定術も腫瘍切除 + 人工関節置換
術のどちらも行われているのが現状であり、両術式の選択についてはどちらが優位かについての結論は出てい
ない^{119, 120}。しかし、多くの文献では予後により手術適応や術式を考えるべきとの報告が多い。すなわち、予
後不良であればできるだけ侵襲の小さい骨接合材による手術を行い、予後が長いと予想されれば腫瘍切除を含
めたより長期に耐えうる手術を行うことを推奨するとする文献がある¹²¹。しかし、前方視的研究は行われて
おらず、エビデンスレベルは低い。また、専門性の高い術式も存在し、術式選択についての施設間の均てん化
も現時点では不十分である。

手術をするべきか否か、手術をしたらどの術式を選択すべきかについて、現在最も採用されている治
療指針は、予後予測 (用語解説「骨転移予後予測スコアリングシステム」参照) を行い、その点数に従って判断
する方法で、その点数により、手術なし、姑息的手術、局所根治的手術のいずれを行うかを決定する。ただし、
各原発がんの治療は急速に進歩しており、特に分子標的治療薬の出現は予後予測に大きな変化をきたしている。

さらにインターベンショナルラジオロジー (interventional radiology : IVR), ストロンチウム (CQ 24) など新しい治療も出現してきており, 多くの科を含めた Cancer Board (CQ 5) での多方面からの検討が必要となっ
てきている.

重大な結果全般に関する全体的なエビデンスの質

前方視的研究の報告は3編である^{104,105,116)}. それ以外は後方視的研究が多く, エビデンスレベルは低い.

推奨度の判定 (推奨度を強くする要因)

- | | |
|---|-----|
| ■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い | No |
| ■ 利益と害・負担のバランスが確実 (コストは含まず) | Yes |
| ■ 患者の価値観や好み ^の 確実さ, あるいは一致 | No |
| 予後が限られた状態で, 手術という侵襲的治療を行うかどうかについては患者本人, 家族, 医療スタッフの間で様々な因子の十分な検討がなされる必要がある. | |
| ■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実 | Yes |

Clinical Question 8

骨転移の治療に装具は有効か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
病的骨折の局所治療，あるいはその予防として有効である。さらに病的骨折や切迫骨折の応急処置として外固定や免荷も検討する。	強い	89.7%	C

解説

骨転移はがんの進行期であるが，近年，新規治療薬の開発などにより，長期的予後が期待できる症例が増加していることから，残された余命のなかで病的骨折のリスクをできるだけ回避し，患者の生活の質（quality of life：QOL）を保つことが極めて重要である。骨転移に対する治療はできるだけ低侵襲であることが望ましく，侵襲の少ない装具療法は常に考慮すべきである。

装具とは四肢・体幹の機能障害の軽減を目的として使用する補助器具である。がんの骨転移において，病的骨折では骨折の治療として痛み・変形の軽減，患部の保護，支持性の補強を行い，切迫骨折では病的骨折の予防として，さらに病的骨折の術後の患部の支持性の補強として使用されるなど，幅広い適応があり，装具により患者のQOLの向上が期待できる。

病的骨折および切迫骨折の治療の際，装具を含めた保存的治療と手術の比較において手術症例のほうがQOLの向上に役立ったという報告¹²²⁾があるものの，骨転移に伴う病的骨折および切迫骨折に対する装具療法に関するランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）の報告はみられず，エビデンスレベルの高い報告はない。一方，通常の（外傷性）骨折に対する装具療法（機能的装具，体幹装具など）の有用性については多く報告されている。長管骨においては，特に上肢（上腕骨，橈尺骨）や脛骨骨折に対する機能的装具の有用性についての報告が多くみられる^{123～125)}。また，保存的治療と手術治療の比較試験では，骨折部のずれ（転位）の小さい四肢長管骨骨折や神経症状のない胸腰椎骨折においては長期的には機能的予後に差異はなく，保存的治療のほうが合併症が少ないという報告がみられる^{125～127)}。さらに保存的治療に絞った研究として，Stadhoudersは神経症状のない椎体圧潰率が50%以下の胸腰椎圧迫骨折および破裂骨折に対し，3種類の保存的治療（安静・理学療法のみ，装具使用，体幹ギプス使用）でのRCTを行い，圧迫骨折では装具使用群が痛みの視覚的評価や腰痛疾患に対する疾患特異的評価（Oswestry Disability Index）において優れていたと述べている¹²⁸⁾。

装具（オーダーメイドによるもの）は，採型・仮装着・完成というステップを踏むため，完成までにある程度の時間（おおむね1～2週間）が必要である。さらには経済的負担もかかることから，その作製については，生命予後，performance status（PS），骨強度（骨折のリスク評価）を考慮して判断されるべきものと思われる。

骨転移による病的骨折および切迫骨折の場合，手術を検討すると同時に，四肢長管骨については，応急的に外固定（シーネ，三角巾など）および免荷（車いす，松葉杖など）を，脊椎・骨盤については床上安静，腰椎保護ベルト着用などを考慮するが，同時に装具の作製について，整形外科医と相談することが肝要と思われる。

重大な結果全般に関する全体的なエビデンスの質

通常の骨折（外傷性）に対する装具療法のRCTはみられるが，骨転移に伴う病的骨折や切迫骨折の治療における手術と装具療法に関する報告ではRCTはみられず，エビデンスレベルも高くない。

推奨度の判定（推奨度を強くする要因）

■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い	No
■ 利益と害・負担のバランスが確実（コストは含まず）	Yes
■ 患者の価値観や好みの確実さ，あるいは一致 侵襲の少ない装具療法は十分に検討に値する。	Yes
■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実	Yes

Clinical Question 9

骨転移の痛みの緩和に外照射は有効か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
外照射により骨転移の痛みの緩和や消失が期待できる。	強い	100%	A

解説

病的骨折や脊髄圧迫を伴わない骨転移の痛みは、外照射により59～73%の症例で緩和され、23～34%の症例で消失することが、メタ解析の結果で示されている¹²⁹⁻¹³¹。骨転移に伴う神経障害性疼痛も、53～61%の症例で緩和され、26～27%の症例で消失する¹³²。

線量分割は、30 Gy/10回や20 Gy/5回などの分割照射や、8 Gy/1回のような単回照射が用いられている。メタ解析の結果では、痛み改善率は単回照射で60～73%、分割照射で59～73%、そして痛み消失率は単回照射で23～34%、分割照射で24～32%と、どの線量分割でも、除痛効果に有意差はない¹²⁹⁻¹³¹。外照射による除痛効果は、早いものでは1週間以内に認められ、有効例のおよそ半数で3週間以内に、そして有効例の大部分で8週間以内に認められる。分割照射においても、単回照射においても、この傾向には有意差はないことが、ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)により確認されている¹³³。骨転移に伴う神経障害性疼痛についても、RCTの結果、痛み改善率は単回照射で53%、分割照射で61%、そして痛み消失率も、単回照射で26%、分割照射で27%と、有意差はないことが示されているが、痛み再燃までの期間は、単回照射で中央値2.4ヵ月、分割照射で中央値3.7ヵ月と、有意差はないものの、単回照射でやや短い傾向がみられている¹³²。RCTの結果、1年以上生存し得た症例においても、痛み改善率は単回照射で87%、分割照射で85%と有意差はなく、効果の平均持続期間も単回照射で29週間、分割照射で30週間と有意差がないことから、単回照射は、予後不良例のみならず、予後良好例においても、標準治療のひとつとして位置づけられている¹³⁴。

外照射を施行した部位に、痛みの改善がみられなかった場合や、一時は緩和されていた痛みが再燃した場合には、再照射も考慮される。再照射は、分割照射後の7～8%に、また単回照射後の20～22%に行われている¹²⁹⁻¹³¹。再照射により58%の症例で痛みが緩和されることが、メタ解析の結果で示されている¹³⁵。外照射で痛みが緩和されなかった症例の33～66%が、そして外照射にもかかわらず痛みが増悪した症例の57～70%が、再照射により痛みが緩和されたことから、再照射の除痛効果は初回照射の除痛効果からは予測できないとされる¹³⁶。除痛効果は単回照射で66～70%、分割照射で33～57%と、再照射においても除痛効果に線量分割による差はないことが示されている¹³⁶。

除痛以外の効果として、病的骨折の予防効果は、RCTでは確認されていないが、大腿骨転移に中央値30 Gyの外照射を施行し、切迫骨折の81%が手術を回避し得たという後方視的解析の報告がある¹³⁷。外照射後の病的骨折については、分割照射に比べ単回照射で有意に多いとするRCTやシステマティックレビューもあるが^{130,138}、最近のメタ解析では、単回照射後は3.3%、分割照射後は3.0%と、有意差は認められていない¹³¹。

30 mm以上の骨皮質破壊を伴う大腿骨転移は、有意に病的骨折の頻度が高いため、固定術を施行したあとに外照射を行うことが望ましい¹³⁸。脊髄圧迫の予防効果も、RCTでは確認されていないが、メタ解析の結果、外照射後に脊髄圧迫をきたす頻度は、単回照射後で2.8～3.0%、分割照射後で1.6～1.9%と、分割照射でやや低い傾向はあるものの有意差はなく、いずれも低いことが示されている^{130,131}。

急性期有害事象は、単回照射の10%に比べ、分割照射では17～20%と有意に多いとするRCTもあるが^{139,140}、最近のメタ解析では有意差は認められていない¹³¹。急性期有害事象は、倦怠感、嘔気、嘔吐が主で、重篤なものは少なく、晩期有害事象も少ない¹³¹。

推奨度の判定（推奨度を強くする要因）

■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い	Yes
■ 利益と害・負担のバランスが確実（コストは含まず）	Yes
■ 患者の価値観や好みの確実さ，あるいは一致	Yes
■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実	Yes

Clinical Question 10

骨転移の治療に経皮的椎体形成術(セメント充填術)は有効か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
椎体の骨転移で整形外科的な手術不能、かつ、体動時痛を早期に緩和させたい場合に有効である(手技の適応が判断でき技術に習熟した医師のもとで行う)。	弱い	75.9%	C

この手技は適応や実施できる施設/施術者が限られる [日本インターベンショナルラジオロジー学会ホームページ参照 (www.jsivr.jp/guideline/guideline.html)]

解説

悪性腫瘍の骨転移や多発性骨髄腫などにより生じる痛み緩和のため、経皮的に椎体に骨セメント製剤を注入する治療法を経皮的椎体形成術 (percutaneous vertebroplasty : PVP) と呼ぶ。PVP は 1984 年にフランスで最初の臨床経験がなされ、その後、欧州や米国で盛んに行われるようになり、日本でも 1997 年から治療経験が報告され、骨粗鬆症の治療法としても活用されている。現在、日本では保険収載されているが、極めてまれに肺塞栓症や脊髄障害などの重篤な合併症の報告があり、どの施設でも行える治療法とはなっておらず、適応や手技を習熟した医師のもとで行うことが勧められている^{141,142)}。

整形外科的な手術による治療の適応がなく、椎体など加重がかかる骨への転移が原因で生じる体動時痛や椎体不安定性からの神経障害を主訴としている症例が適応となる。急性期の感染症、出血傾向、重篤な心疾患、椎体後面が破壊され脊柱管狭窄を呈している症例などは禁忌である。椎体後面が破壊されている症例でも安全に施行できたとする報告もある¹⁴³⁾が、その適応は慎重に検討するべきである。また、本治療は放射線治療不応例でも行うことができ、放射線治療を併用するとより効果が高いとの報告がある¹⁴⁴⁾ため、放射線治療の痛み緩和効果の上乗せも期待できる。治療の特徴として、治療奏効例では治療後 1~3 日で著明な痛み緩和が得られており、治療部の痛み再発率も低いため、薬剤にてコントロールしにくい骨転移による体動時痛を早期に緩和したい場合に有効な治療法と考えられている。早期の痛み緩和効果により入院期間の短縮などのコストの低減が可能¹⁴⁵⁾となることや、生活の質 (quality of life : QOL) の改善も報告されている¹⁴⁶⁾。

治療部位の決定は罹患部の X 線や computed tomography (CT) を基本とするが、腫瘍と脊柱管の関係をみるうえで magnetic resonance imaging (MRI) の T1 強調像や脂肪抑制 T2 強調像が有用である¹⁴⁷⁾。治療には精度の高い X 線透視装置や CT 透視装置¹⁴⁸⁾が用いられる。治療の多くは局所麻酔下で行われており、骨セメント注入には 11~14 G の専用の穿刺注入セットが使用される。セメント製剤は polymethyl metacrylate (PMMA) が用いられる。注入に際しては、セメント製剤が椎体以外に漏出しないか、最大限の注意を払うことが肝要である。可能な限り複数の術者で確認することが好ましい。骨外への漏出は決してまれではないが、脊柱管内への漏出や静脈内への漏出は脊髄損傷や肺梗塞といった重篤な合併症を引き起こすため、発見した場合には即座に注入を中止する。PMMA 注入量と治療効果には関連が乏しいとされており、過量の注入を避けることが推奨されている。罹患部の矯正のため、風船を用いてセメント充填腔を作製しセメントを充填するバルーン椎体矯正術 (balloon kyphoplasty : BKP) も同じような目的で行われている¹⁴⁹⁾。

PVP のエビデンスとしては、世界的にもランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) は行われていないが、前方視的研究としては日本で第 I / II 相試験が施行され、重篤な有害事象はなく、治療効果は著効 61%、有効 12% で合わせた有効率は 73% [95% 信頼区間 (confidence interval : CI) 56~85%] であったと報告されている¹⁵⁰⁾。欧米からは 1,000 例近くの多数例の後方視的な報告やコホート研究がなされているが、いずれも 70~80% 台の有効率が報告され安全性も高いとされている^{151,152)}。

重大な結果全般に関する全体的なエビデンスの質

エビデンスレベルの高い報告はない。

推奨度の判定（推奨度を強くする要因）

エビデンスレベルのみでは「行わないことを弱く推奨する」レベルと思われるが、利害バランスや価値観や好みの確実さ、コストや資源に見合っていることから、「行うことを弱く推奨する」と判定した。

- | | |
|---|-----|
| ■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い | No |
| 最もエビデンスレベルの高い論文で第 I / II 相試験であり、多数の後方視的な治療成績の報告はあるが、RCT はない。 | |
| ■ 利益と害・負担のバランスが確実（コストは含まず） | Yes |
| 痛み緩和が即効的に得られる点、局所麻酔でもできる点、手技に習熟した医師が行った場合には安全性が高い点では利益が大きく負担は少ない。 | |
| ■ 患者の価値観や好みの確実さ、あるいは一致 | Yes |
| 痛み緩和の確実性や即効性、持続性、手技の安全性は患者の価値観や好みと一致する。 | |
| ■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実 | Yes |
| 海外では入院期間の短縮やコストの削減効果があるとの報告があり、日本でも保険収載されている。 | |

Clinical Question 11

骨転移の治療にラジオ波凝固療法は有効か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
有痛性骨転移の除痛手段として有効とする報告はある(保険承認はされておらず、既存のすべての治療法が無効な場合に考慮される)。	推奨度について言及できない	96.6%	C

保険適用のない治療であり、現在のところ、臨床試験や先進医療として行われるべきである。

解説

ラジオ波凝固療法 (radiofrequency ablation : RFA) は、画像ガイド下にラジオ波電極針を病変に穿刺し、特定の範囲を熱凝固する治療法 (熱アブレーション) であり、現時点では「肝悪性腫瘍ラジオ波焼灼療法 (K-697-3)」として肝の悪性腫瘍の治療にのみ保険承認されている。安全に穿刺できる領域であれば肝以外の腫瘍病変に対しても治療応用は可能であり、肺、腎、副腎などの悪性腫瘍への治療も試みられ、有用とする報告がなされている¹⁵³⁾。

骨転移に対する RFA も、1998 年からその報告がみられ、海外では 2 件のランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を通して有痛性骨転移の除痛手段の一方法として認識されている^{154,155)}。しかしながら、放射線治療、薬物療法、外科的治療などの既存の治療法との比較試験はなく、後方視的評価や症例報告が多いのが実状である^{156~160)}。国内では限定的な前方視的試験しかなく、多施設臨床試験の公表が待たれる¹⁶¹⁾。現時点では、放射線治療不応・不可症例に対して、保険適用外治療として実施されている。肝に対する場合と同様の機器を使用して行えるが、治療経験のある医師 (インターベンショナルラジオロジー施行医) が少ない現状にあり、実施可能施設が限定される。

一方、経皮的アブレーションとして凍結療法 (冷却アブレーション) も抗悪性腫瘍治療のひとつとして知られているが、国内では「腎腫瘍凝固・焼灼術 (冷却凝固によるもの) (K773-4)」として、小型腎がんのみに保険承認されている。RFA 同様、腎以外の悪性腫瘍の治療にも応用可能であり、有痛性骨転移にも有用と報告されている¹⁶²⁾。

推奨度の判定 (推奨度を強くする要因)

2 件の RCT で骨転移の痛みの除痛手段としての報告があるが、有効率などの詳細なデータは明らかではない。

■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い	No
■ 利益と害・負担のバランスが確実 (コストは含まず)	No
■ 患者の価値観や好み の 確実さ、あるいは一致	No
■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実	No

Clinical Question 12

肺がんの骨転移の治療に骨修飾薬(BMA)は有効か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
症状の有無によらず、ゾレドロン酸またはデノスマブの投与は骨関連事象(SRE)の抑制に有効である。	強い	100%	A

解説

原発性肺がんは比較的高頻度に骨転移をきたす疾患であり、海外および日本における後方視的検討ではその頻度は約30~40%と報告されている^{163,164}。一方、近年日本において行われた前方視的観察研究では骨転移の診断に fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) 検査が用いられ、IV期非小細胞肺がんの48%、進展型小細胞肺がんの40%に診断時に骨転移を認めている¹⁶⁵。肺がんの骨転移においても骨関連事象 (skeletal related event : SRE) の発現頻度は高く、これまでの報告では骨転移を有する進行期肺がんにおいて診断時すでに SRE を合併している割合は約20~30%である^{164~166}。SREの内訳は、骨転移病変への放射線照射が最も多く、その他、病的骨折、高カルシウム血症、脊髄圧迫が報告されている。骨転移の発生から SRE の合併までの期間は乳がん、前立腺がんと比較して比較的早いことが知られており、SRE 予防のためには骨転移の診断後早期に加療を行う必要がある¹⁶⁶。SRE 合併のリスク因子として多発骨転移巣、男性、performance status (PS) 不良が報告されている¹⁶⁷。

骨転移を有する肺がんは病期分類では Stage IV であり、PS が良好な患者に対しては細胞障害性抗がん薬や分子標的治療薬による全身化学療法が勧められる。また、SRE 発現率の減少および SRE 発現までの期間延長に関して、ゾレドロン酸およびデノスマブの有効性がそれぞれ示されている。肺がんが半数以上を占める固形がん (非小細胞肺がん 50%、小細胞肺がん 8%) を対象としたゾレドロン酸 4 mg とプラセボのランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) では、87 週目までの SRE 発現率はゾレドロン酸 4 mg 投与群が 38.9%、プラセボ群が 48.0% とゾレドロン酸群が有意に低かった ($p=0.039$)^{168,169}。また、乳がんと前立腺がんを除く進行がん (非小細胞肺がん 40%) および多発性骨髄腫を対象としたゾレドロン酸とデノスマブの RCT では、主要エンドポイントである初回 SRE 発症までの期間はゾレドロン酸 16.3 ヶ月、デノスマブ 20.6 ヶ月であり、デノスマブのゾレドロン酸に対する非劣性は証明されたが優越性は認められなかった ($p=0.06$)¹⁷⁰。一方、骨病変に対する放射線治療リスク、痛みスコアの増悪、強オピオイドの使用頻度についてはデノスマブが有意に少なかった¹⁷¹。また、同試験における探索的な解析ではデノスマブ投与群で全生存期間 (overall survival : OS) の延長がみられた¹⁷²。以上より、骨転移を有する肺がんに対して SRE の発現率軽減および SRE 発現までの期間延長のため、ゾレドロン酸もしくはデノスマブの投与が勧められる。

重大な結果全般に関する全体的なエビデンスの質

大規模 RCT の結果に基づいて記載した。

推奨度の判定（推奨度を強くする要因）

■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い	Yes
■ 利益と害・負担のバランスが確実（コストは含まず）	Yes
■ 患者の価値観や好みの確実さ，あるいは一致	Yes
■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実	Yes

Clinical Question 13

乳がんの骨転移の治療に骨修飾薬(BMA)は有効か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
デノスマブ、ゾレドロン酸、パミドロン酸は有意に骨関連事象(SRE)を抑制し、有効である。	強い	100%	A

解説

乳がん骨転移に対する薬物療法のなかでエビデンスが確立しているのは、骨関連事象(skeletal related event : SRE)を主要評価項目としたパミドロン酸、ゾレドロン酸、デノスマブである。SREはビスフォスフォネートの開発試験において使用され、まず骨への放射線照射、骨の手術、病的骨折、脊髄麻痺、高カルシウム血症が選択されたが、最近では高カルシウム血症を主要評価項目として使用することは少ない。また、病的骨折も有症状の骨折のみ含めて考えることも検討されている¹⁷³⁾。パミドロン酸については、欧米にて溶骨性骨転移を持つ乳がん骨転移患者382例において、パミドロン酸90mgとプラセボとのランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)において、SRE(骨への放射線照射、骨の手術、病的骨折、脊髄麻痺、高カルシウム血症)を4.0/人・年から2.5/人・年に有意に減少させた。これは化学療法との併用、ホルモン療法との併用どちらでも有効であった。有意な有害事象の増加はなかった。疼痛スコアは改善したが、quality of life (QOL)スコアの改善、無増悪生存期間(progression-free survival : PFS)、全生存期間(overall survival : OS)の改善は認められていない^{55, 173)}。

ゾレドロン酸については、欧米にて標準薬であったパミドロン酸90mgとゾレドロン酸4mgまたは8mgとの比較試験が、乳がん骨転移および骨髄腫骨病変の患者1,648例において行われた。ゾレドロン酸8mgは有意に腎障害が多いことが明らかになり、4mgに減量された。全体ではSREの有意差はなかったが、乳がん患者1,130例においては、ゾレドロン酸はSRE(骨への放射線照射、骨の手術、病的骨折、脊髄麻痺)を20%有意に減少させた。ゾレドロン酸は一部の疼痛スコアを改善したが、QOLスコア、PFS、OSの改善は認められていない¹⁷⁴⁾。さらに日本では乳がん骨転移患者においてプラセボとゾレドロン酸4mgとの比較試験が行われた。ゾレドロン酸はSRE(骨への放射線照射、骨の手術、病的骨折、脊髄麻痺)を41%有意に減少させた。疼痛スコアは有意に改善したが、QOL、PFS、OSの改善は認められていない¹⁷⁵⁾。なお、乳がん骨転移では開始のタイミングについてのエビデンスはないが、前立腺がん骨転移では骨痛のない時点で開始したほうがSREの低下率が高いと報告され¹⁷⁶⁾、乳がん骨転移でも早期の開始が有用な可能性がある。なお、日本では承認されていないが、ibandronateの経口50mg毎日投与および静注6mgの4週間投与がSREの減少、疼痛スコアの改善、QOLの改善をきたすことが報告されている^{177~180)}。

デノスマブについては、日本人136例も含めたグローバル試験として、骨転移を有する進行乳がん患者2,046例に対するデノスマブとゾレドロン酸のRCTが行われた。デノスマブはSREの初回発現リスクを18%、初回および初回以降のSREを23%有意に低下させた。FACT-G(functional assessment of cancer therapy-general)を用いたQOL評価では、25週時点でQOLが改善した被験者はデノスマブ群で37.1%、ゾレドロン酸群で31.4%であった。PFS、OSの改善は認められなかった。有害事象については、発熱や骨痛、腎毒性はゾレドロン酸群で多く発現し、歯痛と低カルシウム血症はデノスマブ群で多く発現した。顎骨壊死(osteonecrosis of the jaw : ONJ)はデノスマブ群で2.0%、ゾレドロン酸群で1.4%であり、有意差はなかった^{181, 182)}。Cochrane review(2012年)では上記にclodronate経口のデータも加えたメタ解析の結果、10論文中8論文においてビスフォスフォネートは有意にSREを減少させ[相対危険度(relative risk : RR)0.85, 95%信頼区間(confidence interval : CI)0.77~0.94]、なかでもパミドロン酸と比較してゾレドロン酸が有意にSREを減少

させた (RR 0.80), また, デノスマブはゾレドロン酸と比較して有意に SRE を減少させた (RR 0.78). QOL の改善は 2 論文で示されているが, OS の改善の報告は 1 論文のみであった¹⁸³⁾.

骨修飾薬 (bone modifying agents : BMA) の費用対効果についてはいくつかの論文があり, 種々のビスフォスフォネートに費用対効果があるとされている¹⁸⁴⁾. デノスマブとゾレドロン酸の費用対効果については相反する報告があるが, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidance ではデノスマブはゾレドロン酸に比較して費用対効果があるとしている¹⁸⁵⁾. 米国臨床腫瘍学会では, パミドロン酸, ゾレドロン酸, デノスマブを SRE の減少効果により同等に推奨している¹⁸⁶⁾.

化学療法, 内分泌療法, 分子標的治療については, 骨転移が治療効果判定の対象とされず, また骨転移単独の転移性乳がんに対する臨床試験はほとんどないことから, 明らかなエビデンスはない. 一方, 骨転移が治療に反応しないというエビデンスもなく, また骨単独転移の乳がん患者は予後がよいことが知られている. したがって, 骨転移の有無で効果が異なるというエビデンスはなく, 他の部位への転移と同様に, 乳がんの骨転移の治療にも化学療法, 内分泌療法, 分子標的治療は推奨されると考えられる¹⁸⁷⁾.

重大な結果全般に関する全体的なエビデンスの質

SRE の減少については質の高いエビデンスがあるが, それ以外 (QOL, OS, PFS) についてのエビデンスは少ない.

推奨度の判定 (推奨度を強くする要因)

■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い	No
■ 利益と害・負担のバランスが確実 (コストは含まず) 利益に比較して副作用 (顎骨壊死など) のリスクは少ない.	Yes
■ 患者の価値観や好み の 確実さ, あるいは一致 SRE は患者の苦痛を増加させるものであり, その抑制は患者の価値観に合致する.	Yes
■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実 BMA は SRE のリスクを減少させ, 治療コストを低減し, 費用対効果がある.	Yes

Clinical Question 14

前立腺がんの骨転移の治療に薬物療法は有効か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
内分泌療法感受性の場合には内分泌療法が有効であるが、去勢抵抗性の骨転移には、デノスマブ、ゾレドロン酸の投与が骨関連事象 (SRE) の抑制に有効である。	強い	96.6%	A

解説

前立腺がん骨転移の治療を考えるうえで、最も重要な点は内分泌療法の感受性である。これまでの臨床的経験の集積から、内分泌療法はほとんどの前立腺がんにも有効であり、それは骨転移の有無、程度を問わない^{188, 189)}。多くの場合、lutening hormone releasing hormone (LH-RH) アナログと非ステロイド性抗アンドロゲン薬を併用する combined androgen blockade (CAB) が選択される^{190, 191)}が、近年 LH-RH アンタゴニストが臨床の場に提供されており、本剤を用いる機会も増えてくることが想定される¹⁹²⁾。内分泌療法により、多くの症例で治療初期には骨病変も含め病勢はコントロールされることが多いが、治療開始後平均2年で感受性が減じて去勢抵抗性前立腺がん (castration-resistant prostate cancer : CRPC) になるとされている。去勢抵抗性となったあとは、症例を選択したうえでドセタキセル投与が行われている^{193, 194)}。

内分泌療法が有効である時期の骨転移治療として、Dearnaley らは第1世代ビスフォスフォネート製剤 clodronate を内分泌療法と併用することで生存期間の延長が得られるか検討した¹⁹⁵⁾。その結果、プラセボ投与例と比較して clodronate 投与例で有意に生存期間の延長が得られることが明らかになった [ハザード比 (hazard ratio : HR) 0.77, 95% 信頼区間 (confidence interval : CI) 0.60~0.98, $p=0.032$]。ただし、本剤は日本では未承認薬であり、臨床的に使用はできない。一方、第3世代ビスフォスフォネート製剤であるゾレドロン酸やデノスマブの併用が生存期間の延長に有効であるかという点は、現時点でも議論が多い。内分泌療法治療中で骨転移のある前立腺がん患者にゾレドロン酸またはプラセボを投与したランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) の結果では、無骨関連事象 (skeletal related event : SRE) 生存期間、無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS)、全生存期間 (overall survival : OS) とともに両群で差はなかった¹⁹⁶⁾。Ueno らは、内分泌療法感受性症例に対し内分泌療法にゾレドロン酸を併用することで SRE (病的骨折、脊髄圧迫、骨病変に対する手術または放射線治療) の発症を減少させられるか、日本人症例を用いた RCT を実施している¹⁹⁷⁾。その結果、一部の症例でゾレドロン酸の併用が有効との層別解析の結果を報告しているが、症例数も少なくその有用性を証明しうるものではない。デノスマブについても現時点では骨転移に対する治療としての意義は証明されていない。

一方、CRPC で骨転移を有する場合は、治療方針は大きく異なったものになる。一般にこの状況になると生存期間自体2年前後となり、かつ骨転移に伴う痛みや SRE を多くの症例で認め、生活の質 (quality of life : QOL) の悪化が大きな問題となる。しかも現時点で日本において使用しうる抗がん薬はドセタキセル、カバジタキセルのみ¹⁹⁸⁾である。そのため、より積極的に骨転移に対する治療を行う必要が生じる。これら症例に対しては、ゾレドロン酸およびデノスマブの SRE 抑制効果が証明されている。骨転移を有する CRPC 643 例のプラセボ対照 RCT において、ゾレドロン酸の SRE 抑制効果が示された^{56, 199)}。15 ヶ月の観察期間で SRE の頻度はゾレドロン酸 4 mg で 33.2%、プラセボ 44.2% ($p=0.021$)、病的骨折がそれぞれ 13.1%、22.1% ($p=0.015$)、SRE 発症までの期間が 420 日以上、321 日 ($p=0.011$) と、いずれもゾレドロン酸 4 mg の投与が有意に優れていることが証明された。一方、生存期間については、ゾレドロン酸 546 日、プラセボ 464 日と、ゾレドロン酸投与例で長い傾向が示されたが、有意差は証明されなかった ($p=0.094$)。

デノスマブについては、骨転移を有する CRPC 1,901 例を対象に、ゾレドロン酸をコントロールとした RCT において SRE 抑制効果が示された²⁰⁰⁾。SRE 出現までの期間がデノスマブで 20.7 ヶ月、ゾレドロン酸で 17.1 ヶ月となり、デノスマブで有意に延長されていた ($p=0.0085$)。また SRE 発現リスクについてもデノスマブのほうがゾレドロン酸より 18% 低い (HR 0.82, $p=0.008$) ことが示された。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投与例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 (osteonecrosis of the jaw : ONJ) の頻度も有意差はないもののデノスマブで高率である傾向が報告されている (2% vs. 1%, $p=0.09$)。現時点では、デノスマブのほうがゾレドロン酸より SRE 抑制効果が強く有効である。また、デノスマブは腎機能障害があっても使用可能であるが、低カルシウム血症や ONJ などの有害事象の頻度はゾレドロン酸よりも高い。

重大な結果全般に関する全体的なエビデンスの質

ゾレドロン酸、デノスマブに関連する臨床試験に関しては、メタ解析はないものの RCT で有効性が証明されており、エビデンスの質は高い。

推奨度の判定 (推奨度を強くする要因)

- | | |
|--|-----|
| ■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い | Yes |
| ■ 利益と害・負担のバランスが確実 (コストは含まず) | Yes |
| 内分泌療法は、有害事象を凌駕する治療効果が証明されている。デノスマブとゾレドロン酸は、SRE を有意に減少する。ONJ や低カルシウム血症などの重篤な有害事象の頻度は低い。 | |
| ■ 患者の価値観や好みの確実さ、あるいは一致 | Yes |
| デノスマブ、ゾレドロン酸とも月 1 回の投与で患者への負担は少ない。 | |
| ■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実 | Yes |

Clinical Question 15

多発性骨髄腫の骨病変の治療に薬物療法は有効か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
ビスフォスフォネート製剤は骨関連事象(SRE)の抑制に有効である。	強い	100%	A

解説

骨病変を有する多発性骨髄腫に対して、抗がん薬とパミドロン酸(90 mg)の併用は抗がん薬単独と比べて病的骨折、骨病変に対する放射線/手術療法、脊髄圧迫などの骨関連事象(skeletal related event : SRE)の発症頻度を低下させた(9サイクル後, 24% vs. 41%, $p < 0.001$)²⁰¹。また、パミドロン酸投与により骨痛が軽減し、performance status (PS) や生活の質(quality of life : QOL)の悪化が抑制された。この効果は再発治療時にも認められた。パミドロン酸は減量(30 mg)しても、90 mgと同等の効果が得られた²⁰²。一方、経口投与(300 mg/日)ではSREの発症を減らすことはできなかった²⁰³。経口薬で有効性が証明されたのはclodronate(国内未承認)で、抗がん薬治療との併用で2,400 mg/日を24ヵ月間内服すると、プラセボ群に比べて溶骨性骨病変の進行率が低下した(12% vs. 24%, $p = 0.026$)²⁰⁴。骨病変を有する多発性骨髄腫および乳がんを対象とした、ゾレドロン酸とパミドロン酸のランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)では、乳がんにおいてはゾレドロン酸のSREの発症頻度が低かったが、多発性骨髄腫では同等であった²⁰⁵。また、多発性骨髄腫の初回治療として、抗がん薬と併用したゾレドロン酸とclodronateのRCTにおいて、ゾレドロン酸群のほうがSREの発症頻度が低かった[27% vs. 35%, ハザード比(hazard ratio : HR) 0.74, 95%信頼区間(confidence interval : CI) 0.62~0.87, $p = 0.0004$]^{206, 207}。この効果は、治療前に骨病変があった患者(35% vs. 43%, $p = 0.0038$)のみならず、骨病変がなかった患者(10% vs. 17%, $p = 0.0068$)でも認められた。ビスフォスフォネート投与群とプラセボもしくは無治療群のRCTを対象としたメタ解析では、ビスフォスフォネート投与により椎体の病的骨折[相対危険度(relative risk : RR) 0.74, 95% CI 0.62~0.89]およびSRE(RR 0.80, 95% CI 0.72~0.89)の頻度が低下し、痛みが改善した(RR 0.75, 95% CI 0.60~0.95)²⁰⁸。

多発性骨髄腫に対するゾレドロン酸とclodronateの全生存期間(overall survival : OS)への影響はゾレドロン酸投与群の死亡率が低く(HR 0.84, 95% CI 0.74~0.96, $p = 0.0118$)、無増悪生存期間(progression-free survival : PFS)も高かった(HR 0.88, 95% CI 0.80~0.98, $p = 0.0179$)^{206, 207}。すべてのビスフォスフォネートを対象としたメタ解析では、プラセボもしくは無治療群と比べてビスフォスフォネートによるOSの延長は認められなかった(HR 0.96, 95% CI 0.82~1.13, $p = 0.64$)。しかし、ゾレドロン酸に限れば、プラセボと比較して、OSの延長が示された(HR 0.61, 95% CI 0.28~0.98)²⁰⁸。これらの結果より、骨病変の有無にかかわらず、多発性骨髄腫に対して治療を行う患者には、ビスフォスフォネート製剤(ゾレドロン酸)を投与することが推奨される。

多発性骨髄腫と固形がん患者(乳がん・前立腺がんを除く)に対する、デノスマブとゾレドロン酸のRCTでは、デノスマブでSREおよび高カルシウム血症の発現までの期間が長くなり(19.0ヵ月 vs. 14.4ヵ月, HR 0.83, 95% CI 0.71~0.97, $p = 0.022$)、かつ骨病変に対する放射線治療の必要性、痛みが増悪するリスクが低下した^{209, 210}。しかし、多発性骨髄腫に限定してOSを解析すると、デノスマブ群で劣っていた(HR 2.26, 95% CI 1.13~4.50)。本研究には多発性骨髄腫患者が10%しか含まれておらず、多発性骨髄腫に対するデノスマブの効果を論じるにはエビデンスが不十分と考えられる。

移植非適応の多発性骨髄腫を対象としたメルファラン+プレドニゾロン(MP)療法とボルテゾミブを併用したMP療法(VMP療法)の比較試験では、ボルテゾミブを併用することで死亡のリスクが35%低下した(HR

0.653, $p < 0.001$)²¹¹⁾. 骨病変に関して両群で比較をすると、ボルテゾミブの併用が骨病変の進行を抑え、放射線療法を行う割合を低下させた²¹²⁾. ボルテゾミブの併用で骨芽細胞の活性化マーカー、血清 ALP 値が上昇し、骨芽細胞の分化を抑制する Dickkopf-related protein 1 (DKK-1) の血中濃度が低下した. ボルテゾミブ療法は多発性骨髄腫に対する抗腫瘍効果に加えて、骨新生を促進し、多発性骨髄腫の溶骨性骨病変を改善すると考えられる.

重大な結果全般に関する全体的なエビデンスの質

メタ解析でビスフォスフォネートの有用性が証明されており、エビデンスの質は高い.

推奨度の判定（推奨度を強くする要因）

- | | |
|---|-----|
| ■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い | Yes |
| ■ 利益と害・負担のバランスが確実（コストは含まず） | Yes |
| ■ 患者の価値観や好み ²¹³⁾ の確実さ、あるいは一致 | Yes |
| 月 1 回の点滴静注で、有害事象は比較的軽く、患者への負担は少ない. | |
| ■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実 | Yes |
| 骨折や鎮痛に介入するコストが軽減できる. | |

Clinical Question 16

消化器がん，その他のがんの骨転移の治療に薬物療法は有効か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
骨関連事象(SRE)の発現を抑制する目的での骨修飾薬(BMA)の投与は有効である。	弱い	96.6%	C

解説

消化器がん(消化管がん，肝胆膵がん)などの骨転移頻度は肺がんや乳がんなどと比べると比較的lowく，森脇らの報告では剖検例の15~20%程度に骨転移が認められたと報告している²¹⁰⁾。骨修飾薬(bone modifying agents: BMA)の有用性を検証した前方視的試験では，消化器がんなど，その他のがん腫と併せた報告しかない。

乳がん，前立腺がんを除いた骨転移を有する固形がん(約半数が肺がん，消化器がんは全体の10%程度)を対象とし，プラセボに対するゾレドロン酸4mgの骨関連事象(skeletal related event: SRE)(病的骨折，脊髄圧迫，骨への照射，整形外科的手術，高カルシウム血症)に関する有用性を検証したランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)では，有意にSREの発症頻度を低下させ，また初回発現までの期間を有意に遅らせることが報告されている¹⁶⁸⁾。肺がんを除いたその他のがん腫でのサブセット解析でも全体と同様の傾向がみられており，ゾレドロン酸が，その他のがんの骨転移に対してもSREの発症頻度を抑え，発現までの期間を延ばす可能性は十分あると考えられる。一方，探索的解析では，ゾレドロン酸による生存期間の延長は認められなかった。

また，多発性骨髄腫と骨転移を有する固形がんを対象に行われたゾレドロン酸に対するデノスマブの非劣性を証明した比較試験でも，その他のがん腫の症例数は少なくサブセット解析は行われていない。しかし，3つの第Ⅲ相試験の統合解析(乳がん，前立腺がん，多発性骨髄腫，その他固形がん)では，デノスマブはゾレドロン酸と比べ有意にSRE(病的骨折，脊髄圧迫，骨への照射，整形外科的手術)の発現を遅らせ，さらにその頻度も減らすことが報告されている²¹¹⁾が，生存期間の延長は認められていない。

がん腫を絞って行われた後方視観察研究においても前方視的試験と同様の傾向が報告されている。たとえば，大腸がん骨転移症例264例の後方視観察研究では，ゾレドロン酸使用群は未使用群と比べ有意にSRE発現を遅延させることが報告されている²¹²⁾。また，肝細胞がん骨転移症例15例の後方視観察研究ではゾレドロン酸投与を3回以上受けた患者でvisual analog scale (VAS)の低下が認められている²¹³⁾。一方，抗がん薬を投与することでSREが軽減したとする報告はみられなかった。

以上の結果より，骨転移を有する，その他のがん腫は症例数が少なくエビデンスの高い知見は現在まで得られていないため，推奨度は高くはないが，SREの発現を抑制する目的でBMAを投与することは推奨される。

また，無症状の骨転移患者だけを対象としたBMAの効果を検証する比較試験は行われてはいない。しかし，消化器がんを含む固形がんを対象として行われたゾレドロン酸，デノスマブの2つの第Ⅲ相試験には，患者背景および除外基準の条件から，開始時無症状であった症例が少なからず登録されているとことが推察される。

重大な結果全般に関する全体的なエビデンスの質

乳がんや前立腺がん以外の他のがん腫と併せてのRCTしかないので，エビデンスレベルは低い。しかし，個々の研究ごとの結果に関して，結果のばらつきは少ない。

推奨度の判定（推奨度を強くする要因）

- | | |
|---|-----|
| ■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い | No |
| ■ 利益と害・負担のバランスが確実（コストは含まず）
その他のがんでも BMA による重篤な有害事象の頻度は少なく，利益が上回るものと思われる。 | Yes |
| ■ 患者の価値観や好みの確実さ，あるいは一致 | Yes |
| ■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実
4週間に1回の BMA 投与のコストは高くないと思われる。 | Yes |

Clinical Question 17

骨髄がん症に有効な薬物療法は何か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
原発巣に対する化学療法や内分泌療法，さらに骨修飾薬(BMA)が選択肢にあがる。	弱い	75.9%	D

解説

骨髄がん症については，転移の一病型として“diffusely infiltrative carcinoma”という概念が1936年に Jarchoによって報告されているが²¹⁴，日本では林らが40例の報告をもとにその臨床病理学的特徴をまとめ，“播種性骨髄がん症”といった疾患概念を1979年に提唱している²¹⁵。本症はまれな病態で，しかも生存期間が極めて短い。Etohは播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）などの血液学的異常がない骨転移を有する胃がん23例とDICなどの血液学的異常と骨転移を有する胃がん15例を比較し，前者の生存期間中央値（median survival time：MST）が11ヵ月であったのに対し，後者は2ヵ月であったと報告している²¹⁶。このように予後が短いために前方視的研究はみられず，その治療法に関する科学的根拠は極めて乏しいと言わざるを得ない。

小林らはDICを合併した胃がん骨髄がん症10例に対してMF療法（メトトレキサート＋フルオロウラシル）を行い，そのうち8例でDICから離脱できたと報告した²¹⁷。Hironakaは骨転移のある胃がん18例中，9例がDICを合併し，そのうち8例がMF療法によりDICから離脱し，2例が1年以上生存したと報告している（MST 113日）²¹⁸。Takahashiは進行胃がんでDICを合併した22例中18例に骨転移がみられ，MF療法により17例がDICから改善したと報告している²¹⁹。さらに，RheeはDICを合併した胃がん21例中18例に骨転移がみられ，このうち14例で緩和的化学療法が行われ，MSTは99日であったのに対し，best supportive careの7例のMSTは16日であったと報告している（ $p<0.001$ ）²²⁰。また，前立腺がんや乳がんといったホルモン依存性がんに発症した骨髄がん症の治療として内分泌療法が奏効したという症例報告が散見される^{221~225}。

本症では骨吸収亢進が，その発症機転としてかかわっていることが予測されるため，骨修飾薬（bone modifying agents：BMA）が本症に対しても有効である可能性がある。これまでのところ本症の治療にBMAを使用したのは化学療法との併用であるが^{223, 226~229}，前立腺がんを発症した骨髄がん症において，BMAのみの治療で自覚症状の改善，前立腺特異抗原（prostate specific antigen：PSA）の低下および造血機能の改善に至った1例が報告されている²³⁰。

以上より，骨髄がん症の治療としては化学療法，内分泌療法およびBMAが有効である可能性があるものの，今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

骨髄がん症の治療としては，DICなどの血液学的異常に対する治療はもちろん，これに加えて原がん腫に対する治療（化学療法，内分泌療法など）および骨転移（骨髄浸潤）に対する治療（BMA）が血液学的異常の是正にもつながる可能性があり，これら薬剤の有効性について科学的根拠はないものの，本症治療の選択肢となりうる。

推奨度の判定（推奨度を強くする要因）

- | | |
|--|----|
| ■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い
症例報告のみである。 | No |
| ■ 利益と害・負担のバランスが確実（コストは含まず） | No |
| ■ 患者の価値観や好み ¹ の確実さ，あるいは一致 | No |
| ■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実 | No |

Clinical Question 18

骨修飾薬(BMA)において注意すべき有害事象は何か？

回答

顎骨壊死(ONJ)は、頻度は少ないが重篤な有害事象である。また、腎機能障害、低カルシウム血症、骨痛と急性期反応(インフルエンザ様症状)にも注意を要する。

解説

1. 顎骨壊死(ONJ)

顎骨壊死(osteonecrosis of the jaw : ONJ)は、頻度は少ないが骨修飾薬(bone modifying agents : BMA)の使用に伴い発生する重篤な有害事象である。BMA投与に伴うONJは、「現在、または過去にBMAの治療歴があり、顎骨への放射線治療歴や明らかな転移性病変がなく、口腔・顎・顔面領域に口腔内もしくは口腔外から骨に瘻孔を生ずるか、骨露出が8週間以上持続する状態」と定義される^{註)}。

骨転移に対する注射用ビスフォスフォネート投与患者のONJの発症率は、1%から10%の間にあり、ビスフォスフォネートの種類、総投与量、投与期間、歯科病歴に依存している²³¹⁾。窒素を含有する注射用ビスフォスフォネートであるゾレドロン酸で発生頻度が高い²³²⁾。また、ONJは抗RANKL(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)抗体デノスマブ投与患者にも認められ、ゾレドロン酸と同頻度で発生するとの報告がある¹⁸¹⁾。各種のがん患者を含む研究では、注射用ビスフォスフォネートの投与期間が長いほどONJのリスクは増加し、4~12ヵ月では1.5%であるが、27~48ヵ月では7.7%とされている²³¹⁾。

適切な口腔衛生管理をすることは、BMA治療時のONJの発症リスクを低下させるとの報告があり^{233, 234)}、すべての患者でBMA投与開始前の歯科検診と予防的歯科処置を受けることが推奨されている¹⁸⁶⁾。抜歯、歯性感染と義歯使用はBMA治療時のONJのリスク因子とされる²³⁵⁾。実際、ONJの多くは患者が侵襲的な歯科治療を受けた場合に発生している^{236~238)}。抜歯のような顎骨への侵襲的な歯科処置はBMA治療を開始する前に行われるべきであり、抜歯後のBMA投与の開始時期は創部の治癒を待つために14日から21日程度遅らせることが推奨されている²³⁹⁾。

^{註)} 2014年改定の米国口腔外科学会の提言書では、ビスフォスフォネートと抗RANKL抗体(RANKL阻害薬)、そして血管新生阻害薬によって引き起こされる顎骨壊死をまとめてMRONJ(medication-related osteonecrosis of the jaw)としている。

2. 腎機能障害(表1)

ゾレドロン酸の腎機能障害の発症頻度は、評価項目[血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate : eGFR)]あるいは投与期間によって左右されるが、全グレードにおいて4.9~44.5%^{57, 169, 170, 181, 200, 240~243)}である。しかし、多くがグレード1および2の軽症例が多く、グレード3以上の比率は、0.4~6.1%^{57, 169, 181, 244)}と少なく、可逆的かつ一過性であると考えられている²⁴³⁾。

ゾレドロン酸による腎機能障害のリスク因子としては、年齢(65歳以上)、非ステロイド性抗炎症薬やシスプラチンの併用、糖尿病の併発や多発性骨髄腫において頻度が高い。そして、これらリスク因子に加え、投与回数に応じて腎機能障害の発症頻度は増加し、2年以上の長期使用で頻度が高くなる²⁴³⁾。腎機能が悪化するまでの中央値は、4.7~5.4ヵ月である^{244, 245)}。

ゾレドロン酸およびデノスマブとも、クレアチニンクリアランスが低い場合(60 mL/分未満)に急性腎不全の発症頻度が増加することが報告されている^{170, 181)}。ゾレドロン酸は、静脈内投与したとき、ほとんど代謝を受けずに腎排泄される。したがって、腎機能が低下している場合に排出の速度の低下が生じるため、これに応じた減量が推奨されている。腎機能障害があっても適正に減量された場合、その後の急性腎障害のリスクは、

表1 ゾレドロン酸、デノスマブの使用法および有害事象

薬剤	効能または効果	投与方法 (重大な副作用)	有害事象	備考
ゾレドロン酸	(適用1) 悪性腫瘍による高カルシウム血症 ^{注1} (適用2) 多発性骨髄腫および固形がん骨転移による骨病変	ゾレドロン酸4mgを生理食塩液またはブドウ糖注射液(5%)100mLに希釈し、15分以上かけて点滴静注する ^{注2} 投与間隔 (適用1) 1週間以上空けて (適用2) 3~4週以上空けて	発熱、骨痛、関節痛、嘔気、倦怠感 (重大) 顎骨壊死・顎骨骨髄炎、低カルシウム血症、腎不全、間質性肺炎、大腿骨骨折	注1: 血清補正カルシウム値12mg/dL以上に使用する。それ未満の場合は、補液による治療が効果不十分の場合に使用する。 注2: 腎機能の低下に応じて投与量を調節する。クレアチニンクリアランス(mL/分): >60, 50~60, 40~49, 30~39; 4.0 mg, 3.5 mg, 3.3 mg, 3.0 mg
デノスマブ	多発性骨髄腫および固形がん骨転移による骨病変	デノスマブ120mgを4週間に1回、皮下投与 ^{注3}	倦怠感、関節痛、嘔気 (重大) 顎骨壊死・顎骨骨髄炎、低カルシウム血症、大腿骨骨折	注3: 重篤な低カルシウム血症の発現を予防するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日カルシウムとして500mgおよび天然型ビタミンDとして400IUの投与を併用する。

腎機能が正常な場合と比較して同等である²⁴⁵。また、投与方法が50mLの輸液にて5分で投与した場合、急性腎障害の頻度が高いことも報告されており、100mL以上の輸液にて15分以上の点滴が適切である^{57, 168, 169}。

デノスマブによる腎機能障害の発症は、全グレードで3.3~14.7%、グレード3以上の重篤なものは0.4%と少ない^{170, 181, 200}。

3. 低カルシウム血症

ゾレドロン酸における低カルシウム血症の頻度は、全グレードで3.3~9.0%と報告されている^{170, 181, 200, 211, 242, 244}。多くは無症状であり、臨床症状(テタニー: 手指や口唇、舌のしびれ、動悸、筋痙攣)を伴うものやグレード3以上の頻度は1.0~4.7%である^{170, 200, 211, 244}。一方、デノスマブでは全グレードで1.7~10.8%と報告されている^{170, 181, 200, 211, 246}。そのうち、グレード3以上の頻度は1.3~5.1%である^{170, 181, 200}。ゾレドロン酸とデノスマブの低カルシウム血症の発症頻度は、2剤を直接比較した4報告において、いずれもデノスマブで発症頻度が高い^{170, 181, 200, 211}。これらの報告の多くで、ビタミンDおよび経口カルシウム剤の使用が推奨されていた。いずれのBMAも、ビタミンDおよび経口カルシウム剤の補充を受けない場合、低カルシウム血症の発症率は5~6倍に増加することが示されている^{170, 181, 200}。デノスマブについては、ビタミンD(天然型として400IU)および経口カルシウム剤(500mg)あるいは、これらの合剤(デノタス[®] チュアブル配合錠)の使用が必要であり、ゾレドロン酸についても必要に応じた補充が望まれる。なお、腎機能障害がある場合、ビタミンDの活性化が障害されているため、活性化型ビタミンDの使用が望ましい。低カルシウム血症のリスク因子は、投与前の値が低いことや腎機能障害などである^{247, 248}。投与から10日以内に発現しており、投与早期における補正血清カルシウム濃度のモニタリングや自覚症状を認めた場合の速やかな申告を指導する必要がある。

BMAは長期継続が可能であるが、比較的歴史の長いビスフォスフォネート製剤についても、2年以上の安全性に関する情報は少ない。デノスマブについての情報はいまだ乏しい。新規抗がん薬による予後の改善などから、BMAによる治療も長期化する可能性がある。有害事象を回避するには、腎機能および血清カルシウム値を定期的にモニターすることが重要である。

4. その他

その他の有害事象としては、投与3日以内に生じる急性期反応(インフルエンザ様症状、発熱、骨痛、関節痛など)がある。発症頻度は、ゾレドロン酸において17.7~22.0%、デノスマブにおいて8.4~10.4%である^{181, 200, 242}。しかし、症状は一過性で、非ステロイド性抗炎症薬などで対処可能である。

また、非常にまれであるが重大な副作用として非定型大腿骨骨折がある。比較的低用量のビスフォスフォネートを長期に使用する骨粗鬆症患者について、1万人あたり年2.3人、ゾレドロン酸については、相対危険度(relative risk: RR) 1.50 [95%信頼区間(confidence interval: CI) 0.25~9.00]などと報告されている²⁴⁹。がん患者については、症例報告が散見されるに過ぎず、発症頻度は不明である。しかし、骨粗鬆症より高用量が使用されることや長期生存例の使用も考えられることから注意を要する。骨折の部位としては骨転移以外の大腿骨転子下および近位大腿骨骨幹部で、完全骨折が起こる数週間から数カ月前に大腿部や鼠径部などに前駆痛が認められ、これらの観察を行うことが望まれる²⁵⁰。

Clinical Question 19

骨転移の治療に外照射と骨修飾薬(BMA)の併用は有効か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
外照射とビスフォスフォネート製剤の併用は有効である。	弱い	93.1%	C

解説

Cochrane Library ではメタ解析はなく 19 論文、PubMed では 128 論文が該当し、医中誌では 96 論文が該当した。これらの内容を吟味しながら、適宜ハンドサーチを加えた。その結果、骨転移に対して外照射と骨修飾薬 (bone modifying agents : BMA) の併用が有効であるという明確なエビデンスは得られなかった。したがって、この両者に関して、強く併用を推奨するような状況にはない。現時点では、デノスマブと外照射の併用のエビデンスは得られていないため、これを推奨しない。

複数のケースコントロール試験などの後方視的試験の結果から、外照射とビスフォスフォネート製剤の併用は有用である可能性が示唆されている^{251~255}。両者の併用により重篤な副作用の発生も指摘されておらず、外照射、ビスフォスフォネート製剤ともに国内では広く使用されており、同時併用することが可能である。特に有症状の骨転移患者にとって、これらの併用を行うことによる利益が一般的な有害事象を上回る可能性が高いことから、外照射とビスフォスフォネート製剤を併用することを提案する。

実際、米国がん学会からの乳がん骨転移に対する治療ガイドラインにおいても、エビデンスはないものの、有症状の骨転移に対しては、外照射と併用して適切な鎮痛薬の投与とともに、ビスフォスフォネート製剤の使用が推奨されている^{186, 256}。しかしながら、照射野によっては、両者の併用による顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw : ONJ) などの重篤な合併症が報告されていることから²⁵⁷、顎骨などが照射野に含まれる場合や炎症をきたしている骨への照射などに関して安全性が担保されているとはいえない。外照射との併用に関して、適応の十分な検討と最新の知見の確認が必要であると思われる。

重大な結果全般に関する全体的なエビデンスの質

大規模なランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) はなく、ケースコントロール試験など後方視的解析にとどまる。

推奨度の判定 (推奨度を強くする要因)

BMA と外照射の併用が有害事象の増悪や効果を減弱させることは考えにくい。基礎的な知見としては効果の増強がみられるが、実際の有用性に関するデータに乏しい。

- | | |
|-----------------------------|-----|
| ■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い | No |
| ■ 利益と害・負担のバランスが確実 (コストは含まず) | Yes |
| ■ 患者の価値観や好み の 確実さ、あるいは一致 | Yes |
| ■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実 | No |
- BMA の投与期間、至適投与量などに関する情報が無い。

Clinical Question 20

骨転移治療のモニタリングに骨代謝マーカーは有用か？

回答

日常診療で使用するべきエビデンスはない。

解説

骨修飾薬 (bone modifying agents : BMA) による治療において、骨代謝マーカーによるモニタリングの有用性が検討されている。ゾレドロン酸のランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT)^{56, 57, 168, 199, 258)} では、骨関連事象 (skeletal related event : SRE), SRE 発生までの時間、病状の進行/増悪、死亡などの転帰との関連性が後方視的に検討された。Brown らは、前立腺がん、および肺がんなどに対して、尿中 I 型コラーゲン架橋 N テロペプチド (type I collagen cross-linked N-telopeptide : NTx), 骨型アルカリフォスファターゼ (bone specific alkaline phosphatase : BAP) が治療中に高値を示す場合、転帰が不良となることを示した (用語集参照)²⁵⁹⁾。また、Coleman らは、前立腺がん、肺がんなどの固形がん、乳がん、および多発性骨髄腫に対して実施された 3 つの第 III 相試験において転帰と尿中 NTx や BAP との関連を検討した。その結果、尿中 NTx 値が高い場合は低い場合と比較して 4~6 倍 (中程度増加の場合では 2~4 倍) の SRE や病状進行のリスク増加が示され、骨代謝マーカーの予後予測因子としての有用性を示唆した。しかし、骨代謝マーカーの減少が治療効果の直接的な予測因子であることは検証されていない²⁶⁰⁾。

ベースラインの骨代謝マーカーの低下や正常値からの上昇と転帰との関連が後方視的に検討された。Lipton らは、ゾレドロン酸の第 III 相試験の乳がんサブグループにおいて、尿中 NTx のベースライン値が正常化すると死亡や SRE 発生などのリスクが低下することを示した²⁶¹⁾。その他のがん腫 (乳がん、前立腺がん、非小細胞肺癌/他の固形がん) における検討でも、尿中 NTx の正常化例では非正常化例と比較して長い生存期間が得られ [相対危険度 (relative risk : RR) 0.52, 95% 信頼区間 (confidence interval : CI) 0.22~0.83, $p < 0.0116$], その他の臨床的な転帰も良好であった²⁶²⁾。一方で骨代謝マーカーの上昇については、90% 以上の患者において SRE 発現や死亡などが値の上昇に先行し、値の上昇が先行したのは、乳がんでは 5.6%, 前立腺がんでは 5.9% であり、その他固形がんでも同様の傾向であった。ベースラインの値が正常範囲の場合には、骨代謝マーカーは有用でないことが示された²⁶³⁾。一方、小規模な後方向視的検討で、I 型コラーゲン C 末端テロペプチド (carboxyterminal telopeptide of type I collagen : ICTP), I 型コラーゲン N プロペプチド (procollagen type I N-terminal propeptide : PINP), BAP, I 型コラーゲン架橋 C テロペプチド (type I collagen cross-linked C-terminal telopeptide : CTx) (用語集参照) などの骨代謝マーカーの臨床的有用性が検討されており、ベースライン値や数値の変動が転帰に関連するという報告が散見される^{264~267)}。

しかし、これまでの研究報告からは骨代謝マーカーの減少が臨床的な転帰の改善の指標となる可能性は示されるものの、前方視的な臨床試験による検証が行われておらず、BMA の治療モニタリングにおける骨代謝マーカーの臨床的有用性は確立されていない。したがって、日常診療においては骨転移治療のモニタリングに骨代謝マーカーを用いることは推奨されない。米国臨床腫瘍学会 (The American Society of Clinical Oncology : ASCO) が発行している BMA に関するガイドラインでも臨床試験以外の日常診療においては BMA 治療において骨代謝マーカーによる治療選択やモニタリングを実施することは勧められないとしている¹⁸⁶⁾。

Clinical Question 21

画像による骨転移の治療効果の判定で有効な方法は何か？

回答

CT や MRI などによって、測定可能な軟部組織成分を含む溶骨性骨病変や混合性骨病変を同定できる場合は治療効果判定が試みられている。

解説

1970年代には骨単純X線と骨シンチグラフィーを用いた骨転移治療効果判定規準が²⁶⁸⁻²⁷⁰⁾、辺縁明瞭で大きさの計測に適した病変(測定可能病変)が描出されることは少なく、客観性、再現性に乏しかった。その後、画像診断法の進歩は著しく、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ガイドライン改訂 1.1 版(2009年)では、①骨単純X線、骨シンチグラフィー、fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) は、骨転移病変の治療効果判定に適切ではない、②横断画像が得られる computed tomography (CT) や magnetic resonance imaging (MRI) では、軟部組織成分を含む溶骨性骨病変や溶骨性造骨性混合骨病変を同定できることがあり、これらの骨転移病変は治療効果判定に適している、③造骨性骨病変に対する治療効果を適切に判定する画像診断法はない、としている²⁷¹⁾。

米国の前立腺がんワーキング・グループ 2 (Prostate Cancer Working Group 2) は、前立腺がん患者における骨シンチグラフィーによる progressive disease (PD) の規準を定義した。治療初期の flare-up 現象を避けるため、最初の評価は 12 週目以降に行うこと。その時点で 2 つの新病変が出現し PD が疑われたときは、6 週間以上あけて骨シンチグラフィーの再検査を行い、進行が確認されれば PD と判定するもので²⁷²⁾、日本泌尿器学会・日本病理学会・日本医学放射線学会でも採用されている²⁷³⁾。しかし、この規準は個々の患者で現在行っている治療が骨転移に有効かどうかを判定するものではなく、さらに骨シンチグラフィーによる治療効果判定は、造骨性骨転移における新規病変の出現に限り評価するものであることに留意すべきである。骨シンチグラフィーを定量的に評価する試みもある。bone scan index (BSI) は、骨シンチグラフィーにおける高度集積部位の大きさ、部位、セグメント内での個数、集積部位でのカウント分布などから骨転移の可能性の高い部位を自動的に検出し、全身骨量に対する割合 (%) として定量的に表現するものである。去勢抵抗性の転移性前立腺がん 88 例を対象とした BSI および前立腺特異抗原 (prostate specific antigen : PSA) と予後の後方視的研究では、治療前後の BSI の変化率は PSA の変化率よりも、予後との良好な関連を認めた²⁷⁴⁾。現在、この結果を検証する大規模な前方視的研究が進行中である。

通常 CT (conventional CT) は、溶骨性骨病変や溶骨性造骨性混合骨病変の治療効果判定に用いる検査法として RECIST ガイドライン改訂 1.1 版で推奨されている²⁷¹⁾。perfusion CT は、血管新生阻害薬の治療効果判定に試されているが、骨病変の評価に使われた報告はない²⁷⁵⁾。

通常 MRI (conventional MRI) は、溶骨性骨病変や溶骨性造骨性混合骨病変の治療効果判定に用いる検査法として RECIST ガイドライン改訂 1.1 版で推奨されている²⁷¹⁾。拡散強調 MRI は、組織内の水分子の拡散状態を画像化した検査法で、拡散の程度を見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient : ADC) で定量化することもできる。細胞密度が高い悪性腫瘍組織は水分子が拡散できる空間が狭くなって拡散運動が低下する (ADC 減少) が、治療によってがん細胞が死滅すると拡散運動は改善する (ADC 増加)。がん治療による原発巣または転移巣の腫瘍縮小効果と ADC は相関することが、多くのがん腫において示された²⁷⁶⁾。さらに骨病変の治療効果の指標として、ADC の値が閾値よりも大きくなった場合に抗腫瘍効果ありとする案が提出されている²⁷⁷⁾。しかし、治療前後における骨病変の ADC 変化は個人差が大きく、効果判定の指標として適当でないという報告もある²⁷⁸⁾。

ダイナミック造影 MRI (dynamic contrast-enhanced MRI : DCE-MRI) は局所の血流や血管透過性を非侵襲的にモニターできるため、腫瘍の治療効果判定に使用されている。乳がんの骨転移モデルにおける DCE-MRI による治療効果判定を試みた検討では、治療反応良好群は病変部の増強効果が著しく減弱し、ピーク値の遅延をきたす²⁷⁹⁾。しかし、ヒトを対象にした検討結果はまだ知られていない。

FDG-PET は、FDG が腫瘍細胞の代謝を反映して集積することを利用した画像診断法である。RECIST ガイドライン改訂 1.1 版では、FDG-PET は骨転移病変の治療効果判定に適切ではないとしている。一方、積極的に FDG-PET を治療効果判定に導入しようとする動きもある²⁸⁰⁾。FDG-PET 撮像方法の標準化、効果判定基準の妥当性と再現性の確認など、実地診療で使われる前に解決すべき課題が残されており、現在臨床研究が進行中である。

patient-reported outcomes (PRO) とは、医療者などによる修正または解釈を介さない、患者から直接得られた患者の健康状態に関する報告に基づく測定のことをいう。PRO 尺度は、患者の報告を定量化し、科学的に評価するために信頼性、妥当性、応答性、実施可能性などの測定特性が確立した尺度を用いなければならない²⁸¹⁾。従来、新薬の評価のためには客観性の高い尺度を用いることが重要であるとされたが、近年は患者の真の利益を反映している PRO を評価する動きが出てきている²⁸²⁾。近年、骨転移による痛みを McGill-Melzack present pain intensity (PPI) scale や brief pain inventory (BPI) scale²⁸³⁾ を用いて PRO として測定し、新規治療薬の臨床試験の評価規準として採用する試みがなされている^{198, 284~286)}。また、緩和的放射線療法の臨床試験の評価規準として、痛み軽減の程度と麻薬使用量の程度が提案されている²⁸⁷⁾。

Clinical Question 22

骨転移の痛みの緩和に非オピオイド鎮痛薬は有効か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
非オピオイド鎮痛薬の投与は有効である。	強い	100%	C

解説

「WHO 方式がん疼痛治療法」においては、骨転移痛に限らず軽度の痛みに対して非オピオイド鎮痛薬の投与が推奨されている。骨転移痛に限定した非オピオイド鎮痛薬の効果を検証した大規模なランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) はないが、いくつかの小さな比較試験や観察研究が散見される^{288,289)}。

Joishy ら²⁹⁰⁾ は骨転移による体性痛を有し、モルヒネ持続静注を受けているがん患者 8 例に対して、ketorolac (日本未承認) 静注 20 mg を 6 時間毎に定時投与することにより、7 例においてモルヒネを減量させ、かつモルヒネによる消化管機能障害を改善することができたと報告している。また、フェンタニル持続投与下の難治性骨転移痛に対して、ketorolac 120 mg を持続投与することにより鎮痛効果が得られたという症例報告もある²⁹¹⁾。日本においてもロキソプロフェンが骨転移痛に有効であったという症例報告がある²⁹²⁾。また、後明²⁹³⁾ のケーススタディにおいては、骨転移痛を有する 8 例のうち 6 例においてアセトアミノフェンの鎮痛効果が認められたとされている。

がん性疼痛に対する系統的レビュー²⁹⁴⁾ では非ステロイド性消炎鎮痛薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) が特別に有効ではないとするもの、また、別のレビュー^{288,289)} では、効果および安全性に関して NSAIDs 間に優劣はなく、オピオイドとの併用効果については賛否両論で、いずれも小規模な研究なため結論づけられないとしている。一方、骨転移痛に限定したレビュー²⁹⁵⁾ では、アセトアミノフェン、NSAIDs、ステロイドはいずれも痛み治療に有用であるとしている。ステロイドは鎮痛薬ではないが、放射線治療に伴う一過性の骨転移痛の増悪 (pain flare) に対する鎮痛補助薬としての効果に関する観察研究がある。Chow ら²⁹⁶⁾ は単回照射 (8 Gy) を受ける有痛性骨転移 33 例に対する、デキサメサゾン 8 mg の経口投与に関する前方視的観察研究において、治療後 2 日以内の pain flare の発生は 3% の少数であったと報告している。さらに本研究に関して Hird ら²⁹⁷⁾ が第 II 相試験を実施し、放射線治療終了後 10 日目までの pain flare は 41 例中 9 例 (22%, 治療後 1~5 日目に 7 例, 6~10 日目に 2 例) で発生したと報告している。

以上より、本ガイドラインにおいては、これらの知見と専門家の意見として、本 CQ に対するエビデンスは十分確立されていないが、骨転移による痛みに対する非オピオイド鎮痛薬として NSAIDs およびアセトアミノフェンの投与を推奨する。しかし、これらの薬剤による有害事象 (肝障害, 腎障害, 胃腸障害, 心血管系への毒性) について、特に長期投与を行う場合は十分な観察が必要である。

推奨度の判定 (推奨度を強くする要因)

■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い	No
■ 利益と害・負担のバランスが確実 (コストは含まず)	Yes
■ 患者の価値観や好みの確実さ、あるいは一致	Yes
■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実	Yes

Clinical Question 23

骨転移の痛みの緩和にオピオイド鎮痛薬は有効か

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
オピオイド鎮痛薬による治療は有効である。	強い	96.6%	C

解説

過去 10 年間に検索し、質の高い研究が乏しかったため、さらに 1995 年まで検索範囲を広げたところ、本 CQ に関して、2 つのランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) が見つかった。非オピオイドの投与でも中等度～強度の骨転移痛のあるがん患者 460 例を対象とした RCT では²⁹⁸⁾、フェンタニル貼付剤 (25 μg /時) 投与群とコデイン・アセトアミノフェン合剤 (日本未発売, 120 mg/日) 投与群において brief pain inventory (BPI) を用いた鎮痛効果の評価を行った。その結果、評価可能であった 422 例において、両群で十分な疼痛緩和が得られたが、フェンタニル貼付剤群において、より有意な鎮痛効果を認めた。副作用として便秘、睡眠障害、悪心を認めたが、いずれも制御可能であった。また、すでにモルヒネ徐放製剤またはフェンタニル貼付剤を処方されているが、numeric rating score (NRS) 4 以上の骨転移痛のある患者 246 例を対象とした、プラセボまたはオキシコドン・アセトアミノフェン合剤 (日本未発売) の RCT²⁹⁹⁾ では、pain intensity difference (PID) はプラセボ (0.3) に対して、オキシコドン・アセトアミノフェンでは 1.5 と有意な鎮痛効果が得られた。痛み治療に対する患者満足度もオキシコドン・アセトアミノフェン群で有意に高かった。このほか、骨転移痛を含むがんの痛みに対する WHO 方式がん疼痛治療法の有用性を示した複数の観察研究がある^{300, 301)}。以上より、骨転移の疼痛緩和にオピオイド鎮痛薬が有効であることが示唆される。

また、骨転移痛には、安静時の持続痛と突出痛 (体動時痛, 予測できない突発痛) があり、治療方針が異なる可能性が示唆されている。骨転移による突出痛に関する前後比較試験では³⁰²⁾、骨転移に関連した体動時痛のある患者 25 例を対象とした。モルヒネ持続静注により安静時痛を消失 (NRS 4 以下と定義) させたあと、体動時痛の消失を目標とした定時処方の経口モルヒネの増量を行った。体動時痛の消失のための定時処方の経口モルヒネの増量は悪心・嘔吐などの副作用のため不可能であったと報告されている。このように、安静時痛が緩和されている状況でのオピオイドの定期投与量の増量は、過量投与による副作用を増強させる恐れがある。骨転移痛を含む突出痛に対するレスキュー薬の有用性を示した系統的レビューでは³⁰³⁾、レスキュー薬の投与量は定期投与量から一律に求めるのではなく、個々の患者に合わせた調整が必要であるとしている。

本ガイドラインでは、これらの知見と専門家の合意から、安静時の持続痛にはオピオイドの定期投与量を増量すること、さらに持続痛がなく突出痛 (体動時痛, 発作痛) のみの場合には、レスキュー薬を投与し、眠気などの副作用が出現しない範囲でオピオイドおよびレスキュー薬の増量を検討することを推奨する。また、オピオイド増量時には十分な観察を行う。

骨転移痛のあるがん患者 98 例を対象に、痛みを評価した結果、17% の患者において神経障害性疼痛がみられた³⁰⁴⁾。また、神経障害性疼痛を有する患者は、そうでない患者と比較し、有意に痛みが強かった。一般に神経障害性疼痛は、オピオイドだけでは十分な鎮痛が得られない場合がある。副作用が許容できる範囲で、オピオイドを増量しても神経障害性疼痛の鎮痛が得られない場合には、他の治療法 (鎮痛補助薬など) を検討する。

推奨度の判定（推奨度を強くする要因）

■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い オピオイドに関する複数の RCT があるが、日本未発売のものも含まれている（非直接性）.	No
■ 利益と害・負担のバランスが確実（コストは含まず）	Yes
■ 患者の価値観や好みの確実さ、あるいは一致 オピオイドによる有害事象は少ない.	Yes
■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実	Yes

Clinical Question 24

骨転移の痛みの緩和にストロンチウム-89 などの内照射は有効か？

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
他の治療で痛みの緩和が得られない場合に有効である。	弱い	100%	B

解説

骨転移性疼痛緩和に対するストロンチウム-89 (Sr-89) を含む放射性医薬品に関する論文は、ほとんどがイベント数の少ない症例数における研究である。メタ解析では短中期(1~6ヵ月)の痛み緩和に利益があるとされ³⁰⁵⁾、約2/3の患者で痛み緩和が期待でき、完全な除痛は20~30%で得られる^{306,307)}。また、Sr-89投与により鎮痛薬使用量の低下や生活の質(quality of life: QOL)の改善が得られた³⁰⁵⁾。日本ではSr-89のみが承認されているが、海外では、サマリウム-153 (Sm-153)、レニウム-186 (Re-186)なども用いられている^{305~307)}。がん腫別に評価すると、前立腺がんにおいて有効性が高い^{305~307)}。前立腺がん骨転移は造骨性転移を呈するため、カルシウム類似体であるSr-89の集積性が高いためとされる。乳がんについては、前立腺がんと同程度に有効であるとする³⁰⁶⁾一方で、有効性が十分に証明されないという報告もある³⁰⁸⁾。多くの報告で、がん腫による差異を示さないため、その他のがん腫の骨転移に対して本剤の使用を妨げるものではなく、添付文書に適応は「固形がん患者における骨シンチグラフィーで陽性像を呈する骨転移部位」と記載されている。

外照射とSr-89の効果は同程度であるとする報告が多い³⁰⁶⁾。一方、悪心・嘔吐発現頻度はSr-89のほうが低いとする報告が多い。外照射とSr-89の併用に関しては、併用が有効であるという報告とSr-89による上乗せ効果はないとする報告が混在し、結論は明らかではない^{305,306)}。

Sr-89と骨修飾薬(bone modifying agents: BMA)との併用は、前立腺がんにおけるゾレドロン酸との併用でSr-89単剤の使用よりも痛みの緩和に有効であったと報告されている³⁰⁹⁾。非小細胞肺癌の無症候性骨転移患者に対するランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)では、Sr-89とゾレドロン酸の併用により骨関連事象(skeletal related event: SRE)の発現と全生存期間(overall survival: OS)の改善効果が示された³¹⁰⁾。デノスマブとの併用効果に関するRCTの報告はない。

化学療法との併用に関する情報も少ないが、前立腺がんにおけるドキシソルビシンとの併用研究では、Sr-89の1回投与は化学療法の施行に影響を与えず、OSに改善が得られたと報告されている³¹¹⁾。また、前立腺がんにおける低投与量シスプラチンとの併用のRCTでは、併用群はSr-89単独群に比べ、痛み緩和、痛み無再発生存期間、新たな痛みのない生存期間に併用効果が報告された³¹²⁾。また、痛み緩和を得るためには早期の使用が望ましいとされているが、Sr-89を用いるタイミングに関する検討で、高いエビデンスはない^{313~315)}。

ホルモン療法との併用に関する比較試験はなく、併用の有効性については不明である。

Sr-89による抗腫瘍効果が観察されることもあるが、これらは付随的な効果で、抗腫瘍効果を期待して行うものではない。国内施設からも前立腺がんにおいて前立腺特異抗原(prostate specific antigen: PSA)の減少や生命予後が改善されたとする報告があり、さらなる検証が必要である³¹⁶⁾。Sr-89は、3ヵ月の間隔で繰り返し投与が可能である。痛み緩和効果は反復投与で低減する傾向にあるが³¹⁵⁾、初回投与で有効な場合には反復投与を考慮する。有害事象としては、骨髄毒性が主で、血小板減少が15~50%に生ずるが、多くの場合グレード2以下である^{305~307)}。白血球減少は血小板減少に比べ頻度は低い。化学療法との併用では、骨髄毒性に注意が必要である。播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation: DIC)や急激な血小板減少の進行例にはSr-89の投与は避けるべきである。

前立腺がん骨転移に対する治療薬として、2013年5月に米国で新たにラジウム-223 (Ra-223)が承認された。

Sr-89 がβ線放出核種で痛み緩和を目的とするのに対し、Ra-223 では、α線の大きな生物学的効果比による抗腫瘍効果が期待されている。大規模 RCT により、OS、SRE 発現までの時間に有意な延長が示された³¹⁷⁾。また、有害事象の発現はプラセボ群と比べても高くなく、日本での承認が期待される。

重大な結果全般に関する全体的なエビデンスの質

大規模臨床試験がない。RCT が複数あるものの、症例数が少なくエビデンスの質は高くない。Sr-89 とプラセボを純粹に比較した情報も少ない。また、メタ解析では Sr-89 以外の放射性医薬品も併せて評価されている。

推奨度の判定（推奨度を強くする要因）

■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い	No
■ 利益と害・負担のバランスが確実（コストは含まず） 痛み緩和効果発現が有害事象発現を上回り、有害事象も多くの場合には軽微である。	Yes
■ 患者の価値観や好みは確実さ、あるいは一致 1 回静注で済むため通院の負担も軽い。	Yes
■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実 薬価は高いが効果の発現が確実で、患者個人の総医療費を低減できる可能性がある。	Yes

Clinical Question 25

骨転移のある患者にリハビリテーションは有効か？

(リハビリテーションは理学療法, 作業療法, 心理社会的介入, ならびに教育的方法を指す)

推奨	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
ADL と QOL の向上, 廃用症候群の予防の点で有効である.	弱い	96.6%	C

解説

放射線療法, 外科的治療, 骨修飾薬 (bone modifying agents : BMA) による薬物療法と併用, あるいは, その後にリハビリテーションを行うと, 痛み, 日常活動度 (activities of daily living : ADL), 生活の質 (quality of life : QOL) などの改善, 機能の退化予防, さらに生存期間の延長などが報告されている. Jane らは安静時痛の緩和について, マッサージ効果に関する効果を報告している³¹⁸. Ruff らは, 少数例 ($n=42$) の解析であるが, 症状のある脊椎転移に, 治療に加えて移動, 排便/排尿ケア, 呼吸訓練, および栄養摂取などのトレーニングとスキンケアを行ったリハビリテーション施行群と未施行群のランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を行い, リハビリテーション施行群で有意な痛みスコアの改善 ($p<0.001$), 鎮痛薬の使用量の減少 ($p<0.001$), うつ状態の改善 (Beck depression inventory スコアや satisfaction with life scale スコアの改善, $p<0.001$) を報告している³¹⁹. また, 後方視的な解析であるが, Tang らは転移性脊髄腫瘍の患者にリハビリテーションを行うと functional independence measure (FIM) スコアが有意に改善し, 機能回復がみられただけでなく, FIM スコアの改善の良好な群で有意な生存期間の延長が得られたと報告している ($p<0.02$)³²⁰. 体動時痛に関するリハビリテーション的介入としては, 緩慢な動作速度, 回旋動作の回避, 加重の分散などの指導やトレーニング, 装具・自助具の活用, 各種の環境設定などがある.

リハビリテーション中の骨折リスクについては, 長管骨の病的骨折のリスクは小さく (1/96), リハビリテーションによって得られる利益のほうが大きいという後方視的研究がある³²¹.

骨転移を有する前立腺がん患者に3ヵ月間のリハビリテーションプログラムを行った場合の効果と安全性を検証する RCT (ACTRN12611001158954) が現在進行中である. 主要評価項目は Medical Outcomes Study Short-Form 36 (SF-36) 質問用紙の身体機能項目で目標症例数は各群 45 例ずつである³²². 2013 年に両群で 20 例集積した段階での結果が報告された. リハビリテーションプログラムは 83% の患者で施行でき, 特に有害事象は認められなかった. 筋力などの身体生理機能や身体活動性はリハビリテーションプログラムを行った群のほうが良好であった³²³.

骨関連事象 (skeletal related event : SRE) の発生リスクを回避するには安静臥床の継続であるが, この方法のみでは患者の ADL や QOL は低下の一途をたどり, さらには廃用症候群による褥瘡, 尿路結石, 腸閉塞, 深部静脈血栓, 沈下性肺炎などの発症による呼吸不全, あるいは敗血症などによる死亡のリスクを高める. そのため, SRE などのリスクに配慮しつつ, 骨転移患者の ADL および QOL の維持, 向上の観点からもリハビリテーションが検討されている.

重大な結果全般に関する全体的なエビデンスの質

十分なエビデンスがなく, Physiotherapy Evidence Database (PEDro), がんリハビリテーションの医学教科書なども参考にした.

推奨度の判定（推奨度を強くする要因）

- | | |
|--|----|
| ■ 結果全般に関する全体的なエビデンスの質が高い | No |
| ■ 利益と害・負担のバランスが確実（コストは含まず）
リハビリテーションには、SRE 増加のリスクと廃用症候群のリスク低減の二律背反性がある。 | No |
| ■ 患者の価値観や好みの確実さ、あるいは一致 | No |
| ■ 正味の利益がコストや資源に見合ったものかどうか確実
リハビリテーションの利益はいまだ不明確だが、介入コストは高くない。 | No |

Clinical Question 26

骨転移のある患者に対する看護介入にはどのようなものがあるか？

回答

患者教育(症状の認識や報告, 骨折リスクを低減させる安全対策, 副作用の予防とセルフマネジメントなどの教育)やマッサージ療法などがあげられる。

解説

1. 患者教育

a) 痛みのマネジメントに対する教育

骨転移を有する患者を対象とした痛みのマネジメントに対する患者教育は、欧米で開発され、効果が検証されている。PRO-SELF と称される心理教育は、週に1回、計6回のセッションからなり、第1週目に、痛みとマネジメントに関する患者の知識や態度が測定され、患者の学習ニーズに合わせてセッションが行われる。看護師は、患者の知識不足の領域を同定し、痛みおよび副作用マネジメントの説明文書を渡して、薬箱の扱い方や緩和されない痛みを医師に伝える方法などを教育する。第1、第3、第6週は、患者宅を訪問し、第2、第4、第5週は電話でフォローアップして、痛みを改善するために計画を変更する方法についてコーチングを行う。PRO-SELF に関するランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) の結果、通常ケア群と比べて心理教育群で、がん性疼痛のマネジメントに関する知識が向上^{324, 325)}し、痛みの強さが低下³²⁶⁾すると報告された。近年、このプログラムはノルウェーやドイツで自国用に編集、導入された(日本語版の報告はない)が、痛みのマネジメントの知識は向上しても、プログラム介入群とコントロール群とで効果に差がないという報告^{327, 328)}もあり、さらなる検証が必要である。さらに、教育的介入の効果に関するシステマティックレビューでは、患者教育によって痛みの強さは低下するが、患者の生活の質 (quality of life : QOL) の改善には結びついていないとする報告もある³²⁹⁾。

b) その他の患者教育

早期に骨転移の症状を認識して医療者に報告することや、骨折のリスクを減らすための安全対策に関する教育は患者の機能や QOL を維持するうえで重要である^{330~332)}。

また、患者が治療から最大限の利益を得られるよう、副作用対策は必須である。特に、顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw : ONJ) は、発症すると治療の継続困難となるだけでなく、患者の QOL にも多大な影響を及ぼすため、ONJ の発生リスクを低減するためのセルフマネジメントができるように教育する。具体的な教育内容としては、治療前の歯科治療や義歯調節などの必要性、治療中の口腔内衛生の必要性の教育と口腔ケアの奨励、および定期的な歯科検診の勧奨などがある。また、口腔内の異常の早期発見、モニタリング、早期報告の必要性について教育することなどもあげられる^{333~335)}。

2. その他の看護介入

骨転移を有する患者へのマッサージ療法における効果を示した台湾の研究が報告されている。この予備的研究では、4ヵ月間のマッサージ療法の訓練を受けた看護師が、骨転移部位に配慮したうえで実施した結果、有害事象は報告されず安全に実施できたと報告された³³⁶⁾。また、マッサージ効果の RCT においては、マッサージ群で痛みが減少し、マッサージ後のリラクゼーションが16~18時間継続したと報告されている³³⁷⁾。

用語集

BMA

BMA (bone modifying agents : BMA) とは、破骨細胞の働きを抑制するなど骨に対する修飾作用を有する薬剤を示す。これらには、ビスフォスフォネート製剤(日本において悪性腫瘍の骨病変に適用のある製剤として、パミドロン酸, ゴレドロン酸)および抗RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) 抗体(デノスマブ)がある。腫瘍細胞が骨に転移すると破骨細胞の活性化因子を放出し、破骨細胞の活性化が生じる。これに対して、ビスフォスフォネートは生理的に存在するピロリン酸のアナログで、破骨細胞に取り込まれ、そのアポトーシスを誘導する。一方、デノスマブは、破骨細胞の前駆細胞から破骨細胞への分化を誘導しているリガンド(RANKL)を阻害することにより、同様に破骨細胞の活性を抑制する。これら BMA では、骨関連事象 (skeletal related event : SRE) の抑制が期待できるが、顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw : ONJ) や低カルシウム血症、腎機能障害、初回投与時などに発熱などの副作用が知られる。

Cancer Board

がん患者に適切な治療を提供するために医療機関で開催される検討会。今日のがん治療では集学的な治療が必要とされることが少なくなく、手術、放射線療法、化学療法、緩和ケアなどの、それぞれの治療に携わる専門性の高い医師や画像診断医、病理医、薬剤師、看護師などの医療提供者が職種を越えて集まり、がん患者の状態や治療方針について討議する。Tumor Boardとも呼ばれる。Cancer Boardの定期的開催は地域がん診療連携拠点病院の指定要件である。

ONJ

ONJ (osteonecrosis of the jaw : 顎骨壊死) は、上顎や下顎もしくは両方の歯槽部に持続的な骨露出を認める病態を典型的な症状とする。その他の症状としては、痛み、顎の違和感やしびれ感、歯肉の腫脹や排膿、歯の動揺などがあるが、痛みを伴わず無症状のこともある。がん治療に関連する ONJ は、頭頸部領域の悪性腫瘍に対する放射線治療後の顎骨骨髄炎・骨壊死と BMA 投与に関連する ONJ の2つがよく知られている。BMA 関連の ONJ は、骨転移の治療に骨吸収抑制作用を持つビスフォスフォネート製剤を使用してから発症数が増加したため、BRONJ (bisphosphonate-related ONJ : ビスフォスフォネート関連顎骨壊死) と呼ばれていた。しかし、ビスフォスフォネート製剤とは異なる作用機序で骨吸収抑制作用を持つ抗 RANKL 抗体(デノスマブ)が新たに使用されるようになってからも同頻度で発症を認め、また血管新生阻害薬においても ONJ を認めたため、2014年改定の米国

口腔外科学会の提言では薬剤使用に関連する顎骨壊死を総称して、MRONJ (medication-related ONJ : 薬物関連顎骨壊死) としている。

PLO-SELF

Miaskowski らが2004年に提唱したがん性疼痛を緩和するための教育プログラム。がん性疼痛について教育を受けた看護師が第1週に患者を訪問し、冊子による鎮痛薬の説明、薬箱の薬剤の整理、日記を利用した痛みの評価法、痛みが緩和しないときの医師への連絡について直接指導する。

第2, 4, 5週目には電話で、第3, 6週目は訪問して痛みの状態を確認する。

RANKL

骨転移による骨吸収は、骨芽細胞と破骨細胞の間の RANKL-RANK シグナル系による破骨細胞の活性化によって生じる。

RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B-ligand) は、破骨細胞の分化と機能を調整する因子であり、がん細胞から分泌される骨吸収促進因子[parathyroid hormone-related protein-C (PTHrP) や interleukin (IL-11) など]の刺激により、骨芽細胞の細胞膜表面に発現する。一方で、破骨細胞前駆細胞には RANKL の受容体である RANK が発現している。RANKL が RANK と結合することで破骨細胞前駆細胞は分化・成熟し、破骨細胞の骨吸収活性が誘導される。デノスマブは、RANKL を標的としたヒト型モノクローナル抗体であり、RANKL とデノスマブが結合することで、受容体 RANK のシグナル伝達を遮断し、破骨細胞の活性化(分化・成熟・機能・生存)を抑制することで、骨吸収を阻害する効果を持つ。

RFA

RFA は radiofrequency ablation の略称であり、ラジオ波焼灼療法やラジオ波凝固療法と称される腫瘍病変への熱凝固療法 (heat ablation) のひとつである。

ラジオ波とは電磁波の一種で、電気工学的には無線通信に利用される電波 (10 kHz~100 GHz) を指すが、医療用には 300 kHz~6 MHz の高周波電流として電気メスなどにも利用されている。

RFA では、腫瘍病変部に専用の電極針を穿刺し、これに接続した高周波電流発生装置から 450~480 kHz の高周波電流を通電することによる誘電加熱で電極針先端の電極部周囲の組織に熱凝固(壊死)を生じさせる。

日本では、肝悪性腫瘍への治療のみに“手術”として2004年から保険承認されており、経皮的、開腹下または腹腔鏡下に行われる。経皮的 RFA は、超音波や

computed tomography (CT) といった画像装置を用いて、その画像の誘導下に、皮膚を通して電極針を標的病変に穿刺して行うインターベンショナルラジオロジー (interventional radiology : IVR) 治療である。

肺、腎、副腎などの肝以外の悪性腫瘍においても高い抗腫瘍効果が報告されており、有痛性骨転移に対しても痛み緩和効果が期待されている。

SRE

痛み、病的骨折、脊髄圧迫、高カルシウム血症は、骨転移に伴う症状として代表的なものである。このうち、痛みを除く病的骨折、脊髄圧迫、さらにこれらに関連した放射線治療、外科手術を合わせた4つの事象(高カルシウム血症も含めることがある)をまとめて骨関連事象 (skeletal related events : SRE) と称し、臨床研究のエンドポイントとして用いられる。SRE 自体は統計学的指標として用いられる概念ではあったが、これまでの多くの臨床的検討から SRE が患者の日常生活度 (activities of daily living : ADL) や生活の質 (quality of life : QOL) の低下、予後の悪化に大きく影響することが知られている。これらの点から SRE の発生を予防、治療することは臨床的に意義あるものであり、骨転移の治療目標のひとつであると考えられている。

経皮的椎体形成術(骨セメント充填術)

脊椎の骨転移や骨腫瘍、骨粗鬆症が原因で生じる病的骨折や圧迫骨折の痛み緩和を目的に経皮的なアプローチで行われる痛み緩和治療法である。経皮的に刺入した針から骨セメントを病巣に充填する治療法で低侵襲に施行でき即効性の高い痛み緩和効果が期待できる。骨転移では痛み緩和に難渋する体動時痛の緩和効果が高い。放射線治療や RFA などとの併用でより良好な治療効果も示されている。骨セメントの骨外漏出で重篤な合併症である肺塞栓症や脊髄麻痺が生じることが報告されており、手技に習熟した医師による治療が勧められる。

高カルシウム血症

高カルシウム血症とは、正常域 (10.2 mg/dL 以下) を超えて血清カルシウム値の上昇を示す病態一般をいうが、診断にあたっては、補正カルシウム濃度が用いられる。

カルシウム濃度 (mg/dL) + (4 - 血清アルブミン値 (g/dL))

血清カルシウム値が 12 mg/dL 以上では有症状のことが多く、疲労、傾眠、食欲不振、多尿などがみられ、高度の場合には意識障害なども生じうる。

悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症では、骨転移などに伴う骨破壊に由来するものより (多発性骨髄腫、乳がん骨転移など)、腫瘍由来の液性因子 [副甲状腺ホルモン

関連蛋白-C 末端 (parathyroid hormone-related protein-C : PTHrP)] に由来するものが多い (肺がん、腎がんなど)。高カルシウム血症を疑えば診断は容易であり、リスクの高い疾患では、まず、この病態を念頭に置くことが重要である。

悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症では、当然ながら悪性腫瘍の治療を行うことが重要であるが、なかでも緊急性の高カルシウム血症 (血清カルシウム値 15 mg/dL 以上) の際などは、十分な補液、ビスフォスフォネート製剤、骨転移を有する場合のデノスマブの使用、カルシトニン製剤などの投与が必要となる。

骨代謝マーカー

[1CTP]

I 型コラーゲン C 末端テロペプチド (carboxyterminal telopeptide of type I collagen : 1CTP) は、骨基質の蛋白質である I 型コラーゲンが骨吸収時に分解されて生じる C 末端部分のペプチドである。血中 1CTP 濃度は、骨吸収の程度を反映する指標と考えられており、骨吸収マーカーとして使用されている。

[PINP]

I 型コラーゲン N プロペプチド (procollagen type I N-terminal propeptide : PINP) は、I 型プロコラーゲンが I 型コラーゲンに生成される際に生じるプロペプチドである。PINP は骨形成の初期段階に生じることから、血中 PINP 濃度は骨形成の程度を示す指標と考えられている。骨形成マーカーとして使用されている。

[BAP]

骨型アルカリフォスファターゼ (bone specific alkaline phosphatase : BAP) は、骨組織の細胞膜に特異的に存在するアルカリフォスファターゼである。BAP は骨形成に伴って、骨芽細胞により放出される。血中 BAP 濃度は、骨形成が活発な状態のときに上昇する。骨形成マーカーとして使用されている。

[CTx]

I 型コラーゲン架橋 C テロペプチド (type I collagen cross-linked C-terminal telopeptide : CTx) は、骨基質の蛋白質である I 型コラーゲンが骨吸収時に分解されて生じる C 末端部分のペプチドであり、血中に放出されたあとに尿中に排泄される。血中 CTx 濃度は、骨吸収の程度を反映しており、骨吸収マーカーとして使用されている。

[NTx]

I 型コラーゲン架橋 N テロペプチド (type I collagen cross-linked N-telopeptide : NTx) は、骨基質の蛋白質である I 型コラーゲンが骨吸収時に分解されて生じる N 末端部分のペプチドであり、尿中に排泄される。血中・尿中 NTx 濃度は骨吸収の程度をよく反映しており、骨

吸収マーカーとして最もよく使用されている。

骨転移予後予測スコアリングシステム

骨転移に対する治療方針を決定するうえで、生命予後の見通し、骨転移巣の病的骨折のリスクについて正確な評価を行うことは極めて重要である。そのための予後予測ツールとして、種々のスコアリング法が提唱されている(表1, 表2)。生命予後予測のためのシステムとして、徳橋、富田、片桐らのスコアリング法がある。徳橋スコアは、performance status (PS)、脊椎転移数、脊椎以外の骨転移数、原発巣の種類、主要臓器転移の有無、麻痺の状態を点数化し予後を予測するものであり、片桐スコアは、PS、原発巣の種類、内臓転移の有無、多発骨転移の有無、化学療法歴、検査データに基づく予後予測法である。一方、病的骨折のリスク評価法としてはMirelsスコアが代表的である。これは、長管骨骨転移を、骨転移の部位、骨破壊の性状、大きさ、痛みの有無によりスコアリングし、骨折のリスク評価、予防的手術の適応決定に役立つものである。BMAなど骨転移に対する保存的治療の進歩に伴い、これらスコアリングシステムの内容や精度についても随時見直していく必要はあるが、多様な骨転移の治療法を一定の基準に基づいて検討・計画するうえでこれらスコアリングシステムの活用は重要である。

四肢長管骨骨転移の術式

四肢長管骨骨転移は病的骨折(切迫骨折を含む)を生じ、痛みと骨の不安定性から患者のQOLを著しく低下させる。骨折による痛みは、薬物療法や放射線では制御することが難しく手術の役割は大きい。術式は局所の根治性を求めない姑息的手術と転移巣の根治を目的とした切除術に大別され、後者は長期予後が見込める場合に適応となる。姑息的手術では、安定化を目的に骨セメントやプレート・髓内釘などを用いる。根治的手術では、腫瘍切除後の患肢再建に腫瘍用人工関節を用いることが一般的だが、他にも様々な方法がある。

脊髄圧迫

脊椎転移において、病的骨折や腫瘍の骨外進展によって脊髄が圧迫されると、痛み、麻痺(運動、知覚)、膀胱直腸障害などの症状を呈する。これを転移性脊髄圧迫(metastatic spinal cord compression: MSCC)と呼び、全担がん患者の10%前後に生じるとされている。MSCCは著明なQOLの低下を招く。脊髄麻痺の判定基準としてはFrankel分類が代表的である(表3)。脊髄圧迫により完全麻痺(Frankel分類A)を生じた場合、回復のgolden timeは一般に48時間以内とされるため、治療方針の決定には早急の判断を要する。

切迫骨折

骨強度の著しい低下によって病的骨折を今にも起こしそうな状態は、切迫骨折(impending fracture)と呼ばれる。長管骨におけるそのリスク因子としては、痛みや皮質の50%以上の骨破壊などがあげられる。代表的な切迫骨折の予測診断基準としてMirelsスコアがある(表4, 表5)。脊椎については、椎体圧潰のリスク因子として、種市らは肋椎関節と椎弓根の破壊(胸腰椎)、椎体腫瘍占拠率の上昇(胸椎50~60%、腰椎35~40%)を、高橋らは胸椎の側屈変形(angulation sign)と椎弓根破壊(pedicle sign)をあげている。近年、CTを用いた定量的な病的骨折予測が勧められており、施設によっては先進医療での検査が可能である。

デノスマブ

デノスマブはRANKLに対するヒト型IgG₂モノクローナル抗体である。ヒトRANKLに高い親和性をもって特異的に結合し、RANKの活性化を阻害する。その結果、破骨細胞による骨吸収が低下し骨転移に伴う骨破壊を抑制すると考えられている。基礎研究においては乳がん、前立腺がん、肺がんの細胞株を用いたマウス骨転移モデルを用いた実験でRANKLの阻害により溶骨性病変面積の進展は有意に抑制された。市販されている製剤は多発性骨髄腫による骨病変および固形がん骨転移による骨病変に対して適応を有し、通常、成人には120 mgを4週間に1回皮下投与する。骨転移を有する乳がん、前立腺がん、多発性骨髄腫を含むその他の固形がんを対象とした大規模臨床試験においていずれもSRE発現までの期間延長を示している。主な副作用として低カルシウム血症と顎骨壊死があり、ビタミンD・カルシウム製剤投与と歯科管理が必要である。

転移性脊椎腫瘍の術式

転移性脊椎腫瘍の術式は麻痺や痛みの改善を目的とした姑息的手術と長期予後が見込める症例に対する局所根治術に大別される。前者としては後方除圧(固定)術が主に行われる。後方より脊髄を圧迫している腫瘍を可能な限り摘出し、除圧を図り、不安定性を認める場合はinstrumentによる固定を追加する術式である。後者としては腫瘍脊椎骨全摘術(total en bloc spondylectomy: TES)が行われる。これは骨転移を有する脊椎骨を周囲の健常組織と一塊に切除する術式である。TESの適応症例は限られるが、術式としての専門性が非常に高く、日本での施行可能施設は限定されている。

内照射療法

治療用放射線(α線、β線など)放出核種の体内投与で病巣を放射線照射することによって効果を得る治療法

のことである。病巣集積選択性を有しているため、広義に分子標的治療薬の性質を有する。1回静注により全身の病巣部位を対処可能であることが大きな利点である。 γ 線を放出しないか、あるいは少量しか放出しない核種を用いた場合には、公衆被曝が軽微であるため外来での加療が可能である。本ガイドラインに記載したストロンチウム-89は β 線核種、ラジウム-223は α 線核種であり、いずれも外来投与が可能である。内照射療法の主たる毒性は、骨髄に対するものである。いずれもカルシウムと同族体であり、骨シンチグラフィに用いられる放射性医薬品と同様に、骨転移巣における骨改変部に高い集積性を示す。ストロンチウム-89による痛み緩和は、集積部位周囲の腫瘍細胞、破骨細胞、骨芽細胞、炎症細胞などが脱落することによる複数の機序により得られると考えられている。

ビスフォスフォネート

ビスフォスフォネートは骨吸収を抑制する薬剤で、骨粗鬆症、Paget病、高カルシウム血症に加えて、悪性腫瘍の骨転移の予防および治療に使用される。

経口投与されたビスフォスフォネートのバイオアベイラビリティは極めて低く、その1~5%しか吸収されない。経口もしくは経静脈投与され血中に入ったビスフォスフォネートの約70%は腎臓から排泄され、血中半減期は約1時間と短い。一方、残りの約30%はハイドロ

キシアパタイトと結合して骨表面に沈着し、長時間体内にとどまる。破骨細胞が骨を吸収する際に付着したビスフォスフォネートが取り込まれると、破骨細胞が骨に接着するのに必要な波状縁(ruffled border)の形成や骨吸収に必要なプロトンの産生が阻害される。また、破骨細胞のアポトーシスが誘導される。その結果、破骨細胞による骨吸収が抑制される。

ビスフォスフォネートは、基本骨格にP-C-P構造を持つ。側鎖に窒素を含まないもの(エチドロン酸)と、窒素を含むもの(パミドロン酸、アレンドロン酸、リセドロン酸、ミノドロン酸、ゾレドロン酸)に分類され、骨吸収阻害作用は後者のほうが強い。

副作用として、一過性の発熱、骨痛などの感冒用症状が出現することがある。初回投与後に多く、2~3日で自然に軽快する。ビスフォスフォネートにより腫瘍壊死因子アルファ(tumor necrosis factor α : TNF- α)の産生が亢進するためと推測されている。腎機能障害時は排泄が遅延するため、減量および投与速度を遅くする必要がある。最も問題となる副作用はONJである。ビスフォスフォネートの投与期間が長い場合、経口薬より静注薬を投与されている場合に多く発症する。歯周疾患など顎骨の炎症が主な原因と考えられ、抜歯など侵襲的な歯科処置のあとに出現することが多い。有効な予防法および治療法は確立していないが、ビスフォスフォネート治療前から治療中、治療後まで継続的な口腔ケアが重要である。

表1 スコアリング法の比較

	徳橋 (長管骨)	徳橋 (脊椎)	富田 (脊椎)
原発巣	肺, 肝, 膵 腎, 乳腺, 前立腺, 子宮 不明 甲状腺	0 1 1 2	0 1 2 3 4 5
内臓転移	あり治療不可 あり治療可 なし	0 1 2	0 1 2 4
骨転移個数	他の転移 >3 他の転移 2 まで 他の転移なし	0 1 2	0 1 2
	PS 3~4 PS 2 PS 0~1	0 1 2	0 1 2
	病的骨折あり 切迫骨折	0 2	0 1 2
		脊椎外骨転移数 >3 脊椎外骨転移数 1~2 脊椎外骨転移数 0	0 1 2
	6~10 : 局所根治 3~5 : 0~2 : 姑息緩和	12~15 : 切除 9~11 : 姑息 0~8 : 保存治療	2~3 : wide, marginal 4~5 : marginal, intra 6~7 : palliative 8~10 : supportive

表 2 新片桐スコア

予後因子		スコア
原発巣		
増殖の遅いもの	ホルモン依存性乳がん ホルモン依存性前立腺がん 甲状腺がん 多発性骨髄腫 悪性リンパ腫	0
中間のもの	分子標的薬で治療可能な肺がん ホルモン不応性乳がん ホルモン不応性前立腺がん 腎細胞がん 子宮内膜がん 卵巣がん 肉腫 その他	2
増殖の早いもの	分子標的薬で治療できない肺がん 結腸直腸がん 胃がん 膵がん 頭頸部がん 食道がん その他の泌尿器がん メラノーマ 肝細胞がん 胆嚢がん 子宮頸がん 原発不明がん	3
内臓転移	結節性の内臓転移や脳転移	1
	播種性転移 (胸膜, 腹膜, 脳軟膜)	2
検査データ	異常 (CRP \geq 0.4 mg/dL, LDH \geq 250IU/L, 血清 Alb \leq 3.7 g/dL)	1
	重大な異常 (Plt $<$ 10 ⁵ / μ L, 血清 Ca \geq 10.3 mg/dL, 総 Bil \geq 1.4)	2
ECOG PS	3 または 4	1
化学療法歴	あり	1
多発骨転移	あり	1
合計		10

スコア生存率は CQ1 の表 1 参照。
(文献 54 より引用)

表 3 Frankel 分類 (1969)

A	Complete	完全麻痺 (運動・知覚)
B	Sensory only	完全運動麻痺, 知覚残存
C	Motor Useless	不完全運動麻痺 (実用性なし)
D	Motor Useful	不完全運動麻痺 (実用性あり, 歩行可能)
E	Recovery	麻痺・膀胱直腸障害なし (反射異常のみ)

(文献 338 より引用)

表 4 Scoring System for Predicting Impending Pathological Fractures (Mirels 1989)

スコア	1	2	3
部位	上肢	下肢 (大腿骨転子部以外)	大腿骨転子部周囲
痛み	Mild	Moderate	Functional
骨転移型	骨形成型	混合型	骨溶解型
病変の大きさ (横径に対する割合)	$<$ 1/3	1/3 ~ 2/3	$>$ 2/3

(文献 114 より引用)

表 5 Recommended Treatment due to Total Scoring Points (Mirels 1989)

スコア合計	\leq 7	8	$9 \leq$
切迫骨折危険度	Not impending	Borderline	Impending fracture
推奨する治療法	保存的	手術 (内固定) を考慮する	予防的手術 (内固定)

(文献 114 より引用)

文献

- 1) 相原守夫, 三原華子, 村山隆之, ほか: 診療ガイドラインのための GRADE システム—治療介入—, 凸版メディア, 弘前, 2010
- 2) 福井次矢, 山口直人 (監): Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014, 医学書院, 東京, 2014
- 3) 森脇昭介ほか: 癌の骨(髄)転移の病理形態と問題点. 病理と臨 1999; **17**: 28-34
- 4) 森脇昭介: 病理解剖からみた脊椎癌転移の病態と統計学的考察. 整形・災害外科 1993; **36**: 233-241
- 5) 森脇昭介: 骨転移巣の局所反応. 骨転移の病理, 杏林書院, 東京, 2007: p40-59
- 6) 山口岳彦: 脊椎転移の臨床病理学的特徴—画像診断の信頼性を中心に—. 整形外科 2010; **61**: 893-897
- 7) 神田浩明: 骨転移の病理/組織. がん骨転移のバイオロジーとマネージメント, 米田俊之 (編), 医薬ジャーナル社, 大阪, 2012: p107-115
- 8) 牛込新一郎: 骨転移の病理. The Bone 2003; **17**: 135-138
- 9) 森脇昭介, 万代光一: 剖検例にみた微小骨転移巣と増殖過程の病理学的検討. 癌の臨床 2003; **49**: 35-42
- 10) Mundy GR: Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. Nat Rev Cancer 2002; **2**: 584-593
- 11) Yoneda T, Hiraga T: Crosstalk between cancer cells and bone microenvironment in bone metastasis. Biochem Biophys Res Commun 2005; **328**: 679-687
- 12) Tian E, Zhan F, Walker R, et al: The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. N Engl J Med 2003; **349**: 2483-2494
- 13) Yonou H, Aoyagi Y, Kanomata N, et al: Prostate-specific antigen induces osteoplastic changes by an autonomous mechanism. Biochem Biophys Res Commun 2001; **289**: 1082-1087
- 14) Coleman RE: Bisphosphonates: clinical experience. Oncologist 2004; **9**: 14-27
- 15) Coleman RE: Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006; **12**: 6243s-6249s
- 16) 山下英樹, 尾崎まり, 遠藤宏治, ほか: 剖検例における固形がんの骨転移頻度の検討. 整形外科と災害外科 2003; **52**: 742-745
- 17) Ursavas A, Karadag M, Uzaslan E, et al: Can clinical factors be determinants of bone metastases in non-small cell lung cancer? Ann Thorac Med 2007; **2**: 1, 9-13
- 18) Hopkins GB, Kristensen AB, Campbell CG: Skeletal scintigraphy: the use of technetium 99m-labeled complexes in the detection of early osseous involvement by metastatic tumors. West J Med 1974; **120**: 448-451
- 19) Rybak LD, Rosenthal DI: Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. Q J Nucl Med 2001; **45**: 53-64
- 20) Even-Sapir E, Metser U, Mihsani E, et al: The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. J Nucl Med 2006; **47**: 287-297
- 21) Tateishi U, Morita S, Taguri M, et al: A meta-analysis of 18F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. Ann Nucl Med 2010; **24**: 523-531
- 22) 厚生労働省がん研究助成金「がんの骨転移に対する予後予測方法の確立と集学的治療法の開発班」(編): 骨転移治療ハンドブック, 金原出版, 東京, 2004: p3-38, 80-131
- 23) Ratasvuori M, Wedin R, Keller J, et al: Insight opinion to surgically treated metastatic bone disease: Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis. Surg Oncol 2013; **22**: 132-138
- 24) Scheid V, Buzdar AU, Smith TL, et al: Clinical course of breast cancer patients with osseous metastasis treated with combination chemotherapy. Cancer 1986; **58**: 2589-2593
- 25) Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases: Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. N Engl J Med 1996; **335**: 1785-1791
- 26) Abrams JS, Vena DA, Baltz J, et al: Paclitaxel activity in heavily pretreated breast cancer: A National Cancer Institute Treatment Referral Center trial. J Clin Oncol 1995; **13**: 2056-2065
- 27) Ciray I, Lindman H, Astrom KG, et al: Early response of breast cancer bone metastases to chemotherapy evaluated with MR imaging. Acta Radiol 2001; **42**: 198-206
- 28) Tokito T, Shukuya T, Akamatsu H, et al: Efficacy of bevacizumab-containing chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer with bone metastases. Cancer Chemother Pharmacol 2013; **71**: 1493-1498
- 29) Mouridsen HT, Ellemann K, Mattsson W, et al: Therapeutic effect of tamoxifen versus tamoxifen combined with medroxyprogesterone acetate in advanced breast cancer in postmenopausal women. Cancer Treat Rep 1979; **63**: 171-175
- 30) Lipton A, Harvey HA, Santen RJ, et al: Randomized trial of aminoglutethimide versus tamoxifen in metastatic breast cancer. Cancer Res 1982; **42** (8 Suppl): 3434s-3436s
- 31) van Veelen H, Willemse PH, Tjabbes T, et al: Oral high-dose medroxyprogesterone acetate versus tamoxifen: a randomized crossover trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Cancer 1986; **58**: 7-13
- 32) Smith IE, Harris AL, Morgan M, et al: Tamoxifen versus aminoglutethimide in advanced breast carcinoma: a randomized cross-over trial. Br Med J (Clin Res Ed) 1981; **283**: 1432-1434
- 33) Muss HB, Case LD, Atkins JN, et al: Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: A Piedmont Oncology Association study. J Clin Oncol 1994; **12**: 1630-1638
- 34) Russell RG, Rogers MJ: Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. Bone 1999; **25**: 97-106
- 35) Saylor PJ, Smith MR: Bisphosphonates and other bone-targeted therapies. Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice, 5th Ed, Chabner BA, Longo DL (eds), Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011: p732-745
- 36) Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, et al: Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. Clin Cancer

- Res 2006 ; 12 (20 Pt 2) : 6222s-6230s
- 37) Barton MB, Dawson R, Jacob S, et al : Palliative radiotherapy of bone metastases : an evaluation of outcome measures. *J Eval Clin Pract* 2001 ; 7 : 47-64
 - 38) NICE guideline75 : Metastatic spinal cord compression : diagnosis and management of adults at risk of and with metastatic spinal cord compression. 2008 : p38
 - 39) Jensen BT, Dielenseger P, Drudge-Coates L, et al : Taking the lead : sharing best practice in intravenous bisphosphonate use in urological cancers. *Eur J Oncol Nurs* 2012 ; 16 : 42-53
 - 40) Maxwell C : Role of the nurse in preserving patients' independence. *Eur J Oncol Nurs* 2007 ; 11 (Suppl 2) : S38-S41
 - 41) Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, et al : 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
 - 42) Yong M, Jensen AØ, Jacobsen JB, et al : Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events : a population-based cohort study in Denmark (1999-2007) . *Breast Cancer Res Treat* 2011 ; 129 : 495-503
 - 43) Sathiakumar N, Delzell E, Morrissey MA, et al : Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among men with prostate cancer : a population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999-2006. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011 ; 14 : 177-183
 - 44) Harries M, Taylor A, Holmberg L, et al : Incidence of bone metastases and survival after a diagnosis of bone metastases in breast cancer patients. *Cancer Epidemiol* 2014 ; 38 : 427-434.
 - 45) Jacobson AF, Shapiro CL, Van den Abbeele AD, et al : Prognostic significance of the number of bone scan abnormalities at the time of initial bone metastatic recurrence in breast carcinoma. *Cancer* 2001 ; 91 : 17-24
 - 46) James JJ, Evans AJ, Pinder SE, et al : Bone metastases from breast carcinoma : histopathological - radiological correlations and prognostic features. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 660-665
 - 47) Kanthan R, Loewy J, Kanthan SC : Skeletal metastases in colorectal carcinomas. *Dis Colon Rectum* 1999 ; 42 : 1592-1597.
 - 48) Turkoz FP, Solak M, Kilickap S, et al : Bone metastasis from gastric cancer : the incidence, clinicopathological features, and influence on survival. *J Gastric Cancer* 2014 ; 14 : 164-172
 - 49) Fujimoto D, Ueda H, Shimizu R, et al : Features and prognostic impact of distant metastasis in patients with stage IV lung adenocarcinoma harboring EGFR mutations : importance of bone metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2014 ; 31 : 543-551
 - 50) McKay RR, Lin X, Perkins JJ, et al : Prognostic significance of bone metastases and bisphosphonate therapy in patients with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2014 ; 66 : 502-509
 - 51) Kodaira M, Takahashi S, Yamada S, et al : Bone metastasis and poor performance status are prognostic factors for survival of carcinoma of unknown primary site in patients treated with systematic chemotherapy. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 1163-1167
 - 52) Cao X, Han Y, He L, et al : Risk subset of the survival for nasopharyngeal carcinoma patients with bone metastases : who will benefit from combined treatment? *Oral Oncol* 2010 ; 47 : 747-752
 - 53) Sehouli J, Olschewski J, Schotters V, et al : Prognostic role of early versus late onset of bone metastasis in patients with carcinoma of the ovary, peritoneum and fallopian tube. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 3024-3028
 - 54) Katagiri H, Okada R, Takagi T, et al : New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *Cancer Med* 2014 ; 3 : 1359-1367
 - 55) Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al : Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases : long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000 ; 88 : 1082-1090
 - 56) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al : 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
 - 57) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al : Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors : a randomized, phase III , double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004 ; 100 : 2613-2621
 - 58) Acute low back problems in adults : Assessment and treatment, AHCPR Quick Reference Guides [http : // www.silcom.com/~dwsmith/lbpqtxt.html](http://www.silcom.com/~dwsmith/lbpqtxt.html)
 - 59) Suarez-Almazor ME, Belseck E, Russell AS, et al : Use of lumbar radiographs for the early diagnosis of low back pain : proposed guidelines would increase utilization. *JAMA* 1997 ; 277 : 1782-1786
 - 60) Papadakis MA, McPhee SJ (eds) : *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2014, 53rd Ed, McGraw-Hill Education, 2013
 - 61) Yang HL, Liu T, Wang XM, et al : Diagnosis of bone metastases : a meta-analysis comparing (18) FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol* 2011 ; 21 : 2604-2617
 - 62) Liu T, Cheng T, Xu W, et al : A meta-analysis of 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with breast cancer. *Skeletal Radiol* 2011 ; 40 : 523-531
 - 63) Liu T, Xu JY, Xu W, et al : Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography, magnetic resonance imaging and bone scintigraphy for the diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer : which one is the best? : a meta-analysis. *Clin Oncol* 2011 ; 23 : 350-358
 - 64) Qu X, Huang X, Yan W, et al : A meta-analysis of (18) FDG-PET-CT, (18) FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol* 2012 ; 81 : 1007-1015
 - 65) Chang MC, Chen JH, Liang JA, et al : Meta-analysis : comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastasis in patients with lung cancer. *Acad Radiol* 2012 ; 19 : 349-357
 - 66) Wu LM, Gu HY, Zheng J, et al : Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastases : a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2011 ; 34 : 128-135
 - 67) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Breast Cancer NCCN Practice Guidelines in Oncology, Fort Washington, PA : NCCN ; 2014. Ver. 2 [http : // www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp)
 - 68) Nakai T, Okuyama C, Kubota T, et al : Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with

- breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005 ; **32** : 1253-1258
- 69) Qiu ZL, Xue YL, Song HJ, et al : Comparison of the diagnostic and prognostic values of ^{99m}Tc-MDP-planar bone scintigraphy, ¹³¹I-SPECT / CT and ¹⁸F-FDG-PET / CT for the detection of bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2012 ; **33** : 1232-1242
- 70) Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, et al : Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst* 2012 ; **104** : 700-708
- 71) Melzer HI, Copenrath E, Schmid I, et al : (123) I-MIBG scintigraphy / SPECT versus (18) F-FDG PET in paediatric neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011 ; **38** : 1648-1658
- 72) Chow E, Finkelstein JA, Sahgal A, et al : Chapter 150. Metastatic cancer to the bone. In : *Cancer : Principles & Practice of Oncology*, 9th Ed, DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds) , Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011 : p2192-2204
- 73) 徳橋泰明, 松崎浩巳 : 脊椎疾患—転移性脊椎腫瘍—. *MB Orthop* 2002 ; **15** : 138-146
- 74) Rajeswaran G, Malik Q, Saifuddin A : Image-guided percutaneous spinal biopsy. *Skeletal Radiol* 2013 ; **42** : 3-18
- 75) Tehranzadeh J, Tao C, Browning CA : Percutaneous needle biopsy of the spine. *Acta Radiol* 2007 ; **48** : 860-868
- 76) 筑紫 聡, 中島浩敦, 鈴木周五, ほか : 転移性骨腫瘍における CT ガイド下針生検の意義. *整形外科* 2005 ; **56** : 525-528
- 77) 杉原進介, 土井英之, 尾崎敏文 : 転移性骨腫瘍を見逃さないために. *MB Orthop* 2008 ; **21** : 75-82
- 78) 高木辰哉 : 初発時原発不明癌骨転移の診断. *関節外科* 2007 ; **26** : 375-380
- 79) 山口岳彦, 吉岡克人, 村上英樹, ほか : 癌脊椎転移の病理診断—組織所見からわかること—. *脊椎脊髄* 2008 ; **21** : 755-761
- 80) Dupuy DE, Rosenberg AE, Punyaratabandhu T, et al : Accuracy of CT-guided needle biopsy of musculoskeletal neoplasms. *Am J Radiol* 1998 ; **171** : 759-762
- 81) Hau MA, Kim JI, Kattapuram S, et al : Accuracy of CT-guided biopsies in 359 patients with musculoskeletal lesions. *Skeletal Radiol* 2002 ; **31** : 349-353
- 82) 掘田哲夫, 江村 巖, 生越 章, ほか : 骨・軟部腫瘍に対する穿刺細胞診の有用性とその限界. *別冊整形外科* 2003 ; **43** : 65-69
- 83) Omura MC, Motamedi K, UyBico S, et al : Revisiting CT-guided percutaneous core needle biopsy of musculoskeletal lesions : contributors to biopsy success. *AJR Am J Roentgenol* 2011 ; **197** : 457-461.
- 84) Rimondi E, Rossi G, Bartalena T, et al : Percutaneous CT-guided biopsy of the musculoskeletal system : results of 2027 cases. *Eur J Radiol* 2011 ; **77** : 34-42
- 85) 眞鍋 淳 : がん骨転移に対する集学的治療—骨転移 Cancer Board と Bone Management—. *癌の臨床* 2012 ; **58** : 43-50
- 86) 松本真以子, 辻 哲也 : 骨転移診療における緩和医療とリハビリテーション医療の融合—骨転移患者に対するリハビリテーション—. *日本癌治療学会誌* 2013 ; **48** : 600
- 87) 厚生労働省 : がん対策「がん診療連携拠点病院の整備に関する指針」 健発第 0301001 号 2008 年(平成 20 年)3 月 1 日
- 88) 眞鍋 淳 : 骨転移に対する診断と治療—Cancer Board による集学的チーム医療について—. *癌と化学療法* 2010 ; **37** : 211-216
- 89) Vieillard MH, Thureau S : Multidisciplinary meetings dedicated to bone metastases : a historical perspective and rationale. *Bull Cancer* 2013 ; **100** : 1135-1139
- 90) Blum RH, Novetsky D, Shasha D, et al : The multidisciplinary approach to bone metastases. *Oncology (Williston Park)* 2003 ; **17** : 845-857
- 91) Ibrahim T, Flamini E, Fabbri L, et al : Multidisciplinary approach to the treatment of bone metastases : Osteo-Oncology Center, a new organizational model. *Tumori* 2009 ; **95** : 291-297
- 92) 中田英二, 杉原進介, 尾崎敏文 : 院内骨転移登録システムの意義. *日本整形外科学会雑誌* 2011 ; **85** : S766
- 93) Kaloostian PE, Yurter A, Etame AB, et al : Current paradigms for metastatic spinal disease : an evidence-based review. *Ann Surg Oncol* 2014 ; **21** : 248-262
- 94) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al : Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer : a randomised trial. *Lancet* 2005 ; **366** : 643-648
- 95) Feiz-Erfan I, Rhines LD, Weinberg JS : The role of surgery in the management of metastatic spinal tumors. *Semin Oncol* 2008 ; **35** : 108-117
- 96) Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, et al : Surgical strategy for spinal metastases. *Spine* 2001 ; **26** : 298-306
- 97) Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, et al : A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 2005 ; **30** : 2186-2191
- 98) Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al : Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2010 ; **28** : 3597-3604
- 99) 片桐浩久, 岡田理恵子, 高木辰哉, ほか : 転移性骨腫瘍患者の予後—最新の結果と治療選択—. *日整外誌* 2013 ; **87** : 890-897
- 100) 片桐浩久, 岡田理恵子, 高木辰哉, ほか : 転移性骨腫瘍の予後因子と予後予測システム—単一施設における 808 例の解析結果—. *臨整外* 2013 ; **48** : 649-655
- 101) Fottner A, Szalantzy M, Wirthmann L, et al : Bone metastases from renal cell carcinoma : patient survival after surgical treatment. *BMC Musculoskelet Disord* 2010 ; **11** : 145
- 102) Muresan MM, Olivier P, Leclère J, et al : Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2008 ; **15** : 37-49
- 103) Yang Q, Zhao B, Zhang Z, et al : Short-term outcomes of en bloc resection of solitary bone metastases in limbs. *Med Sci Monit* 2012 ; **18** : CR648-CR655
- 104) Talbot M, Turcotte RE, Isler M, et al : Function and health status in surgically treated bone metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2005 ; **438** : 215-220
- 105) Toliussis V, Kalesinskas RJ, Kiudelis M, et al : Surgical treatment of metastatic tumors of the femur. *Medicina (Kaunas)* . 2010 ; **46** : 323-328

- 106) Wedin R, Hansen BH, Laitinen M, et al : Complications and survival after surgical treatment of 214 metastatic lesions of the humerus. *J Shoulder Elbow Surg* 2012 ; **21** : 1049-1055
- 107) Nilsson J, Gustafson P : Surgery for metastatic lesions of the femur : good outcome after 245 operations in 216 patients. *Injury* 2008 ; **39** : 404-410
- 108) Sorensen MS, Gregersen KG, Grum-Schwensen T, et al : Patient and implant survival following joint replacement because of metastatic bone disease. *Acta Orthop* 2013 ; **84** : 301-306
- 109) Xing Z, Moon BS, Satcher RL, et al : A long femoral stem is not always required in hip arthroplasty for patients with proximal femur metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2013 ; **471** : 1622-1627
- 110) Camnasio F, Scotti C, Peretti GM, et al : Prosthetic joint replacement for long bone metastases : analysis of 154 cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008 ; **128** : 787-793
- 111) Sarahrudi K, Greitbauer M, Platzer P, et al : Surgical treatment of metastatic fractures of the femur : a retrospective analysis of 142 patients. *J Trauma* 2009 ; **66** : 1158-1163
- 112) Ward WG, Holsenbeck S, Dorey FJ, et al : Metastatic disease of the femur : surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2003 ; **415** (Suppl) : S230-S244
- 113) Johnson SK, Knopf MT : Surgical interventions for cancer patients with impending or actual pathologic fractures. *Orthop Nurs* 2008 ; **27** : 160e-171e
- 114) Mirels H : Metastatic disease in long bones : a proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop* 1989 ; **249** : 256-264
- 115) Van der Linden YM, Dijkstra PD, Kroon HM, et al : Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. *J Bone Joint Surg Br* 2004 ; **86** : 566-573
- 116) Damron TA, Morgan H, Prakash D, et al : Critical evaluation of Mirels' rating system for impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2003 ; **415** (Suppl) : S201-S207
- 117) Evans AR, Bottros J, Grant W, et al : Mirels' rating for humerus lesions is both reproducible and valid. *Clin Orthop Relat Res* 2008 ; **466** : 1279-1284
- 118) Jawad MU, Scully SP : In brief : classifications in brief : Mirels' classification : metastatic disease in long bones and impending pathologic fracture. *Clin Orthop Relat Res* 2010 ; **468** : 2825-2827
- 119) Wedin R, Bauer HC : Surgical treatment of skeletal metastatic lesions of the proximal femur : endoprosthesis or reconstruction nail? *J Bone Joint Surg Br* 2005 ; **87** : 1653-1657
- 120) Forsberg JA, Wedin R, Bauer H : Which implant is best after failed treatment for pathologic femur fractures? *Clin Orthop Relat Res* 2013 ; **471** : 735-740
- 121) Steensma M, Boland PJ, Morris CD, et al : Endoprosthetic treatment is more durable for pathologic proximal femur fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2012 ; **470** : 920-926
- 122) 木下藤英, 大幸俊三, 川野 壽, ほか : 転移性上腕骨腫瘍の治療. *別冊整形外科* 2003 ; **43** : 90-93
- 123) Sarmiento A, Zagorski JB, Zych GA, et al : Functional bracing for the treatment of fractures of the humeral diaphysis. *J Bone Joint Surg Am* 2000 ; **82** : 478-486
- 124) Tumia N, Wardlaw D, Hallett J, et al : Aberdeen Colles' fracture brace as a treatment for Colles' fracture : a multicentre, prospective, randomised, controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 2003 ; **85** : 78-82
- 125) den Outer AJ, Meeuwis JD, Hermans J, et al : Conservative versus operative treatment of displaced noncomminuted tibial shaft fractures : a retrospective comparative study. *Clin Orthop Relat Res* 1990 ; **252** : 231-237
- 126) Knight RQ, Stornelli DP, Chan DP, et al : Comparison of operative versus nonoperative treatment of lumbar burst fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1993 ; **293** : 112-121
- 127) Shen WJ, Liu TJ, Shen YS : Nonoperative treatment versus posterior fixation for thoracolumbar junction burst fractures without neurologic deficit. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001 ; **26** : 1038-1045
- 128) Stadhouder A, Buskens E, Vergroesen DA, et al : Nonoperative treatment of thoracic and lumbar spine fractures : a prospective randomized study of different treatment options. *J Orthop Trauma* 2009 ; **23** : 588-594
- 129) Wu JS, Wong R, Johnston M, et al : Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; **55** : 594-605
- 130) Sze WM, Shelley M, Held I, et al : Palliation of metastatic bone pain : single fraction versus multifraction radiotherapy : a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; (2) : CD004721
- 131) Chow E, Zeng L, Salvo N, et al : Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol* 2012 ; **24** : 112-124
- 132) Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, et al : Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* 2005 ; **75** : 54-63
- 133) Steenland E, Leer J, van Houwelingen H, et al : The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases : a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999 ; **52** : 101-109
- 134) Linden YM, Steenland E, Houwelingen HC, et al : Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy : results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 2006 ; **78** : 245-253
- 135) Huisman M, van den Bosch MA, Wijlemans JW, et al : Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases : a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; **84** : 8-14
- 136) Linden YM, Lok JJ, Steenland E, et al : Single fraction radiotherapy is efficacious : a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; **59** : 528-537
- 137) Harada H, Katagiri H, Kamata M, et al : Radiological response and clinical outcome in patients with femoral bone metastases after radiotherapy. *J Radiat Res* 2010 ; **51** : 131-136
- 138) Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, et al : Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions : results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 2003 ; **69** : 21-31

- 139) Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al : Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; **97** : 798-804
- 140) Howell DD, James JL, Hartsell WF, et al : Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient : a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer* 2013 ; **119** : 888-896
- 141) 竹内 義人 : 骨転移痛に対する経皮的椎体形成術(骨セメント). *ペインクリニック* 2012 ; **33** : 1379-1389
- 142) 小林 健 : 骨転移痛に対する IVR. *緩和医療学* 2007 ; **9** : 362-368
- 143) Saliou G, Kocheida el M, Lehmann P, et al : Percutaneous vertebroplasty for pain management in malignant fractures of the spine with epidural involvement. *Radiology* 2010 ; **254** : 882-890
- 144) Jang JS, Lee SH : Efficacy of percutaneous vertebroplasty combined with radiotherapy in osteolytic metastatic spinal tumors. *J Neurosurg Spine* 2005 ; **2** : 243-248
- 145) Itagaki MW, Talenfeld AD, Kwan SW, et al : Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for pathologic vertebral fractures in the medicare population : safer and less expensive than open surgery. *J Vasc Interv Radiol* 2012 ; **23** : 1423-1429
- 146) Chew C, Ritchie M, O'Dwyer PJ, et al : A prospective study of percutaneous vertebroplasty in patients with myeloma and spinal metastases. *Clin Radiol* 2011 ; **66** : 1193-1196
- 147) Peh WC, Munk PL, Rashid F : Percutaneous vertebral augmentation : vertebroplasty, kyphoplasty and skyphoplasty. *Radiol Clin North Am* 2008 ; **46** : 611-635
- 148) Trumm CG, Pahl A, Helmlinger TK, et al : CT fluoroscopy-guided percutaneous vertebroplasty in spinal malignancy : technical results, PMMA leakages, and complications in 202 patients. *Skeletal Radiol* 2012 ; **41** : 1391-1400
- 149) Mendel E, Bourekas E, Gerszten P, et al : Percutaneous techniques in the treatment of spine tumors : what are the diagnostic and therapeutic indications and outcomes? *Spine* 2009 ; **34** (22 Suppl) : S93-S100
- 150) Kobayashi T, Arai Y, Takeuchi Y et al : Phase I / II clinical study of percutaneous vertebroplasty (PVP) as palliation for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF) : JIVROSG-0202. *Ann Oncol* 2009 ; **20** : 1943-1947
- 151) Anselmetti GC, Marcia S, Saba L, et al : Percutaneous vertebroplasty : multi-centric results from EVEREST experience in large cohort of patients. *Eur J Radiol* 2012 ; **81** : 4083-4086
- 152) Chew C, Craig L, Edwards R, et al : Safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty in malignancy : a systematic review. *Clin Radiol* 2011 ; **66** : 63-72
- 153) Kang TW, Rhim H, Lee MW, et al : Terminology and reporting criteria for radiofrequency ablation of tumors in the scientific literature : systematic review of compliance with reporting standards. *Korean J Radiol* 2014 ; **15** : 95-107
- 154) Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al : Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone : a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004 ; **22** : 300-306
- 155) Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, et al : Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases : a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer* 2010 ; **116** : 989-997
- 156) Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP, et al : Painful metastases involving bone : feasibility of percutaneous CT- and US-guided radio-frequency ablation. *Radiology* 2002 ; **224** : 87-97
- 157) Kojima H, Tanigawa N, Kariya S, et al : Clinical assessment of percutaneous radiofrequency ablation for painful metastatic bone tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006 ; **29** : 1022-1026
- 158) Thanos L, Mylona S, Galani P, et al : Radiofrequency ablation of osseous metastases for the palliation of pain. *Skeletal Radiol* 2008 ; **37** : 189-194
- 159) Belfiore G, Tedeschi E, Ronza FM, et al : Radiofrequency ablation of bone metastases induces long-lasting palliation in patients with untreatable cancer. *Singapore Med J* 2008 ; **49** : 565-570
- 160) Kashima M, Yamakado K, Takaki H, et al : Radiofrequency ablation for the treatment of bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* 2010 ; **194** : 536-541
- 161) Nakatsuka A, Yamakado K, Takaki H, et al : Percutaneous radiofrequency ablation of painful spinal tumors adjacent to the spinal cord with real-time monitoring of spinal canal temperature : a prospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009 ; **32** : 70-75
- 162) Callstrom MR, Atwell TD, Charboneau JW, et al : Painful metastases involving bone : percutaneous image-guided cryoablation : prospective trial interim analysis. *Radiology* 2006 ; **241** : 572-580
- 163) Coleman RE : Metastatic bone disease : clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001 ; **27** : 165-176
- 164) Tsuya A, Kurata T, Tamura K, et al : Skeletal metastases in non-small cell lung cancer : a retrospective study. *Lung Cancer* 2007 ; **57** : 229-232
- 165) Katakami N, Kunikane H, Takeda K, et al : Prospective study on the incidence of bone metastasis and skeletal-related events in patients with stage III B and IV lung cancer-CSP-HOR 13. *J Thorac Oncol* 2014 ; **9** : 231-238
- 166) Oster G, Lamerato L, Glass AG, et al : Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung or prostate cancer and metastases to bone : a 15-year study in two large US health systems. *Support Care Cancer* 2013 ; **21** : 3279-3286
- 167) Sekine I, Nokihara H, Yamamoto N, et al : Risk factors for skeletal-related events in patients with non-small cell lung cancer treated by chemotherapy. *Lung Cancer* 2009 ; **65** : 219-222
- 168) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al : Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors : a phase III, double-blind, randomized trial-the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** : 3150-3157
- 169) Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al : Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinomas : a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003 ; **98** : 1735-1744
- 170) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al : Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J*

- Clin Oncol 2011 ; **29** : 1125-1132
- 171) Vadhan-Raj S, von Moos R, Fallowfield LJ, et al : Clinical benefit in patients with metastatic bone diseases : results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid. *Ann Oncol* 2012 ; **23** : 3045-3051
 - 172) Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al : Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid : subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012 ; **7** : 1823-1829
 - 173) Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al : Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate : protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998 ; **16** : 2038-2044
 - 174) Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, et al : Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004 ; **100** : 36-43
 - 175) Kohno N, Aogi K, Minami H, et al : 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
 - 176) Saad F, Eastham J : Zoledronic Acid improves clinical outcomes when administered before onset of bone pain in patients with prostate cancer. *Urology* 2010 ; **76** : 1175-1181
 - 177) Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al : Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease : results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004 ; **90** : 1133-1137
 - 178) Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al : Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 2004 ; **111** : 306-312
 - 179) Body JJ, Diel IJ, Belle R, et al : Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003 ; **14** : 1399-1405
 - 180) Diel IJ, Body JJ, Lichinitzer MR, et al : Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004 ; **40** : 1704-1712
 - 181) Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al : 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
 - 182) Martin M, Bell R, Bourgeois H, et al : Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer : results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2012 ; **18** : 4841-4849
 - 183) Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N : Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; (2) : CD003474
 - 184) Botteman M, Barghout V, Stephens J, et al : Cost effectiveness of bisphosphonates in the management of breast cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2006 ; **17** : 1072-1082
 - 185) NICE technology appraisal guidance 265 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13939/61129/61129.pdf>
 - 186) Van Poznak CH, Temin S, Roenn JH, et al : American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011 ; **29** : 1221-1227
 - 187) Niikura N, Liu J, Hayashi N, et al : Treatment outcome and prognostic factors for patients with bone-only metastases of breast cancer : a single-institution retrospective analysis. *Oncologist* 2011 ; **16** : 155-164
 - 188) Huggins C, Hodges CV : Studies on prostatic cancer : I. the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941 ; **1** : 293-297
 - 189) Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group : Immediate versus deferred treatment for advanced prostate cancer : initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997 ; **79** : 235-246
 - 190) Samson DJ, Seidenfield J, Schmitt B, et al : Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002 ; **95** : 361-376
 - 191) 日本泌尿器科学会(編) : 前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版, 金原出版, 東京, 2012
 - 192) Klotz L, Miller K, Crawford ED, et al : Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Eur Urol* 2014 Jan 9. pii : S0302-2838 (13) 01491-7. doi : 10.1016/j.eururo.2013.12.063
 - 193) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al : Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 ; **351** : 1502-1512
 - 194) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al : Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 ; **351** : 1513-1520
 - 195) Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, et al : Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer : long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2009 ; **10** : 872-876
 - 196) Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al : Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases : results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 2014 ; **32** : 1143-1150
 - 197) Ueno S, Mizokami A, Fukagai T, et al : Efficacy of combined androgen blockade with zoledronic acid treatment in prostate cancer with bone metastasis : the ZABTON-PC (zoledronic acid / androgen blockade trial on prostate cancer) study. *Anticancer Res* 2013 ; **33** : 3837-3844
 - 198) de Bono J, Oudard S, Ozguroglu M, et al : Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment : a randomised open-label trial. *Lancet* 2010 ; **376** : 1147-1154
 - 199) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al : A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; **94** : 1458-1468
 - 200) Fizazi K, Carducci M, Smith MR, et al : Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer : a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011 ; **377** : 813-822
 - 201) Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al : Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced

- multiple myeloma : Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996 ; **334** : 488-493
- 202) Gimsing P, Carlson K, Turesson I, et al : Effect of pamidronate 30mg versus 90mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group) : a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010 ; **11** : 973-982
- 203) Brincker H, Westin J, Abildgaard N, et al : Failure of oral pamidronate to reduce skeletal morbidity in multiple myeloma : a double-blind placebo-controlled trial : Danish-Swedish co-operative study group. *Br J Haematol* 1998 ; **101** : 280-286
- 204) Lahtinen R, Laakso M, Palva I, et al : Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma : Finnish Leukaemia Group. *Lancet* 1992 ; **340** : 1049-1052
- 205) Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al : First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; **376** : 1989-1999
- 206) Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, et al : Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX) : secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011 ; **12** : 743-752
- 207) Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al : Bisphosphonates in multiple myeloma : a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; (5) : CD003188
- 208) San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al : Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008 ; **359** : 906-917
- 209) Delforge M, Terpos E, Richardson PG, et al : Fewer bone disease events, improvement in bone remodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan-prednisone vs. melphalan-prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011 ; **86** : 372-384
- 210) 森脇昭介 : 骨転移の病理—基礎と臨床のはざま—, 杏林書院, 東京, 2007
- 211) Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al : 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** : 3082-3192
- 212) Santini D, Tampellini M, Vincenzi B, et al : Natural history of bone metastasis in colorectal cancer : final results of a large Italian bone metastases study. *Ann Oncol* 2012 ; **23** : 2072-2077
- 213) Montella L, Addeo R, Palmieri G, et al : Zoledronic acid in the treatment of bone metastases by hepatocellular carcinoma : a case series. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010 ; **65** : 1137-1143
- 214) Jacho S : Diffusely infiltrative cartinoma : a hitherto underdescribed correlation of several varieties of tumor metastasis. *Arch Pathol* 1936 ; **22** : 674-696
- 215) 林 英夫, 春山春枝, 江村芳文, ほか : 播種性骨髄腫症—転移癌の一病型としての考察ならびに microangiopathic hemolytic anemia または disseminated intravascular coagulation との関連について—, 癌の臨床 1979 ; **25** : 329-343
- 216) Etoh T, Baba H, Taketomi A, et al : Diffuse bone metastasis with hematologic disorders from gastric cancer : clinicopathological features and prognosis. *Oncol Rep* 1999 ; **6** : 601-605
- 217) 小林健彦, 佐々木常雄, 井深田鶴子, ほか : 全身骨転移, 骨髄腫症を認め, DIC を来した胃癌に対するメソトレキセート・5-FU Sequential 療法. 癌と化学療法 1992 ; **19** : 69-74
- 218) Hironaka SI, Boku N, Ohtsu A, et al : Sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy for gastric cancer patients with bone metastasis. *Gastric Cancer* 2000 ; **3** : 19-23
- 219) Takashima A, Shirao K, Hirashima Y, et al : Sequential chemotherapy with methotrexate and 5-fluorouracil for chemotherapy-naïve advanced gastric cancer with disseminated intravascular coagulation at initial diagnosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010 **136** : 243-248
- 220) Rhee J, Han SW, Oh DY, et al : Clinicopathologic features and clinical outcomes of gastric cancer that initially presents with disseminated intravascular coagulation : a retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 ; **25** : 1537-1542
- 221) 牟田 毅, 高松 泰, 一瀬一郎, ほか : 初診時より骨髄腫腫症を来した, 貧血, 血小板減少を呈した乳癌に対し, 抗エストロゲン療法単独で血液学的寛解に至った 1 症例. 宮崎県医師会医学雑誌 1995 ; **19** : 243-247
- 222) Kanno M, Nakamura S, Uotani C, et al : Successful chemo-endocrine therapy for multiple bone metastases and myelophthisis caused by occult breast cartinoma. *Int J Clin Oncol* 2000 ; **5** : 399-404
- 223) 門屋弥生, 糸井尚子, 榎 泰之, ほか : 非触知乳癌が原発巣と考えられた骨髄腫腫症の 1 例. 京都府立医科大学雑誌 2010 ; **119** : 7-14
- 224) 加藤琢磨, 山本讓仁, 松岡祐貴, ほか : 播種性骨髄腫腫症を呈した前立腺癌の 2 例. 日本泌尿器科学会雑誌 2011 ; **102** : 28-33
- 225) 湊 のり子, 高田 剛, 古賀 実, ほか : DIC を契機に発見された前立腺癌による播種性骨髄腫腫症の 1 例. 泌尿器科紀要 2012 ; **58** : 249-253
- 226) 竹田章彦, 河原史明, 大西勝博, ほか : 血清 ALP 異常高値を契機に診断し, 低用量 S-1 療法により DIC への移行を回避し得た高齢者胃癌・骨髄転移・多発骨転移の 1 例. 日本消化器病学会雑誌 2011 ; **108** : 1879-1885
- 227) 塩崎道明, 石田久美, 長谷川 稔, ほか : 著明な高 ALP 血症を呈し早期胃癌術後 10 年後に発症した播種性骨髄腫腫症の 1 例. 日本消化器病学会雑誌 2004 ; **101** : 879-884
- 228) 吉岡慎一, 辻仲利政, 木田浩之, ほか : TS-1 + CDDP 療法が著効した多発性骨転移と DIC を合併した胃癌の 1 例. 癌と化学療法 2003 ; **30** : 403-406
- 229) Kusumoto H, Haraguchi M, Nozuka Y, et al : Characteristic features of disseminated carcinomatosis of the bone marrow due to gastric cancer : the pathogenesis of bone destruction. *Oncol Rep* 2006 ; **16** : 735-740
- 230) 加藤敬司, 長濱寛二, 八木橋祐亮, ほか : ゼレドロン酸が有効であった骨シンチ陰性の播種性骨髄腫腫症を伴う前立腺癌の 1 例. 泌尿器科紀要 2011 ; **57** : 331-335
- 231) Bamias A, Kastiris E, Bania C, et al : Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates : incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** : 8580-8587
- 232) Khosla S, Burr D, Cauley J, et al : Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw : report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007 ; **22** : 1479-1491

- 233) Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al : Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates : the experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009 ; **20** : 137-145
- 234) Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, et al : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws : a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2008 ; **26** : 4634-4638
- 235) Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al : Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009 ; **27** : 5356-5362
- 236) Ruggiero S, Mehrotra B, Rosenberg T, et al Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates : a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004 ; **62** : 527-534
- 237) Ficarra G, Beninati F : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws : an update on clinical, pathological and management aspects. *Head Neck Pathol* 2007 ; **1** : 132-140
- 238) Filleul O, Crompot E, Saussez S : Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw : a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010 ; **136** : 1117-1124
- 239) Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws : 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 ; **67** (5 Suppl) : 2-12
- 240) Guarneri V, Donati S, Nicolini M, et al : Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 Years. *Oncologist* 2005 ; **10** : 842-848
- 241) Diel IJ, Weide R, Koppler H, et al : Risk of renal impairment after treatment with ibandronate versus zoledronic acid : a retrospective medical records review. *Support Care Cancer* 2009 ; **17** : 719-725
- 242) Carteni G, Bordonaro R, Giotta F, et al : Efficacy and safety of zoledronic acid in patients with breast cancer metastatic to bone : a multicenter clinical trial. *Oncologist* 2006 ; **11** : 841-848
- 243) Aguiar Bujanda D, Bohn Sarmiento U, Cabrera Suárez MA, et al : Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis. *Ann Oncol* 2007 ; **18** : 556-560
- 244) Zuradelli M, Masci G, Biancofiore G, et al : High incidence of hypocalcemia and serum creatinine increase in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Oncologist* 2009 ; **14** : 548-556
- 245) Shah SR, Jean GW, Keisner SV, et al : Risk of renal failure in cancer patients with bone metastasis treated with renally adjusted zoledronic acid. *Support Care Cancer* 2012 ; **20** : 87-93
- 246) Smith MR, Saad F, Coleman R, et al : Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer : results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012 ; **379** : 39-46
- 247) Block GA, Bone HG, Fang L, et al : A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012 ; **27** : 1471-1479
- 248) Hanamura M, Iwamoto T, Soga N, et al : Risk factors contributing to the development of hypocalcemia after zoledronic acid administration in patients with bone metastases of solid tumor. *Biol Pharm Bull* 2010 ; **33** : 721-724
- 249) Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al : Fracture Intervention Trial Steering Committee ; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee : bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010 ; **362** : 1761-1771
- 250) Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al : American Society for Bone and Mineral Research : atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures : report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010 ; **25** : 2267-2294
- 251) Rades D, Hakim SG, Schild SE, et al : Impact of zoledronic acid on control of metastatic spinal cord compression. *Strahlenther Onkol* 2012 ; **188** : 910-916
- 252) Takeda N, Isu K, Kamata H, et al : Zoledronic acid enhances the effect of radiotherapy for bone metastases from renal cell carcinomas : more than a 24-month median follow-up. *J Orthop Sci* 2012 ; **17** : 770-774
- 253) Vassiliou V, Kalogeropoulou C, Christopoulos C, et al : Combination ibandronate and radiotherapy for the treatment of bone metastases : clinical evaluation and radiologic assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; **67** : 264-272
- 254) Kouloulialis EV, Kouvaris RJ, Vlahos JL, et al : An intra-patient dose-escalation study of disodium pamidronate plus radiotherapy versus radiotherapy alone for the treatment of osteolytic metastases : monitoring of recalcification using image-processing techniques. *Strahlenther Onkol* 2003 ; **179** : 471-479
- 255) Atahan L, Yildiz F, Hayran M, et al : Zoledronic acid concurrent with either high- or reduced-dose palliative radiotherapy in the management of the breast cancer patients with bone metastases : a phase IV randomized clinical study. *Support Care Cancer* 2010 ; **18** : 691-698
- 256) Hillner BE, Ingle JN, Brown S, et al : American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** : 4042-4057
- 257) Grötz KA, Walter C, Küttner C, et al : [Relevance of bisphosphonate long-term therapy in radiation therapy of endosteal jaw metastases] . *Strahlenther Onkol* 2007 ; **183** : 190-194 (German)
- 258) Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al : Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma : a phase III , double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001 ; **7** : 377e-387e
- 259) Brown JE, Cook RJ, Major P, et al : Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; **97** : 59-69
- 260) Coleman RE, Major P, Lipton A, et al : 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
- 261) Lipton A, Cook RJ, Major P, et al : Zoledronic acid and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. *Oncologist* 2007 ; **12** : 1035-1043
- 262) Lipton A, Cook R, Saad F, et al : Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer* 2008 ; **113** : 193-201

- 263) Lipton A, Cook R, Brown J, et al : Skeletal-related events and clinical outcomes in patients with bone metastases and normal levels of osteolysis : exploratory analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013 ; **25** : 217-226
- 264) Lein M, Miller K, Wirth M, et al : Bone turnover markers as predictive tools for skeletal complications in men with metastatic prostate cancer treated with zoledronic acid. *Prostate* 2009 ; **69** : 624-632
- 265) Martinetti A, Ripamonti C, Miceli R, et al : Short-term effects of pamidronate on bone turnover : can bone markers be considered predictive of the analgesic response? *Oncol Rep* 2007 ; **17** : 1533-1540
- 266) Lein M, Wirth M, Miller K, et al : Serial markers of bone turnover in men with metastatic prostate cancer treated with zoledronic acid for detection of bone metastases progression. *Eur Urol* 2007 ; **52** : 1381-1387
- 267) Pectasides D, Nikolaou M, Farmakis D, et al : Clinical value of bone remodelling markers in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Anticancer Res* 2005 ; **25** : 1457-1463
- 268) Murphy GP, Slack NH : Response criteria for the prostate of the USA National Prostatic Cancer Project. *Prostate* 1980 ; **1** : 375-382
- 269) Hayward JL, Carbone PP, Heuson JC, et al : Assessment of response to therapy in advanced breast cancer : a project of the Programme on Clinical Oncology of the International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland. *Cancer* 1977 ; **39** : 1289-1294
- 270) Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al : Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981 ; **47** : 207-214
- 271) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al : New response evaluation criteria in solid tumours : revised RECIST guideline (version 1.1) . *Eur J Cancer* 2009 ; **45** : 228-247
- 272) Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al : Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone : recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008 ; **26** : 1148-1159
- 273) 日本泌尿器学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会 : 前立腺癌取扱い規約, 第4版, 金原出版, 東京, 2010
- 274) Dennis ER, Jia X, Mezheritskiy IS, et al : Bone scan index : a quantitative treatment response biomarker for castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; **30** : 519-524
- 275) Garcia-Figueiras R, Goh VJ, Padhani AR, et al : CT perfusion in oncologic imaging : a useful tool? *AJR* 2013 ; **200** : 8-19
- 276) Heijmen L, Verstappen MC, Ter Voert EE, et al : Tumour response prediction by diffusion-weighted MR imaging : ready for clinical use? *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 ; **83** : 194-207
- 277) Padhani AR, Gogbashian A : Bony metastases : assessing response to therapy with whole-body diffusion MRI. *Cancer Imaging* 2011 ; 11 Spec No A : S129-S145
- 278) Messiou C, Collins DJ, Giles S, et al : Assessing response in bone metastases in prostate cancer with diffusion weighted MRI. *Euro Radiol* 2011 ; **21** : 2169-2177
- 279) Bäuerle T, Bartling S, Berger M, et al : Imaging anti-angiogenic treatment response with DCE-VCT, DCE-MRI and DWI in an animal model of breast cancer bone metastasis. *Eur J Radiol* 2010 ; **73** : 280-287
- 280) Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al : From RECIST to PERCIST : Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009 ; **50** (Suppl 1) : 122S-150S
- 281) Food and Drug Administration : Patient-Reported Outcome Measures : Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009 www.fda.gov/downloads/Drugs/.../UCM193282.pdf
- 282) Reuben DB, Tinetti ME : Goal-oriented patient care : an alternative health outcomes paradigm. *N Engl J Med* 2012 ; **366** : 777-779
- 283) Frampton CL, Hughes-Webb P : The measurement of pain. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011 ; **23** : 381-386
- 284) Quinn DI, Tangen CM, Hussain M, et al : Docetaxel and atrasentan versus docetaxel and placebo for men with advanced castration-resistant prostate cancer (SWOG S0421) : a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 ; **14** : 893-900
- 285) Basch E, Autio K, Ryan CJ, et al : Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer : patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 ; **14** : 1193-1199
- 286) Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al : Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer : exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012 ; **13** : 1210-1217
- 287) Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al : International Bone Metastases Consensus Working Party : Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; **82** : 1730-1737
- 288) McNicol E, Strassels S, Goudas L, et al : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain : a systematic review. *J Clin Oncol* 2004 ; **22** : 1975-1992
- 289) Nabal M, Librada S, Redondo MJ, et al : The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer : a systematic review of the literature. *Palliat Med* 2012 ; **26** : 305-312
- 290) Joishy SK, Walsh D : The opioid-sparing effects of intravenous ketorolac as an adjuvant analgesic in cancer pain : application in bone metastases and opioid bowel syndrome. *J Pain Symptom Manage* 1998 ; **16** : 334-339
- 291) Gordon RL : Prolonged central intravenous ketorolac continuous infusion in a cancer patient with intractable bone pain. *Ann Pharmacother* 1998 ; **32** : 193-196
- 292) 戸田克広, 丸山高司, 狭田 純 : ロキソプロフェンが鎮痛効果を示した癌性疼痛患者の1例. *広島医学* 2007 ; **60** : 502-504
- 293) 後明郁男 : がん疼痛に対するアセトアミノフェンの鎮痛効果. *医学と薬学* 2007 ; **57** : 343-349
- 294) Pace V : Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer. *Palliat Med* 1995 ; **9** : 273-286 (Review)
- 295) Slatkin N : Cancer-related pain and its pharmacologic management in the patient with bone metastasis. *J Support Oncol* 2006 ; **4** (2 Suppl 1) : 15-21
- 296) Chow E, Loblaw A, Harris K, et al : Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative

- radiotherapy for bone metastases : a pilot study. *Support Care Cancer* 2007 ; **15** : 643-647
- 297) Hird A, Zhang L, Holt T, et al : Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases : a phase II study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009 ; **21** : 329-335
- 298) Mystakidou K, Katsouda E, Kouloulis V, et al : Comparison of transdermal fentanyl with codeine / paracetamol, in combination with : radioltherapy, for the management of metastatic bone pain. *J Opioid Manag* 2005 ; **1** : 204-210
- 299) Sima L, Fang W X, Wu XM, et al : Efficacy of oxycodone / paracetamol for patients with bone-cancer pain : amulticenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Clin Pharm Therapeutics* 2012 ; **37** : 27-31
- 300) Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, et al : A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987 ; **59** : 850-856
- 301) Mercadante S : Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer* 1999 ; **85** : 1849-1858
- 302) Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al : Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Sympnt Manag* 2004 ; **28** : 505-510
- 303) Zeppetella G, Davies AN : Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; (10) : CD004311
- 304) Kerba M, Wu JS, Duan Q, et al : Neuropathic pain features in patients with bone metastases referred for palliative radiotherapy. *J Clin Oncol* 2010 ; **28** : 4892-4897
- 305) Roque I, Figuls M, Martinez-Zapata MJ, et al : Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; (7) : CD003347
- 306) Bauman G, Charette M, Reid R, et al : Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis : a systemic review. *Radiother Oncol* 2005 ; **75** : 258-270
- 307) D'angelo G, Sciuto R, Salvatori M, et al : Targeted "bone-seeking" radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases : a systematic review and meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012 ; **56** : 538-543
- 308) Christensen MH, Petersen LJ : Radionuclide treatment of painful bone metastases in patients with breast cancer : a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012 ; **38** : 164-171
- 309) Storto G, Klain M, Paone G, et al : Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. *Bone* 2006 ; **39** : 35-41
- 310) Wang Y, Tao H, Yu X, et al : Clinical significance of zoledronic acid and strontium-89 in patients with asymptomatic bone metastases from non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2013 ; **14** : 254-260
- 311) Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al : Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate : a randomised phase II trial. *Lancet* 2001 ; **357** : 336-341
- 312) Sciuto R, Festa A, Rea S, et al : Effects of low-dose cisplatin on 89Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer : a randomized clinical trial. *J Nucl Med* 2002 ; **43** : 79-86
- 313) van Poel HG, Antonini N, Hoefnagel CA, et al : Serum hemoglobin levels predict response of strontium-89 and rhenium-186-HEDP radionuclide treatment for painful osseous metastases in prostate cancer. *Urol Int* 2006 ; **77** : 50-56
- 314) Kraeber-Bodéré F, Campion L, Rousseau C, et al : Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride : efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med* 2000 ; **27** : 1487-1493
- 315) Dafermou A, Colamussi P, Giganti M, et al : A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 2001 ; **28** : 788-798
- 316) Kuroda I : Strontium-89 for prostate cancer with bone metastases : the potential of cancer control and improvement of overall survival. *Ann Nucl Med* 2014 ; **28** : 11-16
- 317) Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al : ALSYMPCA Investigators : Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013 ; **369** : 213-223
- 318) Jane SW, Chen SL, Wilkie DJ, et al : Effects of massage on pain, mood status, relaxation, and sleep in Taiwanese patients with metastatic bone pain : a randomized clinical trial. *Pain* 2011 ; **152** : 2432-2442
- 319) Ruff RL, Ruff SS, Wang X : Persistent benefits of rehabilitation on pain and life quality for nonambulatory patients with spinal epidural metastasis. *J Rehabil Res Dev* 2007 ; **44** : 271-278
- 320) Tang V, Harvey D, Park Dorsay J, et al : Prognostic indicators in metastatic spinal cord compression : using functional independence measure and Tokuhashi scale to optimize rehabilitation planning. *Spinal Cord* 2007 ; **45** : 671-677
- 321) Bunting RW, Shea B Bernadette S : Bone metastasis and rehabilitation. *Cancer* 2001 ; **92** (Suppl) : 1020-1028
- 322) Galvao DA, Taaffe DR, Cormie P, et al : Efficacy and safety of a modular multi-modal exercise program in prostate cancer patients with bone metastases : a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2011 ; **11** : 517
- 323) Cormie P, Newton RU, Spry N, et al : Safety and efficacy of resistance exercise in prostate cancer patients with bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013 ; **16** : 328-335
- 324) Kim JE, Dodd M, West C, et al : The PRO-SELF pain control program improves patients' knowledge of cancer pain management. *Oncol Nurs Forum* 2004 ; **31** : 1137-1143
- 325) Rustøen T, Valeberg BT, Kolstad E, et al : The PRO-SELF (©) Pain Control Program improves patients' knowledge of cancer pain management. *J Pain Symptom Manage* 2012 ; **44** : 321-330
- 326) Miaskowski C, Dodd M, West C, et al : Randomized clinical trial of the effectiveness of a self-care intervention to improve cancer pain management. *J Clin Oncol* 2004 ; **22** : 1713-1720
- 327) Koller A, Miaskowski C, De Geest S, et al : Results of a randomized controlled pilot study of a self-management intervention for cancer pain. *Eur J Oncol Nurs* 2013 ; **17** : 284-291
- 328) Rustøen T, Valeberg BT, Kolstad E, et al : A randomized clinical trial of the efficacy of a self-care intervention to improve cancer pain management. *Cancer Nurs* 2014 ; **37** : 34-43
- 329) Ling CC, Lui LY, So WK : Do educational interventions improve cancer patients' quality of life and reduce pain intensity? quantitative systematic review. *J Adv Nurs* 2012 ; **68** : 511-520

- 330) Reich CD : Advances in the treatment of bone metastases. *Clin J Oncol Nurs* 2003 ; **7** : 641-646
- 331) Fitch MI : The role of nurses in preserving patients' functional independence : zoledronic acid : evidence and experience in metastatic bone disease. *Eur J Oncol Nurs* 2007 ; **11** (Suppl 2) : S27
- 332) Fitch MI, Maxwell C : Bisphosphonate therapy for metastatic bone disease : the pivotal role of nurses in patient education. *Oncol Nurs Forum* 2008 ; **35** : 709-713
- 333) Morris M, Cruickshank S : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients : implications for nurses. *Eur J Oncol Nurs* 2010 ; **14** : 205-210
- 334) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al : 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
- 335) Jensen BT, Dielenseger P, Drudge-Coates L, et al : Taking the lead : sharing best practice in intravenous bisphosphonate use in urological cancers. *Eur J Oncol Nurs* 2012 ; **16** : 42-53
- 336) Jane SW, Wilkie DJ, Gallucci BB, et al : Effects of a full-body massage on pain intensity, anxiety, and physiological relaxation in Taiwanese patients with metastatic bone pain : a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2009 ; **37** : 754-763
- 337) Jane SW, Chen SL, Wilkie DJ, et al : Effects of massage on pain, mood status, relaxation, and sleep in Taiwanese patients with metastatic bone pain : a randomized clinical trial. *Pain* 2011 ; **152** : 2432-2442
- 338) Frankel HL : The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* 1969 ; **7** : 179-192