

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10423

研究課題名(和文)骨強度評価を用いた癌骨関連有害事象発生リスク予測法の確立 有限要素解析の応用

研究課題名(英文)An establishment of risk prediction of skeletal-related event in patients with bone metastatic cancer by evaluating bone strength

研究代表者

若尾 典充 (Wakao, Norimitsu)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：80528802

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間中の登録症例は計24例である(肺がん8例、前立せん癌6例、乳がん5例、大腸がん3例、膵癌1例、甲状腺癌1例)。追跡調査期間中、肺がん骨転移症例2例、膵癌の骨転移症例で1例、大腸がんの骨転移症例一例が死亡した。それぞれの骨関連有害事象は発生せず、疼痛およびPerformance status、麻痺はコントロールされていた。これらの3年間の追跡調査の結果、骨修復剤による麻痺回避については全例で麻痺が回避できたことから麻痺の予測因子は不明である。一方、転移に由来する疼痛改善の効果については、肺がん、骨溶解像群で優位であった。今後症例数の積み上げによりより詳細な解析が可能になる見込みである。

研究成果の概要(英文)：Overall 24 cases with bone metastasis was enrolled in this case series study (Lung cancer: 8 cases, Prostate cancer: 6 cases, Breast cancer: 5 cases, Colon cancer: 3 cases, Pancreas cancer: 1 case, and thyroid cancer: 1 case). 2 cases with lung cancer, 1 case with pancreas cancer, and 1 case with colon cancer have died because of cancer itself during the following up period. Fortunately, none of them has been suffered from a skeletal-related adverse event, and pain related to the bone metastasis and performance status have been well controlled. However, the capability of bone restoration drugs for avoiding spinal paralysis could not be calculated because there were no patients with spinal paralysis associated with bone metastasis from the results of our case series study, the effect of pain relief of bone restoration drugs were significantly remarkable in patients with bone metastasis originated from lung cancer and bone, which showed osteolytic changes in computed tomography images.

研究分野：脊椎脊髄外科

キーワード：癌骨転移 骨強度 有害事象 リスク デノスマブ

1. 研究開始当初の背景

癌対策基本法策定後、癌に対する新規診断・治療法の確立により癌患者さんの生命予後、治療成績は年々改善している。その中で癌の骨転移はQOLを低下せしめる代表的合併症であり、進行乳がんおよび前立腺癌の50%以上に、肺非小細胞癌の30%以上に骨転移が認められ、SREリスクが高まる。特に脊椎転移による椎体圧潰、硬膜外進展による脊髄障害はその後の活動性およびQOLを急激に低下させる。これまでこれら転移性脊椎腫瘍に対して放射線治療・化学療法(癌分子標的薬並びにビスフォスフォネート製剤による転移骨への介入)・手術治療を集学的に行ってきたが、転移骨がその後SREを合併するリスクを押し量る客観的評価指標は未だ存在しない。我々はこれまで骨粗鬆症の領域で骨折リスク評価法としてすでに先進医療として認可されているCT3次元有限要素法(3DCTFEA)を用いて転移骨の骨強度の評価を行い、治療介入による骨強度上昇効果を確認してきた。

2. 研究の目的

本研究の目的は各種治療介入による転移脊椎骨の治療前から治療介入後12ヶ月までの骨強度評価を経時的に施行し、併せてQOL・ADL評価を定期的に施行することにより、骨強度評価によるSREリスク評価の信頼性を検証すること、および経時的骨強度評価による追跡調査により各種治療介入法の骨強度へ及ぼす影響を検証することである。

3. 研究の方法

1. 癌患者の骨転移症例登録

当院治療中の担癌患者は、当院臨床腫瘍センターが主催するカンサーボードに骨転移が疑われる画像がすべて集約される。この段階で整形外科も介入する。特に骨転移頻度が高い領域である泌尿器科領域癌(前立腺癌、腎癌)・乳腺外科領域(乳癌)は整形外科の治療介入必要性が高い。これらの症例を全例データベース化している。現在まで計178例が登録されており、今後も登録・データベース化を継続する。

2. 生検による癌骨転移の組織学的診断とCT画像撮影、生化学データ採取

登録症例中、癌骨転移の疑いが強いものは全例CTガイド下の生検で組織学的な転移の確定診断を行う。この際、3DCTFEAに必要な2mm sliceのCT画像を骨量ファントム(CT値を客観化)も同一領域で同時に撮影しデータをdicom形式で保存する。生化学データは骨の代謝を評価する上で有用である骨代謝マーカー(DPD, NTx, BAP, ucOC, TRAP-5b, intact P1NP)・一般生化学データ(LDH, CRP, Alb, Ca, PIt)を測定しデー

タベース化する。尚、治療介入法に関わらず癌骨転移症例は介入前、介入後3,6,12ヶ月の4時点で同様のCT評価、骨代謝マーカー評価を行う。

3. 3DCTFEA

2で採取したCT画像から3DCTFEAを左図の行程で施行する。ソフトは計算力学センター社製Mechanical Finder Version 6を用いる。構築したモデルに力学的負荷(垂直荷重)を付与し、骨の形態的な破断を来す荷重値を骨強度値とする。

4. 追跡調査

その後の追跡調査でQOL評価、3DCTFEAおよび生化学データ採取を介入前、介入後3.6.12ヶ月後の4時点で施行し、初期骨強度評価のSRE発生リスク評価としての妥当性検証。交絡因子のSRE発生およびQOL、疼痛に及ぼす影響も多変量解析で検討する。平成27年度中に3DCTFEAで算出した骨強度値がSRE発生を予見するsurrogateとなりうるかどうかを初期の対象群で検討し、その後の継続研究の基盤を構築する。

4. 研究成果

登録症例は計24例である(肺がん8例、前立せん癌6例、乳がん5例、大腸がん3例、膵癌1例、甲状腺癌1例)。追跡調査期間中、肺がん骨転移症例二例、膵癌の骨転移症例で一例、大腸がんの骨転移症例一例が死亡した。それぞれの骨関連有害事象は発生せず、疼痛およびPerformance status,麻痺はコントロールされていた。

昨年までの結果で、骨転移症例では骨修復薬の投与によって全例で転移椎体の骨強度上昇が経時的に確認された。これらを骨転移のCT所見から骨溶解群と骨硬化群に分けると、骨修復薬の痛みとQOLの改善効果はNRS, EQ5Dの評価上骨溶解像群で優位に改善をみとめ、骨硬化群では介入前から介入後6か月の段階で上記指標の改善に優位性は認められなかった。治療介入後6か月時点での骨強度の上昇による臨床症状(痛み、活動性、麻痺)の改善効果は多変量解析の結果、骨溶解群で顕著であった。また全例で麻痺予防が叶ったため、麻痺予防をendpointとした多変量解析は有益なデータとならなかった。そこで疼痛の改善(NRS3以下)をendpointとし、そのほかの交絡因子(年齢、性別、癌種、stage、抗がん剤使用の有無、放射線治療の有無、骨溶解像or骨硬化像)をすべて説明変数に設定しロジ

スティック回帰分析を行ったが、疼痛改善に寄与する要素は骨溶解像 (OR 1.32, p=0.02)、癌種(肺がん OR=1.23, p=0.02)であった。そのほかの因子は優位性を示さなかった。またこれらの二項目は stepwise でさらに解析しても優位性を失わなかった。次に癌骨転移症例の骨修復剤投与による疼痛改善予後予測を目的に ROC 解析を行ったが、上記交絡因子のうち骨溶解像で AUC は優位であった(p=0.01)。感度、特異度はそれぞれ 0.76, 0.68 であった。これらの3年間の追跡調査の結果、骨修復剤による麻痺回避については全例で麻痺が回避できたことから優位な因子を示すことができなかった。一方、転移に由来する疼痛改善の効果については、肺がん、骨溶解像群で優位であった。今後症例数の積み上げによりより詳細な解析が可能になる見込みである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 15件)

1. Takeuchi M, Aoyama M, Wakao N, Tawada Y, Kamiya M, Osuka K, Matsuo N, Takayasu M. Prevalence of C7 level anomalies at the C7 level: an important landmark for cervical nerve ultrasonography. Acta Radiol. 2015 Apr 2. pii: 0284185115579078.
2. Wakao N, Takeuchi M, Nishimura M, Riew KD, Kamiya M, Hirasawa A, Imagama S, Kawanami K, Murotani K, Takayasu M. Risks for Vascular Injury During Anterior Cervical Spine Surgery: Prevalence of a Medial Loop of Vertebral Artery and Internal Carotid Artery. Spine (Phila Pa 1976). 2016 Feb;41(4):293-8.
3. Hirasawa A, Wakao N, Kamiya M, Takeuchi M, Kawanami K, Murotani K, Matsuo T, Deie M. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japan - the first report of measurement by CT and review of the literature. J Orthop Sci. 2016 Feb 29. pii: S0949-2658(16)00018-X. doi: 10.1016/j.jos.2016.02.001.
4. Kawanami K, Wakao N, Murotani K, Kamiya M, Takeuchi M, Hirasawa A, Matsuo T, Sato K, Deie M. Effect of Denosumab Administration on Lumbar Vertebral Strength of Patients with Vertebral Bony Metastases: Preliminary Study. Anticancer Res. 2016 Mar;36(3):1027-31.
5. Imagama S, Ito Z, Ando K, Kobayashi K, Hida T, Ito K, Ishikawa Y, Tsushima M, Matsumoto A, Nakashima H, Wakao N, Sakai Y, Matsuyama Y, Ishiguro N. Rapid worsening of symptoms and high cell proliferative activity in intrra- and extramedullary spinal hemangioblastoma: A need for earlier surgery. Global Spine Journal 2016 March DOI: 10.1055/s-0036-1580612.
6. Imagama S, Ando K, Ito Z, Kobayashi K, Hida T, Ito K, Ishikawa Y, Tsushima M, Matsumoto A, Tanaka S, Morozumi M, Machino M, Ota K, Nakashima H, Wakao N, Nishida Y, Matsuyama Y, Ishiguro N. Resection of beak-type thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament from a posterior approach under intraoperative neurophysiological monitoring for paralysis after posterior decompression and fusion surgery. Global Spine Journal 2016 February DOI: 10.1055/s-0036-1579662.
7. Kawanami K, Matsuo T, Deie M, Izuta M, Wakao N, Kamiya M Hirasawa A. An extremely rare case of a glomus tumor in the popliteal fossa. Journal of Orthopaedics 2016 July 13(4):313-5.
8. Takeuchi M, Wakao N, Hirasawa A, Murotani K, Kamiya M, Osuka K, Takayasu M. Ultrasonography has a diagnostic value in the assessment of cervical radiculopathy: A prospective pilot study. Eur Radiol. 2017 Jan 3
9. Imagama S, Ando K, Ito Z, Kobayashi K, Hida T, Ito K, Tsushima M, Ishikawa Y, Matsumoto A, Morozumi M, Tanaka S, Machino M, Ota K, Nakashima H, Wakao N, Nishida Y, Matsuyama Y, Ishiguro N. Risk Factors for Ineffectiveness of Posterior Decompression and Dekyphotic Corrective Fusion with Instrumentation for Beak-Type Thoracic Ossification of the Posterior

- [Longitudinal Ligament: A Single Institute Study.](#) *Neurosurgery*. 2017 May 1;80(5):800-808. doi: 10.1093/neuros/nyw130.
10. Miyaoka Y, Takeuchi M, **Wakao N**, Aoyama M, Hongo K, Takayasu M. [Contusional Cerebellar Hemorrhage Related to Placement in the Protrusion Position After Atlantoaxial Fusion.](#) *World Neurosurg*. 2017 May;101:818.e7-818.e11. doi: 10.1016/j.wneu.
11. Imagama S, Ito Z, Ando K, Kobayashi K, Hida T, Ito K, Tsushima M, Ishikawa Y, Matsumoto A, Morozumi M, Tanaka S, Machino M, Ota K, Nakashima H, **Wakao N**, Sakai Y, Matsuyama Y, Ishiguro N. [Optimal Timing of Surgery for Intramedullary Cavernous Hemangioma of the Spinal Cord in Relation to Preoperative Motor Paresis, Disease Duration, and Tumor Volume and Location.](#) *Global Spine J*. 2017 May;7(3):246-253.
12. **Kawanami K**, Matsuo T, Sato K, Imai R, Kamiya M, **Wakao N**, **Hirasawa A**, Deie M. [Two cases of pelvic sarcoma in the acetabulum with >10-year follow-ups after carbon ion radiotherapy.](#) *J Orthop Sci*. 2017 Aug 14. pii: S0949-2658(17)30192-6.
13. Takeuchi M, **Wakao N**, **Hirasawa A**, Murotani K, Kamiya M, Osuka K, Takayasu M. [Simple presurgical method of predicting C-5 palsy after cervical laminoplasty using C-5 nerve root ultrasonography.](#) *J Neurosurg Spine*. 2018 Mar 3(in press)
14. Takeuchi M, **Wakao N**, **Hirasawa A**, Murotani K, Kamiya M, Osuka K, Takayasu M. [A Double-blind Randomized Trial of the Local Application of Vancomycin vs Ampicillin Powder into the Operative Field for Thoracic and/or Lumbar Fusions.](#) *J Neurosurg Spine*. 2018 Jan 3(in press)
15. **Wakao N**, Takeuchi M, Nishimura M, Riew KD, Kamiya M, **Hirasawa A**, Imagama S, **Kawanami K**, Murotani K, Takayasu M. [Effect of an Intensive Conservative Therapy with Daily Teriparatide Administration and Rehabilitation for Osteoporotic Delayed Vertebral Collapse and Paralysis](#) *Medicine* 2018 Feb (in press)
- 〔学会発表〕(計 19 件)
2015.4/1-2018.3/31 発表
国内
2015.4/18 第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会
「骨強度評価を用いた癌骨関連有害事象発生リスク予測法の確立 有限要素解析の応用」
2016.1/23 第 17 回圧迫性脊髄症研究会
「C2 脊索腫に対する治療 重粒子線照射の合併症」
2016.4/8 第 126 回中部整形災害外科学会学術集会
「骨粗鬆症性遅発性麻痺に対して保存加療の有効性」
2016.4/14 第 45 回日本脊椎脊髄病学会学術集会
「頸椎前方手術における血管障害リスク 1000 例の画像解析結果」
「デノスマブによる治療介入は転移椎体の骨強度を上昇させるか？」
「骨粗鬆症性遅発性麻痺に対する徹底した保存加療の有効性と限界」
2016.5/14 第 89 回日本整形外科学会学術集会
「頸椎前方手術における血管障害リスク」
2016.6/11 第 85 回東海脊椎脊髄病研究会学術集会
「根治を得た高悪性度胸椎砂時計型腫瘍」
2017.1/21 第 18 回圧迫性脊髄症研究会
「手術直前に診断がついて ANCA 関連血管炎による不全四肢麻痺」
2017.4/8 第 128 回中部整形災害外科学会学術集会
「胸椎症性脊髄症における脊椎動的因子の検討」
2017.4/14 第 46 回日本脊椎脊髄病学会学術集会
「骨粗鬆症性遅発性椎体圧潰・麻痺に対する徹底した保存治療の有効性」
2017.5/18 第 90 回日本整形外科学会学術集会
「骨粗鬆症性遅発性椎体圧潰・麻痺に対する徹底した保存治療の有効性と限界」

2017.6/10 第 87 回東海脊椎脊髓病研究会
学術集会
「重粒子線治療の多彩な合併症 C2 脊索
腫の治療経験から」

海外

2015.8/4 Spine Across the Sea
「Risks for Vascular Injury During
Anterior Cervical Spine Surgery」

2016.4/22 7th CSRS AP annual meeting :
Seoul Oral presentation

「Risks for Vascular Injury During
Anterior Cervical Spine
Surgery-Prevalence of a Medial loop of VA
and ICA」

2016.9/9 37th SICOT World Congress:
Rome Oral presentation

「Effect of an Intensive Conservative
Treatment Therapy with Daily
Teriparatide Administration and
Rehabilitation for Osteoporotic Delayed
Vertebral Collapse and Paralysis」

2016.10/5 EUROSPINE 2016: Berline
Oral presentation

「Risks for Vascular Injury During
Anterior Cervical Spine
Surgery-Prevalence of a Medial loop of VA
and ICA」

2017.3/10 8th CSRS AP annual meeting :
Kobe Oral presentation

「A revision surgery for a patient with
swallowing disorder after a combined
trans-oral decompression and posterior
fusion」

2017.5/22 33rd CSRS European section
annual meeting : Salzburg Oral
presentation

「Diagnosis, treatment strategy, and
clinical results of Eosinophilic
granuloma (EG) in adolescent cervical
spine」

2017.10/13 EUROSPINE 2016: Dublin Oral
presentation

「Analysis of dDynamic Factors in
Patients with Thoracic Spondylotic
Myelopathy」

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

若尾典充 (WAKAO, Norimitsu)

愛知医科大学脊椎脊髓センター・講師

研究者番号：80528802

(2) 研究分担者

中野正吾 (NAKANO, Shougo)

愛知医科大学乳腺内分泌外科学・教授

研究者番号：20351108

(3) 連携研究者

住友誠 (SUMITOMO, Makoto)

愛知医科大学泌尿器科学・教授

研究者番号：5025535

(4) 研究協力者

三嶋秀行 (MISHIMA, Hideyuki)

愛知医科大学臨床腫瘍センター・教授

研究者番号：70520881