

臨床的研究

8. 泌尿器癌骨転移に対するデノスマブの短期治療効果と安全性の検討

古谷 洋介, 新井 誠二, 富田 健介
 大山 裕亮, 宮澤 慶行, 加藤 春雄
 周東 孝浩, 新田 貴士, 野村 昌史
 関根 芳岳, 小池 秀和, 松井 博
 柴田 康博, 伊藤 一人, 鈴木 和浩

(群馬大院・医・泌尿器科学)

【緒言】 デノスマブは RANKL を阻害し、骨転移の進行を抑制する新規の分子標的薬である。骨転移に対する有効性が報告されている一方で死亡例を含む重篤な低カルシウム血症の報告例もあり使用には注意を要する。今回、当科におけるデノスマブの投与経験について報告する。**【対象・方法】** 当科で 2012 年 6 月～2013 年 2 月に泌尿器癌の骨転移に対する治療としてデノスマブを投与開始した 10 症例について治療効果および有害事象について検討した。症例は 51 歳～80 歳 (平均 67.6 歳)、前立腺癌 7 例、尿管癌 1 例、腎癌 2 例であった。5 例で骨転移に対する前治療としてゾレドロン酸投与を受けていた。高カルシウム血症のない全ての症例に対して低カルシウム血症の予防としてカルシウム製剤またはビタミン D3 製剤の内服を行った。**【結果】** 全ての症例でデノスマブ投与 1ヶ月後に尿中 NTx/Cr 値は低下した。また、ゾレドロン酸からの切り替え症例においても尿中 NTx/Cr 値は総じて低下した。コントロール不能の Grade3 以上の低カルシウム血症をきたした症例を認めなかった。維持透析中の患者を含む腎不全症例に対しても投与を行ったが、重篤な有害事象を認めなかった。デノスマブ投与後の SRE 発生として、1 例でデノスマブ投与後 2ヶ月目に大腿骨転移部の疼痛増強のため放射線治療を必要とした。1 例でデノスマブ投与 4ヶ月後に下顎骨骨髄炎を発症したが 3ヶ月間のデノスマブ休薬と保存的加療により改善しデノスマブ投与を再開した。**【結語】** 泌尿器癌の骨転移症例に対してデノスマブは適切な副作用マネージメントを行う事で安全に使用でき、骨転移の抑制に有効であることが示唆された。

9. 桐生厚生総合病院における腹腔鏡手術の検討

上井 崇智, 柏木 文蔵, 登丸 行雄

(桐生厚生総合病院 泌尿器科)

内田 達也

(公立藤岡総合病院 外来センター)

当院では 2012 年 5 月に腹腔鏡手術を導入し、2013 年 5 月までに腎臓癌 18 例、腎盂尿管癌 11 例の合わせて 29

例を経験したので検討した。腎臓癌術式は 17 例に腎摘除術、1 例に腎部分切除術を施行、症例により経後腹膜、経腹膜アプローチを使い分けた。手術時間の中央値は 297 分、出血量の中央値は 46cc だった。腎盂尿管癌術式は全症例経後腹膜アプローチで腎臓剥離、80 歳以上の腎盂癌症例 5 例では尿管引き抜き術を施行した。手術時間の中央値は 307 分、出血量の中央値は 10cc だった。全 29 例の術中合併症として脾臓出血、出血過多 (1250ml) を 1 例ずつに認めたが、開腹への移行、輸血の施行はなかった。歩行開始は術後 1.2 ± 0.4 日目、食事開始は全症例術後 2 日目、入院期間は 13.6 ± 5.4 日であった。

10. 当院における T1 腎細胞癌手術療法の変遷

栗原 聡太, 奥木 宏延, 岡崎 浩

中村 敏之 (館林厚生病院 泌尿器科)

【目的】 当院における T1 腎細胞癌の手術療法の変遷についてまとめた。**【対象】** 2006 年から 2013 年までに当院にて腎細胞癌に対して手術療法を行った T1 症例 45 例。開腹もしくは鏡視下根治的腎摘除術、開腹もしくは鏡視下腎部分切除術のいずれが行われたか。その選択理由等について検討した。**【考察】** 当院における T1 腎細胞癌の手術術式は根治的腎摘除術から腎部分切除術へと移行してきている。T1a 症例で根治的腎摘除術を選択される症例では内方増殖性、腎不全、抗血小板剤内服中等が挙げられた。腎部分切除術は術後慢性腎臓病の発生率低下、非癌関連死亡率の低下が期待され、小径腎細胞癌の第一選択となっている。今後当院でも内方増殖型 T1a 腎細胞癌や T1b 症例に対しても腎部分切除術選択の幅を広げて行きたいと考えている。

11. 泌尿器悪性腫瘍手術における貯血式自己血輸血の意義

竹澤 豊, 宮尾 武士, 村松 和道

牧野 武朗, 悦永 徹, 斎藤 佳隆

小林 幹男 (伊勢崎市民病院 泌尿器科)

泌尿器科手術は比較的待機が可能で出血量が予測できることより自己血輸血に適した術式が多い。自己血輸血の対象となる手術は主に尿路悪性腫瘍手術である。簡便に行える貯血式自己血輸血が普及している。当科の主たる悪性腫瘍手術における貯血式自己血輸血の意義について検討した。

根治的腎摘除術、腎部分切除術、膀胱全摘除術、前立腺全摘除術における過去 5 年間の手術件数の推移、出血量、自己血貯血、自己血輸血、同種血輸血について検討した。前立腺全摘除術については過去 15 年まで検討した。

結果

	症例数	平均出血量 (ml)	自己血貯血率 (%)	輸血率 (%)	同種血輸血回避率 (%)	自己血廃棄率 (%)
根治的腎摘除術 (開放)	89	1229	52	55	85	39
腹腔鏡下腎摘除術	127	79	23	5	100	86
腎部分切除術 (開放)	36	220	64	22	100	70
腹腔鏡下腎部分切除術	35	105	57	9	100	90
膀胱全摘除術	41	2320	29	90	67	8
前立腺全摘除術 (開放)	410	1311	100	93	94	7
腹腔鏡下前立腺全摘除術	100	844	100	33	100	67

結論

腹腔鏡手術により術中出血は減少した。ロボット支援手術が可能な術式ではさらに出血量は減少すると思われる。自己血輸血で同種血輸血はほとんどの症例で回避できると思われる。自己血輸血を必要とする症例も減少すると思われる。

〈教育講演〉

去勢抵抗性前立腺癌の新規治療

鈴木 和浩

(群馬大院・医・泌尿器科学 教授)

〈特別講演〉

新しいヒト腫瘍三次元培養法技術とその応用

井上 正宏 (独立行政法人大阪府立病院機構
大阪府立成人病センター 生化学部部長)

がんは多様性の疾患である。同一種のがんであっても個人間に大きな差がある。ゲノム解析技術の進歩によってがんの遺伝情報は急速に蓄積されつつあるが、臨床情報だけで遺伝情報をがんの特性に結びつけることには限界がある。がんの特性、特に個人差を忠実に反映する生物学的なプラットフォームが求められている。固形がんは血液腫瘍のように生体内で単細胞として存在することは通常はない。固形とは細胞-細胞間接着を維持した状態と置き換えれば、固形がんの特性はこの細胞-細胞間接着を維持した状態でのみ発揮されるのではないか。調製・培養の過程で単細胞化すれば、がん細胞本来の性質が失われるのではないか。そこで我々は、がん組織のがん細胞を単細胞化することなく、細胞-細胞間接着を維持したまま細胞塊として調製・培養する新しい技術を開発した (文献 1)。がん組織からがん細胞を単細胞化すると浮遊状態では劇的な細胞死が誘発される。一方、がん組織

を適切な方法で機械的・化学的に分散し、フィルターで単細胞化した細胞をろ過により除去すると、がん組織の小断片が得られる。この小断片は浮遊培養液中で短時間 (数時間) に球状構造物 (spheroid) を形成する。我々はこの spheroid を単細胞由来の spheroid と区別するために CTOS (Cancer tissue-originated spheroid) と名付けた。CTOS 法では、がん組織から純粋ながん細胞集団を、容易にかつ高効率に調製できる。特に分化がんの場合、培養下でも特徴的な 3 次元特性を保持する。CTOS はマウスに移植腫瘍を形成し、由来する患者腫瘍と同様の組織像を維持する。我々はこれまでに CTOS の増殖培養、保存、遺伝子導入や画像解析技術の開発を行ってきた。様々ながん種で CTOS 法が応用可能であるが、特に大腸がん、肺がん、膀胱がんの調製に適している。CTOS を用いて、増殖に対する *in vitro* 感受性試験や細胞内シグナルの解析が可能である。肺がんには EGFR チロシンキナーゼに対する阻害薬 (EGFR TKI) が既に臨床で使用されており、肺腺がんでは EGFR に遺伝子変異がある症例に有効であることが知られている。CTOS においても肺腺がんでは EGFR に遺伝子変異がある症例が感受性であり、さらに細胞内シグナルの変化によって CTOS の感受性を予測できる (文献 2)。また、がん細胞に対する増殖因子の影響を調べたところ、多くの肺がん、膀胱がん症例で HER3 のリガンドである Heregulin が最も増殖促進効果を示す (文献 2, 3)。今後、CTOS 法を応用することによって、新たながんの生物学的特性を明らかにするとともに、個人間の多様性をカバーするバンクを構築することによって、新薬の検証やバイオマーカーの探索を行う。

参考文献

1. Kondo et al. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2011; 108: 6235-40.
2. Endo et al. **J Thorac Oncol.** 2013; 8: 131-9.
3. Okuyama et al. **J Urol.** 2013; S0022-5347(13) 00008-6