

塩酸アムルビシン投与で多発性骨転移の著しい改善を認めた 再発性肺小細胞肺癌の1例

中村孝人¹・小川修平¹・水野陽花¹・
三浦幸子²・本津茂人³・木村 弘³

要旨 — **背景.** 小細胞肺癌は化学療法と放射線療法に高い感受性を示し、初回治療においてはほぼ標準的治療が確立しているが、多くの場合は再発をきたす。その予後向上のためには初回治療のみならず、再発例に対する治療効果の改善が求められる。**症例.** 74歳男性。肺小細胞癌(進展型)に対してシスプラチン・イリノテカン療法4コース施行後、すべての病変が消失した。しかし12ヵ月後、左大腿部痛が出現し、骨シンチで多発性骨転移を認めた。疼痛による歩行困難、経口摂取の低下があり、performance status 3の状態であった。また腎機能低下も認められ、sensitive relapse症例であったが、セカンドライン治療として塩酸アムルビシンによる単剤加療を施行した。投与後速やかに左大腿部痛は消失し、骨シンチにおいても著しい改善を認め、塩酸アムルビシン治療4コース終了後15ヵ月後も再発の兆候を認めていない。**結論.** 現在、第II相臨床試験で塩酸アムルビシンがセカンドライン治療薬として有用であるとの報告がある。その報告も含め、検索した範囲では塩酸アムルビシン単剤投与が多発性骨転移に著効し、かつ長期の効果持続期間を得たとの報告はなく、興味深い症例と考えた。(肺癌, 2007;47:729-733)

索引用語 — 再発性肺小細胞癌, 多発骨転移, 塩酸アムルビシン

A Case of Relapsed Small Cell Lung Cancer with Remarkable Regression of Multiple Bone Metastases by Amrubicin Therapy

Takahito Nakamura¹; Shuhei Ogawa¹; Yoka Mizuno¹;
Sachiko Miura²; Shigeto Hontsu³; Hiroshi Kimura³

ABSTRACT — **Background.** Small cell lung cancer is highly sensitive to chemotherapy and radiation therapy. Standard therapies have been established for first line treatment. However, most cases develop relapse. To improve the prognosis, not only first line standard therapy but also second line standard therapy is very important. **Case.** A 74-year-old man was treated with 4 cycles of CDDP and CPT-11 therapy. Thereafter, he showed complete response (CR) and remained in remission till December 2005. During the middle of December 2005, he developed severe pain in the left femoral neck. Multiple bone metastases were detected by bone scintigram. He was considered to be in a sensitive relapse state because 12 months had passed since the last chemotherapy. However his Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) at that time was 3 due to renal insufficiency as well as difficulty in eating and walking by himself. Considering these factors, we selected amrubicin monotherapy as second line therapy. After administration of amrubicin, the severity of pain quickly regressed. Bone scintigram after 4 cycles of amrubicin therapy demonstrated remarkable improvement of the multiple bone metastases. Furthermore maintaining CR for about 15 months following amrubicin therapy was observed. **Conclusion.** There have been some reports of a phase II trial showing the

¹星ヶ丘厚生年金病院呼吸器内科; 奈良県立医科大学 ²放射線科, ³第二内科.

別刷請求先: 中村孝人, 星ヶ丘厚生年金病院呼吸器科, 〒573-8511 大阪府枚方市星ヶ丘4丁目8番1号.

¹Department of Respiratory Medicine, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital, Japan; ²Department of Radiology, ³Department of Respi-

ratory Medicine, Nara Medical University, Japan.

Reprints: Takahito Nakamura, Department of Respiratory Medicine, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital, 4-8-1 Hoshigaoka, Hirakata-shi, Osaka 573-8511, Japan.

Received June 4, 2007; accepted August 9, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

potential of amrubicin to be a standard second line therapy for small cell lung cancer. In these reports, there has not been any citation about improvement of multiple bone metastases or long term maintenance of CR. This case might be significant from the perspective of improving multiple bone metastases and maintaining CR for about 15 months following amrubicin therapy. (*JJLC*. 2007;47:729-733)

KEY WORDS — Relapsed small cell lung cancer, Multiple bone metastases, Amurubicin

はじめに

再発時の小細胞肺癌に対するセカンドラインの治療は、現在トポテカン投与が標準治療とされているが、その奏効率は16.3%で、再発形式別にみても sensitive ケースで20.2%、refractory ケースで4.0%であり、満足いくものではない。¹ 従って小細胞肺癌の予後向上のためには初回治療のみならず、再発例に対する治療効果の改善が求められている。そのような背景のもと、再発性小細胞肺癌に対する塩酸アムルビシンの有効性が報告されている。² 今回多発性骨転移で再発した小細胞肺癌に対して塩酸アムルビシン投与を行い、転移病巣の消失を認め、かつ長期の効果持続期間を得た症例を経験したので報告する。

症 例

症例：74歳男性。

主訴：左大腿部痛。

既往歴：1999年に前立腺癌手術（再発なし）。

喫煙歴：30本/日、54年間（20～74歳）。

現病歴：2004年5月に他院で右上葉原発とする肺小細胞癌（T2N1M1（OSS）stage IV）進展型の診断で6月に当院紹介受診となった。初回化学療法としてシスプラチン・イリノテカン療法を4コース施行し、すべての病変が消失した。以降外来で経過観察していたが、2005年12月から左大腿部の疼痛を自覚し、杖などの補助器具なしに歩行することが困難となった。骨シンチで多発性に取り込みを認め、小細胞肺癌の多発骨転移による再発と診断し、化学療法目的で再入院となった。

身体所見：身長150 cm。体重40 kg。体温37.5℃。脈拍76回/分。整。血圧100/64 mmHg。意識清明。心音・呼吸音正常。表在リンパ節の腫脹を認めず。肝胆脾を触知せず。

入院時血液検査所見（Table 1）：末梢血では特に異常は認めなかったが、ALPとCrの高値を認めた。

入院時胸部X線検査（Figure 1A）：原発病巣が認められた右上肺野部分には線状陰影を認めた。また陳旧性胸膜炎と考えられる右肋横角の鈍化を認めた。

入院時胸部CT検査（Figure 1B）：肺野および縦隔部

分に再発を示唆する異常所見は認めなかった。

骨シンチ検査（Figure 2A）：両側肋骨、胸腰椎、仙骨、左白蓋に以前の骨シンチでは認めなかった異常集積が多発して認められた。特に左白蓋部分に強い取り込みを認めた。

臨床経過：本例では、74歳であること、多発骨転移のため performance status 3 であること、経口摂取が低下していること、腎機能低下を認めたことを考慮し、白金製剤は使用せず塩酸アムルビシンによる単剤加療とした。入院後塩酸アムルビシン 40 mg/m² の3日間連日投与を4週間隔の予定として2005年12月下旬から開始した。また塩酸アムルビシン投与終了後48時間目から予防的にG-CSF投与を開始した。予防的なG-CSF投与下においてもグレード4の好中球減少を認めたため、2コース目以降は35 mg/m² として計4コースの化学療法を施行した。2コース目以降の化学療法においては同様にG-CSFの使用を施行したが、好中球減少に伴う感染症や、好中球減少性発熱症などは認めなかった。また輸血は必要としなかった。一方非血液毒性については本例においては軽度食欲不振を認めたのみであった。

自覚的には1コース終了した時点で、再発の初発症状であった左大腿部の疼痛はほぼ消失した。それに伴い2コース目開始時点では自身で独歩可能となった。血液検査所見ではALP値が塩酸アムルビシン投与後速やかに減少し、2コース終了した時点でほぼ正常化した。骨シン

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Blood chemistry	
RBC	388 × 10 ⁴ /μl	TP	7.6 g/dl
Hb	13.4 g/dl	ALB	3.5 g/dl
Ht	39.6%	ALP	1389 IU/l ↑
WBC	13900/μl	GOT	37 IU/l
Neu	65%	GPT	37 IU/l
Eo	3.8%	LDH	196 IU/l
Ba	0.5%	BUN	22.8 IU/l
Ly	23.5%	Cr	1.4 mg/dl ↑
Mo	6.9%	Na	145 mg/dl
Plt	25.2 × 10 ⁴ /μl	K	3.9 mEq/l
		CRP	0.88 mg/dl ↑

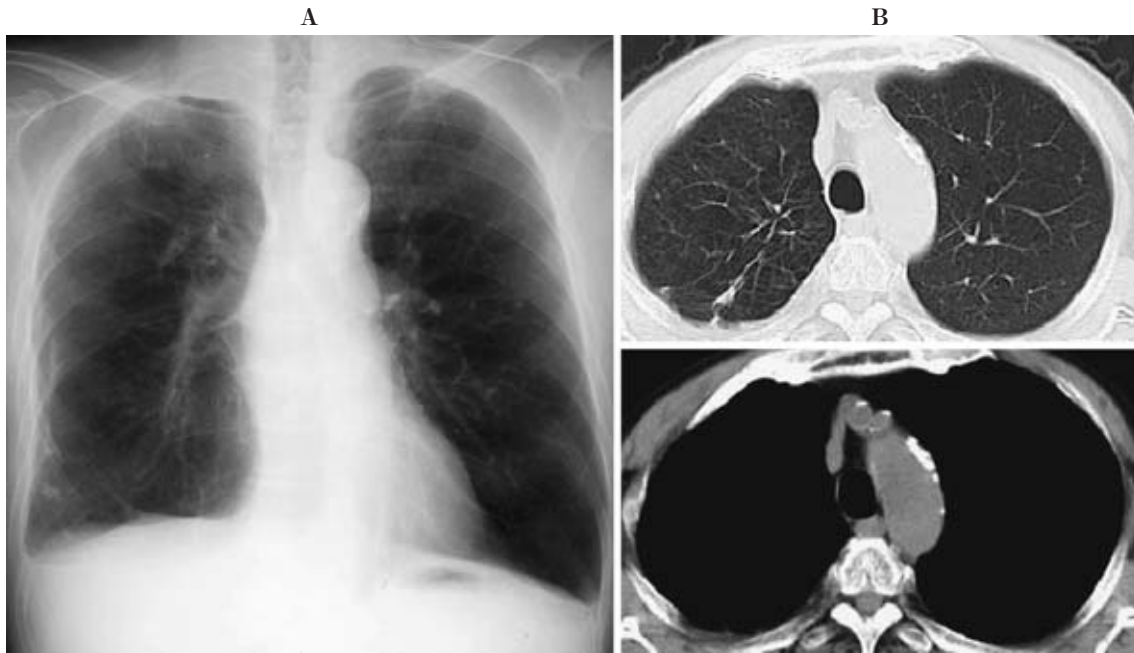


Figure 1. **A:** Chest X-ray revealing no abnormal findings except for linear shadows in right upper field and old pleuritis in December, 2005. **B:** Chest CT revealing no sign of recurrence of small cell lung cancer in the lung field and mediastinal lymph node in December, 2005.

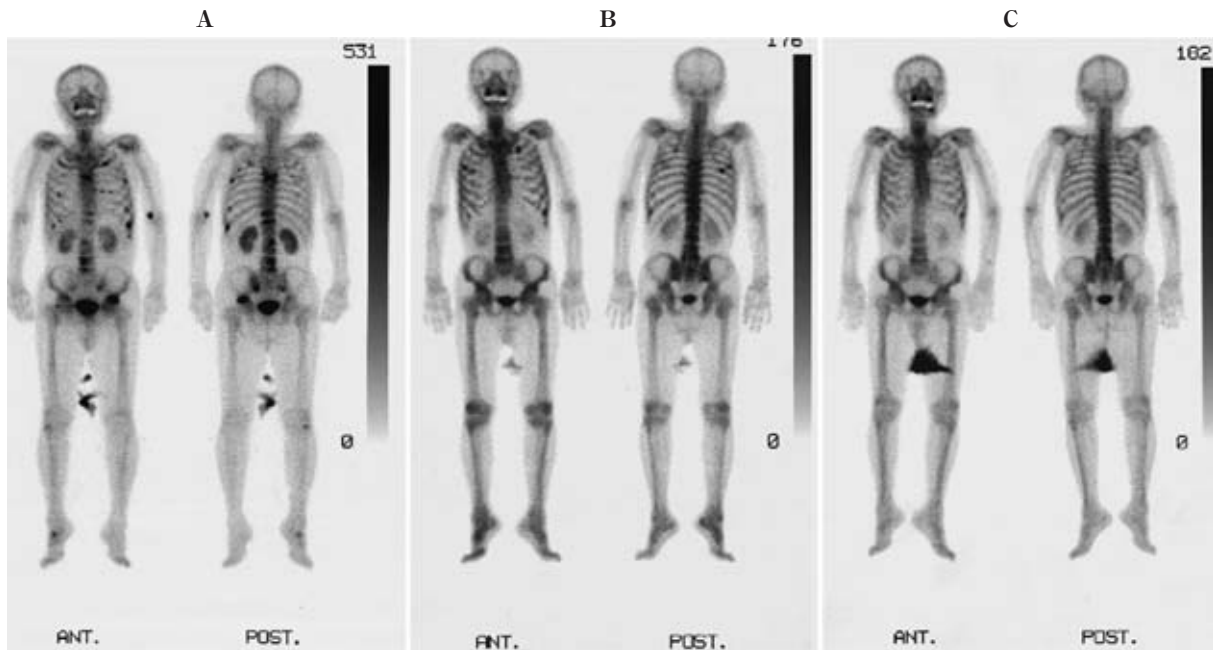


Figure 2. **A:** Bone scintigram showing multiple bone metastases, especially the left acetabulum in December, 2005. **B:** Bone scintigram showing improvement of most of multiple bone metastases in May, 2006. **C:** Bone scintigram showing complete disappearance of bone metastases in March, 2007.

チ検査でも 2005 年 12 月治療前 (Figure 2A) に認められた異常集積は、2006 年 5 月 (Figure 2B) には著しく改善し、2007 年 3 月 (Figure 2C) にはほぼ消失した。治療終

了 15 ヶ月後の 2007 年 6 月現在も再発の兆候を認めず、化学療法は施行せず外来で経過観察中である。

考 察

小細胞肺癌は化学療法と放射線療法に高い感受性を示し、初回治療において、限局型に対してはシスプラチン・エトポシド療法と胸部放射線療法との併用が、進展型に対してはシスプラチン・イリノテカン併用療法が標準的治療として広く使用されている。しかし多くの場合は再発をきたし、限局型の場合、生存期間中央値 (median survival time 以下 MST) は 19.5~27.2 ヶ月,³ 進展型の MST は 9.4~12.8 ヶ月と報告⁴ されている。再発時の小細胞肺癌に対するセカンドラインの治療は、現在トポテカン投与が標準治療とされているが、第 II~III 相試験 6 試験 (計 631 例) のレビューの結果では奏効率は 16.3% で、再発形式別にみても sensitive ケースで 20.2%、refractory ケースで 4.0% である。¹ 従って小細胞肺癌の予後向上のためには初回治療のみならず、再発例に対する治療効果の改善が求められている。

塩酸アムルビシンは全合成の新規アントラサイクリン系薬剤で、非小細胞肺癌・小細胞肺癌の効能効果で 2002 年 12 月から本邦で市販されている。塩酸アムルビシンの未治療の進展型肺小細胞癌を対象として行われた第 II 相試験では、奏効率 76%、MST 11.7 ヶ月と標準治療に匹敵する成績を示した。⁵ またシスプラチンとの併用第 II 相試験でも奏効率 88%、MST 12.8 ヶ月と良好な成績を示した。² 毒性面では血液毒性が強いものの、単剤では非血液毒性は軽度であった。⁵

そうした中、再発性小細胞肺癌に対する塩酸アムルビシン治療に関する報告がなされた。⁶ これまで refractory ケースにおいて十分な効果を示す薬剤がないことが問題であったが、この報告の中では sensitive ケースにおいて奏効率、MST がおのおの 52%、11.3 ヶ月、refractory ケースでもおのおの 50%、10.3 ヶ月といずれも良好な成績を得た。塩酸アムルビシンが sensitive および refractory のどちらのケースにおいても高い奏効率を示したことから、セカンドライン治療としての塩酸アムルビシン治療が期待されている。

本例では、骨転移を疑って 2005 年 12 月骨シンチ検査を施行した。両側肋骨、胸腰椎、仙骨、左白蓋に以前の骨シンチ検査では認めなかった異常集積が多発して認められた。従来、癌骨転移の精査として骨シンチ検査が施行されているが、⁷ 本例では両側肋骨の集積は連続性に複数の肋骨にみられ、胸椎の集積は扁平であった。これらの集積パターンのみを考えると両側肋骨、胸椎の集積については骨折などの外傷性変化の可能性も完全には否定できないが、明らかな外傷歴はなかった。腰椎、仙骨、左白蓋の集積については骨転移として矛盾しないものであった。なお、既往に前立腺癌があるがコントロールは

良好で PSA 値も低く、再発は考えにくかった。以上、臨床経過、症状、骨シンチ検査から肺癌多発骨転移と診断した。その後、塩酸アムルビシン投与を行い骨転移の改善を認めた。転移性骨腫瘍の判定基準として日本癌治療学会案⁸ がある。本例は、1) 骨転移に対する治療効果判定基準および、2) 骨転移の疼痛および麻痺に対する治療効果基準ともに、complete response (CR) の基準を満たした。一般的に肺癌の骨転移症例の予後は悪く、生存期間中央値は IV 期非骨転移症例では、7.3~7.5 ヶ月であるのに対し、骨転移症例では 5~5.5 ヶ月と報告^{9,10} されている。治療についても疼痛コントロールのため局所放射線治療や外科的治療がなされることが多い。多発骨転移が化学療法のみで奏効した肺癌の報告としては、非小細胞肺癌においてゲフェチニブによる報告例^{11,12} が散見される。しかし小細胞肺癌において、化学療法のみで多発骨転移病巣が消失した報告は、検索した範囲では認めなかった。また本例の注目すべき点として、化学療法終了後、再発を認めず、長期間にわたる効果持続を示している点がある。この点においても塩酸アムルビシンによる同様の報告は認めなかった。本例の骨転移病巣が塩酸アムルビシン投与で消失した機序については不明であるが、骨転移病巣への組織移行性の要素以外に、骨転移病巣への塩酸アムルビシンの親和性などの要素が関与し、本例の多発性骨転移が著しく改善した可能性が考えられた。

まとめ

塩酸アムルビシン単剤投与が多発性骨転移に著効し、かつ長期の効果持続期間を得た症例を経験した。同様の報告は検索した範囲では認めず、興味深い症例と考え報告した。

REFERENCES

1. von Pawel J, Ardizzoni A, Thatcher N. The relationship between treatment-free interval (TFI) and outcomes to therapy in patients with relapsed small cell lung cancer (SCLC): a review of 631 patients treated with iv topotecan in 6 studies. *Lung Cancer*. 2003;41 (Suppl 2):S235.
2. Ohe Y, Negoro S, Matsui K, Nakagawa K, Sugiura T, Takada Y, et al. Phase I-II study of amrubicin and cisplatin in previously untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2005;16:430-436.
3. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol*. 2002;20:3054-3060.
4. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared

- with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:85-91.
5. Yana T, Negoro S, Takada Y, Yokota S, Fukuoka M. Phase II study of amrubicin (SM-5887), a 9-amino-anthracycline, in previously untreated patients with extensive stage small-cell lung cancer (ES-SCLC): a West Japan Lung Cancer Group trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1998;17:450a.
 6. Onoda S, Masuda N, Seto T, Eguchi K, Takiguchi Y, Isobe H, et al. Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301. *J Clin Oncol*. 2006;24:5448-5453.
 7. 藤本 栄, 石井芳樹, 福田 健. 肺癌の骨転移診断における^{99m}Tc 骨シンチと¹⁸F-FDG-PETとの比較. *肺癌*. 2005;45:303-309.
 8. 大川智彦, 赤座英之, 安達 勇, 宇野公一, 榎本耕治, 唐澤久美子, 他. 日本癌治療学会 骨転移治療効果判定基準(案). *日癌治療会誌*. 1997;32:883-888.
 9. 梁 英富, 酒井 洋, 米田修一, 野口行雄. 肺癌の骨転移に関する検討. *日呼吸会誌*. 1998;36:317-322.
 10. 川崎雅之, 原 信之, 一瀬幸人, 本広 昭, 久田友治, 麻生博史, 他. 肺癌骨転移の検討. *肺癌*. 1990;30:359-364.
 11. 岡部崇記, 田村研治, 福岡正博. 術後骨転移, 肝転移, 肺内転移をきたした再発肺癌にゲフェチニブ (Iressa) が著効した1例. *肺癌の臨床*. 2002;5:429-432.
 12. 廣瀬正裕, 立川壮一, 堀口高彦, 近藤りえ子, 志賀 守, 佐々木靖, 他. Gefitinib 投与により骨・脳転移が縮小し全身状態の著明な改善を認めた進行期非小細胞肺癌の1例. *日本胸部臨床*. 2005;64:265-271.