

CASE REPORT

ゾレドロン酸からデノスマブへの変更にて骨転移を制御し得た肺扁平上皮癌の1例

森川 慶^{1,2}・峯下昌道¹・西根広樹¹・
古屋直樹¹・大林樹真¹・宮澤輝臣¹

A Case of Squamous Cell Lung Carcinoma with Bone Metastasis Responding to Denosumab After Zoledronic Acid Hydrate

Kei Morikawa^{1,2}; Masamichi Mineshita¹; Hiroki Nishine¹;
Naoki Furuya¹; Juma Obayashi¹; Teruomi Miyazawa¹

¹Division of Respiratory and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Japan; ²Division of Respiratory Medicine, Self-Defense Forces Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Bone metastasis results from lung cancer at a frequency of 40% during the clinical course. Palliative radiotherapy and the administration of zoledronic acid hydrate are current bone lesion-targeted therapies. However, they are sometimes ineffective. **Case.** A 69-year-old man complaining of back pain was referred to our department due to an abnormal shadow on chest X-ray taken at an orthopedic surgery clinic. Computed tomography (CT) of the chest revealed a 55-mm mass with necrotic change in the left lower lobe, and magnetic resonance imaging (MRI) of the spine showed an eighth thoracic vertebral fracture. After bronchoscopy, the lung mass was diagnosed as a squamous cell carcinoma originating in the left S^{8/9} (cT2bN3M1b, stage IV). Pneumonia developed after bronchoscopy, therefore palliative radiotherapy and administration of zoledronic acid hydrate were initially done. As a first line chemotherapy, carboplatin and paclitaxel were effective for the primary lesion but ineffective for bone metastasis. Performance status (PS) worsened to 4 and chemotherapy was postponed after 2 courses. As a bone lesion-targeted therapy, zoledronic acid hydrate was changed to denosumab. One week after administration of denosumab, his back pain was reduced remarkably, and after 2 weeks of administration of denosumab, the patient became mobile. Biochemical markers of bone tumors, and MRI finding also improved after administration of denosumab. Second line chemotherapy was started with an improvement to 2 for PS, and administration of denosumab was also continued. **Conclusions.** Denosumab seemed effective in this patient and might have potential as a therapeutic alternative for bone metastasis if zoledronic acid hydrate administration is ineffective.

(JLCC. 2012;52:1035-1040)

KEY WORDS — Bone metastasis, Denosumab, Zoledronic acid hydrate, Non-small cell lung cancer

Reprints: Kei Morikawa, Division of Respiratory and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8511, Japan (e-mail: mokke5454@yahoo.co.jp).

Received September 3, 2012; accepted October 17, 2012.

要旨 — **背景.** 肺癌における骨転移の頻度は高く、経過中に約4割の骨転移が認められる。骨転移そのものに対する治療として緩和的放射線照射やビスホスホネート製剤の投与があるが、病勢制御が困難であることも少なくない。**症例.** 69歳男性。背部痛を主訴に整形外科を受診

し胸部X線写真にて異常陰影を指摘され、精査目的で当科を紹介受診した。胸部CTにて左下葉に55mm大の壊死を伴う腫瘤影、脊椎MRIにて第8胸椎の圧迫骨折を認めた。気管支鏡検査を施行し左S^{8/9}原発肺扁平上皮癌、cT2bN3M1b(骨転移)、stage IVと診断した。気管支鏡

¹聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症内科；²自衛隊中央病院呼吸器内科。

別刷請求先：森川 慶，聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症

内科，〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1(e-mail: mokke5454@yahoo.co.jp)。

受付日：2012年9月3日，採択日：2012年10月17日。

検査後に肺炎を合併したため、殺細胞性全身化学療法に先行し骨転移に対する緩和的放射線照射とゾレドロン酸投与を開始した。一次治療として carboplatin と paclitaxel の投与を開始し原発巣は制御し得たが、骨病変の増悪で PS 4 となり抗癌剤治療は 2 コースで中断した。骨転移治療としてゾレドロン酸からデノスマブへ変更したところ、投与開始 1 週間後から背部痛が改善し、2 週間後には再

び歩行可能となった。デノスマブ投与前後で、骨代謝マーカーや画像の改善も認められた。PS 改善に伴い二次治療を開始し、デノスマブを継続投与中である。結論、ゾレドロン酸投与で骨病変の制御が困難な場合、デノスマブへの変更が有効であることがある。

索引用語——骨転移, デノスマブ, ゾレドロン酸, 非小細胞肺癌

はじめに

進行肺癌における骨転移の頻度は高く、経過中に約 4 割の骨転移が認められる。¹ これまで骨転移に対する治療として放射線照射やビスホスホネート製剤が有効であるとされてきたが、² 十分な治療効果が得られないケースも少なくない。2012 年 4 月に本邦において receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) に対するヒト型 IgG2 モノクローナル抗体であるデノスマブが使用可能となり、骨病変に対する新規薬剤として期待されている。肺癌骨転移に対するデノスマブの報告はまだ稀少であるが、今回、我々はゾレドロン酸からデノスマブへの変更で骨病変の改善を認めた肺扁平上皮癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：69 歳，男性。

主訴：背部痛。

既往歴：特になし。

生活歴：飲酒なし，喫煙 30 本/日×27 年間（18～44 歳）。

職業歴：調理師。

現病歴：2011 年 12 月に背部痛が出現した。2012 年 2 月下旬の整形外科受診時には左季肋部痛も伴い、胸部 X 線写真にて異常陰影を指摘され、精査目的で当科を紹介受診した。胸部 CT にて左 S^{8/9} に径 55 mm 大の壊死を伴う腫瘤影と、脊椎 MRI にて第 8 胸椎の圧迫骨折を認めた。原発性肺癌による病的骨折が疑われたため、気管支鏡検査目的で入院となった。

入院時身体所見：身長 160 cm，体重 61.8 kg，performance status (PS) は背部痛のため 2。意識清明。血圧 159/87 mmHg，SpO₂ 97%（室内気），体温 36.4℃，脈拍 76 回/分，整。表在リンパ節触知せず。心音・呼吸音に異常を認めず。腹部：平坦，軟。四肢：浮腫なし。背部痛はあるが神経学的所見に異常なし。

入院時検査所見（Table 1）：入院時血液検査では白血球上昇，貧血，赤血球沈降速度亢進および CRP 上昇を認

めた。腫瘍マーカーは CYFRA と NSE が上昇していた。

入院時胸部 X 線所見（Figure 1a）：左下肺野に辺縁不整な腫瘤状陰影を認めた。

胸腹部 CT 所見（Figure 1b）：左 S^{8/9} に径 55 mm 大の内部壊死を伴う腫瘤性病変を認め、左肺門，気管分岐下，右主気管支下リンパ節は腫脹し、同様に内部壊死を伴っていた。

胸椎 MRI 所見（Figure 2）：第 8 胸椎は圧迫骨折し、椎体後壁の突出による脊髓圧迫を認めた。第 7，9 胸椎椎体前方にも T2 強調画像で低信号域を認めた。

気管支鏡検査：左底幹は腫瘍による壁外性の圧排を認め、気管支粘膜は発赤・腫脹していた。左 B⁸ より擦過細胞診および生検が行われ、細胞診は class V，低分化扁平

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Serology	
WBC	10400/ μ l	CRP	5.11 mg/dl
RBC	451 × 10 ⁴ / μ l		
Hb	13.9 g/dl	Coagulation	
Ht	41.7%	PT-INR	1.27
PLT	43.4 × 10 ⁴ / μ l	APTT	33.3 sec
ESR	66 mm		
		Tumor markers	
Blood chemistry		CEA	<0.5 ng/ml
Na	138 mEq/l	SLX	28.9 U/ml
K	4.1 mEq/l	SCC	1.4 ng/ml
Cl	99 mEq/l	CYFRA	4.6 ng/ml
BUN	21.6 mg/dl	Pro GRP	44.8 pg/ml
Cr	0.7 mg/dl	NSE	20.4 ng/ml
AST	23 IU/l		
ALT	33 IU/l		
ALP	312 IU/l		
γ GTP	56 IU/l		
LDH	172 IU/l		
T-Bil	0.4 mg/dl		
ChE	179 IU/l		
TP	8.1 g/dl		
Alb	4.3 g/dl		
Glu	132 mg/dl		
HbA1c	5.8%		

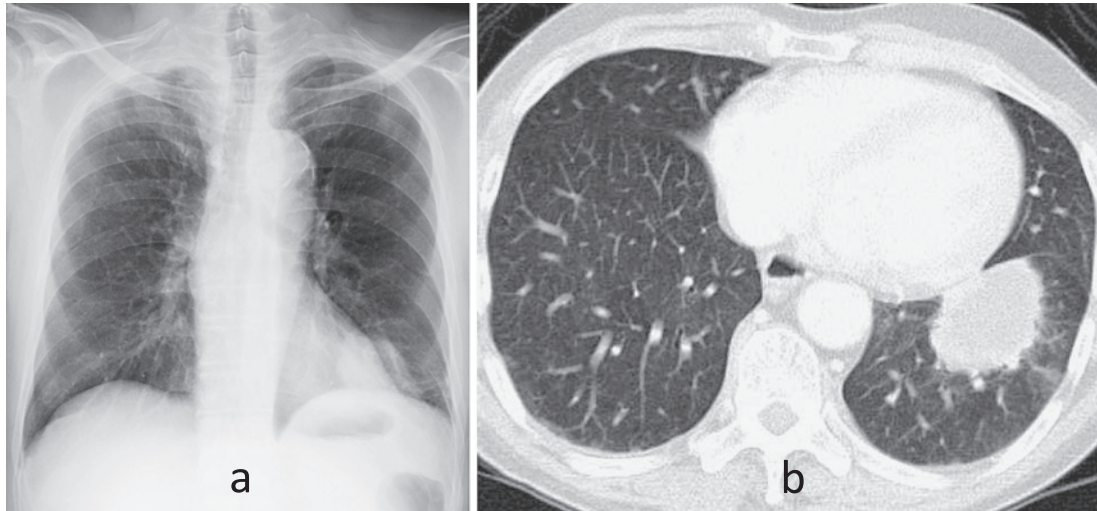


Figure 1. a) Chest radiograph showing a mass in the left lower lung field. b) Chest CT image showing a lung tumor in the left lower lobe.



Figure 2. Thoracic spine MRI findings showing a Th8 fracture compressing the spinal cord.

上皮癌あるいは腺癌の判別が困難であった。組織検体の免疫組織化学染色にて cytokeratin5/6 (+), p63 (+), thyroid transcription factor-1 (-), napsin A (-) であり、肺扁平上皮癌と診断した。

脳 MRI 所見：脳転移を疑う所見なし。

入院後経過：以上より、左 S^{8/9} 原発肺扁平上皮癌、

cT2bN3M1b (骨転移), stage IV と診断した。気管支鏡検査後は抗菌薬 (sulbactam/ampicillin) の内服を処方し退院としたが、検査 2 週後に重症肺炎の診断で緊急入院となった。膿胸を合併し、抗菌薬 (doripenem) 投与に加え胸腔ドレナージを要した。胸椎転移による背部痛が増強したため麻薬の内服を開始し、胸椎転移巣に対する緩和的放射線照射 (3 Gy × 10 days) とゾレドロン酸 4 mg の投与を開始した。肺炎治癒後に一次治療として carboplatin (AUC 5) + paclitaxel (200 mg/m²) を開始し、有害事象は grade 3 の食欲不振のみであった。2 コース終了後の胸部 CT では原発巣および縦隔リンパ節のわずかな縮小を認めたが、胸椎 MRI では骨病変の増悪を認め (Figure 3), progressive disease (PD) と判定した。増強する背部痛に対しオピオイドの増量やローテーションを行い、最終的にフェンタニル貼付剤 16.8 mg にレスキューとしてオキシコドン塩酸塩水和物 30 mg を使用したが十分な除痛は得られず、PS 4 に低下したため殺細胞性全身化学療法継続は困難と判断した。ゾレドロン酸の 3 回目投与から 1 ヶ月が経過しており、骨転移治療をデノスマブに変更した。デノスマブ 120 mg 投与 1 週間後から徐々に自覚症状の改善を認め、Wong-Baker による疼痛フェイスケールはベースラインが 3~4 から 0~1 に改善した。これまで 1~2 回/日の頻度で使用していた麻薬のレスキューが 2 週間には不要となり、立位での杖歩行が可能となった。投与 3 週後の胸椎 MRI (Figure 3) では第 8 胸椎の圧潰は著変ないものの、後壁の軟部組織の突出はやや退縮傾向にあり、そのため脊髄圧迫が軽度解除されていた。骨代謝マーカーである血清 pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of

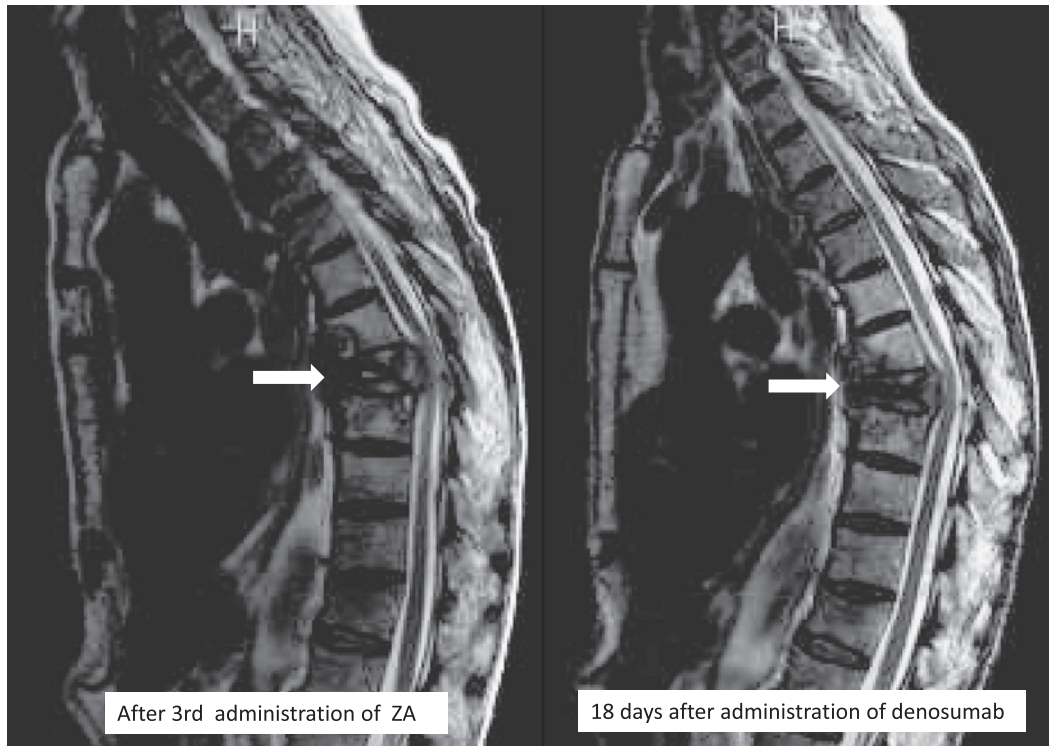


Figure 3. Thoracic spine MRI findings. Spinal cord compression was improved after administration of denosumab. ZA, zoledronic acid hydrate.

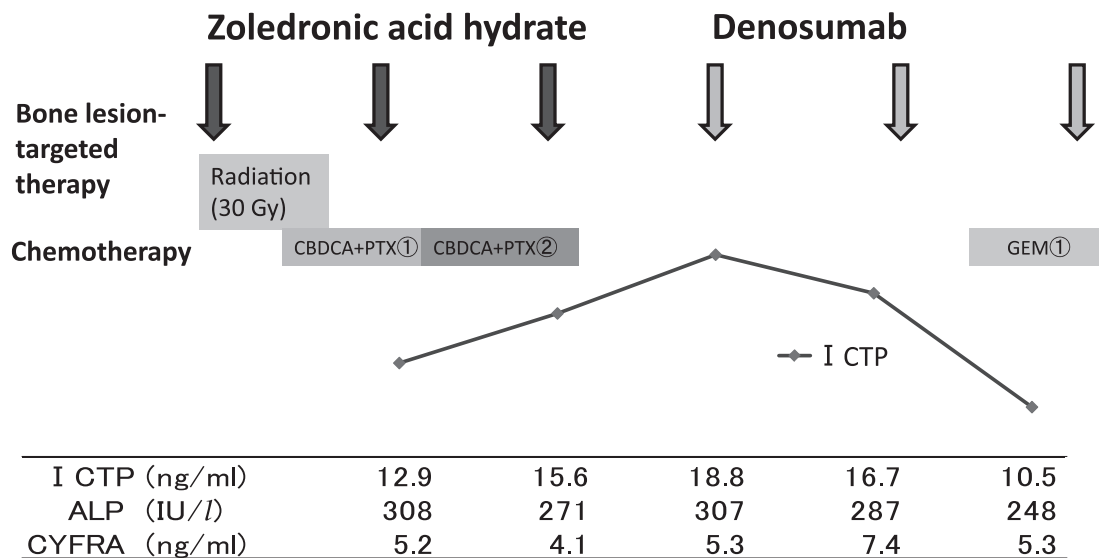


Figure 4. Clinical course.

type I collagen (ICTP) も低下傾向を示した (Figure 4). その後理学療法を行い PS は 2 まで改善, 自宅退院が可能となった. 外来経過観察中も全身状態は安定していたが, 胸部 CT で原発巣の増大を認めたため, 二次治療として gemcitabine (1000 mg/m²) を外来にて開始し, デ

ノスマブも継続投与中である.

考 察

肺癌患者の剖検において, 36% が骨転移を有したとの報告¹がある. 本邦での後向き検討にて, 肺癌患者の約

30%が経過中に骨転移を認めた報告²があり、その半数以上が skeletal-related events (SRE) を有した。SRE を有する患者の予後は不良であり、² PS や quality of life (QOL) を低下させることも少なくない。近年、殺細胞性全身抗腫瘍化学療法に加え、分子標的治療薬による生存期間の延長が次々と報告されており、今後骨転移治療の重要性はますます高まっていくと考えられる。

Rosen ら³は肺癌を含む固形癌(乳癌および前立腺癌以外)に対するゾレドロン酸投与の大規模臨床試験を行い、プラセボ群に対し有意に SRE の発現頻度を低下させ、また発症時期を約3ヶ月延長させた。この結果、骨転移を有する進行肺癌に対するゾレドロン酸投与が、日本肺癌学会治療ガイドラインにおいてもグレードBで推奨されている。Henry ら⁴は骨転移を有する固形癌(肺癌が約半数、乳癌および前立腺癌以外)に対するデノスマブとゾレドロン酸投与を直接比較した。初回 SRE 発現までの期間についてデノスマブ投与群はゾレドロン酸投与群に対し非劣性を示し、統計学的有意差は認めないものの、デノスマブ投与群はゾレドロン酸投与群と比較し優位な傾向があった。その後 Scagliotti ら⁵は肺癌を組織型別に事後解析し、特に扁平上皮癌では全生存期間の有意な延長を認めたと報告した。ゾレドロン酸からデノスマブへの投与変更については、骨転移を有する前立腺癌や乳癌患者などを対象とした検討⁶があり、urinary N-telopeptide (uNTx) の低下が報告されている。肺癌のみを対象としデノスマブの効果を検討した報告は、まだ非常に少ないのが現状である。

本症例は診断時に骨転移を認めた進行肺扁平上皮癌であり、まず緩和的放射線照射を施行し殺細胞性全身化学療法を開始した。疼痛コントロールに難渋し、放射線照射後も症状改善は乏しく、麻薬の増量とオピオイドローテーションを要したが十分な除痛を得ることはできなかった。上記経過から全身化学療法やゾレドロン酸投与は、骨転移による疼痛に対し明らかな効果をあげることができないと判断し、2コース目の抗腫瘍剤投与から6週後、ゾレドロン酸の3回目投与から4週後にデノスマブを投与したところ、投与1週間後という比較的早い時期からPSの改善、疼痛スケールの改善、麻薬のレスキュー使用頻度の低下という臨床的な効果を認めた。骨代謝マーカーの一つであるICTPは投与18日目から低下傾向に転じており、デノスマブによる速やかな破骨細胞の骨吸収活性低下が臨床的效果発現に寄与した可能性がある。尿中NTxなど、他のマーカーの有用性も報告されており、⁶ デノスマブの骨病変に対する作用と臨床的效果の相関を検討する上で、どのマーカーを活用していくかは、症例により病変への作用が違う可能性もあり今後検討が必要と思われる。本症例ではデノスマブ投与前の尿

中NTxは35.8 nmol BCE/mmol Cr、血清NTxは8.2 nmol BCE/lと上昇を認めず、ICTPが骨代謝マーカーとして最も有用であると考えられた。なお、デノスマブ投与後の有害事象として重篤な低カルシウム血症が報告されており、本症例では市販のビタミンD3・マグネシウム配合カルシウム剤を併用し低カルシウム血症を予防した。

骨病変の画像評価は困難である場合も多いが、本症例は脊髄圧迫を伴う胸椎病変であり、経時的にMRIやCTを撮影した。デノスマブ投与後の胸椎MRI、CTにてわずかながら第8胸椎後方の軟部組織の突出が退縮傾向にあり、脊髄圧迫が改善されたことが疼痛軽減に寄与したと考えられた。もちろんこの除痛効果がデノスマブ投与前に施行した放射線照射や全身化学療法の遅発的な効果も加味されたものである可能性は否定できないが、デノスマブ投与後比較的急速に、かつ劇的に症状改善を認め、その後も症状緩和を維持できていることから、本症例においては骨病変制御にデノスマブが著効したと判断した。

肺癌骨転移に対するデノスマブの効果は、まだ大規模臨床試験としての報告⁴のみで、具体的に骨転移に対し奏効した症例のサブタイプや効果発現のタイミング、また効果持続期間など不明な点が多い。成熟した破骨細胞をアポトーシスに導くゾレドロン酸と、骨芽細胞が発現するRANKLに結合阻害するデノスマブは薬剤の作用機序が全く異なり、個々の症例では効果発現に差があることも十分に考えられる。骨転移治療の重要な治療薬であるゾレドロン酸とデノスマブの使い分けについては、骨代謝マーカーの評価を含め今後さらに症例を蓄積し、解明していく必要があると思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6243s-6249s.
2. Tsuya A, Kurata T, Tamura K, Fukuoka M. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer.* 2007;57:229-232.
3. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, 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.
4. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (ex-

- cluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1125-1132.
5. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C, 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.
 6. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol*. 2009;27:1564-1571.