

CASE REPORT

ゲフィチニブ投与後にアルカリフォスファターゼフレア現象を呈した 原発性肺腺癌の2例

亀田優美¹・黒沼幸治¹・宮島さつき¹・
千葉弘文¹・山田 玄¹・高橋弘毅¹

Two Cases of the Alkaline Phosphatase Flare Phenomenon Following the Administration of Gefitinib Therapy in Patients with Lung Adenocarcinoma with Bone Metastases

Masami Kameda¹; Koji Kuronuma¹; Satsuki Miyajima¹;
Hirofumi Chiba¹; Gen Yamada¹; Hiroki Takahashi¹

¹Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** A transient increase in the serum alkaline phosphatase (ALP) level is sometimes observed in cancer patients with bone metastases who are receiving cancer therapy. This change is called the “ALP flare phenomenon”. We encountered the ALP flare phenomenon in two patients with lung carcinoma with bone metastases who showed dramatic improvements with gefitinib treatment. **Case.** Case 1 involved a 64-year-old female with a mutation in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene. On the 10th day of gefitinib therapy, the ALP level was increased 2-fold over the baseline level. Case 2 involved a 46-year-old male with a mutation in the EGFR gene. On the 18th day of gefitinib therapy, the ALP level was increased 2-fold over the baseline level. In both cases, a large peak was observed in the ALP 2 and ALP 3 levels composed of 90% of the ALP isozyme peak. We speculated that the ALP elevation was derived from the bone, because no increases in other liver enzyme levels were observed. After one month of therapy, bone scintigrams showed a marked increase in tracer uptake. Although this finding could be attributed to progression of the bone metastases, computed tomography scans demonstrated a reduction in the size of the other lesions, and the tumor marker levels also decreased. These observations indicated the occurrence of the ALP and bone scintigraphic flare phenomenon, and the gefitinib therapy was therefore continued. After five months of therapy, the patient in case 1 exhibited improved bone scintigraphic findings highlighted by reduced tracer uptake. Subsequently, the ALP levels decreased, and both patients responded to gefitinib therapy. **Conclusions.** When ALP elevation is observed in lung cancer patients with bone metastasis who are receiving gefitinib therapy, the ALP flare phenomenon should be differentiated from the progression of bone metastases or any adverse effects of gefitinib therapy by integrating all available clinical data.

(JJLC. 2013;53:329-335)

KEY WORDS — Serum alkaline phosphatase, Flare phenomenon, Bone metastases, Lung cancer, Gefitinib

Reprints: Masami Kameda, Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, 291-South 1-West 16, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido 060-8543, Japan (e-mail: mkameda@sapmed.ac.jp).

Received February 15, 2013; accepted July 16, 2013.

要旨 — **背景.** 骨転移を有する癌の治療中に血清アルカリフォスファターゼ (ALP) の一過性上昇を認めることがあり, ALP フレア現象と呼ばれる. 今回, ゲフィチニブが奏効した骨転移合併肺癌 2例において, 同現象を認めたので報告する. **症例.** 症例 1 は 64 歳女性で

EGFR 遺伝子変異を有しており, 治療 10 日目に ALP は治療前の約 2 倍へ上昇した. 症例 2 は 46 歳男性で EGFR 遺伝子変異を有しており, 治療 18 日目に ALP は治療前の約 2 倍へ上昇した. 2 例とも ALP 分画は 2・3 が 1 つのピークを形成し, 約 90% を占めていたが, 他

¹札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座.

別刷請求先: 亀田優美, 札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座, 〒060-8543 北海道札幌市中央区南 1 条西 16 丁

目 291 番地 (e-mail: mkameda@sapmed.ac.jp).

受付日: 2013 年 2 月 15 日, 採択日: 2013 年 7 月 16 日.

の肝胆道系酵素は上昇せず、骨由来と考えた。2例とも、治療1か月後の骨シンチグラフィーで骨転移巣への集積が増強し、骨転移の増悪が疑われた。しかし、CTで他病変は縮小し、腫瘍マーカーも低下していたことから、フレア現象と考えて治療を継続した。以後、骨転移巣への集積は軽減、ALPも低下して治療は奏効した。**結論**。骨

転移合併肺癌において、ゲフィチニブ投与中にALPの上昇を認めた場合は、骨転移の増悪、ゲフィチニブの有害事象に加えて、フレア現象を想定し、臨床所見と諸検査所見から総合的に鑑別する必要がある。

索引用語——血清アルカリフォスファターゼ、フレア現象、骨転移、原発性肺癌、ゲフィチニブ

背景

肺癌は、その30~65%に骨転移を認め、¹肺癌のマネージメントにおいて、骨転移治療効果のモニタリングは重要である。骨シンチグラフィーは、骨転移の検出感度が高く、全身骨格の評価が可能であることから、骨転移のスクリーニングや治療効果判定に多く用いられている。しかし、骨転移の治療過程は緩徐で、治療効果を反映するには6か月近くを要するため、早期の治療効果判定は困難である。²近年、CT・MRI・PETを併用することで、骨転移の治療効果判定は進歩したが、これらの画像診断は高額で施設が限定されるため、頻回の検査は難しい。一方、骨代謝マーカーは、治療開始数週間からその効果を反映し、²腫瘍マーカーとの併用により早期から治療効果判定の指標となる。³画像診断と比べて低額で簡便だが、現行の保険診療では月1回しか測定できないものが多いため、頻回の測定は難しく、また、入院診療における包括医療制度では測定項目数も制限される。

骨代謝マーカーの1つである血清アルカリフォスファターゼ(ALP)は、骨シンチグラフィー所見の増悪とALPの増加が一致するとの報告⁴があり、また、保険診療による制限が少なく頻回に測定できることから、実地臨床では骨転移の治療効果のモニタリングに用いられている。^{2,3}

しかし、骨転移を伴う癌の治療中に、他所見に反して骨シンチグラフィー所見の悪化とALPの上昇を一過性に認めることがある。これはフレア現象と呼ばれ、⁵治療効果判定を困難にする。フレア現象は、治療が奏効して急速に骨形成を生じる際に、骨芽細胞の活動が亢進して^{99mTc}が同細胞に集積すること、また、骨循環系が改善し、骨芽細胞に豊富に内在するALPが血中へ過剰放出されることが主な機序と考えられており、骨転移の増悪ではなく治療過程の一過性変化である。^{6,7}

フレア現象は前立腺癌や乳癌において多く報告されているが、^{2,8}肺癌における報告はまだ少ない。^{5,8-11}今回、ゲフィチニブ投与後にALPフレア現象を呈した骨転移合併肺腺癌を2例経験したので、報告する。

症例

症例1：64歳女性。主訴：腰背部痛、咳嗽。既往歴：高血圧。喫煙歴：なし。現病歴：2010年9月から腰背部痛と咳嗽を自覚していた。次第に疼痛が増強し、2011年1月に近医を受診した。NSAIDを投与されたが改善せず、同医で肺癌と転移性骨腫瘍を疑われ、同年4月に当科紹介受診となった。胸部CTで左肺下葉入口部を閉塞し末梢無気肺を伴う腫瘍と、左肺門・縦隔リンパ節の腫大を認めた。全身検索で多発骨転移があり、精査により原発性肺腺癌cT2N3M1b stage IVと診断した(Figure 1)。化学療法ペメトレキセドとシスプラチン併用療法を1コース施行し、効果はSD相当であった。骨転移による疼痛に対しては、ゾレドロン酸とオキシコドンを投与し、良好な疼痛コントロールが得られた。その後、擦過ブラシ洗浄液よりEGFR遺伝子変異exon 19欠失が判明し、5月からゲフィチニブを開始した。治療前のALPは899 IU/lだったが、治療10日目に1967 IU/lと約2倍へ上昇した(Figure 2)。ALP分画は2・3が1つのピークを形成して約90%を占めており、他の肝胆道系酵素は上昇していなかったことから骨由来と考えられ、ゲフィチニブの有害事象である肝機能異常は否定的だった。また、疼痛の増強はなく、胸部X線で胸部病変は縮小したことから(Figure 2)、治療は奏効していると考え、ALPフレア現象と判断して治療を継続した。治療1か月後の骨シンチグラフィーは治療前と比べて骨転移巣への集積増強を示し(Figure 3)、骨転移の増悪が疑われた。しかし、疼痛の増強はなく、ALPは治療10日目をピークにその後は低下しており(Figure 2)、治療前のCTで溶骨性変化を示した骨転移巣に硬化を認めたことから(Figure 3)、骨転移は改善していると考えた。また、CTで他病変は縮小しており、腫瘍マーカーも低下していたことから、治療は奏効していると考え、フレア現象と判断して治療を継続した。治療1か月後のI型コラーゲンCテロペプチド(ICTP)は17.3 ng/mlと上昇していたが、治療2か月後には12.3 ng/mlへ低下し、また、治療5か月後の骨シンチグラフィーでは、骨転移巣への集積軽減を示し、骨転移の改善を確認した。

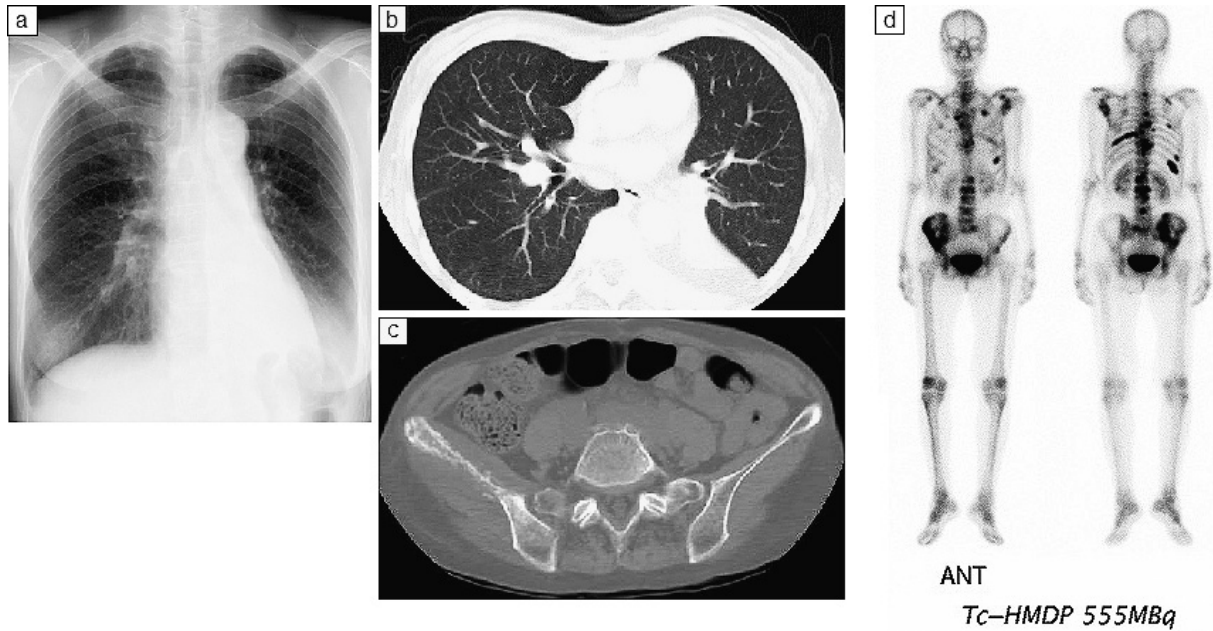


Figure 1. Chest radiograph, CT and bone scintigraphy findings in case 1. (a) A chest radiograph showing left lower lobe atelectasis. (b) A chest CT image showing left lower lobe atelectasis with a mass in the ostium of the left lower bronchus, left hilar lymph node swelling and left pleural fluid. (c) A pelvic CT image showing mixed lytic and blastic metastasis of the right ilium. (d) A bone scintigram showing a high intensity uptake in the spine, ribs, scapula and pelvis.

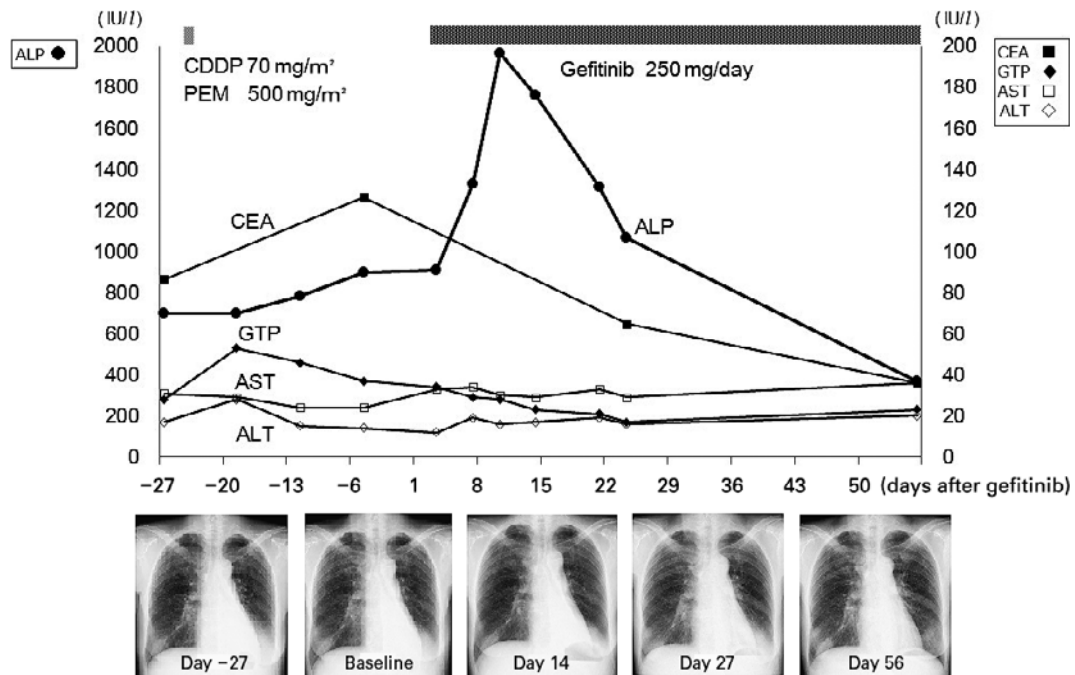


Figure 2. Clinical course in case 1. On the 10th day of gefitinib therapy, the ALP level was increased 2-fold over baseline. The other liver enzyme levels were not increased. The ALP level decreased to the pretreatment level by the 25th day of gefitinib therapy. A chest radiograph subsequently obtained showing an improvement in the left lower lobe atelectasis.

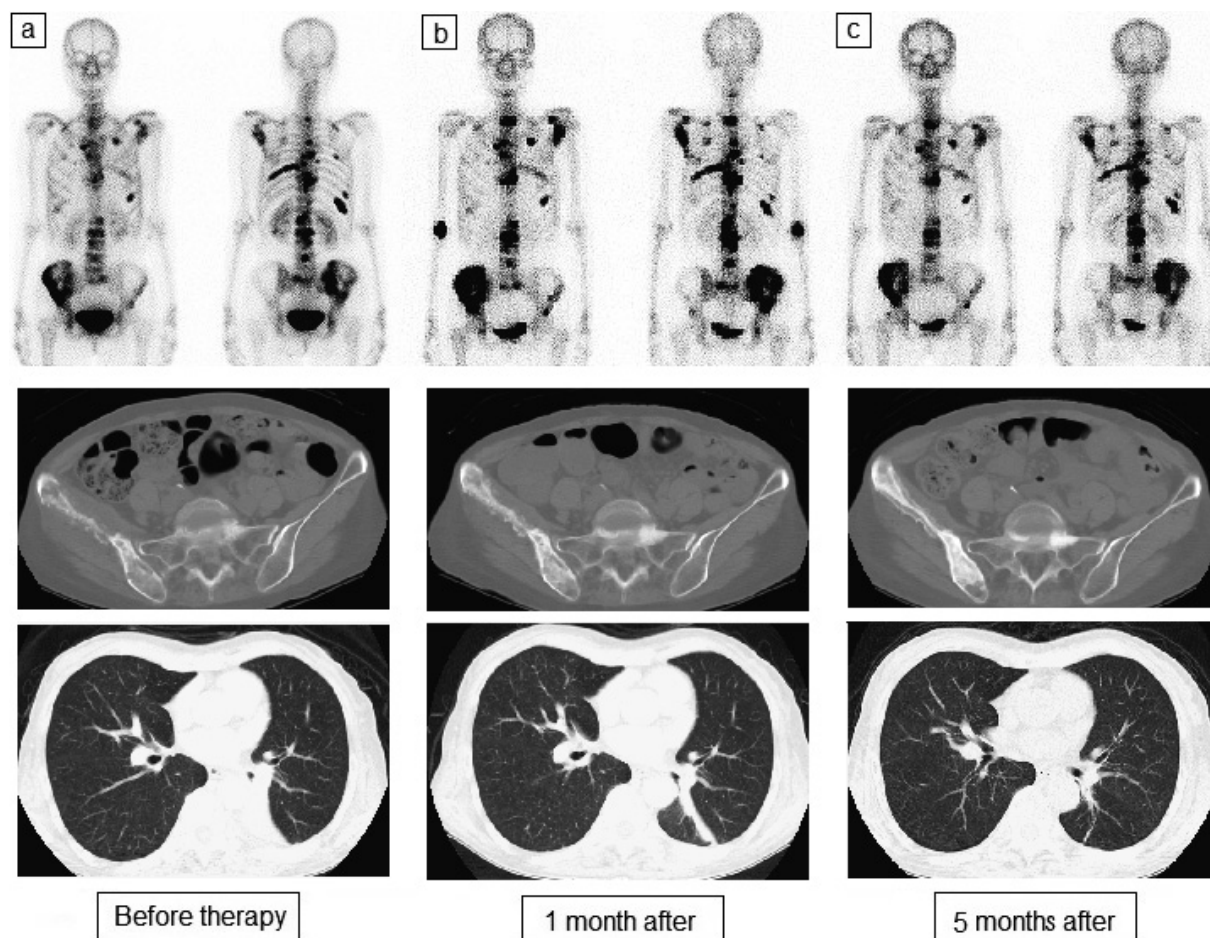


Figure 3. Changes in bone scintigraphy, pelvic CT and chest CT findings in case 1. (a) Before gefitinib therapy. (b) Bone scintigraphy performed one month after therapy showing greater uptake in each metastatic spot. The paired pelvic CT image shows osteosclerotic changes in the right ilium, and the chest CT image shows an improvement in the left lower lobe atelectasis. (c) Bone scintigraphy performed five months after therapy showing an improvement in tracer uptake. The paired pelvic CT image shows more osteosclerosis, and the chest CT image shows the absence of atelectasis.

症例 2：46 歳男性。主訴：腰背部痛。喫煙歴：なし。
 現病歴：2010 年 10 月から腰背部痛を自覚していた。次第に歩行時の右股関節痛を伴い歩行困難となり、2011 年 4 月に近医を受診した。同医で転移性脊椎腫瘍を疑われ、当院整形外科へ紹介入院したが、原発性肺癌が疑われたため、5 月に当科転科となった。胸部 CT で右 S⁶ に 40 mm 大の腫瘤影と両肺多発性粒状影、右胸水・心嚢水を認め、全身検索で多発性骨・脳・肝転移があり、精査により原発性肺腺癌 cT4N3M1b stage IV と診断した (Figure 4)。心嚢水より EGFR 遺伝子変異 exon 19 欠失を認め、ゲフィチニブを開始した。骨転移による疼痛に対してオキシコドンを投与し、右骨盤・仙骨転移に対しては放射線治療を行い、良好な疼痛コントロールが得られた。治療前の ALP は 1001 IU/l だったが、治療 18 日目に 2239 IU/l と約 2 倍へ上昇した (Figure 5)。ALP 分画

と他の肝胆道系酵素は、症例 1 と同様の結果を示し、肝機能異常は否定的だった。骨由来と考えられたが、疼痛の増強はなく、胸部 X 線所見は改善しており (Figure 5)、治療を継続した。治療 1 か月後の骨シンチグラフィは治療前と比べて骨転移巣への集積増強を示し (Figure 6)、骨転移の増悪が疑われた。しかし、ALP は治療 18 日目をピークにその後は低下し (Figure 5)、臨床所見・他の検査所見は改善を示しており (Figure 6)、治療を継続した。

考 察

骨転移は、骨折・疼痛・脊髄圧迫などの骨関連事象により QOL を著しく低下させるだけではなく、予後にも影響を及ぼすため、骨転移に効果的な治療が必要とされる。しかし、従来の治療の中心であった化学療法は、奏

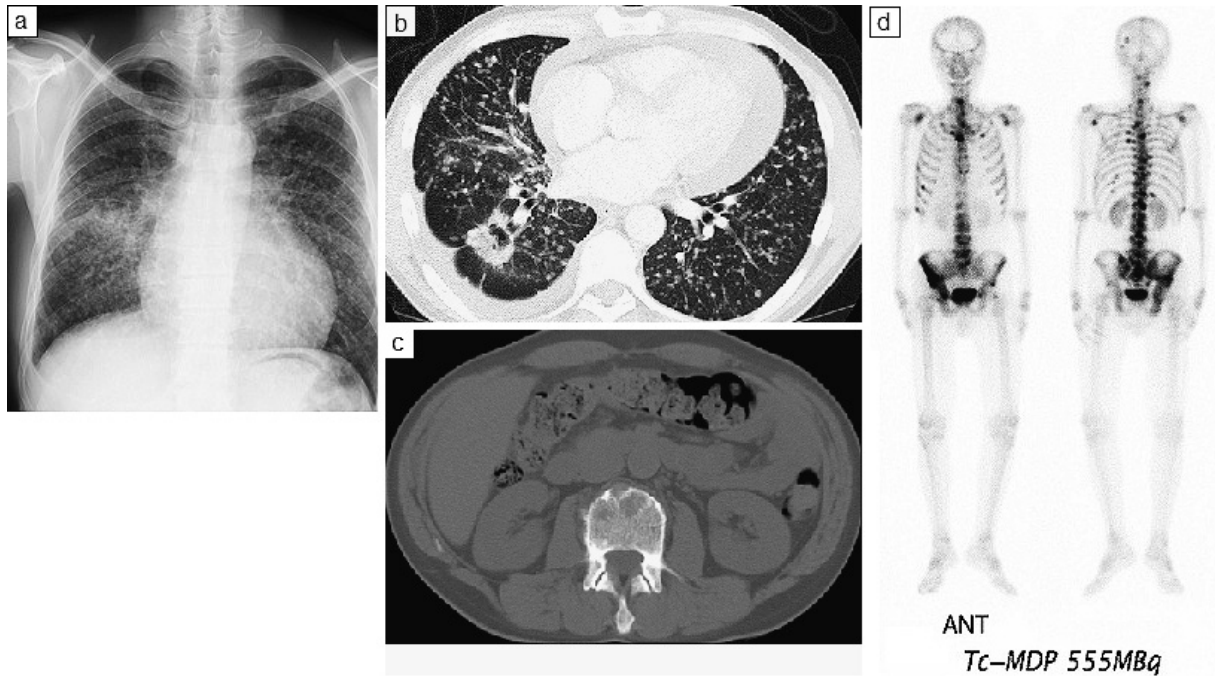


Figure 4. Chest radiograph, CT and bone scintigraphy findings in case 2. (a) A chest radiograph showing a tumor shadow in the right middle field, multiple small nodules, a dull costophrenic angle and cardiomegaly. (b) A chest CT image showing a tumor in the right S⁶, multiple small nodules, bilateral hilar and multiple mediastinal lymph node swelling and right pleural and pericardial effusion. (c) An abdominal CT image showing lytic metastasis in the vertebral body of the lumbar spine. (d) A bone scintigram showing high intensity uptake in the spine, ribs, skull and pelvis.

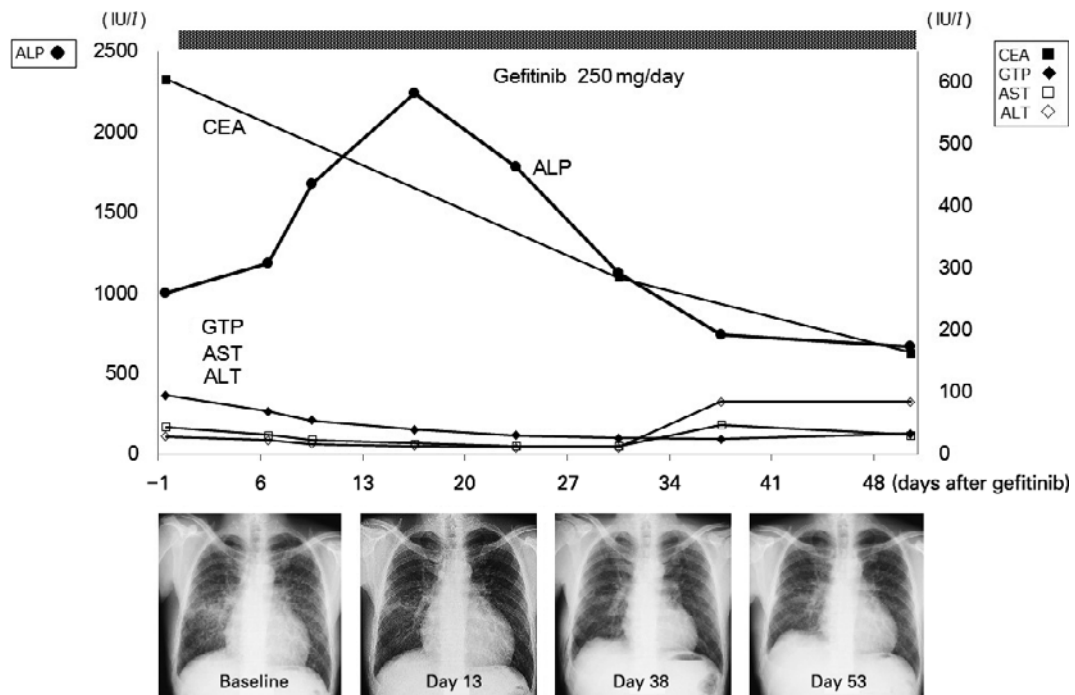


Figure 5. Clinical course in case 2. On the 18th day of gefitinib therapy, the ALP level was increased 2-fold over baseline. The other liver enzyme levels were not increased. The ALP level decreased gradually with the continuation of gefitinib therapy. A chest radiograph subsequently obtained showing a reduction in the size of the primary tumor and pulmonary metastases and an improvement in the cardiomegaly.

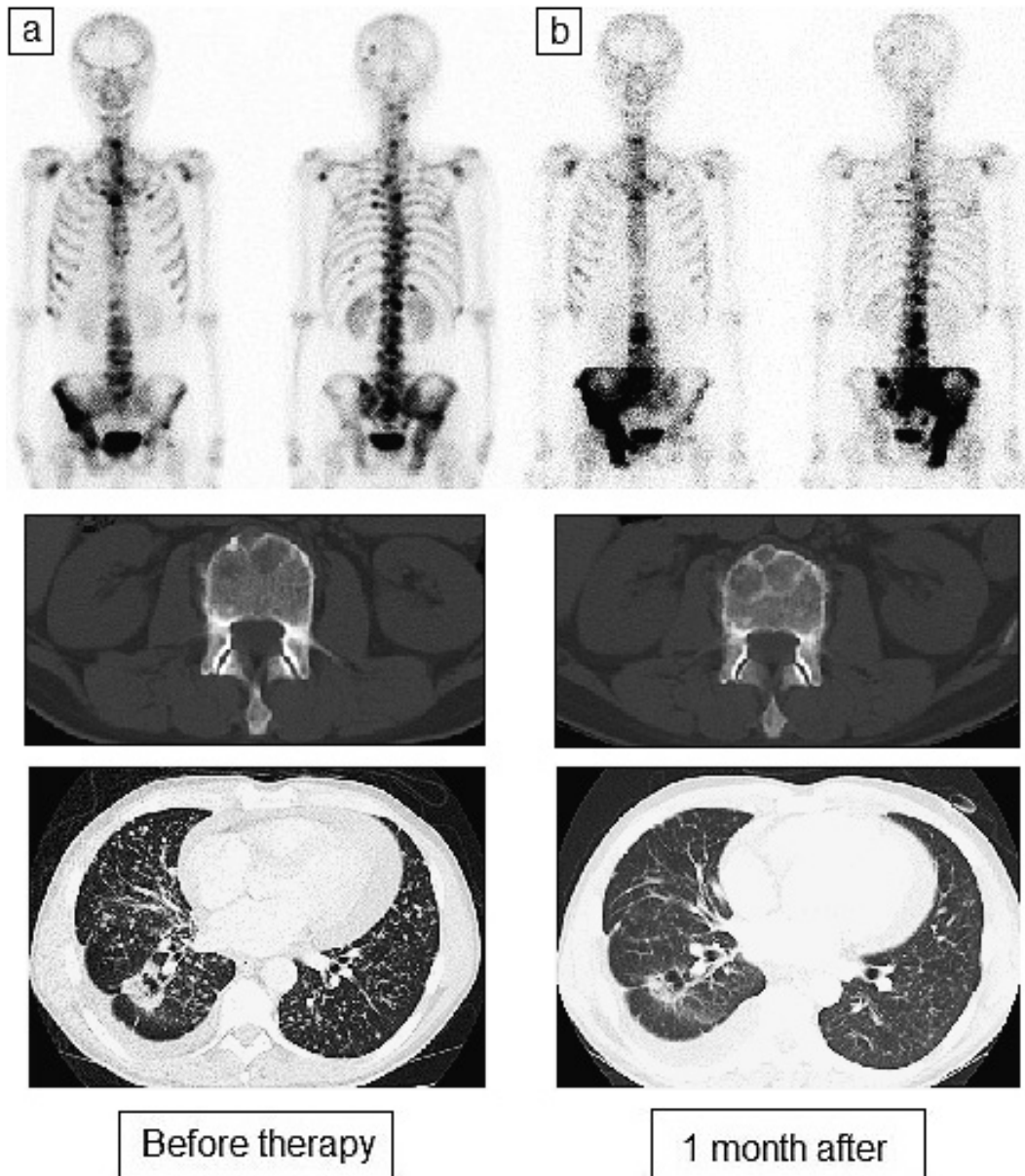


Figure 6. Changes in bone scintigraphy, abdominal CT and chest CT findings in case 2. (a) Before gefitinib therapy. (b) Bone scintigraphy performed one month after therapy shows greater uptake, especially in the lumbar spine and pelvis. The paired abdominal CT image shows osteosclerotic changes around the metastases in the lumbar vertebra, and chest CT shows a reduction in the size of the primary tumor and pulmonary metastases.

効率が30%程度であり、奏効例においてさえ、化学療法単独では骨転移に対する抗腫瘍効果を期待することは難しかった。^{1,12-14} 近年、ゾレドロン酸やデノスマブなどの骨修飾薬の登場により、骨関連事象の頻度が減少し、発症を遅らせられるようになったが、骨転移が改善し骨硬化が得られるには6か月以上という長期間の治療を要する。¹³

分子標的治療薬ゲフィチニブは、EGFR 遺伝子変異陽

性肺腺癌に対する奏効率が約70%と高く、短期間で骨転移にも効果を示すことが報告されている。^{8,11,12,14} 今回、我々が経験した2例も、ゲフィチニブ開始わずか1か月後に骨転移巣の改善を認めた。また、ゲフィチニブは、原発巣に対する効果が小さいにも関わらず、骨転移の劇的な改善を示すことがある。これは、ゲフィチニブが単に腫瘍に作用するだけではなく、骨転移巣の骨代謝に影響して骨形成を強く促進するためと考えられている。^{9,12}

肺癌に奏効し骨形成を促進する分子標的薬の登場により、今後、フレア現象の頻度は増加すると予想される。⁸⁻¹⁰ そのため、ゲフィチニブ治療中の骨転移合併肺癌においてALPの上昇を認めた際には、ゲフィチニブの有害事象である肝機能異常、骨転移の増悪、フレア現象のいずれであるかを正確に鑑別し、治療継続の可否を判断することは、肺癌患者のQOLと予後に大きな影響を及ぼす。

ゲフィチニブの重大な副作用の1つである肝胆道系障害は14.81%と報告されており、¹⁵ 治療中にしばしば認められる。しかし、そのうちALPのみが上昇する頻度は0.03%と少なく、¹⁵ 他の肝胆道系酵素の上昇の有無とALP分画の測定により、ALPフレア現象とゲフィチニブの有害事象は鑑別可能である。次に、骨転移増悪とALPフレア現象の鑑別は、骨転移増悪時に骨形成マーカーであるALPと骨吸収マーカーのICTPがいずれも上昇することから、骨吸収マーカーの測定併用が有用との報告がある。¹³ 今回、我々が経験した症例1において、ゲフィチニブ開始前に骨吸収マーカーを測定していなかったため、ALP上昇時点での鑑別は難しかったが、治療1か月後に軽度上昇していたICTPが2か月後には低下を示したことは、その後、骨転移増悪を鑑別する際に有用な所見の1つとなった。

岡野らの報告¹²では、ゲフィチニブを投与した非小細胞肺癌44例のうち、骨転移合併20例において、ゲフィチニブ開始1~3週後にALPの有意な上昇を認めている。藤原らの報告¹¹と今回我々が経験した2例においても、同時期にALPの上昇を認めており、ゲフィチニブによるALPフレア現象は治療早期に起きることが示唆される。しかし、同時期は画像診断による骨転移への治療効果判定が難しく、他検査で骨転移増悪を鑑別する必要がある。

以上から、骨転移合併肺癌のマネジメントにおいては、腫瘍マーカー・骨形成マーカー・骨吸収マーカーを経時的にモニタリングすることが、治療効果判定に有用と考えられた。

結 語

骨転移合併肺癌において、ゲフィチニブ治療中にALPの上昇を認めた場合は、ゲフィチニブの有害事象や骨転移の増悪と安易に判断して同治療を中断せず、フレア現象を念頭に置き、骨転移への治療効果を臨床所見や諸検査所見から総合的に判断する必要があると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第53回日本肺癌学会総会で発表した。

REFERENCES

1. Brodowicz T, O'Byrne K, Manegold C. Bone matters in lung cancer. *Ann Oncol*. 2012;23:2215-2222.
2. Coleman RE. Monitoring of bone metastases. *Eur J Cancer*. 1998;34:252-259.
3. Koizumi M, Ogata E. Bone metabolic markers as gauges of metastasis to bone: a review. *Ann Nucl Med*. 2002;16:161-168.
4. Killian CS, Vargas FP, Pontes EJ, Beckley S, Slack NH, Murphy GP, et al. The use of serum isoenzymes of alkaline and acid phosphatase as possible quantitative markers of tumor load in prostate cancer. *Prostate*. 1981;2:187-206.
5. 新井康弘, 小島 彰. ゲフィチニブによる治療中にアルカリホスファターゼ・フレア現象を呈した肺癌の1例. *日呼吸会誌*. 2007;45:962-966.
6. Berruti A, Piovesan A, Torta M, Raucci CA, Gorzegno G, Paccotti P, et al. Biochemical evaluation of bone turnover in cancer patients with bone metastases: relationship with radiograph appearances and disease extension. *Br J Cancer*. 1996;73:1581-1587.
7. 井上優介, 大嶽 達, 小山和行, 百瀬敏光, 渡辺俊明, 小坂 昇, 他. 放射線治療前に骨シンチグラム上正常集積を示した骨転移巣に生じた“flare”. *核医学*. 1991;28:1091-1098.
8. Chao HS, Chang CP, Chiu CH, Chu LS, Chen YM, Tsai CM. Bone scan flare phenomenon in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Clin Nucl Med*. 2009;34:346-349.
9. Lind JS, Postmus PE, Smit EF. Osteoblastic bone lesions developing during treatment with erlotinib indicate major response in patients with non-small cell lung cancer: a brief report. *J Thorac Oncol*. 2010;5:554-557.
10. Lemieux J, Guimond J, Laberge F, St-Pierre C, Cormier Y. The bone scan flare phenomenon in non-small-cell lung cancer. *Clin Nucl Med*. 2002;7:486-489.
11. 藤原清宏, 小林真也, 藤岡伸啓, 寺本佳奈子, 伊藤武文, 杉村裕子, 他. ゲフィチニブによる治療中に骨シンチグラム上フレア現象がみられた肺癌の1例. *癌の臨床*. 2012;58:89-94.
12. 岡野義夫, 西尾誠人. 肺癌骨転移に対するゲフィチニブの効果. *Clin Calcium*. 2008;18:527-533.
13. Sekine I, Sumi M, Saijo N. Local control of regional and metastatic lesions and indication for systemic chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2008;13(Suppl 1):21-27.
14. Yamashita Y, Aoki T, Hanagiri T, Yoshii C, Mukae H, Uramoto H, et al. Osteosclerotic lesions in patients treated with gefitinib for lung adenocarcinomas: a sign of favorable therapeutic response. *Skeletal Radiol*. 2012;41:409-414.
15. アストラゼネカ. 医薬品インタビューフォーム抗悪性腫瘍剤イレッサ[®]錠250. 改訂18版. 2012:37.