

●症 例

ゾレドロン酸の単独投与で原発巣の縮小および疼痛の改善を得た肺腺癌の1例

井上 健男 峯下 昌道 村岡 弘海
岡本真理子 井上 哲兵 宮澤 輝臣

要旨：症例は87歳，男性．胸痛精査目的で施行した胸部X線写真で左肺に腫瘤影を認め精査の結果，原発性肺癌 cT3N1M1b（脳・骨転移），Stage IVと診断された．年齢と performance status（PS）を考慮し緩和医療に専念した．固形癌骨転移による骨関連事象に対してゾレドロン酸の有効性が証明されており，本症例ではゾレドロン酸の投与のみ施行した．投与後より疼痛が改善しただけでなく原発巣が縮小しており，ゾレドロン酸による抗腫瘍効果が非小細胞肺癌にもみられる可能性が示唆された．

キーワード：骨転移，ゾレドロン酸，非小細胞肺癌，抗腫瘍効果

Bone metastasis, Zoledronic acid, Non small cell lung cancer, Anti-tumor effect

緒 言

ビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸（zoledronic acid）は，肺癌骨転移に起因する骨関連事象（skeletal-related events：SRE）に対して有効性が証明されており¹⁾現在，日常診療において広く使用されている．一方，抗腫瘍効果に関しては，乳癌²⁾や多発性骨髄腫³⁾および腎細胞癌⁴⁾における報告はあるが，非小細胞肺癌においては，その多くが化学療法や放射線治療との併用効果によるものであり，ゾレドロン酸単独投与における報告は少ない．今回，我々はゾレドロン酸単独投与により原発巣の縮小効果さらに疼痛の改善が得られた高齢者進行非小細胞肺癌の1例を経験したので，文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：87歳，男性．

主訴：胸痛．

既往歴：脳梗塞．

職業歴：電気工．

家族歴：特記事項なし．

喫煙歴：10本/日×17年．

現病歴：2012年8月頃より左側胸痛が出現したが，自制的にて経過をみていた．その後，同年10月に胸痛

が増強し，原因精査目的にて施行した胸部X線写真で左上肺野に腫瘤影を認めたため，精査・加療目的で聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症内科を紹介された．

初診時身体所見：身長159.0cm，体重38.5kg，performance status（PS）は疼痛のため2，血圧148/80mmHg，脈拍76/min・整，体温36.2℃，SpO₂97%（室内気），心音・呼吸音に異常なし，腹部：平坦かつ軟，表在リンパ節触知せず，四肢：浮腫なし，胸痛以外神経学的異常所見は認めなかった．

初診時検査所見：血液生化学検査ではALP 2,904 IU/L（正常値：115～360 IU/L），アイソザイムでは61%が3型（骨由来）であった．腫瘍マーカーではCEA 19.3 ng/ml（正常値<5.0 ng/ml），SLX 71.0 U/ml（正常値：<38 U/ml）が高値であり，さらに溶骨性骨代謝マーカーである尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド（N-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen：NTx）も254 nM BCE/mM Cr（正常値：13.0～66.2 nM BCE/mM Cr）と高値であった．

初診時画像所見：胸部X線写真（図1a）では左上肺野に境界が比較的鮮明な腫瘤影を認めた．胸部CT（図1b）では左上葉S¹⁺²に74×46mmの腫瘍性陰影と胸椎および肋骨に溶骨性転移巣を認めた．頭部MRIでは側頭葉と後頭葉に脳転移を，また陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）では脊椎・鎖骨・肋骨・右肩甲骨・右上腕骨・仙骨・腸骨に一致してFDGの集積を認め，多発性骨転移が疑われた．以上の所見より，左上葉の原発性肺癌，脳転移・骨転移と考えられた．

臨床経過：その後，喀痰細胞診で腺癌細胞が検出され

連絡先：宮澤 輝臣

〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1
聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症内科学教室
(E-mail: miyazawat@marianna-u.ac.jp)

(Received 27 Aug 2013/Accepted 28 Nov 2013)

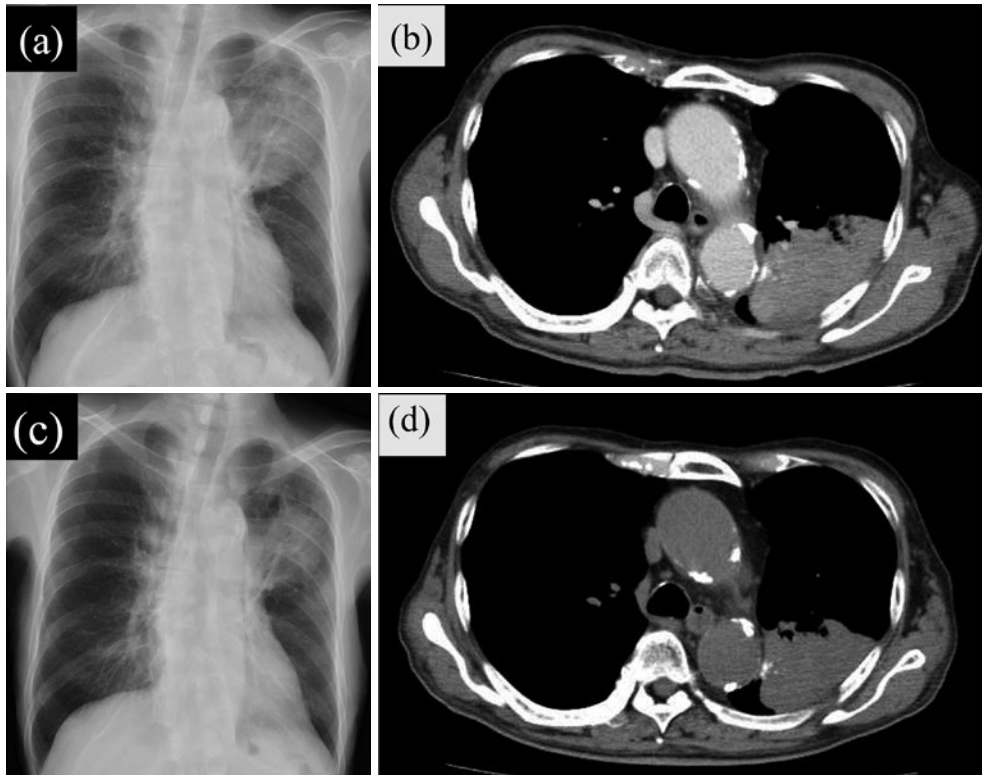


図1 (a) 胸部X線写真. 左上肺野に腫瘤影を認める. (b) 胸部CT. 左上葉S¹⁺²領域内に径74×46 mmの腫瘤性陰影と胸椎および肋骨に溶骨性転移巣を認める. (c) 胸部X線写真. 左上肺野に認めた腫瘤影は著明に縮小している(ゾレドロン酸投与4回後). (d) 胸部CT. ゾレドロン酸投与前と比較して, 腫瘍径が66×38 mmとなり明らかに縮小している(2月).

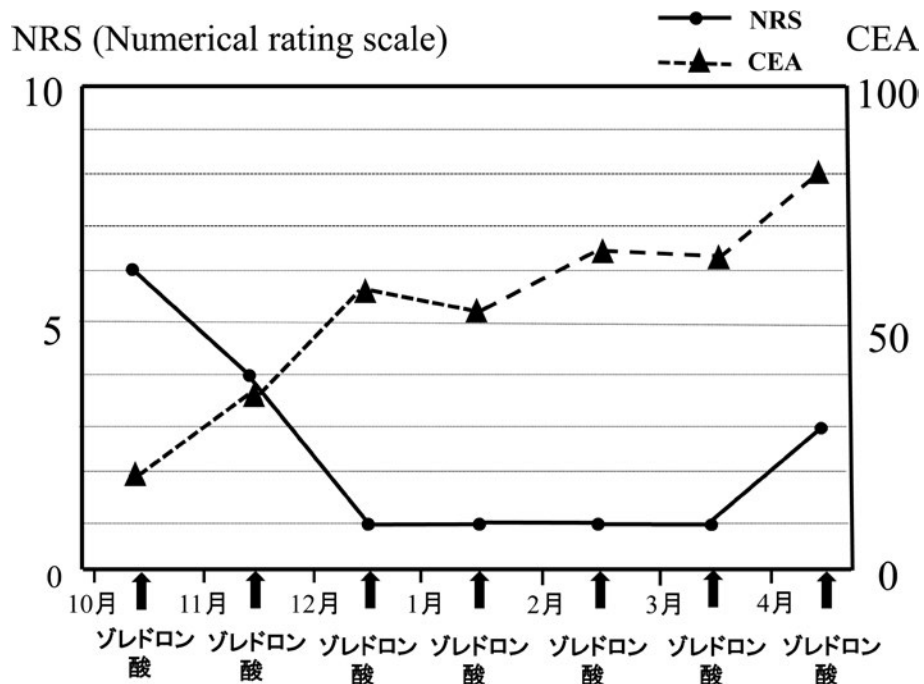


図2 疼痛数値評価スケール(NRS)とCEAの推移.

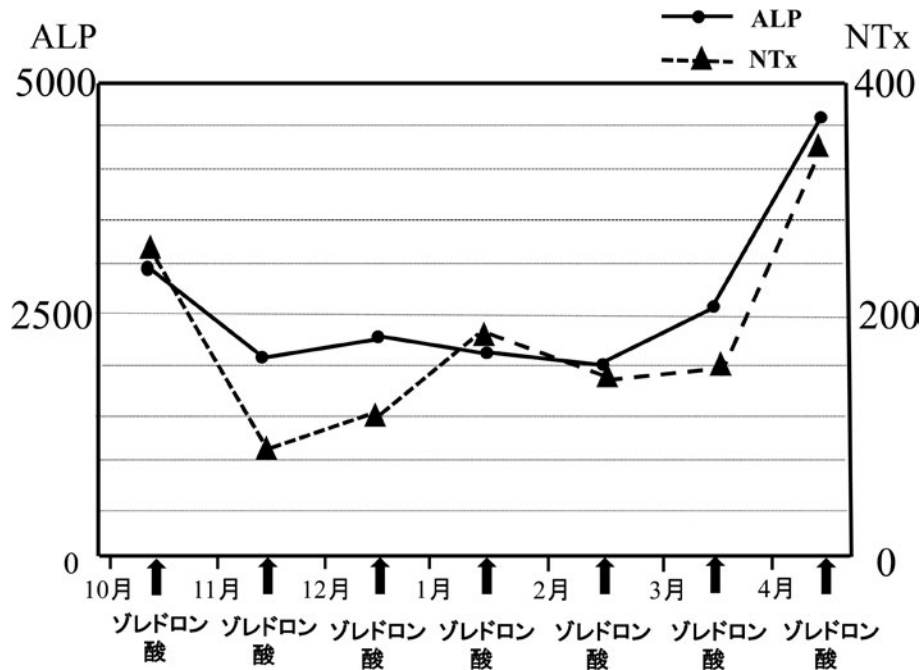


図3 ALPとNTxの推移.

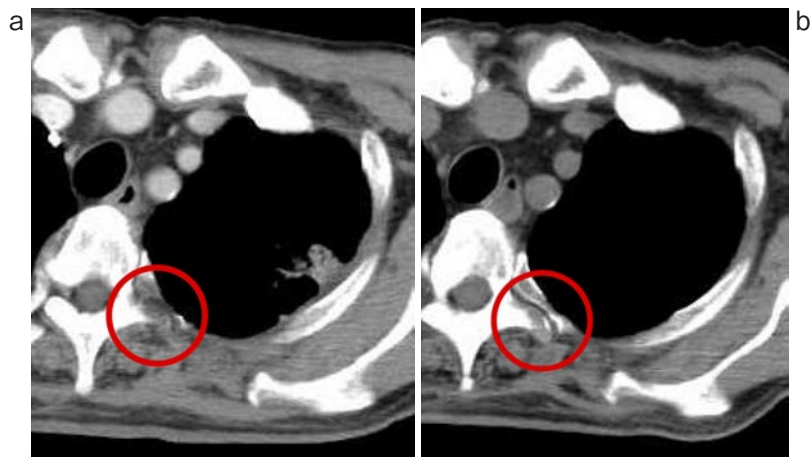


図4 (a) 胸部CT. 胸椎の溶骨性転移巣を認める (赤円). (b) 胸部CT. ゼレドロン酸投与4回後, 胸椎の溶骨性変化の改善を認める (赤円).

た. 身体への侵襲を考慮して肺生検は行わず, 左上葉の原発性肺腺癌 cT3N1M1b (多発脳転移・多発骨転移), Stage IVと診断した. 脳転移に対して全脳照射を施行後, 原発巣に対しては年齢およびPSを考慮したうえで, 化学療法は行わず疼痛緩和に専念した. 除痛目的で放射線治療を検討したが, 骨転移巣が複数存在し疼痛部位が明確に同定できなかったため断念した. ただし, 疼痛を緩和することによりQOLが向上すれば生存期間の延長が期待できるため⁹⁾, 骨転移に起因するSREの予防効果が証明されているゾレドロン酸4mg (4週ごと)の投与を開始した. 疼痛数値評価スケール (numerical rating

scale : NRS) や骨代謝マーカーであるALPおよび尿中NTxは投与1ヶ月後に低下し, その後も約5ヶ月間効果が持続した (図2, 3). CEAも投与3回目以降は減少しないし安定化し, 腫瘍径も4回目の投与後には66×38mm大と, 縮小が得られた (図1c, d, 図2). また, 投与前にみられた胸椎の溶骨性変化も4回目の投与後に改善を認めた (図4). しかし7回目の投与時には腫瘍径の増大を認め, 同時に骨代謝マーカー, CEAの再上昇とNRSの悪化を認めた (図2, 3).

考 察

原発性肺癌における骨転移の発現頻度は30~40%であり⁶⁾、骨転移後の生存期間中央値は約7ヶ月である。また骨転移により生じるさまざまな有害事象、すなわちSREは患者のQOLを著しく低下させ⁷⁾、生存期間の短縮をも引き起こす⁶⁾といわれている。このことから進行非小細胞肺癌の治療におけるSRE発現の予防は、重要な意義を有している。アメリカ臨床腫瘍学会においては、「進行癌の全治療過程を通じて、QOLを明確な優先項目とするべきである」として進行癌患者に対するQOLの維持の重要性を提唱している⁸⁾。肺癌を含む固形癌におけるSREに関する報告では、Rosenら¹⁾がゾレドロン酸の大規模臨床試験を行い、プラセボ群に対して有意にSREの発現率を低下させ、初回SREが発現するまでの期間中央値を81日延長させると報告している。これらの結果をもとに我が国では、骨転移を有する進行非小細胞肺癌患者に対しては、2010年版日本肺癌学会の肺癌診療ガイドラインにおいてゾレドロン酸投与がグレードBに推奨された。ゾレドロン酸は、我が国では2006年に認可された第3世代のビスホスホネート製剤であり、主な薬理作用は活性化した破骨細胞に対するアポトーシス誘導⁹⁾である。非小細胞肺癌における抗腫瘍作用は*in vitro*での報告はあるが¹⁰⁾、臨床での報告例はまれである。その多くは化学療法との併用による報告¹¹⁾であり、ゾレドロン酸単独投与による抗腫瘍効果に関する臨床報告はほとんどない。本症例は高齢かつPS不良のため化学療法の適応がなく、さらに全身骨転移により放射線治療を行うことができなかつたため、結果的にゾレドロン酸投与のみで臨床経過を追跡することができた進行非小細胞肺癌のまれな症例となった。本症例で認められた原発巣の縮小は、これまでゾレドロン酸で証明されている $\gamma\delta$ T細胞の増幅・活性化作用¹⁰⁾や血管新生阻害作用¹²⁾などの抗腫瘍効果が、相互的に作用した結果であろうと考えられる。非小細胞肺癌骨転移後の生存期間中央値は約7ヶ月であるが、本症例ではゾレドロン酸投与で腫瘍縮小効果が約5ヶ月持続しており、有効な治療法の一つであったと思われる。また、ゾレドロン酸投与後に認められた血清ALPや尿中NTxの低下、および胸部CTでの溶骨性変化の改善は、これまでゾレドロン酸で証明されている転移骨病変での破骨細胞抑制効果⁸⁾に起因するものと考えられた。一方、CEAの推移は腫瘍縮小と矛盾するようにみえるが、その理由はわからない。

以上のように本症例から、進行非小細胞肺癌治療においてゾレドロン酸は有用な薬剤であることが示唆された。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Rosen LS, 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: 2613-21.
- 2) Grant M, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679-91.
- 3) Tanimoto T, et al. Safety and efficacy of zoledronic acid in multiple myeloma. *Lancet* 2010; 376: 1989-99.
- 4) Miwa T, et al. A case of bone, lung, pleural and liver metastases from renal cell carcinoma which responded remarkably well to zoledronic acid monotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 745-50.
- 5) Temel JS, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733-42.
- 6) Tsuya A, et al. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer* 2007; 57: 229-32.
- 7) Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165-76.
- 8) ASCO. ASCO Recommends Steps to Improve Doctor-Patient Communication about End-of-Life Cancer Care. For Immediate Release. 2011.
- 9) Body JJ. Effectiveness and cost of bisphosphonate therapy in tumor bone disease. *Cancer* 2003; 97: 859-65.
- 10) Sato K, et al. Cytotoxic effects of $\gamma\delta$ T cells expanded ex vivo by a third generation bisphosphonate for cancer immunotherapy. *Int J Cancer* 2005; 116: 94-9.
- 11) Zarogoulidis K, et al. The impact of zoledronic acid therapy in survival of lung cancer patients with bone metastasis. *Int J Cancer* 2009; 125: 1705-9.
- 12) Hamma-Kourbali Y, et al. A novel non-containing-nitrogen bisphosphonate inhibits both in vitro and in vivo angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 816-23.

Abstract**A case of multiple bone and brain metastasis in primary pulmonary adenocarcinoma treated with zoledronic acid**

Takeo Inoue, Masamichi Mineshita, Hiromi Muraoka,
Mariko Okamoto, Teppei Inoue and Teruomi Miyazawa

Division of Respiratory and Infectious Disease, Department of Internal Medicine,
St. Marianna University School of Medicine

Bone metastases occur in 30-40% of patients with lung cancer. Recent studies have demonstrated positive antitumor effects with zoledronic acid (ZOL). However, whether ZOL exerts antitumor activity for lung cancers remains unclear. An 87 year-old male referred to our hospital for investigation of an abnormal shadow on chest X-ray. Chest CT revealed a 74×46 mm mass at the left upper lobe (S¹⁺²), and an osteolytic change in the thoracic vertebra. PET showed accumulations at the spine, left clavicle, left multiple ribs, right scapula, and right humerus. This patient was diagnosed with pulmonary adenocarcinoma having multiple metastases of the brain and bone by sputum cytology. He received only ZOL because of his advanced age and performance status. A chest X-ray was performed after four administrations of ZOL, which revealed that the mass shadow at the left upper lung field was remarkably reduced. Chest CT revealed that the size of the mass had decreased (66×38 mm), and an improvement in QOL was noted after ZOL monotherapy. We believe this case may have demonstrated possible antitumor effects of ZOL for non small cell lung cancer.