

別刷

# 癌と化学療法

VOL.39(2012)

株式会社 癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

## 肺癌治療と骨転移マネジメント

三浦 理<sup>\*1</sup> 各務 博<sup>\*1</sup> 西條 康夫<sup>\*2</sup>[*Jpn J Cancer Chemother* 39(8):1183-1186, August, 2012]

Management of Bone Metastasis Originating from Lung Cancer: Satoru Miura <sup>\*1</sup>, Hiroshi Kagamu <sup>\*1</sup> and Yasuo Saijyo <sup>\*2</sup>  
(\*<sup>1</sup>Dept. of Medicine II, Niigata University Medical and Dental Hospital, \*<sup>2</sup>Dept. of Medical Oncology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences)

## Summary

The preceding molecular target therapies have prolonged the life expectancy of many lung cancer patients, and some lung cancer patients have become long-term survivors. On the other hand, the proportion of patients who suffer from complications with bone metastasis and skeletal-related events (SRE) is increasing. Through management of bone metastasis, the preservation of quality of life and functional independence can be better maintained. Zoledronic acid and denosumab are usable in clinical practice; However, there are many problems in regard to treatments for bone metastasis. Lung cancer patients should be treated with bone metastasis with the coordinating cooperation between orthopedists, radiotherapists and dental surgeons. **Key words:** Lung cancer, Bone metastasis, Zoledronic acid, Denosumab, **Corresponding author:** Satoru Miura, Department of Medicine II, Niigata University Medical and Dental Hospital, 1-757 Asahimachidori, Chuo-ku, Niigata 951-8510, Japan

**要旨** 肺癌患者では、分子標的治療薬の導入などに伴い長期生存例も経験されるようになった。その一方で、その経過中に骨転移を合併する頻度、脊髄圧迫などの重篤な skeletal related events (SRE) を合併する頻度は増加しており、QOL維持が命題である進行期肺癌治療においてその対策は重要な課題である。近年、抗骨転移治療薬としてゾレドロン酸に加えデノスマブが臨床導入され、治療法は着実に進歩しているものの、まだまだ課題は多い。肺癌に直面する医師は、整形外科、放射線科、歯科、口腔外科との横の連携をより強め、患者のQOLを最大限維持できるように骨転移の診療に当たる必要がある。

## はじめに

近年、肺癌に対する化学療法の進歩は著しく、ゲフィチニブやエルロチニブ、クリゾチニブなどの分子標的治療薬の臨床導入が進み、適切な患者と治療選択により長期生存例が多く経験されるようになった。ただし、劇的な奏効が得られるこれらの治療によっても、進行期肺癌患者で治癒が得られることはまれであり、治療の主たる目的が quality of life (QOL) の維持であることに変わりはない。肺癌患者において長期生存例が増えるにつれ、骨転移を合併する患者の頻度は増加していることが予想される。骨転移は疼痛や病的骨折、神経障害などによりQOLを障害する可能性の高い合併症であり、肺癌治療にかかわるスタッフにとってそのマネジメントを熟知す

ることは非常に重要である。

## I. 肺癌と骨転移

肺癌患者の約3人に1人が骨転移を合併するとされ、さらに骨転移で発見された癌の約1/3が肺癌であると報告されており、肺癌診療において骨転移のマネジメントは非常に重要な位置を占める<sup>1,2)</sup>。肺癌の骨転移においては荷重骨である脊椎転移(42%)の頻度が最も多く、疼痛の他、病的骨折による脊髄圧迫など重篤な合併症を起しやすいたことが特徴である<sup>3)</sup>。骨転移により起こる様々な有害事象を骨関連事象(skeletal related events: SRE)と呼び、放射線治療を要する骨病変の増悪、整形外科的手術、病的骨折、脊髄圧迫および高カルシウム(Ca)血症がSREに含まれる。わが国における進行期非

\*1 新潟大学医歯学総合病院・第二内科

\*2 新潟大学大学院医歯学総合研究科・腫瘍学分野

小細胞肺癌 (NSCLC) 患者を対象とした 259 例の retrospective な検討では、全経過で 30.4% (70 例) に骨転移を認め、そのうち 50% (35 例) の患者で SRE を発症している<sup>1)</sup>。SRE は QOL を著しく低下させ予後不良となることから、この SRE を減少させることが骨転移治療の重要なエンドポイントとなっている。

## II. 骨転移に対する治療

骨転移のうち最も頻度が多い症状として疼痛があげられ、肺癌骨転移症例の約 80% に認められると報告されている<sup>5)</sup>。疼痛緩和にはまず鎮痛薬が用いられる。癌疼痛においては NSAIDs やオピオイドをラダーに沿って投与するが、骨転移痛は炎症を伴うためにオピオイド単剤ではなく、NSAIDs やステロイド剤などの抗炎症治療を積極的に併用することが推奨されている。さらに、最も除痛が期待できる治療は放射線治療である。約 60% で疼痛緩和が可能で、約 25% で完全な除痛が得られると報告されており、緩和照射として 20 Gy/5 Fr, 30 Gy/10 Fr などの分割照射が行われることが多い<sup>6)</sup>。8 Gy/1 Fr などの単回照射も疼痛緩和効果は同等であることが示されており、期待生存期間が短い場合や連日の治療が困難な場合などに適応になる<sup>7)</sup>。また、純  $\beta$  線放出核種であるストロンチウム-89 ( $^{89}\text{Sr}$ ) による疼痛緩和治療も限られた施設で実施可能である。 $^{89}\text{Sr}$  は Ca 代謝が亢進した骨転移部位に選択的に集積して、腫瘍細胞、破骨細胞、造骨細胞に作用し骨転移痛の緩和をもたらす<sup>8)</sup>。一般的な適応は標準的鎮痛薬では除痛が不十分で、外部放射線療法による治療が困難な多発性の造骨転移であるが、一過性の骨痛増強や骨髄抑制などの副作用もあるため、適応の検討は慎重に行う必要がある。

骨転移に伴う病的骨折や直接浸潤による脊髄圧迫症状は、緊急に対応が必要な SRE の一つであり、肺癌診療を行う上で多く経験される oncogenic emergency の一つでもある。速やかに脊髄圧迫を除去するための処置として放射線療法他に、外科的除圧術が選択肢としてあげられる。その有効性を示す報告は少ないものの、年齢が若く不全麻痺の状況で除圧により症状の改善が期待できるなどの状況が整えば、外科的除圧術も検討されるので積極的に整形外科と連携することが肝要である<sup>9,10)</sup>。

骨転移治療のもう一つの核をなすものとして抗骨転移治療薬があり、主に SRE の抑制、骨転移痛の軽減や高 Ca 血症の治療薬として用いられる。骨転移の薬物療法を理解するためには、正常な骨リモデリングと骨転移に伴う骨微小環境の悪循環について知る必要がある。正常な骨形成には、血液幹細胞から分化する破骨細胞と、間葉系幹細胞から分化する骨芽細胞が重要な役割を担って

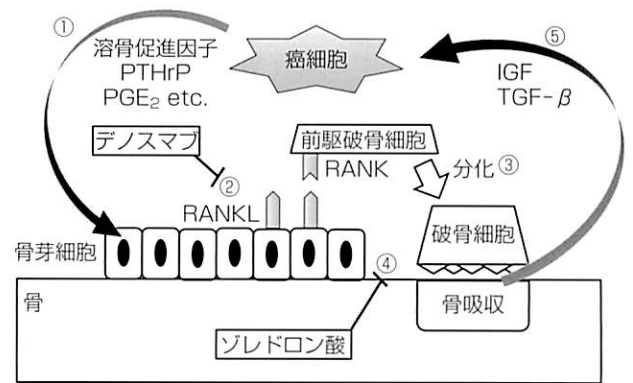


図 1 癌細胞による骨微小環境の悪循環

- ① 癌細胞は PTHrP や PGE<sub>2</sub> といった溶骨促進因子を放出し、骨芽細胞の RANKL 発現を誘導する。
- ② RANKL は前駆破骨細胞の RANK に結合。
- ③ 前駆破骨細胞から破骨細胞への分化を促進する。
- ④ 活性化された破骨細胞は骨吸収を促進し、癌細胞が生存するためのスペースを確保する。
- ⑤ 骨吸収により骨に蓄積されていた IGF, TGF- $\beta$  などを利用してさらに癌細胞は活性化する。ゾレドロン酸は破骨細胞の働きを抑えて、骨吸収を抑制する。デノスマブは RANKL の働きを抑えて、破骨細胞への分化、活性化を抑制する。

いる。正常な状態においては破骨細胞が骨を吸収し、骨に蓄積しているインスリン様増殖因子 (insulin-like growth factor: IGF) やトランスフォーミング増殖因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ : TGF- $\beta$ ) などの増殖因子を骨髄内に放出し、隣在する骨芽細胞の骨形成を助ける。同時に骨芽細胞は膜結合性サイトカイン NF- $\kappa$ B 活性化受容体リガンド (receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand: RANKL) を産生し破骨細胞への分化を促進する。これら一連の流れを骨のリモデリングと呼ぶ。この環境に癌細胞が侵入すると、IGF や TGF- $\beta$  は癌細胞の増殖、生存に利用されるようになり、骨芽細胞の働きが低下する。さらに癌細胞は副甲状腺ホルモン関連蛋白 (parathyroid hormone related peptide: PTHrP) やプロスタグランジン E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>: PGE<sub>2</sub>) などの骨吸収促進性サイトカインを産生することで、骨芽細胞を刺激して RANKL の発現を誘導し、破骨細胞による骨吸収を亢進して自らが増殖、生存するためのスペースを確保する (図 1)。骨転移に対する薬物療法はこれら骨微小環境内の悪循環を断ち切り、癌骨転移の進展を抑制することにより SRE を減少させることが目的である。

現在、骨転移治療薬はビスホスホネート (BP) と抗 RANKL 抗体の二つに大分される。BP はピロリン酸の類似体で強力な破骨細胞の抑制効果をもち、肺癌骨転移に対してはゾレドロン酸がわが国で唯一適応を取得し頻用されている。さらに、2012 年 1 月に抗 RANKL 抗体であるデノスマブが製造承認を取得し、実地臨床に導入さ

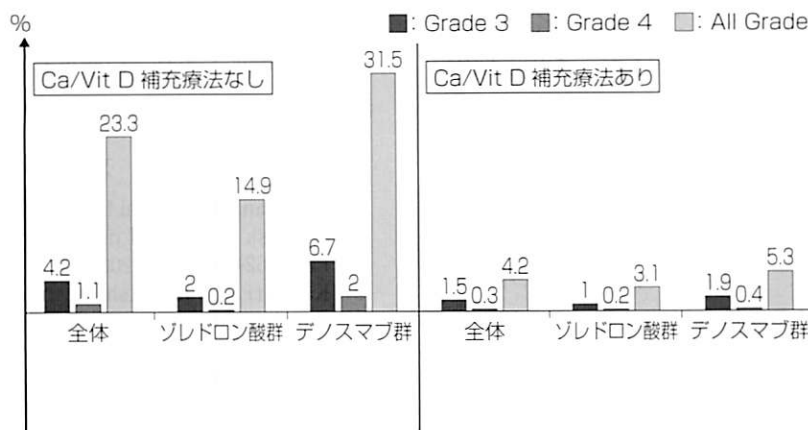


図 2

表 1<sup>16)</sup>

	ゾレドロン酸	デノスマブ	p-value
投与方法	点滴静注 15分 3~4週ごと	皮下注射 4週ごと	
腎機能	補正が必要	補正は不要 Ccr 30 mL/min 以上投与可*	
薬価	32,354	45,155	
副作用 (all Grade)			
発熱	20.7%	15.8%	0.001
低Ca血症	5.8%	10.8%	NA
BRONJ**			1.0
1年	0.6%	0.5%	
2年	0.9%	1.1%	
3年	1.3%	1.1%	
Grade 3~5			
急性期反応***	14.5%	6.9%	<0.001
腎機能障害	10.9%	8.3%	0.07

\*: 第Ⅲ相試験による適格規準が Ccr 30 mL/min 以上

\*\* : Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: BP 関連顎骨壊死

\*\*\*: 発熱, 全身倦怠感, 関節痛などを含む

れた。RANKLは前述したように破骨細胞の分化、活性化に必須のサイトカインであり、癌細胞による骨微小環境変化において重要な役割を果たしている。このサイトカインの抑制による良好なSRE抑制効果が報告されており、今後が期待されている。

### Ⅲ. ゾレドロン酸とデノスマブの肺癌に対するエビデンス

ゾレドロン酸は肺癌をはじめとする固形癌の骨転移に対して、すでに有効性が確立している薬剤である。乳癌および前立腺癌を除く骨転移を有する固形癌患者773例(NSCLC 378人/50%, 小細胞肺癌 58人/8%)を対象としたゾレドロン酸とプラセボを比較する第Ⅲ相試験が報告されている<sup>11,12)</sup>。主要評価項目であるSRE発現率はゾレドロン酸4mg投与群で38.9%, プラセボ群で48.0%とゾレドロン酸で有意に抑制されることが示され (p=

0.039), SRE発現までの期間を約3か月間有意に延長すること(236日 vs 155日), SREの発症を36%減少させることも同時に証明されている。この試験の結果から「日本肺癌学会, 肺癌診療ガイドライン2010年版」においてもグレードBで推奨されている<sup>13)</sup>。さらに, 上記第Ⅲ相試験のサブセット解析においては, SREの既往がある患者に対して特にゾレドロン酸の効果が高い(SREリスク31%減少, p=0.009)ことが示されている<sup>14)</sup>。また, 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)が高値(64 nmol/mmol Cr以上)の患者は, 低値の患者と比較してSREのリスクが高い傾向にあり(RR: 1.64, p=0.068), 同時に死亡リスクが有意に高い(RR: 2.39, p=0.001)ことが報告されている<sup>15)</sup>。この高リスク群に対してBPを投与することにより, 有意に生存期間を改善することが示唆されている(RR: 0.65,

95% CI: 0.45-0.95,  $p=0.025$ )。これらはあくまでも retrospective なサブセット解析であるが、これら SRE の高リスク群に対してはゾレドロン酸投与を積極的に行うことが推奨される。

デノスマブは RANKL に特異的に結合する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、2012 年に承認された新規の抗骨転移治療薬である。乳癌および前立腺癌以外の固形癌骨転移患者、または多発性骨髄腫患者 1,776 例を対象としたゾレドロン酸 4 mg, 3 週ごとと、デノスマブ 120 mg, 4 週ごとの無作為比較第Ⅲ相試験が報告されている<sup>16)</sup>。NSCLC 患者 702 例 (39.5%) を含む対象患者において、主要評価項目である初回 SRE 発現までの期間にて、ゾレドロン酸との非劣性が証明された (20.6 か月 vs 16.3 か月, HR: 0.84, 95% CI: 0.71-0.98, 非劣性  $p=0.0007$ , 優越性  $p=0.06$ )。その他全生存期間などにおいて両薬剤の差はなく、この結果をもってデノスマブは実地臨床に導入されることとなった。

ゾレドロン酸、デノスマブの特徴を表 1 にまとめた。投与方法、腎機能による補正の有無、薬価、副作用頻度などが両薬剤の違いとしてあげられ、これらを基に今後使い分けをしていくことになる。副作用の面で見ると、発熱などの急性期反応や腎機能障害の頻度がデノスマブで低い傾向にある一方で、低 Ca 血症の頻度が有意に多いことが報告されている。低 Ca 血症の予防として Ca 製剤とビタミン (Vit) D 製剤の内服が海外のガイドラインでは推奨されており、予防内服により低 Ca 血症の頻度を減少できることがわかっている (図 2)。しかし、低 Ca 血症は臨床的に問題となることは少なく、Ca 製剤と Vit D 製剤の適切な補充量などの検討がほとんどなされていないことなどから、全例をルーチンに投与すべきかはまだ検討の余地がある。また、抗骨転移治療薬で問題とされる副作用として顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw: ONJ) がある。長期間 BP を使用した症例で、侵襲的歯科治療を受けた患者において発症しやすいとされる病態であるが、その詳細についてはまだ不明な部分が多く、適切な予防法、治療法も確立していない。第Ⅲ相試験の結果からはデノスマブでも少なくとも同等の頻度で発症することが予想されるため、従来と同様に口腔内環境を整えたり、歯科医との連携を行ったりすることで対応していくことが重要である。

### おわりに

肺癌患者では、その経過中に骨転移を発症する頻度や脊髄圧迫などの重篤な SRE を合併する頻度が多く、その対策は肺癌を治療するスタッフにとって重要な問題である。骨転移に対してはゾレドロン酸やデノスマブなど

の抗骨転移治療薬を効果的に用いると同時に、整形外科、放射線治療科、歯科、口腔外科と積極的に連携しながら治療に当たる必要がある。

### 文 献

- 1) Coleman RE: Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 12(20 Pt 2): 6243s-6249s, 2006.
- 2) Katagiri H, Takahashi M, Inagaki J, *et al*: Determining the site of the primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown origin: a retrospective study. *Cancer* 86(3): 533-537, 1999.
- 3) Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, *et al*: Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res* 466(3): 729-736, 2008.
- 4) Tsuya A, Kurata T, Tamura K, *et al*: Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer* 57(2): 229-232, 2007.
- 5) Kosteva J and Langer C: The changing landscape of the medical management of skeletal metastases in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 20(2): 155-161, 2008.
- 6) Chow E, Harris K, Fan G, *et al*: Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 25(11): 1423-1436, 2007.
- 7) Anderson PR and Coia LR: Fractionation and outcomes with palliative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 10(3): 191-199, 2000.
- 8) Finlay IG, Mason MD and Shelley M: Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 6(6): 392-400, 2005.
- 9) Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, *et al*: Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 28(22): 3597-3604, 2010.
- 10) Chi JH, Gokaslan Z, McCormick P, *et al*: Selecting treatment for patients with malignant epidural spinal cord compression—does age matter?: results from a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 34(5): 431-435, 2009.
- 11) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, *et al*: Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 21(16): 3150-3157, 2003.
- 12) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, *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* 100(12): 2613-2621, 2004.
- 13) 日本肺癌学会ガイドライン/編: IV 期末治療非小細胞肺癌。肺癌診療ガイドライン 2010 年度版, 2011.
- 14) Hirsh V, Tchekmedyian NS, Rosen LS, *et al*: Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications. *Clin Lung Cancer* 6(3): 170-174, 2004.
- 15) Hirsh V, Major PP, Lipton A, *et al*: Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity. *J Thorac Oncol* 3(3): 228-236, 2008.
- 16) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, *et al*: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29(9): 1125-1132, 2011.