

## &lt;特集「癌治療における Bone Health」&gt;

## 原発性肺癌に伴う骨転移の治療

金子 美子\*, 内野 順治, 高山 浩一

京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学

## Clinical Management of Bone Metastasis Associated with Primary Lung Cancer.

Yoshiko Kaneko, Junji Uchino and Koichi Takayama

Department of Pulmonary Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate school of Medical Science.

## 抄 録

原発性肺癌は悪性腫瘍のなかでも骨転移を生じる頻度が高く、診断時進行期肺癌患者のおよそ40-48%にすでに骨転移が認められる。診断には近年PET-CTを用いることで、正確に早期の骨転移の検出が可能となっている。病的骨折や疼痛、脊髄圧迫や高カルシウム血症などの骨関連事象(skeletal related events: SRE)発生子防および症状緩和のために、早期より放射線照射・手術療法などの積極的介入が必要である。有痛性骨転移に対する放射線照射は、およそ50-80%の除痛効果が得られており積極的にすすめられる。ゾレドロン酸は破骨細胞のアポトーシスを誘導し骨融解を阻害する作用を有するビスホスホネート剤であるが、固形癌を対象とした無作為化比較試験において、SRE発症までの時期をおよそ3ヶ月延長させた。さらに近年、RANKLに対するヒト型モノクローナル中和抗体であるデノスマブは、乳癌と前立腺癌を除く進行がんや多発性骨髄腫を対象とした無作為化比較試験で、SRE発症までの期間について、ゾレドロン酸に非劣性を示した。骨転移を有する肺癌症例はゾレドロン酸またはデノスマブによる早期の治療介入が勧められる。

キーワード：骨転移, SRE (skeletal related events:骨関連事象), 放射線療法, 骨修飾薬。

## Abstract

Bone is one of the commonest metastatic region in primary lung cancer patients. Actually, it is known that 40 to 80 % of advanced lung cancer patients have bone metastasis at diagnosis. PET-CT has enough sensitivity to detect early bone metastasis. Early and substantial treatments such as radiation or surgical therapy are recommended to bone metastasis to prevent and control skeletal related events (including bone fracture and pain, compression of spinal cord, and hypercalcemia). Irradiation to the metastatic region is reported to effective for pain control of 50-80 % of bone metastatic patient. Bone modifying agents such as a Zoledronic acid is known as a bone modifying agent to suppress osteoclast functions and reported to delay the onset of SRE about 3 months for bone metastasis of solid cancer patients in randomized control study (including primary lung cancer patient). Denosumab is human anti-RANKL monoclonal antibody and recent-

平成30年1月16日受付 平成30年1月20日受理

\*連絡先 金子美子 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地  
kaneko-y@koto.kpu-m.ac.jp

ly, noninferiority randomized control trial against zoledronic acid is reported about the period to first SRE. Early treatment with zoledronic acid or denosumab is recommended to prevent and control SREs of primary lung cancer patients with bone metastasis.

**Key Words:** Bone metastasis, SRE (skeletal related events), Radiation therapy, Bone modifying agent.

## はじめに

肺がんは、比較的早期に遠隔転移をきたしやすい悪性腫瘍の一つである。中でも、骨転移を生じる頻度が乳がんや前立腺がんに次いで高く<sup>1)</sup>、骨は肝臓、肺に次ぐ転移好発部位である<sup>2)</sup>(表1)。近年、従来の骨シンチグラフィ検査に比べて骨転移検出感度が高いとされるFDG-PET検査の普及や、化学療法の進歩による生存期間の延長から、骨関連事象はさらに増加していると考えられる。進行期肺がん患者を対象とした前向きコホート研究(CSP-HOR13)では、IV期非小細胞肺癌の48%、進展型小細胞肺癌の40%に骨転移を認めている<sup>3)</sup>。組織型では腺癌が最多であり、次いで小細胞癌、大細胞癌、扁平上皮癌の順に多い<sup>4)</sup>。非小細胞肺癌は主として骨梁の破壊と吸収を伴う溶骨型優位の骨変化を認める一方、小細胞肺癌では骨梁の変化を伴わずに海綿室内や洞内へ癌細胞が浸潤する骨梁間型変化

を認める<sup>5)</sup>。骨転移が進展するに伴い、疼痛、病的骨折や椎骨転移に伴う脊髄圧迫、高カルシウム血症などの骨関連事象(skeletal related event: SRE)が引き起こされ、いずれも患者のQOL低下に直結する深刻な問題となる。骨転移を有する進行期肺がんにおいて診断時すでにSREを合併している割合は約20-30%と高く<sup>3)6)7)</sup>、乳癌、前立腺癌と比較して、骨転移発生からSREの合併までの期間が比較的早いことが知られている。そのため、SREの発症予防には、骨転移の診断後早期に加療を行うことが重要である<sup>7)</sup>。近年、骨修飾薬(Bone modifying agent; BMA)が上市され、がん骨転移に関する治療方針が見直されつつある。本稿では肺がん骨転移の診断、およびBMAの効果と注意すべき有害事象を含めた肺がんの骨転移治療について概説する。

## 肺がん骨転移の診断と予後予測因子

骨転移の画像診断には、X線写真、骨シンチグラフィ、骨条件CT検査、MRIが主に用いられてきたが、近年PET-CTの普及により、正確に早期の骨転移も検出可能となっている。正確な骨転移部位の同定や局所療法の適応を検討する意味でも、これらの検査を組み合わせる診断することが望ましい。

骨吸収マーカーである、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)は、悪性腫瘍による溶骨性病変の骨基質の分解を反映することから骨転移の補助診断として用いられる。NTxは日内変動があり深夜から早朝にかけて高値となるため早朝尿での測定が望まれる。血清I型コラーゲンC-テロペプチド(serum carboxyterminal telopeptide of type I collagen: ICTP)も同様に、悪性腫瘍の骨転移や多発性骨

表1 肺がん骨転移部位

肺がん症例483例の骨転移部位の内訳	
部位	発現例数(%)
頸椎	52 (10.8)
胸椎	260 (53.8)
腰椎	195 (40.4)
肋骨	301 (62.3)
恥骨	148 (30.6)
大腿骨	71 (14.7)
胸骨	53 (11.0)
鎖骨	40 (8.3)
頭蓋骨	32 (6.6)
肩甲骨	31 (6.4)
上腕骨	24 (5.0)
脛骨・腓骨	9 (1.9)
橈骨・尺骨	4 (0.8)

髄腫などの骨破壊性病態では異常高値を示すことから臨床的有用性が報告されている<sup>8)</sup>。

前述の進行期肺癌を対象とした前向きコホート研究（CSP-HOR13試験）では、IV期非小細胞肺癌診断時の48%に骨転移を認め、SREの内訳としては、骨転移巣に対する放射線治療が最も多く、その他病的骨折、高Ca血症、脊髄圧迫が認められた。臨床背景因子の多変量解析では、SRE合併の予測因子として、組織型では非小細胞肺癌、64歳以下の若年者、低アルブミン血症が統計学的に有意な因子であった<sup>3)</sup>。その他、642名の進行期非小細胞肺癌患者を対象とした後方視的解析では多発骨転移巣、男性、Performance Status (PS) 不良がSRE予測因子として報告されている<sup>9)</sup>。

## 肺癌骨転移の治療

従来、進行期肺癌としてPSが良好ならば全身化学療法が導入され、SREに対しては必要に応じて放射線照射や外科治療が実施されてきた。近年、骨修飾薬が上市され、SREの発現減少やSRE発現までの期間延長に関して有効性を示しており、早期骨転移治療の主軸となりつつある。

### 1. 放射線療法

疼痛緩和と骨再生効果が期待され、有痛性骨転移に対する放射線照射では、50-80%と高い除痛効果が得られており<sup>10)</sup>積極的に勧められる。疼痛緩和目的に、単回照射（8Gy/回）と分割照射（20Gy/5回または30Gy/10回など）の比較試験では、疼痛緩和効果はほぼ同等ながらも、再照射率は単回照射群で多かった<sup>11)</sup>。そのため単回照射は、予後不良症例や通院困難な症例が適応と考えられる。一方、1年以上生存した症例を対象とした無作為化比較試験において、単回照射と分割照射では疼痛緩和効果の平均持続期間（29週 vs. 30週）に有意差はなかったとの報告<sup>12)</sup>もあり、単回照射は予後良好な症例に対する標準治療としての可能性も示している。長管骨では骨皮質全周の50%以上に破壊像を認める場合、大腿骨近位での溶骨病変が3.0cm以上の場合には、病的骨折のリスクが高く、固定術や予防的照射の検討が必要である。脊髄圧迫による

神経障害、不全麻痺を認める場合は、急速に不可逆的な四肢麻痺に至るため、発症から24-48時間以内に緊急手術や緊急放射線照射など積極的治療介入をすることが必要である。また画像上脊椎の圧迫があるものの症状が顕在化してない症例に対しても、放射線治療を行うことで全例にその後の歩行能力が保持されていた報告<sup>13)</sup>もあり、重篤な神経症状を呈する前に放射線照射を行うことが勧められる。

### 2. 手術療法

長管骨などの荷重骨の病的骨折や、上記の骨折切迫性がみられる場合、小転子の剥離骨折を生じている場合には、病的骨折のリスクが高く手術療法が考慮される<sup>12)</sup>。脊椎転移について、胸椎では腫瘍占拠率が椎体の50-60%、胸腰椎・腰椎では35-40%が手術療法を考慮する目安となる。脊椎根体圧潰の危険因子として腫瘍占拠率のほかに、胸椎では肋椎関節の破壊が、胸椎・腰椎では椎弓根破壊が報告されている<sup>14)</sup>。

### 3. 薬物療法

#### a) BMA

肺癌を含む固形癌の骨転移に対するBMAの有効性を初めて示したのはビスホスホネート剤であるゾレドロン酸である。ゾレドロン酸は骨基質に結合し、活性化した破骨細胞に取り込まれ同細胞にアポトーシスを誘導することで骨融解を阻害すると考えられている。2004年にRosenらが報告した無作為化比較試験（非小細胞肺癌50%、小細胞肺癌8%を含む）では、プラセボと比較してゾレドロン酸4mg投与群は87週目までのSRE発現率が有意に低く（投与群39% vs プラセボ群48%、ハザード比0.693 (p=0.003)）、(図1) また最初のSRE発症までの時期を約3ヶ月延長させた（236日 vs 155日 p=0.009）<sup>15)</sup>。肺癌患者のサブセット解析でもSRE合併におけるゾレドロン酸投与群のハザード比はプラセボ群に比較して0.675と有意に低値であり（p=0.016）、本試験の結果から肺癌骨転移に対してゾレドロン酸による治療が広く行われることとなった。

骨転移に関する基礎研究の結果から、破骨細胞の分化誘導や活性化には骨芽細胞より分泌さ

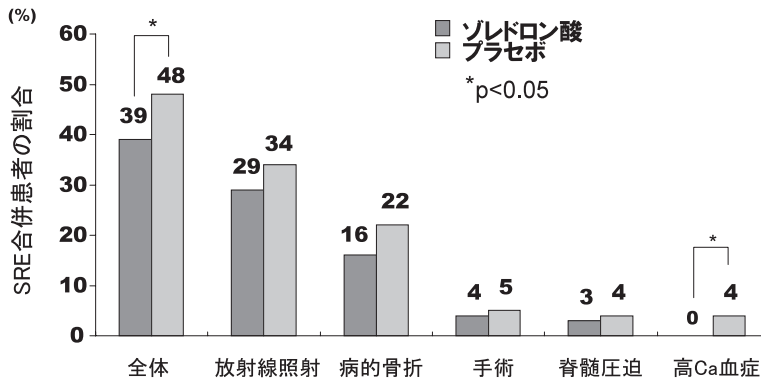


図1 ゼレドロン酸によるSREの抑制

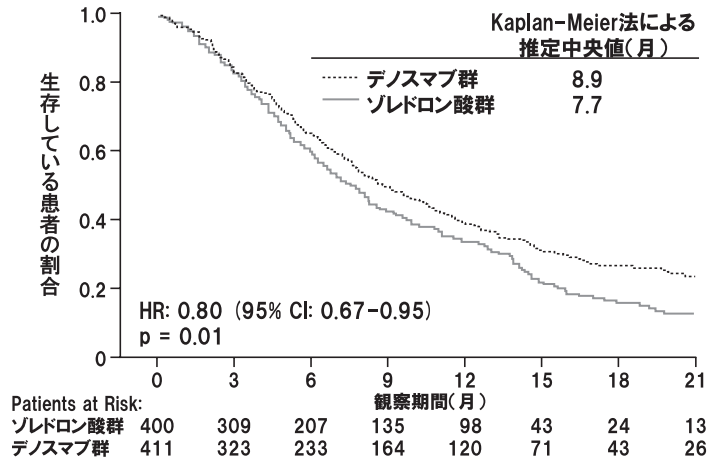


図2 ゼレドロン酸群とデノスマブ群の生存曲線

れるRANKL (receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand) が重要であることが明らかにされた。デノスマブは2012年に上市されたRANKLに対するヒト型モノクローナル中和抗体であり、RANKLに特異的かつ高い親和性を示す分子標的治療薬剤である。ゼレドロン酸は成熟した破骨細胞のアポトーシスを誘導するのに対し、デノスマブは破骨細胞および破骨細胞前駆細胞に発現する受容体へのRANKLの結合を阻害することで破骨細胞の成熟を阻害し、骨転移による骨破壊を強力に抑制する。乳癌と前立腺癌を除く進行がん（非小細胞肺癌を40%含む）および多

発性骨髄腫を対象としたデノスマブとゼレドロン酸との無作為比較第Ⅲ相試験では、初回のSRE発現までの期間が、デノスマブ群で20.6ヶ月、ゼレドロン酸群では16.3ヶ月であり、デノスマブのゼレドロン酸に対する非劣性は証明されたが ( $p=0.0007$ )、優越性は示されなかった ( $p=0.06$ )<sup>16)</sup>。一方、骨病変に対する放射線治療リスク、疼痛スコアの増悪、強オピオイドの使用頻度については、デノスマブ群が有意に少なかった<sup>17)</sup>。興味深いのは、前述の第Ⅲ相試験における探索的な解析で、デノスマブ群にて全生存期間の延長が認められており (図2)、肺がん

に対する抗腫瘍効果が示唆されている<sup>18)</sup>。以上より、骨転移を有する肺癌には、SREの発現頻度の抑制およびSRE発現までの期間延長を目的として、ゾレドロン酸あるいはデノスマブの投与が勧められる。

BMAの特徴的な副作用のうち、頻度は少ないが激しい疼痛や咀嚼不良を生じる顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw: ONJ) と、比較的早期から出現する低Ca血症には特に注意が必要である。前述の肺癌に対する第Ⅲ相試験と同様のデザインで、前立腺がん、乳がんを対象とした試験を統合した解析では、ONJの3年間の累積発症率はゾレドロン酸群1.3%、デノスマブ群1.8%とほぼ同等であった<sup>19)</sup>。リスク因子として口腔内衛生不良、抜歯やインプラント埋入など骨への侵襲的歯科治療などが挙げられ、BMA投与開始前に、適切な口腔衛生管理と予防的歯科処置の実施が推奨される。また、血管新生阻害薬やチロシンキナーゼ阻害薬の併用投与もONJ発症のリスク因子と考えられており注意が必要である<sup>20)</sup>。一方、低Ca血症はゾレドロン酸群で5.0%、デノスマブ群で9.6%とデノスマブ群で発症頻度が高い<sup>16)</sup>。低Ca血症のリスク因子としては、甲状腺摘出や同部への放射線照射 (副甲状腺機能の潜在的低下) や、投与前の高Ca血症 (副甲状腺機能の慢性的抑制)、慢性腎不全などによる投与前の低Ca血症などが上げられる。ゾレドロン酸は、腎機能低下時には血中濃度上昇が見られることからクレアチニンクリアランス値に従った減量投与が必要である。デノスマブは腎機能による投与量調整は不要であるが、前述のリスク因子を有する場合は低Ca血症の発症に注意を要する。両薬剤ともカルシウム剤及び

ビタミンD製剤の予防的投与と定期的な血清Ca値の測定が勧められる。

#### b) ストロンチウム 89 (<sup>89</sup>Sr)

2007年に上市された塩化ストロンチウム (メタストロン<sup>®</sup>) は、同位元素が発するβ線により腫瘍細胞及び骨細胞に対して直接的障害を与え、造骨性転移の疼痛緩和に有用であるとされる。1回に2MBq/Kg (最大141MBq) を投与しおよそ3ヶ月の疼痛緩和効果が得られるが、効果発現は緩徐であり一過性に骨痛が増強する。メタ解析では、約2/3の患者で疼痛緩和が期待でき、完全な除痛は20-30%で得られた<sup>21)</sup>。有害事象は血液毒性が主で、血小板減少が15-50%に生じるが、多くの場合Grade2以下である<sup>22)</sup>。放射線療法や化学療法と併用する場合には血液毒性の増強に注意が必要である。

## おわりに

近年、肺癌診療は分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬など進歩が目覚ましい。骨転移を有する進行期肺癌の患者の生存期間も劇的に延長しており、骨転移への治療介入機会も増加している。鎮痛薬による疼痛緩和、放射線照射などによる局所療法とともに、ゾレドロン酸やデノスマブといった骨修飾薬の導入により、初回SRE発現までの期間延長が示された。患者のPSを最大限保持することに留意し、骨転移の治療方針については腫瘍内科だけでなく放射線科、整形外科、緩和医療科、リハビリテーション科、歯科など多方面から連携して、集学的治療を行うことが重要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80: 1588-1594.
- 2) Yang Z, Quing-Fu Y, Ai-Fen P, Wei-Lai T, Jia-Ming L, Zhi-Li L. The risk factors of bone metastases in patients with lung cancer. *ScientificREPorTs* 2017: 8970
- 3) Katakami N, Kunikane H, Takeda K, Takayama K,

Sawa T, Saito H, Harada M, Yokota S, Ando K, Saito Y, Yokota I, Ohashi Y, Eguchi K. Prospective study on the incidence of bone metastasis (BM) and skeletal-related events (SREs) in patients (pts) with stage IIIB and IV lung cancer-CSP-HOR 13. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 231-238.

- 4) 吉峰研二. 肺癌骨転移の診断と治療-骨シンチの成績を中心に- 日胸臨 1988; 47: 843-847
- 5) 骨転移診療ガイドライン. 日本臨床腫瘍学会編. 南光堂, 東京, 2015
- 6) 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.
- 7) Oster G, Lamerato L, Glass AG, Richert-Boe KE, Lopez A, Chung K, Richhariya A, Dodge T, Wolff GG, Balakumaran A, Edelsberg J. Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems. *Support Care Cancer* 2013; 21: 3279-3286.
- 8) 外山勝弘. 原発性肺癌骨転移における骨代謝マーカーの有用性. 東邦医学会誌 2004.1; 51: 18-24
- 9) Sekine I, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T. Risk factors for skeletal-related events in patients with non-small cell lung cancer treated by chemotherapy. *Lung Cancer* 2009; 65: 219-222.
- 10) Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1423-1436.
- 11) Sande TA, Ruenes R, Lund JA, Bruland OS, Hornslien K, Bremnes R, Kaasa S. Long-term follow-up of cancer patients receiving radiotherapy for bone metastases: results from a randomised multicentre trial. *Radiother Oncol* 2009; 91: 261-266.
- 12) Van der Linden YM, Dijkstra PD, Kroon HM, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JW, Marijnen CA. Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 566-573.
- 13) Maranzano E, Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 15; 32: 959-967.
- 14) Taneichi H, Kaneda K, Takeda N, Abumi K, Satoh S. Risk factors and probability of vertebral body collapse in metastases of the thoracic and lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22: 239-245.
- 15) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman J. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100: 2613-2621.
- 16) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. 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* 2011; 29: 1125-1132.
- 17) Vadhan-Raj S, von Moos R, Fallowfield LJ, Patrick DL, Goldwasser F, Cleeland CS, Henry DH, Novello S, Hungria V, Qian Y, Feng A, Yeh H, Chung K. Clinical benefit in patients with metastatic bone disease: results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid. *Ann Oncol* 2012; 23: 3045-3051.
- 18) Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C, Solal-Celigny P, Rodriguez G, Krzakowski M, Mehta ND, Lipton L, Garcia-Saenz JA, Pereira JR, Prabhaskar K, Ciuleanu TE, Kanarev V, Wang H, Balakumaran A, Jacobs I. 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.
- 19) Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynsky B, Charu V, Beuzebec P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3082-3092.
- 20) Ramirez L, Lopez-Pintor RM, Casanas E, Arriba L, Hernandez G. New non-bisphosphonate drugs that produce osteonecrosis of the jaws. *Oral Health Prev Dent* 2015; 13: 385-393.
- 21) Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systematic review. *Radiother Oncol* 2005; 75: 258-270.
- 22) Roque M, Martinez MJ, Alonso P, Catala E, Garcia JL, Ferrandiz M. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD003347.

## 著者プロフィール



金子 美子 Yoshiko Kaneko

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学・助教

略歴：2000年5月 筑波大学附属病院内科レジデント

2003年4月 筑波大学附属病院呼吸器内科

2004年4月 国立病院機構茨城東病院呼吸器内科

2008年4月 龍ヶ崎済生会病院呼吸器内科

2009年4月 筑波大学大学院 人間総合科学研究科

疾患制御医学専攻 呼吸器病態医学分野

2013年4月 京都府立医科大学附属病院 呼吸器内科病院助教

2017年4月 現職

専門分野：慢性炎症性肺疾患（アレルギー疾患）

呼吸器一般診療（肺がん、感染症、びまん性肺疾患など）

興味あること：脆弱性をもつ高齢肺がん患者の予後に影響する因子の探索

気管支喘息の表現型と治療選択

- 主な業績：1. Kanazawa J, Masuko H, Yatagai Y, Sakamoto T, Yamada H, Kaneko Y, Kitazawa H, Iijima H, Naito T, Saito T, Noguchi E, Konno S, Nishimura M, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. Genetic association of the functional CDHR3 genotype with early-onset adult asthma in Japanese populations. *Allergol Int* 2017; 66(4): 563-567.
2. Yatagai Y, Sakamoto T, Yamada H, Masuko H, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Hizawa N. Genomewide association study identifies HAS2 as a novel susceptibility gene for adult asthma in a Japanese population. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 1327-34.
3. Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Yatagai Y, Yamada H, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. Asthma phenotypes in Japanese adults ? their associations with the CCL5 and ADRB2 genotypes. *Allergol Int* 2013; 62(1): 113-21.
4. Kaneko Y, Yatagai Y, Yamada H, Iijima H, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N. The search for common pathways underlying asthma and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 65-78.

