

●症 例

ゾレドロン酸単独投与により原発巣および骨転移巣の縮小を得た肺腺癌の1例

島田 裕之^a 井上 幸久^{a,b} 原 哲^a
川上 直樹^{a,c} 山内 秀太^a 神 靖人^a

要旨：症例は72歳，男性。左上葉原発肺腺癌，左第9肋骨転移の診断で化学療法にデノスマブ投与を併用していた。しかし治療開始後9ヶ月時点で，原発巣と骨転移巣の増大を認め，緩和医療のみ継続する方針となった。その際にデノスマブをゾレドロン酸に変更したところ，変更後に原発巣と骨転移巣の縮小を認めた。現在もゾレドロン酸を継続投与中で，21ヶ月経過時点で原発巣の最大径は81 mm から 41 mm に縮小，肋骨転移も縮小し疼痛は消失した。ゾレドロン酸投与による抗腫瘍効果を認めたまれな症例であり，その機序の考察を含め報告する。

キーワード：ゾレドロン酸，抗腫瘍作用，肺癌，骨転移， γ δ T 細胞

Zoledronic acid, Antitumor effect, Lung cancer, Bone metastasis, Gamma delta T cells

緒 言

ビスホスホネート (bisphosphonate) 注射剤のゾレドロン酸 (zoledronic acid : ZOL) は，各種固形癌の骨転移による疼痛など骨関連有害事象 (skeletal-related events : SRE) に対する有効性が認められている¹⁾。SRE に対する効果以外にも，以前より腎細胞癌などでZOLの抗腫瘍効果を示唆する報告が散見されており²⁾，近年肺癌においてもZOL単独投与による抗腫瘍効果を示唆する症例が，少数例報告されている^{3,4)}。今回我々は，化学療法終了後，骨転移による疼痛緩和目的にZOL単独投与を開始し，著明な原発巣および骨転移巣の縮小を認めた症例を経験したため報告する。

症 例

患者：72歳，男性。
主訴：左側胸部痛。
既往歴・家族歴：特記事項なし。
生活歴：喫煙歴15本/日 (20～72歳)。
現病歴：X年10月頃より左側胸部痛が出現し，同年

12月に当院を受診した。胸部X線写真にて左上肺野の腫瘤影を認め，胸部造影CTでは左肺尖部に66×40×75 mmの腫瘤影を認めたほか，左第9肋骨腫瘍と縦隔リンパ節腫大を認めた (図1a)。診断確定のため左肺尖部腫瘍に対し経気管支肺生検を，左第9肋骨腫瘍に対しては経皮生検をそれぞれ施行し，いずれの検体からも thyroid transcription factor-1 (TTF-1) 陽性の腺癌組織を認めた (図2)。他の遠隔転移は認めず，左上葉原発肺腺癌 cT4N2M1b (左第9肋骨転移)，臨床病期IV期と診断された。組織検体で epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異および anaplastic lymphoma kinase 融合遺伝子はいずれも認めず，診断時点で performance status (PS) : 1であった。血液検査ではC反応性蛋白 (CRP) 7.0 mg/dl，乳酸脱水素酵素 (LDH) 1,850 IU/L，sialylated carbohydrate antigen KL-6 (シアル化糖鎖抗原 KL-6 : KL-6) 653 U/ml，I型コラーゲンC末端テロペプチド (pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen : ICTP) 5.3 ng/ml と上昇を認め，いずれも腫瘍による上昇と考えられた。化学療法開始の方針となり，1次治療でシスプラチン (cisplatin) + ペメトレキセド (pemetrexed) を2コース，2次治療でカルボプラチン (carboplatin) + テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (tegafur/gimeracil/oteracil potassium) を4コース，3次治療でドセタキセル (docetaxel) を2コースそれぞれ投与し，診断後9ヶ月間化学療法を継続した。化学療法開始時より肋骨転移に伴う疼痛緩和目的にデノスマブ (denosumab) を併用していた。しかし治療は奏効せず原発巣と肋骨転移巣ともに増大を認め，PS3まで

連絡先：島田 裕之

〒254-8502 神奈川県平塚市追分9-11

^a平塚共済病院呼吸器科

^b東京医科歯科大学呼吸器内科

^c土浦協同病院呼吸器内科

(E-mail: shimada-h@kkr.hiratsuka.kanagawa.jp)

(Received 22 Jun 2015/ Accepted 19 Sep 2015)

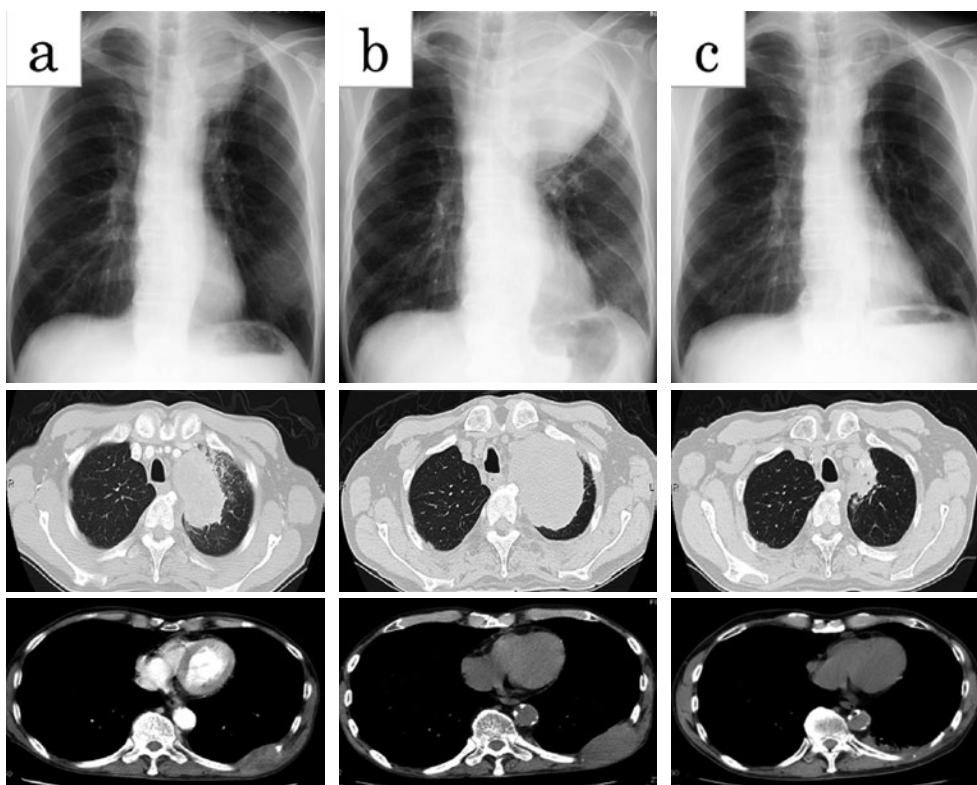


図1 胸部X線写真およびCT所見. (a) X年12月：初診時. X線写真にて左肺尖部腫瘍影を認め、CTにて左肺尖腫瘍および左第9肋骨腫瘍を認める. (b) X+1年9月：ZOL開始時. X線写真、CTともに左肺尖原発巣、肋骨転移巣の増大を認める. (c) X+2年5月：ZOL 22回投与後. 原発巣、転移巣ともに著明な縮小あり. 肋骨転移巣周囲には軽微な放射線肺炎も認める.

低下したため、3次治療で化学療法を終了し、以後は緩和医療のみ継続の方針となった。左側胸部痛については経過中に増強あり、その時点でロキソプロフェンナトリウム (loxoprofen sodium) とプレガバリン (pregabalin) を内服、フェンタニル (fentanyl) 貼付剤を使用していた。以後もデノスマブは継続の方針としたが、患者よりカルシウムおよびビタミンD経口製剤の併用を必要としない点で利便性のあるZOLへ治療薬の変更希望があり、X+1年9月よりZOL投与を開始した。

ZOL開始時 (X+1年9月) 現症：身長163 cm, 体重40.2 kg, 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 96% (室内気), 意識清明。

画像所見：胸部X線写真では左肺尖部の腫瘍影を認め、診断時より明らかな増大を認めた。胸部単純CTでは左肺尖部に81×75×95 mmの腫瘍影を認め、左第9肋骨転移巣も診断時より増大を認めた (図1b)。

検査所見：CRP 13.5 mg/dl, LDH 6,744 IU/L, KL-6 971 U/ml, ICTP 15.4 ng/mlと、いずれも診断時と比較し上昇を認めた (表1)。

臨床経過：ZOL開始2週間後に胸部X線写真で原発巣の明らかな縮小傾向を認め、その後の胸部CTで左肋骨

転移巣の縮小も認めた。また腫瘍に起因して上昇していたCRP, LDHなども著明な低下がみられた。その時点でZOL以外の薬剤に投薬内容の変更はなく、腫瘍縮小はZOLの抗腫瘍効果によるものと考えられた。X+2年1月 (投与開始後4ヶ月) には左肋骨転移に伴う疼痛が消失し、ロキソプロフェン、プレガバリン、フェンタニル貼付剤など鎮痛薬はすべて投与終了となった。X+2年5月に左肋骨転移のわずかな増大と疼痛再発がみられ、疼痛コントロール目的で左肋骨転移巣に局所的な放射線照射を行ったが、その後は再び疼痛が消失しZOL投与のみを継続している。現在までに計24回のZOL投与を施行し、疼痛はなくPS 1まで回復、原発巣は41×44×30 mmまでに縮小し (図1c), CRP 0.16 mg/dl, LDH 159 IU/L, KL-6 327 U/ml, ICTP 5.5 ng/mlと、いずれも低下を認めている (表1)。また新規病変の出現も認めていない。経過中にCr上昇 (Cr 0.7 mg/dlから1.2 mg/dl前後まで上昇) を認めZOL減量を要したが、そのほかは特に有害事象は認めておらず、今後も投与継続の方針である。

考 察

ビスホスホネート注射剤のZOLは、各種固形癌の骨

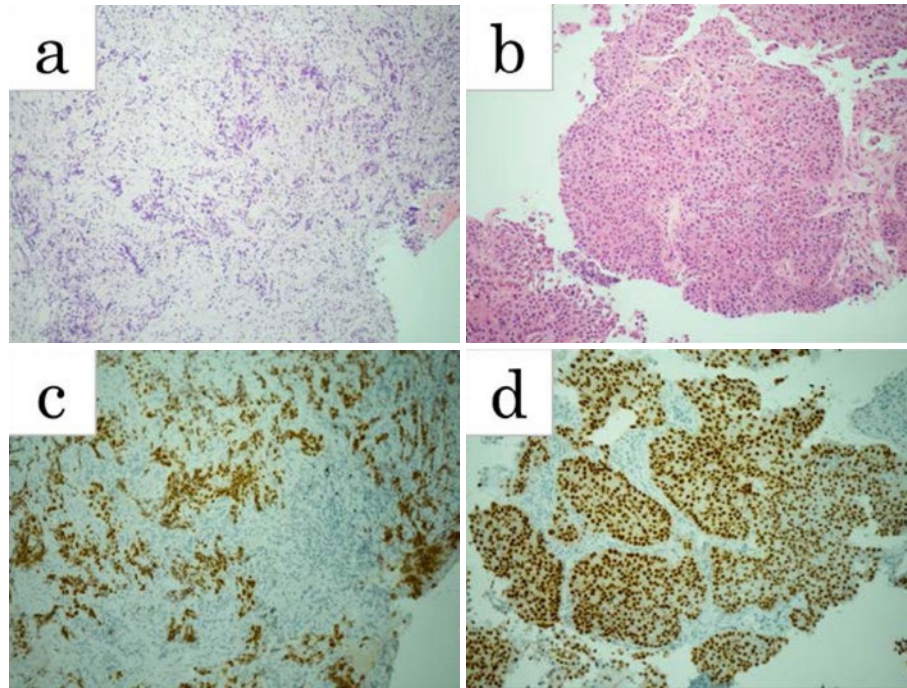


図2 (a) 原発巣の経気管支生検. 炎症と線維増生を伴う組織を背景に、濃染核をもつ腫瘍細胞の浸潤を認めた [hematoxylin-eosin (HE) 染色]. (b) 肋骨転移部の経皮生検. 大小の胞巣を形成した腫瘍細胞の増殖を認めた (HE 染色). 免疫染色では原発巣 (c) および肋骨転移巣 (d) の腫瘍細胞はいずれも TTF-1 陽性であった.

表1 主要検査所見の経過

	診断時	ZOL 開始時	現在
CRP (mg/dl)	7.0	13.5	0.16
LDH (IU/L)	1,850	6,744	159
KL-6 (U/ml)	653	971	327
ICTP (ng/ml)	5.3	15.4	5.5

転移に伴う疼痛などSREの緩和効果を認め、骨転移を有する肺癌患者において標準的に投与される薬剤の一つである。近年、各種固形癌でZOLの骨外病変に対する抗腫瘍効果を示唆する報告が散見されており、肺癌においてもZOL単独投与により原発巣の腫瘍縮小を認めた症例が報告されている。本症例においてもデノスマブからZOLへの変更以外の投薬内容変更は、デノスマブによる有害事象予防目的に投与していたCa/Vit.D3/Mg配合剤内服を中止したのみであり、ZOLの骨外病変も含めた抗腫瘍効果が得られたものと考えられる。

ZOL単独で抗腫瘍効果を認めた点で過去の報告と同様であるが、Nagaoらの報告例では、ZOLの1回投与後に肺原発巣が最長径16mmから12mm(25%の腫瘍縮小)へと縮小したがその後の治療は奏効せず7ヶ月後に死亡しており³⁾、井上らの報告例では、ZOLの4回投与

後に肺原発巣が最大径74mmから66mm(11%の腫瘍縮小)へ縮小したが7回目投与終了時点で腫瘍の増大を認めていた⁴⁾。本例においては原発巣が最大径95mmから44mm(54%の腫瘍縮小)と過去の報告より高い腫瘍縮小効果を認め、その効果がZOLを20回以上にわたり投与継続中の現在も維持されている。これらの点において本例は非常にまれで貴重な症例であると考ええる。

デノスマブもZOL同様に固形癌のSREに対し標準的に用いられる薬剤であるが、本例ではデノスマブからZOLへの切り替え後に明らかな抗腫瘍効果が得られている。デノスマブはreceptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL)に対するヒト型モノクローナル抗体であり、RANKL-RANKシグナルを標的として破骨細胞の分化、成熟過程を抑制する⁵⁾。一方でZOLは骨に取り込まれ腫瘍による骨吸収が起こった際に骨から溶出し、溶出したZOLが破骨細胞に取り込まれることによって破骨細胞のapoptosisを誘導する⁶⁾。デノスマブは破骨細胞の形成や成熟を抑制するのに対し、ZOLは破骨細胞のapoptosisを誘導するという差異はあるが、この差異により本症例のようなデノスマブとZOLの骨外病変に対する抗腫瘍効果の差を説明することは困難であり、ZOLは破骨細胞のapoptosis誘導とは別の機序で腫瘍細胞に対する直接的または間接的な抗腫瘍効果を発揮

する可能性が示唆される。

ZOLの腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果にはいくつかの機序が報告されている。そのうちの一つにZOLによるコレステロール合成経路の抑制がある。コレステロール合成経路を抑制することで、Ras関連蛋白活性化に不可欠なイソプレノイド脂質の合成が抑制される。これにより細胞増殖に関与するRas関連蛋白が不活化され、腫瘍細胞の増殖シグナルが断たれapoptosisに誘導されると考えられている⁷⁾。また、コレステロール合成経路が阻害されることで細胞内にイソペンテニルピロリン酸が蓄積し、これが抗原となり主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex : MHC)非拘束性に殺細胞効果を有するT細胞である $\gamma\delta$ T細胞が誘導されるとされ⁷⁾、 $\gamma\delta$ T細胞の抗腫瘍効果も注目されており、固形癌において $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫治療の奏効例も報告されている⁸⁾。そのほか、ZOL投与による血清血管内皮成長因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)濃度の低下や、ZOLによる血管新生阻害作用⁹⁾¹⁰⁾、ZOLが腫瘍細胞に直接的に作用しapoptosis誘導や腫瘍の転移抑制効果をもつ可能性も報告されている¹¹⁾。

ZOL投与症例の一部でのみ抗腫瘍効果が得られることや、現在までに肺癌においてVEGF阻害剤単剤での腫瘍縮小は示されていないことを考慮すると、本例におけるZOLの抗腫瘍効果の機序としてRas関連蛋白の合成経路においてZOL感受性となる特定の変異が存在した可能性と、 $\gamma\delta$ T細胞を介した免疫機構が関与した可能性が考えられた。さらに、近年免疫チェックポイント阻害薬の肺癌に対する抗腫瘍効果が示されており、腫瘍免疫機構が強力な抗腫瘍効果を発揮するという観点からは、本症例においても $\gamma\delta$ T細胞を介した腫瘍免疫機構の関与が大きいものと推測した。

デノスマブからZOLへの変更後に、著明な腫瘍縮小と疼痛緩和効果が得られる経過を詳細に観察できた貴重な症例を経験した。薬剤機序の詳細は不明であるが、特定の症例においてZOL単独で明らかな抗腫瘍効果が得られる可能性が強く示唆された。今後はZOLの抗腫瘍効果が得られる集団の同定法や、 $\gamma\delta$ T細胞活性化に着目した免疫療法の実用化が期待される。

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. 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* 2003; 31: 3150–7.
- 2) Miwa S, 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.
- 3) Nagao S, et al. Regression of a primary pulmonary adenocarcinoma after zoledronic acid monotherapy. *Hiroshima J Med Sci* 2011; 60: 7–9.
- 4) 井上健男, 他. 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. *日呼吸誌* 2014; 3: 276–80.
- 5) Iqbal J, et al. Anti-cancer actions of denosumab. *Curr Osteoporos Rep* 2011; 9: 173–6.
- 6) 解良梨恵子, 他. ゾレドロン酸. *呼吸* 2011; 30: 250–6.
- 7) 湯浅 健, 他. Bisphosphonateの抗腫瘍作用. *Cancer Frontier* 2005; 7: 70–6.
- 8) Kobayashi H, et al. Complete remission of lung metastasis following adoptive immunotherapy using activated autologous gammadelta T-cells in a patient with renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 2010; 30: 575–9.
- 9) Mahtanii R, et al. The potential application of zoledronic acid as anticancer therapy in patients with non-small-cell-lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2011; 12: 26–32.
- 10) Hamma-Kourbali Y, et al. A novel non-containing-nitrogen bisphosphonate inhibits both in vitro and in vivo angiogenesis. A novel non-containing-nitrogen bisphosphonate inhibits both in vitro and in vivo angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 816–23.
- 11) Märten A, et al. Zoledronic acid has direct antiproliferative and antimetastatic effect on pancreatic carcinoma cells and acts as an antigen for delta2 gamma/delta T cells. *J Immunother* 2007; 30: 370–7.

Abstract**Zoledronic acid monotherapy as an effective treatment for lung adenocarcinoma and bone metastasis: A case report**

Hiroyuki Shimada^a, Yukihiisa Inoue^{a, b}, Tetsu Hara^a, Naoki Kawakami^{a, c},
Shuta Yamauchi^a and Yasuto Jin^a

^aDivision of Respiratory Medicine, Hiratsuka Kyosai Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University

^cDepartment of Respiratory Medicine, Tsuchiura Kyodo Hospital

We present here the case of a 72-year-old man with lung adenocarcinoma in the left upper lobe and bone metastasis in the left ninth rib. Chemotherapy was stopped because of drug resistance, and only palliative treatment was continued. Simultaneously, denosumab was replaced with zoledronic acid. The primary tumor and the bone lesion shrank significantly; the diameter of the primary lesion decreased from 81 mm to 41 mm, and the patient felt no more pain. Zoledronic acid has now been administered for 21 months. The rare course observed in this case results from the potent antitumor effect of zoledronic acid.