〈症例報告〉

パミドロネートの経静脈投与を試みた乳癌の多発骨転移の1例

横山 久代 中塚 喜義 庄司 哲雄 川崎 勲 西沢 良記

〈要 約〉 症例は64歳女性。激しい腰痛が出現し、MRI および骨シンチ上脊椎を中心に多発性の転移性骨腫瘍を認めた。mammography より右乳癌の存在が明らかになり、腫瘍核出術後、ER 陽性のため、テガフル、タモキシフェンによる治療を開始し、また、エチドロネートも併用投与し退院となった。5月より腰痛が増悪、歩行不可となったため、疼痛コントロールのため再入院となった。このとき検査上、BAP 194 (9.6~35.4) U/L, 尿中 DPD 13.1 (2.8~7.6) nM/mMCr と、骨形成・吸収マーカーともに高値を示した。徐放性モルヒネ錠100mg まで投与量漸増の上処方し、また、骨痛抑制および骨折予防を目的としてパミドロネート30mg の経静脈的投与を行い、腰痛はほぼ消失、歩行可能となった。また、BAP 96U/L, 尿中 DPD 10.5nM/mMCr と低下し、転移病巣の活動性を抑制し得た。

Key words: パミドロネート, 転移性骨腫瘍, QOL, 骨シンチグラフィ, 骨代謝マーカー

(日老医誌 2001; 38: 812-815)

はじめに

ビスフォスフォネートは破骨細胞の活性を抑制し、アポトーシスを誘発することで骨吸収抑制作用を発揮し¹⁾、このためわが国では、悪性腫瘍による高カルシウム (以下 Ca と略す) 血症、骨粗鬆症、骨 Paget 病に対し使用適応がある。

乳癌は癌腫のうちでも骨転移を起こしやすいもののひとつであり、ときに病的骨折や脊髄圧迫による神経症状を伴うため患者の QOL を著しく低下させる。近年、ビスフォスフォネートが癌腫の骨転移による骨痛・骨量減少や、骨転移そのものを抑制しうることが報告されるようになった²⁾。今回我々は、高 Ca 血症を伴わない乳癌の多発骨転移例に対し、ビスフォスフォネートであるパミドロネートを経静脈的に投与し、QOL を向上させ得た症例を経験したので、報告する。

症 例

患者: 65歳, 女性。

主訴: 腰痛。

既往歴: 22歳時に急性虫垂炎, 58歳時より高血圧。

家族歴: 母が肝硬変。

現病歴: 平成11年1月末よりわずかな歩行で腰痛を自覚したため近医を受診、腰椎レントゲンおよび MRI を施行し、第5腰椎の硬化性変化を指摘された。転移性骨

腫瘍が疑われ、骨シンチを施行したところ、脊椎を中心に多発性の異常集積を認めたため、転移性骨腫瘍の原発巣精査目的にて3月15日当科へ入院となった。理学所見上、頸部および腋窩リンパ節の弾性硬の腫脹を多数認め、マンモグラフィーおよび超音波所見より右乳癌と診断した。骨髄穿刺にて骨髄にも転移を認め、既に stage IV であった。ホルモン療法の適否を知るため、エストロゲンレセプター (ER) の有無の検索目的にて腫瘍核出術を施行した。摘出腫瘍は ER 陽性であったため、テガフルとタモキシフェンの併用投与およびエチドロネートの内服を開始した。10分程度の歩行にても腰痛を来さなくなったため、5月1日退院となった。ところが、退院直後より腰痛の増悪がみられ、疼痛の改善を認めなかったため、5月22日再入院となった。

入院時現症: 身長153cm, 体重49.8kg, 血圧136/74 mmHg, 脈拍80/分・整, 意識清明, 結膜に貧血・黄疸を認めなかった。右腋窩に腫瘍核出術に伴う3cmの手術痕を認め、左耳下および両鎖骨上窩に米粒~小豆大、弾性硬のリンパ節を多数触知した。胸腹部に異常所見はなく、下腿に浮腫を認めなかった。神経学的には、右腸腰筋の筋力低下を認めたが、ラセーグ徴候陰性、深部腱反射にも異常を認めなかった。

入院時検査所見 (Table): 血液検査では、RBC 399×10⁴/μL, Hb 11.7g/dL, Ht. 35.1%と正球性正色素性貧血を認めた。生化学検査では、血清 Ca の高値はなく、PTHrP も正常範囲内であった。アルカリフォスファターゼ (以下 ALP と略す) は正常上限の約4倍まで上昇し、そのうち、骨型アルカリフォスファターゼ (以下 BAP と略す) は正常上限の約7倍であった。尿中デオキシビ

H. Yokoyama, K. Nakatsuka, T. Shohi, I. Kawasaki, Y. Nishizawa: 大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

受付日: 2001.3.16, 採用日: 2001.6.5

Table Laboratory data on admission

WBC	8,000 / μ L	DPD	13.1 (2.8—7.6) nM/mM $\cdot$ Cr
RBC	399×10^4 / μ L	ICTP	12.9 (0.0—4.0) ng/mL
Hb	11.7 g/dL	PTH-rp	33.5 (13.8—55.3) pmol/L
Ht	35.1 %	u-Ca/Cr	0.026 (<0.2) mg/mg
Plt	16.9×10^4 / μ L	CEA	102.4 (0.0—6.5) ng/mL
CRP	<0.1 mg/dL	CYFRA	12.7 (0.5—2.0) ng/mL
Alb	3.9 mg/dL	NCC-439	384 (0.0—7.0) U/mL
Ca	8.6 mg/dL	TPA	191 (0—70) U/L
Ca*	8.7 mg/dL	BCA-225	3,700 (0—160) U/mL
P	2.9 mg/dL	CA15-3	1,390 (0—30) U/mL
ALP	904 (80—230) IU/L		
BAP	194 (9—27) IU/L		

Complete blood count showed normocytic anemia. All of bone metabolic markers and tumor markers of breast cancer were elevated. The level of BAP was found increased by 7 folds of upper limits of its reference range.

※ The value of Ca is adjusted by Alb concentration.

リジノリン（以下 DPD と略す）および I 型コラーゲン C 末端架橋テロペプチド（以下 ICTP と略す）も、各々正常上限の 2 倍、3 倍と高値を呈していた。乳癌で高値を示す腫瘍マーカーも、各種、上昇を示し、乳癌に比較的特異的なマーカーである BCA-225 (breast carcinoma-associated antigen 225), CA15-3 (carbohydrate antigen) は、いずれも異常高値を認めた。

入院時画像所見：腰椎側面レントゲン像では骨萎縮を呈し、大きな骨変形は認められなかった。腰椎 MRI 上、全腰椎にわたって T1・T2 強調像ともに低強度を示す病変が多数存在した。頭蓋骨レントゲン像において、右側頭骨に直径約 1cm の打ち抜き像を 1 個認めた。

また、初回入院時の骨シンチグラフィでは、胸骨、左右肋骨、胸・腰椎、左右仙腸関節、骨盤、頭蓋骨に異常集積が見られ、さらに、2 回目の入院時には集積の程度は増大し、左上腕骨近位端、左大腿骨頸部にも新たな集積がみられた。

臨床経過：腰部を中心とした疼痛に対して、硫酸モルヒネ徐放剤の内服にて軽減を図り、腰椎に対して放射線療法を同時に開始した。本例は骨髄転移を伴っており、白血球減少が懸念されたため、照射範囲を全腰椎に局限して行ったが、副作用としての重篤な消化器症状を来とし、治療の継続が困難となったため、計 5 回の照射で打ち切りとした。このため、骨痛抑制および骨折予防を目的として、パミドロネート 30mg を 4 時間かけて点滴静注し、4 週ごとに繰り返すこととした。また、硫酸モルヒネ 100mg/日まで増量にて疼痛もほぼ消失したため、7 月 10 日退院となった。

パミドロネート投与の 2 クール目からは外来通院で行った。投与開始前後における骨代謝マーカーの変化を Fig. 1 に示す。テガフル・タモキシフェン投与開始後にみられた一過性の骨型アルカリフォスファターゼの上

Fig. 1 Changes in bone metabolic markers

Tamoxifen was orally administered at a dose of 20mg per day. Following the initiation of intravenous administration of pamidronate (30mg every 4 weeks), any bone metabolic marker was not found further elevated.

昇は、パミドロネート投与開始後、すみやかな数値の低下を示し、7 クール終了時には、治療開始前のレベルにまで低下を認めた。ICTP に関しても、パミドロネート投与開始後、最終的には明らかな上昇は認められなかった。

腫瘍マーカーの推移を Fig. 2 に示す。テガフル・タモキシフェン併用投与開始後、一部腫瘍マーカーの数値の低下を認めたが、上昇を示したものについても、パミドロネートの投与開始後、いずれも前値より低下を認め、最終的には一部の腫瘍マーカーを除き、明らかな上昇は認めなかった。

Fig. 3 は、骨シンチグラフィの所見の変化である。テガフル・タモキシフェンによる治療が開始されていたにもかかわらず、2 度目の骨シンチでは集積の数、程度

ともに増加を認めたのに比べ、パミドロネート5クール投与終了後の骨シンチでは、集積の程度に明らかな増悪を認めなかった。

パミドロネート投与7クール終了時点で、自覚症状と

しての腰痛はほぼ消失していた。また、治療開始時は立位をとることも困難であったが、歩行器を用いずに自力歩行が可能となり、QOLの改善が見られた。また、定期的な超音波検査にても乳癌原発部位に腫瘍の再発を認めなかった。

考 察

本例において、抗癌剤とエストロゲンレセプター拮抗薬の併用にても、骨転移病巣の活動性および進展を抑制し得ず、ビスフォスフォネートの経静脈的投与を試みた。乳癌の骨転移巣に対するビスフォスフォネートの効果に関し、検討した報告が幾つか行われている。骨転移の進展に対する効果の機序としては、まず、元来の骨吸収抑制薬としての作用を持っているため、骨破壊を抑制することによって、腫瘍の進展するスペースを制限できる³⁾、ということが挙げられる。さらに、腫瘍細胞の増殖を促進するようなサイトカインが、骨基質や破骨細胞から放出されるのを防ぐ⁴⁾、腫瘍細胞が骨基質に吸着するのを防ぐ⁵⁾といった効果が、in vitro もしくは動物実験において明らかにされている。

現在、わが国において、悪性腫瘍におけるビスフォスフォネートの使用は、高Ca血症を呈する症例に限って承認されており、血中Caの低下を期待するものである。高Ca血症を呈さない骨転移症例に対しての使用は承認されていない。米国のガイドライン⁶⁾では、骨溶解性の骨転移が画像診断上明らかにされており、既にホルモン療法もしくは化学療法が行われている乳癌患者に対し、パミドロネート90mgの点滴静注を3~4週間おきに繰

Fig. 2 Changes in the tumor markers

We administrated tegafur at a dose of 300mg per day (2 weeks on, 2 weeks off) and tamoxifen at a dose of 20mg per day orally. Following the initiation of intravenous administration of pamidronate (30mg every 4 weeks), any tumor marker was not found further elevated.

Fig. 3 Changes in the findings of bone scintigraphy

In the clinical course after admission, although RI accumulations got worse, they were attenuated following the intravenous administration of pamidronate.

り返す, というプロトコールが推奨されている. この治療法により, 乳癌の生命予後自体は改善し得ないが, 骨転移による合併症としての, 骨折, 脊髄の圧迫, 高Ca血症は有意に抑制される⁷⁾と報告されている. さらに最近では, 予後の改善も見られたとの報告もある⁸⁾.

本例で, パミドロネートの投与プロトコールを1回30mg・4週間ごとの点滴静注と設定したのは, 日本人の投与量に関しての報告がなく, また, 悪性腫瘍に伴う高Ca血症に対する投与量は, 最大30mgが一般的であるからである. 上記の治療が骨吸収抑制作用をもって高Ca血症の改善を図っており, 骨痛の軽減が同様に骨吸収抑制によりもたらされるものであるとすれば, 30mgの投与で効果が期待できると考えた. また, 米国で治療プロトコールに沿った治療を行い, 副作用として貧血・血小板減少をはじめ, 稀ではあるがブドウ膜炎などを発症したという報告がいくつかある⁹⁾. 本例は骨髄転移を来していることから, 90mgの投与はこれらの副作用を来すリスクが大きいと考えた. 今回用いた投与量に基づき治療を行い, 結果として, 臨床症状, 特に腰痛に関して, 痛みは自製内となり, 歩行器での自力歩行が可能となるなど, 日常生活動作の向上を図ることができた. このように, 化学療法, ホルモン療法, ビスフォスフォネートおよび麻薬性鎮痛剤の併用により, 総合的に考えて本症例では, 治療後, QOLの改善が得られたと判断される.

本症例において, パミドロネートの経静脈的投与が乳癌の骨転移病巣の活動性および進展を抑制したことが, 骨代謝マーカー, 腫瘍マーカー, 骨シンチグラフィにより確認された. したがって, 転移性骨腫瘍に対して, ビスフォスフォネートの経静脈的投与は, 骨折や脊髄圧迫の予防, 疼痛の緩和といった, 患者のQOL改善を得るための治療法として, 化学療法やホルモン療法との併用

を積極的に考慮するに値すると思われる. わが国においても今後, 本治療法の適応や効果的な投与方法等に関し, 効果ある治療プロトコール確立のための検討が必要となると考えられる.

文 献

- 1) 高岡邦夫: ビスフォスフォネートの新しい作用機序. *Medical Practice* 2000; 17(3): 448—449.
- 2) 尾浦正二: 骨転移・浸潤に対する Pamidronate 療法. 痛性骨疼痛に対するパミドロネート療法, 金原出版, 1997, p5—7.
- 3) 赤津拓彦: 悪性腫瘍の骨転移. 続発性骨粗鬆症の治療マニュアル (日本骨粗鬆症学会編), ライフサイエンス出版, 2000, p81—87.
- 4) Mundy GR, Yoneda T: Facilitation and suppression of bone metastasis. *Clin Orthop Relat Res* 1995; 312: 34—44.
- 5) Van der Pluijm G, Vloedgraven H, van Beek E, van der Wee-Pals L, Lowik C, Papapoulos S: Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro. *J Clin Invest* 1996; 98: 698—705.
- 6) Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, et al.: American society of clinical oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 1378—1391.
- 7) Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, et al.: Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 1998; 2038—2044.
- 8) Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Gluck S, Stewart JF et al.: Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1999; 846—854.
- 9) Coukell AJ, Markham A: Pamidronate. A review of its use in the management of osteolytic bone metastases, tumour-induced hypercalcaemia and Paget's disease of bone. *Drugs Aging* 1998; 12(2): 149—68.

Abstract

Intravenous Pamidronate Delivery to a Case with Multiple Bone Metastasis of Breast Cancer

Hisayo Yokoyama, Kiyoshi Nakatsuka, Tetsuo Shoji, Isao Kawasaki,
Masaaki Inaba and Yoshiki Nishizawa

MRI and bone scintigraphy of a 64-year-old woman admitted with severe lumbago showed multiple metastatic bone cancer mainly on vertebrae, and breast cancer was found by mammography. After enucleation was performed, treatment with tegafur, tamoxifen and oral bisphosphonate/etidronate was started. Because symptoms associated with bone metastasis worsened, we began to administer 30mg of pamidronate intravenously every 4 weeks. Since that time the extent of metastasis has been inhibited, resulting in ameliorated lumbodysnia and improved quality of life.

Key words: Pamidronate, Metastatic bone cancer, Quality of Life, Bone Scintigraphy, Bone Metabolic Marker
(Jpn J Geriatr 2001; 38: 812—815)