症 例

Bisphosphonate が著効を示した乳癌多発骨転移の 1 例

兵庫県立成人病センター外科

林 俊 河 野 範 男 中 山 剛 之
 和 田 哲 成 前 川 陽 子 寒 原 芳 浩
 佐古田 洋 子 中 谷 正 史 石 川 羊 男

症例は53歳女性。昭和58年本院にて右乳房切除術(t1, n0)を受けた。平成5年10月(DFI. 10年4ヵ月)より腰痛悪化し、平成6年5月、他院で施行された骨シンチで多発性骨転移(骨転移単独)と診断される。以後、徐々に症状の悪化を認め、10月には寝たきりとなった(PS-4)。平成6年10月27日当院入院時において、C-PTHrP 66.6pmol/Lと高値を示し、高カルシウム血症(Ca. 15.2mg/dl)を認めた。入院後、bisphosphonateとDoxorubicin, 5-FU, CPA, MPAとの併用療法により骨転移像がosteolyticからsclerotic responseに変化し、血漿カルシウム値が正常化、骨転移巣の消退を認め、治療後約17ヵ月現在、PS-0にて通院加療中の1症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

索引用語: 乳癌, 骨転移, Bisphosphonate

はじめに

悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症は癌の末期症状であり、また骨転移を伴うことが多い。乳癌剖検症例の検討では約90%に骨転移を認め、骨は乳癌の高転移臓器である。

悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症(MAH)は骨転移の有無に関わらず腫瘍細胞から放出されるさまざまな骨吸収因子により生ずるが、最近、骨のみならず腎の近位尿細管からもカルシウムを動員できる Parathyroid Hormon-related Protein (PTHrP) の作用が注目されている。PTHrP の作用機序は、破骨細胞を活性化することにより骨を溶解し高カルシウム血症を誘発することが知られているが、同時に本因子の産生能力の有無は、悪性腫瘍の骨転移の有無に相関が認められることより、本因子が悪性腫瘍の骨転移にも深く関与していると思われる。私達は今回、高カルシウム血症を呈し、激しい疼痛をともない“寝たきり”状態(PS-4)であった乳癌多発性骨転移症例に対して bisphosphonate と low dose CAF 療法, MPA 大量投与の併用により PTHrP の低下を認め、破骨細胞活性化作用を阻止し、著明な骨多発転移巣の仮骨化、および、PS

の改善を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 53歳, 女性。

主訴: 著明な腰背部痛。

既往歴: 13歳時虫垂炎, 42歳時右乳癌で拡大乳房切除術(Brt+Ax+Mj+Mn+Ps) R3, t1, n0 (0/23), stage 1, ER (+), PGR (+)。

入院時現症: 身長152cm, 体重60kg, 血圧152/88

表1 入院時検査所見

入院時血液学	ALP	270 IU/L
WBC $117 \times 10^2 / \text{mm}^3$	GOT	34 IU/L
RBC $335 \times 10^4 / \text{mm}^3$	GPT	23 IU/L
Hb 11.2 g/dl	γ -GTP	34 IU/L
Ht 30.6 %	LAP	62 IU/L
Plt $21.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$	ChE	279 IU/L
腫瘍マーカー	BUN	45.2 mg/dl
CEA 134.7 ng/ml	Cr	3.13 mg/dl
CA15-3 1,560 U/ml	Na	135.8 mEq/l
PTHrP 66.6 pmol/l	K	3.68 mEq/l
入院時生化学	Cl	96.9 mEq/l
TP 7.1 g/dl	Ca	15.2 mg/dl
ALB 3.9 g/dl	P	5.6 mg/dl
T-BIL 1.1 mg/dl	FBS	101 mg/dl
D-BIL 0.3 g/dl	CRP	1.5 mg/dl

1996年7月12日受付 1996年12月18日採用

図1 腫瘍マーカー経時の変化

入院時

12月21日

4月4日

図2 腰椎側面 X 線写真像の経時の変化：左より入院時10月27日、12月17日、4月10日の写真を示す。入院時骨の透化性は亢進し osteolytic lesion を認めるが、経時的に骨の透過性は低下し sclerotic change を認めた。

mmHg, 体温35.8°C, 著明な腰背部痛, 左前胸部痛のため常時臥位状態で, Bed 上体位変換も困難であった。明らかな神経症状は認めず, 痛みに対しては MS コンチン20mg/day, 非麻薬性鎮痛剤の頓用でコントロールしていた。

家族歴：特になし。

現病歴：昭和58年右乳癌で, 当院において拡大乳房切除術を受ける。平成5年10月 (DFI 10年4ヵ月) より腰痛を認め, 次第に悪化した。近医において follow up されていたが症状改善をみず, 平成6年5月施行さ

れた骨シンチで乳癌多発性骨転移 (骨転移単独) と診断され, 平成6年10月27日寝たきりの状態 (PS-4) で当院入院となった。

入院時検査所見 (表1)：WBC 11,700/mm³と高値を示し, BUN 45.2mg/dl, Cr 3.13mg/dl, Ca 15.2mg/dl, P 5.6mg/dl と高カルシウム血症, およびそれにもとづく脱水, 腎機能障害を認めた。また CEA 134.7ng/ml, CA15-3 1,560U/ml, NCC-ST439 32,000U/ml, PTHrP 66.6pmol/l と各腫瘍マーカーはいずれも高値を示した。入院時胸腰椎 X 線写真では第12胸椎の圧

図3 経時的腰椎側面 T2強調像：入院時には各椎体に乳癌転移巣を示す high intensity な像を認めた，転移巣は棘突起にも存在し，一部脊髄圧迫所見も認められる．経時的に転移巣を示す high intensity の部分は消退し，正常骨髄を示す low intensity の部位が増大してきている．

迫骨折，各椎体は osteolytic lesion を示し，また入院時に施行された胸腰椎 MRI では C2 から Sacrum の全椎体に転移巣を認めた．

入院後経過(図1，図2，図3)：入院後速やかに脱水の補正を施行し，入院3日後より low dose CAF 療法(毎週 ADR 20mg, day 1, 5-FU 750mg day 1~4, CPA 200mg day 1~4)を開始した．11月11日 bisphosphonate 45mg を投与した．また，11月27日より MPA 600mg/day の投与を開始した．治療開始から約1ヵ月半後には腰背部痛は著明に改善し，X 線上も sclerotic change を示したが，low dose CAF 療法7クール施行した時点で(ADR 合計量140mg) WBC が $500/\text{mm}^3$ まで下がり，一時化学療法を中断した．

血漿カルシウム値は入院約2週間後には正常値まで下がり，以後，安定した数値を示した．また PTHrP は 66.6pmol/l から 25.1pmol/l と入院3週間後には正常値まで下がった．腫瘍マーカーは low dose CAF 治療開始後，CEA 46.8ng/ml ，CA15-3 $1,100\text{U/ml}$ まで下がったが化学療法の中断により再び上昇し，化学療法の再開により再び低下した．患者は約3ヵ月半の入院加療後，PS-0で軽快退院した．当院退院後1年7ヵ月を経過した現在も，PS-0を維持し外来通院治療中である．

考 察

本症例は入院時 PTHrP 高値を示しており，乳癌細

胞による PTHrP 産生，それに伴う高カルシウム血症によると思われる吐気，嘔吐の消化器症状を呈した．また，広範囲の胸椎，腰椎の癌転移を認め強い痛みのため著しい QOL の低下を認め，寝たきりの状態(PS-4)であった．本例のごとく乳癌の骨転移単独症例は脳転移，肝転移症例に比べて平均生存期間が長く 26.3 ± 20.9 ヵ月である．しかし高カルシウム血症を合併した症例は一般に予後が悪い．

悪性腫瘍に伴う高カルシウムは，腫瘍から分泌されるさまざまなサイトカインによって活性化された破骨細胞が骨を溶解したり，腎尿管よりカルシウムの再吸収を促し，発生するが，Bisphosphonate は骨のヒドロキシアパタイトに吸着し，ヒドロキシアパタイトの吸着した骨を破骨細胞が吸収するとその破骨細胞は活性を失うことが知られている．

これまで骨転移症例による疼痛，病的骨折の予防，脊髄麻痺に対する予防として，放射線療法，手術療法等があった，とりわけ放射線療法は疼痛に対しては高い除痛効果を認め，照射開始後，約2週間以内に総線量 $8 \sim 15\text{Gy}$ で $80 \sim 90\%$ の除痛効果が認められた¹⁾．しかし本症例のように各椎体に転移を有するような多発性骨転移症例に対しては広範囲の照射を必要とし生命の危険をもたらす重篤な骨髄抑制が治療患者の32%に発生したと報告され，その他，悪心，嘔吐，下痢，発熱などの副作用も認められ，副作用および化学療法と

の併用には限界があった²⁾。一方、悪性腫瘍が骨に転移増殖するためには、硬組織である骨を溶解し増殖の場を得る必要がある。悪性腫瘍の骨転移の機序として悪性腫瘍から分泌されるさまざまな破骨細胞活性因子 (osteoclast-activating factors) が、破骨細胞を活性化させ骨を溶解し、その空間に悪性腫瘍が転移増殖すると示唆されている。したがって、本症例のように強い破骨細胞活性作用を持つ PTHrP が高値を示す症例においては破骨細胞は、活性化され悪性腫瘍が骨に転移増殖しやすい状態にあるものと推測される、著者らの得た知見でも、乳癌の骨転移と PTHrP の間には強い相関関係を認め、乳癌骨転移巣に高密度の PTHrP を認めた³⁾⁴⁾。また中山ら⁵⁾による bisphosphonate は骨吸収は抑制するが骨形成は維持されるとしており、その点からも溶骨性の悪性腫瘍骨転移の治療に有効であると思われる。

現在、骨転移に特異的に効く化学療法はなく、今回私達の実施した low dose CAF の場合、CR+PR 率は約 5% と低く⁶⁾、また MPA 単独投与の場合の CR+PR 率は約 30% である⁷⁾。著者らの施設でも従来より CAF+MPA 療法を実施してきたが本症例のように短期間に高い QOL 改善の経験はなく、また本症例以降にも 4 例の同様の症例を経験した。

bisphosphonate 自体は抗腫瘍効果は認められていないが、欧米で実施された乳癌骨転移症例の bisphosphonate の臨床試験でも約 20%~30% の骨硬化像および骨痛の改善も報告されており、化学療法やホルモン療法と併用した場合高い骨転移阻止作用が示唆される。

結 語

今回私達は従来乳癌患者の末期像としてとらえられてきた高カルシウム血症を呈した PS-4 状態の患者を比較的短期間のうちに PS-0 状態への改善を経験した。bisphosphonate は悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症および骨転移症例に対して高い QOL の改善が期待できる。

文 献

- 1) 森田浩三, 伊藤善之: 骨転移に対する放射線療法の方針. 癌の臨 34: 1130-1138, 1988
- 2) Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, et al: Single-half-body irradiation for palliation of multiple bone metastasis from solid tumor, final Radiation Therapy Oncology Group Report. Cancer 58: 29-36, 1986
- 3) Kohno N, Kitazawa S, Fukase M, et al: The expression of parathyroid hormone-related protein in human breast cancer with skeletal metastasis. Surgery Today 24: 215-220, 1994
- 4) Kohno N, Kitazawa S, Sakoda Y, et al: Parathyroid hormone-related protein in breast cancer tissues; relationship between primary and metastatic sites. Breast Cancer 1: 43-49, 1994
- 5) 中山泰徳, 奥野仙二, 三木隆己他: PTHrP により高カルシウム血症を呈した食道癌の 1 例. 日内分泌会誌 68: 1294-1299, 1992
- 6) 川崎幸子, 田辺正忠: 骨転移の新しい診断, 乳癌の骨転移に対する骨シンチグラムの診断的価値と問題点—骨髄シンチグラムとの比較. 乳癌の臨 6: 125-132, 1991
- 7) 乳癌に対する MPA 療法研究会: 進行乳癌に対する Medroxyprogesterone acetate の臨床評価—Mepitostane を対照とした二重盲検群間比較試験. 臨評価 13: 381-418, 1985

A CASE OF BREAST CANCER WITH MULTIPLE BONE METASTASIS IN WHICH BISPHOSNATE WAS VERY EFFECTIVE

Shun HAYASHI, Norio KONO, Tsuyoshi NAKAYAMA, Tetsunari WADA, Yoko MAEKAWA, Yoshihiro KANBARA, Yoko SAKOTA, Masafumi NAKATANI and Yoshio ISHIKAWA
Department of Surgery, Hyogo-prefectural Adult Disease

The case involved a 53-year-old woman there was a previous history of undergoing a right mastectomy (t1, n0) in 1983. After a disease-free interval of 10 years and 4 months, her back pain became worse in October 1993 and she was diagnosed as having multiple bone metastasis (without other metastases) by a bone scintigram at another hospital in May 1994. Thereafter her symptoms were gradually getting worse and eventually she could not leave bed (PS-4) in October of the same year the patient was admitted to the hospital when C-PTHrP was as high as 66.6. pmol/L and hypercalcemia (Ca level of 15.2 mg/dl) was confirmed. After admission a combination chemotherapy with bisphosphonate, duxorubicin, 5 FU, CPA, and MPA was conducted and a change in the bone metastasis picture from osteolytic to sclerotic response was observed with normalization in plasma calcium level. Eventually bone metastatic foci disappeared. The patient has been strictly followed up on an ambulant basis in PS-0, as of about 17 months after the treatment. This paper describes this case with a review of the literature.