

[短 報]

ゾレドロン酸抵抗性の高カルシウム血症に対し デノスマブが奏功した肝内胆管癌の1例

近藤 有^{*1} 村松 雅人^{*2} 安居 円^{*3} 横山 尚美^{*1}
塩崎 沙耶^{*1} 西村 栄輝^{*1} 植松 夏子^{*1}

^{*1}JA 愛知厚生連豊田厚生病院薬剤部

^{*2}JA 愛知厚生連豊田厚生病院緩和ケア内科

^{*3}JA 愛知厚生連豊田厚生病院看護部

(2020年2月10日受理)

【要旨】 ゾレドロン酸抵抗性の高カルシウム (Ca) 血症を示した肝内胆管癌、多発骨転移の患者に対し、2カ月の間隔を空けて2度デノスマブを投与し、高Ca血症をコントロールできた症例を経験した。米国ではビスホスホネート抵抗性の高Ca血症に対するデノスマブ投与が認められているが、負荷投与により低Ca血症のリスクが高まる可能性が指摘されている。負荷投与を行うことなく高Ca血症の改善を認めた本症例は、今後の参考になると考えたので報告する。

キーワード：デノスマブ、高カルシウム血症、ゾレドロン酸抵抗性

緒 言

本邦においてデノスマブの保険適応は、多発性骨髄腫および固形癌骨転移による骨病変、骨巨細胞腫のみであるが、米国では、ビスホスホネート抵抗性の高カルシウム血症に対する投与が認められている。しかし、その用法は、最初の1カ月は1日目に加え、8日目、15日目に負荷投与を行う投与方法であり^{1,2)}、高い血中濃度が維持されることにより、低カルシウム血症のリスクが高まる可能性が指摘されている^{3,4)}。今回、ゾレドロン酸抵抗性を示した高カルシウム血症の患者に対し、2カ月の間隔を空けて2度デノスマブを投与することにより、少なくとも3カ月間、高カルシウム血症をコントロールできた症例を経験した。本症例が、日本人におけるゾレドロン酸抵抗性の高カルシウム血症に対するデノスマブの有効性および投与方法を考慮するうえで参考になるものと考え、ここに報告する。

本症例を報告するにあたり、患者本人の同意を得ていないが、症例報告を含む医学論文および学会研究会発表におけるプライバシー保護に関する指針（外科関連学会協議会）を遵守し、JA 愛知厚生連豊田厚生病院（当院）の治療倫理審査委員会の承認を得た（承認番号：2019-CR10）。なお、本症例は、骨転移を有する悪性腫瘍患者に対してデノスマブを使用しており、高カルシウム血症のみならず、骨関連事象（skeletal related event：SRE）予防

目的でもデノスマブを使用しているため、保険適応外使用には当たらないと考える。

症 例

40歳代、女性。

生活歴・家族歴・既往歴：特記事項なし。

1. 入院までの経過

肝内胆管癌、多発肝転移、多発骨転移と診断され、他院でX年10月より、第4胸椎から第6胸椎への骨転移に対して36Gy/12Frの放射線治療が開始された。X年11月より一次化学療法として、ゲムシタビン、シスプラチン併用療法を8コース施行したところ、CTで肝転移の増大および多発骨転移の増悪が認められた。X+1年2月末より、SRE予防目的に月1回の頻度でゾレドロン酸の投与が開始された。X+1年4月末よりテガフル/ギメラシル/オテラシルカリウム配合剤の単剤療法に治療を変更し、化学療法が継続された。また、X+1年5月に追加の放射線治療として、第3腰椎から第1仙椎に対して20Gy/5Frが照射された。X+1年7月末に更なる肝転移の増大、多発骨転移の増悪を認め、全身状態が悪化したため、化学療法の継続は困難と判断され、緩和医療目的で当院へ紹介された。その後、X+1年8月末、倦怠感、嘔気、経口摂取不良、便秘、疼痛コントロール不良のため入院となった。入院時使用薬剤はオキシコドン徐放錠90mg/日、オキシコドン速放散7.5mg/回、エソメプラゾールカプセル10mg/日、ロキソプロフェンナトリウム錠120mg/日、オランザピン錠2.5mg/日、パンテチン錠300mg/日、ナルデメジン錠0.2mg/日であった。

問合先：近藤 有 〒470-0396 豊田市浄水町伊保原 500-1
豊田厚生病院薬剤部

E-mail：yu-kondo@toyota.jaikosei.or.jp

表1 Day1の血液検査結果

〈血液学的検査〉		〈生化学的検査〉	
白血球数 (/ μ L)	7900	アルブミン (g/dL)	3.4
好中球数 (%)	73.5	総ビリルビン (mg/dL)	0.9
好酸球 (%)	0.1	AST (IU/L)	45
好塩基球 (%)	0.3	ALT (IU/L)	13
単球 (%)	12.7	ALP (IU/L)	531
リンパ球 (%)	12.5	LDH (IU/L)	276
ヘモグロビン (g/dL)	10.1	尿素窒素 (mg/dL)	17.2
ヘマトクリット (%)	30.5	クレアチニン (mg/dL)	0.68
平均赤血球容積 (fL)	88.4	ナトリウム (mEq/L)	135
平均ヘモグロビン量 (pg)	29.3	カリウム (mEq/L)	4.5
平均ヘモグロビン濃度 (g/dL)	33.1	クロール (mEq/L)	97
血小板数 (/ μ L)	18.5×10^4	カルシウム (mg/dL)	11.4
		補正カルシウム (mg/dL)	12
		CRP (mg/dL)	13.7
		空腹時血糖 (mg/dL)	99

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, ALP: アルカリホスファターゼ, LDH: 乳酸脱水素酵素, CRP: C反応性蛋白.

2. 入院後の経過

本稿では、最初に当院へ入院した日を Day0 とする。Day1 の採血結果を表1に示す。Day1 の採血において、Payne の式⁵⁾ で補正した血清補正カルシウム値 (補正 Ca 値) は 12.0 mg/dL と高値であり、生理食塩液の投与を開始、さらに Day2 にゾレドロン酸 4 mg を投与した。Day2 の採血 (表2) では、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH)-インタクトは 11 pg/mL、1,25-(OH)₂ ビタミン D は 37.0 pg/mL といずれも正常範囲内であり、副甲状腺ホルモン関連蛋白 (parathyroid hormone-related protein : PTHrP) は 8.4 pmol/L (基準値 : 1.1 pmol/L 以下) と高値であった。薬剤の投与経過および補正 Ca 値の推移を図1に示す。ゾレドロン酸投与後、補正 Ca 値は Day5 に 11.4 mg/dL までに改善し、Day8 に 10.3 mg/dL と徐々に低下し、Day12 の時点でも 10.3 mg/dL と正常上限レベルであった。また、入院時にみられた嘔気、倦怠感、便秘の症状は改善を認めていた。補正 Ca 値は Day19 に 12.1 mg/dL へと再上昇し、Day21 にゾレドロン酸 4 mg を再投与した。Day26 に 11.2 mg/dL と若干低下したが、Day32 に 12.3 mg/dL まで再上昇したため、ゾレドロン酸抵抗性の高カルシウム血症と判断した。デノスマブへ薬剤変更することとなり、Day34 に 120 mg を投与したのち、補正 Ca 値の改善が確認できていない状況であったが、患者の希望により Day35 にいったん退院となった。なお、この時点では補正 Ca 値の改善が確認できていなかったため、低カルシウム血症予防目的で使用されるカルシウム・ビタミン D 製剤は処方されなかった。その後、Day107 に再入院するまで外来でフォローを継続し、Day40, Day48, Day61 の補正 Ca 値はそれぞれ、10.5 mg/dL, 10.6 mg/dL, 9.8 mg/dL と緩やかな補正 Ca 値の低下が認められた。しかし、Day75 には 10.8 mg/dL へと上昇した。

表2 Day2の血液検査結果

〈生化学的検査〉	
アルブミン (g/dL)	3.5
カルシウム (mg/dL)	11.8
補正カルシウム (mg/dL)	12.3
マグネシウム (mg/dL)	1.8
無機リン (mg/dL)	3.2
PTH-インタクト (pg/mL)	11
1, 25-(OH) ₂ ビタミン D (pg/mL)	37
PTHrP (pmol/L)	8.4

PTH: 副甲状腺ホルモン, PTHrP: 副甲状腺ホルモン関連蛋白.

Day61 および Day75 の時点でデノスマブを再投与することが検討されたが、高カルシウム血症に伴う症状が顕在化していなかったこと、低カルシウム血症の発現が懸念されたことから、デノスマブの投与は見送られた。その後、Day89 の時点でさらに 11.8 mg/dL まで再上昇したため、同日にデノスマブ 120 mg を再投与した。その後、Day96 に補正 Ca 値は 10.1 mg/dL まで改善し、カルシウム / 天然型ビタミン D₃ / マグネシウム配合剤 (デノタス[®]チュアブル配合錠) が処方されたが、全身状態不良のため、Day107 に再入院するまでの間、内服することができていなかった。その後の補正 Ca 値の推移は、Day117 に 9.1 mg/dL へと低下していたが、以降は採血が行われなかったため、Day118 以降の補正 Ca 値の推移は不明である。患者は Day107 の再入院以降、全身の疼痛、特に腰背部全体の強い疼痛を訴えており、オピオイドを中心とした薬剤調整を行い症状緩和に努めたが、Day144 に永眠された。

考 察

ゾレドロン酸をはじめとするビスホスホネート抵抗性の高カルシウム血症に対するデノスマブの使用は、すでに米国で、2014年12月に米食品医薬品局から承認されてい

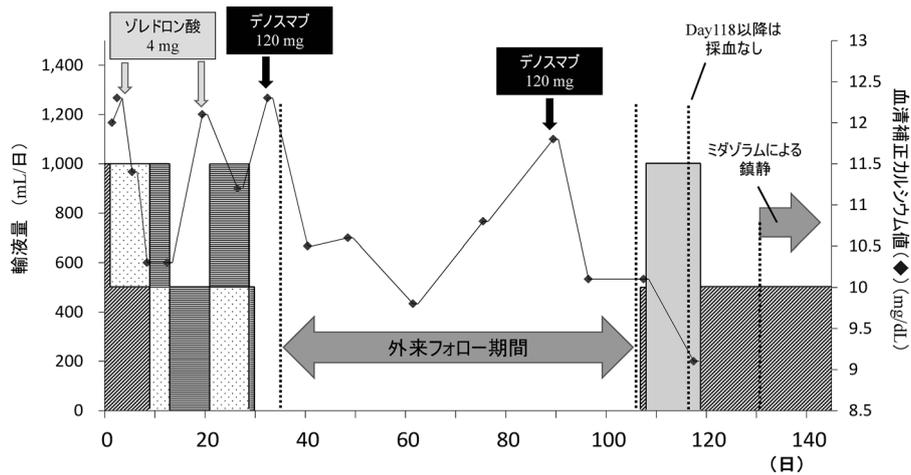


図1 薬剤投与経過および血清補正カルシウム値の推移。■ KN3号[®]、□ 生理食塩液、■ ソリタ T3号 G[®]、■ ソルデム 3A[®]。Day34にデノスマブを投与し、Day35にいったん退院、Day89に血清補正カルシウム値が11.8mg/dLまで再上昇し、デノスマブを再投与した。Day107に再入院するまでの間、外来フォローが可能であった。

る。しかし、承認根拠となった臨床試験は非盲検、単群、多施設共同の国際第Ⅱ相試験であり²⁾、対象患者は33名と決して大規模な試験ではなく、さらに9割以上をCaucasian, African Americanが占めていることから、日本人に対する有効性、安全性が確立しているとは言いがたい。また、米国における高カルシウム血症に対するデノスマブの承認用量は1回120mgであるが、初めの1カ月間は1日目に加えて8日目、15日目に負荷投与を行う用法で、本邦で多発性骨髄腫および固形癌骨転移による骨病変に対して承認されている用法とは異なる。これまでにデノスマブは、用量依存的に低カルシウム血症の発現頻度が高まることが報告されており⁶⁾、第Ⅱ相用量設定試験において、デノスマブ180mgを4週ごとに投与した患者において、重篤な低カルシウム血症が発現したことから、投与量は120mgに設定されている^{3, 7, 8)}。また、8日目、15日目に負荷投与を行った場合、180mgを単回投与した場合と同等の高い血中濃度を示すこと、重篤な低カルシウム血症はデノスマブ投与3週間以内に認められていることから、負荷投与については慎重に行うべきであるという意見もある³⁾。本症例では、Day118以降の補正Ca値を確認できていないが、約2カ月の間隔を空けて2度デノスマブを投与することにより、少なくとも3カ月にわたり重度の高カルシウム血症を呈することはなかった。負荷投与を行うことなく、緩やかに血清カルシウム値の改善がみられたことから、必ずしもすべての症例で負荷投与が必要ではない可能性が考えられた。また、日本人においては、ゾレドロン酸抵抗性高カルシウム血症による難治性悪心に対しデノスマブを使用した症例報告が存在するが⁹⁾、この報告ではデノスマブの投与は1回のみであり、さらに投与20日後に患者が死亡しているため、短期的な効果しか確認でき

ていない。本症例ではデノスマブを2回投与し、約3カ月間高カルシウム血症をコントロールできていることから、数カ月単位の予後が見込める患者の高カルシウム血症のコントロールにおいても、デノスマブを使用する意義があることを示唆している。ただし、本邦ではデノスマブの保険適応にビスホスホネート抵抗性高カルシウム血症がない点を考慮すると、現時点ではあくまでも骨転移を有する患者に限り使用を検討すべきと考えられる。

ゾレドロン酸を悪性腫瘍による高カルシウム血症に対して使用する場合、1週間の投与間隔を空ければ再投与が可能である。しかし、高カルシウム血症に対する使用の承認根拠となった国内外の2つの臨床試験では、両試験とも単回投与後10日までの補正Ca値10.8mg/dL未満の達成割合をエンドポイントに設定しており、ゾレドロン酸を繰り返し投与した場合の有用性を明らかにすることを目的として実施されていない^{10, 11)}。少なくとも1週間の間隔を空けて再投与する必要がある理由については、ゾレドロン酸によるカルシウム低下作用が最大になるまでの期間が約7日間と考えられているためである²⁾。また、Majorらの報告では、ゾレドロン酸またはパミドロン酸の初回投与後に補正Ca値10.8mg/dL未満を達成しなかった患者、あるいはいったん達成したのちに11.6mg/dL以上に再上昇した患者に対しゾレドロン酸を8mgの高用量で再投与した場合、52%の患者で補正Ca値10.8mg/dL未満が達成されたことを報告している。しかし、再投与時に4mgの用量は選択されておらず、8mgの高用量投与で補正Ca値の低下を認めた場合でも、11.6mg/dL以上に再上昇するまでの期間の中央値は8日間と短いことが報告されている¹¹⁾。本症例では、ゾレドロン酸4mgを少なくとも1週間空けて再投与を繰り返すことで補正Ca値をコントロー

ルできた可能性を否定できない。しかし、本邦で承認されていないゾレドロン酸 8mg を投与した場合でも、速やかな補正 Ca 値の再上昇が報告されていることから、仮に補正 Ca 値の正常化が達成された場合でも、再上昇までの期間は短かったことが予想される。

また、ビスホスホネート抵抗性の高カルシウム血症として統一された定義はないが、Kawada ら、Major らはゾレドロン酸投与後 10 日以内に補正 Ca 値 10.8mg/dL 未満を達成しなかった場合を非有効と定義しており^{10, 11)}、Hu らはビスホスホネートを 7～30 日前に投与しているにもかかわらず、補正 Ca 値が 12.5mg/dL を超える症例をビスホスホネート抵抗性と定義している²⁾。本症例では、入院後 2 回目、Day21 のゾレドロン酸投与後に補正 Ca 値 10.8mg/dL 未満を達成していないこと、Day32 に 12.3mg/dL と Hu らの定義とほぼ同等の補正 Ca 値を示し、その後さらに上昇する可能性もあったことから、ビスホスホネート抵抗性と判断した。

デノスマブ使用中は、血清カルシウム値が高値でないかぎり、カルシウムおよびビタミン D を補充する必要があるが、終末期癌患者では内服困難である場合も多い。本症例においても、高カルシウム血症が改善した時点でカルシウム/天然型ビタミン D₃/マグネシウム配合剤が処方されたが、全身状態の悪化に伴う経口摂取不良のため、薬剤を服用することができていなかった。さらに、腎機能低下例では、デノスマブ使用中の低カルシウム血症のリスクが高いことが報告されている¹²⁾。本症例ではデノスマブ開始時に腎機能低下はみられなかったが、担癌患者は腎障害を発現しやすいことが報告されており¹³⁾、さらに高カルシウム血症自体が腎障害のリスクとなる。これらのことから、終末期癌患者における高カルシウム血症に対してデノスマブを投与する場合は、低カルシウム血症のリスクが高く、初期の負荷投与については慎重に行う必要があると考えられる。

本症例から、ゾレドロン酸抵抗性の高カルシウム血症に対してデノスマブを使用する場合、必ずしもすべての症例で初期の負荷投与が必要でない可能性が考えられたが、あくまで症例報告から得られた知見であるため、その有効性および安全性については、今後の前向きな試験で更なる検

討が必要である。

利益相反： 開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Hu MI, Glezerman I, Leboulleux S, et al. Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105: 1417-1420.
- 2) Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99: 3144-3152.
- 3) Tsuda M, Ishiguro H, Yano I, et al. Re: Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014; 106: dju 137.
- 4) Adhikaree J, Newby Y, Sundar S. RE: Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015; 107: dju 509.
- 5) Payne RB, Little AJ, and Williams RB. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br. Med. J.* 1973; 4: 643-646.
- 6) Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19: 1059-1066.
- 7) Doshi S, Sutjandra L, Zheng J, et al. Denosumab dose selection for patients with bone metastases from solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18: 2648-2657.
- 8) Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4431-4437.
- 9) 萩原信悟, 久永貴之, 東端孝博, 他. ゾレドロン酸抵抗性の高カルシウム血症による難治性悪心に対しデノスマブが奏功した 1 例. *Palliat. Care Res.* 2015; 10: 552-556.
- 10) Kawada K, Minami H, Okabe K, et al. A multicenter and open label clinical trial of zoledronic acid 4 mg in patients with hypercalcemia of malignancy. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2005; 35: 28-33.
- 11) Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2001; 15: 558-567.
- 12) Block GA, Bone HG, Fang L, et al. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27: 1471-1479.
- 13) Rosner MH and Perazella MA. Acute kidney injury in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 1770-1781.

Denosumab Treatment for Zoledronic Acid-Refractory Hypercalcemia in a Patient with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Case Report

Yu KONDO^{*1}, Masahito MURAMATSU^{*2}, Madoka YASUI^{*3},
Naomi YOKOYAMA^{*1}, Saya SHIOZAKI^{*1}, Shigeki NISHIMURA^{*1},
and Natsuko UEMATSU^{*1}

^{*1}Department of Pharmacy, Toyota Kosei Hospital,
500-1, Iobara, Jousui-cho, Toyota 470-0396, Japan

^{*2}Department of Palliative Medicine, Toyota Kosei Hospital,
500-1, Iobara, Jousui-cho, Toyota 470-0396, Japan

^{*3}Department of Nursing, Toyota Kosei Hospital,
500-1, Iobara, Jousui-cho, Toyota 470-0396, Japan

Abstract: In this study, we administered denosumab twice over a 2-month period to a patient with intrahepatic cholangiocarcinoma, multiple bone metastases, and zoledronic acid-refractory hypercalcemia. In the US, denosumab is approved for bisphosphonate-refractory hypercalcemia. However, it has been previously reported that a loading dose of denosumab may increase the risk of hypocalcemia. We hope that this study, where there was an improvement in hypercalcemia without the administration of a loading dose, will be useful for future reference.

Key words: denosumab, hypercalcemia, zoledronic acid-refractory