

(症例報告)

胃癌骨転移に対するデノスマブ投与後に 著明な低カルシウム血症が遷延した一例

堅田 洋佑¹⁾, 澤木 明²⁾, 笹平 百世³⁾, 佐野 史典¹⁾, 谷岡 洋亮¹⁾,
岡脇 誠¹⁾, 山村 真弘¹⁾, 山口 佳之¹⁾

1) 川崎医科大学臨床腫瘍学, 2) 藤田医科大学臨床腫瘍学, 3) 川崎医科大学消化管内科学

抄録 悪性腫瘍の骨転移に対し, デノスマブは骨関連有害事象の予防のため広く使用されている。

低カルシウム血症は比較的頻度の高い有害事象の1つであるが, Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) Grade4となる重篤な低カルシウム血症は稀である。今回, 胃癌骨転移に対するデノスマブ投与後に CTCAE Grade 4の著明な低Ca血症を呈し治療に難渋した症例を経験したので報告する。症例は50代男性。腰痛を主訴に来院。8年前に幽門部胃癌に対し幽門側胃切除 (Roux-en-Y 再建) を施行されている。精査の結果, 胃癌術後再発 (多発脊椎転移) と診断された。切除不能進行再発胃癌に対する治療として, S-1+ シスプラチン (SP) 療法開始。2クール目から多発脊椎転移に対し, デノスマブ皮下注および経口カルシウム製剤の投与を開始した。デノスマブ投与から3日後に上腕と背部の冷感が出現し, 血清Ca 5.6 mg/dLと著明な低下を認めた。点滴によるグルコン酸カルシウム補充 (最大投与量58.5 mEq/日) を行うも血清カルシウム値は不安定であり, 安定化するまでに, 高容量のグルコン酸カルシウム静注, 活性化ビタミンD製剤および乳酸カルシウム製剤の最大量の内服を1か月以上必要とした。本症例の臨床経過とともに, デノスマブによる低カルシウム血症のリスクについて若干の文献的考察を加えて報告する。

doi:10.11482/KMJ-J202046027 (令和2年3月11日受理)

キーワード: 骨転移, デノスマブ, 低カルシウム血症, 胃癌

緒言

receptor activator for nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) 阻害薬であるデノスマブは RANKLへ結合し, 破骨細胞表面の RANKへの結合を抑制することで破骨細胞の形成, 機能, 生存を抑制する。そのため悪性腫瘍の骨転移に対し使用することで骨関連有害事象が減少することが報告¹⁻³⁾され, 本邦でも2012年から臨床使用されている。デノスマブの副作用として低カルシウム血症は比較的頻度が高いものである

が, そのほとんどが軽症である。

今回我々は, ALP著明高値の胃癌骨転移患者に対するデノスマブ投与後に著明な低カルシウム血症が起こり, 1か月以上にわたり経静脈でのカルシウム補充が必要であった症例を経験したため, ここに報告しそのリスクについて考察する。

症例

患者: 50代男性

別刷請求先
堅田 洋佑
〒701-0192 倉敷市松島577
川崎医科大学臨床腫瘍学

電話: 086 (462) 1111
ファックス: 086 (464) 1134
Eメール: katata@med.kawasaki-m.ac.jp

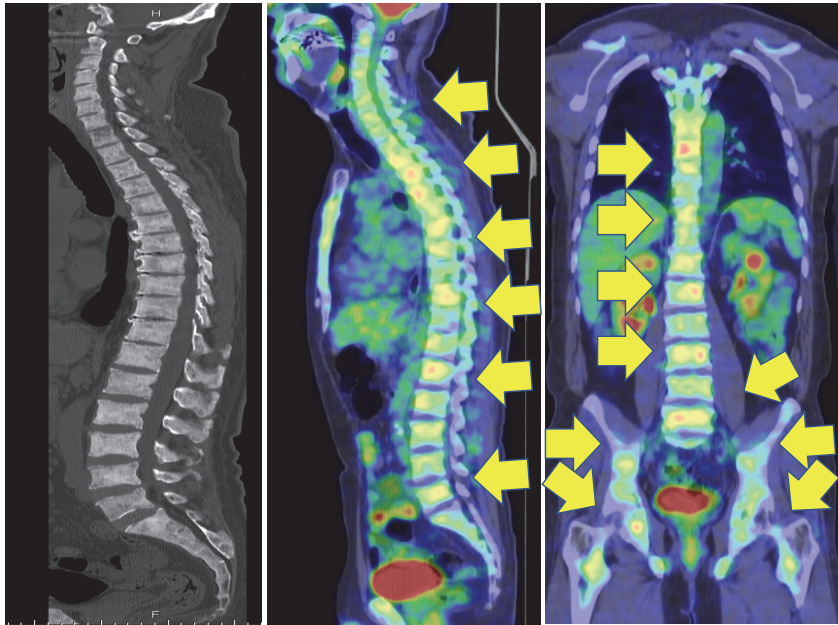


図1 初回化学療法直前の単純CT及びPET/CT画像。

単純CTでは脊椎にまだら様の低吸収域を認める。PET/CTでは脊椎、胸骨、骨盤に一部結節上のびまん性集積亢進を認める。

既往歴：下行結腸癌 T1N0M0 pStage I（2008年 下行結腸切除術）

生活歴：喫煙：10本×30年 現在禁煙中 飲酒：機会飲酒

その他：アレルギーなど特記事項なし

現病歴：8年前に当院で幽門部癌 pT2N0M0 stage I B に対し幽門側胃切除（Roux-en-Y法再建）を施行され、その後5年間の経過観察で再発を認めず診察終了となっていた。腰痛、労作時の呼吸困難を認め近医を受診したところ、Hb 8.0 g/dL と高度の貧血が認められた。多発性骨髄腫を疑われ撮影された Positron Emission Tomography (PET) /CT では椎体や骨盤などに多数の集積を認め（図1）、骨髄生検では中分化腺癌と印環細胞癌の混在した像を認めた。CDX2陽性であり、消化管原発が示唆された。さらにCK7とCK20はともに陽性であり、消化管の中でも胃原発が示唆された。上部と下部消化管内視鏡で悪性腫瘍を疑う病変を認めず胃癌術後再発と診断され当科に紹介された。免疫染色でHER2は陰性と判断され、HER2陰性の切

除不能進行再発胃癌に対する標準治療としてシスプラチン+ S-1 (SP) 療法を開始。2クール目から骨転移に対しデノスマブ皮下注、および経口カルシウム製剤（カルシム610 mg/日、活性型ビタミンD 400 IU/日）を開始。デノスマブ投与3日後に上腕と背部の冷感が出現し外来受診、採血にて血清Ca 5.6 mg/dL と著明低値を認め、デノスマブによる低カルシウム血症の診断で入院となった。

入院時身体所見：身長 173.6 cm、体重 79.3 kg、血圧 141 / 72 mmHg、脈拍 57 回/分、体温 36.1 度、呼吸数 16 回/分、SpO2 99% (room air)、眼瞼結膜 高度貧血様、眼球結膜 黄染なし、心音肺音異常なし、腹部平坦、軟、腸雑音正常、肝脾を触れず、圧痛なし、背部の痺れあり、両側手指・左上腕の痺れあり、心電図に異常所見は認めない。

主要な検査所見：検査所見を表1に示す。Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) でGrade4となる著明な低カルシウム血症 (5.6 mEq/L) と軽度の低カリウム、

低マグネシウム血症を認める⁴⁾。腎機能, 肝機能は正常である。ALPは2,947 U/Lと著明高値であった。whole parathyroid hormone (PTH)は高値であり, 副甲状腺機能低下による低カルシウム血症の可能性は低いと考えられた。

入院後経過: PTHも低下しておらず, 発症時期も併せて, デノスマブによるものと判断した。低カルシウム血症の治療として, グルコン酸カルシウム19.5 mEq/日の経静脈的持続投与と経口乳酸カルシウム (5 g/日), 活性型ビ

タミンD₃製剤 (4 μg/日)の追加内服を開始した (図2)。また, 致死的不整脈のリスクが高いため, 入院時より心電図モニター装着し経過を見た。しかし翌日 (デノスマブ投与後4日目)の血液検査では血清Ca 5.2 mg/dLとさらに低値となったため, グルコン酸カルシウム39 mEq/日に増量し持続点滴を行った。その3日後には血清Ca値が7.1 mg/dLと改善傾向を認めたが依然低値であり, グルコン酸カルシウム58.5 mEq/日に増量した。翌日の血清Ca値は7.5 mg/dLまで改善し, 上腕と背部の冷感も消失した。さらに3日後の血清Ca値は8.1 mg/dLまで改善したためグルコン酸カルシウム39 mEq/日に減量したが, 翌日の血清Ca値は6.8 mg/dLまで低下し, 上腕の冷感も再度出現した。グルコン酸カルシウム58.5 mEq/日に再度増量し, 3日後 (デノスマブ投与後16日目)には血清Ca値8.5 mg/dLまでの上昇と, 上腕の冷感の消失を認めた。患者は会社で重要な立場であり, 非常に強い退院希望があった。本症例では血清Ca値7.1 mg/dL以下の場合には上腕の冷感が出ることから, これを指標とすることで安全性をある程度担保できると考え, グルコン酸カルシウム39 mEqを外来で2時間かけて投与する方針とした。グルコン酸カルシウム39 mEqを2時

表1 入院時検査所見

血球		生化学	
WBC	8.84 × 10 ³ /μL	TP	6.6 g/dL
RBC	3.03 × 10 ⁶ /μL	ALB	4 g/dL
HGB	10.2 g/dL	AST	13 U/L
HCT	30.6 %	ALT	10 U/L
MCV	97.8 fL	LD	213 U/L
PLT	255 × 10 ³ /μL	ALP	2,947 U/L
電解質		γ-GT	20 U/L
Na	136 mEq/L	CRE	0.86 mg/dL
K	3.2 mEq/L	UN	26 mg/dL
Cl	100 mEq/L	T-Bil	0.7 mg/dL
Mg	1.8 mEq/L	凝固	
Ca	5.6 mEq/L	INR	1.02
IP	2.7 mEq/L	APTT	27.6 sec
内分泌		Fib	321 mg/dL
wPTH	230.5 pg/mL	FDP	63.4 μg/ml

wPTH: whole parathyroid hormone

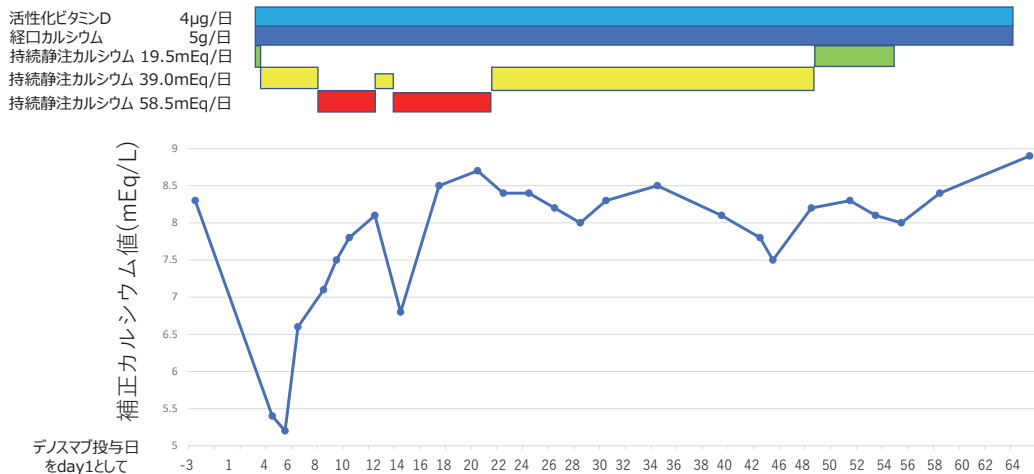


図2 カルシウム補充と補正血清カルシウム値の推移
投与3日目に著明な低カルシウム血症をきたし, 高用量のカルシウム製剤, 活性化ビタミンD製剤の投与を長期間必要とした。

間かけて投与した直後の血清 Ca 値は10.0 mg/dL と高カルシウム血症も認めず、入院して18日後（デノスマブ投与後22日目）に自宅に退院した。退院後もグルコン酸カルシウム39 mEq/日の2時間投与で血清 Ca 値はおおむね8.0 mg/dL 以上で安定した。退院約3週間後（デノスマブ投与後46日目）にグルコン酸カルシウム19.5 mEq/日に減量したが、3日後の血清 Ca 値は8.0 mg 以上であり、その4日後（デノスマブ投与後53日目）に経静脈的カルシウム補充を中止した。

その後は低カルシウム血症がでることなく経過でき、化学療法を継続して一時は病勢制御を得られた。しかし徐々に現病は進行し、化学療法開始から1年8か月後に癌性の播腫性血管内凝固症候群で永眠された。

考 察

デノスマブ投与後3日目に著明な低カルシウム血症をきたした症例である。デノスマブによる低カルシウム血症の頻度は5.5-13%と報告¹⁻³⁾されており頻度の高いものであるが、CTCAEによる副作用グレードでGrade3以上は2.3-5%と報告され、本症例のようにGrade4となるのは比較的まれである。

これまでデノスマブによる低カルシウム血症のリスクとして腎機能障害、カルシウムとビタミンDの補充がないこと、が主に報告されている⁵⁻⁶⁾。しかし、近年、デノスマブによる低カルシウム血症の新たなリスクとして胃癌、高度のALP上昇、などの報告がある⁷⁻⁸⁾。本症例も胃癌、高度のALP上昇、のリスクを有していた。

低カルシウムのリスクとして胃癌が関与する機序としては、カルシウムの吸収障害が一因と考えられる。胃酸分泌の低下により小腸pHが上昇することで、カルシウムの吸収が低下するという報告がある⁹⁾。またRoux-en-Y法再建術では、食物はカルシウムが主に吸収される十二指腸を通過せず、さらなるカルシウム吸収障害のリスクとなりうる¹⁰⁾。このことは胃癌という

よりも、胃全摘術やRoux-en-Y法再建術が低カルシウムのリスクになる可能性が示唆される。またカルシウムの吸収低下が原因とすれば、胃全摘術などからデノスマブの使用までの期間が長い方が、より高リスクであることが示唆される。本症例は幽門側胃切除、Roux-en-Y法再建術からデノスマブ投与まで8年と比較的長い期間があり、上記の説を支持するものと考えられる。今後は手術の有無やその術式、手術から投与までの期間などに着目した解析を検討する必要があると考えられる。

ALPについては、デノスマブ投与後に低カルシウムを起こした群と起こさなかった群を比較し、低カルシウム血症を起こした群が有意にALP高値であったと木下らが報告している⁷⁾。デノスマブの第Ⅲ相試験の解析でも、骨特異的ALPを中央値で高値の群と高値でない群に分け、高値の群が低カルシウム血症のリスクであると報告している⁵⁾。ただこれらの報告では、実臨床でどの値をカットオフして高値とするかは不明であり、今後の検討課題と考える。また骨特異的ALPは日常診療でルチンに測定することは少なく、本症例でも投与前には測定されていない（投与14日後は骨特異的ALP 177 μg/Lと高値であった）。デノスマブ投与を検討している患者でALP高値だった場合、骨特異的ALPの測定を考える余地はあると思われる。

本症例で低カルシウム血症が遷延した理由として、デノスマブの半減期の長さが原因の一つとして考えられる。デノスマブは完全ヒト型IgG2抗体であるが、一般的にIgG抗体の生体内半減期は2-4週と長く、またIgG2抗体は貪食細胞のFcレセプターへの結合能が低く排除されにくい¹¹⁻¹²⁾。日本の骨転移を有する乳癌患者へのデノスマブのPhase I試験では、血清半減期は24.7日と報告されている¹³⁾。これは、デノスマブによる低カルシウム血症がカルシウム補充で改善した際に、短期間でカルシウム補充を減量すると低カルシウム血症が再燃する可能性が高いことを示唆している。

前述の通り、入院のリスクをなるべく減らし

たいと希望があり, 経過中にデノスマブの再投与は行わなかった。ただ本症例のように, 低カルシウム血症のリスクが高い悪性腫瘍の骨転移症例は, 潜在的にカルシウムが不足している症例とも考えられる。エビデンスには乏しいが, 骨関連有害事象のリスクが一般的な悪性腫瘍の骨転移の症例より高い可能性もある。低カルシウム血症のリスクが高いため予防を行わないとするよりも, 代替手段を検討したいと我々は考える。本邦において, 悪性腫瘍の骨転移に対する骨関連有害事象の予防には, デノスマブ以外にゾレドロン酸が使用可能である。デノスマブと比較し骨関連有害事象の予防効果はわずかに劣る可能性は示唆されているが, 低カルシウム血症のリスクは低い傾向にある¹⁻³⁾。低カルシウム血症の高リスク症例に対し骨関連有害事象を予防する場合, 入院下で血清カルシウム, リンを定期的(本症例のケースからは2日ごと)に測定しつつ, ゴレドロン酸の投与することは選択肢の一つである。重篤な低カルシウム血症の多くは1週間以内の投与初期に認めるため, 血清カルシウムが安定し, 投与7日目まではモニター心電図装着が望ましい。

結 語

デノスマブによる重篤で遷延する低カルシウム血症の症例を経験し, そのリスクについて考察した。ALP 高値や, 食物が十二指腸を通過しない Roux-en-Y 法再建術は低カルシウム血症のリスクとなることが本症例でも示唆され, それを念頭に実臨床で使用するか検討すべきと考えられる。

著者の利益相反開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし

引用文献

- 1) Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, *et al.*: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28: 5132-5139, 2010
- 2) Fizazi K, Carducci M, Smith M, *et al.*: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 377: 813-822, 2011
- 3) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, *et al.*: 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* 29: 1125-1132, 2011
- 4) http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf (2020.4.8)
- 5) Body JJ, Bone HG, de Boer RH, *et al.*: Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *Eur J Cancer* 51: 1812-1821, 2015
- 6) Watkins KR, Rogers JE, Atkinson B: Tolerability of denosumab in metastatic solid tumor patients with renal insufficiency. *Support Care Cancer* 23: 1657-1662, 2015
- 7) Kinoshita Y, Arai M, Ito N, Takashi Y, Makita N, Nangaku M, Shinoda Y, Fukumoto S: High serum ALP level is associated with increased risk of denosumab-related hypocalcemia in patients with bone metastases from solid tumors. *Endocr J* 63: 479-484, 2016
- 8) Iizumi S, Shimoi T, Nishikawa T, *et al.*: Prolonged Hypocalcemia Following a Single Dose of Denosumab for Diffuse Bone Metastasis of Gastric Cancer after Total Gastrectomy. *Intern Med* 56: 2879-2882, 2017
- 9) 山岸良男, 福田稔, 広田正樹: カルシウムの腸管吸収に関する実験的研究(胃切除後の骨障害発生機序に関連して). *日本骨代謝学会雑誌* 3巻: 110-114, 1985
- 10) Bronner F, Pansu D: Nutritional aspects of calcium absorption. *J Nutr* 129: 9-12, 1999
- 11) Roopenian DC, Akillesh S: FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol* 7: 715-725, 2007
- 12) van de Winkel JG, Anderson CL: Biology of human immunoglobulin G Fc receptors. *J Leukoc Biol* 49: 511-524, 1991
- 13) Yonemori K, Fujiwara Y, Minami H, Kitagawa K, Fujii H, Arai T, Sohn W, Ohkura M, Ohtsu T: Phase I trial of denosumab safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in Japanese women with breast cancer-related bone metastases. *Cancer Sci* 99: 1237-1242, 2008

〈Case Report〉

Prolonged Hypocalcemia after Administration of Denosumab for Gastric Cancer Bone Metastasis: A Case Study

Yosuke KATATA¹⁾, Akira SAWAKI²⁾, Momoyo SASAHIRA³⁾,
Fuminori SANO¹⁾, Hiroaki TANIOKA¹⁾, Makoto OKAWAKI¹⁾,
Masahiro YAMAMURA¹⁾, Yoshiyuki YAMAGUCHI¹⁾

1) Department of Clinical Oncology, Kawasaki Medical School,

2) Department of Medical Oncology, Fujita Medical School,

3) Department of Gastroenterology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Denosumab widely used for the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors. Although hypocalcemia is a common adverse effect with denosumab, severe hypocalcemia with grade4 on CTCAE criteria is rare. We experienced a rare case of severe and prolonged hypocalcemia with grade4 on CTCAE criteria induced by denosumab to gastric cancer bone metastasis. A 50-year-old man visited our hospital with back pain. Eight years ago, a distal gastrectomy (Roux-en-Y anastomosis) had been performed for gastric cancer. After careful examination, the patient was diagnosed as recurrence (multiple spinal metastases) after the curative surgery. The conventional S-1 + cisplatin (SP) therapy was started to treat the metastatic gastric cancer. From the second course, Denosumab was started for multiple spinal bone metastases with oral calcium preparation. Three days after from denosumab injection, a cold sensation in the upper arm and back appeared, and a marked decrease in serum Ca level was observed (5.6 mg/dL). Although the patient hospitalized and started to treat with high-dose intravenous calcium supplementation (maximum dose: 58.5 mEq/day), serum calcium remained at a low level and took over one month to recover. We report this case with some literature review.

(Accepted on March 11, 2020)

Key words : **Bone metastasis, Denosumab, Hypocalcemia, Gastric cancer**

Corresponding author

Yosuke Katata

Department of Clinical Oncology, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 464 1134

E-mail : katata@med.kawasaki-m.ac.jp