

「癌と骨病変 メディカルレビュー社、2004」

1. **骨転移する癌の四天王：乳の前の麿人、骨転移は腺癌、未分化癌**

骨に高頻度に転移する癌：乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、（結腸癌、直腸癌、胃癌、膵癌、肝癌などの消化器癌の骨転移は少ない）。

脊椎転移癌の検索は原発不明の場合、乳房、前立腺、肺、造血器に標的を絞ると効率的といわれ消化管の検索は不要なことが多い（消化器癌転移では癌治療歴が多い）。

癌転移には臓器特異性があり脳転移を起す癌の大部分は肺癌である。

諸臓器癌の血行性転移は肺肝に最も多いが前立腺癌は骨転移が1位である。

骨転移が多いのは組織学的には腺癌（低分化>高分化）未分化ガンに多く、扁平上皮癌は少ない。低分化癌は細胞間接着が弱くて遊離しやすく脈管侵襲傾向が強い（血液に入りやすい）。一方扁平上皮癌は細胞間接着が強く充実圧迫性増殖による局所破壊性が強い。原発巣で繊維化傾向の強い硬癌（乳癌、胃癌）は転移部位でも間質反応が強く造骨型を呈することが多い。

1. **骨転移の組織分類**

溶解型 (osteolytic) : 乳癌、肺癌、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫、

造骨型(osteosclerotic) : 前立腺癌の99%、乳癌の20%

造骨型は転移後も増殖はゆっくりで長期生存例が多い。転移骨の造骨は骨外膜の spicule 形成を除き原発性骨腫瘍のように既存骨を破壊して増殖することは少ない。

混合型 (mixed) : 乳癌、前立腺癌、神経芽細胞腫

骨梁間型 (intertrabecular) : 転移初期に多く骨破壊をほとんど伴わない。乳癌、肺小細胞癌、肝癌。腫瘍の増殖が速く骨吸収や間質反応速度を上回る為と思われる。

CT やシンチでもわからず MRI でのみ異常が見つかる。

2. **癌転移の2つの古典的理論**

- ・ 血流依存説 (hemodynamic theory) : 血流の多いほど高率に転移するというもの。骨の血液量は転移のずっと少ない腎臓の1/100であり必ずしもあてはまらない。

- ・ 環境適応説 (seed and soil theory) : 種(がん細胞)と土壌(骨)が増殖に適する為というもの。とは言ってもやはり血流の多い臓器に転移が多い。

原発巣から血流で標的臓器に達した癌細胞がその環境と生物的情報をうまく交換しあった場合に転移が成立すると思われる。 骨は豊富に増殖因子(特に IGF: Insulin Like Growth Factor、TGF- β : Transforming Growth Factor-)を含む組織で、これらは破骨細胞による骨吸収の際、常に骨髓内に放出されており癌細胞の増殖に好都

合である (seed and soil 説があてはまる) 。 癌細胞は直接骨を破壊することはできず破骨細胞を刺激することによる。 前立腺癌は 99%造骨型であるが血中、尿中の骨吸収マーカーは上昇しており造骨が起こるには骨吸収が必要である。前立腺癌では破骨細胞により増殖の為のスペースの確保と骨基質からの増殖因子の動員を行う。前立腺癌では溶骨・非造骨性骨転移では PSA 低値で、造骨性の場合は高値である。PSA はセリンプロテアーゼを介して骨芽細胞の増殖を促進しまた破骨細胞を減少させる。

破骨細胞を活性化するサイトカインに PTH-rP(Parathyroid Hormone-related Protein)があり乳癌患者の骨転移巣に高頻度に発現する。 PTH-rP 骨芽細胞刺激 RANKL (Ligand for Receptor activator of nuclear factor B) 産生 破骨細胞形成とつながる。 骨転移を起す癌細胞はインテグリン 4 1 (細胞接着分子：リガンド) を発現し骨髄の VCAM-1 と接着して骨転移を起す。

3 . 椎骨静脈系転移 (Batson)

脊椎転移は椎体後半から椎弓根への移行部に好発する経動脈性転移と Batson 傍脊椎静脈叢を介して椎体静脈に沿って分布する経静脈性転移がある。 概して前者の頻度が高い。

脊椎静脈系は血圧は 0 に近く血流がゆっくりで静脈弁がなく腹圧、胸圧で容易に逆流し、また大静脈系、門脈系とも複雑に吻合する。 肝癌では門脈を介して逆行性骨転移を起す。

椎骨静脈系転移は前立腺癌、子宮頸癌、大腸癌、肝細胞癌などで見られるが、特徴は

肺肝転移のない椎骨のみの転移 (paradoxical metastases)

脊椎静脈内の腫瘍塞栓

原発巣と同高位の椎骨転移

4 . 骨の痛み

骨は知覚神経が骨髄、骨基質、外骨膜にあり骨痛は骨のどこからも起因する。骨痛は溶骨性転移や骨粗鬆症など骨吸収が亢進した時、高頻度に見られビスフォスフォネートやカルシトニンなどの骨吸収抑制する薬剤が骨痛に鎮痛効果がある。 このことから破骨細胞による骨破壊が骨痛に何らかの作用ををすると思われる。破骨細胞は酸を産生して (pH4~5) 骨を溶かすがこれが知覚神経を興奮させて痛みを起すのかもしれない。

5 . 溶骨性転移

多発性骨髄腫は骨吸収マーカーの尿中デオキシピリジノリンが高値で、骨形成マーカーの血清オステオカルシンは低値であり骨吸収が骨形成に比し相対的に優位である。

骨髄腫では骨芽細胞の終末分化が抑制されており骨形成が低下する (Al-p が上昇しない) 。 破骨細胞から型コラーゲンを分解する MMPs (matrix metalloproteinase) やカテプシン K が分泌されており、MMP やカテプシン阻害薬により骨吸収の阻害、骨転移抑制、骨痛抑制ができる可能性がある。

骨転移癌の予後（肺癌 3 ヶ月、乳癌 2~3 年）

肺癌の骨転移後の平均生命予後は 3 ヶ月程度だが乳癌や前立腺癌では 2 ~ 3 年である。

乳癌で骨転移すると予後は平均 24 ヶ月であるが長管骨に転移すると 12 ヶ月と不良である。

脊椎転移の特徴（椎間板は侵されず下部脊椎に多く「乳の前の俳人」が多い）

脊椎に転移する場合脊柱の尾部に下るにつれ転移頻度は高くなり椎体の骨髄量によるといわれる。脊椎転移癌の検索は原発不明の場合、乳房、前立腺、肺、造血器に標的を絞ると効率的といわれ消化管の検索は不要なことが多い（消化癌転移では癌治療歴が多い）。

骨は骨形成促進因子を貯蔵し極めて肥沃な土地であるが椎間板は全く不毛な土地らしく癌により椎間板は侵食されない。

造骨性転移の方が病的骨折は少なく癌性疼痛も少なく、溶骨性転移より予後も良好である。

癌性骨疼痛は発痛サイトカイン(PG, bradykinin, substance P)によると思われ化学療法、放射線施行で治療翌日にも疼痛改善が認められる事実から説明される。また体動に伴う癌性疼痛にはモルヒネが無効なことが多く逆に NSAID s が有効な事実とも合致する。

高カルシウム血症（多尿 昏睡）

高カルシウム血症は乳癌や胃癌などの腺癌よりも咽頭癌や食道癌などの扁平上皮癌の方が高カルシウム血症を起しやすい。高カルシウム血症は多発性骨髄腫、扁平上皮癌（咽頭、食道癌）、腎癌では約 15% で、ATL では 70% に及ぶ。癌に伴う高 Ca 血症は癌からの体液性因子による HHM (humoral hypercalcemia of malignancy) が 80%、骨浸潤による LOH(local osteolytic hypercalcemia)が 20%である。現在ほとんどすべての HHM の病態に PTHrP が関与することが明らかとなっておりとりわけ扁平上皮癌や ATL で多い。乳癌骨転移でも PTHrP が重要。

Ca が 11mg/dl 位では無症状で 12mg 位から易疲労感、食欲不振、13mg 以上で思考力低下、傾眠が出現、尿細管での尿濃縮力障害により多尿、口渇、多飲が生じ 15mg 以上で昏睡となる。高 Ca クリーゼでは生食の十分な補液（2 ~ 3L/日以上）とループ利尿剤で脱水の改善と Na 排泄と Ca 排泄とを共役させる。またエルシトニンやビスフォスフォネートで破骨細胞を抑制する。ビスフォスフォネートで Ca は 2 日後から低下し 1 週で最低となり 2 週効果が持続する。

前立腺癌などの造骨性骨転移では大量の Ca が骨に急速に取り込まれて hungry bone 症候を起し低 Ca 血症を起すことがある（続発性に血中 PTH が増加する）。

骨転移の診断

^{99m}Tc 標識リン酸化合物による骨シンチ (hydroxyapatite に吸着、骨血流増加) ただし多発性骨髄腫では骨形成がないのでシンチで cold になる。骨シンチで検出できるのは腫瘍そのものでなくその周辺の新たに生じてきた hydroxyapatite である。造骨性ではシンチで強い集積があるが溶骨性では中心部は欠損像で周辺に集積(rim sign)。

^{18}F - FDG PET : 溶骨性および造骨性の骨転移に強く集積し感度、特異度もよい。

18F-FDG(2-fluoro-2-deoxy-D-glucose)はブドウ糖のアナログで細胞膜を通過してFDG-6-P となりそれ以後解糖されない。悪性腫瘍では悪性度とブドウ糖取り込みは比例する。溶骨性のように骨形成が乏しいときはシンチより FDG-PET が有利。

whole body(WB)-MRI : 1 回の MRI で全身を撮影する。脊椎、骨盤の転移描出には優れるが肋骨転移は Tc シンチの方が優れる。

骨転移と生化学マーカー (尿中 DPD, 血中/尿中 NTX, 血中 ICTP)

骨の主成分はミネラル (hydroxyapatite) 骨基質 (I 型コラーゲン) で溶骨性転移ではこれらが放出される。I 型コラーゲンの分解産物にコラーゲン分子の架橋構造である尿中 DPD(deoxypyridinoline)と尿中/血中 NTX (N-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen) 血中 ICTP(C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen generated by MMP)がある。

骨転移で尿中 NTX が上昇 (cut off 値 : 40-50nM BCE/mM Cr) する。

ただし尿中 NTX は日内変動が大きく閉経女性では高くでる。骨転移に伴う変化量は尿中 NTX は尿中 DPD より優れる。尿中 NTX は Cr 測定が必要だが血清 NTX はその必要がなく 13.5nM BCE/L 以上で骨転移を念頭におけ。経時的測定が威力を発揮する。血清 NTX 正常値は 40 - 44 歳女性 : 7.5-16.5nM BCE/L、45-79 歳女性 10.7-24.0nM BCE/L、男性 40-59 歳 : 9.5-17.7nM BCE/L) 最近血中 NTX も健保適用となっているが尿中 NTX のほうが診断価値が高い。

癌の骨転移には DPD, NTX と ICTP が乳癌、肺癌、前立腺癌に、PICP が前立腺癌に使用されている。DPD (デオキシピリジノリン) と NTX (I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド) は骨吸収マーカーで両者とも高値 (> 100nmolBCE/mmolCr) になるほど骨転移の可能性が高い。

血中 ICTP は閉経の影響が少なく前立腺癌骨転移で高値(> 4.5ng/mL)となる(保険収載)。

非典型的転移

骨転移は造血組織の存在部位（つまり体幹部の骨（脊椎、骨盤、胸郭、頭蓋）と大腿骨、上腕骨近位）に多い。骨皮質に限局する転移は典型的な血行性転移であり肺癌が多く大腿骨に多い。四肢末梢への転移（acrometastasis）は血行性転移でまれに起こるが手根骨、指節骨、特に血流豊富な指尖部に好発する。その原発は1/2から2/3が肺癌でその1/2は潜在癌といわれる。関節軟骨下転移：稀だが股、膝、肩などの大関節に多い。反応性滑膜炎を伴い関節炎に似ることがある。スキップ転移：同一骨内の複数転移巣や関節の対側への進展。肺性肥厚性骨関節症状（pulmonary hypertrophic osteoarthropathy）：胸膜中皮腫で最も頻度が高いが肺癌でも5%程度にみられ特に前腕、下腿で著明である。骨梁間転移（intertrabecular metastasis）X線、CT、シンチでもわからずMRIでのみ異常が見つかる。Myeloma、白血病や癌転移の初期、肺小細胞癌、肝癌転移

放射線治療

骨転移に対する放射線治療の目的は 疼痛の軽減、 脊髄圧迫による麻痺の改善、 病的骨折の予防がある。疼痛軽減目的が多い。治癒するのではなく痛みを取るだけである。疼痛を訴える骨転移症例では放射線治療はまず第1に選択されるべき治療法である。四肢骨では皮下のリンパの流れを保つためにも全周の照射を避け軟部組織の一部を外す。髄内釘固定されている場合は骨全体ないしなるべく広めの照射野とする。

30Gy/10回/2週が一般的だが20Gy/5回/1週も広く使われる。

前立腺癌、乳癌、子宮癌、肝癌、肺癌などで有効だがその差はあまり著明でなくいずれの癌でも対症的効果は十分上がる。転移癌での除痛効果は原発癌ほど感受性に差がなく組織型を問わず治療対象になる。80%が総線量30Gy時点で何らかの除痛効果を発現するのでその時点で、続行か麻薬にするか決める。広範な骨転移の時は半身照射（上半身または下半身）することがあり効果発現までの時間は48時間以内が50～71%、1週間以内が80%。