

2014/6/25 緩和ケア勉強会 金田朋也

骨転移に対する内用療法 ～Sr-89 を中心に～

①メタストロン® (ストロンチウム-89) とは

- ・ Ca と同族元素であり、骨転移部に集積する。
- ・ 骨では、造骨 (Ca を取り込む) と、溶骨 (Ca が溶解) が行われている。骨転移部位では骨を溶かしてがん細胞が入り込んだ後、その部分で造骨が盛んになる。骨転移部位では、カルシウムの取り込みがとくに活発になる。カルシウムの同族体であるストロンチウム-89 は、カルシウムと一緒に骨転移部に取り込まれる
- ・ 骨転移巣に取り込まれたストロンチウム-89 は、そこに定着して β 線を放出する。
- ・ 照射されるのは β 線という放射線で、透過性が低いため、組織の中では平均 2.4 ミリメートルであり、周囲の正常組織には影響が非常に少ない。

②メタストロン®注の組成・性状



1 バイアル中

容量：3.8mL

Sr-89 総放射能：141MBq

塩化ストロンチウム：41.4～85.9mg

性状：無色澄明の液

pH：4.0～7.5

浸透圧比：Sr 65mg/vial で約 1 (生理食塩液に対する比)

③メタストロンの効能または効果

固形癌患者における骨シンチグラフィで陽性像を呈する骨転移部位の疼痛緩和

→Sr-89 は、骨シンチに用いられる ^{99m}Tc リン酸化合物と同様に造骨活性の亢進部位に集積するため、骨転移部位を局所的に照射治療できる。

したがって、固形癌であれば、原発癌によるしびりはない。

反復投与期間は 3 か月以上とする。

③ストロンチウムの化学的特性

- ・ 転移部位での造骨活性に依存して集積する。造骨型の骨転移に限らず、造骨反応を示す転移性骨腫瘍部に集積する。
- ・ 骨や骨転移部位に集積しない Sr のほとんど（90%以上）は尿中から排泄され、骨以外の組織への集積は1%以下である。
- ・ 他臓器での吸収線量が最小限である。

④メタストロンの腫瘍線量

- ・ 転移病巣：17±15Gy/141MBq
- ・ 健常骨：1.1±0.4Gy
- ・ 転移病巣/健常骨比：8±4～40±25

→一般的に骨転移には 20Gy 前後が照射され、正常骨髄には 1-1.5Gy 照射される。骨髄抑制が最大の有害事象である。

⑤Sr-89 の有効性に関する Systematic Review (Lancet Oncol 6:392-400, 2005)

<有効性>

奏効率：平均 76% [非反応者：平均 25%(14～52%)]

完全寛解：平均 32%(8～77%)

鎮痛薬減少例：71～81%

効果発現時期：投与後 4～28 日

効果持続期間：最大 15 ヶ月

反復投与も多数の患者において疼痛緩和に有効

<副作用>

骨髄抑制（血液学的検査で著明な変化はなく、可逆的）

白血球 12-80%の患者で 11-65%低下

血小板 29-80%の患者で平均 29%低下

赤血球：ごく僅か低下（又は変化なし）

Pain Flare：（投与後 1～5 日に出現し、4 日程持続）頻度 15%

⑥骨転移後の病期と Sr-89 の有効性・有害事象

- ・ 転移の早期例でより効果あり (Semin Radiat Oncol.2000 103-)
- ・ 末期のがん患者では除痛効果がより低く、副作用がより著明となる (JNM 2001;895-)

⑦メタストロン：放射線治療としての特徴

- ・メタストロンは固形がんの骨転移のうち、とくに造骨型で有効

→骨シンチグラフィで集積亢進を呈する骨転移に有効

- ・前立腺癌の骨転移に非常に有効で、他、乳癌、肺癌等に有効
- ・入院する必要もなく、外来で治療を行うことができる

・メタストロンの治療が効果的なのは、多発性の骨転移が起きている場合。外照射と異なり、1回の投与ですむので、負担が少ない。

⑧メタストロン治療効果の予測因子

- ・superscan 例は無効例が多い。その他の例では約 60%に奏功。

- ・中等度骨転移（≤10 か所）vs 広範囲骨転移（転移>10ヶ所）

→奏効率は同等（77% vs.75%）、疼痛完全消失率が有意に高い（54% vs. 24%）

⑨化学療法とメタストロンの併用療法

・化学療法とメタストロンの併用には両者に共通する有害事象である骨髄抑制が増強される問題がある。

- ・米国核医学会のガイドライン

長期の骨髄抑制作用のある抗悪性腫瘍剤を投与した場合は、6～8週間はメタストロンの投与を控えること。メタストロン投与後12週間は他の骨髄抑制作用のある抗悪性腫瘍剤の投与を控える。

- ・欧州核医学会のガイドライン

抗悪性腫瘍剤を投与した場合は、少なくとも4週間はメタストロンの使用を控える。メタストロン投与後6～12週間は抗悪性腫瘍剤の使用を控える。

これらは、メタストロンによる骨髄抑制が最も強力に現れる時期が投与後6～8週目であることを根拠としている。

⑩α線を利用した新たな内用療法

- ・塩化ラジウム（ $^{223}\text{RaCl}_2$ ）注射液を用いた内用療法

- ・ただし、日本ではまだ未承認（現在第2相臨床試験中）

- ・骨転移を有する去勢抵抗性前立腺がんの骨転移症例で治験が行われている

<海外での塩化ラジウムの臨床試験>

・症候性骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

： **Alpharadin** (塩化ラジウム 223) 投与群はプラセボ群と比べ、有意に全生存期間 (OS) を延長する

・ ALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer) 試験の結果

： Alpharadin のフェーズ 3 臨床試験

1. OS : プラセボ群 11.2 カ月に対して、Alpharadin 群は 14.0 カ月 (ハザード比=0.70、 $p<0.001$)

2. 骨関連事象 (SRE) 発症までの期間 : プラセボ群 8.4 カ月に対し、Alpharadin 群 13.6 カ月 (ハザード比 0.610、 $p<0.0001$)

3. 長期の安全性のデータ

Ra-223 群は 404 人、プラセボ群は 167 人

骨髄抑制の発現率は低い

グレード 3 または 4 の貧血は 5 人 (1%)、再生不良性貧血は 1 人 (1%未満)、白血球減少は 2 人 (1%未満)、好中球減少は 2 人 (1%)

⑪骨転移の内用療法まとめ

・ 現在、日本では骨転移治療目的ではなく、疼痛緩和の役割としてメタストロンが使用されている。

・ β 線は飛程は短いとはいえ、8mm まであり、正常骨髄への被曝線量の増大の観点からは投与量に制限があるデメリットがある。

・ Ra-223 は、飛程が非常に短い α 線により正常骨髄に対する有害事象が低い利点がある。

・ α 線は高 LET 放射線で殺腫瘍細胞効果も高い利点がある。

・ 症候性骨転移の制御により患者さんの生存率の向上に寄与し、骨関連事象の発現までの時期を延長することは QOL を維持するうえで重要。

・ 日本での承認が待たれる。