

《技術報告》

転移性骨腫瘍に伴う骨性疼痛に対する 放射性ストロンチウム (^{89}Sr) 製剤 SMS. 2P の第 II 相臨床試験

木村 良子* 濱本 研* 鈴木 謙三** 横山 邦彦***
 久田 欣一*** 笠木 寛治**** 小西 淳二**** 一矢 有一*****
 増田 康治***** 久保 敦司§ 鳥塚 莞爾#

要旨 疼痛を有する前立腺癌骨転移患者 9 例を対象に、塩化ストロンチウム (^{89}Sr) 注射液 (SMS. 2P) の第 II 相臨床試験を行った。本剤は、投与後大部分は血漿中に存在し、速やかに消失した。尿中排泄率は、患者により個人差がみられた。投与後、問題となる重篤な副作用はみられず、全例、臨床上の安全性に問題はなかった。投与後 2~4 日に 4 例で一時的な痛みの増強が、またそのうち 2 例で悪心・嘔吐がみられたが、いずれも治癒あるいは軽快した。血液学的検査値の変動については、いくつか異常変動がみられた。特に、血小板数の減少は ^{89}Sr の放射線による骨髓抑制の影響も考えられた。腫瘍マーカーの変動については、本剤に起因するものかあるいは病態を反映したのか判定は困難であった。投与後 1~2 週間で効果が発現してから少なくとも 8 週間まで鎮痛効果が持続し、全例で鎮痛剤として有効であった。痛みの改善に伴い、生活の質も改善がみられた。

(核医学 32: 311-321, 1995)

I. はじめに

悪性腫瘍がわが国の死因の第 1 位を占めて久しいが、近年、治療の進歩に伴い生存期間が著しく延長したことから、癌治療においては患者の延命のみならずその生活の質 (QOL) が重視されるようになった¹⁾。

末期の悪性腫瘍の約 70% は疼痛を訴えており、

疼痛による身体的、精神的苦痛は、患者の QOL をしばしば著しく低下させる。癌性疼痛の多くは骨転移による。特に、乳癌や前立腺癌等のホルモン依存性腫瘍の骨転移では比較的生存期間が長い²⁾ため、患者は疼痛に長期間悩まされることになり、効果的な疼痛治療が求められている。現在、骨転移の疼痛治療としては、局所的な放射線治療、ホルモン療法、化学療法等が行われているが、いずれも十分な効果が得られているとはいえず、最終的には鎮痛剤や麻薬にたよることになる。麻薬については、WHO の指針によりその段階的な投与方法が推進され、長期の反復投与法が確立しつつあるが、有効血中濃度の確保、便秘、嘔吐、精神症状等の副作用の防止は依然重要である³⁾。

1942 年、Pecher⁴⁾ が、ストロンチウム 89 (^{89}Sr) による骨転移の疼痛緩和について初めて報告した。Robinson ら⁵⁾ は、前立腺癌の骨転移 100 例を

* 愛媛大学医学部放射線科

** 東京都立駒込病院放射線科

*** 金沢大学医学部核医学科

**** 京都大学医学部核医学科

***** 九州大学医学部放射線科

§ 慶應義塾大学医学部放射線科

福井医科大学

受付: 6 年 11 月 28 日

最終稿受付: 7 年 1 月 13 日

別刷請求先: 愛媛県温泉郡重信町志津川 (☎ 791-02)

愛媛大学医学部放射線科

木村 良子

中心とした 200 例以上の患者において、疼痛改善における ^{89}Sr の有効性を確立した。

SMS. 2P は塩化ストロンチウム 89 ($^{89}\text{SrCl}_2$) を有効成分とする静注用注射剤であり、1989 年に英国で、さらに 1993 年米国で医薬品として承認され、現在まで世界 11 か国において市販されている。本剤については、英国および米国を中心に臨床試験が実施され^{6,7)}、1 回当たり 1.5 MBq/kg 以上の投与量で、約 80% の症例に持続する効果が認められ、臨床上的問題となる副作用も認められず、鎮痛剤としての有効性および安全性が示された。

以上のような外国での臨床経験に基づき、国内 5 施設 (Table 1) において、平成 4 年 9 月から翌年 12 月にかけて第 II 相臨床試験を実施し、その有効性、安全性について評価した。

II. 臨床試験プロトコール

1. 対象

疼痛を伴う悪性腫瘍の骨転移で、その部位に骨シンチグラム上強い陽性像を呈し、本試験の開始後少なくとも 3 か月以上の生存が期待される患者

Table 1 Hospitals involved in the study and principal investigators

施設番号	実施施設名	所属	治験責任医師名
1	東京都立駒込病院	放射線科	部長 鈴木謙三
2	金沢大学医学部附属病院	核医学科	教授 久田欣一
3	京都大学医学部附属病院	核医学科	教授 小西淳二
4	愛媛大学医学部附属病院	放射線科	教授 濱本 研
5	九州大学医学部附属病院	放射線科	教授 増田康治

治験総括医師：福井医科大学 鳥塚莞爾

Table 2 Summary of patient details, treatment, assessment

Patient	Age (Y)	Tumor stage	Number of metastasis	Pain duration	Medication for pain	Treatment for tumor	Dose (MBq/kg)	Assessment (weeks)
K.T.	79	terminal	Superscan	13 months	Ap.	Radiotherapy Hormone	2.2	12
I.M.	79		13	40 months	Narcotic	Radiotherapy Hormone	1.5	8 ^{#1}
H.B.	79		20	24 months	Ap.	Orchidectomy TUR-P	2.2	12
K.K.	80		48	20 months	Narcotic Ap.	TUR-P Hormone	2.2	4 ^{#2}
H.J.	70		25	unknown	Ap.	Orchidectomy Radiotherapy Hormone	2.2	* ^{#3}
N.T.	84	terminal	15	2 months	Ap.		2.2	12
H.Y.	72		21	6 months	Narcotic Ap. Radiotherapy	Orchidectomy Radiotherapy Hormone Chemotherapy	1.5	* ^{#4}
M.S.	60	terminal	17	8 months	Ap. Radiotherapy		2.2	8 ^{#5}
T.Y.	58	terminal	26	6 months	Ap.	Orchidectomy Prostatectomy Hormone	2.2	12

Ap.: Antipyretic analgesic

*unassessable

^{#1} Lost to follow up after 10 weeks

^{#2} Unassessable due to complication of infection disease after 5 weeks

^{#3} Operation due to spinal cord compression after 3 weeks

^{#4} Operation due to right femur fracture after 2 weeks

^{#5} Patient couldn't visit hospital due to some pain return after 10 weeks

を対象とした。20 歳未満のもの、妊婦、妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、肝、腎、骨髓機能等に重篤な合併症のあるもの、その他、主治医が本試験に不適当と判断した患者は除外した。なお、試験開始前に本試験の目的、内容等十分説明し、すべて文書による同意を得た。

2. 治 験 薬

本剤は、1 バイアル 4 ml 中 $^{89}\text{SrCl}_2$ を、検定日において 148 MBq 含む水性注射剤 (pH 4~7.5) としてアマシャム株式会社より供給された。

3. 投与方法および併用療法

$^{89}\text{SrCl}_2$ は 1.5 または 2.2 MBq/kg を静脈内に 1 回投与された。投与前に施行されていた治療、薬剤はそのまま継続したが、30 日以内に新たな治療が行われた場合は、治療効果を観察後、無効と判断されたもののみを対象とした。カルシウム剤投与は原則として本剤投与 2 週間前より中止した。

4. 観察、検査項目およびその方法

(1) 体内動態 (血中クリアランス、尿中排泄率)

静脈血は、全血および血漿について、尿は蓄尿後一部を採尿したものについて、 ^{89}Sr 量を液体シンチレーションカウンタで測定した。

(2) 安 全 性

本剤投与前後の①自他覚症状発現の有無、②バイタルサインの変化を観察し、投与後 12 週目までの③尿検査、④血液学的検査、⑤生化学的検査を定期的に行った。

(3) 有 効 性

本剤投与前から投与後 12 週目まで①鎮痛剤の使用状況 (薬剤名、使用経路、規格、使用回数) の記録をとり、②疼痛の程度および QOL (睡眠状態、全身状態、食事の程度、気分の程度) を定期的に問診し、それぞれの項目につき、まったく問題のない「0」から最も悪い「4」まで 5 段階のスコアで評価した。

5. 判定および総合評価

(1) 安 全 性

上記安全性検討項目について、投与前後で異常ないし変動の認められた項目については、それぞ

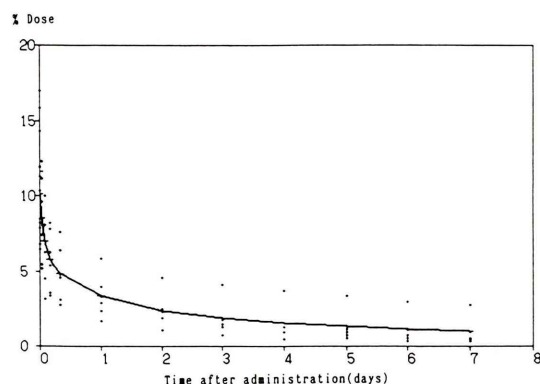


Fig. 1 Plasma clearance: % dose n=6

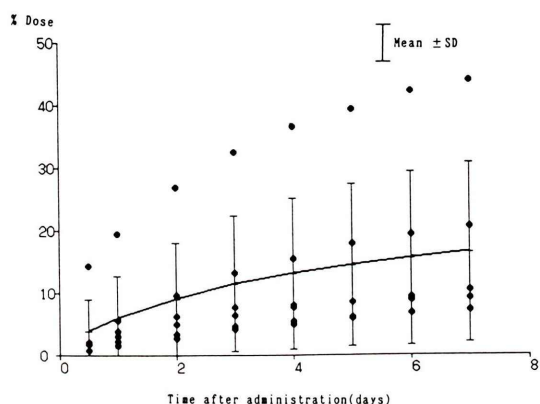


Fig. 2 Cumulative urinary excretion: % dose n=6

れ本剤との関連性の有無について検討し、総合的に「副作用なく臨床問題ない」から「副作用がみられ非常に問題あり」まで、および「副作用かどうか判定不能」の 5 段階で評価した。

(2) 有 効 性

上記有効性検討項目より、本剤の有効性を「著明改善」から「悪化」まで、および「判定不能」の 6 段階で評価した。

(3) 有用性の判定

有効性、安全性を総合的に評価し、判定不能を含め 6 段階で評価した。

6. 判定委員会

本剤の成績を一定の判定基準で検討するため判定委員会を設け、各施設から提出されたデータについて、解析対象としての採否を決定した後、安

Table 3 Grade of hematological toxicity

	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Hemoglobin (g/l)	≥ 11.0	10.9–9.5	9.4–8.0	7.9–6.0	≤ 5.9
Leukocyte ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	≥ 4.0	3.9–3.0	2.9–2.0	1.9–1.0	≤ 0.9
Platelet ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	≥ 10.0	9.9–7.0	6.9–5.0	4.9–3.0	≤ 2.9

Table 4 Hematological parameters regarded as abnormal

Patient	Hemoglobin (g/dl)			Leukocyte ($\times 10^3/\mu\text{l}$)			Platelet ($\times 10^4/\mu\text{l}$)		
	Before	After*	Judgement*	Before	After	Judgement	Before	After	Judgement
H.B.	Grade I (10.2)	Grade II (8.8)	NC*	Grade 0 (16.6)	Grade 0 (5.9)	1	Grade 0 (46.4)	Grade 0 (34.4)	2
K.K.	Grade I (10.1)	Grade III (7.9)	2	Grade 0 (7.4)	Grade 0 (8.0)	1	Grade 0 (12.0)	Grade II (6.0)	2 [§]
H.Y.	Grade 0 (11.4)	Grade I (10.8)	NC	Grade 0 (7.2)	Grade 0 (7.5)	3	Grade 0 (10.5)	Grade I (7.6)	3
M.S.	Grade I (10.6)	Grade II (9.0)	4	Grade I (3.2)	Grade II (2.2)	4	Grade 0 (18.4)	Grade 0 (11.8)	4
T.Y.	Grade III (6.3)	Grade III (6.6)	3	Grade 0 (12.4)	Grade 0 (8.6)	NC**	Grade 0 (40.4)	Grade 0 (23.5)	4

NC: No abnormal change

* The lowest value during assessment was selected.

† The five categories of the causal relationship between before and after the administration of ^{89}Sr were as follows:
1: None 2: Possible 3: Probable 4: Certain 5: Equivocal

§ Anemia was observed before the administration of ^{89}Sr and it became slightly worse 6 weeks after ^{89}Sr treatment. The decrease in the number of platelets may have resulted from complications such as bleeding gastric ulcer and mild bone marrow suppression due to ^{89}Sr irradiation.

* The variation was not regarded as abnormal by the investigator.

** The WBC variation was not regarded as abnormal because of the fluctuation during a pre-study assessment.

全性、有効性、有用性の最終評価を行った。

III. 試験成績

1. 対象症例

治験期間中9例の患者に、 $^{89}\text{SrCl}_2$ が投与された (Table 2)。年齢 58～84 歳で、すべて前立腺癌骨転移例であった。治療前の白血球数は 3.2～16.6 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)、ヘモグロビン値は 6.3～12.6 (g/dl)、血小板数は 10.5～54.4 ($\times 10^4/\mu\text{l}$) であった。1.5 MBq/kg 投与 2 例、2.2 MBq/kg 7 例と投与量に偏りがあった。

6 例で体内動態の検討が行われた。2 例が経過

中、大腿骨骨折および神経根症状のため骨転移部に手術が施行され、有効性の判定から除外された。投与後 12 週まで完全に観察できたのは 4 例であった (Table 2)。1 例は、10 週以降外来受診せず、連絡がとれなくなった。1 例は痛みが再燃し、外来受診不能となり、近医での治療を希望し、中断された。1 例は 5 週目に尿路および呼吸器感染症を発症し、以後の評価不能となった。手術を受けた 2 例は安全性のみについて評価し、他の 7 例については、判定の得られた時点までのデータに基づき、安全性、有効性、有用性の評価対象とした。

2. 体内動態

(1) 血中クリアランス

本剤は、静注後ほとんど血漿中に存在し、速やかに消失した (Fig. 1).

(2) 尿中排泄率

尿中排泄率は患者によりバラツキがみられたが

(投与後 48 時間までの累積で投与量の 2.8 ~ 27.0%), 投与後 4 日目までに大半が排泄された (Fig. 2). いずれの症例も腎機能検査値は正常範囲内であった.

3. 安全性の評価

9 例中 4 例 (44%) において、投与後 2~4 日目にかけて骨転移部の疼痛の一時的な増強がみられ、このうち 2 例では悪心・嘔吐もみられた. 1 例は経過観察のみで、3 例は鎮痛剤の使用により寛解した. 疼痛症状は担当医師より「本剤との関連あり」と判定された. 悪心・嘔吐については、鎮痛剤の副作用も考えられたが、担当医師は、一種の放射線宿酔と考え、「本剤と関連あり」と判定した.

バイタルサインは 2 例、また尿検査は 5 例において異常変動が認められたが、投与前より異常が指摘されていたり、尿路感染症併発と考えられたため、本剤に起因すると思われる異常変動とは判定されなかった.

血液学的検査では、1986 年「固形がん化学療法効果増強の判定基準」⁸⁾ の副作用の記載様式 (Table 3) に従い、その血液障害の重篤度を分類し、Table 4 に示すようないくつかの異常変動がみられた. 5 例において血小板数の低下がみられ、うち 2 例 (29%) で「明らかに関連あり」と判定され、 ^{89}Sr による骨髓抑制と考えられた. 他の関連性を疑われた例では、腫瘍の増大、食思不振に伴う貧血、あるいは感染症の合併等、他の要因の存在もあり、本剤との関連性を明らかに断定できなかった.

生化学的検査では、ALP, ACP, LDH, PSA などの項目で異常変動がみられたが、これらはほとんどが腫瘍関連項目もしくは骨疾患の指標ともなる項目であり、安全性としては問題にならなかった. 観察終了予定期間以前に死亡した症例が 2 例あった. 1 例は大腿骨骨折に伴う観血的骨折手術後、手術時および術後の局所出血による貧血が進行し、肝障害が進行して肝不全で 10 週目に死亡した. 肝不全は既存の肝障害が強度の貧血により悪化したものと判断された. 1 例は、尿路・呼吸器

Table 5 Analgesic use before and during assessment (mg/day)

Patient	Weeks after administration	Non-Narcotic	Narcotic
K.T.	before	100*	3.0 g**
	4	92.9	0
	8	14.3	0
	12	71.4	2.4 g
I.M.	before	100*	120***
	4	100	0
	8	0	0
	(10)	0	0
H.B.	before	42.9 [#]	2.9 ^{##} 2.1 [§]
	4	0	—
	8	37.5	—
	12	37.5	—
K.K.	before	+41.7 [#]	20
	4	21.4	20
	(5)	35.7	20
N.T.	before	92.9 [#]	—
	4	0	—
	8	0	—
	12	0	—
M.S.	before	150*	0
	4	71.4	0
	8	142.8	0
	(10)	128.6	90
T.Y.	before	160.7 ^{###}	—
	4	150	—
	8	139.3	—
	12	225	—

Non-Narcotic

* Indacin ** Sedes *** Loxonin

[#] Voltaren ^{##} Baxo ^{###} Menamin

[§] Pentagin

Narcotic

MS-Contin

() Assessment just before withdrawal

+ The dose is the mean of 3 days because the pain increased intensely during this period.

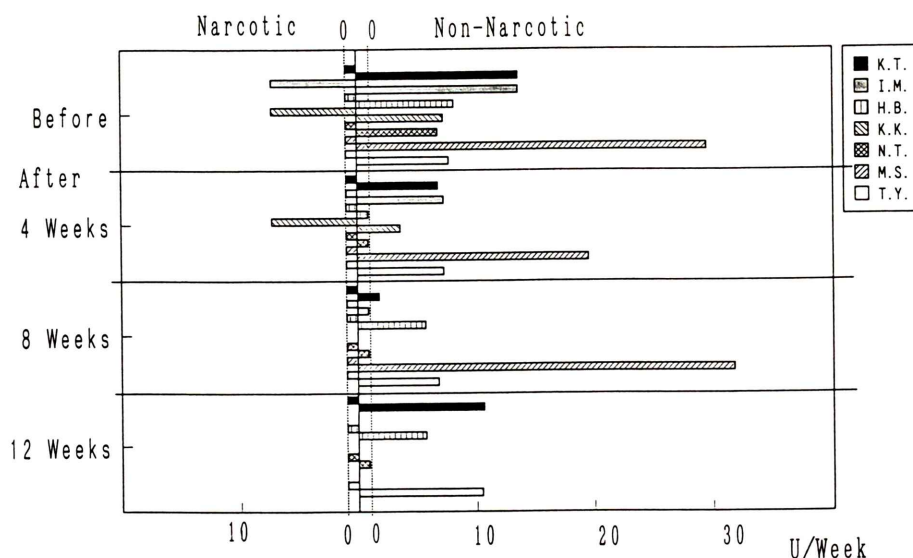


Fig. 3 Analgesic use during assessment: U/Week.

感染の発症後、摂食不良、脱水により腎不全が進行し、11週目に死亡した。感染症発症時期の骨髄抑制がみられなかったことより、この一連の経過は ^{89}Sr 本剤の投与と関連性はないと判断された。

4. 有効性の評価

(1) 鎮痛剤の使用状況

評価対象とした7例について、投与前および投与後12週までの使用状況をTable 5に示した。ここで用いた使用量とは、評価された週の合計使用量の1日当たりの平均である。また、対象7例での使用量の平均の変化を、麻薬および非麻薬別にFig. 3に示した。麻薬はMSコンチンのみであったが、非麻薬性鎮痛剤は、症例、時期毎に種類が異なるため、各薬剤の1日の常用量を1単位(U)として換算した値を合計し、1週間の量(U/W)とした。

麻薬を使用していた2例のうち1例は、投与後麻薬が不要となった。さらに、全例において鎮痛剤の使用量も減少した。2例においては鎮痛剤が全く不要となったが、他の5例では再び鎮痛剤の使用量は増加した。

(2) 疼痛およびQOLの改善

疼痛は本剤の投与後6例において明らかに改善

し、1例においてはスコア上は変化がなかったが、スコア内では改善がみられ、それに伴いQOLも改善した(Table 6, Fig. 4)。2例においては、この鎮痛効果は観察終了まで持続したが、他の5例での効果持続期間は4～10週(平均7週)であった。

5. 総合評価

(1) 総括安全性

自他覚症状および血液学的検査値に軽度の変化がみられたが、いずれも臨床問題なく、投与した9例全例で安全性に問題はないと判定された。

(2) 有効度

評価対象とした7例全例で、鎮痛剤として有効であると評価され(Table 7)、2例では疼痛が全く消失し、著明改善と評価され有効率100%、著効29%であった。疼痛の改善に伴い、各QOLの項目に改善がみられ、通常の社会生活に復帰した例もあった。抗腫瘍効果については、ALP、PSAが投与後低下した例もあったが、本剤に起因するものかあるいは病態を反映したものか判定は困難であった。

(3) 有用性

評価対象とした7例全例で、臨床上の安全性に

Table 6 Analgesic use and QOL during assessment

Patient	Weeks after administration	Analgesic (U/W)		QOL score					
		Na	NNa	Pain	Sleep	General condition	Appetite	Mood	Total
K.T.	before		14	3	3	2	2	3	13
	4	—	6.5	2	2	2	1	2	9
	8		1	2	2	2	1	2	9
	12		10.7	2	2	2	2	3	11
I.M.	before	7	14	4	3	3	3	3	16
	4	0	7	2	2	3	2	2	11
	8	0	0	0	1	3	2	2	8
	(10)	0	0	0	1	3	2	2	8
H.B.	before		8	3	1	2	0	2	8
	4	—	0	0	1	1	0	1	3
	8		5.3	2	1	1	0	2	6
	12		5.3	1	1	1	0	1	4
K.K.	before	7	*2.5	3	2	2	1	2	10
	4	7	3	3	1	2	0	1	7
	(5)	7	5	3	2	3	3	3	14
N.T.	before		6.5	3	2	3	2	2	12
	4	—	0	1	1	1	1	1	5
	8		0	1	1	1	1	1	5
	12		0	0	1	1	0	0	2
M.S.	before	0	31.5	3	1	1			5
	4	0	20.5	1	1	1	—	—	3
	8	0	34	2	2	2			6
	(10)	31.5	18	3	1	2			6
T.Y.	before		7.5	3	2	3	2	3	13
	4	—	7	2	1	2	0	2	7
	8		6.5	2	1	2	2	3	10
	12		10.5	4	2	4	1	3	14

Na: Narcotic NNa: Non-Narcotic

* Voltaren was administered only 3 days before injection, because the pain increased intensely during this period.

問題は認められず、「疼痛の改善がみられた」, 「麻薬を必要としなくなった」, 「QOL 全体が改善された」, 「患者が再投与を希望した」等の理由から, 有用であると評価された。

6. 症例報告

I.M. (79 歳) 前立腺癌骨転移例

主訴: 背部痛

現病歴および経過:

平成 1 年 10 月頃より, 排尿困難と背部痛あり。平成 2 年 10 月 26 日, 前立腺癌と診断され, 平成 3 年 1 月 9 日より平成 3 年 2 月 21 日まで放

射線照射 60 Gy とホンバン投与で治療した。平成 5 年初めより疼痛増強で寝たきりとなり, 腰部および右下肢の激しい疼痛を訴え再入院。平成 5 年 2 月 16 日骨シンチグラムにて, 胸椎, 腰椎, 仙骨, 胸骨などに多発性の骨転移像を認める。入院時, MS コンチン, ロキソニン, インダシンの鎮痛剤を使用していたが, スコア 4 の激しい痛みが続いていた。

治療および経過:

平成 5 年 3 月 3 日に本剤約 1.5 MBq/kg を静脈内投与した。投与後 4 日目に灼熱痛を伴う疼痛の

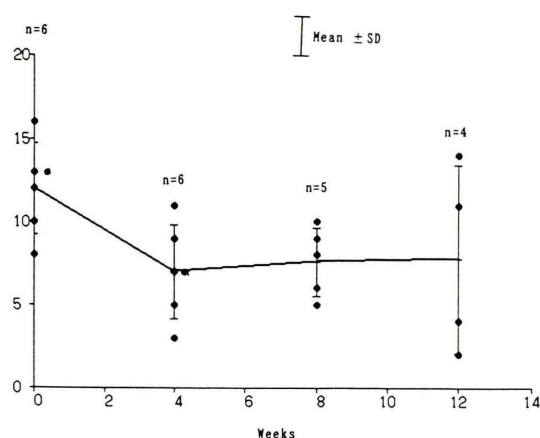


Fig. 4 Total QOL score.

Table 7 Clinical efficacy at each dose level

Response	Number of case		Total
	Dose level 1.5 MBq/kg	Dose level 2.2 MBq/kg	
Dramatic improvement	1	1	2
Substantial improvement	0	5	5
Some improvement	0	0	0
No change	0	0	0
Deterioration	0	0	0

増強が発現し、ソセゴン筋注により緩解した。同時に放射線宿酔様の悪心・嘔吐も認められ、食事摂取せず補液を5日間行った。投与後11日目から「鎮痛剤を必要とする激しい痛みが常時みられる」状態から徐々に疼痛症状は軽快し、8週目初め頃では、腰部および左下肢の疼痛は完全消失した。本剤投与後7日目から、ロキソニンが不要となり、14日目からはMSコンチンが不要となった。その後7週目まではインダシン坐薬で疼痛がコントロールされていたが、以降、完全に不要となった (Fig. 5)。

7. 投与量の検討

今回、1.5 MBq/kg または 2.2 MBq/kg の2種類の用量を設定して臨床試験に臨んだが、脱落等により、1.5 MBq/kg 投与群で投与後の評価が得られたのは1例のみとなったため、統計学的な比較

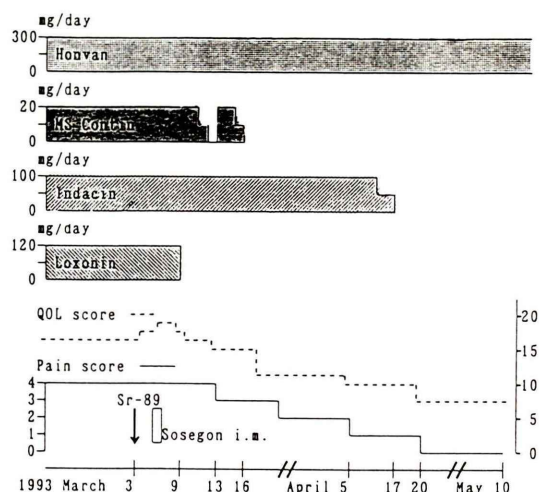


Fig. 5 Clinical course of patient I.M.

I.M. 79 years: Bone metastases with back pain from prostate cancer.

検討はできなかったが、いずれも投与後の安全性に問題なく、鎮痛剤として有効であると評価された。

IV. 考 察

放射性同位元素による転移性骨腫瘍に対する全身的な内部照射は、特に多発性の骨転移部位を同時に治療できるという優れた長所が期待できる。したがって、1) 骨腫瘍部位に選択的に集積する、2) 健常組織に対する損傷が最小限である、3) 長期間効果が持続する、等の条件を満たせば、十分臨床応用可能となる。これに基づき、従来より、疼痛緩和を目的として、 ^{32}P リン酸化合物を始め、 ^{131}I 、 ^{186}Re 、 ^{90}Y 等の臨床応用の報告があるが、半減期や β 線のエネルギー等、核物理学的問題や、血液学的毒性の点で、広く普及するには至らなかった。

^{89}Sr は、最大エネルギー 1.46 MeV、組織中の最大飛程 8 mm、物理学的半減期約 51 日の純 β 線放出核種であり、放射線療法として優れた特性を有する。

静脈内に投与された ^{89}Sr は、同族であるカルシウムと類似の挙動を示し、速やかに選択的に骨に

集積する。骨以外の組織に分布した ^{89}Sr の約 90% は腎臓から排泄され、腸管からも多少排泄される。骨代謝の亢進している骨転移病巣部では、健常骨に比べて高率に取り込まれ、しかも長期間保持される。したがって、骨髄への放射線の影響を比較的抑えることができ、しかも、病巣部では疼痛緩和に必要な線量が長期間得られる⁹⁾。骨病変部での線量は 6~61 cGy/MBq (平均 23 cGy/MBq) と推定され、これは骨髄での線量のほぼ 10 倍に相当し、この比率は治療目的に有利である¹⁰⁾。また、骨への取り込みや保持は骨髄転移数により異なり (90 日目において 11~88%), 転移の広がりに伴い骨保持率が高くなることが示された (Blake ら, 1986 年)⁹⁾。

骨転移の痛みは、1) 腫瘍の発育に伴う骨髄の腫脹や骨膜の伸展による物理的刺激、2) 腫瘍の浸潤により遊離された発痛物質による骨、関節、周囲軟組織への化学的刺激、3) 骨の増殖あるいは破壊による周囲の神経、血管、軟組織の圧迫によると考えられている (Twycross R, 1983 年)¹¹⁾。本剤の鎮痛効果の機序としては、1) 発痛物質に反応する神経細胞を損傷する、2) 抗腫瘍作用により、腫瘍の増殖に起因する神経の圧迫を減少させる、3) 発痛物質の放出を抑制する、等が考えられているが、現在のところ明らかではない。

今回の臨床的検討において、それまでの治療で疼痛のコントロールが十分でなかった前立腺癌骨転移例に対し、 ^{89}Sr 製剤である SMS. 2P を 1 回静注した。その結果、評価の得られた 7 例全例で、鎮痛効果を得た。

鎮痛効果を客観的に評価するのは難しいが、痛みの程度、鎮痛剤の使用量、QOL のレベルをスコア化し、患者の疼痛日記を参考としながら、治験担当医師が定期的に問診を行い、投与前後の各項目の変化を評価することにより、信頼できる評価結果が得られたと考える。

鎮痛剤の使用量については、患者の心理的依存という背景から、疼痛が改善しても直ちに鎮痛剤を減少させることは困難であった。したがって、鎮痛剤の使用量の変化が実際の疼痛の改善度を必

ずしも反映しない場合もあるが、そのような背景においても使用量は減少しており、特に麻薬の必要がなくなった例のあることは、本剤の鎮痛効果を明確に示していると考えられる。疼痛の改善時期は個々の症例によって異なっていたが、痛みの軽減に伴い、睡眠・食事・全身状態等も改善していることは、末期医療における患者の QOL を確保する上で、疼痛の管理が重要であることを示している。

鎮痛効果は、1~2 週間で効果が発現し、4~8 週間を中心としてかなりの疼痛改善効果が認められた。これは外国での報告とほぼ同じ結果であるが⁶⁾、効果の持続期間は 4~15 か月 (平均 6 か月) という報告に対し、期間中に再び疼痛の程度が増加する例が 71% にみられ、今後症例を重ねる必要がある。

投与直後に急性の副作用は認められなかったが、44% において、投与の 2~4 日後に、一時的な疼痛の増強がみられた。現在までの海外の臨床経験でも同様の報告があり、このような一時的な疼痛の増強は治療に対する反応性のもの ("Pain flare") であるという報告もある^{6,12)} が、その機序および臨床上の意義は明らかではない。いずれにせよ、数日後には軽快・治癒しており、臨床使用上の安全性には問題ないと思われた。血液学的毒性については、骨に集積して β 線を放出する本剤の特性上、骨髄機能への影響に注意すべきであると思われる。本治験においても、特に末梢血液像の変動には注意した。今回の症例では特に血小板数で、明らかに本剤との関連性が疑われる Grade II までの異常変動が 2 例 (29%) でみられ、本剤投与後 4 週から 7 週頃まで血小板数の減少を伴い、しだいに回復した。海外の使用経験では、投与後数週間まで血小板数および白血球数の一時的な低下がみられるが、その後緩やかに回復することが報告されている。本剤の適応となる末期の患者においては、骨髄機能がすでに低下していることも考えられる。したがって、投与の適否に関しては、本剤の投与により得られる効果と放射線に伴う被曝を考慮した上で、慎重に決定することが

望ましい。さらに、投与後定期的に血液像を検査し、注意深く経過観察を行うべきである。

SMS. 2P は、骨性疼痛を伴う転移性骨腫瘍患者に対し、侵襲性が低く、比較的安全かつ容易に施行でき、また、1 回の投与で効果が長期間持続するため患者の拘束時間は少なく、患者の QOL は大幅に改善されることが期待される。患者の長期に亙る治療を考慮した場合、本剤は、放射線照射回数や鎮痛剤使用を減少させると考えられ、医療経済上の貢献も期待される。

今後、他の腫瘍による骨転移も含めた多数の患者による試験を行い、その安全性および鎮痛効果について、さらに検討する予定である。

V. ま と め

1. 前立腺癌の骨転移例 9 例に本剤を 1 回静注した後、3 か月間、定期的に調査、観察を行い、安全性、有効性、有用性について検討した。

2. 自他覚症状および血液学的検査の結果に軽度の副作用がみられたが、いずれも回復し、臨床使用上問題となるものではなかった。

3. 疼痛症状の改善により鎮痛剤の使用量や QOL 全体に改善がみられ、評価対象とした 7 例全例で有効であると評価された。

4. 英国での臨床試験の結果に基づき、投与量の下限を約 1.5 MBq/kg、上限を約 2.2 MBq/kg とし、用量について検討した。いずれも安全性に問題なく有効であると評価され、設定した基準量が十分であると考えられた。

文 献

- 1) 漆崎一郎, 編著: 癌と Quality of Life, ライフ・サイエンス (株), 東京, 1991
- 2) 梅田 透: 癌の骨転移. 骨・軟部腫瘍, 図説整形外科診断治療講座 11, 高田典彦編, メジカルビュー社, 東京, 1990, pp. 226-241
- 3) 武田文和: 癌性疼痛のコントロール, 檀健二郎, 横田敏勝編, 南江堂, 東京, 1993, pp. 66-83
- 4) Pecher C: Biological investigations with radioactive calcium and strontium: preliminary report on the use of radioactive strontium in treatment of metastatic bone cancer. (Berkeley: Univ. of Cal. Publications.) *Pharmacol* 11: 117-149, 1942
- 5) Robinson RG, Spicer JA, Preston DF, Wegst AV, Martin NL: Treatment of metastatic bone pain with strontium-89. *Nucl Med Biol* 14: 219-222, 1987
- 6) Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, Bayley RJ, Keeling DH, Macleod PM, et al: A prospective randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of Sr-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer* 27: 954-958, 1991
- 7) Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, Buchanan RB, Lewington VJ, McEwan AJ, et al: Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Brit J Radiol* 64: 816-822, 1991
- 8) 古江 尚, 原 義雄, 今村幸雄, 木村 正, 小山善之, 栗原 稔, 他: 日本癌治療学会: 固形がん化学療法効果増強の判定基準. *日本癌治療学会誌* 21: 943-953, 1986
- 9) Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, Ackery DM: Strontium-89 therapy: strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med* 12: 447-454, 1986
- 10) Blake GM, Zivanovic MA, Blaquiére RM, Fine DR, McEwan AJ, Ackery DM: Strontium-89 therapy: Measurement of absorbed dose to skeletal metastases. *J Nucl Med* 29: 549-557, 1988
- 11) 栗原雄二郎: 骨転移の痛みと治療, 檀健二郎編, 真興交易医書出版部, 東京, 1990, p. 180
- 12) Robinson RG: Strontium-89 Precursor targeted therapy for pain relief of blastic metastatic disease. *Cancer* 72: 3433-3435, 1993

Summary

Phase II Clinical Trial of the Radioactive Strontium (^{89}Sr) Chloride Agent, SMS. 2P for Pain Palliation in Patients with Prostate Cancer with Bone Metastases

Yoshiko KIMURA*, Ken HAMAMOTO*, Kenzo SUZUKI**, Kunihiro YOKOYAMA***, Kinichi HISADA***, Kanji KASAGI****, Junji KONISHI****, Yuichi ICHIYA*****, Kouji MASUDA*****, Atsushi KUBO[§] and Kanji TORIZUKA[#]

**Department of Radiology, Ehime University School of Medicine*

***Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital*

****Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University School of Medicine*

*****Department of Nuclear Medicine, Kyoto University School of Medicine*

******Department of Radiology, Kyushu University School of Medicine*

§Department of Radiology, Keio University School of Medicine

#Fukui Medical School

The phase II clinical trial of a strontium (^{89}Sr) chloride agent (SMS. 2P) was performed in 9 patients with painful bone metastases secondary to prostate cancer. After an intravenous administration, ^{89}Sr circulated in the plasma and was rapidly cleared. Urinary excretion varied widely among the patients. No serious acute side effects were observed. A mild transient increase in pain was reported by 4 patients 2–4 days after administration, two of whom complained of mild nausea or vomiting. All symptoms improved and never became a clinical problem. There were some abnormal

hematological parameters. In particular, a decrease in the platelet level seemed to be a marrow suppression due to ^{89}Sr irradiation. It is difficult to discriminate between the effects of ^{89}Sr and the progress of the disease using tumor markers. The pain level improved within 2 weeks after administration and the effect continued for at least 8 weeks, which improved the quality of life for these patients.

Key words: Strontium-89, Pain palliation, Bone metastases, Prostate cancer.