

《技術報告》

骨転移の除痛を目的に投与された⁸⁹Sr の 治療効果と副作用の検討

小泉 潔* アリ S アルバブ* 遠山 敬司* 白須 昌代*
 大澤佐知子* 荒木 拓次* 山口 元司* 大西 洋*
 荒木 力* 新井 誉夫** 小松 秀樹*** 上野 精***
 野方 尚****

要旨 骨転移の除痛を目的に投与された⁸⁹Sr の治療効果や副作用として発現した骨髄抑制を転移数、投与量、尿中排泄率などとの関連で検討した。前立腺癌 4 例、乳癌 2 例の合計 6 例のうち 2 例に疼痛および QOL の改善を、3 例に一時的な疼痛および QOL の軽度改善を認め、有効率は 83% であった。副作用は骨髄抑制および一過性疼痛増強を各 1 例に認めた。治療効果の高かったものは骨転移数の比較的少ないものであった。骨髄抑制をきたした例は転移数が多く、尿中排泄率が最も低い例であった。投与 2 日間の累積尿中排泄率は 5~40% の間に広く分布し、排泄の少ない例は比較的転移数の多い例であった。

(核医学 33: 1243~1248, 1996)

I. はじめに

悪性腫瘍の患者で骨転移をきたした場合の疼痛の管理は臨床的に重要な課題である¹⁾。骨転移による疼痛の治療法として、腫瘍自体に対する化学療法や内分泌療法が行われたり、姑息的ながら除痛という目的に限定して、放射線外部照射や鎮痛剤、特に麻薬の投与などが行われる。いずれの方法にも長所と短所があり、実際のベッドサイドでは種々組み合わせるなど工夫が凝らされている。それに対し、放射性薬剤の全身投与による方法は放射線照射という有効な方法をしかも内部照射という形で多発性骨転移にも適用できるという点で

非常に画期的な方法である²⁾。⁸⁹Sr はすでにこの目的のために欧米で臨床的に頻用されており、その効果が確認されている^{3~8)}。本邦でも第三相の臨床試験が行われ、当施設でも 6 例において投与する機会を得、その治療効果や副作用として発現した骨髄抑制を転移数、投与量、尿中排泄率などの関連で検討したので報告する。

II. 対象と方法

全身骨転移による疼痛を訴える患者 6 例を対象にした。内訳は前立腺癌 4 例および乳癌 2 例であり、骨シンチグラフィ上での骨転移の数により分けると、びまん性ないし、算定不能の多発性骨転移 3 例、12 か所、9 か所、2 か所の転移例各 1 例ずつである。本剤投与に先立ち、投与の目的、内容等を十分説明し、文書による同意を得た。塩化ストロンチウム(⁸⁹Sr)は第三相臨床試験としてアマシャム株式会社から供給された注射用水溶液で、1 バイアル 4 mL 中検定日において 148 MBq 含むものであり、体重 kg あたり 1.5 ないし 2.2 MBq 静注投与した。

* 山梨医科大学放射線科

** 同 放射線部

*** 同 泌尿器科

**** 社会保険山梨病院外科

受付：8 年 8 月 8 日

最終稿受付：8 年 9 月 11 日

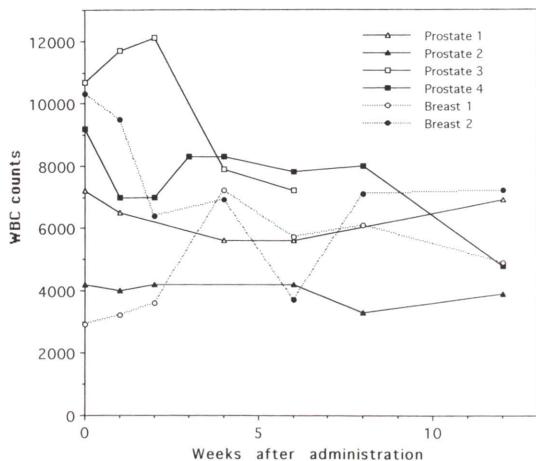
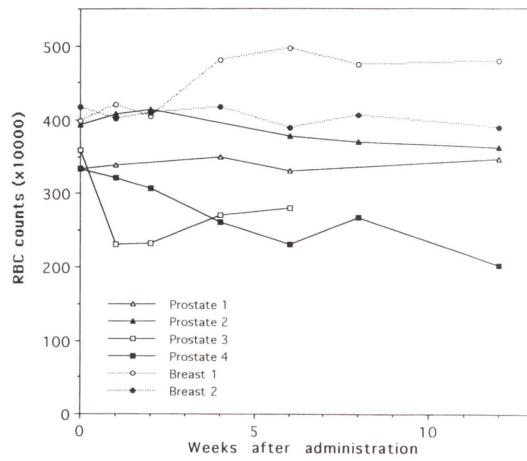
別刷請求先：東京都八王子市館町 1163 (番号 193)

東京医科大学八王子医療センター放射線科

小泉 潔

Table 1 Summary of ^{89}Sr administered patients

Patient	Number of bone meta	2-Day urine excretion ²	^{89}Sr dose ³	Therapy effect for bone pain and QOL	Side effect
Prostate 1	2	25.1	1.5	Improved	—
Prostate 2	Multiple ¹	24.4	2.2	Slightly improved	—
Prostate 3	12	33.0	2.2	Slightly improved	—
Prostate 4	Multiple	12.2	1.5	Deterioration	—
Breast 1	9	39.8	1.5	Improved	Pain flare ⁴
Breast 2	Multiple	5.9	2.2	Slightly improved	BM suppress ⁵

¹ Diffuse or uncountable lesions, ² % injected dose, ³ MBq/body weight, ⁴ Transient deterioration of bone pain.⁵ Bone marrow suppressionFig. 1 WBC counts after administration of ^{89}Sr in 6 patients.Fig. 2 RBC counts after administration of ^{89}Sr in 6 patients.

治療効果の判定は投与後12週まで観察した疼痛軽減効果、鎮痛剤の使用状況、およびQOL(睡眠状態、全身状態、食事の程度、気分の程度)改善効果より総合的に判定し、著明改善、改善、軽度改善、不变、悪化に分類した。

副作用の検討は血液学的・血液生化学的検査の変動、および、投与後の疼痛の一時的増強や恶心・嘔吐の有無により判定した。

尿中排泄率の検討は以下のように行った。投与後12時間、12-24時間、24-48時間蓄尿し、それぞれの尿の一部を液体シンチレーションカウンタにて放射能を測定した。同時に、投与量の一部を希釈して同様に測定し、全投与量を100%として、投与後12時間ないしは2日間の累積尿中排

泄率を百分率で表現した。

III. 結 果

Table 1に各患者の検討結果を示す。治療効果をみると、「著明改善」の例はなかったものの前立腺癌および乳癌各1例において疼痛の軽減および以下に述べるQOLの改善を認め、「改善」と判定できた。この前立腺癌の患者は投与後1週間より左右坐骨への転移に起因していた左右2か所にあった臀部の痛みが軽減し始め、4週後ではほとんど消失し、12週後まで効果が持続した。それに伴い、睡眠状態や全身状態も改善した。もう1例の「改善」とされた乳癌の患者は骨シンチ上は9か所の転移があり、疼痛は左肋骨転移による左

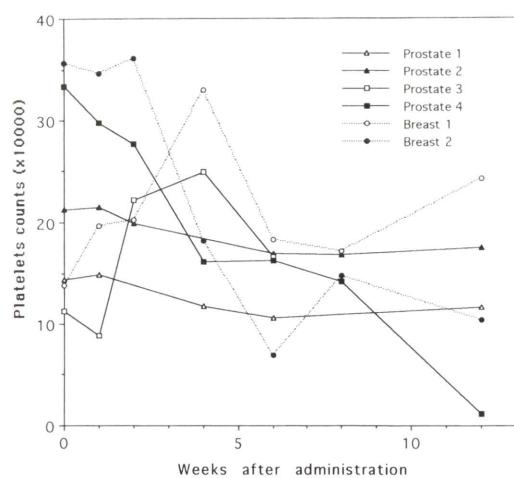


Fig. 3 Platelets counts after administration of ⁸⁹Sr in 6 patients.

側胸部痛、右上腕骨転移による右上肢痛、および、左恥骨転移による左下肢付け根の疼痛の3か所であった。投与1週間で1か所の一過性疼痛増強を示し、鎮痛剤は增量されたが、その後、明らかな疼痛の軽減と睡眠状態、全身状態、および、食事の程度の改善を認めた。ただ、6週頃より新たな骨転移が出現し、結果的には鎮痛剤の減量はできなかった。「軽度改善」と判定されたものは3例であった。これらの患者はいずれも投与1~4週にかけて疼痛の一時的な軽減がみられ、また、それについて睡眠状態、全身状態、食事の程度の軽度改善を認めた例もあった。ただ、その後は疼痛が再出現してきた。以上のように、全6例中5例に何らかの改善効果が見られ、改善率は83%であった。「改善」と判定された2例をみると、骨転移の数は少ない方からの2例であり、また、⁸⁹Srの投与量はいずれも1.5 MBq/kgの例であった。

副作用をみると前述した乳癌の1例において左坐骨転移に起因する疼痛の一過性増強を、乳癌の他の1例において骨髄抑制を認めた。Fig. 1~3に全6例における⁸⁹Sr投与後の白血球、赤血球、血小板の推移をそれぞれ示す。骨髄抑制と判定されたのは図中“Breast 2”的例であり、白血球は投

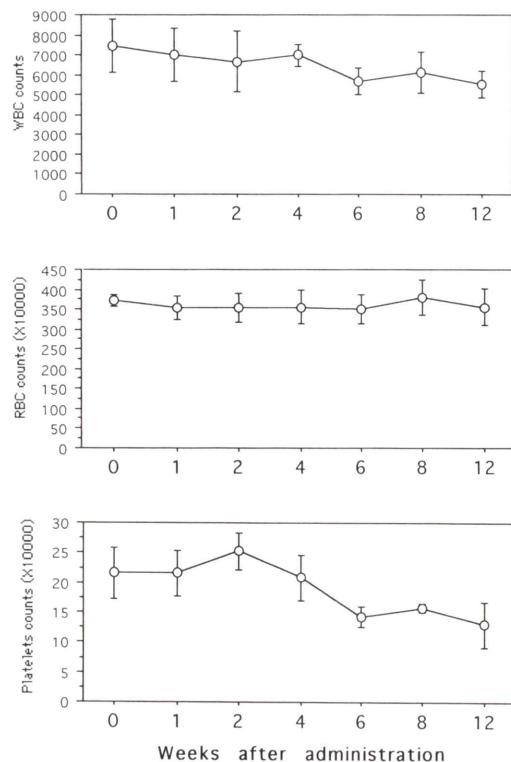


Fig. 4 Means and standard errors of WBC, RBC, and platelets counts in 6 patients.

与1週後より、血小板は投与4週後にて明らかな低値を示し、6週後に最低値となった後、回復傾向を示している。赤血球に関しては低下は見られていない。なお、本例は内分泌療法のみであり、特に、化学療法は行われてはいない。また、前立腺癌の1例(図中“Prostate 3”)において、赤血球の低下と白血球の一過性増加とそれに続く低下を認めているが、血小板には変動はみられていないので骨髄抑制とは判定しなかった。また、前立腺癌の他の1例(図中“Prostate 4”)において血小板の経時的な減少を認めたが、この例は治療効果で「増悪」と判定された患者であり、これは、⁸⁹Srの投与後に病気が急速に進行し、癌性悪液質におちいったものと判定した。Fig. 4に6例の患者における白血球、赤血球、血小板の各測定点での平均値と標準誤差を示す。白血球と血小板は経時に減少傾向を示しているが、治療前値と比べ統計的

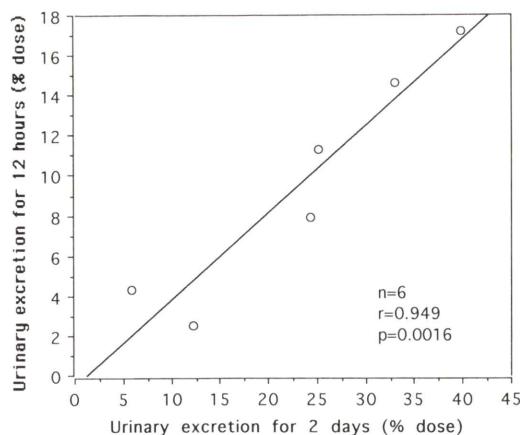


Fig. 5 Correlation of urinary excretion between 12 hours and 2 days.

に有意な差ではなかった。以上のように、副作用は全6例中何らかのものが見られたものは2例で、33%の発現頻度であった。骨髄抑制のみられた例は転移がほぼびまん性の例であり、尿中排泄率は最も低い例であった。

尿中排泄率に関して、投与から12時間までと2日までの累積尿中排泄率の相関をFig.5に示した。この両者は非常に高い相関を示していた。また、尿中の⁸⁹Srの排泄は2日間で40%前後の例もあるが5%や12%という少ない例もあった。この2例はいずれも骨転移数の多い例であった。

IV. 考 察

⁸⁹Srは最大エネルギー1.46 MeV、組織中最大飛程8 mm、物理学的半減期50.6日の純β線放出核種であり、骨転移の除痛を目的として使用される³²P、¹⁵³Sm-EDTMP、¹⁸⁶Re-HEDP、^{117m}Sn-DTPAなど他の放射性薬剤と比較し、物理学的性質や骨髄毒性の点などで比較的実用性が高いと考えられている^{2,3,9)}。その除痛の機序に関しては現在のところ、不明であり³⁾、発痛物質の放出を抑制する、発痛物質に反応する神経細胞を損傷する、抗腫瘍作用による神経の圧迫を減少させる、などと推察されている¹⁰⁾。

今回投与を行ったのは6例で、症例数としては

多くないが、その有効率は83%であった。報告されている有効率は80%前後であり³⁾、ほぼそれに匹敵するものであった。ただし、⁸⁹Srの投与にも関わらず病気が進行し、除痛効果がまったくみられなかつた例もあり、また、既存の転移の除痛には効果があったものの、⁸⁹Sr投与後、新たに骨転移が出現し、それには効果がみられなかつた例もある。⁸⁹Srの投与はあくまで除痛にあって、骨転移の進行自体を止め、予後を延長させる効果はないといわれている^{5,6)}。今回の検討では4例において腫瘍マーカーの変化をみており、前立腺癌の1例で⁸⁹Sr治療は「改善」と判定されたものの、1か月後の腫瘍マーカーはほぼ不变、3か月後はやや悪化を示していた。また、2例の患者で⁸⁹Sr治療は「軽度改善」と判定されたものの、いずれも1-2か月後の腫瘍マーカーは悪化を示し、⁸⁹Sr治療で「増悪」と判定された1例では著明な腫瘍マーカーの悪化を示していた。

副作用は1例(17%)に一過性の疼痛増強が見られた。このいわゆる pain flare は投与例の15-20%にみられるとしている⁴⁾。明らかな骨髄抑制と判定されたのは1例あり、投与後6週で白血球および血小板は最低値を示した。また、他の例も含め平均すると、症例数が少ないので治療前値との有意差はでなかつたが、やはり投与6週にて白血球と血小板の低下傾向が観察されている。このような傾向はかなり高率にみられると考えられている⁴⁾。

骨髄抑制をきたす可能性として、投与された⁸⁹Srが比較的全身骨に長く留まる場合が想定され、特に、転移数が多いと⁸⁹Srの全身骨での保持が多く¹¹⁾、それだけ骨髄への被曝が増える可能性がある。今回経験した骨髄抑制の例も骨転移はびまん性であり、尿中排泄率は最も少ない例であった。ただし、⁸⁹Srの投与だけで骨髄抑制が決まるというわけでもない。⁸⁹Srの投与前にどの程度の化学療法が行われ、それにより骨髄機能がどの程度抑制されているかということも大いに関連するところであり⁴⁾、投与に際し、この点を慎重に検討する必要があるといわれている¹²⁾。

尿中への⁸⁹Srの排泄率は広い範囲に分布しており、他の報告とも一致する¹⁰⁾。この排泄率に影響する因子に関してはさらに検討する必要もあるが、排泄の少ない例は比較的転移病巣の多い例であった。さらに、腎機能とも関連しうる可能性もあり、排泄が2番目に少なかった“Prostate 4”の例は軽度の腎障害がみられていた。今回の検討では体外測定として投与後数回にわたり胸骨中心および尾骨中心から一定距離を隔てて、GM サーベイメータを用いてβ線をカウントしている。しかし、この値は尿中排泄率と相関しなかった。おそらく、胸骨と尾骨だけのカウントだけでは体内残存の放射能を十分反映できなかつたものと思われる。今後、治療効果や骨髄抑制の予測を行う上でも簡便な体内残存率を評価できる方法を見いだす必要があると思われる。それに関し、尿中排泄率の12時間値と2日間値とがよく相関した点より、12時間の短時間でも尿中排泄の指標、ひいては体内残存の指標に十分使えることが示唆された。

V. まとめ

骨転移の除痛を目的に投与された⁸⁹Srの有用性を検討した結果、次の結論を得た。

- 1) 治療効果は軽度改善例を含めると6例中5例(83%)に効果が認められた。
 - 2) 副作用は1例に骨髄抑制、1例に一過性疼痛増強を認めた。
 - 3) 転移数の比較的少ない方が治療効果が高かった。
 - 4) 投与量や尿中排泄率と治療効果との関連性は明らかではなかった。
 - 5) 骨髄抑制をきたした例は転移がびまん性の例であり、尿中排泄率が最も低い例であった。
- 以上、全身骨転移の除痛に対する⁸⁹Srの治療効果が確認できたが、治療効果や副作用の予測に関してはさらに症例を増やして検討する必要がある。

文 献

- 1) Campa JA, Payne R: The management of intractable bone pain: A clinician's perspective. *Semin Nucl Med* **22**: 3–10, 1992
- 2) Hosain F, Spencer RP: Radiopharmaceuticals for palliation of metastatic osseous lesions: Biologic and physical background. *Semin Nucl Med* **22**: 11–16, 1992
- 3) Robinson RG, Preston DF, Spicer JA, Baxter KG: Radionuclide therapy of intractable bone pain: Emphasis on strontium-89. *Semin Nucl Med* **22**: 28–32, 1992
- 4) Robinson RG: Strontium-89, precursor targeted therapy for pain relief of blastic metastatic disease. *Cancer* **72**: 3433–3435, 1993
- 5) Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, Dearnaley DP, Lewington VJ, Mason MD, et al: A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* **31**: 33–40, 1994
- 6) Porter AT, Davis LP: Systemic radionuclide therapy of bone metastases with strontium-89. *Oncology* **8**: 93–101, 1994
- 7) McEwan AJB, Amyotte GA, McGowan DG, MacGillivray JA, Porter AT: A retrospective analysis of the cost effectiveness of treatment with Metasteron (⁸⁹Sr-chloride) in patients with prostate cancer metastatic to bone. *Nucl Med Commun* **15**: 499–504, 1994
- 8) Porter AT, McEwan AJB, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, et al: Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* **25**: 805–813, 1993
- 9) Holmes RA: Radiopharmaceuticals in clinical trials. *Semin Oncology* **20** (suppl 2): 22–26, 1993
- 10) 木村良子、濱本 研、鈴木謙三、横山邦彦、久田欣一、笠木寛治、他: 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(⁸⁹Sr)製剤SMS.2Pの第II相臨床試験. 核医学 **32**: 311–321, 1995
- 11) Breen SL, Powe LE, Porter AT: Dose estimation in strontium-89 radiotherapy of metastatic prostatic carcinoma. *J Nucl Med* **33**: 1316–1323, 1992
- 12) Silberstein E, Taylor Jr A: Procedure guideline for bone pain treatment. *J Nucl Med* **37**: 881–884, 1996

Summary

⁸⁹Sr Therapy for Pain Relief in Patients with Bone Metastases

Kiyoshi KOIZUMI*, Ali S. ARBAB*, Keiji TOYAMA*, Masayo SHIRASU*, Sachiko OSAWA*,
Takuji ARAKI*, Motoshi YAMAGUCHI*, Hiroshi ONISHI*, Tsutomu ARAKI*,
Takao ARAI*, Hideki KOMATSU**, Akira UENO** and Hisashi NOKATA***

*Department of Radiology, **Department of Urology,

Yamanashi Medical University

***Department of Surgery, Shaho Yamanashi Hospital

Radioactive strontium chloride (⁸⁹Sr) was administered for pain relief in 6 patients with bone metastases (4 prostate cancer and 2 breast cancer patients). Out of 6 patients, 2 showed apparent relief of bone pain and improvement of QOL, and 3 showed slight relief of the pain with or without improvement of QOL; that is, 83% was effective. Side effects were seen in 2 patients; transient deterioration of bone pain in one patient and bone marrow suppression in the other

patient. The patient who showed bone marrow suppression had rather more lesions of bone metastasis (diffuse metastasis) and least urinary excretion of the radioactivity. Urinary excretion for 2 days varied 5 to 40% of the administered dose and was less in the patients with more metastatic lesions.

Key words: ⁸⁹Sr, Pain relief, Bone metastasis, Radionuclide therapy.