

《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 (⁸⁹Sr) 製剤 SMS.2P の有用性 ——多施設における第 III 相臨床試験——

木村 良子 ¹	濱本 研 ^{2,**}	古館 正従 ³	福田 寛 ⁴
宍戸 文男 ⁵	遠藤 啓吾 ⁶	油井 信春 ⁷	日下部きよ子 ⁸
鈴木 謙三 ^{9,**}	川上 憲司 ¹⁰	石井 勝己 ¹¹	小泉 潔 ¹²
横山 邦彦 ¹³	久田 欣一 ¹⁴	中川 育 ¹⁵	笠木 寛治 ¹⁶
小西 淳二 ^{16,**}	一矢 有一 ¹⁷	増田 康治 ¹⁷	中條 政敬 ¹⁸
久保 敦司 ^{19,***}	鳥塚 菁爾*		

要旨 骨性疼痛を有する悪性腫瘍(前立腺癌 53 例, 乳癌 18 例, その他の腫瘍 19 例)の骨転移患者 90 例を対象とし, 塩化ストロンチウム (⁸⁹Sr) 注射液 (SMS.2P) の第 III 相臨床試験を行った。投与後, 一時的な疼痛増強や恶心・嘔吐などがみられたが, いずれも回復し, 臨床使用上の安全性に問題となるような副作用は認められなかった。既報と同様, 血液学的検査値, 特に白血球数および血小板数の減少がみられ, 本剤による骨髄抑制もその一因と考えられた。鎮痛効果における有効率は 58%, 短期的な軽度改善例も含めると 70% の患者で何らかの疼痛改善が得られた。疼痛緩和に伴い睡眠の改善や活動性の向上など患者の QOL も改善し, 通常の日常活動に復帰した例もあった。疼痛の緩和が得られた患者の 64% に投与後数日から 1 週間までに鎮痛効果が現れ, 半数で 2~3 か月間効果が持続し, 長いものは試験観察期間を超す鎮痛効果が得られた。

(核医学 33: 1347-1358, 1996)

I. はじめに

近年, 医療における患者の生活の質 (QOL) の重要性が高まる中で, 癌性疼痛の適切な管理は, 早急にその対策が求められている課題の一つであ

り, その多くは骨転移に起因するものである。骨性疼痛のコントロールには, ホルモン療法, 化学療法, 放射線治療, 麻薬およびその他の鎮痛剤投与などがあるが, 患者への侵襲性, QOL の確保, 薬剤耐性への対応など, 治療法の選択には苦

* 治験総括医師, 京都大学・福井医科大学名誉教授,
** 幹事, *** コントローラー

¹ 愛媛大学医学部放射線科, ² 愛媛大学名誉教授, ³ 北海道大学名誉教授, ⁴ 東北大学加齢医学研究所核医学診療科, ⁵ 福島県立医科大学放射線科, ⁶ 群馬大学医学部核医学科, ⁷ 千葉県がんセンター核医学診療部, ⁸ 東京女子医科大学放射線科, ⁹ 東京都立駒込病院放射線科, ¹⁰ 東京慈恵会医科大学放射線科, ¹¹ 北里大学医学部放射線科, ¹² 山梨医科大学放射線科, ¹³ 金沢大学医学部核医学科, ¹⁴ 金沢大学名誉教授, ¹⁵ 三重大学医学

部放射線科, ¹⁶ 京都大学医学部核医学科, ¹⁷ 九州大学医学部放射線科, ¹⁸ 鹿児島大学医学部放射線科, ¹⁹ 慶應義塾大学医学部放射線科

受付: 8 年 4 月 16 日

最終稿受付: 8 年 9 月 20 日

別刷請求先: 愛媛県温泉郡重信町大字志津川

(通 791-02)

愛媛大学医学部放射線医学講座

木村 良子

慮することも多い。

塩化ストロンチウム(⁸⁹Sr)を含む注射剤SMS.2Pは、英国アマシャムインターナショナル社により開発された、骨転移による疼痛の緩和を目的とした非密封 RI 内部照射用の新しい純β核種治療製剤である。

本剤の1回投与により、全身の多発性骨転移部位を同時に治療することが可能で、しかも鎮痛効果は数か月間持続する。欧米においては、すでに医薬品として承認、市販されその臨床的有用性は確立されている^{1~3)}。

本邦においては、少数の前立腺癌の骨転移患者を対象とした第II相臨床試験が終了し、安全性に問題なく、全例で有効であったと評価された⁴⁾。今回、前立腺癌以外の腫瘍も含めた多数の骨転移患者を対象に、平成6年6月から同7年7月まで、全国16施設の共同研究として第III相臨床試験を行い、本剤の安全性、有効性、有用性を検討したので報告する。

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集積像を呈し、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症例を対象とした。20歳未満の症例、妊娠、妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、肝、腎、骨髄機能に重篤な合併症のある症例、その他、主治医が本試験に不適当と判断した症例は除外した。なお、試験開始前に本試験の目的、内容等を十分説明し、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4mL中、⁸⁹SrCl₂を検定日において148MBq含む水性注射剤であり、アマシャム株式会社より供給された。

3. 投与方法

本剤約1.5~2.2MBq/kgを静脈内に1回投与した。投与量は、患者登録順にコントローラーが割り付けた。投与前に施行されていた薬剤投与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、治療効果を観察し、無効と判断された症例のみを対象とした。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. 検討項目およびその方法

(1) 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、③尿検査について検討した。投与後12週目までは定期的に④血液学的検査、⑤血液生化学的検査を行った。

(2) 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、投与経路、規格、投与回数)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、全く問題のない「0」から最も悪い「4」まで5段階のスコアで評価した。

(3) 体外計測

一部症例については、本剤投与後サーベイメータを用いて体外計測を行った。施設間の測定値を標準化するため、各施設で測定された標準線源(¹³⁷Cs)の測定値を基準として体外計測の校正を行った。

5. 判定および総合評価

(1) 安全性

前記の安全性の検討項目で、投与前後に変動の認められた項目については、それぞれ本剤との関連性の有無について担当医師が検討し、総合的に「1.副作用なく臨床上問題ない」、「2.軽度の副作用がみられたが臨床上問題ない」、「3.副作用がみられ問題あり」、「4.副作用がみられ非常に問題あり」、「5.副作用かどうか判定不能」の5段階で評価した。

(2) 有効性

前記の有効性の検討項目より、担当医師が本剤の有効性を「1.著明改善」、「2.改善」、「3.軽度改善」、「4.不变」、「5.悪化」、「6.判定不能」の6段階で評価した。

(3) 有用性

有効性、安全性を総合的に評価し、担当医師が

Table 1 Patient background and number of patients in each category

Category		Number of patients
Age* (Years)	33≤ < 60	35
	60≤	55
Tumor site	Primary	53
	Breast	18
	Other**	19
Stage	Non terminal	47
	Terminal	43
Type of bone metastases	Osteoblastic	35
	Osteolytic	26
	Mixed	25
	Unknown	4
Analgesics at baseline	None	12
	Non narcotic	31
	Antagonist	6
	Narcotic***	41

* Mean age: 63 ± 13 yr

** Other: Unknown, 3; Thyroid cancer, 2; Lung cancer, 2; Rectal cancer, 2; Stomach cancer, 2; Renal cancer, 1; Colon cancer, 1; Esophageal cancer, 1; Malignant lymphoma, 1; Laryngeal cancer, 1; Maxillary cancer, 1; Ureteral cancer, 1; Paraganglioma, 1

*** One patient was given epidural anesthesia

「1. きわめて有用」, 「2. 有用」, 「3. やや有用」, 「4. 無用」, 「5. 使用すべきでない」, 「6. 判定不能」の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。また, 安全性, 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

(1) 患者背景

90例の患者に本剤が投与された。Table 1にその内訳を示す。年齢は 63 ± 13 歳 (33~90 歳), 46% の患者は投与前にすでに麻薬を投与されていた。

Table 2 Hematological changes after ^{89}Sr injection

	No. of cases	Incidence
Assessable patients	82	—
Abnormal changes	33	40.2%
WBC	22	26.8%
RBC	12	14.6%
Hemoglobin	14	17.1%
Hematocrit	13	15.9%
Platelet	24	29.3%

Data for patients showing equivocal or possible response to ^{89}Sr

(2) 経過観察中の死亡例

3か月間の経過観察終了以前に, 原腫瘍の増悪や合併症等により 16 例 (18%) が死亡したが, 患者の病態および死亡までの経緯から, いずれも治験薬投与との関連性がないと判定された。

(3) 解析対象例

投与後約 3 週間以内に病態の悪化により死亡した 2 例では, 短期的な安全性(自他覚症状, バイタルサインおよび尿検査)についてのみ評価対象とした。その他の死亡例ではいずれも得られた時点までのデータを評価対象とした。4 例は投与前, または投与後早期に投与された化学療法剤や輸血のため, 安全性の評価から除外された。総括的な安全性, 有効性, 有用性を評価した対象例数はそれぞれ 84 例, 88 例, 84 例であった。

2. 安全性の評価

(1) 自他覚症状・バイタルサイン

90 例中 11 例 (12%) で, 投与 1 日から 7 日後にかけて疼痛の一時的な増強 (Pain flare) がみられ, 本剤との関連性が考えられた。3 例は経過観察だけで, 7 例は鎮痛剤の增量, 変更により, 1 週間以内に軽快した。1 例は痛みの軽快に 4 週間を要した。そのほかに, 悪心・嘔吐 3 例 (3%), 発疹 1 例 (1%) があったが, いずれも軽度で短期間で回復しており, 臨床上問題となるものではなかった。バイタルサインについては 89 例中 1 例 (1%) で軽度の体温上昇を認めた。

(2) 尿検査

評価対象 87 例の尿検査項目でみられた異常所

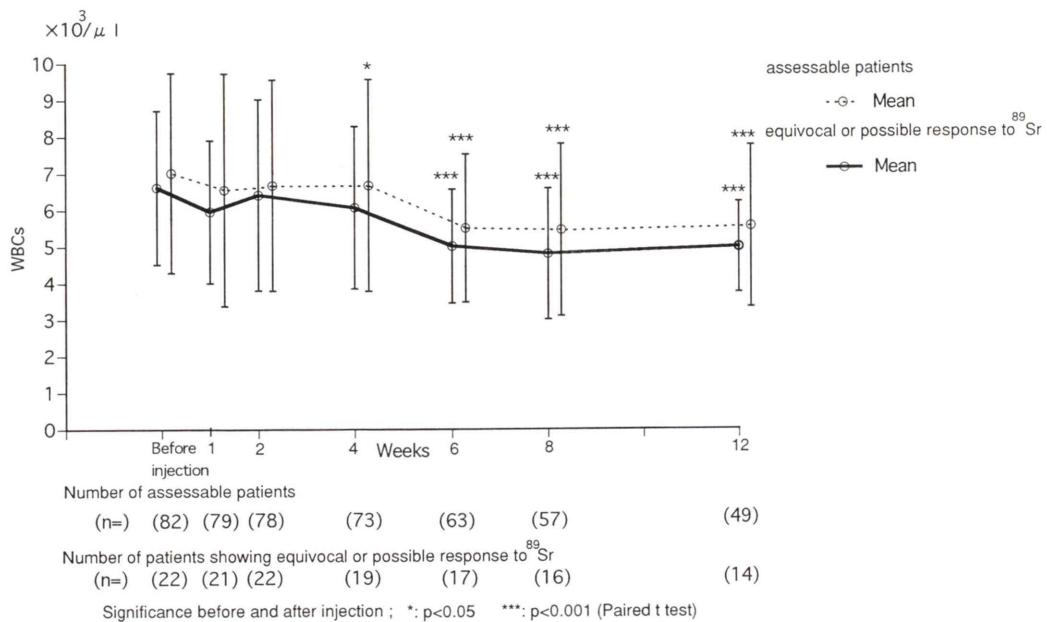


Fig. 1 WBCs before and up to 12 weeks following ^{89}Sr injection.

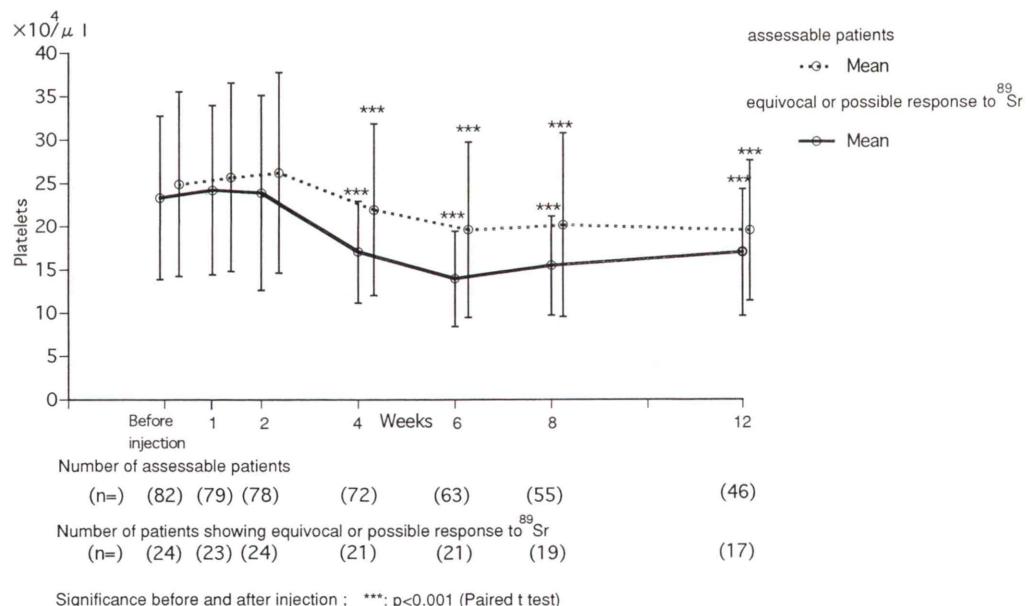


Fig. 2 Platelets before and up to 12 weeks following ^{89}Sr injection.

見のほとんどは、原疾患による投与前からの変動や合併症によるもの、あるいはカテーテル導尿に伴うもので、本剤との関連性はないと判定された。ウロビリノーゲン異常の1例では、治験薬との関連性は不明と判定された。1例で投与後一時的に尿閉となり導尿され、潜血が陰性から陽性となつたため、尿中 ^{89}Sr による影響も否定できないと判定された。

(3) 血液学的検査

評価対象 82 例の血液学的検査値の異常変動発現率について、Table 2 に示す。33 例の患者にお

いて、本剤との関連性を否定できない変動がみられた。これらの患者において白血球数および血小板数は投与前の平均値に比べ、それぞれ 8 週後で 28%、6 週後で 40% と最も低下し、以降回復傾向を示した。また、ヘモグロビン値は投与前の平均値に比べ 12 週後で 14% 低下したが、これら変動を示した患者においては投与前値がすでに低下していた (Fig. 1, 2)。

本剤との関連性はないらしいと判定された変動は、原腫瘍や骨転移の増悪、合併症、食欲不振など患者の状態、併用化学療法、放射線外照射あるいは輸血など他の要因によるものであった。

(4) 血液生化学的検査

評価対象 84 例中 28 例 (33%) において、本剤との関連性を否定できない変動がみられた (LDH; 11 例 13%, ACP; 8 例 (42 例中) 19%, ALP; 19 例 23%, GOT; 9 例 11%, GPT; 8 例 10%). LDH, ACP, ALP については、変動症例の半数以上で投与前値に比べ一時的な低下傾向を示した。GOT, GPT の上昇程度は、1986 年「固形がん化學療法効果増強の判定基準」の副作用記入様式⁵⁾に従い分類すると grade 2 (~229 U/l) までで、すみやかに改善した。

Table 3 Analgesic scores

Medication type	Score	Medication frequency per day	Score
None	0	None	0
Non narcotic	1	≤ 1	1
Antagonist or weak narcotic	2	$1 < \leq 3$	2
Narcotic or anesthetic	3	$3 <$ Continuous infusion	3 4

Analgesic score

$$=(\text{medication type}) \times (\text{medication frequency})$$

Analgesic score was obtained by a modified RTOG system

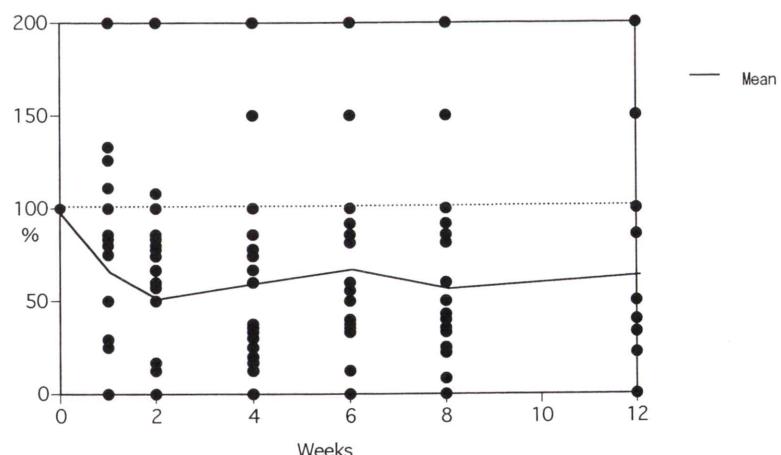


Fig. 3 Ratio of analgesic score in 31 patients showing improvement.

The score before administration is 100%. The score for one patient at 4 weeks, one patient at 6 weeks, one patient at 8 weeks and one patient at 12 weeks were more than 200% respectively.

3. 有効性の評価

(1) 鎮痛剤の使用状況

鎮痛剤の使用状況の評価にあたり、癌性疼痛に対する放射線治療の評価で使用されている Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) の鎮痛剤の種類および使用頻度に基づくスコア法⁶⁾を、一部変更し採用した(Table 3)。評価可能対象 76 例(全

期間鎮痛剤未使用 6 例、判定不能 6 例を除く)中 31 例 (41%) で鎮痛剤の使用状況が改善した。16 例 (52%) では、鎮痛剤が一時的に不要となった。改善例の投与前値を 100 とした鎮痛剤スコア比を Fig. 3 に示す。最初の 1 週目より鎮痛剤の使用状況が改善し、以降最終の 12 週まで効果が維持された。

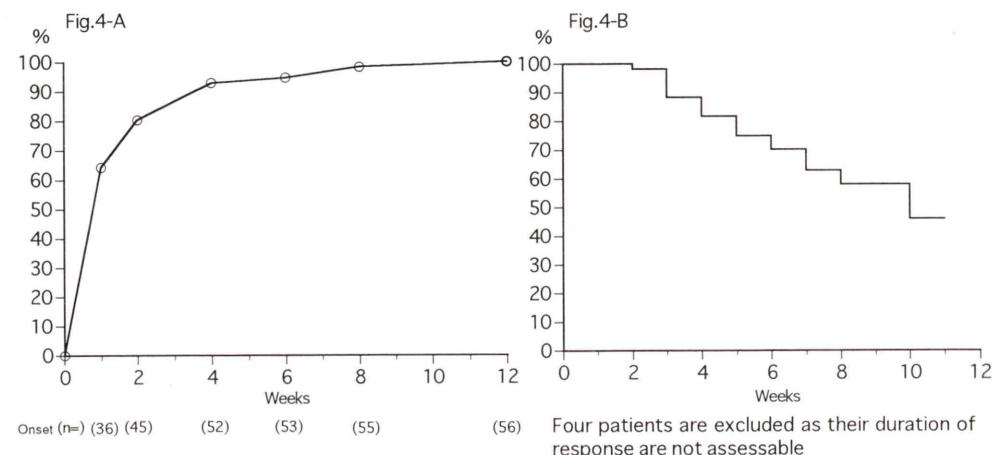


Fig. 4 Onset (A) and response duration curve (B) of pain relief in 56 patients showing improvement.

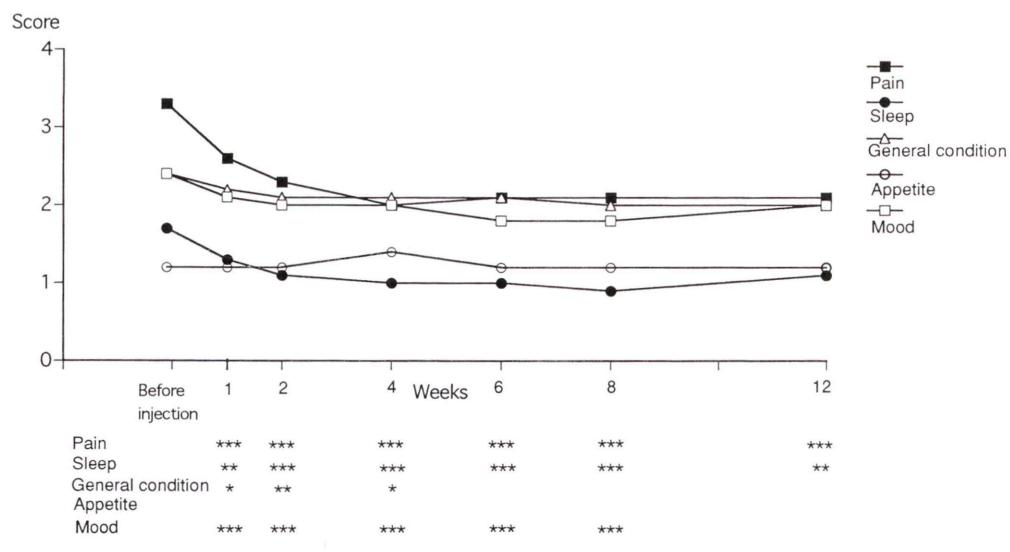


Fig. 5 Pain and QOL scores in 56 patients showing improvement.

(2) 痛みおよび QOL

評価可能対象 84 例(判定不能 4 例を除く)中 56 例(67%)において明らかな疼痛の改善が認められた。疼痛スコアは、投与前に最も疼痛の強い部位を基準とし、鎮痛剤が併用されていた患者では、鎮痛剤の強度・頻度より一定の基準で担当医師の判定した疼痛スコアを再評価した。スコアが投与前より減少した時点を鎮痛効果発現時期と、投与前より同等もしくは悪化した時点を効果終了

時期とした。改善例中 36 例(64%)で投与後 1 週間以内に効果が発現し、52 例(93%)で 4 週目までに効果が認められた。観察期間である 12 週目まで効果の持続した症例および観察期間内に効果の終了時点が確認できた 52 例(経過打ち切り 9 例を含む)での奏効持続中央値は、10 週間であった(Fig. 4)。

疼痛改善例 56 例の QOL スコアの平均値推移を Fig. 5 に示す。疼痛の改善に伴い、最も改善さ

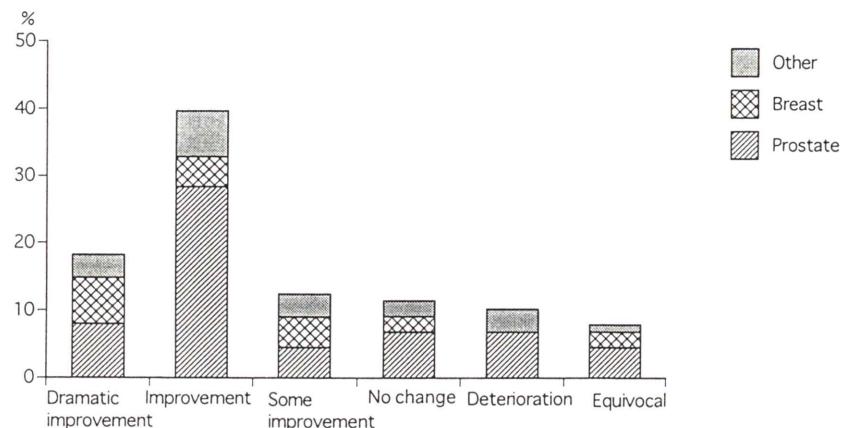


Fig. 6 Response rate to ^{89}Sr treatment for metastatic bone pain in patients with prostate, breast and other types of cancer.

Table 4 Pain palliation following strontium-89 therapy in patients with prostate, breast and other cancer

Tumor type	No. of patients	Assessable patients	Efficacy					
			I	II	III	IV	V	VI
Prostate	53	52	7	25	4	6	6	4
Breast	18	18	6	4	4	2	—	2
Thyroid	2	2	1	1	—	—	—	—
Lung	2	2	1	—	—	—	—	—
Rectal	2	2	—	1	1	—	—	—
Stomach	2	2	—	—	1	—	—	1
Renal	1	1	—	—	—	1	—	—
Colon	1	1	—	1	—	—	—	—
Esophageal	1	1	—	—	—	1	—	—
Lymphoma	1	1	—	1	—	—	—	—
Laryngeal	1	1	—	1	—	—	—	—
Maxillary	1	1	—	1	—	—	—	—
Ureteral	1	—	—	—	—	—	—	—
Paraganglioma	1	1	—	—	—	—	1	—
Unknown primary	3	3	1	—	1	—	1	—

Efficacy

I: Dramatic improvement, II: Improvement, III: Some improvement, IV: No change, V: Deterioration, VI: Equivocal

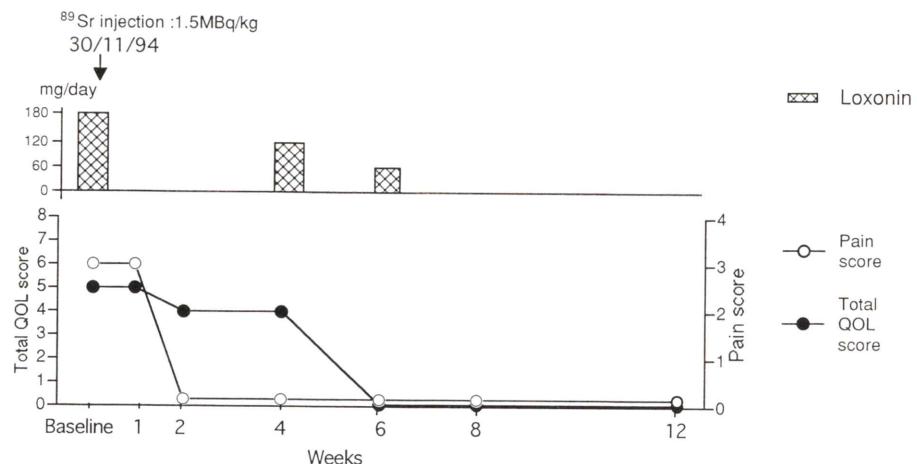


Fig. 7 Case 1: a 69-year-old male with painful bone metastases secondary to prostate cancer. Total QOL score is the sum of sleep pattern, general condition, appetite and mood scores.

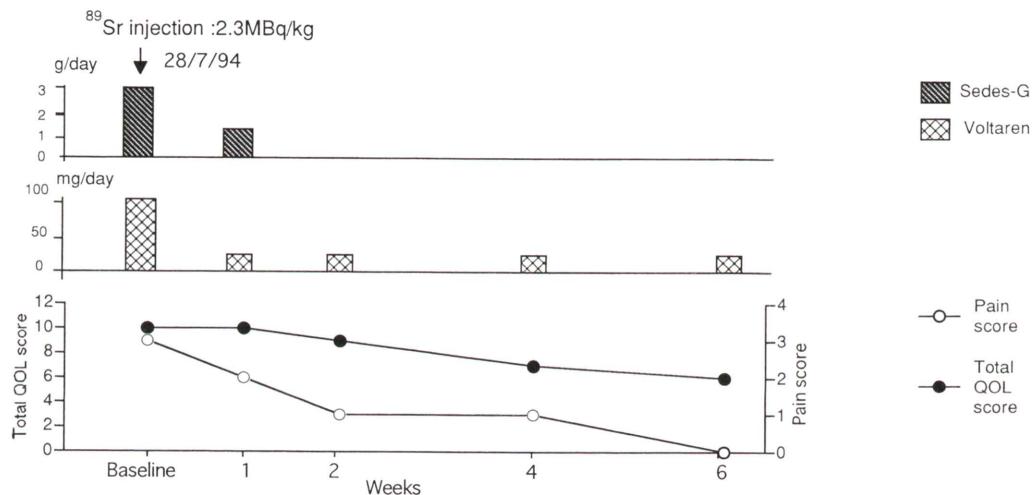


Fig. 8 Case 2: a 40-year-old female with painful bone metastases secondary to breast cancer.

れたのは睡眠状態と気分の程度であった。食欲については、投与前からスコアが比較的良好であり、投与後も見かけ上変化はみられず、良好な状態が保たれていた。

4. 体外計測

37例において、体外計測値が得られた。投与量 148 MBq、距離 1 m の平均線量値は、投与直後で $9.4 \mu\text{Sv}/\text{h}$ 、1日目で $5.4 \mu\text{Sv}/\text{h}$ であった。

5. 総合評価

(1) 安全性

一過性の自他覚症状あるいは臨床検査値の異常変動は、いずれも臨床上の安全性に問題となるものではなかった。また、原腫瘍別により安全性に有意差はみられなかった。

(2) 有効性

評価対象 88 例中、著明改善 16 例 (18%)、改善 35 例 (40%) で、軽度改善も含めると 62 例

(70%) で鎮痛効果がありと判定された (Fig. 6, Table 4). その内訳は約 1.5 MBq/kg 投与群 29 例、約 2.2 MBq/kg 投与群は 59 例で、それぞれ著明改善 3 例 (10%), 13 例 (22%), 改善 15 例 (52%), 20 例 (34%), 軽度改善も含めると 20 例 (69%), 42 例 (71%) であった。原腫瘍別により有効性に有意差はみられなかった。

(3) 有用性

安全性、有用性の二つについて評価された 84 例中 50 例 (60%) で、本剤が「きわめて有用」、「有用である」と評価され、「やや有用」例も含めると、62 例 (74%) で有用であった。「使用すべきでない」と判定された症例はなかった。

6. 症例報告

症例 1 69 歳 男性 前立腺癌

主訴：右大腿部痛

病歴および経過：1993 年 4 月に前立腺癌 Stage C と診断され、以後ホルモン療法が行われていた。1994 年 6 月頃より PA が上昇し、骨シンチグラフィにより骨転移と診断された。10 月、右大腿部痛が出現、増強したため、ロキソニン 180 mg/日の経口投与が開始された。

治療および経過：1994 年 11 月 30 日に本剤約 1.5 MBq/kg が静注された。1 週後より疼痛改善によりロキソニンが全く不要となり、2 週後より疼痛が消失した。4 週目に上気道感染による咳発作が強くなり、右股関節痛が出現したため、再びロキソニン 120 mg/日が投与された。咳症状の軽減に伴い痛みも軽減消失し、ロキソニンは 10 週後、再び不要となり、鎮痛効果は試験終了時まで持続した。疼痛の緩解に伴い各 QOL スコアも漸減し、6 週後よりスコア 0 に改善した (Fig. 7).

症例 2 40 歳 女性 乳癌

主訴：頭部・胸部・背部・腰部痛

病歴および経過：1989 年 5 月、左乳癌のため広範乳房切除術が施行された。1992 年 4 月、肺転移、8 月、多発性骨転移が認められたため化学療法が施行された。11 月から 1994 年 1 月まで骨転移巣(左骨盤、頭蓋、右骨盤、右肋骨)に放射線外照射が施行された。2 月に腰部痛、3 月に背部

痛、4 月に左側胸部痛、左肩甲部痛、6 月に頭部痛が出現。ボルタレン坐剤 100 mg/日、セデス 3 g/日が投与されていた。

治療および経過：1994 年 7 月 28 日に本剤 2.3 MBq/kg が静注された。5 日後に背部痛が増強したが、使用中のボルタレンの增量により、翌日には軽快した。投与後、いずれの部位も疼痛軽減し、特に 1 週末と 5~6 週にかけて、スコア上 0 となり、いずれの薬剤も必要量が減少した。ボルタレンの使用は、精神的な依存のために必要ないと思われた。5 週より食事、気分、睡眠のスコアが 0 になる日もあり、QOL は著しく改善した。本症例は 2 か月目に胸膜肺転移巣の進展に基づく呼吸不全で死亡したが、疼痛が再出現するようであれば、本剤の再投与を強く希望していた (Fig. 8).

IV. 考 察

有痛性骨転移の疼痛緩和を目的とした、RI 内部照射療法は、1940 年頃から ^{32}P リン酸化合物や他の核種によって試みられた。現在利用可能ないいくつかの核種が存在する中で、 ^{89}Sr は、欧米において放射性医薬品として日常臨床に使用されている。本邦でも、疼痛緩和療法の一助として本剤を導入すべく、臨床試験が開始された。今回の第 III 相臨床試験においては、各種悪性腫瘍骨転移患者 90 例に本剤が投与され、有効性・安全性について詳細な知見が得られた。

投与量 1.5–2.2 MBq/kg の設定は、欧米で実施された用量効果試験^{7,8)} および国内の第 II 相臨床試験成績から判断された。それらの解析では、至適投与量は、1.5 MBq/kg を閾値とし、上限 2.2 MBq/kg が勧められている。それによって今回の投与量を設定した。

報告された投与後早期の副作用 (16 例、18%) は、いずれも重篤なものではなくほとんど早期に回復した。投与後一過性の疼痛増強の発現率および経過は外国における報告と同様であった^{2,7,9)}。恶心・嘔吐については、併用された麻薬・化学療法剤・患者の病態などの影響も考えられた。臨床

上の注意すべき点は、血液学的検査値であり、82例中33例(40%)で異常変動が認められた。その変動時期や回復傾向が既報^{2,9)}と一致することから、白血球および血小板数の異常変動については、本剤の放射線による骨髄抑制も反映していると考えられる²⁾。

今回の治験において、血液学的検査値の変動が臨床的に問題となった症例はなかったが、本剤の適応疾患が悪性腫瘍骨転移であるため、疾患に起因する血球減少、治療の変更による化学療法や放射線外照射の追加なども臨床使用では考慮しなければならない。したがって患者の骨髄機能には十分注意を払い、投与の適否を判断すべきである。さらに、投与後は定期的に血液学的検査を施行することが望まれる。

本試験は対象患者が癌患者であり、倫理的な配慮および比較試験の困難さからもオープン試験が実施された。プラセボ効果による鎮痛効果を否定はできないが、患者の有する疼痛が一過性でないこと、観察期間が投与後12週と長期に及ぶこと、また鎮痛効果の持続が期待されることなど総合的に判断すると、プラセボ効果とある程度区別することが可能であると考えられる。Lewingtonらは、非放射性ストロンチウムを対照薬とするダブルブラインド試験を実施し、放射性ストロンチウムの有効性を示し、プラセボ効果ではないことを結論づけた¹⁰⁾。

有効率は、外国での臨床報告とほぼ一致し、本剤により約60~70%の改善率が期待される^{3,11)}。今回の治験においては、原腫瘍別の有効性に有意差は認められなかった。

鎮痛効果は、疼痛改善例の64%で投与後2~3日から1週間までに発現し、海外での報告⁸⁾(投与後10~20日)より早かった。投与後4週間までに改善例の90%以上で効果の発現がみられたことから、この時点が奏効性判定の指標となると思われる⁷⁾。3か月経過観察での奏効持続中央値は、10週間であった。これは、外国の6か月という報告より短いが、今回の登録例の中にも継続して観察可能であった症例で、投与後15週まで

鎮痛効果が持続したという報告もあり、期待する効果を有していると考える。

本剤の投与により鎮痛効果以外に、疼痛の改善に伴う睡眠の改善が得られた。また、「寝たきりの患者が歩行可能になった」、あるいは「活動性が向上した(旅行が可能となった等)」というような、スコア上表現されない報告もあり、患者のQOLの向上における疼痛管理の重要性が改めて確認されたといえる。

本試験において、再投与を希望する患者が24%みられた。外国の報告では、投与後の末梢血液像の回復に注意しながら、最低3か月の間隔をおいて投与することが勧められ、その効果は、一般的に初回投与で得られた効果と同等のことである。最高10回まで繰り返し投与された例も報告されている^{3,7)}。

Srの集積部位の検討は、⁸⁵Srを用いた検討で^{99m}Tc-MDPと一致した異常集積が認められたことが報告されている¹²⁾。⁸⁹Sr投与の患者選択基準の一つとして、投与前の骨シンチグラムにて骨転移部位への強い集積が認められることが示されている³⁾。骨転移部位での生物学的半減期は、健常骨での約14日に比べ50日以上と長い¹³⁾。骨病巣への吸収線量は6~61 cGy/MBqと評価され、骨病巣:骨髄の線量比率はおよそ10:1である¹⁴⁾。⁸⁹Srのこのような生物学的動態と物理学的特性(エネルギー:1.46 MeV、半減期:50.5日、骨での飛程距離:3.2~3.5 mm)により、鎮痛効果を得るために十分な吸収線量を確保することができ、一方で骨髄への影響を最小限にとどめられる。

放射線防護上の観点からは、純β核種治療により患者から周囲の人に対する外部被ばくの影響はほとんどない。米国連邦規則の、1) 線量率0.05 mSv/h以下(距離1m)、2) 放射性核種の体内放射能:1,110 MBq以下のいずれかを満たせば病院から退出可能¹⁵⁾を満たしており、欧米ではすでに外来投与が行われている。

放射性⁸⁹Sr(SMS.2P)による内部照射療法は、治療に際し特別な装置や分割投与を必要とせず、患者の拘束が必要最小限であるため、他の方法に

比べてきわめて容易に施行できる。麻薬およびその他の疼痛緩和治療法にとってかわるものではないが、コントロールの困難な骨性疼痛において、一連の治療方針を組み立てる上でも、新しい有効な手段になりうる。

ターミナルケアにおける積極的な患者の QOL 向上を目的とした在宅医療の推進、また最近の医療費抑制をめざした医療政策を考慮すると、塩化ストロンチウム (^{89}Sr) 注射液は、臨床的にも社会的にも有用な治療法であり、今後広く普及されることが期待される。

V. まとめ

1. 前立腺癌 53 例、乳癌 18 例、その他の腫瘍 19 例、総計 90 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. 90 例中 11 例において骨転移部の一時的な疼痛の増強がみられたが、鎮痛剤の使用により軽快した。白血球数、血小板数の減少はそれぞれ 22 例、24 例において認められ、nadir は 8 週目、6 週目に出現し、以降回復傾向を示した。

3. 鎮痛効果は 56 例においてみられ、軽度改善まで含めると 62 例 (70%) において疼痛等の改善がみられた。投与後 1 週目より効果発現し、4 週目までにほぼ全例で認められた。奏効持続中央値は 10 週であった。

4. 塩化ストロンチウム (^{89}Sr) 注射液の投与に際しては、骨シンチグラムの集積像を指標とし、投与後には定期的に末梢血液像の検査を実施することが望ましい。

文 献

- 1) Porter AT, Davis LP: Systemic radionuclide therapy of bone metastases with strontium-89. *Oncology* **8**: 93–96, 1994
- 2) Robinson RG, Preston DF, Baxter KG, Dusing RW, Spicer JA: Clinical experience with strontium-89 in prostatic and breast cancer patients. *Semin Oncol* **20** (Suppl 2): 44–48, 1993
- 3) Robinson RG, Preston DF, Schiebelbein M, Baxter KG: Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* **274**: 420–424, 1995
- 4) 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 (^{89}Sr) 製剤 SMS.2P の第 II 相臨床試験. *核医学* **32**: 311–321, 1995
- 5) 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
- 6) Tong D, Gillick L, Hendrickson FR: The palliation of symptomatic osseous metastases: Final results of the study by the radiation therapy oncology group. *Cancer* **50**: 893–899, 1982
- 7) Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, Buchanan RB, Lewington VJ, McEwan AJB, et al: Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Brit J Radiol* **64**: 816–822, 1991
- 8) Duncan A, Jane Y: Radionuclide-targeted therapy for the management of metastatic bone pain. *Semin Oncol* **20** (Suppl 2): 27–31, 1993
- 9) Robinson RG: Strontium-89—precursor targeted therapy for pain relief of blastic metastatic disease. *Cancer* **72**: 3433–3435, 1993
- 10) 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
- 11) Kan Michael K: Palliation of bone pain in patients with metastatic cancer using strontium-89 (Metastron). *Cancer Nursing* **18**: 286–291, 1995
- 12) Clarke SEM: Isotope therapy for bone metastases, In Rubens RD, Fogelman I (eds.), *Bone Metastases: Diagnosis and Treatment*, Springer-Verlag, 1991, pp. 187–205
- 13) Mertens WC, Reid RH, Porter AT, Powe JE: Recent advances in radionuclide therapy of bone metastases, In Freeman LM (ed.), *Nuclear Medicine Annual* 1992. Raven, New York, NY, 1992, pp. 69–89
- 14) Blake GM, Zivanovic MA, Blaquiere RM, Fine DR, McEwan AJ, Ackery DM: Strontium-89 therapy: measurement of absorbed dose to skeletal metastases. *J Nucl Med* **29**: 549–557, 1988
- 15) Hung JC, Wilson ME, Valley TB: Regulations for releasing patients who receive radiopharmaceuticals. *Health Physics* **63**: 467–468, 1992

Summary

Effectiveness of the Radioactive Strontium (⁸⁹Sr) Chloride Agent, SMS.2P for Pain Palliation in Patients with Metastatic Bone Tumor in Phase III Multicenter Clinical Trial

Yoshiko KIMURA¹, Ken HAMAMOTO^{2,***}, Masayori FURUDATE³, Hiroshi FUKUDA⁴,
Fumio SHISHIDO⁵, Keigo ENDO⁶, Nobuharu YUI⁷, Kiyoko KUSAKABE⁸,
Kenzo SUZUKI^{9,**}, Kenji KAWAKAMI¹⁰, Katsumi ISHI¹¹, Kiyoshi KOIZUMI¹²,
Kunihiro YOKOYAMA¹³, Kinichi HISADA¹⁴, Tsuyoshi NAKAGAWA¹⁵,
Kanji KASAGI¹⁶, Junji KONISHI^{16,***}, Yuichi ICHIYA¹⁷, Kouji MASUDA¹⁷,
Masayuki NAKAO¹⁸, Atsushi KUBO^{19,***} and Kanji TORIZUKA*

**Principal Investigator, Professor Emeritus, Kyoto University and Fukui Medical School,*

***Members of Executive Committee and ***Controller*

¹Department of Radiology, Ehime University School of Medicine, ²Professor Emeritus, Ehime University,

³Professor Emeritus, Hokkaido University, ⁴Department of Nuclear Medicine and Radiology, Aging and Cancer, Tohoku University, ⁵Department of Radiology, Fukushima Medical College, ⁶Department of Nuclear Medicine, Gunma University School of Medicine, ⁷Department of Nuclear Medicine, Chiba Cancer Center Hospital, ⁸Department of Radiology, Tokyo Women's Medical College, ⁹Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, ¹⁰Department of Radiology, Jikei University School of Medicine, ¹¹Department of Radiology, Kitasato University School of Medicine,

¹²Department of Radiology, Yamanashi Medical University, ¹³Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University School of Medicine, ¹⁴Professor Emeritus, Kanazawa University, ¹⁵Department of Radiology, Mie University Faculty of Medicine, ¹⁶Department of Nuclear Medicine, Kyoto University Faculty of Medicine, ¹⁷Department of Radiology, Kyushu University Faculty of Medicine, ¹⁸Department of Radiology, Kagoshima University Faculty of Medicine

and ¹⁹Department of Radiology, Keio University School of Medicine

The phase III clinical trial of strontium-89 chloride agent (SMS.2P) was performed in 90 patients with painful bone metastases secondary to prostate (53), breast (18) and other types of cancer (19). Some patients experienced a transient increase in pain or nausea and vomiting. However both symptoms subsided and serious side effects were not observed in any of the patients. As reported, we confirmed some abnormal changes in peripheral blood picture. A decrease in the number of white blood cells and platelets was considered to be partly a result of bone marrow suppression due to ⁸⁹Sr irradiation. Pain was substantially improved after ⁸⁹Sr therapy in 58% of the patients and

there was some alleviation in 12%. The release from pain was accompanied by an improved quality of life for these patients including sleep patterns and morbidity. Some patients were able to resume their former life styles. Most of the improved patients experienced pain relief from days to one week following ⁸⁹Sr therapy and in half cases, this remained effective for 2 or 3 months.

There were even cases in which the pain relief continued over an observation period of time of clinical study.

Key words: Strontium-89, Pain palliation, Bone metastases, Quality of life.