

《報 告》

骨転移疼痛緩和剤 塩化ストロンチウム-89 治療の
適正使用マニュアルの改定について

公益社団法人 日本アイソトープ協会 常務理事 山下 孝
(元 がん研有明病院 副院長・放射線科部長)

(核医学 50: 297-300, 2013)

有痛性骨転移の疼痛緩和治療

骨転移はがん患者の 30~70% にみられ、患者 QOL を低下させるがん性疼痛の主因を占める。放射線治療はがん性疼痛の原因療法として第一選択の手段であり、外照射のみならず放射性医薬品 塩化ストロンチウム-89 (商品名 メタストロン注、以下、本剤という。) による RI 内用療法も考慮した効率的で質の高い疼痛緩和治療が望まれる。

米国放射線腫瘍学会の骨転移の緩和的放射線治療に関するガイドラインでは、「放射性医薬品の使用は、外部放射線照射で効率的または安全に治療できる解剖学的な分布より多い、数箇所の造骨性転移を有する患者などの状況において、最も適切であると考えられる。」と記載されている。

本剤は承認要件であった市販後使用成績調査 (全例調査) が 2012 年 9 月に解除された。これを受けて 2013 年 2 月に本剤の適正使用マニュアル¹⁾ の臨床編が大幅に改定され、本剤の特徴を生かした臨床応用が容易となった。すなわち各診療科に対し、本剤の有効性と安全性を十分に説明して、骨転移患者の QOL 向上に資することはたいへん大切であり、放射線治療・RI 内用療法にたずさわるわれわれの役割と考える。

本稿ではこれらの経緯と適正使用マニュアルの改定のポイントを解説したい。

放射性医薬品 塩化ストロンチウム-89 治療の
適正使用マニュアルの改定

2012 年 9 月までの全例調査期間中において本剤は、日常診療薬剤として使用しにくい様々な制限があり、本剤の対象となる患者に対して十分に使用されているとは言い難い状況にあった。

今回の適正使用マニュアル改定の要点は、全例調査期間中は、① 併用できなかった化学療法および外部放射線照射治療 (以下、外部照射) が、相互作用に注意しながら併用可能となったこと、また、② より安全で有効に本剤を使用するために、骨転移の早期の段階から使用することが推奨され、骨転移治療における本剤の位置づけが明確にされたことである。

改定された患者選択基準 (抜粋) を表 1 に示す。

有痛性骨転移における放射線治療

一般に疼痛緩和は WHO 方式のがん疼痛治療法の三段階除痛ラダーに従うことが原則と理解されている。しかし、この WHO 方式がん疼痛治療法では前提として、「薬以外の治療法についても考えること」とされ、「痛みによっては薬以外の治療法を考えた方が利点が大いにあることがある。たとえば、骨転移痛のある患者は放射線照射単独ないし放射線照射と他の治療法との併用によって、痛みの著しい緩和ないし完全消失が得られるのが普

表 1 改定マニュアルにおける患者選択基準 (抜粋)

- 骨シンチグラムで疼痛に一致する部位に集積増加がある。
- 骨転移以外に起因する疼痛 (骨折、脊髄圧迫、神経根圧迫、など) は除外される。
- NSAIDs 又はオピオイドが投与され、疼痛コントロールが不十分な有痛性骨転移のある患者。
- 血液学検査: 血小板 $\geq 75,000/\text{mm}^3$, 白血球 $\geq 3,000/\text{mm}^3$, 好中球 $\geq 1,500/\text{mm}^3$, Hb $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
- 現在, 化学療法中で問題となる骨髄抑制がない, 又は, 骨髄抑制のある化学療法後で, 血液学的検査値の最低値が確認されている。
- 現在, 局所外部照射治療中で, 問題となる骨髄抑制がない, 又は, 広範な外部照射治療後で, 血液学的検査値の最低値が確認されている。
- 凝固・線溶系検査で DIC 又は DIC 疑いは除外され (厚生労働省 DIC 診断基準において 5 点以下), 急激な血小板減少はみられない。

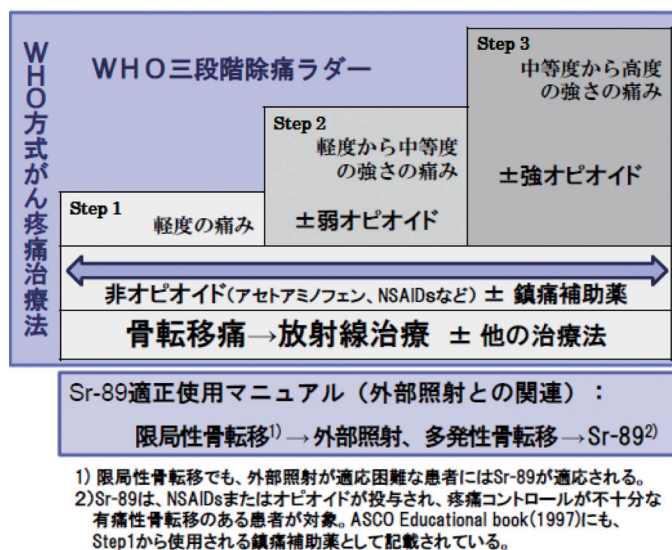


図 1 有痛性骨転移の緩和治療

通である。」との記載がある²⁾。

放射線・核医学臨床医にとっては、放射線療法はがん性疼痛の原因療法であり、骨転移治療の第一選択の手段と考えるが、放射線・核医学部門に骨転移でコンサルテーションされる時点では、骨転移がかなり進行した段階であったり、また、薬物療法の副作用等により QOL の低下が著明な例もまれではない。一方、本剤を用いた RI 内用療法は放射線治療の一つであり、骨転移の疼痛が発症した早期から、外部照射や薬物療法と効率的に組み合わせて、それぞれの長所・短所を補完する

ことにより、より質の高い骨転移痛の緩和治療の選択手段として考慮されるべきものである。しかし、これまでは、すべての治療をやり尽くした段階で使用するべき薬剤であるとのマニュアル上での制約があったが、今回、改定マニュアルでは前述のとおり、除痛ラダーのいずれの段階においても、使用できることが明記された (図 1)。

有痛性骨転移の早期段階での使用の推奨

本剤は以下のような要因で、一般に、骨転移の早期例でより効果があり、逆に末期のがん患者で

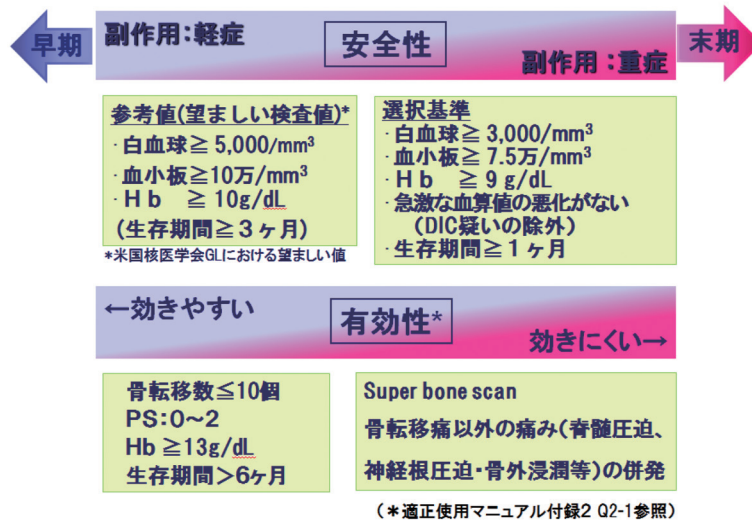
図2 骨転移の進行と ^{89}Sr 治療の有効性および安全性の関係（概念図）

表2 外部照射との関連における臨床的応用例

- ・多発性又は散在性の疼痛部位を有し、特に遊走性の疼痛を有する患者
- ・外部照射による治療部位で再発した疼痛を有する患者
- ・外部照射の既往があり、治療部位が耐容線量に達した症例での疼痛（脊髄への照射が40～45 Gyに達している場合など）
- ・照射のための体位がとれない部位の疼痛
- ・過照射による急性副作用が著明な危険臓器（骨盤部の腸管、頸椎での咽頭・食道及び肋骨での肺）の隣接部位での疼痛
- ・外部照射の分割照射が必要で、通院が困難な場合
- ・外部照射後の追加的な補助療法
- ・外部照射実施部位以外の転移部位での新たな疼痛発生の抑制を期待する場合

は除痛効果がより低く、副作用がより著明となると言われている。

有効性に関しては、① 数個の骨転移例では、広範な骨転移例と比較して、病巣当たりの ^{89}Sr の集積率が高くなること、また、② 組織酸素濃度が高くなるようなヘモグロビン値が高い（PS良好で栄養状態がよい）患者では、 β 線による酸素効果が期待される。一方、骨転移進行例では、骨転移そのものによる骨折や神経根圧迫などによる疼痛が重なる可能性が高くなる。

一方、安全性に関しては、骨転移進行例では、腫瘍の骨髄浸潤や長期化学療法などによる骨髄抑制により、本剤投与前からすでに骨髄機能が著し

く低下している可能性がある。また、広範な骨転移では、全身骨での ^{89}Sr の残存率が高くなり、骨髄抑制がより増強するおそれすら危惧される¹⁾。

このような骨転移の進行と本剤の有効性および安全性との関係について、概念的に図2に示す。本剤の特徴を活かして、より有効に安全に使用するためには、これまでとは異なり骨転移痛が生じた早期段階からの使用を考慮することが推奨される。

外部照射との併用

全例調査中、添付文書³⁾で「併用注意」とされた治療法は、本剤との併用ができなかった。

海外のガイドラインでは、骨髄抑制が著明な半身・全身照射などの外部照射では、その実施前後 4 週間は、本剤の使用を控えるようになっているが、局所外部照射は併用可能とされている。しかし、添付文書ではこれらの区別なく、局所外部照射も含めて併用注意とされているため、全例調査中は併用ができなかった。

この点、改定マニュアルでは局所外部照射中であつても問題となる骨髄抑制がなければ、併用が可能とされ、併用時の注意点に言及している。また、効果的に安全に骨転移の治療を行えるように、本剤と外部照射を組み合わせた臨床応用例が表 2 のように具体的に示された。

化学療法との併用

本剤の骨髄抑制作用による血小板数や白血球数の減少は緩やかで、一般に投与 6~10 週間後に最低値となり、投与前に対し 2~3 割程度低下する⁴⁾。抗がん化学療法併用の骨髄抑制の増強は、両者の和として予測可能であると言われている。

この特徴を理解して改定マニュアルでは、「本剤と抗悪性腫瘍薬の併用に関しては、各治療による骨髄抑制の程度及び血液学的検査値の最低値の出現時期を十分考慮して慎重に決定する。」と記載されている。

興味深いのは、本剤もプラチナ製剤などと併用することにより、放射線の増感効果があるようで、低用量のシスプラチンと併用することにより、本剤の単独投与群と比較して、疼痛緩和の奏効率が高く、また、無痛生存期間および新たな疼痛発現の出現までの期間が長かったとの報告がある⁵⁾。

緩和医療はがん治療の早期段階からシームレスに開始すべきとされているが、全例調査中、化学療法との併用ができなかったために、原発がんの治療が優先され、本剤を早期段階で使用しづらく、長期化学療法後、骨転移が全身に広がった段階で使用され、本剤が十分に奏効しないばかり

か、骨髄抑制の副作用のみが強調されるような症例も多かった。

疼痛は患者を不安にさせ、闘病意欲を失わせる要因ともなる。また、昨今の治療法の進歩により、骨転移発症後の生存期間も改善し、皮肉にも骨転移に苦しむ期間の延長をもたらしているとも言える。

今回のマニュアル改定により、投与に慎重を要するものの本剤と化学療法との併用が可能となった。骨転移疼痛に対し、化学療法中であつても ADL または QOL が改善される質の高い緩和医療を施行するため、鎮痛薬のみならず原因療法である放射線治療の一環として、本剤の使用を早期から考慮すべきである。

塩化ストロンチウム-89 治療の適正使用マニュアルの改定について述べてきたが、未だに各診療科においては、本剤に対して鎮痛薬の一つとしての認識しかないか、あるいは治療手段がなくなった終末期で使用するべき製剤であるとの誤解が残っていることが危惧される。今回の適正使用マニュアル改定により、より安全で有効な本剤の臨床適応ができるようになった。これを機に本剤のより適切な使用を啓発することは、放射線治療・RI 内用療法を担当する者の責務であると考える。

謝辞：本稿の執筆にあたり、図表の提供、原稿内容の確認および校正をお願いした、日本メジフィジックス (株) 腫瘍製品企画部 吉村光信氏に深謝いたします。

参考文献

- 1) 有痛性骨転移の疼痛治療における塩化ストロンチウム-89 治療の適正使用マニュアル—第五版— 2013 年 2 月
- 2) がんの痛みからの解放 WHO 方式がん疼痛治療法, 世界保健機関/編 武田文和/訳, 金原出版, 1996
- 3) メタストロン注 添付文書 2009 年 9 月改訂 2
- 4) 日本医学放射線学会雑誌 2005; 65: 399-410
- 5) *J Nucl Med* 2002; 43: 79-86