

2  $^{89}\text{Sr}$  (ストロンチウム-89) による転移性骨腫瘍の治療

杉田 公・松本 康男

新潟県立がんセンター新潟病院放射線科

## Treatment of Bone Metastasis Using Strontium - 89

Tadasi SUGITA and Yasuo MATSUMOTO

Department of Radiology, Niigata Cancer Center Hospital

## 要 旨

ストロンチウム-89 ( $^{89}\text{Sr}$ ) は半減期 50.5 日の純 $\beta$ 線放出核種で、体内ではカルシウムの振る舞いと似て骨転移巣に集積する。日本でも転移性骨腫瘍の疼痛緩和静注薬として '07 年 11 月から使用できるようになった。骨シンチ検査で集積する部分の疼痛に有効で、浸襲性が少ない繰り返しが可能な治療である。当院では '08 年 4 月までに 9 症例に投与し、うち乳癌の 3 例に著しい疼痛緩和効果を得た。3 例に grade 2 以上の血小板減少を認めた。うち 1 例は死亡されたが、死因は原病の骨髄浸潤であった。

キーワード： $^{89}\text{Sr}$ 、ストロンチウム、メタストロン、骨転移、放射線治療

## はじめに

骨転移に伴う疼痛は進行癌患者の多くに見られ、頻度は 7 割とも言われる。乳癌、前立腺癌、甲状腺癌は骨転移し易いうえに転移後も長期に生存できるから、疼痛管理は重要である。また、抗癌剤の進歩は担癌患者の数を増加させているから、他の癌においても骨転移の疼痛を抱えている患者は多い。骨転移の疼痛緩和治療の要求は増えている。

転移性骨腫瘍の疼痛緩和治療として手術、放射線外照射、化学療法、内分泌療法、鎮痛剤、ビスフォスフォネート製剤、神経ブロック、放射能内用療法等が挙げられる。

放射線治療の現場では、鎮痛剤は服用している間だけのごまかしの一時的のぎで、一生ごまかし続けざるを得ないことに耐えられないと感じてい

る方がいる一方、外照射は除痛され破壊も止まり、治ったという心理的効果が加わるぶん好評である。

外照射は最も一般的な治療法で、比較的容易に実施できる一方、照射施設に限られ治療回数と期間がかかり通院困難患者に対応できない、再治療が困難なことが多い、多発性病変に対し手数が多すぎて対応できないあるいは半身照射は負荷がおおきいなど弱点もある。

これを補う新しい転移性骨腫瘍の疼痛緩和治療薬として本邦では '07 年末に放射能製剤の塩化ストロンチウム ( $^{89}\text{Sr}$ ) (商品名メタストロン注) が保険適応となった。これは実施が容易で、複数病変に対応し、繰り返し治療可能な鎮痛薬である。 $^{89}\text{Sr}$  は英国 Amersham plc (現 GE Healthcare Limited) によって開発され、1974 年に前立腺癌患者に対して有効と報告され、既に米国欧州等 40

Reprint requests to: Tadashi SUGITA  
Department of Radiology  
Niigata Cancer Center Hospital  
2-15-3 Kawagishi-cho Chuo-ku,  
Niigata 951-8566 Japan

別刷請求先：  
〒951-8566 新潟市中央区川岸町 2-15-3  
新潟県立がんセンター新潟病院放射線科  
杉田 公

ヶ国以上で一般的治療として30年使用されている。当院では'07年11月から'08年4月まで9例に使用した。この治療の概要と使用経験を述べる。

### ストロンチウム<sup>89</sup> (<sup>89</sup>Sr)

<sup>89</sup>Srはカルシウムの同属体で、純β線放出核種、半減期50.5日、最大エネルギー1.49MeV、最大飛程8mm、制動エックス線100kVの特徴を持つ放射能である。造骨活性の高い部分に集積する。これは骨シンチで使う<sup>99m</sup>Tc標識のリン酸化合物の集積態度とほぼ一致する。

通常2MBq/kgを静注する。静注後は速やかに血中から消失し、8時間後には投与量の5%が血中に残るのみとされる。その時の健常成人の実効線量は3.1mSv/MBqで、転移骨は長い半減期で治療され平均23Gy/100MBq程度照射されると推測される。骨転移の外照射30Gy/10回に比べ小さい。正常骨および骨髄にはその1/10ほど照射され、軟部組織は更に一桁少ない照射量となる。集積の骨選択性が高いので正常組織の被曝は少ない。骨転移への集積が多いほど実効半減期も長いので、投与後の全身保持率はさまざまで、1ヶ月後で2～8割と幅がある。骨に吸収されない分の放射能は尿中排泄される。排泄の半分は48時間までに、9割は1週間以内に行われる。疼痛緩和はβ線による腫瘍細胞、破骨細胞、造骨細胞の直接破壊および化学修飾因子PG-E2、IL-6等の産生亢進を介しての間接効果によると考えられている<sup>1)</sup>。

### 放射線安全管理

今のところ<sup>89</sup>Srを使用できるのは施設基準を満たし、従事者が学会主催の「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治療安全取扱講習会」に参加した使用許可施設に限られているが、使用施設は拡大の方向にある。

<sup>89</sup>Srは純β線放出核種であり、β線はおよび制動エックス線による外部被曝は微量である。通常の線量計では検出されない程度と言われている。

「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成10年6月30日医薬安70号)によると、<sup>89</sup>Srは投与量最大200MBqまで入院管理の必要が無く、外来治療が可能である。

外来患者は注意事項があるのみで、ごみ類は一般家庭ごみである。入院患者は尿は下水に流し、固形廃棄物である尿路器具は長期管理する。これは法律上RIでないので、やがて通常の産業廃棄物として廃棄することが出来る。ICRP勧告では火葬に問題ない体内残留放射能は74MBqである。その他の注意点として、血管漏出防止、女性の妊娠回避期間は投与後24ヶ月など。

### 適応と方法

適応は、固形癌の骨転移、他の治療法で制御不十分な疼痛がある、骨シンチが施行されて集積と疼痛の部位が一致する、溶骨性も造骨性も良い、重篤な腎障害がない、妊婦あるいは授乳中でない、火葬時の汚染の点から予後1ヶ月以上が予想される等である。更に、3ヶ月以内に放射線療法あるいは化学療法を受けた場合はその骨髄障害から回復していること、重篤な骨髄障害とくに血小板の減少がないこと、白血球3000/mm<sup>3</sup>好中球1500/mm<sup>3</sup>ヘモグロビン9g/dL血小板7.5万/mm<sup>3</sup>未満であればメーカーからの薬剤供給が受けられない。

また、通院困難や外照射後の疼痛再発などはよい適応となる一方、脊椎転移の脊髄圧迫等の緊急であるいは転移の骨折の予防で外照射の代替としてはならない。

投与方法は2.0MBq/kg(3～4ml)1回の静注である。外来治療が可能である。反復投与が可能である。反復投与には3ヶ月を待ち骨髄機能回復を確認する。

カルシウム剤、抗癌剤および外照射は併用注意で、カルシウム剤は投与前1～2週は停止したい。

副作用は、静注時のほてり、一時的な疼痛増強、骨髄抑制等があげられる。骨髄抑制は<sup>89</sup>Srの作用期間が長いので8週間くらいに出現する。10週以上は観察する必要がある。末梢血は平均-20%

表1 当院の<sup>89</sup>Sr治療 9症例 (19/11/29 ~ 20/4)

原発癌	年齢	性	効果	副作用			
				時期	WBC	Hb	Pl
1 前立腺癌	82	男		5週	-17%	-11%	
2 原発不明癌	78	男		4週	-18%		
3 乳癌	67	女	+	7週	-35%	-25%	-85%
4 肺癌	72	女	+	5週	-20%		-12%
5 肝癌	73	男					
6 乳癌	44	女	+	9週	+32%	+28%	+19% (化療後の回復期に投与)
7 乳癌	48	女		5週	-11%	-4%	-28%
8 乳癌	46	女	+	9週	-54%	-40%	-68% (後の化療で著しく除痛)
9 乳癌	44	女	+	12週	-31%	-14%	-66%

表2 <sup>89</sup>Sr治療の成績

著者	文献	報告年	例数	投与量(MBq/kg)	奏効率(%)	著しい効果(%)
Robinson	10	1987	137	1.48	80	38(10)
Laing	7	1991	83	1.5~3.0	75	24
Kimura	3	1996	90	1.5~2.2	70(58)	18
Pons	12	1997	76	148 (MBq)	89	63
Kasalicky	13	1997	118	150 (MBq)	96	8
Baziotis	14	1998	64	2.0	81	35
Turner	15	2001	85	150 (MBq)	62	18
Nisio	9	2005	69	2.0	72(46)	

仲原ら<sup>11)</sup>より引用

程度減少し、回復は遅い。稀ではあるが強い血小板減少の恐れがあり、とくに注意が必要である<sup>2)3)</sup>。

<sup>89</sup>Sr治療の後治療はいずれも慎重施行である。欧州および米国の核医学会ガイドラインでは抗癌剤は4~12週控え、外照射は骨折脊髄圧迫予防はよいが半身照射は2~3ヶ月控える。ビスフォスフォネートは併用効果があるが<sup>4)</sup>、48時間をあけるとされている。

## 使用経験

当院の9例では3例が一時的疼痛増強の後に良好に除痛され、3例にgrade 2以上の血小板減少がみられ、うちgrade 3の減少は1例で、死亡された。剖検で原因は乳癌の骨髄浸潤と判明した。いずれも乳癌患者で長年、化療されていた(表1)。照射に比べ有効率が低い印象である。著効例が3割に認められた。

### 投与量 副作用 治療効果

至適投与量について'89年～'91年に欧米で行われた臨床試験で0.9MBq/kg以下では疼痛緩和効果は不十分で、1.5MBq/kg以上では増量しても効果は乏しいうえに投与量増量に相関する血小板減少があるとされた<sup>5)～7)</sup>。WHO Grade IIIの血小板減少はないと報告されている<sup>7)</sup>。

疼痛緩和効果は48%～86%平均76%とするレビューがある<sup>2)</sup>。わが国では'01年～'03年の第3相臨床試験の2.0MBq/kg 69例の解析で、反応例(鎮痛薬を増量しない疼痛減少例+疼痛増加のない鎮痛薬減量例)は46%で、何らかの効果(46%+鎮痛薬を増量した疼痛減少例)は72%であった<sup>8)</sup>(表2)。90例中 grade 3以上の血小板減少は5例で、<sup>89</sup>Srが原因の死亡はなかった。外照射の疼痛緩和効果8～9割に匹敵する数値であるが、我々の経験例では効果が弱い例も多く効果発現は不定という印象である。一方、全く無痛となる例も少なくない。当院の症例でも驚くほどの効果を1例経験した。上記臨床試験において血小板白血球とも8週で最低値を示し平均はともに22%減であった。NCI-CTCAE grade 2の血小板減少は14%で、うち血小板輸血症例は1という。

効果発現時期は4～28日、多くは1～2週とやや遅い。効果持続は長く3～6ヶ月といわれている。緊急の症例に使えない。また、骨髄抑制も長引く。

効果予測として転移10ヶ所以下の中程度骨転移例と広範囲骨転移例を比較して疼痛の完全消失率に54%対24%の違いを、効果持続期間も中央値5ヶ月対2ヶ月の違いを認めている<sup>9)</sup>。また、一時的な疼痛増強はpain flareと言いいPEG2産生による炎症反応の一時増強と考えられているが、これがあつた場合に疼痛緩和効果予測となる印象を受けたが、否定的な意見もある。外照射の効果と<sup>89</sup>Sr治療の効果の間に相関があるとの報告がある<sup>10)</sup>。

外照射との使い分けは、有効率が不定であり、腫瘍細胞破壊や骨破壊の停止を期待する治療ではないし効果発現が遅いから、脊椎転移の脊髄圧迫

等の緊急時、骨折の予防の目的、あるいは大きな転移巣の外照射の代替には適応できない。一方、外照射と<sup>89</sup>Sr治療を組み合わせは症例によってはよい方法と考えられる。だが、外照射された部位への相加効果は否定的で、化療先行が効果を低くするという報告もある。

### おわりに

<sup>89</sup>Sr治療は比較的敷居の低い治療と言われるが、血小板減少には注意が必要である。米国癌治療学会(ASCO)乳癌患者のための2003年改訂版ガイドラインで推奨されている治療である。早めの治療が項を奏すとおもわれる。

### 参考文献

- 1) Davis J and Pither RJ: Biochemical responses in cultured cells following exposure to <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>; potential relevance to the mechanism of action in pain palliation. *Eur J Cancer* 37: 2464 - 2469, 2001.
- 2) Finlay IG, Mason MD and Shelley M: Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer; a systematic review. *Lancet Oncol* 6: 392 - 400, 2005.
- 3) 木村良子, 濱本 研, 古館正従, 福田 寛, 久保敦司: 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(<sup>89</sup>Sr)製剤SMS.2Pの有用性—多施設における第Ⅲ相臨床試験—. *核医学* 33: 1347 - 1358, 1996.
- 4) Storto G, Klain M, Paone G, Liuzzi R, Molino L, Marinelli A, Sorecelli A, Pace L and Salvatore M: Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. *Bone* 39: 35 - 41, 2006.
- 5) Lamki LM, Haynie TP and Dexeus F: Strontium-89 in the palliative therapy of painful bone metastases: phase II clinical study. *J Nucl Med* 30: 836, 1989.
- 6) Robinson RG, Preston DF, Spicer JA, Martin NL and Schiefelbein M: Strontium-89: improved clinical response with increasing dose in patients

- with painful metastatic prostate and breast cancer in bone. *J Nucl Med* 30: 843, 1989.
- 7) Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, Buchanan RB, Lewington VJ, McEwan AJB, Macleod PM and Zivanovic MA: Strontium - 89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol* 64: 816 - 822, 1991.
- 8) 西尾正道, 佐野宗明, 玉木義雄, 藤井博文, 志眞泰夫, 藤本博行, 久保敦司, 小泉 潔, 徳田 裕, 足立秀治, 住吉義光, 長谷川淑博, 江口研二: 疼痛を伴う骨転移癌患者の疼痛緩和に対する塩化ストロンチウム (Sr-89) (SMS. 2P) の有効性及び安全性を評価する多施設共同オープン試験. *日本医学放射線学会誌* 65: 399 - 410, 2005.
- 9) Kraeber - Bodere F, Campion L, Rousseau C, Bourdin S, Chatal JF and Rosche I: Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium - 89 chloride; efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med* 27: 1487 - 1493, 2000.
- 10) Ron IG, Stay O, Vishne T, Evan - Sapir E, Soyfer V, Agai R, Cherny N and Kovner F: The correlation between palliation of bone pain by intravenous strontium - 89 and external radiation to linked field in patients with osteoblastic bone metastases. *Am J Clin Oncol* 27: 500 - 504, 2004.
- 11) 中原理紀, 藤井博史, 久保敦司: 骨転移痛に対する放射性同位元素 ( $^{89}\text{Sr}$ ) の役割. *緩和医療学* 7: 393 - 401, 2005.

### 3 ノバルリスによる肺癌の定位放射線治療の短期治療成績

松本 康男

新潟県立がんセンター新潟病院放射線科

#### Treatment of Lung Cancer with Novalis Shaped Beam Stereotactic Radiotherapy: Preliminary Results

Yasuo MATSUMOTO

*Niigata Cancer Center Hospital, Department of Radiology*

#### Abstract

Purpose: Stereotactic radiotherapy (SRT) has been increasingly performed to treat peripheral Stage I non - small cell lung cancer (NSCLC) in many institutions. The preliminary results of treatment of Stage T1 - T3N0M0 lung cancer using the Novalis radiotherapy system were analyzed.

Method & Materials: Between July 2005 and June 2007, 185 patients with primary lung cancer were treated with the Novalis system. Excluding patients with local recurrence (post - operative

Reprint requests to: Yasuo MATSUMOTO  
Department of Radiology  
Niigata Cancer Center Hospital  
2 - 15 - 3 Kawagishi - cho Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8566 Japan

#### 別刷請求先:

〒951 - 8566 新潟市中央区川岸町 2 - 15 - 3  
新潟県立がんセンター新潟病院放射線科  
松本 康男