第15回日本緩和医療学会学術大会ランチョンセミナー開催

共催：日本化薬株式会社／日本メジフィジックス株式会社

98～101ページは，日本化薬株式会社の提供です

放射性ストロンチウムを用いた疼痛緩和療法の現状

2010年6月18日，東京国際フォラームにおいて日本緩和医療学会学術大会ランチョンセミナーが開催された．「放射線ストロンチウムを用いた疼痛緩和療法の現状」と題した講演では，がん疼痛緩和の新たなアプローチである塩化ストロンチウムによる放射線内用療法の臨床経験が紹介された．

座長（講演者）

東京大学医学部附属病院
緩和ケア診療部副部長
岩瀬 哲氏

講演者

仙台厚生病院副院長／
先端画像医学センター長
山口 慶一郎氏

高い奏効率と鎮痛薬の減少に期待 塩化ストロンチウムの効果

山口氏の講演に先立ち，岩瀬氏は，骨転移の疼痛緩和に用いられる塩化ストロンチウムに関する文献レビューを示した．

はじめに，塩化ストロンチウムによる放射線内用療法を含めたがんの骨転移の疼痛に対する治療方法などの概要を紹介した（**表1**）．

次に，「塩化ストロンチウムが骨転移の疼痛緩和に有効か」というクリニカルクエスチョンを立て，文献レビューの結果を報告．岩瀬氏は，日本医学放射線学会と『The Lancet Oncology』での報告から，「奏効率は約76％で，完全寛解が平均で32％，鎮痛薬の減少が71～81％という高い数字が出ています」と解説した（**表2**）．

続いて岩瀬氏は，塩化ストロンチウムの安全性についてのレビューを紹介．「血小板の減少と，高率ではありませんが，

表1　骨転移疼痛に対する治療法

- 薬物療法（鎮痛薬，鎮痛補助薬，ホルモン薬，骨吸収抑制薬）
- 放射線外照射（局所照射，半身照射）
- 放射線内用療法（**塩化ストロンチウム89**）
- 手術（固定術，椎弓切除術，経皮脊椎形成術）
- 神経ブロック
- interventional radiology（IVR）

表2　塩化ストロンチウムに関する文献レビュー

効果（16prospective＋11randomized study）

① 奏効率：**平均76％**〈非反応者：平均25％（14～52％）〉
② 完全寛解：**平均32％（88～77％）**
③ 鎮痛薬減少例：**71～81％**
④ 効果発現期間：**投与4～28日後**
⑤ 効果の持続期間：**平均3か月（最大15か月）**

安全性（副作用など）

① 骨髄抑制：血液学的検査で著明な変化はなく可逆的
② 白血球：12～80％の患者で11～65％低下
③ 血小板：29～80％の患者で平均29％低下
④ 赤血球：ごくわずか低下（または変化なし）
⑤ 疼痛増強：頻度15％（投与後1～5日間に出現し，4日程度持続）

Lancet Oncology 6:392-400,2005

本記事について、PDFおよび各頁の無断複製･転載は禁止されています。 株式会社 学研メディカル秀潤社

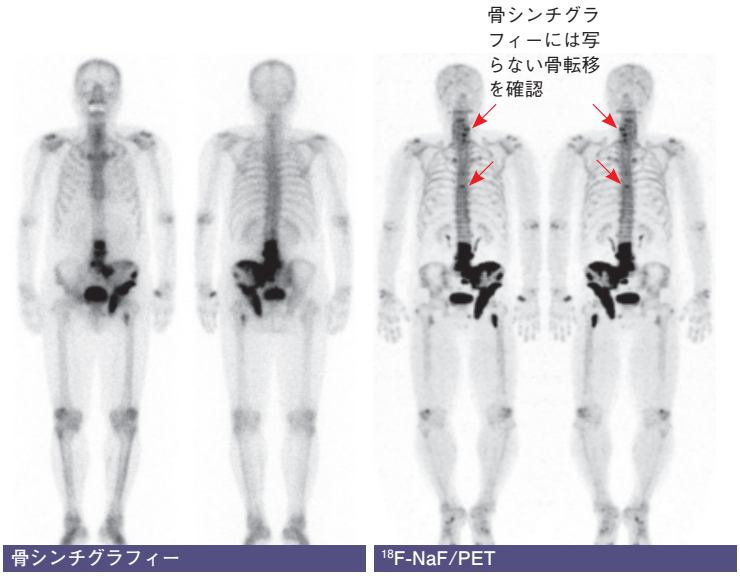


図１　骨シンチグラフィーと ^{18}F-NaF/PETの比較

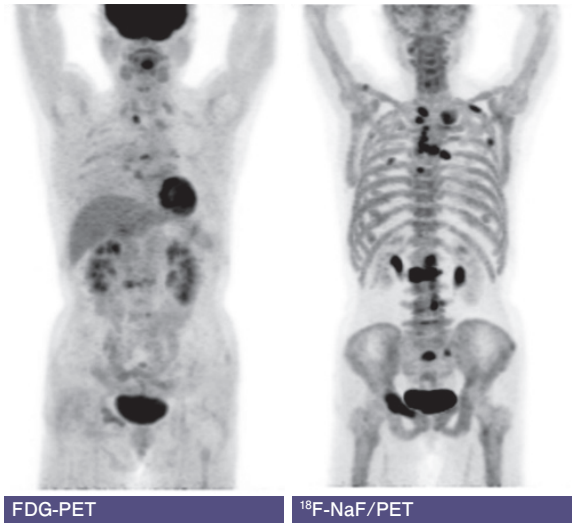


図２　多発骨転移のある乳がん患者のPET画像

白血球の減少がみられるなど，骨髄抑制の有害事象が報告されています」と話した（**表２**）．塩化ストロンチウム投与対象の選択，除外基準として，末期がん患者などをあげた．末期がん患者は除痛効果が低く，副作用がより顕著になるという．

その他，外照射と効果が相関すること，ヘモグロビン値が高い患者のほうが除痛効果が高い，などの報告を紹介した．

最後に，日本アイソトープ協会による『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』を示し，「限局性の骨転移に対する塩化ストロンチウムの投与は明記されていません．多発性の骨転移では，WHOの除痛ラダー１段階目から塩化ストロンチウムの投与を検討してもよいのではないかという内容になっています」と説明した．

複数の画像診断を行い転移巣の正確な把握が必要

続いて山口氏が，症例を示しながら塩化ストロンチウムによる骨転移疼痛緩和療法の現状を紹介．基礎知識として，骨シンチグラフィー画像と高度先端医療である ^{18}F-NaF/PET画像を示した（**図１**）．

「^{18}F-NaF/PETでは，従来の骨シンチグランフィーには写らない骨転移も確認できます．これは医療技術の限界であり，開腹手術時にがんの臨床病期が判明するのと同様に，骨転移がないと思っていても，実際はあるものだということです」と説明した．

また，乳がんの多発骨転移症例のFDG-PET画像と ^{18}F-NaF/PET画像を紹介（**図２**）．その違いを示しながら，「医師のなかにもFDG-PET検査だけでたいていのことがわかるという誤解があります」と指摘した．

実際に塩化ストロンチウムが骨に集積する様子は，SPECT検査などで確認することができ，海外の文献によれば，正常骨に比べ，転移巣によっては10倍近くの集積がみられるという．また，カナダで行われた治験によれば，「塩化ストロンチウムによる除痛を行っても生存期間に変化はありませんでした．しかし，疼痛は減少し，鎮痛薬も減らせるという結果でした」と山口氏．さらに新たな疼痛部位の出現も減少し，有意なQOL改善が得られたという．

塩化ストロンチウムには，抗腫瘍効果が得られた症例も報告されている．

「外照射による疼痛緩和効果との比較では，有意差はありません．しかし，外照射は目にみえる範囲で行っているのに対し，塩化ストロンチウムは目にみえない骨転移の痛みにも効いている可能性があります．若干ながら抗腫瘍効果によって新たな疼痛部位の発現が抑えられているのではないでしょうか」と山口氏は説明した．

塩化ストロンチウムの投与により鎮痛薬不要や減少例が71％

続いて山口氏は，仙台厚生病院で塩化ストロンチウム投与を行う際の流れを示した（**図３**）．疼痛のある患者に対する便宜を考え，１日で必要な検査をすべて行い適応を決め，１週間以内に投与を行うという．

適応症例の見きわめや期待される効果が得られるかどうかを検討するうえで重要なのが，骨シンチグラフィーやPET，MRIなどの画像診断と血液生化学検査で

^{18}F-NaF/PET：F-18 sodium fluoride positron emission tomography，フッ化ナトリウムを用いた陽電子放出断層撮影
FDG-PET：F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography，フルオロデオキシグルコースを用いた陽電子放出断層撮影
SPECT：single photon emission computed tomography，単一光子放射断層撮影

症例紹介用紙をFAXで仙台厚生病院に送付

チェックリストを
主治医から送付してもらう

外来予約，PET，MRI，
骨シンチグラフィー検査予約

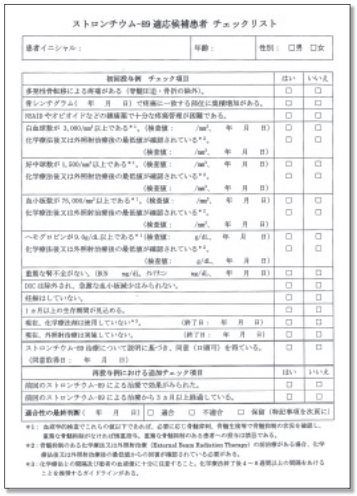
来院　検査
（PET，MRI，骨シンチグラフィー，血液生化学）

翌日，適応決定
（受診者，申し込み医師に投与日通知）

1週間以内

来院
^{18}F-NaF/PETおよび塩化ストロンチウム投与

外来観察
※緩和ケアチーム作成のアセスメント表を
外来受診ごとに記入


ストロンチウム-89 適応候補患者 チェックリスト

患者イニシャル：　年齢：　性別：□男　□女

初回投与例　チェック項目	はい	いいえ
多発性骨転移による疼痛がある（骨髄圧迫・骨折の徴候）。	□	□
骨シンチグラフィ（　年　月　日）で疼痛に一致する部位に集積亢進がある。	□	□
PSAは中ないしオイ ドなどの鎮痛薬で十分な疼痛管理が該当である。	□	□
白血球数が 3,000/mm³ 以上である*1。（検査値：　/mm³，　年　月　日）	□	□
化学療法後又は外照射治療後の最低値が確認されている*2。（検査値：　/mm³，　年　月　日）	□	□
好中球数が 1,500/mm³ 以上である*1。（検査値：　/mm³，　年　月　日）	□	□
化学療法後又は外照射治療後の最低値が確認されている*2。（検査値：　/mm³，　年　月　日）	□	□
血小板数が 75,000/mm³ 以上である*1。（検査値：　/mm³，　年　月　日）	□	□
化学療法後又は外照射治療後の最低値が確認されている*2。（検査値：　/mm³，　年　月　日）	□	□
ヘモグロビンが 9.0g/dL 以上である*1（検査値：　g/dL，　年　月　日）	□	□
化学療法後又は外照射治療後の最低値が確認されている*2。（検査値：　g/dL，　年　月　日）	□	□
重篤な腎不全がない。（BUN　mg/dL，クレチニン　mg/dL，　年　月　日）	□	□
DIC は除外され，急激な血小板減少は認められない。	□	□
妊娠はしていない。	□	□
1ヶ月以上の生存期間が見込める。	□	□
癌腫，化学療法剤は使用していない*3。（終了日：　年　月　日）	□	□
癌腫，外照射治療は実施していない。（終了日：　年　月　日）	□	□
ストロンチウム-89 治療について説明に基づき，同意（口頭可）を得ている。（同意取得日：　年　月　日）	□	□
再投与例における追加チェック項目	**はい**	**いいえ**
前回のストロンチウム-89 による治療で効果がみられた。	□	□
前回のストロンチウム-89 による治療から 3ヶ月以上経過している。	□	□
適合性の最終判断（　年　月　日）□ 適合　□ 不適合　□ 保留（特記事項を次頁に）		

*1：血液学的検査でこれらの値以下であれば，必要に応じ骨髄穿刺，骨髄生検等で骨髄抑制の状況を確認し，重篤な骨髄抑制がないかどうかを慎重熟考。重篤な骨髄抑制のある患者への投与は禁忌である。
*2：骨髄抑制のある化学療法又は外照射治療（External Beam Radiation Therapy）の既往歴がある場合，化学療法後又は外照射治療後の最低値からの回復が確認されている必要がある。
*3：化学療法とその関連及び癌腫の治療薬に十分に注意すること。化学療法終了後4～8週間以上の間隔をあけることを推奨するガイドラインがある。

チェックリストは仙台厚生病院のホームページからダウンロード可能
http://www.sendai-kousei-hospital.jp/medical/radiation/img/checksheet.pdf

図3　仙台厚生病院の塩化ストロンチウム投与までの流れ

表3　塩化ストロンチウム投与適応判定のための検査

画像診断	
骨シンチグラフィー	必須
^{18}F-NaF/PET	骨シンチグラフィーとの比較検討のために実施
FDG-PET	多臓器転移の評価，予後予測
MRI	神経根障害などの評価
Diffusion MR	がんの局在診断評価（肝細胞がん，腎細胞がんなどPET検査では判定しにくいがんの判定に有用）

血液生化学検査	
血算，生化学	ALP，CRPは必須
電解質	骨吸収抑制剤投与例での低カルシウム血症などマグネシウム異常例
フィブリン分解産物，トロンボテスト	慢性播種性血管内凝固症候群など，広範囲の転移で上昇傾向
1型コラーゲンC末端側のテロペプチド，1型コラーゲン架橋N-テロペプチド	骨吸収の目安，前立腺がんでも上昇
腫瘍マーカー	保険適用の範囲

外来診察（投与後2週間，1，2，3か月後）

再投与のための検査などは再投与予定の2週間前から行う
診察内容：アセスメント表，フレア現象の出現，神経学的所見（麻痺，知覚異常など），疼痛緩和薬剤の増減量，骨吸収抑制剤投与
再投与のタイミング：痛みが出現すれば3か月後，痛みがなくても，ALP，腫瘍マーカーの再上昇が認められれば投与を検討

ある（**表3**）．

山口氏は，「私は，画像診断はいろいろなカードの1つだと思っています．必要な検査を行い，痛みの原因を明確にしておくことが最も重要であり，病態を正しく把握できなければ塩化ストロンチウムの効果は得られません」と説明した．

次に仙台厚生病院における症例を紹介した．これまでに仙台厚生病院では，47症例，83回の投与が行われており，うち15症例は複数回投与している．前立腺がんが77.8％，乳がん，肉腫が50％で再投与されており，肺がんや胃がんは再投与例がない．

「投与後3か月間での評価では，麻薬や鎮痛薬をやめられた人が36％，減量できた人が35％でした．つまり，71％の症例で何らかの効果があったということです．ただし，がんの種類によって効き方に違いもあり，肺がんでは鎮痛薬を中止できた人はいませんでした」と山口氏は説明した．

投与患者に対するVASでの経時的な評価では，痛みが徐々に軽減されていったことがわかる（**図4**）．しかし，1年後の4回目投与の際には，がん自体の進行もあり，痛みが増してくるという．同様にALPやICTPなども初回投与後に低下するが，投与回数が3回，4回となるなかで，数値の変化がみられなくなる．

「心理状態の変化では，初回投与後に痛みがとれると不安が緩和し，2回目にはさらに不安が減少しました．しかし，3回目の投与後，痛みが強くなると，不安感が極端に増してしまいました．一度とれた痛みが再び増すことは，より不安感を強くするのです」と山口氏は語った．

疼痛緩和の方法として早期から選択肢の1つに

肝臓がんと膵臓がんの重複がんの症例で肝臓がんの多発骨転移のある患者に対

VAS：Visual Analogue Scale，視覚的アナログ尺度
ALP：alkaline phosphatase，アルカリフォスファターゼ
CRP：C-reactive protein，C反応性蛋白

※紹介した症例は，臨床症例の一部を紹介したもので，すべての症例が同様の結果を示すわけではありません．

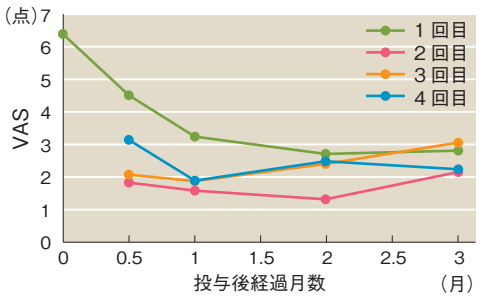


図４　VASの経時的変化

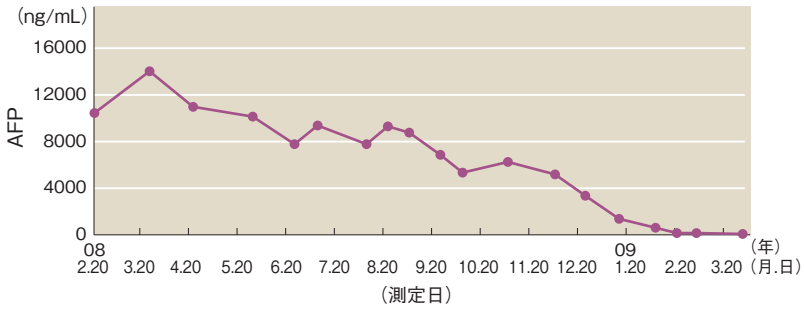


図５　肝臓がんと膵臓がんの多発骨転移患者の塩化ストロンチウム投与後の経過（塩化ストロンチウム５回投与）

して，塩化ストロンチウムを５回投与したところ，AFPが正常化するなどの効果が得られた（**図５**）．適応を見きわめれば良好な結果が得られる．しかし，塩化ストロンチウム単独での治療には限界がある．前立腺がんで骨転移は制御できたものの，肺転移が出現し，増大してきた症例もある（**図６**）．

山口氏のもとには塩化ストロンチウム投与の依頼が増えているが，脊髄根圧迫症例や胸膜浸潤症例など22％が適応外だという．山口氏は，「臨床像と適応を正しく理解する必要があります」と強調した．そして，これまで山口氏のもとに寄せられた代表的な質問とその回答を紹介．多くの医師は，外照射後の脊椎転移の再発例に対する脊髄への耐容線量超過を懸念しているという．しかし，塩化ストロンチウムの飛程は平均2.4mmで，脊髄までは到達しないため，投与が可能である．皮膚障害もなく，脊椎以外の部位でも外照射後に塩化ストロンチウムを投与できる．

全身の骨転移の場合，貧血が起こりやすくなるため，「慎重な投与が必要」とし，通常の８割の投与量に減量している．また，投与後は，患者の活動性向上による弊害も懸念される．「骨折や肺塞栓に注意が必要です．調子がよくなり，１人で入浴した患者の溺死も報告されています」と指摘する．

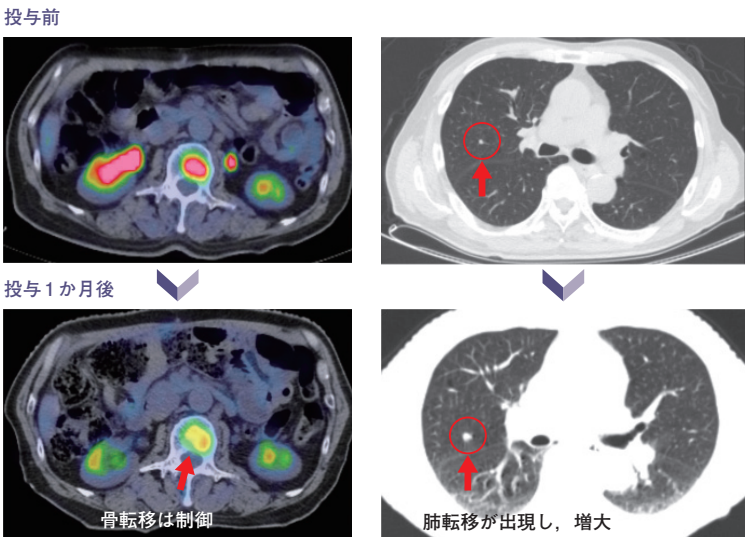


図６　前立腺がんに対する塩化ストロンチウム投与の効果

医療者側も放射線性物質である塩化ストロンチウムの取り扱いに注意が必要となる．仙台厚生病院では，とくに投与後に排泄された尿の処理時に，曝露予防のためのマスクと手袋の着用を徹底しているという．

塩化ストロンチウムは，いまだ投与基準や再投与の時期，化学療法との併用など課題が多く，現在は疼痛緩和のなかでも，鎮痛薬や麻薬で効果が得られなかった症例に対する選択肢として位置づけられている．

しかし山口氏は，「“治療”がすべて“緩和”であるという意味では，外照射や塩化ストロンチウムを最後の手段と考えず，もっと積極的に使っていくべきだと思います．今後は化学療法との併用も進んでくるでしょう」と説明．最後に，疼痛緩和はチーム医療の最たるものであり，「みんなで協力する必要があります」と強調した．

ICTP：serum carboxyterminal telopeptide of type I collagen，I型コラーゲンのC末端側のテロペプチド
AFP：alpha fetoprotein，αフェトプロテイン