

臨床懇話会

## 第 361 回東京医科大学臨床懇話会

### 肝細胞癌骨転移に対する放射性ストロンチウム投与

#### Radiopharmaceutical therapy of painful bone metastasis from hepatocellular carcinoma

日 時: 平成 18 年 5 月 23 日 (火) 17:00~17:40

場 所: 東京医科大学病院 教育棟 5 階講堂

当 番 教 室: 東京医科大学放射線医学講座

関 連 教 室: 東京医科大学内科学第四講座

司 会 者: 吉村 真奈 (放射線医学講座講師)

発 言 者: 横井 正人 (内科学第四講座講師)

佐谷健一郎 (放射線医学講座)

赤田 壮市 (放射線医学講座講師)

柿崎 大 (放射線医学講座助教授)

齋藤 博和 (放射線医学講座講師)

三上 隆二 (放射線医学講座)

小泉 潔 (八王子医療センター放射線科教授)

### はじめに

吉村: 第 361 回東京医科大学臨床懇話会を始めます。

今回の演題は「肝細胞癌骨転移に対し放射性ストロンチウム投与を試みた一例」です。当番教室は、放射線医学教室、関連教室は第 4 内科にお願いしています。

塩化ストロンチウム ( $^{89}\text{Sr}$ -chloride) は、有痛性の骨転移に対する疼痛緩和を目的として開発された放射性医薬品です。カルシウムと同属体であり、骨転移周囲の造骨活性部分に特異的に集まって  $\beta$  線を出すことにより除痛効果を示すと言われています。現在はまだ臨床治験の段階であり一般には使用されていないのですが、幸い当院で数例ですが投与することができましたので、その使用経験をお話ししたいと思います。

初めにストロンチウム、および治験の概要について少しご説明致します。塩化ストロンチウムは、純  $\beta$  線放出核であり、物理学的な半減期は 50.5 日です。一方

生物学的半減期は、正常骨といわゆる造骨性骨転移を示す部位では大分違っていて、正常骨では 2~3 週間であるのに対し、造骨性骨転移部には 50 日~60 日留まると言われています。エネルギーは 1.46 MeV、有効飛程は平均 2.4 mm (最大 8 mm) です。腫瘍細胞および骨細胞の viability に対する直接的な放射毒性効果や Prostaglandin E2、Interleukin-6 産生等の間接的な効果により疼痛緩和作用を示すと言われています。

今回の治験薬は、1 バイアル 3.8 ml 中に塩化ストロンチウム 141 MBq を含むもので、体重 1 kg 当たり 2.0 MBq を投与しました。最大投与量は 141 MBq で、これを超えることはありません。

治験の対象として、骨シンチグラフィで 2ヶ所以上の造骨性骨転移が見られ、かつオピオイドの投与を必要とする程度の疼痛があり、疼痛のコントロールが不十分な患者様をお願いいたしました。治療効果判定は、VAS (Visual Analogue Scale) による疼痛評価で行いました。これを投与後 12 週まで、各々の患者様に記録していただき、疼痛の軽減の有無につき解析致しました。そうすると、VAS のスケールが短くなる、

すなわち疼痛が減少した方が58%、VASは変化しなかったけれども、投与していた鎮痛薬が減量できたという方が39%、そしてこれらの両方の評価のうち、どちらかが認められた患者様は72.5%に上りました。

今回取り扱う症例は肝細胞癌の患者様です。もちろん疼痛の緩和は達成されたのですが、骨シンチグラフィとMRIで病変部を比較的長期にわたってフォローアップすることが出来たので、画像所見を交えて検討を加えたいと思います。

症例について、まず第4内科の横井先生、よろしくお願いたします。

### 症 例

横井 (第四内科): 症例について簡単に説明します。

症例は69歳男性で、平成14年に他院より肝右葉を占める9cmの肝細胞癌にて紹介されました。同年8月に本院に入院となっています。もともとC型の肝硬変の方で、日本住血吸虫症も合併していました。第1回入院時検査所見ではWBC:  $3.9 \times 10^3/\mu\text{l}$ , RBC:  $3.04 \times 10^6/\mu\text{l}$ , HB: 11.1 g/dl, HT: 32.4%, PLT:  $113 \times 10^3/\mu\text{l}$ , TP: 6.7 g/dl, GOT (AST): 59 U/L, GPT (ALT): 26 U/L,  $\gamma$ -GTP: 487 U/L, T-BIL: 1.33 mg/dl, ALP: 527 U/L, HCV (RT-PCR): 580 KIU/ml, PIVKA II: 17,500 mm au/mlでした。入院時のCT (図1a) では、肝右葉に比較的典型的な肝細胞癌を認めています。血管造影では、動脈性血管を認めています。右肝動脈からファルモルピシン65 mg、リピオドール5.5 mlを動注しスポンゼルにて動脈塞栓術を施行しました。治療前と約1年後のCTの写真 (図1b) を

比較しました。ほぼ同一スライスだと思いますが、大きさがこの時で5 cm程度にまで縮小してきていると思います。腫瘍マーカーも順調に下がっていき、外来のほうで経過を見ていたのですが、その後、局所に再発を認めて、再入院となって、ラジオ波を施行しています。

骨の転移に対する経過ですが、入院時のMRIで脊椎に多発転移を認めています。その段階でストロンチウムを使用していただきました。これによる疼痛のコントロールも比較的良好で、また原発巣の治療とともに腫瘍マーカーも下がり、入院時に17,500 mm au/mlあったPIVKA IIが、1年後には70~80ぐらいに下がっています。局所再発を認めて、ラジオ波による局所治療を行った後は、PIVKA IIは35 (正常域) まで低下してきています。疼痛のコントロールも良好だったのですが、15年7月、肝細胞癌の局所治療後に再び腰痛を訴えられるようになり、そのころからモルヒネ製剤を使用しています。当初80 mg/dayでコントロールがついたのですが、痛みがなかなか治まらないということで、約半年くらいの期間をかけて、最終的にはモルヒネを300 mg/dayにまで増量しました。それが平成15年の終わりぐらいだと思えます。モルヒネ300 mg/dayで疼痛コントロールが良好となって、本人は自宅でスクーターに乗るなど、QOLもかなり改善されてきました。

痛みの増強について、骨転移巣の再発も考えて、その段階でMRI等で検索したのですが、画像上明らかな転移性骨腫瘍の広がりを認めていません。また、腫瘍マーカーもこの年の終わりまではほぼ正常域を

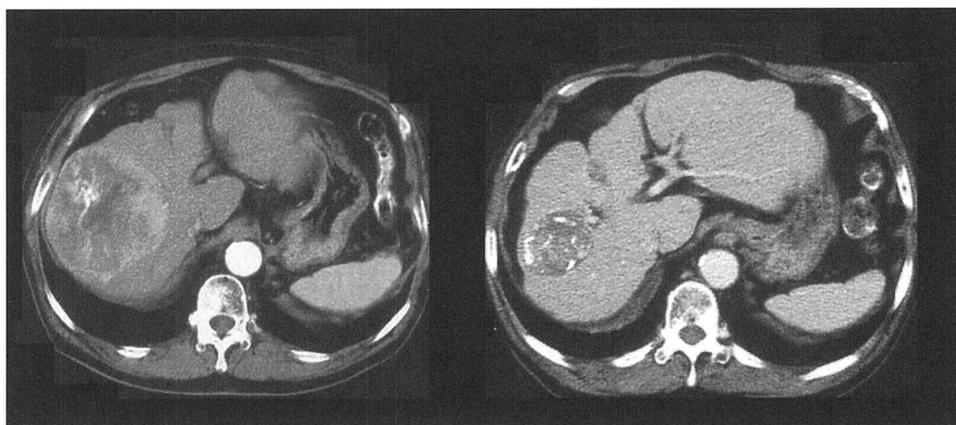


図 1a

図 1b

図1 肝造影CT (動脈優位相): a) 入院時。肝右葉を大きく占める径90 mm大の肝細胞癌が認められる。b) 約1年後。径50 mm大に縮小している。

保っており、新たな転移巣の出現、あるいは転移巣の再燃を疑うような変化は確認できませんでした。ある程度高齢の方で腰椎の変形性変化も著明なので、腰痛に関しては癌性疼痛以外の腰痛の要素も加わっているのではないかと考えましたが、担癌患者であり、骨に転移がある方なので、痛みの訴えがある以上はモルヒネを増量して、結果的には大体モルヒネ 300 mg で疼痛がコントロールできたというのが一連の経過です。

### ストロンチウムによる内部照射

吉村：ありがとうございます。

続きまして、ストロンチウム投与の前後の画像を提示します。

入院時当初から腰背部のかなり広範囲に疼痛があるということで、MRI と骨シンチグラフィが施行されています。第3～5腰椎高位の疼痛が一番強く、背中の方まで放散痛の訴えがありました。また全経過を通じて両膝の疼痛がずっと続いたのですが、こちらは変形性膝関節症ということでフォローされました。

初回の骨シンチグラフィ (図 2a) では、仙腸関節部前面から腸骨稜にかけて強い造骨性変化があります。そのほか腰椎は不均一な集積の上昇を示し、また右下部肋骨にも集積が存在しています。この患者様は典型的な造骨性転移ではないようで、骨シンチグラフィでの集積はあまり強くはありませんでした。ただし、MRI (図 2bc) では多発する脊椎骨転移が確認されて

います。

10月末にストロンチウムを投与致しました。ストロンチウムは骨に強く集まりますので、最も重篤な副作用は骨髄抑制です。この患者様の場合は基礎に LC がありますので、もともと血液データは悪かったのですが、特に血小板は治療前の 113,000/ $\mu$ l から、治療後8週目には6万台まで下がりました。12週目には再上昇し、観察のみで経過しました。一方白血球、赤血球も多少減少しましたが、有害事象の発生はありませんでした。

疼痛に関しては患者様ご自身の訴えによると、入院当初はボルタレン坐薬 50 mg を、3回/day で使用していたのですが、治療6週間後あたりからそれが2回になったということと、仙腸関節あたりに湿布薬を張っていたのを張らなくてもよくなったとのことでした。

投与3カ月後の骨シンチグラフィ (図 4a) です。強い造骨性転移が認められていた骨盤部の集積は消失しています。腰椎の集積も不均一ながら不明瞭になっており、また肋骨の集積は明らかに小さくなっています。第5腰椎に新たな集積が出現していますが、MRI では新病変の出現はなく、恐らく micro fracture のようなものが一過性に出現した可能性が高いと思われます。本人の訴えとしても、この時期になにか特別なエピソードを思わせるようなものはありませんでした。第1回退院後、疼痛は下部腰椎に局限してきたというようなことをおっしゃっていたので、その部分に放射線外照射が出来ないかということで、第2回の入

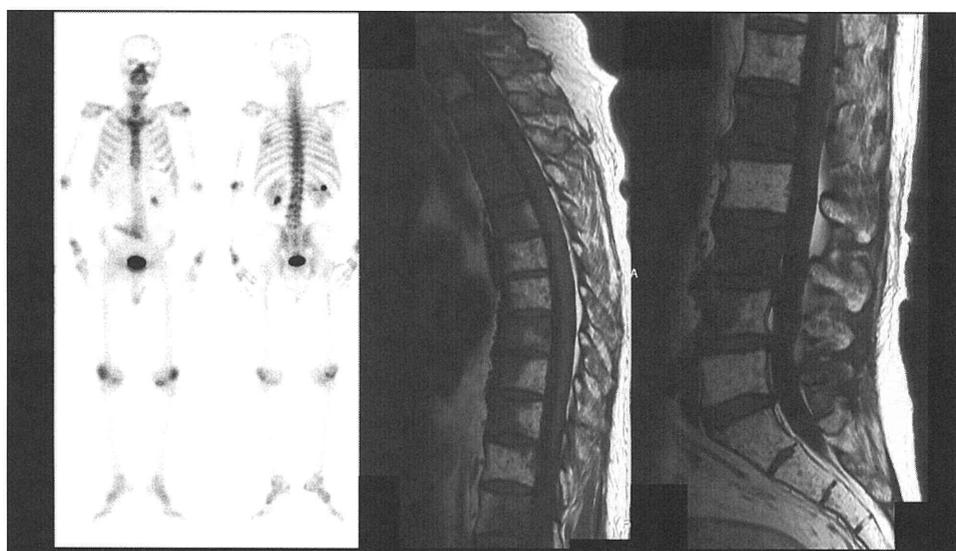


図 2a

図 2b

図 2c

図 2 入院時：a) 骨シンチグラフィでは仙腸関節部前面から腸骨稜、腰椎、右下部肋骨に集積が見られる。b) 胸椎 MRIT1 強調画像 c) 腰椎 MRIT1 強調画像ともに多発する骨転移が見られる。

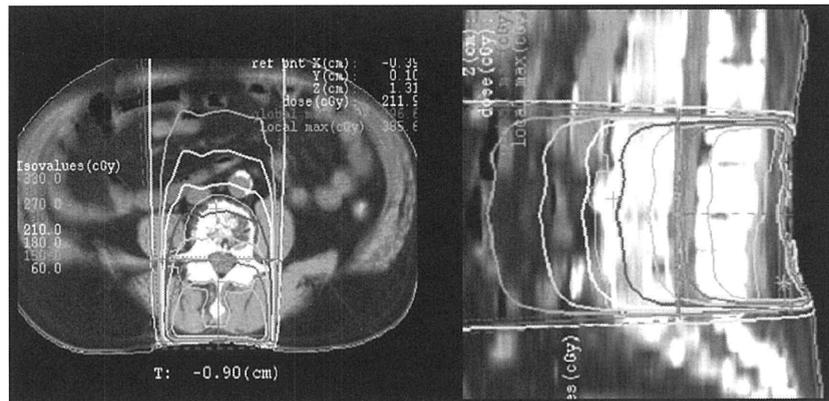


図3 放射線外照射線量分布

院の時に外照射を検討しました。

これにつきまして、放射線科の佐谷先生、お願いいたします。

### 放射線外照射

佐谷 (放射線科): 今、吉村先生からご説明があったとおり、下部腰椎に痛みが局限してきた。言いかえると、残存している疼痛箇所は下部腰椎ということで、同部位に対して当放射線科治療部で外照射、X線をを使って、総線量 30 Gy を照射しました。

このスライドは、私達が放射線治療計画といって、当て方を設定したものです (図3) ですが、第3、第4、第5腰椎の転移性骨腫瘍に対して一回線量 3.0 Gy にて 10回、総線量 30 Gy を背側から一門照射で照射しました。

ここで、転移性骨腫瘍に対する放射線療法の目的・意義を改めて説明したいと思います。

3つ効果を期待していきまして、1つは、有名な除痛効果です。骨に放射線が照射されると何らかの化学伝達物質が分泌されることによって、強力な除痛効果が得られるとされています。現在の科学ではまだ完全に解明されていないところです。この効果に関しては、ストロンチウムの効果と重複するところがあります。

2番目の期待する効果としては、骨の再石灰化作用です。病変がその骨に存在することによって破壊され、もしくは融解した骨に対して再石灰化作用を起こして、再び骨を丈夫にさせる効果です。

3番目は、抗腫瘍効果です。骨病変部に存在する病変に対しての治療効果を当然のことながら期待するという事です。

これらの効果によって、鎮痛剤による疼痛緩和が不十分なものの疼痛を消失・改善します。また、転移性

病巣の増悪による病的骨折、脊髄圧迫や脳神経症状を予防ないし改善し、生活レベルを維持することが、転移性骨腫瘍に対する放射線療法の目的と意義であると考えています。

転移性骨病変に対する標準的な放射線治療成績を示します。疼痛緩和は 70~80% の患者さんに得られます。疼痛を完全に消失させることができるのは約 40% です。脊髄圧迫では、患者様が歩行可能なうちに治療開始できれば、約 80% の患者さんは歩行を維持できます。治療開始時に歩行不能であれば、治療後に歩行できる患者さんは 10% 以下です。簡単に言うと、まだ何とか歩けるうちに、少しでも早く治療を始めたほうがよいということが言えると思います。

### 照射に伴う画像変化

吉村: ありがとうございます。

続いて、ストロンチウム及び放射線外照射を経過した画像所見について、放射線科の赤田先生、お願い致します。

赤田 (放射線科): 骨転移は MRI にて溶骨性骨転移の場合には T1 強調画像にて低信号かつ T2 強調画像にて高信号を示します。造骨性転移であれば、T1 強調画像にて低信号かつ T2 強調画像にても低信号を示します。これは胸椎および腰椎の病変の経過を追った MRI です。第1回検査 (図 2b, 2c) と第2回検査 (図 5a, 6a) の間にストロンチウムが投与されて、第2回検査 (図 5a, 6a) と第3回検査 (図 5b, 6b) の間に外照射が行われています。T1 強調画像で経過を見ていますが、脂肪髄がまだらに低信号になっている部分はすべて転移性腫瘍です。それがストロンチウムを投与したことによって、正常の脂肪髄に変化し、どんどん良くなっているところが分かります。外照射が追加され

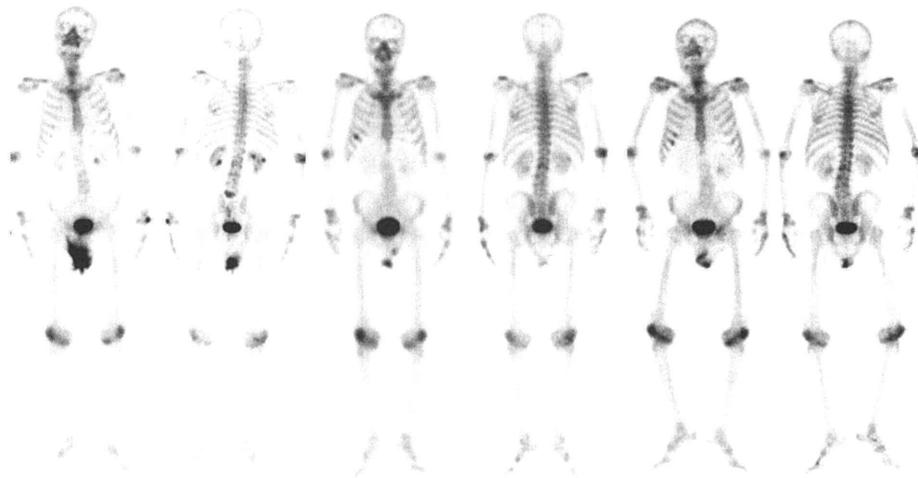


図 4a

図 4b

図 4c

図 4 骨シンチグラフィ: a) ストロンチウム投与 3 ヶ月後。投与前に指摘された集積はいずれも軽減している。第 5 腰椎に一過性に集積上昇が見られる。b) 投与 14 ヶ月後。照射 7 ヶ月後。照射範囲外と思われる上位腰椎に集積が残存している。肋骨に新病変が疑われる。c) 投与 26 ヶ月後。照射 19 ヶ月後。

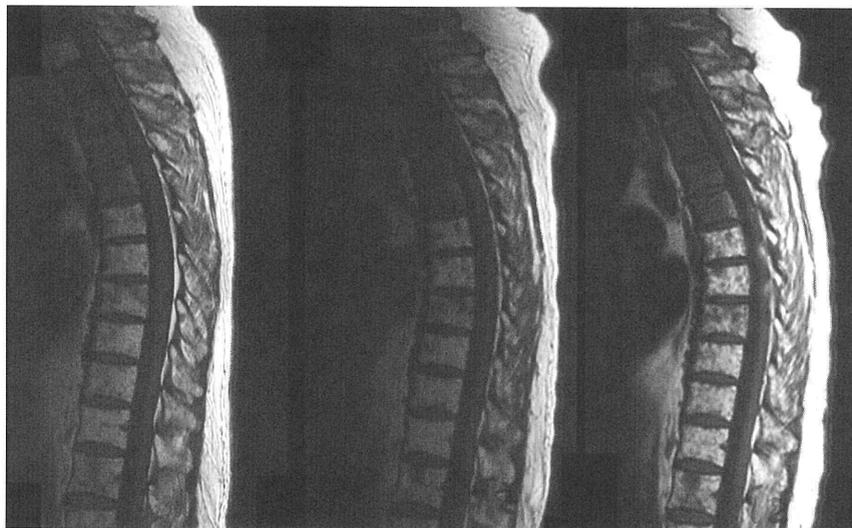


図 5a

図 5b

図 5c

図 5 胸椎 MRIT1 強調画像: a) ストロンチウム投与後 6 ヶ月。b) 投与後 8 ヶ月。照射後 2 ヶ月。c) 投与後 10 ヶ月。照射後 4 ヶ月。下位胸椎を中心に転移巣は漸次不明瞭化している。これらは照射範囲外であり、ストロンチウムによる効果と考えられる。瀰漫性の腫瘍浸潤を示す部位では変化に乏しい。

た部位では、正常に近い像になっています。骨シンチグラフィ (図 4b, 4c) では外照射の範囲外に集積が残存しています。

吉村: ありがとうございます。

このような経過をたどりましたので、外照射の治療効果とストロンチウムの治療効果が似ているのではないかと。すなわち投与の目的はあくまで除痛であり照射線量も圧倒的に少ないのですが、外照射に類似する

ような腫瘍の殺傷効果があるのではないかとということも 1 つの推測として考えられました。

### 副作用と禁忌

次に一般的な副作用と禁忌についてご説明いたします。

よく知られている副作用は、骨髄抑制と flare phenomenon です。

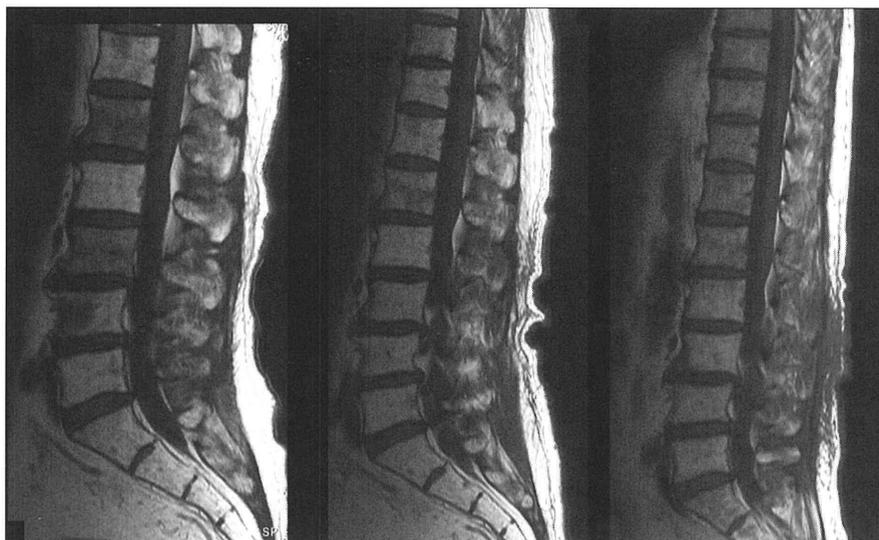


図 6a

図 6b

図 6c

図6 腰椎 MRIT1 強調画像：a) ストロンチウム投与後3ヶ月。全体的に腫瘍の低信号が不明瞭化している。b) 投与後8ヶ月。照射後2ヶ月。第3～第5腰椎では脂肪髄化が明らかである。c) 投与後25ヶ月。照射後19ヶ月。照射部位ではほとんど変化ないが、上位の脊椎骨はむしろまだら状の低信号化を示しており、再燃の可能性も考慮される。

骨髄抑制は放射線外照射の場合と同様ですが、特に骨髄に強く集まりますので、血小板と白血球の低下が起りやすいということが知られています。今回の患者様は基礎に肝硬変があったにもかかわらず、血液データが回復致しましたので良かったのですが、血小板の極度の減少により肺出血を起こした症例も報告されています。また flare phenomenon とは、投与数日後に一過性に疼痛が増強する現象をそう呼んでいます。Prostaglandin E2 の関与が示唆されています。Flare phenomenon と疼痛緩和効果の相関については議論されていますが、flare phenomenon が強いからといって効果が高いというものでもないという報告もあります。

そのほか嘔気・嘔吐・食欲不振などの副作用が知られています。

禁忌としては、重篤な骨髄抑制がある方、圧迫骨折が起きそうで、緊急の治療を要する方、あるいは何らかの手術が予定されている方は、投与されるべきではありません。妊婦または妊娠の可能性のあるご婦人に放射線照射が禁忌であることは、何においても同じことです。

そのほか基本的な事項として、効果発現に1～2週間がかかり、3～6ヶ月効果が続くと言われていますが、余命がそれより短いと考えられる方には投与しないほうが望ましい。それから、骨シンチグラフィで集積が疼痛部位に一致していることが望ましいといわ

れています。それから、反復投与が可能です。3ヶ月ぐらいの間隔をとって反復投与する。今回の患者様も、いったんは良くなったのですが、また疼痛のコントロールができなくなった時に、もし臨床試験でなければ反復投与も有効であったかもしれません。ただし、1回目に有効でなかった患者様にはその後も効果がないことが多いので、再投与するべきではないと言われています。簡便な手技なのでどんな方にも投与できますが、骨髄抑制が起こることだけは頭に入れておいたほうが良いと思われます。

この治験については既に発表されていますので、興味のある方は日本医放会誌 65 巻第 4 号：399-410 を参考にしてください。

何かご質問ありますでしょうか。

柿崎 (放射線科)：肝細胞癌の骨転移というのは、一般的には造骨性なのですか。

吉村：基本的には、骨シンチグラフィで確認できないものが多いと言われています。この方は集積のあったところもありますし、あまりはっきりしなかったところもあります。とくに胸椎では多発骨転移があったようですが、骨シンチグラフィではまったくわかりませんでした。いわゆる混合型で、骨代謝亢進を伴わずに骨梁間進展を示す部分が多かったのではないかと思います。

横井：これは認可されたのですか。

吉村：年内の予定だったのですが、来年の前半に投

与が可能になるだろうということです。造骨性転移に限らずに、悪性腫瘍の骨転移全般に適応が認められる可能性が高いと言われていました。

齊藤：基本的には、内部照射と考えてよろしいのですか。

吉村：はい。

齊藤：そうすると、この方の場合には後で外照射を併用していますが、はじめにその箇所にストロンチウムによって何 Gy 照射されて、外照射によって何 Gy 照射されたとか評価できるのですか。

吉村：1 MBq 当たり 30 cGy という数値が出ています。ただしそれを 141 MBq 投与したところで、全身に不均一に行き渡りますし、また部位によって薬剤の停滞時間も異なるので、どの箇所にどれだけ照射されたかを判定するのは難しいと思われまます。ただしすでに臨床利用されている国外ではほとんど外照射と併用されており、外照射で効果の高い症例ではストロンチウムの効果も高いので追加したほうがよいという報告もあります。また施設によっては同時併用も行われています。過線量という考えは必要でないかもしれません。

齊藤：脊椎は血流が多かったり停滞したりするので、薬剤分布が非常に良いと思うのですが、末梢の四肢骨とか手指骨とか、そういったところにできたものに対して、すべてに行き渡るのですか。

吉村：造骨部に多く行き渡ると言われています。正常骨髄と造骨性転移部の骨髄への照射比は 10:1 という報告はあります。血流の多寡による影響についてはよくわかりません。ただ、末梢に転移が起こること自体が稀なので、あまり考えなくてもいいかなと思います。

佐谷：米国では既にストロンチウムの使用経験年数が長くて、ある程度のデータがそろっているかと思いますが、吉村先生の知っている限りで、ストロンチウムを使ったことによって重篤な副作用が出現したというものは、何かありましたか。

特に放射線治療医として心配するのは、局所への過線量ということは考えないでよいということでしたが、外照射との併用でたまたま過線量が偶然にも起こってしまったような症例などがあったかどうか。

吉村：外照射との併用で何らかの副作用が出たという報告は、知る範囲ではありません。骨髄抑制はもちろんより強く起こりますから、これについては注意が必要です。それ以外に考えられる重篤な副作用は、

外照射に比較して骨の硬化作用が非常に弱いにもかかわらず、疼痛が軽減したために患者様の QOL が上がって、病変部の骨折を惹起したというようなケースです。やはり痛くなくなると活動性が自然に上がってしまうのですが、骨は外照射した時に比べて弱いままであるのでそこが折れてしまうということで、疼痛を全く無くしてしまうことは必ずしもよくないのだという考え方もあるかと思えます。

三上 (放射線科)：今回は HCC の骨転移に対しての治療だったのですが、原発巣の組織型によって治療効果が変わることはあるのでしょうか。

吉村：最も効果的と言われているのは前立腺癌です。前立腺癌からの転移は造骨が強く効果が高いと言われていています。hormone refractory となった際には特によく用いられます。乳癌・肺癌も有用な治療対象です。乳癌では、ビスフォスフォネートが第一選択に挙げられたりもしますが、一方 WHO 除痛ラダーの第一段階で併用するべきというような報告もあります。

三上：ちょっと論点がずれてしまうかもしれませんが、もし骨シンチグラフィと同じように集積するのであれば、骨転移だけではなく、石灰化を伴うような病変に対する治療として効果があるということがあり得るのでしょうか。

吉村：multiple myeloma の除痛に有用であったという報告はありますが、骨肉腫に効くかということかなり疑問です。線量が圧倒的に少なすぎるのではないのでしょうか。

そのほか、ご質問、追加発言はございますでしょうか。

## おわりに

小泉 (放射線科)：これは非常にいい薬で、歴史的には昔、骨転移の除痛に  $^{32}\text{P}$  というのを使ったことがありますが、それに比べるとかなり骨転移に特異的に集まるので、ずっと骨髄抑制が少ないと言われていています。同じような類のサマリウム ( $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ) という薬も日本で若干治験されています。

それから、骨髄抑制についてですが、化学療法をどんだんやって、骨髄機能低下になっているところでのこの薬を使うと、最後の後押しで強い骨髄抑制が来ると言われていますので、早めに使ったほうがいいのではないかという話も出ています。使い方については、日本でもガイドラインを作るような話になっています。今後期待される薬剤の一つではないかと思っています。

す。

吉村：どうもありがとうございました。

それでは、今回の臨床懇話会を終わりにしたいと思います。

(新妻知行 編集委員査読)