

原 著

骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対するラジウム 223 の初期使用経験

多根総合病院 泌尿器科¹ 放射線治療科²

溝 渕 真一郎¹ 清 水 卓 斗¹ 富 岡 厚 志¹ 細 川 幸 成¹
 林 美 樹¹ 松 田 尚 吾² 荻 野 亮² 石 井 健 太 郎²
 中 島 俊 文²

要 旨

【目的】骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対するラジウム 223 の当院での使用経験について報告する。【対象と方法】当院で骨転移のみの去勢抵抗性前立腺癌と診断し、ラジウム 223 を投与した 6 例を対象とした。患者背景、治療効果、副作用について後方視的に検討を行った。【結果】ラジウム 223 投与開始時の年齢は中央値 70.5 歳 (60-78 歳)、前立腺癌診断時 PSA 値は 2928 ng/ml (29.3-9177 ng/ml)、ラジウム 223 投与開始までのホルモン治療期間は 87.9 か月 (5.7-235 か月)、投与開始前 PSA 値は 19.66 ng/ml (1.96-391 ng/ml)。6 例中 5 例は 6 回投与を完遂。投与中、CT による画像評価で肝転移が出現した 1 例は 2 回投与したところで中止されていた。6 回投与完遂した 5 例では ALP は投与前に 189 IU/L (119-707 IU/L)、6 回投与後 1 か月経過した時点で 163 IU/L (108-356 IU/L) で 23.6% の低下を認めた。またラジウム 223 投与による CTCAE version4.0 で Grade3 以上の骨髄抑制は認めなかった。【結語】ラジウム 223 は安全に投与可能である。

Key words : 去勢抵抗性前立腺癌 ; 骨転移 ; ラジウム 223

はじめに

前立腺癌の治療法は手術療法や放射線療法、ホルモン療法がある。1941 年、Huggins らが進行前立腺癌に両側精巣摘除を行うことで男性ホルモンを低下させると症状が緩和されることを報告した¹⁾。その後、1982 年に Labrie らが、単に外科的、あるいは内科的去勢のみでは不十分であるとし、抗アンドロゲン薬との併用である複合アンドロゲン遮断療法 (combined androgen blockade : 以下 CAB) の必要性を提唱し²⁾、現在でも CAB は一次ホルモン療法として、あるいは外科的去勢単独でのホルモン療法後の再燃に対しても広く用いられている。しかし、一次ホルモン療法は長期間続けていると、ホルモン依存性が消失し臨床的に再燃することがわかってきた。これを去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer : 以下 CRPC) と呼び、本邦の前立腺癌取扱い規約³⁾では、ホルモン治療によりテストステロンが去勢域 (50 ng/dl 以下) 状態で 4 週以上空けて測定した PSA 値が最低値から 25% 以上、かつ上昇幅

2.0 ng/ml 以上を認めるものと定義している。転移性前立腺癌患者が一次ホルモン療法開始後 CRPC になるまでの期間は中央値 19 か月、CRPC から死亡までの期間が中央値 45 か月との報告⁴⁾がある。CRPC になると病勢の進行により骨転移が多く認められ、骨転移のコントロールが予後を改善すると考えられる。これまで骨転移を伴う CRPC に対しては骨転移部の疼痛緩和目的の放射線外照射やゾレドロン酸、デノスマブなどの骨修飾薬、ストロンチウムによる放射線内用療法が行われてきたが、2016 年より新規の骨転移治療薬としてラジウム 223 が加わった。ラジウム 223 は骨転移部位に集積し、主として高エネルギーの放射線である α 線を放出するラジオアイソトープであり、生命予後の改善が得られたとする報告がある⁵⁾。

今回、われわれは CRPC の骨転移に対するラジウム 223 の使用を経験したので、その治療効果と安全性について報告を行った。

表 1 患者背景

症例	診断時			CRPC 診断時	ラジウム 223 投与時			
	PSA (ng/ml)	Gleason score	TNM	PSA (ng/ml)	年齢	EOD	PSA (ng/ml)	ALP
1	6940	4 + 5	T2cN0M1b	5.56	64	3	18.1	707
2	710	3 + 4	T2cN0M1b	2.35	77	1	8.49	172
3	29.3	5 + 4	T3bN0M0	14.4	75	1	20.7	246
4	273	5 + 4	T4N0M1b	2.27	78	1	1.96	189
5	5146	4 + 5	T2cN0M1b	3.47	66	1	22.1	119
6	9177	4 + 5	T3N0M1b	352	60	4	391	340
中央値	2928			4.52	70.5		19.7	218

対象と方法

2016年10月から2017年4月までに多根総合病院にてラジウム223の投与が施行されていた、骨転移を有するCRPC患者6例を対象とした。ラジウム223の投与方法は塩化ラジウム注射液を1回55 kBq/kgとし、緩徐に静脈内投与した。4週間間隔で最大6回まで投与した。

患者背景を表1に示す。投与開始時の年齢は中央値70.5歳(60-78歳)、診断時PSAは中央値2928 ng/ml(29.3-9177 ng/ml)、ラジウム投与前のPSAは中央値19.7 ng/ml(1.96-391 ng/ml)、組織的悪性度はGleason score 3+4が1例、4+5が3例、5+4が2例で、診断時に骨転移を認めた症例は5例、治療開始後に骨転移を認めた症例は1例(症例3)であった。骨転移の進展度についてはextent of disease(以下EOD⁶⁾)を用いて評価した。

治療中、治療後の有害事象についてはCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じて⁷⁾評価し、治療効果についてはCT画像および、ALP値とPSA値を血液バイオマーカーとして評価した。

結 果

ラジウム223投与前後の治療について図1に示す。ラジウム223投与前にCRPCに対する治療としてドセタキセル使用後にエンザルタミドを使用した症例が1例(症例5)であった。また骨修飾薬を使用されていた症例は3例で、デノスマブが1例(症例6)、ゾレドロン酸が1例(症例4)、ゾレドロン酸からデノスマブに変更されていた症例を1例(症例5)認めた。骨痛緩和のための放射線外照射を施行されていた症例は2例(症例4、5)であった。ラジウム223投与中、放射線外照射が1例(症例1)、エンザルタミドの

追加が1例(症例1)、アピラテロンの追加が1例(症例6)に施行されていた。

ラジウム223を2回投与後に肝転移を生じたため(症例6)、ラジウム223の治療適応外となり1例が中止されていたが、残りの5例ではラジウム223投与による有害事象は認めず治療が完遂されていた。投与後のCTによる画像評価では5例全例で骨転移を含めた病勢の明らかな変化は認めなかった。ALPのラジウム223投与後の変化を図2-1に示す。全症例でALPの減少を認めた。投与開始から6回投与後までの変化率は、5例で平均25.5%の減少を認め、投与

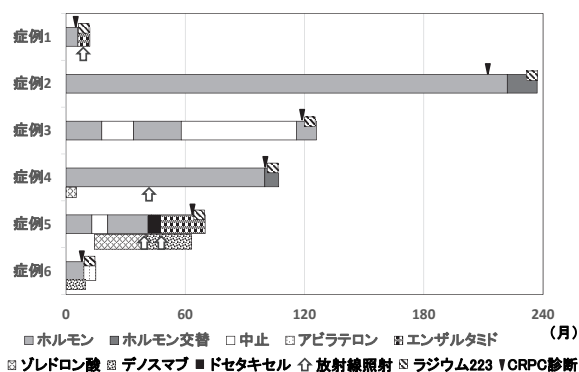


図 1 ラジウム 223 投与前後の治療

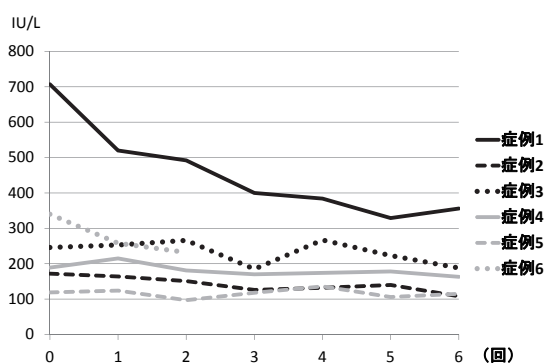


図 2-1 ラジウム 223 投与後の ALP の変化

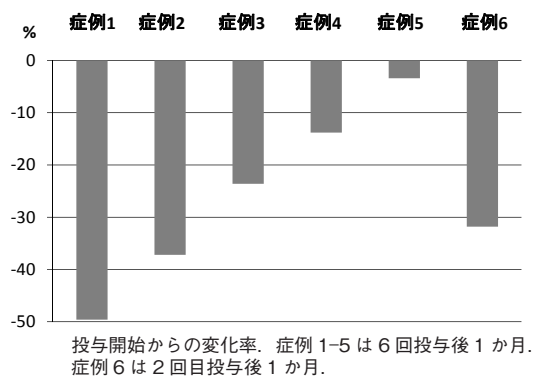


図2-2 ラジウム 223 投与後の ALP 変化率

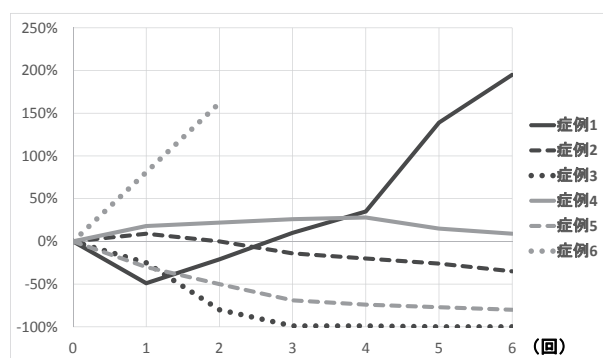


図3 ラジウム 223 投与後の PSA 変化率

開始時に ALP が異常高値であった 1 例（症例 1）では ALP は正常値には至らなかったが減少率が 49.6%であった（図 2-2）。また PSA 変化率は図 3 に示すように、減少するものも増加するものも認めた（平均 11.1%の減少）。中止した 1 例は他院での治療となり転帰は不明であるが、6 回投与を完遂した 5 例は 2017 年 10 月現在、全例が生存中である。

考 察

過去に骨転移に対する治療としては、破骨細胞を標的とした骨修飾薬（ゾレドロン酸やデノスマブ）による支持療法、骨集積放射線医薬品（ストロンチウム-89）を用いた放射線内照射療法が施行されてきた。ラジオアイソトープは原子核の崩壊に伴い α 線、 β 線、 γ 線（電磁波）を放出し、アイソトープ治療はこれを利用したものである。ストロンチウムはアルカリ土類金属に属するため造骨性の骨転移部位に集積し β 線を放出するが、ラジウムは同様に骨転移部位に集積し、主として α 線を放出するラジオアイソトープである。ゾレドロン酸やデノスマブ、ストロンチウム-89 の使用による骨関連の無増悪生存期間の延長は認められたが、いずれも生命予後の改善は認められなかった⁸⁾。ラジウム 223 は骨転移を標的とし

た放射線内照射療法でありながら生命予後の改善が得られているという点で前述の治療とは大きく異なる⁵⁾。²²³Ra（ラジウム 223）は半減期 11.4 日で娘核種の²¹⁹Rn、²¹⁵Po、²¹¹Pb、²¹¹Bi、²⁰⁷Tl を経て、安定核種²⁰⁷Pb となり、この過程で 4 つの α 粒子（ヘリウム原子核）と 2 つの β 粒子（電子）を放出する。 α 線の大きな特徴は、高い線エネルギー付与（単位長さあたりのエネルギー損失：linear energy transfer：以下 LET）と短い飛程にあり、 α 線の LET は 80 keV/ μ m で β 線の 0.2 keV/ μ m のほぼ 400 倍である。低 LET である β 線は DNA の短一鎖切断を起こすが、これは生体内では比較的容易に修復される。一方、 α 線は LET が高く DNA 二重鎖切断を起こしやすいため、細胞死に直結する。このように α 線は生物学的効果比（relative biological effectiveness）として表現される有効性の高さが特徴で、標的部位に局所的な殺細胞作用をもたらす。一方、飛程については β 線が数 mm の距離まで届くのに対して α 線の飛程は 0.1 mm 以下（細胞数 2~10 個分程度の長さ）と非常に短い。そのため、ストロンチウム 89 で放出される β 線と比較して抗腫瘍効果が強く、周囲組織、特に骨髄への影響が少ないとされている⁹⁾。ラジウム 223 は本邦では 2016 年 3 月に承認、6 月より販売開始され、当院では 2016 年 10 月から使用可能になった。

前立腺癌の骨転移症例に対するラジウム 223 の国際共同第 III 相臨床試験（Alpharadin in Symptomatic prostate cancer：以下 ALSYMPCA）⁵⁾では、有症状（鎮痛剤を要する、あるいは過去 12 週以内に放射線外照射を行った）で内臓転移が無く骨転移が 2 か所以上ある CRPC 患者を対象とし、プラセボ群には生食が投与された。ラジウム 223 投与群は全生存期間（overall survival：以下 OS）が中央値で 14.9 か月であったのに対し、プラセボ群は 11.3 か月で 3.6 か月延長した。また、初回症候性骨関連イベント（symptomatic skeletal event：SSE）までの期間も 7.5 か月の延長が認められた。そのほか、OS に寄与するサブ解析で骨転移数 5 個以下の EOD1 ではラジウム 223 投与群とプラセボ群の OS に有意差は認められず、EOD2 や 3 においては有意差が認められた⁵⁾。このため、ラジウム 223 の至適投与時期としては EOD2 以上が良いとする報告もあるが、EOD2 対 EOD1 または EOD3 対 EOD1 において血液毒性の発現に有意差が認められ¹⁰⁾、骨髄抑制が強く、治療継続が困難になる場合もある。当院での投与例は 6 例中 4 例で EOD1 であったため、骨髄抑制は軽微であったと考えられるが、EOD3 の 1 例（症例 1）でも重篤な血液

毒性は認めず、6回投与を完遂できた。ALSYMPCA試験では血液学的有害事象の発症率および重症度について報告されているが¹⁰⁾、いずれも他の抗腫瘍薬より比較的低いと思われる。しかし、ドセタキセル未治療群での血小板減少は1%に対してドセタキセル既治療群で4%と報告されており、ドセタキセル治療後では血小板減少に注意すべきである¹⁰⁾。当院ではドセタキセル既治療の患者は1例(症例5)あったが、全症例でGrade1以上の血小板減少は認めなかった。

CRPCの骨転移に対する治療評価は未だ確立していないが、2017年のAdvanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)¹¹⁾では、診断とモニタリングのモダリティに「CTと骨シンチ」を選択したものが74%とコンセンサスに近いvotingの結果であった。モニタリングの間隔については、3-6か月毎としたものが54%であった。APCCCでは具体的な評価方法までは言及していないが、骨シンチの評価にProstate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3)¹²⁾はBone Scan Index (BSI)の使用をあげており、その評価が待たれる。当院ではCTにより評価を行ったが、肝転移を認めた1例以外では変化を認めなかった。一方、血液バイオマーカーはALPであり、ALSYMPCA試験では投与開始12週時のALPは32.2%の減少、ALP奏効率は47%、ALP正常化率は34%であったと報告している⁵⁾。当院での投与開始から6回投与後(24週)までのALPの変化率は、5例で平均25.5%の減少を認め、ラジウム223の治療効果を認めた。一方、PSAはラジウム223投与に反応する症例は少なく、ALSYMPCA試験では投与12週後にPSAが30%以上減少した症例は16%であった⁵⁾。当院で6回投与できた5例をみると3例で減少し、2例で上昇していた。PSA値の変動については後述する。

ラジウム223の至適投与時期は確立されたものはないが、ALSYMPCA試験が有症状の症例が対象であったのに対し、無症候性の患者も対象に加えた国際共同アクセスプログラム(in an international early access program: iEAP)¹³⁾では、無症候性群のOSが中央値で20.5か月であったのに対し、症候群は13.5か月であったと報告しており、早い段階での投与がより有効である可能性が考えられる。一方、骨転移の造骨現象が強くない状態では抗腫瘍効果が十分に発揮できない可能性があり、投与を少し待ったほうがいい、とする意見もある¹⁴⁾。今回の当院でラジウム223の投与を行った6例も比較的早期に投与され

ているものが多いが(図1)、中・長期の経過観察が必要である。

また、今回の6例中2例にエンザルタミド、1例にアピラテロンが併用投与されていた。ラジウム223投与中のPSA上昇が続くことが多いことを受け、骨外病変の進行の可能性も考慮し、アピラテロン・エンザルタミドをアドオンするのが至適投与方法¹⁴⁾とする意見もある。PSA上昇については、PSA flareの可能性も報告されている^{15,16)}が、2017年のAPCCCの中でも「症候性骨転移のみの前立腺癌症例に最初の段階からラジウム223とアピラテロン、あるいはエンザルタミドの併用を推奨するか?」とのクリニカルクエスチョンに、「いいえ」の回答が42%を占めた。国の保険制度の違いを反映している可能性もあるが、今後のエビデンスが期待される。現在、ラジウム223とアピラテロンの併用試験(ERA-223: NCT02043678)、およびラジウム223とエンザルタミドの併用試験(PEACE III: NCT02194842)が進行中であり、その結果が待たれる。

結 語

当院で施行した6例は肝転移をきたした1例を除いて、重篤な有害事象はなく、6回投与を完遂できた。CTで評価可能な骨転移巣の改善は認めなかったが、全例でALPの減少を認めており、骨転移に対する効果が認められたと考えられた。中・長期の経過観察が必要である。

文 献

- 1) Huggins C, Hodges CV: Studies on Prostatic Cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*, 1: 293-297, 1941
- 2) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al: New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LH-RH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med*, 5 (4): 267-275, 1982
- 3) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編: 前立腺癌取扱い規約, 第4版, 金原出版, 東京, 2010
- 4) Tomioka A, Tanaka N, Yoshikawa M, et al: Nadir PSA level and time to nadir PSA are prognostic factors in patients with metastatic prostate cancer. *BMC Urol*, 14: 33, 2014

- 5) Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al : Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 369 : 213-223, 2013
- 6) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al : Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*, 61 (1) : 195-202, 1988
- 7) 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v4.0-JCOG) : <http://www.jcog.jp/>
- 8) Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al : Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events : a combined analysis of 3 pivotal, randomized, phase 3 trials. *Eur J Cancer*, 48 (16) : 3082-3092, 2012
- 9) Cheetham PJ, Petrylak DP : Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases : mechanism of action of radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation protection. *Oncology (Williston Park)*, 26 (4) : 330-337, 341, 2012
- 10) Vogelzang NJ, Coleman RE, Michalski JM, et al : Hematologic safety of radium-223 dichloride : Baseline prognostic factors associated with myelosuppression in the ALSYMPCA trial. *Clin Genitourin Cancer*, 15 (1) : 42-52, e8, 2017
- 11) Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al : Management of Patients with Advanced Prostate Cancer : The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol*, 73 (2) : 178-211, 2018
- 12) Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al : Trial design and objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer : Updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol*, 34 (12) : 1402-1418, 2016
- 13) Heidenreich A, Gillessen S, Heinrich D, et al : Radium-223 (Ra-223) in asymptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients treated in an international early access program (iEAP). *J Clin Oncol*, 35 (6) : 158, 2017
- 14) 上村博司 : ラジウム-223 の位置づけ. *臨泌*, 71 (7) : 516-522, 2017
- 15) McNamara MA, George DJ : Pain, PSA flare, and bone scan response in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223, a case report. *BMC Cancer*, 15 : 371, 2015
- 16) Modi D, Hwang C, Mamdani H, et al : Radium-223 in Heavily Pretreated Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 14 (5) : 373-380, 2016

