

ストロンチウム89 (^{89}Sr) により長期に病勢を コントロールできた去勢ドセタキセル 抵抗性前立腺癌の1例

上山 裕樹¹, 井口 亮^{1,3}, 牧野 雄樹¹

金丸 聡淳¹, 伊藤 哲之¹, 今中 一文²

¹西神戸医療センター泌尿器科, ²西神戸医療センター放射線科

³静岡市立静岡病院泌尿器科

LONG-TERM DISEASE STABILIZATION BY STRONTIUM 89 (^{89}Sr) FOR CASTRATION AND DOCETAXEL-RESISTANT PROSTATE CANCER: A CASE REPORT

Yuki KAMIYAMA¹, Ryo IGUCHI^{1,3}, Yuki MAKINO¹,
Sojun KANAMARU¹, Noriyuki ITO¹ and Kazufumi IMANAKA²

¹The Department of Urology, Nishi-Kobe Medical Center

²The Department of Radiology, Nishi-Kobe Medical Center

³The Department of Urology, Shizuoka City Hospital

A 67-year old man was diagnosed with advanced prostate cancer with multiple pelvic lymph nodes and multiple bone metastases (cT2N1M1b), with an initial prostate specific antigen of 1,300 ng/ml. Prostate biopsy specimens revealed poorly differentiated adenocarcinoma, Gleason's score 5 + 3. He was treated with maximal androgen blockade (MAB) from 2001, but showed resistance to hormone therapy and docetaxel in 2007. External radiation therapy for bone pain was difficult due to multiple lesions. ^{89}Sr therapy was started in 2009. The therapy could be performed 5 times without any side effects. Good pain control and decreasing PSA was obtained at each dose.

(Hinyokika Kiyo 58 : 515-518, 2012)

Key words : Multiple bone metastasis, Prostate cancer, Strontium 89

諸 言

塩化ストロンチウムは有痛性骨転移に対する疼痛緩和治療として2007年9月に保険適応となった。約70%の患者で有効であり、疼痛緩和効果は投与10日目頃から約2カ月持続する。今回われわれは、ストロンチウム89 (以下 ^{89}Sr) を複数回投与することによって、疼痛緩和だけでなく、長期にわたり病勢のコントロールが可能であった前立腺癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 67歳, 男性

主訴 : 排尿痛

家族歴・既往歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2001年3月排尿痛にて近医を受診。直腸診にて前立腺両葉とも石様硬, PSA 330 ng/ml と高値のため4月当院紹介となった。

初診時の血液検査で PSA 1,300 ng/ml まで上昇しており, ALP 737 ng/ml と高値を認めた以外は正常範囲

であった。前立腺針生検で4本すべて Gleason's score 5 + 3 の前立腺癌を検出。CT で両側内外腸骨リンパ

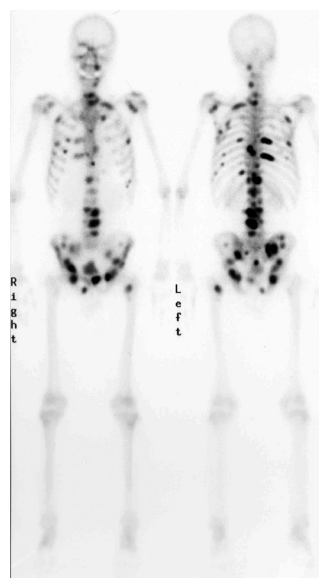


Fig. 1. Bone scintigraphy (^{99}mTc -HMDP) at the first visit.

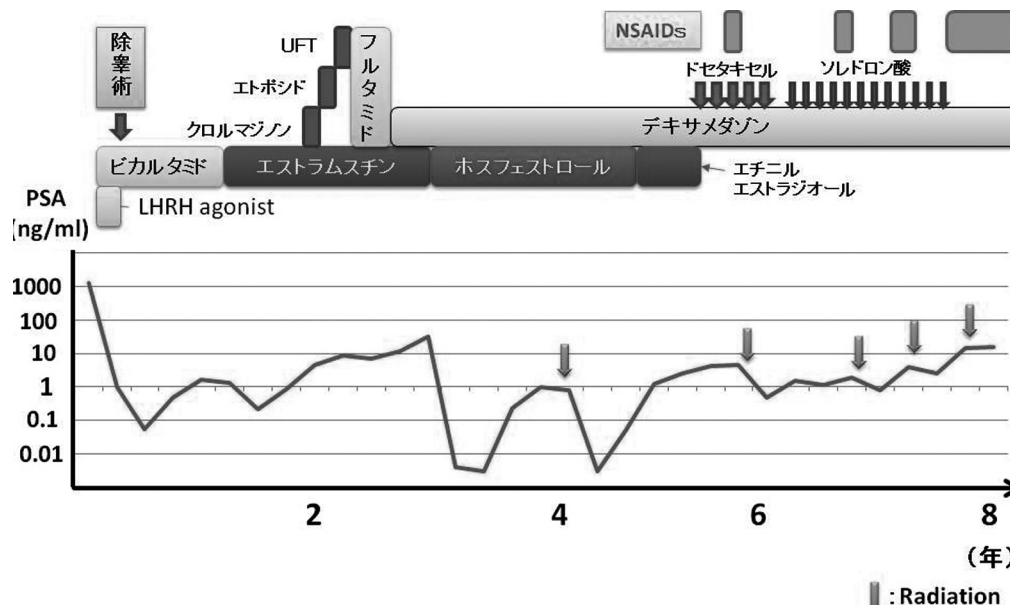


Fig. 2. 8-year clinical course from the first visit.

節腫大，骨シンチで多発骨転移（EOD3）（Fig. 1）を認め，cT2cN1M1b stage IV の前立腺癌と診断した。

2001年4月よりMAB開始。6月に両側精巣摘除術施行。治療開始6カ月の時点でリンパ節腫大は消失し，骨病変も著明に改善した。その後，PSAの昇降に合わせて種々のホルモン治療を行い，治療開始4.5年でホルモン治療抵抗性と判断し，ドセタキセル5コース施行するも効果なく，以後，デカドロン，ゾメタと，5カ所の有痛性骨転移部位に放射線外照射を繰り返すことで疼痛を2年間コントロールしていた（Fig. 2）。

2009年1月（治療開始8年目）には痛みの部位が多岐にわたり，CTではリンパ節や他臓器に転移はない

ものの，骨シンチにて多発骨転移あり（Fig. 3），外照射でのコントロールは困難と判断し， ^{89}Sr 治療を開始した。約20カ月の間に5回投与可能であり，投与の度に高い鎮痛効果とPSAの低下を認めた（Fig. 4）。骨代謝マーカーとしてALPは ^{89}Sr 投与後約2カ月かけて50%程度の低下を1，2，5回目の投与で認めた。3，4回目は投与前後で変化なかった。特に臨床上問題となるような副作用は認めなかった。

2011年1月より骨髄浸潤によるDICを併発し， ^{89}Sr の投与は断念。緩和ケアを地域と連携して行い，6月に自宅で永眠された。

考 察

ストロンチウムはカルシウムと同族体のアルカリ土類金属であり，生体内ではカルシウムと同様に骨に取り込まれる。特に，骨シンチで染まるような造骨活性の高い部位に強く集積する性質を持つ。ストロンチウムの放射性同位元素の1つである ^{89}Sr は半減期50.5日， β 線を平均2.4mm放出することで有痛性骨転移の疼痛緩和に対して効果を発揮する。1942年にPecher¹⁾が ^{89}Sr の骨転移に対する疼痛緩和について初めて報告し，Robinsonら²⁾は前立腺癌骨転移100例を含む200例以上の患者において ^{89}Sr の有効性を報告した。その後 ^{89}Sr は1989年にイギリスで，1993年にアメリカで認可され，現在では世界各国で承認されている。本邦では2007年9月に有痛性骨転移の疼痛緩和に対して保険適応となった。

どのような患者で鎮痛効果が得られやすいかについての前向き研究の実施が望まれるところではあるが，レトロスペクティブな解析では骨転移数が10カ所以下，骨転移の早期例，貧血が軽度，PS良好など，比

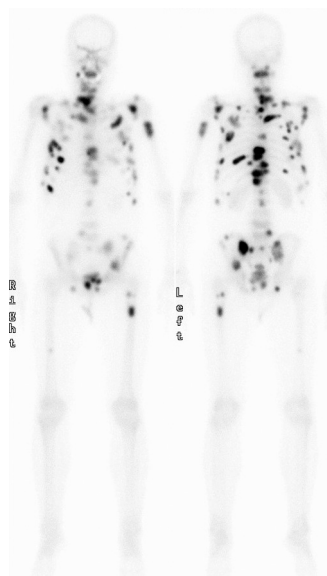


Fig. 3. Bone scintigraphy ($^{99}\text{mTc-HMDP}$) before the ^{89}Sr therapy.

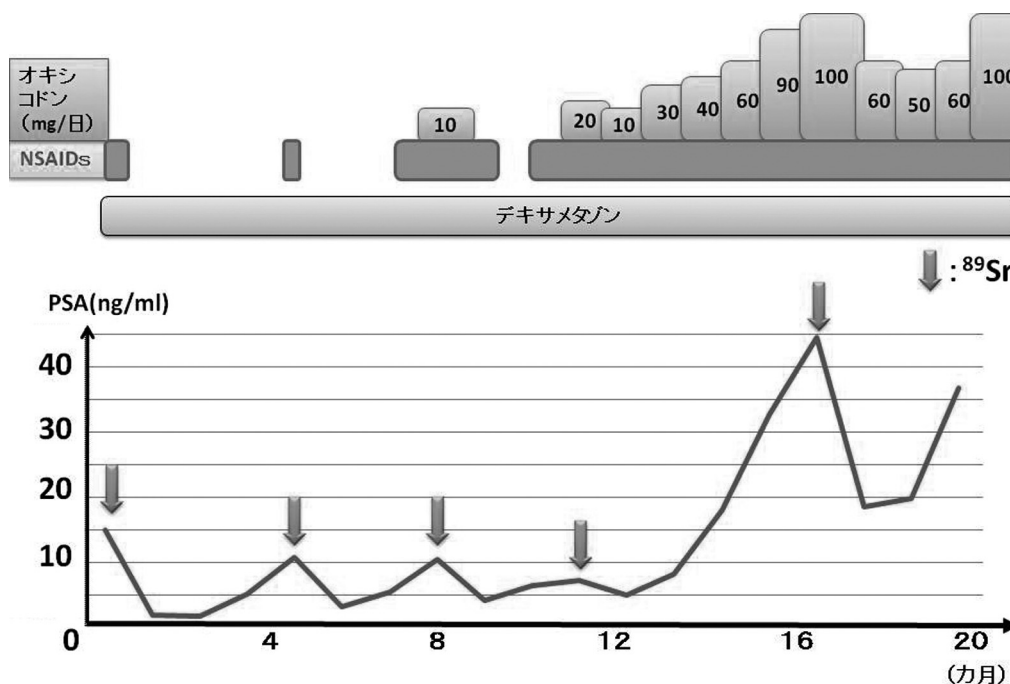


Fig. 4. 20-month clinical course with ^{89}Sr therapy.

較的早期から使用した方がよいとする報告が多く見られる³⁻⁵⁾。副作用の骨髄抑制は比較的軽度であることが多く、抗癌剤との併用も可能であるとする報告が多い⁶⁾。ビスホスホネート製剤との併用は問題ないとされている⁷⁾。現在のところ、どの時点で使用すべき薬剤であるかは議論のあるところであるが、終末期のオピオイドの代替としてではなく、早期から使用すべきであるとする報告が多い^{8,9)}。また、症例報告の範囲ではあるが、 ^{89}Sr 単独での抗腫瘍効果が報告されている^{9,10)}。

転移巣が骨のみである本症例においては、 ^{89}Sr の投与で、鎮痛薬の減量が可能であり、非常に良好な疼痛緩和効果を認めた。さらに、PSA の低下も認め、ドセタキセル抵抗性となった後も約20カ月の間、病勢のコントロールにも有効であり、骨転移に対しては抗腫瘍効果があると考えられた。さらに、特に副作用もなく、安全に複数回投与可能であった。

そこでわれわれは ^{89}Sr の抗腫瘍効果を考慮し、

castration-resistant prostate cancer (以下 CRPC) の治療戦略について下記のように考えている (Fig. 5)。CRPC 後はエストロゲンやステロイドなどの治療が開始されるが、多発骨転移が目立つ症例に対しては比較的早期から ^{89}Sr を併用し、PSA が低下すれば複数回投与を考慮。PSA が低下しない場合はドセタキセルを考慮し、その後 ^{89}Sr は疼痛緩和にのみ使用する。PSA の低下する症例では予後の改善や病学的骨折の予防につながる可能性があると考えられる。

現時点で ^{89}Sr が本邦で十分に普及しているとはいえない。しかしながら、特に前立腺癌患者においては、本症例のように ^{89}Sr の恩恵を受ける患者が多く存在すると考えられる。適切な患者選択を行った上で、 ^{89}Sr の疼痛緩和効果と抗腫瘍効果の2つの側面を考慮して、適切なタイミングで使うことが期待される。ただし現在では疼痛がなければ保険適応外になるので、今後多発骨転移を有するが疼痛がない症例でも使用できるように保険適応の拡大が期待される。

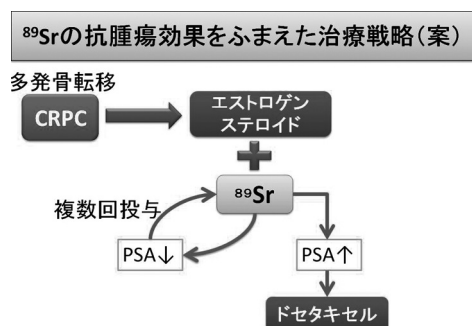


Fig. 5. Suggested treatment strategy for CRPC with multiple bone metastasis.

結 語

多発骨転移を有する CRPC に対して ^{89}Sr を投与することにより長期に病勢をコントロールできた症例を経験した。 ^{89}Sr の骨転移に対する抗腫瘍効果を考慮したわれわれの治療戦略を報告した。

文 献

- 1) Pecher C: Biological investigation with radioactive calcium and strontium: preliminary report on the use of radioactive strontium in treatment of metastatic

- bone cancer. *Pharmacol* **11**: 117-149, 1942
- 2) Robinson RG, Spicer JA, Preston DF, et al.: Treatment of metastatic bone pain with strontium-89. *Nucl Med Biol* **14**: 219-222, 1987
 - 3) Kraeber-Bodere F, Campion L, Rousseau C, et al.: Treatment of bone metastasis of prostate cancer with strontium-89 chloride, efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med* **27**: 1487-1493, 2000
 - 4) McEwan AJ: Use of radionuclides for the palliation of bone metastases. *Semin Radiat Oncol* **10**: 103-114, 2000
 - 5) Serafini AN: Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* **42**: 895-906, 2001
 - 6) Porfiri E, Collins S, Barton D, et al.: Initial feasibility and safety results from a phase II/III clinical trial to evaluate docetaxel therapy in combination with zoledronic acid ± strontium-89 in hormone-refractory prostate cancer patients: ISRCTN12808747. *J Clin Oncol* **28**: 15s, 2010
 - 7) Storto G, Klain M, Paone G, et al.: Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. *Bone* **39**: 35-41, 2006
 - 8) 黒田 功, 上野宗久: ストロンチウム89 (^{89}Sr) の泌尿器癌に対する有用性の検討. *臨放線* **54**: 1779-1783, 2009
 - 9) 山口慶一郎: 放射性ストロンチウムによる骨転移の疼痛制御. *癌と化療* **37**: 1868-1871, 2010
 - 10) Robinson RG, Blake GM, Preston DF, et al.: Strontium-89 treatment results and kinetics in patients with painful metastatic prostate and breast cancer in bone. *Radiographics* **9**: 271-281, 1989
- (Received on February 8, 2012)
(Accepted on May 15, 2012)