

◀症例報告▶

去勢抵抗性前立腺癌骨転移に対する²²³Ra治療完遂症例の検討中谷貴美子¹⁾ 伊藤悟志¹⁾ 高橋健次郎²⁾ 川崎幸治²⁾ 山本晃司²⁾
奈路田拓史³⁾ 田村雅人³⁾

要旨：近年、罹患数、死亡数ともに増加傾向にある前立腺癌は、内分泌療法に感受性の高い疾患であるが、一部は去勢抵抗性となり、骨転移を経て、リンパ節、肝転移等を来す。放射性塩化ラジウム(²²³Ra)は、世界初の α 線放出核種治療薬で、去勢抵抗性前立腺癌骨転移に対して、症候性骨有害事象出現までの期間、および全生存期間を有意に延長する薬剤として注目されている。当院においても平成18年12月より10例に対し治療を行った。そのうち半数は、最大投与回数6回を完遂することができたが、半数は非完遂に終わった。投与回数が多いほど予後が良いことが明らかとなっているが、新規アンドロゲン受容体標的薬や、化学療法薬も多数承認されている現在、どの症例に、どのタイミングで²²³Raを投与すべきかは、コンセンサスが得られていない。今回完遂症例の背景、治療中のバイオマーカー、骨シンチグラフィの定量評価の推移を比較検討した。

キーワード：去勢抵抗性前立腺癌、骨転移、放射性塩化ラジウム²²³Ra、治療完遂

背景

前立腺癌は、男性部位別がん予測罹患数86,100人と第3位(2017年)、男性部位別がん死亡数11,803人、死亡率19.4と第6位(2016年)¹⁾と、近年患者数が著明に増加している疾患である。一般的に内分泌療法が著効する疾患であるが、一部の症例では、ある時期から内分泌療法抵抗性となり、そのほとんどで癌組織が前立腺から骨へ移行し、二次的に肺や肝臓に転移する。そのため骨転移を早期に制御することで、QOLを保ち、予後を延長することができると考えられるようになった。

放射性塩化ラジウム(²²³Ra)は、世界初の α 線放出核種治療薬であり、症候性骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(ALSYMPCA試験)において、投与群で骨関連事象発現までの期間、全生存期間の有意な延長が認められた²⁾。本邦では、2016年3月承認され、施設認定を受けた医療機関で投与が可能となり、当院でも、放射線科医1名、放射線技師1名が講習を受け、施設基準をクリアし、2016年12月よ

り²²³Raの治療を開始している。

²²³Raの対象となるのは、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌で、内臓、リンパ節転移を認めない症例となっている。4週毎に6回まで投与が認められており、投与回数が多いほど予後が良いことが分かってきている³⁾。

当院で経験した6回投与完遂症例と、非完遂症例について、それぞれバイオマーカーの推移、骨シンチグラフィの定量評価について検討した。

方法と対象

対象は、2016年12月から2018年4月までに²²³Raを投与した10症例。患者背景因子として、年齢、performance status(PS)、²²³Ra前治療歴、去勢抵抗性前立腺癌に至るまでの期間、診断から²²³Ra投与までの期間、lactate dehydrogenase(LDH)、Alkaline Phosphatase(ALP)、prostate specific antigen(PSA)を検討項目とした。²²³Raによる治療効果の指標としてはバイオマーカーとしてLDH、ALP、PSAを、画像診断として骨シンチグラフィの定量評価ができる、GI-BONE(AZE Co., Ltd.)を用いた。

¹ 高知赤十字病院 放射線科
² " 放射線部
³ " 泌尿器科

結果

10例中、6回投与完遂できたのは5例、完遂症例と、非完遂症例それぞれの患者背景を表1に示す。年齢、²²³Ra 前治療、去勢抵抗性前立腺癌までの期間、診断から²²³Ra 投与までの期間に、両群で差は少なく、PS、治療前ALPと、PSAが、完遂症例で低い値を呈している。

²²³Ra 投与前後のバイオマーカーの推移を、治療前の値を1とした場合の、各回投与後の比の平均値を、完遂症例と非完遂症例に分けて図1に示す。PSAは両者とも上昇傾向であるが、完遂症例ではLDHとALPがやや低下傾向であった。

骨シンチグラフィが施行できた7例について、定量評価の一つであるGI-BONEで測定できるtotal bone uptake (TBU)の推移を、治療前の値を1とした場合の、3回投与後、6回投与後の比を図2に示す。3回投与後の時点で、非完遂症例は、いずれも上昇したのに対し、完遂症例では、半数以上が減少した。また、上昇症例のうち1例では、6回投与後には、治療前よりもTBUは減少した。

考察

²²³Raは、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対して、症候性骨有害事象出現までの期間のみなら

表1 患者背景

	完遂症例	非完遂症例
Cases	5	5
Age	69-85 (74.6)	73-83 (78.8)
PS	0-1	0-3
²²³ Ra 前治療* (+)	3	4
(-)	2	1
去勢抵抗性前立腺癌までの期間 (M)	10-275 (82)	8-27 (15.3)
²²³ Ra 投与までの期間 (M)	0-13 (5.5)	2-10 (7.3)
治療前 LDH (IU/l)	160-381 [303]	167-295 [188]
ALP (IU/l)	203-1425 [327]	325-1781 [1193]
PSA (ng/ml)	3.37-1008 [104]	140-603 [451]
投与回数	6 (6)	2-5 (3.2)

*内分泌療法を除く ()内は平均値 []内は中央値

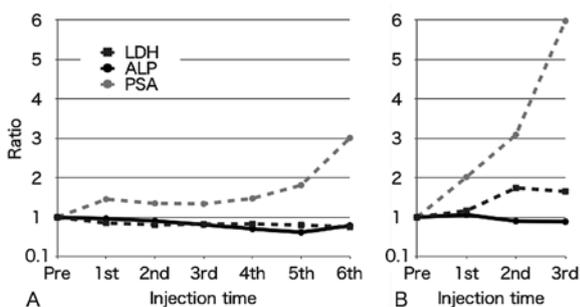


図1 治療によるバイオマーカー比平均値の変化 (A) 完遂症例 (B) 非完遂症例

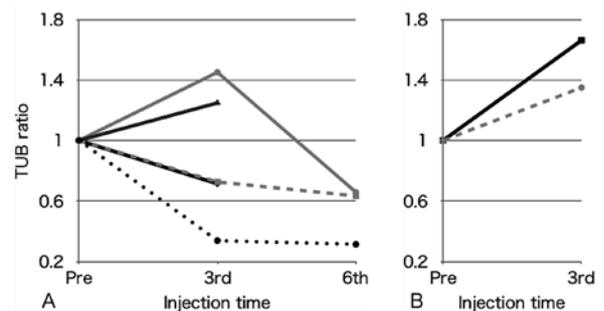


図2 治療によるGI-BONE TBU比の推移 (A) 完遂症例 (B) 非完遂症例

ず、全生存期間を延長できる薬剤として、注目を集めている。しかし、去勢抵抗性前立腺癌に対する治療には、2008年に承認されたドセタキセルのほか、2014年に新規アンドロゲン受容体標的薬であるエンザルタミド、アビラテロン、化学療法薬であるカバジタキセルが承認されており、どの治療をどのタイミングで始めるかについては、コンセンサスが得られていない。全生存期間延長を証明した ALSYMPCA 試験は、対象が有痛性骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌であったが、現在は疼痛が出現する前に投与すべきではないかという意見も多い。当院で投与した症例のうち、有痛性骨転移を有していたのは4例で、いずれも完遂することはできなかった。骨痛がないあるいは軽度の患者群と、痛みが中等～高度の患者群では、前者で全生存期間が長く、PS 0 の患者群と、PS 1, 2 の患者群では、前者で全生存期間が長い傾向があったとの報告⁴⁾もあり、当院の結果も同様の傾向を反映していると考えられる。

完遂症例と非完遂症例の比較で、顕著であったと考えられるのが、投与前の PSA 値と、治療開始後の LDH, ALP の推移であった。PSA が低いのは、すなわち前立腺癌の病勢がまだ弱いこと反映しており、去勢抵抗性前立腺癌の比較的早期に ^{223}Ra 投与を検討する根拠となり得る。また、投与後、LDH, ALP の推移を見ることで、完遂できるか否かの予測、すなわち、予後の予測にもつながる可能性があると考えられる。ただし、これらのバイオマーカーが低下しないからといって、 ^{223}Ra 投与を中止する理由にはならないので、患者への説明には注意を要する。また、PSA が低下した症例は2例しか認められず、ALSYMPCA 試験と同様の結果となった。

病勢の評価方法としては、バイオマーカーの他に、画像診断が挙げられる。ほとんどの骨転移が硬化性変化を呈する為、CT での評価は困難であり、骨シンチグラフィや、FDG-PET に期待が高まっている。近年では、骨シンチグラフィの定量評価方法として、BONENAVI (FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.) が広く普及しており、これまで視覚的評価のみであった骨シンチグラフィの診断を定量的に評価できるようになった。しかし、平面像の解析であるため、変性病変の除外や、前後で重なった病変を弁別して評価することができない。当院では、SPECT 画像を利用する GI-BONE で解

析することで、前立腺癌骨転移で起こりがちな多発骨転移をより正確に評価できると考え、解析を行っている。今回の完遂症例と非完遂症例の比較では、明らかな傾向を認めなかったが、3回投与後に TBU が低下した症例は、完遂できる可能性があることを示すことができた。その他、FDG-PET でも病変の定量評価ができることから、これらの今後の展開に注目すべきと思われる。

結語

骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌対して承認された ^{223}Ra を投与した症例について、6回投与完遂症例と非完遂症例に分けて、比較検討した。骨転移の痛みが出現する前の比較的早期の段階で、 ^{223}Ra 投与を検討することが重要で、LDH, ALP の推移は、予後予測にもつながる可能性があることが明らかとなった。画像診断による評価には、今後の症例の蓄積が必要と考えられる。

参考文献

- 1) 公益財団法人 がん研究振興財団 がんの統計'17 https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2017/cancer_statistics_2017.pdf 2018年11月10日閲覧
- 2) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」 人口動態統計によるがん死亡データ (1958年～2016年) https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html 2018年10月8日閲覧
- 3) Parker C et al. : Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369 : 213-23, 2013.
- 4) McKay RR et al. : Radium-223 Use in Clinical Practice and Variables Associated With Completion of Therapy. *Clin Genitourin Cancer* 15 : e289-e298, 2017.
- 5) Saad F et al. : Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 17 : 1306-16, 2016.

