

原著

骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対する²²³Raの完遂条件に関する検討

中谷貴美子¹ 伊藤悟志¹ 森 亮輔² 太田裕司²
高橋健次郎² 山本晃司² 奈路田拓史³ 田村雅人³

要旨：放射性塩化ラジウム (²²³Ra) は、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌の、骨関連事象発現までの期間、全生存期間を延長させることができる。しかし、そのほかにも複数の薬剤が承認されており、現時点でこれらの投与順序や、適正な投与時期、評価方法などの明確な指標がない。一方、²²³Ra は5回あるいは6回完遂した症例が、より予後が長いことが分かっている。

今回、当院で経験した25症例を対象に、完遂できる因子があるかどうか検討した。治療前に適切な指標となるバイオマーカーなどは見つからなかったが、投与開始後のLDHの推移が完遂因子であることが示唆された。

今後の症例の蓄積とデータの収集が待たれる。

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

背景

放射性塩化ラジウム (²²³Ra) は、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer : CRPC) に対する治療薬として承認された世界初の α 線放出放射性医薬品である。2013年、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) が行われ、骨関連事象発現までの期間、および全生存期間の有意な延長が認められた¹⁾。この結果を受けて、本邦では2016年3月に承認され、施設基準を満たした施設での投与が可能となった。

骨転移を有する CRPC の治療薬としては、そのほかに、エンザルタミド、アピラテロン酢酸エステル、カバジタキセル、ドセタキセル、アパルタミドが承認されているが、現時点では、これらの薬剤と ²²³Ra の導入順序や、適切な症例選択、治療効果判定に関する明確な指標が存在しない。

当院では2016年12月より ²²³Ra による治療を開始し、2019年に6回完遂症例について検討し、比

較的早期の段階で開始することが重要で、lactate dehydrogenase (LDH), alkaline Phosphatase (ALP) の推移が予後予測の可能性となることを報告した²⁾。

その後、比較的早い段階での導入例が増え、完遂症例も増えてきたが、非完遂症例も一定数存在し、また、導入後の中断タイミングについて悩む症例も少なくない。

今回、前回報告後に経験した ²²³Ra 投与症例を加えて、バイオマーカー、骨シンチグラフィの定量評価のうち、完遂予測因子の有無について検討した。

方法と対象

対象は、2016年12月から2022年9月までに当院にて ²²³Ra を投与した25症例。5あるいは6回投与できた症例を完遂群、そのほかを非完遂群とし、LDH, ALP, prostate specific antigen (PSA), また、画像診断として骨シンチグラフィ定量評価ソフトウェアボーンナビ® BSI (PDR ファーマ株式会社) で算出される Bone Scan Index (BSI : 全身骨に占める高集積部位の割合) について、検討した。

データの分析には、Microsoft Excel 2019を用い、各群の比較には、F検定により等分散性の有無を確

¹ 高知赤十字病院 放射線科
² " 放射線部
² " 泌尿器科

認し、対応のない t 検定を用いた。

結果

25 例のうち、完遂したのは 16 例、非完遂例が 9 例、それぞれの平均年齢は、75.5 歳 (56-87 歳)、76.8 歳 (67-83 歳) であった。

治療前の LDH, ALP, PSA 値を表 1 に示す。また、治療前の数値を基準とした、LDH, ALP, PSA の 1 回目, 2 回目, 3 回目投与後の比の分布を、図 1 に示す。LDH 比は、1 回目投与後 (完遂群 0.91 ± 0.03 , 非完遂群 1.18 ± 0.11 , $P < 0.05$)、および 3 回目投与後 (完遂群 0.94 ± 0.05 , 非完遂群 1.58 ± 0.14 , $P < 0.01$) において、完遂群と非完遂群に有意差が認められた。また、2 回目投与後, 3 回目投与後において、カットオフ値を 1.0 とすると、前者で感度 0.69, 特異度 0.83, 後者で感度 0.69, 特異度 1 となった。

一方、治療前の骨シンチグラフィ定量評価ソフトウェアボーンナビ[®] BSI における BSI 値は、完遂

群で平均値 3.44%, 中央値 2.87%, 非完遂群で平均値 5.07%, 中央値 0.82% であった。また、治療前の BSI を基準とした、3 回投与後の BSI 比は、完遂群で平均 0.94, 中央値 1.04, 非完遂群で平均 9.52, 中央値 2.44 であった。

考察

2014 年以降、本邦においては、エンザルタミド、アピラテロンなど第二世代アンドロゲン受容体標的薬、タキサン系抗癌剤のカバジタキセルなどが登場し、骨転移を有する CRPC 治療の選択肢が広がった。それぞれの薬剤の有用性は明らかであるが³⁾⁴⁾、どの順序で、どのタイミングで使うべきであるかは、いまだコンセンサスが得られていない。

一方、²²³Ra 投与群の予後の解析では、5-6 回投与群の方が予後が良いと報告されている。⁵⁾⁶⁾

今回の検討で、LDH 比の推移は、一部で完遂群、非完遂群間に有意差が認められた。

表 1 治療前バイオマーカー

	完遂群	非完遂群
治療前LDH (IU/ℓ)	146-381 [234.5]	132-295 [207.0]
ALP (IU/ℓ)	153-1425 [317.0]	279-12,310 [597.0]
PSA (ng/mℓ)	0.08-3,690 [52.2]	3.21-769.2 [146.6]

[]内は中央値

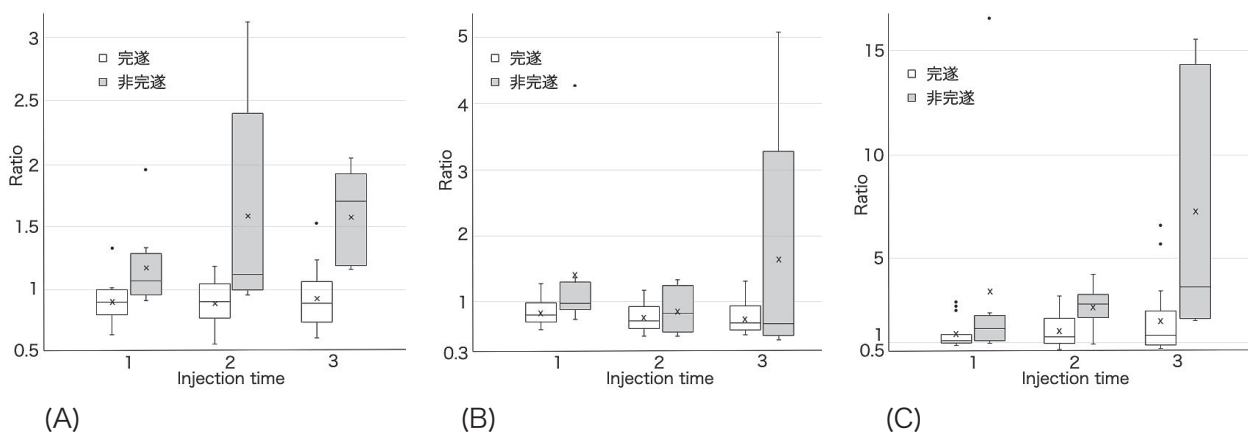


図 1 治療によるバイオマーカー比の推移 (A) LDH (B) ALP (C) PSA

ALPは、投与回数が増えても、両群の数値の分布には有意差がなく、完遂の予測には不向きと思われた。また、PSAは非完遂群で高い傾向にあるものの、数値の分布が広く、個々の症例で判断するには参考にならない印象であった。

一方、骨シンチグラフィ定量評価ソフトボーンナビ®BSIによるBSIは、治療前の数値に両群の差は認められなかった。3回投与後は、非完遂群症例では、その後の検査が行われなことが多く、十分な比較は困難であった。非完遂群はすべての症例でBSIが上昇していたが、完遂群でも上昇例は存在しており、投与継続判断において、BSIの意義は少ないと考えられる。

^{223}Ra については、前回我々は骨痛がない、あるいは軽微な時期で、病勢が進みすぎないタイミングで導入すべきと報告した³⁾。その後、特に当院では第二世代アンドロゲン受容体標的薬が無効になった時期に ^{223}Ra を導入する症例が増え、また、5回あるいは6回完遂できる症例も前回の報告より増加した。しかし、 ^{223}Ra を導入したものの、病勢が予想外に増悪する症例が少なからずあり、どのタイミングで中止するかという点が問題となった。完遂群が予後良好との報告が相次いでおり、医療者側としてはなんとか投与を続けたいところであるが、ドセタキセル、カバジタキセルの使用機会を逸してはならず、投与中止、薬剤変更時期の判断に難渋する。

経験的にLDH、ALPの推移を見て、泌尿器科医と協議して決定していたが、今回の検討により、LDHの推移は参考になる可能性が示唆された一方で、 ^{223}Ra 治療前のバイオマーカー、骨シンチグラフィには、両群に大きな差を見出すことは出来なかった。

QOLに注目し、薬剤の有害事象の程度、頻度から、第二世代アンドロゲン受容体標的薬投与後の骨病変の増悪時を ^{223}Ra の至適投与時期とする報告⁷⁾や、骨転移を有するCRPCへ移行後、1剤、または2剤使用後に投与すべきとする報告⁸⁾が見られる。さらに、高齢などの理由により化学療法の施行困難例に、 ^{223}Ra を導入すべきという意見もある⁹⁾。更なる症例の蓄積が必要と思われるが、ガイドラインに ^{223}Ra について明確に記載されるまでは、個々の症例を検討しつつ、導入時期、導入後の中止時期を決定する必要がある。

結語

当院でこれまでに経験した ^{223}Ra 投与について、完遂を予測できる因子について検討した。治療開始時に適切に判断できる因子は見つからなかったが、導入後は、LDHの推移が、継続、中断の判断の一助となる可能性が示唆された。今後の症例蓄積と、ガイドラインへの ^{223}Ra 使用について収載が期待される。

参考文献

- 1) Parker C et al.: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369:213-23, 2013.
- 2) 中谷貴美子ほか：去勢抵抗性前立腺癌骨転移に対する ^{223}Ra 治療完遂症例の検討。高知赤十字病院医学雑誌 23：17-19, 2019.
- 3) Saad F, et al: Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 19:1404-1416, 2018.
- 4) Beer TM, et al: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 371:424-433, 2014.
- 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.
- 6) Parker C, et al. Current approaches to incorporation of radium-223 in clinical practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 21:37-47, 2018.
- 7) 上村博司：去勢抵抗性前立腺癌に対する逐次療法戦略。臨床泌尿器科 72：1084-1088, 2018.
- 8) 計屋知彰：去勢抵抗性前立腺癌 game changers mCRPC 治療における Ra-223 の出番は？ Combination を含めた今後の使用ポイント。西日本泌尿器科 83：127-131, 2021.
- 9) Anido-Herranz U et al.: Chemotherapy management for unfit patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clinical and Translational Oncology* 21:249-258, 2019.

