

● ^{223}Ra 治療について

川崎医科大学 放射線核医学 | 犬伏正幸

^{223}Ra は骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)の治療薬として開発された世界初の α 線放出放射性医薬品である。 ^{223}Ra は骨転移などの骨代謝の亢進した領域に集積し、 α 線を放出することにより骨転移に対する抗腫瘍効果を発揮する。本稿では ^{223}Ra 内用療法の特長と課題、将来展望について簡単にまとめた。まず特長としては、 α 線治療としての原理的特長に加えて、全生存期間(予後)の延長効果があることを強調し、治療の可視化(Theranostics)が可能であることを解説する。次に課題として、 ^{223}Ra 内用療法中のPSAの持続的上昇、 ^{223}Ra の投与を4回以下で中止した患者群の予後不良、 ^{223}Ra 内用療法中の新規骨転移病変の出現を取り上げ、その考え方や改善の糸口について検討する。最後に今後の展望として、日本でも早期承認が期待されるPSMA内用療法と ^{223}Ra 内用療法をうまく使い分けながら、CRPC患者の治療成績の向上に寄与できることを願って止まない。

^{223}Ra is the world's first α -emitting radiopharmaceutical developed for treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. ^{223}Ra accumulates in areas with accelerated bone metabolism such as bone metastases, and exerts an anticancer effect on bone metastases by emitting α -rays. In this short review I would like to briefly summarize the features and issues of ^{223}Ra therapy, as well as its future prospects.

● はじめに

^{223}Ra は骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌(castration-resistant prostate cancer: CRPC)の治療薬として開発された世界初の α 線放出放射性医薬品である。 ^{223}Ra は骨転移などの骨代謝の亢進した領域に集積し、 α 線を放出することにより骨転移に対する抗腫瘍効果を発揮する。本稿では ^{223}Ra 内用療法の特長と課題、将来展望について簡単にまとめた。

● 特長

1. α 線治療としての原理的特長

従来の内用療法で用いられてきた放射性同位元素が放出する β 線と比べて、 ^{223}Ra から放出される α 線は単位飛程当たり付与するエネルギー総量(線エネルギー付与、linear energy transfer: LET)が高いため、隣接する細胞において高頻度にDNAの二本鎖切断(double-strand break: DSB)をもたらす、強力な抗腫瘍効果を発揮する。その結果、 α 線は酸素増感比が小さい、細胞周期依存性が低いなどの特徴を有し、放射線感受性の低い

低酸素細胞やS期後期細胞にも有効性が期待できる¹⁾。

また、 β 線の組織内飛程が数mm程度なのに対し、 α 線のそれは数~数十 μm と非常に短いため、 α 線治療の方が隣接する正常組織(^{223}Ra の場合は特に骨髄)への細胞毒性が小さく、より腫瘍選択的に高い線量を与えることが可能とされる¹⁾。

2. 全生存期間(予後)の延長効果

海外第Ⅲ相臨床試験(ALSYMPCA)において、 ^{223}Ra 内用療法を受けたCRPC患者群はプラセボ群と比較して全生存期間が有意に延長した(図1)²⁾。骨転移の疼痛緩和のための従来の β 線治療薬(^{89}Sr や ^{153}Sm)では認められなかった効果である。前立腺癌においては転移巣から転移巣へ

の拡散が高頻度に生じていることが証明され³⁾、²²³Raが骨転移を強力に治療することで骨転移から内臓転移を生じる機会を減らすことが、機序のひとつと推測される。

3. 治療の可視化 (Theranostics)

多段階崩壊核種である²²³Raから放出さ

れる放射線は実はα線(95.3%)だけではなく、β線が3.6%、γ線が1.1%含まれる。この放出γ線を利用して²²³Raの集積をシンチグラフィで画像化することができる(図2)。すなわち、静脈から投与された²²³Raが全身のどこにどの程度集積して治療効果を発揮するのかを可視化して確認する診断的治療(Theranostics)であ

る。ただし実際には、²²³Raシンチ画像はγ線量が少ないために画質が悪く、腸管排泄像を避けるためには投与翌日以降に撮像する必要があり、経験的には骨シンチ画像と乖離することがないことから、²²³Ra治療におけるTheranosticsの診断は骨シンチ画像で代用するのが合理的と思われる。

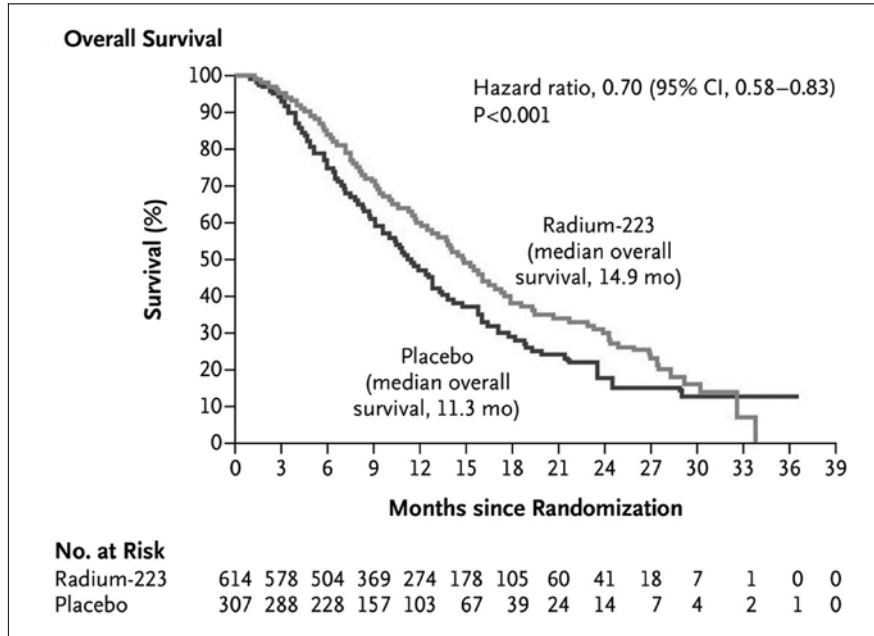


図1 全生存期間のカプランマイヤー曲線

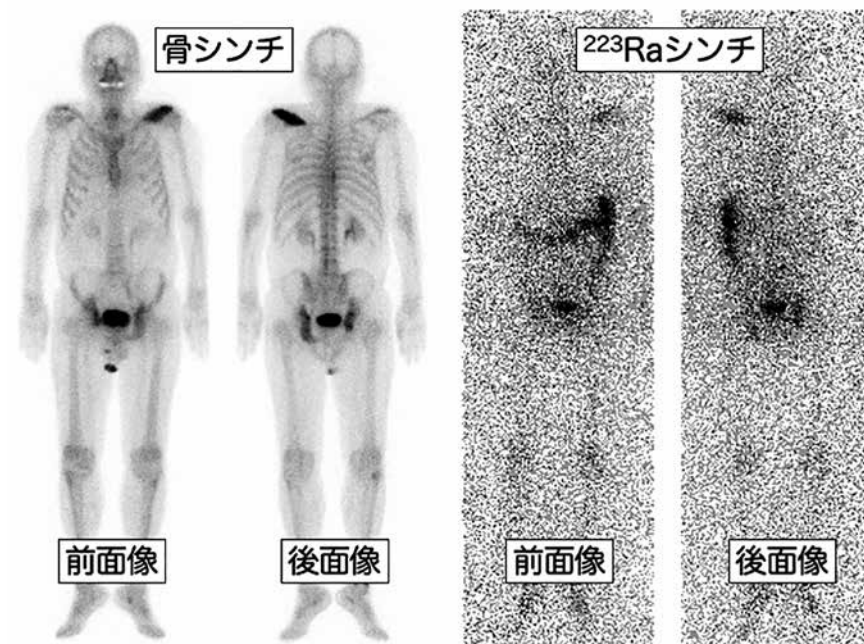


図2 去勢抵抗性前立腺癌の同一患者の^{99m}Tc-MDP骨シンチと²²³Raシンチ

課題

1. ²²³Ra内用療法中のPSAの持続的上昇

²²³Ra内用療法の20週間の治療中に7~8割の患者で前立腺特異抗原(prostate-specific antigen: PSA)が持続的に上昇する。一般的にPSAの上昇が前立腺癌の再発や転移など病態進行の指標となることはよく知られているので、患者も泌尿器科医もこれを非常に気にする傾向がある。しかしながら、ALSYMPCAのサブ解析結果によると、²²³Ra内用療法においては治療開始前に対する治療開始後12週時のPSAの増加率(または減少率)は全生存期間(予後)と相関せず、死亡リスクとは無関係であると報告されている(図3)⁴⁾。この²²³Ra治療開始後早期からのPSA上昇現象はPSAフレアと呼ばれ、むしろ治療に対する良好な反応を意味するという見解もあるが⁵⁾、専門家の意見は割れている⁶⁾。いずれにせよ、²²³Ra内用療法中にPSAが持続的に上昇することを恐れるあまり治療を不必要に中止することの無いよう、予め患者に十分な説明しておくことが重要である。

とは言え、²²³Ra内用療法の20週間の治療中に内臓転移が見つかったり治療を中止せざるを得ない症例にもときどき遭遇する。図3では除外されている、治療開始後12週時のPSAの増加率が300%以上のような急上昇を認める場合には、臨床症状や血液生化学検査なども考慮し、内臓転移の可能性があれば遅滞なく検索を行わなければならない。

2. ²²³Raの投与を4回以下で中止した患者群の予後不良

²²³Ra内用療法における6回投与と完遂率