

塩化ストロンチウム89(メタストロン注) による骨転移の疼痛緩和治療

神戸市立医療センター中央市民病院
放射線治療科 小坂 恭弘

塩化ストロンチウム89 (メタストロン注)とは

- 半減期50.5日の**放射性同位元素**
- 飛程**平均2.4mm**(最大8mm)の**β線**を放出
- 1回静脈注射するだけの放射線治療
- カルシウムと同族体であり、**骨転移部位の造骨活性を示す部位**に集積し、β線により**骨転移による疼痛を緩和**
- 適応は、固形癌の骨転移で、骨シンチ上の骨転移部位と一致する疼痛を有する患者
- 主たる副作用は**骨髄抑制**

Menu

- 放射線に関する基本的事項
～メタストロンの理解のために～
- メタストロンの機序・臨床・注意事項について

放射能と放射線の違い

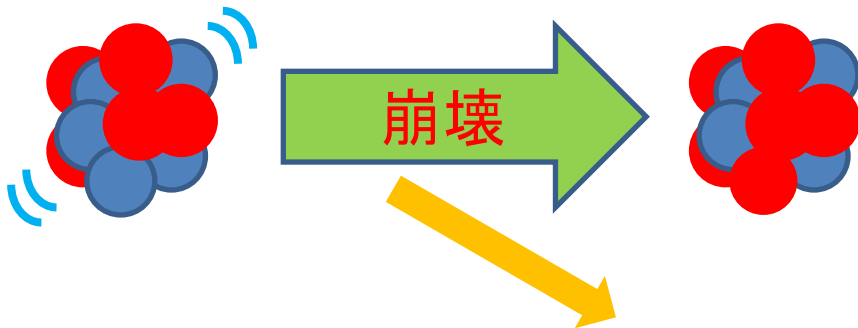
- 放射能とは・・・

- 一 厳密には「放射線を出す能力」

- 一 放射線を出す元素及び物質

放射性物質

放射性核種・放射性同位元素 radio isotope (RI)



不安定な原子核は崩壊して安定な原子核になろうとする

崩壊に伴い放射線が発生

放射線(アルファ線、ベータ線、ガンマ線)

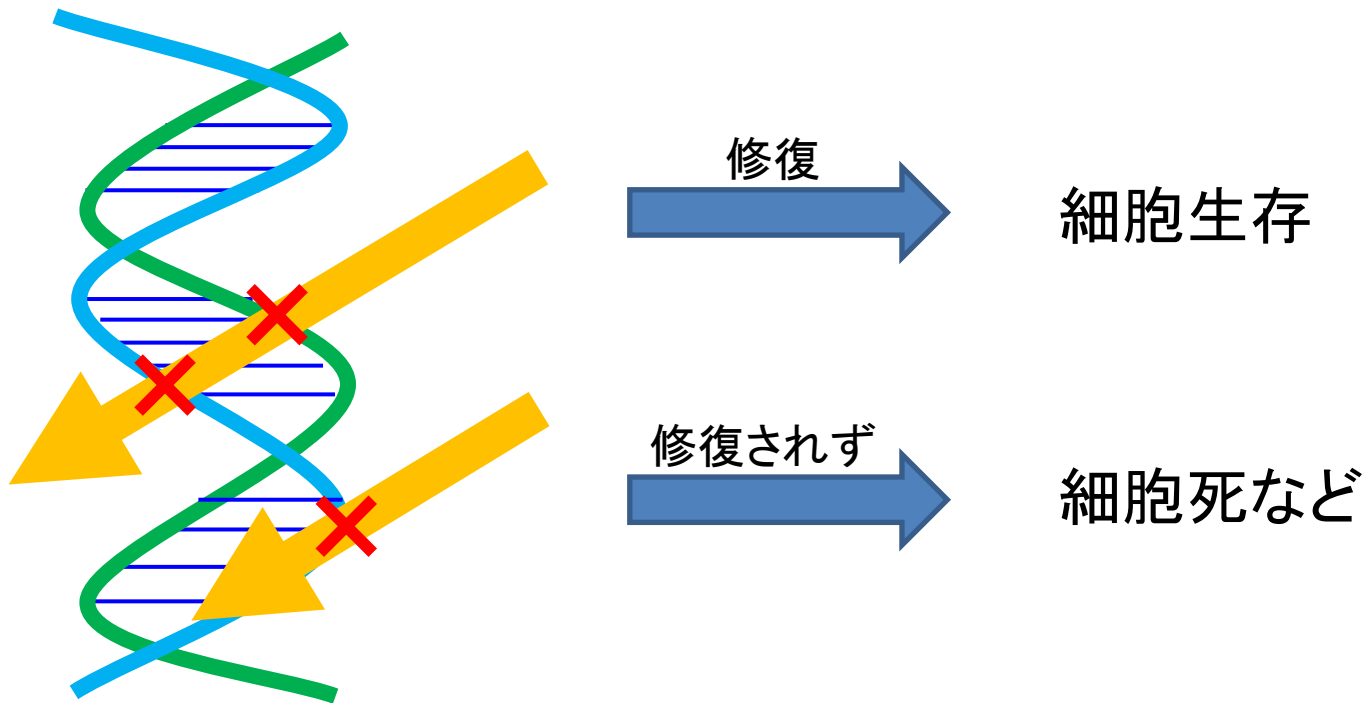
例) セシウム137 ⇒ バリウム137m + ベータ線・ガンマ線

放射性同位元素によって崩壊のスピード(半減期)が異なる

放射線ってなんだろう？

- 放射線 radiation (広義)とは、一般に空間および物質を通じてエネルギーを伝える能力を有する**電磁波**および**粒子線**をいう
- 一般的に言われる放射線(狭義)は物質を通過するときその物質をイオン化する**電離放射線**を指す

放射線の生物への影響



直接的・間接的にDNAを損傷

がん細胞は正常細胞に比べて修復されにくい



放射線治療

治療に使われる放射線

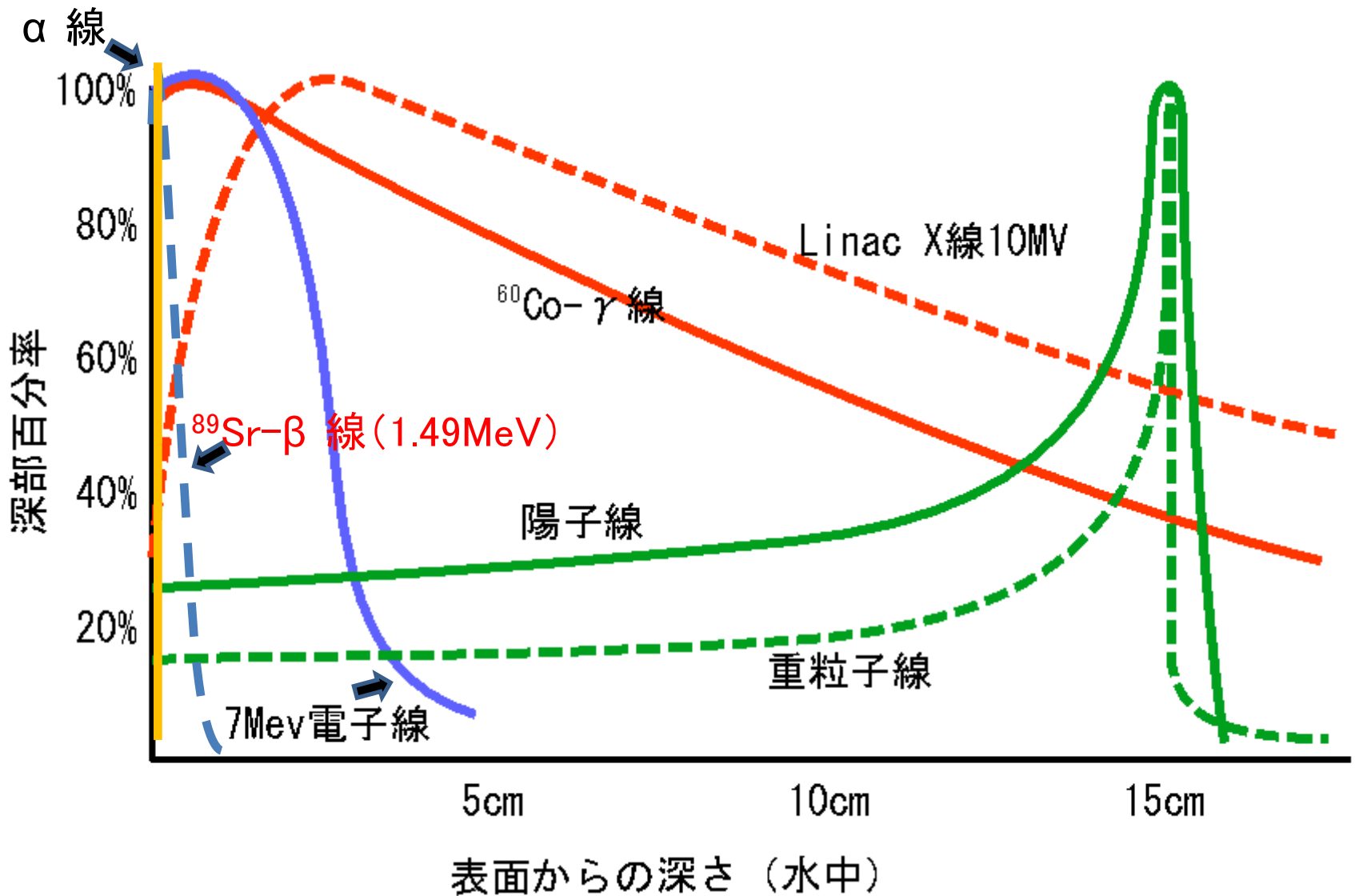
電磁波

- 光子線
 - ガンマ線: 原子核の中で発生
 - X線: 原子核の外で発生

粒子線

- 電子線・ベータ線
- 陽子線
- 重粒子線
 - 炭素イオン線
- アルファ線
- 中性子線

各種放射線の深部百分率



治療に使われる放射線

- 光子線
 - ガンマ線 コバルト治療、ガンマナイフ、
イリジウム192による腔内照射・組織内照射
ヨウ素125による前立腺癌治療、
ヨウ素131による甲状腺癌治療
 - X線 リニアック(IMRT、定位放射線治療)
- 電子線・ベータ線 リニアック、ベータトロン、メタストロン、
イットリウム90による悪性リンパ腫治療
- 陽子線 陽子線治療
- 重粒子線
 - 炭素イオン線 炭素線治療
 - アルファ線 }
中性子線 } 硼素中性子捕捉療法

下線は内照射



薬価基準収載年月日：2007年 9月21日
発売年月日：2007年10月31日

放射性医薬品・骨転移疼痛緩和剤

劇薬

処方せん医薬品

メタストロン注

放射線医薬品基準 塩化ストロンチウム (^{89}Sr) 注射液

販売元

選任製造販売元

外国特例承認取得者

日本化薬株式会社

日本メジフィジックス株式会社

GE Healthcare Limited

効能・効果

固形癌患者における骨シンチグラフィで陽性像を呈する骨転移部位の疼痛緩和

用法及び用量

通常、成人には1回2.0MBq/kgを静注するが、最大141MBqまでとする。反復投与をする場合には、投与間隔は少なくとも3ヶ月以上とする。

禁忌

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

慎重投与

- (1) 骨髄抑制のある患者
- (2) 感染症を合併している患者
- (3) 腎障害のある患者
- (4) 高齢者



メタストロン注

1バイアル中

容量: 3.8mL

総放射能: 141MBq (検定日時 毎週金曜日 21時)

性状: 無色透明

pH: 4.0~7.5

保存剤は含まない

<規制区分>

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品

<貯法>

室温、遮光保存

<有効期間>

検定日より4週間

<薬価>

22,679円/10MBq

(31,977点/141MBq) / 1バイアル

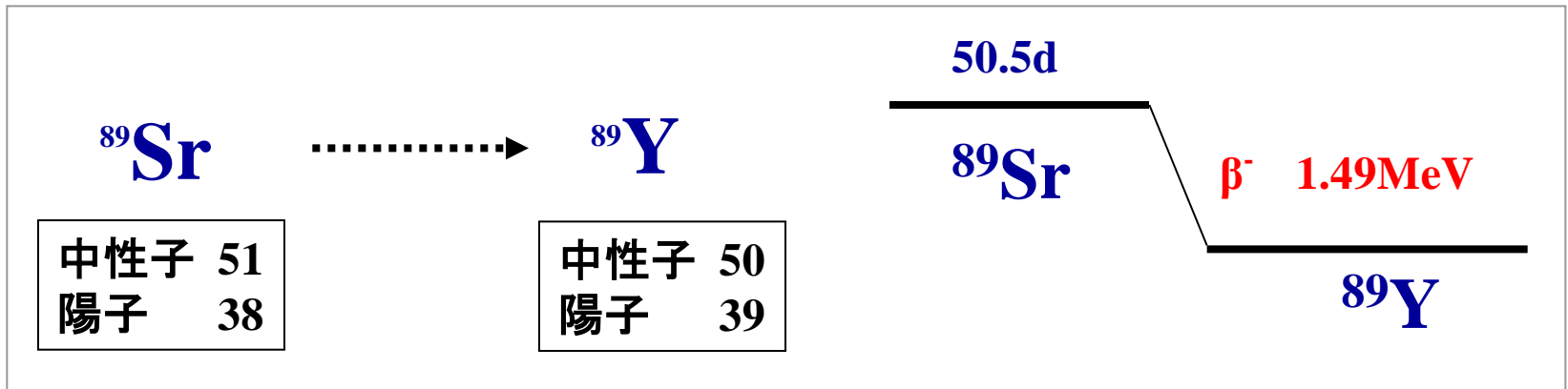


ストロンチウム89の物理的特性

- 純β線放出核種 [γ線(0.91MeV,0.01%)]
- 物理学的半減期：**50.5日**

福島原発事故で問題となったのは⁹⁰Sr（半減期29年）

- 主なベータ線のエネルギー：最大1.49MeV
- β線の組織中の飛程は **平均 2.4mm（最大8mm）**



ストロンチウムはカルシウムと同族体

Group → ↓ Period	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	1 H																	2 He
2	3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
3	11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
6	55 Cs	56 Ba		72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra		104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Uut	114 Uuq	115 Uup	116 Uuh	117 Uus	118 Uuo
Lanthanides	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu			
Actinides	89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr			

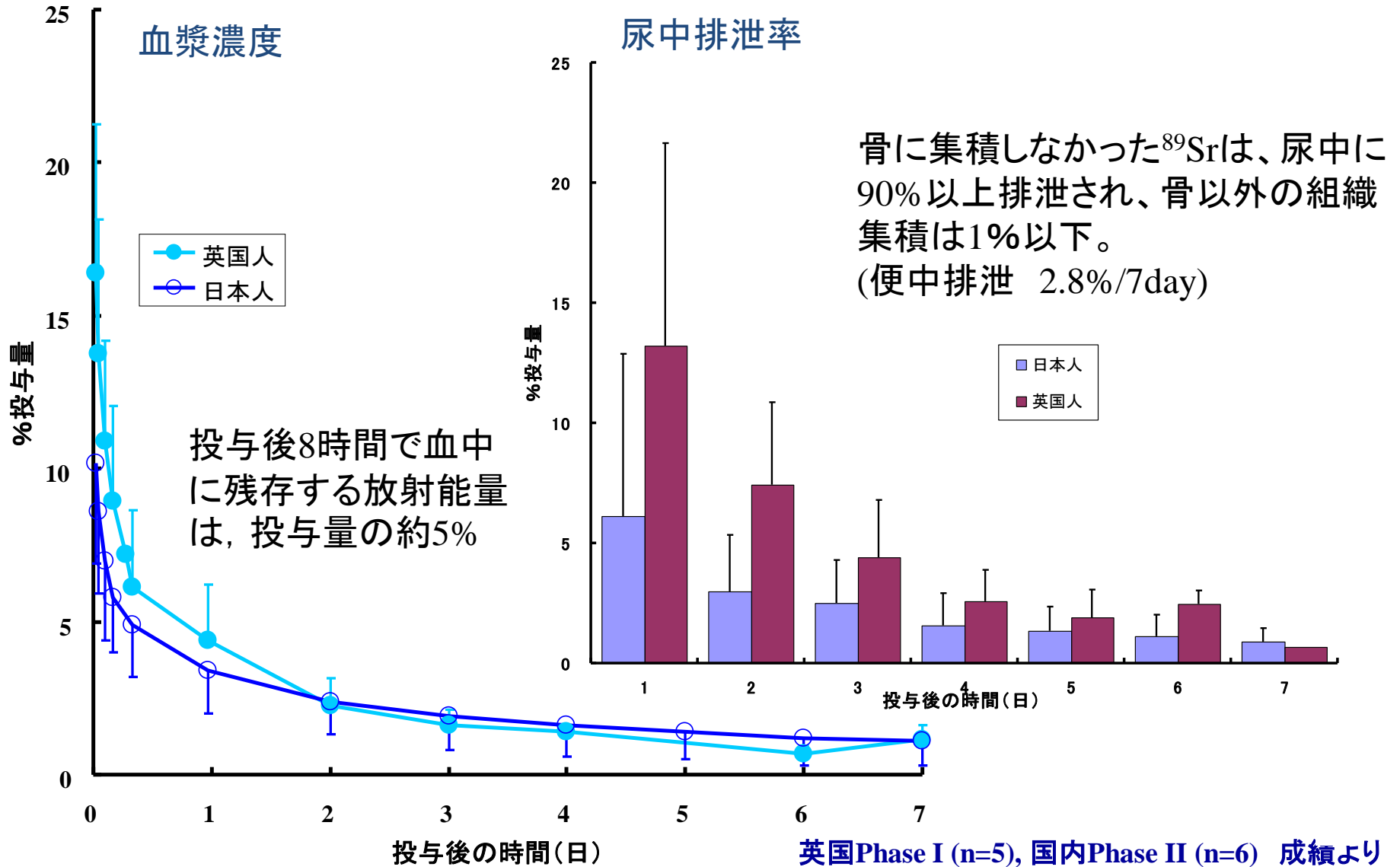
ストロンチウムの薬物動態

- 骨転移部位の造骨活性によるコラーゲンの合成とミネラル化に依存して集積



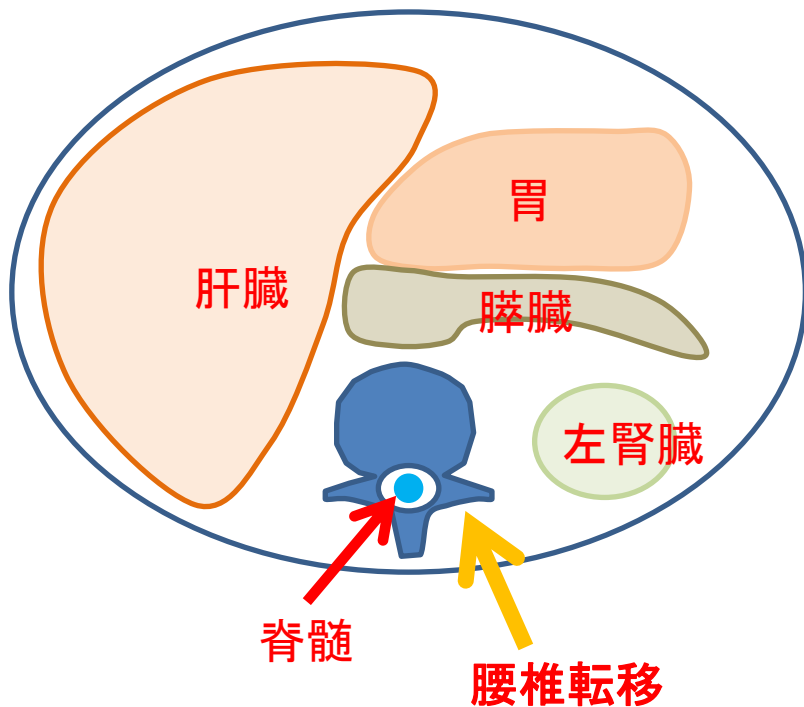
- Ca代謝が亢進した骨転移部位に選択的に集積
 - 正常骨髄での吸収線量は転移部位の約1/10
- 骨に集積しなかった ^{89}Sr は、速やかに尿中(90%以上)から排泄され、骨以外への組織集積は1%以下で、他臓器への吸収線量が最小限

Sr-89の血漿濃度、尿中排泄率の推移

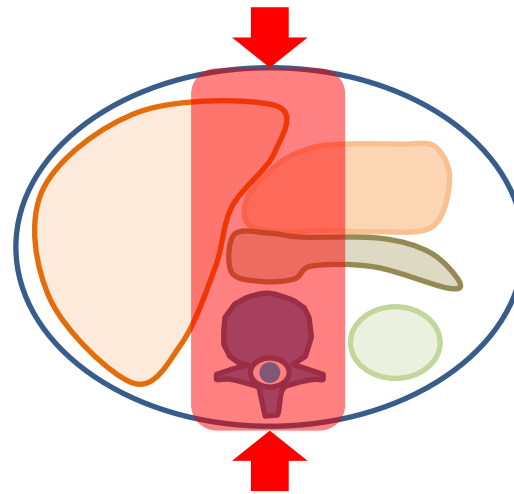


β線の飛程は平均2.4mm（最大8mm）

腰椎転移に対する治療



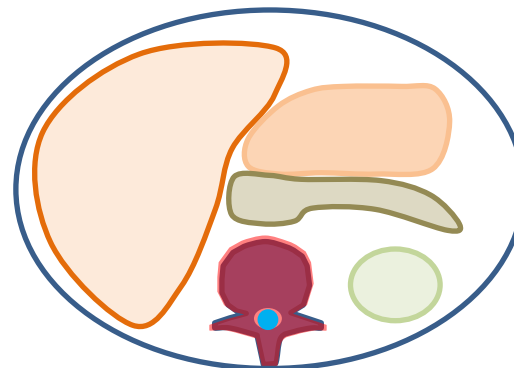
外照射の場合



腰椎だけではなく、
肝・胃・脾・脊髄・皮膚
にも照射される

↓
周囲臓器の障害

メタストロンの場合



周囲の臓器にはほとん
ど照射されない

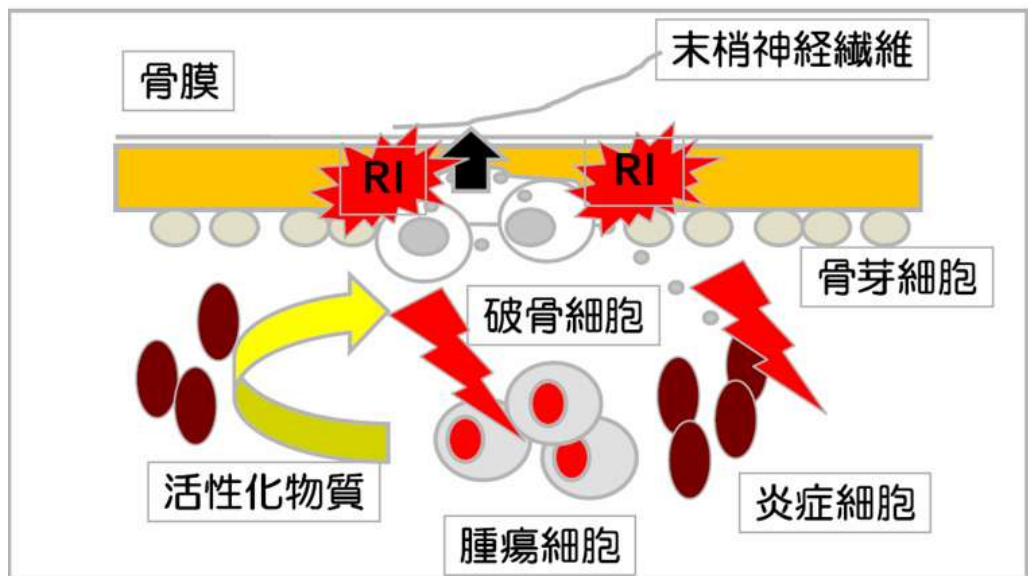
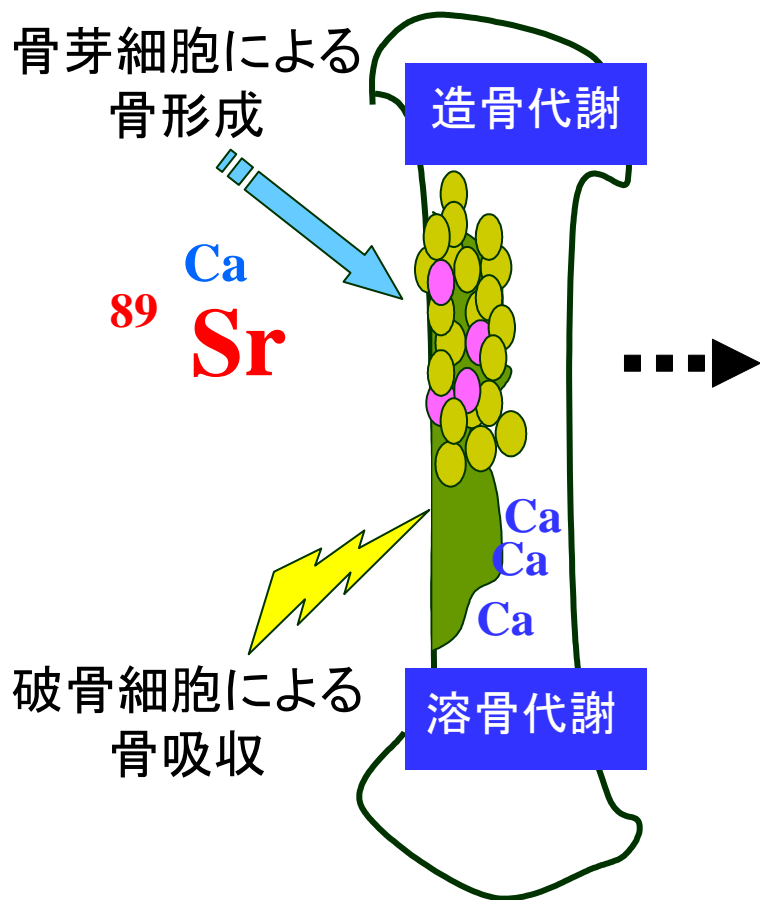
↓
有害事象が少ない
外照射後でも可能

ただし、抗腫瘍効果は相対的に少ない ⇒ まずは外照射

骨転移部位でのメタストロンの集積 及び疼痛緩和機序



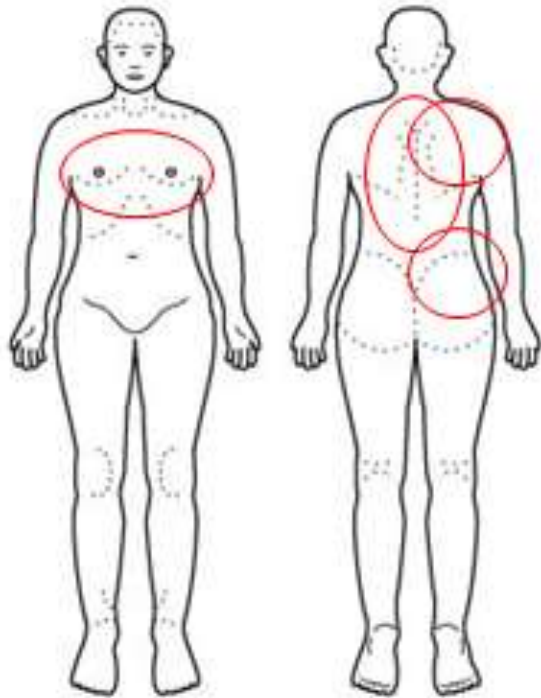
→ 骨転移部位での造骨代謝によるコラーゲンの合成とミネラル化に依存して集積する(骨シンチグラフィの陽性部位と同部位)



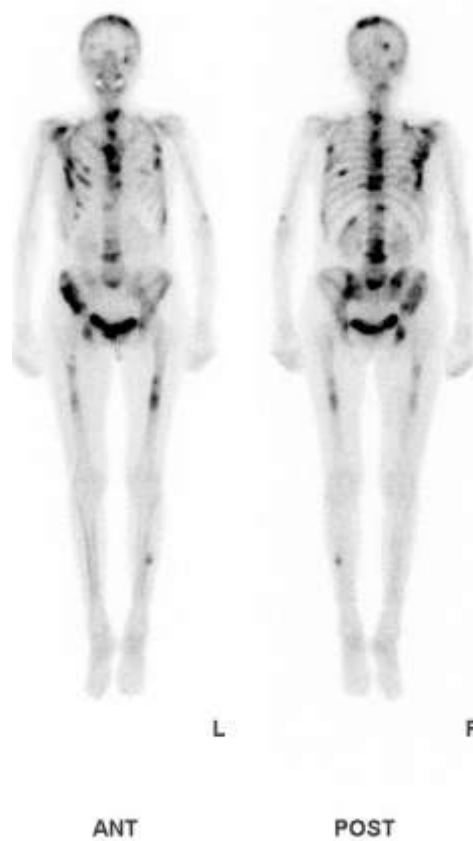
- ・ 腫瘍細胞及び破骨細胞に対する直接的な殺細胞効果
- ・ 骨膜圧迫解除、骨内圧減少
- ・ 炎症細胞脱落による痛み関連因子減少
- ・ PGE2,IL-6等の局所産生亢進によるuncouplingの解消

症例提示(50代女性・肺腺癌)

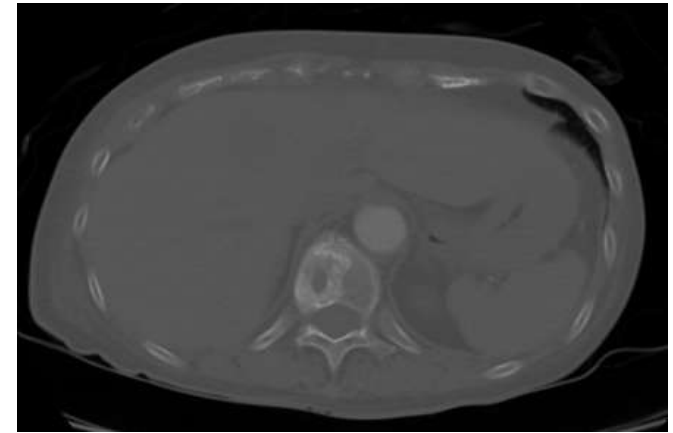
痛みの部位



骨シンチグラフィ



CT

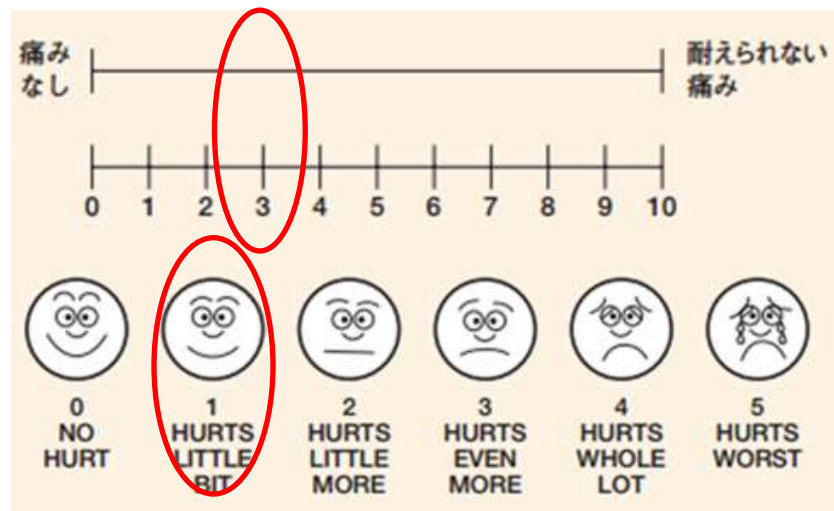
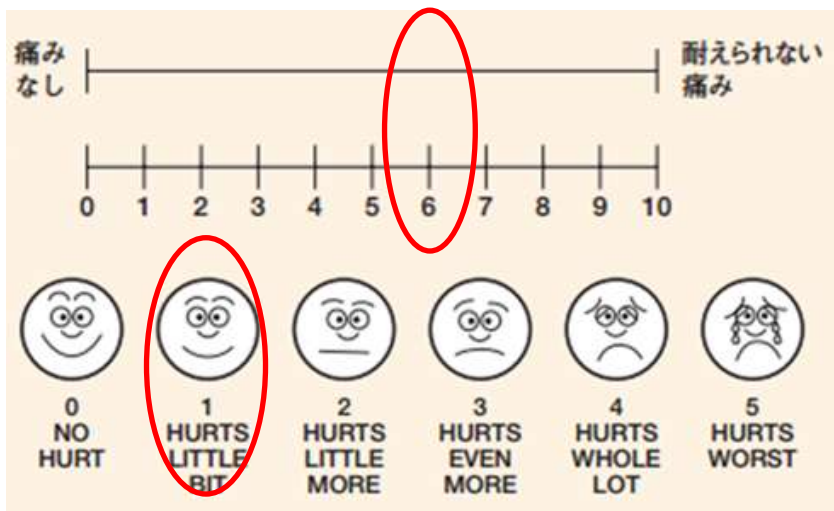


胸椎や骨盤骨は外照射済み

治療効果

投与前

投与後8日目

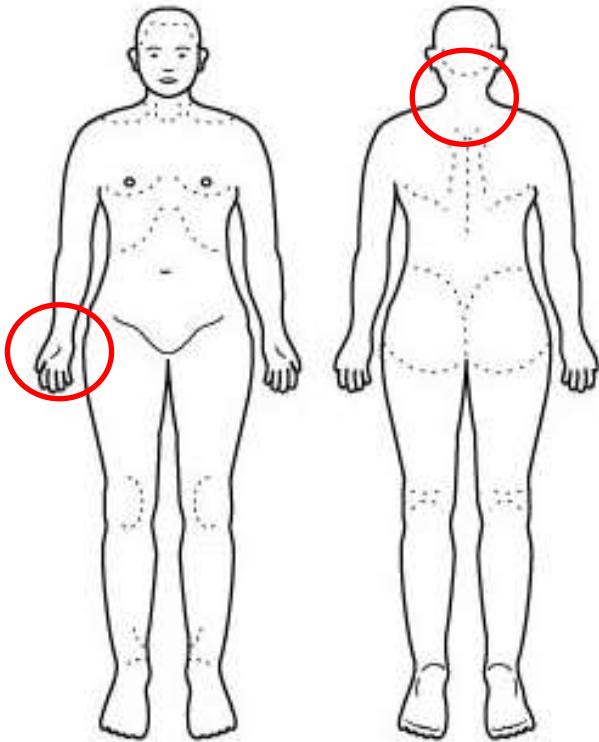


【毒性】

投与後8日目に転院したため評価できず

症例提示(80代男性・甲状腺乳頭癌)

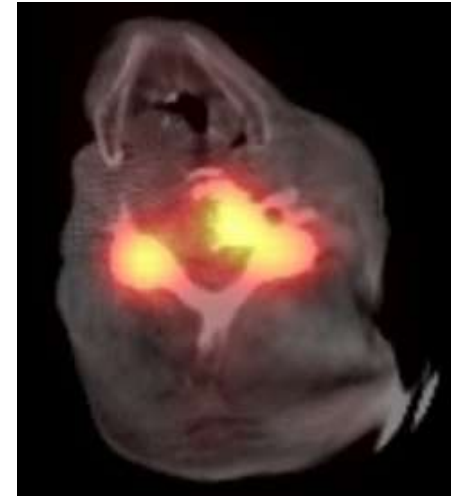
痛みの部位



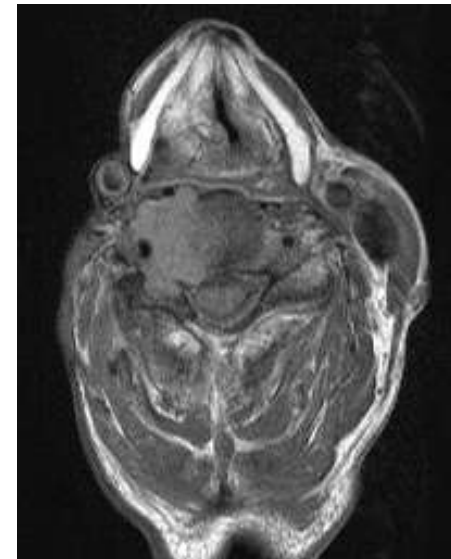
骨シンチグラフィ



SPECT



MRI

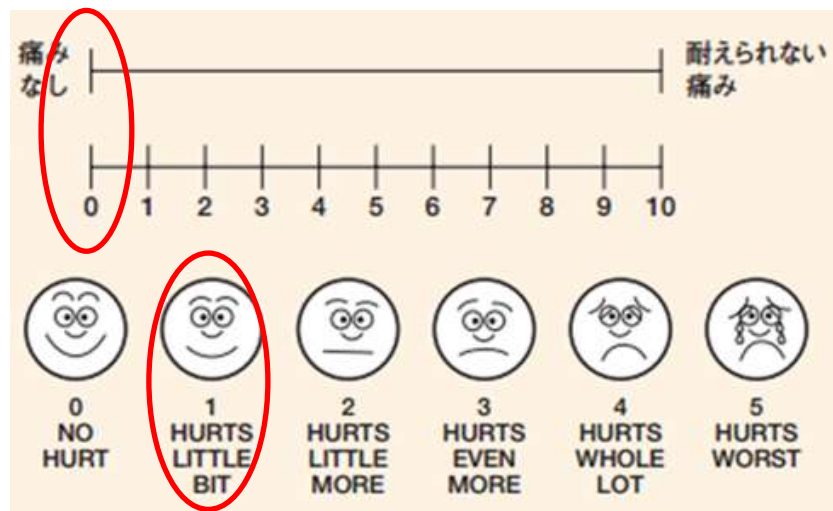
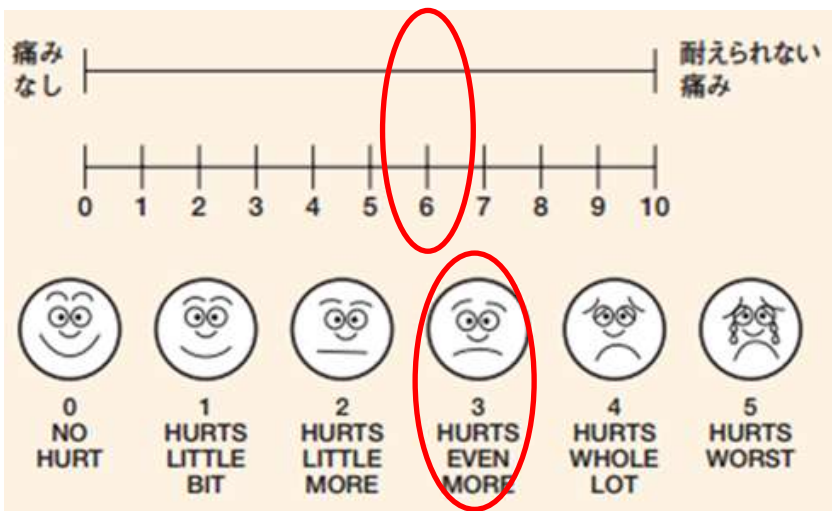


30年以上前に頸部手術。術後照射歴あり？

治療効果

投与前

投与3日目後

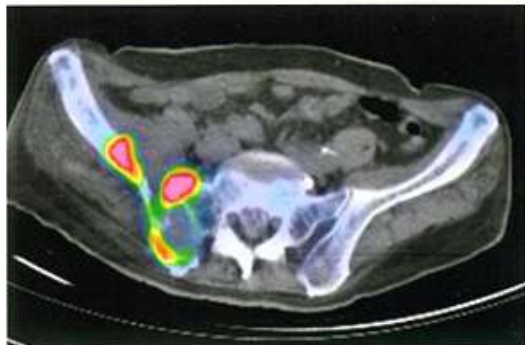


【毒性】
貧血 Gr.1

症例提示(腎細胞癌)

Na¹⁸F-PET

Pre & post ⁸⁹Sr Therapy
RCC bone meta

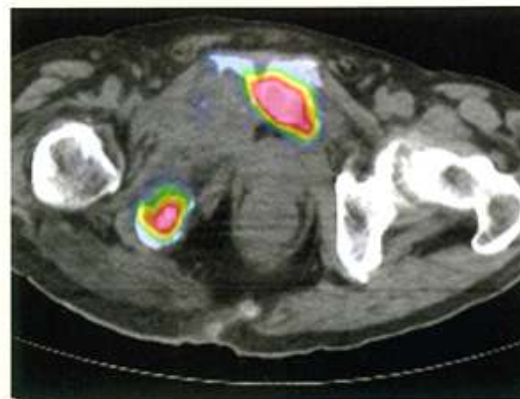


Na¹⁸Fの集積低下
(SUV 21 → 8)
Na¹⁸Fの集積域の縮小

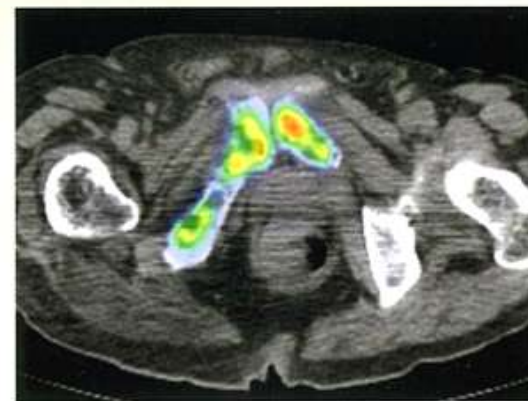


Na¹⁸F-PET

Pre & post ⁸⁹Sr Therapy
RCC bone meta

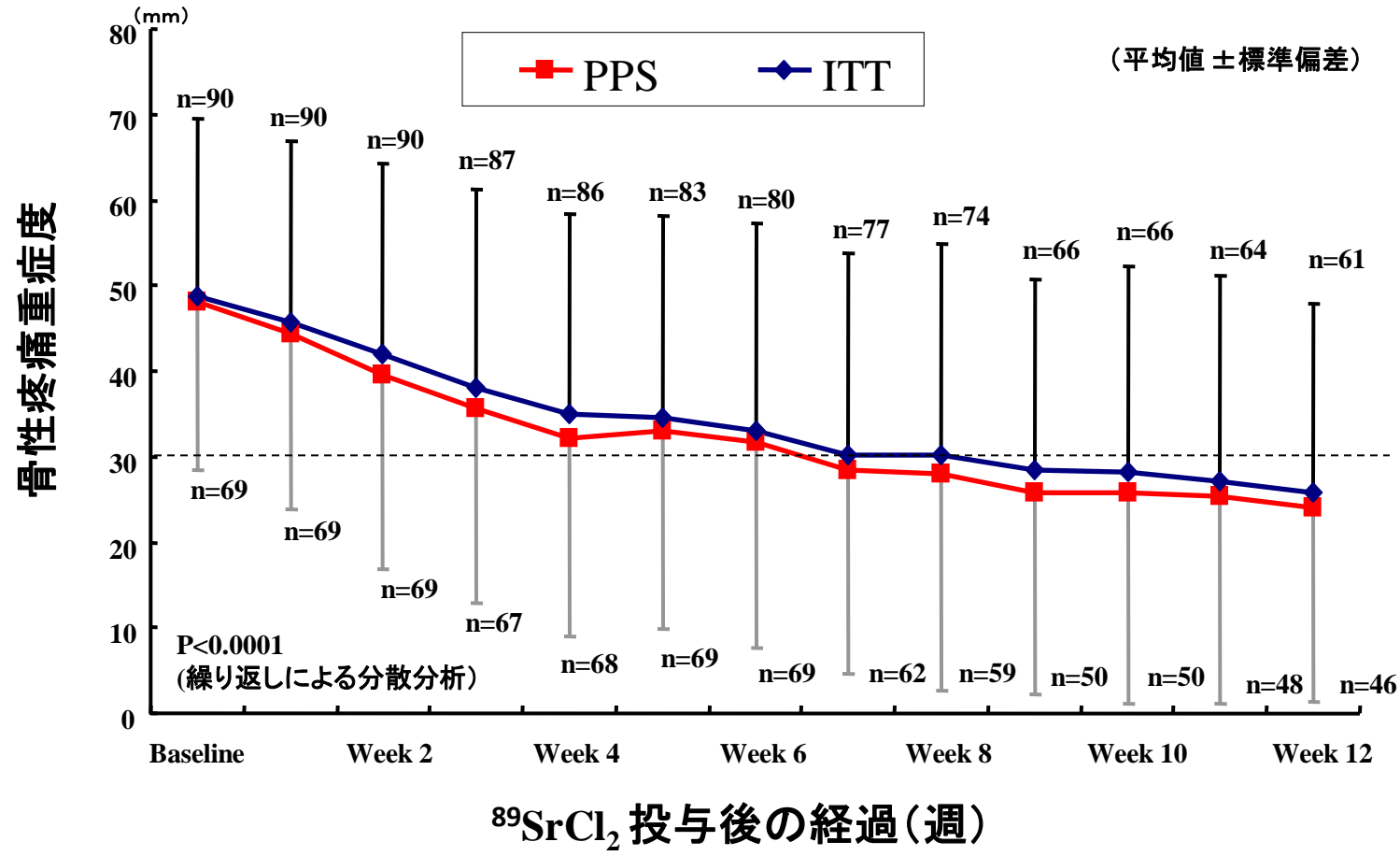


SUV 35 → 25
腫瘍縮小
骨再生



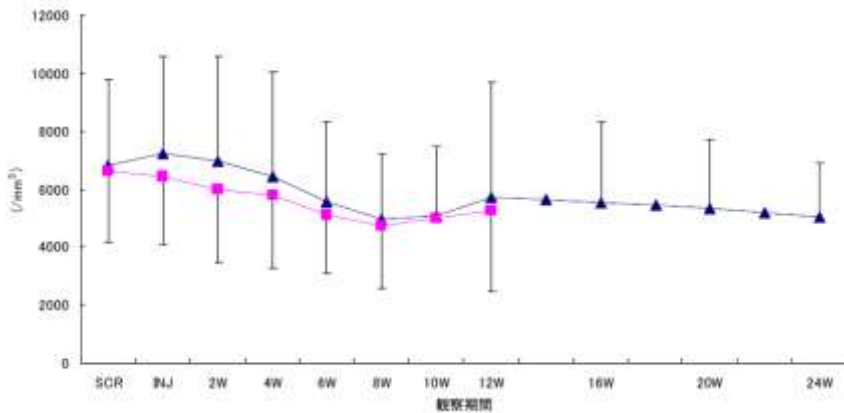
疼痛を伴う骨転移癌患者の疼痛緩和に対する塩化ストロンチウム(^{89}Sr) (SMS-2P)の有効性及び安全性を評価する多施設共同オープン試験 — 追加第III相臨床試験 —

【 $^{89}\text{SrCl}$ 単回投与後の骨性疼痛重症度(VAS)の経時的推移(PPS,ITT) 】

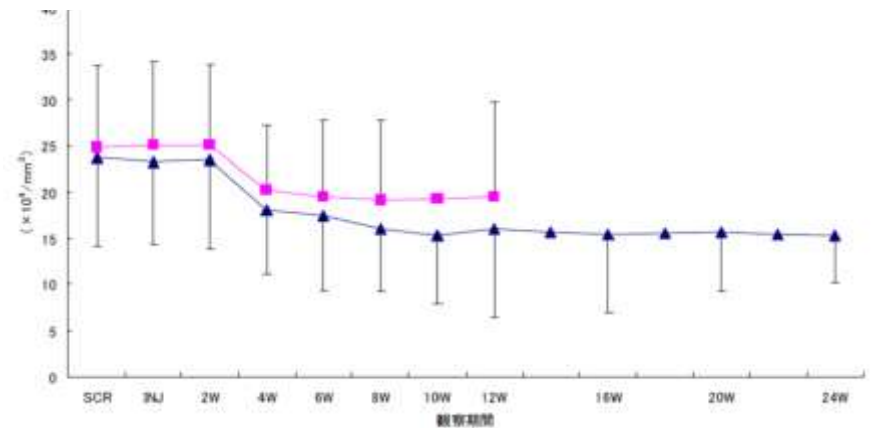


検査値の経時的推移

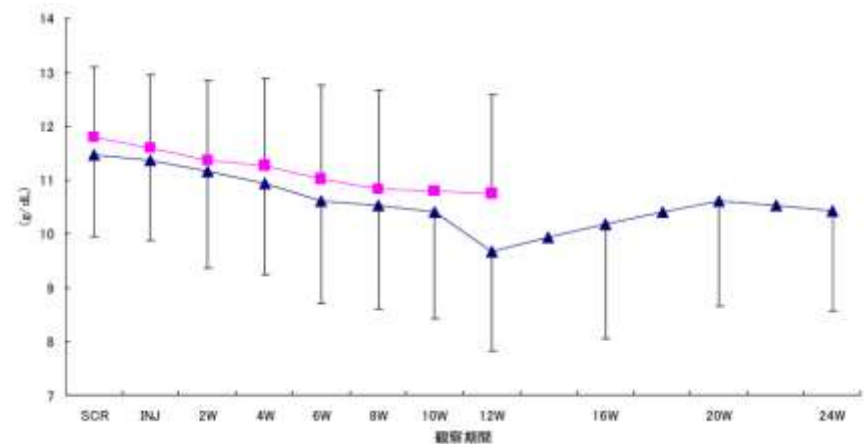
白血球



血小板



ヘモグロビン



投与後2カ月でnadir

▲ 106例報告
■ 追加Ⅲ相

^{89}Sr 有効性および安全性に関するメタ解析

有効性

- 奏効率 : 平均75% [非反応者: 平均25%(14~52%)]
- 完全寛解 : 平均32% (8~77%)
- 鎮痛薬減少例 : 71~81%
- 効果発現時期 : 投与後4~28日
- 効果持続期間 : 最大15ヶ月

副作用

- 骨髄抑制(血液学的検査で著明な変化はなく、可逆的)
 - 白血球 : 12-80%の患者で11-65%低下
 - 血小板 : 29-80%の患者で平均29%低下
 - 赤血球 : ごく僅か低下(また変化なし)
- Pain Flare : 頻度15%(投与後1~5日に出現し、4日持続)
- ほてり : 頻度5%

* 顎骨壊死が発症したとの報告なし

^{89}Sr の効果予測に関する諸家の報告

^{89}Sr 治療効果の予測因子……骨転移の程度・種類

- X線上の造骨型または混合型の骨転移病巣

造骨型(61.6%)・混合型(62.5%) > 溶骨型(42.9%) (P=0.07)

Eur J Nucl Med 2001; 788-798.

- 中等度骨転移(転移 \leq 10ヶ所) vs 広範囲骨転移

- 奏効率は同等(77% vs 75%)

- 疼痛完全消失率が有意に高い(54% vs 24%)

Eur J Nucl Med 2000; 1487-1493.

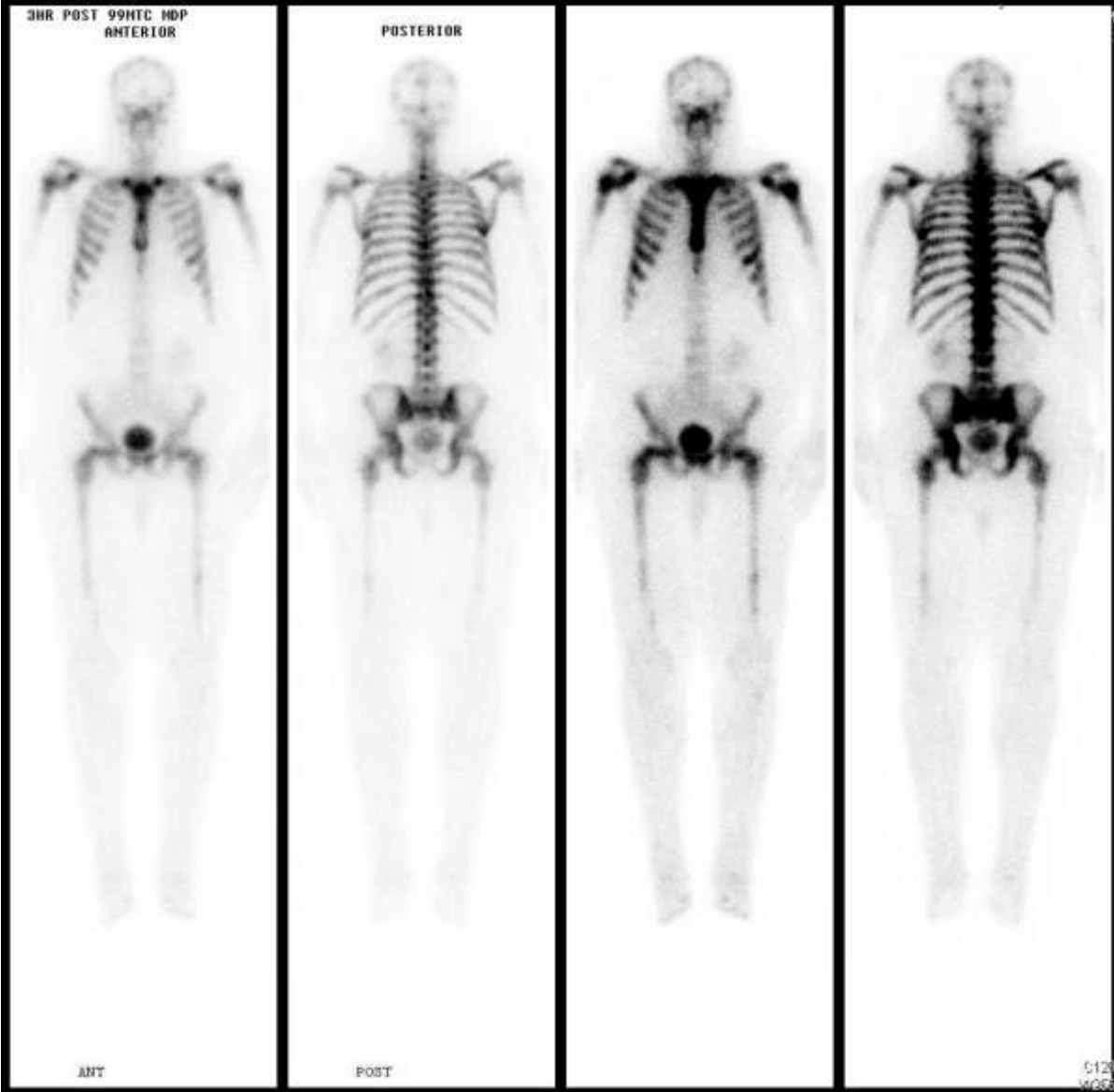
- Superscan例での有効性(前立腺癌75例)

- Superscan例 : 無効例が多い(5/7例)

- その他の例 : 約60%奏効(<5個と>10個で差なし)

Clin Oncol 2001; 219-227.

superscan



Performance Statusとの関係

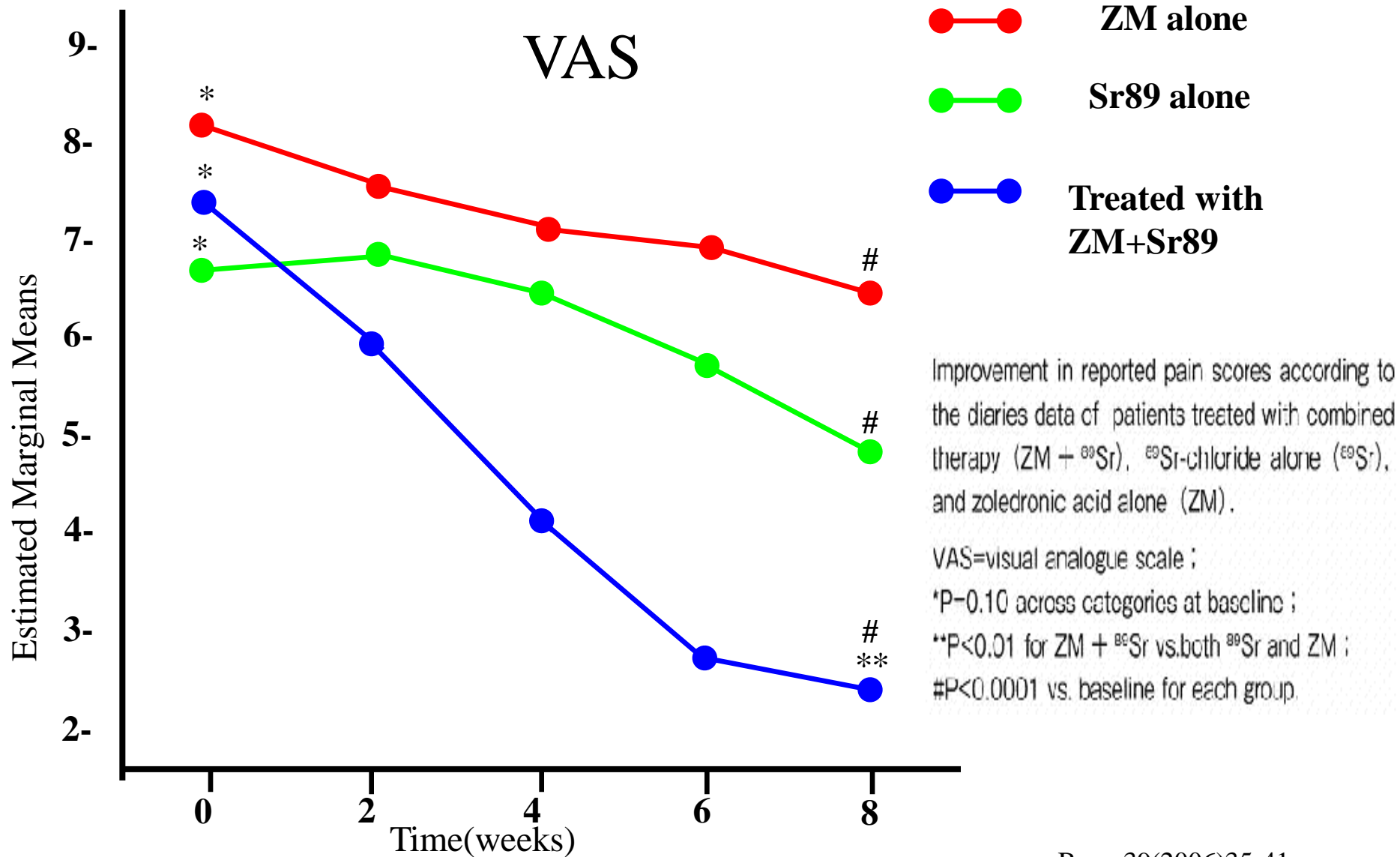
群	Group A KPS < 50 (n=15)	Group B KPS = 60 (n=16)	Group C KPS > 70 (n=58)
⁸⁹ Srに対する8週後の反応			
- 完全	0/5 0%	1/12 9%	11/50 22%
- 部分	2/5 40%	4/12 33%	27/50 54%
- 無反応	3/5 60%	7/12 58%	12/50 24%
最大血小板減少比率(平均)	32%	42%	40%
フレア反応の出現頻度	33%	38%	33%
8週以上の生存頻度	7/12 58%	15/16 94%	57/58 98%
平均生存期間 (週)	12.5	20.5	26.5

使用上の注意 — 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

剤名等	臨床症状 ・措置方法	機序・危険因子
カルシウム剤	本剤の効果が減弱 するおそれがある	^{89}Sr の骨転移部への集積 に過剰なCaが競合する
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用 が増強するおそれがある	ともに骨髄抑制作用を有 する
外部放射線照射	骨髄抑制等の副作用 が増強するおそれがある	ともに骨髄抑制作用を有 する

ゾレドロン酸との併用は有効



メタストロン適応患者選択基準

- 骨シンチで疼痛に一致する部位に集積増加(単発・多発)
- 骨転移以外に起因する疼痛(骨折、脊髄圧迫、神経根圧迫、腫瘍の骨外浸潤、神経障害性疼痛など)は除外
- NSAIDs又はオピオイドが投与され、疼痛コントロールが不十分
- 妊娠はしていない
- 1ヵ月以上(望ましくは3ヵ月以上)の生存期間が見込める
- 再投与の場合、前回の治療で効果がみられ3ヵ月以上経過

メタストロン適応患者選択基準（続き）

- 十分な血液学的機能を有する（後述）
- 現在**化学療法中で問題となる骨髄抑制がない**、又は、骨髄抑制のある化学療法後で、血液学的検査値の最低値が確認
- 現在**局所外部照射中で問題となる骨髄抑制がない**、又は、広範な外部照射後で、血液学的検査値の最低値が確認されている
- 凝固・線溶系検査でDICまたはDIC疑いは除外され、かつ、急激な血小板減少はみられない（後述）
- 重篤な腎不全がない（GFR推定値 or $CCr \geq 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）
- **高カルシウム血症ではない**

（塩化ストロンチウム-89 適正使用マニュアル第5 版改定案より）

血液学的検査値による選択基準

	選択基準	禁忌：重篤な骨髄抑制	備考 ¹⁾
NCI-CTC ²⁾ の目安	Grade 1	Grade 3-4	Grade 0
血小板数(/mm ³)	≥ 75,000	< 50,000	≥ 100,000
白血球数(/mm ³)	≥ 3,000	< 2,000	≥ 5,000
好中球数(/mm ³)	≥ 1,500	< 1,000	— ³⁾
ヘモグロビン(g/dL)	(≥ 9.0) ⁴⁾	< 8.0	≥ 10.0

1) 参考値: 米国核医学会ガイドラインにおける望ましい検査値

2) NCI-CTC: NCI 共通毒性規準

3) 米国核医学会ガイドラインで望ましい好中球数に相当する値は顆粒球数 > 2,000/mm³

4) ヘモグロビン 9.0g/dL は NCI-CTC Grade 2 に相当

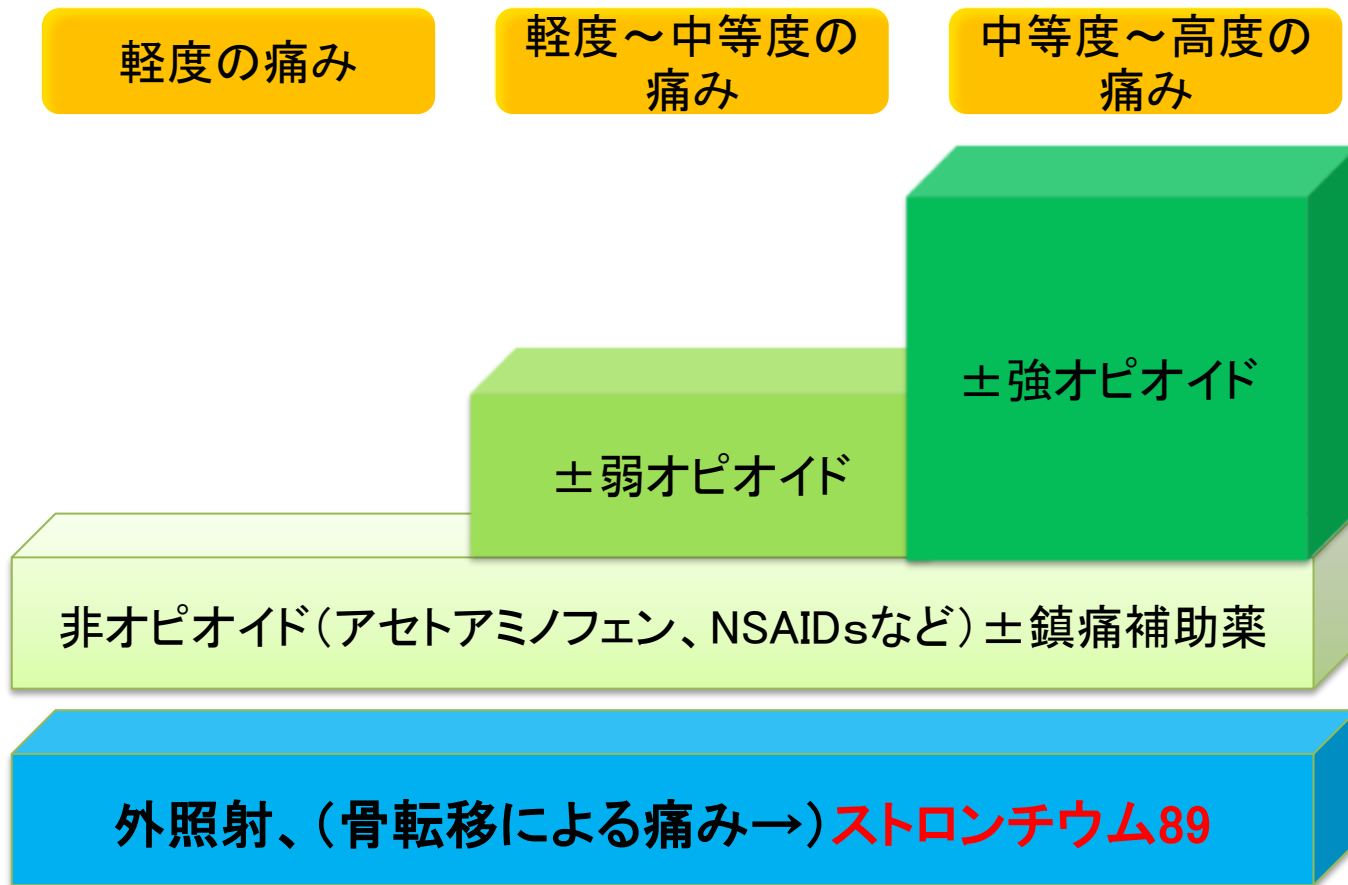
DIC診断基準

得点	1点	2点	3点
血清 FDP 値(μ g/mL)	$10 \leq < 20$	$20 \leq < 40$	$40 \leq$
血小板数($\times 10^4 / \text{mm}^3$)	$12 \geq > 8$	$8 \geq > 5$	$5 \geq$
血漿フィブリノーゲン濃度(mg/dL)	$150 \geq > 100$	$100 \geq$	
プロトロンビン時間 (時間比)	$1.25 \leq < 1.67$	$1.67 \leq$	
基礎疾患	あり		
出血症状	あり		
臓器症状	あり		
判定:	7点以上 : DIC、6点 : DIC 疑い、 5点以下 : DIC の可能性少ない		

(厚生省特定血液凝固異常症調査研究班1988)

使用時期

WHO3段階除痛ラダー



適応があれば、使用する！

外照射 or ストロンチウム89？

まずはやっぱり**外照射**！

- ストロンチウム89よりも抗腫瘍効果・骨折予防効果がある
- 溶骨性病変、脊髄圧迫、神経根圧迫、腫瘍の骨外浸潤などにも効果がある
- 血球の減少幅が少なく、多くの場合抗がん剤治療と併用可能
- ストロンチウム89は被曝の問題(注意すべき点)がある

以下の場合には**ストロンチウム89**を考慮

- 痛みの部位が既に一度外照射されていて、外照射の追加ができない
- 痛みの部位が複数
- すぐに新規の骨転移巣が出現しそう
- 通院困難
- 仰臥位保持困難で外照射の間じっとしてられない

今後は**併用**も検討



ちょっと脱線して・・・



「骨転移があるけど、痛み止めが効いているし、放射線治療は必要ないよね」

そう思っていないませんか??

痛み止めでは骨転移の増悪は防げません



骨折や脊髄圧迫のリスクも考えましょう



早めの放射線治療科受診を



治療後歩行可能である割合と 治療前の歩行状況

報告者	治療前の歩行状況			治療方法
	可能	不能	対麻痺	
Maranzano	107/109 (98%)	49/82 (60%)	2/18 (11%)	放射線
Huddart	21/28 (75%)	23/32 (72%)	2/7 (28%)	放射線
Zeleftsky	20/26 (77%)	1/7 (15%)		放射線
Landmann	11/15 (73%)	6/9 (67%)	0/2 (0%)	放射線
Landmann	67/68 (99%)	41/50 (82%)	5/9 (55%)	手術
Sundaresan		32/48 (67%)		手術

骨転移が悪化する前に放射線治療(外照射)を行うことが重要！

患者・家族（介護者）への安全管理上の 注意事項

☆投与後2日間の注意事項

【日常生活での注意】

- 注射当日を含み投与後数日間は、十分な水分を摂取する。
 - けがをした場合には、こぼれた血液をきれいに拭き取り洗い流す。
 - 出血の際は、トイレットペーパーできれいに拭き取ったうえでトイレに流す。
- ☆患者の尿や糞便に触れる可能性がある場合、また、これらで汚染された衣類等を取扱う場合には手袋を着用すること。（家族・介護者）



【排尿・排便時の注意】

- 男性の方も坐位で排尿する。
- 尿がこぼれた場合は、トイレットペーパーできれいに拭き取ったうえでトイレに流す。
- 使用後のトイレ洗浄は2回する。

患者・家族（介護者）への安全管理上の 注意事項

☆投与後1週間の注意事項(1/2)

【日常生活での注意】

- 患者の血液に触れた場合や作業後は、必ず石鹼を用い手をよく洗う。

【洗濯での注意】

- 着用した衣類などの洗濯は、患者以外の人々の衣類と別にし、血液や尿が付着したシーツ類や下着類は、十分にすすぐ。



【排尿・排便時での注意】

- 排尿・排便後は、必ず手をよく洗う。
- 患者の排泄物に触れた場合は、必ず石鹼を用い手をよく洗う。



患者・家族（介護者）への安全管理上の 注意事項

☆投与後1週間の注意事項(2/2)

【オムツ・導尿カテーテル等を使用している場合の注意】

- 尿失禁のある患者の場合はビニール製のシーツを使用することも推奨される。

（家族・介護者）

- 導尿カテーテルを使用する場合、尿パック中の尿はトイレに捨て、水を2回流し、処理後はよく手を洗う。
- 家庭で使用したオムツは、ビニール袋に入れ内容物が漏れないように封入して、一般ごみとして処理する。



患者・家族(介護者)への安全管理上の 注意事項

☆投与後1年間(避妊は2年間)の注意事項

【日常生活での注意】

- 授乳中の母親の場合、授乳を中止する。
- 投与後2年間は避妊する。
- 患者情報カードを携帯する。

他科または他院にて治療を受ける場合には、患者情報カードを提示し 本治療を受けている旨、医師に伝える。



ストロンチウム-89 治療 患者情報カード	
氏名(Name)	年齢(Age)
住所(Address)	
電話(Phone)	
ストロンチウム-89 による治療	
投与日 (Date of Sr-89 Administration)	
投与量 (Activity of Sr-89 Administered)	MBq

META-5-SZ-200801-1-1-08

家族(介護者)への外部被曝 (^{89}Sr 141MBq投与時)

	距離 (m)	時間 (時間/日)	頻度 (回/週)	被曝線量 (mSv)
家族内で接触	1	6	7	0.048
抱っこされた子供	0.1	0.5	7	0.403
同室での就寝	1	8	7	0.064

参考:	自然放射線	1.4 mSv
	ニューヨークまで飛行機往復	0.19 mSv
	胸のX線集団検診	0.05 mSv
	胸部CT	6.9 mSv

医薬安発第70号通知における抑制すべき線量の基準

- ① 公衆被曝の線量限度 1 mSv/年
- ② 介護者の積算線量限度 5 mSv(1行為当たり)
- ③ 病人を訪問する子供 1 mSv(1行為当たり)

依頼医へのお願い

- 投与直後の診察は避ける
 - 注射後1週間は採血・採尿はなるべく避ける
 - 投与後2週間は手術や出血を伴う治療はなるべく避ける
- * 緊急の医学的処置が必要な場合には、上記の放射線防護に関する遵守事項よりも、適切な医学的処置が優先される
- 化学療法、デノスマブ等の併用は相談下さい
 - 投与予定日の1週間前を過ぎたらキャンセルはなるべく避けて下さい



当科への依頼方法

FAX予約 078-302-2251



放射線治療科受診(月～金、午前中)

直近の採血結果・画像(骨シンチやCT・MRI)を持参させて下さい
なければ当科で実施します

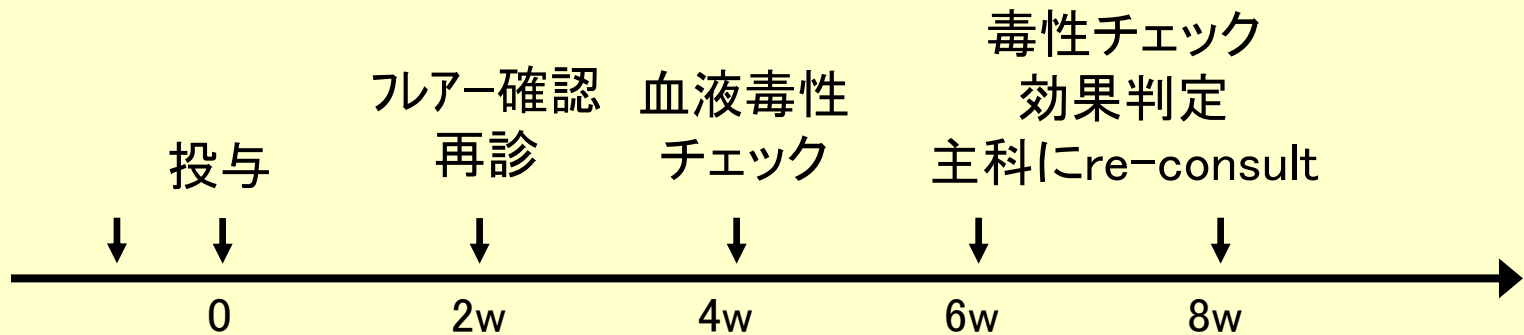


適応があれば外来でメタストロン注射

メタストロンの製造・運搬に時間がかかるため、1週間あけて実施

適応の有無が分からない場合でも気軽にご相談ください

^{89}Sr 投与後のフォローアップ



- ・血液毒性出現の兆候を見逃さない
- ・血液毒性出現の兆候がなければ迅速に主科へ

Attention!!

現在、メタストロンを製造する原子炉が停止しています。
このためメタストロンが供給されるのは5月末以降になります。

