講座

ラジオアイソトープの治療への応用

Ⅶ. 新しい RI 内用療法

——放射免疫療法, 放射線滑膜切除術, 骨転移の除痛療法——

横山邦彦, 絹谷清剛, 利波紀久, 久田欣一

金沢大学医学部核医学教室

920 金沢市宝町 13-1

Key Words: radioimmunotherapy, monoclonal antibody, cancer, radiation synovectomy, rheumatoid arthritis (RA), bone pain palliation, bone metastasis, strontium-89, phosphorus-32

1. はじめに

放射性核種標識薬剤の体内投与による内部照射療法のうち, わが国で放射性医薬品として承認され, 臨床的に確立しているものは, 放射性ヨード (^{131}I) による甲状腺機能亢進症および甲状腺癌の治療のみである。これらに関しては他稿に詳しく, 本稿では, ^{131}I の臨床以外に関して述べることになる。近い将来に大きな期待を寄せる医薬品としてモノクローナル抗体によるがん治療, 放射線滑膜切除術および骨転移除痛治療薬に絞って述べてゆきたい。

2. モノクローナル抗体による放射免疫療法

2・1 放射免疫療法の原理と特長

放射性核種で標識されたモノクローナル抗体 (MoAb) を投与し, 体内から悪性腫瘍の放射線照射を行う内部照射療法は, 放射免疫療法

(radioimmunotherapy, RIT) と呼ばれる。抗体を担体 (キャリア) として放射性物質を腫瘍へ運搬させるため, ミサイル療法あるいはターゲティング療法と称される場合が多い。drug delivery system (DDS) の一種である。RI 標識 MoAb によって腫瘍組織 (抗原発現部位) に集積した放射能を γ カメラで画像化する腫瘍の局在診断法 (radioimmunoscintigraphy, RIS) と原理的には同じである。標識に用いる RI の種類や量を変えることにより, 同じ MoAb でも診断または治療に使い分けが可能となる。すでに, 欧米においてさまざまな悪性腫瘍に関する臨床試験が進行しており, 臨床例は数百を超えている。したがって種々のターゲティング療法の中で人体内での薬物動態に関して最も研究の進んでいる領域といえる。

ターゲティング療法すべてに共通する障害の一つに腫瘍組織における抗原発現の異質性 (heterogeneity) が挙げられる¹⁾。腫瘍組織を構成する細胞群における抗原の発現様式は不均一であり, したがってすべての標的細胞が抗原陽性ではない。でき得る限り発現率の高い抗原に対してターゲティングすることが合理的であるが, 100%の細胞と反応する理想的な MoAb は現在のところ存在しない。数種の

† Application of Radioisotopes to Therapies. VII. Radionuclide-targeted therapy: radioimmunotherapy, radiation synovectomy and bone pain palliation. Kunihiro YOKOYAMA, Seigo KINUYA, Norihisa TONAMI and Kinichi HISADA: Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University School of Medicine, 13-1, Takara-machi, Kanazawa-shi 920, Japan.

MoAb を組み合わせるカクテル投与は *in vitro* で有用性が見いだされ、RIS では臨床応用もされている。しかしながら動物実験データでは、カクテルに対して否定的な報告が多く、著者らの検討でも MoAb19-9 と MoAb17-1A の組合せでは、両者の対応抗原を持つヒト胃癌細胞株 (NHS) を用いた *in vivo* の系で腫瘍集積性の向上はみられなかった。また組換えインターフェロン (γ IFN- α , γ IFN- γ) を併用し抗原発現を増強する試み²⁾や、二つのパラトープを持つ MoAb (bispecific MoAb)³⁾ により heterogeneity の対応策が模索されているが、実用化に至ったものはない。さらに腫瘍組織の内部には血管構築に乏しい聖域 (sanctuary) が存在するため、ターゲティング療法をなお一層困難なものにしている。しかし RIT の場合は、RI 標識 MoAb が腫瘍組織へ選択的に局在するならば必ずしもすべての標的細胞と結合する必要はない。RI の崩壊によって生ずる放射線は細胞核へのヒットによって致死効果を与えるが、組織内ではそのエネルギーに応じて一定の範囲 (数 μ m から数 mm) を有効に照射できるためである。この点が薬剤を用いるターゲティング療法と原理的に異なり、RIT の大きな利点である。

2・2 治療用放射性核種

治療用として報告された主な RI を表 1 に示した。同時に放出する γ 線エネルギーが適当であればイメージングも可能である。その他に軌道電子捕獲や内部転換を崩壊形式に持つ核種の利用も可能である。

標識方法が開発されている α 線放出核種は、²¹¹At および ²¹²Bi のみであり、現在まで人体に应用された報告はない。 α 線の利点は組織中の飛程がきわめて短く (50 - 90 μ m)、単位長さ当たりのエネルギー付与 (LET) が高いことであり、したがって遊離の細胞群 (白血病や悪性リンパ腫) の治療には適していると考えられる。逆に抗体と結合していない細胞に対する傷害効果は低くなるため、薬剤結合抗体に近い性質を帯びてくる。一方、 β 線放出核種はさまざ

まな候補が挙げられており、対象とする腫瘍の大きさや細胞集簇の度合に応じて、適当な飛程の核種を選択することも可能である。すでに臨床に用いられている RI として、¹³¹I, ¹⁸⁶Re, ⁹⁰Y がある。 β 線は組織内で指数関数的に減弱するため、有効に照射できる範囲はおおむね最大飛程の 1/2 以下である。RI の選択はケースバイケースであり、単に飛程のみならず、RI により標識法が異なり、したがって体内分布が異なる点が考慮されるべきである。2 種以上の RI のブレンドは、飛程や半減期の異なる組合せが考えられるため、生物学的に多様な性質を示す悪性腫瘍に対応する手段として興味深いアイディアであろう。

2・3 臨床応用

¹³¹I (β , γ 線放出核種) は蛋白の標識法が古くから確立しており RIS では頻用されてきた。さらにその β 線を利用し治療応用も可能なため、RIT でも報告のほとんどが ¹³¹I の使用によるものである。

固形癌では、ジョンスホプキンス大学の Order のグループの肝癌の報告は症例数が 105 例と突出している (表 2)。この中には腫瘍の完全消失例や腫瘍の退縮による切除可能となった症例が含まれる。彼らは 2 100 cGy の外部照射および化学療法 (ドキソルビシンと 5-FU) を組み合わせているため、RIT のみの評価は困難である。しかしながら、集学的治療法に組み入れて積極的に RIT を行えば、癌治療成績は確実に向上するという恰好の実例と思われる。

カリフォルニア大学デービス校の DeNardo らは、28 例の B 細胞性悪性リンパ腫または白血病患者に ¹³¹I 標識 MoAb Lym-1 を投与し、CR (腫瘍の完全消失) 2 例、PR (50% 以上の腫瘍容積の退縮) 17 例という著効を認めている (表 2)。この好成績は、静注された抗体が容易にアクセス可能でかつ放射線感受性の高い腫瘍をターゲットに選んだことと無関係ではないと思われる。事実、ワシントン大学の Nelp らの ¹³¹I 標識 MoAb MB-1 による悪性リンパ腫

表 1 放射免疫治療用核種

核 種	崩壊形式	半減期 (h)	主な β 線または α 線の エネルギーと放出割合 (MeV)	飛程(水中) (mm)	イメージング
α線放出核種					
^{211}At	α (42%), EC(59%)	7.2	5.86(100%)	67×10^{-3}	不可
^{212}Bi	α (36%), β^- (64%)	1.0	α 6.09(27.2%) 6.05(69.9%) β 1.55(10%) 2.27(63%)	70×10^{-3} 11.0	不可
オージェ電子放出核種					
^{125}I	EC	1 442		10×10^{-6}	不可
β線放出核種					
^{199}Au	β^- (100%)	75.4	0.245(19%) 0.295(66%) 0.453(15%)	0.76	可
^{67}Cu	β^- (100%)	61.9	0.390(57%) 0.482(22%) 0.575(20%)	1.1	可
^{105}Rh	β^- (100%)	35.4	0.248(20%) 0.567(75%)	1.9	可
^{131}I	β^- (100%)	193	0.606(89%)	2.0	可
^{109}Pd	β^- (100%)	13.4	1.03 (100%)	4.3	不可
^{186}Re	β^- (93%), EC(7 %)	90.6	0.933(21%) 1.07 (72%)	4.5	可
^{32}P	β^- (100%)	342.2	1.71 (100%)	7.9	不可
^{188}Re	β^- (100%)	16.9	1.96 (25%) 2.12 (71%)	10.2	可
^{90}Y	β^- (100%)	64.1	2.28 (100%)	11.0	不可

α , α 崩壊; β^- , β^- 崩壊; EC, 軌道電子捕獲

数値の一部は Table of Isotopes (7th ed.) によった。

β 線の飛程は、放出割合の最も多い β 線エネルギーの最大到達距離として計算した。

γ 線を放出しない β 線放出核種は、イメージング不可としたが、Bremsstrahlung (制動放射線) によりある程度は可能。

の治療は DeNardo らの成績と同様最も RIT の成功した例である (表 2)。しかしながら放射線感受性だけで治療の成否が決まるわけではない。ノースウェスト大学の Rosen らは ^{131}I 標識 MoAb T101 (抗 CD 5) による菌状息肉症 (皮膚 T 細胞性リンパ腫) の治療を行っている (表 2)。皮膚病変 (潰瘍) が完全に消失した症例が目されたものの、初回治療では 6 例中 3 例に PR (部分退縮) を短期間認めたに終わった。他方同じ T101 を用いて、米国国立衛生研究所 (NIH) の Carrasquillo らは、 ^{131}I で標識した場合と ^{111}In で標識した場合の、患者体内

での分布の差異を検討している⁴⁾。その結果 ^{131}I 標識 T101 は、腫瘍集積性において ^{111}In 標識 T101 よりもきわめて不良であることが示された。T101 が認識する CD5 は MoAb との結合の後、細胞内へ取り込まれる現象 (internalization) が知られており、その結果細胞内で MoAb から ^{131}I が遊離し排泄されてしまうことがその原因と考えられた。このように抗原が internalization をするような系では、既存の ^{131}I 標識 MoAb は腫瘍にターゲティングしても、著しい脱ヨード化のために腫瘍組織から ^{131}I が速やかに消失してしまい、放射能の局在

表 2 放射免疫療法 (RIT) の治療成績

対象疾患	抗 体	投与 経路	症例数	成 績	報 告
B 細胞性白血病, リンパ腫	¹³¹ I-Lym-1	i. v.	28	2CR, 17PR	DeNardo, G.L. (1990)
B 細胞性非ホジ キンリンパ腫	¹³¹ I-MB-1	i. v.	6	5CR, 1PR	Nelp, W.B. (1990)
B 細胞性リンパ腫	¹³¹ I-LL2	i. v.	5	2CR, 2PR	Goldenberg, D.M. (1991)
菌状肉肉症	¹³¹ I-T101	i. v.	6	5PR	Rosen, S.T. (1987)
ホジキンリンパ腫	⁹⁰ Y-antiferritin (PoAb)	i. v.	29	9CR, 9PR	Vriesendorp, H.M. (1991)
ホジキンリンパ腫	¹³¹ I-antiferritin (PoAb)	i. v.	37	1CR, 14PR	Lenhard, R.E. (1985)
髄膜白血病	¹³¹ I-HD37, WCMH15.14	i. t.	6	5PR	Pizer, B. (1991)
肝癌	¹³¹ I-antiferritin (PoAb) (+radio and chemotherapy)	i. v.	105	4CR, 32PR	Order, S.E. (1985)
肝癌	⁹⁰ Y-antiferritin (PoAb) (+pre-radiotherapy)	i. v.	9	3PR	Order, S.E. (1988)
胆管癌	¹³¹ I-anti-CEA (+radio and chemotherapy)	i. v.	24	12PR	Stillwagon, G.B. (1991)
悪性黒色腫	¹³¹ I-Fab96.5	i. v.	16	1PR	Larson, S.M. (1987)
神経芽細胞腫	¹³¹ I-3F8	i. v.	10	2PR	Cheung, N.K.V. (1990)
神経芽細胞腫	¹³¹ I-UJ13A	i. v.	5	1CR	Lashford, L. (1987)
大腸癌	¹³¹ I-anti-CEA FO23C5, anti-CEA BW494/32, anti-TAG B72.3, AUA1	i. p.	15	2CR, 2PR	Riva, P. (1991)
卵巣癌	⁹⁰ Y-B72.3	i. p.	9	N/A	Rosenblum, M.G. (1991)
卵巣癌	¹³¹ I-HMFG1, HMFG2, H17E2, B72.3	i. p.	14	1CR, 2PR	Riva, P. (1989)
卵巣癌	¹³¹ I-HMFG1, HMFG2, AUA1, H17E2	i. p.	29	3CR, 2PR	Stewart, J.S. (1989)
卵巣癌	¹³¹ I-OC125	i. p.	20	3PR	Finkler, N.J. (1989)
卵巣癌	⁹⁰ Y-HMFG1	i. p.	14	1CR	Stewart, J.S. (1990)
癌性髄膜炎	¹³¹ I-UJ181.4, F8-11-13, Me1.14	i. t.	5	4PR	Lashford, L.S. (1988)
癌性髄膜炎	¹³¹ I-HMFG1	i. t.	7	2PR	Moseley, R.P. (1991)
精巣腫瘍	¹³¹ I-H17E2	i. v.	2	none	Riva, P. (1990)
星細胞腫	⁹⁰ Y-MUC2-63	i. v.	7	2PR	Bergh, J. (1990)
消化器系悪性腫瘍	¹²⁵ I-CO17-1A	i. v.	53	1PR	Markoe, A.M. (1990)
肺癌, 胃・大腸癌	¹⁸⁶ Re-NR-CO-02F(ab') ₂	i. a., i. v.	31	1PR	Breitz, H.B. (1992)
癌性胸膜炎, 心膜炎	¹³¹ I-HMFG1, HMFG2, AUA1	i. p.l., i. p.c.	13	10CR	Pectasides, D. (1986)

CR : 完全消失 PR : 部分退縮 i. v. : 静脈内投与
脈内投与 i. p.l. : 胸腔内投与 i. p.c. : 心腔内投与

i. t. : 髄膜内投与 i. p. : 腹腔内投与 i. a. : 動

による治療を望むことはできない。Rosen らの場合にも同様の現象が起きていたことが推察される。

¹¹¹In は安定な標識法が開発されて以来, RIS では ¹³¹I に代って使用される機会が増加してい

る。また RIT では, ¹¹¹In とほぼ同様の方法で抗体標識可能なため, ⁹⁰Y が徐々に使用され始めている。⁹⁰Y は ¹³¹I よりも長い飛程と高いエネルギーを持ち, cross fire effect と腫瘍線量および線量率の向上が期待できることから固形

癌の治療にとってさらに有利である（表1）。 ^{90}Y は γ 線を出さないため、周囲への被曝が無視できることから、欧米では外来で投与されることもある。しかし、イメージングによる治療計画や治療中の腫瘍への集積性の正確なモニターができないため、 ^{111}In 標識 MoAb との併用が提唱されている。ところが、通常の ^{111}In 標識方法では、 ^{90}Y を十分安定に結合できず、体内では解離した ^{90}Y は骨に集積するため、骨髄の被曝が増加する。Kosmas らは ^{90}Y をより安定に結合できる大環状型キレート（DOTA）を臨床応用したところ、6例中3例に血清病様症状と全例にこのキレートに対する抗体が見いだされた⁵⁾。それ故に、 ^{90}Y の利用には標識技術のさらなる改良が必要であろう。

^{32}P を安定に配位できる kemptide と呼ばれる生物活性ペプチドが知られており、この塩基配列を遺伝子工学的に抗体へ組み込むことが可能であり、注目される手法である⁶⁾。

^{186}Re や ^{67}Cu のように治療中の体内分布を確認できる RI の使用を提唱するグループもある（表1）。 ^{186}Re は、標識方法を開発した NeoRx 社のグループにより臨床応用がなされている（表2）。RIT では、飛程と体内挙動の異なる ^{131}I 、 ^{186}Re 、 ^{90}Y と少なくとも3種類の選択が実用化されている。

2・4 腫瘍集積性の改善方法

現状では、腫瘍へターゲティングされる MoAb の全投与量に対する割合はきわめて小さく、%投与量/1g 腫瘍で 10^{-2} から 10^{-3} 程度である。NIH の Larson らは、100 mCi (3.7 GBq) の ^{131}I 標識 Fab 96.5 (抗 p 97) 投与による悪性黒色腫の RIT の場合、肝 325 cGy、骨髄 30 cGy、腫瘍 1 000 cGy の線量分布となることを報告している（表2）。悪性黒色腫は放射線抵抗性であるため、この線量では16例中わずか1例に3月間の PR を認めたに過ぎなかった。腫瘍への照射線量を上昇させるためには、投与量の増量が必要となるが、正常組織（決定臓器）の耐容線量によって投与可能量の上限が決定される。 ^{111}In 225.28 S (ZME 018)

による悪性黒色腫の RIS での自験例に基づき ^{90}Y における線量分布の試算を行ってみた。腫瘍内で不均一に分布する RI を均一な分布と仮定する既存の被曝線量計算法（MIRD 法）は精度に問題があるものの、決定臓器は骨髄となり、骨髄の耐容線量 150 cGy まで投与するとして、腫瘍線量は最大で 3 900 cGy であり、不十分と思われた。ともかく MoAb の集積性を現状の 10 倍程度に改善できなければ、すべての腫瘍において RIT がより確実性の高い方法とはなり得ない。

腫瘍集積性を高める目的で、静脈内投与の代りに局所投与を行う試みがみられる。ハーマスミス病院の Epenetos らは腹腔内、心嚢内、胸膜内への MoAb HMFG2 の投与を各1例ずつ行い、全例で腫瘍の退縮または消失を認めた⁷⁾。同様に卵巣癌の微小腹膜転移巣に対する腹腔内投与ならびに悪性腫瘍の髄膜播種に対する脊髄腔内投与は、成功例である（表2）。著者らは種々の化学構造を持つスペーサを介して MoAb と RI を結合させる方法により、正常組織からの洗出しを促進し、ターゲティングの改善を検討している。また、ストレプトアビジン-ビオチンを用いたプレターゲティング法も興味深い⁸⁾。さらに治療効果を高めるためには、決定臓器である骨髄を骨髄移植や BRM (G-CSF, GM-CSF, IL-1) の併用により積極的に救済していく方法も、現状を考えれば不可避免なのかも知れない。ワシントン大学の Press らは骨髄移植を前提として 234 - 777 mCi (8.7 - 29 GBq) と大量の ^{131}I 標識抗リンパ腫 MoAb (B1, 1F5, MB-1) による B 細胞性リンパ腫 19 例の治療を行い、16 例で腫瘍の完全消失を認め、そのうち 9 例では CR が 3 - 53 か月持続したと述べている⁹⁾。

2・5 宿主（ヒト）の免疫応答

現在までに臨床に応用されてきた MoAb はほとんどマウス由来である。外来性蛋白の投与に基づく副作用は、自験例を含めて重篤なものは報告されていない。しかしながらマウス型 MoAb の投与により半数以上の患者に抗マ

表 3 放射線滑膜切除術に用いられる放射性核種

	β 線のエネルギー (MeV)	組織中の最大 飛程 (mm)	物理的半減期 $T_{1/2}$ (day)	γ 線のエネルギー (keV)	投与量 (mCi)
^{169}Er	0.35(55%)	0.96	9.400	8(0.16%)	0.25 - 1.0
^{153}Sm	0.71(43%)	2.5	1.946	103(28%)	—
^{198}Au	0.96(99%)	3.9	2.694	412(96%)	0.5 - 10
^{186}Re	1.08(73%)	4.5	3.775	137(9%)	2.0 - 5.0
^{165}Dy	1.29(83%)	5.7	0.097	95(3.6%)	270 - 300
^{32}P	1.71(100%)	7.9	14.260	—	0.25 - 6.0
^{166}Ho	1.86(51%)	8.8	1.117	81(6.2%)	—
^{90}Y	2.28(100%)	11.0	2.670	—	2.2 - 6.0

ウス抗体 (human anti mouse antibody, HAMA) が生成されてくることが知られている。HAMA が形成されると血中でマウス MoAb をブロックし網内系へ排除するために、HAMA 生成後はマウス MoAb による *in vivo* ターゲティングは望み得ない。反復投与による再治療を前提とした場合、HAMA 生成は RIT の実用化にとって大きな障害である。MoAb のフラグメント化は、ヒトにとってヘテロになる Fc 部分を除去するため抗原性低減に効果はあるものの十分とは言えない。大腸癌に対するヒト MoAb 16.88 を用いた場合、ヒトのアロタイプ反応 (human anti human antibody, HAHA) はなかったとの報告が印象深い¹⁰⁾。しかしながら、完全なヒト抗体を目的に応じて作製する技術はマウス型ほど確立されてはいない。したがって、現実的にはヒトの定常領域とマウスの可変領域を遺伝子工学的に組み換えたキメラ抗体の利用であろう。さらに超可変領域のみをマウス由来とし定常領域を含む他のすべてをヒト型に置換した CDR (complementarity determining region) キメラあるいは reshaped human antibody ならば、なお一層免疫応答の低減効果が期待できると思われる¹¹⁾。また分画抗体のアプローチとして、免疫グロブリン重鎖と軽鎖の可変領域を切り出し、化学的につなぎ合わせた single chain antibody (SCA) あるいは single chain Fv fragment (scFv) がある¹²⁾。さらに minimal recognition unit (m. r. u.) は、CDR のみのオリゴペプチドで、分子生物学的に生み出された最

も小さい抗体フラグメントである¹²⁾。SCA や m. r. u. は抗原性が低く、血中消失速度が格段に速いため免疫応答を根本的に回避できる可能性もある。いずれかにより、HAMA の発生頻度を 1/5 から 1/10 程度に抑制できれば、臨床上一十分実用になると考えられる。

3. 放射線滑膜切除術 (radiation synovectomy)

わが国ではほとんど出会うことのない治療法であるが、カナダ、オーストラリアおよびヨーロッパ諸国では、すでに 25 年以上の臨床応用の歴史を持つ¹³⁾⁻¹⁵⁾。最も古くは 1952 年の Fellingner らの報告に始まり、80 年代以降は報告例だけでも 1 000 例以上を数え、種々の関節炎がさまざまな放射性医薬品により治療されている¹⁶⁾。

3・1 作用機序

リウマチ性関節炎 (RA) では、主として手の中手骨・基節骨関節および膝関節が侵される。未治療の場合、まず関節腔の滑膜が炎症を起こし、肉芽形成 (関節パンヌス) により関節軟骨の破壊と変性が生じる。その結果、関節の痛みと拘縮をきたす。この炎症機転の進展は、滑膜細胞それ自体あるいはリンパ球やマクロファージによって修飾を受ける。したがって、RA の初期に炎症性の滑膜を除去すれば、炎症の進展阻止と疼痛軽減が可能となる。

放射線滑膜切除術に用いられる放射性医薬品 (表 3) は、 ^{198}Au 、 ^{186}Re 、 ^{90}Y や ^{32}P などの β 線

放出核種標識コロイドあるいは粒子が主であり、関節内に注入されると、速やかに滑膜細胞に貪食される。したがって、滑膜組織内に分布した放射性核種からの β 線の照射により炎症性の滑膜が除去される。放射能分布が滑膜表面に多いことを考慮すれば、飛程の長い核種は膝や肩などの大きな関節治療用に適し、逆に飛程の短い核種は手根部などの小関節に向いている。飛程の長すぎる放射性核種の乱用は、滑膜のみならず、皮膚や関節軟骨の放射線障害を招くことになる。高エネルギー β 線放出核種である ^{90}Y および ^{32}P が臨床的には最も多く用いられてきた。

3.2 適応疾患

rheumatoid arthritis (リウマチ性関節炎), purulent arthritis (化膿性関節炎), tuberculosis (結核性関節炎), post trauma (外傷性関節炎), osteoarthritis (OA, 骨関節炎), hemophilic synovitis (血友病性滑膜炎), synovial chondromatosis (滑膜性軟骨症), pigmented villonodular synovitis (PVS, 色素性絨毛結節性滑膜炎)などが対象となる¹⁷⁾。

3.3 成績

作用機序どおり滑膜炎主体の初期 RA の治療成績はきわめて良好であり、少なくとも半数例以上に疼痛軽減効果が認められた。 ^{90}Y 標識 ケイ酸コロイドを用いた Will らの報告では、stage I および stage II の RA でそれぞれ 100%と 89%であり、全症例では 74%の有効率であった¹⁸⁾。同様に血友病性滑膜炎や PVS でも有効例が多い。一方、関節軟骨や骨まで病変が及ぶため、進行期 (stage III-IV) の RA で有効率 42% また OA で 43%と治療成績は不良となる¹⁸⁾。

3.4 副作用

関節の幾何学的形状が複雑であり、被曝線量の推定は容易ではない。そのため標的対非標的放射能比の算出が困難であり、投与量は経験的に決定されている。これまでの報告の投与量の

範囲では、関節外への放射性医薬品の移行による鼠径リンパ節ならびに肝・脾の被曝が、重篤な副作用を生じたことはない。また、飛程の長い高エネルギー β 線放出の ^{32}P や ^{90}Y を手指などの小関節に用いれば、皮膚の障害の可能性はある。

3.5 問題点と打開策

放射性核種標識コロイドは、関節腔内から全身への移行を生じ、領域のリンパ節 (鼠径部) から肝および脾へ取り込まれる。そのため、これらの非標的臓器の被曝が関節腔よりの漏れの割合によって問題となる¹⁹⁾。たとえば ^{198}Au コロイドの場合、関節内注入量の 5 - 48%が鼠径リンパ節に移行するため、リンパ節の被曝線量は 5 000 - 15 000 cGy と推定される²⁰⁾。したがって、放射線滑膜切除術用の放射性医薬品としては、粒子径が適当であり (あまり大きいと貪食が妨げられるが、一般に小さいほど関節外への移行率が高くなるため、1 - 20 μm が至適とされている²¹⁾) かつ使用する放射性核種の物理的半減期よりも十分長い時間安定に放射性核種を結合していることが要求される。そこで、調整時に粒子径を管理しやすい ^{165}Dy 標識大凝集水酸化鉄化合物が開発された¹⁹⁾。短半減期核種のため関節以外の臓器の被曝は低減できた。しかしながら、大凝集化合物を用いても、関節外への移行は完全には抑制できないことが判明したため半減期の長い核種とは組み合わせにくいと考えられる²²⁾。

最近、動物実験のデータではあるが、安定な ^{153}Sm および ^{186}Re 標識のヒドロキシアパタイトがきわめて有望であると報告された²³⁾。ヒドロキシアパタイトは骨皮質の主成分であり、生体適合性が高いため人工関節のコーティングや義歯に用いられる物質である。ヒドロキシアパタイト粒子は、関節内注入で滑膜細胞に取り込まれるが、コロイドと異なりリンパ節に移行せず、生体内でカルシウムとリン酸に分解される。 ^{153}Sm 標識ヒドロキシアパタイトは関節内注入 6 日間で 0.09%が関節外に移行する程度であり、遊離の ^{153}Sm は骨に集積する。また、

^{186}Re 標識体の場合は4日間で3.05%が移行するが、その放射能の80%は尿中に速やかに排泄されるため、いずれの核種でも、非標的臓器の被曝の低減が可能となろう。

現在までにさまざまな放射性医薬品が報告されていることは、とりもなおさず放射線滑膜切除術用のベストが出現していないことでもある。しかしながら、既存の薬剤であっても、その高い有効性と副作用の少ない点を考慮すれば、関節炎の外科的治療や薬物治療と十分比較できる実力をつけてきていると考えられる。将来性が期待できる領域である。

4. 転移性骨腫瘍の除痛療法

4・1 放射性医薬品による骨転移の除痛治療

現在、わが国で放射性核種を用いた新しい治療手段として注目を集めているのが ^{89}Sr による骨転移の除痛療法である。有痛性の転移性骨腫瘍の効果的な除痛は、癌告知率や患者のQOL改善への関心の高まりに従って、臨床的ニーズが増加している。骨転移が生じて生命予後が比較的長い癌ほど本治療法の必要性が高い。甲状腺癌、乳癌もしくは前立腺癌では、進行すれば約80%に骨転移を生じる。骨転移はしばしば激烈な疼痛をきたし、通常の方法での痛みのコントロールに苦慮する症例も多くみられる。

4・2 骨転移の発生機構

骨転移の分子生物学的な機序は、依然として不明な部分が多い。いったん転移が生じると、腫瘍細胞の遊走や増殖は、骨組織が含有するさまざまな成長因子や調節因子によって影響を受ける。また、近年の研究では局所のCa濃度自体が腫瘍細胞の増殖を促すことが判明している²⁴⁾。一方、転移により骨組織は破壊される。これはたとえその転移が、造骨性 (osteoblastic) であっても同様である。破壊の過程はかなり詳細にされており、転移した腫瘍細胞が直接に骨を破壊したり、あるいは破骨細胞を活性化することにより間接的に骨吸収を起こす。腫瘍細胞が放出する液性の破骨細胞増殖因子と

して、parathyroid hormone-related protein (PTH-rp), transforming growth factor- α および β (TGF- α , TGF- β), prostaglandin E, interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) などが知られている。

4・3 放射性核種による骨転移の除痛効果発現機序

詳細は不明である。転移性腫瘍は、吸収過程の骨の辺縁に見いだされる。したがって、破骨と造骨による骨の改変が亢進した造骨部位に放射性医薬品が集積することにより、 β 線の飛程内の腫瘍細胞が照射され脱落する。その結果、骨あるいは骨膜への圧迫が多少解除されるため疼痛が軽減すると考えられている。鎮痛効果の発現に通常投与1から2週間要することもこの仮説と符合する。殺細胞効果の点から考えれば、物理的半減期と飛程の長い核種が有利となるが、骨髄への被曝も同時に増加する結果、骨髄毒性の発生を助長することになるというtrade offが生じる。一方、投与数日で疼痛の自覚的改善を示す症例も確かにあり、腫瘍体積減少による減圧以外の機序も想定される。転移巣に浸潤したリンパ球は、痛みに関連するIL-1 β , IL-8およびインターフェロンなどを放出するといわれている。照射により最初に障害を受ける細胞はリンパ球であり、これらのサイトカインの関与も考えられよう。除痛効果の機序の解明には、骨転移の細胞レベルでの理解が必要であろう。

4・4 骨転移治療用の放射性医薬品の特徴

最も古くより用いられてきた放射性医薬品はストロンチウム (^{89}Sr) とリン (^{32}P) である。それら以外にも表4に示したごとくに、レニウム-186 標識 hydroxyethylidene diphosphate (^{186}Re -HEDP), サマリウム-153 標識 ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid (^{153}Sm -EDTMP), スズ-117 m 標識 diethylenetriaminepentaacetic acid ($^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA) が臨床応用されている。 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ を除く

表 4 骨転位の除痛療法に用いられる放射性核種

	β 線のエネルギー (MeV)	組織中の有効 飛程 (mm)	物理的半減 期 $T_{1/2}$ (day)	γ 線のエネル ギー (keV)	有 効 率	副作用
$^{89}\text{Sr Cl}_3$	1.49(100%)	2.4	50.5	—	50 - 90%	±
$^{32}\text{P orthophosphate}$	1.71(100%)	2.7	14.3	—	50 - 90%	++
$^{117\text{m}}\text{Sn DTPA}$	0.13, 0.15(114%)*	0.3	13.6	159(86%)	>80%	±
$^{186}\text{Re HEDP}$	1.08(73%)	1.1	3.8	137(9%)	80%	±
$^{153}\text{Sm EDTMP}$	0.81(21%)	0.6	1.9	103(28%)	>80%	±

* 内部転換電子

すべては β 線放出核種であり、表 4 には物理的半減期の順に示した。

4.4.1 ストロンチウム (^{89}Sr)

Sr は周期律表で Ca の次に位置する 2A 金属であり、静脈内投与すると Ca とほぼ同様に骨ミネラルに選択的に集積・置換し、主として腎尿路系より排泄される。骨以外に保持される臓器がない点が、 ^{32}P と異なる。転移により造骨の亢進した部位には、ストロンチウムは正常骨皮質よりも多く (3 倍以上) 集積し、また正常骨からの生物学的半減期が約 2 週間であるのに比べ、100 日以上と転移巣からはほとんど消失しないため^{25), 26)}、標的対非標的放射能比の選択性がきわめて高い。 ^{89}Sr は純 β 線放出核種であり、その組織内有効飛程は 2.4 mm で、その範囲内の転移性骨腫瘍が照射を受け、除痛効果を発揮する。前立腺癌および乳癌では有効率はそれぞれ 79% および 83% と高く²⁷⁾、約 20 - 30% は他の鎮痛剤の投与が不要となる著効を示す²⁸⁾。また、1 回静注後の効果持続時間は平均 3 - 6 か月 (最長 15 か月) と長く、繰返し投与も可能で、除痛効果の低下はない²⁵⁾。著者の施設でも 2.2 MBq/kg の ^{89}Sr 投与によりこれまで服用していた鎮痛剤がまったく不要となった前立腺癌骨転移症例を経験している。40 - 60 $\mu\text{Ci/kg}$ (1.5 - 2.2 MBq/kg) の投与量域では鎮痛効果には差がないとされ、現在わが国で進行中の臨床試験 (アマシム[®]) でもこの投与量に準拠している。少数例ながら投与後 36 - 72 時間に、一過性の疼痛増強 (flare pain) が認められることがあるが、軽度であり、対症的に対処できる。前立腺癌と乳癌の骨転移に対す

る有効性が高いが、除痛効果は両者でほぼ同等であるとの報告が多い。したがって、必ずしも ^{89}Sr は、造骨性の (osteoblastic) 転移の方が破骨性の (osteoclastic) 転移よりも奏功するわけではない。骨髄線量は 70 rad/mCi (1.9 cGy/MBq)、また腫瘍対骨髄放射能比は 10 : 1 となり、80% の症例で一過性の血小板減少が認められたものの、61% は正常範囲内での変化であった²⁹⁾。

本剤は、1989年12月に英国で、さらに1993年6月の米国を含め欧米 11 か国で放射性医薬品として承認されている。特に、米国ではすべての転移性骨腫瘍が適応となったことおよび外来投与が可能な点から、新聞やテレビに報道され、社会的センセーションとなった。わが国でも癌告知がより広まり、在宅で家族とできる限り長い時間をともにしたいと願う患者を治療する際の非常に有力なオプションとなるであろう。 ^{89}Sr は、純 β 線放出核種であり γ 線を放出しないため、投与を受けた患者から周囲環境 (家族) への交叉被曝は無視できる点も有利である。英国放射線防護委員会 (UK National Radiological Protection Board) では、公衆および環境への影響はバックグラウンド放射能と同レベルと算定している。しかしながら、わが国では管理区域内治療病室で末期がん患者に投与すると、長半減期のため体液や尿尿で汚染した物をどう取り扱うかという管理と廃棄の問題が発生しうるので、早期解決が望まれる。

4.4.2 ^{89}Sr の適応

本剤の適応は、有痛性の転移性骨腫瘍でかつ、その部位に骨シンチグラフィ上、明らかな

集積増加を示す症例である。臨床試験での限られた経験ではあるが、骨シンチグラフィで多発性の集積パターンを呈し、その近傍に痛みがある症例を前にして、投与の是非に苦慮した経験がある。他の画像診断などで特定箇所の腫瘤の存在を確認し、さらに患者の訴える疼痛と骨転移の因果関係をどこまで厳密に証明するかが、実際の臨床では必ずしも容易でない場合があるからであった。局所療法である外部照射と異なり全身療法であるが故に、適格症例の選択がなおざりにされた症例が含まれていたならば、欧米からの多施設多症例での検討の結果による除痛効果発現率に 50 - 90% のばらつきが認められた要因となろう。

^{89}Sr の除痛効果は局所の照射あるいは半身照射（わが国では一般的ではない）の有効率とほぼ等しい^{30), 31)}。前立腺癌の場合、腫瘍マーカーやアルカリフォスファターゼの改善が認められるものの、有意の腫瘍縮小効果や延命効果はないとされている³²⁾。しかし、新規の骨転移あるいは疼痛出現までの期間を有意に延長することができる³²⁾。これまでは ^{89}Sr には腫瘍縮小効果は期待できないとされているものの、micro あるいは occult の転移に対してはある程度の抑制効果を持つことを示唆するデータからも知れない³³⁾。また有意差は得られないものの生存期間延長の傾向が認められたとの報告もある³¹⁾。したがって、症例を選んでの予防的投与まで適応の可能性を拡げて考えれば、対象患者数はさらに多くなろう。

4.4.3 ^{32}P リン酸

治療用の放射性アイソトープとしては、 ^{131}I に次いで人体応用の歴史が古く、過去数十年間にわたり ^{32}P orthophosphate（リン酸）が、欧米で用いられてきた。初期には経口投与もなされたが、1980年代以降は静脈内投与であり、骨ミネラルのヒドロキシアパタイト表面に化学的に吸着する（30%）。しかしながら、投与量の 70% は肝・脾や骨以外の臓器に分布し、核酸などの細胞構成成分となる。この動態は両刃の刃である。 ^{89}Sr を含め他の放射性医薬品は骨腫瘍自体に集積するのではなく、骨であるのに

対して、 ^{32}P は骨のみならず分裂増殖の盛んな腫瘍細胞そのものへも集積する可能性を持つ。ただし腫瘍選択性は低い。骨への集積を向上させるために、アンドロゲンや PTH（副甲状腺ホルモン）を併用する報告も認められるが、前立腺癌に対するオーバーオールの有効率は、 ^{32}P 単独では 60%、アンドロゲンあるいは PTH の併用で約 80%、全体で 77% であった³⁴⁾。除痛効果は通常投与 2 週間後より現れて、平均 5 か月持続する。平均骨髄線量は 240 rad/10 mCi (0.65 cGy/MBq) となり、汎血球減少や骨髄抑制が生じる。したがって、約 30% の症例で輸血を必要としたとの報告もある³⁵⁾。また、 ^{32}P の重篤な副作用として急性白血病が知られている³⁶⁾。

4.4.4 その他の放射性医薬品

^{89}Sr および ^{32}P 以外は、欧米での臨床評価段階であり、承認・市販には至っていない。いずれもイメージングに適した γ 線を放出し、体内分布を観察可能であるが、患者の適切な隔離あるいはシールドが必要となる。骨への集積機序は、ヒドロキシアパタイトとの架橋によると考えられる。

4.4.4.1 レニウム-186 標識 hydroxyethylidene diphosphonate (Re-186-HEDP)

^{186}Re -HEDP の 30 - 35 mCi (1 110 - 1 295 MBq) の単回静注投与による有効率は約 80%、効果の出現は 3 週間以内であり、平均 7 週間持続する³⁷⁾。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識 MDP をプラセボとして行った二重盲験交叉比較の結果、 ^{186}Re -HEDP はプラセボよりも有意に高い除痛効果を示した³⁸⁾。腫瘍対骨髄放射能比が 22 と従来の薬剤よりも高いため、骨髄抑制は临床上ほとんど問題とならなかった。 ^{186}Re -HEDP で注目される点は、除痛のみでなく、腫瘍縮小効果が示唆される唯一の薬剤である。米国での臨床試験はマリクロット社である。

4.4.4.2 サマリウム-153 標識 ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid (^{153}Sm -EDTMP)

骨への集積が 50 - 66% で骨外集積は 2 % と

選択性が高く、残りは24時間以内に速やかに尿中へ排泄される³⁹⁾。ホルモン不応性前立腺癌骨転移52症例に対して、1.0 mCi/kg (37 MBq/kg) から3 mCi/kg (111 MBq/kg) までの漸増プロトコルで投与した検討では、76%の症例で、平均2.6か月の鎮痛効果が得られた。感染や易出血性の副作用は認められず、45例(86%)では、血算上の変化は完全に回復した。症例全体では有意の腫瘍縮小や延命効果はなかったが、2.5 mCi/kg 投与群と1.0 mCi/kg 群を比較すると、前者では血中のprostate specific antigen (PSA) や prostatic acid phosphatase (PAP) の低下や生存期間の延長傾向が観察された⁴⁰⁾。米国での臨床試験はダウケミカル社である。

4・4・4・3 スズ-117m 標識 diethylenetri-aminepentaacetic acid (^{117m}Sn-DTPA)

DTPA に配位した4価のスズは骨に集積し、^{99m}Tc-MDP 類似の体内動態を示す⁴¹⁾。^{117m}Sn-DTPA の特長は、低エネルギー内部転換電子の組織中の飛程が最も短い(表4)ため、腫瘍対骨髄放射能比が高い点である。至適投与量、有効性および安全性に関して、米国で臨床的な検討中である。

5. おわりに

RIT の研究や応用方法に関しては、甲状腺癌における¹³¹I 内部照射治療がモデルケースとして示唆に富むと思われる。まず、外部照射の通念からすれば、分化度の高い腫瘍は放射線感受性が低い、高分化型甲状腺癌は¹³¹I に反応を示す。低線量率持続照射の効果は、高線量率分割照射の外部照射とは異なる放射線生物学的挙動をもたらすと考えるべきである。次に、¹³¹I 治療の最も良い対象は、頸部リンパ節再発の予防を目的とした ablation と肺などの微小転移巣である。このことより、肉眼的な病変に対しては局所療法を優先し、不可視のあるいは微小な病変を RIT が単独であるいは化学療法や免疫療法と共同して受け持つことになろう。しかるに、欧米での臨床プロトコルでは末期症例

や治療不応例だけを対象としている。安全性や有効性の倫理的見地から対象を限定することは当然のことではあるが、そのことがかえって有効性の確認を遅らせる隘路に陥っているのではなかろうか。集学的癌治療の新しい柱として RIT を組み合わせていくことが、癌の治療成績向上に貢献できる段階に近づいているように思われる。実用化が、急務である。

文 献

- 1) Heppner, G. H. : *Cancer Res.*, **44**, 2259-2265 (1984)
- 2) Greiner, J. W., Guadagni, F., Noguchi, P. et al. : *Science*, **235**, 895-898 (1987)
- 3) Webb, K. S., Warre, J. L., Parks, S. F. et al. : *Cancer Treat. Rep.*, **69**, 663-672 (1985)
- 4) Carrasquillo, J. A., Mulshine, J. L., Bunn, P. A. et al. : *J. Nucl. Med.*, **28**, 281-287 (1987)
- 5) Kosmas, C., Snook, D., Gooden, C. S. et al. : *Cancer Res.*, **52**, 904-911 (1992)
- 6) Britton, K. E. : *Eur. J. Nucl. Med.*, **16**, 373-385 (1990)
- 7) Antibody-guided irradiation of malignant lesions : three cases illustrating a new method of treatment. A report from the Hammsmith Oncology Group and the Imperial Cancer Research Fund, *Lancet*, **8392**, 1441-1443 (1984)
- 8) Paganelli, G., Magnani, P. and Fazio, F. : *Int. J. Biol. Markers*, **8**, 155-159 (1993)
- 9) Press, O. W., Eary, J. F., Appelbaum, F. R. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **329**, 1219-1224 (1993)
- 10) McCabe, R. P., Steis, R. G., Carrasquillo, J. A. et al. : Third International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer, p. 25, San Diego (1988)
- 11) Reichmann, L., Clark, M., Waldmann, H. and Winter, G. : *Nature*, **332**, 323-327 (1988)
- 12) Winter, G. and Milstein, C. : *ibid.*, **349**, 293-299 (1991)
- 13) Gschwend, N. : "Synovectomy", (Kelly, W. N., Harris, E. D., Ruddy, S. and Sledge, C. B. eds.), pp. 1934-1961, Saunders, Philadelphia (1989)
- 14) Hosain, F. : "Intraarticular Therapy with Radionuclides", (Spencer, R. P., Seevers, R. H. and Friedman, A. M. eds.), pp. 83-89, CRC Press, Florida (1987)
- 15) Menkes, C. J., Tubiana, R., Galmiche, B. and

- Delbarre, F. : *Orthop. Clin. North Am.*, **4**, 1113-1125 (1973)
- 16) Deutsch, E., Brodack, J. W. and Deutsch, K. F. : *Eur. J. Ncul. Med.*, **20**, 1113-1127 (1993)
- 17) Doherty, M. : *Geriatric Medicine Today*, **3**, 31-42 (1984)
- 18) Will, R., Laing, B., Edelman, J., Lovegrove, F. and Surveyor, I. : *Ann. Rheum. Dis.*, **51**, 262-265 (1992)
- 19) Sledge, C. B., Noble, J., Hnatowich, D. J., Kramer, R. and Shortkroff, S. : *Arthritis. Rheum.*, **20**, 1334-1342 (1977)
- 20) Virkkune, M., Krusium, F. E. and Heiskanen, T. : *Acta Rheum. Scand.*, **13**, 81-91 (1967)
- 21) Noble, J., Jones, A. G., Davis, M. A., Sledge, C. B., Kramer, R. I. and Livni, E. : *J. Bone Joint Surg.*, **65A**, 381-389 (1983)
- 22) Davis, M. A. and Chinol, M. : *J. Nucl. Med.*, **30**, 1047-1055 (1989)
- 23) Chinol, M., Vallabhajosula, S., Goldsmith, S. J., Klein, M. J., Deutsch, K. F., Chinen, L. K., Brodack, J. W., Deutsch, E. A., Watson, B. A. and Tofe, A. J. : *ibid.*, **34**, 1536-1542 (1993)
- 24) Rizzoli, R. and Bonjour, J. P. : *J. Bone Miner. Res.*, **4**, 839-844 (1989)
- 25) Ackery, D. and Yardley, J. : *Semin. Oncol.*, **20**, Suppl. 2, 27-31 (1993)
- 26) Blake, G. M., Zivanovic, M. A. and McEwan, A. J. : *Eur. J. Ncul. Med.*, **12**, 447-454 (1986)
- 27) Robinson, R. G. : *J. Nucl. Med.*, **31**, 1326-1327 (1990)
- 28) Laing, A. H., Ackery, D. M. and Bayly, R. J. : *Br. J. Radiol.*, **64**, 816-822 (1991)
- 29) Robinson, R. G., Blake, G. M., Preston, D. F., McEwan, A. J., Spicer, J. A., Martin, N. L., Wegst, A. V. and Ackery, D. M. : *Radiographics*, **9**, 271-281 (1989)
- 30) Dearnaley, D. P., Bolger, J. J., Kirk, D. et al. : *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **24**, 292-293 (1992)
- 31) Bolger, J. J., Dearnaley, D. P., Kirk, D. et al. : *Semin. Oncol.*, **20**, Suppl. 2, 32-33 (1993)
- 32) Porter, A. T., McEwan, A. J. B., Powe, J. E. et al. : *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, **25**, 805-813 (1993)
- 33) Porter, A. T. and McEwan, A. J. B. : *Semin. Oncol.*, **20**, Suppl. 2, 38-43 (1993)
- 34) Silberstein, E. B. : *ibid.*, **20**, Suppl. 2, 10-21 (1993)
- 35) Ariel, I. M. and Hassouna, H. : *Int. Surgery*, **70**, 63-66 (1985)
- 36) Landaw, S. A. : *Semin. Hematol.*, **23**, 156-165 (1986)
- 37) Maxon, H. R., Schroder, L. E., Thomas, S. R. et al. : *Radiology*, **176**, 155-159 (1990)
- 38) Maxon, H. R., Schroder, L. E., Hertzberg, V. A. et al. : *J. Nucl. Med.*, **32**, 1877-1881 (1991)
- 39) Holmes, R. A. : *Semin. Nucl. Med.*, **27**, 41-45 (1992)
- 40) Collins, C., Eary, J. F., Donaldson, G. et al. : *J. Nucl. Med.*, **34**, 1839-1844 (1993)
- 41) Srivastava, S. C., Meinken, G. E., Richards, P. et al. : *Int. J. Nucl. Med. Biol.*, **12**, 167-174 (1985)