

## Present and Future Prospects of Radiation Therapy Using $\alpha$ -Emitting Nuclides

$\alpha$  線放出核種を用いた放射線治療の現状と将来

Kojima S<sup>1</sup>, Cuttler JM<sup>2</sup>, Shimura N<sup>3</sup>, Koga H<sup>4</sup>, Murata A<sup>4</sup>, and Kawashima A<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Biosciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences,

Tokyo University of Science, Yamazaki, Noda-shi, Chiba, Japan

<sup>2</sup>Cuttler and Associates Inc, Vaughan, Ontario, Canada

<sup>3</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ohu University, Koriyama, Japan

<sup>4</sup>Lead & Company Co, Ltd, Yokohama, Japan

<sup>5</sup>Tokyo Ariake University of Medical and Health Sciences, Koto-ku, Tokyo,  
Japan

Dose Response, 2018; 1-8. DOI: 10.1177/1559325817747387.

翻訳者 東京理科大学名誉教授 小島周二

### 要旨

$\alpha$ 線による放射線治療は内部被ばくに関する問題があり、これまでその臨床応用が回避されてきた。しかしながら、 $\alpha$ 線放出核種によるがん罹患者への第III相臨床試験が計画され、その結果が2011年～2012年に報告された。それ以来、直接がん組織を標的内用療法が実施されて来ている。これ迄、何十年間に渡り非標的ラドン療法が行われており、その作用が極めて強力である事が議論の的になっている。低レベルの放射線は、多くの生物学的防御システムをアップレギュレーションする強力なシグナルを送り、放射線や他の化学物質等毒性から生体を保護する。これらの中重要なシステムにより、好気性代謝を伴に迅速に生体内に生成される多量の活性酸素種によって生じる生化学的障害が除去される。保護システムが刺激されることで、がんリスクの低下を含む種々の有益な効果が齎される。本論文では、4人のがん患者の治療結果を報告し、<sup>223</sup>Raとラドンからの $\alpha$ 線の臨床応用をレビューした。また、新規な<sup>225</sup>Ac-前立腺特異的膜抗原リガンド-617リガンドを前立腺がん治療薬として使用する将来の展望を考察した。さらに、私達が新たに開発した治療システム“ $\alpha$  Radiorespiro-Rn”が、がん治療に非常に有効であることを示した。

### 序論

$\alpha$ 線による放射線治療は、内部被ばくに関して問題があることで、その臨床応用が避けられて來た。本論文では、標的<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>、<sup>225</sup>Ac-前立腺特異的抗体膜抗原リガンド 617 (<sup>225</sup>Ac-PSMA-617、及び非標<sup>222</sup>Rnガスを用いたがん治療の基本的で、且つ臨床的な事項を記載している。 $\alpha$ 線は天然放射性核種の中では原子番号が82以上のものから放出され、400以上の核種が存在する。これ

ら核種のうち、半減期が長過ぎず又短すぎない核種が臨床使用に適しているといえる。表1に臨床使用可能な主な $\alpha$ 線放出核種を挙げる。

表1 臨床使用可能な主な $\alpha$ 線放出核種

Radionuclide	Half-life	$E_{\alpha,\text{average}}$ (MeV)	Decay series	Production
$^{149}\text{Tb}$	4.12 h	3.97	-	cyclotron
$^{211}\text{At}$	7.21 h	5.87	actinium series	cyclotron
$^{212}\text{Bi}$	60.55 min	6.05	thorium series	generator
$^{213}\text{Bi}$	45.59 min	5.85	neptunium series	generator
$^{222}\text{Rn}$	3.82 d	5.49	uranium series	-
$^{223}\text{Ra}$	11.43 d	5.67	actinium series	$^{227}\text{Ac}$ source
$^{225}\text{Ac}$	9.92 d	5.79	neptunium series	$^{229}\text{Th}$ source

## 標的内用療法

非密封放射性核種そのもの、又はこれを含んだ薬剤を生体に投与（静脈内、経口）することによる放射線治療法を内用療法といい、標的組織が“がん”であるものが「がん内用療法（がん内療法）」である。本療法に利用できる放射線としては、 $\alpha$ 線、 $\beta$ 線、 $\gamma$ （X）線、オージェ電子、コンプトン電子、内部転換電子等がある。このうち、 $\beta$ 線は組織中での到達距離（飛程という）が長く（0.05~12 mm）、標的組織（例えば癌組織）周囲の組織へも作用することから、古くから臨床治療に用いられてきており、現在も $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{131}\text{I}$ 等の $\beta$ 線放出核種が汎用されている。一方、 $\alpha$ 線の飛程は0.03~0.1 mmと短く、標的細胞内（直径；0.05~0.06mm）に取込まれた場合には、周囲の正常組織に影響を与えることなく、標的細胞のみに障害を与える。また、 $\alpha$ 線が単位距離当たりに与えるエネルギー（線エネルギー付与LETという）は80 keV/ $\mu\text{m}$ （終焉直前；240 keV/ $\mu\text{m}$ ）であり、 $\beta$ 線（0.2 keV/ $\mu\text{m}$ ）の400~1,200倍の値を有する。さらに、 $\alpha$ 線は組織中を直進しながら周囲の原子を電離又は励起することでエネルギーを失って行き、終焉直前で最大となる。また、致死的細胞死の原因となるDNA損傷もLETに比例することから、 $\alpha$ 線の方が $\beta$ 線より大となる。内用療法の主な標的是、放射線に非常に感受性の高い組織骨髄に転移したがんのような疾患である。こうした $\alpha$ 線の特徴を治療に用いた実験は1981年から報告されている。例えば、1981年にはBloomerらの $^{211}\text{At}$ を用いた腹水がん担がんマウスのがん増殖抑

制効果<sup>1</sup>、また1988年には Mackらの  $^{212}\text{Bi}$ -標識抗体による腹水がん担がんマウスの致死遅延が報告されている<sup>2</sup>。

## 非標的放射線治療

非標的放射線療法のメカニズムは直接的な細胞死とは異なる。人体組織の約3/4は水であり、放射線により誘導される活性酸素種（ROS）は非常に重要な作用を示す。ROSとそのヒット分子は両刃の剣である。それらは分子に損傷を与える、同時に遺伝子を刺激又は阻害するためのシグナルを送る<sup>3</sup>。図1に示すように、患者の反応は放射線の線量又は線量率に依存し異なる。線量（酸化ストレス）が増加するにつれて、有益な効果が出現する保護システムが起動するポイントに達する。さらに線量を上げると、最適な保護刺激が最大となる応答に達する。線量が最適点を超えて増加すると、保護作用の抑制が強化され、その後閾値点迄未曝露患者の健康状態と同程度となる。この閾値より高い線量又は線量率では有害な影響をもたらす。従って、線量と線量率は患者の保護システムが有効に働く範囲内に制御されるべきである。

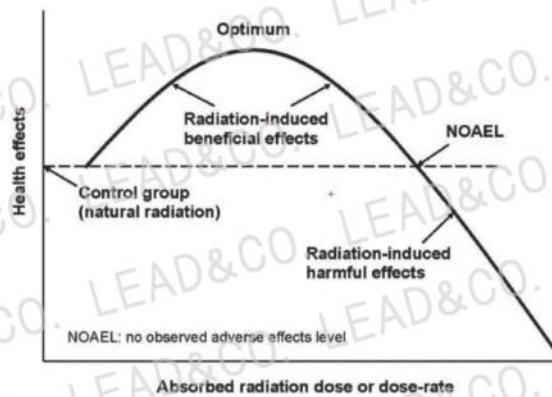


図1 非標的放射線治療の為の線量依存

ROSは患者の好気性代謝（酸素呼吸/日常の代謝）で、常に多量に産生されている。この代謝により産生されたROSによるDNA損傷の割合は低線量の放射線のヒット起因するものより遥かに大である<sup>4</sup>。実験的生存系やヒトでの研究により、低線量の放射線は放射線以外の毒物に対する生体内防御系を上方制御し、がんリスクの低下を含む種々の有益な効果が齎されるということが明らかにな

つている<sup>5</sup>。刺激や阻害の程度は個々のゲノムに依存する。これらの生物学的影響は直接的なヒットとその後に產生されたROSにより誘導される。これらは細胞に損傷を与えるが、同時に多くの遺伝子を活性化する強力な150以上のシグナル送ることで、様々な生物学的保護機能が細胞に供給されることになる。

これらの重要な保護システムは、生体内に伴って產生された多量のROSによるDNAや他の生体分子損傷を防護・修復、あるいは排除する。軽度の酸化ストレスによる保護システムのアップレギュレーションストレスは極めて有益な効果をもたらす。

最近の犬を用いた低線量率の電離放射線を一生涯曝露させた二つの研究がある；一つは $\gamma$ 線、他は $\alpha$ 線を用いたものであるが、何れも寿命を延長したという証拠、又この現象が開始される明確な線量率閾値があることが示されている。短命な犬はより大きな利益を得ることになる。 $^{239}\text{PuO}_2$  エアロゾル（ $\alpha$ 線放出核種）吸入した犬での実験により、イヌの肺での局所の最初の $\alpha$ 線のヒット非常に強いシグナル伝達を示したことが明らかになった<sup>6</sup>。 $^{239}\text{PuO}_2$  エアロゾル吸入を受けた他の犬の研究では、肺がんによる死亡率に関する閾値線量率を示した。二つの何れの群のイヌの肺がん死亡率はコントロール群の死亡率よりより低く、又最も低い  $^{239}\text{PuO}_2$  吸入グループには肺がんみられなかった。

## 非標的ラドン治療

図2に示す様に、 $^{222}\text{Rn}$ ガスはウラン鉱石（ピッチブレンド）に存在する。高品質ウラン鉱石はカザフスタン、カナダ、オーストラリアなどの国に存在する。ラジウム温泉施設では、主としてラドンガスが吸引される。体内に吸引されたラドンガスの殆どは体外に排泄されるが、少量のラドンガスと壊変産物（娘核種）は気管や肺表面の粘膜に付着する。さらに、肺粘膜に付着した一部は上皮細胞から体内に取り込まれ、酸素と共に血液中に移行する。2週間後には殆どのラドンガス（3.8日の半減期）は体内から消失する。これらの処理による有害な健康影響の証拠、及び特定の組織における有意な長期間の蓄積はみられない。ラドンはまた、患者を暖かいラジウム浴槽に浸した際には皮膚を通して血流に吸収される。三番目の体内取込み法としては温泉水を飲む方法である（飲泉療法）。この場合、水に溶解したラドンが飲み込まれ、胃から血液、その後の肺から血液に移される。血液が体内循環される過程で含まれるラドン（ $\alpha$ -粒子）は細胞をヒットし、各細胞に約0.5~1Gyのエネルギー（吸収線量）を与える。

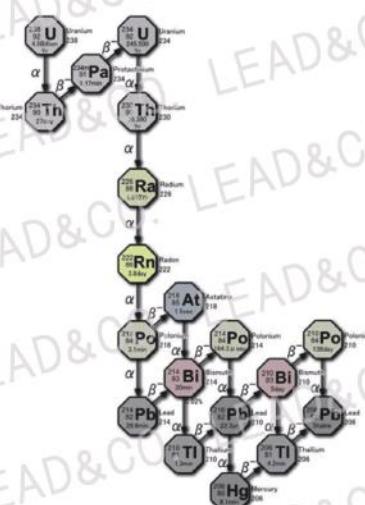


図2  $^{238}\text{U}$ の壊変での $^{222}\text{Rn}$ 生成と $\alpha$ 線の放出

水分子はイオン化され、種々の ROS(主にヒドロキシルラジカル)が形成され、DNA分子を含む生体分子が損傷を受ける。

日本の三朝や玉川温泉のラジウム温泉では低背痛、高血圧、及びがん等の疾患治療に数十年間用いられて来きている。ラドンの臨床試験が岡山大学三朝医療センターではが行われており、このセンターでは患者はラドン含有水からの蒸気を吸入処理される；患者は、約2,000Bq/m<sup>3</sup> (54pCi/L) のラドン含有蒸気を、2日に1回、42°C、相対湿度90%のルームで40分間吸引する。ラドン療法の適応疾患は、ROS/酸化ストレス疾患で、例えば動脈硬化症、変形性関節症、及び気管支喘息である。各ラドン処理の有効吸収線量は50~67 μSvと推測されている。非標的X線、Y線、及びラドンによる治療が可能なラドンルームが日本のクリニックで設置されており<sup>7-11</sup>、三人の患者が数年前に治療を受けている。二人前立腺がんの骨転移を有する前立腺がんで外科治療不可能と診断、又他の一人は潰瘍性大腸炎罹患者であった。彼等の病態は、最近報告した3ケースレポートに紹介した様に、寛解している<sup>12</sup>。

ラドン療法は中央ヨーロッパで実施されており、リウマチ病態での痛みを減弱するラドン治療が2005年にレビューされた<sup>13,14</sup>。この報告では、治療目的のためには“約300~3,000Bq/cm<sup>3</sup> のラドン水で約20分間”、又は“約

30,000~160,000Bq/m<sup>3</sup> の洞窟あるいはギャラリーに約1時間滞留することで、統計的に有意な緩和効果が得られると記載されている。残念ながら、米国環境保護局（EPA）や他多くの公共安全機関は放射線による発がんリスクを評価する為に直線閾値無し原理（LNT）を使用している。彼らは如何なる少量の放射線曝露も安全と考えない。家庭内でのEPAアクションレベルは4 pCi/L（150Bq/m<sup>3</sup>）である。従って、多くの国ではラドン療法は国として承認された医学的治療法として受け入れられていない；即ち、それは「代替療法」のカテゴリーにとどまっている。

### 皮膚がん担がんマウスでのラドンの非標的効果

私達の研究室では、三群のC57BL/6マウス（雄性、6週齢）の尾静脈に皮膚がんB-16メラノーマ細胞（ $2 \times 10^5$ 、 $1 \times 10^5$ 、及び  $5 \times 10^4$  個）を投与し、<sup>222</sup>Rn含有水（203Bq/L）を毎日与えて、肺転移がんに対するラドンの抑止効果を検討した<sup>15</sup>。形成されたコロニー数を14日後に計測した。図3に示すように、投与細胞数が多い実験群（ $2 \times 10^5$  &  $1 \times 10^5$  個投与）では肺転移の有意な抑制はみられなかった。しかしながら、最も少ない細胞数群（ $5 \times 10^4$  個）では有意な抑制がみられた（P<0.005）。なお、転移抑制群で含有水のラドン濃度を2倍に希釈した場合にはこの抑制は認められなかった。これらの結果から、肺へのがんの転移を抑制するためのラドン濃度には閾値が存在することが示唆された。

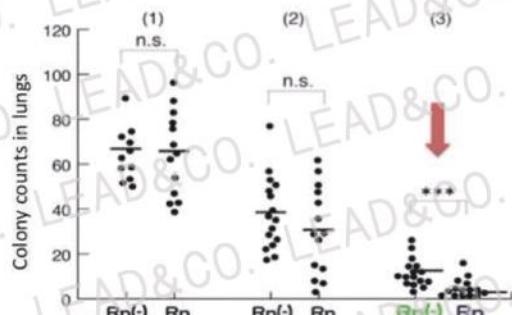


図3 B16メラノーマ細胞のマウス肺への転移（14日後）に対する<sup>222</sup>Rn含有天然水（203Bq/L）飲水の効果  
Rn(-)、水道水；Rn、ラドン天然水（203Bq/L）；(1) 細胞数 =  $2 \times 10^5$ 個、  
(2) 細胞数 =  $1 \times 10^5$ 個、(3) 細胞数 =  $5 \times 10^4$ 個

## 骨転移に対する標的 $^{223}\text{RaCl}_2$ 治療

既に疼痛を緩和することができる放射性医薬品が開発されていたが、生存期間を延長することはできなかった。骨に指向性を有する $^{223}\text{Ra}$ のがんの骨転移に伴う痛みの緩和効果について検討された。その結果、この投与は生存を延長することが明らかになった<sup>16-18</sup>。ヨーロッパとアメリカでは、 $^{223}\text{Ra}$ に注目の的になっている；ヨーロッパではフェーズ I / II 試験が進行中であり、又米国は他の $\alpha$ 線放出核種についても同様の試験が実施されつつある。図4に示す様に、 $^{227}\text{Ac}$ は $^{223}\text{Ra}$ に遷移する。 $^{223}\text{Ra}$ は $^{207}\text{Pb}$ に遷移する際に強い殺細胞作用を示す $\alpha$ 線を放出する。原子炉では $^{226}\text{Ra}$ との核反応により、 $\beta$ 線壊変により半減期42.2の $^{227}\text{Ac}$ を產生する $^{227}\text{Ra}$ が产生される。ある試薬Xが半減期21.8年の $^{227}\text{Ac}$ をミルキングでの親核種として骨転移がんの治療に用いる半減期11.4日の $^{223}\text{Ra}$ に添加

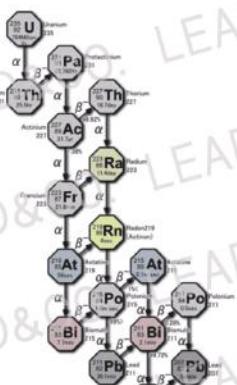


図4  $^{235}\text{U}$ の壊変での $^{223}\text{Ra}$ 生成と $\alpha$ 線の放出

される<sup>19</sup>。一般的に骨転移がん治療に用いられる放射線種を $^{223}\text{Ra}$ からの $\alpha$ 線と $^{89}\text{Sr}$ からの $\beta$ 線を比較した場合には、 $\alpha$ 線のエネルギーは $\beta$ 線のエネルギーの約50倍であり、又1マイクロメートル当たりの損失エネルギー（LET）は400倍（80k vs 0.2keV）である。 $^{223}\text{Ra}$ は標的細胞のDNAに修復不可能な損傷を与える。さらに、 $\alpha$ 線は細胞周期に非依存的であることから、殺細胞効果もS期に有効である。

$^{223}\text{RaCl}_2$  の去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者での骨転移抑制に関する研究が世界中で実施されている<sup>20-24</sup>。欧米諸国で2011～2012年間に出了された第III相臨床試験結果報告によれば、「本剤は疼痛を緩和し、骨折等の骨関連事象の発生を遅延させることで延命効果を有し、さらに副作用の少ない優れた抗腫瘍剤である」とされている。2016年3月には日本でも $^{223}\text{RaCl}_2$  の

骨転移を伴うCRPCに対する臨床使用が承認された。本放射性医薬品の<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>（商品名ゾーフィゴ）の添付文書（臨床成績2.国外第Ⅲ相試験）によれば、生存期間の平均値は、ゾーフィゴ群で14.9ヶ月、プラセボ群で11.3ヶ月と、死亡リスクが30%軽減されている（P<0.001）。さらに、骨関連事象発現までの期間の平均値も、ゾーフィゴ群で15.6ヶ月、プラセボ群で9.8ヶ月と、さらに発現リスクも34%軽減されている（P<0.001）。その他、骨転移時に上昇するALP（アルカリホスファターゼ）の減少が示され、QOL（生活の質）の改善にも寄与する傾向が認められたとのことである。また、有害事象（副作用）の発現率はゾーフィゴ群（64.3%）とプラセボ群（56.5%）の両群で有意差は認められず、有害事象による治療中止率はゾーフィゴ群及びプラセボ群で、それぞれ16%及び21%で、ゾーフィゴ群でより低い値をした<sup>25</sup>。

しかしながら、去勢不応性前立腺以外の骨腫瘍に対する本医薬品の有効性と安全性が確認されていないことから、今後さらなる検討が求められる。薬価が約70万円（6300米ドル）と高額であることから、複数の治療により患者にはさらなる経済的負担となるであろう。

### がん転移を伴う二人の患者に対する標的<sup>225</sup>Ac-PSMA-617リガンド治療

前立腺癌は欧州諸国の中高齢男性に最も罹患率の高い癌であり<sup>26</sup>。前立腺特異的膜抗原（PSMA）は前立腺がんの有望な標的であり、α線放出核種標識前立腺特異的膜抗原リガンド（<sup>225</sup>Ac-PSMA-617）が創成され、本標識リガンドに関する研究が過去数年に渡り実施されている<sup>27,28</sup>。本論文では、<sup>225</sup>Ac-PSMA-617療法の最近の二つの成功例を紹介する<sup>28</sup>。

一人目の患者は、腹膜がん腫瘍と肝浸潤を有していたことから、β線放出<sup>177</sup>Lu-PSMA-617（1回当たり7.4GBq）2回投与による通常の治療が行われた。図5A&Bから明らかな様に、2015年6月での初期PSA値は294ng/mLであるが、2回目の<sup>177</sup>Lu-PSMA投与後2015年9月には419ng/mLに上昇し、PET診断でも腫瘍の進行がみられた（図5B）。そこでその後、α線放出<sup>225</sup>Ac-PSMA-617治療に変更され、1回6.4MBq（体重1kg当たり100kBq）で、隔月で3回投与された。この結果、2回目の投与後にはPET画像では目視上病変はみられず（図5C）、さらにその後の1回の追加投与により完全寛解してい

る(図5D)。なお、関連する毒性は認められず、最終日2016年4月のPSA値は検出限界(<0.1ng/mL)以下であった。

二人目の患者は<sup>225</sup>Ac-PSMA-617治療が実施された(データ表示なし)。<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CTでのPET画像で、びまん性赤骨髓浸潤がみられたことから、 $\beta$ -線放出<sup>177</sup>Lu-PSMAリガンドによる治療は禁忌と考えられた。そこで、この患者には $\alpha$ 線放出リガンド<sup>225</sup>Ac-PSMA-617(1回9~10MBq、100kBq/kg体重)を、2ヶ月間隔で計3回の静脈内投与が行われた。治療直後2014年12月のPET画像スキャンでは、標的腫瘍が確認されている。2015年7月3回目投与後の画像では、PSMA陽性病変は目視上完全に消失した。また、前立腺癌マーカーであるPSA値も、2014年12月の3,000ng/mL以上から2015年の0.26ng/mL以下に低下した。

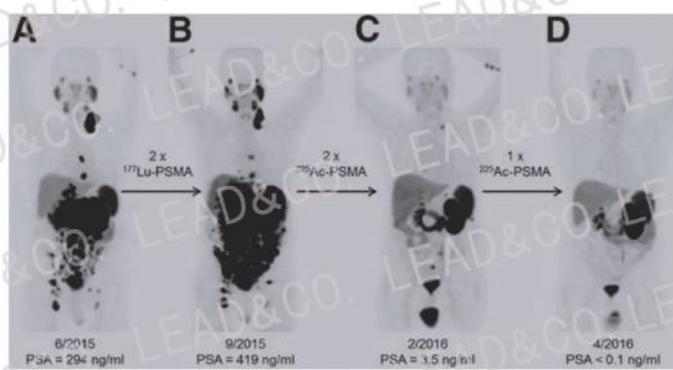


図5 患者B の<sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT画像  
A, 2015年6月のPET/CT画像；B, 2015年9月のPET/CT画像；  
C, 2016年2月のPET/CT画像；D, 2016年4月のPET/CT画像  
Kratochwil C et al.: Journal of Nuclear Medicine 2016;57:1-4DOI:  
10.2967/jnumed.116.17867310.29 より転載

$\alpha$ 線放出リガンド療法では放出 $\alpha$ 線の飛程が短いことから、がん細胞の破壊には腫瘍細胞内へ<sup>225</sup>Ac-PSMA-617が取込まれることが必須条件となる。この細胞内への取込みに関しては、既にPSMA-617リガンドを用いてヒト前立腺癌LNCaP細胞で検討されている。この結果、リガンドPSMA-617は細胞接触後速やかに細胞内に取込まれ、1時間及び3時間後で、それぞれ全放射能の54%及び75%が細胞内に存在している<sup>29</sup>。従って、<sup>225</sup>Ac-PSMA-617を用いた放射性リガンド療法はmCRPCを標的とした理想的な $\alpha$ 線療法といえる。以上、これらの治験報告は、びまん性赤骨髓浸潤や他の治療に対する抵抗性を示す癌

患者等、臨床的に治療困難なステージにある mCRPC 患者にとっては、<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 療法が極めて有効な治療法となることを示唆する。今後、大規模な患者コホートに関する統計的調査研究により本治療法の有効性が確認されるべきである。しかしながら、現在なお、この放射性核種の供給体制が確立されていないため、暫く時間を要するであろう。

## <sup>222</sup>Rnガスを用いた非標的治療による転移がんを有する二患者例

$\alpha$ -Radiorespiro-Rn 装置は幅450mm×奥行300mm×高さ600mmの木箱に収納されており、平均直径4mm の高品質ウラン鉱石を、16 L のポリエチレンタンクの底に均等に敷き、約2.5L の蒸留水をタンクに注入、温度35°C、湿度80%に保持される。鉱石から放出されたラドンガスは使用前日にタンク上部空間に約8MBq/ m<sup>3</sup> (216nCi/L) の濃度になるように調製する。医師の指示の下、患者は、図6C&Dに示す吸引チューブを通して呼吸器からラドンガスを経肺摂取する。

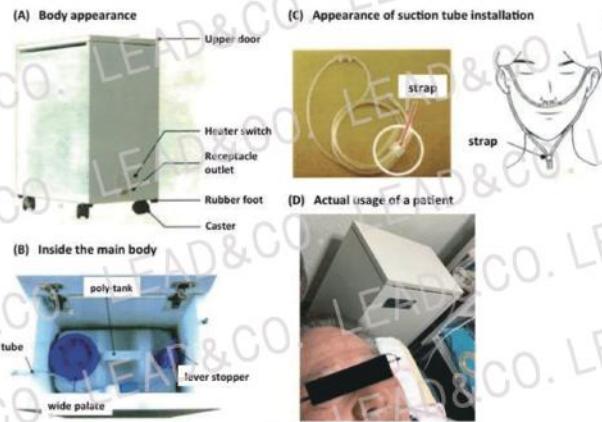


図 6  $\alpha$ -Radiorespiro-Rn 装置とラドンガス吸入の実際

一人目の患者は脳転移を伴う乳がん患者である。患者は2013年に左胸に刺すような痛みを感じ、その後小塊は直径約2cmまで徐々に拡大し、病院で乳がんと診断された。確定診断後は、民間治療のみ2年間受けたが改善はみられず、腰椎の圧迫骨折と胸部の炎症が2016年7月に明らかになった。さらに、

彼女の左眼神経が脳内腫瘍の成長によって圧迫、視力に影響が現れ、視野が狭められ、且つ不鮮明となった。また、彼女の胸からは出血もあり、腰痛を軽減するために鎮痛薬を服用するに至り、本治療を受けるに至った。

2016年8月22日に $\alpha$ -Radiorespiro-Rn を用いてラドン吸入治療が開始された。0.5~1.0MBq/m<sup>3</sup>のラドンを40分間、1日2回、週3回吸入した。2016年11月には乳房の発疹が消え等の病状の改善がみられ始めた。

2017年2月には劇的な回復がみられ、治療開始時に上方に回転した左眼球はほぼ正常位に戻り、不明瞭な視力もほぼ回復した。さらに、彼女は杖なしで、又背中の痛みもなく正常に歩くことができた。図7Aはラドン治療開始2.5ヶ月後の2016年11月13日の患者の写真である。図7Bは治療の8ヶ月後の2017年4月14日の表情である。また、2016年10月20日治療開始時の乳癌マーカーCA15-3 値は1391U/mLであったが、252U/mL 近に低下した。



図7  $\alpha$ -Radiorespiro-Rn 治療前後での乳がん罹患者の眼球変化

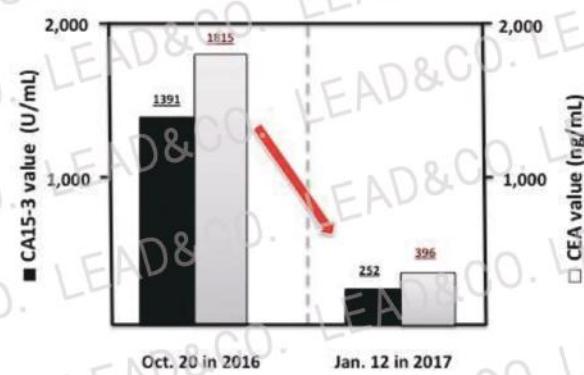


図8  $\alpha$ -Radiorespiro-Rn 治療前後での乳がんマーカーの変化

二人目の患者は47歳の骨転移を伴う乳がんの女性である。彼女は5年前に乳がんと診断され、化学療法を拒否し、代わりに温熱療法などの民間療法を選択していたが、改善はみられずIV期迄に進行した。彼女の<sup>222</sup>Rnホルミシスルーム治療は2014年5月28日に始まり、当初体重は僅か38kgであり、骨転移のために首に支持器をかけていた。毎日2回、彼女はラドンルーム治療を40分間受けた。最初の1週間で改善は見られなかったが、翌週には体重の減少がみられたが、胸から膿の分泌が止まり、その後もこの治療は継続された。

2014年8月28日には乳がんマーカーCA15-3とNCC-ST439は正常値に戻り、患者は仕事に復帰した。2015年5月には腫瘍組織は痂皮になり、6月には2週間ごとに7km歩き、良好な身体状態とQOLの向上がみられた。その後、彼女は2週間の企業研修のためにドイツに出張した。なお現在、彼女の治療開始時の体重38kgは51kgに増加し、がんマーカーも正常レベルが維持されている。

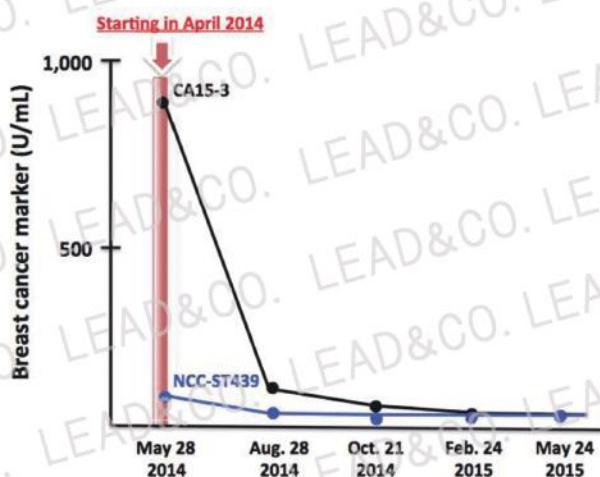


図9 治療前後での乳がんマーカーの変化

## 結論

α線による放射線治療は法令上の制限や内部被ばくが大きいと考えられてきたことから、その臨床使用が回避されてきた。しかしながら、当初転移性

骨腫瘍治療として開発された<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>( $\alpha$ 線)の有するがん治療効果が大であることから、欧米での第Ⅲ相臨床試験結果が2011~12年間で報告され、2013年5月15日には米国のFDAでヒトでの使用が承認された。その後、以降、他の $\alpha$ 線放出核種による内用療法に関する基礎及び応用研究が世界中で活発に実施されている。昨今の<sup>225</sup>Ac-PSMA-617リガンドによる転移前立腺がんの臨床試験は、これら一連の研究成果の中で臨床利用が最も期待される成果の一つである。

<sup>222</sup>Rnからの非標的 $\alpha$ 線の臨床トライアルは二名の進行性乳がん患者に改善をもたらした。そのうち、ホルミシスルーム壁に含有させた天然モナザイト鉱石からのラドン処理された一名の患者は寛解に至った。他の一名の患者は、私達が開発した新規治療装置 $\alpha$ -Radiorespiro-Rnシステムからのラドンを吸入処理された。ラドンガスは治療患者の保護システムを刺激し、著しく進行した乳がんからの劇的な改善をもたらした。私達が開発した $\alpha$ -Radiorespiro-Rnシステムは非常に使いやすく、便利であり、がん病態の進行を逆転させるのに効果的であると思われる。他のタイプのがんや他の病態に対する有効性も多い期待される。さらなる検討により、最適ながん治療プロトコールと他の病態への適応の提案を期待したい。

本論文では、 $\alpha$ 放出核種を用いたがん治療に関する現在及び将来の放射線内用療法をレビューした。即ち、<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>、<sup>225</sup>Ac-PSMAリガンドによる標的がん治療、及び<sup>222</sup>Rnガスによる非標的治療を紹介・考察した。

以上、 $\alpha$ 線放出核種を利用は、多種のがんや他の病態を治癒するための極めて有効な手法になるもの思われる。

## 謝辞

私達著者一同、症例報告を許可頂いた両名の患者様に心より感謝申し上げます。

## 引用文献

- Bloomer WD, McLaughlin WH, Neirinckx RD, et al. Astatine-211-tellurium radiocolloid cures experimental malignant ascites. *Science*. 1981; 212(4492):340-341.
- Macklis RM, Kinsey BM, Kassis AI, et al. Radio-immunotherapy with alpha-particle-emitting immunoconjugates. *Science*. 1988; 240(4855):1024-1026.
- Feinendegen LE. Reactive oxygen species in cell responses to toxic agents. *Hum Exp*

- Toxicol. 2002; 21(2):85-90.
4. Pollycove M, Feinendegen LE. Radiation-induced versus endogenous DNA damage: possible effect of inducible protective responses in mitigating endogenous damage. *Hum Exp Toxicol.* 2003; 22(6):290-306.
  5. Feinendegen LE, Pollycove M, Neumann RD. Hormesis by low dose radiation effects: low-dose cancer risk modeling must recognize up-regulation of protection. In: Baum RP, ed. Therapeutic Nuclear Medicine. Berlin, Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2013; 789-805.
  6. Cuttler JM, Feinendegen LE, Socol Y. Evidence that lifelong low dose rates of ionizing radiation increase lifespan in long- and short-lived dogs. *Dose Response.* 2017; 15(1):1-6.
  7. Yamaoka K, Mifune T, Mitsunobu F, et al. Basic study on radon effects and thermal effects on humans in radon therapy. *Physiol Chem Phys Med NMR.* 2001; 33(2):133-138.
  8. Yamaoka K, Mitsunobu F, Kojima S, et al. The elevation of p53 protein level and SOD activity in the resident blood of the missasa radon hot spring district. *J Radiat Res.* 2005; 46(1):21-24.
  9. Mitsunobu F, Yamaoka K, Hanamoto K, et al. Elevation of antioxidant enzymes in the clinical effects of radon therapy and thermal therapy for bronchial asthma. *J Radiat Res.* 2003; 44(2): 95-99.
  10. Cuttler JM, Sanders CL. Threshold for radon-induced lung cancer from inhaled plutonium data. *Dose Response.* 2015; 13(4):1-4.
  11. Etani R, Kataoka T, Kanzaki N, et al. Difference in the action mechanism of radon inhalation and radon hot spring water drinking in suppression of hyperuricemia in mice. *J Radiat Res.* 2016; 57(3):250-257.
  12. Kojima S, Tsukimoto M, Shimura N, Koga H, Murata A, Takara T. Treatment of cancer and inflammation with low-dose ionizing radiation: three case reports. *Dose Response.* 2017;15(1):1-7.
  13. Becker K. Health effects of high radon environments in central Europe: another test for the LNT hypothesis? *Nonlinearity Biol Toxicol Med.* 2003;1(1):3-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2651614/>.
  14. Falkenbach A, Kovacs J, Franke A, Jorgens K, Ammer K. Radon therapy for the treatment of rheumatic diseases—review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Rheumatol Int.* 2005; 25(5):205-210.
  15. Takahashi M, Kojima S. Suppression of atopic dermatitis and tumor metastasis in mice

- by small amounts of radon. *Radiat Res.* 2006; 165(3):337-342.
16. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, et al. Randomized, doubleblind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra-223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2013; 63(2):189-197.
  17. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7):738-746.
  18. Sridhar SS, Freedland SJ, Gleave ME, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment. *Eur Urol.* 2014; 65(2):289-299.
  19. Nilsson S, Larsen RH, Foss O^ SD, et al. First clinical experience with  $\alpha$ -emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(12):4451-4459.
  20. Parker C, Sartor C. Radium-223 in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013; 369(17):1659-1660.
  21. Heinzer H, Ko"nig F, Klutmann S. Alpha emitter radium-223 dichloride: new therapy in castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases. *Urologe A.* 2014; 53(4):519-523.
  22. Humm JL, Sartor O, Parker C, Bruland OS, Macklis R. Radium-223 in the treatment of osteoblastic metastases: a critical clinical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 91(5):898-906.
  23. Lewis B, Chalhoub E, Chalouhy C, Sartor O. Radium-223 in bone-metastatic prostate cancer: current data and future prospects. *Oncology (Williston Park).* 2015; 29(7):483-488.
  24. Baldaria S, Bonib G, Bortolusc R, et al. Management of metastatic castration-resistant prostate cancer: a focus on radium-223:opinions and suggestions from an expert multidisciplinary panel. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 133(5):43-51.
  25. Parker C, Zhan L, Cislo P, et al. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalisation: an analysis from the phase 3 randomised Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) trial. *Eur J Cancer.* 2017; 71:1-6. doi:10.1016/j.ejca.2016.10.020.
  26. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2):69-90.
  27. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wu" st U, et al. Preclinical evaluation of a tailor-made

- DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endo-radiotherapy of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2015; 56(6):914-920.
28. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al.  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA- 617 for PSMA-targeted  $\alpha$ -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016; 57(12):1941-1944.
29. Song H, Hobbs RF, Vajravelu R, et al. Radioimmunotherapy of breast cancer metastases with  $\alpha$ -particle emitter  $^{225}\text{Ac}$ : comparing efficacy with  $^{213}\text{Bi}$  and  $^{90}\text{Y}$ . *Cancer Res.* 2009; 69(23):8941-8948.