



Title	多発性骨髄腫の放射線治療成績
Author(s)	蓑輪, 康; 笹井, 啓資; 石垣, 孝 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(14), p. 1056-1060
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15458
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

多発性骨髄腫の放射線治療成績

蓑輪 康 笹井 啓資 石垣 孝 永田 靖 平岡 真寛

京都大学医学部放射線医学教室

Palliative Radiation Therapy for Multiple Myeloma

Yasushi Minowa, Keisuke Sasai, Takashi Ishigaki, Yasushi Nagata and Masahiro Hiraoka

Purpose: Radiation therapy is a useful palliative modality for refractory lesions of multiple myeloma. It has been reported that total doses of 10 to 20 Gy are usually adequate to obtain some degree of pain relief. However, there are many patients who need additional doses to obtain sufficient pain relief. In this study, we retrospectively analyzed the records of patients with multiple myeloma irradiated at our department, in an attempt to develop an effective treatment policy for this disease.

Materials and Methods: Twenty-nine patients with 53 lesions were treated between 1968 and 1993. Total irradiation doses were 4 to 60 Gy (median 40 Gy) with daily fractions of 2 Gy or less, and 16 to 51 Gy (median 30 Gy) with daily fractions greater than 2 Gy. Evaluated were 59 symptoms, including pain (68%), neurological abnormalities (15%), and masses (28%).

Results: Symptomatic remission was obtained in 33 of 36 (92%) lesions with pain, 6 of 8 (75%) with neurological abnormalities, and 13 of 15 (87%) mass lesions. Pain was partially relieved at a median TDF of 34, and completely at a median TDF of 66 (equivalent to 40-42 Gy with daily fractions of 2 Gy).

Conclusions: Radiation therapy is an effective and palliative treatment method for symptomatic multiple myeloma. However, the treatment seems to require higher radiation doses than those reported to obtain adequate relief of symptoms.

Research Code No. : 613

Key words : Multiple myeloma, Palliation, Radiotherapy, Pain relief

Received Mar. 28, 1996 ; revision accepted Sep. 2, 1996

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University

はじめに

多発性骨髄腫の対症的治療法として、放射線治療がしばしば用いられている。特に骨性疼痛に対しては有効で、この場合、総線量10~20Gy(2.0~2.5Gy/fr, TDF値16~36)で寛解が得られると報告されている^{1)~4)}。しかし、著者らは、疼痛の十分な改善を得るには、より多くの線量が必要であった症例を多く経験している。本研究では、多発性骨髄腫の放射線治療における適切な照射線量を調べる目的で、京都大学医学部附属病院にて放射線治療が施行された多発性骨髄腫症例について、照射線量と症状の改善率との関係を中心に検討を行った。

対象および方法

対象は1968年3月から1993年1月までに、京都大学医学部附属病院にて放射線治療が施行された多発性骨髄腫患者29症例、53病変である。すべての症例において、放射線治療終了後、最低でも6カ月間、もしくは死亡するまで、定期的な経過観察が行われていた。

症例の内訳をTable 1に示す。男女比16対13、年齢別では40~70歳台に集中していた。放射線治療開始時の全身状態(Performance Status⁵⁾; PS)は1が12例であったが、一方で3あるいは4が32例とPSの不良な症例が多く認められた(PSは新たな照射野設定の度に再評価された)。発症から放射線治療開始までの期間は、4年未満が60%と過半数を占める一方、10年以上の経過の長い症例も9%で認められた(発症からの期間は新たな照射野設定の度に再計算された)。

放射線治療開始前には、93%(27/29例)の症例で化学療法が施行されていた。その他、椎弓切除術などの治療が施行されていた(Table 2)。放射線治療期間中には、85%(45/53部位)の病変で化学療法が同時併用されていた。

放射線治療の方法については、単純X線写真、X線CT検査を中心とした各種画像検査により病変の範囲を確認し、2~3cmのsafety marginをとってtreatment volumeとして照射野を設定した。照射部位は頭頸部が13部位(25%)、四肢が9部位(17%)、体幹が31部位(59%)の53部位であった。患者当

Table 1 Characteristics of patients

Sex	Male	16	(55%)	
	Female	13	(45%)	
Age	10-	1	(3%)	
	20-	0	(0%)	
	30-	2	(7%)	
	40-	7	(24%)	
	50-	9	(31%)	
	60-	6	(21%)	
	70-	4	(14%)	
Performance Status (PS)	0	0	(0%)	
	1	12	(23%)	
	2	9	(17%)	
	3	15	(28%)	
	4	17	(32%)	
(re-evaluated when an additional irradiation field was determined)				
Period from the onset of disease				
	-1 (Year)	9 (fields)	(17%)	
	1-2	9	(17%)	
	2-3	7	(13%)	
	3-4	7	(13%)	
	4-5	5	(9%)	
	5-6	5	(9%)	
	6-7	0	(0%)	
	7-8	0	(0%)	
	8-9	4	(8%)	
	9-10	2	(4%)	
	10-	5	(9%)	
M component	Heavy Chain	IgG	20 (69%)	
		IgA	4 (14%)	
		IgD	0 (0%)	
		IgE	0 (0%)	
		IgM	1 (3%)	
		BJP	6 (21%)	
	Light Chain	κ	18 (62%)	
		λ	13 (45%)	
		(including some patients in whom multiple M components were found)		

Table 2 Treatments before radiotherapy

Chemotherapy		
MP	13	(45%)
CP	5	(17%)
MVP	6	(21%)
CVP	4	(14%)
VCAP	3	(10%)
VAD	5	(17%)
IFN-α	6	(21%)
Others	7	(24%)
(M; Melphalan, P; Prednisolone, C; Cyclophosphamide, V; Vincristine, A; Doxorubicin, D; Dexamethasone, IFN-α; Interferon-α)		
Other Treatments		
Laminectomy	3	(10%)
Costatectomy	2	(7%)
Hyperthermia	2	(7%)

改善の判定は、放射線治療期間中、およびその終了後2週間以内の臨床記録を参考に随時行い、疼痛、および神経症状については、患者の主観的評価に基づき、治療前を10として、10~9を改善なし(NC)、8~1を部分的な改善(PR)、0を完全な消失(CR)と判定した。腫瘍については、腫瘍径測定値に基づき、日本癌治療学会の基準⁵⁾により判定した(NC + PD, PR, CR)。なお、ほぼ全例で鎮痛剤が併用されていたが、放射線治療期間中に鎮痛剤の用量の増加や、より強力な種類の鎮痛剤への変更がなされた症例はなかった。

放射線治療の骨髄に対する影響について、それぞれの放射線治療期間(1つ、もしくは複数の部位に対して放射線治療が施行された連続する期間)の前後でヘモグロビン値(HB)、白血球数(WBC)、血小板数(PLT)を比較、検討した。前値として放射線治療期間初日より0~7日前の範囲内、後値として放射線治療期間最終日より0~7日後の範囲内の血液検査結果を用いた。この範囲内での血液検査結果が得られなかった放射線治療期間(14期間)は対象から除外された。検定方法として、対応す

たりの照射部位は、1部位が16例(55%)、2部位が7例(24%)、3部位が3例(10%)、4部位が2例(7%)、6部位が1例(3%)であった。照射野面積は16~462cm²(中央値70cm²)、線源は10MV-X線が30部位(57%)、電子線が10部位(19%)、⁶⁰Co-γ線が13部位(25%)であった。1回線量は1.2~4Gy/fr(中央値2Gy/fr)で、2Gy以下の場合が37部位(70%)、2Gyを超える場合が16部位(30%)であった。照射線量は1回線量が2Gy以下の場合では4~60Gy(中央値40Gy)、1回線量が2Gyを超える場合で16~51Gy(中央値30Gy)、TDF値で一括すると6~100(中央値66)であった(Fig.1)。

症状は疼痛36部位(68%)、神経症状(脊髄圧迫症状、神経根圧迫症状)8部位(15%)、腫瘍15部位(28%)であった(複数の症状が評価された部位を含む)。

それぞれの症状に関して、照射線量と症状の改善率との関係について評価した。症状の

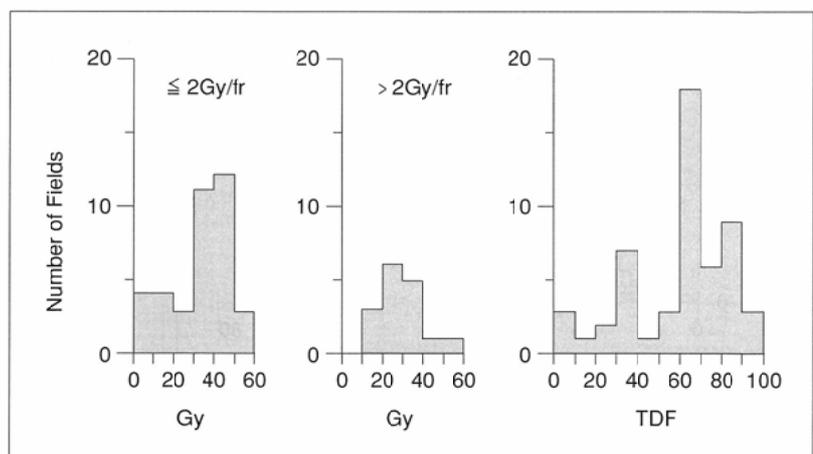


Fig.1 Total irradiation doses

る2組の平均値の差の検定⁶⁾を用いた。

結 果

Fig.2に累積線量と疼痛の改善率との関係を示した。1回線量2Gy以下の場合、PR + CRが得られる線量(疼痛の改善が出現する線量)の中央値(Kaplan-Meier法、以下同じ)は14Gy、CRが得られる線量(疼痛の完全消失が得られる線量)の中央値は40Gyであった(Fig.2 A)。一方、1回線量が2Gyを超える場合では、PR + CRが得られる線量の中央値は18Gy、CRが得られる線量の中央値は35Gyであった(Fig.2 B)。両者をTDF値により一括すると、PR + CRが得られる線量(TDF値)の中央値は34、CRが得られる線量(TDF値)の中央値は66であり、92%(33/36部位)の病変でPR + CR、64

% (23/36部位)の病変でCRが得られた(Fig.2 C)。

神経症状(脊髄圧迫症状、神経根圧迫症状)、および腫瘍に関しては、症例数が少ないため、TDF値により一括して評価した。神経症状については、PR + CRが得られる線量(TDF値)の中央値は20、CRが得られる線量(TDF値)の中央値は76であり、75%(6/8部位)の病変でPR + CRが得られ、50%(4/8部位)の病変でCRが得られた。また、腫瘍については、腫瘍がPR + CRとなる線量(TDF値)の中央値は34、CRとなる線量(TDF値)の中央値は98であり、87%(13/15部位)の病変でPR + CRが得られ、27%(4/15部位)の病変でCRが得られた。

局所再発に対する再照射は4%(2/53部位)の病変で施行されていた。再照射が施行された2例のうち、1例は腫瘍の再発で、総線量は40Gy(2Gy/fr)、放射線治療終了より40日後の再発であった。もう1例は疼痛の再発で、総線量は40Gy(2Gy/fr)、18カ月後の再発であった。

累積生存率については、1年生存率(Kaplan-Meier法、以下同じ)は発症時からでは93%、放射線治療開始時(複数回の放射線治療が施行された症例では、最初の放射線治療の開始時とする)からでは58%であった。また、5年生存率はそれぞれ65%、38%、10年生存率は34%、38%であった(Fig.3)。

放射線治療中止症例は8例(15%)で、その原因は全身状態の悪化が6例、骨髄抑制が2例(WBCの減少が1例、PLTの減少が1例)であった。全身状態の悪化により中止された6例の放射線治療開始時のPSは、3が1例、4が5例と、いずれも全身状態の不良な症例であった。骨髄抑制により中止された2例はともに化学療法の同時併用例であった。WBCの減少による中止症例では、WBCの前値は $2.2 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、照射線量8Gy(2Gy/fr、照射野面積80cm²)、PLTの減少による中止症例では、PLTの前値は $10.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、照射線量26Gy(2Gy/fr、照射野面積70cm²)で中止されていた。

放射線治療の骨髄に対する影響について、放射線治療期間の前後でHB、WBC、PLTの変化を比較、検討した。対象となった症例全体では、HB^{***}、WBC^{*}、PLT^{**}のすべてにお

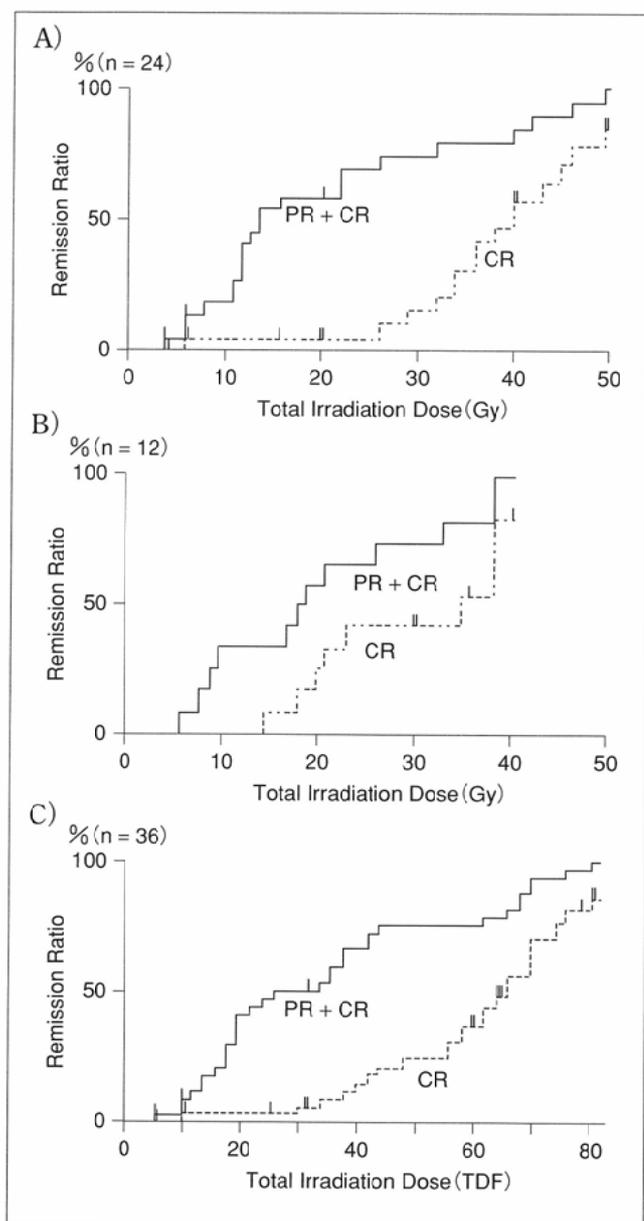


Fig.2 A)Efficacy of radiotherapy for lesions with pain ($\leq 2\text{Gy/fr}$)
B)Efficacy of radiotherapy for lesions with pain ($> 2\text{Gy/fr}$)
C)Efficacy of radiotherapy for lesions with pain(TDF)

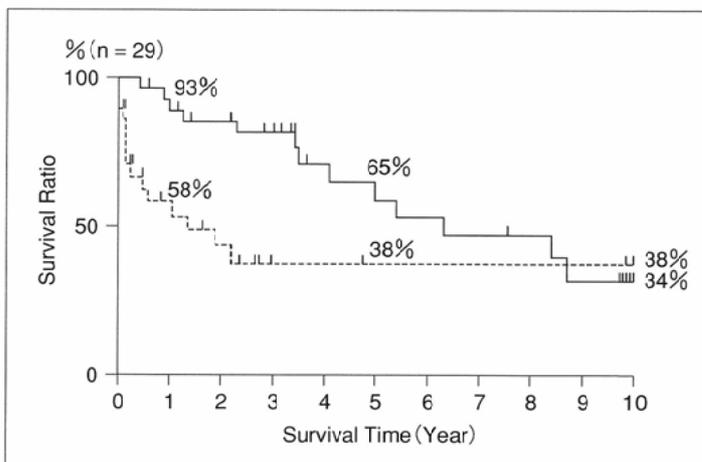


Fig.3 Total survival rates from the onset of disease (solid line)and the first administration of radiotherapy (dotted line).

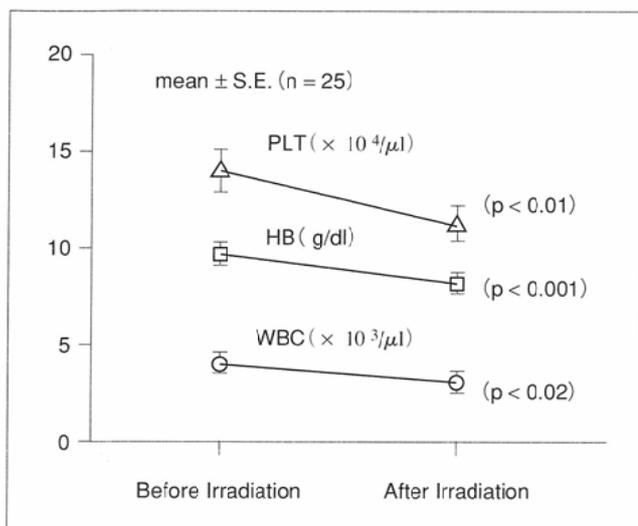


Fig.4 Changes of CBC before and after irradiation. Hemoglobin value (HB, open squares), white blood cell count (WBC, open circles) and platelet count (PLT, open triangles) decreased significantly after irradiation.

いて(* $p < 0.02$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$), 有意な減少が認められた(Fig.4).

考 察

多発性骨髄腫における放射線治療の適応として、化学療法不応性の骨性疼痛の緩和、神経症状(脊髄圧迫症状、神経根圧迫症状)に対する緊急治療、病的骨折の予防などが挙げられる^{3),7)}。全身性の骨性疼痛がある症例では、全身の疼痛緩和を目的として、全身照射療法、半身照射療法が施行され、良好な治療成績が得られている^{3),7)-10)}。しかし、最も多く行われるのは、局所の骨性疼痛の緩和を目的とした放射線治療である。

疼痛緩和を目的とした治療の効果を評価するうえで、疼痛緩和の達成度判定における正確性と客観性に加えて、疼痛緩和の達成目標をどのレベルに設定するかという点が重要である。さらに、効果の速効性、持続性を考慮する必要がある。

多発性骨髄腫における骨性疼痛に対する放射線治療の効果を評価した過去の報告においては、何らかの疼痛の改善(PR + CR)を治療の達成目標とする報告^{1)-4),7),8),11)}と、疼痛の完全な消失(CR)をより重視する報告¹²⁾⁻¹⁴⁾が存在し、適切な照射線量に関して、両者の間で意見の相違が認められる。

Millらは、疼痛の改善が出現する総線量の中央値は10~15Gyの範囲にあり、総線量10~30Gy(2.0~3.0Gy/fr)で91%の病変で何らかの疼痛の改善が得られたと報告し、10~20Gy(2.0~2.5Gy/fr)を適切な照射線量としている¹⁾。Leighらは、1回線量を平均3.1Gyとすると、総線量が10Gy未満の場合で92%、10Gy以上の場合で98%、両者を併せると97%の病変で何らかの疼痛の改善が得られた(内訳はPRが71%、CRが26%)と報告し、10Gyを適切な照射線量としている⁴⁾。また、Boschらは、ほとんどの症例では10Gy程度の低

線量照射で何らかの疼痛の改善が得られるが、総線量をおもに30~35Gy(10~15分割)とすると、65%の病変でCR、29%の病変でPRが得られたと報告している⁸⁾。これらの報告^{1),4),8)}や、他のいくつかの報告^{2),3),7),11)}においては、PR + CRを目標としたうえで、適切な照射線量について検討を行っている。

一方、Adamietzらは、疼痛の完全な消失(CR)のみを奏功と定義したうえで、化学療法との同時併用例においては、総線量が10~39.5Gy(中央値29.5Gy、2.5~3.0Gy/fr)の場合、80%の病変でCRが得られたと報告し、長期間の局所の疼痛緩解を得るためには、高線量の照射が必要であると述べている^{12),13)}。古澤らは、総線量が8~50Gy(平均値32.2Gy、1.8~5.0Gy/fr)の場合、28.3%の病変でCRが得られたと報告し、PRよりもCRに重点をおく立場をとったうえで、照射線量として最低20Gyは必要であると述べている¹⁴⁾。

何らかの疼痛の改善(PR + CR)を目標として、10~20Gyの比較的低線量の照射を行うのが適当とする報告^{1)-4),7)}では、そのおもな理由として、10~20Gy(2.0~2.5Gy/fr、TDF値16~36)の照射により疼痛の改善が得られる率が90%以上と非常に高いこと^{1),2),4)}、照射線量と疼痛の改善率との間に明らかな相関関係が認められないこと⁴⁾、当初予定した照射線量で効果が不十分であれば、追加照射が可能であること²⁾、局所再発に対する再照射が可能であること^{1),2),4)}、再照射が必要となる率は6%程度と低く、照射線量を少なくとも局所再発率の増加や局所再発までの期間の短縮が認められないこと^{1),2),4)}、骨髄抑制を最小限にとどめることにより、十分な化学療法が施行可能となること¹⁾などが挙げられている。しかし、持続的効果を得るには、より高線量の照射が必要であるとも報告されている^{3),7)}。

一方、疼痛の完全な消失(CR)を目標として、あるいは何らかの疼痛の改善(PR + CR)を目標としながらもPRよりもCRに重点をおいて、20Gy以上の比較的高線量の照射を行うのが適当とする報告¹²⁾⁻¹⁴⁾では、そのおもな理由として、照射線量と局所の疼痛緩解の持続期間との間に、統計的に有意な正の相関関係が認められること¹²⁾、再照射が施行された部位では再照射の度にその反応性が低下し、耐性が生じること¹²⁾、姑息的放射線治療の原則として、十分な症状の改善が求められること¹⁴⁾などが挙げられている。また、Adamietzらは、PR + CRを奏功とする場合では、CRのみを奏功とする場合と比較して、治療効果判定の正確性において不十分である可能性を述べている¹³⁾。

著者らは、姑息的放射線治療の原則をふまえたうえで、疼痛の十分な改善(良好なPR)から完全な消失(CR)までを治療の達成目標に設定するのが妥当であると考えている。本研究では、92%の病変で何らかの疼痛の改善(PR + CR)が得られ、Millら¹⁾、Leighら⁴⁾、Adamietzら¹²⁾、古澤ら¹⁴⁾の報告とほぼ一致していた。しかし、疼痛の十分な改善を得るには、10~20Gyの照射では不十分であり、中央値でTDF値66(週5回照射、1回線量2Gyで総線量約40~42Gy、1回線量3Gyで総線量約33Gy、1回線量4Gyで総線量約28Gy)が必要

であった(Fig.2 C).

本研究においては、1回線量が2Gy以下の場合では、疼痛の完全な消失(CR)が得られる線量の中央値は40Gy(Fig.2 A)、1回線量が2Gyを超える場合では、同値は35Gyであった(Fig.2 B)。1回線量を多くすることにより、効果の速効性と治療期間の短縮が得られると考えられた。

Adamietzらは化学療法が同時併用されていた群(47%)では80%の病変でCRが得られたのに対して、同時併用されていなかった群(53%)では39.6%の病変のみでCRが得られたと報告し、化学療法の同時併用の有効性を述べている¹²⁾。一方、Leighらは79%の病変で化学療法が同時併用されていたが、同時併用の有無によって局所の放射線治療の奏功率に差はなかったと報告している⁴⁾。本研究では、前述のように、85%の病変において化学療法が同時併用されていたが、同時併用の有無による奏功率の差については検討していない。

神経症状、腫瘍に関しては、Leighらは総線量がそれぞれ平均28Gy、25Gyの場合、神経症状は90%(18/20部位)、腫瘍は100%(7/7部位)の病変でPR+CRが得られたと報告している⁴⁾。本研究では、前述のように、神経症状は75%(6/8部位)、腫瘍は87%(13/15部位)の病変でPR+CRが得られ、PR+CRが得られる線量(TDF値)の中央値はそれぞれ20、34であった。

局所再発に対して再照射が施行された率は5~7%程度と報告されている^{1),2),4),8)}。本研究では、4%で再照射が施行されていた。再照射例が少なかったため、照射線量と局所の疼痛緩解の持続期間との関係については検討していない。

放射線治療の骨髄に対する影響については、前述のよう

に、HB、WBC、PLTのすべてにおいて、放射線治療期間の前後で比較して、有意な減少が認められた(Fig.4)。原疾患の進行や化学療法の併用による修飾が含まれている可能性もあるが、放射線治療による骨髄抑制がおもな原因であると考えられる。本研究では、骨髄抑制による中止症例は4%(2/53病変)のみであったが、骨髄抑制は照射線量、1回線量の決定の際、PSと同様に注意されるべき因子と考えられる。化学療法の同時併用の有無による骨髄抑制の差については検討していないが、骨髄抑制により放射線治療が中止された2例はいずれも化学療法が同時併用された症例であった。化学療法が同時併用される場合、放射線治療による骨髄抑制に加え、化学療法による影響も十分に考慮されるべきである。

まとめ

1. 多発性骨髄腫患者29症例、53病変に関して、照射線量と症状の改善率との関係について検討を行った。
2. 疼痛の改善が出現する総線量の中央値はTDF値で34であった。
3. 疼痛の完全消失が得られる総線量の中央値はTDF値で66であった。
4. 53病変中、8例で治療中止となり、そのおもな原因は全身状態の悪化であった。

本論文の要旨の一部は第243回日本医学放射線学会関西地方会にて報告した。

文 献

- 1) Mill WB, Griffith R: The Role of Radiation Therapy in the Management of Plasma Cell Tumors: *Cancer* 45: 647-652, 1980
- 2) Wasserman TH: Multiple Myeloma and Plasmacytomas(in)Perez CA, Brady LW ed: Principles and Practice of Radiation Oncology 2nd ed: 1345-1355, 1992, J B Lippincott, Philadelphia
- 3) Constine III LS, Qazi R, Rubin P: Multiple Myeloma (in)Rubin ed: Clinical Oncology 7th ed: 239-250, 1993, W B Saunders, Philadelphia
- 4) Leigh BR, Kurtts TA, Mack CF, et al: Radiation Therapy for the Palliation of Multiple Myeloma: *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 25: 801-804, 1993
- 5) 癌治療効果判定基準作成委員会: 固形がん放射線療法直接効果判定基準: *日本癌治療学会誌* 27(9): 1687-1700, 1992
- 6) 加納克己: 対応する2組の平均値の差の検定: *基礎医学統計学改訂第3版*: 52-54, 1989, 南江堂, 東京
- 7) 名越温古, 井手 潔, 鈴木宏俊: 多発性骨髄腫—放射線療法—: *日本臨床* 53(3): 653-657, 1995
- 8) Bosch A, Frias Z: Ra diotherapy in the treatment of multiple myeloma: *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 15: 1363-1369, 1988
- 9) Singer CRJ, Tobias JS, Giles F, et al: Hemibody irradiation: *Cancer* 63: 2446-2451, 1989
- 10) Mac Kenzie MR, Wold H, George C, et al: Consolidation hemibody radiotherapy following induction combination chemotherapy in high-tumor-burden multiple myeloma: *J Clin Oncol* 10: 1769-1774, 1992
- 11) Evans RG: The Bone: Musculoskeletal system (in)Cox JD ed: Moss's Radiation Oncology 7th ed: 829-850, 1994, Mosby, St. Louis
- 12) Adamietz IA, Schober C, Schulte RWM, et al: Palliative radiotherapy in plasma cell myeloma: *Radiother Oncol* 20: 111-116, 1991
- 13) Adamietz IA, Bottcher HD: Estimation of radiotherapy effect in multiple myeloma: *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 29: 221, 1994
- 14) 古澤光宏, 馬場祐之, 村上龍次, 他: 多発性骨髄腫に対する姑息的放射線治療: *日放腫会誌* 7: 137-141, 1995