OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	転移性骨腫瘍に対する放射線治療-多施設間Prospective Randomized Study-第1報
Author(s)	広川, 裕; 和田崎, 晃一; 柏戸, 宏造 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(11), p. 1425-1431
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15464
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

日本医放会誌：48（11），1425—1431，1988（昭63）

転移性骨腫瘍に対する放射線治療

—多施設間 Prospective Randomized Study—第1報

広島大学医学部放射線科
広川　裕　和田崎晃一　柏戸　宏造
影本　正之　勝田　静知
広島総合病院放射線科
本　家　好　文
広島市立安佐市民病院放射線科
小　山　矩
広島赤十字病院放射線科
槇　殿　洋　子
国立福山病院放射線科
片　山　泰
尾道総合病院放射線科
木　曽　哲　司
大阪府立成人病センター放射線治療科
手島　昭樹　茶谷　正史　井上　俊彦

（昭和63年3月2日受付）
（昭和63年6月13日最終原稿受付）

A Multiinstitutional Prospective Randomized Study of Radiation Therapy for Bone Metastases

Yutaka Hirokawa, Koichi Wadasaki, Kozo Kashiwado,
Masayuki Kagemoto and Shizutomo Katsuta
Department of Radiology, Hiroshima University School of Medicine
Yoshifumi Honke
Department of Radiology, Hiroshima General Hospital
Tadashi Koyama
Department of Radiology, Hiroshima City Asa Hospital
Youko Makidono
Department of Radiology, Hiroshima Red Cross Hospital
Hiroshi Katayama
Department of Radiology, Fukuyama National Hospital
Tetsusi Kiso
Onomichi General Hospital
Teruki Teshima, Masashi Chatani and Toshihiko Inoue
Department of Radiation Therapy, The Center for Adult Diseases, Osaka

Research Code No. : 616

Key Words : Radiation therapy, Pain/narcotic score, Bone metastases, Multiinstitutional cooperative study, Prospective randomized study

A prospective randomized study was performed to find the most effective irradiation schedule for patients who had bone metastases. From February 1986 through January 1987, 128 patients entered on this trial. The following conclusions were obtained.

1) Pain and medication for the symptom were monitored weekly during 8 weeks using pain and narcotic scores modified from the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Improvement curves for the scores were made to compare the time profile of pain relief by different radiotherapy schedules.

2) According to the improvement curves regime I (25Gy/5f/1w, TDF 67) and regime II (30Gy/10f/2w, TDF 62) have shown almost the same effect concerning pain relief.

3) In the cases with metastases in the lumbar spine or pelvis irradiated with portal sizes either 100 cm^2 or greater, gastrointestinal symptoms developed more frequently in regime I than II.

1. はじめに

進行癌・再発癌の治療は悪性腫瘍の治療体系の中で無視できない領域であるばかりか，その成否は患者の残された生活の質を大きく左右するものである[1]．転移性骨腫瘍は進行癌・再発癌患者の疼痛の主原因の一つであるが[2][3]，その除痛手段として放射線治療の占める役割は大きい[4]．転移性骨腫瘍の放射線治療は極力軽い侵襲で短期間に症状改善が得られることが望ましいが[1]，鎮痛剤投与などの治療効果修飾因子が多いことや，効果判定基準になお定まったものがないことなどから，照射法の比較検討を prospective に行った報告は少ない[4]．そこで今回著者らは転移性骨腫瘍に対する最適な放射線治療法を検討する前段階として多施設間 prospective randomized study を施行し，主に効果判定法について検討した．

2. 対象および方法

1) 患者登録

対象は臨床的に転移性骨腫瘍と診断され，1986年2月から1987年1月までの1年間に広島大学並びに関連7施設（後記）の放射線科，及び大阪府立成人病センター放射線治療科に登録された症例である．

登録症例について順次無作為に以下の治療法の何れかに割り付け，放射線治療を行った．すなわちI群として25Gy/5f/1w（TDF 67）を，II群として30Gy/10f/2w（TDF 62）を行い比較検討した．

多施設間の照射野及び照射方法の統一を図る目的で，病変部位ごとの標準照射法を設定しこれを用いた．

2) 評価対象

上記登録期間に登録された症例は131症例であった．そのうちなんらかの理由で治療を中断したり，治療法を変更した3症例を除いた128症例を評価対象とした．

Table 1，2に128症例の背景因子を示し，I群（総数64）では男女比43：21，平均年齢60.4歳（35～83歳）であり，II群（総数64）では男女比35：29，平均年齢62.5歳（36～86歳）である．

原発巣は，肺癌が51例と最も多く，以下乳癌，肝癌，頭頸部癌，子宮頸癌，前立腺癌，胃癌が続くが，両群間に有意差はない．原発巣の組織型は，腺癌が52例と最も多く，扁平上皮癌29例であり，他の組織型にもその症例分布に群間の差はない．

治療部位は胸椎32例，腰椎28例と胸椎・腰椎で治療部位の過半数を占めており，以下，肋骨16例，骨盤骨15例などが続くが，両群間に有意差はない．照射野面積はいずれの群も50cm^2以上100cm^2未満の照射野が最も多く，その分布にも有意差を認め

Table 1 Patient and tumor characteristics by regime (Feb. 1986～Jan. 1987)

	Regime I	Regime II	Total
Sex*			
male	43	35	78
female	21	29	50
Mean age(y/o) (min～max)	60.4 (35～83)	62.5 (36～86)	61.4 (35～86)
Primary site**			
lung	30	21	51
breast	9	11	20
liver	9	6	15
head & neck	2	5	7
uterine cervix	2	5	7
prostate	3	4	7
stomach	4	2	6
others	5	10	15
Histological type***			
adenocarcinoma	27	25	52
squamous cell ca.	12	17	29
hepatoma	4	4	8
small cell ca.	3	1	4
adenoidcystic ca.	1	1	2
undifferenciated ca.	0	1	1
adenosquamous ca.	0	1	1
thymoma	0	1	1
lymphoma	1	0	1
leiomyosarcoma	0	1	1
rhabdomyosarcoma	1	0	1
unknown	15	12	27
Total	64	64	128

*: $\chi^2=2.101$, D.F.=1, N.S.
**: $\chi^2=7.436$, D.F.=7, N.S.
***: $\chi^2=8.272$, D.F.=11, N.S.
ca.: carcinoma

Table 2 Treatment characteristics by regime (Feb. 1986～Jan. 1987)

	Regime I	Regime II	Total
Treatment site*			
cervical spine	5	4	9
thoracic spine	14	18	32
lumbar spine	16	12	28
sacrum	4	5	9
pelvic bone	5	10	15
rib	9	7	16
long bone	8	5	13
others	3	3	6
Portal size(cm^2)**			
～ 49	10	7	17
50 ～	29	26	55
100 ～	9	13	22
150 ～	5	8	13
200 ～	6	3	9
250 ～	1	4	5
300 ～	3	4	7
Total	64	64	128

*: $\chi^2=3.903$, D.F.=7, N.S.
**: $\chi^2=5.055$, D.F.=6, N.S.

Table 3 Pain and narcotic scores modified from RTOG[5] (Feb. 1986～Jan. 1987)

I. Pain Score=(pain severity)×(pain frequency)
(1) Severity of pain at treatment site
0 : None
1 : Mild
2 : Moderate
3 : Severe
(2) Frequency of pain at treatment site
0 : No pain
1 : Occasional (less than daily)
2 : Intermittent (at least once a day)
3 : Constant (most of the time)
II. Narcotic Score=
(medication type)×(medication frequency)
(1) Type of pain medication administered
0 : None
1 : Analgesic
2 : Narcotic antagonist
3 : Narcotic
(2) Frequency of administration
0 : None
1 : Less than daily
2 : Once per day
3 : More frequently than once per day

ていない.

3) 評価方法

評価対象について自覚的，他覚的所見の推移を検討するため，放射線治療開始より8週間を経過観察期間とし，以下の諸項目について観察した．すなわち全身状態，骨性疼痛，その他の臨床症状，CBC，血清 Ca，P，アルカリフォスファターゼ，尿中ハイドロキシプロリン，単純X線撮影，骨シンチグラフィーなどを一定のスケジュールに従って観察した．

骨性疼痛の評価には，Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) のスコア法[5)6)]を一部改変して用いた (Table 3)．この方法では骨性疼痛の強さを疼痛の程度のスコアと疼痛の頻度のスコアの積（疼痛スコア）で表すとともに，鎮痛剤の使

用状況を，鎮痛剤の種類のスコアと投薬の頻度のスコアの積（鎮痛剤スコア）で表し併記する．疼痛の程度については各判定者による評価の差が考えられるので，疼痛に対する患者の表情，疼痛による睡眠の障害度，ベッドでの日常動作等について予め一定の判断基準を文章化し，表として各施設に配布し，これを基に疼痛の程度を判定した．

疼痛スコアと鎮痛剤スコアは0から9までの不連続な7段階のスコアとなるが，スコアが2以上の症例で治療前のスコアに比べ，放射線治療開始後1から8週の観察時におけるスコアが2段階以上改善したものを有意の改善とし，観察数との割合から「スコアの改善率」を算定した．

3. 結　果

1）疼痛スコア及び鎮痛剤スコアの改善率

放射線治療開始後8週目まで，1週間ごとに算定した疼痛スコア及び鎮痛剤スコアの改善率から，スコアの改善率曲線を作成し，その推移を見ることにより，経時的な疼痛改善効果の比較が可能であった．以下にその検討結果を示す．

原発巣別の疼痛スコアの改善率の経時的推移を，肺癌(扁平上皮癌及び腺癌)，乳癌，肝癌について検討した(Fig. 1)．乳癌及び肺腺癌で，比較的早期より疼痛スコアの改善が得られる傾向が見られるのに対し，肝癌及び肺扁平上皮癌で改善がやや遅れる傾向がうかがわれた．最終的にはいずれも，70～90%の高率に疼痛改善が得られた．

主な治療部位別の疼痛スコアの改善率の経時的推移を，胸椎，腰椎，肋骨，骨盤骨について検討した(Fig. 2)．肋骨，胸椎でやや疼痛スコアの改善率が良いが，腰椎・骨盤骨も最終的には60%程度の改善率が得られた．

次に治療法別の疼痛スコアと鎮痛剤スコアの改善率の経時的推移を検討した．Fig. 3は，I群(25 Gy/5f/1w)とII群(30Gy/10f/2w)の疼痛スコアの改善率曲線である．最終的にはいずれも70～80%の改善率が得られたが，I群では1週で42.0%，2週で67.4%とII群に比較してやや早期より疼痛スコアの改善が得られる傾向があり，即効性の点でその有用性がうかがわれた．

Fig. 4は鎮痛剤の投与状況から算定した鎮痛剤スコアの改善率曲線である．これでも疼痛スコアの改善率と同様に，I群とII群とは同等のスコ

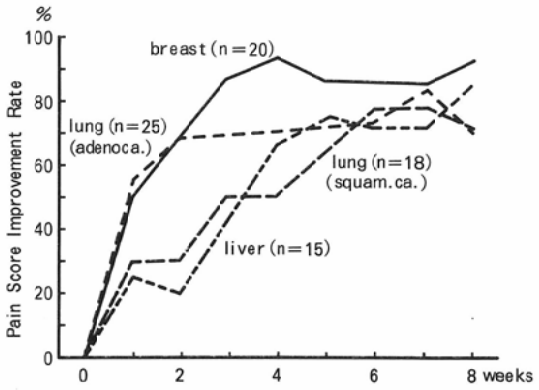

Fig. 1　Pain score improvement curve according to the primary sites of bone metastases (Feb. 1986～Jan. 1987).

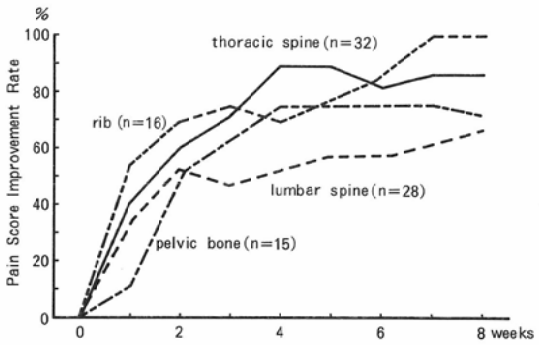

Fig. 2　Pain score improvement curve according to the treatment sites of bone metastases (Feb. 1986～Jan. 1987).

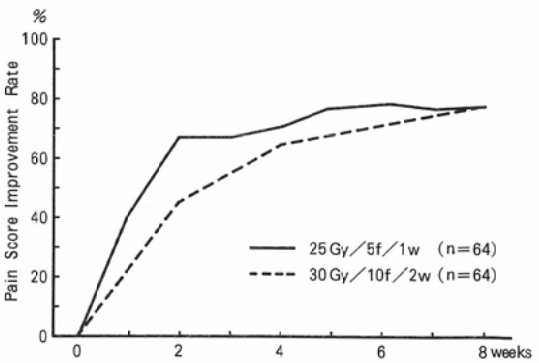

Fig. 3　Pain score improvement curve according to the treatment regime for bone metastases (Feb. 1986～Jan. 1987).

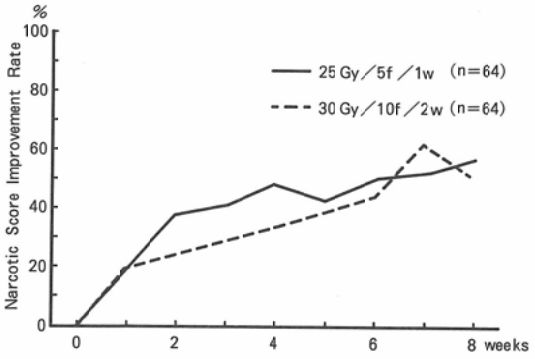

Fig. 4　Narcotic score improvement curve according to the treatment regime for bone metastases (Feb. 1986～Jan. 1987).

Table 4　Incidence of gastrointestinal symptoms according to the regime (lumbar spine or pelvis, portal size ≧100cm², Feb. 1986～Jan. 1987)

	Regime I	Regime II
Nausea & vomiting*	27.8%(5/18)	20.0%(4/20)
Diarrhea**	33.3 (6/18)	15.0 (3/20)
GI bleeding***	11.1 (2/18)	5.0 (1/20)

*: $\chi^2=0.317$, D.F.=1, N.S.
**: $\chi^2=1.762$, D.F.=1, N.S.
***: $\chi^2=0.487$, D.F.=1, N.S.

アの改善が得られた.

2) 副作用

脊椎照射例を対象に，治療法別に白血球数，血小板数の経時的推移を検討した．前者の平均値は両治療法とも経過中の変動が大きく，一定の傾向を示さなかった．後者の平均値は照射開始後3～4週で軽度の減少傾向を示したが，両治療法間に有意差を認めなかった．

腰椎及び骨盤骨で，照射野面積が100cm²以上の症例の消化器症状を比較した（Table 4）．その結果，悪心・呕吐の増強，下痢の出現，一過性の消化管出血が，統計学的有意差はみられなかったがⅠ群でやや高頻度に認められた．

4. 考　察

癌の治療効果判定は主として生存率，生存期間，寛解率，寛解期間などから数量的に評価されてきたが，患者の生活の質に関しては，取り上げられる機会も少なく，それを評価する定まった評価基準もないのが現状である[7]．進行癌・再発癌患者の治療においては，残された生活の質をいかに良好なものとするかは重要な課題であるが，癌性疼痛はそのような癌患者の生活の質を左右する主要な要素である[8]．

疼痛が本来極めて主観的なものであるため，これを真に客観的に評価するのは困難であるが，転移性骨腹瘍の骨腫疼痛の評価にも種々の方法が取られてきた．

疼痛の評価は一般に治療開始前および終了後に評価されるが，これをいつ行い，いつまで行うかという問題は重要である．終了後の評価を疼痛が最も改善された時点で評価している報告[9]もあるが，治療開始後あるいは終了後から一定の時点を区切って評価する方法の方が，評価の客観性は向上するものと思われる．一定の時点を区切って評価する場合に，評価の回数が少なすぎると変化を見逃してしまうこともあり得るし，多すぎると煩雑である[7]．放射線治療の疼痛改善効果を検討した報告では，Price ら[10]は治療開始後3カ月まで連日，Salazar ら[5]は治療開始後1週までは連日，2カ月までは毎週，以後毎月評価している．これらの報告では，それぞれ治療法は異なるが，累積疼痛改善率は治療開始後3～7週でプラトーに達したとしている．

今回著者らは治療開始後8週まで毎週疼痛スコア及び鎮痛剤スコアの改善率を算定することにより，経時的な疼痛改善効果の比較が可能であることを prospective に確認した．すなわち治療開始後2週頃より効果がみられ始め，4週頃にほぼプラトーに近づき，8週までには改善率が完全にプラトーに達する傾向を認めた．

この結果から今後より簡便な評価を目的として評価回数を減少させるとすれば，①治療開始前，②効果発現の速度を反映する治療開始2週後，③効果がほぼプラトーに達する治療開始4週後，④完全にプラトーに達した治療開始8週後の4回程度が妥当と考えられる．

一度疼痛改善の得られた場合でも，同一部位の疼痛の再燃，再発はしばしば経験される．疼痛改善効果の評価法として，疼痛再燃までの期間を効

果持続期間として評価する報告[5)6)9)]もあり，判定の指標として有用と思われるが，進行癌・再発癌の姑息治療であるので必ずしも十分な長期経過観察ができないのが現実である．

誰が疼痛を評価するかも明らかにしておく必要がある．患者の疼痛であるから，患者自身に評価させる方法がある．Price ら[9)]は，熟練した看護婦の指導のもとに，患者自身に疼痛の程度を4段階で評価させ，あわせて鎮痛剤の使用状況を記載させる疼痛チャート法を用いている．患者自身による評価法では，患者が自分自身を評価することに慣れてないことや，気分の良し悪しに左右され易いことなどによる信頼性の問題があるし，全身状態によっては評価できないこともある[7)]．

柄川ら[11)]は患者評価を連日医師の問診で行い，それとは別に医師の評価を毎週行うという併用法をとっている．医師が評価する方法は，より客観的に，また定量的に疼痛を評価できることから最も一般的な方法である．しかしこの方法でも信頼性の問題は残るので，できるだけ測定誤差が少なくなるよう評価基準をより客観性の高いものとする必要がある．

Salazar ら[5)]の報告しているRTOGのスコア法は疼痛スコアと鎮痛剤スコアとからなる．疼痛スコアは骨性疼痛の強さを，疼痛の程度のスコアと疼痛の頻度のスコアの積で表している．転移性骨腫瘍に伴う疼痛は一般に鈍い持続的なものであるが[4)]，疼痛の改善と共に夜間の良眠が得られるようになり，次第に日中の安静時痛が軽減し，さらには体動時痛も軽減してくる．従って，疼痛の程度とは別に疼痛発現の頻度を評価すれば，より客観性の高い評価基準となるものと考えられる．

鎮痛剤の投与は治療効果修飾因子の主要なものであり[12)]，疼痛の程度を鎮痛剤の使用状況から判定する基準もある[13)]．RTOGのスコア法では，鎮痛剤の種類のスコアと投薬の頻度のスコアの積（鎮痛剤スコア）で表し疼痛スコアと併記している．今回著者らの用いた骨性疼痛の評価方法はこのスコア法の鎮痛剤の種類のスコアを一部改変したものである．

疼痛スコアと鎮痛剤スコアは0から9までの不連続な7段階のスコアとなる．原法[5)]では治療前と治療後（中）のスコアの比から著効，有効（≧50%），微効（<50%），不変，進行の5つのカテゴリーに判定して，各々の割合を算出している．一方，同じくRTOGのTongらの報告[6)]では，スコアが0になったものを著効，スコアが4以下になったものを有効，スコアの減少のあったものを微効として各々のレベルでの奏効率を算出している．

今回著者らはスコアが2以上の症例で治療前のスコアに比べ，放射線治療開始後1から8週の観察時におけるスコアが2段階以上改善したものを有意の改善とし，観察数との割合から「スコアの改善率」を算定した．この方法では測定誤差は小さくできるが，軽度の痛みの改善や完全な痛みの消失が評価されていないので，さらに細かくスコアの改善を評価する基準を検討することも考えている．

このスコア法を用いるうえでのいま一つの重要な問題点は疼痛スコアと鎮痛剤スコアの改善をどの様に関連させて評価するかである．両者は相互に関連を示すものと考えられるが，各々の主治医の判断や，患者の状態によって鎮痛剤の種類やその投与頻度は異なるので，著者らは別個のパラメーターとして独立して扱った．この点も今後この方法を用いる際の課題である．

転移性骨腫瘍の放射線治療における効果判定の指標として，疼痛，鎮痛剤の投与状況のほか，全身状態[14)]，骨X線所見[4)9)15)]，骨シンチグラム所見[9)15)]，生存期間[6)9)]などの報告もある．放射線治療後の再化骨はしばしば見られる変化であるが，全身的治療との関係などでその詳細に関する報告は少ない[4)]．もし再化骨が完全で永久的であれば，その局所は制御され生活の質は高まり，ひいては延命につながる可能性もある．従って，比較的長い余命の期待される症例では，本治療法の除痛効果だけではなく，骨変化そのものの改善効果や生存期間に関しても検討してゆくことは重要な課題である．またそれらの効果を予測する因子を解明する努力も必要である．

今後はこれらの問題点を検討すると共に，この

効果判定法を用い転移性骨腫瘍患者の個々の予後も考慮した最適な放射線治療法の検討を行ってゆく予定である.

5. まとめ

転移性骨腫瘍に対する最適な放射線治療法を検討する前段階として，多施設間 prospective randomized study を施行し，1986年2月から1987年1月までに登録された128例について検討し，以下の結果を得た.

1) 骨性疼痛を RTOG の疼痛スコア，鎮痛剤スコアを用いて，照射開始より8週間，毎週判定し，スコアの改善率を求めることにより，経時的な疼痛改善効果の比較が可能であった.

2) スコアの改善率曲線より，25Gy/5f/1w(TDF 67)と30Gy/10f/2w(TDF 62)を比較検討し，両治療法でほぼ同等の疼痛改善効果が得られた.

3) 腰椎及び骨盤骨で，照射野面積が100cm²以上の症例では，25Gy/5f/1w の方が消化器症状がやや高頻度に認められた.

本論文の要旨は，第46回日本医学放射線学会総会(東京)，第25回日本癌治療学会総会（札幌）において発表した.

参加施設一覧

広島大学，広島総合病院，広島市立安佐市民病院，広島赤十字病院，中電病院，国立療養所広島病院，尾道総合病院，国立福山病院，大阪府立成人病センター

文　献

1) 中野政雄：疼痛—放射線治療を中心として—，日本臨床，42：978—985，1984
2) Twycross RG, Fairfield S: Pain in far advanced cancer. Pain 14: 303—310, 1982
3) Foley KM: Pain syndromes in patients with cancer. (In) Bonica JJ, Ventafridda V ed: Advances in pain research and therapy. Vol. 2. 59—75, 1979, Raven Press, New York
4) Ford HT, Yarnord JR: Radiation therapy: Pain relief and recalcification. (In) Stoll BA, Parbhoo S ed: Bone metastasis monitoring and treatment. 343—354, 1983, Raven Press, New York
5) Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, et al: Single dose half-body irradiation for the palliation of multiple bone metastases from solid tumors: A preliminary report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7: 773—781, 1981
6) Tong D, Gillick L, Hendrickson FR: The palliation of symptomatic osseous metastases: Final results of the study by Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 50: 893—899, 1982
7) 古江　尚：進行癌患者の Quality of Life—その評価の方法と問題点，癌と化学療法，14：1—10，1987
8) Nussbahm H: Quality of life in patients with bone metastases. (In) Stoll BA, Parbhoo S ed: Bone metastatasis monitoring and treatment. 343—354, 1983, Ravejn Press, New York
9) 青木幸昌，赤沼篤夫，唐沢克之，他：合成カルシトニン誘導体製剤（エルカトニン）放射線併用による悪性腫瘍骨転移患者の治療，癌と化学療法，12：289—297，1985
10) Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al: Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. Radiother Oncol 6: 247—255, 1986
11) 柄川　順，川田祥裕，阿部光俊，他：悪性腫瘍による骨破壊に伴う疼痛に対するブタ・カルシトニン（カルシタール）の効果，癌の臨床，30：251—258，1984
12) Twycross RG: Analgesics and relief of bone pain.(In) Stoll BA, Parbhoo S ed: Bone metastasis monitoring and treatment. 289—310, 1983, Raven Press, New York
13) Trodella L, Ausili-Cefaro G, Turriziani A, et al: Pain in osseous metastases: Result of radiotherapy. Pain 18: 387—396, 1984
14) Benson RC, Hasan SM, Jones AG, e al: External beam radiotherapy for palliation of pain from metastatic carcinoma of the prostate. J Urol 127: 69—71, 1982
15) 高橋康二，菊池雄三，西野茂夫，他：悪性腫瘍の転移による骨性疼痛に対する合成ウナギカルシトニン誘導体の効果，癌と化学療法，12：2004—2010，1985