



Title	有痛性骨転移に対する放射線治療-最適な照射スケジュールを目指して-
Author(s)	村上, 龍次; 西東, 龍一; 宮崎, 俊幸 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2001, 61(7), p. 337-341
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18376
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

有痛性骨転移に対する放射線治療 -最適な照射スケジュールを目指して-

村上 龍次¹⁾ 西東 龍一¹⁾ 宮崎 俊幸¹⁾ 高橋 睦正²⁾

1)熊本赤十字病院放射線科 2)熊本大学医学部放射線科

Radiation Therapy for Painful Bone Metastases; Aiming at optimal treatment schedules

Ryuji Murakami¹⁾, Ryuichi Saito¹⁾,
Toshiyuki Miyazaki¹⁾ and Mutsumasa Takahashi²⁾

PURPOSE: To evaluate the pain relief obtained by radiation therapy for painful bone metastases, with a special regard to general condition.

MATERIALS AND METHODS: Between June 1998 and May 2000, 54 patients with 86 painful bone metastases were treated with radiation therapy whose effects could be evaluated for a minimum period of 6 months or until death. Treatment schedules were 3 Gy/fraction/day (30-36 Gy/10-12 fractions) in usual cases (61 lesions), 4-8 Gy/fraction/day (8-20 Gy/1-5 fractions) in patients with a poor general condition (9 lesions), and 2 Gy/fraction/day (40-50 Gy/20-25 fractions) in lesions with a large radiation field (16 lesions).

RESULTS: Complete pain relief without medication (CR) was achieved in 40 lesions (47%). Significant predictors for CR were primary site ($p=0.0003$), performance status ($p=0.0060$), pain score ($p=0.0190$), narcotic score ($p<0.0001$), and prognosis ($p<0.0001$), but no difference was found in CR among treatment schedules. No evidence of severe radiation-induced complication was seen.

CONCLUSION: General condition (performance status and prognosis) has an influence on pain relief. Compared with the daily 2 Gy protocol, the daily 3 Gy protocol has the advantage of shorter treatment time. The treatment schedule should be assessed in patients with a large radiation field and/or poor general condition. Especially for the patients with poor general condition, combined pain medication should be considered.

Research Code No.: 616.1

Key words: Radiation therapy, Bone metastases, Pain relief

Received Oct. 30, 2000; revision accepted Apr. 26, 2001

1) Department of Radiology, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital
2) Department of Radiology, Kumamoto University School of Medicine

別刷請求先
〒862-8520 熊本市長嶺南 2-1-1
熊本赤十字病院 放射線科
村上 龍次

はじめに

骨転移に対する放射線治療は一般的な治療法であり、とくに疼痛の対症療法としての有用性は広く認められている¹⁾⁻¹⁶⁾。照射方法の実際は通常分割のほか短期小分割、一回大線量照射、半身照射などさまざまである。欧米での一般的な照射スケジュールは20Gy/5回、30Gy/10回、40.5Gy/15回であり、除痛効果に差はないとする報告が多い¹⁾⁻⁸⁾。本邦では1回2Gyの分割照射(40~50Gy/20~25回)で検討されていたが、徐々に1回3Gy(24~39Gy/8~13回)の治療成績が報告されてきている^{3),4)}。除痛効果に対する臨床状態の影響も考えられている^{1),11),12)}。予後についての配慮も必要であり、予後不良例では短期間での治療が推奨されている⁸⁾⁻¹⁰⁾。照射スケジュール、臨床状態、予後の点から、有痛性骨転移に対する放射線治療をretrospectiveに評価し、症例毎の最適な治療法について検討した。

対象と方法

1998年6月から2000年5月までに熊本赤十字病院にて対症的放射線治療を開始した有痛性骨転移は60例94病巣であったが、状態悪化や急変のための途中中止5例7病巣および治療効果判定不能1例1病巣を除外した54例86病巣を対象とした。2000年12月までを観察期間とし、生存例では6~30カ月の経過観察を行った。症例は男性33例、女性21例で、各病巣に対する照射開始時の年齢は41歳から91歳、平均65歳であった。原発巣別には乳癌7例23病巣、前立腺癌11例16病巣、肺癌11例15病巣、肝癌9例10病巣、その他16例22病巣であった。照射部位は頭蓋2病巣、肋骨8病巣、四肢15病巣、椎体40病巣、骨盤21病巣であった(Table 1)。

全身状態はperformance status (PS)にて、疼痛の程度および鎮痛剤の使用状況はRTOGスコア¹⁾を応用して各々pain score, narcotic scoreにて評価した(Table 2)。今回の検討はretrospectiveな評価ではあるが、われわれは毎回の診察時にPS, pain score, narcotic scoreを確認し、正常組織障害の評価もRTOGスコア¹⁷⁾を用いた記載を行ってきている。各病巣毎のべ患者総数86名として、治療開始時のPS1~4は各々37名、33名、14名、2名であった。

放射線治療はライナック(MEVATRON KD2®、

Table 1 Distribution of primary sites and treatment site

treatment site	breast	prostate	lung	liver	others
skull	0	0	0	2	0
rib	3	1	1	1	2
extremity	6	3	3	1	2
vertebra	8	5	8	5	14
pelvis	6	7	3	1	4
total	23	16	15	10	22

Table 2 Pain and narcotic scores

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 pain medication administration	
0:	None
1:	Less than daily
2:	Once per day
3:	More frequently than once per day

TOSHIBA)を用いて6MVあるいは10MVX線で一門または対向二門照射を行った。骨シンチグラフィやMRIを参考に周辺安全域(マージン)1~2cmの局所照射をCTシミュレータ(CTport®, TOSHIBA)にて設定し、照射野は20cm²から316cm²、平均98cm²であった。照射野についてはライナックグラフィでの位置確認だけでなく、毎回の照射中に電子的照合画像装置(Electronic Portal Imaging Device: BEAMVIEW plus®, Siemens)にて照射部を透視像として確認した。照射スケジュールは1回3Gy週5回、総線量30~36Gy(61病巣)を原則とし、全身状態・予測予後不良例には1回4~8Gy、総線量8-20Gyの短期照射(9病巣)を行った。また、照射野が広いとき、あるいは多部位の照射が必要とき1回2Gy週5回、総線量40~50Gy(16病巣)とした(Table 3)。38例38病巣は単一部位への放射線治療で、16例

Table 3 Parameters for painful bone metastases by treatment protocol

Parameters	2.0Gy	3.0Gy	4.0-8.0Gy
Primary site			
Breast, Prostate/Others	8/8	27/34	4/5
PS			
1, 2/3, 4	12/4	50/11	8/1
Pain score			
≤6/=9	13/3	43/18	8/1
Narcotic score			
≤6/=9	12/4	45/16	8/1
Treatment site			
Spine, Pelvis/Others	13/3	44/17	4/5
Treatment No.			
Single/Multiple	9/7	26/35	3/6
Field size(cm ²)			
≤100/>100	7/9	44/17	6/3
Prognosis(M)			
<6/≥6	8/8	30/31	7/2
Total	16	61	9

48病巣は複数部位に対する同時的あるいは異時的放射線治療であった。同一部位への再照射はなかった。

照射後pain scoreが低下したものを症状改善、0になったものを症状消失とし、さらにpain scoreとnarcotic scoreの両者とも0になったものを著効(complete pain relief; CR)と判定した。著効出現後、pain scoreあるいはnarcotic scoreの上昇を再発と定義した。その際、後発の他部位病巣の疼痛に対し鎮痛剤を必要としたとき(他部位の疼痛によるnarcotic scoreの上昇)は再発なしとした。

原発巣、治療開始時の臨床状態(PS, pain score, narcotic score)、照射部位、部位数、照射スケジュール、照射面積、予後の別に除痛効果を比較し、 χ^2 検定にてP<0.05のとき有意差ありと評価した。なお、原発巣は一般に予後良好とされる乳癌・前立腺癌とその他に分け、照射部位は単一と複数、椎体・骨盤部の荷重部位とその他に分けた。また、全54例の初回放射線治療開始からの1年生存率はKaplan Meier法にて33%であり、26例で6カ月以降の生存が得られていた。病巣毎には、86病巣中41病巣で治療開始6カ月以降の生存が得られており、病巣毎に予後を6カ月未満と以上に分けて検討した。

結 果

全86病巣に症状改善を認めしたが、11病巣ではnarcotic scoreの上昇や鎮痛剤の増量を伴っていた。64病巣(74%)に症状消失を認め、narcotic scoreも評価に加えた著効は40病巣(47%)であった。生存期間中あるいは生存例では6カ月以上の経過観察において、非著効例では鎮痛剤の併用を必要とした。著効病巣では2病巣に再発を認め、鎮痛剤にて除痛を図った。再発までの期間は5および8カ月で、再発後の生存期間は5および6カ月であった。照射に伴うgrade 3以上の正常組織障害は観察されなかった。

治療効果の比較では、PS, pain score, narcotic score, 予後の良好群で著効率が有意に高かった(Table 4)。乳癌・前立腺癌では他癌に比較して、有意に著効率が高かったが、臨床状態良好群の割合も高い傾向にあった(Table 5)。さらに、原発巣別に評価しても、臨床状態良好群に著効率が高い傾向にあり、乳癌・前立腺癌ではpain scoreと予後に、他癌ではnarcotic scoreと予後に有意差を認めた(Table 5)。

照射スケジュール別での著効率は、1回2Gy照射16病巣中7病巣(44%)、1回3Gy照射61病巣中29病巣(48%)、1回4~8Gy照射9病巣中4病巣(44%)と同様であったが(Table 4)、再発の2病巣はいずれも1回3Gy照射病巣であった。経時的には照射開始1~8週後に著効が得られた。著効病巣における照射開始2週目の著効出現は1回2Gy照射7病巣中0病巣(0%)、1回3Gy照射29病巣中6病巣(21%)、1回4~8Gy照射4病巣中3病巣(75%)と、1回線量が多いほど早期の効果出現率が高かった(Fig. 1)。1回2Gy照射と1回4~8Gy照射における2週目までの著効出現に有意差を認めたが(p = 0.0407)、1回2Gy照射と1回3Gy照射には有意差を認めなかった(p = 0.4513)。

照射部位、部位数、照射面積別には著効率に有意差を認めなかった(Table 4)。同時に多部位の放射線治療が行われ、1部位に著効が得られた3症例では、他部位にも著効が得られており、同一患者においても部位による治療効果の差を認めなかった。また、異時的多部位の治療で、初回

Table 4 Complete pain relief with radiation therapy for painful bone metastases

Parameters	Complete pain relief (pain+narcotic)	p-value (Chi-square test)
Primary site		
Breast, Prostate	69% (27/39)	0.0003
Others	28% (13/47)	
PS		
1, 2	54% (38/70)	0.0060
3, 4	13% (2/16)	
Pain score		
≤6	55% (35/64)	0.0190
=9	23% (5/22)	
Narcotic score		
≤6	60% (39/65)	<0.0001
=9	8% (1/21)	
Treatment site		
Spine, Pelvis	46% (28/61)	>0.9999
Others	48% (12/25)	
Treatment No.		
Single	37% (14/38)	0.1670
Multiple	54% (26/48)	
Fraction size (Gy)		
2.0	44% (7/16)	>0.9999
3.0	48% (29/61)	
4.0-8.0	44% (4/ 9)	
Field size (cm ²)		
≤100	47% (27/57)	>0.9999
>100	45% (13/29)	
Prognosis (M)		
<6	16% (7/45)	<0.0001
≥6	80% (33/41)	
Total	47% (40/86)	

Table 5 Parameters for complete pain relief separated into primary sites

Parameters	Complete pain relief (pain+narcotic)	p-value (Chi-square test)
BREAST, PROSTATE	69% (27/39)	
PS		
1,2	74% (26/35)	0.1426
3,4	24% (1/ 4)	
Pain score		
≤6	78% (25/32)	0.0330
=9	29% (2/ 7)	
Narcotic score		
≤6	73% (27/37)	0.1581
=9	0% (0/ 2)	
Prognosis(M)		
<6	9% (1/11)	<0.0001
≥6	93% (26/28)	
OTHERS	28% (13/47)	
PS		
1, 2	34% (12/35)	0.1712
3, 4	8% (1/12)	
Pain score		
≤6	31% (10/32)	0.6445
=9	2% (3/15)	
Narcotic score		
≤6	43% (12/28)	0.0123
=9	5% (1/19)	
Prognosis(M)		
<6	18% (6/34)	0.0336
≥6	54% (7/13)	

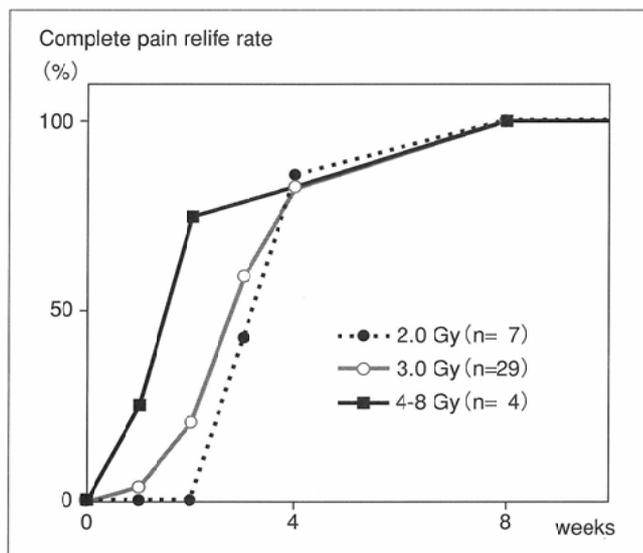


Fig. 1 Complete pain relief curves in CR lesions according to treatment schedules

に著効が得られ、後には効果不十分な症例が4例あった。各症例の初回治療からの生存期間は7, 7, 8, 14カ月であり、著効が得られなかった治療からの生存期間はいずれも6カ月未満であった。

考 察

骨転移の疼痛に対する放射線治療は有効率80~100%さらに疼痛の消失率40~60%とされ、その有用性は広く認められている¹⁻¹⁶⁾。しかし、実際には鎮痛剤が併用されていることが多く、効果判定はしばしば困難である。今回の検討は、鎮痛剤の併用もあって全病巣に症状改善、74%に症状消失を認め、鎮痛剤の使用状況も評価に加えた著効(pain scoreとnarcotic scoreの両者とも0)は47%であった。これらの治療成績は諸家の報告と同等と考えられる。

除痛効果は照射開始後1~2週で出現し、4~8週でプラトーに達するとされ、1回線量が大きい方が早期からの効果出現が期待できるとの報告もある¹¹⁻¹⁴⁾。今回の検討でも照射開始1~8週後に著効が得られ、1回2Gy照射より1回4~8Gyの短期照射で照射開始早期の著効出現率が高かった(Fig. 1)。除痛効果の評価のためには8週以上の経過観察が必要であり、予後不良例に対しては、治療期間の短縮だけでなく、早期の治療効果出現を期待して短期照射を選択すべきである。

対症的放射線治療は局所療法であり、延命効果を期待するものではない。しかし、生命予後は局所の除痛効果に影響しており、結果的に予後良好例では著効、予後不良例では非著効の傾向が示唆された。さらに、異時的放射線治療が行われた多発病巣では、予後の短縮に伴う治療効果の低下も観察された。乳癌や前立腺癌は、他癌に比べ予後良好で長期生存例も報告されているが^{10, 14, 15)}、予後不良例では効果不十分な傾向を認めた(Table 5)。Priceら²⁾も有効例の平均生存期間11カ月に対し、無効例では5カ月と予後不良

であったとしている。全身状態不良で強力な鎮痛剤を使用している症例や予後不良例では、骨転移の疼痛だけでなく他の病巣による症状や不定愁訴を抱えていることが多く、症状消失や鎮痛剤の中止が困難と思われる。今回の検討では、後発の他部位疼痛によるnarcotic scoreの上昇は再発なしと評価したため、様々な疼痛を伴う末期には潜在的な再発の存在も疑われる。一方、全身状態・予後良好例では、照射スケジュールに関わらず、症状消失の可能性が高いと考えられる。対症的放射線治療であっても、局所だけに注目するのではなく、全身の評価は不可欠である。さらに、治療効果の比較検討においても、全身状態の影響を考慮する必要がある。一般に、全身状態は診察時のPSで評価されるが、原発巣、他の転移巣や病歴を踏まえた予後も評価する必要がある。また、全身状態・予後不良例に対しては、放射線治療の効果が不十分である可能性を考慮して積極的に鎮痛剤を併用し、効果出現後に鎮痛剤の減量を検討すべきである。今回の検討では、鎮痛剤の併用で74%に症状消失を認めていた。

長期予後が期待できる症例には、1回2Gyの分割照射で高総線量を照射すべきとの見解もある。しかし、その根拠となる報告には、予後不良例に対する1回3Gy照射との比較や途中中止例を含んだ総線量の比較検討も含まれている¹⁰⁻¹³⁾。RTOGのデータを再分析したBlitzer¹⁶⁾も、照射回数および総線量が多い方が効果良好と評価しているが、5回分割の短期照射における問題点を示唆するものであって10回分割照射の効果を否定するものではない。総線量30Gy未満の短期照射では長期効果不十分の可能性を考慮すべきであるが、30Gy以上の分割照射ではスケジュールによる差は明確ではない^{6), 7)}。今回の検討でも、1回3Gy照射(30~36Gy/10~12回)と1回2Gy照射(40~50Gy/20~25回)の除痛効果に差を認めていない。照射野が広いときあるいは多部位の照射が必要なとき1回2Gy照射としたため症例選択による影響も考慮すべきだが、照射面積に除痛効果の差はなかった(Table 4)。再発の2病巣はいずれも1回3Gy照射病巣であったが、再発後生存期間はそれぞれ5, 6カ月であり、予後の短縮や全身状態の悪化に伴う再発出現の可能性も考えられる。

同等の効果であれば、医療経済的にも短期間で照射スケジュールを選択すべきである。長期効果に対する疑問から、1回4~8Gyの短期照射(8-20Gy/1~5回)は予後3カ月未満の症例に推奨されている⁸⁾⁻¹⁰⁾。症例の積み重ねによって短期照射の有効性と安全性が確認できれば、適応拡大も考えられるが¹¹⁾⁻¹³⁾、現時点でわれわれは、原発巣や部位に関わらず1回3Gy照射(30~36Gy/10~12回)を原則としている。

1回線量を増加させるとき、正常組織障害に対する配慮も必要である⁶⁾。Takeshitaら⁴⁾は1回2Gy照射(50Gy/25回)と1回3Gy照射(39Gy/13回)の比較において除痛効果に差はないとしながらも、1回3Gy照射では放射線脊髄炎の危険性を考察している。広川ら³⁾は照射面積が100cm²以上の症例に対する短期照射では消化器症状の出現が高頻度であったと報告している。われわれは1回3Gy照射を原則とし、照

照射野が広いとき1回2Gy照射と設定した。すなわち、正常組織の障害を配慮して照射面積に応じて1回線量を3Gyから2Gyに変更したのだが、その基準は担当医の主観的判断によるものであった。1回3Gyの分割照射における総線量や照射面積の安全域についてはさらなる検討が必要である。

照射野の設定においては、領域照射、十分な周辺安全域、病変部椎体に上下1椎体を含むなどの報告も多いが^{54), 7), 11), 15)}、対症療法としては疼痛骨のみを含むとの考え方もある⁹⁾。根治照射ではないので、われわれも病巣のみを標的とした局所照射とし、可能な限り正常組織への不必要な照射は避けるべきと考えている。さらに、最近の画像診断および照射技術の進歩によって、病変の正確な範囲への照射が可能になってきている。われわれは各種画像診断を参考にCTシミュレータにて照射野を設定し、さらに電子的照合画像装置にて毎回の照射中に照射部をリアルタイムに確認している。局所照射では、近接部に後発病巣が生じたとき追加照射の設定に苦慮する危険性もあるが、骨髄抑制や粘膜障害などの正常組織の急性反応を減少させ、晩発障害を避けるためには有用と考えている。局所のみ照射であっても除痛効果は諸家の報告と同等であり、さらに重篤な放射線障害も出現していない。

ま と め

1. 有痛性骨転移86病巣に対症的放射線治療を行い、照射開始1~8週後に40病巣(47%)に著効(鎮痛剤の使用なく疼痛消失)が得られた。
2. 除痛効果に対する全身状態や予後の影響が示唆され、全身の評価は不可欠と考えられた。
3. 短期間という点で、1回3Gy照射(30~36Gy/10~12回)が1回2Gy照射(40~50Gy/20~25回)より有用と考えられた。
4. 全身状態・予測予後不良例に対しては、治療期間の短縮と早期の効果出現を期待して短期照射(8~20Gy/1~5回)を選択し、効果不十分の可能性を考慮して積極的な鎮痛剤の併用を検討すべきである。
5. 照射野は局所のみとし、大照射野が避けられないときは、正常組織障害の危険性を考慮して1回線量の減少を検討する必要がある。

本論文の要旨は、日本放射線腫瘍学会第13回学術大会(平成12年11月、新潟)において発表した。

文 献

- 1) Tong D, Gillick L, Hendrickson FR: The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 50: 893-899, 1982
- 2) 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
- 3) 広川 裕, 和田崎晃一, 柏戸宏造, 他: 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. *日本医放会誌* 48: 1425-1431, 1988
- 4) Takeshita T, Miyaji N, Churei H, Nakajo M: Palliative radiotherapy of vertebral metastases—comparison of palliation between daily 2 Gy and 3 Gy protocols—. *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol*. 10: 109-116, 1998
- 5) Ben-Josef E, Shamsa F, Williams AO, et al: Radiotherapeutic management of osseous metastases: a survey of current patterns of care. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40: 915-921, 1998
- 6) Needham PR, Hoskin PJ.: Radiotherapy for painful bone metastases. *Palliative Medicine*. 8: 95-104, 1994
- 7) Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, Perez CA: Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 44: 1-18, 1999
- 8) Rose CM, Kagan AR: The final report of the expert panel for the radiation oncology bone metastasis work group of the American College of Radiology. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40: 1117-1124, 1998
- 9) 唐澤久美子, 大川智彦: 骨転移に対する治療—放射線治療を中心に—. *癌の臨床* 41: 1511-1518, 1995
- 10) 山田章吾, 高井良尋, 根本健二, 他: 乳癌骨転移例に対する放射線療法 of 検討. *癌の臨床* 38: 111-115, 1992
- 11) 岡崎 篤, 中村勇司, 野田正信, 他: 転移性骨腫瘍に対する放射線治療の検討—とくに著効例の分析を中心として—. *日本医放会誌* 53: 1426-1435, 1993
- 12) Arcangeli G, Giovanazzo G, Saracino B, et al: Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 42: 1119-1126, 1998
- 13) 萬 篤憲, 土器屋卓志, 荻田幹夫, 他: 骨転移の疼痛緩和に関する線量効果関係. *日放腫会誌* 9: 313-321, 1997
- 14) 松林 隆, 村田晃一郎, 池田俊昭, 他: 骨転移照射後の生存可能期間. *日本医放会誌* 48: 1523-1531, 1988
- 15) 余田栄作, 村上昌雄, 黒田康正, 他: 乳癌骨転移の初回放射線治療における予後因子の検討. *日本医放会誌* 59: 27-33, 1999
- 16) Blitzer PH: Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer*. 55: 1468-1472, 1985
- 17) Cox JD, Stetz J, Pajak TF: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31: 1341-1346, 1995