The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	有痛性骨転移に対する放射線治療の鎮痛効果
Author(s)	茂松, 直之; 伊東, 久夫; 戸矢, 和仁 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1995, 55(9), p. 677-681
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19509
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の鎮痛効果

茂松　直之[1)]　伊東　久夫[1)]　戸矢　和仁[1)]　柯　偉傑[1)]　沓木　章二[1)]
塚本　信宏[1)]　久保　敦司[1)]　土器屋卓志[2)]　萬　篤徳[2)]

1）慶應義塾大学医学部放射線科学教室　2）国立東京第二病院

Palliative Radiotherapy for Symptomatic Osseous Metastases

Naoyuki Shigematsu[1)], Hisao Ito[1)], Kazuhito Toya[1)], Weijey Ko[1)], Shouji Kutsuki[1)], Nobuhiro Tsukamoto[1)], Atsushi Kubo[1)], Takushi Dokiya[2)] and Atsunori Yorozu[2)]

Bone matastases are one of the most common and serious conditions requiring radiotherapy, but there is still a considerable lack of agreement on optimal radiation schedule. We analyzed patients with symptomatic osseous matastases from lung (72 patients) and breast (63 patients) carcinoma treated by palliative radiotherapy between 1983 and 1992. In this series, the incidences of symptomatic bone metastases appearing within 2 years after the first diagnosis of the primary lesion were 96% and 36% for lung and breast carcinomas, respectively. Thirty percent of bone metastases from breast carcinoma were diagnosed more than 5 years after the first diagnosis. Thus careful follow-up must be carried out for a prolonged period. Pain relief was achieved at almost the same rate for bone metastases from lung and breast carcinomas (81% and 85%, respectively), an the rapid onset of pain relief (15 Gy or less) was obtained in about half the patients for both diseases. The rapid onset of pain relief and the lack of association between the onset of pain relief and primary tumor argued against the conventional theory that tumor shrinkage is a component of the initial response. In contrast to the fact that almost all lung carcinoma patients had very poor prognoses, one third of the breast carcinoma patients were alive more than 2 years after palliative radiotherapy. Thust, the late effects of radiation, such as radiation myelopathy, must be always considered especially in breast carcinoma patients even when it is 'just' palliative radiotherapy for bone metastases.

Research Code No. : *616*

Key words : *Bone metastases, Radiotherapy, Breast cancer, Lung cancer, Histology*

Received May 19, 1994 ; revision accepted Jul. 27, 1994

1) Department of Radiology, Keio University, School of Medicine
2) The Second Tokyo National Hospital

はじめに

悪性腫瘍の骨転移による疼痛は，患者の運動を制限しquality of lifeを著しく低下させる症状の一つである．放射線治療の疼痛制御効果についてはさまざまな報告があるが，緩解率20～73％とされ[1)-14)]，進行癌症例においては副作用の少ない有用な除痛療法であろう．原発部位，転移部位および数，照射線量などが疼痛制御効果を左右する因子といわれるが[2), 13), 15), 16)]，照射線量と方法に関しても必ずしも諸家の一致した見解は得られていない．近年は1回線量を増やして短期間で照射を終了する方法が主流となりつつある[1), 3), 4), 6), 8), 10), 12), 13), 17)-21)]．原疾患は乳癌，肺癌，前立腺癌が多いといわれる[3), 4), 11), 13)-15), 22)-24)]．本検討では患者数の多い乳癌と肺癌を対象に，有痛性骨転移に対する初回放射線治療の除痛効果や骨転移治療後の予後を，原疾患の比較からretrospectiveに検討した．

対象と方法

対象

1983年～1992年の10年間に慶應義塾大学病院と国立東京第二病院において，骨転移の除痛を目的に放射線治療を行った患者は188人であったが，原疾患は肺癌(72人)と乳癌(63人)の2疾患で全体の62％を占め，その他の前立腺癌(15人)，子宮頸癌(8人)，肝癌(8人)，直腸癌(6人)，に比べて圧倒的多数であった．

今回検討の対象とした肺癌と乳癌症例の背景因子の詳細をTable 1に示した．今回の目的は疼痛に対する治療効果の検討であり，疼痛を有しない骨転移の症例は含まれていない．骨転移肺癌は男性53人，女性19人で，年齢は34歳から84歳(平均62歳)であった．骨転移乳癌63例では年齢が29歳から84歳(平均52歳)に分布し，男性乳癌の1例が含まれている．

治療方法

6MVリニアック，12MVリニアックまたは^{60}Co照射装置を用いて治療を行った．総照射線量はTable 1に示したごとく，肺癌で18Gyから60Gy(平均41Gy)，乳癌では12Gyから

60Gy(平均39Gy)となっていた．1回線量は1.8Gyから3Gyで各種の分割法が用いられた．全身転移の一部として骨転移が出現した場合，あるいは骨転移の後に他の臓器転移が出現した場合，化学療法の行われた症例もあり，化学療法に関しては一定していない．

転移部位

転移部位は頭蓋，脊椎，肋骨，骨盤，四肢の5部位に分類したが，頭蓋に照射したのは1例のみであった．便宜上鎖骨と肩甲骨は上肢(四肢)とし，仙骨は骨盤に含めた．なお1人の患者で2カ所以上同時に照射した症例が20例あったが，最も症状の強い部位で評価した．

疼痛の程度評価

疼痛は主観的な症状が主体を占めるため，客観的な程度の評価は容易ではない．本検討では日常生活の制限と使用鎮痛剤により評価した．日常生活の制限度は以下の4群に分類した．

0：無症状 (no symptom) (本検討は疼痛がある患者のみを対象としているため，この群は対象として含まれていない)

1：軽度の症状(slight symptom)

2：身の回りのことはできる(moderate symptom)

3：半日以上臥床(severe symptom)

として評価した．

使用鎮痛剤は以下の3群に分類して検討した．

A：使用せず(no analgesics)

B：非麻薬性鎮痛剤(non-narcotic analgesics)

C：麻薬性鎮痛剤(narcotic analgesics)

Table 1 Background of the patients

	Lung Ca.	Breast Ca.	Total
Hospital			
Keio Univ. Hosp.	41	32	73
The 2nd Tokyo Nat. Hosp.	31	31	62
Sex			
Male	53	1	54
Female	19	62	81
Age	34-84	29-84	
Dose	12-60 Gy	18-60 Gy	
-19 Gy	1	1	2
20-29 Gy	5	3	8
30-39 Gy	24	22	46
40-49 Gy	19	19	38
50-59 GY	17	16	33
60 Gy-	6	2	8

Table 2 Classification of the patients

Analgesics	Symptoms slight		Moderate		Severe	
	Lung	Breast	Lung	Breast	Lung	Breast
No analgesics	9	13*	6	4	5	4**
non-narcotic analge.	10	14*	17	11	11	7**
narcotic analge.	0	0	4	3**	10	7***
Total	19	27	27	18	26	18

* Mild pain (46 patients) ** Moderate pain (72 patients) *** Severe pain (17 patients)

これらの因子の組合せから，1-Aと1-Bを軽症群(mild pain)，3-Cを重症群(severe pain)とし，残りをすべて中等症群(moderate pain)と3段階に分類した(Table 2)．

治療効果判定

放射線治療による鎮痛効果の判定は以下の3群に分類して評価した．

緩解：疼痛が消失し，鎮痛剤が不要となった(pain disappeared)

軽快：疼痛が軽減した(improved)

無効：疼痛が不変または増悪した(not improved)

統計的方法

骨転移累積発生頻度，生存率などの計算はKaplan-Meier法を用い，有意差はgeneralized wilcoxon testで検定し$p < 0.05$の場合は有意差があると判定した．

結　果

原疾患の診断確定から骨転移発生までの期間を累積し，各疾患ごとに骨転移の累積出現頻度を算出してFig.1に示した．肺癌では原疾患の診断時，全身検索で今回の対象となった患者の47%にすでに骨転移が認められ，その後も急速に増加し肺癌の診断後2年以内に96%が発症した．これに対して乳癌の骨転移発症は緩徐で，乳癌の診断後5年以内に転移が発現したのは71%にすぎず，最長の症例は20年経過してから出現した．骨転移発現までの平均期間は肺癌で9カ月，乳癌47カ月となり，乳癌は肺癌に比べて有意に遅く骨転移が出現した($p < 0.01$)．

骨転移を発生した原疾患の組織型を検討しTable 3に示した．腺癌が全体の74%を占め，扁平上皮癌は13%であった．乳癌は全例腺癌のため腺癌が多いことは予測どおりであった．しかし，腺癌と扁平上皮癌の両方が発生する肺癌でも，骨転移は腺癌が61%を占め，扁平上皮癌の18%に比べ腺癌由来が有意に多く認められた．肺癌診断時にすでに骨転移を認めた34例について組織型を検討しても，腺癌19例(56%)，扁平上皮癌5例(15%)となっていた．

肺癌と乳癌からの初回転移(照射)部位をFig.2に示した．いずれも脊椎転移が多く認められた．乳癌では骨盤転移も多く認められた．転移部位を頭蓋，脊椎，骨盤(含仙骨)，肋骨，四肢の5部位にまとめて検討すると，初回転移出現時に2部位以上の転移巣が認められる頻度は，肺癌の44%に対して乳癌では59%となっていた．

疼痛の程度は，肺癌では軽症26%，中等症60%，重症14%であった．乳癌では軽症43%，中等症46%，重症11%となった．肺癌は軽症が少なく疼痛が強い傾向にあった(Fig.3)．各症状の程度における放射線照射の鎮痛効果をFig.3に示した．いずれの疾患でも，ま

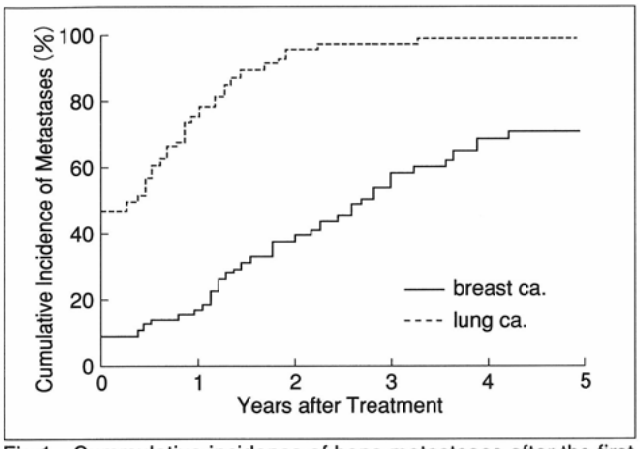

Fig.1　Cummulative incidence of bone metastases after the first diagnosis of the primaly lesion

Tabel 3　Histology of the each cancer patients

Histology	Lung Ca.	Breast Ca.	Others	Total
Adenocarcinoma	44 (19)*	63	32	139
Squamous cell carcinoma	13 (5)	-	21	34
Small cell carcinoma	6	-	-	6
Not defined	9 (10)	-	-	9
Total	72 (34)	63	53	188

(　)*　patients who had bone metastases at the first diagnosis of the primary lesion.

たいずれの程度の症状でも70～90％が改善していた．全体的には疼痛緩解(pain disappeared)は肺癌の25％，乳癌で29％に見られ，約1/4の症例にほぼ完全な鎮痛効果が得られた．軽快(improved)はそれぞれ56％と55％，無効(not improved)は19％と16％となり，緩解と軽快を含めた有効率は87％で，原疾患による違いは認められなかった．照射開始から１週間の時点(8～15Gy)での有効率(緩解＋軽快)は肺癌40％，乳癌48％で，有効例の約半数は早期に鎮痛効果が認められ，この場合も原疾患による差異はなかった．照射部位別の有効率を見ると脊椎80％，肋骨94％，骨盤79％，四肢85％であり，肋骨転移に対しての有効率が高い傾向が見られた．肺癌での組織型による鎮痛効果を比較すると，有効率は腺癌77％，扁平上皮癌92％となり，扁平上皮癌由来の転移に対して鎮痛効果が高かった．

骨転移に対する初回放射線治療後の肺癌と乳癌症例の生存率曲線をFig.4(上)に示した．肺癌は骨転移治療後２年で生存率が2％と低下したのに対し，乳癌では34％となり，転移治療後も比較的長期の生命予後が期待できた($p < 0.01$)．肺癌において組織型による骨転移治療後の予後をFig.4(下)に示したが，腺癌・扁平上皮癌いずれも予後不良で有意差を認めなかった．

考　　察

近年，悪性腫瘍の診断・治療法の進歩により，早期癌や局所に限局した癌には高率に治癒が望めるようになってきた．しかし，転移が発生した進行癌では，根治がほとんど

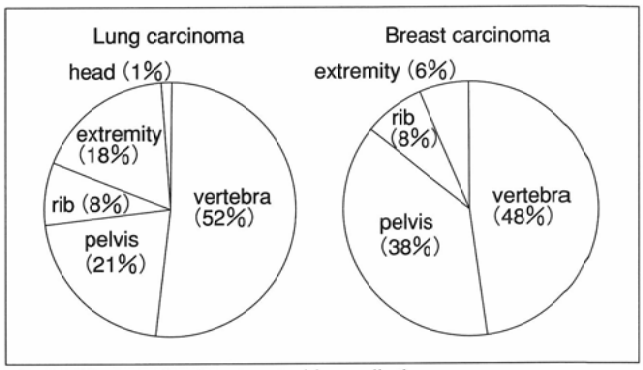

Fig.2　Metastatic sites treated by radiotherapy

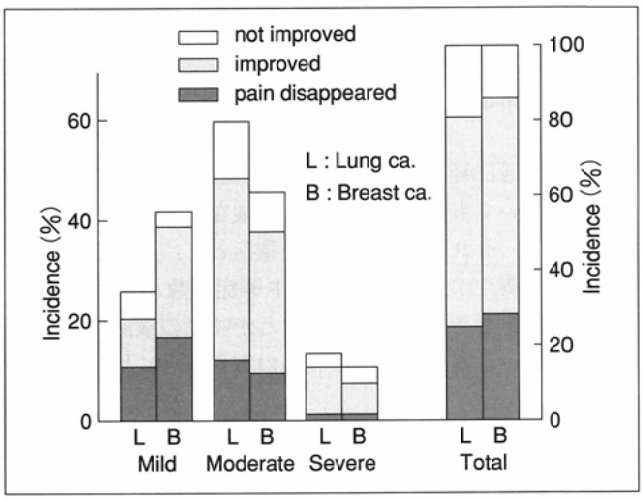

Fig.3　Grade of pain and effectiveness of radiotherapy

望めない．骨は肝臓や肺と並んで最も転移が多く認められる部位であるが[25), 26)]，骨転移の特徴は直接生命予後を脅かすことは少ないにもかかわらず，その疼痛のため患者のquality of lifeが著しく低下することである．

放射線照射は骨転移による疼痛の緩和に有用であり，その緩解率は20～73％と報告されている[1)-14)]．しかし，主観的症状である疼痛や鎮痛効果を客観的に評価することは，生存率や腫瘍の縮小等を見る場合と異なり難しい．詳しく問診しても，患者の性格やそのときの精神状態などの因子が加味され，性格に客観的な情報を得ることが難しい．問診票(アンケート)のようなものを作って，治療開始時から治療が進むに従って，何回も記入してもらう試み[13)]や，RTOGのスコア法[2), 9), 22)]等が用いられてきたが，いずれにしても性格や精神的な因子を取り除くことは不可能である．鎮痛剤を併用している場合はさらに複雑となる．モルヒネ製剤の普及などでかなり高度な疼痛も抑制できるようになり，併用されている薬剤により，放射線の効果がマスクされることもしばしばである．また，放射線療法はあくまで局所療法であり，進行の早い場合は患者の全身状態が徐々に悪化していくため，他の症状が次々と出現して放射線の局所効果の評価が難しいこともある．

本検討では，有痛性骨転移を対象に治療前の疼痛の程度の評価法として，日常生活の制限度と使用鎮痛剤の種類のみを指標とした．鎮痛剤無使用または非麻薬性鎮痛剤の使

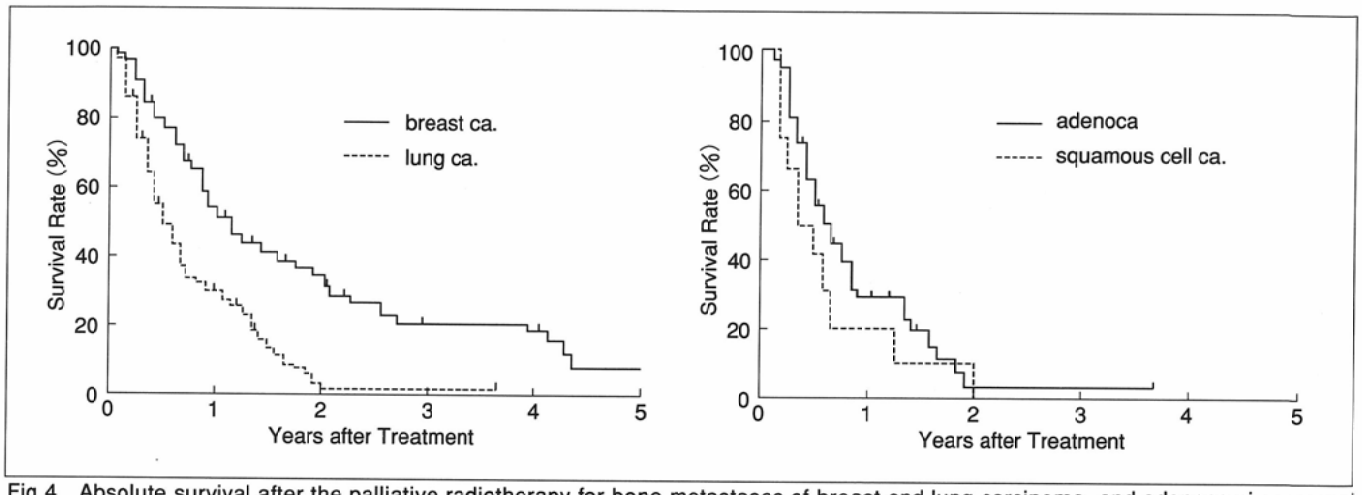

Fig.4 Absolute survival after the palliative radiotherapy for bone metastases of breast and lung carcinoma, and adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer

用で日常生活に軽度の制限しかない場合と，麻薬性鎮痛剤を使用していても半日以上臥床が余儀なくされている場合の両極端を，それぞれ軽症および重症とし，残りをすべて中等症に分類した．このため，中等症の数が多くなったが，中等症群をさらに細分することが将来の検討では必要かもしれない．本分類法では乳癌の方が肺癌に比べて軽症が多かった．

放射線の鎮痛効果の評価の方は，鎮痛剤なしでほぼ完全に疼痛がなくなった場合を緩解，まったく鎮痛効果が得られなかった場合を不変とし，それ以外をすべて軽快としたが，鎮痛効果は肺癌と乳癌で差異がなかったことは興味深い．骨転移の除痛効果は腫瘍の病理と関係なく得られることはこれまでも指摘されてきたが[4), 6), 15)]，肺癌と乳癌という放射線感受性が異なると考えられる2つの疾患で，転移巣に対する疼痛除去効果には差異がなかった．また照射開始早期(8～15Gy)にいずれの転移でも同様な鎮痛効果が認められた．この程度の照射線量と期間では，転移巣の腫瘍に著明な縮小は起こらないと考えられるが，鎮痛効果は得られた．原発巣と転移巣で細胞の放射線感受性が異なる可能性もあるが，放射線による骨転移の鎮痛効果は，転移部腫瘍の縮小によって得られるのではなく，何らかの生化学的機序が関与している，という説[4), 13), 15), 17)]を示唆する現象とも考えられる．

転移(照射)部位の頻度で，脊椎が最多のことはこれまでの報告[4), 11), 13)-15), 22), 25), 26)]と同様である．これは人体の骨格の中で脊椎が最も荷重のかかる部位であり，疼痛の出現頻度が高いためとも考えられる．乳癌で骨盤転移が多い理由は明らかではないが，乳癌では経過が長いため多発性の骨転移が多く，荷重のかかる骨盤が脊椎に続いて治療の対象となるためとも考えられる．治療部位別の照射による鎮痛効果に関して，荷重部位は不良であるとか，四肢で良好である[14), 22)]などの報告があるが，本研究では，非荷重部位である肋骨で鎮痛効果が良好な以外は特に効果に違いは認められなかった．

内科や外科からの肺癌の組織型の報告では，近年は扁平上皮癌に比べ腺癌が増加したと言われるが[27)]，肺癌の骨転移では60％以上が腺癌で，扁平上皮癌は18％と極めて少数であった．肺癌の骨転移は腺癌に多い傾向はこれまでも報告されており[24), 27), 28)]，すべての骨転移悪性腫瘍の74％が腺癌であることも考えると，腺癌が潜在的に骨に転移しやすい性格を持っている可能性が示唆される．この問題は今後さらに検討を重ねて，腺癌と扁平上皮癌の性格を明らかにしたいと考えている．

骨転移治療後の予後は肺癌と乳癌で大きく異なった．肺癌は骨転移治療後2年でほとんど全例が死亡したが，乳癌は約1／3が生存していた．したがって，鎮痛目的の放射線照射を行うに当たっても，異なる配慮が必要である．肺癌では短い予後を快適に生活するために，鎮痛剤の併用や神経ブロックなども積極的に行って，放射線照射はできるだけ短期間で仕上げることが重要となる．乳癌では骨転移治療後，肺癌と同様に短い予後しか期待できない場合もあるが，長期生存の可能性もかなりあることを考えなければならない．長期の生命予後が期待できる場合は，肺癌と違って放射線療法で完全な除痛を目指すべきであろう．鎮痛剤使用が長期に及ぶとその副作用も出現し，また神経ブロックも何らかの機能障害の可能性を増す．長期の予後が期待できる場合は，放射線性脊髄障害等の慢性障害に対する配慮も必要となる．また予後が長ければ新しい骨転移が生じて再照射となる可能性も高く，近接部位に再照射が必要となった場合，照射野の重なり等の問題が起こる．少し時間がかかっても，照射に先だって骨シンチだけではなく，CTやMRI等で転移部位を正確に把握して治療計画を立てることも必要である．本研究では照射開始早期に鎮痛効果得られた症例も多く認められた．このことから近年主流となりつつある1回線量を増やして短期間で照射を終了する方法は非常に有効と思われる．しかし，これまで述べてきたように長期の予後が期待できる乳癌症例では，副作用を考えると1回線量も問題となるであろう．乳癌でどのような場合に長期の予後が期待できるのかを判断することは非常に難しい．骨転移巣の数，診断から転移出現までの期間，初

診時の進行期等が転移出現後の予後因子になることは分かっている[29]．その他，年齢や全身状態，他臓器転移の有無等を加味して判断すべきであろう．

ま と め

骨転移に対して放射線治療を施行した肺癌と乳癌症例の検討を行った．

1．肺癌では腺癌で骨転移が多い傾向があった．

2．放射線照射による骨転移の鎮痛効果は肺癌，乳癌ともに良好で，しかも照射開始早期に軽快する例も多く認められた．

3．乳癌では原発巣の診断後5年以上にわたって骨転移が発生するため，長期にわたる厳重な経過観察が必要である．

4．骨転移肺癌の予後は極めて不良であったが，骨転移乳癌では長期の生存者も多く認められ，骨転移治療に際しても慢性放射線障害に対する配慮等が必要である．

5．放射線による骨転移痛の軽減は，‘照射による腫瘍の縮小効果’以外の機序が示唆された．

文　献

1) Garmatis CJ, Chu FCH : The effectiveness of radiation therapy in the treatment of bone metastases from breast cancer. Radiology 126 : 235-237, 1978
2) 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
3) Madsen EL: Painfull bone metastasis ; Efficacy of radiotherapy assesed by the patients ; A randomized trial comparing 4Gy × 6 versus 10Gy × 2. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9 : 1775-1779, 1983
4) Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al : Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. Radiother Oncol 6 : 247-255, 1986
5) Allen KK, Lohnson TW, Hibbs CG : Effective bone palliation as related to various treatment regimes. Cancer 37 : 984-987, 1976
6) Hendrickson FR, Shehata WM, Kirchner AB: Radiation therapy for osseous metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1 : 275-278, 1976
7) Penn CRM : Single dose and fractionated palliative irradiation for osseous metastases. Clin Radiol 27 : 405-408, 1976
8) Qasuin MM: Single dose palliative irradiation for bony metastasis. Strahlentherapie 153 : 531-532, 1977
9) 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 Phis 7 : 773-781, 1981
10) Vargha ZO, Gricksman AS, Boland J : Single-dose radiation therapy in the palliation of metastatic disease. Radiology 93 : 1181-1184, 1969
11) Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al : Low dose single fraction radiotherapy in the treatment of metastatic bone pain ; A pilot study. Radiother Oncol 12 : 297-300, 1988
12) Cole DJA : A randomised trial of single treatment versus conventional fractionated in the palliative radiotherapy of painfull bony metastases. Clin Oncol 1 : 59-62, 1989
13) Hoskin PJ, Price P, Easton D, et al : A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. Radiother Oncol 23 : 74-78, 1992
14) 平塚純一，今城吉成，西下創一，他：骨転移放射線治療の検討．癌の臨床　33：1701-1704，1987
15) Arcangeli G, Micheli A, Arcangeli G, et al : The responsiveness of bone metastases to radiotherapy ; The effect of site, histology and radiation dose on pain relief. Radiother Oncol 14 : 95-101, 1989
16) Blitzer PH: Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic oseous metastasis. Cancer 55 : 1468-1472, 1985
17) Bates T : A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23 : 217-221, 1992
18) Allen KL, Johnson TW, Hibbs GG: Effective bone palliation as related to various treatment regimens. Cancer 37 : 984-987, 1976
19) Girbert HA, Kagan AR, Nussbaum H, et al : Evaluation of radiation therapy for bone metastases ; Pain relief and quality of life. Am J Roentogenol 129 : 1095-1096, 1977
20) Jensen NH, Roesdahl K: Single-dose irradiation of bone metastases. Acta Radiol 15 : 337-339, 1976
21) Penn CRH : Single dose and fractionated irradiation for osseous metastases. Clin Radiol 27 : 405-408, 1976
22) 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　第一報．日本医放会誌　48：1425-1431，1988
23) 川崎雅之，原　信之，一瀬幸人，他：肺癌骨転移の検討．肺癌　30：359-364，1990
24) 森脇昭介：臨床病理．癌と化学療法　14　part 2：1680-1687，1987
25) Rubin P : Current concept in cancer ; Metastases and disseminated cancer V: bone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1 : 1199-1200, 1976
26) 安達　勇，鈴木昌文，土橋孝之，他：乳がん；進行乳がんの骨転移の実態と治療成果の解析．癌と化学療法　14　Part 2：1688-1695，1987
27) 家城隆次，工藤翔二，岡村　樹，他：過去13年間の肺癌における組織型の推移．肺癌 31：1-6，1991
28) 江口研二，西條長宏，新海　哲，他：進行肺癌の骨転移の診断と治療．癌と化学療法　14　Part 2：1696-1703，1987
29) 柯　偉傑，伊東久夫，植松　稔，他：乳癌根治手術後再発症例の予後因子；治療から再発までの期間とリンパ節転移．日本癌治療学会誌　29：613-624，1994