



Title	転移性骨腫瘍に対する放射線治療-多施設間 Prospective Randomized Study-第2報 予後因子の検 討
Author(s)	手島, 昭樹; 茶谷, 正史; 井上, 俊彦 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1989, 49(4), p. 439-444
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20042
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

転移性骨腫瘍に対する放射線治療 —多施設間 Prospective Randomized Study—

第2報 予後因子の検討

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

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

榎 殿 洋 子

国立福山病院放射線科

片 山 泰

尾道総合病院

木 曾 哲 司

（昭和63年10月11日受付）

（昭和63年11月9日最終原稿受付）

A Multiinstitutional Prospective Randomized Study of Radiation Therapy for Bone Metastasis II. Prognostic Factors

Teruki Teshima, Masashi Chatani and Toshihiko Inoue

Department of Radiation Therapy, The Center for Adult Diseases, Osaka

Yutaka Hirokawa, Kouichi Wadasaki, Kouzou Kasiwado,

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

Tetsushi Kiso

Department of Radiology, Onomichi General Hospital

Research Code No. : 616

Key Words : Radiation therapy, Bone metastases,
Multiinstitutional cooperative study,
Prospective randomized study, Prognostic factor

A prospective randomized study for the analysis of optimal schedule for the patients with bone metastases was performed. From February 1986 through January 1987, a total of 131 patients entered on this trial. The data from 129 patients out of 131 were available for the analysis of prognostic factors by Cox's regression model. As a whole, it was clear that first significant prognostic factor was urinary hydroxyproline/creatinine ratio ($p=0.0001$), second primary site ($p=0.0001$), third pain score ($p=0.0005$) and fourth other organ metastasis except bone ($p=0.0006$). In the group of lung cancer, first significant prognostic factor was urinary hydroxyproline/creatinine ratio ($p=0.0007$), second multiplicity of bone metastasis ($p=0.0113$), and third pain score ($p=0.0270$).

緒 言

転移性骨腫瘍は患者にとっても、また治療する側にとっても辛い疾患である。転移性骨腫瘍の放射線治療で一定の標準的ルールというものは未だなく、実際は各臨床医が患者の状態を診て、さまざまな因子を考慮しながら治療計画を立てているのが現状である。一般的には極力軽い侵襲で短期間に症状改善を得ることが、患者にとって、また治療を担当する現場の負担を考慮しても望ましい。しかし、中には長期生存例もみられ、疼痛の再燃、晩発障害などが問題になる場合がある。したがって臨床医は治療を開始する前にその患者の予後をできるだけ正確に予測することが重要である。

今回われわれ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 を施行した¹⁾。本研究では予後因子について検討したので報告する。

対象および方法

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年間に大阪府立成人病センター放射線治療科及び広島大学並びに関連7施設(後記)の放射線科に登録された症例である。上記期間に登録された症例は131例で、そのうちなんらかの理由で治療を中断したり、治療法

Table 1 Factors tested for the analysis of prognosis of the patients with bone metastasis

(Feb. 1986-Jan. 1987)

Age
Sex
Performance status
Pain score (RTOG)
Narcotic score (RTOG)
Primary site
Multiplicity of bone metastasis
Other organ metastasis except bone
LDH
ALP
Urinary hydroxyproline/creatinine ratio

(Mar. 1988)

を変更した2例を除いた129例を対象とした。背景因子、及び治療方法については既報¹⁾で詳細に述べているので省略した。

これらの症例の追跡調査を1988年3月の時点で行った。生存率の算出にはKaplan-Meier法²⁾。統計学的有意差検定にはGeneralized-Wilcoxon test³⁾を用いた。予後因子の検討にはSAS統計用パッケージプログラムの中のCoxの比例ハザードモデル⁴⁾を使用した。予後因子として検討した項目をTable 1に示す。年齢、性別、performance status、RTOGの疼痛スコア、鎮痛剤スコア⁵⁾、原発部位、骨転移の多発性および単発性、骨転移以外の臓器転移の有無、LDH値、ALP値、尿中

hydroxyproline/creatinine 比の値を取り挙げた。
尿中 hydroxyproline は 2 液グラジエント法⁶⁾
により測定した。

結 果

1) 全体の予後因子

Cox の比例ハザードモデルを用いての解析結果を Table 2 に示す。予後因子として、①尿中 hydroxyproline/creatinine 比の値 ($p=0.0001$)、②原発部位 ($p=0.0001$)、③疼痛スコア ($p=0.0005$)、④骨転移以外の臓器転移の有無 ($p=0.0006$) が有意の因子として得られた。各予後因子別の randomization 日からの生存率曲線を Fig. 1-a~d に示す。

尿中 hydroxyproline/creatinine 比の値が 3.00

mg/g 以下の群の 50% 生存日数は 230 日であるのに比べ、6.00mg/g より大きい群では 110 日であ

Table 2 Prognostic factors of the patients with bone metastasis by Cox's regression model

(Feb. 1986-Jan. 1987)

Significant factor	Beta	p-value
Hypro/Creat.	0.0010	0.0001
Primary site	0.2076	0.0001
Pain score	0.2044	0.0005
Organ meta.	0.8791	0.0006

(Mar. 1988)

Hypro/Creat.: hydroxyproline/creatinine ratio in urine

Organ meta.: organ metastasis except bone

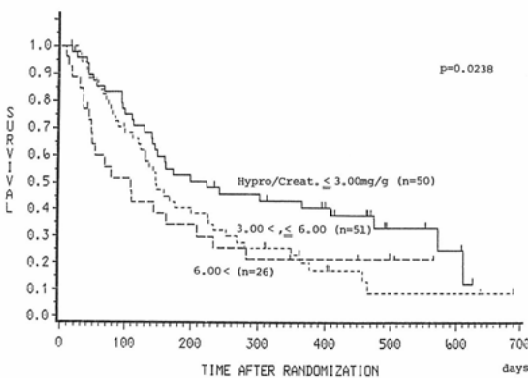


Fig. 1-a Survival of patients with bone metastasis by the level of urinary spot hydroxyproline/creatinine ratio (Feb. 1986~Jan. 1987).

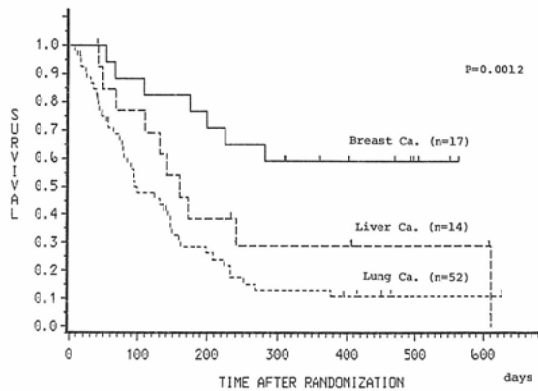


Fig. 1-b Survival of patients with bone metastasis by the group of primary site (Feb. 1986~Jan. 1987).

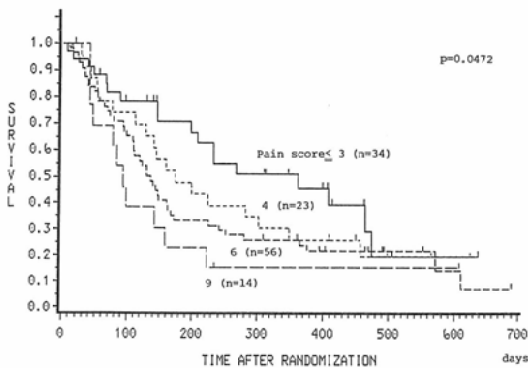


Fig. 1-c Survival of patients with bone metastasis by the pain score of RTOG (Feb. 1986~Jan. 1987).

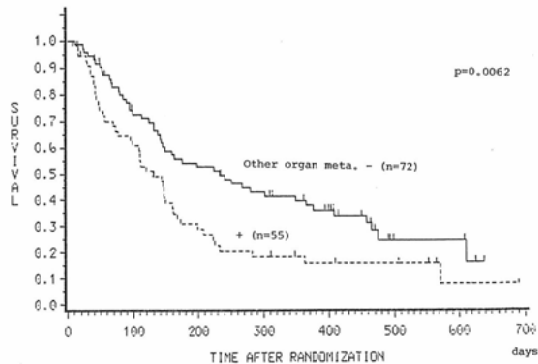


Fig. 1-d Survival of patients with bone metastasis by the presence or absence of other organ metastasis except bone (Feb. 1986~Jan. 1987).

Table 3 Prognostic factors of the patients with bone metastasis of lung cancer by Cox's regression model

(Feb. 1986-Jan. 1987)		
Significant factor	Beta	p-value
Hypro/Creat.	0.0025	0.0007
Multiplicity	0.9961	0.0113
Pain score	0.1999	0.0270

(Mar. 1988)

Hypro/Creat: hydroxyproline/creatinine ratio in urine

り、有意差がみられた (Fig. 1-a, $p=0.0238$).

原発部位別の予後を Fig. 1-b に示す。ただし、症例数の少ない群は除き、上位 3 群のみを示した。乳癌は 1 年生存率が 60% で最も予後良好であった。次いで肝臓癌は 50% 生存日数は 160 日であった。肺癌は 100 日と最も予後不良であり、有意差がみられた ($p=0.0012$).

初診時の RTOG の疼痛スコア別では、スコア 9 の最も疼痛の強い群での 50% 生存日数は 95 日、6 では 140 日、4 では 175 日、3 以下の軽度の疼痛の群では 365 日と疼痛の強いもの程、有意に予後不良であった (Fig. 1-c, $p=0.0472$).

骨転移以外の臓器転移の有無別では、転移のあるものの 50% 生存日数は 125 日で、無いものでは 235 日であり、転移症例では予後は有意に不良であった (Fig. 1-d, $p=0.0062$).

2) 肺癌の予後因子

今回の症候群の約半数近くを占め、一つの疾患群としての予後因子の解析に耐えうる肺癌症例に限定して同様に予後因子を検討した。その結果、①尿中 hydroxyproline/creatinine 比の値 ($p=0.0007$)、②骨転移の多発性及び単発性 ($p=0.0113$)、③疼痛スコア ($p=0.0270$) が有意の因子であった (Table 3)。各予後因子別の生存率曲線を Fig. 2-a~c に示す。

尿中 hydroxyproline/creatinine 比の値が 4.00 mg/g 以下群の 50% 生存日数は 140 日で、4.00 mg/g より大きい群は 75 日で有意差がみられた (Fig. 2-a, $p=0.0455$).

骨転移が単発性の群の 50% 生存日数は 130 で、多

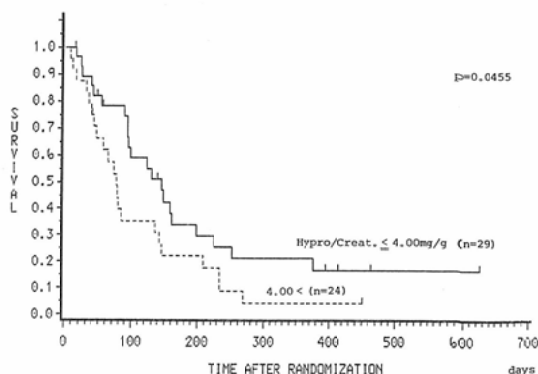


Fig. 2-a Survival of lung cancer patients with bone metastasis by the level of urinary spot hydroxyproline/creatinine ratio (Feb. 1986~Jan. 1987).

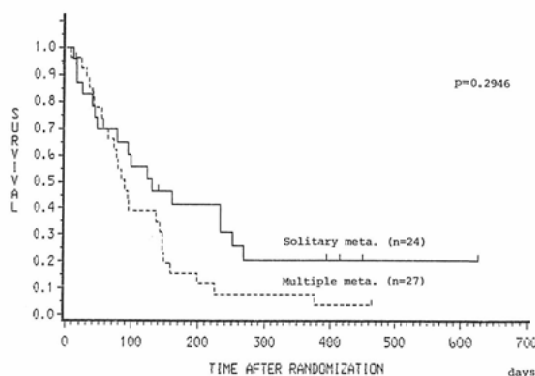


Fig. 2-b Survival of lung cancer patients with bone metastasis by the multiplicity of bone metastasis (Feb. 1986~Jan. 1987).

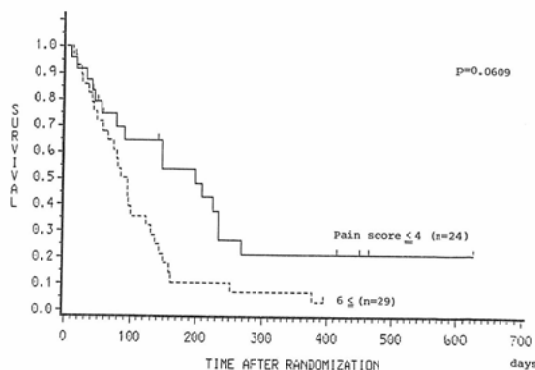


Fig. 2-c Survival of lung cancer patients with bone metastasis by the pain score of RTOG (Feb. 1986~Jan. 1987).

発性の群は85日であった (Fig. 2-b, $p=0.2946$).

疼痛スコアが4以下の群の50%生存日数は195日で、6以上のものは95日であり、傾向差がみられた (Fig. 2-c, $p=0.0609$).

考 案

転移性骨腫瘍の治療体系の中で放射線治療の占める役割は大きい、その最大の目的は除痛であり、確実に死に向かう過程の中で、できるだけ患者の quality of life を高めることである。一般に放射線治療の現場では、骨転移症例の多くを予後不良例とみなし、短期の治療スケジュールが好んで使われている。しかし、この方法で長期生存が得られた場合、疼痛の再燃が少なからず認められ、また晩発障害も問題となる。また逆に1~2カ月で死亡するような患者に長期のスケジュールを組んだ場合、患者の限られた余生を益々拘束してしまうことになる。したがって、個々の転移性骨腫瘍患者の予後を正確に予測することは最適な放射線治療スケジュールを選択する上で重要な点である。

われわれ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、既報¹⁾では主に効果判定法について報告した。

今回はこれらの各症例を新たに追跡調査し、予後因子について検討した。その結果、全体では初診時尿中 hydroxyproline/creatinine 比の値、原発部位、疼痛スコア、骨転移以外の臓器転移の有無が有意の予後因子であった。また肺癌のみに限定すると初診時尿中 hydroxyproline/creatinine 比の値、疼痛スコア、骨転移の多発性および単発性が有意の予後因子であった。過去の報告では転移性骨腫瘍患者の予後不良因子として原発巣の活動性の強さ、低分化型腫瘍、初回治療から骨転移までの再発期間が短いこと、レ線学的に骨硬化病巣が認められない場合、骨シンチでの多発性、腫瘍の拡がり大きいこと (たとえば尿中 hydroxyproline、血清 acid phosphatase、CEA のレベルが高いことなど)、重要臓器に転移がみられる場合 (たとえば脳、肝臓、脊髄、腹膜など)、全身状態が不良であること、leukoerythroblastic anemia の存在、長管骨の病的骨折、脊髄の圧迫、高 Ca 血

症の存在などが挙げられる⁷⁾、以上の所見は日常われわれ臨床医の感覚として把握できるが、これらの所見がある場合に患者の予後を実際どれくらいに見積るかという具体的なデータ、特に prospective に確認したものは殆どみられない。その意味で今回のわれわれの検討は意義あるものと考ええる。

唯一、RTOG の prospective trial⁸⁾の中で生存率についても言及されている。先ず原発部位別では、肺癌で単発骨転移の median survival が14週、多発転移で12週、乳癌では単発で73週、多発で48週と際だった予後の違いを示している。この数値はわれわれの結果とほぼ一致する。また初診時の疼痛スコア別では、9で20週、6で31週、4で37週 (但し多発性) と段階的な予後の違いを示している。これはわれわれの結果より良い成績であり、われわれの症例群の半数例近くが肺癌であることが反映されているものと考えられる。

尿中 hydroxyproline/creatinine 比の値は主として骨髄腫⁹⁾、前立腺癌⁹⁾の骨病変の腫瘍の拡がりを表す腫瘍マーカーとして既にその有用性があきらかにされており、われわれの結果からもその有用性が示された。ただ現状では検査の結果が出るまで数日を要するので実際の治療に反映出来ない難点があり、より簡便で、感度の高い腫瘍マーカーが必要である。

骨転移以外の臓器転移の有無の予後への影響については容易に理解されるが、臓器転移の種類による違い等については今後の prospective study によりさらに詳細に検討する必要がある。

以上、多施設間 prospective randomized study により転移性骨腫瘍患者の予後因子を抽出し、各予後因子毎の実際の予後データを呈示した。これらのデータを層別化因子とし、予後も考慮した次の study を計画中である。

これらの study により転移性骨腫瘍患者の線量-効果関係あるいは障害との関係を検討すると同時に、放射線治療による除痛のメカニズムについての基礎的研究の充実も望まれる。なぜならば、腫瘍の縮小と除痛とが時間的にかなりずれているためである。放射線治療の除痛効果は腫瘍に対す

る直接的作用ではなく、osteoblastやmacrophageを刺激して痛みを起こす化学物質(たとえば、prostaglandin など)の産生と関連する周囲の正常組織への放射線の抑制的効果により得られるという仮説すらある¹⁰⁾。これらの基礎的解明なしには、転移性骨腫瘍の放射線治療の線量-効果関係を原発巣などの腫瘍縮小の線量-効果関係と同列に判断してしまう恐れがある。今後この方面の研究も重要であることを最後に強調しておきたい。

結 語

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129例について予後因子を検討し、以下の結論を得た。

1) 全体では、①尿中hydroxyproline/creatinine比の値 ($p=0.0001$)、②原発部位 ($p=0.0001$)、③疼痛スコア ($p=0.0005$)、④骨転移以外の臓器転移の有無 ($p=0.0006$) が有意の予後因子として得られた。

2) 約半数例を占める肺癌に限定すると①尿中hydroxyproline/creatinine比の値 ($p=0.0007$)、②骨転移の多発性及び単発性 ($p=0.0113$)、③疼痛スコア ($p=0.0270$) が有意の因子として挙げられた。

本論文の要旨は昭和63年9月、第220回日本医学放射線学会関西地方会(大阪)において発表した。本研究を遂行するにあたり西村彰、光岡修三両氏(東洋醸造株式会社)の多大なる御協力を得ました。厚く御礼申し上げます。

参加施設一覧

大阪府立成人病センター
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

文 献

- 1) 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
- 2) Kaplan EL, Meier P: Non-parametric estimations from incomplete observations. J Am Stat Assoc 53: 457-480, 1953
- 3) Gehan E: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly censored samples. Biometrika 52: 203-224, 1965
- 4) Cox DR: Regression models and life tables. J Royal Stat Soc Series B 34: 187-220, 1972
- 5) 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
- 6) 藤原道彦, 石田泰男: 2液グラジエント法によるアミノ酸の分析, 島津評論, 40: 217-224, 1983
- 7) Stoll BA: Natural history, prognosis, and staging of bone metastases. (In) Stoll BA, Parbhoo S ed: Bone metastasis: Monitoring and treatment. 1-20, 1983, Raven Press, New York
- 8) Niell HB, Neely CL, Palmieri GM: The postabsorptive urinary hydroxyproline (Spot-HYPRO) in patients with multiple myeloma. Cancer 48: 783-787, 1981
- 9) Hopkins SC, Nissenkorn I, Palmieri GMA et al.: Serial spot hydroxyproline/creatinine ratios in metastatic prostatic cancer. J Urol 129: 319-323, 1983
- 10) Ford HT, Yarnold 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