

## 骨転移痛に対する放射線療法の 現状と新しい試み

伊藤芳紀\* 加賀美芳和\* 角美奈子\* 今井 敦\* 池田 恢\*

疼痛緩和を目的とした放射線療法において、近年報告された大規模なランダム化比較試験やメタアナリシスの結果、病的骨折や骨折のリスクがなく、脊髄麻痺兆候や神経因性疼痛がない症例に対する明らかな線量-効果関係は示されなかった。しかしこれまでの臨床試験は評価方法が一定でないなどの問題点もあり、今後実施される骨転移に関する放射線療法の臨床試験のエンドポイントをまとめた「国際的コンセンサス(international consensus)」が提示された。再照射や新しい照射方法などの骨転移に対する放射線療法の課題はまだ残されており、今後のより正確な臨床試験での評価が望まれる。

### はじめに

骨転移による疼痛、病的骨折、脊髄圧迫などは患者のQOL(quality of life)を著しく低下させ、そのうち疼痛が主症状である。骨転移の治療には外部放射線治療、整形外科的手術、鎮痛薬、化学療法、内分泌療法、内部照射、骨吸収抑制薬などがあり、予後、病状、一般活動状態(performance status: PS)などを考慮して種々の組み合わせで治療がおこな

われる。骨転移に対する放射線療法の目的としては、①疼痛の軽減、②病的骨折の予防、③脊髄への直接浸潤あるいは腫瘍の圧迫に伴う麻痺の予防と治療であり、このうち疼痛の軽減を目的とすることが最も多く、鎮痛薬と並び放射線療法は有痛性骨転移の一般的な治療である。至適な照射スケジュールを決めるため、これまでさまざまな分割法の違いによるランダム化比較試験がおこなわれ、一定の見解が得られるようになった。しかし再照射などの骨転移に対する放射線療法の課題は残されている。また、近年の骨転移による疼痛発生機序の分子生物学的研究の進歩や放射線療法における物理工学的進歩はめざましいものがあり、骨転移に対してどのようなアプローチができるのかも今後の課題である。

本稿では、骨転移痛に対する外部放射線治療に

### KEY WORDS

有痛性骨転移  
放射線療法  
疼痛緩和  
再照射  
臨床試験

\* Ito Yoshinori, KAGAMI Yoshikazu, Sumi Minako, IMAI Atsushi, IKEDA Hiroshi/国立がんセンター中央病院放射線治療部

表① 有痛性骨転移に対する放射線療法の分割法のランダム化比較試験における鎮痛効果

著者	国名/対象	年	n	分割法	CR	RR	
RTOG 7402 <sup>1)</sup>	米国	1982	74	40Gy/15回	61%	85%	
			72	20Gy/5回	53%	82%	
	単発性骨転移		167	30Gy/10回	57%	87%	
			143	15Gy/5回	49%	85%	
			155	20Gy/5回	56%	83%	
			148	25Gy/5回	49%	78%	
Bone Pain Trial Working Party <sup>7)</sup>	英国 ニュージーランド	1999	378	20Gy/5回 30Gy/10回	51%	68%	
			383	8Gy/1回	52%	72%	
Dutch Bone Metastases Group <sup>8)</sup>	オランダ		586	24Gy/6回	30%	62%	
			585	8Gy/1回	34%	67%	
RTOG 9714 <sup>9)</sup>	米国		2003	443	30Gy/10回	18%	66%
				455	8Gy/1回	15%	65%

CR: 疼痛完全消失割合; RR: 疼痛緩和割合  
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

ついて、これまでおこなわれた臨床試験の結果をまとめ、各国の日常臨床における分割法の実態や今後の取り組みについて解説する。

## 1. 骨転移痛に対する放射線療法の現状

### 1) 放射線療法の分割法に関する臨床試験

骨転移に対する放射線療法の分割法として、さまざまなスケジュールがあり、疼痛緩和割合は70~90%と報告されている。疼痛緩和を目的とした場合の線量-効果関係、すなわち線量が多くなればなるほど、緩和される割合が増えるかどうかについて議論になっていた。有痛性骨転移に対する放射線療法の臨床試験として、古くは1970年代に米国のRadiation Therapy Oncology Group (RTOG) が1,016例を対象とした大規模なランダム化比較試験 (RTOG 7402) をおこない、各分割法による疼痛緩和割合および疼痛緩和持続期間、疼痛再燃割合の差は認められなかった<sup>1)</sup> (表①)。しかし、その後の再分析で単発性と多発性骨転移をあわせた759例に対し、鎮痛薬の使用を加味した場合、疼痛完全消失は分割回数が多いほうが得られることが報告された<sup>2)</sup>。

1回 (1日) で治療がおわる1回照射は、1969年に1回4~18Gyでの疼痛緩和割合が90%と良好な結果としてその有用性がはじめて報告された<sup>3)</sup>。1回照射のメリットとして、治療期間を短縮でき、患者の時間的・肉体的負担を軽減でき、また全身的治療の日程調整の簡便化、患者側・医療者側のコスト削減などがあげられる。線量別の2つのランダム化比較試験の結果から、現状では8Gy/1回が有痛性骨転移に対する1回照射の最小の最適な線量と考えられている<sup>4)5)</sup>。有痛性骨転移に対する分割照射と1回照射のランダム化比較試験は1986年にPriceら<sup>6)</sup>によってはじめて報告された。30Gy/10回と8Gy/1回にランダム化され、鎮痛が得られるまでの期間、疼痛緩和持続期間、治療後90日および1年の疼痛緩和割合は両群に差を認めなかった。さらに1999年には2つの大規模なランダム化比較試験が報告された。英国を主体とするBone Pain Trial Working Party<sup>7)</sup> は有痛性骨転移を有する765例を無作為に8Gy/1回と20Gy/5回または30Gy/10回に割り付けて治療した。両群において疼痛緩和割合、疼痛完全消失割合、疼痛緩和持続期間、全生存期間、脊髄圧迫または

表② 有痛性骨転移に対する放射線療法の分割法のランダム化比較試験における有害事象

著者	対象	分割法	急性期有害反応 (嘔気, 嘔吐)	遅発性有害事象	病的骨折	脊髄圧迫
RTOG 7402 <sup>1)</sup>	単発性骨転移	高線量群 低線量群	NR	NR	18% 4%	NR
	多発性骨転移	高線量群 低線量群	NR	NR	8% 5%	NR
Bone Pain Trial Working Party <sup>2)</sup>		20Gy/5回 30Gy/10回	32%	NR	0.5%	1.1%
		8Gy/1回	30%		2%	1.7%
Dutch Bone Metastases Group <sup>3)</sup>		24 Gy/6回 8Gy/1回	有意差なし	NR	2% 4%	2% 2%
		30Gy/10回 8 Gy/1回	19%* 12%*	有意差なし	4% 5%	NR

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

NR: 報告なし

\* 消化器症状

病的骨折の頻度, 急性期有害反応 (嘔気, 嘔吐) に差を認めなかった (表②). Dutch Bone Metastases Group<sup>3)</sup> は1,171例を対象とし, 8Gy/1回と24Gy/6回に無作為に割り付けて治療した. 疼痛緩和効果とともにQOL評価および急性期有害反応の頻度においても両群に差を認めなかった. また, 病的骨折の頻度が1回照射で分割照射に比べ有意に多かったが (4% vs 2%,  $p < 0.05$ ), 脊髄圧迫の頻度は両群に差を認めなかった (2% vs 2%).

これまでの臨床試験はおもにヨーロッパを中心としておこなわれたものであるが, 米国では20年ぶりに骨転移に対する8Gy/1回と30Gy/10回の大規模なランダム化比較試験 (RTOG 9714) をおこない, その結果が最近報告された<sup>9)</sup>. 対象は, 比較的予後がよいとされ, 前回のRTOG 7402で他の原発巣に比べ疼痛緩和効果が良好であった乳癌, 前立腺癌に限定した. 949例が登録され, 適格例の898例がランダム化された. 結果は, 3カ月の評価で両群に鎮痛効果の差はなく, Grade2~4の急性期有害事象は分割照射で有意に頻度が高く (10% vs 17%,  $p = 0.02$ ), 遅発性有害事象, 病的骨折の頻度は両群に差は認めなかつ

た. この試験では疼痛評価に鎮痛薬使用量の増減を加味し, 疼痛完全消失は0点のみとしていたため, これまで報告された臨床試験の結果に比べ, 疼痛完全消失割合や疼痛緩和割合がやや低い結果となっているが, これまでの試験で最も正確な評価であり, 今後の指標になると考えられる (表①). またこの試験ではQOL, health utilitiesなどの調査もおこなっており, 今後の報告が待たれる. 以上の3つの大規模なランダム化比較試験は, 病的骨折や骨折のリスクがなく, 脊髄麻痺兆候がない有痛性骨転移を対象としたものである.

2003年には有痛性骨転移に対して2000年までに報告されたさまざまな分割法を含む16のランダム化比較試験のメタアナリシスをはじめて報告された<sup>10)</sup>. 2つの1回照射による線量別の比較試験, 8つの1回照射と分割照射の比較試験, 6つの分割照射の分割法別の比較試験において, 疼痛緩和をエンドポイントとして, 1回線量, 分割回数, 総線量などを考慮した生物学的等価線量 (biologically equivalent dose: BED) を用いた線量-効果関係を分析し, 線量分割の違いによる線量-効果関係は認められなかった.

これらの結果より, 病的骨折や骨折のリスクが

なく、脊髄麻痺兆候や神経因性疼痛がない有痛性骨転移に対する放射線療法において、疼痛緩和を目的とした場合に明らかな線量-効果関係は示されていないと考えられる。また、長期生存が期待できる場合には、局所制御も目的として、40～50Gy/20～25回などの分割法も考慮される。いずれにしても患者ごとに病状、PSなどを考慮して分割法を決定するのが望ましい。

## 2) 海外とわが国での放射線療法の実態

実際に世界でどのような分割法が用いられているかについて、いくつか報告がある。米国における1998年のアンケート調査の報告では、放射線療法での分割法は30Gy/10回が64%の症例に用いられるとの結果であった<sup>11)</sup>。また、1998年のAmerican College of Radiologyの提言では20Gy/5回、30Gy/10回、35Gy/14回の分割法を推奨している<sup>12)</sup>。この理由として、多くの短期照射の臨床試験が米国以外でおこなわれていること、米国の放射線腫瘍医は1回4Gy以上の経験があまりないこと、ほとんどの放射線腫瘍医は治療方針の決定に費用は考えていないことなどがあげられている。西ヨーロッパでの1998年の大規模なアンケート調査では、30Gy/10回が50%で利用され、1回照射は11%であった<sup>13)</sup>。大きな施設ほどその他の施設にくらべ、有意に分割回数が少なく、単純な照射方法を用いていた。さらに医療保険制度も加味したアンケート調査の結果、医療保険制度と分割法との間に相関を認められた<sup>14)</sup>。すなわちスペイン、オランダ、英国などの包括医療の国では分割回数が少なく、ドイツ、スイスなどの出来高払いの国では分割回数が多かった。カナダでは1998年のアンケート調査で病的骨折、神経症状などがない有痛性骨転移に対して64%が20Gy/5回、17%が8Gy/1回照射がおこなわれている<sup>15)</sup>。オーストラリア、ニュージーランドの1998年のアンケート調査では30Gy/10回が最も多く、1回照射は肺癌、前立腺癌、乳癌でそれぞれ

42%、28%、15%で用いるとの結果であった<sup>16)</sup>。1999年のヨーロッパおよび2005年の米国での大規模なランダム化比較試験や2003年のメタアナリシスの結果から、各国での日常臨床の分割法がどのようにかわっているか興味のあるところである。

わが国においてはこれまでアンケート調査はおこなわれていないが、30Gy/10回などの分割照射が一般的におこなわれている。1回照射に関しては、少数例での報告で良好な鎮痛効果を認め、重篤な有害事象も認められていないなど、その有用性が述べられているが<sup>17)~19)</sup>、多くの放射線腫瘍医は1回照射の経験があまりなく、施行している施設においてもPS3、4などの予後の限られた症例に対してのみ施行されていることが多いようである。現在われわれは厚生労働省がん研究助成金の研究班にて、PS0～2で、2ヵ月以上の生存が期待できるなどの症例に対して、わが国での8Gy/1回照射が日常臨床に適應できる有効性と安全性を有するかどうかの多施設共同の前向き臨床試験を施行中である。

## 3) 骨転移に伴う神経因性疼痛に対する放射線療法

骨転移に伴う神経因性疼痛を対象とした分割法別のランダム化比較試験はTrans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) がおこなったTROG 9605のみであり、その結果が2005年に報告された<sup>20)</sup>。神経因性疼痛を有する272例の骨転移症例が登録され、20Gy/5回と8Gy/1回にランダム化された。両群において疼痛緩和割合に有意差は認めなかったが(61% vs 53%,  $p = 0.08$ )、無増悪生存期間の中央値が20Gy/5回の3.7ヵ月に対し、8Gy/1回は2.4ヵ月で、ハザード比は1.35(95% CI 0.99～1.85)で有意差はないものの、分割照射群でよい傾向にあった( $p = 0.056$ )。結論として、この対象群では1回照射と分割照射の効果の差は少なかったが、1回照射群の成績が全般に悪い傾向にあり、分割照射が標準的であると

表④ 「国際的コンセンサス (international consensus)」における一般的合意点

1. 0～10 ポイントの疼痛スケールを使用する。
2. 疼痛評価は患者側の評価 (patient based) にすべきである。
3. 身体図 (body diagram) の使用を推奨する。
4. 鎮痛薬の使用量と使用頻度はエンドポイントとして報告されるべきである。
5. ITT解析 (intention to treat) をおこなうべきである。
6. 全身の治療 (ビスフォスフォネート製剤を含む) の変化や外科的固定術などは報告されるべきである。
7. QOL評価と有害事象は報告されるべきである。
8. 骨密度の変化はエンドポイントにするべきではない。

ている。この対象群に対して1回照射による少ない総線量で効果が弱かった理由として、神経因性疼痛の原因に骨転移によるmass effectの関与(腫瘍による神経圧迫)が多くあり、症状緩和のためには腫瘍縮小をめざして中等度以上の総線量が必要なのかもしれない。

## 2. 骨転移に対する放射線療法の新しい試み

### 1) 骨転移に対する放射線療法の臨床試験の問題点と今後の実施に向けてのコンセンサス

これまで施行された骨転移の臨床試験の報告ではつぎのように各試験によって一定でないという問題点が指摘されている。治療対象(痛みの程度がひどい痛みのものだけか軽いものも含まれているのか)、疼痛評価方法(医師側の評価か患者側の評価か)、使用する疼痛スケール(4段階か5段階か11段階か)、疼痛緩和の定義(1点以上の低下か2点以上の低下か)、鎮痛薬使用量(疼痛評価に加味しているかどうか)などがあげられている。これらの問題点を解決する目的で、2001年、2002年に今後実施される骨転移に関する放射線療法の臨床試験のエンドポイントをまとめた「国際的コンセンサス (international consensus)」が提示された<sup>21) 22)</sup>。いくつかの合意点があり、痛みの評価は0～10ポイントスケールを使用すること、患者側の評価であること、身体図 (body diagram) の使用を推奨すること、鎮痛薬の使用

量もエンドポイントとして報告されることなどである(表④)。これらを統一しておけば、今後実施される臨床試験の結果の比較がこれまでよりも正確になり、さらに系統的レビューやメタアナリシスなどの解析の際にもより精度が増すであろう。

### 2) 再照射に関する取り組み

現在、骨転移に対する再照射の時期、適応、線量、分割法のスケジュールなどの明確な基準はなく、今後、骨転移に対する放射線療法において解決すべきことの1つとして再照射があげられている。再照射の適応として、①初回治療無効例に対する鎮痛目的、②疼痛再燃例に対する鎮痛目的、③疼痛緩和有効例に対する更なる鎮痛目的、があげられる。これまで報告された分割照射と1回照射のランダム化比較試験において再照射率が1回照射で11～25%と分割照射の3～10%とくらべて2～4倍に認められている<sup>3) 6) 8) 9)</sup>。この理由として、これらの臨床試験における再照射の明確な適応基準はなく、1回照射にくらべて分割照射では再照射ができないであろうという医療者の考えがおもに反映されていると考えられている。

再照射の効果に関するこれまでの後ろ向き解析の報告では、さまざまな分割法での疼痛緩和割合が50～84%とその有効性が示唆されるが<sup>23)～25)</sup>、初回治療の分割法の違いや有害事象のデータが少なく、今後の前向きでの評価が必要である。再照射施行にあたっては照射野内に含まれる正常組織

の放射線有害反応のリスクが問題となり、とくに重篤な症状が出る可能性のある脊髄や腸管に対する配慮が必要である。初回治療にわが国でもよく用いられている30Gy/10回の分割法を用いた場合、正常組織の残された耐容線量は少なく、一般的に再照射はおこなわないことが多い。しかしおもに30Gy/10回の分割法後の再照射として10Gy/5回から26Gy/13回の分割法をおこなった30例の後ろ向き解析の報告では、重篤な有害事象は認めておらず<sup>25)</sup>、今後至適な分割法についての前向きな検討も必要かもしれない。

海外ではすでに再照射の分割法に関して、カナダを中心として英国、オランダ、トランススタマンが共同して「疼痛再燃例に対する1回照射と分割照射のランダム化比較試験」を初のinternational trialとして現在施行中である(NCIC SC20)。この試験は上述の「国際的コンセンサス」に準拠して評価をおこなっている。

### 3) 放射線療法による鎮痛作用機序

骨転移による疼痛発生機序の全貌はいまだ明らかでないが、近年、骨吸収調節機構などの分子生物学的な解明が進んでいる<sup>36)</sup>。放射線療法による鎮痛作用についてもまだ明確にはなっていないが、破骨細胞や前駆細胞、神経終末などを破壊する直接的な作用と、腫瘍細胞を死滅させることにより、サイトカインの放出を抑制したり、mass effect (腫瘍の増大) による骨膜の伸展に伴う痛みを減じるなどの間接的な作用が考えられている。放射線療法による鎮痛効果のために腫瘍量を減じることだけをめざすのであれば、多くの線量が必要となるはずであるが、前述した少ない線量でも鎮痛効果が得られるのは、その他の多くの作用機序も関与しているためであると解釈できる。骨吸収抑制薬であるビスフォスフォネート製剤は破骨細胞に特異的に作用することがわかっているが、放射線療法は破骨細胞の主要な形成・活性化因子であるNF- $\kappa$ B活性化受容体 (receptor

activator of nuclear factor  $\kappa$ B : RANK) にも作用することがわかってきた。今後の分子生物学的研究の発展による更なる骨転移痛のメカニズムの解明にて、放射線療法またはそれに限らず、より選択性の高い治療の開発も可能となるかもしれない。

### 4) 放射線療法の技術的進歩

骨転移の放射線療法計画として、骨の輪郭はX線透視で比較的把握しやすく、疼痛のために治療体位の保持が困難な場合もあり短時間で計画できるX線シミュレータを用いての二次元の治療計画が従来からおこなわれている。近年CT画像データを用いた三次元治療計画が普及してきており、二次元による治療計画にくらべ、より高精度の治療が可能となり、周囲正常組織への線量を少なくして、腫瘍に高線量を投与することが可能となった。骨転移に関しては、CT画像でよりの確に腫瘍の位置を把握したい場合や多方向からの照射をおこなう場合やリスク臓器をできるだけ避ける場合などに三次元治療計画がおこなわれることが多い。

さらにここ数年、高度のコンピュータ最適化技術を駆使して理想的な線量分布の実現が可能となる強度変調放射線療法 (intensity modulated radiotherapy : IMRT) の有用性が頭頸部癌や前立腺癌などにおいて認められてきている。骨転移を対象とした報告として、椎体に対する再照射の際に定位照射やIMRTを安全かつ有効におこなえたとの報告があるが<sup>27)</sup>、現状では骨転移に対しての適応は明確ではない。これらの治療には高度の位置精度の確保が要求されるため、患者の固定が重要であり、疼痛が激しい場合には長時間の体位保持は困難であろう。適応症例として、腫瘍がリスク臓器を含むあるいは近接する再照射例や原発巣が制御され、他に転移のない、単発性の骨転移症例に対する局所制御を目的とした場合に定位照射やIMRTが考慮されるかもしれない。しかし、骨転移に対する定位照射やIMRTの適応の選択、

有効性などは費用面も含めて今後の前向きな評価が必要である。

## おわりに

疼痛対策としての放射線療法の役割は大きく、QOL改善を図ることができる。これまで得られたエビデンスをもとに患者ごとに目的、病気の進行状況、PSに応じて医療者と患者が相談して分割法を選択することが必要であろう。その際、有害事象も考慮し、照射範囲、照射方法についても個別に検討することも大事である。今後開発される新しい治療法については共通の基準(ものさし)を用いて、QOL、費用面の評価なども含めてよく計画された臨床試験で検討していくことが望まれる。

## 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) Blitzer PH: Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 55: 1468-1472, 1985
- 3) Vargha ZO, Glicksman AS, Boland J: Single-dose radiation therapy in the palliation of metastatic disease. *Radiology* 93: 1181-1184, 1969
- 4) Hoskin PJ, Price P, Easton D *et al*: A prospective randomized trial of 4Gy or 8Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol* 23: 74-78, 1992
- 5) Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L *et al*: A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 161-167, 1998
- 6) 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
- 7) Bone Pain Trial Working Party: 8Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Radiother Oncol* 52: 111-121, 1999
- 8) Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H *et al*: The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 52: 101-109, 1999
- 9) Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW *et al*: Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 97: 798-804, 2005
- 10) Wu JS, Wong R, Johnston M *et al*: Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 594-605, 2003
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Lievens Y, Kesteloot K, Rijnders A *et al*: Differences in palliative radiotherapy for bone metastases within Western European countries. *Radiother Oncol* 56: 297-303, 2000
- 14) Lievens Y, Van den Bogaert W, Rijnders A *et al*: Palliative radiotherapy practice within Western European countries: impact of the radiotherapy financing system? *Radiother Oncol* 56: 289-295, 2000
- 15) Chow E, Danjoux C, Wong R *et al*: Palliation of bone metastases: a survey of patterns of practice among Canadian radiation oncologists. *Radiother Oncol* 56: 305-314, 2000
- 16) Roos DE: Continuing reluctance to use single fractions of radiotherapy for metastatic bone pain: an Australian and New Zealand practice survey