

3 転移性脊椎腫瘍による脊髄麻痺

1. 疫学

a) 頻度骨転移の様式

成人の悪性脊椎腫瘍は、転移性骨腫瘍が圧倒的に多く、原発腫瘍の3ないし4倍の発生頻度である。がん患者の剖検検討では、30～60%で脊椎、硬膜外転移巣が確認され、5%で硬膜外進展病変が確認される。患者が多い乳がん、肺がん、前立腺がんによる脊髄圧迫症状 (malignant spinal cord compression: MSCC) 患者が50～60%を占め、脊椎転移症例の2～20%がMSCCへと段階的に進行し、突然MSCCで発症する初診時進行症例が8～20%含まれ、早期診断、治療開始が必要な緊急状態である¹⁾。

骨転移の機序は、通常は血行性転移である。豊富な毛細血管網と緩徐な血流を持つ造血髄は、血行性転移の成立に適していると考えられ、骨は血流では心拍量の10%程度のすぎないものの、肺肝について骨、骨髄転移の頻度は高い (hemodynamic theory, Ewing, Seed-and-soil theory, Paget)。Batson 傍脊椎静脈叢を骨盤や腹部のがんの脊椎転移が肺転移成立前に発生することの説明に用いられる。

2. 病理学的転移分類

がん細胞と骨組織の反応様式の違いで、病理学的には溶骨型、造骨型、混合型、骨梁間型に分類される。溶骨型は、がんの浸潤増殖により骨・骨梁が破壊、吸収された状態である。その機序は、破骨細胞が主体となって骨吸収が起こる。造骨型は、骨芽細胞が刺激され、新生骨梁形成が著明に起きた状態で、前立腺がんによく、膀胱がん、消化器がん、乳がんの一部にみられる。混合型は、造骨、溶骨ともに混在した状況で多くのがんでみ

られるが、特に乳がんは混合型になることが多い。骨梁間型は、骨梁の破壊、新生骨形成を認めない組織型で、肺小細胞がん、肝細胞がん、膵臓がんが多くみられ、胃がんでも観察され間質の少ない髄様がんが多い²⁾。

3. 臨床像

a) 脊椎転移の部位

転移発生好発部位は、腰椎、下部胸椎、上部胸椎、仙骨、頸椎の順番で、胸椎の転移が多い。また、脊椎の横断面で脊髄を中心に、前方要素 (腹側)、外側要素、後方要素に別けて分類し、転移、浸潤性腫瘍の発育様式や症状メカニズムを説明することが行われる (図1)。前方要素は、最も多いタイプで、86%のMSCCの原因を占め、硬膜外前方からの圧迫で歩行障害などの運動障害を起こしやすい。椎弓根の消失 (ペディクルサイン、ウィंकサイン) は、椎体から後方要素へ転移病巣が進行した状態で、既に脊椎の破壊が進行した所見である (図1, 図2)。

X線異常が全く認められない硬膜外腔の転移もあり、その頻度は5%とされる。椎体周辺の腫瘍が椎管孔から浸潤する外側要素主体の病変は、悪性リンパ腫、腎臓がん、パネコースト腫瘍、神経芽腫でみられ、MSCCの10%の原因とされる。髄内転移は、脊髄腫瘍の1～2%とまれで、肺がん、乳がん、甲状腺がんなどがある³⁾。

b) MSCCの症状に関する研究

MSCCの臨床的特徴は、疼痛と神経障害であり、運動低下が76%、膀胱障害が50%、知覚障害が50%の患者で観察される。典型的な症状パターンとして、錐体路の筋力低下と支配レベルの帯状の知覚障害で、責任病巣レベルを推測することができる。治療開始するときには、既に完全麻痺の

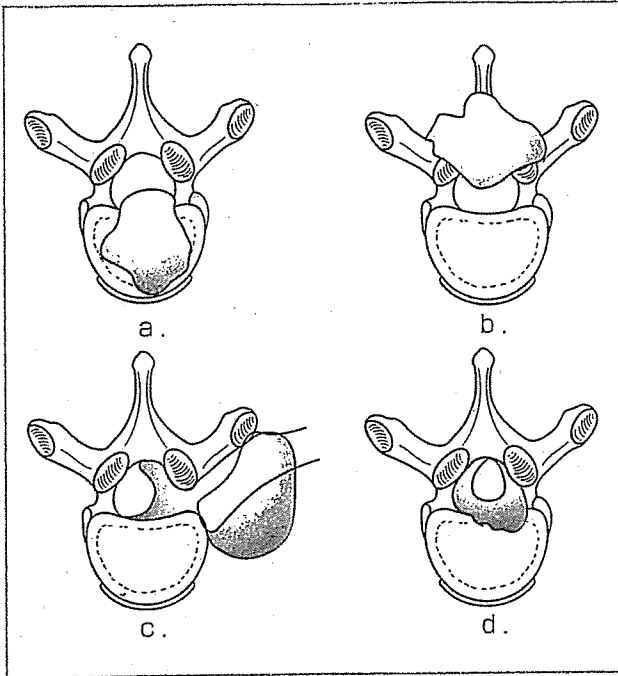


図1 転移性脊椎腫瘍の広がりによる分類 (1)

- a) 前方要素 (椎体) から硬膜外への増大
- b) 後方要素 (椎弓, 棘突起) からの硬膜外への増大
- c) 傍脊椎発生の腫瘍が, 椎間孔側方から浸潤, 側方側孔
- d) 複数原因による硬膜外進展

症例も多く, 不全麻痺の症例であっても28%は24時間以内に完全麻痺へと悪化する可能性がある。

多くの症状, 検査の異常所見の中から, 治療成績に影響する6つの障害因子として, 歩行障害, 深部反射亢進, X線検査による圧迫変形, 骨転移の存在, 骨転移診断後1年以上経過した症例, 60歳以下の症例の各因子が抽出された。これらの因子を全て持たない場合4%の麻痺発生の危険性があり, 6因子を全て持つ症例では, MSCCの危険性が87%に上昇する⁵⁾。背部痛が最も多い症状で88%に観察されたが, 背部痛は危険因子として抽出されなかった。治療開始が遅れた原因として, 患者, 診断者, 病院それぞれに問題があるものの2/3の患者は麻痺の症状ががんに関連することを知らなかった。MSCCの危険性のあるがん種では, 前もって患者教育を行うことが重要である。一般に, 発症から放射線治療開始までが2週間以内の症例は, 2週間以上かかった症例に比較して治療の機能温存率が有意に高く, 早期治療が重要である⁴⁾。

intra-compartmental	extra-compartmental	multiple
<p>type 1 vertebral body</p>	<p>type 4 epidural ext.</p>	<p>type 7</p>
<p>type 2 pedicle extension</p>	<p>type 5 paravertebral ext.</p>	
<p>type 3 body - lamina ext.</p>	<p>type 6 2-3 vertebrae</p>	

図2 富田の手術分類 (11)

脊椎コンパートメント内: type 1 (椎体内), type 2 (椎弓根進展), type 3 (椎体, 後方へ)
 脊椎コンパートメント外: type 4 (硬膜外進展), type 5 (椎体近傍), type 6 (上下椎体浸潤) 多発: type 7

4. 診断

骨転移が疑われた場合、単純X線撮影、骨シンチグラフィなどでスクリーニングされるが、特に高齢者では骨粗鬆症のために感度は低く、MDCTやMRIによる精査を必要とする。運動、知覚異常、膀胱直腸括約筋の障害についての問診と神経学的診察でレベル診断を行い、MRI画像、CT画像から障害部位が一致することを確認して局在、病態診断を行う。MRIないしミエログラフィーによるMSCCの診断について、感度と特異性に関する報告をまとめると、MSCC発見感度は、MRI検査で0.44～0.93、ミエログラフィーでは0.71～0.97で、特異性はMRIで0.90～0.98、ミエログラフィーで0.88～1.00でありほぼ同等の成績であった⁴⁾。

5. 治療

a) 放射線療法

治療目的は、①除痛、②病的骨折の予防、③脊髄圧迫症状があげられる。

有痛性骨転移に対し、放射線治療を行う最大の目的は、除痛である。しかし、6ヵ月以上の生命予後が期待でき十分な骨形成を望む場合は、溶骨性病変の骨再生をも期待できる治療として、高線量分割治療が行われる。通常の30Gy 10回分割照射でも数週間後65～85%の再骨化が観察されるが、骨再生、安定性を考えて高い局所制御効果が得られる高線量分割照射が推奨される理由である。放射線治療の麻痺の改善、進行予防効果については、一般に麻痺発生前の放射線治療が行われた場合、治療後の歩行能力は非常に高い結果であった。歩行可能症例で92%、支持歩行症例で65.3%、不全麻痺で43.3%、完全麻痺で13.8%の治療後の歩行能力を回復、維持することができ、ステロイドを併用することで麻痺の進行を防止しつつ放射線治療を行うと成績は向上する。緊急照射などの迅速な対応や、放射線感受性、化学療法奏効性が高いがん種に対する積極的な放射線併用化学療法など、適切な治療方法が選択されるべきである。

(1) MSCCに対する副腎皮質ホルモンの有用性

麻痺発生初期に大量 dexamethasone 100 mg を投与する方法は、中等量 dexamethasone 10 mg 静脈投与より麻痺防止効果が高い傾向があるが、重篤な合併症が約10%と高く、奏効性も確定しておらず有意な結論は得られていない⁶⁾。麻痺症例に対するステロイド併用治療は、非投与群より明らかに機能改善効果は認められ併用することが推奨されるが、麻痺のない症例に対する予防的ステロイド投与は必要としない⁷⁾。

(2) MSCCの麻痺の進行度と放射線治療の治療限界

放射線治療前後の歩行能力に関する研究で、治療開始直前の歩行機能が成績を大きく左右する。治療開始時歩行可能な症例は90%、支持歩行例で60%、不全麻痺で40%、完全麻痺では10%しか歩行可能とならなかった⁴⁾。さらに、早期に潜在的MSCC症例の予防的放射線治療を行うことは有効である。しかし、その他の全身治療の効果も大きく作用している。

(3) 放射線治療の処方、スケジュールに関する研究

前向き試験3つ、ケースコントロール2つ、症例報告1つ、3つの後ろ向きレビュー研究で、放射線療法の量、スケジュールについての研究がなされ、照射スケジュールによる差を認められていない⁴⁾。

(4) 照射後の再発症例の手術、放射線治療の有用性

放射線治療や全身治療が行われた後にMSCCが発生した場合、最後の救済策として手術療法が薦められるが、予後の不良な症例が多い治療耐性群の手術はリスクベネフィット比率は高く、標準的治療とはいえない。照射後の再発病変は、放射線抵抗性であり、照射後脊髄炎が早期に発生する可能性があるため、一般に再照射は勧められていない。しかし、再度追加放射線治療に関する2報の症例報告⁸⁾では再度照射して、麻痺進行を防止する効果が期待でき、放射線障害の発生は少ないと報告している。症例ごとに検討し、患者にリスクと患者の予後を踏まえた有益性を十分に理解してもらったうえで治療されるべきである。

b) 手術療法

(1) 手術方法の実際

古典的には、椎弓切除が行われ、緊急避難的な

表1 治療成績別の改善率,悪化率,合併症発生率,死亡率

	患者数	改善率(疼痛)	悪化率(%)	合併症	死亡率
放射線単独	1,485 (75-97)	39%	16%		
椎弓切除, 放射	1,959 (73-95)	42%	14.5%		8.5%
椎弓切除, 固定	510 (75-95)	72% (83%)		11%	6%
椎体切除, 固定	450 (82-97)	71% (85%)		23%	6%
前方後方固定	335 (93-98)	81% (85%)		37%	2.6%

(文献1より改変)

除圧と放射線療法の併用による戦略が行われた。しかし、放射線単独の治療成績と全く差を認めなかったために、最近は行われず、麻痺の不良因子が、脊椎の圧迫変形や不安定性を基盤にしていることから、椎弓切除にインストルメントによる後方固定を併用した手術が基本となる。予後予測で6ヵ月から1年以内、多発転移の症例にも行える手術再建方法として、除圧後方固定は緩和的手術として広く認められている。椎体に存在する腫瘍を切除するには、前方側方からアプローチが必要であり、腫瘍切除操作で大量出血、長時間手術となり侵襲が大きい。最低1年、数年以上の予後が予測され、放射線治療抵抗性の単発転移症例で、長期間のコントロール可能で、麻痺改善率が高い方法として局所根治性のよい治療である^{9,10)}。さらに、椎体一塊に切除する全椎体切除術も開発され¹¹⁾、根治性は高く2~3年以内の再発率は10~20%程度となり、高度な技術のため手術可能な施設は限定される。

手術方法の選択は、予後予測、罹患椎体数、骨外病変進展状況(図2)を合わせて選択する。単発脊椎転移で、1年以上の予後が予測され、type 2~3手術分類では脊椎全摘術、ないし前方後方から準根治的切除が行われ、type 5~6では、腫瘍削壊全摘術が選択される。予後予測が6ヵ月以上1年以内の場合、単発type 1~3症例では前方固定を行うこともあるが、type 4~6の多くは緩和的後方固定と放射線療法併用が選択されるのが普通である。当然、多発のtype 7は緩和的後方固定±椎弓切除が行われる。リスクと有用性が常に検討され、患者の病状に対応した手術方法が選択されることで、安全性は高まっている。

(2) 脊髄圧迫部位での除圧効果について

Patchellらの比較試験は、放射線治療単独群と

放射線治療と手術除圧固定併用群の比較試験の結果は、歩行能力可能期間の延長が有意に認められ、生命予後の改善傾向があることが示された。歩行可能期間が126日に対して35日($p = 0.006$)、疼痛コントロール、予後改善効果($p = 0.08$)も認められ、半数の症例集積の段階で研究は中止された。特に不全麻痺の患者での解析で、放射線治療群16例で3例(19%)、手術併用例16例中6例で歩行可能となっており、有意差($p < 0.03$)が認められた¹²⁾。しかし、放射線治療群の改善率が全体で40%、不全麻痺の症例で19%と非常に不良であること、症例数が少ない点、不安定性や圧迫骨折の関与など層別解析が不十分との批判もあり、手術併用の適応範囲については懐疑的な意見も多い。

手術治療に対する批判的な理由は、術後30日以内の合併症発生が0~13%、死亡率0~54%と非常に高く、椎弓切除(0~10%)から、椎体切除、腫瘍切除手術(10~54%)と合併症発生頻度が高くなることがあげられる。後ろ向き研究によると、緩和的後方固定での改善率は70%程度が報告され、治療成績は安定してきた。しかし、歩行可能となる高いレベルの回復は、40%以下で満足すべき成績ではないことが明らかで、より高い麻痺改善と再発を防止する手術方法として、腫瘍切除、前方、後方固定手術が開発され、麻痺改善率60%、歩行可能率70%が示されている^{9,10)}。

(3) 放射線治療中の神経障害進行する場合やその他の手術に関連する因子

照射中に麻痺が進行する症例がある。追加手術治療で30%が救済されるが、合併症の発生は、放射線治療後30~39%と放射線治療前の手術例20%に比較して高い。原発不明の症例について、診断を兼ねた組織生検と除圧目的の手術が勧められてきたが、近年CTガイド針生検が非常に容易

に行えるようになり、生検を目的とした脊椎手術の適応は少なくなっている。放射線感受性の違いが、MSCC 改善効果への差があるとの意見もあるが、有意 ($p = 0.071$) で傾向がみられる場合と、組織型、がん種で差を認めないとの報告もあり、結論は得られていない。一般に、放射線耐性症例の放射線治療で再燃、再発、効果不十分なことが多く、不全麻痺が発生したときは手術、切除術が推奨されている。

(4) 手術の適応について

前向き研究2つ、比較試験1つ、12の後向き研究、レビューの結果が報告されたが、臨床研究で明確に手術が必要な状況は不明である。脊椎外科医、放射線治療医とともに、治療障害因子である骨破壊が強く、圧迫変形、不安定性をきたした不全麻痺症例では手術による脊椎固定することを勧めている^{1,4,9)}。

(5) 予後予測スコアリング

多くのがん種や病勢が含まれる骨転移患者を対象にするために、予後を正確に予測することは難しい。脊椎外科医は、予後予測スコアリングによる症例選別を行って安全性を高める努力を行っている。がん種の骨転移発生後の予後、内臓、原発巣のコントロール状況、骨転移数、全身状態、麻痺の有無、治療歴の有無などのMSCC 発生患者が持つ予後危険因子について多変量解析を行い、独立因子を抽出し、重みを加味して数量化して合計点数から個々の患者の予後をおおざっぱに予測する方法である。徳橋⁹⁾、富田¹¹⁾、片桐らがそれぞれの方法を提唱しているが、一部の予後危険因子に違いがあるものの、ほぼ同じものである。1年以上予測される患者、1年以内、6ヵ月以内の患者に別けて、根治的脊椎腫瘍手術、緩和的固定と椎弓切除手術、緩和治療群に分け、長期生存例での同一部位での再発や早期死亡例を減らす努力が行われている。

(6) 国内の手術に関する治療成績

欧米の文献による疼痛の改善率60~94%、麻痺の改善率32~76%、ADL改善率49~94%であるが、国内でも脊椎骨転移、脊髄圧迫症候群に対して、緩和的固定、腫瘍切除、前方後方固定などの治療が広く行われ、疼痛改善90%、麻痺、ADL改善率60~70%が達成されている。予後予測ス

コアリングに基づいた手術方法の選択が行われ、より安全に適切で効果の高い手術療法が提供されており、欧米の成績に劣ることはない。

■文献

- 1) Siegal T, Siegal T, Brada M : Spinal Metastatic Disease, 2nd Ed, Souhami RL et al (eds), Oxford Textbook of Oncology, p.979-991
- 2) 山口岳彦 : 転移性脊椎腫瘍の診断—組織像から見た画像所見. 関節外科 22 (8) : 32-38, 1037
- 3) 江原茂 : 転移性脊椎腫瘍の画像診断. 関節外科 22 : 19-24, 2003
- 4) Loblaw DA, Perry J, Chambers A et al : Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression : the Cancer Care Ontario Practice guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. J Clin Oncol 23 : 2028-2037, 2005
- 5) Talcott JA, Stomper PC, Drislane FW et al : Assessing suspected spinal cord compression : a multidisciplinary outcomes analysis of 342 episodes. Support Care Cancer 7 : 31-38, 1999
- 6) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL et al : Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. Neurology 39 : 1255-1257, 1989
- 7) Maranzano E, Latini P, Beneventi S et al : Radiotherapy without steroids in selected metastatic spinal cord compression patients : a phase II trial. Am J Clin Oncol 19 : 179-183, 1996
- 8) Schiff D, Shaw EG, Cascino TL : Outcome after spinal reirradiation for malignant epidural spinal cord compression. Ann Neurol 37 : 583-589, 1995
- 9) 徳橋泰明, 松崎浩巳, 竜順之助 : 転移性脊椎腫瘍に対する予後予測と治療戦略. 関節外科 22 : 62-70, 2003
- 10) Taneichi H, Kaneda K, Takeda N et al : Risk factors and probability of vertebral body collapse in metastases of the thoracic and lumbar spine. Spine 22 : 239-245, 1997
- 11) Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T et al : Surgical strategy for spinal metastases. Spine 26 : 298-306, 2001
- 12) Patchell R, Tibbs PA, Regine F et al : Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet 366 : 643-648, 2005

2. 悪性腫瘍骨転移に伴う骨関連症状

国立がんセンター中央病院骨軟部組織科医長

中馬 広一

はじめに

ビスホスホネートは、乳癌骨転移、骨髄腫の症例に対する骨関連事象 (skeletal-related event ; SRE) 発生の抑制効果が多施設大規模臨床試験で確認され、進行乳癌を中心に骨転移治療薬として広く使用されている。本邦でも2004年、エビデンスの高いパミドロン酸90mg投与方法の乳癌骨転移への保険適応がはじめて認可された。さらには2006年、ゾレドロン酸の適応として、多発性骨髄腫による骨病変および固形癌骨転移による骨病変が追加承認された。多くのビスホスホネートについて多施設無作為比較試験臨床研究が行われ、骨転移に関する研究もエビデンスを証明しやすい統計学的手法へと整備されてきた。SREとは、病的骨折、骨転移に対して行われた放射線治療、手術療法、薬物治療変更、脊髄圧迫、腫瘍による高カルシウム血症などの骨転移にまつわる事象をすべて含めた総称である。ビスホスホネート投与中に発生するSREを集積して、患者罹患率、年あたりのSRE発生率、無増悪期間 (研究開始後の初回SRE発生までの期間)、multi-event analysisなどの統計学的解析が行われ、開発された薬剤の有用性が証明されてきた。ゾレドロン酸は、窒素分子を含むビスホスホネートであり、臨床応用可能な薬剤として最も活性があり、パミドロン酸と比較した高カルシウム血症に対する比較試験でも高い活性が確認された¹⁾²⁾。骨転移抑制効果は、乳癌、骨髄腫で、パミドロン酸と同等であり³⁾⁴⁾、溶骨性乳癌骨転移例、ホルモン治療併用例で特に有用であることが示された⁵⁾⁶⁾。以前のビスホスホネートでは臨床研究で証明できなかったホルモン抵抗性前立腺癌 (hormone refractory prostate cancer ; HRPC)⁶⁾⁷⁾、腎臓癌⁸⁾⁹⁾のSRE発生抑制効果がはじめてゾレドロン酸で確認されたことは特に意義があるエビデンスである¹⁰⁾。疼痛軽

減, 全身状態 (performance status ; PS) やQOLの維持効果も確認され, 進行再発癌骨転移の発生を遅らせ, 患者の移動性, 体動能力を保持し緩和支援治療に不可欠な薬物である。

SREの内容と頻度

1. 骨転移頻度

癌原発別の骨転移発生頻度は異なり, 乳癌, 前立腺癌, 甲状腺癌では, 60~75%の進行再発患者で観察され, 初回骨転移発生後の予後は2~5年と長く, 多くの患者は繰り返し発生する骨転移の症状に苦しめられることになる¹⁾。頑固な疼痛や, 歩行, 体動能力の障害によってPS, QOLもきわめて低下する(表1)。

患者の日常生活動作, 移動性を確保, 維持する目的で行う緩和医療は, モルヒネなどの疼痛管理, 放射線治療, 病的骨折に対する手術療法, 脊髄麻痺に対する脊髄除圧, 脊椎固定術などの脊椎手術など多岐多様である。1年あたり2~5回発生するSREを抑制し, 発症を抑制する治療体系の確立整備が求められている。

2. ビスホスホネートの研究におけるSREとは

SREは骨転移に伴って発生する事象を総称した言い方であり, 病的骨折, 椎体骨折, 非椎体骨折, 放射線治療, 手術, 脊髄圧迫, 高カルシウム血症など以下のようなものを含めた概念である。

表1 癌骨転移の発生頻度と予後

腫瘍種類	5年間の 世界中患者数 (×1,000)	骨転移患者 罹患率	骨転移発症後 中間生存期間
乳癌	3,860	65~75%	19~25ヵ月
前立腺癌	1,555	65~75%	12~53ヵ月
非小細胞肺癌	1,394	30~40%	6~7ヵ月
膀胱癌	1,000	40%	6~9ヵ月
腎臓癌	480	20~25%	12ヵ月
甲状腺癌	475	60%	48ヵ月
悪性黒色腫	533	14~45%	6ヵ月
骨髄腫	60	80~90%	6~7年

(Ferlay J. GLOBOCAN 2000)

(Coleman RE. Cancer Treat Rev 27: 165-176, 2001)

- ・病的骨折 (pathological fractures)
- ・脊椎病的骨折 (vertebral pathological fractures)
- ・脊椎外病的骨折 (nonvertebral pathological fractures)
- ・放射線治療 (radiotherapy)
- ・疼痛に対する放射線治療 (radiotherapy to pain)
- ・手術療法 (surgery)
- ・脊髄圧迫症状 (spinal cord compression)
- ・悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症 (hypercalcemia of malignancy ; HCM)
- ・抗腫瘍治療の変更 (changes of anti-neoplastic treatment)

そして以下のような、SREが治療研究中、観察期間に発生する頻度や、患者罹患率を求め、また対照群に対するSRE発生の危険率を多因子解析で求めることで、治療群の有用性の有無を証明している。

- ・ SRE患者罹患率 (proportion of patients with skeletal related events)
- ・ SRE発生率 (skeletal-related event rate)
- ・ 初回SRE発生までの期間 (median time to first skeletal related events)
- ・ Multi-event analysis

3. レントゲン所見による分類

骨転移は、骨組織の破壊、刺激により起こる造骨、溶骨などの画像所見をもとに分類されている。溶骨型(図1)が骨転移の基本であり、乳癌や肺癌、肝臓癌、甲状腺癌、腎臓癌で観察される。造骨型(図2)は前立腺癌で多く観察されるものの、カルチノイド癌、肺癌や胃癌のごく一部でも観察される。純粋な造骨型は比較的稀な状況である。乳癌や肺癌をはじめ、多くの癌骨転移は混合型のレントゲン所見を示すと考えられ、さらに、治療が加わると反応性の造骨陰影が加わり、ますます混合型となる¹³⁾。

骨転移の病態別にみた症状や疼痛の特徴

1. 骨梁間骨転移や骨髄転移による骨痛

骨組織に変化がほとんど認められず、骨髄内でびまん性病変を起こした骨髄転移で見られる頑固な骨痛である。単純レントゲンやCTでは、骨皮質はほとんど変化を認めず、わずかな骨梁の乱れが観察されるのみである。CT画像をよく観察すると、溶骨性病変と骨硬化陰影の細かく混在する骨梁の乱れが観察されて診断されることもある。全身の



図1 腎臓癌腸骨転移(溶骨性骨転移)

写真は溶骨性骨転移像で、骨組織が消失し、骨外軟部腫瘍が増大している。腫瘍内の造影効果が認められ、血流、血管密度が豊富である。



図2 前立腺癌未治療例脊椎転移(造骨性骨転移)

椎体全体に癌浸潤があり、全体に造骨性変化を認める。単純レントゲン写真では、圧迫骨折を起こした椎体の骨密度の増加はわずかで、造骨性の印象は少ない。

骨シンチグラフィでは、圧迫骨折を起こした脊椎で著明な取り込みを認め、さらに多発病変が観察された。

骨代謝が腎臓の集積がみられないほど亢進しているので、骨シンチはsuper boneスキャンと呼ばれている所見を示す。骨痛や症状は、一貫性に欠け、脊髄、神経症状は認められないのに全身が痛み、背部痛、腰痛、頭痛、項部痛などの頑固な痛みを発生する。強烈な痛みであるのに体動時の増悪がなく、患部の叩打で誘発される過敏な痛み、モルヒネと補助剤の併用が必要なことが多いなどの特徴があり、細かい診察で病態が気づかれる。骨代謝亢進、骨髄症を合併しているので、高カルシウム血症やALP値、LDH値、骨代謝マーカーの亢進が診断の糸口になることもある¹⁴⁾。

2. 腫瘍による刺激における疼痛

骨梁間骨転移による骨膜やその他周辺組織の刺激や、浸潤的性状による疼痛である。悪性リンパ腫、小細胞肺癌で、骨皮質破壊より先に急激な骨外軟部腫瘍を形成し、骨膜反応などの二次的変化が発生する骨転移で、骨膜刺激症状が主体の激痛を発生する。初期は、あまり骨皮質が壊されない骨転移像で、単純レントゲンで見落としやすいので注意が必要である。

3. 病的骨折、圧迫骨折に伴う疼痛

病的骨折により急激な骨破壊が起こり、骨膜や軟部損傷を含めた痛みが発生する。局所の安静、固定で痛みが軽減し、軽微な病的骨折または切迫骨折の時期は、通常のコルヒネ量とNSAIDsの併用で対応できる。しかし、骨破壊が進行し病的骨折に発展すると激痛、高度な体動時痛を起こす。造骨性骨転移より溶骨性病変で起きやすく、放射線治療直後や再発直後は、非常に病巣が脆弱で骨折が発症しやすいので注意が必要な時期である。

1) 軟部組織の破断による痛み

病的骨折が発生すると、骨折に伴う軟部組織、骨膜破壊により激痛が引き起こされる。特徴として体動時痛、ある姿勢や体動で疼痛が誘発され、激痛であることが多い。階段の上り下り、立ち上がる、しゃがむ、歩行加重時などに痛みが起こるので日常生活動作がきわめて低下する。四肢、特に大腿骨、上腕骨、骨盤の加重部に骨折が発生して急激な痛みとなる。

2) 関節、周辺の構造へのストレスによる慢性痛、筋肉緊張性疼痛

緊張性疼痛は、持続痛である。頭部や四肢を支え、固定、局所の安静が達成できると楽になり、頸椎カラーや体幹部、腰椎のコルセットによる固定が有効である。

3) 軟部組織の浸潤、腫瘍拡大に伴う痛み

腸骨巨大腫瘍や病的骨折による軟部組織破壊における痛みで、筋肉や骨膜の浸潤が起こり、さらに神経浸潤へと進展する。

4) 神経刺激浸潤による疼痛

骨外腫瘍が神経浸潤、圧迫を起こして発症し、コルヒネ無効な神経障害性疼痛が発生する。

5) 脊髄麻痺に伴う疼痛

脊髄障害による疼痛や神経根刺激症状で発生した痛みで、体動時に発生する激痛、電撃痛として表現される。明らかな神経麻痺が進行しつつあるレベルでの知覚過敏も診断の参考となる。

SREに含まれる骨転移関連の症状

1. 病的骨折

溶骨性骨転移は、小骨転移巣である初期には潜在的で症状も軽微である。次第に、進行し広範な骨組織消失、急激な骨破壊による質的变化や骨脆弱性が起こり、通常の体動や日常生活動作で簡単に骨折が発生する。病的骨折や切迫骨折の診断は、画像所見と症状を組み合わせて行うが、骨の質的变化や骨脆弱性による変化の早期診断は単純レントゲン画像のみでは不十分であり、CT, MRI, 骨シンチ検査を駆使した診断が必要な場合もある。

部位別のリスク

四肢、骨盤、肋骨、脊椎での症状の内容、程度により病的骨折の危険性は異なる。大腿骨、上腕骨などの四肢長幹骨の病的骨折発生危険性は高く、積極的治療の対象となり切迫骨折の時期にも予防的治療が行われることが必要である¹³⁾⁻¹⁵⁾。Mirelsは骨転移が四肢病的骨折へと発展するリスクを予測する目的で、スコアリングを提唱した(表2)²¹⁾。

脊椎の病的骨折は疼痛を発端に発症し、レントゲン所見をもとに診断される。単純レントゲン写真のペディクルサイン(椎間孔の消失)、アンギュレーション(微細な側弯)などが早期診断に役立つが、単純レントゲンでは診断は不完全でCT, MRI画像による確定診断が不可欠である¹³⁾¹⁴⁾。特に、骨転移再燃診断にはCTによる周辺骨組織破壊の増悪, MRI画像による骨髄内病変の再増殖や軟部病変の変化を読影することが必要である。単純レントゲン検査でも確認できる骨リモデリングは、十分な支持性を獲得していると判断してよい。

一般的に切迫椎体圧潰に達するリスクは、胸椎では腫瘍占拠率が50~60%, 胸腰椎・腰椎で35~40%であるとされているので、圧潰や腫瘍占拠割合も骨折の診断基準となる¹³⁾。病的骨折の病態により治療方法が異なるので、椎体病的骨折と非椎体病的骨折に

表2 病的骨折予測表の内容

スコア	部位	骨転移の性状	転移巣の占拠範囲	疼痛
1	上肢	造骨型	3分の1以下	軽度
2	下肢	混合型	3分の1~3分の2	中等度
3	大腿骨頸部	溶骨型	3分の2以上	体動時痛

部位、性状、占拠範囲、疼痛それぞれの項目のスコアを合計して、病的骨折予測スコアとする。9点以上は切迫状況で予防的手術を考える。8点で固定を考え、7点以下はリスクが少ない。

分けてデータの集積や解析が加えられる。

2. 麻痺と脊髄圧迫症状

麻痺の発生に関して、

- ①腫瘍病変による硬膜外浸潤、さらに脊髄浸潤、拘厄
- ②脊椎変形、圧迫骨折による椎体変形
- ③腫瘍の増大

などが、癌脊椎転移が脊髄圧迫症状を発症させるメカニズムである。

麻痺の発生はその腫瘍の性格で異なるが、浸潤性腫瘍が脊髄周辺に増大し脊髄を取り囲むように発育した状況では、放射線を照射しても硬膜外組織が瘢痕化して拘厄が残存し麻痺が改善しにくい。早急な硬膜周囲の腫瘍切除手術と、腫瘍制御目的の放射線治療の併用が不可欠である。

一方、乳癌を中心にした骨外腫瘍を形成しにくい癌骨転移では、圧迫、圧潰された腫瘍と骨折、粉碎された骨組織が急激な脊髄圧迫を起こし麻痺を発症してくる。またこれは、高度に起こった脊椎変形レベルで脊髄が繰り返して摩擦、牽引される脊髄損傷のメカニズムの1つである。放射線治療によって改善する骨硬化、腫瘍縮小によって、脊髄圧迫が軽減し脊椎安定性も回復することとなる。このことが、乳癌、前立腺癌で脊髄麻痺が回復しやすい理由である。

一方、腎臓癌、肝臓癌は、非常に血管の豊富な腫瘍を形成する。周辺の組織を巻き込んだ反応層は比較的厚く、嚢腫状の構造の中に、柔らかい腫瘍が増殖充満することになる。血流途絶で腫瘍壊死が発生すると腫瘍内圧が低下して麻痺が改善しやすい。これが腫瘍塞栓術や腫瘍内除去術が効果を発揮する理由と考えられ、放射線治療にも微小血管撲滅効果があるが、この効果は発現まで比較的時間が長くなり、また放射線治療の抗腫瘍効果持続期間も短く1年以内の再発例が多い。脊髄除圧を行っても、急速に内圧が回復し、腫瘍は膨張を続け、再び脊髄圧迫が再燃したり、術中の出血も多く、脊髄除圧手術の成績は不良である¹³⁾⁻¹⁵⁾。

101例の脊髄圧迫症例を50例ずつに振り分け、30Gy放射線単独群と手術放射線群との無作為比較試験が行われ、歩行能力はそれぞれ126日と35日 ($p=0.006$) で回復し、フランクレスコアやアメリカ脊髄損傷スコアともに手術放射線群が優れていたという報告がある。治療前32例の歩行不能例の歩行能力回復率は、手術放射線群56%、放射線単独群19%で、除圧、固定手術群が有意に優れ、脊髄麻痺症例は可及的に手術を行う必要性が示された²⁰⁾。

3. 放射線治療

放射線治療は、癌骨転移に対する基本治療であるが、癌種によって治療効果目標は異なる。有痛性骨転移に対する照射方法は、1回2～4 Gy、3～5回/週で合計30～40 Gy照射することが標準治療とされ、本邦や国際的にも30 Gy/10回/2週が広く使われている。20 Gy/5回/週ないし8 Gy 1回照射でも骨痛緩和効果は同等であると報告され¹⁶⁾¹⁷⁾、2003年に有痛性骨転移に対するさまざまな線量分割法を含む16の無作為比較試験のmeta-analysisの結果¹⁸⁾が示され、結論として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。30 Gy/10回分割照射、20 Gy/5回、25 Gy/5回、24 Gy/4回/4日などの疼痛緩和効果に関してはほぼ同じ結果であった。骨組織の破壊を認めない有痛性骨・骨髄転移に対する短期的疼痛コントロールであれば10 Gy照射でも十分な効果が得られる。

骨の新生能力を温存する照射方法を検討すると、1回線量を少なくして総線量を多くする方法が効果的であると結論されている¹⁹⁾。一方、RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 試験では、石灰化率は1回線量3 Gyより2 Gy、総線量は20 Gyより30～40 Gyで高く、長期効果を目標に2～2.5 Gy/30～50 Gyの照射をすることが有用であることが示され、病的骨折に対する予防治療としては治療スケジュールに配慮が必要である²⁰⁾。

乳癌や前立腺癌では、放射線感受性が比較的高く多くの補助療法との相乗効果によって、30 Gy/10回分割照射でも骨転移に対する根治に近い効果も期待できる。一方肺癌では予後が短いために、放射線治療による短期効果でも目的を達する例が多い。しかし放射線治療が効果不十分で、短期再発する例も多く、再発とともに終末期に陥る例も多い。病的骨折予防としては、重要臓器の転移、単発骨転移症例では積極的切除を検討すべきである。腎臓癌、肝臓癌、甲状腺癌は経過が長く感受性も低いので、照射後の再発は大きな問題である。より効率的な治療方法の開発が望まれる疾患である。IVR (interventional radiology) を利用した治療、ビスホスホネートの治療などを積極的に開発することが望まれている。

4. 高カルシウム血症

高カルシウム血症は、骨転移を有する晩期で高頻度に見られる現象で、乳癌骨転移例では70～80%の頻度といわれる。肺癌、腎臓癌でも高頻度に観察される。

3
4

手術療法

四肢転移性骨腫瘍に対する手術療法の分類

原発骨腫瘍に対する根治的手術療法の進歩により、局所治癒的切除と人工関節再建術は、局所再発率を10%以下にする局所外科的治療技術として確立している(図3)。治癒的治療は、周囲の軟部組織の広い切除を行うために、機能低下、長期のリハビリが必要など、転移性骨腫瘍の治療に不向きな欠点もある。

人工骨頭挿入や髓内釘による骨接合術は、腫瘍を切除せず病的骨折を固定し再建する(図4)。局所の根治性より、機能性、術後のリハビリをほとんど必要としない簡便性が

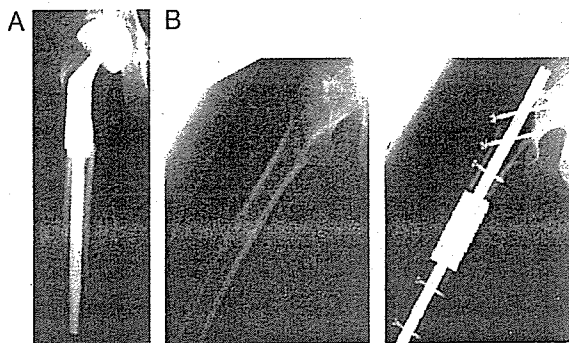


図3 局所根治的治療法
広範切除や辺縁切除後、大腿骨近位置換(A)や架橋型骨再建(B)を行う。

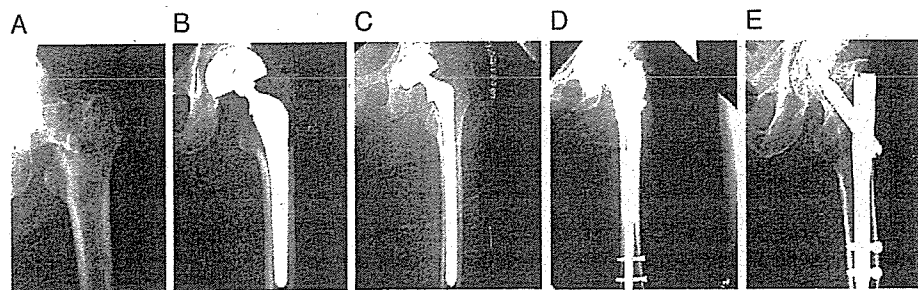


図4 緩和的治療方法
乳癌骨転移(A)。通常の人工骨頭(B)、リビジョン用のlong stem(C)で再建。γネールとロングγネール骨接合術(D)やγネールによる骨接合術(E)。

重視され、骨転移手術としてよく行われる手術法である。最近、画像干渉の少ないチタン製の製品が主流となり、手術時間45～90分で行われる緩和的骨接合術は、数日で歩行可能である。痛みの消失は術後の骨固定性に相関し、プレート固定はスクリューの緩みが起こりやすく、長期の安定性に問題があり、最近横止め髓内釘が主流の骨接合術である。術後に放射線照射が追加されることが多い¹²⁾¹⁵⁾。

ビスホスホネートの研究で明らかにされた SREについての頻度

骨転移により発生するSREは、疼痛を含めて互いが重なって発生し、関連しあっている。病的骨折、麻痺、疼痛に対して放射線治療、手術療法、内科的抗腫瘍治療の変更が行われ、疼痛管理、QOL維持が図られていたが、系統的前向き研究はほとんど存在しなかった。放射線治療の比較試験も、疼痛に対する研究のみで骨転移のごく限られた患者群を対象にした研究であった。しかし、ビスホスホネートによるSRE発生抑制効果を検討した無作為比較試験が行われたことで、SREについての系統的な前向き研究が行われる結果となった。特徴的なこととして、溶骨性骨転移における病的骨折発生の高さが特に乳癌、腎臓癌の患者で高く、また経過も長いので、存命期間中のSRE患者罹患率が高まり、結果として乳癌68%、腎臓癌71%と高率であること、SRE発生率は溶骨性骨転移で3～4 events/年、造骨性骨転移では1.5 events/年と溶骨性病変で高いことが明らかとなった。病的骨折で手術を必要とした患者は、乳癌で11%とその他の癌種4～5%より高かった。脊髄圧迫症状の患者罹患率はHRPC 8%と、その他の癌種2～4%より高いことが、臨床の実情を裏打ちする結果であった。HCMは乳癌で13%、骨髄腫で9%、腎臓癌で10%と多く観察された(表3)。

乳癌は2年間でSRE患者罹患率68%、SRE発生率3.8 events/年、病的骨折52%、手術施行率11%⁵⁾²³⁾²⁴⁾、HRPCはSRE患者罹患率49%、SRE発生率2.3 events/年、病的骨折25%、手術施行率4%⁶⁾⁷⁾、脊髄圧迫症状8%、腎臓癌はSRE発生率3.38 events/年、SRE患者罹患率71%の基礎的統計学的数値が示された⁸⁾⁹⁾。

おわりに

ビスホスホネートは非常に後ろ向き研究が多かった癌骨転移の研究の中で、前向き研

表3 各癌種ごとのSRE罹患率と各項目の罹患率

	原発癌とその観察期間			
	乳癌 (24ヵ月)	骨髄腫 (21ヵ月)	HRPC (24ヵ月)	肺癌など (21ヵ月)
全SRE	68%	51%	49%	48%
放射線治療	43%	34%	33%	34%
病的骨折	52%	37%	25%	22%
HCM	13%	9%	1%	4%
手術療法	11%	4%	4%	5%
脊髄圧迫症状	3%	2%	8%	4%

究が行われるきっかけとなる大きな原動力になりつつある。統計学的手法の導入でよりエビデンスの高い結果が得られつつあるので、今後、同様な手法で研究がさらに行われると考えられる。

文献

- 1) Major PP, Coleman RE : Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy ; Results of the international clinical development program. Semin Oncol 28 : 17-24, 2001
- 2) Kawada K, Minami H, Okabe K, et al : A multicenter and open label clinical trial of zoledronic acid 4mg in patients with hypercalcemia of malignancy. Jpn J Clin Oncol 35 : 28-33, 2005
- 3) Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al : Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. A randomized, double-blind, multi-center, comparative trial. Cancer 98 : 1735-1744, 2003
- 4) Kohno N, Aogi K, Minami H, et al : A randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial of zoledronic acid in the prevention of skeletal complications in Japanese women with bone metastases from breast cancer. Presented at the 40th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology
- 5) Lipton A : Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases : Long term follow-up of two randomized, placebo-control trials. Cancer 88 : 1082-1090, 2000
- 6) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al : A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J

- Natl Cancer Inst 94 : 1458-1468, 2002
- 7) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al : Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 96 : 879-882, 2004
 - 8) Lipton A, Colombo-Berra A, Bukowski RM, et al : Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. Clin Cancer Res 10 : 6397S-6403S, 2004
 - 9) Lipton A, Zheng M, Seaman J : Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer 98 : 962-969, 2003
 - 10) Rosen LS, Gardon D, Tchekmedyian S, et al : Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors : A phase III, double-blind, randomized trial—the zoledronic acid lung cancer and other solid tumors study group. J Clin Oncol 21 : 3150-3157, 2003
 - 11) Coleman RE : Skeletal complications of malignancy. Cancer 80 : 1588-1594, 1997
 - 12) Zekri J, Ahmed N, Coleman RE, et al : The skeletal metastatic complications of renal carcinoma. Int J Oncol 19 : 379-382, 2001
 - 13) 厚生労働省がん研究助成金 がんの骨転移に対する予後予測方法の確立と集学的治療法の開発班 編 : 骨転移治療ハンドブック. 東京, 金原出版, 2004
 - 14) 片桐浩久 : 転移性骨腫瘍の診断. 越智隆弘, 菊地真一 編, NEW MOOK 整形外科 19 ; 骨軟部腫瘍. 東京, 金原出版, 210-219, 2005
 - 15) 守田哲郎 : 転移性骨腫瘍の治療. 越智隆弘, 菊地真一 編, NEW MOOK 整形外科 19 ; 骨軟部腫瘍. 東京, 金原出版, 220-228, 2005
 - 16) 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
 - 17) On behalf of the bone pain trial working party : 8 Gy single-fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain : Randomized comparison with a multi-fraction schedule over 12 months of patient follow-up. Radiother Oncol 52 : 111-121, 1999
 - 18) Wu JS, Wong R, Johnston M, et al : Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55 : 594-605, 2003
 - 19) Bilitzer PH : Reanalysis of the RTOC study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. Cancer 55 : 1368-1472, 1985
 - 20) Ratanalharathorn V, Powers W, Moss W, et al : Bone metastasis ; Reviews and critical analysis of random allocation trials of field treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44 : 1-18, 1999
 - 21) Mirels H : Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orthop Relat Res 249 : 256-264, 1989
 - 22) Kryscio J, Young B, Tibbs PA, et al : A randomized trial of direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastasis. Proc

- Am Soc Clin Oncol, 2003 (Abstr. 2)
- 23) Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al : Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 16 : 2038-2044, 1998
 - 24) Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al : Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions ; A randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 17 : 846-854, 1999

■講座■

術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検

木下貴之 福富隆志 関 邦彦

乳癌の臨床 第21巻 第2号 (2006)
Jpn J Breast Cancer Vol.21 No.2 2006

篠原出版新社

講座

術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検

木下 貴之*1 福富 隆志*1 関 邦彦*2

Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy : Kinoshita T*1, Fukutomi T*2, Seki K*3 (*1,2Surgical Oncology Division, *3Department of Pathology, National Cancer Center)

Despite the increasing use of both sentinel node biopsy and neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer, there is still limited information on the feasibility and accuracy of sentinel node biopsy following neoadjuvant chemotherapy. So, the feasibility and accuracy of sentinel lymph node (SLN) biopsy for breast cancer patients with clinically node negative after neoadjuvant chemotherapy (NAC) has been investigated under the administration of a radiocolloid imaging agent injected intradermally over a tumor. Also, conditions which may affect SLN biopsy detection and false-negative rates with respect to clinical tumor response and clinical nodal status before NAC were also analyzed.

Our results show that SLN identification rate and false-negative rate after NAC are similar to those in nonneoadjuvant studies.

Key words : Breast cancer patients, After neoadjuvant chemotherapy, Sentinel node biopsy

Jpn J Breast Cancer 21(2) : 135~139, 2006

はじめに

近年、センチネルリンパ節生検による腋窩郭清の省略と術前化学療法の併用により乳癌の外科治療は急速に縮小化の方向に進んでいる。センチネルリンパ節生検は、1990年代に始まり、従来の色素法にRIを用いたガンマプローブ法を組み合わせるなどの技術的改良と外科医自身の学習効果により、その成績も90%を超える同定率と5~10%の偽陰性率の達成が可能になってきている¹⁾。海外における69の施設と10,000人以上の患者を対象とした早期乳癌に対するセンチネルリンパ節生検のメタアナリシスの結果は、全体の同定率が90%以上で偽陰性率も8.4%と報告されている²⁾。センチネルリンパ節生検の結果、腋窩郭清の省略が可能になった患者は、腋窩郭清を施行された患者と比較して術後合併症の頻度が低く、患手のむくみ、痺れ、運動障害などが軽度でQOLもより良好であると考えられる³⁾。海外におけるセンチネルリンパ節生検の比較試験の長期的な成績が待たれるが、本邦においても多くの施設が既にセンチネルリンパ節生検の安全性試験を終了し実地医療へと移行しているものと考えられる。

一方、術前化学療法の導入により多くの症例でダウンステージ効果により乳房温存療法が可能になってきた。術前化学療法は従来、病期III B以上のいわゆる局所進行癌を対象に非切除例を切除可能にする目的で実施されてきたが、近年は病期II AからIII Aの症例も術前化学療法の対象とし、原発巣が巣縮小した結果、多くの症例で乳房温存療法が可能となっている。これらの効果は、原発巣ばかりではなく当然、腋窩リンパ節転移巣にも確認されている。アンストラサイクリン系を含む術前化学療法では、腋窩リンパ節転移を約30%減じ³⁾、さらにタキサン系を加えたレジメンでは約40%減ずると報告されている^{4,5)}。当院

*1 国立がんセンター中央病院外科

*2 国立がんセンター中央病院病理診断部