

資料 3

放射線治療ガイドライン (案)

放射線治療ガイドライン (案)

(担当者)

清水 わか子	君津中央病院放射線治療科	部長
内田 伸恵	島根大学医学部放射線医学講座 (がん放射線治療教育学)	教授
岸 和史	和歌山医科大学放射線医学教室	准教授
熊野 智康	金沢大学医学部附属病院放射線科	助教

<概論>

症状緩和の放射線治療(以下、姑息的放射線治療)について、有痛性骨転移を除いては Randomized clinical trial (RCT) などのエビデンスレベルの高い論文が大変少ない。また一般的な放射線治療の専門書では個々の照射方法等について詳細に述べられているが、治療方針決定や最適な照射方法についての記載は少ない。その原因として姑息的放射線治療の持つ大きな多様性が考えられる。

「症状緩和」治療は決して根治的治療を否定するものではない。特に疾患の診断・治療過程の早い段階での緩和医療の導入が望まれている今、この点は重要である。放射線治療においては、一時的に腫瘍を縮小させたり腫瘍の増大を食い止めたりすることによる症状緩和から、長期生存の可能性や根治も目的とした腫瘍の局所制御までの目標設定が可能である。この治療の目標に応じて治療範囲の設定や線量及び治療に要する期間も異なるため、多くのきめ細かい配慮が必要である。また、放射線治療による症状緩和が得られ全身状態が改善した場合などでは、治療方針が変更されることもある。

姑息的放射線治療の対象となるのは、局所症状を有する、或いは症状発現の可能性のある悪性腫瘍の患者で、禁忌 (contraindication) はほとんど無いと考えてよい。一般的な姑息的放射線治療は照射線量も少ないため、根治的治療が不可能な全身状態の悪い患者や合併疾患のある患者でも施行できる。姑息的放射線治療の効果出現までの予後が期待されない患者や終末期の Performance status (P S) 4 の患者は通常、放射線治療の適応外とされている。ただし、臨床現場では予後予測が短めに考えられる傾向にあることや P S 4 の原因が癌性疼痛であったりする場合もあることを理解した上での適応を判断して欲しい。

姑息的放射線治療の線量などを決定する要因の一つに期待される放射線治療の奏効期間がある。一般に姑息的放射線治療後の症状の再燃は照射野内の腫瘍の再増大によることが多いとされる。そのため、患者が残された生存期間中に同じ症状に悩まされないような腫瘍の縮小や増殖抑制が得られることが大切である。つまり、予後が短いと予測される場合には腫瘍の長期間の局所制御を目的とするような照射は不要であり、る。また経過によっては再照射も許される (考慮する必要がある?)。

さらに姑息的放射線治療においては、正常組織に放射線があたることによって発生する有害事象 (副作用) も治療の可否を決定する上で大切なことからである。放射線治療の対象となる痛みの責任病巣がどこにあって、どのような正常臓器が治療範囲に含まれるか、また、それらの臓器が放射線によってどのような影響を受けるか、といったことを考慮しなくてはならない。

放射線治療中あるいは治療直後に見られる急性の副作用は、患者の予後が限られている場合、QOL に大きな影響を与える可能性があるため注意が必要である。一般的に姑息的放射線治療とされる場合には総線量及び治療期間が通常根治的放射線治療に比べて短いため副作用は比較的軽いと考えられるが、照射方法などを工夫することでさらに副作用を軽減する努力が望ましい。また、栄養状態の改善や粘膜保護剤処方などの対症療法による副作用の症状軽減についても積極的に検討する必要がある。

通常放射線治療では、悪性リンパ腫などの放射線感受性の高い腫瘍の場合を除き、治療範囲やその周辺の正常臓器への長期的な副作用を考慮し、その副作用を回避するように使用する放射線の総量を決定する。この長期

的な副作用は出現するまでに少なくとも放射線治療終了後数ヶ月以上かかるため、非常に短期間の予後が想定される場合はほとんど配慮を必要としないことが多い。一方、数ヶ月を超える予後を期待される場合には、根治的放射線治療の場合と同様、長期的な副作用への配慮が必要となる。

疼痛治療においては、痛みの責任病巣であれば、それが原発巣であっても転移巣であっても放射線治療の適応がありうる。治療範囲や治療回数など、放射線治療のやり方を決定するのに最も重要なのは、責任病巣がどこにあるかということである。さらに最適な治療を選択するには患者の全身状態や疾患の進展状況・予後の予測、あるいは他の治療との併用などについて十分に検討する必要がある。

以下に、もっともエビデンスが得られている有痛性骨転移について、幾つかの推奨を提示するが、これは緩和的放射線治療のごく一部に過ぎない。腫瘍の存在による症状緩和において、常に放射線治療は一定の効果が期待される有効な治療である。積極的に放射線治療担当医へのコンサルテーションを行い、適切な治療目標を設定し、実行することが望ましい。(参考文献 ex1~ex6)

<有痛性骨転移>

A. 骨転移の成立と疼痛

骨転移は、癌性疼痛の代表的なものであり、日常的な QOL に大きく関わっている。その頻度は原疾患により大きく異なるが、例えば肺癌・乳癌・前立腺癌では 85%の患者がその全経過中に骨転移を有するようになるとされている。

骨転移が成立する過程は原発巣の腫瘍細胞の遊離と血管内への移動、血流中での生残、血管から組織への浸潤骨への定着と微小転移巣の形成、血管新生と腫瘍増大および骨融解に大別出来る。細胞の遊離や移動にはカドヘリン等の接着因子の機能状態、ケモカイン、低酸素や酸性環境、細胞形態の変化などの役割が大きい。骨転移巣の特徴のひとつは、炎症時に見られるマクロファージや破骨細胞などの間質細胞間のシグナル伝達が、腫瘍細胞によっても引き出される点である。よって転移巣は炎症と同様に、骨の融解と造骨のいずれをももたらしうるが、破壊的骨融解に終わることが多い。PTH-rP は腫瘍細胞そのものが分泌し破骨細胞の活性を高める。

腫瘍組織そのものは無痛の存在である。骨転移巣がもたらす疼痛は、まず影響を受けた骨に由来する痛みと巻き込まれた周辺の神経の痛みとに大別できる。前者は腫瘍細胞による発痛物質や、骨の内圧の上昇や骨の機械的強度の低下による骨内や骨膜にある感覚神経の終末装置への刺激による痛みであり、後者は腫瘍の直接神経根などへの浸潤・圧迫で生じる痛みと整理できる。しかしこれらの痛みを明確に区分できないことも多い。骨転移による痛みも長期続けば慢性疼痛化する。

A. 骨転移と疼痛発生のメカニズム概論

骨転移は、癌性疼痛の代表的なものであり、日常的な QOL に大きく関わっている。その頻度は原疾患により大きく異なるが、例えば肺癌・乳癌・前立腺癌では癌死する患者の 85%で全経過中に骨転移を有するようになるとされている。

骨転移の発生機序の全貌はまだ不明である。まず、E-cadherin などの細胞表面接着因子の喪失によって腫瘍細胞が原病巣から遊離し、他臓器転移が始まると考えられている。骨転移の多くが血流豊富な赤色髄に初発することからも、遠隔転移としての骨転移は通常血行性転移によるとされている。骨転移のしやすさは、癌細胞と骨にある TGF- β 、細胞接着因子、骨の細胞から出される osteocalcin や type-I コラーゲンに代表されるような化学的遊走因子などとの相互作用によるとされている。

このようにして骨に転移病巣が確立されると、腫瘍から放出されるサイトカインなどによって破骨細胞や造骨細胞が刺激される。腫瘍から放出される interleukin-6 や PTH-rP による破骨細胞の活性化及び溶骨性病変の形成

がその代表例である。骨芽細胞の endothelin(endothelin?)¹ や insulin 様成長因子が刺激を受けた場合には造骨性病変になることも知られている。

骨転移によってなぜ痛みが発生するのかは、よくわかっていない。主たる原因は腫瘍そのものであるらしいが、そのメカニズムとして炎症性物質・神経ペプチド・サイトカインの腫瘍細胞からの放出、腫瘍細胞による骨の内圧の上昇、骨内または骨膜にある神経終末への刺激などが考えられている。腫瘍による痛みの発生以外に、体動や姿勢保持などの機能に関わる痛みには溶骨性変化や造骨性転移による骨の内部構造の変化に伴う骨の機械的強度の低下も大きく影響している。骨転移による疼痛にはこれらの因子が複雑に関与している。そのため、効果的な疼痛治療には幾つかの治療法の併用が望ましい場合がある。(参考文献 ex2、ex4)

B. 有痛性骨転移に関するクリニカルクエスションと推奨

1) 有痛性骨転移に対して放射線治療ほどの程度有用か？

推奨 1: 疼痛の責任病巣である骨病変に対する体外照射によって、およそ 60~90%の症例で何らかの疼痛の軽減が得られる。(グレードA)

報告により多少のばらつきはあるが、疼痛緩和率は 60%程度~90%超とされている¹⁻⁹⁾。原疾患^{7,10)}、神経障害性疼痛の有無^{11,12)}のなどによる違いも示されている。放射線治療の有用性は強く推奨されるが、その一方で鎮痛剤も不要になるほどの著効を示す率は 50%にも満たない¹³⁾ことも理解しておく必要がある。

推奨 2: 有痛性骨転移に対する放射線治療が除痛のみを目的とする場合は 1 回照射も検討する必要がある。(グレードB)

欧州やオーストラリアを中心に出された多くの RCT では、ほぼすべてで一回照射と分割照射の疼痛緩和率に違いがないと報告している^{1,6-9,14-15)}。ただ、これらの RCT では骨折や脊髄圧迫のリスクの高い症例を除外している場合が多いので、注意が必要である。

基本的に、疼痛緩和という点においては、8Gy/1 回~30Gy/10 回程度の分割方法の違いによる大きな違いはないと考えられる。しかし、個々の報告では、一回線量が高いほど照射開始後 2 週以内の早い時期の除痛率が高い^{4,13)}ことや肝癌骨転移に対する高線量の有効性¹⁶⁾などが示されている。すべての骨転移に対して一回照射と分割照射の有効性が全く同等であるとは言い切れない。さらに疼痛再燃率・骨折率・脊髄圧迫の発生率については一回照射が高いとする報告が多く^{14,17)}、この点でも注意が必要である。

RCT の存在から考えれば、グレード A の推奨と考えられるが、骨転移という病像の多様性を考慮した上での適応判断が求められるという観点から、グレード B とした。

治療選択に対する患者の好みや医師の判断基準も調査されている。その中で再照射や骨折率が高いという情報によって患者は分割照射を選択するし¹⁸⁾、治療施設へのアクセスや予後の厳しさを考慮すると医師は一回照射を選びやすい¹⁹⁾と報告されている。患者の意思を尊重する緩和医療の領域では、臨床現場で一義的な治療適応の判断は極めて困難だろうと思われる。

このような状況を考慮し、疼痛緩和に対する 1 回照射の有用性を十分理解したうえで、個々の症例の状況や放射線治療の目的に応じた選択が望ましい。さらに全身状態・予後・通院の困難さ等も十分に考慮しなくてはならない。今後、緩和医療領域のエビデンスレベルを向上させ、意思決定のプロセスを明確にしていくためには、データの集積とそのアウトカムの検討を継続的に行うことが重要である。

推奨 3: 疼痛の種類や原疾患などにより、体外照射の効果発現には違いが生じることがある。(グレードB)

推奨 1 で「疼痛緩和率は 60~90%」と記載したが、原疾患などによっても疼痛緩和効果に違いがある。RCT のデータの分析から、前立腺・乳癌の 80%という高い疼痛緩和率に対して、肺癌では 60%と報告されている⁷⁾。腎癌骨転移の疼痛緩和率は 48%と報告されている¹⁰⁾し、肝癌骨転移では疼痛再燃率の高さと効果の線量依存性^{5,16)}が報告されている。痛みの性状や患者の状態の影響も認められる。神経障害性疼痛の疼痛緩和率は低く、RCT では 60%前後であった^{11,12)}。さらに、鎮痛薬の使用量が多い場合や全身状態が不良の場合に、除痛効果が得にくいという報告もある¹³⁾。

このように、状況によって放射線治療の効果を十分に期待できない場合もあるが、放射線治療の適応がないとは言えない。放射線治療だけでは十分な疼痛緩和が得られない可能性がある場合は、患者・家族や他の医療スタッフに説明し、他の治療との組み合わせなどで一層の疼痛軽減を図ることが望ましい。

推奨 4-a : 全身性の有痛性多発骨転移に対しては、ラジオアイソトープによる治療の適応がある。(グレード B)
推奨 4-b : 全身性の有痛性多発骨転移に対しては、半身照射の適応がある。(グレード C)

ストロンチウム-89 (Sr-89) による有痛性骨転移の治療についてはいくつかの RCT が報告され、外照射と同様の有効性が報告されている²⁰⁻²⁴⁾。しかし、RCT の対象疾患が骨髄腫・乳癌・前立腺癌に偏っていることや、骨融解性病変では効果が劣る²⁰⁾ことに注意が必要である。さらに、本来、アイソトープ治療が治療戦略の主力として期待されるべき広汎な骨転移では効果が落ちると報告²¹⁾もある。副作用としてのフレア現象(疼痛再燃)、骨髄抑制などについてのデータの蓄積もまだ不十分である。広く臨床で使用するには、放射線科医・放射線治療医の管理下で効果及び副作用の十分なデータ集積が不可欠である。その上で、最適な適応の判断は今後解決していくべき問題かもしれない。欧米ではレーニウム-186 (Re-186) の臨床応用の報告^{20,24-26)}が出ており、今後は核種の変更・増加も予測しながらの臨床研究が求められる。

半身照射は、RCT レベルの報告はないが、有効性は外照射やラジオアイソトープ治療と同等と報告されている。ラジオアイソトープと同様の骨髄抑制のほか、急性期有害事象(副作用)としての消化器症状(悪心・嘔吐・下痢)が知られており、補液や前投薬などの十分な管理が必要である²⁷⁾。

推奨 5 : 体外照射による除痛効果は照射後 4 週程度で最大になることが多い。そのため、治療効果判定には照射後の経時的変化を観察する必要がある。(グレード B)

一回照射の RCT を行った Hoskin らによって照射後の徐痛効果は 4 週から 6 週に最大になると報告されている^{ex1)}。他の報告でも同様の傾向を認めている¹⁾。別の報告では、鎮痛薬も不要になるほどの著効率が照射開始後 2 週とそれ以降の最終的な(数ヵ月後)時期とで違いがある¹³⁾。言い換えれば、照射後の予後が 1 ヶ月に満たないような症例に対する放射線治療は、十分な疼痛緩和効果を得られない可能性がある。このことは放射線治療の適応を判断する材料の一つと考えられる。

2) 有痛性骨転移の放射線治療を行う際に、鎮痛薬の使用は避けるべきか?

推奨 6 : 有痛性骨転移の放射線治療を開始する際には、放射線治療によって疼痛が緩和されるまで、鎮痛薬の使用を適切に行うべきである。(グレード B)

1) の推奨 5 にあるように放射線治療開始後、十分な疼痛緩和効果を得るまでには 1 ヶ月程度の期間を要する。さらに、既に多くの RCT^{4,6,8,9,14)}では研究の対象患者の選択として強オピオイドを含む鎮痛薬の使用が前提となっ

ており、鎮痛薬の使用量の変化も効果指標に含んだ効果判定が行われている。米国の Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) で用いられている narcotic score や他のオピオイドの使用を含んだ効果判定方法も提唱²⁸⁾されており、今後のデータ蓄積の参考にすることが望ましい。

narcotic score を取り入れた日本の臨床データ¹³⁾では、照射後2ヶ月以内に44~48%の患者でオピオイドの使用が不要になることがあると報告されており、放射線治療によって鎮痛薬の減量・中止の可能性が示された。治療の十分な効果判定のためには、疼痛の変化を見ながらの鎮痛薬投与量の十分な調整も重要である。

オピオイドと放射線治療との併用においては、オピオイドの副作用としての消化器症状が問題になると思われるが、適切な対処さえしておけば十分に安全である²⁹⁾。

最後に、教科書レベルではあるが、鎮痛薬の適正な併用は放射線治療時の体位保持のためにも重要である。

3) 有痛性骨転移の疼痛再燃時、同一責任病巣に対する再照射は可能か？

推奨 7: 有痛性骨転移の疼痛再燃時の再照射は状況によっては可能である。但し、初回照射時の線量や晩期障害の可能性なども考慮し、可及的に線量分布を改善する等の配慮が好ましい。(グレードB)

再照射という治療選択肢を考えるには、予後予測も含めた晩発性の副作用のリスクと治療効果のバランスに配慮しなければならない。さらに、初回治療による除痛効果が大きいほど再照射が有効であるということ³⁰⁾も再照射の適応の判断材料となる。

ラジオアイソトープの再投与²⁰⁾や8Gy一回照射後の再照射^{7,14)}については、晩発性の副作用のリスクも比較的低いと考えられる。問題はとなるのは分割回数で脊髄をはじめとする critical organ に対して、ある程度耐容線量に近い照射が行われている場合である。

Cyberknife (定位放射線治療に含めるものとして削除?)⁴⁾や定位放射線治療などの技術的進歩に伴って脊髄線量などの軽減が図れるようになり、再照射の可能性を大きくしていると考えられる一方で、抗がん剤などの各種の治療手段の進歩による生存期間の延長によって、従来は観察されなかった晩発性の副作用が顕在化する可能性も大きい。現状としては、再照射による疼痛緩和の可能性はある程度期待されるものの、可及的に晩発性の副作用を軽減する努力と障害の可能性についての十分な説明が不可欠である。さらに、リスクとベネフィットの正当な評価を得るためには、臨床経過をしっかりと観察していくことが必要である。

4) 有痛性骨転移の放射線治療に際して、他治療の併用は必要か？

推奨 8: 速やかな除痛効果や多発転移巣への対応、骨折の危険性など、様々な観点から、併用可能な治療についても十分に考慮する。(グレードB)

有痛性骨転移に対する Bisphosphonate は、多発性骨転移のひとつの治療手段として重要である。放射線治療(外照射、ラジオアイソトープ)との併用の報告³¹⁾もあり、疼痛の早期改善や溶骨性変化による骨折予防を考える上では十分検討に値すると考えられる。Bisphosphonate と外照射との併用も報告されている^{3,32,33)}。広い臨床応用の可能性がある治療であるが、骨壊死の報告も散見されており、今後のデータ集積が求められる。

RCT の中から大腿骨の病的骨折を検討したデータ¹⁷⁾では骨皮質の破壊範囲の広さなどによって骨折率が高くなる状況が報告されている。このような場合、可能であれば外科療法との組み合わせなども検討する方がよい。それ以外にも、肝癌骨転移に対する動脈塞栓術(TAE)併用放射線治療の有用性の報告³⁴⁾など疾患特異的な併用療法もある。

経皮的骨形成術も、早い時期に QOL の改善を得るための手段として有効性が注目されている³⁵⁾が、特殊技術

であり、十分に評価が定まっている状況ではない。個々の症例で慎重な適応判断と十分な経過観察でデータを蓄積・評価する必要がある。

こうした様々な併用療法については、個々の治療の優位性よりも、患者の QOL の速やかな改善と長期の効果維持という観点に立った治療方法の開発を積極的に考えることが必要である。

5) 転移性脊髄圧迫に対して放射線治療はどの程度有用か？

推奨 9：転移性脊髄圧迫に対する外照射は神経症状が軽度であるほど有効である。速やかな画像診断による責任病巣の評価と放射線治療の開始が望ましい。(グレード B)

転移性脊髄圧迫に限定した報告は決して多くないが、いくつかの報告で同じ傾向が示されている^{9,36,37)}。すなわち、麻痺の程度が軽く、進行がゆっくりで、リンパ腫・骨髄腫・乳癌・前立腺癌など放射線感受性の高い疾患ほど、放射線治療が有効であり、予後も良好である、というものである。全体での運動改善率が 40%というデータから、可及的に早い時期の診断および治療によって麻痺を起こさない努力が重要であると考えられる。

推奨 10：転移性脊髄圧迫に対する外照射としては、ある程度の長期生存が期待される場合、分割照射で比較的高線量を照射することが望ましい。(グレード B)

欧州における大規模な pooled-analysis などによると、転移性脊髄圧迫については分割回数が多い放射線治療が再発率などの点で有意に有効であると報告^{9,37)}されている。推奨 2 で疼痛制御に対する一回照射の有用性を認めたが、脊髄圧迫という要素が加わった場合には別の観点からの治療方針の決定が望まれる。

構造化抄録

A：構造化抄録作成：文献選択（1）～有痛性骨転移～

検索条件：bone metastases, pain, (radiation and/or radiotherapy and/or radiation therapy and/or irradiation)

限定条件：all adult (19+ years), (English and /or Japanese), Publication date from 2000/01/01 to 2007/01/31, (clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, review, case report, classical article, “clinical trial, phase I”, “clinical trial, phase II”, “clinical trial, phase III”, “clinical trial, phase IV”, comparative study, controlled clinical trial, guideline, journal article, multicenter study)

文献数 213

症例報告、疾患特異的なものを除外 72

3名の担当者に提示、2名以上が選択したもの 42

42文献について分担して構造化抄録作成

エビデンスレベル、内容への評価について意見交換

文献採用についての意見を点数化

4名がそれぞれ採点（積極採用2点、採用1点、不採用0点）

3点以上を採用 34

B：構造化抄録作成：文献選択（2）～転移性脊髄圧迫～

検索条件：spinal compression, (radiation and/or radiotherapy and/or radiation therapy and/or irradiation)

限定条件：有痛性骨転移と同様

文献数 19

症例報告・疾患特異的なものを除外 7

担当者に提示、2名以上が選択したもの 3

A+B 37文献を採用した。

- 1) Amichetti, M., P. Orru, Madeddu A, et al.: Comparative evaluation of two hypofractionated radiotherapy regimens for painful bone metastases. *Tumori* . 2004; 90: 91-5.
- 2) Chow E, Wong R, Hruby G, et al.: Prospective patient-based assessment of effectiveness of palliative radiotherapy for bone metastases. *Radiother Oncol*. 2001; 61: 77-82.
- 3) Di Lorenzo G, Autorino R, et al: External beam radiotherapy in bone metastatic prostate cancer: impact on patients' pain relief and quality of life. *Oncol Rep*. 2003; 10: 399-404.
- 4) Gerszten PC, Burton SA, Welch WC, et al.: Single-fraction radiosurgery for the treatment of spinal breast metastases. *Cancer*. 2005; 104: 2244-54.
- 5) 原田英幸、西村哲夫、鎌田実 他：肝癌脾癌骨転移に対する放射線療法. *癌と化学療法*. 2006; 33: 1061-4.
- 6) 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* . 2005; 97: 798-804
- 7) van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, et al.: Single fraction radiotherapy is efficacious: A further analysis of the DUTCH BONE METASTASIS STUDY controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59: 528-37.

- 8) Wu JS, Wong R, Johnston M, et al.: Meta-analysis of dose-fraction radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55: 594-605.
- 9) van der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, et al.: Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer.* 2005; 103: 320-8.
- 10) Lee J, Hodgson D, Chow E, et al.: A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2005; 104: 1894-900.
- 11) Roos DE, O'Brien PC, Smith JG, et al.: A Role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rate from prospective trial (TRANS-TASMAN RADIATION ONCOLOGY GROUP, TROG 96.05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46: 975-81.
- 12) Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, et al.: Randomized trial of 8Gy in 1 versus 20Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases(Trans-Tasman Radiation Oncology Group,TROG96.05). *Radiother Oncol.* 2005; 75: 54-63.
- 13) 村上龍次 西東龍一 宮崎俊幸 高橋睦正 : 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. *日医放会誌.* 2001; 61: 337-41.
- 14) Kaasa S, Brenne E, Lund JA, et al.: Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol.* 2006; 79: 278-84.
- 15) van der Linden YM, Steenland E, von Houwelingen HC, et al.: Patients with a favorable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol.* 2006; 78: 245-53.
- 16) Seong J, Koom WS, Park HC: Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver International.* 2005; 25: 261-5.
- 17) Van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SPDS, et al.: Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomized trial. *Radiother Oncol.* 2003; 69: 21-31.
- 18) Shakespeare TP, Lu JL, Back MF, et al.: Patient Preference for Radiotherapy Fractionation Schedule in the Palliation of Painful Bone Metastases. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2156-62.
- 19) Haddad P, Wong RK, Pond GR, et al.: Factors influencing the use of single vs multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a 5-year review. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005; 17:430-4.
- 20) Dafermou A, Colamussi P, Giganti M, et al.: Multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28:788-98.
- 21) Kraeber-Bodéré F, Campion L, Rousseau C, et al.: Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med.* 2000; 27:1487-93.
- 22) 西尾正道、佐野宗明、玉木義雄 他:疼痛を伴う骨転移癌患者の疼痛緩和に対する塩化ストロンチウム(Sr-89) (SMS.2P) の有効性および安全性を評価する他施設共同オープン試験. *日医放会誌.* 2005; 65: 399-410.
- 23) Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, et al.: Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol.* 2003; 44: 519-26.
- 24) Sciuto R, Festa A, Paqualoni R, et al.: Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2001; 66: 101-9.
- 25) Han SH, de Klerk JM, Tan S, et al.: The Placorhen study: A double-blind, placebo-controlled,

randomized radionuclide study with ¹⁸⁶Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. *J Nucl Med.* 2002; 43: 1150-6.

26) Liepe K, Kropp J, Runge R, et al.: Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases. *Br J Cancer* . 2003; 89: 625-9.

27) Skolyszewski J, Sas-Korczynska B, Korzeniowski S, et al.: The efficiency of half-body irradiation in patients with multiple metastasis The Krakow Experience. *Strahlenther Onkol.* 2001; 177: 482-6.

28) Mercadante S.: Scoring the effect of radiotherapy for painful bone metastases. *Support Care Cancer.* 2006; 14: 967-9.

29) Pistevou-Gompaki K, Kouloulis VE, Varveris C, et al.: Radiotherapy plus either transdermal fentanyl or paracetamol and codeine for painful bone metastases: a randomised study of pain relief and quality of life. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 159-63.

30) Hayashi S, Hoshi H, Iida I: Reirradiation with local-field radiotherapy for painful bone metastases. *Radiat Med.* 2002; 20:231-6.

31) Storto G, Klain M, Paone G, et al.: Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. *Bone.* 2006; 39: 35-41.

32) Kouloulis V, Matsopoulos G, Kouvaris J, et al.: Radiotherapy in conjunction with intravenous infusion of 180 mg of disodium pamidronate in management of osteolytic metastases from breast cancer: clinical evaluation, biochemical markers, quality of life, and monitoring of recalcification using assessments of gray-level histogram in plain radiographs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57: 143-57.

33) Vassiliou V, Kalogeropoulou C, Christopoulos C, et al.: Combination ibandronate and radiotherapy for the treatment of bone metastases: clinical evaluation and radiologic assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67: 264-72.

34) Uemura A, Fujimoto H, Yasuda S, et al.: Transcatheter arterial embolization for bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2001; 11: 1457-62.

35) Jang JS, Lee SH: Efficacy of percutaneous vertebroplasty combined with radiotherapy in osteolytic metastatic spinal tumors. *J.Neurosurg Spine.* 2005; 12: 243-8.

36) Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, et al.: Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 50-6.

37) Rades D, Fehlauer F, Schulze R, et al.: Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3388-93.

構造化抄録外の参考資料

ex1) Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3rd edition. Oxford. 2004: 239-55

ex2) Halperin EC, Perez CA, Brady LW: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2008; 1986-99

ex3) Berger AM, Shustur JL, von Roenn JH: *Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology*, 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 537-47

ex4) DeVita Jr., VT, Hellman S, Rosenberg SA: *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2005; 2368-81

ex5) American Pain Society: *Guideline for the management of cancerpain in adults and children.* 2005; 93-6.

ex6) American Cancer Society: *American Cancer Society's guide to pain control, revised version.* 2004; 106-9

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する 一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍（日本語）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
下山直人、 他	疼痛のメカニズム	東原正明	癌緩和ケア	振興医学出版社	東京	2008	6-9
片山博文、 下山直人	緩和療法の実際	田村友秀	がん看護実践シリーズ3 肺がん	メヂカルフレンド社	東京	2007	146-154
大澤美佳、 下山直人、 他	ターミナル期にある患者の支援	藤原康弘	がん看護実践シリーズ8 乳がん	メヂカルフレンド社	東京	2007	197-212
下山直人	緩和医療におけるインフォームド・コンセント	五十子敬子	医をめぐる自己決定—倫理・看護・医療・法の視座—	イウス出版	東京	2007	147-161
下山恵美、 下山直人	緩和医療1. オピオイドの使い方は？	永井厚志、 吉澤靖之、 大田健、 江口研二	EBM呼吸器疾患の治療	中外医学社	東京	2007	405-408
下山直人	医療用麻薬（オピオイド鎮痛薬）の種類と特徴	下山直人	インフォームドコンセントのための図説シリーズ がん性疼痛	医薬ジャーナル社	東京	2007	34-39
高橋秀徳、 下山直人	Ⅱ. 緩和ケアにおけるコンサルテーション活動の専門性 2. 緩和ケアチームで活躍する医師の役割と実際—1) 緩和ケア担当医の立場から	(財) 日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団「ホスピス緩和ケア白書」編集委員会	ホスピス緩和ケア白書2007	(財) 日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団	東京	2007	24-27
下山直人	がん患者の苦痛に対する鍼灸の効果	日本統合医療学会、 渥美和彦	統合医療 基礎と臨床	株式会社ゾディアック	東京	2007	66-73
的場元弘	がん疼痛治療のレシピ	的場元弘	がん疼痛治療のレシピ (2007年版)	春秋社	東京	2007	
的場元弘、	IV治療の進歩、医療用麻薬の新しい管理法	工藤翔二、 土屋了介、 金沢実、 大田賢	呼吸器 Annual Review 2008	中外医学社	東京	2008	248-253

佐伯俊成	研修医のための精神科講座（せん妄・不定愁訴・うつ病）	前野哲博	カンファレンス方式による精神疾患治療の実践講座	㈱ケアネット	東京	2007	30分×3話
辻哲也	内部障害のリハビリテーション	里宇明元、佐藤禮子	リハビリテーション	日本放送出版協会	東京	2007	174-200
辻哲也	がんのリハビリテーションの概要	辻哲也	実践！がんのリハビリテーション	メジカルフレンド社	東京	2007	2-8
辻哲也	アセスメントの基本とリハビリテーションプログラムの立て方	辻哲也	実践！がんのリハビリテーション	メジカルフレンド社	東京	2007	9-16
辻哲也	リハビリテーションを行なう上でのリスク管理	辻哲也	実践！がんのリハビリテーション	メジカルフレンド社	東京	2007	17-22
辻哲也, 他	頭頸部がん患者に対する周術期リハビリテーション. 実践！がんのリハビリテーション	辻哲也	実践！がんのリハビリテーション	メジカルフレンド社	東京	2007	38-44
辻哲也	頸部郭清術後のリハビリテーション	辻哲也	実践！がんのリハビリテーション	メジカルフレンド社	東京	2007	45-51
辻哲也	緩和ケアにおけるリハビリテーション	辻哲也	実践！がんのリハビリテーション	メジカルフレンド社	東京	2007	156-162
辻哲也	呼吸困難に対する呼吸理学療法	辻哲也	実践！がんのリハビリテーション	メジカルフレンド社	東京	2007	196-202
辻哲也	がん治療におけるリハビリテーション：将来と今後の課題	辻哲也	実践！がんのリハビリテーション	メジカルフレンド社	東京	2007	223-225
石井建, 辻哲也	肺がん患者に対する周術期リハビリテーション	辻哲也	実践！がんのリハビリテーション	メジカルフレンド社	東京	2007	52-59
岡山太郎, 辻哲也	消化器系がん患者に対する周術期リハビリテーション－食道がんを中心に－	辻哲也	実践！がんのリハビリテーション	メジカルフレンド社	東京	2007	60-66
田尻寿子, 辻哲也, 他	乳がん患者に対する周術期リハビリテーション	辻哲也	実践！がんのリハビリテーション	メジカルフレンド社	東京	2007	72-78

田尻寿子, <u>辻哲也</u> , 他	婦人科がん患者に 対する周術期リハ ビリテーション	辻哲也	実践!がんの リハビリテー ション	メジカル フレンド 社	東京	2007	79-83
安藤牧子, <u>辻哲也</u>	摂食嚥下リハビリ テーション	辻哲也	実践!がんの リハビリテー ション	メジカル フレンド 社	東京	2007	86-95
古橋玲子, <u>辻哲也</u> , 他	高次脳機能障害に 対するリハビリテ ーション	辻哲也	実践!がんの リハビリテー ション	メジカル フレンド 社	東京	2007	102-108
青木朝子, <u>辻哲也</u>	リンパ浮腫のリハ ビリテーション	辻哲也	実践!がんの リハビリテー ション	メジカル フレンド 社	東京	2007	109-115
松本真以 子, <u>辻哲 也</u> , 他	四肢切断術後のリ ハビリテーション	辻哲也	実践!がんの リハビリテー ション	メジカル フレンド 社	東京	2007	116-125
田沼明, <u>辻哲也</u>	廃用症候群・体力消 耗状態・がん悪液質 症候群への対応	辻哲也	実践!がんの リハビリテー ション	メジカル フレンド 社	東京	2007	163-169
松本真以 子, <u>辻哲 也</u>	がん疼痛に対する 物理療法	辻哲也	実践!がんの リハビリテー ション	メジカル フレンド 社	東京	2007	170-175
田尻寿子, <u>辻哲也</u>	日常生活動作や生 活関連動作に対す るアプローチセル フケアを中心に —	辻哲也	実践!がんの リハビリテー ション	メジカル フレンド 社	東京	2007	188-195
山下亜依 子, <u>辻哲 也</u> , 他	がん終末期の栄養 管理と摂食・嚥下障 害への対応	辻哲也	実践!がんの リハビリテー ション	メジカル フレンド 社	東京	2007	207-211
田尻寿子, <u>辻哲也</u> , 他	進行がん患者に対 する「こころのケア としてのリハビリ テーション」	辻哲也	実践!がんの リハビリテー ション	メジカル フレンド 社	東京	2007	216-221

雑誌 (外国語)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
M Shimoyama, N <u>Shimoyama</u> , et al	The mu-opioid peptide [Dmt1]DALDA acts pred ominantly in the spinal c ord to produce analgesia in rats	Anesthesia & Analgesia			Submitted

M Miyashita, , <u>N Shimoyama</u> , et al	Barreirs to Providing Palliative Care and Priorities for Future Actions to Advance Palliative Care in Japan: A Nationwide Expert Opinion Survey	Jounal of Palliative Medicine	10(2)	390-399	2007
Hideya Kokubun, Misako Fukawa, <u>Motohiro Matoba</u> , et al	Pharmacokinetics and Variation in the Clearance of Oxycodone and Hydrocodone in Patients with Cancer Pain	Biol.Pharm.Bull	30(11)	2173-2177	2007
Hideya Kokubun, <u>Motohiro Matoba</u> , et al	Relationship between fentanyl concentration and transdermal fentanyl dosage, and intraindividual variability of fentanyl concentration after transdermal application in patients with cancer pain	Jpn. J. Pharm. Health Care Sci	33(3)	200-205	2007
Mantani T, <u>Saeki T</u> , et al	Factors related to anxiety and depression in women with breast cancer and their husbands: role of alexithymia and family functioning	Support Care Cancer	15	859-868	2007
Ozono S, <u>Saeki T</u> , et al	Factors related to post-traumatic stress in adolescent survivors of childhood cancer and their parents	Support Care Cancer	15	309-317	2007
Namba M, <u>Morita T</u> , et al	Terminal delirium: families' experience.	Palliat Med	21	587-594	2007
<u>Morita T</u> , et al	Development of national clinical guideline for artificial hydration therapy for terminally ill patients with cancer.	J Palliat Med	10	770-780	2007
Matsuo N, <u>Morita T</u>	Physician-reported practice of the use of methylphenidate in Japanese palliative care units.	J Pain Symptom Manage	33	655-656	2007
Osaka I, <u>Morita T</u> , et al	Palliative care philosophies of Japanese certified palliative care units: a nationwide survey.	J Pain Symptom Manage	33	9-12	2007

Ando M, <u>Morita T</u> , et al	Life review interviews on the spiritual well-being of terminally ill cancer patients.	Support Care Cancer	15	225-231	2007
Miyashita M, <u>Morita T</u> , <u>Shimoyama N</u> , et al	Barriers to providing palliative care and priorities for future actions to advance palliative care in Japan: A nationwide expert opinion survey.	J Palliat Med	10	390-399	2007
Asai M, <u>Morita T</u> , et al	Burnout and psychiatric morbidity among physicians engaged in end-of-life care for cancer patients: A cross-sectional nationwide survey in Japan.	Psycho-Oncology	16	421-428	2007
Miyashita M, <u>Morita T</u> , et al	Good death in cancer care: a nationwide quantitative study.	Ann Oncol	18	1090-1097	2007
Fujimori M, <u>Morita T</u> , et al	Preferences of cancer patients regarding the disclosure of bad news.	Psycho-Oncology	16	573-581	2007
<u>Morita T</u> , et al	Meaninglessness in terminally ill cancer patients: a validation study and nurse education intervention trial.	J Pain Symptom Manage	34	160-170	2007
Sanjo M, <u>Morita T</u> , et al	Preferences regarding end-of-life cancer and associations with good-death concepts: a population-based survey in Japan.	Ann Oncol	18	1539-1547	2007
Ando M, <u>Morita T</u> , et al	Primary concerns of advanced cancer patients identified through the structured life review process: A qualitative study using a text mining technique.	Palliat Support Care	5	265-271	2007

Matsuo N, <u>Morita T</u>	Efficacy, safety, and cost effectiveness of intravenous midazolam and flunitrazepam for primary insomnia in terminally ill patients with cancer: a retrospective multicenter audit study.	J Palliat Med	10	1054-1062	2007
<u>Morita T</u> , et al	Terminal delirium: recommendations from bereaved families' experiences.	J Pain Symptom Manage	34	579-589	2007
Miyashita M, <u>Morita T</u> , et al	Physician and nurse attitudes toward artificial hydration for terminally ill cancer patients in Japan: results of 2 nationwide surveys.	Am J Hosp Palliat Med	24	383-389	2007
Miyashita M, <u>Morita T</u> , et al	Nurse views of the adequacy of decision making and nurse distress regarding artificial hydration for terminal ill cancer patients: a nationwide survey.	Am J Hosp Palliat Care	24	463-469	2007
Miyashita M, <u>Morita T</u> , et al	Barriers to referral to inpatient palliative care units in Japan: a qualitative survey with content analysis.	Support Care Cancer	Feb 21: [Epub ahead of print]		2007
Miyashita M, <u>Morita T</u> , et al	Factors contributing to evaluation of a good death from the bereaved family member's perspective.	Psychooncology	Nov 9: [Epub ahead of print]		2007
Ando M, <u>Morita T</u> , et al	One-week short-term life review interview can improve spiritual well-being of terminally ill cancer patients.	Psychooncology	Nov 29: [Epub ahead of print]		2007
Shiozaki M, <u>Morita T</u> , et al	Measuring the regret of bereaved family members regarding the decision to admit cancer patients to palliative care units	Psychooncology	Dec 21: [Epub ahead of print]		2007

雑誌（日本語）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
下山恵美、 <u>下山直人</u> 、他	経口オピオイド鎮痛薬の重要性とオキシコドンが果たす臨床的役割	がん患者と対症療法	18(2)	6-10	2007
<u>下山直人</u>	科学的知見に基づくオピオイドに関する知識の再確認	がん患者と対症療法	18(2)	85-87	2007
中山理加、 <u>下山直人</u> 、他	疼痛コントロール	内科	100 (6)	1037-1045	2007
片山博文、 <u>下山直人</u> 、他	腎障害を伴うがん患者の痛み治療におけるオキシコドンの有用性—モルヒネからの切り替え事例を経験して	がん患者と対症療法	18(2)	40-42	2007
<u>下山直人</u>	緩和治療・痛みのケア	別冊暮らしの手帖 がん安心読本		76-81	2007
<u>下山直人</u>	緩和ケア療法における鎮痛薬の使い方	日本耳鼻咽喉科学会専門医通信	92	12-13	2007
中山理加、 <u>下山直人</u> 、他	癌性疼痛	臨床と研究	84(6)	57-61	2007
<u>下山直人</u>	緩和医療はここまで進んだ	東京女子医科大学雑誌	77(4)	182-186	2007
服部政治、 <u>下山直人</u> 、他	オピオイドローテーション	緩和医療学	9(2)	79-85	2007
中山理加、 <u>下山直人</u> 、他	QOL維持のための疼痛管理	からだの科学	253	179-182	2007
木俣有美子、 <u>下山直人</u> 、他	肺がんの合併症対策1) がん性疼痛の管理	呼吸器科	11(2)	156-163	2007
門田和気、 <u>下山直人</u> 、他	新しく導入される可能性の高いオピオイドとその意義	がん看護	12(2)	180-183	2007
中山理加、 <u>下山直人</u> 、他	鎮痛補助薬	日本臨床	65(1)	57-62	2007
橋爪隆弘、 <u>的場元弘</u> 、他	フェンタニルパッチ導入において添付文書が推奨する先行オピオイド最低用量の妥当性：日本における多施設の専門医処方調査	がんと化学療法	34(6)	897-902	2007

富安志郎、 <u>的場元弘</u> 、他	内服モルヒネレスキュードーズ簡略化の妥当性：5mg単位での鎮痛効果と副作用の多施設調査	ペインクリニック	28(2)	209-215	2007
中村和代、 <u>的場元弘</u> 、他	がん性疼痛患者におけるオキシコドン徐放錠の薬物動態についての検討	癌と化学療法	34(9)	1449-1453	2007
<u>的場元弘</u> 、他	WHO方式がん疼痛治療ガイドラインの推奨量によるアセトアミノフェン：日本における有効性と安全性の多施設処方調査	ペインクリニック	28 (8)	1131-1139	2007
<u>的場元弘</u> 、他	経口オピオイド鎮痛薬の重要性とオキシコドンが果たす臨床的役割 オキシコドンの副作用とその対策	がん患者と対症療法	18(2)	11-17	2007
国分秀也、 <u>的場元弘</u> 、他	がん疼痛患者におけるフェンタニルパッチ2.5mg製剤片面貼付の検討	YAKUGAKU ZASSHI	128(3)	447-450	2008
尾形明子、 <u>佐伯俊成</u>	小児がん患者と家族に対する心理的ケア	総合病院精神医学	20	26-32	2008
<u>佐伯俊成</u> 、他	がん患者の家族に対する精神的ケア	コンセンサス 癌医療	7	(印刷中)	2008
<u>佐伯俊成</u> 、他	がん緩和医療における非定型抗精神病薬の役割	総合病院精神医学	19	311-316	2007
<u>辻哲也</u>	【肺がんの合併症対策】 呼吸困難に対する管理	呼吸器科	11(2)	164-171	2007
<u>森田達也</u> 、他	緩和ケアチームの活動 －聖隷三方原病院の場合－	日本臨床	65	128-137	2007
<u>森田達也</u>	緩和ケアにおけるクリニカルパス。－序－	緩和医療学	9	1	2007
<u>森田達也</u> 、他	STAS-Jを用いた苦痛のスクリーニングシステム	緩和医療学	9	159-162	2007

森田達也, 他	緩和ケアにおけるコンサルテーション活動の専門性. 緩和ケアチームの活動の現況と展望－聖隷三方原病院の場合	ホスピス緩和ケア白書2007		17-23	2007
安達勇, 森田達也	終末期がん患者に対する輸液ガイドライン: 概念的枠組み	緩和ケア	17	186-188	2007
山田理恵, 森田達也, 他	末梢静脈からのガイドワイヤーを用いた中心静脈カテーテルの挿入	緩和ケア	17	223-224	2007
明智龍男, 森田達也, 他	看取りの症状緩和パス: せん妄	緩和医療学	9	245-251	2007
八代英子, 森田達也, 他	看取りの症状緩和パス: 嘔気・嘔吐	緩和医療学	9	259-264	2007
森田達也	終末期の輸液管理	消化器外科Nursing	12	965-974	2007
森田達也	緩和ケアへの紹介のタイミング: 概念から実行のとき	腫瘍内科	1	364-371	2007
森田達也	終末期がんの場合 1. 輸液. がん医療におけるコミュニケーション・スキル	医学書院		58-63	2007
森田達也	終末期がんの場合 2. 鎮静. がん医療におけるコミュニケーション・スキル	医学書院		64-69	2007
森田達也	緩和治療とは何か	医学芸術社. がん化学療法と患者ケア	改訂第2版	232-234	2007