

図3 10MV X線照射野のプロファイル

表4 10MV X線の調整前後の平坦度と対称性

	調整前	調整後	調整前	調整後
	平坦度 (M-m)/(M+m)*100%	平坦度 (M-m)/(M+m)*100%	対称性 (%)	対称性 (%)
10×10	5.26	4.21	4.95	2.60
20×20	4.64	2.73	4.96	0.70
40×40	2.10	1.50	3.42	1.70

照射野の80%(10×10cmなら8cm)領域に対して以下の式で定義される⁶⁾。

$$F = \frac{M-m}{M+m} \times 100\%$$

ここでMは最大線量, mは最小線量である。対称性は同様の領域に対し, 全ての対称点の線量比によって定義される⁶⁾。

10MV X線では, 6月時点で平坦度, 対称性ともに3.5%以内であったが, 8月時にはプロファイルは明らかな左肩上がりの形状になっていた。業者のビーム調整により20×20cm以上の照射野では平坦かつ対称なビームになった。10×10cm以下の照射野では許容値の3%を超えていたが, 仕様は満たしてしており, 三菱リニアックの限界と判断した(表4)。

3. 2. 2. 電子線の平坦度と対称性

汎用的に使用される6MeV, 9MeV, 12MeVの平坦度と対称性をEDR-2 Filmを用いて測定し, 解析した。平坦度はいずれも3%以内で良好であったが, 12MeVのinline方向で大きく傾斜がついたプロファイルになっていた(図4)。

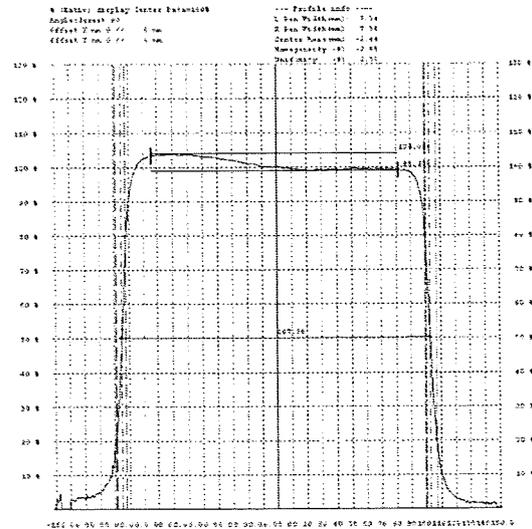


図4 12MeV電子線の長手方向のプロファイル

3. 2. 3. ガントリ角度表示

リニアックは任意の角度にヘッド(ガントリ)が動く構造になっている。リニアックのデジタル表示に従い治療計画時に決定したガントリ角を設定して治療が行われる。従って, この表示と実際の角度が精度よく一致しなければならない。月間QAとして, ガントリ角度のデジタル表示と実際の角度の一致を検証した。レーザーアラインメント, 寝台が水平に昇降することを確認したうえで, クロスヘアを方眼紙上に距離100cmで投影し, さらに距離を130cmに広げたところ, 方眼紙と3mm程度, ガントリ角度にして0.8度程度の誤差があることが明らかになった(図5)。すなわち, ガントリ表示のあそびが原因であることが判明した。実際にはデジタル表示を359度寄りの0度にするすることで, 真の0度に近づくことが明らかになった。正面のリニアックグラフィーを撮影する際にはこれを考慮することにした。これにより, リニアックグラフィーの評価が正確にできるようになった。

3. 2. 4. レティクルの取り付けと位置精度

リニアックグラフィーを評価する際に, その寸法の目安としてレティクルをリニアックヘッドに取り付けて撮影する(図6(a))。この取り付け精度が悪ければアイソセンター位置が正しく評価できなくなる。そこで, 月間QAとしてレティクルの取り付け位置精度を検証した。

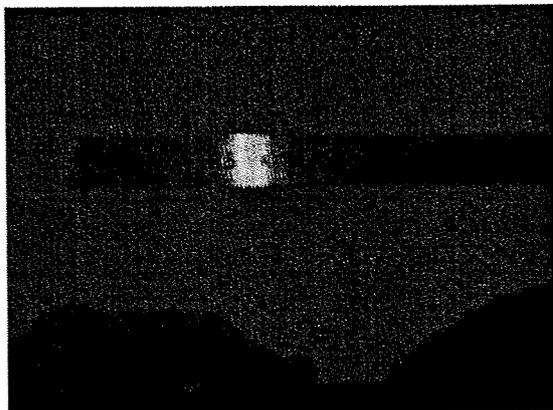
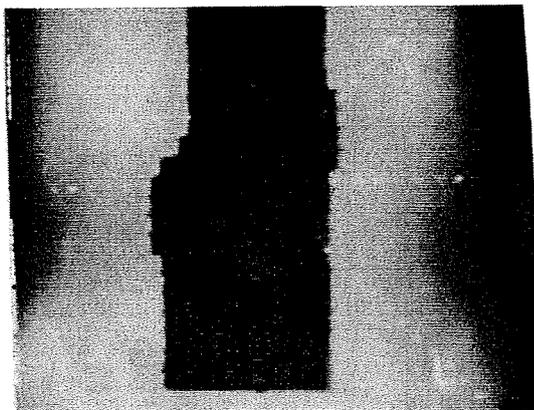
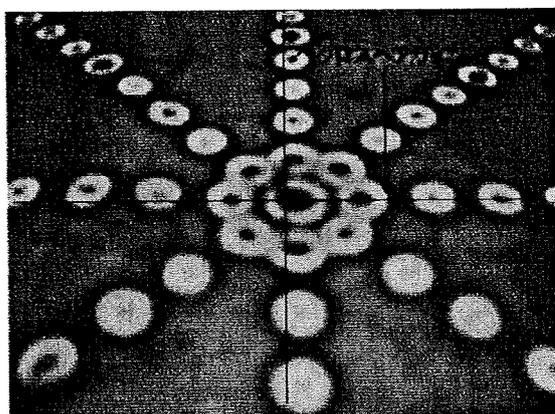


図5 線源一方眼紙距離=130cmにおける
クロスヘアの位置のズレ。

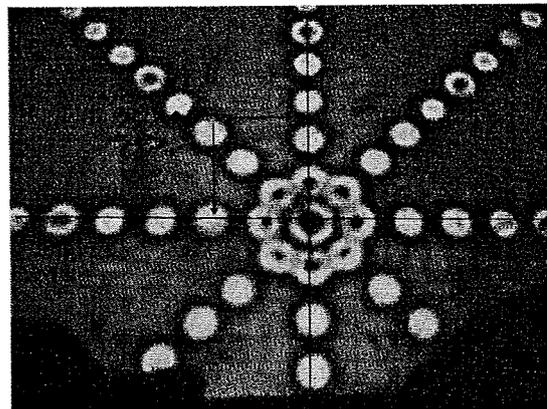
実際には方眼紙にレティクルを投影し、リニアックヘッドのクロスヘア中心とレティクル中心のズレを評価した。表5および表6は2008年7月時点の結果である。その結果、明らかにあそびがあることが確認された。線源から距離が離れるほどあそびの影響は大きくなり、取り付け時にTarget側(人体の尾側)に押し込んだ状態では最大4mmのズレが生じ、許容値の2mmを大きく超えていた(図6(b))。また、Gun側(人体の頭側)に引っ張る(表中の「Gun側」)ことで、真値と一致する傾向にあった(図6(c))。それ以降、実臨床ではレティクルを「Gun側」へ引っ張って挿入することにした。さらに、院内でレティクルのねじ止め調整を行うことで、実際の位置との一致は1mm以内に改善された(表5, 6()内)。これにより、リニアックグラフィーの評価時の精度が向上した。



(a)



(b)



(c)

図6 (a)レティクルを挿入した場合のリニアックグラフィー、(b)Target側へ押し込んだ場合。(b)Gun側へ引いた場合のクロスヘアとのズレ。本来はクロスヘアとレティクルの中心は一致する。

表5 Source-Axis Distance 100cmのときのレティクルとクロスヘアのズレ(単位: mm)

()内は市立堺病院内での調整後のズレ。

	Gantry 0度		Gantry 90度		Gantry 270度	
	Target側	Gun側	Target側	Gun側	Target側	Gun側
GT方向	2.0 (2.5)	1.0 (0.0)	3.5 (2.5)	1.5 (1.0)	3.5 (1.0)	1.5 (0.8)
LR方向	3.5 (1.0)	1.2 (0.0)	1.5 (1.0)	1.5 (1.0)	1.5 (0.0)	1.5 (0.0)

* Target側: レティクルをTarget側(人体の尾側)に押し込んだ場合

Gun側: レティクルをGun側(人体の頭側)に差し込んだ場合

略語: GT: Gun-Target, LR: Left-Right

表6 Source-Axis Distance 130cmのときのレティクルとクロスヘアのズレ(単位: mm)

()内は市立堺病院内での調整後のズレ。

	Gantry 0度	
	Target側	Gun側
GT方向	4.0 (2.5)	2.0 (1.0)
AP方向	4.0 (0.0)	3.0 (0.0)

略語: AP: Anterior-Posterior

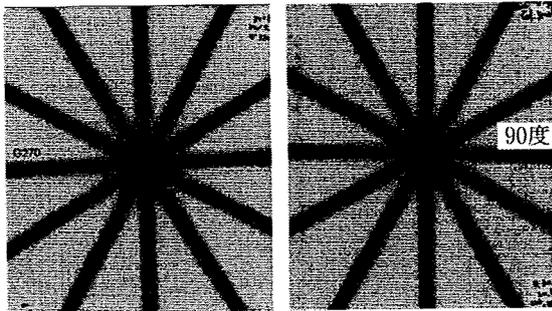


図7 コリメータスターショットの結果。
(a)270度方向, (b)90度方向。

3. 2. 5. コリメータ角度表示

コリメータ角度のデジタル表示と実際の角度の一致をスターショットを撮影することにより検証した(図7)。まず、レーザーによるアイソセンター同定のために、クロスヘアとレーザーの一致を確認し、4点マークした(図7)。コリメータ角をデジタル表示で30度ごとに、1×40cmの照射野で時計回り、および反時計回りで照射した。本来なら点マークはX線束の中心に位置するが、図7(a), (b)のように明らかにコリメータ角270度, 90度でズレが生じていることが判明した。すなわち、デジタル表示の270度は実際には267.6度で

あり、2.4度の乖離があった。同様にデジタル表示90度でも実際は91.6度であり1.6度の乖離が確認された。コリメータ角度の位置を監視する役割を果たすポテンシオメータを交換し、この問題は解決した。

以上のように、AAPM推奨レベルの定期的にQAを継続して行うことで様々な問題が明らかになり、精度維持のために今後も継続的なQAの必要性が示された。

4. 治療計画装置 (XiO)の品質保証と計算アルゴリズム変更

4. 1. Open正方形照射野の絶対線量計算精度

治療計画装置の計算精度を、市立堺病院で従来から使用されていたClarkson法と2008年11月より臨床導入したConvolution法の2つのアルゴリズムについて比較・検討した。線量誤差は以下の式で評価した。

$$\% \text{ difference} =$$

$$(1 - \text{Measured dose} / \text{Calculated dose}) * 100$$

図8は4MVの各深さにおけるXiOと実測値との相違を示す。Convolution法ではピーク深以外では2%以内の計算精度であったが、Clarkson法では2.5%以上過大計算する傾向があり、AAPMの推奨する許容値2%を超えていた。さらにピーク深ではClarkson

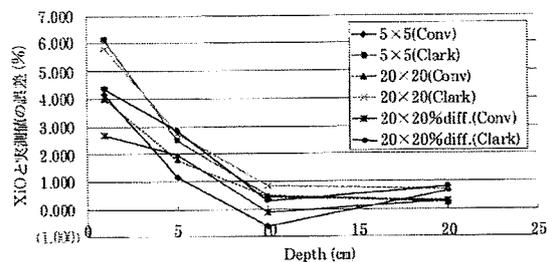


図8 4MV X線の各深さにおけるXiOと実測との誤差
略語: Conv: Convolution, Clark: Clarkson

法では最大6%を超える誤差があった。Convolution法では3%程度精度が改善された。

4. 2. ウェッジ正方形照射野の絶対線量計算精度
ウェッジ照射野でもOpen照射野と同様にピーク深で計算値と実測値の誤差が大きくなった。図9にピーク深における各アルゴリズムの計算精度を示す。ウェッジ角度が大きくなるほど誤差は大きくなり、Clarkson法では最大14%の誤差があった。Convolution法では2~7%精度が向上した。

4. 3. 側方散乱体欠損照射野

乳房接線照射などの側方散乱体の少ない照射野を想定し、空気を通過するビームに対する計算精度を検証した(図1)。空気からの散乱線は極めて少ないので、実際には△のように空気境界の線量は減少する。しか

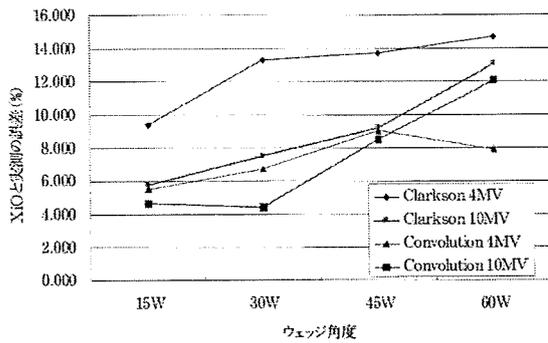
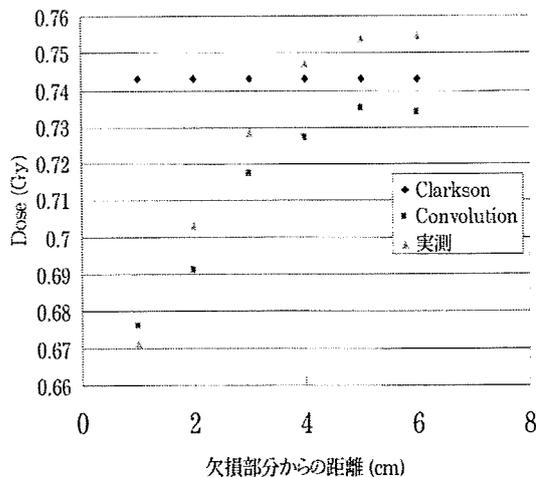


図9 ウェッジ照射野のピーク深におけるXiOと実測との誤差

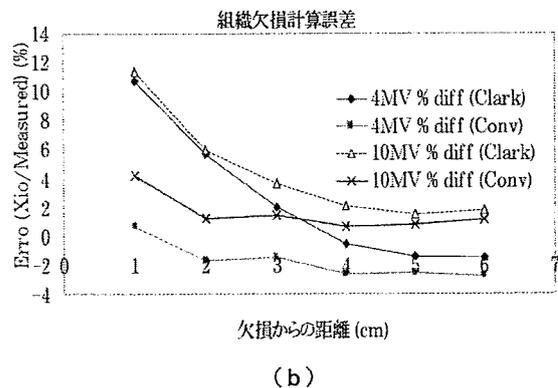


(a)

し、Clarkson法では均質な媒質中の線量計算であり¹²⁾、深さの密度補正のみをしているので、あたかも散乱体があるように計算する(図10(a), (b))。実際には空気から1cmはなれた場所ではClarkson法では10%以上線量を過大評価していることが判明した。すなわち、Clarkson法で計算したモニタユニット値で照射すると、実測値は低い値になり、線量が不足することになる。さらに、その傾向はエネルギーが高くなるほど大きくなり、欠損からの距離が離れるにつれて計算誤差は少なくなった(図10(b))。従って、乳房の接線照射(図11(a))をClarkson法で計算した場合には、アイソセンターへの投与線量が実際には5~10%少なくなる。一方、Convolution法ではその現象が考慮できており、3%以内の計算精度が担保されていた。

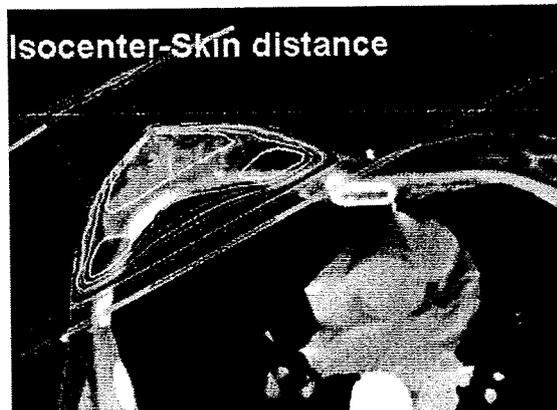
以上より、実測とConvolution法はよく一致することが明らかになった。次に、実臨床例で両線量計算アルゴリズム間のモニタユニット値の変化を検討した。その結果、Convolution法では平均7.2%、最大9.4% MU値が増加することが明らかになった(図11(b))。実測に近いのはConvolution法であるが、従来はClarkson法で治療が行われていたので、線量が増加することになる。従って、Convolution法を使用する場合にはアイソセンターの位置選択も重要になってくることが示唆された。

以上のデータを放射線腫瘍医、放射線技師と議論し、使用アルゴリズムを変更することとなった。これにより様々な照射条件での計算精度が向上した。



(b)

図10 (a)欠損からの距離による線量の変化, (b)欠損からの距離による実測と計画装置の計算値との誤差。



(a)

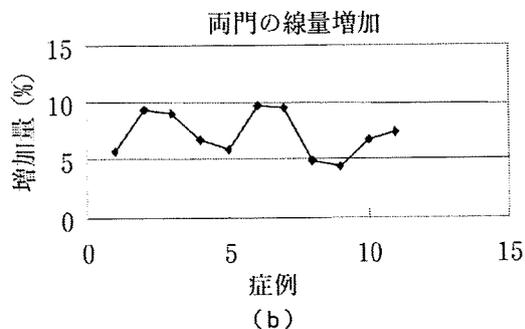


図11 (a)解析した乳房接線照射の線量分布の1例。
(b)Clarkson法からConvolution法へ変更した場合のMU値の増加。

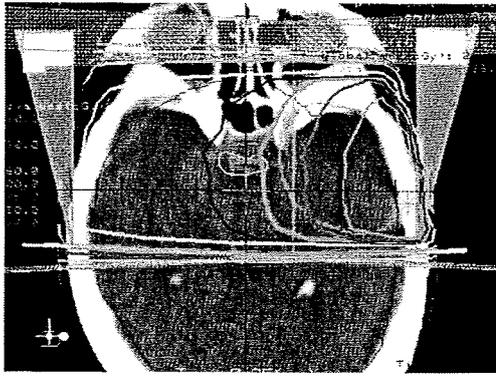
表7 チェックによる線量分布の修正内容

症例	内容	改善された点
1	乳房接線照射のウェッジの選択	線量均一性の向上
2	乳房接線照射のウェッジの選択	強角度による肺野の過線量防止
3	4門boxからウェッジを使用した3門照射へ変更	正常組織の低線量域体積の低減と照射時間の短縮
4	過去照射野との重複	過線量の防止
5	乳房接線照射の皮膚側の照射野が明らかに狭い	呼吸性移動による動きに対応
6	食道がん頸部リンパ節転移エネルギー選択修正	過線量域の軽減
7	乳房接線照射の肺野の照射野が不要に広い (Central Lung Distance : CLD : 3 cm)	CLD=2.5cmになり、肺線量の低減
8	前立腺7門照射の腸内ガスを考慮したマージン設定	腸管ガスによる標的または直腸の動きへの対応
9	リンパ腫照射で前方ビームが下顎骨に入っていた	顎下骨の高線量域の回避
10	カウチを不用意に体輪郭として計算	過大線量計算を防止
11	頸部リンパ節照射のエネルギー選択修正	標的への大幅な線量分布改善
12	肺がん前後対向2門のウェイト比率の変更	過線量域の軽減とPTVカバーの向上
13	腹部リンパ節前後対向2門のウェイト比率の変更	過線量域の軽減とPTVカバーの向上
14	鼻腔腫瘍のより最適な照射法への変更	過線量域の向上と眼の線量低減
15	食道がん前後対向2門のウェイト比率の変更	過線量域の軽減とPTVカバーの向上
16	鎖上リンパ節の1門照射で下顎骨が照射野内に入っていた	不要な下顎骨への照射回避
17	乳房接線照射のウェッジの選択	クリップの線量が不十分
18	乳房接線照射のウェッジの選択	強角度による肺野の過線量
19	4門boxからウェッジを使用した3門照射へ変更	正常組織の低線量域体積の低減と照射時間の短縮
20	過去照射野との重複	過線量の防止

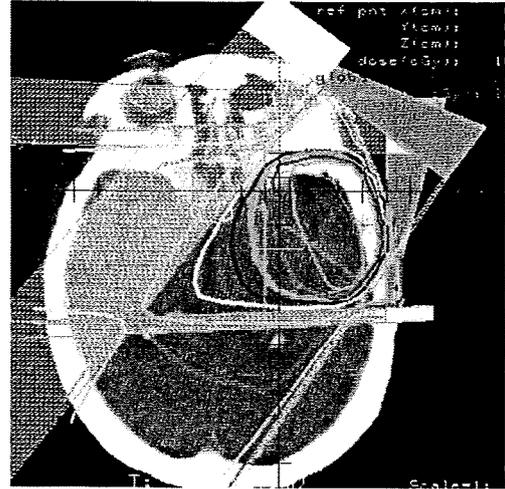
5. 治療計画のチェック

当該期間中に照射された全症例のチェックを行った。チェックにより線量分布が改善された場合、あるいは典型的な照射野から逸脱していると判断された場合に

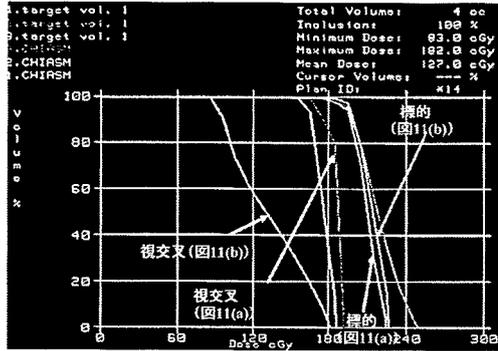
は担当医師と相談し、場合によっては再計画を行った。その結果、表7に示す20例の計画修正がなされた。



(a)



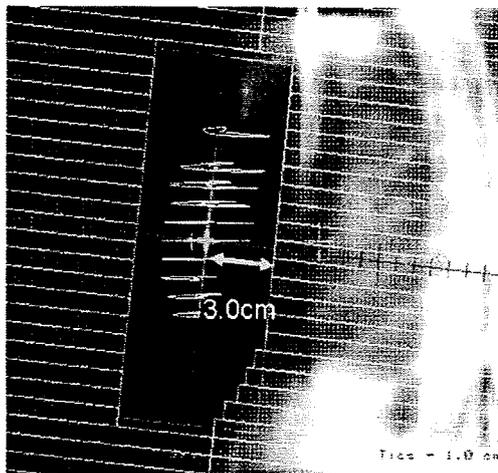
(b)



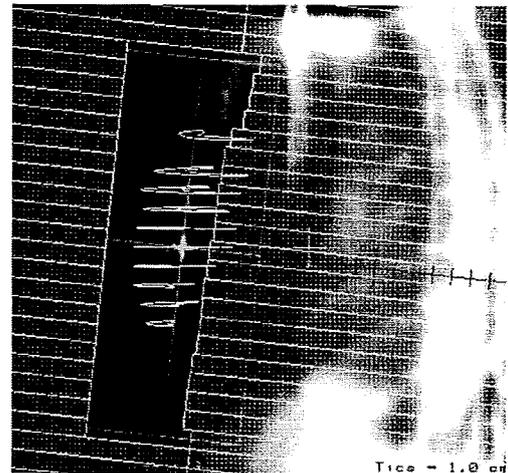
(c)

図12. Glioblastoma boostの治療計画。

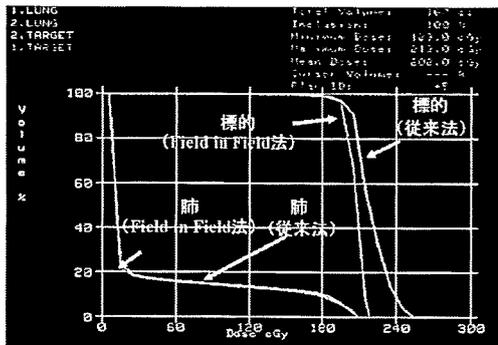
(a) 対向2門, (b) ウェッジペア,
(c) 両プランのDVH



(a)



(b)



(c)

図13. (a) 当該症例の全乳房照射野。

(b) Field in Filed法の追加照射野。

(c) 逆ウェッジ照射野とField in Filed法のDVHの比較。

6. 治療計画立案

実際に行った治療計画で典型的な照射法と比べて線量分布が改善された症例を2例挙げる。

(症例1: Glioblastoma boost)

50Gy以降の左脳の腫瘍へのBoostで、左1門または左右対向2門が典型照射野(図12(a))であるが、視交叉にすでに50Gy照射されていることから、非対向2門のウェッジペア照射野(図12(b))を作成することで、その線量が大幅に軽減された。また、腫瘍へのカバーも改良された。

* DVH: Dose Volume Hitgram. 横軸が線量, 縦軸が体積を表す。一般的にリスク臓器は左寄り, 標的は右寄りで傾きが急峻なほど線量分布が良いと判断される。

(症例2: 乳房接線照射)

鳩胸型の乳房接線照射例で全乳房を含めるとCentral Lung Distance(CLD)が3cm以上になった症例があった(図13(a)矢印)。本来と逆方向にウェッジを挿入し, 肺線量は軽減したが, 皮膚線量はXiO上で40%を超える過線量になっていた。これに対し, 全乳房照射野に加え, 肺野を遮蔽する照射野をウェイト比4:1の割合で加えるField in Field法を提案した(図13(b))。その結果, DVH上は肺野の線量は逆ウェッジ計画と同等にし, かつ, 乳房内の線量分布を大幅に均一にすることが可能であった(図13(c))。この照射野は2008年12月現在, 臨床使用はされていないが, 今後, 物理的精度検証を進めたうえで, 将来導入を検討したいと考えている。

7. 結 論

2008年4月から12月までに行った医学物理業務内容と明らかになった問題点とその改善について報告した。放射線治療ビームは非常に強力であるために, 人的ミスや機械的な故障が重篤な障害を引き起こす。地味ではあるが, 継続的なQAとチェックこそが, 安全な放射線治療に必要である。今後も引き続きQAを行い, さらに現行の装置で出来る範囲の高精度治療を目指したいと考えている。

参考文献

1) Gerald J. Kutcher GJ, Coia L, Gillin M, Hanson WF, Leibel S, Morton RJ, Palta

JR, Purdy JA, Reinstein LE, Svensson GK, Weller M, Wingfield L.: Comprehensive QA for Radiation Oncology: Report of American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group 40. Med Phys 21: 581-618, 1994.

2) 医学放射線物理連絡協議会: 東京都内某病院における過線量照射事故の原因及び再発防止策に関する医学放射線物理連絡協議会による調査報告書. 日医放会誌 61: 817-825, 2001.

3) 医学放射線物理連絡協議会: 山形大学における過小照射事故の原因及び再発防止に関する調査報告書. 2004.

<http://radidep.med.hokudai.ac.jp/>

rt-bunkakai/yamagata.pdf

4) 医学放射線物理連絡協議会: 国立弘前病院における過剰照射事故の原因及び再発防止に関する調査報告書. 日放腫会誌 16: 133-141, 2004.

5) 保科正夫, 渡辺良晴, 木村千明, 熊谷孝三: 放射線治療における事故事例と事故防止対策—誤照射事故の立入り調査の教訓—. 日放技誌 60(6): 755-757, 2004.

6) Nath R, Biggs PJ, Bova FJ, Ling CC, Purdy JA, Geijn JV, Weinhaus MS.: AAPM code of practice for radiotherapy accelerators: Report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 45. Med Phys 21(7): 1093-1121, 1994.

7) Fraass B, Doppke K, Hunt M, Kutcher G, Starkschall G, Stern R, Vyke JV.: Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning: Report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No 53. Med phys 25(10): 1773-1829, 1998.

8) 池田 恢, 鬼塚昌彦, 河野良介, 佐方周防, 田伏勝義, 中村 譲, 西尾禎治, 速水昭宗, 水野秀之(訳): 放射線治療計画のための品質保証. 米国医学物理学会放射線治療委員会タスクグループ53報告. 厚生労働省科学研究費補助金(H15-効果(がん)-017)平成15年度研究報告書(第2部). Fraass B et al.: Quality assurance for clinical radiotherapy

- treatment planning . AAPM Radiation Therapy Task Group 53 : Med Phys 25 : 1773-1829, 1998.
- 9) Mijnheer BJ, Olszewska A, Fiorino C, Hartmann G, Knoos T, Rosenwald JC, Welleweerd H . : Quality assurance of treatment planning systems -Practical examples for non-IMRT photon beams . ESTRO European guidance booklets for quality assurance in radiotherapy Booklet No.7 : 2004.
- 10) 日本放射線腫瘍学会QA委員会：外部放射線治療におけるQuality Assurance(QA)システムガイドライン(2002). 日放腫会誌. 11(Sup. 2), 2000.
- 11) 西尾禎治, 河野良介, 森慎一郎, 水野秀之, 羽生裕二, 高橋 豊：X線治療計画システムに関するQAガイドライン. 日本医学物理学会タスクグループ01. 医学物理 27(Sup. 6) : 2008.
- 12) Khan FM, Levitt SH, Moore VC, Jones TK. : Computer approximation methods of calculation depth dose in irregularly shaped fields. Radiology 106 : 433-436, 1973.

Clinical medical physics work in radiation oncology department of Sakai municipal hospital in 2008

Yutaka Takahashi¹⁾²⁾ Takao Kitano¹⁾ Ryoga Nakata¹⁾ Kazuhiko Fujii¹⁾
Eriko Hagimura¹⁾ Kenji Nozato¹⁾ Masaki Matsuo¹⁾ Hiroshi Ikeda³⁾
Dept. of radiation technology, Sakai municipal hospital¹⁾
Dept. of radiation oncology, Osaka university graduate school of medicine²⁾
Dept. of radiation oncology, Sakai municipal hospital³⁾

Key Words

radiation therapy, medical physics, quality assurance, accuracy, treatment planning

Abstract

Purpose : To report clinical medical physics work in radiation oncology department of Sakai municipal hospital performed in 2008 and its impact on radiation therapy accuracy.

Materials and methods : Following investigation of previous quality assurance (QA) records for a treatment machine and a treatment planning system, we established a new QA program and protocol. QA based on this new protocol has been ongoing for dosimetric and geometric accuracy of a treatment machine. QA of the treatment planning system was conducted by verifying the accuracy of two dose calculation algorithms using a water phantom, ion chamber, and films. Current treatment plans for all patients were reviewed and verified with regard to physical aspects. Further, several new treatment planning was performed.

Results : Examination of previous QA records revealed that QA practice up to March 2008 was inadequate according to the recommendations of the American Association of Physicists in Medicine (AAPM) and the Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) and Japan Medical Physics Society (JSMP). We therefore established an original QA protocol, which was then used to perform QA in collaboration with radiation therapists. With regard to QA for a treatment machine, almost all the dosimetric and geometrical accuracy were found to be within the tolerance limits suggested by the AAPM. However, several points, including beam flatness and symmetry, collimator angle readout accuracy, and extent of reticule attachment play were outside tolerance limits. To address these issues, vendor or user adjustments were performed, which improved both dosimetric and geometrical accuracy. With regard to treatment planning QA, deviations of more than 10% were observed between measured and calculated dose by the Clarkson algorithm. The convolution algorithm, however, improved calculation accuracy by up to 10% over the Clarkson algorithm, and was therefore introduced into clinical practice in November 2008. With regard to review and verification of treatment planning of all patients treated between April and December, dose distribution was replanned or modified in 20 cases following discussion with a radiation oncologist, when a medical physicist judged that the planning quality could be improved. Further, CT-based treatment planning was performed for approximately 20 patients, resulting in better dose distribution with regard to homogeneity in tumors and dose reduction in organ at risk than that attained with the usual planning technique.

Conclusion : Clinical medical physics work in the radiation oncology department in radiation oncology department of Sakai municipal hospital has improved the accuracy of treatment machines, dose calculation, and planning techniques, resulting in better quality of radiation therapy.

医療機器の審査と安全，学会の立場から

佐久間一郎

東京大学大学院 工学系研究科 精密機械工学専攻

Safety and Regulatory Issues of Medical Devices, From Academic Point of View

Ichiro Sakuma

School of Engineering, The University of Tokyo

1. はじめに

基礎研究成果を実際の医療機器実用化に結び付けるためには、実験動物を用いた評価を経た上で、ヒトを対象とした臨床研究を行い、技術の評価を行い、技術を成熟させなければならない。臨床研究における患者権利の尊重、安全性の確保を担保し、医療機器開発の特性を考慮した合理的な臨床研究の進め方に対する考え方を学会などの中立的な立場の組織を中心にもとめていく必要がある。医療機器特に治療機器の開発は、医師により使用され始めてその機能を果たすことができる。これはいったん服用し体内に取り込まれてしまうと、医師の介入が限定的となる医薬品とはまったく異なる。したがって最終的な治験に至る前に臨床研究による機器の評価と改良というプロセスが治療機器開発には不可欠である。基礎研究により一定の性能を満たすことが証明された機器を、臨床研究により評価することで、前臨床試験では得られない貴重な知見が得られ、有効で安全な機器の開発につながる。このような過程が医療機器開発には必要であり、この結果が医療機器審査の重要なデータとなる。学の立場としては医療機器の研究開発を進めるのであれば、医療機器の審査を踏まえた臨床研究を実施して行くことが重要となる。

2. 安全とは

安全を「事故ゼロ」と考えるのか「許容できるリスクしかない状態にすること」と考えるのかで大きな違いが出てくる。世界的な考え方は後者であるが、日本で現実とられているのは前者の考え方ではないであろうか。医療技術は患者に侵襲を与えるものであり原理的にはリスクがゼロになるものではない。たとえできるとしてもそのためには莫大なコストがかかることもありうる。十分な安全対策を行ったとしても不可抗力としての事故が起こることを原理的に確率ゼロにすることはできず、事故は起こり得る。先端医療機器の研究開発はこのリスクを受容可能なレベルに制御することが望まれる。

3. 安全設計と学術研究

安全の確保のためにはシステムが持つ潜在的な危険源を検討し、適切な対策をとるリスクアセスメントとそれに基づく安全対策が重要である。基本的に国際規格における安全実現手法もこのような方法で行われる。この作業はシステムの地道な改良というものであり、なかなか学術論文として報告しにくい性質のものである。大学における研究は常に「何

が新しいのか」、工学研究においては「いかなる新しい技術を提案したのか」ということが問われる。このような段階では「何ができるか」という視点からの解析より、「何ができないか」、「いかなる問題点があるか」といった批判的な視点での厳しい検討が求められる。Negative データを徹底的に検討するという姿勢が求められる。この点研究者としての思考の切り替えが求められる。「優れた機能があること」を示す研究とともに、「開発した技術が対応できないことや想定されるリスクに対して十分な対策がなされていること」を示す研究を進めることが必要となる。言い換えれば、新しい技術ができたということを主張するのではなく、自らが開発したシステムの問題点を定量化し明らかにするという、研究者の通常の思考形態とは異なる発想のアプローチが必要である。この段階ではこの作業結果を研究としてまとめることには困難が伴うが、具体的な機器を臨床研究により評価することで、前臨床試験では得られない貴重な知見が得られる可能性がある。臨床研究を実施することは新たな研究テーマの発掘にもつながる可能性は否定できないが、実用化のための論文とはなりにくい研究活動にも学会として何らかの価値を与える必要があろう。

4. 学会・大学・研究機関における課題

大学のカリキュラムにおいて医療機器にかかわる規制の基本的な考え方を体系的に教育する試みはきわめて限定的である。これは医療機器が取り扱う対象が、単純な器具から、計算機による計測制御を駆使した複雑なシステムまで多種多様にわたっており、その体系化が極めて難しいということにも起因しているが、医薬品における関連する活動に比べきわめて弱体であることは否定できない。今後学会・産業界・規制当局・大学が共同でこのような教育を進める体制を整備する必要がある。

現在、多くの大学・研究機関でさまざまな医工連携研究が進められており、その中から臨床研究に供される研究成果も見られるようになってきている。これらの多様な経験を有効に活用することが重要である。たとえば臨床研究を実施する際に求められる安全性評価においては、新規技術であるがゆえに既存の手法を適用できない場合も想定される。先端的研究の学術的成果を活用しつつ、規制当局との密接な連携を通じて新たな評価手法を構築することも必要となる。またそのような知識を体系化し、広く使えるものにすることも学会の責務であらう。

今のME産業活性化策は10年後に有効性を評価できるか？

—ME産業活性化研究会—

長倉俊明¹⁾, 佐久間一郎²⁾, 堀内邦雄³⁾, 高橋誠⁴⁾, 生田幸士⁵⁾, 伊関洋⁶⁾, 石原 謙⁷⁾
 1)大阪電気通信大学 工学部 医療福祉工学科, 2)東京大学大学院 工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 精密機械工学, 3)工学院大学 グローバルエンジニアリング学部 機械創造工学科, 4)北海道大学大学院 工学部 生体システム工学, 5)名古屋大学大学院 工学研究科 マイクロナノシステム工学専攻, 6)東京女子医科大学 脳神経外科センター, 7)愛媛大学大学院医学系研究科 医学専攻 医療情報学

1. はじめに

我が国のME産業の沈滞が懸念されてすでに230年にもなる。治療用ME機器のほとんどと言っても良いほどの多くが輸入品であることが象徴するように、日本の国力と、技術力そして高齢化を考えると、今なお沈滞のままであると考えざるを得ない。

これを懸念して、20年来多くの施策や方針が打ち出されているが、医療機器産業が活性化しているとか、医療現場での研究開発や治験が進んでいるという声を聞かない。このままで良いのか？

2. 各種の振興策

この領域での研究開発への支援は厚生労働省によるものが多い。例を挙げると医薬品医療機器総合機構への開発振興勘定運営交付金(H16, 91億円)、産業投資特別会計出資金(H16, 6億円)、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業(H16, 25億円)を初めとして、治験の推進のためには、医薬品医療機器総合機構への開発振興勘定運営交付金(H16, 9千万円)、産業情報確保対策(H16, 1千万円)医薬品等供給動向調査事業(H16, 6千万円)、医療機器産業振興調査事業(H16, 6百万円)などが挙げられ、評価指標として医薬品と医療機器の市場規模ならびに各製造業者数と各販売業者数、そしてなにより重要な新医薬品・医療機器の承認取得数等が示されている。

医療機器に限って承認取得数の推移を年度別に見ると、33件/H10, 33件/H11, 13件/H12, 6件/H13, 3件/H14, 8件/H15, 件/H16 というような状況であり、ME産業振興が成功しているとはとても言えないのではなかろうか。

H15/3/31の医療機器産業ビジョンと、その中間評価である「国際競争力強化のためのアクションプラン」の進捗(H19/10/1)を見ても、この領域に居る者の実感としては、報告の文章での立派な実績の数々に納得できるものではない。

文部科学省もその科学技術振興調整費を通じて、例えば、H19年度から開始された橋渡し研究支援推進プログラム(H20, 17億5千万円)などで、事業に至る経緯を「我が国のライフサイエンス分野の基礎研究成果は、国際的にも高い評価を受けている。しかしながら、臨床研究・臨床への橋渡し研究に対する支援体制等の基盤が十分整備されていないため、このような基礎研究成果が、医療・製薬等の臨床現場に届いておらず、国民に成果が還元されていない

という指摘がなされていた。このため、『第3期科学技術基本計画』(平成18年3月28日閣議決定)において、ライフサイエンスが重点推進4分野の一つとして位置付けられた際に、『分野別推進戦略』(平成18年3月28日総合科学技術会議)において、ライフサイエンス分野では『【研究成果の実用化のための橋渡し】を特に重視し、国民への成果還元を抜本的に強化していく必要がある。』とされた。具体的には、推進方策において、#1支援体制等の整備・増強、#2臨床研究者・臨床研究支援人材の確保と育成、#3研究推進や承認審査のための環境整備、#4国民の参画の取組を進めることが重要」と記している。このプログラムでは、拠点整備に21億円、橋渡し研究費に40億円を見込み、成果としてGMP・GLPに準拠したレベルでの拠点整備と人材確保ならびにヒトに対する安全性・有効性の概念の証明(POC: Proof of Concept)を取得する予定という。

3. 今の評価のありかたで良いのか

これまでの施策が、関係者の善意と熱意から真摯に策定され、実行されてきたことには疑い余地がないが、なぜ臨床医療の現場とMEメーカーの研究開発そして治験への現場の感覚では、一向に改善されたように感じられないのか？

安全に振り回された、ルール作成のプロセスでの合成の誤謬を懸念する。

また日本のメーカーの発言が少ないことが気がかりである。医療界の重鎮や監督官庁などへの遠慮や恐怖から発言を控えているようにすら感じられる。

施策や補助プログラムの評価結果は高いのに、現実的にはME機器産業の発展には結びついていない。本セッションでは、これらを忌憚なくディスカッションし、ME機器産業振興に一石を投げたい。

4. 参考文献

1)厚労省実績評価書

www.mhlw.go.jp/wp/seisaku/jigyoku/05jisseki/1-9-1.html

2)医療機器産業ビジョン「国際競争力強化のためのアクションプラン」の進捗状況等

[http://www.wam.go.jp/wamappl/bb13GS40.nsf/0/31171e2ff32c6d4925736700051f00/\\$FILE/20071001_1shiryou1.pdf](http://www.wam.go.jp/wamappl/bb13GS40.nsf/0/31171e2ff32c6d4925736700051f00/$FILE/20071001_1shiryou1.pdf)

3)文部科学省事業評価書(平成21年度新規・拡充等)事業評価結果

www.mext.go.jp/a_menu/hyouka/kekka/08100105/082.htm

Current Organ Topics:	Musculoskeletal Tumor
	骨軟部腫瘍 Ⅲ. がん骨転移, 脊髄麻痺に関するエビデンスと新しい知見 中馬 広一 (国立がんセンター中央病院整形外科)

(*Jpn J Cancer Chemother* 36(3): 389-393, March, 2009)

骨代謝作動薬であるビスホスホネート (BPs) は, がん骨転移の骨関連事象 SRE の増悪, 再燃を抑制することが乳癌, 骨髄腫で確認され, 第3世代であるゾレンドロン酸 (ゾメタ[®], ZOL) の登場で治療耐性前立腺癌や肺癌の骨転移にも広く効果を示し, がん骨転移全般の治療薬として承認されている¹⁻³⁾。現状の応用は, 骨転移発生後, 骨関連事象 (SRE) の発生を抑制させる予防目的が主体で, 顕在化した骨転移病巣で目に見えた骨再生効果が得られることは少なく, 抗腫瘍治療との併用が必要である。予後不良な非小細胞肺癌や消化器がん進行再発例は短命で, 骨再生や病状安定するまで十分な期間がなく, 真の福音となっていないとの批判も多い。

骨転移の治療は, 緩和治療のひとつで, 余命半年から1年以内の患者が対象とされてきた。しかし, 薬物療法の進歩により, 1年半以上の長期生存例も多くなったことから, より高い PS, QOL を長期間維持するための質の高い骨転移治療が求められている。1年以上に渡って, 骨転移病巣のコントロール, 骨母庄の劣化を予防し, 骨支持性, 機能を温存して, 日々の生活を維持するこまめな支援が必要で, 高齢者も多く罹患する乳癌, 前立腺癌は経過も長く, 治療関連骨粗鬆症の対策も重要である。また, 骨転移による全身状態, 身体機能の低下を防止することは, 安全な内科治療を実践するための大きな鍵でもある。

現在, 骨転移の標準的治療とされる放射線治療や外科的治療の救済目標が明らかに変化し, 単なる疼痛軽減から, PS, QOL 維持を目的としたクオリティーの高い骨転移治療が求められる場合も少なくない。また, がんによる脊髄圧迫症状は, 歩行機能を第一評価項目として, 比較試験が行われるようになり, 骨代謝関連薬の臨床開発も盛んで, より高い QOL を目指して骨転移発症前から治療を開始することが模索されている。本稿では, 骨転移に関わる治療グループが参考されることを希望して, 骨転移に関する研究トピックスを紹介レビューした。

1. 骨転移成立についての基礎的知見

骨転移における基礎的研究⁴⁻⁷⁾は非常に盛んで, ①骨

微小環境, 骨髄微小環境, 血管微小環境 (niche) と共に, がん細胞, がん幹細胞の非活性化, 潜伏状態, 再増殖, 骨転移形成などに深く関与し, ② BPs が破骨細胞に直接取り込まれるだけでなく, メバロン酸経路を阻害してイソプレノイド脂質 (FPP), ゲラニルゲラニルピロリン酸 (GGPP) の合成を抑制し, 細胞増殖シグナルである Ras 関連蛋白 (ras, rho など) の活性を抑制し, 破骨細胞やがんの増殖抑制, アポトーシスを誘導すること, ③ 免疫細胞 $\gamma\delta$ T 細胞は磷酸抗原に対して増幅されやすく, 第三世代の BPs が FPP 合成酵素を阻害するために, イソペンテルピロリン酸 (IPP) が細胞内に蓄積され, IPP が抗原となり $\gamma\delta$ T 細胞を刺激して抗がん効果が発現, ④ 血管新生阻害剤や抗 VEGF 抗体は血管新生抑制を介した抗腫瘍効果, ⑤ 抗がん剤, 抗 VEGF 剤, シグナル伝達機構関連薬 (イマチニブなど), インタフェロン等の BPs の相互作用が観察され, 抗がん作用, 骨転移, 骨外転移をも抑制することが示されている⁸⁻¹⁰⁾。

2. ビスホスホネートに関する新しい臨床知見

一方, 臨床研究では, 原発局所治療直後に行われる補助療法として ZOL を早期に併用することで治療関連骨塩量低下を防止するだけでなく, 抗がん作用, 転移予防効果も確認されるのではないかと, 骨転移治療の際に BPs 等の骨代謝薬を併用することで, より高い骨誘導, 骨再生が誘導できるのではないかと期待され, BPs の基礎的知見を裏付ける臨床研究が実施されたり, 計画中である。

1) ビスホスホネートの術後補助療法としての意義

乳癌や前立腺癌に行われる補助ホルモン療法で起こる骨塩量低下を防止することは, 骨代謝治療の大きなテーマである。ビスホスホネートは効率的にホルモン依存の治療関連骨粗鬆症を予防し, がん治療中の患者の QOL や活動性を維持することが明らかにされている。健全な骨組織, 骨強度が保たれた患者では, 骨転移を起しても早期診断しやすく, 放射線治療や手術治療を行っても治療後の機能も高い。選択的エストロゲン機能抑制物質 (SERM) であるタモキシフェンよりアロマターゼ阻害剤 (アナストロゾール, レトロゾール, エキセメスタン)

は乳癌の再発抑制効果が高いものの、骨吸収を亢進させ、治療関連骨粗鬆症の発生がSERMより高い。骨吸収を防止する目的で、ビスホスホネートの併用が有用で、年2回のZOL注射で骨粗鬆症が十分防止されることが、大規模研究で確認されている。閉経前乳癌患者を対象にしたAI補助療法研究ABCSG-12では、LHRHアゴニストのゴセレリンとAI併用後3年で骨塩量の低下率14%、5年で8%であったのに対して、6か月ごとZOL注射を3年間続けることで、骨塩量低下は完全に防止され、5年では3%増加することが観察されている。また、閉経後乳癌患者の補助療法については、Z-FAST, ZO-FAST, E-ZO-FASTなどの大規模研究が実施され、早期併用が重要であることが示されている。以前から、乳癌補助療法中にBPsを併用することで、骨転移発生の抑制効果が観察されるのではないかと期待されてきた。経口クロドロネートやパミドロネートの併用では明らかな骨転移予防効果は確認されてこなかったが、ZOLを併用した補助療法ABCSG-12の前向き研究、5年目中間解析で、年2回のZOL併用群では非併用群に比較して、無遠隔転移、無再発のリスクを35%低下することが観察され、ZOL直接の抗腫瘍効果を示す臨床事例として非常に注目されている¹¹⁾。

現在、骨転移予防の観点から早期よりZOLを併用する研究が目白押しで、乳癌(AZURE 3,360例登録, SWOG 0307 4,500例計画, NATAN 914例計画, SUCCESS 3,654例登録, Expand 500例計画, AZAC 660例計画), 前立腺がん(ZEUS 1,434例登録, RADAR 1,071例登録, STAMPEDE 3,300計画), 肺癌(CZOL446G2419-446例計画, CZOL446GUS85-ECOG-584例計画), 骨髄腫(CZOL446EIT15-イタリア-280例計画, CZOL446EAT05-オーストリア-300例計画)などの予防投与に関する臨床試験が実施、計画されている。今後、骨転移発生予防についての知見が期待される場所である。

2) 抗がん剤や分子標的薬とビスホスホネートの併用
基礎的にはDOX, Docetaxore, タキソール, 増殖シグナル抑制剤との併用効果の相加作用が確認されているが、未だ臨床試験は実施されていない。DOXとZOLとの併用では、DOX-ZOLとの投与順番で有意にアポトーシスが誘導される⁹⁾。予後不良であるNSLC等の進行再発例に対して化学療法との併用効果^{9,10)}、がん幹細胞やがんの微小環境(骨, 血管, 骨髄 niche)に作用する薬剤と腫瘍増殖抑制効果を示す抗がん剤, 分子標的薬との併用ががん細胞撲滅には不可欠であり、微小環境に作用するビスホスホネートや血管新生阻害薬等の併用は、今後の研究成果が期待される^{5,6)}。その他、骨代謝関連作動薬

として、Denosumab(抗RANKL抗体), Sclerostin(TGFβ), アトラセンタン, ZD4054(エンドセリンシグナル), BMS-275291(MMP), Gilenitide(インテグリン)について、第II, III相試験が行われている^{7,12)}。

3. 骨転移に対する放射線治療

骨転移に対する放射線治療は、標準的治療である。エビデンスの根拠は、有痛性がん骨転移患者で、疼痛改善をエンドポイントとした臨床研究に基づいている。放射線治療は、60~80%の疼痛軽減、30~40%の疼痛完全緩和が得られ、単回、複数回の短期放射線治療と30 Gy, 10回分割照射と多くのスケジュールが行われるものの、疼痛の緩和率では差を認めていない。

1) 放射線治療のエビデンス

メタアナリシスの結果¹³⁾や系統的レビュー^{14,15)}をもとに、骨転移治療のガイドラインや教科書の記載は、放射線治療が標準治療とされている。しかし、外照射1か月後の疼痛軽減率は60%であるが、50%疼痛軽減期間は6か月であり^{13,14)}、核医学治療の効果持続時間は、更に短く2~4か月である¹⁵⁾。内科治療の進歩で生命予後改善が確認されている昨今、骨再生が著明で、治療後の高い骨支持性, QOL, PS改善や長期コントロールを念頭にした治療が不可欠となってきている。

12比較研究-3,408例, 3,621部位を集積したメタアナリシスの結果では、各評価項目の改善率は、4週目の疼痛コントロール率; 多分割治療60%, 単回照射59%で差を認めず(12臨床研究OR: 1.03), 1か月後の完全疼痛解消率; 単回照射34%, 多回照射32%(8臨床研究, OR: 1.1), 晩期事象として再照射率は単回照射21.5%, 多回照射7.4%(5臨床研究, OR: 3.44), 病的骨折発生率は単回照射3%, 多回照射1.7%(5臨床研究, OR: 1.82), 脊髄圧迫発生率は単回照射5.6%, 多回照射1.7%(3臨床研究, OR: 1.43)と、単回照射法は1か月の疼痛コントロール率で差を認めないもの、放射線治療の長期コントロール率は不良で再照射, 病的骨折, 脊髄圧迫の発生は高く¹³⁾、長期生存が期待できる症例では問題である。

2) BPsと放射線治療との併用に関して

通常放射線治療(30 Gy, 10回分割)とパミドロネート(PMD)との併用効果を報告した研究、第三世代のibandronateと外照射併用, ZOLと核医学治療併用について報告した研究がある。42患者の溶骨性骨転移, 荷重骨を対象にした研究で、単純レントゲンでMean value and energy of gray-level histogram(MVGLH, and EGLH), CT画像でRelative electron density(RED)を測定した後ろ向き研究の結果で、外照射とPMD 90mg in 2h Group A 11例, 大量PMD 180mg in 2h Group B

表 1. 治療前の歩行能力と治療後の歩行能力回復率

	歩行可能患者		支持歩行患者		不全麻痺		完全麻痺の患者	
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
All studies	93	91.4-96.2	62.8	54.9-70.7	38.0	33.1-42.9	12.5	9.2-15.8
Maranzano	100		94.4		59.8		11.1	
Maranzano 除き	92.0	89.3-94.7	65.3	56.3-74.1	43.3	38.4-48.4	13.8	10.3-17.3

注) 後ろ向き研究 2 報, 4 報の前向き研究, 前立腺癌に限定した研究 1 報において MSCC に対する放射線治療の有用性の臨床研究が行われた。治療前後の歩行能力に関する研究 10 報告をまとめて, 歩行能力別の治療結果集計²¹⁾

15 例, 外照射単独 (30 Gy 10F) Group C 16 例。結果, MVGLH, EGLH や RED の指標は治療開始レベルより改善 ($p < 0.05$, Wilcoxon test), 大量 PMD と放治併用 > 通常 PMD と放治併用 > 放治単独 ($p < 0.05$, Mann-Whitney test)。PMD 併用群は放射線治療単独より, 骨塩量が増加し, 疼痛も軽減したが, 鎮痛剤減量までの効果は得られていない¹⁶⁾。第三世代である ibandronate と外照射の併用で, 3 か月後 76% の疼痛完全消失, オピオイドを減量し, さらに 6 か月間の観察で, 疼痛軽減効果は持続され, QOL, PS の改善が確認され, 骨塩量も溶骨性骨転移で 3 倍, 増骨性転移で 2 倍改善するとの報告がある。臨床症状の改善は骨塩量増加と相関し, 骨再生と鎮痛剤の減量の可能性が始めて証明された¹⁷⁾。150 MBq, 89Sr-chloride の一回投与と 6 か月 ZOA 併用群は, 核医学治療単独, ZOL 単独治療群と比較して疼痛軽減効果が高いことが示めされた¹⁸⁾。第三世代の BPs を併用すると骨再生が促進され, 疼痛軽減も著明で, 長期間のコントロールが可能である。

3) 脊髄圧迫症状 (MSCC) の早期診断に関する重要性

がんによる脊髄圧迫症状は, 一旦, 麻痺が発症し, 完全麻痺へと進行した場合は, 放射線治療を行っても, 疼痛軽減と現状維持効果しか望めず, 麻痺改善例は少ない。麻痺が軽い早期に診断することが極めて重要である。

軽微な麻痺を診断するには, がん患者, 担当医が共に骨転移のリスクを念頭に入れておくことが重要である。Talcott ら¹⁹⁾は, MSCC 患者 342 例を集積して, CT 検査 258 例画像所見と臨床症状についての多変量解析を行い, MSCC 発生危険因子解析を行った。6 つの危険因子, 歩行不能, 深部反射亢進, レントゲン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 6 個の危険因子を抽出している。これらの因子を持たない場合 4%, 6 因子すべてを持つ症例では, MSCC 発生危険率が 87% に上昇することを示した。背部痛の有無は危険因子ではなかった。Rades ら²⁰⁾は 98 例の報告で, 放射線治療開始までの期間が, 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機能温存率が高く, 悪性度が高く経過の早いがんはがん診断からの MSCC 発症までの期間が短く, 発生した MSCC は重篤で, 麻痺が軽微なうちの発見が唯一の救済方法であると結論している。

4) MSCC に対する放射線治療成績

治療前の歩行能力が治療後の神経改善率に大きく左右し, 独歩可能な症例は 90% 以上の能力を確保でき, 支持歩行例は 60~65%, 不全麻痺例では 40%, 完全麻痺例では 10% 程度の歩行能力獲得成績であった (表 1)。歩行障害が少ないうちに治療すれば, 放射線治療単独でも成績は良好だが, 麻痺が進むと救済が困難である。

予防放射線治療の意義については不明である。痛みのみや無症状画像所見のみの脊椎転移が, すべて MSCC へ進行する訳ではない。ビスホスホネートに関する前向き大規模研究での MSCC のリスクは数% であるものの, 一旦発症した MSCC は非可逆性で, より積極的に麻痺が発現していない症例に予防照射を行うと機能成績は高い^{24, 26)}。放射線治療施設での実施能力, 医療経済, 再照射による脊髄炎, 放射線障害のリスクなどからすべての骨転移病巣に放射線治療を行うことは実施不可能である。より積極的な内科的, 予防的治療の開発が望まれている。

30Gy 10 分割, 37.5Gy 15 分割, 40 Gy 20 分割, 28 Gy 7 分割, 15 Gy 3 分割, 15 Gy 5 分割, 8 Gy 2 回照射と様々の照射スケジュールが行われているが, 治療成績で差は確認されていない。最近行われた 8 Gy の 2 回照射と 5Gy 3 回+3Gy 5 回照射の比較試験でも歩行維持率 90%, 歩行機能改善率 29%, 膀胱機能維持率 90%, 改善率 12~15%, 改善期間 3.5 か月, 生存期間 4 か月とまったく差を認めていない²⁷⁾。

5) MSCC に対する手術に関するエビデンス

放射線治療後の麻痺改善率に影響する因子解析では, 圧迫骨折^{22, 23)}, 脊椎の不安定性²⁵⁾, 脊髄圧迫の程度, 治療開始時の歩行能力²⁴⁾, 麻痺の進行速度, 治療開始の迅速性が観察されている²⁰⁾。これらの不良因子を解消する目

表 2 治療成績別の改善率, 悪化率, 合併症発生率, 死亡率³⁰⁾

	患者数	改善率 (疼痛)	悪化率 (%)	合併症	死亡率
放射線単独	1485 (75-97)	39%	16%		
椎弓切除, 放射線	1959 (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%

Siegel T, Siegal T and Brada M. Spinal metastatic disease. Pp979-991. Oxford textbook of oncology. 2nd ed. Edited by Souhami RL からの引用

的で外科治療が実践される。

手術治療についての前向き研究 2 報^{28,29)} 比較試験 1 報²⁵⁾, 12 報の後向き研究を含めたレビュー²¹⁾, メタアナリシス³²⁾の結果をまとめると, 麻痺が進行し, 支持が必要となった場合は, 手術を行うと歩行能力改善率は放射線治療単独より勝っている。

手術の方法としては, 緊急除圧と脊椎固定の併用が行われ, 術後に放射線療法の併用追加が検討される。椎弓切除と放射線単独比較試験は 1980 年代に行われたが, 治療成績で差を認めなかった³³⁾。緩和的後方固定手術は, 予後予測で 6 か月から 1 年以内, 多発転移の症例にも行える手術再建方法で広く行われている。椎体に存在する腫瘍を切除する準根治的手術や脊椎を全摘する手術も開発されているが, 手術に合わせて麻痺が悪化のリスク, 局所の創状態が安定するのに数か月必要で, 最低 1 年, 数年以上の予後が予測され, 手術以外に治療法の少ない甲状腺癌や腎臓癌の脊椎転移で実施されるが, 手術技術レベルも高く手術可能な施設は限定され, がん骨転移全般の標準的治療とは言えない³⁰⁾(表 2)。

歩行機能, 膀胱機能をエンドポイントとした脊椎手術 24 報告, 999 例と放射線治療 4 報告, 543 例を比較したメタアナリシス結果では, 歩行機能温存率, 歩行改善率共に手術が勝っていた。歩行状態維持率/治療成功率は, 全体で 0.805, 手術群 0.849 (843/999) vs. 放射線群 0.64 (357/543), 治療救済率は, 全体で 0.53, 手術 0.58 (228/384), 放射線 0.26 (79/265) の結果であった。放射線治療に比較して, 歩行維持能力は手術で 1.3 倍, 歩行改善率は 2 倍で, がん種の違いが成績の差に関与していた³¹⁾。

条件がよければ, 第一選択は手術放射線治療であり, 全身状態が不良な場合, 治療関連死亡や合併症がほとんどないことから, 単独放射線治療が選択される。手術治療の死亡率 6.3%, 合併症 23% の発生は, 患者病態, 手術の侵襲の大きさが原因であり, 十分な病態評価と施設, 医療連携が達成されるのであれば手術治療も可能である。麻痺発症後 48 時間以内 (2.9 倍), 術前機能が温存

時の実施 (2.3 倍), 圧迫骨折 (を認めない 2.5 倍), 術後放射線治療は術前放射線治療より 2.5 倍成績が良好であるなど, 迅速な手術の施行が重要である。放射線治療単独と手術+放射線治療方法について, 唯一行われた比較試験²⁵⁾でも, 歩行改善率 19% 対 38%, 歩行可能期間 35 日対 126 日, 疼痛コントロール, 予後改善効果は手術群が勝っていた。

まとめ

がん骨転移, 特に脊髄圧迫による脊髄麻痺を未然に防ぐことはがん経過観察の重要なポイントである。医師, 患者の骨転移, 脊髄麻痺に関する教育が早期発見につながり, さらに骨転移発症前の予防的内科的治療が骨転移治療の現状を大きく変えるインパクトになると思われる。

文 献

- 1) Lipton A, Small E, Saad F, *et al*: The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 20: 45-52, 2002.
- 2) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan 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.
- 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, multicenter, comparative trial. *Cancer* 98: 1735-1744, 2003.
- 4) Green JR: Bisphosphonates: preclinical reviews. *Oncologist* 4: 3-13, 2004.
- 5) 湯浅 健, 木村晋也, 前川 平: Bisphosphonate の抗腫瘍作用. *Cancer Frontier* 7: 70-76, 2005.
- 6) Santini D, Vincenzi B, Galluzzo S, *et al*: Repeated Intermittent Low-Dose Therapy with Zoledronic Acid Induces an Early, Sustained, and Long-Lasting Decrease of Peripheral Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 13: 4482-4486, 2007.
- 7) Coleman RE, Guise TA, Lipton A, *et al*: Advancing treatment for metastatic bone cancer: Consensus recommendations from the second Cambridge Conference. *Clin Cancer Res* 14: 6387-6395, 2008.

- 8) Neville-Webbe H, Rostami-Hodjegan A, Evans CA, *et al*: Sequence- and schedule-dependent enhancement of zoledronic acid induced apoptosis by doxorubicin in breast and prostate cancer cells. *Int J Cancer* 113: 364-371, 2005.
- 9) Jagdev SP, Coleman RE, Shipman CM, *et al*: The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel. *Br J C* 84: 1126-1134, 2001.
- 10) Tokuyama H, Hagi T, Mattarollo SR, *et al*: V γ 9 V δ T cell cytotoxicity against tumor cells is enhanced by monoclonal antibody drugs-Rituximab and trastuzumab. *Int J Cancer* 122: 2526-2534, 2008.
- 11) Gnant M *et al*: Adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with hormone-responsive, stage I and II breast cancer: First efficacy results from ABCSG-12. ASCO 2008, LAB4.
- 12) 河合弘二: 骨転移のメカニズム: 前立腺癌骨転移における骨微小環境. *The bone* 22: 611-614, 2008.
- 13) Sze WA, Shelley MD, Held I, *et al*: Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy-A systematic reviews of randomized trials. *Clin Oncol* 15: 345-352, 2003.
- 14) Falkmer U, Peter J and Cavallin-Stahl E: A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care (SBU). *Acta Oncol* 42: 620-633, 2003.
- 15) Salazar OM, Sandhu T, daMotta NW, *et al*: Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 765-775, 2001.
- 16) Kouloulias, EV, Kouvaris RJ, Antypas C, *et al*: An inpatient dose-escalation study of disodium pamidronate plus radiotherapy versus radiotherapy alone for the treatment of osteolytic metastases. *Strahlentherapie und onkologie* 179: 471-479, 2003.
- 17) Vassiliou V, *et al*: A novel study investigating the therapeutic outcome of patients with lytic, mixed and sclerotic bone metastases treated with combined radiotherapy and inbandronate. *Clin Exp Metastasis* 24: 169-176, 2007.
- 18) Storto G, *et al*: Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. *Bone* 39: 35-41, 2006.
- 19) Talcott JA, Stmper PC, Drislane FW, *et al*: Assessing suspected spinal cord compression: A multidisciplinary outcomes analysis of 342 episodes. *Support Care Cancer* 7: 31-38, 1999.
- 20) Rades D, Heidenreich F and Karstens JH: Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 975-979, 2002.
- 21) Loblaw DA, Perry J, Chambers A, *et al*: Systemic 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.
- 22) Pigott KH, Baddeley H, Maher EJ, *et al*: Pattern of disease in spinal cord compression on MRI scan and implications for treatment. *Clin Oncol* 6: 7-10, 1994.
- 23) Zelefsky MJ, Scher HI, Krol G, *et al*: Spinal epidural tumor in patients with prostate cancer. Clinical and radiographic predictors of response to radiation therapy. *Cancer* 70: 2319-2325, 1992.
- 24) Maranzano E and Latini P: Effectiveness of radiation therapy with-out surgery in metastatic spinal cord compression: Final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 959-967, 1995.
- 25) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, *et al*: Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet* 366: 643-648, 2005.
- 26) Rades D, Heidenreich F and Karstens JH: Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 975-979, 2002.
- 27) Maranzano E, Bellavita R, Angelis VD, *et al*: Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: Results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 23: 3358-3365, 2005.
- 28) Kim RY, Spencer SA, Meredith RF, *et al*: Extradural spinal cord compression; Analysis of factors determining functional prognosis-Prospective study. *Radiology* 176: 279-282, 1990.
- 29) Helweg-Larsen S, Sorensen PS, Kreiner S, *et al*: Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: A prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 1163-1169, 2000.
- 30) Siegal T, Siegal T and Brada M: Spinal metastatic disease. Oxford textbook of oncology. 2nd ed. Edited by Souhami RL *et al*. pp979-991, 2001.
- 31) Klimo P, Thompson CJ, Kestle JRW, *et al*: A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro-oncol* 7: 64-76, 2005.
- 32) Chaichana KL, Woodworth GF, Sciubba DM, *et al*: Predictors of ambulatory function after decompressive surgery for metastatic epidural spinal cord compression. *Neurosurgery* 62: 683-692, 2008.
- 33) Young RF and King GA: Treatment of spinal epidural metastases. A randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 53: 741-748, 1980.

骨転移

Metastatic bone tumor

中馬 広一*

Hirokazu Chuman

key words : 消化器癌, 骨転移, 予防, 治療

癌骨転移の現状

骨転移は、癌末期にみられる普遍的な病状で、剖検では30～60%の患者で脊椎、硬膜外腫瘍が確認される。しかし、臨床的に問題になる骨転移は癌種で異なり、治療の対象となる骨転移症例の内訳では、乳癌、肺癌、前立腺癌が半数を占める。リンパ腫、骨髄腫、肉腫、腎臓癌の骨転移罹患率が高いものの、各癌種の患者発生数が少なく9%を占めるのみである。脊椎転移は、早晩癌性疼痛を起こすが、2～20%の割合でもっとも重篤な脊髄圧迫症状や馬尾神経圧迫症状(SCC)へと進展する。診断が遅れることが多い初診時進行例では、SCCの割合が高く8～20%である¹⁾。消化器癌の骨転移罹患率は低く、大腸癌では数%の発生であり、ほとんど骨転移は注目されてこなかった²⁾。初診時進行や再発後の胃癌、膵癌症例は非常に短命で、骨・骨髄転移を併発しても骨転移の治療は疼痛管理が主体で^{3,4)}、しかし、近年内科治療の進歩で、1.5年を超える中央生存が観察される直腸癌では、骨転移の罹患率は10～20%と上昇する傾向が報告され⁵⁾、消化器癌でも骨転移に対する早期診断、予防対策、緊急的対応方法の重要性が増している。

骨転移の形成様式と発生部位

転移のステップは、原発巣(血管新生、浸潤)、細胞凝集(血管内でリンパ球、血小板)、標的臓器のマイクロ転移(組織血流還流の低下、血管基底膜の亀裂、交通性)や血管からの接着、漏出の段階を経て、骨転移が成立する(図1)^{6,7)}。

癌細胞がVEGFなど可溶性因子を分泌することで骨髄内微小環境を形成し、この転移微小環境(metastatic niche)内に癌幹細胞(cancer stem cell)が住みつき、造血幹細胞に対する骨髄ニッチも関与し、

潜在した癌幹細胞が再発の温床となり得るとの説である。治療開始時の骨髄内や末梢血内の癌細胞の存在が予後に大きく関与することは、胃癌、大腸癌でも報告され、骨転移の少ないと思われていた消化器癌も骨髄と無縁ではない^{8)~10)}。

骨転移の発症には、骨代謝、骨リモデリングにかかわる分子機構が深く関与し、癌の増殖や骨吸収が促進され、肺や肝転移より急激な発育が観察されることも少なくない。癌が骨、骨髄内環境と適合し、骨転移発症に悪性のサイクルが形成されたことによる⁹⁾。

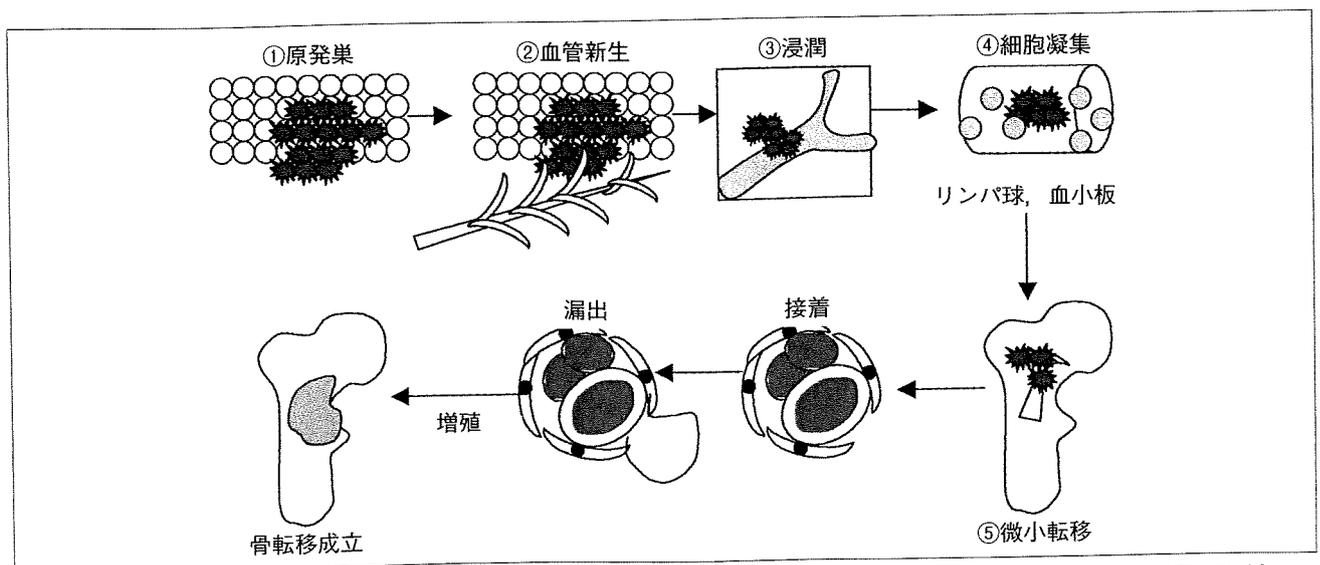
静脈系で最初の関門となる肺、肝に転移が多く形成されるが、骨髄の血流、豊富な毛細血管網と緩徐な血流をもつ造血髄は、血行性転移の成立に適していると考えられ、骨は血流では心拍量の10%程度にすぎないものの、肺や肝に次いで転移が多い。高齢者でも造血髄(赤色髄)が多く分布する脊椎、骨盤などの体幹骨、四肢近位に骨転移が好発し、脊椎への小動脈が多く分布する椎体後半から椎弓根への移行部や終板直下で、血流が緩徐になる部分に転移が成立しやすい。時に、肺、肝に転移なしに、骨盤、脊椎に転移が先に発症することもあるが、脊椎、骨盤周辺に発達した逆流弁をもたないBatson傍脊椎静脈叢内を呼吸性に癌細胞が逆流することが原因とされている。

骨転移の診断

最近の病理学的研究では、骨梁間型34%、造骨型25%、溶骨型17%、混合型9%と骨髄内に癌転移が多いことが示されている。骨梁間型は、骨シンチやCT画像ではわかりにくく、骨シンチの陽性率25%である。MRI画像は、骨梁型や早期の転移巣も描出可能で、90%の骨、骨髄病変を診断することができる。

症状が発症するころになると、X線やCTなどの骨条件画像で確認できる骨硬化、骨破壊、消失、骨外

* 国立がんセンター中央病院整形外科



【文献3】より引用，改変

図1 骨転移発生のメカニズム

癌細胞の血管新生を，①刺激，②誘導し，③血管内への浸潤を起こし，④血管内の癌細胞はリンパ球，血小板と細胞凝集が形成し，⑤標的臓器内に癌病巣がトラップされ，血管内皮細胞への接着，基底膜をすり抜け漏出して，微小転移が形成される。その後，間葉系細胞由来のストローマ細胞，血液幹細胞からの前駆破骨細胞の誘導を起こし，骨転移を形成する。ビスホスホネートは，骨の基質に強力に吸着し，破骨細胞内に取り込まれたビスホスホネートは，破骨細胞をアポトーシスに導くことで骨転移の進行を抑制する

病変形成などの骨構造変化が出現する。骨破壊初期から取り込みが高まる骨シンチグラフィーでは，骨転移を数カ月早く診断できる。

骨破壊がみられない骨梁間型転移や無症状の早期の骨，骨髓内転移を確認するには，MR画像や造影MR画像の撮像が必須である。PET-CT検査は，治療で亢進した造血細胞や良性骨疾患で偽陽性となることもあり，MR画像で鑑別が可能である。大腸癌，食道癌，肝臓癌は溶骨型であり，腫瘍の増大で巨大な骨外陰影を形成する。

消化器癌骨転移の特徴，病態と頻度

消化器癌の骨転移罹患率は低い。大腸癌は数%²⁾，肝臓癌は，やや高く10数%¹¹⁾で，肝臓癌，食道癌，大腸癌などの長期生存例に骨転移が発症する。胃癌³⁾，胆嚢・胆管癌，膵臓癌⁴⁾の初診時進行，再発時では，骨髓内転移，びまん性骨転移を併発していることも多く，スキルス胃癌や印環細胞型などの未分化な消化器癌の特徴とされる。病態として，DICや骨髄症へと進行し，全身の骨梁，骨代謝も非常に亢進された状況であり，白血球増多症，血小板減少，血清ALP値の高値，骨シンチグラフィー亢進¹²⁾¹⁴⁾，びまん性骨梁の乱れ，微小溶骨変化をCT画像で確認され，時に造骨型に見えることもある(図2)^{12)~15)}。

放射線治療

放射線治療のエビデンスは，乳癌，肺癌，前立腺癌を対象に研究されたもので，消化器癌骨転移に関するエビデンスはきわめて少ない。

有痛性癌骨転移に放射線治療後の疼痛軽減を主評価項目としたコホート研究と放射線治療スケジュール(8Gy単回照射と3Gy×10回，多回分割照射など)についての複数の比較試験の結果から，骨転移の標準的な治療は放射線治療であると考えられている。12本の比較研究から，3408例，3621部位を集積したメタアナリシスを行い，4つの評価項目の解析が行われた。多分割照射治療と単回照射を比較して，4週目の疼痛コントロール率60%，59%(12臨床研究OR:1.03)，1カ月後の完全疼痛コントロール率は34%と32%(8研究，OR:1.1)と疼痛軽減効果はまったく差を認めなかった。再照射率が7.4%と21.5%(5臨床研究，OR:3.44)，病的骨折発生率1.7%と3%(5臨床研究，OR:1.82)，脊髄圧迫発生率1.7%と5.6%(3臨床研究，OR:1.43)と，多回分割照射は，効果持続性，再照射率，病的骨折，脊髄圧迫発生が少ない¹⁶⁾との結論である。12の比較試験報告を含む63科学論文の8051例を集積した系統的研究でも，外照射は除痛効果(部分，完全)80%以上，除痛率50%以上保たれる期間は6カ月と結論している。治療スケ



図2 各消化器癌の骨転移画像所見

胃癌（上段：頸椎の圧迫骨折，仙骨骨梁の乱れ，骨盤の硬化陰影。胃癌の頸椎 CT 画像では溶骨性骨転移）。
下段：左より，直腸癌の腰椎転移，肝臓癌上腕骨転移，食道癌大腿骨骨転移（いずれも溶骨型），数週間後の MR 画像では，骨内外に転移病変を確認できる

ジュールで除痛率に差を認めないが，多回分割照射法で，晩期障害（骨折，麻痺）の発生率が低い。診断，治療開始の遅れや放射線低感受性で麻痺の発生が高く，成績も不良である¹⁷⁾。過去の多くの臨床試験は，疼痛緩和のみを評価項目にした臨床研究が主体であり，骨転移発症後の予後はきわめて短い消化器癌患者を対象にした報告はきわめて少ない。唯一，比較的経過の長い肝臓癌や大腸癌骨転移例では放射線治療に抵抗性で，病的骨折や麻痺を救済できず，晩期再発や病的骨折へと進展する症例も多く経験し，外科的追加治療が検討されることもある。

手術療法

1. 外科的治療の目的

整形外科的手術手技の目的は，骨折，切迫骨折，脊髄麻痺の救済である。

手術方法は，二つの方法があり，転移骨病巣を切除し，骨，関節，脊椎組織を再建する局所根治性の高い手術方法と転移病巣の部分切除に留め，骨支持性組織再建のみを行い，癌の進行はほかの治療法を併用する緩和的側面の強い外科救済方法が実施されている（図3）。

その適応は，

- ①単発骨転移例：骨折，切迫骨折，脊髄麻痺などの緊急救済手術
- ②多発転移例：予後，全身状態が保たれ，緩和的薬物療法が期待される場合，四肢骨折や頑固な体動時痛，切迫麻痺状態の脊椎転移に対して，緩和的骨・脊椎固定術を行い，全身状態が改善された症例で，薬物療法が実施される。
- ③再発まで期間が比較的長い癌の単発骨転移：一般的に放射線抵抗性で，晩期再発を回避するために腫瘍切除と人工物再建が推奨される。肝臓，肺転



図3 癌骨転移の手術療法

a: 髓内釘骨接合術, b: プレート骨接合術, c: 人工骨頭, d: リビジョン用人工骨頭, e: 腫瘍用大腿骨置換術, f: 肝臓癌脊椎転移 CT 画像, g: 前方椎体亜全摘と前方固定術, h: 緩和的後方固定

移がコントロールされた一部の肝臓癌や大腸癌症例に限定され、消化器癌全般の適応は少ない。

- ④治療耐性：放射線治療後の再発で、長期予後が予測される場合、外科治療も考慮される。過去の放射線治療により、術後の感染、創治癒不全などの合併症発生のリスクが高い。

禁忌

- ①四肢の病的骨折では、3カ月以内、脊椎転移例では、6カ月以内の予後
- ②多発病変や骨粗鬆症で、固定性が確保できない症例
- ③全身状態が不良、DICが疑われる症例
- ④高度な臓器転移を認める場合
- ⑤骨盤内再発は、原発巣コントロール性を評価し、長期生存性を十分に検証することが必要

外科治療は、腫瘍の局所制御と支持性の再建や脊椎圧迫の除圧目的に行われるが、病状、病態、局所切除方法の容易性、完遂性、合併症のリスクを考慮して手術、手術方法が決定される。術後長期安定性達成のため

に、切除範囲を広げ根治切除を行うと局所再燃までの期間が延長する。一般的に放射線併用は必要ない。麻痺が発症した場合、脊椎腫瘍を亜全摘する治療もあるが、手術侵襲も大きく適応は少ない。

消化器癌骨転移例は、肺、肝転移、リンパ節転移と進行症例が多いものの、四肢の病的骨折に関しては、多発転移でも、DICや骨髄症を起こしていなければ、緩和的骨接合術を行うことは有益である。一方、脊椎手術は、単発骨転移では手術の適応があるものの、麻痺が起こっていないか軽微な時期に診断することが重要で、長期生存には化学療法などの薬物療法が必須である消化器癌では、より侵襲の少ない緩和的後方固定術が多用される。多発転移や短期生命予後予測の症例は、脊椎外科の適応はない。

2. 安全性（治療関連死亡、合併症）

手術侵襲が大きいと、術後の合併症が多く、術後経過は不安定で、機能回復（軟部、筋肉の切除量による）までの期間も長くなりやすい。