

脊椎転移

脊椎転移においては病的骨折のみならず、麻痺のリスク評価が重要となる。このためには脊柱の安定性の評価が必要となる。

単純 X 線所見による評価法としては、以下の方法がある。CRF00550 では 72 例、92 椎体の転移巣の後方視的検討において 21 椎体に骨折を認めたとしている。その骨折を予測する最大の因子は vertebral bulge であったとしている。

TaneichiCRF01646 らは脊椎の安定性を評価する方法を椎体圧潰を予測する因子は肋椎関節部の破壊、転移巣の大きさ、椎弓根の破壊であった。胸椎 (T1-10) における危険因子は肋椎関節の破壊 (OR10.17; p=0.021) と腫瘍の大きさ (腫瘍占拠率が 10%上昇するごとに OR2.44; p=0.032) であった。胸腰椎移行部以下 (T10-L5) においては腫瘍の大きさ (腫瘍占拠率が 10%上昇するごとに OR4.35; p=0.002) および椎弓根の破壊 (OR297.08; p=0.009) であった。

スコア化する方法としては、CRH00062 では専門家による Delphi 方により Classification System for Spinal Instability in Neoplastic Disease (SINS) が開発されている。これは転移部位、動作時や脊椎への負荷時の疼痛、腫瘍の性状、レントゲンにおける椎体アライメントの評価、椎体破壊、脊椎の後外側の障害の程度により脊椎の安定性を点数化するものである。18 点満点のスコアであり、高得点ほど安定性は不良である。6 点以下は安定性あり、7 から 12 点は中等度、13 点以上は不安定性ありと評価する。

臨床所見や画像所見	点数
転移部位	
移行部 (後頭骨-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
脊椎可動部 (C3-C6, L2-L4)	2
ある程度強固な部位 (T3-T10)	1
強固な部位 (S2-S5)	0
動作時や脊椎への負荷時の疼痛	
あり	3
時に疼痛がある	1
疼痛はない	0
腫瘍の性状	
溶骨性変化	2
混合性変化	1
造骨性変化	0

レントゲンにおける椎体アライメントの評価	
脱臼や亜脱臼の存在	4
後彎や側彎変形の存在	2
アライメント正常	0
椎体破壊	
50%以上の椎体破壊	3
50%以下の椎体破壊	2
椎体の50%以上が腫瘍浸潤されているが、椎体破壊はない	1
いずれもない	0
脊椎の後外側の障害（椎間関節、椎弓根、肋椎関節の骨折や腫瘍浸潤）	
両側性	3
片側性	1
なし	0

表：Classification System for Spinal Instability in Neoplastic Disease (SINS)

合計点で転移性脊椎腫瘍の脊椎安定性を評価する。18点満点であり、高得点ほど安定性は不良である。6点以下は安定性あり、7から12点は中等度、13点以上は不安定性ありと評価する。

その他の転移

骨盤への転移も頻度は高いが、骨折リスクに関する予測方法は実用的なものは開発されておらず、今後の研究が待たれる。

(付記)

骨転移と生命予後

乳がんや前立腺癌などの生命予後が比較的良好ながん症例では長期間にわたり獲得されたADLを実行されることが予想されるため、その経過中の病的骨折などに注意する必要がある。このためリスク管理にあたっては、生命予後も考慮する必要がある。骨転移症例において使用しやすい生命予後の予測方法にKatagiriの方法CRF01638とTokuhashiの方法CRF01534がある。

文献

- CRH00085 川井章・他：骨転移の診断と最新治療．癌骨転位の疫学．骨・関節・靭帯17；363-367，2004
 CRF00191 Dijkstra PD, Oudkerk M, Wiggers T: Prediction of pathological subtrochanteric fractures due to metastatic lesions. Arch Orthop Trauma Surg 1997; 116 (4): 221-4 [EV Level III]
 CRF00882 Van der Linden YM, Dijkstra PD, Kroon HM, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JW, Marijnen CA: Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. J Bone

Joint Surg Br 2004; 86 (4): 566-73 [EV Level III]

CRF01448 van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JW, Marijnen CA: Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial. Radiother Oncol 2003; 69 (1): 21-31 [EV Level III]

CRF00536 Mirels H: Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orthop Relat Res 1989; (249): 256-64 [EV Level III]

CRF00548 Damron TA, Morgan H, Prakash D, Grant W, Aronowitz J, Heiner J: Critical evaluation of Mirels' rating system for impending pathologic fractures. Clin Orthop Relat Res 2003; (415 Suppl): S201-7 [EV Level III]

CRF01508 El-Husseiny M, Coleman N: Inter- and intra-observer variation in classification systems for impending fractures of bone metastases. Skeletal Radiol ; 39 (2): 155-60 [EV Level III]

CRF00550 Roth SE, Mousavi P, Finkelstein J, Chow E, Kreder H, Whyne CM: Metastatic burst fracture risk prediction using biomechanically based equations. Clin Orthop Relat Res 2004; (419): 83-90 [EV Level III]

CRF01646 Taneichi H, Kaneda K, Takeda N, Abumi K, Satoh S: Risk factors and probability of vertebral body collapse in metastases of the thoracic and lumbar spine. Spine (Phila Pa 1976) 1997; 22 (3): 239-45 [EV Level III]

CRH00062 Fisher, Charles GA: Novel Classification System for Spinal Instability in Neoplastic Disease: An Evidence-Based Approach and Expert Consensus From the Spine Oncology Study Group. Spine 15 October 2010 - Volume 35 - Issue 22 - pp E1221-E1229)

CRF01638 Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugiura H, Kataoka T, Nakanishi K: Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. J Bone Joint Surg Br 2005; 87 (5): 698-703 [EV Level III]

CRF01534 Tokuhashi Y, Ajiro Y, Umezawa N: Outcome of Treatment for Spinal Metastases Using Scoring System for Preoperative System for Preoperative Evaluation of Prognosis. Spine 2009; 34: 69-73

Clinical Question 3

骨転移に対して、病的骨折が生じる前もしくは生じた後に手術を行うと、行わない場合に比べて、骨関連有害事象（SRE）の発生頻度が減少するか、もしくは、ADL・QOLを改善するか。

推奨

1. 長幹骨骨折病的骨折や切迫骨折症例に対して内固定術を施行することにより疼痛は改善し、歩行能力やADLが改善するので、行うよう勧められる（GradeB）。
2. 脊椎転移症例に対して後方固定術を施行することにより疼痛は改善されるためQOL向上が可能である（GradeB）。
3. 脊椎転移症例に対して除圧術や後方固定術を施行する事により麻痺が改善し、ADLが向上したという報告がある。麻痺の状態や発生からの時間経過によっては手術を考慮しても良い（GradeC1）。

■エビデンス

長管骨

切迫骨折や骨折後に内固定を行うことにより早期に除痛効果が得られた CRF00190・CRF00025・CRF00778・CRF01523。また上腕骨についても同様に疼痛改善が得られたと報告されている CRF00834・CRF01520。

下肢長幹骨転移の切迫骨折や骨折後に内固定を行うことで歩行能力の改善 CRF00190・CRF00025・CRF00778 やADLの向上 CRF00572 が得られた。このため生命予後が良好な症例では内固定術も検討されるべきである CRF01520。Tokuhashi は生命予後に応じた手術適応の方法を提唱している CRF01534。

脊椎

除圧術により麻痺の改善が得られたという報告やADLが向上したという報告が複数みられる CRF00192・CRF00392・CRC00027

脊椎支持性が破綻している場合や不安定性がある場合は前方固定や後方固定の適応も検討する必要がある。後方固定術により疼痛および麻痺が改善したという報告もみられる CRF00192、CRF00392・CRF00876・CRF01645。

椎体形成術により疼痛緩和を得たとの報告もある CRF00586。ただしセメント流出などのトラブルも報告されている CRF01510 ため、十分な経験をもつ術者が治療にあたる必要がある。手術適応の検討にあたっては生命予後も重要な判断材料である。

（付記）

骨転移に対する手術方法

生命予後が良好と予測される症例においては、比較的ADLが高いことや転移病巣が長期間の負荷にさらされることより、再手術が必要になる症例も生じうる CRF00030。このため生命予後が良好な症例では、より強固な内固定が必要とされる。

骨盤転移に対する手術の適応

骨盤転移による病的骨折のリスク予測方法は見当たらない。しかし股関節周囲の骨破壊に対して人工関節置換を行い、良好な成績を得たとしている報告もある CRF00220 ため、症例に応じて個別に検討する必要がある。

文献

- CRF00025 Broos P, Reynders P, van den Bogert W, Vanderschot P: Surgical treatment of metastatic fracture of the femur improvement of quality of life. *Acta Orthop Belg* 1993; 59 Suppl 1: 52-6 [EV Level IIa]
- CRF00190 Broos PL, Rommens PM, Vanlangenaker MJ: Pathological fractures of the femur: improvement of quality of life after surgical treatment. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992; 111 (2): 73-7 [EV Level III]
- CRF00572 Zore Z, Filipovic Zore I, Matejcic A, Kamal M, Arslani N, Knezovic Zlataric D: Surgical treatment of pathologic fractures in patients with metastatic tumors. *Coll Antropol* 2009; 33 (4): 1383-6 [EV Level IIb]
- CRF00778 Nilsson J, Gustafson P: Surgery for metastatic lesions of the femur: good outcome after 245 operations in 216 patients. *Injury* 2008; 39 (4): 404-10 [EV Level IIb]
- CRF00834 Pretell J, Rodriguez J, Blanco D, Zafra A, Resines C: Treatment of pathological humeral shaft fractures with intramedullary nailing. A retrospective study. *Int Orthop* ; 34 (4): 559-63 [EV Level IIb]
- CRF01520 Lancaster JM, Koman LA, Gristina AG, Rovere GD, Poehling GG, Nicastro JF, Adair DM: Pathologic fractures of the humerus. *South Med J* 1988; 81 (1): 52-5 [EV Level III]
- CRF01523 Ampil FL, Sadasivan KK: Prophylactic and therapeutic fixation of weight-bearing long bones with metastatic cancer. *South Med J* 2001; 94 (4): 394-6 [EV Level III]
- CRC00027 George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P: Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD006716 [EV Level Ib]
- CRF00192 Rompe JD, Hopf CG, Eysel P: Outcome after palliative posterior surgery for metastatic disease of the spine--evaluation of 106 consecutive patients after decompression and stabilisation with the Cotrel-Dubousset instrumentation. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999; 119 (7-8): 394-400 [EV Level III]
- CRF00392 Hirabayashi H, Ebara S, Kinoshita T, Yuzawa Y, Nakamura I, Takahashi J, Kamimura M, Ohtsuka K, Takaoka K: Clinical outcome and survival after palliative surgery for spinal metastases: palliative surgery in spinal metastases. *Cancer* 2003; 97 (2): 476-84 [EV Level IIb]
- CRF00586 Chi JH, Gokaslan ZL: Vertebroplasty and kyphoplasty for spinal metastases. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2 (1): 9-13 [EV Level IV]
- CRF00876 Bauer HC: Posterior decompression and stabilization for spinal metastases. *Analysis*

of sixty-seven consecutive patients. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79 (4): 514-22 [EV Level III]

CRF01510 Laredo JD, Hamze B: Complications of percutaneous vertebroplasty and their prevention. *Skeletal Radiol* 2004; 33 (9): 493-505 [EV Level IV]

CRF01645 Kostuik JP, Errico TJ, Gleason TF, Errico CC: Spinal stabilization of vertebral column tumors. *Spine (Phila Pa 1976)* 1988; 13 (3): 250-6 [EV Level IV]

CRF00025 Broos P, Reynders P, van den Bogert W, Vanderschot P: Surgical treatment of metastatic fracture of the femur improvement of quality of life. *Acta Orthop Belg* 1993; 59 Suppl 1: 52-6

CRF01534 Tokuhashi Y, Ajiro Y, Umezawa N: Outcome of Treatment for Spinal Metastases Using Scoring System for Preoperative System for Preoperative Evaluation of Prognosis. *Spine* 2009; 34: 69-73

CRF01528 Tang V, Harvey D, Park Dorsay J, Jiang S, Rathbone MP: Prognostic indicators in metastatic spinal cord compression: using functional independence measure and Tokuhashi scale to optimize rehabilitation planning. *Spinal Cord* 2007; 45: 671-677

CRF00220 Katrak P, O'Connor B, Woodgate I: Rehabilitation after total femur replacement: a report of 2 cases. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1080-1084

CRF00030 Wedin R: Surgical treatment for pathologic fracture. *Acta Orthop Scand Suppl* 2001; 72: 1-29

Clinical Question 4

骨転移を有する患者に対して、リハビリテーションを行うと、行わない場合に比べて、機能障害の改善やADL・QOLの向上が得られるか。

推奨

脊椎の骨転移症例に対して、リハビリテーションを実施することによりADLやQOLの向上が得られるため、行うよう勧められる(Grade B)。

■エビデンス

脊椎転移による脊髄圧迫のある症例に対してリハを実施した報告が複数あり、いずれもADLの改善が得られているCRF00212・CRF01075・CRF01528。またQOLの改善が得られたとしている報告もありCRF01075、その改善は死亡直前まで持続していたとしている。とくに生命予後が期待される症例ではADLの改善が期待できるCRF01528。

その他の病的骨折症例の調査においてもリハの実施により60%が自宅退院可能となり、その症例ではADLの改善が得られたとしているCRF00371。

四肢の骨転移に関する報告は不十分であった。

(付記)

骨転移のリハビリテーション

骨転移症例では病的骨折を生じることがあるため、そのリスクを評価し、治療内容やゴール設定を行うべきである、ゴール設定にあたっては生命予後も考慮して総合的な判断が必要である。

文献

CRF00212 McKinley WO, Conti-Wyneken AR, Vokac CW, Cifu DX: Rehabilitative functional outcome of patients with neoplastic spinal cord compressions. Arch Phys Med Rehabil 1996; 77 (9): 892-5 [EV Level IIB]

CRF00371 Bunting RW, Boublik M, Blevins FT, Dame CC, Ford LA, Lavine LS: Functional outcome of pathologic fracture secondary to malignant disease in a rehabilitation hospital. Cancer 1992; 69 (1): 98-102 [EV Level III]

CRF00528 Conway R, Graham J, Kidd J, Levack P: What happens to people after malignant cord compression? Survival, function, quality of life, emotional well-being and place of care 1 month after diagnosis. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007; 19 (1): 56-62 [EV Level III]

CRF01075 Ruff RL, Ruff SS, Wang X: Persistent benefits of rehabilitation on pain and life quality for nonambulatory patients with spinal epidural metastasis. J Rehabil Res Dev 2007; 44 (2): 271-8 [EV Level IIB]

CRF01528 Tang V, Harvey D, Park Dorsay J, Jiang S, Rathbone MP: Prognostic indicators in metastatic spinal cord compression: using functional independence measure and Tokuhashi scale to optimize rehabilitation planning. Spinal Cord 2007; 45: 671-677

Clinical Question 5

骨転移を有する患者に対して、補装具を使用すると、使用しない場合に比べて、骨関連有害事象（SRE）の発生頻度が減少するか、もしくは、ADL・QOLを改善するか。

推奨

脊椎転移や四肢長幹骨の転移を有する患者では、経過中に病的骨折や脊髄圧迫による麻痺を生じて、ADLやQOLを低下が低下する場合がある。これらのリスクがある症例に対して装具療法を考慮すべきであるが、十分な科学的根拠がない（Grade C1）。

■エビデンス

脊椎転移や四肢長幹骨の転移を有する患者が、病的骨折を生じると、ADLやQOLの低下につながるため、予防的に装具療法を行うことを考慮すべきであるが CRH00054、補装具を使用することにより、骨関連有害事象（SRE）の発生頻度の減少やADL・QOLの改善が得られたとするエビデンスは存在しない。骨転移患者の病態は多様であるため、ランダム化比較試験などの研究デザインの構築が困難であるためと考えられるが、今後は、多施設共同研究などによるエビデンスの蓄積により、補装具の効果の判定を行っていく必要がある。

装具の種類としては頸椎にはフィラデルフィアカラー、胸腰椎にはダーメンコルセットやジュエット型体幹装具などがある。四肢に使用する装具としてFunctional Braceがある。下肢や骨盤の荷重部の骨転移症例では免荷を目的とした杖や歩行器を処方する。これらを骨折リスクと活動レベルに応じて使い分ける。

附記

骨転移の装具療法の位置づけ

適応の基準としては上記に述べた病的骨折のリスクの程度に応じて考慮すべきである。しかし骨転移により破壊された骨が自然経過により回復する可能性は低く、良好な生命予後が期待できる場合は内固定術や放射線治療の併用を考慮する必要がある。

骨転移に対して放射線療法を施行される機会は多く、良好な除痛効果が報告されている。しかし手術による固定術とは異なり、転移部の病的骨折のリスクはすぐには解決されない点に注意が必要である。照射後、骨の強度が回復するまでには数ヶ月を要するものと考えられる。このため、補装具を補助的に使用することを考慮すべきである。

文献

CRH00054 名井陽：その他の保存療法：骨転移治療ハンドブック、金原出版、2004、東京

Clinical Question 6

骨転移を有する患者に対して、放射線療法を行うと、行わない場合に比べて、骨関連有害事象（SRE）の発生頻度が減少するか、もしくは、ADL・QOLを改善するか。

推奨

1. 骨転移を有する患者に対して、放射線療法もしくは手術と放射線の併用を行うと、疼痛が緩和し ADL や QOL が向上するので、強く勧められる（GradeA）。
2. 脊髄圧迫を伴う脊椎転移を有する患者に対して、放射線療法を単独でおこなうことにより、麻痺や ADL が改善したとする科学的根拠はない（GradeC1）。

■エビデンス

骨転移に対する放射線治療はその原発部位を問わず幅広く行われ、疼痛緩和の有効性は高い CRC00011、CRF00813、CRF01634、CRH00057。そしてその疼痛緩和効果は比較的早期に出現する CRF00813 とされている。

照射方法としては複数回分割照射が一般的であり、照射量としては 30Gy が標準的である。1 回照射方法も試みられており、複数回照射と同等の効果が報告されている CRC00011・CRC00027・CRF01634。疼痛の再発や病的骨折の頻度は 1 回照射で多いとされている。生命予後が良好と予想される場合は複数回照射を選択することが勧められる CRC00011。

放射線のみで麻痺の改善を期待することは困難であるという報告があり、その治療効果の限界を認識しておく必要がある CRF01438。手術と併用することで再手術のリスクが減少したとする報告がある CRF00906。手術症例に放射線を併用することで ADL も改善したとしている CRF00821、CRF00906。

（付記）

放射線治療の適応

放射線療法は疼痛緩和に対して有効であるため、疼痛による ADL 低下がみられる症例では積極的に適応を考慮すべきである。一方、病的骨折の予防効果については、手術による固定術とは異なり、転移部の病的骨折のリスクはすぐには解決されない点にも注意が必要である。照射後に骨硬化が進み、骨の強度が回復するまでには数ヶ月←2～3ヶ月？を要するので、その間は脊椎であればカラーやコルセットなどで外固定、長幹骨の場合には杖での免荷を行い、起居動作や ADL 場面で骨転移部位への負担のかかる動作を行わないように指導することが重要である。

また、ある程度の生命予後が期待でき、ADL の高い症例では内固定術などの追加も考慮する必要がある。

文献

CRC00011 Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M: Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. Cochrane Database Syst Rev 2004; (2): CD004721 [EV Level Ib]

CRF00813 Chow E, James J, Barsevick A, Hartsell W, Ratcliffe S, Scarantino C, Ivker R, Roach

M, Suh J, Petersen I, Konski A, Demas W, Bruner D: Functional interference clusters in cancer patients with bone metastases: a secondary analysis of RTOG 9714. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ; 76 (5): 1507-11 [EV Level III]

CRF01634 Tong D, Gillick L, Hendrickson FR: The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50 (5): 893-9 [EV Level IIa]

CRH00057 Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(11):798-804.

CRC00027 George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P: Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD006716 [EV Level Ib]

CRF00821 Townsend PW, Smalley SR, Cozad SC, Rosenthal HG, Hassanein RE: Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (1): 43-9 [EV Level IIb]

CRF00906 Townsend PW, Rosenthal HG, Smalley SR, Cozad SC, Hassanein RE: Impact of postoperative radiation therapy and other perioperative factors on outcome after orthopedic stabilization of impending or pathologic fractures due to metastatic disease. *J Clin Oncol* 1994; 12 (11): 2345-50 [EV Level IIb]

CRF01438 Kida A, Taniguchi S, Fukuda H, Sakai K: Radiation therapy for metastatic spinal tumors. *Radiat Med* 2000; 18 (1): 15-20 [EV Level III]

Clinical Question 7

骨転移を有する患者に対して、ビスフォスフォネート製剤等の薬剤を使用すると、使用しない場合に比べて、骨関連有害事象（SRE）の発生頻度が減少するか、もしくは、ADL・QOLを改善するか。

推奨

骨転移を有する患者に対して、ビスフォスフォネート製剤を使用すると、骨関連有害事象（SRE）の発生頻度は減少するとともに、その発生を遅らせるとするので、強く勧められる（Grade A）。

■エビデンス

Cochrane Database Systematic Reviewにおいて、Zoledronateを中心としたビスフォスフォネート製剤は乳がん CRC00013・CRF01640・CRF00282 や前立腺がん CRC00017、CRF00561・CRF01643、多発性骨髄腫症例 CRC00033・CRF01639、腎癌 CRF01633、その他の固形癌 CRF01642 において疼痛や病的骨折などの骨関連有害事象（SRE）の発生頻度は減少するとともに、その発生を遅らせるという報告が多数みられる。その一方で、生命予後には影響を与えず CRC00033。疼痛緩和効果は一般的な鎮痛薬や放射線療法と比較すると劣ると報告されている CRC00007。

その他、骨転移症例に対してカルシトニン製剤 CRC00018 を投与した研究のシステマティックレビューがあるが、有意な疼痛緩和効果は得られなかったとしている。

（付記）

ビスフォスフォネート製剤には病的骨折や疼痛緩和などの骨関連イベントを抑制する効果が報告されているので、生命予後が比較的良好と予測される症例では積極的に使用を考慮すべきである。しかし生命予後が不良な症例に対しての効果についてはエビデンスは十分でなく、小異例ごとに個別の判断が必要である。ADL改善を直接的に述べた報告 CRF00282 は少ないが、疼痛改善や病的骨折の発生予防などの効果は期待できる。

文献

- CRC00007 Wong R, Wiffen PJ: Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. Cochrane Database Syst Rev 2002; (2): CD002068 [EV Level Ia]
- CRC00013 Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M: Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD003474 [EV Level Ia]
- CRC00017 Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD: Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD006250 [EV Level Ib]
- CRC00018 Martinez-Zapata MJ, Roque M, Alonso-Coello P, Catala E: Calcitonin for metastatic bone pain. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD003223 [EV Level Ib]
- CRC00033 Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B: Bisphosphonates in multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev 2010; 3: CD003188 [EV Level Ib]
- CRF00561 Saad F: Zoledronic acid significantly reduces pathologic fractures in patients with

advanced-stage prostate cancer metastatic to bone. *Clin Prostate Cancer* 2002; 1 (3): 145-52 [EV Level IIb]

CRF00282 Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, Hong A, Mansi J, Dodwell D, Murphy R, Mason T, Cameron D: Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer* 2005; 92 (10): 1869-76 [EV Level IIa]

CRF01633 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* 2003; 98 (5): 962-9 [EV Level Ib]

CRF01639 Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20 (17): 3719-36 [EV Level Ib]

CRF01640 Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, Yee G, Biermann JS, Chlebowski RT, Pfister DG: American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18 (6): 1378-91 [EV Level Ib]

CRF01642 Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, de Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman JJ: 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* 2003; 21 (16): 3150-7 [EV Level Ib]

CRF01643 Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (19): 1458-68 [EV Level Ib]

第5章

原発性脳腫瘍又は転移性脳腫瘍の患者であって、当該入院中に手術若しくは放射線治療が行われる予定の患者又は行われた患者

Clinical Question 1

脳腫瘍の運動障害に対してリハビリテーションを行うことは、行わない例に比べて日常生活動作 (ADL)、入院期間、QOL を改善させるか。

推奨

1. 脳腫瘍の組織型、良性・悪性、原発性・転移性等の病型を問わず、また、小児においても、脳腫瘍の運動障害に対してリハビリテーションが有効であり、勧められる (Grade B).
2. 理学療法、作業療法、言語療法、レクリエーション、看護、ケースワーク等を組み合わせた包括的リハビリテーションが効果的であり、勧められる (Grade B).

■エビデンス

脳腫瘍術後のリハビリテーションの効果は病型によらず有効であるが、その効果に差がみられることがある。

高悪性度星状細胞腫と低悪性度星状細胞腫の比較では、両者とも機能的自立度評価法 (functional independence measure ; FIM) の改善がみられ、前者は FIM が入院時に低い傾向にあるが、FIM 効率は同等である (II b) ¹⁾。低悪性度星状細胞腫、多形膠芽腫、髄膜腫の比較でもリハ効果に差異は認められない (II b) ⁸⁾。髄膜腫と神経膠腫の比較では、術後リハビリテーションの効果は同等にみられ FIM 効率と利得に差異はなかった (II b) ²⁾とする報告と、髄膜腫の方が Barthel 指数の改善が大きい (II b) ⁵⁾とする報告がある。

原発性と転移性の比較では FIM 効率は同等である (II b) ⁴⁾。また、放射線治療の追加で FIM 効率が増大する (II b) ⁴⁾。初発と再発の比較では、再発の方がリハビリテーション効果が不良である (II b) ⁴⁾、(III) ⁶⁾。脳腫瘍の部位によってリハビリテーション効果に差異がみられる (II b) ⁷⁾。

リハビリテーション効果は小児の原発性腫瘍においても認められ、こどものための機能的自立度評価法 (functional independence measure for children ; WeeFIM) の改善がある (II b) ³⁾。

脳腫瘍のリハビリテーションでは脳卒中と同等の効果が認められ (II b) ^{2,8)}、脳腫瘍の方が入院期間が短いとする報告 (II b) ²⁾がある。また、脳外傷との比較でも同等のリハビリテーション効果が認められる (II b) ⁹⁾。

原発性脳腫瘍術後の包括的リハビリテーション (理学療法、作業療法、言語療法、レクリエーション療法、看護、ケースワーク) を行うと、FIM と FACT-Br (functional assessment of cancer therapy-brain) の改善がみられることが報告されている (II b) ¹⁰⁾。なお、FACT-Br は生活の質 (quality of life ; QOL) の評価指標である。

(付記)

脳腫瘍のリハビリテーション

脳腫瘍のリハビリテーションに特化した研究は少ないのが現状であるが、多くの症例で脳卒中のリハビリテーション技法を使用することができる。運動障害では麻痺や運動失調が主な症状であるが、リハビリテーションでは起こっている障害を明らかにして、それに対して介入していく。ただし、脳腫瘍では進行性であることが多いこと、種々の合併症が存在したり全身状態が不良であったり、または、その危険性が高いことがある（特に転移性脳腫瘍の場合）点に注意する。

文献

- 1) CRF00076 Fu JB, Parsons HA, Shin KY, Guo Y, Konzen BS, Yadav RR, Smith DW: Comparison of functional outcomes in low- and high-grade astrocytoma rehabilitation inpatients. Am J Phys Med Rehabil 89 (3): 205-12, 2010 [EV Level II b]
- 2) CRF00079 Greenberg E, Treger I, Ring H: Rehabilitation outcomes in patients with brain tumors and acute stroke: comparative study of inpatient rehabilitation. Am J Phys Med Rehabil 85 (7): 568-73, 2006 [EV Level II b]
- 3) CRF00210 Philip PA, Ayyangar R, Vanderbilt J, Gaebler-Spira DJ: Rehabilitation outcome in children after treatment of primary brain tumor. Arch Phys Med Rehabil 75 (1): 36-9, 1994 [EV Level II b]
- 4) CRF00216 (CRH00065) Marciniak CM, Sliwa JA, Heinemann AW, Semik PE: Functional outcomes of persons with brain tumors after inpatient rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 82:457-463, 2001 [EV Level II b]
- 5) CRJ00147 百瀬由佳, 小林一成: 脳腫瘍入院患者に対する早期リハビリテーションの効果. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 44 (12): 745-750, 2007 [EV Level II b]
- 6) CRJ00089 水落和也, 小野恵子: 【緩和ケアとリハビリテーション】 悪性腫瘍による脊髄障害と脳腫瘍による麻痺への対応. Journal of Clinical Rehabilitation 10 (7): 604-609, 2001 [EV Level III]
- 7) CRF01015 Karakaya M, Kose N, Otman S, Ozgen T: Investigation and comparison of the effects of rehabilitation on balance and coordination problems in patients with posterior fossa and cerebellopontine angle tumours. J Neurosurg Sci 44 (4): 220-5, 2000 [EV

Level II b]

- 8) CRH00064 D. Geler-Kulcu, G. Gulsen, E. Buyukbaba, D. Ozkan: Functional recovery of patients with brain tumor or acute stroke after rehabilitation: A comparative study. Journal of Clinical Neuroscience 16: 74-78, 2009 [EV Level II b]
- 9) CRJ00567 和田勇治, 赤星和人, 永田雅章: 脳腫瘍開頭術後患者の入院リハビリテーションの機能的帰結. 総合リハビリテーション 38 (3): 275-280, 2010 [EV Level II b]
- 10) CRH00067 Huang ME, Wartella JE, Kreutzer JS.: Functional outcomes and quality of life in patients with brain tumors: a preliminary report. Arch Phys Med Rehabil 82 (11): 1540-1546, 2001 [EV Level II b]

Clinical Question 2

脳腫瘍の高次脳機能障害に対してリハビリテーションを行うことは、行わない例に比べて、認知機能を改善させるか。

推奨

脳腫瘍の高次脳機能障害（注意障害・記憶障害・遂行機能障害）に対して、種々の訓練法を組み合わせた認知リハビリテーションが有効であり、強く勧められる（Grade A）。

■エビデンス

神経膠腫で注意障害、記憶障害、遂行機能障害などの高次脳機能障害を呈する 70 例（経過中央値 5.2 年、外科手術 45 例、放射線治療 43 例）に対して臨床心理士による多面的なリハビリテーション（注意、記憶、遂行機能に対する教育的、実践的な代償的訓練（週 1 回の個別訓練で宿題あり）を 6 週間行い、その後 6 か月間のコンピュータを用いた訓練）を行ったところ、非介入の対照 70 例と比較して、短期（6 週間）では主観的な認知症状の改善を認め、長期（6 か月）では神経心理学的検査と精神疲労の改善を認めたことが報告されている（Ib）¹⁾。さらに、2 週間で 6 セッションの認知リハと問題解決療法を脳腫瘍患者と介護者のペアに対して行ったところ、QOL 評価や認知機能検査で変化はなかったものの、訓練内容を生活で実践するようになり、両者に好評であったことが報告されている（IIa）⁵⁾。

また、通常のリハビリテーションでも機能的自立度評価法（functional independence measure ; FIM）の認知項目の改善（IIb）^{2, 3)}がみられる。小児においては WeeFIM 認知項目の改善が認められる（IIb）⁴⁾。

（付記）

高次脳機能障害とは

高次脳機能障害とは、注意障害、記憶障害、遂行機能障害、社会的行動障害などを主症状とする認知障害を言う。失語、失認、失行も高次脳機能障害に分類される症状であるが、前者と区別して扱われることが多く、ここでは前者の高次脳機能障害について述べる。注意障害では集中できない、ミスが多い、ものを見つけるのに時間がかかる、同時に複数のことができない、などの症状、記憶障害では新しいことが覚えられない、以前覚えていたことを思い出せない、などの症状、遂行機能障害では計画を立てて要領よく行動できない、時間に遅れる、などの症状がみられる。欲求コントロール低下、感情爆発、対人技能拙劣、固執性などは社会的行動障害と呼ばれる。高次脳機能障害に対する病識が欠如していることも多い。

放射線治療による高次脳機能障害

高次脳機能障害は脳腫瘍そのものにより発症するだけでなく、放射線治療によっても起こりうる。脳腫瘍が消失していても放射線治療の数年後に高次脳機能障害が発症することもある。放射線治療が認知機能に及ぼす影響は、放射線治療の適用時期や線量（分割線量、総線量）・照射方法（全脳照射、局所照射など）のみならず、患者要素（年齢、併存症など）、脳腫瘍の性状と症状（組織、部位、大きさ、神経所見、てんかんの有無など）、治療内容（手術、化学療法、抗てんかん剤の有無など）などにより変化しうると考えられ、一律に論じることはできないが、脳腫瘍では常に認知障害が出現しうることを念頭に、障害の評価を行う必要がある。

文献

- 1) CRH00066 Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, Sikkes SA, Klein M, Postma TJ, van den Bent MJ, Beute GN, Enting RH, Kappelle AC, Boogerd W, Veninga T, Twijnstra A, Boerman DH, Taphoorn MJ, Aaronson NK: Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 27 (22): 3712-3722, 2009 [EV Level Ib]
- 2) CRF00076 Fu JB, Parsons HA, Shin KY, Guo Y, Konzen BS, Yadav RR, Smith DW: Comparison of functional outcomes in low- and high-grade astrocytoma rehabilitation inpatients. *Am J Phys Med Rehabil* 89 (3): 205-12, 2010 [EV Level IIb]
- 3) CRJ00567 和田勇治, 赤星和人, 永田雅章: 脳腫瘍開頭術後患者の入院リハビリテーションの機能的帰結. *総合リハビリテーション* 38 (3): 275-280, 2010 [EV Level IIb]
- 4) CRF00210 Philip PA, Ayyangar R, Vanderbilt J, Gaebler-Spira DJ: Rehabilitation outcome in children after treatment of primary brain tumor. *Arch Phys Med Rehabil* 75 (1): 36-9, 1994 [EV Level IIb]
- 5) CRF01084 Locke DE, Cerhan JH, Wu W, Malec JF, Clark MM, Rummans TA, Brown PD: Cognitive Rehabilitation and Problem-Solving to Improve Quality of Life of Patients With Primary Brain Tumors: A Pilot Study. *The Journal of Supportive Oncology* 6:383-391, 2008 [EV Level IIa]

Clinical Question 3

脳腫瘍に対するリハビリテーションにおいて、系統的な評価を行うことは必要か。

推奨

リハビリテーションを行うにあたり、全般的身体機能、日常生活動作、生活の質、高次脳機能障害を患者の状態に応じて評価する必要がある。以下の尺度を用いることが推奨される (Grade B)。

- 5) 全般的身体機能 : KPS (Karnofsky performance status) scale
- 6) 日常生活動作 : 機能的自立度評価法 (functional independence measure ; FIM),
Barthel 指数
- 7) 生活の質 : FACT-Br (functional assessment of cancer therapy-brain),
SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey)
- 8) 高次脳機能障害の総合的評価 : MMSE (mini-mental state examination)

■エビデンス

がんの全般的な身体機能の評価として KPS (Karnofsky performance status) scale があり、脳腫瘍の場合でも用いられる^{10,11)}。

脳腫瘍に対してリハビリテーションを行う時、日常生活動作 (activities of daily living ; ADL) の評価として機能的自立度評価法 (functional independence measure ; FIM)^{1,2,4,7,8)}や Barthel 指数^{5,6,10,12)}がよく用いられ、リハビリテーションの有効性が報告されている (II b~III)。小児ではこどものための機能的自立度評価法 (functional independence measure for children ; WeeFIM)³⁾が用いられる。Barthel 指数は KPS と相関し、また、生存期間とも関連性が認められる (III)¹⁰⁾。FIM も KPS との相関が見られる (II b)⁷⁾。

生活の質 (quality of life ; QOL) の評価では、脳腫瘍に特化したものとして FACT-Br (functional assessment of cancer therapy-brain)^{7,12)}がある。リハビリテーションにより QOL が改善し、また、QOL の改善は ADL の改善より遅れることが指摘されている (II b)⁷⁾。一般的な QOL 尺度である SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) が用いられることもある¹⁴⁾。

高次脳機能障害の評価には多くの種類の神経心理学的検査があり、記憶、注意、遂行機能などが評価されるが⁹⁾、総合的な評価で簡便なのは MMSE (mini-mental state examination)¹¹⁾である。MMSE は KPS および神経学的所見と相関する (II b)¹¹⁾。また、病状が進行するとき、ADL、QOL の悪化に先行して神経心理学的検査が悪化し (II b)¹²⁾、注意の低下が ADL の低下を招く (III)¹³⁾ことが指摘されている。

(付記)

MMSE と HDS-R

MMSE は 11 項目からなる総合的な認知機能のスクリーニング検査で、国際的に頻用される。30 点満点である。本邦では改訂版長谷川式簡易知能評価スケール (Hasegawa dementia rating scale-revised ; HDS-R) も用いられる。高次脳機能障害の症状については前項参照。

文献

- 1) CRF00076 Fu JB, Parsons HA, Shin KY, Guo Y, Konzen BS, Yadav RR, Smith DW: Comparison of functional outcomes in low- and high-grade astrocytoma rehabilitation inpatients. *Am J Phys Med Rehabil* 89 (3): 205-12, 2010 [EV Level II b]
- 2) CRF00079 Greenberg E, Treger I, Ring H: Rehabilitation outcomes in patients with brain tumors and acute stroke: comparative study of inpatient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 85 (7): 568-73, 2006 [EV Level II b]
- 3) CRF00210 Philip PA, Ayyangar R, Vanderbilt J, Gaebler-Spira DJ: Rehabilitation outcome in children after treatment of primary brain tumor. *Arch Phys Med Rehabil* 75 (1): 36-9, 1994 [EV Level II b]
- 4) CRJ00567 和田勇治, 赤星和人, 永田雅章: 脳腫瘍開頭術後患者の入院リハビリテーションの機能的帰結. *総合リハビリテーション* 38 (3): 275-280, 2010 [EV Level II b]
- 5) CRJ00147 百瀬由佳, 小林一成: 脳腫瘍入院患者に対する早期リハビリテーションの効果. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* 44 (12): 745-750, 2007 [EV Level II b]
- 6) CRJ00089 水落和也, 小野恵子: 【緩和ケアとリハビリテーション】 悪性腫瘍による脊髄障害と脳腫瘍による麻痺への対応. *Journal of Clinical Rehabilitation* 10 (7): 604-609, 2001 [EV Level III]
- 7) CRH00067 Huang ME, Wartella JE, Kreutzer JS.: Functional outcomes and quality of life in patients with brain tumors: a preliminary report. *Arch Phys Med Rehabil* 82 (11): 1540-1546, 2001 [EV Level II b]
- 8) CRF00216 (CRH00065) Marciniak CM, Sliwa JA, Heinemann AW, Semik PE: Functional outcomes of persons with brain tumors after inpatient rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 82:457-463, 2001 [EV Level II b]
- 9) CRH00066 Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, Sikkes SA, Klein M, Postma TJ, van den Bent MJ, Beute GN, Enting RH, Kappelle AC, Boogerd W, Veninga T, Twijnstra A, Boerman DH, Taphoorn MJ, Aaronson NK: Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 27 (22): 3712-3722, 2009 [EV Level Ib]

- 10) CRF01002 Brazil L, Thomas R, Laing R, Hines F, Guerrero D, Ashley S, Brada M: Verbally administered Barthel Index as functional assessment in brain tumour patients. *J Neurooncol* 34 (2): 187-92, 1997 [EV Level III]
- 11) CRF00823 Choucair AK, Scott C, Urtasun R, Nelson D, Mousas B, Curran W: Quality of life and neuropsychological evaluation for patients with malignant astrocytomas: RTOG 91-14. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38 (1): 9-20, 1997 [EV Level II b]
- 12) CRF00830 Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP: Relationship between neurocognitive function and quality of life after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71 (1): 64-70, 2008 [EV Level II b]
- 13) CRF01343 Papazoglou A, King TZ, Morris RD, Morris MK, Krawiecki NS: Attention mediates radiation's impact on daily living skills in children treated for brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 50 (6): 1253-7, 2008 [EV Level III]
- 14) CRF00129 Neil-Dwyer G, Lang D, Garfield J: The realities of postoperative disability and the carer's burden. *Ann R Coll Surg Engl* 83(3):215-8, 2001 [EV Level III]