

## 骨転移放射線治療に関する診療ガイドラインの活用についての提言

### 1. 背景

日本放射線腫瘍学会「全国放射線治療施設の2017年定期構造調査報告(第2報)」によると、本邦の放射線治療症例の約13%で骨転移に対して実施されていると報告されている。しかし骨転移の詳細な病態別のデータは明らかではない。さらに2020年には脊椎転移やオリゴ転移に対する定位放射線治療が保険収載され、実診療での骨転移放射線治療の実態を明らかにし、治療効果を評価することが求められている。こうした背景をもとに、本研究班では、実地診療のデータを前向きに取得し、既存の各種ガイドラインの骨転移放射線治療に関する記述と比較し、骨転移放射線治療について提言を行うことを目的として「転移性骨腫瘍に対する放射線治療の多施設共同前向き観察研究」を実施した。

2020年12月から2021年3月にかけて本研究班員所属施設および協力施設26施設で転移性骨腫瘍に放射線治療を実施した患者のうち同意を得た患者を前向きに登録した。1施設あたりの登録数は上限を10例とした。登録後、2か月後、6か月後に疼痛および骨関連事象の有無についてデータを取得した。

### 2. 各ガイドラインでの記載

#### A) 疼痛緩和

臓器別のガイドラインでは、2019年度版脳腫瘍診療ガイドライン、原発不明がん診療ガイドライン(改訂第2版)、大腸癌治療ガイドライン医師用2019年版、子宮頸癌治療ガイドライン2017年版、肝癌診療ガイドライン2017年版、膵癌診療ガイドライン2019年版、乳がん診療ガイドライン治療編2018年版、前立腺癌診療ガイドライン2016年版、口腔癌診療ガイドライン2019年版、膀胱がん診療ガイドライン2019年版、腎癌診療ガイドライン2017年版、肺癌診療ガイドライン2020年版において、また放射線治療計画ガイドライン2020年版および骨転移診療ガイドラインにおいて骨転移に対して緩和的放射線治療を推奨しているが、線量分割法など照射法がクリニカルクエスチョンとなっているのは肺癌診療ガイドライン2020年版のみである。一方で、臓器別診療ガイドラインのうち胆道癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、頭頸部癌、小児がん、子宮体癌、外陰癌膣癌のガイドラインでは骨転移に対する放射線療法としての記述はされていない。

骨転移診療ガイドラインでは、疼痛緩和効果は59-73%で有効であり、症状消失が23-34%で示されるとされ、30 Gy/10回や20 Gy/5回といった分割照射と、8 Gy単回照射との間に差がないことが述べられている。疼痛再燃に対する再照射についても、線量分割や初回治療での治療効果による差はみられず、全体で58%の症例で疼痛が緩和されたと記載されている。放射線治療計画ガイドライン2020年版でも同様の記載がされている。

## B) 骨関連事象

放射線治療が骨関連事象を軽減させるかどうかについては、各診療ガイドラインにおいて明確な記載はない。ただし、骨転移診療ガイドライン p.24 では本文の解説中で、放射線治療後に四肢骨の病的骨折の発生は 3.0-3.3%であり、脊髄圧迫をきたす程度が 1.6-3.0%であり、いずれも低いことが示されている。骨関連事象を軽減させるために放射線治療に骨修飾薬を併用した方が良いかどうかについては、骨転移診療ガイドラインではエビデンスに乏しいものの害が少ないことから併用を提案できるとしている。

脊髄圧迫を伴う脊椎転移と、四肢の病的骨折・切迫骨折に対する局所治療について、各診療ガイドラインで記載がされている。脊髄圧迫を生じている脊椎転移について、肺癌診療ガイドライン 2020 年版、骨転移診療ガイドラインで記載されている。肺癌診療ガイドラインでは、病的骨折の危険性の高い骨転移 または脊椎転移が脊髄圧迫を生じている骨転移に対して、外科治療は行うよう提案し、放射線治療は行うよう推奨しており、解説文中では多職種からなる集学的な検討が望ましいと記載している。骨転移診療ガイドラインでは、脊髄圧迫症状を呈する転移性脊椎腫瘍の手術は機能改善に有効であると述べているが、放射線感受性、期待予後、脊椎外科のバックアップなど施設の状況などを総合的に検討するよう記載されている。

四肢骨転移に対する手術について、骨転移診療ガイドラインでは、痛み緩和と患肢機能の改善効果があり有効であると記載されている一方で、適応や術式についてキャンサーボードでの多方面からの検討が必要であると記載されている。

## 3. 本研究班での前向き観察研究でのデータ

### A) 登録時の患者背景と放射線治療実施状況

解析対象とした 224 例のうち、全体の 61%が PS0-1 と全身状態が保たれている一方で、17%が PS3-4 と低下しており、登録時の全身状態は大きく異なる症例が含まれていた。原発疾患別では、肺癌と乳癌で全体の 51%を占めた。照射部位別では、全体の 59%が脊椎であった。NRS2 点以上の有痛性骨転移は全体の 84%であった。

照射法別では、定位照射(SBRT)・強度変調放射線治療(IMRT)といった高精度照射は 9%で、残りの 91%は従来法での照射であった。再照射は 10%であった。26 施設中、高精度照射を 1 例以上実施したのは 14 施設(54%)、再照射を 1 例以上実施したのは 13 施設(50%)であった。骨転移に特化したキャンサーボードで検討された症例は 24 例(11%)であった。

観察研究のため実際の放射線治療はさまざまな線量分割で実施されおり、線量の評価は生物学的等価線量(Biological effective dose)で評価し  $\alpha/\beta = 10$  を用いた(BED10)。骨転移で頻用される 8 Gy/1 回、4 Gy/5 回、3 Gy/10 回はそれぞれ 14.4 Gy, 28 Gy, 39 Gy となる。部位別の BED 中央値は 28 Gy であり、全体の 86%で従来法による BED40 Gy 以下の治療がおこなわれていた。登録時の PS が 3-4 と全身状態が低下している症例では 61%が BED30

Gy 未満の照射を実施しているのに対して、PS0-1 と全身状態が保たれている症例では、BED30 Gy 未満の照射を実施したのは 41%に留まった。登録時の PS により照射法や線量分割が選択されていることが示された(表 1)。

表 1. 登録時の PS と照射方法・BED10

PS	照射法 全体	3DCRT N(%)				SBRT (IMRT) N(%)	
		20Gy未満	20Gy以上 30Gy未満	30Gy以上 40Gy未満	40Gy以上	50Gy未満	50Gy以上
0	52	8 (15)	14 (27)	14 (27)	5 (10)	5 (10)	6 (12)
1	86	17 (20)	17 (20)	38 (44)	7 (8)	0 (0)	7 (8)
2	50	17 (34)	10 (20)	19 (38)	2 (4)	0 (0)	2 (4)
3	28	9 (32)	7 (25)	10 (36)	2 (7)	0 (0)	0 (0)
4	8	4 (50)	2 (25)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

\*複数部位で異なる線量の場合は、最も高い線量を用いた

## B) 疼痛緩和

治療開始時に、NRS2 以上の疼痛があった 189 例について、放射線治療後 2 か月後および 6 ヶ月後時点での疼痛を評価した。ベースラインと比較して、NRS が 2 以上減少するか、オピオイド使用量が 25%以上減少した場合を疼痛緩和とし、オピオイド使用量の増加なく NRS が 0 になった場合は疼痛消失とした。NRS が 2 以上増加するか、オピオイド使用量が 25%以上増加した場合を悪化とし、上記いずれでもないものを不変とした。2 か月後は 144 例、6 ヶ月後は 99 例で評価が可能であった。評価可能症例中、疼痛が消失あるいは軽減した患者は、2 か月後は 75 例(52%)、6 か月後は 55 例(58%)であった。疼痛の消失は、2 か月後で 32 例(22%)、6 か月後で 31 例(33%)であった(表 2)。

NRS2 以上の疼痛があり、再照射として治療を実施した 17 例中、2 か月後に 10 例(59%)で疼痛が軽減あるいは消失した。再照射ではない 127 例は、2 か月後に 65 例(51%)で疼痛が軽減あるいは消失した。両者の間に統計学的な有意差はなかった。

NRS2 以上の疼痛がある患者について、原発巣により疼痛緩和効果に違いがあるかどうかの検討をおこなったが統計学的な有意差はみられなかった(P=0.399)。また BED による違いがあるか検討をおこなった。登録後 2 カ月経過時点で、統計学的な有意差はみられなかった(P=0.196)。

表 2. 疼痛緩和効果

疼痛効果,N (%)	2カ月後 (N=144)	6カ月後 (N=95)
消失	32 (22)	31 (33)
緩和	43 (30)	24 (25)
不変	56 (39)	32 (34)
悪化	13 (9)	8 (8)

表 1 に示したように、登録時の PS と照射法・線量に関連があり、PS3-4 の患者ではより低い BED で治療されていた。そこで PS3-4 の患者で 8 Gy/1 回で治療された 11 例について検討した。11 例中、2 カ月後に疼痛を評価できたのは 6 例であり、そのうち 3 例(50%)で疼痛が緩和していた。PS0-2 の患者で 8 Gy/1 回で治療されていたのは 41 例であったが、2 カ月後に疼痛を評価できたのは 30 例中 16 例(53%)で疼痛が消失あるいは緩和していた。

#### C) 骨関連事象(Skeletal Related Event)

224 例中、骨関連事象(脊髄麻痺、病的骨折、照射部位の手術、再照射のいずれか)は 14 例に発生した。60 日、180 日累積発生確率は、2.4 (95%信頼区間 0.3 - 4.4) %、6.5 (95%信頼区間 3.1 - 9.9) %であった(図 1)。骨関連事象に関連する因子として、骨修飾薬の使用や BED、照射方法などを検討したが有意な因子は同定されなかった。再照射は、8 例(3.6%)で行われた。

脊椎転移への治療は 132 例で実施されていた。そのうち、腫瘍の脊髄圧迫 Bilsky グレード 2-3 であったのは 42 例であった。このうち放射線治療開始前の時点で歩行可能であった 25 例中、2 カ月後に 19 例は歩行可能であり、1 例は歩行不能で、5 例は評価できなかった。放射線治療前歩行不能であった 17 例中、2 カ月後の時点で 7 例が歩行可能であり、4 例は歩行不能であり、6 例は評価できなかった。

四肢症例のうち、術前照射や術後照射である症例や、登録時歩行不能であった症例を除外した 32 例中、4 例で骨関連事象(病的骨折; 2 例、手術; 2 例、再照射; 1 例、重複あり)が発生した。60 日、180 日累積発生確率は、3.1(95%信頼区間 0.0 - 9.2) %、12.8 (1.1 - 24.5) %であった。

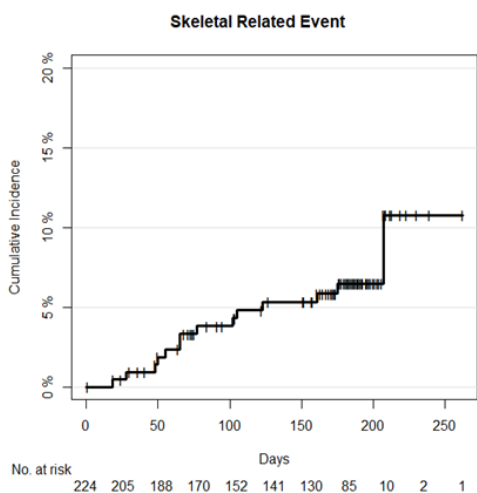


図 1 . 骨関連事象(Skeletal Related Event)

D) 生存期間

解析対象とした 244 例全体の生存期間を Kaplan-Meier 法で評価したところ、中央値には達せず、60, 180 日生存割合はそれぞれ 90.2% (95%信頼区間 86.3 - 94.3), 70.2% (95%信頼区間 64.2 - 76.9) であった。ベースラインの PS により生存期間が異なることが示された ( $P < 0.001$ )。

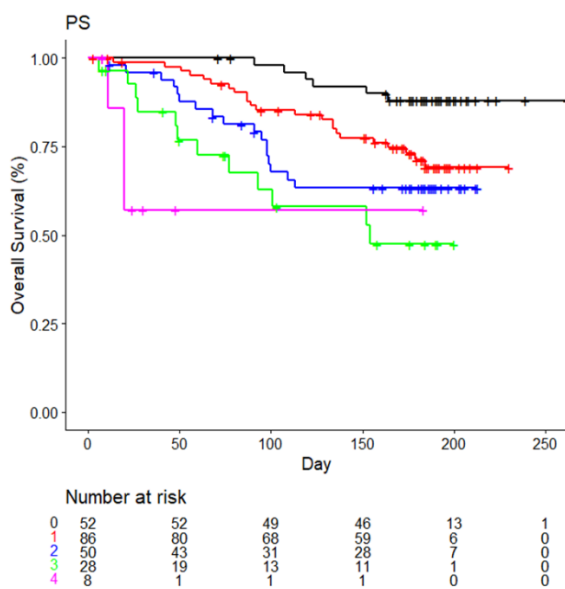


図 2 Overall Survival

### 3. 骨転移放射線治療についての提言

本研究班での前向き観察研究でのデータにおいて、各ガイドラインで引用されている骨転移に対する疼痛緩和効果が再現された。また原発巣による違い、再照射か否かによる違いも観察されなかった。そのため、各ガイドラインの推奨と同じく、有痛性の骨転移に対して放射線治療を行うことが推奨される。

放射線治療を実施した病変での骨関連事象の発生は、既存の診療ガイドラインで引用されているデータと本研究班のデータは一致して十分に低かった。また、麻痺が生じていない段階の脊椎転移や四肢病変で骨折が生じていない段階では、照射後の骨関連事象の発生は十分に低かった。このことから骨関連事象の発生リスクを軽減する目的として放射線治療を実施することが推奨される。一方、既に脊椎転移により歩行不能の場合、放射線治療により機能が改善する効果は限界があることが示されたが、PS 不良例の生存が不良であることから手術を選択すべきかどうかは個々の症例ごとに総合的な検討により判断されるべきである。

BED や照射方法による疼痛緩和効果や骨イベントの発生に違いはみられなかったが、実際の治療選択として SBRT/IMRT といった高精度治療や高 BED の治療は PS が保たれた患者で、1 回あるいは 5 回以下の短期間で低 BED の照射は PS 不良例でより実施されている傾向があった。以上から骨転移の放射線治療における線量分割や照射方法は、臨床的に考慮すべき事項を総合的に勘案して選択すべきである。

厚生労働科学研究費補助金[疾病障害対策研究分野]  
令和元年～3年度 がん対策推進総合研究事業

研究代表者

茂松直之 慶応義塾大学医学部放射線科学教室

研究分担者

原田英幸 静岡がんセンター 放射線・陽子線治療センター

研究協力者

鹿間直人 順天堂大学 放射線治療学

白土博樹 北海道大学医学研究院療養・就労両立支援医学教室

平安名常一 南部徳洲会病院 放射線治療科

野津昭文 静岡がんセンター 臨床研究支援センター

早川知克 静岡がんセンター 放射線・陽子線治療センター