

腎細胞癌骨転移例に対する放射線治療の 局所効果に関する検討

波多野孝史¹, 鈴木 鑑¹, 永島 徳人¹
山口 泰広¹, 讃岐邦太郎¹, 岸本 幸一¹
砂川 好光², 原田 潤太², 颯川 晋³

¹慈恵医大柏病院泌尿器科, ²慈恵医大柏病院放射線科, ³慈恵医大泌尿器科学教室

RADIATION THERAPY FOR BONE METASTASIS FROM RENAL CELL CARCINOMA WITH EMPHASIS ON LOCAL CONTROL

Takashi HATANO¹, Kan SUZUKI¹, Atsuto NAGASHIMA¹,
Yasuhiro YAMAGUCHI¹, Kunitaro SANUKI¹, Koichi KISHIMOTO¹,
Yoshimitsu SUNAGAWA², Junta HARADA² and Shin EGAWA³

¹The Department of Urology, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital

²The Department of Radiology, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital

³The Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

If bone metastasis of renal cell carcinoma is neglected, pain, paralysis, and pathologic fracture develop; consequently, the patient's quality of life is significantly lowered. We investigated the local effect of the radiation therapy to the patients with metastasis. The investigation targeted 22 cases (27 parts) of renal cell carcinoma with bone metastasis that were treated with radiation therapy in our hospital during the last 6 years. We analyzed cell type, presence or absence of organ metastasis, irradiated site, therapeutic dose, treatment period, and combination therapy. The object was classified into 2 groups by metastatic site: the group with metastasis in the vertebra, and the group of metastasis in the pelvis or long bones. We examined re-calcification rate, length of time to re-calcification emergence, pain relief and duration of effect as therapeutic effects. The irradiated site was vertebra in 14, pelvis in 7, and long bone in 6 patients. The therapeutic dose was 15 to 50 Gy, and the average was 35.7 Gy. No difference was found in the re-calcification rate and length of time to re-calcification according to the metastatic site. The pain relief effect was significant in the pelvis and long bone group compared to the vertebra group. The effect lasted longer when the radiation dose was 35 Gy or more, compared with a lower dose. The radiation therapy for renal cell carcinoma with bone metastasis was effective to relieve pain and improve the patients' quality of life. The results showed that early detection and recognition of bone metastasis provide local control.

(Hinyokika Kiyo 53 : 687-690, 2007)

Key words : Renal cell carcinoma, Bone metastasis, Radiation therapy, Local control, Pain relief

緒

言

対 象 と 方 法

腎細胞癌においては、骨転移の症状が初発症状となる症例をしばしば経験するのみならず、原発巣に対し適切な治療を施行しえた症例でも手術後数年を経て骨転移が出現する症例も決して少なくない。骨転移は急速に骨破壊が進行し、放置すると骨性疼痛、神経障害、麻痺、さらには病的骨折が出現し担癌患者のQOLを大幅に低下させる要因となる。特に骨転移巣に対する治療は腫瘍学的なアウトカムだけでなく、疼痛の緩和やQOLの改善を考慮する必要がある。今回われわれは腎細胞癌骨転移例に対する放射線治療のQOLを含めた局所効果について検討した。

1) 対象症例：最近6年間に当院にて放射線治療を行った骨転移を有する腎細胞癌22例(27部位)を対象とした。全身状態などにより12 gray (Gy) 以下で照射を中止した症例および脊損や脳転移などで十分な疼痛評価の行えない症例は除外した。

2) 放射線治療：治療目的は疼痛の緩和、病的骨折の予防、脊髄圧迫症状の改善などであり、照射部位の決定は、患者が疼痛を訴える部位についてCT, MRI, 骨シンチ, 骨単純撮影などを施行し責任病巣を確認して行った。治療はリニヤック装置を用い、外照射1回線量2~3 Gy, 週5日で施行した。照射線量

は疼痛の程度，全身状態，病状などを考慮し，放射線科医と泌尿器科医が協議して決定した。

3) 評価：それぞれの症例について組織型，他臓器転移の有無，照射部位，照射線量，治療期間，併用療法を集計した。対象を転移部位により脊椎骨転移群と骨盤骨，長管骨転移群の2群に分類し，治療効果として再石灰化率，再石灰化出現までの期間，疼痛緩和効果，効果持続期間について検討した。疼痛緩和効果は visual analog scale, face scale や鎮痛剤使用量の推移により完全消失，改善，不変，増悪の4段階に分類した¹⁾。放射線治療後1～2カ月ごとに骨単純撮影，CT，MRIなどを施行し再石灰化および骨破壊の程度を評価した。

4) 統計学的解析：統計学的有意差検定は Mann-whitney U-test, Chi-square test を用い， $p<0.05$ を有意差ありとした。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。組織型は clear cell carcinoma が最も多く，骨転移は4例が単発転移で，18例が多発転移であった。また22例中20例が他臓器転移を伴っており，骨転移単独は2例のみであった。放射線治療は治療線量 15～50 Gy (平均35.7 Gy) で，照射部位は脊椎骨14例，骨盤骨7例，長管骨6例であった。経過観察期間は3～51カ月，中央値9カ月であった。

放射線治療による再石灰化率は脊椎骨転移群と骨盤骨，長管骨転移群共に30%程度で再石灰化出現までの期間も約3カ月で同等であった。また両群における治療線量も差を認めなかった (Table 2)。一方放射線治療による疼痛緩和効果は骨盤骨，長管骨転移群では約

Table 1. Patient characteristics

性 別	
男 性	18
女 性	4
年 齢 (y)	61±12*
組織型	
Clear	15
Cystic	2
Spindle	2
不 明	3
骨転移	
単 発	4
多 発	18
他臓器転移	
肺	13
肝	7
リンパ節	5
な し	2
併用治療	
IFN	16
IL-2	3
その他	6

*: Mean±SD

60%が完全消失，80%以上に改善が認められた。これに対し脊椎骨転移群では疼痛が完全消失したのは1例のみで，約30%が放射線治療によっても疼痛の増悪もしくは鎮痛剤の増量を強いられていた (Fig. 1)。疼痛緩和持続期間は1～11カ月，平均2.6カ月であった。これを照射部位別に比較すると両群共に2～3カ月程度であったが，線量別に比較すると，平均治療線量である 35 Gy 以上照射群 (10例) の方がそれ未満 (12例) に比べ疼痛緩和持続期間は2倍以上長い結果であった (Table 3)。

Table 2. Recalcification

転移部位	再石灰化率	再石灰化までの期間 (M)	治療線量 (Gy)
脊椎骨	29% (4/14)	2.8±2.2*	34.8±11.6*
骨盤骨，長管骨	31% (4/13)**	3.4±3.0**	37.1± 5.6**

*: Mean±SD, **: NS

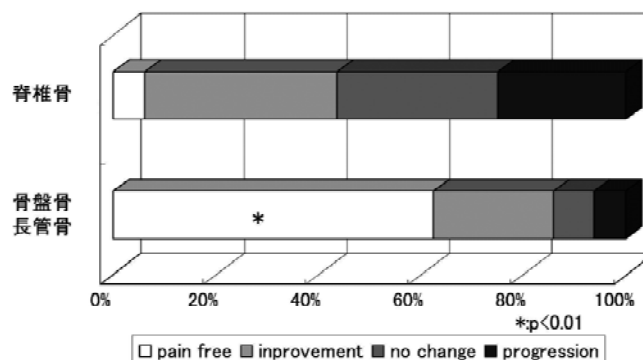


Fig. 1. Pain relief.

Table 3. Pain relief period

	効果持続期間 (M)
照射部位	
脊椎骨	2.3±0.9*
骨盤骨, 長管骨	2.8±1.6 NS
治療線量	
<35 Gy	1.6±0.8
>35 Gy	3.4±1.0 p<0.05

*: Mean±SD

放射線治療後50%以上の腫瘍縮小はみられなかったものの25%以上の縮小を3例(骨盤骨転移2例, 長管骨転移1例)に認め, 不変13例, 増大11例であった。腫瘍縮小を認めた3例はいずれも転移巣の骨外増殖は軽度で, 40 Gy 以上照射されていた。

副作用として放射線治療とインターフェロン(IFN)を併用した1例に軽度の白血球減少を認めた。それ以外は治療による副作用はみられなかった。

考 察

腎細胞癌の骨転移は疼痛や運動障害をきたし患者のQOLを著しく低下させる。癌治療においては治療をめざす根治的な治療のみならず, 担癌状態でいながらQOLの改善を考慮することも重要である。今回われわれは放射線治療の効果として骨転移巣の再石灰化を検討したが, 脊椎骨転移群および骨盤骨, 長管骨転移群共に30%程度であった。Bodyの報告によると溶骨性骨転移巣に対する放射線治療による再石灰化率は65~85%であり, 治療終了後数週間で出現するとしている²⁾。自検例においては両群とも低率であったが, これは対象症例が骨以外の他臓器転移を有しているものがほとんどで, 治療開始時の栄養状態を含め全身状態の悪い症例が多かったためと考えられた。Koswigらは放射線治療後の再石灰化に及ぼす影響を検討し, 治療前の骨密度に比べ照射6ヵ月後の骨密度は平均173%に達したと報告している³⁾。今回の検討では骨密度は調べていないが, 放射線治療後に出現する再石灰化は病的骨折や神経麻痺のリスクを軽減すると考えられる。

放射線治療による疼痛緩和効果は全体で70%以上の症例に認められた。これを照射部位別に比較すると, 骨盤骨, 長管骨転移群では疼痛が消失しQOLの改善が得られたが, 脊椎骨転移群ではその効果は不十分であった。脊椎骨のような荷重骨の場合, 転移に伴う脊椎の不安定性に起因する疼痛に対しては放射線治療だけでは限界があり, 整形外科的治療も検討する必要がある。患者の全身状態が良好な場合積極的に椎体固定術などが行われることがある。しかし診断時すでに麻痺が進行していたり, 多臓器転移を有していた場合手術の適応とならない。このような症例に対し中塚らは

ラジオ波焼灼と骨セメント注入療法を行い, 全例に除痛効果が得られたと報告している⁴⁾。この治療はラジオ波焼灼により腫瘍を壊死させ, 骨セメント注入により経皮的に椎体形成を行うものである。これらの処置により荷重に対する脊椎骨の安定性が回復できれば, 疼痛の緩和およびQOLの改善につながると考える。

疼痛緩和持続期間は両群間で差を認めなかった。しかし照射部位に関係なく治療線量により比較すると, 35 Gy 以上照射した方がそれ未満より2倍以上長い効果持続期間であった。この結果より放射線治療開始後疼痛緩和効果がみられた場合, より高線量照射した方がより長期の効果持続期間が期待できる。放射線治療による腫瘍縮小が認められたのは3部位(11%)のみであった。しかし放射線治療後CTなどで認められる骨破壊の進行抑制も, 放射線治療効果の1つと考える。腫瘍の縮小はみられないものの骨破壊の進行抑制できたものを奏功したとすると奏功率は48%であった。近年強度変調照射法(intensity modulated radiation therapy: IMRT)が導入されつつある⁵⁾。IMRTは標的の三次元形状にあわせて照射野を作製し, 照射野の線量を変調させることによって腫瘍組織への線量集中度を高め, かつ正常組織の照射線量を減量することを目指した照射方法である⁶⁾。骨転移に対してもIMRTなどの新しい照射法が導入されれば, 疼痛緩和持続期間および腫瘍縮小効果ともにさらに改善されるであろう。さらに骨病変の研究により, 骨転移の成立には破骨細胞を介した骨吸収の関与が明らかになった⁷⁾。Saadらによると, 破骨細胞の機能を抑制するbisphosphonate製剤は腎癌および前立腺癌骨転移患者の骨関連事象発生頻度を有意に低下させたと報告している⁸⁾。なかでもzoledronic acidは強力な骨吸収抑制作用を有しており, 腎癌骨転移に対する疼痛緩和を含めた局所効果が期待される。

腎細胞癌骨転移例の予後は, 骨を含む多臓器転移の場合5年生存率0~10%と不良であるが, 骨転移単独の場合比較的長期の予後が期待できる⁹⁻¹¹⁾。したがって転移部位, 全身状態などを考慮したうえで予後不良と予想される症例に対しては疼痛緩和目的に, また数年の予後が期待できる症例に対しては疼痛の消失ならびに腫瘍増殖抑制目的に放射線治療が施行できれば理想的である。今回の検討においても担癌状態ではあるが放射線治療により良好なQOLを保ちながら長期間生存している症例が散見されており, 骨転移の早期発見および治療により骨局所効果が示唆された。

結 語

1. 腎細胞癌骨転移例において放射線治療による再石灰化率, 再石灰化出現までの期間は転移部位で差を認めなかった。

2. 疼痛緩和効果は骨盤骨, 長管骨転移の方が脊椎骨転移より有意に改善がみられた.
3. 効果持続期間は 35 Gy 以上照射した方がそれ以下に比較し長期に持続していた.
4. 骨転移の早期発見および放射線治療により疼痛管理を含めた QOL 改善が示唆された.

参 考 文 献

- 1) 野宮琢磨, 照山和秀: がん性疼痛 (骨転移・軟部組織浸潤) に対する放射線治療と鎮痛効果. ペインクリニック **26**: 1515-1520, 2005
- 2) Body JJ: Metastatic bone disease; clinical and therapeutic aspects. Bone **13**: 557-562, 1992
- 3) Koswig S and Budach V: Remineralisation und Schmerzlinderung von Knochenmetastasen nach unterschiedlich fraktionierter Strahlentherapie. Strahlenther Onkol **175**: 500-508, 1999
- 4) 中塚豊真, 山門亨一郎, 前田正幸, ほか: ラジオ波焼灼と骨セメント注入の併用治療. 骨・関節・靱帯 **17**: 416-421, 2004
- 5) Verhley LJ: Comparison of three-dimensional conformal radiation therapy systems. Semin Radiat Oncol **9**: 78-98, 1999
- 6) Webb S: Advances in three-dimensional conformal radiation therapy physics with intensity modulation. Lancet Oncol **1**: 30-36, 2000
- 7) Yoneda T, Sasaki A and Mundy GR: Osteolytic bone disease in breast cancer. Breast Cancer Res Treat **32**: 73-84, 1994
- 8) Saad F and Lipton A: Zoledronic acid is effective in preventing and delaying skeletal events in patients with bone metastases secondary to genitourinary cancers. BJU Int **96**: 964-969, 2005
- 9) Jung ST, Ghert MA, Harrelson JM, et al.: Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. Clin Orthop **409**: 223-231, 2003
- 10) 石井 猛, 館崎慎一郎, 米本 司, ほか: 泌尿器科癌骨転移. 整・災外 **48**: 317-323, 2005
- 11) 池田 洋, 碓井 亜, 中本貴久, ほか: 骨転移巣を有する腎細胞癌症例に対する QOL を考えた治療. 広島医 **56**: 642-645, 2003

(Received on January 26, 2007)

(Accepted on April 26, 2007)