

14 - 17 がんの骨転移に対する予後予測方法の確立と 集学的治療法の開発

主任研究者 大阪府立成人病センター 荒 木 信 人

研究成果の要旨

転移性骨腫瘍治療における現在の施設間格差是正を目的として、現時点における治療指針をまとめた「骨転移治療ハンドブック」を編纂した。編纂中判明した現在不足している研究として下記検討を行った。放射線治療の骨折予防効果に関して、大腿骨の骨転移病巣に対して放射線照射を行った症例の前向き研究で、放射線照射の骨折予防効果関連因子として、照射後4ヶ月までの骨硬化像の出現が骨折予防と関連し、硬化像の出ない転子部の骨転移に関しては照射後も骨折に留意する必要があることが判明した。原発癌ごとの治療指針確立のためには、現在の予後予測表では、最終予後3ヶ月未満と2年以上の症例でも予後予測点数の overlap が認められ、より正確な予後因子を肺癌、腎癌について調査した。肺癌患者797例に発生した骨転移症例75例の検討では、良好な予後因子は組織型で腺癌、骨転移個数で単発、PS、イレッサの使用有、四肢転移なしであった。腎癌骨転移症例32例では、CRP値とLDH値、骨転移個数、PSが有意に重要であった。

研究者名および所属施設

施設の不備から、患者の医療難民化とも言える状況が明

研究者名	所属施設および職名	
荒 木 信 人	大阪府立成人病センター	部長
中 馬 広 一	国立がんセンター	医長
守 田 哲 郎	県立がんセンター新潟病院	部長
矢 澤 康 男	栃木県立がんセンター	副主幹兼医 長
片 桐 浩 久	静岡がんセンター	医長
名 井 陽	大阪大学医学部	助手
杉 浦 英 志	愛知がんセンター	部長

分担研究課題
原発癌ごとの診療指針確立に関する研究
過去2年間の調査及び前向き研究
転移性脊椎腫瘍の標準的治療指針の確立
各原発癌ごとの骨転移発生率、診断、治療の実状把握
大腿骨骨転移の治療
癌骨転移の分子機構の解明と治療への応用
肺癌骨転移に対する予後判定基準と治療指針

総括研究報告

1. 研究目的

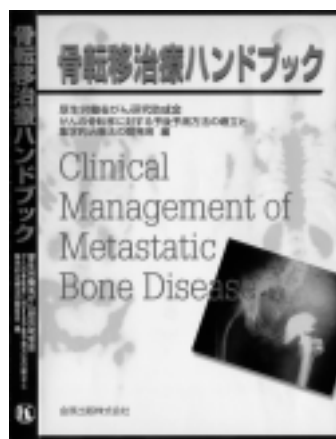
本研究の目的は転移性骨腫瘍患者のQOL保持を目標とする標準的・集学的治療指針の確立である。前年度までの研究成果で、臨床現場における転移性骨腫瘍治療は、標準的指針の不在、医師の連携不足、知識不足、

らかとなった。新しい治療方法の開発は急務であるが、それ以上に施設間格差のために多くの患者が現時点で可能な治療をも享受出来ないという状態の改善はさらに優先されるべきである。そのために今年度は、現在までの研究成果から現時点における指針をまとめた「骨転移治療ハンドブック」の完成と、その配布をまず行うこととし

た。また、今後あきらかとするべき Evidence として、原発癌ごとの治療指針確立の一貫となる肺癌、腎癌、肝癌についてのより正確な予後因子調査、放射線治療の骨折と麻痺予防効果の前向き研究、予防的脊椎固定や骨盤手術などの比較臨床研究、bone meta from rare cancer として比較的骨転移頻度の低い癌の骨転移の多施設研究などを計画した。

2 研究成果

本年度の成果はまず、「骨転移治療ハンドブック」の発刊である（金原出版、2004、ISBN4-307-25132-6、全 224 頁、右図）。その内容は、



総論として、診断の基礎となる疫学データ、骨折危険性や予後予測表、そして、受診状況別 Decision tree、informed consent 等、報告はあっても活用されていない項目や診療上重要な事項を中心とし、各論として、原発

癌別の原発科の治療指針の概要、骨転移の特徴、そしてその癌の骨転移患者の Decision Tree 作成を主とした。そして、骨転移手術治療の実状把握アンケートを送付した日本整形外科学会臨床研修施設への周知を、学会や報告書配布により行った。これは上記の骨転移治療の問題点の 指針不在と 知識不足、連携不足に対する対策である。の施設不備に関しては、放射線治療設備のある病院の専門施設化が望ましいが、解決には時間が必要である。その他の研究成果としては、上記「骨転移治療ハンドブック」の編纂中に問題点としてあがってきた下記事項の検討を行った。放射線治療の骨折予防効果の検証、原発癌ごとの正確な予後予測方法の確立のために、現在までの予後予測方法の検証、肺癌、腎癌についてのより詳細な予後予測因子の検討、乳癌骨転移例における初発骨病巣部位と骨転移初発時期の検討、稀少癌骨関連病巣の検討である。

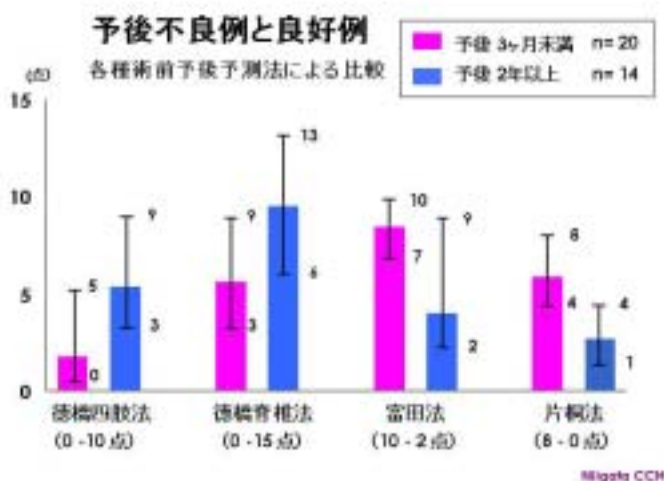
放射線治療の骨折予防効果に関する研究

骨転移に対する放射線治療の目的は鎮痛、脊髄麻痺改善、骨折予防などであるが、その効果に関する報告は鎮痛、麻痺に関しては多くあるが、骨折予防については少ない。片桐、原田らは、大腿骨の骨転移病巣に対して放射線照射を行った 25 例（すでに骨折している症例、術前

術後照射症例は除外）について、放射線照射の骨折予防効果と関連する因子の検討を行った。線量は 5 例で 30Gy、13 例は 39 から 40Gy で、経過観察期間は生存例 9 例で中央値 8 ヶ月（2-13 ヶ月）、死亡例 9 例で中央値 5 ヶ月（3-15 ヶ月）である。原発癌は乳癌と肺癌がともに 7 例、前立腺癌、消化器癌、肝癌が各 3 例、腎癌、骨髄腫が各 1 例である。放射線照射後のレントゲン評価では 10 例（40%）に皮質骨の明瞭化や辺縁硬化などの骨硬化を認め、それらの症例では骨折を来さなかった。骨硬化出現までの時間は 1-2 ヶ月が 2 例、2-3 ヶ月が 3 例、3-4 ヶ月が 4 例で、4 ヶ月までに骨硬化が認められるようになった。一方、骨硬化が認められなかったのは 15 例（60%）で、うち 4 例で骨折を来した。4 例の原発癌の内訳は乳癌、肺癌、消化器癌、肝癌であった。また骨折症例は総て大腿骨頸部から転子下の病変であった。以上、放射線治療の骨折予防効果は、照射後 4 ヶ月までの骨硬化像の出現が骨折発生を予見し、硬化像の出ない転子部の骨転移に関しては照射後も骨折に留意する必要があることが示唆された。今後さらに麻痺に対する予防効果についての検証も加え、麻痺、骨折の予防の見地から骨転移に対する早期治療の有用性を検証していく予定である。

的確な予後予測方法の確立：現在までの予後予測因子の検討

骨転移の手術を行う際の術式選択には、予後予測が欠かせない。特に予後 3 ヶ月以下、あるいは予後 2 年以上の患者については、それを術前に知ることが重要である。守田は現在利用可能な徳橋、富田、片桐の 3 つの予後予測方法の比較検討を四肢骨転移の手術例 96 例を対象として行った。その結果下図のように 3 ヶ月未満と 2 年以



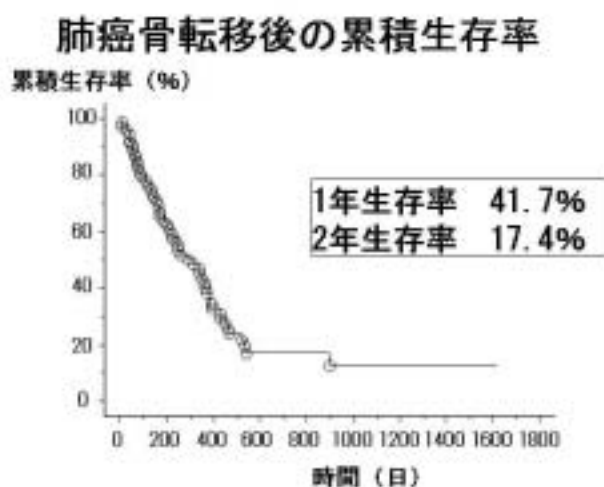
上の症例でも予後予測点数の overlap が認められた。

予測予後と実際の予後が異なった症例は、全身療法の薬剤の効果、急速に進展する内臓転移などが予測困難な理由としてあげられ、やはり原発巣個別に薬剤の履歴と効果を予後予測因子に入れる必要があると考えられた。

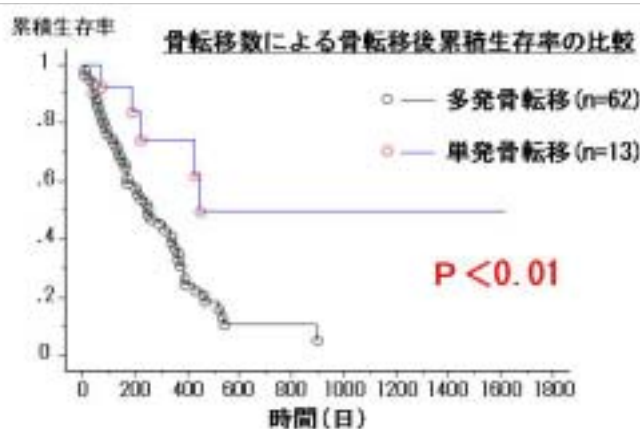
原発巣ごとの予後予測：肺癌、腎癌の予後予測因子

・肺癌

杉浦は肺癌患者 797 例を前向きに調査し、骨転移症例 75 例についてその予後を見た。内訳は男性 47 例、女性 28 例平均年齢 58 才で、骨転移後の平均生存期間は 8 ヶ月、累積生存率は 1 年 41.7%、2 年 17.4%であった。(下図)



さらに、予後因子として性別、年齢、PS、組織型 (subtype)、原発巣の状態 (切除後か否か)、単発か多発か、脳・肝転移の有無、胸水貯留の有無、初発転移巣 (骨・脳・肝)、骨転移部位 (体幹骨・四肢長管骨)、イレッサ使用の有無、病的骨折の有無に付き検討した。その結果有意な予後因子は組織型で腺癌、骨転移個数で単発 (下図)、PS、イレ

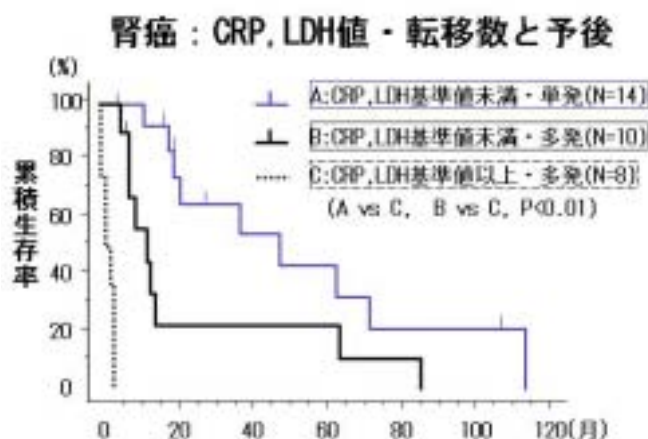


ッサの使用有、四肢転移なしで、その他の検討因子は有意な予後因子とはならなかった。特に単発骨転移の良好な予後は肺癌の骨転移治療における手術治療の前提と

して重要と考えられ、イレッサの使用も考慮されるべきと言える。

・腎癌

腎癌は 17-26% の患者で骨転移を発症し、保存療法が無効な例が多いため手術が考慮されるべき転移性骨腫瘍である。従って、その予後予測は重要である。守田らは腎癌骨転移に対する手術症例 32 例を解析した。その結果予後予測として CRP 値と LDH 値、骨転移個数、PS が有意に重要であった。CRP もしくは LDH が高値である症例は 8 例存在し、全例多発骨転移であり、両者が共に高い 3 例の平均予後は 1.6 ヶ月、どちらかが高い症例は平均 3 ヶ月の予後で、これらの症例では腎癌であっても手術治療より保存治療を選択すべきである。また、両者がとも正常値の 24 例では、骨転移個数 (単発か多発か) により予後の差が認められた (下図)。さらに、多発骨転移例 18



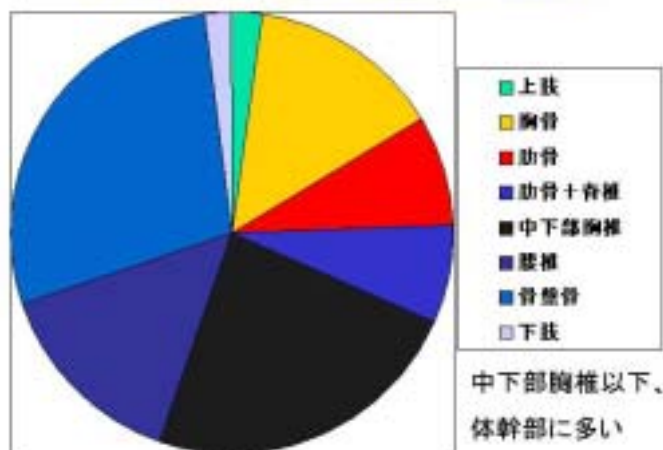
例でみると、PS が 3-4 の症例は有意に予後不良であった。また片桐らは手術症例のみでなく、腎癌と前立腺癌の骨転移を前向きに集めその生存率を見たところ、29 例の骨転移後の生存率は 1 年 54%、2 年 39%、前立腺癌 67 例での骨転移後の生存率は 1 年 77%、2 年 65%、3 年 49% であった。以上のような各原発巣ごとの予後因子の詳細な抽出、検証により原発癌ごとのより性格な予後予測が可能となっていくが、さらに症例数を重ねて検証していく予定である。

乳癌骨転移例における初発骨病巣部位と内臓転移の予後に及ぼす影響の検討

乳癌の骨病巣部位検索に本邦では骨シンチが多用されているが、ASCO のガイドラインでは骨シンチの有用性は疑問視されている。これは骨シンチによる骨転移巣の早期発見が有用である evidence が不足しているためと考えられるが、早期に骨転移を発見し、bisphosphonate など治療を開始する有用性は明らかとされており、初発骨

転移病巣をいかにして発見するかの有効な方法を模索していく必要がある。小泉、石川らは骨転移初発病巣としてはどこが最も頻度が高いのかを 1995 年以降に骨シンチを施行した 1141 名の乳癌患者のうち、初発病巣の状況が判明した 53 例について検討を加えた。その結果、下図のごとく、胸腰椎、骨盤、肋骨、肋骨が初発骨転移病巣として重要であることが判明した（下図）。

乳癌骨転移初発部位別頻度



また、骨転移初発の時期については、初診時が 15%、3 年以内が 43%であったが、3 年以降、5 年、10 年、20 年の各期間の間に各々 13、19、6%の骨転移が認められ、20 年以上も 4%存在していた。このように、乳癌は長期に渡る骨転移への監視が必要であるが、現在の画像検索モダリティとしてはやはり定期的骨シンチが最も有用と思われた。ただし、実際に骨転移出現後の QOL 低下要因と治療の必要性を考慮に入ると、麻痺予防の為に脊柱と骨盤の検索が最も重要とも考えられ、今後全脊柱 MRI の有用性の検討と骨盤病巣の同定のための効果的検索方法の検討が必要であるといえる。

稀少癌骨関連病巣の検討

転移性骨腫瘍をきたす原発巣の中には、非常に稀なものもあり、特に報告データが無いものについては、全く暗中模索の状況で治療方針を決定することとなる。星、荒木らは従来悪性髄膜腫といわれていた intracranial meningeal hemangiopericytoma の骨転移症例 4 例について検討を加え、全例初回頭蓋内病変の手術後 10 年以上経過して発症していること、画像上、骨皮質の菲薄化、膨隆など良性骨腫瘍様の所見を伴うこと、血流が非常に豊富であり、放射線感受性が高いこと、骨転移までの長期経過に比し、骨転移後の経過は短く、手術療法よりは放射線治療が優先されることなどが判明した。さらに、矢

澤らは pheochromocytoma の悪性病変、および mixed tumor における骨転移病変の検討を行い、その特徴について報告する予定である。これらの稀な原発巣の骨転移の報告も骨転移治療指針の確立のために重要である。

3 倫理面への配慮

本研究における倫理面への配慮については、症例データの検討において個人情報の機密保持には細心の留意を払う。また、骨シンチや放射線治療施設の無い病院での癌治療の規制等、医療機関における診断治療能力の適性という意味で、医療機関自身の社会的倫理が問われる結果を生じる可能性も考慮する。

研究成果の刊行発表

著書

1. 骨転移治療ハンドブック、厚生労働省がん研究助成金
がんの骨転移に対する予後予測方法の確立と集学的治療法の開発班編。金原出版、東京、2004。

外国語論文

1. Higashiyama M, Araki N, et al. Surgical treatment of bone metastasis followed by a primary lung cancer lesion: report of a case. Surg Today 34; 600-605: 2004.
2. Matsumine A, Araki N, et al. Calcium hydroxyapatite ceramic implants in bone tumour surgery. A long-term follow-up study. J Bone Joint Surg Br 86; 719-725: 2004.
3. Fang Z, Araki N, et al. Postradiation soft tissue sarcoma: a multiinstitutional analysis of 14 cases in Japan. J Orthop Sci 9; 242-246: 2004. ○
4. Kato Hiroshi, Morita Tetsuro, et al. CA 125 expression in epithelioid sarcoma. Jpn J Clin Oncol, 34(3):149-154, 2004.
5. Tsukushi, S., Katagiri, H., et al., Application and utility of computed tomography-guided needle biopsy with musculoskeletal lesions. J Orthop Sci.;9(2):122-5. 2004
6. Yoshikawa H, Myoui A. Bone morphogenetic proteins in bone tumors. J Orthop Sci. 9(3), 2004
7. Nishikawa M, Myoui A, et al. Bone tissue engineering using novel interconnected porous hydroxyapatite ceramics combined with marrow mesenchymal cells: quantitative and

- three-dimensional image analysis. Cell Transplant. 13(4), 2004
8. Hamada K, Myoi A, et al. Peripheral nerve schwannoma: two cases exhibiting increased FDG uptake in early and delayed PET imaging. Skeletal Radiol. 2004.
 9. Kano, Y., Yazawa, Y. Schedule-dependent synergism and antagonism between pemetrexed and paclitaxel in human carcinoma cell line in vitro. Cancer Chemother Pharmacol 6 54 2004.
 10. Nakanishi H, Araki N, et al. Skeletal metastasis in patients with gastric cancer. Clin Orthop ; 208-212: 2004.
 11. Koizumi W, Araki N, et al. Efficacy and tolerability of cancer pain management with controlled-release oxycodone tablets in opioid-naive cancer pain patients, starting with 5 mg tablets. Jpn J Clin Oncol 34; 608-614: 2004.
 12. Hatano H, Morita T, et al. Pathological fracture of the femur ten years after successful radiation therapy for metastatic breast cancer. Breast Cancer, 11: 313-317, 2004.
 13. Suehara, Y. Yazawa, Y.. Metastatic Bednar tumor with fibrosarcomatous change: a case report, J Orthop Sci 9 2004 .
 14. Arai E, Katagiri H. et al. Regenerating the fibula with beta-tricalcium phosphate minimizes morbidity after fibula resection. Clin Orthop. 2005 Feb;(431):233-7.
 15. Katagiri, H., et al. Prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. Journal of Bone and Joint Surgery (in press)
- 日本語論文
1. 中島浩敦, 片桐浩久, 大腿骨近位転移性骨腫瘍に対する腫瘍切除: 人工骨頭置換術の治療経験 関節外科 23 129-133, 2004 .
 2. 荒木信人 .【骨転移の診断と最新治療】 転移性骨腫瘍の問題点と集学的治療の必要性. 骨・関節・靱帯 17; 495-502: 2004.
 3. 中馬広一 . がん骨転移の疫学 (特集) 骨・関節・靱帯アークメディア 17 (4) 363-367, 2004.
 4. 杉安謙仁朗, 荒木信人, 他 . イレッサにより長期予後が得られた肺癌多発骨転移の 1 例. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 47; 703-704: 2004.
 5. 星学, 荒木信人, 他 . 整形外科を受診する血液癌の骨病巣について. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 47; 697-698: 2004.
 6. 荒木信人, 他 . 転移性骨腫瘍の治療戦略 日本整形外科学会臨床研修施設への骨転移治療に関するアンケート結果報告. 日本癌治療学会誌 39; 325: 2004.
 7. 杉本直俊, 荒木信人, 他 . 転移性骨腫瘍の治療戦略 胃癌骨転移に対する全身化学療法 of 延命効果. 日本癌治療学会誌 39; 325: 2004.
 8. 東山聖彦, 荒木信人, 他 . 隣接臓器合併切除を伴う肺癌手術 T4 肺癌に対する治療戦略と問題点. 肺癌 44; 332: 2004
 9. 中馬広一, 荒木信人, 他 . 再発乳がん骨転移に対する治療のガイドラインと実際. 日本整形外科学会雑誌 78; S560: 2004.
 10. 星学, 荒木信人, 他 . 血液癌(悪性リンパ腫と多発性骨髄腫)骨転移の治療ガイドライン. 日本整形外科学会雑誌 78; S559: 2004.
 11. 荒木信人, 他 . 転移性骨腫瘍診療についての日整会研修施設アンケート結果報告と診療ガイドライン. 日本整形外科学会雑誌 78; S558: 2004.
 12. 川端良平, 荒木信人, 他 . T4 肺癌に対する下行大動脈及び椎体合併切除. 日本呼吸器外科学会雑誌 18; 319: 2004.
 13. 星学, 荒木信人, 他 . 血液癌の骨転移に対する整形外科的対処法. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 47; 31: 2004.
 14. 玉井 宣行, 名井 陽, 荒木 信人 . 新規全気孔連通型 HA 多孔体 NEOBONE を用いた骨欠損に対する治療. 関節外科 . 23(2), 2004 .
 15. 高木辰哉, 片桐浩久, 他 . 【骨転移の診断と最新治療】 骨シンチグラフィー . 骨・関節・靱帯 17 巻 4 号 Page386-395, 2004 .
 16. 名井 陽 . 複合材料・複合技術による骨再生の効率化 - 骨形成因子、高分子、セラミックおよび血管束挿入 - . 高分子 . 53(3), 2004.
 17. 荒木信人 . 転移性骨腫瘍診療の現状に関するアンケート結果報告. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 47; 31: 2004.
 18. 荒木信人 . 転移性骨腫瘍の治療. 今日の整形外科治療指針 (第 5 版) ニノ宮節夫他 (編) 医学書院、東京、212-214, 2004 .
 19. 片桐浩久 . 転移性骨腫瘍の診断 . NEW MOOK 整形外科

特集/骨・軟部腫瘍 金原出版 2005 (in press)