

14-16 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

本研究の目的は骨転移の標準的治療方針の確立であり、実地臨床的研究を主眼とした。疫学的データとして、臨床上問題となる骨転移患者の年間発症数は約5万人～10万人で、日本整形外科学会臨床研修施設2325施設へのアンケート調査では、骨転移に対する年間手術件数は約5000件であり、その内訳は71%が全体の15%の施設で行われているという施設間の偏りが大きいことが判明した。また、癌末期に伴う問題から医療者の無関心、患者データの不足、そして、医師の知識不足、連携不足が治療方針の不明確さを招くという医療システム側の問題が見られた。これに対して、予後予測因子、層別化による治療方法選択、原発癌ごとの decision tree 等を記載した「骨転移治療ハンドブック」を刊行し、骨転移治療方針の明確化と周知を急いだ。原則は、各科連携による麻痺骨折の予防、単発性骨転移症例は積極的治療、骨髄癌は緩和医療、その中間は予後予測を上回る治療効果持続期間のある治療である。また、今後 evidence を得るための前向き試験研究も検討した。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
荒木 信人	大阪府立成人病センター 部長	原発癌ごとの診療指針確立に関する研究
中馬 広一	国立がんセンター 医長	ガイドライン及び臨床研究を目的とした構造化抄録に関する研究
守田 哲郎	県立がんセンター新潟病院 部長	転移性脊椎腫瘍の標準的治療指針の確立
矢澤 康男	栃木県立がんセンター 副主幹兼医長	各原発癌ごとの骨転移発生率、診断、治療の実状把握
片桐 浩久	静岡がんセンター 医長	転移性骨腫瘍症例の予後因子
名井 陽	大阪大学医学部 助手	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
杉浦 英志	愛知がんセンター 部長	肺癌骨転移に対する予後予測と治療体系の確立
井口 東郎	九州がんセンター*1、四国がんセンター*2	消化器癌骨転移の診断・治療体系の確立に関する研究

*1：平成17年4月1日～平成17年12月31日
*2：平成18年1月1日～平成18年3月31日

総合研究報告

1 研究目的

近年の癌罹患率の増加と治療成績の向上に伴い、骨転移患者数も増加の一途にある。癌の骨転移は疼痛、骨折、麻痺など、進行期癌患者のQOLを著しく低下させるが、

骨転移はそれ自体が直接生命危機を来さず、また末期状況での治療となるため、臨床データの蓄積が少ない。その結果、標準的指針が確立できず、施設ごとに曖昧な基準で治療方針決定がなされ、臨床現場では難渋症例が蓄積し、癌患者自体の治療を希求する声も高い。また、原発癌の治療戦略の複雑化と同様に、転移性骨腫瘍に対して

も長期予後を念頭において治療法を選択する必要性が高まってきており、従来の姑息的な治療ではなく、よりQOLの向上をめざした、多方面からの集学的治療法の開発が急務である。本研究の目的は、すべての転移性骨腫瘍患者が、最も適切で、高いQOLを保持出来る治療を享受できることを最終目的として、原発巣に対する治療方法の進歩を見据えながら、その骨転移に対する標準的かつ集学的な治療方針の確立を目指すものである。

2 研究方法

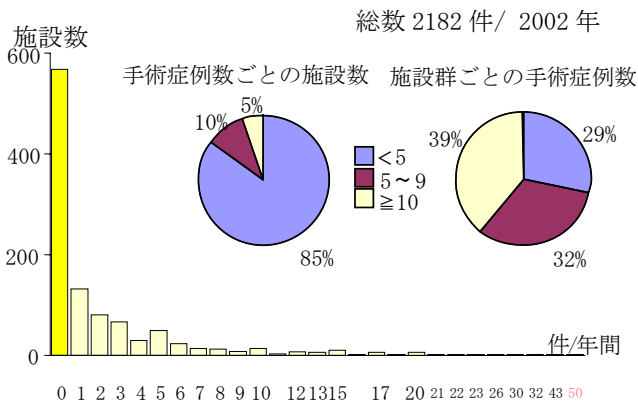
上記目的に従い、本研究班では、日常診療で目の当たりにしている骨転移患者の苦痛をすぐに軽減できる実地臨床的研究を主眼とし、①疫学的データの収集、②アンケート調査による問題点の把握と整理、③指針作成のevidenceとなるデータの無い領域ではretrospective dataの収集によるexpert consensusの策定、④臨床現場への指針案の提供と応用、⑤evidenceを得るための臨床試験計画の策定、の5項目を研究方法とした。

3 研究成果

①臨床上前問題となる骨転移患者の年間発症数は約5万人～10万人、骨転移患者数は肺癌、乳癌で約半数を占めるが発生率の高いのは腎、前立腺、乳、肺癌の順、骨転移に対する年間手術件数は約5000件。

②全国の日本整形外科学会臨床研修施設2325施設へ骨転移治療に関するアンケートを行い、回答率45%で、下記の結果が得られた。図1は各施設の2002年の年間骨転移手術症例数ごとの施設数を棒グラフにしたものと、各施設を手術症例数が5例未満、5例から9例、10例以上の3群に分けてその割合を円グラフで示したものである。

図1: 転移性骨腫瘍症例に対する手術件数:

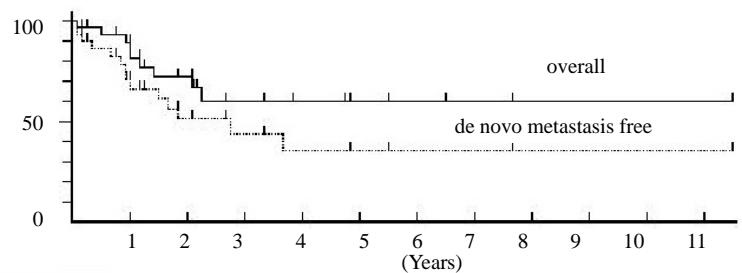


る。施設ごとの手術件数では、半数以上の施設で0件で、

それを含め5件未満の施設が85%と最も多く、殆どの施設は骨転移に対する手術は余り行っていない。これに対し、5件以上施行している施設は15%、10件以上手術を施行していたのは回答施設全体の5%で、最も多い施設では50件の手術がなされていた。従って、右の円グラフのように、手術施行症例数ではその71%が全体の15%の施設で行われているという施設間の偏りが大きいことが判明した。また、骨転移治療上の問題点としては、疾患としての癌末期に伴う問題から派生してそれが医療システム側の問題へと影響し、その結果として、医療者の無関心、患者データの不足、そして、医師の知識不足、連携不足が治療方針の不明確さを招き、それが悪循環を起こして、医療者の無関心や抵抗感を増強しているのが臨床現場の状況と考えられた。すなわち、臨床現場における転移性骨腫瘍は、いわば忌避された領域であるといっても過言ではないのが実情であった。そして、この悪循環を断ち切るためには、患者データの整備と医師の知識不足、連携不足の解決、治療方針の明確化、専門施設（＝放射線治療設備のある病院）の充実、各科の連携強化の4点が最も重要であると考えられた。

③prospective dataの検討から、予後予測は、原発巣、内臓転移、PS、骨転移数、受診までの化学療法の有無、の5項目と各原発固有予測因子が重要である。単発骨転移のデータ（下図）からは、5年生存率が50%を超えて

図4. 単発性骨転移29例のsurvival curve



おり積極的治療が望ましい。原発巣ごとの骨転移の特徴と治療に対するdecision treeの作成は班員が担当して行った。

【肺癌】予後不良であり多発時は保存療法。放射線は3x10=30Gyで感受性よく、骨形成あれば骨折なし。ただし、腺癌、骨転移単発、PS良、イレッサ有効、四肢転移なしは予後良好なので積極的に行う。特に女性で非喫煙者でイレッサ未使用例での予後予測は慎重に行う。

【肝癌】著明増加中。原発が治療済みで、肝機能良好（Child分類Aが条件）、単発時のみ積極的切除。切除は全摘が望ましい。放射線治療は1年間は無効であるが他

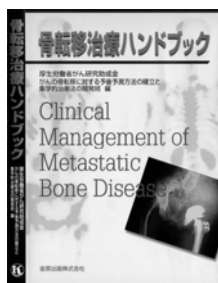
の全身治療方法が無く、早期発見が必要。

【乳癌、前立腺癌、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺小細胞癌】Bisphosphonate、ホルモン療法、化学療法等の全身療法、放射線療法で手術は可及的に回避するべきである。治療法選択は効果継続期間の考慮が必要。

【腎癌】CRP、LDH 値正常、単発、が手術適応。放射線治療効果は感受性低いため、積極的手術を推奨。

【初診時原発巣不明骨転移】肺、腎、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、肝、甲状腺で8割を占め、検索方法は上記を前提に行う。ただし、その他の稀少癌でも骨転移発症の危険性はある。稀少癌の骨転移については pheochromocytoma, intracranial hemangiopericytoma, carcinoid 等の検討を行った

④治療原則は、各科連携による麻痺骨折の予防、単発性骨転移症例は積極的治療、骨髄癌症は緩和医療、その中間は予測予後を上回る治療効果持続期間のある治療である。従って層別化すなわち、病態としては、緊急性を要する麻痺患者、骨折（切迫骨折）患者、左記以外の転移性骨腫瘍患者の3群に、また、病期としては、単発骨転移、多発骨転移、骨髄癌症の3群に分類して対応することが理解しやすい。そして、治療方法の選択には、予後予測が重要であり、その最大の因子は原発巣であることから、原発巣ごとの対応が重要と考えられた。上記指針が、すべての整形外科医、放射線治療医、原発科医師に普及されなければ数万を超える転移性骨腫瘍患者のQOLは保持されない。特に一般整形外科医は腫瘍性疾患に慣れていないため、これらの医師を対象とした約220頁の「骨転移治療ハンドブック」を発売した。



⑤evidenceを得るための臨床試験計画ハンドブック編纂中に是非必要と考えられたevidenceを得るための前向き試験を計画した。

1) 原発不明癌骨転移に対する原発巣診断法についての前向き試験

原発不明癌骨転移の原発分布は原発既知とは一致しない。一位は肺癌であるが、二位以下は施設ごとの違いが見られる。多施設をまとめて順位付けすると、肺癌、骨髄腫、腎癌、前立腺癌、肝癌、消化器癌の順になり。この順位を元に当班研究で作成した原発巣診断手順が「骨転移治療ハンドブック」に記載したものである。この診断方法の確証を得るための前向き試験を計画した。詳細は本年度の総合報告書に記載した。基本的には、「骨転移

治療ハンドブック」の診断手順と同様であるが、異なるのは、腫瘍マーカーを詳細にしたことと、針生検を第2ステップに入れ、骨原発例にも対処出来るようにしたこと、マンモグラフィ、PETも入れ、狭義の原発不明癌に対し、第4ステップ、第5ステップを設けた。エンドポイントは最終診断率、各ステップでの診断率、全体および各癌種別の生命予後、必要、不必要な検査の検討である。また、早期診断が予後にどれほど関与するか調査する。それぞれのステップで診断率を出して、次にPETを第2ステップにするなどして、比較が必要と思われる。

2) 転移性脊椎腫瘍に対する至適放射線治療時期の前向き研究

まず、乳癌脊椎転移について、1999-2003年の5年間に乳癌脊椎転移で放射線治療を行なった49症例(69部位)を対象とし、治療前後の疼痛の経過、病的骨折の有無、Performance Status(PS)を記録し、疼痛・PSの各改善率とこれに影響を与えた因子について解析した。照射前のDenisの疼痛評価ではP2;4部位、P3;10部位、P4;23部位、P5;22部位と重度の疼痛が出現してから照射される傾向があり、疼痛発現前P1のprophylactic RTはわずかに4部位であった。疼痛改善率はP2-3群;94.1%に対し、P4-5群;66.7%と重症群で不良で、病的骨折の有無では、各々57.1%、87.5%と椎体のcollapseを生じた症例での疼痛改善は不良であった。Prophylactic RTの4部位は、全例放射線障害なく無症状で経過していた。重度の疼痛や病的骨折出現後の疼痛改善は不良であったことから、RT開始時期は早められるべきと考えられ、今後の前向き試験として、転移性脊椎腫瘍に対する放射線療法の適正な施行時期についての前向き研究を検討した。無症状、または軽度の症状の転移性脊椎腫瘍患者を対象とし、経過観察群と即時放射線照射群の2群にランダムに振り分け、経過観察群は経過観察中に放射線治療が必要となった時点で放射線照射を行い、即時放射線照射群は、ランダム化後無症状でも直ちに放射線照射を行う。プライマリエンドポイントは、脊椎骨関連事象の発生(脊椎麻痺、脊椎圧迫骨折、神経症状・疼痛の出現もしくは悪化。特に追加照射、除圧手術、PSの推移は重要評価項目として記録する)セカンダリーエンドポイントは、①上記骨関連事象の出現時期と程度(罹患期間)、②有害事象発生率、③予後とする。

4 倫理面への配慮

倫理委員会の決定に従い、症例データの検討において個人情報機密保持には細心の留意を払う。