

# 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

本研究の成果として、①癌ネット、癌治療学会等、科を超えた横断的な検討会は非常に有用で、骨転移患者の増加に伴い必要性が高い。②横断的高齢者転移性脊椎腫瘍の検討を行い、高齢者では、乳癌は少数で前立腺癌が多く、脊椎転移で癌が発見される率が高く、原発巣が未処置で原発癌の遺残や、重複癌が多く、術後累積生存期間、手術の有効率、手術による歩行能力の改善に有意差はなく、合併症を勘案すれば同様の手術適応が可能と考えられた。③肝細胞癌および膵癌の骨転移症例の検討を行い、近年増加していること、骨転移経路として経門脈性に脊椎静脈叢を経由した脊椎骨への転移経路があること、膵癌では体尾部原発が多い等が報告された。④がんの骨転移では COX-2 の高発現が認められ、inhibitor の有用性が vivo の実験にて確認された。⑤今後必要な前向き試験として、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と、無症状期からの脊椎転移に対する放射線治療の有効性を実証するための randomized study が検討された。

## 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	原発巣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	各原発巣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

## 研究報告

### 1 研究目的

本研究の目的は、近年患者数が著明に増加している転移性骨腫瘍患者の標準的・集学的治療指針の確立である。前年度までに、現在の骨転移治療現場の問題点をアンケ

ートにて集計、検討を加え、さらに evidence をもとめる

データの乏しい現在の骨転移治療の expert consensus と言える指針案を班会議にてまとめ、「骨転移治療ハンドブック」として刊行した。本年度はその内容の臨床現場への周知、不足情報の検討、evidence を得るための前向き研究計画の検討を行った。

## 2 研究方法

本年度の研究方法は下記3点である。

(1) 臨床現場への周知の方法として癌ネットカンファレンスや学会、雑誌報告を用い、患者意識の向上、原発科、放射線治療科、整形外科の各科連携の強化を目指した。

(2) 骨転移ハンドブック編纂中に不足しているデータとして下記研究を行った。

1) 高齢者転移性脊椎腫瘍への対応についての検討  
脊椎癌転移(転移性脊椎腫瘍)は50歳台から70歳台に多く、脊椎に癌転移を生じると脊椎の脆弱化・椎体圧潰・不安定性・脊髄圧迫などによる強い疼痛と脊髄麻痺を生じ、著しいQOLの低下を招く。近年の高齢化現象により70歳以上の高齢者にも脊椎癌転移が好発するようになり、また医療技術の向上に伴い各種疾患で高齢者に対する手術治療が飛躍的に増加している。そこで守田らは高齢者の脊椎癌転移に対する治療は年齢によりどう異なるのかを検討した。対象は1990-2003年の間に手術した70歳以上の脊椎転移50例で、原発、転移部位、全身状態、手術法、手術効果、合併症、予後死因を後ろ向きに検討し、70歳未満の136例と比較検討した。

2) 原発癌別に骨転移を治療する際に、近年特に難渋するのは肝癌である。肝癌は、肝病巣の局所治療法の進歩により進行例においてもその予後は延長傾向にあるが、肝外転移を生じた場合には有効な全身治療法が少なく、放射線治療の感受性も高くは無く、骨シンチが false negative となる事も多いといった骨転移治療を考える際には難渋する原発巣である。井口らは肝細胞癌および通常型膵癌に合併した骨転移症例を対象とし、その臨床的背景について検討した。

3) 骨転移に対する除痛方法としてモルヒネが使用されることが多いが、NSAIDはcox2 inhibitorとして腫瘍抑制に働くことが報告されており、骨転移の除痛に際してcox2 inhibitorであるNSAIDの併用は有用であると考え

られる。名井陽らはこれを実証するために骨転移モデルにおけるcox2 inhibitorの骨転移抑制効果を検討した。

### 4) 稀少癌における骨転移

本年度はカルチノイドの骨転移の画像上の特徴について検討した。

(3) 早急にevidenceの必要な治療指針を得るための前向き研究計画として、下記の2研究の検討を行った

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

初診時原発不明骨転移症例は整形外科を受診する骨転移患者の約3割であるが、これらの治療法、予後はその原発癌種により大きく左右される。そのため通常原発巣検索を行うが、その手順は各施設、科、医師によって大きく異なっているのが現状である。骨転移ハンドブックでは初診時原発不明骨転移症例の原発巣順位に従って検査計画を立てる方法を記載したが、この標準化には、前向き試験による確定が必要である。特に早期に、簡便に、そして身体的にも経済的にもなるべく負担の少ない、原発検索方法のモデルを作り、前向き研究としての検討を行った。

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

骨転移患者のうち、転移性脊椎腫瘍は疼痛と麻痺の点で、進行すると最も悲惨な状況に陥る。まず、最も患者数が多く予後が比較的良好で経過観察時間の長い乳癌の脊椎転移患者につき、その放射線治療時期と効果を検討した。その結果から、現在の放射線治療開始時期は遅いと考えられ、無症状期からの放射線治療が麻痺や疼痛回避には必要ではないかと考えられ、脊椎骨転移に対する最も至適な放射線治療開始時期を求める前向き研究を計画した。

## 3 研究成果

本年度の成果は、下記の通りである。

(1). 癌ネットカンファレンスや癌治療学会での骨転移についての科を超えた横断的なシンポジウムは、骨転移治療を考える上で大変有用かつ重要であった。

(2) 骨転移ハンドブック改訂用追加研究

1) 高齢者転移性脊椎腫瘍への対応についての検討  
年齢は70-83歳(平均74.0歳)。男39例、女11例。原発巣は肺17、前立腺8、甲状腺6、腎4、乳腺1、その他14、うち重複6例。手術法は後方固定除圧28、前方固定10、前後合併手術3、後方除圧(椎弓切除)のみ9。照射は半数の25例に併用した。術前合併症は高血圧11、脳梗塞4、糖尿病4、狭心症2などであった。そ

の高齢者脊椎転移の特徴は以下の通りである。

- ・原発巣など腫瘍の傾向が異なる。また高齢者ではがん以外の種々の疾患の合併が多い。癌腫により好発年齢が異なるためであり、乳癌は70歳以上では少数で(今回1/50例)、肺癌、甲状腺癌は年齢差無く、70歳以上で多い癌は前立腺癌であった。
  - ・高齢者では脊椎転移で癌が発見(19/50例)される率が多い。
  - ・高齢者では原発巣が未処置で原発癌の遺残(27/50例)や、重複癌(6/50例)が多い。
  - ・術後累積生存期間は70歳未満に比し術後1年まででは低い傾向にあったが有意差はなかった。
  - ・手術の有効率は70歳以上では疼痛緩和46%、麻痺74%、移動能力66%、70歳未満では疼痛緩和68%、麻痺82%、移動能力64%と70歳以上では疼痛緩和と麻痺の有効率は劣ったが有意差はなかった。70歳以上では脊椎転移以外の疼痛が多かった。移動能力は70歳以上も66%が改善、歩行は術前の22%から術後66%が歩行可能となった。手術による歩行能力の改善率は年齢差はなかった。
  - ・術後生存期間と手術による有効率の関係をみると疼痛緩和ではいずれも予後不良例で有効率が低く、70歳以上では70歳未満より低い傾向があるが差はなかった。麻痺の改善では70歳以上では術後生存期間による有効率の差は70歳未満より少なかった。しかし両者に有意差は見られなかった。移動能力も麻痺とはほぼ同様の傾向で、年齢による有意差はなかった。
  - ・70歳以上では合併症が多いと考えられるが他病死は1/50例のみで、各種術前予後予測と術後生存期間との関連ではいずれの方法も同様で70歳未満との差はなかった。これは手術時に重篤な合併症を除外しているためと考えられる。
  - ・予後予測法では心臓、脳血管疾患など Performance status に反映されない潜在疾患を除外すれば70歳以上の高齢者でも予後予測は可能である。
- 以上、今回の調査では、高齢者でも全身状態を勘案すれば同様の生存期間と効果が得られ、全身状態良好例は70歳未満と手術適応は同様と考えられた。
- 2) 肝細胞癌および膵癌の骨転移症例の検討  
肝細胞癌骨転移合併例の臨床的背景因子を下表に示す。

骨転移合併肝細胞癌の頻度および臨床的背景因子

	1978-1987	1988-1997
<b>Incidence</b>	<b>12/269(4.5%)</b>	<b>52/404(12.9%)</b>
	P<0.001	
<b>Age(M±SD, years)</b>	<b>61±8.8</b>	<b>61±7.7</b>
<b>Sex(male/female)</b>	<b>12/0</b>	<b>42/10</b>
<b>HBs Ag</b>	<b>2(17%)</b>	<b>11(21%)</b>
<b>HCV Ab</b>	<b>ND*</b>	<b>31(60%)</b>
<b>Portal thrombus</b>	<b>6(50%)</b>	<b>21(40%)</b>
<b>Lung metastasis</b>	<b>3(25%)</b>	<b>12(23%)</b>
<b>Lymph node metastasis</b>	<b>1(8%)</b>	<b>13(25%)</b>

\*ND: not determined

骨転移は血行性転移で、肺を越えて大循環にはいった癌細胞が骨に到達し、そこで転移巣を形成すると考えられているが、肝細胞癌骨転移合併例で肺転移を伴っていたのは約25%で、一方、門脈塞栓が約50%に認められた(表1)。この成績は進行した肝細胞癌に骨転移の合併が多いことを示唆するのみならず、骨転移部位として脊椎骨への転移が最も多いことを考え合わせると、肝細胞癌の骨転移経路として経門脈性に脊椎静脈叢を経由した脊椎骨への転移経路があることを示唆している。肝細胞癌の骨転移はほとんどが溶骨性で、軟部組織への進展も大きい。また、溶骨を反映する骨代謝マーカー、1CTPの血中レベルが骨転移合併肝細胞癌で有意に上昇しており、1CTPの経時的測定が肝細胞癌骨転移の診断において、骨シンチへの拾い上げという意味で有用である可能性が示唆される。

膵癌は最も予後不良の癌種であり、以前は骨転移合併例に遭遇することは稀であった。ところが膵癌治療薬としてgemcitabine(GEM)が導入されてからは僅かではあるが生存期間の延長がみられ、これとともに骨転移合併例が目に見えて増加している。2001-2005年に九州がんセンターで入院治療を受けた通常型膵癌は309例(男性193例、女性116例)で、このうち17例(5.5%)に骨転移を認めた。男女比は男性10例と女性7例で差がなく、臨床病期は手術後2年経って骨転移を合併したIIの1例以外は全てIV(IVa3例、IVb13例)であった。膵癌の占拠部位で本来は頭部癌が多いのであるが、膵癌骨転移合併例の特徴として体尾部癌が14例(82%)と頭部癌の3例(18%)に比較して圧倒的に多かった。また、骨以外の他臓器転移として肝転移が13例(76%)と多いのは当然であるが、肺転移は4例(23%)と少なかった。体尾部癌では脾静脈浸潤が高頻度にみられることから、膵癌の骨転移経路も肝細胞癌の場合と同様、肺を越えて大循

環から骨髄へ到達するというよりは経門脈性に脊椎骨へ転移する経路があることを示唆している。骨転移のタイプは溶骨性が大部分を占め、3例で一部に造骨病変を認め混合型と判定した。膵癌の診断から骨転移出現までの時期については、臨床病期や治療法によって異なるのは当然であり、手術を施行した臨床病期ⅡとⅣaならびに放射線化学療法を施行したⅣaの3例だけが19-29ヶ月とその期間が比較的長かったが、残る14例(Ⅳa 1例、Ⅳb 13例)では0(同時)~12ヶ月と早期に骨転移の出現がみられている。また、骨転移出現後の生存期間(M±SD)は88±54日で、非常に短かったが、骨転移による疼痛があるにも関わらず“膵癌には骨転移が少ない”といった先入観からその診断が遅れたケースや、骨シンチで集積がみられなかったために診断が遅れたケースがあり、こういった理由で骨転移診断後の生存期間が短くなったという側面がある。今後は膵癌においても骨転移が増加していることと、膵癌骨転移では溶骨が高度であるがために骨シンチが“negative study”になる場合があることを念頭において、膵癌骨転移の診断が遅れないように留意せねばならない。

### 3) がんの骨転移におけるCOX-2の役割

プロスタグランジンの産生に重要なCyclooxygenase-2(COX-2)は癌の転移や浸潤に関与していることが報告されている。また、COX-2はプロスタグランジン産生を介して破骨細胞性骨吸収を促進することが知られている。破骨細胞性骨吸収の骨転移成立における重要性はよく知られているが、COX-2の骨転移における役割は明らかにされていない。名井陽らは、肺癌、腎癌、大腸癌、乳癌を含む癌の骨転移に対する手術症例の切除標本について免疫組織化学染色でCOX-2の発現を検討した。その結果では、15症例中13例(87%)と高率にCOX-2陽性であり、COX-2の発現が骨転移の成立に関与している可能性が示唆された。

転移性骨腫瘍におけるCOX-2の発現率(陽性数/症例数)

肺癌	5/6
腎癌	4/4
大腸癌	1/2
乳癌	1/1
肝細胞癌	1/1
甲状腺癌	1/1

さらにヌードマウスを用いたヒト乳癌細胞株MDA-MB-231(MDA-231)の骨転移モデルにおいて、原発巣ではCOX-2の発現が無いのに対し、骨転移巣ではCOX-2を発現しており、ビスフォスフォネートで破骨細胞性骨

吸収をブロックすると骨転移巣のCOX-2発現が低下することを見いだした。これは、溶骨性骨転移における転移先の骨微小環境がMDA-231のCOX-2発現を誘導していることを示唆する。骨器質中に大量に含まれるサイトカインの一つであるTGF- $\beta$ をMDA-231細胞に作用させると、MDA-231によるCOX-2発現およびプロスタグランジンE2産生が亢進した。変異型TGF- $\beta$ レセプターを遺伝子導入しTGF- $\beta$ シグナルを抑制したMDA-231細胞では、COX-2の発現が低下するとともに、骨転移能が抑制されていた。さらに、COX-2阻害剤NS-398、nimesulideはMDA-231骨転移モデルにおいて、転移先での破骨細胞数を減少させ、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し、有意に骨転移を抑制した。これらの実験結果は、転移先の骨器質より放出されたTGF- $\beta$ が腫瘍細胞のCOX-2発現、続くプロスタグランジン産生を亢進させ、これが破骨細胞を介した骨基質の破壊、骨転移の進展につながることを示唆し、骨転移に対するcox2 inhibitorの使用を支持する。

### 4) カルチノイドの骨転移の画像上の特徴

カルチノイド腫瘍は肺、気管支、消化管などに発生する神経内分泌細胞由来の腫瘍で、セロトニンやヒスタミンなどの神経内分泌物質を分泌し顔面紅潮や下痢などの症状(カルチノイド症候群)を呈する。発生頻度は胃の腫瘍では0.5%、直腸の腫瘍では0.9%とまれな腫瘍で、低悪性度の腫瘍で遠隔転移陽性率は19%で転移好発部位はリンパ節、肝、腹膜、肺で、骨転移をきたすカルチノイドはきわめて稀である。経験した3症例の画像はX線およびCTでは骨硬化性病変で辺縁は比較的明瞭で骨皮質の破壊や骨膜反応はなく、MRIはT1・T2とも低信号でGdにて造影されず、骨シンチでは円形の強い集積を多発性に認め、前立腺癌の骨転移と鑑別を要するといえる。

### (3) 前向き研究の検討

#### 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。矢澤らは、自験例では一位は肺癌であるが、2番目以下は施設ごとの違いが見られると報告している。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、消化器癌の順になる。原発巣診断手順について、この順位を元に当班研究で作成されたのが「骨転移治療ハンドブック」に記載したものであるが、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。(図は矢澤の分担報告参照。)4つのステップに分かれ、第1ステップは外来受診時に実行可能かつ原発として可能性の高い臓器の検査、第2ステップは予約検査で、やはり原発

診断率の高いと思われる検査、第3ステップは効率が劣るが、まれな原発巣診断に必要な検査である。「骨転移治療ハンドブック」と異なるのは、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、またマンモグラフィ、PET も入れたことである。もちろん狭義の原発不明癌に対し、第4ステップ、第5ステップを設けて、原発診断に漏れないように配慮した。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なる。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、荒木らは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症例のうち、治療前後の経過観察が可能であった49症例(69部位)を対象とし、Denisの疼痛評価法をもとに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。対象症例の年齢中央値54才、照射後の経過観察期間は中央値9ヶ月で、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(経過観察期間14-44ヶ月)。PSは他の臓器転移の影響が大きく、改善率と照射時期に一定した傾向は認めなかった。以上の結果より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た。より早期の無症候性脊椎転移に対する放射線照射の有用性については症例数が少なく解析できなかった。中馬らによる予防放射線治療の意義についての文献的検討では、4つの前向き研究と一つの横断的研究があり、無症状の症例に対する予防照射は、極めて有効である可能性を示唆している。以上の検討をふまえて、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に適正な施行時期についての前向き研究を検討した。対象は転移性脊椎腫瘍患者のうち、a. がんの既往、あるいは脊椎転移と

同時に発見された原発癌があること。b. 原発癌治療科、放射線科、整形外科の3名の医師がMRIと骨シンチで明らかに転移性脊椎腫瘍であると判定していること。生検については上記3名の医師の合意が得られれば不要とする。c. 疼痛、神経症状が他の治療法で対応可能で、経過観察を行う事が可能であること。d. 疼痛、神経症状に対して放射線照射をすぐに行う方が良いと考えられる症例は対象としない。ただし、対象症例の妥当性検討のため、除外症例として登録する。e. 過去に当該脊椎転移に対する放射線治療、手術治療が行われていない。f. 20才以上g. 統計的事項として、原発巣、進行度、転移部位、転移個数、PS、内臓転移の有無、治療歴を割付調整因子とする。治療は、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、経過観察群は月1回の診察と3-6ヶ月に1回のMRI、骨シンチ、X-P等の検査を行い、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、ランダム化後直ちに放射線照射を行う。いずれの場合も、放射線照射量は直線加速器を用い3Gy x 10~13回とし、照射範囲は対象部位の上下1椎体を含む照射野とする。併用する治療は自由とし、照射後は月1回の経過観察と3-6ヶ月に1回のMRI、骨シンチ、X-P等の検査を行う。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。以上の計画を多施設共同研究として行いたい。

#### 4 倫理面への配慮

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機密保持には細心の留意を払う。また、医療機関における診断治療能力の適性という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

##### 外国語論文

1. Hoshi, M., Araki, N., et al. Bone metastasis of intracranial meningeal hemangiopericytoma. *Int J Clin Oncol.* Jun;10(3):208-13, 2005.
2. Sakuraba M, Chuman H, et al. Pelvic ring reconstruction with the double-barreled vascularized fibular free flap. *Plast Reconstr Surg*

- 116(5):1340-5, 2005.
3. Katagiri, H., et al. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Joint Surg Br.* May;87(5):698-703, 2005.
  4. Bowden, E.T., Myoui, A., et al. Co-localization of cortactin and phosphotyrosine identifies active invadopodia in human breast cancer cells. *Exp Cell Res.* Epub ahead of print
  5. Hiraga, T., Myoui, A., et al. Stimulation of Cyclooxygenase-2 Expression by Bone-Derived Transforming Growth Factor- $\beta$  Enhances Bone Metastases in Breast Cancer. *Cancer Res.* 66 (4):2067-2073.