ホルモン抵抗性前立腺癌における骨転移の 疼痛に対する対症的放射線療法

財団法人癌研究会附属病院泌尿器科 (副院長: 河合恒雄)

川上 理 河合 恒雄 山内 民男

米瀬 淳二 上田 朋宏 石橋啓一郎

PALLIATIVE RADIOTHERAPY FOR BONE PAIN IN HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER

Satoru Kawakami, Tsuneo Kawai, Tamio Yamauchi, Junji Yonese,
Tomohiro Ueda and Keiichiro Ishibashi

Department of Urology, Cancer Institute Hospital

From 1970 to 1992, 23 patients were treated with irradiation for palliation of pain caused by bone metastases from hormone refractory adenocarcinoma of the prostate at Cancer Institute Hospital. External beam irradiation was delivered to painful bony metastatic sites using linear accelerator. Numbers of irradiated sites were 1, 2, 3 in 6 patients, 4 in 3 patients and 5 or 7 in one patient. To evaluate the pain relief at the irradiated sites, severity and frequency of pain were measured quantitatively before and 1 month after the treatment. Overall efficacy of palliation was evaluated by summing up results of the irradiated sites in each patient.

Pain relief was obtained in all the irradiated sites. Minimal relief, partial relief and complete relief of pain were achieved in 10%, 15% and 75% of the 60 irradiated sites, respectively. No significant dose-response relationship was observed. Complete pain relief was attained less frequently at the sites with severe and constant pain than those with moderate and intermittent pain. Minimal, partial and complete palliation of pain was attained in 9%, 17% and 74% of 23 patients, respectively. In patients with highly extensive bone metastases, many irradiated sites, or many irradiated bones, complete palliation was difficult to obtain. Recurrence of pain was observed in one site. In other 59 irradiated sites, pain relief lasted until patient's death or throughout the follow-up period (maximum 51 months, median 9 months). We concluded that external beam irradiation is an effective palliation therapy for pain of bone metastases from hormone refractory prostate cancer and will play a considerable role in the management of advanced disease.

Key words: palliative irradiation, hormone refractory prostate cancer, bone pain

要旨: 1970年から1992年までの期間に癌研究会附属病院でホルモン不応性あるいは抵抗性となった前立腺癌23例に骨転移の疼痛に対して対症的放射線治療を行った。疼痛の生じた骨転移巣に linear accelerator を用い外照射を行った。照射部位数は1, 2, 3部位がそれぞれ6例, 4部位3例, 5および7部位が各1例であった。照射前および照射1ヵ月後の照射部位の疼痛の強さと頻度を定量的に測定し、照射部位の疼痛緩和を評価した。症例毎に全照射部位の評価を総合して対症療法としての効果を判定した。

60の照射部位における照射効果は全部位に認められ、minimal reliefが10%, partial reliefが15%, complete reliefが75%であった。有意な線量効果関係を認めなかったが、照射前の疼痛が強いほど疼痛の消失が得られにくい傾向であった。症例毎の効果判定では、minimal palliationが9%, partial palliationが17%, complete palliationが74%であった。骨転移の程度が高いほど、照射部位数、照射骨数が多いほど complete palliation の得られる頻度が低くなる結果であった。照射部位の疼痛再燃は1部位のみで認められ、他の59部位では観察終了時点まで持続し、最高51ヵ月、中央値で9ヵ月間観察し得た。

再燃前立腺癌の骨転移による疼痛に対する放射線外照射は有効な対症療法であり、終末期医療で重要な役割を果たすものと考えられる。

キーワード：対症的放射線療法、ホルモン抵抗性前立腺癌、骨疼痛

結 言

ホルモン不応性あるいは抵抗性となった前立腺癌の患者が頻繁に直面するのは骨転移巣の増悪による疼痛で、しばしば激痛である。しかも、消化器あるいは呼吸器癌に比べ骨転移が発生してから生存期間が有意に長く一般状態が良いので、疼痛の除去が患者の quality of life に寄与するところ大である¹⁾²⁾。

前立腺癌骨転移の疼痛に対する対症的放射線治療の効果は広く認められているが、ホルモン不応性あるいは抵抗性の症例に限った検討は少ない^{1)~4)}。また従来、主観的な疼痛に対する効果の評価方法がまちまちで、種々の対症療法の成績を比較検討するための共通の効果判定基準が希求される現状である¹⁾。

そこで Radiation Therapy Oncology Group の基準⁵⁾に基づいて疼痛を定量的に評価し、前立腺癌取り扱い規約⁶⁾を参考にして放射線治療の除痛効果の評価を試みたので、その結果を報告し放射線治療の再燃前立腺癌症例の終末期治療への寄与の可能性について考察した。

対象と方法

A. 対象症例

1970年から1992年までの23年間に当科で組織学的に前立腺癌と確認し、その後ホルモン不応性あるいは抵抗性となった前立腺癌80症例のうち、骨転移巣の増悪による疼痛に対しい対症的放射線治療を施行した23例を対象とした。照射開始時の年齢は51~75、平均64.6歳、原発巣の組織学的分化度は低分化13例、中分化6例および高分化4例であった。初診時臨床病期はD2が20例、C、BおよびA2がそれぞれ1例であった。初回治療は全例 diethylstilbestrol diphosphate 主体のホルモン治療を行ったが、さらに病期 A2 に対しては放射線治療を、病期 B に対しては前立腺全摘術を行った。ホルモン治療は2例で無効、他の21例では1から133カ月間有効であった後抵抗性が確認され、かつ全例で骨転移の出現あるいは増悪がみられた。

B. 照射方法

患者が疼痛を訴える部位について骨シンチグラム、骨レントゲン写真あるいはCT、MRI によって責任病変を確認し照射範囲を決定した。線源は linear accelerator を用い、超高圧 (10MeV) X 線あるいは電子線

(8, 12MeV) を照射した。照射部位数は1, 2, 3部位がそれぞれ6例, 4部位3例, 5および7部位が各1例で、計60部位に照射した。照射した骨の数を用いて照射範囲を算定し、この際、頸胸腰椎および骨盤骨はそれぞれひとつずつ、仙骨は全体で1個と数えた。23症例の照射範囲を骨の数で算定すると計143個で、その内訳は Table 1 に示したように骨盤骨40%、腰椎29%、胸椎15%、頸椎5%、大腿骨3%、その他8%と前立腺癌骨転移巣の分布に対応した頻度⁷⁾であった。照射線量は患者の全身状態と照射部位に応じて決定したため一定ではなく、Table 2 に示すように51Gy以上が7%、50~41Gy が13%、40~31Gy が10%、30~21Gy が62%、20Gy 以下が8%であった。なお照射線量は従来40Gy 前後としていたが、1989年以降は30Gy、10ないし15回分割照射を基本としている。照射

Table 1 Distribution of irradiated bones

Location	No. of bones irradiated	(%)
Pelvic bones	57	(39.9)
Lumbar vertebra	42	(29.4)
Thoracic vertebra	21	(14.7)
Cervical vertebra	7	(4.9)
Femur	5	(3.5)
Scapula	4	(2.8)
Humerus	4	(2.8)
Skull	1	(0.7)
Rib	1	(0.7)
Clavicula	1	(0.7)
Total	143	(100)

Table 2 Dose of irradiation applied to 60 sites

Dose (Gy)	No. of sites	(%)
66 ~ 51	4	(7)
50 ~ 41	8	(13)
40 ~ 31	6	(10)
30 ~ 21	37	(62)
20 ~ 12	5	(8)
total	60	(100)

方法は前後対向 2 門が 29 部位、後方 1 門が 28 部位、左右対向 2 門が 3 部位であった。

C. 疼痛および照射効果の評価方法

Table 3 に示すごとく Radiation Therapy Oncology Group の基準⁶⁾に基づいて疼痛を定量的に評価した。すなわち、照射部位毎に疼痛の強さを、0：疼痛なし、1：鎮痛薬を使わずに耐え得る疼痛、2：非オピオイド系鎮痛薬で鎮まる疼痛、3：オピオイド系鎮痛薬が必要な疼痛、また疼痛の頻度を、0：疼痛なし、1：1日に1回以下、2：毎日痛む、3：常に痛む、とそれぞれ4段階に評点化し、それらの積を当該部位の pain score と定義した。

疼痛に対する照射の効果判定には前立腺癌取扱規程⁶⁾の治療効果判定基準を参考にして照射部位毎に判定し、さらに症例毎に総合判定した。照射部位毎に照射前および照射開始1カ月後の pain score を比較し、Table 4 に示すように照射後に pain score が減少し

ないものを no relief、照射後の pain score が照射前より減少したものを minimal relief、照射前の pain score が 6 以上だったものが照射後 4 未満に減少したものを partial relief、照射後の pain score が 0 となったものを complete relief と定義した。さらに症例毎に照射の効果を総合判定した。すなわち、no relief の部位があった症例を no palliation、minimal relief の部位があった症例を minimal palliation、全照射部位で partial relief 以上が得られた症例を partial palliation、照射した部位全てで complete relief が得られたものを complete palliation と判定した。

照射開始時の骨転移の程度は Soloway らの提唱した extent of disease (以下 EOD と略記する)を用いた⁸⁾。臨床病期分類と治療効果判定基準を前立腺癌取扱規程 (第 2 版)⁶⁾に従って集計したが、ホルモン不応性とは初回治療として行ったホルモン療法の効果判定が PD であるもの、ホルモン抵抗性とはホルモン療法の奏効度が一旦 NC 以上と判定され、その後 PD と判定した場合と定義した。治療開始日から起算して 1992 年 10 月 31 日を観察終了日とし、ホルモン抵抗性を獲得するまでの期間、ホルモン抵抗性となった後の生存期間、対症的放射線治療開始後の生存期間、全生存期間を算出した。独立性の検定は χ^2 検定による。

Table 3 The quantitative measures of pain at treatment site

Severity of pain at treatment site	
0: None	
1: Mild	(tolerable without analgesics)
2: Moderate	(need non-opioid analgesics)
3: Severe	(need opioid analgesics)
Frequency of pain at treatment site	
0: No pain	
1: Occasional	(less than daily)
2: Intermittent	(at least once a day)
3: Constant	(most of the time)
Pain score = Pain severity x Pain frequency	

Table 4 Criteria for pain relief by palliative irradiation

A. Criteria for sites	
No relief	no decrease in pain score
Minimal relief	pain score dropping below the initial score
Partial relief	pain score dropping below 4 from over 6
Complete relief	pain score dropping to 0
B. Criteria for patients	
No palliation	irradiated sites with no relief
Minimal palliation	at least minimal relief in all irradiated sites
Partial palliation	at least partial relief in all irradiated sites
Complete palliation	complete relief in all irradiated sites

Table 5 Changes of pain at 60 irradiated sites

	No. of sites (%)	
	Before irradiation	After irradiation
Severity of pain		
0	0 (0)	45 (75)
1	0 (0)	6 (10)
2	21 (35)	7 (12)
3	39 (65)	2 (3)
Frequency of pain		
0	0 (0)	45 (75)
1	0 (0)	9 (15)
2	5 (8)	6 (10)
3	55 (92)	0 (0)
Pain score		
0	0 (0)	45* (75)
1	0 (0)	6 (10)
2	0 (0)	3 (5)
3	0 (0)	0 (0)
4	5 (8)	4 (7)
6	16* (27)	2 (3)
9	39 (65)	0 (0)

* Includes one site which needed re-irradiation after evaluation

結 果

A. 照射部位毎の効果

Pain score (Table 5) は、照射前は 9 が 39 部位、6 が 16 部位、4 が 5 部位であったが、照射後は 6 が 2 部位、4 が 4 部位、2 が 3 部位、1 が 6 部位、0 が 45 部位となった。照射効果 (Table 6) は全照射部位に認められ、minimal relief が 10%、partial relief が 15%、complete relief が 75% であった。したがって 90% の部位で疼痛が消失するか、少なくともオピオイド系鎮痛薬が不必要な程度の効果が得られた。照射線量別の照射部位毎の照射効果は、20Gy 以下で complete relief が得られた部位がある一方、40Gy 以上照射しても minimal relief に留まる部位もみられ、有意な線量効果関係を認めなかった ($p=0.7554$)。照射前の疼痛の程度と照射効果の関係を Table 7 に示した。照射前の pain score が 4 あるいは 6 の 21 部位では全部で照射後の pain score が 1 以下となったのに対し、照射前の pain score が 9 であった 39 部位では 9 部位 23% に pain score 2 以上の疼痛が残り、照射前の疼痛が強いほど complete relief が得られにくい傾向であった ($p=0.1131$)。

B. 症例毎の照射効果 (Table 8)

Table 6 Pain relief according to irradiation dose

Dose (Gy)	Level of relief (%)		
	Minimal relief	Partial relief	Complete relief
66 ~ 51	0/4 (0)	0/4 (0)	4/4 (100)
50 ~ 41	1/8 (13)	2/8 (25)	5/8 (63)
40 ~ 31	0/6 (0)	1/6 (17)	5/6 (83)
30 ~ 21	5/37 (14)	6/37 (16)	26/37 (70)
20 ~ 12	0/5 (0)	0/5 (0)	5/5 (100)
total	6/60 (10)	9/16 (15)	45/60 (75)

* includes one site which needed re-radiation after evaluation

Table 7 Relationship between pain score before and after irradiation at 60 sites

Pain score before irradiation	Pain score after irradiation					total
	0	1	2	4	6	
4	3	2	0	0	0	5
6	13	3	0	0	0	16
9	29	1	3	4	2	39
total	45	6	3	4	2	60

Table 8 Pain palliation according to extent of bone metastasis, number of sites irradiated and number of bones irradiated

	Level of palliation (%)		
	Minimal palliation	Partial palliation	Complete palliation
Extent of disease			
1	0/4 (0)	0/4 (0)	4/4 (100)
2	0/9 (0)	1/9 (11)	8/9 (89)
3	1/5 (20)	1/5 (20)	3/5 (60)
4	1/5 (20)	2/5 (40)	2/5 (40)
No. of sites irradiated			
1-2	0/12 (0)	3/12 (25)	9/12 (75)
3-4	0/9 (0)	1/9 (11)	8/9 (89)
5 ≤	2/2 (100)	0/2 (0)	0/2 (0)
No. of bones irradiated			
1-4	0/7 (0)	2/7 (29)	5/7 (71)
5-8	0/9 (0)	1/9 (11)	8/9 (89)
9 ≤	2/7 (29)	1/7 (14)	4/7 (57)
Total	2/23 (9)	4/23 (17)	17/23 (74)

症例毎の効果判定では minimal palliation が 9%、partial palliation が 17%、complete palliation が 74% であった。照射開始時の骨転移の程度 (EOD)、照射部位数および照射範囲 (照射した骨の数) の関係については照射開始時の骨転移の程度が高いほど、あるいは照射部位数、照射骨数が多いほど complete palliation の得られにくい傾向がみられた。Minimal palliation に留まったのは 23 例中 2 例であるが、ともに照射開始時に EOD 3 あるいは 4 に相当する高度の多発性骨転移を有しており、照射部位数も 5 および 7 部位、照射骨数も 9 および 12 個と多数であった。このうち 1 例は EOD4 に相当する高度の多発性骨転移を有し照射前の pain score が 9 で、7 部位を照射し、3 部位で complete relief が得られたものの、他の 4 部位では minimal relief に留まり、次々と未照射部位の疼痛が顕在化し、モルヒネ徐放剤と硬膜外ブロックに頼らざるを得なかった。

C. 照射効果の持続期間

照射の効果は 50 部位では死亡直前まで、9 部位では観察終了時点まで持続し、最長 51 カ月、中央値で 9 カ月間観察し得た。照射部位の疼痛再燃は 1 部位のみに認められ、30Gy 照射して pain score 0 の complete

relief が得られたが、10ヵ月後に再燃し、6Gy の追加照射を3回行い、再び complete relief が得られ終生持続した。

D. 副作用

照射の副作用として下痢（下部腰椎あるいは骨盤への照射）が4例に、白血球減少症および血小板減少症が2例に認められたが、いずれも1週間以内の照射休止で回復し、予定線量の照射が遂行できた。しかし、恥骨と坐骨に45Gy、L4、L5、Sに18Gyを照射した症例で、照射4ヵ月後から放射線性腸炎によると思われる下血が出現し、10ヵ月後には病勢の悪化とともに進行した汎血球減少症も加わり輸血が必要となった1例がある。副作用出現率は23例中7例で、軽度のものが6例26%、高度のものが1例4%であった。

E. 転帰

観察終了時点で23例中3例が生存、20例が死亡し、そのうち19例が前立腺癌死、1例が心不全による死亡で、生存期間は8～189ヵ月、中央値40ヵ月であった。ホルモン抵抗性あるいは不応性が確認された後の生存期間は6～57ヵ月、中央値16ヵ月で、対症的放射線治療開始後の生存期間は1～51ヵ月、中央値9ヵ月であった。

考 察

骨転移の疼痛に対する放射線治療の効果はこれまで数多くの retrospective およびいくつかの prospective study によって確認されてきた。しかし、疼痛の強さ、疼痛緩和効果を明確な判定基準によって評価した報告は少ない^{1)～5)}。その中で Radiation Therapy Oncology Group の臨床研究⁵⁾が最も規模の大きい報告である。従って今回は役等の評価基準に基づき pain score によって疼痛を定量的に評価し、さらに前立腺癌取り扱い規約を参考にして治療成績を検討した。患者の quality of life を重視した終末期医療が社会的に求められ、疼痛緩和の方法として多数の選択肢¹⁾⁸⁾⁹⁾がある現在、他の方法と成績を比較するためにこうした基準の統一が必要である。今回の成績は75%の照射部位、74%の症例で疼痛が消失し、90%の照射部位、91%の症例でオピオイド系鎮痛剤が不要となる程症の効果が得られた。この成績はこれまでの報告と同等の結果であった^{1)～4)}。

進行前立腺癌終末期の対症療法は、(1)侵襲性、(2)治療期間、(3)副作用、(4)効果の確実性、(5)効果の持続期間の5点について検討される必要がある。今回の成績をこの5点について検討しつつ本法の限界と

今後の展望を述べたい。(1)全身状態の悪い患者でも比較的安全に施行可能で侵襲性が低い。(2)線量30Gyの照射に2～3週間が必要であるが、これは今回の対象症例の放射線治療開始後の生存期間の中央値9ヵ月の約5～8%に過ぎず、満足し得る結果と考えられる。(3)副作用は照射線量と照射部位と範囲が影響する。白血球および血小板減少症の見られた2例はともに腰椎、骨盤骨に広範な転移巣を有する症例で、照射開始時に軽度の貧血があった。骨髄障害は骨転移が広範な症例の照射の際に注意が必要である。照射中に下痢が見られた4例、および放射線性腸炎によると思われる晩発性の下痢が出現した1例はともに下部腰椎および骨盤骨への照射症例であった。腰椎と骨盤骨は Table 1 に示したように最も頻繁に照射対象となる部位であり、同部位への照射では腹腔内臓器の被爆を可能な限り避けるために斜め照射、多門照射あるいは回転照射などの照射方法の工夫が必要であろう。(4)今回の検討では効果と照射線量との間に確実な相関を見出し得なかったが、EOD1～2程度の比較的限局した骨転移に対しての効果は確実であった。問題はEOD3～4の高度の多発性転移を有する症例であり、照射後残存した疼痛に対して WHO の三段階治療方針¹⁰⁾に基づいた鎮痛薬の併用が必要である。広範な骨転移症例に対しては半身照射¹¹⁾、放射線同位元素 Strontium-89 化合物¹²⁾、Rhenium-186 化合物¹³⁾の投与あるいは骨再吸収抑制作用を持つ二リン酸エステル化合物¹⁴⁾の投与が欧米で試みられており、比較検討していく価値がある。(5)照射部位の疼痛再燃は60部位1中1部位のみであり、他の59部位については中央値で9ヵ月間、最長51ヵ月間効果が持続することが確認された。ホルモン抵抗性症例の約90%が2年以内に癌死すること⁸⁾、今回の対象症例ではホルモン抵抗性が確認された後の生存期間が中央値16ヵ月であったこと、さらに、病勢が進行するほど照射の除痛効果が減少することから、本法はホルモン抵抗性が確認され、骨転移の疼痛が増悪したら速やかに開始すべきである。また、20Gy 以下で complete relief が得られた反面40Gy 以上照射しても minimal relief に留まった症例があり、必ずしも有意な線量効果関係を認めないことから、効果判定を20Gy 程度照射した時点で早期に行い、効果の低い症例では鎮痛剤を併用すべきである。

現時点では延命効果の期待できる治療法の少ない再燃前立腺癌の終末期医療で最も重要な問題の1つである疼痛管理において、効果の永続性、確実性、侵襲度、

副作用を勘案すると、放射線治療は中心的役割を果たし得るものと考え、また本法を含めた集学的治療が quality of life の向上へと集約されるべく検討を加えていくうえで共通の効果判定基準が必要である。

なお、本論文の一部を第57回日本泌尿器科学会東部総会で報告した。

文 献

- 1) Nielsen, O.S., Munro, A.J. and Tannock, F.: Bone metastases: Pathophysiology and management policy. *J. Clin. Oncol.*, 9, 509—524, 1991.
- 2) Sause, W.T.: The role of radiation therapy in the management of advanced prostate cancer. *Semin. Urol.*, 4, 279—290, 1988.
- 3) Benson, R.C. Jr., Hasan, S.M., Jones, A.G. and Schlise, S.: External beam radiotherapy for palliation of pain from metastatic carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 127, 69—71, 1982.
- 4) 高橋 育, 篠崎 淳, 中村勇司, 高橋満弘, 池田一, 三橋紀夫, 新部英男: 前立腺癌の骨転移に対する放射線療法の役割. *日癌治*, 27, 1913—1917, 1992.
- 5) Tong, D., Gillick, L. and Hendrickson, F.R.: The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the study by the radiation therapy oncology group. *Cancer*, 50, 893—899, 1982.
- 6) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 前立腺癌取り扱い規約, 第2版, 金原出版, 東京, 1992.
- 7) 河合恒雄, 鷺塚 誠, 山内民男, 石橋克夫, 寿美周平, 國保昌紀: 前立腺癌骨転移の実態と治療. *癌と化療*, 14, 1704—1709, 1987.
- 8) Soloway, M.S.: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*, 61, 195—202, 1988.
- 9) 河合恒雄, 山内民男: 前立腺癌の骨転移—診断と治療—. *整形外科 Mook*, No. 63, 転移性骨腫瘍, 第1版, p. 190—197, 金原出版, 東京, 1992.
- 10) Ventafridda, V., Tamburini, M., Caraceni, A., Conno, F.D. and Naldi, F.: A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*, 59, 850—856, 1987.
- 11) Salazar, O.M., Rubin, P., Hendrickson, R., Komaki, R., Poulter, C., Newall, J., Asbell, S.O., Mohiddin, M. and Ess, J.V.: Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. *Cancer*, 58, 29—36, 1986.
- 12) Lewington, V.J., McEwan, A.J., Ackery, D.M., Bayly, R.J., Keeling, D.H., Macleod, P.M., Porter, A.T. and Zivanovic, M.A.: A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of Strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur. J. Cancer*, 27, 964—968, 1991.
- 13) Maxon, H.R., Schroder, L.E., Thomas, S.R., Hertzberg, V.S., Deutsch, E.A., Scher, H.I., Samaratunga, R.C., Libson, K.F., Williams, C. C., Moulton, J.S. and Schneider, H.J.: Re-186(Sn) HEDP for treatment of painful osseous metastases: Initial clinical experience in 20 patients with hormone-resistant prostate cancer. *Radiology*, 176, 155—159, 1990.
- 14) Francini, G., Gonnelli, S., Petrioli, R., Conti, F., Paffetti, P. and Gennari, C.: Treatment of bone metastases with dichloromethylene bisphosphonate. *J. Clin. Oncol.*, 10, 591—598, 1992.

(1993年1月19日受付, 6月2日受理)