

子宮頸癌の骨転移例の検討

田内 美紀^{*1}, 須井 修^{*1}, 柏原 賢一^{*1}, 原田 雅史^{*1},
向所 敏文^{*1}, 橘川 薫^{*1}, 徳山 教民^{*1}, 大塚 良一^{*1},
生島 仁史^{*1}, 西谷 弘^{*1}, 竹川 佳宏^{*2}

A STUDY OF SKELETAL METASTASIS OF CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX

Miki TANOUCHI^{*1}, Osamu SUI^{*1}, Kenichi KASHIHARA^{*1},
Masafumi HARADA^{*1}, Toshifumi MUKAIJO^{*1}, Kaoru KITSUKAWA^{*1},
Noritami TOKUYAMA^{*1}, Ryouichi OHTSUKA^{*1}, Hitoshi IKUSHIMA^{*1},
Hiromu NISHITANI^{*1} and Yoshihiro TAKEGAWA^{*2}

(Received 20 October 1989, accepted 1 March 1990)

Abstract Between January 1980 and December 1988, 373 patients with carcinoma of the uterine cervix were treated at the Department of Radiology, Tokushima University Hospital. Of the 373 patients, 229 were treated by radiotherapy alone, and 144 were treated by post-operative radiotherapy. The incidence of skeletal metastasis was 6.4%, 24 patients out of 373. Ten of these patients were treated with radiotherapy alone, and 14 with radical surgery and radiotherapy. Nineteen patients belonged in the early clinical stages (stage Ia through stage IIb). Lesions of skeletal metastases were usually detected within 2 years after the initial treatment, and the most common site of skeletal metastasis was the pelvic bone, followed by the lumbar spine. Most patients with skeletal metastases were treated by radiotherapy, chemotherapy, and combined radio- and chemotherapy. Severe pain due to skeletal metastasis was relieved by radiotherapy and combined therapy, but no method of treatment could extend the prognosis.

Key words: Skeletal Metastasis, Carcinoma of the uterine cervix, Radiotherapy

はじめに

近年、子宮頸癌の診断及び治療は著しく進歩したが、再発及び転移の診断、治療に関しては、いまだ十分な成果が得られていない。なかでも骨転移は、肺、肝への転移に次いで高頻度に見られるといわれているが、その報告は比較的少ない¹⁻⁶⁾。

今回、我々は子宮頸癌初回治療後の骨転移症例について検討を行ったので報告する。

対 象

1980年1月から1988年12月までの間に徳島大学医学部附属病院放射線科において治療を行った子宮頸癌新鮮例は373症例あり、放射線治療単独例は229症例、術後照射例は144症例であった。このうち初回治療後骨転移のみられた24症例(6.4%)を検討の対象とした。年齢は50歳以下は8症例、50歳台7症例、60歳台7症例、70歳以上が2症例であった。原発巣の組織

^{*1} 徳島大学医学部放射線医学教室 (〒770 徳島県徳島市蔵本町3丁目18-15)
Department of Radiology, School of Medicine, Tokushima University, 3-18-15, Kuramoto-cho, Tokushima-shi,
Tokushima 770, Japan.

^{*2} 徳島大学医療技術短期大学部 School of Medical Sciences, Tokushima University.

型は扁平上皮癌 23 症例, 腺癌 1 症例であった。

24 症例のうち術後照射例は 14 症例あり, これらの手術所見では, 組織学的リンパ節転移例が 11 症例, 残存健常筋層が 3 mm 以下であったのが 11 症例, 腔断端に浸潤のみられたのが 4 症例, 子宮傍組織への進展がみられたのが 12 症例, 脈管浸潤型と診断されたのは 12 症例であった。骨転移の診断には, 胸, 腹部単純写真, CT, 骨シンチグラフィを用いた。子宮頸癌の放射線治療にさきだって, 全例に骨シンチグラフィ及び腹・骨盤 CT を行い, その後は, 放射線治療終了後 2 年間は 6 ヶ月に一度, 3 年以降は一年に一度, 胸部 X 線写真および腹・骨盤 CT を, さらに痛みなどの症状発現時には骨シンチグラフィを施行した。骨シンチグラフィにて異常集積がみられた場合は骨単純 X 線写真, 断層写真及び CT にて同部位の精密検査を行った。その結果, 骨シンチグラフィにて 17 症例, CT にて 4 症例, 単純, 断層写真にて 3 症例に骨転移が発見された。リンパ節腫大ないし再発病変に連続した骨病変のあるものは直接浸潤型とし, それ以外を遠隔転移型とした。

治 療

対象 24 症例のうち, 骨転移による疼痛を訴えたのは 23 症例, 疼痛はないがリンパ節転移を伴っていたのは 1 症例であった。疼痛のみられた 23 症例に対して放射線単独治療を 5 例に, 放射線と化学療法の併用治療を 6 例に, 化学療法単独治療を 4 例に行った。残りの 8 例は鎮痛剤などによる対症療法に終った。放射線治療は除痛を目的として転移巣に 30 Gy~40 Gy/10~20 fr/16~31 days の照射を施行した。リンパ節転移あるいは他臓器への転移を認めた症例や多発性骨転移症例には化学療法を施行した。化学療法は扁平上皮癌が大部分を占めることから, 頭頸部腫瘍や食道癌への使用経験より^{7,8)} 主としてシスプラチン (CDDP), プレオマイシン (BLM), およびマイトマイシン (MMC) の単独ないしは併用療法を行った。

検 討 項 目

1) 臨床病期と骨転移

初回治療時の病期と骨転移の関係について検討した。I~II 期症例に 19 症例 (79%) と多く, 0 期, Ia 期と IVb 期の症例では初回治療後骨転移と診断されたものはなかった。

初回治療における手術施行の有無で比較すると, 骨転移は術後照射群に 14/144 症例 (11%), 放射線治療単独群に 10/229 症例 (4.3%) と術後照射群に多くみられた ($p < 0.05$) (Table 1)。

2) 骨転移の形式

24 症例のうち, 骨病変が遠隔転移によると考えられたのは 14 症例 (58%), 直接浸潤と考えられたのは 6 症例 (25%), 遠隔転移と直接浸潤の両者が考えられたのは 4 症例 (17%) であった。遠隔転移と考えられた 14 症例で, 手術施行の有無の両者には差がみられなかった。

3) 骨転移の部位

骨転移の部位としては, 骨盤, 腰椎に多く, 全体の 83% (20/24 症例) にみられた。なお骨盤

Table 1. Number of patients with bone metastases in each clinical stage of primary cancer

Clinical stage	Post-operative radiotherapy	Radical radiotherapy	Total
0	0/5	0/0	0/5
I a	0/1	0/2	0/3
b	3/62	0/10	3/72
II a	5/25	1/29	6/54
b	6/51	4/73	10/124
III a	0/0	1/11	1/11
b	0/0	1/57	1/57
IV a	0/0	3/31	3/31
b	0/0	0/16	0/16
Total	14/144	10/229	24/373

Table 2. Sites of skeletal metastases

Sites of skeletal metastases (number)		
Skull		3
Ribs		6
Spine	Cervical	2
	Thoracic	6
	Lumber	10
Pelvic bone		14
Extremities		3
Total		44

Table 3. Period between the initial treatment and detection of metastases

	Clinical stage				Total
	I	II	III	IV	
during R. T.	0	4 (4)	0	0	4 (4)
~6 months	0	1	1	2	4
~1 year	0	3 (2)	1	1	5 (2)
~2 years	2 (2)	2 (2)	0	0	4 (4)
~3 years	0	1	0	0	1
~5 years	0	3 (2)	0	0	3 (2)
5 years~	1 (1)	2 (1)	0	0	3 (2)
Total	3 (3)	16 (11)	2	3	24 (14)

(): radical operation case

R. T.: initial radiotherapy

Table 4. Comparison of skeletal and non-skeletal metastases

Non-skeletal metastases	Skeletal metastases			Total
	Distant	Direct	D. and D.	
Local recurrence	1	5	4	10
Lymph node	5	1	1	7
Liver	1	3	1	5
Lung	5	1	2	8
Brain	2	1	0	3
Kidney	0	1	0	1
Soft tissue	0	1	1	2

D. and D.: distant and direct

又は腰椎の 24 病変中 11 病変(10 症例)は、直接浸潤と診断された (Table 2).

4) 骨転移診断までの期間

初回治療から骨転移と診断されるまでの期間についてみると、2 年以内に診断されたのが 17/24 症例(71%)であった。I 期(2 症例)、III 期(2 症例)、IV 期(3 症例)の骨転移は 2 年以内に診断されたのに比し、II 期(16 症例)では、転移診断までの期間に幅がみられた。このうち初回放射線治療中に骨転移が診断されたのは 4 症例あり、これら術後照射例は組織学的に脈管浸潤型で、リンパ節転移が認められた。約 7 年後に骨転移が診断された症例もあった (Table 3).

5) 他臓器への転移

他臓器への転移及び局所再発の合併について、骨の遠隔転移型と直接浸潤型及びその両者の 19 例を比較した。なお、骨転移単独症例(局所再発を含む)は 5 例あった。遠隔転移型にリンパ節転移、肺転移が 5 例と多い傾向にあったが有意差はなかった。肝および脳への転移、局所再発についても両者の間に差はなかった

(Table 4).

結 果

1) 除痛効果

放射線単独治療で 5 症例中 2 症例に、また放射線治療と化学療法の併用治療で 6 症例中 4 症例に疼痛寛解が得られた。化学療法単独の 4 症例では、疼痛寛解は得られなかった (Table 5).

2) 治療方法別予後

①骨転移治療別に中間生存月数で予後を検討すると、放射線治療群、放射線、化学療法併用群、化学療法群で差はなかった (Table 5).

②I 期、II 期の 19 症例において、術後照射 14 症例、放射線治療単独 5 症例の予後を比較した。累積生存率は Kaplan-Meier 法にて求め、有意差検定は generalized Wilcoxon test を用いた。Fig. 1 に示すとおり初回治療後 3 年以内では、術後照射群は放射線単独群に比し不良であるが ($p < 0.05$), 3 年以後では両者の間に大きな差はなかった。

Table 5. Treatment for bone metastases and median survival months

	Total	Effect		Median survival months
		(+)	(-)	
Radiotherapy	5	2	3	9
Combined therapy	6	4	2	7
Chemotherapy	4	0	5	8
Only anodyne	8			5

Combined therapy: radiotherapy+chemotherapy

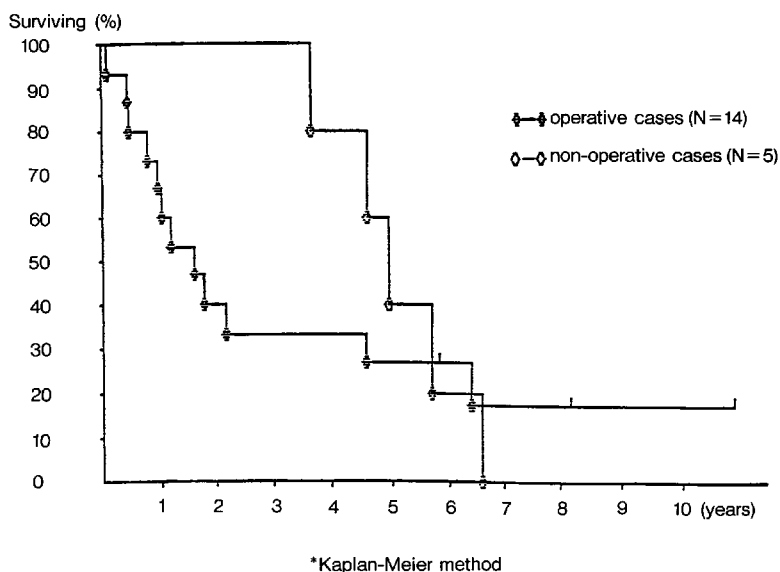


Fig. 1. Survival rate by the method of the initial treatment in clinical stage Ia through stage IIb.

3) 他臓器転移と予後

骨転移単独症例と他臓器転移症例の中間生存月数を比較すると、骨転移単独症例は19.6ヶ月、他臓器転移症例は5ヶ月であった。

症 例

遠隔転移例、直接浸潤例の典型的な2症例を供覧する。

症例1：子宮頸癌IIb期の診断のもと、根治手術を受けたが、組織学的にリンパ節転移、脈管浸潤や子宮傍組織への進展が認められた。手術後2ヶ月より術後照射の目的で放射線治療中に骨シンチグラフィにて多発骨転移を指摘されたため32 Gy/16 fr/26 daysで術後照射を中止した。この時、胸部X線写真とCTにて、縦隔リ

ンパ節転移と肺の多発転移が診断された。右膝部と背部に疼痛を訴えたため、右脛骨と第12胸椎に除痛目的に30 Gy/10 fr/14 daysの放射線治療とBLM, MMC, CDDPの化学併用療法を行い、疼痛は軽減したが骨転移診断後約1ヶ月で肺転移のため死亡した (Fig. 2)。

症例2：子宮頸癌IIa期の診断のもと、根治手術及び術後照射を受けた。手術所見ではリンパ節転移および子宮傍組織への進展がみられた。術後照射終了11ヶ月後に左下肢の浮腫と麻痺、腰痛が出現した。CTにて左腸骨にそって存在する軟部組織影とそれによる骨破壊像を認めた (Fig. 3)。他に肝転移も認めたので、左腸骨に対し30 Gy/15 fr/23 daysの放射線治療とBLM, MMC, CDDPの化学療法を併用した。痛みは軽

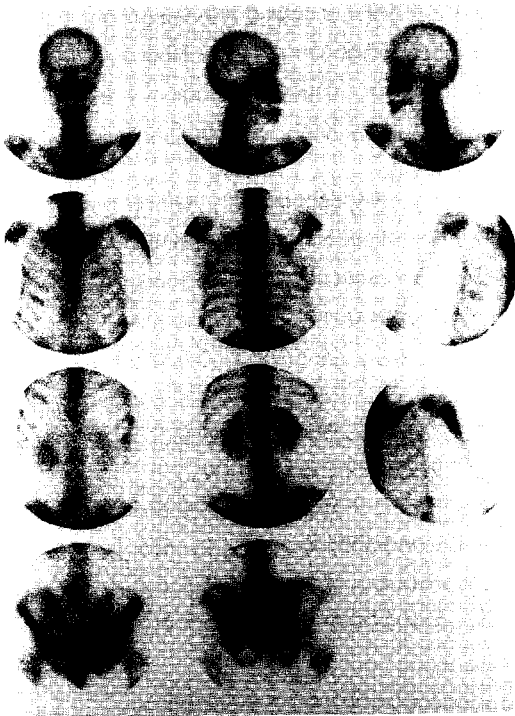


Fig. 2. Post-operative case with clinical stage IIb. Bone scan during the initial radiotherapy shows multiple abnormal uptake.

減したが麻痺と浮腫には効果はみられず，骨転移診断後約7ヶ月で死亡した。

考 察

子宮頸癌の骨転移は，肺，肝に次いで多く，近年増加傾向にあるといわれている¹⁾。子宮頸癌骨転移の臨床上の頻度は1.9%から16%との報告がみられ²⁻⁶⁾，剖検上の頻度では，21.7%¹⁾という報告もある。この頻度に大きな幅のある理由として，子宮頸癌治療後の経過観察がすべての症例について完全には行われていないこと²⁾，また骨転移の臨床症状が出現する前に，他の原因により死亡することもある。今回，我々の検討でも骨転移の頻度は6.4%で，Bar-meir³⁾の報告と同様にII期症例に多くみられた。

また原発巣の手術の有無で比較すると，我々の検討では術後照射症例に骨転移が多くみられた。特に脈管浸潤型症例，リンパ節転移症例，健常残存筋層が3 mm以下の症例，および子宮傍組織進展症例に多かった。岡村⁴⁾らも手術例の脈管浸潤型症例やリンパ節転移症例に骨転移



Fig. 3. Post-operative case with clinical stage IIa. After eleven months from the initial radiotherapy CT scan shows intra-pelvic mass extended into the left iliac bone.

の頻度が高いことを指摘している。根治手術の対象となる比較的早期の症例で、摘出組織に上記の所見が認められた場合には、遠隔転移を来す可能性が高いことを考慮し、化学療法などの全身的な治療を予防的に行う⁹⁾ 報告も見られる。

骨転移の機序としてリンパ行性、血行性及び直接浸潤の3経路が考えられている¹⁰⁾ が、手術例に骨転移が多い理由として、手術による転移経路の変化や手術操作自体による癌細胞の播種などが考えられる。我々の検討では、予後について術後照射群と放射線単独群を比較すると、3年以内では術後照射群は放射線治療単独例に比し不良であった($p < 0.05$)。このことから術後照射例の一部は、手術直後より他臓器への転移が始まっていたのではないかと推察される。

骨転移部位は、骨盤や腰椎に多いといわれている^{2-6,10,11)} が、今回の我々の検討でも、20/24症例(83%)に骨盤あるいは腰椎に転移がみられ、またその約半数が再発病巣からの直接浸潤によるものだった。腰椎や骨盤部に骨転移が多くみられる理由として、Fisher¹¹⁾ は血行性転移よりも腫大したリンパ節からの直接浸潤が強く考えられると報告しているが、椎骨静脈叢を介する経路¹²⁾ も考えられる。

骨転移診断までの期間について、Kim²⁾ やBlythe¹⁰⁾ の報告では、子宮頸癌診断後2年半以内に診断されるものが多い。今回の検討では、術後照射中に診断された症例から7年以上たって診断された症例もある。しかし2年以内に診断された症例が17/24症例と多くみられた。

骨転移の治療方法は、放射線療法、化学療法及び手術療法がある¹³⁾。骨転移で頻度の高い乳癌、前立腺癌では、内分泌療法や化学療法が、局所の疼痛に対し放射線療法^{14,15)} が、甲状腺癌では¹³⁾ I の内服治療が行われている。森田ら¹³⁾ は骨転移による疼痛に対し、どのような時間線量配分でも一般に20~30 Gy 程度を投与すれば効果がみられると報告している。今回、我々は子宮頸癌の骨転移に対する放射線治療と化学療法について検討した。骨転移による疼痛に対して、放射線単独治療および放射線療法と化学

療法の併用療法には効果がみられたが、化学療法単独では阿部ら¹⁶⁾ の報告と同じく、効果がみられなかった。予後の延長においても、中間生存月数で比較すると、治療法で大きな差はみられなかった。

一般的に骨転移診断時に、肺や肝等の複数臓器の転移が認められたり、局所再発がみられたりすることが多いこと、その上骨転移に対する治療方法が確立されていないことからその予後は不良である。我々の検討でも骨転移診断時から死亡までの中間生存月数は8ヶ月と短かった。ただし、転移が骨のみの場合には、必ずしも予後は悲観的ではなかった。

このように子宮頸癌骨転移症例の予後は不良であるため初回治療の選択や、骨転移の早期発見はいうにおよばず、ハイリスクグループにはなんらかの対策が必要と考えられる。

まとめ

子宮頸癌初回治療後、骨転移のみられた24症例について検討し次のような新たな知見を得た。

- 1) 骨転移は術後照射例に多く、特にII期症例に多かった。
- 2) 初回治療後3年以内では、術後照射例は放射線治療単独例に比し予後が不良であった。
- 3) 術後照射の適応となったハイリスクグループには、今後なんらかの対策が必要と考えられた。

稿を終わるに当たり、手術症例の資料を提供していただきました徳島大学医学部産婦人科学教室乾貞治講師に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 園田隆彦：子宮頸癌の遠隔転移。産婦人科の実際 31: 297-306, 1982.
- 2) Kim, R. Y., Weppelmann, B., Salter, M. M. *et al.*: Skeletal metastasis from cancer of the uterine cervix; frequency, patterns, and radiotherapeutic significance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13: 705-708, 1987.

- 3) Barneir, E., Langer, O., Levy, J. I. *et al.*: Unusual skeletal metastasis in carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.* **20**: 307-316, 1985.
- 4) 岡村信介, 岡本吉明, 前田隆義 他: 骨シンチグラフィを用いた子宮頸癌の骨転移に関する研究. *日産婦誌* **37**: 603-610, 1985.
- 5) 信永敏克, 山崎正人, 田中文男 他: 子宮頸癌の骨転移症例の臨床病理学的検討. *日癌治* **23**: 1039-1045, 1988.
- 6) Bassan, J. S., Glaser, M. G.: Bony metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Clin. Radiol.* **33**: 623-625, 1982.
- 7) 竹川佳宏, 広瀬千恵子, 原田雅史 他: 歯槽歯肉癌の集学治療. *日放腫会誌* **1**: 111-118, 1989.
- 8) 竹川佳宏, 須井 修, 広瀬千恵子 他: 進行食道癌に対する放射線とシスプラチンを中心とする化学併用治療. *日癌治* **23**: 1092-1097, 1988.
- 9) 前田隆義: 子宮頸癌術後患者における oral-adjuvant chemotherapy に関する臨床および基礎的研究. *日産婦誌* **33**: 1515-1526, 1986.
- 10) Blythe, J. G., Ptacek, J. J., Buchsbaum, H. J. *et al.*: Bony metastasis of cervix-occurrence, diagnosis, and treatment. *Cancer* **36**: 475-484, 1975.
- 11) Fisher, M. S.: Lumbar spine metastasis in cervical carcinoma; A characteristic pattern. *Radiology* **134**: 631-634, 1980.
- 12) Batson, O. V.: The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastasis. *Ann. Surgery* **112**: 138-149, 1940.
- 13) 森田皓三, 伊藤善之: 転移性腫瘍の放射線治療骨転移に対する放射線治療の方針. *癌の臨床* **34**: 1130-1137, 1988.
- 14) 安達 勇, 鈴木昌文, 土橋孝之 他: シンポジウムIV, 各科領域の骨転移II. 骨転移の実態と対象疾患別の治療 乳がん一進行乳がんの骨転移の実態と治療成果の解析. *癌と化学療法* **14**: 1688-1695, 1987.
- 15) 河合恒雄, 鷲塚 誠, 山内民男 他: シンポジウムIV, 各科領域の骨転移II. 骨転移の実態と対象疾患別の治療 前立腺癌骨転移の実態と治療. *癌と化学療法* **14**: 1704-1709, 1987.
- 16) 阿部光俊, 真鍋昌平, 村田 隆 他: 骨転移性腫瘍. *最新医学* **41**: 2371-2377, 1986.

要旨: 1980年1月から1988年12月までの間に徳島大学医学部附属病院放射線科にて初回放射線治療を行った373症例(術後照射144症例, 放射線単独治療229症例)について検討した。骨転移の発生は術後照射例に多く, また臨床病期ではII期症例に多かった。術後照射例では脈管浸潤型症例, リンパ節転移症例, 残存健常筋層が3mm以下の症例, 及び子宮傍組織への進展症例に骨転移が多くみられ, これらハイリスクグループにはなんらかの対策が必要と考えられる。骨転移は初回治療後2年以内に多く, その部位は骨盤, 腰椎に多くみられた。骨転移の治療は, 放射線治療, 化学療法, 両者の併用療法が行われたが, どの治療法でも予後に差はみられなかった。