

有痛性多発骨転移に対する分割半身照射の有用性

関口 建次, 林 真也, 砂川 好光, 寒川 光治, 仲澤 聖則, 山下 孝

FRACTIONATED HALF BODY IRRADIATION FOR PALLIATION OF MULTIPLE SYMPTOMATIC BONE METASTASES FROM SOLID TUMORS

Kenji SEKIGUCHI, Shinya HAYASHI, Yoshimitsu SUNAGAWA,
Mitsuharu SOUGAWA, Masanori NAKAZAWA and Takashi YAMASHITA

(Received 6 January 1992, accepted 17 March 1992)

Abstract This was a phase I-II nonrandomized study that explored the toxicity and response of fractionated half-body irradiation (F-HBI) in patients with multiple symptomatic osseous metastases. The patients had no premedication and received 10 Gy in 5 fractions with a dose rate of 15 cGy/min. At the Cancer Institute Hospital, 9 patients were treated by this technique (1 upper and lower F-HBI, 6 upper F-HBI, 2 lower F-HBI). All patients were female and had adenocarcinomas (8 breast and 1 lung). Adverse effects were myelosuppression, vomiting and partial alopecia. But hematologic toxicity was treated with blood transfusion or G-CSF. All toxicity was transient, and no pneumonitis nor radiation-related deaths occurred. When given as palliation, F-HBI was found to relieve pain in 80% of the patients. In 10% of the patients the pain relief was complete. The mean time to achieve pain relief in responders after F-HBI was 9 days. The pain relief was long-lasting and continued without need of reirradiation for 40% of the remaining patient's life. This treatment modality appears to be well tolerated and effective in patients with multiple symptomatic osseous metastases. The optimal indications, dose and fractionation for F-HBI should be further explored in randomized trials.

Key words: Bone metastasis, Fractionated half body irradiation

はじめに

一回6~8 Gyの半身照射法 (Single-dose Half-body Irradiation 以後 S-HBI と略す) は1976年に紹介されて以来^{1,2)}, 欧米ではがん性疼痛に対する緩和手段として盛んに用いられてきたが, 日本ではあまり普及していない。一回大量照射により骨髄抑制や消化器症状などが強く現れたり, 時には重篤な肺炎を併発するからである。今回, 有痛性骨転移に対する半身照射の有効性を保ちながら, このような副作用を減らすために一回2 Gy, 計

10 Gyの分割半身照射 (Fractionated Half-body Irradiation 以後 F-HBI と略す) のPhase I, II studyを行った。

対象および方法

各種固形がんの骨転移に対して照射した既往がある患者で, 多発性骨転移による多部位の疼痛を認める症例を対象とした。骨転移の診断は単純Xpおよび骨シンチグラムにより行い, 症例によってはCTやMRIで確認した。74歳以下で十分な骨髄機能を有すると思われるもの (末梢血の

Table 1. Patient characteristics for half-body irradiation

Case	Age	Sex	Primary	Histology	PS	No. of previous RT for bone meta.	Prior Chemotherapy	F-HBI
1	57 y	F	Breast	Adenoca.	4	6 times	ADM (Intrahepatic A.)	Upper
2	50 y	F	Breast	Adenoca.	3	7 times		Lower
3	69 y	F	Lung	Adenoca.	1	4 times	(CPA+MITO+5 Fu) × 9	Lower
4	53 y	F	Breast	Adenoca.	3	9 times		Upper
					3	10 times	(CPA+ADM+5 Fu) × 10	Lower
5	52 y	F	Breast	Adenoca.	2	5 times		Upper
6	46 y	F	Breast	Adenoca.	2	4 times	(CPA+ADM+5 Fu) × 10	Upper
7	56 y	F	Breast	Adenoca.	2	3 times		Upper
8	74 y	F	Breast	Adenoca.	3	1 time	(CPA+ADM+5 Fu) × 6	Upper
9	59 y	F	Breast	Adenoca.	4	4 times	(CPA+MTX+5 Fu) × 13	Upper

RT: radiotherapy

F-HBI: fractionated half-body irradiation

CPA: cyclophosphamide

MITO: mitoxantrone

ADM: adriamycin

MTX: methotrexate

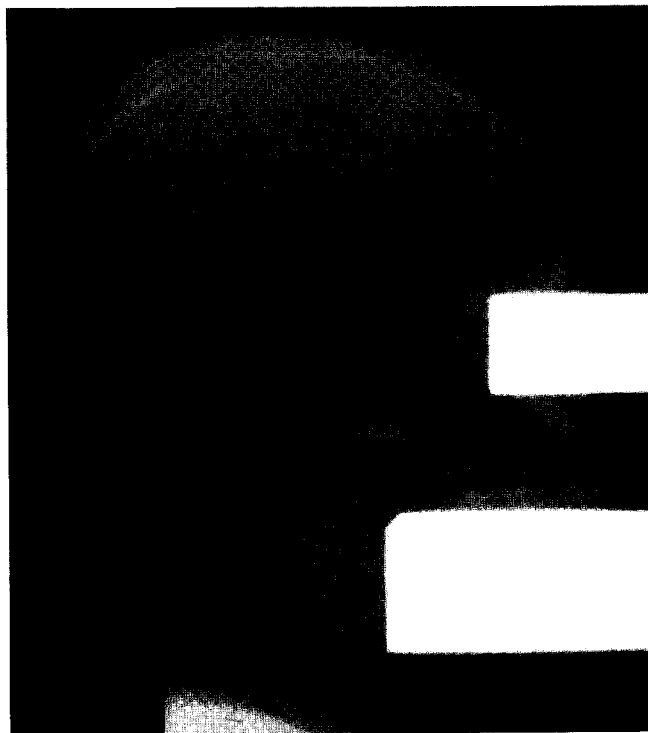


Fig. 1. Typical port film for the lateral field protecting the eyes and mouth in a upper half-body radiation treatment.

Hb ≥ 9.0 g/dl, 白血球 $\geq 4000/\text{mm}^3$ および血小板 ≥ 10 万/ mm^3)で、高度の腎障害や肝障害がみられないものを対象とした。上半身照射の場合、心機能が障害されているものや肺への照射の既往があるものは除外した。一般状態 (PS) は条件に入らなかった。

対象は1990年2月より1991年9月までの9例であった (Table 1)。全例女性で平均年齢は57歳

(46-74)、原発部位は乳腺が8例と大部分を占め、肺原発は1例であった。組織型はすべて腺がんであった。上半身照射につづいて下半身照射をした症例4は便宜上、それぞれの半身照射の例数に加えた。照射開始時の一般状態はPS1が1例、PS2が3例、PS3が4例、PS4が2例であり、PS3, 4が過半数を越えた。骨転移のために過去に照射された部位が4箇所以上あるものが9例中7例と大部

分を占めた。また4例は Adriamycin (あるいは Mitoxantrone) + Cyclophosphamide + 5 Fu による全身化学療法を既に6~9回受けていた。症例1では6カ月前にも骨転移のために一回7 Gyの下半身照射をしていた。

全症例9例に対し、7回の上半身照射と3回の下半身照射を行った。症例4では上半身照射の8週後に下半身へ照射した。症例3は外来通院で上半身照射したが、その他は入院中に照射した。

照射方法は臍部を境界に上半身と下半身に分け、骨シンチグラムを参考に症状が強い半身に対して、一日2 Gy、連続5日間で左右対向2門照射を行った。線量計算はビーム中心軸上で体正中面にて行った。10 MV-X線を用い、4.5 m 離して15 cGy/分の照射線量率で治療したので、一回あたり約13分の照射時間を要した。体位は仰臥位とし、上半身照射のときは眼球と口腔を鉛で遮蔽した (Fig. 1)。下半身照射のときは大腿の間と下腿周囲にボースを置き、線量になるべく均等になるように工夫した。どちらを照射する場合も特に前処置は行わなかった。また線量計算上、肺補正はしなかった。

副作用の記載は日本癌治療学会の固定がん化学療法効果増強の判定基準³⁾を準用した。疼痛緩和の効果判定はわれわれが独自に行っている10段階法による自己採点法で評価した。すなわち照射部位の疼痛の完全消失が4週間以上持続した場合を著効とした。疼痛の完全消失が4週間未満の場

合や50%以上の除痛効果が4週間以上持続した場合を有効とした。奏効期間は50%以上の除痛がみられてから、照射野内の骨転移による疼痛が増悪するまでの間とした。QOL (生活の質) を評価する指標として、奏効期間中央値を奏効群の生存期間中央値で除したものを算出し “net pain relief” とした⁴⁾。

結 果

全例、F-HBI を遂行し得たが、照射開始後からの生存期間は1カ月から9カ月+で中央値は4.5カ月と不良であった。

Table 2 は全症例の F-HBI による副作用と効果および転帰をみたものである。

副作用については、1週毎の外来通院ができなかった症例3の骨髄機能だけが評価不能であった。以後 Grade 3, 4 の副作用の頻度を検討した。骨髄抑制のうち血小板減少が56% (5/9例) と最も多くみられ、白血球減少は44% (4/9例)、赤血球減少は33% (3/9例) であった。白血球減少に対し G-CSF を使用したのは4例で、総量500~600 µg を皮下注射した。赤血球や血小板の輸血は4例に行なった。いずれの場合もこれらの処置だけで重篤にはならなかった。悪心・嘔吐は20% (2/10例) に認め、うち1例では輸液や制吐剤を必要とした。上半身照射では全例に Grade 2 の脱毛がみられたが、肺炎や grade 3, 4 の肝機能障害は認められなかった。

Table 2. Toxicity and response of fractionated half-body irradiation

Case	Side effect (grade*)					G-CSF	Type of blood transfusion	Effect	Duration of response	Status
	RBC	WBC	PLT	Liver dysfunction	Vomiting	Diarrhea	Fever			
1	0	0	0	0	0	0	0	—	—	NC
2	2	1	0	0	0	0	0	—	—	PR
3	?	?	?	0	0	0	0	—	—	CR
4	3	3	4	0	1	0	0	—	RBC	PR
	3	2	4	0	1	0	0	+	RBC, PLT	NC
5	2	4	3	0	2	0	1	+	PLT	PR
6	2	3	3	0	3	0	0	+	—	PR
7	0	1	0	0	0	0	0	—	—	PR
8	0	1	1	1	0	0	0	—	—	PR
9	3	4	4	0	3	0	0	+	RBC, PLT	CR

*graded by the criteria of Japan Society for Cancer Therapy

RBC: red blood cell WBC: white blood cell PLT: platelet

疼痛に対する F-HBI の著効率および有効率はそれぞれ 20% (8/10 回) および 60% (6/10 回) で、奏効率は 80% であった。奏効例では照射開始後、平均 9 日目 (6~14) より効果がみられ、持続期間と生存期間の中央値はそれぞれ 2 カ月および 4.5 カ月であり、“net pain relief” は 44% であった。照射前後の PS は症例 8 が PS3 → PS1 と改善したが、その他の例では変動は認められなかった。

考 察

S-HBI は 1971 年に Toronto の Princess Margaret Hospital で Fitzpatrick らにより始められた¹⁾。欧米においては“systemic therapy”として、がんの微小転移巣の治療や化学療法と併用する地固め療法としても施行されているが²⁻⁷⁾、広範な骨転移に対する疼痛緩和手段として主に用いられ、優れた成績を挙げている⁸⁻¹⁰⁾。しかしながら一回大量照射による骨髄抑制や上半身照射時の肺や消化器への副作用が強いために、本邦では伊丹ら¹¹⁾により報告されているだけである。そこで今回、一回照射ではなく分割照射による HBI が一定の疼痛緩和を得ながら副作用を減ずるかどうかを検討した。

HBI に関する RTOG の最終報告⁸⁾では S-HBI による最も有効で安全な一回線量は上半身照射の場合 6 Gy で、中・下半身照射の時は 8 Gy である。しかし F-HBI に関する報告は少なく^{6,12)}、今回と同じ線量の分割照射の報告はない。全身照射の場合、10 Gy (肺は 8 Gy) の一回法と 12 Gy/6 回/3 日間の分割法の比較にて効果に差がないが副作用は分割法でかなり減少している¹³⁾。また Salazar らも 6~8 Gy の S-HBI は 12~14 Gy の F-HBI に相当すると推察している¹⁴⁾。これらのことより今回の 10 Gy/15 回/5 日間の分割法は妥当な選択と思われる。

広範囲に照射する半身照射では骨髄、肺および消化器への副作用が問題となる。Salazar ら¹⁴⁾によると 8 Gy の S-HBI では骨髄抑制は 91% にみられ、最低値までの期間は白血球では 1 週間、血小板では 2 週間であるが、6~8 週で正常に戻るとされている。上半身照射の場合、肺障害が一番重要である。肺補正をせずに 8 Gy の一回照射をする

ときは、10~20% に致命的な肺炎を併発するが、肺補正をして 6~7 Gy に抑えれば安全である⁴⁾。今回は肺補正をしていないが、10 MV-X 線の場合水平方向の肺厚さが 20 cm とすれば 7% 増加¹⁴⁾するとされており、肺には約 10.7 Gy が 5 回に分割されて照射されることになる。同種骨髄移植症例に対する全身照射時の間質性肺炎の頻度は分割線量、線量率および肺総線量の 3 因子に影響される¹⁵⁾。この場合には 12 Gy/4~6 回/2~3 日がよく用いられる¹⁶⁾が、間質性肺炎には影響しない¹⁷⁾とされ、今回の半身照射の線量投与法は許容できると考えられる。しかし全身照射による肺機能障害については 10 Gy とそれ以下の線量では長期にわたって差がみられるとの報告¹⁷⁾もあり、今後検討していきたい。嘔気・嘔吐は 55~90%^{9,14,18)}にみられるが、ステロイドや制吐剤によりかなり軽減できる。80% には頻脈や血圧低下もみられるが補液により予防可能である¹⁴⁾。約 40% には口内乾燥症を合併することもある¹⁰⁾。また晩期障害として肝障害、特にアルカリフォスファターゼ値の異常がみられるとの報告もある¹⁹⁾。一方、下半身照射の場合、副作用はより軽微であるが下痢が問題となる⁹⁾。以上の副作用はすべて S-HBI によるものであるが、F-HBI では副作用はかなり減少できる。たとえば Urtasun らは小細胞肺癌患者に上半身照射を併用した場合、一回 8 Gy の S-HBI に比べて 10 Gy/4 回の F-HBI では放射線宿酔と放射線性肺炎の頻度が減少したと述べている⁶⁾。一方、分割しても血液毒性には差がないとする報告もある¹²⁾。今回は白血球、赤血球および血小板減少などの骨髄抑制 (Grade 3, 4) が 33~56% にみられたが、いずれも一過性で G-CSF の皮下注射や輸血だけで重篤な合併症を併発しなかった。上半身照射の場合でも肺炎はみられず、制吐剤やステロイドなどを使用しなくても嘔気・嘔吐などの消化器障害 (Grade 3, 4) は 20% と比較的少なかった。このように分割することにより一回照射法に比べて HBI の副作用を大幅に減少させることができた。

Salazar ら⁴⁾による文献的考察では固形がんによる広範な転移巣に対して通常の治療法が無効となった時点で S-HBI をした場合、46% に腫瘍の縮小を認め、75% に疼痛緩和が得られたとしている。

その後、多施設共同プロトコール⁸⁾により骨転移に対する S-HBI の疼痛緩和率は 73% で、19% では完全に消失したと結論づけている。従来の局所への分割照射法^{8,20,21)}と比べて、S-HBI の奏効率や奏効期間は同じであったが、早く効果が現れたと報告している。すなわち 48 時間以内および一週間以内の奏効率はそれぞれ 46% および 77% と高く、疼痛の再燃も従来法に比して 1/4 に減少したと述べている。今回の F-HBI では 80% (8/10 回) の奏効率であり、うち 2 回 (20%) では疼痛の完全消失がみられた。しかし効果の発現時期は照射開始後、平均 9 日目 (6~14) であり、S-HBI に比べて遅いようである。Poussin-Rosillo ら¹²⁾も 6~8 Gy の S-HBI と 8 Gy/2 回の F-HBI を比較した場合、奏効率に差がみられなかったが、効果発現時期が異なっていたとしている。すなわち S-HBI では奏効例の 70% において 24~48 時間以内に効果が現れたが、F-HBI では 1 週間までは無効であったと述べており¹²⁾、今回の報告と一致する。F-HBI は S-HBI に比して副作用も少ないが、腫瘍に対しても弱いとの批判もあるが⁶⁾、疼痛緩和を目的とすれば今回の F-HBI で十分効果を挙げていると思われる。

つぎに QOL に寄与する指標の 1 つとして “net pain relief” を検討した。HBI に関する RTOG の最終報告⁸⁾では S-HBI により疼痛が緩和された患者の奏効期間および生存期間の中央値は 15 週および 30 週であり、“net pain relief” は 50% である。すなわち奏効例では余命の半分を疼痛から解放されている。文献的にも S-HBI による “net pain relief” は平均 57% (52~67%) である⁴⁾。今回は奏効期間が 2 カ月と短かったが、奏効群の生存期間中央値も 4.5 カ月と不良で、44% の “net pain relief” は前述の報告と大差がない。今回の対象群の生存期間が短いのは進行例が多く、もともと一般状態が不良なためかもしれないが、広範な照射により免疫力が低下した可能性も否定できず、今後の検討課題の一つである。前述の RTOG 報告⁸⁾では PS 良好群 (PS1, 2) が 74% (95/129 例) を占めたが、今回の対象例では 40% であった。PS がよければ半身照射によく奏効し⁸⁾、長期生存するとされており²²⁾、今後はもっと一般状態の良い (PS 0-2) 症例に対して F-HBI をすべきかもしれない。

い。

骨転移に対する S-HBI の効果は原発巣によって異なり、乳がんや前立腺がんでは高い鎮痛効果が得られる^{8,9)}。乳がんの奏効率および著効率はそれぞれ 90% および 30% とされており⁸⁾、良い適応と思われる。今回は 9 例中 8 例が乳がんであったので比較的良好な結果が得られたのかもしれないので、今後は症例を重ねていろいろな腫瘍にも試してみたい。

以上のように有痛性骨転移に対する 10 Gy/5 回/5 日間の F-HBI は比較的安全に施行可能であり、疼痛緩和効果もかなり期待できるので、がん患者の QOL 向上の観点からも有用な治療法の 1 つと思われる。

ま と め

疼痛を伴う多発性骨転移に対する一回 2 Gy、計 10 Gy の分割半身照射 (F-HBI) の有用性を検討した。乳がん 8 例と肺がん 1 例に対し、計 10 回 (上半身照射は 7 回、下半身照射は 3 回) の F-HBI を施行した。全例女性で組織型はすべて腺がんであったが、PS 不良群が多くを占めた。

9 例の生在期間中央値は 4.5 カ月と不良であった。

Grade 3, 4 の副作用は骨髄抑制および消化器症状であったが、すべて一時的であり、G-CSF の皮下注射や輸血で改善した。肺炎や Grade 3 以上の肝機能障害は認められなかった。

10 段階法による自己採点法で評価した有効率は 80% (8/10 回) で、うち著効率は 20% (2/10 回) であった。照射開始後、平均 9 日目より効果が現れ、持続期間の中央値は 2 カ月であった。

以上より、疼痛を伴う多発性骨転移に対する 10 Gy/5 回/5 日間の F-HBI は副作用も許容範囲で、疼痛緩和効果も期待できるので有用な治療法の 1 つと思われる。

文 献

- 1) Fitzpatrick, P. J., Rider, W. D.: Half-body radiotherapy of advanced cancer. *J. Can. Assoc. Radiol.* 27: 75-79, 1976.
- 2) Fitzpatrick, P. J., Rider, W. D.: Half body radio-

- therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1**: 197-207, 1976.
- 3) 日本癌治療学会: 固形がん化学療法効果増強の判定基準. 日癌治療会誌 **21**: 943-953, 1986.
 - 4) Salazar, O. M., Rubin, P., Hendrickson, F. R. *et al.*: Single-dose half-body irradiation for the palliation of multiple bone metastases from solid tumors: a preliminary report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **7**: 773-781, 1981.
 - 5) Rubin, P., Salazar, O., Zagars, G. *et al.*: Systemic hemibody irradiation for overt and occult metastases. *Cancer* **55**: 2210-2221, 1985.
 - 6) Urtasun, R. C., Belch, A., Bodnar, R. N.: Hemibody rediation, an active therapeutic modality for the management of patients with small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **9**: 1575-1578, 1983.
 - 7) MacLennan, I., Selim, H. M., Rubin, P.: Sequential hemibody radiotherapy in poor prognosis localized adenocarcinoma of the prostate gland: A preliminary study of the RTOG. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **16**: 215-218, 1989.
 - 8) Salazar, O. M., Rubin, P., Hendrickson F. R. *et al.*: Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors-Final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer* **58**: 29-36, 1986.
 - 9) Pene, F., Schlienger, M., Schmitt, T. *et al.*: Half-body irradiation for pain relief. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **17**: 753-758, 1981.
 - 10) Rowland, C. G., Bullimore, J. A., Roberts, J. B. M.: Half-body irradiation in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Br. J. Urol.* **43**: 628-629, 1981.
 - 11) 伊丹 純, 尾形 均, 三浦健太郎 他: 全身転移を伴う末期癌患者に対する半身照射の検討. 癌の臨 **33**: 1751-1755, 1987.
 - 12) Poussin-Rosillo, H., Salazar, O., Amin, P. *et al.*: Palliative half-body irradiation: Single and fractionated doses. *Am. J. Clin. Oncol. (CCT)* **8**: 172-177, 1985.
 - 13) Valls, A., Granena, A., Carreras, E. *et al.*: Total body irradiation in bone marrow transplantation: Fractionated vs single dose. Acute toxicity and preliminary results. *Bull. Cancer* **76**: 797-804, 1989.
 - 14) Salazar, O. M., Rubin, P., Keller, B. *et al.*: Systemic (half-body) radiation therapy: Response and toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **4**: 937-950, 1978.
 - 15) 菅原 正, 井上俊彦, 母里知之 他: 白血病の同種骨髄移植における全身照射様式と間質性肺炎. 癌の臨 **34**: 311-320, 1988.
 - 16) 菅原 正, 母里知之, 飯野 祐: 急性白血病における全身照射の生物学的問題. 日放線腫瘍会誌 **3**, Suppl. **2**: 129-133, 1991.
 - 17) 母里知之: 全身照射の現状. 日放線腫瘍会誌 **3**, Suppl. **2**: 125-128, 1991.
 - 18) Payne, D. G., Yeoh, L., Feld, R. *et al.*: Upper half body irradiation (UHBI) for extensive small cell carcinoma of the lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **9**: 1571-1574, 1983.
 - 19) Awwad, H. K., Badawy, S. E., Ghamrawy, K. E. *et al.*: Late tissue reactions after single-fraction sequential half-body irradiation (HBI) in patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **19**: 1229-1232, 1990.
 - 20) Tong, D., Gillick, L., Hendrickson, F. R. *et al.*: The palliation of symptomatic osseous metastases: Final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* **50**: 893-899, 1982.
 - 21) Blitzer, P. H.: Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* **55**: 1468-1472, 1985.
 - 22) Jones, P. W., Bogardus, C. R., Anderson, D. W.: Significance of initial "performance status" in patients receiving halfbody radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **10**: 1947-1950, 1984.

要旨: 疼痛を伴う多発性骨転移に対する一回 2 Gy, 計 10 Gy の分割半身照射 (F-HBI) の有用性を検討した. 1990 年 2 月より 1991 年 9 月までに 9 例 (乳がん 8 例, 肺がん 1 例), 計 10 回の F-HBI を施行した. 上半身照射は 7 回, 下半身照射は 3 回行った. 10 MV-X 線を用い, 照射線量率は 15 cGy/分としたが, いずれの場合も前処置はしなかった. PS 不良群が多く, 9 例の生存期間中央値は 4.5 カ月と比較的短かった. Grade 3, 4 の副作用は骨髄抑制および消化器症状であったが, すべて一時的であり, G-CSF の皮下注射や輸血で改善した. 肺炎や肝機能障害は認められず, 重篤な合併症を併発したものはなかった. 10 段階法による自己採点法で評価した有効率は 80% (8/10 回) で, うち著効率は 20% (2/10 回) であった. 照射開始後, 平均 9 日目より効果が現れ, 持続期間の中央値は 2 カ月であった. 以上より, 疼痛を伴う多発性骨転移に対する 10 Gy/5 回/5 日間の F-HBI は副作用も許容範囲で, 疼痛緩和効果も期待できるので有用な治療法の 1 つと思われる.