

当院における疼痛に対する 緩和的放射線治療の初期経験

草田 武朗^{1,2,3}，友利 健彦¹，豊見山 健¹，仲里 秀次¹，上原みどり¹，中村 利香¹，
高岡佐弥香¹，金城 恵¹，島袋 辰弥¹，新垣 千明¹，中村 由起¹，上地 励²，
新立 孝作²，石川 周子²，吉田 和泉²，神谷 尚²，宜保 昌樹²

当院における疼痛に対する緩和的放射線治療の初期経験

草田 武朗^{1,2,3}, 友利 健彦¹, 豊見山 健¹, 仲里 秀次¹, 上原みどり¹, 中村 利香¹,
高岡佐弥香¹, 金城 恵¹, 島袋 辰弥¹, 新垣 千明¹, 中村 由起¹, 上地 励²,
新立 孝作², 石川 周子², 吉田 和泉², 神谷 尚², 宜保 昌樹²

¹沖縄赤十字病院 緩和ケアチーム, ²沖縄赤十字病院 放射線科, ³琉球大学病院 放射線科

要 旨

近年、緩和的放射線治療として分割照射や単回照射などの様々な方法が採用されている。当院では2021年4月から放射線治療専門医が常勤しており、多彩な放射線治療の方法について検討できるようになった。今回、当院における疼痛に対する緩和的放射線治療の初期経験について解析し、その効果や安全性を確認するとともに、今後放射線治療の方法を選択する上で注意を払うべき因子を明らかにすることを目的として後ろ向き観察研究を行った。対象は2021年4月から12月の期間に当院で疼痛に対して放射線治療を施行した22例36部位とした。18例26部位で放射線治療後に疼痛の改善が見られた。放射線治療に関連した重篤な有害事象としては輸血を要する下血と骨髄抑制が1例ずつ見られた。原発巣の放射線感受性や照射回数などの因子毎に治療効果の有意差について解析を行ったが、有意差のある因子は無く、単回照射の有用性は高いと考えられた。

Keywords : 緩和的放射線治療, 緩和照射, 疼痛, 鎮痛, 単回照射

【背景】

緩和医療の分野で疼痛に対して放射線治療が行われるようになって久しく、近年では単回照射や寡分割照射といった様々な方法が行われている^[1-4]。当院では2021年4月から放射線治療専門医が常勤しており、多彩な放射線治療の方法について検討できるようになった。今回、当院における疼痛に対する緩和的放射線治療の初期経験について解析し、その効果や安全性を確認するとともに、今後放射線治療の方法を選択する上で注意を払うべき因子を明らかにすることを目的とした。

【対象】

2021年4月から12月の期間に当院で疼痛に対し

て放射線治療を施行した22例36部位を対象とした。対象症例の年齢の中央値は71才(49-90才)であり、Stage I/II/III/IVの症例数は0/1/3/18人、Performance status (PS) 0/1/2/3/4の症例数は2/5/5/5/5であった。原発巣(人/部位数)は、多発性骨髄腫(3/7)、リンパ腫(1/1)、乳癌(1/1)、卵巣癌(1/1)、食道癌(1/1)、中咽頭癌(1/1)、下咽頭癌(1/1)、小細胞肺癌(2/3)、非小細胞肺癌(4/7)、胆道癌(3/7)、胃癌(1/2)、大腸癌(2/3)、子宮体癌(1/1)であった。疼痛部位(部位数)は、頭部(4)、頸部(2)、胸部(2)、腹部(2)、臀部(2)、背部(7)、四肢(12)であった。

【方法】

倫理審査

本研究は沖縄赤十字病院倫理審査委員会の承認を得て、後ろ向き観察研究を行った。

(令和4年9月28日受理)
著者連絡先: 草田 武朗
(〒902-8588) 沖縄県那覇市与儀1-3-1
沖縄赤十字病院 放射線科

治療効果および有害事象

電子カルテ上の記録を確認し、放射線治療後で Numerical Rating Scale (NRS) が減少している場合は治療効果ありとし、Numerical Rating Scale (NRS) の評価が記載されていない場合でも主訴などのカルテ記載から疼痛が改善していると考えられる場合も治療効果ありと判断した。有害事象に関しては、Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE) で評価できる症状の内、放射線治療後に照射範囲内に生じ、かつ、放射線治療以外の影響は小さいと思われる症状を有害事象と判断した。また、骨髄機能の評価として、放射線治療前と以降における血液検査の全血球の減少程度をそれぞれCTCAEで評価した。

放射線治療

放射線治療はClinac iX (Varian) の6 MVまたは10MVのX線を用いて行った。疼痛の原因と判断した病変の範囲をClinical Target Volume (CTV)、CTVにinternal marginとset up marginとして合計5 mmを加えた範囲をPlanning Target Volume (PTV) として設定し、このPTVを照射範囲とした前後対向2門、非対向2門または4門照射で照射を行った。年齢、Performance Status、照射回数、

照射部位数、原発巣の放射線感受性、病変部位、疼痛部位に応じて照射範囲の調整や照射方法の選択を行った。照射期間の中央値は1日(1-15日)であり、処方線量の種類(部位数)は、8 Gy/ 1回(20)、12Gy/ 3回(1)、15Gy/ 5回(1)、20Gy/ 5回(5)、20Gy/10回(2)、30Gy/10回(7)であった。照射部位数(人)は1部位(12)、2部位(7)、3部位(2)、4部位(1)であった。また、5例5部位では照射歴のある部位へ再照射を行った。

解析

年齢、Performance Status、照射回数、照射部位数、原発巣の放射線感受性、病変部位、疼痛部位のそれぞれの因子について2群に分け、治療効果の有無については自治医科大学附属さいたま医療センターのEZRを用いてFisherの正確検定を行った。

【結果】

症例毎の観察期間の中央値は70日(11-199日)であり、照射部位毎の観察期間の中央値は56日(7-199日)であった。2例は放射線宿酔、1例は感染症のため照射休止期間を要した。1例は症例の希望により照射を途中で中止した。18例26部位(26/36部位、72%)で放射線治療後に疼痛が改善した期間

Table 1. 放射線治療の効果と各因子に関するFisherの正確検定結果

		効果あり	効果なし	p値
年齢	70才以下	15	5	0.72
	71才以上	11	5	
PS*	2以下	17	3	0.07
	3以上	9	7	
照射回数	単回照射	12	8	0.13
	分割照射	14	2	
照射部位数	1部位	9	3	1
	複数部位	17	7	
放射線感受性**	高い	12	4	1
	低い	14	6	
転移部位	骨転移	18	7	1
	非骨転移	8	3	
疼痛部位	四肢	8	4	0.7
	非四肢	18	6	

*Performance Status

**骨髄腫、リンパ腫、乳癌、卵巣癌、食道癌、中咽頭癌、下咽頭癌、小細胞肺癌を放射線感受性の高い群とした。

があった。また、7例9部位(9/36部位, 25%)ではNRSが0となる期間があり、3例5部位(5/36部位, 14%)では鎮痛薬が不要となる期間があった。

放射線治療の効果と各因子の解析では正確検定においてP値<0.05となる有意な因子は無かった(Table 1)。

放射線治療に関連する有害事象として、grade 1は3例(咽頭出血, 下肢浮腫, 嘔気/倦怠感の各1例), grade 2は1例(嘔吐), grade 3は2例(下血, 貧血/血小板数減少)が見られた。全血球数減少(grade 1/2/3/4)は、白血球減少が1/1/0/0例(治療前0/0/0/0), 貧血が4/7/2/1例(治療前6/6/2/0), 血小板数減少が3/1/2/0(治療前1/1/0/0)であった。また、放射線治療後に4例で赤血球輸血が行われ、その内1例は血小板輸血も行われた。輸血を行った症例では、下血(1例, TS-1併用中の下位胸椎への照射), 照射前からgrade 2の貧血と血小板数減少(1例, 腰椎への照射), 腫瘍に伴う小腸出血(1例, 肝への照射), 腫瘍に伴う消耗性貧血(1例, 両側鼠経への照射)がそれぞれ見られた。血小板数減少grade 3の内の1例では血小板輸血なしに血小板数が改善していた。

【考察】

本研究によって当院における疼痛に対する緩和的放射線の初期経験を報告した。

骨転移診療ガイドラインでは病的骨折や脊髄圧迫を伴わない骨転移の疼痛では外照射で59~73%で緩和し、23~34%の症例で消失されるとされており^[1], 当院の治療成績は同等であると考えられた。一方で、本研究では86%で鎮痛剤の使用が継続されており、放射線治療と鎮痛剤の効果の度合は不明であり、疼痛コントロールのためには両者を併用しながらそれぞれの導入タイミングや用量を調整していく必要があると考えられた。

緩和的放射線治療の方法を選択する上で当院では、症例の因子として年齢・PS, 病変の因子として原発巣の放射線感受性・病変部位・疼痛部位, 照射方法の因子として照射回数・照射部位数に留意し

ている。本研究においてこれらの因子による緩和的放射線治療の効果に有意差は無かった。この結果を踏まえると、症例の因子や病変の因子によらず、単回照射は分割照射と同等の効果が期待できる。分割照射では1~2週間程度の照射期間が必要であるのに対し、単回照射は1日で照射が完了できることを考慮すると、疼痛緩和における単回照射の有用性は高いと考えられた。ただし、本研究の症例や各ガイドライン^[1-4]を見てみると、多発脳転移, 多発性骨髄腫, 治療効果の持続期間に対しては単回照射を行う上で注意が必要であると考えられた。

多発性脳転移への緩和的放射線治療としては全脳照射を選択するが、全脳照射は20Gy/5回や30Gy/10回といった分割照射が標準的な方法であり^[2-3], 当院でも脳浮腫などの照射に伴う有害事象のリスクを考慮して全脳照射は全て分割照射で行っている。単回照射による全脳照射の安全性は不明であり、分割照射を選択することが望ましいと思われる。

多発性骨髄腫に対しては10~20Gy/5~10回の照射でも疼痛緩和が得られることが知られており^[3], 本研究においても20Gy/10回の照射で疼痛緩和を得られた症例が含まれていた。この症例では化学療法が継続されており、放射線治療が補助的な治療であったため、症状の経過に応じて処方線量を増減することも検討していた。単回照射ではこのような照射期間中の処方線量の調整ができないため、多発性骨髄腫への照射方法を選択する際には診療経過や照射目的を考慮する必要があると思われる。

治療効果の持続期間に関して、骨転移診療ガイドラインで単回照射の方が痛み再燃までの期間が短かった(中央値 単回照射2.4か月vs分割照射3.7か月, 有意差なし)とする報告が紹介されており^[1], 米国の骨転移に対する緩和的放射線治療のガイドラインにおいても単回照射の方が再治療を要する割合が高かったとする報告が紹介されている^[4]。本研究では照射部位毎の観察期間の中央値が56日と短かつ

たため調査対象から除外したが、効果持続期間は照射方法を選択する上で重要な因子であると考えられるため、次の研究では長期の研究期間を設けて調査する必要がある。

また、本研究において緩和的放射線治療の影響が疑われるgrade 3以上の重篤な有害事象として、下血、骨髄抑制が見られた。

胃癌への緩和的放射線治療のメタアナリシスでは、化学放射線療法の内8%（1/12例）に胃腸出血があったとする研究について紹介されており、放射線治療単独よりも化学療法併用の場合に重篤な有害事象の割合が高い（15% vs 25%）とされている^[5]。下血の症例ではTS-1内服中であったため、照射時の休薬について検討すべきであると思われる。また、放射線治療単独であっても、本研究の小腸出血の1例のように腫瘍の影響で易出血状態となっている症例に対しては胃腸への線量が最低限となるよう配慮が必要だと思われる。

骨髄抑制は放射線治療の急性期障害として知られており、緩和的放射線治療においても照射範囲について注意する必要があることが知られている^[2]。本研究で骨髄抑制が見られた症例のように放射線治療前からgrade 2の貧血や血小板数減少が見られている場合には、輸血のタイミングも計画した上で放射線治療を行うことが望ましいと思われる。

本研究のLimitationとして、上記の照射部位毎の観察期間が短い点の他に、対象症例が少ない点と骨転移以外の疼痛も対象症例に含めた点が挙げられる。Van der Veldenらは原発巣・PS・疼痛強度が骨転移への緩和的放射線治療の効果予測に有用な因子であったと報告しており^[6]、これらのLimitationが研究結果に影響を与えた可能性があるため、今後も当院での緩和的放射線治療の経験を積み重ねていき改めて調査したい。

【結語】

本研究では緩和的放射線治療の効果について有意に影響を与える因子は特定できず、単回照射の有用性は高いと考えられた。ただし、脳転移や多発性骨髄腫など治療時に照射回数を調整している症例があった点や治療後に輸血を要する下血や骨髄抑制があった点は注意が必要であると思われる。症例数や観察期間を増やして、さらなる調査を続けていきたい。

*本研究は第27回日本緩和医療学会（2022年，神戸）でポスターとして展示しました。

【参考文献】

1. 日本臨床腫瘍学会. 骨転移診療ガイドライン. 南江堂. 東京, 2015.
2. 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 金原出版. 東京, 2014.
3. 日本放射線腫瘍学会. 放射線治療計画ガイドライン2020年版. 金原出版. 東京, 2020.
4. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases : Update of an ASTRO Evidence – Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 7(1): 4-12, 2017. Doi: 10.1016/j.prro.2016.08.001.
5. Tey J, Soon YY, Koh WY, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 11;8(15):25797-25805. 2017. Doi: 10.18632/oncotarget.15554.
6. Van der Velden JM, Peters M, Verlaan JJ, et al. Development and internal validation of a clinical risk score to predict pain response after palliative radiation therapy in patients with bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15;99(4):859-866. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.029.