

原 著

## 肺癌の骨転移に関する検討

梁 英富<sup>1)</sup> 酒井 洋<sup>2)</sup> 米田 修一<sup>2)</sup> 野口 行雄<sup>2)</sup>

要旨：肺癌骨転移症例に対する適切な治療方針を検討する目的で、1985年からの11年間に入院治療された原発性肺癌748例中入院時骨転移を認めた178例(23.8%)を対象に、臨床的検討を行った。性別は女性に多く、組織型では腺癌が小細胞癌、扁平上皮癌に比べ有意に骨転移の頻度が高かった。また、血清CEA値は骨転移例がⅣ期非骨転移例に比べ有意に高値であった。骨転移による症状は116例(65%)に認められ、67例に対し骨転移巣の治療を行った。症状の改善は50例(74%)に認められ、除痛効果に関しては94%であったが、神経障害の改善は41%にすぎなかった。骨転移による症状の有無、転移巣に対する治療の有無、転移巣に対する治療効果の有無の各々の二群間に生存期間の有意差は認めなかったが、治療効果の認められた群では生存期間の良好な傾向が認められた。また、治療開始からの生存期間中央値は骨転移例5カ月、Ⅳ期非骨転移例7.3カ月であった。肺癌骨転移の補助診断には血清CEAが有用であり、骨転移に対しては積極的に局所治療を行うべきであるとであると考えられた。

キーワード：肺癌，骨転移，血清CEA

Lung cancer, Bone metastases, Cartinoembryonic antigen

## I. はじめに

肺癌は多彩な進展形態を示し早期に遠隔転移を来しやすい悪性腫瘍の一つである。特に骨への転移頻度は高く15~44%と報告されており<sup>1)~4)</sup>、さらにその有無は予後因子の一つであると考えられている。また、臨床においては疼痛を始め様々な骨転移症状をきたすことから、いかにquality of life (QOL)を改善させるかが重要な課題となる。今回われわれは、原発性肺癌骨転移症例に対する適切な治療方針を検討する目的で自験例について検討し、若干の文献的考察を加えた。

## II. 対象および方法

対象 (Table 1.) は、1985年1月から1995年10月までの11年間に当センターで入院治療された原発性肺癌748例中、臨床的に入院時骨転移が診断された178例とした。男性120例、女性58例で、組織型は腺癌99例、大細胞癌18例、小細胞癌26例、扁平上皮癌28例、その他7例であった。

骨転移の診断は骨シンチによってなされたが、鑑別の困難な一部の症例では、MR検査、骨X線、症状、臨

Table 1 Patient characteristics

	Number of cases	Bone Metastases
Total	748	178 (24%)
Male	587	120 (20%)
Female	161	58 (36%)
Histologic type		
Adenocarcinoma	285	99 (35%)
Squamous cell ca.	212	28 (13%)
Large cell ca.	69	18 (26%)
Small cell ca.	151	26 (17%)
Ad/Sq	13	5 (38%)
Others	18	2 (11%)

\* p < 0.05 \*\* p < 0.01

床経過より総合的に骨転移の有無を判定した。

生存率は治療開始日からの期間を用い、Kaplan-Meier法で計算し、各群間の有意差検定はGeneralized Wilcoxon testを用いた。統計学的分析は $\chi^2$ 検定またはMann-Whitney U検定を用い、いずれの検定も危険率p < 0.05をもって統計学的有意差とした。

## III. 結 果

## 1. 頻度

全体の骨転移率は24%で、組織型別では、腺癌が最も頻度が高く(35%)、次いで大細胞癌(26%)、小細胞癌(17%)、扁平上皮癌(13%)の順であった。性別および組織型に有意差が認められ女性に頻度が高く、腺癌における骨転移発生頻度は小細胞癌(p < 0.05)、扁平上

〒143 0015 東京都大田区大森西6 11 1

<sup>1)</sup>埼玉県立がんセンター呼吸器科

現 東邦大学第1内科

〒362 0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室818

<sup>2)</sup>埼玉県立がんセンター呼吸器科

(受付日平成9年3月10日)

皮膚癌 ( $p < 0.01$ ) に比べ有意に高かった。また、各組織型の病期別の検討では III 期, IV 期症例の割合が腺癌 96%, 大細胞癌 100%, 小細胞癌 96%, 扁平上皮癌 92% と差がないのに対し、転移頻度は腺癌 36%, 大細胞癌 26%, 小細胞癌 17%, 扁平上皮癌 14% で同様の結果であった。

## 2. carcinoembryonic antigen (以下 CEA)

入院時の血清 CEA 値を (Table 2) に示す。血清 CEA の陽性率は骨転移例 80%, IV 期非骨転移例 69% で、血清 CEA 値 (Mean  $\pm$  SP) は骨転移例 0.8 ~ 1,1600 (254.1  $\pm$  89.5) ng/ml, IV 期非骨転移例 0.5 ~ 4,265 (96.8  $\pm$  35.2) ng/ml と骨転移例では血清 CEA 値が有意に高値であった ( $p < 0.0001$ )。組織型別の検討では腺癌 ( $p < 0.001$ ), 小細胞癌 ( $p < 0.05$ ) で有意差が認められた。また、転移が骨のみに認められた症例 67 例についての検討では、血清 CEA の陽性率は 78%, 血清 CEA 値は 0.8 ~ 601 (49.7  $\pm$  13.3) ng/ml であった。

## 3. 症状および治療効果

症状および治療効果を (Table 3) に示す。入院時骨転移の症状発現率は 178 例中 116 例 (65%) と高率であり、疼痛が最も多く 80 例 (44%) で実に転移症状の 68% を占めていた。骨転移の局所療法として 67 例に放射

線治療または外科的治療が行われた。放射線治療は、患者の全身状態すなわち performance status (以下 PS) や期待される予後などを検討し、個別に照射法を決定した。原則的には 1 回 2 Gy, 週 5 回法で総線量を 30 Gy としたが、PS の悪い症例や予後不良の症例に対しては、1 回 3 ~ 5 Gy, 週 2 ~ 3 回法とした。治療効果は症状消失、著効、やや有効、不変、増悪の 5 段階評価とし、著効以上の症状改善を有効例とした。

### i) 放射線治療

67 例中 60 例に対し放射線単独の治療を行った。内訳 (有効率) は疼痛 35 例 (94%), 骨折 8 例 (50%), 歩行障害 3 例 (66%), しびれ感 4 例 (75%), 知覚障害 2 例 (100%) であった。一方、全身状態が不良で予後があまり期待できない症例や完全麻痺をきたし術後も症状の回復が困難との理由から手術適応外となり、放射線単独で治療された膀胱直腸障害や麻痺症例の 8 例では、症状の改善は 1 例も認められなかった。

### ii) 外科的治療

骨転移巣に対して外科的治療が行われた症例は骨頭置換術 4 例、椎弓切除術 3 例であった。骨頭置換術の 1 例と椎弓切除術の 2 例には術後放射線治療を行った。治療効果は置換術例では全例有効で、椎弓切除例では 3 例中 2 例が有効であった。麻痺症例に対する外科治療の改善率は 67% であった。また、術後の合併症は 1 例も認められず、有効例では早期離床が可能となった。

局所療法による症状の改善は 50 例 (74%) に認められ、除痛効果に関しては 94% であったが、膀胱直腸障害、麻痺といった神経障害の改善は 41% にすぎなかった。

## 4. 予後

骨転移例を対象に、転移による症状の有無、転移巣に対する局所療法の有無、転移巣に対する治療効果の有無

Table 2 Levels of carcinoembryonic antigen

	Bone meta ( + )	Bone meta ( - )
Total	254.1 $\pm$ 89.5	96.8 $\pm$ 35.2*
Adenocarcinoma	403.3 $\pm$ 157.4	118.4 $\pm$ 60.2*
Squamous cell ca.	10.6 $\pm$ 2.8	12.9 $\pm$ 11.8
Large cell ca.	107.5 $\pm$ 53.1	86.3 $\pm$ 41.5
Small cell ca.	94.0 $\pm$ 51.6	63.3 $\pm$ 57.9**
Mean $\pm$ SP		** p < 0.05 * p < 0.001

Table 3 Symptoms and response to irradiation, surgery, or both, for bone metastases

	Cases	Incidence (%)	RTx* /Surgery (RTx & Surgery)	Response (%)
Pain	80	44.9	35/None	94/( - )
Fracture	14	7.8	8/4	50/100
Gait disturbance	3	1.6	3/None	66/( - )
Vesicorectal disturbance	6	3.3	4/None (1)	0/( - ) (100)
Paralysis	6	3.3	4/1 (1)	0/0 (100)
Numbness	5	2.8	4/None	75 ( - )
Sensory disturbance	2	1.1	2/None	100/( - )
Total	116	65.1	67	50 (74%)

\* RTx : Radiotherapy

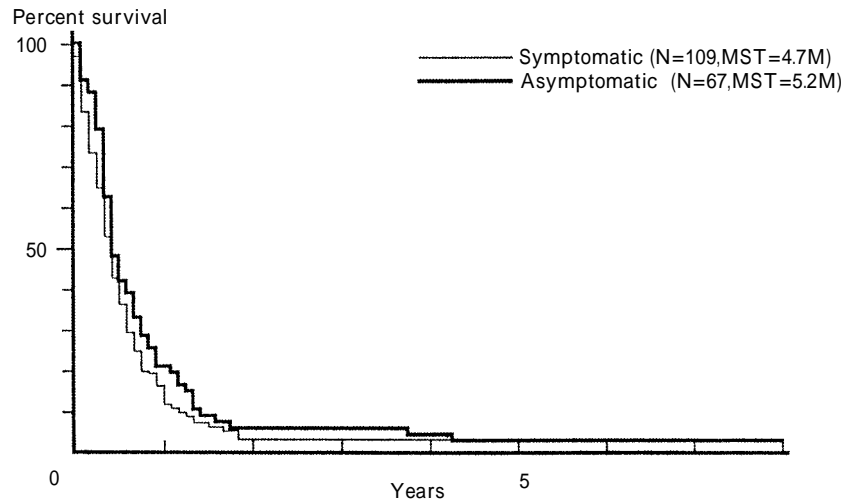


Fig. 1 Survival of symptomatic and asymptomatic patients with bone metastases.

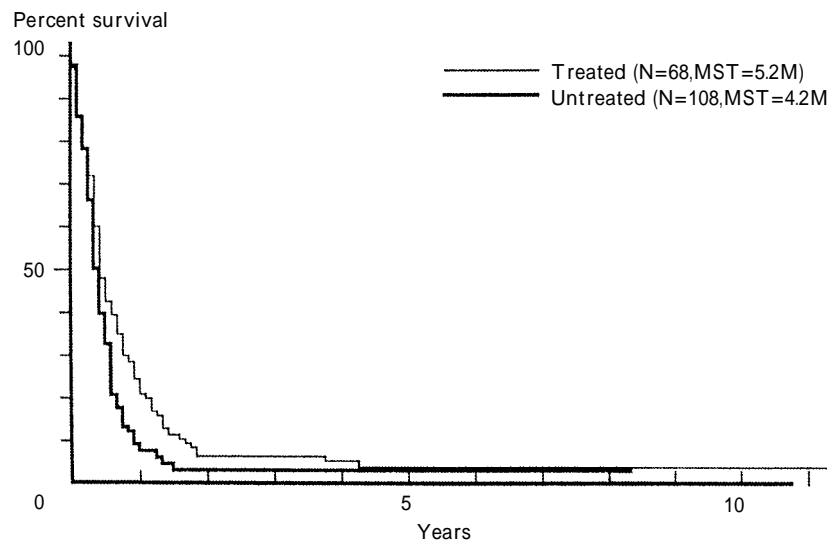


Fig. 2 Survival curves of treated and untreated patients with bone metastases.

の各々の二群間の生存期間中央値を求めた。生存期間中央値は、転移症状有/無の群が4.7カ月/5.2カ月(Fig. 1)、局所療法有/無の群が5.2カ月/4.2カ月(Fig. 2)、治療効果有/無の群が5.2カ月/2.8カ月(Fig. 3)で、各々の二群間に有意差は認められなかった。しかし、治療効果の認められた症例では、治療効果の認められなかった症例と比較し予後良好の傾向が認められた。また、骨転移例とIV期非骨転移例における生存期間中央値は、骨転移例が5カ月、IV期非骨転移例が7.3カ月で、有意差は認められないものの骨転移例では予後不良の傾向が認められた(Fig. 4)。

#### IV. 考察

原発性肺癌の骨転移の頻度は高く、剖検例では

Johnston<sup>1)</sup>が44%、Napoliら<sup>2)</sup>が35%と報告している。肺癌診断時に限った転移率では、川崎ら<sup>3)</sup>が15.7%、沖本ら<sup>4)</sup>が18.5%と報告しており、自験例の748例中178例(24%)は比較的高い頻度であるが他の報告とほぼ同様であった。

組織型別にみると、転移頻度は腺癌<sup>3,5)</sup>、大細胞癌<sup>4)</sup>が最も高いとするものなど報告は様々であるが、扁平上皮癌の頻度が最も低いのは一致している。自験例でも扁平上皮癌の転移頻度は最も低く、腺癌の転移頻度は小細胞癌、扁平上皮癌に比べ統計学的に有意に高かった。また、今回の検討では入院時の骨転移例のみを対象としているため、転移頻度が組織型による生物学的な転移のしやすさというより発見までの期間という物理的・時間的な問題である可能性も考えられ、各組織型の病期別の検討を

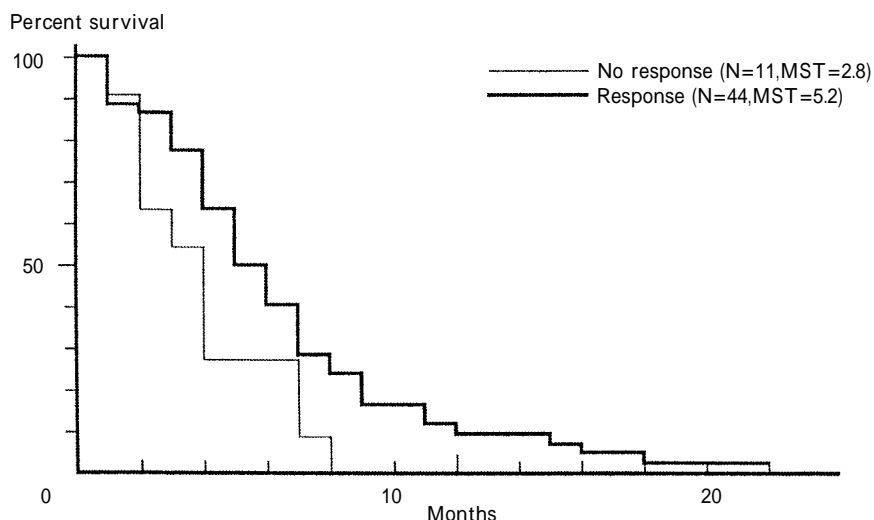


Fig. 3 Survival curves of patients who did and did not respond to treatment for bone metastases.

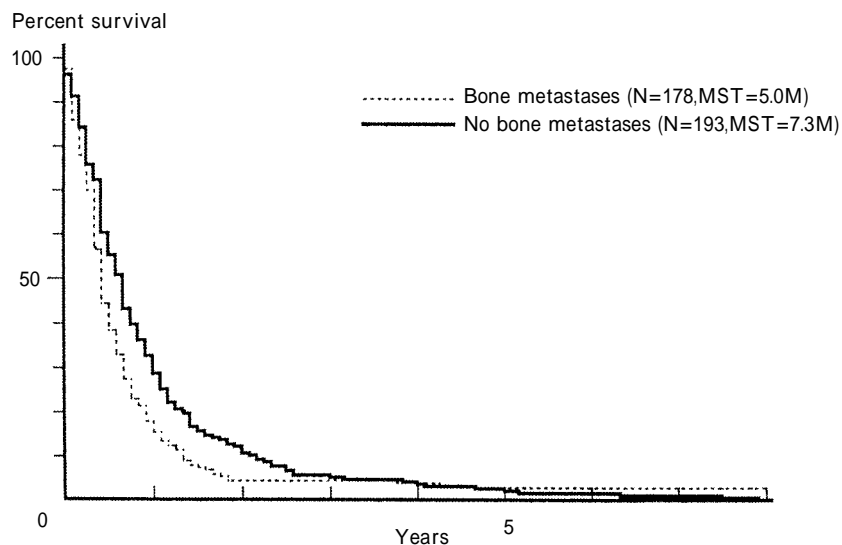


Fig. 4 Survival curves of patients with stage IV disease, with and without bone metastases.

行った。その結果、進行期例においても小細胞癌，扁平上皮癌では転移頻度が有意に低く，腺癌では生物学的に骨転移をきたしやすいと考えられた。

骨転移の補助診断として，塩<sup>6)</sup>は骨転移症例7例における血清CEAを検査し，骨転移を認めない症例と比べ有意に高値を呈したと報告している。今回のわれわれの検討でも骨転移例は非骨転移例に比べ血清CEAの陽性率が高く，血清CEA値において有意差が認められたことから，骨転移の補助診断における血清CEAの有用性が示唆された。しかし，扁平上皮癌においてはむしろ非骨転移例でCEA値の高い傾向が認められており，その有用性は認められなかった。転移が骨のみに認められた症例に関する検討では，統計学的に血清CEA値が120

ng/ml以上で骨転移をきたしている可能性が高く，原発性肺癌で血清CEA値が高値の場合，骨転移の有無を検索する必要があると考えられた。

治療に関しては，67例に局所療法として放射線治療または外科的治療を行い，全体の症状改善率は74%であった。放射線治療による疼痛寛解効果は75~100%と報告されており<sup>7)-10)</sup>，自験例でも94%と良好な成績が得られた。さらに片野ら<sup>11)</sup>は，10Gy未満で全体の約半数以上の症例に自覚的改善が得られたと報告している。骨転移による疼痛に対しては，放射線治療が有効かつ即効的な方法であり，QOLの面からは積極的に照射を施行すべきであると考えられた。また，脊椎転移による膀胱直腸障害や麻痺に対する放射線治療は，唐沢ら<sup>7)</sup>は

改善率が64%で、症状の出現から照射開始までの日数が短いもので改善は著明であったと報告している。自験例においては、しびれ感や知覚障害に対しては放射線治療が有効であったが、膀胱直腸障害や麻痺に対しては全例無効であった。その理由として、今回の検討が入院時の骨転移例のみを対象としたため、他科を初診して最終診断までに時間を要した、あるいは症状発現から入院までに時間を要したという背景がある。最終的には治療開始までに日数が経過していた症例であったこと、または予後があまり期待できない理由から外科的治療の適応外となった症例に対して放射線治療したことが原因と考えられた。すなわち完全麻痺を呈するような神経症状の進行した症例に対しては放射線治療は無効であると考えられた。

一方、外科的治療の効果については自験例の症例数が少なく今後の検討が必要ではあるが、患者の予後と転移症状の程度を考慮にいれたうえで手術適応を決定しており、7例中6例において治療効果が得られた。諸家の報告<sup>12)~14)</sup>でも麻痺症例に対する治療効果は比較的良好であるが、治療成績を向上させるためには手術適応と手術のタイミングが問題となる。石井ら<sup>13)</sup>は完全麻痺にまで進行すると回復は不可能であり、少なくとも知覚が残っている段階以上で手術可能症例に対してはできるだけ早期(48時間以内)に治療を行うことが重要であると報告している。

骨転移は多発性のことが多く自験例でも63%に多発性転移が認められていた。このような症例に対しては、骨折等により麻痺や運動障害といった著しいQOLの低下が予測される部位に対し放射線治療が良い適応となり、すでにそれらの症状が出現している症例に対しては患者の予後、症状の程度、全身状態を考慮した上で放射線治療もしくは外科的治療の適応を検討することが妥当であると考えられた。

予後に関しては、川崎ら<sup>3)</sup>は原発性肺癌1180例の検討を行い、骨転移症例の中間生存期間は5.5カ月で、骨転移のないIV期群の7.5カ月と比較して有意に短かったと報告している。自験例においても骨転移例が5カ月、IV期非骨転移例が7.3カ月でほぼ同様の結果であり、有意差こそ認められなかったが骨転移例で予後不良の傾向が認められた。また、局所治療と予後は関係しないという報告<sup>12)13)15)</sup>が多く、今回の検討でも生存期間中央値が局所治療を行った群では5.2カ月であったが、局所治療を行わなかった群では4.2カ月と有意差はみられなかった。しかし、治療効果と予後の関係をみると、生存期間中央値は治療効果の認められた群が5.2カ月であったのに対し、治療効果の認められなかった群が2.8カ月で有意差は認められなかったが、治療効果の認められた

症例では予後良好の傾向が認められた。

肺癌の骨転移に対しては、積極的に局所療法を行うことがQOLの面からも有用であり、転移巣が制御された一部の症例においては予後の改善が期待できると考えられた。

## 文 献

- 1) Johnston AD: Pathology of metastatic tumors in bone. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1970; 73: 8-32.
- 2) Napoli LD, Hansen HH, Muggia FM, et al: The incidence of osseous involvement in lung cancer, with special reference to the development of osteoblastic changes. *Radiology* 1973; 108: 17-21.
- 3) 川崎雅之, 原 信之, 一瀬幸人, 他: 肺癌骨転移の検討. *肺癌* 1990; 30: 359-364.
- 4) 沖本二郎, 大場秀夫, 宮下修行, 他: 肺癌の骨転移に関する検討. *日胸* 1994; 53: 983-986.
- 5) 吉峰研二, 白日高歩, 高田伸一, 他: 肺癌骨転移の診断と治療 骨シンチの成績を中心に. *日胸* 1988; 47: 843-847.
- 6) 塩 宏: 骨転移を伴う原発性肺癌の臨床病理学的検討. *日胸* 1984; 43: 649-652.
- 7) 唐澤久美子, 大川智彦: 骨転移に対する治療 放射線治療を中心に 癌の臨床 1995; 41: 1511-1518.
- 8) Allen KL, Johnson TW, Hibbs GG: Effective bone palliation as related to various treatment regimens. *Cancer* 1976; 37: 984-987.
- 9) Arcangeli G, Micheli A, Arcangeli G, et al: The responsiveness of bone metastasis to radiotherapy: The effect of site, histology and radiation dose on pain relief. *Radiother Oncol* 1989; 14: 95-101.
- 10) Cole DJ: A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. *Clin Oncol* 1989; 1: 59-62.
- 11) 片野 進, 早川和重, 中島信明, 他: 肺癌の骨転移巣に対する放射線治療. *癌の臨床* 1989; 35: 1627-1630.
- 12) 佐川元保, 斉藤泰紀, 高橋里見, 他: 肺癌骨転移に対する外科治療の意義. *胸部外科* 1994; 47: 1001-1005.
- 13) 石井 猛, 井上駿一, 遠藤富士乗, 他: 転移性脊椎腫瘍82例の臨床的検討. *日癌治* 1987; 22: 1125-1134.
- 14) 川上 守, 玉置哲也, 浜崎広洋, 他: 転移性脊椎腫瘍の治療成績とその外科的治療の適応. *臨整外* 1990; 25: 1195-1200.
- 15) 西尾正道, 加賀美芳和, 成松直人, 他: 癌性疼痛に対する放射線科的アプローチ. *臨整外* 1993; 28: 261-268.

## Abstract

## Bone Metastasis of Primary Lung Cancer

Hidetomi Ryo<sup>1)</sup>, Hiroshi Sakai<sup>2)</sup>, Syuichi Yoneda<sup>2)</sup> and Yukio Noguchi<sup>2)</sup><sup>1)</sup>1 st Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine,  
6-11-1 Omori-Nishi Ota-ku, Tokyo 143-0015, Japan.<sup>2)</sup>Department of Pulmonary Medicine Clinic, Saitama Cancer Center,  
818 Komuro Ina, Saitama 362-0806, Japan.

To improve the treatment of patients with bone metastasis from lung cancer, 178 (23.8%) of 748 patients with primary lung cancer admitted to our hospital during an 11-year period were studied. The 178 patients were mainly women. The frequency of bone metastasis was significantly higher among patients with adenocarcinoma than among those with small cell or squamous cell cancer. The concentration of carcinoembryonic antigen in serum was significantly higher in patients with bone metastasis than in those with stage IV lung cancer without bone metastasis. The bone lesions were symptomatic in 116 patients (65%) and were treated in 67. Symptomatic improvement was achieved in 50 patients (74%) and pain was alleviated in 94%. However, neurological disorders improved in only 41%. Differences in survival did not depend on the presence or absence of symptomatic bone metastasis or no whether the metastases were treated. The median survival time of patients who responded to treatment tended to be longer than that of patients in whom treatment was not effective. The median survival time calculated from the start of treatment was 5 months for patients with bone metastasis and 7.3 months for patients with stage IV disease without bone metastasis. Aggressive local treatment may be effective for painful bone metastasis.