

肺癌定位放射線治療後の肋骨骨折について

奥石強太¹⁾、青木真一¹⁾、南部敦史¹⁾、澤田栄一¹⁾、荒屋正幸¹⁾、齋藤亮¹⁾、
萬利乃寛²⁾、小宮山貴史³⁾、栗山健吾¹⁾、大西洋¹⁾、荒木力¹⁾

- 1) 山梨大学医学部 放射線科
- 2) 山梨県立中央病院 放射線科
- 3) 市立甲府病院 放射線科

要旨：原発性肺癌に対する定位放射線治療後の肋骨骨折の発生頻度、発生時期、前兆となる CT 所見、危険因子、臨床症状との関連に関して検討した。【対象】2001年11月～2008年4月に原発性肺癌に対して定位放射線治療を施行した87例(男性60例、女性27例)。肋骨骨折に関してはCT画像にて評価を行い、胸壁障害に関してはCTCAE v3.0に従って評価した。【結果】経過観察期間は平均38カ月(14～89カ月)。肋骨骨折が出現したのは41例(非骨折46例)、発生頻度は47.1%であった。肋骨骨折発生までの期間は平均16.8カ月(2～45.5カ月)。CT画像上肋骨骨折発生前もしくは発生時に胸壁浮腫や骨皮質の変化(皮質非連続性)が認められ、骨折群ではこれらの発生頻度が有意に多かった。性別(女性)や腫瘍と胸壁との距離(近くなること)が肋骨骨折の危険因子であった。また骨折群のみにGrade2の疼痛出現を認めた。

【結論】原発性肺癌に対する定位放射線治療後、高頻度に肋骨骨折を生じ、時に臨床的に問題となることがある。性別(女性)・胸壁との距離が肋骨骨折発生の危険因子であった。

キーワード：定位放射線治療、肋骨骨折、胸壁障害

はじめに

原発性非小細胞肺癌に対する定位放射線治療は優れた治療成績を示し新たな肺癌治療として期待されている。定位放射線治療は比較的安全であり、合併症の少ない治療であるが、最近晩期合併症として肋骨骨折などの胸壁障害が報告されている。今回は定位放射線治療後の肋骨骨折の発生頻度、発生時期、前兆となるCT所見、危険因子、臨床症状との関連に関して検討した。

対象と方法

2001年11月～2009年4月に山梨大学医学部付属病院にて定位放射線治療を

施行した原発性肺癌の患者212例のうち、肋骨骨折が確認できた41例(骨折群)と十分な期間(24カ月以上)経過観察を行うことのできた非肋骨骨折例46例(非骨折群)を合わせた87例に関して検討した。対象の内訳は以下表1の通り。

	骨折群(N=41)	非骨折群(N=46)
年齢	平均76.9歳 (64-89歳)	平均78.5歳 (61-91歳)
性別	男:女=24:17	男:女=36:10
経過観察期間	平均34.5カ月 (14-84カ月)	平均41.1カ月 (24-89カ月)

表1：対象内訳

治療内容としては定位放射線治療を①60Gy/10fr、②70Gy/10fr、③48Gy/4frにて施行した(JCOGや他院でのプロトコルを検討した上で線量・方法を検討し治療を施行した)。肋骨骨折に関してはCT画像上肋骨に骨折線を認めたものと定義し、肋骨骨折の発生頻度、発生時期、肋骨骨折の前兆となるCT所見、危険因子、臨床症状との関連に関して検討した。危険因子に関しては年齢、性別、腫瘍の最大径、腫瘍と胸壁との距離(CTにて評価した腫瘍と胸壁との最短距離)に関して検討を行い、分析方法としてステップワイズロジスティック回帰分析を使用した。臨床症状(疼痛)に関してはCTCAE v3.0に従って評価した。

結果

定位放射線治療後に肋骨骨折を認めた割合は47.1%であった。骨折の発生時期は以下の分布(表2)であり、平均16.8カ月(2-45.5カ月)であった。

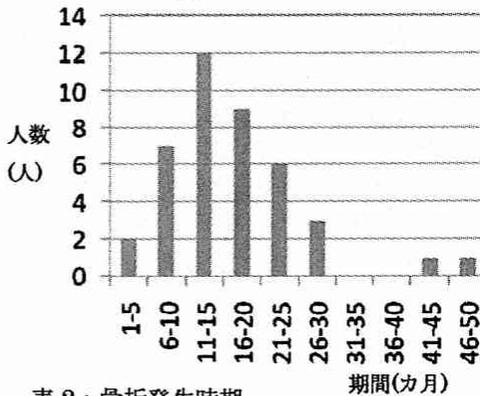


表2：骨折発生時期

肋骨骨折の前兆となるCT所見としては胸壁浮腫(図1)や骨皮質の不連続性(図2)が認められた。またそれらCT所見が出現するまでの期間や頻度に関しては表3の通りとなった。また肋骨骨折の危険因子として考えられる年齢や性別、腫

瘍径、腫瘍と胸壁との距離に関してステップワイズロジスティック回帰分析を施行したところ性別(女性の方が有意に肋骨骨折発生頻度が高い)、腫瘍と胸壁との距離(近いほど肋骨骨折の発生頻度が高い)が有意な危険因子であった(表4)。

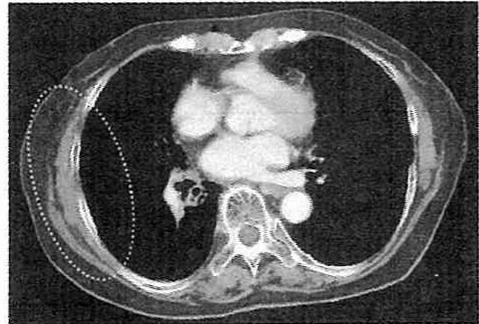


図1：胸壁浮腫

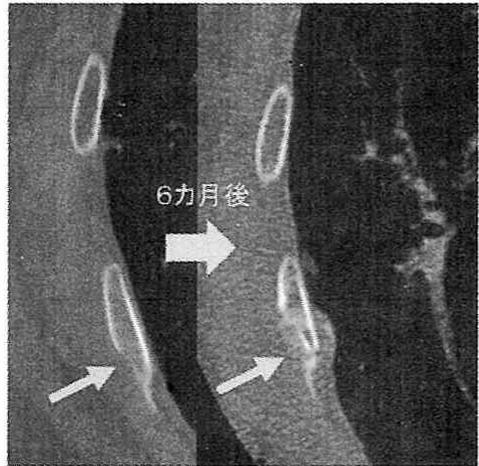


図2：骨皮質の不連続性

	骨折群(N=41)	非骨折群(N=46)
胸壁浮腫	35/41(85.4%)	10/46(21.7%)
胸壁浮腫 出現までの期間	平均9.2カ月 (2-41カ月)	平均8.3カ月 (1-26カ月)
骨皮質菲薄化/断裂	30/41(73.2%)	6/46(13.0%)
骨皮質菲薄化/断裂 出現までの期間	平均12.1カ月 (3-32カ月)	平均12.1カ月 (4-21カ月)

表 3：骨折の前兆と考えられる CT 所見の発生頻度および出現までの期間

	修正オッズ比	95%信頼区間
年齢	1.028	0.929-1.138
性別(女性)	4.862	1.135-20.819
腫瘍最大径	0.976	0.903-1.055
腫瘍と胸壁との距離	0.782	0.696-0.879

表 4：肋骨骨折の危険因子に関する検討

腫瘍と胸壁との距離に関しては腫瘍が胸壁と 16mm よりも離れている症例では肋骨骨折発生を認めなかった。また臨床症状との関連に関しては表 5 の通りであり、骨折群に有意に疼痛の出現を認め、また骨折群のみに Grade2 の疼痛出現が見られた。

疼痛*	骨折群(N=41)	非骨折群(N=46)
Grade 0	27/41(65.9%)	39/46(84.8%)
Grade 1	7/41(17.1%)	4/46(8.7%)
Grade 2	7/41(17.1%)	0/46(0%)
Grade 3	0/41(0%)	0/46(0%)

表 5：疼痛の出現頻度

考察

今回原発性肺癌に対する定位放射線治療施行後の肋骨骨折の発生頻度は 47.1% であり、これは従来の肋骨骨折の報告¹⁾²⁾³⁾による 5-15%と比較して非常に高いものであった。これは以前の報告では疼痛症状が出現した症例のみ肋骨骨折の有無を検討し、疼痛症状がないものに関しては検討がなされていなかったが、今回は全症例に対して検討をしたことで、症状がなくとも肋骨骨折をきたしている症例が多く含まれる分、頻度が増加したと考えられる。

CT 所見では、肋骨骨折が生じる前段階において胸壁の浮腫や骨皮質の不連続性といった所見を認めることが多く、これら所見は骨折の発生時期 4-7 カ月程度前に認めることが多かった。このことから上記 CT 所見に注意することで、ある程度骨折発生の予測が可能となることが考えられる。

肋骨骨折発生の危険因子に関しては回帰分析によって性別(女性)や腫瘍と胸壁との距離(近いこと)が有意な危険因子と考えられた。女性患者では基礎の骨量の男女差に加え、対象患者が高齢者であることが多いため、加齢やホルモンバランスの変化に伴う骨量の減少により骨折のリスクが上昇したものと考えた。しかし、実際の肋骨骨量にどの程度差があるのかは不明であり今後検討していく必要がある。また腫瘍と胸壁との距離が近くなることで肋骨骨折のリスクは上昇したが、これは肋骨に対する線量が増加することが影響しているのではないかと考えられた。少数例での検討では胸壁への線量が BED(biologically effective dose, $\alpha/\beta=3\text{Gy}$ にて計算)にて 200Gy を超えると肋骨骨折を認めるようになった。ただし、骨折群と非骨

折群との間において胸壁線量に有意差があるかまでの検討はできていないため、今後検討を行っていく必要があると考える。今回の検討においては腫瘍と胸壁との距離が16mmを超える症例では肋骨骨折を認めなかったことから治療前の評価において腫瘍と胸壁との距離が16mm以下の症例に関しては肋骨骨折のリスクを考慮しておく必要があると考えられる。

疼痛症状に関しては骨折群では非骨折群と比較して有意に疼痛の出現を認めており、また骨折群のみに治療を必要とするGrade2の疼痛出現を認めた。肋骨骨折の発生と疼痛の出現とは密接な関係があり、定位放射線治療後の経過観察において肋骨骨折の発生に留意しておくことは臨床的に重要であると考えている。ただし、骨折群でもgrade3以上の疼痛の出現は認められなかったことから、肋骨骨折のリスクを考慮するあまり、腫瘍への線量を減らしてしまうといった必要はないと考える。

結語

原発性肺癌に対する定位放射線治療後に肋骨骨折が高頻度に生じる。また性別(女性)・腫瘍と胸壁との距離が肋骨骨折発生の危険因子であった。

引用文献

- 1) Fritz P, Kraus H, Blaschke T, et al. Stereotactic, high single-dose irradiation of stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) using four-dimensional CT scans for treatment planning. Lung Cancer 2008;60:193-199.
- 2) Zimmerman FB, Geintz H, Schill S, et al. Stereotactic hypofractionated

radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small cell lung cancer (NSCLC). Acta Oncol 2006;45:796-801.

- 3) Dahele M, Pearson S, Purdie T, et al. Improving outcomes for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) with stereotactic body radiation therapy (SBRT). Curr Oncol 2008;15:155-161.