

肺癌体幹部定位放射線治療に関連する肋骨骨折

井上俊彦

都島医師会会誌

第116号別刷  
2013年6月

# 肺癌体幹部定位放射線治療に関連する肋骨骨折

都島放射線科クリニック

井上 俊彦  
呉塩正三 見井浦 隆浩 尚治  
正三 浦 英 治

## はじめに

早期肺癌に対する体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiotherapy : S B R T) は1991年にBlomgrenらが取組んで以降<sup>1)</sup>、治療法や装置の開発が進められ、今や手術療法と比べて何ら遜色ない治療成績が得られるまでに成長した<sup>2,10)</sup>。当院でも2007年4月開院以来、積極的に原発性肺癌ならびに転移性肺癌のS B R Tに取り組み、治療成績と呼吸器有害事象について報告してきた<sup>11-15)</sup>。綿密な治療後定期C T検査の結果、後発有害事象の一つである肋骨骨折が高頻度に観察された<sup>16)</sup>。本稿では、早期肺癌の体幹部定位放射線治療に関連する肋骨骨折の臨床的特徴について症例を中心に記載する。

## 早期肺癌に対するS B R Tの症例と治療法

2007年4月から2011年3月の4年間にS B R Tで治療したI期肺癌119例(延べ127例)を対象にした。S B R Tはノバリスによる6 MV X線で行った。患者背景および治療因子の詳細は既報の通りである<sup>13-15)</sup>。

基本処方線量は初期には計画標的体積(planning target volume : P T V)に対してペンシル・ビーム法を使った6～

7線束のS B R Tによる48Gy/4回/4日とした。2010年10月以降は肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume : G T V)に対してモンテ・カルロ法を使った6～7線束のS B R Tによる44Gy/4回/4日を基本にしてきた<sup>15,17,18)</sup>。実処方線量は、48Gy/4回 82例、44Gy/4回 17例、50Gy/5回 11例、60Gy/10回 11例、56Gy/7回 1例、60Gy/8回 1例、54Gy/9回 1例、58.5Gy/9回 1例、60Gy/12回 1例、70Gy/14回 1例であった。

全生存率、原病生存率、標的非再発率、肋骨骨折累積出現率はKaplan-Meier法で求めた。多変量解析に多重ロジスティック回帰分析を用いた。肋骨骨折は治療後定期C T検査で判定し、そのグレード(grade : G)判定にNCI-CTCAEを用いた<sup>19)</sup>。

## 治療成績と放射線関連肋骨骨折

3年および5年での全生存率、原病生存率、標的非再発率はそれぞれ64%と44% ; 83%と74% ; 91%と88%であった(図1)。

有害事象の一つである放射線関連肋骨骨折が35例にみられた。肋骨骨折群の患者背景を示す(表1)。処方線量は48Gy/4回

／4日 (EQD2=88Gy) 29例、44Gy／4回／4日 (EQD2=77Gy) 2例、50Gy／5回／5日 (EQD2=83.3Gy) 4例であった (EQD2は1回2Gy分割での等価線量を示す)。

肋骨骨折総数は63本 (右39本、左24本) で、II番からVIII番肋骨に認められた (図2)。複数本の骨折は15例 (2本10例、3本3例、6本1例、右5本と4本の計9本1例) であった。肋骨骨折出現時期の中央月数は15ヵ月 (3-65ヵ月) であった。G1累積出現率は1年12%、3年41%、5年56%で、G2は1年0%、3年2%、5年13%であった (図3)。

G1肋骨骨折を目的変数として、8個の説明変数による多変量解析を行った。

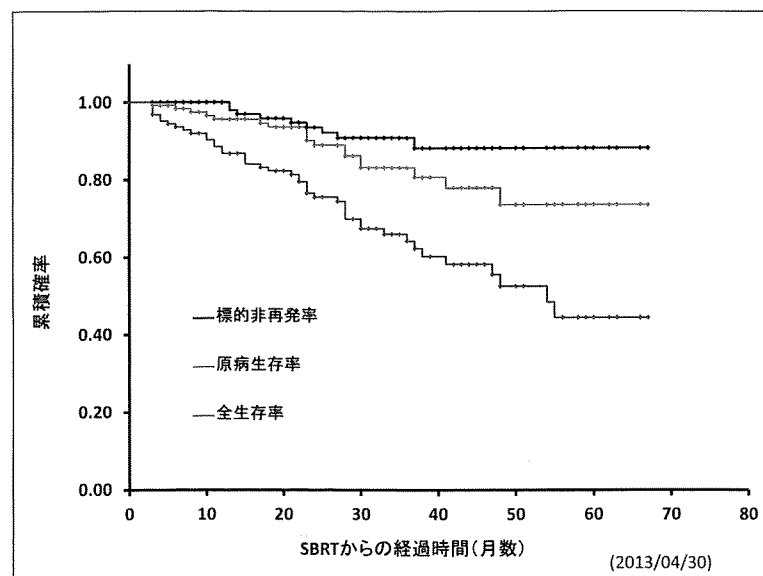


図1. I期肺癌127例に対する定位放射線治療の3年および5年での全生存率、原病生存率、標的再発率はそれぞれ64%と44%；83%と74%；91%と88%であった。

原発部位と多重癌の各変数が独立性ありと判定された (表2)。

大多数の肋骨骨折は無自覚・無症状で起こり、治療後定期CT検査で指摘された。転倒あるいは不自然な動作が特定されたのは4例であった。1例はSBRT治療42ヵ月後の定期CT検査でG1骨折が認められ、58ヵ月後孫を抱き上げる際の不自然な動作後にG2肋骨骨折を起こした。1例はSBRT治療65ヵ月後に睡眠導入剤服用と飲酒が重なった意識低下で椅子から転倒して、9本 (右4本、左5本) の肋骨と左鎖骨骨折を起こした (G2)。他の2例は次項の症例1と症例2に詳述する。

表1. 放射線関連肋骨骨折群の患者背景

|          |          |           |
|----------|----------|-----------|
| 年齢(歳)    | 中央値      | 80(58~94) |
| 性別       | 男:女      | 23:12     |
| 全身状態(PS) | 0:1:2:3  | 15:9:4:1  |
| 原発部位(葉)  | 上:中:下    | 25:4:6    |
| 占拠肺      | 左:右      | 14:21     |
| Tカテゴリー   | 1a:1b:2a | 19:8:8    |
| 病期       | IA:IB    | 27:8      |
| 病理診断     | 腺癌:他     | 18:17     |
| 重複癌      | 二重:三重:四重 | 12:2:1    |

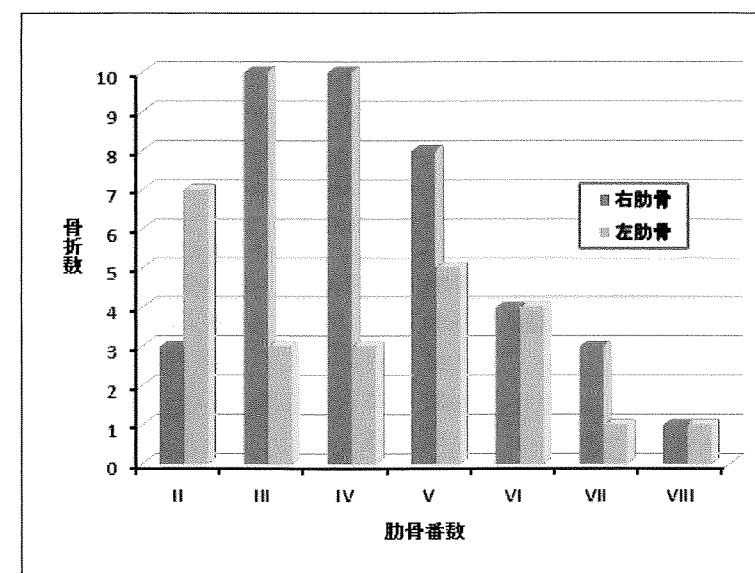


図2. 放射線関連肋骨骨折総数63本 (右39本、左24本) の肋骨番数別分布。

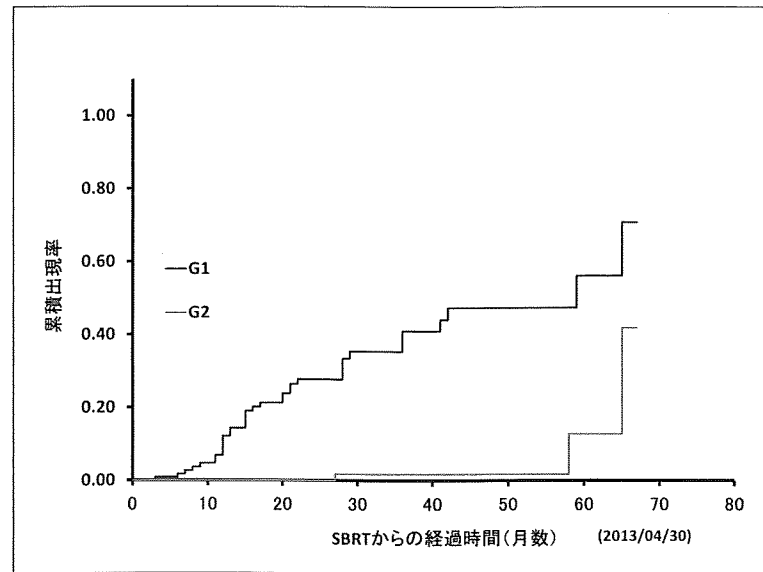


図3. 放射線関連肋骨骨折G1累積出現率は1年12%、3年41%、5年56%で、G2は1年0%、3年2%、5年13%であった。

表2. 多変量解析

| アイテム     | カテゴリ  | 骨折  |     | 多変量解析 |          |
|----------|-------|-----|-----|-------|----------|
|          |       | (-) | (+) | オッズ比  | P 値      |
| 年齢(歳)    | ~78   | 48  | 16  | 1.275 | 0.598    |
|          | 79~   | 44  | 19  |       |          |
| 性別       | 男     | 70  | 23  | 1.156 | 0.773    |
|          | 女     | 22  | 12  |       |          |
| 原発部位(葉)  | 上+中   | 47  | 29  | 0.210 | 0.003 ** |
|          | 下     | 45  | 6   |       |          |
| T分類      | 1a    | 39  | 19  | 0.666 | 0.375    |
| 病理診断     | 1b+2a | 53  | 16  | 0.520 | 0.166    |
|          | 腺癌    | 30  | 18  |       |          |
| 多重癌      | 他     | 62  | 17  | 0.317 | 0.014 *  |
|          | 無     | 36  | 20  |       |          |
| 全身状態(PS) | 有     | 56  | 15  | 2.106 | 0.146    |
|          | ~1    | 75  | 24  |       |          |
| 占拠肺      | 2~    | 17  | 11  | 1.305 | 0.558    |
|          | 左     | 45  | 14  |       |          |
|          | 右     | 47  | 21  |       |          |

症例 1

94歳、女性。右肺 (S4) 腺癌、cT2aN0M0 IB期。【既往歴】2008年S状結腸癌 (同時重複癌)。喫煙(-)、飲酒(-)。【現病歴】2008年1月経気管支肺生検 (右B4a) で腺癌。2008年2月FDG-PETで右S4外側に長径3cm大の腫瘤影。胸膜引き込み像と隣接葉間胸膜肥厚。年齢を考慮して経過観察の選択枝を説明したが、本人が放射線治療を希望した。2008年5月SBRTで48Gy/4回/

4日の処方線量を投与した (図4-a)。3ヵ月後、腫瘍消失が見られ、軽度放射線肺臓炎が出現した。11ヵ月後、放射線肺線維症 (G1) に移行した。19ヵ月後の定期CT検査で右V番肋骨 (側胸部) に骨折線を認めた (図4-b)。44ヵ月後の診察直前に自宅室内徘徊時に転倒し、直後の定期CT検査で右V・VI番肋骨骨折 (G1) が認められた (図4-c,d,e,f)。51ヵ月後に特別養護老人ホーム入所のため、当院外来診察を終了した (56ヵ月後の現在、無再発生存中)。

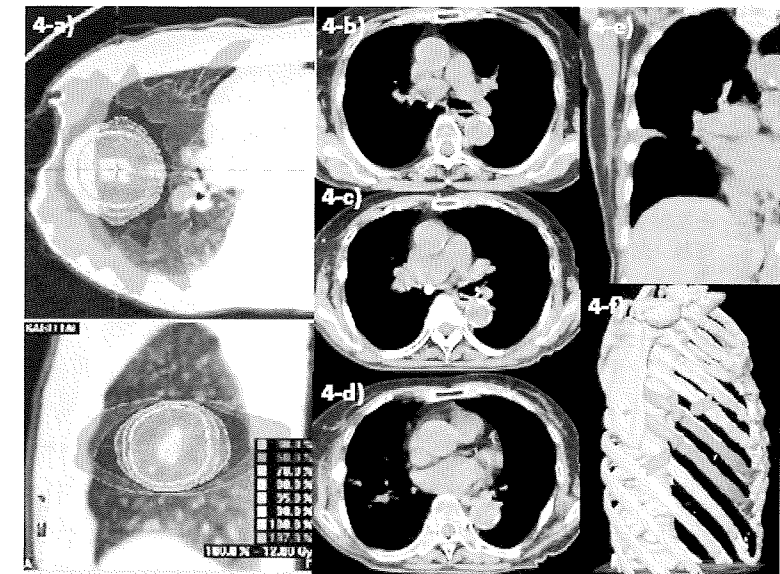


図4. 94歳、女性。右肺 (S4) 腺癌、cT2aN0M0 IB期。2008年5月SBRTで48Gy/4回/4日を投与 (図4-a)。19ヵ月後右V番肋骨 (側胸部) に骨折線 (図4-b)。44ヵ月後右V・VI番肋骨骨折 (G1; >) (図4-c,d,e,f)。

症例 2

86歳、女性。右肺 (S1) 腺癌、cT1aN0M0 IA期。【既往歴】1963年骨粗鬆症。1990年高血圧。喫煙15本×10年、飲酒(-)。【現病歴】2010年6月右肺 (S1) の18mm径の扁平上皮癌に対しSBRTで48Gy/4回/4日の処方線量を投与した (図5-a)。7ヵ月後、放射線肺臓炎 (G1) が出現した。11ヵ月後、右II番肋骨 (側胸部) に骨折 (G1) を認めた (図5-b)。直接の外

傷歴を認めず、無自覚・無症状で経過した。27ヵ月後、自宅で転倒し、近医でCT検査の結果右II・III番肋骨複雑骨折を指摘され、圧迫固定を受けた (G2)。SBRTの33ヵ月後の現在右II・III番肋骨 (側胸部) の複雑骨折と右III~VII番肋骨 (前胸部) の骨折と右II・III肋骨周囲の軟部組織腫脹を認める (G2)。放射線肺線維症 (G1) を残すが、無再発生存中である (図5-c,d)。

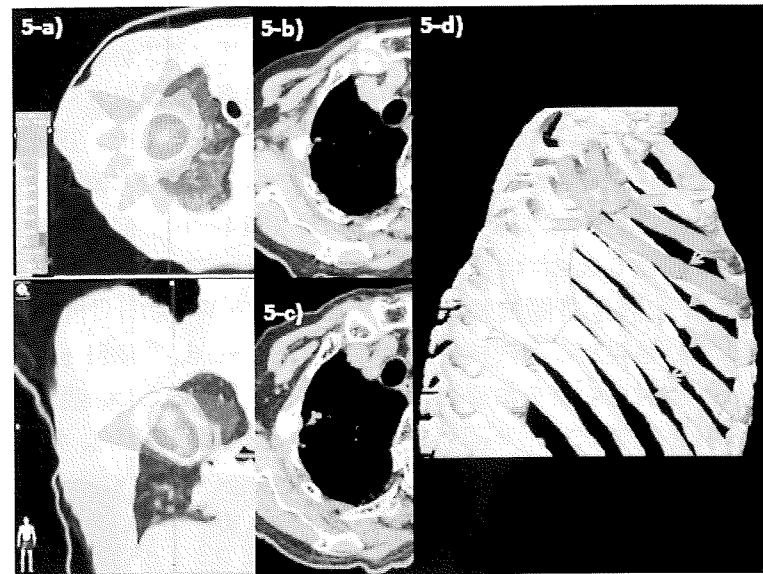


図5. 86歳、女性。右肺(S1)腺癌、cT1aN0M0 IA期。2010年6月SBRTで48Gy/4回/4日を投与(図5-a)。11ヵ月後右11番肋骨(側胸部)の骨折(図5-b)。33ヵ月後の右11・12番肋骨(側胸部)の複雑骨折(◇)と右3～7番肋骨(前胸部)の骨折(→)と右11・12肋骨周囲の軟部組織腫脹(図5-c,d)。

### 症例3

81歳、男性。右肺(S6)腺癌、cT1N0M0 IA期。【既往歴】2007年4月糖尿病。2007年12月胃ポリープ。2008年5月肺気腫。2008年8月左肺扁平上皮癌(同時重複癌)、cT1N0M0 IA期(SBRTで60Gy/10回/12日;左肺S1+2)、喫煙20本×60年、飲酒(-)。【経過】2008年4月息切れ。2008年5月右肺(S6)に長径17mmの不整形結節。2008年6月经気管支肺生検で右低分化腺癌。低肺機能のため、手術

適応なし。2008年10月SBRTで48Gy/4回/4日(右肺S6)の処方線量を投与した(図6-a)。7ヵ月後両側放射線肺臓炎(G2)が出現し、16ヵ月後在宅酸素療法を開始し(G3)、20ヵ月後と31ヵ月後に右気胸を起こした。35ヵ月後、定期CT検査で右VI・VII番肋骨骨折(G1)を認めた(図6-b,c,d)。48ヵ月後CEAが上昇(16.2ng/mL)し、全身状態不良のため緩和医療に移行した。

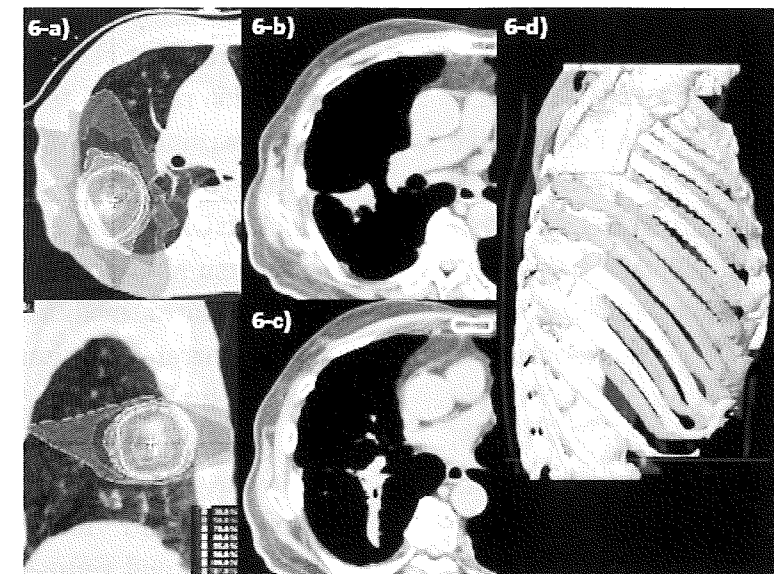


図6. 81歳、男性。右肺(S6)腺癌、cT1N0M0 IA期。2008年10月SBRTで48Gy/4回/4日(右肺S6)を投与(図6-a)。35ヵ月後右VI・VII番肋骨の骨折(◇)(図6-b,c,d)。

### 考察

肋骨の病的骨折を指標とする通常分割における放射線耐容線量は肋骨1/3体積の照射条件でTD5/5(5年間に5%に副作用を生じる線量)が50Gy、TD50/5(5年間に50%に副作用を生じる線量)は65Gyである<sup>20)</sup>。従来の肺癌に対する放射線治療ではこの制限線量の範囲内で行われたので、肋骨骨折が有害事象として注目されることはなかった。

早期肺癌に対する小分割大線量投与のSBRTが主流になったことで、放射線関連肋骨骨折例が多く報告されるようになった。しかも治療例の定期的な追跡画像検査が綿密に実施されることにより、肋骨骨折頻度は従来の5～15%から40～50%に増加した<sup>21)</sup>。ただし、G2以上の肋骨骨折は少なく、大多数の症例が無自覚無症状であるが、先行所見として胸壁軟部組織浮腫が報告される。女性に多く、閉経期以降の骨粗鬆症の関与が示唆され

る<sup>21)</sup>。しかし自験例では、性別は有意な因子ではなかった。肋骨骨折群の年齢中央値が80歳(58～94歳)と高齢であったために、骨粗鬆症に關与する性別因子が消されてしまったと考えられる。代わりに上・中葉原発例が肋骨骨折発症の有意な説明因子として取り出された。一般に、疲労骨折の好発部位はIV～VIII番肋骨である。VII番までの真肋とVIII番以下の仮肋では咳や身体ひねりなどの外力に対する反応が異なることがその主因である。腫瘍と胸壁の距離が16mm以下あるいは腫瘍と肋骨間距離が2cm以下のSBRT症例で放射線誘発肋骨骨折のリスクが高いとされている<sup>21,22)</sup>。しかし自験例では、下葉原発腫瘍のSBRTにはこれは当てはまらなかった。これまでの諸家の報告では、肋骨骨折に対する仮肋あるいは遊離肋骨におけるリスクが生理的に低いことについて言及されていなかった。

肋骨骨折の累積出現率は高いが、大多

数の骨折が無自覚無症状で日常生活に支障なく、現状のSBR Tの遂行を回避しなければならないものではない。ただし少数例ではあるが、SBR Tの2年以降に転倒あるいは不自然な動作で生じた胸壁に対する外力に起因するG2肋骨骨折が見られた。この晩期のG2有害事象を避けるためのきめ細かい指導の必要性を改めて認識した。

#### おわりに

早期肺癌の体幹部定位放射線治療の自験例を対象に、放射線関連肋骨骨折を症例中心にまとめた。4年間にSBR Tで治療したI期肺癌119例(127件)中、放射線関連肋骨骨折が35例にみられた。骨折出現時期の中央月数は15ヵ月(3-65ヵ月)であった。3年G1肋骨骨折累積出現率は41%であった。骨折総数は63本(右39本、左24本)で、II番からVIII番肋骨の骨折がみられた。複数本の骨折は15例であった。大多数の骨折症例は無自覚・無症状(G1)であった。明らかな誘因が確認されたのは4例で、うち3例にG2骨折が見られた。多変量解析で原発部位(上・中葉)と多重癌が独立性ありと判定された。咳を中心にする肋骨に対する軽微な負荷で起こる軽度な骨折(G1)は上位のIIからVII番肋骨までに限局されることが多いことがわかった。肋骨骨折出現率は高いが、大多数が無自覚無症状で、現状の早期肺癌SBR Tの遂行を回避しなければならないものではなかった。ただし2年以降のG2骨折を避けるために、転倒予防や不自然な動作の回避についてのきめ細かい患者指導の必要性が再認識された。

#### 文献

- 1) Blomgren H et al.: Stereotactic high dose fraction radiation therapy of external tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. Acta Oncol 34: 861-870, 1995.
- 2) Uematsu M et al.: Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients. A preliminary experience. Cancer 82: 1062-1070, 1998.
- 3) Hiraoka M et al.: Stereotactic body radiation therapy for lung cancer: Achievements and perspectives. Jpn J Clin Oncol 40: 846-54, 2010.
- 4) Minohara S et al.: Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47: 1097-1103, 2000.
- 5) Ohara K et al.: Irradiation synchronized with respiration gate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17: 853-857, 1989.
- 6) Onishi H et al.: A new irradiation system for lung cancer combining linear accelerator, computed tomography, patient self-breath-holding, and patient-directed beam-control without respiratory monitoring devices. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56: 14-20, 2003.
- 7) Shirato H et al.: Real-time tumour-tracking radiotherapy. Lancet 353: 1331-1332, 1999.
- 8) Schweikard A et al.: Robotic motion compensation for respiratory movement during Radiosurgery. Comput Aided Surg 5: 263-277, 2000.
- 9) Onishi H et al.: Stereotactic hy-

- po-fractionated high-dose irradiation for Stage I nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 101: 1623-1631, 2004.
- 10) Nagata Y et al.: Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63: 1427-1431, 2005.
  - 11) 井上俊彦ほか: 変貌する早期肺癌の放射線治療. 都島区医師会誌111: 10-17, 2011.
  - 12) 井上俊彦ほか: ノバリスを使用した転移性肺癌に対する体幹部定位放射線治療. 都島区医師会誌113: 17-25, 2012.
  - 13) 井上俊彦ほか: 転移性肺癌の体幹部定位放射線治療-呼吸器有害事象と原発性肺癌症例における患者背景との比較. 都島区医師会誌114: 16-22, 2012.
  - 14) 井上俊彦ほか: ノバリス治療の進歩. 高精度放射線治療におけるノバリスの位置づけ. PET journal No. 21: 18-20, 2013.
  - 15) Inoue T et al.: Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases. Prognostic factors and adverse respiratory events. Strahlenther Onkol 189: 285-292, 2013.
  - 16) 井上俊彦ほか: 早期肺癌の体幹部定位

放射線治療における肋骨骨折の臨床的検討. 臨床放射線 (投稿中)

- 17) Oh R-J et al.: The "Air-Bag System"; a novel respiratory monitoring device collaborated with RPM system. Phys Med Biol 78: 824-825, 2010.
- 18) Miura H et al.: Approach to dose definition of the gross tumor volume for lung cancer with respiratory tumor motion. J Radiat Research 54: 140-145, 2013.
- 19) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03:Jun. 14, 2010). 2011.12.17. ([http://www.jco.org/doctor/tool/CTCAEv4J\\_20111217\\_version.pdf](http://www.jco.org/doctor/tool/CTCAEv4J_20111217_version.pdf))
- 20) Emami B et al.: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21: 109-122, 1991.
- 21) 興石強太ほか: 肺癌定位放射線治療後の肋骨骨折について. 山梨肺癌研究会誌 20: 15-18, 2010.
- 22) Asai K et al.: Radiation-induced rib fractures after hypofractionated stereotactic body radiation therapy: risk factors and dose-volume relationship. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84: 768-773, 2012.