

脊椎転移への放射線治療中の患者に対する、支持療法の効果 ～筋肉に一定の負荷をかけて筋力を鍛えるトレーニングの併用～



The effect of resistance training during radiotherapy on spinal bone metastases in cancer patients – A randomized trial

Harald Rief^{a,*}, Lina C. Petersen^a, Georg Omlor^c, Michael Akbar^c, Thomas Bruckner^b,
Stefan Rieken^a, Matthias F. Haefner^a, Ingmar Schlamp^a, Robert Förster^a,
Jürgen Debus^a, Thomas Welzel^a, German Bone Research Group
a Department of Radiation Oncology, University Hospital of Heidelberg, Germany
b Department of Medical Biometry, University Hospital of Heidelberg, Germany

〈背景〉

- ❖ すべての担がん患者の2/3がその疾患の経過において骨転移をきたすと推定されており、中でも脊椎転移は骨転移で最も頻度が高い。
- ❖ 骨転移は、激痛や病的骨折、脊髄圧迫、高カルシウム血症などの原因となると同時に、患者のQOLの有意な低下の原因となり得る。
- ❖ 骨転移に対して最も行われている治療は放射線治療であり、薬物による全身治療、ビスホスホネート剤による治療、MIS方による手術といった治療と併用されることもある。
- ❖ いくつかの前向き研究では、現行で行われている外照射（EBRT）とビスホスホネートが、損害を受けた骨の再骨化をうまく促進することを示唆している。
- ❖ 負荷をかけたトレーニングが骨格に有益であることは確立されている。
- ❖ いくつかの研究では、負荷をかけたトレーニングが、骨質を改善し、骨折リスクを低下させる可能性があるとする、説得力のあるデータを示している。
- ❖ 脊椎転移患者への運動関連の介入は、病的骨折のリスクが増加するという仮説の下に、これまで回避されてきた。

〈目的〉

- ❖ 脊椎転移に対する放射線治療施行中に、“筋肉に一定の負荷をかけて筋力を鍛えるトレーニング”を受けた患者と、“受動的な理学療法”を受けた患者で、転移骨の骨密度に関する影響を比較する。
- ❖ その結果として、負荷をかけたトレーニングが骨密度を上昇させて、転移巣の再石灰化を改善するかを確認する。

〈方法〉

- ❖ ブロック割り付けによるランダム化比較試験。

〈登録・除外基準〉

適格基準	内容
病状	脊椎の骨転移病変を有する。
事前治療	ビスホスホネート治療を開始されている。
年齢	18歳 - 80歳。

PS	Karnofsky Performance Score (KPS) ≥ 70
同意	書面による同意が得られている.
診断要件1	CTによって椎体病変のステージングがなされている. (CTで皮質骨と海綿骨の破壊の確認)
診断要件2	椎体の60%以上を腫瘍が占めていないもしくは椎弓根が破壊されていない.
除外基準	内容
併存症	重篤な神経障害もしくは精神障害.
診断要件1	重篤な神経障害もしくは精神障害.

〈評価項目〉

Primary end point : 罹患転移骨の骨密度.

From : 放射線治療の開始日/To : 放射線治療開始から12週後と, 6ヶ月後.

Secondary end point : 病的骨折の定量化.

From : 放射線治療の開始日/To : 放射線治療開始から12週後と, 6ヶ月後.

〈結果〉

- ❖ すべての転移骨の骨密度は, 3ヶ月後, 6ヶ月後ともにグループAでは, 有意に中央値が増加した.
(共に $p < 0.01$)
- ❖ グループAの骨密度は, 3ヶ月後, 6ヶ月後ともに, 対照群 (グループB) と比較して有意に改善を認めた.
(共に $p < 0.01$)
- ❖ サブグループ解析の結果からは, 上記は融解性骨転移によるものと考えられた. (造骨性骨転移群ではグループ間で有意差は得られなかった.)
- ❖ 非病変の椎体にはグループ間の差は無かった.
- ❖ 年齢や性別で差はみられ無かった.
- ❖ 病的骨折の評価では, 群間差は見られなかった.

〈結語・検討〉

- ❖ 傍脊柱筋群に対する, “筋肉に一定の負荷をかけて筋力を鍛えるトレーニング” は, 適応を選んだ症例において放射線治療と併用すれば, 局所反応として, 6ヶ月にわたって骨密度を改善する.
- ❖ その結果として, 病的骨折率が上昇することはない.
- ❖ これらの所見を確認するために, 大規模な対照試験が望まれる.

《Table 1. Patient characteristics at baseline.》

		Intervention group ($n = 30$)		Control group ($n = 30$)	
		n	%	n	%
Age (years)					
	Mean (SD)	61.3 (10.1)		64.1 (10.9)	
Gender					
	Male	14	46.7	19	63.3
	Female	16	53.3	11	36.7
Karnofsky-index (median, range)	80 (70-100)		80 (70-100)		
Primary site					
	Lung cancer	12	9.2	8	26.6

	Breast cancer	5	16.7	6	20.1
	Prostate cancer	5	16.7	9	30.1
	Melanoma	1	3.3	1	3.3
	Renal cancer	1	3.3	2	6.7
	Other	6	20.1	4	13.4
Localization metastases					
	Thoracic	17	56.7	14	46.7
	Lumbar	9	30.0	13	43.3
	Thoracic and lumbar	2	6.7	2	6.7
	Sacrum	2	6.7	1	3.3
Number metastases					
	Mean (range)	1.4 (2-4)		1.7 (1-5)	
	Solitary	22	73.3	18	60.0
	Multiple	8	26.7	12	40.0
Type of metastases					
	Osteoblast	9	30.0	10	33.3
	Osteolytic	21	70.0	20	66.7
Distant metastases at baseline					
	Visceral	12	40.0	5	16.7
	Brain	3	10.0	3	10.0
	Lung	7	23.3	4	13.3
	Tissue	8	26.7	6	20.0
Hormonotherapy		10	33.3	16	53.3
Immunotherapy		7	23.3	5	16.7
Chemotherapy		25	83.3	20	66.7
Neurological deficit		0	0.0	2	6.7
Orthopedic corset at baseline		7	23.3	5	16.7
Radiotherapy dose (Gy)					
Single dose (median, range)		3 (2-4)		3 (2-4)	
Cumulative dose (median, range)		30 (30-40)		30 (30-40)	

«Table 2. Results of bone density in metastatic bone.»

	Group A		Within group		Group B		Within group		Difference between groups		
	n	Median	IQR	p-Value	n	Median	IQR	p-Value	Median	IQR	p-Value
All metastases											
HU Baseline	30	190.1	77.0-492.3		30	213.2	130.4-515.4		-28.2	-119.0 to 61.0	0.455
HU T2	22	341.8	240.9-510.8		20	363.2	153.4-640.7		9.6	-133.5 to 187.7	0.898
HU T3	15	388.9	260.0-591.6		18	510.6	152.1-873.0		-48.2	-308.2 to 169.2	0.637
3 months											
HU T0-T2	22	77.7	27.8-162.0	<0.01	20	5.5	0.0-62.2	0.289	59.7	21.1-98.3	<0.01
HU T0-T2 (%)	22	28.3	11.4-139.0	<0.01	20	1.5	0.0-20.8	0.064	25.8	10.0-88.3	<0.01
6 months											
HU T0-T3	15	171.6	63.9-228.7	<0.01	18	52.1	0.0-162.7	0.057	62.9	-9.7 to 161.7	<0.01
HU T0-T3 (%)	15	80.3	32.6-250.6	<0.01	18	17.4	0.0-59.9	0.078	57.0	10.4-176.3	<0.01
Subgroup analysis											
Osteolytic metastases											

HU Baseline	21	112.1	68.2-196.1		20	142.8	96.1-213.2		-22.2	-69.2 to 34.8	0.426
HU T2	15	253.3	203.0-352.4		11	155.9	110.9-303.5		81.2	-16.7 to 165.8	0.138
HU T3	11	300.5	250.6-417.7		9	152.1	85.0-266.7		151.0	-4.2 to 264.4	0.061
3 months											
HU T0-T2	15	85.4	56.8-178.8	<0.01	11	5.5	0.0-56.9	0.064	66.2	22.4-122.2	<0.01
HU T0-T2 (%)	15	88.8	22.8-162.3	<0.01	11	3.8	0.0-27.7	0.052	66.9	17.1-143.8	<0.01
6 months											
HU T0-T3	11	218.5	87.8-238.5	<0.01	9	14.9	0.0-136.3	0.109	107.9	43.4-224.3	<0.01
HU T0-T3 (%)	11	179.3	63.7-278.6	<0.01	9	24.1	0.0-89.5	0.213	133.7	32.6-254.6	<0.01

Abbreviations: HU = Hounsfield units, IQR = interquartile range, T0 = baseline, T2 = 3 months, T3 = 6 months, T0-T2 = difference baseline minus 3 months, T0-T3 = difference baseline minus 6 months.

«Table 3. Results of pathological fractures of both groups.»

	Group A				Group B				p-Value		
	N	n	%	95% CI	N	n	%	95% CI			
<i>Pathological fracture</i>											
Baseline (T0)	30	7	23.3	9.9 42.3	30	9	30.0	14.7 49.4	0.559		
3 months (T2)	22	5	22.7	7.8 45.4	20	6	30.0	11.9 54.3	0.592		
6 months (T3)	15	3	20.0	4.3 48.1	18	5	27.8	9.7 53.5	0.604		
<i>Osteoblast</i>											
Baseline (T0)	9	3	33.3	7.5 70.1	10	1	10.0	0.3 44.5	0.213		
3 months (T2)	7	2	28.6	3.7 71.0	9	1	11.1	0.3 48.3	0.375		
6 months (T3)	4	1	25.0	0.6 80.6	9	1	11.1	0.3 48.3	0.522		
<i>Osteolytic</i>											
Baseline (T0)	21	4	19.1	5.5 41.9	20	8	40.0	19.1 64.0	0.141		
3 months (T2)	15	3	20.0	4.3 48.1	11	5	45.5	16.8 76.6	0.165		
6 months (T3)	11	2	18.2	2.3 51.8	9	4	44.4	13.7 78.8	0.202		