

放射線治療下の骨転移患者への等尺性脊柱筋トレーニングの実行可能性

-無作為化試験的研究の第一報

Feasibility of isometric spinal muscle training in patients with bone metastases under radiation therapy - first results of a randomized pilot trial

著者: Harald Rief, Georg Omlor, Michael Akbar, Thomas Welzel, Thomas Bruckner, Stefan Rieken, □Matthias F Haefner, Ingmar Schlamp, Alexandros Gioules, Daniel Habermehl, Friedbert von Nettelblatt and Jürgen Debus

雑誌名: BMC Cancer 14:67. 2014

PMID: 24499460

翻訳者: 東京大学医学部附属病院 長谷川 真人

====以下抄録====

【抄録】

1. はじめに

脊椎は、悪性疾患の進行を示唆する骨転移が起こる主要な部位である^{1,2)}。全てのがん患者の約3分の2が疾患の進行に伴い骨転移を発症すると推測されている³⁾。その結果として安静時と運動時の疼痛、日常生活動作(ADL)の障害、臨床的なパフォーマンスの低下、病的骨折のリスク、そして神経学的問題が生じる。一般的な治療には、しばしば整形外科的な胸郭コルセットやベッド上安静を強いることのように患者を不動化させる手段が含まれている。疼痛治療と溶骨性病変の再石灰化に関しては緩和的放射線照射が効果的な治療の選択肢とされている⁴⁾。

人体の中心軸の器官として脊椎は全ての運動に関与し、その障害は患者の移動能力を著しく制限する。傍脊柱筋群は脊椎の除圧に大きく貢献しているため、移動能力の実現に関与している。今まで、運動療法に関連した介入研究の中で、骨転移した患者は除外されてきたことにより、等尺性筋力増強練習を含んだ運動療法の調査は存在しない。しかしながら、がん患者への運動療法の実行性や、疼痛、移動能力に効果を示した知見が多く存在している⁵⁻¹⁰⁾。その一方で、骨転移を有した患者への放射線療法と併用した筋力増強練習の効果は未だに分かっていない。この無作為化試験的研究は放射線療法下の脊椎骨転移患者への筋力増強練習の実行可能性を探索することである。

2. 対象と方法

2011年9月から2013年3月の間に80名の胸椎から腰仙椎まで単一または多発骨転移を有した患者が対象となった。全ての患者は骨転移による疼痛のため放射線療法を必要とした。包含基準は年齢18歳から80歳まで、カルノフスキーパフォーマンススコアは70点以上、書面で同意が取れた者とした。さらに、ビフォスフォネート治療を開始済みで、かつ専門医師により骨転移した椎体の安定性の診断がされていることを追加した。除外基準は著明な神経障害または精神障害、骨転移した椎体の不安定性の診断、頸椎への骨転移とした。その結果、15名が不安定性のある骨転移病変により除外となり、5名が研究参加に同意せず、最終的に60名の患者が対象となった。CT検査後、Taneichi¹¹⁾の溶骨性骨転移の分類や造骨性骨転移、混合性骨転移の評価結果から、骨転移部位の安定性が確認出来た者に対し、ブロック無作為化を利用して介入群と対照群に30名ずつ割り当てられた。本研究はハイデルベルグ倫理委員会によって承認された。

Feasibility of isometric spinal muscle training in patients with bone metastases under radiation therapy - first results of a randomized pilot trial

放射線療法開始の際に介入群は脊柱起立筋群の筋力増強練習(1回30分)、対照群は呼吸療法の形式で身体的な治療(1回15分間)を開始し、各放射線療法に加え、これらの治療を2週間継続した。脊柱起立筋群の筋力増強練習は理学療法士が指導した個別対応可能な簡単な3種類のものとし、脊椎全体の筋群の等尺性運動が行える内容であった¹²⁾。2週間後または放射線療法後に介入群は自宅にて3ヶ月間の脊柱起立筋群の筋力増強練習を週3回実施し、自主練習の記録をつけてもらうことでコンプライアンスの改善を促した。実施状況は3ヶ月後にも確認された。対照群は特に自宅での自主練習を継続しなかった。

評価: 主要評価項目は最終の放射線療法から3ヶ月後の運動達成率とした。加えて移動能力として起立テスト(chair stand test)の変化も含めた。副次項目として活動性を独自で作成した質問紙(ADL動作や歩行や自転車を用いた移動能力の行いやすさを1から6段階で問う11個の質問から構成される)を用いて評価した。またCTにて局所のコントロール状況を放射線療法開始前と終了後3ヶ月で評価した。疼痛反応はVAS(0-10段階)で評価した、Chowら¹³⁾の国際反応分類として、完全反応をVAS=0、部分的反応をVASスコアで少なくとも2ポイント以上を改善と定義した。全体の生存状況は最初の診断から死亡までの期間、骨の生存状況は最初の骨転移の診断から死亡までの期間とした。

放射線療法: 著者の所属する放射線腫瘍科が実施した。転移のある椎体とその上下1椎体間に実施され、放射線量は患者の病態、健康状況、現在の病期と対応する予後を考慮して決定された。

サンプル数算出法と統計的処理: 取り込み期間中に骨転移を有した患者数は120名であり、うち90名が大まかな対象条件に合致した。この研究の特性上、事前に適切な症例数の設定は困難であったが、各群に30名の対象者がいれば、検出力80%にて効果量は0.8となり α 有意水準は5%と設定出来た。全ての変数は累積度数分布表を形成し、記述的に分析され、平均値、標準偏差、中央値と最小、最大値と共に絶対度数と相対度数を検討した。統計ソフトはSAS9.0を使用し、有意水準は5%以下とした。

3. 結果 =====

両群とも介入時で有意な差を認めなかった。両群を追跡した期間の中央値は3.3ヶ月(範囲2.8-4ヶ月)であった。脊柱起立筋群の筋力増強練習は83.3%の患者(25名)で実行可能であった。3ヶ月の間に16.7%の患者(5名)が腫瘍の進行で亡くなった。一方で対照群では23.3%の患者(7名)が3ヶ月の間に亡くなった。介入群では1-6段階で評価した疲労と心理的ストレスの値が介入直後と3ヶ月後で有意に減少した($P<0.001$)。両群では新たな病的骨折や神経障害の進行などの副作用は確認されなかった。起立テストでは介入群でのみ有意に改善した($P<0.001$)。活動性の評価は両群に差を認めなかった。介入群では介入時に7名がコルセットを使用していたが、3ヶ月後には全員が必要としていなかった。しかし、対照群では引き続き同数の患者がコルセットの使用が必要であった。両群とも転移の局所コントロールは100%行っていた。介入群では脊椎への新たな骨転移は認められなかったが、対照群では17.4%の患者(4名)で骨転移の進行が認められた。介入群では疼痛スコア(VAS, 0-10)も介入期間を通して改善し($p<0.001$)、3ヶ月後の群間比較でも有意であった($p=0.003$)。疼痛反応にて介入群では完全反応が48%、部分的反応は20%、対照群では完全反応が21.7%、部分的反応は26.1%であったが、全体的な疼痛反応は群間では有意差が認められなかった($p=0.158$)。全体の生存状況は、介入群では生存期間の中央値が88.6ヶ月、6ヶ月の生存率は90%、12ヶ月は83.1%であったが、対照群では生存期間の中央値が72ヶ月、6ヶ月の生存率は96.6%、12ヶ月は78.6%であった。骨の生存期間の中央値は介入群で23.3ヶ月、対照群で11.2ヶ月であったが、全体かつ骨の生存状況では有意差を認めなかった。

Feasibility of isometric spinal muscle training in patients with bone metastases under radiation therapy - first results of a randomized pilot trial

4. 考察 =====

骨転移は脊椎が最も頻発の部位である^{14,15}。患者は主に病的骨折と脊髄圧迫のリスクのため、安静を強いられることが多い。先行研究ではがん患者は治療中から治療後にて身体的運動を行うことが有用であると示唆されている^{6,7,9,16,17}。我々の介入群も運動後に疲労が軽減し、精神的なストレスも減少し、加えて運動中の疼痛もより低いとのことであった。しかし身体運動の特異的効果は主となる病気、医学的治療、そして患者の現時点での生活スタイルによって変化する⁵。がん患者への運動とスポーツプログラムのガイドラインを出版しているドイツスポーツ医学と予防学会とドイツがん協会によると骨転移患者へのスポーツ介入は禁忌とみなしている¹⁸。このように脊椎骨転移患者に個別的な運動が促進する効果についての検証は行われていない。蛋白同化を促す筋力増強練習は腫瘍治療の特定の副作用に対抗する可能性があり、患者の身体機能の改善に役立つ⁸。最大筋力の20-30%の運動負荷は筋力の増強も低下も起こさず、日常負荷での筋力発揮と同様とされている。安静状態になると発揮される筋力は20%以下になり、筋萎縮が生じると考えられているため、運動の閾値として、最大筋力の30-40%が良好な効果を持つ¹⁹。我々の患者では最大筋力の測定は困難であったが、当初は特に重錘を用いず、この程度の負荷にて運動を実施した。これらの緩和的患者は病的骨折の危険性により、移動能力や最大筋力に関する量的評価が困難であったため、起立テストを用いた。また妥当性の検証は行われていないものの、過去に骨転移患者の活動性に関する妥当な評価法が存在しなかったため、緩和的患者に対する独自の活動性質問紙を作成し変化を検証した。我々は筋疲労を起こす20-30%程度の筋収縮時間を上限として運動を進めた。これは数秒の短い筋収縮であるため、心血管系を疲労させる負荷とならないため、内臓的疾患を有した患者にも安全に実施出来るものである。実行しやすい運動にするためにも簡単に実施出来る運動を標準的なものとした。適切な運動刺激として重錘を用い最大等尺性筋力の40-50%にて個別の反復回数で各運動を実施した。また運動間に適切な休憩を取るよう考慮した。

骨転移の安定性、不安定性を考慮する際にTaneichiスコア¹¹を元に分類を行なったが、これは移動能力に関する治療を行う際にも重要な情報となった。Muraneらは放射線療法と併用して大多数の患者が身体運動を希望していることを明らかにしている²⁰。我々の患者も運動内容が原因で運動を中断や拒否したものはなかった。Hayesらによると、身体運動は、がん治療の副作用やがんの症状の影響を軽減することが出来ると述べている⁶。

3ヶ月間の局所コントロールは両群で100%であったが、長期的な結果は検証中で近い将来に発表予定である。3ヶ月間での疼痛軽減効果は介入群で良好な経過を示したが、対照群と比べ有意に改善を示しておらず、Chowらによる疼痛反応に関する先行研究²¹に相当する結果といえる。

生存状況に関しては群間での有意差は無かった。異なる腫瘍の特徴やサンプル患者数が少なかったため、他のデータとの比較も実施出来なかった。骨の生存状況も介入群の中央値は23.3ヶ月、対照群は11.2ヶ月であったが群間の有意差は認められなかった。

本研究の問題点として、サンプル患者数が少ないこと、腫瘍の種類が多様であったこと、頸椎骨転移を除外していること、そして活動性の質問紙の妥当性が検証されていないことである。また、在宅時の自主練習実施具合を確認するものが、患者自身で記録した文章のみであったことである。本研究の優位点として、移動能力を高める方法として、脊椎骨転移患者に対して安定性の分類と迅速な身体運動プログラムの介入がなされていることである。

Feasibility of isometric spinal muscle training in patients with bone metastases under radiation therapy - first results of a randomized pilot trial

5. 結論=====

我々の研究は脊椎骨転移患者への等尺性筋力増強練習の安全性と実行可能性を示した。今回の結果は、これらの知見を確認するための将来の大規模なコントロール研究の論理的根拠を提供するものとなる。

6. 私見・解説=====

本研究は脊椎骨転移患者に対して放射線療法と併用して脊柱起立筋群の等尺性筋力増強練習を行い、2週間の介入後と自主練習を経た3ヶ月後に、これらの練習の安全性とその効果について検証した臨床的意義の大きいものである。著者が述べているように脊椎骨転移患者は病的骨折のリスクなどから安静が指示されることが臨床でも多いと思われるが、本研究は無作為下比較対照試験として実施されており、Taneichi の分類¹¹⁾に基づいた患者選定を経た上で、介入群にて特に有害事象が認められず、起立テストの結果も対照群と比べ有意に改善を認めており、我々の臨床においても安全に運動療法を進めるための重要な参考資料となり得る。

起立テストの実施方法や活動性の評価の詳細な分析などについては本論文では記載されておらず、より詳しい解説が必要であったと感じられた。VASでの疼痛に関しても介入群にて有意に改善を認めており、本研究の介入方法の有効性が示唆されているが、他の論文¹²⁾で発表されたと言及しているものの、本論文においても具体的な運動実施方法の記載や図説などが紹介されていれば、より有意義な内容であったかもしれない。

疾患の特性を考えると全体と骨の生存状況の分析については非常に興味深いものがあるが、症例数を増やした上で腫瘍の種類別の分析やより長期間での状況分析が行われることが期待される。

7. 参考文献=====

1. Coleman RE: Metastatic bone disease: Clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001, 27:165–176.
2. Harrington KD: Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997, 80(8):1614–1627.
3. Shaw B, Mansfield FL, Borges L: One-stage posterolateral decompression and stabilization for primary and metastatic vertebral tumors in the thoracic and lumbar spine. *J Neurosurg* 1989, 70:405–410.
4. Lutz S, Berk L, Chang E, et al: Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011,

Feasibility of isometric spinal muscle training in patients with bone metastases
under radiation therapy - first results of a randomized pilot trial

- 79(4):965–976. 15.
5. Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, et al: Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: A systemic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2005, 23:3830–3842.
 6. Hayes S, Spence R, Galvao D, et al: Australian association for exercise and sport science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport* 2009, 12:428–434. □
 7. Jacobsen P, Donovan K, Vadaparampil S, et al: Systemic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol* 2007, 26:660–667.
 8. Galvao DA, Newton RU: Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005, 23:899–909.
 9. Chevillat AL, Girardi J, Clark MM, et al: Therapeutic exercise during outpatient radiation therapy for advanced cancer. *Am J Phys Med Rehabil* 2010, 89:611–619.
 10. Mustian KM, Peppone L, Darling TV, et al: A 4-week home-based aerobic and resistance exercise program during radiation therapy: a pilot randomized clinical trial. *J Support Oncol* 2009, 7(5):158–167.
 11. Taneichi H, Kaneda K, Takeda N, et al: Risk factors and probability of vertebral body collapse in metastases of the thoracic and lumbar spine. *Spine* 1997, 22:239–245.
 12. Rief H, Jensen AD, Bruckner T, Herfarth K, Debus J: Isometric muscle training of the spine musculature in patients with spinal bony metastases under radiation therapy. *BMC Cancer* 2011, 11:482.
 13. Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al: Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012, 82(5):1730–1737.
 14. Janjan N, Lutz ST, Bedwinek JM, Hartsell WF, Ng A, Pieters RS Jr, Ratanatharathorn V, Silberstein EB, Taub RJ, Yasko AW, Rettenmaier A: Therapeutic guidelines for the treatment of bone metastasis: a report from the American College of Radiology Appropriateness Criteria Expert Panel on Radiation Oncology. *J Palliat Med* 2009, 12:417–426.
 15. Coleman RE: Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006, 12:6243–6249.
 16. Maddocks M, Mockett S, Wilcock A: Is exercise an acceptable and practical therapy for people with or cured of cancer? A systemic review. *Cancer Treat Rev* 2009, 35(4):383–390.
 17. Stevinson C, Fox K: Feasibility of an exercise rehabilitation programme for cancer patients. *Eur J Cancer Care* 2006, 15:386–396.
 18. German Cancer Association: Guidelines for sports medicine and prevention, supportive medicine and rehabilitation neoplastic disease part II. *Forum* 2011, 5:9–12.
 19. Hettinger T: Isometric muscle training. 6th edition. Landsberg am Lech: Ecomed; 1994.
 20. Murnane A, Geary B, Milne D: The exercise programming preferences and activity levels of cancer patients undergoing radiotherapy treatment. *Support Care Cancer* 2012, 20(5):957–962.
 21. Chow E, Davis L, Holden L, et al: A comparison of radiotherapy outcomes of bone metastases employing international consensus endpoints and traditional endpoints. *Support Cancer Ther* 2004, 1:173–178.