

綜 説

悪 性 骨 腫 瘍 の 治 療

中 田 和 義
信州大学医学部整形外科学教室

Treatment of Malignant Bone Tumors

Kazuyoshi NAKATA

Department of Orthopaedic Surgery, Shinshu University School of Medicine

Key words: malignant bone tumors, osteosarcoma, chemotherapy, limb salvage operation, surgical staging system

悪性骨腫瘍, 骨肉腫, 化学療法, 患肢温存療法, 外科的段階システム

はじめに

最近の化学療法の進歩は目覚ましく、悪性骨腫瘍の治療成績が改善してきた。もっとも代表的な骨肉腫ではかつて患肢を離・切断しても、累積生存率は20%以下で、大部分の患者は肺転移により2年以内に死亡した。1970年以後の Adriamycin, Methotrexate や Cis-dichlorodiamine platinum (Cisplatin, CDDP) の有用性が報告され、その5年生存率は50%を越えるようになった。

このような化学療法の進歩を背景として、患肢を切断せずに患肢温存も試みられてきた。最近ではさらに進んで単に患肢を温存するだけでなく、より高い機能肢を獲得することが望まれ、充実した社会復帰が目標となっている。原発性悪性骨腫瘍の治療は手術、化学療法、放射線治療が主体である。うち、骨肉腫は全身的化学療法と根治的手術療法が主体になり、また放射線療法や肺転移巣に対する胸部外科的療法などの集学的治療が必要である。Ewing 肉腫の治療は化学療法と放射線療法が主体であり、化学療法や放射線療法が効かない軟骨肉腫や傍骨性骨肉腫は手術療法が主体となる。悪性線維性組織球腫は骨肉腫に準じ化学療法と手術療法が主体となるが、化学療法の効果は明らかでない。

このような悪性骨腫瘍の集学的治療について、骨肉腫を中心に最近の動向とさらに将来の展望について述べる。

I 骨肉腫に対する化学療法について

A 使用される薬剤の動向

悪性原発性骨腫瘍の約60%は骨肉腫である。近年化学療法の進歩によって骨肉腫の治療成績が向上してきた。1970年代にはいって、Adjuvant療法として Cortes らが骨肉腫に対して adrimycin (ADR) を、Jaffe ら¹⁾²⁾が methotrexate 大量療法 (HD-MTX) を応用したのに始まり、HD-MTX や ADR, BCD (Bleomycin, Cyclophosphamide, Dactinomycin) や CDDP の多剤併用療法が行われ、Sutow ら³⁾の COMPADRI-regimen, Rosen ら⁴⁾⁷⁾の T-protocol, Ochs ら⁸⁾や Ettinger ら⁹⁾の cisplatin 療法により、生存率は著しく改善してきた。初期は術後の化学療法として adjuvant 療法が行われ、最近では術前に強力な化学療法を行う neo-adjuvant 療法が開発された⁷⁾¹⁰⁾。化学療法の目的は微小転移巣 (micrometastasis) を撲滅し、肺転移巣の出現頻度を抑えることにある。投与方法は全身投与方法、持続動脈内注入法、局所灌流法があるが、ほとんどは全身投与方法が行われている。患肢温存手術の術前療法として持続動脈内注入法や局所灌流法も用

いられる。最近の趨勢として HD-MTX, ADR, CDDP を組み合わせると1年間にわたり、系統的な化学療法が施行されている。

Methotrexate (以下 MTX) は、核酸合成に必要な dihydrofolate より tetrahydrofolate の産生させる転換酵素 dihydrofolate reductase (DHFR) の働きを妨げることによって細胞の DNA 合成や増殖を阻害する葉酸代謝拮抗剤である。従来白血病等に使われていたが、少量投与では骨肉腫にはあまり効果がなかった。Djerassi (1967) によって抗葉酸代謝拮抗剤である Leucovorin (citrovorum factor: CF) による救援療法が開発されたことにより、MTX の大量投与が可能になり、骨肉腫に対して有効性が報告された。HD-MTX 療法は MTX200~300mg/kg を約6時間で点滴静注する。骨肉腫細胞では MTX が能動的に細胞内に取り込む機構が欠如しているため、細胞外液に MTX が高濃度に存在する状態になるとはじめて受動的に MTX が細胞内に入る。一定時間後に Leucovorin を投与することにより、能動的に Leucovorin を取り込むことができる正常細胞のみを救援することができる。このように CF 救援療法により MTX は従来の致死量を遙かに越えた大量療法が可能になった。Jaffe ら¹⁾²⁾, Sutow ら³⁾, Rosen ら⁴⁾⁷⁾, 山脇ら¹¹⁾は HD-MTX を骨肉腫の治療に導入し、骨肉腫の予後は飛躍的に改善した。副作用としては悪心、嘔吐、肝障害、腎障害、骨髄障害がみられる。

Adriamycin (ADR) は抗癌性抗生物質で、投与は 0.6~0.8 mg/kg-day で3日間連続ワンショット静脈内投与で、他の HD-MTX や CDDP らの薬剤と組み合わせる。副作用として悪心、嘔吐、心毒性、脱毛、骨髄障害がある。特に心毒性は、心筋症を併発し、死亡することがあるので、総投与量が 500mg/M² までが安全限界とされる。我が国の骨肉腫治療研究班では ADR 単独治療で、5年生存率が45.3%であった。

Cisplatin (CDDP) は1960年代に Rosenberg らの研究によって開発された白金化合物の制癌剤で、睾丸腫瘍、卵巣癌、膀胱癌などに有効性が報告された。1970年代に転移性骨肉腫に有効性が報告され⁸⁾¹²⁾、最近では骨肉腫に対し adjuvant chemotherapy として使用されるようになり、良好な成績が報告されている⁹⁾¹³⁾。作用機序は DNA と直接結合することにより、DNA, RNA, 蛋白の合成を阻害する。CDDP は薬理学的には血中で速やかに血性蛋白と結合し、非活性化する。活性型の遊離 CDDP の半減期は1時間以内で

あり、血中に滞留し、蓄積による毒性がある。CDDP は総投与量が 600 mg/M² 以上になると不可逆性の腎毒性と難聴の危険性が高くなる。CDDP を術前投与として単期間に複数回に及ぶ場合、このような副作用の問題がある。

われわれは骨軟部悪性腫瘍28例(骨肉腫17例を含む悪性骨腫瘍21例、軟部悪性腫瘍7例)に対し113回の CDDP 治療を行い、副作用を検討した結果、腎機能障害は35%にみられ、1例を除き、可逆性であった。嘔気、嘔吐はほぼ全例に認められた。聴覚障害は耳鳴り、高音域聴力低下が25%、骨髄障害が64%、肝機能障害が14%であった。これらの機能障害は、高音域聴力低下を除き、ほとんど可逆性であった。CDDP の術前投与は 3mg/kg で3回までが限界で、総量では 1g 位が限度と思われる。骨肉腫に対する CDDP の使用は以前には転移性骨肉腫のみに対して行い、ある程度の延命効果が得られたが、結局全例死亡した¹³⁾。最近では術前化学療法として、また術後の adjuvant 療法として、CDDP を使用しており、治療成績は向上している。中年以上の骨肉腫の患者に対しては投与は困難である¹⁴⁾。

B 術前化学療法について

最近の化学療法の進歩に伴い、症例により患肢を切断せずに温存する治療法が行われてきた。患肢温存療法が成功するためには安全に行われる為に、術前化学療法の有用性が強調されている⁷⁾¹⁰⁾¹³⁾。術前化学療法の意義は原発巣における抗腫瘍効果、腫瘍に対する薬剤効果の判定、微小転移巣に対する効果などがある。術前化学療法としては全身投与法と局所投与法とがある。全身投与法として HD-MTX, CDDP, ADR などが経静脈的に行われるもので、広く一般的に行われている。局所投与法は CDDP, ADR を使用して、持続動注療法、局所灌流法によって行う。前者は患肢の栄養動脈内にカテーテルを挿入してインフュージョンポンプで抗癌剤を持続的に注入する方法であり¹⁵⁾、前者は患肢の主幹動静脈にカニューレを挿入し、人工心肺装置に接続して患肢を一時的に体循環より遮断して患肢への灌流液中に高濃度の抗癌剤を投与する方法である¹³⁾。この他に腫瘍末梢止血法、balloon occluded arterial infusion 法で腫瘍内に高濃度の制癌剤を注入する方法も試みられている。

これらの効果判定は臨床像、単純X線像、血管造影像、血清アルカリフォスファターゼ値、切除標本の組織像で判定される¹³⁾。Xerography が早期に化学療法

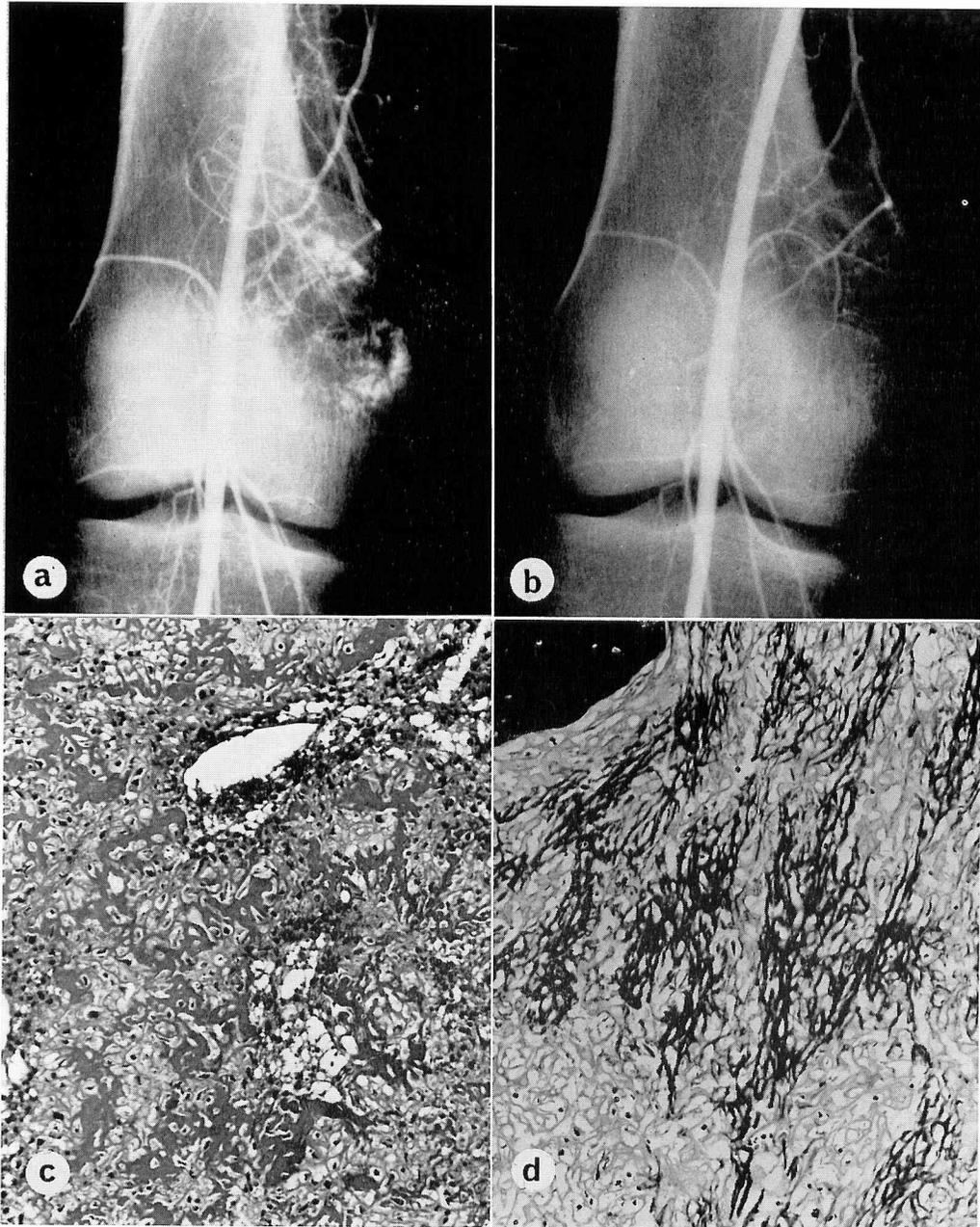


Fig. 1 16歳女性の右大腿骨骨肉腫

- a 化学療法開始前の血管造影。腫瘍の異常血管が認められる。
- b 術前化学療法後の血管造影。腫瘍の異常血管が消失し、術前化学療法は有効と認められる。
- c 化学療法開始前の組織像。明らかな腫瘍性 osteoid が認められる。
- d 化学療法後の組織像。腫瘍細胞はほとんど消失している。

の効果判定できるという報告もある¹⁶⁾。われわれは術前に HD-MTX 療法を主にしていたが、最近では CDDP を主体に用いている。静注、動注法により、術前に 3 クール行っている。Rosen の T10 プロトコールでは術前に HD-MTX の投与を毎週 4 回行い、効果がある場合、維持療法としてそのまま HD-MTX と ADR を投与し、効果のない場合、CDDP と ADR にかえている。われわれは術前療法として CDDP を主体に HD-MTX を組み合わせて使用する方針である。

術前療法として CDDP を投与した 1 例について述べる。症例は 16 歳女性の大腿骨・骨肉腫で、術前化学療法として CDDP を 3 回動注法と静注法を用い投与した。血管造影では異常血管が化学療法後消失していた。組織像でも化学療法後ほとんど腫瘍細胞が消失し、不規則な骨梁が残存していた (Fig. 1)。この症例は広範切除術後人工膝関節を置換した。

C 制癌剤感受性テスト

骨肉腫に対する化学療法の役割は大きいだが、具体的にどの薬剤を投与することが最適かわからない。簡便な制癌剤感受性テストは現在のところまだない。従来から細胞・組織培養を用いて形態的に観察する方法、細胞代謝阻止に伴う酵素活性を測定する方法¹⁷⁾、放射性前駆物質の核酸・蛋白合成への取り込み阻止を利用する方法、腫瘍細胞からのクローム産生細胞を算定する方法¹⁸⁾、ヌードマウスを用いる方法などがあるが、それぞれ長所、短所があり、まだ完全に実用段階には至っていない。

D 当科の骨肉腫に対する化学療法の治療成績

当科では 1960 年代の局所灌流、その後の非系統的化学療法、1975 年からの Adriamycin、1977 年からの HD-MTX+ADR、1984 年から CDDP を中心とする方法の 5 段階の変遷を経て現在に至っている。調査対象は 1970 年から 1984 年に至る 31 例の骨肉腫で、男 21 例、女 10 例である。1974 年前の早期切断+非系統的化学療法群 12 例と、その後の ADR を投与した群 5 例と、HD-MTX+ADR 投与群 14 例である。非系統的化学療法群の累積生存率は 1 年以内で 65.2% で、1~2 年で 37.2%、5 年以上で 37.2% であった。ADR の治療例は 5 年累積生存率は 80% であった。HD-MTX+ADR の累積生存率は 1 年以内で 92% で、1~2 年では 60.7% になり、5 年では 43% であった。

われわれの治療群では骨肉腫に対して HD-MTX+ADR を投与した成績は必ずしも良くなかった。その原因として HD-MTX の投与量や投与回数が少なく、

術前の化学療法として不十分であったことと、当科に紹介されてくる時はすでに進行した例が多かったことなどにあると推測される。

II 悪性骨腫瘍の手術療法

悪性骨腫瘍の手術療法についてはかつて患肢の離・切断が至適とされてきたが、これは患者に対する精神的圧迫やその後の肺転移の出現によって生存率が低く、必ずしも満足すべきものではなかった。近年化学療法の進歩によって患肢を温存しつつ、局所再発と肺転移の防止をはかっている。骨肉腫の患肢温存例と切断例の生存率を比較すると、それほど変わらないという報告もみられる¹⁹⁾。しかしながら悪性度の違う腫瘍が種類の発生部位で、様々な広がりをもつために、一定した手術療法を決定するシステムは確立されていなかった。1980 年 Enneking ら²⁰⁾²¹⁾によって提唱された surgical staging system (SSS) は整形外科領域の腫瘍の手術療法の適応決定の指標として今までのものより優れた方法と評価されている。SSS をここに紹介し、われわれの手術療法について述べる。

A Surgical Staging System

SSS は Surgical grade (G) と surgical site (T) および metastasis (M) の組み合わせから臨床的に骨軟部腫瘍を分類し、治療法の選択の指標とすることである。Surgical grade は病理組織学的所見、臨床経過、X線所見を総合して決定されて、low grade (G1) と high grade (G2) に分類される (Table 1)。Surgical site は単に腫瘍の大きさや解剖学的占拠部位のみではなく、生体自体の barrier となる組織との関係から腫瘍の浸潤した範囲を分類するものである。骨皮質、関節軟骨、関節包、筋膜、皮膚などは barrier であり、これらの形成する compartment 内にある腫瘍を intracompartmental lesion (T1) といい、2 個以上の compartment にわたるものや、血管、神経の浸潤をみるものは extracompartmental lesion (T2) と分類する。さらに遠隔転移があるものを M₁、ないものを M₀ とする。これを組み合わせて surgical staging を 5 段階に分類する。Low grade の病巣は stage I、high grade は stage II なり、転移巣のある症例は stage III になる。Surgical site により、intracompartmental lesion を A、extracompartmental lesion を B と分類する (Table 2)。さらに benign lesion を stage I (latent)、stage II (active)、stage III (locally aggressive) に分類される。SSS により

Table 1 Enneking ら²⁰⁾の surgical staging system, surgical grade

Low (G_1)	High (G_2)
Parosteal osteosarcoma	Classic osteosarcoma
Endosteal osteosarcoma	Radiation sarcoma
	Paget's sarcoma
Secondary chondrosarcoma	Primary chondrosarcoma
Fibrosarcoma, Kaposi's sarcoma	Fibrosarcoma
Atypical malignant fibrous histiocytoma	Malignant fibrous histiocytoma
	Undifferentiated primary sarcoma
Giant-cell tumor, bone	Giant-cell sarcoma, bone
Hemangioendothelioma	Angiosarcoma
Hemangiopericytoma	Hemangiopericytoma
Myxoid liposarcoma	Pleomorphic liposarcoma
	Neurofibrosarcoma
	Rhabdomyosarcoma
	Synovial sarcoma
Clear-cell sarcoma, tendon sheath	
Epithelioid sarcoma	
Chordoma	
Adamantinoma	
Alveolar cell sarcoma	Alveolar cell sarcoma
Other and undifferentiated	Other and undifferentiated

Table 2 Enneking²⁰⁾ の surgical stage

Stage	Grade	Site
IA	Low (G_1)	Intracompartmental (T_1)
IB	Low (G_1)	Extracompartmental (T_2)
IIA	High (G_2)	Intracompartmental (T_1)
IIB	High (G_2)	Extracompartmental (T_2)
III	Any (G) Regional or distant metastasis	Any (T)

分類された腫瘍は stage により、手術による切除面 (surgical margin) が決定される。Surgical margin の種類は intralesional (腫瘍実質を取り巻く偽被膜を切開し、直接腫瘍をみる), marginal (偽被膜を切ることなく、反応層に切除面があり, satellite, あるいは skip lesion は残る), wide (腫瘍の反応層から十分離れた健常部に切除面がある), radical (腫瘍の存在する compartment の外側に切除面がある) に分類される。たとえば stage I では 1 つの compartment での

wide margin を設定することが可能であり, wide local excision でよい。Stage I B では wide margin でよいが compartment が 2 つ以上になるため, wide local excision か wide amputation が適応になる。Stage II A の腫瘍は radical margin が要求され, radical local resection の適応がある。Stage II B では wide margin では局所再発率が高く, radical margin の適応があり, radical amputation か disarticulation により根治性が得られるということになる (Fig. 2)。この分類によると骨肉腫はほとんどが stage II B にはいるので, 切断が第 1 選択になり, 骨肉腫の患肢温存手術を処方する限り Enneking の SSS は治療法の選択としての意義は失うことになる。

B 広範切除術

川口ら²²⁾²³⁾は悪性軟部腫瘍に対する curative wide resection を骨肉腫にも応用し, 良好な成績を得ている。この方法は腫瘍を筋膜, 関節包, 骨膜などの生体内の腫瘍浸潤への barrier と目される組織で被包するように (curative margin), en bloc に切除する手技である。われわれはこの方法に準じて手術を行っている。

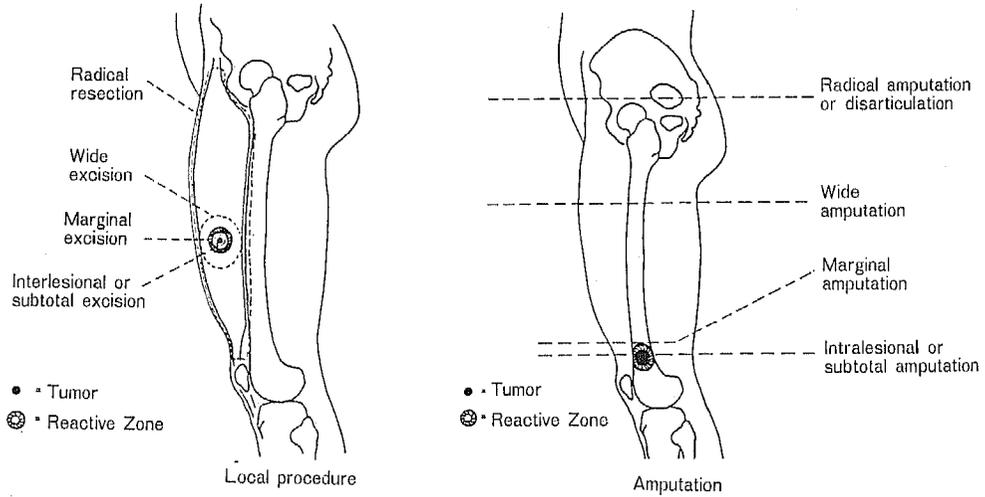


Fig. 2 Enneking ら²⁰⁾の surgical procedures

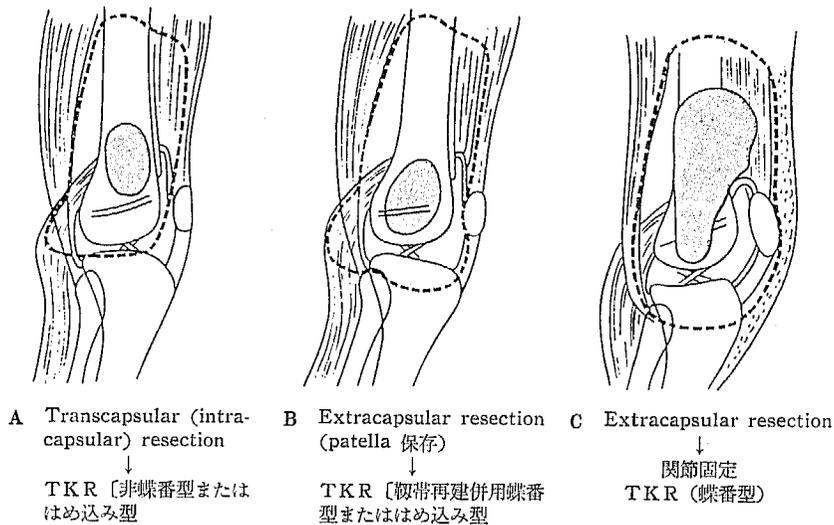


Fig. 3 大腿骨骨肉腫の切除範囲と再建術 (川口ら²³⁾による)

これらの curative wide resection は骨肉腫に対しては横軸方向には生体内 barrier を含む健全組織を一層含めて切除し、縦軸方向には腫瘍の最先端から 5 cm 以上離して経骨的に切断する。また関節部では関節軟骨や骨端軟骨が barrier となり、関節内で離断する (Fig. 3)。腫瘍が関節軟骨や滑膜に接し、関節内に播種が考えられる場合、関節包外に広範切除する (extracapsular resection)。骨肉腫はまれに罹患骨や関節を越えた骨組織に主病巣と連続性がない skip 転移

が認められる²⁴⁾²⁵⁾。これは局所再発の原因になるから、術前に潜在性 skip 転移を発見することが重要である。

C 患肢温存のための人工関節

原発性骨腫瘍の広範切除後の欠損部に対して自家骨の移植は限界があり、同種骨も使用されるが、化学療法を併用するために骨癒合が得にくく、感染、壊死、骨折などの合併症がおこりやすい。関節固定術、同種骨移植、人工関節置換は骨巨細胞腫、軟骨肉腫、旁骨性

骨肉腫などに施行されていたが、骨肉腫に対しては患肢温存、人工関節は不可能とされていた。1970年代に化学療法に進歩により、骨肉腫の予後が改善するとともに、1974年、Marcove と Rosen²⁶⁾が骨肉腫に対して広範切除、人工関節置換術をシステム化して以来、患肢温存法が急速に普及した。広範切除後の人工関節置換は骨欠損の補填、機能再建、さらに精神的、美容的な意義がある²⁷⁾。しかし変形性関節症に対する人工関節と比べ、骨、靭帯、腱、筋肉などの欠損が大きく、腫瘍用の特殊な人工関節が要求され、また当然のことながら機能は劣ったものである。適応は膝周辺と股関節、肩関節の腫瘍である。近年人工骨や腫瘍用人工関節の開発により手術よりも術後のより良い機能が得られるかどうかの問題になっている。腫瘍用人工関節は個々の症例に合うものが要求されるが、制作に時間がかかるので、制作待機期間中に腫瘍が増大するとその人工関節は合わなくなる²⁸⁾。そのため長さの調節ができる modular type の人工関節が考案され、使用されつつある²⁹⁾。小児の骨肉腫に対して人工関節は術後に成長による脚長差が出現するので、一般的には適応にならないが、最近、成長に合わせて生体内で伸長可能な expandable prosthesis が報告され³⁰⁾、10歳前後の症例に対しても応用できる可能性がある。

D 患肢温存手術の適応

患肢温存手術の適応は Enneking の SSS では II A と II B の一部で、骨破壊の範囲が小さく、骨外腫瘍が偏在性かつ小さいものがよい。神経、血管系と腫瘍が隔絶されていること、術前化学療法が有効であること、年齢は成長線閉鎖後の年齢であること、予想される脚長差が 3 cm 以内であることが理想的であるが、膝近傍では男では 12 歳、女では 10 歳以上の症例に適応がある³¹⁾。腫瘍の発生部位では膝周辺、大腿骨近位端、上腕骨近位端などに患肢温存の適応がある³²⁾。脛骨遠位部では患肢温存で足部の機能の廃絶した下肢より、切断して下腿義足を用いた方が歩行機能がよい。

E 患肢温存手術の術後機能

骨軟部腫瘍の術後機能を評価するには 1983 年ウィーンで行われた国際ワークショップで Enneking³³⁾ の示した方法があり、各種の治療法を同一に評価できるとして広く使われている。Enneking の評価法は評価部位を肩、肘、手、股、膝、足の 6 関節に分け、それぞれ、①可動性、②疼痛、③安定性と変形、④筋力、⑤活動性と満足度、⑥合併症の 6 項目を excellent, good, fair, poor の 4 段階評価したものである。最近

では合併症の項目はなくなり、③の安定性と変形と⑥の活動性と満足度がそれぞれ分れた項目になり、7 項目になっている。これによると患肢温存例も切断例も同一レベルで評価できる。Enneking の評価法は今までなかった悪性骨軟部腫瘍の術後評価法として、共通に討論できるので、まだいろいろ問題はあがるが、利用価値は高いと思う³⁴⁾³⁵⁾。

F 当科の患肢温存手術の成績

当科で患肢温存した悪性骨腫瘍は 9 例でまだ少ない。骨肉腫は 3 例で、旁骨性骨肉腫 1 例、軟骨肉腫 2 例、悪性線維性組織球腫、線維肉腫、肺転移を生じた骨巨細胞腫名 1 例である。術前の状態を Enneking の SSS で分類すると、I B 2 例、II A 1 例、II B 4 例、III 2 例である。手術は広範切除し、欠損部に対し人工膝関節 3 例（非蝶番型 2 例、蝶番型 1 例）、total femur 1 例、人工股関節 1 例、膝関節固定術 2 例、腓骨移植 1 例、切除のみ 1 例である。手術後局所再発はなく、肺転移は 4 例に出現し、2 例は 2 年以内に死亡し、2 例は肺転移を持ちながら生存している。術後の機能は total femur が不可で、その他はほとんど良であった³⁶⁾。

ここで患肢温存を行った 1 例を示す。症例は 22 歳男性の右脛骨骨肉腫で、Enneking の stage II A で、CDDP 3 クール投与後脛骨関節面の骨折を認めたので、関節包外に広範切除し、蝶番型の人工膝関節を置換した。術後杖なし歩行可能となった。機能評価は良である (Fig. 4)。

G 切・離断術

いまだに根治性ということに関してはもっとも有効な手段である。発生部位により切断レベルが異なる。切、離断は骨の切断端や関節の離断端に腫瘍病変がなく、また断端を被覆する軟部組織に腫瘍の浸潤がないことが原則である。同一長管骨内に skip 転移がないことが前提であり、Jaffe は骨シンテグラムで判定した病巣より 7 cm 中樞で切断すべきとしている。三上³⁷⁾は溶骨型骨肉腫では病巣の 2 倍、硬化型では 1.5 倍の部位で切断すべきとしている。われわれは種々の術前の画像診断で病巣と考えられる 1 番中樞レベルから最低 5 cm 離して切断している。切断後の局所再発は 70 例の骨肉腫の内 3 例であり、内 skip 転移による局所再発は 2 例経験している。

III 骨肉腫に対する放射線療法

従来、骨肉腫は放射線抵抗性腫瘍とされており、効

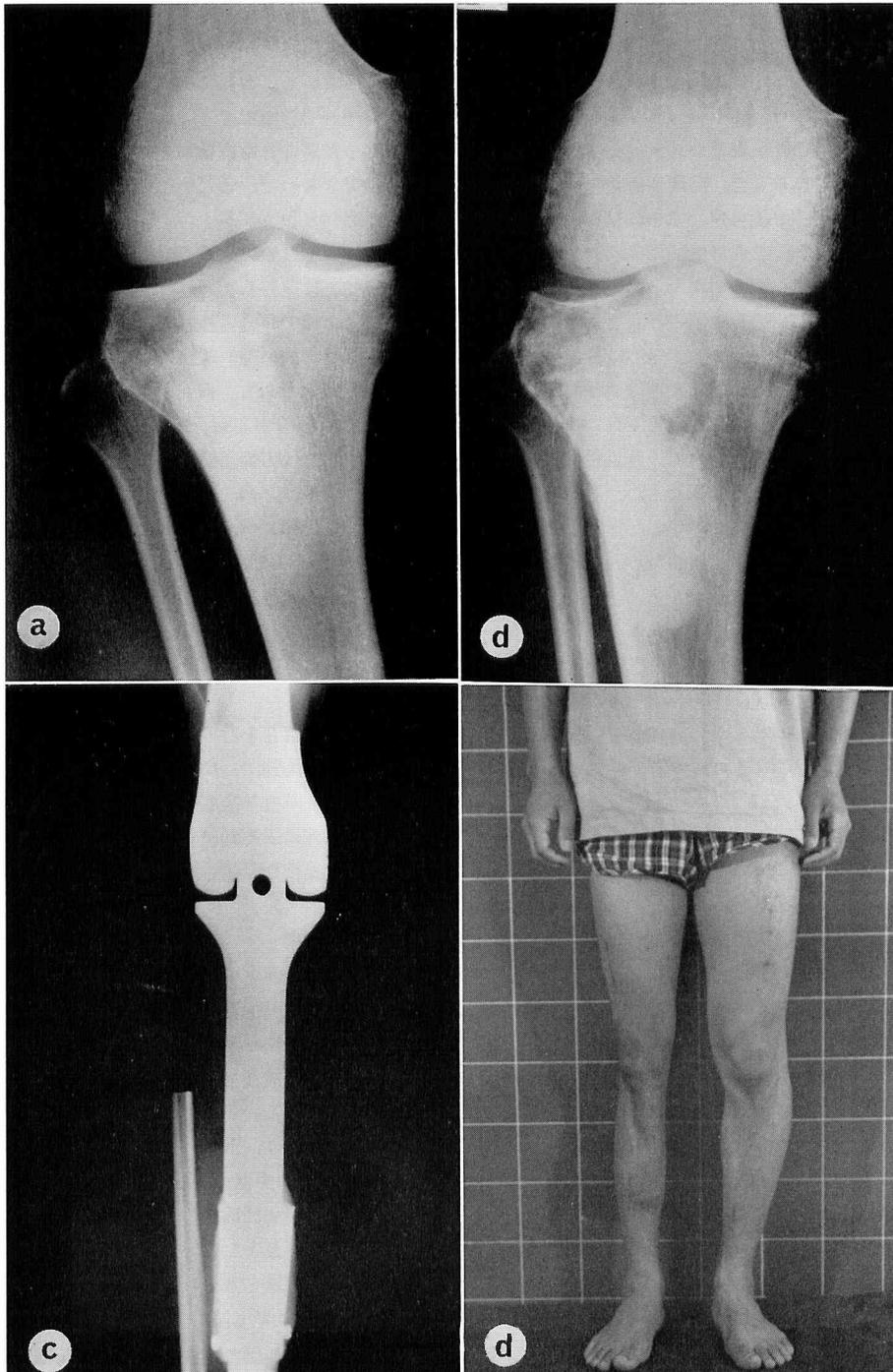


Fig. 4 22歳男性の右脛骨骨肉腫

- a 化学療法前のX線像。脛骨近位端に骨肉腫が認められる。Stage IIA である。
- b 化学療法後、術前とほとんど変わらず、脛骨関節面に骨折を認める。
- c 関節包外に広範切除し、蝶番型人工膝関節を置換する。
- d 術後、杖なし歩行可能で、機能評価は良とされる。

果を得るには大量の放射線が必要であり、放射線皮膚障害をおこしてしまう。近年線質の改善と照射技術の改善により、コバルト60や、高圧のX線、速中性子を術前に大量分割照射やまた術中に開窓大量照射が可能となり、腫瘍に対する有効な手段という意見もある。放射線治療のみでは骨肉腫などの放射線抵抗腫瘍を根治させることは不可能である。化学療法や手術療法を放射線療法と組み合わせることにより局所をコントロールし、患肢温存が可能になる。千葉癌センターでは速中性子線を骨肉腫に応用し、良好な成績をあげている³⁸⁾。われわれは腫瘍が血管と近い場合その周辺に照射し、化学療法を加えることにより局所をコントロールでき、患肢温存の手術が可能になる症例もあった。手術不可能の症例でも放射線療法を使用する場合がある。

IV 骨肉腫に対する免疫療法

骨肉腫の化学療法、手術療法、放射線療法は常に宿主の免疫能に対して強く抑制的に働く作用があることが知られている。制癌剤は抗腫瘍作用は当然認められるが、生体に対し免疫抑制作用もある。免疫賦活剤として OK-432, PS K が免疫能の低下を防止する目的で使用される³⁹⁾。われわれは進行期の骨肉腫や化学療法の副作用で化学療法が続行できない場合、これらの免疫賦活剤を用いる。近年インターフェロンが骨肉腫に対して効果があるという報告もある。

V 肺転移巣に対する処置

骨肉腫の系統的全身化学療法は新しい薬剤や治療方法の開発により効果はより向上しつつあるといえども、今なお治療経過中に肺転移の出現をみることがある。死亡原因の多くは多発性肺転移である。最近では胸部外科の協力により積極的に開胸・肺転移巣摘出手術をしている。開胸手術の適応として(1)手術に耐えられること、(2)原発巣が完全に切除されていること、(3)肺外

転移がないこと、(4)手術により肺転移巣が完全に切除可能なこと、とされている⁴⁰⁾⁴¹⁾。われわれは肺転移出現後2、3ヵ月全身化学療法を行い、肺転移巣の推移を観察して、治療効果を判定する。この間に肺全体に播種性転移をおこす例には手術適応はなく、部分効果や変化なしの症例に対しては開胸手術の適応としている。手術後はさらに強力な化学療法が必要であり、Rosen の T-10 プロトコルを通常18ヵ月から26ヵ月間継続されるべきとしている。われわれの10例の骨肉腫肺転移手術例では1例のみ生存しているが、他の例では延命効果を認めている。

VI われわれの骨肉腫の治療体系

入院した患者は1週くらいの間に画像診断する。生検し、ただちに術前化学療法として CDDP 3mg/kg を静注または動注で2〜3クール行い、その後再び画像診断して効果判定する。効果がなければ薬剤を変更し、さらに効果がなければ切断する。薬剤の効果があり、局所の画像診断により腫瘍の拡がりや判定し可能なら患肢温存手術を行う。術後 HD-MTX か cisplatin を中心に ADR と PCD を多剤併用し、1年間化学療法を行う (Fig. 5)。

VII Ewing 肉腫の治療

Ewing 肉腫は予後不良な骨原発性肉腫である。放射線感受性が高く、古くから放射線治療が行われてきたが、5年生存率は10〜20%であった。1970年代から Chan ら⁴²⁾や Rosen ら⁴³⁾は強力な化学療法と放射線療法によって優れた治療成績を報告してきた。Rosen ら⁴³⁾は T-6 導入療法、T-2 維持療法を用い、disease free の生存率が79%と述べている。最近では T-9、T-11 プロトコルを試みているが、薬剤はさらに強力になっている⁴⁴⁾。これらの化学療法に共通しているのは、初期に局所に対して放射線療法を行い、VAC (vincristine, actinomycin-D, cyclophospha-

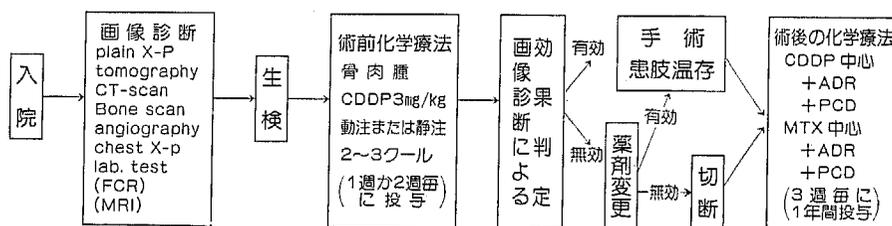


Fig. 5 われわれの骨肉腫の治療体系

mide) と adriamycin を投与する。さらに MTX, bleomycin, dimethylthiazenoimidazole carboxamide (DTIC) などの薬剤を追加する。放射線療法の副作用として発育障害や病的骨折, 発癌性などが問題となっており, 化学療法と手術療法を併用することが有用であるという報告がある⁴⁵⁾⁻⁴⁷⁾。われわれは12例の Ewing 肉腫の内, 現在生存しているものは4例が4年以上生存しており, 最長は10年になる。生存例の1例は手術療法と放射線療法で, 他の3例は Rosen のプロトコルに準じた化学療法と放射線療法を施行したものである⁴⁸⁾。

VIII 軟骨肉腫の治療

軟骨肉腫は骨肉腫に次いで多い骨原発性腫瘍である。骨肉腫に比較して転移がおこりにくい疾患で, 手術により病巣が完全に切除できれば予後は良好である。しかしながら臨床的あるいは病理組織学的には悪性度の高く転移をきたす未分化のものから, 内軟骨肉腫と鑑別が難しい分化型のものまでである。10歳代から50歳代まで幅広く発生し, 発生部位は骨盤, 肩甲骨, 肋骨などの axial bone に多いが, また長管骨にもみられる⁴⁹⁾⁵⁰⁾。軟骨肉腫や内軟骨肉腫に続発した2次性軟骨肉腫のほとんどは分化型に属する。軟骨肉腫の組織学的悪性度は O'Neal と Ackerman⁵¹⁾ を始めとして, Evans ら⁵²⁾ の報告があるが, 基本的には低悪性度, 中等度悪性, 高悪性度に分類する。組織学的な悪性度と予後は相関する⁴⁹⁾⁵²⁾。最近では軟骨肉腫の核の DNA 定量によって悪性度が分類できるという報告もある⁵⁰⁾⁵³⁾。骨盤発生例では腫瘍の拡がりの判定に CT がきわめて有用であり, 治療は最近では骨盤半截術でなく, 骨盤の一部を広範切除する internal hemipelvectomy も可能となる例もある⁵⁴⁾。長管骨発生例では一般的には広範切除で局所コントロールができ, 場合によっては患肢温存ができず, 切・離断を要することもある。化学療法や放射線療法はほとんど効果がない。特殊な軟骨肉腫として mesenchymal chondrosarcoma, dedifferentiated chondrosarcoma⁵⁵⁾, clear cell chondrosarcoma があり, いずれも予後が悪い。

IX 骨悪性線維性組織球腫の治療

骨に発生する悪性線維性組織球腫 (malignant fibrous histiocytoma 以下 MFH) は1972年 Feldmann と Norman⁵⁶⁾ が報告して以来, 内外で散見されるが, いまだ報告例が少ないため, その臨床像, 診断基準, 治療法, 予後の判定などの一定した見解のないの

が現状である⁵⁷⁾⁻⁶⁴⁾。頻度は悪性骨腫瘍の5%を占める。X線像では溶骨性で, 骨膜反応を欠く。組織学的には軟部の MFH と類似の像を示し, storiform pattern を示し, Huvos ら⁵⁹⁾は fibrous, histocytic or xanthomatous と malignant giant cell tumor の3型に分類し, 組織型と予後は相関しないとしている。発生年齢は大体40歳代がピークであり, 発生部位は長管骨の骨幹端部に多く, 膝周辺が約50%を占める⁵⁹⁾⁶⁰⁾。予後は5年生存率が50%程度である⁵⁹⁾⁶⁰⁾⁶³⁾。治療法として初回の手術が予後に大きく左右する。初期診断が困難で, 良性腫瘍と間違え, 掻爬や単純な治療が行われ易かった。本症が悪性腫瘍である以上, 健常部を含めた広範切除が必要であるが, 患肢温存の可能性が高い腫瘍である。浸潤範囲が広く神経, 血管に波及している場合は切・離断が適応となる。骨肉腫に比べると切除可能な例が多いようである。本症に対する化学療法の報告は少なく, 一定した見解はない。Urban ら⁶¹⁾は骨 MFH の化学療法は骨肉腫に準じ T10 プロトコルを勧めている。Bacci ら⁶²⁾は大腸骨と脛骨の MFH12 例に MTX+ADR 療法を用い, 手術のみより化学療法を併用した例の方が成績はよかったと報告している。放射線療法は Dahlin⁵⁷⁾ が根治手術不能例に照射して有効であったとしている。放射線治療だけでは姑息的にすぎない。われわれは4例の骨 MFH を経験し, 70歳以上の2例は化学療法が十分できず, 2年以内に死亡した。2例に CDDP と ADR を使用した。

骨 MFH は骨肉腫に準じ, 術前化学療法を行い, 広範切除し, 不可能な場合切断し, 術後も化学療法を行うのが良いと思われる。

ま と め

悪性骨腫瘍, 特に骨肉腫の治療法の最近の進歩について述べた。骨肉腫は診断が遅れると治療開始が遅れ, 予後も悪くなる。早期診断, 早期治療が必要であることはいうまでもない。治療法においてはかつて切断がほとんどを占めていたが, 強力な化学療法の開発によって患肢温存も可能になってきた。さらに強力な化学療法によって100%腫瘍細胞が壊死に陥り, 全例患肢温存ができる時代がくることを期待している。

(ご校閲を賜りました寺山和雄教授に深謝いたします。)

文 献

- 1) Jaffe, N., Frei, E., Traggis, D. and Bishop, Y. : Adjuvant methotrexate and citovorun-factor treatment of osteogenic sarcoma. *N Engl J Med*, 291 : 994-997, 1974
- 2) Jaffe, N., Frei, E., Watts, H. and Traggis, D. : High dose methotrexate in osteogenic sarcoma : A 5-year experience. *Cancer Treat Rep*, 62 : 259-264, 1978
- 3) Sutow, W. W., Sullivan, M. P., Ferbach, D. J., Cangir, A. and George, S. L. : Adjuvant chemotherapy in primary treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer*, 36 : 1598-1602, 1975
- 4) Rosen G, Murphy, M. L., Huvos, A. G., Gutierrez, M. and Marcove, R. C. : Chemotherapy, en bloc resection and prosthetic bone replacement of osteogenic sarcoma. *Cancer*, 37 : 1-11, 1976
- 5) Rosen, G., Marcove, R. C., Caparros, R., Nirenberg, A., Kosloff, C. and Huvos, A. G. : Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer*, 43 : 2163-2177, 1979
- 6) Rosen, G., Caparros, B., Huvos, A. G., Kostoff, C., Nirenberg, A., Cacavio, A., Marcove, R. C., Lane, J. M., Mehta, B. and Urban, C. : Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Cancer*, 49 : 1221-1230, 1982
- 7) Rosen, G. : Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma : A ten year experience. *Orthopedics*, 8 : 659-664, 1985
- 8) Ochs, J. J., Freeman, A. I., Douglass, H. O. Jr., Higby, D. S., Mindell, E. R. and Sinks, L. F. : Cis-dichlorodiamine-platinum (II) in advanced osteogenic sarcoma. *Cancer Treat Rep*, 62 : 239-245, 1978
- 9) Ettinger, L. J., Douglass, H. O. Jr., Higby, D. J., Mindell, E. R., Nime, F., Ghoorah, J. and Freeman, A. I. : Adjuvant adriamycin and cis-diaminedchloro platinum (cis-platinum) in primary osteosarcoma. *Cancer*, 47 : 248-254, 1981
- 10) 佐々木邦明, 村上 正, 松岡初文, 藤本孟男, 小野田卓夫, 丹羽滋郎, 原 一夫 : Methotrexate と cis-platinum の臨床薬物動態と骨肉腫の neo-adjuvant 療法. *臨整外*, 22 : 581-589, 1987
- 11) 山脇慎也, 井須和男, 姥山勇二, 山口秀夫, 後藤 守, 佐々木鉄人, 八木智徳 : 骨肉腫の全身化学療法の成果——特にメソトレキセート大量療法とアドリアマイシンを中心として——. *臨整外*, 20 : 1268-1275, 1985
- 12) 中田和義, 中土幸男, 和田光司, 三沢弘道, 藤岡文夫, 小林千益 : 転移性骨軟部悪性腫瘍に対するシスプラチンの使用経験. *中部整災誌*, 27 : 327-331, 1984
- 13) 中田和義, 寺山和雄, 大塚訓喜, 中土幸男, 斎藤 覚, 中小路 拓, 丸山正昭 : 50歳位以上の骨肉腫の診断と治療. *中部整災誌*, 9 : 381-383, 1986
- 14) 竹山信成, 檜垣昇三, 立石和夫, 仲田実生 : 骨肉腫の化学療法——主として cisplatin を中心とした術前化学療法の意義——. *臨整外*, 20 : 1277-1284, 1985
- 15) 武内章二, 葛西千秋, 櫛田喜輝, 佐藤正夫 : 骨肉腫に対する患肢温存療法. ——術前持続動注療法の効果と reduction surgery について——. *臨整外*, 22 : 1163-1172, 1987
- 16) 松本誠一, 川口智義, 網野勝久, 真鍋 淳, 多湖光宗, 古屋光太郎, 和田成仁, 磯辺靖 : 画像診断による悪性骨腫瘍の術前治療効果判定. *臨整外*, 21 : 891-901, 1986
- 17) 武内章二, 赤星義彦, 葛西千秋, 西本 裕 : 悪性骨軟部腫瘍に対する制癌剤適応と臨床評価. *癌の臨床*, 30 : 1113-1122, 1984
- 18) 富田勝郎 : 骨肉腫における制癌剤感受性テスト. *臨整外*, 20 : 1305-1311, 1985
- 19) Simon, M. A., Aschliman, M. A., Thomas, N. and Mankin, H. J. : Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg [Am]*, 68 : 1331-1337, 1986
- 20) Enneking, W. F., Spanier, S. S. and Goodman, M. A. : A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop*. 153 : 106-125, 1980
- 21) Enneking, W. F. : A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop*, 204 : 9-24, 1986

- 22) 川口智義, 網野勝久, 松本誠一, 真鍋 涼, 古屋光太郎, 磯辺 靖: 骨肉腫の患肢温存手術. 整災外, 29 : 863-874, 1986
- 23) 川口智義, 網野勝久, 松本誠一, 真鍋 淳, 古屋光太郎, 磯辺 靖: 悪性骨軟部腫瘍の患肢温存手術法. 整災外, 30 : 1339-1351, 1987
- 24) Enneking, W. F. and Kagan, A. : The implications of "skip" metastases in osteosarcoma. Clin Orthop. 3: 33-41, 1975
- 25) 中田和義, 小野静一, 鳥海 宏, 和田光司, 斎藤 寛, 春日和夫, 寺山和雄: 骨肉腫の skip metastasis. 整形外科, 36 : 1143-1149, 1985
- 26) Marcove, R. C. and Rosen, G. : En bloc resection for osteogenic carcinoma. Cancer, 45 : 3040-3044, 1980
- 27) Hamada, H., Aoki Y., Yoshikawa, H., Ono, K., Hayashi, H. and Mizushima, T. : Treatment for osteosarcoma -A study of thirty-two patients treated with systemic chemotherapy and radical surgery-. J Jpn Assoc, 60: 73-83, 1986
- 28) 濱田秀樹, 内田淳正, 青木康彰, 吉川秀樹, 加藤次男, 上田孝文, 小野啓郎: 患肢温存療法のための人工関節. 整災外, 29 : 875-833, 1986
- 29) Chao, E. Y. S. and Sim, F. H. : Tumor prosthesis design. A system approach. In: Chao, E. Y. S. and Ivins, J. C. (ed.), Tumor prosthesis for bone and joint reconstruction. The design and application. pp. 335-359, Thieme Stratton, New York, 1983
- 30) Lewis, M. M. : The use of expandable prosthesis in the tretment of childhood bone tumor of the extremity. Cancer, 57 : 499-502, 1986
- 31) 立石昭夫: 骨肉腫患肢温存療法の適応と限界. 整災外, 29 : 845-851, 1986
- 32) Lane, J. M., Hurson, B., Boland, P. J. and Glasser, D. B. : Osteogenic sarcoma. Clin Orthop, 204 : 93-110, 1986
- 33) Enneking, W. F. : A system for the functional evaluation of the surgical management of musculoskeletal tumors. In: Enneking, W. F. (ed.), Limb Salvage in Musculoskeletal Oncology, pp. 5-16, Churchill Livingstone Inc., New York, 1987
- 34) 梅田透, 高田典彦, 保高英二, 井上駿一, 松井宣夫, 守屋秀繁, 遠藤富士乗, 石井猛: 骨肉腫患肢温存における術後患肢機能の検討. 臨整外, 20 : 216-226, 1985
- 35) 鬼頭正士, 高田典彦, 中川武夫: 四肢悪性腫瘍における患肢温存症例と切離断症例の機能評価の比較. 臨整外, 22 : 1179-1187, 1987
- 36) 中田和義, 藤岡文夫, 寺山和雄: 悪性骨腫瘍の患肢温存手術の経験. 中部整災誌, 投稿中
- 37) 三上隆三: 大切片標本による骨肉腫の研究, 第一編, 四肢骨原性肉腫の切斷高位の指針について. 日整会誌, 38 : 745-767, 1964
- 38) 高田典彦: 放射線療法を併用した骨肉腫化学療法. 臨整外, 20 : 1285-1291, 1985
- 39) 武内章二, 赤星義彦: 骨肉腫に対する免疫化学療法併用の意義と問題点. 臨整外, 20 : 1293-1303, 1985
- 40) 関 保雄, 福間誠吾, 沢田勤也, 石田逸郎, 田中文隆, 高田典彦, 桑原竹一郎: 骨肉腫の肺転移: その増殖と進展の特異性と治療成績. 臨整外, 17 : 103-109, 1982
- 41) 梅田透, 高田典彦, 保高英二, 沢田勤也, 関 保雄, 石田逸郎, 桑原竹一郎, 遠藤富士乗, 藤田 正: 骨肉腫の肺転移に対する治療法. 臨整外, 18 : 917-927, 1983
- 42) Chan, R. C., Sutow, W. W., Lindberg, R. D., Samuels, M. L., Murray, J. A. and Johnston, D. A. : Management and results of localized Ewing's sarcoma. Cancer, 43 : 1001-1006, 1979
- 43) Rosen, G., Caparros, B., Nirenberg, A., Marcove, R. C., Huvos, A. G., Kosloff, C., Lane, J. and Murphy, M. : Ewing's sarcoma. Ten-year experience with adjuvant chemotherapy. Cancer, 47 : 2204-2213, 1981
- 44) Rosen, G. : Role of chemotherapy in the management of malignant bone tumors. In: Straub, L. R. and Wilson, Jr. P. D. (ed.), Clinical Trends in Orthopaedics, pp. 152-163, Thiema-Stratton Inc., New York, 1982
- 45) Prichard, D. J., Dahlin, D. C. and Dauphine, R. T. : Ewing's sarcoma. A clinicopathological and

悪性骨腫瘍の治療

- statistical analysis of patients surviving five years or longer. *J Bone Joint Surg [Am]*, 57: 10-16, 1975
- 46) Marcove, R. C. and Rosen, G.: Radical en bloc excision of Ewing's sarcoma. *Clin Orthop*, 153: 86-91, 1980
 - 47) Neff, J. R.: Nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: The role of surgical Therapy. *Clin Orthop*, 204: 111-118, 1986
 - 48) 中田和義, 寺山和雄, 中小路 拓: Ewing 肉腫の治療. 中部整災誌, 29: 12-22, 1986
 - 49) 網野勝久, 川口智義, 磯辺 靖, 松本誠一, 古屋光太郎, 和田成仁, 真鍋 淳: 軟骨肉腫の治療成績と予後因子の検討. 整災外, 26: 3-9, 1984
 - 50) 篠原典夫, 中馬広一, 増田祥男: 軟骨肉腫の予後を左右する因子の検討. 整災外, 26: 41-47, 1984
 - 51) O'Neal, L. W. and Ackerman, L. V.: Chondrosarcoma of bone. *Cancer*, 5: 551-577, 1952
 - 52) Evans, H. L., Ayala, A. G. and Romsdahl, M. M.: Prognostic factors in chondrosarcoma of bone. A clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. *Cancer*, 40: 813-831, 1977
 - 53) Healey, J. H. and Lane, J. M.: Chondrosarcoma. *Clin Orthop*, 204: 119-129, 1986
 - 54) Pritchard, D. J., Lunke, R. J., Taylor, W. F., Dahlin, D. C. and Medley, B. E.: Chondrosarcoma: A clinicopathologic and statistical analysis. *Cancer*, 45: 149-157, 1980
 - 55) 中田和義, 斎藤 覚, 寺山和雄, 鎌倉貞夫: 脛骨に発生した脱分化型軟骨肉腫の1例. 整形外科, 37: 457-463, 1986
 - 56) Feldman, F. and Norman, D.: Intra and extraosseous malignant histiocytoma (malignant fibrous xanthoma). *Radiology*, 104: 497-508, 1972
 - 57) Dahlin, D. C., Unni, K. K. and Matsuno, T.: Malignant (fibrous) histiocytoma of bone-fact or fancy? *Cancer*, 39: 1508-1516, 1977
 - 58) McCarty, E. F.: Matsuno, T. and Dorfman, H. D.: Malignant fibrous histiocytoma of bone: A study of 35 cases. *Hum Pathol*, 10: 57-70, 1979
 - 59) Huvos, A. G., Heilweil, M. and Bretsky, S. S.: The pathology of malignant fibrous histiocytoma of bone. A study of 130 patients. *Am J Surg Pathol*, 9: 853-871, 1985
 - 60) Capanna, R., Bertoni, F., Bacchini, P. Bacci, G., Guerra, A. and Campanacci, M.: Malignant fibrous histiocytoma of bone: The experience at the Rizzoli Institute; Report of 90 cases. *Cancer*, 54: 177-187, 1984
 - 61) Urban, C., Rosen, G., Huvos, A. G., Caparros, B. Cacavio, A. and Nirenberg, A.: Chemotherapy of malignant fibrous histiocytoma of bone. A report of five cases. *Cancer*, 51: 795-802, 1983
 - 62) Bacci, G., Springfield, D., Capanna, R., Picci, P., Bertoni, F. and Campanacci, M.: Adjuvant chemotherapy for malignant fibrous histiocytoma in the femur and tibia. *J Bone Joint Surg [Am]*, 67: 620-625, 1985
 - 63) 前山 巖, 稲田 治, 古瀬清夫: Malignant fibrous histiocytoma の治療. 日整会誌, 57: 101-110, 1983
 - 64) 阿部光俊: 骨悪性線維性組織球腫—解説—. 臨整外, 22: 263-264, 1987

(62. 11. 5 受稿)