

Figure 1. TBNA of hilar lesion. Multi plainer reconstruction and thin section CT images of CT guided transbronchial needle puncture was performed. Image of multi detector CT demonstrates the TBNA needle in a right hilar lesion.

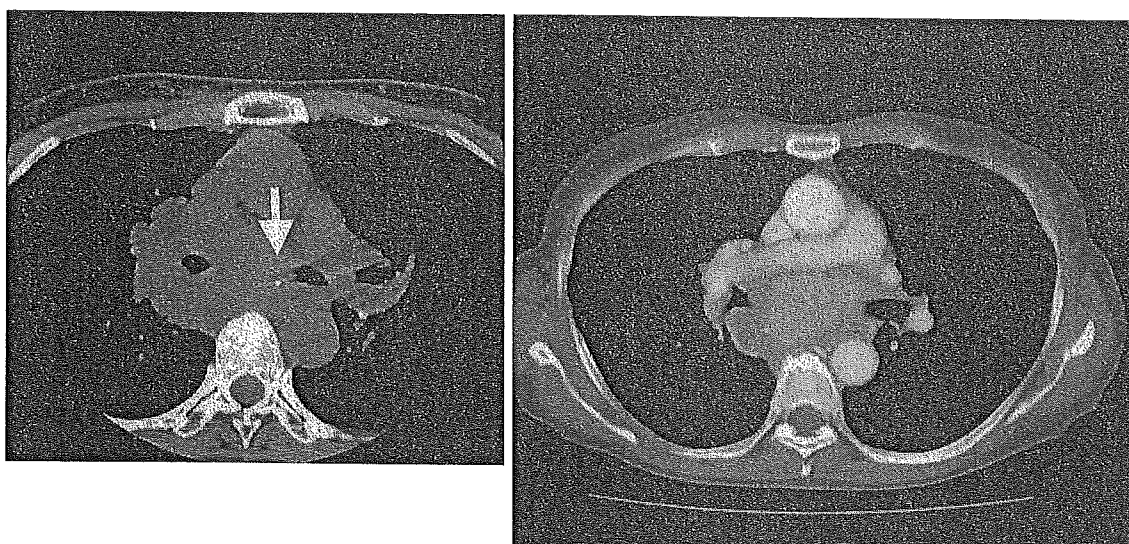


Figure 2. A false negative case. Tip of the needle is located in a mediastinal lesion. Contrast enhanced CT image is also shown. The point where the tip of needle is located is seems to be in an enhanced area. The enhanced CT was performed 2 weeks before the CT guided TBNA.

り穿刺針を挿入し、外筒内に針を収めたまま穿刺予定部位に外筒の先端を接触させ、CT透視下で刺入部の位置を調整すると同時に刺入角の確認を行った。刺入位置および刺入角の確定の後、非透視下にて外筒より針を押し出し穿刺を行った。穿刺後速やかにCT透視を行い針の先端を確認し、明らかにターゲット内に針先がない場合には、刺入部、刺入角の再調整を行い、穿刺をやり直した。CT透視にて針先がターゲット内にあるように見え

る場合には、ターゲット周辺のthin section CTを撮影し、より解像度の高いCT像でターゲット内に針先があることを確認し、吸引細胞診を行った (Figure 1)。検体採取後、吸引を解除してから抜針を行った。CT透視およびthin section CTの撮影はすべて通常の撮影とは左右逆にして頭側から見た断層像となるようにした。穿刺後の迅速細胞診や出張細胞診は行わなかった。得られた検体量が肉眼的に少ない場合には再穿刺を行った。

Table 1. Results of CT-guided transbronchial needle aspiration

Side	Target LN	Gender	FNA	Final diagnosis
Left	5	male	ad	ad
Trachea	7	male	sm	sm
Trachea	3	male	lcnec	lcnec
Left	11	male	nec	nsclc
Right	10	male	class2	sq
Left	11	male	nsclc	nsclc
Trachea	3p	male	class1	sq
Right	4	female	ad	ad
Right	11	male	sm	sm
Right	11i	female	ad	ad
Trachea	3	male	class1	inf
Right	11	female	nsclc	nsclc
Trachea	3	female	class2	sarcoidosis
Trachea	7	female	class1	Hodgkin
Right	11	male	ad	ad

LN: lymph node, ad: adenocarcinoma, sm: small cell carcinoma, lcnec: large cell neuroendocrine carcinoma, nec: necrosis, sq: squamous cell carcinoma, inf: inflammation.

Table 2. Sensitivity and specificity of CT guided TBNA

	Malignant	Benign
Positive	9	0
Negative	4	2

Sensitivity = 69%; Specificity = 100%.

CTガイドによる生検の結果および考察

CTガイド下での縦隔および肺門部病変の生検の結果をTable 1に示す。15例中11例、73%で正確な診断ができたと判定された。症例は少ないが、感度は69%、特異度は100%であった(Table 2)。15例中4例で偽陰性例が生じた。偽陰性例のうち2例で、気管支上皮細胞および血液細胞のみが採取されていた。これらの症例では、CT画像上はターゲット内に針の先端が確認されており、最初の穿刺時に針内に気管支上皮組織が詰まり、その後の吸引の際に組織や細胞を採取することができなかったものと考えられる。また、他の1例では、肉眼的には検体が取れたものと判断したが実際には壊死組織のみで診断に至らなかった。この症例では、CTガイド下生検を再検し非小細胞肺癌の診断を得た。以上の3例は、迅速細胞診や出張細胞診を行うことでより正確な診断が可能になると考えられる。しかし、限られた医療費の中で外来検査のために迅速細胞診や出張細胞診を行う人材を確保すべきかどうかは議論の残るところと考えられる。偽陰性となった残りの1例は、縦隔鏡検査でHodgkinリンパ腫の診断を得た。CTガイド下生検時のthin section CT

像では、針はターゲット内にあり、造影CT画像と比較しても、針の先端は血流がある部分にあると考えられた(Figure 2)。Hodgkinリンパ腫では針吸引細胞診での偽陰性例が多いことが指摘されており¹⁶、Hodgkinリンパ腫が臨床所見および画像上などで疑われる場合は縦隔鏡生検、胸腔鏡生検、開胸生検などのより多くの検体を採取できる方法を選択する必要があるものと考えられる。

縦隔および肺門部病変に対するCTガイド下生検の合併症として、少量の出血が全例で見られたが、全例で観察のみで止血が確認された。その他の合併症は通常の気管支鏡検査と同様と考えられる。CT透視による被曝が本法の欠点として挙げられるが、CT透視で経皮的生検を行った場合の被曝データでは、皮膚の被曝量は0.8~41 cGyであり、米国Food and Drug Administrationによる高被曝量の基準¹⁷である100 cGyを下回っており、容認できる範囲であると考えられる。

縦隔および肺門部病変に対する非侵襲的診断法としてCTおよびFDG-PETが行われるが、CTの感度は68~75%、特異度は86~77%、FDG-PETの感度は73~91%、特異度は86~94%と報告されている(Table 3)¹⁸⁻²¹。しかし、FDG-PETでは抗酸菌感染症への集積が報告されており²²、欧米に比べ抗酸菌感染症が多いわが国では疑陽性例がさらに多いことが予想される。一方、CTガイド下気管支鏡生検は、CT単独と比較すると感度は同等で特異度に優れている。FDG-PETとの比較では、感度にやや劣るが特異度では優れている。本法は、CTやFDG-PETと比較して疑陽性が極めて少ない手技であり、縦隔および肺門部病変の良悪性の診断に有効であると考えられる。

Table 3. Sensitivity and specificity of CT and FDG-PET

文献	CT (%)			PET (%)		
	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Gupta et al ¹⁸	68	61	63	87	91	82
Weng et al ¹⁹	73	77	76	73	94	87
Pietermann et al ²⁰	75	66	69	91	86	87
Gupta et al ²¹	68	65	66	96	93	94

結 論

CTガイド下経気管支生検により縦隔および肺門部に病変がある症例のうち73%で正確な良悪性の判定ができた。しかし、一部に偽陰性症例があり、これらを改善する必要があると考えられた。改善方法としては、迅速細胞診や出張細胞診を行うことが考えられるが、コスト面の問題が生じると考えられた。また、悪性リンパ腫を疑う症例では縦隔鏡や開胸生検などのより多くの検体を採取できる方法をとるべきであると考えられた。

REFERENCES

- Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology*. 1996;201:798-802.
- Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998;351:1242-1245.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354:99-105.
- Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:508-513.
- Tsubota N, Ayabe K, Doi O, et al. Ongoing prospective study of segmentectomy for small lung tumors. Study Group of Extended Segmentectomy for Small Lung Tumor [In Process Citation]. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:1787-1790.
- Yoshikawa K, Tsubota N, Kodama K, et al. Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors: the final report. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:1055-1058.
- Evidence-based Medicine (EBM) の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班編. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 2003年版. 東京:金原出版; 2003:8-9.
- Oho K, Kato H, Ogawa I, et al. A new needle for transfiberoptic bronchoscopic use. *Chest*. 1979;76:492.
- Ludgren RA. A flexible thin needle for transbronchial aspiration biopsy through the flexible fiberoptic bronchoscope. *Endoscopy*. 1980;12:180-182.
- Buirski G, Calverley P, Douglas NJ, et al. Bronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchial carcinoma. *Thorax*. 1981;36:508-511.
- Silvesreri GA, Hoffman BJ, Bhutani MS, et al. Endoscopic ultrasound with fine needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:1441-1446.
- Gress F, Savides T, Sandler A, et al. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study. *Ann Intern Med*. 1997;127:604-612.
- White CS, Templeton PA, Hasday JD. CT-assisted transbronchial needle aspiration: usefulness of CT fluoroscopy. *AJR Am J Roentogenol*. 1997;169:393-394.
- Rong F, Cui B. CT scan directed transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal nodes. *Chest*. 1998;114:36-39.
- 小林寿光, 金子昌弘. X線透視下に位置の確定できない末梢肺病変に対するComputed tomographyガイド下気管支鏡検査. *気管支学*. 1997;19:4-8.
- Chheng DC, Cangiarella JF, Symmans WF, et al. Fine-needle aspiration cytology of Hodgkin disease: a study of 89 cases with emphasis on false-negative cases. *Cancer*. 2001;93:52-59.
- US Food and Drug Administration. *Important information for physicians and other health care professionals: recording information in the patient's medical records that identifies potential for serious x-ray induced skin injuries following fluoroscopically guided procedures*. Rockville MD: Center for Devices and Radiological Health, US Food and Drug Administration;1995:15.
- Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, et al. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest*. 2001;120:521-527.
- Weng E, Tran L, Rege S, et al. Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially respectable lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2000;23:47-52.
- Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med*. 2000;343:254-261.
- Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (< 1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (> 3 cm) lymph node lesions. *Chest*. 2000;117:773-778.
- Bandoh S, Fujita J, Ueda Y, et al. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in pulmonary Mycobacterium avium complex infection. *Intern Med*. 2003;42:726-729.

CTガイド下気管支鏡による末梢肺野病変の診断

小林寿光¹；土田敬明²；金子昌弘²

¹国立がんセンターがん予防・検診研究センター検診技術開発部；

²国立がんセンター中央病院内視鏡部



The Journal of the Japan Society for Respiratory Endoscopy

気管支学

第27巻 第4号 2005年5月

CT ガイド下気管支鏡による末梢肺野病変の診断

小林寿光¹; 土田敬明²; 金子昌弘²

要約—— **背景**. CT が普及することで X 線写真に写らない病変が多数発見され, 肺野病変の標準的な確定診断手技である気管支鏡検査が適応されたが, X 線透視下に位置の確定できない病変への到達は難しかった. そこに新たな CT 透視や X 線透視装置を併置した CT 装置が, 放射線領域の検査用に開発された. これが CT ガイド下気管支鏡検査が開始された背景である. **目的**. X 線透視下に 3 次元的位置が確定できない病変から, 気管支鏡検査で低侵襲に確定診断用検体を採取することを検査の目的としている. **方法**. 検査方法は通常の間所麻酔下の X 線透視下気管支鏡検査と基本的には同様で, 病変と生検器具の位置を確認するために高分解能 CT を追加することで確実に病変から検体を採取する. **結果**. 1995 年 12 月から 2000 年 3 月までに, 190 例, 206 病変に対して検査を施行した. 病変の長径は 0.5~6.0 cm, 平均 1.66 cm であった. 検査の結果 95 例で悪性疾患の診断を得た. 5 年以上の経過観察期間をおいた判定で 121 例が悪性疾患と診断され, 検査適応その他の問題もあるが, 全体の検査では悪性疾患の 78.5% で診断を得ることができたと考えられる. **考察**. CT ガイド下気管支鏡検査の意義は, X 線透視下に位置の確定できない病変の確定診断が得られることであるが, 検査の本質的な限界から悪性疾患の否定には限界がある. そのため検査の意義を充分考えて適応を決め, 検査後にその結果を適切に判断してその後の臨床方針を決めていくことが重要である. (気管支学. 2005;27:302-306)

索引用語 —— CT, 気管支鏡検査, 確定診断, 肺癌, 内視鏡検査

CT-guided Bronchoscopic Biopsy
for Small Peripheral Pulmonary LesionsToshiaki Kobayashi¹; Takaaki Tsuchida²; Masahiro Kaneko²

ABSTRACT —— **Background**. Roentgenologically occult peripheral pulmonary lesions have become increasingly detected through the standardization of CT systems. In such lesions, bronchoscopy which is a standard method for definitive diagnosis of peripheral pulmonary lesions, is indicated, but access to lesions for which the location could not be defined fluoroscopically is difficult. CT fluoroscopy and a CT system coupled with a fluoroscopy system were developed for examinations in a radiologic field. This is the background for the development of CT-guided bronchoscopy. **Purpose**. The purpose of this procedure is to obtain specimens for definitive diagnosis by bronchoscopy, which is minimally invasive, from lesions of which three-dimensional localization cannot be defined fluoroscopically. **Methods**. The examination methods are essentially similar to fluoroscopy-guided bronchoscopic examination under local anesthesia, but this procedure allows for accurate harvesting of specimens from lesions with the additional use of high resolution CT. **Results**. From December 1995 to March 2000, we examined 206 lesions in 190 cases. The major axis of lesions ranged from 0.5 cm to 6.0 cm and the mean major axis was 1.66 cm. The examination revealed 95 lesions of malignancy. In the follow-up period of 5 years or more, 121 lesions were assessed to be malignant, with 78.5% of malignant lesions

¹国立がんセンターがん予防・検診研究センター検診技術開発部; ²国立がんセンター中央病院内視鏡部.

著者連絡先: 小林寿光, 国立がんセンターがん予防・検診研究センター検診技術開発部, 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1.

¹Cancer Screening Technology Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Japan;

²Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital, Japan.

Correspondence: Toshiaki Kobayashi, Cancer Screening Technology Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan.

Received April 22, 2005; accepted April 27, 2005.

© 2005 The Japan Society for Respiratory Endoscopy

considered to be diagnosed in the entire series of examinations, regardless of issues such as the indications of the examination. **Discussion.** The significance of CT-guided bronchoscopy lies in its ability to obtain definitive diagnosis from fluoroscopically invisible or indistinct lesions, but it has certain limitations in ruling out malignancy due to the nature of the examination. Therefore, it is important to decide indications for the examination based on its meaning and subsequent clinical policy for the patient by assessing the results of the examination. (*JJSRE*. 2005;27:302-306)

KEY WORDS — CT, Bronchoscopy, Definitive diagnosis, Lung cancer, Endoscopy

背景

胸部 X 線写真で肺野に病変が存在する場合の標準的な確定診断法は、合併症が少なく外来でも施行可能で気道内病変の有無も確認できる、X 線透視下気管支鏡検査であった。X 線透視下の検査であるが、X 線写真上病変の存在が不明確でも、胸部 CT を含む断層写真で病変が確認できれば、気管支鏡検査の検査適応となることが多かった。

X 線透視画像は胸部 X 線写真に比較して、濃度分解能や空間分解能で劣るため、気管支鏡検査時に病変の位置が確定できないことが時折あった。特に最近の CT 検診を含めて CT が標準化してくると、次第に対象となる病変はより小型かつ淡い病変となっていた。同様の経過で良性疾患も多数発見され、悪性の可能性が否定し得ない場合は最終的に手術適応とせざるを得ないため、術前確定診断手技にかかる負担は益々大きくなっていった。

CT はこのような微小病変の生検にも早くから使用されてきた。CT ガイド下経皮的肺針生検として開始された技術は、ほぼリアルタイムに CT 画像を確認できる CT 透視が開発されると¹⁾、病変と同一の CT スキャン面内に刺入点を設定して、そのスキャン面上で針を進めるだけで病変の生検ができるようになり、現在までに広く普及してきた。

気管支鏡検査において生検鉗子等の生検器具の誘導は、立体的な構造をリアルタイムに X 線透視で確認しながら行われている。この透視画像で病変の位置が特定できない場合には、たとえ 2 次元スライス上でもリアルタイムに病変の位置が確認できれば、気管支鏡的なアプローチが可能であろうというのが、CT ガイド下気管支鏡検査の初期の意義である。しかし方向のわからない CT スライス上で生検器具を誘導することにはやはり制約があるため、初回の検査では外径 3 mm の細径内視鏡を使用して内腔から気管支の選択を行うと共に、低侵襲性を前面に出して意義のある検査法としていた²⁾。

いずれにしても CT のみでは誘導において制約があったが、C アーム X 線透視装置と CT 透視のできる CT が併置された、いわゆる IVR (interventional radiology)-CT 装置が開発されると、誘導性は X 線透視下気管支鏡検査

水準まで戻された。つまり基本的には通常の X 線透視下気管支鏡検査であるが、CT を追加することで精度と安全性を高めることができる CT ガイド下気管支鏡検査となった。

目的

CT ガイド下気管支鏡検査の主な適応は、X 線透視下に 3 次元的な位置の確定が難しい病変の生検、胸膜や太い血管等の損傷による合併症を予防した生検、更に生検部位を特定したい場合の生検である。そのためびまん性疾患においても、例えば免疫不全患者等で斑状に多発する淡い病変を、明確に位置を特定して生検する場合も意義があると考えられる。つまりより精度の高い検査をより安全に、高い意義をもって施行することが、CT ガイド下気管支鏡検査の目的である。

この検査を施行するためには診断用の CT を使う場合でも、気管支鏡用機器装置の搬入も含め患者 1 人あたりの CT 専有時間が延び、専用の CT 等の画像機器装置を導入すればその費用がかかる。その結果としてより意義のある検査ができることを考えれば保険適応も重要と考えられ、その前段階として 1998 年 2 月 1 日付で高度先進医療の承認を得た。この場合の検査適応は、径 2 cm 以下または解剖学的に隠された位置にある肺腫瘍の診断である。

検査方法

当センターにおいて使用している画像装置は、2 方向 X 線透視装置に CT を併置した、多角的気管支鏡検査装置である (図 1)。この装置は 3 次元的な位置確認が容易になるように、正面とそれに直行する側面にそれぞれ X 線透視装置を設置し、コンパクトで CT 透視が可能な CT 装置を併置したもので、それぞれの装置は必要に応じて検査位置に配置すると共に待避させることができる。

検査方法は X 線透視下気管支鏡検査を基準に CT を補助として追加するもので、通常の検査と基本的な部分では同じである。まず検査前に高分解能 CT で病変とそれに至る気管支や血管を確認する。撮影された CT 上で、病変の位置を X 線透視下に推定する時の基準となりうる解剖学的構造、例えば椎体や大動脈、肺動静脈を確認し

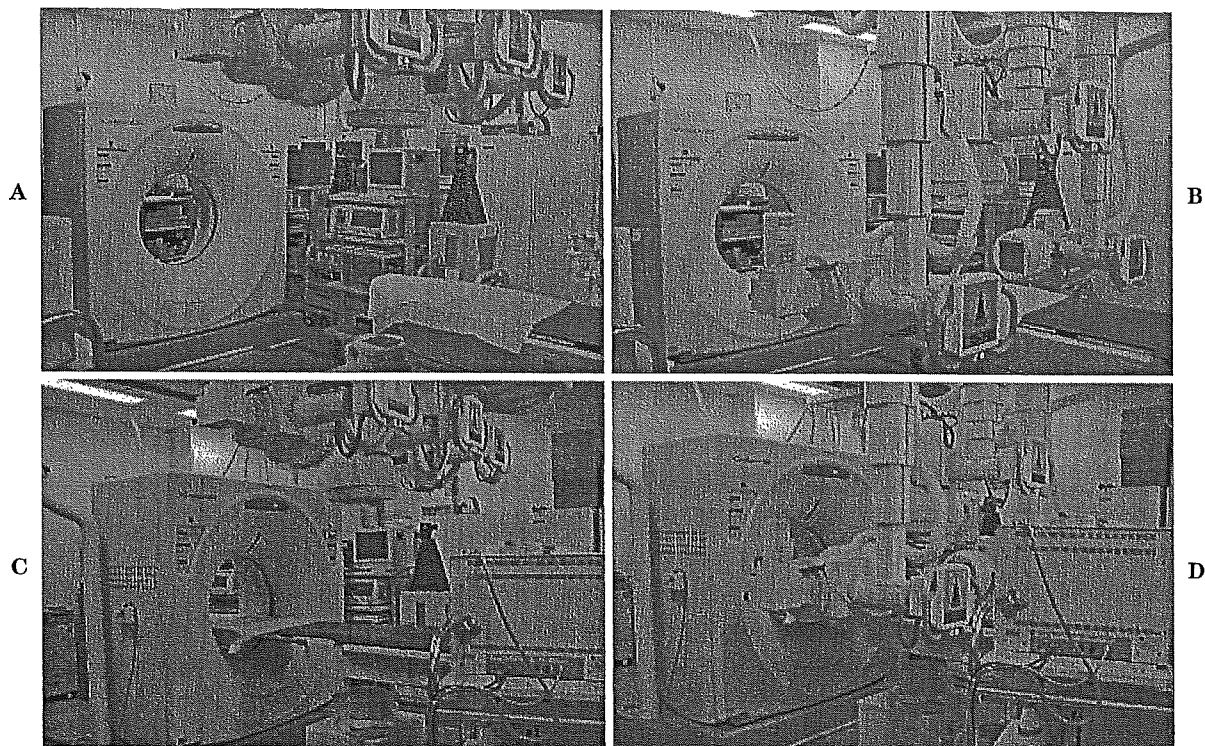


図1. 多角的気管支鏡検査装置。A. 非透視下気管支鏡検査時の設定。CTとX線透視装置は待避している。B. X線透視下気管支鏡検査時の設定。X線透視装置が患者の高さまで下げられている。C. CT撮影時の設定。CT装置が検査台方向まで移動し、検査台がCT装置内に移動されている。D. CTガイド下気管支鏡時の設定。X線透視装置が下げられ、CT装置も検査台側に移動して、検査台もCT装置内に移動されている。実際の検査時には術者の位置や移動作業などの関係で、それぞれの装置を移動して必要な空間を作る。

ておく。

4% リドカインによる局所麻酔後に気管支鏡を経口的に挿入し、まず気管支内腔の異常の有無を確認する。その後、検査前に高分解能CTで確認した病変関与気管支に、鉗子等の検体採取器具を挿入する。X線透視装置を下げて患者周囲に配置した後、検査前に推定した病変の位置に検査器具をX線透視下に誘導する。この際に病変の位置は明確ではないが、CT情報を基にした解剖学的構造の3次元的な位置関係のイメージの他に、関与する肺動脈や肺静脈の走行は良い指標となる。

病変の近傍まで十分に到達できたと考えられた時点で、CTを検査台に接近させた後に検査台をCT内に移動して、患者を目的部位が撮影できる位置に配置する。術者や助手はCT装置の患者の頭部方向、つまりX線透視装置の反対側に移動する。CTを撮影して、生検器具が病変内に達していることが確認されればそのまま生検を行う。生検器具の位置が病変から離れていれば、患者をCT装置内から出してX線透視装置内に移動し、CTで確認された3次元的なずれを直行するX線透視画像上で補正する。適切に補正されたと考えられた時点で、患者を再度CT装置内に移動してCTを撮影する。この作業を

病変に到達するまで繰り返す。

通常のCT撮影時と検査中では患者の吸気停止位置が異なるため、CTガイド下気管支鏡検査時のCT上では病変の位置が異なることが多い。この場合、CT透視を使用すれば自発呼吸下で病変や検査器具を探すことができる。病変と生検器具が充分近ければ、CT透視下に生検器具の誘導を行うことも可能である。生検前には病変内の生検器具の位置を高分解能CTで撮影してデータとして残し、検査後の評価等の資料とする。実際に生検を行うにあたっては、病変や生検器具をCT透視で確認して血管や胸膜等を損傷することのないように配慮するが、速い動きがCT透視では追いきれないことが多く、X線透視下に生検の方が全体的なイメージはつかみやすい。

生検後にはCTを撮影し、出血の状態や気胸の有無を確認する。背側の胸膜近傍にある病変を生検した場合の気胸の確認は、腹臥位でCTを撮影することも有効と考えられる。

検査の結果

1995年12月から2000年3月までに190例、206病変に対して検査を施行した。症例は男性118名、女性72

名で、年齢は23～84歳、平均45歳であった。病変の長径は0.5～6.0 cm (平均: 1.66 cm) であった。気管支鏡の挿入から内腔の観察、生検等の後、気管支鏡の抜去までに要した平均時間は約45分であった。

検査で得られた悪性診断は肺腺癌77例、肺扁平上皮癌6例、他臓器癌の転移8例、癌4例で、その他に異型腺腫様過形成1例、腺腫様過形成1例、アスペルギルス症1例、アミロイドーシス1例、過誤腫5例、結核3例の診断を得た。なお、病変に到達できなかったのは11病変であった。

これらの結果を手術や5年以上の経過観察期間等で判定した結果、悪性疾患と診断されたものは121例で、このうち95例、78.5%で診断が得られたと考えられた。悪性疾患と判定された病変の平均長径は1.65 cmで、生検で診断を得ることができた病変では1.71 cm、できなかったものでは1.43 cmであった。

考 察

最初期の5例においては利用可能な画像機器装置が制限されていたため、CT透視の可能なCTのみを使用して検査を行った。初回の検査ではCTのみで病変に到達することが難しいであろうと推定されたので、末梢の気管支分岐をできるかぎり選択していく目的で、外径約3 mm、鉗子チャンネル径1.2 mmの超細径内視鏡を用いた。

この超細径内視鏡はCTのみを使用して誘導した最初期中の2例を含めて計12例で使用したが、専用の鉗子を使用しても微細であるため十分な検体量が採取できずに細胞診的になりがちであった。また3 mmという内視鏡でも内腔が確認できる気管支は比較的中枢に限られ、内視鏡先端の操作性も期待したほど向上しない等の問題があった。

CT装置にCアームX線透視装置が並置されたいわゆるIVR-CT装置が開発された時点で、CTガイド下気管支鏡検査は通常のX線透視下気管支鏡検査に、病変の位置を確認するためにCTを補助として使用するほぼ現在の形態となった。

実際の検査では、高分解能CT情報を基にX線透視下で病変の位置を推定し、まず生検器具をその部位に誘導する。推定した部位に生検器具を誘導できたと考えられた時点で高分解能CTを撮影し、3次元的なずれを生検器具が挿入されていた位置を基準にX線透視下で補正する。この補正はCT上の距離が適切に再現され、他の解剖学的構造物や感触を頼りにすればかなり正確に行うことが可能である。その後、高分解能CTを再度撮影し、病変に生検器具が到達していることを確認する。

この結果として検査中のCT撮影は2回のみとなり、

被曝の問題のみならずX線透視装置とCT装置間の患者移動に伴う手間の点でも適切である。またこのような運用においてはCT透視が必須ではない。つまりCT装置がX線透視装置と別室に設置されている場合でも、CTガイド下気管支鏡検査を行うことは可能である。このような運用においてCTガイド下気管支鏡検査は、言葉通りCTでガイドを行うのではなく、生検器具が病変に到達したことをCTで確認する気管支鏡検査である。

当初は病変近傍であればCT透視を使用して生検器具の誘導を行っていたが、生検器具の方向をCT画像の2次元平面上で確認することは難しい。また気管支鏡の先端から出た直後に生検器具が屈曲した状態では、生検器具の先端で気管支の選択を行うことが難しくなる。CTスライス面上では病変近傍と気管支鏡先端を同時に確認することは難しいため、この鉗子の屈曲を確認することはできない。更に被曝の問題等もあり、CT透視下の誘導は病変のごく近傍以外では、一部の限られた例を除き望ましくないと考えられる。

前述のように実際にCTで生検器具を誘導することが難しい現状におけるCTガイド下気管支鏡検査の意義は、病変内の生検器具の位置が明確に高分解能CTで確認できることである。同時にその所見を解析することで、悪性の診断が得られない場合でも診断の信頼性を高めることが可能となる。例えば特に適応を制限しなかったために診断率が悪かった1998年3月までの113例で、検査時の高分解能CT上で生検器具が病変内にあることが確認され、採取された検体の病理診断が高分解能CT所見と矛盾しないものが42病変あった。この中で悪性の28病変中27病変が検査で悪性疾患と診断でき、結果として陰性予測率は93.3%まで向上すると考えられた。

このような特徴のあるCTガイド下気管支鏡検査であるが、たとえ病変がX線透視下に確認できても確定診断を得るのは難しいように³⁴、CTを使用してもそれ自体が検査技術を補助するわけではないため検査は容易ではない。超細径内視鏡を使用すれば確かに気管支の選択は容易となるが、気管支鏡先端のコントロールが意外に難しく、採取可能な検体量にも制限がある。この点で通常の生検鉗子は十分な組織検体が採取可能で、検体採取部位を高分解能CTでピンポイントに確定することが可能であり、腰があるために先端の誘導も容易で、また先端がブジーのように働き末梢の細い気管支にも挿入可能である等、CTガイド下気管支鏡検査における標準的な器具であると考えられる。

技術的に難度の高い検査であるため、施行を決めるにあたり適応を充分考慮することも必要である。今回の結果の中で、特に初期の106例、113病変では適応を大きく制限せずに行っていたが、少なくとも関与気管支の有無

と病変の正確な位置などを、術前に高分解能 CT で確認しておくことは必用である。分化型腺癌など周囲の気管支を巻き込んでいるものは到達が容易であり、結節状病変は病変周囲で生検器具がはじかれてしまうが、このような場合には TBAC を検査の選択肢に含めて臨むなど、十分な配慮が必要である。

ところでこの TBAC は過誤腫の診断にも有用であるが、臨床経過や画像所見で過誤腫が疑われた場合の検査で軟骨成分が多量に採取された場合には、過誤腫の臨床診断を補助するものとなるが、悪性疾患を疑い軟骨成分が採取された場合には気管支軟骨を生検したと疑ってみるべきである。

確かに意義のある検査ではあるが、適応と限界に関しては適切に理解しておく必要がある。たとえ合併症等侵襲は低いとはいえ、診断率は CT ガイド下経皮的肺針生検に達しない。確かに生検時の高分解能 CT と組織診断は有用であるが、悪性疾患の否定は不可能である。検査のみで悪性と良性を決定するのではなく、あくまで臨床診断や画像診断の補助として使用することが適切と考えられる。つまり悪性と考えられた病変の生検結果が良性の場合には、病変が臨床的に悪性である仮定に戻り充分考えてその後の方針を決定し、決してその後の方針を 1 回の検査で決定しないことが重要である。

CT ガイド下気管支鏡検査の意義は単に診断が可能であるのみではなく、病変局所に低侵襲かつ正確に到達する技術であるため、治療技術にも繋がることも重要である。この点で X 線透視下に位置が確定できない病変を胸腔鏡下で切除する場合に、正確に病変の位置と切除線を示して術後肺機能を保つための、CT ガイド気管支鏡下バリウムマーキング^{5,6}や、末梢肺野の微小肺癌の CT 補助下経気管支的腔内照射⁷は、それなりの意義があると考えられる。

いずれにしても局所病変への到達のための技術難度は高く、何らかの方法で補助、解決する必要がある。操作性と検体採取量の問題を解決した新たな気管支鏡や血管

カテーテルの操作概念と技術の導入、更に全く新たな誘導補助概念や技術、機器装置の開発が重要である。特にこれらの技術は肺癌にとどまらず、消化管や血管で到達可能な種々の臓器に応用可能である。よって単に一つのことを目標とするのではなく、広く概念や手技を導入すると共に開発された概念や技術を発信していくことも重要である。

CT ガイド下気管支鏡検査は、適応することで一定の結果が約束されている手技とは異なり、検査中の適切な努力は勿論、術前の検討や術後の判断が重要である。この点で技術を使用していくことも重要ではあるが、一つの手段としてどう使っていくかを考えることも重要である。

REFERENCES

1. Katada K, Kato R, Anno H, et al. Guidance with real-time CT-fluoroscopy: early experience. *Radiology*. 1996;200:851-856.
2. Kobayashi T, Shimamura K, Hanai K, et al. Computed tomography-guided bronchoscopy with an ultrathin fiberoptic. *Diagn Ther Endosc*. 1996;2:229-232.
3. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer, Summary of published evidence. *Chest*. 2003;123:115S-128S.
4. Wescott JL. Diagnosis of solitary pulmonary nodule, pro transthoracic needle. *J of Bronchol*. 1996;3:324-327.
5. Kobayashi T, Kaneko M, Kondo H. CT-guided bronchoscopic barium marking for resection of a fluoroscopically invisible peripheral pulmonary lesion. *Jpn J Clin Oncol*. 1997;27:204-205.
6. Okumura T, Kondo H, Suzuki K, et al. Fluoroscopy-assisted thoracoscopic surgery after computed tomography-guided bronchoscopic barium marking. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:439-442.
7. Kobayashi T, Kaneko M, Sumi M, et al. CT-assisted transbronchial brachytherapy for small peripheral lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2000;30:109-112.

Pelvic Ring Reconstruction with the Double-Barreled Vascularized Fibular Free Flap

Minoru Sakuraba, M.D., Ph.D., Yoshihiro Kimata, M.D., Hideo Iida, M.D., Yasuo Beppu, M.D., Hirokazu Chuman, M.D., and Akira Kawai, M.D.

Kashiwa-City, Chiba, and Tokyo, Japan

Background: Although hemipelvectomy has been the standard treatment for malignant tumors of the pelvis, limb salvage surgery is now the treatment of choice, even for patients with advanced tumors. For these patients, pelvic reconstruction is needed to maintain the stability of the pelvis and the spinal column and to allow ambulation. In this report, the authors' experiences with pelvic ring reconstruction are described.

Methods: Pelvic ring reconstruction with free double-barreled vascularized fibular grafts was performed after resection of malignant pelvic tumors in five patients. The graft was fixed with a fixation plate and screws in three patients and with the Cotrel-Dubousset rod system in two patients. After surgery, perioperative and postoperative findings were evaluated.

Results: In one patient, a pedicled rectus abdominis musculocutaneous flap was transferred to repair defects of the skin and underlying soft tissue. The free fibular graft was transferred successfully in four of five patients; however, the graft was removed in one patient because of infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. After surgery, three of the four patients with successful grafts could walk with full weight bearing and without a cane; the fourth pa-

tient died as a result of multiple metastases to the lung before walking was attempted.

Conclusions: The double-barreled fibular graft is well vascularized and can achieve satisfactory bone union. It is a safe and effective method for reconstructing the pelvic ring. Furthermore, the Cotrel-Dubousset rod system can provide rigid fixation soon after surgery and is useful for early rehabilitation of walking. (*Plast. Reconstr. Surg.* 116: 1340, 2005.)

Hemipelvectomy was the standard treatment for malignant tumors of the pelvis, but limb salvage surgery is now preferred even for patients with advanced tumors. It is appropriate to salvage the limb when the procedure provides a satisfactory surgical margin or when an amputation cannot provide a better margin. For these patients, pelvic reconstruction is essential to maintain the stability of the pelvis and the spinal column. Also, it is important to reestablish a continuity of the ilium, the sacrum, and the pubis. Historically, a free bone graft was the only choice for restoring bony defects, but now the free vascularized bone graft can provide excellent results for pelvic ring reconstruction. However, pelvic ring reconstruction still has several unresolved problems, such as the optimal methods of bone transplantation and fixation and the poor

From the Division of Plastic and Reconstructive Surgery, National Cancer Center Hospital East, the Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Tokyo Medical and Dental University, and the Division of Orthopedic Surgery, National Cancer Center Hospital. Received for publication August 6, 2004; revised November 16, 2004.

Presented, in part, at the 7th Congress of the European Federation of Societies for Microsurgery, in Stiges, Spain, May 21, 2004; and at the 30th Annual Meeting of the Japanese Society of Reconstructive Microsurgery, in Okayama, Japan, November 13, 2003.

DOI: 10.1097/01.prs.0000181736.85276.78

TABLE I
Patient Data

Patient	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Location	Resection Type	Reconstruction Method	Fixation	Vascular Anastomosis
1	32	M	Chondrosarcoma	Right ilium	I	DBF and p-RAMC	C-D rod	Superior gluteal
2	52	F	Chondrosarcoma	Left ilium	I	DBF	C-D rod	Superior gluteal
3	18	F	Metastatic osteosarcoma	Left ilium	I	DBF	Screw and plate	Lumbar
4	14	M	Ewing's sarcoma	Right ilium	I and II	DBF	Screw and plate	Deep inferior epigastric
5	4	M	Osteosarcoma	Left ilium	I and II	DBF	Screw and plate	Deep inferior epigastric

M, male; F, female; DBF, double-barreled fibular graft; p-RAMC, pedicled rectus abdominis musculocutaneous flap; C-D rod, Cotrel-Dubousset rod system.

prognosis of malignant pelvic tumors. The most important issues are the safety of pelvic ring reconstruction and the degree of functional recovery. In this article, we report on five cases of pelvic ring reconstruction after resection of malignant pelvic tumors.

PATIENTS AND METHODS

From 1998 through 2003, we performed pelvic ring reconstruction after resection of malignant pelvic tumors in five patients, including three male patients and two female patients, aged 14 to 52 years. The pathologic diagnosis was chondrosarcoma in two patients, osteosarcoma in two patients, and Ewing's sarcoma in one patient. Areas of resection were classified according to Enneking's system.¹ Enneking's type I resection was performed in three patients, and type I and type II resection was performed in two patients. The pelvic ring was reconstructed with free double-barreled vascularized fibular grafts in all patients. In one patient, a pedicled rectus abdominis musculocutaneous flap was transferred simultaneously. The graft was fixed with a fixation plate and screws in three patients and with the Cotrel-Dubousset rod system in two patients. The vascular pedicle was anastomosed with the superior gluteal artery and vein in two patients, with the lumbar artery and vein in one patient, and with the deep inferior epigastric artery and vein in two patients (Table I).

RESULTS

The free fibular graft was transferred successfully in four of five patients. However, the graft was removed in one patient because of infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Walking rehabilitation was started in four patients, but one patient died as a result of multiple metastases to the lung before walking could be attempted. Walking rehabilitation started within 25 days after surgery in the two patients treated most recently with the Cotrel-Dubousset rod system. However, the two patients treated earlier began walking after only 55 days and 104 days, respectively. Finally, of the four patients in whom the fibular graft transfer was successful, three could walk with full weight-bearing and without a cane. Analysis with Enneking's scoring system² in the two most recent patients showed satisfactory lower extremity function (Table II).

Case 1

Patient 1 was a 32-year-old man with chondrosarcoma of the left ilium (Fig. 1). The large tumor was resected along with the ilium and the invaded skin (Fig. 2). A free fibular graft was obtained from the left leg (Fig. 3), double-barreled with single osteotomy, and placed between the stump of the iliac bone and the sacral bone. The graft was rigidly fixed with the Cotrel-Dubousset rod system (Figs. 4 and 5). A pedicled rectus abdominis musculocutaneous flap was transferred to repair the defects of the skin and underlying soft tissue (Fig. 6). Twenty-five days after surgery, the patient started walking with one-third weight bearing. By 7 months after surgery, full weight bearing was possible, and the patient could walk with-

TABLE II
Postoperative Course

Patient	Complications	Start Walking (POD)	Walking Ability	Lower Limb Function (%)	Outcome	Follow-Up (mo)
1	None	25	Walk without cane	63.3	Disease-free	7
2	None	14	Walk without cane	86.7	Disease-free	12
3	MRSA	104	Wheelchair	NA	Disease-free	14
4	None	None	Died before attempted	NA	Died as a result of disease	3
5	None	55	Walk without cane	NA	Died as a result of disease	23

POD, postoperative day; MRSA, infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NA, not assessed.

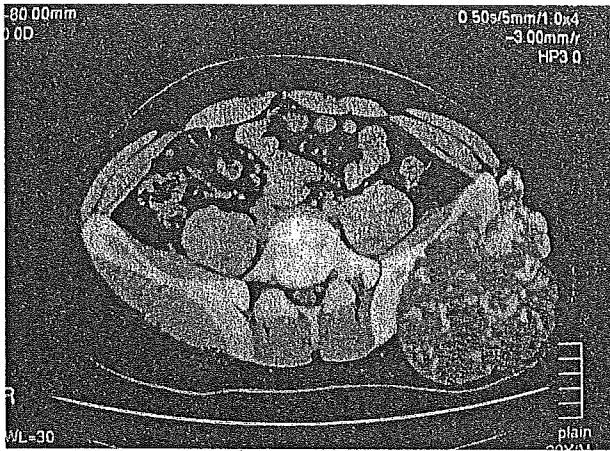


FIG. 1. Computed tomographic scan indicates a large chondrosarcoma at the left iliac bone.

out a cane. Radiographs obtained 7 months after surgery showed satisfactory bone union and alignment (Fig. 7).

DISCUSSION

Although hemipelvectomy was the standard treatment for malignant tumors of the pelvis,

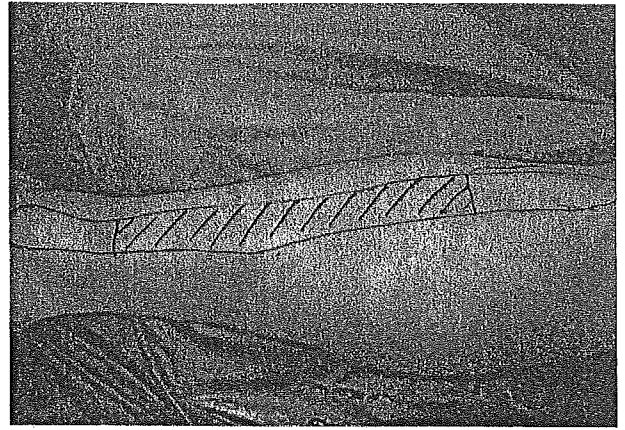


FIG. 3. A free vascularized fibular graft was harvested from the left leg.

limb salvage surgery is now the treatment of choice, even for patients with advanced tumors.^{3,4} For these patients, pelvic reconstruction is essential for maintaining stability of the pelvis and the spinal column and to allow ambulation. Various types of graft materials, in-

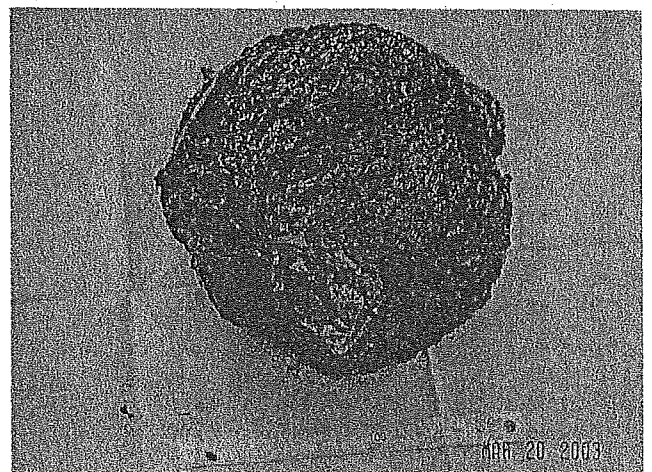


FIG. 2. (Above, left) Skin incision design. (Above, right) The skin flap was elevated and the invaded skin was removed. (Below, left) The resected area shows the stump of iliac bone and sacral bone. (Below, right) Resected tumor.

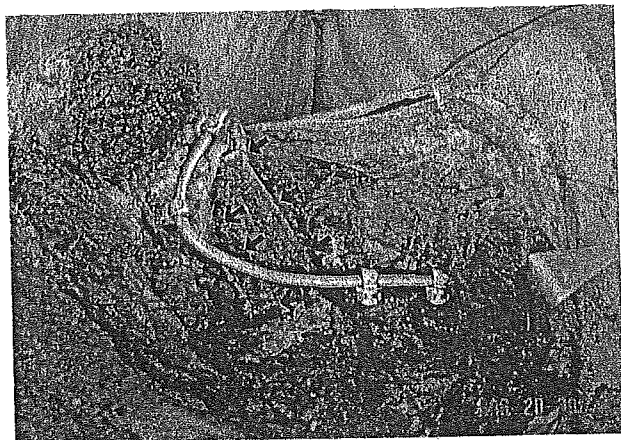


FIG. 4. The graft was double-barreled and fixed with the Cotrel-Dubousset rod system. Arrow indicates a fibula graft.

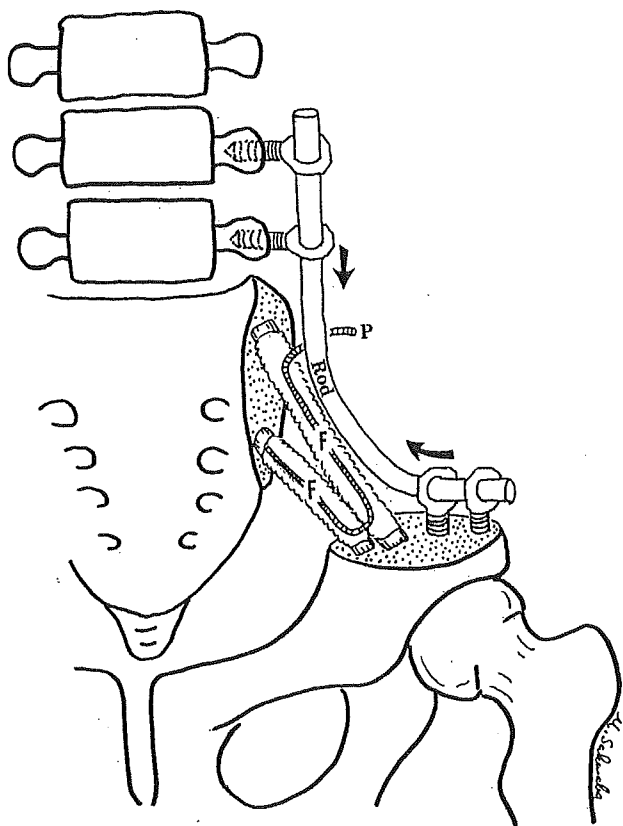


FIG. 5. Schematic image shows inset of the double-barreled vascularized fibular flap (F) and the rod system. The fibular flap was fixed between the stump of the sacrum and the ilium by compression pressure (arrows) along the rod. The vascular pedicle (P) of the flap was anastomosed to the superior gluteal artery and vein.

cluding free bone grafts, homogenized bone grafts, the artificial pelvis, and vascularized bone grafts, can be used for pelvic ring reconstruction. However, we do not use free bone grafts, homogenized bone grafts, or the artificial pelvis, because complications, such as bone



FIG. 6. (Above) A pedicled rectus abdominis musculocutaneous flap was harvested and (below) the flap was transferred to repair the defects of the skin and underlying soft tissue.

absorption of the graft and wound infections, are common. Instead, we prefer vascularized iliac bone or fibular bone. Vascularized bone grafts heal as fractures do, with quicker remodeling and minimal resorption, thereby allowing earlier rehabilitation and better functional results.^{5,6}

An advantage of the iliac bone graft is that it can be used as a pedicled flap, which does not require microvascular anastomosis. However, because iliac bone grafts are relatively short, they are suitable only for small defects. Furthermore, the rotation arc of pedicled iliac bone grafts is limited by the shortness of the deep circumflex iliac artery and vein. For these reasons, the vascularized iliac bone graft is indicated only for pubic bone reconstruction.

In contrast, the vascularized fibular graft is long enough for reconstruction of large iliac bone defects. Furthermore, the fibular graft can be elevated at the same time the tumor is resected, shortening operating time. Possible disadvantages of the fibular graft are its narrow width and the necessity of microvascular anastomosis. As previously reported, the fibular

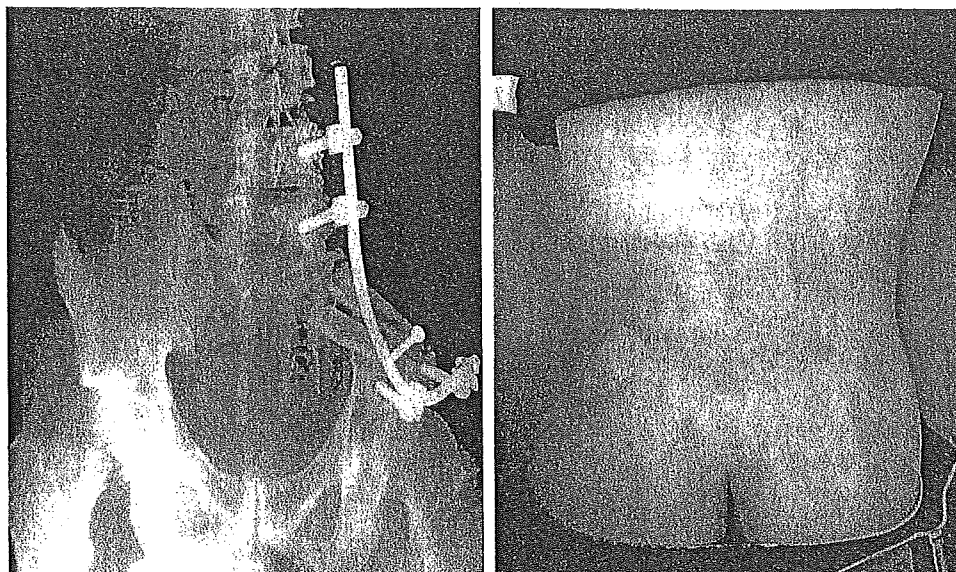


FIG. 7. Postoperative findings at 7 months after surgery. (Left) In the radiographic findings, satisfactory bone union and alignment was observed. (Right) The patient can walk without a cane, and full weight bearing is possible.

bone graft can be double-barreled without disturbing its blood supply.^{6,7} The double-barreled fibular graft can provide enough strength to support the spinal column.

Various methods of fixation can be considered. The standard method involves internal fixation with screws and a plate combined with external plaster casting. However, the start of walking rehabilitation is often delayed with this method, and long-term fixation can decrease postoperative quality of life. Prolonged rehabilitation is a significant problem for patients, especially for those with a poor prognosis. External skeletal fixation can also be used; although this method does not require internal devices, the instrumentation is too bulky for pelvic fixation. As we have reported earlier, we previously used screws and a plate for fixation of the transferred bone graft.⁶ However, more recently, our first choice of fixation device has been the Cotrel-Dubousset rod system.

The Cotrel-Dubousset rod system was originally developed to treat spinal scoliosis.⁸ The most recent version of the system consists of a rod and pedicular screws and can be used for internal fixation of traumatic lesions of the spine and for pelvic ring reconstruction.⁹⁻¹¹ The transferred bone can be rigidly fixed by compression pressure along the rod. The rigid fixation allows early rehabilitation of walking. A possible disadvantage is the dead space caused by the relatively large device, which sometimes requires soft-tissue coverage, such

as with a rectus abdominis musculocutaneous flap or latissimus dorsi musculocutaneous flap.

CONCLUSIONS

The double-barreled fibular graft is well vascularized and can achieve satisfactory bone union. It is a safe and effective method for reconstructing the pelvic ring. Furthermore, the Cotrel-Dubousset rod system can provide rigid fixation soon after surgery and is useful for early rehabilitation of walking.

Minoru Sakuraba, M.D., Ph.D.

Division of Plastic and Reconstructive Surgery
National Cancer Center Hospital East
6-5-1 Kashiwanoha Kashiwa-City, Chiba 277-8577, Japan
msakurab@east.ncc.go.jp

REFERENCES

1. Enneking, W. F., and Dunham, W. K. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone. *J. Bone Joint Surg. (Am.)* 60: 731, 1978.
2. Enneking, W. F., Dunham, W., Gebhardt, M. C., et al. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin. Orthop.* 286: 241, 1993.
3. O'Connor, M. I., and Sim, F. H. Salvage of the limb in the treatment of malignant pelvic tumors. *J. Bone Joint Surg. (Am.)* 71: 481, 1989.
4. Huth, J. F., Eckardt, J. E., Pignatti, G., and Eilber, F. Resection of malignant bone tumors of the pelvic girdle without extremity amputation. *Arch. Surg.* 123: 1121, 1988.
5. Leung, P. C. Reconstruction of the pelvic ring after tumor resection. *Int. Orthop.* 16: 168, 1992.

6. Iida, H., Hata, Y., Kimata, Y., et al. Pelvic ring reconstruction with twin-barrel vascularized fibular bone graft. *J. Jpn. Soc. Reconstr. Microsurg.* 13: 43, 2000.
7. Jones, N. F., Swartz, W. M., Mears, D. C., Jupiter, J. B., and Grossman, A. The "double barrel" free vascularized fibular bone graft. *Plast. Reconstr. Surg.* 81: 378, 1988.
8. Hopf, C. G., Eysel, P., and Dubousset, J. Operative treatment of scoliosis with Cotrel-Dubousset instrumentation: New anterior spinal device. *Spine* 22: 618, 1997.
9. Oka, S., Ohara, T., Niyatake, S., et al. Reconstruction of pelvic ring after resection of malignant pelvic bone tumor. *J. West. Jpn. Res. Soc. Spine* 24: 203, 1998.
10. Abumi, K., Takeda, N., Minami, A., et al. Reconstruction of the pelvic ring using Isola spinal system. *J. Joint Surg.* 17: 68, 1998.
11. Nagoya, S., Usui, M., and Ishii, S. Reconstruction of the pelvis by free vascularized fibular graft following resection of malignant tumor. *J. Joint Surg.* 18: 68, 1999.

悪性軟部腫瘍に対する化学療法

中馬 広一

NEW MOOK 整形外科 No. 18

骨・軟部腫瘍

2005年5月20日 発行

金原出版株式会社

3 治療

12

悪性軟部腫瘍に対する化学療法

中馬 広一*

■サマリー

四肢発生の高悪性度悪性軟部腫瘍は外科的切除の概念の整備で60%の成績が報告されている。四肢原発では遠隔転移、頭頸部、体幹部、後腹膜部発生例では不完全切除による局所再発が原因で手術療法のみでは予後不良がある。術前治療を含めた局所根治性を高める放射線化学併用療法、微小遠隔転移の撲滅を目的とした補助化学療法の開発が望まれて久しい。しかし、20年間悪性軟部腫瘍に奏効する薬剤はアドリアマイシン、イホスファミドのみで、一部の症例で有用性が確認されるものの高悪性度軟部腫瘍全体に波及していないのが現状である。局所療法として、放射線療法単独の根治性は低く手術療法との併用が検討され、四肢発生症例で術後放射線療法やbrachytherapyの有用性が確認された。巨大深部発生や体幹部発生悪性軟部腫瘍の症例に術前放射線化学併用術前治療を行うことで予後改善が得られつつある。進行再発症例に対する化学療法は、予後改善を最終エンドポイント、QOL改善、奏効率をセカンドエンドポイントとして臨床研究が進められている。現在のところ、30~50%奏効率、化学療法奏効例ではQOL改善、平均6カ月の予後改善効果が確認され、末期進行症例の有用性を経験した。多施設臨床研究では緩和支援療法と化学療法群、ADM単独と多剤併用、多剤併用療法同士の比較試験が行われ、イホスファミド、アドリアマイシン併用療法で奏効率は向上傾向にあるものの予後延長、奏効率の有意差を証明できていない。臨床研究の中で滑膜肉腫に対する奏効性、平滑筋肉腫の抵抗性が鮮明となり、タキソチール、パクリタキサン、ジェムサル、大量イホスファミド、アドリアマイシンとイホスファミド強化療法、エビルピシンとシスプラチン併用療法が検討され、平滑筋肉腫に対するジェムサルとタキソチール併用効果、GOSF併用強化療法による高い奏効性が期待されている。

* Hirokazu CHUMAN 国立がんセンター中央病院整形外科、医長

悪性軟部腫瘍の治療は、低悪性度軟部肉腫の手術療法にて四肢発生例では90%の根治が得られ、高悪性軟部腫瘍でも四肢発生例では、60~70%程度の根治が可能となっている。正確な画像診断と治癒的広範切除の概念の確立に伴って90%近くの患者に対して患肢温存手術方法が標準的治療となった。しかし、10 cm以上腫瘍直径、組織学的高悪性度の症例であるstage IIIbはいまだ約30%の治癒率で予後不良である。体幹部、後腹膜、頭頸部発生例では、十分な広範切除縁が確保困難で局所コントロール率はいまだ低く、生命予後改善に結びついていない¹⁾²⁾。さらに、リンパ節、遠隔転移を起こした初診時進行悪性軟部腫瘍症例に対する全身化学療法で、40~50%の奏効率であるが予後改善に結びついていない。

I. 補助療法の現状

頭頸部(8~10%)、体幹部体壁部(15%)、後腹膜(13%)に発生した悪性軟部腫瘍の治癒的切除縁を設定することは困難で、辺縁手術、ときに腫瘍内切除となり、局所再発を発端に胸腔、腹腔内播種、さらに肝臓、肺転移を併発して致死性病状へと進行してしまうことが多い^{3)~5)}。成人悪性軟部腫瘍に対する放射線の感受性は中等度で、5 cm以下の小腫瘍、高悪性度、一部の組織亜型で奏効性が報告されているものの、術前放射線療法後切除病変を病理組織学的に検索しても完全壊死が観察されることは極めて少ない。手術との併用治療として、術前¹⁾¹²⁾、術後の外照射⁶⁾、brachytherapy^{7)~9)}を行う治療戦略が採用さ

[3] 治療

れ、brachytherapyを組み込んだ比較試験の成績の結果によると、四肢発生組織学的高悪性軟部腫瘍に限って局所再発抑制効果が確認されている⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。著効症例は数%、有効症例を含めた奏効率は30ないし40%と化学療法の奏効性は低く、成人発生の悪性軟部腫瘍について局所抑制効果は証明されていない^{13)~16)}。しかし、治療の現場では、強力な化学療法と放射線併用療法を術前に行い、腫瘍は縮小し切除可能となり、体幹部、胸腹壁部発生や脊椎近傍の症例でも切除、治癒する症例を経験し、術前補助療法が著効する症例に限るならば、術前補助療法と腫瘍切除の集学的治療は極めて有用である場合がある¹¹⁾¹²⁾。

一方、補助化学療法は、ADM単独¹³⁾¹⁴⁾、ADM中心にした併用療法¹⁵⁾¹⁶⁾、ADMとIFM併用療法¹⁸⁾などのいろいろなスケジュールで、手術治療単独群をコントロールにした第3相比較試験が行なわれ、一部の臨床試験で高悪性軟部腫瘍、予後不良因子群に対して有効性を示したが、大半の研究で補助化学療法の有用性は確認できていない。過去に行われたADM単独補助療法の第3相比較試験14研究をまとめたmetanalysisでは10年無病生存率に関して四肢の症例に限って有為差をもって10%程度の改善効果が認められる解析が発表された¹⁸⁾。2002年にエピルピシンとIFMの併用療法では四肢発生悪性軟部腫瘍を対象にした第3相研究で、4年生存率で10%生命予後改善効果が報告された¹⁷⁾。再現性が確保されていない原因は、四肢発生群と体幹部発生群で局所制御率における大きな差、発生組織亜型の分布均一性確保、組織学的悪性度予測が不完全性、化学療法奏効性を予測可能な指標が確立していないので、対象患者選別が一定しないためである。逆に、化学療法の奏効性は、多くのバリエーションを乗り越えるほどの十分な効果をもたないためであるとも考えられる。

II. 軟部肉腫に対する化学療法臨床研究の現状

四肢と体幹部発生例を分け、組織亜型の分布、予

後不良因子を考慮した厳格な層別化、さらにMIB1、PCNAなどの細胞分裂に關与する核内蛋白の染色方法が容易に行えるようになり化学療法の奏効性を予測する指標が治療前に得られるようになり、データなど、研究の精度を向上させる環境が整ってきた。より奏効性の高い治療スケジュール開発も進んでいて、ADM、IFMは用量反応性が認められ、骨髄抑制が主なadverse effectであることから、G-CSFを併用した強力な治療研究^{24)~27)}や、新規薬剤であるタキサン系、ゲムシタルピンの検討、シスプラチン併用の再検討が行われているが、いずれも早期第2相試験の段階である^{28)~31)}。研究デザイン、症例の背景因子、予後因子による層別化の妥当性、脱落率、投与量、有害事象の発現の割合などを慎重に内容を吟味しながら評価するべきで、過去に発表された研究は一定した条件で行われた臨床研究がほとんどないのが現状である。

悪性軟部腫瘍の化学療法は、術前、遠隔転移、局所再発進行、補助化学療法の設定で研究されてきたが、化学療法を必要とし奏効性が期待される症例を選択する基準が曖昧で、各治療研究の対象群を結び付ける客観的指標が存在しない。遠隔再発進行例群は予後不良例、増悪病巣を対象とした治療研究で、化学療法の奏効性は高くなりやすく、低増殖性で低悪性度の腫瘍を多く含む局所進行、再発例群では、奏効率は低下する。特に、体幹、内臓、後腹膜原発症例を含めた場合、局所再発例や平滑筋肉腫等の低悪性腫瘍が混在し奏効率はさらに低くなる結果になっている。欧米の大規模多施設試験で、遠隔再発群と局所再発進行群を含めた対象にした研究が計画され、症例数が多くなるものの奏効率は低くなり、化学療法の有効性を否定する結果が報告され、われわれを混乱させている(表1)。低い奏効性を乗り越えるために、進行悪性軟部腫瘍症例を対象に、ADM、IFMの有用性、さらに有効な薬剤、有用な併用療法を求めた第1、第2相臨床試験が行われて40~60%の奏効率が観察されたが、1990年代の標準的治療を求めた比較試験第3相試験では、ADM単独療法を超える標準治療スケジュールは認められなかった。大規模多施設研究での奏効性は20%前後と

表 1. IFOSFAMIDE を含んだ多剤併用化学療法の治療成績

薬剤	施設または報告者	患者数	奏効率(%)			生存中間値		文献
			CR	Overall	p	(月)	p	
IFM (5 gr/M ²)	Bramwell (EORTC)	68	2	18	.13	NS	19)	
CY (1.5 gr/M ²)		67	1	8				
AD (60 mg, 1000 mg/m ²)	Antman (Intergroup)	170	2	17	.005	13	NS	
MAID (+7.5 gr/M ²)		166	4	32				12
ADM (75 mg/m ²)	Santoro (EORTC)	212	4	24	NS	12	NS	
ADM/IFX (50 mg, 5 gr/M ²)		202	6	27				12
CYVADIC		135	8	28				12
ADM (80 mg/m ²)	Edmonson (ECOG)	90	2	20	.03	9	NS	
ADM/IFM (7.5 gr, 60 mg/M ²)		88	3	34				12
MMT/ADM/CDP (8, 40, 60 mg/m ²)		84	7	32				
IFM (12 gr/M ²)		124		16				
	leiomyosarcoma			5				
	synovial sarcoma			44				
IFM/ADM (5, 50 mg/M ²)		147		21			26)	
(5, 75 mg/M ²)		133		23.3				
DOCETAXEL (100 mg/M ²)		83		0			29)	
ADM (75 mg/M ²)				30				
Docetaxel (100 mg/M ²)		29		17		5	30)	

EORTC : European Organization for Research on Treatment of Cancer,
 SWOG : Southwest Oncology Group, ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

われわれは失望させられた^{19)~23)}。しかし、GCSF を併用したより強力な ADM, IFM 増量治療試験が計画され、化学療法の有用性を証明しようという研究が行われ、滑膜肉腫や組織多形性を起こした高悪性軟部腫瘍の再発進行例に限ると、半数の症例で奏効することが共通して観察された^{24)~27)31)}。

III. 遠隔転移症例の治療

遠隔転移は 5~6 割が肺転移のみの再発であり、外科切除により延命効果が確認されている³²⁾。短期再発、二倍化時間が短い症例、多発転移が予後不良因子と報告され³³⁾、予後不良な多発肺転移症例の成績改善のため、化学療法を併用して画像出現前の微小転移をコントロールし、予後不良因子を乗り越え長期予後例や根治例が出現する可能性を期待している。滑膜肉腫や平滑筋肉腫、悪性線維性組織球腫において、肺転移は多発転移であることが多く、肺転

移切除の適応にならない。肺転移切除前に術前療法として化学療法を行い、臨床効果が得られた症例に手術療法を追加することで長期生存する患者を稀に経験することがある。化学療法が奏効し、転移小結節が画像上消失する以上の臨床効果が得られ、繰り返

表 2. 高度悪性紡錘形細胞肉腫

● 患者総数	79
● Stage II, III	47
● stage IV	32
● 放射線化学併用療法	55
● 術前放射線化学併用療法	19
● 化学療法の内容	
—IAP therapy (comb. or Split)	
—low dose IFM, CDDP, IFM+VP 16+CDP	
—Low dose CDP, CAP	

1993-2002 国立病院機構九州がんセンター

[3] 治療

表 3. IAP therapy

● Complete response	0
● Partial response	9
● MR or NC	12
● PD	1
—治療 2 ないし 3 クール終了時の判定 —奏効率 41% —Synovial sarcoma, Clear cell sarcoma, myxoid liposarcoma に著効例	

表 4. 化学療法単独の臨床効果

● Total case	30
● Complete response	2 6%
● Partial response	15 50%
● NC	11
● PD	2
—治療終了時判定 —Synovial sarcoma, clear cell sarcoma, myxoid liposarcoma に著効例あり	

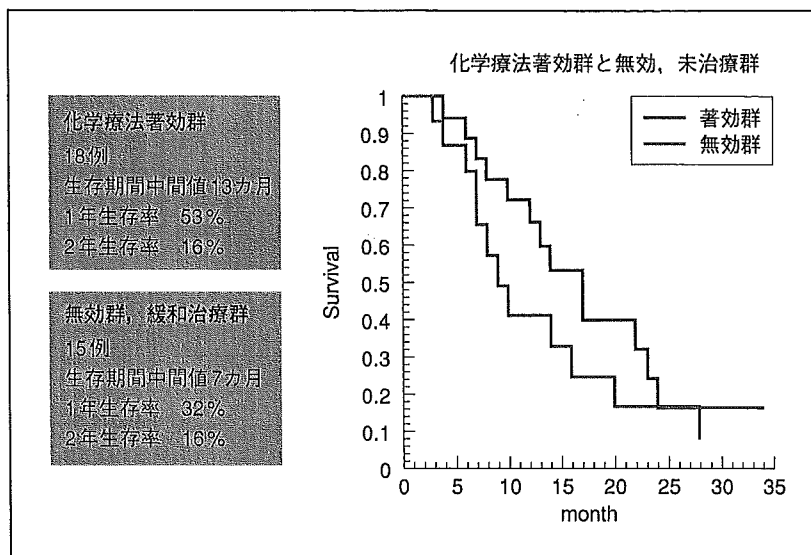


図 1. 化学療法有効群の効果

返しの化学療法, 手術, 放射線療法の集学的治療を遂行できる良好な PS をもち, 治療を受けながら生活の質が高められる身体的精神的状態を有する患者では, 極めて有用である。しかし, 条件がそろった症例はいまだ少ない。9 年間にわたって, 高度悪性紡錘型細胞軟部肉腫 79 例に対する化学療法の結果を紹介する。進行再発, 局所進行症例, 体幹発生で予後不良因子を乗り越えるべく化学療法, 放射線化学併用療法を行ってきた(表 2)。IAP 療法を行った。2 ないし 3 クール治療終了時点での臨床奏効性は 41%であるが(表 3), 長期間化学療法を継続すると 30 例中(他の治療を含めて)著効例 2 例, 有効例 15 例で 56%の有効性が確認できた(表 4)。有害事象として, 繰り返しの治療で, 骨髄抑制, 消化器症状が

増え, 減量, 投与間隔の遷延が起り, 投与強度の低下が発生したが, 化学療法が奏効した群では, 無効症例, 緩和治療群に比較して生存期間中間値で 6 カ月の予後改善, 1 年生存率は有効群で 53%で, 32%の無効群に比較し改善した。しかし, 2 年目になると予後改善効果は消失した(図 1)。MAID, IA 療法と同様に緩和的治療のレベルで, 癌性腹膜, 胸膜炎の改善, 肺転移症状の改善, 癌性疼痛の緩和と持続期間の延長効果が多くの症例で得られ, 有害事象も少なく, 通院, 短期入院治療で行えた。若年, 中年層で, PS 良好, 治療奏効性が得られた症例では IAP 療法の継続投与可能で, 1 年以上の病状コントロールを行えた症例も経験した。再発単発例では, 転移病巣の切除か放射線療法の追加が必要で, 多発症例で