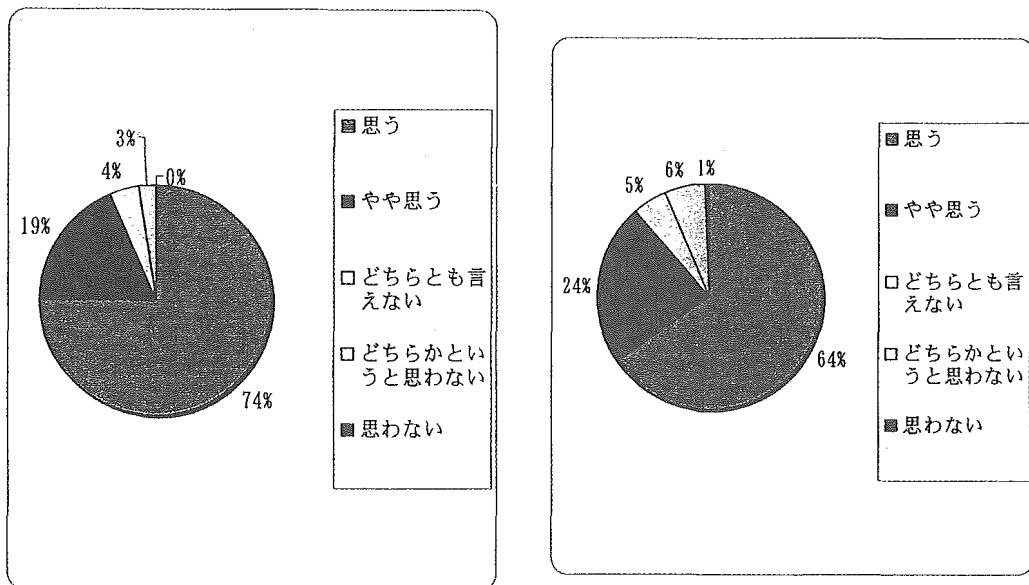


a: 知りたいことが書かれていたでしょうか

b: わかりやすかったですでしょうか

図 1



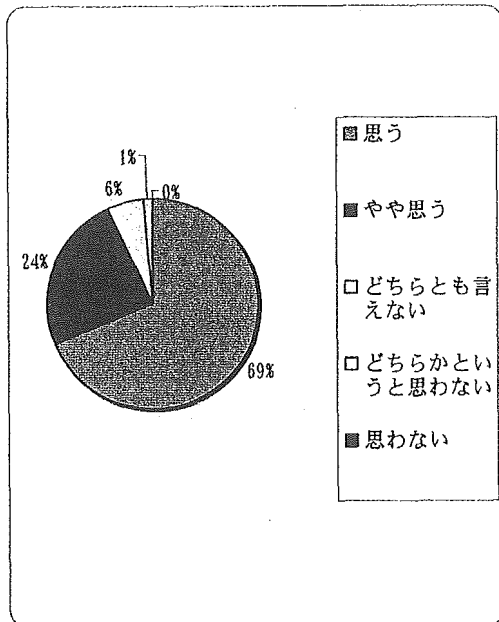
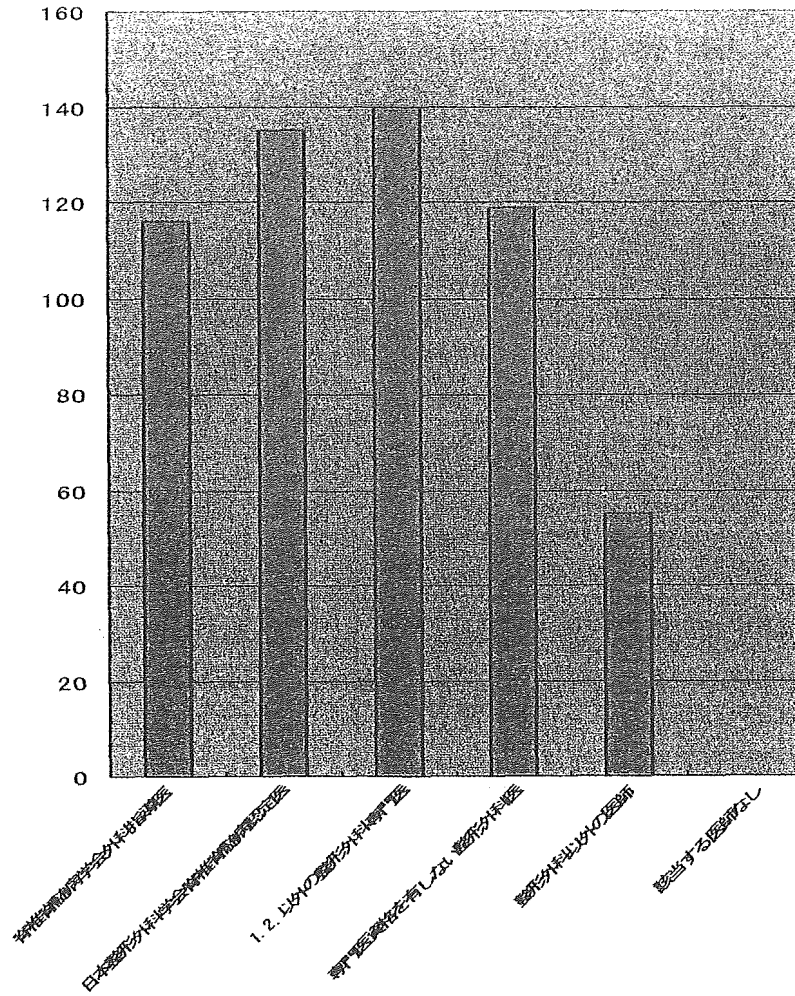
c: このガイドラインは今後のご自身の診療に役立つと思われますか

d: このガイドラインは腰椎椎間板ヘルニアの患者さんにとって有益だと思われますか

図 2

な指摘が多かった。

- ・ 難しい, もう少しわかりやすく (22 名)
 - 対象ユーザー別に (11 名)
- ・ 日整会としてもっと踏み込んだ記述を (16 名)
 - 診断基準を明確に示すべき (6 名)
 - 治療の指針というようなものを明示すべき (8 名)
- ・ 記載内容に不備がある (7 名)
 - 新しい治療法, 実際に困っていることの記載がない (6 名)
 - 経済的な観点が欠けている (1 名)
- ・ 混乱を招く懸念あり (5 名)
- ・ 手法に問題あり (2 名)



e: このガイドラインはどのような医師に有益なガイドラインだと思われませんか (重複回答可)

図 3

f: このガイドラインを利用して今後の診療にあたらうと思われませんか

今後の課題

診療ガイドラインは臨床研究の結果を患者に還元し、医療の標準化と医師の行動変革を促進することを目的としている。特に一般国民に対しては整形外科的疾患の理解と、現在の治療の概要を示し、治療選択の判断材料になることがこれからの医療にとっては重要と考えられる。しかし、患者側は「知りたいことが記載されていない」、治療にあたる医師側は「自分たちの治療法が制限されるのではないか」などの理由により、ユーザーである医師側からも患者側からも決して満足されない危険性が残されている。したがって、今回のアンケートの結果を踏まえて、内容だけでなく推奨度分類などについても現在再検討中である。

また今後の課題としては、ガイドラインの普及活動を行い、医師の使用頻度、行動様式の変化、適用患者数の把握などの検証をしていく必要がある。また、診療ガイドラインは適時改訂していくことが求められるが、今回の研究過程で明らかとなった多くの課題を解

決していくために、学会を中心として倫理規定を盛り込んだ研究体制を整備していき、日本発のランダム化比較試験を今後さらに押し進めることにより、その結果に基づいて数年ごとにガイドラインを改訂していく必要もある。

文 献

- 1) Andersson GBM. Intervertebral disk herniation: Epidemiology and natural history. In: Weinstein JN, Gordon SL, eds. Low back pain: A scientific and clinical overview. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1996. p.7-21.
- 2) Ostelo RW, de Vet HC, Waddell G, Kerckhoffs MR, Leffers P, van Tulder MW. Rehabilitation after lumbar disc surgery. Cochrane Database Syst Rev: CD003007, 2002.
- 3) Weber H. Lumbar disc herniation. A controlled prospective study with ten years of observation. Spine 1983; 8: 131-40.

パネルディスカッション 国民に信頼される診療ガイドライン作成に向けて

大腿骨頸部骨折診療ガイドライン*

萩野 浩[†] 渡部 欣忍[‡] 中野 哲雄[§] 糸満 盛憲[¶] 松下 隆^{||}

はじめに

診療ガイドラインは特定の臨床状況において、医師および患者が適切な決断を下せるよう支援する目的で、体系的に作成された文書とされる。厚生労働省では1999年度から班研究によって、20疾患についてガイドライン作成を進めてきており、このうち整形外科疾患として腰椎椎間板ヘルニアと大腿骨頸部骨折の2つが含まれる。診療ガイドラインは臨床研究の結果から得られたエビデンスに基づいて作成されるが、単なるエビデンス集ではなく、臨床上的問題点に関する作成者の「推奨」が加わる。

大腿骨頸部骨折診療ガイドラインの作成にあたっては、予防から退院後の管理までの範囲をカバーするリサーチクエストを採用した。そして推奨を決定するまでの過程はevidence-based medicine (EBM)の手法に忠実に従って作成を行った。その結果、これまで報告されている論文(エビデンス)とそのエビデンスレベルに応じて推奨が決定されたが、同時にEBMでは解決されない多くの臨床的問題点があることも明らかとなった。本稿では大腿骨頸部骨折診療ガイドライン作

成の過程を報告する。

なお、ガイドライン作成に当たり「大腿骨頸部骨折」という名称が問題となった。わが国ではこれまで、高齢者の大腿骨近位部骨折は、大腿骨頸部内側骨折(関節包内骨折)と大腿骨頸部外側骨折(関節包外骨折)とに分類され、両者をあわせて大腿骨頸部骨折と呼称してきた。診療ガイドラインの名称も「大腿骨頸部骨折診療ガイドライン」である。しかしながら、最近の多くの欧米文献では、大腿骨頸部内側骨折をfemoral neck fracture(大腿骨頸部骨折)、大腿骨頸部外側骨折をtrochanteric fracture(転子部骨折)・intertrochanteric fracture(転子間骨折)またはperitrochanteric fracture(転子貫通骨折)と呼称することが多い。したがって「大腿骨頸部骨折」という名称にはしばしば混乱が生じている。そこで、本ガイドラインでは、大腿骨頸部内側骨折・大腿骨頸部外側骨折という名称を使用せず、それぞれ大腿骨頸部骨折・大腿骨転子部骨折という名称で統一することにした。そこで本稿もこれに従って記載する。

1. 大腿骨頸部/転子部骨折診療の現状と問題点

大腿骨頸部/転子部骨折は高齢者に多く発生するが、中でも80歳以上で発生率が高く、四肢骨折のうち最も患者数が多い。過去に報告されているわが国での発生率によると、女性の80-84歳では年間100人に1例、85歳以上では50人に1例の割合で新規骨折が発生する。

日本人口将来推計によれば、わが国の老年人口は、2000年には2200万人であるが、老年人口がピークに達する2043年には3647万人に達する。そこで1997年における全国調査の年齢群別発生率が変化しないと仮定すると、2000年には約11万人、2010年は約17万人、2020年は約22万人、2030年は26万人、2043年には約27万人の大腿骨頸部/転子部骨折が発生すると推計

Key words: Hip fracture, Clinical guideline, Prevention, Management

*A clinical guideline for prevention and management of hip fracture

[†]鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部. Hiroshi Hagino: Rehabilitation Division, Tottori University Hospital

[‡]帝京大学医学部整形外科教室. Yoshinobu Watanabe: Department of Orthopaedic Surgery, Teikyo University

[§]公立玉名中央病院整形外科. Tetsuo Nakano: Department of Orthopaedic Surgery, Tamana Central Hospital

[¶]北里大学医学部整形外科教室. Moritoshi Itoman: Department of Orthopaedic Surgery, Kitazato University

^{||}帝京大学医学部整形外科教室. Takashi Matsushita: Department of Orthopaedic Surgery, Teikyo University

される。したがって、今後増加する大腿骨頸部/転子部骨折患者への対応はきわめて重要な課題で、限られた社会資源を有効に活用するために、適切な骨折の予防・治療が求められる。しかしながら、わが国では本疾患に対するガイドラインはこれまで作成されておらず、国外でも 2002 年に発表されたスコットランドのものがあるのみである。

2. ガイドライン作成の経緯

1) 作成の方針

ガイドライン作成は厚生労働省から提示されている「診療ガイドラインの作成の手順」に基づいて行った。それに加えて日本整形外科学会として、以下の方針が確認された。少なくとも過去 10 年間の文献をもとにすること、エビデンスとなる文献は、controlled clinical trial (CCT, 比較臨床試験)以上の研究デザインレベルのものを採用することとし(表 1)、最低でも case-control study (症例対照研究)までのレベルとすること、また日本で行われた臨床研究はできるかぎり採用すること、の 4 点である。

本ガイドラインではこれらに以下の点を加えた。① 1990 年以降の文献をエビデンスとして採用する、② 採用するエビデンスは治療および合併症については、原則的に、研究デザインが case-control study までの論文を、疫学・危険因子、予防、診断、分類、麻酔管理、看護・管理、リハビリ、経済、その他については meta-analysis までの論文を一次選択で評価する、③ 予防から退院後の管理までをカバーする内容とする、④ 小児の骨折は対象としない。

2) 作成の手順

① 章とリサーチクエスションの設定

骨折の分類、疫学から退院後の管理までの 10 章を設定し(表 2)、章ごとに臨床診療上問題となるリサーチクエスションを列挙し、最終的に 92 のリサーチクエスションを設定した。

感染予防に関しては米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) の手術部位感染対策ガイドラインを参考とすることとした。また当初、血栓・塞栓症の予防と治療についても本ガイドラインで検討する予定であったが、日本整形外科学会で整形外科手術に関してこの問題についてのガイドラインの作成が開始されたため、重複を避ける点より本ガイドラインからは削除した。

表 1 研究デザイン分類

1. Practice Guideline
2. Systematic Review
3. Meta-Analysis
4. RCT (Randomized-Controlled Trial)
5. CCT (Controlled Clinical Trial)
6. Cohort Study
7. Case-Control Study
8. Case Series
9. Case Report
10. Review
記述的横断研究
分析的横断研究
11. その他

② 文献の選択

文献は表 3 の検索式に基づいてヒットした 13899 件のうち、1985 年以降に絞り、小児、青年期のみ文献および動物実験の文献を除いた結果、MEDLINE から 7294 件、Cochrane Central データベースから 36 件が抽出された。同様に医学中央雑誌から 2469 件が抽出された。これらの文献に疫学・危険因子、予防、診断、分類、治療(内側骨折)、治療(外側骨折)、治療(その他)、合併症、麻酔管理、看護・管理、リハビリ、経済的要因、その他のカテゴリー分類を加えた。ついで本ガイドライン作成の方針に従い、1990 年以降 2002 年 7 月までの文献を一次選択の対象として、2 人の班員がタイトルと抄録から一次選択を行った。国内文献については 1990 年以降の文献のうち、治療法については症例数が合計 100 例以上、予後については合計 200 例以上のものを対象とした。

最終的に英語文献 1382 件、日本語文献 565 件が選択された。また一次選択文献に含まなかった文献のうち、1990 年以降 2002 年 7 月までの範囲で、リサーチクエスションに対して必要と思われる文献を章責任者が選択・追加した。これらの選択されたすべての論文に関して、査読担当者が文献内容を要約したアブストラクトフォーム(構造化抄録)を作成した。アブストラクトフォームはその論文の目的、研究デザイン、研究施設、対象患者、介入、統計学的手法、結果、結論などの必要項目を PC ソフト上で編集し記載した。その後、章責任者がアブストラクトフォームと原文とを参照・評価して、ガイドラインに必要なエビデンスとなる文献をエビデンスレベルの高い文献から順に選択した。その結果、ガイドラインに採用された文献は英語文献

表 2 章とリサーチクエスチョン

-
1. 大腿骨近位部骨折の分類
 - ①大腿骨頸部骨折と転子部骨折
 - ②大腿骨頸部骨折の分類
 - ③大腿骨転子部骨折の分類
 2. 大腿骨頸部/転子部骨折の疫学
 - ①わが国における発生率
 - ②発生率の諸外国との比較
 - ③骨折型別発生率の比較
 - ④骨折型別の発生変化
 - ⑤発生数の予測
 3. 大腿骨頸部/転子部骨折の危険因子
 - 1) 骨に関連した危険因子
 - ①骨密度の低下は危険因子か
 - ②骨密度の測定部位は何か最もよいか
 - ③既存骨折は危険因子か
 - ④骨代謝マーカー高値は危険因子か
 - ⑤生化学検査のうち骨代謝マーカー以外の危険因子は
 - ⑥危険因子となる既往症・合併症・家族歴は
 - ⑦大腿骨の形態と骨折リスクとの関係は
 - 2) 骨に関連しない危険因子
 - ①転倒
 - ②転倒以外の危険因子は
 4. 大腿骨頸部/転子部骨折の予防
 - ①薬物療法は予防に有効か
 - ②運動療法は予防に有効か
 - ③ヒッププロテクターは予防に有効か
 - ④その他の予防法はあるか
 - ⑤予防法の費用対効果は
 5. 大腿骨頸部/転子部骨折の診断
 - ① X 線単純写真で骨折を診断できる割合は
 - ② X 線単純写真で診断できない場合に X 線断層写真は有用か
 - ③ X 線単純写真で診断できない場合に CT は有用か
 - ④ X 線単純写真で診断できない場合に MRI は有用か
 - ⑤ X 線単純写真で診断できない場合に骨シンチグラムは有用か
 - ⑥ MRI と骨シンチグラムとではどちらの方が有用か
 6. 大腿骨頸部骨折(いわゆる内側骨折)の治療
 - 1) 入院—手術までの管理と治療
 - ①適切な手術時期は
 - ②術前牽引は必要か
 - ③術前の関節穿刺(関節内血腫除去)は必要か
 - 2) 治療方法の選択
 - ①非転位型骨折は保存療法の適応があるか
 - ②外科的治療では骨接合術と人工物置換術のいずれを選択するか
 - 3) 偽関節, 骨頭壊死および late segmental collapse 発生の術前予測
 - ① X 線単純写真で術前予測できるか
 - ② MRI で術前予測できるか
 - ③骨シンチグラムで術前予測できるか
 - ④血管造影で術前予測できるか
-

表 2 つつぎ

-
- ⑤術中所見で予測できるか
 - 4) 骨接合術の術式選択と後療法
 - ①固定方法の違いは術後成績に影響をあたえるか
 - ②転位型の症例に対して外反骨切り術の適応はあるか
 - ③骨接合術後の早期荷重は推奨できるか
 - 5) 骨接合術の合併症(感染については 8.4 項を参照)
 - ①偽関節の発生率は
 - ②骨頭壊死, late segmental collapse の発生率は
 - ③内固定材料破損の発生率は
 - ④その他の合併症は
 - 6) 骨癒合が失敗した時の対処法
 - ①再骨接合術は適応となるか
 - ②人工物置換術(人工骨頭置換術, THA)は推奨されるか
 - ③人工骨頭置換術と THA はどちらを選択するか
 - 7) 内固定材料抜去の適応は
 - 8) 人工骨頭置換術の術式選択と後療法
 - ①セメント固定とプレスフィット固定 その選択基準は
 - ②バイポーラーとモノポーラー その選択基準は
 - ③人工骨頭置換術後の早期荷重は可能か
 - 9) 人工骨頭置換術の合併症(感染については 8.4 項を参照)
 - ①術中合併症の発生率は
 - ②脱臼発生率は
 - ③その他の術後合併症は
 - 10) 一次的(骨折直後)人工股関節全置換術の適応は
 - 11) 機能予後(歩行能力)は
 - 12) 生命予後は
 - 13) Occult fracture(不顕性骨折)の治療はどうするか
7. 大腿骨転子部骨折(いわゆる外側骨折)の治療
- 1) 入院—手術までの管理と治療
 - ①適切な手術時期は
 - ②術前牽引は必要か
 - 2) 外科的治療・保存的治療の適応は
 - 3) 外科的治療の選択
 - ①インプラントの違いは術後成績に影響を与えるか
 - ②頸基部骨折に対する内固定法は
 - ③術中の骨片間の圧迫手技は必要か
 - ④初回手術における人工骨頭置換術の適応は
 - 4) 術後早期荷重は可能か(早期荷重が可能な条件は)
 - 5) 骨接合術の合併症(感染については 8.4 項を参照)
 - ①術中合併症は
 - ②カットアウトの予防は
 - ③内固定材料の破損は
 - ④偽関節・骨癒合不全の発生率は
 - ⑤骨頭壊死の発生率は
 - 6) 内固定材料抜去の適応は
 - 7) 機能予後(歩行能力)は
 - 8) 生命予後は
8. 周術期管理
- 1) 麻酔方法
 - ①全身麻酔か局所麻酔(脊椎・硬膜外麻酔)か
-

表 2 つづき

- 2) 術後の酸素投与は必要か
- 3) 輸液バランス・輸血
 - ① 術後の電解質異常とその意義は
 - ② 術中の輸液管理のために侵襲的なモニタリングは必要か
 - ③ 輸血の適応は何によって判断するか
- 4) 感染
 - ① 術後感染症の発生率は
 - ② 抗生物質の全身予防投与は有効か(有効ならどのように投与すべきか)
 - ③ ドレープ使用は有効か
 - ④ ドレイン使用は有効か
- 5) 導尿カテーテルと感染率
- 6) 術後全身管理
 - ① 術後合併症とその頻度
 - ② 栄養状態
 - ③ 精神面の管理は

9. リハビリテーション

- 1) 入院中のリハビリテーションの内容は
- 2) 加速的リハビリテーション(accelerated rehabilitation)は有効か
- 3) 退院後のリハビリテーションは有効か

10. 退院後の管理

- 1) 早期退院は
- 2) 1 度大腿骨頸部/転子部骨折を生じた患者は大腿骨頸部/転子部骨折のリスクが高いか
- 3) 大腿骨頸部/転子部骨折を生じた患者に対する骨折予防策は何か

表 3 文献検索式

検索対象ファイル(検索時期) : [MEDLINE 1966-2002/Jul W4]

Set	Items	Description
S1	8886	HIP FRACTURES!
S2	1481	(FEMUR NECK/DE OR FEMUR HEAD/DE) AND (FRACTURES! OR FRACTURE FIXATION! OR BONE SCREWS/DE)
S3	5531	(FEMORAL OR FEMUR) (1W) (NECK OR HEAD OR PROXIM?) (2N) FRACTURE?
S4	9084	(HIP OR transcervical OR cervical OR cervix OR TROCHANT? OR PERTROCHANT? OR INTERTROCHANT? OR SUBTROCHANT? OR INTRACAPSULAR? OR EXTRACAPSULAR) (2N) FRACTURE?
S5	2558	(HIP JOINT(L)SU OR ARTHROPLASTY, REPLACEMENT, HIP/DE OR HIP PROSTHESIS/DE) AND FRACTURE?
S6	3721	(FEMUR OR FEMORAL OR HIP) (2N) (PROSTHES? OR REPLACEMENT? OR SCREW?) AND FRACTURE?
S7	14126	S1 : S6
S8	13899	S7/HUMAN OR (S7 NOT ANIMAL/GS)
S9	9700	S8/ENG OR S8 AND LA=JAPANESE
S10	7294	S9 AND PY=>1985

表4 エビデンスレベル分類

治療等一般	
Ia	RCT の Meta-Analysis または Systematic Review
Ib	RCT
II	CCT および Cohort Study
III	Case-Control Study
IV	Case Series
V	Case Report
VI	その他
危険因子	
R-I	Cohort Study または Case-Control Study の Meta-Analysis または Systematic Review
R-II	Cohort Study
R-III	Case-Control Study
R-IV	Case Series
R-V	Case Report
R-VI	その他
診断	
C-Ia	分析的横断研究の Meta-Analysis または Systematic Review
C-Ib	十分な数の分析的横断研究
C-II	分析的横断研究
C-III	記述的横断研究

表5 推奨グレード

Grade	内容	内容補足
A	行うよう強く推奨する 強い根拠に基づいている	質の高いエビデンスが複数ある
B	行うよう推奨する 中程度の根拠に基づいている	質の高いエビデンスが1つ、または中程度の質のエビデンスが複数ある
C	行うことを考慮してもよい 弱い根拠に基づいている	中程度のエビデンスが少なくとも1つある
D	推奨しない 否定する根拠がある	肯定できる論文がないか、否定できる中程度のエビデンスが少なくとも1つある
I	委員会の診査基準を満たすエビデンスがない、あるいは複数のエビデンスがあるが結論が一様でない	

305 件, 日本語文献 62 件となった。

③サイエンティフィックステートメントと推奨

章ごとに各責任者がエビデンスとなる文献とそのレベルに基づいて、サイエンティフィックステートメントを作成した。サイエンティフィックステートメントとは収集されたエビデンスを端的にまとめたもので、エビデンスはそのレベルの高いものから採用される。エビデンスレベルは表4に示すとおり、「全体で200例以上の randomized-controlled trial (RCT) の meta-analysis または systematic review (Ia)」から「Case

Report (V)」までランク付けを行った。治療以外で、介入が関与しないリサーチクエストションでは記述的横断研究や分析的横断研究のみとなるため、エビデンスレベルを別に設定した(表4)。

サイエンティフィックステートメントに従って、「推奨」を全員で協議して作成し、「推奨」のみでは不十分であると考えられる場合には、必要に応じて「解説」を加えた。推奨グレードは表5に従った。

3. ガイドラインの内容

表2に、取り上げられたリサーチクエスチョンを示す。また以下に推奨からサイエンティフィックステートメントまでの1例を示す。

《転子部骨折の治療の章》

リサーチクエスチョン：カットアウトの予防は？

【推奨】

ラグスクリューの刺入位置を、正面像で骨頭中心がそれより遠位に、側面像で骨頭幅の中1/3にし、深さは軟骨下骨近傍まで十分に刺入する(Grade B)。

【解説】

再手術の頻度はガンマネイルで6-8%、compression hip screwで1-4%である。そのほとんどは、カットアウトが原因である。

十分に深く刺入し、tip-apex distance (TAD)が20mm以下になるとカットアウト率が下がると言われている。

【サイエンティフィックステートメント】

カットアウト：

- 骨頭内のスクリュー先端の設置位置(骨頭中央とスクリュー先端の位置)が重要であるとする中等度レベルのエビデンスがある(Level II, Level III)。
- カットアウトの頻度はガンマネイルでは1.6-3.9%、DHSで1-2.9%と報告されている。

内固定の失敗：

- 再手術の頻度はガンマネイルで6-8%、compression hip screwで1-4%である。
- 内固定の失敗(mechanical failure)の多くはカットアウトである。
- 安定型骨折では整復位損失は少なく、不安定型骨折では整復位損失が多い(Level II)。

4. ガイドラインの問題点

本ガイドライン作成の過程で多くの問題点が指摘された。まず大腿骨頸部/転子部骨折は手術的治療の対象疾患であるが、手術を介入としたRCTは研究を行うことが困難なため、文献数が少ない点が挙げられる。日本人のエビデンスはさらに少なく、日本の文献(日本語のみでなく英文を含めた日本で行われた研究結果)はできるだけ採用するようにしたもの、適切にランダム化がなされたRCTはごくわずかであった。したがってエビデンスが日本の現状と一致しない場合が多く見ら

れ、今後、質の高い臨床研究がわが国で行われる必要性が再認識された。

またRCTのような高いエビデンスレベルを有する論文でも、対象者の病型や病態がさまざまなことがある。すなわち論文の研究デザインがRCTでも、リサーチクエスチョンに関しては必ずしもRCTになっていない場合があり、その際のエビデンスレベル決定が問題となった。さらにメタアナリシスも同様で、著者が不適切な論文を採用していたとしても追跡が困難で、必ずしも最高レベルのエビデンスとは言えない論文が混じっている可能性がある。したがって、限られたエビデンスや患者背景に基づいて作成した結果が、広範かつ絶対的なものと誤解される危険性があり、ガイドラインを臨床の場で用いる際には十分な注意が必要である。

5. 今後の検証について

本ガイドラインは平成17年3月末まで学会ホームページを通じて学会員へ公開し、意見を求めてきた。今後、定期的に更新していく予定である。また、整形外科学会会員以外の医師や一般市民の意見も聞き、その意見をもとに国民向けのガイドラインも別に作成すべく計画している。

おわりに

診療ガイドラインがカバーできるのは、患者全体の60-95%である¹⁾と言われ、ガイドラインは一定の指針を示すものではあるが、誰もがやらなければならないスタンダードではない。この点を十分踏まえた上で、ガイドラインを用いていただきたい。

なお、本ガイドライン作成に当たってご意見をいただきました京都大学中山健夫助教授、また実作業をサポートしてくださった(財)国際医学情報センター事業推進室の方々、各章責任者の先生方、そして文献査読でご協力いただきました日本骨折治療学会の先生方に衷心よりお礼を申し上げます。

文 献

- 1) Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice. Designing a practice policy. Standards, guidelines, and options. JAMA 1990; 263: 3077, 3081, 3084.

パネルディスカッション 国民に信頼される診療ガイドライン作成に向けて

頰椎後縦靱帯骨化症の診療ガイドライン*

米 延 策 雄†

はじめに

診療ガイドラインは、「ある特定の臨床状態に対する適切な保健医療について、医師と患者の判断を支援するために、系統的に開発された記述(ステートメント)」と定義されている。したがって、データがあることが前提であり、比較的頻度の高い疾患に関して開発される。一方、頰椎後縦靱帯の骨化は成人人口の数%に見られるものの、特定疾患治療研究対象事業の交付件数で見ると限りにおいては17000件程度の比較的まれな疾患である。しかし、次のような理由から、本症の診療ガイドライン策定事業を開始した。本邦において発見された疾患であること、本邦に多いこと、いわゆる厚生労働省の班研究が行われ知見が蓄積してきたこと、加えてさまざまな診療科が本症の治療に関わるようになり、一部では診療に混乱が生じていることである。すなわち、黎明期から積み重ねられた知見は、いわば暗黙知と言える形で専門家を中心に広がった。しかし、これに関わる専門家が增えるに連れて情報が正確に伝わらない状況が生じたため、知見を整理して明解知とする必要がある。これにより本症に対する一般診療の水準の向上が期待できる。一方では、知見を整理することで、臨床ならびに基礎研究の方向性を示すことができ、より臨床に即した研究の推進を行うことができる。さらに、自然経過や予後を示すことができれば、「難病」と診断され、知識不足からくる不安を減らし適切な療養姿勢を保つことができる。

Key words: Clinical practice guideline, Ossification of the posterior longitudinal ligament

*Clinical Practice Guideline for Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament

†国立病院機構大阪南医療センター. Kazuo Yonenobu: National Hospital Organization, Osaka-Minami Medical Center

なお、策定活動は日整会頰椎後縦靱帯骨化症診療ガイドライン策定委員会(表1)が中心となって行い、本稿で利用したデータなどはその委員会の成果である。

ガイドライン作成方法

診療ガイドライン作成のために行った作業は次のようなものである。リサーチクエスションの設定、文献の検索(おおよそ1900篇)、文献査読、サイエンティフィックステートメントの作成である。本症が稀少疾患であり、外科治療が主体となる疾患であることから、いわゆるエビデンスレベルが高いとされる無作為抽出試験やこれに類する試験デザインで行われた研究が少なく、頻度の高い疾患と同等には扱えない。しかし、それでも資料の中から適正にエビデンスを抽出する姿勢、考え方は本症の診療レベルの向上に寄与すると考えられるとの考えに基づいて文献の吟味を行った。

文献の系統的検索は表2のとおりである。これに加えて、作成上、重要あるいは必要な論文を採用した。なお、作成上、重要な文献は適宜採用した。

診療ガイドラインの概略

現時点で、診療ガイドラインはほぼ完成しているが、関係者による内容の検討など最終作業を残しているため、暫定版の公表による後の混乱を避けるため、ここではその内容を示さない。概略は以下のとおりである。

診療ガイドラインははじめに記したように、知識の整理や将来の研究の方向性を探る目的の1つとなっているために、リサーチクエスションの設定は、evidence driven、すなわちデータのある事項についてのみ記載するのではなく、necessity driven、すなわち診療上必要とされると考えられる事項とした。

構成は、疫学・自然経過、成因・病理・病態、診断、治療の4章とし、各章はいくつかの節に分け、そ

表1 頰椎後縦靱帯骨化症診療ガイドライン策定委員会

委員長	米延策雄	国立病院機構大阪南医療センター 副院長
委員	岩崎幹季	大阪大学医学部整形外科学教室 助手
	里見和彦	杏林大学医学部整形外科学教室 教授
	田口敏彦	山口大学医学部整形外科学教室 教授
	田中雅人	岡山大学医学部整形外科学教室 助手
	戸山芳昭	慶應義塾大学医学部整形外科学教室 教授
	松永俊二	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科整形外科学教室 講師
	査読委員	青野博之
石井正悦		星ヶ丘厚生年金病院整形外科 医長
伊藤康夫		神戸赤十字病院整形外科 部長
奥田真也		大阪労災病院整形外科
尾崎敏文		岡山大学医学部整形外科学教室 講師
加藤圭彦		山口大学医学部整形外科学教室 医員
金子和生		山口大学医学部整形外科学教室
河野譲二		市立堺病院整形外科 部長
小西 均		岡山市立せのお病院整形外科 部長
杉原進介		高知市民病院整形外科
竹内一裕		国立病院岡山医療センター整形外科
豊田耕一郎		山口大学医学部整形外科学教室 助手
中西一夫		岡山労災病院整形外科 勤務医
林 協司		鹿児島大学大学院医歯学総合研究科整形外科学
藤井俊宏		井原市立市民病院整形外科 医長
宮内 晃		大阪労災病院整形外科 医長

の中に具体的なリサーチクエスチョンを分けた。

エビデンスレベルの分類は、類縁疾患である頰椎性脊髄症の診療ガイドラインも平行して策定されているため、これと合わせることにした(表3)。さらに、推奨グレードは、診療ガイドラインごとに異なると混乱が生じるため、日整会診療ガイドライン委員会で設定するものに従った(表4)。ただし、これについてはいまだ議論が定まっていない点があり、変更される可能性がある。

考 察

現時点では、診療ガイドラインは公表されておらず、それが本症の診療にどのような影響を与え、また本症患者の心理や受診行動に影響するかは不明である。しかしこの作成作業を通じて、すでに本症の成因・診断・治療に関して、問題点が、より明確にできた。

その1つは診断基準である。古くから、本症の診療にかかわってきた整形外科医の頭にある診断基準は、X線検査で大きな後縦靱帯骨化巣が確認でき、これによ

る脊髄症状がある状態ではないだろうか。しかし、整形外科医以外ではコンピュータX線断層検査ではじめて捉えることのできる小骨化巣を、後縦靱帯骨化症と診断し、これが肥大し脊髄症状を来すものとして、外科治療を勧める場合がある。このような混乱を回避し、科学的事実に基づく診療を行うことが、まさに診療ガイドライン作成の基本的な背景であるので、本症の自然経過、臨床症状を明確にし、これに基づく診断基準を設定しなければならない。

本症のような比較的まれな疾患についての診療ガイドライン策定がどのような意義を持つのか、診療ガイドライン策定には相当な人的、経済的資源も必要であり、今後検証すべきである。しかし、まれな疾患においては、個人の経験や狭い専門家の世界の中での知見に基づいて、診療判断が行われる可能性が高い。専門家の見識を信頼するにしても、その基盤に「なにが科学的事実か」をしっかりと捉える考え方が必要なことを忘れないためにも、これの意義があるのではないかと考える。

表 2 検索式

MEDLINE(DIALOG)1966-2003/Mar W1

S1 OSSIFICATION OF POSTERIOR LONGITUDINAL
LIGAMENT/DE

S2 (OSSIF? OR OSTEOS?S OR OSTEOGEN? OR
HYPEROST?) (4N)POSTERIOR (2N)LONGITUDINAL (2N)
LIGAMENT?

S3 OPLL AND (OSSIFICATION, HETEROTOPIC/DE OR
LIGAMENTS, ARTICULAR! OR CERVICAL
VERTEBRAE/DE OR SPINAL DISEASES!)

S4 S1 OR S2 OR S3

S5 S4/HUMAN OR (S4 NOT ANIMAL/GS)

S6 S5/ENG OR S5 AND LA=JAPANESE

S7 S6 NOT CASE REPORT/GS

S8 S7 NOT DT=(LETTER OR COMMENT OR NEWS OR
EDITORIAL)

医学中央雑誌(Web) 1983-2003

#1 (後縦靭帯骨化症/TH or 後縦靭帯骨化/AL) or 後縦靭帯骨
化/AL

#2 (黄色靭帯骨化症/TH or 黄色靭帯骨化/AL) or (黄色靭帯
骨化症/TH or 黄色靭帯骨化/AL)

#3 脊椎骨増殖/AL

#4 強直性/AL

#5 (縦靭帯/TH or 後縦靭帯/AL) or 後縦靭帯/AL or 後靭帯
/AL or 後靭帯/AL

#6 (黄色靭帯/TH or 黄色靭帯/AL) or (黄色靭帯/TH or 黄色
靭帯/AL) or 脊柱靭帯/AL or 脊柱靭帯/AL

#7 (縦靭帯/TH or 縦靭帯/AL) or 縦靭帯/AL or (靭帯/TH or
靭帯/AL) or (靭帯/TH or 靭帯/AL)

#8 後縦/AL or 黄色/AL or (脊柱/TH or 脊柱/AL)

#9 骨化/AL or 石灰化/AL or 骨増殖/AL

#10 #3 and #4

#11 (#5 or #6) and #9

#12 #7 and #8 and #9

#13 OPLL/AL

#14 #1 or #2 or #10 or #11 or #12 or #13

#15 #14 limit: PT=not 会議録

#16 #15 limit: PT=not 症例報告

表 3 エビデンスレベル分類

Level	内 容
1	全体で 100 例以上の RCT の MA または SR
2	全体で 100 例以上の RCT
3	全体で 100 例未満の RCT の MA または SR
4	全体で 100 例未満の RCT
5	CCT および Cohort Study
6	Case-Control Study
7	Case Series
8	Case Report
9	その他

RCT: randomized-controlled trial, MA: meta-analysis, SR: systematic review, CCT: controlled clinical trial

表4 推奨グレード分類

Grade	内 容	内容補足
A	行うよう強く推奨する 強い根拠に基づいている	質の高いエビデンスが複数ある
B	行うよう推奨する 中程度の根拠に基づいて いる	質の高いエビデンスが1つ, または中 程度の質のエビデンスが複数ある
C	行うことを考慮してもよ い 弱い根拠に基づく	中程度の質のエビデンスが少なくとも 1つある
D	推奨しない 否定する根拠がある	肯定できる論文がないか, 否定できる 中程度の質のエビデンスが少なくとも 1つある
I	推奨を決定することがで きない 肯定もしくは否定するに 足る根拠がない	委員会の設定した基準を満たす研究論 文がない

Periosteal Ewing's sarcoma treated by photodynamic therapy with acridine orange

KAKUNOSHIN YOSHIDA¹, KATSUYUKI KUSUZAKI¹, TAKAO MATSUBARA¹, AKIHIKO MATSUMINE¹,
TADASHI KUMAMOTO², YOSHIHIRO KOMADA², NORIFUMI NAKA³ and ATSUMASA UCHIDA¹

Departments of ¹Orthopaedic Surgery and ²Pediatrics, Mie University Faculty of Medicine;
³Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Japan

Received April 13, 2004; Accepted July 3, 2004

Abstract. We recently encountered a very rare case of periosteal Ewing's sarcoma (PES), which was treated by surgery followed by photodynamic therapy using acridine orange with radiodynamic therapy. No more than 15 cases of PES have been reported previously in literature. In our case, MRI revealed the tumor to be localized on the cortical surface of the proximal humerus. Histopathological examination of biopsy specimens revealed a small round cell sarcoma suggestive of Ewing's sarcoma or PNET, and immunohistochemistry showed positive staining for MIC2. Although fusion genes EWS-FLI1 and EWS-ERG were undetectable, PES was still considered to be the most likely diagnosis. Therefore, we administered preoperative chemotherapy, as a result of which the tumor shrank to 48% of its original volume. With a view to preserve excellent shoulder and upper limb function, we attempted intralesional tumor resection supported by photodynamic therapy using acridine orange with radiodynamic therapy. After surgery followed by postoperative chemotherapy, the patient has, until the time of writing, had no local tumor recurrence and no evidence of metastatic disease, and can move his shoulder fully and throw a ball well. Since it has been reported that PES has a better prognosis and responsiveness to chemotherapy than intramedullary Ewing's sarcoma, we believe that such reduction surgery with photodynamic therapy might be the strategy of choice to obtain satisfactory limb function in cases of PES.

Introduction

Periosteal Ewing's sarcoma has recently been established as a separate clinical entity. To the best of our knowledge, no more than 15 cases have been reported previously (1-4). As compared

to that of conventional Ewing's sarcoma arising from the bone marrow, the prognosis of this condition is better due to its good responsiveness to chemotherapy.

We recently encountered a case of periosteal Ewing's sarcoma arising from the proximal humerus, who recovered excellent limb function following intensive chemotherapy and photodynamic therapy.

Case report

The patient, a 6-year-old boy, was noticed to have a tumor in the left shoulder region in December 2002 and taken to the family physician. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed, and the findings were suggestive of a soft tissue tumor in contact with the proximal humerus. The child was therefore referred to our university hospital, with the suspected diagnosis of malignant tumor.

Physical examination revealed a mass, 5x5 cm in size, in the left shoulder region under the deltoid muscle, which was elastic, hard in consistency and had a smooth surface; the mass was not freely mobile, but moved with movements of the upper arm, indicating bony adhesion. The patient complained of slight pain on active shoulder movements. There were no lymph nodes palpable in the axilla or the neck region. No signs of inflammation were observed either, such as fever, local skin redness, or edema. Blood examination revealed no abnormalities of the serum LDH, ALP or CRP levels.

A plain radiograph and CT revealed slight saucerization of the cortex, but no periosteal reaction, cortical bone destruction or osteolysis (Fig. 1). MRI revealed a lesion of iso signal intensity localized between the deltoid muscle and the humeral cortex, which showed enhancement following gadolinium administration on T1-weighted images, and was seen as a high signal intensity on T2-weighted images. Intact periosteum was not visualized between the humeral cortex and the tumor on the MR images, and slight thinning of the cortex was observed. No tumor lesion showing iso signal intensity on T1-weighted images or high signal intensity on T2-weighted images was visualized in the cortical bone or bone marrow (Fig. 2). Bone and thallium scintigraphy revealed strong accumulation of the radio-isotope in the tumor mass, but not in the bone marrow. Based on the clinical and imaging findings, our preoperative diagnosis was a periosteal malignant

Correspondence to: Dr Katsuyuki Kusuzaki, Department of Orthopaedic Surgery, Mie University Faculty of Medicine, Edobashi 2-174, Tsu city, Mie 514-8507, Japan
E-mail: kusu@clin.medic.mie-u.ac.jp

Key words: periosteal Ewing's sarcoma, photodynamic therapy, acridine orange

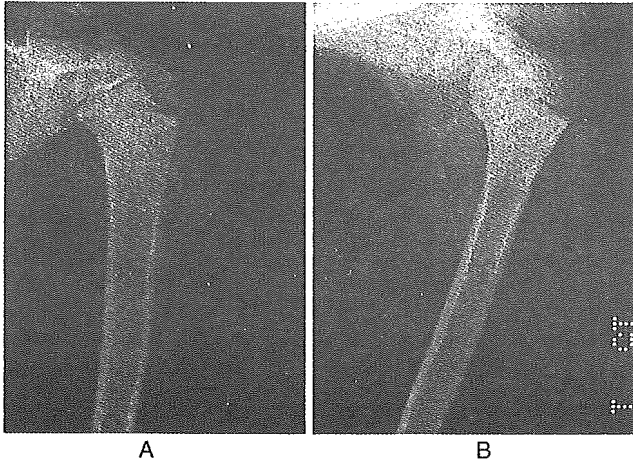


Figure 1. Plain X-ray findings of the presented case (A, AP view; B, lateral view) before chemotherapy. There is no clear periosteal reaction and saucerization at of the cortical surface of the humerus is observed. No clear osteolytic lesions are observed in the bone marrow.

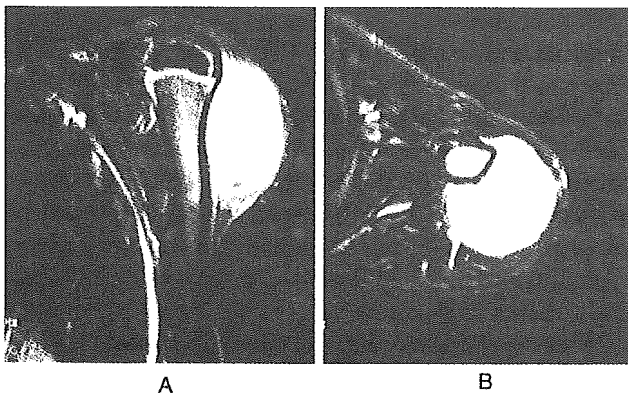


Figure 2. T2-weighted MR images of the present case (A, coronal section; B, axial section) before chemotherapy. A mass lesion localized to the cortical surface of the proximal humerus involving the metaphysis and epiphysis is visualized. Thickening of the distal periosteum and thinning of the cortex attached to the tumor was observed. No intramedullary tumor lesion was detected.

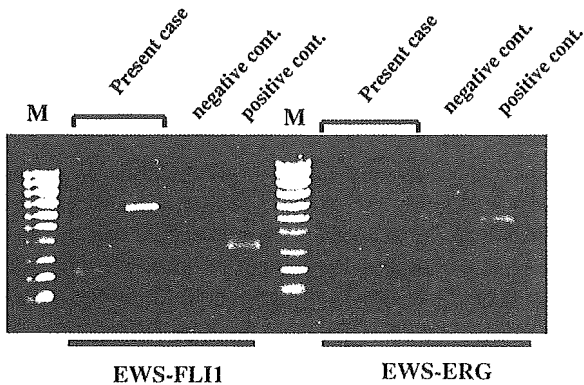


Figure 3. Result of fusion gene analysis for the detection of EWS-FL11 and EWS-ERG in the present case. Neither of the fusion genes was detected in this case.

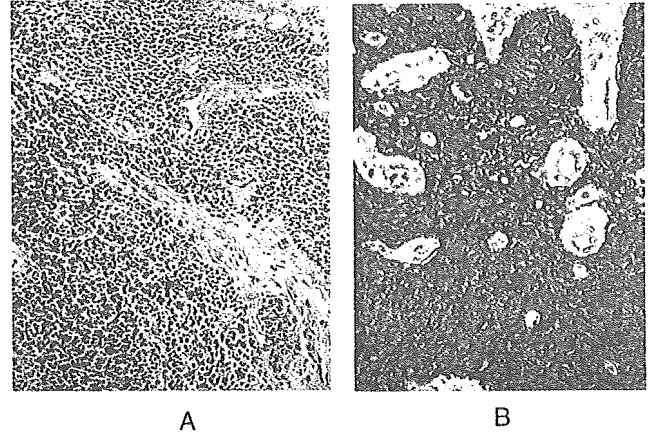


Figure 4. Histopathological findings in the tumor biopsy specimens in the present case (A, HE stain, objective lens x20) and immunohistochemistry for MIC 2 (B).

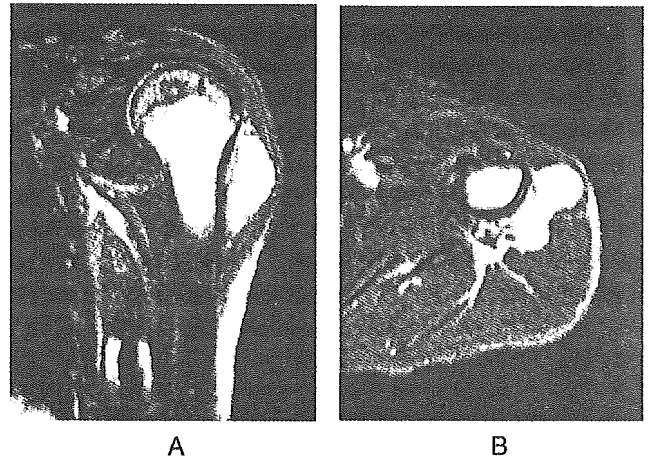


Figure 5. T2-weighted MR images of the present case (A, coronal section; B, axial section) after preoperative chemotherapy. The tumor showed marked shrinkage of volume following preoperative chemotherapy. No periosteal septum was visualized between the tumor and the cortex of the humerus.

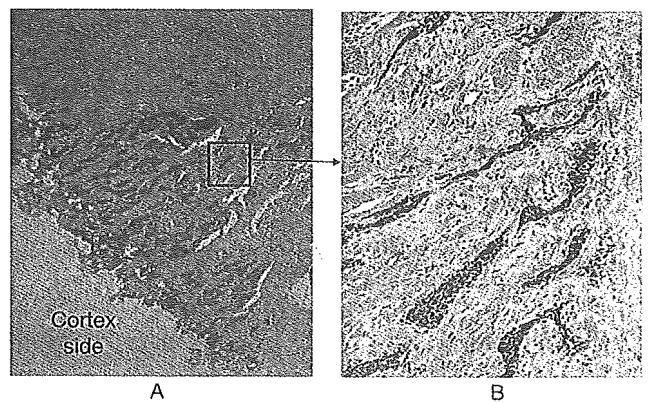


Figure 6. Histology of the resected tumor after preoperative chemotherapy (HE stain; A, objective lens x4; B, objective lens x10). Most of the tumor lesion is necrotic and replaced by fibrous granulation tissue, but some clusters of living tumor cells remain between the areas of granulation tissue. Remnant tumor cells are also observed at the border between the cortex and the tumor.

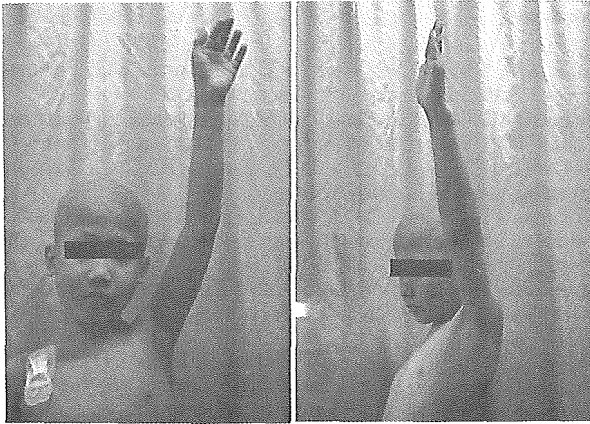


Figure 7. Full extension and abduction of the left shoulder joint in the patient 11 months after surgery.

tumor, probably periosteal osteosarcoma, malignant lymphoma, synovial sarcoma, primitive neuroectodermal tumor (PNET) or rhabdomyosarcoma. Biopsy was therefore performed, and the histopathological findings suggested a diagnosis of small round cell sarcoma, composed of tumor cells showing nuclear atypism and a few mitotic figures. The tumor cells did not contain PAS-positive granules. To aid in the differential diagnosis, immunohistochemical staining was conducted. The results revealed positive staining for MIC 2, a marker of Ewing's sarcoma, whereas staining for other tumor markers, such as for malignant lymphoma and tumors of neuromuscular origin was negative. However, gene analysis was negative for EWS-FLI1 and EWS-ERG, which are common fusion genes detected in Ewing's sarcoma (Fig. 3). We finally diagnosed the case as one of periosteal Ewing's sarcoma or PNET arising from the periosteum, and started preoperative chemotherapy with courses of vincristine, adriamycin, and cyclophosphamide (VAC), and vincristine, actinomycin D and ifosfamide (VAIA) (5,6). After 3 courses of each regimen, the tumor shrank markedly to 48% of its original volume (Fig. 4). CT and scintiscans did not reveal distant metastasis.

After obtaining the approval of the ethics committee of our university and informed consent from the patient's family, on April 7th, 2003, we attempted marginal or intralesional resection of the tumor, to avoid injury to the muscle and bone in close relation to the tumor. To contain the residual tumor or tumor cells, photodynamic therapy with acridine orange (AO) (7-9) followed by radiodynamic therapy (10) was administered. The AO solution (1 µg/ml) was locally administered to the tumor resection area. After 5 min exposure, any excessive AO solution was aspirated and the remnant tumor was illuminated with blue light (466 nm) using a fluorescence surgical microscope (Carl Zeiss, Co. Ltd, Germany). The remnant tumor emitting green fluorescence was then additionally curetted with an ultrasonic surgical knife under observation via a microscope. After repeating these procedures, photodynamic therapy was administered by illumination of the remnant tumor cells exposed to AO with blue light for 10 min. Since the deltoid muscle and proximal humerus were not removed, no reconstructive surgery was needed. Radiodynamic therapy was executed in the radiotherapy room

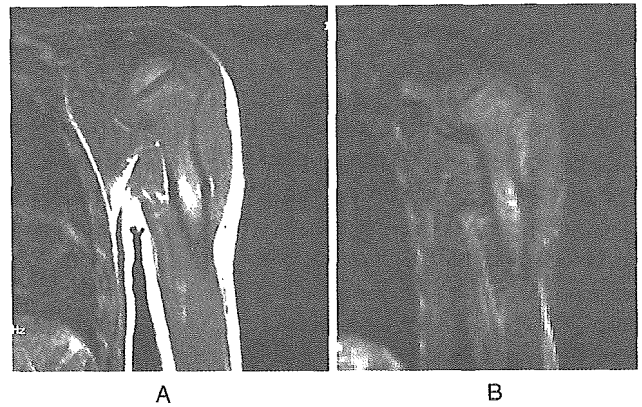


Figure 8. MRI at 11 months after surgery (A, T1-weighted image; B, T2-weighted image). No local tumor recurrence is detected.

immediately after wound closure, without washing off the AO solution, by X-ray-irradiation with 5 Gy.

The resected tumor was almost completely replaced by fibrous tissue because of massive tumor cell necrosis induced by the preoperative chemotherapy (Fig. 5A), although some residual clusters of viable tumor cells were still seen in the fibrous tissue in close contact with the cortex of the humerus (Fig. 6A). These histological findings suggested that the tumor indeed arose from the periosteum and that the tumor resection margin at the cortex was intralesional.

Postoperative chemotherapy, similar to preoperative chemotherapy, was continued for 11 months after surgery, although the conventional postoperative radiotherapy was not administered. The patient was found to be able to move his shoulder joint fully as early as 2 weeks after the surgery, and the limb function returned to almost normal (Fig. 7). At the time of writing, in April 2004, the patient remains disease-free (Fig. 8), without any evidence of metastatic disease, and retains the ability to throw a ball well.

Discussion

Since the first case report of periosteal Ewing's sarcoma (PES) by Bator *et al* (1) in 1986, only 15 cases have been reported around the world. Immediately following the first report, Wuisman *et al* (3) reported 3 cases of PEW. Shapeero *et al* (2) summarized the clinicopathological features of 11 cases of PES, probably including the cases of Bator *et al* and Wuisman *et al*. Subsequently, Hatori *et al* reported 3 cases of PES (4). Because of the very rare occurrence of the disease, the diagnostic criteria for PES diagnosis have not yet been established, although Shapeero *et al* suggested that EWS is a form of Ewing's sarcoma that is located subperiosteally and does not invade the medullary cavity.

While the tumor in our case was definitely located subperiosteally, as demonstrated by MRI and histology of the resected tumor, no clear periosteal reaction in the Codman triangle or saucerization of the bony cortex was evident in the X-ray films. The tumor arose from the proximal humerus, one of the common sites of origin of PES, but the child who was only 6 years old was younger than most previously reported cases, ranging in age from 11-30 years. The histo-

pathological findings in the HE-stained sections and positive immunohistochemical staining for MIC 2 strongly suggested Ewing's sarcoma, although the absence of PAS-positive granules and the fusion genes EWS-FLI1 and EWS-ERG is not consistent with Ewing's sarcoma (11). PAS-positive granules are not characteristic of PNET, which is thought to have an identical genetic basis to that of Ewing's sarcoma (Ewing's family). There have been no reports on the genetic abnormalities of PES and, to the best of our knowledge, our study is the first to investigate the presence of the fusion genes of PES. Therefore, it is possible that the presence of EWS-FLI1 or EWS-ERG is not characteristic of PES and that the condition is related to other specific fusion genes.

Importantly, we believe that both the chemosensitivity and prognosis of PES are superior to those of intramedullary or extraskeletal Ewing's sarcoma (3). If this were indeed true, then it would be necessary to establish PES as a new clinical entity. In our case, the response to preoperative chemotherapy was good, as shown by the 48% decrease in the tumor volume after this therapy. We therefore attempted marginal and intralesional tumor excision supported by photodynamic therapy with AO. If wide resection followed by limb reconstruction surgery with artificial bone, or auto or allograft bone, had been performed in this patient, he may not have been able to move the shoulder satisfactorily, and would have developed shortening of the left upper limb in later life. We have applied this new limb salvage surgery followed by photodynamic therapy with AO in more than 30 patients with malignant bone and soft tissue tumors, and the clinical outcome in 13 of these patients who were followed up for more than 2 years was very favorable, with a recurrence rate of only 12.5% and complete recovery of normal limb function after surgery (12). At the time of writing, our present patient can throw a ball well, almost as well as one with normal limb function. We are convinced that the patient will enjoy a normal life without any handicap, if he does not develop metastatic disease.

In conclusion, we treated a patient with the extremely rare and chemosensitive sarcoma, PES, by a new limb salvage surgery technique supported by photodynamic therapy using AO. Excellent limb function was obtained, and the patient did not develop any tumor recurrence or metastatic disease. It is therefore suggested that this treatment strategy using limb salvage surgery might be a suitable option for patients with chemosensitive sarcomas.

References

1. Bator SM, Bauer TW, Marks KE and Norris DG: Periosteal Ewing's Sarcoma. *Cancer* 58: 1781-1784, 1986.
2. Shapeero LG, Vanel D, Sundaram M, Ackerman LV, Wuisman P, Bauer TW, Neuenschwander S, Contesso G, Janney C, McDonald DJ and Genin J: Periosteal Ewing's Sarcoma. *Radiology* 191: 825-831, 1994.
3. Wuisman P, Roessner A, Blasius S, Erlemann, Winkelmann W and Ritter J: (Sub)periosteal Ewing's sarcoma of bone. *J Cancer Res Clin Oncol* 118: 72-74, 1992.
4. Hatori M, Okada K, Nishida J and Kokubunn S: Periosteal Ewing's sarcoma. *Arch Orthop Trauma Surg* 121: 594-597, 2001
5. Bacci G, Forni C, Longhi A, Ferrari S, Donati D, Paolis M, Barieri E, Pignotti E, Rosito P and Versari M: Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 40: 73-83, 2004.
6. Kolb EA, Kushner BH, Gorlick R, Laverdiere C, Healey JH, LaQuaglia MP, Huvos AG, Qin J, Vu HT, Wexler L, Wolden S and Meyers PA: Long-term event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults. *J Clin Oncol* 21: 3423-3430, 2003.
7. Kusuzaki K, Suginoshi T, Minami G, Aomori K, Takeshita H, Murata H, Hashiguchi S, Ashihara T and Hirasawa Y: Fluorovisualization effect of acridine orange on mouse osteosarcoma. *Anticancer Res* 20: 3019-3024, 2000.
8. Kusuzaki K, Minami G, Takeshita H, Murata H, Hashiguchi S, Nozaki T, Ashihara T and Hirasawa Y: Photodynamic inactivation with acridine orange on a multidrug-resistant mouse osteosarcoma cell line. *Jpn J Cancer Res* 91: 439-445, 2000.
9. Kusuzaki K, Aomori K, Suginoshi T, Minami G, Takeshita H, Murata H, Hashiguchi S, Ashihara T and Hirasawa Y: Total tumor cell elimination with minimum damage to normal tissues in musculoskeletal sarcomas by photodynamic reaction with acridine orange. *Oncology* 59: 174-180, 2000.
10. Hashiguchi S, Kusuzaki K, Murata H, Takeshita H, Hashiba M, Nishimura T, Ashihara T and Hirasawa Y: Acridine orange excited by low-dose radiation has a strong cytotoxic effect on mouse osteosarcoma. *Oncology* 62: 85-93, 2002.
11. Weiss SW and Goldblum JR: *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*, 4th edition. Mosby, St. Louis, 2001.
12. Kusuzaki K, Matsubara T, Okamura A, Okuyama N, Seto M, Matsumine A and Uehida A: Clinical outcome of photodynamic and radiodynamic therapy with acridine orange for reduction surgery in musculoskeletal sarcomas. Proceedings of the 25th annual meeting. *Photomed Photobiol* 25: 9, 2003.

Clinical Trial of Photodynamic Therapy Using Acridine Orange with/without Low Dose Radiation as New Limb Salvage Modality in Musculoskeletal Sarcomas

KATSUYUKI KUSUZAKI¹, HIROAKI MURATA², TAKAO MATSUBARA¹,
SHINICHI MIYAZAKI¹, ATSUSHI OKAMURA¹, MASASHI SETO¹, AKIHIKO MATSUMINE¹,
HAJIME HOSOI³, TOURU SUGIMOTO³ and ATSUMASA UCHIDA¹

¹Department of Orthopaedic Surgery, Mie University Faculty of Medicine;

²Department of Orthopedic Surgery and

³Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

Abstract. Most patients with musculoskeletal sarcoma do not recover satisfactory limb function after limb salvage surgery. To achieve satisfactory improvement of limb function, we developed a unique surgical modality of photodynamic therapy using acridine orange (AO-PDT) and clinically applied it to patients with musculoskeletal sarcomas. Ten patients with primary musculoskeletal sarcomas were enrolled in the study. Of these, 6 had primary malignant soft tissue sarcoma and 4 had primary malignant bone tumor. In the AO-PDT procedure, intralesional or partially marginal tumor excision was initially conducted and microscopic curettage of the remnant tumor, which emitted green fluorescence under blue excitation after local administration of 1µg/ml AO solution, was performed using a fluorescence surgical microscope. Subsequently, blue light illuminated there for 10 minutes. The surgical wound was closed, followed by immediate X-ray irradiation of the resected area with 5 Gy in 5 out of 10 patients to enhance the effect of AO-PDT. The follow-up of the patients ranged from 24 to 48 months. All the patients (AO-PDT alone: 5, AO-PDT with 5-Gy radiation: 5) are alive; only one patient showed local recurrence of the tumor. The recurrence rate was 10%. None of the 5 patients treated by AO-PDT with radiation developed local tumor recurrence. The limb function in all the patients, except for one, recovered to the level before

surgery. None of the patients clinically showed any local or systemic complications. AO-PDT may be a promising new limb salvage modality for preservation of excellent limb function in patients with musculoskeletal sarcoma.

Limb salvage surgery with wide tumor resection followed by limb reconstruction using various types of endoprotheses, bone allograft or autograft for the treatment of musculoskeletal sarcomas has advanced remarkably over the last 30 years (1-5). However, recovery of limb function has not yet been satisfactorily achieved, and most of the treated patients are still not capable of running or swimming fast, jumping well, or throwing a ball far (6-8). Since these disabilities markedly interfere with the quality of life of the patients, methods for achieving satisfactory recovery of limb function after limb salvage surgery urgently need to be explored.

Recently, we reported that acridine orange (AO) had a strong cytotoxic effect after blue light illumination or low dose (5 Gy) of X-ray radiation, both *in vitro* and *in vivo* on mouse osteosarcoma cells (9-11), and suggested that AO might be useful for photodynamic therapy in musculoskeletal sarcomas. AO is also useful for microscopic curettage because of its tumor-specific accumulation and fluorescence emission (fluorovisualization effect) (12).

In this study, we investigated the usefulness of intralesional or partially marginal tumor excision supported by our unique surgical modality of the AO-PDT procedure including fluorescence-microscopic curettage using the fluorovisualization effect, with/without 5-Gy radiation, in patients with musculoskeletal sarcoma, to preserve, as far as possible, the functions of muscles, nerves, vessels and bones that are in close contact with the tumor, and obtain excellent recovery of limb function with a low risk of local recurrence and a good prognosis.

Correspondence to: Katsuyuki Kusuzaki, M.D., Department of Orthopaedic Surgery, Mie University Faculty of Medicine, Edobashi 2-174, Tsu city, Mie Prefecture 514-8507, Japan. Tel: +81 59 231 5022, Fax: +81 59 231 5211, e-mail: kusu@clini.medic.mie-u.ac.jp

Key Words: Musculoskeletal sarcoma, photodynamic therapy, acridine orange, limb salvage surgery, radiation.

Table I. Characteristics of patients.

Case No.	Diagnosis	Location Size (cm)	Age Sex	Stage	Follow-up period	Prognosis	Recurrence
1	Rhabdomyosarcoma	Plantar 6 X 5	11(M) F	III*	48(M)	NED	21(M)
2	Synovial sarcoma	Wrist 4 X 3	31(Y) F	IIC*	41(M)	CDF	no
3	Synovial sarcoma	Knee 3 x 3	22(Y) M	IIB*	37(M)	CDF	no
4	Synovial sarcoma	Thigh 8 X 4	38(Y) F	III*	35(M)	CDF	no
5	Ewing's sarcoma	Ilium 10 X 10	14(Y) M	IB**	30(M)	CDF	no
6	Parosteal osteosarcoma	Radius 8 X 6	25(Y) M	III**	28(M)	CDF	no
7	Synovial sarcoma	Thigh 6 X 6	7(Y) F	III*	28(M)	CDF	no
8	Osteosarcoma	Humerus 8 X 6	11(Y) F	IIB**	24(M)	CDF	no
9	Chondrosarcoma	Ilium 15 X 20	48(Y) F	IIB**	25(M)	CDF	no
10	Alveolar soft part sarcoma	Thigh 6 X 5	53(Y) F	III*	25(M)	CDF	no

* GTNM staging system for soft tissue sarcoma

** Enneking's surgical staging system for bone tumor

Cases 1, 3, 4, 5, 6: AO-PDT, Cases 2, 7, 8, 9, 10: AO-PDT with 5-Gy radiation.

Cases 1, 2, 3, 5, 9, 10: intralesional excision, Cases 4, 6, 7, 8: marginal resection.

Materials and Methods

Patients' profile. From July 1999 to September 2001, 10 patients with primary malignant tumors of the bone or soft tissues who had no distant metastases, were recruited for this study at the Department of Orthopaedic Surgery of the University Hospital in Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan (Table I). The patients comprised 4 males and 6 females, with an average age of 21 years (11 months to 53 years). Histologically, 6 of the 10 patients were diagnosed to have primary malignant soft tissue sarcomas, including 4 with synovial sarcomas, one with rhabdomyosarcoma, and one with alveolar soft part sarcoma, while 4 were diagnosed to have primary malignant bone tumors, including 2 with osteosarcoma (one conventional and one parosteal (grade 2) osteosarcoma), one with Ewing's sarcoma, and one with chondrosarcoma (grade 2). Three of the 6 soft tissue sarcomas arose from the thigh, one from the plantar aspect of the foot, one from the wrist, and one from the knee. Five of the 6 soft tissue sarcomas had a maximum diameter more than

5 cm and were deep-seated. Four were classified as stage III and 2 as stage IIB, IIC, according to the American Joint Commission on Cancer GTNM Classification and stage grouping of soft tissue sarcomas. Two of the 4 bone tumors arose from the ilium, one from the shaft of the radius, and one from the proximal metaphysis of the humerus. Three were classified as stage IIB, but one was IB by Enneking's surgical staging system for malignant bone tumors. The follow-up of the patients ranged from 24 to 48 months (average, 32 months). Of the total of 10 patients, 8 received pre- and post-operative chemotherapy (vincristin, adriamycin and cyclophosphamide (VAC) for rhabdomyosarcoma or Ewing's sarcoma; ifosfamide and adriamycin for synovial sarcoma; cisplatin and adriamycin for osteosarcoma), while the remaining 2, consisting of one with chondrosarcoma (Case 9) and the other with alveolar soft part sarcoma (Case 10), did not receive chemotherapy. All the lesions except for one were treated primarily at our hospital. Case 3 with synovial sarcoma had a recurrent lesion after intralesional tumor resection at another hospital.