

図3. 超音波気管支鏡斜視画像。

り扱い方法が、若干異なっているが、詳細については、機器の取扱説明書に従っていただきたい。

穿刺手技

全ての検査手技は局所麻酔下で行うことができる。必要に応じて、検査中は、ミダゾラムなどによる sedation を追加し、検査時の苦痛軽減に努める。

CP-EBUSは前方斜視であること、気管支鏡には描出されないプローブが先端についていることを念頭におきながら、気管支粘膜を傷つけないように注意する必要がある。内腔観察時は先端をやや down の状態にして正面視すると観察しやすい。バルーンに生理食塩水を注入し、CP-EBUSの先端のプローブを up の状態にして気管支壁に軽くあて、穿刺予定のリンパ節を描出する。Power dopplerにて既存の周囲血管との位置関係を確認。さらにリンパ節内の血流、リンパ節門を描出する。リンパ節の最大断面が描出されるよう、スコープを前後方向に動かし、さらに左右方向に軸を動かし微調整する。

穿刺針を working channel に挿入し穿刺針固定具に固定する。穿刺針を挿入するとスコープの先端の可動性は悪くなるが、再度リンパ節を描出し超音波画面で確認後、先端をやや down の状態にして内視鏡モニターにてプローブの位置を確認し穿刺位置を決める。内視鏡モニターにて先に決めた軟骨間にシースをスコープごと軽く

あてがいシースを wedge させる。この後は超音波モニターにて針とリンパ節が描出されていることを確認しながら、ゆっくり穿刺する。穿刺針が軟骨にあたってしまう場合には先端のプローブが気管支壁から離れてしまい超音波画像が得られなくなる。この場合には、穿刺部位を変えて同様に穿刺を試みる。病変を穿刺した状態で、スタイレットを針の先端まで挿入し、針の中をきれいにした後に、スタイレットを完全に抜き、穿刺針の最後部に予め 20 ml の持続吸引ができるよう準備した Vaclok syringe を装着する。Stopcock を開けて持続吸引をかけて、超音波画像で見ながら穿刺針を動かす。針は病変内全長に渡って動かすようにする。吸引を解除した後、穿刺針を抜き去り、止血を確認する。

採取した検体は細胞と組織に分けて提出する。まず、スタイレットを穿刺針に挿入し、プレパレートの上に検体をゆっくり押し出す。組織が採取されている場合には、ろ紙の上のせて、ホルマリン固定する。残りの細胞はスライドガラス2枚で引き伸ばし、乾燥標本作成および湿固定(95%アルコール)をする。さらに穿刺針内に残った細胞を 20 ml シリンジにてスライドガラスに噴霧し、同様に固定する。乾燥標本は Diff-Quik 染色後、迅速細胞診を行うことにより細胞の採取の有無の確認が可能であり、診断率の向上に役立つ。

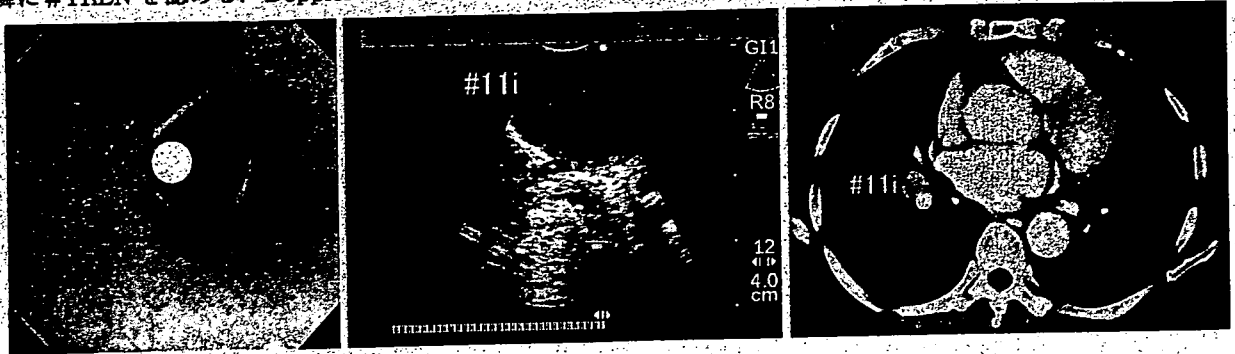
リンパ節の描出

リンパ節の部位に関しては、日本肺癌学会編の臨床・病理 肺癌取り扱い規約改定第6版に従った³ EBUS-TBNA による、肺癌症例における肺門・縦隔リンパ節の描出の手順を示す。

描出の順序には決まりはないが、系統的に全てのリンパ節を見落とさずに描出するために、ある一定の手順に沿って評価することが望ましい。今回の報告では、末梢のリンパ節より観察するように決めている。これにより無駄な動きをすることなく、系統的にリンパ節腫大の状況を把握することができ、検査時間も短縮できると思われる。Contaminationを防ぐため、穿刺は、N3リンパ節、N2リンパ節、N1リンパ節の順で行う。穿刺時には迅速細胞診を併用し、細胞診の結果を見ながら、次の station に進むようにしている。悪性細胞を認めた場合には穿刺針を交換している。以下に代表的なリンパ節描出手順を示す。

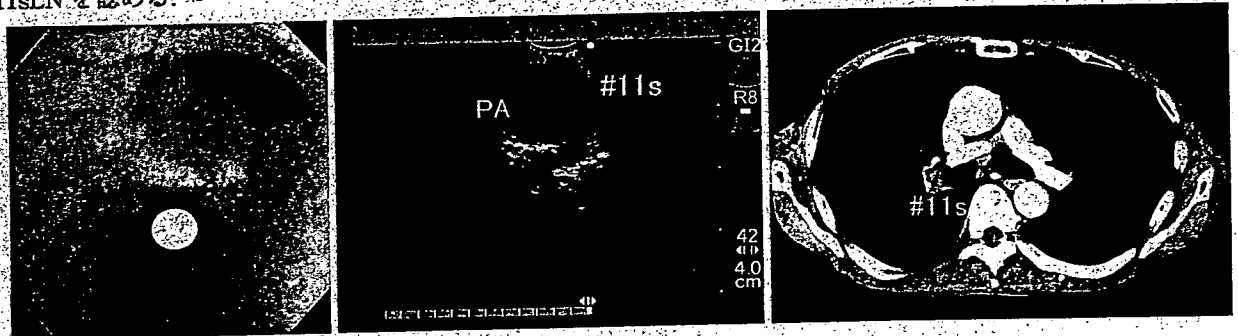
#11i

プローブ先端を右 B45/Basal の Basal 側に挿入し crista にあてると葉間 PA とその隣に #11iLN を認める。Doppler により血管とリンパ節の鑑別は容易である。



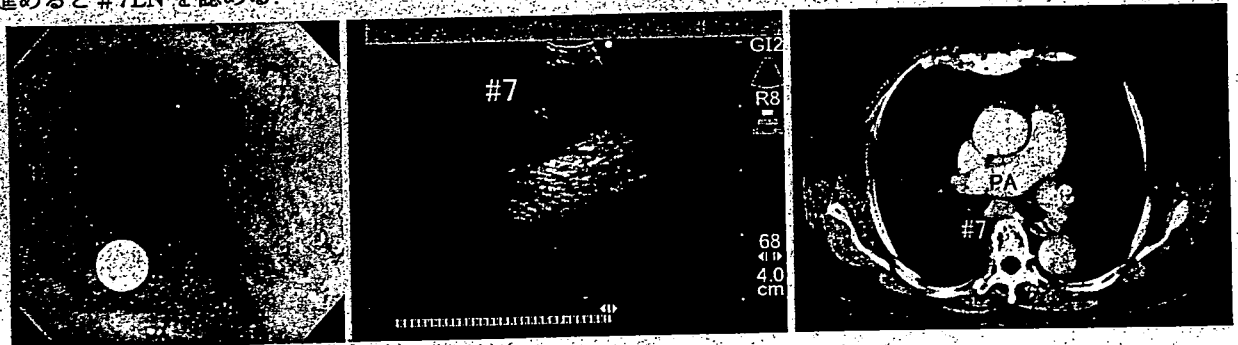
#11s

プローブ先端を右 2nd carina の中間幹側に挿入し crista にあてる。葉間 PA と #11sLN を認める。



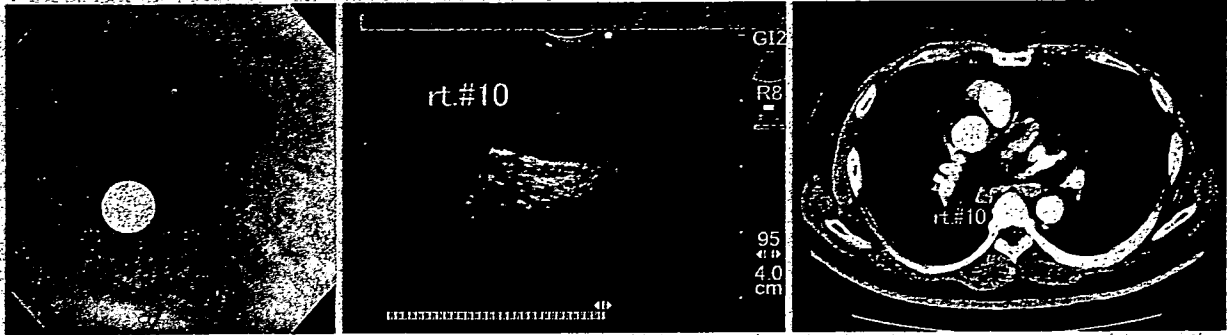
#7

左右主気管支のいずれからでも描出は可能である。右主気管支からの場合まず 0 時方向にて Main PA を描出し、その後その位置で先端を 9 時方向に回転してやや末梢に進めると #7LN を認める。



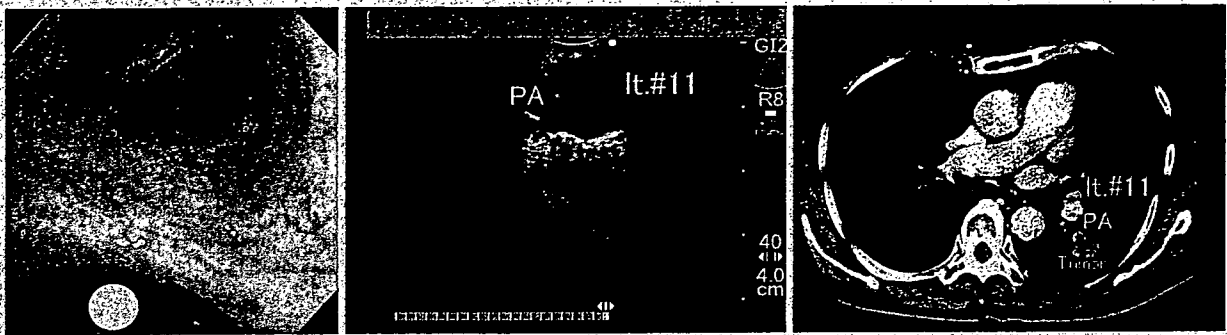
右#10

その後、軸はそのままの状態先端を少し奥へ進めると、#7LNの隣に#10LNを認める(#7の位置が決まらないと、#10が決定できないため、この順になる)。



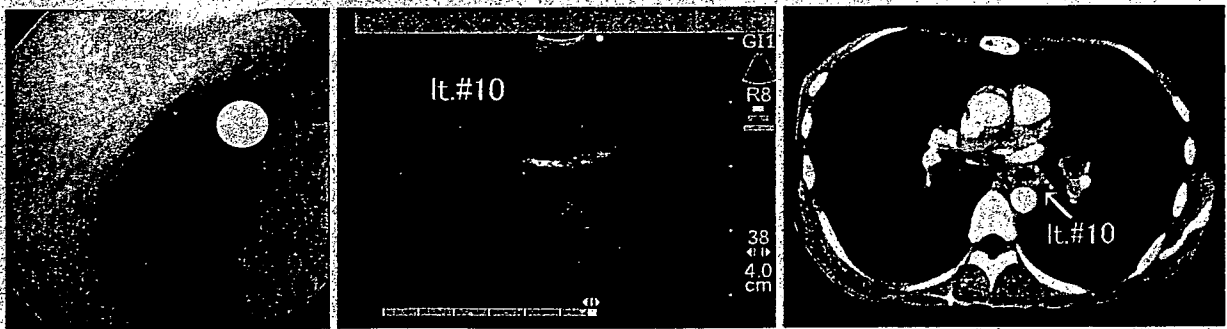
#11

右#11sLNと同様左#11LNの場合にも、プローブ先端を左2nd carinaの下葉支側に挿入し crista にあてる。葉間PAと#11LNを描出する。



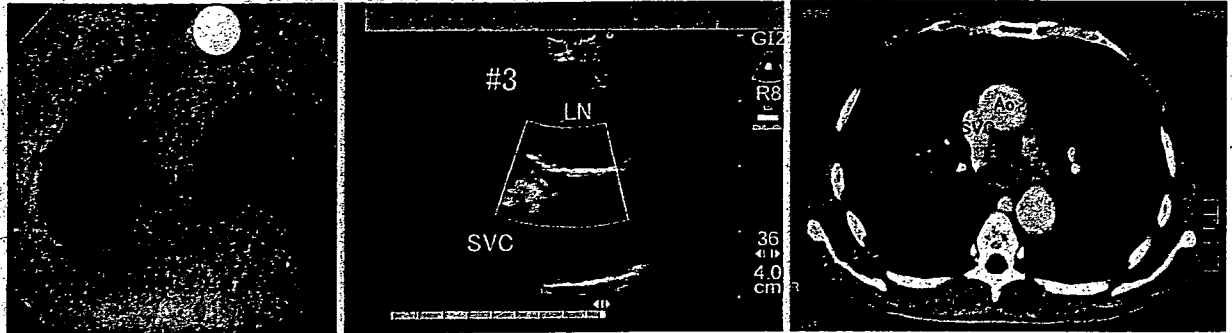
左#10

右#10LNと同様、左主気管支にて先端を3時方向に回転し#7LNを描出後、少し奥にプローブを進め、#7LNに隣接する#10LNを描出する。



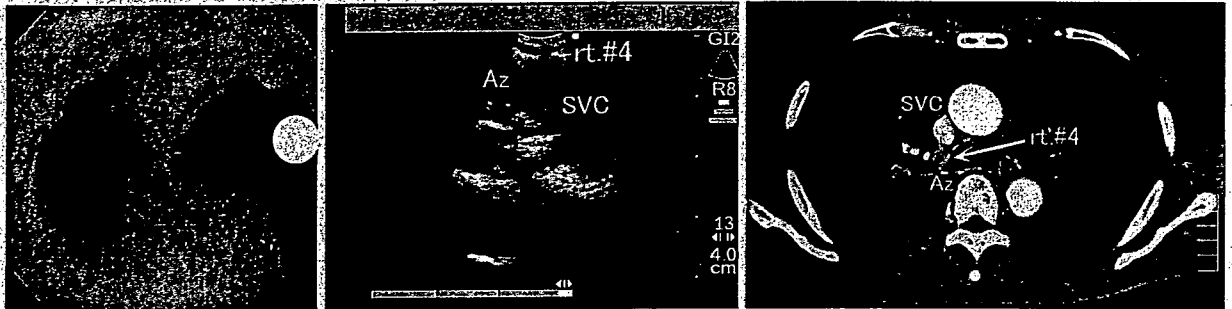
#3

Carina を正面視し, carina の手前約 1~2 リングの位置, 2 時方向に先端をあてて, SVC を描出. SVC を指標にして気管周囲を前後, 左右微調整することにより #3LN が描出される.



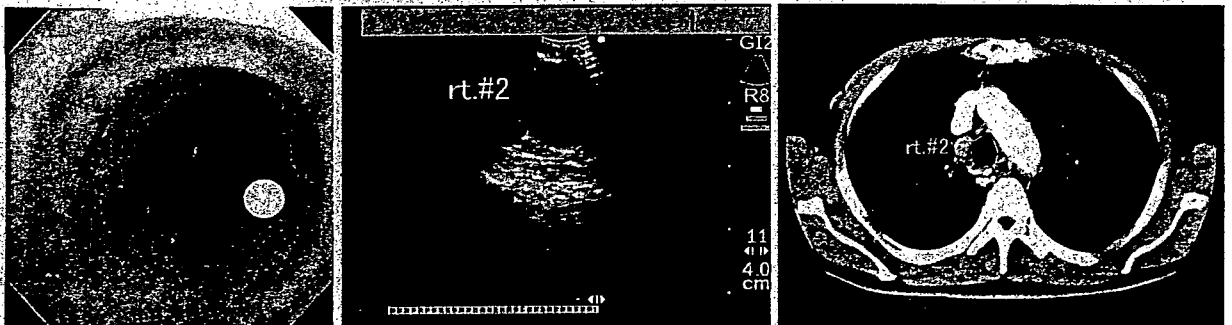
右#4

さらにスコープ先端を 3 時方向に回転し, carina の高さの気管外側を観察すると SVC と連続する奇静脈が観察できる. この領域に右 #4LN を認める. #3 との鑑別 は気管との位置関係で決める



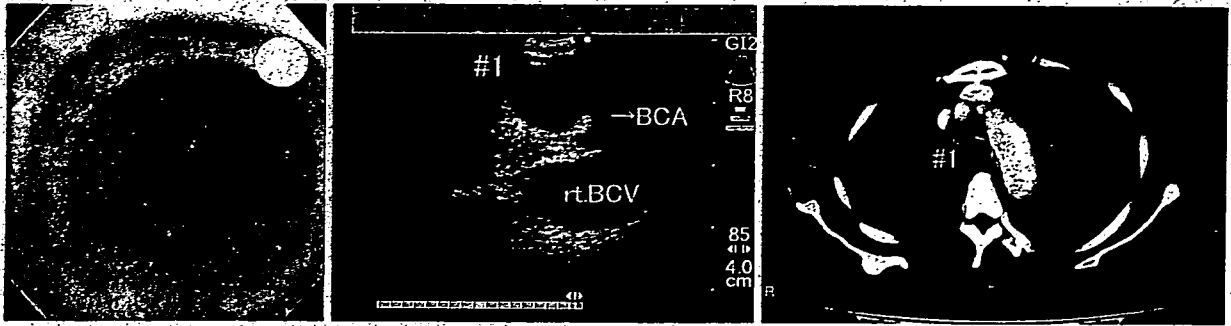
右#2

#3LN と SVC を描出後, スコープ先端を 3 時方向に回転していくと右 #2 が描出 される.



#1

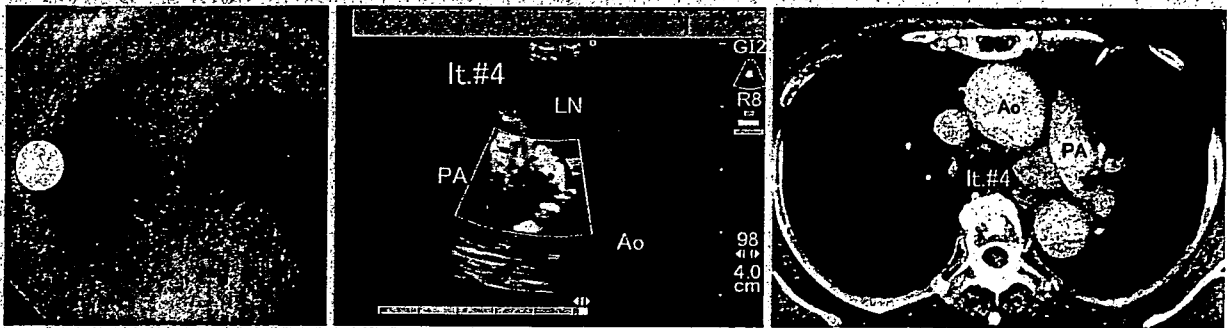
気管前壁にて#3LNとSVCを描出後、SVCを描出しながら、気管前壁からやや右側よりにプローブをあてながらスコープをゆっくり引き抜いていく。SVCが左右の腕頭静脈に分岐するのが確認できる。さらにスコープを少し引き抜くと、気管右側寄りで右腕頭動脈が描出される。この間にあるのが#1LNである。



左#4

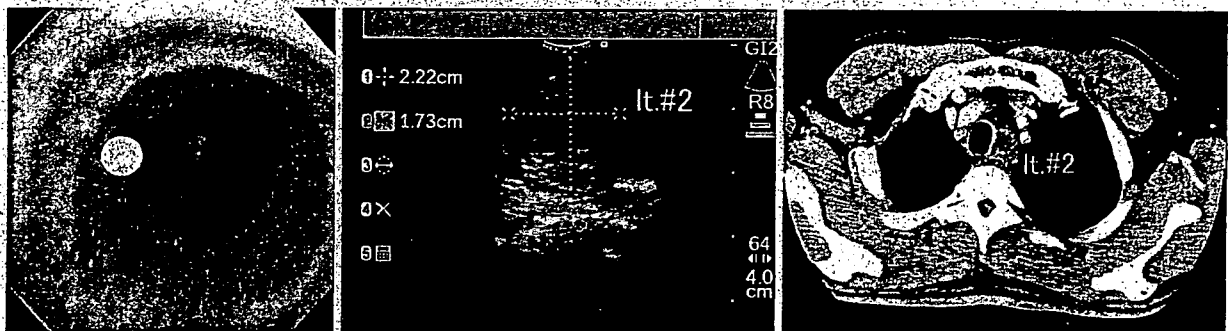
右腕頭動脈を中枢側に追っていく。プローブは気管上部右側よりから、中枢側に進めながら、左へ回転していく。やがて、腕頭動脈が大動脈弓に合流するのが確認できる。

さらに左へ回転していき、左主気管支入口部手前の10時方向にて下行大動脈と肺動脈を描出する。いわゆるAP-windowである。この間に存在するリンパ節が左#4 LNである。



左#2

#4LNを描出後スコープを気管左側にあてながら引き抜いていくと左#2LNが描出される。



臨床成績

EBUS-TBNA の診断率に関して、本邦から報告された文献によると、胸部 CT 上肺門・縦隔リンパ節腫脹を認める肺癌術前 105 症例を対象に EBUS-TBNA によるリンパ節転移診断を行った検討では、感度 94.6%、特異度 100%、正診率 96.3% と非常に良好な成績であった。⁴ また、102 症例を対象に CT および PET の診断成績と比較検討した結果では、CT の感度 76.9%、特異度 55.3%、正診率 60.8%、PET の感度 80.0%、特異度 70.1%、正診率 72.5% と比較し、EBUS-TBNA では、感度 92.3%、特異度 100%、正診率 98.0% であり、有意に良好であった。また、CT および PET では陰性的中率はそれぞれ 87.5%、91.5% と良いものの、陽性的中率はいずれも 37.0%、46.5% と低く、CT もしくは PET により縦隔・肺門リンパ節転移が疑われる症例では、特に病理学的な確認が必要であるといえる。⁵ 一方、欧米での報告からも EBUS-TBNA の有用性は数多く報告されてきており、その診断率はおおむね 90% 前後と良好である。⁶⁻⁸

術前縦隔・肺門リンパ節転移診断として、病理診断に関しては、縦隔鏡検査が gold standard であるが、縦隔鏡検査は全身麻酔が必要であり、稀ではあるが重篤な合併症の発生も報告されている。⁹ 前述の報告⁵ から、CT もしくは PET により縦隔・肺門リンパ節転移が疑われる症例では、病理学的な転移の確認を行うことが望ましく、術前縦隔・肺門リンパ節転移診断として施行する EBUS-TBNA については、非小細胞肺癌では CT 上短径 10 mm 以上のリンパ節を有する症例もしくは PET にてリンパ節に異常集積を認める症例に対して、EBUS-TBNA の施行が推奨される。

本検査法の合併症としては、出血、気胸、感染などがあげられる。EBUS-TBNA の症例数は、各施設で確実に増加しているが、生命に関わる重篤な合併症は報告されておらず、一般的に施行されている他の気管支鏡検査と同等の、安全な検査法であるといえる。

最近になり、EBUS-TBNA の手法について、Journal of Bronchology, How I Do It にその手技が掲載された。¹⁰ EBUS-TBNA の手技は、はじめはやや複雑に感じられるかもしれないが、通常の気管支鏡手技を十分に習得している術者にとっては、それほど困難な手技ではない。ただし、合併症防止の観点からも EBUS-TBNA は、その手技に関して十分なトレーニングを積んだのちに行うべき検査法である。徐々に EBUS-TBNA 用のトレーニングキットなども開発されてきており、これらを有効に利用

し、確実に EBUS-TBNA の検査手技を習得できるよう、トレーニングシステムの確立が望まれる。また本邦でも、日本肺癌学会肺癌取扱い規約のリンパ節部位に基づいた EBUS-TBNA 所見分類が必要になると思われ、本報告をもとに次回の肺癌取扱い規約では、EBUS-TBNA 所見分類 (案) を追加する予定である。

結語

EBUS-TBNA は低侵襲かつ高い診断率で縦隔・肺門リンパ節転移診断を含む、気管・気管支周囲病変の病理診断を可能にする非常に有用な手技である。さらに、その安全性は高い。本検査法が広く一般に施行されるよう、今後も手技の普及ならびに改善が必要である。

REFERENCES

1. Yasufuku K, Chhajed PN, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasound using a new convex probe: a preliminary study on surgically resected specimens. *Oncol Rep.* 2004; 11:293-296.
2. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest.* 2004;126:122-128.
3. 日本肺癌学会. 臨床・病理 肺癌取扱い規約. 改訂第 6 版. 東京: 金原出版; 2003.
4. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer.* 2005;50:347-354.
5. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest.* 2006;130:710-718.
6. Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT, et al. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. *Eur Respir J.* 2005;25:416-421.
7. Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, et al. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax.* 2006;61:795-798.
8. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J.* 2006;28:910-914.
9. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2005 年版. 日本肺癌学会, 編集. 東京: 金原出版; 2005.
10. Herth FJ, Krasnik M, Yasufuku K, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *J Bronchol.* 2006;13:84-91.

骨転移による病的骨折，脊髄圧迫症状に対する手術療法

Key Words

転移性骨腫瘍，
病的骨折，
脊髄圧迫症状，
辺縁切除，
骨接合術，
人工関節置換術，
脊椎固定

中馬広一 国立がんセンター中央病院骨軟部組織科医長

多彩な臨床状態，さまざまな予後をもつ骨転移の病的骨折に対して，種々の手術方法が考案されてきた。手術療法の基本は，骨，脊椎の支持性，安定性の再建と病巣切除手技であり，長期予後の症例では局所根治性の高い切除術，短期予後症例では支持性再建に重きを置いた手術方法が必要となる。整形外科技術の進歩に伴い，四肢長管骨から脊椎，骨盤まで全身の骨転移に対応して，合併症発生頻度も四肢で0.4%，脊椎2～3%と比較的安全な手術で，骨転移に対する手術が提供されている。また内科治療の進歩に伴い，時期を逸していなければ患者の状態に合わせた骨折再建治療法が存在する。

はじめに

骨転移は，再発転移の1つの病態で，骨支持性が破壊されることで疼痛，体動時痛，末梢神経，脊髄麻痺や骨髄，代謝異常が発症する。痛みをコントロールを行っても，急速に低下するQOL，ADLのために，患者は精神的にも追い詰められ，全人的疼痛，苦痛を感じるようになる。

痛みの治療だけでなく，肉体の自立性を保つことは，がん緩和医療の1つのテーマである。本来，全身に広がったがん病巣の1つである骨転移に外科治療を加えることが許容されるのは，患者の日

常生活活動性を維持し，最後まで人としての尊厳を保ちたいと願う患者の望みを叶えられる支援治療であるためである。もし放置された場合，その肉体，精神的苦痛は大きく，家族への負担は計りしれない。予後，局所，全身の病態を把握し，治療によって得られる明確な恩恵，病状が安定するまでの期間，安全性，有害事象の発生率などのリスクを総合的に判断し，その説明ができることが望ましい。

ビスフォスフォネートなどの骨代謝薬¹⁾²⁾は，骨関連事象の発生や進行を抑制し，化学療法との併用により，骨組織再生可能な高い抗腫瘍効果も

Surgical treatments for pathological fracture and spinal cord compression of bone metastasis
Hirokazu Chuman

観察され、緩和医療から、社会復帰まで可能な高いQOLを目指したがん治療へと変貌しつつある。

多彩な臨床状態、さまざまな予後の骨転移症例に合わせて、種々の手術方法が考案されてきたが、手術療法の基本は、骨、脊椎の支持性、安定性の再建と病巣切除手技であり、長期予後症例では局所根治性の高い切除術、短期予後症例では支持性再建に重きを置いた手術方法が行われる^{3),5)}。整形外科技術の進歩に伴い、四肢長管骨から脊椎、骨盤まで全身の骨転移に対して、合併症発生頻度も四肢で0.4%、脊椎2~3%と比較的安全な治療法として、骨転移に対する手術が^{6),8)}、全国の大学病院、地域がんセンター病院、ホスピスを中心に広く行われて、患者の高いQOL維持に貢献している。

骨転移病巣が放置され、周囲の軟部組織や神経、血管に広がると、治療を行っても障害が残る。治療時期を逸することのないように、各科の連携が不可欠である。

1 総合的ながん骨転移治療

進行再発がん、特に骨転移患者の多様な状況に合わせて治療方法が開発され、その適切な実践応用が重要で、

■疼痛コントロール

(WHO ラダーに沿った疼痛管理)

■内科治療 (ホルモン, 化学療法, 骨代謝薬) による微小骨転移の制御, 予防治療

■放射線療法の応用目的 (緊急対応), 疼痛の救済療法, 神経刺激症状の緩和, 麻痺改善

■Interventional radiology (IVR) としてのセメント充填, 椎体形成術, 腫瘍塞栓術

■脊椎や四肢の病的骨折に対する手術療法などの治療の特徴とその限界を十分に把握して、適切な時期に実施することの重要性が増している。病的骨折によって引き起こされる局所や全身、病

状の増悪と、治療によって発生するリスクや有害事象発生頻度に関する安全性と、治療を受けることで得られるベネフィットから総合判断することが肝要である。

整形外科医や脊椎外科医の役割は、病的骨折や脊髄麻痺へと発展する危険性を予測し、装具、コルセット、患者介助方法を工夫し、適切な外科方法を行いながら、より安全でありながら最大のベネフィットが得られる治療を提供するように心がけることである。骨転移の発生率が高く、経過の長い乳がん、前立腺がんの治療担当医との連携は、比較的スムーズに行われているが、臨床経過が短く急速に悪化しやすい肺がん、消化器がん専門医との連携が不調となり、治療時期を逸することも多く、今後の改善の余地がある¹⁾。

2 四肢転移性骨腫瘍に対する手術療法の分類

1. 腫瘍切除法 (図1)

原発骨腫瘍の研究から、腫瘍組織浸潤病変を完全に切除する切除手技が開発された。より広い切除縁で切除が完遂されると局所制御が10%以下となる。しかし、切除縁を拡大すると、再建の方法も大きくなり、機能レベルは低下し、リハビリ期間も長くなる。再建の内固定周辺の骨強度が、骨再建の長期安定性を担保する要因となり、がん治療や年齢、活動性、転移病巣の進行によって骨転移周辺の骨破壊、骨吸収が発生し、経時的に内固定材の劣化が発生する。放射線療法やホルモン療法は、骨代謝を抑制する傾向にあり、二次的に骨萎縮、骨粗鬆症が発生して、内固定材の緩みが助長される。多くの軟部組織が切除される広範切除術では、骨再生能力を失い、再建の劣化が起こりやすい。1年以上の生存が期待される腫瘍のコントロール性を重視して治療的手術が勧められる。

■広範切除（腫瘍周辺健常層での切除）

骨腫瘍から3 cm以上辺縁，骨周辺の軟部組織，筋肉，腱，関節包を含めて切除（根治率90%）

■辺縁切除（腫瘍周辺反応層での切除）

骨腫瘍の周辺の反応層での切除手技
単発骨転移切除や易出血性腫瘍の切除に応用される方法で，局所根治性が高く，手術の出血も抑制される。切除された大腿骨近位部，遠位部，上腕骨近位部を腫瘍用人工関節，骨頭で再建する方法である^{6) 7)}。

2. 腫瘍内切除（腫瘍内での切除）

搔爬や部分切除を繰り返して骨内腫瘍をほぼ全摘する方法である。欠点として，腫瘍の播種，血

管内腫瘍塞栓の助長，大量出血，サイトカイン，線溶系過度促進（播種性血管内凝固症候群，disseminated intravascular coagulation；DIC）増悪，ショック肺の誘発などの腫瘍随伴症候群に陥ることも稀にある。骨転移では，徹底的な搔爬後セメント充填を行い，強度を高め，重合熱での腫瘍処理，止血目的に行われ，骨，骨膜組織，軟部組織を温存することができる（図2）。IVRの進歩により，経皮的腫瘍 ablation（除去）方法の開発が盛んで，ラジオ波焼却，セメント注入，凍結療法，超音波振動腫瘍除去法などの方法が現在研究されていて，今後，腫瘍の処理を術前，術中に行い，腫瘍出血，腫瘍塞栓の発生を抑制し，安全に腫瘍内切除処理を行うことが模索されている。

3. 腫瘍切除なしに，固定のみを行う（創外固定，創内固定—骨接合術）

1) 創内固定

人工骨頭，再置換用の人工骨頭（図3），プレート，髓内ピンニング，横止め髓内釘，γネール

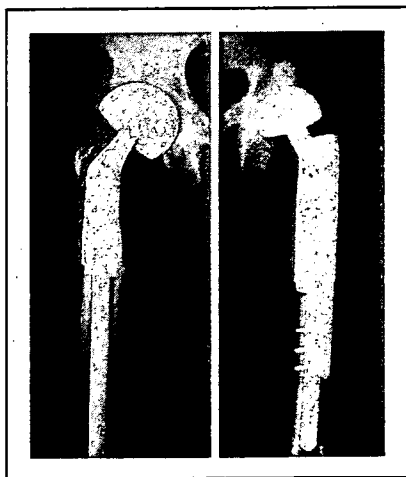


図1. 腫瘍切除法

広範切除や辺縁切除後，大腿骨近位置換による再建術を行う。筋肉付着部も一緒に切除するので，関節の自動運動筋力低下が発生する。骨の支持性は再建され，杖歩行可能となる（安定するまで1～2ヵ月必要）。巨大プロステシスによる再建は，感染症発生率10～20%，高齢者の骨粗鬆症，長期間のホルモン療法が必要な乳がん症例では，再建部周囲の骨組織の萎縮による固定性の劣化，150万円を越すコストも問題である。

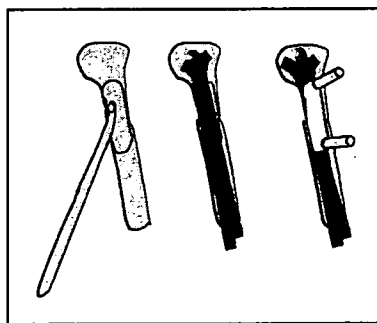


図2. セメント充填と骨接合術

簡単な内固定と腫瘍内切除を行ったあと，セメント充填する再建方法。上肢では十分に対応できることが報告されているが，腫瘍内切除操作などでかえって侵襲が大きくなることもある。

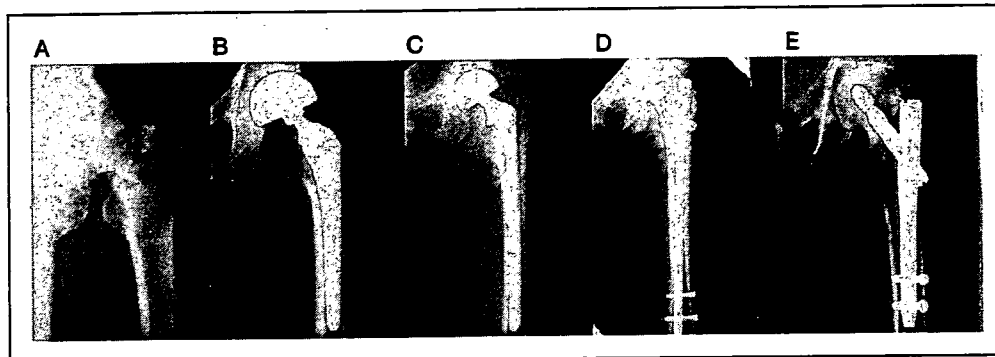


図3. 大腿骨近位骨転移再建方法

A: 乳がん骨転移, B: 通常の人工骨頭, C: リビジョン用の long stem による人工骨頭置換術, D: γネールによる骨接合術, E: ロングγネールによる骨接合術。

最近、チタン製の製品が主流で、手術時間45～90分で、硬膜外麻酔、脊髄麻酔で手術可能である。手術侵襲が少なく、関節周辺の関節包や筋肉を傷めない処理がポイントである。リハビリをほとんど必要としないので、歩行開始まで数日～1週間である。早期に内科治療、緩和治療に移行できる。

(図3)などで骨折骨接合術のみを行い、腫瘍切除を省く方法である。一般的に、出血量、手術時間ともに少なく、通常の骨折手術と同じ手技で行える低侵襲性の手術手技である。

2) 創外固定

健全な骨皮質に、経皮的にステンレスやチタン製のピンを設置して、体外に露出したピンを創の外で専用の支持装置で保持し、骨折患部の安静を達成する方法である。ギプス固定や牽引固定と比較して患者を介護しやすく、状態の良好な患者では、創外固定のままで日常生活の支援ができるが、皮膚の消毒、感染予防、ピンの設置部位の骨組織が強固でないとすぐに緩みが発生しやすい。また、創、創外ピンの管理は、内科、緩和医師、看護師にとって煩雑である。

3 脊椎手術

脊椎の内固定を利用した脊椎固定システムの開発で、単発や数個の脊椎転移による麻痺、高度疼痛に対する後方固定、椎弓切除などの後方からの緩和的手術療法は緊急的な方法として広く行われ

ている。放射線療法との比較検討も行われ、適切な外科治療が有用であることが比較試験で示されている⁹⁾。単発で、骨外軟部腫瘍が少なく、限局例では、腫瘍を辺縁切除縁で局所根治性を高めることも可能であり、椎体全摘ないし脊椎前方要素を完全切除して、局所の長期コントロール可能な方法である³⁾⁴⁾¹⁰⁾。

単発脊椎転移で、予後12ヵ月以上予測される緩慢な経過を示す甲状腺がん、腎臓がん、肝臓がんなどで、一塊または搔爬して全摘することが勧められる³⁾⁴⁾⁸⁾。再手術が非常に困難な脊椎腫瘍では、晩期再発をなるべく回避することが治療のポイントとなる。晩期の劣化を防止する目的で、骨移植を併用することによるインスツルメントの緩みや破損の防止対策をすることも重要である。一方、薬物療法、放射線療法の有効性が期待できる乳がん、前立腺がんでは、多発転移でも麻痺や高度疼痛発生の責任部位を中心に広範に固定し、多発転移や骨粗鬆症による脊椎変形を予防することを目標に、ロングフュージョンも良好な成績を示されている。

4 脊椎腫瘍切除術

1. 辺縁切除，広範切除（脊椎全摘術，total en bloc spondylectomy；TES）

腎臓がん，甲状腺がん，単発乳がんの長期生存可能な転移性骨腫瘍または原発性骨腫瘍に対して開発された切除法である。後方アプローチのみで，脊髄神経を中心に前方椎体と後方椎弓に分けて脊椎を全摘することもあるが，専門的な技術を要する⁴⁾。変法として，前方と後方アプローチを行う椎体と椎弓を別々に切除する方法で，腫瘍と硬膜の関係を確認でき，麻痺の発生を防止する工夫である³⁾（図4A）。

2. 脊椎片側切除（図4B）

腎臓がん，甲状腺がん，肝臓がんの椎体片側病変を切除し，前方固定を行う手術で，腫瘍からの大量出血を回避する利点がある。肺がんパンコースト腫瘍で，椎体直接浸潤に対する椎体合併肺がん切除などの手術に応用することもできる。切除後は，前方固定装置，骨移植，ケージによる人工椎体，後方からインスツルメントで強固に再建する。

3. 徹底搔爬と前方固定（腫瘍切除）

6～12ヵ月の予後予測と判定された脊髄麻痺を起こし始めた単発骨転移性腫瘍に対して，麻痺改善のために行われる方法である。胸椎，腰椎では，側方より徹底的に腫瘍を切除して，人工椎体やセメントで椎体を再建し，インスツルメントで椎体前方固定を行う方法である。根治性や腫瘍内切除による出血に問題があるが，脊髄圧迫が確実に解除され麻痺の改善効果も高い方法である。必要に応じて，後方固定を追加することもある。

4. 椎弓切除，脊髄圧迫除圧

予後予測6ヵ月の症例や，多発骨転移による後弯変形，頸椎，腰椎前方・側方からの神経圧迫麻痺を起こした症例で，麻痺進行防止のために椎弓切除・除圧と後方固定（図5）を行う緩和的手術方法で，麻痺の回復は不完全であるが侵襲は少ない。

5 脊椎固定方法と使用インスツルメンテーション

脊椎インスツルメントの開発で，早期離床，強固な固定が可能となり，脊椎腫瘍の外科治療を進歩させた。人工椎体（セラミック人工椎体，ケー

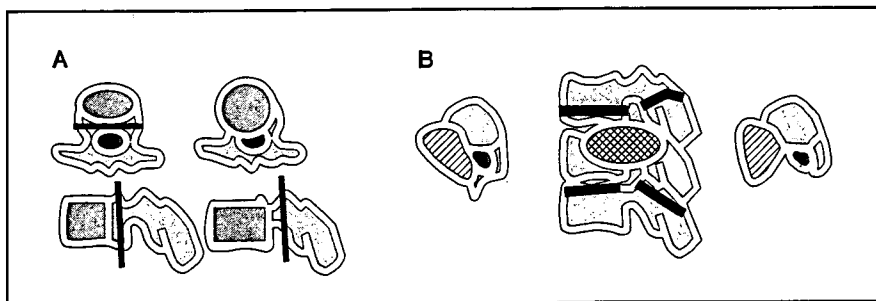


図4. 脊椎腫瘍切除方法

A：前方腫瘍切除，椎体全摘。椎間板を処理して一期に切除，椎弓根を切離，頭尾側を切離し，椎体全摘する。B：易出血性腫瘍の片側局在病変。側臥位，椎弓切除後，側方から腫瘍の頭尾側を切離。硬膜を確認し，腫瘍を押し広げるように脊髄圧迫を除圧後，腫瘍をひと塊として切除する。

ジと骨移植による人工椎体、自家骨移植)と椎体前方からの固定補強器材(金田デバイス、プレート、スクリュー・ロッドシステム)の開発や、後方固定として、ロッドとワイヤー、椎弓根スクリュー、フックを連結して多椎間の固定を可能とした(図6)。これらの内固定材は、6ヵ月以上経過すると緩みが起こるので、骨移植を追加し、骨癒合が起こるように工夫をする。

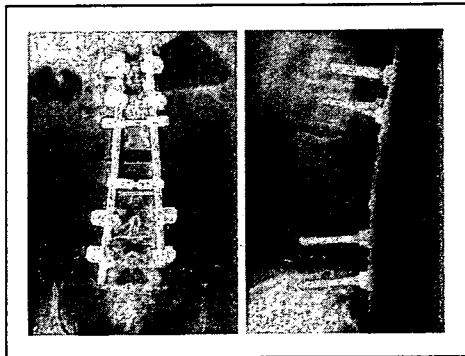


図5. 緩和的脊椎固定

腫瘍の切除を行わないで、椎弓切除と後方固定する。出血量が少なく、侵襲の少ない緩和的な手術方法である。

6 手術による合併症とリスク

致死の有害事象である全身病状悪化、大量出血、DIC、感染症と創部治癒に関連する皮膚、組織治癒不全、腫瘍周辺の浸出液などの局所創治癒不全に集約される⁷⁾。さらに、脊椎外科では、麻痺のリスクも常に注意する必要がある。ビッグサージェリーと巨大プロステシスの応用、腫瘍の易出血性、腫瘍内切除(腫瘍の操作)、放射線療法後の骨組織ダメージのリスクを増大させる重要な因子で、治療方法の適応と治療の習熟度に大きく関与している。外科治療で考慮、配慮すべき各因子は、

- ①全身状態悪化
- ②輸血による腫瘍増大、大量輸血による病状悪化
- ③出血、血腫による溶血、組織障害
- ④感染症
- (切除組織の大きさ、放射線療法が危険を増悪)
- ⑤皮膚、組織の障害(放射線療法併用に増悪)
- ⑥早期の急速骨破壊
- ⑦再発、骨外軟部腫瘍、軟部組織障害
- ⑧術後浸出液

などが挙げられる。骨転移手術周術期に観察され、

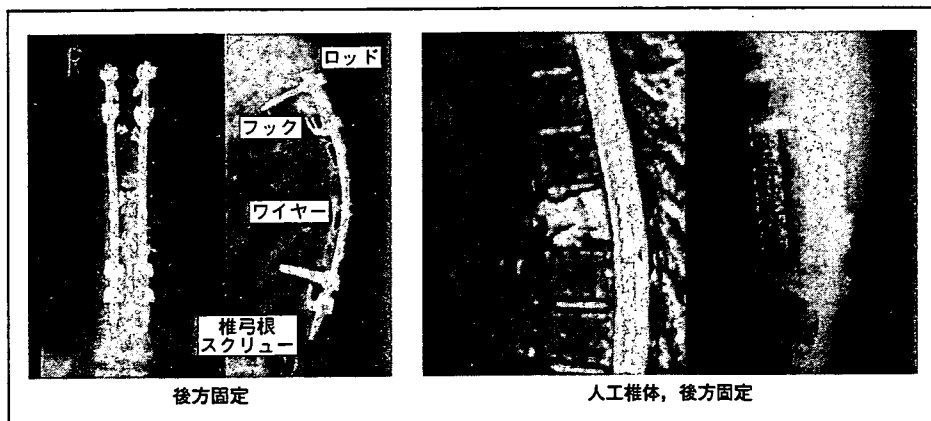


図6. 後方固定器材の種類

人工椎体、後方固定: 肝臓がん、第6胸椎骨転移 TES(脊椎全摘術)を行い、ロッドとスクリューのシステムと人工椎体で固定再建。

リスクを軽減するべくさまざまな工夫をし、適切な手術方法、治療方法を行う必要がある。

まとめ

がん骨転移治療の外科的治療についての考え方をまとめて紹介した。進行再発乳がんに対する内科的治療に関するガイドラインも整備され、骨転移に対する予防が重要であることが示されている。今後、予防、早期診断、治療体系の中での最適な外科治療を提供する努力が重要である。低侵襲のIVRによる治療処置や外科治療から根治的外科治療の各治療の限界、合併症、晩期障害などを考慮した総合的骨転移治療を目指す必要がある。

文献

- 1) Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al : Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate ; Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 16 : 2038-2044, 1998
- 2) Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, et al : Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer 100 : 36-43, 2004
- 3) 徳橋泰明, 松崎浩己, 根本泰寛, 他 : 脊椎転移癌に対する術式選択とその治療成績. 術前予後判定点数による治療戦略. 臨整外 38 : 739-745, 2003
- 4) Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, et al : Surgical strategy for spinal metastases. Spine 26 : 298-306, 2001
- 5) 片桐浩久, 高橋 満, 高木辰哉 : 転移性骨腫瘍症例に対する治療体系—予後予測と原発巣検索. 関節外科 22 : 974-982, 2003
- 6) 守田哲郎 : 転移性骨腫瘍の治療. NEW MOOK 整外 18 : 220-228, 2005
- 7) 厚生労働省がん研究助成金がんの骨転移に対する予後予測方法の確立と集学的治療法の開発班 編 : 骨転移治療ハンドブック. 東京, 金原出版, 2004
- 8) Siegal T, Siegal Tz, Brada M : Spinal metastatic disease. Oxford Textbook of Oncology (2nd ed.). Oxford, Oxford University Press, 979-991, 2002
- 9) Patchell R, Tibbs PA, Reginef WF, et al : Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer ; A randomized trial. Lancet 366 : 643-648, 2005
- 10) Vandeweyer E, Gebhart M : Treatment of humeral pathological fractures by internal fixation and methylmethacrylate injection. Eur J Surg Oncol 23 : 238-242, 1997

がん骨転移における骨代謝異常

Metabolic anomalies in bone metastasis of cancer

中馬広一 中谷文彦

Key words : がん骨転移, 腫瘍随伴症候群, 悪性高カルシウム血症 (hyper-calcemia of malignancy), がん治療による骨減少 (cancer treatment-induced bone loss)

はじめに

がんは、高頻度に骨に転移し、頑固な疼痛や QOL (quality of life) 低下を起し、また高カルシウム血症、白血球増多、肺癌による骨、関節増殖性変化などの様々な全身的合併症、いわゆる腫瘍随伴症候群 (paraneoplastic syndrome) を誘発する。また、化学療法、ホルモン療法の進歩により長期生存例が増え、治療による骨組織の劣化 (cancer treatment-induced bone loss) が脊椎、大腿骨骨折などを引き起こし、がん治療に伴う有害事象として大きな問題となっている。骨代謝異常を改善し、骨転移や治療関連の骨塩量低下を予防し、積極的に治療を行うことで、担癌患者、治療後の患者の QOL を維持することの重要性が認知されつつある。

1. 骨転移患者数と予後

進行再発後 60-70% に骨転移が発生し、初回骨転移発生後、2-4 年以上生存する乳癌、前立腺癌、甲状腺癌、腎臓癌では、全世界で 5 年累積患者約 800 万人が骨転移に苦しんでいることになる。一方、肺癌、膀胱癌、悪性黒色腫で骨転移の発生頻度は 20-40% と高いものの予後は 6 カ月と短命で、緩和治療が主体となる^{1,2)}。

2. 骨転移による骨代謝異常

a. 骨転移の骨代謝特性による画像、代謝マーカー

骨内のがん細胞による骨破壊、造骨変化と宿主側の反応性骨形成が合わさって、様々な特徴的な骨基質変化を起こす。骨基質変化の X 線学的観察から、発育の速度、悪性度、骨転移の原発巣を鑑別診断することも一部可能である。MRI や造影 CT 画像で、骨髄内や骨外腫瘍発育状況を、造影 MRI 画像や PET-CT 画像で、造骨基質内のがん病巣が描出可能で、ほぼ骨転移病巣すべてを検出することができる。

がんの骨転移成立、増大には、骨吸収が不可欠で、一定の大きさに達した骨転移はすべて骨吸収像をもつ。一方、造骨性変化は、癌細胞からの造骨性刺激、発育浸潤性、治療の効果や宿主側からの骨修復状況を示し、その陰影を解析することで、腫瘍の発育・浸潤性、治療効果、宿主の反応の様子を推測することが可能となる。一般に、急速な増大を起こす未治療、耐性がん骨転移は溶骨性に傾き、治療が奏効し、発育が緩慢な場合は、骨再生が発生すると周辺硬化や造骨性変化が起こり、造骨、混合型の X 線所見を示す。

骨転移による骨代謝亢進状況を判断するために、骨組織からの代謝産物測定が行われている。

Hirokazu Chuman, Fumihiko Nakatani: National Cancer Center Hospital, Orthopaedic Division 国立がんセンター中央病院 整形外科

骨転移マーカーとして、タイプ1コラーゲンの代謝産物(1CTP, NTx など)は、治療後の骨転移の経過追跡をするときなどに用いられている(図1)。

b. がん骨転移の症状と評価方法

がん骨転移で、病的骨折、がん性疼痛、骨外病変浸潤や脊椎、骨盤変形による神経麻痺が起こる。溶骨性骨転移は骨折や骨変形が起こりやすく、造骨性骨転移は骨折は起こりにくいもののがん性疼痛や麻痺が多い。

全身に発生する骨転移は、多様な病状を誘発し、疼痛や知覚障害など、症状も主観的であり治療方法も薬物療法から手術療法、放射線療法と多岐にわたる。骨転移による症状発現回数、治療回数を一つの骨関連事象(skeletal related event: SRE)としてまとめることで、骨転移に関する事象を数量化し、このSRE発生頻度を比較することで、ビスホスホネートの骨転移進行、再発抑制効果に関する有用性を検証する第3相臨床試験が可能となった³⁾。

c. 急速増大、急速破壊性病変

比較的緩慢な経過をとっていた進行がんが、骨転移が発症すると急速に溶骨陰影が増大することがある。骨転移の成立、増悪に際して、溶骨性サイトカイン、IGFやTGF β などの腫瘍増殖因子が関与し、骨転移のみが増悪する現象と推測されている(図2)。頑固な痛みを訴える扁平上皮系の食道癌、頭頸部癌の患者では、単純X線以外にMRI画像撮影が非常に有用である。

d. 骨転移に対する治療方法

骨転移の治療には、進行がんの全身治療と症状緩和治療が必要である。NSAIDsやモルヒネによる癌性疼痛対策は必須で、病的骨折、脊椎や神経浸潤が起こると放射線治療や手術療法(脊椎固定、脊椎腫瘍切除、四肢骨折手術、骨転移巣切除術)の局所緩和療法が検討される。頑固な体動時痛、神経障害性疼痛の症状緩和には、鎮痛補助薬併用、ステロイド併用、硬膜内外チューブ留置のモルヒネ投与、神経ブロックなどの専門的処置も追加される。

ビスホスホネートの点滴治療は、がん骨転移の発生予防や鎮痛補助薬として有用である。ビ

スホスホネートを4週ごとに点滴投与すると、がん骨転移に関連する事象頻度を有意に減少させることが、無作為比較試験の結果で確認されている⁴⁻⁶⁾(表1, 図1-c)。乳癌や骨髄腫に対するパミドロネート(アレディア)90mg点滴投与や、がん骨転移全般に対してゾレドロン酸(ゾメタ)4mgが国内でも使用可能である。骨転移の疼痛減少、骨転移増悪抑制、疼痛軽減、骨代謝亢進状態の鎮静化などの効果を発現する。

e. 骨転移治療後のリモデリング

骨転移の化学療法や放射線治療が奏効すると骨基質のリモデリングが起こり始める。腫瘍周辺からの宿主の骨芽細胞による骨再生と腫瘍内の残存骨基質が造骨性刺激を受けることによる骨形成、成熟が起こり、骨基質はリモデリングされる。骨基質の成熟には数週間必要で、大きな欠損となると再生まで1年近くかかり(図1)、また骨再生力は、治療の奏効性や腫瘍の再燃に左右される。患者のQOL回復は骨支持強度と相関するので、迅速な骨再生が誘導できることが望まれるが、リモデリングを促進する治療薬の開発も今後期待される場所である。

f. 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症

悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症(hypercalcemia of malignancy: HCM)は、腫瘍随伴症候群の一つである。その頻度はがん種で異なり、全癌末期患者の25%、肺癌35%、乳癌25%、血液疾患(リンパ腫、骨髄腫)14%、頭頸部癌8%、腎臓癌、前立腺癌3%の頻度とされている²⁾。HCMは、意識障害、腸管麻痺、食欲低下、吐き気、更に腎不全を併発し、癌終末期の症状で平均予後2週間とされていた。腫瘍細胞由来の副甲状腺ホルモン関連蛋白(parathyroid hormone-related protein: PTHrP)が主な原因で、一部PTHrP以外ではビタミンDの活性化、多発性骨髄腫でケモカインの一員であるMIP-1(macrophage inflammatory protein-1)、炎症性サイトカインで骨吸収を促進するIL-1, IL-6, TNF- α が同定され、高カルシウム血症と白血球増多症が合併する肺癌、腎臓癌などでは炎症系サイトカインの関与が多い。PTHは腎の近位尿細管のビタミンD活性化、骨吸収、骨形成も

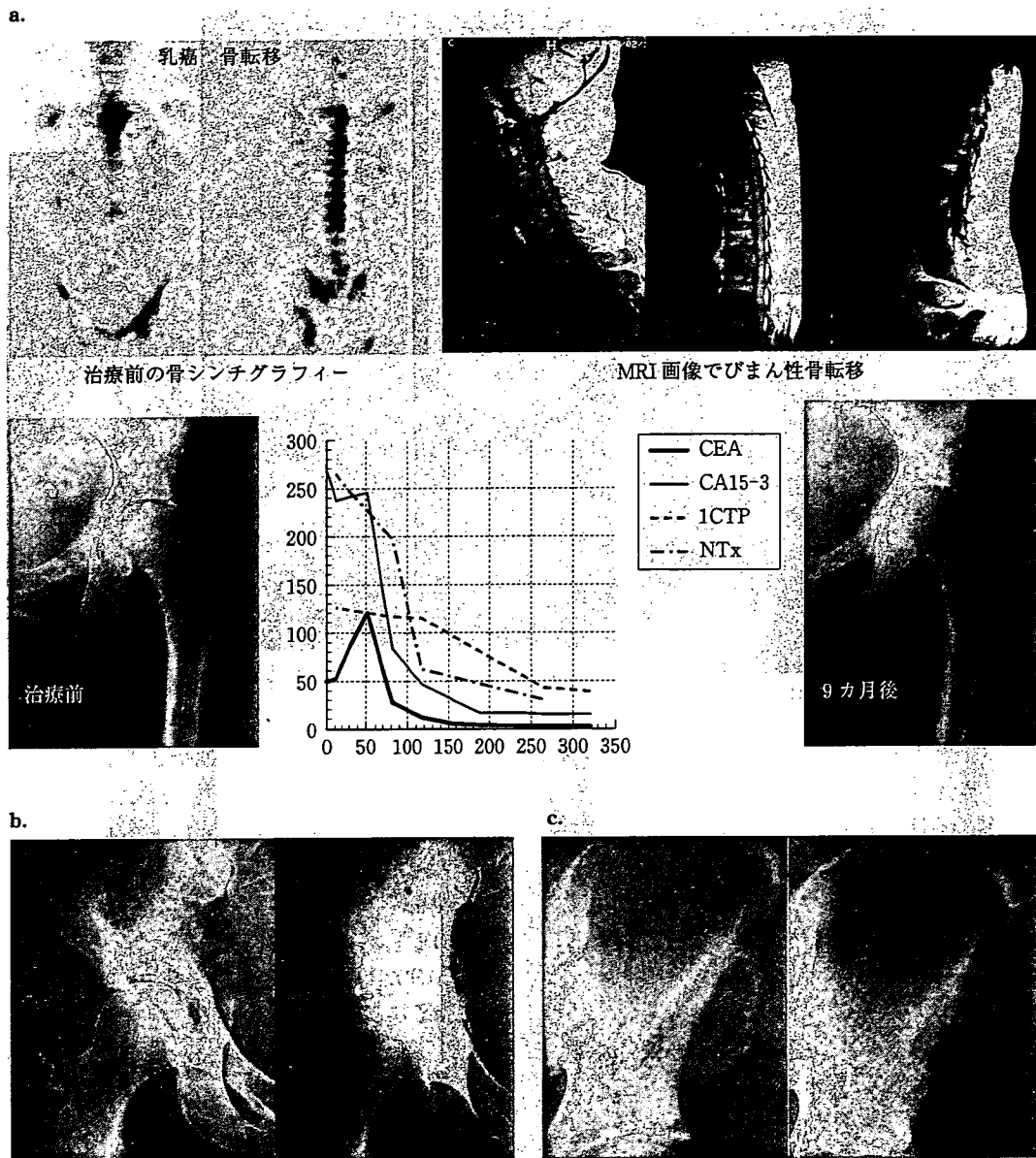


図 1-a 乳癌 1 年間の化学療法. 9 カ月後の X 線画像リモデリング

乳癌びまん性骨転移に化学療法を施行し, 腫瘍マーカー, 骨代謝マーカー, 骨代謝マーカーの正常化と骨基質の再構築を認めた.
(1CTP: C 端テロペプチド, NTx: 架橋型 N 端テロペプチド)

-b Adenoid cystic carcinoma

放射線療法, 化学療法が著効した adenoid cystic carcinoma.
再生まで 1 年かかった. (左: 治療前, 右: 治療後)

-c 腎臓癌骨転移. ソレドロン酸単独投与

腎臓癌骨転移.
ソレドロン酸 6 カ月単独投与で, 骨腫瘍周辺硬化が確認される.
(左: 治療前, 右: 治療後)

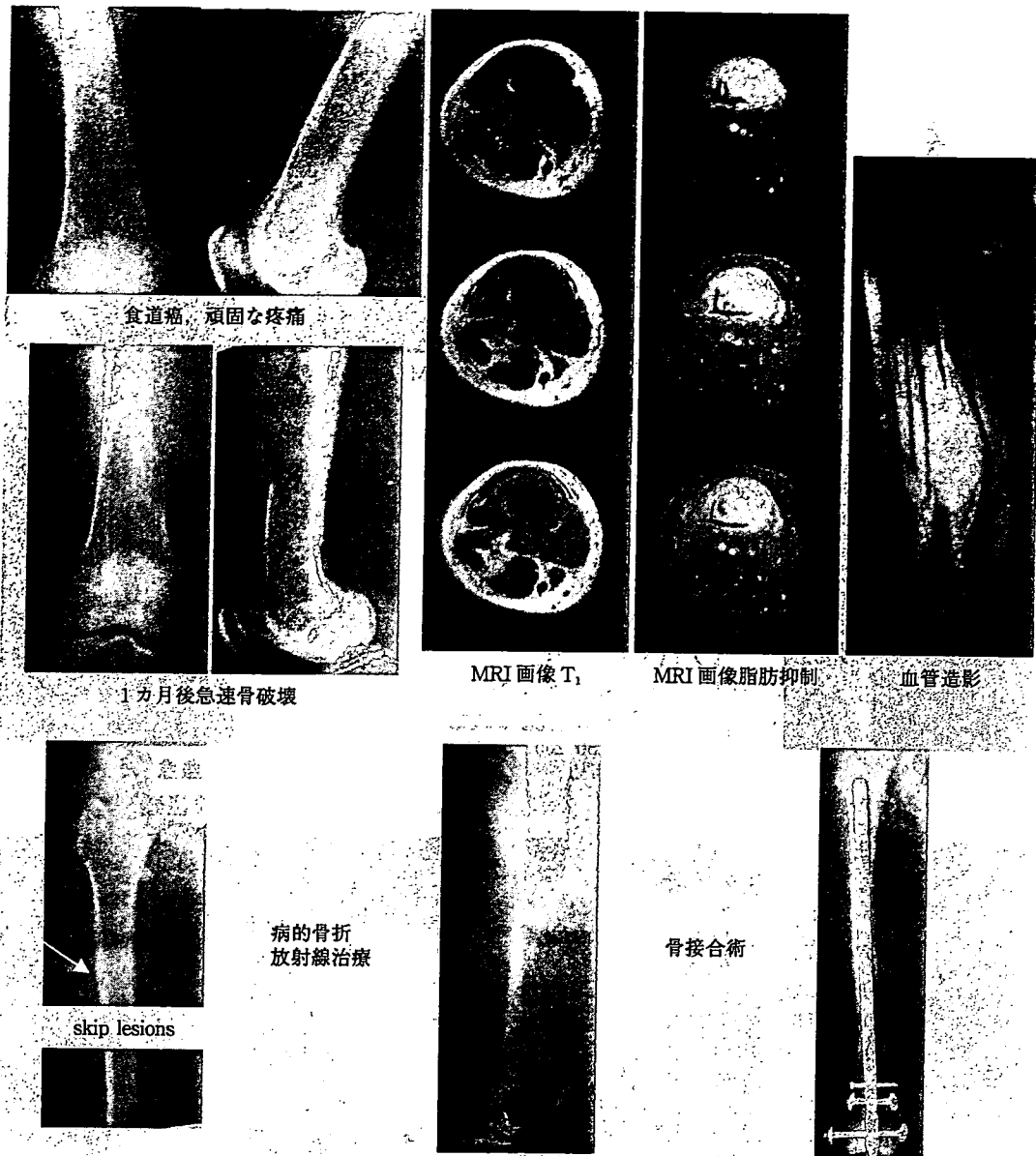


図2 食道癌骨転移, 約1カ月で, 急速に骨基質の消失

MRI 画像では, X線より広く浸潤した腫瘍, 炎症性細胞巣を認める。びまん性の広範な病変。放射線治療後の術中所見は, 大きな嚢腫の形成で, その内容は血腫形成で充実性腫瘍塊は少なかった。

亢進させるが, PTHrP は, 骨吸収のみが亢進され急激な骨塩量低下を起こす。

治療は, 2-41の生理食塩液補液, ループ利尿薬の併用とビスホスホネートを点滴投与する。ビスホスホネート¹⁰⁾の強力な効果のため, カルシトニンやステロイドの追加はほとんど必要な

くなり, ほぼ全例でカルシウム濃度, 腎臓機能を正常化することが可能である。延命される症例や, 抗悪性腫瘍薬による治療が可能となる症例もあり, 化学療法が奏効して危機的状况を乗り切れると, 高カルシウム血症, PTHrP も恒常的に正常化する。

表1 ビスホスホネートの骨転移に対する臨床研究

報告者 対象疾患	試験薬	対照薬	SRE発生率		再発までの期間 年間SRE発生数		ハザード 比
			試験群	C群	試験群	C群	
Hortobagyi ⁶⁾ 乳癌	PMD	placebo	50%	70%	14カ月 2.4	7カ月 3.7	
Theriault ⁵⁾ 乳癌	PMD	placebo	56%	67%	10カ月 2.4	7カ月 3.8	
Rosen ⁶⁾ B & MM	zometa 試験010	PMD	44%	46%	376日 0.9	366日 1.57	0.8
Rosen ⁷⁾ 肺癌その他	zometa 試験011*	placebo	39%	48%	236日 1.74	155日 2.71	0.7
Saad ⁸⁾ 前立腺癌	zometa 試験039	placebo	33.2	44.2	488日 0.77	321日 1.47	0.64
Kohno ⁹⁾ 乳癌	zometa	placebo	31%	52%			0.61

*HCMの発生を含めた解析結果, PMD: pamidronate, zometa: ソレドロン酸, ゾメタ.

g. 低リン血症性骨軟化症

小さい間葉系の腫瘍が低リン血症と骨軟化症を誘発することがある。原因不明の骨軟化症、骨痛を起こす患者に遭遇した場合は、鑑別すべき疾患である。治療は腫瘍を摘出することで、摘出で症状が改善することから液性物質が関与していると想像され、腎臓でのリン再吸収とビタミンDの活性化を抑制する因子FGF-23 (fibroblast growth factor-23)やMEPE(matrix extracellular protein)の可能性があると考えている²⁾。

h. 肥大型骨関節症

がん合併の頻度は高く、原発性(腺癌)や転移性肺癌に多く、完全型は太鼓ばち状指と長管骨周囲の骨膜性骨形成を起こしてくる。転移がないのに頑固な痛みの発生することが発見の端緒となり、骨シンチやMRI画像による骨膜代謝亢進と肺病巣存在で診断される。一部、血清TGFβの上昇が認められることもある。

3. がん治療関連骨塩量減少(cancer treatment-induced bone loss: CTIBL)

がん治療に関連する骨塩量減少を総称して、CTIBLとしてがん治療による有害事象の一つ

として近年注目されている。

a. CTIBLの原因

エストロゲンは、女性、男性ともに、骨吸収抑制作用をもち、骨髄前駆細胞からの骨芽細胞形成と破骨細胞誘導作用を抑制し骨代謝回転を鎮静化する。エストロゲン、アンドロゲンの骨吸収抑制は、RANKL/RANK/osteoprotegerinのシステム、前駆細胞内の吸収サイトカインの産生抑制、骨芽細胞直接活性と寿命延長効果を介して起こる。

乳癌に対する化学療法による卵巣機能低下、卵巣摘出、抗性腺刺激ホルモン放出ホルモン(gonadotropin-releasing hormone: GnRH)作動薬、各乳癌治療薬の組織作用選択特性分類による、SEDRs(selective E down regulator), SEEMs(selective E enzyme modulators)が骨塩量減少を引き起こす^{11,12)}。特に、SEEMsの臨床試験の結果によるとステロイド性、非ステロイド性アロマターゼ阻害薬は、閉経後患者における骨吸収を増悪させる。ATAC trial(Arimidex, tamoxifen Alone or in Combination Trialists' Group)は、9,366例の閉経後の乳癌患者の補助ホルモン療法を比較した臨床試験で、中間解析の結果では、tamoxifen単独群3.7%, anastrozole単独群

5.9% ($p < 0.0001$), 併用群 4.6% の骨折発症率で, 更に 37 カ月の経過観察で骨折発症率は, anastrozole 単独群で 7.1%, 併用群 4.4% と増悪した^{12,13)}.

前立腺癌に対する除腺術, 抗 GnRH アナログのホルモン欠乏療法 (androgen deprivation therapy: ADT) は, 1 年骨塩量低下は除腺術後 2-10%, 抗アンドロゲン薬で 1-5%, 抗 GnRH 療法で 2-7% と報告され, 治療の継続で骨塩量低下は進行し続け, 骨折のリスクも高まる. 骨折の頻度は 5-14% と報告され健常男性の 2-5 倍, 除腺術後では 2 倍との報告もある¹²⁾.

造血腫瘍に対する治療薬や抗腫瘍薬投与中の制吐, 脳脊髄麻痺進行防止薬, 間質性肺炎治療薬として, 副腎皮質ホルモンは広く使用されている. 長期投与は少ないものの, 使用頻度, 短期大量投与も多く看過できない. 胃癌の全摘術, 胆管, 膵臓外科手術後や放射線治療による消化器障害, 吸収障害により脂肪の消化吸収が障害され, 脂溶性ビタミンであるビタミン D や K が不足, カルシウムも欠乏して骨塩量低下や骨粗鬆症が発症する. 高齢者に多い頭頸部, 食道癌の食道狭窄や放射線治療による低栄養状態, 胃

癌, 大腸癌の補助化学療法, 進行再発に対する長期間の化学療法による低栄養状態にも骨粗鬆症や脊椎骨折が合併する. 特に, 近年の大腸癌の化学療法の進歩は目覚ましく, 長期生存例も増えていることと, 粘膜障害を起こしやすい経口抗がん剤や irinotecan (CPT11), oxaliplatin (I-OHP) による吸収障害が原因である.

b. 治療

基本的に骨粗鬆症と骨塩量減少患者の治療は, 性別やがんの種類に関係なく, 生活環境の是正とビスホスホネートの予防投与である. 生活環境の是正として, 禁煙, アルコール摂取減量, 体重コントロール, カルシウム, VD 摂取などの栄養摂取が基本である. 骨塩量低下防止としてのビスホスホネートの併用療法に関しては, 乳癌化学療法と経口 clodronate や risedronate の併用効果は複数の臨床試験で実証済み^{11,12)}, 現在, 乳癌や前立腺癌のホルモン療法と, 3-6 カ月ごとの zoledronic acid の点滴投与を併用し, CTIBL 予防を検討した臨床研究が行われている^{14,15)}. 年数回の点滴注射で骨塩量低下を防止できることが実証されると, 治療コンプライアンスが非常に改善されると期待されている.

■ 文 献

- 1) Coleman RE: Hormone- and chemotherapy-induced bone loss in breast cancer. *Oncology* (Williston Park) 18 (Suppl 3): 16-20, 2004.
- 2) 米田俊之: 癌による骨病変. *最新医学* 58: 2698-2705, 2003.
- 3) 中馬広一: 悪性骨腫瘍骨転移に伴う骨関連症状. *ゾレドロン酸のEBM* (尾形悦郎監), p48-59, メディカルレビュー社, 2006.
- 4) Hortobagyi GN, et al: Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 16: 2038-2044, 1998.
- 5) Theriault RL, et al: Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 17: 846-854, 1999.
- 6) Rosen LS, et al: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 98: 1735-1744, 2003.
- 7) Rosen LS, et al: Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 21: 3150-3157, 2003.
- 8) Saad F, et al; for the Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94: 1458-1468, 2002.
- 9) Kohno N, et al: Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled

- trial. *J Clin Oncol* 23: 3314-3321, 2005.
- 10) Kawada K, et al: A multicenter and open label clinical trial of zoledronic acid 4 mg in patients with hypercalcemia of malignancy. *Jpn J Clin Oncol* 35: 28-33, 2005.
 - 11) 米田俊之: 癌と骨病変の分子細胞生物学. ビスホスホネート治療の理論的基盤. *ゾレドロン酸のEBM* (尾形悦郎監), p 12-35, メディカルレビュー社, 2006.
 - 12) Maxwell C, Viale PH: Cancer treatment-induced bone loss in patients with breast or prostate cancer. *Oncol Nurs Forum* 32: 589-603, 2005.
 - 13) Smith MR: Management of treatment-related osteoporosis in men with prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 29: 211-218, 2003.
 - 14) 片野田耕太: 乳がん. *新臨床腫瘍学: がん薬物療法専門医のために* (日本臨床腫瘍学会編), p 388-396, 南江堂, 2006.
 - 15) Brufsky A, et al: Zoledronic acid effectively inhibits cancer treatment induce bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant retrozole: 12-month bone mineral density results of the Z-FAST trial. Abstract #533, 41st Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, Orlando, 2005.