

- melanoma cells and not normal melanocytes. *IUBMB Life* 2006, 58, 606–610.
- [57] Matheson, S., Larjava, H., Hakkinen, L., Distinctive localization and function for lumican, fibromodulin and decorin to regulate collagen fibril organization in periodontal tissues. *J. Periodontal Res.* 2005, 40, 312–324.
- [58] Chakravarti, S., Paul, J., Roberts, L., Chervoneva, I. *et al.*, Ocular and scleral alterations in gene-targeted lumican-fibromodulin double-null mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003, 44, 2422–2432.
- [59] Ezura, Y., Chakravarti, S., Oldberg, A., Chervoneva, I., Birk, D. E., Differential expression of lumican and fibromodulin regulate collagen fibrillogenesis in developing mouse tendons. *J. Cell. Biol.* 2000, 151, 779–788.
- [60] Sztrolovics, R., Alini, M., Mort, J. S., Roughley, P. J., Age-related changes in fibromodulin and lumican in human intervertebral discs. *Spine* 1999, 24, 1765–1771.
- [61] Chasserot-Golaz, S., Vitale, N., Umbrecht-Jenck, E., Knight, D. *et al.*, Annexin 2 promotes the formation of lipid microdomains required for calcium-regulated exocytosis of dense-core vesicles. *Mol. Biol. Cell* 2005, 16, 1108–1119.

VI. 腫瘍

全国骨・軟部腫瘍登録について

川井 章*

Abstract 骨・軟部腫瘍は稀な疾患であるうえに、発生部位・組織型なども多彩であり、単一施設で十分な数の症例を経験し、知識を蓄積することは困難である。この骨・軟部腫瘍に関する各施設の限られた経験・情報を、広く日本全体で共有することを目的として、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会と国立がんセンターが中心となって、全国骨腫瘍登録および全国悪性軟部腫瘍登録が行われてきた。この全国骨・軟部腫瘍登録は、平成18年(2006年)、それまでの手書きによる登録からコンピュータによる電子入力に大きく改訂された。現在、予後調査項目、入力法などについてさらに改訂を行っているところであり、近い将来、より多くの医師・研究者にとって、より使いやすく、より有用な情報源となることが期待される。本稿では、この全国骨・軟部腫瘍登録の歴史、登録方法、目的などについて概説する。

Key words 骨軟部腫瘍(bone and soft tissue tumor), がん登録(cancer registry), 悉皆性(thoroughness), 粒度(detail), 電子化(electronic)

骨・軟部腫瘍は頻度が少なく組織型も多岐にわたるため、その診療にはある程度の専門的知識が要求されることが多い。しかし、臨床の現場では、骨・軟部腫瘍患者の大多数は腫瘍を専門としていない医師(主に整形外科医)を初診し、診断・治療あるいは専門病院への紹介が行われている。第一線の整形外科医に求められているのは、発生頻度が少ないにもかかわらず、多様な臨床的特徴を有する骨腫瘍をいかにして迅速に誤りなく診断し、必要な治療を受けられるようにするかという実際的な難しい判断である。

この骨・軟部腫瘍に関する各施設の限られた経験・知見を多施設で共有し、広くこれらの疾患に

関する知識を向上させることを目的として、我が国では、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会と国立がんセンターが中心となって、全国骨腫瘍登録および全国悪性軟部腫瘍登録が行われている。この全国骨・軟部腫瘍登録は、平成18年(2006年)、それまでの手書きによる登録からコンピュータによる電子入力に大きく改訂された。現在、予後調査項目、入力法などについてさらに改訂を行っているところであり、近い将来、より多くの医師・研究者にとって、より使いやすく、より有用な情報源となることが期待される。本稿では、この全国骨・軟部腫瘍登録の歴史、登録方法、目指すところなどについて概説する。

全国骨・軟部腫瘍登録の歴史

骨・軟部腫瘍は稀な腫瘍であるうえに、発生部位・組織型なども多彩であり、単一施設で十分な

* Akira KAWAI, 〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1 国立がんセンター中央病院整形外科, 医長

数の症例を経験し、知識を蓄積することは困難である。これは国内の各大学病院、基幹施設、また Mayo Clinic, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center など欧米の代表的施設においても同様である。この状況を克服し、これらの疾患に関する知見・治療成績を国レベルで向上させるためには、限られた治療経験を多施設で共有し、最新の知識の速やかな普及を図ることが最も効果的と考えられる。この目的のために、我が国では全国骨腫瘍患者登録が昭和 30 年(1955 年)代より、全国悪性軟部腫瘍患者登録が昭和 60 年(1985 年)より、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会および国立がんセンターの協力事業として実施されてきた。これは、毎年 1 回、全国の骨・軟部腫瘍診療施設(整形外科)に登録用紙を送付し、前年度に各施設で診断・治療した骨・軟部腫瘍症例に関する情報を記入した後、返送された登録用紙を国立がんセンターで集計、公表してきたものである。昭和 47 年(1972 年)～平成 15 年(2003 年)までの全骨腫瘍累積登録数は 49,768 例に達する。その中には代表的悪性骨腫瘍でありながら各大学病院、がんセンターでも年に数例しか経験することのない骨肉腫が 3,256 例含まれているのをはじめ、軟骨肉腫 1,218 例、ユーイング肉腫 473 例など、稀な腫瘍である骨・軟部腫瘍が極めて多数登録されており、世界的にも類をみない骨・軟部腫瘍に関する貴重な疫学資料となっている¹⁾。

しかし、この全国骨・軟部腫瘍患者登録も開始以来 30 余年を経過し、その登録システムや情報管理の方法などの課題も漸く目立つようになってきた。図 1 は悪性骨腫瘍の登録用紙であるが、各施設の入力者はこの複雑な記入用紙にカルテからの情報をすべて記載し、事務局に郵送しなければならない¹⁾。一方、事務局では全国から送られてくる大量の登録用紙の中身を解説し、誤りなく集計するという困難な作業が必要である。診療情報、情報管理も次々に電子化されるデジタル化の時代に、この膨大な手作業は、登録する側にとっても事務局にとっても、時代錯誤に近い苦行で

あった。また、記入用紙には、患者氏名・住所など、現在の個人情報保護の観点からみると驚くような内容も記入するようになっており、そのままの形では登録事業の継続すら難しい状況であった²⁾(表 1)。

そこで、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会では、登録対象者の尊厳と人権を守りながら、より質の高い疫学研究を継承・発展させていくことを目的として、本登録の全面的な改訂を計画した。2004 年 8 月、ワーキンググループを組織し、「個人情報保護法」(平成 17 年(2005 年)4 月 1 日施行)および「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省平成 16 年(2004 年)12 月 28 日改正)に則って、Java 環境上で動作する新しい電子登録システムを完成させた。2006 年 1 月、国立がんセンター倫理審査承認、2006 年 6 月、日整会の倫理審査承認を受け、各診療施設における倫理審査・承認の後、2007 年 1 月より新システムによる登録を開始した。2007 年 5 月までに、前年度(2006 年)に新たに診断された骨腫瘍 2,283 例、悪性軟部腫瘍 949 例が全国 77 施設より登録され、2007 年 9 月に新たな全国骨腫瘍登録一覧表(表 2)、全国悪性軟部腫瘍登録一覧表(表 3)として発刊された³⁾⁴⁾。

全国骨・軟部腫瘍登録の実際

1. 情報の流れ

新たな全国骨・軟部腫瘍登録における情報の流れを図 2 に示す。本登録では、あらかじめ全国の病院・大学・地方がんセンターに本登録への参加の意思を確認し、参加の意思を表明した施設(2008 年現在、全国 215 施設)に登録用アプリケーションなど必要書類一式を送付、年 1 回このアプリケーションを用いて各診療施設より登録を行う仕組みになっている。この登録用アプリケーションは、高度な暗号化機能を有し、Windows でも Macintosh でも動作可能な Java 実行環境で動作するように設計されており、あらかじめ設定された施設パスワード、事務局用パスワードがない限り、

表 1.
全国骨腫瘍患者登録一覽表(昭和 44 年(1969 年))

整理番号	地区登録番号	姓名	性別	初診年令	登録診断名	発生部位	登録病院名
30150	1773	森 ○治	男	25	軟骨腫	助 骨	国立がんセンター
30151	1783	豊○亀○	男	13	〃	脛 骨	〃
30152	1680	房○恵○	男	20	多発性内軟骨腫	全身的	〃
30153	1786	高○政○	女	27	単発性内軟骨腫	指 骨	〃
30154	1694	新○よ○	女	55	軟骨肉腫	上腕骨	〃

表 2.
骨腫瘍 登録診断名・発生部位
(2006 年度)

	総数	上肢	下肢	体幹
	総数	総数	総数	総数
総数	2,283	380	931	496
類骨骨腫	38	4	30	4
内軟骨腫	219	140	59	8
骨軟骨腫	240	25	129	27
軟骨芽細胞腫	22	5	14	3
骨巨細胞腫	118	25	73	20
血管腫	20	4	5	11
脂肪腫	30	7	13	9
骨肉腫	162	17	110	26
軟骨肉腫	83	14	33	32
ESFT	27		9	17
脊索腫	28			26
単発性骨嚢腫	150	43	93	13
動脈瘤様骨嚢腫	36	3	22	11
非骨化性線維腫	112	8	89	1
好酸球性肉芽腫	26	1	4	16
線維性骨異形成	105	12	54	28
骨線維性異形成	27	2	22	2

(文献 3 より)

表 3.
悪性軟部腫瘍 登録
診断名・発生部位
(2006 年度)

	総数	上腕	前腕	手	大腿	下腿	足	後腹膜
総数	949	51	38	15	353	71	26	39
デスマイト型線維腫症	37	2			3	1	1	
線維肉腫	16	3			5	1		
粘液線維肉腫	39	4	2		14	9		2
隆起性皮膚線維肉腫	18	2	1	1				
悪性線維性組織球腫	191	12	15	1	83	16	1	2
脂肪肉腫	289	14	2		160	19	3	15
平滑筋肉腫	51	1			22	7		4
横紋筋肉腫	14		1	1	6	1	1	
血管肉腫	10	1	1		2	1		
悪性末梢神経鞘腫瘍	48	2	3		19	2	1	6
明細胞肉腫	7						5	
ESFT	22	1	1	1	3	2		3
骨外性軟骨肉腫	11				3			1
骨外性骨肉腫	9				4			2
胞巣状軟部肉腫	14	2			7	1		
類上皮肉腫	16		4	3		2	1	
滑膜肉腫	55		5	3	9	2	6	1

(文献 4 より)

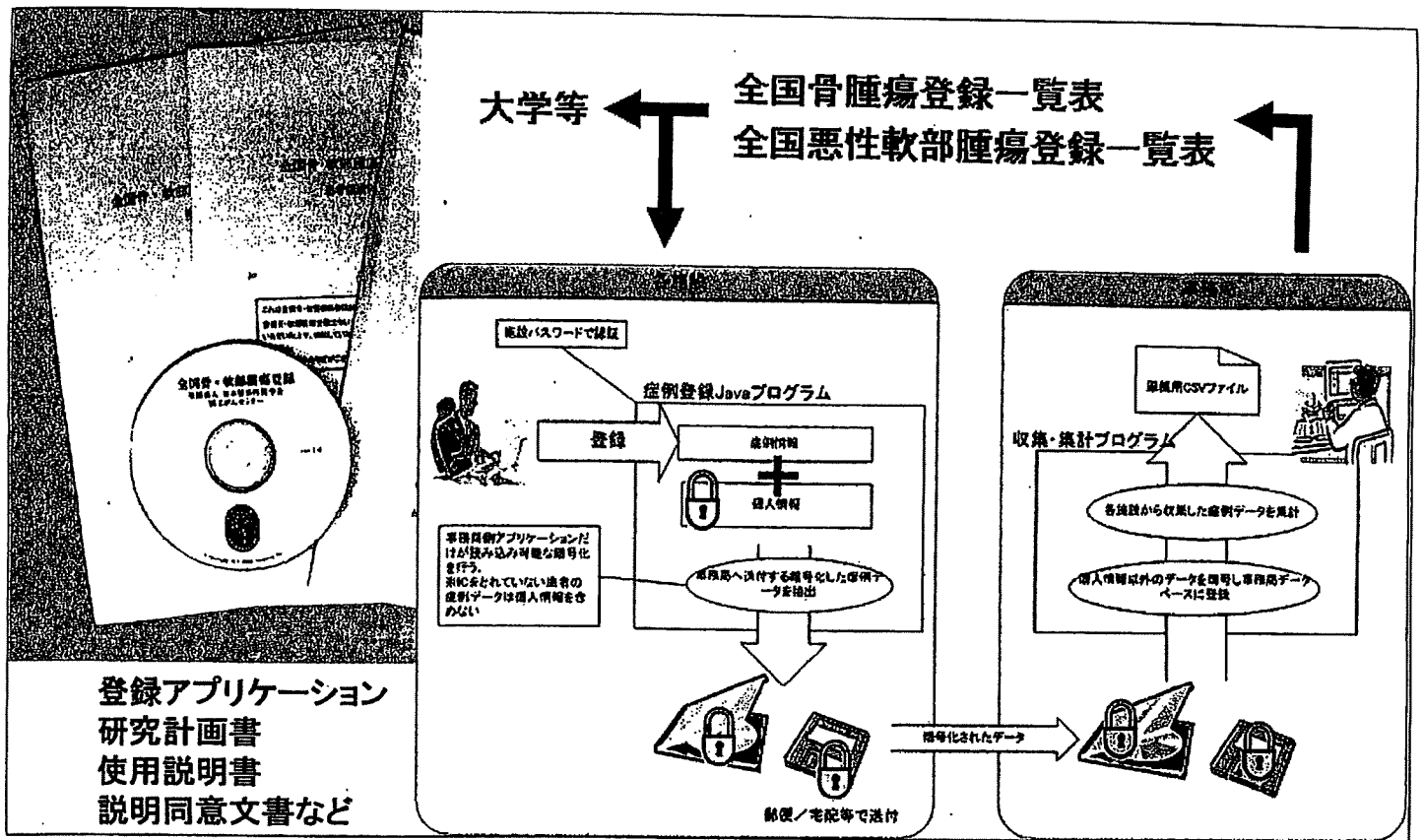


図 2. 新たな全国骨・軟部腫瘍登録用アプリケーションと情報の流れ

第三者がその内容を解読することは不可能である (図 3)。

各施設で診療した骨・軟部腫瘍に関する情報は、本アプリケーションを用いて各々の施設でコンピュータ入力する。その際、患者 ID など個人を識別可能な情報は、本登録に関するインフォームドコンセントのうえ、同意の得られた症例に関してのみ暗号化を施したうえで登録される (連結可能匿名化)。後日、治療経過などの調査を行う際には、この暗号化された患者 ID をもって各登録施設に照会、暗号化 ID を復号し調査する。インフォームドコンセントにて登録への同意が得られなかった症例は、本登録からは除外される。種々の理由からインフォームドコンセントが得られていない症例については、個人識別可能な情報を除く疾病情報のみが登録される。これらの暗号化・登録症例の選択は、当該患者の本登録に関するインフォームドコンセントの有無・同意の有無に従い、本アプリケーションによって自動的に行われる。一方、各施設で入力された情報は、インフォームドコンセントの状況にかかわらず、各々の施設

のコンピュータに保存されるため、それぞれの施設における症例情報・情報管理のためのツールとして活用することが可能である。

各施設の登録情報は、CD などの情報メディアの形で郵送にて本登録事務局 (国立がんセンター中央病院) へ送付、集計される。解析結果は、年度ごとに全国骨腫瘍登録一覧表、全国悪性軟部腫瘍登録一覧表としてまとめられ、全国の大学整形外科教室、全国がん (成人病) センター協議会加盟施設、地域拠点病院、国会図書館ならびに各登録施設に寄贈、公表される。

2. 登録情報

登録情報は、患者 ID、年齢、性別などの“基本データ”項目 (図 4)、組織診断、発生部位、大きさなどの“腫瘍”項目 (図 5)、術式、再建法、追加手術などの“手術”項目 (図 6)、化学療法、放射線治療、温熱療法などの“その他治療”項目 (図 7) の 4 大入力項目よりなる (注: 2008 年末現在、新たに“予後”に関する項目が入力できるよう改訂作業を行っており、2009 年度からは“予後”を加えた 5 大入力項目となる予定である)。



図 3. 全国骨・軟部腫瘍登録アプリケーション (2006年版)の初期画面

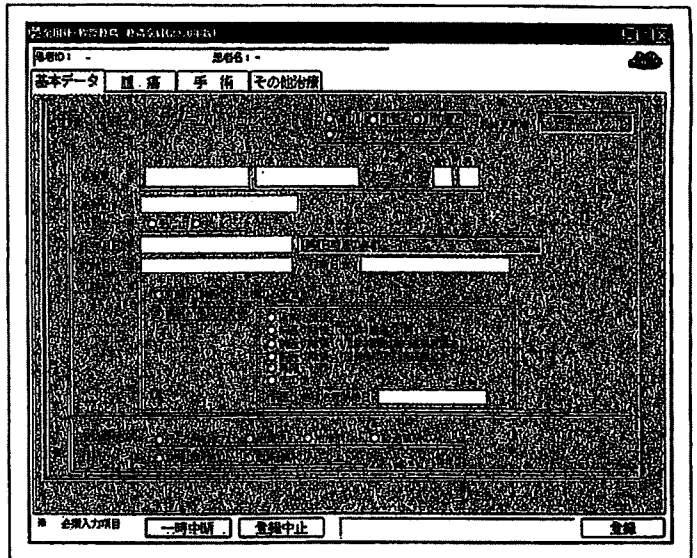


図 4. 「基本データ」入力画面

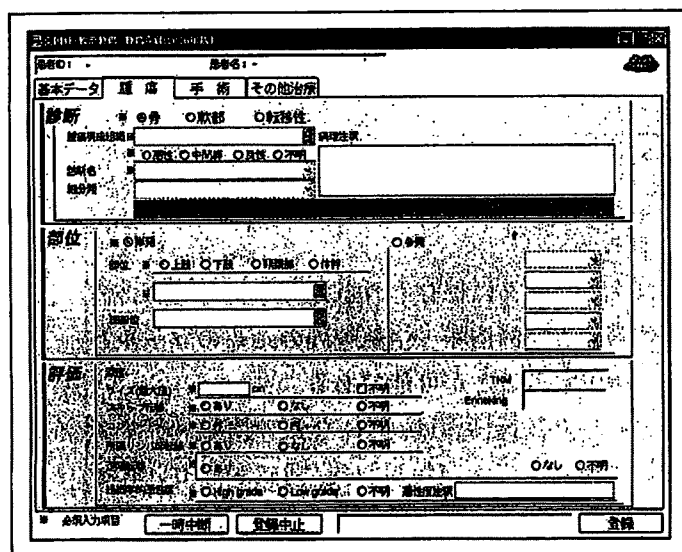


図 5. 「腫瘍」入力画面

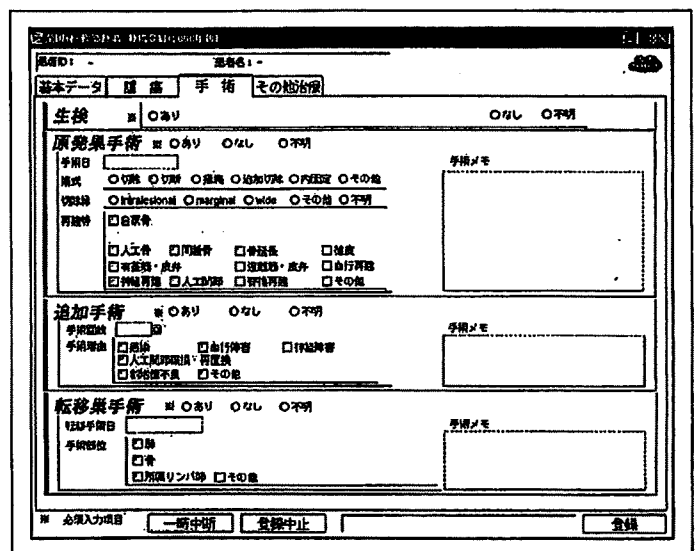


図 6. 「手術」入力画面

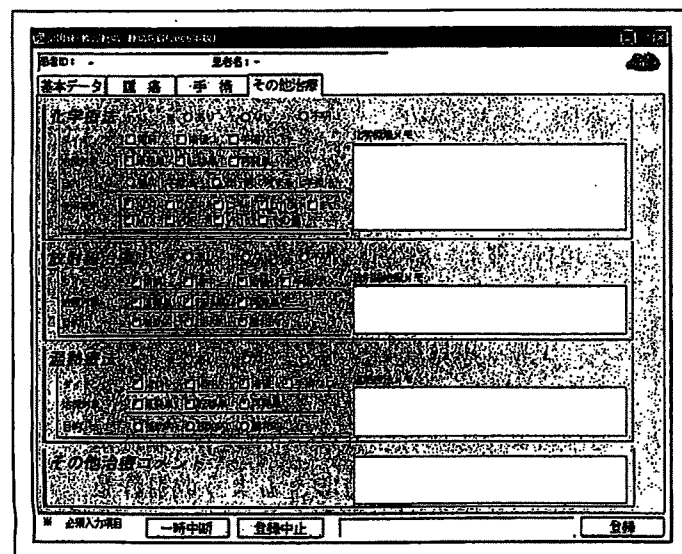


図 7. 「その他治療」入力画面

このような多岐にわたる情報を正確に、より簡便に入力できるよう、本アプリケーションは様々な入力補助システムを備えている。年齢、腫瘍の大きさ、診断日と手術日の前後関係などの項目で、論理的にあり得ない内容(年齢200歳、腫瘍径300cm、診断日前の手術日など)が入力された場合には、入力画面にアラームが表示され登録がブロックされる。また、組織診断、発生部位など、登録上必須と考えられる項目に関しては、その情報が入力されない限り、症例が登録されないよう設定されている。一方、原発性良性骨腫瘍、転移性骨腫瘍など、本登録ではその治療法よりも発生頻度を知る(基礎的疫学情報の収集)ことに主眼をおいた疾患では、“手術”、“その他治療”などの項目の

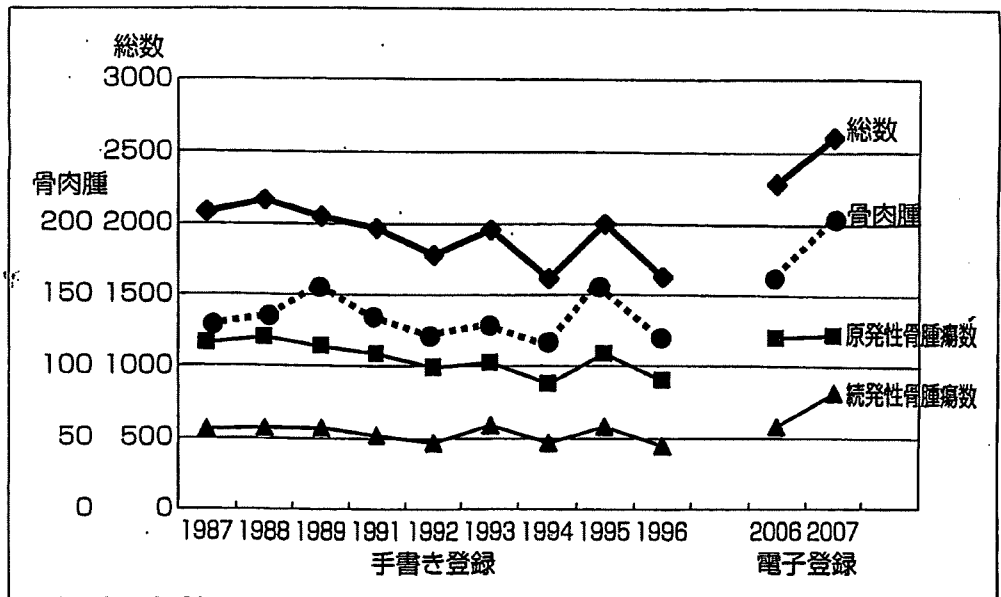


図 8.
全国骨腫瘍登録の年次
推移

多くが入力不要項目としてマスクされ、各施設の入力者の手間を省くよう配慮されている。

図 8 は、全国骨・軟部腫瘍登録(骨腫瘍)の登録症例数の推移を年度ごとに比較したものである。原発性骨腫瘍、続発性骨腫瘍、総数、いずれも手書き登録の時代(～1996年)に比べて新たな電子登録(2006、2007年)になって登録数は増加する傾向にある。また、代表的な原発性悪性骨腫瘍である骨肉腫の登録症例数も 2007 年度の登録では 205 例に達している⁹⁾。我が国における骨肉腫の年間発生数は、約 200～300 例と推測されており、骨肉腫のみに限ると本登録はすでに我が国における全発生数の 70% 程度は網羅しているのではないかと考えられる。今後は、さらに登録率を向上させる(悉皆性の向上)とともに、二重登録の防止、登録情報の精度の向上・内容の充実(粒度の向上)を図り、本登録が真に我が国の骨・軟部腫瘍の実態を反映したものになるよう努力してゆくことが重要と考えられる。

稀少疾患である骨・軟部腫瘍に関する知見・治療成績を国レベルで向上させるためには、各施設の限られた経験・知識を多施設で共有してゆくことが最も効果的であり、全国骨・軟部腫瘍登録はそのための大きな力になることが期待される。また、本登録は、患者・社会への正確な情報提供、稀少がん診療の均霑化という意味でも重要な意義

を有すると考えられる。我々運動器疾患を扱う医師にとって共通の宝である(となりうる)全国骨・軟部腫瘍登録がさらに充実したものとなるよう、皆様のますますのご協力をよろしくお願いいたします。

＜付：全国骨・軟部腫瘍登録に関するご質問・お問い合わせは、下記事務局へ＞

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
 国立がんセンター中央病院
 全国骨・軟部腫瘍登録事務局
 TEL：03-3542-2511(内 2288)
 FAX：03-3542-3815
 E-mail：kotsunanbu@ml.res.ncc.go.jp

文 献

- 1) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会・国立がんセンター編：全国骨腫瘍患者登録一覧表(2003)。
- 2) 川井 章：整形外科疾患登録をよりよいものにするためには？ 骨・関節・靭帯. 18: 283-291, 2005.
- 3) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会・国立がんセンター編：全国骨腫瘍登録一覧表, 2006.
- 4) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会・国立がんセンター編：全国悪性軟部腫瘍登録一覧表, 2006.
- 5) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会・国立がんセンター編：全国骨腫瘍登録一覧表, 2007.

骨腫瘍の診断

川井 章*

はじめに

原発性骨腫瘍は頻度が少なく診断也多岐にわたるため、その診断と治療にはある程度の専門的知識が要求されることが多い。しかし、臨床の現場では、原発性骨腫瘍患者の大多数は骨腫瘍を専門としていない医師（主に整形外科医）を初診し、診断・治療あるいは専門病院への紹介が行われている。第一線の病理医・整形外科医に求められているのは、発生頻度が少ないにもかかわらず、多様な臨床病理学的所見を呈する骨腫瘍をいかにして迅速に誤りなく診断し、必要な治療を受けられるようにするかという実際的な難しい作業である。

本稿では第一線の臨床における診療を念頭に、原発性骨腫瘍の臨床病理学的特徴、診断の手順、生検についての考え方、診断に基づいた治療戦略について概説する。

I. 原発性骨腫瘍の特徴

1. 疫学

よく知られているように、原発性骨腫瘍は稀な疾患である。米国NCIのSEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Programのデータによると、原発性悪性骨腫瘍の人口10万人に対する発生頻度は年間0.8人と推計されている。これを我が国に当てはめると、日本全国で原発性悪性骨腫瘍は年間約1,000人程度発生しているものと推測される。我が国では、日本整形外科学会と国立がんセンターによって全国骨腫瘍登録が毎年実施されているが、本登録によると、平成19年度に全国で新たに診断・登録された原発性骨腫瘍は1,527例（良性1,012例，悪性509例，その他6

*国立がんセンター中央病院整形外科

表1 原発性骨腫瘍・骨腫瘍類似疾患 (1972~2003)

骨軟骨腫	8,914
内軟骨腫	4,514
単発性骨嚢腫	4,043
骨肉腫	3,256
線維性骨異形成	2,602
骨巨細胞腫	2,126
非骨化性線維腫	1,486
軟骨肉腫	1,218
頰骨骨腫	841
好酸球性肉芽腫	642
動脈瘤様骨嚢腫	604
Ewing肉腫/PNET	473
悪性線維性組織球腫(MFH)	461
軟骨芽細胞腫	399
線維性骨皮質欠損	368

太字：悪性腫瘍。

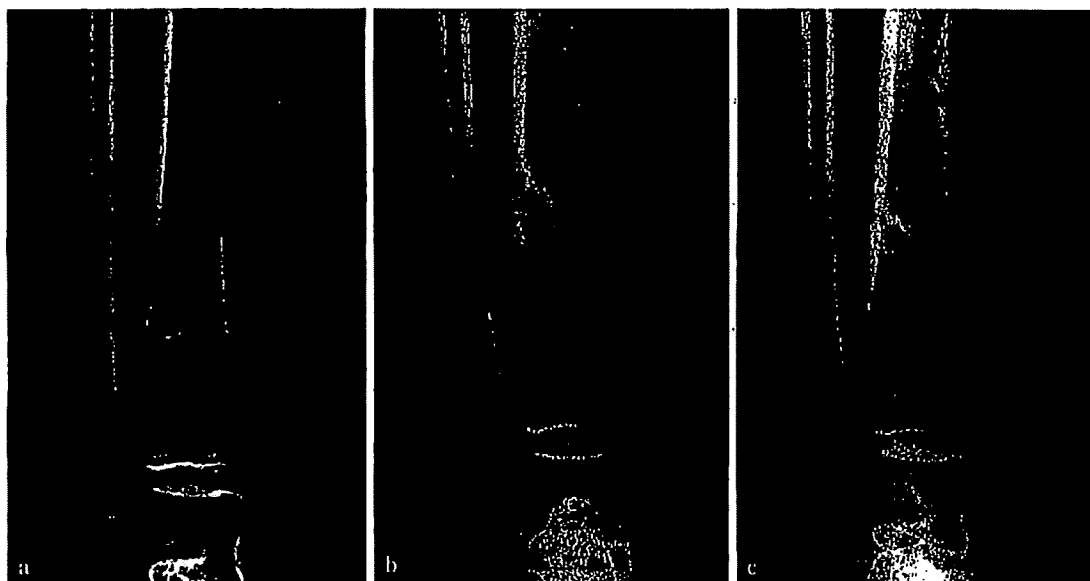
日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会/国立がんセンター 編：全国骨腫瘍登録一覽表(文献2より改変)。

例)、骨腫瘍類似疾患は654例である¹⁾。

2. 頻度

表1は、全国骨腫瘍登録に1972~2003年の間に登録された原発性骨腫瘍・骨腫瘍類似疾患を頻度の高い順に並べたものである(骨髄腫、骨転移は除く)²⁾。これによると、原発性骨腫瘍の中で最も頻度の高いものは骨軟骨腫であり、その約1/2の頻度で内軟骨腫や単発性骨嚢腫、約1/3の頻度で骨肉腫が発生していることがわかる。原発性悪性骨腫瘍の中では骨肉腫が全体の約40%強を占め最も頻度が高く、次いで軟骨肉腫、Ewing肉腫/PNET (primitive neuroectodermal tumor)、悪性線維性組織球腫 malignant fibrous histiocytoma (MFH) の順である。良性骨病変は、骨軟骨腫、内軟骨腫、単発性骨嚢腫、線維性骨異形成、骨巨細胞腫の順に登録数が多い。非骨化性線維腫(線維性骨皮質欠損)は、全国骨腫瘍登録では30年間に1,486(368)例の登録があり、それぞれ7番目、15番目の頻度であるが、これらの疾患がほとんど症状を呈さず、

図1 非骨化性線維腫 non-ossifying fibroma (10歳, 女子) a: 診断時, b: 1年後, c: 2年後, 右下腿打撲にて単純X線撮影を行った際, 右脛骨に病変が発見された。診断時, 右脛骨遠位骨幹部に認められた辺縁明瞭で骨硬化を伴う多房性病変は, 年と共に縮小, 不明瞭となり治癒傾向を示している。



外傷などの診察時に単純X線で偶然発見されることが多いこと, 自然治癒傾向を有する疾患であることなどを考慮すると, 実際に非骨化性線維腫(線維性骨皮質欠損)を有する人数は登録数よりもかなり多いことが予想される(図1)。

3. 臨床所見

骨腫瘍はそれぞれの腫瘍毎に年齢, 発生部位, 症状などに特徴を有し, 診断の参考となる。

(1) 年齢

癌は40歳以後年齢と共に指数関数的にその発生頻度が増加するが, 原発性骨腫瘍にはそのような際立った加齢との相関は認められない。原発性悪性骨腫瘍は10歳代に好発し, 骨肉腫は10歳代後半, Ewing肉腫/PNETは10歳前後に発生のピークが認められる。軟骨肉腫, MFHなどの悪性骨腫瘍は40~60歳代に好発する(図2)³⁾。

(2) 性別

性別は, 骨腫瘍全体としては男性にやや好発する傾向が認められる。骨肉腫, Ewing肉腫は男性に約1.5倍好発する。このほか, 全国骨腫瘍登録によると, 軟骨芽細胞腫, 類骨骨腫, 脊索腫, 骨嚢腫, Langerhans細胞肉芽腫(好酸球性肉芽腫)なども男女比1.5以上で男性に多く発生している¹⁾。

(3) 発生部位

原発性骨腫瘍全体では, 大腿骨, 脛骨, 指骨, 上腕骨の順に好発する¹⁾。組織型別では, 骨肉腫, 骨巨細胞腫, 骨軟骨腫はその半数以上が大腿骨, 脛骨に発生する。一方, 軟骨肉腫, Ewing肉腫/PNETは四肢長

管骨と共に骨盤など体幹の骨にも好発する傾向が認められる。内軟骨腫はその多くが指趾骨に発生し, 指趾骨原発の腫瘍の80%以上は内軟骨腫である。腫瘍の発生部位から診断が推測されるものとしては, 指趾骨発生の内軟骨腫のほか, 仙骨発生の脊索腫, 肋骨発生の線維性骨異形成, 腫骨発生の単発性骨嚢腫などがある。

長管骨において, 骨肉腫を含む大多数の原発性骨腫瘍はその骨幹部部に生じることが多い。骨端部に発生する腫瘍は稀であり, 骨端部発生の原発性骨腫瘍は骨巨細胞腫, 軟骨芽細胞腫, 淡明細胞型軟骨肉腫の3組織型にほぼ限定される。一方, 骨幹部に好発する腫瘍としてはEwing肉腫/PNET, Langerhans細胞肉芽腫(好酸球性肉芽腫)が代表的である(図3)。

(4) 症状

多くの骨腫瘍は痛みを契機として発見されることが多い。良性骨腫瘍の疼痛は腫瘍に侵された骨の微小骨折あるいは続発した炎症によるものが多いと考えられ, 増悪・軽快を繰り返すこともある。一方, 経時的に増悪する痛み, 安静時痛, 局所の腫脹・熱感を伴う痛みは腫瘍自体の増大を示唆し, 悪性骨腫瘍を疑わせる。良性の類骨骨腫では特徴的な夜間痛を呈し, 非ステロイド性鎮痛剤が著効する。骨軟骨腫は関節近傍の無痛性の硬い腫瘍を主訴とすることが多い。受傷機転のはっきりしない骨折, 骨折線の不明瞭な骨折, 局所に著明な硬結・腫脹を伴う骨折などでは病的骨折の可能性も忘れてはならない。

図2 骨腫瘍の好発年齢

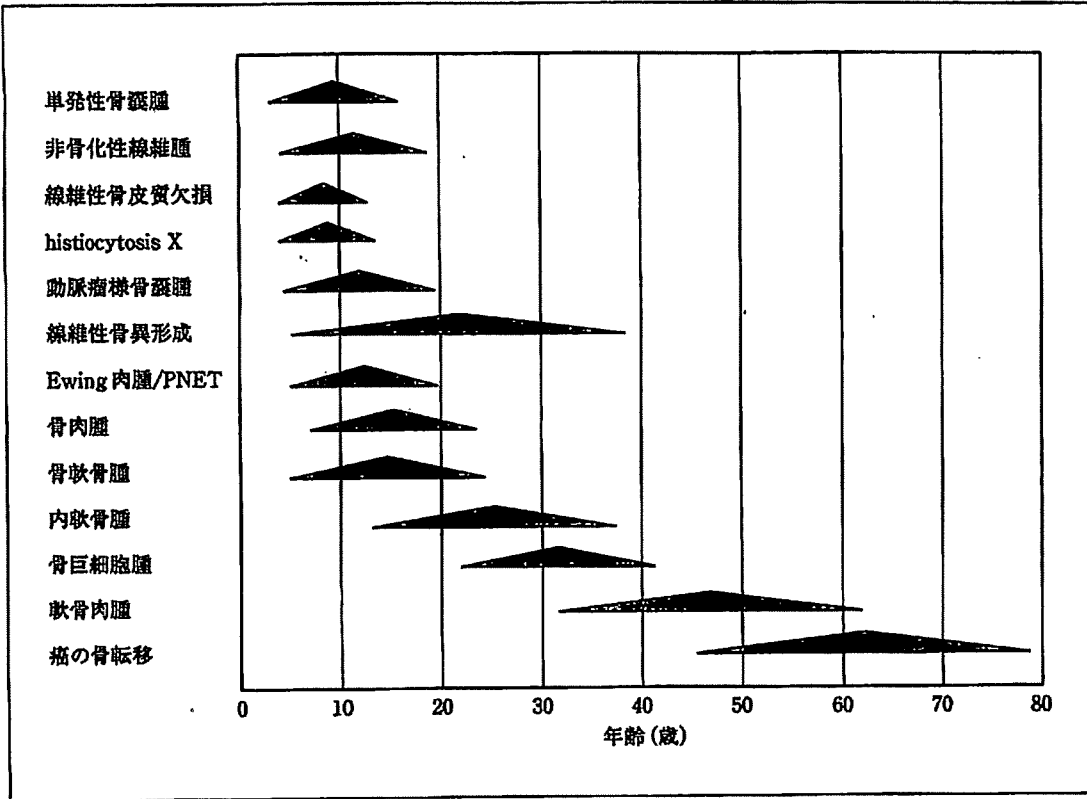
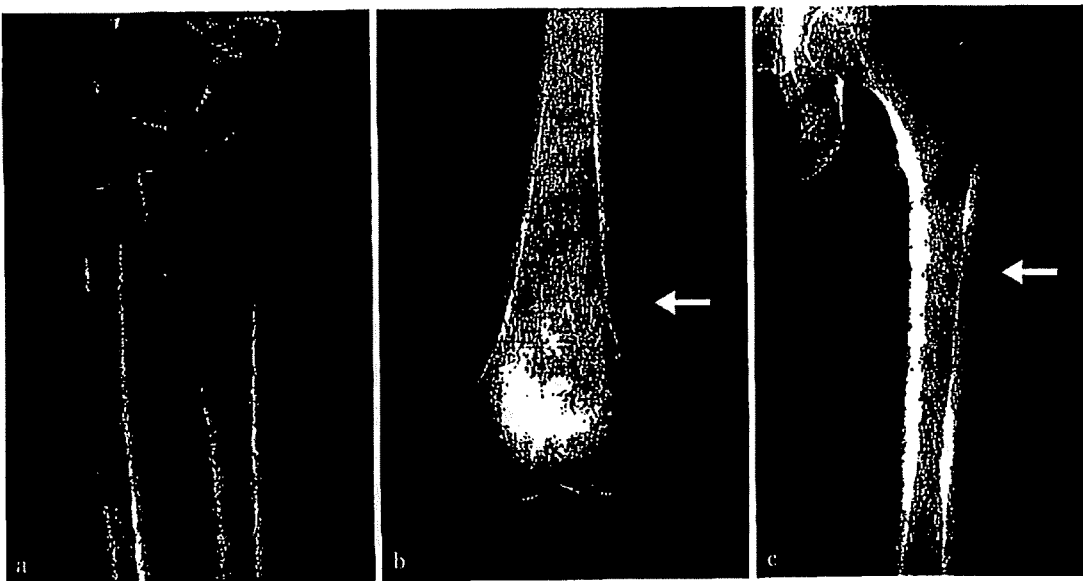


図3 骨腫瘍の発生部位 a: 骨端部 (骨巨細胞腫), b: 骨幹端部 (骨肉腫), c: 骨幹部 (Ewing肉腫/PNET).

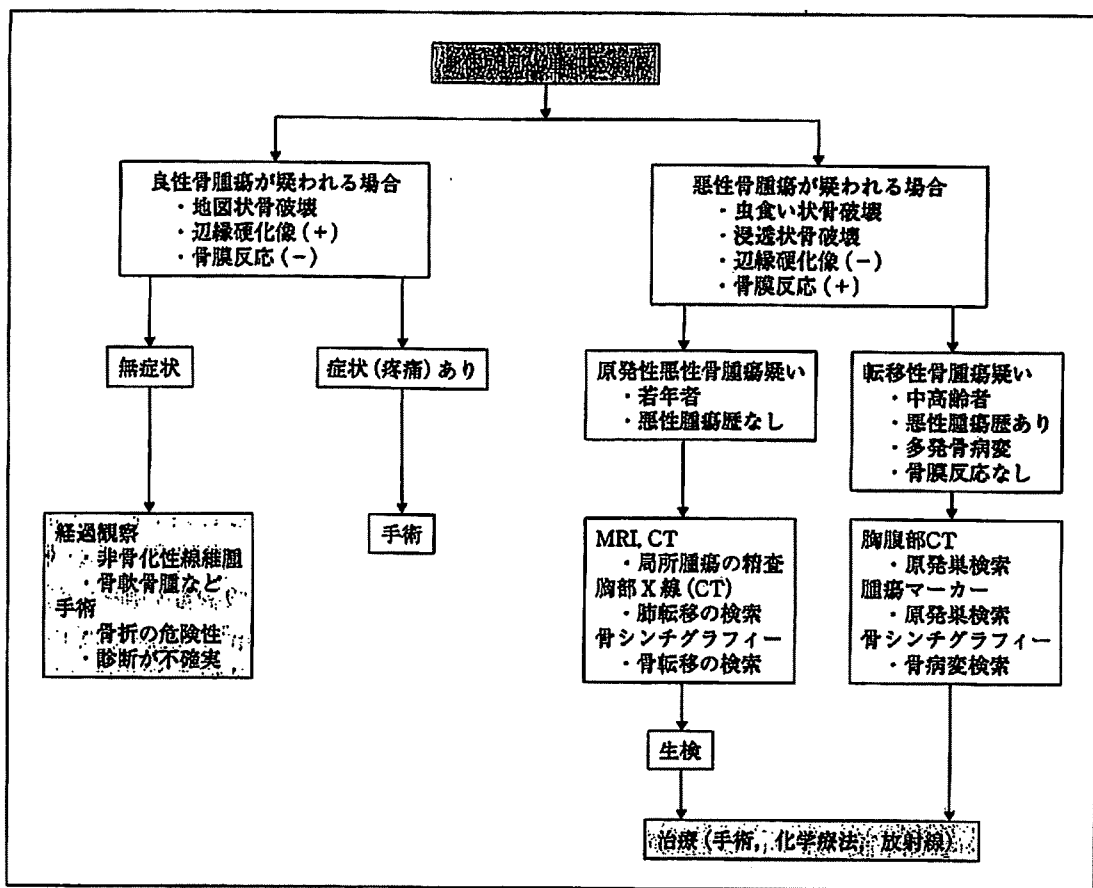


II. 診断の手順 (図4)

骨腫瘍は、疼痛のある部位の単純X線撮影で発見されることが多いが、線維性骨皮質欠損などの良性腫瘍では外傷など他の理由で撮影した単純X線写真で偶然に見出されることもある。CT, MRI, PETなど

種々の画像診断法が発達している現在でも、骨腫瘍の臨床診断においては単純X線が最も有用かつ重要な検査であり、単純X線の所見から良性骨腫瘍、悪性骨腫瘍を見分けることが骨腫瘍診断の基本である。単純X線所見と各腫瘍の臨床的特徴(前述)を丁寧に検討することにより、多くの原発性骨腫瘍では組織型をある程度類推することも可能である。

図4 骨腫瘍診断の進め方



単純X線像から良性骨腫瘍が疑われた場合、症状がなく、非骨化性線維腫(線維性骨皮質欠損)など増大しない(自然消退する)腫瘍の可能性が高いと考えられる場合には経過観察とする。しかし、疼痛などの症状があるもの、病的骨折の危険性があると考えられるもの(骨皮質1/3以上の骨吸収性病変)、腫瘍増大の可能性が高いと考えられるもの(骨巨細胞腫など)、診断が不確実なもの、などでは手術を考慮する。

単純X線像から悪性骨腫瘍が疑われた場合、その病変が原発性悪性骨腫瘍か転移性骨腫瘍かの鑑別を行う。患者が若年者で悪性腫瘍の既往のないもの、骨膜反応が認められるものは原発性悪性骨腫瘍である可能性が高い。一方、中高齢者、悪性腫瘍の既往のあるもの、多発骨病変、長管骨の骨膜反応を伴わない骨吸収性病変、脊椎椎弓根の破壊像(pedicle sign)と椎体の非対称な圧潰などは転移性骨腫瘍を疑わせる。原発性悪性骨腫瘍が疑われたら、MRI、CTによって局所腫瘍の性状・進展範囲の正確な把握を行うと共に、胸部X線(できればCT)による肺転移の検索、骨シンチによる局所・全身の骨病変のスクリーニングを行う。これと並行してできるだけ早急に生検にて診断を確定

し、治療を開始する。

転移性骨腫瘍が疑われる場合、原疾患が既に判明している場合には全身状態、予後などを担当医と十分検討した上で治療方針を決定する。原発巣が不明の場合は骨病変の評価と共に原発巣検索が必要である。骨転移の原発巣としては、肺癌、乳癌、腎癌、前立腺癌、子宮癌、甲状腺癌などの頻度が高い。悪性リンパ腫も原発巣不明の骨破壊性病変を呈する疾患として忘れてはならない。肺癌、腎癌、肝癌等の検索には胸・腹部CTが有用である。前立腺癌におけるPSA(prostate specific antigen)、多発性骨髄腫におけるM蛋白など腫瘍特異的マーカーの検索も原発巣を絞り込む一助になる。しかし、これらの血液・画像検査でも原発巣不明の場合にはCTガイド下生検などによる骨病変の生検が必要となる。

III. 骨腫瘍の生検

骨腫瘍の診断と治療において、生検によって得られる良・悪性の鑑別や悪性度の評価、組織学的診断は、その治療方針決定のために最も重要な情報である。生

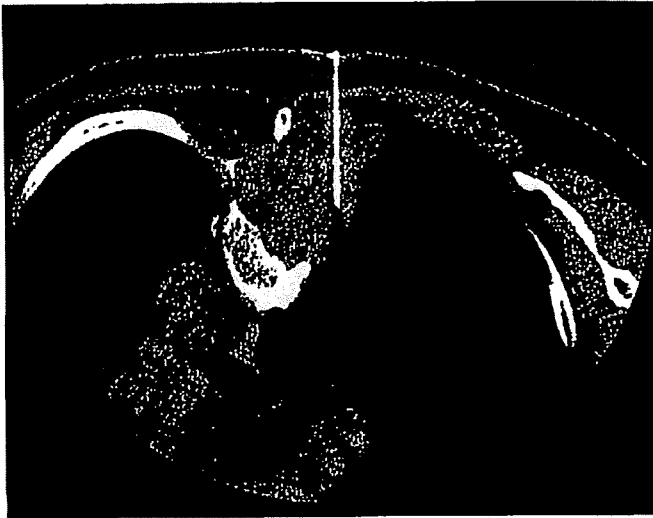


図5 CTガイド下針生検(78歳, 女性) 局所麻酔下に脊椎後方の病変より組織を採取した。診断は形質細胞腫であった。

検術の大原則は、診断に必要かつ十分な腫瘍組織を正常組織の汚染はできるだけ少なく採取することである。生検にあたっては臨床所見に関する情報を術者と病理医の間で十分に共有しておくことが重要である。骨巨細胞腫と副甲状腺機能亢進症(Brown腫瘍)、骨肉腫と骨折に伴う仮骨形成、MFHと腎癌の骨転移などは、適切な臨床情報がなければ病理診断は極めて困難である。生検術には穿刺吸引細胞診、針生検、切開生検の各方法があり、各々長所・短所があるが、特に原発性骨腫瘍が疑われる場合の最も確実で推奨される方法は切開生検である。生検を行う際には、あらかじめCTやMRIで腫瘍の局在を十分吟味し、生検時の進入路が主要な神経・血管束や関節腔を傷害しない(=腫瘍細胞で汚染しない)ように配慮する必要がある。

1. 針生検

針生検は、専用の骨組織用穿刺針(OSTY-CUT®など、14~16ゲージ)を用いて病巣より組織を採取する方法で、その長所は、局所麻酔下で行えるという低侵襲性にある。脊椎、骨盤など深部の病巣に対してもX線透視またはCTガイド下に外来(あるいは一泊入院)で比較的安に行うことが可能である^{4,5)}。反面、得られる組織量の少なさ(1×10 mm程度)から、診断確定が難しい(正診率70~80%)という難点がある。また、硬化性病変や嚢胞性病巣ではしばしば良好な標本を採取することが困難である。臨床的に転移性骨腫瘍や悪性リンパ腫などが疑われる場合、脊椎や骨盤など切開生検による侵襲が大きくなることが予想される場

合などに特に有用である(図5)。

2. 切開生検

切開生検は、骨腫瘍(特に原発性悪性骨腫瘍)における最も確実・重要な診断法であり、本法を迅速かつ的確に行うことが適切な治療の第一歩でもある。原則として腰椎麻酔あるいは全身麻酔下に止血帯を使用して行う。皮切、進入路は将来の根治術の障害にならないよう(悪性腫瘍であった場合には腫瘍と共に切除可能なよう)に決定する。原則として、腫瘍の直上より四肢長軸方向に沿った皮切で、周囲正常組織の剥離は最小限にとどめて進入する。筋間よりも何れかの筋肉を通過して骨に達することで、腫瘍に汚染される筋肉を限局すると共に神経・血管束の汚染を防ぐ。術前画像および手術所見から、腫瘍の診断に適切な部位(変性、壊死の少ない腫瘍実質部)を選択し、必要十分な組織(1 cm³×数個程度)を採取することが重要である。骨外腫瘍の存在する腫瘍では、骨外腫瘍と一部骨内腫瘍を、軟骨性腫瘍を疑う場合には腫瘍と周囲皮質骨の境界も採取する。採取した組織は圧挫しないように注意して、速やかに固定する。通常のHE染色に加えて、免疫組織化学的検索、さらに遺伝子解析(Ewing肉腫/PNETにおける*EWS/FLI1*融合遺伝子など)等のために新鮮凍結腫瘍組織を採取・保存しておくことも重要である。止血はできるだけ丁寧にを行い、腫瘍実質部からの出血に対してはスポンゼル等の止血剤を用いて圧迫止血する。骨皮質を採取した場合は骨セメント、骨ろうなどを充填する。腫瘍被膜、筋膜を念入りに縫合すると共に、創内にドレーンを留置し、血腫による腫瘍の汚染範囲が広がらないように注意する。場合によっては術後ギプス固定によって患部の安静を保ち、病的骨折の発生を防止することも重要である。

原発性悪性骨腫瘍(特に骨肉腫やEwing肉腫/PNETなどの高悪性度腫瘍)では、初診から治療開始までに長時間を費やすことは厳に慎まなければならない。そのためには、これらの腫瘍が疑われた場合には、可能であれば生検の段階から、術中迅速病理診断や腫瘍の凍結保存、精査、診断と同時に治療開始が可能な専門的施設で行うほうが望ましいと考えられる。

IV. 診断に基づいた治療戦略

臨床・画像所見、生検により診断が確定したら、治療方針を検討する。既に述べたように、必ずしも全ての骨腫瘍に外科的な治療が必要というわけではない(図4)。

1. 良性骨腫瘍に対する搔爬+骨移植術(図6)

骨内の良性充実性または嚢胞性病変で手術の適応となるものに対しては、腫瘍搔爬後に自家骨または人工骨移植を行う。X線透視下に病変の部位を確認し、骨皮質の最も菲薄化した部分に最短でアプローチできる皮切部位と進入路を選択する。骨皮質の開窓は腫瘍を直視下に完全に搔爬できるよう十分に大きく行う。腫瘍の再発を防ぐためには十分な搔爬が必要であるが、特に易再発性の骨巨細胞腫、動脈瘤様骨嚢腫、骨線維性異形成、軟骨芽細胞腫などではサージエアトム等を用いた徹底的な搔爬が必要である。これらの腫瘍では再発率を下げるために、フェノールによる化学処理、液体窒素による凍結処理、レーザーによる焼灼、重合熱による殺腫瘍効果を期待した骨セメント充填などが併用されることもある^{6,7)}。腫瘍搔爬後の骨欠損部は自家骨または人工骨にて充填する。自家骨は良好な骨誘導・骨伝導が期待される理想的な骨移植材料であるが、採骨部に対する侵襲の問題などから、近年では、軟骨下骨など限られた部分以外の移植骨としてはハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウムなどの各種人工骨が用いられる頻度が増えている。

2. 原発性悪性骨腫瘍(低悪性度)

軟骨肉腫(Grade 1, 2)、高分化型骨肉腫、脊索腫などの低悪性度原発性悪性骨腫瘍では、腫瘍を周囲の正常組織と共に一塊として切除する広範切除術が治療の基本である。原則として、切除縁が腫瘍辺縁の反応層から2cm以上離れたwide marginでの切除を行う⁸⁾。仙骨発生の脊索腫など、広範切除による障害が極めて大きくなることが予想される腫瘍に対しては、炭素イオン線など重粒子線による治療が試みられ、良好な治療成績が報告されている(図7)⁹⁾。

3. 骨肉腫

通常型(高悪性度)骨肉腫に対する現在の標準的治療は、超大量メトトレキサート、アドリアマイシン、シスプラチン、イホスファミドの4剤を中心とした術前・術後の補助化学療法とwide margin以上での広範切除術である^{10,11)}。これらの治療によって、かつて10~20%であった骨肉腫の5年累積生存率は70~80%にまで向上し、患肢温存率も90%を超えるようになった(図8)。しかし、初診時遠隔転移例、体幹・骨盤発生病例、化学療法に対する反応不良例などの予後はなお不良である¹²⁾。

4. Ewing肉腫/PNET

Ewing肉腫/PNETに対する標準的治療は、骨肉腫と同じく、術前・術後の強力な補助化学療法と広範切

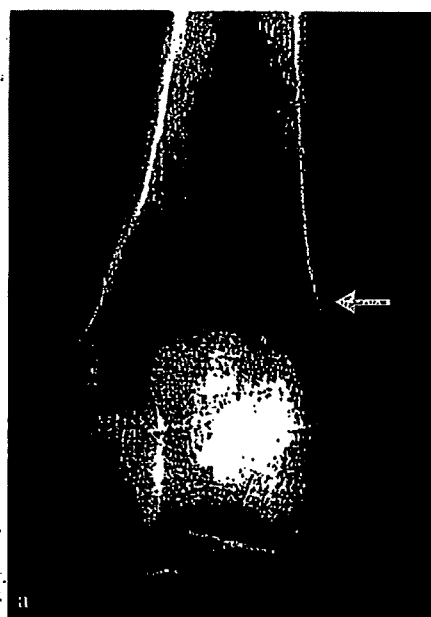


図6 搔爬+骨移植術(大腿骨動脈瘤様骨嚢腫) a: 単純X線, b: 骨皮質の開窓。大腿骨遠位骨幹端部に辺縁硬化を伴わない地圓状の骨吸収性病変を認める。開窓は病変全体を直視下に搔爬可能なように十分に広く行う。

除術である。抗癌剤としてピンクリスチン、アクチノマイシンD、シクロホスファミド、アドリアマイシン、イホスファミド、エトポシドなどを用いて約1年間の化学療法が行われる。Ewing肉腫/PNETは骨肉腫よりも放射線感受性が高く、脊椎・骨盤発生病例など手術による障害が大きいと予想される場合には局所療法として放射線治療が選択されることもある。これらの集学的治療により、初診時遠隔転移のない限局性Ewing肉腫/PNETの5年累積生存率は50~70%にまで改善している¹³⁾。しかし、初診時遠隔転移例など高リスク症例の予後は未だ不良であり、新たな治療戦略が求められている¹⁴⁾。

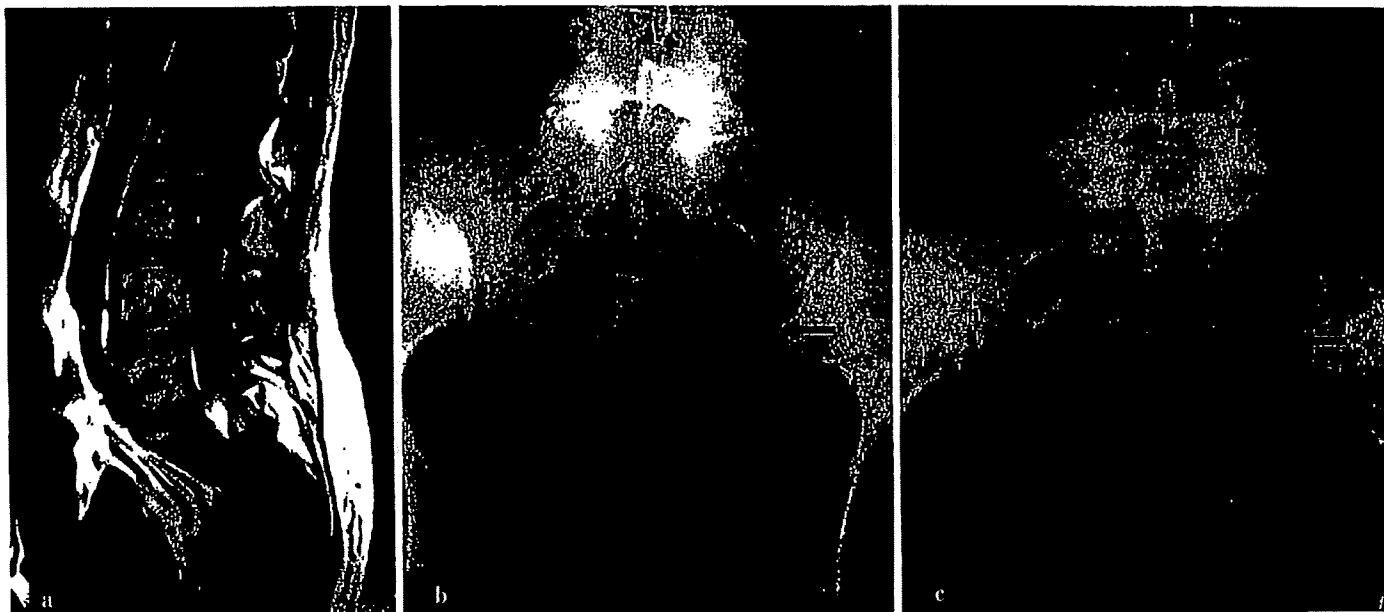


図7 仙骨脊索腫(49歳, 女性) a: MRI矢状断像(治療前), b: 単純X線(治療前), c: 単純X線(炭素イオン線70.4GyE治療後3年). 治療前, 消失していた左側の仙骨神経孔が, 治療後3年目には再び認められるようになっている.

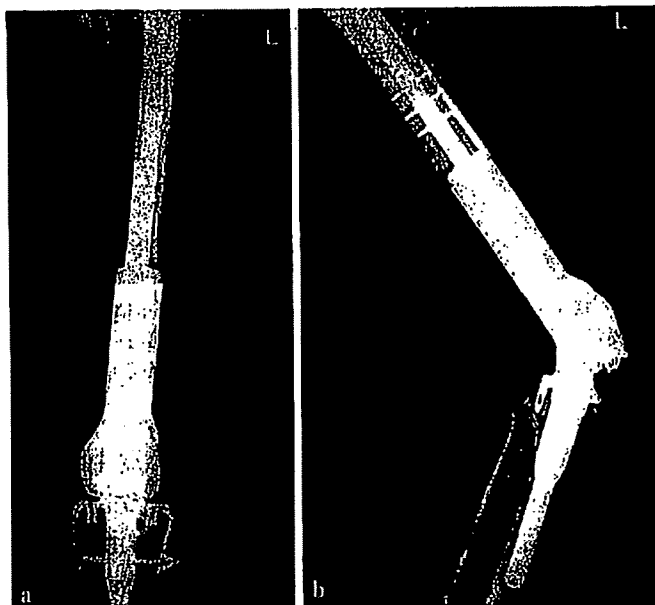


図8 大腿骨骨肉腫(広範切除+人工膝関節置換術後14年)

5. 原発性悪性骨腫瘍(その他)

骨MFHなど, 高悪性度の非円形細胞型悪性骨腫瘍は, 通常, 骨肉腫に準じた広範切除術と補助化学療法によって治療される¹⁵⁾. しかし, 症例が極めて稀なこと, 発生年齢が中高齢者に多いことなどから化学療法の適応を含めて標準的治療は未だ確立されていない.

おわりに

多忙な第一線の病理医・整形外科医にとって, 発生頻度が稀な割には組織型・悪性度が多彩な原発性骨腫瘍の診断を遅滞なく正確に行うことはしばしば困難をとまなう. 一方で, これらの疾患は, 不適切な診断・初期治療が行われた場合には患者の患肢機能や生命予後に大きな影響を及ぼす重大な疾患でもある. 本稿では, 第一線の臨床における診断と治療を念頭に, 骨腫瘍の臨床病理学的特徴, 診断の手順, 生検についての考え方, 診断に基づいた治療戦略について概説した.

日本整形外科学会では, 骨軟部腫瘍の診断と治療のコンサルテーションに対応可能な施設として, 全国86施設(平成19年度)に「骨・軟部腫瘍診断治療相談コーナー」を設けている. この「骨・軟部腫瘍診断治療相談コーナー」は, 日本整形外科学会ホームページ(<http://www.joa.or.jp>)からも検索可能である. 稀少癌である骨腫瘍の診断・治療の判断に迷った場合には, 専門医にコンサルトすることを躊躇してはならない. 「骨・軟部腫瘍診断治療相談コーナー」をそのために有用に活用していただきたいと思う.

文 献

- 1) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会, 国立がんセンター: 全国骨腫瘍登録一覧表, 2007

- 2) 川井 章：骨・軟部腫瘍の臨床診断。日整会誌 2008, 82 : 536-548
- 3) 川井 章, 別府保男, 中馬広一 他：高齢者悪性骨・軟部腫瘍の治療成績。日整会誌 2004, 78 : 377-381
- 4) Welker, J.A., Henshaw, R.M., Jelinek, J. et al. : The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. *Cancer* 2000, 89 : 2677-2686
- 5) Nourbakhsh, A., Grady, J.J., Garges, K.J. : Percutaneous spine biopsy — a meta-analysis —. *J Bone Joint Surg Am* 2008, 90 : 1722-1725
- 6) O'Donnell, R.J., Springfield, D.S., Motwani, H.K. et al. : Recurrence of giant-cell tumors of the long bones after curettage and packing with cement. *J Bone Joint Surg Am* 1994, 76 : 1827-1833
- 7) Malawer, M.M., Bickels, J., Meller, I. et al. : Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. *Clin Orthop Relat Res* 1999, 359 : 176-188
- 8) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会 編：骨・軟部肉腫切除縁評価法, 金原出版, 東京, 1989, 3-19
- 9) Imai, R., Kamada, T., Tsuji, H. et al. : Carbon ion radiotherapy for unresectable sacral chordomas. *Clin Cancer Res* 2004, 10 : 5741-5746
- 10) Bielack, S.S., Kempf-Bielack, B., Delling, G. et al. : Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk; an analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002, 20 : 776-790
- 11) Meyers, P.A., Schwarts, C.L., Krailo, M.D. et al. : Osteosarcoma; the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival. *J Clin Oncol* 2008, 26 : 633-638
- 12) Kager, L., Zoubek, A., Potechger, U. et al. : Primary metastatic osteosarcoma; presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2003, 21 : 2011-2018
- 13) Grier, H.E., Krailo, M.D., Tarbell, N.J. et al. : Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003, 348 : 694-701
- 14) Miser, J.S., Krailo, M.D., Tarbell, N.J. et al. : Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone. *J Clin Oncol* 2004, 22 : 2873-2876
- 15) Bielack, S.S., Schroeders, A., Fuchs, N. et al. : Malignant fibrous histiocytoma of bone; a retrospective EMSOS study of 125 cases. *Acta Orthop Scand* 1999, 70 : 353-360

平成 20 年度日本小児血液学会疾患登録集計報告

日本小児血液学会疾患登録委員会

I. はじめに

日本小児血液学会では、わが国の小児血液疾患の疫学データベースを構築して年次発生動向を把握する目的で、2007年3月から疾患登録事業「小児期に発症する血液疾患に関する疫学調査研究」を開始した。対象は日本小児血液学会会員が所属する施設における20歳未満の血液疾患の新規診断例で、2006年1月1日新規診断例から登録集計を行うこととした。登録は、1疾患につき1登録とし、同一患者が複数の疾患に罹患した場合はおのおのについて登録する。また、年1回、登録症例の生死の転帰調査を行う。診断の統一性を図るため、疾患登録の手引き（日本小児血液学会雑誌第21巻第5/6号補遺参照）を刊行し、これに準拠して登録することとした。

登録の方法は、最初に施設登録を行い、Web登録かFAX登録を選択する。Web登録の場合は、施設の登録責任者に対してIDとパスワードが与えられる。Web登録は、イートライアル（株）のE-DMS onlineを利用して行われ、FAX登録は、データセンターであるNPO法人臨床研究支援機構データ管理部に直接、登録票を送信する。登録データベースは、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）の登録と連動しており、登録の一元化が図られている。1年ごとに登録症例の集計と転帰調査が行われ、毎年6月に登録データと集計結果がデータセンターから日本小児血液学会疾患登録委員会に報告される。この登録データは、日本小児血液学会の各疾患委員会の二次調査の一次資料として利用されるほか、日本血液学会疾患登録事業および日本小児がん学会全数把握登録事業に送られて集計に利用される。今回、2008年6月25日までに登録された2006年・2007年診断例の集計データ（重複例は一方を削除した）を報告する。

なお、本登録事業は、日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認を得たのち、各施設長の承認を得て実施し

ている。

II. 登録施設と登録数

これまでに日本小児血液学会会員がいる231施設が施設登録を済ませ（その後2施設が辞退した）、そのうち204施設（88%）から疾患登録があった（「症例なし」3施設を含む）。2006年診断例、2007年診断例の登録総数は、それぞれ2,189例、2,139例で合計4,328例であった。2006年診断例の登録総数は、2007年10月1日時点の前年度集計では1,901例であり、2年目に288例が追加登録された。腫瘍性血液疾患および非腫瘍性血液疾患別の登録数を表1に示すが、疾患別の集計解析は血管性紫斑病と播種性血管内凝固（DIC）を除いて行った。

III. 非腫瘍性血液疾患

非腫瘍性血液疾患を、再生不良性貧血、赤芽球癆、発作性夜間ヘモグロビン尿症、溶血性貧血、その他の貧血、血小板機能異常症、血小板減少症、凝固異常症、血栓傾向、好中球減少症、白血球機能異常、免疫不全症、その他の非腫瘍性血液疾患の疾患群に大別して集計した（図1）。2年間で1,629例の非腫瘍性血液疾患症例が登録された。932例（57%）が血小板減少症で、そのうち880例が特発性血小板減少性紫斑病であった（図2）。溶血性貧血は220例（12%）とついで多く、内訳では、遺伝性球状赤血球症、新生児溶血性貧血、赤血球破壊症候群の順に多かった（図3）。そのほか2年で100例以上の登録があったのは、凝固異常症、好中球減少症、再生不良性貧血で、それぞれ137例、128例、121例であった。それらの疾患細分類では、血友病A、慢性良性好中球減少症、特発性再生不良性貧血が、それぞれ86例、110例、86例と大半を占めた（図4～6）。免疫不全症、血栓傾向は、それぞれ41例、18例が登録された（図7、8）。その他の疾患群（赤芽球癆、発作性夜間ヘモグロビン尿症、血小板機能異常症、白血球機能異常）の2年間の登録数は、それぞれ21例、1例、8例、4例であった（図1）。また、おもな非腫瘍性疾患群の年齢分布をみると、再生不良性貧血と血栓傾向を除く、溶血性貧血、血小板減少症、凝固異常症、好中球減少症、免疫不全症は、

別刷請求先：〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1
名古屋医療センター臨床研究センター 堀部敬三

Reprint requests to Keizo Horibe, Clinical Research Center,
Nagoya Medical Center, 4-1-1, Sannomaru, Naka-ku,
Nagoya, 460-0001 Japan

表1 疾患登録数

診断年	腫瘍性疾患	非腫瘍性疾患	非腫瘍性疾患 (血管性紫斑病 とDICを除く)
2006	936	1,253	819
2007	935	1,204	810
合計	1,871	2,457	1,629

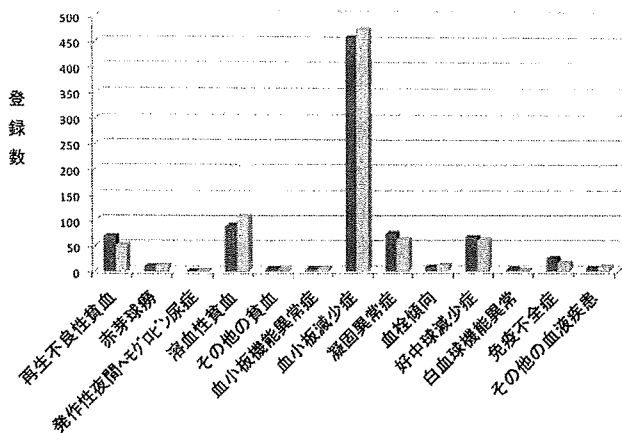


図1 非腫瘍性血液疾患 (■ 2006年, ■ 2007年)

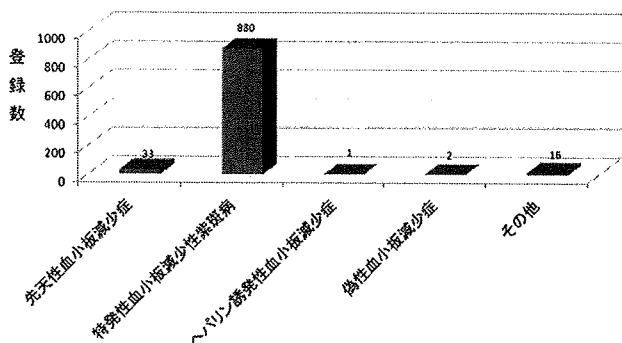


図2 血小板減少症 (n=932)

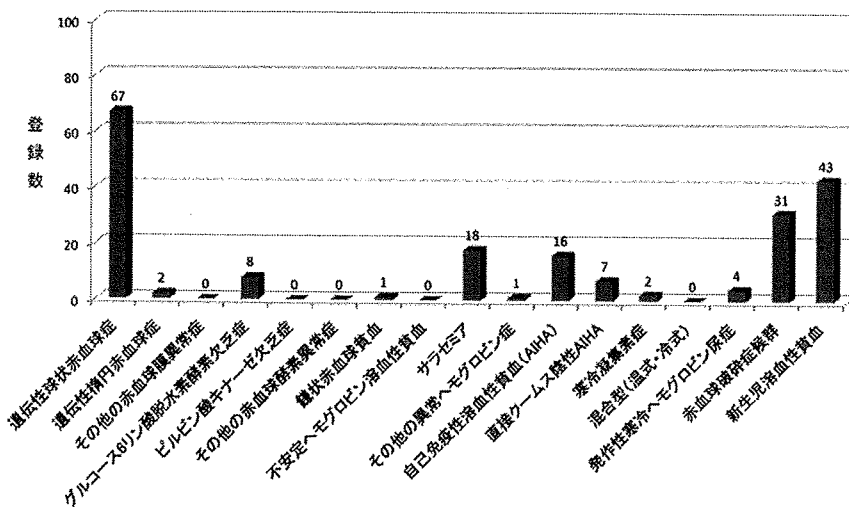


図3 溶血性貧血 (n=220)

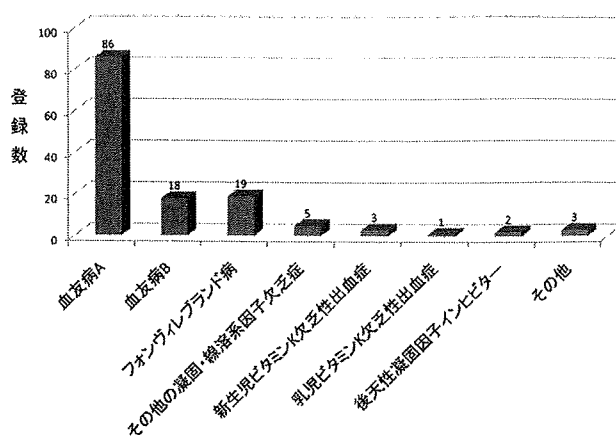


図4 凝固異常症 (n=137)

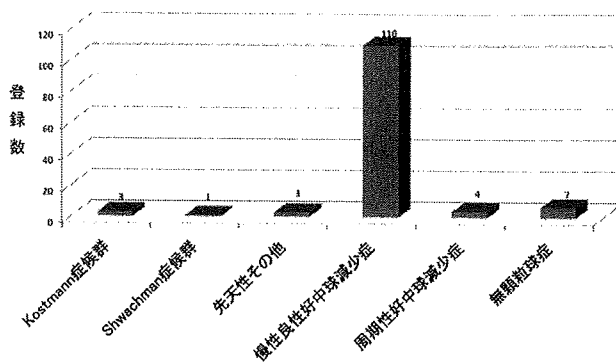


図5 好中球減少症 (n=128)

67~95%が4歳以下の乳幼児期の発症であった(図9)。

IV. 腫瘍性血液疾患

腫瘍性血液疾患を急性リンパ性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、まれな白血病、慢性骨髄性白血病(CML)、その他の骨髄増殖性疾患(MPD)および骨髄異形成症候群(MDS)、ダウン症児の一過性骨髄異常増殖症(TAM)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、ホジキンリンパ腫(HL)、その他のリンパ増殖性疾患(LPD)、ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)、血球貪食性リンパ組織球症(HLH)、その他の組織球症、その他の造血器腫瘍の疾患群に大別して集計した(図10)。2年間で合計1,871例が登録された。そのうち、ALLが883例と最も多く、ついでAMLが306例、NHLが223例であった。そのほかで2年間に100例以上の登録があった疾患は、HLH(137例)とLCH(128例)であった。HLHの内訳は、原発性19例、ウイルス関連75例、腫瘍関連

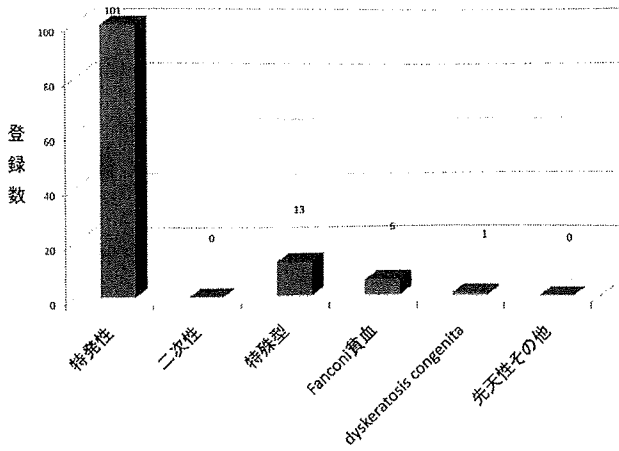


図6 再生不良性貧血 (n=121)

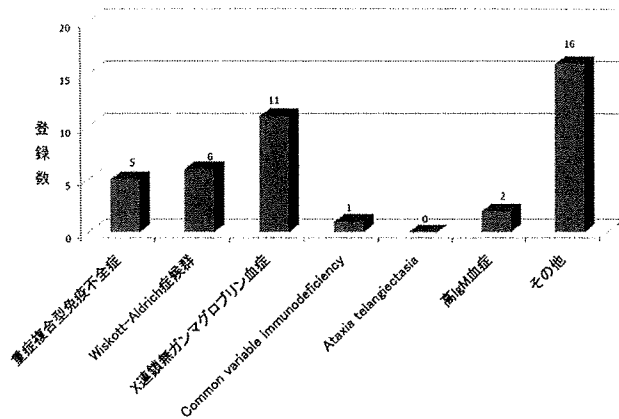


図7 免疫不全症 (n=41)

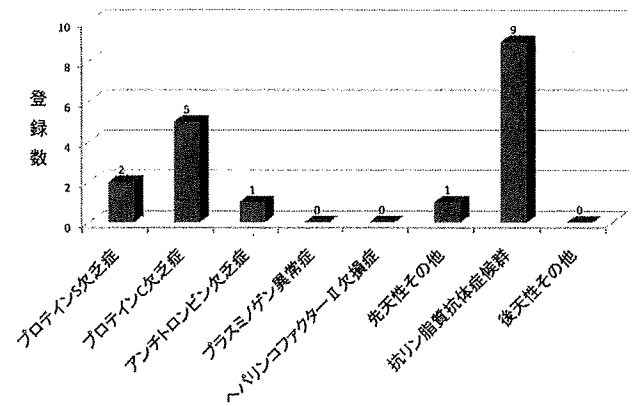


図8 血栓傾向 (n=18)

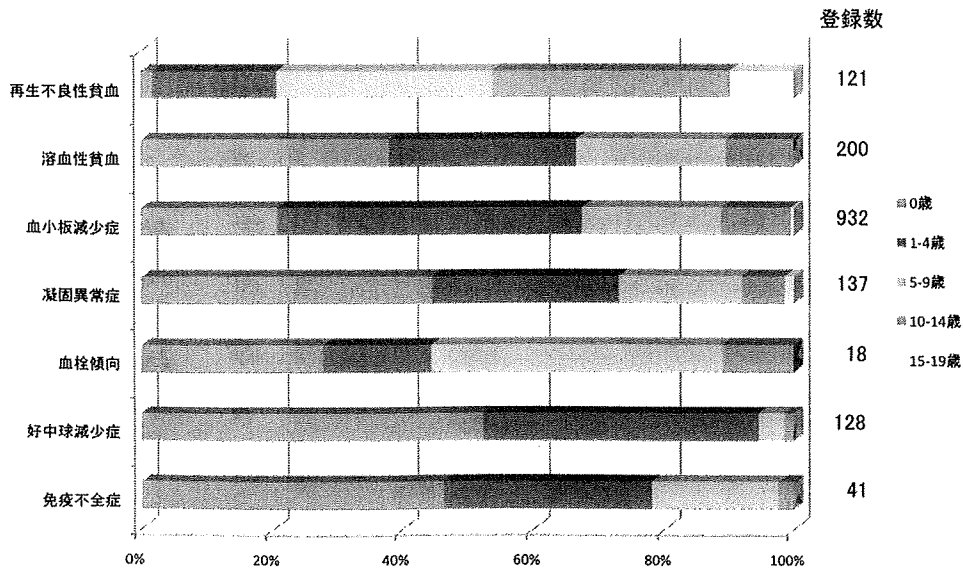


図9 非腫瘍性血液疾患の診断時年齢分布

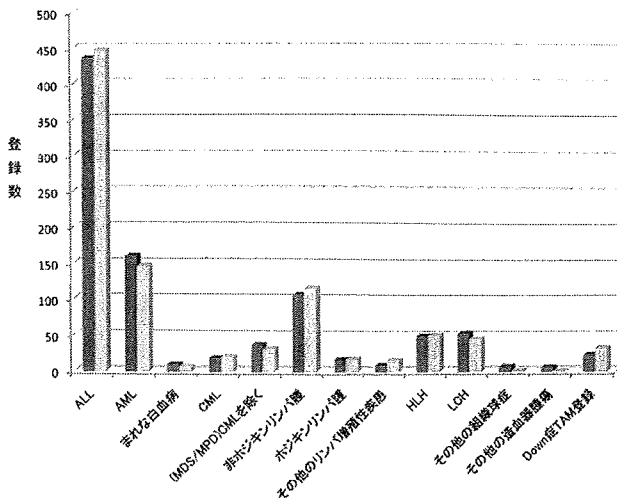


図10 腫瘍性血液疾患 (■ 2006年, □ 2007年)

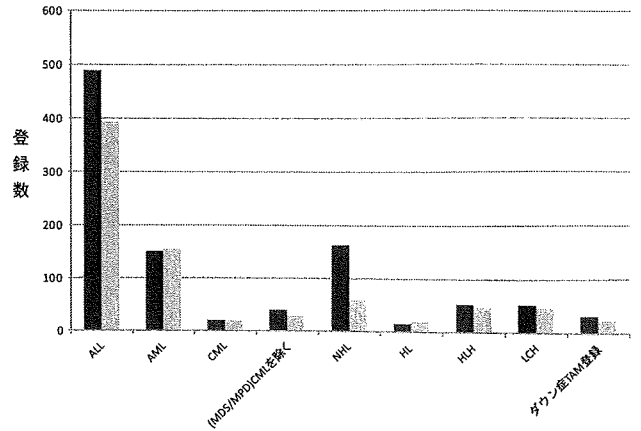


図11 性別の腫瘍性血液疾患登録数 (■ 男, □ 女)

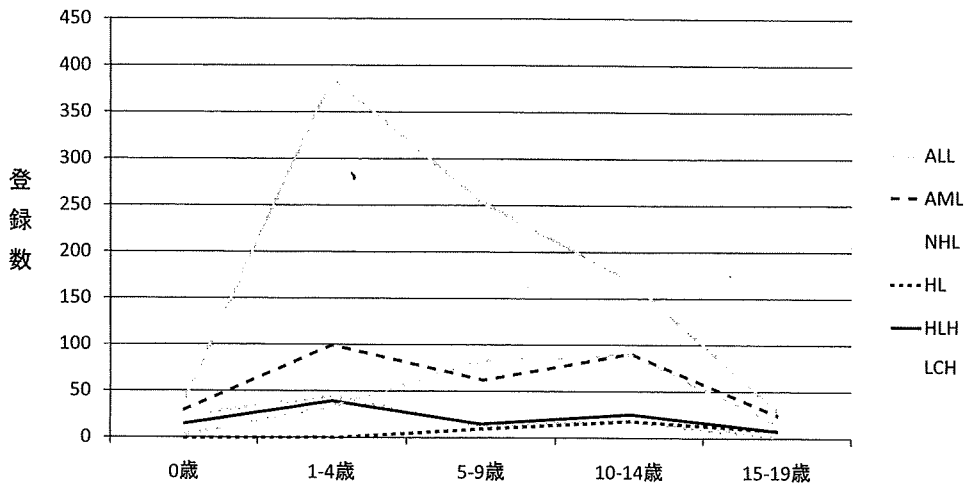


図12 おもな腫瘍性血液疾患の年齢分布

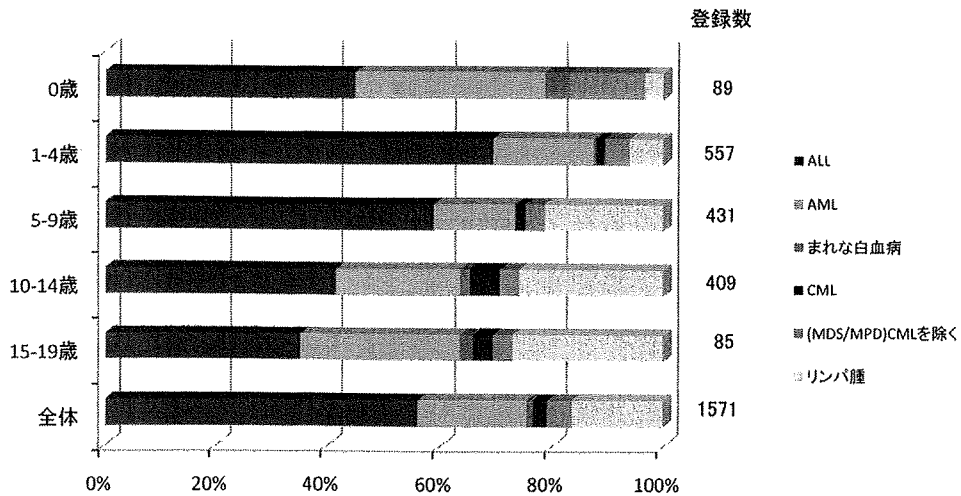


図13 年齢別のおもな腫瘍性血液疾患発症割合