

Limitations of this study include the cross-sectional design of the trial and lack of analysis of serum and urine levels of OPN N-half. We did not evaluate diurnal variations in SF levels of OPN. In addition, we could not obtain SF from a control group with completely healthy joints. The mean BMI in our study was low even in patients with K-L grade 4. We cannot directly generalize this finding to all ethnic groups. Therefore, our findings may not be applicable to heavy patients.

Our study showed that local generation of thrombin-cleaved OPN was increased with more severe OA, and our hypothesis was proved. Further investigations are needed regarding the relationship between SF and serum levels of OPN N-half as well as using some additional measures to evaluate severity of joint inflammation or symptoms.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Dr. N. Kinoshita for contributing to the study design, and T. Iino for technical contributions.

REFERENCES

- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.
- Garnero P, Delmas PD. Biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:641-6.
- Clark AG, Jordan JM, Vilim V, Renner JB, Dragomir AD, Luta G, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity. The Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum* 1999;42:2356-64.
- Chiquet-Ehrismann R, Mackie EJ, Pearson CA, Sakakura T. Tenascin: an extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. *Cell* 1986;47:131-9.
- Hasegawa M, Hirata H, Sudo A, Kato K, Kawase D, Kinoshita N, et al. Tenascin-C concentration in synovial fluid correlates with radiographic progression of knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2021-6.
- Petrow PK, Hummel KM, Schedel J, Franz JK, Klein CL, Müller-Ladner U, et al. Expression of osteopontin messenger RNA and protein in rheumatoid arthritis: effects of osteopontin on the release of collagenase 1 from articular chondrocytes and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2000;43:1597-605.
- Pullig O, Weseloh G, Gauer S, Swoboda B. Osteopontin is expressed by adult human osteoarthritic chondrocytes: protein and mRNA analysis of normal and osteoarthritic cartilage. *Matrix Biol* 2000;19:245-55.
- Bornstein P. Matricellular proteins: an overview. *Matrix Biol* 2000;19:555-6.
- Yumoto K, Ishijima M, Rittling SR, Tsuji K, Tsuchiya Y, Kon S, et al. Osteopontin deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:4556-61.
- Attur MG, Dave MN, Stuchin S, Kowalski AJ, Steiner G, Abramson SB, et al. Osteopontin: an intrinsic inhibitor of inflammation in cartilage. *Arthritis Rheum* 2001;44:578-84.
- Gao SG, Li KH, Zeng KB, Tu M, Xu M, Lei GH. Elevated osteopontin level of synovial fluid and articular cartilage is associated with disease severity in knee osteoarthritis patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:82-7.
- Oldberg A, Franzén A, Heinegard D. Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) cDNA reveals an Arg-Gly-Asp cell-binding sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:8819-23.
- O'Regan A, Berman JS. Osteopontin: a key cytokine in cell-mediated and granulomatous inflammation. *Int J Exp Pathol* 2000;81:373-90.
- Bayless KJ, Meininger GA, Scholtz JM, Davis GE. Osteopontin is a ligand for the alpha 4 beta 1 integrin. *J Cell Sci* 1998;111:1165-74.
- Yokosaki Y, Matsuura N, Sasaki T, Murakami I, Schneider H, Higashiyama S, et al. The integrin alpha(9)beta(1) binds to a novel recognition sequence (SVVYGLR) in the thrombin-cleaved amino-terminal fragment of osteopontin. *J Biol Chem* 1999;274:36328-34.
- Yamamoto N, Nakashima T, Torikai M, Naruse T, Morimoto J, Kon S, et al. Successful treatment of collagen-induced arthritis in non-human primates by chimeric anti-osteopontin antibody. *Int Immunopharmacol* 2007;7:1460-70.
- Hasegawa M, Nakoshi Y, Iino T, Sudo A, Segawa T, Maeda M, et al. Thrombin-cleaved osteopontin in synovial fluid of subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:240-5.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49.
- Felson DT, Nevitt MC, Yang M, Clancy M, Niu J, Torner JC, et al. A new approach yields high rates of radiographic progression in knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2008;35:2047-54.
- Kon S, Ikesue M, Kimura C, Aoki M, Nakayama Y, Saito Y, et al. Syndecan-4 protects against osteopontin-mediated acute hepatic injury by masking functional domains of osteopontin. *J Exp Med* 2008;205:25-33.
- Salter DM. Tenascin is increased in cartilage and synovium from arthritic knees. *Br J Rheumatol* 1993;32:780-6.
- Honsawek S, Tanavalee A, Sakdinakattikoon M, Chayanupatkul M, Yuktanandana P. Correlation of plasma and synovial fluid osteopontin with disease severity in knee osteoarthritis. *Clin Biochem* 2009;42:808-12.
- Standal T, Borset M, Sundan A. Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling. *Exp Oncol* 2004;26:179-84.
- Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 2001;44:1237-47.
- Vergunst CE, van de Sande MG, Lebre MC, Tak PP. The role of chemokines in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2005;34:415-25.
- Botha-Scheepers S, Watt I, Slagboom E, de Craen AJ, Meulenbelt I, Rosendaal FR, et al. Innate production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 is associated with radiological progression of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1165-9.
- Xu G, Nie H, Li N, Zheng W, Zhang D, Feng G, et al. Role of osteopontin in amplification and perpetuation of rheumatoid synovitis. *Clin Invest* 2005;115:1060-7.
- Sharif SA, Du X, Myles T, Song JJ, Price E, Lee DM, et al. Thrombin-activatable carboxypeptidase B cleavage of osteopontin regulates neutrophil survival and synoviocyte binding in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2902-12.
- Okamura N, Hasegawa M, Nakoshi Y, Iino T, Sudo A, Imanaka-Yoshida K, et al. Deficiency of tenascin-C delays articular cartilage repair in mice. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:839-48.
- Matsui Y, Iwasaki N, Kon S, Takahashi D, Morimoto J, Matsui Y, et al. Accelerated development of aging-associated and instability-induced osteoarthritis in osteopontin-deficient mice. *Arthritis Rheum* 2009;60:2362-71.



Retrospective analysis of metastatic sarcoma patients

TOMOKI NAKAMURA, AKIHIKO MATSUMINE, TAKAO MATSUBARA,
KUNIHIRO ASAMUMA, RUI NIIMI, ATSUMASA UCHIDA and AKIHIRO SUDO

Department of Orthopaedic Surgery, Mie University Graduate School of Medicine, Mie 514-8507, Japan

Received November 26, 2010; Accepted December 23, 2010

DOI: 10.3892/ol.2011.238

Abstract. Numerous studies have reported the survival of metastatic sarcoma patients who have undergone either a lung metastasectomy or chemotherapy. However, little is known with regards to the clinical course of patients with bone or soft tissue sarcomas who have succumbed to disease. This study aimed to analyze the metastatic patterns of sarcoma patients and to describe the clinical course after the detection of distant metastasis. We reviewed the clinical records of 255 patients with a diagnosis of sarcoma who were referred to our institution, and found 63 patients who succumbed due to metastasis. We examined the clinical features of the initially detected distant metastases, the subsequent clinical course up to the time of patient death and the survival time of patients who died of lung metastasis. Of the 63 patients who died of distant metastasis, 52 (83%) developed lung metastasis as the first metastatic site, while 22 (35%) developed extra-pulmonary metastasis. The majority (77%; 49 of 63 patients) died of primary metastasis. While all 18 bone sarcoma patients died of lung metastasis, 11 of the 45 soft tissue sarcoma patients died of extra-pulmonary metastasis. Six patients died of brain metastasis. The survival of the patients with lung metastasis was only approximately 6 months following the cessation of treatment, regardless of the type of treatment used. These results indicate that planned follow-up and treatment of sarcomas require a precise knowledge of tumor clinical behavior, particularly of the preponderant activity.

clinically detectable metastases (4-6). A number of studies have reported the survival of patients who have undergone either a lung metastasectomy or chemotherapy (4,5,7-9). However, little is known about the clinical course of patients with bone or soft tissue sarcomas who have succumbed to the disease. For example, only a few reports are available regarding the clinical course, such as the metastatic site, which led to the cause of death or the survival time following initial detection of metastases (10). Thus, this study aimed to analyze the metastatic patterns of sarcoma patients and to describe the clinical course following the detection of distant metastasis.

Patients and methods

We retrospectively reviewed the medical records of newly diagnosed patients with either bone or soft tissue sarcoma referred to Mie University Hospital between January 1999 and December 2008. Well-differentiated liposarcomas were excluded from this study. During this period, 255 patients with a diagnosis of sarcoma were referred to our institution. We reviewed the clinical records of these patients and found 63 patients who died of metastasis.

We examined the clinical features of the initially detected distant metastases, the subsequent clinical course up to the patient's death and the survival time of the patients who succumbed to lung metastasis.

Statistical analysis. Overall survival was estimated using the Kaplan-Meier method. Factors affecting patient survival were examined based on the log-rank test. The StatMate III program (ATMS Co., Tokyo, Japan software) was used to conduct statistical analysis. Post-metastatic survival was defined as the duration between the first detection of distant metastases and patient death. The post-treatment survival time was defined as the duration between the final treatment [surgery, lung radiofrequency (RF) ablation and chemotherapy] for metastases and death.

Results

Patient and tumor characteristics and follow-up. A total of 34 male and 29 female patients were included in our study. The average age was 51 years (range 6-80), including 17 patients who were ≥ 70 years of age. The follow-up periods ranged from 1 to 82 months (average 16) after the initial detection of metastasis.

Introduction

Although the prognosis for patients with bone or soft tissue sarcomas has shown marked improvement over the past three decades, those who develop local recurrence or metastatic disease continue to have high mortality rates. Of all patients diagnosed with malignant musculoskeletal tumors, 5-30% (1-3) have a recurrence and 10-38% of patients present with

Correspondence to: Dr Akihiko Matsumine, Department of Orthopaedic Surgery, Mie University Graduate School of Medicine, Edobashi 2-174, Tsu, Mie 514-8507, Japan
E-mail: matsumin@clin.medic.mie-u.ac.jp

Key words: cause of death, metastasis, sarcoma

The histological diagnoses of the primary bone tumor were osteosarcoma (n=10), malignant fibrous histiocytoma (MFH) of the bone (n=3), chondrosarcoma (n=2), Ewing's sarcoma (n=2) and others (n=2). Soft tissue tumor included malignant peripheral nerve sheath tumors (n=9), MFH (n=9), leiomyosarcoma (n=6), myxoid liposarcoma (n=4), synovial sarcoma (n=3), alveolar soft part tumor (ASPS) (n=3), extra-skeletal myxoid chondrosarcoma (n=2), epithelioid sarcoma (n=2) and others (n=6). According to the American Joint Commission on Cancer classification and stage grouping of bone sarcomas, 9 were classified as stage 2B, 6 as 3A and 1 as stage 3B. Of the soft tissue sarcomas, 3 were classified as stage 2, 26 as stage 3 and 18 as stage 4.

Post-treatment follow-up was performed at 3-month intervals for 2 years, then every 4-6 months for 5 years, and every year subsequently. At follow-up, a chest X-ray was routinely carried out, and an examination using computed tomography (CT) (X-Vigor or Aquilion; Toshiba, Tokyo, Japan; or HiSpeed Advantage Qx/I; GE Healthcare, USA; or Asteion; Toshiba) was performed at 3- to 6-month intervals to detect distant metastasis. A CT scan of the abdomen and pelvic cavity was performed at 6-month intervals for the patients with myxoid liposarcoma.

Treatment of the primary tumor. A surgical resection was performed in 56 of the 63 patients. Local recurrence occurred in 26 of the 56 patients. In 10 of the 26 patients, the local recurrence had developed prior to the first detection of distant metastasis. Local recurrence was treated with surgical resection (n=20), radiotherapy (n=4) and chemotherapy (n=3). In total, 7 of the 63 patients were not treated with surgery for their primary tumor. Four patients underwent radiotherapy due to their advanced age (n=2), or an unresectable tumor size and location (n=2). One patient with post-radiation MFH at a sacro-iliac lesion underwent carbon ion radiotherapy since it was considered to be less invasive. One patient received only palliative therapy for multiple metastatic lesions. A 6-year-old female with osteosarcoma in her femur was treated only with chemotherapy as her family rejected surgical excision.

Clinical features of the initially detected distant metastases and the clinical course until patient death. The location of the initially detected distant metastases was investigated. In 53 of the 63 patients, lung metastasis developed (83%) and in 21 patients (33%) extra-pulmonary metastasis developed. The average size of the maximum diameter of the lung metastases was 10 mm (3-40 mm), and the average number of lung metastases was 5 (1-20) upon detection.

The sites of extra-pulmonary metastasis were bone (n=10), liver (n=5), soft tissue (n=3), brain (n=2), heart (n=2), pelvic cavity (n=1) and stomach (n=1). The occurrence of lung and extra-pulmonary metastases was observed in 11 patients. Ten patients had only extra-pulmonary metastasis without any co-existing lung metastasis in the following sites: bone (n=5), liver (n=1), brain (n=1), heart (n=1), subcutaneous tissue (n=1) and pelvic cavity (n=1) (Fig. 1).

Of the 53 patients who had lung lesions at the first detection of distant metastasis, 46 died of progression of lung metastasis, 2 of liver metastasis, 4 of brain metastasis and 1 of adrenal metastasis. Of the 5 patients who had bone lesions at the first

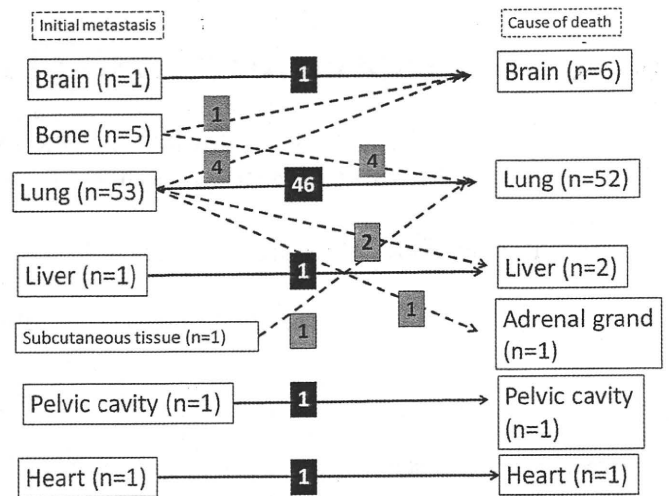


Figure 1. Relationship between the primary metastatic site and the cause of death: left section, initial metastatic site; right section, focus with cause of death.

detection of distant metastasis, 4 died of lung metastasis and 1 of brain metastasis. One patient who had distant metastasis in the subcutaneous tissue at the first detection of metastasis died of lung metastasis. Each patient who had metastasis in the brain, liver, heart or pelvic cavity at the first detection of the metastasis died of aggravation of the initial metastasis (Fig. 1). As a result, of the 63 patients, 52 died of lung metastasis, 6 of brain, 2 of liver and 1 of heart, pelvic cavity or adrenal metastasis. A total of 77% of patients (49 of the 63) succumbed to the primary metastasis.

While all 18 bone sarcoma patients died of lung metastasis, 11 of the 45 soft tissue sarcoma patients succumbed to extra-pulmonary metastasis. Seven of these 11 patients died of other additional distant metastases. The 3 patients with ASPS died of brain metastases.

The 10 patients that survived >2 years following the initial detection of distant metastasis developed other additional distant metastases (Table I). The sites of additional distant metastasis were: retroperitoneum (n=2), bone (n=2), soft tissue (n=1), lymph node (n=1), radial nerve (n=1), lung (n=1), adrenal grand (n=1) and brain (n=1).

Length of survival of the 52 patients who succumbed to lung metastasis. The length of survival of the 52 patients who died of lung metastasis was examined. The median post-treatment survival of the 20 patients who underwent treatment for metastasis, including metastasectomy, RF ablation and chemotherapy, was 6 months (Fig. 2). The following treatments for the lung metastases were performed: lung RF ablation alone (n=5), lung RF ablation and chemotherapy (n=6), metastasectomy and chemotherapy (n=4), chemotherapy alone (n=4), and metastasectomy and lung RF ablation (n=1).

The median post-metastatic survival of the 32 patients who received no treatment for their metastasis was 7.2 months. By contrast, the median post-metastatic survival in the 20 patients who underwent treatment for metastasis was 16 months. This represents a significant difference in the survival rate (P=0.003) (Fig. 3).

Table I. Pattern of metastases in patients who survived more than 2 years following the initial metastasis.

Diagnosis	Initial metastatic site	Other metastatic site	Cause of death	Follow-up periods (months)
ASPS	Lung	Brain	Brain	45
Synovial sarcoma	Lung	Adrenal gland	Adrenal gland	32
Ewing's sarcoma	Lung	Retroperitoneum	Lung	85
MGCT	Lung	Soft tissue	Lung	63
MFH	Subcutaneous	Lung	Lung	43
ESCS	Lung	Lymph node	Lung	59
Synovial sarcoma	Lung	Radial nerve	Lung	29
Myxoid sarcoma	Lung	Retroperitoneum	Lung	25
Osteosarcoma	Lung	Bone	Lung	35
Rhabdomyosarcoma	Lung	Brain	Brain	24

ASPS, alveolar soft part sarcoma; MGCT, malignant granular cell tumor; MFH, malignant fibrous histiocytoma; ESCS, extra-skeletal chondrosarcoma.

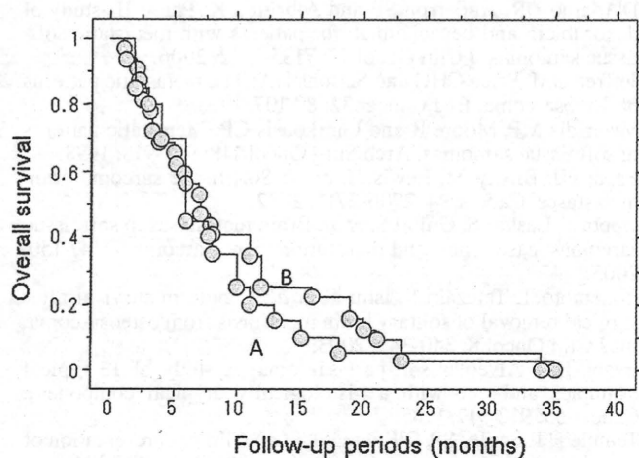


Figure 2. Kaplan-Meier curves showing the post-treatment survival of 20 patients receiving treatment for the metastasis (A), and the post-metastatic survival of 32 patients who did not receive any treatment for the metastasis (B).

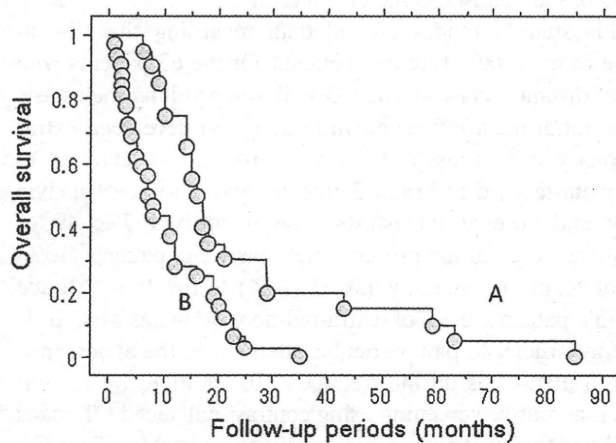


Figure 3. Kaplan-Meier curves showing post-metastatic survival in patients who received treatment (A) and patients who did not receive any radical treatment (B).

Discussion

Regarding the location of metastases, 62-82% of sarcoma patients had lung metastasis and 50-70% had isolated lung metastases in previous studies (4,11). In our series, 83% (52 of 63 patients) developed lung metastasis as the initial metastatic site. Therefore, the present results are consistent with previous reports. Although numerous reports exist regarding the initial metastatic site in sarcoma patients and the treatment of patients with metastasis, few reports are available regarding the location of the metastatic lesion that ultimately caused patient death (4,5,7-11). In the present study, 82.5% of patients succumbed to lung metastasis and 10% to brain metastasis. Other patients succumbed to liver (3%), heart (1.5%), adrenal gland (1.5%) and pelvic metastasis (1.5%).

Brain metastases from soft tissue sarcoma are believed to occur in a minority of soft tissue sarcoma patients, with a reported prevalence ranging between 1 and 6% (12,13). In

osteosarcoma, the incidence of brain metastasis is reported to be 2-6.5% (14). Particularly in the absence of lung metastases, brain metastasis is thought to be a relatively uncommon event in the natural history of bone and soft tissue sarcomas. In our cases, only 1 patient with epithelioid sarcoma had brain metastasis without lung metastasis. ASPS has been reported to metastasize to the brain more commonly than other types of high-grade sarcoma, although the majority of studies concerning ASPS are in the form of case reports and small corrective series (15-17). In our present series, brain metastasis developed within 4 years of the primary surgery in the 3 patients with APSP. We therefore recommend the regular use of intracranial CT imaging for patients with ASPS.

Although the prognosis of sarcoma patients has improved, extra-pulmonary metastases should be further investigated. In our series, 11 of the 45 soft tissue sarcoma patients died of extra-pulmonary metastasis. In addition, 7 of the 11 patients succumbed to other additional distant metastases. Although follow-up chest CT and physical examinations were routinely

performed at 3- to 6-month intervals to detect distant metastasis, it was difficult to identify new extra-pulmonary metastatic lesions without clinical symptoms. Therefore, we recommend regular screening using a contrast-enhanced CT scan to detect abdominal or pelvic metastases at 3- to 6-month intervals, as well as chest CT scans, particularly for soft tissue sarcoma patients, even when no clinical symptoms occur.

Few reports are available on the metastatic site causing patient death and the relationship between the metastatic site and the duration of survival after final treatment (surgery, lung RF ablation, chemotherapy and radiation) for sarcoma (10). In the present study, the median post-metastatic survival in the 32 patients who did not receive radical treatment for metastases was 7.2 months. The median post-treatment survival in the 20 patients who received treatment for the metastatic disease was 6 months. This suggests that the survival of patients with lung metastases is approximately 6 months in the absence of treatment, regardless of prior treatments. One limitation of the present study is that it included various different histological diagnoses which exhibit different clinical behavior. Therefore, further large-scale investigations are required to clarify the effects of the metastatic site on survival.

This study provides crucial data regarding the clinical course of metastatic sarcoma patients. Of the 63 patients who died of distant metastasis, 52 (83%) developed lung metastasis as the initial metastatic site, while 22 (35%) developed extra-pulmonary metastasis. A total of 51 patients succumbed to lung metastasis, 6 to brain, 3 to liver and 1 to heart, pelvic cavity and adrenal metastasis. The majority (77%; 49 of 63 patients) died of the primary metastasis. Six patients (10%) died of brain metastasis, while 11 (24%) of the 45 soft tissue sarcoma patients died of extra-pulmonary metastasis. It is therefore crucial to pay particular attention to the appearance of brain metastasis during treatment. In addition, we recommend that routine screening using contrast-enhanced CT scans be utilized to detect abdominal or pelvic metastases. Chest CT scans should also be performed on a regular basis, even when no clinical symptoms are noted in patients.

In conclusion, the survival of patients with lung metastases is only approximately 6 months following the cessation of treatment, regardless of the type of treatment initially used.

References

1. Weiss SW and Goldblum JR: Local recurrence. In: Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 4th edition. Mosby, St. Louis, pp28-32, 2001.
2. Zager GK, Ballo MT, Pesters PW, *et al*: Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy; an analysis of 1225 patients. *Cancer* 97: 2530-2543, 2003.
3. Duffaud F, Digue L, Mercier C, *et al*: Recurrence following primary osteosarcoma in adolescents and adults previously treated with chemotherapy. *Eur J Cancer* 39: 2050-2057, 2003.
4. Kane JM III, Finley JW, Driscoll D, *et al*: The treatment and outcome of patients with soft tissue sarcomas and synchronous metastases. *Sarcoma* 6: 69-73, 2002.
5. Harting MT, Blakely ML and Jaffe N: Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 41: 194-199, 2006.
6. Pollock RE, Karnell LH and Menck HR: The national cancer data base report on soft tissue sarcoma. *Cancer* 78: 2247-2257, 1996.
7. Weiser MR, Downey RJ and Leung DHY: Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. *J Am Coll Surg* 191: 184-190, 2000.
8. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, *et al*: Significant clinical benefit of first line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer* 112: 1585-1591, 2008.
9. D'Adamo DR, Anderson SE and Albritton K: Phase III study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 23: 7135-7142, 2006.
10. Jeffree GM, Price CHG and Sissons HA: The metastatic patterns of osteosarcoma. *Br J Cancer* 32: 87-107, 1975.
11. Vezeridis MP, Moore R and Larakousis CP: Metastatic patterns in soft tissue sarcomas. *Arch Surg Oncol* 118: 915-918, 1998.
12. Epat NJ, Bilsky M, Lewis JJ, *et al*: Soft tissue sarcoma brain metastases. *Cancer* 94: 2706-2711, 2002.
13. Gupta T, Laskar S, Gujral S, *et al*: Brain metastases in soft tissue sarcomas: case report and literature review. *Sarcoma* 9: 147-150, 2005.
14. Yonemoto T, Tatezaki S, Ishii T, *et al*: Longterm survival after surgical removal of solitary brain metastasis from osteosarcoma. *Int J Clin Oncol* 8: 340-342, 2003.
15. Evans HL: Alveolar soft-part sarcoma. A study of 13 typical examples and one with a histologically atypical component. *Cancer* 55: 912-917, 1985.
16. Temple HT, Scully SP, O'Keefe RJ, *et al*: Clinical presentation of alveolar soft-part sarcoma. *Clin Orthop* 300: 213-218, 1994.
17. Portera CA Jr, Ho V, Patel SR, *et al*: Alveolar soft part sarcoma: clinical course and patients of metastasis in 70 patients treated at a single institution. *Cancer* 91: 585-591, 2001.



Semi-constrained Total Elbow Arthroplasty の治療成績

さとなかはるひこ つじいまさや いいだ りゅう ひらた ひとし すどうあきひろ
 里中東彦*, 辻井雅也*, 飯田 竜**, 平田 仁***, 須藤啓広*

【緒言】

近年, implant の改良や手術手技の進歩により人工肘関節置換術 (Total elbow Arthroplasty: TEA) は安定した治療成績が得られるようになってきており, Fevang らによるとその生存率は 5 年 92%, 10 年 85% と報告されている⁴⁾. 人工肘関節は non-constrained type と semi-constrained type に大別され, non-constrained type は本邦や欧州で広く用いられ, 良好な成績が報告されているが, 手術手技に熟練を要するため, 術者による治療成績の差がみられるのが現状である¹⁰⁾. 一方, semi-constrained type も米国を中心に広く使用されているが, 日本人女性には implant が適合しにくいことなどの問題点が指摘され²⁾, 本邦では TEA の第一選択としてはあまり使用されていない. 関節リウマチに対する 3 種類の TEA の成績を比較検討した Little らの報告によると, semi-constrained type である Coonrad-Morrey Total Elbow (Zimmer, Warsaw, Indiana) の 5 年生存率は non-constrained type とほぼ同等であり, 8 年以上でみても 5 年と変わらない良好な結果が得られており, non-constrained type の 2 種と比較しても遜色のない良好な結果が報告されている⁸⁾. われわれの施設ではすべての適応症例に対し Coonrad-Morrey TEA を行っており, 今回その成績について報告する.

【対象と方法】

対象は 2006 年から 2008 年に当科で施行した Coonrad-Morrey TEA の 5 例 6 関節で, 内訳は関節リウマチ 2 例 3 関節, 先端巨大症性関節症 1 例 1 関節, Charcot 関節 1 例 1 関節, 上腕骨顆部粉碎骨折後偽関節 1 例 1 関節であった. 全例女性で, 右 3 関節, 左 3 関節, 手術時平均年齢は 74 歳 (63~83 歳)

であった. 手術は全身麻酔下に施行し, Campbell の posterior approach で進入した. 全例で implant は extra-small のサイズを選択し, そのまま用いたものは 4 例で, 2 例では尺骨 component を small と同じ長さになるように切断し, 1 例では上腕骨 component が人工肩関節の上腕骨 component と干渉しないように 2 cm 切断して用いた. また術中に上腕骨顆部の損傷を認めた 4 例では, tension band wiring による骨接合術を行ったものは 1 例のみで, ほか 3 例では整復固定は行わなかった. 剥離した尺骨神経は皮下前方移行を全例に行った. また, 術後 2 週間の long-arm splint による外固定を全例に行った. 術後平均経過観察期間は 23 か月 (3~37 か月) であった. 手術前と最終調査時における 1) 日本整形外科学会肘機能評価法 (JOA elbow score), 2) 関節可動域, 3) 単純 X 線像での implant の loosening の有無, 4) 合併症の有無の 4 項目を評価した. 統計学的分析には Student's T-test を用い, $p < 0.05$ を有意水準とした.

【結果】

JOA elbow score は, 術前平均 22 点 (13~45 点) から術後平均 82 点 (72~100 点) と有意に改善し ($p < 0.001$), 平均改善率は 78% (59~100%) であった. 5 項目中, 可動域を除いた疼痛, 機能, 関節動揺性, 変形の 4 項目で有意な改善が認められ ($p < 0.01$), 特に疼痛項目における score の改善が顕著であった (図 1). 関節可動域は, 肘関節における伸展/屈曲が術前 $-20^{\circ}/107^{\circ}$ から術後 $-17^{\circ}/120^{\circ}$ で, 前腕における回内/回外が術前 $52^{\circ}/45^{\circ}$ から術後 $55^{\circ}/66^{\circ}$ と改善傾向にあったが有意差は認められなかった. 6 関節すべてにおいて単純 X 線像での implant の loosening は認められなかった. すべての症

受理日 2010/8/26

*三重大学大学院 医学系研究科運動器外科学 〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174

**済生会松阪総合病院 整形外科

***名古屋大学大学院 医学系研究科手の外科学

例において術後合併症もなく、また上腕骨顆部の整復固定を行わなかった3症例を含むすべての症例で手指および手関節の機能障害も認められなかった。

【代表症例】

症例1：64歳，女性。先端巨大症性左肘関節症に対し，Coonrad-Morrey TEA を施行した（図3）。同側の人工肩関節置換術後のため，上腕骨 component が肩の implant と干渉したため2cm 切断した。また尺骨 component も small size と同じ長さになるよ

うに3cm 切断して挿入した。JOA elbow score は術前45点から術後100点に改善し（改善率100%），関節可動域も肘関節の伸展／屈曲が術前-20°／90°から術後0°／140°，前腕の回内／回外が術前50°／50°から術後90°／90°と full range まで改善した。術後1年8ヶ月における単純X線像では implant の loosening は認められなかった。

症例2：78歳，女性。関節リウマチ性右肘関節炎

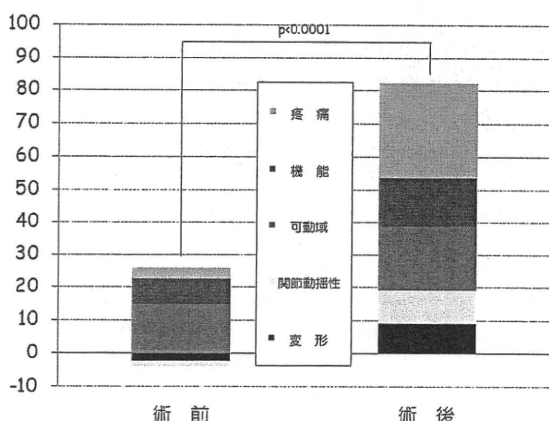


図1 日本整形外科学会肘機能評価法 (JOA elbow score)

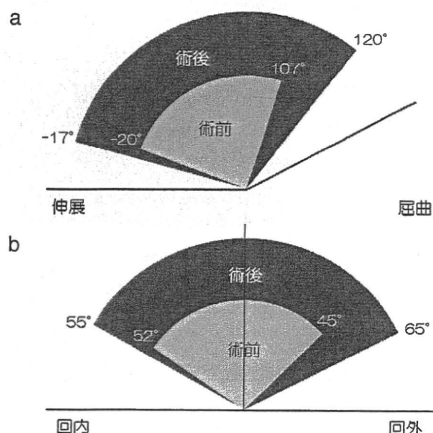


図2 関節可動域 (a. 肘関節, b. 前腕)

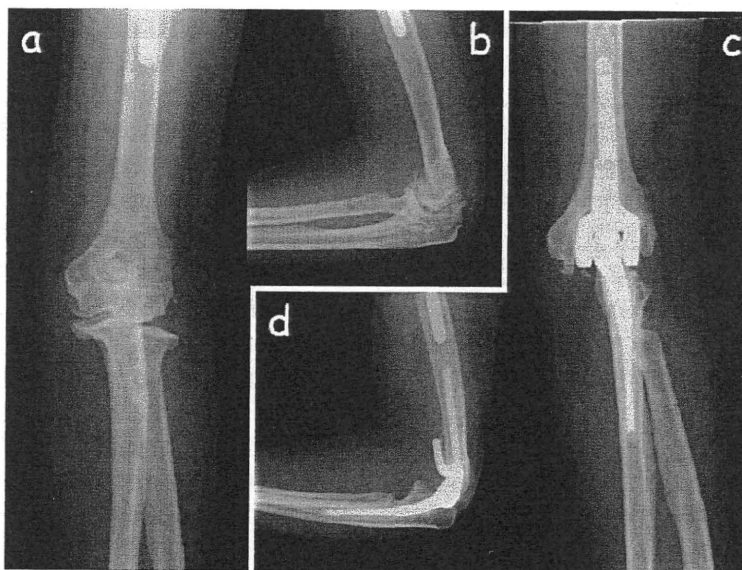


図3 症例1. 64歳，女性。先端巨大症性左肘関節症単純X線 (a. 術前正面像, b. 術前側面像, c. 術後1年8か月正面像, d. 術後1年8か月側面像)

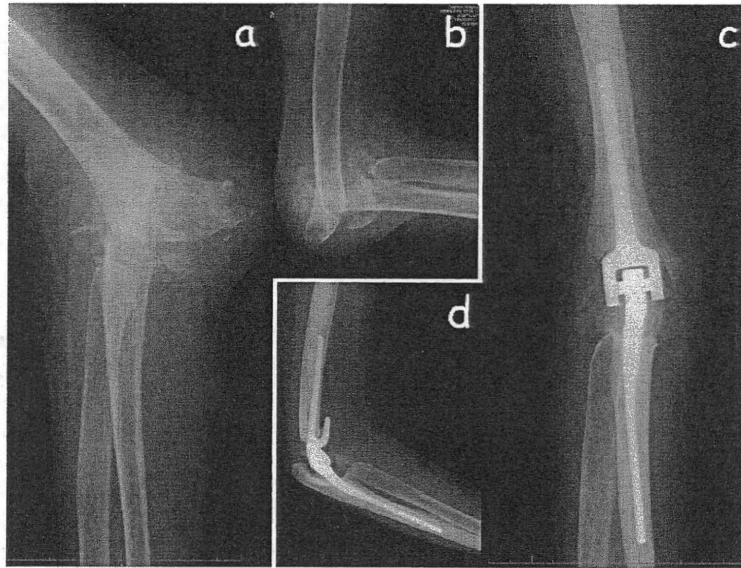


図4 症例2. 78歳, 女性. 関節リウマチ性右肘関節炎単純X線
(a. 術前正面像, b. 術前側面像, c. 術後2年4か月正面像,
d. 術後2年4か月側面像)

(Larsen 分類 grade 4) に対し, Coonrad-Morrey TEA を施行した (図4). JOA elbow score は術前 17 点から術後 85 点に改善したが (改善率 81.9%), 関節可動域も肘関節の伸展/屈曲が術前 $-10^{\circ}/120^{\circ}$ から術後 $-10^{\circ}/130^{\circ}$, 前腕の回内/回外が術前 $90^{\circ}/50^{\circ}$ から術後 $70^{\circ}/70^{\circ}$ でほとんど変化はみられなかった. 術後 2 年 4 ヶ月における単純 X 線像では implant の loosening は認められなかった.

症例 3: 78 歳, 女性. 右上腕骨顆部粉碎骨折後偽関節に対し, Coonrad-Morrey TEA を施行した (図 5). JOA elbow score は術前 31 点から術後 72 点に改善したが (改善率 59.4%), 関節可動域は肘関節の伸展/屈曲が術前 $-20^{\circ}/95^{\circ}$ から術後 $-20^{\circ}/90^{\circ}$, 前腕の回内/回外が術前 $30^{\circ}/70^{\circ}$ から術後 $30^{\circ}/70^{\circ}$ でほとんど変化はみられなかった. 単純 X 線像では implant の loosening は認められなかったが, 肝癌のため術後 3 ヶ月で死亡した.

【考 察】

Coonrad-Morrey Total Elbow は米国では 1981 年, 本邦では 1997 年から使用可能である semi-constrained type の人工肘関節で, hinge により上腕骨および尺骨 component が連結されるため関節の安

定性が高く, 内外の靭帯バランスの調整も必要なく, 脱臼の心配もないため, 術者による成績の差が生じにくい. また連結部に約 7° のゆとりのある loose hinge であり, component にかかるストレスが分散されるため loosening が生じにくい構造となっている. Primary TEA として, 関節リウマチ⁵⁾や上腕骨顆部の偽関節³⁾, 変形性関節症¹⁾, 腫瘍⁷⁾などに対して広く使用されているが, いずれにおいても良好な治療成績が報告されており, 特に関節リウマチでは 5 年 94.4%, 10 年 92.4%, 上腕骨顆部偽関節では 2 年 95.7%, 5 年 82.1% の生存率であった³⁾⁵⁾. また我々の少ない経験ではあるが, 先端巨大症性関節症やムチランス型関節炎などの関節破壊が高度な症例に対しても手技的には可能であり, 短期成績は良好であるため, 肘関節機能の低下した Charcot 関節に対する適応も放棄するべきではないと考える. 問題点としては, 日本人女性では extra-small size の implant が選択されることが多いが, 尺骨の解剖学的形状に適合しにくいこと component 先端を切断して使用する可能性があること, 抜去が困難であることなどが考えられる. 近年, 新しい semi-constrained type の人工肘関節である Discovery[®] Elbow (Biomet, Warsaw, Indiana) が普及しつ

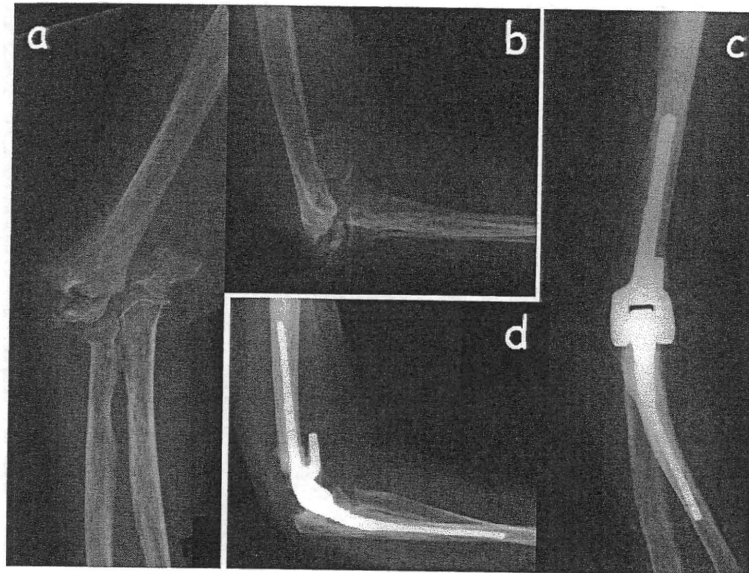


図5 症例3. 78歳, 女性. 右上腕骨顆部粉碎骨折後偽関節単純X線
(a. 術前正面像, b. 術前側面像, c. 術後3か月正面像, d. 術後3か月側面像)

つあり⁶⁾, 日本仕様の extra-small size は Coonrad-Morrey よりも component が短くサイズマッチングでの問題は少ないと思われるが, われわれが渉猟しえた限りではその中長期成績の報告はまだなく, われわれの施設では中長期に安定した成績が報告されている Coonrad-Morrey Total Elbow を使用している. 本症例では6関節中1関節で上腕骨 component を切断し, 2関節で尺骨 component を切断して使用したが, 現在のところ全例に良好な結果が得られており, TEA の第1選択として semi-constrained type である Coonrad-Morrey TEA は有用であることが示唆された. しかし本症例は短期における臨床成績であり, 今後の長期的な注意深い経過観察が必要である.

【まとめ】

Coonrad-Morrey TEA を施行した5例6関節について報告した. JOA elbow score は有意に改善し, 単純X線上の implant の loosening も認められず, component を切断して使用した例や顆部の整復固定を行わなかった例でも機能障害や合併症は認められなかった. TEA の第1選択として semi-constrained type は有用であると考えられるが, 長期的な経過

観察が必要である.

【文献】

- 1) Antuna SA, et al. Ulnohumeral arthroplasty for primary degenerative arthritis of the elbow. Long-term outcome and complications. J Bone Joint Surg 84-A: 2168-2173, 2002.
- 2) 新井 猛ほか. Coonrad-Morrey 型人工肘関節の臨床成績と問題点. 関節外科 29: 266-271, 2010.
- 3) Cil A, et al. Linked elbow replacement: a salvage procedure for distal humeral nonunion. J Bone Joint Surg 90-A: 1939-1950, 2008.
- 4) Fevang BT, et al. Results after 562 total elbow replacements: A report from the Norwegian Arthroplasty Register. J Shoulder Elbow Surg 18: 449-456, 2009.
- 5) Gill DR, et al. The Coonrad-Morrey total elbow arthroplasty in patients who have rheumatoid arthritis. J Bone Joint Surg 80-A: 1327-1335, 1998.
- 6) Hastings H, et al. Total elbow replacement for distal humerus fractures and traumatic deformity: results and complications of semiconstrained implants and design rationale for the Discovery Elbow System. Am J Orthop 32: 20-28, 2003.
- 7) Hildebrand KA, et al. Functional outcome of semiconstrained total elbow Arthroplasty. J Bone Joint Surg 82-A: 1379-1386, 2000.

- 8) Little CP, et al. Outcomes of total elbow arthroplasty for rheumatoid arthritis: comparative study of three implants. *J Bone Joint Surg* 87-A: 2439-2448, 2005.
- 9) Morrey BF, et al. Semiconstrained arthroplasty for the treatment of rheumatoid arthritis of the elbow. *J Bone Joint Surg* 74-A: 479-490, 1992.
- 10) Tachihara A, et al. Postoperative results and complications of total elbow arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: three types of nonconstrained arthroplasty. *Mod Rheumatol* 18: 465-471, 2008.

骨肉腫治療後に発生したEwing肉腫の1例

中川太郎¹⁾, 松峯昭彦¹⁾, 中村知樹¹⁾, 三浦良浩¹⁾, 新美 壘¹⁾, 須藤啓広¹⁾

同一患者において、骨肉腫とEwing肉腫が発生したという報告は極めて少なく、わずかに散見されるのみである^{1)~3)}。今回われわれは、右大腿骨遠位骨肉腫の治療終了後、左大腿骨骨幹部に発生したEwing肉腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：11歳，女児。

主訴：右膝痛。

現病歴：2009年右膝痛が出現し，近医を受診した。成長痛として経過を見ていたが疼痛の増悪を認め，精査を行ったところ悪性骨腫瘍が疑われたため，当科紹介受診となった。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：肺癌，膵臓癌。

画像所見：単純X線で，骨形成を伴う溶骨性病変を右大腿骨遠位骨幹端に認めた。MRIでは右大腿骨骨幹端にT1強調像で低信号，T2強調像で高信号と低信号の混在した病変を認めた（図1）。

入院後経過：生検で得た組織像では，核異型を伴う腫瘍細胞の増生を認め，また類骨形成も認めており，骨肉腫と診断した（図2）。Mie Osteosarcoma Protocolに沿って術前化学療法を行い，腫瘍広範切除術と腫瘍用人工関節置換術を用いた再建を行った。その後術後化学療法を行った。抗腫瘍薬総投与量はADM：300mg/m²，CDDP：300mg/m²，IFO：29mg/m²，MTX：100mg/m²，VP-16：300mg/m²，CBDCA：1g/m²であった（図2）。

退院後経過：術後9ヵ月・杖歩行にて退院し，再発，転移なく経過良好であった。しかし，術後1年6ヵ月より左大腿部腫脹，疼痛が出現し単純X線で左大腿骨骨幹部に骨膜反応を認め，MRIでは左大腿骨骨幹部と骨外に腫瘍性病変を認めた（図3）。遠隔転移を疑い針生検を行った結果，小円形細胞が密に増生し，



図1 右大腿MRI

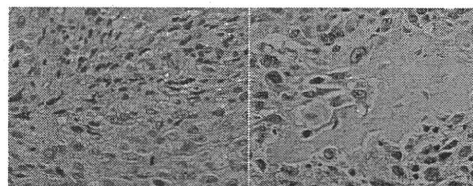


図2 右大腿骨生検組織像（HE染色）

ロゼット様構造を認め，免疫染色でCD99-MIC2が陽性であった（図4）。Gバンド法にてt(11;22)(q24;q12)を認め，キメラ遺伝子検索でEWS-FLI1を検出した。これらの遺伝子異常は右大腿骨病変では認めなかった（図5）。また，左大腿骨腫瘍細胞のP53およびRb遺伝子の異常はなかった。以上より左大腿骨病変はEwing肉腫と診断し，日本Ewing肉腫研究グループのプロトコールに従って治療を開始し，術前化学療法を行ったのち，腫瘍広範切除術，パズール処理骨・血管柄付き腓骨移植を併用し再建を行った。現在術後5ヵ月で術後化学療法施行中である。

Ewing sarcoma occurred after treatment of osteosarcoma : Taro NAKAGAWA et al. (Department of Orthopedic Surgery, Mie University Faculty of Medicine)

1) 三重大学医学部整形外科

Key words : Ewing sarcoma, Osteosarcoma, Secondary cancer

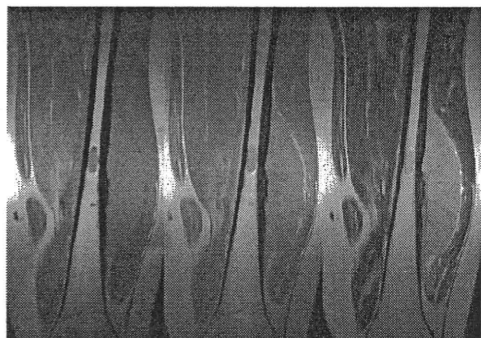


図3 左大腿MRI

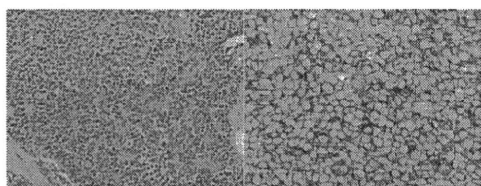


図4 左大腿生検組織像 (HE染色, 免疫染色CD99)

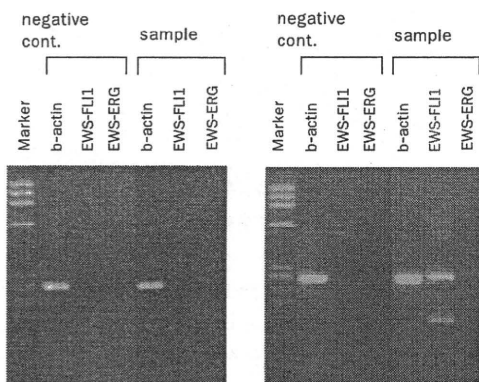


図5 染色体検査 (Gバンド法), キメラ遺伝子検査

考 察

骨肉腫は、100万人に5.6人の発生率で、Ewing肉腫は100万人に2.1～3人の発生率とされている。これらの単純な合併確率は、約600億分の1と非常に稀な発生率で現在までに3例の報告のみである^{1)~3)}。3例の報告はすべてEwing肉腫治療後に骨肉腫が発生しており、明らかな原因は不明とされていた。本症

例でも重複癌か二次発癌の可能性が考えられたが結論には至らなかった。骨肉腫治療後の二次発癌は、1.5～3%の発生率で白血病、リンパ腫、網膜芽細胞腫、平滑筋肉腫などが報告されているが、Ewing肉腫の発生の報告はなく⁴⁾⁵⁾、また本症例のように二次発癌としてEwing肉腫を発症した腫瘍には、網膜芽細胞腫、白血病、リンパ腫、MFHなどが報告されているが、骨肉腫からの発生の報告はなかった⁶⁾⁷⁾。本症例においては、p53などの遺伝子異常はなく、また発生まで約1年6ヵ月と短期間であり、アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤による二次発癌の可能性が高いのではないかと推測している。現在も患者の同意のもと抗癌剤を使用して治療を継続しているが慎重な経過観察が必要である。

ま と め

骨肉腫治療後にEwing肉腫を発症した極めて稀な症例を経験した。

文 献

- 1) Sharma V, Crawford A, Evans J, et al. Sequential Ewing's sarcoma and osteosarcoma. *J Pediatr Orthop B* 2008 ; 17 : 333-337.
- 2) Hosalkar H, Atanda A, Barroeta J, et al. Case report: A rare case of Ewing's sarcoma and osteosarcoma at different sites 10 years apart. *Clin Orthop* 2005 ; 434 : 273-277.
- 3) Aparicio J, Segura A, Montalar J, et al. Letter to the editor: Secondary cancers after Ewing sarcoma and Ewing sarcoma as second malignant neoplasm. *Med Pediatr Oncol* 1998 ; 30 : 259-260.
- 4) Aung L, Gorlick R, Shi W, et al. Second malignant neoplasms in long-term survivors of osteosarcoma. *Cancer* 2002 ; 95 : 1728-1734.
- 5) Kay RM, Eckardt JJ, Mirra JM, et al. Osteosarcoma and Ewing's sarcoma in a retinoblastoma patient. *Clin Orthop Relat Res* 1996 ; 323 : 284-287.
- 6) Mittal R, Awadi S, Sahar O, et al. Ewing's sarcoma as second malignant neoplasm after retinoblastoma: a case report. *Med Princ Pract* 2008 ; 17 : 84-85.
- 7) Spunt S, Glindo C, Fuller C, et al. Ewing sarcoma-family tumors that arise after treatment of primary childhood cancer. *Cancer* 2006 ; 107 : 201-206.

脳神経膠腫を合併したOllier病の1例

堀 和一郎¹⁾, 新美 塁¹⁾, 内田 淳正¹⁾, 松峯 昭彦¹⁾, 須藤 啓広¹⁾

Ollier病は内軟骨腫が片側性に多発する稀な非遺伝性疾患であり、しばしば骨端線成長障害のために四肢の短縮や変形をきたしたり、軟骨肉腫が発生することが知られている。しかし、まれながら脳腫瘍が合併することは知られていない。我々は脳神経膠腫を合併したOllier病を経験したので報告する。

症 例

患者：19歳，男性。主訴：意識障害のため来院。

現病歴：3歳時，歩行障害のため当院に紹介された。初診時単純X線で左脛骨遠位，左大腿骨，左上腕骨，左踵骨に溶骨性病変が多発し，左下肢は全体で3.5cmの短縮が認められた。左脛骨からの針生検の結果，病理組織学的に内軟骨腫と診断され，同様の病変が多発していることからOllier病と最終診断(図1)。その後，骨端線成長障害による変形と短縮の結果，脚長差は進行し，10歳時には9cmとなったため，10歳時にOrthofix創外固定を用いた左脛骨延長術が行われた。更に13歳時に残存した短縮に対して左大腿骨延長術を行い，その後外来にて経過観察(図2)。19歳時，特に誘引なく外出を拒むような性格変化が出現し，徐々に食欲低下と言語障害を来たした。その後，歩行障害や意識レベルの低下も出現したため4ヵ月後当院内科受診した。

【来院時身体所見】来院時の意識レベルJapan Coma Scaleで30，運動性失語，瞳孔径不同，右不全片麻痺を認めた。両下肢に痙性麻痺を認め，深部腱反射は両側亢進していた。またBabinski反射は両側陽性であった。

【画像所見】頭部CT：脳実質にはびまん性に低吸収の信号強度を認め，脳室は拡大していた。

頭部MRI：両側前頭葉から左側頭葉，左大脳脚から橋，視床下部，両側基底核，脳梁膝部～膨大部，左前頭葉上部等にT2強調像で著明な高信号を示す領域を認め(図3A, B)，造影で左前頭葉底部・脳梁

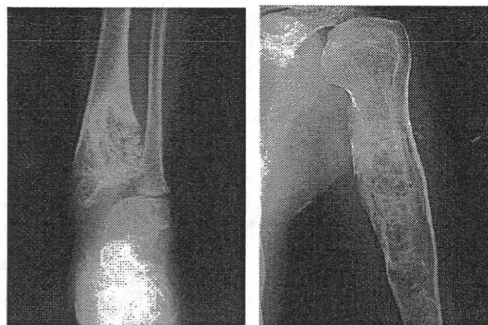


図1 4歳時，左脛骨単純 X線写真(正面像) 図2 19歳時，左上腕骨単純X線写真(正面像)

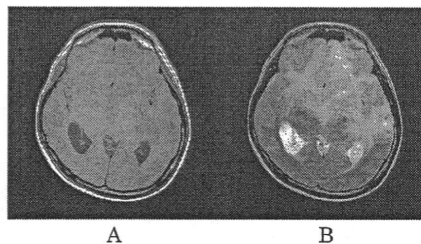


図3 頭部MRI Axial A T1強調像 B T2強調像

体部・脳室内に強く造影される領域を認めた。広範に進展した脳腫瘍による意識障害と判断され脳神経外科入院となった。

【入院後経過】入院後，脳ヘルニアに対する保存的治療を行ったが，約2週間で脳ヘルニアは進行し，昏睡状態および除脳硬直となった。脳腫瘍は広範に進展し全切除は不可能であったため，脳ヘルニアに対する除圧目的に左前頭葉および側頭葉切除と左前角側脳ドレナージを行った。手術時摘出標本の病理組織検査では，多形核や好酸性細胞質を伴うグリア細胞の密な増殖を認め，WHO分類でgrade IIIのanaplastic

Ollier's disease with glioma in an adolescent : Kazuichiro HORI et al. (Department of Orthopaedic Surgery, Mie University Graduate School of Medicine)

1) 三重大学大学院医学系研究科運動器外科学

Key words : Ollier's disease, Glioma, Enchondromatosis

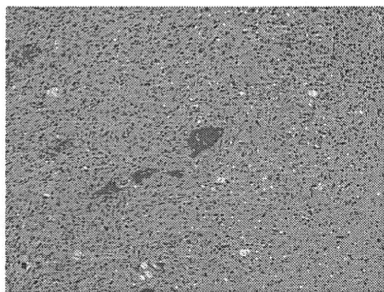


図4 脳腫瘍手術摘出標本 (HE染色 ×100)

astrocytomaと診断された (図4)。

術後水頭症に対し脳室ドレナージしながら、化学療法 (Temozolomide; 75mg/m²) を併用した放射線療法 (総照射量; 50グレイ) を施行した。更に術後6週間後、再度腫瘍部分摘出術と脳室ドレナージを行い、現在維持化学療法 (Temozolomide; 150mg/m²) を行い、その結果、意識レベルは徐々に回復し会話可能となった。現在、治療開始後約8ヵ月経過したが、腫瘍の明らかな増大はなく自宅療養を行っている。

考 察

Ollier病は、1899年にOllierがla dyschondroplasiaとして初めて報告した疾患で¹⁾、発生頻度は10万に1人と稀である。軟骨骨化障害により特徴的な長管骨の成長障害を生じるため、骨発育が盛んな幼少期に発見されることが多い。本症例でも、四肢片側に多発性の軟骨腫を認め、成長に伴い変形や機能障害を生じたため、脚延長術を2回施行した。

Ollier病は経過中しばしば2次性に軟骨肉腫が発生することが良く知られている。本症例では今の所軟骨肉腫の発生を認めていないが、過去の報告ではその頻度は25~30%とされている²⁾。さらに、Ollier病には骨外腫瘍が発生することが報告されている。Schwartzら³⁾は、Ollier病37例のうち2例に骨外腫瘍を認めたと報告している。1例は脳神経腫瘍、1例は卵巣腫瘍であった。また、Kimmel⁴⁾は、Ollier病76例のうち4例 (5%) に神経膠腫が合併したと報告している。

Ollier病に神経膠腫を合併した症例は、本症例を含めると14例の報告がある。性別は男性12例女性2例と男性に多く、診断時年齢は平均26.4歳 (14~46歳) と比較的若年であった。人種や腫瘍の発生部位に明らかな特徴は認めなかった。14例の神経膠腫の病理組織の内訳は、星状細胞腫10例乏突起膠腫1例、星状細胞腫と乏突起膠腫の混合型2例不明1例で

あった。腫瘍学的転帰が報告されている症例は7例で、その腫瘍学的転帰は、CDFが1例NEDが4例AWDが1例DODが1例であった。

成長軟骨での増殖軟骨細胞から肥大軟骨細胞への分化の制御には、PTH/PTHrPシグナルと、軟骨の増殖因子であるIndian hedgehogシグナル (IHHシグナル) のカップリングが重要であることが明らかとなっている。近年、Ollier病の症例でPTH/PTHrP type 1 receptor (PTHR1) 遺伝子の点突然変異が報告されている。PTHR1遺伝子の変異により成長軟骨板での肥大軟骨細胞への分化が抑制され、軟骨細胞の増殖が持続するという腫瘍発生機序が考えられている。本症例において、PTHR1の遺伝子変異の検索は施行していないが、PTH/PTHrPシグナルに関連した遺伝子変異が関与している可能性も否定できない。一方近年、神経膠腫で高発現する転写因子: glioma-associated-oncogene (Gli) が、PTH/PTHrPシグナルの下流に位置していることが報告されている。これらのことは、本症例におけるOllier病と神経膠腫の合併には、PTH/PTHrPシグナルに関する何らかの共通した遺伝学的要因が介在している可能性があり興味深い。

単発性の内軟骨腫に二次発癌が起こることは極めてまれであるが、Ollier病では悪性化が高頻度なため慎重に経過観察が必要なことはよく知られている。しかし、本症例のようにOllier病では、脳腫瘍を併発する可能性があることを知っておく必要がある。Walidらは、Ollier病患者では脳腫瘍が併発する可能性は低くなく脳のsystematic screeningの必要性を提唱している。幼少児は神経学的所見を注意深く観察し、必要に応じて頭部MRIを撮影すること、成人では頭部CTを定期的に撮影することが、早期発見のためには、必要ではないかと考えられる。

文 献

- 1) Shapiro F. Ollier's disease. An assessment of angular deformity, shortening, and pathological fracture in twenty-one patients. *J Bone Joint Surg* 1982; 64(1)-A: 95-103.
- 2) AAOS. Orthopedic knowledge update musculoskeletal tumors. In: Schwartz HS, ed. 2nd ed. Rosemont: AAOS, 2007: 108-113.
- 3) Schwartz HS, Zimmerman NB, Simon MA, et al. The malignant potential of enchondromatosis. *J Bone Joint Surg* 1987; 69(2)-A: 269-274.
- 4) Kimmel DW, Cheng TM, Mokri B. Primary intracranial neoplasms in Ollier's disease. *J Neurooncol* 1998; 39: 162.

手根中央関節鏡視下手術が有用であった手根骨障害

辻井雅也¹⁾, 植村和司²⁾, 里中東彦¹⁾, 堀和一郎¹⁾, 平田 仁³⁾, 須藤啓広¹⁾

手根中央関節鏡は手根不安定症や慢性手関節痛の原因検索のため有用な診断ツールであるが¹⁾, 治療での有用性の報告は多くない. 今回, 我々は手根中央関節鏡を用いた治療が有用であった症例を報告する.

対象および方法

対象は大菱形小菱形舟状骨間 (STT) 関節を含む手根中央関節の鏡視下手術を行った6例で, 女性3例, 男性3例で, 平均年齢は33.2歳 (17~55歳) であった. 対象疾患は転位を認める舟状骨々折3例, 舟状骨々折遷延癒合1例, 外傷後手関節炎1例, STT関節症1例であった. 手術方法は舟状骨々折では転位骨片の近位と遠位にKirschner鋼線を刺入してjoy-stick法を用いて, 透視下と鏡視下に整復を行い, 経皮的スクリュー固定とした. 遷延癒合例は骨折部を新鮮化し, 経皮的にヘッドレススクリューを用いて固定した. 外傷後手関節炎では, 有頭月状骨間に著明な滑膜増生を認めており, これが有頭骨にインピンジする所見であり, 滑膜切除を行った. STT関節症では舟状骨部分切除後に長掌筋腱を充填した.

結 果

術後平均観察期間は18.6ヵ月 (15~27ヵ月) であった. 舟状骨々折は遷延癒合例も含めて骨癒合が得られた. 外傷後手関節炎では疼痛は消失, MRIも正常化した. STT関節症では可動域は保たれ, 強いピンチ動作での疼痛以外は比較的良好な結果であった. またportal作成に伴う合併症は認められなかった.

症例1: 17歳, 男性. スケートボードで転倒して受傷した. 受傷後10日間自宅で経過観察するも軽快しなかったため近医を受診後, 当科を紹介された. 単純X線にて舟状骨骨折 (Herbert分類type B2) と診断した. 鏡視下にjoy-stick法にて整復し, ヘッドレススクリューにて固定した. 術後2年3ヵ月で疼痛な

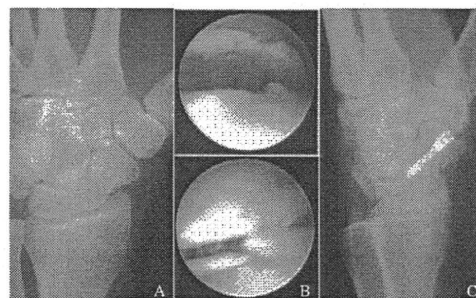


図1 (A) 初診時単純X線像 (B) 転位した骨片 (上図) を整復し, スクリュー固定した (下図) (C) 術後単純X線像

く, スポーツ活動に復帰している (図1).

症例2: 55歳, 女性. 転倒で左手をついて受傷し, 近医受診するも単純X線で明らかな異常を認めず, 経過観察となった. しかし疼痛が軽快せず受傷から4ヵ月で当院を受診した. 単純X線にて舟状骨遷延癒合と診断した. 手術は鏡視下に遷延癒合部を新鮮化し, ヘッドレススクリューで固定した. 術後8週にて骨癒合認め, 術後15ヵ月で疼痛なし, 手関節屈伸は健側比91%であった²⁾ (図2).

症例3: 21歳, 女性. 交通外傷にて右手関節部を受傷した. 単純X線にて異常所見認めず, 経過観察されるも疼痛は軽快せず, 受傷より1年半で当科紹介となった. 当科初診時のMRIにて有頭骨にT1強調像で低信号, T2強調像で高信号の領域を認めた. 関節鏡視にて有頭骨月状骨間に著明な滑膜増生を認め, これを切除した. 術後8ヵ月にて疼痛は消失し, MRIも正常となった (図3).

症例4: 50歳, 女性. 工作中に左母指痛を認めるも自宅で経過観察していたが, 疼痛が増強し, 日常

Usefulness of arthroscopic surgery in the midcarpal joint : Masaya TSUJII et al. (Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Mie University)

1) 三重大学大学院医学系研究科運動器外科学 2) 永井病院整形外科 3) 名古屋大学大学院医学系研究科手の外科学

Key words : Arthroscopy, Wrist, Midcarpal joint

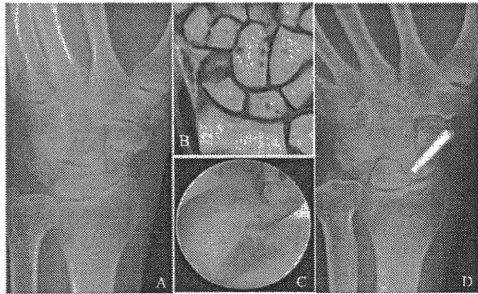


図2 (A) 初診時単純X線像 (B) MRI-T1強調像 (C) 鏡視下に遷延癒合部の新鮮化 (D) 術後単純X線像

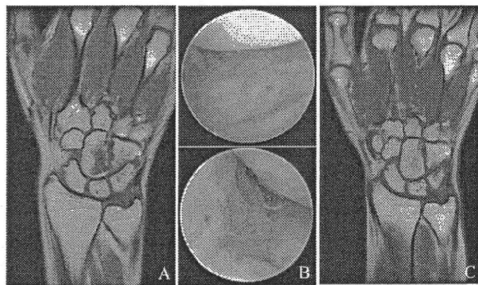


図3 (A) 術前MRI-T1強調像 (B) 鏡視像 掌側の増生滑膜が有頭骨にimpingementを認めた(上図)。滑膜切除を施行(下図) (C) 術後8ヵ月MRI

生活動作も困難となってきたため初発症状より2年近医を受診した。鎮痛剤、装具療法で症状軽快しなかったために当科を紹介された。単純X線にてSTT関節症を認めた。鏡視下に滑膜切除と舟状骨部分切除を行い、長掌筋腱を充填した。術後13ヵ月で疼痛は軽減し、手関節屈伸も健側比78%と比較的良好であり、仕事にも復帰している(図4)。

考 察

転位のない舟状骨々折の治療は経皮的スクリュー固定が一般の手技となり、良好な成績が報告されている³⁾。また転位例でも、近年の小関節鏡の発達により鏡視下修復後に経皮スクリュー固定とする低侵襲手術が可能となった。観血的修復では関節包や手

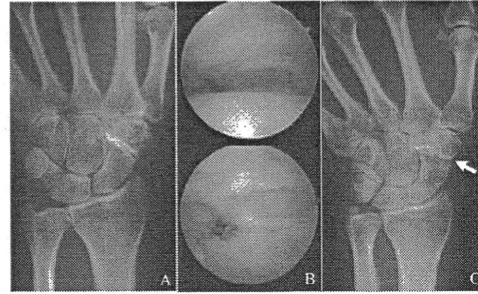


図4 (A) 初診時単純X線像 (B) STT関節鏡視にて軟骨下骨の露出を認め(上図)、滑膜と舟状骨の部分切除(下図)を施行した (C) 術後単純X線像

根骨間靭帯の切離による舟状骨の血流障害が危惧されるが、本術式では肥厚性瘢痕による創部痛も認められず、有用な方法であると考えられる。またSTT関節症は保存的治療で効果が認められない場合、観血的治療の適応となるが、一般に行われる関節固定術では骨癒合不全や手関節の可動域制限が問題となる⁴⁾。今回我々が行った鏡視下手術では手関節可動域が比較的保たれており、疼痛の軽減も得られており、今後も積極的に活用できる方法であると考えられた。

文 献

- 1) Viegas SF. Midcarpal arthroscopy: anatomy and portals. *Hand Clin* 1994; 10: 577-587.
- 2) 横山弘和, 辻井雅也, 西村明展, 他. 鏡視下手術が有効であった手根中央関節滑膜インピンジメントの1例. *中部整災誌* 2009; 52: 1159-1160.
- 3) McQueen MM, Gelbke MK, Wakefield A, et al. Percutaneous screw fixation versus conservative treatment for fractures of the waist of the scaphoid: a prospective randomised study. *J Bone Joint Surg* 2008; 99-B: 61-71.
- 4) Minami A, Kato H, Suenaga N, et al. Scaphotrapezotrapezoid fusion: long-term follow-up study. *J Orthop Sci* 2003; 8: 319-322.

半拘束型人工肘関節置換術の治療成績

里中東彦¹⁾, 辻井雅也¹⁾, 長谷川正裕¹⁾, 若林弘樹¹⁾, 平田 仁²⁾, 須藤啓広¹⁾

人工肘関節 (total elbow arthroplasty: TEA) は非拘束型と半拘束型に大別される。非拘束型は本邦や欧州で広く用いられ良好な成績が報告されているが¹⁾, 手術手技に熟練を要するため術者による成績の差がみられるのが現状である。一方, 半拘束型も米国を中心に広く使用されているが²⁾, 日本人女性にはインプラントが適合しにくいことなどの問題点が指摘されており³⁾, 本邦では半拘束型はTEAの第一選択としてはあまり行われていない。われわれの施設ではすべての適応症例に対し半拘束型であるCoonrad-Morrey TEAを行っているので, 今回その成績について報告する。

対象および方法

2006～2008年に当科で施行したCoonrad-Morrey TEAの5例6関節を対象とした。関節リウマチ2例3関節, 先端巨大症性関節症1例1関節, シャルコー関節1例1関節, 上腕骨顆部粉碎骨折後偽関節1例1関節であり, 全例女性で, 右3関節, 左3関節, 手術時平均年齢は74歳 (63～83歳), 平均経過観察期間は23ヵ月 (3～23ヵ月) であった。検討項目は, 術前後のJOAスコアおよび関節可動域, X線像におけるインプラントのゆるみの有無, 合併症の有無の4項目とした。

結 果

JOAスコアは術前平均22点 (13～45点) から術後平均82点 (72～100点) と有意に改善し ($p < 0.01$), 平均改善率は78% (59～100%) であった (図1)。5項目中, 可動域を除く疼痛, 機能, 関節動揺性, 変形の4項目で有意な改善が認められ ($p < 0.01$), 特に疼痛項目の改善が顕著であった (図2)。関節可動域は屈曲が術前107°から術後120°, 回外は45°から65°と改善傾向にあったが, 有意差は認められなかった (図3)。すべての症例において, 術後X線像にお

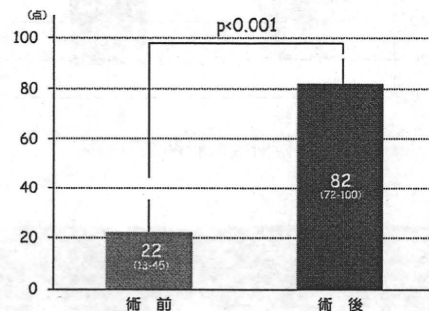


図1 手術前後のJOAスコア

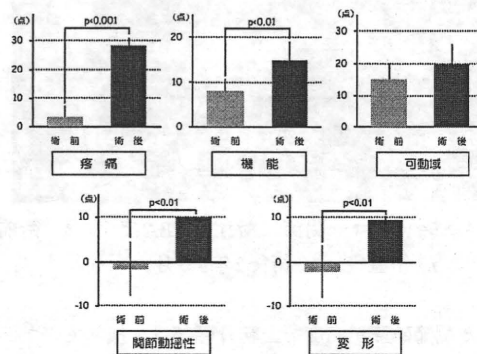


図2 JOAスコアの各項目における評価

るインプラントのゆるみは認められず, 術後合併症もなかった。また上腕骨顆部の損傷があった場合にもその修復固定は行わなかったが, 手指および手関節の機能障害は認められなかった。

症 例

63歳女性。脊髄空洞症によるシャルコー関節に対しTEAを施行した (図4a, b)。JOAスコアは術前13点から術後75点と改善し, 術後2年4ヵ月のX線像でインプラントのゆるみは認められなかった (図4c)。

Clinical outcomes of semi-constrained total elbow arthroplasty : Haruhiko SATONAKA et al. (Department of Musculoskeletal Surgery, Mie University Graduate School of Medicine)

1) 三重大学大学院医学系研究科運動器外科学 2) 名古屋大学大学院医学系研究科手の外科学

Key words : Semi-constrained, Total elbow arthroplasty, Coonrad-Morrey

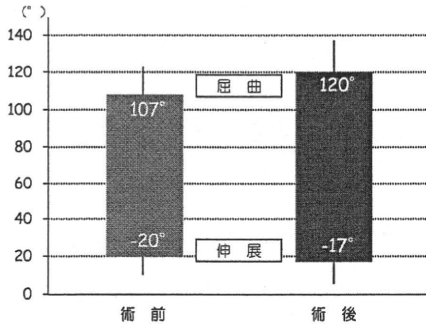


図3 手術前後の肘関節可動域



図4 シャルコー関節に対するTEA症例 a. 術前
b. 術直後 c. 術後2年4ヵ月

また関節破壊が高度で上腕骨顆部は欠損していたがその修復固定は行わなかったものの、手指および手関節の機能障害は認められなかった。

考 察

関節リウマチに対する、非拘束型と半拘束型の3種類の人工肘関節の成績を比較検討したLittleらの報告⁴⁾によると、半拘束型であるCoonrad-Morreyの5年生存率は非拘束型とほぼ同等であり、8年以上でみても5年時と変わらない良好な結果が得られていた。またインプラントのゆるみによる再置換も33例中1例のみであり、脱臼例もなく、非拘束型の2種と

比較しても遜色のない良好な結果が得られていた。半拘束型TEAの利点としては、連結型であり内外の靭帯バランスの調整が必要なく、術者による手術成績に差が少ないこと、脱臼しないこと、関節リウマチやシャルコー関節などの関節破壊が高度な症例にも適応があることなどが考えられる。問題点としては、インプラントが日本人女性には適合しにくいためステムの先端を切断して使用する可能性があること、抜去が困難であり再置換に難渋する可能性があることなどが考えられる。本症例では全例に良好な結果が得られており、半拘束型はTEAの第1選択として有用であることが示唆されたが、長期的な注意深い経過観察が必要である。

ま と め

Coonrad-Morrey TEAを施行した5例6関節について報告した。JOAスコアは有意に改善し、X線上のゆるみも認めず、特に機能障害や合併症は認められなかった。TEAの第1選択として半拘束型は有用であると考えられるが、長期的な注意深い経過観察が必要である。

文 献

- 1) Tachihara A, Nakamura H, Yoshioka T, et al. Post-operative results and complications of total elbow arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: three types of nonconstrained arthroplasty. *Mod Rheumatol* 2008 ; 18 : 465-471.
- 2) Gill DR, Morrey BF. The Coonrad-Morrey total elbow arthroplasty in patients who have rheumatoid arthritis. A ten to fifteen-year follow-up study. *J Bone Joint Surg* 1998 ; 80-A : 1327-1335.
- 3) 稲垣克記. インプラントの現状. 人工関節の成績. 肘関節-人工肘関節インプラントの現状と成績. *整形外科* 2009 ; 60 : 409-415.
- 4) Little CP, Graham AJ, Karatzas G, et al. Outcomes of total elbow arthroplasty for rheumatoid arthritis: Comparative study of three implants. *J Bone Joint Surg* 2005 ; 87-A : 2439-2448.

原著

フォンダパリヌクス投与による下肢人工関節置換術後の深部静脈血栓症の予防効果について

山口 敏郎, 長谷川正裕, 新美 壘, 須藤 啓広

Incidence and time course of asymptomatic deep vein thrombosis with fondaparinux in patients undergoing total joint arthroplasty

Yamaguchi T. et al

Department of Orthopaedic Surgery, Mie University Graduate School of medicine

Abstract

Introduction: The aim of the present study was to define the incidence and time course of asymptomatic DVT development during administration of fondaparinux, and to assess the efficacy of fondaparinux in resolving DVT.

Materials and Methods: We studied patients who underwent THA or TKA surgery with fondaparinux prophylaxis. Patients received once-daily subcutaneous injections of 2.5 mg of fondaparinux for 14 days after surgery. DVT was diagnosed by ultrasonography, and it was scheduled on the day of surgery on day 1, day 4, and day 14 after surgery.

Results: In patients who received fondaparinux for 14 days after THA or TKA surgery, the incidence of DVT at day 14 was significantly reduced compared to that at day 4.

Conclusion: The incidence of asymptomatic DVT up to day 4 was high, but with 14 days continued treatment of fondaparinux, the incidence of asymptomatic DVT occurring at postoperative day 4 was significantly reduced at day 14.

Key words : deep vein thrombosis, total hip arthroplasty, total knee arthroplasty

はじめに

人工股関節置換術（以下THA）、人工膝関節置換術（以下TKA）の手術後に抗凝固薬を使用しない場合では、深部静脈血栓症（以下DVT）、症候性肺塞栓症（以下PTE）の発生率がそれぞ

れ40-80%、0.9-28%と欧米で報告されている⁵⁾。DVTは主に下腿部から発生し、無症候性で、特にDVT予防をしなくても自然にDVTが消失する症例もある³⁾⁷⁾。しかし、DVTがさらに拡大、遊離すればPTEが発生し、それにより致死合併症になる可能性があり、その発生率は0.1-2%

と報告されている⁵⁾。手術後の静脈血栓塞栓症による合併症予防が重要であり、第8回ACCPガイドラインでは、THA、TKA後にワーファリン、低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクスの投与がGrade1Aとして推奨されている⁵⁾。THA、TKA後にフォンダパリヌクスを5-14日間投与し、投与終了時の静脈造影検査でDVT発生抑制効果が報告されている¹⁾⁴⁾⁵⁾。しかし、フォンダパリヌクス投与中のDVTの発生率および発生時期と推移について報告されている文献はほとんどない。以前に、当科でのTKA後、フォンダパリヌクス投与によるDVTに対する治療効果を長谷川ら⁶⁾が報告した。今回さらに、THA、TKA後、フォンダパリヌクス投与によるDVTの発生率、発生時期と推移、フォンダパリヌクスのDVTに対する消失効果と副作用としての出血について検討した。

対象と方法

2007年12月から2008年12月までに施行したTHA71例、TKA30例を対象とした(表1)。

	THA	TKA
症例数(例)	71	30
平均年齢(歳)	63.0(34-84)	73.3(53-82)
性別		
男性(例)	11	5
女性(例)	60	25
平均BMI(kg/m ²)	23.8(16.4-35.4)	26.0(19.2-34.0)
疾患		
変形性関節症(例)	69	28
関節リウマチ(例)	2	2

表1. THAとTKAの対象

DVTの診断は超音波検査で行った。超音波検査は全例熟練した検査技師もしくは医師で行った。超音波検査の機種はALOKA社製ProSound α 5SVで行い、検査方法は7.5又は10MHzのプロープを使用して、両総大腿静脈から大腿遠位までは臥位で、膝窩より遠位では座位で、1-2cmおきに近位から遠位へプロープを動かして検査を行った。検査部位は、総大腿静脈、浅大腿静脈、膝窩静脈、腓骨静脈、後脛骨静脈、ヒラメ静脈、腓腹静脈の静脈血管を検査した。DVTの診断方法は血管をプロープで圧迫して完全に血管腔が虚脱されない場合はDVTがあると診断した(圧迫法)。超音波検査は術前、手術後当日、術後1

日目、術後4日目、術後14日目に実施した。18歳未満例、手術前1週間以内の超音波検査にてDVTを認めた症例、体重40kg未満例、高度の腎機能障害例(クレアチニン>1.5mg/dl)、肝機能障害例、ヘパリン過敏症歴のある症例、超音波検査にてDVTの有無診断困難であった症例は対象外とした。

DVT予防は薬物的予防法と機械的予防法を行った。機械的予防法として、術前から術後3ヶ月間弾性ストッキングを着用し、さらに手術直後から術後1日目まで、間欠的空気圧迫法を装着した。薬物的予防法として、手術後にフォンダパリヌクス投与を行った。初回投与は術後24時間後で、1日1回14日間、2.5mg皮下注射投与を行った。フォンダパリヌクス投与中の出血副作用対策として、大出血有害事象【定義：致死性の出血。再手術を要する術創部位の出血/血腫。後腹膜出血、頭蓋内出血、重要部位(眼球、副腎、心膜、脊椎など)の出血。臨床の上明らかな出血発現後、48時間以内にBleeding Index [出血発現後48時間以内に投与した輸血量(単位)+出血発現前のHb値(g/dl)-出血発現後48時間以内のHb値(g/dl)]が2以上】が生じた場合、フォンダパリヌクス投与を中止した。さらに、術後1日目Hb値(g/dl)-フォンダパリヌクス投与中のHb値(g/dl)が2以上もしくは、フォンダパリヌクス投与中に同種血2単位以上輸血した症例、手術創部の著明な皮下血腫症例も同様に投与を中止した。手術後の後療法は、全例術後3日目より車椅子移動、術後5日目より全荷重歩行訓練を開始した。

THA、TKA後のそれぞれのDVTの発生時期と発生率、THAとTKAの発生時期の比較、大出血有害事象について検討を行った。統計学的には、カイ2乗検定で行い、P<0.05を有意差ありとした。

結 果

THA71例中、DVT発生例は20例(発生率28.2%)で、近位型DVT1例、遠位型DVT19例で、症候性又は致死性PTE発症例は認めなかった(表2)。14日間フォンダパリヌクスを投与継