

# Q30

## 骨・軟部腫瘍

回答：九州大学大学院医学研究院  
整形外科

さかもとあき お いわもとゆきひで  
坂本昭夫, 岩本幸英

### point

- 悪性骨軟部腫瘍の治療は、周囲の正常組織を含めた切除（広範切除）が基本となる。広範切除術後は、機能低下が出現するため、組織型、悪性度を考慮し、必要十分な切除縁を決定する必要がある。
- 高悪性度骨軟部腫瘍は、高率に遠隔転移をきたし予後不良であり、手術療法に加え、術前、術後に多剤併用化学療法が施行される。
- マイクロサージャリー技術や、再建材料の発達により、悪性骨軟部腫瘍切除後の患肢温存が高率に可能となっている。
- 悪性骨腫瘍切除後の広範な骨欠損に対する再建法として、腫瘍用人工関節による再建が一般的である。長期的には、腫瘍用人工関節の弛みや破損が問題となる。
- 転移性骨腫瘍の場合、手術療法としては、金属を用いた固定や腫瘍用人工関節置換術が施行される。原発巣がコントロールされている場合は、原発性悪性骨腫瘍に準じて根治的手術の適応となる。

### Q

悪性骨軟部腫瘍の臨床像について教えてください

### A

悪性骨軟部腫瘍は、全身の骨・関節および軟部組織（リンパ組織、グリア、実質臓器を除く）より発生する非上皮性悪性腫瘍と定義されます。発生頻度は、原発性悪性骨腫瘍は全悪性腫瘍の0.2%、原発性悪性軟部腫瘍（軟部肉腫）では0.7~1.0%であり、発生頻度は低い。悪性骨軟部腫瘍の転移様式は、ほとんどが血行性転移で肺に転移します。頻度の高い悪性骨腫瘍の組織型は、骨髄腫などの造血器腫瘍を除くと、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫です。一方、軟部肉腫における、頻度の高い組織型は、脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、平滑筋肉腫です。骨軟部腫瘍

は、発生部位、年齢など、組織特異的な臨床像をもちます。例えば、悪性骨腫瘍では、骨肉腫やユーイング肉腫は10代の若年者に好発し、軟骨肉腫は中高齢者に好発します。軟部肉腫では、横紋筋肉腫や滑膜肉腫は若年者に好発し、脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、平滑筋肉腫は中高齢者に好発します<sup>1-4)</sup>。軟部肉腫の症状は、腫瘤形成であり、必ずしも痛みを伴いません。悪性骨腫瘍の症状は、四肢骨発生例では、病的骨折による疼痛であり、脊椎発生例では疼痛だけでなく、脊髄麻痺が出現することがあります。

## Q

### 骨軟部腫瘍の切除縁について教えてください

**A** 骨軟部腫瘍の治療は切除が基本となり、切除の際は切除縁が重要となります。悪性骨軟部腫瘍の場合、不十分な切除縁では、局所再発率が高くなります。一方、必要以上に健常組織を切除すると、患肢機能が低下します。そのため、腫瘍の組織型、悪性度を考慮し、必要十分な切除縁を決定する必要があります。腫瘍の切除縁は、腫瘍内切除縁、辺縁切除縁、広範切除縁に分けられます。腫瘍内切除縁は、腫瘍内を通過する切除縁と定義されます。辺縁切除縁は、腫瘍境界部のすぐ外側を通過する切除縁と定義されます。腫瘍周囲に出血巣、浮腫、瘢痕などが存在する場合、それらを反応層とみなし、反応層内で切除された場合は、辺縁切除縁と定義されます。広範切除縁は、健常組織を含めての切

除であり、反応巣がある場合は、反応層より外側での切除縁と定義されます。十分な健常組織が確保できた場合は、特に、治癒的広範切除縁と定義され、治癒的切除縁に満たない広範切除縁を、単に広範切除縁と定義します。治癒的広範切除縁は、腫瘍の反応巣からの距離が5 cm ですが、腫瘍と切除縁間に筋膜、腱、関節包などのバリアが介在する場合、バリアに一定の距離を適応し計算します<sup>5)</sup>。悪性骨軟部腫瘍の場合は、広範切除縁または、治癒的広範切除縁での切除が必要です。悪性腫瘍の場合、組織型にもよりますが、少なくとも腫瘍より、バリアを適応した距離で3 cm 以上離れた広範切除縁にて切除することが必要と考えられています。

## Q

### 軟部腫瘍の手術について教えてください

**A** 良性軟部腫瘍において、手術の適応となるのは、痛みなどの臨床症状がある場合、周囲正常組織へ影響を及ぼす場合、美容的な理由などが挙げられます。例えば、神経鞘腫は、痛みやしびれなどの臨床症状がある場合、手術適応となります。また腱鞘巨細胞腫などは、腫瘍以外の症状がなくとも、骨や関節へ侵食していくため、手術が勧められます。皮下脂肪腫の場合、美容的な理由で、手術の適応となることがあります。良性の場合は、通常辺縁切除にて治療されます。しかしながら、末梢神経より発生する神経鞘腫は辺縁切除にて、神経麻痺の可能性が危惧されることがあり、その場合、腫瘍実質のみを切除することがあります。悪性軟部腫瘍の場合

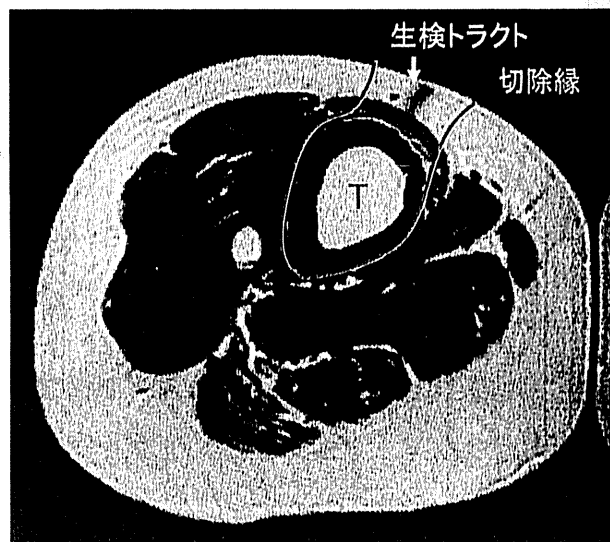


図1 筋肉内発生の悪性軟部腫瘍における切除縁 (T:腫瘍)

は、広範切除縁または、治癒的広範切除縁での切除縁にて切除されます。筋肉内や、筋間部に発生した悪性軟部腫瘍の場合、生検トラクトを含め、腫瘍周囲の筋肉および筋膜を含め切除し、広範切除縁を確保します(図1)。軟部腫瘍のなかには、辺縁切除縁では局所再発の可能性が高いか、稀に転移をきたす可能

性がある腫瘍群があり、良悪性中間的腫瘍(intermediate malignancy)と分類されます。良悪性中間的腫瘍の切除縁は、広範切除縁が施行されますが、悪性軟部腫瘍と比較して、どれくらいの切除縁が必要かどうかは、確立されていません。

## Q 骨腫瘍の手術について教えてください

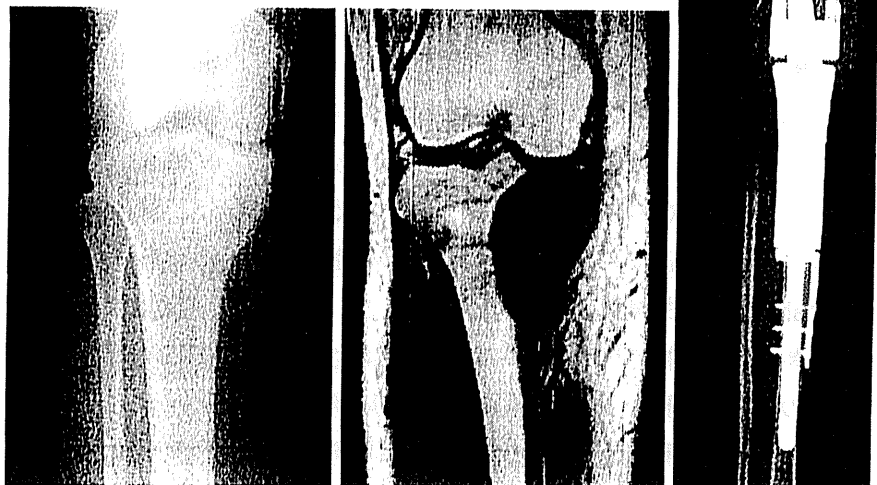
**A** 良性骨腫瘍には、真の腫瘍ではない骨腫瘍類似病変も含まれます。

良性骨腫瘍は、骨折の可能性がない限り、経過観察となります。

画像にて、良性骨腫瘍の組織型が予測できる場合、生検を行わずに、経過観察や搔爬、骨移植術を行うこともあります。一般的には、生検にて良性と確認した後に、搔爬および、骨移植術を行います。骨巨細胞腫などの局所浸潤性の強い腫瘍は、良性であっても、搔爬のみでは、再発しやすいです。そのため、

再発率を減少させるために、ハイスピードバーによる搔爬、骨セメント充填(重合熱による補助療法)、フェノール・エタノール処理などの補助療法が行われています。悪性骨腫瘍の場合は、広範切除が施行されます。悪性骨腫瘍は、関節近傍に発生することが多く、骨腫瘍切除後の広範な骨欠損に対する再建法として、腫瘍用人工関節による再建が一般的です(図2)。骨外への伸展がみられる場合は、悪性軟部腫瘍に準じた広範切除縁にて切除します。

図2 脛骨近位骨肉腫(左:単純X線, 中:MRI T1強調画像)と腫瘍用人工関節による再建(右:単純X線)



## Q

### 悪性骨軟部腫瘍の患肢温存手術について教えてください

## A

悪性骨軟部腫瘍は、周囲の正常組織を含めた広範切除が必要ですが、今日、患肢温存が高率に可能となっています。患肢温存手術が、可能となった要因として、化学療法による局所コントロールの向上、MRIの発達による腫瘍進展範囲の正確な把握、組織型に応じた至適切除術式の確立、切除後の再建材料の発達などが挙げられます。腫瘍が主要血管束に浸潤している場合は、切断術を選択しなければいけないこともありますが、浸潤血管を腫瘍とともに切除した後に、血管再建を施行することもあります。悪性骨腫瘍切除後の広範な骨欠損に対する再建法として、腫瘍用人工関節による再建が一般的です。一方、悪性骨腫瘍切除後、罹患骨の腫瘍細胞を死滅させた後に、欠損部に戻す方法もあり、パストール処理(60℃加温)、液体窒素処理、大量放射線照射などがあります。マイクロサージャリー技術の発達により、骨欠損に対しての血管柄付骨移植や、高範囲な皮膚欠損に対しての皮弁による再建も一般的と

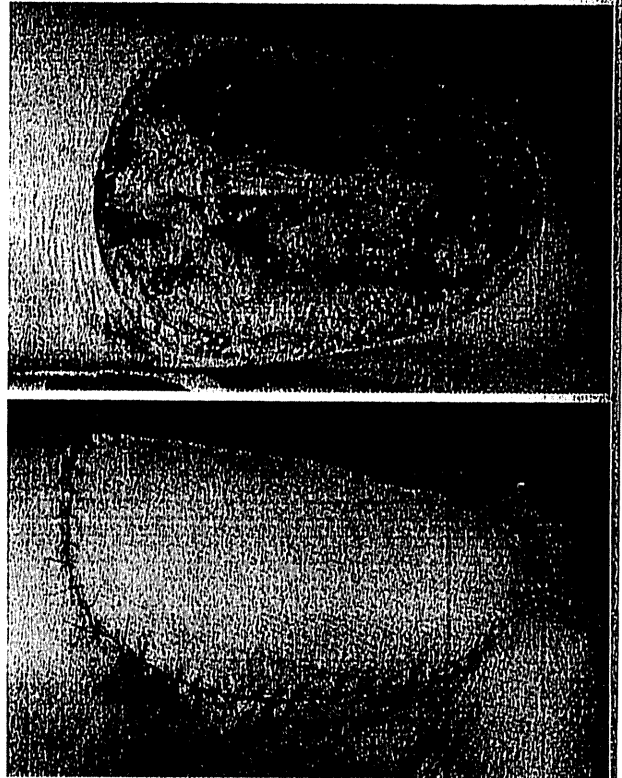


図3 大腿部皮下悪性線維性組織球腫切除後皮膚欠損に対し、逆行性前外側大腿皮弁による再建

なっています<sup>1,2,6,7)</sup>(図3)。

## Q

### 軟部腫瘍単純切除後に、悪性軟部腫瘍とわかった場合、どうしたらよいか教えてください

## A

軟部腫瘍において、皮下脂肪腫など、臨床症状、画像より明らかな良性である場合をのぞき、悪性の可能性のある軟部腫瘍は、専門施設での加療が必要です。しかしながら、実際の臨床の場では、比較的小さな悪性軟部腫瘍が浅層に存在した場合など、良性と判断され、単純切除される場合があります。このような場合、切除縁が腫瘍内切除あるいは、腫瘍辺縁切除となっていると考えられ、再発率は高いと考えられます。腫瘍が存

在していた部位や、手術操作の及んだ部位は腫瘍に汚染されていると考えられ、追加切除が必要となります。追加切除範囲の決定には、腫瘍の組織型と悪性度、切除前画像による腫瘍局在、手術記録、切除後画像による残存腫瘍や手術後変化範囲、を参考にします。悪性軟部腫瘍の単純切除後、早期に追加切除を施行した場合、初回広範切除と比較して臨床成績はかわらないとも報告されます。そのため、軟部腫瘍切除後、不十分な切除像とわ

かった場合は、早期の専門施設への紹介が必須です。

## Q 悪性骨軟部腫瘍の放射線療法について教えてください

**A** 横紋筋肉腫やユーイング肉腫は、放射線感受性が高く、放射線療法を含めた集学的治療が施行されますが、手術が優先され、切除不能例や術後残存腫瘍がある場合、放射線療法が施行されます。他の悪性骨軟部腫瘍は、一般的に放射線感受性は高くなく、手術が基本となります。しかしながら、悪性骨軟部腫瘍が主要血管や神経にて辺縁切除された場合は、術後放射線療法が併用されます。また切除後の病理評価にて、断端腫瘍陽性だった場合、追加切除が望ましいのですが、術後放射線療法が施行されることもあります。悪性骨腫瘍に対して、術中大量放射線照射にて、罹患骨の腫瘍細胞を死滅させた後に、再建に利用する方法も報告されています。陽子線などの重粒子線は、生物学的効果が高く、

線量分布の局在性に優れており、悪性骨軟部腫瘍に対しての根治性も期待できます。重粒子線治療は、手術可能であれば、手術が優先されます。脊椎、骨盤発生で切除が不可能な場合や、手術後の機能障害が不可避の場合に、重粒子線治療が適応となります。脊椎発生の骨肉腫の場合、通常の前術後化学療法プロトコルにて、手術療法の代替として重粒子線治療が使用されることがあります。また仙骨発生の脊索腫では、重粒子線による良好な局所コントロールと機能温存が報告されています。重粒子線治療は、侵襲が少なく、機能や形態を温存できる利点がありますが、二次がんの発生など、副作用を含めた長期成績の検討が必要です<sup>1,2,7)</sup>。

## Q 悪性骨軟部腫瘍の化学療法について教えてください

**A** 骨肉腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫などは、抗がん剤の感受性が高く、術前、術後に、多剤併用化学療法が施行されます。化学療法の目的は、すでに存在している潜在性遠隔転移病巣の根絶、腫瘍縮小による切除縁の確保による局所再発の防止と患肢機能温存です<sup>1,6)</sup>。化学療法は、肺転移のない場合にも施行されます。骨肉腫においては化学療法導入以前は、四肢発生の場合、全例切断を行っているにもかかわらず、ほとんどの症例で肺転移のために死亡していました（5年生存率は15%以下）。しかし現在では、化学療法の発達により、初診時肺転移のない骨

肉腫の5年生存率は60~80%にまで改善されています。しかも80%以上の症例で、患肢温存手術が行われています<sup>1,8)</sup>。肺転移巣がある症例でも、肺転移巣が切除可能な場合は、通常のプロトコルに加え、肺転移巣切除術も施行されます。ユーイング肉腫、横紋筋肉腫以外の多くの悪性軟部腫瘍では、化学療法に対する感受性は高くありません。しかしながら、アドリアマイシンとイフォマイドの2剤は、単剤においてもエビデンスレベルの高い有効性が示されています。そのため、悪性の高い軟部腫瘍に対し、アドリアマイシンとイフォマイド併用による術前術後化学療法

が施行されます<sup>1,2)</sup>。



## 転移性骨腫瘍（がんの骨転移）の手術について教えてください

**A** 転移性骨腫瘍は原発性悪性腫瘍よりも、はるかに発生頻度が高いです。脊椎、骨盤などの体幹や、大腿骨、上腕骨などの体幹に近い長管骨に好発し、手足など末梢骨への転移は稀です。原発巣として、男性では肺がん、前立腺がん、胃がん、女性では乳がん、肺がん、子宮がんが多くみられます。原発巣の種類、全身状態、生命予後を考慮して、治療計画を立てる必要があります。病的骨折の予防に、ビスフォスフォネート製剤投与や、放射線照射が用いられます。原発巣がコントロールされている場合は、骨転移巣を、原発

性悪性骨腫瘍に準じて根治的切除を施行することもあります。原発巣がコントロールされていない場合も、病的骨折の予防に髄内釘やプレートを用いた手術療法が施行されます。その際、病巣搔爬と骨セメント充填を併用することがあります。また予後を考慮し、腫瘍用人工関節置換術を行うこともあります。脊椎転移による脊髄麻痺例では、椎弓切除による除圧を施行し、必要に応じて、インストゥルメンテーションによる内固定で脊椎を固定します。



## 悪性骨軟部腫瘍治療の課題について教えてください

**A** 悪性骨軟部腫瘍に対する患肢温存手術が広く行われるようになっていますが、広範切除術にて、腫瘍周囲の筋肉を含めた切除を行うため、術後機能が低下します。切除範囲の縮小のために、術前の化学療法や放射線療法の開発、改善による、腫瘍縮小が望まれます。また、現在行われている腫瘍用人工関節による再建では耐久性に問題があり、長期的にみると、弛みや折損を生じることがあります。特に、小児に好発する骨肉腫などでは、生涯を通じた有用肢は保障できず、スポーツも可能な耐久性のある再建法を開発する必要があります。多剤併用化学療法によ

り、高悪性度骨軟部腫瘍の予後は、著しく改善していますが、抗がん剤抵抗性症例も存在します。既存の薬剤に加え、免疫療法の併用や分子標的薬などの検討が必要です。また、抗がん剤抵抗症例、進行例、ファーストライン化学療法後の再発症例などに対して、セカンドライン化学療法後の再発症例などに対して、セカンドライン化学療法が開発が望まれます。高齢者の場合、骨髄抑制、腎機能障害などの副作用が強く出現するため、十分な化学療法を施行することが不可能なことが多く、副作用の少ない化学療法プロトコルの開発も必要です<sup>1,2)</sup>。

### [文 献]

- 1) 岩本幸英：骨・軟部腫瘍。整形外科 59：733-739, 2008

- 2) 岩本幸英：骨・軟部に発生する腫瘍の診断と治療. 総合臨牀 56：771-772, 2007
- 3) 坂本昭夫, 岩本幸英：四肢骨腫瘍のMRI診断. “整形外科MRI診断実践マニュアル”, 全日本病院出版会, pp253-267, 2007
- 4) 坂本昭夫, 小田義直, 恒吉正澄：軟部腫瘍の病理診断と鑑別診断. Monthly Book Orthopaedics 14：63-76, 2001
- 5) 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍委員会：整形外科・病理悪性軟部腫瘍取扱い規約. 金原出版, 2002
- 6) 岩本幸英：“骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点, 整形外科Knack & Pitfalls”, 2005
- 7) 坂本昭夫, 岩本幸英：がん治療最前線 臓器部位別の治療戦略 骨腫瘍. がん治療レクチャー 1：147-152, 2010
- 8) Iwamoto Y, Tanaka K, Isu K et al：Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan：NECO-93J and NECO-95J. J Orthop Sci 14：397-404, 2009

好評発売中

麻酔科学レクチャー Vol.2 No.3

徹底ガイド

# 末梢神経ブロックQ&A

編集：柴田康之（名古屋大学医学部附属病院 麻酔科）

定価（本体価格6,000円＋税）


**総合医学社** TEL:03(32)9)2920 FAX:03(32)9)0410 info://www.sgsp-igaku.co.jp  
 〒108-8345 東京都港区赤坂1-1-1 東京海上ビル1F

# 3章

## 骨肉腫

### 診療ガイドライン

#### はじめに

骨形成、骨成長、骨代謝に関与する骨芽細胞や破骨細胞が悪性化した骨肉腫は、50万～100万人に1人の発生率と、希少がんの一つであり、原発性悪性骨腫瘍の中では最も多い悪性腫瘍である。小児、若年者に多く、膝、股関節、肩関節周辺の骨芽細胞の新陳代謝が旺盛な骨端、骨幹端周辺中心に多く発生する代表的な小児がんである。しかし、成人や高齢者でも、少ないながら脊椎や骨盤の扁平骨の発生例や二次性骨肉腫の発生が観察される。

骨代謝に関係する細胞は、様々な線維基質、軟骨基質、骨基質などを産生する能力をもち、骨代謝関連細胞が悪性化した骨肉腫細胞は、細胞形態を変化させ、多くの基質を産生し、様々な組織像を示す。骨肉腫内に産生した各基質量の違いは、様々な画像所見や病理所見の違いを引き起こし、細かく分類されている（CQ 2, 表 1 参照）。临床上、組織学的特徴が骨肉腫に類似している骨悪性線維性組織球腫（malignant fibrous histiocytoma of bone：骨 MFH）は、腫瘍性の骨梁、骨組織をもたないが、骨肉腫の組織学的亜型と考えられている。

低悪性度骨肉腫群は、外科完全切除のみが根治的治療法であり、化学療法や放射線治療は無効である。再発に際して悪性度が高まることが観察され、脱分化現象と呼ばれている。脱分化の時期は予測し難く、脱分化後の治療方法は確立されておらず、未だ予後不良である。

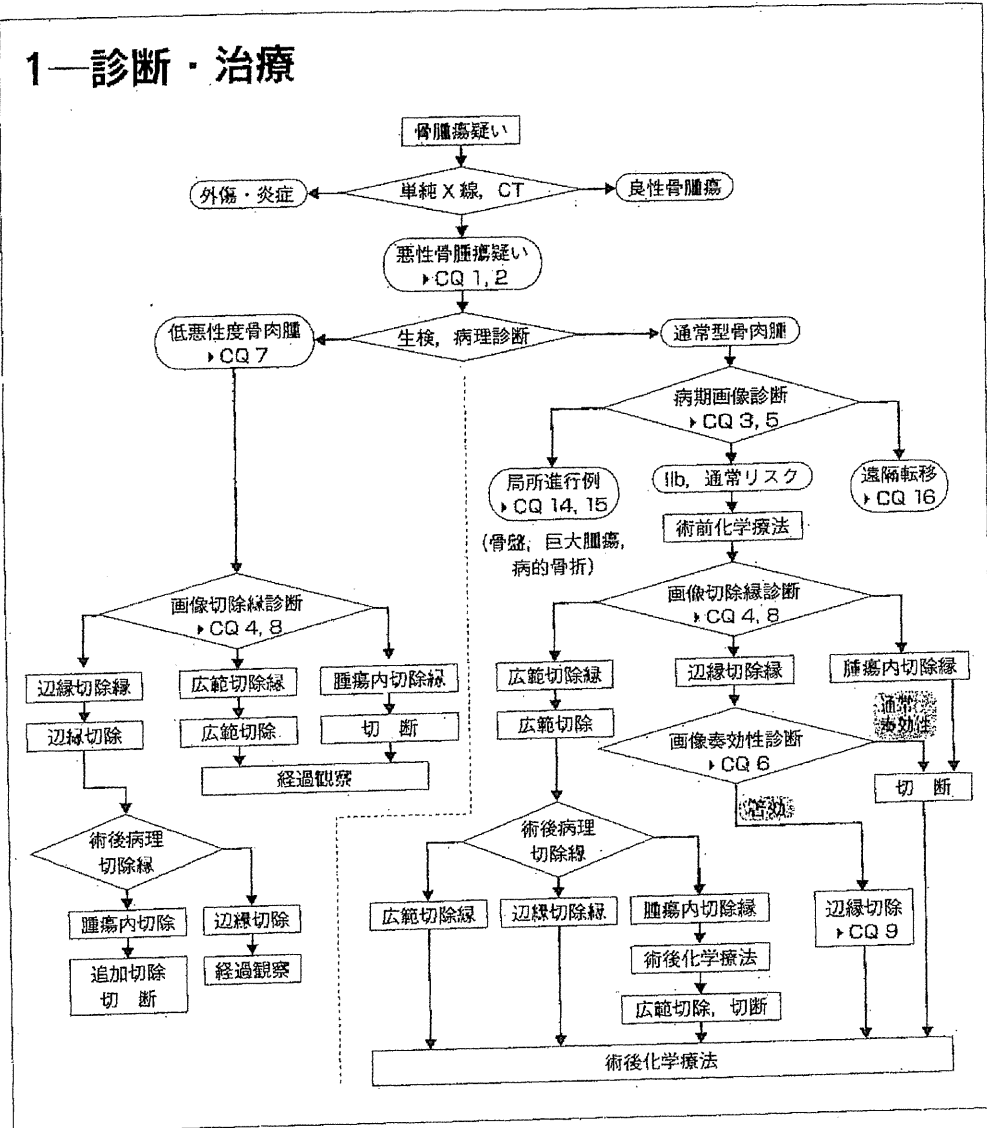
30年前、高悪性度の通常型骨肉腫は、四肢原発限局例でも切断後の5年生存率は10%と極めて予後不良であった。その後、外科治療前後に有効な化学療法を補助的に併用する治療体系に関するエビデンスが集積された。欧米の大規模共同研究やわが国の治療成績は、術前、術後化学療法と治癒的切除の集学的治療で、限局型四肢原発骨肉腫症例においては、10年生存率は60%を超え、80%以上の患者で患肢温存が行われるようになっている。



## I

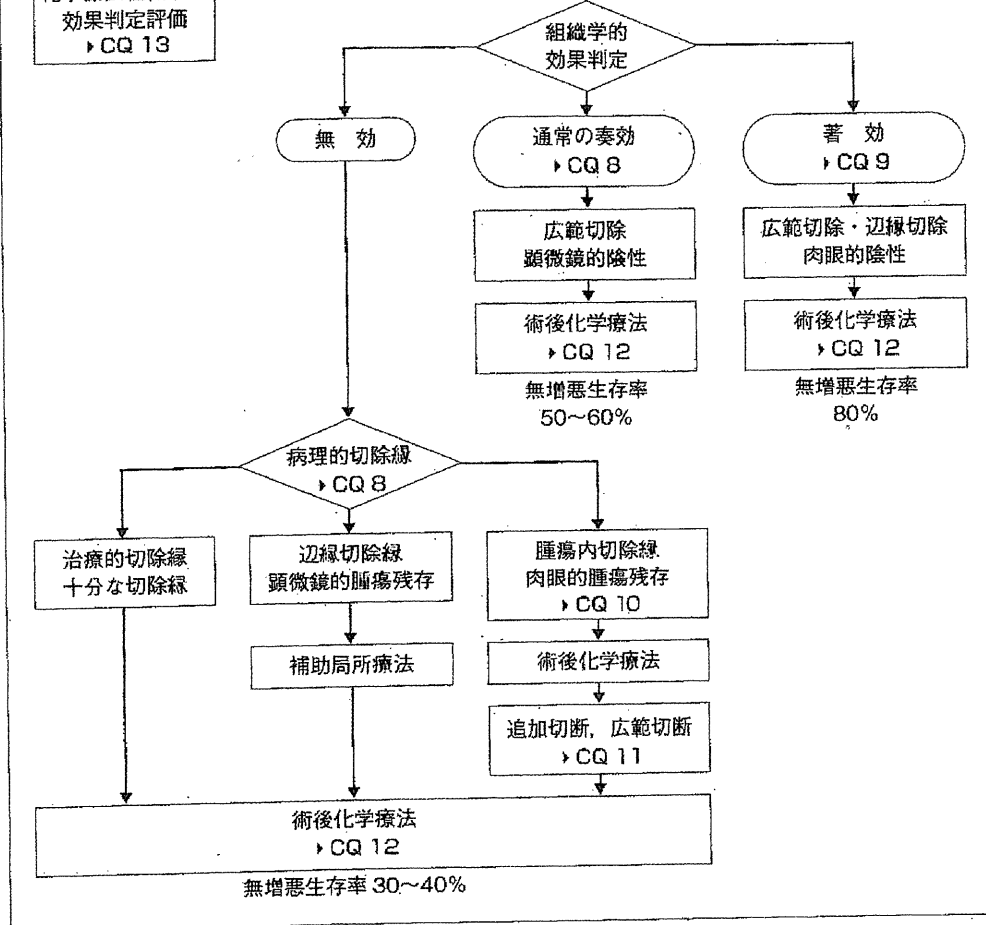
## 診療アルゴリズム

## 1—診断・治療



## 2—標準リスク

化学療法組織学的  
効果判定評価  
▶ CQ 13



## II

## クリニカルクエスチョン一覧

- 診断** ▶CQ 1 骨肉腫/骨原発悪性線維性組織球腫（骨 MFH）を疑ったときの初期対応は？
- ▶CQ 2 骨肉腫/骨 MFH の診断にあたって重要なことは？
- ▶CQ 3 骨肉腫/骨 MFH の確定診断や病期診断のために必要な検査，画像診断検査は？
- ▶CQ 4 画像検査により，外科治療はどのように計画するのか？
- ▶CQ 5 多くの予後不良因子をもつ症例は，治療方法を変更すべきか？
- ▶CQ 6 術前化学療法の治療効果は，画像検査で評価できるか？
- 手術療法** ▶CQ 7 低悪性度骨肉腫/骨 MFH の治療方法は？
- ▶CQ 8 通常型骨肉腫/骨 MFH の標準的的外科治療法は？
- ▶CQ 9 術前化学療法が著効した場合，縮小手術は可能か？
- ▶CQ 10 局所再発の場合の治療方法は？
- ▶CQ 11 切断，離断を行う際に，どのような検討を行うべきか？
- 化学療法** ▶CQ 12 通常型骨肉腫は，補助化学療法が必要か？
- ▶CQ 13 一期的に手術可能な高悪性度骨肉腫に術前化学療法は必要か？
- 局所進行例  
化学的治療** ▶CQ 14 骨盤発生の骨肉腫に対して，術前化学療法を行うべきか？
- ▶CQ 15 病的骨折を併発した骨肉腫に対する患肢温存手術の妥当性は？
- 骨が溶けた  
後の治療** ▶CQ 16 骨肉腫/骨 MFH の肺転移例に対して，外科切除と化学療法は行うか？

## 診断、治療のアルゴリズムと各段階でのクリニカルクエストンについて

小児から若年者に好発する四肢原発通常型骨肉腫は、痛み、腫脹、機能障害や骨由来の血清アルカリホスファターゼ値上昇が観察されるのみで、早期診断を可能とする特徴的な徴候はない。単純X線写真やCT画像から、軽微な骨、骨皮質破壊像や骨外軟部腫瘍を発見して、MRI画像を撮像することで骨内に形成された腫瘍を早期に発見することが唯一の早期診断方法である (CQ 1)。

骨肉腫の診断は、X線 (単純X線、CT) とMRIによる画像診断と病理診断を組み合わせで行われ (CQ 2)、病期診断は全身CT検査、骨シンチグラフィで行われる (CQ 3)。手術療法の切除線はMRI画像をもとに計画を立て (CQ 4)、化学療法の臨床効果判定は、古くは血管造影検査を使って、最近では造影MRI画像での血管新生の減弱、T1シンチグラフィ、PETシンチグラフィの取り込みの低下を参考に評価することができる (CQ 6)。治療成績に大きく関与する病理学的切除線評価や組織学的効果判定を行って、治療の効果や手術手技の精度を評価し、それに合わせて術後の治療方法や経過観察方法が選択される。

MRI画像で判別される腫瘍辺縁から3 cm以上の健常組織と腫瘍の浸潤を認めない健常筋線や脂肪組織 (腫瘍が浸潤しにくく、障壁・バリアー) とともに骨肉腫原発巣を切除、切断すれば局所制御率は90%である (CQ 7)。切除後の関節機能、支持性再建方法も様々開発され、腫瘍用人工関節 (股関節、膝関節、肩関節用のモデルは実用化され、数種類市販されている) による再建や仮骨形成脚延長術や血管柄付き複合組織移植を利用した再建方法が実施されている。

骨肉腫に対する有用性が確認されている抗がん剤である大量メトトレキサート (MTX) 療法、ドキシソルピシン (DXR)、シスプラチン (CDDP)、イホスファミド (IFM) を併用ないし交互に投与する術前、術後補助化学療法を6~8カ月間を行うことにより、手術単独時代の5年生存率が10%であった限局例 (M0) は、10年生存率60%以上が期待できるようになった (CQ 12, 13)。導入化学療法は、原発巣に対する切除手技の安全性、簡便性を高めることに寄与し (CQ 12)、更に術前治療が著効した場合には腫瘍辺縁での切除も可能な場合があるが、未だ実験的段階である (CQ 9)。局所再発後の予後は不良で (CQ 10)、切除困難な場合は、離断、切断を実施すべきである (CQ 11)。局所進行例が多い骨盤発骨骨肉腫 (CQ 14) や病的骨折 (CQ 15)、また、遠隔転移を併発した初診時進行例 (M1) も、導入化学療法後、残存腫瘍を外科的完全切除する戦略で20~30%の5年生存率が報告されるようになり、化学療法が治療成績向上に貢献した (CQ 16)。

遠隔転移での再発の約9割が肺転移で、骨転移の合併が1~2割である。局所再発は、四肢原発骨肉腫患肢温存例で10%程度観察される。化学療法無効例で無理に患肢温存手技を行うと30%程度の再発が観察され、わが国の骨軟部腫瘍手術手技研究会による前方視的集積研究の解析では化学療法の無効例は3 cm以上の切除線を確保した十分な広範切除、切断術が推奨される。肺転移再発後の根治率は10~20%であり、肺外転移

や外科的に肺転移を完全切除できない場合は、救済することは非常に難しい。局所再発は肺転移再発と同等かむしろ予後不良であり、四肢症例で根治率は10%、骨盤発生骨肉腫の局所再発症例の生存は皆無である（CQ 15）。

肺転移は積極的に切除が行われ、手術が再発治療の基本である。治療終了後2年以降の再発、結節数の少ない比較的小さな肺転移は、完全に切除されると予後は良好であり、根治率の30%程度の上乗せ効果が確認されている（CQ 16）。再発後の化学療法は、一次治療で使用されなかった薬剤や晩期合併症が少ないIFMを中心としたICE療法〔カルボプラチン（CBDCA）+エトポシド（VP-16）〕やIE療法〔IFM+VP-16〕が行われているが、臨床効果も低く二次薬剤としての有用性は確定していない。

これらの診断、治療に関連するエビデンスを集積するために、2009年12月の段階でMEDLINE<sup>®</sup>で検索可能な文献、NCI-PDQ<sup>®</sup>で示されている骨肉腫/骨MFHに関する記述と文献、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会骨腫瘍取扱い規約、WHO骨軟部腫瘍病理診断分類、クリニカルクエスチョンに沿った文献を集め、エビデンスレベルを付けた構造化抄録を整理し、日本の実地診療に沿った推奨グレードの評価を行い、ガイドラインを作成した。

本ガイドラインは、現在のわが国で提供できる治療方法についての情報を集積し、治療中に遭遇するであろう様々な状況で、適切な治療選択が行われるように参考にしていただくための資料であり、理想の治療方法を提示しているものではない。不明な点は、是非とも各治療専門家や治療担当者に連絡し、実際に相談されることが望ましい。

## Ⅲ 推奨

### ▶CQ 1

**骨肉腫 / 骨原発悪性線維性組織球腫 (骨 MFH) を疑ったときの初期対応は？**

推奨  
グレード **A**

骨肉腫をはじめ骨腫瘍を疑った場合、単純 X 線または CT 検査などによる画像スクリーニング検査を直ちに実施する。

#### 背景・目的

骨肉腫は、小児、若年者の四肢の膝、肩関節周囲を中心に発生し、限局例の自然経過は、発症後の平均予後約 1 年、2 年生存率が 10 % 以下と非常に予後不良な悪性腫瘍である。原発巣は 1~2 カ月で巨大な腫瘍に発育して、血管神経の巻き込みや病的骨折を併発し、切断以外救済不能な状況となる。骨腫瘍を疑ったときは、単純 X 線または CT 検査による画像検査を実施し、必要な場合は頻回の画像検査による経過観察を行う。

#### 解説

若年者上肢、下肢に発生する通常型骨肉腫の症状は、痛み、腫脹、四肢機能障害などで、外傷や感染の症状と大差ない。活動性の高い小児、若年者では、膝の打撲や手の捻挫などの外傷は日常のことで、骨腫瘍が軽い外傷を契機に発見されることも少なくなく、訴えの少ない幼児では、無症状の腫脹や軽い歩容異常で両親が気付くこともあり、画像診断なしに腫れや痛みを簡単な打撲や外傷と判断することは危険である。

初期診断の端緒となるかかりつけ医や二次医療施設の整形外科医、外傷病院の医師は、骨腫瘍を疑って単純 X 線や CT 検査を行い、外傷の経過観察を頻繁に行うことが非常に重要である。若年者で骨腫瘍を疑ったときは数日以内に、CT ないし MRI 画像を撮像し、血液検査を行う。

単純 MRI 画像検査は、骨内、骨髄内腫瘍陰影と骨外の軟部腫瘍の描出に優れているものの、読影技術は専門的で、骨折や骨髄炎と骨腫瘍を簡単に鑑別できる万能な検査方法ではない。しかし、骨髄内異常の検出率は高く、見逃しのリスクは非常に少ないことから、できればスクリーニングに追加して行うべき画像診断法である。

複数の検査を追加することで、骨内の骨梁や骨皮質の変化から骨腫瘍の診断、良悪性の鑑別診断も可能であるが、検査に日数がかかりすぎると、骨肉腫の局所病巣は増大し、遠隔転移発生へと病状が進行しやすく、患肢温存や生命予後に重大な影響を及ぼすことも多い。数日以内に専門施設へ紹介することが強く推奨される。

▶ CQ 2

骨肉腫 / 骨 MFH の診断にあたって重要なことは？

推奨  
グレード

A

骨肉腫は、一次、二次医療施設であるクリニックや地域総合病院での画像検査で発見されるが、より専門的な画像診断、病理診断や治療を迅速に行える診療体制が整ったがんセンター病院へ数日のうちに紹介されることが望まれる。

背景・目的

骨肉腫の進行は速く、初期診断の違いや遅れが治療結果にも大きく影響するので、早期発見や迅速な確定診断が不可欠である。組織分類が多く、多様な病理所見を示す悪性骨軟部腫瘍の診断は、専門性が高く、骨軟部腫瘍に精通した病理医と、単純 X 線写真、CT 画像、MRI 画像などの画像情報を取得、解析することのできる放射線診断医の協力が不可欠で、病理、放射線診断、治療医の協力が得られる診断体制が整っている専門医療機関への速やかな紹介が望まれる。

解説

1) 病理組織分類 (表 1)

骨、軟部組織に発生した悪性腫瘍のなかで、骨芽細胞由来の腫瘍が骨肉腫と診断される。組織像は非常に多彩で、核の異形性、細胞の多形成、核分裂をもつ骨芽細胞以外に破骨細胞、巨細胞、軟骨芽細胞、線維芽細胞を認め、骨、線維組織、軟骨基質などの様々な間質を形成し、通常型骨肉腫は、その組織成分の割合で骨芽細胞 (骨形成) 型、軟骨芽細胞 (軟骨形成) 型、線維芽細胞 (線維形成) 型、巨細胞型、血管拡張型、小円形細胞、骨皮質内、表在性低分化骨肉腫などに亜分類される。腫瘍性の骨梁、骨組織を形成しない骨悪性線維性組織球腫 (骨 MFH) も、構成細胞の特徴は骨芽細胞由来の細胞に類似しているので、骨肉腫ないし類似疾患と分類されている。骨肉腫の組織亜型別に現状の治療戦略、薬物奏効性や予後に大きな差を認められないことから、同一の治療法が行われている。

表 1 骨肉腫の病理学的亜分類

低悪性度骨肉腫	傍骨性骨肉腫 骨膜性骨肉腫 低悪性度骨内骨肉腫 骨悪性線維性組織球腫 (骨 MFH)
高悪性度骨肉腫	通常型骨肉腫 骨芽細胞 (骨形成) 型、軟骨芽細胞 (軟骨形成) 型、線維芽細胞 (線維形成) 型 血管拡張型骨肉腫 高悪性度表面発生骨肉腫 小細胞型骨肉腫 骨悪性線維性組織球腫 (骨 MFH) 成人の骨肉腫、高齢者骨肉腫 二次性骨肉腫 (放射線治療後、良性骨病変後、Paget 病)

一方、低悪性度骨肉腫はさらに傍骨性骨肉腫、骨内高分化骨肉腫、骨膜性骨肉腫などと分類され、良性骨腫瘍と誤診されやすく、病理診断のみでは確定しにくい骨肉腫である。一般に、発生部位、臨床所見、画像情報を加えて総合診断するが、若年者発生の低悪性度骨肉腫は極めて少なく、通常型骨肉腫との鑑別には非常に慎重であるべきである。

## 2) 複数の専門医による連携診断

高悪性度骨肉腫が疑われると、直ちに切開生検を行い、病理検査を行う。不適切なサンプリングや標本作成のために、専門施設で再度生検術が必要となることも少なくない<sup>1)</sup>。また、大規模な多施設臨床試験でも、複数の骨腫瘍専門の病理医や放射線診断医による中央診断が行われ、病理診断困難に伴う不適格症例が一割程度観察されるなど、病理診断、放射線診断の専門性は高い。

組織採取技術や標本作成技術が非常に重要で、単純X線、CT検査やMRI画像情報を参考に、外科医は性状の異なる複数の腫瘍構成部位から組織を採取し、最近行われるCTガイド針生検などの画像支援生検においても、腫瘍内組織を複数箇所採取することで、悪性骨腫瘍の診断は向上する<sup>2)</sup>。頻度の低い低悪性度骨肉腫や骨肉腫亜型の診断では、特徴的な画像情報と病理診断を合わせた診断を行うことも必要で、担当医、外科医、放射線診断医、病理診断医の情報交換を欠かしてはならない。外科医と病理医の密な連携が行われると、骨肉腫の迅速診断も可能である。

組織の採取にあたっては、腫瘍内に硬い組織と軟らかい組織が混在するため、複数の部位から組織を圧挫しないように採取する。軟らかい組織で迅速病理診断を行い、硬組織では確定診断のために永久標本を作成する。注意深く採取された軟らかい腫瘍組織の術中迅速診断でも、多形性、異形性をもつ細胞形態異常や腫瘍性類骨の存在を確認できれば、骨肉腫と診断し、直ちに治療を開始することができる。骨組織をもつ硬組織は、脱灰操作後永久標本作成には日時を必要とするものの、硬組織の診断は骨形成の強い組織の骨肉腫、良性骨腫瘍、外傷との鑑別のために省略することはできない。

骨軟部腫瘍を担当する治療専門施設では、臨床、放射線診断、病理医による診断連携や情報交換と診断レベルを維持、共有する体制作りが不可欠で、綿密に行いながら診断を進めることを強く推奨する。

### 検索式・参考にした二次資料

PubMedで“osteosarcoma” AND “diagnosis”と検索し重要と思われる文献を参考にした。

NCI-PDQ<sup>®</sup>を参考にした。

### 参考文献

- 1) Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazard of biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. J Bone Joint Surg Am 1996; 78: 656-63. (エビデンスレベル IVb)
- 2) Jelinek JS, Murphy MD, Welker JA, et al. Diagnosis of primary bone tumors with image-guided percutaneous biopsy; experience with 110 tumors. Radiology 2002; 223: 731-7. (エビデンスレベル IVa)



### ▶CQ 3

## 骨肉腫 / 骨 MFH の確定診断や病期診断のために必要な検査、画像診断検査は？

推奨  
グレード **A**

骨肉腫の診療では、単純X線、造影CT、MRI画像（T1強調画像、T2強調画像、脂肪抑制画像）、造影MRI画像、骨シンチグラフィ、Tlシンチグラフィなどの複数の画像検査を駆使して、初期診断、病期診断、治療計画、臨床効果判定を行う。

(エビデンスレベル IV)

### 背景・目的

骨肉腫 / 骨 MFH の治療には、各種画像検査が不可欠で、紹介を受けた専門施設では、良性悪性、悪性度、組織亜型診断などの確定診断、局所、全身の進行状況、術前化学療法の効果判定に必要な治療前の臨床画像情報を収集し、化学療法の適格性を判断し、直ちに治療を開始する。

### 解説

骨肉腫の画像検査は、①早期発見、早期診断目的のスクリーニング的画像検査、②悪性度、転移の有無などの病期診断目的の画像検査、③化学療法効果判定、④外科治療に必要な位置、浸潤など、目的に合わせた多様な情報を取得することが必要で、複数の画像検査を行わなければならない。患者負担、侵襲、リスクの軽減を図りつつ検査実施の計画を立てる。

#### 1) 初期検査

若年者の関節近傍の腫脹、痛み、機能障害を起こした腫瘍発生が疑われる部位を、単純X線撮影を行う。骨盤、脊椎などの体幹部では、単純X線写真のみでは不十分であり、CT検査や単純MRI検査を追加して腫瘍発見の精度を高める。骨肉腫が強く疑われる場合、全身の転移確認も兼ねて、高速CT検査による全身検索は効率的であり、患者の負担も軽減できる。

#### 2) 良、悪性診断

単純X線やCT検査で骨組織の破壊、溶骨変化や反応性骨変化、腫瘍性骨形成、病的骨折、骨変形の状況を確認する。骨肉腫の単純X線、CT検査で、不規則未熟な骨、硬化形成、特徴的な骨、骨膜骨新生パターン（軟部組織に向かって骨化が放射線状に伸びる sunburst pattern、sunray specula や骨膜が腫瘍により押し上げられて形成された Codman 三角）と不規則な骨、骨皮質組織破壊が混在していることが特徴である。腫瘍周辺でより盛んな細胞増殖が起こる骨肉腫では、腫瘍周辺で溶骨、破壊的所見が強く起こり、境界不明な腫瘍陰影を形成する。

#### 3) 骨、骨髄との境界診断

MRI T1強調画像で腫瘍本体や周辺の反応層は、骨髄、周辺の軟部組織に比較して低信号、T2強調画像では、細胞が密集した部位、壊死、血腫となった部位は高信号、新生骨、線維性基質などが低信号強度となることから、不均一な画像を示すことが骨肉腫

を強く疑う理由となる。T1 と T2 強調画像や造影検査の画像情報を組み合わせることで、正常脂肪髄や低信号の健全骨組織との境界確認が可能である。

#### 4) 軟部腫瘍、軟部浸潤の状況診断（腫瘍の辺縁診断）

MRI 検査の STIR (short T1 inversion recovery) 画像と T2 強調画像を組み合わせることで、骨外腫瘍の広がりを判別できる。四肢発生骨肉腫は、周囲の脂肪、筋肉組織と異なる組織信号をもち、ほとんどの症例で腫瘍周辺の境界診断が可能である。骨肉腫腫瘍本体と周囲の反応層は T2 強調画像で高信号となり、判別しにくい。T1 強調脂肪抑制造影 MRI や造影 CT を行うと、造影性が異なるので腫瘍をほぼ確定できる。

#### 5) 腫瘍内情報（実質性発育、嚢腫、血腫形成）

MRI STIR 画像、T2 強調画像、造影 MRI T1 強調脂肪抑制画像で、腫瘍の実質部分、血流豊富な部分、壊死や変性部分などを判断し、液状化した内容や腫瘍内で産生されている基質の性質も推定することができる。

#### 6) 病期診断

肺転移、リンパ節転移診断は、全身 CT 検査が最も鋭敏な画像検査である。転移巣内に骨形成が一部にみられることもあるが、未熟な骨組織のため、画像で検出されず非特異的腫瘍陰影となる。

CT 検査で数 mm の肺転移病変を確認でき、さらに、ヘリカル CT、マルチスライス高速 CT 撮像で呼吸性移動の影響が少ない連続数ミリスライスで観察することで、偽陰性率は激減し、術前 CT 画像による肺転移数と術中に確認される肺転移数との差は小さくなった。リンパ節転移は、全身造影 CT 画像でスクリーニングされるが、骨肉腫での初診時リンパ節転移合併の頻度は 5% 以下であり、治療開始時における有用性は低い。

骨転移のスクリーニングは、骨シンチグラフィで行われてきた。骨肉腫に限ると感度が高いものの (90% 以上)、特異度は低いので四肢の単純 X 線や脊椎、骨盤の MRI または CT 検査を追加して確認することが必要である。

悪性骨腫瘍の骨転移の全身 MRI、骨シンチグラフィ、PET 検査を比較した後方視的研究の結果では、感度は 82%、90%、71% で、PET 検査の感度や有用性は腫瘍の種類で異なることが報告されている。PET 検査では偽陰性や偽陽性ともに多く、骨シンチグラフィによる遠隔骨転移診断を標準的検査から除外できない。

初診時より脳転移が発症するリスクは 1% 以下であり、通常は肺転移症例で長期間治療を繰り返している末期に発生する。一般的に広範な肺転移を認める場合や脳転移症状を認める場合以外、脳の画像検査 (MRI、造影 CT) は行わない。

#### 検索式・参考にした二次資料

PubMed で "osteosarcoma" AND "diagnosis" と検索し重要と思われる文献を参考にした。

NCI-PDQ®を参考にした。

#### 参考文献

- 1) Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, et al. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. Eur J Nucl Med 2000; 27: 1305-11. (エビデンスレベル IVb)

## ▶CQ 4

### 画像検査により、外科治療はどのように計画するのか？

推奨  
グレード **A**

各種の強調条件のMRI画像と造影MRI画像情報を総合して、腫瘍切除の外科治療を計画する。  
(エビデンスレベル IV)

#### 背景・目的

術前MRI検査を行い、T1、T2強調、脂肪抑制T2強調、造影MRIで撮像し、健常骨・骨髄進展、成長軟骨や関節軟骨浸潤、関節包、筋肉の進展、血管神経浸潤状況を診断し、術前切除線計画を立てる。その診断精度は、病理剖面所見との比較では2mm程度の誤差が報告されているので、数cm以上の切除線を上乘せし、安全性を確保したうえで手術が実施されている。

#### 解説

##### 1) 骨髄進展レベルの判定

CT検査やMRI検査のT1強調画像と、病理所見とを比較検討した研究が行われ、MRI画像でより精密な診断が可能であり、誤差は2mm以内であり、病理検査との相関性は99%を示す。浮腫、充血のために過大評価されやすいためSTIR条件より、T1強調条件画像を真の腫瘍範囲とする。MRI検査での腫瘍辺縁より1~2cm程度の範囲で腫瘍細胞が存在しているとの研究もあり、2~3cm余裕をもたせた切除線の設定が推奨されている<sup>1)</sup>。

MRI画像による骨切予定線での骨切りを行い、切離した骨髄面を術中迅速病理検査した結果と術後の再発率の関係を調べた前方視的研究では、MRI画像で腫瘍の骨髄進展範囲を診断し得ることを証明した<sup>2)</sup>。

##### 2) 骨端線(成長軟骨)進展

San-JulianとKumtaは、MRI画像で成長軟骨を超えない、幼児(成長前期)の骨肉腫21症例で、骨端線乖離(創外固定器で牽引力を数週間加えて、成長軟骨を肥大する技術)を利用した患肢温存療法で成長軟骨の骨成長能力を温存しつつ、関節温存手術を実施して、11例に成功したことを報告し、成長軟骨は、腫瘍進展を抑制することを示した<sup>3)</sup>。MRI T1強調画像で、低信号腫瘍陰影が骨端線を穿通し、骨端内まで低信号病変を認める場合は骨端線、骨端浸潤が起こっていると判断される<sup>1,4)</sup>。

##### 3) スキップ転移

骨肉腫では、同一骨内でスキップ転移が25%の頻度で認められ、切断や広範切除後の再発が起こる原因とされてきた。MRI画像検査で容易にスキップ転移を確認できるが、化学療法中に使用したG-CSFによる骨髄造成や浮腫充血による変化も類似した画像所見を呈するので、鑑別が重要である。

##### 4) 関節内や関節周辺への浸潤

MRI T2強調画像、造影MRI脂肪抑制T1強調画像で、関節内腫瘍や関節内血腫の存在を確認することができる。関節包に接した骨肉腫53例中17例に病理学的浸潤を認

め、MRI検査の感度94%、特異性97%などの報告<sup>1)</sup>もあり、以前は非常に問題となった所見である。しかし、術前化学療法の奏効性が高まり、関節内、関節周囲の骨、軟骨に腫瘍が直接浸潤している例は少なくなった。関節近傍発生の骨肉腫でも、関節内切除を行っているが、関節周辺で再発を起こすことは非常に少ない。造影MRI検査で、造影腫瘍が関節内に存在し、腫瘍が明らかに関節包、骨皮質、関節軟骨へ穿通している場合は、関節内への浸潤が発生していると判断し関節外切除が実施される。

#### 5) 血管や神経浸潤

血管、神経浸潤は水平断面 T2 強調画像ないし造影脂肪抑制画像で判定する。健常脂肪組織が介在すると、血管、神経への浸潤は否定され、ほぼ患肢温存可能である。造影脂肪抑制 MRI 画像や T2 強調画像の情報を重ねると、腫瘍筋肉間、腫瘍周辺の脂肪層を明確に診断できる。画像上、直接接している状況では、血管そのものには浸潤がなくとも、周辺の筋膜や連続した組織には腫瘍が浸潤している可能性があり、病理判定の評価や厳重な経過観察が必要で、再発の原因となる<sup>1)</sup>。

#### 検索式・参考にした二次資料

PubMed で “osteosarcoma” AND “diagnosis” と検索し重要と思われる文献を参考にした。

NCI-PDQ<sup>®</sup>を参考にした。

#### 参考文献

- 1) Saifuddin A. The accuracy of imaging in the local staging of appendicular osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 2002; 31: 191-201. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Meyer MS, Spanier SS, Moser M, et al. Evaluating marrow margins for resection of osteosarcoma. A modern approach. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 363: 170-5. (エビデンスレベル IV b)
- 3) San-Julian M, Aquerreta JD, Benito A, et al. Indications for epiphyseal preservation in metaphyseal malignant bone tumors of children: relationship between image methods and histological findings. *J Ped Orthopaedics* 1999; 19: 543-8. (エビデンスレベル IVa)
- 4) Hoffer FA, Nikanorov AY, Reddick WE, et al. Accuracy of MR imaging for detecting epiphyseal extension of osteosarcoma. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 289-98. (エビデンスレベル IVb)