

骨盤発生軟骨肉腫の治療成績の検討

村田洋一¹⁾, 濱田健一郎¹⁾, 安井行彦¹⁾, 城山 晋¹⁾, 中 紀文¹⁾, 荒木信人¹⁾

骨盤骨に発生した軟骨肉腫に対する手術療法は、解剖学的特性から難渋することが多い。今回、骨盤骨に発生した軟骨肉腫の治療成績について検討したので報告する。

対 象

1991～2010年に加療した骨盤骨発生軟骨肉腫11例である。性別は、男性7例、女性4例、原発性8例、二次性3例（すべて骨軟骨腫より発生）、初診時年齢中央値50.9歳（23～77歳）で、経過観察期間は中央値47.5ヵ月であった。治療方法は、手術療法6例、重粒子線治療4例、姑息的放射線療法1例であった。

評 価 方 法

生命予後、局所再発、治療後歩行可能期間、治療に伴う合併症について、原発性と二次性、治療法別に検討した。

結 果

・二次性軟骨肉腫

腫瘍の局在は、2例が腸骨、1例が臼蓋を含む病変であった。3例全例に手術治療を行ったが、いずれも組織学的悪性度はgrade 1で、再発を認めずCDFであった（表1）。

・原発性軟骨肉腫

治療方法は、手術療法が3例、重粒子線治療が4例、放射線療法が1例であった（表2）。組織学的悪性度は、grade 3が3例、grade 2が3例、grade 1が2例

であった（表2）。腫瘍の局在は、6例が臼蓋を含む病変で、腸骨と仙骨が各々1例、腫瘍最大径が10cmを越える症例は6例、越えない症例は2例であった（表2）。生命予後は、CDF 1例、DOD 6例、DID 1例であった（表2）。

局所再発は、5例に認めた。手術療法3例全例で再発を生じた。重粒子線治療例では、4例中2例で再発を認め、いずれもgrade 3の症例であったが、grade 2の2例では、長期にわたり再発を認めず経過していた。歩行可能期間は、手術療法では、1例術後より離床できなかったが、重粒子線治療では、再発症例も含め全例で再発前後まで歩行能が保たれていた。

合併症については、手術療法では大腿神経麻痺や膀胱直腸障害などの神経障害を2例、1例で深部感染症による人工関節の抜去を要した。重粒子線治療では、4例中3例に骨頭壊死を認め、1例に人工骨頭置換術を施行した。

症 例

症例1：78歳女性。左臼蓋に発生した軟骨肉腫（grade 2）。重粒子線73.6Gy照射後3ヵ月で大腿骨頭の圧壊が進行し7ヵ月後に大腿骨頸部骨折を生じ、人工骨頭置換術を施行した。以降約9年間、再発・転移を認めず、喉頭癌で死亡となる直前まで歩行可能であった（図1）。

症例2：66歳女性。左臼蓋に発生した軟骨肉腫（grade 3）。重粒子線73.6Gyの照射を受けたが、1年6ヵ月後に再発し、2年4ヵ月後にDODとなった（図2）。

考 察

骨盤骨に発生した軟骨肉腫に対する治療方法について、Pringらは64例の症例をまとめた結果、初回手術時に切除縁が確保できなかった場合と組織学悪性度が高い場合は局所再発率が高いと報告してい

表1 二次性軟骨肉腫症例

症例	年齢	治療法	組織学的 悪性度	局在	再発	経過観察 期間(月)	転帰
1	52	手術	G1	腸骨	なし	44	CDF
2	23	手術	G1	臼蓋	なし	19	CDF
3	47	手術	G1	腸骨	なし	122	CDF

Clinical outcome of the pelvic chondrosarcoma : Yoichi MURATA et al. (Department of Orthopaedic Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases)

1) 大阪府立成人病センター整形外科

Key words : Chondrosarcoma, Pelvis, Treatment

表 2 原発性軟骨肉腫症例

症例	年齢	治療法	組織学的 悪性度	局在	腫瘍		再発 期間(月)	再発までの 歩行可能期間(月)	治療による合併症	経過観察 期間(月)	転帰
					最大径(cm)	再発					
4	43	手術	G3	臼蓋	>10	あり	5	0	深部感染	9	DOD
5	74	手術	G1	腸骨	>10	あり	26	41	大腿神経麻痺	51	DOD
6	45	手術	G1	仙骨	>10	あり	60	137	下垂足/膀胱直腸障害	257	DOD
7	50	重粒子	G3	臼蓋	>10	あり	5	8	なし	28	DOD
8	66	重粒子	G3	臼蓋	<10	あり	18	17	骨頭壊死	28	DOD
9	47	重粒子	G2	臼蓋	<10	なし	-	76	骨頭壊死	76	ODF
10	77	重粒子	G2	臼蓋	>10	なし	-	103	骨頭壊死	115	DID
11	49	放射線	G2	臼蓋	>10	-	-	-	-	7	DOD



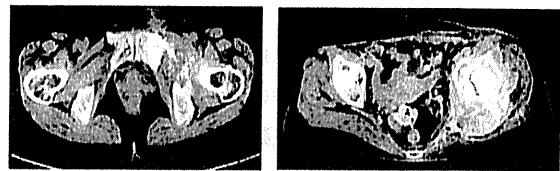
A B

図1 A 術前単純レントゲン像 左臼蓋に骨溶解像を認めた. B 骨盤CT像 臼蓋から骨盤腔内に及ぶ石灰化を伴う腫瘍を認めた.

る¹⁾. また, 局所再発は予後不良因子で, 患肢温存できず切断に至った場合は術後の患肢機能は低いとしている¹⁾. 従って, 悪性度が高く切除縁の確保が困難な症例は, 手術を行っても再発率が高く, また患肢機能の低下を避けられないため, 今後の検討を要するが, 重粒子線治療を第一選択とした方が良い可能性がある.

肉腫に対する重粒子線治療は, 70.4GyEという標準的な照射線量が確立されており²⁾, 骨盤, 頸部などに発生した骨軟部肉腫は, 外科的切除が困難なことが多く重粒子線治療を選択する症例が増加しつつある. しかしながら, 長期成績が不明なこと, 照射部位辺縁からの再発症例が存在すること, 治療費用が高額である点などが, 問題点として挙げられている.

重粒子線治療を行った grade 2 症例は, 2例とも再発なく経過しており, grade 2 は制御できる可能性が考えられた. また, grade 3 は手術・重粒子治療とも



A B

図2 A 初発時骨盤CT像 臼蓋から恥坐骨にかけて石灰化を伴う腫瘍を認めた. B 再発時骨盤造影CT像 臼蓋後方に再発腫瘍を認めた.

に早期に再発し予後不良であったが, 重粒子治療を施行した症例で再発前後まで歩行能が保たれた. 従って, grade 3 の症例は, 短期的にはADL・QOLを維持可能であり, 重粒子線治療の方が良いと考えられる.

ま と め

1. 二次性軟骨肉腫は手術療法で予後良好であった.
2. Grade 2 の症例は, 重粒子線治療で制御できる可能性がある.
3. Grade 3 の症例は今後さらなる治療法の検討が必要である.

文 献

- 1) Pring ME, Weber KL, Unni KK, et al. Chondrosarcoma of the pelvis. J Bone Joint Surg 2001; 83(11)-A: 1630-1642.
- 2) Kamada T, Tsujii H, Yanagi T, et al. Working Group for the Bone and Soft Tissue Sarcomas. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 2002; 20(22): 4466-4471.

2) 悪性骨腫瘍に対する人工骨幹置換術*

濱田健一郎 中 紀文 城山 晋 荒木信人**

[整形外科 62 巻 8 号 : 939~942, 2011]

はじめに

近年, さまざまな悪性腫瘍に対する治療の進歩に伴い癌患者の予後が改善し, 骨転移の発生頻度が増加している。また画像診断の進歩により, 病的骨折を呈する前に切迫骨折状態あるいはそれ以前の状態で早期に診断される症例が増加しつつある。特に症状の軽微な転移性骨腫瘍に対し, 手術を行うか, 放射線治療を行うか, 治療方針の決定に難渋することがある。しかしながら, 骨転移の早期診断にもかかわらずそのまま放置すると病的骨折が生じ, 生活の質 (QOL) が著しく低下するため, 治療は不可欠である。

癌患者における切迫骨折あるいは病的骨折に対する治療の目的は, 早期に疼痛を緩和し, 残された生存期間に可能な限りの機能を回復し, 日常生活に復帰することである。また切迫骨折状態では, 疼痛を緩和し病的骨折を予防することが最大の目的となる。

大腿骨は転移性骨腫瘍の好発部位の一つである。本稿では大腿骨骨幹部に発生した転移性骨腫瘍に対する人工骨幹置換術を中心に概説する。

I. 大腿骨骨幹部に発生した転移性骨腫瘍に対する治療方針

大腿骨骨幹部に発生した転移性骨腫瘍例に対する治療方法 (局所治療) は, 外科的治療, 放射線治療およびそ

の両者の併用があげられる。患者各々の生命予後および患部の状態を考慮し, 治療の目標を設定し, 治療方法の選択をする。

これまでにさまざまな生命予後判定基準が報告されており^{1,2)}, それらの基準と原発科の担当医の判断をもとに生命予後の予測を行う。さらに患部の状態, すなわち病的骨折あるいは切迫骨折の有無を判断する。病的骨折を呈した症例には, 全身状態が許せば可能な限り積極的に手術的治療を行う。病的骨折を呈していない転移性骨腫瘍病変に対する治療は, 病的骨折にいたる可能性が高いかどうかは手術的治療の必要性を左右する。Mirels³⁾は病的骨折の予測の指標を報告している。すなわち, 部位, 骨病変の X 線像, サイズ, 痛みの各項目 3 段階のスコアリングを行い, その合計が 8 点以上で病的骨折を生じる確率が高いとして予防的手術の適応としている (表 1)。

予防的手術の適応と判断しても, その手術方法は施設・医師によってさまざまであり, コンセンサスは得ら

表 1. Mirels の病的骨折の予測表

点数	部位	X線像	サイズ	疼痛
1	上肢	骨硬化	<1/3	弱い
2	転子部近傍 以外の下肢	混合	1/3~2/3	普通
3	転子部近傍	骨融解	>2/3	強い

Key words : intercalary endoprosthesis reconstruction, impending pathological fracture, femoral diaphyseal bone metastasis

* Intercalary endoprosthesis reconstruction for impending pathological fractures in patients with femoral diaphyseal bone tumors

** K. Hamada (診療主任), N. Naka (副部長), S. Joyama (医長), N. Araki (主任部長) : 大阪府立成人病センター整形外科 (〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-3 ; Dept. of Orthop. Surg., Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka).

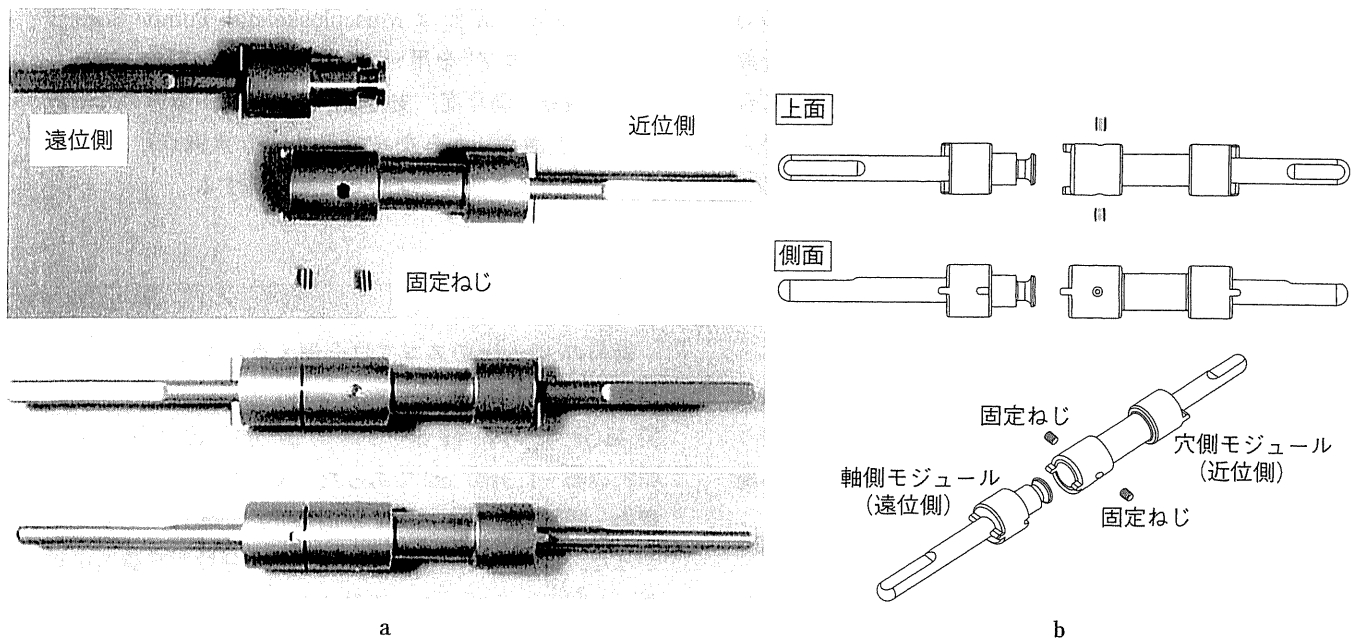


図 1. 人工骨幹 K-MAX

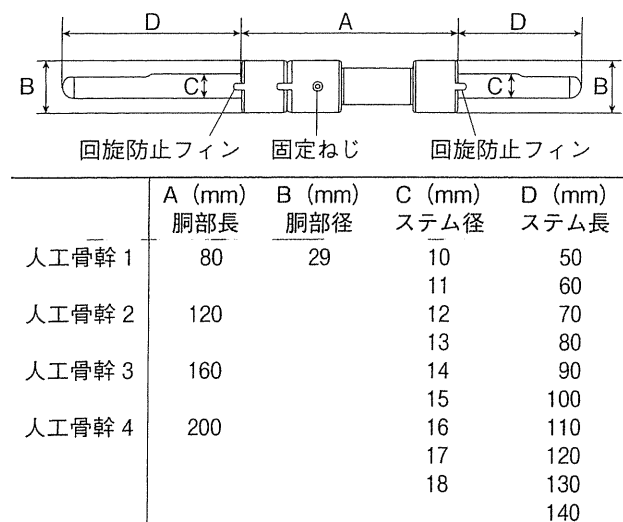


図 2. 人工骨幹のサイズ

れていない。特に大腿骨骨幹部に発生した切迫骨折例に対する手術方法は、病巣搔爬、セメント充填併用髓内釘が比較的多くの施設で行われている。しかしながら従来の方法で手術を行った症例の中には、術前の生命予後予測以上に手術後長期間生存したため、髓内釘などのインプラントの折損や腫瘍の再発などによって再手術を余儀なくされる症例が報告されている。

われわれは、比較的長期の生命予後が期待できる転移

性骨腫瘍例に対し、積極的に局所根治をめざした手術を行ってきた。特に、大腿骨骨幹部に発生した転移性骨腫瘍例で生命予後が6ヵ月以上と予測した症例には、2006年以降、カスタムメイドの人工骨幹を用いた局所根治術を行っている。

II. 人工骨幹 K-MAX

われわれが用いてきた人工骨幹はカスタムメイド (K-MAX: Japan Medical Materials 社, 京都) である (図 1a)。胴部はチタン合金 (Ti-6Al-4V) で、遠位・近位のパーツに分かれており、それぞれのステムはセメントで固定する。近位と遠位の接合部は taper lock される形状になっており、さらに固定ねじで固定する (図 1)。胴部径、胴部長、ステム径、ステム長は図 2 に示すように選択が可能である。胴部長は 80~200 mm の 4 種類設定されており、大腿骨の切除長をインプラントの胴部長に合わせて設定する。また、ステム長は 50 mm 以上が必要であり、腫瘍の局在が骨幹部よりやや近位あるいは遠位に位置する症例では、適切なステム長が得られないことが多い。通常、発注から完成まで約 3 週間を要するため、病的骨折例には本術式は適応困難であるが、1 週間程度へと短縮できないか交渉中である。

III. 術前計画

術前の単純 X 線像, CT, MRI などを用いて腫瘍の局在および軟部組織, 特に神経・血管への浸潤の有無を評価して大腿骨骨切り部位を検討し, 腫瘍の切除範囲に合わせてインプラントのサイズを選択する. 骨髓内に挿入するステム径および長の決定のためには必ず作図が必要である.

IV. 手術方法

患部へのアプローチは, 骨外病変の有無など腫瘍の局在により対応する. 術前の計画に沿って大腿骨の骨切りを行い, 病変部を摘出する. 大腿骨骨切り前に, 内外旋がずれないように大腿骨前面にマーキングをしておく. このマーキングはインプラント固定時の指標となる.

大腿骨切除部の近位部と遠位部をそれぞれステムに合うようにストレートリーマを用いて, アンダーサイズからリーマを開始し, 予定のステム径サイズまで行う. インプラントトライアルを髓腔内に挿入して整復し, トライアルで固定性が良好と確認できれば, カスタムメイドの人工骨幹をセメント固定する.

V. 術後リハビリテーション

術後翌日に関節可動域 (ROM) 訓練を開始し, 以後可及的早期に全荷重による歩行訓練を行う. 免荷する必要がないことが本術式の特徴の一つである.

VI. 治療成績

当科では 2006 年から本術式を採用している^{4,5)}. 人工骨幹置換術を施行した転移性大腿骨骨幹部骨腫瘍例は 11 例で, 男性 6 例, 女性 5 例, 年齢は 52~87 (平均 65) 歳, 術後経過観察期間は 4 ヶ月~3 年 (平均 14 ヶ月) であった.

本術式の適応は, 大腿骨骨幹部に発生した転移性骨腫瘍による切迫骨折を呈し, 生命予後予測の指標および原発科の担当医の診断をもとに 6 ヶ月以上の生命予後が期待できる症例を対象とした.

VII. 評価方法

術後の機能評価は Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) スコア⁶⁾を用いて行った. MSTS スコアは, 疼痛, 機能, 満足度, 支持性, 歩行能力, 歩容の 6 項目 (各々 5 点満点) からなっており (30 点満点), 点数の高いほうがより機能がよいことを意味する.

VIII. 結果

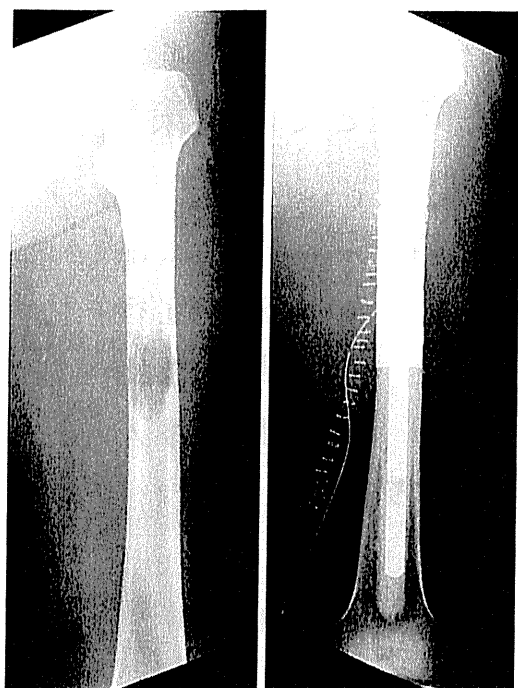
術前の Mirels のスコアは全例 8 点以上と切迫骨折状態で, 予防的手術が必要であった. 手術時間は平均 2 時間 48 分 (2 時間 11 分~3 時間 37 分), 出血量は平均 470 (145~1,310) ml であった. 術中の合併症を 1 例に認め, 膝関節内にセメントが漏出したが歩行に影響しなかった. 術後の合併症を 1 例に認め, 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を呈した. 術後の歩行能は, 11 例中 10 例が改善し, 2 例が独歩, 8 例が杖歩行可能となった. 1 例は術直後に小脳転移が出現し歩行できなかった.

経過観察中, 全例で局所再発および人工骨幹の弛みを認めなかった. 転帰は腫瘍死 (DOD) 6 例, 有病生存 (AWD) 3 例, 無病生存 (NED) 2 例であった. 術直後に小脳転移が判明した 1 例を除いた術後 MSTS スコアは 16~30 (平均 21) 点であった.

IX. 症例提示

症例. 55 歳, 男.

主訴は 3 ヶ月前より続く左大腿部痛であった. 腎細胞癌術後の経過観察中であった. 単純 X 線像で左大腿骨骨幹部に骨皮質の菲薄化を伴う骨溶解像を (図 3a), MRI では 6 cm の病変を認めた. Mirels スコアは 10 点で病的骨折を呈する可能性が高く, 予防的手術が必要であった. また, 片桐スコアは 4 点であり生命予後を 6 ヶ月以上と予測し, 局所根治術の適応と判断し人工骨幹置換術を施行した (図 3b). 手術時間は 3 時間 37 分, 出血量は 1,310 ml, 術中合併症は認めなかった. 術後リハビリテーションでは可及的早期に荷重を開始し, 主に下肢筋力増強訓練, 歩行訓練, 股関節・膝関節の関節 ROM 訓練を行った. 術後 1 年 5 ヶ月の生存期間中, 全身状態が悪化するまで独歩可能であり局所再発を認めなかった.



a. 術前 b. 術後

図3. 症例. 55歳, 男. 単純X線像

X. 考 察

転移性腫瘍が大腿骨骨幹部に生じると、非荷重肢である上肢と比較すれば病的骨折を呈する可能性が高い。そのため切迫骨折の段階で早期に診断し、病的骨折を回避することが重要である。転移性骨腫瘍に対する治療は一度の手術によって早期の全荷重が可能であり、それが残された生存期間内に持続する必要がある。

近年、化学療法のみならず分子標的治療薬といった新規の治療法により、転移性骨腫瘍例の予後も改善しつつある。したがって、生命予後が比較的長いと予測させる症例に対し、腫瘍を長期間にわたり制御し患肢を安定させるためには、腫瘍を搔爬するのではなく、腫瘍を可能な限り切除したうえで再建するという局所根治術を行うほうが望ましい。

転移性大腿骨骨幹部骨腫瘍に対する手術的治療として創外固定、プレートによる内固定、髓内釘などがあげられる。いずれの方法も、患部に腫瘍が残存する可能性が高いことや、インプラントの挿入時に腫瘍細胞が播種す

る可能性があり、長期生存例ではインプラントの弛み、破損や腫瘍の再発の報告がある。

本方法は、術式が比較的容易で手術侵襲も小さく、また術後も長期間にわたり患肢機能の保持が可能である。特に腫瘍を搔爬しないため、易出血性の腫瘍の場合は出血が少なくなる利点もある。Japan Medical Materials社によると、2010年11月までに全国で25例に使用されているが、インプラントの折損などの報告はない。

本術式によって、全例術後早期に疼痛緩和が得られ、9例は大きな合併症なく日常生活に復帰できた。したがって、転移性大腿骨骨幹部骨腫瘍に起因する切迫骨折例に対するカスタムメイドの人工骨幹を用いた置換術は、術後早期の機能回復と荷重が可能で、かつ長期機能予後が良好な有用な手術的治療と考える。

おわりに

1) 本術式の利点としては、①病巣搔爬を伴う術式と比較して侵襲が大きくないこと、②限りなく局所の根治をめざした術式であること、③荷重がすぐに可能でインプラントの折損の可能性が低いことがあげられる。

2) 欠点としては、カスタムメイドでありインプラントの完成まで時間を要することがあげられる。

文 献

- 1) Katagiri H, Takahashi M, Wakai K et al : Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Joint Surg* 87-B : 698-703, 2005
- 2) 徳橋泰明, 松崎浩巳, 小田 博ほか : 転移性骨腫瘍の手術適応と予後予測. *骨・関節・靭帯* 17 : 452-459, 2004
- 3) Mirels H : Metastatic disease in long bones ; a proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop* 249 : 256-264, 1989
- 4) 濱田健一郎, 中 紀文, 大森信介ほか : 転移性大腿骨骨幹部骨腫瘍に対する人工骨幹置換の有用性. *臨整外* 45 : 625-629, 2010
- 5) Hamada K, Naka N, Tamiya H et al : Intercalary endoprosthetic reconstruction for impending pathological fractures in patients with femoral diaphyseal bone metastases. *Eur J Orthop Surg Trauma* 19 : 547-551, 2009
- 6) Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC et al : A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop* 286 : 241-246, 1993

悪性骨・軟部腫瘍治療後の長期的問題点

腫瘍用人工膝関節置換術後の長期的問題とその対策*

荒木 信人¹ 中 紀文¹ 城山 晋¹ 濱田健一郎¹ 田中太晶¹
 角永茂樹² 久田原郁夫² 上田孝文² 竹中 聡³ 玉井宣行³
 南野勝彦³ 杉安謙仁朗³ 橋本伸之³ 名井 陽³ 吉川秀樹³
 青木康彰⁴ 森 茂樹⁵ 藤本哲穂⁵ 外堀 司⁵ 小島秀人⁶
 倉都滋之⁷ 松峯昭彦⁸ 内田淳正⁸ 濱田秀樹⁹

はじめに

骨・軟部腫瘍切除後の人工関節による患肢再建は現在の標準的治療の1つであるが、日本では1980年代から始まり、まだ30年弱の歴史しかない。また、近年の良好な生命予後はその長期的問題点を表面化させている。今回、人工膝関節置換術後長期経過例として2000年以前に腫瘍用人工膝関節を施行した症例を検討し、使用インプラントの変遷、人工関節の生存率、手術に至る合併症とその対策について、当科で試行している方法を含め報告する。

症 例

当科および関連施設にて1981年から2000年に腫瘍用人工膝関節置換術を施行した原発性骨・軟部腫瘍は

106例で、骨腫瘍98例、軟部腫瘍8例であった。性別は男63例、女43例で、年齢の中央値は19歳(8-78歳)であった。原発病変の診断は骨肉腫76例、軟骨肉腫10例、骨悪性線維性組織球腫(malignant fibrous histiocytoma, MFH)7例、他の骨腫瘍5例、軟部MFH2例、滑膜肉腫2例、他軟部腫瘍4例であった。原発部位は大腿骨70例、脛骨28例、膝周辺軟部組織8例であった。これらの症例につき、使用インプラントとその特徴、再手術を要した合併症を検討し、人工膝関節のre-operation free survival, limb survivalをKaplan-Meier法にて解析した。また、再手術を要する合併症への対策について検討した。

結 果

腫瘍用人工膝関節置換術後の平均経過観察期間は

Key words: Limb salvage, Knee replacement, Prosthesis, Re-operation free survival

*Problems in prosthetic knee replacement for musculoskeletal tumor

¹大阪府立成人病センター整形外科. Nobuhito Araki, Norifumi Naka, Susumu Joyama, Kenichiro Hamada, Takaaki Tanaka: Department of Orthopaedic Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

²国立病院機構大阪医療センター整形外科. Shigeki Kakunaga, Ikuo Kudawara, Takafumi Ueda: Department of Orthopaedics, National Hospital Organization Osaka National Hospital

³大阪大学大学院医学系研究科外科系臨床医学専攻器管制御外科学講座(整形外科). Satoshi Takenaka, Noriyuki Tamai, Katsuhiko Nanno, Kenjiro Sugiyasu, Nobuyuki Hashimoto, Akira Myoui, Hideki Yoshikawa: Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University

⁴姫路赤十字病院整形外科. Yasuaki Aoki: Department of Orthopaedic Surgery, Japanese Red Cross Society Himeji Hospital

⁵河内総合病院整形外科. Shigeki Mori, Tetsuho Fujimoto, Tsukasa Sotobori: Department of Orthopaedic Surgery, Kawachi General Hospital

⁶友誼会病院整形外科. Hideto Obata: Department of Orthopaedic Surgery, Yukoukai General Hospital

⁷国立病院機構呉医療センター中国がんセンター. Shigeyuki Kuratsu: Department of Orthopaedic Surgery, National Hospital Organization Kure Medical Center

⁸三重大学大学院医学系研究科腫瘍集学治療学運動器外科学. Akihiko Matsumine, Atsumasa Uchida: Department of Multimodality Therapy for Cancer, Department of Musculoskeletal Surgery, Mie University Graduate School of Medicine

⁹浜田整形外科. Hideki Hamada: Hamada Seikeigeka

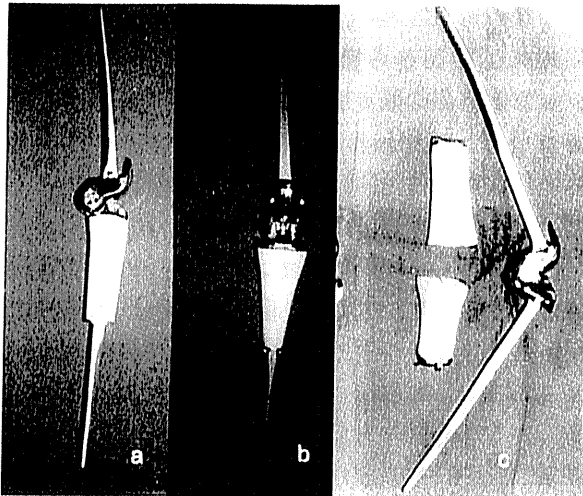


図1 根本商会社製腫瘍用人工膝関節. (a) 脛骨近位置換人工膝関節の側面. ヒンジの部分が後方で, 前方に patella groove がある. (b) 同上の後面. ヒンジ部分に白色のブッシュが挿入される. (c) 大腿骨, 脛骨両方の骨切除部を補填する部分はずしたところ. ステムはカスタムメイドで長く, adaptation は良好でセメント固定する.

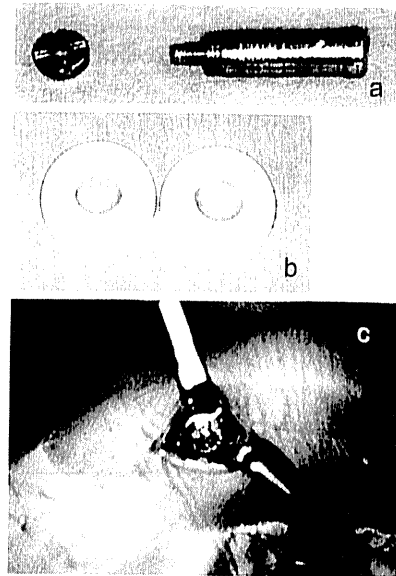


図2 根本商会社製腫瘍用人工膝関節の軸部分. (a) 内外両側にねじ溝があり, 両側からねじを抜く必要がある. (b) 交換の必要なブッシュ. 左が未使用で右が使用后. 摩耗と細かい傷がある. (c) ヒンジ部分のみを開創したところ. ブッシュを交換するには脱臼させる必要があるので開創はさらに大きく展開が必要である.

127 カ月(4-317 カ月)で, 腫瘍学的生命予後は died of disease(DOD) 37 例(平均経過観察 35 カ月), continuously disease free(CDF) + no evidence of disease (NED) 47 例(平均経過観察 180 カ月: 95-321 カ月), lost follow 22 例(平均経過観察 170 カ月: 47-287 カ月)であった. Lost follow 例の増加は長期経過観察例における問題点の1つである⁹⁾が, 人工関節の経過, 特に re-operation free survival を計算する上では除外できないため今回は解析に加えた.

使用したインプラントは根本商会製 29 例, Zimmer 社製 MTS 14 例, Kotz 43 例, 京セラ(現 Japan Medica Material, JMM)社製 PHK 14 例, その他 6 例である. 以下, 個々のインプラントごとに, 特徴的合併症とその成績について述べる.

根本商会製(図1)は 29 例に使用した. 使用年度は 1983-1992 年で, DOD 14 例(平均経過観察 30 カ月), CDF 11 例(平均経過観察 270 カ月), lost follow 4 例(平均経過観察 140 カ月)であった. この人工関節は fixed hinge を有していること, 各症例に合わせたカスタムメイドの長いステムを有していること, 骨切除長に合わせて図1-cのようにステムが貫通する骨切除部分の補填材料を使用すること, 軸の入れ替えには内外側の両側にドライバーの溝がある(図2-a, c)ため両側からのアプローチが必要であること, などの特徴がある. 腫瘍用人工膝関節による患肢温存の黎明期に

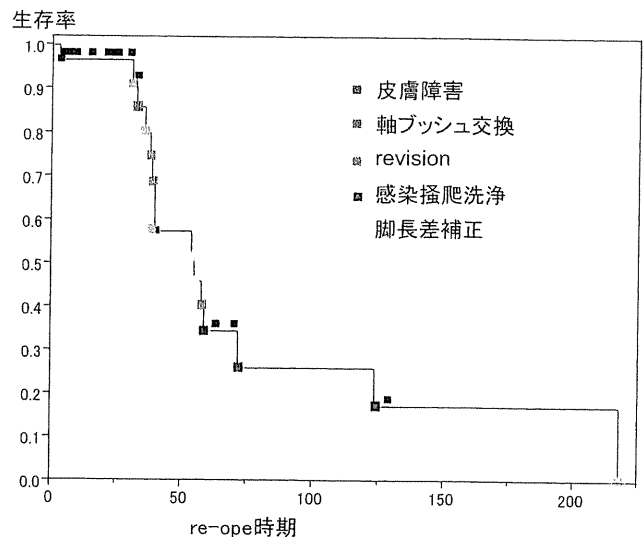


図3 根本商会製腫瘍用人工膝関節の re-operation free survival. 軸のブッシュ交換とステムゆるみによる revision, 感染が再手術の主要因である.

使用された人工関節であるが, 図3のように合併症による再手術は早期には少なく, 軸のブッシュ交換(図2-b)による再手術が主である. しかし, 軸交換を多数回していることによる感染やステム折損例がその後出現したため, 最終的には全例が再手術を受けた. 患肢温存が始まった頃で約半数は比較的早期に DOD となっていることもあり, re-operation free survival rate

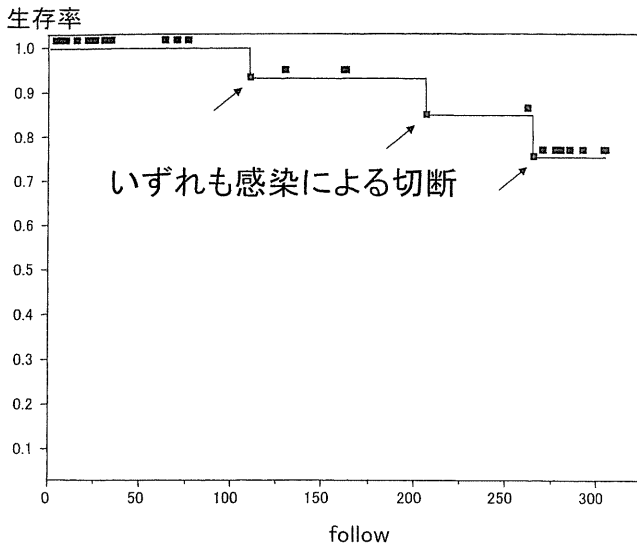


図4 根本商会製腫瘍用人工膝関節患者の患肢温生存曲線. 感染による切断が3例見られた. 患肢温生存率は5年100%, 10年93%, 20年84%, 25年75%であった.

は5年34%, 10年25%, 15年17%, 18年0%であった. 患肢温生存率は図4のとおりで, いずれも感染による切断である.

Zimmer 社製 MTS(modular tumor system)は一時

期多種類の人工関節を提供していたが, 会社自体が腫瘍用人工関節から撤退し, 2009年3月6日にはリビジョン対応品の販売も終了し, 現在では部品入手すらできない. われわれの施設では1987-2000年に14例の症例に使用した. DOD 2例(平均経過観察34カ月), CDF 8例(平均経過観察193カ月), lost follow 4例(平均経過観察144カ月)であった. この人工関節の特徴は, 図5のように上下と回旋の両軸の自由度があり, rotating hinge の中でもその自由度が画期的に高いことである. したがって, 初期には関節動揺性や関節血腫のような合併症も見られた. Re-operation free survival は図6のとおりで, re-operation free survival rate は5年77%, 10年62%, 15年51%と良好であった. 特に, 軸の入れ替えやステム折損による初回再手術例はなく, これは自由度の高い rotating hinge のためと思われる. ただ, 長期経過後の最近では部品調達ができないため再手術ができないことも長期 survival が落ちない一因である. 患肢温生存率は図7のとおりで, 初期の再発と感染が要因であった.

Kotzについては, 1988年KMFTR(Kotz Modular Femur and Tibia Reconstruction)として発売されたが, その後, 1993年にHMRS(Howmedica Modular

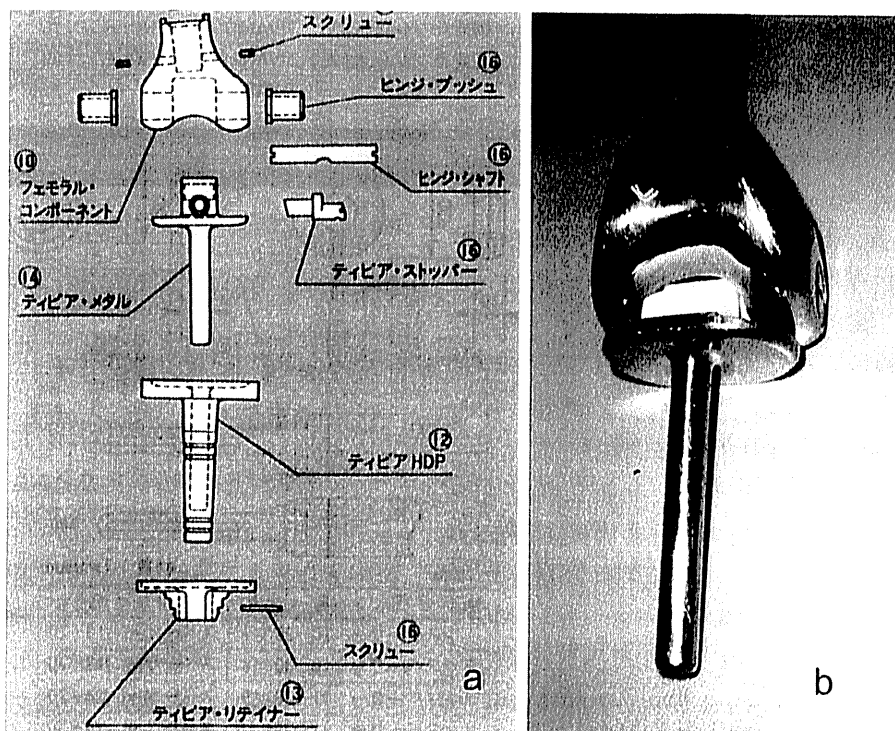


図5 Zimmer 社製腫瘍用人工膝関節. (a) rotating hinge の概略図. (b) 実物写真. このような単純な棒が脛骨側の HDP 製コンポーネントに刺さった形をしており, 回旋や上下の自由度が非常に高い.

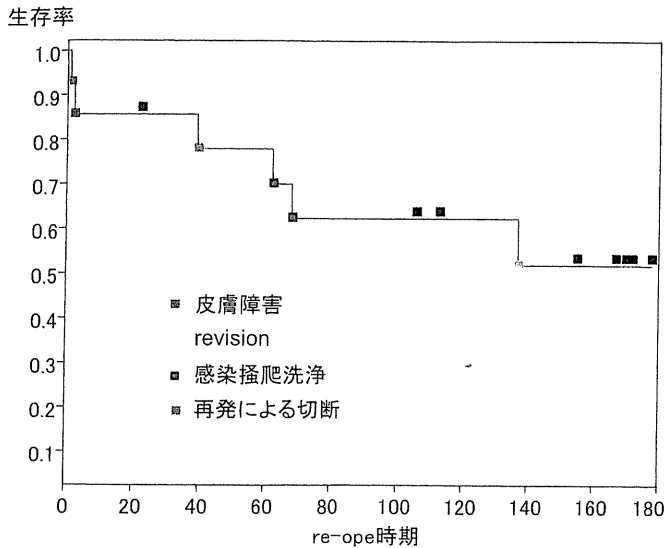


図6 Zimmer社製腫瘍用人工膝関節のre-operation free survival. 動揺性が強く初期の皮膚障害の再手術のほかは感染, 再発が再手術の主要因で, 軸交換や緩みは少なく, rotating hingeの特徴が出た経過である。

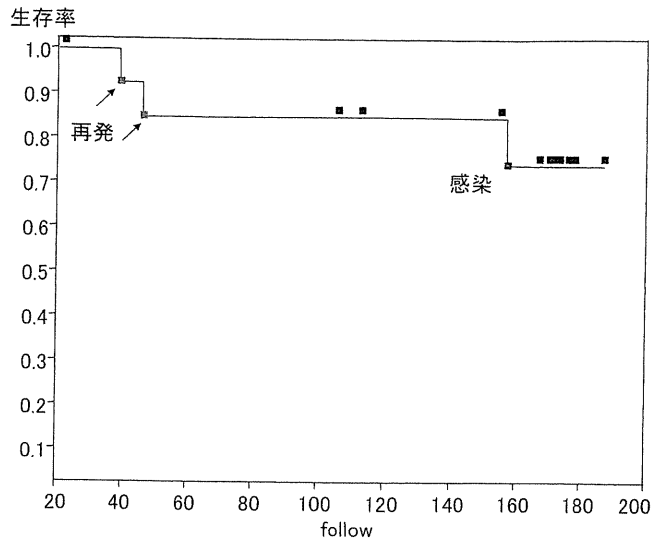


図7 Zimmer社製腫瘍用人工膝関節の患肢温生存生存曲線. 患肢温生存率は5年84%, 10年84%, 15年74%であった。

上段 KMFTR (Kotz Modular Femur and Tibia Reconstruction)
下段 HMRS (Howmedica Modular Resection System)

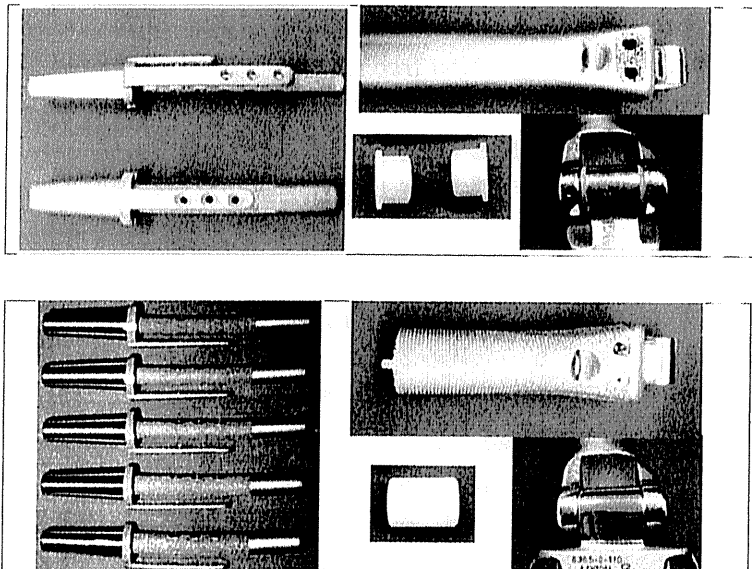


図8 Kotz腫瘍用人工膝関節の変遷. 1988のKMFTR(Kotz Modular Femur and Tibia Reconstruction): 上段と1993のHMRS(Howmedica Modular Resection System): 下段の比較. 左: ステムはstress shielding防止のため側面のプレートが2枚から1枚になった. 右上: 前面にporous coatingが施された. 中央下; 軸のプッシュは一体化された. 右下: プッシュの側面部分がなくなり, 脛骨側の軸受けの幅が増大し安定化した. [写真は日本ストライカー社より供与]

Resection System)となり種々の改良(図8)が加えられた^{2),3)}. また, 1997年Growing Kotz, 1998年Rotating Hinge Kneeが供給開始となり現在まで使用されている. 今回は1990-2000年の43例を対象とした. 結果はDOD 13例・平均経過観察30カ月(5-61), CDF+NED 26例・平均経過観察160カ月(79-229), lost follow 4例・平均経過観察95カ月で, そのre-operation free survivalを図9に示す. 脛骨固定部品

の突出による皮膚障害, 再発, 脚長差などが初期の再手術理由として特徴的であったが, その後軸の入れ替え症例とstem折損症例が出現し, 再手術を施行していないのは約2割である. セメントレスで, 緩みは他の機種に比べ少ない傾向が見られる. Re-operation free survival rateは, 5年67%, 10年34%であった. 患肢温生存率(図10)は5年94%, 10年90%, 15年90%で, 再発と感染がその理由であった.

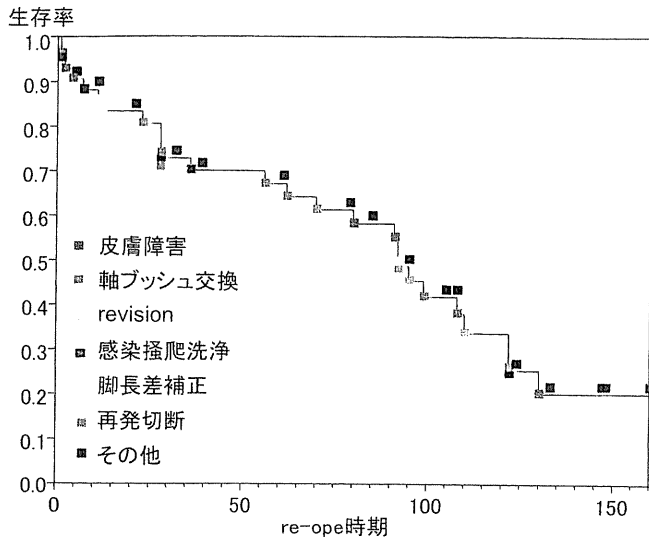


図9 Kotz 腫瘍用人工膝関節の re-operation free survival

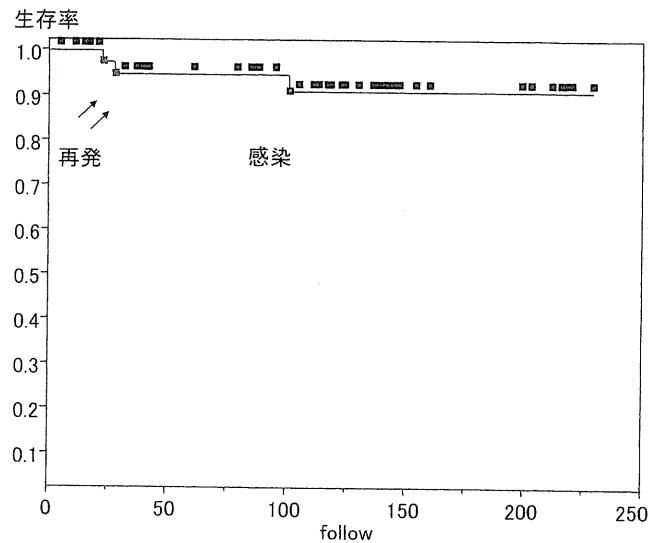


図10 Kotz 腫瘍用人工膝関節の患肢温生存生存曲線

京セラ(現 JMM)の人工膝関節については PHK が 1 型から 3 型まで構造が大幅に変更されており、今回の解析では生存曲線は割愛する。PHK3 は現在の JMM の KLS システムに受け継がれ、特徴的な回旋を許す rotating hinge で、短期成績は良好である⁴⁾。

以上、再手術の理由で多いものは、軸・ブッシュ摩耗 23 例、感染 15 例(うち、切断に至ったもの 7 例)、loosening 11 例、ステム折損 7 例、人工関節周囲骨折 6 例、などであった。そのうち、軸・ブッシュ交換と loosening は rotating hinge より fixed hinge で多かった。また、感染は切断に至る場合が多く、長期経過例において最も注意を要する合併症であった。その他の合併症は再手術に際して困難はあるものの患肢温存は可能であった。最終的な全体での患肢温存率は患肢温存率 5 年 94%、10 年 90%、15 年 87%、20 年 82%、25 年 73% という結果となった。

考 察

2000 年までに腫瘍用人工膝関節置換術を施行した 106 例の最終患肢温存率は 25 年で 7 割以上で、切断に比べると当初の目的は達成されていると思われる。しかし、ほとんどの症例で再手術を必要とすることについては、患者への説明を最初にしっかりと行っておく必要がある。特に軸の交換については fixed hinge の場合予定された再手術ではあるが、その必要頻度はきわめて高く、その都度、切断に至る可能性の高い合併症である感染の危険にさらされる。また、緩みやステム折損など、major revision はさらに感染の危険性

が高い。

Prosthesis の長期成績については諸家の報告がある^{5),6)}が、prosthesis の生存率について、どこまでの手術を prosthesis の死亡とするかについて諸説ある。今回は軸の交換も合併症による再手術として入れたため、re-operation free survival rate 自体は他の報告よりも悪い。しかし、手術を受ける側の数値としてはこのような厳しい数値の方が実態的であると思われる。小さな再手術でもそれを避けるように努めることが重要であろう。

今後の方向性として、①再手術の必要な合併症頻度を下げる改良、②再手術手技の簡素化による再手術時の合併症の低減の 2 つが必要であろう。①については、MTS のような回旋+上下の両方の自由度のある rotating hinge とセメントレスのステム固定は軸入れ替えや緩みの頻度を確実に低下させ、今後の主流となると考えられる^{7),8)}。そして、その後に重要なのはステム折損に対する改良で、対象年齢が若年である以上、細いステムでも折損しない材質が求められている。さらに、最近では感染に対して抵抗性のコーティングを行う研究^{9),10)}が進んでおり、今後の発展に期待したい。②については、個々の人工関節の仕組みを熟知し、緻密な術前準備とシミュレーションによるスムーズな revision 手術が理想である。われわれはこれに対し、今後増加するであろうステム折損時の中空 trephine reamer による抜去が有用と考え、JMM と Howmedica に対してリーマーの作成をお願いし利用している(図 11)¹¹⁾。最後に、Zimmer 社製の部品は昨年より調

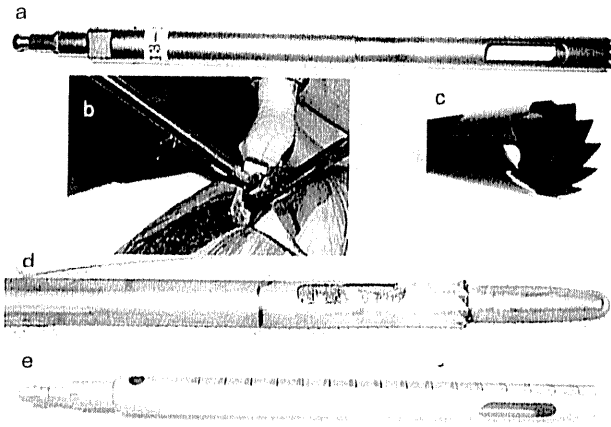


図 11 折損したステム抜去用の中空 trephine reamer. (a) 中空 trephine reamer. 現在は開創部は 1 カ所のみ. これでステムと骨の間をリーミングしていく. (b) 実際の使用方法. 折損ステムの折損部の頭を数 cm 露出し, 方向を確認してリーミングする. (c) リーマー先端. (d) 折損したステムが抜去された直後のリーマー. porous coating 部分の骨接合面をリーミングすれば抜去される. (e) Kotz 用の中空リーマー. ステムがぎりぎり入るサイズで骨を温存する. 抜去後は 1 段階太いステムが入ることになる.

達不可能となったが, 長期にわたり使用し部品交換の必要な腫瘍用人工関節に対する社会的保証制度は患者にとってはぜひ必要な施策である.

文 献

- 1) Springfield DS. Revision of the Kotz type of tumour endoprosthesis for the lower limb. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84(8): 1206; author reply 1206.
- 2) Capanna R, Morris HG, Campanacci M, et al. Modular uncemented prosthetic reconstruction after resection of tumours of the distal femur. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76(2): 178-86.

- 3) Mittermayer F, Windhager R, Kotz R, et al. Revision of the Kotz type of tumour endoprosthesis for the lower limb. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84(3): 401-6.
- 4) 中村知樹, 松峯昭彦, 内田淳正他. 腫瘍型人工関節の中・長期成績 大腿骨遠位骨腫瘍に対する KLS システムの治療成績. 骨軟部肉腫治療研究会多施設共同研究. *日整会誌* 2010; 84: S963.
- 5) Shehadeh A, Malawer M, Henshaw R, et al. Late complications and survival of endoprosthetic reconstruction after resection of bone tumours. *Clin Orthop* 2010; E-Pub ahead.
- 6) Kawai A, Lane JM, Healey JH, et al. Prosthetic knee replacement after resection of a malignant tumor of the distal part of the femur. 1998; 80(5): 636-47.
- 7) Myers GJ, Abudu AT, Grimer RJ, et al. Endoprosthetic replacement of the distal femur for bone tumours: long-term results. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89(4): 521-6. Erratum in: *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89(5): 706.
- 8) Myers GJ, Abudu AT, Grimer RJ, et al. The long-term results of endoprosthetic replacement of the proximal tibia for bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 1632-7.
- 9) Shimazaki T, Miyamoto H, Ando Y, et al. In vivo antibacterial and silver-releasing properties of novel thermal sprayed silver-containing hydroxyapatite coating. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2010; 92(2): 386-9.
- 10) Shirai T, Tsuchiya H, Tomita K, et al. Prevention of implant-associated infections by iodine-supported titanium. Abstract of ISOLS/MSTS Combined Meeting Sep. 23-26, 2009. Boston, Massachusetts, USA.
- 11) 田中太晶, 濱田健一郎, 中紀文他. 腫瘍用人工膝関節の大腿骨内ステム折損に対する再置換時の工夫 中空リーマーの開発. *日整会誌* 2008; 82: S812.

Current Organ Topics:

Musculoskeletal Tumor

骨・軟部腫瘍

骨盤に発生した悪性骨腫瘍の治療

IV. 切除, 放射線治療後の長期成績と問題点

荒木 信人 (大阪府立成人病センター 整形外科)

[Jpn J Cancer Chemother 38(3): 385-388, March, 2011]

はじめに

骨盤に発生する悪性骨腫瘍は、発見時に既に大きい腫瘍が多いこと、骨盤内臓器や重要な神経血管などが存在し外科的アプローチが困難で十分な切除縁が取れないこと、切除後の機能予後が不良であることなどの問題点を有する。特にPS (performance status) の悪い場合には姑息的治療のみを施行され報告に出てこない症例もかなり多いと考えられ、publication bias を考えると骨盤悪性骨腫瘍の予後は報告されているよりもさらに悪いのが実情であろう。これに対し、1996年の重粒子線治療の治験開始¹⁾は、それまで姑息的治療しか受けることが出来なかった手術不能例に根治的な治療の可能性を開いた点で臨床的意義は極めて大きい。本稿では外科的切除後の長期成績、放射線治療と重粒子線治療例の晩期障害とその対策について、自験例を交えて報告する。

1. 疾患別治療成績と戦略の変化

骨盤に発生する悪性骨腫瘍は、軟骨肉腫、骨肉腫、Ewing肉腫、脊索腫、放射線照射後肉腫、癌の骨転移などである。軟骨肉腫は20%前後が骨盤発生で、化学療法、放射線治療に抵抗性であり、外科的切除が唯一の治療であった。2001年のMayo clinicからの64例の報告²⁾では、13例が骨盤半裁、51例が患肢温存され、再発は12例19%に認められたが無病生存は44例69%で、MSTS (MusculoSkeletal Tumor Society) のfunctional scoreは77%と良好な成績を報告している。2000年のドイツからの51例の報告³⁾でも13例が骨盤半裁、他は患肢温存で、骨盤の連続を保った切除が23例、prosthesisで再建が17例であった。再発は10例で、無病生存は22例。生存者のMSTS scoreは骨盤半裁例では37.6%、骨盤の連続を保った切除例では79.5%、prosthesisが61.4%であった。このように骨盤半裁例では機能予後は不良であるが、日本では重粒子線治療の出現によりその治療戦略が変化しつつあり、当科でも1999年以降は全例重粒子線治療である。日本での骨盤軟骨肉腫のlarge scaleの報告は渉猟した限りでは無かったが、今後は多施設から症例が集中している重粒子線治療センターから、最も症例数の多い報告が出ると期待される。

骨肉腫は4~5%が骨盤発生で、chondroblasticが多く化学療法の感受性が低く、5年生存率は20%前後と極めて予後不良である^{4,5)}。当科では12例の骨盤骨肉腫が登録されているが全員死亡されており長期経過例が存在しない。機能予後よりまずは生命予後の改善に努力すべき段階と言える。Ewing肉腫では骨盤発生は比較的多く20~25%であり、予後は欧米ではEFSで50%前後であるが⁶⁾、日本では22%⁷⁾であった。骨盤のEwingについては腫瘍サイズが最も予後への影響が大きく、局所治療方法が手術か放射線かによる影響は無いとする報告がある⁸⁾。化学療法による全身病巣の制圧の方が重点を置かれる疾患といえる。脊索腫は仙骨に多く、高齢で手術による神経機能障害が問題となるが、日本では既に重粒子線治療が第一選択である⁹⁾。

2. 外科的切除後の成績について

外科的切除の適応や成績は骨盤のどの部位かによって大きく異なる。骨盤輪が破断されず、股関節も温存可能な切除の場合には基本的には機能的予後は良好であり、骨移植など補強的な意味の再建のみで良く、長期機能予後も良好である。切除範囲の分類にはISOLSの分類や富田の分類¹⁰⁾があるが、ISOLS (International Society of Limb Salvage) 分類のP2, P23, P2H1, P23H1など寛骨臼切除を行う場合が、解剖学的に展開しにくく、重要な神経血管が存在し、機能予後も不良で成功率が低い。同部の再建は日本でも世界でも標準的な方法はまだ存在せず、①関節固定術、②種々の骨移植、③自家処理骨盤骨(パストール処理骨、オートクレーブ処理骨、放射線照射骨)、もしくは同種骨盤骨、④人工骨盤、⑤制御型人工股関節¹¹⁾、⑥サドルプロステーシス¹²⁾、⑦Hip transposition¹³⁾、⑧rotation plasty (回転形成術)、⑨再建なし、などさまざまな方法がある。海外でのprosthesisを利用した再建方法の報告は9~40例程度で、予後は5年生存率40~80%であるが、合併症率は55~77%と高い¹⁴⁾ (表1)。日本国内の骨盤症例の報告は各施設での症例数自体が少なく、また症例数が多い施設でも再建方法には種々の方法が採用されており、どの方法が良いかの検討は困難である。文献11は国内で最も使用されている再建用pros-

表 1 白蓋部切除後 prosthesis による再建方法の報告 (10 例以上); 合併症と機能予後

報告者 ^{Ref}	患者数	原発/転移	再建方法	感染 (%)	緩み, 折損等 (%)	脱臼 (%)	再発 (%)	MSTS スコア
Witte ¹⁴⁾	40	29/11	MUTARS®	30	8	2.5	18	50%
Dai ¹⁷⁾	10	7/3	computer-aided custom made	30	10	20	30	70% Good
Guo ¹⁸⁾	28	22/4	modular hemipelvic prosthesis system	14	7	6	25	60%
Ozaki ¹⁹⁾	12	12/0	custom vitallium®hemipelvic prosthesis	25	25	8.3	33	39%
Wirbel ²⁰⁾	37	37/0	hemipelvic prosthesis	26	5	15	23	77% Good/Excellent
Abudu ²¹⁾	35	32/3	custom-made hemipelvic prosthesis	26	3	17	24	51%
Uchida ¹¹⁾	18	13/5	constrained hip prosthesis	17	11	11	30	61% Good/Excellent
Aljassir ¹²⁾	27	27/0	saddle prosthesis	37	22	22	22.2	50.8%

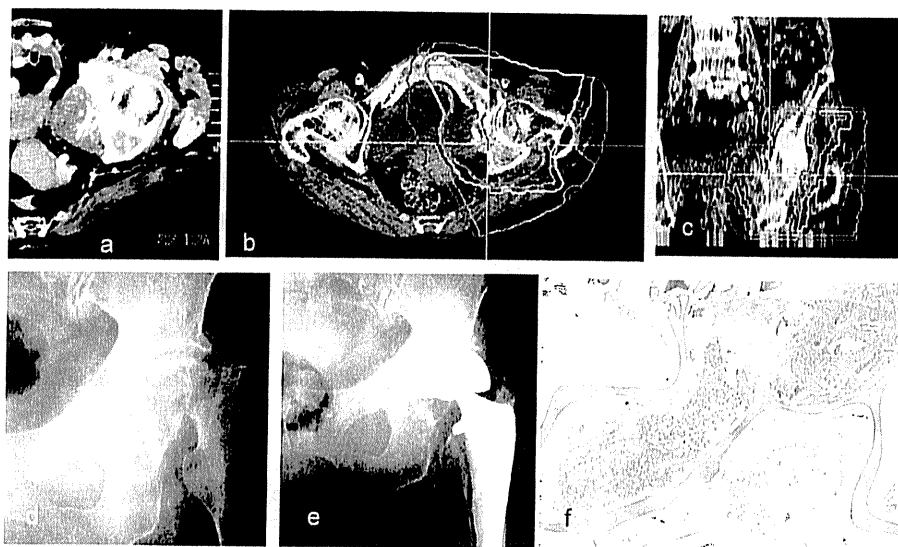


図 1 左寛骨白軟骨肉腫重粒子線治療後大腿骨頭壊死

- a: 78 歳女性の左寛骨白に発生した軟骨肉腫の CT 像。
 b, c: 軟骨肉腫 (G2) の診断後炭素イオン線治療 73.6 GyE 施行 (重粒子医科学センター病院)
 d: 7 か月後に大腿骨頸部骨折を呈した。
 e: 人工骨頭置換術を施行した。以後, 10 年間, 再発, 転移を認めず。
 f: 人工骨頭置換時の骨組織像

thesis であるが, 原発性悪性骨腫瘍の広範切除後には合併症が多く, 周囲の筋肉が残せる転移性の症例では比較的良好な結果であった。切除範囲や生命予後を勘案しながら, 合併症が多く再手術の危険もあるがうまくいけば機能の良い方法か, 最初から機能的には悪いが再手術等の合併症の少ない方法をとるか, を選択することが重要であろう。私見を述べるとすれば, 大きな prosthesis や移植骨は感染が多いこと, 力学的に荷重が集中する部位であり長期経過後の緩みは必発であること, 再手術は困難であることを勘案すれば frail hip や hip transposition 等の minimum な再建方法か, 強固な関節固定術のような生体力学的に無理のない方法が長期生命予後を望める症例の場合には良いと思われる。将来的には感染抵抗性の素材などの利用に期待したい¹⁵⁾。

3. 放射線治療と晩期障害

骨肉腫や軟骨肉腫, Ewing 肉腫などの骨盤の原発性悪

性骨腫瘍に対して, 通常の放射線治療は根治的とはなりにくい。2~3 年間の進行停止は得られても, その後再発, 転移をきたす症例は多い。しかし, 悪性リンパ腫などの放射線感受性の良好な腫瘍では神経障害等も無く根治を導入できる場合もあり, 患者の受ける恩恵は大きい。

放射線治療には晩期障害として放射線治療後肉腫の発生がある。子宮癌の放射線治療後に多く, 画像では照射後変化と区別しにくく, 骨転移と判断されて姑息的治療を受ける場合もあり, 治療が遅れがちである。高齢でがんの治療後であるため予後不良と思われるが, 積極的に治療すれば原発の肉腫と予後は同等との報告もある¹⁶⁾。放射線治療後であり, 切除が一般的であるが, 場合により重粒子線治療も可能である。ただ, 高悪性度が多く, 重粒子線治療後の成績についてはあまり良好ではないようである。

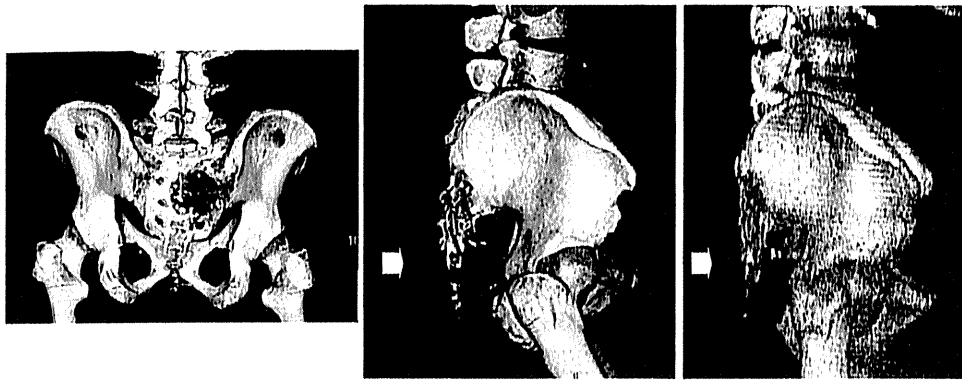


図2 脊索腫重粒子線治療後骨折例
重粒子線照射直後の仙骨正面、側面（左，中央）と1年半後の仙骨側面像。骨折を生じ仙骨の後弯が消失している（⇒）。骨折直後は歩行困難となったが数か月で疼痛は軽減した。

4. 重粒子線治療の晩期障害とその対策

重粒子線治療は、それまでは絶望的であった症例に根治の可能性を供与した点については画期的な進歩であった。世界的に見ても、日本に多くの重粒子線治療設備が配備され、諸外国からも照射に訪れている現状はこの分野での日本の優位性を感じることができる。その成績についてはⅢ章で述べられているので、ここでは合併症とその救済について述べる。まず早期の合併症として、治療開始当初は皮膚線量が過多となり広範な潰瘍形成が見られる症例もあり皮弁手術で対応した例もあったが、現在では皮膚に対する障害はほとんどない。また、局所再発についても骨肉腫など照射野辺縁での再発例の経験から適切なマージンをとっての照射野へと変化してきている。後期合併症としては大腿骨頭壊死、骨折、神経障害などが見られる。大腿骨頭壊死については、図1のように、人工骨頭置換術が適応となる。実際の手術では周囲組織の癒着化が非常に強く、固いデスマイドを切開して術野を展開していくような手術になる。骨折については、仙骨脊索腫の場合には腫瘍の縮小がみられ、骨破壊が強い場合には、骨折を来す。通常の病的骨折と同様に骨折時にはかなりの疼痛をきたし、移動困難となったが、時間の経過とともにこれも癒着組織化していき、疼痛自体も緩和していく（図2）。神経障害については腫瘍内に神経が走行している場合には半年から1年で徐々に進行し、2～3年で麻痺が完成する症例が見られた。これに対しては装具療法や杖の使用しか対策はないが、進行は緩徐であるため受容は可能であった。

まとめ

骨盤症例は切除縁確保困難、術後易感染性、機能予後不良という三重の問題点を抱えている。重粒子線治療は特に脊索腫において、その困難を乗り越えられる可能性を与えてくれた。今後は光線力学療法、ラジオ波、computer assisted surgery、抗菌 prosthesis などの局所治療

方法の進歩と、分子標的治療薬、骨代謝関連薬などによる全身治療の進歩により、上記三重苦が合併症無く克服出来ることを期待したい。

文 献

- 1) Kamada T, Tsujii H, Yanagi T, *et al*: Efficacy and Safety of Carbon Ion Radiotherapy in Bone and Soft Tissue Sarcomas. *J Clin Oncol* 20(22): 4466-4471, 2002.
- 2) Pring ME, Unni KK, Sim FH, *et al*: Chondrosarcoma of the pelvis. A review of sixty-four cases. *J Bone Joint Surg Am* 83-A(11): 1630-1642, 2001.
- 3) Wirbel RJ, Schulte M, Maier B, *et al*: Chondrosarcoma of the pelvis: oncologic and functional outcome. *Sarcoma* 4: 161-168, 2000.
- 4) Bielack SS, Bielack BK, Delling G, *et al*: Prognostic Factors in High-Grade Osteosarcoma of the Extremities or Trunk: An Analysis of 1,702 Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols. *J Clin Oncol* 20(3): 776-790, 2002.
- 5) Saab R, Rao BN, Galindo CR, *et al*: Osteosarcoma of the Pelvis in Children and Young Adults: The St. Jude Children's Research Hospital Experience. *Cancer* 103: 1468-1474, 2005.
- 6) Hoffmann C, Ahrens S, Winkelmann W, *et al*: Pelvic Ewing Sarcoma; A Retrospective Analysis of 241 Cases. *CANCER* 85(4): 869-877, 1999.
- 7) Obata H, Ueda T, Kawai A, *et al*: Clinical Outcome of Patients With Ewing Sarcoma Family of Tumors of Bone in Japan; The Japanese Musculoskeletal Oncology Group Cooperative Study. *Cancer* 109: 767-775, 2007.
- 8) Yock TI, Krailo M, Fryer CJ, *et al*: Local Control in Pelvic Ewing Sarcoma: Analysis From INT-0091—A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 24: 3838-3843, 2006.
- 9) Imai R, Kamada T, Tsuji H, *et al*: Working Group for Bone and Soft Tissue Sarcomas. Effect of carbon ion radiotherapy for sacral chordoma: results of Phase I - II and Phase II clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(5): 1470-1476, 2010.
- 10) 岩本幸英: 股関節周囲悪性腫瘍に対する患肢温存手術; イントロダクション—切除の分類, 再建法, 問題点. 骨・関節・靭帯 16(4): 333-337, 2003.
- 11) Uchida A, Araki N, Yoshikawa H, *et al*: Prosthetic reconstruction for periacetabular malignant tumors. *Clin Orthop Relat Res* 326: 238-245, 1996.
- 12) Aljassir F, Beadel GP, Turcotte RE, *et al*: Outcome after pelvic sarcoma resection reconstructed with saddle

- prosthesis. *Clin Orthop Relat Res* 438: 36-41, 2005.
- 13) Gebert C, Gosheger G, Winkelmann W, *et al*: Hip transposition as a universal surgical procedure for periacetabular tumors of the pelvis. *J Surg Oncol* 99(3): 169-172, 2009.
 - 14) Witte D, Bernd L, Bruns J, *et al*: Limb salvage reconstruction with MUTARS hemipelvic endoprosthesis a prospective multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 35(12): 1318-1325, 2009.
 - 15) Shimazaki T, Miyamoto H, Ando Y, *et al*: *In vivo* antibacterial and silver-releasing properties of novel thermal sprayed silver-containing hydroxyapatite coating. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 92(2): 386-389, 2010.
 - 16) Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF, *et al*: Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. *Arch Surg* 127: 1379-1385, 1992.
 - 17) Dai KR, Yan MN, Zhu ZA, *et al*: Computer-aided custom-made hemipelvic prosthesis used in extensive pelvic lesions. *J Arthroplasty* 22: 981-986, 2007.
 - 18) Guo W, Li D, Tang X, *et al*: Reconstruction with modular hemipelvic prostheses for periacetabular tumor. *Clin Orthop Relat Res* 461: 180-188, 2007.
 - 19) Ozaki T, Hoffmann C, Hillmann A, *et al*: Implantation of hemipelvic prosthesis after resection of sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 396: 197-205, 2002.
 - 20) Wirbel RJ, Schulte M, Maier B, *et al*: Megaprosthesis replacement of the pelvis: function in 17 cases. *Acta Orthop Scand* 70: 348-352, 1999.
 - 21) Abudu A, Grimer RJ, Cannon SR, *et al*: Reconstruction of the hemipelvis after the excision of malignant tumours. Complications and functional outcome of prostheses. *J Bone Joint Surg Br* 79: 773-779, 1997.
-

骨外性骨肉腫に対する 系統的治療の有用性の検討*

若松 透*^{1,3)} 上田 孝文*¹⁾ 角永 茂樹*¹⁾
久田原郁夫*¹⁾ 中 紀文*²⁾ 荒木 信人*²⁾
玉井 宣行*³⁾ 橋本 伸之*³⁾ 名井 陽*³⁾
吉川 秀樹*³⁾

Clinical Implications of Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Extraskkeletal Osteosarcoma

Toru WAKAMATSU*^{1,3)}, Takafumi UEDA*¹⁾, Shigeki KAKUNAGA*¹⁾,
Ikuo KUDAWARA*¹⁾, Norifumi NAKA*²⁾, Nobuhito ARAKI*²⁾,
Noriyuki TAMAI*³⁾, Nobuyuki HASHIMOTO*³⁾, Akira MYOUI*³⁾,
Hideki YOSHIKAWA*³⁾

臨整外 46 : 729~736, 2011

Key words : 骨外性骨肉腫(extraskkeletal osteosarcoma), 新補助化学療法(neoadjuvant chemotherapy)

目的 : 骨外性骨肉腫は高齢者に好発する稀で予後不良な軟部肉腫である。しかし, neoadjuvant 化学療法により予後が改善するという報告もある。骨外性骨肉腫の治療成績について検討した。

方法 : 当グループで治療した骨外性骨肉腫 17 例について検討した。

結果 : 系統的治療群(wide margin 以上の手術+術前 and/or 術後化学療法)の 5 年生存率は 54.6%, 非系統的治療群は 16.7%であり, 有意に予後の改善を認めた。

まとめ : 骨外性骨肉腫に対し系統的治療を行うことで予後の改善する可能性がある。

Purpose : Extraskkeletal osteosarcoma is a rare type of soft tissue sarcoma with a predilection for occurrence in the elderly, and it has a poor prognosis. However, several recent studies have reported that neoadjuvant chemotherapy improved the prognosis.

Methods : We retrospectively investigated the clinical outcome of 17 extraskkeletal osteosarcoma patients treated by our group to clarify the clinical impact of neoadjuvant chemotherapy.

Results : The 5-year overall survival rate of the multimodal treatment group (wide surgical margin + chemotherapy before and/or after surgery) and the non-multimodal treatment group was 54.6% and 16.7%, respectively, indicating that multimodal treatment that included neoadjuvant chemotherapy improves the prognosis of patients with extraskkeletal osteosarcoma.

Conclusions : Neoadjuvant chemotherapy improve the prognosis of patients with extraskkeletal osteosarcoma.

* 2010 年 10 月 6 日受稿

大阪大学整形外科腫瘍グループ Osaka University Orthopaedic Oncology Group

*¹⁾ 国立病院機構大阪医療センター整形外科 [〒542-0083 大阪市中央区東心斎橋 1-4-7] Department of Orthopaedic Surgery, Osaka National Hospital

*²⁾ 大阪府立成人病センター整形外科 Department of Orthopaedic Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

*³⁾ 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学(整形外科) Department of Orthopaedics, Osaka University Graduate School of Medicine

*本文中の症例呈示については, 個人情報等が特定できないよう倫理的に配慮した。

・利益相反 : なし

表1 全症例一覧

症例	年齢	性別	部位	AJCC 臨床病期	併用化学療法の有無	手術	観察期間(月)	転帰
1	69	M	前腕	IV	なし	intralesional	8	DOD
2	49	F	肩	IV	あり	なし	8	DOD
3	54	F	腋窩	III	あり	wide	106	CDF
4	76	F	後腹膜	III	なし	なし	5	DOD
5	71	F	大腿	III	あり	wide	38	CDF
6	67	M	下腿	IIA	なし	wide	124	DOD
7	59	F	下腿	III	なし	wide	36	DOD
8	67	M	大腿	III	あり	amputation (前医術後再発に 対し股関節離断)	30	DOD
9	59	M	前腕	IIB	あり	wide	85	CDF
10	79	F	後腹膜	IV	なし	marginal	1	DOD
11	55	M	大腿	III	あり	wide	33	NED
12	63	M	大腿	III	あり	wide	75	CDF
13	60	M	上腕	III	あり	wide	37	DOD
14	58	F	臀部	III	あり	wide	65	AWD
15	47	M	胸壁	IIB	あり	wide	26	DOD
16	61	F	臀部	III	あり	wide	23	DOD
17	25	M	胸壁	IIA	あり	wide	138	CDF

AJCC: American Joint Committee on Cancer, CDF: continuous disease free, NED: no evidence of disease, AWD: alive with disease, DOD: dead of disease

目的

骨外性骨肉腫は軟部肉腫の約1~2%^{7,10)}と稀な疾患で、一般に高齢者に好発し予後不良とされている¹⁰⁾。しかし近年、通常の骨原発骨肉腫に準じた系統的なネオアジュバント(neoadjuvant)化学療法を併用することにより、腫瘍の局所コントロールとともに生存率の改善にも有効であるとの報告がみられる^{1,3,9)}。そこで今回、われわれの施設で治療を行った骨外性骨肉腫症例の治療成績をretrospectiveに解析し、系統的治療の有用性について検討したので、文献的考察を加えて報告する。

対象および方法

1992年から2010年の間に、大阪大学整形外科腫瘍グループで治療を行った骨外性骨肉腫症例20例のうち、未治療のまま転医した3例を除く17

例を対象とした(表1)。次の項目別の累積生存率を算出し、生命予後との相関について検討した。検討項目は、臨床病期(American Joint Committee on Cancer; AJCC stage II~IV)、初回治療で系統的治療(wide margin以上の手術+術前and/or術後化学療法)の有無、併用化学療法の有無、外科的切除縁がwide margin以上の手術の有無、2次的に発生した腫瘍であるかどうか(他疾患に対する放射線治療、あるいは前駆病変の有無)、不適切な初回治療(診断の遅れや、前医での不適切治療)の有無とした。また系統的治療を受けた症例(n=11)において、2次的に発生した腫瘍とそうでないもので予後を比較検討した。統計学的解析は、SAS社の統計学的解析ソフトJMP ver5.01Jにより、Kaplan-Meier法による累積生存曲線およびlog-rank testを用いた。

結果

初診時年齢は25~79歳(平均59.9歳), 男性9例, 女性8例であった。原発部位は大腿4例, 胸壁2例, 前腕2例, 臀部2例, 下腿2例, 後腹膜2例, その他3例であった。原発部位を四肢と体幹で分けると, 四肢9例, 体幹8例であった。治療開始後の観察期間は1~138カ月(平均42.4カ月)であった。局所再発までの期間は0~61カ月(中央値21カ月, $n=5/17$ 例, 他院で手術後に再発して紹介された症例は0カ月とした), 遠隔転移までの期間は0~51カ月(中央値19カ月, $n=9/17$ 例)であった(表2)。初診時から遠隔転移を認めたM1症例が3例(肺転移2例, 肝転移1例)あった(症例1, 2, 10)。

全症例の5年累積生存率は41.2%であった(図1-a)。また初診時M1の3症例を除いた14例での5年累積生存率は50.0%であった。AJCC臨床病期別の5年累積生存率はStage II 75%, Stage III 40%, Stage IV 0%であり, 有意にStageが早い段階のほうが予後は良かった($p=0.0013$) (図1-b)。次に系統的治療の有無による5年累積生存率をみると, 系統的治療群は54.6%, 非系統的治療群は16.7%であり, 有意に系統的治療群のほうが予後良かった($p=0.0188$) (図1-c)。化学療法は12例(うちneoadjuvant 8例)に併用した。化学療法併用群と非併用群の5年累積生存率は各々50.0% vs 20.0%であり, 化学療法併用により予後が改善する傾向を認めた($p=0.0619$) (図1-d)。

手術については, 初診時M1症例および切除不能例を除く15例に対し腫瘍切除術が施行され, 外科的切除縁の内訳はwide margin 13例(前医での切除後追加広範切除2例(症例6, 17), 前医での術後再発に対し股関節離断1例を含む(症例7), marginal margin 1例, intralesional margin 1例であった。5年累積生存率は, wide margin以上の手術を受けた群は53.9%, wide margin以上の手術を受けていない群は0%であり, 統計学的有意差を認めた($p=0.0108$)。2次性腫瘍は, 他の悪性腫瘍(子宮癌2例, Hodgkin病1例)に対する放射線治療後3例(症例14, 15, 16), 前駆病変として

表2 全症例の内訳($n=17$)

年齢(歳)	25~79 平均59.9(歳)
性別	男9 女8
観察期間(月)	1~138 平均42.4(カ月)
発生部位(四肢 or 体幹)	四肢9 体幹8
局所再発までの期間(月)	0~61 中央値21($n=5/17$)(カ月)
遠隔転移までの期間(月)	0~51 中央値19($n=9/17$)(カ月)

の化骨性筋炎2例(症例1, 13)を認め, 5年累積生存率は, 2次性腫瘍群は25.0%, 非2次性腫瘍群は71.4%であり, 2次性腫瘍群のほうが予後不良の傾向であったが, 統計学的有意差を認めなかった。

さらに系統的治療群($n=11$)の中で, 前医での初回不適切治療の有無につき5年累積生存率を比較した。不適切治療には診断の遅れや前医での不適切手術があり, 不適切治療は11例中3例に対して認められた。5年累積生存率は, 初回不適切治療群は33.3%, 初回適切治療群は62.5%であり, 初回適切治療群のほうが予後良好の傾向を示したが, 統計学的有意差は認めなかった。

代表症例

症例5: 71歳, 女性

主訴: 左大腿内側軟部腫瘍

現病歴: 左大腿内側の無痛性軟部腫瘍を自覚し, 前医を受診した。2カ月後に局所麻酔下に切開生検術を施行された。pleomorphic sarcomaと診断され, 切断が必要と言われたが, 患肢温存を希望され当院を紹介され受診した。

現症: 当院初診時, 左大腿内側に15×12cm大の可動性不良な骨性硬の軟部腫瘍を認めた(図2-a)。圧痛・発赤を認めず, 局所熱感を認めた。左下肢にリンパ浮腫を認め, 左足背・後脛骨動脈とも触知不良であった。

初診時の左大腿単純X線像で, 左大腿内側に骨化を伴う軟部腫瘍陰影を認めた(図2-b)。MRIでは左大腿大内転筋を置換するように15×12×17cm大の分葉状の軟部腫瘍を認めた。嚢胞性成分

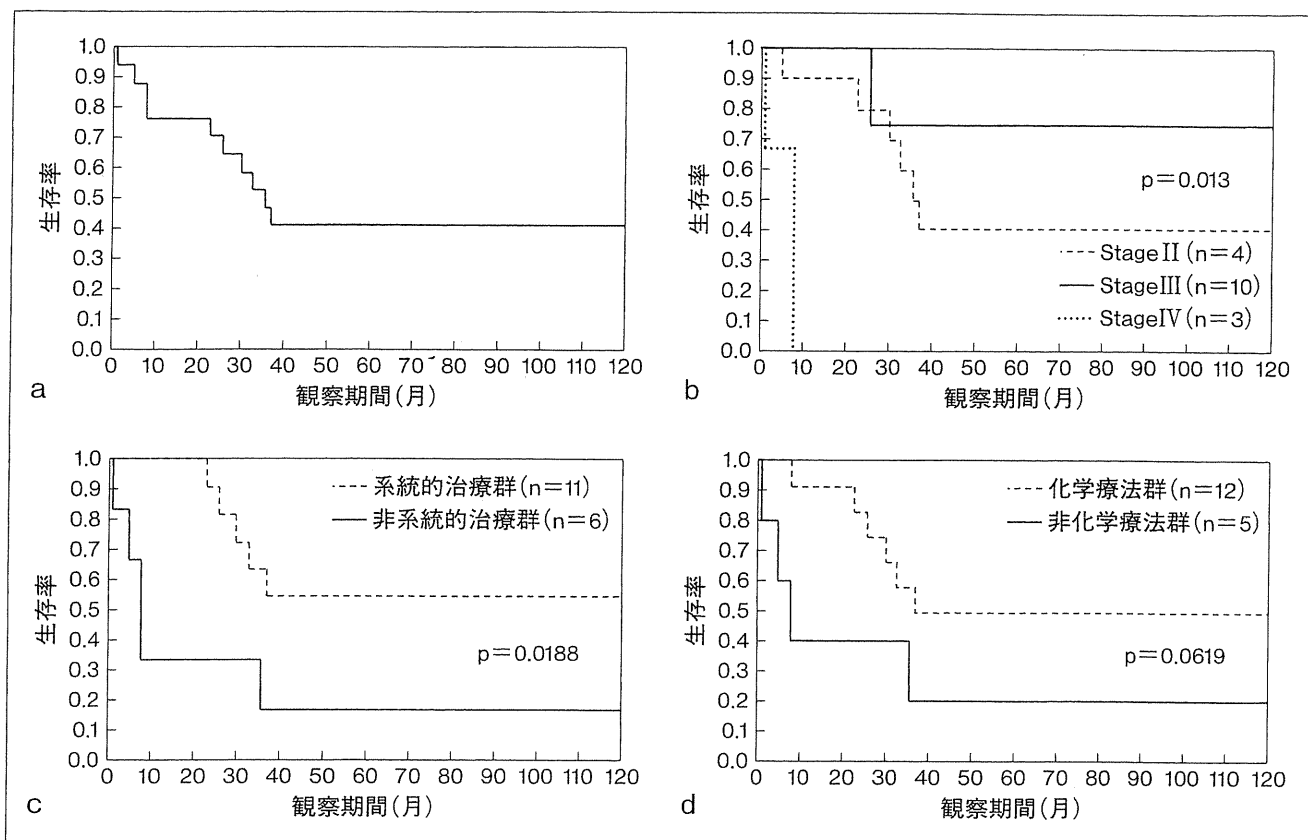


図1 5年累積生存曲線

- a: 全症例の累積生存曲線 (n=17)
- b: AJCC 臨床病期別の累積生存曲線の比較
- c: 系統的治療の有無による累積生存曲線の比較
- d: 化学療法の有無による累積生存曲線の比較

全症例 (n=17) の累積生存曲線 (a), また臨床病期別 (b), 系統的治療の有無 (c), 化学療法の有無 (d) による累積生存曲線を示した。

と充実性成分が混在し, T1 強調像で低信号~一部高信号, T2 強調像で低信号~高信号が混在しており, Gd 造影により不均一に増強されていた (図 2-c~e). 大腿動静脈は腫瘍内に浸潤されていた (図 2-g ①矢印). 坐骨神経は腫瘍に近接するも直接浸潤は認めなかった (図 2-f ②矢印) (図 2).

前医での病理診断では壊死を伴う pleomorphic sarcoma で細胞分裂像も多数認められた (図 3). 再度当院で検討し, 臨床像と併せて骨外性骨肉腫と診断した. また初診時の胸部単純 CT で明らかな肺転移を認めなかった.

臨床経過: 術前化学療法 [ドキシソルビシン (ADM) 60 mg/m²+イフォスファミド (IFO) 8 g/m²] を 2 クール施行した. 術前化学療法施行後の左大腿単純 X 線像で腫瘍内の骨化進展を認め (図 4), MRI では左大腿内側 (主に大腿四頭筋と内転

筋群の間) の腫瘍は 12×11×15 cm に縮小を認めた (図 4).

術前化学療法施行後, 初診時から 5 カ月後に手術 (腫瘍広範切除+人工血管バイパス術+術後骨折予防を目的とした髄内釘固定術) を施行した. 坐骨神経は温存でき, 後外側に突出した結節部および血管神経束近傍で marginal margin となった以外は wide margin を確保できた. 腫瘍は 14×10×10 cm 大の多結節性の骨性硬腫瘤であった (図 5-a). 大腿骨骨幹部骨折が術後に発生する危険性が高いと判断し, 予防的に髄内釘を挿入した.

手術時の病理組織像では高度の腫瘍内骨化傾向を認め, 骨外性骨肉腫と最終診断し, 腫瘍壊死率は約 90% で化学療法の効果ありと判断した (図 5-b). 術後化学療法は (ADM 60 mg/m²+IFO 8 g/m²) 1 クール+ (ADM 60 mg/m²+IFO 7 g/m²)