

図8 偽関節部の組織学的変化

PPHC単独群では、8週で線維性組織が侵入していたが、PPHC/MSC群では、4週で幼弱な骨組織が確認でき、8週にかけて成熟している。

る¹³⁻¹⁵⁾。本研究では、偽関節の治療法として幹細胞を用いた移植治療法に着目した。MSCの培養ではbFGFを添加した増殖培地で培養することにより、多分化能を維持した状態で効率よく細胞を増やせることが確認できた(図4および図5)。

細胞移植担体としては、生分解性材料で2カ月程度は体内で形状を維持できるPLGAに着目した。さらに培養時に細胞から加わる伸展力や移植後の外力に対して大きく変形せずに、再生する空間を維持できる移植担体として、強度負荷型PLGAブロックを選定した。PLGAブロックは耐圧強度が約0.2MPaとリーチング法で作られる一般的なPLGA多孔体やコラーゲンスポンジの約10倍の強度を有している。また連通多孔体構造を有しており、細胞の導入効率も高い。本実験ではさらに骨形成能力を向上させるためにHAP微粒子を均一に分散させたPPHCを準備した(図1)。

PPHC/MSC群では移植後4週および8週で骨間隙内に石灰化組織が形成されることが μ CTを用いた3次元解析で確認でき、また、移植後4週から8週にかけて骨間隙内に骨組織が形成されることもHE染色で確認できた。一方でPPHC単独群では、このような変化は認められなかった。移植後8週の時点では、新生骨のCT値は皮質骨の50%未満であり、軟X線像でも完全に骨癒合と判

定できる例はなかったが、上記の結果はMSCを用いた偽関節治療の可能性を示唆するものと考えられる。

PPHC/MSC群では、石灰化組織が形成される起点が骨間隙の中心部に多数現れるという特徴的な骨形成過程があった。通常、骨折部では主骨片の断端の骨髄から幹細胞が遊走して骨を形成するために、母床側から欠損側に向かって骨が修復・形成される。PPHC/MSC群では骨間隙の中心から多点的に骨形成が確認されたため、PPHCに導入されたMSCが増殖・分化して骨形成が生じていると推察する。HE標本では移植後4週のPPHC群で材料がギャップ内に残存している様子が確認されるのに対し、PPHC/MSC群では材料がほとんど分解されて幼弱骨組織が形成されていく様子も観察された。移植後8週ではさらに骨形成が進み、材料が吸収された空間に新生骨の形成を認めた。

今回デザインしたPPHCはPLGAブロックに、5-20 μ mのHAP粉が分散した構造をもつ材料である(図1)。連通多孔体構造を有し、気孔径も200 μ m以上と大きく細胞の導入効率が高かったことがMSCの足場として有効に機能し、多点的な骨形成に寄与したものと考えられる。移植体の中で多点的に骨形成が生じることで、骨再生を阻害する線維性組織の侵入を抑制する効果も期待でき、

サイズの大きな骨欠損に対する治療へも適用が広げられるかもしれない。

新たに再生した骨組織に材料が残存しない点も本治療法の特長である。移植8週ではPLGA, HAPがともに吸収されて骨様組織へと変換されているために材料が残存しない骨組織が再生されたものと考えられる。HAPや β TCPの多孔体ブロックを用いた試験系では少なからず骨再生部に材料が残存が見られる¹⁰⁾。長期にわたり材料は残存することから、機能性の面では生体骨に劣ると考えられる。一方でPPHCを細胞担体として用いることで材料が残存しない生体骨に類似した骨が形成されるため、骨折治療用の材料としての意義は高い。

本研究結果から、MSCを用いた偽関節治療の可能性を示すことができたと考える。しかし、移植後8週の時点で形成された骨には骨髄の形成が少なく未熟であり、成熟するまでに時間を要するものと推察する。移植実験で、完全な骨再建まで確認できなかったことは本実験の限界である。今後の課題として、より長期的な観察を行い、再生された骨が母床骨と癒合し機能することを組織学的、生体力学的に確認する必要があると考える。

謝辞：稿を終えるにあたり、ご指導・御校閲を賜りました帝京大学医学部整形外科学講座松下隆主任教授に深甚たる謝意を表します。また、直接ご指導賜りました帝京大学医学部整形外科学講座渡部欣忍准教授に厚く御礼申し上げます。そして御協力を賜りました山中克之様に深く感謝致します。

文 献

- 1) J.C. Banwart, Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity, Spine 1995 ; 20 : 1055-60.
- 2) Yoshikawa H, Myoui A. Bone tissue engineering with porous hydroxyapatite ceramics. J Artif Organs. 2005 ; 8 : 131-6.
- 3) Tsutsumi S, Shimazu A, Miyazaki K, et al Retention of multilineage differentiation potential of mesenchymal cells during proliferation in response to FGF. Biochem Biophys Res Commun. 2001 ; 288 : 413-9.
- 4) 山田 了, 松本恭宜, 高橋敬人, 他, 乳酸-グリコール酸共重合体膜を用いた歯周組織再生誘導法に関する病理組織学的研究 日歯周誌, 1991 ; 33 : 396-405.
- 5) Karring T, Nyman S, Lindhe J et al. Potentials for root resorption during periodontal wound healing. J Clin Periodontol. 1984 ; 11 : 41-52.
- 6) Kalpidis CD, Ruben MP. Treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivative : a literature review. J Periodontol. 2002 ; 73 : 1360-76.
- 7) Kawaguchi H, Kurihara H. Clinical trial of periodontal tissue regeneration. Nippon Rinsho. 2008 ; 66 : 948-54.
- 8) Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999 ; 284 : 143-7.
- 9) Harrison LJ, Cunningham JL, Stromberg L, et al. Controlled induction of a pseudarthrosis : a study using a rodent model. J Orthop Trauma. 2003 ; 17 : 11-21.
- 10) Strube P, Mehta M, Putzier M, et al. A new device to control mechanical environment in bone defect healing in rats. J Biomech. 2008 ; 41 : 2696-702.
- 11) Cullinane DM, Fredrick A, Eisenberg SR, et al. Induction of a neoarthrosis by precisely controlled motion in an experimental mid-femoral defect. J Orthop Res. 2002 ; 20 : 579-86.
- 12) Schoen M, Rotter R, Schattner S, et al. Introduction of a new interlocked intramedullary nailing device for stabilization of critically sized femoral defects in the rat : A combined biomechanical and animal experimental study. J Orthop Res. 2008 ; 26 : 184-9.
- 13) Chen YJ, Kuo YR, Yang KD, et al. Shock wave application enhances pertussis toxin protein-sensitive bone formation of segmental femoral defect in rats. J Bone Miner Res. 2003 ; 18 : 2169-79.
- 14) Mata A, Geng Y, Henrikson KJ, et al. Bone regeneration mediated by biomimetic mineralization of a nanofiber matrix. Biomaterials. 2010 ; 31 : 6004-12.
- 15) Chu TM, Sargent P, Warden SJ, et al. Preliminary evaluation of a load-bearing BMP-2 carrier for segmental defect regeneration. Biomed Sci Instrum. 2006 ; 42 : 42-7.
- 16) Mastrogiacomo M, Scaglione S, Martinetti R, et al. Role of scaffold internal structure on in vivo bone formation in macroporous calcium phosphate bioceramics. Biomaterials. 2006 ; 27 : 3230-7.

(論文受付日：2010年11月9日)
(論文受理日：2011年1月7日)

Regeneration of Bone Defect with Mesenchymal Stem Cell in Rat Femur

Yuu NISHIZAWA

Department of Orthopaedic Surgery, Teikyo University School of Medicine

Background : Several invasive procedures have been used for treating segmental defects and non-union. Surgical interventions include autologous and artificial bone graft. Recent advances in the field of tissue engineering have developed new procedures enabling bone regeneration. In this study, we focused on bone marrow derived mesenchymal stem cells (MSC). After determining that a 5mm defect is non-healable in rat femur and that an external fixation device we had developed is capable of supporting such a defect during treatment, we evaluated the benefits of MSC usage in the regeneration of bone defect in rat model.

Methods : Male Fisher rats (n=30) underwent a femoral osteotomy to create a non-healing segmental defect (5 mm size), which was stabilized with the fixator. Ten rats received tissue-engineered bone graft implants consisting of porous PLGA/HAP composite blocks (PPHC) seeded with bone marrow derived mesenchymal stem cells (MSC treatment group), while another 10 rats received PPHC only (PPHC group), and the remaining 10 received no bone graft (non-treatment group).

Results : At 8 weeks, the treatment groups both showed bridging of the defect with remarkable new bone formation, with that of the MSC group significantly more pronounced than that of the PPHC group. In contrast, the non-treatment group showed only marginal new bone formation, but no apparent healing.

Conclusions : In conclusion, it is considered that the use of MSC in combination with a porous scaffolding of PPHC can obtain more favorable bone defect regeneration than the use of PPHC alone.

Key words : mesenchymal stem cell, bone repair, rat, pseudarthrosis, tissue engineering

Posttraumatic stress symptom (PTSS) and posttraumatic growth (PTG) in parents of childhood, adolescent and young adult patients with high-grade osteosarcoma

Tsukasa Yonemoto · Kiyoko Kamibeppu ·
Takeshi Ishii · Shintaro Iwata · Shin-ichiro Tatezaki

Received: 18 April 2011 / Accepted: 24 June 2011
© Japan Society of Clinical Oncology 2011

Abstract

Background Posttraumatic stress symptom (PTSS) and posttraumatic growth (PTG) were surveyed in parents of childhood, adolescent and young adult patients with high-grade osteosarcoma.

Methods A questionnaire survey was performed in parents of patients with osteosarcoma (51 families). The Impact of Event Scale-Revised (IES-R) and posttraumatic growth inventory (PTGI) were employed for the evaluation of PTSS and PTG, respectively. The mean scores were compared with those in preceding studies employing the same scales. In addition, the correlation between the IES-R and PTGI scores was investigated in the parents.

Results Fifty-eight subjects of 34 families (30 fathers and 28 mothers) replied to the questionnaire. The mean IES-R score in the parents was 18.5, which was higher than that in patients with osteosarcoma (9.7) in our previous study. The mean PTGI score in the parents was 44.9, which was higher than that in university students (33.9) reported by Taku et al. A positive correlation was noted between the IES-R and PTGI scores in the parents.

Conclusions The PTSS level tended to be higher in the parents rather than in patients with osteosarcoma. The PTG level increased as the PTSS level rose in the parents.

Keywords Osteosarcoma · Parents · Posttraumatic growth · Posttraumatic stress symptom

Introduction

Humans show 2 contrary reactions after experiencing mental trauma. One is a negative reaction on feeling the mental stress of the trauma, termed a posttraumatic stress symptom (PTSS) [1, 2]. The other is a positive reaction, termed posttraumatic growth (PTG) [3]. PTSS has been reported for a long time, but the concept of PTG has only been reported over about the last decade.

We have studied the quality of life (QOL) of long-term survivors with high-grade osteosarcoma [4]. We investigated psychosocial outcomes of long-term survivors with osteosarcoma, and reported that their PTSS level was low and their PTG level was high. We also reported that a favorable family function reduced the PTSS level in long-term survivors with osteosarcoma, and the strengthening of social support elevated their PTG level [5].

In pediatric cancer cases, PTSS and PTG may occur not only in patients but also in their parents. PTSS and PTG in parents of patients with pediatric cancer have recently been increasingly reported [6–10], but there has been no study on PTSS and PTG in which the subjects were limited to parents of childhood, adolescent and young adult patients with high-grade osteosarcoma. We performed a questionnaire survey on PTSS and PTG in parents of patients with osteosarcoma treated at our center to clarify the current state and problems.

To our knowledge, this is the first report in which PTSS and PTG were investigated in parents of patients with osteosarcoma. This study showed that the PTSS level tended to be higher in the parents than in the patients with

T. Yonemoto (✉) · T. Ishii · S. Iwata · S. Tatezaki
Division of Orthopaedic Surgery, Chiba Cancer Center,
666-2 Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba 260-8717, Japan
e-mail: tyonemot@chiba-cc.jp

K. Kamibeppu
Department of Family Nursing, Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-0033, Japan

osteosarcoma. In addition, the PTG level increased as the PTSS level rose in the parents.

Materials and methods

Participants

Fifty-one patients with osteosarcoma met all of the following 4 conditions: (1) patients with high-grade osteosarcoma treated at our center in 1976 and thereafter, (2) younger than 20 years at the time of diagnosis, (3) disease-free for 3 years or longer after the completion of treatment, and (4) being followed up with a known address. A questionnaire survey on PTSS and PTG was performed in the parents of these 51 patients. Prior to this study, the protocol was approved by the Institutional Research Board. Informed consent was obtained from each participant.

Evaluation of PTSS and PTG in parents

The Impact of Event Scale-Revised (IES-R) was employed to evaluate PTSS in the parents, and the posttraumatic growth inventory (PTGI) for PTG. The mean scores were compared with those in previous studies employing the same scales.

IES-R is a self-report questionnaire comprising 22 items. The PTSS level rises as the score increases. IES-R contains 3 subscales (Intrusion, Avoidance, Hyperarousal) [1, 11]. PTGI is also a self-report questionnaire comprising 18 items, and the PTG level rises as the score increases. PTGI contains 4 subscales (Relating to others, New possibilities, Personal strength, Spiritual change and appreciation of life) [3, 12, 13].

Factors correlated with IES-R and PTGI of parents

Correlations of the IES-R and PTGI scores of parents with the parents' age at the time of survey, parents' gender, patients' age at the time of diagnosis, patients' gender, state of the affected limb of the patients, and time after the end of treatment were investigated.

Correlation between IES-R and PTGI in parents

The correlation between the IES-R and PTGI scores in parents was investigated. IES-R was divided into 3 subscales: IESR-Intrusion, IESR-Avoidance, and IESR-Hyperarousal, and PTGI was divided into 4 subscales: PTGI-Relating to others, PTGI-New possibilities, PTGI-Personal strength, and PTGI-Spiritual change and appreciation of life. The correlation between the individual subscales was investigated.

Statistical analysis

Correlations were investigated employing Pearson's correlation coefficient. A p value <0.05 was considered to be statistically significant for all tests. The data were analyzed with StatView 5.0 (Abacus Concepts, Inc., Piscataway, NJ, USA).

Results

Thirty-four families (66.7%) replied to the questionnaire. The patients' clinical characteristics of the 51 eligible families and 34 families included in the study are shown in Table 1. Only the father participated in 6 families, only the mother participated in 4 families, and both parents participated in 24 families; 30 fathers and 28 mothers replied to the questionnaire. The age of the parents at the time of survey was 41–79 years (mean 61.6 years), and those of fathers and mothers were 45–79 (mean 63.1 years) and 41–76 years (mean 59.8 years), respectively. The time after the completion of treatment was 43–375 months (mean 210 months).

The mean IES-R score was 18.5 in the parents of patients with osteosarcoma (Table 2), 9.7 in patients with

Table 1 Clinical characteristics of patients

	Eligible patients (51 patients)	Respondents (34 patients)
Gender	29 males and 22 females	21 males and 13 females
Age at diagnosis (years)	4–19 (mean 13.0)	7–18 (mean 12.9)
Site of the primary lesion		
Distal femur	26	16
Proximal tibia	11	8
Proximal humerus	8	6
Proximal fibula	3	2
Proximal femur	1	1
Distal tibia	1	1
Distal radius	1	0
State of the affected limb		
Amputation	19	12
Rotationplasty	5	5
Limb-sparing		
TJA	14	8
Resection alone	6	5
VFG	7	4
Time after the end of treatment (months)	43–375 (mean 205.1)	43–375 (mean 218.4)

TJA total joint arthroplasty, VFG vascularized fibular graft

Table 2 IES-R and PTGI scores in parents ($n = 58$)

	Mean	SD	Minimum	Maximum
IES-R	18.5	16.1	1	60
PTGI	44.9	16.9	13	77

SD standard deviation

Table 3 Comparison from the literature on IES-R and PTGI

	Parents	Fathers	Mothers	Patients [5]	Jurbergs et al. [9]	Taku et al. [12]
IES-R	18.5	20.6	15.6	9.7	18.3	–
PTGI	44.9	42.8	46.4	51.8	–	33.9

Table 4 Correlation of IES-R and PTGI of parents with each factor

	IES-R	PTGI
Parents' age at the time of survey		
Pearson	0.084	0.225
<i>p</i> value	0.538	0.093
Parents' gender		
Pearson	–0.158	0.106
<i>p</i> value	0.241	0.433
Patients' age at the time of diagnosis		
Pearson	0.231	0.188
<i>p</i> value	0.084	0.162
Patients' gender		
Pearson	–0.064	0.024
<i>p</i> value	0.638	0.861
State of the affected limb of the patients		
Pearson	–0.193	–0.130
<i>p</i> value	0.151	0.335
Time after the end of treatment		
Pearson	–0.030	0.156
<i>p</i> value	0.824	0.247

Pearson Pearson's correlation coefficient

osteosarcoma in our previous study [5], and 18.34 in parents of patients with pediatric cancer reported by Jurbergs et al. [9] (Table 3).

The mean PTGI score was 44.9 in the parents of patients with osteosarcoma (Table 2), 51.8 in patients with osteosarcoma in our previous study [5], and 33.9 in Japanese university students reported by Taku et al. [12] (Table 3).

Neither the IES-R nor the PTGI score was significantly correlated with the parents' age at the time of survey, parents' gender, patients' age at the time of diagnosis, patients' gender, state of the affected limb of the patients, or time after the end of treatment (Table 4).

A significant positive correlation was observed between the mean IES-R and PTGI scores in the parents ($r = 0.478$,

Table 5 Correlation between IES-R subscales and PTGI subscales

	IES-R total	Intrusion	Avoidance	Hyperarousal
PTGI total				
Pearson	0.478	0.470	0.463	0.396
<i>p</i> value	<0.001	<0.001	<0.001	0.002
Relation to others				
Pearson	0.491	0.478	0.470	0.424
<i>p</i> value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
New possibilities				
Pearson	0.429	0.433	0.405	0.355
<i>p</i> value	<0.001	<0.001	0.002	0.006
Personal strength				
Pearson	0.304	0.322	0.286	0.229
<i>p</i> value	0.021	0.014	0.031	0.086
Spiritual change and appreciation of life				
Pearson	0.469	0.431	0.480	0.389
<i>p</i> value	<0.001	<0.001	<0.001	0.003

Pearson Pearson's correlation coefficient

$p = 0.0001$). A significant correlation was absent only between 'Hyperarousal' of IES-R and 'Personal strength' of PTGI. All other subscales of IES-R and PTGI were significantly correlated (Table 5).

Discussion

In pediatric cancer cases, PTSS and PTG may occur not only in patients but also in their parents. PTSS and PTG in parents of patients with pediatric cancer have recently been increasingly reported [6–10], but there has been no study on PTSS and PTG in which the subjects were limited to parents of patients with osteosarcoma.

In the literature concerning PTSS of parents of patients with pediatric cancer, Kazak et al. [6] measured the PTSS level by employing IES-R in parents of survivors with pediatric cancer, and observed that the mean scores in the mothers and fathers were 28.2 and 24.2, respectively. Jurbergs et al. [9] also measured the PTSS level by employing IES-R in parents of patients with pediatric cancer, and observed a mean score in the parents of 18.34.

In our study, the mean IES-R score was 18.5 in the parents of the patients with osteosarcoma, similar to that reported by Jurbergs et al. [9]; that in patients with osteosarcoma was 9.7 in our previous study [5]. The mean IES-R score tended to be higher in the parents rather than in the patients with osteosarcoma, showing that the PTSS level tended to be higher in the parents rather than in the patients. Continuous appropriate counseling may be necessary not only for patients but also for their parents.

Jurbergs et al. [9] reported that the mean IES-R score was high in parents whose children were under treatment or experienced recurrence, showing a high PTSS level in these parents. Our study investigated parents of long-term survivors with osteosarcoma, but did not include parents whose children were under treatment or experienced recurrence. A higher PTSS level is expected in parents of patients under treatment and with experience of recurrence. PTSS in these parents remains to be investigated.

The mean PTGI score was 44.9 in the parents of the patients with osteosarcoma, and this was higher than that in university students in Japan (33.9) reported by Taku et al. [12], showing that they mentally grew through experiencing their child's disease, but the mean PTGI score in the parents was lower than that in patients with osteosarcoma (51.8) previously reported by us [5], showing that the PTG level of the parents tended to be lower than that of the patients.

In our previous study, no correlation was noted between PTSS and PTG in patients with osteosarcoma [5]. A significant positive correlation was present between the mean IES-R and PTGI scores in the parents in this study, showing that the PTG level increased as the PTSS level rose in the parents. Continuous appropriate counseling of parents of patients may change the negative reactions of the parents to markedly positive reactions. Counseling of patients has been slowly spreading, but continuous, appropriate counseling of parents of patients may be necessary in the future.

Regarding the limitations of this study, since the subjects were parents of patients with osteosarcoma at a single center, it is unclear whether the findings can be generalized. Moreover, the previous studies were adopted for the control, i.e., historical control, but it may be necessary to establish a control within the study. Strict comparison of IES-R and PTGI between the patients [5] and their parents (this study) was impossible because the surveys of the patients and their parents were not performed in the same period, and the cohort was not identical. We are planning to perform a multicenter study and increase the number of participants.

In conclusion, the PTSS level tended to be higher in the parents rather than in the patients with osteosarcoma. The parents mentally grew through experiencing their child's

disease, but the PTG level in the parents was lower than that in the patients. The PTG level increased as the PTSS level rose in the parents.

Conflict of interest No author has any conflict of interest.

References

1. Horowitz M, Wilner N, Alvarez W (1979) Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosom Med* 41:209–218
2. Barakat LP, Kazak AE, Meadows AT et al (1997) Families surviving childhood cancer: a comparison of posttraumatic stress symptoms with families of healthy children. *J Pediatr Psychol* 22:843–859
3. Tedeschi RG, Calhoun LG (1996) The posttraumatic growth inventory: measuring the positive legacy of trauma. *J Trauma Stress* 9:455–471
4. Yonemoto T, Ishii T, Takeuchi Y et al (2007) Evaluation of quality of life (QOL) in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: a Japanese single center experience. *Anticancer Res* 27:3621–3624
5. Yonemoto T, Kamibeppu K, Ishii T et al (2009) Psychosocial outcomes in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: a Japanese single-center experience. *Anticancer Res* 29:4287–4290
6. Kazak AE, Alderfer M, Rourke MT et al (2004) Posttraumatic stress disorder (PTSD) and posttraumatic stress symptoms (PTSS) in families of adolescent childhood cancer survivors. *J Pediatr Psychol* 29:211–219
7. Phipps S, Long A, Hudson M et al (2005) Symptoms of post-traumatic stress in children with cancer and their parents: effects of informant and time from diagnosis. *Pediatr Blood Cancer* 45: 952–959
8. Barakat LP, Alderfer MA, Kazak AE (2006) Posttraumatic growth in adolescent survivors of cancer and their mothers and fathers. *J Pediatr Psychol* 31:413–419
9. Jurbergs N, Long A, Ticona L et al (2009) Symptoms of post-traumatic stress in parents of children with cancer: are they elevated relative to parents of healthy children? *J Pediatr Psychol* 34:4–13
10. Michel G, Taylor N, Absolom K et al (2010) Benefit finding in survivors of childhood cancer and their parents: further empirical support for the Benefit Finding Scale for Children. *Child Care Health Dev* 36:123–129
11. Asukai N, Kato H, Kawamura N et al (2002) Reliability and validity of the Japanese-language version of the impact of event scale-revised (IES-R-J): four studies of different traumatic events. *J Nerv Ment Dis* 190:175–182
12. Taku K, Calhoun LG, Tedeschi RG et al (2007) Examining posttraumatic growth among Japanese university students. *Anxiety Stress Coping* 20:353–367
13. Taku K, Cann A, Calhoun LG et al (2008) The factor structure of the posttraumatic growth inventory: a comparison of five models using confirmatory factor analysis. *J Trauma Stress* 21:158–164

骨肉腫長期生存者の就学, 就職, 結婚, 生殖能*

米本 司 石井 猛 岩田慎太郎 萩原洋子 舘崎慎一郎

はじめに

骨肉腫に対する集学的治療の進歩によって, その治療成績は著明に改善し, 骨肉腫治療後の長期生存者が増加している. 骨肉腫においては病気を治せばいいという時代は終わり, 治癒後の生活の質が問われる時代になってきた¹⁾. われわれは骨肉腫長期生存者のQOL (quality of life, 生命の質) を総合的に評価することをテーマとして研究を行っている^{2),3)}. 本論文では, 骨肉腫長期生存者の就学, 就職, 結婚, 生殖能についてのわれわれの最近の研究成果⁴⁾⁻⁷⁾を紹介するとともに, 若干の文献的考察を加えて報告する.

就学と就職について⁴⁾

当院で治療した骨肉腫の長期生存者の就学と就職の状況について調査した. 1976年から1995年までに当院で治療を行った30歳以下の骨肉腫115例のうち, 初診時の年齢が18歳未満の小児の患者で, 治療終了から10年以上経過している41例を対象とした. 対象患者にアンケートを郵送し, 就学と就職の状況を調査した. 元の学校への復学の可否, 最終学歴, 就職(職種, 年収)について調査を行った. さらに, 調査時の患肢の状態によって患者を切断群(回転形成術を含む)と患肢温存群に分け, 2群間の差を検討した. 41例中27例からアンケートの返答があった(回収率65.9%). 27例の内訳は, 男性11例, 女性16例で, 初診時年齢は平均13.6歳, 調査時年齢は平均34歳で, 切断群が18例, 患肢温存群が9例であった. 治療終了からの期間

は平均218カ月であった. 2群間の統計学的な検定にはFisher's exact probability testを用いた.

27例中, 元の学校へ復学できたのが19例, できなかったのが7例, 記載なしが1例であった. 73.1% (19/26)の患者が元の学校へ復学できていた. 学校の設備的な問題もなかった. 最終学歴は高校が12例, 大学が10例, 短期大学が3例, 記載なしが2例であった. 52% (13/25)の患者が大学または短期大学を卒業しており, 日本人全体の大学・短大進学率45%とほぼ同等であった. Kelaghanらも, 小児がんの患者とその兄弟との間に教育の差はみられなかったと報告している⁸⁾. 切断群と患肢温存群との間で最終学歴を比較してみると, 患肢温存群で大学の進学率が有意に高く ($p=0.03$), 患肢の状態が進学に影響することが示唆された(表1). Nagarajanらも切断患者の教育が劣ることを報告している⁹⁾.

職種は, 事務職18例, 技術職4例(医師2例), 販売1例, 専業主婦2例, 記載なしが2例であった. 72% (18/25)が事務職であった. 回答があった16例の平均年収は401万円であり, 34歳の日本人の平均年収428万円とほぼ同等であった(表2). 切断群と患肢温存群との間に差はなかった. Haysらも小児がん患者の経済的な問題はほとんどないと報告している¹⁰⁾. 身体障害者に対する法律の整備が進んでおり, 就職における問題は少ないと思われた.

80% (20/25)の患者が, 身体障害が日常生活で問題になることは「全くない」または「ほとんどない」と答えており, 身体障害が日常生活で問題になることは少なかった(表3). Felder-Puigらも, 骨肉腫患者は活動的で独立した生活を送ることができると報告している¹¹⁾. 一方で, Pendleyらは, 小児がん患者の社会活動は正常人コントロールの半分以下であると報告している¹²⁾. 小児がん患者に対する社会的支援をさらに強化していく必要があると思われる.

Key words: Education, Employment, Fertility, Marriage, Osteosarcoma

*Education, employment, marriage and fertility in long-term survivors of osteosarcoma

千葉県がんセンター整形外科. Tsukasa Yonemoto, Takeshi Ishii, Shintaro Iwata, Yoko Hagiwara, Shin-ichiro Tatezaki: Division of Orthopaedic Surgery, Chiba Cancer Center

表 1 進学状況

最終学歴	切断群(18名)	患肢温存群(9名)
大学	5	5
短期大学	1	2
高校	11	1
記載なし	1	1

[文献 4 より許諾を得て転載]

表 2 就職状況

職種	切断群(18名)	患肢温存群(9名)
事務職	12	6
技術職	2	2
販売	1	0
専業主婦	1	1
記載なし	2	0
平均年収	398 万円	405 万円

[文献 4 より許諾を得て転載]

表 3 日常生活の状況

日常生活	切断群(18名)	患肢温存群(9名)
全く問題なし	3	4
ほとんど問題なし	10	3
ときどき問題あり	2	1
よく問題になる	2	0
記載なし	1	1

[文献 4 より許諾を得て転載]

結婚と生殖能について⁵⁾⁻⁷⁾

当院で治療した骨肉腫の長期生存者における結婚と生殖能について調査した。さらに、近年の強化された治療が生殖能に影響しているかを検討した。1976 年から 2002 年までに当院で治療を行い、初診時の年齢が 25 歳未満の高悪性度の骨肉腫は 142 例であった。そのうち、治療終了から 5 年以上無病で経過しており調査時 25 歳以上の 62 例に結婚と生殖能に関するアンケート調査を行った。62 例のうち 46 例から回答を得た(回答率 74.2%)。46 例の内訳は、男性 20 例、女性 26 例で、初診時年齢は平均 15.5 歳、調査時年齢は平均 36 歳で、切断群が 25 例、患肢温存群が 21 例であった。治療終了からの期間は平均 225 カ月であった。

この 46 例について結婚率(結婚した人の数を全体の人の数で割ったもの)を調査した。患者を切断群と患肢温存群に分類し、それぞれの群の結婚率も検討し

表 4 結婚の状況

グループ		結婚率	p 値
全体	患者	63.0% (29/46)	>0.999
	兄弟姉妹	63.5% (33/52)	
患者	男性	55.0% (11/20)	0.369
	女性	69.2% (18/26)	
	切断群	60.0% (15/25)	
	患肢温存群	66.7% (14/21)	
切断群男性患者		45.5% (5/11)	0.241
	切断群女性患者	71.4% (10/14)	
患肢温存群男性患者		66.7% (6/9)	>0.999
	患肢温存群女性患者	66.7% (8/12)	
兄弟姉妹	兄弟	63.0% (17/27)	>0.999
	姉妹	64.0% (16/25)	
男性	患者	55.0% (11/20)	0.765
	兄弟	63.0% (17/27)	
女性	患者	69.2% (18/26)	0.771
	姉妹	64.0% (16/25)	

[文献 6 より許諾を得て転載]

た。さらに、結婚した 29 例の生殖能率(子供が生まれた人の数を結婚した人の数で割ったもの)を調査した。患者を 1976 年から 1986 年までの中等用量の抗がん剤治療が行われた MC 群と 1987 年から 2002 年までの高用量の抗がん剤治療が行われた IC 群に分類し、それぞれの群の生殖能率も検討した。コントロールとして、患者の 25 歳以上の兄弟姉妹 52 名の結婚率と生殖能率を調査した。2 群間の統計学的な検定には Fisher's exact probability test を用いた。

患者全体の結婚率は 63.0% (29/46) で、兄弟姉妹の結婚率は 63.5% (33/52) であった(表 4)。男性患者と切断群の患者の結婚率が低い傾向が見られたが、統計学的な有意差はなかった。手術法の違いが結婚に及ぼす影響は少ないと思われた。

患者全体の生殖能率は 58.6% (17/29) で、兄弟姉妹の生殖能率は 81.8% (27/33) であった。男性患者で生殖能率が低い傾向がみられた(表 5)。特に、IC 群の男性患者の生殖能率は兄弟の生殖能率より統計学的に有意に低く(p=0.018)、近年の強化された骨肉腫の化学療法は男性患者の生殖能に悪い影響を与えていることが示唆された。

表5 生殖能の状況

グループ		生殖能率	p 値
全体	患者	58.6% (17/29)	0.055
	兄弟姉妹	81.8% (27/33)	
患者	男性	36.4% (4/11)	0.119
	女性	72.2% (13/18)	
	MC 群	66.7% (8/12)	0.703
	IC 群	52.9% (9/17)	
兄弟姉妹	兄弟	76.5% (13/17)	0.656
	姉妹	87.5% (14/16)	
男性	患者	36.4% (4/11)	0.053
	兄弟	76.5% (13/17)	
女性	患者	72.2% (13/18)	0.405
	姉妹	87.5% (14/16)	
MC 群の男性患者	兄弟	60.0% (3/5)	0.585
	兄弟	76.5% (13/17)	
MC 群の女性患者	姉妹	71.4% (5/7)	0.557
	姉妹	87.5% (14/16)	
IC 群の男性患者	兄弟	16.7% (1/6)	0.018 *
	兄弟	76.5% (13/17)	
IC 群の女性患者	姉妹	72.7% (8/11)	0.371
	姉妹	87.5% (14/16)	

MC 群: 中等用量抗がん剤投与群, IC 群: 高用量抗がん剤投与群. *統計学的有意差あり

[文献6より許諾を得て転載]

がんに対する化学療法は患者の生殖能にほとんど影響しない, との報告が多い¹³⁾⁻¹⁸⁾. 一方, Bacci らは男性患者で不妊症が多いと報告し¹⁹⁾, Siimes らは男性患者がシスプラチンを含む化学療法を受けると不妊になりやすいと報告した²⁰⁾. 今回の調査では抗がん剤ごとの影響を検討できなかったが, Williams らはイホスファミドが生殖能に影響すると述べている²¹⁾. また, Longhi らはイホスファミドによる不妊は男性に多いとしている²²⁾.

化学療法の生殖能への影響は長期生存者にとって重大な問題であり, 今後の課題である. ちなみに, われわれは2009年より15歳以上の男子には不妊の可能性を初診時に説明し, 希望があれば精子保存をしてから治療を開始している. しかし, 治療の開始が遅れてしまうという欠点もあり, 今後も議論していく必要があるだろう.

おわりに

われわれの研究は, 後ろ向き研究であること, 症例数が少ないこと, 1施設からの成績であることより, その結果を一般化することには限界がある. 今後は症例数を増やすために, 多施設共同研究なども計画したいと考えている.

本研究の一部は, 厚生労働省がん研究助成金(18-14)「小児がん経験者のQOLと予後の把握およびその追跡システムの確立に関する研究」の補助を受けた.

千葉県がんセンターのスタッフおよびアンケート調査にご協力いただいた患者に感謝する.

この論文は原著論文ではなく, [Oncology 2007; 72: 274-8]⁴⁾ および [Anticancer Research 2009; 29: 763-7]⁶⁾ にて最初に報告した研究に基づき, 総説論文として作成した. それぞれの雑誌出版社から論文内容の転載許可を得た.

文 献

- 1) Nagarajan R, Clohisy DR, Neglia JP, et al. Function and quality-of-life of survivors of pelvic and lower extremity osteosarcoma and Ewing's sarcoma: the Childhood Cancer Survivor Study. Br J Cancer 2004; 91: 1858-65.
- 2) Yonemoto T, Ishii T, Takeuchi Y, et al. Evaluation of quality of life (QOL) in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: A Japanese single center experience. Anticancer Res 2007; 27: 3621-24.
- 3) 米本司, 石井猛, 岩田慎太郎他. 骨肉腫長期生存者のQOL. 整形外科 2010; 61: 927-31.
- 4) Yonemoto T, Ishii T, Takeuchi Y, et al. Education and employment in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: A Japanese single center experience. Oncology 2007; 72: 274-8.
- 5) Yonemoto T, Tatezaki S, Ishii T, et al. Marriage and fertility in long-term survivors of high grade osteosarcoma. Am J Clin Oncol 2003; 26: 513-6.
- 6) Yonemoto T, Ishii T, Takeuchi Y, et al. Recently intensified chemotherapy for high-grade osteosarcoma may affect fertility in long-term male survivors. Anticancer Res 2009; 29: 763-7.
- 7) 米本司, 館崎慎一郎, 石井猛他. 骨肉腫の長期生存者における結婚と生殖能について. 骨・関節・靭帯 2002; 15: 1273-7.
- 8) Kelaghan J, Myers MH, Mulvihill JJ, et al. Educational achievement of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. Med Pediatr Oncol 1988; 16: 320-6.
- 9) Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, et al. Edu-

- cation, employment, insurance, and marital status among 694 survivors of pediatric lower extremity bone tumors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer* 2003; 97: 2554-64.
- 10) Hays DM, Landsverk J, Sallan SE, et al. Educational, occupational, and insurance status of childhood cancer survivors in their fourth and fifth decades of life. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1397-406.
 - 11) Felder-Puig R, Formann AK, Mildner A, et al. Quality of life and psychosocial adjustment of young patients after treatment of bone cancer. *Cancer* 1998; 83: 69-75.
 - 12) Pendley JS, Dahlquist LM, Dreyer Z. Body image and psychosocial adjustment in adolescent cancer survivors. *J Pediatr Psychol* 1997; 22: 29-43.
 - 13) Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 1987; 317: 1315-21.
 - 14) Hawkins MM. Is there evidence of a therapy-related increase in germ cell mutation among childhood cancer survivors? *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1643-50.
 - 15) Nicholson HS, Byrne J. Fertility and pregnancy after treatment for cancer during childhood or adolescence. *Cancer* 1993; 71: 3392-9.
 - 16) Dodds L, Marrett LD, Tomkins DJ, et al. Case control study of congenital anomalies in children of cancer patients. *BMJ* 1993; 307(6897): 164-8.
 - 17) Longhi A, Porcu E, Petracchi S, et al. Reproductive functions in female patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for localized osteosarcoma of the extremity. *Cancer* 2000; 89: 1961-5.
 - 18) Hosalkar HS, Henderson KM, Weiss A, et al. Chemotherapy for bone sarcoma does not affect fertility rates or childbirth. *Clin Orthop* 2004; 428: 256-60.
 - 19) Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli according to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma-2 Protocol: an updated report. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4016-27.
 - 20) Siimes MA, Elomaa I, Koskimies A. Testicular function after chemotherapy for osteosarcoma. *Eur J Cancer* 1990; 26: 973-5.
 - 21) Williams D, Crofton PM, Levitt G. Does ifosfamide affect gonadal function? *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 347-351.
 - 22) Longhi A, Macchiagodena M, Vitali G, et al. Fertility in male patients treated with neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 292-6.



血管塞栓術を繰り返した後に手術を施行した 体幹部骨巨細胞腫 11 例の検討

萩原 洋子^{*1)} 米本 司^{*2)} 岩田 慎太郎^{*2)}
石井 猛^{*2)} 館崎 慎一郎^{*2)} 山崎 正志^{*3)}

要旨：体幹部骨巨細胞腫は局所再発が多く、治療に難渋する腫瘍である。当科にてビスフォスフォネート製剤で血管塞栓術を行い、その後手術を施行した体幹部骨巨細胞腫 11 例を対象に、再発の有無、術中出血量、合併症について検討した。血管塞栓術は 1 回から 12 回（平均 3.6 回）施行した。血管塞栓術を多数回繰り返した症例では局所再発はみられず、また、血管塞栓術を行わなかった症例と比較して術中出血量は半分以下であった。合併症としては、血流障害による皮膚トラブル、卵巣機能低下、一過性神経麻痺がみられたが重篤な合併症はなかった。血管塞栓術を併用することにより再発防止、術中出血の減少、また、ビスフォスフォネート製剤による抗腫瘍効果も再発防止に対して効果があると思われた。今後は、血管塞栓術の方法（回数、使用薬剤等）について、さらに検討をしていく必要があると思われた。

はじめに

体幹部骨巨細胞腫（以下、GCT）は良性腫瘍にもかかわらず局所再発が多く、治療に難渋する腫瘍である。

以前は再発防止のため広範切除を施行することもあったが、術後 ADL 障害が問題であった。単純搔爬を行う場合、術中の出血量が多くなり視野

が悪く搔爬が不十分になる。また、脊髓の周辺では搔爬を行うことも限界があり、再発の確率が高くなる。再発防止のため手術後放射線治療などを追加する施設もある。当科では、体幹部 GCT に対し、術前に血管塞栓術を繰り返し行い、その後搔爬手術を施行した。これらの症例について、他の治療と比較し文献的な考察を加えて検討を行った。

I. 対 象

1991～2009 年までに当科で治療を行った GCT のうち、体幹に発生したものは 18 例であった。そのうち、術前血管塞栓術を行い手術施行した症例 11 例を対象とした。性別は男性 6 例、女性 5 例、年齢は 16～69 歳（平均 31.7 歳）、経過観察期間は 3～144 カ月（平均 55.1 カ月）、全例当科初診例であった。11 例の内訳は頸椎 1 例、胸椎 3 例、腰椎 2 例、仙骨 2 例、腸骨 1 例、坐骨 2 例であった。手

*1) Yoko HAGIWARA, 東京女子医科大学, 整形外科
科学教室

*2) Tsukasa YONEMOTO et al, 千葉県がんセン
ター, 整形外科

*3) Masashi YAMAZAKI, 千葉大学医学部, 整形外
科学教室

Clinical evaluation of giant cell tumor of bone
treating with embolization in trunk

Key words : Giant cell tumor, Embolization, Pamidronate disodium hydrate

投稿 2011.3.2 再投稿 2011.4.18 採用 2011.5.19

術治療は、以下の4つの方法を用いていた。腫瘍搔爬後自家骨移植と後方固定（頸椎1例、胸椎3例、腰椎2例）。腫瘍搔爬後人工骨充填（仙骨2例）。腫瘍搔爬後骨セメント充填（坐骨2例）。切除術（腸骨1例）であった。

II. 血管塞栓術の方法

血管塞栓術は放射線科医が行った。1~2週に1度の間隔で繰り返し行った。対象症例11例に対して血管塞栓術は1回~12回（平均3.6回）施行した。DSADynaによって3D血管造影を行い、腫瘍栄養血管を同定した。塞栓に使用した薬剤は、チエナム[®]、リピオドール[®]であった。径の細い血管に対してはチエナム[®]で塞栓を行い、比較的径の太い血管はリピオドール[®]で塞栓を行った。塞栓をする際に、腫瘍部分に注射用ビスフォスフォネート製剤であるアレディア[®]を注入し、その後塞栓物質を使用して塞栓を行った。ビスフォスフォネートを使用する目的は、腫瘍内へアレディア[®]をpoolingさせることで、抗腫瘍効果を期待することと、分子量が大きいので、ビスフォスフォネート自体も塞栓物質としての役割をすることを期待したためである。

1回の塞栓術には約3時間を要した。塞栓中には、局所の疎血によると思われる痛みや、神経栄養血管への疎血による痛みが出現するため、除痛と鎮静を兼ねたモルヒネ製剤の点滴を併用しながら行った。完全な鎮静をして行うことは、特に脊椎の症例の場合は麻痺の確認ができないため危険である。1回の塞栓で、どの範囲が塞栓できたかをCTを併用しながら確認した。

III. 結 果

11例すべてで再発はみられなかった。現在までで、当科で治療をした体幹部GCT 18例中、4例は血管塞栓術を施行せず手術を行っており、その術中出血量は平均2,403 mlであった。一方、今回の対象症例では、血管塞栓術を1回のみ行った症例は6例平均2,025 ml、血管塞栓術を複数回行った症例5例は平均1,120 mlであり、血管塞栓術を多く行った症例ほど出血量は少なかった。血管

塞栓術による合併症としては、全例で塞栓当日に38℃前後の発熱がみられた。また、仙骨症例の1例で仙骨部分の皮膚壊死がみられた。仙骨症例1例で、卵巣機能低下がみられ、ホルモン補充療法が必要になった。頸椎症例1例では、一過性の四肢不全麻痺がみられ、手術後もC7髄節以下で5/10程度の知覚麻痺が残存している。

IV. 症例提示

〔症例1〕 24歳女性（図1）

血管造影を行い、栄養血管の同定を行った。チエナム[®]、リピオドール[®]を使用して塞栓術を行った。塞栓時にアレディア[®]を腫瘍内へとどめるように塞栓前後に使用した。終了時に塞栓範囲の確認をCTで行った。

〔症例2〕 22歳男性（図2）

6回同様の塞栓を行うと辺縁から骨硬化がみられた。ここまで骨硬化が進んだ状態で手術を行った。術中の出血も少なく、術野の視野もよく、徹底的な搔爬が可能であった。

〔症例3〕 26歳男性（図3）

血管塞栓術を3回行ってから搔爬固定の手術を行った。この症例では、塞栓術を行ったときに一過性の四肢不全麻痺が生じた。ステロイド大量療法を行い麻痺の回復はみられたが、C7髄節以下の知覚鈍麻が術後も残存している。しかし、手術時は出血もコントロールされ、術後96カ月で再発はない。

V. 考 察

体幹部（脊椎、仙骨、骨盤）に発生したGCTは、治療に難渋する良性腫瘍である。良性の腫瘍ではあるが、局所破壊性が強く、再発が多い。当科では、この腫瘍の治療として、血管塞栓術を多数回行ってから、腫瘍搔爬術を行っている。血管塞栓術を加える目的としては、術中の出血コントロールと腫瘍壊死効果ともに、ビスフォスフォネート製剤を使用する¹⁾ことで腫瘍部分の骨硬化と巨細胞の活動の低下を意図した。

体幹部GCTの治療に対する血管塞栓術は、文献上、他の方法と組み合わせたり、単独で施行す

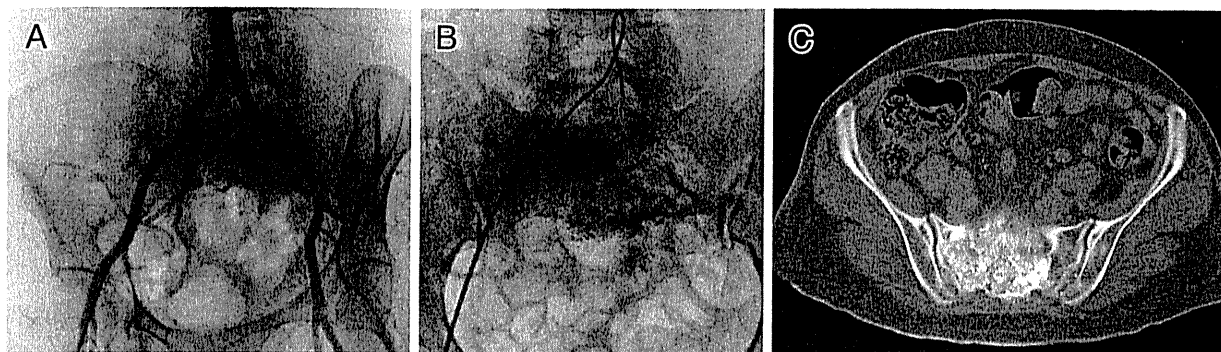


図 1 症例 1

- A 初回血管造影。腫瘍内濃染像がある。
- B 初回血管塞栓術。流入血管を塞栓していく。
- C 初回血管塞栓術後。造影剤で塞栓した範囲を確認できる。

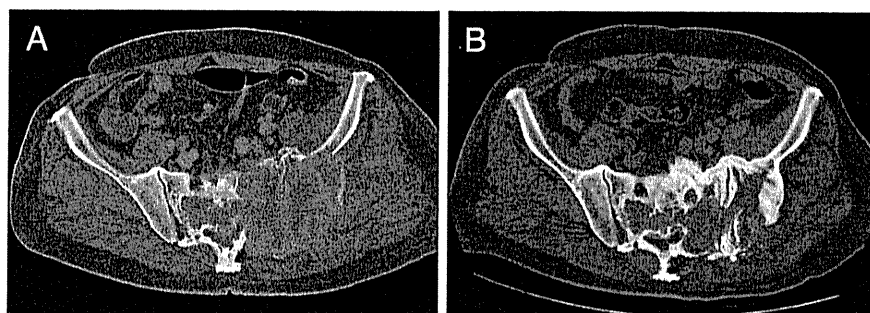
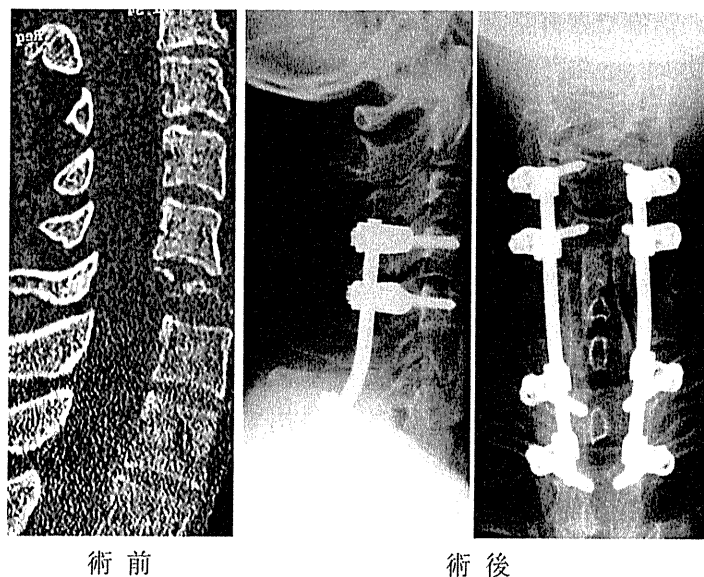


図 2 症例 2

- A 初診時。
- B 6回塞栓術を行った状態。骨新生，骨硬化と共に腫瘍縮小を認める。



術前

術後

図 3 症例 3

る方法も散見されている。

1979年Smithら²⁾は、放射線治療のみで10年間で約60%が再発や、照射後肉腫を起こしたと報告している。また、1986年Seiderら³⁾は、手術後に放射線療法を行うことで再発率を20%前後に下げることができるとしている。2004年にLeggonら⁴⁾は、体幹部のGCT239例の大規模調査で手術、放射線単独やそれぞれの組み合わせで再発率の検討を行っている。それによると、広範切除では再発がなく、搔爬のみで47%再発を認め、放射線治療のみでは49%の再発、搔爬後放射線治療の追加では46%再発がみられたとしている。また放射線を使用した症例に関しては、11%に照射後肉腫が発生したと報告している。放射線療法は現在でも、体幹部GCTでは積極的に行われている方法ではあるが、その適切な放射線の線量についても様々な報告がある^{5)~9)}。

血管塞栓術は、1975年にGoldsteinら¹⁰⁾が癌の骨盤転移に対し血管塞栓術を行い、その効果を報告した。その後、1979年にWallace¹¹⁾がGCTに対し塞栓術を行い、15%の腫瘍縮小がみられたことを報告している。Chuangら¹²⁾は、血管塞栓術を行ったGCT症例で、神経障害が出現したことを報告している。その後、Linら¹³⁾やLachmanら¹⁴⁾が血管塞栓術での塞栓物質、併用薬、塞栓術の施行回数についても検討を行ったが、その長期成績は、血管塞栓術単独の治療では再発率が高いままであった。しかし、Hosalkerら¹⁵⁾は血管塞栓術と手術を併用した症例では長期成績が再発率18%と劇的に改善したことを報告した。その中で、再発率は改善したが、塞栓術による神経障害の問題についても言及している。

当科において血管塞栓術を導入した当初は、術直前に1回のみ行っていた。しかし、この場合、術中出血を減らすことは可能であったが、それでも出血量が多く、不十分な搔爬となっていると思われた。また、切除標本では、ほぼすべて viable な細胞であった。そこで術中の出血コントロールの改善、塞栓による抗腫瘍効果を期待し、徹底的に塞栓術を繰り返すことを開始した。また、使用する薬剤の追加、変更を行った。その結果、術中

の出血は減少し、切除標本では viable な細胞は1~2割程度になった。また、標本中にみられる既存の骨梁はしっかりとした組織となっていた。また、徹底的に塞栓術を行った症例からは再発はなかった。

血管塞栓術を繰り返し行うことの欠点としては、第1に皮膚障害が起こることが挙げられる。特に骨盤、仙骨症例では仙尾骨部分での皮膚壊死がみられることがある。この皮膚の障害の要因としては、皮膚への血流も塞栓してしまうための血流障害によるものが考えられた。これらの皮膚トラブルのため手術予定の延期を行った症例や、術後縫合不全を起こした症例があった。

第2に、卵巣機能低下がみられた症例があった。骨盤内からの血管を塞栓することと放射線の線量との関係で発症したと思われた。この症例に関しては、GCTの再発はないが、継続的にホルモン補充療法が必要となっている。

第3に、脊髄、馬尾神経への血流障害による神経障害がある。使用している薬剤は、永久塞栓物質ではなく、一時的な塞栓物質を使用した。脊髄の虚血は神経障害を生じていた。血管塞栓術から手術治療へのタイミングとしては、血管塞栓術を繰り返すうちに骨破壊前の骨の原型を示すようになり、腫瘍の縮小がみられてくる段階、あるいは、血管造影で異常血管がほぼなくなった段階で、手術治療へ移ることとした。

塞栓術を行うことにはリスクを伴うが、当科での四肢発生GCTの再発率が24%であることを考えると、塞栓を加えることは再発を防ぐための治療として有効であると思われた。

塞栓術単独による治療ができるかを検討したが、塞栓術を多く行った症例でも数%は viable な細胞がみられたこともあり、また、手術待機中の症例で腫瘍が再増大した症例もあり、手術治療を併用する必要があると考えている。

(本稿の内容は第43回日本整形外科学会骨軟部学術集会で発表した。)

文 献

- 1) Arpornchayanon O et al : Effectiveness of intravenous bisphosphonate in treatment of giant cell tumor ; a case report and review literature. *J Med Assoc Thai* **91** : 1609—1612, 2008
- 2) Smith J et al : Giant-cell tumor of the sacrum ; clinical and radiologic features in 13 patients. *J Can Assoc Radiol* **30** : 34—39, 1979
- 3) Seider MJ et al : Giant cell tumors of bone ; treatment with radiation therapy. *Radiology* **161** : 537—540, 1986
- 4) Leggon RE et al : Giant cell tumor of the pelvis and sacrum ; 17 cases and analysis of the literature. *Clin Orthop* **423** : 196—207, 2004
- 5) Gibbs IC et al : Radiosurgery and radiotherapy for sacral tumors. *Neurosurg Focus* **15** : E8, 2003
- 6) Ruka W et al : The megavoltage radiation therapy in treatment of patients with advanced or difficult giant cell tumors of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **78** : 494—498, 2009 [Epub 2009 Dec 11]
- 7) Malone S et al : Long-term follow-up of efficacy and safety of megavoltage radiotherapy in high-risk giant cell tumor of bone. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* **33** : 689—694, 1995
- 8) Caudell JJ et al : Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* **57** : 158—165, 2003
- 9) Junming M et al : Giant cell tumor of the cervical spine. *Spine* **33** : 280—288, 2008
- 10) Goldstein HM et al : Transcatheter embolization of renal cell carcinoma. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* **123** : 557—562, 1975
- 11) Wallace S et al : Arterial occlusion of pelvic bone tumors. *Cancer* **43** : 322—328, 1979
- 12) Chuang VP et al : Arterial occlusion ; management of giant cell tumor and aneurismal bone cyst. *Am J Roentgenol* **136** : 1127—1130, 1981
- 13) Lin PP et al : Long-term follow-up of patients with giant cell tumor of the sacrum treated with selective arterial embolization. *Cancer* **95** : 1317—1325, 2002
- 14) Lachman RD et al : The treatment of sacral giant-cell tumours by serial arterial embolisation. *J Bone Joint Surg* **84-B** : 873—877, 2002
- 15) Hosalkar HS et al : Serial arterial embolization for large sacral giant-cell tumors ; mid-to-long-term results. *Spine* **32** : 1107—1115, 2007

*

*

*

*

*

Malignant Pigmented Villonodular Synovitis in the Knee - Report of a Case with Rapid Clinical Progression

Naoaki Imakiire¹, Takashi Fujino², Takeshi Morii^{*1}, Keita Honya³, Kazuo Mochizuki¹, Kazuhiko Satomi¹ and Yasunori Fujioka²

Department of ¹Orthopaedic Surgery, ²Pathology, and ³Radiology. Kyorin University Faculty of Medicine. 6-20-2 Shinkawa Mitaka Tokyo 181-8611 Japan

Abstract: Malignant pigmented villonodular synovitis (PVNS) (or malignant giant cell tumor of tendon sheath (GCTTS)) is an extremely rare condition defined as a malignant lesion occurring with concomitant or previously documented PVNS at the same site. To date, only less than 20 cases have been reported in English literatures. We report a case of malignant PVNS in the knee in a 56-year-old woman with unpredictable rapid progression. This case raised a caution that when atypical components in specimens of recurrent benign PVNS are detected, even if low-grade or tiny, both pathologists and surgeons should consider the risk of malignant PVNS, which could display aggressive clinical progression.

Keywords: Soft tissue tumor, malignant pigmented villonodular synovitis, malignant giant cell tumor of tendon sheath.

CASE PRESENTATION

A 56-year-old woman with a painful mass in the posterior part of the left knee was admitted to a nearby clinic in 1995. Magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated a lobular mass (Fig. 1a). Subtotal removal was performed in June 1996 in that clinic under the diagnosis of conventional pigmented villonodular synovitis. Although local recurrence was detected 6 months after surgery, no plan was made for excision because the disease remained stable during the next 10 years. She was followed by the clinic. Later, for diagnosis confirmation, we accessed the specimen from the first operation, revealing marked proliferation of synovia, nodular growth, scattered hemosiderin-laden macrophages and osteoclastic giant cells. No focal sarcomatous components were identified anywhere in the specimen. These findings met the diagnostic criteria for benign PVNS (Fig. 1b, c).

Due to the progressive intolerable pain lasting for 6 months in 2006, she visited our institute. Plain radiography revealed osteolytic lesions in both the femur and the tibia. MRI demonstrated abnormal masses around the knee joint with bone invasion (Fig. 2a). A second excision was therefore performed in December 2006 under a diagnosis of residual PVNS. For extra-articular lesion, marginal resection was performed. Curettage and artificial bone graft were performed for intraosseous lesion. A large part of the specimen from the second operation revealed typical PVNS. However, a subtle nodular myxomatous focus with transition from ordinary PVNS was apparent (Fig. 2b). Atypical spindle cells were seen proliferating in the myxoid stroma (Fig. 2c). Solid nodule of pleomorphic and spindle cells in other aspects with transition from conventional PVNS area

were confirmed (Fig. 2d, e). In these areas, MIB-1 index (the percentage of Ki-67-positive cells based on a count of 1000 tumor cells within the tumor) was, however, less than 15%. Pleomorphism was not evident. No necrotic lesion was seen throughout the specimen. Thus at that time, it was difficult to determine whether this condition was benign or low grade malignancy and we decided to perform intensive observation at the outpatients' clinic.

During the next 3 months, rapid and aggressive relapse progressed with pathological fractures occurring in the distal femur and proximal tibia (Fig. 3a). Soft tissue invasion was detected up to the proximal part of the thigh (Fig. 3b). Therefore we decided to undergo disarticulation for local control (Fig. 3c, d). The specimen from the third operation showed a destructive multi-nodular growth pattern with myxomatous and solid components. The lesion displayed atypical spindle cells, similar to those in the tiny atypical focus of the second specimen (Fig. 3e). Although a very subtle trace of a benign PVNS-like component was detected, most of the specimen was occupied by low-grade malignant component. High grade component was not detected throughout the specimen. Immunohistochemical studies including S-100, desmin, smooth muscle actin, and CD99, revealed no significant differentiation markers in these components from both second and third operations. Again, MIB-1 index was less than 15%.

Suspected multiple metastases were identified on the first lumbar vertebra and pelvis 11 months after the third surgery. We prescribed a course of postoperative chemotherapy using ifosfamide (10g/m²) and doxorubicin (60mg/m²), following administration of zoledronate and carbon ion radiotherapy for local control of bone metastases. The patient remains alive with the disease 21 months after the third operation without evident lung metastases. The patient was informed that data concerning the case would be submitted for publication, and she consented.

*Address correspondence to this author at the Department of Orthopaedic Surgery, Kyorin University Faculty of Medicine. 6-20-2 Shinkawa Mitaka Tokyo 181-8611 Japan; Tel: +81-422-47-5511; Fax: +81-422-48-4206; E-mails: t-morii@gb3.so-net.ne.jp, t-morii@ks.kyorin-u.ac.jp

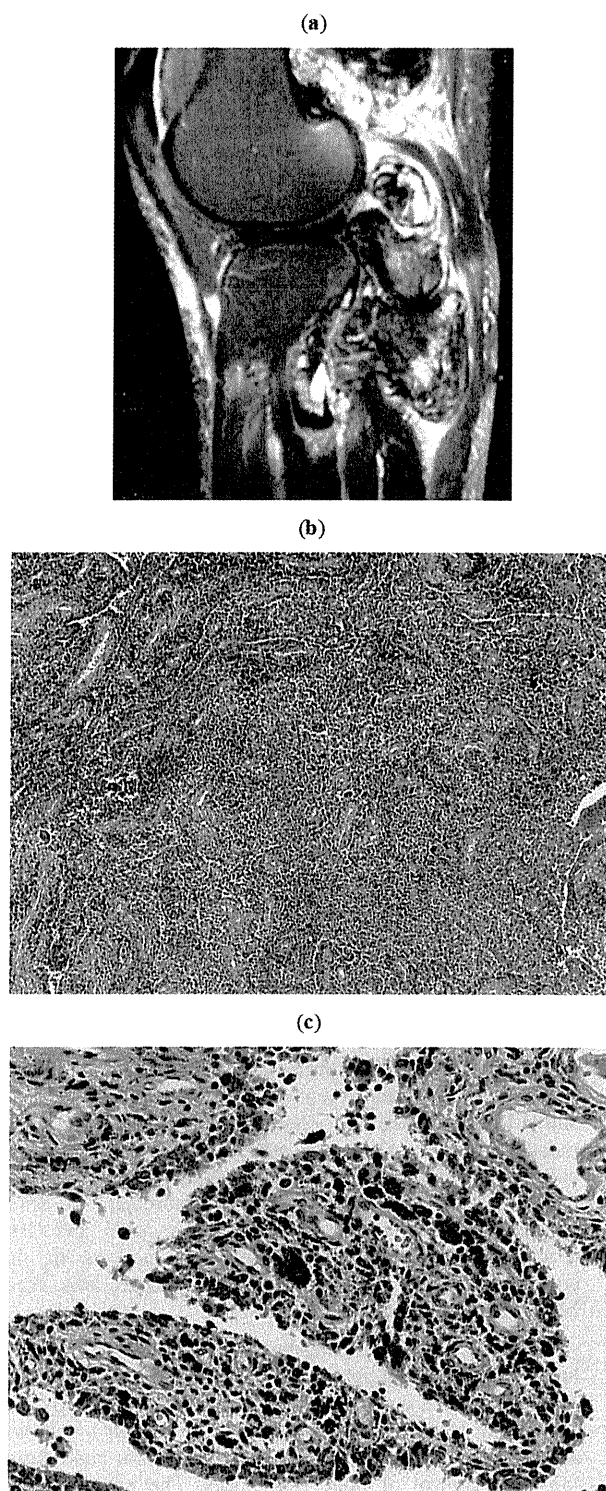


Fig. (1). First operation at nearby clinic. **a**; MRI before the first excision, showing a well-demarcated lobular mass at the posterior part of the knee. **b** and **c**; Histological findings of the specimen from the first excision, showing conventional PVNS without any trace of malignancy (hematoxylin and eosin stain, **b**; original magnification x40, **c**; x200).

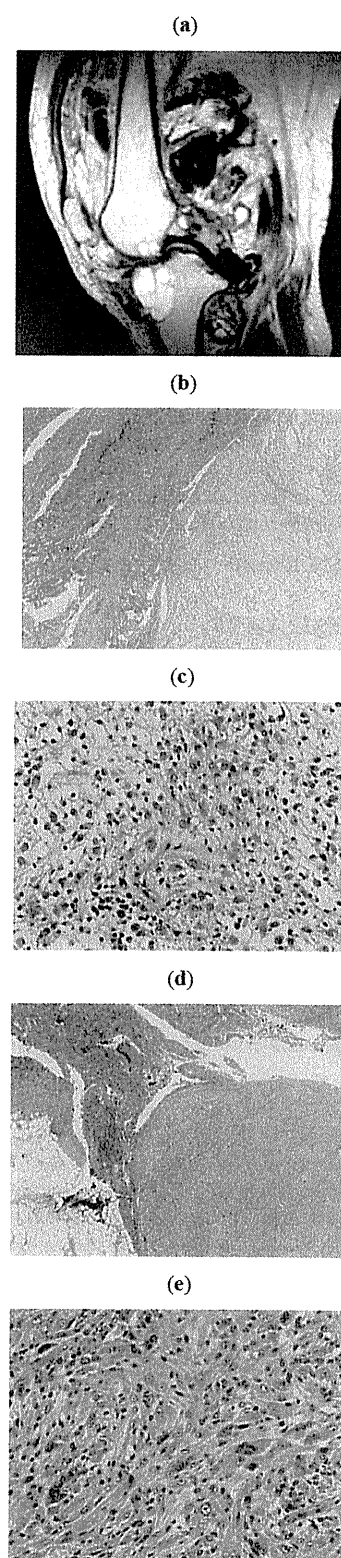
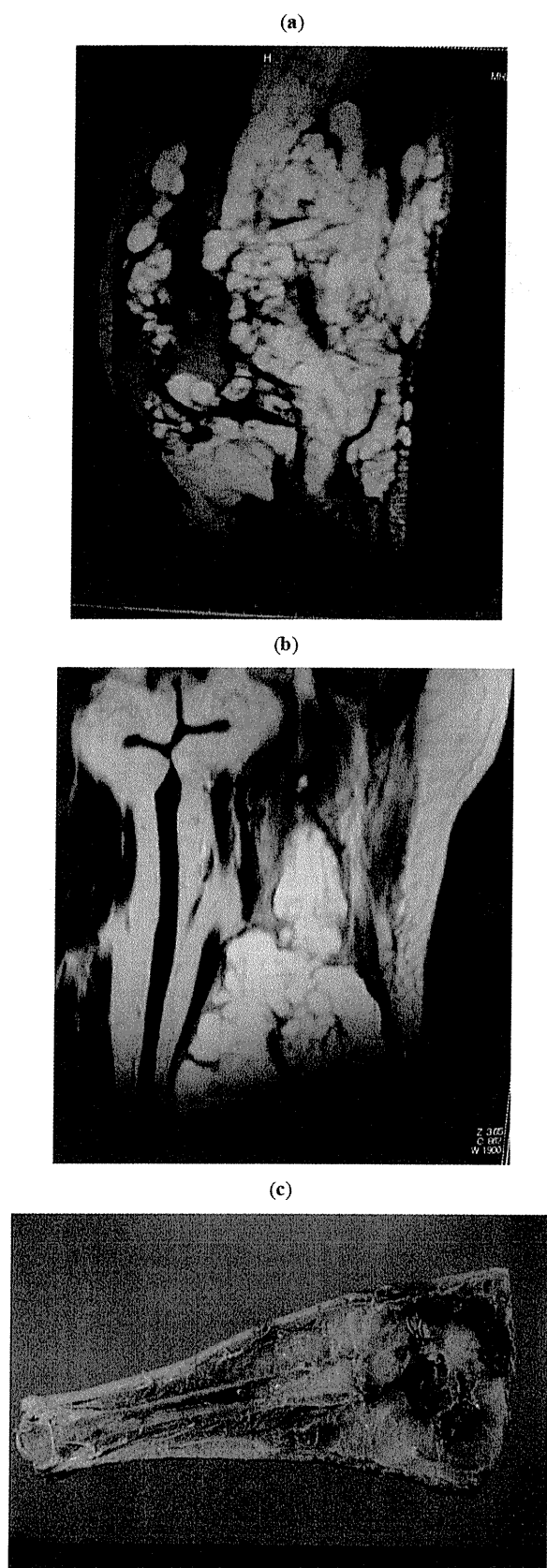


Fig. (2). Second operation. **a**; MRI showing enlargement of the residual tumor together with bone destruction. **b-e**: Specimen from the second excision (hematoxylin and eosin stain, **b**; original magnification x20, **c**; x200, **d**; x20, **e**; x200).



(Fig. 3) contd.....

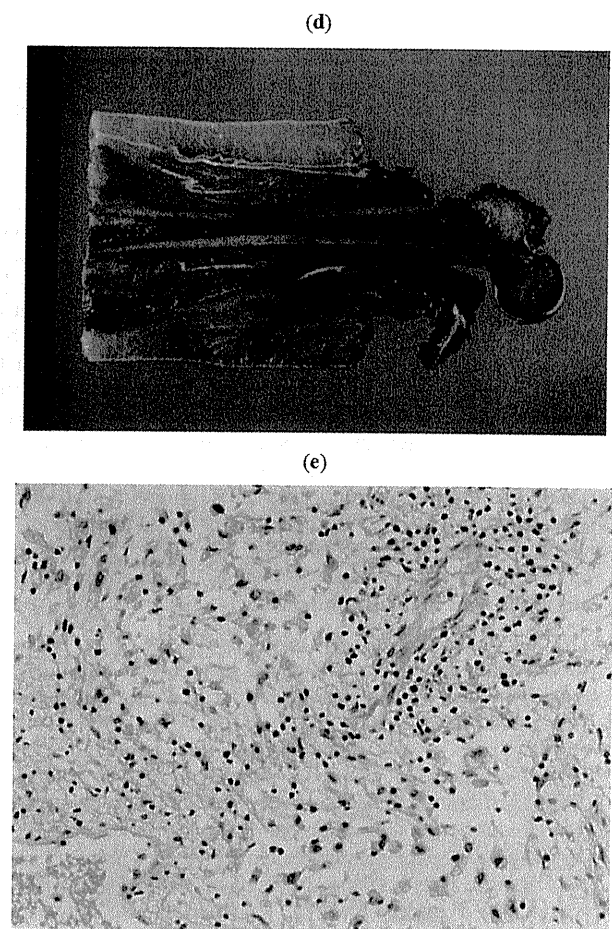


Fig. (3). Third operation. **a** and **b**; MRI at 3 months after the second operation. Whole bone occupation is seen, with pathological fracture in the femur. Broad subcutaneous occupation is also apparent (a). Tumor invasion into the proximal part of the thigh (b). **c** and **d**; macroscopic findings of the specimen from the disarticulated limb. **e**; Lobular proliferation of atypical tumor cells, myxoid stroma and dissepiments throughout the specimen (hematoxylin and eosin stain, original magnification x200). No high grade component was detected throughout the specimen.

DISCUSSION

Malignant PVNS is an extremely rare condition but established concept involving a malignant form of GCTTS or PVNS. Enzinger and Weiss proposed the definition of the condition as a malignant lesion occurring with concomitant or previously documented conventional PVNS at the same site [1]. In the present case, both clinical and histological data met this criterion, warranting the diagnosis of malignant PVNS.

Although some of the previous cases reported as malignant PVNS were not accepted as this entity by other authors [1, 2], to date, about 20 cases of this entity were reported in English literatures [2-13]. Clinical property of this entity was summarized as follows based on these reports. Their ages ranging from 12 to 78, average 52, years. Most cases involved the knee and the ankle [2-4, 6, 8, 9].

Almost half of the patients died during the follow up period [3-6, 10]. Limb salvage was difficult due to repeated local recurrence or joint involvement, and for most cases amputation was indicated [2-6, 8-10]. However in some younger patients' cases, lethal events could be avoided for more than 40 years after the initial treatment in spite of the repeated local recurrence [2-4].

Bertoni *et al.* analyzed eight typical cases and extracted common histological features: 1) a nodular solid infiltrative growth pattern; 2) large, plump round or oval cells; 3) cells with large nuclei containing prominent nucleoli; 4) necrotic areas; and 5) absence of a zonal pattern of maturation [3]. Although features 1), 4) and 5) matched the findings in the present case, some interesting variations were seen in both cell shape and background components, specifically in the form of short spindle cells with nodular myxoid infiltrative pattern. We propose here that the present case represents an example of malignant PVNS with histological features of myxofibrosarcoma. Indeed, cases previously reported as malignant PVNS have displayed some variations in histological findings diverging from the description by Bertoni *et al.* such as proliferation of spindle-shaped cells [2, 4, 7], myofibroblast-like components [9], osteosarcomatous lesion [11] or myxoid components [4, 14].

The notable feature of the present case was the discrepancy between low-grade histological findings and rapid, extensive clinical progression. Malignant components from both the second and third operation showed a low mitotic rate. Atypia and pleomorphism were not evident. Areas of necrosis were not dominant. All these findings suggested low histological grade. We failed to make rational explanation for the discrepancy, however, examples of aggressive clinical behavior of malignant PVNS with rather low mitotic rate (<10 per 10 high-power fields) have been previously reported [4, 10]. Our experience suggested a strong need for an appropriate and careful pathological work up for discriminating between conventional and malignant PVNS. In cases of less experienced pathologic centers, a transfer to an expert might be kept in mind.

CONCLUSION

An unusual form of malignant PVNS with myxofibrosarcoma-like components was reported. This case

indicated that caution is warranted regarding the probability of unpredictable rapid clinical progression in aggressive or malignant PVNS, even when histological grade appears low.

No competing interests are disclosed.

ACKNOWLEDGEMENT

We would like to thank Kaoruko Kojima for her expert technical assistance.

REFERENCES

- [1] Enzinger FM, Weiss SW. In: Enzinger FM, Weiss SW Ed, Soft tissue tumors. 3rd ed. Philadelphia, CV Mosby 1995; 749-51.
- [2] Layfield LJ, Meloni Ehrig A, Liu K, Shepard R, Harrelson JM. Malignant giant cell tumor of synovium (malignant pigmented villonodular synovitis). Arch Pathol Lab Med 2000; 124(11): 1636-41.
- [3] Bertoni F, Unni KK, Beabout JW, Sim FH. Malignant giant cell tumor of the tendon sheaths and joints (malignant pigmented villonodular synovitis). Am J Surg Pathol 1997; 21(2): 153-63.
- [4] Kalil RK, Unni KK. Malignancy in pigmented villonodular synovitis. Skeletal Radiol 1998; 27(7): 392-5.
- [5] Huracek J, Troeger H, Menghiardi B, *et al.* Malignant course of pigmented villonodular synovitis of the flexor tendon sheath of the small finger—case report and review of the literature. Handchir Mikrochir Plast Chir 2000; 32(4): 283-90.
- [6] Nielsen AL, Kiaer T. Malignant giant cell tumor of synovium and locally destructive pigmented villonodular synovitis: ultrastructural and immunohistochemical study and review of the literature. Hum Pathol 1989; 20(8): 765-71.
- [7] Oda Y, Takahira T, Yokoyama R, Tsuneyoshi M. Diffuse-type giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis arising in the sacrum: malignant form. Pathol Int 2007; 57(9): 627-31.
- [8] Castens HP, Howell RS. Malignant giant cell tumor of tendon sheath. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1979; 382(2): 237-43.
- [9] Ushijima M, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, *et al.* Malignant giant cell tumor of tendon sheath. Report of a case. Acta Pathol Jpn 1985; 35(3): 699-709.
- [10] Shinjo K, Miyake N, Takahashi Y. Malignant giant cell tumor of the tendon sheath: an autopsy report and review of the literature. Jpn J Clin Oncol 1993; 23(5): 317-24.
- [11] Wu NL, Hsiao PF, Chen BF, Chen HC, Su HY. Malignant giant cell tumor of the tendon sheath. Int J Dermatol 2004; 43(1): 54-7.
- [12] Kahn LB. Malignant giant cell tumor of the tendon sheath. Ultrastructural study and review of the literature. Arch Pathol 1973; 95(3): 203-8.
- [13] Bliss BO, Reed RJ. Large cell sarcomas of tendon sheath. Malignant giant cell tumors of tendon sheath. Am J Clin Pathol 1968; 49(6): 776-81.
- [14] Somerhausen NS, Fletcher CD. Diffuse-type giant cell tumor: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 50 cases with extraarticular disease. Am J Surg Pathol 2000; 24(4): 479-92.