

原 著

過去50年間の骨肉腫治療の検討

Treatment and Outcome of Osteosarcoma: A 50-year Retrospective Review

畠野宏史 守田哲郎 小林宏人 村井丈寛
Hiroshi HATANO, Tetsuro MORITA, Hiroto KOBAYASHI and Takehiro MURAI

要 旨

かつて骨肉腫は最も予後不良な腫瘍のひとつであったが、現在では、大量メトトレキサート (HD-MTX), アドリアマイシン, シスプラチン, イホスファミドの4剤を中心とした化学療法により生存率が向上し, 手術方法も四肢切断から患肢温存手術が主体となり, 生存者のQOLも改善してきている。今回, 我々は, 1961年から2010年までの50年間に, 当科で治療した初診時に転移のない骨肉腫82例 (高悪性71例, 低悪性11例) を対象とし, 過去50年間に, 以下のA, B, C, Dの4期に分けて, 治療法, 治療成績の変遷について検討した。A期はHD-MTX療法導入前の1961年から1976年, B期はHD-MTXを導入した1977年から1989年, 化学療法レジメンや手術方法の発展によりC期は1990年から1999年, D期は2000年から2010年とした。それぞれの期間における5年および10年の全生存率は, A期 7.1%, 0%, B期 47.6%, 42.9%, C期 73.3%, 60%, D期 78.1%, 78.1%であった。患肢の切離断率はA期71.4%, B期47.6%, C期 46.6%, D期 19.0%と, 年代ごとに減少し, 様々な技術を応用した再建術による患肢温存手術が主体となっていた。当科での過去50年の骨肉腫治療において, 全生存率が向上し, 生体材料や手術技術の進歩によって患肢温存手術が主体となっていることが確認された。

はじめに

骨肉腫は腫瘍性の骨・軟骨形成もしくは類骨形成を示す悪性腫瘍で, 原発性悪性骨腫瘍の中では最も発生頻度が高い¹⁾。本邦では, 年間新患数は200-300例程度と推計されている²⁾。かつて骨肉腫は最も予後不良な腫瘍のひとつであったが, 1977年にメトトレキサート大量療法 (HD-MTX) が導入されてから, 飛躍的に生存率が向上した²⁻⁴⁾。その後, 多剤併用療法の改良が行われ, 近年ではHD-MTX, アドリアマイシン (ADM), シスプラチン (CDDP), イホスファミド (IFM) の4剤を中心としたプロトコルが開発され, 生存率の向上に寄与するとともに, 手術方法も, 四肢切断から患肢温存手術が主体となり, 生存者のQOLも改善してきている。

当科では, 本邦でHD-MTXが可能となった1977年当初から, 骨肉腫に対して系統的な術前および術後化学療法を行い, 患肢温存をめざす手術治療を行ってきた^{4,5)}。今回, 当科における過去50年間の骨肉

腫治療例を調査し, 治療法, 治療成績の変遷について検討した。

I 対 象

1961年から2010年までの過去50年間に, 当科で治療した初診時に転移のない骨肉腫82例 (高悪性71例, 低悪性11例) を対象とした。年齢は, 中央値17.5歳 (6-77歳), 性別は, 女性45例, 男性37例, 発生部位は, 大腿骨51例, 脛骨11例, 上腕骨5例, 骨盤4例, その他11例である。生存率は, Kaplan-Meier法により算出した。

II 結 果

1. 高悪性骨肉腫に対する化学療法の変遷と治療成績

高悪性骨肉腫に対する化学療法は, 当科では1961年から1976年までは, シクロフォスファミド (CPA), ADM, マイトマイシンC, 5-フルオロウラシルなどが散発的に使用されていた。1977年からHD-MTXが導入され, ADMとの併用療法が主体

に行われた。1989年からはHD-MTX, ADM, CDDP, CPA, プレオマイシン (BLM), アクチノマイシンD (ACT-D), ビンクリスチン (VCR) を組み合わせた多剤併用療法 (Rosen T12プロトコール) が導入された⁴⁾。しかし、効果の根拠が乏しいCPA, BLM, ACT-D, VCRは次第に使用されなくなり、1990年代は、HD-MTX, CDDP, ADMのdose intensityを高めるとともに、IFMをfirst lineに加えた治療が行われるようになった。1990年代は、これらのプロトコールの移行期であり、現在は、HD-MTX, CDDP, ADR, IFMによる治療が主体となっている。以上の化学療法の変遷から、過去50年間を、以下のA, B, C, Dの4期に分けて全生存率 (OS) を検討した (図1)。A期はHD-MTX療法導入前の1961年から1976年、B期はHD-MTXを導入した1977年から1989年、化学療法レジメンや手術方法の発展によりC期は1990年から1999年、D期は2000年から2010年とし

た。それぞれの期間における5年および10年のOSは、A期 7.1%, 0%, B期 47.6%, 42.9%, C期73.3%, 60%, D期 78.1%, 78.1%であった。

2. 高悪性骨肉腫の転移と局所再発

高悪性骨肉腫71例中、転移をきたした症例は41例で、初発転移部位は40例 (97.6%) が肺で、1例 (2.4%) が腎であった。この腎転移例では、剖検も行われたが、肺転移は認められなかった。無増悪生存率 (PFS) は、解析可能であった1990年以降のC期とD期の36例で調査したところ、2年および5年のPFSはC期 73.3%, 60.0%, D期 74.5%, 57.0%であった。なお、1990年以降の36症例のうち、局所再発を生じたのは1例 (2.8%) であった。

3. 高悪性骨肉腫に対する切離断率と手術方法の変遷

AからD期における手術方法を表1、切離断術の占める割合の推移を図2に示す。A期では、切離断術が71.4%であったのに対し、B, C期では、切離

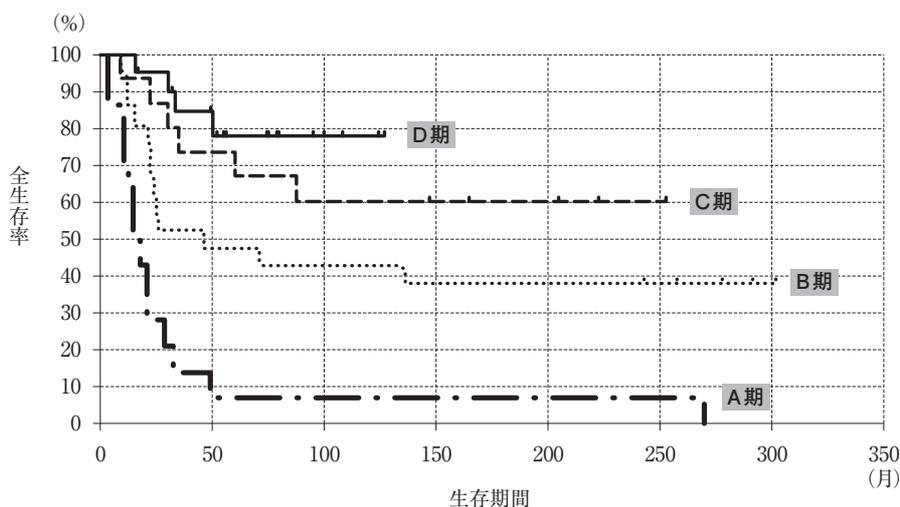


図1 骨肉腫生存率の推移

A期：1961-1967年、B期：1977-1989年、C期：1990-1999年、D期：2000-2010年

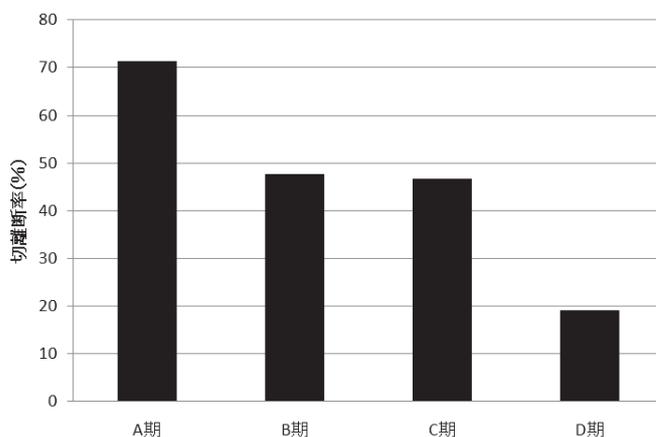


図2 切離断率の推移

表1 時期別手術内容

A期	切離断	10
	手術なし	3
	人工大腿骨スペーサー	1
		計14
B期	切離断	10
	人工大腿骨スペーサー	5
	人工関節置換術	2
	自家骨移植	2
	two stage operation	2
		計21
C期	切離断	7
	人工関節置換術	6
	体外照射骨	1
	スペーサー	1
		計15
D期	人工関節置換術	10
	切離断	4
	人工関節置換+血管再建	2
	切断・短縮再接着	2
	体外照射骨	1
	切除+遊離皮弁	1
	切除のみ	1
		計21

断術はそれぞれ47.6%, 46.6%と約半数の症例で患肢温存されるようになった。D期では、切離断術は19.0%にとどまり、患肢温存手術が主体となっていた。A, B期では、切除後の骨欠損部をとりあえず人工物のスペーサーで補填する手術が行われていたが、C期では、骨補填型人工関節置換術が汎用されるようになり、D期ではマイクロサージャリーによる血管再建を行った手術や延長型人工関節、体外自家照射骨を用いた再建など、様々な技術を駆使した患肢温存手術が行われた。

4. 肺転移に対する手術治療

肺転移をきたした40例中16例に外科的治療が行われた。この16例の手術後の生存率は、2年が59.3%, 5年が30.5%であった。16例のうち、初診から肺転移手術までの期間が20か月以上経過していた5例に限ると、平均術後経過観察期間54.3か月(1-182か月)

において、死亡例は二次性白血病を発症した1例のみであった。

5. 低悪性骨肉腫の治療成績

低悪性骨肉腫の11例では、平均経過観察期間168か月(46-257か月)において局所再発例や遠隔転移例、原病による死亡例はなかった。切離断を行った症例はなく、四肢発生例では全例、患肢温存手術が行われていた(表2)。

表2 低悪性骨肉腫に対する手術内容

自家骨移植	4
切除	3
人工骨頭・人工関節	2
自家骨移植+同種骨移植	1
人工骨移植	1
計11	

III 考 察

かつて、四肢発生の骨肉腫に対しては切断術が唯一の治療法であった。しかし、切断術を施行されても、大部分の患者は2年以内に肺転移を生じて死の転帰をとった。1970年代に入り、ADM, HD-MTX, CDDPなどの骨肉腫に有効な抗癌剤が登場し、強力な化学療法が行われるようになり、生存率が向上した^{2,3)}。当科では、1977年からHD-MTXとADMによる化学療法が導入され^{4,5)}、1977年以前には、10年OSは0%であったのが、1977年から1989年では42.9%と著明に改善した。1990年代には、原発巣の腫瘍細胞の増殖抑制や微小遠隔転移に対する効果を高める目的で、術前から多剤併用化学療法が行われるようになり、10年OSは60%まで向上し、さらに、2000年から2010年では78.1%に達した。本邦で多施設共同研究として行われたNECO-93JおよびNECO-95Jプロトコルでは、5年OSが77.9%であり⁶⁾、この結果と比較しても当科の治療成績は遜色ないものであった。

手術治療については、原発巣のコントロールが良好となったこと、切除縁の概念が確立してきたこと、生体材料(人工関節、人工骨など)の発達、血管移植や血管柄付き遊離移植におけるマイクロサージャリー技術の向上などにより、患肢温存手術の適応範囲が拡大している^{7,8)}。また、体外自家照射骨、パストール処理骨、液体窒素処理骨など、広範切除した腫瘍を骨ごと殺細胞処理して、腫瘍細胞を死滅させたうえで、体内に戻し患肢を再建するといういわゆる再生自家骨移植の有効性が明らかとなり、再建

術の重要なオプションの一つになっている⁸⁾。

当科の切離断率も1977年から1989年の71.4%から2000年から2010年では19.0%に減少し、現在では患肢温存手術が主流となった。骨肉腫は、関節近傍に発生することが多いため、広範切除後の再建術としては、骨補填型人工関節置換術が選択されることが多い。しかし、成長途上の小児では、脚長差が生じることや小さい人工関節では耐久性が乏しいことが問題となる。このため、人工関節導入当初は、腫瘍切除後に、一時的にスペーサーで補填し、脚長差を生じた時点で脚延長を行い、その後、人工関節置換術を行うという、two stage operationが成長期の患者に対して行われた^{8,9)}。近年では、成長に合わせて、少しずつ延長できる延長型人工関節が開発され、当科でも使用されている(図3)。また、腫瘍が関節の近傍に存在し、なおかつ重要な血管を巻き込むような症例に対しても、血管移植を併用した人工関節を用いた再建も行われるようになり、人工関節置換術の適応範囲は拡大している。しかし、人工関節の場合は、長期的には、破損、摩耗、ゆるみが生じてしまい、再置換が必要になる可能性があることが問題である。今後、長期生存例が増加すれば、人工関節のトラブルに対する処置が増加することが予想される。

再生自家骨移植については、当科では、原則として関節が温存できる骨幹部の症例に限り適応し、体外照射処理骨を用いて再建を行っている(図4)。再生自家骨移植の利点は、もともと摘出した骨が存在していた部位に戻すので適合性がよいこと、同種骨移植では心配される感染や拒絶反応がないこと、いったん骨癒合してしまえば、自分の骨として再生され、永続的な強度も期待できることである¹⁰⁾。欠点としては、関節軟骨を含む切除例では、体外照射を行うと関節の変形による機能障害をきたす可能性が高いこと、骨癒合まで時間がかかることなどであり、骨癒合を促進するために、血管柄付骨移植を併用している。

骨肉腫は肺に初発転移することが多く、当科の症例でも、初発転移部位は肺が41例中40例(97.6%)と、圧倒的に多かった。肺以外が初発転移部位であったのは腎転移の1例のみ(2.4%)であった。肺転移例に対しては、40例中16例に外科的治療が行われた。従来から報告されているように、肺転移発症までの期間が長いほど予後が良い傾向が見られた¹¹⁾。その他にも、転移の個数、サイズなどが予後因子とされているが、肺転移をきたしても、長期生存する可能性は十分にあるので、予後因子を勘案しながら、呼

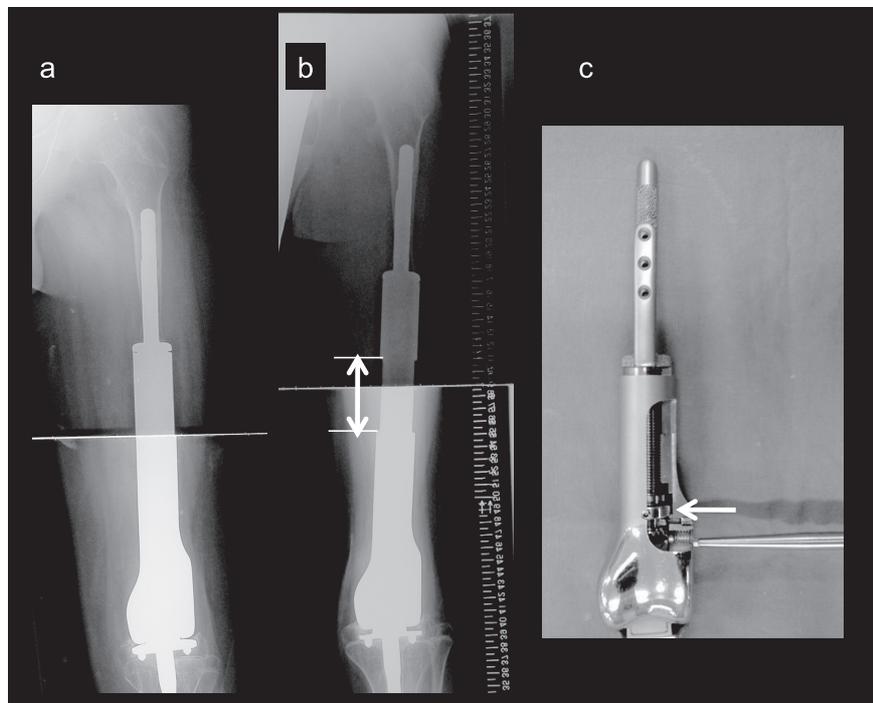


図3 延長型人工膝関節置換術例(12歳 男)

- 12歳時に左大腿骨骨肉腫に対して、広範切除および延長型人工膝関節置換術を行った。
- その後、身長伸びに合わせて少しずつ人工関節も延長した。12歳時には身長150.0cmだったが、最終延長を行った19歳時には179.3cmとなり、人工関節の総延長は84mmであった(両矢印の範囲)。
- 延長型人工関節は、大腿部に小切開を加え、ドライバーで人工関節のギア(矢印)を回転させることによってtelescope(望遠鏡)のように延長できる。

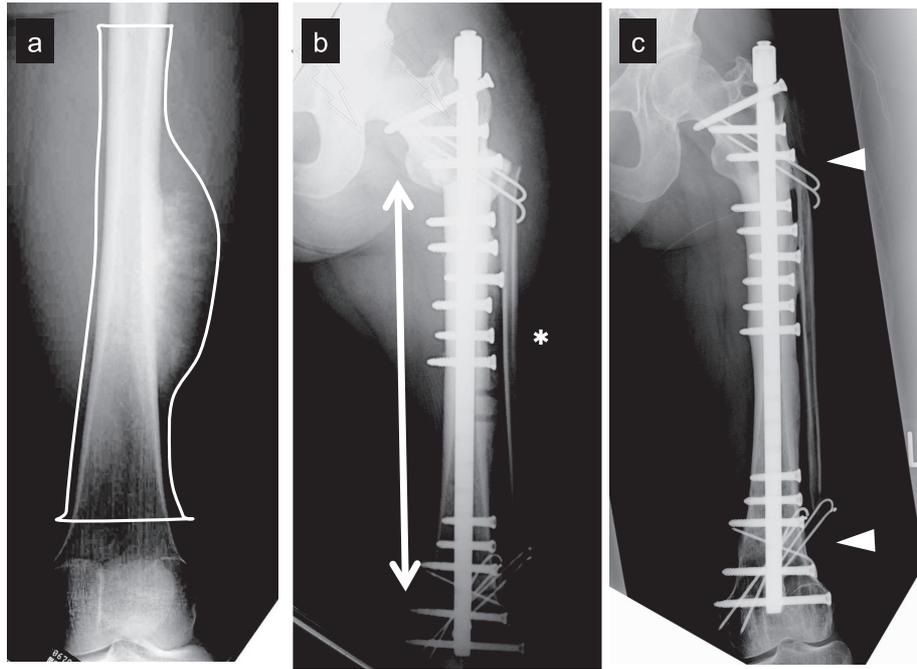


図4 体外自家照射骨による再建術例 (19歳 女)

- 左大腿骨幹部の骨肉腫に対して広範切除を行った (白線枠)。
- 摘出した骨から腫瘍部分を取り除き、60Gyの一括照射による殺細胞処理を行った。その後、照射骨を大腿骨欠損部に戻し、髓内釘で固定した (両矢印の範囲)。骨癒合促進のため血管柄付き腓骨移植 (*) も併用した。
- 術後6年で、骨癒合は完成している (△は骨接合部の癒合を示す)。

吸器外科と連携のうえ、積極的な外科治療を行う必要がある。

IV 最後 に

当科における過去50年の骨肉腫の治療成績を検討し、生存率の向上、生体材料や手術技術の進歩によって患肢温存手術が主体となっていることが確認された。しかし、骨肉腫は、稀な疾患であり、他の癌腫のように有効な新規抗癌剤や分子標的薬の開発が進んでおらず、生存率に関しては、ここ数年は頭打ち状態の感がある。本邦では、現在、JCOG骨・軟部腫瘍グループの主導で、骨肉腫補助化学療法におけるIFM併用の有効性に関する他施設共同臨床研究が進められているが、臨床的には、限られた既存薬剤で、いかに効率よく治療効果があげて生存率を改善することができるか、ということが模索されているのが現状である。今後、生存率をさらに向上させるためには、やはり新規抗癌剤の開発を押し進めることが必要である。

参考文献

- Raymond AK, Ayala AG, Knuutila S. Conventional osteosarcoma: Pathology & Genetics. Tumors of Soft Tissue and Bone. Flecher CDM, Unii KK, Mertens F, eds. p56-57. IARC Press. 2002.
- 上田孝文, 荒木信人, 吉川秀樹: 骨肉腫に対する集学的治療体系の進歩と今後の治療戦略 化学療法を中心に. 小児がん. 46:175-180, 2009.
- 横山良平: 【固形腫瘍の新しい治療】 骨肉腫の治療. 小児科診療67: 615-619, 2004.
- 守田哲郎: 【がん化学療法の現状】 骨軟部肉腫に対する化学療法の現状. 新潟がんセンター病医誌. 37: 37-42, 1998.
- 大塚寛, 守田哲郎, 堀田利雄, 他: 化学療法を開始した昭和52年以降の骨原発悪性腫瘍の治療成績. 新潟整外研会誌. 11: 93-96, 1995.
- 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.
- 守田哲郎: 骨原発性悪性骨腫瘍の治療. 新潟がんセンター病医誌. 33: 1-8, 1998.
- 松本誠一: 骨肉腫の手術療法. 小児がん. 46:181-183, 2009.
- 守田哲郎, 堀田利雄, 平田泰治, 他: 骨原発悪性腫瘍に対する患肢温存療法 各種再建法の検討. 癌と治療. 16:1795-1801, 1989.
- Hatano H, Ogose A, Hotta T, et al. Extracorporeal irradiated autogenous osteochondral graft: a histological study. J Bone Joint Surg Br. 87:1006-11, 2005.
- Harting MT, Blakely ML, Jaffe N, et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. J Pediatr Surg. 41:194-9, 2006.