

Ⅷ 悪性骨・軟部腫瘍

国定俊之^{a*}, 尾崎敏文^b

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 ^a運動器医療材料開発講座, ^b整形外科

キーワード: Bone, Soft tissue, Tumor, Sarcoma, Malignant tumor

Malignant bone and soft tissue tumors

Toshiyuki Kunisada^{a*}, Toshifumi Ozaki^b

Departments of ^aMedical Materials for Musculoskeletal Reconstruction, ^bOrthopaedic Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

悪性骨・軟部腫瘍を治療する際の標準的なガイドラインとして、日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍委員会が「整形外科・病理 悪性骨腫瘍取扱い規約¹⁾」「整形外科・病理 悪性軟部腫瘍取扱い規約²⁾」を発行している。この取扱い規約をもとに、最新の知見を加えて悪性骨・軟部腫瘍の治療について解説したい。

悪性骨・軟部腫瘍の診断

悪性骨・軟部腫瘍の治療では、病理組織診断による確定診断が必要不可欠である。そのためには、臨床所見、画像診断で悪性を疑うとき、もしくは診断が不確実なときには生検術を行う必要がある。生検術により良悪性の鑑別だけでなく、悪性度の評価、さらには治療方針が決定される。また、執刀する医師として、適切な生検術を行うことが骨・軟部腫瘍の治療の第一歩であることを理解しておくべきである。

生検術を行う際には、腫瘍の部位、大きさ、解剖学的位置関係（主要な血管、神経、筋肉のコンパートメント、関節腔など）、次に行う腫瘍切除術での皮切の位置などを考慮して生検の進入路を決めることが極めて重要である。安易な進入経路は、もし腫瘍が悪性であった場合に、悪性腫瘍に汚染された進入路として広範な切除が必要となり、術後の四肢機能は著しく損なわれる結果となる。針生検術は、外来で局所麻酔下に可

能であり、低浸襲性と簡便性の利点があるが、採取する組織量が少なく、確定診断が難しいこともある³⁾。その際には、確定診断のために切開生検術を行う必要がある。

さらに、骨軟部腫瘍は稀な疾患であるが、病理組織型が多彩であり典型的な組織像を示さない腫瘍も多く、骨軟部腫瘍を専門としていない病理医にとっては診断が困難であることが多い。さらに、免疫組織学的検索だけでなく、最近では特異的な融合遺伝子の検索が有用となることが多く、専門的な知識が必要となる⁴⁾。岡山大学整形外科では、1999年より病理診断の補助診断として遺伝子診断を行なっている⁵⁾。生検術で得られた腫瘍組織から RNA を抽出し、RT-PCR 法を用いて融合遺伝子を検出する。生検術で得られた腫瘍組織は凍結保存しており、必要に応じていつでも融合遺伝子の検出が可能である。早ければ、翌日には結果が判明する。滑膜肉腫、Ewing 肉腫などでは非常に有用な検査である。

骨軟部腫瘍の最終診断は病理組織診断にあると言っても過言ではない。診断困難な腫瘍であっても、確定診断に至らなければ適切な治療を行うことができず、患者に不利益が生じる。このような場合には躊躇せずに専門家にコンサルトすることが必要である。また、一般的には、生検術を行う前に、骨軟部腫瘍専門医のいる施設に紹介するべきである。

病理診断で悪性骨・軟部腫瘍と判明すれば、まず全身検索（遠隔転移の有無）を行う必要がある。当科では、画像診断として胸腹部 CT やタリウムシンチを行っている⁶⁾。執筆時点では PET は、骨軟部腫瘍に対する保険適応は認められていない。悪性骨・軟部腫瘍患者で最も多い遠隔転移は、肺転移である。骨軟部腫

平成20年2月受理

*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7273 FAX: 086-223-9727

E-mail: toshi-kunisada@umin.ac.jp

瘍，特に悪性骨腫瘍では，所属リンパ節転移を生じる例はきわめて稀であるため，リンパ節の検索は一般的には行われていない．遠隔転移を認めなければ，次の項で述べる治療を行うこととなる．遠隔転移を認めた場合の標準的な治療法は未だ確立されていない．症例によって治療法はさまざまであるが，切除可能であればできる限り切除することが望ましい．

悪性骨・軟部腫瘍の治療

1. 外科的治療

良性腫瘍と悪性腫瘍で，手術術式の選択が大きく異なる．切除線と腫瘍の関係で手術術式を分類すると以下のようになる．

広範切除術：腫瘍を健常組織で被包し，一塊として切除する術式である．悪性骨軟部腫瘍を安全に切除するためには，この術式を選択する必要がある．広範切除術には，腫瘍をカバーする健常組織の量（健常組織の厚さ）と質（barrier 組織など）によって，その根治性に幅があり，切除線評価に基づいた分類が必要である．以前は腫瘍や反応層から最低でも 5 cm 以上離して切除していたが⁷⁾，最近では切除線評価で 2 cm 以上の切除線が確保されていれば，安全な切除線と考えられている⁸⁾．

辺縁切除術：腫瘍をその被膜部あるいは反応層部で一塊として切除する術式である．通常，良性腫瘍に対して行われる手術法である．

腫瘍内切除術：切除線が腫瘍実質内を通過する切除線での術式であり，腫瘍を減量する操作，腫瘍を一塊として切除せず，小さな固まりとして摘出する操作などの術式である．

四肢発生の悪性骨・軟部腫瘍では，患肢を温存する手術（患肢温存手術）と切離断術とに分けられる．現在では多くの悪性骨・軟部腫瘍患者に患肢温存手術が

行われている．これは，画像診断技術の進歩と，安全な切除線概念が確立されたことが大きな要因となっている．

悪性骨・軟部腫瘍の手術では，不十分な切除を行うと局所再発の可能性がきわめて高い．安全に（再発させないように）切除するためには，腫瘍を健常組織で被包し，一塊として切除する広範切除術を行う必要がある．一方，局所根治性を配慮するあまり，必要以上の周囲組織切除を行うと，四肢機能が悪化することが予想される．四肢の術後機能を可能な限り温存し，かつ再発のない安全な腫瘍切除術を行う必要がある（図 1）．このためには，術前の画像診断から腫瘍の発生部位，大きさ，腫瘍の広がりとともに，腫瘍周囲に存在する骨，関節，神経，血管，筋肉などを正確に把握することが重要である．

悪性骨・軟部腫瘍の切除後には，その切除した腫瘍や周囲の正常組織の範囲に応じて骨や軟部組織の欠損が生じる．特に悪性骨腫瘍に対する広範切除術を計画する際には，しばしば巨大な骨欠損が予想される．この骨欠損に対し，さまざまな再建法が行われてきた（表 1）．人工関節置換術は，術後のリハビリを早期に開始することができるため，社会復帰が早いという利点がある（図 2， 3）．しかし，人工関節の耐久性の問題（磨耗，破損）や骨への長期固定性に限界があることなどの欠点を持っている．自家骨移植術は，骨癒合では非常に有利であり，骨癒合が完成すればほぼ永久に骨強度が得られる利点がある．しかし，donor となる骨が限られており広範な骨欠損をカバーすることは難しく，また，donor site の合併症の危険性もある．処理骨移植術では，骨欠損部の充填は容易であるが，骨癒合までに長期間必要であり，術後に患者の QOL（生活の質）を著しく制限する．さらに，感染や偽関節の危険性も高い．回転形成術は，切断術と同様に患肢が

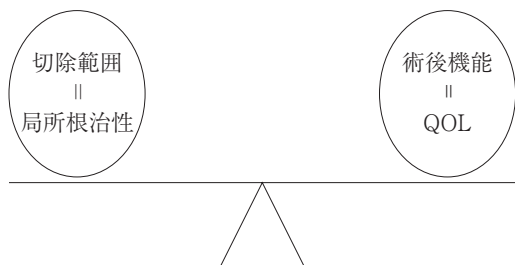


図 1 切除範囲と術後機能
術後機能を可能な限り温存し，かつ再発のない安全な腫瘍切除術を行う必要がある．

表 1 骨欠損に対する再建法

1. 骨移植，血管柄付骨移植（腓骨，肩甲骨）
2. 人工骨
3. 同種骨
4. 金属の prosthesis（人工関節）
5. リサイクル骨
 - 加温骨（バスターール処理骨）
 - 放射線照射骨
 - 液体窒素処理骨

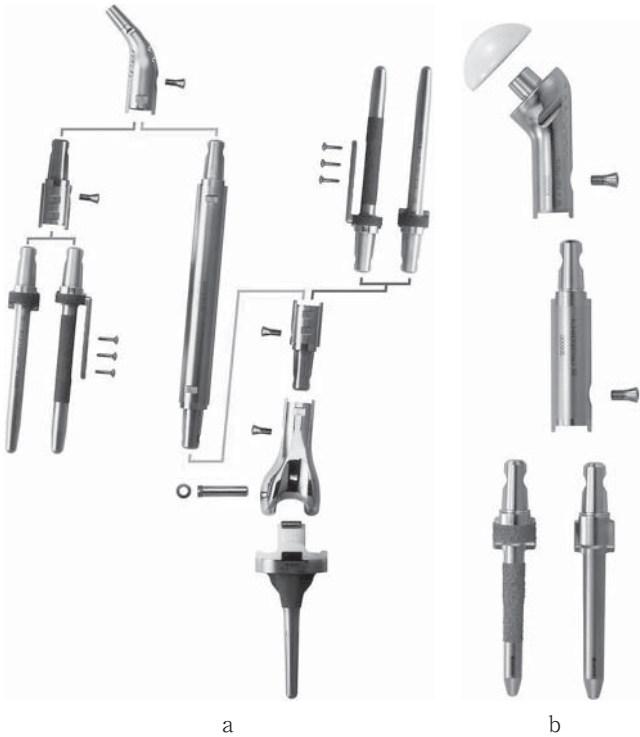


図2 腫瘍切除後の再建に用いられる人工関節
a：大腿骨置換用，b：上腕骨近位置換用

短縮されるが，膝関節の機能が足関節で再建されるため，装具を着用することで走ったり，ハードルを飛んだりすることが可能となり，非常に機能的に良好な再建方法である．しかし，足関節が反対に向いているという一見異様な外観という欠点がある（図4）．このように，各再建法でそれぞれ利点と欠点を持っており，これらをよく考慮した上で主治医と患者がよく話し合い，最終的に再建方法を決定する必要がある．

骨以外の軟部組織欠損の再建法としては，皮膚のみの欠損であれば遊離皮膚移植で対応可能であるが，巨大な軟部組織欠損に対しては，皮弁術が行われる．多種多様の皮弁術が報告されており，発生部位や欠損の大きさ，患者の年齢や活動性などを考慮して再建法を決める必要がある．皮弁の技術も進歩しており，全身のあらゆる部位から皮弁を挙上することが可能となってきた．また，donor となる部位の欠損を最小限とする低浸襲の穿通枝皮弁なども一般的となっており，形成外科医との協力は不可欠と考えている⁹⁾．さらに，関節を動かす力源となる筋，腱が欠損する場合には，筋腱移行術や，皮弁術を行う際に同時に神経移植を行うことにより dynamic な再建を行うことも可能である．血管を合併切除する場合には，血行再建

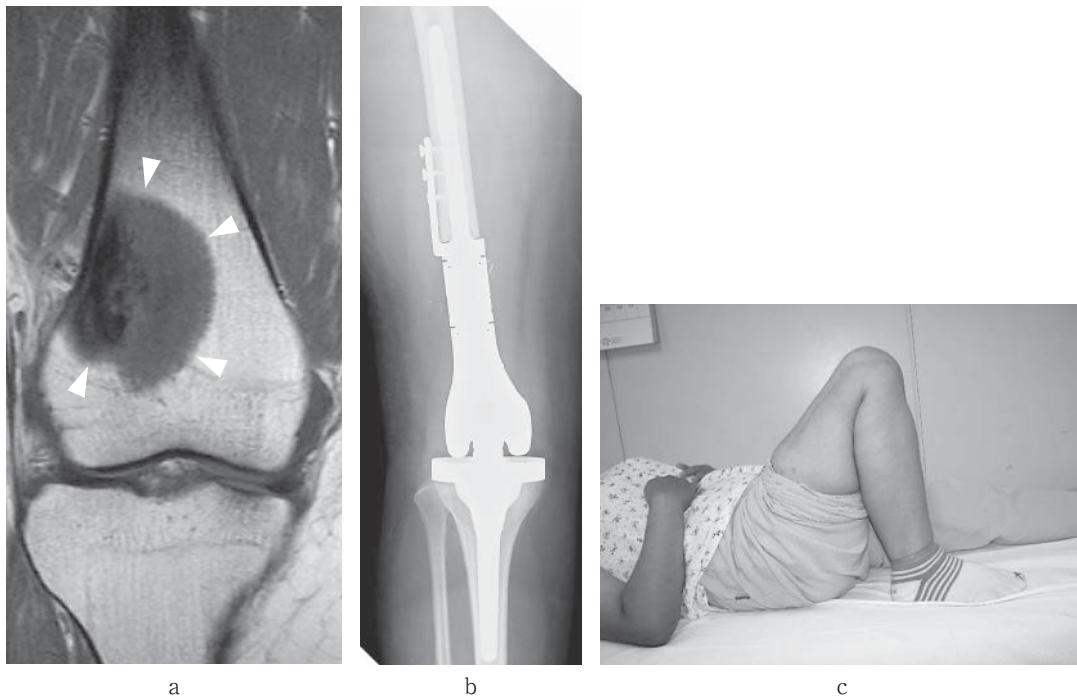


図3 40歳，女性，右大腿骨遠位発生骨肉腫患者
a：術前のMRI T1WI，b：腫瘍型人工膝関節置換術を行なった術後単純X線画像，c：術後6ヵ月で右膝関節の屈曲140度と良好な機能である．

術が必要となることもある。

このように、悪性骨・軟部腫瘍の手術では、単に腫瘍を安全に切除するという治療目的だけでなく、術後の四肢の機能障害を最小限に抑えるため(QOL 向上のため)にさまざまな再建術を行う必要がある。不適切な切除術や再建方法が行われた場合には、患者の生命予後を危険にするだけでなく、患者の QOL を著しく低下させることになる。悪性骨・軟部腫瘍の切除術は安易に考えるのではなく、最初から骨・軟部腫瘍を専門としている施設へ紹介することが推奨されている。

2. 化学療法

1) 悪性骨腫瘍

骨肉腫や Ewing 肉腫などの高悪性度悪性骨腫瘍では、初診時に肺などにすでに微小転移が存在しているという考えで治療方針をたてる必要がある。現在ではこれらの悪性骨腫瘍に対する術前術後の化学療法はほぼ定着してきているが、化学療法のみによる治癒はあまり期待できない。手術や放射線治療との併用による補助化学療法と、切除不能例、転移例における症状の改善、延命を目的とした緩和的化学療法が主体となる。骨肉腫、Ewing 肉腫では、補助化学療法は必須の治療方法であるが、軟骨肉腫、悪性線維性組織球腫、脊索腫などにおいては、化学療法の有効性は証明されていない。

骨肉腫では、主に使用されている薬剤は、doxorubicin (adriamycin), methotrexate, cisplatin, ifosfamide の4種である¹⁰⁾。さまざまなプロトコルが報告され

ているが、本邦では NECO-93J, 95 J による多施設共同研究が行われてきた。現在、岡山大学を含めた全国主要7施設で、新しい多施設共同研究のプロトコルを作成中である。

Ewing 肉腫では、有効性が高い薬剤は、doxorubicin (adriamycin), cyclophosphamide, vincristine, actinomycin-D, ifosfamide, etoposide (VP-16) の6剤である。骨肉腫と同様に現在までさまざまなプロトコルが報告されており、現在日本では、JESS (Japan Ewing Sarcoma Study Group) のプロトコルにより多施設共同研究が行われており、執筆時点で岡山大学から3例登録している。

2) 悪性軟部腫瘍

四肢発生の高悪性度悪性軟部腫瘍は外科的切除縁の概念の確立により、5年生存率は約60%と報告されている。悪性軟部腫瘍に対する化学療法の是非については、横紋筋肉腫や軟部 Ewing 肉腫を除いては、化学療法の感受性があまり高くないため一定の見解は得られていない。世界中でさまざまな化学療法のプロトコルが報告されているが、日本では、doxorubicin (adriamycin), ifosfamide によるプロトコルを用いた多施設共同研究 (Japan Clinical Oncology Group, JCOG0304) が現在進行中であり、岡山大学からは現在まで5例登録している。

3. 放射線治療

放射線に感受性が高い悪性骨・軟部腫瘍は、Ewing 肉腫、悪性リンパ腫、骨髓腫、横紋筋肉腫などである。

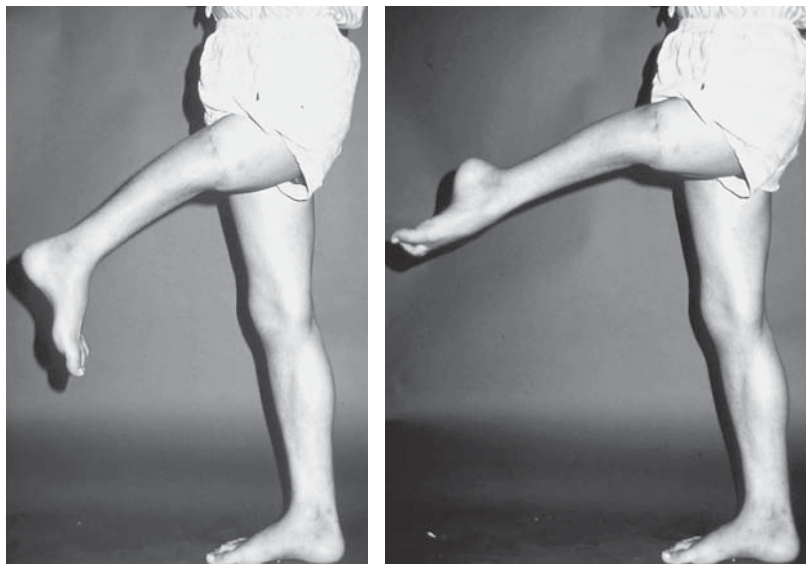


図4 回転形成術後6ヵ月時の写真

しかし、放射線単独で治療されることはほとんどなく、一般的には手術や化学療法とともに集学的に治療される。また、放射線治療は手術と同様に局所治療がその主目的であり、遠隔転移病巣の根絶というような全身治療が適応となることはほとんどない。

放射線治療単独では事実上根治性を得ることは困難であり、補助的な放射線治療が現在の標準的な治療である。ほとんどの切除縁で広範切除術が可能であったが、一部が意図的もしくは技術的に病巣内ないし辺縁切除となった症例が良い適応と考えられる。重要な神経や血管が腫瘍に非常に近接している症例では、重篤な四肢の術後機能障害を防ぐために、意図的に切除縁を縮小する（重要な神経、血管を切除せず温存する）場合がある。このような症例で局所コントロールを目的に、切除縁を縮小する部位に対して放射線治療を行う。主として術前に照射する術前放射線治療と、術後に照射する術後放射線治療があるが、治療成績の優劣についてはまだ結論が出ていない。

他の適応として、放射線感受性のある手術不可能な腫瘍の症例である（緩和的放射線治療）。手術を行うことにより生命予後が不良になる症例、術後の高度な機能障害が予想される症例などである。

高度先進医療である重粒子線治療による悪性骨・軟部腫瘍の治療成績が最近発表された¹¹⁾。その中で、脊椎脊索腫に対する重粒子線治療の治療成績は、5年局所コントロール率96%、5年累積生存率80%と、外科治療と比較してはるかに良好な成績であった。他の体幹発生の切除非適応な悪性骨・軟部腫瘍に対する重粒子線の治療成績も満足できるものであり、新たな治療の選択枝の一つとなってきた。

最後に

軟部腫瘍では外科系医師により局所麻酔下に簡単に摘出されてしまう場合も多く、切除後に悪性という病理診断となって紹介されることをしばしば経験している。切除縁が不足している場合は、追加広範切除術が必要となることも多いが、皮切部や手術痕を切除する必要があるため、未治療での広範切除術よりも切除

範囲が拡大することが多い。術前にCTやMRIの画像診断をしていない場合には、腫瘍の局在や進展度が不明であり、追加広範切除術の切除縁設定に難渋することもある。体表部に存在する小さな腫瘍で明らかに良性腫瘍と診断できる場合を除き、骨軟部腫瘍と診断した際には、速やかに専門医へ紹介するべきである。

文 献

- 1) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会編：整形外科・病理悪性骨腫瘍取扱い規約，金原出版，東京（2002）。
- 2) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会編：整形外科・病理悪性軟部腫瘍取扱い規約，金原出版，東京（2002）。
- 3) Mitsuyoshi G, Naito N, Kawai A, Kunisada T, Yoshida A, Yanai H, Dendo S, Yoshino T, Kanazawa S, Ozaki T : Accurate diagnosis of musculoskeletal lesions by core needle biopsy. *J Surg Oncol* (2006) 94, 21-27.
- 4) Fletcher CDM, Unni KK, Metens F : World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon (2002).
- 5) 国定俊之，杉原進介，森本裕樹，沼本邦彦，武田 健，吉田 晶，柳井広之，尾崎敏文：融合遺伝子を用いた骨・軟部腫瘍診断。日整会誌（2006）80，S639。
- 6) Sato O, Kawai A, Ozaki T, Kunisada T, Danura T, Inoue H : Value of thallium-201 scintigraphy in bone and soft tissue tumors. *J Orthop Sci* (1998) 3, 297-303.
- 7) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会編：骨・軟部肉腫切除縁評価法，金原出版，東京（1989）。
- 8) Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, Manabe J, Matsushita Y : The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* (2004) 165-172.
- 9) 国定俊之，尾崎敏文，杉原進介，橋詰博行，光嶋 勲，青雅一，木股敬裕：特集「血管柄付き組織を用いた整形外科手術」前腕，手に発生した悪性骨軟部腫瘍切除後の血管柄付き組織移植。関節外科（2007）26，671-677。
- 10) Kunisada T, Ozaki T, Kawai A, Sugihara S, Taguchi K, Inoue H : Imaging assessment of the responses of osteosarcoma patients to preoperative chemotherapy : angiography compared with thallium-201 scintigraphy. *Cancer* (1999) 86, 949-956.
- 11) Tsujii H, Mizoe J, Kamada T, Baba M, Tsuji H, Kato H, Kato S, Yamada S, Yasuda S, Ohno T, Yanagi T, Imai R, et al : Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy at NIRS. *J Radiat Res(Tokyo)* (2007) 48, A1-13.