上顎骨原発骨肉腫に対し Methotrexate 大量療法を行った 1 症例

中 島 毅・神木茂樹・堤 昌男・宮田和幸
高木健次・森田展雄・坂本忠幸

A case of high-dose methotrexate-citrovorum factor rescue in patient with osteogenic sarcoma originated from maxilla

Tsuyoshi NAKAJIMA・Shigeki SHINNOKI・Masao TSUTSUMI・Kazuyuki MIYATA
Kenji TAKAGI・Nobuo MORITA・Tadayuki SAKAMOTO

緒 言

骨肉腫は種々の悪性腫瘍のなかでもきわめて悪性度が高く、また骨に原発する悪性腫瘍としては最も多いものとされているが、顎骨に発現することは比較的まれで、Garrington ら¹⁾によると、骨肉腫全体の 6.5% を占めるといわれている。予後は他の部位にくらべて良好で、5 年生存率は Coventry ら²⁾によると 35% といわれているが、上顎骨に発生したものの予後は不良で³⁾、これは完全に切除することが困難なためと思われる。

近年、本腫瘍の化学療法として、Adriamycin の効果が注目されるとともに、Methotrexate の大量療法が導入され、多剤併用による adjuvant chemotherapy が発達するに伴い、生存率の向上が期待できるようになった。

今回われわれは、上顎洞部に発生した骨肉腫に対して、Adriamycin+Vincristine+high dose Methotrexate-Citrovorum factor rescue 療法を行ったので、その治療概要について報告する。

症 例

患 者：45歳 男性。

初 診：昭和56年 2 月

主 訴：右側眼窩下部の腫脹。

家族歴：特記すべき事項なし。

既往歴：左側完全唇顎口蓋裂、口唇形成術のみ施行される。

和歌山県立医科大学口腔外科学教室

(主任：坂本忠幸教授)

Department of Dentistry and Oral Surgery, Wakayama Medical College (Chief: Prof. Tadayuki Sakamoto)

受付日：昭和58年 1 月24日

写真 1 口腔外所見 (初診時)

現病歴：昨年12月頃より右側眼窩下部に腫脹を覚えるも放置したところ、腫脹はさらに増大し、自発痛および開口障害を認めるようになった。

現症：全身状態；体格中等度、栄養状態良好。

口腔外所見；顔面左右非対称、右側眼窩下部に約65×70 mm の境界不明瞭な腫脹、また右側側頭部前方に直径約 30 mm の腫脹を認めた。腫脹は両方とも硬度は弾性硬、圧痛はなく、周囲に硬結を認めた (写真1)。

口腔内所見；765 歯肉頰移行部に直径約 25 mm の類球形の外向性に突出する腫瘤を認めた。腫瘤の表面は比較的平滑で、周囲に発赤を認め、硬さは弾性硬であった (写真2)。

X線所見；右上側上顎骨体部に境界不明瞭なX線透過像を認め、周囲に骨形成を思わせる不規則なX線不透過像

写真 2 口腔内所見（初診時）

写真 4 頭部 CT 像

腫瘍は上顎洞後壁を破壊、側頭部まで浸潤する。

表 1 臨床検査所見（初診時）

赤血球数	445 × 10 ⁴ /mm ³
白血球数	7,000/mm ³
血小板数	277 × 10 ³ /mm ³
ヘモグロビン	11.1 g/dl
ヘマトクリット	37.2%
総タンパク	6.8 g/dl
A/G 比	1.42
GOT	11 u/l
GPT	17 u/l
ALP	119 u/l ↑
LDH	157 u/l
総ビリルビン	0.4 mg/dl
BUN	16 mg/dl
クレアチニン	0.7 mg/dl

を認めた。また断層撮影により 76 根尖部に、日光光線様像（写真 3）を認めた。CT 像では、腫瘍は右側上顎洞に充満し、上顎洞の上外側壁を破壊、眼窩内後方まで達し、さらに下顎枝の内外側に拡がり、側頭筋の外側

写真 3 頭部正面断層撮影（初診時）

矢印部に日光光線様像を認める。

写真 5 病理組織像

矢印部に類骨形成を認める（H-E 染色，×100）

を後方に向かい浸潤している像が認められた（写真 4）。

臨床検査所見：ALP 値が 119 u/l と高値を示した以外、異常所見は認められなかった（表 1）。

臨床診断：右側上顎骨悪性腫瘍。

病理組織学的所見：腫瘍細胞は大小不同で異形性が強く、随所に核分裂像を示し、腫瘍細胞の周囲には類骨形成が認められた（写真 5）。

病理組織学的診断：骨肉腫。

治療および経過：治療は Rosen ら⁴⁾による Adriamycin（以下 ADM）+ Vincristine（以下 VCR）+ high dose Methotrexate（以下 MTX）+ Citrovorum factor（以下 C・F）rescue に準じて行った。また、同時に ⁶⁰Co の外部照射および PSK 3 g/日、OK-432 0.2～2.0 単位漸増 2 回/週筋注を行った。

術前の化学療法として、まず第 1 日に VCR 2 mg を（1.5 mg/m²）、静注し、第 2 日に MTX 5 g（第 1 クール 100 mg/kg、第 2 クール 150 mg/kg、維持量 200 mg/kg）を 4 時間かけて静注し、2 時間後 C・F 15 mg を

写真 6 口腔外写真
術前の化学療法第2クール終了時。

写真 8 口腔外写真（術後3週間）

3時間おきに8回、その後6時間おきに8回の静注を行った。同時に Allopurinol 300 mg/日を3日間経口投与した。MTX 投与後10日して造血機能および肝機能が回復後 ADM 40 mg を3日間連続静注し、ついで再び造血機能および肝機能回復後、前述と同様な方法で第2クールを行った。

第1クール終了後腫瘍は著明な縮小傾向を示し、肉眼

写真 7 口腔内写真
術前の化学療法第2クール終了時。

写真 9 口腔内写真（術後3週間）

的に眼窩下部および口腔内の腫瘍は約50%縮小、側頭部の腫瘍は90%以上縮小したが、同時に強度の口内炎および造血機能障害を認めたため ^{60}CO の外部照射は2,800 rad にて中止した。第2クール終了後腫瘍はさらに縮小し臨床的にはほぼ95%以上の縮小が認められ、ALP 値も正常化し、著明な治療効果が認められた（写真6, 7）。

第2クール終了1か月後、口内法により上顎洞開洞術を含めた右側上顎骨部分切除術を行った。切除範囲は頬側では76| 歯肉頬移行部に存在する腫瘍を含み、口蓋側では歯肉縁より約1 cm 内側で、7654| とともに切除した。

上顎洞は粗造脆弱な白色の硬組織で充満されており、同部の腫瘍組織は搔爬したが、腫瘍はさらに上顎洞後壁を破壊した後方へ浸潤していたためその部の切除は不可能であった。

手術後上顎洞内面は徐々に肉芽組織により表層が被覆され、3週間後には表面平滑な粘膜で被われるようになった（写真8, 9）。

手術後2週間して前述の化学療法に、Cyclophosphamide（以下 CPM）2,000 mg（40~60 mg/kg）を加えた adjuvant chemotherapyを開始した。Adjuvant chemotherapy 第1クール終了後顔面は、ほぼ左右対称で

図 1 治療経過表

表 2 臨床検査所見

	初診時	preoperative chemotherapy		adjuvant chemotherapy	
		第 1 クール終了時	第 2 クール終了時	第 1 クール終了時	第 2 クール終了時
赤血球数 $\times 10^4/\text{mm}^3$	445	386 ↓	379 ↓	425	384
白血球数 mm^3	7,000	1,400 ↓	4,600	2,700 ↓	2,000 ↓
血小板数 $\times 10^3/\text{mm}^3$	277	66 ↓	271	109 ↓	152 ↓
ヘモグロビン g/dl	11.1	9.1 ↓	9.9 ↓	12.4	12.4
ヘマトクリット %	37.2	29.0 ↓	33.2 ↓	38.9	38.6
総タンパク g/dl	6.8	6.3	7.0	7.0	7.0
A/G 比	1.42	1.10	1.00	1.50	1.50
GOT u/l	11	9	11	36	32
GPT u/l	17	13	36	83 ↑	143 ↑
ALP u/l	119 ↑	71	99	77	84
LDH u/l	157	158	111	195	183
総ビリルビン mg/dl	0.4	—	—	—	0.8
BUN mg/dl	16	14	9	9	—
クレアチニン mg/dl	0.7	0.5	0.5	0.5	—

臨床的に腫瘍は認められなくなったが、CT 像において上顎骨後外側部に腫瘍を思わせる所見（写真10）を認めたためさらに adjuvant chemotherapy 第 2 クールを行った。

Adjuvant chemotherapy 第 2 クール施行中、肝腫大、GOT・GPT 値の中等度の上昇を認めた。内科にてそれらは脂肪肝、薬物性肝障害と診断されたため一時休業し、GOT・GPT 値の回復を待った。

Adjuvant chemotherapy 第 2 クール終了後、胸部 X 線検査、全身骨シンチ、肝シンチなどを行ったところ骨

シンチにて右側上顎骨部に軽度の hot area を認めたが、腫瘍の増殖によるものか、あるいは骨の修復機転によるものか不明であった。なお、肝、肺臓には転移と思わせる所見は認められなかった。

Adjuvant chemotherapy 終了後約 6 か月の所見では、予後は良好で、臨床的に腫瘍の再発増殖を思わせる所見は認めていない。

図 1 は実際にわれわれが行った治療経過、表 2 は治療時の臨床検査所見を示したものである。

写真 10 頭部 CT 像

右側上顎洞後壁に腫瘍の増殖を思わせる像を認める(矢印)。

考 察

骨肉腫は早期手術により、局所腫瘍の完全切除が可能であるにもかかわらず予後が悪いのは、悪性度が高いことはもちろんであるが、初診時にすでに肺に micro-metastasis をきたしていることが多く、この肺転移により死亡する症例が多いためと考えられる。なかでも上顎洞部に発生したものは初診時にすでに周囲組織へ浸潤していることが多く、完全切除はほかの部位に比べて難しく、また肺の micro-metastasis も重なり予後は特に悪い。

骨肉腫の治療方針は、(1)術前の化学療法(2)手術(3)adjuvant chemotherapy(4)転移巣の治療の4つが基本となる。

骨肉腫の adjuvant chemotherapy として、1962年 PAM (phenylalanine mustard) が単独で使用され、1966年 VAC 療法 (vincristine + actinomycin D + CPM)、1972年 VAC 療法に ADM, PAM を加え actinomycin D を除外した CONPADRI I 療法が試みられた。

1967年大量 MTX 療法が骨肉腫に対して有効性が確認されると、さらに MTX を加えた CONPADRI II 療法が試みられ、以後 CONPADRI III ~ VI などの種々な adjuvant chemotherapy が開発修正され生存率の向上が期待されるようになってきた⁹⁾。

今回われわれが行った Rosen ら⁴⁾の多剤併用療法は原発部に対して効果があるだけでなく、骨肉腫の最も多い死因とされている micro-metastasis にも標的を置いている点が特に注目される。

本症例においても原発部には著効を示し、術前の化学療法第1クール開始後より腫瘍の増殖はおさえられ、第1クール終了時には腫瘍の50%が縮小、その後腫瘍はさ

表 3 MTX 投与後にみられた副作用

1. 造血機能障害	白血球数減少 血小板数減少
2. 肝機能障害	GOT・GPT ALP・CPK 値上昇
3. 皮膚・粘膜症状	口内炎
4. 消化器障害	悪心・嘔吐 食欲不振 下痢・下腹部痛
5. 中枢神経障害	頭 痛
6. その他	発 熱

らに縮小し、第2クール終了時には95%以上の縮小を認めた。

MTX 大量療法は Djerassi ら⁶⁾により開発され、1972年 Jaffe ら⁷⁾により骨肉腫に対する MTX 大量療法が報告されて以来、その著しい治療効果が一躍注目を浴びるようになった。しかしその反面 MTX 大量療法による死亡例も少なくない。

MTX を大量投与する理由は、MTX の骨肉腫細胞外濃度を高くし、passive transport mechanism で MTX を腫瘍細胞内へ移行させることが重要である^{8,9)}と考えられるためである。投与する薬剤量は 100~200 mg/kg であるが、われわれは初回投与量を 100 mg/kg とし、以後 150 mg/kg、200 mg/kg と増量し、200 mg/kg を維持量とした。なお、VCR は MTX の腫瘍細胞内へ移行を促進する¹⁰⁾ため投与した。

MTX 大量投与により血中 MTX 濃度は長時間高値を示すので、MTX により産生が阻害された tetrahydrofolate を補うため Leucovorin (C・F) の投与を行った。MTX 投与終了後48時間の MTX 血中濃度の測定が行われたが、その値は 1×10^{-6} 以下で、また重篤な副作用も認めなかった。

MTX はアルカリ性にて溶解し、酸性では沈澱しやすい薬剤である。MTX 大量投与後は急速に尿中に排泄されるため、尿の pH が7.0以下になると尿細管内で沈澱結晶化し、尿細管の閉塞をきたし重篤な腎機能障害を起こす。このため投与開始前には特に腎機能が正常であることが大切である。われわれは十分な輸液管理下に acetazolamide (商品名 Diamox) 250 mg/日の投与を行い尿量を 4,000 ml/日以上、また炭酸水素ナトリウム (商品名 Meylon) にて尿の pH を7.5以上に維持した。

MTX 投与後にみられた副作用は表3のごとくで、adjuvant chemotherapy 第2クールを除いていずれも重篤な障害にいたらず、輸血、制吐剤、鎮痙剤の投与および休薬により1~2週間以内に回復した。なお腎障害は認められなかった。

ADM は1クールにつき 120 mg (2.0~2.5 mg/kg) を3日に分け、連日静注投与を行った。ADM 投与後悪心嘔吐、食欲不振、血小板および白血球数の低下、GOT・GPT 値の上昇、口内炎、脱毛を認めたが adjuvant chemotherapy 第2クールを除いていずれも一過性のもので、輸血、休業により回復している。

また、ADM による心筋障害について Lefark ら¹¹⁾は総投与量 500 mg/kg 以上、前山ら¹²⁾によると、600 mg 以上投与を行うと現れやすいとされている。われわれは ADM 投与前後に心電図などによりチェックしたが特に異常は認められなかった。また、近年 coenzyme Q₁₀ (商品名 Neuquinon) が心筋障害を予防するという研究¹³⁻¹⁵⁾があり、ADM 投与前後に 60~120 mg/日の投与を併用した。

Adjuvant chemotherapy 第2クール施行中にみられた中等度の GOT・GPT 値の上昇および肝腫大は、薬物性肝障害、脂肪肝と診断されたが、同じ頃白血球数低下のため抗生物質 (FOM) の長期連用を行っていたため、また治療前に脂肪肝の疑いの可能性があるため、一概に MTX, ADM などの抗癌剤による肝障害とは結論できない。他家の報告では同様な副作用が現れたという症例はほとんどないが、しかし種々な抗癌剤を多量に使用しているため、MTX, ADM などによる肝障害の疑いは否定できず、今後さらに検討を加えたい。

また、今回われわれの行った療法では ADM の投与量に制限があるため、術前の化学療法および adjuvant chemotherapy を含めて、4~5 クールが限界である。したがって本症例のように完全切除不能例では、今後さらに adjuvant chemotherapy の期間、投薬内容などに検討、改善の必要性があるように思われる。

結 語

上顎骨原発骨肉腫に対する adriamycin + vincristine + high dose methotrexate-citrovorum factor rescue 療法を行い良好な経過を得た1例を報告した。

MTX 大量療法は著しい抗腫瘍効果の反面、死亡例も報告されており、不注意に行うときわめて危険なものであるが、骨肉腫に対して現在最も有効な治療法であるとわれわれは考えている。

本論文の要旨は第7回日本口腔外科学会近畿地方会 (昭和56年12月5日) において発表した。

引 用 文 献

1) Garrington, G.E., et al.: Osteosarcoma of the

jaws. Analysis of 56 cases. *Cancer* 20: 377 1967.

2) Coventry, M.B., et al.: Osteogenic sarcoma. A critical analysis of 430 cases. *J Bone Jt Surg* 39 A: 741 1957.

3) Lucas, R.B.: Pathology of Tumours of the Oral Tissues. ed 3, Churchill Livingstone, Edinburgh London and New York, 1976, p 207.

4) Rosen, G., et al.: Chemotherapy, en block resection, and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma, *Cancer* 37: 1 1976.

5) Sutow, W.W.: Osteosarcoma に対する MTX 大量療法を中心とした化学療法について。日本レダリー株式会社開発部, 1978, 1 頁.

6) Djerassi, I., et al.: Phase 1 study of high doses of methotrexate with citrovorum factor in patients with lung cancer, *Cancer* 30: 22 1972.

7) Jaffe, N., et al.: Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer* 30: 1627 1972.

8) Chabner, B.A., et al.: Perspectives on high dose methotrexate. *Cancer Chemotherapy Report Part 3(6): 1* 1975.

9) Djerassi, I., et al.: High dose methotrexate and citrovorum factor rescue. *Cancer Chemotherapy Report 3(6): 3* 1975.

10) Goldman, I.D., et al.: Exchangeable intracellular methotrexate levels in the presence and absence of vincristin at extracellular drug concentrations relevant to those achieved in high dose methotrexate-folinic acid rescue. *Cancer Res* 36: 276 1976.

11) Lefark, E., et al.: A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 32: 302 1973.

12) 前山 巖, 他: 骨肉腫に対する adriamycin を中心とした adjuvant chemotherapy の効果。癌と化学療法 7: 1833 1980.

13) Kishi, T., et al.: Prevention by coenzyme Q₁₀ (NSC-140865) of the inhibition by adriamycin (NSC-123127) of coenzyme Q₁₀ enzymes. *Cancer Treat Rep* 60: 223 1976.

14) Bertazzoli, C., et al.: Experimental adriamycin cardiotoxicity prevented by ubiquinone in vivo in rabbits. *IRCS Medical Science* 3: 468 1975.

15) Lubawy, C., et al.: Protection against anthracycline induced toxicity in mice by coenzyme Q₁₀. *JNCL* 64: 105 1980.