下顎骨に発生した骨肉腫の1例

向井 洋・長田 博・藤村卓生・吉田雅司
是枝正彦・川島清美・杉原一正・山下佐英

Osteosarcoma of the mandible: Report of a case

Hiroshi MUKAI・Hiroshi NAGATA・Takuo FUJIMURA
Masashi YOSHIDA・Masahiko KOREEDA・Kiyomi KAWASHIMA
Kazumasa SUGIHARA・Sukehide YAMASHITA

Abstract: A case of osteosarcoma occurring in the mandible of 48-year-old man was presented. At first visit, clinical diagnosis was osteomyelitis, and the diagnosis of osteosarcoma was done by biopsy. He underwent radical operation (hemimandibulectomy and reconstruction with D-P flap), before and after which high-dose methotrexate therapy (100 mg-300 mg/kg) was carried out. There is no evidence of recurrence till now.

key words: osteosarcoma, mandible, high-dose methotrexate therapy

緒 言

骨肉腫は原発巣が制御されているにもかかわらず遠隔転移をきたしやすく、予後不良であるといわれている。その原因としては、当初より主として肺に微小転移巣(以下、MM)を形成しているため、福岡ら¹⁾が述べているように、骨肉腫の治療にあたっては明らかな転移巣が証明されなくても肺へのMMが存在するものとして治療にあたるのが常識とされている。顎口腔領域に発生する骨肉腫においては他部位の骨肉腫と比較して転移しにくいといわれているが、その可能性は否定できない。

メソトレキセート(以下、MTX)大量療法は、1967年 Djerassi らにより小児白血病²⁾に試みられ、さらに、肺癌患者³⁾において種々の投与法が検討され、Jaffe^{4,5)}が骨肉腫に対する効果を報告して以来、骨肉腫に対する化学療法の中核をなしている⁶⁾。現在では、他の抗癌剤との多剤併用療法として、原発巣のみならず前述のMMへの効果をも期待しており、顎口腔領域の骨肉腫においても適用されるようになり^{7,8)}、良好な結果がえられている。

鹿児島大学歯学部第1口腔外科学教室

(主任: 山下佐英教授)

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kagoshima University Dental School (Chief: Prof. Sukehide Yamashita)

受付日: 昭和61年1月30日

症 例

今回、われわれは下顎骨骨肉腫に対して MTX 大量療法を試みたので、その臨床的概要に若干の文献的考察を加えて報告する。

患 者: 48歳 男性。

初 診: 昭和59年10月■日。

主 訴: 左側下唇およびオトガイ部皮膚の麻痺。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 昭和59年5月、156のブリッジが脱落したため某歯科を受診、17の抜歯を受けた。7月初旬、17部に腫瘍形成をきたし、9月になり左側下唇およびオトガイ部皮膚の麻痺、18の自発痛を認めたため他歯科を受診し、18の抜歯、17部の切開、抗生物質の投与を受けるも麻痺が続くため、当科を紹介されて来院した。

現 症: 体格、栄養ともに中等度であった。

口腔外所見: 顔貌は左右対称性で、左側下唇からオトガイ部皮膚にかけて麻痺が認められた。

所属リンパ節所見: 左右顎下リンパ節ともエンドウ大のリンパ節を1個ずつ触知した。

口腔内所見: 開口障害はなく、178部には腫脹が認められたが、18の抜歯創の治療状態は比較的良好であった。なお、15に打診反応が認められたが、根管治療中であり弓倉症状とは断定できなかった(写真1)。

X線所見: 178部を中心に骨破壊像が認められ、一部には、軽度の骨硬化像も認められた(写真2)。

写真1 口腔内写真

写真2 オルソパントモグラム

写真3 口腔内写真(試験切除後)

臨床検査成績: 異常所見は認められなかった。

臨床診断: 下顎骨骨髓炎の疑い。

処置および経過: 前述の臨床診断のもとに 178 部の搔爬を施行したが、病理組織学的診断は炎症性肉芽組織であった。搔爬後3週目になり、搔爬部位よりポリープ状の腫瘍形成を認めたため試験切除を施行し、肉腫の疑いと診断された。試験切除後、同部より急激な腫瘍の増殖が認められた(写真3)。入院させ、再度、試験切除を施行し、骨肉腫の確定診断がえられた。入院時のX線

図1 血清 ALP の経時的変化

写真4 腫瘍シンチグラム

所見では、178 部の骨破壊像は進行していた。また、入院時、臨床検査成績に異常所見はなかったが、腫瘍の増大に伴い血清アルカリフォスファターゼ (以下、ALP) の上昇が認められた (図1)。腫瘍シンチグラフィーおよび骨シンチグラフィーでは、同部への異常集積像が認められたが、他部位への集積は認められなかった (写真4, 5)。

術前化学療法として、ビンクリスチン (以下、VCR) を併用した MTX 大量療法 (100 mg/kg および150 mg/kg の2コース) を施行した (表1)。すなわち、MTX 投与18時間前より静脈路を確保し、7%炭酸水素ナトリウム注射液 (30~60 ml) を加えたソリタ T 3 を点滴静注 (500 ml/3 hr) し、尿のアルカリ化および補液 (4,000 ml/日) を開始した。同時に、利尿剤としてアセタゾラミド (500 mg/日) を投与し補液量とほぼ等しい尿量を確保した。また、すべての排尿時に尿の pH を日立一堀場 pH meter F-7 II を用いて測定し、pH が7.5 前後になるように炭酸水素ナトリウム注射液の量を調節した。MTX 投与30分前に VCR 2 mg を静注し、その後、5%ブドウ糖 500 ml に溶解した MTX を6時間で点滴静注した。Citrovorum factor (以下、CF) であるロイコポリンは、MTX 投与終了後3時間より開始し、27時間までは3時間ごとに、それ以後75時間までは6時間ごとに 15 mg を静注した。MTX 投与に伴う悪

表 1 術前・術後の化学療法

術 前	1 コース	MTX 100 mg/kg+VCR 2 mg
	2 コース	MTX 150 mg/kg+VCR 2 mg
術 後	3 コース	MTX 200 mg/kg+VCR 2 mg+ADM 120 mg
	4 コース	MTX 250 mg/kg+VCR 2 mg+ADM 120 mg
	5 コース	MTX 300 mg/kg+VCR 2 mg+ADM 120 mg
	6 コース	MTX 200 mg/kg+VCR 2 mg+ADM 120 mg
	7 コース	MTX 200 mg/kg+VCR 2 mg+ADM 120 mg

表 2 血中 MTX 濃度の経時的变化

時間(hr)	血中濃度 (平均値)
6	$3.1-9.4 \times 10^{-4} \text{M}$ ($6.5 \times 10^{-4} \text{M}$)
12	$0.2-2.4 \times 10^{-4} \text{M}$ ($1.3 \times 10^{-4} \text{M}$)
24	$1.2-6.2 \times 10^{-6} \text{M}$ ($3.3 \times 10^{-6} \text{M}$)
48	$1.2-3.8 \times 10^{-7} \text{M}$ ($2.3 \times 10^{-7} \text{M}$)
72	$0.4-1.5 \times 10^{-7} \text{M}$ ($0.9 \times 10^{-7} \text{M}$)

写真 5 骨シンチグラム

写真 6 摘出物

写真 7 軟X線像

中心とした骨破壊像と病的骨折が認められた(写真7).
病理組織学的所見:腫瘍細胞は紡錓形、卵円形あるいは多角形の細胞からなり、異型性、核分裂像が認めら

心、嘔吐に対してメトクロプラミドを適宜使用したが、CF 投与により漸次消失した。MTX 投与後、6、12、24、48、72時間の時点で、血中 MTX 濃度を測定(酵素法)し、massive CF rescue および CF の継続のためのモニターとし、同時に、血中濃度が 10^{-7}M 以下へ低下したことを確認して補液を中止した。

昭和60年1月8日、全身麻酔下にて下顎半側切除術および D-P 皮弁による再建術を施行した。

術後の化学療法は VCR、MTX にアドリアマイシン(以下、ADM)を加えたものを1コースとし、5コース施行した。MTX は 200 mg/kg から開始し 300 mg/kg まで増量し、その後は200 mg/kg で維持した。ADM は MTX 投与後2週間に心電図をモニターしつつ 40 mg を3日連続静注し、各コースを繰り返した。表1、2に全コースの薬剤投与量、血中 MTX 濃度を示した。

術後の骨シンチグラフィーに異常所見は認められず、腫瘍シンチグラフィーでは術前と比較して外上方(耳下腺に相当する部位)に集積像が認められたが現在にいたるまで変化はなく、放射線科対診でも炎症所見と診断された。また、術前、腫瘍の増大に伴い上昇した ALP も手術を境にして下降し、現在まで正常値内の変動を示している(図1)。術後1年を経過した現在、再発は認められず経過良好である。

摘出物所見:腫瘍は臼歯部から下顎枝にかけて著明な外向性増殖を示し(写真6)、軟X線所見では178部を

写真 8 病理組織像 (中拡大)

写真 9 病理組織像 (弱拡大)

れ、一部には多核巨細胞が存在していた(写真8)。また、骨様基質の形成と石灰化がみられ、幼弱な骨梁を思わせる所見も散見された(写真9)。

病理組織学的診断：骨肉腫。

考 察

1. 骨肉腫について

骨肉腫はどの部位の骨にも発生しうるが、主として長管骨、特に大腿骨、脛骨、上腕骨に好発し、顎骨に発生することは比較的稀である⁹⁻¹³⁾。顎顔面領域骨肉腫の全骨肉腫における割合は、Garrington ら¹⁴⁾は過去の報告例の集計より約6.5%、佐藤ら¹⁵⁾は報告例の統計的観察を行い平均7.0%、また顎顔面部悪性腫瘍および肉腫中の発生率は、それぞれ1.4%および10.8%と考えられると述べている。性別では、全身的には男性に多く認められるが、顎顔面部骨肉腫に関しては、報告によりまちまちである^{9, 11-20)}。上下顎骨別では、上顎骨に多いとする報告もみられるが^{11, 17, 21)}、一般的には下顎骨に多く発生するようである^{14, 18, 22, 23)}。

顎骨に発生する骨肉腫の臨床症状としては、上下顎とも腫脹が最も多く、下顎骨の場合は、疼痛、開口障害、

下唇のしびれ感や麻痺もしばしば認められる^{14, 15, 17, 20, 21, 24, 25)}。本症例の場合は、下唇からオトガイ部皮膚の麻痺を主訴として来院した。

臨床検査成績では、血清 ALP の上昇が報告されており^{10, 16, 20)}、Mckenna ら¹³⁾は骨肉腫を含め骨病変の存在を示す指標となると述べている。しかし、ALP の上昇は全例に認められるわけではなく、また、本症例では腫瘍の増大期に上昇が認められたことより、同一症例での腫瘍の進展や再発に際しては有意義な指標になると思われる。

X線所見としては、骨の溶解像と石灰化の程度により通常、osteoblastic (sclerotic) type, osteolytic type および mixed type に分類され^{14, 19, 22, 23)}、さらに症例により骨膜反応像 (sunray appearance or effect^{14, 19)}, onion-peel lamellation¹⁶⁾, sunburst^{17, 23)} が特徴的である。一般的には、mixed type が多く、奥山ら²⁶⁾は、下顎骨骨肉腫のX線所見の特徴として骨中心性の破壊、溶解像の不均等性および骨の膨隆を伴うが、骨硬化症や骨膜反応像の乏しいものは診断が困難であると述べており、本症例の場合も下顎骨骨髓炎と診断された。

このように臨床所見から骨肉腫と診断される場合は少なく、確定診断には病理組織学的検査が必要である。骨肉腫の診断基準として Lichtenstein¹⁶⁾は、(1) 明瞭な肉腫性の間質を有すること、(2) 悪性結合組織から腫瘍性類骨または骨が直接形成されている点をあげている。また、組織学的には、osteoblastic type, chondroblastic type および fibroblastic type に分類され^{11, 12, 25)}、特殊型として、telangiectatic type (telangiectatic osteogenic sarcoma) がある²⁷⁾。本症例の場合、異型性および核分裂像を示す紡錘形、卵円形あるいは多角形の腫瘍細胞が、骨様基質および幼弱な骨梁を形成している点より骨肉腫と診断されたが、骨様基質および骨梁成分はわずかであるため、fibroblastic type に相当すると思われる。

顎骨に発生する骨肉腫は長管骨骨肉腫と比較して遠隔転移が少なく、Garrington ら¹⁴⁾は、51%、Caron ら²⁰⁾は37.1%、Russ ら²¹⁾は上顎20%、下顎31%に遠隔転移を認め、転移部位は肺が最も多かったと報告している。このように血行性転移の可能性が比較的少ないため、治療法としては腫瘍を含む顎切除が主体となり、これに放射線療法や化学療法が併用される。本症例においても、下顎骨半側切除術および D-P 皮弁による再建術に術前・術後の化学療法として MTX 大量療法を併用し、原発巣および MM の制御を試みた。しかし、治療後の再発率は高く、Potdar¹⁸⁾は14例中7例(50%)、Caron ら²⁰⁾は上顎骨では15例中12例(80%)、下顎骨では17例中8例(47%)、Russ ら²¹⁾は20例中8例(40%)と報告しており、これらはほとんど1年以内に再発している。したがって、本症例を含め1年以上再発の認められない症例では、ある程度、予後に期待がもてるのではないかと思わ

れる。また、本疾患の5年生存率は下顎骨24~82%、上顎骨19~63%と報告されており^{14,17,20,21,22~25)}、下顎骨に発生したものが、やや予後良好であるが本症例の場合も今後慎重な経過観察が必要とされる。

2. MTX 大量療法について

MTXは葉酸代謝拮抗剤で、その作用はdihydrofolateよりtetrahydrofolateの産生を阻害することによりDNA合成を阻害するS期特異的な薬剤である²⁸⁾。しかし、骨肉腫細胞はMTXに対する能動輸送が低く、少量投与では細胞内への移行が望めない。したがって、大量投与を行うことにより骨肉腫細胞内への受動輸送が可能となり効果が出現する。さらに、VCRの存在は細胞内への移行を促進すると報告されている²⁹⁾。正常細胞はMTX、CF両者に対して能動輸送を行うため、CFを投与することによりMTXからの救援が可能である。

MTX大量投与に際して、血中MTX濃度の測定とCFの投与は必須であり、同時に、腎障害の予防のため尿のアルカリ化は欠かせない。

MTXの血中濃度に関しWang³⁰⁾は、24時間値までは投与量に依存し、48時間以降の値は投与量による影響が少ないと述べているが、本症例においても同様な傾向が認められた。また、48時間値が 1×10^{-6} M以上、72時間値が 1×10^{-7} M以上の場合に副作用が多く認められると報告されており^{28,31~34)}、この際にはmassive CF rescueあるいはCFの継続が必要である。本症例の48時間値は $1.2 \sim 3.8 \times 10^{-7}$ M (平均 2.3×10^{-7} M)で、全コースとも 1×10^{-6} M以下へ低下していたが、72時間値は $0.4 \sim 1.5 \times 10^{-7}$ M (平均 0.9×10^{-7} M)で、2回、 1×10^{-7} M以上の値となったが、悪心・嘔吐以外の副作用は認められなかった。

CFはMTX投与終了3時間後より15 mgの静注を開始し、正常細胞の救援という点では問題はなかったと考えられるが、腫瘍細胞に関して妥当であったかどうか疑問が残っている。すなわち、田口³⁵⁾が述べているようにCFの量が多いと腫瘍細胞まで救援してしまう結果となり、化学療法自体の効果が期待できなくなってしまう。したがって、血中葉酸量等を測定し、適切なCF量を決定することが今後必要と思われる。

なお、MTXの析出を防止するという点からは尿のpHは7.0以上あれば十分といわれているが、われわれは安全を期するためpHを7.5前後に維持した。しかし、MTXの経時的尿中排泄率は投与量にかかわらず一定であり、投与量が大量になるにつれ尿のアルカリ化のみでは不十分となり、9 g/m² (本症例の場合、250 mg/kg)以上では析出の危険性があるため³¹⁾、尿量の確保が必要で、われわれは1日4,000 mlの補液と利尿剤の投与を行い尿量を確保した。

現在、MTX大量療法は、Sutow⁶⁾のCOMPADRI regimenに代表されるごとく、他の抗癌剤との多剤併用

療法として投与される場合が多く、われわれはJaffe^{36,37)}のregimen IおよびIIに準じた投与方法で行った。MTXは100 mg/kgから開始し300 mg/kgまで増量し、その後は200 mg/kgで維持したが、悪心・嘔吐以外、特別な副作用は認められず安全に施行できた。また、ADMに伴う副作用として脱毛がみられ、術後5コース終了時点で全身倦怠感を訴えたため、計算上900 mgまで投与可能であったが、総量600 mgで投与を中止した。以上のごとく、MTX大量療法を中核とした多剤併用療法は十分なる準備と注意のもとで行えば安全に施行でき、試みられてよい療法の1つと考えられる。

結 語

今回、われわれは下顎骨に発生した骨肉腫に対してMTX大量療法を試みたので、その臨床的概要に文献的考察を加えて報告した。術後1年を経過した現在、再発は認められないが、今後、長期の経過観察を行っていく予定である。

本論文の要旨は、昭和60年9月25日、第30回日本口腔外科学会総会(東京)において発表した。

引 用 文 献

- 1) 福間久俊, 山脇慎也, 他: 骨・軟部悪性腫瘍に対するメソトレキセート大量療法について. 癌と化学療法 7: 1641-1652 1980.
- 2) Djerassi, I., Farber, S., et al.: Continuous infusion of methotrexate in children with acute leukemia. Cancer 20: 223-242 1967.
- 3) Djerassi, I., Rominger, C., et al.: Phase I study of high doses of methotrexate with citrovorum factor in patients with lung cancer. Cancer 30: 22-30 1972.
- 4) Jaffe, N.: Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma. Cancer 30: 1627-1631 1972.
- 5) Jaffe, N., Paed, D., et al.: Favorable response of metastatic osteogenic sarcoma to pulse high-dose methotrexate with citrovorum rescue and radiation therapy. Cancer 31: 1367-1373 1973.
- 6) 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. 日本レダグリー株式会社開発部編, 東京, 1978, 1-6 頁.
- 7) 中島 毅, 神木茂樹, 他: 上顎骨原発骨肉腫に対し Methotrexate 大量療法を行った1症例. 日口外誌 29: 1084-1089 1983.
- 8) 野間弘康, 柿澤 卓, 他: 切除手術後adjuvant療法として MTX 大量療法を行った下顎骨骨

- 肉腫の1例. 日口外誌 30: 151-155 1984.
- 9) 石川梧朗監修: 口腔病理学Ⅱ. 改訂版, 永末書店, 京都, 1982, 644-647頁.
 - 10) Spjut, H.J., Dorfman, H.D., et al.: Tumors of Bone and Cartilage. AFIP, Washington, 1971, p 141-182.
 - 11) Dahlin, D.C.: Bone tumors. 2nd Ed, Thomas Book, Illinois, 1967, p 156-185.
 - 12) Dahlin, D.C. and Coventry, M.B.: Osteogenic sarcoma: A study of six hundred cases. J Bone Joint Surg 49: 101-110 1967.
 - 13) McKenna, R.J., Schwinn, C.P., et al.: Sarcoma of the osteogenic series (osteosarcoma, fibrosarcoma, chondrosarcoma, parosteal osteogenic sarcoma, and sarcomata arising in abnormal bone). J Bone Joint Surg 48-A: 1-26 1966.
 - 14) Garrington, G.E., Scofield, H.H., et al.: Osteosarcoma of the jaws; Analysis of 56 cases. Cancer 20: 377-391 1967.
 - 15) 佐藤研一, 露崎考二, 他: 本邦における顎顔面部・骨肉腫の統計的観察. 日口外誌 24: 1116-1126 1978.
 - 16) Lichtenstein, L.: Bone tumors. 5th Ed, Mosby Co, St Louis, 1977, p 220-252.
 - 17) Kragh, L.V., Dahlin, D.C., et al.: Osteogenic sarcoma of the jaws and facial bones. Am J Surg 96: 496-505 1958.
 - 18) Roca, A.N., Smith, L.J., et al.: Osteogenic sarcoma and parosteal osteogenic sarcoma of the maxilla and mandible: Study of 20 cases. Am J Clin Path 56: 625-636 1970.
 - 19) Potdar, G.G.: Osteogenic sarcoma of the jaws. Oral Surg 30: 381-389 1970.
 - 20) Caron, A.S., Hajdu, S.I., et al.: Osteogenic sarcoma of the facial and cranial bones. Am J Surg 122: 719-724 1971.
 - 21) Russ, J.E. and Jesse, R.H.: Management of osteosarcoma of the maxilla and mandible. Am J Surg 140: 572-576 1980.
 - 22) Curtis, M.L., Elmore, J.S., et al.: Osteosarcoma of the jaws: report of case and review of the literature. J Oral Surg 32: 125-130 1974.
 - 23) Finkelstein, J.B.: Osteosarcoma of the jaw bones. Radiol Clin North Am 8: 425-443 1970.
 - 24) Chambers, R.G. and Mahoney, W.D.: Osteogenic sarcoma of the mandible: Current management. Am Surg 36: 463-471 1970.
 - 25) Slootweg, P.J. and Müller, H.: Osteosarcoma of jaw bones. Analysis of 18 cases. J Max-fac Surg 13: 158-166 1985.
 - 26) 奥山武雄, 神田重信, 他: Fibrous dysplasiaの患者にみられた下顎骨骨肉腫の1例. 臨床放射線 16: 802-813 1971.
 - 27) 宮崎 正, 下里常弘, 他: 下顎に発生した Telangiectatic Osteogenic Sarcomaの1例について. 日口外誌 14: 32-37 1968.
 - 28) 藤本孟男, Sutow, W.W., 他: Methotrexate-Citrovorum Factor 大量療法——小児における臨床投与の新しい技術——. 癌と化学療法 4: 525-531 1977.
 - 29) Goldman, I.D., Gupta, V., et al.: Exchangeable intercellular methotrexate level in the presence and absence of vincristine at extracellular drug concentration relevant to those achieved in high-dose methotrexate-folinic acid "rescue". Cancer Res 36: 276-279 1976.
 - 30) Wang, Y.M., Kim, P.Y., et al.: Degradation and clearance of methotrexate in children with osteosarcoma receiving high-dose infusion. Med Ped Oncol 4: 221-229 1978.
 - 31) 佐々木邦明, 藤本孟男: Methotrexate 超大量—CF rescue 療法: MTX-pharmacokinetics, および排泄動態と安全投与の条件. 日癌学会誌 14: 988-996 1979.
 - 32) Perez, C., Sutow, W.W., et al.: Evaluation of overall toxicity of high dosage methotrexate regimens. Med Ped Oncol 6: 219-228 1979.
 - 33) 高田典彦, 保高英二, 他: 骨肉腫の化学療法——とくに high dose Methotrexate-Citrovorum Factor rescue について——. 癌と化学療法 7: 994-1001 1980.
 - 34) 木村禧代二, 太田和雄, 他: 大量メソトレキセート, ロイコボリン救援療法の急性白血病および悪性リンパ腫に対する効果. 癌と化学療法 9: 421-432 1982.
 - 35) 田口博國: Methotrexate 大量療法におけるLeucovorinの投与方法. 臨床血液 22: 1687-1699 1981.
 - 36) Jaffe, N., Frei, E. III, et al.: High-dose methotrexate with citrovorum factor in osteogenic sarcoma—Progress report II. Cancer Treat Rep 61: 675-679 1977.
 - 37) Jaffe, N., Frei, E. III, et al.: High-dose methotrexate in osteogenic sarcoma: A 5-year experience. Cancer treat Rep 62: 259-264 1978.