下顎骨に生じた骨肉腫の2例

三浦尚徳・野谷健一・喜田正孝・中村博行
戸塚靖則・福田 博・飯塚 正*・進藤正信*
向後隆男*・雨宮 璋*

Osteosarcoma of the mandible; report of two cases

Hisanori MIURA・Ken-ichi NOTANI・Masataka KIDA・Hiroyuki NAKAMURA
Yasunori TOTSUKA・Hiroshi FUKUDA・Tadashi IIZUKA*・Masanobu SHINDO*
Takao KOGO*・Akira AMEMIYA*

Abstract: Osteosarcoma is second only to multiple myeloma in the incidence of tumours of bone, but its occurrence in the mandible is relatively rare. This article reports on two cases of osteosarcoma in the mandible.

Case 1: A 47-year-old female complained of paresthesia of the right mental region. Osteomyelitis of the mandible was suspected on clinical examination.

After extraction of the lower right second molar, the right molar region of the mandible rapidly swelled and tumorous tissue developed in the tooth socket.

Radiation therapy was chosen since malignant lymphoma was suspected based on histopathological findings, but the swelling increased. On histopathological re-examination, a diagnosis of osteosarcoma was established. Although high dose methotrexate (MTX)-citrovorum factor (CF) therapy was instituted (100~200 mg/kg) after radical surgery the patient died of pneumonia resulting from lung metastasis.

Case 2: A 48-year-old male complained of swelling in the right molar region of the mandible.

Examination revealed tumorous tissue with sequestration in the molar region. Based on histologic examination, a diagnosis of fibroosseous lesion was made. Marginal resection of the mandible was performed, but local recurrence was noted 6 months later. Histologic examination of the second biopsy was negative for malignancy, and segmental resection was performed. However, swelling of the mandible recurred soon after the 2nd operation.

The patient underwent further surgery, and a final diagnosis of osteosarcoma was reached. High dose MTX-CF therapy was instituted soon after surgery. There has been no sign of recurrence or metastasis in the 2 years since the 3rd operation.

Key words: osteosarcoma mandible (下顎骨骨肉腫), high dose MTX-CF therapy (MTX-CF 大量療法)

北海道大学歯学部口腔外科学第1講座
(主任: 福田 博教授)

* 北海道大学歯学部口腔病理学講座
(主任: 雨宮 璋教授)

The First Department of Oral Surgery, Hokkaido University, School of Dentistry (Chief: Prof.

Hiroshi Fukuda)

* Department of Oral Pathology, Hokkaido University, School of Dentistry (Chief: Prof. Akira Amemiya)

受付日: 昭和63年10月6日

緒 言

骨肉腫は骨原性の悪性腫瘍の中では多発性骨髄腫について発生頻度が高いが^{1,2)}、顎骨内に生じる例は比較的まれ¹⁻⁷⁾で口腔外科領域での報告は少ない。

また、顎骨骨肉腫は好発年齢が高いこと、転移が少ないこと、転移がみられた場合でも転移までの期間が長いことなど⁶⁻⁹⁾、四肢原発骨肉腫とは異なった臨床病態を呈する。

今回、下顎骨に生じた骨肉腫の2症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例 1

患 者：47歳 女性。

初 診：昭和59年1月■。

主 訴：右オトガイ部皮膚の知覚異常。

既往歴：昭和57年、子宮筋腫にて子宮全摘術を受ける。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：昭和58年12月頃より右オトガイ部皮膚の知覚異常と7の自発痛を自覚した。その後、皮膚の知覚異常の範囲が次第に広がってきたため、昭和59年1月初旬、某歯科医院を受診した。同院にて7の根管治療を受け、自発痛は軽減したが、皮膚の知覚異常の改善がみられなかったため、当科を紹介され来院した。

全身所見：体格、栄養状態ともに良好。臨床検査所見ではASOがやや高値を示し、白血球像で軽度の左方移動を認めた。

口腔外所見：右オトガイ部皮膚に知覚異常を認めるほかには特に異常所見はなかった。

口腔内所見：7には打診痛・動揺はなく、周囲歯肉にも異常所見を認めなかった。

X線所見(写真1)：7根尖周囲に境界不明瞭な骨硬化像が認められた。

写真1 初診時オルソパントモ像(症例1)

写真2 抜歯後の口腔内所見(症例1)

臨床診断：右下顎骨骨髄炎の疑い。

処置および経過(図1)：上記診断にて消炎療法を施行したが、知覚異常に改善はみられず、昭和59年2月■、7の抜歯を行った。抜歯窩の治癒は良好と思われた。しかし、約1か月後の3月中旬より、76相当頰側歯槽部にびまん性の腫脹および自発痛が出現し、腫脹はその後急速に増大した。また、7抜歯窩より肉芽様軟

処置および経過

図1 処置および経過(症例1)

写真3 胸部X線像(症例1)

写真4 初回生検材料(症例1): 密に増殖している腫瘍細胞。類円形のヘマトキシリンに濃染する核を有しており、腫瘍細胞間に基質はほとんど認められない(H-E, $\times 250$).

組織の増殖を認めた(写真2)。同年4月■, 腫瘍部より生検を施行した。病理組織学的検索により悪性リンパ腫の疑いとの報告を得たため、同年4月■より ^{60}Co による外照射を開始した。しかし、照射による効果は得られず、腫瘍の増大を認めたため、再生検を施行したところ、骨肉腫を疑わせる所見が認められた。このため照射を中止し、同年5月■, 腫瘍を含む下顎骨半側切除術、右全顎部郭清術、D-P皮弁による再建術を施行した。手術所見では、腫瘍は右下顎骨体部から下顎枝内外側にそって上方にも進展し、咬筋ならびに内側翼突筋の一部にも浸潤が認められた。このため、下顎骨は関節突起部を残して正中から右下顎枝部を含め半側切除し、咬筋・内側翼突筋についてもできるだけ広範囲に切除し、郭清組織と一塊にして摘出した。しかし、摘出物の病理組織学的検索により、下顎関節突起断端に腫瘍組織の残存が確認されたため、術後5日よりMethotrexate(以下MTXと略す)100mg静注を3クール行った後、同年6月■, 関節突起を含めた腫瘍切除術を施行した。術後補助療法としてMTX大量療法を2クール(100mg/kg, 150mg/kg)施行した。2クール終了直後の同年9月中旬に、胸部X線にて肺転移が疑われたため(写真3), MTX大量療法をさらに1クール(200mg/kg)追加した。しかし、転移病巣はその後急速な増大を示したため、同年10月初め、AC療法(Doxorubicin: 30mg/m²×3日, Cisplatin: 100mg/m²)を1クール施行した。本療法による転移病巣への効果はわずかに認められたが、その副作用(骨髄抑制、悪心・嘔吐など)が強く、その後は、Cisplatin単独(100mg/m²)で1クール、Aclarubicinを使用したAC療法(Aclarubicin: 20mg/日×6日間, Cisplatin: 80mg/m²)を1クール、さらにAclarubicin単独(20mg/日×6日間)で2クール

施行した。しかし、これらの化学療法にはほとんど反応を示すことなく、昭和60年4月■, 呼吸不全にて永眠された。なお、原発部には再発を認めなかった。

生検時病理組織学的所見: 初回の生検材料では、粘膜上皮下に、密に増殖している腫瘍細胞が認められた(写真4)。腫瘍細胞は、主として比較的クロマチンに富む類円形の核とやや好塩基性の境界不明瞭な胞体を有する細胞よりなり、軽度の異型性を示し、比較的多数の分裂像が認められた。アザン染色標本においても、腫瘍細胞間に基質はほとんど認められず、リンパ性腫瘍が疑われた。2回目の生検材料では、腫瘍細胞は主として、紡錘形あるいは星形の長い突起を有する細胞よりなり、配列も比較的鬆疎であったが、一部の腫瘍細胞間には、好酸性の類骨様基質の形成が認められ、骨肉腫が疑われた(写真5)。

摘出物所見(写真6): 摘出物の大臼歯部の頬舌断の断面では下顎骨体部を囲むように、灰白色、充実性の腫瘍組織が認められた。

摘出物軟X線写真所見(写真7): 下顎大臼歯部より上行枝にかけて境界不明瞭な不透過像が認められた。また、下顎骨体部を中心に太陽光線像がみられた。

摘出物病理組織学的所見: 下顎骨体は舌側および下縁部の一部を除いてほとんど腫瘍組織で置換されていた(写真8)。腫瘍組織は細胞の密度や形状および周囲の基質の性状など部位により多少異なった像を示していた。細胞成分に富む領域では、腫瘍細胞は1~2個の明瞭な核小体と顆粒状の疎な核質をもつ明るい類円形ないし精円形の核を有し、細胞質も比較的豊富で、多角形あるいは紡錘形を呈していた(写真9)。腫瘍細胞は比較的著しい異型性を示し、比較的多数の分裂像が認められた。細胞間には好酸性で小線維様の基質がみられ、基質の多

写真 5 2回目の生検材料(症例1): 腫瘍細胞は主として紡錘形～星形の、突起を有する細胞より成り、一部の腫瘍細胞間には、好酸性の類骨様基質の形成が認められる (H-E, ×250).

写真 6 摘出物大臼歯部頬舌断断面(症例1): 下顎骨体部を囲むように灰白色、充実性の腫瘍組織が認められる。

写真 7 摘出物軟X線写真(症例1): 下顎骨体部の周囲に sunray appearance が認められる。

写真 8 摘出物弱拡大標本(症例1): 下顎骨体は一部を除いて、ほとんど腫瘍組織で置換されている (H-E, ×1.5).

い領域では、腫瘍細胞は小塊状あるいは索状に配列する傾向を示していた。このような基質は部位によりその量と密度を増し類骨様となり、一部では石灰化を示し(写真10)、骨髓側の一部には大量の新生骨がみられたが、一部には壊死化の傾向も認められた。腫瘍組織は下顎管へ浸潤し(写真11)、また周囲の筋組織や脂肪組織への浸潤もみられた。以上の所見より骨肉腫と診断した。

MTX-CF 療法について (図2): MTX はソリタ T3 500 ml に重炭酸ナトリウム (ジュースニン) 40 ml とともに溶解させ、6時間で点滴静注した。また、MTX 投与12時間前より 100 ml/m²/hr の速度でソリタ T3 (ジュースニンを溶解) による hydration を開始し、MTX 投与後54時間まで行った。一方、citrovorum factor (以下、CF と略す) による救援療法は、MTX 投与終了後3時間目より開始し、36時間までは3時間ごとに、また

54時間までは6時間ごとに 15 mg 静注し、それ以後も6時間ごとに 15 mg を筋注あるいは内服にて72時間まで投与した。なお MTX 投与開始後6時間、12時間、24時間、48時間、72時間の血清中 MTX 濃度を酵素法にて測定した。この測定にはシバシステム 5,000, MTX 濃度測定用キット (第一化学薬品株式会社) を使用し

経過時間	-12	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
時間	22:00	10:00	16:00	22:00	4:00	10:00	16:00	22:00	4:00	10:00	16:00	22:00	4:00	10:00
Regimen	Prehydration * ₁	MTX * ₂	Posthydration * ₁ * ₂ : MTXをソリタT ₃ 500mℓに溶解+ジューソニン40mℓ											
Diamox 250mg i-v CF-Rescue (Leucovorin 15mg i-v)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
MTX 血中濃度			↑	↑		↑				↑				↑
尿 pH チェック			↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑				

図 2 MTX-CF 療法 (症例 1)

写真 9 (症例 1) 腫瘍細胞は、多角形～紡錘形で、細胞間には、好酸性で小線維様、比較的均質な基質が認められる (H-E, ×125).

写真 10 (症例 1) 基質は一部で石灰化～骨化の傾向を示している (H-E, ×125).

た. また, 尿量・尿 pH についても経時的にチェックし, 尿量は 2,000～3,000 ml/日, 尿 pH は 7.5 以上で維持されるようにジューソニン, ダイアモックスを適時追加した.

症 例 2

患 者: 48歳 男性

初 診: 昭和60年 6 月

主 訴: 右下顎臼歯部の腫脹.

既往歴・家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 昭和55年頃より右下顎臼歯部の鈍痛を自覚した. 昭和57年頃より同部に腫脹が出現し, その後, 徐々に増大した. 昭和60年 6 月初旬, 同部の腫脹および鈍痛を主訴に某病院歯科を受診した. 同科にて消炎療法を受け, 疼痛は消失したが, 腫脹に軽減傾向が認められず, 当科を紹介され受診した.

写真 11 (症例 1) 下顎管へ浸潤している腫瘍組織 (H-E, ×50).

写真 12 初診時顔貌写真 (症例 2)

写真 14 初診時オルソパントモ像 (症例 2)

写真 13 初診時口腔内写真 (症例 2)

全身所見：体格・栄養状態ともに良好で、臨床検査所見でも、血清 ALP をはじめとして各検査値に異常は認めなかった。

口腔外所見 (写真12)：右下顎骨体部に境界明瞭で弾性硬の膨隆を認めたが、皮膚との癒着、および知覚異常はなかった。

口腔内所見 (写真13)：7~2 相当頬舌側歯槽部に表面凹凸不整で赤色細顆粒状を呈した弾性硬の腫脹を認め、一部で腐骨の露出を認めた。歯牙所見では、7~4 が舌側に転位しているほか、54 間に歯間離開が見られ、両歯牙に軽度の動揺を認めた。

X線所見 (写真14)：オルソパントモグラフィにて、7~2 相当下顎骨体部に、不規則な透過像の混在する境界不明瞭な不透過像を認めた。

臨床診断：右下顎骨腫瘍。

昭和55年	右下顎臼歯部の疼痛を自覚
昭和57年	同部に腫脹出現
昭和60年 6 月■日	初診
	生検 P.D: Fibro-osseous lesion
7 月■日	腫瘍切除術 (下顎骨辺縁切除術)
	P.D: Fibro-osseous lesion
昭和61年 4 月	再発
	生検 P.D: Fibro-osseous lesion
5 月■日	腫瘍切除術 (下顎骨区域切除術) + 下顎骨再建術 (A-O plate)
	P.D: osteosarcoma (?)
8 月	再発
10 月■日	腫瘍切除術 + 右全顎部郭清術 + 左上顎部郭清術 + 口腔再建術 (A-O plate, PMMC, D-P 皮弁)
	P.D: osteosarcoma
	Adjuvant Chemotherapy (MTX-CF 療法)

図 3 処置および経過 (症例 2)

処置および経過 (図3)：昭和 60 年 7 月■日入院。口腔内腫脹部より生検を行ったが、確定診断は困難で“fibro-osseous lesion”とされた。上記臨床診断のもと同年 7 月■日、腫瘍を含む下顎骨辺縁切除術を施行した。手術所見では、7~2 歯槽部を中心に灰白色で一部腐骨様を呈した腫瘍組織を認めた。正常骨との境界が不明瞭であったため、正常と思われる骨を含めて切除した。摘出物の病理組織学的検索では生検時とはほぼ同様の所見であった。しかし、約半年後の昭和61年1月頃より再び、7~2 相当歯槽部に腫脹が出現し、その後増大してきたため再発が疑われ、同年 4 月■日再入院した。入院時の所見では、7~2 歯槽相当部に正常粘膜で被覆された弾性硬の腫脹を認め (写真15)、オルソパントモグラフィでも、前回の切除部位に一致した範囲に腫瘍を思わせる不透過像を認め、一部では太陽光線像を呈して

写真 15 再発時口腔内写真(症例2)

写真 17 2回目再発時顔貌写真(症例2)

写真 16 再発時オルソパントモ像(症例2)

写真 18 2回目再発時オルソパントモ像(症例2)

いた(写真16)。再度施行した生検の結果は前回と同様であったが臨床的に悪性腫瘍が否定できなかったため、同年5月■日、腫瘍を含む下顎骨区域切除術、A-O プレートによる再建術を施行した。その後外来での経過観察と合わせて摘出物の病理組織学的検索を進めていたところ、一部で骨肉腫を疑わせる所見が認められた。臨床的にも約2か月後の同年8月頃から再び7~2相当部に腫脹が出現し、その後急速に増大したため、同年10月■日再び入院した。入院時の口腔内所見では、下顎正中付近から右側臼歯部にかけて弾性硬の腫脹を認め、舌側は口腔底正中中部まで及び、舌は挙上されていた。口腔外所見では、皮膚への浸潤を伴った境界明瞭な膨隆として認められた(写真17)。オルソパントモグラフィでは、A-O プレートを中心に腫瘍を思わせる不透過像が認められた(写真18)。同年10月■日、腫瘍切除術、右全頸部郭清術、左上頸部郭清術、A-O プレートおよび PMMC 筋皮弁・D-P 皮弁による再建術を施行した。摘出物の病理組織学的検索により骨肉腫と確定診断されたため、術後補助療法として、MTX-CF 療法を4クール(10 mg/kg, 20 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg)施行した。術後約2年を経過した現在、再発・転移を認めることなく経過良好である。

生検時病理組織学的所見：初回の生検材料では、やや

菲薄な粘膜上皮下に、主として不規則な形状を示す骨組織の増生がみられ、骨梁間には鬆疎な線維性結合組織が認められた(写真19)。確定診断は困難で、一応“fibro-osseous lesion”とした。

摘出物の病理組織学的所見：頬部皮下より深部にかけて分葉状を呈する腫瘍組織が認められた(写真20)。腫瘍組織は、初回生検時の標本と基本的には同様の組織像を示す骨組織が主体をなしていたが、一部には、明瞭な核小体を有する類円形ないし橢円形の核と、やや好塩基性の胞体をもつ多角形あるいは紡錘形の細胞が密に増殖し、多量の類骨組織を形成していた(写真21)。このような細胞は軽度の異型性を示し、少数ながら分裂像も認められた。以上の所見より骨肉腫と診断した。

MTX-CF 療法について(図4)：MTX の投与方法、投与前後の hydration、利尿剤の投与方法、尿のアルカリ化などについては基本的には症例1とはほぼ同様であるが、CF による救済は MTX 投与開始より24時間後から行

写真 19 初回生検材料（症例 2）：不規則な形状を示す骨組織の増生がみられる。骨梁間には鬆疎な線維性結合組織が認められるが、細胞成分には乏しい（H-E, ×50）.

写真 20 摘出物弱拡大標本（症例 2）：頬部皮下より深部にかけて分葉状を呈する腫瘍組織が認められる（H-E, ×1.3）.

い、投与方法もすべて静注とした。なお、本症例においても、MTX 投与開始後 6 時間、12 時間、24 時間、48 時間、72 時間の血清中 MTX 濃度の測定を酵素法にて行った。

考 察

1. 顎骨骨肉腫について

1) 発生頻度：骨肉腫は骨原性悪性腫瘍の中では骨髓腫について多いといわれているが^{1),2)}、顎骨内に発生することは比較的まれで、佐藤（研）ら⁴⁾は顎顔面悪性腫瘍の 1.4%（顎顔面悪性腫瘍の中で肉腫の発生頻度は 12.5%で、さらに肉腫の中で骨肉腫の発生頻度が 10.8%）と報告している。また、骨肉腫全体からみて顎顔面

写真 21 （症例 2）多角形～紡錘形の腫瘍細胞が密に増殖し、多量の類骨組織を形成している（H-E, ×125）.

経過時間	-12	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
時間	22:00	10:00	16:00	22:00	4:00	10:00	16:00	22:00	4:00	10:00	16:00	22:00	4:00	10:00
Regimen	Prehydration * ₁	MTX * ₂	Posthydration * ₁ * ₂ : MTX をソリタ T ₃ 500ml に溶解 + ジュースニン 40ml											
Diamox 250mg i-v CF-Rescue (Leucovorin 15mg i-v)	↑	↑	↑			↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
MTX 血中濃度			↑	↑		↑				↑				↑
尿 pH チェック			↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑				

図 4 MTX-CF 療法（症例 2）

に発生する頻度は7%前後と報告されている^{1,3,6,7)}。

2) 好発年齢：四肢原発例の場合、10歳代～20歳代の若年者に好発し、年齢の増加に伴って減少するのに対して、顎骨原発例では、10歳代～50歳代の各世代にわたりほぼ均等に発生しており、平均年齢で27～37.4歳と高い傾向にある^{1,3-8)}。

3) 性別：一般に男性に多かったとしている報告が多く^{1,3,6,8,9)}、この点では四肢原発例の場合^{1,2)}と共通していた。なお Garrington ら³⁾は、男性の場合、上下顎がほぼ同数であるのに対して、女性では下顎に圧倒的に多かったと報告している。

4) 好発部位：上下顎別に比較した場合、上顎に多いとする報告^{1,6,8)}と、下顎に多いとする報告^{3-5,7)}があるが、いずれも有意な差は認められなかった。しかし、上下顎ともに、臼歯部に好発している³⁻⁶⁾。今回の2症例も原発部位は下顎臼歯部であった。また、発生部位と予後との関連について Garrington ら^{3,9)}は、下顎骨原発に比べて上顎骨（特に洞部）のものが予後が不良であったと報告しており、この理由として、下顎の方が腫脹を自覚しやすく来院までの期間が短いことと、解剖学的に下顎の方が手術が容易であることをあげている。

5) 初期症状：四肢原発例の場合、初期症状の大多数が疼痛である^{1,2)}のに対し、顎骨原発例では無痛性の腫脹である場合が多い³⁻⁸⁾。また、顎骨原発例に特有な症状として、歯牙の動揺のほか、上顎では鼻症状（鼻閉感、鼻出血）、眼症状（眼球突出）など、下顎では知覚異常、開口障害などがあげられている^{3-5,7,8)}。今回の2症例の初期症状を比較すると、症例(1)はオトガイ部皮膚の知覚異常と7)の疼痛で、症例(2)は下顎骨体部の腫脹および疼痛であった。しかし本例にみられた疼痛は、根管処置あるいは消炎療法により軽減・消退していることから、歯性炎症由来とも考えられる。

6) 臨床検査所見：向井ら¹⁰⁾によれば、腫瘍の増大期に血清 ALP 値の上昇が認められ、同一症例での腫瘍の進展や再発の重要な指標になると述べている。しかし、症例(1)における腫瘍の急速な増大期、症例(2)における再発時のいずれにおいても血清 ALP 値の上昇は認められず、全経過を通じて正常範囲内での変動を示したに過ぎなかった。

7) 肉眼所見：今回の2症例における腫瘍組織の肉眼像は、表面凹凸不整で灰白色の部位と赤色を呈した部位とが混在し、充実性であるが硬さは部位によって一定しないなどの共通した所見が認められ、他の報告^{5,11)}とほぼ一致していた。

8) X線所見：骨肉腫のX線像としては一般的に骨硬化型 (osteosclerotic type)、骨破壊型 (osteolytic type) とその混合型 (mixed type) に分類され¹⁾、さらに不規則な針状あるいは刺状の骨様突起が放射状を呈する骨過剰添加像 — いわゆる太陽光線像 sunray (sunburst)

appearance が特徴的であるといわれている^{1,2,12)}。しかし、顎骨原発例における太陽光線像の出現頻度は4～66.7%^{3,7-9,13)}と報告者によってばらつきが認められた。この点について Garrington ら^{3,8)}は、太陽光線像は顎骨原発例の場合、必ずしも特異的なX線像であるとはいえないと述べており、むしろ歯根膜腔の拡大所見が、特徴的なX線像であったと報告している。今回の2症例の初診時X線写真像を見ると、症例(1)では、7)根尖部を中心に境界不明瞭な骨硬化性の不透過像を呈しており、いわゆる骨硬化型に、また症例(2)では下顎骨体部に不規則な透過像の混在する境界不明瞭な不透過像を呈しており、いわゆる混合型に分類されると思われる。太陽光線像については症例(2)の再発時X線像（オルソパントモグラフィー）で認められた。

9) 病理組織学所見：Lichtenstein²⁾による骨肉腫の病理組織学的診断として、1) 明瞭な肉腫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こと、があげられている。

また、骨肉腫の組織型としては一般に osteoblastic type, fibroblastic type, chondroblastic type に分類されている¹⁾。Dahlin¹⁾によれば四肢原発例の場合、osteoblastic type が最も多く、予後も一番不良であったと報告している。一方顎骨原発例では、osteoblastic type と fibroblastic type が多数を占め、chondroblastic type は少なかったとする報告^{3,5,8,9)}と、逆に chondroblastic type の方が多かったとする報告^{1,6,14,15)}とがある。また、Dahlin ら^{1,6)}は、顎骨原発例では細胞の異型性や分裂像は四肢原発例に比べ明らかに軽度であったと報告しているが、Slootweg ら^{8,14,15)}は、“mitotic index”をもとに組織学的悪性度を分析した結果、四肢原発例と比較してほとんど差が認められなかったと報告している。このように組織型および組織学的悪性度に関する顎骨骨肉腫の特徴については現在のところ一致した見解は得られていない。今回の2症例においては、初回生検時で、症例(1)は悪性リンパ腫のごときリンパ性腫瘍が、症例(2)においてはいわゆる fibro osseous lesion が疑われ、いずれも骨肉腫の確定診断は得られなかった。このことは石川ら¹¹⁾も述べているように、顎骨骨肉腫の場合、同一腫瘍においても部位により多彩な像を示すため、小部分のみの検索では確定診がつきにくいことを示すものと思われ、その生検あるいは摘出物による診断にあたっては、慎重かつ詳細な検討が必要と考えられる。

10) 治療ならびに予後：一般に四肢原発例では、原発巣が発見された時点ですでに肺への“micro metastasis”が存在すると考えられており¹⁶⁾、治療にあたっては原発巣の手術に加えて、肺転移巣の制御の目的で化学療法の併用がなされている¹⁷⁾。実際に化学療法導入以前の四肢原発例の予後は不良で、5年生存率が13%前後であったが、化学療法の併用で現在では70%に向上しており¹⁸⁾、

図5 血清中 MTX 濃度推移 (症例1)

その有用性が示唆される。

一方、顎骨原発例では肺転移の頻度は0~30.8%^{3,4,6~9}と少なく、治療も原発巣の手術のみで69.2~80%^{8,13}と高い5年生存率が得られているため、顎骨骨肉腫では局所の広範な切除で良いとされてきた^{1,3,7,13}。しかし、顎骨原発例でもリンパ節を含む他臓器への遠隔転移が40~50%に達し、転移例では予後はきわめて不良である^{3,9}との報告もあることから、われわれは顎骨原発例においても術後早期の化学療法の併用が望ましいと考え、MTXによる補助的化学療法を施行した。

2. MTX 大量療法について

かつては非常に予後の不良であった骨肉腫も、その後MTX, Cisplatinを中心とした強力な化学療法の導入により治療成績は飛躍的に向上し、最近では5年生存率で70%に達している¹⁸。なかでもMTX大量療法は、Jaffeら^{19,20}の報告以来、骨肉腫に対する化学療法の中心的な役割を果たしてきた。

MTXは核酸合成に必要な活性葉酸を産生させる転換酵素 dihydrofolate reductase (DHFR) の活性を阻害することによりDNA合成障害を引き起こす“S phase specific”な薬剤である。一方、CFによる救済は、1) DHFRの経路を通らず、H₄葉酸プールに入る“bypassing

effect”と2)細胞内に入るとMTXが置換されて細胞外に出る“displacement effect”によるものと説明されている。

MTX大量療法の原理は、MTX大量投与時すなわち細胞外液に高濃度のMTXが存在する場合、受動輸送により正常細胞および腫瘍細胞に取り込まれるが、低濃度のCFが投与されると、能動輸送能を有する正常細胞のみにCFが取り込まれるため正常細胞が救済されるというものである²¹。そこで、実際にMTXが受動輸送によって腫瘍細胞に取り込まれるのに必要な投与量あるいは血中濃度が問題になってくるわけであるが、佐々木ら²²は、MTXが受動輸送によって腫瘍細胞内に浸透するためには血中濃度のピーク値で10⁻⁴M以上、すなわち6時間点滴静注法で行った場合で、150~200 mg/kg以上の投与量が該当すると述べている。今回われわれが行った測定結果では、100~150 mg/kg以上の投与量で10⁻⁴M以上の血中濃度のピーク値が得られていた。また、血中濃度の推移について、Wangら²³は、MTX 75, 150, 200 mg/kgをおおの6時間かけて点滴静注した場合、いずれも投与開始後2時間で最高血中濃度に達し、投与終了後の6時間値、24時間値は投与量依存性に変化するが、48時間値、72時間値は投与量に関係

図6 血清中 MTX 濃度推移 (症例2)

なくほぼ一定の値(48時間: 10^{-6} M, 72時間: 10^{-7} M)をとることから, 48時間後と72時間後の血中濃度が副作用発現を予想する上で重要な指標になると報告している。さらに, このような血中動態の特性から高田ら²⁴⁾は48時間値で 10^{-6} M 以上, また72時間値で 2×10^{-7} M 以上の場合, MTX-クリアランスが遅延しており, 臨床的になんらかの副作用の発現が予想されるため, massive-CF rescue の適応であると述べている。今回の2症例における MTX の血中濃度推移についてみると, 症例1では100~200 mg/kg の範囲で投与を行ったが, 6時間後から72時間後までの測定で投与量による血中濃度推移の差はほとんど認められなかった(図5)。症例2では20~200 mg/kg の範囲で投与を行い, 6時間後から24時間後までの血中濃度推移は, ほぼ投与量に依存した減衰を示したが, 24時間値以降では減衰曲線にややばらつきがみられた(図6)。しかし, 両症例とも血中濃度の面からはすべて安全域で経過しており, 臨床的にも MTX 投与当日に軽度の悪心・嘔吐を認めたのみで, 重篤な骨髄抑制や腎障害の出現はなかった。一方, CF の投与方法については, 投与開始時間, 投与量, 投与間隔, 投与期間などによって, 多少異なるが, 現在当科では, 症例2で行ったように, CF の投与開始を24時間後からとしている。

この点について正岡ら²⁵⁾は, 3時間後, 6時間後, 12時間後, 24時間後の CF による救済状態を比較した場合, 臨床効果および副作用にほとんど差が認められなかったと報告しており, 抗腫瘍効果の面からは CF による救済を遅くする方が望ましい。実際, 症例1と2を比較しても CF の投与開始時間による副作用の出現の差は認められなかった。

MTX 血中濃度は48時間値あるいは72時間値が大きな指標となることは先程も述べたが, 72時間値がたとえ正常であっても, その後に再び上昇を示す例があり, 救済療法を行わないでいると, 重篤な骨髄抑制を招くことがある²⁶⁾。このため, 72時間値を過信することなく, その後も臨床症状を厳重にチェックし, 適切な CF の救済を行っていくことが望ましい。

結 語

今回, われわれは下顎骨に生じた骨肉腫の2症例に対して, 根治手術後補助療法として MTX 大量療法を施行した。

症例1は経過中に肺転移を生じ, 死の転帰をとったが, 症例2は術後約2年経た現在, 再発・転移の徴候な

く経過良好である。

以上、顎骨骨肉腫2症例の臨床概要に若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、第31回日本口腔外科学会総会(1986年 久留米)ならびに第32回日本口腔外科学会総会(1987年 東京)において発表した。

引用文献

- 1) Dahlin, D.C.: Bone tumors. 2nd Ed, Thomas Book, Illinois, 1967, p 156-185.
- 2) Lichtenstein, L.: Bone tumors. 5th Ed, Mosby Co, St Louis, 1977, p 220-252.
- 3) Garrington, G.E., Scofield, H.H., et al.: Osteosarcoma of the jaws: Analysis of 56 cases. *Cancer* 20: 377-391 1967.
- 4) 佐藤研一, 露崎孝二, 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.
- 5) 佐藤博道, 藤田 甫: 顎骨骨肉腫—自験2例と本邦報告23例の文献的考察—. *癌の臨床* 26: 75-80 1980.
- 6) Clark, J.L., Unni, K.K., et al.: Osteosarcoma of the jaw. *Cancer* 51: 2311-2316 1983.
- 7) Potdar, G.G.: Osteogenic sarcoma of the jaws. *Oral Surg* 30: 381-389 1970.
- 8) Slootweg, P.J. and Müller, H.: Osteosarcoma of jaw bones. Analysis of 18 cases. *J Max-fac Surg* 13: 158-166 1985.
- 9) 奥山武雄, 堀内淳一, 他: 顎骨骨肉腫—13症例の分析—. *日医放射会誌* 42: 281-287 1982.
- 10) 向井 洋, 長田 博, 他: 下顎骨に発生した骨肉腫の1例. *日口外誌* 32: 1387-1392 1986.
- 11) 石川梧朗 監修: 口腔病理学Ⅱ. 改訂版, 永井書店, 京都, 1982, 644-647.
- 12) 山崎岐男: 臨床歯科放射線学. 第一版, 鳳鳴堂出版, 東京, 1981, 185-186頁.
- 13) 砂川 元, 田中みよ子, 他: わが教室における最近14年間の肉腫の臨床的観察—第一報: 骨原生肉腫6例について—. *日口外誌* 22: 557-562 1976.
- 14) Price, C.H.G.: Osteogenic sarcoma: Analysis of survival and its relationship of histological grading and structure. *J. Bone Joint Surg* 43-B: 300-313 1961.
- 15) Price, C.H.G.: The prognosis of osteosarcoma: An analytical study. *Br. J. Radiol* 39: 181-188 1966.
- 16) 後藤 守, 奥泉雅弘: 骨肉腫の肺転移成立時期の検討. *臨整外* 4: 254-262 1969.
- 17) 山脇慎也, 井須和男, 他: 骨肉腫肺転移の病態の治療. *癌と化療* 9: 998-1005 1982.
- 18) 山脇慎也, 井須和男, 他: 骨・軟部悪性腫瘍転移例における化学療法について. *癌と化療* 11: 1757-1763 1984.
- 19) Jaffe, N.: Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer* 30: 1627-1631 1972.
- 20) 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.
- 21) Djerassi, I.: High dose methotrexate and citrovorum factor rescue. *Cancer Chemotherapy Report* 3: 3 1975.
- 22) 佐々木邦明, 藤本猛男: メソトレキセートの臨床薬理動態に基づく大量療法と適正ロイコボリン救助療法. *TDM* 3: 25-29 1984.
- 23) Wang, Y.M.: MTX 大量投与時の pharmacokinetic —特に MTX 血中濃度と毒性との関連. *日本レダリー株式会社開発部編*: 1-16 1978.
- 24) 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—. *癌と化療* 7: 994-1001 1980.
- 25) 正岡 徹, 木村禰代治, 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. *癌と化療* 9: 421-432 1982.
- 26) 梅田 透, 高田典彦, 他: High-Dose MTX 療法における重篤な副作用の検討—骨肉腫54例, のべ365回について—. *癌と化療* 11: 285-294 1984.