治療に難渋した再発上顎骨肉腫の1例

山野由紀男・武川 寛 樹・村野 彰 行

川畑 彰 子・鶴澤 一 弘・丹沢 秀 樹

A case of refractory recurrent osteosarcoma of the maxilla

YAMANO Yukio · BUKAWA Hiroki · MURANO Akiyuki

KAWABATA Akiko · UZAWA Katsuhiko · TANZAWA Hideki

Abstract: Osteosarcoma arising in the jaws is very rare, accounting for only about 7 % of all osteosarcomas. A combination of chemotherapy and surgery has been reported to improve the survival rate of patients with osteosarcoma. We describe a case of locally aggressive osteosarcoma arising in the maxilla of a 51-year-old woman that recurred after operation and irradiation with carbon ions.

CT scans revealed a huge tumor, destroying the middle skull base and invading the right temporal lobe.

At presentation, the case was evaluated to be inoperable by a brain surgeon. Therefore, we performed high-dose methotrexate (MTX) citrovorum factor therapy combined with doxorubicin hydrochloride (DXR), cisplatin (CDDP), ifosfamide (IFM), vindesine sulfate (VDS), carboplatin (CBDCA), and caffeine (CAF). The tumor responded remarkably to chemotherapy, but proliferated again after the ninth course of chemotherapy. To maintain the patient's quality of life (QOL), partial resection was done 4 times with salvage chemotherapy. This regimen for chemotherapy was considered effective against osteosarcoma of the maxilla. The importance of standard treatment for osteosarcoma, including neoadjuvant chemotherapy, tumor resection, and adjuvant chemotherapy, was suggested.

Key words: osteosarcoma (骨肉腫), high dose Methotrexate therapy (メソトレキセート大量療法), maxilla (上顎), recurrence (再発), multidrug combination chemotherapy (多剤併用化学療法)

緒 言

骨肉腫は、骨原発性悪性腫瘍のなかで、最も発生頻度が高く予後不良とされている。顎骨に発生するものは骨肉腫全体の約7%とされている^{1~3)}。現在の標準的な治療法として、術前に化学療法を行い広範切除術を施行した後、原発巣に対する化学療法の奏効性を評価し、術後化学療法を選択し施行する方法が行われている^{4, 5)}。骨肉腫に対する化学療法のプロトコルとして、Rosen⁶⁾が考案したT-12プロトコルなどが挙げられる。

炭素イオン重粒子線による単独治療後に局所再発し、再発腫瘍に対して根治的手術療法が施行されたが、残存腫瘍が頭蓋内に浸潤した。この再発を繰り返した上顎骨肉腫に対して、今回われわれは高用量メソトレキセート・ロイコ

ポリン救済療法 (high dose methotrexate leukovorine rescue therapy, 以下HD-MTX/LV) を中心とした多剤併用の化学療法が奏効した1例を経験したので、その概要を若干の考察を加えて報告する。

症 例

患 者：51歳 女性。

初 診：2003年11月■日。

主 訴：右側頬部腫脹。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：2000年11月某大学病院を受診し、右側上顎骨肉腫と診断された。2001年1月に某病院にて炭素イオン重粒子線治療 (炭素線 64Gy) を施行された。同年の6月に局所再発が認められ、上記大学にて右側上顎骨半側切除術、右側眼窩底再建術、右側肩甲舌骨筋上郭清術を施行された。2003年11月に腫瘍の局所再発がみられ、化学療法施行目的に当科を紹介され受診した。

千葉大学医学部附属病院歯科・顎・口腔外科
(主任：丹沢秀樹教授)

Division of Dentistry and Oral-Maxillofacial Surgery, Chiba University Hospital (Chief: Prof. TANZAWA Hideki)

受付日：2006年9月14日

採択日：2007年8月28日

写真1 初診時口腔外写真
右下眼瞼の瘻痕拘縮および右側頬部の陥凹が認められた。

写真2 初診時口腔内写真
右側上顎洞を占有する弾性軟の腫瘤が認められた。

写真3 MR像
A: 初診時 右側中頭蓋底から側頭葉に浸潤する病変が認められた。
B: 化学療法第4クール終了時 病変部は著明に縮小した。

現 症:

全身所見: 身長 153cm, 体重 48kg で, 栄養状態は良好であった。

口腔外所見: 顔貌はやや非対称で, 右下眼瞼の瘻痕拘縮がみられ, 右側頬部には陥凹を認めた (写真1)。

口腔内所見: 右側上顎骨は欠損し, 上顎洞を占有するように, 40 × 30mm 大の暗赤色で弾性軟の比較的表面滑沢な腫瘤が認められた。表面は一部潰瘍を形成していたが, 出血・圧痛は認められなかった (写真2)。

画像所見: 当科初診時 MR 像で, 上方は中頭蓋底から右側頭葉に浸潤し内側は頸静脈洞, 蝶形骨洞, 篩骨洞, 下方は上顎洞を占有する内部不均一な腫瘍が認められた (写真3A)。また骨シンチ, Ga シンチグラムでは, 右上顎骨周囲に集積を認める以外には, 異常集積は認められなかった。

臨床診断: 頭蓋内浸潤を伴った右側上顎骨肉腫 (再発)。

処置および経過: 腫瘍が頭蓋内を含み広範囲に進展し,

放射線療法では耐容線量を越え, 複数の手術による瘻痕により根治的な手術は困難と考え, 多剤併用の化学療法により治療した。化学療法は, 総計で 14 クール施行した。化学療法に使用した薬剤は, Ifosfamide (IFM), Methotrexate (MTX), Cisplatin (CDDP), Doxorubicin hydrochloride (DXR) の 4 剤を中心に構成した。さらに Caffeine (CAF), Carboplatin (CBDCA), Vindesine sulfate (VDS) を併用した (図1, 表1)。本症例では第1クールに腎機能抑制, 骨髄抑制の比較的軽度な IFM 2g/m² を採用し, 円滑な化学療法の導入を行った。第2, 3 クールでは, HD-MTX/LV を使用した。HD-MTX 7-8g/m² に対しては Calcium Folate (LV) 30mg/body を 6 時間ごとに使用し, 副作用の軽減に努めた。第4クールで CDDP 80mg/m²・DXR 30mg/m² の投与終了後 (写真3B) では, 化学療法が著効し頭蓋内の腫瘍は著明に縮小し頸静脈洞, 蝶形骨洞, 篩骨洞, 上顎洞を占有していた腫瘍もほぼ消失し, 化学療法の効果は PR であった。また腫瘍の縮小が認められた期間は, 約 4 週間であった。この時点で, 当院脳神経外科に根治的手術療法の可能性について対診したが, 頭蓋底を含む広範な切除範囲となり手術療法は困難であるとの回答

であった。その後, 腫瘍は再び増大傾向を示したため, 第5クールに IFM, 第6, 7, 8 クールに HD-MTX/LV を追加した。第9クールには, 従来の CDDP・DXR に加え CAF 1.5g/body を追加投与した。CAF の追加投与による効果はみられず, 第10, 11 クールに HD-MTX/LV をさらに使用した。腫瘍は最大開口位でも下顎臼歯部に接触している状態で, 表面は易出血性であった (写真4)。腫瘍表面からの出血が増加し, 止血困難となったため止むを得ず, 全身麻酔下に緊急腫瘍減量術, 気管切開術を施行した。手術中の出血量は約 50ml であった。術後の経過は良好で, 腫瘍からの出血に対して止血が可能となり, 経口摂取も開始した。口腔内からは上顎洞が確認できる状態であった (写真5)。姑息的腫瘍減量手術 2 週間後に一時帰宅となった。その後も腫瘍の増大傾向に合わせて, 計画的に腫瘍減量術を施行した。全体で 4 回減量術を行い, 5 回一時帰宅できた。第13, 14 クールでは, salvage chemotherapy として IFM

図1 化学療法の経過

表1 化学療法の要約

<regimen A>	1	2	3	4	5	6	7(day)
IFM 2g/m ² /day	○	○	○	○	○		
mesna 1.5g/m ² /day	○	○	○	○	○	○	○
<regimen B>	1	2	3	4	5	6	7
CDDP 80mg/m ² /day	○						
DXR 30mg/m ² /day			○	○	○		
<regimen B'>	1	2	3	4	5	6	7
CDDP 80mg/m ² /day	○						
CAF 1.5g/body/day	○	○	○				
DXR 30mg/m ² /day			○	○	○		
<regimen M>	1	2	3	4	5	6	7
MTX 7-8g/m ² /day	○						
LV 30mg/body/6h		○	○	○			
<regimen S>	1	2	3	4	5	6	7
IFM 1g/m ² /day	○	○	○	○			
mesna 1.5g/m ² /day	○	○	○	○	○		
CBDCA 100mg/m ² /day	○	○	○	○			
VDS 1.5mg/m ² /day	○						

1g/m², CBDCA 100mg/m², VDS 1.5mg/m²を使用した⁷⁾。腫瘍表面の壊死が進行したが、入院から1年後に呼吸不全のため死亡した。

病理組織学的所見：出血，壊死組織および肉芽性病変を伴い，異型を伴う紡錘形の腫瘍細胞の増殖を認めた。幼若な骨形成がみられ，周囲に肉腫様細胞の増殖がみられた(写真6)。

病理組織学的診断：骨肉腫，Fibroblastic type Grade 3 (high-grade)。(化学療法11クール後の手術標本)

考 察

骨肉腫の治療成績は，系統的化学療法の導入により，飛躍的に向上した。現在，HD-MTXを中心とした多剤併用化学療法と手術療法の併用が，治療の主体となっている⁶⁾。顎骨原発の骨肉腫による死因の多くは，局所再発によるものであり⁸⁾，肺への転移は，長管骨の骨幹端に発生する骨肉腫に比べて，低いと考えられる^{9, 10)}。上・下顎骨を比べた場合，下顎骨での発生例が多く報告されており^{11, 12)}，予後も下顎骨の方が良いとされている^{12, 13)}。組織型については，chondroblastic typeが多く，腫瘍細胞の分化度は高いものが多いといわれている⁸⁾。この点も，長管骨に発生する骨肉腫に比較して予後が良い一因と考えられる。一方，顎骨骨肉腫においてもosteoblastic typeが多く，分化度が低い症例が多かったとする報告もみられる¹¹⁾。自験例では，治療による修飾を受けているが，組織型はfibroblastic typeで，組織学的悪性度はBrodersのGrade 3であった。

一般に，顎骨骨肉腫においては局所制御が治療成績の向上につながると考えられている。自験例は，すでに手術療法・放射線療法が施行された2次症例であり，病理組織学的診断からすでに3年が経過していた。当院へ転院の時点で，腫瘍が頭蓋内を含み広範に進展していたため，長期経過による転移も考慮し，多剤併用の化学療法を主体とした治療を計画した。具体的には，骨肉腫の化学療法において代表的なHD-MTX, CDDP, DXR, IFMの4剤を中心に化学療法を構築した。骨肉腫の化学療法は，若年者を対象として考案されているが，顎骨骨肉腫は発症年齢が高く¹⁴⁾，腎機能の点で若年者に劣ることから体表面積あたりの用量を検討し成人用として使用した。

HD-MTX療法の報告以来¹⁵⁾，骨肉腫症例の生存率は向上した。さらに多剤併用によるneoadjuvant chemotherapy

の導入により生存率のさらなる向上が図られた¹⁶⁾。自験例は、2次症例であるが、一時化学療法が著効したことを考えるとHD-MTX/LV療法を中心とした化学療法が有効であったと考えられた。化学療法の副作用としては、第1クルールのIFM投与直後に著明な頭痛があり、腫瘍からのクモ膜下出血も考えたがCTにて否定されNSAIDsで対処可能であった。また尿潜血が軽度認められたが、メスナ(mesna)の投与により軽快した。第2クルールにHD-MTX/LV療法を施行した。LVの使用は、MTXの投与開始24時間後から行い、24時間以内はMTXの血中・組織内濃度を上昇、維持させるように工夫した。HD-MTXの場合、

投与開始72時間後の血中濃度が 1×10^{-7} 以下であることが副作用防止の上で重要であるが、すべてのクルールでこの基準を満たした。MTXの投与中に尿を酸性化するループ利尿薬(furosemide等)の使用は、尿細管にMTXの結晶が沈着する恐れがあるため使用せず、炭酸脱水酵素抑制薬(acetazolamide sodium)を使用した。またNSAIDsの使用はMTXの血中濃度を上昇させ、副作用の発現率を上昇させる恐れがあるため使用を控えた¹⁷⁾。HD-MTXの副作用として、第2クルールのHD-MTX初回投与時に、投与後約30分で右側顎下部の水疱・紅斑様発疹が出現したが、MTXの投与終了後に消失した。また翌日に急性肝機能障

害、骨髄抑制が出現したため、LV 30mg 6時間ごとを60mg 3時間ごとに増量し、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の投与により回復した。第9クルールではCDDP, DXRの増強剤としてCAFを併用した。CAFは、利尿作用や中枢刺激作用が知られているが、整形外科領域において、両者の併用療法により、非常に高い局所有効性を得たとの報告がある¹⁸⁾。このことからHD-MTX/LVを中心とした化学療法の補助薬剤として使用した。今回の使用経験では、CAFによる動悸・不眠等の有害事象が発現したが、有効性については明確でなかったため1クルールで中止し

た。CAFを併用する場合は、副作用のコントロールが重要になってくると考えられた。またDXRについても投与量が500mg/kg以上になると心毒性の危険性があり¹⁹⁾、循環動態に注意をする必要がある。

第10クルール以降の腫瘍の増大傾向は著しく、化学療法による制御が困難となり、腫瘍減量術を総計で4回施行した。本邦でも制御困難な骨肉腫に対する腫瘍減量術の報告がある^{20~22)}。自験例のような場合には、姑息的な腫瘍減量術も患者のQOLの向上のために、選

写真4 口腔内写真
(化学療法第11クルール中)

腫瘍は増大し、閉口が困難であった。表面は易出血性であった。

写真5 口腔内写真 (腫瘍減量術後)
腫瘍減量術により閉口、経口摂取が可能となった。

写真6 病理組織像

A: 幼若骨の形成および紡錘形の細胞が密に増殖している (H-E染色, $\times 100$)。

B: 形成された類骨, 幼若骨周囲および内部に細胞異型をもった腫瘍細胞がみられる (H-E染色, $\times 400$)。

択肢の一つになりえると考えた。本例でも一時帰宅が可能となり患者の QOL の向上に寄与できた。その際、salvage chemotherapy として IFM, CBDCA, VDS を併用した。骨肉腫の再発例に対して CBDCA の代わりに CDDP を使用した salvage chemotherapy では、高い奏効性を示したとの報告がある²³⁾。今回われわれは、藤田ら⁷⁾の報告を参考に、CDDP の類似体である CBDCA を採用した。副作用として嘔気などの消化器症状、軽度の骨髄抑制などが認められたが、すべて対症療法にて軽快した。同療法により腫瘍表面の壊死が進行し、有効性が示唆された。

今回の治療経験より、顎骨骨肉腫の 2 次症例に対しても、HD-MTX/LV を中心とした系統的化学療法は有効であると思われた。骨肉腫は、基本的に血行性に転移し、特に自験例のような 2 次症例の場合には、既存の転移を制御する意味でも、化学療法の果たす役割は大きいと考えられる。顎骨骨肉腫は、根治的手術療法による局所制御が治療の主体であるとの報告も多いが、系統的化学療法の導入により、治療成績の向上が図られると思われた。骨肉腫に対しては、化学療法をまず行い、根治手術を施行、そして術後化学療法という治療方針が重要であると考えられた。

結 語

今回、われわれは根治的手術療法と重粒子線治療後に、頭蓋内を含み広範囲に進展した上顎骨肉腫再発例に対して、HD-MTX/LV 療法を中心とした多剤併用化学療法を施行し、QOL を改善させた症例を経験したので、その概要を報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の病理学的診断に関して御意見を賜りました千葉大学医学部病理学講座 永井雄一郎先生に感謝致します。

本論文の要旨は、第 59 回日本口腔科学会総会（平成 17 年 4 月、徳島市）において発表した。

引 用 文 献

- 1) 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.
- 2) 鈴木晶博, 亀谷明秀, 他: 上顎骨に発生した骨肉腫の 1 例および過去 10 年間における文献的考察. 日口外誌 33: 1789-1794 1987.
- 3) Lindqvist, C., Teppo, L., et al.: Osteosarcoma of the mandible; Analysis of nine cases. J Oral Maxillofac Surg 44: 759-764 1986.
- 4) 井須和男, 山脇慎也, 他: 骨肉腫補助化学療法における多剤併用療法の役割. 整・災外 43: 1067-1073 2000.
- 5) Rosen, G., Caparros, B., et al.: Preoperative

chemotherapy for osteogenic sarcoma; selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. Cancer 49: 1221-1230 1982.

- 6) Rosen, G.: Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience. Orthopaedics 8: 659-664 1985.
- 7) 藤田宏夫, 清河信敬, 他: Ifosfamide, Carboplatin および Vindesine による化学療法が著効した多発性肺転移を来した骨肉腫の 1 例. 癌と化学療法 18: 2167-2170 1991.
- 8) Clark, J.L., Unni, K.K., et al.: Osteosarcoma of the jaw. Cancer 51: 2311-2316 1983.
- 9) Slootweg, P.J. and Muller, H.: Osteosarcoma of the jaw bones. Analysis of 18 cases. J Maxillofac Surg 13: 158-166 1985.
- 10) 三浦尚徳, 野谷健一, 他: 下顎骨に生じた骨肉腫の 2 例. 日口外誌 35: 893-904 1989.
- 11) Bertoni, F., Dallera, P., et al.: The Istituto Rizzoli-Beretta experience with osteosarcoma of the jaw. Cancer 68: 1555-1563 1991.
- 12) Garrington, G.E., Scofield, H.H., et al.: Osteosarcoma of the jaws analysis of 56 cases. Cancer 20: 377-391 1967.
- 13) Curitis, 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.
- 14) 佐藤武雄, 堀内淳一, 他: 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.
- 15) Jaffe, N.: Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma. Cancer 30: 1627-1631 1972.
- 16) Rosen, G., Marcove, R.C., et al.: Primary osteogenic sarcoma; the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. Cancer 43: 2163-2177 1979.
- 17) 佐々木邦明, 藤本孟男, 他: 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. 日癌治 14: 988-996 1979.
- 18) Tsuchiya, H., Tomita, K., et al.: Marginal excision for osteosarcoma with caffeine assisted chemotherapy. Clin Orthop 358: 27-35 1999.
- 19) Lefak, E., Pitha, J., et al.: A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. Cancer 32: 302-314 1973.
- 20) 陶山一隆, 松尾長光, 他: 上顎骨肉腫の 1 例—姑息療法が有用であった著しい進行症例—. 口腔腫瘍 11: 16-22 1999.
- 21) 青砥圭吾, 藤村義秀, 他: 短期・急速に増大した上顎骨肉腫の治療経過. 福岡歯大誌 24: 301-306 1997.
- 22) 武川寛樹, 中津留 誠, 他: 腫瘍減量手術を行った肺癌口腔転移の 2 症例. 千葉医学 79: 139-144 2003.
- 23) Biron, P., Philip, T., et al.: A regimen with ifosfamide and cisplatin in osteosarcoma: A phase-II study. Contr Oncol 26: 125-130 1987.