骨肉腫の肺転移についての検討

鳥取大学医学部整形外科

豊島良太・前山 巖
池本和人・大廻 游

Some Investigations on Pulmonary Metastasis of Osteosarcoma

By

R. Teshima, I. Maeyama, K. Ikemoto & Y. Osako

Department of Orthopaedic Surgery, Tottori University
School of Medicine

The volume doubling time and tumor duration time of pulmonary metastatic nodules in our fifteen cases of osteosarcoma were calculated by Collins' chart and Wollin's formula. Results were as follows.

1. The volume doubling time of osteosclerosing osteosarcoma was generally longer than that of osteolytic osteosarcoma.
2. The chemotherapy for pulmonary metastases prolonged their volume doubling time remarkably.
3. The tumor duration time was ranged from 0.86 to 8.15 years (average 3.32 years). It was suggested that the metastasis of osteosarcoma to the lung might be 2.7 years in average prior to the onset of symptoms of primary lesion.
4. Regarding the growth rate of pulmonary metastases of our cases, the Collins' hypothesis seemed to be considerably acceptable.

骨肉腫は早期根治治療にもかかわらず、その予後はきわめて不良である。この原因の多くは、骨肉腫の血行性転移—とくに肺転移—にあり、骨肉腫治療の鍵は、肺転移の成立防止・肺転移巣の発育抑制に求めらるべきであろう。今回、肺転移をきたし、胸部エックス線写真の比較的整っている骨肉腫15症例を対象とし、1) 肺転移巣の形態およびその分布状態、2) 肺転移結節の体積増倍時間 volume doubling time (VDT)、腫瘍持続時間 tumor duration time (TDT) の測定、3) 治療の有無による VDT の変動、4) 原発巣エックス線像と VDT の関連性、について検討を加えたので報告する。

調 査 対 象

昭和 29 年から昭和 48 年までに当教室で経験した骨肉腫 28 例のうち、肺転移をきたし、経時的に胸部エックス線写真にて観察可能な 15 症例を対象とした。全症例とも、すでに死亡しており、男 8 人、女 7 人

で、発病時年齢は平均 16.2 才 (10~28 才) である。骨肉腫原発部位は、大腿骨遠位部 9 症例、脛骨中極部 5 症例、腓骨中極部 1 症例で、そのエックス線像は 9 症例が造骨性 osteosclerotic type、6 症例が溶骨性 osteolytic type である。

肺転移に対し化学療法をまったく施行していない 2 症例、ならびに短期間単独に抗癌剤を使用したにすぎない 4 症例 (表 1, No. 1~No. 6 症例) を化学療法非施行群とみなし、長期間積極的に化学療法を施行した 9 症例 (表 1, No. 7~No. 15) を化学療法施行群と考えた。1 例 (表 1, No. 6 症例) は初診時より肺転移を認めたので原発巣試験切除のみにとどめ、他の 14 例はすべて患肢の切断を施行している。

調 査 方 法

胸部エックス線写真をさかのぼり、不整形または部分的に隠蔽された転移結節を除き、類円形・正円形の転移結節の最大径を求め、Collins の Chart, Wollin

表1 症 例 一 覧 表

No.	症 例	原発部位	原発巣 X線像	VDT	TDT (転移発見時)	肺転移に対する化学療法
1	10才女	左大腿骨	造骨性	21日	1.52年	
2	15 "	右 脛 骨	溶骨性	18	1.26	
3	14 男	"	造骨性	23	1.64	Sarcomycin
4	19 女	右大腿骨	"	20	1.43	Nitromin
5	17 "	"	溶骨性	17	1.29	"
6	14 "	右 肘 骨	造骨性	29	2.15	Copp
21.3±4.3						
7	17 男	右大腿骨	"	104	7.88	Azan, Sarcomycin, Nitromin
8	13 女	左大腿骨	溶骨性	47	3.59	MMC, Methotrexate, TY
9	16 男	"	"	28	2.08	EX, TY
10	14 "	"	造骨性	50	3.86	MMC, 5Fu
11	16 "	左 脛 骨	溶骨性	29	2.10	VAMT
12	28 "	"	"	56	3.91	VAMT, EX
13	14 女	右大腿骨	造骨性	121	8.15	VAMT, EX, 5Fu, CQ
14	15 男	右 脛 骨	"	108	8.05	VAMT, EX, CQ
15	16 "	左大腿骨	"	15	0.86	"
62.0±39.1						

Number of Metastatic Lesions on Initial Chest X-Ray Films

No. of Metastatic Lesions	Solitary					
	1	2	3	4	5	6~
No. of Cases	4	3	4	2	0	2

図 1

の数式より VDT・TDT を算定した。

結 果

肺転移は切断施行後ほぼ6カ月以内に発見されることが多く、肺転移発見後1年以内にその8割以上が死亡している。

胸部エックス線写真をさかのぼって検討してみると、肺転移結節は発見時では、中肺野以下に1個もしくは4個以下の少数性に現れ、その形状は星状もしくは雲架状の不整形陰影を呈し、その径は0.5cmから1.0cmの範囲にあるものが多い(図1)。臨床で、肺転移結節発見時の径はほぼ1.0cm以上であり、このため1.0cm以下の転移結節は臨床的には見過されることがきわめて多いものと思われる。No.13, No.14の症例は再検討の結果、切断前にすでに肺転移の存在が決定された症例である。

肺転移発現については、肺野の左右差は認めず、転移結節は発見時には不整形、かつ辺縁不鮮明であるが、径の増大とともに類円形もしくは正円形となり、辺縁も鮮明化する。末期には、さらに増大するにつれ、肺炎の併発、胸水などのため、転移結節は隠蔽され、計測は不可能な状態になりがちである。

VDT・TDTは表1に総括したとおりである。すなわち化学療法非施行群6症例のVDTは最小17日、最大29日、平均21.3±4.3日であったが、化学療法施行群9症例においては、最小15日、最大121日、平均62.0±39.1日であった。肺転移発見時までのTDTは、化学療法非施行群で最短1.26年から最長2.15年、化学療法施行群で最短0.86年から最長8.15年の値をとった。化学療法施行群のVDT・TDTは、非施行群

に比べ著しく延長している。

つぎに原発巣エックス線像についてみると、osteosclerotic typeの9症例のVDTは、最小15日、最大121日、平均54.6±43.7日となり、化学療法施行症例で平均79.6±45.2日、化学療法非施行症例で平均23.3±4.0日の結果を得た。一方、osteolytic typeの6症例のVDTは最小17日、最大56日、平均32.5±15.8日となり、化学療法施行症例で平均40.0±13.8日、非施行症例で平均17.5±0.7日の結果となった(表2)。一般に、osteolytic typeに比べosteosclerotic typeのVDTの方が長い傾向がうかがわれる。

肺転移発見時に、すでに肺転移結節が複数の症例では、各転移結節の径はほぼ同大であり、各々のVDT・TDTは近似的な値をとり、これらの各転移結節はおそらく一定の期間内に成立したものと推定される。しかし一方、経過中さらに新たな肺転移結節の発現をみる症例では、そのVDTに多少の変動を認め、当然TDTにも差が生じてくる。このように新たな肺転移結節が原発巣由来のものか、先行する肺転移結節由来のものかどうかは、興味深い所であるが、今後の検討に待たい。

図2は横軸にTDT、縦軸に肺転移結節の直径の3乗根対数・増増数を表している。各直線上に各々の症例の原発巣発症・切断施行・肺転移発見の時点を示し、osteosclerotic typeを太線で、osteolytic typeを細線で、また化学療法施行群・非施行群を実線・破線で示している。図からわかるように、肺転移成立の時点は、全例とも原発巣発症より以前であり、理論上原発巣発症より最短0.15年、最長7.72年、平均2.7年前に肺転移成立の可能性が考えられ、切断施行時に

は、確実に肺転移は成立していたと考えられる。また osteosclerotic type, osteolytic type を問わず、破線で示した化学療法非施行群は、急峻な短い経過をとる傾向にあるが、一方化学療法施行群は一般に長い緩慢な経過をとっている。なかでも osteosclerotic type に著明である。この事実は、転移に対しての化学療法による VDT の延長の結果、TDT が延長したと考えられ、化学療法による効果と推定せざるを得ない。その効果は osteosclerotic type の骨肉腫肺転移巣に著明であり、osteosclerotic type の骨肉腫肺転移巣は化学療法により反応しやすいと思われる。

ま と め

今回、肺転移をきたした骨肉腫 15 症例を対象に、Collins の Chart, Wollin の数式より、VDT・TDT を算定した。

その結果、VDT は一般に osteolytic type に比べ、osteosclerotic type の方が長く、肺転移に対し化学療法を受けた症例が、そうでない症例より著しく延長している。肺転移発見時の TDT は 0.86 年から 8.15 年の間に分布し、平均 3.32 年で、肺転移は原発巣発症より平均 2.7 年前に成立していると推定される。

Collins は、腫瘍の肺転移結節が一定の割合の指数関数的増殖を行うという仮定のもとに、VDT を設定した。肺転移巣の増殖は、この他自己免疫学的因子や原発巣の治療などの多くの内外的要因も考慮しなければならぬが、臨床的に肺転移腫瘍の増殖度を推定するうえでは、Collins の方法は一応有用な手段と思われる。

表 2

	No	VDT	TDT			Chemotherapy
			発症時	肺転移発見時	死亡時	
造骨性	1	21日	0.15年	1.52年	4.29年	palliative
	3	23	1.16	1.64	1.95	"
	4	20	0.74	1.43	1.72	"
	6	29	1.99	2.15	2.58	"
	7	104	7.55	7.88	8.25	active
	10	50	3.18	3.86	4.45	"
	13	121	7.72	8.15	9.42	"
	14	108	7.63	8.05	9.15	"
	15	15	0.64	0.86	1.39	"
	54.6±43.7					
溶骨性	2	18	0.74	1.26	1.50	palliative
	5	17	0.52	1.29	1.60	"
	8	47	2.27	3.59	4.64	active
	9	28	1.87	2.08	2.30	"
	11	29	1.39	2.10	3.02	"
	12	56	3.01	3.91	4.72	"
	32.5±15.8

図 2

参 考 文 献

- 1) Collins, V. P.: Amer. J. Roentgenol. 76, 988-1000, 1956.
- 2) Garland, L. H.: Cancer. 16, 694-707, 1965.
- 3) 後藤 守・ほか: 臨床整形外科. 第4巻, 第4号, 254-262, 1969.
- 4) 石井清一・ほか: 日本整形外科会雑誌. 第47巻, 第12号, 1153-1155, 1973.