シンポジウム—1

骨 肉 腫 の 治 療

熊本大学医学部整形外科教室

北 川 敏 夫・高 木 克 公

原 田 正 孝・大 平 修

本 村 喜代二・森 修

Treatment of Osteosarcoma

by

T. Kitagawa K. Takagi M. Harada

O. Ohira K. Motomura and O. Mori

Department of Orthopedic Surgery,
Kumamoto University Medical School, Kumamoto

Our patients with osteosarcoma are divided into 3 groups according to the method of treatment.

Group 1: In the 18 years between 1955 and 1972, immediate surgery with or without chemotherapy was performed in 26 patients. Five-year survival rate of group 1 was 19%.

Group 2: In the 6 years between 1973 and 1978, 10 patients with osteosarcoma received intraarterial continuous infusion of drug. All patients underwent delayed surgery following intraarterial continuous infusion.

It seems that result of group 2 is better than that of group 1.

Group 3: Since 1978, 1 patient with osteosarcoma receives high dose of methotrexate following surgery.

教室における骨肉腫の治療法の変遷は大きく分けてⅢ期に分たれる(表1)。第Ⅰ期は1955年から1972年に至る18年間で、この間の症例は27症例である。この時期では最初は骨肉腫の疑があると、Biopsyを行ない、病理組織学的に診断を得て、日を改めて切断等の根治手術を行なった。その後まもなく、骨肉腫の疑があると、腫瘍近位部に二重止血帯を装用、腫瘍部

より組織片を採取、病理検査室に frozen section にて診断を依頼、その間手術室に待機し、組織診断にて骨肉腫の診断が確定すると、その場で直ちに切断等の根治手術を行なった。術前、術後の化学療法や放射線療法に関しては症例により異なり、一定した方式はなかった。なおこの期間にマイトマイシンCによる局所灌流を行なった症例が3症例ある。灌流に使用した薬剤はマイトマイシンCで、0.8 mg/kg を45分間行なった。然しこの局所還流を行なった症例はすべて根治手術後1年以内に死亡した。この期間における5年以上生存者は5名であるが、その中で2名はごく初期の症例で、まず Biopsy を行ない、日を改めて切断した症例である。この2例は骨肉腫ではあるが、比較的悪性度の低いものであったのであろうと考えられる。第Ⅱ期は1973年から1978年に至る6年間でこの間の症例は10症例である(表2)。この期間では骨肉

表 1

Ⅰ期	1954年～1972年	
	主として早期根治手術群	
	(系統的化学療法治し)	27例
	(マイトマイシン灌流3例も含む)	
Ⅱ期	1973年～1978年	
	制癌剤の持続動脈注入後根治手術群	10例
	主要薬剤 マイトマイシン	
	(併用薬剤 アドリアマイシン)	
Ⅲ期	1979年以降	
	メソトレキセート大量療法	

表 2

症例	年齢	性	組織像	期間	使用薬剤及び量	併用薬剤	副作用	転帰	
1	12	女	溶骨型	14日	Mitomycin 28 mg	Adriamycin 30 mg	感染	生(3年7ヵ月)	
2	12	男	硬化型	21日	Mitomycin 40 mg	Adriamycin 30 mg		生(2年7ヵ月)	
3	15	女	〃	3日	Endoxan 600 mg	Adriamycin 20 mg		死(2年3ヵ月)	
4	15	女	〃	14日	Mitomycin 30 mg			死(4ヵ月)	
5	19	男	溶骨型	10日	Endoxan 1600 mg			生(6年)	
6	13	男	硬化型	10日	Mitomycin 28 mg	Adriamycin 40 mg	感染, 尿毒症	生(5年7ヵ月)	
7	12	女	〃	10日	Mitomycin 20 mg			生(4年10ヵ月)	
8	18	男	硬化型	29日	{Mitomycin 74 mg Esquinon 10 mg			{5FU 2500 mg Endoxan 1000 mg Toyomycin 5 mg Mitomycin 10 mg	死(3ヵ月)
9	18	男	硬化型	24日	Mitomycin 80 mg				生(1年3ヵ月)
10	19	男	硬化型	19日	Mitomycin 76 mg Adriamycin 30 mg				生(1ヵ月)

表 5

腫の疑のがあると、まず制癌剤の持続動脈注射を行ない、持続動注間に Biopsy を行なって病理組織学的診断を得、約3週の持続動脈注射後に切断等の根治手術を行なった。持続動脈注射に用いた薬剤は主としてマイトマイシンCで、期間は略3週、薬剤量は30~40 mgであった。なおアドリアマイシンの投与を併用した症例もある。本期間中の5年経過例は5名であるが、そのうち生存者は2名である。第Ⅰ期の症例より好結果が期待出来そうである。第Ⅲ期は1978年以降で、メソトレキセートの大量療法を主としたものである。本方法については表3にシエマーで述べてある。

骨肉腫の疑があると、まずビンクリスチンの持続動

脈注射を3週ほど行なう。この間にアドリアマイシンを静脈内、または動脈内に one shot で注射する。持続動注終了後、病理組織学的診断を得て切断等の根治手術を行なう。手術より3週後にメソトレキセートの投与を行なう。最初は100 mg/kg 2週後150 mg/kg、次2週後200 mg/kg となり、以下3週ごとに200 mg/kg を3回行なう。その後6週後に200 mg/kg を投与し、大体手術後1年半行なう。その外術後8週よりエンドキサンを3週おきに4回投与する。また入院時より PSK を投与する。メソトレキセートの大量療法の原理は今更述べることもないが、一度述べる。メソトレキセートは DHF (dihydrofolate) を THF (Tetrahydrofolate) に還元することを阻止

表 4

し、これにより、DNA プリン体、蛋白の合成を抑制する。CF (citrovorum factor) はメソトレキセートにより産生が阻止された D. N. A. 合成を回復させる。この CF は低濃度では正常細胞に作用するが、腫瘍細胞には作用せず、このため、腫瘍細胞のみが死滅するわけである。実際に行なう要領は表 4 に示す如くである。本療法を行なうに際しては尿の PH を 7.5 以上に保っておくことが重要である。またメソトレキセートの血中濃度測定を行ない、48 時間後のメソトレキセートの濃度 $2 \times 10^{-7} \text{M}$ 以上では CF の充分量を長期に投与しなければいけない。実際には尿のアルカリ化を保つため NaHCO_3 を 30~40 mEq を投与している。利尿剤 diamox も投与している。頻回に尿の PH を計り、危険防止に努めなければならない。現在このメソトレキセートの大量療法は 1 例に行なったのみであり、この療法に関する見解は述べない。以上が当教室における骨肉腫の治療法の変遷と、その成績である。現在骨肉腫の化学療法剤の主なものはアドリアマイシン、メソトレキセートなどであるが、一般に腫瘍の制癌剤に対する感受性は個々の腫瘍によって異なる場合もあり、制癌剤の感受性テストの問題は重要である。制癌剤の感受性テストについては現今 SDI 法、INAS 法、培養によるマイクロコロニー形成阻止試験などある。然し現段階ではいずれの方法も完全とは言いがたい。われわれは殆んどすべての制癌剤が D. N. A. 合成を阻害することから、未処置の腫瘍細胞と、種々の制癌剤を作用させた時の腫瘍細胞との D. N. A. 量を求めることにより制癌剤の

図 1

感受性が分りはしないかと考えた。そこで walker's carcinosarcoma 及び臨床例について Feulgen 染色による D. N. A. の染色を行ない、その蛍光をニコノ顕微鏡法により測定し D. N. A. 量を求めた。Donryu rat に継代移植してある walker's carcinosarcoma にエンドキサン、ブレオマイシン、5 FU、アドリアマイシン、マイトマイシンの LD 50 の 1/2 量を連続 4 日腹腔内に注入、7 日後に腫瘍を摘出、未処置の腫瘍と共にニコノ顕微鏡法で腫瘍細胞の D. N. A. 量を測定した。図 1 はアドリアマイシン投与のものであるが、8 C のピークが著明に抑制されているのが分る。また図 2 はブレオマイシン投与のものであるが、アドリアマイシン同様 8 C のピークが抑制されていた。他のエンドキサン、5 FU、マイトマイシンは未処置のものとはあまり差はなかった。かかる点より本腫瘍にはアドリアマイシン、ブレオマイシンが効果があるのではないかと考えられる。然し、制癌剤は正常細胞をも傷害することが多いので、出来るだけ正常細胞を傷害しない薬剤が理想的なわけであ

図 2

表 5 制癌剤使用時のリンパ球の Growth Fraction*(PHA 刺激後 72hr で計測)

* DNA 合成期にある細胞 (S+G₂+M)

コントロール	7.8%
PHA のみ	47.1
MMC 使用群	29.8
EnX " " "	35.9
ADR* " " "	22.0
5FU " " "	38.2
BLM " " "	45.2

* ADR では 2C (Diploid) 以下も 22% 存在した

る。そこで上記の各制癌剤の正常細胞の傷害の程度を検索した。正常細胞の中の免疫担当細胞であるリンパ球が各制癌剤によりどの程度 D. N. A. 合成が阻害されるかを検索した。表 5 に示す如く Growth Fraction すなわち、D. N. A. 合成期にある細胞は PHA で刺激したリンパ球ではアドリマイシンを作用させた時に最も低くなる。ブレオマイシンを作用させた時 PHA 刺激のみに比べて僅かに低下するのみである。かかる点よりすれば、ブレオマイシンの方が、アドリマイシンより、よいと考えられる。次に実際の臨床例の Giant-cell tumor (組織学的には II 度の悪性度) の上述の方法による制癌剤の感受性は表 6 の如くである。8C の抑制度よりみると、アドリマイシン、マイトマイシン、5FU などは効果があるように思われる。メソトレキセートは本測定ではかえって 8C が増大している。以上われわれの行なっている制癌剤の感受性テストに関する研究の一端を述べたが、本研究は未だ緒についたばかりであり、完成されたものではない。

表 6 Giant Cell Tumor (Grade II) に対する感受性検査
α = D. N. A. content of Tumor Cell

	2C<α	2C	2C<α<4C	4C	4C<α<8C	8C≤α	Stem line
コントロール(無処置)	0	31.4	29.4	5.9	25.5	7.8	2C
Adriamycine	18.0	26.0	34.0	18.0	4.0	0	2C
Mitomycin	20.7	15.1	41.5	5.7	13.2	3.8	2C
Methotrexate	0	6.1	6.1	10.2	36.7	40.8	8C
5-Fluorouracil	30.0	18.0	22.0	14.0	12.0	4.0	2C
Picibanil	4.7	11.5	25.0	15.4	30.7	7.7	4C
Endoxan	2.1	6.4	23.4	14.9	38.3	14.9	4C
Esquinon	10.4	6.3	35.4	6.3	31.2	10.4	2C

結 語

教室における過去 25 年間の骨肉腫の治療方法の変遷と、その成績について述べた。また、われわれの制癌剤の感受性テストに関する研究の一端を述べた。優秀な制癌剤の登場が骨肉腫になやむ若人を救う唯一の方法である。

文 献

- 1) 赤星義彦：骨肉腫に対する術前化学療法。とくに局所動脈内挿管投与法の意義。小児がん，13：57-60，1979。
- 2) 藤本孟男：制癌剤治療について。小児がん，13：103-106，1979。

発 言 東京医科歯科大学 古屋光太郎

骨肉腫に対する放射線開創照射療法の結果は次の通りです。4例にリニアック 6000~9000 rad を 5-FU, BUdR 点滴静注下で照射しましたが、照射後の骨壊死、変形、病的骨折、脚長差の問題が残り結局 2~3 年後に 4 例中 3 例に切断術を施行しております。切断肢での肉眼的、組織学的検索でほぼ全例で腫瘍組織の壊死、細胞の消失を認め局所はよく control されており、しかも開創せずに 10000 rad 照射した症例と異なり、神経、血管、筋肉が正常に近い状態に保たれていることを知りました。しかし根治的な radiation の適応は、ほぼ成長の終了した青年あるいは成人に限られると思う。なお、免疫効果は 4 例中 3 例に肺転移を認めていることより余り期待出来ないものと考えます。