膝関節周辺に発生した骨肉腫に対する 各種治療法と予後について

長崎大学医学部整形外科

平 野 徹・長 岡 徳 三
神 代 敏 之・岩 崎 勝 郎
鈴 木 良 平

鳥取県立中央病院整形外科

田 中 宏 和

Treatment and Prognosis of Osteosarcoma in the Knee Region — Roentgenographical and Histological Observations —

by

Toru Hirano, Tokuzo Nagaoka, Toshiyuki Kumashiro
Katsuro Iwasaki and Ryohei Suzuki

Department of Orthopedic Surgery Nagasaki University
School of Medicine, Nagasaki

Hirokazu Tanaka

Tottori Prefectural Central Hospital, Tottori

Twenty-one cases of osteosarcoma in the knee region were summarized in this series and the relation between clinicopathological findings and prognosis was studied. Treatment of those cases were divided into 3 groups as follows; group I (amputation, 3 cases), group II (adjuvant chemotherapy and amputation, 10 cases) and group III (high-dose radiotherapy with combination chemotherapy and surgical treatment, 8 cases) respectively. Ten cases of survival more than 4 years consisted of 5 of 10 cases in group II and 5 of 8 cases in group III. No significant differences of prognosis between groups II and III were recognized.

According to radiological findings, 21 cases were classified into 3 types; osteolytic type (5 cases), sclerotic type (6 cases) and mixed type (10 cases). On the relation between radiological classification and prognosis, 5 cases of sclerotic type died. It suggests that sclerotic change in the roentgenogram is one of the poor prognostic findings.

Histological classification of the cases in this series consisted of fibroblastic type (MFH-like, 5 cases), osteoblastic type (11 cases) and chondroblastic type (4 cases).

The survival rate of fibroblastic type with severe cellular atypism is higher than that of osteoblastic type with mild atypism.

は じ め に

骨肉腫は骨原発悪性腫瘍のなかで最も頻度が高く、しかも極めて悪性度の高い腫瘍である。従来骨肉腫の治療成績は悪く、5年生存率はせいぜい10～20%程度

であった^{5),8)}。近年強力な補助的化学療法^{1),12)}や放射線療法の確立とともに、かなり治療成績の向上が得られつつあるが、悪性腫瘍の中で予後不良なものの1つであることには変りがない。

骨肉腫の予後に関する因子についての報告は比較的

多いが、いろいろ条件の異なった症例を単に骨肉腫という診断名のもとに多数集めて検討されている場合が少なくない。すなわち治療方法との関係に注目したものでない、X線学的所見や組織学的所見に対する考慮が欠けていたり、あるいはその逆の場合がしばしばみられる。

そこで我々は、骨肉腫の発生部位を膝周囲に限定し、しかも症状発生から治療開始までの期間が短く治療開始時に肺転移のない症例を対象として、臨床病理学的に予後を左右する因子について調べたので、その結果について報告する。

研究対象及び方法

対象症例は当教室で1955年から1980年までの間に骨肉腫と組織学的に診断し治療した症例のうち、膝関節周囲に発生し、症状発生から当科受診までの期間が短く治療開始時に肺転移のない21例(男性8例、女性13例)である。発症から当科受診までの平均期間は約2カ月半であった。発生部位及び年齢分布の詳細をtable 1に示す。予後不良例は全て腫瘍死した症例で、その他の原因によって死亡したものは除外した。

治療方法はtable 2の如く3つのgroupに大別す

Table 2 Treatment for osteosarcoma and prognosis (1955-1980)

division	details of treatment	survival
group I 3 cases	amputation	0 cases
group II 10 cases	chemotherapy(intra-arterial infusion with multiple drug:8 cases)+amputation	5 cases
group III 8 cases	radiation therapy with chemotherapy etc+surgical treatment	5 cases

ることが出来た。Group IIの化学療法は Mitomycin-C (MMC) 単剤投与が2例で行なわれ、他は Cyclophosphamide (CTX), 5-Fluorouracil (5-FU), MMC を主とした多剤併用であり、単剤投与の1例と多剤併用の7例で間歇的動注法が行なわれていた。このgroupでは初診後1カ月以内に患肢切斷が施行されていた。Group IIIは8,800~10,000 radの大線量放射線療法が主体であり、化学療法として CTX, Methotrexate (MTX), Adrdamycin (ADR) 等の抗癌剤が使用されているもののgroup IIに比べ投与量は少なかった。このgroupでは病巣切除と骨移植が2例に行なわれ、1例で患肢が温存されている。

次に、これら治療法、X線学的所見及び組織学的所

見の3つの因子がどのように予後に関与しているかを調べた。X線学的には初診時の所見から osteolytic type, sclerotic type, mixed type に分類した (Fig. 1)。組織学的には主体をなす組織像より osteoblastic type, chondroblastic type, fibroblastic type (MFH-like) と分類し、腫瘍細胞の異型度を cellularity,

Table 1 Osteosarcoma in the knee region
21 cases

age and skeletal distribution

Fig. 1 a) Fig. 1 b) Fig. 1 c)

Fig. 1 X線学的分類.
a) Sclerotic type.
b) Mixed type.
c) Osteolytic type.

Fig. 2 組織学的分類及び細胞異型 (H&E 染色, $\times 200$).

- a) Osteoblastic type. 石灰化した骨梁形成を示し, 腫瘍細胞は小型で異型性に乏しい (mild atypism).
 b) Osteoblastic type. 旺盛な類骨形成がみられる. 腫瘍細胞は大型化し moderate atypism を示す.
 c) Chondroblastic type.
 d) Fibroblastic type (MFH-like). 腫瘍細胞は多形性に富み, 巨細胞を混じえている. 腫瘍性の骨形成は少なく, 細胞成分に富む (severe atypism).

pleomorphism, mitosis 及び核クロマチンなどの所見をもとにして3段階に分けた (Fig. 2).

結 果

骨肉腫 21 症例のうち肺転移等の所見もなく, 現在生存しているのは 10 例である. この 10 例の診断後生存期間は最長 17 年, 最短でも 4 年 6 ヶ月 (平均約 10 年) であった. Group 別にこの生存者をみると, group I にはなく, 3 例とも発症後平均約 17 カ月で死亡していた. Group II では 10 例中 5 例が生存しているが, この 5 例は全て患肢切断前に間歇的動注法で CTX, MMC, 5-FU などの多剤併用療法が行われていた. Group III における生存者は 5 例で, そのうちの 1 例は病巣切除後血管柄付骨移植をうけ, 発症後 8 年目の現在患肢は温存されている.

これら症例について発生部位別にみると, 大腿骨遠位骨幹端部発生 14 例中 9 例が生存していたのに対し, 脛腓骨発生 7 例のうち group III に属する腓骨発生の 1 例が生存しているのみで, 脛骨発生例に生存者はいなかった. Group 別の X 線学的分類と予後との関係を Table 3 に示す. 全体的にみて sclerotic type は 6 例のうち 1 例しか生存しておらず, mixed type や osteolytic type に比べ予後不良であった. Sclerotic type で生存している 1 例は 9,800 rad の大線量放射

Table 3 Relation between X-P findings and prognosis

	sclerotic	mixed	osteolytic
group I	2 (0)	1 (0)	
group II	2 (0)	6 (4)	2 (1)
group III	2 (1)	3 (2)	3 (2)
total	6 (1)	10 (5)	5 (3)

() survival

線療法と間歇的動注法により術前の化学療法が強力に行なわれた症例である. Group II と group III の間に X 線学的分類と予後に関して, 明らかな差異はみられなかった. そのほか X 線学的に骨膜反応の多寡についても検討したが, 予後との明らかな関係はなかった.

組織学的には治療による修飾と思われる壊死性変化はあっても, 組織分類や腫瘍細胞の異型度が判定出来た 20 例について検討した. 1 例は放射線照射及び化学療法による効果が強く, 不規則な小石灰化骨が認められたが, 壊死が広汎におよび, 異型度の判定不能なため除外した. 組織学的分類と予後の関係をみると (Table 4), 全体的に osteoblastic type は 11 例中 3 名しか生存者がいなかったのに対し, fibroblastic type (MFH-like) は 5 例中 4 例が生存し予後良好であった. また osteoblastic type で生存している 3 例

Table 4 Relation between histological type and prognosis

	chondroblastic	osteoblastic	fibroblastic (MFH-like)
group I	1 (0)	2 (0)	
group II	2 (1)	7 (3)	1 ((1)
group III	1 (1)	2 (0)	4 ((3)
total	4 (2)	11 (3)	5 (4)

() survival

Table 5 Relation between grade of cellular atypism and prognosis

	mild	moderate	severe
group I	2 (0)		1 (0)
group II	2 (0)	4 (1)	4 (4)
group III	1 (0)	3 (1)	3 (3)
total	5 (0)	7 (2)	8 (7)

() survival

はいずれも group II に属していた。

次に腫瘍細胞の異型度と予後との関係を調べたのが Table 5 である。細胞異型が mild なものでは 5 例全て死亡していたの 비해、severe なものでは 8 例中 7 例が生生存しており予後良好であった。術前の治療として化学療法を強力に行なった group II と放射線治療を主体とした group III は全く同じ傾向を示した。

異型度と組織学的分類及び X 線学的分類の間に関係があり、mild なものは 5 例のうち 4 例が osteoblastic type で、X 線学的には sclerotic type であった。また fibroblastic type (MFH-like) は 5 例中 4 例が severe な細胞異型を示し X 線学的に osteolytic type であった。

死亡した 11 例のうち、発症から死亡までの期間は group I が平均 17 カ月、group II が平均 20 カ月、group III が平均 32 カ月であった。肺転移による死亡がほとんどであったが、骨盤骨や脊椎など他の骨への転移が 3 例あり、いずれも X 線学的に sclerotic type であった。

考 按

骨肉腫は近年治療法の進歩とともに治療成績が改善しており、40%前後の 5 年生存率の発表も多数みられる様になった^{11,12)}。本研究においては多剤併用療法を行

なった 1967 年以降の group II 8 例と group III 8 例の合計 16 例中 10 例が 4 年以上生存していた。これは発生部位的に予後良好といわれている膝関節周囲のもので、初回治療中に転移性病巣が認められなかった症例に限った事から当然の結果ではあるが、骨肉腫においても悪性腫瘍治療の一般的な大原則である早期発見、早期治療が生存率をあげるための第一条件であることを示しているといえる。

次に骨肉腫の予後を左右する諸因子、特に X 線学的所見や組織学的所見との関係についての報告は多い。X 線学的に sclerotic type は他の type に比較して予後良好であったとの意見と、相関性がみられなかったというものがあり定説はない^{2,7)}。組織学的分類と予後との関係についても、fibroblastic type (MFH-like) は良好で osteoblastic type は不良な傾向を示している報告もあるが、組織学的分類も X 線学的分類と同様にほとんど差がないというのが従来からの一般的見解であった⁹⁾。しかし腫瘍細胞の mitosis の多寡、pleomorphism, cellularity などから異型性の程度を分けた場合、異型性の軽い症例の方が予後良好であるという結果が得られていた⁹⁾。ただこれらの報告では十分な化学療法が行なわれていない症例がほとんどで、骨肉腫という診断名だけでいろいろな部位に発生し、条件の異なるものが一括して検討されている場合が多かった。

そこで今回比較的早期に治療が開始された症例を対象として、治療方法別に X 線学的分類、組織学的所見と予後との関係を調べた所、従来いわれていた事と少し異なった結果が得られた。すなわち X 線学的に sclerotic type は他のものに比べ予後不良で、組織学的にみると fibroblastic type (MFH-like) が最も予後が良く、osteoblastic type は予後不良であった。治療方法別にみると、この type は強力な術前の化学療法を行なった群に 3 例の生存例があるのみであり、化学療法が放射線療法に比べて有効ではないかとの知見が得られた。腫瘍細胞の異型性との関係をみると、化学療法でも放射線療法でも全く同じ傾向を示しており、異型性の軽いものより強いものの方が明らかに予後良好であった。本研究で得られた知見をまとめると次の如くなる。(1) sclerotic type で細胞異型の軽い osteoblastic type は予後不良であり、(2) osteolytic type で細胞異型の強い fibroblastic type (MFH-like) は予後良好である。この様に従来とは異なった結果が

得られたが、その理由として同じ様な症例を対象を選んで検索した事のほかに放射線療法の改善や化学療法の進歩による所が大きいと考えられた。化学療法や放射線療法は一般的に増殖の活発な未分化な腫瘍ほど感受性が高いといわれている^{3),4)}。Rosen ら¹⁰⁾は術前の化学療法によって、腫瘍組織の壊死を強く来した症例ほど予後は良好であったと述べ Sims ら¹¹⁾は腫瘍細胞が小型のものでは化学療法に反応しにくい事を報告している。薄井ら¹³⁾は骨肉腫において分化が進むにつれて腫瘍細胞は小型化することを示しており、これは本研究における mild atypism の範中に相当するものと思われた。すなわち細胞異型の軽い osteoblastic type のものは分化が高いという事が出来、化学療法や放射線療法に対して感受性が低かったとの今回の結果をうらづけていると考えられた。それに対して、細胞異型の強い骨原発 MFH は近年 5 年生存率が 50~70%と⁸⁾、骨肉腫に比べて高い事が知られており、この type の骨肉腫は治療に対して感受性の高い事が推察された。

本研究により骨肉腫の中にも治療に対する反応に差があり、今後は骨肉腫という診断だけで治療方法を決定するのではなく、その subtype に応じ、個々の症例について治療方法を計画していく必要があると考えられた。

結 語

1. 膝関節周囲に発生した骨肉腫のうち、比較的早期に治療が開始された 21 例について、治療内容を患肢切断のみ、化学療法+患肢切断及び放射線療法+外科的治療の 3 群に分け、臨床病理学的検討を行なった。
2. 治療に関して、骨肉腫 21 例のうち動注法による化学療法をうけた 5 例と放射線療法をうけた 5 例が 4 年以上生存しており、両群の間に予後の差はほとんどみられなかった。
3. X線学的に sclerotic type の骨肉腫症例は予後不良傾向を示した。
4. 組織学的には、化学療法、放射線療法の両群に共通して、細胞異型の強い fibroblastic type (MFH-like) は予後良好であり細胞異型の軽い osteoblastic type は予後不良であった。

参 考 文 献

- 1) 阿部光俊：悪性骨・軟部腫瘍の制癌剤治療。日整会誌, 55: 1729-1741, 1981.
- 2) 青池勇雄：5 年以上生存の骨肉腫例。整形外科, 17: 929-948, 1966.
- 3) Bunn P. A., et al.: Advances in small cell bronchogenic carcinoma. Cancer Treat. Rep., 61: 333-342, 1977.
- 4) Chan R. C., et al.: Management and results of localized Ewings sarcoma. Cancer, 43: 1001-1006, 1979.
- 5) Coventry, M. B. and Dahlin, D. C.: Osteogenic sarcoma. A critical analysis of 430 cases. J. Bone and Joint Surg., 39-A: 741-757, 1957.
- 6) Dahlin D. C., et al.: Osteogenic sarcoma. A study of six hundred cases. J. Bone and Joint Surg., 49-A: 101-110, 1965.
- 7) Goidanich, I. F. et al.: Osteogenic sarcoma. Analysis of factors influencing prognosis in 100 cases. Clin. Orthop., 48: 209-222, 1966.
- 8) Huvois A. G.: Bone tumors. Diagnosis, treatment and prognosis. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1979.
- 9) Price C. H. G.: Osteogenic sarcoma. An analysis of survival and its relationship to histological grading and structure. J. Bone and Joint Surg., 43-B: 300-313, 1961.
- 10) Rosen G., 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.
- 11) Sims F. H., et al.: Osteogenic sarcoma with small cells simulating Ewing's tumor. J. Bone and Joint Surg., 61-A: 207-215, 1979.
- 12) Stou W. W.: Multidrug chemotherapy in osteosarcoma. Clin. Orthop., 153: 67-72, 1980.
- 13) 薄井正道ほか：骨肉腫原発巣の病理組織学的研究（第 1 報）——骨肉腫細胞の分化度と類骨形成様式について——。日整会誌, 58: 793-801, 1984.

質 問

福岡大学 葉 山泉

間歇動注を併用された症例の予後が良好のようですが、そのうちで患肢温存が可能であった症例があるのか。

解 答

長崎大学 平野 徹

group III の 1 例だけが発症後 6 年目の現在患肢が温存されている。