術前補助的治療による骨原発悪性腫瘍 周囲の反応層の変化

長崎大学整形外科

平 野 徹・岩 崎 勝 郎
神 代 敏 之・貞 松 俊 弘
山 田 健 治

Effect of Preoperative Adjuvant Treatment on the
Reactive Zone of Malignant Bone Tumors.

by

Toru Hirano, Katsuro Iwasaki, Toshiyuki Kumashiro,
Toshihiro Sadamatsu and Kenji Yamada

Department of Orthopaedic Surgery, Nagasaki University
School of Medicine.

We observed microscopically the effects of preoperative adjuvant treatment on the reactive zone surrounding the neoplasmas in 14 cases of osteosarcoma, 3 cases of Ewing's sarcoma and 2 cases of MFH of bone. The reactive zone of biopsied specimens, which showed peritumoral edema and perivascular lymphocytic infiltration, was transformed into a thick membranous capsule in resected specimens after the treatment. The extra-medullary component invading the periosteal soft tissues was completely covered with a thick membranous capsule. Invading foci within skeletal muscles were nearly covered with not a thick membranous capsule but a scar tissue mixed with striated muscle fibers. However, no capsular structures were seen around the intramedullary component.

These findings might indicate that preoperative adjuvant treatment is of use to reduce the safety margin near the extramedullary component of the neoplasmas in the limb sparing surgery.

は じ め に

近年、四肢原発の悪性骨腫瘍に対して盛んに患肢温存治療が行われているが、局所再発を防ぐためには、腫瘍浸潤巣とその周囲にみられる反応層を確実に切除する必要がある。

この切除縁を得るため、Enneking³⁾により radical wide margin の概念が、また本邦では、川口⁷⁾により curative wide margin の概念が提唱されている。しかし、これらでは術前の補助的治療の効果は考慮されておらず、最近では出来るだけ良好な患肢機能の温存を計るため、切除縁縮小を目的とした補助的治療の

重要性も指摘される様になった^{6), 13)}。

しかし腫瘍とともに切除されるべき浸潤巣周囲の反応層が、補助的治療によってどのように変化するか。その変化が腫瘍浸潤部位によって差があるかなどについては、十分に検討されていない。そこで我々は、これらの点を明らかにする目的で組織学的検索を行った。

対象および方法

当教室で治療した骨原発悪性腫瘍のうち、1984 年以降、補助的治療を行った後、手術を施行した 19 例を対象とした。病理診断のため 18 例で open biopsy を、1 例で needle biopsy を行った。その診断の内

表1 系統的化学療法と放射線療法を併用した術前の補助的治療

訳けは骨肉腫 14 例（骨膜性骨肉腫 1 例を含む）、Ewing、肉腫 3 例、骨原発悪性線維性組織球腫（以下、骨原発 MFH）2 例であり、Ennking の surgical staging system³⁾ でⅡB が 18 例、Ⅲが 1 例であった。

術前の補助的治療は、表 1 に示すごとく全例で 2 cycles の全身的化学療法と、その間で 30 ないし 50 Gy の Liniac X 線照射を行った。化学療法として、骨肉腫と骨原発 MFH には Methotrexate (2000 mg/m²を 90 分で静注) と Cisplatinum (120 mg/m²を 3 日間で分割点滴静注) を主体にした投与を、Ewing 肉腫には Vincristine (1.5 mg/m²を 6 時間で点滴静注)、Adriamycine (60 mg/m²を 3 日間で分割点滴静注) および Cyclophosphamide (1200 mg/m²を 6 時間で点滴静注) の投与を行った^{1) 2)}。手術としては、16 例で患肢温存のための広汎切除を、3 例で切離断術を行った。

組織学的には、手術時に摘出した切除標本から、生検採取部位の切片と最も軟部組織へ浸潤していた部位を含む全割切片を作製し、HE 染色と Mallory's azan 染色を行った。そして補助的治療による腫瘍周

囲組織の変化を検索するため、生検標本と切除標本の生検採取部位を比較した。また切除標本から作製した全割切片を用いて、腫瘍浸潤部位別の変化の違いを検討した。

結 果

1. 生検標本と切除標本における腫瘍周囲組織の比較

生検標本で、腫瘍周囲組織を観察できたのは 14 例であるが、この全例に反応層と呼ばれる浮腫、リンパ球の浸潤、毛細管内反細胞の肥大などの所見が認められた。この反応層には 2 つの type、すなわち腫瘍を被うような骨膜などの被膜様構造物（偽被膜）を有するもの（6 例）と偽被膜を欠くもの（8 例）がみられた。偽被膜を欠くものの中では、5 例が脂肪織を混じえた疎性結合織からなり、3 例は横紋筋肉に深く浸潤していた。（図 1 ABC）。

補助的治療によって、14 例の切除標本の腫瘍周囲組織から反応層の所見は完全に消失し、厚い膠原線維によって被包化されていた。生検標本で偽被膜がみられた 6 例と疎性結合織内に浸潤していた 5 例では、膠

図1 骨肉腫生検標本の組織像。HE 染色，×100。A：腫瘍表面には，偽被膜が認められる。B：疎性結合組織への浸潤部。偽被膜はみられない。C：横紋筋内への不規則な浸潤巣。

表2 生検標本と切除標本における腫瘍周囲組織所見の比較

生 検 標 本	切 除 標 本
反応層内	腫瘍の被包化
偽被膜	結合織性被膜 瘢痕組織
(+)；6例	6例
(-)；8例	5例 3例

表3 腫瘍浸潤部位別の検索症例数と被包化の割合

浸潤部位	被包化 (-)	被包化 (+)	
		結合織性被膜	瘢痕組織
骨髓組織	18/18		
骨膜周囲の 疎性結合組織		14/19	5/19
横紋筋組織	4/5		1/5

図2 骨肉腫切除標本の組織像。HE 染色，×100。A：疎性結合組織内への浸潤部。厚い膠原線性被膜が下方の変性壊死化した腫瘍組織を被っている。B：横紋筋の浸潤部。下方の腫瘍組織に接して，横紋筋線維を混じえた瘢痕がみられる。

図3 A：骨肉腫切除標本。骨髓内浸潤巣辺縁には，被膜形成はみられない。HE 染色，×40。B：骨原発 MFH の切除標本。横紋筋と接する部分に線維性被膜の形成はみられない。HE 染色×100。

原線維は硝子化し，厚く層状化した被膜を形成していた（図2A）。これに対して，横紋筋内に深く浸潤していた例では，腫瘍組織は横紋筋線維を混じえた瘢痕様結合組織で被われていた（図2B）。これらの変化に，骨原発悪性腫瘍の組織型の違いによる差みられなかつ

た。
2．切除標本の全割切片における腫瘍浸潤部位別の被包化の差異

腫瘍浸潤部位を、骨髓組織と骨外の骨膜周囲の脂肪組織を混じえた疎性結合組織および横紋筋組織の3つに分けて19例の全切片を観察した結果、骨髓組織では骨膜性骨肉腫を除く18例全てで被包化は認められなかった(表3, 図3A)。これに対して骨膜周囲の疎性結合組織部では完全に被包化されており、結合組織性被膜よりなっていた。腫瘍組織が横紋筋内へ深く浸潤していた5例では、その大部分が瘢痕様組織で被われていた。瘢痕様組織で完全に被包化されていたのは1例だけであった。4例では一部に被包化されていない所が認められ、ここにはいずれも viable な腫瘍細胞が充実に増殖していた(図3B)。

考 察

骨原発悪性腫瘍に対する術前の補助的治療は、系統的化学療法単独あるいは系統的化学療法に放射線療法を併用したものなどその内容はさまざまであるが、一般的に、(1)他臓器への微少転移巣の撲滅、(2)術後再発を防止するための局所病巣の縮小化、(3)術後化学療法の指標にするための組織学的な治療効果の判定、などを目的として施行されている^{5) 10) 11) 12)}。

骨原発悪性腫瘍の患肢温存治療で、腫瘍摘出を確実にを行うための指標として、Enneking³⁾により腫瘍の組織学的悪性度や生体内の barrier を考慮した surgical staging system が提唱されている。そして補助的治療を行わない場合、この system をもとにした radical wide resection の局所再発率は20%であることを報告した。

しかし最近では、補助的治療の進歩や腫瘍浸潤領域を適確に把握するためのCTやMRIなど画像診断技術の飛躍的な発展により、切除縁縮少の可能性が検討されるようになった^{8) 9) 13)}。系統的化学療法や放射線療法の骨原発悪性腫瘍に対する抗腫瘍効果に関する報告は多いが^{10) 11) 12)}、腫瘍浸潤巣周囲にみられる反応層に言及した研究は少ない^{4) 9)}。

補助的治療によって腫瘍辺縁がどのように変化するかを明らかにすることは、患肢温存治療で切除縁縮少を検討する際に重要な問題であろうと考えられる。Pan et al.⁹⁾はMRで画像で系統的化学療法の効果の1つとして、腫瘍周囲に膠原線維性被膜が出現することを指摘している。また Gitelis et al.⁴⁾は実験的に移植腫瘍周囲の反応層の変化を観察し、40 Gy の放

射線照射により偽被膜は腫瘍を包む様な膠原線維性被膜に変化することを報告した。

今回の我々の研究では、生検標本にみられた反応層が補助的治療によって消失し、腫瘍周囲には厚い膠原線維性被膜が形成されることがわかった。またこの被膜形成は腫瘍浸潤部位によってその程度に差がみられ、骨膜周囲の疎性結合組織部では著明であったが、骨髓内では全く認められなかった。横紋筋内では、抗腫瘍効果が乏しい場合、この被膜形成はみられなかった。

これらの事から骨外の疎性結合組織内浸潤部では、腫瘍切除の際に切除縁縮少の可能性が示唆された。しかし横紋筋内や骨髓内浸潤部では、切除縁の縮少は困難である事を示しており、補助的治療をした場合、浸潤部位を考慮した切除縁設定が必要であろうと思われた。今後さらに症例数をふやし、臨床的に温存患肢の機能や局所再発の有無などとの対比も必要であろう。

ま と め

①骨原発悪性腫瘍19例を用い、補助的治療前後の腫瘍周囲組織の変化を、組織学的に観察した。

②補助的治療により腫瘍周囲の反応層は、腫瘍を被包化するような膠原線維組織に変わっていた。

③この被包化は骨膜部や骨周囲の疎性結合組織部で著明であったが、横紋筋内への浸潤部では乏しく、骨髓内では全く認められなかった。

④以上、補助的治療による反応層の変化は、腫瘍摘出術を確実にするために有用であるものの、その程度は腫瘍浸潤部位により差のあることが示唆された。

参 考 文 献

- 1) Bacci G. et al.: Staging, therapy and prognosis of primary non-Hodgkin's lymphoma of bone and a comparison of results with localized Ewing's sarcoma: Ten years experience at the Istituto Orthopedico Rizzoli. Tumori 71: 345-354, 1985.
- 2) Bacci G. et al.: Neoadjuvant Chemotherapy for high grade osteosarcoma of the extremities: Is a good response to preoperative treatment an indication to reduce postoperative chemotherapy? Chemioterapia 5 (2): 140-143, 1986.
- 3) Enneking W.F.: Musculoskeletal tumor surgery. New York. Churchill Livingstone, 1983.
- 4) Gitelis S. et al.: Characterization of the pseudocapsule of soft-tissue sarcomas. An experimental study in rats. Clin. Orthop. 246: 285-292, 1989.

- 5) 平野 徹ほか：Ewing 肉腫に対する術前治療としての化学療法と放射線療法併用の効果。整形外科と災害外科，37：1736-1739，1989.
- 6) 平野 徹ほか：補助的治療をした骨軟部悪性腫瘍切除法の検討。日整会誌，63（2）：S 370，1989.
- 7) 川口智義：軟部悪性腫瘍の治療。日整会誌，58（3）：373-390，1984.
- 8) Mail J.T.: Response of osteosarcoma to preoperative intravenous high-dose methotrexate chemotherapy: CT evaluation. Am. J. Radiol. 144：89-93，1985.
- 9) Pan G. et al.: Osteosarcoma: MR imaging after preoperative chemotherapy. Radiology 174：517-526，1990.
- 10) Picci P. et al.: Histological evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and non-viable tumor. Cancer 56：1515-1521，1985.
- 11) Rosen G. et al.: Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: A model for the treatment of other high malignant neoplasms. Cancer Res. 103：148-157，1986.
- 12) 高田典彦：放射線療法を併用した骨肉腫化学療法。臨整外，20（11）：1285-1291，1985.

- 13) 内田淳正：上肢の患肢温存手術—Adjuvant therapy to reduction surgery の可能性について—。日整会誌，64（2）：S 268，1990.

質 問 国立がんセンター 中馬 広一
治療期間については、各症例間の違いは認めないでしょうか。

臨床病理治療効果との腫瘍辺縁との関連は認めなかったでしょうか。

解 答 長崎大学 平野 徹
術前の補助的治療期間は、症例によって若干異なっていました。その最大の理由は放射線療法が骨肉腫で30 Gy から50 Gy まで巾があり、これに要した期間の違いによるものでした。

横紋筋肉へ浸潤していた部分では、補助的治療の効果が著名なほどの被包化が強い傾向を示していました。