骨肉腫の治療成績

— 系統的化学療法を中心に —

鳥取大学医学部整形外科

南 崎 剛・奥 野 誠
山 本 吉 藏

国立米子病院整形外科

古 瀬 清 夫

皆生温泉病院整形外科

森 本 兼 人

Evaluation of Adjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma

by

Takeshi Minamizaki, Makoto Okuno and Kichizo Yamamoto

Department of Orthopedic Surgery, Faculty of Medicine,
Tottori University, Tottori, Japan

Kiyoo Furuse

Department of Orthopedic Surgery, National Yonago Hospital

Kanehito Morimoto

Department of Orthopedic Surgery, Kaike Onsen Hospital

Between 1975 and 1994, 32 patients aged 4 to 54 years with osteosarcoma without lung metastasis at the first visit, were treated with adjuvant chemotherapy regimens. With a mean follow-up of 85.3 months, 20 patients (62.5%) were alive with no evidence of disease, and 5-year accumulative survival was 60.6%, disease free survival was 44.3%. These results were significantly different from the osteosarcoma patients (29 cases) treated with non-systemic chemotherapy before 1974. When we compare the kind of drugs used in regimens, the CDDP group (6 cases) and ADM + MTX group (9 cases) represented better protocols than the ADM group (8 cases) and T-12 (Rosen) group. One reason for the poor prognosis in the T-12 group seemed to be delay in the protocol.

Key words : Osteosarcoma (骨肉腫), Adjuvant chemotherapy (補助化学療法)

はじめに

骨肉腫に対する治療成績は, adjuvant chemotherapy の導入により着実に向上し, さらに術前の治療効果を術後に反映させる neoadjuvant chemotherapy の導入によってより一層の期待が高まっている^{2) 4)}. そこで, 今回これまで系統的化学療法により

治療した骨肉腫の治療成績について検討した. また, neoadjuvant chemotherapy の一つ Rosen T-12 protocol の成績不良因子を検討する目的で, 治療効果の指標の一つである dose intensity (以下 DI) と seric intensity¹⁾ (以下 SI) を求め, 分析した.

対象および方法

1975～1994年の20年間にわれわれの施設で系統的化学療法によって治療した骨肉腫32例を対象とした。性別は男17例、女15例、年齢は4～54歳（平均16.3歳）で、発生部位は大腿骨19例、脛骨9例、上腕骨3例、腓骨1例で多くが膝関節周辺に好発していた。組織型ではOsteoblastic type 23例、chondroblastic type 6例、fibroblastic type 2例、epithelioid type 1例であった。主な使用薬剤により、ADM群、ADM + MTX群、CDDP群、HD-MTX中心のRosen T-12群に分類できた。NECO-93J protocolの1例は現在、術後化学療法中のため、薬剤効果での検討のみ除外した。生存率はKaplan-Meier法で算出し、検定はgeneralized Wilcoxon testで行った。

DIとSIは、術前のprotocolが忠実に達成できたかを知る目的で作成した。したがって、今回用いたDIは従来使われているもの³⁾と異なり術前T-12 protocolを1とした時のactual DI (ARDI)と考えている。SIに関しては、1994年Delepineら¹⁾が6時間値のMTX濃度を1,000 $\mu\text{mol/L}$ 以上に維持することで高いresponse rateとDFSが得られたという報告に準じて計算し、検討に加えた。DIはT-12の術前schedule通りにMTX 8～12g/m²で10Wの期間内に6回投与できたものを1として換算し、算出した。また、SIも血中濃度がこの期間、6回の6時間値が1000 μmol を維持できた場合を同様に1として換算し、算出した（図1）。

結 果

1) 骨肉腫の治療成績

32例の転帰は追跡期間7～233ヵ月（平均85.3ヵ月）で、生存20例、死亡12例であった。系統的化学療法群の5年累積生存率、無病生存率は各々60.6%、44.3%で、1974年以前の非系統的治療群29症例（それぞれ14%、14%）に比べ予後良好であった²⁾。

肺転移の出現した17例中11例に開胸術を併用し5例が生生存し得ている。開胸術施行例11例の5年生存率は45.5%と未施行例6例0%に比べて有意に予後の改善が得られていた($p < 0.05$)。これは化学療法により微小転移巣の撲滅に加え、遠隔転移巣を孤立化できたことが要因と考えられる。

32例中6例に広範切除術を、28例に切・離断術を施行した。切断術の1例にのみ局所再発を認めたが、原因はskip転移と考えられた。患肢温存率は18.7%であり、腓骨発生で再建を要しなかった1例以外はKotzの人工関節にて置換した。

使用薬剤別検討では、初期の単剤投与であるADM群（5年累積生存率37.5%、5年無病生存率37.5%）に比べて、多剤併用であるCDDP群（66.7%、50.0%）とADM-MTX群（66.7%、44.4%）は良好な成績が得られていた。一方、protocolの中では最も成績が期待されたT-12群（71.4%、41.6%）の成績は期待に反して不良であった。

2) 術前治療効果の検討

T-12群の8例中放射線併用の1例と術後から併用の1例を除く6例で検討した。6例の術前治療効果はPR2例、NC1例、PD3例であった。術前治療効果の規定因子のDIは0.400～0.592（平均0.512）と最高でも約6割弱であった。SIもDIとほぼ同様に0.458～0.763（平均0.579）であった（表1）。術前治療効果は腫瘍壊死率に相関することから、DIおよびSIを腫瘍壊死率と比較した。DIと壊死率、SIと壊死

MTX-Dose Intensity

術前化学療法開始から手術時までのMTX総投与量/8～12g/m²をRosen T-12プロトコール治療期間10W当りに換算して算定

$$DI = \frac{\text{Total MTX} / 8 \sim 12 \text{g/m}^2}{\text{術前化学療法開始} \sim \text{手術} / 10 \text{W}}$$

MTX-Seric Intensity

上記期間中6時間値の血中MTX濃度を1,000 μmol 当りに換算して算定

$$SI = \frac{\text{血中MTX濃度} / 1,000 \mu\text{mol}}{\text{術前化学療法開始} \sim \text{手術} / 10 \text{W}}$$

図1 MTX-Dose IntensityとSeric Intensityの算出方法

表 1 術前治療効果（腫瘍壊死率）と DI, SI の関係

症例	DI	SI	壊死率 (%)	腫瘍効果
1	0.592	0.681	70	NC
2	0.457	0.763	30	PD
3	0.400	0.459	45	PD
4	0.568	0.458	95	PR
5	0.556	0.548	45	PD
6	0.500	0.565	90	PR

率とも明らかな相関はみられなかった。しかし、少なくとも DI が低くても高い壊死率が得られた症例はいわゆる MTX に対しての good responder（症例 6）と、DI が高くても低い壊死率しか得られなかった症例は poor responder（症例 1, 5）と考えられた。この中間に位置する症例がいずれの responder なのか、また SI の有用性についても、今後の課題と考えている。以上より、T-12 群の成績不良原因は、単に MTX に対する poor responder が多かっただけでなく protocol の遂行の不徹底さもその一因と考えられた。

考 察

現在、骨肉腫に対する有効薬剤は、Mitomycin C, ADM, HD-MTX, CDDP, IFO など、単一薬剤での治療効果は最大 60%前後と言われている⁴⁾。そこで、2 剤あるいは 3 剤以上の多剤併用は骨肉腫の治療にとって欠かすことのできない方法である。しかし、これら有効な薬剤をどの様に用いて治療効果を高めるべきなのかは、未解決である。効果の割に副作用が強い薬剤を併用したため、化学療法の遅延を招く場合や dose dependent の薬剤に関しては、dose を高めるこ

とにより同時に副作用の出現をも高頻度に生じるため、overhydration の傾向になり、その結果として DI は低くなり、治療成績の不良の一因となっている。したがって、DI を低くしないような薬剤選択を protocol の採用にあたり心がけるべきと考える⁵⁾。

今回、DI と同様に SI を検討したが、はたして SI が治療効果の規定因子となり得るかは、症例数が少ないため結論付けられなかった。今後さらに症例を重ねて検討していきたい。

結 語

系統的化学療法を導入し治療した骨肉腫 32 例の治療成績について検討した結果、系統的化学療法群の予後は確実に向上していた。また、T-12 群の成績が不良であった原因として、protocol 遂行の不徹底さも一因と考えられた。

参 考 文 献

- 1) Delepine, N., et al.: Importance of drug and seric intensity of methotrexate in treatment of osteosarcoma. Rec. Adv. Chemother.: 961-962, 1994.
- 2) 古瀬清夫他：骨肉腫；Neoadjuvant chemotherapy とその有用性について、KARKINOS, 5 : 69-78, 1992.
- 3) Hryniuk, W. Bush, H. : The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol., 2 : 1281-1288, 1984.
- 4) Rosen, G. : An opinion supporting the role of high-dose methotrexate in the treatment of osteosarcoma. Cancer. Treat. Res., 62 : 49-54, 1993.
- 5) 高橋 満他：骨肉腫術前化学療法の新しい試み：術前治療における CDDP, MTX の Dose Intensity の意義。癌の化学療法, 4 : 459-464, 1994.