

特 集

最近の癌治療

— 遺伝子治療, 分子標的治療, ロボット手術などを含む —

## 骨肉腫の治療の現状

獨協医科大学 整形外科

柴 佳奈子 種市 洋

### はじめに

原発性悪性骨腫瘍として最も発生頻度の高いものは骨肉腫である。定義としては類骨・骨を産生する未分化多形あるいは紡錘形細胞肉腫としての悪性腫瘍である。大きく骨内と骨表面に発生する骨肉腫に分類され、通常型骨肉腫とはいわゆる典型的な骨内発生骨肉腫である。通常型以外の骨内発生骨肉腫としては、放射線照射後や Paget 病にみられる二次性骨肉腫、低悪性度中心性骨肉腫などがある。

今回、骨肉腫の最近の治療について、通常型と二次性それぞれについて述べる。

### 通常型骨肉腫

#### I. 疫学, 病因・病態

日本における骨肉腫の発生頻度は人口 50 万から 100 万に対して 1 人の発生率 (1 年間に 130 人から 260 人) といわれているが、正確なデータは不明である。日本国内でがんの中では非常にまれな部類に入る。

好発年齢分布では 10 歳代にピークがあり、次いで 20 歳代, 10 歳以下と続き、男性に優位に発生している。また扁平骨発生は中高年にピークがある。5 歳以下に発症することは極めてまれである。

骨肉腫の発生原因は今もってなお不明である。急速な発育途上にある小児や高身長の人に好発することにより、急激な骨の成長がなんらかの影響を及ぼしていると考えられている一方で、高齢者にも発生することや放射線照射骨にも二次性骨肉腫が発生するので、そのメカニズムは複雑である。近年、遺伝子工学の進歩により骨肉腫に関しても新たな情報が得られている。骨肉腫の原因遺伝子が特定されているわけではないが、RB 癌抑制遺伝子や p53 癌抑制遺伝子の部位を含む染色体上 (3q, 13q, 17p, 18q) で LOH (Loss of heterozygosity) が認められている。また、網膜芽腫の生存例で二次発癌がみ

られ、その多くが骨肉腫であることも知られている。さらに Li-Fraumeni 症候群として家族性の p53 癌抑制遺伝子の生殖細胞系列変異があり、骨肉腫を含む悪性腫瘍を高率に合併することが知られている<sup>1)</sup>。

#### II. 臨床症状

最も頻度の高いものとして局所の疼痛及び腫脹がある。特に外傷やスポーツを契機として見つかることが多い。これらの症状は確定診断前に 3~4 か月続いていることが多い。通常型骨肉腫は長管骨の骨幹端部に好発し、好発部位は大腿骨遠位部、脛骨近位部であり、この 2 つの部位で 60~70% を占めており、次いで多いのは上腕骨近位部である。初診時 15~20% の患者が、胸部単純 X 線上肺転移を有する。しかし、切断術を行っても多くは救命できなかった (5 年生存率 10~20%) という歴史的事実から、骨肉腫患者の約 80~90% はすでに微小転移巣を有していると考えられている。骨肉腫の遠隔転移は、約 90% が肺に生じ、次いで骨転移が多い。骨肉腫の死亡原因のほとんどは、肺転移による呼吸不全である。血液学的には、しばしば血清 ALP と LDH が上昇し、予後の指標となることが報告されている。

#### III. 画像所見

##### ①単純 X 線 (図 1)

単純 X 線上、境界不明瞭な骨破壊像を呈し、骨融解像と骨硬化像が混在することが多い。典型的な骨膜反応としては、軟部組織に向かって骨化が放射状に広がる “sunburst pattern (sunray spicula とよばれる)” や骨膜が腫瘍より押し上げられることによってできる骨新生 “Cod 三角” がみられる。この単純 X 線所見を示すものは高悪性度のもので、小児に発生する骨肉腫の大部分はこれに該当する。



図1 骨肉腫の単純レントゲン画像  
 国立がん研究センター 小児がん情報サービス  
<https://ganjoho.jp> より出典



図2 骨肉腫のMRI画像  
 国立がん研究センター 小児がん情報サービス  
<https://ganjoho.jp> より出典

## ② MRI (図2)

MRIは腫瘍の広がりを確認するのに有用である。骨肉腫そのものは、T1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号あるいは高低の混在という非特異的パターンを呈し、骨髓内浸潤の状況や軟部組織への進展の度合いをとらえやすい。同一骨内のスキップ転移の確認にも有用である。

## ③ CT

CTスキャンはMRIの出現以前には腫瘍の広がりを確認するために使用されていたが、現在では肺転移のスクリーニングに用いられている。CT上直径約5mm程度の結節を発見することが可能である。

## ④核医学検査

骨シンチグラム上、骨肉腫は強い集積を示し、病巣が単発か多発か、あるいは転移があるのかを判断するのに用いられ、化学療法の効果判定に用いられる。最近では、同じく核医学検査で解像度の高いFDG-PET (以下 positron emission tomography) スキャンが用いられるようになってきている。

## ⑤ FDG-PET スキャン

FDG-PET スキャンでは、癌細胞は糖代謝が亢進していることを利用して、癌病巣を描出する。最近報告された meta-analysis では、骨肉腫における術前補助化学療法の施行前後において、FDG-PET を施行することにより、化学療法の組織学的効果が予測可能であると結論つけている。よって、術前補助化学療法早期に無効症例を同定し、化学療法のレジメンを変更することで治療成績が向上する可能性がある。

## IV. 診断・鑑別診断

骨肉腫の診断は、発生部位、年齢および単純X線像から60~70%は可能と考えられるが、画像だけでの診断は避けるべきであり、生検による病理組織診断は必須である。

## V. 治療

近年の骨肉腫の治療は、化学療法の局所有効性を高め、できる限り正常組織の犠牲を少なくして患肢機能の向上を図る試みをしている。

### ①化学療法

骨肉腫が手術だけで治療されていた1970年以前は、90%近くの患者が再発していた。しかし現在では、手術後に抗癌剤治療を行うことで再発率を下げ、治癒率を上げることができる。また、手術前に抗癌剤治療を行い、腫瘍の縮小を図ることで手術がしやすくなり、患肢温存手術などが可能となった。

補助化学療法の有効性はLinkらによって無作為試験で確認されており、手術だけで治療された群の6年生存率が11%であるのに対して、手術と術後化学療法で治療された群の6年生存率は66%であった。このため、骨肉腫に対する現在の標準的化学療法は、術前・術後に行うことを基本としているneoadjuvant chemotherapyである。これは、Rosenにより提唱されたもので、すでに存在している微小転移巣を早期に撲滅することや、化学療法の効果を切標本から組織学的に判定することを目的としている。組織学的効果判定で術前化学療法が無効であった場合に、異なった種類の抗癌剤を用いて術後化学療法を行うことにより予後も改善できるとされ、局所再発の抑制にもなるといわれている。骨肉腫に対する系統的化学療法として、1970年代よりアドリアマイシン(ADR)やロイコボリン救済療法を用いたhigh dose-methotrexate(HD-MTX)による治療が導入され、約40%程度の5年生存率が得られていた。その後シスプラチン(CDDP)の有用性も確認され、1980年代後半にはイフォマイド(IFO)の有効性も報告され、HD-MTX, ADR, CDDP, IFOの4剤を中心とする多剤併用化学療法が、手術単独群に比べ有意に生命予後を改善することが証明された。欧米でも日本と同様であり、基本的な抗癌剤の種類は同じである。我が国においては多施設共同プロトコルNECO(neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma)-93Jが1993年に開始された。このプロトコルでは術前にHD-MTX, ADR, CDDPの3剤から開始、1サイクル終了後の画像診断により無効例にはIFOを追加する。さらに術後に腫瘍壊死率判定を行い、有効例は術前の3剤、無効例はIFOを加えた4剤で治療する。高い有効性が得られたが、IFOを含む群で副作用による脱落例が多いことが問題であり、引き続き、IFO群の治療期間を短縮したNECO-95Jが1995年より開始された。NECO-95Jの5年累積生存率は83%、無病生存率(disease-free survival; DFS)は76%に達し、欧米のトップレベルと比肩する成績が得られ、現時点でのわが国における骨肉腫の標準的治療に位置付けてよいと考えられる。興味深いことに、NECO-95Jにおいては、術前治療有効例、無効例の間で5年累積生存率に有意差はなく(78.7% VS 89.5%)、術後にIFO

を追加することで予後が改善される可能性が示唆された。NECO-95Jの結果を踏まえ、術後化学療法にIFOを加えることの有効性を検証するために、日本臨床腫瘍研究グループ(Japanese Clinical Oncology Group; JCOG)の骨軟部腫瘍グループで2010年よりランダム化比較試験JCOG0905が開始された。術前化学療法としてMAP療法が行われ、手術療法施行後、組織学的壊死率により術後化学療法が変更される。有効群(good responder; G群)には引き続きMAP療法が行われるが、標準群(standard responder)はMAP療法(A群)かMAP療法+IFO(B群)にランダム化される(図3)。主要評価項目を無病生存期間とし、予定症例集積数は200例、登録期間9年、追跡期間は登録終了後10年の予定である。かつて有効とされているプレオマイシン、シクロホスファミド、アクチノマイシンDの併用療法は無効とされ用いられなくなっている<sup>2)</sup>。

一方で、全身的作用に加えて抗癌剤をより局所で有効に作用させようという動注療法が試みられている。動注療法は主に骨肉腫術前に施行される。血管造影を行い、腫瘍より近位の動脈本幹(膝病変なら大腿動脈、骨盤病変なら総腸骨動脈)にカテーテルの開口部を置き、そのカテーテルからCDDP単剤で動注する。動注時は腫瘍より遠位への血流を一時的に遮断するために病巣部の遠位にターニケットを装着の上加圧する。これは遠位の健常部への薬剤流入による有害事象を防ぎ、患部の薬剤濃度をあげるためである。化学療法の局所有効性が高まれば、患肢温存手術を安全に行う上で有利となる<sup>3)</sup>。

### ②手術療法

手術の原則は広範切除である。骨肉腫は骨幹端部に成長軟骨のすぐそばにできるため、手術の際にここを残すことはほとんど困難なことが多い。特に10歳以下の、まだこれから身長が大幅に伸びる時期の子どもの場合には、膝の近くの成長軟骨をとってしまうと、成長が終わる頃には健側の下肢に比べて10cm以上も短くなり、日常生活に支障を来すことになる。そのため、大腿で切断をして義足を使うほうが生活しやすいという場合が多くなるのも事実である。また、Knee rotationplastyといって、膝関節を分節状に切除した後に下腿以下を180度回旋して大腿骨に再接合し、足関節を膝関節として機能させる術式もある。

しかし、最近は栄養血管や神経を残すことができれば、患肢温存手術が可能であり、切断しなくてもすむ技術が開発されてきている。腫瘍用に開発された人工関節や延長することが可能な腫瘍用人工関節もある。また手術のために大きく骨が欠損することがしばしばある。そ

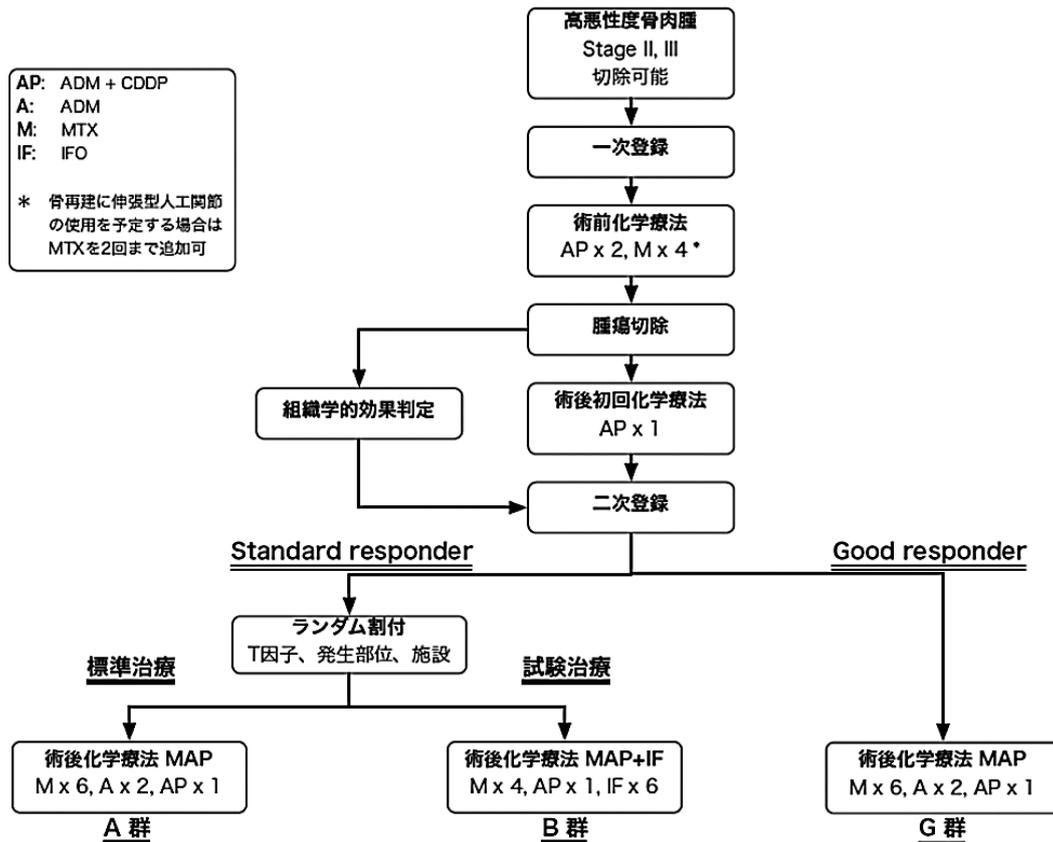


図3 JCOG0905 プロトコール

転移のない切除可能な高悪性度骨肉腫に、MTX (methotrexate), ADM (adriamycin), CDDP (cisplatin) の3剤による術前化学療法を行い、Standard responder に対する術後化学療法として、IFO (ifosfamide) の併用が非併用に対して優れているかどうかをランダム化比較にて評価する。(JCOG0905 より出典 [www.jcog.jp/document/0905.pdf#search=%27JCOG0905%27](http://www.jcog.jp/document/0905.pdf#search=%27JCOG0905%27))

れに対して再建術として欧米では同種骨移植が主流であるが、日本では同種骨の供給が乏しく、骨 bank が成り立っていないことが多く、一般的でなかった。そのため生物学的再建として腫瘍自家処理骨（オートクレーブ処理、パステール処理、放射線処理、液体窒素処理などがある）などが用いられている。その他、遊離自家骨移植、血管柄付き骨移植、同種骨移植、骨延長術などがある。

また、腫瘍が骨や重要な血管神経が近接している場合、術前の画像のみでは、それら腫瘍と近接する臓器を温存した際に得られる切除縁を正確に予想することが困難な場合がある。例えば、主要な神経に接して腫瘍が存在し、神経を犠牲にして腫瘍切除してみると、切除材料では腫瘍と神経の間には正常な組織が介在し、inadequate wide (腫瘍から1cmの切除縁) 以上の切除縁で神経を温存可能であった例も存在する。したがって、術中に腫瘍細胞播種の危険がなく、切除縁を評価することができれば、血管神経の不必要な犠牲をなくすことと安全な切除縁の確保の両立が可能となる。この目的を実現

するために、術中に切除縁を評価し、その切除縁に応じて骨、血管、神経の処理を行う方法“in situ preparation (以下ISP)”を1992年より開始、手術手技に改良を加えてきている。手術の概要は〈1〉通常の安全な切除縁すなわちadequate wide (腫瘍から2cm~4cmの切除縁)で腫瘍を血管神経も含む健常組織で包むようにして切除する。ただし、血管神経は切らずに連続性を保つ。〈2〉連続性を保ったままの血管神経と腫瘍を一塊として術野よりビニールシートなどを用いて隔離する。〈3〉その状態で最も剥離しやすい部位すなわち表層に近い部位から一気に血管神経を腫瘍より剥離する。〈4〉術野外で血管神経と腫瘍の間に存在する組織を観察し、切除縁評価法に則って評価する。〈5〉その結果に応じて以下のような追加処理を行う。血管あるいは神経の中に腫瘍を認めればintralesional (血管や神経が腫瘍内に存在)と判定し、血管神経を犠牲にする。Marginal (腫瘍辺縁切除)あるいは、inadequate wideと評価されればアルコール処理(無水アルコールで表面を5分以上洗い、蒸

留水にて洗浄する。adequate wide 以上であれば、蒸留水による数分の洗浄などを行う<sup>4)</sup>。さまざまな再建方法にも長所と短所があり、インフォームドコンセントと術者側の理念に基づいて手術は施行されている。患肢温存手術後は、運動機能の回復のために集中的なりハビリテーションが必要になる。また、患肢の切断後は日常生活をできるだけ早期に再開するために、義肢の作成とそのフィッティング、歩行訓練が必要である。

### ③転移巣の治療

骨肉腫の転移好発部位は肺である。初診時あるいは経過観察時に肺転移が出現した場合の治療を述べる。初診時に切除不能の無数の肺転移がある場合には、現時点では化学療法のみが唯一の治療法となるが、予後は極めて不良である。初診時に切除可能な肺転移を有する場合には、肺転移のないケースと同様の治療を行う。術前化学療法終了後に可能なら原発巣と肺転移巣の同時切除を行い、術後化学療法へと移行する。初診時肺転移を有する症例でも neoadjuvant chemotherapy と手術療法により約 30% の生存率が期待できる。一方、術前・術後化学療法中に肺転移を生じてくるケースでは、抗癌剤の種類を変更することで対応するが、予後はさきわめて不良である。また、治療が完全に終了した後に新たに肺転移が生じてくるケースでは、まず化学療法を行って治療効果のみをみて肺転移巣切除を行う場合と、まず肺転移巣を切除してから化学療法を追加する場合の 2 通りの方法が行われている。いずれにせよ、化学療法が行われ、肺転移巣の数が少なく転移巣の切除が可能であるケースでは、40% 以上の生存率が期待できる。肺転移例に比較して骨転移をきたしてくる骨肉腫は一般に予後不良である。局所再発も同様の治療が行われるが、予後不良因子の一つであり、しばしば温存した患肢の切断を余儀なくされる。

### Ⅵ. 精神的フォロー

子どもが受け身になりがちな医療の中でも、子ども自身が主体的な存在であり続け、医療体験を上手く乗り越えていけるように、遊びや自己表現、感情表出を促したり、医療体験への心の準備をサポートしていく体制が整えられている。インターネット上で小児がん拠点病院を探すシステムや小児がん拠点病院であればがん相談支援センターを設け、相談窓口を設立している。またチャイルド・ライフ・スペシャリスト (Child Life Specialist : CLS) という、医療環境にある子どもや家族に、心理社会的支援を提供する専門職も存在し、子どもや家族が抱える精神的負担を軽減して、主体的に医療体験に臨めるよう支援していて体制が整えられている。

### Ⅶ. 悪性腫瘍に罹患した女性の妊孕性温存について

悪性腫瘍治療の進歩に伴い、患者の治療後の QOL (quality of life) が問われるようになってきている。若年者あるいは結婚前患者が悪性腫瘍に罹患したときに、抗癌剤などの細胞毒性により性腺内の配偶子が消滅し、妊孕性を消失してしまうことは、従来「やむをえないこと」として認識されてきた。しかし、配偶子 (精子、卵子)、性腺 (卵巣) の凍結融解技術の進歩により治療前にそれらを凍結し、治療後に融解し挙児に向けて使用できる可能性がふくらみ、その技術の進歩と普及が加速している。この技術を「がん、生殖医学」と総称する。現時点では、卵巣組織凍結後悪性腫瘍の治療が終了し、凍結卵巣組織を融解、移植したのち妊娠に至ったのは現時点では世界でわずか 130 例に過ぎず、本邦ではいまだ報告がない現状である。すなわち、この技術はいまだ研究レベルの医療であり、解決しなければならない問題が多々存在している。しかし、将来の妊孕性保持を試みしておくことは、厳しい疾患に罹患した女の子にとって、生きていく上での大きな励みになることも容易に想像でき、2017 年には日本癌治療学会より「小児、思春期、若年がん患者の妊孕性温存に関するガイドライン」が刊行されていて、少しずつではあるが取り組みがなされてきている<sup>5)</sup>。

### 二次性骨肉腫

二次性骨肉腫の発生要因として、放射線照射、骨 Paget's, 線維性骨異形成、人工関節などの人工物置換などがあげられるが、放射線照射を原因とする症例の頻度が高い。放射線照射後に誘発された骨肉腫は、高齢者に発生することが多く、頻度として全骨肉腫のうち 2.7~5.5% と稀な疾患である。しかし、放射線誘発骨肉腫は、放射線治療を受けて長期生存する患者のさらなる増加とともに、今後増加していくことが予想される。文献上、放射線照射後に肉腫の発生する頻度は、放射線治療後 5 年以上生存した悪性腫瘍症例 (子宮頸癌や乳癌など) の約 0.035% と報告されている (図 4)。放射線照射後から肉腫を発生するまでの期間は症例によって様々であるが、平均約 14 年、線量は約 12~240 Gy である。また 50 歳以上の骨肉腫 64 症例を検討し、64 例中 14 例で放射線治療後であったとの報告もある<sup>6)</sup>。

放射線誘発肉腫は一般的に予後不良である。50 歳以上の放射線照射後骨肉腫は化学療法も効果が少ない傾向にあり、5 年生存率は 10~32%、生存期間の中央値は 0.66 年~2.4 年である<sup>7)</sup>。放射線治療後長時間経過して、まれではあるが、放射線照射野内に放射線誘発と考えられる癌腫や肉腫が発生することを念頭においておくこと

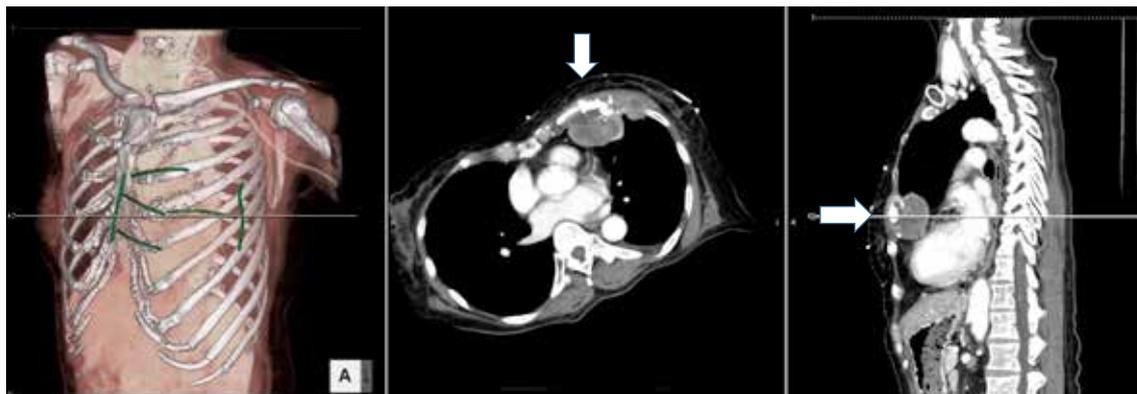


図4 左第4肋骨放射線治療後骨肉腫の造影CT画像(腫瘍部を白で示す)  
77歳女性, 乳癌に対して切除+放射線治療(50Gy)を受け, 7年後に発症した, 肋骨骨肉腫症例.

が必要とおもわれる.

## 結 語

20世紀の最後の四半世紀, 骨肉腫の治療は飛躍的な進歩を遂げた. 5年生存率は約70%以上まで向上し, 手術は患肢温存が主流となり, より機能的な患肢の再建を追及するようになったが, 約10~20%のケースで初診時から遠隔転移が存在し, 初診時遠隔転移のない場合でも約30~40%のケースで, 新たな転移が生じその治療に難渋する. 今後は, 必要な治療を効率良く行うために, 分子生物学的手法を含めた病理組織学的な正確な予後予測, 化学療法の有効例・無効例の正確な見極めなどが必要である. さらに, 治療成績の向上には, 新規抗癌剤の開発を含めた化学療法の進歩, そして免疫療法や分子標的に基づいた抗転移薬の開発が期待される.

**謝 辞** 本論文の作成にあたり, 適切な助言を賜りました静岡県立静岡がんセンター整形外科部長片桐浩久先生および静岡県立静岡がんセンター整形外科医長和佐潤志先生に深く感謝申し上げます.

## 参考文献

- 1) 越智隆弘, 糸満盛憲, 越智光夫, 他: 通常型骨肉腫. 最新整形外科学大系 **20**: 264-268, 2007.
- 2) 松本嘉寛: 悪性骨腫瘍の診断と治療. 関節外科 **36**: 658-663, 2017.
- 3) 安井博史, 片桐浩久, 石田裕二, 他: CDDP 動注療法. 静がんメソッド 整形外科領域腫瘍編, 日本医事新報社, 東京, 73-82, 2016.
- 4) 松本誠一, 川口智義, 岩本美英, 他: in situ preparation. 骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点, 文光堂, 東京, 290-293, 2005.
- 5) 寺田幸弘: 悪性腫瘍に罹患した女性の妊孕性温存について—骨・軟部領域における現状を中心に—. 日整会誌 **93**: 227-229, 2019.
- 6) Okada K, Hasegawa T, Nishida J, et al: Osteosarcomas after the age of 50: a clinicopathologic study of 64 cases--an experience in northern Japan. Ann Surg Oncol **11**: 998-1004, 2004.
- 7) 原田和恵, 他: 腔癌放射線治療後に発生した骨肉腫の一例. 岡山臨細胞会誌 **34**: 22-25, 2015.