

<特集「小児・AYA 世代肉腫治療研究の最前線」>

骨肉腫に対する外科的治療の進歩

白 井 寿 治*

京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学(整形外科)

Advances in Surgical Treatment for Osteogenic Sarcoma

Toshiharu Shirai

Department of Orthopaedics,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

小児に発生する原発性悪性骨腫瘍には、主に骨肉腫と Ewing 肉腫がある。四肢に発生した場合、1970 年頃までは切断しか治療法がなかった。しかし、化学療法の出現によりその生命予後は劇的に改善し、縮小手術が可能となり、患肢を温存できるようになった。さらに現在ではインプラントの発達や手術手技の進歩に伴い、正常の患肢機能を獲得できるようにまでなっている。主な手術方法としては、腫瘍用人工関節置換術があげられる。非常に簡便で、術後早期から良好な患肢機能が得られることが特徴である。成長に伴って伸長可能な人工関節も開発されている。一方、生物学的再建法として、骨移植がある。欧米では同種骨移植が行われているが、我が国では宗教的な背景もあり骨バンクは普及していないため、主に処理自家骨移植が行われている。処理の方法としては、体外放射線照射、パストール処理（温水）、液体窒素処理などが行われている。他には血管柄付き腓骨移植があり、上肢再建や処理骨の補強に使用されている。また、骨欠損部を骨延長術により再建する方法も一部の施設では行っている。症例に応じて、適当な手術術式を選択し、最良の患肢機能を獲得することが重要である。

キーワード：骨肉腫，手術治療，人工関節，処理骨移植。

Abstract

Primary malignant bone tumors that occur in children consist mainly of osteosarcoma and Ewing's sarcoma. When it occurred in the extremities, amputation was the only cure until the 1970s. With the advent of chemotherapy, the prognosis of life has improved dramatically, modified surgery has become possible, and the affected limb can be preserved. Furthermore, it is now possible to acquire normal function due to the development of implants and advances in surgical techniques. The major surgical method is joint replacement using tumor prosthesis. It is very simple and is characterized by good limb function being obtained from an early postoperative period. Prostheses expanding with growth of the limb have also been developed. Alternatively, there is bone grafting as a biological reconstruction method. Allografts are performed in Europe and the United States. In Japan, autografts are mainly performed since bone banks are not widespread due to religious backgrounds.

令和 2 年10月19日受付 令和 2 年10月20日受理

*連絡先 白井寿治 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

shi-ra-e@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.129.12.803

For bone recycling, extracorporeal irradiation treatment, pasteurization treatment (warm water), and liquid nitrogen treatment are performed. Another biological reconstruction is vascularized fibula graft, which is used for upper limb reconstruction and reinforcement of recycled bone. In addition, distraction osteogenesis is performed in limited institutions. It is important to obtain the best limb function by selecting an appropriate surgical procedure according to the case.

Key Words: Osteogenic sarcoma, Surgical treatment, Endoprosthesis, Recycled bone graft.

はじめに

原発性骨悪性腫瘍の代表である骨肉腫や Ewing 肉腫は AYA 世代に好発する疾患である。1970 年頃までは切断しか治療がなく、その生存率は 10~20% 程度しかなかった。しかし、化学療法の出現により、骨肉腫の生存率は劇的に改善し、現在では 60~70% までに達している¹⁾²⁾。更に、強力な化学療法により局所有効率もあがり、縮小手術が可能となり、患肢温存ができるようになった。現在では、ただ患肢を残すだけでなく、できるだけ正常な機能が獲得できるよう、インプラントや手術術式を症例に合わせて選択し、長期生命予後に対応できるようになってきている。

本稿では、主要な再建方法とそれぞれの特徴を記載する。

主要再建方法とその特徴

1. 切断

基本的に切断術は再建方法ではないが、現在でもなお必要な手術方法であり、10% 程度に行われている³⁾。合併症が少なく、長期成績も安定している。近年の義足の発展に伴い、以前より生活レベルは向上し、さらなる発展が期待される。しかしながら、患肢温存と切断術を比較したメタ解析では、患肢温存したほうが 5 年生存率も患肢機能も有意に良かったと報告されている⁴⁾。

2. 回転形成術

主に膝関節にできた腫瘍部分を神経・血管を残した状態で分節的に切除し、残った患肢の遠位部分を 180 度回転させ、近位断端に接合する手術である。これにより足関節が膝関節として役割を果たす。義足は必要であるが、切断よ

り機能が良く、人工関節が使用できない小児に有用である。切断に近い手術であることから耐久性の面で優れているが、つま先が後ろに向いているため整容面の問題があげられる。

3. 人工関節置換術

腫瘍を広範に切除した後、骨欠損部を人工関節で補填する方法である。当初はセラミック製のものもあったが、強度の問題などから現在はコバルトクロムやチタン合金などの金属製になっている(図 1)。また初期には殆どが症例に応じてカスタムメイドであったが、1980 年代頃からモジュラータイプの人工関節が出現しはじめ、切除範囲に応じて適当な人工関節を挿入することができるようになり、より手術が簡便になった。固定方法もセメント固定が中心であったものから、ポーラスコーティングされた人工関節によるセメントレス固定も行われるようになってきている。膝関節では単なるヒンジタイプの人工関節から、回旋も行えるような構造となり、応力が分散されることでインプラントの生存率も伸びている。

人工関節による再建術は、手術手技が完成されており、比較的簡便で、術後早期から良好な患肢機能を獲得できることから、術後化学療法に影響を与えることが少ない、最も標準的な再建方法である。小児では成長を考慮し、カスタムメイドで伸長型の人工関節も使用できるようになっている(図 2)。しかし、伸長する際には、全身麻酔をかけ皮膚を切開し、ドライバーで人工関節のネジを回さなくてはならず(0.9 mm/1 回転)、侵襲的であることが問題である。欧米では、磁力で伸長できる非侵襲的なインプラントも使用されている。日本への早期導入が期待される。人工関節の欠点として、耐久性の問題があげられる。生命予後が改善し、長期経過



図1 腫瘍用人工膝関節（チタン製）

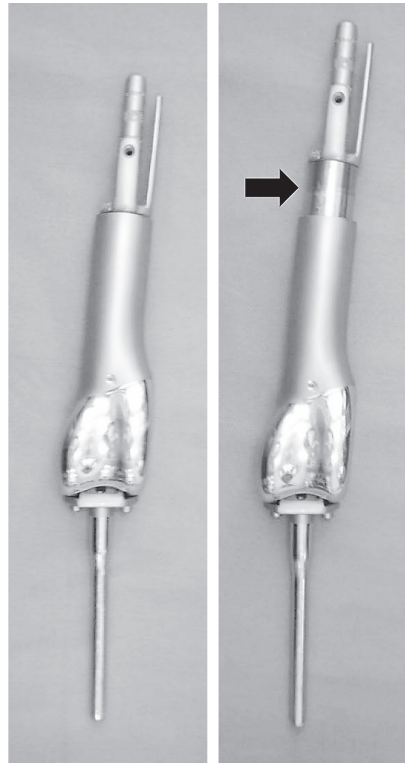


図2 延長型腫瘍用人工関節 a. 延長前 b. 延長後（矢印）

観察をしていくうえで、インプラントの破損や緩み、感染などのため人工関節を入れ替えなくてはならないこともしばしばある。インプラントの5年生存率、10年生存率はそれぞれ43%、24%と非常に低い値であった報告もある⁵⁾。我が国では運動制限などを行うことでインプラントの長期生存を図っている。また、感染を減らすために人工関節に銀などの抗菌加工を施したのもも実用化されており、感染率が低下したとの報告もなされている⁶⁾。ただ銀イオンによるアルギリア症などの毒性を危惧する報告もあり⁷⁾、今後の動向が注目される。一方で、われわれは、ヨードコーティングを開発し、2008年から臨床研究を行ってきた。腫瘍用人工関節にヨードコーティングすることで感染率を非常に低下させることに成功し、その有用性を報告してきた⁸⁾。まだ製品化には至っていないが、今後実用化させることで、人工関節の生存率が

向上すると考えている。

4. 骨移植術

1) 同種骨移植術

欧米を中心に行われている手法である。欧米では骨バンクが発達しており、他人の骨を、さまざまなサイズ・形状で保管しており、症例に合わせて利用できるシステムが構築されている。しかし、我が国では宗教的な背景もあり発達しておらず、施設内骨バンクが主に行われているが、認定を受けている施設は少ない。

手術方法は簡便で、サイズの合った同種骨を移植し、骨接合術を行うもので、骨関節移植や関節固定術などに以前は良く使用されていた。しかしながら合併症の発生も多く、現在では骨幹部など部分的に骨欠損をした症例への使用や表面置換用人工関節と組み合わせての使用が行われている。欠点としては、ドナーからの感染や骨折、圧潰、偽関節、術後感染などを生じや

すいことが言われており、同種移植骨の5年生
存率、10年生存率はそれぞれ93.3%、62.2%
とであったと報告されている⁹⁾。日本では今後
も同種骨移植術が適応となる症例は少ないと考
える。

2) 処理自家骨移植

腫瘍が存在している骨を切除後、体外で殺細胞
処理を行い再び元あったところに戻して再建
に利用する方法である。オートクレーブ処理、
アルコール処理、体外放射線照射、パスト
ール処理(温水)、液体窒素処理などがあるが、オ
ートクレーブ処理は骨変性が強く圧潰や骨吸収な
ど合併症が多く生じるため現在は行われていな
い。アルコール処理は殺細胞効果が不十分であ
り行われなくなった。体外放射線照射とは、取
り出した腫瘍骨を体外で50~80 Gyの一括放
射線照射を行うものである。パストール処理は、
腫瘍骨を60℃に加温した生理食塩水に30分間
浸す処理で、十分に殺細胞効果が得られるとさ
れている。液体窒素処理は、-196℃の液体窒
素に20分間腫瘍骨を浸す殺細胞処理で、当
院でもこの処理を使用している。2020年には、
これらの処理骨再建加算(15,000点)が保険
診療に承認された。処理骨の利点としては、骨
に付着している靭帯も後に利用可能であること
や、元に戻したときperfect fitすることなど
である。とくにパストール処理と液体窒素処理
では骨蛋白のコラーゲンなどが温存されること
から、十分な骨強度を有し、骨伝導能・骨誘導能
などにも有利に働くと考えられている。しかし、
bone morphogenetic protein (BMP)-7を各
処理温度で調べた研究報告では、液体窒素処理
が最も優れた結果が述べられている¹⁰⁾。それを
反映して我が国では、徐々に液体窒素処理骨移
植術を行う施設が増加している。以前は、液体
窒素処理した腫瘍骨を関節ごと移植したりして
いたが、経過とともに関節の変形や圧潰などが
生じ成績が悪いため、現在では表面置換型の
人工関節と処理骨を組み合わせるcomposite
graftが行われるようになってきている(図3)。
また骨幹部は処理骨の良い適応であるが、
長管骨を2箇所で行うため、どんなに強固な
固定

をしても骨の再生が遅く骨癒合が得られない
ことが多々あった。それを解消したのが
pedicle freezingである。1箇所で行い、上
肢や下肢の遠位側を持ち上げて、体から骨を
外すことなく処理を行う方法である(図4)。
これにより骨切り部の骨癒合は早まり、術後
合併症も低下したと報告されている¹¹⁾。この
ように様々な工夫をすることで合併症の発生
を抑え、より機能的な患肢を獲得できるよう
になっている。

3) 腓骨移植術(遊離・血管柄付き)

遊離移植は骨欠損部に対して汎用されて
いる骨移植術である。比較的小さな骨欠損部
の補填に主に行うが、軟部組織の被覆が十分
な骨盤輪再建や、処理骨の補強などに腓骨を
遊離で用いる場合がある。遊離であるため血
流がなく、骨癒合のための足場の存在意味が
強い。

一方で血管柄付き腓骨移植術は、腓骨の
栄養血管を移植側の血管に縫合する方法で、
マイクロサージャリー技術を要する煩雑な手
術である。血流を有した生きた骨での再建
であり、理想的な移植法である。骨幹部や
骨盤輪の再建、関節固定、処理骨の補強など
応用範囲は広い。しかしながら、下肢再建
に用いると細いため強度的に弱く骨折を生
じてしまう。最も良い適応としては、小児
の上肢再建と考えている。経時的に腓骨の
横径も肥大し、機能的な上肢とならう(図5)。

5. 骨延長術・骨移動術

元来、骨延長法は四肢骨の、短縮、変形、
偽関節、骨髄炎など疾患に対して創外固定
を用いた手法であり、それを腫瘍骨切除後
の骨欠損に応用した再建方法である。生きた
組織での再建であり、元どおりの骨を再生
することから、最良の再建方法である¹²⁾。
ただし、腫瘍骨切除後に関節面である骨端
が残ることと、骨欠損部が15 cm以下であ
ることが前提である。骨延長術は、一度骨
欠損部を短縮させてから目標の長さまで
仮骨を1 mm/日ずつ延長させていく方法
である。一方で骨移動術とは、下腿骨のよ
うに腓骨があつて一度脚短縮できない場合
に、もう一箇所脛骨の骨切りをして移動骨
片を作成し、

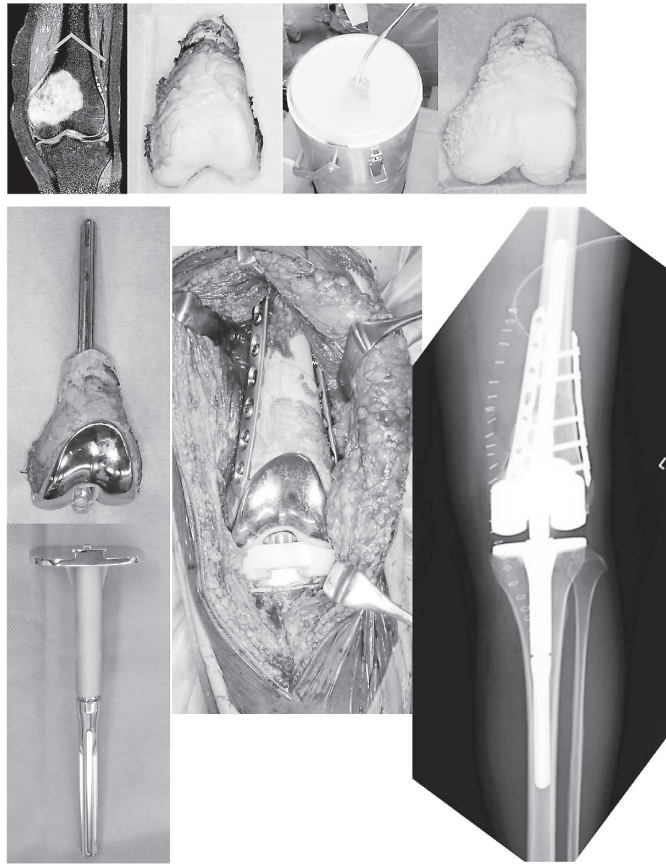


図3 液体窒素処理骨移植および人工関節置換術
腫瘍骨を切除し、液体窒素処理した後、人工関節と組み合わせ
て再建術を行った。



図4 pedicle freezing
腫瘍骨を有茎で露出させ、逆さまにして液体窒素に浸す。



図5 血管柄付き腓骨移植術

- a. 上腕骨骨肉腫切除後、血管柄付き腓骨で再建
 b. 1年後単純X線像：横径肥大が生じ上腕骨化している

その骨片を1 mm/日ずつ移動させていく方法であり、代表症例を図6に示す。本症例は成長に伴い患肢の短縮が生じたため、成長後に脚延長を再度行い脚長差を補正し、正常な機能を獲

得できた。本法は非常に理想的な再建方法であるが、手術が煩雑であることや治療期間が長期に渡ることで、ピン刺入部感染症の危険があることが問題である。

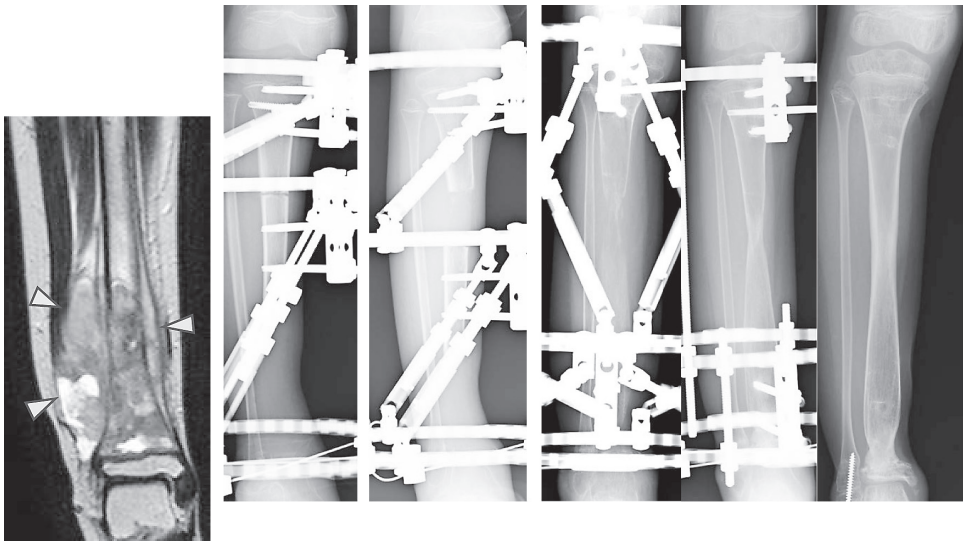


図6 骨移動術
腫瘍広範切除後、創外固定を用いて骨片を徐々に移動させ、1年後に元の脛骨が復元された。

おわりに

骨の肉腫に対する治療は、40～50年前まで切断しか手術方法がなかった時代から、現在では、日常生活を問題なく過ごせるほど患肢温存手術が進歩してきている。さらには運動も可能になるまでの生物学的再建法も行われるように

なってきた。集学的な治療の進歩により生命予後も改善され、長期予後が見込まれる中、最高のQOLを目指して、私達はさまざまな手法を駆使し、症例ごとに最適な手術を行っていくことが重要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, Kleinerman ES, Betcher D, Bernstein ML, Conrad E, Ferguson W, Gebhardt M, Goorin AM, Harris MB, Healey J, Huvos A, Link M, Montebello J, Nadel H, Nieder M, Sato J, Siegal G, Weiner M, Wells R, Wold L, Womer R, Grier H. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol*, 23: 2004-2011, 2005.
- 2) Bielack S, Jürgens H, Jundt G, Kevric M, Kühne T, Reichardt P, Zoubek A, Werner M, Winkelmann W, Kotz R. Osteosarcoma: the COSS experience. *Cancer Treat Res*, 152: 289-308, 2009.
- 3) Wodajo FM, Bickels J, Wittig J, Malawer M. Complex reconstruction in the management of extremity sarcomas. *Curr Opin Oncol*, 15: 304-312, 2003.
- 4) Han G, Bi WZ, Xu M, Jia JP, Wang Y. Amputation Versus Limb-Salvage Surgery in Patients with Osteosarcoma: A Meta-analysis. *World J Surg*, 40: 2016-2027, 2016.
- 5) Holm Ce, Bardram C, rieke aF, Horstmann P, Petersen mm. Implant and limb survival after resection of primary bone tumors of the lower extremities and reconstruction with mega-prostheses: fifty patients followed for a mean of fourteen years. *Int Orthop*, 42: 1175-1181, 2018.
- 6) Harges J, Henrichs mP, Hauschild g, nottrott m, guder W, Streitbuenger A. Silver-coated megaprosthesis of the proximal tibia in patients with sarcoma. *J Arthroplasty*, 32: 2208-2213, 2017.
- 7) Harges J, von Eiff C, Streitbuenger A, Balke M, Budny T, Henrichs MP, Hauschild G, Ahrens H. Re-

- duction of periprosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol*, 101: 389-395, 2010.
- 8) Shirai T, Tsuchiya H, Nishida H, Yamamoto N, Watanabe K, Nakase J, Terauchi R, Arai Y, Fujiwara H, Kubo T. Antimicrobial megaprotheses supported with iodine. *J Biomater Appl*, 29: 617-623, 2014.
- 9) Jamshidi K, Bahrabadi M, Mirzaei A. Long-term Results of Osteoarticular Allograft Reconstruction in Children with Distal Femoral Bone Tumors. *Arch Bone Jt Surg*, 5: 296-301, 2017.
- 10) Takata M, Sugimoto N, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Nishida H, Tanzawa Y, Kimura H, Miwa S, Takeuchi A, Tsuchiya H. Activity of bone morphogenetic protein-7 after treatment at various temperatures: freezing vs. pasteurization vs. allograft. *Cryobiology*, 63: 235-239, 2011.
- 11) Shimozaki S, Yamamoto N, Shirai T, Nishida H, Hayashi K, Tanzawa Y, Kimura H, Takeuchi A, Igarashi K, Inatani H, Kato T, Tsuchiya H. Pedicle versus free frozen autograft for reconstruction in malignant bone and soft tissue tumors of the lower extremities. *J Orthop Sci*, 19: 156-163, 2014.
- 12) Tsuchiya H, Tomita K. Distraction osteogenesis for treatment of bone loss in the lower extremity. *J Orthop Sci*, 8: 116-124, 2003.

著者プロフィール



白井 寿治 Toshiharu Shirai

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学・准教授

略歴：1996年3月 金沢大学医学部 卒業
 1996年4月 金沢大学医学部附属病院整形外科 研修医
 1997年1月 横浜栄共済病院整形外科 医師
 1998年7月 公立松任石川中央病院整形外科 医師
 2000年4月 辰口芳珠記念病院整形外科 医師（2001年4月～医長）
 2002年4月 金沢大学医学部附属病院整形外科 医員（2004年10月～助教）
 2005年4月 金沢医療センター整形外科 医師
 2007年4月 金沢大学医学部附属病院整形外科 助教
 2011年4月 京都府立医科大学整形外科 特任講師（2012年2月～学内講師）
 2013年4月 京都府立医科大学整形外科 講師
 2016年7月～現職

専門分野：骨・軟部腫瘍、骨延長、小児整形、外傷、骨感染症

最近興味のあること：抗菌インプラント

- 主な業績：1. Inoue D, Kabata T, Ohtani K, Kajino Y, Shirai T, Tsuchiya H. Inhibition of biofilm formation on iodine-supported titanium implants. *Int Orthop*, **41**: 1093-1099, 2017.
2. Mori Y, Terauchi R, Shirai T, Tsuchida S, Mizoshiri N, Arai Y, Kishida T, Fujiwara H, Mazda O, Kubo T. Suppression of heat shock protein 70 by siRNA enhances the antitumor effects of cisplatin in cultured human osteosarcoma cells. *Cell Stress Chaperones*, **22**: 699-706. doi: 10.1007/s12192-017-0793-x, 2017.
3. Mori Y, Shirai T, Terauchi R, Tsuchida S, Mizoshiri N, Hayashi D, Arai Y, Kishida T, Mazda O, Kubo T. Antitumor effects of pristimerin on human osteosarcoma cells in vitro and in vivo. *Oncotargets Ther*, **10**: 5703-5710. doi: 10.2147/OTT.S150071, 2017.
4. Miwa S, Shirai T, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Tada K, Kajino Y, Inatani H, Higuchi T, Abe K, Taniguchi Y, Tsuchiya H. Risk factors for postoperative deep infection in bone tumors. *PLoS One*, **12**: e0187438. doi: 10.1371/journal.pone.0187438, 2017.
5. Mizoshiri N, Shirai T, Terauchi R, Tsuchida S, Mori Y, Katsuyama Y, Hayashi D, Oka Y, Kubo T. Limb saving surgery for Ewing's sarcoma of the distal tibia: a case report. *BMC Cancer*, **18**: 503. doi: 10.1186/s12885-018-4372-z, 2018.
6. Mizoshiri N, Shirai T, Terauchi R, Tsuchida S, Mori Y, Katsuyama Y, Hayashi D, Konishi E, Kubo T. Hepatic metastases from primary extremity leiomyosarcomas: two case reports. *Medicine (Baltimore)*, **97**: e0598. doi: 10.1097/MD.00000000000010598, 2018.
7. Shimomura S, Inoue H, Arai Y, Nakagawa S, Fujii Y, Kishida T, Ichimaru S, Tsuchida S, Shirai T, Ikoma K, Mazda O, Kubo T. Treadmill running ameliorates destruction of articular cartilage and subchondral bone, not only synovitis, in a rheumatoid arthritis rat model. *Int J Mol Sci*, **19**: pii: E1653. doi: 10.3390/ijms19061653, 2018.
8. Katsuyama Y, Shirai T, Terauchi R, Tsuchida S, Mizoshiri N, Mori Y, Kubo T. Chondroid lipoma of the neck: a case report. *BMC Res Notes*, **11**: 415. doi: 10.1186/s13104-018-3523-2, 2018.
9. Higuchi T, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Takeuchi A, Kimura H, Miwa S, Abe K, Taniguchi Y, Tsuchiya H. Treatment outcomes of the simple bone cyst: A comparative study of 2 surgical techniques using artificial bone substitutes. *Medicine (Baltimore)*, **97**: e0572. doi: 10.1097/MD.00000000000010572, 2018.
10. Takeuchi A, Suwanpramote P, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Higuchi T, Abe K, Tsuchiya H. Mid- to long-term clinical outcome of giant cell tumor of bone treated with calcium phosphate cement following thorough curettage and phenolization. *J Surg Oncol*, **117**: 1232-1238. doi: 10.1002/jso.24971, 2018.
11. Miwa S, Mochizuki T, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Takeuchi A, Inatani H, Igarashi K, Higuchi T, Abe K, Taniguchi Y, Aiba H, Ikeda H, Tsuchiya H. Efficacy and limitations of F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography to differentiate between malignant and benign bone and soft tissue tumors. *Anticancer Res*, **38**: 4065-4072, 2018.
12. Inoue D, Kabata T, Kajino Y, Shirai T, Tsuchiya H. Iodine-supported titanium implants have good antimicrobial attachment effects. *J Orthop Sci*, **24**: 548-551. doi: 10.1016/j.jos.2018.10.010, 2018
13. Tanaka T, Fumino S, Shirai T, Konishi E, Tajiri T. Mesenchymal hamartoma of the chest wall in a 10-year-old girl mimicking malignancy: a case report. *Skeletal Radiol*, **48**: 643-647.
14. Miwa S, Shirai T, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Tada K, Kajino Y, Higuchi T, Abe K, Aiba H, Taniguchi Y, Tsuchiya H. Risk factors for surgical site infection after malignant bone tumor resection and reconstruction. *BMC Cancer*, **19**: 33. doi: 10.1186/s12885-019-5270-8, 2019
15. Miwa S, Shirai T, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Igarashi K, Tsuchiya H. Current and emerging targets in immunotherapy for osteosarcoma. *J Oncology*, **2019**: 7035045. doi: 10.1155/2019/7035045, 2019.
16. Mizoshiri N, Shirai T, Terauchi R, Tsuchida S, Mori Y, Hayashi D, Kishida T, Arai Y, Mazda O, Nakanishi T, Kubo T. The tetraspanin CD81 mediates the growth and metastases of human osteosarcoma. *Cell Oncol (Dordr)*, **42**: 861-871, 2019.
17. Shirai T, Tsuchiya H, Terauchi R, Tsuchida S, Mizoshiri N, Mori Y, Takeuchi A, Hayashi K, Yamamoto N, Ikoma K, Kubo T. A retrospective study of antibacterial iodine-coated implants for postoperative infection. *Medicine (Baltimore)*, **98**: e17932. doi:10.1097/MD.00000000000017932, 2019.
18. Ikoma K, Kido M, Maki M, Imai K, Hara Y, Ikeda R, Ohashi S, Shirai T, Kubo T. Early stage and small medial osteochondral lesions of the talus in the presence of chronic lateral ankle instability: A retrospective study. *J Orthop Sci*, **25**: 178-182, 2020.