

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

北海道整形災害外科学会雑誌 (2009.08) 51巻1号:52～56.

北海道における骨軟部腫瘍の基礎と臨床
骨軟部腫瘍領域における緩和的治療の現状

丹代晋, 阿部泰之, 松野丈夫

骨軟部腫瘍領域における緩和的治療の現状

Palliative therapy in bone and soft tissue tumor

丹代 晋¹⁾ 阿部 泰之²⁾ 松野 丈夫¹⁾

¹⁾ 旭川医科大学整形外科

²⁾ 旭川医科大学緩和ケア診療室

Susumu TANDAI, MD

Yasushi ABE, MD

Takeo MATSUNO, MD, PhD

1) Department of Orthopaedic Surgery, Asahikawa Medical College

2) Department of Palliative Care, Asahikawa Medical College

はじめに

近年の骨軟部腫瘍の治療成績は集学的治療の進歩などで目覚しく改善しているものの、残念ながら不幸な転機をたどる患者さんも未だ多いのも事実である。近年の報告を見ると、ここ10年で根治を目指すことが困難な進行期悪性骨軟部腫瘍に対する検討が増加してきている。疾患を根絶させる目的で行う治療全般を根治的治療と言うのに対して症状緩和やQOL維持、病状進行を抑える目的で行う治療を緩和的治療 Palliative therapy と言うこともある。緩和ケア Palliative care と混同されがちだが、緩和ケアとはWHOにより、“人生を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して、疾患の早期から痛み、身体的、心理的、社会的、実存的（スピリチュアル）な問題に関してきちんとした評価をおこない、それが障害とならないように予防したり対処したりすることで、QOLを改善するためのアプローチである。”と定義されている。よって、緩和的治療は広い意味での緩和ケアに包含されるものであるが、本稿では根治を目標にできない悪性骨軟部腫瘍に対する手術的治療・化学療法・放射線療法などを緩和的治療と定義し、最近の知見を交えて検討する。

原発性悪性骨軟部腫瘍の特殊性

他科領域の悪性腫瘍、いわゆる癌腫に比べ、原発性悪性骨軟部腫瘍にはその発生部位・年齢・自然経過などから固有の問題点があると考えられる。原発性骨悪性腫瘍の中で最多の骨肉腫は若年に多く、10代が約60%を占める¹⁴⁾。発生部位は膝関節周囲(大腿骨遠位部、脛骨近位部)が多く、運動器障害を伴う点も注意が必要である。悪性軟部腫瘍はその組織型も多彩であり、個々の診断名としては症例数が非常に少ないものも含まれる。組織型によっては化学療法の効

果が期待できるものからまったく無効なものまであり、治療選択を複雑なものにしている。以下に原発性悪性骨軟部腫瘍の特殊性についてまとめてみる。

(a) 若年者が占める割合が多い

骨肉腫・Ewing 肉腫は、若年者が占める割合が他の癌腫に比較し多い。“若いから”という思いが本人よりもむしろ家族に非常に強く“少しでも長生きできるような”治療を最後まで希望される。そのため積極的な治療から緩和ケアを中心とした治療に移行するギアチェンジが行いにくい側面がある。

(b) 原発巣が命に直結する臓器ではないことが多い

悪性骨軟部腫瘍は生命維持に直結しない部位に発生することが多い。初診時に転移を有する進行期悪性骨軟部腫瘍も、原発巣だけであれば局所根治可能であり、終末期で問題が発生する症状などはむしろ整形外科医が専門としない領域が中心である。

(c) 進行が比較的緩徐である

他の癌腫と比べると比較的緩徐な経過で進行することが多く、残された期間の QOL を維持していくためには十分な戦略と知識が必要になる。低悪性度の軟骨肉腫・軟部肉腫の場合は年単位で病状が経過していくため、強い痛みを伴っている場合などは症状緩和に難渋する。

(d) 一般整形外科と腫瘍専門医の間に知識や経験の差が大きい

悪性骨軟部腫瘍は元々発生頻度が少ない Rare Cancer であり、その治療にあたるのは限られた病院である。一方、一般整形外科は悪性腫瘍との関わりは低く、知識とモチベーションはなかなか維持できない環境にある。整形外科医を選択した理由を問うたとき“人の生き死には関係ない科を選んだ”という言葉も聞くこともある。患者さんが骨軟部腫瘍専門の病院で治療した後、その後の管理は地域の病院に依頼せざるを得ず、密な協力関係を構築することも重要である。

(e) 切断に伴うボディイメージの変化

四肢発生の悪性骨軟部腫瘍は切断術が行われている場合、ボディイメージの変化が起こっている。その後の療養に影響を及ぼすこともあり得る。幻肢痛の存在や精神的な痛みなどにより、社会生活への復帰を妨げられないよう、十分に注意を払う必要がある。

他科領域の緩和的治療

他科領域の悪性腫瘍も、治癒が難しい進行期の症例に対し QOL を維持する試みがなされている。基本的に転移を有する固形癌は治癒しないが、癌腫によっては薬物療法により進行期で見つかっても数年に渡り高い ADL を維持できる。特にホルモン感受性癌（乳癌、前立腺癌）に対するホルモン療法は副作用が少ない割に効果が期待できることが多く、非常に有効な治療である。残念ながら悪性骨軟部腫瘍の領域でホルモン療法のような副作用と効果のバランスが優れた治療は現時点では認めない。また乳癌・前立腺癌の領域では骨転移に対して、ビスホスフォ

ネートの点滴治療が標準的に行われている。たとえば乳癌では無作為試験でビスホスフォネート製剤点滴群が非点滴群に対し、有意に疼痛だけではなく QOL を改善した報告⁶⁾もあるが、悪性骨軟部腫瘍に対する効果は確認されていない。

悪性骨軟部腫瘍が他の癌腫と大きく異なっているのは進行期の状態に対してのガイドラインの整備がされていないことである。Rare Cancer の宿命であるが、質の高い Meta-analysis が絶対的に不足しているため、化学療法・手術的治療・放射線療法の組み合わせをどのように行っていくかは各施設独自の考えで行っているのが現状である。

緩和的手術

肺転移に対する切除術

原発性悪性骨軟部腫瘍といっても組織型は多彩であり、全てを同列に論じることは出来ないが、特に化学療法感受性の高い骨肉腫は近年肺転移に対する切除を行った報告が多く、その有用性が確認されつつある。Tabone らは肺転移切除後の 5 年生存率が 23-31%であったと報告している²²⁾。Bacci らの報告では肺転移巣が完全切除可能だった 91 例で 5 年生存率が 27.4%であった¹⁾。予後良好の因子として、肺野結節が 4 個所以下、片側転移、初回治療から長期間たつてからの再発などとされている。また近年は悪性軟部腫瘍に対しても肺転移を切除する報告も出てきている。Chen らは悪性軟部腫瘍 23 例の肺転移切除後の 5 年生存率が 43%であったとしている³⁾。Pfannschmidt らの報告では肺転移巣が完全切除できた 31 例で 5 年生存率が 52.7%であった¹⁹⁾。骨肉腫・悪性軟部腫瘍とも延命効果を期待できる可能性があり、適応を選んで積極的に手術を考慮すべきかもしれない。

骨転移に対する手術

一般的には悪性骨軟部腫瘍の骨転移に対する取扱いは、他の癌腫の骨転移と同様に考えて問題はない。手術適応は限られるが、脊髄麻痺をきたす可能性や病的骨折をきたす可能性については進行度によっては手術も考慮される。骨肉腫については単発性の骨転移なら切除後無病生存を続けている報告²⁰⁾もあり、局所根治的な手術を検討する価値はある。

その他の緩和的手術

比較的浅い層に発生した悪性軟部腫瘍は、腫瘍径が増大することで稀に自潰し、皮膚から腫瘍が露出する。その後腫瘍の増大に伴い、滲出液増加・感染合併・疼痛増悪・出血・悪臭など著しく QOL を阻害する。局所根治を目標としたものではなくても切除により症状を緩和させることは可能であり、手術可能な部位であれば切除するようにしている。さらに QOL を著しく阻害するときは、緩和的な切断も治療の選択肢となり得る。進行期の症例に対して切断を選択することは、患者側にも医療側にもストレスとなる。しかし緩和的な切断術も ADL を改善し局所症状を抑え、リハビリテーションへの道筋をつくることのできた場合は、患者満足度が高かつ

たとの報告¹³⁾もあり、適応を慎重に選ぶことができれば緩和的な役割を果たすことが可能であると思われる。

また手術困難な肺転移巣や切除不能な悪性軟部腫瘍に対してラジオ波焼灼術の試みも行われている¹¹⁾¹²⁾¹⁶⁾。ラジオ波による腫瘍焼灼は原発性肝細胞癌においては標準的治療として確率しており、侵襲が少ない点と繰り返し行うことが可能な点で手術よりも優れている。ただし、現時点では保険適応がなく手技に習熟した医師が必要となるため、今後の悪性骨軟部腫瘍への適応が広がるまではある程度時間が必要である。

緩和的化学療法

骨肉腫に対する緩和的化学療法

初診時より肺転移を伴う骨肉腫は転移のないものに比べ予後不良ではあるが、化学療法と手術を組み合わせることで約20%近くが長期生存可能であることが知られている¹⁵⁾。再発転移例は初回治療例に比べ更に治療成績が劣る。初回化学療法の薬剤はアドリアマイシン、シスプラチン、メソトレキセート、イホマイドで行われるのがスタンダードとなっているが、再発転移例はこれらの薬剤を既に使用していることが多く、治療を難しくしている。Second lineとしてのプロトコールは多数報告されているが、いずれも初回治療の効果には及ばない¹⁸⁾。化学療法単独では長期生存へ寄与することは困難で、可能であれば外科的切除を併用すべきである⁴⁾。

悪性軟部腫瘍に対する緩和的化学療法

悪性軟部腫瘍は化学療法への感受性は少なく、転移のない状態でも化学療法で生命余後の改善を期待できるのは5-10%と言われている。化学療法が有効かどうかの臨床試験の多くは再発転移例に行われており、これらに対しては生命余後を改善できなかった。悪性軟部腫瘍への効果を期待できる薬剤としてアドリアマイシンとイホスファミドが挙げられる。Verma らのMeta-analysis²³⁾ではイホスファミドを加えることで1年生存率に差がなく化学療法関連死を含む副作用が増え、緩和的化学療法にはイホスファミドを含めるべきではないとしている。Bramwell らのMeta-analysis²⁾でアドリアマイシン単剤とアドリアマイシンベースの多剤併用療法を比較ものでは多剤併用の方がResponse rateとOverall survivalでわずかに上回ったものの統計学的有意差はなく、多剤併用では副作用が強く推奨できないとしている。以上から現段階ではアドリアマイシン単剤療法が緩和的化学療法として有望な選択肢と思われる。

外来化学療法の試み

再発転移の肉腫に対して、全身状態や骨髄抑制のため積極的な治療が困難となる場合がある。すでに治癒は難しい状態であり、いたずらに入院期間が長くなることはQOL上も望ましいことではない。進行期悪性骨軟部腫瘍に対してエビデンスは少ないもののエトポシド内服¹⁰⁾やシクロホスファミド内服を試みた報告¹⁷⁾が散見される。自験例だがエトポシド内服により肺転移

が縮小・消失した状態を半年間維持できた症例もあり、緩和的治療の選択肢として入れても良いかもしれない。

また近年外来通院での化学療法が各領域でおこなわれている。これは特に緩和的化学療法をおこなう上で合目的であり、アドリアマイシン単剤投与であれば外来通院でおこなうことも可能である。外来化学療法についての報告¹⁷⁾も出てきており、今後進歩していく分野と思われる。

緩和的放射線療法

悪性骨軟部腫瘍は比較的放射線感受性の低い腫瘍である。臨床効果が得られるのは70Gy以上必要といわれており¹⁴⁾通常の外照射では増大を押さえ込める期間に限りがある。癌骨転移に対する緩和的放射線療法は30Gy/10回照射と8Gy/1回照射での除痛効果に有意差が無いという報告が多く⁷⁾、治療期間の短縮はQOLの点からみても望ましいことである。しかし悪性骨軟部腫瘍については短期間の照射では有効性を得るには疑問が残り、癌骨転移に比べ治療期間が長くなってしまいう可能性がある。片桐らは、動注化学療法と併用することで切除不能の悪性骨軟部腫瘍を長期にわたって局所コントロールできたと報告している⁹⁾。このように薬剤と併用することで治療効果を高めることができる可能性がある。

また近年骨転移に対するストロンチウム-89の治療が薬価収載された。基本的に骨シンチグラフィで陽性所見のある部位に薬剤が集積するので、進行期骨肉腫の疼痛緩和に有効である可能性もある。実際に終末期骨肉腫の疼痛緩和に有効であった症例報告も出ている⁸⁾。ストロンチウム-89については今後の症例の蓄積が待たれる。

緩和ケアの提供

これまで治療医が描いていた緩和ケアはいわゆる終末期医療であり、積極的治療が行き詰まってからバトンタッチする形での導入であった。しかし近年がん対策基本法などの影響もあり緩和ケアに対する一般認識が高まっており、各病院に緩和ケアチームが設置されるなど緩和ケアに関する動きは活発になっている。WHOの定義にあるように、本来は疾患の全経過を通して緩和ケアを提供していくことが必要であるが、患者が臨死期になってから緩和ケアのサポートを依頼するなど「時期を逸している」例も少なくない。診断時から治療と緩和ケアが並行して行われていくことが理想であるが、遅くとも病気の進行が予想された時点で緩和ケアの導入を検討していくことが重要である。現在の問題点として緩和ケア側のマンパワー足りないこと、医療従事者及び患者・家族に緩和ケアに対する理解が不足していることがあげられる。

治療と緩和ケアを並行して行うことは患者のQOLを向上させるだけではなく、末期乳癌の患者では症状コントロールが十分になされれば生存期間の延長をもたらすこともあるという²¹⁾。悪性骨軟部腫瘍の特殊性を加味して考える必要はあるが、緩和ケアに対する真剣な取り組みも今後重要になってくると思われる。

今後の展望

悪性骨軟部腫瘍はRare cancerであるため、新たな治療薬や方法について十分なエビデンスをもって望みにくい疾患である。今後進行期の悪性骨軟部腫瘍に対するガイドラインを作成していくためには、我々治療に携わるものの継続した努力が必要であろう。

今後は分子標的薬剤などの新規薬剤により、緩和的治療も新たな局面を迎える可能性もある。腫瘍根治を目指すことは困難ではあっても、進行を抑えQOLを維持しながら治療していける薬剤の出現に期待したい。

骨肉腫などは治療選択肢もあり、死の間際まで侵襲的治療を選択してしまうこともあり得るが、「医療の目標は延命だけではない。苦悩を和らげることにも延命と同じように関心を払うべきである (Council of Europe 1976)」⁵⁾の言葉を常に念頭に置いて患者・家族と向き合うことが極めて重要であると考えらる。

参考文献

1. Bacci G, Rocca M, Salone M, et al. : High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: Treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions. J Surg Oncol, 98(6) : 415-420, 2008
2. Bramwell V, Anderson D, Charette M, et al. : Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a meta-analysis and clinical practice guideline. Sarcoma, 4 : 103-112, 2000
3. Chen F, Fujinaga T, Sato K, et al. : Significance of tumor recurrence before pulmonary metastasis in pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. Eur J Surg Oncol, 35(6) : 660-665, 2009
4. 中馬広一, 川井章, 別府保男他 : 再発骨・軟部腫瘍症例に対する緩和的化学療法について
の後ろ向き研究. 日整会誌, 82(6) : 697, 2008
5. Council of Europe, Recommendation 779 on the Rights of the sick and dying. 27th Ordinary Session, 1976
6. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, et al. : Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. Eur J Cancer, 40(11) : 1704-1712, 2004

7. Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC, et al. : Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. *Radiother Oncol*, 89(2) : 150-155, 2008
8. Gompakis N : Strontium-89 for Palliation of Bone pain. *Med Pediatr Oncol*, 40 : 135-138, 2003
9. 片桐浩久, 高橋 満, 高木辰哉他 : 切除不能な骨・軟部肉腫症例に対する動注化学療法と放射線療法の併用. *日整会誌*, 82(6) : 698, 2008
10. Kebudi R, Görgün O, Ayan I, : Oral Etoposide for Recurrent/Progressive Sarcomas of Childhood. *Pediatr Blood Cancer*, 42 : 320-324, 2004
11. Keil S, Bruners P, Brehmer B, Mahnken AH, et al. : Percutaneous radiofrequency ablation for treatment of recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 31(2) : 213-216, 2008
12. 河野博隆, 篠田裕介, 小林 寛他 : 外科的切除・放射線治療が不可能な軟部肉腫に対するラジオ波焼灼法の有用性の検討. *日整会誌*, 82(6) : 761, 2008
13. Merimsky O, Kollender Y, Inbar M, et al. : Palliative major amputation and quality of life in cancer patients. *Acta Oncol*, 36 : 151-157, 1997
14. Merimsky O, Kollender Y, Inbar M, et al. : Palliative Treatment for Advancer or Metastatic Osteosarcoma. *Isr Med Assoc J*, 6 : 34-38, 2004
15. Mialou V, Philip T, Kalifa C, et al. : Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome--the French pediatric experience. *Cancer*, 104(5) : 1100-1109, 2005
16. 中村知樹, 松峯昭彦, 中塚豊真他 : 肉腫肺転移に対する radiofrequency ablation (RFA) の治療成績. *日整会誌*, 82(6) : 698, 2008
17. 生越章, 川島寛之, 堀田哲夫他 : 制圧への治療戦略 再発性骨・軟部悪性腫瘍 進行期骨・軟部腫瘍に対する外来化学療法. *日整会誌*, 83(1) : 33-37, 2009
18. Okuno S, Edmonson J, Mahoney M, et al. : Phase II Trial of Gemcitabine in Advanced Sarcomas. *Cancer*, 94(12) : 3225-3229, 2002
19. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, et al. : Pulmonary Metastasectomy in Patients with Soft Tissue Sarcomas: Experiences in 50 Patients. *Thorac Cardiovasc Surg*, 54(7) : 489-492, 2006
20. San-Julian M, Diaz-de-Rada P, Noain E, et al. : Bone metastases from osteosarcoma. *Int Orthop*, 27 : 117-120, 2003
21. Saunders C, Baines M, : 死に向かって生きる 末期癌患者のケア・プログラム. 3-5, 医学書院, 東京, 1990
22. Tabone MD, Kalifa C, Rodary C, et al. : Osteosarcoma recurrences in pediatric patients previously treated with intensive chemotherapy. *J Clin Oncol*, 12 : 2614-2620, 1994

23. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, et al. : Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Rev*, 34 : 339-347, 2008