

限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の外科治療

The Role of Surgery in the Treatment of Ewing's Sarcoma Family of Tumors

横山 良平

I はじめに

骨 Ewing 肉腫を代表とする Ewing 肉腫ファミリー腫瘍（以下、ESFT）は小児から若年成人に好発する極めてまれな腫瘍である。1970 年代に強力な全身化学療法が導入されるまでは、骨 Ewing 肉腫の 5 年生存率は診断時に転移が認められなくてもせいぜい 10%に過ぎなかった。その後の全身化学療法の導入による集学的治療の進歩とともに予後は改善され、転移がない限局例の 5 年無病生存率は 60%を超えるまでになった¹⁾。予後の改善が化学療法の進歩によることは言うまでもないが、局所治療の進歩も少なからず予後向上に寄与していると考えられる。本稿では ESFT に対する局所治療の二つの大きな柱である放射線治療と外科治療のうち、外科治療の現状と今後について述べる。

II 手術の目的、集学的治療における手術の役割

ESFT に対する手術の目的は他の悪性固形腫瘍と同様に局所腫瘍の制御、すなわち原発巣を再発しないように切除することである。限局性の固形腫瘍に対する化学療法の本来の役割は微小転移巣の撲滅であり、化学療法のみで治癒に導くことはほとんど不可能である。したがって適切な時期に原発腫瘍を手術が放射線治療によって制御しなければならない。

ESFT は放射線感受性が高い腫瘍であり、手術に匹敵する局所根治性が期待されるが、これまでの報告では放射線治療単独では、手術あるいは手術と放射線治療の併用より局所再発が多いことが

表 1 ESFT に対する局所治療の傾向

局所治療	COG*	Rizzoli**	CESS 86***
切除	39%	36%	24%
切除 + 放射線	23%	26%	50%
放射線	38%	38%	26%

* COG: Children's Oncology Group, 文献 1 より引用。 ** : 文献 2 より引用。 *** CESS 86: Cooperative Ewing Sarcoma Study 86 文献 3 より引用。

示されている^{2,3)}。これまでの大規模な研究では、症例の約 70%が手術単独もしくは手術と放射線を併用した局所治療が行われている（表 1）^{1,2,3)}。したがって、切除が可能と判断される場合には手術を行うことが勧められる。切除が困難と考えられても、放射線を併用して可能な限り原発巣を切除するように工夫することが望まれる。

現在、ESFT では骨肉腫と同様に導入（術前）化学療法、局所治療、維持（術後）化学療法が行われる。少なくとも術前化学療法が無効でない限りは、腫瘍が縮小して切除が容易になり、四肢では患肢温存が可能となる場合が少なくない。また、切除標本の病理学的検索によって化学療法の効果を組織学的に評価することが可能になる。術前化学療法の組織学的効果の度合いは重要な予後予測因子の一つであり、手術によってそれが明らかにされる。

III 手術適応、切除可能性の判定

ESFT は四肢の長管骨や骨盤に好発するが、軟部組織や臓器など全身のあらゆるところに発生する。したがって、比較的容易に切除が可能な腫瘍から、基本的に手術が不可能な場合までさまざまである（表 2）。切除が可能かどうかは、発生部

表2 部位別に見た局所治療(文献2より改写)

部位	切除	切除+放射線	放射線
四肢 227 例	50%	23%	27%
骨盤 65 例	8%	18%	74%
仙骨 12 例	0%	0%	100%
脊椎 16 例	0%	19%	81%
その他 39 例	28%	64%	8%
局所再発	6%	8.5%	19%

位、腫瘍の大きさ・広がり(浸潤度)、再建の可否によって判断される。四肢においては切断が受容されれば、ほとんど全例手術は可能となるが、現在は患肢温存が主流なので、特定の部位(足部など)を除いては患肢温存と切除可能を同義語として扱う。隣接する大血管や生命臓器への浸潤がある場合には切除不能と判断される。また、切除によって生じる広範な皮膚欠損などが再建できなければやはり切除不能である。手術後に重篤な機能障害が残る場合も切除には慎重にならざるを得ない。

ESFTは化学療法によって腫瘍が縮小することが多く、診断時に切除不能あるいは患肢温存が困難と考えられても導入化学療法の間に切除あるいは患肢温存が可能になることが少なくない。したがって、切除可能性の判定は導入化学療法期間の後半に行う。日本ユースイング肉腫研究会の共同治療プロトコルJESS041では8週目に導入化学療法効果の判定を行って切除可能性を判定した。

IV 手術方法、手技

切除縁の定義を表3に示す。縮小した腫瘍に対して切除縁を設定し、広範切除以上の切除縁が獲得できるようにする。広範切除では少なくとも1 cm以上の厚さに相当する正常組織を付けるようにする。骨盤などでは、辺縁切除にならざるを得ない場合もあるが、そのことが切除を回避する理由とはならない。手術標本で切除縁と化学療法効果を評価した後、必要ならば放射線照射を追加する。あるいは術前評価で広範切除が困難と考えられた場合には術前照射を行った後に手術を行う。

四肢長管骨では、大腿骨、脛骨近位、上腕骨に

表3 切除縁の分類

治癒的切除縁 (curative margin)	縦断面で5 cm上離し、横断面で癒着のない筋膜外で切除された場合
広範切除縁 (wide margin)	治癒的には満たないが全方向に正常組織がある
辺縁切除縁 (marginal margin)	一部でも反応層を通過して切除された場合
病巣内切除 (intralesional margin)	腫瘍内に切り込んだ場合

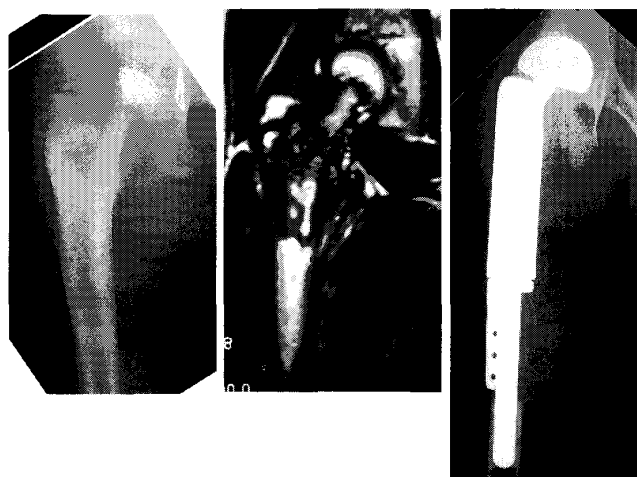


図1 大腿骨近位に発生したESFT。初診時単純X線写真(左)およびT2強調MRI(中央)。腫瘍用人工骨頭による再建後の単純X線写真(右)。

ついては腫瘍用人工関節が入手可能であり、これによる再建が広く行われている(図1)。骨幹部では血管柄付き腓骨移植による再建もしばしば用いられる方法である。そのほか、切除した骨を体外で熱処理、放射線あるいは液体窒素で処理して再建に利用する方法や、仮骨延長法を用いての再建なども試みられている。腓骨などは切除のみで再建は不要のことが多い。下肢遠位部は解剖学的に再建が難しく機能的にも満足な再建が困難である。一方、下腿切断に対する義足の機能が優れていることから、この部位については患肢温存より切断を勧めることが多い。

仙骨を除く骨盤では、安全な切除縁の確保が難しいことに加えて合併症が多く機能的にも問題が多いものの、放射線単独よりも手術を組み合わせたほうが局所再発が少ない傾向にあることから、

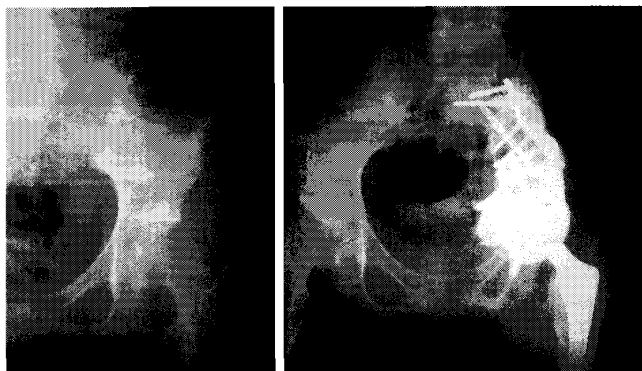


図2 腸骨に発生したESFT. 手術前単純X線写真(左). 骨盤腫瘍用人工股関節を用いた再建(右).

放射線治療も併用しながら積極的に手術を行うようになってきている. 再建には, 腫瘍用人工関節置換, 関節固定などが行われる(図2).

顔面骨や縦隔など従来切除不能とされていた部位に対しても手術を試みて良好な結果を得たとの報告も見られるようになってきた^{4,5)}.

V 合併症

周術期の合併症として最も多いのは出血である. 下肢長管骨では200~1,000g, 骨盤では500~5,000gの出血が予想される. 頻度は少ないが予期しなかった神経麻痺に遭遇することがある. 特に骨盤例に生じることがある. 術中に視野を確保するために神経を牽引したりすることが原因と考えられる. 骨盤Ewing肉腫2例で坐骨神経麻痺を経験したが, いずれも1~2年の経過で軽快した.

術後合併症で最も多いのは, 感染と創治癒遷延である. とともに骨盤発生例が圧倒的に多く, 四肢や胸壁では比較的少ない. 皮弁の血行障害によって広範な皮膚壊死を生じることがあり, この場合には二次的に皮弁移植などの再建手術が必要になる.

後遺障害として最も多いのは, 筋肉の切除に伴う筋力低下と可動域の低下である. 例えば, 大腿骨骨幹部のESFTでは大腿四頭筋のうち中間広筋は必ず切除され, 生検時に操作が加わった外側広筋あるいは内側広筋も一部が切除されるため筋力は半減する. 術後のリハビリテーションによっ

表4 切除縁別の局所再発率

切除縁	局所再発率	
	Rizzoli*	CESS 86**
根治的切除***		0% (0/29)
広範切除	6% (12/195)	5% (8/148)
辺縁切除	14% (3/22)	8% (3/39)
病巣内切除	14% (1/7)	18% (5/28)

*: 文献2より引用. **: 文献3より引用. ***: 病巣を含む区画を全て切除する場合を根治的切除と言い, 治癒的切除と区別する.

て杖なしでの歩行が可能な程度までは回復するが, 坂道の歩行や階段昇降に障害が残ることが多い. 臼蓋部骨盤や大腿骨近位の切除では, 中・小殿筋群の切除によって股関節の安定性が失われるため, 人工関節で再建した場合には歩行の際に杖が必要である. 股関節固定では良好な支持性が得られるので杖は不要になることが多いが, 跛行は残る. 上腕骨近位や肩甲骨の切除では肩関節を十分に再建できないため不安定な肩になるか, あるいは固定によって可動域が失われる. 機能的には股関節と同様に固定のほうが優れているようである. 大腿骨や脛骨の手術では, 正座が不可能となる. また, 手術瘢痕や筋肉の欠損によって整容上の問題が生じる.

VI 治療成績

表4に示すように, 十分な切除縁が得られた患者の局所再発は低い傾向にある.

放射線治療と手術の比較では, OzakiらはCooperative Ewing's Sarcoma Study (CESS)のデータを用いた解析で, 局所治療として手術単独もしくは手術と放射線を併用した244例では16例(7%)が局所再発したのに対し, 放射線治療単独の102例では32例(31%)が再発したと報告した³⁾. この報告の中では切除縁の違いによる再発率に有意差がなく, 放射線を併用することである程度局所再発の抑制効果があったと考えられる. 同様の傾向を示す報告が多いが, Children's Oncology Groupからの骨盤発生例に関する報告

では、全体の再発率が21%で手術の優位性なかったとしている。むしろ Ifosfamide + etoposide を加えた化学療法群では局所再発が11%であったのに対して、2剤を加えなかった群では再発率が30%で化学療法の違いによる差を強調している⁶⁾。しかし、手術と放射線を併用した群では、どちらの化学療法群でも局所再発が少ない傾向が示されている。いずれにしても手術を行うことによって局所再発が抑えられる傾向は見られるようである。

VII まとめと今後の課題

Ewing 肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療における外科治療の役割について述べた。

ESFT の局所治療として、放射線単独よりも手術単独あるいは手術と放射線治療の併用のほうが局所再発は少ない傾向がある。さらに、不十分な切除縁でも放射線を併用することで局所再発が抑制される可能性があるため、解剖学的に広範切除が困難な部位の腫瘍に対しても積極的に手術を行うことが望まれる。

しかし、骨盤や四肢末梢では切除後の再建方法が確立されたとは言いがたい状況であり、機能的にも整容的にも優れた再建方法の確立が今後の重要な課題のひとつである。

文 献

- 1) Grier HE, et al: Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*, 348 : 694-701, 2003
- 2) Bacci G, et al: Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: Analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol*, 18 : 4-11, 2000
- 3) Ozaki T, et al: Significance of surgical margin on the prognosis of patients with Ewing's sarcoma. A report from the Cooperative Ewing's Sarcoma Study. *Cancer*, 78 : 882-900, 1996
- 4) Koizumi K, et al: Video-assisted thoracic surgery for Ewing's sarcoma of the mediastinum in a 3-year-old girl. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 11 : 117-20, 2005
- 5) Infante-Cossio P, et al: Primary Ewing's sarcoma of the maxilla and zygoma: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*, 63 : 1539-42, 2005
- 6) Yock TI, et al: Local control in pelvic Ewing sarcoma: Analysis from INT-0091. A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 24 : 3838-43, 2006