

若年者骨巨細胞腫の放射線治療

池田 一, 伊藤 潤, 中村 勇司,
高橋 健夫, 新部 英男

RADIATION THERAPY FOR GIANT CELL TUMOR OF BONE: FOUR YOUNG FEMALE PATIENTS

Hajime IKEDA, Jun ITOH, Yuji NAKAMURA,
Takeo TAKAHASHI and Hideo NIIBE

(Received 18 June 1991, accepted 9 October 1991)

Abstract Of 125 patients with primary malignant bone tumor referred to us for radiotherapy from 1959 to 1989, 4 had previously untreated giant cell tumors of bone. To evaluate the usefulness of radiotherapy in giant cell tumors of bone, we investigated histology, type of surgery, radiation dosage, pain relief, reossification, and clinical course in these patients. Patients were all female, with ages ranging from 16 to 21 years (mean, 19 years). In 3 patients, the primary tumor sites were weight-bearing bone. Histopathologically, the tumors were grade I in 2 patients, and II or III in each of the other patients. Two patients were treated with radiation alone, and the others were irradiated pre- or post-operatively. Radiation doses ranged from 40 to 69 Gy. Pain relief was achieved in 3 patients, and subjective relief was obtained with a dose of less than 20 Gy. Reossification of affected bone was recognized 3 to 5 months after completion of radiotherapy. Local control was obtained in 3 patients, although there was no significant relation between local control and tumor size. Follow-up periods ranged from 2 years and 2 months to 17 years, and all patients are still alive. Three show no evidence of disease, and 2 who had been diagnosed with histological grade I giant cell tumor have survived for long periods (17 and 15 years). At present, all local lesions are well controlled, and we have encountered no malignant transformation that might be attributable to radiation therapy. We conclude that radiation therapy is the treatment of first choice for inoperable giant cell tumor with primary lesion in the weight-bearing bones, and that it is a curative alternative which preserves motor function.

Key words: Giant cell tumor, Radiation therapy, Young female

はじめに

骨巨細胞腫は、1818年 Cooper & Travers に
よって初めて記載されて以来、病理組織学的特殊
性から、その由来が種々議論されてきた。すなわ
ちその巨細胞の由来を血管内皮、破骨細胞、骨髓
巨細胞、あるいは組織球性細胞に求めるなど諸説
が唱えられてきた。さらに、特徴的な臨床所見お

よび予後に関して注目されてきた疾患である。骨
巨細胞腫は比較的多く、まれな疾患ではない。そ
の最適な治療法についても数々の議論がなされて
おり、過去には骨搔爬と骨移植が主体であったが、
局所再発が多いため、近年では病巣の大きさ浸
潤程度を考慮しながら、切除術ないしは準切除術
が採用される機会が増えている²⁾。ところで、放射
線治療に関してはその評価がまちまちであり、し

Table 1. Primary malignant bone tumor
1959-1989

Histology	Patients
Myeloma	45
Osteosarcoma	35
Malignant lymphoma	11
Chondrosarcoma	10
Chordoma	7
Giant cell tumor	5 (4)
Ewing's sarcoma	5
Others	7
Total	125
() previously untreated cases	

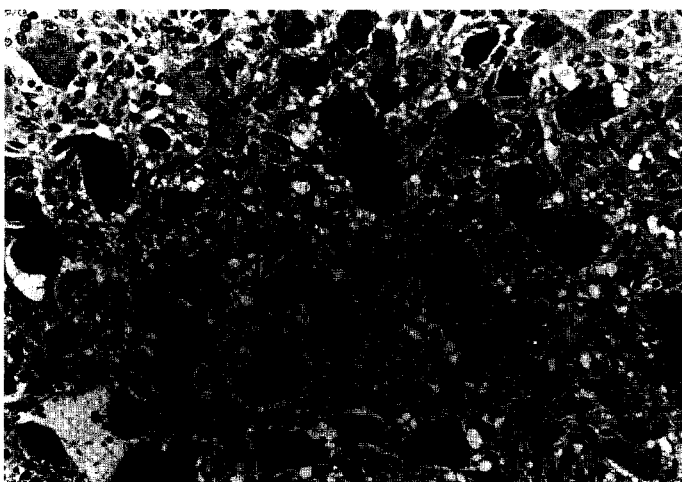


Fig. 1. Patient 3.: 20 y. o., Female, Vertebra(L1) primary.
Typical zone of giant cell tumor (H. E. $\times 200$); Photomicrograph shows the characteristic histological pattern of a giant cell tumor, with numerous multinucleated cells and mononuclear stromal cells.

たがって照射法についても確立されたものは現在まで存在しない。しかし、骨盤、脊椎などの躯幹骨に発生する巨細胞腫は遷延する傾向が強く、初診時すでに巨大であったり、外科的には手術侵襲が大きく、術後の機能・美容上の問題などから手術の対象になり難いことが多い。そこで、これらの部位に発症した骨巨細胞腫は放射線治療の適応となることが少なくない。

当科でも躯幹骨 3 例を含む若年者に発症した骨巨細胞腫 4 症例の放射線治療を経験したので、その臨床経過の概要を記し、骨巨細胞腫に対する放射線治療の意義について検討したので報告する。

対象と方法

対象は、放射線治療の目的で 1959 年から 1989 年の間に当科を受診した骨巨細胞腫の新鮮例 4 症例とした。なお、この期間中の原発性悪性骨腫瘍患者は 125 例であった (Table 1.)。

検討は各症例の病理組織診、放射線治療方針、照射線量、照射効果ならびに臨床経過の各項目について行った。なお、分化度に関しては、Jaffe らによる I～III 度の悪性度分類を用いた³⁾。すなわち単核の腫瘍細胞 (stromal cell) の異型性、核分裂像、細胞密度の高さ、壊死が目立ち、巨細胞の

Table 2. Histology and radiation therapy

Patient	Age	Sex	Site	Grade	D/D	Surgery	Radiation	Dose
1.	21	F	R-Ilium	G- I	—	Biopsy	RT alone	50 Gy
2.	20	F	Sacrum	G- I	—	Biopsy	RT alone	69 Gy
3.	20	F	Vertebra (L1)	G- II	Aneurysmal bone cyst	Total removal	Pre-ope RT	40 Gy
4.	16	F	L-Humerus	G-III	MFH/OS	Curettage	Post-ope RT	50 Gy

OS: Osteosarcoma RT: Radiotherapy

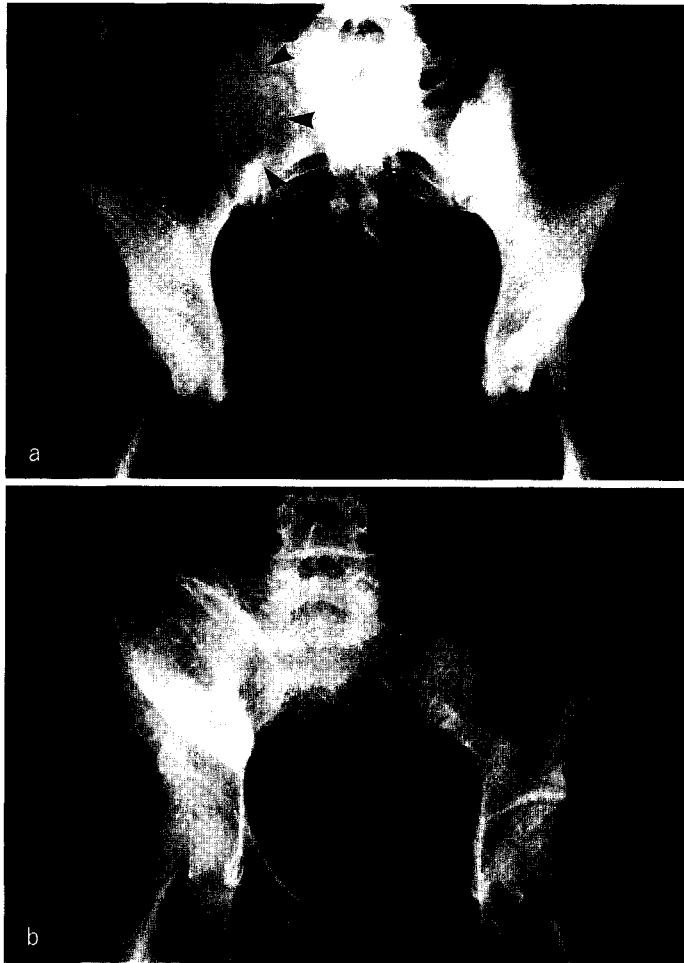


Fig. 2. Patient 1.: 21 y. o., Female(Mother with 2 children).

- a. Patient presented with a 4-months history of lumbago and gait disturbance with right leg pain. She had a huge osteolytic bone tumor of the right ilium (black arrow head) later proven to be a giant cell tumor by biopsy. Referred for radiotherapy because of inoperability and 50 Gy delivered to the lesion by Linac 10 MV X-ray. The radiograph before radiotherapy.
- b. Four years after completion of radiotherapy. The ilium was prominently osteosclerotic. The change began from 5 months after completion of radiotherapy. At present (17 years after radiotherapy) she is disease free and lives a normal life as a house wife.

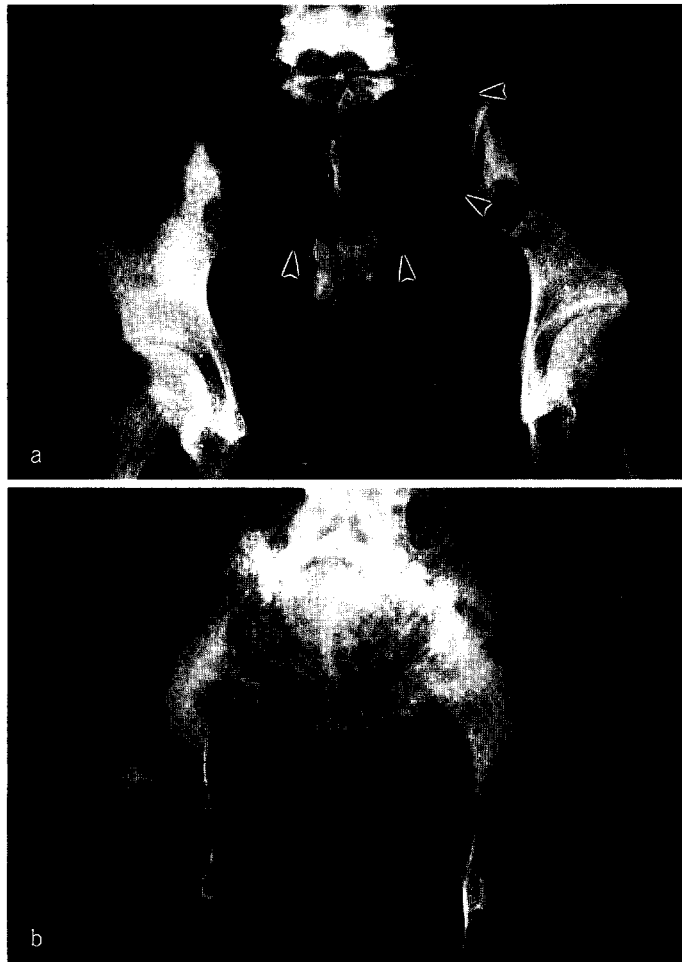


Fig. 3. Patient 2: 20 y. o., Female (unmarried).

- a. Patient presented with lumbago and severe bilateral leg pain. The pelvis X-ray film showed a huge and completely osteolytic giant cell tumor of sacrum (white arrow head). She underwent a neural block for pain relief, but was not relieved. Referred for radiotherapy and she was irradiated to a total dose 69 Gy (Linac 10 MV X-ray).
- b. Three and half years after radiotherapy. The sacrum showed marked osteosclerosis. Her lumbago had completely disappeared at the completion of radiotherapy. But the gait disturbance still remained because of paraparesis due to the previous neural block done before radiotherapy. She has presently some difficulty in walking with no evidence of recurrent tumor.

小型化，数の減少を伴うものをⅢ度とし，その逆の傾向のものをⅠ度，中間をⅡ度とし，benign（Ⅰ度），aggressive（Ⅱ度），malignant（Ⅲ度）という分類法である。また照射効果の評価は除痛効果と再骨化を指標として行い，臨床経過については局所制御の有無および生存期間を調査検討した。

結 果

各症例の年齢分布は16歳～21歳でいずれも初発時20歳以下の若年者であった。全例とも女性であり，4例中3例までが骨盤骨や椎骨の初発であった。

Table 3. Radiation effects and prognosis

Patient	Grade	Tumor size (cm)	Radiation effects			Prognosis			Survival
			Pain relief Effect/Period (Gy)		Ossification after RT	Local rec.	DM	Status	
1.	G-I	9.5×10.0	Good	?	5 mo	—	—	NED	17 yr
2.	G-I	9.0×12.0	Good	9	5 mo	—	+	NED	15 yr
3.	G-II	7.5×7.7	Good	12	not evaluable	—	Ischium —	NED	2 yr 2 mo
4.	G-III	4.2×5.0	---	---	3 mo	+	+	AWD	3 yr 2 mo
							Lung		

DM=Distant metastasis

NED=No evidence of disease

AWD=Alive with disease

組織の分化度は腸骨と仙骨初発の2例がいずれも間質細胞の異型性が少なく、巨細胞の数の極めて多いI度の典型例であり、腰椎初発例がII度 (Fig. 1.), 上腕骨初発例がIII度であった。このうちII度の例は間質細胞の異型性が比較的少なく、中型の巨細胞優位の組織で、動脈瘤様骨嚢腫との鑑別が、III度の例は部分的に巨細胞が少なく紡錘形細胞が錯走し、壊死のみられる組織で、悪性線維性組織球腫 (MFH) ならびに骨肉腫との鑑別が必要な症例であった (Table 2.).

放射線治療は骨盤骨初発の2例が放射線単独治療であり、腰椎例は術前照射と完全切除術、また上腕骨例は搔爬術と術後照射の組合せであった。とくに骨盤骨初発の2例は腫瘍が巨大であったため、試験切除のみで放射線単独治療となっていた (Fig. 2. a, b, Fig. 3. a, b). 総線量は単独照射および術後照射例はX線で50 Gy以上の線量が照射されていた。いずれも治療方針は根治照射であった (Table 2.).

照射効果に関しては、治療前に疼痛のみられた3例全例に除痛がえられており、除痛率100%であった。除痛開始の時期は十分な評価が可能であった2例についてはそれぞれ9 Gy, 12 Gyと低い線量照射の時点で自覚的な疼痛緩和がみられた。

また再骨化は術前照射例を除く3例全例に認められた。症例1では、照射期間中一時的に骨吸収像の進行がみられたが、約5カ月後から徐々に硬化像に転じた。総じて照射後3～5カ月の間に再骨化像が出現していた。

照射による局所制御は4例中3例 (75%) にえら

れた。初回腫瘍径は局所制御に関して関連がなかったが、組織学的悪性度が高かった例のみが局所制御ができなかった。すなわち悪性度がIII度で、機能温存を考慮して搔爬術に終わった症例4のみが局所再発をきたした。しかしその後の切除により局所制御され、現時点では全例とも局所制御をえて生存中である。

なお症例2の座骨転移は初回治療期間中に発見され、直接浸潤か転移か判断が困難であったが、解剖学的に非連続部位であることから転移と判定したもので、途中より原発巣を含めて照射し制御に成功している。全例の生存期間の最短2年2カ月～最長17年におよび、うち2例はそれぞれ17年、15年の長期にわたり無病生存中である (Table 3.).

考 察

骨巨細胞腫に関して外科的治療、とくに完全切除術は最も良好な治療成績を示しているが、一般には切除可能部位には制限がある。躯幹骨とくに骨盤骨もそのひとつであり、技術的要因、機能保存の困難さから、手術不能例が多い。放射線治療は切除不能例および非治癒切除例に対してその適応が認容されている。ただし、その効果については諸家の報告で異なっている。Goldenbergは照射単独10例および外科手術との併用での照射36例の合計46例の照射例中29例 (63%) が局所再発し、無効であったとし⁴⁾、Dahlinは195例の分析から、初回治療を行った83例中の手術併用照射を含んだ照射群36例と非照射群47例を比較し、局所再発率で照射群47.2%、非照射群42.6%と有意差が

ないと報告している⁹⁾。また McGrath も 52 例を分析し、照射単独 12 例では 6 例 (50%) に、搔爬または切除術との併用照射の 9 例を加えた全照射例 21 例では 8 例 (39%) に局所再発があったとし⁶⁾、いずれも照射による局所制御率の向上は望めないと放射線治療に否定的見解をとっている。一方、Harwood は現在と同じ超高压 X 線治療で治療した 13 例を分析、うち真の巨細胞腫と考えられる 9 例を抽出、8/9 例 (89%) に完全な局所制御をえたとし、再発を生じた残る 1 例も照射野設定のミスによるものであると報告、照射により高い局所制御率がえられることを強調している⁷⁾。同じく Bell も高エネルギー放射線治療では局所再発は 0/15 例と低いと報告⁸⁾、肯定的立場に立っている。ここで否定的見解をとる Goldenberg, Dahlin および McGrath らの報告を省みてみると、これらはいずれも慣用 X 線治療を主体とした放射線治療の症例であり、低線量, multi course, 当時の画像診断能力不足に起因する照射野設定上の誤り、不十分な線量測定などの諸条件が低い局所制御率につながったものと考えられる⁹⁾。自験例も最初の症例である症例 1 は 1974 年の治療例であり、全例とも Linac X 線治療装置導入後の高エネルギー X 線治療例であるが、局所再発は条件の悪い搔爬術後の照射例の 1 例のみで残りは制御され、少数例ではあるが放射線治療を肯定する結果を示している。

局所制御に要する線量は種々の報告があり、Harwood は高エネルギー放射線治療では 35 Gy/3 Wks, 15 fraction が根治治療には適切であると述べているが⁷⁾、40-50 Gy/5-6 Wks が至適線量であるとの報告が一般には多い¹⁰⁾。Chen らは照射単独では 50-60 Gy, 術後照射では 30-40 Gy が至適線量であると述べ、40 Gy 以上の照射による局所制御率は 11/13 (85%) と高くなることを報告している¹¹⁾。われわれも組織診に問題のあった症例 4 を除き、50 Gy 以上で局所制御がえられていることから、この前後の線量が局所制御の線量として妥当であろうと考えている。

また放射線治療の問題点である悪性転化に関しては種々の議論があるが、Dahlin は通常の骨巨細胞腫に骨肉腫や線維肉腫などの肉腫組織が初回から共存しているもの、あるいは治療後の経過中に

生じたものを悪性骨巨細胞腫と定義している。そして Mayo Clinic での照射後 4 年以上経過した骨巨細胞腫 37 例中 7 例 (19%) にその後肉腫が発生したのに対し、手術例では 34 例中 1 例 (3%) のみであったとして、悪性転化に照射の関連が大きいと主張している⁹⁾。また同学派の Rock も、二次性に発症した 19 例の肉腫化した骨巨細胞腫のうち 18 例 (95%) までは過去に通常の骨巨細胞腫に放射線治療が行われていたとして放射線の関与を指摘している¹²⁾。しかし元来照射とは無関係に 10% 程度の悪性転化の認められること¹⁰⁾、および初回の小片による生検組織診がはたして充分腫瘍組織の全貌を表しているのかどうか疑問があることなどから、放射線の関与を疑問視する意見も多い⁷⁻¹⁰⁾。Bell は平均 12 年の追跡期間で 15 例全例に悪性転化はみられなかったと報告⁸⁾、Schwartz も 13 例を平均 6.5 年観察し、悪性転化例はないとしている⁹⁾。自験例についてもまだ観察期間の短いものも含まれてはいるが、3 例は現在まで (最長 17 年) 悪性転化の兆候はみられない。局所再発を起こした 1 例も初回からⅢ度の骨巨細胞腫に属する症例であり、悪性転化ではないと考えられる。従って、われわれも照射による悪性転化の可能性は、従来考えられているほど高くはないと考えている。

巨細胞腫に限らず原発および転移性骨腫瘍の多くは局所の有痛例が多いが、照射はこれらの除痛に関して有効であることが広く知られている^{11,13-14)}。自験例でも 3 例に自発痛がみられたが、照射により全例とも速やかに除痛がえられ、かつ自覚的な症状緩和に要した線量は 10 Gy 前後と少なかった。しかし残念にも症例 2 は照射前に劇痛緩和の目的で神経ブロック療法が先行し、これに起因する運動麻痺が現在も持続していた。照射による除痛が容易であることから、安易な神経破壊には慎重であるべきと考えられた。

わが国の 1964 年から 1978 年までの全国集計による骨腫瘍登録患者のうち、悪性度Ⅰ～Ⅲの全部を含めた骨巨細胞腫の症例は 1,224 例にのぼるが、これは全骨腫瘍登録例中の 7.8% に相当し頻度として少ない。また男女比は 1:1.09 で女性のほうがやや多い¹⁵⁾。ここで自験例はすべて若年の女性であったが、これには理由があると思われる。

すなわち若い女性であるがために、術後の容姿の変形および機能制限が問題となり、局所再発率の低い切除術や離断術を施行することに抵抗があったものと考えられる。もちろん、ここで紹介した骨盤骨発症の2例は腫瘍径が巨大であったため、当時の技術水準では手術自体が困難であり照射が選択されたと考えられる。これらのことから一般の骨巨細胞腫の分布とは異なり、極端に若年の女性に偏在する結果になったと考えられる。

骨盤骨や椎骨（いわゆる weight bearing bone）に発症した骨巨細胞腫に対しては、外科的手法は侵襲が大きく機能保持も容易でない、放射線療法は機能保持が容易で、かつ単独治療での根治が可能であることから、この限定された領域に関しては積極的に採択されるべき治療法と考えられた。

ま と め

若年者発症の骨巨細胞腫の4症例の放射線治療経験ならびに文献的考察から、骨巨細胞腫に対する放射線治療の意義について検討し、次のことが示唆された。

1. 術後の機能温存が望めないような解剖学的部位、ならびに術後容認し難い変形をきたす可能性の高い部位に対しては、放射線治療は最適の治療法と考えられた。
2. 有痛症例に対する放射線療法での除痛効果は高く、放射線治療で根治を目指すには50 Gy以上の線量を要すると考えられた。
3. 高エネルギー放射線治療による悪性転化の可能性は従来考えられているほど高いとはいえないと思われた。

本論文の要旨は第49回日本医学放射線学会総会（神戸）にて発表した。

文 献

- 1) Johnson, E. W., Dahlin, D. C.: Treatment of giant-cell tumor of bone. *J. Bone Joint Surg.* **41 A**: 895-904, 1959.
- 2) 阿部光俊, 長谷川 攻, 小原康史 他: 骨巨細胞腫に対する準切除術の適応と成績. *整形外科* **20**: 355-363, 1975.
- 3) Jaffe, H. L., Lichtenstein, Louis, Portis, R. B.: Giant cell tumor to bone. Its pathologic appearance, grading, supposed variants and treatment. *Arch. Pathol.* **30**: 993-1031, 1940.
- 4) Goldenberg, R. R., Campbell, C. J., Bonfiglio, M.: Giant-cell tumour of bone. *J. Bone Joint Surg.* **52 A**: 619-664, 1970.
- 5) Dahlin, D. C., Cupps, R. E., Johnson, E. W.: Giant-cell tumour: A Study of 195 cases. *Cancer* **25**: 1061-1070, 1970.
- 6) McGrath, P. J.: Giant-cell tumour of bone. *J. Bone Joint Surg.* **54 B**: 216-229, 1972.
- 7) Harwood, A. R., Fornasier, V. L., Rider, W. D.: Supervoltage irradiation in the management of giant cell tumour of bone. *Radiology* **125**: 223-226, 1977.
- 8) Bell, R. S., Harwood, A. R., Goodman, S. B. *et al.*: Supervoltage radiotherapy in the treatment of difficult giant cell tumors of bone. *Clin. Orthop.* **174**: 208-216, 1983.
- 9) Schwartz, L. H., Okunieff, P. G., Rosenberg, A. *et al.*: Radiation therapy in the treatment of difficult giant cell tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **17** (5): 1089-1094, 1989.
- 10) Moss, W. T., Brand, W. N., Battifora, H., Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results. 5th ed. Mosby, 1979, 570-572.
- 11) Chen, Z.X., Gu, D.Z., Yu, Z.H. *et al.*: Radiation therapy of giant cell tumor of bone: analysis of 35 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **12** (3): 329-334, 1986.
- 12) Rock, M. G., Sim, F. H., Unni, K. K. *et al.*: Secondary malignant giant-cell tumor of bone. Clinicopathological assessment of nineteen patients. *J. Bone Joint Surg.* **68** (7): 1073-1079, 1986.
- 13) Fletcher, G. H.. In *Textbook of Radiotherapy* 3rd ed.. Lea & Febiger. 1980, pp. 943-946.
- 14) 新部英男, 放射線腫瘍学. 講談社. 1988, pp. 361-364.
- 15) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会編, 整形外科・病理 悪性骨腫瘍取扱い規約 (第1版). 金原出版. 1982, pp. 9-16.

要旨：放射線治療の目的で1959年から1989年の間に当科を受診した原発性悪性骨腫瘍125例のなかの骨巨細胞腫の新鮮例4症例について、病理組織診、手術術式、放射線治療、照射効果ならびに臨床経過の各項目について分析、放射線治療の意義について検討した。初発部位は4例中3例までが軀幹骨であり、年齢は16～21歳(平均19歳)といずれも若年者で、全例とも女性であった。各組織の悪性度は、Ⅰ度2例、Ⅱ度およびⅢ度各1例ずつであった。放射線治療は照射単独が2例、術前および術後各1例で、線量は40～69 Gyが照射された。有痛症例の除痛は3/3にえられ、20 Gy以下で疼痛緩和が可能であった。病巣骨の再骨化は3～5カ月の間にみられた。局所制御は3/4にえられたが、制御の成否と初回腫瘍径との相関はなかった。観察期間は2年2カ月～最長17年であったが、全例生存しており、うち3例が無病生存し、さらに組織学的悪性度Ⅰの2例は各々17年、15年の長期健在であった。現時点では全例局所は制御されており、現在まで悪性転化したと考えられる症例は経験していない。骨盤骨や椎骨などの軀幹骨に発症した外科的処理の困難な骨巨細胞腫に対しては、放射線療法は根治が可能で、機能保持が容易であることから、積極的に採択されるべき治療法と考えられた。