

小児悪性骨軟部腫瘍患者の治療に関する諸問題

愛媛大学大学院医学系研究科運動器学

藤 瀨 剛 次・坂 山 憲 史・木 谷 彰 岐
相 澤 淳 一・中 村 篤 志・山 本 晴 康

要 旨 悪性骨軟部腫瘍の予後の向上につれ、治療後の QOL 評価の重要度が高まっている。今回、小児悪性骨軟部腫瘍患者の治療後の QOL 調査を行った。対象は 2003~2008 年までの小児悪性骨軟部腫瘍患者 9 名(平均 12.5 歳)。ISOLS/MSTS 患肢機能評価, SF-36 を用いた健康関連 QOL などの評価を行った。診断は骨肉腫 4 例, 滑膜肉腫 3 例, その他 2 例で、全例に術前あるいは術後化学療法を行い、1 例を除き患肢温存術を施行した。予後は CDF 6 例, DOD 3 例, 5 年生存率 63.5%, うち surgical stage II の症例では 83.3%であった。ISOLS/MSTS スコアは平均 78.7%, 健康関連 QOL は患肢機能に関わる項目は国民標準値を下回っていた。就学, 就職に関して治療は大きな障害となっていなかった。患肢機能に関し, ISOLS/MSTS スコアは比較的良好であったが, それでも健康関連 QOL では国民標準値に比べると劣っており, 包括的な尺度を用いて評価を行うことは有用であると考えられた。

序 文

近年, 化学療法や手術療法の技術の進歩に伴い, 悪性骨軟部腫瘍の生命予後を長期間獲得できるようになってきた。これに伴い以前は問題になりにくかった悪性骨軟部腫瘍患者の治療後の ADL や QOL に関する評価の重要度が高まってきている。我々は当科にて治療を行った小児悪性骨軟部腫瘍患者に関して, 予後や患肢機能の評価と共に治療後の社会復帰や健康関連 QOL に関しても評価を行い, 治療にあたっての問題点について考察を行った。

対象と方法

対象は 2003~2008 年までの間に当科にて加療を行った, 初診時 15 歳以下の悪性骨軟部腫瘍患

者 9 名である。これらの症例に対し初診時の ISOLS/MSTS による surgical stage, 化学療法, 手術法など治療の内容, 生命予後, また, 最終調査時生存が得られていた患者 6 名のうち協力が得られた 5 名に関し, ISOLS/MSTS による患肢機能評価, SF-36 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey) を用いた健康関連 QOL, 治療終了後の学校や社会への復帰状況について調査を行った。なお, SF-36 は対象年齢 16 歳以上であるが当調査では 15 歳以下の症例を含んでおり参考値となることを追記しておく。

結 果

1) 症例の概要(表 1)

初診時年齢は平均 12.5 歳, 男児 3 例, 女児 6 例。診断は骨肉腫 4 例, 滑膜肉腫 3 例, その他 2 例で

Key words : malignant bone and soft tissue tumors (悪性骨軟部腫瘍), long-term survivors (長期生存者), health-related quality of life (健康関連 QOL)

連絡先 : 〒 791-0295 愛媛県東温市志津川 愛媛大学大学院医学系研究科運動器学 藤瀨剛次 電話(089)960-5343
受付日 : 平成 22 年 2 月 26 日

表 1. 症例の概要

初診時 年齢	性別	初診時 肺転移	surgical stage	初診時 状態	手術内容	再建法	化学療法	RT	復学/就職	調査時 年齢	予後	
case 1	14	M	右大腿骨 遠位部 骨肉腫	-	ⅡB	広範切除	Growing Kotz	VP-16/ADR/ CDDP/MTX	-	コンピューター 関連	21	CDF
case 2	13	M	左上腕部 Ewing 肉腫	-	ⅡB	他医 切除後 追加広範 切除	-	VCR/VP-16/ IFO/THP- ADR/CTX/ CBDCA	両肺 15 Gy	/	/	肺転移 DOD
case 3	14	F	右腓骨 近位部 骨肉腫	+	ⅢB	大腿切断	-	CDDP/VP-16/ ADR/MTX/ IFO/THP-ADR	-	/	/	肺, 肝転 移, 局所 再発 DOD
case 4	12	F	右肩部 滑膜肉腫	-	ⅡA	切除生検→ 追加広範 切除	-	VCR/ADR/ IFO/Act-D	40 Gy	専門学校 (看護)	19	CDF
case 5	14	M	右前腕部 滑膜肉腫	-	ⅡA	他医 切除後 追加広範 切除	-	Act-D/IFO	-	専門学校 (自動車)	19	CDF
case 6	13	F	左鼠径部 滑膜肉腫	-	ⅡB	他医 切除後 追加切除 (辺縁切除)	-	IFO/ADM/ Act-D/VCR	61.2 Gy	高校生 (そのまま)	17	CDF
case 7	15	F	右脛骨 近位部 骨肉腫	-	ⅡB	腫瘍切除	凍結処理 自家骨	CDDP/ADR/ VP-16/ MTX/IFO/ THP-ADR /caffeine	-	高校生 (1年遅れ)	18	CDF
case 8	7	F	右大腿部 横紋筋肉腫	(腹腔 内転移 有り) -	ⅢB	辺縁切除	-	VP-16/CTX /THP-ADR/ CDDP/VCR/ IFO/Act-D	右大腿, 腹腔 45 Gy	/	/	腹腔内再 発, 脳転 移 DOD
case 9	11	F	右大腿骨 遠位部 骨肉腫	-	ⅡB	腫瘍切除	凍結処理 自家骨	CDDP/ADR/ VP-16/ MTX/IFO/ THP-ADR /caffeine	-	中学生	12	CDF

VP-16 : etoposide, ADR : doxorubicin, CDDP : cisplatin, MTX : methotrexate, VCR : vincristine, IFO : ifosfamide, THP : pirarubicin, CTX : cyclophosphamide, CBDCA : carboplatin, ACT-D : dactinomycin, caf : caffeine, DOD : death of disease, CDF : continuous disease free

あった。初診時転移を認めた症例，すなわち ISOLS/MSTS の surgical stage Ⅲ の症例は 2 例，surgical stage Ⅱ の症例が 7 例であった。

2) 治療

全例，術前あるいは術後に化学療法を行った，主に使用した化学療法剤はシスプラチン，ドキソルビシン，エトポシド，イホスファミド，ピラルビシンであった。手術は 1 例のみ切断術を施行せざるを得なかったが，その他の症例では患肢温存術を施行した。

3) 予後

調査時の予後は無病生存 (CDF) 6 例，腫瘍死 (DOD) 3 例で，CDF 6 例の平均フォローアップ期間は 4 年 4 か月，調査時年齢は平均 17.6 歳であった。全例がもとの中学校，高等学校に復学し，卒業後，1 名が就職，2 名が専門学校に進学していた。 Kaplan-Meier 法による生存率分析では 5 年生存率は全症例で 63.5% であった。このうち初診時転移のない症例では 5 年生存率は 83.3% であった (図 1, 2)。

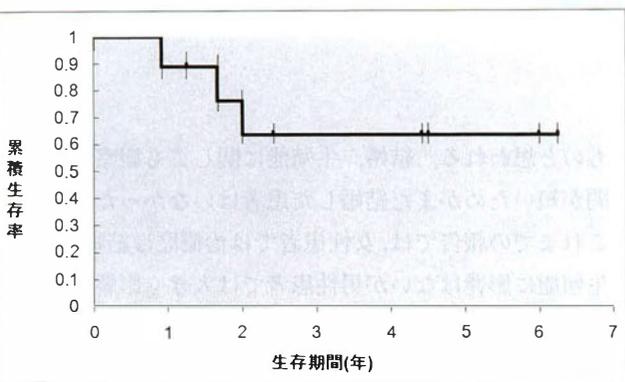


図 1. Kaplan-Meier 法による生存率曲線(全症例)
全症例では5年生存率は63.5%であった。

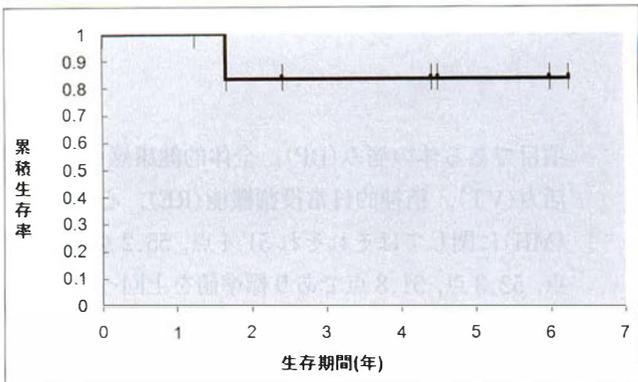


図 2. Kaplan-Meier 法による生存率曲線(M0症例)
ISOLS/MSTS の surgical stage II の症例すなわち初診時転移の認められない症例では5年生存率は83.3%であった。

図 3.

ISOLS/MSTS による患肢機能評価
縦軸がスコア，横軸が各評価項目，右端のバーが全体の平均を示す。上肢症例では平均90.0%，下肢症例では平均71.1%であり，上下肢全体では78.7%であった。

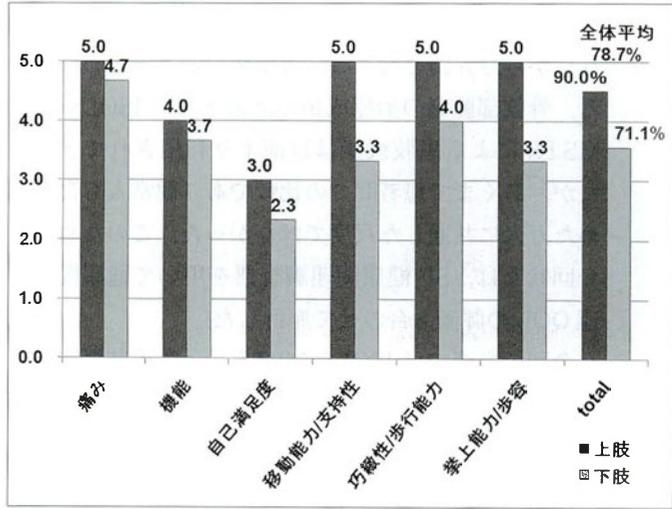
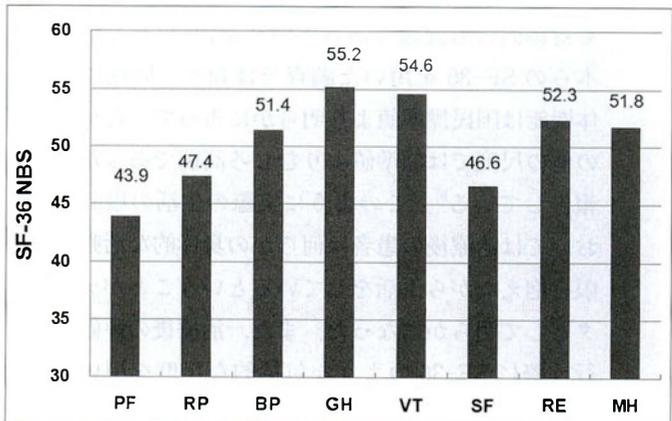


図 4.

SF-36 を用いた健康関連 QOL 評価
縦軸が国民標準値を50点としたスコア，横軸が健康概念の項目である。PF：身体機能，RP：日常役割機能(身体)，BP：体の痛み，GH：全体的健康感，VT：活力，SF：社会生活機能，RE：日常役割機能(精神)，MH：心の健康を示す。身体機能，身体的な日常役割機能，社会生活機能は標準値を下回ったが，残りの体の痛み，全体的健康感，活力，精神的日常役割機能，心の健康に関しては標準値を上回った。



4) ISOLS/MSTS による患肢機能評価

上肢症例では平均90.0%，下肢症例では平均71.1%であり，全体では平均78.7%であった(図3).

5) SF-36 を用いた健康関連 QOL 調査

国民標準値を50点とし，これに基づいたスコアリングでは身体機能(BF)，身体的な日常役割機能(RP)，社会生活機能(SF)はそれぞれ43.9点，47.4点，46.6点と標準値を下回った。残りの

項目である体の痛み(BP)、全体的健康感(GH)、活力(VT)、精神的日常役割機能(RE)、心の健康(MH)に関してはそれぞれ51.4点、55.2点、54.6点、52.3点、51.8点であり標準値を上回っていた(図4)。

考 察

悪性骨軟部腫瘍の治療後、長期にわたって生命予後が見込めるようになった今日、生命予後や患肢機能の評価に加え、身体的および精神的な状態を包括して、また、日常生活の中での機能という点からも評価を行うことは重要であると思われる。骨軟部腫瘍の治療成績の評価としてISOLS/MSTSによる患肢機能は以前より利用されてきたが、あくまで患者間での比較であり健常人も含めた万人に共通した尺度ではなかった。このため今回我々は、SF健康関連調査票を用いて健康関連QOLの評価も合わせて施行した。

今回の調査ではISOLS/MSTSによる患肢機能評価では、概ね良好な結果であったが、SF-36を用いた健康関連QOL評価では患肢機能に関わる項目は国民標準値に対し低値であった。これまでに骨肉腫治療後の長期生存者では多くは精神的にも身体的にも健康であるという報告¹⁾があるが米本らのSF-36を用いた調査では我々と同様に身体機能は国民標準値より明らかに劣っていたがその他の尺度では標準値よりむしろ高値であったと報告している⁶⁾。このように実際の生活の場面においては治療後の患者は何らかの身体的な活動制限を抱えながら生活をしているということがデータとして明らかになった。また、治療後の評価を行う際にSF-36のような包括的な尺度を用いて評価を行うことは有用であると考えられた。

就学、就職に関しては予定治療を終了後全員元の学校へ復学できていた。骨肉腫治療後の長期生存者の大学、短期大学進学率は日本では平均と同様であると言われている⁵⁾が、当調査では専門学校へ進学した患者が2名で大学進学者はいなかった。これは症例の少なさ、観察期間の短さによる

ものと思われる。結婚、生殖能に関しても観察期間が短いためかまだ結婚した患者はいなかった。これまでの報告では、女性患者では治療歴は結婚、生殖能に影響はないが男性患者では大きく影響するという報告³⁾⁴⁾⁷⁾や、イフォスファミドの大量投与が男性患者の生殖能低下との関連がある²⁾とする報告を認める。本症例群でもイフォスファミドの投与歴があり今後注意を要すると思われる。また、この他にも今後二次発癌なども問題となってくるものと思われ、これらの問題に対して長期的にフォローアップをしていく必要があると考えられる。

結 論

- 1) 当科にて治療を行った悪性骨軟部腫瘍患者の治療成績や現在のQOLについて調査を行った。
- 2) 患肢機能はISOLS/MSTSによる評価では良好な成績であったがSF-36で評価を行うとそれでも国民標準値に比べると劣っていた。
- 3) 就学、就職に関しては悪性骨軟部腫瘍の治療は大きな障害となっていなかった。
- 4) 骨軟部腫瘍治療後の評価を行う際、包括的な尺度を用いて評価を行うことは有用であると考えられた。

参考文献

- 1) Greenberg DB, Goorin A, Gebhardt MC et al : Quality of life in osteosarcoma survivors. *Oncology* 8 : 19-25. 1994.
- 2) Longhi A, Macchiagodena M, Vitali G et al : Fertility in male patients treated with neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 25 : 292-296. 2003.
- 3) Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR et al : Education, employment, insurance, and marital status among 694 survivors of pediatric lower extremity bone tumors : a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer* 97 : 2554-2564. 2003.
- 4) Yonemoto T, Tatezaki S, Ishii T et al : Mar-

riage and fertility in long-term survivors of high grade osteosarcoma. *Am J Clin Oncol* **26** : 513-516, 2003.

- 5) Yonemoto T, Ishii T, Takeuchi Y et al : Education and employment in long-term survivors of high-grade osteosarcoma : a Japanese single-center experience. *Oncology* **72** : 274-278, 2007.
- 6) Yonemoto T, Ishii T, Takeuchi Y et al : Evalua-

tion of quality of life (QOL) in long-term survivors of high-grade osteosarcoma : a Japanese single center experience. *Anticancer Res* **27** : 3621-3624, 2007.

- 7) Yonemoto T, Ishii T, Takeuchi Y et al : Recently intensified chemotherapy for high-grade osteosarcoma may affect fertility in long-term male survivors. *Anticancer Res* **29** : 763-767, 2009.

Abstract

Malignant Bone and Malignant Soft-Tissue Tumors in Children

Taketsugu Fujibuchi, M. D., et al.

Department of Bone and Joint Surgery, Ehime University Graduate School of Medicine

We report nine cases of a malignant or soft tissue tumor in children and discuss the achieved quality of life after treatment. Their ISOLS/MSTS score and health-related QOL score (using the SF-36) were analyzed retrospectively. With improved prognosis for patients with a malignant bone or soft tissue tumor, attention is now increasingly focusing on the quality of life (QOL) after treatment. The nine patients had a mean age of 12.5 years (range until 15 years) at operation. There were four cases of osteosarcoma, three of synovial sarcoma, and two others. Seven were at Stage II, and the other two were at Stage III. All nine cases were treated with chemotherapy and limb-preserving surgery, except for one case that required amputation. At the most recent follow-up, six were alive and continuously disease-free, while the other three had died from the disease. The five-year-survival rate was 63.5 percent overall, and 83.3 percent in those at initial Stage II. Their mean ISOLS/MSTS score was 78.7 percent, but the QOL scores on 'physical function' 'physical role' and social function' were each inferior to standard scores. The treatment did not affect the education or employment of the patients. Overall the function of the limb was relatively good if evaluated using the ISOLS/MSTS score, and relatively poor if evaluated using the QOL SF-36 score. We concluded that it was useful to monitor the QOL in long-term patients after treatment for a malignant bone or soft-tissue tumor.