日小整会誌 (J Jpn Ped Orthop Ass) 20(1)：159-163, 2011.

小児骨肉腫患者に対するカフェイン併用化学療法の治療成績

金沢大学医学部整形外科学教室
白井寿治・土屋弘行・林　克洋
西田英司・武内章彦・富田勝郎

要　旨　1990～2008年の間にカフェイン併用化学療法を施行した15歳以下の骨肉腫患者35例を対象とした．平均年齢12.3歳．男児23例，女児12例．初診時の病気分類はStage ⅡBが22例，Stage Ⅲが13例である．手術方法は患肢温存術が34例で，切断術は1例のみであった．局所有効率は80%であった．局所再発率は2.8%であった．平均経過観察期間は90か月であり，5年生存率はStage ⅡB 94%，Stage Ⅲ 51%であった．また患肢機能評価は術後1年以上経過観察可能であった症例28例に行い，excellent 24例，good 4例であった．カフェイン併用化学療法は，Stage ⅡB患者の生存率を向上させた．また骨延長術などを用いることで長期予後に対応した機能獲得も可能であった．一方で，Stage Ⅲの症例はやはり生命予後は悪く，今後の治療法に更なる工夫が必要である．

はじめに

当科では，骨肉腫の症例に対して1989年からカフェイン併用化学療法を行ってきた．カフェインはDNA修復阻害作用を有することから，DNAを傷害する抗がん剤と併用するとその効果が増大する．その効果を利用してカフェイン併用化学療法を行っている．その効果に関しては，当科の土屋らがすでに報告している[7][8]．

これまでの報告の中には，小児骨肉腫症例の治療成績は悪い傾向にあるとの報告もある[3][10]．そこで今回我々は，小児に骨肉腫症例に対するカフェイン併用化学療法の治療成績について検討を行った．

対象と方法

対象は，1990～2008年の間に当科でカフェイン併用化学療法(図1)を施行した15歳以下の骨肉腫患者35例である．男児23例，女児12例である．平均年齢は12.3歳(5～15歳)，発生部位は，大腿骨18例，脛骨6例，腓骨5例，上腕骨4例，骨盤，肋骨各1例である．初診時の病気分類は，肺転移のないStage ⅡBが22例，肺転移を認めるStage Ⅲが13例である．手術方法は患肢温存術が34例で，切断術は1例のみである．患肢温存術を施行した34例の内訳は，腫瘍用人工関節置換術が10例，骨延長術が7例，腫瘍切除術のみが6例，液体窒素処理自家腫瘍骨移植が5例，それと人工関節を組み合わせたComposite graftが2例，オートクレーブ処理自家腫瘍骨移植が2例，

Key words：osteosarcoma(骨肉腫)，caffeine potentiated chemotherapy(カフェイン併用化学療法)，childhood(小児)，limb saving surgery(患肢温存術)，survival rate(生存率)
連絡先：〒920-8641　石川県金沢市宝町13-1　金沢大学整形外科　白井寿治　電話(076)265-2374
受付日：平成22年3月15日

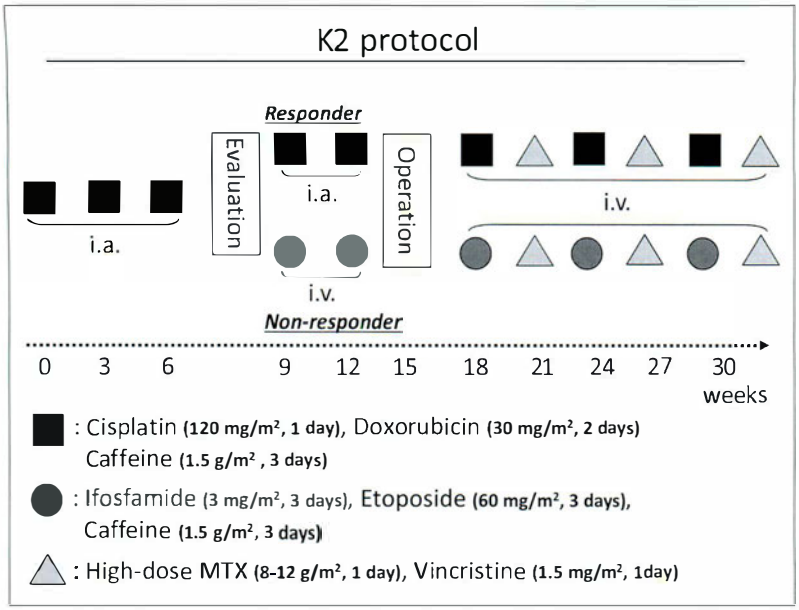

図 1.
カフェイン併用化学療法プロトコール

表 1. 化学療法の組織学的効果判定基準

Grade 0：無効
腫瘍のかなりの範囲に viable tumor cell が残るもの(目安として 50～100).

Grade 1：軽度の効果
腫瘍細胞の変性，壊死像，および二次変化が目立つが，まだ viable tumor cell が比較的残るもの(目安として 10～50%).

Grade 2：かなりの効果
広範囲の腫瘍細胞の壊死像，融解，消失，および二次変化をみるが，viable tumor cell がごく一部に残るもの(目安として 10%以下).

Grade 3：著効
viable tumor cell をまったく認めないもの.

血管柄付き腓骨移植と掻爬術＋人工骨移植が各 1 例であった.

Stage ⅡB, Stage Ⅲそれぞれにおいて切除標本の組織学的効果判定から局所有効率を算出した. 組織学的効果判定は，日本整形外科学会の悪性骨腫瘍取り扱い規約に基づき，100%壊死したものを Grade 3，90%以上壊死しているものを Grade 2，50%以上 90%未満壊死しているものを Grade 1，50%未満しか壊死していないものを Grade 0 とし[6](表 1), Grade 3 および Grade 2 のもの(90%以上壊死したもの)だけを組織学的に化学療法が有効と判断した. また，Kaplan-Meier 法にて，5 年生存率を Stage ⅡB，Stage Ⅲそれぞれにおいて求め，5 年無病生存率を Stage ⅡB において求めた.

患肢機能評価は，ISOLS/MSTS 法[5]を用いて，術後 1 年以上経過観察可能であった症例のみ評価した. ただし患肢機能評価で 100-75%であったものを excellent, 75-50%のものを good, 50-25%を fair，25%未満を poor として評価した.

結　果

平均経過観察期間は 90.2 か月(7～235 か月)であった. 局所再発は，1 例にのみ認めた(2.8%). 軟部組織からの再発であった. 組織学的効果判定は Grade 3 が 17 例，Grade 2 が 11 例，Grade 1 が 6 例，Grade 0 が 1 例であり，局所有効率は 80%(28/35)であった(Stage ⅡB：82%，Stage Ⅲ：77%).

調査時の転帰は，CDF(continuous disease free) 16 例，NED(non evidence of disease)5 例，AWD (alive with disease)3 例，DOD(dead of disease) 11 例であった. 5 年生存率は Stage ⅡB で 94%，Stage ⅢB で 51%であった(図 2). Stage ⅡB における 5 年無病生存率は 68%であった(図 3).

機能評価可能であった症例は 28 例で，excellent 24 例，good 4 例であった.

症例提示

症例 1：14 歳，男性. 右脛骨近位骨肉腫，stage

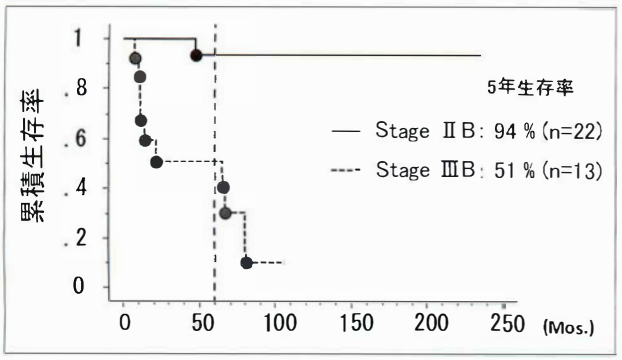

図 2. Kaplan-Meier 法による生存曲線

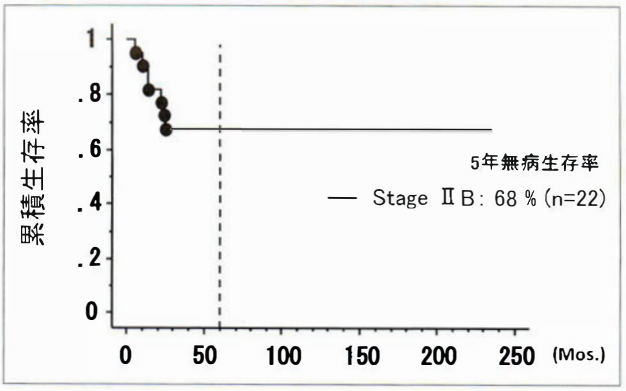

図 3. Kaplan-Meier 法による無病生存曲線

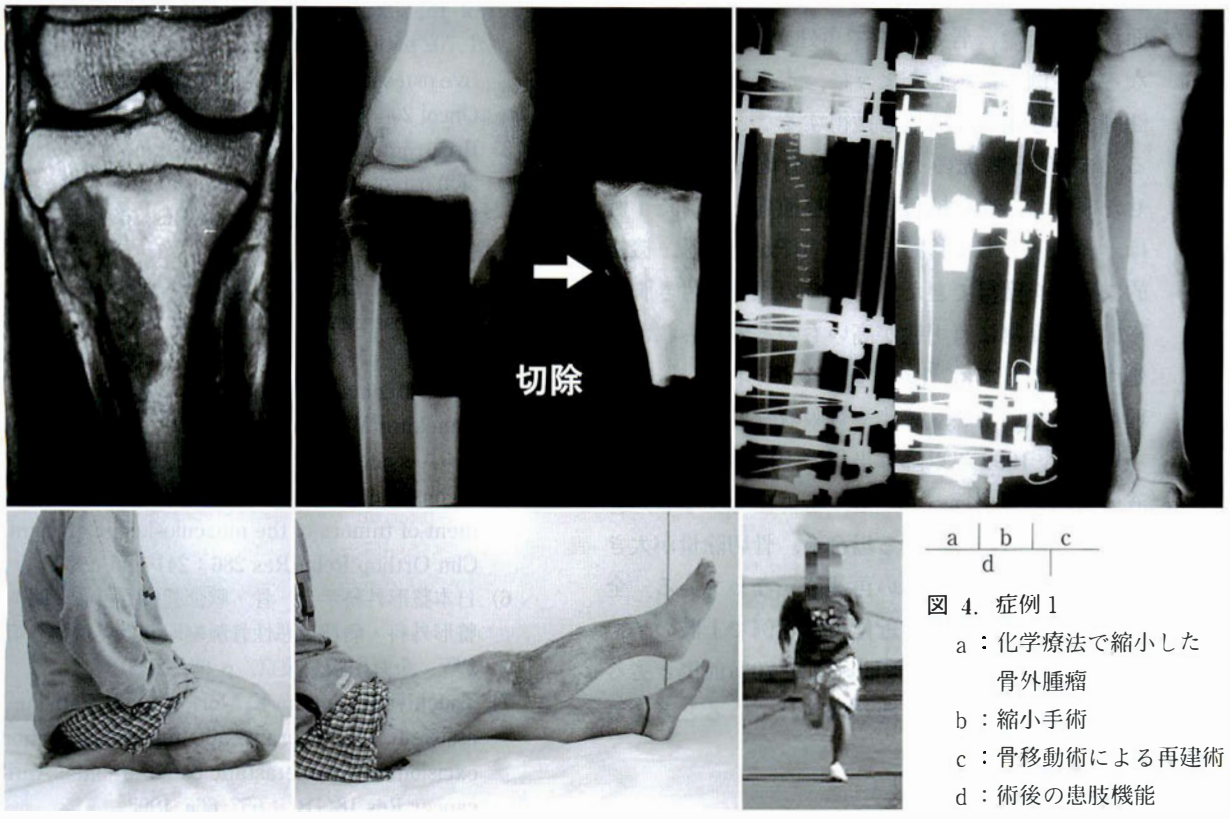

図 4. 症例 1
a：化学療法で縮小した骨外腫瘤
b：縮小手術
c：骨移動術による再建術
d：術後の患肢機能

ⅡB. 術前動注カフェイン併用化学療法(シスプラチン 120 mg/m^2, アドリアマイシン 30 mg/m^2/日×2 日, カフェイン 1500 mg/m^2/日×3 日)を 5 コース行った. その結果画像的効果判定は complete response であり, 意図的辺縁切除を行った. 再建はイリザロフを用いた骨移動術を行った. 切除標本の組織学的効果判定は Grade 3 で, 完全壊死であった. 術後 13 年 8 か月の現在無病生存であり, 患肢機能は走ることも可能となり, 正常である(図 4-a～d).

考　察

1970 年代の骨肉腫治療は切断だけであり, 5 年生存率は 20%に満たなかった. 現在は, 化学療法をはじめとする集学的治療の発達に伴い, 肺転移のない骨肉腫患者の 5 年生存率は 70%前後の報告が多い[1)2)4)]. それと比較すると, 当科で行ったカフェイン併用化学療法は, 5 年生存率が 94%と非常に高く, 小児に対しても有効性が示唆された. 一方で初診時肺転移を有する stage Ⅲ の症例は 5

年生存率が51％と低い値を示しており，更なる治療の工夫が必要である．

患肢機能に関しては，再建術により異なるが，腫瘍用人工関節で再建した症例は，日常生活には支障ないものの，小児特有の成長や，活動性の高さから生じる問題があり，人工関節を入れ替えた症例もあった．その点，カフェイン併用化学療法により，縮小手術が可能となった症例では，関節面が温存でき，骨延長術で再建ができる[9]．そうなると症例1に示したように，走ることもでき，健側と同じ正常な機能を獲得することが可能になる．また，5歳児の上腕骨近位骨肉腫で骨端が残せた症例に，血管柄付き腓骨移植術を行った1例は，経過とともに移植腓骨の横径が肥大し，機能的な患肢を獲得できた．幼少時の血管柄付き腓骨移植は，非常に有用性が高いものと考えられた．処理骨に関しては，1990年代はオートクレーブ処理を行っていたが，感染や骨吸収などの合併症が多いため，1999年以降は当科の土屋らが開発した液体窒素処理を行っている．合併症も少なく，骨端に腫瘍が広がっている場合や，骨切除量が大きい場合には有用性が高い再建術となっている．全体の結果として上腕骨近位再建症例で上肢の挙上ができないことから，機能評価が70％前後と劣る傾向にあり，発展の余地が残されていると考えている．

結　論

小児骨肉腫患者におけるカフェイン併用化学療法は，5年生存率がStage ⅡBで94％であり，これまでの報告と比較しても，非常に良好な成績であった．

患肢機能は全てほぼ満足のいく結果であった．特に，カフェイン併用化学療法により縮小手術が可能となれば，骨端を温存することができ，骨延長術で再建することも可能となり，正常な機能を獲得することが期待できる．

文　献

1) Bacci G, Bertoni F, Longhi A et al：Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. Cancer **97**：3068-3075, 2003.
2) Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G et al：Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk：an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. J Clin Oncol **20**：776-790, 2002.
3) Broström LA, Strander H, Nilsonne U：Survival in osteosarcoma in relation to tumor size and location. Clin Orthop Relat Res **167**：250-254, 1982.
4) Crews KR, Liu T, Rodriguez-Galindo C et al：High-dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma. Cancer **100**：1724-1733, 2004.
5) Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC et al：A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. Clin Orthop Relat Res **286**：241-246, 1993.
6) 日本整形外科学会　骨・軟部腫瘍委員会／編：整形外科・病理　悪性骨腫瘍取り扱い規約．第3版，金原出版，東京，p. 68，2000.
7) Tsuchiya H, Tomita K, Mori Y et al：Caffeine-assisted chemotherapy and minimized tumor excision for nonmetastatic osteosarcoma. Anticancer Res **18**(1B)：657-666, 1998.
8) Tsuchiya H, Tomita K, Mori Y et al：Marginal excision for osteosarcoma with caffeine assisted chemotherapy. Clin Orthop Relat Res **358**：27-35, 1999.
9) Tsuchiya H, Abdel-Wanis ME, Kitano S et al：The natural limb is best：joint preservation and reconstruction by distraction osteogenesis for high-grade juxta-articular osteosarcomas. Anticancer Res **22**：2373-2376, 2002.
10) Winkler K, Beron G, Kotz R et al：Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma：results of a Cooperative German/Austrian study. J Clin Oncol **2**(6)：617-624, 1984.

Abstract

Caffeine-Potentiated Chemotherapy for Osteosarcoma in Children

Toshiharu Shirai, M. D., et al.
Department of Orthopaedic Surgery, Kanazawa University

We report the mid-term outcomes from using caffeine-potentiated chemotherapy in 35 cases of lower-limb in children. Caffeine has a DNA-repair inhibiting effect and enhances the cytocidal effects of anticancer drugs and radiation. The 35 cases involved 22 boys and 13 girls, with a mean age of 12.3 years. All cases underwent limb-saving surgery, expect one that required above-the-knee amputation. The mean follow-up duration was 90 months. The 28 cases were followed for more than one year. The histological response to chemotherapy was assessed, and the limb function was evaluated according to Enneking's criteria. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method. The histological outcome was good in 80%. There was local recurrence in 2.8%. The overall 5-year-survival rate was 94%, and the five-year event-free survival rate was 77%, in those cases at Stage ⅡB. The overall limb function at most recent follow-up was excellent in 24 cases, and good in another 4 cases. The caffeine-potentiated chemotherapy markedly improved survival in these cases with non-metastatic osteosarcoma, and improved the safety of the limb-preserving surgery. In most cases, normal function was reported, which was important for these young patients with a long-term prognosis.