

若年者における肉腫切除後の 液体窒素処理自家骨を用いた再建術の検討

金沢大学整形外科

三 輪 真 嗣・山 本 憲 男・白 井 寿 治・西 田 英 司
林 克 洋・丹 沢 義 一・木 村 浩 明
武 内 章 彦・五十嵐 健太郎・土 屋 弘 行

要 旨 若年者の肉腫切除後の再建では患肢の長期的予後を考慮すべきであり、腫瘍用人工関節より生物学的再建が望ましい。本研究では、生物学的再建の一つである液体窒素処理骨を用いた再建について、患肢機能、合併症を調査、検討した。対象は肉腫切除後に液体窒素処理骨を用いて再建を行った 31 例(男性 15 例, 女性 16 例, 平均年齢 14.5 歳)で、平均経過観察期間は 44.7 か月である。手術方法は、腫瘍の切除、腫瘍骨内の搔爬、凍結処理(液体窒素処理 20 分間、常温での解凍 15 分間、蒸留水処理 10 分間)、処理骨を用いた再建の順に行った。再建には髓内釘、プレート、人工関節を使用した。最終経過観察時点で CDF 11 例, NED 5 例, AWD 4 例, DOD 11 例であった。ISOLS score は平均 91.7%であった。手術から骨癒合までの期間は平均 6.6 か月であった。合併症として 2 例に骨癒合不全, 2 例に骨折, 3 例に感染, 2 例に再発(軟部組織発生)をきたした。若年者の肉腫切除後の骨欠損において、液体窒素処理自家骨を用いた再建術は有用であると考えた。

はじめに

肉腫患者の治療成績は化学療法の導入により飛躍的に改善した。化学療法導入前の骨肉腫の 5 年生存率は 10%程度だったのに対し、現在では肺転移のない症例では 60%以上の 5 年生存率と報告されている³⁾。また、化学療法の普及は手術方法にも大きな変化をもたらした。化学療法導入前の四肢骨軟部肉腫の手術術式は患肢切断術が基本であったが、近年では患肢温存手術が主流となっている³⁾。一方、患者の長期生存が可能となったことによる問題も浮上してきた。現在、患肢温存手術の中では腫瘍用人工関節置換術が主流であるが、腫瘍用人工関節は耐久性の問題があり、腫瘍用人工関節の 10 年生存率は 50~60%台と報告さ

れている¹⁰⁾。骨肉腫やユーイング肉腫は若年者に多い疾患であり、長期生存が可能となった場合には人工関節の破損、人工関節周囲骨折などの問題により再置換が必要となる。再置換を繰り返すことにより、骨欠損の範囲が拡大し、患肢温存が困難な状況や感染などの問題が生じることがある。腫瘍切除により生じた骨欠損に対する手術としては生物学的再建術(骨移植、骨延長など)が理想的であり、当科では 1999 年以降、液体窒素処理自家骨を用いた再建術を行っている¹¹⁾。

本研究では、若年者の肉腫切除後に生じた骨欠損に対する液体窒素処理自家骨を用いた再建術後の患肢機能、骨癒合、合併症について検討した。

Key words : sarcoma(肉腫), reconstruction(再建), frozen autograft(凍結処理自家骨)

連絡先: 〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1 金沢大学整形外科 三輪真嗣 電話(076)265-2374

受付日: 平成 23 年 12 月 26 日

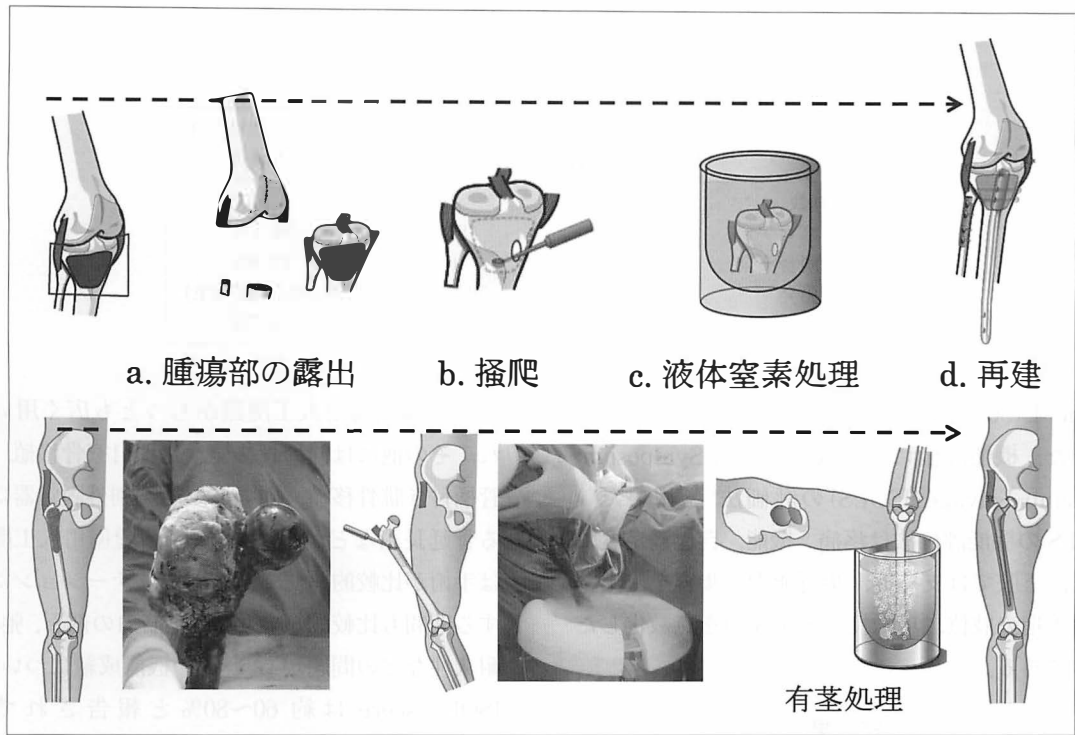


図 1. 液体窒素処理骨を用いた再建術

腫瘍を切除し、液体窒素処理を行う場合には骨切りを要する。大腿骨近位、上腕骨近位などの部位では腫瘍部を反転させて液体窒素処理を行うことが可能で、必ずしも骨切りを必要としない。

対象と方法

1. 対象

対象は1999年1月から2009年2月までの間に液体窒素処理骨を用いて再建術を施行した骨原発肉腫30例と骨周囲に発生した軟部肉腫1例の計31例である。男性15例、女性16例、平均手術時年齢14.5歳(7~20歳)、平均経過観察期間44.7か月(6~148か月)で、病理診断は骨肉腫27例、ユーイング肉腫2例、横紋筋肉腫1例、未分化肉腫1例であった。原発巣は大腿骨17例、胫骨9例、上腕骨3例、踵骨1例と、前腕骨に接して軟部組織に発生した横紋筋肉腫の1例である。全例に対し、手術前後にカフェイン併用化学療法を行った。切除方法は広範切除16例、意図的辺縁切除15例であった¹⁰⁾。液体窒素処理骨を再建に用いる適応として、骨破壊の少ない症例、化学療法後に骨形成を認める症例を適応とし、骨破壊の強い症例は適応外とした。

2. 手術方法(図1)

a: 腫瘍部の露出: 安全な手術縁を確保しつつ

周囲の軟部組織から剝離して腫瘍部を露出する。

b: 腫瘍内搔爬: 周囲に腫瘍組織が拡散しないように、腫瘍部を隔離してから骨内を搔爬する。骨内の水分が多いと凍結した水分が膨張して骨折をきたすため、骨髓内の水分を十分に吸引した後に液体窒素処理を行う。

c: 液体窒素処理: 周囲の軟部組織を保護しながら腫瘍部を液体窒素処理する。液体窒素処理は、まず20分間液体窒素に浸し、その後15分間かけて室温で解凍し、最後に10分間蒸留水で解凍する。

d: 液体窒素処理骨を用いた再建: 液体窒素処理骨を用いて再建する。この際、人工関節、髓内釘、プレート固定を用いる。

3. 評価方法

それぞれの症例について、化学療法の効果、生命予後、骨癒合の有無と癒合までの期間、骨折、局所再発、感染などの合併症について調査した。化学療法の効果は切除標本における腫瘍の壊死率に従い、grade IV(壊死率100%)、grade III(90%以上100%未満)、grade II(50%以上90%未満)、

表 1. 各種処理骨による再建術とその治療成績

いずれの処理法においても処理骨からの腫瘍再発はなかった。他の処理法に比べ、液体窒素処理骨は術後の機能が優れていた。

	パストール処理骨 (Manabe J. 2003)	放射線照射骨 (Krieg AH. 2007)	液体窒素処理骨 (本研究)
症例数	23	16	31
ISOLS スコア	86%	85%	91.7%
骨折・骨癒合不全	13%	16%	12.9%
局所再発	0%	記載なし	6.5% (軟部発生)
感染	22%	0%	9.7%

grade I (50%未満)とした⁷⁾。

また、機能評価には International Symposium on Limb-Salvage (ISOLS) の評価法²⁾を用いた。ISOLS の機能評価法は疼痛、機能、自己満足度に加え、下肢では支持性、歩行能力、歩容を、上肢では手指の肢位、巧緻性、挙上能力を点数化したものである。

結 果

1. 治療成績

化学療法の効果は grade IV が 16 例, grade III が 9 例, grade II が 5 例, grade I が 1 例であった。また, 31 例中 11 例が continuous disease free (CDF), 5 例が no evidence of disease (NED), 4 例が alive with disease (AWD), 11 例が died of disease (DOD) であった。

2. 骨癒合

骨切り術を行い、かつ経過観察期間が 1 年以上の 17 例のうち 2 例 (11.8%) に骨癒合不全を生じ、骨移植術を追加した。骨癒合までの期間は平均 6.6 か月間であった。

3. 機能評価

ISOLS score は平均 91.7 (30~100) % であった。縫着した腱、靱帯は良好な機能を示した。

4. 合併症

31 例中 2 例 (6.5%) に骨折を生じ、3 例に感染 (9.7%), 2 例に再発 (6.5%) をきたした。再発をきたした 2 例はいずれも軟部組織からの再発であり、液体窒素処理骨からの再発はなかった。

考 察

悪性腫瘍切除後の骨欠損に対する再建方法にはさまざまな方法が行われている。再建方法として、

欧米では腫瘍用人工関節がもっとも広く用いられ、その他には同種骨移植、処理自家骨移植、血管柄付き腓骨移植、回転形成術、創外固定器による骨延長術などが挙げられる³⁾。腫瘍用人工関節は手術が比較的簡便で、リハビリテーションに要する期間も比較的短い。周囲筋力の低下、弛み、耐久性などの問題があり、その機能成績について、ISOLS score は約 60~80% と報告されている⁶⁾¹²⁾。また、rotation plasty は関節の機能を獲得できるため機能的に良いが、美容上の問題がある。骨延長術は viable な骨組織による再建であるため理想的といえるが、治療に長期間を要することや、創外固定の設置が困難な部位も多い。

骨移植は軟部組織の接着が良好であり、筋力の回復が期待できることが利点として挙げられる。欧米では同種骨が比較的手が容易であることから、人工関節との併用 (allograft-prosthesis composite reconstruction) が広く行われており、Zehr は同種骨と人工関節の併用による再建術の機能成績について ISOLS score 87% と報告している¹²⁾。一方、同種骨は本邦では手が困難であることや、感染、大きさ・形の不適合といった問題がある。

腫瘍骨を処理した自家骨は本邦でも容易に入手可能で、完全な適合性が獲得できる。その処理方法としてはパストール処理¹⁾、放射線照射⁴⁾、液体窒素処理などが挙げられる (表 1)。当科では 1999 年以降、骨腫瘍切除後の補填材料として液体窒素処理骨を利用している。液体窒素処理骨を用いた再建術の利点として、単純な手技、良好な骨伝導・骨誘導、手術時間の短縮、骨基質の温存、完全な適合性、良好な強度、靱帯や腱などの軟部組織の接着が良好、ウィルス感染がないこと、凍結免疫などが挙げられる。これらの利点の多くは熱処理

に比べ、液体窒素処理骨では蛋白質の変性が起きないことによると考えられる。凍結処理では蛋白量が保たれるが、60℃処理で70%、100℃処理で50%に減少する⁸⁾。また、BMP活性については、凍結処理ではBMP活性が保たれるのに対し、60℃処理で約25%、100℃処理で約5%に減少する⁸⁾。さらに、蛋白の変性が無いことは免疫系にも有利に働く。液体窒素処理で腫瘍細胞は完全に死滅するが、腫瘍抗原は変性せずに保たれるため、液体窒素処理骨は免疫系を賦活化し、腫瘍の転移を抑制する⁵⁾。

移植骨はliving boneで置き換わるのが理想的であるが、移植した液体窒素処理骨において処理骨内への骨細胞・血管の侵入を生じ、骨芽細胞も広範に存在した⁹⁾。また、他の処理方法と比較した液体窒素処理の利点として、有茎処理(pedicle freezing)が可能であることも挙げられる。有茎液体窒素処理の利点として、骨切りを必要としないため手術時間の短縮が可能で、出血や感染のリスクが低下する。また、骨切り部の偽関節を回避し、早期の機能回復が可能となる。

以上のように、液体窒素処理骨は蛋白の変性が無いため熱処理骨に比べ多くの利点を有しており、肉腫切除後の再建において有用な材料である。しかし、小児においては成長障害の問題も考慮しなければならない。本研究において骨肉腫症例が最も多かったが、骨肉腫は若年者に多く、また、四肢の骨端線付近に発生しやすいため、再建後の成長障害が問題となる。今回の症例において現時点では脚延長が必要な症例はないが、今後も経過観察を継続し、脚長差への対処も考慮すべきと思われる。

結 語

若年者の肉腫切除後の骨欠損において、液体窒素処理自家骨は有用な再建材料であると考えた。

文 献

1) Manabe J, Ahmed AR, Kawaguchi N, et al :

- Pasteurized autologous bone graft in surgery for bone and soft tissue sarcoma. Clin Orthop Relat Res 419 : 258-266, 2004.
- 2) Enneking WF, Dunham W, Gebhardt M, et al : A system for the functional evaluation of reconstructive procedure after surgical treatment of the musculoskeletal system. Clin Orthop Relat Res 286 : 241-246, 1993.
- 3) Grimer RJ : Surgical options for children with osteosarcoma. Lancet Oncol 6 : 85-92, 2005.
- 4) Krieg AH, Davidson AW, Stalley PD : Inter-calary femoral reconstruction with extracorporeal irradiated autogenous bone graft in limb-salvage surgery. J Bone Joint Surg Br 89(3) : 366-371, 2007.
- 5) Nishida H, Tsuchiya H, Tomita K : Re-implantation of tumour tissue treated by cryotreatment with liquid nitrogen induces anti-tumour activity against murine osteosarcoma. J Bone Joint Surg Br 90(9) : 1249-1255, 2008.
- 6) Renard AJ, Veth RP, Schreuder HWB et al : Function and complications after ablative and limb-salvage therapy in lower extremity sarcoma of bone. J Surg Oncol 73 : 198-205, 2000.
- 7) Rosen G, Caparros B, Huvos A, et al : Preoperative chemotherapy for osteogenic osteosarcoma : Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. Cancer 49 : 1221-1230, 1982.
- 8) Takata M, Sugimoto N, Yamamoto N, et al : Activity of bone morphogenetic protein-7 after treatment at various temperatures : Freezing vs. pasteurization vs. allograft. Cryobiology 63 : 235-239, 2011.
- 9) Tanzawa Y, Tsuchiya H, Yamamoto N, et al : Histological examination of frozen autograft treated by liquid nitrogen removed 6 years after implantation. J Orthop Sci 13 : 259-264, 2008.
- 10) Tsuchiya H, Tomita K, Mori Y, et al : Marginal excision for osteosarcoma with caffeine assisted chemotherapy. Clin Orthop Relat Res 358 : 27-35, 1999.
- 11) Tsuchiya H, Wan SL, Sakayama K, et al : Reconstruction using an autograft containing

tumour treated by liquid nitrogen. J Bone Joint Surg Br 87 : 218-225, 2005.

12) Zehr RJ, Enneking WF, Scarborough MT :

Allograft-prosthesis composite versus mega-prosthesis in proximal femoral reconstruction. Clin Orthop 322 : 207-223, 1996.

Abstract

Freeze Treatment of Excised Sarcoma-Bearing Limb for Autograft Reconstruction in Children

Shinji Miwa, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

With recent advances in chemotherapy, limb salvage surgery is now practical for children with sarcoma. Here we report the outcomes after limb reconstruction using the tumor-bearing autograft treated with liquid nitrogen. The purpose of this study was to evaluate the outcomes and any complications from reconstruction using freeze-treated autograft for pediatric bone sarcoma. A total of 31 patients (involving 15 male and 16 female) were treated. Their mean age at operation was 14.5 years (range from 7 to 20 years), and the mean follow-up duration was 44.7 months (range from 6 to 148 months). The operative technique was en bloc excision of the tumor, curettage of the tumor, incubation in liquid nitrogen for 20 minutes, thawing at room temperature for 15 minutes and then in distilled water for a further 10 minutes, and internal fixation using intermedullary nails, plate or composite use of prosthetic replacement. A total of 11 patients died during follow-up, 4 patients were alive with disease, and the other 16 remained free from disease. Their mean International Society for Limb Salvage score at final follow-up was 91.7% (range from 30 to 100%). Complications occurred in 9 patients- including a fracture in 4 patients (12.9%), a deep infection in 3 patients (9.7%), and local recurrence in 2 patients (6.5%). Reconstruction using freeze-treated autograft has the advantages of simplicity, available bone stock, perfect fit, short operative duration, sufficient biomechanical strength, osteoinduction, osteoconduction, and cryoimmunological activity. We concluded that freeze treating the sarcoma-bearing autograft, using liquid nitrogen, was an efficient and effective treatment for treatment and reconstruction for pediatric bone sarcoma.