

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462349

研究課題名(和文)多施設における原発性骨腫瘍の臨床病理学的検討

研究課題名(英文)Clinicopathological analyses on primary bone tumor: multicenter study

研究代表者

小西 英一 (Konishi, Eiichi)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：50186714

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)： 発生頻度の低い原発性中心性軟骨肉腫(pcCHS)および軟骨芽細胞腫(CB)について、我が国の特徴を調べてみた。頭蓋骨や手指の例を除くpcCHS173例の解析で、平均50.5歳で発症し、女性にやや多く発生した。好発部位は大腿骨や上腕骨であった。無病生存率は5年で87%、10年で80.4%であった。所見の多変量解析では年齢と組織学的グレードが予後不良の、石灰化が予後良好の予測因子であった。一方頭蓋骨を除くCB103例の解析では平均19.6歳で発症し男性に多く、好発部位は大腿骨や脛骨であった。再発率は15.5%だったが、転移例はなかった。統計学的再発予測因子は男性、16歳未満、充実腫瘍であった。

研究成果の概要(英文)： We elucidated clinicopathological characteristics of primary central chondrosarcoma (pcCHS) and chondroblastoma (CB) in Japan. Clinicopathological profiles of 174 pcCHS (79 male, 95 female), were retrieved. The average age was 50.5 years. Frequently involved sites were femur, humerus. The 5-year and 10-year disease-specific survival rates were 87.0% and 80.4%. By Cox hazards analysis, histologically higher grade and older age were unfavorable predictors, and calcification was a favorable predictor in DSS.

Clinicopathological profiles of 103 CB (80 male, 23 female) in extra-craniofacial bones were retrieved. Average age was 19.6 years. Frequently involved sites were femur, tibia. Local recurrence rate was 15.5%. No patient had metastasis. By multivariate analysis with preoperatively available non-pathological findings, female gender, age (16 y.o. and more) and cyst formation were associated with recurrence free survival.

研究分野：外科病理学

キーワード：原発性骨腫瘍 軟骨肉腫 軟骨芽細胞腫 病理学 統計学 予後予測因子 放射線画像

### 1. 研究開始当初の背景

原発性骨腫瘍は大変発生頻度の低い疾患である。わが国では悪性骨腫瘍の2008年の年齢調整死亡率は0.3に過ぎず死亡数も436例に過ぎない[1]。日本整形外科学会によると、悪性骨腫瘍の10万当たりの発生率は0.8人前後とされている[2]。しかし年間どのような腫瘍がどのくらい発生し、どのような治療経過をたどっているのか、全体像は明らかではない。

わが国では各大学病院や個々のがん拠点病院が各々細々と原発性骨腫瘍の症例を診断・治療しているため、応募者も含め、病理医自身が所属する施設の固有の症例は年間を通じてわずかで、個々の施設が国際的に通用する臨床病理学的データを出すには到底症例数が足りないことを認識してきた。その結果現状では原発性骨腫瘍に関しては、多くの臨床病理学的解析データは欧米の大きな研究機関から発せられるものが基本とされ[3]、日本の骨腫瘍の診断・治療を的確に表せるような研究はわずかしかなかった[4-6]。

個々の施設でばらばらの病理学的診断基準で診断されてきた各症例について、研究会・学会等でも多くの議論がなされてきたが、共通の診断基準で再分類し、改めて臨床的データと照らし合わせて、真に患者の診断治療方針に役立つ病理診断を行うことが極めて重要であると痛感された。さらに欧米と異なり高い患肢温存率を誇る我が国独自の治療方針に合致するような日本発の大規模な臨床病理学的なデータの集積は、今後日本から骨腫瘍診断治療指針を海外に発信するため是非とも必要であると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究では現時点では少数ずつの経験しかない原発性骨腫瘍を多施設から収集し、骨軟部腫瘍を専門とする病理医が中央診断を行い、腫瘍の診断基準、発生頻度、発生部位、予後などの解析により診断・治療・予後予測に役立つ臨床病理学的因子を明らかにすると共に、日本独自の原発性骨腫瘍の臨床病理学的データがこれまでの世界のデータとどのように相違するのかを明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

対象は当初は過去に応募者らの3施設で経験された原発性骨腫瘍の軟骨形成性腫瘍、骨形成性腫瘍、骨巨細胞腫を想定していたが、腫瘍の種類が多く、煩雑でまた各腫瘍の症例数が思いのほか少なかったことから、原発性軟骨形成性腫瘍(軟骨肉腫、軟骨芽細胞腫)に絞った。また申請者らの3施設に加え、関西骨軟部腫瘍研究会の有志メンバーに症例に供出をお願いした。

各施設におけるこれらの例の病理組織診断を申請者らが再度行うとともに、発生年齢、性別、初発症状、発生部位などと、治療方法

(手術の方法、再建方法)、それぞれの腫瘍の病理組織所見のscore化、症例によっては放射線画像所見のscore化、および予後の調査を行い、それぞれの腫瘍について、特に良悪あるいは悪性度の鑑別診断の決め手となる病理学的所見や臨床所見、再発・転移・死亡に関する客観的臨床病理学的所見を、総合統計ソフト(SPSS, IBM)を用いて解析・抽出した。

#### (1) 原発性軟骨肉腫の解析

関西骨軟部腫瘍研究会の供出例を含め、原発性181例、二次性22例が収集された。

そのうち、臨床病理学的比較検討が行いやすい頭蓋骨ならびに手指骨発生例を除いた原発性軟骨肉腫174例を対象に18項目におよぶ病理学的所見、ならびに臨床病理学的な所見を用いて統計学的解析を行った。

一方その過程で、長管骨の低悪性度の軟骨肉腫と内軟骨腫の鑑別点を見出すべく、長管骨の内軟骨腫17例および長管骨の低悪性度軟骨肉腫71例を用いて解析した。

#### (2) 軟骨芽細胞腫の解析

関西骨軟部腫瘍研究会の供出例を含め、頭蓋骨発生例を除く103例を対象に、病理学的所見9項目、放射線画像所見6項目と臨床所見を用いて統計学的解析を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 原発性軟骨肉腫の解析[7]

頭蓋骨および手指骨発生例を除いた発症年齢は平均50.5歳で、女性にやや多かった(男:女=79:95)。発生部位は大腿骨、上腕骨、骨盤、肋骨の順に多かった。フォロー期間は平均65.5ヶ月で5年および10年無病生存率は87%と80.4%であった。21例の死亡例が含まれた。

組織学的なGradeはGrade 1:51.7%, Grade 2:38.5%, Grade 3:9.8%であった。また58例が搔爬術、104例が切除術により治療を受けていた。長管骨発生例106例は搔爬術を第一選択とされていた(54.5%)が、非長管骨では切除が第一選択であった(82.4%)。

Grade別の5年、10年生存率はGrade 1:98.7%, 95.1% Grade 2:84.5%, 71.7% Grade 3:33.1%, 33.1%であった。Grade別の生存曲線は各々有意に異なることがわかった(P=3.72E-09)(図1)。

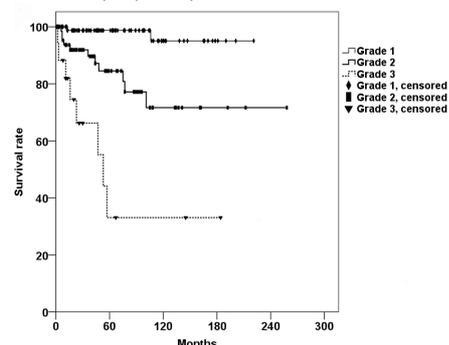


図1

組織学的な因子や年齢性別を多変量解析すると、組織学的に石灰化が存在することは良い予後の、年齢を重ねることと組織学的なGrade(1-3)があがることが予後不良の有意な予測因子であった(表1)。

	P value	Hazard ratio	95% Confidence Interval for hazard ratio	
			Lower	Upper
Age	0.017*	1.041	1.007	1.075
Grade	0.0010**			
Grade(1)	0.038*	5.241	1.098	25.023
Grade(2)	<0.001**	18.564	3.514	98.070
Calcification	0.029*	0.182	0.040	0.839

Cox proportional hazard analysis, forward stepwise (likelihood ratio)

\*\* : p<0.01, \* : p<0.05

Grade (1): grade 1 vs grade 2, Grade (2): grade 1 vs grade 3

表 1

多変量解析によると低悪性度の軟骨肉腫と内軟骨腫の有意な鑑別点は軟骨基質の割合が2/3以下であること、既存骨が腫瘍に取り込まれること(entrapment)、核濃縮が見られること、および年齢60歳以上であることであった(表2)。

Coefficients selected for regression equation, by using clinicopathological features

	P value	Odds ratio	95% Confidence Interval for odds ratio	
			lower	upper
age (<60 vs ≥60)	0.0096**	32.000	2.325	440.530
entrapment (absent vs present)	0.0085**	31.675	2.414	415.543
chondroid matrix (5/23 vs 2/3<51)	<0.001**	98.384	8.291	1167.436
pyknotic change of nuclei (absent vs present)	0.031*	104.678	1.539	7119.789

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01

Logistic regression analysis, forward stepwise (likelihood)

表 2

組織学的な検討を加える過程で、生検材料の組織学的Gradeと手術材料のGradeが異なる例が37.7%の例で見られた。こちらの例では、生検より手術材料のGradeが高くなった。また、表2で有意に悪性を示唆する所見としてあがったentrapmentは今回review出来た生検例のうち26.1%しかなかった。

わが国の原発性軟骨肉腫の臨床病理学的特長は、国外からの既報とやや異なり、長管骨発生や女性の罹患がやや多かったが、予後等は、概ね同様であった。予後予想因子は年齢や組織学的Gradeと石灰化の有無が挙げられた。また低悪性度の軟骨肉腫と内軟骨腫の客観的鑑別に用いられる有意な因子は60歳以上の年齢やentrapment、基質の性状、核濃縮の有無であった。

原発性軟骨肉腫は臨床・病理とも診断の難しい疾患である。チーム医療が望まれる。

## (2) 軟骨芽細胞腫の解析[8]

頭蓋骨を除いた軟骨芽細胞腫103例の検討では、わが国の平均発症年齢は19.6歳で、最年長例は61歳であった。男女比は男性に多く(男:女=80:23)、大腿骨、脛骨、踵骨、膝蓋骨・上腕骨の順に発生頻度が高かった。

放射線画像所見では、平均31.1mm大で、辺縁硬化像や石灰化はしばしば認められる所見であった。病理学的にも未熟な軟骨基質や分裂像はしばしば存在したが、有名なchicken-wire calcificationは1/3の症例に

見られるに過ぎなかった。

フォロー期間は平均53.5ヶ月で、再発率は15.5%であったが(図2)、転移例は1例もなかった。治療法は掻爬術が第一選択であった(91.2%)。再発部位は大腿骨、脛骨、上腕骨の順に多かった。

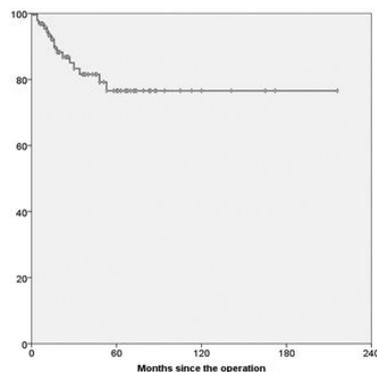


図 2

単変量解析では放射線画像の嚢胞性変化のみが再発を有意に低下させる因子として挙がったが、臨床病理学的因子を強制投入して多変量解析してみると16歳以上の年齢、および嚢胞状変化を画像で示すことが、有意に再発を低下させる因子として挙がった。病理学的因子はすべて有意な因子とはならなかった。(表3)一方病理所見に頼らず、臨床的画像的因子のみで多変量解析すると、上記に加えて、女性であることが有意に再発率を下げる因子であることがわかった。

	B	Standard deviation	Wald	df	P-value	95.0% Confidence Interval for odds ratio		
						lower	upper	
Age (<16y.o. vs ≥16 y.o.)	-1.628	0.825	3.893	1,000	0.048*	0.195	0.039	0.989
Sex (female vs male)	1.226	1.043	1.381	1,000	0.240	3.407	0.441	26.314
Chicken-wire calcification (absent vs present)	0.546	0.702	0.605	1,000	0.437	1.727	0.436	6.837
Mitotic count (<2/10HPF vs ≥2/10HPF)	0.987	0.800	1.522	1,000	0.217	2.683	0.559	12.869
Epithelioid cell (absent vs present)	-0.191	0.741	0.067	1,000	0.796	0.826	0.193	3.529
Cyst formation in radiology (absent vs present)	-1.634	0.795	4.220	1,000	0.040*	0.195	0.041	0.928

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01

表 3

16歳をカットポイントとした場合、16歳以上の例に比して未満の例に長管骨発生例が有意に多かった。しかし長管骨における再発は年齢による差は無く、むしろ非長管骨の再発例が低年齢群に多かった。

軟骨芽細胞腫は中間悪性群で、再発を伴い、まれに転移する腫瘍とされていたが、日本ではその転移は例外で、今回の日本人103例の検討では一例も見られなかった。

軟骨芽細胞腫の再発を予想する因子は病理所見にはなく、むしろ臨床的に得られた所見(女性、16歳以上、嚢胞性の画像所見)に注意することが大切であることがわかった。

## <引用文献>

厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態統計 ICD-10 三桁分類別がん死亡 (2008年・2009年)

日本整形外科学会 悪性骨腫瘍登録調査より

Unni, K.K., Inwards, C.Y. Dahlin's bone tumors. General aspects and data on 10165 cases. 6th ed, Lippincott Williams&Wikins,

Philadelphia, 2009  
Okada, K., et al. Osteosarcomas after the age of 50: A clinicopathologic study of 64 cases - An experience in northern Japan. Ann Surg Oncol. 2004;11(11): 998-1004.  
Ueda, T., et al. Malignant lymphomas of bone in Japan. Cancer. 1989;64(11):2387-2392.  
Obata, H., et al. Clinical outcome of patients with Ewing sarcoma family of tumors of bone in Japan: The Japanese musculoskeletal oncology group cooperative study. Cancer. 2007;109(4):767-775.  
Konishi E., et al. Primary central chondrosarcoma of long bone, limb girdle and trunk: Analysis of 174 cases by numerical scoring on histology. Pathol Int, 2015;65: 468-75 DOI: 10.1111/pin.12324  
Konishi E., et al. Chondroblastoma of extracraniofacial bones - Analyses of 103 cases by numerical scoring on histology. Modern Pathol. 2016;29 (suppl.2): 21A

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

Konishi E, Nakashima Y, Mano M, Tomita Y, Nagasaki I, Kubo T, Araki N, Haga H, Toguchida J, Ueda T, Sakuma T, Imahori M, Morii E, Yoshikawa H, Tsukamoto Y, Futani H, Wakasa K, Hoshi M, Hamada S, Takeshita H, Inoue T, Aono M, Kawabata K, Murata H, Katsura K, Urata Y, Ueda H, Yanagisawa A. Primary central chondrosarcoma of long bone, limb girdle and trunk: Analysis of 174 cases by numerical scoring on histology. Pathology International, 査読あり、Vol.65 (2015) p468-75 DOI: 10.1111/pin.12324

〔学会発表〕(計5件)

小西英一、真能正幸、富田裕彦、山崎早苗、柳澤昭夫 長管骨における低悪性度通常型軟骨肉腫と単発性内軟骨腫の組織学的鑑別点 第105回日本病理学会総会 2016年5月13日 仙台国際会センター(宮城県・仙台市)

Konishi E, Nakashima Y, Mano M, Tomita Y, Yamazaki S, Yanagisawa A. Chondroblastoma of extracraniofacial bones - Analyses of 103 cases by numerical scoring on histology. 105th Annual Meeting, United States and Canadian Academy of Pathology. 2016 Mar 16; Seattle, USA.

Konishi E, Nakashima Y, Mano M, Tomita Y, Yanagisawa A. Clinicopathological prognostic factors of primary central chondrosarcoma: Analysis of 182 cases by numerical score on histology. 104th Annual Meeting, United States and Canadian Academy of Pathology. 2015 Mar 23; Boston, USA.

小西英一 軟骨形成性腫瘍のトピックス 国際病理アカデミー日本支部 2014年病理学教育セミナー(教育シンポジウム) 2014年11月22日 沖縄県看護研修センター(沖縄県・島尻郡)

小西英一 通常型軟骨肉腫の組織学的所見の解析 日本病理学会近畿支部第62回学術集会(招待講演) 2013年9月28日 関西医科大学(大阪府・枚方市)

〔図書〕(計1件)

小西英一(野島孝之、小田義直編) 文光堂腫瘍病理鑑別診断アトラス 骨腫瘍 2016 230(29-38)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

小西 英一(KONISHI, Eiichi)  
京都府立医科大学・医学研究科・准教授  
研究者番号: 50186714

##### (2) 研究分担者

眞能 正幸(MANOU, Masayuki)  
独立行政法人国立病院機構大阪医療センター(臨床研究センター)・EBM 研究開発部  
がん療法開発室・室員  
研究者番号: 10183956

富田 裕彦(TOMITA, Yasuhiko)  
地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター(研究所)・主任部長  
研究者番号: 60263266

柳澤 昭夫(YANAGISAWA, Akio)  
京都府立医科大学・医学研究科・特任教授  
研究者番号: 30137963

##### (3) 連携研究者

久保 俊一(KUBO, Toshikazu)  
京都府立医科大学・医学研究科・教授  
研究者番号: 20178031

長崎 生光(NAGASAKI, Ikumitsu)  
京都府立医科大学・医学研究科・教授  
研究者番号: 50198305

中嶋 安彬(NAKASHIMA, Yasuaki)  
京都大学・医学部付属病院・医師  
研究者番号: 50115896

羽賀 博典 (HAGA, Hironori)  
京都大学・医学研究科・教授  
研究者番号：10252462

戸口田 淳也 (TOGUCHIDA, Junya)  
京都大学・再生医科学研究所・教授  
研究者番号：40273502

荒木 信人 (ARAKI, Nobuto)  
地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪  
府立成人病センター(研究所)・主任部長  
研究者番号 10252678

吉川 英樹 (YOSHIKAWA, Hideki)  
大阪大学・医学系研究科・理事・副学長  
研究者番号：60191558

上田 孝文 (UEDA, Takafumi)  
独立行政法人国立病院機構大阪医療セン  
ター・臨床研究部・医師  
研究者番号：00324773

佐久間 淑子 (SAKUMA, Toshiko)  
兵庫県立がんセンター・その他の部局・  
医師  
研究者番号：30775490

森井 英一 (MORII, Eiichi)  
大阪大学・医学研究科・教授  
研究者番号：10283772

塚本 吉胤 (TSUKAMOTO, Yoshitane)  
兵庫医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：70461085

麩谷 博之 (FUTANI, Hiroyuki)  
兵庫医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：30248140

星 学 (HOSHI, Manabu)  
大阪市立大学・医学研究科・准教授  
研究者番号：50445037

村田 博昭 (MURATA, Hiroaki)  
京都府立医科大学・医学研究科・客員講師  
研究者番号：90360031

青野 勝成 (AONO, Masanari)  
大阪市立総合医療センター・臨床研究セン  
ター・研究員  
研究者番号：90326265

井上 健 (INOUE, Takeshi)  
大阪市立総合医療センター・臨床研究セン  
ター・研究員  
研究者番号：80382216

大澤 政彦 (OSAWA, Masahiko)  
大阪市立大学・医学研究科・教授  
研究者番号：80213685

#### (4) 研究協力者

若狭 研一 (WAKASA, Kenichi)  
今堀 正也 (IMAHORI, Masaya)  
竹下 秀貴 (TAKESHITA, Hideyuki)  
濱田 新七 (HAMADA, Shinshiti)  
川端 健二 (KAWABATA, Kenji)  
桂 奏 (KATSURA, Kanade)  
浦田 洋二 (URATA, Yoji)  
上田 秀樹 (UEDA, Hideki)