

脊椎悪性腫瘍に対する腫瘍脊椎骨全摘術 (TES)

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-05-20 キーワード: 作成者: 村上, 英樹, Murakami, Hideki メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00062395

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【研究紹介】

脊椎悪性腫瘍に対する腫瘍脊椎骨全摘術 (TES)

村 上 英 樹

名古屋市立大学大学院医学研究科 整形外科

Total en bloc spondylectomy for malignant spine tumor

Hideki Murakami

はじめに

脊椎は、原発性悪性腫瘍の発生頻度は少ないが、肺と肝臓に次ぐがん転移の好発部位である、しかしこれまで、脊椎転移が学会など公の場で議論されることはほとんどなかった。それは、各がんの専門医にとって、一旦脊椎転移が生じれば、それはがんの末期、すなわち負け戦となり興味の対象から外れてしまい、治療に対する意欲が薄れて行くという現実からであろう。しかし実際には、種々のがんの治療成績が向上し生存期間が延長するに従って、がん専門医が脊椎転移患者を診療する機会が増えてきている。

がんの脊椎転移を含む脊椎悪性腫瘍に対する手術は、大きく姑息的手術と根治的手術の2つに分けられる。その根治的手術が腫瘍脊椎骨全摘術 (total en bloc spondylectomy; TES) で、まさにここ金沢大学で開発された術式である。そこで、TESの誕生からその発展の歴史とこれまで私が指導してきた研究について紹介したい。

TESの誕生

1980年代中頃までは、脊椎にがんが見つかった場合、特にがんの転移であれば、すなわちそれはがんの末期状態を意味し、もっぱら、疼痛コントロールが中心のターミナルケアが行われてきた。仮に手術をすとしても、その手術は麻痺症状や疼痛の改善を目的とした姑息的な椎弓切除術 (+脊椎病巣の部分搔爬) であった。その後、脊椎インプラントの登場により、腫瘍による脊椎不安定性に対する脊椎固定術が可能となり、手術成績は多少向上したが、手術はあくまでも姑息的なものであった。しかし、このような腫瘍の部分搔爬という姑息的手術では、術中に大量出血をきたし、腫瘍は早晩、局所再発し、再麻痺をきたすのが常であった。そのため当時は、脊椎悪性腫瘍に対して

手術を施行すること自体にも疑問の声が多かった。

その後、がんの診断と集学的治療の進歩に伴い、がん患者の生命予後が延長してくると、姑息的手術後も患者が脊椎腫瘍の再発に苦しむことが多くなってきた。そこで、1980年代後半には、脊椎がんに対しても徹底的な病巣切除を行い、再発させないような根治的な手術方法があってしかるべきと考えられるようになってきた。しかし、脊椎の中心を走っている脊髄や馬尾を共に切除することができない以上、脊椎骨を一塊として全摘出することは解剖学的に不可能と考えられていた。そのため、前方、後方の合併アプローチや一部piece by piece切除で、なんとか脊椎骨をできる限り根治に近い方法で切除しようという試みが、StenerやSundaresanら、Camilleらによって報告されてきた。

そのような中、金沢大学整形外科の第3代教授である富田勝郎先生はStener, Sundaresan, Camilleの術式を画期的に改良して、腫瘍脊椎骨を両側の椎弓根部でT-saw¹⁾という糸鋸を用いて切離し、2つの塊に分けて後方部分の棘突起・椎弓と前方部分の椎体をそれぞれ一塊として後方から摘出する根治的手術を完成させ1994年に発表した^{2,3)}。これが腫瘍脊椎骨全摘術 (TES) の誕生である。私はTESという術式が全世界から注目され始めた1993年に金沢大学整形外科に入局した。

このTESによって脊椎においても根治的手術が可能にはなったが、1990年代後半になっても、TESはまだ侵襲の大きな手術であり、とても全国の大学病院ですぐに施行できるような手術ではなかった。そこで富田先生と川原範夫先生 (現、金沢医科大学医学部長) らは数々の基礎研究をもとに手術手技の改良に努めた^{4,5)}。そしてTESは2000年から2010年にかけてその手技が年々改良され、当初に比べ飛躍的に手術時間が短縮し出血量も少なくなり侵襲が小さくなった。そして2010年頃になると全国的にもいくつかの大学病院で行われる術式となり、2012年4月には保険収載となった。

TESのさらなる発展

2010年に金沢大学整形外科の第4代教授となった土屋弘行先生は、四肢、骨盤の悪性骨腫瘍に対して、がん侵された骨を切除して体外に取り出し液体窒素処理を施し、再び生体に戻す自家液体窒素処理骨移植を開発した⁶⁾。そしてその際に、がんに対する細胞性免疫活性(腫瘍凍結免疫)が上昇することを証明した⁶⁾⁻¹⁰⁾。Cryosurgery(凍結外科)の分野では以前から、乳癌や前立腺癌、肝癌、腎癌などががんの経皮的凍結手術後に遠隔転移巣が縮小あるいは消失するなど全身のがん免疫が増強する現象が知られていた。私はTESの骨移植に、この自家液体窒素処理骨移植を応用することで腫瘍凍結免疫が働き、脊椎悪性腫瘍の局所根治のみならず、全身的ながん免疫の増強をも可能にするのではないかと考え、生存率の向上を目指した新しいTESを2010年5月に開発した¹¹⁻¹⁴⁾。私はこれまでに金沢大学で172例、名古屋市立大学で21例にこの新しいTESを施行し、米澤則隆先生が中心となって、実際に術後ながん免疫が増強していることを臨床例と動物実験から証明している¹⁵⁻¹⁸⁾。

臨床現場での疑問を基礎研究で解決

私は2010年に土屋先生の整形外科教室の准教授として脊椎グループのチーフとなり、未だ手術合併症の多いTESをより安全に行い臨床成績を向上させるため、臨床現場での疑問を基礎研究で解決するように後輩を指導してきた。これは富田先生と川原先生の研究姿勢を踏襲したものである。

疑問1. 液体窒素処理骨で本当に骨癒合が得られるの？

新村和也先生がイヌで実験を行った結果、椎体切除後に設置したケージ内の移植骨には、核を有する骨細胞、類骨の形成、層板構造を認め、液体窒素処理骨であっても骨癒合が得られることを証明した¹⁹⁾。しかし、液体窒素処理骨では処理していない普通の骨に比べて明らかに骨癒合が遅れることが分かり、現在、実際の手術ではできる限り自家骨を混ぜるようにしている。自家骨は腫瘍から離れた肋骨や隣接の棘突起、椎弓を使用している。さらにケージの周囲にも充分に骨移植を追加している。

疑問2. なぜ放射線照射後の手術では硬膜損傷が多いの？

横川文彬先生がこれまでのTESの周術期合併症を解析した結果、放射線照射歴のある群で、硬膜損傷、創離開、術後髄液漏、胸水の発生率が有意に高かった²⁰⁾。その原因を明らかにするために横川先生がマウスで実験を行った結果、放射線照射後の硬膜外にfibrosisが誘発されることが確認され、照射後晩期には全例にfibrosisが認められた²¹⁾。このfibrosisによる硬膜外の癒着から術中硬膜損傷のリスクが高まると考えている。実際の手術では硬膜周囲の丁寧な剥離を心がけることは言うまでもないが、我々は最近、fibrosisの軽減効果があるとされる血流改善薬とビタミンEを術前から投与している。

疑問3. なぜ放射線照射後の手術では髄液漏が多いの？

横川先生がマウスで実験を行い、髄膜の微細構造を電子顕微鏡で評価した結果、硬膜の内側でも膜の最外層であるarachnoid barrier cell層が照射後に菲薄化することが分かった²¹⁾。arachnoid barrier cell層は、細胞間にtight junctionを有し、強固なバリアとして髄膜透過性に強く関与する。arachnoid barrier cell層の菲薄化に伴い髄膜透過性が亢進し、術後髄液漏のリスクが高まると考えている。確かに臨床的にも、照射後手術において明らかな硬膜損傷がないにもかかわらず術後髄液漏に難渋することがあり、最近我々は、照射後の硬膜を吸収性組織補強材とフィブリン糊で補強するようにしている。

疑問4. なぜ腫瘍の局所再発は放射線照射例に多いの？

五十嵐峻先生がTESの局所再発の危険因子を検討したところ、多変量解析の結果、放射線治療歴が局所再発の唯一の危険因子であった²²⁾。また、実際の臨床例で、放射線治療後に腫瘍の硬膜内浸潤を認める症例に遭遇することがある。硬膜は腫瘍浸潤に対する強力なバリアのはずではないのか？この疑問に答えるため、清水貴樹先生がマウスで実験を行った。腫瘍による脊髄圧迫モデルマウスを作成し、電子顕微鏡で髄膜バリア機構を観察した結果、照射群で腫瘍の硬膜内浸潤は有意に増加しており、照射群の硬膜にはコラーゲンの変性と配列不整、そして欠損孔を認めた²³⁾。このように照射により硬膜の物理的バリアの破綻が生じ

るため、腫瘍が硬膜内に浸潤したり髄液漏が生じると考えている。よって、脊椎悪性腫瘍の中でも放射線感受性が低く、比較的予後の期待できる症例に対しては、根治的手術を放射線治療よりも先に行うことが望ましいと考えている。

疑問 5. TESでの術後感染を減らすことはできないのか？

出村論先生が行った検討では、転移性脊椎腫瘍の術後感染の危険因子は放射線治療歴と糖尿病の2つであった²⁴⁾。放射線照射や糖尿病による局所の循環不全が術後感染の原因の1つと考え、術後感染を予防するため我々は、術後に末梢循環障害を改善するPGE1製剤を積極的に投与するようにしている。そして今後最も期待される感染対策は、土屋先生が中心となって金沢大学整形外科で開発されたヨードコーティングインプラントの使用である。これは、チタン合金の表面に特殊技術を用いてヨード(イソジン)をコーティングした抗菌金属である。林寛之先生がTESにおけるその有用性を検証した結果、ヨードコーティングインプラントを使用する前に比べて、使用し始めてからは、術後感染が有意に減少していた²⁵⁾。さらに、太田敬先生がイヌの椎体にヨードコーティングインプラントを挿入し検証したところ、ヨードコーティングインプラントは高い骨伝導能を有しており、感染予防だけでなく、インプラントの緩みをも予防できる可能性があることが分かった²⁶⁾。

疑問 6. インプラント折損を防止できないのか？

吉岡克人先生がインプラント折損例を解析した結果、脊柱の前方切離を椎間板レベルではなく椎体レベルで施行した症例に折損が有意に多く、さらに、胸腰椎より尾側の症例で折損が多いことが分かった²⁷⁾。よって、最近では、前方の切離はなるべく椎間板レベルで行うようにしており、さらに胸腰椎より尾側のTESでは太いロッドを使って3本か4本のロッドで補強するようにしている。また、五十嵐先生がマウスで放射線照射後の椎体の力学的強度を検証したところ、照射によって骨密度は落ちないが、骨質が劣化して骨強度が低下することが分かった。そこで最近では、中高齢者や照射歴のある症例にTESを施行する場合、手術決定後直ちにビタミンD製剤やビスフォスフォネート製剤などの骨粗鬆症治療薬の投与を開始し術後も継続している。

TESの適応

多くのがんの専門医の先生方は脊椎転移の治療選択に頭を痛めているのではないであろうか。そこで最後に、我々の考えるTESの適応について述べる。

TESの適応となり得る疾患は、脊椎の悪性腫瘍(原発性および転移性)、aggressiveな良性腫瘍(骨巨細胞腫や症候性血管腫など)であるが、転移性脊椎腫瘍では特に腎細胞癌、甲状腺癌、乳癌、肺癌がTESの適応となることが多い。なかでも腎細胞癌の脊椎転移は、化学療法や放射線療法、サイトカイン療法、そして分子標的治療にも抵抗性であるため、手術が最も有効な局所治療である。近年、腎細胞癌の転移巣は切除することで、患者の生命予後が延長することが証明されており、ガイドラインでも転移巣の積極的な切除が高いエビデンスで推奨されている。加藤仁志先生が腎細胞癌の脊椎転移に対しTESを施行した症例を解析した結果、術後生存率は過去の報告をはるかに凌駕していた²⁸⁾。腎細胞癌以外のがんにおいても、脊椎の転移巣を根治切除することで生命予後の改善が期待できる場合には、積極的にTESを施行すべきである。

おわりに

がん専門医の先生方には、たとえがんが脊椎に転移したとしても根治的手術の選択肢があることを是非、頭の片隅に残しておいて頂きたい。そしてその根治的手術、TESはまさにここ金沢大学で誕生し発展し、脊椎悪性腫瘍治療の歴史に名を刻んだことも・・・

文 献

- 1) Tomita K, Kawahara N. The threadwire saw : a new device for cutting bone. *J Bone Joint Surg Am* 78: 1915-1917, 1996
- 2) Tomita K, Kawahara N, Baba H, et al. Total en bloc spondylectomy for solitary spinal metastasis. *Int Orthop* 18: 291-298, 1994
- 3) Tomita K, Toribatake Y, Kawahara N, et al. Total en bloc spondylectomy and circumspinal decompression for solitary spinal metastasis. *Paraplegia* 32: 36-46, 1994
- 4) Tomita K, Kawahara N, Murakami H, et al. Total en bloc spondylectomy for spinal tumors: improvement of the technique and its associated basic background. *J Orthop Sci* 11: 3-12, 2006
- 5) Kawahara N, Tomita K, Murakami H, et al. Total en bloc spondylectomy for spinal tumors: surgical techniques and related basic background. *Orthop Clin North Am* 40: 47-63, 2009
- 6) Tsuchiya H, Wan SL, Sakayama K, et al. Reconstruction using an autograft containing tumor treated by liquid nitrogen. *J Bone Joint Surg Br* 87: 218-225, 2005

- 7) Kawano M, Nishida H, Nakamoto Y, et al. Cryoimmunologic antitumor effects enhanced by dendritic cells in osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 468: 1373-1383, 2010
- 8) 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: 1249-1255, 2008
- 9) Nishida H, Yamamoto N, Tanzawa Y, et al. Cryoimmunology for malignant bone and soft-tissue tumors. *Int J Clin Oncol* 16: 109-117, 2011
- 10) Tsuchiya H, Nishida H, Srisawat P, et al. Pedicle frozen autograft reconstruction in malignant bone tumors. *J Orthop Sci* 15: 340-349, 2010
- 11) Murakami H, Demura S, Kato S, et al. Increase of IL-12 following Reconstruction for Total En Bloc Spondylectomy Using Frozen Autografts Treated with Liquid Nitrogen. *PLoS One* 8: e64818, 2013
- 12) Murakami H, Kato S, Demura S, et al. Novel Reconstruction Technique Using a Frozen Tumor-bearing Vertebra From a Total En Bloc Spondylectomy for Spinal Tumors. *Orthopedics* 36: 605-607, 2013
- 13) Murakami H, Kato S, Ueda Y, et al. Reconstruction using a frozen tumor-bearing vertebra in total en bloc spondylectomy can enhance antitumor immunity. *Eur Spine J* 23 Suppl 2: 222-227, 2014
- 14) Murakami H, Demura S, Kato S, et al. Systemic antitumor immune response following reconstruction using frozen autografts for total en bloc spondylectomy. *Spine J* 14: 1567-1571, 2014
- 15) Sugita S, Murakami H, Kato S, et al. Disappearance of lung adenocarcinoma after total en bloc spondylectomy using frozen tumor-bearing vertebra for reconstruction. *Eur Spine J* 25 Suppl 1: 53-57, 2016
- 16) Sangsin A, Murakami H, Shimizu T, et al. Four-Year Survival of a Patient With Spinal Metastatic Acinic Cell Carcinoma After a Total En Bloc Spondylectomy and Reconstruction With a Frozen Tumor-Bearing Bone Graft. *Orthopedics* 41: e727-e730, 2018
- 17) Yonezawa N, Murakami H, Sangsin A, et al. Lung metastases regression with increased CD8+T lymphocyte infiltration following preoperative spinal embolization and total en bloc spondylectomy using tumor-bearing frozen autograft in a patient with spinal metastatic leiomyosarcoma. *Eur Spine J* 28(Suppl 2): 41-50, 2019
- 18) Yonezawa N, Murakami H, Demura S, et al. Abscopal Effect of Frozen Autograft Reconstruction Combined with an Immune Checkpoint Inhibitor Analyzed Using a Metastatic Bone Tumor Model. *Int J Mol Sci* 22: 1973, 2021
- 19) Shinmura K, Murakami H, Demura S, et al. A histological examination of spinal reconstruction using a frozen bone autograft. *PLoS One* 13: e0191679, 2018
- 20) Yokogawa N, Murakami H, Demura S, et al. Perioperative Complications of Total En Bloc Spondylectomy: Adverse Effects of Preoperative Irradiation. *PLoS One* 9: e98797, 2014
- 21) Yokogawa N, Murakami H, Demura S, et al. Effects of Radiation on Spinal Dura Mater and Surrounding Tissue in Mice. *PLoS One* 10: e0133806, 2015
- 22) Igarashi T, Murakami H, Demura S, et al. Risk factors for local recurrence after total en bloc spondylectomy for metastatic spinal tumors: A retrospective study. *J Orthop Sci* 23: 459-463, 2018
- 23) Shimizu T, Demura S, Kato S, et al. Radiation Disrupts the Protective Function of the Spinal Meninges in a Mouse Model of Tumor-induced Spinal Cord Compression. *Clin Orthop Relat Res* 479: 163-176, 2021
- 24) Demura S, Kawahara N, Murakami H, et al. Surgical site infection in spinal metastasis: risk factors and countermeasures. *Spine (Phila Pa 1976)* 34 : 635-639, 2009
- 25) Hayashi H, Murakami H, Demura S, et al. Surgical site infection after total en bloc spondylectomy: risk factors and the preventive new technology. *Spine J* 15: 132-137, 2015
- 26) Ota T, Demura S, Kato S, et al. A comparison of bone conductivity on titanium screws inserted into the vertebra using different surface processing. *J Exp Orthop* 7: 29, 2020
- 27) Yoshioka K, Murakami H, Demura S, et al. Risk factors of instrumentation failure after multilevel total en bloc spondylectomy. *Spine Surg Relat Res* 1: 31-39, 2017
- 28) Kato S, Murakami H, Demura S, et al. Spinal metastasectomy of renal cell carcinoma: A 16-year single center experience with a minimum 3-year follow-up. *J Surg Oncol* 113: 587-592, 2016