

Kawaguchi K, Iwamoto Y, et al.  
Molecular analysis of p53, MDM2, and H-ras genes in osteosarcoma and malignant fibrous histiocytoma of bone in patients older than 40 years.

Mod. Pathol., 15: 878-888, 2002

Oda Y, Iwamoto Y, et al.

Reassessment and clinicopathological prognostic factors of malignant fibrous histiocytoma of soft parts.

Pathol. Int., 52: 595-606, 2002

Sakamoto A, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.  
Solitary lymphangioma of the femur. A case report.

J. Orthop. Sci., 7: 504-504, 2002

Saito T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.  
Low-grade fibrosarcoma of the proximal humerus. A case report with a review of literatures.

Pathol. Int., 53: 49-54, 2002

岡田文、田仲和宏、岩本幸英 他  
有頭骨に発生した動脈瘤様骨嚢腫の1例  
整形外科と災害外科, 51(4): 765-768, 2002

美浦辰彦、田仲和宏、岩本幸英 他  
孤立性形質細胞腫の2例  
整形外科と災害外科, 51(4): 773-778, 2002

田仲和宏、岩本幸英 他  
悪性骨軟部腫瘍初診時 M1 症例の治療成績  
整形外科と災害外科, 51(4): 170-174, 2002

岩本幸英  
骨腫瘍の診断・治療の現状と展望  
日本医師会雑誌, 126(5): 674-677, 2002

坂本昭夫、岩本幸英  
腫瘍マーカーの読み方の実際—骨腫瘍  
臨床と研究, 78: 72-75, 2002

坂本昭夫、岩本幸英  
GNAS1 遺伝子変異の有無による線維性骨異形成と骨線維性異形成の鑑別  
骨・関節・靭帯, 15(1): 65-68, 2002

田仲和宏、岩本幸英  
悪性骨腫瘍の化学療法  
骨・関節・靭帯, 15(6): 608-616, 2002

田仲和宏、岩本幸英  
Ewing 肉腫  
整形外科, 21(7): 118-121, 2002

岩本幸英  
癌の骨転移の病態と治療  
骨転移—病態・診断・治療, 17: 1-12, 2002

著書  
播谷勝三、岩本幸英 (分担執筆)  
原発性悪性骨腫瘍  
今日の処方 第3版、浦部晶夫、大田健、鎌谷直之、島田和幸、菅野健太郎、武谷雄二 (編集), pp680-682, 南江堂, 東京, 2002

播谷勝三、岩本幸英 (分担執筆)  
四肢悪性軟部腫瘍  
今日の処方 第3版、浦部晶夫、大田健、鎌谷直之、島田和幸、菅野健太郎、武谷雄二 (編集), pp682, 南江堂, 東京, 2002

播谷勝三、岩本幸英 (分担執筆)  
癌の骨転移  
今日の処方 第3版、浦部晶夫、大田健、鎌谷直之、島田和幸、菅野健太郎、武谷雄二 (編集), pp682-683, 南江堂, 東京, 2002

松田秀一、岩本幸英 (分担執筆)  
高齢者の悪性骨軟部腫瘍に対する手術  
新 OS NOW 新世代の整形外科手術、No.13, 高齢者に対する整形外科手術—より高い機能を求めて—, 岩本幸英、他 (編), pp165-173, Medical View 社, 東京, 2002

岩本幸英 (分担執筆)  
骨の悪性腫瘍・軟部肉腫  
別冊 NHK きょうの健康 これだけは知っておきたい がんの情報、がんの治療、垣添忠生 (総監修), 村上彰二 (編), pp94-99, 日本放送出版協会, 2002

2. 学会発表

Matsunobu T, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Sakimura R, Matsuda S, Iwamoto Y  
P27K1P1:Prognostic value and new target for therapeutic intervention in Ewing's sarcoma family tumors.  
The 48th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, February 10-13, 2002

Nakatani F, Tanaka K, Matsumoto Y, Matsunobu T, Sakimura R, Hanada M, Li Xu, Iwamoto Y  
Mechanism of p21 down-regulation by EWS-Fli1 fusion protein.  
The 48th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, February 10-13, 2002

Sakimura R, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Matsunobu T, Matsuda S, Iwamoto Y  
Antitumor effects of histone deacetylase inhibitors on Ewing's sarcoma.  
The 48th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, February 10-13, 2002

Iwamoto Y  
Mechanisms and Inhibition of Tumor Cell Invasion and Metastasis.  
The UICC-JSCO Joint Fukuoka Cancer Symposium, Fukuoka, Japan, March 14-16, 2002

Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Matsunobu T, Sakimura R, Hanada M, Li Xu, Iwamoto Y  
Identification of E2F1 as a new molecular target of EWS-Fli1 in Ewing's sarcoma cell using cDNA array system.  
The 17th Meeting of the European Association for Cancer Research, Granada, Spain, June 8-11, 2002

Sakimura R, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Matsunobu T, Matsuda S, Iwamoto Y  
Antitumor effects of histone deacetylase inhibitors on Ewing's sarcoma.  
The 17th Meeting of the European Association for Cancer Research, Granada, Spain, June 8-11, 2002

Nakatani F, Tanaka K, Matsumoto Y, Matsunobu T, Sakimura R, Matsuda S, Iwamoto Y  
Mechanism of p21 downregulation by EWS-fli1 fusion protein. The 17th Meeting of the European Association for Cancer Research, Granada, Spain, June 8-11, 2002

岩本幸英  
悪性骨腫瘍の治療の現況と展望  
奈良医科大学同門会 平成14年1月20日

岩本幸英  
原発性悪性骨腫瘍の治療  
第227回 MOC会 平成14年1月21日

松田秀一、田仲和宏、坂本昭夫、岩本幸英  
骨軟部腫瘍切除後における KMFTTR および HMR system を用いた大腿骨遠位端置換術  
第32回 日本人工関節学会  
平成14年1月30日～2月1日

岩本幸英  
原発性悪性骨腫瘍研究の進歩  
第4回 九州労災整形外科フォーラム  
平成14年2月22日

岩本幸英  
悪性骨腫瘍の治療の進歩  
第1回 鳥取臨床整形スポーツ研究会  
平成14年3月22日

岩本幸英、田仲和宏、松田秀一、坂本昭夫、松延知哉  
軟部肉腫の長期治療成績  
第75回 日本整形外科学会学術集会  
平成14年5月16日～19日

田仲和宏、松延知哉、松本嘉寛、中谷文彦、  
崎村陸、花田麻須大、李旭、岩本幸英  
Ewing 肉腫における p27 発現と臨床的予後の相関  
第 75 回 日本整形外科学会学術集会  
平成 14 年 5 月 16 日～19 日

松田秀一、田仲和宏、鍋山亮太郎、播広谷勝三、  
松本嘉寛、岩本幸英  
骨軟部腫瘍切除後における KMFTR および HMR  
system を用いた大腿骨遠位端置換術  
第 103 回 西日本整形・災害外科学会  
平成 14 年 6 月 14 日～15 日

田仲和宏、松田秀一、播広谷勝三、坂本昭夫、  
松本嘉寛、岩本幸英  
当科における骨肉腫の治療成績  
第 103 回 西日本整形・災害外科学会  
平成 14 年 6 月 14 日～15 日

田仲和宏、松田秀一、細川哲、播広谷勝三、  
松本嘉寛、岩本幸英  
当科における骨肉腫の最新の治療成績  
第 233 回福岡外科集談会 平成 14 年 6 月 22 日

松延知哉、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、  
崎村陸、花田麻須大、岩本幸英  
p27kip1 による Ewing 肉腫の増殖抑制  
第 6 回がん分子標的治療研究会総会  
平成 14 年 6 月 27 日～28 日

花田麻須大、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、  
崎村陸、松延知哉、岩本幸英  
悪性線維性組織球腫における FAK のリン酸化  
の検討  
第 6 回 がん分子標的治療研究会総会  
平成 14 年 6 月 27 日～28 日

河野一郎、高杉紳一郎、上島隆秀、田仲和宏、  
松田秀一、播広谷勝三、坂本昭夫、岩本幸英  
悪性軟部腫瘍に対する広範切除術後の歩行解析～  
膝蓋骨切除術後の 2 例～  
第 14 回日本理学診療医学会  
平成 14 年 7 月 6 日～7 日

岩本幸英  
Ewing 肉腫の基礎と臨床  
第 35 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 14 年 7 月 18 日～19 日

岩本幸英  
癌の骨転移の病態・診断・治療  
第 35 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 14 年 7 月 18 日～19 日

松田秀一、田仲和宏、鍋山亮太郎、播広谷勝三、  
坂本昭夫、岩本幸英  
骨軟部腫瘍切除後における KMFTR および HMR  
を用いた大腿骨遠位端置換術  
第 35 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 14 年 7 月 18 日～19 日

松延知哉、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、  
崎村陸、花田麻須大、李旭、岩本幸英  
p27kip1 を分子標的とした Ewing 肉腫の増殖抑制  
第 35 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 14 年 7 月 18 日～19 日

播広谷勝三、前田健、齋藤太一、田仲和宏、  
松田秀一、坂本昭夫、岩本幸英  
脊髄悪性腫瘍の治療  
第 35 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 14 年 7 月 18 日～19 日

中谷文彦、田仲和宏、松本嘉寛、松延知哉、  
崎村陸、花田麻須大、李旭、坂本昭夫、松田秀一、  
岩本幸英  
8-Br-cAMP によるヒト線維肉腫細胞 HT1080 の  
浸潤能の抑制と Rho-FAK 経路の関与  
第 35 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 14 年 7 月 18 日～19 日

花田麻須大、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、  
崎村陸、松延知哉、李旭、岩本幸英  
悪性線維性組織球腫における FAK のリン酸化  
の検討  
第 35 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 14 年 7 月 18 日～19 日

川口謙一、小田義直、齋藤剛、田宮貞史、  
山元英崇、岩本幸英、恒吉正澄  
軟部平滑筋肉腫における p16 の免疫組織化学的お  
よび分子生物学的解析  
第 35 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 14 年 7 月 18 日～19 日

松本嘉寛、田仲和宏、坂本昭夫、松田秀一、  
播広谷勝三、岩本幸英  
大腿骨に原発した孤立性骨リンパ管腫の一例  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

由浅充崇、前田健、坂本昭夫、齋藤太一、  
播広谷勝三、岩本幸英  
著明な骨軟部組織の反応性病変を伴った頸椎骨芽  
細胞腫の1例  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

小田義直、大石善丈、齋藤剛、内海健、岩本幸英、  
河野公俊、桑野信彦、恒吉正澄  
滑膜肉腫における YB-1 蛋白発現の免疫組織化学  
的検討  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

田仲和宏、高杉紳一郎、河野一郎、上島隆秀、  
松田秀一、播広谷勝三、坂本昭夫、岩本幸英  
膝蓋骨切除症例の歩行解析  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

岩本幸英  
悪性骨腫瘍の治療の進歩  
Orthopaedic Visual Anatomy フォーラム  
平成14年7月27日

松本嘉寛、田仲和宏、花田麻須大、中谷文彦、  
松延知哉、崎村陸、李旭、岡田貴充、岩本幸英  
腫瘍性骨破壊における VEGF-Fli1-FAK 経路の  
関与  
第1回九州・癌と骨病変研究会  
平成14年9月7日

中谷文彦、田仲和宏、松本嘉寛、松延知哉、  
崎村陸、花田麻須大、李旭、岡田貴充、岩本幸英  
EWS-Fli1 による p21 遺伝子の発現調節  
第1回九州・癌と骨病変研究会  
平成14年9月7日

川口謙一、小田義直、中敬彦、岩本幸英、  
恒吉正澄  
中高年者の骨肉腫と骨悪性線維性組織球腫  
第1回九州・癌と骨病変研究会  
平成14年9月7日

齋藤剛、小田義直、川口謙一、高比良知也、  
山元英崇、田仲和宏、松田秀一、坂本昭夫、  
田宮貞史、岩本幸英、恒吉正澄  
紡錘形細胞型軟部肉腫における PTEN 遺伝子異常  
第61回日本癌学会総会  
平成14年10月1日～3日

中谷文彦、田仲和宏、松本嘉寛、松延知哉、  
崎村陸、花田麻須大、李旭、岡田貴充、岩本幸英  
8-Br-cAMP によるヒト線維肉腫細胞 HTO80 の浸  
潤能の抑制と Rho-FAK 経路の関与  
第61回日本癌学会総会  
平成14年10月1日～3日

崎村陸、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、  
松延知哉、花田麻須大、李旭、岩本幸英  
Ewing 肉腫におけるヒストン脱アセチル化酵素阻  
害剤の効果  
第61回日本癌学会総会  
平成14年10月1日～3日

松本嘉寛、田仲和宏、花田麻須大、中谷文彦、  
松延知哉、崎村陸、李旭、岡田貴充、岩本幸英  
腫瘍性骨破壊における VEGF-Fli1-FAK 経路の  
関与  
第61回日本癌学会総会  
平成14年10月1日～3日

花田麻須大、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、  
崎村陸、松延知哉、李旭、岡田貴充、岩本幸英  
悪性線維性組織球腫における FAX のリン酸化  
の検討  
第61回日本癌学会総会  
平成14年10月1日～3日

川口謙一、小田義直、齋藤剛、山元英崇、  
田宮貞史、岩本幸英、恒吉正澄  
平滑筋肉腫における DAP kinase のプロモータ領  
域のメチル化とその意義  
第61回日本癌学会総会  
平成14年10月1日～3日

松延知哉、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、  
崎村陸、花田麻須大、李旭、岩本幸英  
Ewing 肉腫における P27kip1 発現低下メカニズ  
ムの解析

第 6 1 回 日本癌学会総会  
平成 1 4 年 1 0 月 1 日～3 日

小田義直、高比良知也、川口謙一、山元英崇、  
田宮貞史、八反田洋一、田仲和宏、松田秀一、  
岩本幸英、恒吉正澄

粘液型悪性線維性組織球腫および低悪性線維粘液  
肉腫における細胞周期関連蛋白の発現

第 6 1 回 日本癌学会総会  
平成 1 4 年 1 0 月 1 日～3 日

松延知哉、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、  
崎村陸、花田麻須大、岩本幸英

p27kip1 による Ewing 肉腫の増殖抑制

第 4 0 回 日本癌治療学会  
平成 1 4 年 1 0 月 1 6 日～1 8 日

岩本幸英

悪性骨腫瘍の治療の進歩  
愛知県整形外科医会学術講演会  
平成 1 4 年 1 0 月 1 9 日

矢野英寿、前田健、志田純一、細川哲、  
播川谷勝三、岩本幸英

傍脊柱に巨大な腫瘍を認めた von  
Recklinghausen 病の 3 症例

第 1 0 4 回 西日本整形・災害外科学会  
平成 1 4 年 1 1 月 1 6 日～1 7 日

松本嘉寛、田仲和宏、松田秀一、細川哲、  
播川谷勝三、岩本幸英

骨肉腫の術前化学療法効果判定における  
PET(Positron emission tomography)の有用性

第 1 0 4 回 西日本整形・災害外科学会  
平成 1 4 年 1 1 月 1 6 日～1 7 日

岩本幸英

外来における骨軟部腫瘍診断のポイント

第 1 7 回日本整形外科学会基礎学術集会

平成 1 4 年 1 0 月 1 1 日～1 2 日

岩本幸英

冷凍保存同種骨移植の有用性  
第 2 9 回 日本低温医学会総会

平成 1 4 年 1 1 月 2 6 日～2 7 日

岩本幸英

Ewing 肉腫の Biology

第 2 4 回 大阪小児整形・骨軟部腫瘍研究会  
平成 1 4 年 1 2 月 1 4 日

Matsunobu T, Tanaka K, Matsumoto Y,  
Nakatani F, Sakimura R, Hanada M, Li Xu,  
Okada T, Iwamoto Y.

Specific gene silencing of EWS-Fli1 by small  
double-stranded rna in Ewing's family tumor  
cells.

The 49 th Annual Meeting of Orthopaedic  
Research Society, New Orleans, Feb.2-5, 2003

Matsumoto Y, Tanaka K, Nakatani F,  
Sakimura R, Matsunobu T, Hanada M, Li Xu,  
Okada T, Iwamoto Y.

Pathogenesis of osteoclastic bone  
destruction of giant cell tumor of bone –  
possible involvement of VEGF-FLT-1-FAK  
pathway.

The 49 th Annual Meeting of Orthopaedic  
Research Society, New Orleans, Feb.2-5, 2003

Sakimura R, Tanaka K, Matsumoto Y,  
Nakatani F, Matsunobu T, Hanada M, Li Xu,  
Okada T, Iwamoto Y.

Histone deacetylase inhibitor suppress the  
function of EWS-Fli1 which deredulate  
histone acetylation in Ewing's family tumors.

The 49 th Annual Meeting of Orthopaedic  
Research Society, New Orleans, Feb.2-5, 2003

Hanada M, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani  
F, Matsunobu T, Sakimur R, Li Xu, Okada T,  
Iwamoto Y.

Phosphorylation of focal adhesion kinase is  
involved in motility and morphology of human  
fibrosarcoma cells.

The 49 th Annual Meeting of Orthopaedic  
Research Society, New Orleans, Feb.2-5, 2003

岩本幸英  
骨軟部腫瘍：外来における診断のポイント  
第 246 回 MOC 会 平成 15 年 1 月 27 日

岩本幸英  
悪性骨腫瘍の治療の進歩  
佐賀県整形外科医会 平成 15 年 2 月 8 日

岩本幸英  
悪性骨腫瘍の治療の進歩  
和歌山整形外科セミナー平成 15 年 2 月 16 日

岩本幸英  
日常診療における骨軟部腫瘍診断の Q&A  
札幌 Orthopaedic seminar  
平成 15 年 2 月 21 日

分担研究報告書

高度悪性軟部腫瘍に対する補助療法の現状

分担研究者 中馬 広一 国立がんセンター中央病院 医長

研究要旨 悪性軟部腫瘍において、10 cm 以上腫瘍直径、組織学的高悪性度の症例である stage IIIb は約 35% の治癒率であり、未だ予後不良である。こうした局所進行症例の予後改善のための、遠隔転移制御を目的とした補助化学療法の研究開発が急務である。我が国での、肉腫に対する大規模臨床試験は、骨肉腫と高度悪性軟部腫瘍の第 II 相試験が各々一つずつ行なわれた段階である。単施設での臨床研究は、IFM、ADM、CDDP、VP16 を中心とした萌芽的研究に過ぎないが、化学療法が奏効する滑膜肉腫や多型細胞肉腫の再発転移例では、約半数の症例で奏効することが明らかとなった。しかし、化学療法、補助療法の有用性を示す決定的根拠に乏しく、前向きな多施設共同臨床研究が必要である。

A. 研究目的

悪性軟部腫瘍の治療成績で、10cm 以上腫瘍直径、組織学的高悪性度の症例である stage IIIb は今だ約 35% の治癒率で予後不良である。また、体幹部、後腹膜、頭頸部発生例では、十分な広範切除縁が確保困難で局所コントロール率は今だ低く、生命予後改善に結びついていない。局所進行症例の遠隔転移制御のための補助化学療法、局所根治性向上のための、局所根治性改善のための周術期に行なわれる補助療法特に術前補助療法の研究開発が急務である。日本での多施設共同、大規模試験は、骨肉腫と高度悪性軟部腫瘍の第 2 相試験が各々 1 つづつが行なわれた段階であるが、日本での悪性軟部腫瘍についての臨床研究を行なう意義と研究を行なう環境について明らかにする。

B. 研究方法

A) 2002 年までに報告された海外の臨床研究の結果の問題点を文献で検討し、今後国内で計画した場合の利点と問題点について検討した。B) IFM, ADM, CDDP(IAP 療法)の再発進行症例での成績、同時放射線化学併用療法による臨床、組織学的奏効率、体幹発生症例の集学的治療成績について、総括し、強力な治療を多施設で行なうことの安全性と有用

性を検討した。

C. 研究結果

A) 過去の臨床研究の問題点  
局所制御における補助療法の意義  
頭頸部（8 - 10%）、体幹体壁部（15%）、後腹膜発生（13%）に発生した悪性軟部腫瘍の治癒的切除縁を設定することは困難で、辺縁手術、時に腫瘍内切除となり、局所再発を発端に胸腔、腹腔内播種さらに肝臓、肺転移を併発して致命的病状へと進行してしまう事が多い。放射線の成人悪性軟部腫瘍に対する奏効性は、5 cm 以下の小腫瘍、高悪性度の症例で奏効性が報告されているが、病理組織学的に検討しても完全壊死が観察されることはまれである。辺縁切除縁よりやや広い広範切除縁の切除術（反応層とわずかの健常組織を含めた切除）に、術前、術後の外照射、術後 brachytherapy を併用すると、局所制御率が約 10%以下となることが確認されている。正確な比較試験が行なわれた臨床研究は、brachytherapy を組み込んだ ADM 病院で行なわれた比較試験のみであるが、四肢発生組織学的高悪性軟部腫瘍に限って局所再発抑制効果が証明されている）。  
化学療法による局所制御としての補助療法  
化学療法は、術前治療としての研究は ADM

を中心に行なわれた研究があるが、臨床奏効性は約 40%と有用性は確認できていない。また、進行再発悪性軟部腫瘍に対する化学療法研究でも、著効症例は数%、有効症例を含めた奏効率は30ないし40%と化学療法の奏効性は低く、成人発生の悪性軟部腫瘍における原発巣に対する局所抑制効果は証明されていない。しかし、治療の現場では、強力な化学療法と放射線併用療法を術前に行なうと、腫瘍は縮小し切除可能となり、体幹部、胸腹壁発生や脊椎近傍の症例でも切除、治癒する症例を経験し、術前補助療法が著効する症例に限るならば、術前補助療法と腫瘍切除の集学的治療は極めて有用となる。

#### 補助化学療法

ADM 単独、ADM 中心にした併用療法、ADM と IFM 併用療法などの色々なスケジュールで、手術治療単独群をコントロールにした補助化学療法の第 3 相比較試験が行なわれ、無病生存期間、頭頸部、体幹部発生の症例に対する局所制御率が向上するとの報告があるが、大半の研究で補助化学療法の有用性は確認できていない。

Metaanalysis の結果でも、局所制御、無病率で差を認めるが、予後で差を認めない結果、ADM 単独補助療法の第 3 相比較試験 14 研究をまとめた metanalysis でも、10 年無病生存率に関して 10%程度の改善報告があるとされるが、生命予後改善効果については、微妙な状況である。

#### 1. 局所制御率の違い

過去の補助化学療法の研究における局所制御率は低く、15から30%の局所再発率が観察され、体幹部の発生症例では、最近の検討でも30から50%の局所再発率が報告されている。

しかし、近年、四肢発生症例では、brachytherapy 併用、又は治癒的広範切除で 10%以下の局所制御率が達成され、再発転移の原因は 90%以上が遠隔転移となった。特に、本邦では、画像診断の進歩と日本整形外科学会の努力で、手術概念の普及が進み、治癒的広範切除を行うと 5 ないし 10%局所制御率が多くの施設で達成できつつある。補助化学療法における遠隔減少転移抑制効果を確認するためには、局所制御率が高く施設間で技術

の格差の少なく高い手術療法の品質を確保できる本邦で、補助化学療法の第 3 相試験臨床研究を行なう意義は極めて高まっている。

#### 2. 病理診断

過去 20 年間、病理診断特に、組織亜型診断は大きく変遷した。悪性線維性組織球腫 MFH 以外の診断が、免疫組織化学的診断、染色体、遺伝子診断に裏打ちされ、ほぼ確実に行える状況となり、施設間、診断者の差が極めて少なくなりつつある。また、悪性度診断も、同一組織亜型内での悪性化の現象についての病理学的集積が進み、また、分裂、細胞悪性度についての客観的指標として DNA ploidy, MIB1, PCNA index などが応用可能なことが明らかになりつつある。

1980 年台に行なわれた軟部悪性腫瘍の研究では、組織悪性度を考慮しないで行なわれ低悪性度の症例の混在が、研究の精度を狂わせて来た可能性が高い。十数本の補助化学療法研究の対象群の成績が 60ないし 70%と予後が比較的良好な点は、多くの予後良好群（低悪性度腫瘍、浅い層に発生、5cm 前後の腫瘍径）を含んだ研究と想像される。2001 年に行なわれたイタリアの ADM と IFM 併用による比較試験では、コントロール群の成績が 4 年無病生存 45%、生存率 50%と予後不良症例を対象にしている研究と判断でき、患者のエントリー基準がより適切だったと考えられる。

StageIII の予後が 35%、前後であると報告があるが、深部発生、巨大、高悪性度組織症例は、2 年以内の肺転移出現例が多く、この予後不良群を対象に補助化学療法を行なうと予後改善が期待できる可能性がある。化学療法群で 2 年以内の転移が急減し、肺転移の数が減少してくれば、骨肉腫の化学療法と同じように補助療法の有用性が明瞭となり、肺転移の外科的治療の適応も拡大し、長期生存、予後改善のインパクトに直結するはずである。

3) 軟部肉腫に対する化学療法奏効性の研究  
悪性軟部腫瘍に対する化学療法の研究は、再発進行症例を対象に行なわれた第 2 相試験が殆どで、200 例から 300 例をリクルートした多施設大規模比較第 3 相試験では、発生部位、組織亜型、組織悪性度より再発進行症例という条件で研究が行なわれて来た。その



為に、奏効率は20%と極めて低くADMやIFMの有効性の傾向が確認されるものの、有為差を確定するまでには到らなかった。2000年前後を境に、高悪性度紡錘型細胞肉腫に限定して、G-CSFを併用したIFM10gr/M2, ADM60-75mg/M2, epirubicin 120-160mg/M2, CDDP80mg/M2を組み合わせた治療研究が相次いで発表されている。明らかに用量増加で治療強度が高まった事、また治療対象が組織悪性度の高い症例が厳選され、より予後不良、経過の早い症例にしばり込まれるようになり、50から60%の奏効率が得られる状況にある。

ADM,IFMは用量反応性が認められ、骨髄抑制が主なadverse-effectであることから、G-CSFを併用した強力な治療研究や、新規薬剤であるタキサン系、ゲムシタルピンの検討、シスプラチン併用の再検討が行なわれているが、いずれも早期第2相試験の段階である。

#### 組織亜型別の化学療法薬剤の選択

G-CSFを併用したより強力なイフォマイド、アドリアマイシ増量治療試験が計画され、化学療法の有意性を証明しようという研究が行なわれ、滑膜肉腫や組織多形性を起こした高悪性軟部腫瘍の再発進行例で、半数の症例で奏効し、化学療法の有用性について高いエビデンスが得られつつある。一方、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫では、奏効性が十分に得られていない。

#### 1) 滑膜肉腫に対する化学療法

IFMの大量を始め、IFMの奏効性は確立し約半数の患者で奏効することが確認されている。個々の症例で腫瘍の増殖状況、悪性度に大きなバリエーションがあり、肺転移再発症例群や再発進行症例では、奏効率は高く約60%と奏効性は高い。ところが比較的緩慢な増殖している状況では、化学療法に対して抵抗性である。奏効性が確認されている薬剤は、ADM, IFM, CDDP, epirubicin, VP16等である。更に最近CPT11, Doxetaxolが期待されているが、早期第2相研究の結果を待たなければならず滑膜肉腫に奏効性については不明である。急速増悪期に陥ってしまった滑膜肉腫症例に有効薬剤、IFM中心の併用療法に耐性化した症例に対するセカンドライ

ン化学療法の候補として検討する必要がある。

#### 2) 悪性線維性組織球腫

高悪性、深部発生、巨大腫瘍の予後不良症例では、IFM, ADM, CDDP, Epirubicinの奏効性が確認され、併用療法、大量療法では更に奏効性が向上する傾向にある。放射線療法を追加すると組織学的に100%壊死症例を経験する。組織学的に多形成が強い症例やMIV1 indexが高い症例で奏効率が高まり、CDDPを併用したスケジュールで極めて高い奏効性が認められる報告がある。

#### 3) 平滑筋肉腫

平滑筋肉腫には、低悪性度の症例から多形成を起こした高悪性度症例まで幅が広い。腫瘍の増殖性を示す客観的指標に基づいて層別化する必要である。過去の大規模第2相試験の結果では奏効性は低い組織亜型とされ、散発的にIFM, ADM, CDDP併用療法に奏効する例がある。我々の経験でも、IAP療法に奏効する症例があったが有効性が確認されるまで3ないし4クール必要で、早期臨床奏効例は少ない。2クールまでに奏効率は20%程度、4クール例で40%程度の奏効率の増加が経験した。しかし、早期奏効症例では、早期耐性獲得が観察され、交互療法を含めた治療スケジュールの開発が望まれた。2001年から2002年に掛けて、gemcitabineとdocetaxelの併用療法が奏効性が報告され、比較的ゆっくりした発育する例に奏効することが期待されている。

#### 4) 脂肪肉腫

高分化脂肪肉腫、粘液型脂肪肉腫、円形細胞型脂肪肉腫、多型型細胞脂肪肉腫の組織亜型があるが、高分化型で90%、粘液型で70%の5年生存率が観察されるが、粘液型脂肪肉腫の10年生存率は低く、円形細胞型脂肪肉腫への移行、5年後再発増悪が観察され予後不良である。粘液型脂肪肉腫の放射線療法に対する奏効性は古くから確認されているものの、有効な化学療法は確定していない。我々が報告したIAP療法では、奏効例、放射線療法同時併用でも完全壊死症例を経験している。

#### B) IAP療法についての成績

##### 遠隔転移症例の治療

悪性軟部腫瘍の遠隔転移は5から6割が肺転

移のみの再発であり、外科切除により延命効果が確認されている。短期再発、二倍化時間が短い症例、多発転移が予後不良因子と報告され、予後不良な多発肺転移症例の成績改善のため、化学療法を併用して画像出現前の微小転移をコントロールし、予後不良因子を乗り越え長期予後例や根治例が出現する可能性を期待している。滑膜肉腫や平滑筋肉腫、悪性線維性組織球腫は、肺転移は多発転移であることが多く、肺転移切除の適応にならない。肺転移切除前に術前療法として化学療法が行ないコントロールできた症例では、手術療法を追加することで長期生存する患者が稀に経験することがある。

9年間に渡って、高度悪性紡錘型細胞軟部肉腫79例、進行再発、局所進行症例、体幹発生の予後不良症例に対して、化学療法、放射線化学併用療法を行なって来たIAP療法の奏効性は、2ないし3クール治療終了時点での臨床奏効率41%であったが、長期間化学療法を継続すると30例中（他の治療を含めて）著効2例、有効15例で56%の有効性が確認できた。

Adverse-effectとして、繰り返しの治療で、骨髄抑制、消化器症状が増え、減量、投与間隔の遷延が起りdose-intensityの低下が発生した。化学療法が奏効した群では、無効症例、緩和治療群に比較して生存期間中間値で6ヶ月の予後改善、1年生存率は有効群で53%で、無効群32%に比較し改善した。しかし、2年目になると予後改善効果は消失した。IAP療法は、過去に報告されたMAID、IA併用療法と同様に生命予後延長は確認できなかったものの、奏効例では癌性腹膜炎、胸膜炎の改善、肺転移症状の改善、癌性疼痛の緩和と持続期間の延長効果が得られ、adverse-effectが低く、通院、短期入院治療で行え、高いQOLを維持できて緩和的側面は優れた治療であった。若年、中年層で、PS良好、治療奏効性が得られた症例ではIAP療法の継続投与が可能で、1年以上の病状コントロールを行えた症例も経験した。しかし、再発単発例では、転移病巣の切除が放射線療法の追加が必要で、多発症例では、効果持続のために維持療法が必要であり、短期治療では早期再発を起こした。奏効性を目

標にする導入療法の開発とともに、耐性が発生しにくい維持療法の開発、分子標的物質、免疫療法の開発発展が望まれる。

局所進行症例に対する術前、術後補助療法について

局所で巨大化した局所進行例や、体幹部、後腹膜、骨盤周辺、頭頸部の予後不良部位の悪性軟部腫瘍では局所再発が予後不良の最大の原因である。切除不能状態を切除可能な状況に変えられる術前導入療法、局所再発を抑制する補助療法の開発が、骨盤、体幹部、脊椎近傍発生例での成績向上に結びつくはずである。

術前治療の条件は、治療途中の進行例が少なく、集学的治療の不完遂による治療効果低下の危険性が少ない治療、更に標準的な治療への進歩が必要である。奏効した症例で縮小手術、辺縁手術に近い切除縁でも安全に治療が行なわれ、治療成績が向上することを確認する必要である

我々も原発局所進行例、体幹症例に術前放射線化学療法同時併用補助療法を行なって来た。術前治療補助療法と進行再発症例34例に対する放射線療法併用化学療法における臨床効果は、著効4例12%、有効19例56%、不変11例で急速進行例はなかった。原発巣に対する術前補助療法として行なった症例19例あった。MFH10例、粘液型脂肪肉腫4例、平滑筋肉腫2例、MPNST3例で、化学療法はIFM,CDDP少量連日投与、CDDP連日投与、IAP療法で放射線線量は40-50Gyであった。治療終了後、実際に切除を行なった症例は16例で、10例で90%以上壊死率を観察できた。巨大な腫瘍の局所進行例grade III、体幹発生例の成績で、著効した症例では手術単独では根治不能な脊椎浸潤例でも、治療が可能となり、4年経過するが無病生存中である。手術単独治療群34%に比較して90%と局所制御、予後共に改善した。臨床、組織学的奏効性の低かった組織亜型にMPNSTがあり、切除困難な脊椎、後腹膜、骨盤発生が多い組織型で、より高い奏効性の補助療法の開発が必要である。一方、平滑筋肉腫は放射線化学療法に対する臨床奏効性の低い腫瘍であり、放射線、化学療法抵抗性の症例が多い。IAP療法では放射線化学併用療

法に奏効し、局所補助療法として有用であった。高齢者発生では、CDDP ないし IFM の少量連日投与の化学療法で治療強度も低く、高齢者発生の粘液型脂肪肉腫、MFH の組織学的奏効性の低く、今後の検討が必要であった。

#### D. 考察

過去の臨床研究の問題点は、

- 1) 手術療法、放射線併用治療を含めた局所制御性の低さ
- 2) 組織亜型、悪性度診断、予後不良因子解析等の症例選択基準、エントリー基準についての客観性が欠落
- 3) 頻度の少ない悪性軟部腫瘍の研究では、多施設研究が不可欠であるが、患者集積に時間がかかると、病理診断の変遷など多くのバリエーションが発生する。数年間のエントリーを実現しなければならない。
- 4) 局所制御としての補助療法、微小転移撲滅としての補助化学療法、局所進行症例に対する術前化学療法、進行再発症例に対する奏効性と予後改善研究が行なわれて来たが、研究目的、エントリー患者の選択基準が曖昧で、治療条件の品質管理に問題が多く、再現性が確保できなかった。
- 5) 抗がん剤の奏効性研究は、進行再発例を対象に行なわれて来たが、如何に高い奏効率が得られても、原発巣を対象にした術前、術後補助化学療法で同じ患者群を病理学的、臨床学的に抽出する方法が確立しておらず、再発進行症例の奏効率をそのまま予測しえない。
- 6) 骨、軟部腫瘍に対する第 2 相試験の多くが単施設研究で行なわれて来たが、多施設共同研究を行なわないと症例のバリエーションを補正しえないことが明らかになったが、施設間の治療技術格差をなくす品質管理が重要であるが、局所再発率が 15% から 30% と高く、再発進行症例の研究では体幹部発生の平滑筋肉腫の比率が異常に高く、局所再発例や低悪性軟部腫瘍のエントリーされた可能性がある。

7) 日本の現状として、MRI を含めた画像診断が日本全国で受けることができ、手術療法、放射線療法の精度が極めて高まっている。手術方法、術後の評価方法について、極めて高い精度で評価する方法論が整備されてきた。

8) 病理学的診断についても、整形外科医と病理専門医との連絡が密接で、病理についての品質保証は高い。しかし、組織学的悪性度診断、予測は不完全で、より客観的指標についての研究、検討が今後の課題である。

9) 悪性軟部腫瘍に対しての有効な薬剤は、今だに ADM, IFM が中心であるが、骨肉腫や円形細胞肉腫治療の治療経験の中で、IFM, ADM 増量強化治療研究を行える全国的状況が整って来ている。

10) 個々の薬剤は、臨床に導入後 10 年以上経過した薬剤ばかりであるが、世界的に悪性骨、軟部腫瘍についての研究が進まなかった原因を考えると、有効症例の予測が難しい点、単剤の奏効性にこだわり過ぎて薬剤の本来の力を発揮できずに諦め十分に併用効果を十分に確認してこなかった為に、CDDP は軟部腫瘍には無効であると結論して来た。CDDP の併用追加効果を再検討する必要がある。

組織亜型による抗がん剤奏効性の違いが確認され、滑膜肉腫と IFM, MPNST に対する IFM, VP16 併用、平滑筋肉腫に対する gemcitabine, Docetaxel 併用などの有効性が確認されつつあるが、多くの場合第 2 相試験の途中である。

#### E. 結論

画像診断、手術療法の局所療法について概念、技術の整備が進み、大量化学療法を行える技術など高い品質管理を提供できる環境が日本で整いつつある。単施設での臨床研究として、IFM, ADM, CDDP, VP16 を中心に萌芽的研究で、化学療法が奏効する滑膜肉腫や多型細胞肉腫の再発転移例では、約半数の症例で奏効することが明らかとなり、精度の高い臨床研究、多施設研究の必要性が高まりつつあり、化学療法が奏効する可能性が高い患者

選別についての情報、予後不良因子不足、病理診断の揺らぎ、悪性度診断の不確実性など、化学療法、補助療法の有用性を示す決定的根拠に乏しく、臨床試験の段階から脱却できずにいる。この傾向は、世界的な状況であった。しかし、病理診断の精度、悪性度診断についての客観的指標の出現、IFM を中心にした大量投与の経験など臨床研究の精度を上げる環境が整い多施設臨床研究が行える環境が整った。

F. 健康危険情報  
特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Moritake H, Chuman H, et al.  
Prognostic significance of elevated lactate dehydrogenase and creatine kinase in patients with rhabdomyosarcoma.  
Med. Pediatr. Oncol., 40: 187-197, 2003

中馬広一、悪性軟部腫瘍  
癌と化学療法：29 (6), 1081-1094, 2002

### 2. 学会発表

高度悪性非円形細胞肉腫に対する化学療法について  
第 75 回 日本整形外科学会学術集会

悪性軟部腫瘍に対する放射線化学療法の効果について  
第 40 回 日本癌治療学会

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
分担研究報告書

軟部腫瘍における標準的悪性度評価に関する研究

分担研究者 内田淳正 三重大学医学部整形外科教授

研究要旨 軟部腫瘍の臨床的悪性度評価にテロメラーゼ活性と human telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA 発現レベルが有用であることを示した。

A. 研究目的

軟部腫瘍の臨床的悪性度を客観的に評価することを目的とする。その指標としてテロメラーゼ活性と human telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA 発現レベルの有用性を検証する。

B. 研究方法

41人の軟部腫瘍患者の切除標本を使ってテロメラーゼ活性と human telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA 発現レベルをそれぞれ fluorescence-based teromeric repeat-amplification protocol RT-PCR で調べた。

（倫理面への配慮）

患者の承諾のもとに研究が行われ、患者情報の管理も個人を特定できないように厳密になされている。

C. 研究結果

悪性軟部腫瘍の52%にテロメラーゼ活性が認められたが、良性軟部腫瘍では活性はみられなかった。再発腫瘍や転移を有する悪性腫瘍では経過良好な腫瘍に比較して高率にテロメラーゼ活性が認められた。

hTERT mRNA の発現レベルにおいてもテロメラーゼ活性と同様の傾向がみられた。

D. 考察

軟部腫瘍の臨床的悪性度はこれまで形態を中心になされてきたが必ずしも客観的とは言い難かった。今回の結果は定量的であり客観性にすぐれた方法であることが示さ標準的方法の確立に貢献するものと考えられた。

E. 結論

テロメラーゼ活性と human telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA 発現レベルは軟部腫瘍の臨床的悪性度評価に有用であることが示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 Tomoda R, Uchida A, et al., Telomerase activity and human telomerase reverse transcriptase mRNA expression are correlated with clinical aggressiveness in soft tissue tumors. Cancer 95:1127-33, 2002

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 吉川 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学（整形外科）教授

研究要旨： 骨・軟部悪性腫瘍における WT1 遺伝子発現の解析およびその遺伝子産物を標的とした腫瘍特異的免疫療法の開発

A. 研究目的

種々の骨・軟部悪性腫瘍における WT1 遺伝子および関連遺伝子の発現を調べ、その遺伝子産物に対する免疫応答を解析することにより、本腫瘍に対する腫瘍特異的免疫療法の開発をめざす。

B. 研究方法

生検あるいは手術時に得られた腫瘍材料および正常軟部組織より mRNA を抽出し、白血病細胞 K562 を陽性コントロールとした real time RT-PCR 法により WT1 遺伝子発現につき検討した。さらに腫瘍組織よりゲノム DNA を抽出し、病変部における体細胞突然変異の有無につき解析した。

（倫理面への配慮）

各患者に十分説明し文書による同意を得た上で、腫瘍組織のサンプリングを行い、使用している。また患者情報が外部に漏れることのないよう、十分配慮している。

C. 研究結果

これまで 36 例の骨・軟部悪性腫瘍について WT1 遺伝子発現の解析を行い、27 例(75%)で正常軟部組織に比し過剰発現を認め、免疫組織染色においても蛋白レベルでの発現を確認した。しかし過剰発現の見られた 8 例ではいずれも WT1 遺伝子の突然変異は認められなかった。

D. 考察

今回の検討から、種々の骨・軟部悪性腫瘍においても高率に WT 遺伝子過剰発現を認めることが明らかとなった。しかも WT1 遺伝子の変異はなく野生型の WT1 遺伝子過剰発現であることから、WT1 が癌遺伝子として作用していることが示唆された。今後さらに症例を増やし、WT1 遺伝子過剰発現と予後との関連を調べることで、また患者血清中の抗 WT1 抗体価および患者血液中に存在する WT1 特異的に腫瘍細胞を攻撃するリンパ球の頻度を解析することにより、腫瘍抗原としての WT1 に対する患者体内での免疫応答を調べ、WT1 遺伝子産物を標的とした骨・軟部悪性腫瘍に対する腫瘍特異的免疫療法の開発を進めたい。

E. 結論

1) 36 例の骨・軟部悪性腫瘍における WT1 遺伝子過剰発現を RT-PCR 法にて解析したところ、27 例(75%)で WT1 遺伝子過剰発現を認めた。  
2) WT1 遺伝子過剰発現を認めた 8 例において、WT1 遺伝子の突然変異は認められなかった。  
3) 骨・軟部悪性腫瘍においても、WT1 遺伝子産物を標的とした腫瘍特異的免疫療法の可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ueda, T., Yoshikawa, H., et al.: Overexpression of the Wilms' tumor gene *WT1* in human bone and soft-tissue sarcomas. *Cancer Science (Jpn J Cancer Res)* (in press)

2. 学会発表

第 61 回日本癌学会総会（東京，2003/10/1-3）

上田孝文，吉川秀樹，他：骨・軟部肉腫における WT1 遺伝子発現

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

上記いずれもなし。

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に対する研究

分担研究者 井上 一 岡山大学整形外科教授  
尾崎敏文 岡山大学整形外科講師

研究要旨 比較ゲノムハイブリダイゼーション（CGH）法を用い、骨軟部腫瘍の原発巣と再発・転移巣の遺伝子・染色体変異の研究を行う。解析によって得られた染色体不安定性の結果を基に、診断の簡便化や、薬剤耐性因子・予後因子に応じたオーダーメイド治療に繋がられる可能性が期待される。

A. 研究目的

我々はこれまで、比較ゲノムハイブリダイゼーション（CGH）法を用い、骨軟部腫瘍の遺伝子・染色体変異の研究にあたって来た。この CGH 法は、一度の解析で DNA コピー数の変化を全染色体上でスクリーニングできる有用な手法である。解析によって得られた染色体不安定性の結果は、腫瘍発生のメカニズム解明だけでなく、新しい診断方法や、薬剤耐性因子・予後因子の発見に繋がる可能性がある。更に、それらの因子を基に、最終的には、診断の簡便化や、薬剤耐性因子・予後因子に応じたオーダーメイド治療に繋ぐことを目的とする。

B. 研究方法

当科に 1985 年より保存されている新鮮凍結標本と、今後新たに加わる骨軟部肉腫症例の組織を対象として CGH を行う。特に、原発巣と再発・転移病巣がそろっている症例で重点的に検討を行う。CGH 法で高頻度に確認された変異領域に対して、FISH 法を用いて癌遺伝子変異の検討や、免疫染色にて関係する蛋白質の発現の検討も行う。更に 24 種類の染色体を染め分ける事のできる、multiplex fluorescence *in situ* hybridization (M-FISH) 法により、CGH 法の欠点である、コピー数変化のないために検知できない転座も解析する。術前化学療法前後・再発時と遺伝子染色体の変異と薬剤耐性・組織型・臨床経過を比較検討する。

（倫理面への配慮）

対象組織の採取は、生検、手術時に摘出された標本の一部を用い、患者に対して新たな侵襲を加える物ではない。文部科学省・厚生労働省・経済産業省による、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」に準じて行い、十分なインフォームドコンセントを得、個人情報保護を徹底し、同意の撤回は随時可能と明記し患者・家族の利益を守る。

C. 研究結果

MPNST 6 例中、全例に何らかの異常が認められた。Gain は平均 12 個、loss は平均 0.5 個であった。High level gain が重なったのは、5q22、6q13-16、11q21-22 であった。1q、3q、4p、5q、6q、12q、15q 領域に変異が好発する。これらは、従来の欧米施設からの報告と概ね同じ傾向であったが、6p や 17 番染色体の変異に関しては、今回の症例では少ない傾向であった。

滑膜肉腫では、14 例中 10 例に変異が見つかった。SYT-SSX1 は平均 3.9、SYT-SSX2 は平均 5.0 の異常を持っており、平均異常数は単相性が 6.8、二相性が 1.2 であった。High-level gains の総数は、多相性で 25 個、単相性では 3 個であった。再発腫瘍は変異数が多い傾向であった。

D. 考察

各症例にいくつかの特徴的な、遺伝子・染色体変異が認められている。しかし、疾患特異的有意な変化は、未だ確認されていない。また、再発・転移症例に頻出する異常も同定できていない。今後、症例数を増加させその発見に勤める方針である。

E. 結論

それぞれの組織型で特徴的な染色体・遺伝子変異が認められた。再発腫瘍では、原発病巣と比較して、変異数が増える傾向であった。遺伝子染色体変異数の多い症例の方が、予後が悪い傾向である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ozaki T, *et al.* Genetic imbalances revealed by comparative genomic hybridization in osteosarcomas. *Int J Cancer* 2002;102-4:355-65.

Ozaki T, *et al.* Population-based genetic alterations in Ewing's tumors from Japanese and European Caucasian patients. *Ann Oncol* 2002;13:1656-64.

2. 学会発表

尾崎敏文他、Genetic Imbalances in Osteosarcoma. 日整会誌 2002;76:s765.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
分担研究報告書

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 荒木 信人 大阪府立成人病センター 整形外科部長

研究要旨：当施設における高悪性度軟部腫瘍の現在までの治療成績について検討を加えた。高悪性度軟部腫瘍は現在なお予後不良で、標準的治療法の確立により改善を図ることが急務である。

A. 研究目的

高悪性度軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立のための基礎データとして、現在まで当科で治療した軟部腫瘍の臨床成績とその限界について検討を加え、標準的治療法の方向性を探る。

B. 研究方法

1993年から2000年までの期間に当院にて治療を行った軟部腫瘍症例の治療経過を検討した。また、化学療法の有用性を検討するため、統一したプロトコルの無かった1962年から1989年のhistorical control群との間での生存曲線を比較した。また、悪性線維性組織球腫（MFH）の症例では、高CRP血症と臨床経過との相関を検討した。

（倫理面への配慮）

retrospectiveな臨床経過のみについての検討であり、各症例の個人情報には守られる

C. 研究結果

治療経過の検討では、初診時転移の無い154例中、他院切除後再発例が32例と約2割を占め、その5年生存率は、それ以外の治療経過例に比し約20%低く、不適切治療例の存在が治療成績に悪影響を及ぼしていることが明らかとなった。

また、辺縁切除や、統一性の無い化学療法プロトコルで治療が行われていたhistorical control群127例と、1993年以降の化学療法、広範切除群139例との比較では、組織学的に高悪性度の場合において、5年生存率が30%台後半から約70%と有意に治療成績の向上が認められた。組織学的に中悪性度、及び低悪性度の群ではその差は小さく、高悪性度群に対する治療方針の

確立が全体的な予後改善に有効であった。現時点での成績としては、特にMFH、悪性神経鞘腫、横紋筋肉腫、明細胞肉腫、平滑筋肉腫等の高悪性度軟部腫瘍の治療成績が不良であった。

さらに、高悪性度軟部腫瘍の代表的存在であるMFH46例における臨床経過の検討では、治療開始時のCRP値が転移及び生命予後と有意に相関していた。

D. 考察

過去数十年の間で、軟部腫瘍全体の治療成績は向上しつつあるが、高悪性度軟部腫瘍は現在なお、予後不良例が多く、集学的検討が必要である

E. 結論

高悪性度軟部腫瘍は、治療成績が現時点で不良であり、今後、標準的治療方法の確立により、改善を図ることが急務である。特に再発を来してから治療成績は不良であるため、再発を来さない初期治療が重要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakanishi H, Araki N, Kudawara I, Kuratsu S, Matsumine A, Mano M, Naka N, Myoui A, Ueda T, Yoshikawa H. Clinical implications of serum C-reactive protein levels in malignant fibrous histiocytoma. Int J Cancer. 2002 May 10;99(2):167-70.

2. 学会発表

荒木信人. 高悪性度軟部腫瘍の治療戦略－問題点と対策－. 第40回日本癌治療学会 ワークショップ7（平成14年10月16日、東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し



高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 川野 壽 日本大学医学部整形外科助教授

研究要旨

非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性を確立するために、化学療法のプロトコルを作成し、世界的にも未だ確立していない標準的治療法を開発する目的で、多施設でその有効性を検討する。

A. 研究目的

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的化学療法のプロトコルの確立。

承諾を得ている)

B. 研究方法

当施設および関連施設において経験する高悪性骨軟部腫瘍に対して、ADR、IFO、CDDPなどの化学療法を術前に行い、施行した化学療法の効果を日本整形外科学会の評価基準により評価し、さらに術後の切除標本より、その組織学的有効度を調査し、また長期的予後調査を行う。

D. 考察

高悪性度非円形細胞肉腫は一般にその頻度は少なく、一施設あたりの治療経験数はきわめて少なく、現時点では各施設が各々のプロトコルに沿った化学療法を行い、成績が一定していない。今回の pilot study により、一定のプロトコルに沿った術前化学療法で多数例の解析を行うことにより、世界的標準の化学療法の指針が得られるものと考えられる。

C. 研究結果

現時点までに当施設においては3例の eligible case を経験し、内訳は MFH, MPNST, 横紋筋肉腫であり、上記の薬剤を使用した術前化学療法施行の2例における効果はそれぞれ PD, PR であった。切除標本は生存細胞が見られ、臨床的評価と同様であった。長期的予後調査ははまだ経過観察期間が短いため評価は不可能である。

（倫理的にはプロトコル要旨患者に配布し、

E. 結論

ADR と IFO および CDDP は術前化学療法としての評価に値する有効な薬剤であり、今後のプロトコルに組み入れられるべき薬剤と考えた。

F. 健康危険情報

特になし。

高悪性度軟部腫瘍に対する腫瘍抗原特異的免疫療法の開発

分担研究者 和田 卓郎 札幌医科大学助教授

研究要旨 高悪性度軟部肉腫に対する、腫瘍抗原特異的免疫療法の開発を試みた。滑膜肉腫に対する特異的な融合遺伝子産物由来のペプチド抗原を利用した治療が有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

手術治療、化学療法、放射線治療が無効な高悪性度骨軟部悪性腫瘍は不幸な転帰をたどる。治療成績を向上させるためには新たな治療法の開発が必要である。我々は滑膜肉腫に対する腫瘍抗原ペプチド特異的免疫療法の開発を目指し、その基礎的・臨床的研究を行った。

B. 研究方法

1. ヒト滑膜肉腫特異的融合遺伝子 SYT-SSX のアミノ酸配列より、腫瘍組織適合抗原 HLA-A24 と結合可能な腫瘍抗原ペプチドを4種合成した。

2. 滑膜肉腫患者の末梢血中の抗原ペプチドと結合可能な細胞障害性 T 細胞の存在頻度を HLA-tetramer 法で解析した。

3. 上記 T 細胞のヒト滑膜肉腫細胞株に対する細胞障害活性を Cr release assay で測定した。

（倫理面への配慮）

本研究実施に際して、当該施設の倫理委員会の承認を得た。血液の提供に関しては、患者から十分なインフォームド・コンセントを得るよう努めた。また、患者の個人情報を守られるよう最大限度努めた。

C. 研究結果

1. 滑膜肉腫患者 16 例中 6 例（38%）の末梢血中に、SYT-SSX 由来ペプチドと反応する T リンパ球が存在することを確認した。その 6 例はすべて肺転移の既往のある患者であった。肺転移例に限ってみると、9 例中 6 例にペプチドと反応する T リンパ球が検出されたことになる。

2. In vitro で SYT-SSX 由来ペプチドで刺激した患者 T リンパ球は、ヒト滑膜肉腫細胞株を特

異的に傷害した。

D. 考察

滑膜肉腫患者の末梢血中には、腫瘍抗原特異的に腫瘍細胞を殺傷する T リンパ球が存在した。しかも、細胞障害性 T 細胞の存在頻度は肺転移の既往のある患者で高かった。転移成立の過程で腫瘍細胞が血中に遊走し、宿主が抗原に暴露される機会がより増えることが原因と考えられる。細胞障害性 T 細胞の存在頻度は、高くはない。今後、ペプチドのアミノ酸配列を改変し、免疫誘導能のより高いペプチドを合成する必要がある。

E. 結論

滑膜肉腫に対し、SYT-SSX 由来ペプチドを利用した抗原特異的免疫療法が有効である可能性が示唆された。現在、本ペプチドを用いた第 1 相臨床試験を実施中である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Sato Y, Wada T, et al. : Improved generation of HLA class I/peptide tetramers. J Immunol Methods 271: 177-184, 2002
- (2) Akatsuka T, Wada T, et al.: ErbB-2 expression is correlated with increased survival of patients with osteosarcoma. Cancer 94: 1397-1404, 2002.

(3) Sato Y, Wada T, et al.: Detection and induction of cytotoxic T lymphocytes specific for SYT-SSX peptides in HLA-A24+ patients with synovial sarcoma. J Immunol 169: 1611-1618, 2002

(4) Tsuji H, Wada T, et al.: Adenovirus-mediated in vivo B7-1 gene transfer induces anti-tumor immunity against pre-established primary tumor and pulmonary metastasis of rat osteosarcoma. Cancer Gene Ther, 9: 747-755, 2002

## 2. 学会発表

(1) 和田卓郎, その他, 血管柄付き腓骨移植の適応 (ワークショップ), 日本整形外科学会学術

集会, (岡山市)

(2) 辻 英樹, 和田卓郎, その他, B7-1/Fas キメラ遺伝子導入によるマウス骨肉腫のアポトーシス誘導, 日本整形外科学会基礎学術集会 (青森市)

(3) 加谷光規, 和田卓郎, その他, 骨肉腫患者における Concomitant Tumor Resistance - 新しい治療方針としての Dormant Therapy の可能性 -, 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (宇部市)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

SYT-SSX ペプチド

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 井須 和男 国立札幌病院整形外科医長

研究要旨：高悪性度軟部腫瘍における adjuvant chemotherapy の有用性はいまだ確立されていない。国立札幌病院において high risk 症例 32 例を対象に CYVADIC または MAID 療法による adjuvant chemotherapy をおこなった。5 年無病生存率は 68%、全生存率は 70%であった。これらは比較的良好な成績であったが、adjuvant chemotherapy の効果を検討するためには prospective な比較試験が必要と思われた。

A. 研究目的

悪性軟部腫瘍は生物学的特性の異なる種々の悪性度、組織型に分かれておりその予後は一律に論じることはできない。共通しているのは悪性軟部腫瘍治療の主体は外科的切除による局所コントロールである。しかし、高悪性度の腫瘍においては局所コントロールに成功しても転移をきたして予後不良となる症例が約半数認められる。この予後を改善するため化学療法の併用が模索されているが予後を改善するという evidence は得られていない。多施設共同研究による phase III 試験による検討が望まれている。現在までの化学療法症例の成績を検討し、phase III 試験の研究計画を作成する上での基礎データとしたい。

B. 研究方法

国立札幌病院で 1986 年より 2000 年までに高悪性度軟部腫瘍で根治手術後に CYVADIC または MAID 療法を用いて adjuvant chemotherapy を施行した 32 例を対象とした。これらは、高悪性度、深部に存在、大きさ 5cm 以上の条件を満たした症例である。今回の検討は、組織型は悪性線維性組織球腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、脂肪肉腫、多形型横紋筋肉腫、未分化肉腫に限った。これらの症例の再発、転移より無病生存率、全生存率を算出した。なお、全例について診断名、化学療法の効果が未確定であることを告げ治療の実施は患者の要望によった。

C. 研究結果

CYVADIC が 19 例、MAID が 13 例に行われた。10 例が転移をきたした（肺 10 例、リンパ節 2 例、骨、皮下各 1 例）。局所再発は 6 例にありこの全例が転移をきたした。25 ヶ月、96 ヶ月の各 1 例を除くと 2 年以内に

再発転移が発現していた。横紋筋肉腫に再発、転移が多い傾向がみられた（5 例中 4 例）。5 年無病生存率は 68%、全生存率は 70%であった。

D. 考察

軟部腫瘍の予後因子として組織学的悪性度、大きさ、腫瘍部位（浅在性か深在性か）などが挙げられている。これらからみた high risk 症例では転移をきたして死亡に至る症例が少なからずみられる。これらの症例の予後を改善するために adjuvant chemotherapy が試みられている。これらの臨床試験では adjuvant chemotherapy により生存率が改善したとの結果は殆ど得られていない。しかしこれらは対象症例の risk の評価を行っているものは少なく、adjuvant chemotherapy が有用と考えられる high risk の症例における結果が示されていないではないかという疑問が残っている。

今回の結果は、CYVADIC、MAID で比較的良好な成績が得られているが adjuvant chemotherapy の効果を示すためには high risk 症例を対象とした prospective な比較試験を必要と思われる。

E. 結論

悪性軟部腫瘍の high risk 症例においては adjuvant chemotherapy により予後が改善される可能性がある。今後、high risk 症例のみを対象とした比較試験でそのことを実証する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし