

II. 分担研究報告

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

主任研究者 岩本 幸英 九州大学大学院医学研究院整形外科教授
分担研究者 田仲 和宏 九州大学病院整形外科助手

研究要旨 四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍は、円形細胞肉腫と非円形細胞肉腫に大別され、後者が大多数を占める。円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は証明されているが、非円形細胞肉腫に対しては世界的にも未だ標準治療が確立されていない。現在の高悪性度非円形細胞肉腫の治療の基本は外科的切除であるが、手術単独の10年生存率は約35%と低く、標準治療とは言い難い。術前・術後の化学療法が試みられているが、大規模比較試験によって有用性が証明された治療法は未だ存在しない。我が国では、進行例に対しては、最近 ADM+CPM+IFO 併用化学療法の Phase II study が行われたのみである。本研究は、四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍の大部分を占める非円形細胞肉腫に対する標準治療を確立することを目的とする。現時点でもっとも有効性が期待され実施可能と考えられる ADM+IFO 併用術前術後化学療法の有効性と安全性を Phase II study により評価し、十分な有効性と安全性が示された場合、手術単独療法との Phase III study の実施を検討する。本研究により本疾患に対する標準治療を確立することは、国内のみならず世界的にも極めて意義深いと考えられる。また、悪性骨軟部腫瘍における薬剤耐性のメカニズムにおいても、他の癌腫と同様、MDR1 等の多剤耐性遺伝子の発現亢進の関与が示唆された。多剤耐性肉腫に対する新しい有効な治療法の開発が今後の課題である。

A. 研究目的

四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍は円形細胞肉腫と非円形細胞肉腫に大別され、後者が大多数を占める。非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は、世界的にも未だ確定しておらず、外科的切除が治療の中心である。しかし、高率な肺転移発生のために手術単独による10年生存率は約35%と不良であり、全身的治療法としての有効な化学療法の確立が重要である。欧米における非円形細胞肉腫進行例に対する臨床試験で、アドリアマイシン(ADM)とイホマイド(IFO)の高い奏効率が示されており、この2剤が現時点におけるキードラッグと考えられる。他の薬剤はこの2剤よりも奏効性が劣っている。一方、手術と併用した補助化学療法に関しては有効性を示すデータに乏しいが、ADMを中心とした補助化学療法の臨床試験を集めたメタアナリシスの結果、IFOを含んでいない、薬剤強度が低いなどの問題はあるものの、予後を改善する可能性が示された。最近、イタリアのグループからエピルピシン(EPI)とIFOの併用による術後化学療法が、手術単独に比して生命予後を有意に改善することが報告された。我が国においても、四肢原発の非円形細胞軟部肉腫の生命予後改善のために、手術と併用する有効な化学療法を確立す

ることが重要である。しかし、我が国においては、進行例に対する ADM+CPM+IFO の Phase II study が最近行われたのみであり、軟部肉腫に対する補助化学療法の Phase II study が存在しておらず、Phase III study を行うための基礎が成立していない。また、我が国においては EPI の肉腫に対する保険適応がない。そこで、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する補助化学療法の有効性と安全性を評価する Phase II study を計画し、薬剤としては現時点で最も効果が期待でき、かつ骨肉腫に保険適応のある ADM+IFO 併用療法を用いることとした。プロトコール作成に当たっては JCOG と綿密に協議を行い、科学的根拠に基づき倫理的にも妥当と考えられる試験計画を立案した。また、我が国で最も活発に四肢軟部肉腫の治療にあたっている26施設を含めた、強力な研究グループを組織した。ADM+IFOを術前3コース、術後2コースの計5コース行い、奏効率をプライマリエンドポイントとして有効性を評価する予定である。本研究によって、ADM+IFO療法の有効性が認められれば Phase III study を経て、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法の確立が期待される。世界的にみても、補助化学療法の有効性を示す画期的な研究となり、世界標準となりうる可能性を秘めている。

しかし、一方で、非円形細胞肉腫は化学療法感受性がさほど高くないという根本的問題もあり、近い将来における肉腫に有効な新規薬剤の出現が期待できない現状においては、既存の抗癌剤に対する耐性克服の方策を講じなければ、劇的な生命予後改善効果は得られないと考える。そこで、将来のさらなる高悪性度骨軟部肉腫の治療成績向上に向けて、この観点からの基礎的研究を行う必要があり、肉腫の薬剤耐性機序の解明とその克服に関する研究も実施していく。

B. 研究方法

「高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する Ifosfamide, Adriamycin による補助化学療法の第 2 相臨床試験」

研究形式：

多施設共同第 II 相臨床試験であり、プライマリエンドポイントは奏効割合、セカンダリエンドポイントは 2 年無増悪生存割合、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、心毒性発生割合、脳症発生割合および手術合併症発生割合とする。

対象：

1) 年齢 20~60 才、2) ECOG Performance Status 0-1、3) 四肢原発の軟部腫瘍、4) 切開生検サンプルを用いた病理診断にて非円形細胞軟部肉腫 (WHO 分類の以下のいずれか；悪性線維性組織球腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫、多形型横紋筋肉腫、未分化肉腫)、5) FNCLCC system で組織学的悪性度 Grade3、6) AJCC 病期分類で Stage III (T2bN0M0)、7) MRI での評価可能病変を有する、8) 切除可能、9) 未治療例かつ他の癌種に対し化学療法・放射線療法の既往がない。

化学療法スケジュール (計 5 コース)：

ADM 30 mg/m²/day (day 1-2)

IFO 2 g/m²/day (day 1-5)

以上を 3 週 1 コースとして術前 3 コース、術後 2 コースの計 5 コース実施する。

外科的切除術：

術前化学療法終了後、3 コース目の化学療法開始日より 5 週以内に広範切除術を施行する。

治療効果判定と治療の継続：

術前化学療法 3 コース終了後 MRI を撮影し、2 方向計測にて評価する。術前化学療法中に臨床的に増悪と判断された場合は、化学療法を中止して切除を行う。手術後の切除縁評価にて十分な切除縁が得られていないと判断される場合は、術後化学療法の終了後に各施設の判断により放射線療法を実

施してもよい。治療終了例は再発を認めるまで追加治療を行わず経過を観察する。治療中止例の後治療は自由とする。

統計学的考察と予定症例数：

本研究の主たる目的は、本治療レジメンが手術単独との Phase III study を行うに足る有効性を示すかどうかを評価することである。プライマリエンドポイントは奏効割合、セカンダリエンドポイントは、2 年無増悪生存割合、無増悪生存期間、全生存期間および安全性である。症例集積期間は 2 年間とし、登録終了 2 年後に最終解析を行う。登録予定症例数は 75 例である。進行例に対しての薬剤強度の高くない化学療法による奏効率の点推定値は 30%程度であり、これら過去の試験では、化学療法が進行例に対してであるものの、生存には寄与しないことが示されている。従って、閾値奏効率を 30%としてこれを上回ることを、手術単独療法と比較するランダム化比較試験を行う要件とし、期待奏効率は 45%に設定した。これらの設定の下では、 $\alpha=0.10$ 、 $\beta=0.10$ として、SWOG の 2 stage design を用い、必要予定登録症例数は 68 例となる。参加予定施設は全国 26 施設であり、年間平均 2 例程度は各施設での集積は見込めるものと考えられる。このうち同意を 7 割で得られると仮定すると、1 年に 35~37 例、2 年間で 70 例以上の症例が集積可能と考えられる。

年次計画：

平成 14 年度は実施計画書作成、研究体制整備、平成 15 年度はフルプロトコール作成、JCOG 審査委員会での審査を行った。今年度中には各施設での IRB 審査を経て、症例登録が開始される見込みである。今後の年次計画としては、平成 16 年度；症例集積、モニタリング、中間解析、平成 17 年度；登録完遂、結果解析、Phase III study の準備開始、を予定している。

(倫理面への配慮)

本研究では、各施設において患者に対するインフォームドコンセントを確実にし、患者情報の管理を徹底するなど、倫理面に十分に配慮し研究を遂行する。

即ち、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) プロトコールの IRB 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。
- 2) 全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキ

ユリティを確保しプライバシー保護を厳守する。

4) 研究の第三者的監視：臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

「肉腫の薬剤耐性機序の解明とその克服に関する研究」

各種肉腫細胞株に対して、低濃度の ADM を投与した環境下での継代を行い、ADM 耐性株を樹立する。

これらの耐性細胞が IFO や VP16 等の他の薬剤に対し、交差耐性を示すか否かを検討する。

薬剤耐性機序として、MDR1 や MRP1、CMOAT 等の薬剤耐性関連遺伝子の発現を調べる。

C. 結果

本研究では、四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍の大部分を占める非円形細胞肉腫に対する標準治療を確立することを主目的としている。高悪性度軟部肉腫に対する化学療法の臨床研究を中心に据えており、平成 14 年度は実施計画書作成、研究体制整備を行った。すでに骨軟部悪性腫瘍の治療を実施している中心的な 26 施設による全国規模の研究組織が整っている。平成 15 年度はフルプロトコール作成、JCOG 審査委員会での審査を行った。JCOG と慎重に討論を重ねた上で、科学的根拠に基づき倫理的にも問題のない臨床研究プロトコールを作成した。今年度中には各施設での IRB 審査を経て、症例登録が開始される見込みである。今後の年次計画としては、平成 16 年度；症例集積、モニタリング、中間解析、平成 17 年度；登録完遂、結果解析、Phase III study の準備開始、を予定している。一方、肉腫の薬剤耐性機序に関する研究では、ADM を段階的に増量し長期間継代することにより、線維肉腫をはじめ、骨肉腫、ユーイング肉腫等の耐性株作成に成功した。これらの ADM 耐性株は、IFO や VP16 等にも交差耐性を示した。さらに、MDR1 や MRP1 の発現亢進が見られ、これが薬剤耐性の原因の一つと考えられた。

D. 考察

高悪性度非円形細胞軟部肉腫の長期生存率は、現在標準と考えられている手術単独では約 35% と不良であり、治療成績の改善が求められている。死因の殆どは肺転移をはじめとする遠隔転移であるため、全身療法としての化学療法の確立が求められている。しかし、世界的に見ても、高悪性度非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は未確定である。現時点で軟部肉腫に対し高い奏効性を

示す薬剤は ADM と IFO とされており、実際に我々の進行例を対象とする Phase II study においても、ADM と IFO を含む化学療法の有効性が示されているが、これまでに化学療法による非円形細胞軟部肉腫進行例の生存率の改善を示した臨床研究は皆無である。即ち、非円形細胞軟部肉腫は化学療法感受性がさほど高くないため、化学療法により進行例の生命予後を改善するほどの効果は得られなかった。そこで、手術と併用した補助化学療法によって生命予後の向上を得ようとする臨床研究が立案され進行されつつあるが、標準的治療は未だ確立されていない。国内年間新患者数が約 450 例と、他がん種と比較して稀な疾患であることもあり、特に我が国では本疾患に対する臨床試験は少ない。切除不能の進行例に対しては、最近 ADM+CPM+IFO 3 剤併用化学療法の Phase II study が行われたが、本研究で対象とする切除可能な症例に対する集学的治療の国内臨床試験は皆無である。本研究によって、手術可能な非進行例に対する ADM+IFO 療法の有効性が認められれば、手術単独と手術+補助化学療法の間で Phase III study を実施する予定であり、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法の確立が期待される。世界的にみても、補助化学療法の有効性を示す画期的な研究となり、世界標準となりうる可能性を秘めている。

肉腫の薬剤耐性機序の解明に関する研究では、今回樹立した肉腫での ADM 耐性株は、IFO や VP16 等、骨軟部腫瘍治療に頻用される抗癌剤にも交差耐性を示した。薬剤耐性関連遺伝子の発現検索では、MDR1 や MRP1 の発現亢進が見られ、これが多剤耐性の原因の一つと考えられ、他の癌腫の耐性機序と共通のメカニズムが存在すると考えられた。今後は、これらの耐性細胞を用い、薬剤耐性の肉腫にも有効な分子標的治療法を開発していく予定である。

E. 結論

四肢に発生する高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準治療を確立することを目的とし、現時点でもっとも有効性が期待され実施可能と考えられる ADM+IFO 併用術前術後化学療法の有効性と安全性を検討する第 II 相試験を計画した。本年度までに実施計画書作成、研究体制整備を行い、全国 26 施設による研究組織を整えた。計画書作成にあたっては JCOG と綿密に討論を重ね、科学的に妥当であり倫理的にも問題のない臨床研究プロトコールを作成した。今後は、症例集積、モニタリング及び結果解析、Phase III study の準備開始、を行っ

ていく。本研究によって、ADM+IFO 療法の有効性が認められれば Phase III study を経て、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法の確立が期待される。

悪性骨軟部腫瘍における薬剤耐性のメカニズムにおいても、他の癌腫と同様、MDR1 や MRP1 の発現亢進の関与が示唆された。多剤耐性肉腫に対する有効な治療法の開発が今後の課題である。

F. 健康危険情報

国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと思われるような健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ide Y, Iwamoto Y, et al.

Characterization of the genomic structure and expression of the mouse Apex2 gene.
Genomics, 81: 47-57, 2003

Oda Y, Iwamoto Y, et al.

Nuclear expression of Y box-binding protein-1 correlates with P-glycoprotein and topoisomerase II- α expression, and poor prognosis in synovial sarcoma.
J. Pathol., 199: 251-258, 2003

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: 115-120, 2003

Nakatani F, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

Identification of p21(WA1/CIP1) as a direct target of EWS-Fli1 oncogenic fusion protein.
J. Biol. Chem., 278(17): 15105-15115, 2003

Saito T, Iwamoto Y, et al.

Possible association between Tumor-suppressor gene mutations and hMSH2/hMLH1 inactivation in alveolar soft part sarcoma.
Human Pathol., 34(9): 841-849, 2003

Oda Y, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

Altered expression of cell cycle regulators in myxofibrosarcoma, with special emphasis on their prognostic implications.
Human Pathology, 34(10): 1035-1042, 2003

Kawaguchi K, Iwamoto Y, et al.

Mechanisms of inactivation of the P16 INK4a gene in leiomyosarcoma of soft tissue: decreased p16 expression correlates with promoter methylation and poor prognosis.

J. Parhol., 201: 487-495, 2003

Naka T, Iwamoto Y, et al.

Skull base and non-skull base chordomas.
Cancer, 98(9): 1935-1941, 2003

Matsunobu T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

The prognostic and therapeutic relevance of p27kipl in Ewing's family tumors.
Clin. Cancer Res., in press

Saito T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

PTEN/MMAC1 gene mutation is a rare event in soft tissue sarcomas without specific balanced translocations.
Int. J. Cancer, in press

岩本幸英

特集 股関節周囲悪性腫瘍に対する患肢温存手術一切除の分類、再建法、問題点一、
骨・関節・靭帯, 16(4): 333-337, 2003

松本嘉寛、田仲和宏、岩本幸英 他

悪性骨・軟部腫瘍の化学療法 化学療法の領域最新のがん化学療法, 19: 209-215, 2003

岩本幸英

Ewing 肉腫治療の現状と分子標的治療の可能性
Pharmacia Scope, 42: 22-23, 2003

岩本幸英

手指の腫瘍
Ortho Community, 7: 10-12, 2003

岩本幸英

卒後研修講座 Ewing 肉腫のバイオロジー
整形外科, 54(7): 833-843, 2003

播谷勝三、松本嘉寛、岩本幸英

骨・軟骨腫瘍における決断分析
整形外科, 54(8): 935-940, 2003

岩本幸英
permeated pattern (浸潤像) を示す悪性骨腫瘍
Ortho Community, 8: 10-12, 2003

播広谷勝三、岩本幸英
腫瘍性病変
Orthopaedics, 16(11): 53-63, 2003

田仲和宏、岩本幸英
高悪性度骨軟部腫瘍の標準治療は何か
血液・腫瘍科, 47(4): 372-378, 2003

中谷文彦、田仲和宏、岩本幸英 (分担執筆)
骨・軟部腫瘍の融合遺伝子と発症機構
EWS-Flil 融合遺伝子を中心に
別冊整形外科 43 骨・軟部腫瘍の診断と治療,
中村孝志 (編集), pp 2-6, 南江堂, 東京, 2003

松本嘉寛、田仲和宏、岩本幸英 他 (分担執筆)
悪性骨・軟部腫瘍における間質金属プロテ
ナーゼ (MMF) の働き
別冊整形外科 43 骨・軟部腫瘍の診断と治療,
中村孝志 (編集), pp 49-53, 南江堂, 東京, 2003

松延知哉、田仲和宏、岩本幸英 (分担執筆)
骨原発 Ewing 肉腫の化学療法とその成績
別冊整形外科 43 骨・軟部腫瘍の診断と治療,
中村孝志 (編集), pp 94-99, 南江堂, 東京, 2003

田仲和宏、岩本幸英 (分担執筆)
末梢血管細胞移植術の適応と成績
別冊整形外科 43 骨・軟部腫瘍の診断と治療,
中村孝志 (編集), pp 213-217, 南江堂, 東京, 2003

岩本幸英
骨肉腫
今日の小児治療指針 第13版、大関武彦、古川漸、
横田俊一郎 (編集), pp556-557, 医学書院, 2003

岩本幸英
骨・軟部腫瘍の診断と治療 先端医療シリーズ 22
整形外科 整形外科の最新医療 平澤泰介,
井上一, 高岡邦夫, 他 (編集),
pp302-305, 先端医療技術研究所, 2003

播広谷勝三、岩本幸英 (分担執筆)
仙骨・脊索腫の手術
新 OS NOW 新世代の整形外科手術, No. 19,
骨盤手術の最新手技 - 腫瘍, 外傷, 股関節症など,
岩本幸英、他 (編),
pp34-39, メジカルビュー社, 東京, 2003

岩本幸英
画像診断、読影法、骨、関節、軟部組織の読影法
の基本、骨腫瘍の鑑別の基本
ゴールドスタンダード整形外科 診断・検査・
画像診断、長野昭、岩本幸英 (編)、pp303-322、
南江堂、東京、2003

岩本幸英
悪性骨・軟部腫瘍の化学療法
今日の整形外科治療指針、二ノ宮節夫、富士川恭
輔、越智隆弘、国分正一、岩谷力 (編)、
pp198-201、南江堂、東京、2004

2. 学会発表

Matsunobu T, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F,
Sakimura R, Hanada M, Li Xu, Okada T, Iwamoto Y.
Specific gene silencing of EWS-Flil by small
double-stranded rna in Ewing's family tumor
cells.
The 49 th Annual Meeting of Orthopaedic Research
Society, New Orleans, LA, 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, LA, 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-Flil which deredulate histone
acetylation in Ewing's family tumors.
The 49 th Annual Meeting of Orthopaedic Research
Society, New Orleans, LA, 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, LA, Feb.2-5, 2003

Nakatani F, Tanaka K, Matsumoto Y, Matsunobu, T, Sakimura R, Matsuda S, Iwamoto Y Mechanism of p21 downregulation by EWS-Flil fusion protein.

The 70th Annual Meeting of American Academy of Orthopaedic Surgeons, New Orleans, LA, Feb.5-8, 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 5th Pan pacific Connective Tissue Societies Symposium, Ube, Yamaguchi, June 3-7, 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 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春季研修会平成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 2003
平成15年2月21日

岩本幸英

悪性骨腫瘍の治療 その現況と展望
第26回日本医学会総会 平成15年4月5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
原発性悪性骨軟部腫瘍切除不能例に対する治療
第76回日本整形外科学会学術集会
平成15年5月22日～25日

松本嘉寛、田仲和宏、松田秀一、細川哲、播広谷勝三、岩本幸英
骨肉腫の術前化学療法効果判定における PET の有用性
第76回日本整形外科学会学術集会
平成15年5月22日～25日

中谷文彦、田仲和宏、松延知哉、崎村陸、花田麻須大、岡田貴充、岩本幸英
Ewing 肉腫の発癌機構：融合遺伝子 EWS-Flil によるヒストンアセチル化の抑制
第7回 がん分子標的治療研究会総会
平成15年6月2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、岡田貴充、岩本幸英
RNA interference を用いた EWS-Flil 特異的発現抑制
第7回 がん分子標的治療研究会総会
平成15年6月2日～3日

岩本幸英

日常診療における骨軟部腫瘍診断のQ&A
沖縄県整形外科医会 平成15年6月9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、岡田貴充、小田義直、恒吉正澄、岩本幸英
Ewing 肉腫の治療成績と予後因子の検討～細胞周期制御因子 P27 が予後に与える影響について～
第105回西日本整形・災害外科学会
平成15年6月13日、14日

岩本幸英

骨肉腫の治療指針
第105回西日本整形・災害外科学会
平成15年6月13日、14日

田仲和宏、岩本幸英
Ewing 肉腫の治療指針
第105回西日本整形・災害外科学会
平成15年6月13日、14日

細川哲、田仲和宏、松田秀一、播広谷勝三、
松本嘉寛、三浦裕正、岩本幸英
当科における手の腫瘍症例の検討
第105回西日本整形・災害外科学会
平成15年6月13日、14日

岩本幸英
日常診療における骨軟部腫瘍診断のQ&A
福井県整形外科医会 平成15年6月22日
岩本幸英
骨腫瘍の画像診断
第9回二豊整形外科フォーラム
平成15年6月27日

喜多正孝、松本嘉寛、田仲和宏、松田秀一、
細川哲、播広谷勝三、小林周、小田義直、
恒吉正澄、岩本幸英
臀部に発生したPleomorphic hyalinizing
angiectatic tumor の1例
第36回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成15年7月11～12日

松延知哉、田仲和宏、松田秀一、細川哲、播広谷
勝三、松本嘉寛、中谷文彦、崎村陸、花田麻須大、
岡田貴充、小田義直、恒吉正澄、岩本幸英
Ewing肉腫の治療成績と予後因子の検討；
p27の関与
第36回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成15年7月11～12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、岡田貴充、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
薬の作用に関する検討
第36回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成15年7月11～12日

小林周、小田義直、田宮貞史、山元英崇、
川口謙一、高比良知也、岩本幸英、恒吉正澄
悪性神経鞘腫瘍(MPNST)8例における染色体異常
の検討
第36回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成15年7月11～12日

岩本幸英
転移性骨腫瘍の病態と治療
第36回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成15年7月11～12日

李旭、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、松延知哉、
崎村陸、花田麻須大、岡田貴充、岩本幸英
Ewing肉腫の発がん機構—EWS-Flil融合蛋白によ
るcyclin E遺伝子発現の調節—
第36回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成15年7月11～12日

中谷文彦、田仲和宏、松延知哉、崎村陸、
花田麻須大、李旭、岡田貴充、岩本幸英
Ewing肉腫の発癌機構：融合遺伝子EWS-Flilに
よるヒストルアセチン化の抑制
第36回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成15年7月11～12日

松本嘉寛、田仲和宏、花田麻須大、松田秀一、
細川哲、播広谷勝三、岩本幸英
骨巨細胞腫による骨破壊メカニズムの解析—VEGF-
Flt-1-FAK経路の関与
第36回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成15年7月11～12日

小田義直、大石善丈、斎藤剛、立石直美、内海健、
桑野信彦、岩本幸英、恒吉正澄
悪性軟部腫瘍における多剤耐性関連遺伝子の発現
第36回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成15年7月11～12日

高比良知也、小田義直、斎藤剛、山元英崇、
川口謙一、小林周、岩本幸英、恒吉正澄
胞巣状軟部肉腫に対する分子生物学的解析
第36回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成15年7月11～12日

播広谷勝三、田仲和宏、松田秀一、細川哲、
松本嘉寛、岩本幸英
仙骨・脊索腫の手術成績
第36回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成15年7月11～12日

松田秀一、田仲和宏、細川哲、播広谷勝三、
松本嘉寛、岩本幸英
悪性骨腫瘍切除後におけるパストール処理骨を用
いた再建術の術後成績
第36回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成15年7月11～12日

田仲和宏、高杉紳一郎、河野一郎、上島隆秀、
松田秀一、細川哲、播広谷勝三、松本嘉寛、
岩本幸英
膝蓋骨切除症例の歩行解析（第2報）
第36回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成15年7月11～12日

岩本幸英
癌の骨転移の病態・診断・治療
第4回筑波大学整形外科研究会
平成15年9月20日

田仲和宏、岩本幸英
Ewing肉腫の分子標的としてのEWS-Flil融合蛋白
第62回日本癌学会総会
平成15年9月25日～27日

中谷文彦、田仲和宏、崎村陸、松延知哉、
花田麻須大、李旭、岡田貴充、岩本幸英
Ewing肉腫の発がん機構：融合遺伝子EWS-Flilによる
ヒストルアセチル化の抑制
第62回日本癌学会総会
平成15年9月25日～27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、岡田貴充、岩本幸英
RNA interferenceを用いたEWS-Flil特異的発現
抑制、第62回日本癌学会総会
平成15年9月25日～27日

田仲和宏、岩本幸英
Ewing肉腫の発がん機構と分子標的治療
第18回日本整形外科学会基礎学術集会
平成15年10月16日～17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
GFP発現線維肉腫細胞のマウス筋肉内浸潤モデルの
開発
第18回日本整形外科学会基礎学術集会
平成15年10月16日～17日

田仲和宏、松田秀一、細川哲、播広谷勝三、
松本嘉寛、中馬広一、岩本幸英
悪性骨軟部腫瘍初診時M1症例の治療成績
第41回日本癌治療学会総会
平成15年10月22日～24日

播広谷勝三、田仲和宏、松田秀一、細川哲、
松本嘉寛、岩本幸英
脊髄悪性腫瘍の治療
第41回日本癌治療学会総会
平成15年10月22日～24日

細川哲、松田秀一、田仲和宏、播広谷勝三、
松本嘉寛、岩本幸英
骨軟部悪性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41回日本癌治療学会総会
平成15年10月22日～24日

岩本幸英
Ewing肉腫における診断と治療の進歩
第60回慶應義塾大学整形外科公開セミナー
平成15年11月8日

岩本幸英
悪性腫瘍の先端的研究と社会への還元—Ewing肉腫
の難治例に対する取り組み—
第106回西日本整形・災害外科学会
平成15年11月15日～16日

津嶋秀俊、田仲和宏、菊池克彦、松田秀一、
細川哲、播広谷勝三、岩本幸英
多発性Periosteal Condromaの一例
第106回西日本整形・災害外科学会
平成15年11月15日～16日

岩本幸英
日常診療における骨軟部腫瘍診断のQ&A
第96回愛媛整形外科集談会 平成15年12月13日

岩本幸英
骨肉腫の診断・治療・インフォームドコンセント
第256回MOC 平成16年1月26日

岩本幸英
骨・軟部悪性腫瘍への挑戦
神戸大学整形外科生涯教育学術講演会
平成16年2月7日

岩本幸英
日常診療における骨・軟部腫瘍診断のQ&A
第1回秋田県骨軟部腫瘍セミナー
平成16年2月14日

岩本幸英

骨腫瘍の画像診断—整形外科医の立場から—
第23回日本画像学会 平成16年2月21日

岩本幸英

小児の骨腫瘍の診断と治療
第1回九州・山口地区小児整形教育研修会
平成16年2月22日

H. 知的財産権の出願・登録状況

いずれもなし。

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

悪性軟部腫瘍に対する当科の成績と治療戦略の標準化に関する研究

分担研究者 中馬 広一 国立がんセンター中央病院骨、軟部組織科医長

研究要旨 悪性軟部腫瘍の治療は外科的手術が主たる治療法であるが、病期 III の局所進行例、病期 IV 遠隔転移に対する治療方法は確立していない。エビデンスに基づいた治療体系を整備し、標準的治療と臨床研究レベルの治療を明らかにした。

A. 研究目的

四肢原発悪性軟部腫瘍に対する外科的切除の精度は極めて高く、世界的にも高い治療レベルにある。補助的治療としての放射線療法、化学療法に対するエビデンスの高い研究は、皆無であった。個々の治療者が思い通りの治療を行っているのが現状であり、標準的治療とはほど遠い状態である。世界的にもエビデンスの高い研究は少なく、十分な情報の整理が行なわれていない。

B. 研究方法

国立がんセンターにおける悪性軟部腫瘍に対する治療成績を組織亜型別に再検討を行い、治療の現状を把握する。組織亜型ごとの問題点、臨床におけるデシジョンツリーを明瞭にし、各治療選択枝におけるエビデンスレベルを検討した。

（倫理面への配慮）

エビデンスの高い標準的治療の提示、患者が抱えている問題点整理、治療選択決定ツリーに沿った治療判断を提示して、考えられる治療方法とそのエビデンスレベルを患者に示す患者に優しいインフォームドコンセントを行なう。臨床研究レベルの治療は、臨床研究の背景と危険性、メリットを正確に示すし、文書で説明し承諾をえる。

C. 結果

1) 悪性軟部腫瘍の治療成績（国立がんセンター中央病院病理部データベースから）

小児科における横紋筋肉腫症例の集積が高く、最も多い組織亜型であった。その他は、脂肪肉腫と悪性線維性組織球腫の頻度が高かった。予後は、平滑筋肉腫、血管肉腫、MPNST、類上皮肉腫の成績が不良であった。局所進行例、遠隔転移に対する有効な治療法が確立していない点、外科的切除が困難で完全切除できない部位の発生、不完全切除を補助する治療が整備されていない点が挙げられた。（表1）

2) 最近、2年間の患者数。

年間、60から80例の新患を治療し、悪性線維性組織球腫、脂肪肉腫が多く、滑膜肉腫、悪性末梢神経鞘腫、平滑筋肉腫が5例から10例観察される。（表2）

D. 考察

治療ガイドラインとエビデンスレベル

- 1) 低悪性度軟部腫瘍 基本的には、広範切除、高分化脂肪肉腫に対しては、辺縁手術が選択されている。表在性MFH、myxoid fibrosarcoma に対しては、治癒的広範切除縁を基本としている（evidence level 1）。補助療法としての、放射線療法の追加については、外照射で局所コントロール率を高めるが、Brachytherapy による制御率向上は確認されていない（evidence 2 level）
- 2) 10cm を越える粘液型脂肪肉腫に対しては、術前放射線治療（evidence 4 level）を行い、辺縁、広範切除を行なっている（evidence 2 level）。補助療法として、IFO、DOX、CDDP が奏功し、放射線化学療法の意義を検討している（evidence 4 level）。
- 3) MPNST は、広い病理学的悪性度が観察され、重要神経に発生し切断、主要神経合併切除、後腹膜、骨盤発生も多く、外科的単独治療が困難な症例も多い。Stage III の症例は、術前化学療法を行い、辺縁手術、広範切除、病理切除縁が陽性の症例に対して術後放射線療法を行っている（evidence 4 level）。
- 4) 高悪性軟部腫瘍は、grade II（5cm 以下、表在性）に対しては、治癒的広範切除（3cm）単独で約70%の生存率が得られる。比較試験はないが、世界中の専門施設で局所再発率5%、予後は70%の成績が報告されている（evidence 2 level）。最近の、放射線療法併用研究は、エントリー基準として、高悪性度、深部発生、5cm

以上の stage III が臨床研究対象となっているなど、5cm 以下、筋膜より浅いレベルで発生した腫瘍の外科的切除が標準的治療と考えられているためである (evidence 2 level)。手術単独の局所コントロール率は、欧米の報告で 25-40%、日本では、10%程度と報告され本邦の外科切除の精度は高く、予後は 50-70%と報告され欧米、本邦の成績に差を認めていない。

- 5) Grade III 特に 10cm 以上軟部腫瘍は、大腿近位部、骨盤、体壁、後腹膜発生症例が多く、解剖学的に広範切除が困難な場合がほとんどである。切除に際して、技術的に多くの問題を抱える。大腿骨近位部特に内転術内発生の腫瘍、骨盤周辺、殿筋、後腹膜、腸間膜に発生した腫瘍は巨大な腫瘍となる。このような症例での、共通した問題は骨、動静脈合併切除を行なわないと、治癒的広範切除は行なえないことが多い点である。もし、軟部組織のみの切除を行なうと辺縁切除、腫瘍内切除が高頻度に発生する。技術的難度、危険性も極めて高い状況となり、血行再建、神経切除、筋皮弁、骨組織再建などの多様な形成外科的技術が必要となる (evidence 3 level)。もし、軟部組織で行なうとすれば、補助療法が不可欠で、治療が奏功した症例のみで根治的な治療が可能となる (evidence 5 level)。
- 6) 補助療法の効果として、a) 腫瘍周辺の微小浸潤、微小転移撲滅効果、b) 縮小効果、c) 完全壊死効果 (100%壊死)、d) 潜在微小遠隔転移効果が挙げられる。高悪性軟部腫瘍の補助療法として、a) の目的は確認されている。術前、術後放射線療法で補助効果が得られ、局所制御率は 20%程度上昇する (level 1)。縮小効果は、いくつかの萌芽的な第 2 相的研究で実現可能性が表れている。奏功率が 50%を超えつつある IFO、DOX 大量療法、大量 EPI、CDDP 療法、IAP 療法などの化学療法 (level 3)、これらの化学療法との術前放射線療法併用 (level 3) 等である。動注療法は、四肢末梢に限って有効性が考えられるが、体幹、骨盤周辺では技術的に安定しない。土屋が報告している CDDP、DOX 動注療法とカフェイン療法で高い奏功性が淡明細胞肉腫で観察された報告があるが、四肢末端に発生することが多い症例で観察される薬剤の選択的デリバリー効果であろう。C) 完全壊死、病理学的著効の高い奏功性は、骨肉腫に対する多剤腫併用療法、dose dense chemotherapy などで達成できている。しかし、

悪性度の幅が広く、多様な腫瘍に含まれる悪性軟部腫瘍では症例の選別が不十分で、臨床データ (病期診断) から情報のみである。また、高齢者の罹患率が高い悪性軟部腫瘍では、大量、強化化学療法は高度な有害事象のために、高齢者に対する補助療法の恩恵は得られていない。現行の強化化学療法による研究では、高齢者の治療に応用できないと考えられる。予後因子研究で、高齢者が独立した予後不良因子となる所以である。若年者で、PS 良好な症例に限るなら、強化強力化学療法戦略の対象となり、IFO、DOX、CDDP、VP16 併用連続投与の治療戦略も重要なテーマとなる可能性があり、第 2 相研究に取り掛かる必要がある。d) 微小遠隔転移制御、撲滅は、骨肉腫などの小児がん研究が参考になる。予後改善効果は、高い奏功率が上げられる強化治療より有害事象の少ない多剤併用連続治療が予後改善効果につながっている。骨肉腫でも EOI の第 1、第 2 比較研究の結果から判断して、治療遅延、治療中断が成績低下の原因で、プロトコール遵守できる治療研究者のレベル向上、遵守できるプロトコールの作成が重要である。補助化学療法の研究では、対象患者の年齢、PS と一回の治療の有害事象発生頻度と重症度、回復期間検討、治療コースの検討が十分に行なわれなければならない。我々が行なっている IFO、VP16 (9gr/m²、500mg/m²)、CDDP、DOX 併用療法でも、高齢者では用量を高めるより、抑え目の投与量の連続投与法が有用であった。

- 7) 局所再発、再燃例は、追加治癒的広範切除を原則とする。我々のグループ内さえも切除縁の統一がなされていない現況である。NCI によるガイドラインでも抽象的表現で示されるのみで、具体的方法論は確立されていないのが現状である (evidence 4 level)。外科医は、機能低下を理由に不完全手術を繰り返していることが多い。補助療法についても、緩和的追加治療が主体で標準的方法論は確立していない。脱分化を起す可能性がある低悪性軟部腫瘍では、より厳格な治療へと進化させる必要がある。
- 8) 再発進行症例に対する治療 (stage IV) は、高齢者に対する DOX、若年者に対しては IFO、DOX 併用が標準治療の化学療法であるが、化学療法だけの生命予後改善効果は確認されていない (evidence 3 level)。臨床研究は、DOX、IFO に対する第 2 相比較試験または第 2 相試験

として、更に高齢者に対しては用量設定を目的とした第1, 2相研究として、安全性のモニターを十分に行いながら行う治療が望まれる。高齢者に対する強化 DOX、IFO 併用療法の安全性、用量研究が十分に行なわれていないためである。強化、大量 IFO、DOX 併用療法で 50%-60%奏効率、IFO、VP16 併用療法で 40%の奏効率が観察され、通常量の奏効率が 20-30%に比較して高い奏効率が観察されるようになっている (evidence 3 level)。第2相研究後、化学療法が奏効し肺転移切除を追加できた症例で長期生存例が観察されている。

E. 結論

悪性軟部腫瘍に対する低悪性腫瘍、5cm 直径以下、表在性高悪性軟部肉腫の外科的切除は確立し、四肢発生腫瘍については 90%以上の局所制御率が得られている。Stage III に対する外科的治療の成績は不十分で、放射線療法、化学療法の補助治療が必要である。放射線治療の追加で、病理辺縁評価で腫瘍陰性、微小陽性例での局所制御率は高まることが確認されている。肉眼的陽性、腫瘍内切除では、放射線療法の補助効果は確認されていない。化学療法による局所補助効果が観察されることがあるが、結果は安定していない。予後の改善についての、補助化学療法の DOX 投与についての意義は、四肢例で証明されたが、体幹、後腹膜、頭頸部での肉腫では証明されていない。再発例、不完全切除の追加切除、補助療法についてのエビデンスは低く、治療者による考え方もさまざまである。追加完全治療は、低悪性度腫瘍で意義が高い。

F. 健康危険情報

国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと思われるような健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hiroshi Moritake, Sachio Kamimura, Kensuke Akiyoshi, Yoshihisa Nagatoshi, Hirokazu Chuman, and Jun Okamura. Prognostic significance of elevated lactate dehydrogenase and creatine kinase in patients with rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 40: 187-197, 2003.

Umio Yamaguchi, Tadashi Hasegawa, Takanori Hirose, Kazunori Fugo, Tomoko Mitsuhashi, Michio Shimizu, Akira Kawai, Yasumasa Ito, Hirokazu

Chuman, Yasuo Beppu: Sclerosing perineurioma: a clinicopathological study of five cases and diagnostic utility of immunohistochemical staining for GLUT1. *Virchows Arch* 443:159-163, 2003.

U Yamaguchi, T Hasegawa, T Hirose, H Chuman, A Kawai, Y Ito, Y Beppu: Low grade malignant peripheral nerve sheath tumour: varied cytological and histological patterns. *J Clin Pathol* 56(11): 826-830, 2003.

中馬広一. 悪性線維性組織球腫.

Jpn. J Cancer Chemother 30(5): 626-633, 2003.

川井章、別府保男、中馬広一、船越修、遠藤裕介. 歩行解析から見た下肢悪性軟部腫瘍広範切除術の機能的予後. *関節外科* 22: 196-203, 2003

中馬広一 骨盤内の軟部悪性腫瘍の手術: OS now. 19 骨盤手術の最新手技—腫瘍、外傷、股関節症など: (岩本幸英他編): メジカルビュー社 45-55, 2003

中馬広一. 悪性骨・軟部腫瘍の治療. 臨床腫瘍学 日本臨床腫瘍学会編 癌と化学療法社 842-860, 2003.

2. 学会発表

Y Ito, A Kawai, U Yamaguchi, Y Morimoto, H Chuman, Y Beppu National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan: The c-ABL tyrosine kinase translocation to mitochondria in er stress-induced apoptosis.

A kawai, H Chuman, A Makimoto, Y Ito, U Yamaguchi, Y Morimoto, Y Beppu : National Cancer Center Hospital, Tokyo Japan.: Chemotherapy in soft tissue sarcoma. ASCO 2003

川井章、中馬広一、伊藤康正、山口洋、森本裕樹、別府保男、高悪性軟部腫瘍に対する Ifosfamide(IFO)+、Etoposide(VP16)化学療法

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

組織型	症例数	頻度 (%)	5年生存率 (%)	10年生存率 (%)
横紋筋肉腫	194	26.0	34.4	27.5
脂肪肉腫	159	21.3	86.0	72.4
悪性線維性組織球腫	120	16.1	68.0	51.3
滑膜肉腫	50	6.7	61.9	48.1
平滑筋肉腫	32	4.3	33.6	-
血管肉腫	30	4.0	15.4	-
悪性末梢神経鞘腫瘍	25	3.4	45.2	36.1
類上皮肉腫	25	3.4	40.1	26.7
骨外性ユーイング肉腫	21	2.8	50.4	37.8
線維肉腫	20	2.7	71.8	35.9
胞巣状軟部肉腫	20	2.7	83.3	55.6
骨外性軟骨肉腫	20	2.7	100.0	80.0
淡明細胞肉腫	16	2.1	36.5	7.3
骨外性骨肉腫	13	1.7	72.9	72.9
合計	745	100.0		

表2. 悪性軟部腫瘍の年別頻度と組織亜型頻度

	2002	2003
MFH (myxoid fibrosarcoma included)	24	15
Liposarcoma	25	13
Synovial sarcoma	4	9
MPNST	9	5
Leiomyosarcoma	6	4
Total	82	65

MFH; malignant fibrous histiocytoma

MPNST; malignant peripheral nerve sheath tumor

成人軟部肉腫の初診時 M1 症例における化学療法に関する研究

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 成人軟部肉腫における初診時 M1 症例における化学療法の意義を Retrospective に検討した。化学療法施行群と非施行群との間で、累積 2 年生存率に有意差は認めなかった。しかし、化学療法で画像上腫瘍の縮小を認めた症例では累積 2 年生存率は有意に改善していた。成人軟部肉腫初診時 M1 症例においても、組織型、病巣進展度、QOL などを十分に考慮しながら、慎重に化学療法を行うことは意義があると考えられる。

A. 研究目的

軟部肉腫の予後を決定する最大の因子は肺転移であるが、初診時より遠隔転移を来した M1 症例においては、治療法の選択を迷う場合も少なくない。

そこで我々は初診時 M1 症例に対する治療のうち化学療法に焦点を絞り、その適切な選択と予後に及ぼす影響を明らかにすることを目的として Retrospective に検討した。

B. 研究方法

対象症例は 1979-2001 年の間に三重大学にて治療を行った成人軟部肉腫のうち初診時遠隔転移を認めた 28 例を Retrospective に検討した。当研究は患者の名前や身元などが明らかになることは決して無いよう、三重大学倫理委員会のガイドラインに基づいて、患者のプライバシーの保護に留意しつつ行った。症例は、男 20 例、女 8 例、初診時年齢は 22-80 歳（中央値 48 歳）で滑膜肉腫 7 例、MFH5 例、脂肪肉腫 4 例、MPNST 3 例、胞巣状軟部肉腫 3 例、その他 6 例であった。初診時の転移部位は肺転移 25 例、リンパ節転移 5 例、骨転移 2 例、肝転移 1 例、腸間膜転移 1 例であった。原発巣に対する手術が行われた症例は 20 例（71%）であった。経過中化学療法を 17 例に行った。転移巣に対する手術としては肺切除 4 例、リンパ節郭清 3 例、骨腫瘍切除が 1 例におこなわれていた。

C. 結果

最終的な転帰は NED 5 例、AWD 7 例、DOD 16 例であった。化学療法を行った 17 例の治療効果は CR 1 例（滑膜肉腫）、PR 4 例（滑膜肉腫 2、脂肪肉腫 1、MFH1）、NC6 例、PD6 例であり有効率は 29%であった。CR の滑膜肉腫症例の原発巣は 100%壊死となっており、肺転移巣も画像上消失し 50 ヶ月 NED

である。PR の滑膜肉腫 1 例と MFH1 例は肺転移巣を切除することによりそれぞれ 80 ヶ月、24 ヶ月 NED である。全症例の治療開始後 2 年累積生存率は 40% であった。化学療法施行群が 45%、非施行群が 37%であった。両者間での有意差は認めなかった。しかし、化学療法を行った症例を化学療法反応群と非反応群に分けその累積生存率を調べたところ、化学療法反応群では有意に累積 2 年生存率が改善していた。

D. 考察

成人軟部悪性腫瘍の M1 症例には化学療法の効果はないと考えられてきた。今回の我々の retrospective な検討でも統計学的には生存率を延長している証拠は得られなかった。しかし画像上、病理組織学的に効果明らかに効果を認めた症例が存在し、これら化学療法反応群は非反応群より予後は改善していた。したがって、成人軟部肉腫初診時 M1 症例においても、組織型、病巣進展度、QOL などを十分に考慮しながら、慎重に化学療法を行うことは、現段階では意義のあることだと考える。

E. 結論

化学療法施行群と非施行群との間で、累積 2 年生存率に有意差は認めなかった。しかし、化学療法で画像上腫瘍の縮小を認めた症例では累積 2 年生存率は有意に改善していた。成人軟部肉腫初診時 M1 症例においても、組織型、病巣進展度、QOL などを十分に考慮しながら、慎重に化学療法を行うことは意義があると考えられる。

F. 健康危険情報

成人軟部肉腫初診時 M1 症例においても安全に化学療法が遂行できることがわかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kasai Y, Uchida A, et al.

Superelastic Ti-Ni alloy wire intramedullary nails for metastatic femoral pathologic fracture: A case report.

J Surg Oncol 83:123-127 2003

Nakazokra S, Uchida A, et al. Case report: Chondromyxoid fibroma arising at the clavicular diaphysis. Anticancer Res 23:3517-3522 2003

Iida K, Uchida A, et al. Effect of retinoblastoma tumor suppressor gene expression on chemosensitivity of human osteosarcoma cell line Oncology Rep 10:1961-1965 2003

Nakamura T, Uchida A, et al. Case report: Recurrence of soft tissue MFH in bone due to minute intravenous tumor emboli detected by MRI Oncology Rep 10:1957-1960 2003

Okamura N, Uchida A, et al. Case report: Case of clear cell sarcoma surviving with the primary lesion for 20 years after resection of a metastatic lymph node. Anticancer Res 23:4197-4204

Nishimoto K, Uchida A, et al. Surrounding muscle edema detected by MRI is valuable for diagnosis of intramuscular myxoma. Oncology Rep 11:143-148 2004

Imai Y, Uchida A, et al. A case of a large dermatofibrosarcoma protuberans successfully treated with radiofrequency ablation and transcatheter arterial embolization. J Dermatology 31:42-46 2004

名井陽、内田淳正 他
術中体外放射線照射自家骨移植法
別冊整形外科 43: 152-157, 2003

2. 学会発表

Akihiko Matsumine, Atsumasa Uchida, et al. Clinical Outcome of KYOCERA Physio Hinge Total Knee System Type III after Resection of a Bone and Soft Tissue Tumor of the Distal Part of the

Femur in Japan. 12 th International Symposium on Limb Salvage. Rio de Janeiro, Brazil, 15-17th Sept. 2003

A Matsumine, A. Uchida, et al. Long-term follow-up study of calcium hydroxyapatite ceramic implants in bone tumor surgery. 12 th International Symposium on Limb Salvage, Rio de Janeiro, Brazil, 15-17th Sept. 2003

Katsuyuki Kusuzaki, Atsumasa Uchida, et al. Clinical outcome of photodynamic and radiodynamic therapy with acridine orange for reduction surgery in musculoskeletal sarcoma 12 th International Symposium on Limb Salvage, Rio de Janeiro, Brazil 15-17th Sept. 2003

松峯昭彦、榑崎克之、瀬戸正史、奥山典孝、岡村篤、浅野直樹、内田淳正 成人軟部肉腫の初診時 M1 症例における化学療法
第 36 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

松峯昭彦、施徳全、榑崎克之、瀬戸正史、岡村篤、奥山典孝、内田淳正
高齢者骨軟部腫瘍の周術期管理とリハビリテーション
第 36 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

奥山典孝、松峯昭彦、浅野直樹、岡村篤、若林弘樹、瀬戸正史、榑崎克之、内田淳正
軟部悪性腫瘍における β カテニンと肺転移との関連に関する検討
第 36 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

瀬戸正史、岡村篤、浅野直樹、奥山典孝、松峯昭彦、榑崎克之、内田淳正
当科における高齢者発生悪性軟部腫瘍の検討
第 36 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

岡村篤、松峯昭彦、浅野直樹、森田勝也、奥山典孝、瀬戸正史、榑崎克之、内田淳正
磁性体を用いた転移性骨腫瘍の局所温熱療法
第 36 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

浅野直樹、松峯昭彦、岡村篤、奥山典孝、瀬戸正史、楠崎克之、内田淳正
腱鞘巨細胞腫 8 例の治療経験
第 36 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

岡村篤、松峯昭彦、奥山典孝、瀬戸正史、楠崎克之、内田淳正
転移性骨腫瘍に対する温熱療法の臨床応用—磁性体・髄内釘を使用して—
第 6 回骨軟部腫瘍セミナー 平成 15 年 8 月 23 日

宮崎晋一、高橋明子、松原孝夫、岡村篤、瀬戸正史、松峯昭彦、楠崎克之、内田淳正
診断に難渋した下腿悪性軟部腫瘍の一例
第 6 回骨軟部腫瘍セミナー 平成 15 年 8 月 23 日

西本和人、細井哲、松峯昭彦、楠崎克之、内田淳正
筋肉内粘液腫の 4 例-MRI 診断について—
第 101 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
平成 15 年 10 月 2 日

中空繁登、瀬戸正史、松峯昭彦、楠崎克之、内田淳正
鎖骨切除に伴う機能低下についての検討
第 101 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
平成 15 年 10 月 2 日

中村知樹、瀬戸正史、松峯昭彦、楠崎克之、内田淳正
MRI で認められた微少腫瘍塞栓により大腿骨に発生した軟部 MFH の 1 例
第 101 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
平成 15 年 10 月 2 日

高橋明子、松峯昭彦、楠崎克之、瀬戸正史、宮崎晋一 福留寿生 内田淳正
多発性軟部腫瘍の一例
第 48 回東海骨軟部腫瘍研究会 平成 15 年 9 月 6 日

松峯昭彦、楠崎克之、中村知樹、内田淳正
バイオペックス大量使用後、無菌性の浸出液が持続した 2 例
第 4 回バイオアクティブペースト研究会
平成 15 年 11 月 1 日

若林弘樹、浅沼邦洋、岡村篤、奥山典孝、瀬戸正

史、松峯昭彦、楠崎克之、内田淳正
新しい骨転移抑制剤の開発
第 18 回日本整形外科学会基礎学術集会
平成 15 年 10 月 16 日、17 日

加藤秀一、松峯昭彦、加藤公、内田淳正
マイクロアレイを用いた変形性膝関節症の滑膜組織での遺伝子発現解析に関する研究
第 18 回日本整形外科学会基礎学術集会
平成 15 年 10 月 16 日、17 日

奥山典孝、松峯昭彦、岡村篤、浅野直樹、友田良太、森田勝也、若林弘樹、瀬戸正史、楠崎克之、内田淳正
軟部悪性腫瘍における β カテニンの異常集積は肺転移を促進する
第 18 回日本整形外科学会基礎学術集会
平成 15 年 10 月 16 日、17 日

岡村篤、松峯昭彦、浅野直樹、奥山典孝、森川丞二、瀬戸正史、楠崎克之、内田淳正
Citrate Lyase beta の肺転移への関与
第 18 回日本整形外科学会基礎学術集会
平成 15 年 10 月 16 日、17 日

宮崎晋一、登勉、白石泰三、瀬戸正史、松峯昭彦、楠崎克之、内田淳正
骨肉腫における Methylthioadenosine Phosphorylase (MTAP) の発現について
第 18 回日本整形外科学会基礎学術集会
平成 15 年 10 月 16 日、17 日

岡村篤、松峯昭彦、浅野直樹、奥山典孝、森川丞二、瀬戸正史、楠崎克之、内田淳正
骨肉腫細胞における Decorin の血管新生への関与
第 18 回日本整形外科学会基礎学術集会
平成 15 年 10 月 16 日、17 日

松峯昭彦、楠崎克之、瀬戸正史、内田淳正
シンポジウム：骨補填剤の適切な使い分け
骨軟部腫瘍領域におけるリン酸カルシウム骨ペースト使用例の術後成績
第 23 回 セラミック・インプラント研究会
平成 15 年 12 月 6 日

H. 知的財産権の出願・登録状況
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. 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。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。さらに今回、軟部肉腫 52 例における WT1 発現レベルと各種臨床的予後因子との相関、累積生存率との関係を多変量解析を用いて調べたところ、WT1 発現レベルは軟部肉腫における独立した生命予後因子であることが明らかとなった。

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 T 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) 軟部肉腫 52 例における多変量解析にて、WT1 発現レベルは有意な独立生命予後因子であった。
- 4) 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

大阪大学において、WT1 ペプチドを用いた白血病・肺がん・乳がんに対する免疫療法の第 1 相臨床試験が実施され、副作用等を含めた臨床データが集積されたが、WT1 ペプチド投与に伴う重篤な副作用はとくに認められなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ueda T, Oji Y, Naka N, Nakano Y, Takahashi E, Koga S, Asada M, Ikeba A, Nakatsuka S, Abeno S, Hosen N, Tomita Y, Aozasa K, Tamai N, Myoui A, Yoshikawa H, Sugiyama H: Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in human bone and soft-tissue sarcomas. Cancer Sci, 94:271-276, 2003.

Yamamura H, Yoshikawa H, Takahashi K: Aberrant methylation and silencing of the calponin gene in

human sarcoma cells. Anticancer Res, 23:107-14, 2003.

Miyaji T, Nakase T, Onuma E, Sato K, Myoui A, Tomita T, Joyama S, Ariga K, Hashimoto J, Ueda T, Yoshikawa H: Monoclonal antibody to parathyroid hormone-related protein induces differentiation and apoptosis of chondrosarcoma cells. Cancer Letters, 199:147-55, 2003.

Ishii T, Ueda T, Myoui A, Tamai N, Hosono N, Yoshikawa H: Unusual skeletal metastases from myxoid liposarcoma only detectable by MR imaging. Eur Radiol, 13: L185-L191, 2003.

Nakanishi H, Araki N, Sawai Y, Kudawara I, Mano M, Ishiguro S, Ueda T, Yoshikawa H: Cystic synovial sarcomas: imaging features with clinical and histopathologic correlation. Skeletal Radiol, 32:701-707, 2003.

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

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関する研究

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 従来の比較ゲノムハイブリダイゼーション（CGH）法に加えてマイクロアレイ CGH 法を用いて、骨軟部腫瘍の遺伝子・染色体変異の研究を行う。解析によって得られた染色体・遺伝子変異の結果を基に、腫瘍の発生原因の検討、診断の簡便化、新しい治療戦略につながる可能性が期待される。

A. 研究目的

我々は、比較ゲノムハイブリダイゼーション（CGH）法を用い、軟部肉腫症例の遺伝子・染色体変異の研究を行っている。多数の軟部肉腫の遺伝子・染色体変異の解析を重ねる事により、腫瘍発生のメカニズムの解明だけでなく、新しい診断方法や新しい治療方法の開発を目的とする。

B. 研究方法

-80℃に冷凍保存されている、悪性末梢神経鞘腫（MPNST）、滑膜肉腫、脂肪肉腫の3種類の腫瘍を対象に、遺伝子・染色体変異をCGH法により解析した。得られた結果と、腫瘍の病理組織学的特徴や臨床経過等を比較検討した。変異を高頻度に認めた症例に対しては、マイクロアレイCGH法を追加し、変異遺伝子の特定を行った。

（倫理面への配慮）

本研究を施行するにあたっては、施設内の倫理委員会の了承を得た。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、個人情報の保護を徹底し、同意の撤回は随時可能と明記し患者・家族の利益を守るようにした。

C. 結果

MPNST： 8症例でCGHを行い、変異が高頻度であった5症例でマイクロアレイCGHを追加した。高頻度にgainが認められたのは3q13-26、5p13-14、12q11-23であった。高頻度にlossが認められたのは1p31、10p、11q24-qter、16、17であった。マイクロアレイCGHによってEGFR、CDK6、MSH2、KCNK1、DDX15、DAB2、LAMA3のgainと、EGR1、CDH1、CTSB、GATA3、GLTSCR2、SULT2A1のlossが認められた。

滑膜肉腫： 14例（8例がmonophasic、8例がSYT-SSX1）を対象とした。10例に変異が認められ、平均変異数、high-level gain数共に、monophasicに多かった。gainは、2、7、8、12、17q、21qに、lossは3p、6q、16qで重複してみられた。High-level gainは1q22-31、12q14-15、18q、に認められた。コピー数の変化は、SYT-SSX1と-SSX2間で有為な差は認められなかった。3個以上の変異を有する症例は、有意に予後不良であった。また、1p31、1q31、7p12、12q15-22のgainを有する症例は予後不良であった。マイクロアレイCGHにより、EGFR、PDGFRA、FGFR1、HRAS、SAS、MDM2の変異が認められた。EGFR、FGFR1、SAS、MDM2等のgainはmonophasicにのみ認められた。

脂肪肉腫： 15例中14例に変異が認められた。Gainの方がlossよりも多かった。高頻度にgainが重複した部位は1q22-24、7q12、9q34、12q14-q24、21q22であった。Lossは、9p、6qter、16qterで重複していた。high level gainは1q、12q、1p、3p、7qで認められた。12q13-24 gainはwell differentiated typeにのみ認められた。再発腫瘍は（平均変異数6.1）、原発腫瘍（2.2）よりも高度な変異を示した。

D. 考察

各腫瘍にいくつかの特徴的な、遺伝子・染色体変異が認められた。MPNSTにおける変異は他の腫瘍より高頻度に出現し、DAB2とEGFRのgainや、CDH1のlossが好発する。滑膜肉腫では、monophasicはbiphasicよりも遺伝子・染色体変異の点から不安定で、PDGFRA、EGFR、FGFR1、SAS、MDM2等のgainが高頻度に出現する。脂肪肉腫とMPNSTでは、予後因子不明であったが、滑膜肉腫では、変異数と数個のgainが予後と関係あった。