

Long-term follow-up study of calcium hydroxyapatite ceramic implants in bone tumor surgery
5th Meeting of Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (April, 2004 Izmir, Turkey)

Tomoda R, Okuyama N, Matsumine A, Kusuzaki K, Seto M, Uchida A

Survival and revision of tumor knee prosthesis
5th Meeting of Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (April, 2004 Izmir, Turkey)

武田 健, 尾崎敏文, 杉原進介, 国定俊之, 井上 一.
骨腫瘍切除後の処理骨利用による再建術の成績
腫瘍切除後, 加温骨処理を行った症例. 中部整形
災誌, 47 卷春季学会: 124, 2004.

光吉五朗, 尾崎敏文, 国定俊之, 井上 一, 金澤 右.
骨腫瘍に対する CT ガイド下針生検術の有用性. 中
部整形災誌, 47 卷春季学会: 36, 2004.

北村亜以, 阿部信寛, 奥田和弘, 尾崎敏文, 井上 一.
膝関節に発生した腫瘤様滑膜炎の 1 例. 岡山医学
会雑誌, 115: 268, 2004.

国定俊之, 光嶋 勲, 尾崎敏文, 沼本邦彦, 井上 一.
穿通枝皮弁を用いて再建した骨軟部腫瘍の治療成
績. 日本整形外科学会雑誌, 78: S474, 2004.

尾崎敏文, 国定俊之, 小野 敦, 土井英之, 川井 章,
井上 一. 骨・軟部腫瘍における MRI の進歩. 日
本整形外科学会雑誌, 78: S490, 2004.

尾崎敏文, 国定俊之, 吉田晶, 森本裕樹, 川井 章,
井上 一, 長谷川匡, 横山良平, Christopher
Poremba. Ewing 腫瘍における染色体不安定性の研
究. 日本整形外科学会雑誌, 78: S268, 2004.

奥田和弘, 井上 一, 国定俊之, 尾崎敏文. 腫瘍型
人工骨頭置換術を施行した大腿骨近位部腫瘍患者
の歩行分析. リハビリテーション医学, 41: 183,
2004.

沼本邦彦, 尾崎敏文, 橋詰博行, 国定俊之, 井上 一,
光嶋 勲. 手に発生した骨軟部肉腫の治療と再建.
日本マイクロサージャリー学会会誌, 17: 194-195,
2004.

国定俊之, 尾崎敏文, 橋詰博行, 武田健, 井上 一,

光嶋 勲. 穿通枝皮弁を用いて再建した骨軟部腫瘍
の治療経験. 日本マイクロサージャリー学会会誌,
17: 136, 2004.

沼本邦彦, 尾崎敏文, 国定俊之, 大畑範英, 中川
寧子, 武田 健, 吉田 晶, 井上 一. 当科における
骨原発軟骨肉腫の治療成績. 日本整形外科学会雜
誌, 78: S700, 2004.

松本俊之, 尾崎敏文, 中川寧子, 森本祐樹, 井上 一.
孤立性骨嚢腫の治療成績. 日本整形外科学会雑誌,
78: S697, 2004.

荒瀧慎也, 尾崎敏文, 田中雅人, 国定俊之, 生熊
久敬, 中原進之介, 井上 一. 当科における椎体悪
性腫瘍の治療経験. 日本整形外科学会雑誌, 78:
S692, 2004.

中川寧子, 尾崎敏文, 吉田 晶, 沼本邦彦, 大畑範
英, 武田健, 井上 一. 神経性腫瘍における CGH 法
を用いた染色体不安定性の解析. 日本整形外科学
会雑誌, 78: S677, 2004.

大畑範英, 尾崎敏文, 大内田守, 国定俊之, 沼本
邦彦, 清水憲二, 井上 一. CGH 法, マイクロサテ
ライト解析を用いた骨肉腫における染色体不安定性
の検討. 日本整形外科学会雑誌, 78: S674, 2004.

井谷智, 尾崎敏文, 沼本邦彦, 青江 基, 井上 一. 脂
肪芽細胞腫の 2 例. 日本整形外科学会雑誌, 78:
S655, 2004.

狩野岳士, 尾崎敏文, 国定俊之, 井上 一, 小野 敦.
軟部腫瘍における Dynamic MRI の有用性. 日本整
形外科学会雑誌. 78: S649, 2004.

武田 健, 尾崎敏文, 国定俊之, 中川寧子, 大畑範
英, 沼本邦彦, 吉田 晶, 川井 章, 井上 一. 骨肉
腫に関連した二次性悪性腫瘍の 6 例. 日本整形外
科学会雑誌, 78: S643, 2004.

杉原進介, 時岡孝光, 高尾 敦, 遠藤裕介, 島津裕
和, 岩田 純, 沼本邦彦, 尾崎敏文, 井上 一. 軟
部悪性線維性組織球腫の切除縁画像評価の限界に
ついての検討. 日本整形外科学会雑誌, 78: S638,
2004.

尾崎敏文, 光吉五朗, 国定俊之, 内藤訓子, 川井 章,

金澤 右, 濱崎周次, 井上 一. 骨軟部腫瘍に対する針生検術の適応と限界. 日本整形外科学会雑誌, 78: S565, 2004.

国定俊之, 奥田和弘, 尾崎敏文, 遠藤裕介, 千田益生, 井上 一. 腫瘍型人工骨頭置換術を施行した大腿骨近位部腫瘍患者の歩行分析. リハビリテーション医学, 41 Suppl: S229, 2004.

戸口田淳也:
遺伝子発現プロファイリングからの滑膜肉腫の分子病理解析.
第93回日本病理学会 (2004. 6. 11 札幌)

中山富貴, 中村孝志, 戸口田淳也, 中嶋安彬, 坪山直生:
神経発生と考えられた腋窩部滑膜肉腫の1例.
第400回京阪神整形外科集談会
(2004. 6. 19 大阪)

西庄功一, 中山富貴, 青山朋樹, 岡本健,
西庄功一, 石部達也, 安良興, 嶋靖子,
柴田弘太郎, 坪山直生, 中村孝志,
戸口田淳也:
骨肉腫における RECQL4 遺伝子の変異解析.
第37回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集
会 (2004. 7. 15 東京)

岡本健, 長山聡, 青山朋樹, 西庄功一, 石部
達也, 中山富貴, 中村祐輔, 中村孝志, 戸口
田淳也:
滑膜肉腫における融合遺伝子 SYT-SSX の機
能: 下流遺伝子の同定と機能解析.
第37回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集
会 (2004. 7. 15 東京)

石部達也, 中山富貴, 岡本健, 長山聡, 青山
朋樹, 西庄功一, 安良興, 柴田弘太郎, 嶋靖
子, 中村孝志, 戸口田淳也:
滑膜肉腫の増殖における Fibroblast growth
factor シグナルの関与-分子標的としての有
用性の検討-.
第37回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集
会 (2004. 7. 16 東京)

中山富貴, 坪山直生, 戸口田淳也, 中村孝
志: 未分化紡錘・多形細胞肉腫に対する化学
療法の有効性.

第37回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集
会 (2004. 7. 16 東京)

戸口田淳也, 石部達也, 長山聡, 中山富貴,
片桐豊雅, 中村祐輔:
骨軟部腫瘍における分子標的治療の開発.
第63回日本癌学会総会 (2004. 9. 29 福岡)

福川千香子, 長山聡, 片桐豊雅, 戸口田淳也,
中村祐輔:
滑膜肉腫において高発現する遺伝子 FZD10 の
機能解析およびその抗体の治療への応用.
第63回日本癌学会総会 (2004. 9. 29 福岡)

長山聡, 井元清哉, 片桐豊雅, 中山富貴, 下
平英寿, ローレンス ミッチェル, 宮野悟,
戸口田淳也, 中村祐輔:
遺伝子発現プロファイルに基づいた軟部肉腫
の分子生物学的な新分類の構築.
第63回日本癌学会総会 (2004. 9. 29 福岡)

西庄功一, 中山富貴, 青山朋樹, 石部達也,
嶋靖子, 柴田弘太郎, 坪山直生, 中村孝志,
戸口田淳也:
骨肉腫における RECQL4 遺伝子の変異解析.
第63回日本癌学会総会 (2004. 9. 29 福岡)

石部達也, 中山富貴, 岡本健, 長山聡, 青山
朋樹, 西庄功一, 柴田弘太郎, ロバーツ, 嶋靖
子, 中村孝志, 戸口田淳也:
治療標的分子としての滑膜肉腫における FGF
シグナル伝達系.
第63回日本癌学会総会 (2004. 9. 29 福岡)

戸口田淳也, 西庄功一, 長山聡, 中山富貴,
中村孝志:
遺伝子発現プロファイリングによる肉腫にお
ける病態進行関連遺伝子の探索.
第19回日本整形外科学会基礎学術集
会 (2004. 10. 21 東京)

石部達也, 中山富貴, 岡本健, 長山聡, 中村
孝志, 戸口田淳也:
滑膜肉腫における神経組織関連遺伝子の発現
とレチノイン酸による分化誘導.
第19回日本整形外科学会基礎学術集
会 (2004. 10. 22 東京)

中山富貴、坪山直生、戸口田淳也、宮崎真紀、平松英文、水嶋康浩、松原央、小林道弘、足立壮一、中畑龍俊、中村孝志：
四肢骨肉腫に対する VP-16 を併用した化学療法の治療成績。

第 42 回日本癌治療学会 (2004. 10. 27 京都)

足立壮一、今井剛、渡部基信、松原央、水嶋康浩、西庄功一、中山富貴、木村晋也、戸口田淳也、中畑龍俊：
肉腫に対する新規治療。

第 42 回日本癌治療学会 (2004. 10. 27 京都)

Toguchida, J., Nagayama, S., Imoto, S., Nakayama, T., Nishijo, K., Ishibe, T., Shima, Y., Nakamura, T., Katagiri, T., Nakamura, Y.:

Molecular signatures for malignant profiles of spindle cell sarcomas of soft part. 10th CTOS (2004. 11. 12 Montreal)

Ishibe, T., Nakayama, T., Okamo, T., Aoyama, T., Nishijo, K., Nagayama, S., Nakamura, T., Toguchida, J.:

Fibroblast growth factor signals as a Potent molecular targets in synovial sarcoma. 10th CTOS (2004. 11. 13 Montreal)

吉田行弘、大幸俊三、大幸英至、杉田秀幸、龍順之助：
悪性骨軟部腫瘍切除後における至適再建法の選択と問題点。

第 37 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会、東京、2004、7

杉田秀幸、大幸俊三、鳥山正人、鈴木仁、栗原友介、富沢義宏、大幸英至、吉田行弘、龍順之助：下腿遠位および足部悪性軟部腫瘍における機能的再建。第 37 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会、東京、2004、7

大幸英至、吉田行弘、近藤 理、杉田秀幸、鳥山正人、鈴木仁、栗原友介、富沢義宏：手部に発生した悪性骨軟部腫瘍における患肢温存の意義。第 37 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会、東京、2004、7

吉田行弘、龍順之助：小児悪性骨腫瘍に対する患肢温存法、第 42 回癌治療学会、京都、2004、11 (パネルディスカッション)

吉田行弘、大幸俊三、大幸英至、杉田秀幸、松崎英剛、龍順之助：脛骨近位悪性骨腫瘍に対する膝伸展機構の再建方法。第 53 回東日本整形災害外科学会、山形、2004、9

塚原智英、和田卓郎 他：骨肉腫に対する免疫療法の開発。第 19 回日本整形外科学会基礎学術集会、東京都、2004 年 10 月 21 日

和田卓郎 他：再建術の最前線、第 42 回日本癌治療学会総会シンポジウム、京都、2004 年 10 月 27 日

合田猛俊、井須和男：骨軟部腫瘍切除後の Microsurgery を用いた再建術。第 106 回北海道整形災害外科学会 (2004 年 1 月 24 日～25 日)

大坪英則、井須和男：上腕に発生した Ossifying Fibromyxoid Tumor の 1 例。第 106 回北海道整形災害外科学会 (2004 年 1 月 24 日～25 日)

西田恭博、井須和男：脱分化形軟骨肉腫の治療経験。第 106 回北海道整形災害外科学会 (2004 年 1 月 24 日～25 日)

合田猛俊、井須和男：骨腫瘍搔爬後の欠損に対する吸収性骨補填材料の使用経験。骨軟部吸収性材料フォーラム 2004 (2004 年 3 月 20 日)

合田猛俊、井須和男：上腕骨悪性腫瘍の治療。第 47 回日本手の外科学会学術集会 (2004 年 4 月 22, 23 日)

井須和男：悪性軟部腫瘍進行例に対する epirubicin、ifomide 併用療法の試行経験。第 107 回北海道整形災害外科学会 (2004 年 8 月 7 日～8 日)

平田 真、川口智義他：左脛骨骨肉腫、第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

小柳広高、川口智義他：左大腿骨骨肉腫、第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

Adel Refaat Ahmad、川口智義他：Total Femur Replacement for Limb-Sarvage Surgery、第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

澤泉雅之、川口智義他：Application of Flaps and Composite Tissue Transfer for Soft Tissue Defects、第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

谷澤泰介、川口智義他：膝周囲骨軟部肉腫に対する人工膝関節置換術における膝伸展機構 (Kawaguchi Method) の再建

真鍋 淳、川口智義他：Analysis of Safety Margins Based on Registration of Surgical Margins in Japan、第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

神子良康、川口智義他：分割腹直筋皮弁による再建経験、第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

谷澤泰介、川口智義他：右下腿骨外性 Ewing 肉腫、第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

三森和美、川口智義他：右大腿粘液型脂肪肉腫、第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

石井猛、舘崎慎一郎、他：軟部肉腫肺転移巣切除例の治療成績。第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 (2004. 7. 15-16, 東京) [日本整形外科学会雑誌, 78: S639, 2004.]

米本司、舘崎慎一郎、他：骨肉腫生存者における化学療法晩期合併症：性腺機能と二次がんについて。第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 (2004. 7. 15-16, 東京) [日本整形外科学会雑誌, 78: S641, 2004.]

岩田慎太郎、舘崎慎一郎、他：脛骨近位部骨腫瘍切除後の膝伸展機構再建法：Fibula transposition 法を用いて。第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 (2003. 7. 15-16, 東京) [日本整形外科学会雑誌, 78: S629, 2004.]

石井猛、舘崎慎一郎、他：非小円形肉腫に対する化学療法の効果：特に滑膜肉腫に対する化学療法の効果。第 53 回 東日本整形災害外科学会

(2004. 9. 24-25, 山形) [東日本整形災害外科学会雑誌, 16: 444, 2004.]

米本司、舘崎慎一郎、他：転移性脊椎腫瘍における放射線治療の役割。第 53 回 東日本整形災害外科学会 (2004. 9. 24-25, 山形) [東日本整形災害外科学会雑誌, 16: 350, 2004.]

竹内慶雄、舘崎慎一郎、他：ダウン症候群に骨肉腫を合併した 1 例。第 53 回 東日本整形災害外科学会 (2004. 9. 24-25, 山形) [東日本整形災害外科学会雑誌, 16: 500, 2004.]

山田健志、高橋 満 他
成人例骨原発小円形細胞肉腫に対する治療、第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 平成 16 年 7 月 15 日

Katagiri H, Takahashi M et al.
Palliative Intra-arterial Infusion Chemotherapy and Radiotherapy for Nonoperable Bone and Soft Tissue Sarcoma. 第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 平成 16 年 7 月 16 日

杉浦英志、高橋 満 他
再発軟部肉腫に対する広範切除術一切除縁と術後の予後—
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 平成 16 年 7 月 16 日

H. 知的財産権の出願・登録状況
「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤 (特に FK228) 軟部肉腫 (特に滑膜肉腫) に対する用途特許」
日本出願 (平成 15 年 6 月 27 日、
出願番号：特願 2003-183643)

当該用途特許の PCT による国際出願
(平成 16 年 6 月 11 日) とアメリカへ同時に
出願した (平成 16 年 6 月 29 日)。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
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

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 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や浸潤・転移のメカニズムについても解析を進めた。多剤耐性や転移に対する新しい有効な治療法の開発が今後の課題と考えている。

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、全身の治療法としての有効な化学療法確立が重要である。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っても、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り、現在症例登録が進行中である。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や肉腫細胞の転移制御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および浸潤・転移の分子機構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 20~65 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) AJCC 病期分類で Stage III (T2bN0M0)、6) MRI での評価可能病変を有する、7) 切除可能、8) 未治療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低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、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。本年度は各施設での IRB 審査を経て、症例登録を開始し症例集積を進めている。今後の年次計画として、平成 17 年度は症例集積、モニタリング、中間解析、平成 18 年度は登録完遂、結果解析、平成 19 年度は Phase III study の準備を予定している。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」従い以下を遵守する。

- 1) プロトコールの IRB (倫理審査委員会) 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ュ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：JCOG を構成する他の研究班の主任研究者等と協力して、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および浸潤・転移の分子機構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樹立した ADM 耐性株を用い、薬剤排泄ポンプである MDR1 および MRP1 等の薬剤耐性関連遺伝子の発現を調べた。これらのポンプの阻害剤を投与し、薬剤耐性が克服可能かを検討した。

線維肉細胞株に GFP 遺伝子を恒久的に導入し、細胞の挙動が明確に追跡可能な系を構築した。その細胞を用い、in vivo での肉腫細胞の浸潤・転移の様子を観察した。同時に細胞の運動能を制御する因子である FAK の活性化状態について調べ、FAK を介するシグナル伝達の関与について検討した。

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。本年度には各施設での IRB 審査を経て、症例登録が開始されている。現在のところ、症例集積は 4 例と少ないが、これは、使用する薬剤 IFO と ADM が軟部肉腫に対する保険適応がないため、施設 IRB が研究への参加に難色を示し、施設 IRB における承認を得るのに時間がかかっている施設が多いことが原因の一つと考えられる。この問題については、抗がん剤併用療法に関する検討会における議論を経て、厚生労働省保険局医療課長からの通知により、従来通り 3 割負担のまま使用できる、との見解が示されたため、今後はクリアー可能と考えられる。さらに、当初は確実な抗腫瘍効果を得るため、AJCC 病期分類 Stage III のうち組織学的悪性度が Grade 3 のもののみを適格としていたが、欧米での研究にならぬ高悪性度の Grade 2 も含むこと、また年齢上限も 60 歳までから 65 歳までと引き上げることで、症例の集積を更に促進する予定である。今後の年次計画として

は、平成 17 年度は症例集積、モニタリング、中間解析、平成 18 年度は登録完了、結果解析、平成 19 年度は第 III 相試験の準備を予定している。

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各種の薬剤耐性株作成に成功しているが、これらの細胞を用いた検討では、薬剤排泄ポンプである 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。これらのポンプの阻害剤を使用することでこの薬剤耐性は部分的に克服できた。浸潤・転移の分子機構の解析では、GFP 導入細胞の挙動が 1 細胞のレベルで追跡可能なシステムが構築できた。マウスを用いた in vivo の実験で、肉腫細胞が浸潤していく際に、細胞内の FAK のリン酸化が亢進し、FAK が活性化することが判明した。この活性化は浸潤している辺縁部の細胞にのみ見られ、中心部分の細胞では FAK リン酸化は生じていなかった。

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、我々の樹立した肉腫での耐性株は、薬剤耐性関連遺伝子の 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た。これらのポンプの阻害剤を使用することでこの薬剤耐性は部分的に克服できたことから、難治性の肉腫に対する化学療法においては、MDR1 や MRP1 の阻害薬との併用が有用であると考えられた。浸潤・転移の分子機構の解析では、GFP 導入細胞を用いた in vivo での検討で、肉腫細胞が実際に周囲組織へ浸潤していく際に、細胞内の FAK のリン酸化が特異的に亢進し、FAK が活性化することが判明した。従って、FAK を標的とした分子標的治療は、肉腫の浸潤・転移の制御に有効である可能性が示唆された。

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。また、悪性骨軟部腫瘍における薬剤耐性や浸潤・転移のメカニズムについても解析を進めた。多剤耐性や転移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。

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

Kawaguchi K, Oda Y, Saito T, Yamamoto H, Takahira T, Tamiya S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M

Decreased expression of transforming growth factor- β II receptor is associated with that of p27KIP1 in giant cell tumor of bone: A possible link between transforming growth factor- β and cell cycle-related protein.

Human Pathology 35: 61-68, 2004

Takahira T, Oda Y, Tamiya S, Yamamoto H, Kawaguchi K, Kobayashi C, Oda S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M

Microsatellite instability and p53 mutation associated with tumor progression in dermatofibrosarcoma protuberans.

Human Pathology 35: 240-245, 2004

Saito T, Oda Y, Kawaguchi K, Takahira T, Yamamoto H, Tanaka K, Matsuda S, Sakamoto A, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M

PTEN and other tumor suppressor gene mutations as secondary genetic alterations in synovial sarcoma.

Oncology Reports 11: 1011-1015, 2004

Matsunobu T, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Sakimura R, Hanada M, Li Xu, Oda Y, Naruse I, Hoshino H, Tsuneyoshi M, Iwamoto Y

The prognostic and therapeutic relevance of p27kip1 in Ewing's family tumors.

Clin. Cancer Res., 10: 1003-1012, 2004

Oda Y, Takahira T, Kawaguchi K, Yamamoto H, Tamiya S, Matsuda S, Tanaka K, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M

Low-grade fibromyxoid sarcoma versus low-grade myxofibrosarcoma in the extremities and trunk. A comparison of clinicopathological and immunohistochemical features

Histopathology 45:29-38, 2004

Takahira T, Oda Y, Tamiya S, Yamamoto H, Kawaguchi K, Kobayashi C, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M

Alterations of the p16^{INK4a}/p14^{ARF} pathway in clear cell sarcoma

Cancer Sci. 95(8):651-655, 2004

Kawaguchi K, Oda Y, Saito T, Yamamoto H, Takahira T, Tamiya S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M
Death-Associated Protein Kinase (DAP Kinase)
Alteration in Soft Tissue Leiomyosarcoma:
Promoter Methylation or Homozygous Deletion Is
Associated With a Loss of DAP Kinase Expression
Hum Pathol35(10):1266-1271, 2004

Saito T, Oda Y, Kawaguchi K, Sugimachi K, Yamamoto H, Tateishi N, Tanaka K, Matsuda S, Iwamoto Y, Ladanyi M, Tsuneyoshi M
E-cadherin mutation and Snail overexpression as
alternative mechanisms of E-cadherin
inactivation in synovial sarcoma
Oncogene, 23:8629-8638, 2004

細川哲、田仲和宏、松田秀一、播谷勝三、三浦
裕正、岩本幸英、小林周、小田義直
当科における手の腫瘍症例の検討
災害外科と整形外科, 53: 166-169, 2004

泉貞有、小田義直、松田秀一、田仲和宏、岩本幸
英、恒吉正澄
脛腓骨同時発生の osteofibrous dysplasia の 1 例
診断病理 21(3):251-253, 2004

Kuwano M, Oda Y, Izumi H, Yang S, Uchiyama T, Iwamoto Y, Toi M, Fujii T, Yamana H, Kinoshita H, Kamura T, Tsuneyoshi M, Yasumoto K, Kohno K
The role of nuclear Y-box binding protein 1 as
a global marker in drug resistance
Mol Cancer Ther, 3(11):1485-1492, 2004

岩本幸英
癌の骨転移の診断における Pitfalls
骨・関節・靭帯, 17(4): 406-408, 2004

岩本幸英
第 76 回日本整形外科学会学術総会シンポジウム
「私の患肢温存手術」序文
日整会誌, 78: 143-145, 2004

松延知哉、岩本幸英
原発性骨腫瘍
THE BONE, 18(5):47-52, 2004-9

岩本幸英
骨軟部腫瘍の基本戦略と目標
日本医師会雑誌, 132(7), 989-991, 2004

田仲和宏、岩本幸英
Ewing 肉腫の発癌機構と分子標的治療
整形外科, 55(10):1322, 2004

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、
医学書院、東京、2004

岩本幸英
全身性疾患 第 3 章 骨・軟部腫瘍
神中整形外科学 改訂 22 版, 上巻, 杉岡洋一監修,
岩本幸英編集, pp571-694,
南江堂, 東京, 2004

2. 学会発表

Li Xu, Tanaka K, Nakatani F, Matsunobu T, Sakimura R, Hanada M, Okada T, Nakamura T, Iwamoto Y
Transactivation of cyclin gene by EWS-Flil in
Ewing's family of tumors.
The 50 th Annual Meeting of the Orthopaedic
Research Society, San Francisco, Mar. 7-10, 2004

Matsunobu T, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Sakimura R, Hanada M, Li Xu, Okada T, Nakamura T, Iwamoto Y
Regulation of the expression of p27 protein in
Ewing's family tumor cells.
The 50 th Annual Meeting of the Orthopaedic
Research Society, San Francisco, Mar. 7-10, 2004

Sakimura R, Tanaka K, Nakatani F, Matsunobu T, Hanada M, Li Xu, Okada T, Nakamura T, Iwamoto Y
Histone deacetylase inhibitor suppress the
function of EWS-Flil which enhance histone
deacetylation in Ewing's family tumors.
The 50 th Annual Meeting of the Orthopaedic
Research Society, San Francisco, Mar. 7-10, 2004

Hanada M, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Sakimura R, Matsunobu T, Li Xu, Okada T, Nakamura T, Iwamoto Y
Phosphorylation of focal adhesion kinase is up-regulated in invading fibrosarcoma cells in vivo and in vitro
The 50 th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, Mar. 7-10, 2004

Ito Y, Tanaka K, Kawai A, Yamaguchi U, Morimoto Y, Chuman H, Beppu Y, Iwamoto Y, Kufe D
The c-Abl tyrosine kinase translocation to mitochondria in ER stress-induced apoptosis.
The 50 th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, Mar. 7-10, 2004

Tanaka K, Matsunobu T, Nakatani F, Sakimura R, Hanada M, Li X, Nakamura T, Iwamoto Y
Specific inhibition of EWS-Flil expression by RNA interference in Ewing's sarcoma cells.
18th Meeting of the European Association for Cancer Research
July 3-6, 2004, Innsbruck, Austria

Iwamoto Y
Oncogenic Fusion Protein EWS-Flil As A Molecular Target In Ewing's Sarcoma
14 th Triennial Congress, Asia-Pacific Orthopaedic Association, Kuala Lumpur, Malaysia, September. 5-10, 2004

Hanada M, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Sakimura R, Matsunobu T, Li X, Okada T, Nakamura T, Iwamoto Y
Phosphorylation of focal adhesion kinase is up-regulated in invading fibrosarcoma cells in vivo and in vitro.
The 5th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies of the U. S. A., Canada, Europe and Japan (Oct 10-13, 2004, Banff, Canada)

岡田貴充、田仲和宏、松延知哉、岩本幸英
Ewing 肉腫に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の効果
第2回日本臨床腫瘍学会
平成16年3月12～13日

岡田貴充、田仲和宏、中谷文彦、崎村陸、松延知哉、花田麻須大、岩本幸英
多剤耐性骨肉腫細胞株に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の効果
第8回がん分子標的治療研究会総会
平成16年5月12日～13日

中谷文彦、田仲和宏、崎村陸、松本嘉寛、松延知哉、李旭、花田麻須大、岡田貴充、岩本幸英
融合蛋白質 EWS-Flil の標的遺伝子としての p21 の同定—ユーイング肉腫の発がんメカニズムと分子標的治療の可能性—
第77回日本整形外科学会学術総会
平成16年5月20日～23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、中村幸之、岩本幸英
GFP 発現線維肉腫細胞のマウス筋肉内浸透モデルの開発
第36回日本結合組織学会学術大会
平成16年6月3日～4日

松井元、播谷勝三、田仲和宏、松田秀一、細川哲、岩本幸英
仙骨・脊索腫の手術成績
第107回西日本整形・災害外科学会
平成16年6月19日～20日

李旭、田仲和宏、中谷文彦、松延知哉、崎村陸、花田麻須大、岡田貴充、中村幸之、岩本幸英
Ewing 肉腫における Flavopiridol (HMR1275) の細胞増殖抑制効果
第37回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
平成16年7月15日～16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、中村幸之、岩本幸英
EWS—Flil による p21 遺伝子の発現調節—第二報
第37回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
平成16年7月15日～16日

崎村陸、田仲和宏、中谷文彦、松延知哉、花田麻須大、李旭、岡田貴充、中村幸之、岩本幸英
Ewing 肉腫における EWS—Flil によるヒストン脱アセチル化に関する検討
第37回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
平成16年7月15日～16日

川口謙一、小田義直、齋藤剛、高比良知也、
小林周、山本英崇、田宮貞史、立石直美、
岩本幸英、恒吉正澄
軟部肉腫における腫瘍関連遺伝子のプロモーター
領域の過剰メチル化の解析とその意義
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

田仲和宏、中敬彦、松田秀一、細川哲、
播広谷勝三、岩本幸英
粘液型脂肪肉腫に対する温熱放射線
治療法の治療成績
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

松田秀一、田仲和宏、細川哲、播広谷勝三、
岩本幸英
悪性骨軟部腫瘍切除に対する同種骨移植を用いた
再建術の検討
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

細川哲、田仲和宏、松田秀一、播広谷勝三、
岩本幸英
手指に発生した腱鞘巨細胞腫の検討
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

高比良知也、小田義直、田宮貞史、山元英崇、川
口謙一、小林周、泉貞有、岩本幸英、恒吉正澄
明細胞肉腫における p16INK4a/p14ARF 経路の異常
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

松延知哉、田仲和宏、中谷文彦、崎村陸、花田麻
須大、李旭、岡田貴充、中村幸之、岩本幸英
RNA Interference を用いた EWS-Fli1
特異的発現抑制
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

岡田貴充、田仲和宏、中谷文彦、崎村陸、松延知
哉、花田麻須大、李旭、中村幸之、播広谷勝三、
小田義直、岩本幸英
多剤耐性骨肉腫細胞株に対するヒストン脱アセチ
ル化酵素阻害剤の効果
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

伊藤康正、田仲和宏、別府保男、ドナルドキープ、
岩本幸英
小胞体ストレス誘導アポトーシス：それは c-Abl
Tyrosine Kinase の小胞体からミトコンドリアへの
移行によって導かれる
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

播広谷勝三、前田健、田仲和宏、松田秀一、
細川哲、志田純一、岩本幸英
原発性脊椎悪性腫瘍の治療成績
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

東野修、前田健、志田純一、細川哲、播広谷勝三、
岩城徹、岩本幸英
脊髄 Hemangiopericytoma の 2 症例
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

田仲和宏、岩本幸英
EWS-Fli1 による Ewing 肉腫発がん機構と分子標的
治療の可能性
第 63 回 日本癌学会学術総会
平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日

松延知哉、田仲和宏、崎村陸、花田麻須大、李旭、
岡田貴充、中村幸之、岩本幸英
EWS-Fli1 は細胞老化を抑制する
第 63 回 日本癌学会学術総会
平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日

川口謙一、小田義直、高比良知也、小林周、齋藤
剛、山元英崇、田宮貞史、織田信弥、岩本幸英、
恒吉正澄
軟部肉腫における Microsatellite
instability(MSI)と hMLH1 および hMSH2 蛋白発現
の解析とその意義
第 63 回 日本癌学会学術総会
平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 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、中村幸之、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を
用いた FAK リン酸化の分布の検討
第 63 回 日本癌学会学術総会
平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日

福士純一、William B Stallcup、岩本幸英
NG2 プロテオグリカンはガレクチン 3 と $\alpha 3 \beta 1$ インテグリンを介して血管新生を促進する
第 63 回 日本癌学会学術総会
平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日

李旭、田仲和宏、中谷文彦、松延知哉、崎村陸、
花田麻須大、岡田貴充、中村幸之、岩本幸英
Ewing 肉腫における Flavoprodol (HMR1275) の細胞
増殖抑制効果
第 63 回 日本癌学会学術総会
平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日

岡田貴充、田仲和宏、中谷文彦、崎村陸、松延知
哉、花田麻須大、李旭、中村幸之、播広谷勝三、
小田義直、岩本幸英
多剤耐性骨肉腫、Ewing 肉腫細胞株に対するヒスト
ン脱アセチル化酵素阻害剤の効果
第 63 回 日本癌学会学術総会
平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日

崎村陸、田仲和宏、松延知哉、花田麻須大、李旭、
岡田貴充、中村幸之、岩本幸英
Ewing 肉腫に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害
剤のアポトーシス誘導機序
第 63 回 日本癌学会学術総会
平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日

田仲和宏、岩本幸英
悪性骨軟部腫瘍の浸潤・転移に関わる
シグナル伝達分子
第 19 回日本整形外科学会基礎学術集会
平成 16 年 10 月 21 日～22 日

花田麻須大、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、
松延知哉、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を
用いた FAK リン酸化の分布の検討
第 19 回日本整形外科学会基礎学術集会
平成 16 年 10 月 21 日～22 日

芳田辰也、田仲和宏、松田秀一、細川哲、
播広谷勝三、横山良平、中馬広一、岩本幸英
骨軟部腫瘍切除後のマイクロサージャリーによる
再建術の成績
第 42 回日本癌治療学会総会
平成 16 年 10 月 27 日～29 日

原発性脊椎悪性腫瘍の治療成績
播広谷勝三、前田健、田仲和宏、松田秀一、
細川哲、岩本幸英
第 42 回日本癌治療学会総会
平成 16 年 10 月 27 日～29 日

山本俊策、田仲和宏、松田秀一、細川哲、
播広谷勝三、芳田辰也、福士純一、松延知哉、
崎村陸、岩本幸英
非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法的安全性
第 108 回西日本整形・災害外科学会
平成 16 年 11 月 26 日～27 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（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

悪性軟部腫瘍の薬物療法開発における基礎的、臨床研究

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 成人発生の悪性軟部腫瘍に対する有効な薬物療法は、ドキシソルピシン、イホスファミドのみで、奏効性が低く、毒性が高いため標準的治療と言える状況にない。より有用な治療、悪性軟部腫瘍の多様な組織型に最も有用な薬物療法、プロトコルを開発する目的で基礎的、臨床研究を行っている。病理研究で、増殖因子関与発現頻度を確認し、臨床応用の可能性を検討、臨床では、イホスファミドとドキシソルピシン併用による術前術後補助化学療法の有用性を確認する共同第 2 相試験 (JCOG)、イホスファミドとエトポシド持続点滴療法の悪性軟部腫瘍に対する有用性、粘液型脂肪肉腫に対するシスプラチンを中心にした 4 剤併用化学療法の有用性を単施設研究で確認している

A. 研究目的

成人発生の悪性軟部腫瘍に対する有効な薬物療法は、ドキシソルピシン、イホスファミドのみで、奏効性が低く、毒性が高いため標準的治療と言える状況にない。悪性軟部腫瘍の標準的治療は、原発巣に対する外科的根治手術のみで、高分化悪性軟部腫瘍で 90%、高悪性度悪性軟部腫瘍で 60%の根治率が確認されている。しかし、病理学的悪性度や病期が高まると 60%の症例で再発転移が発症し予後不良である。より有用な治療、悪性軟部腫瘍の多様な組織型に最も有用な薬物療法、プロトコルを開発し、薬物療法の標準的治療、組織型に最も適合した薬物療法、多様な薬物療法プロトコルを開発することを目指した。

B. 研究方法

分子標的治療薬剤の開発が盛んであり、乳がん、肺がん、造血がん、GIST において臨床応用が行われ、治療のモダリティが大きく変化しつつある。悪性骨、軟部腫瘍に対する Glivec の第 2 相試験が国内外で開始されているが、奏効する可能性がある組織亜型を予測するためにがんセンターに過去に経験した症例の病理標本で、各細胞増殖因子レセプターの発現頻度と発現組織亜型別分布と診断上の問題点、MIB1 等の免疫染色による細胞回転指標の精度と悪性度との関連について当院病理部で精力的に行われている。そのデータを総括し、分子標的治療の現状を予測した。臨床では、イホスファミドとドキシソルピシン併用による術前術後補助化学療法の有用性についての第 2 相試験が開始した。また、次期再発進行性悪性軟部腫瘍に対する化学療法の検討を行っている。小児発生

悪性骨腫瘍と悪性軟部腫瘍に対して、奏効性が確認されているエトポシドを含んだイホスファミドとエトポシド併用療法の成人発生非円形性細胞肉腫に対する有用性、粘液性脂肪肉腫に対するシスプラチン、エトポシド、ドキシソルピシン、イホスファミド併用療法が有効性、中年高齢者に対する進行再発性骨外性骨肉腫に対するイホスファミド、メトトレキセート中等量療法の導入した単施設研究を続けている。

C. 結果

- 1) 細胞遺伝学的解析技術の進歩および分子遺伝学的手法の導入の可能性についての臨床基礎研究
 1. 軟部肉腫における KIT(c-kit/CD117)の発現
KIT はチロシンキナーゼ活性を有する細胞増殖因子レセプターの一つで、GIST ではほぼ 100% の発現率が観察されている。398 例の軟部肉腫の染色結果を見ると、ユーイング肉腫 25%と血管肉腫 13%に KIT が比較的高く発現しているが、その他は陰性化きわめて低い発現率であった。KIT 陽性の症例は全奨励の 3%に過ぎなかった。Glivec の効果が期待できる同じタイプの増殖因子レセプターである platelet-derived growth factor receptor alpha(PDGFRα) 遺伝子の変異がほとんど検出されなかった。
 2. 軟部肉腫における EGFR, HER 2/neu の発現
HER 2/neu(c-erbB 2) 遺伝子は第 17 染色体に位置し、185 kD の膜貫通型チロシンキナーゼである HER 2 蛋白をコードする。HER2/neu 蛋白は epidermal growth factor receptor を

構成する 4 つの巻く蛋白の一つであり、EGFR の機能上に大きな役割を担っている。

168 例/281 例 60% の症例において陽性であった。特に、多形型 MFH、粘液線維肉腫、悪性末梢神経症種、滑膜肉腫、平滑筋肉腫でその発現率が高く、過剰発現を示した患者は予後不良であった。悪性度、病期と相関性が認められた。類上皮肉腫(75%)、横紋筋肉腫(46%) 特に多形型(100%) の成人型軟部肉腫に高く、小児・若年者型軟部肉腫である軟部ユウイング肉腫、神経芽腫で低い結果であった。今後の臨床研究の方向性を示唆する結果であった。

3. 低悪性度悪性末梢神経鞘腫瘍の病理組織学的多様性

(Yamaguchi u, et al. J Clin Pathol (2003) 56:826-830)

MPNST の 5 年と 10 年生存率はそれぞれ 34% と 23% と予後不良で、予後と悪性度との関連性はないとされている。低悪性度 MPNST を確実に除外することの意義は非常に高い。4 例を検討して、免疫染色 S-100 および vimentin 陽性と、5%未満の MIB-1 陽性率と電子顕微鏡学的検討では、腫瘍細胞は、シュワン細胞への分化を証明することで可能であった。

対象および結果：低悪性度 (grade 1) MPNST 4 例について検討した。男性 3 人、女性 1 人、初診時の平均年齢は 58 歳 (32-72 歳) であった。1 例は neurofibromatosis type 1 (NF1) 合併例であった。顕微鏡学的には、全ての腫瘍は中程度の細胞密度の増加を示し、核の増大と核異形は軽度であったが、組織学的パターンは様々であり、atypical neurofibroma、low grade fibromyxoid sarcoma、低悪性度 epithelioid、hemangiopericytoma 様の増殖パターンを示した。免疫染色では、4 症例全てが S-100 および vimentin 陽性で、MIB-1 陽性率はいずれの症例でも 5%未満であった。電子顕微鏡学的検討では、腫瘍細胞は、シュワン細胞への分化を示していた。平均観察期間は 21 か月 (12-38 か月) で、局所再発や遠隔転移は認められなかった。

4. 免疫染色法に基づいた gastrointestinal stromal tumor (GIST) と消化管や腹腔内に発生する他の紡錘形細胞病変との鑑別診断

(Yamaguchi u, et al. Virchows Arch (2004) 445:142-150)

腹腔内発生の GIST、孤在性線維性腫瘍、平滑筋腫瘍、神経鞘腫およびデスマイド型線維

腫瘍において KIT, CD34, desmin, S-100 と beta-catenin が陽性で、KIT 陽性の骨軟部腫瘍は全症例の 3%(13/418) であることに比較して特長を示した。

対象および方法：消化管および腹腔内に発生した 297 例の間葉系あるいは末梢神経鞘腫瘍について検討した。腫瘍の内訳は、KIT 陽性 GIST 211、平滑筋腫 12、平滑筋肉腫 18、孤在性線維性腫瘍 17、神経鞘腫 14、デスマイド型線維腫症 25 であった。上記の免疫染色マーカーを用い、標準的な方法で免疫染色を行なった。また、同じ間葉系腫瘍である骨軟部腫瘍 418 症例について、これらの腫瘍における KIT 発現性を検討した。

結果：KIT, CD34, desmin, S-100 と beta-catenin はそれぞれ全症例の GIST、孤在性線維性腫瘍、平滑筋腫瘍、神経鞘腫およびデスマイド型線維腫症において陽性であった。SMA, HCD と NSE はさまざまな腫瘍タイプに陽性を示した。KIT 陽性の骨軟部腫瘍は全症例の 3%(13/418) であった。

5. GIST その他の紡錘形細胞腫瘍の病理診断一致率、GIST とその他の紡錘形細胞腫瘍における KIT 陽性および MIB-1 標識率の判定一致率

(Yamaguchi u, et al. Appl Immunohistochem Mol Morphol (In press))

gastrointestinal stromal tumor (GIST) とその他の紡錘形細胞腫瘍の鑑別診断において、いくつかの汎用性の高い免疫染色性マーカー (KIT, CD34, desmin, smooth-muscle actin (SMA) と S-100) の有用性について報告した (Yamaguchi u, et al. Virchows Arch (2004) 445:142-150)。また、GIST の悪性度を評価するために、MIB-1 標識率を取り入れる必要がある (Hasegawa T, et al. Hum Pathol 2002)。上述した 5 つの免疫マーカーを用いた GIST 病理診断の再現性、一致率、それと同時に、KIT 免疫染色の判定における施設間および判定者間的一致率、さらに MIB-1 標識率の判定一致率について評価検討した。

対象と方法：国立がんセンターで診断され、主に消化管と腹腔内に発生した平滑筋腫 10、平滑筋肉腫 10、神経鞘腫 10、孤在性線維性腫瘍 10、デスマイド型線維腫症 10 および GIST 30 を対象とした。病理診断のための免疫染色および MIB-1 染色は当センターで、KIT の施設間判定率のための免疫染色は当センター

と他の3施設でそれぞれの方法と抗体を使って行なった。7人の病理専門医(5年~30年の診断経験)が個別に病理診断および判定を行なった。MIB-1 カテゴリーは<10%と>=10%とした。診断/判定一致率および kappa 係数を算出し、比較検討した。

結果:病理診断は、正診との一致率/kappa 係数は 97.9%/0.97 (0.95-1.00)で、ほぼ完全一致、7人の間では96%/0.95であった。KIT 免疫染色の判定は観察者の間では91.3%/0.86 (0.77-0.90)、施設間では 91.9%/0.85 (0.72-0.93)であった。MIB-1 標識率は、正診との間では 90%/0.77 (0.62-0.86)で、観察者間では 86.4%/0.68 (0.50-0.82)であった。

6. ユーイング肉腫/PNET および EWS 遺伝子変異を伴う小円形細胞肉腫における高解像度 FISH 解析による EWSR1 遺伝子変異の同定とその臨床応用

(Yamaguchi u, et al. J Clin Pathol 2005 (In press))

パラフィン切片を用いた FISH 法による EWSR1 遺伝子変異の検出の意義についての研究。

対象と方法:当センターで診断された ES/PNET16例、DSRCT 例6、CCS 6例、ネガティブコントロールとして低分化型滑膜肉腫 3例、胞巣型横紋筋肉腫 3例、神経芽細胞腫 3例を対象とした。FISH 解析は上記のプロンプを用い、全例に施行した。また、凍結組織が得られた腫瘍から抽出した RNA を用いた RT-PCR 法により直接 EWS 融合遺伝子の転写産物を確認した。

結果:ES/PNET は 16 例中 14 例(87.5%)に EWS 遺伝子変異が検出された。検出されなかったのは脱灰した 2 例であった。DSRCT は全例(100%)に、CCS は 6 例中 5 例に EWS 遺伝子変異が検出された。低分化型滑膜肉腫、胞巣型横紋筋肉腫、神経芽細胞腫にはこのような遺伝子変異が認められなかった。

2) 臨床試験

進行再発肉腫に対する研究

年齢構成の高齢化に伴い悪性軟部腫瘍の発症数の増加を認めて、成人発生の進行再発性軟部肉腫に対する局所再発例、局所リンパ節転移の救済的外科治療と初診時、再発進行症例に対する薬物療法症例数が増加している。化学療法による奏効性による症状改善、生命予後改善効果をエンドポイントとして、臨床有

効性を確認し、標準的化学療法についての開発するべく研究を行っている。

1. IFO-持続エトポシド療法

小児発生の骨、軟部悪性腫瘍に対するイホスファミドとエトポシドの併用療法の有用性は、骨肉腫、ユーイングファミリー、横紋筋肉腫において確認され、多くのプロトコールに導入され、特にユーイング肉腫においては現在の標準治療薬剤となっている。成人軟部悪性腫瘍に対するエトポシド単剤の奏効率 10%程度であるが、イホスファミドとの相乗効果が基礎的データがあり、小児悪性骨軟部腫瘍でその奏効性が確認されていることから、イホスファミドとエトポシド併用による併用化学療法に対する単施設研究を行った。イホスファミド 1.8g/m²、エトポシド 100mg/m²、5日間投与を成人発生非円形細胞肉腫 22 例(15-69 歳)に行った結果で、partial response 6 例、不変例 14 例で、奏効率 27%であった。MPNST と MFH5 例中 2 例に明らかな奏効性が観察されたが、4-5 サイクルで臨床奏効性が達成される比較的ゆっくりした反応性が確認された。骨髄抑制による発熱が 10%で毒性は十分耐えられる治療で、中、高齢者に対する化学療法として応用も十分可能で、奏効率は低いがドキソルビシン単独療法の次期治療方法として有望であることを確認した。

2. 粘液脂肪肉腫に対する IFO-VP16、DOX-CDDP 交互療法の奏効性についての検討。

以前より、粘液型脂肪肉腫に対する IAP、CDDP/DOX や CAP 療法などシスプラチンを中心にした併用化学療法が奏効することを確認してきた。再発、進行性後腹膜粘液型脂肪肉腫や神経血管に接した局所進行性粘液型脂肪肉腫に対する補助療法としての放射線化学療法に関する臨床、病理学的奏効性を検討した臨床研究。

コンセプト:

粘液型、円形細胞型脂肪肉腫は、神経血管の近傍に発生しやすく、筋肉内播種、腹腔内転移、静脈内腫瘍塞栓など静脈叢を介した転移再発が予後を大きく左右する。初回、原発巣の根治的治療が、完治への唯一方法であり、不完全治療は局所再発、腹腔内再発へとつながる重大な因子となる。組織学的に著効した症例では、辺縁切除でも根治性が確保されるが、多くの症例では化学療法単独で縮小効果、組織学的奏効性ともに不十分であり、非常に

播種しやすい病変であることを考慮すると、不完全な切除となりやすい辺縁手術例では放射線療法の追加が安全妥当と考えている。後腹膜発生多発粘液型脂肪肉腫の治療は全身化学療法が主体となるが、根治を考える場合残存腫瘍の絶滅が不可欠である。骨髄幹細胞併用超大量化学療法、放射線療法、手術療法を試みたが、根治に至った症例は存在しない。現在、後腹膜播種、静脈を介した脊椎、骨盤への進展する症例が多いために、脊椎中心に放射線療法追加併用を行っている。

治療戦略として、有効と考えられるシスプラチン、ドキソルビシンの併用療法で導入し、イホスファミドとエトポシド併用療法との交互療法を行い、最後に残存腫瘍を切除か仙骨から腰椎までの放射線療法追加または巨大な腹腔内単発腫瘍は、化学療法後切除を行い、切除縁が不十分な切除面で追加照射した。四肢発生の粘液型脂肪肉腫では、CDDP/DOX、IFM/ETP 併用の化学療法を2クール施行し、IFM投与に併せて局所放射線療法を追加、局所を十分にコントロールした上で切除する。術後の化学療法についての補助効果は確認されていないので、基本的には行っていない。60歳以上の高齢者については、術前治療のみを施行し、術後の化学療法は行っていない。

治療結果：腹腔内、後腹膜発生例、4例。化学療法の臨床奏効性、有効2例、やや縮小1例。切除まで完遂できた症例3例で、1例は治療途中である。四肢発生例は、3例で、再発肺転移症例1例、2例は局在進行例に術前化学療法を行なった。有効例2例、不変1例であった。比較的高い奏効性を認め、化学療法のみ著効症例はなく、すべてで放射線の追加を必要とした。組織学的奏効性では、著効例2例のみでその他は組織学的残存腫瘍を認めた。

3. 軟部骨肉腫の著効例について

50歳と60歳についての骨肉腫2例で化学療法が著効し、1年以上化学療法のみ無病生存1例、CDDP/DOXと高用量イホスファミド後の再発例に中投与量MTX大量療法とイホスファミド併用療法を行って完全寛解が得られた。高齢者の特徴は、一回の化学療法に対す有害事象が非常に発生しやすく、中枢性毒性により大量イホスファミドやMTX大量療法の施行は困難である。発生頻度の少ない成人例については、奏効した症例の集積が必要であるが、

ドキソルビシン、イホスファミド、エトポシド、シスプラチン、MTX 中投与による奏効性が確認された。古典的な治療は、骨髄抑制が発生する薬剤を3週ごとに投与するスケジュールが主体であるが、導入化学療法として1-2週ごとの強化化学療法を組み込んだコンセプトの新規プロトコールによる高齢者に対するMTX大量療法を組み込んだ治療、イホスファミドとエトポシドを組み込んだ治療が、DOX/CDDPを中心にした治療の打開策となる可能性が確認できた。

4. 高悪性度非円形細胞肉腫に対するイホスファミドとドキソルビシン併用化学療法の臨床試験

現在、JCOG0304として症例集積進行中である。本年度は、進行再発例、体幹部発生例、組織悪性度グレード2以下の症例のみで、グレード3、4四肢発生例の症例集積はなかった。DOX、

D. 考察

1) 細胞遺伝学的解析技術の進歩および分子遺伝学的手法の導入の可能性についての臨床基礎研究

1. 軟部肉腫におけるKIT(c-kit/CD117)やPDGFRの発現は低く、Glivecの奏効性はユウイング肉腫や血管肉腫の一部に見られる可能性があった。398例の軟部肉腫の染色結果を見ると、ユウイング肉腫25%と血管肉腫13%にKITが比較的高く発現しているが、その他は陰性化きわめて低い発現率であった。KIT陽性の症例は全症例の3%に過ぎなかった。Glivecの効果が期待できる同じタイプの増殖因子レセプターであるplatelet-derived growth factor receptor alpha(PDGFRα)遺伝子の変異がほとんど検出されなかった。

2. 軟部肉腫におけるEGFR, HER2/neuの発現168例/281例60%の症例において陽性であった。特に、多形型MFH、粘液線維肉腫、悪性末梢神経症種、滑膜肉腫、平滑筋肉腫でその発現率が高く、過剰発現を示した患者は予後不良で、悪性度、病期と相関性が認められた。今後の臨床研究の方向性を示唆する結果であった。

3. 低悪性度悪性末梢神経鞘腫瘍の病理組織学的多様性

MPNSTの5年と10年生存率はそれぞれ34%と23%と予後不良で、予後と悪性度との関連性はないとされている。したがって、多彩な組織パターンを示す低悪性度MPNSTの診断に際しては、

neurofibroma, low grade fibromyxoid sarcoma, solitary fibrous tumor をはじめとする良性腫瘍や低悪性度腫瘍との鑑別が非常に重要である。その際、通常の臨床病理学的検討に加え、S-100を用いた免疫染色や場合によっては電子顕微鏡学的検討が有用であった。

4. 免疫染色法に基づいた gastrointestinal stromal tumor (GIST) と消化管や腹腔内に発生する他の紡錘形細胞病変との鑑別診断
GIST の病理診断のためには、形態学的所見と照らし合わせながら、KIT に加えて汎用性の高い CD34, desmin, S-100 および beta-catenin に対する抗体を用いた免疫染色を行なって他の紡錘形細胞病変を鑑別することが必要である。
5. GIST その他の紡錘形細胞腫瘍の病理診断一致
GIST とその他の紡錘形細胞腫瘍における KIT 陽性および MIB-1 標識率の判定一致率
免疫染色マーカーを用いた GIST とその他の紡錘形細胞腫瘍の病理診断の再現性は高い。ただし、形態学的に類似する細胞密度の高い平滑筋腫を平滑筋肉腫、まれな孤在性線維性腫瘍を GIST やデスマイドと診断する可能性があるため注意を要する。KIT 染色の一致率も高いが、観察者の経験が短いほど、ばらつきが大きい傾向にある。2 カテゴリーの MIB-1 標識率の再現性も高いが、MIB-1LI>=10% の一致率が低い傾向にある。その理由として、GIST における MIB-1 の不均等分布あるいは観察者の経験の差があげられる。
6. ユーイング肉腫/PNET および EWS 遺伝子変異を伴う小円形細胞肉腫における高解像度 FISH 解析による EWSR1 遺伝子変異の同定とその臨床応用
今回の研究で用いるプローブはキメラを形成するパートナー遺伝子までは同定できないが、幅広く EWSR1 遺伝子変異をパラフィン切片によって高感度に検出できるメリットがある。さらに、HE 標本と対応させることで腫瘍細胞と非腫瘍細胞を鑑別でき、また過去の症例を遡って染色体転座の有無を検索できる利点が高い。また、明細胞肉腫、線維形成小円形細胞腫瘍など 22q12 染色体転座によって EWSR1 遺伝子と融合遺伝子を形成する軟部肉腫の補助的遺伝子診断にも応用できる点で診断的価値が高いと言える。今回の研究で行われる FISH 法は従来の方法と比べて感度と解像度が高く、一種類のプローブで特異的染色体転座の有無を推定できる上で医療経済的にも合理的で、

保存資料を用いた遺伝子診断と治療情報との関連性の検索など広い応用性があり、今後活用が期待できる点で意義深い。

2) 臨床研究についての考察

非円形細胞悪性軟部肉腫再発、進行症例に対して、イホスファミドとエトポシド併用療法の奏効性、安全性が確認された。大量イホスファミド 16g/m² 以上の滑膜肉腫に対する有効性が報告されているが、滑膜肉腫において、若年者を中心に高用量イホスファミド 14g/m² とエトポシド 500mg/m²、24 時間持続投与併用療法の有用性、高齢者に対するイホスファミド 9-12g/m²、エトポシド 500mg/m² 持続投与の併用療法有用性の検討へと進めている。
粘液型脂肪肉腫は、放射線療法の有効性は以前より報告されているが、局所辺縁切除が要求される膝、股関節、腹腔内再発を考えると更なる高い臨床奏効性が求められる組織亜型である。根治性を高めるためにも、有効な化学療法の開発が急務であり、イホスファミド、ドキソルビシン、シスプラチンの併用療法が有効であることを報告してきたが、今回はエトポシドを追加した、ドキソルビシンとシスプラチン、イホスファミドとエトポシドとの交互療法が 60 歳台まで十分に行える治療で、放射線治療により局所制御性はきわめて高いことが明らかになった。局所進行症例の術前補助療法として、進行多発症例の病状コントロールの柱になることが確認された。また、高齢者発生の骨肉腫は、非常に悪性度も幅があり、薬剤についてもドキソルビシンとシスプラチンの有用性は確認されているが、補助化学療法について議論の多いところである。イホスファミドとエトポシド併用療法と中等量メトトレキセートによる著効例を経験したことは、更に有効な補助療法の開発に弾みをつける結果であった。

E. 結論

いずれの薬剤も、小児発生の骨軟部腫瘍において十分な臨床経験を積んでおり、骨肉腫において、ドキソルビシン 60mg/m² とシスプラチン 100-120mg/m²、イホスファミド 14-16g/m²、メトトレキセート大量療法、ユーイング肉腫においてエトポシドとイホスファミド併用療法は通常行っている治療であり、40 歳以下の骨肉腫、ユーイング肉腫の患者に対しても同様のプロトコロールで補助化学療法を通常臨床で使用している。顆粒球減少と

の有害事象に対策に習熟しており、臨床研究を行うに十分な力量を有しているレベルに達して、感染症による死亡例の発生はない。40歳以上から60歳までの患者に対しても、十分に行える化学療法であると考えている。

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

Umio Yamaguchi¹, Tadashi Hasegawa², Yuki Morimoto¹, Ukihide Tateishi³, Makoto Endo¹, Fumihiko Nakatani¹, Akira Kawai¹, Hirokazu Chuman¹, Yasuo Beppu¹, Mareyuki Endo⁵, Hidekachi Kurotaki⁶, and Koh Furuta¹

A practical approach to clinical diagnosis of Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumour and other small round cell tumours sharing EWS rearrangement by applying new fluorescence in situ hybridization probes for EWSR1 on formalin-fixed paraffin-embedded tissue
J Clin Pathol 2005 (in press)

Umio Yamaguchi, Tadashi Hasegawa, Taizo Masuda, Shigeki Sekine, Akira Kawai, Hirokazu Chuman, Tadakazu Shimoda:
Differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumor and other spindle cell tumors in the gastrointestinal tract based on immunohistochemical analysis.
Virchows Arch 445: 142-150, 2004.

Umio Yamaguchi, Tadashi Hasegawa, Shinji Sakurai, Yuji Sakuma, Yutaka Takazawa, Tsunekazu Hishima, Tomoko Mitsuhashi, Shigeki Sekine, Hirokazu Chuman, Tadakazu Shimoda:

Interobserver variability in histologic recognition, interpretation of KIT immunostaining and determining MIB-1 labeling indices in gastrointestinal stromal tumors and other spindle cell tumors of the gastrointestinal tract.

Appl Immunohistochem Mol Morphol (In press) 2004.

川井章、伊藤康正、山口洋、中馬広一、別府保男、長谷川匡
淡明細胞軟骨肉腫
整形外科 南江堂 54 (7) : 828-829, 2003.

中馬広一

進行性再発骨軟部肉腫に対する化学療法の現状
癌と化学療法
癌と化学療法社 31 (9) : 1331-1339, 2004.

山口洋 (分担執筆)

軟部腫瘍 がん化学療法看護 2004 年度版
南光堂 2004.

山口洋、長谷川匡

軟部肉腫の病理診断と治療 (特集) 癌と化学療法
癌と化学療法社 31 (9) : 1340-1345, 2004.

川井章、中馬広一、伊藤康正、山口洋、森本裕樹、別府保男
がん骨転移の疫学 (特集)
骨・関節・靭帯 アークメディア 17 (4) : 363-367, 2004.

川井章、別府保男、中馬広一、伊藤康正、山口洋、森本裕樹
シンポジウム 高齢者骨・軟部腫瘍の治療
高齢者骨・軟部腫瘍の治療成績—わが国の現状—
日本整形外科学会雑誌 78 : 377-381, 2004.

2. 学会発表

山口洋、中馬広一、川井章、伊藤康正、森本裕樹、別府保男、牧本敦、細野亜古、大平睦郎、長谷川匡、横山良平
Ewing 肉腫の治療成績の検討
第 37 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2004 年 7 月 15 日)

山口洋、長谷川匡、中馬広一、川井章、伊藤康正、森本裕樹、別府保男、広瀬隆則
低悪性度悪性末梢神経鞘腫瘍の病理組織学的多様性
第 37 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2004 年 7 月 16 日)

山口洋、長谷川匡、中馬広一、立石宇貴秀、古田耕
FISH 解析による desmoplastic small round cell

tumor(DSRCT)の EWS 遺伝子再構成を伴った染色体
転座(11;22)(p13;q12)の検出
第 63 回日本癌薬学術総会
(2004 年 9 月 29 日～10 月 1 日)

中馬広一
再発乳がん骨転移に対する治療のガイドラインと
実際
第 37 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2004 年 7 月 15 日)

中馬広一
上部胸壁、腕神経周辺発生の骨軟部腫瘍に対する
肩甲骨縦節後方侵入法について
第 3 7 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2004 年 7 月 16 日)

中馬広一
整形外科領域における抗がん剤併用療法の適正使用
抗がん剤の併用療法における適応外使用に関
する講習会 (2004 年 7 月 24 日)

中馬広一
転移性骨腫瘍の臨床—安全性とベネフィット
第 3 回九州・癌と骨病変研究会
(2004 年 9 月 25 日)

中馬広一
悪性骨・軟部腫瘍の治療ガイドライン
第 4 2 回日本癌治療学会総会
(2004 年 10 月 27 日)

川井章、中馬広一、中谷文彦、山口洋、森本裕樹、
中山 Robert、末原義之、別府保男 国立がんセン
ター中央病院整形外科 骨肉腫に対する
Ifosfamide(IFO)+Cisplatin(CDDP)/Adriamicin(AD
R)化学療法
第 4 2 回日本癌治療学会総会
(2004 年 10 月 28 日)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。