

が可視的にも証明された。CDDP-L投与群での腫瘍サイズは、コントロール群に比して有意な増殖抑制を認めた。しかし、シスプラチン投与群との有意な差はなかった。カフェインによるCDDP-Lの増強効果に関する実験では、CDDP-L投与後にカフェインを7日間投与した群で、シスプラチン投与後にカフェインを3日間投与した群と7日間投与した群に比して有意な抗腫瘍効果を認めた。

D. 考察

本研究は、高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の安全性と有効性を多施設共同研究で確認することを目的としている。最終的には、本治療の先進医療としての存続と治療の標準化を目指すものである。悪性骨軟部腫瘍の治療は、1970年代の化学療法の導入によって飛躍的に向上している。特に骨肉腫においては、化学療法導入以前は5年生存率が10%前後であったのが、化学療法の導入によって50~70%程度まで改善している。これまでの研究によって、数種類の抗癌剤を組み合わせ投与する多剤併用化学療法が、単剤投与よりも有効であることは示されているが、治療成績は、5年生存率は骨腫瘍で約70%(Cancer 2006;106:1154-61)、軟部腫瘍で約60%(Ann Surg 2004;240:686-95)と概ね頭打ちであり、新たな治療が必要である。カフェインは、DNA修復阻害作用があり、種々の抗癌剤の作用を増強することから、カフェインを併用した抗癌剤の投与により治療効果が高まることが期待され、金沢大学では1989年より臨床応用している。1989年より本治療を高悪性度骨軟部腫瘍に臨床応用し、金沢大学で1989年から2006年までに、89例の骨肉腫に対して施行し局所有効率は90%(以前の治療では20~40%)、5年生存率は90%(以前は約50%)と著しい改善を認めた。また、軟部肉腫は90例に対する局所有効率は70%であった(従来法では20%以下)。これらは、文献的に報告されている他のレジメの治療よりも、良好な成績である。またカフェインを併用した化学療法の他の疾患での報告には、肺癌に対してカフェイン併用化学療法の臨床試験の報告がされている(Am J Clin Oncol 2003;26:543-9)。また我々は当初悪性骨軟部腫瘍と診断された癌腫に対してカフェイン併用化学療法を施行し、効果が得られた経験がある(Anticancer Res 2005;25:2399-405)。このように他の癌腫に本治療が応用できる可能性も秘めている。さらに、本治療により治療効果が向上すれば生存率の向上が期待されるのはも

ちろんであるが、患肢の機能向上にも貢献できることが期待される。悪性骨軟部腫瘍の手術では広範切除(腫瘍周囲の筋肉や神経を犠牲にし、場合によっては切断術を要する)が一般的で、術後の患肢機能が損なわれれば日常生活に大きな支障をきたし福祉による補助も必要になる。また、骨腫瘍の広範切除後の再建には高価な腫瘍用人工関節を要することも多い。本治療により腫瘍が著明に縮小すれば、縮小手術(周囲の神経や血管などの正常組織を可能な限り温存する)と骨延長術や腫瘍骨液体窒素処理後移植術(H16年11月先進医療承認)などにより高価な腫瘍用人工関節の使用を回避することや患肢機能の温存が可能となる。以上より、本治療が医療費の削減と医療の質の向上に貢献するものと考えられる。今回、骨軟部腫瘍に対する本治療の有効性・安全性を多施設共同研究で確立することは、非常に独創的かつ先進的であると考えられる。

また、分子生物学的解析を用いた、①cDNAマイクロアレイを用いた骨肉腫細胞株におけるカフェインの化学療法増強作用に関連する遺伝子の発現解析では、カフェインの相乗効果への関与が示唆される遺伝子をリストアップすることができた。このうちアポトーシス誘導関連遺伝子のGADD153発現亢進およびアポトーシス抵抗関連遺伝子のLEU13およびIFI27の発現抑制が、抗癌剤の殺細胞作用の促進に関与している可能性が文献的にも示唆された。これらの3遺伝子はカフェイン併用化学療法への感受性を予測する候補因子になりうると考えられ、またカフェインの作用機序解明に役立つものと考えられた。

②ラット骨肉腫に対するシスプラチン封入PEG修飾リポソームの抗腫瘍効果およびカフェインによる抗腫瘍効果増強作用に関する研究では、SO SN2移植ラットに対してCDDP-L投与群では血中滞留性も優れており、腫瘍内への集積性も良好であったため、強い抗腫瘍効果が期待できた。しかし、抗腫瘍効果を認めるものの、シスプラチン投与群との間に有意な差は無かった。これは、リポソームが腫瘍内へ集積しても、細胞内へリポソームが取り込まれず、間質にあるリポソームから放出されたシスプラチンのうち部分的にしか細胞内へ到達しないためであると考えた。本実験でCDDP-Lは持続的な抗腫瘍効果を発揮しており、この特性から、カフェインをより長い期間投与した場合により高い増強効果が得られるのではないかと考えた。その結果、CDDP-L投与後にカフェインを7日間投与することで、より高い抗腫瘍効果を得ることができた。我々が臨床で用いているプロトコールでは、シスプラチン投与後、カフェイ

ンを3日間持続投与するスケジュールであるが、CDDP-Lを投与した後に更に長くカフェインを投与することができれば、現在よりも良好な治療成績を得ることができると考えられた。

今後もカフェインに関する基礎研究を重ねることで、さらに本治療の有効性・安全性を高めることが可能になるのではないかと考えられる。

E. 結論

本研究は、2008年3月末現在試験実施中であり、まだ結論は得られていない。

F. 健康危険情報

健康危険情報として該当する事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Kawai A, Hosono A, Nakayama R, Matsumine A, Matsumoto S, Ueda T, Tsuchiya H, Beppu Y, Morioka H, Yabe H: Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: a study of 75 patients. *Cancer* 109: 109-116, 2007.
- 2 Obata H, Ueda T, Kawai A, Ishii T, Ozaki T, Abe S, Tanaka K, Tsuchiya H, Matsumine A, Yabe H: Clinical outcome of patients with Ewing sarcoma family of tumors of bone in Japan: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group cooperative study. *Cancer* 109: 767-775, 2007.
- 3 Hayashi K, Yamauchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Amoh Y, Hoffman RM, Bouvet M: Dual-color imaging of angiogenesis and its inhibition in bone and soft tissue sarcoma. *J Surg Res* 140: 165-170, 2007.
- 4 Ji Y, Hayashi K, Amoh Y, Tsuji K, Yamauchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Bouvet M, Hoffman RM: The camptothecin derivative CPT-11 inhibits angiogenesis in a dual-color imageable orthotopic metastatic nude mouse model of human colon cancer. *Anticancer Res* 27: 713-718, 2007.
- 5 Murakami H, Kawahara N, Tsuchiya H, Demura S, Yamaguchi T, Tomita K: Invasive features of spinal osteosarcoma obtained from whole-mount sections of total en bloc spondylectomy. *J Orthop Sci* 12: 311-315, 2007.
- 6 Takeuchi A, Yamamoto Y, Tsuneyama K, Cheng C, Yonekura H, Watanabe T, Shimizu K, Tomita K, Yamamoto H, Tsuchiya H: Endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts as a novel prognostic marker in chondrosarcoma. *Cancer* 109: 2532-2540, 2007.
- 7 Gong M, Ueda Y, Kanazawa Y, Tsuchiya H, Ma YG: Association of gene FN1 with pulmonary metastasis of human fibrosarcoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 29: 14-6, 2007.
- 8 Watanabe K, Tsuchiya H, Sakurakichi K, Matsubara H, Tomita K: Double-level correction with the Taylor Spatial Frame for shepherd's crook deformity in fibrous dysplasia. *J Orthop Sci* 12: 390-394, 2007.
- 9 Tsuchiya H, Morsy AF, Matsubara H, Watanabe K, Abdel-Wanis ME, Tomita K: Treatment of benign bone tumours using external fixation. *J Bone Joint Surg* 89B: 1077-1083, 2007.
- 10 Watanabe K, Tsuchiya H, Sakurakichi K, Tomita K: Bone transport using hydroxyapatite loaded with bone morphogenetic protein in rabbits. *J Bone Joint Surg* 89B: 1122-1129, 2007.
- 11 Hayashi K, Jiang P, Yamauchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Moossa AR, Bouvet M, Hoffman RM: Real-time imaging of tumor-cell shedding and trafficking in lymphatic channels. *Cancer Res* 67: 8223-8228, 2007.
- 12 Watanabe K, Tsuchiya H, Sakurakichi K, Yamashiro T, Matsubara H, Tomita K: Treatment of lower limb deformities and limb-length discrepancies with the external fixator in Ollier's disease. *J Ortho Sci* 12: 471-475, 2007.
- 13 Morsy A, Tsuchiya H, Matsubara H, Kabata T, Tomita K: Ilizarov deformity correction of the lower limbs in Ellis-van Vreveland syndrome. *J Orthop Sci* 12: 505-509, 2007.
- 14 Yamauchi K, Yang M, Hayashi K, Jiang P, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Moossa AR, Bouvet M, Hoffman RM: Imaging of nuclear dynamics during the cell cycle of cancer cells in live mice. *Cell Cycle* 6: 2706-2708, 2007.
- 15 Taki J, Higuchi T, Sumiya H, Tsuchiya H, Minato H, Tomita K, Tonami N: Prediction of final tumor response to preoperative chemotherapy by Tc-99m MIBI imaging at the middle of chemotherapy in malignant bone and soft tissue tumors: Comparison with Tl-201 imaging. *J Orthop Res* 2007.
- 16 Takeuchi A, Tsuchiya H, Yamamoto N, Hayashi K, Yamauchi K, Kawahara M, Miyamoto K, Tomita K: Caffeine-potentiated chemotherapy for patients with high-grade soft tissue sarcoma: long-term clinical outcome. *Anticancer Res* 27: 3489-3496, 2007.

- 17 Matsubara H, Tsuchiya H, Kabata T, Sakurakichi K, Watanabe K, Tomita K: Deformity correction for vitamin D-resistant hypophosphatemic rickets of adults. Arch Orthop Trauma Surg 2007.
 - 18 Matsubara H, Tsuchiya H, Kawahara N, Kobayashi T, Morinaga T, Tomita K: Ilizarov external fixator for burst fracture of the lumbar spine: a case report. J Orthop Surg 15:380-383, 2007.
 - 19 Matsubara H, Tsuchiya H, Takato K, Tomita K: Correction of ankle ankylosis with deformity using the taylor spatial frame: a report of three cases. Foot Ankle Int 28:1290-1294, 2007.
 - 20 松原秀憲, 土屋弘行, 桜吉啓介, 渡邊孝治, 高戸慶, 富田勝郎: 強直変形した足関節に対し Taylor Spatial Frame を用い変形矯正を行った3例. 関節外科 26:117-121, 2007.
 - 21 松原秀憲, 土屋弘行, 加畑多文, 桜吉啓介, 渡邊孝治, 富田勝郎: 低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病による著明な下肢内反変形成人例に対する変形矯正術. 整形外科 58: 147-152, 2007.
 - 22 松原秀憲, 土屋弘行, 桜吉啓介, 山城輝久, 渡邊孝治, 富田勝郎: 関節周辺の変形に対する Taylor Spatial Frame を用いた変形矯正. 日本創外固定・骨延長学会誌 18: 67-70, 2007.
 - 23 松原秀憲, 土屋弘行, 桜吉啓介, 山城輝久, 渡邊孝治, 富田勝郎: 骨延長術における各創外固定器の比較. 日本創外固定・骨延長学会誌 18: 77-80, 2007.
 - 24 渡邊孝治, 土屋弘行, 桜吉啓介, 松原秀憲, 富田勝郎: 骨形成タンパク搭載人工骨による bone transport. 日本創外固定・骨延長学会誌 18: 126, 2007.
 - 25 丹沢義一, 土屋弘行, 山本憲男, 山内健輔, 武内章彦, 富田勝郎: 移植6年後に切除された液体窒素処理骨の組織学的検討. 中部整災誌 50: 9-10, 2007.
 - 26 松原秀憲, 土屋弘行, 高戸慶, 富田勝郎: 原発性骨腫瘍による病的骨折に対する創外固定器を用いた治療. 整・災外 50: 361-365, 2007.
 - 27 松原秀憲, 土屋弘行, 山本憲男, 山内健輔, 武内章彦, 富田勝郎: 手術加療を要した原発性骨腫瘍による四肢長管骨病的骨折症例の検討. 中部整災誌 50: 521-522, 2007.
 - 28 高田宗知, 土屋弘行, 山本憲男, 山内健輔, 武内章彦, 富田勝郎: 骨腫瘍の搔爬後におけるリン酸カルシウム骨ペーストの使用経験. 中部整災誌 50: 625-626, 2007.
 - 29 丹沢義一, 土屋弘行, 山本憲男, 山内健輔, 武内章彦, 富田勝郎: 悪性骨腫瘍に対する有茎液体窒素処理自家骨による再建術の検討. 中部整災誌 50: 703-704, 2007.
 - 30 山本憲男, 土屋弘行, 山内健輔, 丹沢義一, 富田勝郎: 筋切離時における LigaSure Atlas™ の有用性. 中部整災誌 50: 705-706, 2007.
 - 31 高木泰孝, 山田泰士, 那須渉, 中村真二, 影近謙治, 土屋弘行: Taylor spatial frame の使用経験. 中部整災誌 50:1045-1046, 2007.
 - 32 高戸慶, 土屋弘行, 松原秀憲, 高田宗知, 富田勝郎: Taylor spatial frame を用いた下肢長幹骨回旋変形の治療経験. 中部整災誌 50:1047-1048, 2007.
 - 33 松原秀憲, 土屋弘行, 高戸慶, 富田勝郎: 小児に対する Taylor Spatial Frame による治療. 中部整災誌 50:1049-1050, 2007.
 - 34 山内健輔, 土屋弘行, 山本憲男, 丹沢義一, 武内章彦, 富田勝郎: 下肢悪性軟部腫瘍に対する神経温存と腫瘍再発についての検討. 中部整災誌 50:1121-1122, 2007.
 - 35 西田英司, 土屋弘行: セファランチン内服中に消失した腫瘤型筋サルコイドーシスの1例. 中部整災誌 50:1133-1134, 2007.
 - 36 高木泰孝, 山田泰士, 影近謙治, 土屋弘行: 高齢者の下腿感染性偽関節に対して Ilizarov 創外固定器を用いて治療した1例. 日本創外固定・骨延長学会雑誌 18: 7-11, 2007.
2. 学会発表
1. Takeuchi A, Yamamoto Y, Tsuchiya H, Yamamoto N, Tomita K, Myint KM, Harashima A, Shimizu K, Yamamoto H. Low molecular weight heparin inhibits RAG E-induced human fibrosarcoma cell growth and metastasis. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 74th Annual Meeting (San Diego, CA) (2007.2.14-18)
 2. Tsuchiya H, Yamamoto Y, Hayashi K, Nishida H, Takeuchi A, Kanazawa Y, Tanzawa Y, Yamauchi K, Tomita K. Massiv

- e autograft containing tumor treated by liquid nitrogen for limb-saving surgery. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 74th Annual Meeting (San Diego, CA) (2007.2.14-18)
3. Takeuchi A, Yamamoto Y, Tsuchiya H, Yamamoto N, Tomita K, Myint KM, Harashima A, Shimizu K, Yamamoto H. Low molecular weight heparin inhibits RAGE-induced human fibrosarcoma cell growth and metastasis. 14th International Symposium On Limb Salvage (14th ISOLS) (Hamburg, Germany) (2007.9.11-14)
 4. Takeuchi A, Tsuchiya H, Yamamoto N, Yamauchi K, Watanabe K, Matsubara H, Tanzawa Y, Takato K, Takata M, Tome T, Tomita K. 14th International Symposium On Limb Salvage (14th ISOLS) (Hamburg, Germany) (2007.9.11-14)
 5. Tsuchiya H, Takeuchi A, Niu X, Ueda T, Jeon DG, Asavamongkolkul A, Kususaki K, Sakayama K, Tomita K, Kang YK. The fate of the recurrent Giant Cell Tumor of Bone: The East Asia Musculo-skeletal Oncology Group (EAMOG) cooperative study. 14th International Symposium On Limb Salvage (14th ISOLS) (Hamburg, Germany) (2007.9.11-14)
 6. Nishida H, Tsuchiya H, Yamamoto N, Hayashi M, Tomita K. Anti-tumor effect of destructive tumor tissue treated by liquid nitrogen on mouse osteosarcoma. 14th International Symposium On Limb Salvage (14th ISOLS) (Hamburg, Germany) (2007.9.11-14)
 7. Yamauchi K, Tsuchiya H, Yamamoto N, Tanzawa Y, Tome Y, Tomita K, Hoffman RM. Real-time multicolor imaging of two different micrometastases formations of sarcoma cells in live mice. 14th International Symposium On Limb Salvage (14th ISOLS) (Hamburg, Germany) (2007.9.11-14)
 8. Matsubara H, Tsuchiya H, Sakurakichi K, Yamashiro T, Watanabe K, Tomita K. Correction and lengthening for deformities of the forearm in multiple cartilaginous exostoses. 14th International Symposium On Limb Salvage (14th ISOLS) (Hamburg, Germany) (2007.9.11-14)
 9. Tanzawa Y, Tsuchiya H, Yamamoto N, Shirai T, Yamauchi K, Takeuchi A, Kimura H, Tome Y, Tomita K. Histological examination of frozen autograft containing tumor treated by liquid nitrogen removed after implantation 6 case study. 14th International Symposium On Limb Salvage (14th ISOLS) (Hamburg, Germany) (2007.9.11-14)
 10. Matsubara H, Tsuchiya H, Watanabe K, Takeuchi A, Takato K, Tomita K. Gene therapy using Hepatocyte Growth Factor to promote fracture repair in rabbit. 17th The Limb Lengthening and Reconstruction Society: ASAMI-North America (Chicago, IL) (2007.7.20-22)
 11. Shirai T, Tsuchiya H, Shimizu T, Tomita K. Prevention of pin track infection with Titanium-Copper Alloys: In vitro and in vivo studies using stainless steel as a control. 17th The Limb Lengthening and Reconstruction Society: ASAMI-North America (Chicago, IL) (2007.7.20-22)
 12. Shirai T, Tsuchiya H, Shimizu T, Tomita K. Prevention of pin track infection with Titanium-Copper Alloys: In vitro and in vivo studies using stainless steel as a control. 2nd World Congress on External Fixation (Cairo, Egypt) (2007.10.17-19)
 13. Takata M, Tsuchiya H, Sakurakichi K, Shirai T, Matsubara H, Takato K, Tomita K. Deformity correction followed by bone transport using frozen autograft for recurrent osteofibrous dysplasia. 2nd World Congress on External Fixation (Cairo, Egypt) (2007.10.17-19)
 14. Takata M, Tsuchiya H, Sakurakichi K, Shirai T, Matsubara H, Takato K, Tomita K. Gradual closed correction of equinus contracture using external fixation. 2nd World Congress on External Fixation (Cairo, Egypt) (2007.10.17-19)
 15. Takeuchi A, Tsuchiya H, Yamamoto N, Hayashi K, Yamauchi K, Tanzawa Y, Takata M, Tome Y, Tomita K. Long-term follow-up of caffeine-potentiated chemotherapy for high-grade soft tissue sarcoma. 第54回日本整形外科学会学術集会 (神戸) 5月24-27日
 16. 武内章彦, 土屋弘行, 川原範夫, 山本憲男, 村上英樹, 山内健輔, 丹沢義一, 高田宗知, 當銘保則, 富田勝郎. 再発をきたした骨巨細胞腫の治療経過の検討. 第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (山梨) 7月12-13日
 17. 丹沢義一, 土屋弘行, 白井寿治, 山内健輔, 武内章彦, 木村浩明, 當銘保則, 富田勝郎. Reconstruction using a pedicle frozen autograft for malignant bone tumor. 第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (山梨) 7月12-13日

18. 西田英司、土屋弘行、山本憲男、富田勝郎。
マウス骨肉腫に対する液体窒素処理による抗腫瘍効果の増強。第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会（山梨）7月12-13日
19. 山内健輔 土屋弘行 山本憲男 ヤン=メン
ホフマン=ロバート 富田勝郎。生きたマウスにおける癌細胞の血管外脱出と微小転移巣の画像解析。Sub-cellular imaging of extravasation and micrometastasis of cancer cells in live mice. 第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会（山梨）7月12-13日
20. Yamauchi K, Yang M, Hayashi K, Jiang P, Xu M, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Moossa AR, Bouvet M, Hoffman RM. Pretreatment with Cyclophosphamide increases intravascular proliferation of HT1080 human fibrosarcoma cells in nude mice. 第66回 日本癌学会（横浜）10月3-5日
21. 武内章彦、土屋弘行、山本靖彦、富田勝郎、清水克時、山本 博。内在性分泌型RAGE (esRAGE)の軟骨肉腫における新たな悪性度判定、予後予測因子としての有用性。第22回日本整形外科学会基礎学術集会（浜松）10月25-26日
22. 松原秀憲、土屋弘行、渡邊孝治、武内章彦、高戸慶、富田勝郎 ウサギ骨折モデルに対する肝細胞増殖因子を用いた骨折の遺伝子治療。第22回日本整形外科学会基礎学術集会（浜松）10月25-26日
23. 山内健輔 土屋弘行 山本憲男 丹沢一義
武内章彦 當銘保則 富田勝郎。マウス生体内での免疫反応や化学療法における癌細胞死のリアルタイム画像解析。第22回日本整形外科学会基礎学術集会（浜松）10月25-26日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得:特記すべき事項なし。
2. 実用新案登録:特記すべき事項なし。
3. その他:特記すべき事項なし。

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
分担研究報告書

高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験に関する研究
分担研究者 帖佐 悦男
宮崎大学医学部付属病院 整形外科・主任教授

研究要旨：今日の高悪性度骨軟部悪性腫瘍に対する抗癌剤治療の有効性は頭打ちの状態である。カフェインはDNA修復阻害作用を有しており、化学療法に併用することにより抗腫瘍効果の増強が期待される。この特性を応用して、本研究では金沢大学を研究代表機関として、多施設共同研究で臨床的に高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の有効性と安全性を検証することが目的である。

A. 研究目的

高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の有効性と安全性を多施設共同研究により確認し、本治療の先進医療としての存続と治療の標準化を目指すことを目的とする。

1. 本研究の必要性

高悪性度骨軟部腫瘍に対して有効とされる薬剤は限られており（アドリアマイシン、イホマイド、シスプラチン、メソトレキセート）、現在はこれらの薬剤を組み合わせた治療が試みられているが、5年生存率は骨腫瘍で約70%（Cancer 2006;106:1154-61）、軟部腫瘍で約60%（Ann Surg 2004;240:686-95）と概ね頭打ちであり、新たな治療が必要である。カフェインは、DNA修復阻害作用があり、種々の抗癌剤の作用を増強することから、カフェインを併用した抗癌剤の投与により治療効果が高まることが期待され、金沢大学では1989年より臨床応用している。

期待される成果は①生存率の向上、②患肢機能の温存である。治療効果が向上すれば生存率の改善のみならず縮小手術（周囲の神経や血管などの正常組織を可能な限り温存する）により患肢機能の温存が可能となる。

2. 本研究の特色

カフェインの抗腫瘍効果については、種々の実験的な報告より抗癌剤により損傷したDNAの修復を阻害し細胞周期を回転させることで細胞をapoptosisに導くことが示されている。臨床的には膀胱癌に対してカフェイン併用化学療法の臨床試験の報告がされている（Am J Clin Oncol 2003;26:543-9）。また我々は当初悪性骨軟部腫瘍と診断された癌腫に対してカフェイン併用化学療法を施行し、効果が得られた経験がある（Anticancer Res 2005;25:2399-405）。このように他の癌腫に本治療が応用できる可能性も秘めている。今回骨軟

部腫瘍に対する本治療の有効性・安全性を多施設共同研究で確立することは、非常に独創的かつ先進的である。

B. 研究方法

【研究形式】多施設共同で行う第Ⅱ相臨床試験であり、Primary endpointは術前化学療法の奏効割合、Secondary endpointは2年無増悪生存割合、無病生存期間、全生存期間、有害事象発生割合である。

【研究対象】1. 生検により病理学的診断された悪性骨腫瘍（骨肉腫、悪性線維性組織球腫）と悪性軟部腫瘍（非円形細胞軟部肉腫：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、多形横紋筋肉腫、未分化肉腫）、2. 組織学的悪性度がFNCLCC（French Federation of Cancer Center）systemのGrade 2-3、3. Performance Status が（ECOG）が0-1、4. 本試験への参加について患者本人（患者が未成年の場合は保護者）から文書による同意が得られている。

【症例登録】データセンターによる中央登録後に治療を開始する。

【術前化学療法】CDDP（120mg/m²/日×1日）+ADM（30mg/m²/日×2日）+CAF（1500mg/m²/日×3日）を1コースとする。3週間ごとに同コースを繰り返し行い、3コース終了後に画像評価をする。有効であれば、同じレジメンで更に2コース施行する。無効であれば、IFO（3g/m²/日×3日）+VP16（60mg/m²/日×3日）+CAF（1500mg/m²/日×3日）に変更し2コース施行する。

【手術療法】術前化学療法終了後、4週以内に手術を施行する。

【術後化学療法】骨腫瘍：術前化学療法が有効であれば、術前のレジメンと交互にMTX（12g/m²/日×1日）+VCR（1.5mg/m²/日×1日）をそれぞれ3コース行う。無効であればIFO（3g/m²/日×3日）+VP16（60mg/m²/日×3日）+CAF

(1500mg/m²/日×3日)とMTX (12g/m²/日×1日)+VCR (1.5mg/m²/日×1日)のレジメンと交互にそれぞれ3コース行う。軟部腫瘍：術前化学療法が有効であれば、術前のレジメン3コースの後にCDDP(120mg/m²/日×1日)+CAF (1500mg/m²/日×3日)を3コース行う。無効であればIFO (3g/m²/日×3日)+VP16 (60mg/m²/日×3日)+CAF (1500mg/m²/日×3日)を6コース行う。

【予定症例数】有害事象/有害反応の評価にはCTCAE v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版を用いる。重篤な有害事象ならびに有効率の評価に必要な症例数を、検定に一標本検定の二項検定(帰無仮説H₀:P=π₀, 対立仮説H₁:P=πとした場合)で行うと、有害事象についてはπ₀=0.10, π=0.30 (合併症の予測値を10%とし、30%以上なら試験中止)とした場合、α=0.05, β=0.20 でn=30となる。一方、有効率については、骨腫瘍をπ₀=0.50, π=0.70とすると、α=0.05, β=0.20とすると、n=44となる。軟部腫瘍をπ₀=0.30, π=0.50とすると、α=0.05, β=0.20とすると、n=47となる。よって、本試験では必要症例数のより大きな有効率の評価に必要な症例数である骨腫瘍44例と軟部腫瘍47例に、10%のプロトコール逸脱等を見込んで、予定登録症例数を骨腫瘍50例、軟部腫瘍50例とする。

【年次計画】平成19年度は、各IRBにおける承認を経て、症例登録開始を予定している。平成20年以降は、症例集積と定期モニタリングを実施していく。

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(日本医師会:<http://www.med.or.jp/wma/>)および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第255号:<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)に従って本試験を実施する。

担当医は患者本人(患者が未成年者の場合は保護者)に施設のIRB承認が得られた説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。①病名、病気、推測される予後、②本試験が臨床試験であること、③治療内容、④本試験により期待される効果、⑤予測される有害事象、合併症、後遺症とその対処法:「予期されない有害事象」が生じた場合、被験者ならびにその家族に可能な限り客観的かつ正確な情報を提供するとともに、医学的に最善と考えられる対処を行う。以後の院内におけ

る報告ならびに対処は、各施設の医療安全規定、有害事象報告規定に従う。「重篤な有害事象」については48時間以内に、「予期されない有害事象」については14日以内に研究事務局または研究代表者へ報告し、グループとしての対処を検討する。⑥費用と補償:治療にかかる費用は、カフェイン以外は保険でまかなわれる。カフェインの薬剤費、血中濃度の測定に掛かる費用は、先進医療に準じて被験者本人に請求する。健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずる。⑥代替治療法:現在の一般的治療法の内容(カフェインを併用しない化学療法)、効果、毒性など、それらを選択した場合の利益と不利益。⑦試験に参加することで患者や予想される利益と可能性のある不利益、⑧病歴の直接閲覧について:「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明、⑨同意拒否と同意撤回:試験に対する同意拒否が自由であることや、一旦同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと、⑩人権保護:氏名や個人情報を守秘されるために最大限の努力が払われること、⑪データの二次利用:研究会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があること、⑫質問の自由:担当医の連絡先だけでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者の連絡先を文書で知らせ、試験の治療内容について自由に質問できること。

C. 研究結果

本年度は本研究を行うための準備を行った。カフェイン併用化学療法については、宮崎大学付属病院のIRB委員会にて、H18年3月29日に承認をされている。さらに、共同研究を行うことについて追記し、もう一度IRBの審査を申請中である。また、高速液体クロマトグラフィーによるカフェイン濃度のモニタリングを金沢大学指導の下に確立した。さらに、第一回の研究実行委員会(平成20年3月15日;金沢大学医学部付属病院)に出席し、研究計画書の確認を行った。当委員会では1)適格基準の変更 2)抗癌剤の投与方法、回数の変更 3)カフェインのモニタリングの適応化 4)病理診断の中央判定(金沢大学)等の変更点を確認した。

今後の年次計画としては、平成20年度は症例集積、モニタリング、中間解析、平成21年度

は、登録完遂、結果解析を予定している。

D. 考察

本研究は、高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の安全性と有効性を多施設共同研究で確認することを目的としている。カフェイン併用化学療法は、研究代表機関である金沢大学で開発された治療であるが、従来の化学療法よりも、良好な治療成績が報告されている。骨肉腫においては局所有効率は90%（以前の治療では20~40%）、5年生存率は90%（以前は約50%）と著しい改善を認めとの報告からも、他のレジメの治療よりも良好な成績である。本治療により治療効果が向上すれば生存率の向上が期待されるのはもちろんであるが、患肢の機能向上にも貢献できることが期待される。今回、骨軟部腫瘍に対する本治療の有効性・安全性を多施設共同研究で確立することは、非常に独創的かつ先進的であり、今後症例を重ねることでその有効性・安全性を明らかにする予定である。

E. 結論

本研究は、2008年3月末現在試験実施中であり、まだ結論は得られていない。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 帖佐悦男 股関節疾患の画像診断 整形外科、58203-215(2007)
- 2) 帖佐悦男 徒手筋力テストの実際 関節外科、3030-33(2007)
- 3) 帖佐悦男, 山本恵太郎, 河原勝博, 園田典生 エビデンスに基づいたアキレス腱断裂の診断手順 臨床スポーツ医学、241057-1064(2007)
- 4) 高村徳人, 徳永仁, 帖佐悦男, 川井恵一, 藤田健一 薬剤師に必要なタンパク結合置換術(総説), 有森和彦薬学雑誌(0031-6903)127巻11号 Page1805-1811(2007. 11)
- 5) 福田一, 帖佐悦男, 久保紳一郎, 黒木浩史, 花堂祥治, 濱中秀昭, 桐谷力, 黒木修司, 甲斐糸乃, 河野勇泰喜, 菅田耕 MRIにて腫瘍性病変が疑われた胸腰椎圧迫骨折の一例 整形外科と災害外科(0037-1033)56巻3号 Page394-398(2007. 09)
- 6) 菅田耕, 久保紳一郎, 黒木浩史, 花堂祥治, 濱中秀昭, 上通一師, 桐谷力, 黒木修司, 甲斐糸乃, 福田一, 河野勇泰喜, 帖佐悦男,

佛坂正幸 直腸肛門内圧測定が予後予測に有用であった仙骨骨折の1例 整形外科と災害外科(0037-1033)56巻3号 Page357-361(2007. 09)

7) 石田康行, 帖佐悦男, 矢野浩明, 山本恵太郎, 河原勝博, 田島卓也, 小牧ゆか, 樋口誠二, 酒井健, 海田博志 肩関節脱臼後に腋窩神経麻痺を伴った腱板広範囲断裂の治療経験 整形外科と災害外科(0037-1033)56巻4号 Page525-528(2007. 09)

8) 帖佐悦男, 山本恵太郎, 河原勝博, 園田典生 アスリートのアキレス腱断裂をめぐって エビデンスに基づいたアキレス腱断裂の診断手順 臨床スポーツ医学(0289-3339)24巻10号 Page1057-1064(2007. 10)

9) 鳥取部光司, 帖佐悦男 整形外科的基本技術 処置編 徒手骨折整復法 Journal of Clinical Rehabilitation(0918-5259)16巻8号 Page734-737(2007. 08)

10) 桐谷力(宮崎大学 医学部整形外科), 久保紳一郎, 黒木浩史, 濱中秀昭, 花堂祥治, 甲斐糸乃, 帖佐悦男 腰部脊柱管狭窄症に対する顕微鏡視下拡大開窓術の術後成績 西日本脊椎研究会誌(0287-1092)33巻2号 Page158-162(2007. 06)

11) 久保紳一郎, 黒木浩史, 花堂祥治, 桐谷力, 黒木修司, 帖佐悦男 椎弓根スクリューを用いた頸椎後方固定術の経験 西日本脊椎研究会誌(0287-1092)33巻1号 Page65-70(2007. 06)

12) 濱中秀昭(宮崎大学 整形外科), 久保紳一郎, 黒木浩史, 花堂祥治, 桐谷力, 黒木修司, 帖佐悦男 棘突起縦割式脊柱管拡大術の術後成績とHAスペーサーの改良 西日本脊椎研究会誌(0287-1092)33巻1号 Page29-34(2007. 06)

13) 中村嘉宏, 帖佐悦男, 山本恵太郎, 河原勝博, 田島卓也, 吉川大輔, 吉川教恵 ラグビー競技における宮崎大学式大会安全度評価について ラグビー現場におけるAEDの必要性も含め 九州・山口スポーツ医・科研究会誌(1345-8736)19巻 Page144-149(2007. 06)

14) 吉川大輔, 帖佐悦男, 山本恵太郎, 濱中秀昭, 河原勝博, 田島卓也, 中村嘉宏, 黒木修司 ラグビー競技中に四肢不全麻痺を呈した1例 九州・山口スポーツ医・科研究会誌(1345-8736)19巻 Page138-143(2007. 06)

15) 河野勇泰喜(宮崎大学 医学部整形外科), 帖佐悦男, 山本恵太郎, 河原勝博, 田島卓也, 中村嘉宏, 吉川大輔 医学部ラグビー部員引退後の頸椎変化 九州・山口スポーツ医・科研究会誌(1345-8736)19巻 Page133-137(2007. 06)

2. 学会発表

- 1) 坂本武郎、帖佐悦男 整形外科領域の腫瘍 宮崎市郡癌研究会 (2008年2月25日)
- 2) 坂本武郎、帖佐悦男、渡邊信二、関本朝久、濱田浩朗、野崎正太郎、前田和徳、中村嘉宏、船元太郎 MX-2000ステムの検討 MX研究会 (2007年7月21日)
- 3) 比嘉 聖、帖佐悦男、坂本武郎、渡邊信二、関本朝久、濱田浩朗、野崎正太郎、前田和徳、中村嘉宏、船元太郎 骨線維性異形成(OFD)に対し巨大骨欠損を β -TCPのみにて補填した3例 西日本整形・災害外科学会 (2007年6月)
- 4) 坂本武郎、帖佐悦男、渡邊信二、関本朝久、濱田浩朗、野崎正太郎、前田和徳、中村嘉宏、船元太郎 特発性関節唇骨化症の特徴 第34回日本股関節学会 (2007年10月)
- 5) 坂本武郎、帖佐悦男、渡邊信二、関本朝久、濱田浩朗 遠位横止め式再置換用ステムを用いた人工関節再置換術 第37回日本人工関節学会 (2007年2月)
- 6) 坂本武郎、帖佐悦男、渡邊信二、関本朝久、濱田浩朗、野崎正太郎、前田和徳、中村嘉宏、船元太郎 股関節の手術的脱臼法(Surgical dislocation of the hip) 西日本整形・災害外科学会 (2007年6月)
- 7) 関本朝久、帖佐悦男、坂本武郎、渡邊信二、濱田浩朗、野崎正太郎、前田和徳、中村嘉宏、船元太郎 手術療法を施行したペルテス病症例の検討 第80回日本整形外科学会学術総会 (2007年5月)
- 8) 関本朝久、帖佐悦男、坂本武郎、渡邊信二、濱田浩朗、野崎正太郎、前田和徳、中村嘉宏、船元太郎 臼蓋形成不全におけるSNP解析 第34回日本股関節学会学術集会 (2007年10月)
- 9) 渡邊信二、帖佐悦男、坂本武郎、関本朝久、濱田浩朗、前田和徳、野崎正太郎、中村嘉宏、船元太郎 股関節前方アプローチ時の神経障害予防法 第34回日本股関節学会 (2007年10月)
- 10) 渡邊信二、帖佐悦男、坂本武郎、関本朝久、濱田浩朗、野崎正太郎、前田和徳、中村嘉宏、船元太郎、崎濱智美、梅崎哲矢 指趾短縮に対し4か所の指(趾)骨延長を行った一症例 第24回九州小児整形外科集談会 (2008年1月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 (医療技術実用化総合研究事業)
分担研究報告書

高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験に関する研究

分担研究者 家口 尚

大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科 助教

研究要旨：今日の高悪性度骨軟部悪性腫瘍に対する抗癌剤治療の有効性は頭打ちの状態である。カフェインはDNA修復阻害作用を有しており、化学療法に併用することにより抗腫瘍効果の増強が期待される。この特性を応用して本研究では金沢大学を研究代表機関として、多施設共同研究で臨床的に高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の有効性と安全性を検証することが目的である。

A. 研究目的

カフェイン併用化学療法の骨軟部悪性腫瘍患者に対する有効性及び安全性を多施設共同研究により確認し、本治療が標準的治療として確立し得るのかを検討する。本治療では金沢大学大学院医学研究科整形外科を代表とした多施設共同研究に参加する。

B. 研究方法

対象；適格条件

1. 生検により病理学的診断された悪性骨腫瘍（骨肉腫、悪性線維性組織球腫）と悪性軟部腫瘍（非円形細胞軟部肉腫：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、多形横紋筋肉腫、未分化肉腫）。
2. 組織学的悪性度が FNCLCC (French Federation of Cancer Center) system の Grade 2-3
3. Performance Status が (ECOG) が 0-1。
4. 本試験への参加について患者本人（患者が未成年の場合は保護者）から文書による同意が得られている。
5. 悪性腫瘍の既往や放射線治療の既往がない。

方法；

【術前化学療法】 CDDP(120mg/m²/日×1日)+ADM (30mg/m²/日×2日)+CAF (1500mg/m²/日×3日)を1コースとする。3週間ごとに同コースを繰り返し行い、3コース終了後に画像評価をする。有効であれば、同じレジメンで更に2コース施行する。無効であれば、IFO (3g/m²/日×3日)+VP16 (60mg/m²/日×3日)+CAF (1500mg/m²/日×3日)に変更し2コース施行する。

【手術療法】術前化学療法終了後、4週以内に手術を施行する。

【術後化学療法】

骨腫瘍：術前化学療法が有効であれば、術前のレジメンと交互に MTX (12g/m²/日×1日)

+VCR (1.5mg/m²/日×1日)をそれぞれ3コース行う。無効であれば IFO (3g/m²/日×3日)+VP16 (60mg/m²/日×3日)+CAF (1500mg/m²/日×3日)と MTX (12g/m²/日×1日)+VCR (1.5mg/m²/日×1日)のレジメンと交互にそれぞれ3コース行う。

軟部腫瘍：術前化学療法が有効であれば、術前のレジメン3コースの後に CDDP(120mg/m²/日×1日)+CAF (1500mg/m²/日×3日)を3コース行う。無効であれば IFO (3g/m²/日×3日)+VP16 (60mg/m²/日×3日)+CAF (1500mg/m²/日×3日)を6コース行う。

【効果判定】

骨腫瘍

1. 画像評価

「整形外科・病理悪性骨腫瘍取り扱い規約(日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会編：2000年7月第3版)」に従いMRIを用いて、骨外腫瘍陰影が3週間以上消失したもの(CR:complete response)、縮小率30%以上が3週間以上持続したもの(PR:partial response)を“有効”とする。縮小率-10%以上30%未満が原則として3週間以上継続したもの(NC:no change)、縮小率-10%未満(10%を超える拡大)、あるいは新巣の出現したもの(PD:progressive disease)を“無効”と判断する。ただし、MRIの造影にて腫瘍内部の造影される領域が減少した場合(内部壊死を示唆する場合は、それらを縮小率に加味して計算する。

2. 組織学的評価

「整形外科・病理悪性骨腫瘍取り扱い規約(日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会編：20

00年7月 第3版)」に従う。Grade 3: viable cell を全くみとめないもの、Grade 2: 広範囲に腫瘍細胞の壊死を認めるが、viable cell がごく一部に残るもの(10%以下)を“有効”とする。Grade 1: 腫瘍細胞の変性、壊死像、および二次性変化が目立つが、まだ viable tumor cell が比較的残るもの(10~50%)、Grade 0: 腫瘍のかなりの範囲に viable tumor cell が残るもの(50~100%)を“無効”と判断する。

軟部腫瘍

1. 画像評価

「整形外科・病理悪性軟部腫瘍取り扱い規約(日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会編: 2002年7月 第3版)」に従う。MRIにて標的病変が消失したもの(CR: complete response) および標的病変の2方向積和が治療と比べて50%以上小さくなったもの(PR: partial response)を“有効”と判断する。標的病変の大きさがPRやPDに満たさないか、不変であるもの(NC: no change)と標的病変の大きさが増悪(25%以上増大)するもの(PD: progressive disease)は“無効”と判断する。

2. 組織学的評価

「整形外科・病理悪性骨腫瘍取り扱い規約(日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会編: 2000年7月 第3版)」に従う。Grade 3: viable cell を全くみとめないもの、Grade 2: 広範囲に腫瘍細胞の壊死を認めるが、viable cell がごく一部に残るもの(10%以下)を“有効”とする。Grade 1: 腫瘍細胞の変性、壊死像、および二次性変化が目立つが、まだ viable tumor cell が比較的残るもの(10~50%)、Grade 0: 腫瘍のかなりの範囲に viable tumor cell が残るもの(50~100%)を“無効”と判断する。

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第255号)に従って本試験を実施する。担当医は患者本人(患者が未成年者の場合は保護者)に施設のIRB承認が得られた説明文書を渡し詳しく説明する。担当医師は、本試験の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、試験内容について十分説明

した上、患者本人の同意を得る。研究に参加するか否かは、被験者本人の自由意思により決定され、同意後であっても、被験者本人の意思によりいつでも中止が可能である。また、参加中止に伴う不利益は受けない。本研究で知り得た情報は、個人が同定できる形ではいかなる状況においても公表せず、かつ厳重な管理下で保管される。また、本人が希望すれば、本人の情報は本人にのみ文書にて報告する。インフォームドコンセントを十分に行い、本人家族に承諾を得る。治療続行を望まない場合は途中で中止することができる。起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わりについては本試験の研究者は、本試験で評価の対象としている製品に関連する企業の役員、職員または定期的に報酬を得ている顧問等にはなっていない。また、本試験で評価の対象としている製品に関連する企業からの寄付金の受領、報酬を得ての調査、試験、研究は行っていない。本試験で評価の対象としている製品に対する知的財産権も有していない。個人情報保護の方法として本試験における被験者の個人情報、本試験への登録時にのみイニシャル・生年月日・年齢・カルテ番号・施設名・担当医名を使用するが、以後はすべて試験番号一症例登録番号のみで運用される。なお、院内においては、大阪市立大学の個人情報規定に従って運用する。

C. 研究結果

平成19年度は本研究を行うための準備を行った。本研究内容について大阪市立大学大学院医学研究科IRB委員会に本研究企画を申請し、承諾を得た。(承諾日;平成20年3月19日、承諾番号1295)また、高速液体クロマトグラフィーによるカフェイン濃度のモニタリングを金沢大学指導の下に確立するとともに、骨腫瘍の第1例目の登録を行った。実施計画書の内容検討のため第一回の研究実行委員会に出席した。(平成20年3月15日;金沢大学医学部附属病院) 当委員会では1) 適格基準の変更 2) 抗癌剤の投与方法、回数の変更 3) カフェインのモニタリングの適応化 4) 病理診断の中央判定(金沢大学)等の変更点を確認した。

尚、平成19年度以前、当研究登録以前での当院のカフェイン併用化学療法治療実績は骨腫瘍10例、軟部腫瘍12例である。

平成20年以降も適格基準の患者を登録し、

症例集積を実施していく予定である。

D. 考察

本研究は、高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法安全性と有効性を多施設共同研究で確認することを目的としている。悪性骨軟部腫瘍の治療成績は手術加療単独と比較して、抗癌剤治療の導入により生存率は50~70%にまで著明に改善されてはいるが、近年は頭打ちの状態が続いている。本研究で使用するカフェインは、1989年以降、金沢大学によりその抗腫瘍効果増強の有効性について種々の検討がなされ、従来の臨床成績と比較して飛躍的な効果が期待される(Anticancer Res 2007; 27: 3489-95, Am J Clin Oncol 2003;26:543-9)。本治療により著明な抗腫瘍増強効果が得られれば、本疾患の罹患患者の生存率の向上が実現するとともに、悪性骨軟部腫瘍の手術では従来から行われている広範切除術における腫瘍の切除縁を縮小化し、患肢機能の温存、向上が可能となる。また当院で施行している術中体外放射線照射自家骨移植法などと併用することにより、高価な腫瘍用人工関節の使用を回避することで、整形外科医療資源の大幅な節減となりえる。今回、骨軟部腫瘍に対する本治療の有効性・安全性を多施設共同研究で確立することは、非常に独創的かつ先進的であると考える。

E. 結論

本研究は、2008年3月末現在試験実施中であり、まだ結論は得られていない。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G 研究発表

1. 論文発表

- 1) Taguchi S, Namikawa T, Ieguchi M, Takaoka K. Reconstruction of bone defects using rhBMP-2-coated devitalized bone. Clin Orthop Relat Res 461:162-9:2007.
- 2) 星 学、家口 尚、田口 晋、井上郁里、中田信昭、高岡邦夫。骨軟部腫瘍を疑われて紹介受診した3例の骨関節結核 東日本整災誌 19: 466-470 2007.
- 3) 田口晋、家口 尚、星学、佐々木康介、井上郁里、高岡邦夫 MRI にて特徴的な画像所見を来たした筋サルコイドーシスの

3 例 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 50: 1131-1132: 2007.

- 4) 星 学、家口尚、田口晋、高見勝次、青野勝成、高岡邦夫自然退縮した類骨骨腫の1例 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 50 :1123-1124 : 2007.
- 5) 星 学、家口 尚、田口 晋、佐々木康介、若狭研一、高岡邦夫下肢に発生した顆粒細胞腫の1例 臨整外 42: 825-830: 2007.

2. 学会発表

- 1) Makoto Ieguchi, Manabu Hoshi, Susumu Taguchi, Kohsuke Sasaki, Kaori Inoue, Kunio Takaoka Navigation system in bone tumor surgery -Point registration using the skin fiducial marker (2007.8.28-9.1) 5th. SICOT/SIROT Annual International Conference (マラケシュ).
- 2) Makoto Ieguchi, Manabu Hoshi, Susumu Taguchi, Kohsuke Sasaki, Kaori Inoue, Kunio Takaoka 14th ISOLS (International Society of Limb Salvage) Navigation system in bone tumor surgery -Point registration using the skin fiducial marker-(hamburg 2007.9.12-14).
- 3) 星 学、家口 尚、田口晋、高見勝次、青野勝成、高岡邦夫。自然退縮した類骨骨腫の1例 第108回中部日本整形外学会 (広島2007.04.13-4)
- 4) 井上郁里、星学、家口 尚、田口晋、高岡邦夫 二相性パターンを呈した脂肪肉腫 第108回中部日本整形外学会 (広島2007.04.13-4)
- 5) 田口晋、家口 尚、星学、佐々木康介、井上郁里、高岡邦夫 MRI にて特徴的な画像所見をきたした筋サルコイドーシスの3例 第108回中部日本整形外学会 (広島2007.04.13-4)
- 6) 井上郁里、星学、家口 尚、橋本祐介、金田国一、高岡邦夫 第109回中部日本整形外科災害外科学会 (奈良2007.10.4-5)
- 7) 安田宏之、家口 尚、星学、田口晋、青野勝成、高岡邦夫 自然退縮した脛骨遠位外骨腫の1例 第109回中部日本整形外科災害外科学会 (奈良2007.10.4-5)

- 8) 星学、田口晋、家口 尚、高見勝次、青野勝成、高岡邦夫超音波化学療法によるマウス骨肉腫細胞に対する抗癌剤増強作用 第40回日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会(山梨2007.07.12-3)
- 9) 家口 尚、星学、田口 晋、佐々木康介、井上郁里、高岡邦夫 Navigation system in bone tumor surgery -Point registration using the skin fiducial marker 第40回日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会(山梨2007.07.12-3)
- 10) 井上 郁里、星学、田口 晋、家口 尚、高岡 邦夫 二相性パターンを呈した脂肪肉腫 第40回日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会(山梨2007.07.12-3)
- 11) 田口晋、多田昌弘、家口 尚、鈴木亨暢、星学、高岡邦夫. マウス骨肉腫モデルにおける Multi-direction Impulse を用いた電気刺激化学療法の抗腫瘍効果 第40回日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会(山梨2007.07.12-3)
- 12) 高見勝次、家口 尚、星学、田口晋、青野勝成. 悪性腫瘍に対するラジオ波治療の経験 第40回日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会(山梨2007.07.12-3)
- 13) 新美壘、松峯昭彦、楠崎克之、松原孝夫、青木康彰、上田孝文、荒木信人、久田原郁夫、倉都滋之、名井陽、家口 尚、橋本伸之、吉川秀樹、内田淳正下腿遠位に発生した骨・軟部肉腫に対する患肢温存手術の有用性 第40回日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会(山梨2007.07.12-3)
- 14) 星学、田口晋、家口 尚、高岡邦夫 骨肉腫細胞に対する超音波化学療法による抗腫瘍効果 第66回日本癌学会日本癌学会総会(横浜2007.10.03)
- 15) 星学、家口 尚、田口晋、青野勝成、高見勝次、高岡邦夫前医で不適切切除された骨軟部肉腫の受診状況 第45回日本癌治療学会日本癌治療学会(京都2007.10.24-26)
- 16) 家口 尚、星学、田口 晋、佐々木康介、井上郁里、高岡邦夫 コンピューターナビゲーションシステムを用いた悪性骨軟部腫瘍手術 第45回日本癌治療学会日本癌治療学会(京都2007.10.24-26)
- 17) 青野勝成、高見勝次、家口 尚、星学、田口 晋 癌治療におけるIVR(Interventional Radiology)の役割 転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波焼灼療法 第45回日本癌治療学会日本癌治療学会(京都2007.10.24-26)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 (医療技術実用化総合研究事業)

分担研究報告書

高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験に関する研究

主任研究者 坂山憲史

愛媛大学医学部附属病院 整形外科 講師

研究要旨：今日の高悪性度骨軟部悪性腫瘍に対する抗癌剤治療の有効性は頭打ちの状態である。カフェインはDNA修復阻害作用を有しており、化学療法に併用することにより抗腫瘍効果の増強が期待される。この特性を応用して、本研究では金沢大学を研究代表機関として、多施設共同研究で臨床的に高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の有効性と安全性を検証することが目的である。

本研究は、2008年3月末現在試験実施中であり、まだ結論は得られていない。

A. 研究目的

高悪性度骨軟部腫瘍患者に対してカフェイン併用化学療法を行うことにより、有効性と安全性を多施設共同研究により確認し、本治療の先進医療としての存続と治療の標準化を目指すことを目的とする。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

B. 研究方法

多施設共同で行う第II相臨床試験として当施設も参加し共同研究として行う。Primary endpointは術前化学療法の奏効割合、Secondary endpointは2年無増悪生存割合、無病生存期間、全生存期間、有害事象発生割合である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kenshi Sakayama, Yoshifumi Sugawara, Teruki Kidani, Taketsugu Fujibuchi, George Miyawaki, Junichi Aizawa, Setsuya Kamei, Haruyasu Yamamoto : Diagnostic and therapeutic problems of giant cell tumor in the proximal femur.

Arch Orthop Trauma Surg. 2007 Dec;127(10):867-72.

2) Kenshi Sakayama, Naohiko Mashima, Teruki Kidani, Tatsuhiko Miyazaki, Haruyasu Yamamoto, Hiroshi Masuno : Effect of cortisol on cell proliferation and the expression of lipoprotein lipase and vascular endothelial growth factor in human osteosarcoma cell line. Cancer Chemother Pharmacol.

2008 Mar;61(3):471-9.

3) Tetsuhiro Ikeda, Akiko Yamaguchi, Kenji Shimamoto, Nozomu Tanji, Masayoshi Yokoya

C. 研究結果

平成20年3月15日に金沢大学で開かれた会議に出席し、本研究における詳細な打ち合わせを行った。現在当施設でのIRBを申請中であり、許可がおり次第施行予定である。

D. 考察

IRB申請中のため現時点で特記する事項はない。

E. 結論

ma, Kenshi Sakayama : Infectious spondylitis secondary to transurethral resection of bladder tumor. Nishinohon J. Urol 69, 439-442 (2007)

4) Kenshi Sakayama, Haruyasu Yamamoto : Case report : Hip fracture in a 104 year old patient who has lived to be 110 years old. Injury Extra 38, 312-313 (2007)

5) Makoto Kajihara, Yoshifumi Sugawara, Kenshi Sakayama, Keiichi Kikuchi, Teruhito Mochizuki, Kenya Murase : Evaluation of tumor blood flow in musculoskeletal lesions: dynamic contrast-enhanced MR imaging and its possibility when monitoring the response to preoperative chemotherapy - work in progress. Radiat Med 25, 94-105 (2007)

6) Akira Kawai, Ako Hosono, Robert Nakayama, Akihiko Matsumoto, Seiichi Matsumoto, Takafumi Ueda, Hiroyuki Tsuchiya, Yasuo Bepu, Hideo Morioka, Hiroo Yabe, the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (Kenshi Sakayama, et al.) : Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. A study of 75 patients. Cancer 109, 109-116 (2007)

7) Yoshifumi Sugawara, Kenya Murase, Keiichi Kikuchi, Kenshi Sakayama, Tatsuhiko Miyazaki, Makoto Kajihara, Hitoshi Miki, Teruhito Mochizuki : Measurement of tumor blood flow using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and deconvolution analysis: A preliminary study in musculoskeletal tumors. J Comput Assist Tomogr 30, 983-990 (2007)

2. 学会発表

1. Koichiro Ihara, Hiroki Yabe, Akira Kawa

i, Toshifumi Ozaki, Kenshi Sakayama, Susumu Tandai, Keiichi Muramatsu, Hiroo Yabe Chondrosarcoma of the Distal Upper Extremity: Multicenter Study by Japanese Musculoskeletal Oncology Group 14th International Symposium On Limb Salvage (14th ISOLS) (Hamburg, Germany) (2007.9.11-14)

2. Junichi Aizawa, Kenshi Sakayama, Teruki Kidani, Joji Miyawaki, Setsuya Kamei, Haruyasu Yamamoto, Hiroshi Masuno Effect of cortisol on cell proliferation and the expression of lipoprotein lipase and vascular endothelial growth factor in a human osteosarcoma cell line 14th International Symposium On Limb Salvage (14th ISOLS) (Hamburg, Germany) (2007.9.11-14)

3. Setsuya Kamei, Kenshi Sakayama, Teruki Kidani, Joji Miyawaki, Junichi Aizawa, Haruyasu Yamamoto Effect of ketoprofen in topical formulation on pulmonary metastases in nude mice with human osteosarcoma 14th International Symposium On Limb Salvage (14th ISOLS) (Hamburg, Germany) (2007.9.11-14)

4. Kenshi Sakayama, Hiroshi Masuno, Joji Miyawaki, Taihoh Shibata, Haruyasu Yamamoto Increased lipoprotein lipase activity in subcutaneous adipose tissue of patients with musculoskeletal sarcoma 14th International Symposium On Limb Salvage (14th ISOLS) (Hamburg, Germany) (2007.9.11-14)

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

分担研究報告書

高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験に関する研究

分担研究者 田地野崇宏 福島県立医科大学医学部
整形外科講座 講師

研究要旨: カフェイン併用化学療法について、福島県立医科大学附属病院整形外科では、平成19年4月に先進医療に認可され、治療を行ってきた。しかし、平成18年10月の健康保険法一部改正により、カフェイン併用化学療法は、「時限的先進医療」と位置づけられ、平成19年度末で先進医療から除外されることとなった。本研究は、高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の「臨床的な使用確認試験」を、当該技術を開発した金沢大学を主管とした多施設で引き続き実施し、その安全性と有効性を確認するものである。

本年度は、本学のIRBの承認を得て、研究を開始する準備を行った。さらに第1回研究実行委員会に参加して、研究手順の詳細を確認した。また、福島県立医科大学附属病院整形外科で治療した悪性軟部腫瘍2例を登録申請した。

A. 研究目的

高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法を開発した金沢大学を主管とする多施設共同研究によって、当該技術の有効性と安全性を確認し、先進医療としての存続と治療技術を標準化することを目的とする。

B. 研究方法

総括研究報告書参照

C. 研究結果

本年度は、本研究が厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)として採用されてからすぐに、研究開始の準備を行った。具体的には、実施計画書を作成し、本学のIRBに申請し、2008年3月に承認された。さらに、2008年3月15日に金沢市で開催された第1回研究実行委員会に参加し、参加施設間で実施要項の確認と訂正を行った。

研究分担機関である福島県立医科大学附属病院整形外科では、カフェイン併用化学療法が平成19年4月に高度先進医療に認可されてから、平成20年3月末までの間に、悪性骨腫瘍1例、悪性軟部腫瘍2例に対して実施してきた。このうち、除外規定に該当した悪性骨腫瘍1例を除いた、悪性軟部腫瘍の2例を本研究に登録すべく事務局に申請した。この2症例は現在治療中であり、今後評価を行って報告する予定である。有害事象としては、1例にGrade 4の白血球減少を認めた。

今後の年次計画としては、平成20年度は、登録した症例の有効率評価、症例の追加を予定している。

D. 考察

本研究では、悪性骨腫瘍50例、悪性軟部腫瘍50例を目標に症例を登録する予定である。しかし、元来「まれながん」の一種である悪性骨軟部腫瘍を今後2年間で集積し、統一的なプロトコルに従って術前術後化学療法を行って、目標症例数に到達するには、困難が予想される。第1回研究実行委員会でもその点が検討され、転移症例も含む等々対象症例を拡大して登録することが決定された。さらに多くの施設からの本研究への参加が望まれる。

E. 結論

本研究は、2008年3月末現在試験実施中であり、まだ結論は得られていない。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Hakozaiki, M., Hojo, H., Tajino, T., Yamada, H., Kikuta, A., Ito, M., Sano, H., Mochizuki, K., Akaihata, M., Kikuchi, S., Abe, M. Periosteal Ewing sarcoma family of tumors of the femur confirmed by molecular detection of EWS-FLI1 fusion gene transcripts: A case report and review of the literature *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 29 (8), pp. 561-565, 2007.
- 2 Okada, K., Hasegawa, T., Tajino, T.,

- Hotta, T., Yanagisawa, M., Osanai, T., Nishida, J., Seki, K., Itoi, E. Clinical relevance of pathological grades of malignant peripheral nerve sheath tumor: A multi-institution TMTS study of 56 cases in northern Japan. *Annals of Surgical Oncology* 14 (2), 597-604, 2007.
3. Nishida, J., Morita, T., Ogose, A., Okada, K., Kakizaki, H., Tajino, T., Hatori, M., Orui, H., Ehara, S., Satoh, T., Shimamura, T. Imaging characteristics of deep-seated lipomatous tumors: Intramuscular lipoma, intermuscular lipoma, and lipoma-like liposarcoma. *Journal of Orthopaedic Science* 12 (6), 533-541, 2007.
 4. 田地野崇宏, 菊地臣一, 紺野慎一, 山田仁, 武田明: イホスファミド脳症に対するメチレンブルーの治療的・予防的効果 骨軟部肉腫に対する化学療法での検討. *臨床整形外科* 42(2): 107-114, 2007.
 5. 田地野崇宏: X線診断 Q&A 左脛骨 Brodie 膿瘍. *整形外科* 58 (12), 1613-1614, 2007.
2. 学会発表
 1. Takahiro Tajino, Akira Takeda, Hitoshi Yamada, Hakozaki Michiyuki, Shin-ichi Kikuchi The effect of additional administration of sodium bicarbonate for metabolic acidosis complications of ifosfamide therapy in musculoskeletal sarcomas. 14th International Symposium On Limb Salvage (14th ISOLS) (Hamburg, Germany) (2007.9.11-14)
 2. 田地野崇宏, 菊地臣一, 山田仁, 紺野慎一 肺転移に先行して肺外遠隔転移を生じた軟部肉腫 臨床病理学的検討. *日本整形外科学会雑誌* 81 (6), S753, 2007.
 3. 岡田恭司, 長谷川匡, 田地野崇宏, 堀田哲夫, 柳澤道朗, 小山内俊久, 西田淳, 関邦彦: 悪性末梢神経鞘腫瘍56例の治療成績と予後因子の検討. *日本整形外科学会雑誌* 81 (4), S584, 2007
 4. 山田仁, 菊地臣一, 田地野崇宏, 紺野慎一. 前腕皮下埋め込み型中心静脈カテーテルを用いた骨・軟部肉腫に対する化学療法. *日本整形外科学会雑誌* 81 (6) S687, 2007.
 5. 武田明, 菊地臣一, 鹿山悟, 荒井至, 近内泰伸, 上杉和秀, 福田宏成, 田地野崇宏: 整形外科受診で癌と診断された症例 癌を見逃さないための注意点. *日本整形外科学会雑誌* 81 (6) S685, 2007.
 6. 岡田恭司, 生越章, 小山内俊久, 田地野崇宏, 西田淳, 羽鳥正仁, 柳澤道朗骨・軟部腫瘍を対象とした共同研究の実際 東北地区骨軟部腫瘍研究会12年の経験から. *日本整形外科学会雑誌* 81 (6), S658, 2007.
 7. 箱崎道之, 田地野崇宏, 山田仁, 菊地臣一, 箱崎道之, 北條洋, 阿部正文: 大腿骨に生じた骨膜性Ewing肉腫 1例報告. *東北整形災害外科学会雑誌* 51 (1), 122, 2007.
 8. 山田仁, 菊地臣一, 田地野崇宏, 紺野慎一: 未分化神経外胚葉性腫瘍に合併した多中心性細網組織球症 1例報告 *北整形災害外科学会雑誌* 51 (1), 122, 2007.
 9. 江尻荘一, 菊地臣一, 矢吹省司, 田地野崇宏, 川上亮一: 腓骨頭を含む遊離血管柄付き腓骨移植術を用いた上腕骨近位部の再建 6例報告. *日本マイクロサージャリー学会会誌* 20 (2), 234, 2007.
 - H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
 1. 特許取得: 特記すべき事項なし。
 2. 実用新案登録: 特記すべき事項なし。
 3. その他: 特記すべき事項なし。

高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床試験に関する統計学的考察

分担研究者 折笠 秀樹

富山大学 バイオ統計学・臨床疫学教授

研究要旨

高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床試験のプロトコルに関して、特に研究計画法・症例数設計・統計解析計画について考察した。その結果、本試験プロトコルの統計学的妥当性について確認された。

A. 研究目的

本研究は高悪性度骨軟部腫瘍の患者を対象とし、これらの対象を骨腫瘍と軟部腫瘍へ層化している。全対象に対してカフェイン併用化学療法という介入を施し、その臨床効果を奏功率という指標で評価する臨床試験である。本臨床試験が科学的に行われるために、本試験のプロトコルの計画法・症例数設計・統計解析計画が統計学的に妥当であるかどうかについて確認することが目的である。

B. 研究方法

研究計画法については、まず骨腫瘍と軟部腫瘍に分けて登録する計画について、その妥当性を確認する。次に、オープンでの非比較試験であることについて、その妥当性について確認する。症例数を骨腫瘍、軟部腫瘍、それぞれ何例にするのが適当かについて、統計学的観点より考察する。最後に、統計解析計画の妥当性について確認する。

C. 研究結果

骨腫瘍と軟部腫瘍に分けて登録することについては、両疾患ではその臨床効果は大きく

異なることが知られており、そういった場合には層化した上での登録が統計学的にも効率的であることが知られているため、このデザインは有用であることが確認された。

オープンでの非比較試験の妥当性についてであるが、本試験はカフェイン併用化学療法の有効性を見るのはまだ初期的であるため、探索的位置にあると考えられる。また、疾患の重篤性から考えてみて、プラセボを比較群に置くことは時期尚早であると考えられた。従って、1群のみで行うデザインを採用することは妥当だと考えられた。1群のみであるため、当然ながら盲検化もできないが、奏功率の効果判定については第三者による評価を行えば、科学的に妥当な臨床データが得られることが期待される。

症例数設計については、骨腫瘍と軟部腫瘍に分けて設計を行った。骨腫瘍で化学療法だけのベースとなる奏功率の予想値は過去のデータより50%と設定した。また、軟部腫瘍で化学療法だけのベースとなる奏功率の予想値は70%と設定した。今回の介入治療であるカフェイン併用療法を施すことにより、骨腫瘍では奏功率が50%から70%まで向上

し、軟部腫瘍では奏功率が70%から90%まで向上すると仮定したとき、有意水準5%、検出力80%とすると、骨腫瘍では47症例、軟部腫瘍では44症例が必要症例数と算出された。なお、適格除外や途中脱落などが生ずるため、多少余裕を見て、両層とも50例ずつと設計した。なお、症例数設計は統計ソフト nQuery advisor 6.0 TM を使用した。

統計解析計画についてはまだ十分に記載されているとはいえないが、これについてはデータの最終固定までに完璧な状態にすればよいので、それまでに統計解析計画書を別途作成すれば問題はないと考えられた。

D. 考察

高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床試験のプロトコルに関して、その研究計画法、症例数設計、統計解析計画について考察した。研究計画法は有効率が異なると思われる骨腫瘍と軟部腫瘍に層化し登録しているので妥当と思われた。また、探索的観点からオープンでの非比較試験を採用したことも妥当と思われた。症例数についても、統計学的に検出力を考慮し、骨腫瘍と軟部腫瘍ともに50例ずつと設計されたので妥当と判断された。最後に、統計解析計画はまだ不十分であるが、データ固定までに別途統計解析計画書を作成することが望ましいと思われた。

E. 結論

骨腫瘍と軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床試験プロトコルについて、統計学的観点から考察した結果、いずれの観点からも妥当であることが確認された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yokoyama M, **Origasa H**, et al: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*, 369: 1090-1098, 2007.

2) The J-MELODIC Program Committee (**Origasa H** to be a trial statistician): Rationale and design of a randomized trial to assess the effects of diuretics in heart failure – Japanese Multicenter Evaluation of Lung- vs short-acting Diuretics in Congestive heart failure (J-MELODIC). *Circulation Journal*, 71: 1137-1140, 2007.

3) Chen X, **Origasa H**, et al: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™) short form 15 generic core scales in Japan. *Quality of Life Research*, 16: 1239-1249, 2007.

4) 折笠秀樹: コホート研究を計画する時に考えるべき統計学的事項—REACH, J-TRACE, MAGIC スタディの経験を通じて— *日本統計学会誌*, 36(2): 93-101, 2007.

5) 折笠秀樹: QOL研究のための計量心理学及び統計学の知識. *臨床看護*, 33(12): 1692-1700, 2007.

2. 学会発表

1) Hatta M, Joho S, Inoue H, **Origasa H**: Validation of a newly developed Japanese version of the MRF-28 for respiratory problems. 14th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, Toronto, October