

Yoneda Y, Ozaki T, et al.

Local Recurrence Following Surgical Resection of Bone and Soft Tissue Sarcoma. 14th International Symposium on Limb Salvage (ISOLS) (2007.9.11-14)

尾崎敏文, 他.

良性軟部腫瘍.

第 80 回日本整形外科学会学術集会. (2007.5.24-27)

尾崎敏文.

骨肉腫と Ewing 肉腫に対するヨーロッパにおける大規模 Study. 第 40 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会. (2007.7.12-13)

国定俊之, 尾崎敏文, 他.

大腿骨近位部プロステーシス置換術時の股関節周囲筋再建法. 第 40 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会. (2007.7.12-13)

中原龍一, 尾崎敏文, 他.

アレイ CGH を用いた軟骨系腫瘍の鑑別.

第 22 回日本整形外科学会基礎学術集会.

(2007.10.25-26)

佐々木剛, 尾崎敏文, 他.

骨巨細胞腫の悪性転化の 1 例

第 40 回中国・四国整形外科学会. (2007.11.24-25)

Takahashi M, et al.

Efficacy of additional use of ifosphamide in previous protocol for osteosarcoma.

14th International Symposium on Limb Salvage, (2007.9)

Hotta T, Morita T, et al.

Oncological and Functional Results of Surgical Treatment of Aggressive and Malignant Sacral Tumors. 74th Annual Meeting of AAOS, American Academy of Orthopaedic Surgeons.

(2007.2.14-18 San Diego, USA)

Ogose A, Morita T, et al.

A new reconstructive technique for massive bone defect: the association of massive extracorporeal irradiated autogenous bone graft.

14th International Symposium on Limb Salvage.

(2007.9.11-14 Hanburg, Germany)

Ogose A, Morita T, et al.

Prominent osteoconductivity of highly purified beta tricalcium phosphate (Osferion) as bone substitutes after excision of bone tumors: importance of collagen formation in micropore of tricalcium phosphate.

14th International Symposium on Limb Salvage.

(2007.9.11-14 Hanburg, Germany)

Hatano H, Morita T, et al.

Limb sparing surgery in patients with advanced bone and soft tissue tumor of the forearm.

14th International Symposium on Limb Salvage.

(2007.9.11-14 Hanburg, Germany)

瀬川博之, 守田哲郎, 他.

人工膝関節置換術後最大屈曲位前方・後方インソールの検討. 第 80 回日本整形外科学会.

(2007.5.24-28 神戸市)

守田哲郎, 他.

骨軟部腫瘍における診療報酬の問題点・矛盾点.

第 40 回日整会骨軟部腫瘍学術集会.

(2007.7.12 甲府市)

島野宏史, 守田哲郎, 他.

前腕部骨・軟部腫瘍の手術治療.

第 40 回日整会骨軟部腫瘍学術集会.

(2007.7.12 甲府市)

星野真喜子, 守田哲郎, 他.

類上皮肉腫における血清腫瘍マーカー CA125 の経時変化と病勢.

第 40 回日整会骨軟部腫瘍学術集会.

(2007.7.12 甲府市)

堀田哲夫, 守田哲郎, 他.

術後照射を併用した低悪性軟部腫瘍の縮小手術.

第 40 回日整会骨軟部腫瘍学術集会

(2007.7.13 甲府市)

小林宏人, 守田哲郎, 他.

診断困難であった前腕腫瘍の 1 例.

第 14 回東北地区骨軟部腫瘍研究会.

(2007.10.20 福島市)

吉田行弘, 他.

腫瘍型人工関節の有用性と問題点

第 40 回日本整形外科学会学骨軟武腫瘍術集会

(2007.7. 山梨, パネルディスカッション)

Tsuchiya H.

Bone transport with bone morphogenetic protein loaded hydroxyapatite

The Specialty Day (Limb Reconstruction and Lengthening Society)

The 68th (2007) Annual Meeting of American Academy of Orthopaedic Surgeons

(2007.2.13-18 San Diego, USA)

Tsuchiya H.

#1 Biological reconstruction for limb-saving surgery

#2 Innovative bone transport with frozen devitalized bone and BMP-loaded hydroxyapatite

チェコ整形外科学会

(2007.3.15-16 Kralove, Czech Republic)

Tsuchiya H.

#1 Basic concepts and principles for segmental defects of the femur, tibia, and humerus

#2 Tumor reconstruction with distraction osteogenesis

#3 Faculty panel discussion/Survey: Choosing the best option for each patient

17th Annual Baltimore Limb Deformity Pre-Course Management of Segmental Bone Defects

(2007.8.31 Baltimore, USA)

Tsuchiya H.

Biological reconstruction: Over view and Kanazawa experience

14th International Symposium of Limb Salvage

(2007.9.11-14 Hamburg, Germany)

Tsuchiya H.

#1 Tumor reconstruction using distraction osteogenesis

#2 Innovative bone transport with devitalized bone

The 2nd World Congress of External Fixation

(2007.10.17-19 Cairo, Egypt, October 17-19, 2007)

Takeuchi A, Tsuchiya H., et al.

Low molecular weight heparin inhibits RAGE-induced human fibrosarcoma cell growth and metastasis

American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 74th Annual Meeting (2007.2.14-18 San Diego, CA)

Yamauchi K, Tsuchiya H., et al.

Real-Time Dual-Color Imaging of Cellular Dynamics of

Lung Metastasis in Live Mice

First JCA-AACR Special Joint Conference

(2007.3.12-14 名古屋)

Yamauchi K, Tsuchiya H., et al.

Real-time multicolor imaging of two different micrometastases formations of sarcoma cells in live mice

14th International Symposium on Limb Salvage

(2007.9.11-14 Hamburg, Germany)

Nishida H, Tsuchiya H., et al.

Anti-tumor effect of destructive tumor tissue treated by liquid nitrogen on mouse osteosarcoma

14th International Symposium on Limb Salvage

(2007.9.11-14 Hamburg, Germany)

Matsubara H, Tsuchiya H., et al.

Correction and lengthening for deformities of the forearm in multiple cartilaginous exostoses

14th International Symposium on Limb Salvage

(2007.9.11-14 Hamburg, Germany)

Tanzawa Y, Tsuchiya H., et al.

Histological examination of frozen autograft containing tumor treated by liquid nitrogen removed after implantation 6 case study 14th International Symposium on Limb Salvage (2007.9.11-14 Hamburg, Germany)

Takeuchi A, Tsuchiya H., et al.

Low molecular weight heparin inhibits RAGE-induced human fibrosarcoma cell growth and metastasis

14th International Symposium on Limb Salvage

(2007.9.11-14 Hamburg, Germany)

Takeuchi A, Tsuchiya H., et al.

Long-term results of function-preserving surgery with distraction osteogenesis following tumor excision

14th International Symposium on Limb Salvage

(2007.9.11-14 Hamburg, Germany)

Takata M, Tsuchiya H., et al.

Deformity correction followed by bone transport using frozen autograft for recurrent osteofibrous dysplasia

2nd World Congress on External Fixation

(2007.10.17-19 Cairo, Egypt)

土屋弘行

最近の整形外科診断と治療

石川県国民健康保険団体連合会審査業務担当者研修会 (2007.3.1 金沢市)

土屋弘行

ここまできた骨腫瘍の治療：良性から悪性まで
富山県整形外科医会 (2007.4.21 富山市)

土屋弘行

骨軟部腫瘍の化学療法

日本薬剤師会薬剤師研修講義 (2007.7.5 金沢市)

土屋弘行

骨軟部腫瘍の化学療法

日本薬剤師会薬剤師研修講義 (2007.10.31 金沢市)

Yamauchi K, Tsuchiya H, et al.

Development of real-time subcellular dynamic multicolor imaging in live mice
金沢がん生物学国際シンポジウム 2007
(2007.1.25 金沢)

當銘保則, 土屋弘行, 他.

左大腿骨巨細胞腫膝関節固定後の偽関節に対して術後 41 年で人工膝関節置換を行った 1 例
第 176 回北陸整形外科集談会 (2007.3.4 金沢)

武内章彦, 土屋弘行, 他.

脛骨骨腫瘍の 1 例
第 19 回骨軟部肉腫外科研究会 (2007.3.31-4.1 東京)

山内健輔, 土屋弘行, 他.

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
第 108 回 中部日本整形外科災害外科学会
(2007.4.13-14 広島)

丹沢義一, 土屋弘行, 他.

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
第 108 回中部日本整形外科災害外科学会
(2007.4.13-14 広島)

武内章彦, 土屋弘行, 他.

悪性軟部腫瘍切除後の広範軟部組織欠損に対する閉鎖療法の有用性
第 108 回中部日本整形外科災害外科学会

(2007.4.13-14 広島)

高田宗知, 土屋弘行, 他.

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
第 108 回中部日本整形外科災害外科学会
(2007.4.13-14 広島)

Takeuchi A, Tsuchiya H, et al.

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
(2007.5.24-27 神戸)

丹沢義一, 土屋弘行, 他.

第 1 趾基節骨に発生した Primitive neuroectodermal tumor の 1 例
第 32 回日本足の外科学会 (2007.6.22-23 長崎)

武内章彦, 土屋弘行, 他.

踵骨に発生した良性骨腫瘍の検討
第 32 回日本足の外科学会 (2007.6.22-23 長崎)

山内健輔, 土屋弘行, 他.

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
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府)

西田英司, 土屋弘行, 他.

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
(2007.7.12-13 甲府)

丹沢義一, 土屋弘行, 他.

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
(2007.7.12-13 甲府)

武内章彦, 土屋弘行, 他.

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
(2007.7.12-13 甲府)

高田宗知, 土屋弘行, 他.

線維性骨異型性症に対して変形矯正および Frozen

Autograft を用いた Bone Transport を施行した 1 例
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府)

當銘保則, 土屋弘行, 他.
左大腿骨巨細胞腫膝関節固定後の偽関節に対して
術後 41 年で人工膝関節置換を行った 1 例
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府)

山内健輔, 土屋弘行, 他.
非常に稀な早老症患者 (Hutchinson-Gilford Progeria
Syndrome) に発症した脛骨骨肉腫の治療経験
骨軟部腫瘍セミナー (2007.8.25 倉敷)

木村浩明, 土屋弘行, 他.
大腿骨近位部骨腫瘍の 2 例
骨軟部腫瘍セミナー (2007.8.25 倉敷)

Yamauchi K, Tsuchiya H, et al.
Pretreatment with Cyclophosphamide increases
intravascular proliferation of HT1080 human
fibrosarcoma cells in nude mice
第 66 回日本癌学会 (2007.10.3-5 横浜)

白井寿治, 土屋弘行, 他.
悪性腫瘍と鑑別を要する Ischemic fasciitis
第 109 回中部日本整形外科災害外科学会
(2007.10.4-5 奈良)

西田英司, 土屋弘行, 他.
悪性骨腫瘍に対する液体窒素処理骨再建後の免疫
増強の臨床学的検討
第 109 回中部日本整形外科災害外科学会
(2007.10.4-5 奈良)

丹沢義一, 土屋弘行, 他.
好酸球性肉芽腫に対し生検術のみで経過観察を行
った 4 例
第 109 回中部日本整形外科災害外科学会
(2007.10.4-5 奈良)

武内章彦, 土屋弘行, 他.
骨延長術による骨腫瘍切除後の患肢機能温存手術
の長期成績
第 109 回中部日本整形外科災害外科学会
(2007.10.4-5 奈良)

木村浩明, 土屋弘行, 他.
肺転移出現期別に見た骨肉腫肺転移症例の検討
第 109 回中部日本整形外科災害外科学会
(2007.10.4-5 奈良)

當銘保則, 土屋弘行, 他.
悪性腫瘍と鑑別を要した Gossypiboma (ガーゼオー
マ) の 4 例
第 109 回中部日本整形外科災害外科学会
(2007.10.4-5 奈良)

山内健輔, 土屋弘行, 他.
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
(2007.10.25-26 浜松)

西田英司, 土屋弘行, 他.
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 22 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2007.10.25-26 浜松)

武内章彦, 土屋弘行, 他.
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
(2007.10.25-26 浜松)

Wakabayashi T, Uchida A, et al.
Fibulin-3 suppresses the synthesis cartilage matrix in
chondrogenic cell line ATDC5 in vitro. 53rd Annual
Meeting Orthopaedic Research Society(2007.2.11-14)

Satonaka H, Uchida A, et al.
Photodynamic detection of mouse osteosarcoma in the
soft tissues utilizing fluorovisualization effect of
acridine orange. 53rd Annual Meeting Orthopaedic
Research Society (2007.2.11-14)

Kusuzaki K, Uchida A, et al.
Acridine Orange could be an innovative anticancer
agent under photon energy. 14th International
Symposium on Limb Salvage (2007.9.11-14)

Atsumi S, Uchida A, et al.
A case of Ewing's sarcoma of the scapula,
accompanying with diffuse osteosclerotic lesion of the

pelvis 14th International Symposium on Limb Salvage
(2007.9.11-14)

Matsumine A, Uchida A, et al.

Novel hyperthermia for metastasis bone tumors with
magnetic materials by generating an alternating
electromagnetic field 14th International Symposium on
Limb Salvage (2007.9.11-14)

Satonaka H, Uchida A, et al.

Extracorporeal Photodynamic Image Detection of
Mouse Osteosarcoma in Soft Tissue Utilizing
Fluorovisualization Effect of Acridine Orange.
14th International Symposium on Limb Salvage
(2007.9.11-14)

Satonaka H, Uchida A, et al.

Flash Wave Light Strongly Enhanced the Cytocidal
Effect of Photodynamic Therapy with Acridine Orange
on a Mouse Osteosarcoma Cell Line. 14th International
Symposium on Limb Salvage (2007.9.11-14)

松原孝夫, 内田淳正, 他.

磁性体含有リン酸カルシウム骨ペーストを用いた
転移性骨腫瘍に対する温熱療法 第108回中部日本
整形外科災害外科学術集会 (2007.4.13-14)

松峯昭彦, 内田淳正, 他.

体外交流電磁場発生装置を用いた転移性骨腫瘍に
対する磁性体温熱療法
第80回日本整形外科学会学術総会(2007.5.24-27)

松原孝夫, 内田淳正, 他.

前腕・手部悪性骨・軟部腫瘍に対する広範切除術と低
侵襲手術の治療成績の比較
第80回日本整形外科学会学術総会 (2007.5.24-27)

里中東彦, 内田淳正, 他.

骨・軟部肉腫に対するストロボ光を用いたアクリ
ジンオレンジ光線力学的療法の抗腫瘍効果
第80回日本整形外科学会学術総会 (2007.5.24-27)

渥美覚, 内田淳正, 他.

骨軟化を伴う多発性骨腫瘍の1例
第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13)

松峯昭彦, 内田淳正, 他.

仙骨脊索腫の外科的治療成績
第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13)

松原孝夫, 内田淳正, 他.

大腿骨遠位骨腫瘍に用いたセメントレス KLS Knee
System の治療成績
第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13)

新美壘, 内田淳正, 他.

下腿遠位に発症した骨・軟部肉腫に対する患肢温存
手術の有用性
第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13)

里中東彦, 内田淳正, 他.

マウス骨肉腫に対するストロボ光を用いたアクリ
ジンオレンジ光線力学的療法の in vivo における抗
腫瘍効果
第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13)

若林徹, 内田淳正, 他.

Ewing 肉腫/PNET の治療成績の検討
第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13)

植村剛, 内田淳正, 他.

上腕部に発生した Extranodal Follicular Dendritic Cell
Sarcoma の1例
第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13)

若林徹, 内田淳正, 他.

Fibulin-3 タンパクはマウス軟骨前駆細胞株: ATDC5
の分化を抑制する
第22回日本整形外科学会基礎学術集会
(2007.10.25-26)

松原孝夫, 内田淳正, 他.

悪性骨・軟部腫瘍に対する核酸製剤注入療法の開発
第22回日本整形外科学会基礎学術集会
(2007.10.25-26)

里中東彦, 内田淳正, 他.
マウス骨肉腫に対するアクリジンオレンジ光線力
学療法の肺転移抑制効果
第 22 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2007.10.25-26)

松原孝夫, 内田淳正, 他.
アクリジンオレンジを用いた光線力学的療法の腫
瘍外科手術への応用 第 22 回日本整形外科学会基
礎学術集会 (2007.10.25-26)

Kikuta K, Yabe H, et al. Clinical outcome of 27
constrained hip prostheses for reconstruction after
resection of malignant pelvic tumors.
14th International Symposium on Limb Salvage.
(2007. 9.11-14 Hamburg. Germany)

Susa M, Yabe H, et al.
Surgical treatment for low grade chondrosarcoma.
14th International Symposium on Limb Salvage.
(2007. 9.11-14 Hamburg. Germany)

Anazawa U, Yabe H, et al. Dedifferentiated liposarcoma
of the extremities: A study of 45 patients.
14th International Symposium on Limb Salvage.
(2007. 9.11-14 Hamburg. Germany)

Nakayama R, Yabe H, et al.
Association of polymorphisms in DNA repair genes
with susceptibility of bone and soft tissue sarcomas.
14th International Symposium on Limb Salvage.
(2007. 9.11-14 Hamburg. Germany)

Yabe H, Yabe H, et al. linical outcomes of bone and soft
tissue sarcoma of the foot and ankle.
14th International Symposium on Limb Salvage.
(2007. 9.11-14 Hamburg. Germany)

松本守雄, 矢部啓夫, 他.
原発性仙骨腫瘍の手術成績と問題点.
第 36 回日本脊椎脊髄病学会 (2007.4. 金沢)

森岡秀夫, 矢部啓夫, 他. 類骨骨腫に対する CT ガイ
ド下経皮的切除 その適応と手技に関する問題点.
第 80 回日本整形外科学会学術集会 (2007. 5. 神戸)

鈴木禎寿, 矢部啓夫, 他. 仙骨巨細胞腫の治療成績.
第 80 回日本整形外科学会学術集会 (2007. 5. 神戸)

矢部啓夫, 他.
骨・軟部腫瘍に関する多施設共同研究における骨軟
部肉腫治療研究会の役割. 第 40 回日本整形外科学
会骨・軟部腫瘍学術集会 シンポジウム
(2007.7. 甲府)

渡部逸央, 矢部啓夫, 他. 腹壁外デスモイドの治療
成績. 第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学
術集会: パネル (2007.7. 甲府)

須佐美知郎, 矢部啓夫, 他. Hemipelvectomy 施行後
の広範な皮膚欠損部の切断肢を用いた再建法. 第
40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会: パネ
ル (2007.7. 甲府)

森岡秀夫, 矢部啓夫, 他. 悪性骨・軟部腫瘍診療に
おける DPC 導入の影響について.
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会:
パネル (2007.7. 甲府)

奥山訓子, 矢部啓夫, 他. 多発性骨軟骨腫により生
じた前腕変形の再建. 第 40 回日本整形外科学会
骨・軟部腫瘍学術集会: パネル (2007.7 甲府)

鈴木禎寿, 矢部啓夫, 他. 悪性骨腫瘍切除後広範囲
骨欠損に対する同種骨移植の適応と問題点. 第 40
回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会: シンポ
ジウム (2007.7. 甲府)

穴澤卯圭, 矢部啓夫, 他. 粘液型脂肪肉腫の切除縁
の検討. 第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍
学術集会: シンポジウム (2007.7. 甲府)

須佐美知郎, 矢部啓夫, 他. 低悪性度軟骨肉腫に対
する外科的治療. 第 40 回日本整形外科学会骨・
軟部腫瘍学術集会: シンポジウム (2007.7. 甲府)

宮本裕也, 矢部啓夫, 他. 慢性骨髄炎に続発した骨
盤部扁平上皮癌の 1 例. 第 40 回日本整形外科学
会骨・軟部腫瘍学術集会 (2007.7. 甲府)

下沢 寛, 矢部啓夫, 他. 脊髄円錐部に発生した骨
外性 Ewing 肉腫/PNET の 1 例. 第 40 回日本整形
外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2007.7. 甲府)

吉山 晶, 矢部啓夫, 他. 胞巣状軟部肉腫の治療成績.
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7. 甲府)

穴澤卯圭, 矢部啓夫, 他. 脱分化型脂肪肉腫の治療成績 JMOG 多施設共同研究. 第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2007.7. 甲府)

鈴木禎寿, 矢部啓夫, 他. 骨・軟部腫瘍診療における拡散強調 MR 画像の有用性の検討. 第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2007.7. 甲府)

竹内克仁, 矢部啓夫, 他. 骨肉腫に対するメトロノーム化学療法抗血管新生作用. 第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2007.7. 甲府)

高橋洋平, 矢部啓夫, 他. 大腿骨線維性異形成に続発した 2 次性骨肉腫の 1 例. 第 56 回東日本整形災害外科学会 (2007.9.21-22 軽井沢)

清木祐子, 矢部啓夫, 他. 悪性骨・軟部腫瘍に対する化学療法後の感染対策マニュアルの作成. 第 56 回東日本整形災害外科学会 (2007.9.21-22 軽井沢)

西村空也, 矢部啓夫, 他. 恥骨に発生した骨膜性軟骨肉腫の 1 例. 第 640 回整形外科集談会 東京地方会 (2007.9.29 東京)

横山良平.

シンポジウム「整形外科医のための骨・軟部腫瘍」: 悪性軟部腫瘍の診断と治療. 第 80 回日本整形外科学会総会, 神戸, 2007.

横山良平, 他.

限局性 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療—日本 Ewing 肉腫研究グループ (JESS) の設立と現状報告. 第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 甲府, 2007

木村岳弘, 横山良平, 他.

当院における Ewing 肉腫ファミリー腫瘍の治療成績. 第 114 回西日本整形・災害外科学会, 鹿児島, 2007

飯田圭一郎, 横山良平, 他.

PET にて原発巣が判明した明細胞肉腫の一例. 第 114 回西日本整形・災害外科学会, 鹿児島, 2007

Fukiage K, Toguchida J, et al.

Identification of the CD marker associated with

differentiation potential of human bone marrow stromal cells.

第 5 回 ISSCR (2007.6.17 Cairns)

Otsuka S, Toguchida J, et al.

Some osteosarcomas have multidirectional differentiation potential suggested that these cells may derive directly from mesenchymal stem cells.

第 5 回 ISSCR (2007.6.19 Cairns)

Aoyama T, Toguchida J, et al.

Chondrogenesis is induced by TGFβ3 positive-feedback mechanism in human mesenchymal stem cells.

第 5 回 ISSCR (2007.6.20 Cairns)

Shibata K, Toguchida J, et al.

Expression of p16INK4A is a key regulator of cell growth in mesenchymal stem cells.

第 5 回 ISSCR (2007.6.20 Cairns)

Furu M, Toguchida J, et al.

Isolation and functional analysis of a novel protein identified as the prognostic factor in spindle cell sarcomas. 第 5 回 SIROT (2007.8.31 Marrakech)

Kohno Y, Toguchida J, et al.

Relationship among CLDN7, ELF3, and Snail in the formation of the epithelial structures in synovial sarcomas. 第 5 回 SIROT (2007.8.31 Marrakech)

Furu M, Toguchida J, et al.

Isolation and functional analysis of a novel protein associated with the distant metastases of spindle cell sarcomas. 第 13 回 CTOS (2007.11.2 Seattle)

Otsuka S, Toguchida J, et al.

Multidirectional differentiation property like mesenchymal stem cells of osteosarcomas in vitro and in vivo. 第 13 回 CTOS (2007.11.2 Seattle)

Kohno Y, Toguchida J, et al.

Snail is negative regulator controlling the construction of epithelial structures in SS.

第 13 回 CTOS (2007.11.2 Seattle)

大塚聖視, 戸口田淳也, 他.

多分化能からみた骨肉腫細胞の起源.

第 14 回小児固形腫瘍研究会 (2007.4.27 京都)

布留守敏, 戸口田淳也, 他.
紡錘形軟部肉腫における生命予後因子 C7059 の解析. 第 28 回近畿肉腫研究会 (2007.6.9 京都)

戸口田淳也, 他.
網羅的遺伝子発現解析からの紡錘形細胞肉腫における生命予後関連因子の単離. 第 40 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2007.7.12 甲府)

嶋靖子, 戸口田淳也, 他.
間葉系幹細胞初代培養系における癌化関連遺伝子の変異解析.
第 39 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2006.7.6 札幌)

布留守敏, 戸口田淳也, 他.
紡錘形軟部肉腫における生命予後関連因子としての新規遺伝子 C7059 の単離と機能解析.
第 40 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2007.7.12 甲府)

大塚聖視, 戸口田淳也, 他.
培養骨肉腫細胞のもつ間葉系幹細胞様の多分化能.
第 40 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2007.7.12 甲府)

光野芳樹, 戸口田淳也, 他.
滑膜肉腫の上皮構造形成における CLDN7、ELF3 および Snail の関連性について.
第 40 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2007.7.12 甲府)

中山富貴, 戸口田淳也, 他.
四肢骨巨細胞腫の治療成績.
第 40 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2007.7.13 甲府)

福川千香子, 戸口田淳也, 他.
イトリウム 90-抗 FZD10 モノクローナル抗体による滑膜肉腫抗体治療の検討. 第 66 回日本癌学会総会 (2007.10.3 横浜)

大塚聖視, 戸口田淳也, 他.
Some osteosarcomas have multidirectional differentiation potential like mesenchymal stem cells in vitro and in vivo.
第 66 回日本癌学会総会 (2007.10.3 横浜)

布留守敏, 戸口田淳也, 他.
Isolation and functional analysis of a novel protein associated with the distant metastases of spindle cell sarcomas.
第 66 回日本癌学会総会 (2007.10.4 横浜)

光野芳樹, 戸口田淳也, 他.
Snail is negative regulator controlling the construction of epithelial structures in SS.
第 66 回日本癌学会総会 (2007.10.4 横浜)

布留守敏, 戸口田淳也, 他.
紡錘形軟部肉腫における生命予後因子 C7059 と細胞浸潤能の解析. 第 22 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2007.10.25 浜松)

光野芳樹, 戸口田淳也, 他.
滑膜肉腫の上皮構造形成における CLDN7、ELF3 および Snail の関連性について. 第 22 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2007.10.26 浜松)

Abe S.
MRI of extra-abdominal desmoid: Sign of extracompartmental extension and invasion to natural barriers of fascia and tendon
14th International Symposium on Limb Salvage (2007.9.11-14 Hamburg, Germany)

阿部哲士, 他.
低悪性度骨・軟部肉腫における手術切除縁 - 診断と治療について問題点-
第 40 回日本整形外科学会 骨軟部腫瘍学術集会 (2007.7.12-13 山梨)

Hatori M, et al.
The two-stage ipsilateral fibular transfer for tibial defect following tumour excision.
14th International symposium on limb salvage, (2007.9.11-14 Hamburg, Germany)

Hosaka M, Hatori M, et al.
Treatment for lung metastasis of giant cell tumor.
14th International symposium on limb salvage, (2007.9.11-14 Hamburg, Germany)

Dohi O, Hatori M, et al.
A case of adamantinoma in lower leg operated with specially-devised prosthesis and pasteurized affected

bone graft.

14th International symposium on limb salvage,
(2007.9.11-14 Hamburg, Germany)

Hosaka M, Hatori M, et al.

Multinucleated giant cell formation through fusion of
the cell cultured cell derived from a human giant cell
tumor of tendon sheath.

14th International symposium on limb salvage,
(2007.9.11-14 Hamburg, Germany)

土肥修, 羽鳥正仁, 他.

ヒト骨肉腫組織における性ステロイドホルモンの
作用 第2回特定非営利活動法人東北内分泌研究会
(第14回日本内分泌学会東北地方会、旧第59回東北
内分泌研究会) (2007.4.28 仙台)

Dohi O, Hatori M, et al.

Sex Steroids and human osteosarcoma - Hormone
dependent cell proliferation and its clinicopathological
significance

第66回日本癌学会 (2007.10.3-5 横浜)

土肥修, 羽鳥正仁, 他.

ヒト骨肉腫組織における性ステロイドホルモンの
作用第15回日本ステロイドホルモン学会
(2007.11.24 仙台)

吉川秀樹. 骨軟部腫瘍診断のポイントとピットフォ
ール: 第108回中部日本整形外科災害外科学術集会
(教育研修講演) (2007.4.10 広島)

吉川秀樹. 骨軟部腫瘍診断のポイントとピットフォ
ール: 第35回東海地区整形外科教育研修会(特別講
演): (2007.6.9 名古屋)

吉川秀樹. 良性骨腫瘍—診断のピットフォールと治
療法の新展開: 第40回日本整形外科学会骨・軟部
腫瘍学術集会 (甲斐セミナー): (2007.7.12 甲府)

吉川秀樹. 小児骨腫瘍の診断と最新治療: 第18回日
本小児整形外科学会(ヌーンタイムレクチャー):
(2007.11.2 神戸)

吉川秀樹. 日常診療における骨軟部腫瘍の診かた:
吹田市臨床懇話会(特別講演): (2007.11.17 吹田)

吉川秀樹. 外来における骨軟部腫瘍の診断と対応:
北海道医師会生涯教育講座学術講演会(特別講演):
(2007.11.22 滝川)

加谷光規, 和田卓郎, 他.

広範囲組織欠損補填の工夫,
第40回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会,
(2007.7.13 甲府市)

和田卓郎.

JMOG 共同研究 滑膜肉腫に対するペプチドワク
チン療法の第1相臨床試験—経過報告—,

合田猛俊, 井須和男, 他.

神経線維腫症に併発した MPNST の治療成績、
第112回北海道整形災害外科学会
(2007.1.27-28)

井須和男, 他.

骨軟部腫瘍を疑われて紹介された患者の検討
第113回北海道整形災害外科学会
(2007.6.23-24)

平賀博明, 井須和男, 他.

NECO スタディーにおける治療中止と治療遅延
第113回北海道整形災害外科学会
(2007.6.23-24)

井須和男, 他.

悪性軟部腫瘍の組織学的悪性度と手術療法、
第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2006.7.12-13)

米本司, 館崎慎一郎, 他.

骨肉腫の長期生存者の QOL 評価.
第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13, 甲府)
[日本整形外科学会雑誌, 81: S742, 2007.]

米本司, 館崎慎一郎, 他.

骨肉腫の長期生存者における結婚と生殖能.
第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13, 甲府)
[日本整形外科学会雑誌, 81: S741, 2007.]

米本司, 館崎慎一郎, 他.

骨肉腫の長期生存者における就学と就職.
第23回日本小児がん学会 (2007.12.15-16, 仙台)

[プログラム・総会号, 244, 2007.]

Matsumoto S.

Therapeutic Strategy for Desmoid Tumor,
The 9th Chinese National Congress of Bone and
Soft-tissue Tumors (2007.10.19-20 中国・上海)

Matsumoto S.

Surgical treatment of bone and soft tissue sarcoma
15th Triennial Congress of Asia Pacific Orthopaedic
Association (2007.9. 9-13, Korea)

松本誠一.

骨軟部肉腫の手術療法
第 38 回東医・東邦・昭和 3 大整形外科合同談話会
(2007.9.14 東京)

松本誠一.

整形外科医のための骨・軟部腫瘍の診断と治療
第 80 回日本整形外科学会学術総会
(2007.5.24-27 神戸)

五木田茶舞, 松本誠一, 他.

当科における脂肪系腫瘍の染色体解析
第 80 回日本整形外科学会学術総会
(2007.5.24-27 神戸)

谷澤泰介, 松本誠一, 他.

小児に発生した大腿巨大脱分化型軟部肉腫の 1 例
第 39 回日本骨軟部腫瘍研究会 (2007.6.2 札幌)

松本誠一, 他.

遺伝子発現解析による早期大腸癌のリンパ節転移
危険度診断 第 65 回日本癌学会学術総会
(2007.9.28-30 横浜)

阿江啓介, 松本誠一, 他.

繊維性骨異形成症の治療成績
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府市)

下地尚, 松本誠一, 他.

包括的遺伝子発現解析を応用した骨軟部肉腫にお
ける個別化医療の確立
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府市)

五木田茶舞, 松本誠一, 他.

デスマイドの治療成績
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府市)

三森和美, 松本誠一, 他.

分化型脂肪肉腫のコンポーネントを有する横紋筋
肉腫の 1 例、
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府市)

重光俊男, 松本誠一, 他.

環指軟部肉腫に対し指動脈皮弁と ISP を用いた指温
存手術の経験、第 40 回日本整形外科学会骨・軟部
腫瘍学術集会 (2007.7.12-13 甲府市)

小柳広高, 松本誠一, 他.

軟部肉腫再発手術における切除縁の検討
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府市)

石川雄一, 松本誠一, 他.

術中病理診断の役割-癌研での経験から-
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府市)

谷澤泰介, 松本誠一, 他.

滑膜肉腫の治療成績 第 40 回日本整形外科学会
骨・軟部腫瘍学術集会 (2007.7.12-13 甲府市)

蛭田啓之, 松本誠一, 他.

浸潤性発育を示す低悪性肉腫の組織学的検討-高悪
性例との対比および切除縁との関連について-
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府市)

重光俊男, 松本誠一, 他.

指軟部肉腫に対する指温存的治療経験
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府市)

澤泉雅之, 松本誠一, 他.

軟部組織再建法の選択
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府市)

眞鍋淳, 松本誠一, 他.

低悪性軟部肉腫に対する安全な切除縁

第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府市)

眞鍋淳, 松本誠一, 他.

転移性骨腫瘍に対する効率的診断治療システムと
しての骨転移 Cancer Board の試み

第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府市)

眞鍋淳, 松本誠一, 他.

骨・軟部腫瘍手術の診療報酬は適正か?

第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府市)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

戸口田淳也

「肉腫予後判定因子及び移転阻害薬」出願中
(特願 2007-145827)

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

II. 分担研究報告

高悪性度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 松田 秀一 九州大学病院整形外科 講師

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。非円形細胞軟部肉腫に対する現在の標準治療は手術であるが、手術単独での長期生存率は約35%に過ぎない。全身的治療としての化学療法が試みられているが、その有用性は世界的にも未だ確立していない。我が国では、軟部肉腫進行例に対しADM+CPM+IFO併用化学療法の第II相試験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第II相試験により評価する。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、世界的にみても極めて意義深いものである。また、化学療法が無効の難治例に対する治療戦略の構築のため、悪性骨軟部腫瘍に有効な新しい分子標的治療の可能性についても検討を加えた。

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。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する化学療法の有効性は未だ確立しておらず、手術による切除が治療の中心となっている。しかし、肺転移を高率に生じるため、手術単独による高悪性度軟部肉腫の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。欧米における進行例に対する臨床試験では、アドリアマイシン(ADM)とイホマイド(IFO)の有効性が示されており、この2剤が非円形細胞軟部肉腫に対し最も効果的な薬剤と考えられる。一方、手術と併用する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を含む補助化学療法の比較試験のメタアナリシスでは、IFOを含んでいない、薬剤強度が低いなどの問題点はあるものの、特に四肢発生例の予後を改善する可能性が示された。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、軟部肉腫進行例に対するADM+CPM+IFOの第II相試験が行われたのみであり、手術と組み合わせた補助化学療法の第II相試験が存在しておらず、第III相試験を行うための基盤が整っていない。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第II相試験を計画し、薬剤としては現時点で最も効果が期待できる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Japan Clinical Oncology Group(JCOG)と綿密に協議を行い、科学的かつ倫理的に妥当な試験計画を立案した。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、JCOG骨軟部腫瘍グループとして組織した。ADM+IFOを術前3コース、術後2コースの計5コース行い、その有効性を評価する予定であり、現在症例登録がグループ内で進行中である。本研究によって、ADM+IFO療法の有効性が認められれば、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。

一方、非円形細胞肉腫は既存の化学療法に対する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、肉腫の抗癌剤耐性のメカニズムや新しい分子標的治療に関する研究を行わなければ、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腫瘍の治療成績向上に向けて、この観点からの基礎的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 II 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 2 年無増悪生存割合、セカンダリエンドポイントは術前化学療法の奏効割合、3 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、手術合併症発生割合、病理学的奏効割合とする。

対象：

1) 年齢 20～70 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、分類不能肉腫)、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：

本研究のプライマリエンドポイントは 2 年無増悪生存割合、セカンダリエンドポイントは、奏効割合、3 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 4 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。不適格となる症例があることを勘案し、予定登録症例数を 75 例とした。

(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。

「高悪性度骨軟部腫瘍の薬剤耐性機構とその克服に関する研究」

- 1) 既存の抗癌剤に多剤耐性を示す肉腫細胞株を樹立し、その薬剤耐性機序について解析する。
- 2) 近年報告されている分子標的治療薬の、多剤耐性肉腫細胞株に対する抗腫瘍効果を検討する。

C. 研究結果

本研究は、四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍の大多数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、これま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を整備し、JCOG と慎重に討論を重ね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ルを作成した。各施設での IRB 審査を経て平成 16 年 3 月から症例登録を開始した。平成 17 年度までの登録症例数は 24 例と予定より少なかったため、各施設における軟部肉腫症例の治療状況を調査したところ、年齢上限を 65 歳から 70 歳に引き上げることでかなりの症例が登録可能となることが明らかとなった。また、切開生検では高悪性度軟部肉腫であるが組織型確定に至らないため登録できない、という

事例も複数生じていた。そこで、適格年齢上限を70歳までに引き上げ、組織型として分類不能肉腫を追加するプロトコル改訂を実施し症例集積の促進を図った結果、登録症例数は平成20年2月現在で62例となり、予定登録症例数の到達も視野に入ってきた。また、本年度においては2回の班会議を開催し、術前化学療法の効果中央判定を行うと共に、プロトコル遵守状況の検討および安全性の評価を行った。また、定期モニタリングにより、登録症例の追跡調査、CRF回収状況のチェック、CRFレビューを実施した。登録症例の病理中央診断委員会の検討では、これまでに病理組織診断で不適合とされた症例は1例のみである。また、定期モニタリングの結果では、有害事象による化学療法の中止が6例あったが、治療関連死亡例は報告されておらず、安全性に大きな問題は生じていない。さらに、現在までの集計では1年無増悪生存割合は90.3%と、生命予後が改善される可能性が高いと予測され、今後も症例集積の促進に努め本研究を完遂する必要があると考えられた。

一方、代表的な悪性骨軟部腫瘍である骨肉腫やEwing肉腫の多剤耐性細胞株を樹立し、その耐性機序についても解析を行ったところ、薬剤排泄ポンプの発現亢進していることが判明した。悪性骨軟部腫瘍に対する新しい分子標的治療薬として、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤やプロテアソーム阻害剤が近年注目され、一部臨床応用される段階に入っているが、これらの新規薬剤の中にも、親株には非常に有効であるにもかかわらず、多剤耐性株には交差耐性を示すものがあり、やはり薬剤排泄ポンプの基質となっていることが明らかとなった。また、薬剤排泄ポンプ阻害剤の併用により、薬剤感受性を高めることが可能であるため、多剤併用療法における適確な薬剤の選択を行う必要があると考えられた。

D. 考察

高悪性度軟部肉腫の大多数を占める非円形細胞肉腫の長期生存率は、現在の標準治療である手術単独では約35%と不良であり、治療成績の改善が強く求められている。死因の殆どは肺転移であることから、全身的治療としての有効な化学療法の確立が必要である。しかし、世界的に見ても、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法の有効性は未確定である。進行例を対象とする臨床試験の結果から、現時点で軟部肉腫に対する奏効性が最も高い薬剤はADMとIFOと考えられるが、化学療法による進行例の生存率の有意な改善は得られなかった。そこで、手術と併用した補助化学療法によって、非進行例の

生命予後の改善を得ようとする臨床研究が立案され実施されているが、その有効性はいまだ確立されていない。我が国では高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する臨床試験が少なく、切除不能の進行例に対してADM+CPM+IFO3剤併用化学療法の第II相試験が行われたのみであり、本研究で対象とする切除可能な症例に対する臨床試験は皆無である。本研究によって、手術可能な四肢発生例に対するADM+IFO療法の有効性が認められれば、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た極めて意義深いものである。今後も症例集積を図り本試験を完遂することが重要である。

また、我々の樹立した薬剤耐性肉腫細胞株では、薬剤排泄ポンプの発現亢進が認められ、投与した抗癌剤が細胞外へと排出されることが、肉腫の多剤耐性の一因と考えられた。最近様々な癌種において、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、CDK阻害剤、プロテアソーム阻害剤等の分子標的治療薬の有効性が報告されている。

これらの薬剤の多剤耐性肉腫細胞株に対する有効性の検討から、親株と同等の効果を示す薬剤と、交差耐性を示す薬剤があることが判明した。従って、これらの新規薬剤を骨軟部腫瘍に対し臨床応用する際には、適応を慎重に判断する必要があると考えられた。さらに、悪性骨軟部腫瘍細胞株において遺伝子発現の網羅的解析が可能となり、今後はその解析結果から種々の肉腫の癌化メカニズムや耐性獲得に関与する遺伝子群に対しての治療戦略の確立が期待される。

E. 結論

四肢発生の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と考えられるADM+IFOによる術前術後補助化学療法の有効性と安全性を検討する第II相試験を開始した。全国26施設からなるJCOG骨軟部腫瘍グループ内で症例登録中である。今後は、症例集積、モニタリング及び結果解析を行っていく。本研究によってADM+IFO療法の有効性が示されれば、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できる。また、悪性骨軟部腫瘍における薬剤耐性機序の解析と分子標的治療への応用についても研究を行った。

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ない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sakimura R, Iwamoto Y, et al.

The effects of histone deacetylase inhibitors on the induction of differentiation in chondrosarcoma cells.

Clin Cancer Res, 13(1): 275-282, 2007

Izumi T, Iwamoto Y, et al.

Dysadherin expression as a significant prognostic factor and as a determinant of histologic features in synovial sarcoma: special reference to its inverse relationship with e-cadherin expression

Am J Surg Pathol, 31(1): 85-94, 2007

Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.

Frequent immunoexpression of TGF-beta1, FGF-2 and BMP-2 in fibroblast-like cells in osteofibrous dysplasia.

Oncol Rep, 17(3): 531-535, 2007

Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.

Expression of the UV-induced molecule, Gadd45, in atypical fibroxanthoma.

Histopathology, 50(7): 939-941, 2007

Sakamoto A, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.

Desmoplastic fibroblastoma (collagenous fibroma) with a specific breakpoint of 11q12.

Histopathology, 51(6): 859-860, 2007

Yoshida T, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.

Alternative surgical treatment for giant-cell reparative granuloma in the metacarpal, using phenol and ethanol adjuvant therapy.

J Hand Surg [Am], 32(6): 887-892, 2007

Nakamura T, Iwamoto Y, et al.

The mechanism of cross-resistance to proteasome inhibitor bortezomib and overcoming resistance in Ewing's family tumor cells

Int J Oncol, 31(4): 803-811, 2007

Sakamoto A, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.

Dedifferentiated liposarcoma with leukocytosis. A case report of G-CSF-producing soft-tissue tumors, possible association with undifferentiated liposarcoma lineage.

World J Surg Oncol, 5(1): 131, 2007

Li Y, Iwamoto Y, et al.

Cyclin-dependent kinase inhibitor, flavopiridol, induces apoptosis and inhibits tumor growth in drug-resistant osteosarcoma and Ewing's family tumor cells.

Int J Cancer, 121(6): 1212-1218, 2007

Yoshida T, Iwamoto Y, et al.

Intramuscular diffuse-type giant cell tumor within the hamstring muscle.

Skeletal Radiol, 36(4): 331-333, 2007

Oda Y, Iwamoto Y, et al.

Pigmented villonodular synovitis with chondroid metaplasia, resembling chondroblastoma of the bone: a report of three cases

Mod Pathol, 20: 545-551, 2007

Sakamoto A, Matsuura S, Iwamoto Y, et al.

Metastasis to the gluteus maximus muscle from renal cell carcinoma with special emphasis on MRI features

World J Surg Oncol, 5(1): 88-91, 2007

Matsumoto Y, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.

Intra-articular osteochondroma of the knee joint in a patient with hereditary multiple osteochondromatosis

Fukuoka Acta Med, 98(12): 425-430, 2007

Iwamoto Y.

Diagnosis and Treatment of Ewing's Sarcoma

Jpn J Clin Oncol, 37(2): 79-89, 2007

岩本幸英.

悪性骨腫瘍・悪性軟部腫瘍

からだの科学, 253: 87-90, 2007

岩本幸英.

骨・軟部に発生する腫瘍の診断と治療

総合臨牀, 56(4): 771-772, 2007

細川哲, 岩本幸英, 他.

手の腫瘍症例の検討

日本手の外科学会雑誌, 23(5): 637-640, 2007

芳田辰也, 岩本幸英, 他.

指粘液に嚢腫に対する手術的治療

日本手の外科学会雑誌, 23(5): 645-648, 2007

岩本幸英.

骨・軟部腫瘍診断の基本-外来で見逃さないために-

日整会誌, 81: 961-972, 2007

松田秀一, 岩本幸英.

骨肉腫

CLINICAL CALCIUM, 17(10): 1614-1617, 2007

岩本幸英 (分担執筆)

悪性骨腫瘍の治療体系

最新整形外科学大系

20 骨・軟部腫瘍および関連疾患

総編集: 越智隆弘, 専門編集: 吉川秀樹

中山書店 p 88-93, 2007

坂本昭夫, 岩本幸英.
四肢骨腫瘍の MRI 診断
図解よくわかる整形外科 MRI 診断実践マニュアル
全日本病院出版会
編集: 伊藤博元 253-267, 2007

播広谷勝三, 岩本幸英. (分担執筆)
原発性悪性骨腫瘍
今日の処方 第4版, 編集: 浦部晶夫, 大田健, 鎌谷直之, 島田和幸, 菅野健太郎, 武谷雄二, pp739-740,
南江堂, 東京, 2007

播広谷勝三, 岩本幸英. (分担執筆)
四肢悪性軟部腫瘍
今日の処方 第4版, 編集: 浦部晶夫, 大田健, 鎌谷直之, 島田和幸, 菅野健太郎, 武谷雄二, pp741-742,
南江堂, 東京, 2007

播広谷勝三, 岩本幸英. (分担執筆)
癌の骨転移
編集: 浦部晶夫, 大田健, 鎌谷直之, 島田和幸, 菅野健太郎, 武谷雄二, pp742-743, 南江堂, 東京, 2007

中島康晴, 岩本幸英.
病的骨折
OS NOW Instruction No.1 小児の骨折・外傷—手技のコツ&トラブルシューティング
編集委員: 岩本幸英, 安田和則, 馬場久敏, 金谷文則, 担当編集委員: 岩本幸英, pp220-227, メジカルビュー社, 東京, 2007

岩本幸英.
原発性悪性骨腫瘍
今日の診断基準, 799-801, 2007
編集: 大田健, 奈良信雄 南江堂

岩本幸英.
四肢悪性骨軟部腫瘍
今日の診断基準, 802-805, 2007
編集: 大田健, 奈良信雄 南江堂

Takenaka S, Iwamoto Y, et al.
Prognostic implication of SYT-SSX fusion type in synovial sarcoma: A multi-institutional retrospective analysis in Japan.
Oncol Rep, 19(2): 467-76, 2008

2. 学会発表

Nakamura T, Iwamoto Y, et al.
Effects of proteasome inhibitor on drug-resistant Ewing's family tumor cells.
The 53rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (2007.2.11-14, 2007, San Diego, USA)

Sakimura R, Iwamoto Y, et al.
The effects of histone deacetylase inhibitors on the induction of differentiation in chondrosarcoma cells.
The 53rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (2007.2.11-14, 2007, San Diego, USA)

Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.
A comparative study of fibrous dysplasia and osteofibrous dysplasia with regard to expressions of bone matrix proteins. 第80回日本整形外科学会学術総会 (2007.5.24-27 神戸)

芳田辰也, 松田秀一, 岩本幸英, 他.
骨・軟部腫瘍切除後マイクロサージャリーによる再建術の治療成績 第80回日本整形外科学会学術総会 (2007.5.24-27 神戸)

田仲和宏, 松田秀一, 岩本幸英, 他.
悪性骨・軟部腫瘍に対する Second Line Chemotherapy の治療成績 第80回日本整形外科学会学術総会 (2007.5.24-27 神戸)

岩本幸英
骨・軟部腫瘍領域におけるトランスレーショナルリサーチ: 分子標的治療の開発に向けて (シンポジウム) 第80回日本整形外科学会学術総会 (2007.5.24-27 神戸)

松田秀一, 岩本幸英, 他.
膝関節に発生した色素性絨毛結節性滑膜炎に対する滑膜切除術 第32回日本膝関節学会学術集会 (2007.6.14-16 札幌市)

中村幸之, 岩本幸英, 他.
Ewing 肉腫に対する新しい治療法の可能性: プロテアソーム阻害剤 第113回西日本整形・災害外科学会 (2007.6.9-10 福岡市)

安原隆寛, 松田秀一, 岩本幸英, 他.
腎細胞癌の大殿筋転移の一例 第113回西日本整形・災害外科学会 (2007.6.9-10 福岡市)

坂本昭夫, 松田秀一, 岩本幸英, 他.
核型解析をした線維形成性線維腫 (desmoplastic fibroma) の一例 第113回西日本整形・災害外科学会 (2007.6.9-10 福岡市)

田仲和宏, 松田秀一, 岩本幸英, 他.
滑膜肉腫の治療成績 第 113 回西日本整形・災害外
科学会 (2007.6.9-10 福岡市)

西嶋達也, 岩本幸英, 他.
確定診断に苦慮した悪性リンパ腫の 2 例 第 113 回
西日本整形・災害外科学会 (2007.6.9-10 福岡市)

岡田貴充, 岩本幸英, 他.
ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 SAHA の多剤
耐性 Ewing 肉腫細胞に対する抗腫瘍効果 第 11 回
がん分子標的治療研究会総会 (2007.7.5-6 大阪市)

山本俊策, 岩本幸英, 他.
ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 SAHA の軟骨
肉腫細胞株に対する抗腫瘍効果 第 11 回がん分子
標的治療研究会総会 (2007.7.5-6 大阪市)

Li Y, Iwamoto Y, et al.
The antitumor effects of cyclin-dependent kinase
inhibitor, flavopiridol, on the Drug-resistant
osteosarcoma cells 第 40 回日本整形外科学会骨・軟
部腫瘍学術集会 (2007.7.12-13 甲府市)

田仲和宏, 岩本幸英
JCOG 骨軟部腫瘍グループにおける「高悪性度非
円形細胞軟部肉腫に対する IFO+ADR による術前術
後補助化学療法の第 II 相臨床試験」
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府市)

松田秀一, 岩本幸英, 他.
大腿骨近位部悪性腫瘍に対する腫瘍用人工関節の
術後成績 第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍
学術集会 (2007.7.12-13 甲府市)

前田健, 岩本幸英, 他.
胸壁に及ぶ脊椎・傍脊椎悪性腫瘍に対する手術的治
療 第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集
会 (2007.7.12-13 甲府市)

芳田辰也, 松田秀一, 岩本幸英, 他.
骨・軟部腫瘍におけるマイクロサージャリーを用い
た再建後の合併症 第 40 回日本整形外科学会骨・
軟部腫瘍学術集会 (2007.7.12-13 甲府市)

山本俊策, 岩本幸英, 他.
ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 SAHA の軟骨

肉腫細胞株に対する抗腫瘍効果
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府市)

中村幸之, 岩本幸英, 他.
多剤耐性 Ewing 肉腫細胞に対する Bortezomib の交
叉耐性と克服 第 40 回日本整形外科学会骨・軟部
腫瘍学術集会 (2007.7.12-13 甲府市)

坂本昭夫, 岩本幸英, 他.
TGF- β 1, FGF-2, BMP-2 は骨線維性異形成症の線維
芽細胞様細胞に高率に発現する 第 40 回日本整形
外科学会骨・軟部腫瘍学術集会(2007.7.12-13 甲府市)

的野浩士, 岩本幸英, 他.
デズモイドにおける β カテニン-WNT シグナル
との関連 第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍
学術集会 (2007.7.12-13 甲府市)

田仲和宏, 松田秀一, 岩本幸英, 他.
Ewing 肉腫/PNET に対する新しい治療戦略
第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-13 甲府市)

田仲和宏, 松田秀一, 岩本幸英, 他.
ユーイング肉腫に対する集学的治療 第45回日本
癌治療学会総会 (2007.10.24-26 京都市)

山本俊策, 岩本幸英, 他.
ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤SAHAの軟骨肉腫
細胞株に対する抗腫瘍効果
第45回日本癌治療学会総会 (2007.10.24-26京都市)

柳澤義和, 岩本幸英, 他.
骨癌モデルにおける痛覚伝達系異常の行動学的な
らびに電気生理学的解析
第22回日本整形外科学会基礎学術集会
(2007.10.25-26 浜松市)

松本嘉寛, 岩本幸英, 他.
脊椎腫瘍における術中細胞診の有用性
第68回西日本脊椎研究会 (2007.12.1 福岡市)

田仲和宏, 松田秀一, 岩本幸英, 他.
悪性軟部腫瘍に対する広範切除術
第 114 回西日本整形・災害外科学会
(2007.12.8-9 鹿児島)

坂本昭夫, 松田秀一, 岩本幸英, 他.
アスリート少年にみられた病的骨折を伴う非骨化
性線維種の一例
第 114 回西日本整形・災害外科学会
(2007.12.8-9 鹿児島)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

軟部肉腫における肺転移巣切除術の予後因子解析

分担研究者 荒木 信人 大阪府立成人病センター整形外科 主任部長

研究要旨 軟部肉腫の肺転移は予後不良因子の最たるものであり、この制圧が軟部肉腫患者においては非常に重要である。今回、軟部肉腫肺転移切除症例 53 例の予後因子の単変量解析を行い、性、組織学的悪性度、転移巣の大きさ、術前化学療法の効果の有無、肺切術の根治度、胸膜浸潤の有無、肺切術の通算回数が有意な予後因子であった。また、手術適応の検討のため、肺切術後判明因子を除外し、術前化学療法を行った 31 例に対して多変量解析を行った結果、組織学的悪性度(RR=4.8, $p<0.03$)、転移巣の大きさ(RR=5.3, $p<0.02$)、術前化学療法の効果の有無(RR=4.8, $p<0.03$)の 3 因子が独立した有意な予後因子となった。以上の結果より、これらの因子を用いた肺転移切除の指針を策定した。

A. 研究目的

転移性肺腫瘍の手術適応には明確な基準がなく、Thomford らが提唱した基準が知られるのみである。すなわち、1)原発腫瘍がコントロールされていること、2)肺外転移がないかコントロールされていること、3) 肺転移巣切除後の呼吸機能が温存されることとされている。われわれは軟部肉腫肺転移例に対し、この適応の下に積極的に肺転移巣切除術（以下、肺切術）を実施してきた。しかしながら、肺切術後の予後は、本来原発巣ごとの生物学的特徴により左右されうると考えられる。今回われわれは、軟部肉腫肺転移巣切除例の予後因子を retrospective に解析し、軟部肉腫に固有の肺転移巣に対する手術適応指針について検討した。

B. 研究方法

【研究対象と方法】

1970 年から 2003 年の間に大阪府立成人病センターにて治療を受けた軟部肉腫 399 例のうち肺転移を生じたのは 107 例で、このうち肺転移巣切除術を行った 53 例を主たる解析対象とした。

男性 28 例、女性 25 例で、年齢は 15 から 84 歳、中央値 50 歳であった。組織型は滑膜肉腫 13 例、悪性線維性組織球腫 12 例、平滑筋肉腫 6 例、胞巣状軟部肉腫 5 例の順に多かった。原発部位は四肢 38 例、体幹 15 例であった。初診時肺転移例は 15 例 (28%) で、他の 38 例は原発巣切除後 2-219 ヶ月（中央値 24 ヶ月）で画像上肺転移巣が発見されていた。術前化学療法は 31 例に施行され、そのレジメンはイホマイド主体のレジメンが 24 例、アドリアマイシン主体のレジメンが 3 例、その他 4 例であった。術前化学療法施行回数は 1-5 回 (中央値 2 回) であった。

効果判定は肺転移巣の数や大きさが増したものを効果なし、それ以外を効果ありとした。手術進入法の選択は肺転移が単発ないし片側性の場合には側方開胸とし、両側多発性の場合には胸骨正中切開あるいは体位変換両側方開胸による両側同時開胸を行った。肺切回数は 1 回が 38 例、2 回が 10 例、3 回以上が 5 例で、計 75 回の開胸術を行った。肺切術終了時に呼吸器外科医により胸膜浸潤の有無、手術根治度が評価され、胸膜浸潤なし 30 例、あり 23 例で、完全切除 39 例、非完全切除 14 例であった。

初回肺切術後追跡期間は 1-218 ヶ月（中央値 19 ヶ月）であった。予後に影響すると考えられる因子として、年齢、性、組織型、原発部位、組織学的悪性度、disease-free interval、外科的進入経路、転移巣の laterality、数、大きさ、肺切術前の局所再発の有無、術前化学療法の有無とその効果、肺切術の根治度、胸膜浸潤の有無、肺切術の通算回数を挙げ、各種臨床因子別の累積生存率を Kaplan-Meier 法により解析した。また、単変量解析には log rank test を、多変量解析には Cox's proportional hazards model を適用した。

C. 研究結果

1. 治療成績

軟部肉腫肺切術施行 53 例と同時期の肺切術非施行 54 例の肺切施行例における初回肺切時からの 2 年、5 年累積生存率は 54.2%、32.1% で、同時期非切除例における転移巣出現後の各生存率 29.9%、0% に比し予後良好であった。しかしながら、これらは患者背景の異なる 2 群間での比較であり、Thomford の適応をはずれた非切除例に比べ肺切例の予後が良好であるのは当然であると考えられた。