

2. 単変量解析

性(女性 vs 男性, $p < 0.01$)、組織学的悪性度 (G1,2 vs G3, $p < 0.05$)、転移巣の大きさ(3cm 以下 vs 3cm を超える, $p < 0.05$)、術前化学療法の効果の有無(効果あり vs 効果なし, $p < 0.01$)、肺切術の根治度(完全切除 vs 非完全切除, $p < 0.001$)、胸膜浸潤の有無(浸潤あり vs 浸潤なし, $p < 0.0001$)、肺切術の通算回数(2 回以上 vs 1 回, $p < 0.05$)が有意な予後因子であった。

3. 多変量解析

軟部肉腫肺転移例に対する手術適応を検討する意味で、肺切術後に判明する因子である肺切術の根治度、胸膜浸潤の有無、肺切術の通算回数の3因子を除外し、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の4因子で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。多変量解析の結果、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。

D. 考察

軟部肉腫の年間発生頻度は30/100万人とされ、ヒト全悪性腫瘍の1%に満たない稀な悪性腫瘍である。近年、手術療法、化学療法、放射線療法などを組み合わせた集学的治療法の進歩により治療成績は向上し、5年生存率で約60%となっている。軟部肉腫の転移部位は肺が最も多く、肺転移が予後を規定する最大の因子であると考えられている。われわれは当院呼吸器外科グループと共同で、軟部肉腫肺転移例に対して予後の延長を目的に、可能な限り積極的に肺転移巣切除術を実施している。

軟部肉腫肺転移は血行性に肺末梢に生じることが多く、他の癌種と異なり癌性リンパ管症を呈することがほとんどないため、肺転移巣切除の意義は少ないものと予想される。過去の文献でも多くは、軟部肉腫肺転移に対する肺転移巣切除の有用性を報告している。しかしながら、これらはThomfordらが提唱した基準の下、肺転移巣切除可能例に手術を実施した結果、非切除例に対して予後が良好であったことから導かれたもので、統計学的意味に乏しいものと考えられる。今後、Thomfordらの基準も含めたrandomized & prospectiveなstudyを計画し、肺転移巣切除の有用性を検証すべきであろう。

Thomfordらの転移性肺腫瘍に対する手術適応は原発腫瘍の種類を問わないものである。本来肺転移巣切除後の予後は原発腫瘍の生物学的特徴に依存する、すなわち腫瘍分類に応じて予後影響因子が異なるものと考えられる。今回われわれは、Thomford

らの基準を満足し肺切術を実施しえた53例を解析対象とし、軟部肉腫肺転移例に特有の予後因子の検索を試みた。多変量解析の結果、術前因子として組織学的悪性度が低いこと、転移巣の大きさが3cm以下であること、術前化学療法の効果があることの3つが独立した有意な予後良好因子となった。組織学的悪性度、転移巣の大きさの2因子は軟部肉腫肺切術の予後因子として、これまでの報告でも指摘されている。他方、術前化学療法の効果の有無は肺切術後の予後と関連しないとされてきた。これは1991年のLanzaらの報告によるもので、彼らは軟部肉腫肺転移21例を肺転移巣切除前の化学療法効果の違いで3群に分け、3群間で生存率に差がなかったと述べている。しかしながら、彼らの化学療法レジメンはアドリアマイシン主体であること、complete response群の4例は平均13回もの化学療法を行い、結局肺転移巣再発後に肺切術を行っているなどの点がわれわれの検討と異なる。たしかに軟部肉腫原発巣に対する化学療法の効果は、横紋筋肉腫やユウイング肉腫以外では未だ確定していない。しかしながら、その根拠は古いレジメンでの報告に基づくものであり、イホマイド主体のレジメンでの再評価の必要性が示唆されている。

多変量解析の結果、独立性を認めた3つの予後因子は各々のrisk ratioが近似していた。そこで、悪性度がG3のもの、転移巣の大きさが3cmを超えるもの、術前化学療法の効果がなかったものにrisk factorとして1点を与え、31例をrisk factorの合計が0-2点のlower risk groupと3点のhigh risk groupに分けたところ、lower risk groupはhigh risk groupに比べ有意に予後良好であった。また、high risk groupの生存曲線は肺切術の適応からはずれた非手術群のものとはほぼ差がなかった。

E. 結論

以上のことから、結論として、われわれは下記の治療方針を提案したい。すなわち、Thomfordらの基準を満足する軟部肉腫肺転移例に対して、術前に組織学的悪性度、転移巣の大きさ、術前化学療法の効果の有無を評価し、lower risk groupとhigh risk groupに分類する。lower risk groupは必要に応じて補助化学療法を行い、積極的に肺転移巣切除術を実施する。high risk groupは、肺転移巣切除で良好な予後を期待できないため、放射線療法や免疫療法、あるいは分子標的療法などのinnovativeな治療法を模索すべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Naka N, Araki N, et al. Acute adrenal crisis after orthopedic surgery for pathologic fracture.

World J Surg Oncol, 5: 27, 2007

Takenaka S, Naka N, Araki N, et al. Prognostic implication of SYT-SSX fusion type in synovial sarcoma: A multi-institutional retrospective analysis in Japan. Oncol Rep, 19(2): 467-476, 2008

荒木信人. Intracranial Meningeal Hemangiopericytoma (悪性髄膜腫)の骨転移例の検討.

成人病, 47: 10-11, 2007

橋本伸之, 荒木信人. 骨軟部腫瘍における新規画像診断法の開発. 成人病, 47: 8-9, 2007

荒木信人. 専門医試験をめざす症例問題トレーニング; 外傷性疾患 (スポーツ障害を含む).

整形外科, 58: 1649-1655, 2007

荒木信人. 悪性骨腫瘍切除後の再建
整形外科大系第20巻.

総編集: 越智隆弘, 専門編集: 吉川秀樹
pp109-117, 中山書店, 東京, 2007

中馬広一, 荒木信人. 【骨転移治療の最近の動向】
骨転移に対する手術治療の位置付けと今後の展開.
癌の臨床, 52: 857-866, 2007

森口悠, 中紀文, 荒木信人, 他. 整形外科領域における MRI 拡散強調像の意義とその有用性 腫瘍・非腫瘍性病変の鑑別. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 50: 53-54, 2007

2. 学会発表

中紀文, 荒木信人, 他. 深部静脈血栓症類似の症状を呈した滑膜肉腫の2例. 第108回中部日本整形外科災害外科学会 (2007.4.13-14 広島)

南野勝彦, 荒木信人, 他. 京セラ PHK III 置換術後8年で部品交換を行った大腿骨軟骨肉腫の一例.
第108回中部日本整形外科災害外科学会
(2007.4.13-14 広島)

荒木信人, 他. 整形外科医のための骨・軟部腫瘍の診断と治療 整形外科医のための悪性骨腫瘍の診断と治療. 日本整形外科学会 (2007.5.24-27 神戸)

中紀文, 荒木信人, 他. 低悪性度軟部腫瘍の治療成績. 第40回日整会骨軟部腫瘍学会
(2007.7.12-13 甲府)

荒木信人, 他. 術中体外照射自家骨移植法を用いた再建. 第40回日整会骨軟部腫瘍学会
(2007.7.12-13 甲府)

橋本伸之, 荒木信人, 他.
仙骨悪性腫瘍に対する重粒子線治療の治療成績.
第40回日整会骨軟部腫瘍学会 (2007.7.12-13 甲府)

吉岡潔子, 荒木信人, 他. SSX-new molecular target for the metastasis of bone and soft tissue tumor.
日本癌学会66回総会 (2007.10.3-5 横浜)

中紀文, 荒木信人, 他. 初診時肺転移を有する軟部肉腫患者のマネージメント. 第109回中部日本整形外科災害外科学会 (2007.10.6-7 奈良)

中紀文, 荒木信人, 他. IL-6 産生高肺転移滑膜肉腫細胞株の樹立. 第22回日整会基礎学術集会
(2007.10.25-26 浜松)

吉岡潔子, 荒木信人, 他. 骨・軟部腫瘍の転移に対する新規分子標的 SSX の機能解析. 第22回日整会基礎学術集会 (2007.10.25-26 浜松)

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

悪性軟部腫瘍に対する化学療法に関する研究

分担研究者 中馬 広一 国立がんセンター中央病院骨・軟部組織科 医長

研究要旨 悪性骨・軟部腫瘍の化学療法は、進行再発例を対象にした多くの臨床試験の中で有用な薬剤が選別されてきた。多くの組織亜型に分類と幅の広い悪性度のために、結論が大きく異なる研究結果が導き出されることも非常に多い。今回は、過去5年間に化学療法が試みられた再発、進行例について後ろ向き検討を行った。補助化学療法が標準的治療となっている骨肉腫、ユーイングファミリー腫瘍の初診時進行例は、化学療法の奏効性が長期生存を可能とし、治療後の再発、薬剤耐性例は、有用な二次化学療法剤が認められなかった。悪性軟部腫瘍では、脂肪肉腫では、薬剤奏効性は40%近く認めるものも、微小転移を撲滅力が不十分で、3年以上の長期生存例や手術、放射線治療によるサルベージ治療との併用効果を見出せなかった。奏効性は低いものも、肺転移切除との併用効果、長期不変となる症例が確認されたのが、平滑筋肉腫と悪性抹消神経鞘腫（MPNST）で、奏効性が高いと、微小転移撲滅達成例が得られる可能性が示された。高悪性度軟骨肉腫や類上皮肉腫に奏効する化学療法レジメンを確認できた。

A. 研究目的

進行、再発肉腫に行われる治療のモダリティーは、切除技術の進歩による肺切除や骨転移の切除療法、半年程度の除痛緩和を目的とした放射線治療、ベストサポート治療と比較して予後の延長性が確認できていないものの化学療法が奏功すると高いQOLが維持できるとの理由で化学療法が実践されている。

治療の有用性の高い若年者発生の骨肉腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫の初診時進行症例では原発限局症例と同様に寛解導入し根治を目的とした治療が行われ、化学療法の奏効性と残存腫瘍の外科、放射線治療のサルベージ治療の完遂度が、有意な予後因子であることが証明されつつある。不幸にも、不完全寛解例や再発に対する有効な手段は皆無である。既治療である化学療法薬剤は薬剤耐性となり、長期安定した病状コントロールが達成しがたく、局所のみ再発や数個の遠隔転移であれば、確実性から外科的切除が推奨されるものの実践可能な症例は限られる。多くの症例は、多発転移、切除困難、保存的な治療として化学療法が実践され、薬剤未投与で、累積毒性の少なく長期に繰り返し可能である薬剤であるイホマイド、MTX、CBDDCA(ICE療法等)を利用とした緩和治療が実践するか、新規薬剤の第2相臨床試験の参加が検討されている。現在、頻繁に使用されるレジメンは、骨肉腫で

IFO±VP16,CBDCA または MTX 大量療法±IFO、ユーイングファミリー腫瘍で IFO±VP、第2相臨床試験として CPT11+CDDP 併用療法を実践している。奏効性が確認できた骨肉腫では、1年から2年程度の病状コントロールが観察されたが、一方、耐性、再発ユーイングファミリー腫瘍、横紋筋肉腫では、有用なレジメンがなく、PS 良好な病状期間中に第2相臨床試験の参加を提案している。成人、高齢者の進行再発悪性軟部腫瘍は緩和的要素が強い。悪性軟部腫瘍、成人の骨肉腫、MFH、高悪性度の軟骨肉腫に対する化学療法についてのエビデンスは極めて貧弱で、ADR、IFO、CDDP等の奏効性が確認されている薬剤を単剤、併用で治療を試みているのが現状である。最近、骨盤、婦人科領域発生の平滑筋肉腫に対しては、GEM/DOC 併用療法が有効との報告もあるが、有用性は実証されていない。

緩和的化学療法はエンドポイントのない実験的治療であるとの批判も考慮しながら、より高いエビデンスが得られる質の高い臨床研究に発展することが急務である。

B. 研究方法

今回、緩和化学療法の適応と実践方法を探索するために、後ろ向き調査を行った。

過去5年間に行われた進行、再発骨軟部腫瘍症例に対する化学療法症例において、組織型、病状、評価病変、併用療法、治療期間、致死的有害事象、中

止の理由と治療の質、有用性を調査して、同時期化学療法以外の緩和治療が選択された症例との比較を行った。

症例は、最近5年間経験した進行再発症例で何らかの化学療法を試みた159例と緩和群52例を調査した。緩和群は、肺転移に対して手術を行うか、骨転移や後腹膜に対する緩和的放射線治療を併用しながら緩和支援が行われた。

化学療法は、ユーイングファミリー腫瘍に対して、成人進行症例でもVDC/IE交互療法と、骨肉腫の初診時進行症例か、再発症例に対しては、IFO/VP16、IFO大量療法、MTX大量療法、MTX大量/IFO併用療法が行われた。悪性軟部腫瘍の再発進行症例に対して、IFO/VP、IFO/DXR、IFO/VP 16とCDDP/DXR交互療法が行われた。

C. 研究結果, D. 考察 及び E. 結論

1) 全生存期間について

生存、観察期間は、緩和群0-120ヶ月、中間値12ヶ月、化学療法群1-72ヶ月、中間値15ヶ月であった。緩和治療群は、低悪性度軟部腫瘍のため長期間生存例も含まれていたが、2年を超える生存例は少なく5例のみ(骨肉腫、ユーイング肉腫を含めた場合7例)であった。一方、化学療法群では、中間値15ヶ月で、骨肉腫、ユーイングファミリー腫瘍を除いた解析でも同じ結果であり、化学療法で生命予後へのインパクトは少なかったものの、長期生存が確認された(表1)。

表1. 調査全体、化学療法群、緩和群の生存中間値

	観察期間			
	症例数	最低	最高	中間値
調査症例	201	0	120	15ヶ月
化学療法群	159	0.4	72	15ヶ月
OS,EFTを除いて	110	0.4	72	15ヶ月
緩和群	52	0	120	12ヶ月
OS,EFTを除いて	42	0	120	12ヶ月

骨肉腫(OS)、ユーイングファミリー腫瘍(EFT)

2) 悪性骨腫瘍

再発、抵抗性骨肉腫、ユーイングファミリー腫瘍

骨肉腫、ユーイングファミリー、横紋筋肉腫は、化学療法の奏効性に大きく左右され、初診時進行症例、再発例であれ、奏効性の高い抗がん剤を投与す

ると病状、症状ともに改善する。根治は望めないものの、1年以上の無増悪期間を観察することができた。導入化学療法後晩期再発の単発、少数個の転移は手術療法が標準治療で、化学療法の必要性は不明である。切除不能な症例、多回再発例、多数個再発例に関しては、化学療法が著効しないと生存は困難で著効症例以外は5年以上の無病生存は認められなかった。単剤で長期コントロールが達成できた症例は皆無であり、併用療法がある程度の治療強度が不可欠であった。

軟骨肉腫

進行再発軟骨肉腫や脱分化、中胚葉性軟骨肉腫において、IFO/VP、CDDP/DXRの奏効例が確認された。通常型の軟骨肉腫も、長い経過中に急激な増大を認めた2例に化学療法を行い、発育抑制効果(Long NC)が得られ、新たなエビデンスを模索しなければならない(表2)。

3) 成人型悪性軟部腫瘍

生命予後は、緩和群で12ヶ月、化学療法群で15ヶ月と差を認めた。治療薬剤、治療レジメンは、治療年代、組織亜型、年齢、治療者で微妙に異なるために、組織亜型別に結果を整理した。

表2. 組織亜型別の生存中間値
観察期間

	症例数	最低	最高	中間値
脂肪肉腫	21	2	56	15ヶ月
滑膜肉腫	19	2	60	17ヶ月
紡錘型	56	1	72	15ヶ月
軟骨肉腫	6	1	24	12ヶ月
その他	14	1	72	10ヶ月

脂肪肉腫

脂肪肉腫は、後腹膜発生、遠隔転移再発例に対してIFO/VP16もしくはIFO/VP16とCDDP/DXR交互療法が行われた。無症状の場合もあるが、腹水、腹部膨満、疼痛、麻痺などの症状を有する患者が多く、放射線治療や緩和療法では症状緩和さえも困難な状況の症例も多数含まれていた。粘液型脂肪肉腫や未分化脂肪肉腫で、高い奏効性を確認し、無増悪期間中の高いQOL維持、疼痛コントロール軽減し、通常生活を可能とすることが確認できた。しかし、約12ヶ月の化学療法後を施行した後に、中断や2ヶ月を超える休薬時に再燃を起こす症例も多かった。中断の理由は、切除、放射線治療へのために、観察期間を設定した場合が多く、一見コントロールされているにもかかわらず、腹腔内や全身、骨髄内の微小転移が残存し再燃することが原因と推測された。全生存期

間は、15ヶ月で、奏効性が向上したにもかかわらず悪性軟部腫瘍の平均生存中間値を勝る結果とならなかった(表1, 2)。現状での化学療法では、効果を認めた薬剤を続行可能な限り継続することが必要であった。後腹膜進行、骨髄進展例の予後は非常に不良で、緩和療法で数ヶ月であることを勘案すると緩和化学療法としての有用性は確認できるものの、完全寛解や微小転移撲滅効果は得られておらず、化学療法によるダウンステージ効果、外科療法を追加し、根治や長期生存が獲得できるインパクトは確認できなかった。

可能な限り、長期の化学療法を続行することが推奨され、寛解後、安定期後の長期投与可能な新規薬剤(例えば、ヨンデリス等)の導入が望まれる。

滑膜肉腫

再発、転移後の予後は、化学療法に対する奏効性に大きく左右され、奏効性が認められない場合や緩和治療では、数ヶ月での予後である。一方、緩和化学療法群では1年から数年の長期生存症例が確認され、化学療法を継続し続け、特にIFOが著効した症例に限定されて長期生存が観察された。全体の生存期間は17ヶ月で(表2)、15ヶ月以下の短期生存群37%と以上の24ヶ月以上の長期生存群32%と二つに分離される傾向にある。

肺転移は多発であることが多い高悪性度の滑膜肉腫では、肺転移切除の介入で2次寛解を達成することはできなかった。幸いに単発肺転移滑膜肉腫症例では、低悪性度滑膜肉腫も含まれることもあり、まずは外科切除を行うことが推奨される。一方、多発転移の場合、薬剤の中断や長期休薬を避け、IFOを併用した化学療法が継続することが唯一の長期生存への治療法である。耐性が発生した場合は、IFOの増量治療を図るとしばらく奏効することもあるが、数ヶ月の無増悪期間を観察するのみで、第2相臨床試験の参加を提示することも考慮されるべきであった。シスプラチンとアドリアシン、CPT11併用は、欧米で十分なエビデンスが得られていないものの、散発的な奏効例を考えるとひとつの有望な治療研究候補になる。

その他の軟部腫瘍

平滑筋肉腫や悪性線維性組織球腫についての診断のオーバーラップがあり、子宮原発等の臓器特異性や平滑筋腫との鑑別が問題になる低悪性度の平滑筋肉腫以外、臨床的に差を認めるのか不明である。病理診断のプロセス上、紡錘形細胞肉腫として一括して考えてみると、中間生存で16ヶ月と不良であった(表2)が、組織亜型で見ると、平滑筋肉腫24ヶ月、MPNST26ヶ月に比較して、MFH-紡錘形細胞

肉腫は15ヶ月で(表3, 4)、予後は短かった。ひとつの理由として、平滑筋肉腫やMPNSTでは、奏効した症例が長期生存したり、Long NC症例も観察されたことが考えられた。

表3. 生存期間別(月)の患者数分布

		-6	6-15	24-
脂肪肉腫	21	2	9	7 (33%)
滑膜肉腫	19	4	3	6 (31%)
LMS	12	2	2	6 (50%)
MFH*	35	7	10	9 (26%)
MPNST	8	2	1	5 (63%)
Angio	3	1	1	1 (33%)
ASPS	3	1	1	0 (0%)
CSB	6	2	2	2 (33%)
CCS	4	1	2	1 (25%)
EPS	3	0	2	1 (33%)
ESC	1	0	0	1

MFH* : MFS 1, fibrosarcoma 2, spindle sarcoma 4 also included.

LMS (leiomyosarcoma),

MFH (Malignant fibrous histiocytoma),

MPNST (malignant perherial nerve sheath tumor),

Angio (angiosarcoma),

ASPS (alveolar soft part sarcoma),

CSB (chondrosarcoma of bone),

CCS (clear cell sarcoma),

EPS (epithelial sarcoma),

ESC (extraskelatal chondrosarcoma)

平滑筋肉腫

平滑筋肉腫は、低悪性度から高悪性度平滑筋肉腫まで幅の広い患者が遠隔転移や局所進行で再発し経過の長い症例も多い。本研究はグリベックの治療が国内に導入以降の症例を集積したので、GISTの症例は含まれていない。小肺転移病巣のみの場合はPR4例、原発後腹膜巨大症例の多くがNC、MRばかりでPR症例は認めなかった。平滑筋肉腫の薬剤奏効性については、使用薬剤は、IFO/VP16、IFO/DXR併用、GEM/DOC併用、CDDP/DXRで、IFOを併用したものに奏効例を認め、DXRとともにIFOが中心薬剤である。肺転移PR2症例で、肺転移切除後の長期生存例が観察されており、肺転移の手術、化学療法併用の意義が伺えた。

紡錘型細胞肉腫

悪性線維性組織球腫(25)、線維肉腫(2)、紡錘型肉腫(4)、MPNST(8)では、MFHで6例、線維肉腫0例、紡錘型肉腫1例、MPNST2例でPRとなる奏効

性を観察したが、多くがNC、PDで症状緩和の効果も薄かった。サルベージ治療可能な症例はほとんどなく、すべて再燃を起こした。MRやPRが得られた症例のみで、長期緩和が可能であるが、治療途中に再燃進行を起こし真の緩和効果は不明である。

その他

体幹発生や四肢近位に発生し、急速な発育を示す類上皮肉腫は予後不良であるが、化学療法が奏効する症例がIF/VP16併用症例でPR以上の奏効性が2例観察された。しかし、広範なリンパ節転移、肺転移が増悪した。血管肉腫、淡明細胞肉腫では症状緩和さえも実現しえなかった。

表 4. 組織亜型別の生存中間値
観察期間

	症例数	最低	最高	中間値
LMS	12	5	72	24ヶ月
MFH	28	1	64	15ヶ月
MPNST	8	6	36	26ヶ月
Angio	3	0.4	36	10ヶ月
ASPS	3	3	16	12ヶ月
CS	6	1	24	12ヶ月
ECS	4	6	27	10ヶ月
EPS	3	8	24	9ヶ月
ESC	1	1		26ヶ月

LMS(leiomyosarcoma),
MFH(Malignant fibrous histiocytoma),
MPNST(malignant perherial nerve sheath tumor),
Angio(angiosarcoma), ASPS(alveolar soft part sarcoma),
CSB(chondrosarcoma of bone), CCS(clear cell sarcoma),
EPS(epithelial sarcoma),
ESC(extraskeletal chondrosarcoma)

F. 健康危険情報

JCOG0403 および単施設臨床研究において、骨髄抑制に関する有害事象の発生が高い。十分な臨床観察、支援治療、G-CSF、輸血、抗生物質等の治療対策で対応され、治療関連死は認められておらず、十分に支援治療対応が行われている。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yonemori K, Chuman H, et al.
Prediction of response and prognostic factors for Ewing family of tumors in a low incidence population.
J Cancer Res Clin Oncol, 134(3): 389-395, 2008

Endo M, Chuman H, et al.
Solitary intramuscular myxoma with monostotic fibrous dysplasia as a rare variant of Mazabraud's syndrome.
Skeletal Radiol. 36(6): 523-529, 2007

中馬 広一. 骨転移による病的骨折、脊髄圧迫症状に対する手術療法 がん患者と対症療法, 18(1): 40-46, 2007

中馬 広一, 中谷文彦.
新時代の骨粗鬆学—骨折予防を見据えて— XI V
原発性・続発性骨粗鬆—診断・治療— がん骨転移における骨代謝異常—
日本臨床 65 巻増刊号 9: 543-549, 2007

中馬 広一, 中谷文彦.
悪性骨軟部腫瘍に対する術前治療— 高い治療成績と機能再建を求めた治療法の確立 Neoadjuvant chemoradiotherapy for high-grade bone and soft – part tumors 医学のあゆみ, 221(4): 297-302, 2007

2. 学会発表

Kawai, A, Chuman H, et al.
Ifosfamide-etoposide chemotherapy in adult soft tissue sarcomas
The 13th Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting (2007.11.1-3 Seattle)

Kobayashi E, Chuman H, et al.
Ewing's sarcoma in Adult patients older than twenty-nine
The 13th Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting (2007.11.1-3 Seattle)

Suehara Y, Chuman H, et al.
Clinical outcome of KYOCERA physio hinge total knee system type III after resection of the bone tumor of the distal part of the femur in Japan.
14th International Symposium on Limb Salvage, (2007.9.11-14 Hamburg, Germany)

Nakatani F, Chuman C, et al.
Custom-made Ceramic Spacer for Children with Osteosarcoma of Lower Extremities.
14th International Symposium on Limb Salvage, (2007.9.11-14 Hamburg, Germany)

Kobayashi E, Chuman H, et al.
Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: An analysis
of 29 cases at a single institution.
14th International Symposium on Limb Salvage,
(2007.9.11-14 Hamburg, Germany)

末原義之, 中馬広一, 他.
大腿骨遠位部骨悪性腫瘍に対する京セラ
KLS(Kyocera limb salvage system)システム腫瘍用膝
関節の短期成績.
第80回日本整形外科学会総会 (2007.5.23-26 神戸)

小林 英介, 中馬広一, 他.
悪性末梢神経鞘腫瘍の治療成績
第80回日本整形外科学会総会 (2007.5.23-26 神戸)

中谷文彦, 中馬広一, 他.
年少児下肢骨肉腫に対するセラミックスペーサー
の使用経験. 第40回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学
術集会 (2007.7.12-14 甲府)

末原義之, 中馬広一, 他.
シンポジウム 癌遺伝子診断と治療: 2D-DIGE を
用いた軟部肉腫におけるプロテオーム解析.
第40回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-14 甲府)

小林 英介, 中馬広一, 他.
高齢者ユーイング肉腫の治療成績.
第40回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-14 甲府)

小林 英介, 中馬広一, 他.
Myxoinflammatory fibroblastic sarcomaの治療経.
第40回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-14 甲府)

中馬広一, 他.
低悪性度軟部腫瘍の長期治療成績.
第40回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2007.7.12-14 甲府)

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

抗癌剤化学療法を施行した高齢骨軟部肉腫症例（60歳以上）の検討

分担研究者 比留間 徹 神奈川県立がんセンター骨軟部腫瘍外科 部長

研究要旨 60歳以上で入院化学療法を行った骨軟部肉腫 18例の治療成績を検討した。全化療 115コースで、標準投与量に対する投与量%の中央値は88%であり、奏効率は44.4%であった。生存統計では、治療開始時転移がなく、化療の有効例で予後が良好であった。高齢者においても neoadjuvant chemotherapy の意義はあると考えられるが、特に60歳代後半以上の症例では、毒性・QOLの点から、術前に Adriamycin の80-85%投与で反応を確認することが reasonable と思われる。

A. 研究目的

他の癌腫に比べ骨軟部肉腫は、発生頻度が少なく、一般的に治療対象年齢も低いことから、高齢症例に対する治療は標準化されていない。一方軟部肉腫では社会の高齢化とともに高齢症例が多くなってきているが、全身的な抗癌剤化学療法（以下化療）の位置付けに関する報告は少ない。今回当科で化療を施行した60歳以上の骨軟部肉腫症例を対象として、その投与量・有効性・有害事象・生存割合を調査し、高齢症例に対する化療の適応を検討した。

B. 研究方法

1986年4月から2004年3月に入院し、60歳以上で静脈投与の化療を行った骨軟部肉腫 18例を対象とした。男性 12、女性 6例、治療開始時年齢は57-71（平均62.8）歳、化療開始時年齢は59-71（平均63.8）歳であり、治療開始後の追跡期間は7-106（平均37.7）カ月であった。なお治療開始時年齢が60歳未満の症例でも、化療中に60歳を越えたものは対象とした。

骨原発腫瘍は6例で、病理組織診断は骨肉腫3、骨悪性線維性組織球腫（以下骨MFH）3例、軟部原発は12例でMFH4、滑膜肉腫3、平滑筋肉腫2、線維肉腫・横紋筋肉腫・悪性血管外皮腫が各1例であった。発生部位は、骨原発では大腿骨3、脊椎2、腸骨1例、軟部では四肢9（大腿4、下腿4、上腕1）、後腹膜2、殿部1例である。

治療開始時に遠隔転移なし（M0）が14例、遠隔転移あり（M1）が4例で、化療開始の目的は、「術前あるいは術後化療を行い当初より治癒を目標とした症例」が7例、「初期治療後遠隔転移が出現したため化療を開始したもの」が6例、「当初から緩和・延命目的」が5例であった。原発病巣に対する初期局所治療は、手術が15例（広範切除6、辺縁部

切除2、腫瘍内切除6、病巣減量手術1）、放射線治療1例で、他の2例に対しては局所治療を行っていない。

使用した抗癌剤は、Ifosfamide (IFO), Etoposide (VP16), Adriamycin (ADM), Cis-platinum (CDDP)などで、これらを単剤ないしは併用にて投与した。症例ごとに施行した化療は1-14（中央値5）コースであった。全18例では115（60歳以上103）コースで、IFO・VP16併用が39、IFO大量25、ADM単独24、CDDP・ADM併用13、IFO・ADM併用8、その他6コースであった。また一連の治療で、CRや病巣切除によりその後3カ月以上経過観察できた場合、その一連の治療をシリーズと定義した。全18例の総シリーズ数は27であり、1シリーズが13例、2シリーズ・3シリーズはそれぞれ2例ずつ、4シリーズにおよぶものも1例みられた。

これらに対して、1. 化療コースごとの標準投与量に対する投与量割合（%）、2. 重篤な有害事象、3. 化療の有効性、4. 生存率とそれに影響を及ぼす因子を検討した。化療効果の評価病巣は原発巣6、転移巣11、標的病巣なしが1例であり、生存統計のstart pointは治療開始時とした。

C. 研究結果

1. 標準投与量に対する投与量割合

全例115コースの標準投与量に対する実際の投与量割合（%）は26-111%で、中央値は88%であった。5%ごとに区分すると80-84%と100-104%の2カ所にピークを認め、初期投与を抑え反応をみてから増量する傾向があった。

2. 重篤な有害事象

重篤な有害事象としては、初期の2症例で化療関連死を認めた。1例は大腿骨MFHの60歳男性で、

肺転移の出現後に、CDDP・ADM 併用療法を行い、再増大に対して Peplomycin (PLM)・Cyclophosphamide (CPM)・Dactinomycin 併用、さらに CDDP・ADM 併用療法を行ったところ、まず PEP による肺線維症、続いて ADM による心筋障害によって死亡にいたった (治療開始後 1 年 6 カ月)。本症例では、PLM の総投与量が 160mg、ADM は 560mg と両薬剤とも高用量に達していた。2 例目は 65 歳男性、大腿部の MFH で、VP16 によると思われる骨髄異形成症候群を併発し死亡した (治療開始後 4 年 4 カ月)。本症例では静注・経口合わせて VP16 を 9000mg 投与していた。

3. 化療の有効性

全 18 例の治療効果は PR 以上を 8 例に認め、奏効率 44.4%であった。治療シリーズは 27 で、複数シリーズを 5 例に認めた。27 シリーズで PR 以上を 9 シリーズに認め、奏効率 33.3%であった。

4. 生存率とそれに影響を及ぼす因子

全 18 例の転帰は CDF 1, NED 1, AWD 5, DOD 11 であり、3 年生存率は 51.5%, 5 年生存率は 27.5%で、原発病巣の切除術を施行した 14 例では、3 年生存率 60.6%, 5 年生存率 48.5%であった。治療効果 PR 以上の 8 例では、それぞれ 76.2%, 57.1% と良好で、さらに治療開始時 M0 で、原発病巣を切除し、かつ化療が有効だった 7 例では 3 年生存率 83.3%, 5 年生存率 62.5%であった。

D. 考察

骨軟部肉腫に対する系統的治療の開発は、歴史的には骨肉腫やユーイング肉腫など若年好発肉腫において先行していた。一方 MFH などの軟部肉腫は社会の高齢化とともに増加する傾向にあり、これら高齢発症例に対しどの程度まで全身化療を併用するかということは、今後解決されるべき問題である。現在我が国の厚生労働省によると、高齢者に対する社会保障制度を運用するために、65-74 歳を前期高齢者、75 歳以上を後期高齢者と定めている。悪性腫瘍診療においてこの年齢の枠組みが適切かどうかは議論のあるところだが、比較的発症年齢の広い造血管悪性疾患や骨軟部肉腫においても、全身化療の上限を 65-70 歳におくことが一般化している。今回の調査では以前の症例も含めるため、60 歳以上で入院化療を行ったものを対象とした。

1. 投与量について

過去の症例も含めて投与量を調査すると、高齢症

例に対しては、初回の投与量を通常量の 80-84%に抑え、その反応・副作用をみてから増減する傾向があった。従って投与量割合の中央値は 88%となったが、100%を越える投与を行っている症例もあり、それ自体が早期の Grade の高い有害事象を出現させる根拠になっていないため、高齢者においても十分通常量を投与できる可能性はあると考えられる。しかし IFO, CDDP, Methotrexate (MTX) など持続点滴による大量で長時間の hydration を必要とするレジメンでは、腎機能チェックを頻繁に行うことはいうまでもなく、激しい消化器症状の遷延では薬剤固有の副作用以外の合併症を引き起こす恐れがあり注意を要する。

2. 有害事象について

今回の対象症例で重篤な化学療法関連有害事象は、Adriamycin (ADM) による心筋障害、Peplomycin (PLM) による肺障害、Etoposide (VP16) による造血器系二次性悪性疾患の発症であり、これらについて述べる。

2-1. ADM による心筋障害

ADM は anthracycline 系の抗腫瘍性抗生物質であり、骨軟部肉腫に対する有効性は以前から報告されてきた。蓄積毒性としての心筋障害を防ぐために、総投与量を $500\text{mg}/\text{m}^2$ 以下に制限することは一般的である。最近の報告では、ADM による心筋障害の発生率は、総投与量 $300\text{mg}/\text{m}^2$ で 1-2%, $575\text{mg}/\text{m}^2$ で 7%, $700\text{mg}/\text{m}^2$ で 21%であるが、vascular endothelial growth factor (VEGF) が正常に機能していればある程度は心筋が修復されるとしている。われわれの症例では、総投与量 560 mg ($341\text{mg}/\text{m}^2$) で心筋障害で死亡に至っているが、高齢者においては $300\text{mg}/\text{m}^2$ 以下に制限するか、Pirarubicin など心筋毒性の弱い薬剤の使用を考えるべきである。

2-2. BLM, PLM による肺障害

Bleomycin (BLM) とその誘導体である Peplomycin (PLM) は抗腫瘍性抗生物質に属し、Cyclophosphamide (CPM)・Dactinomycin と併用し、骨軟部肉腫の再発・転移症例に対して second line として投与されてきた。BLM・PLM とともに重篤な副作用として肺障害が挙げられるが、これも用量依存性の毒性とされる。特に BLM の肺障害発生の危険因子として、65 歳以上、総投与量 400mg 以上、creatinine clearance $30\text{ml}/\text{min}$ 以下などを挙げている報告もある。肺障害発生を防ぐためには総投与量を 300mg 以下に、危険因子を有する場合は 230 mg 以下に制限することを推奨している。今回われわれの症例では、PLM の総投与量 160mg で肺線維症を併発した

が、この薬剤は150mgを超えない投与が望ましく、高齢者では110～120mgまでに制限する必要があると考えられる。

2-3. VP16による造血器系二次性悪性疾患の発症

Podophyllotoxin およびその誘導体であるVP16による造血器系二次性悪性疾患の発症は以前より報告されている。これも用量依存性に発生率が増加するといわれているが、明確にその量を定める報告は乏しく、総投与量2000mg/m²以上で危険性が増すというものもあれば、4000mg/m²以上とするものもある。また発生までの期間も2～3年から5年とはばがある。前2剤のような臓器障害ではなく、二次発症であるため宿主側の因子による影響をより受けるが、総投与量2000mg/m²以上となったら十分注意し、4000mg/m²を越えないようにするべきである。

3. 治療効果および今後の可能性について

今回の調査では、高齢発症例においても奏効率44.4%と十分な結果が得られ、加齢による薬剤代謝機能の低下にもよると考えられるが、通常投与量以下でも主作用が期待できる。奏効率に比較して生存率が十分でない理由としては、化療効果の標的病変が転移巣である症例が18例中11例(61%)と多かったこと、長期化療症例で死亡にいたる毒性が出現したことなどが挙げられる。しかし化療の反応性は予後との関連に重要であると考えられ、高齢者においてもneoadjuvant chemotherapyの効果は十分期待できる。高齢者では個々の生物学的差異が顕著となるが、65歳まではほぼ通常量で、65歳以上では適確性を十分考慮すれば、60歳以下の症例と同等の治療が可能と思われる。

E. 結論

1. 60歳以上で入院化学療法を行った骨軟部肉腫18例に対し、投与量、重篤な有害事象、治療効果、生存統計を検討した。
2. 18例の総化療コースは115で、標準投与量に対する投与量%の中央値は88%であった。
3. 重篤な有害事象としては、ADMによる心毒性、VP-16による骨髄異形成症候群が原因とみられる死亡をそれぞれ1例ずつ認めた。
4. 18例の奏効率は44.4%、27治療シリーズでは33.3%であった。
5. 18例の転帰はCDF 1, NED 1, AWD 5, DOD 11であり、生存統計では、治療開始時転移がなく、化療が有効であったものは予後が良好であった。
6. 以上より、高齢者においてもneoadjuvant chemotherapyの効果が十分期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

比留間徹, 櫛田和義, 竹山昌伸. 抗癌剤化学療法を施行した高齢骨軟部肉腫症例(60歳以上)の治療成績. 東日本震災会誌, 19: 409-418, 2007

2. 学会発表

比留間徹, 竹山昌伸, 増田謙治, 他. 抗癌剤化学療法を施行した脊椎部原発骨・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. (2007.7.12)

増田謙治, 比留間徹, 竹山昌伸, 他. 腎細胞癌骨転移症例の治療成績. 第40回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会. (2007.7.12)

竹山昌伸, 櫛田和義, 比留間徹, 他. 粘液型ならびに粘液/円形細胞型脂肪肉腫の治療成績. 第40回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術総会. (2007.7.13)

上條晃, 比留間徹, 竹山昌伸. Bisphosphonateによる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)

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

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

分担研究者 尾崎 敏文 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科整形外科学 教授

研究要旨 新しい類上皮肉腫の細胞株を樹立し、その性状を解析した。細胞株の性質は原腫瘍とほぼ一致しており、樹立された細胞株は原腫瘍由来の性質を保持していると考えられた。また、この細胞株は、高率に肺転移を生じるため、肺転移のメカニズムの解明にも有用と考える。類上皮肉腫は臨床的にも発生例が少なく、細胞株樹立の報告はまれであり、今回樹立した細胞株は、類上皮肉腫の病態解明、肺転移のメカニズムの解明に役立つ有用なモデルになりうると考えられた。

また、当科における最近の高悪性度軟部肉腫の治療成績について調査し、再発、転移、予後に関する予測因子について検討を行った。累積5年生存率は74%、無病5年生存率は64%であった。再発率は16%、転移率は31%であった。また再発のrisk factorは手術切除縁(wide-2cm未満の切除縁)が統計学的に有意であり($p < 0.05$)、転移、予後のrisk factorは腫瘍サイズ($\geq 10\text{cm}$)、術後局所再発(有)が統計学的に有意であった($p < 0.05$)。転移をきたした症例はほとんど腫瘍死しており、予後に最も影響を与える因子は転移の有無であると考えられた。腫瘍サイズが予後のrisk factorであることから早期発見、早期治療が重要であろう。また再発は転移のrisk factorであり、さらに再発のrisk factorが不十分な切除縁であることから、wide-2cm以上の広範切除術が再発を防ぎ、予後改善に影響すると考えられる。全身化学療法、放射線療法についても検討を行ったが予後改善に関して統計学的に有意差は認めなかった。しかし再発に対する放射線療法が有用である傾向が認められ、安全な切除縁が確保困難な症例には検討すべきと思われた。

<新しい類上皮肉腫細胞株の樹立>

A. 研究目的

類上皮肉腫は1970年にEnzingerにより提唱され、その起源は未だ十分に解明されていない特異な腫瘍である。若年成人男性に多く、発生部位は、手および手指などの四肢遠位部に好発する遠位型と体幹深部に発生する近位型が報告されている。臨床的には初診時からリンパ節、肺転移を認める症例が多く、予後不良の腫瘍と考えられている。今回、類上皮肉腫由来細胞株を樹立し、その性状を検討した。

B. 研究方法

(細胞株の樹立)

66歳男性、左上腕部軟部腫瘍で針生検にて類上皮肉腫と診断された。広範切除時に摘出された腫瘍組織をヌードマウスに移植後、細胞分散法により細胞を分離し、一年以上継代して増殖能を失わない細胞株を樹立した。

(細胞株の性状解析)

組織所見、細胞倍加時間、ヌードマウスへの移植(xenograft)、免疫組織化学染色(vimentin、

cytokeratin, EMA)、染色体分析(G-band、M-FISH)、metaphase-CGH、アレイCGH法を行った。アレイCGHでgain、lossの見られた領域に存在する遺伝子について検討を行った。それぞれの結果について原腫瘍との比較を行った。

(倫理面への配慮)

対象の患者さんに対し、十分なインフォームドコンセントを行い、手術時摘出標本の研究目的使用を説明し許可を得た。また、動物実験では、岡山大学自然生命科学研究支援センター動物実験指針に基づき、適正な飼育管理、施設・環境管理を行い、動物実験の苦痛を最小限にとどめ、実験を行った。

C. 研究結果

樹立された細胞株は、in vitroでは紡錘形の形態を示し、細胞倍加時間は20時間であった。またin vivoにおいては、ヌードマウスに皮下移植可能であり、全例で3ヵ月後肺転移を認めた。皮下移植腫瘍及び肺転移腫瘍の組織所見は、類上皮形態を示す腫瘍細胞が結節性に増殖を示し、中心に壊死を伴っていた。

免疫染色において、in vitro, in vivo で cytokeratin, EMA, vimentin 陽性、CD34 陰性であり、これらの結果は原腫瘍と類似していた。染色体分析では染色体数 75-80 本で、多数の染色体異常を認めた。また、metaphase CGH 法で 1p21-33、5q21-31、8p11.21-23、8q12.2-23、11p11-12、11q12-13.1 などの gain、4q21.1、8q24.3、12q24.31、15q13-14、21q21.1 などの loss が見られた。アレイ CGH では、Loss: 265、Gain: 165、Amplification: 87 であった。

D. 考察

細胞株の性質は原腫瘍とほぼ一致しており、樹立された細胞株は原腫瘍由来の性質を保持していると考えられた。また、高率に肺転移を生じるため、肺転移のメカニズムの解明にも有用と考える。現在、肺転移巣からの細胞を分離培養中である。

類上皮肉腫は臨床的にも発生例が少なく、細胞株樹立の報告は非常にまれで、今回樹立した細胞株は、類上皮肉腫の病態解明に有用なモデルになりうると考えた。

E. 結論

高率に肺転移を来す新しい類上皮肉種細胞株を樹立した。その性状は原腫瘍と類似しており、類上皮肉腫の性質を維持していた。今回樹立した細胞株は類上皮肉腫の病態解明に有用なモデルであると考えられた。

< 高悪性度軟部肉腫の局所再発、遠隔転移、予後に関する検討 >

A. 研究目的

画像診断の進歩により軟部肉腫の手術に際し、術前により正確で安全な切除縁設定が可能となった。また IFO、ADM を中心とした化学療法、放射線療法といった補助療法を併用した集学的治療によりさらなる予後の改善が期待される。そこで最近の当科における高悪性度軟部肉腫の治療成績について調査し、予後、転移、再発に関する予測因子について検討を行った。

B. 研究方法

対象は 1993 年 4 月から 2006 年 1 月までに、当科で手術を行った高悪性度軟部肉腫 (FNCLCC grade2 以上)90 例である。根治的切除術が可能であり、初診時に遠隔転移を認めず、2 年以上経過観察できた症例を対象とした。切除縁は川口の分類に準じて、腫瘍反応層から 2cm 以上の切除縁で切除できた場

合を広範切除とした (wide 2cm 以上)。男性 53 例、女性 37 例、年齢は 5-89 歳 (中央値 53 歳)であった。生存率は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、検討した予測因子は年齢 (<50 歳 vs \geq 50 歳)、性別、組織型 (MFH vs 脂肪肉腫 vs その他)、原発部位 (上肢 vs 下肢 vs 体幹)、腫瘍サイズ (<10cm vs \geq 10cm)、腫瘍深度、前医手術の有無、切除縁 (wide2cm 以上 vs wide2cm 未満)、手術法 (患肢温存 vs 切離断 vs 体幹)、当院術後再発の有無 (再発の検討では除く)、他院術後再発の有無、化学療法の併用、放射線療法の併用に関して logrank test を用いて単変量解析を行った ($p < 0.05$ を有意とした)。

(倫理面の配慮)

原則として本人または親族に腫瘍データベース登録に関する同意をいただき、データ管理、データ解析、報告において個人情報の流出がないよう厳重に注意を払った。

C. 研究結果

5 年累積生存率は 74%、5 年無病生存率は 64%であった。術後再発率は 16% (14/90)、術後転移率は 31% (28/90)であった。最終転帰は CDF または NED が 62 例、AWD1 例、DOD25 例、DOA2 例であった。再発の risk factor として統計学的に有意であったのは切除縁 (Wide2cm 未満)であった。転移、予後に関してはいずれも腫瘍サイズ (\geq 10cm)、術後局所再発 (有)が有意な risk factor であった。全身化学療法、放射線療法は再発、転移、予後の改善に関して有意差は認められなかった。再発に関しては放射線療法が有用である傾向が見られた。

D. 考察

転移をきたした症例の約 90% (25/28)が腫瘍死しており、転移を認めない症例は他因死を除き全例生存していた。予後と転移の予測因子はほぼ一致し、転移が予後に最も影響を与える因子であるといえる。腫瘍サイズが risk factor であることから早期発見が重要であり、肉腫という稀な疾患に関する知見を国民に広く浸透させる必要があると思われる。もう一つの risk factor である局所再発を防ぐためには wide-2cm 以上の広範切除術を行なう必要があり、転移のリスク低下、予後改善に結びつくと考えられる。全身化学療法については予後改善に関して統計学的に有意差は認めなかった。症例数が少ないこと、統一されたプロトコールで行われていないことから、今後多施設共同研究の結果が期待される。放射線療法の有効性に関しては低悪性度軟部肉腫における将来的な脱分化の可能性の問題など、未だに議

論を有するところである。しかし、高悪性度軟部肉腫では、安全な切除縁が確保困難な症例に対して局所再発予防として検討すべきと思われた。

E. 結論

高悪性度軟部肉腫に対しては原則 wide2cm 以上の広範切除が望ましく、安全な切除縁の確保が困難な症例には放射線療法の併用も考慮すべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Obata H, Ozaki T, et al.

Clinical Outcome of Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors of Bone in Japan. *Cancer*, 109(4): 767-775, 2007

Kawakami Y, Ozaki T, et al.

New Approach for Assessing Vascular Distribution within Bone Tumors Using Dynamic Contrast-enhanced MRI. *J Cancer Res Clin Oncol*, 133(10): 697-703, 2007

Manabe H, Ozaki T, et al.

Inhibition of Histone Deacetylase Down-Regulates the Expression of Hypoxia-Induced Vascular Endothelial Growth Factor by Rheumatoid Synovial Fibroblasts. *Inflamm Res*, 57(1): 4-10, 2008

門田康孝, 尾崎敏文, 他.

当科における原発性骨軟部肉腫手術例の年齢分布構成の変化. *中部整災誌*, 50 (1): 11-12, 2007

杉原進介, 尾崎敏文, 他.

転脈瘤様骨嚢腫に対する治療. *整・災外*, 50 (6): 643-650, 2007

国定俊之, 尾崎敏文, 他.

前腕、手に発生した悪性骨軟部腫瘍切除後の血管柄付き組織移植. *関節外科*, 26 (6): 79-85, 2007

杉原進介, 尾崎敏文, 他.

転移性脊椎腫瘍（胸・腰・仙椎）の手術療法. *関節外科*, 26 (4): 73-80, 2007

2. 学会発表

Ohata N, Ozaki T, et al. The Management of Desmoid Tumors: A Retrospective Study of 27 Patients. 17th Korean-Japanese Combined Orthopaedics Symposium (KJCOS) 2007. (2007.7.3-5)

Ozaki T, et al.

Array Comparative Genomic Hybridization of Enchondroma and Grade 1 Chondrosarcoma. 14th International Symposium on Limb Salvage (ISOLS) (2007.9.11-14)

Ozaki T, et al.

Treatment of Low Grade Chondrosarcoma. 14th International Symposium on Limb Salvage (ISOLS) (2007.9.11-14)

Kunisada T, Ozaki T, et al.

Perforator Flap for Reconstruction Following Resection of Bone and Soft Tissue Tumors. 14th International Symposium on Limb Salvage (ISOLS) (2007.9.11-14)

Itani S, Ozaki T, et al.

The Treatment of Osteosarcoma with Systematic Chemotherapy. 14th International Symposium on Limb Salvage (ISOLS) (2007.9.11-14)

Morimoto Y, Ozaki T, et al.

Three Years Experience of Intraoperative Frozen Section Diagnosis for Bone and Soft Tissue Tumors. 14th International Symposium on Limb Salvage (ISOLS) (2007.9.11-14)

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)

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

高悪性度骨軟部腫瘍の再発例に対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 高橋 満 静岡県立静岡がんセンター整形外科 部長

研究要旨 本研究では、骨軟部肉腫の再発後生存期間の現状を把握し、再発症例に対する標準的治療法を検討することを目的とした。高悪性度骨軟部腫瘍の再発後生存は、転移巣切除の可否で有意な差が見られた。また化学療法追加の有無に関しては、再発治療後3年時点では生存率に有意差が見られた。

A. 研究目的

骨軟部肉腫の再発に対する化学療法の意義については、生存期間が supportive care の質により左右されるため評価が困難である。再発後の延命を目的として、今後、新規薬剤による化学療法が試みられることが予想されるが、稀少癌においては有効性に関する比較対照試験は困難である。本研究の目的は、再発後生存の現状を把握し、今後の新規治療に対する historical control に供することである。

B. 研究方法

骨軟部肉腫症例のうち、他院治療を含め治療後に初回再発・転移を生じた症例 72 例を対象とした。初回再発が他院で明らかになっていた場合には、その時点から起算し、再発後生存率を Kaplan-Meier 法にて算定した。

（論理面への配慮）

本研究には、個人を特定可能な情報は含まれない。また、個々の治療経過を提示することはない。

C. 研究結果

low grade 腫瘍の再発 18 症例、high grade 腫瘍の再発 54 症例について検討した。low grade 腫瘍のうち、再度完全切除が可能となった（2ndCR）のが 10 症例で、再発巣の切除ができなかったものが 8 例であった。ただし再発後 5 年生存は 55% で、2ndCR の有無による差はなかった。

high grade 腫瘍症例では、全体の再発後 3 年生存は 43%、5 年生存は 28% であった。化学療法を施行したものが 39 例、非施行が 15 例で、再発後 3 年生存率は前者で 49%、後者が 31% であった（ $P=0.044$ ）。化学療法については、2ndCR を目指す場合には、主として IFM+ADR または IFM+VP16 による neo-adjuvant 化学療法と手術を併用したが、根治手術不能あるいは再々発症例には緩和的化学療法として ICE あるいは外来投与可能な CPT-11 または

paclitaxel による治療を行なった。

再発・転移巣の切除及び化学療法により 2ndCR にいたったものが 32 例（61%）で、これらの再発後 2 年生存率は 90%、3 年生存率 70% であった。24 例が化学療法を行い、8 例では行なわなかった。2ndCR 後の 2 年無病生存は 40% で、両群に差はなかった。一方、2ndCR にいたらなかった 22 例では 50% 生存が 10 ヶ月にすぎなかった。これらのうち 13 例には緩和的化学療法を施行し、再発後の 50% 生存が 17 ヶ月、他の非施行例では 7 ヶ月であり、統計的な有意差はなかったが、治療によって生存が延長する傾向が見られた。また化学療法により一時的とはいえ腫瘍が縮小し、症状が緩和される症例が出現した。

組織別の検討：

骨肉腫再発の 14 例のうち、再発後 2 年生存は 79%、3 年生存は 49% であった。滑膜肉腫再発の 10 例では、2ndCR が 7 例で得られ、再発後 5 年生存率が 59% であった。他方、high grade の MFH、平滑筋肉腫、MPNST では、再発後 50% 生存がそれぞれ 24 ヶ月、18 ヶ月、11 ヶ月で、予後は不良であった。

D. 考察

low grade 腫瘍では、初回切除においては術後機能を考慮した切除縁縮小も選択肢となりうるが、再発後の 5 年生存は 55% と必ずしも高くはないことを考慮する必要がある。

high grade 腫瘍については、再発巣切除の可否が生存期間の規定因子となった。化学療法施行 39 例および非施行 15 例を比較した場合の 2 年生存はそれぞれ 62%、31%、3 年生存率は各 49%、31% で、有意差があった（ $P=0.044$ ）。しかし化学療法施行例においても、18 ヶ月の間に 6 割が再々発を生じることにより、3 年以降は化学療法の有無で生存率に差が無くなった。また化学療法施行群には、比較的長期の無病期間の後に単発あるいは少数個の肺転移を

生じた骨肉腫や滑膜肉腫の症例が多く含まれ、これらは切除により再発後も長期生存を獲得することができた。このことが化学療法群の再発後生存を良好とした vias となっている可能性はある。ともあれ、切除を前提とした IFM+ADR または IFM+VP16 による強力な neoadjuvant chemotherapy は、著明な腫瘍縮小を得ることが多く、手術適応を決めるためのスクリーニングとしての意義は高い。ただし 2ndCR 後に同様の化学療法を追加した症例と追加しない症例が混在すること、および再発切除後 3 年で術後無病率に差がなくなることから、術後化学療法の意義は明らかにはできなかった。一方、2ndCR にいたらなかった症例に対する緩和的化学療法については、治療により一時的とはいえ腫瘍が縮小し症状が緩和され、生存が延長する傾向が見られた。生存期間について有意差は得られなかったが、今後症例を蓄積することで延命および QOL の維持に関する有効性が明らかにされる可能性がある。

E. 結論

high grade の骨軟部腫瘍においても、再発巣の切除が行われた症例では長期生存が得られた。これは特に骨肉腫と滑膜肉腫に強い傾向が見られた。また CPT-11 や Paclitaxel をもちいた緩和的外来化学療法では、生存期間の延長効果については有意の差は得られなかったが、一定期間腫瘍の縮小と症状緩和が得られたため、今後有効性を検証する価値がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Murata H , Takahashi M, et al.

A case of primary extracranial meningioma of the forearm with bone invasion

Skeletal Radiol, 36(6) : 551-553, 2007

Yamada K , Takahashi M , et al.

High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transfusion for adult and adolescent patients with small round cell sarcomas.

Bone Marrow Transplantat, 39(8) : 471-476, 2007

2. 学会発表

Takahashi M, et al.

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

14th International Symposium on Limb Salvage, (2007.9)

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

高悪性度軟部腫瘍に対する標準的治療法確立に関する研究

分担研究者 守田 哲郎 新潟県立がんセンター新潟病院整形外科 部長

研究要旨 脂肪腫は成人で最も発生頻度の高い軟部腫瘍であり、近年約半数余りに染色体異常があることが明らかになってきた。2001年～2006年の間に手術した脂肪腫102例について、脂肪腫における遺伝子異常として報告のあったHMGA2/LPP, HMGA2/RDC1、HMGA2/NF I B 融合遺伝子の有無を調査し、融合遺伝子の有無とMRI所見(非脂肪組織、造影効果)、病理組織所見(腫瘍内の骨・軟骨組織)、臨床像(年齢、性差、body mass index、大きさや部位)との比較を行った。102例中、HMGA2/LPP 融合遺伝子は23例(22.5%)、HMGA2/RDC1は2例(1.9%)に検出され、HMGA2/NFIB 陽性例はなかった。MRIでの非脂肪組織の出現率は融合遺伝子陽性症例(FG+群)4.0%(1/25)、融合遺伝子陰性症例(FG-群)6.5%(5/77)、造影効果陽性例はFG+群12.5%(2/16)、FG-群26.1%(6/23)で両者に有意差はなかった。腫瘍内の骨・軟骨組織はFG+群4.0%(1/25)、FG-群1.3%(1/77)に認められたが、有意差はなかった。また、融合遺伝子の有無と年齢、性差、body mass index、大きさや部位との関連は認められなかった。

A. 研究目的

軟部腫瘍では遺伝子異常として融合遺伝子を有する腫瘍の存在が明らかになり、滑膜肉腫ではそのタイプによってclinical behaviorに相違があることが知られている。脂肪腫は成人で最も発生頻度の高い軟部腫瘍であり、脂肪腫の約半数に染色体異常があることが明らかになってきた。この染色体異常の多くは第12染色体に発生し、HMGA2/LPP, HMGA2/RDC1、HMGA2/NF I B 融合遺伝子が報告されている。しかし、これらの遺伝子変異がもたらす生物学的意義については明らかになっていない。脂肪腫における上記の融合遺伝子の有無によって臨床病理学的な差異が生じるかどうかについて検討した。

B. 研究方法

2001年～2006年の間に新潟県立がんセンター新潟病院および新潟大学病院にて手術し、病理組織学的に脂肪腫と診断され、遺伝子検査の同意を得た四肢および体幹発生腫瘍102例を対象とした。症例の概要は、男49例、女53例、22-83歳(平均52.5歳)。単発：98例、多発：4例である。MRIにて102例全例における腫瘍内の非脂肪性組織(厚さ2mm以上の肥厚した結合織性隔壁またはnodular area)の有無と、造影検査を行っていた39例における腫瘍内の造影効果を検討した。病理学的には、骨・軟骨形成などの非脂肪組織の有無を検討した。次に102例

の脂肪腫の-70℃新鮮凍結材料からRNAを抽出し、Nested-PCRにてHMGA2/LPP, HMGA2/RDC1、HMGA2/NF I B 融合遺伝子の発現の有無を検討し、融合遺伝子の発現の有無による臨床像の差異をMRI所見、病理所見と年齢、性別、腫瘍の大きさ、部位、body mass index (BMI)にて比較した。プライマーは報告されているものを使用した。

(倫理面への配慮)

本研究については当院倫理委員会の承諾を得ている。また十分なインフォームドコンセントを行い患者の個人情報保護の徹底に務めた。

C. 研究結果

102例中、HMGA2/LPP 融合遺伝子は23例(22.5%)、HMGA2/RDC1は2例(1.9%)に検出され、HMGA2/NFIB 陽性例はなかった。MRIでの非脂肪組織の出現率は融合遺伝子陽性症例(FG+群)4.0%(1/25)、融合遺伝子陰性症例(FG-群)6.5%(5/77)、造影効果陽性例はFG+群12.5%(2/16)、FG-群26.1%(6/23)で両者に有意差はなかった。腫瘍内の骨・軟骨組織はFG+群4.0%(1/25)、FG-群1.3% cases (1/77)に認められたが、有意差はなかった。また、融合遺伝子の有無と年齢、性差、body mass index、大きさや部位との関連は認められなかった。

D. 考察

融合遺伝子を持つ軟部腫瘍では融合遺伝子のタ

イブによって clinical behavior に相違があることが示唆されている。例えば滑膜肉腫では SYT-SSX1 と SYT-SSX2 の 2 種類が知られているが、文献的には病理組織学的に biphasic を呈する例は殆どが SYT-SSX1 を有する腫瘍であり、一方 SYT-SSX2 ではほぼ全例が monophasic を呈しているとした報告や、SYT-SSX1 と SYT-SSX2 とにより予後に差があるとの報告がある。脂肪腫では、文献的には融合遺伝子をもつ脂肪腫と肥満度との関連を示唆した論文があるが今回の調査では融合遺伝子の存在と肥満度は関連性は認められなかった。また脂肪腫では CT や MRI にて内部に筋線維、血管、結合織性隔壁、壊死組織、炎症、骨、軟骨などの非脂肪組織がみられることがあり、内部に造影効果や非脂肪組織を有する場合は高分化脂肪肉腫との鑑別を有する。最近 HMGA2/LPP 融合遺伝子を有する例に結合織性隔壁の肥厚と隔壁の造影効果を MRI にて認めたとの報告があるが、今回の調査では HMGA2 を含む融合遺伝子の有無と肥厚した結合織性隔壁、骨・軟骨などの非脂肪組織の存在や造影効果との間に関連はなかった。融合遺伝子が非脂肪組織の形成に関与するか否かを含めて今後さらに脂肪腫における融合遺伝子の分子生物学的な役割を検討することが必要である。

E. 結論

脂肪腫における融合遺伝子の発現を調査し、臨床病理所見と比較を行なった結果、融合遺伝子の有無による臨床病理学的な違いは認められなかった。脂肪腫では時に、腫瘍内に骨・軟骨や壊死組織などの非脂肪組織を含むことがある。HMGA2/LPP 融合遺伝子が脂肪腫における骨軟骨形成を促進させることを示唆する報告もあるが、本検討では、HMGA2/LPP 陽性例でもほとんどが骨軟骨形成しておらず、骨軟骨形成に対する融合遺伝子の関与も明らかにはならなかった。文献的に融合遺伝子を持つ滑膜肉腫などの軟部腫瘍では融合遺伝子のタイプによって clinical behavior に相違があるとの報告があるが、本研究では脂肪腫における融合遺伝子の有無やタイプによる臨床病理学的な相違は認められなかった。今後さらに症例数を増やしての検討が必要である。

F. 健康危険情報

この研究により特に患者または研究者の健康に危険を与えることはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sato T, Morita T, et al.

Carbonic anhydrase II was detected in urine of a patient with osteosarcoma during high-dose methotrexate and leucovorin rescue therapy.

J Electrophoresis, 51(1): 9-13, 2007

Nishida J, Morita T, et al.

Imaging characteristics of the deep-seated lipomatous tumors: intramuscular lipoma, intermuscular lipoma and lipoma-like liposarcoma.

J Orthop Sci, 12(6): 533-541, 2007

守田哲郎.

転移性骨腫瘍の外科的治療. 吉川秀樹編, 整形外科学大系, 20 巻, 骨軟部腫瘍および関連疾患. pp.451-457, 中山書店, 東京, 2007

島野宏史, 守田哲郎, 他.

四肢骨転移による病的骨折の治療.

日整会誌, 81: 325-329, 2007

島野宏史, 守田哲郎, 他.

骨転移で判明した原発不明癌の予後予測からみた治療方針. 関節外科, 26(4): 381-384, 2007

2. 学会発表

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・後方インピンジメントの検討. 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)

畠野宏史, 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)

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

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

高悪性度軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 吉田 行弘 日本大学医学部整形外科 専任講師

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

A. 研究目的

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的化学療法のプロトコールの確立。

B. 研究方法

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

C. 研究結果

現時点までに当施設においては1994年から2007年までの間に経験した悪性軟部腫瘍のうち、平滑筋肉腫3例、脂肪肉腫2例、平滑筋肉腫3例、MFH2例、MPNST、横紋筋肉腫、血管上皮種、滑膜肉腫1例の計13例について上記の薬剤を使用したMAID療法を術前、術後に施行した。術前化学療法施行回数は1回から3回までであった。5例に術前放射線療法も追加した。術前化学療法施行の効果はそれぞれPR3例、PD1例、NC9例であった。切除標本は生存細胞が見られ、臨床的評価と同様であった。長期的予後調査はいまだ経過観察期間が短いため評価は不可能である。さらに、今回3例の悪性軟部腫瘍に対しては、JCOG0304のプロトコールを使用した。滑膜肉腫の1例のみプロトコールを完了したが、他の2例は術前化学療法の段階で、患者の希望により断念し手術療法を行ない終了した。術前化学療法効果は、NC、PR、PDがそれぞれ1例ずつであった。術後約6ヶ月であるが再発、転移はない。（倫理的にはプロトコール要旨患者に配布し、承諾を得ている）

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

吉田行弘, 監修: 松井宣夫, 龍順之助, 勝呂 徹
症例に学ぶ骨・関節疾患の画像診断—鑑別診断と治療のポイント—。膝関節: 骨肉腫 p p 126
メジカルビュー, 東京, 2007

吉田行弘. 四肢悪性軟部腫瘍の治療

日大医学誌, 66(4): 321-327, 2007

2. 学会発表

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部腫瘍術集会
(2007.7. 山梨, パネルディスカッション)