

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 阿部 哲士 帝京大学医学部整形外科 講師

研究要旨 非円形高悪性度軟部肉腫に対する化学療法；CYVADACTとMAI(イホスファミド-アドリアマイシン併用療法)の検討。高悪性度軟部肉腫に対する化学療法として、CYVADACT ( Cyclophosphamide(CPA) - Vincristine(VCR) - ADR - ActinomycinD(ACT-D))とIfoをMesnaと併用したMAI療法の有用性について比較検討した、これらの化学療法の意義や役割について検討した。MAIプロトコルは腫瘍の縮小効果を望めるためfirst lineの化学療法として術前より用いる方が有用であると考え。

A. 研究目的

円形細胞肉腫を除く高悪性度軟部肉腫では、さまざまなAdriamycin(ADR)をはじめとした多剤併用プロトコルが用いられているにもかかわらずAdriamycin(ADR)単剤のプロトコルと比して有意な奏効率や生命予後の向上が見られていないため標準的な化学療法として確立されたプロトコルは未だないのが現況である。

現在、厚生労働省 がん臨床研究事業として「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」が進められており、Ifomide(Ifo)-MesnaとADRを中心とした併用療法の有用性について検討されている。

我々は、高悪性度軟部肉腫に対する化学療法として、1994年までは主にCYVADACT ( Cyclophosphamide(CPA) - Vincristine(VCR) - ADR - ActinomycinD(ACT-D))を用い、1994年以降はIfoをMesnaと併用したMAI療法を主に用いてきた。今回我々は、これらの化学療法を術前・術後に用いたときの両者の有用性について比較検討し、これらの化学療法の意義や役割について検討した。

B. 研究方法

症例：1986年から1999年に、当院整形外科にて化学療法を行った症例のうち、Ewing肉腫、PNETの小円形細胞肉腫を除いた高悪性度軟部肉腫は66症例である(表1)。年齢は10-70才、平均37才で、初診時のsurgical stageはstage IIb(高悪性度肉腫でコンパートメントを越えているもの)が55例で、IIIb(高悪性度肉腫でコンパートメントを越えており遠隔転移のあるもの)が11例であった。他院にて化学療法が行われた後に再発再燃しているrefractoryと考えられる症例は今回の検討には除外した。

これらの症例をCYVADACTのみ行なった群(CYVADACT群)44例、CYVADACT後再燃しMAIを行った群(CYVADACT-MAI群)4例、MAIのみの群(MAI群)18例の3グループに分けて術前化学療法の効果、患肢温存率、局所再発率、評価可能病変の効果判定、副作用、生存率について検討した。効果判定は日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定法に基き、評価可能病変の縮小率によりCR(著効)、PR(有効)、NC(不変)、PD(進行)の4段階の奏効度に表現した。15)

CYVADACT群は主に術後にVCR(1.5mg/m<sup>2</sup>>)/CPA(1000mg/m<sup>2</sup>) - ADR(30mg/m<sup>2</sup>/day x2) - VCR/CPA - ACT-D(0.3mg/m<sup>2</sup>/day x5)を4クール行った。一部の症例には術前CDDP/ADRの動注を行っている。原則として術後ADR投与時には入院としているが、ほとんどは外来での加療が可能である。

MAI群では入院管理下にIfo(2.5g/m<sup>2</sup>/day x3)/ADR(30mg/m<sup>2</sup>/day x2)/Mesna(0.5g/m<sup>2</sup> x3/day x3)を術前術後にtotal5クール行った。また、術前評価にて、腫瘍が神経血管束に近接するものや腫瘍が巨大な症例では、術前に温熱放射線治療を併用した。

(倫理面への配慮)本研究には、個人を特定可能な情報は含まれず、対象患者が特定されないよう配慮した。治療の選択に当たっては、患者に十分に説明し同意を得て治療をおこなった。

C. 研究結果

術前化学療法の効果

CYVADACT及びCYVADACT-MAI群では、術前動注化学療法が48例中18例に行われた。CDDP単独動注が9例に行われ全例NCの局所効果であった。CDDP/ADR動注は9例に行われPRは4(44%)例でNCが5例であった。27例には原発巣が他院にて切

除された症例などが含まれており局所術前治療は行われなかった。

MAI 群では 8 例に術前 Ifo/ADR 投与が 1-5 回投与され、NC が 4 例、PR が 4 例(50%)であった。

術前温熱放射線照射は 6 例に行われており、CYVADACT 及び CYVADACT-MAI 群では、温熱放射線照射が 3 例に行われ PR が 1 例、NC2 例であった。MAI 群では 3 例に術前 Ifo/ADR 投与に温熱放射線照射が併用され 3 例全例が PR であった。

患肢温存率

四肢発生例における当院手術例の患肢温存率は、CYVADACT 及び CYVADACT-MAI 群では 38 例のうち 28 例 (74%) が患肢温存が可能であった。10 例には切断術を行った。MAI 群では 15 例のうち 12 例 (80%) が患肢温存が可能で、3 例には切断術が行われた。

局所再発

CYVADACT 後に局所再発した者は 51 例中 5 例 (10%)で、MAI の後に局所再発した者は 18 例中 2 例(11%)で有意差は見られなかった。これら局所再発の症例は骨盤や鼠径部発生例であった。

効果判定：原発巣及び転移巣を含めた評価可能病変があった症例について効果判定を行った。CYVADACT 群では、評価可能症例 21 例のうち PR2 例(奏効率 10%)、NC13 例、PD6 例であった。CYVADACT-MAI 群では全例 CYVADACT 後に再発又は再燃し MAI を行ったが、NC3 例、PD1 例で奏効例はみとめられなかった。MAI 群では評価可能症例 17 例のうち PR6 例で(奏効率 35%)、NC4 例、PD7 例であった。

副作用：日本癌治療学会副作用判定基準で grade3 以上の重篤な副作用は、主に白血球減少であり、ADR、Ifo の投与時には殆どの症例で見られたが、GCSF の導入後は多くの症例で対応が可能となった。MAI 群の症例では殆どが GCSF の導入後に化学療法が行われており、CYVADACT 群は導入前に化学療法を行なったものであったが、MAI 群は明らかに白血球数の回復に長期間を要するものが多かった。

CYVADACT 群では、GCSF が使用できなかった当時に高齢者 2 例と多発肺転移した症例 1 例に重度の感染を来し長期の化学療法の中断が見られた。CYVADACT-MAI 群では、長期にわたる ADR-Pinorubin の投与により心機能低下が 1 例に見られた。MAI 化学療法中に 3 例に重度の感染を来し長期の化学療法の中断が見られた。

生命予後：CYVADACT 群は生存率は 56.8%であった。CYVADACT-MAI 群の生存率は 25%であった。

MAI 群の生存率は 44.4%であった。各群の間では累積生存率に有意差は見られなかった。

#### D. 考察

今回、軟部肉腫の術前の治療として、CDDP のみの動注は有効ではなかったが、ADR と併用動注投与では有効例が見られた。また、術前より MAI を行った症例や温熱放射線照射を行った症例の局所腫瘍への奏効率が高く、両者を併用した症例はさらに良好な奏効率であった。中野らは温熱放射線照射が患肢温存手術の為の補助治療として有用であると報告している。術前に MAI と温熱放射線照射を併用すると更に安全な患肢温存手術が可能になると思われる。

悪性軟部肉腫に対して ADR と ifomaide は抗腫瘍効果が明らかとされており、我々も 1994 年からは ADR-ifomaide を基本とした MAI を主に行った。しかし、我々の検討では MAI においてより良好な腫瘍縮小効果を認めたが、CYVADACT と比較して両者の間で生存率においては有意な差を見いだすことができなかった。これは ifomaide 投与量が、現在進行中の共同研究と比して少ないことが影響していると考えられる。

CYVADACT 療法は比較的副作用も少なく、ADR 投与を除き外来で行える事から、患者の QOL が保つことができる。しかし、抗腫瘍効果はあまり期待できず、その意義は姑息的なものとする。

CYVADACT 後再燃し MAI を行った群では奏効率や生存率は低かった。これらの症例群はある意味で ADR に抵抗性のもつ refractory な症例と考えられ、Ifo と ADR の MAI プロトコルを salvage chemotherapy として second line に用いることは有用でないと考える。

MAI プロトコルは腫瘍の縮小効果を望めるが、再発再燃を来した化学療法抵抗性の症例では生命予後の改善は期待できず、first line の化学療法として術前より用いる方が有用であるとする。術前化学療法として温熱放射線照射と併用することにより、より安全な患肢温存治療が可能となると考える。

今後は多施設共同研究により、発生頻度の少ない同一組織型の軟部肉腫を集め、統一プロトコルによる評価が必要と考える。

#### E. 結論

1. CYVADACT 療法の意義は姑息的なものとする。

2. MAI プロトコルは腫瘍の縮小効果を望めるた

め first line の化学療法として術前より用いる方が有用であると考え。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Obata H, Abe S, et al.

Clinical outcome of patients with Ewing's sarcoma family of tumors of bone in Japan The Japanese Musculoskeletal Oncology Group Cooperative Study: Cancer, 109(7):767-775, 2007

Ishida T, Abe S, et al.

Intraosseous pilomatricoma: a possible rare skeletal manifestation of Gardner syndrome  
Skeletal Radiol, 36(7): 693-698, 2007

Miki Y, Abe S, et al.

Imaging Characteristics of Calcified Leiomyoma of Deep Soft Tissue  
J Orthop Sci, 12(6): 601-605, 2007

Iwai T, Abe S, et al.

A trapdoor procedure for chondroblastoma of the femoral head: a case report  
Arch Orthop Trauma Surg, in press

2. 学会発表

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)

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

ヒト骨肉腫組織における性ステロイドホルモンの作用

分担研究者 羽鳥 正仁 東北大学大学院医学系研究科整形外科 准教授

研究要旨 1. ヒト骨肉腫組織でエストロゲンが局所産生されて直接作用しているかどうかについて調べる。2. 局所で合成、代謝されているものも含めエストロゲンをはじめとした性ステロイドホルモンが骨肉腫細胞にどのような影響を与えているのかについて調べる。3. ステロイドホルモンの作用を阻害してやると骨肉腫細胞にどのような変化が見られるのか調べる。

A. 研究目的

近年多くの腫瘍の発生、進展過程あるいは治療に対する反応性における“性差”が注目され始めている。ヒト骨組織は女性で閉経期以降骨密度が著しく低下し骨粗鬆症となる事などから、性ホルモンがその恒常性の維持に大きな役割を果たしている事は知られてきた。その作用機序に関しては、近年になりエストロゲンが骨芽細胞に作用しその増殖を制御する事によりヒト骨組織に影響を及ぼしている事が明らかにされている。一方骨肉腫(osteosarcoma)ではエストロゲンをはじめとした性ステロイドホルモンが腫瘍の増殖動態に影響している可能性が臨床的に示唆されだしてきている。しかしヒト骨肉腫での性ステロイドホルモンの作用、代謝に関しての検討はほとんど行われてはいない。これを明らかにすることを目的とする。今後は軟部悪性腫瘍腫瘍においても検討していく予定である。

B. 研究方法（倫理面の配慮）

1. 外科手術で得られた約30例のヒト骨肉腫の新鮮凍結検体を用いてこれらの組織でエストロゲン受容体 $\alpha$ 及び $\beta$ (ER $\alpha$ ,ER $\beta$ )、アンドロゲン受容体(AR)、プロゲステロン受容体(PR)、局所エストロゲン活性の調整に関与しているアロマトラーゼを免疫組織化学的に検討する。

これらの所見を年齢、性差、病理組織型、Ki-67標識率を含めた臨床病理学的因子と対応させ意義を明らかにする。

検体の情報は患者のプライバシーに配慮してすべてID番号により管理、分析する。

2-1.ヒト骨肉腫由来の細胞株 (MG63,SaO2)に各種性ステロイドホルモン (エストロゲン、アンドロゲン、プロゲステロン) を添付し、その増殖能の変化

を見る。

2-2. 同様に、ヒト骨肉腫由来の細胞株 (MG63,SaO2) に各種性ステロイドホルモンおよびそのブロッカー (エストロゲン+ICI、アンドロゲン+RU、プロゲステロン+ヒドロキシフルタミド) を添付し、その増殖能の変化を見る。

C. 研究結果

ER $\beta$ とPRは28例中それぞれ23、24例に見られた。ARは8例にのみ見られ、ER $\alpha$ とaromataseはいずれの症例にも見られなかった。ER $\beta$ とKi-67の標識率との間には有意に正の相関が見られた。MG-63、SaO2の増殖はエストラジオール、プロゲステロン、デヒドロテストステロンによって有意に刺激され、これらのレセプター・ブロッカーであるICI、mifepristone (RU)、hydroxyflutamideによって有意に抑制された。

D. 考察

性ホルモン、とくにエストロゲンおよびプロゲステロンはヒト骨肉腫細胞の増殖において重要な役割を担っていることが示された。さらに、骨肉腫組織内にaromataseが存在しないことから、循環血漿中の性ホルモン濃度が重要であると考えられた。この結果は臨床的に入手可能なステロイドホルモン・レセプター・ブロッカーを骨肉腫の治療に応用できる可能性を示している。

E. 結論

骨肉腫もまた性ステロイド依存性腫瘍であり、これらのステロイドブロッカーが骨肉腫の治療に応用できる可能性がある。

F. 健康危険情報

研究者の健康に危害が及ぶことのないよう、実験

は手袋、マスクを着用するなど安全に配慮して行う。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Dohi O, Hatori M, et al.

Sex steroid receptor expression and hormone-induced cell proliferation in human osteosarcoma.  
Cancer Sci, 99(3) :518-523,2008

### 2. 学会発表

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)

## 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

骨・軟部悪性腫瘍に対する WT1 ペプチドを用いた腫瘍特異的免疫療法の開発

分担研究者 吉川 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学（整形外科） 教授

研究要旨 Wilms's 腫瘍の原因遺伝子として同定された WT1 は、その後種々の癌腫において oncogenetic な役割を果たすことが示されてきた。肉腫においても約 8 割（38 例中 30 例(79%)）の症例で高発現しており、発現量と悪性度の間には相関が見られることを明らかにしてきた。一方、正常組織では生殖器官、腎、造血前駆細胞、中皮組織などにその発現は限られることから、これらの結果を理論的背景として、WT1 をがん関連抗原とした腫瘍特異的免疫療法の開発を進めてきた。本学の杉山らは、HLA 拘束性に細胞傷害性 T 細胞を誘導し WT1 発現癌細胞を特異的に傷害する WT1 ペプチドを用いた腫瘍ワクチン療法を開発した。本研究では、骨軟部悪性腫瘍に対する WT1 ペプチドワクチン療法の有効性・安全性を検証する。

A. 研究目的

骨・軟部悪性腫瘍（肉腫）に対する WT1 遺伝子産物を分子標的とした腫瘍特異的免疫療法の有効性・安全性を明らかにすること。

B. 研究方法

2004 年 1 月本学倫理委員会の承認を経て、既存の治療法が無効ないしは実施困難な進行期症例を対象として骨軟部悪性腫瘍に対する本特異的免疫療法の第 I/II 相臨床試験の登録を開始した。現在まで 35 例のエントリーがあり、このうち HLA-A2404 を有し腫瘍組織内での WT1 たんぱくの発現が免疫染色にて確認できるなどの適格条件を満たし WT1 ワクチン療法を実施しえた症例は 18 症例である。これらの症例について、有害事象について NCI-CTCAE ver.3.0 に基づいてモニタリングするとともに、経時的に画像評価を行い RECIST 基準に基づいて治療効果を評価した。男 12 例、女 4 例、年齢 18-77 歳（平均 42.2 歳）を対象とした。経過観察期間は 0.5-33 ヶ月（平均 5.5 ヶ月）、評価対象病変の内訳は局所再発 10 病変、遠隔転移 14 病変で骨病変はなかった。これらの病変に対して、効性・安全性につき評価・検討を行った。

（倫理面への配慮）

本臨床試験参加の全患者に対しその概要を十分説明を行った上で文書による同意を得た。また臨床試験プロトコルは当院倫理委員会の審査を受け、安全性に十分配慮の上実施している。

C. 研究結果

本年度は HLA-A2404(+), WT1(+)

の適格条件を満たす症例がやや少なかったがワクチン療法開始できた症例数の合計は 18 例に達した。このうち軟部肉腫が 15 例(PNET2 例、MFH2 例、DSRCT2 例、MPNST2 例、線維肉腫、横紋筋肉腫、明細胞肉腫、骨外性軟骨肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、未分化肉腫各 1 例)、骨腫瘍が 3 例（骨肉腫、淡明細胞軟骨肉腫、間葉性軟骨肉腫各 1 例）であった。効果判定の結果は SD3 例、PD13 例、中止 2 例であった。進行例が多く、臨床的に WT1 ペプチド療法の有効性を明らかに示した症例は未だ認めていないが、治療開始後 33 ヶ月にわたって stable disease を維持した症例があった。Progression free survival は 6 ヶ月 72%、12 ヶ月 36%であった。ほとんどの症例で注射部位の発赤(grade1)を認めたが、grade2 以上の有害事象は認めなかった。

D. 考察

高悪性度骨・軟部腫瘍の治療成績は、外科的療法に加え、化学療法・放射線療法併用による集学的治療の進歩により改善してきた。しかし依然、肺を中心に遠隔転移を来し易く、予後良好とは言い難い。さらなる予後改善を図る上で、遠隔転移の制御が不可欠の課題である。従来全身化学療法により制御が行われてきたが、患者負担は大きかった。腫瘍特異的免疫療法は患者への負担が少なく有効な治療手段と考えられるがまだ利用可能なものは限られている。今回我々は、WT1 遺伝子産物を標的とした、WT1 ペプチド腫瘍ワクチン療法を開発し骨軟部悪性腫瘍患者への臨床試験を開始した。臨床的に著効した症例は未だ認められないが、1 例では 33 ヶ月間もの長期にわたって stable disease を維持できた症例

を経験した。progression free survivalは12ヶ月36%と決して高い値とは言い難いが、副作用は注射局所の発赤以外に重篤なものはなく、通院での加療が可能で患者負担が少ないことを考慮すると、既存治療無効な進行期症例に対する治療法として有用であると考えている。今後30例を目標にさらに症例を増やし、骨軟部悪性腫瘍でのWT1ワクチン療法の確立を目指したい。

#### E. 結論

1) 骨・軟部悪性腫瘍に対するWT1ペプチドを用いた腫瘍特異的免疫療法の第II相臨床試験を継続施行した。

2) 進行期骨軟部悪性腫瘍に対するWT1ペプチドを用いたワクチン療法は安全に施行でき、かつ予後延長を期待しうる治療法である。

#### F. 健康危険情報

大阪大学において、WT1ペプチドを用いた白血病・肺癌・乳がんに対する腫瘍特異的免疫療法の第I相臨床試験が実施され、副作用等を含めた臨床データが集積された。この中で骨髄異形成症候群が悪化し白血病となった症例で無顆粒球症に陥った有害事象が発生した。すべての血液細胞ががん化している本疾患において幹細胞レベルでcytotoxic T cellによる抗腫瘍効果が生じたことが判明し、用量を下げることで現在はこの問題は克服されている。骨軟部悪性腫瘍に対する臨床試験では前述の通り、現在までに重篤な有害事象の発現は認めていない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Akita S, Yoshikawa H, et al. Long-term results of surgery for forearm deformities in patients with multiple cartilaginous exostoses.

J Bone Joint Surg Am, 89(9): 1993-1999, 2007

Ikeda J, Yoshikawa H, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type developing in gonarthrosis deformans.

J Clin Oncol, 25(27): 4310-4312, 2007.

Kishida Y, Yoshikawa H, et al.

Parthenolide, a natural inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B, inhibits lung colonization of murine osteosarcoma cells.

Clin Cancer Res, 13(1): 59-67, 2007.

吉川秀樹.

骨軟部腫瘍診断のポイントとピットフォール  
骨・関節・靭帯, 20: 359-367, 2007.

##### 2. 学会発表

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. 良性骨腫瘍一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)

#### 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 和田 卓郎 札幌医科大学医学部整形外科 准教授

研究要旨 悪性線維性組織球腫の1例で、体細胞はHLA-A2,A24を発現しているにもかかわらず、腫瘍細胞はA2発現を欠いていた。宿主の細胞傷害性Tリンパ球がA2によって発現された腫瘍抗原を認識し、A2発現腫瘍を殺傷したと考えた。その結果、A2発現を欠く腫瘍細胞が残存、増殖した可能性がある。

A. 研究目的

高悪性度軟部腫瘍の治療成績を飛躍的に向上させるためには、新規分子標的治療を開発することが必須である。我々は分子標的治療のひとつであるペプチドワクチン療法の確立に向け、基礎研究と臨床試験に取り組んでいる。ペプチドワクチン療法が十分な抗腫瘍効果を発揮しない理由のひとつに、腫瘍細胞における腫瘍組織適合抗原HLA Class I分子発現の低下が考えられている。今回は悪性線維性組織球腫(MFH)の1例について、その機序を検討した。

B. 研究方法

70歳女性、MFHの患者の摘出腫瘍より腫瘍細胞株MFH2004を樹立した。末梢血よりBリンパ球クローンを樹立した。それぞれのHLAタイプの発現を検討した。元腫瘍のHLAタイプを免疫組織染色で解析した。MFH2004あるいは、MFH2004にHLA-A2を遺伝子導入した細胞株MFH2004-A2を患者末梢血と混合培養し、細胞株を特異的に傷害するTリンパ球クローン(CTL)の樹立を試みた。

患者の切除腫瘍、末梢血を本研究に使用することについては、術前にインフォームド・コンセントを行い、書面で患者の同意を得た。研究成果の発表においては、患者のプライバシーが守られるよう考慮した。

C. 研究結果

Bリンパ球クローンはHLA-A2, A24を発現していたが、MFH2004はA2を発現していなかった。免疫組織染色上、腫瘍組織もHLA-A2を発現していなかった。MFH2004にHLA-A2を遺伝子導入すると、HLA-A2の発現が回復した(MFH2004-A2)。患者末梢血とMFH2004を混合培養しても、CTLは誘導できなかった。一方、MFH2004-A2と患者末梢血を混合培養すると、CTLが誘導された。このCTLクローンはMFH2004-A2を特異的に傷害したが、

MFH2004を傷害しなかった。

D. 考察

本症例の体細胞にはHLA-A2, A24が発現しているにもかかわらず、腫瘍細胞はA2発現を欠いていた。CTLがHLA-A2によって提示された腫瘍抗原を認識し、A2を発現した腫瘍細胞を殺傷した可能性がある。その結果、A2発現を欠いた腫瘍細胞が腫瘍免疫系を逃れて増殖したと考えた。A2によって提示される未知の腫瘍抗原こそが、強いCTL誘導能を持つ可能性も示唆された。

E. 結論

腫瘍細胞のHLA発現低下に、腫瘍免疫系によるHLA発現腫瘍の殺傷が関与することが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Wada T, et al.

Construct validity of the Enneking score for measuring function in patients with malignant or aggressive benign tumours of the upper limb.

J Bone Joint Surg Br, 89(5): 659-663, 2007

Oshima Y, Wada T, et al.

Antitumor Effect of Adenovirus-Mediated p53 Family Gene Transfer on Osteosarcoma Cell Lines.

Cancer Biol Ther, 6(7): 1058-1066, 2007

Kimura S, Wada T, et al.

Clonal T-cell response against autologous pleomorphic malignant fibrous histiocytoma antigen presented by retrieved HLA-A\*0206.



J Orthop Res, 26(2): 271-278, 2008

Yabe H, Wada T, et al.

Overexpression of papillomavirus binding factor in Ewing's sarcoma family of tumors conferring poor prognosis. Oncol Rep, 19(1): 129-134, 2008

Tsukahara T, Wada T, et al.

Prognostic impact and immunogenicity of a novel osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor, in patients with osteosarcoma. Cancer Sci, in press

和田卓郎.

手の腫瘍および類似疾患, 内軟骨腫, 三浪明男編, 最新整形外科学大系「手関節・手指II」, 中山書店, 東京, 188-200, 2007

和田卓郎, 松村忠紀. 滑膜肉腫, 吉川秀樹編, 最新整形外科学大系「骨軟部腫瘍および関連疾患」, 中山書店, 東京, 392-396, 2007

加谷光規, 和田卓郎.

上腕骨骨腫瘍に対する血管柄付き腓骨移植術. 関節外科, 26(6): 94-96, 2007

和田卓郎, 川口哲, 山下敏彦, 塚原智英.

悪性骨軟部腫瘍に対するペプチドワクチン療法. 整・災外, 50:1559-1564, 2007

## 2. 学会発表

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—, 第72回骨軟部肉腫研究会, (2007.5.23 神戸市)

## 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

骨肉腫化学療法における治療遅延と中止の要因の分析

分担研究者 井須 和男 北海道がんセンター整形外科 医長

研究要旨 化学療法は骨肉腫の治療成績を改善したが、術前術後に長期間行われる多剤併用療法のために有害事象の頻度が高く、当初予定したが遅延したり途中で中止となったりする例が多くみられる。1993年より2002年に当科で行われた35例を対象として治療遅延と中止の要因を分析した。治療中止は12例にみられ転移出現4例、患者の意向3例がみられた。有害事象によるものでは血液毒性3例、腎障害1例、MTX排泄遅延1例がみられた。治療遅延は殆どの例であり特に術後化学療法において多くみられた。その主な原因は血液毒性であり特にADM-CDDP後に高度であった。今後、G-CSFの使用方法、治療間隔、治療開始基準の再検討が必要である。

A. 研究目的

骨肉腫の治療の中心は外科的切除と平行しておこなわれるneoadjuvant chemotherapyである。現在は、アドリアマイシン（ADM）、シスプラチン（CDDP）、大量メソトリキセート療法（HD-MTX）、イフォマイド（IFO）の4剤を使用した多剤併用療法が主体となっており治療成績は大きく改善している。しかし、有害事象の頻度も高く長期の治療期間も要求されるため、当初予定したスケジュールを遅延または中止に至る症例も少なくない。NECO Studyにおける症例を検討し、骨肉腫化学療法における治療遅延と中止の要因を分析し今後の課題を検討した。

B. 研究方法

1993年から2002年に当科でNECO93Jおよび95Jを用いて治療を受けた40歳未満の高悪性度骨肉腫35例を対象とした。術前にADM-CDDPおよびHD-MTXによる化学療法を行った。術前増大例にはIFOを中心とした化学療法、組織学的効果不十分例にはIFOを追加した術後化学療法、組織学的効果良好例には術前と同じ3剤での化学療法を行った。治療途中での中止の有無と中止時の理由を調査した。また、治療中止が少なく統計学的な解析が可能であった術前非増悪例25例については、化学療法治療期間、延長があった場合はその理由、治療期間中のCBCと好中球減少性発熱の有無も調査した（倫理面への配慮）  
診療情報を研究に使用することについて個別に承諾を得た。

C. 研究結果

治療途中中止は術前化学療法中に2例でみられた。HD-MTXによる腎障害と患者の意向によるものが各1例であった。術後化学療法中には3剤の化学療法中に患者の意向により1例、IFOを追加した4剤の治療例で血液毒性遷延と患者の意向のため2例に中止が生じた。術前増大例に対するIFO中心の化学療法では8例中7例が治療中止となった。肺転移出現のため4例あったが、有害反応による中止が血液毒性遷延による2例、MTX排泄遅延による1例でみられた。早期の致死的な有害反応による治療中止はなかった。

血液毒性遷延として治療中止になった3例ではG-CSFによって2例で白血球数が一時的に増加しているが、3週を過ぎてから白血球数の低下、横ばい状態が遷延し3000に達しなかったため治療中止となった。しかし、好中球数は3週以降、1000以上を維持しており、治療開始基準によっては、治療継続可能な状態であったと考える。

治療期間は術前で平均16.6日、術後で1平均69.4日延長しており、術前に比べ術後で有意に延長していた。術後化学療法の治療期間延長を各抗癌剤治療別にみると、どの抗癌剤でも1週間以上の延長が3割以上の症例にみられたが、ADM-CDDPでは特に高率に起こっており、1週末の延長で収まっていた症例は約24%にすぎなかった。遅延の原因の殆どは血液毒性で、ADM-CDDP後の白血球数と血小板数のnadirは、ADM単剤、IFO後に比べ、有意に低かった。好中球減少性発熱の発生率も、ADM単剤、IFOに対しADM-CDDP時は有意に高かった

#### D. 考察

NECO study は早期の致死的な有害反応はなく、比較的安全なプロトコールと思われる。しかし、血液毒性は強く、ほぼ半数に白血球数 3000 未満で治療を開始したコースがあったにもかかわらず、術後は平均約 70 日の治療期間延長をきたしていた。また、治療開始基準があいまいであったため、白血球数が 3000 に満たないために治療中止となっている例があった。今後の骨肉腫プロトコール作成の際、以下の項目を考慮すべきと考える。ADM-CDDP 時には、日本癌治療学会 G-CSF 適正使用ガイドラインに従って 2 回目以降は G-CSF の予防投与を積極的に行って良いと考える。ADM-CDDP 時の治療期間は 3 週間であったが、4 週間への延長を考慮しても良いと考える。抗癌剤減量基準の明文化も必要である。特に MTX 排泄遅延時の対応が明文化されている必要がある。また、治療開始基準が白血球数 3000 以上の設定では多くの例で治療途中中止になる可能性が高く、白血球数 2500 以上もしくは好中球 1000 以上に引き下げる事も考慮しなければいけない。治療打ち切り基準も熟慮されるべきである。

#### E. 結論

骨肉腫化学療法において治療の途中中止、遅延の原因は多くが血液毒性である。特に ADM-CDDP の血液毒性が強く、化学療法を安全かつ効果的にこなうためには、積極的な G-CSF の使用、治療間隔および開始基準の再検討が欠かせない。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ishikura H, Isu K, et al.

Identification of CLUAP1 as a human osteosarcoma tumor-associated antigen recognized by the humoral, immune system. Int J Oncol, 30(2),461-467, 2007

##### 2. 学会発表

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)

#### 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

Ewing's sarcoma family of tumors (ESFT)における c-kit の発現

分担研究者 舘崎 慎一郎 千葉県がんセンター整形外科 診療部長

研究要旨 Ewing's sarcoma family of tumors(ESFT)における c-KIT の発現を調べ、これらの臨床病理学的因子との関連につき検討を行った。c-KIT の発現は 31 例中 14 例（45%）に認められるも、予後を含め各臨床病理学的因子については全ての項目で c-KIT の発現との関連は認めなかった。残念ながら ESFT における c-KIT の発現は予後因子とはならないことが示唆された。

A. 研究目的

メシル酸イマチニブは慢性骨髄性白血病や Gastrointestinal stromal tumor (GIST) に対する分子標的治療薬として有効性が報告されているが、同じ間葉系細胞由来である GIST 以外の肉腫においても、c-KIT の発現が確認されれば、新たな治療薬としての有効性が期待しうると考えられる。そこで、当院で治療した Ewing's sarcoma family of tumors (ESFT) 症例標本における c-KIT の発現を調べた。また、c-KIT の発現と臨床病理学的因子との関連についての検討も行った。

B. 研究方法

当院にて治療された ESFT 31 例を対象とした。対象の 31 例の内訳は男性 15 例、女性 16 例、初診時年齢は 6-25 歳（平均 17 歳）、追跡期間は 4-162 ヶ月（平均 60 ヶ月）であった。これらの化学療法施行前の生検、または切除標本より作られたパラフィン標本を用い、抗 c-KIT 抗体による免疫組織化学染色を行った。一次抗体は DAKO の抗 c-KIT 抗体を、また positive control には GIST 組織を用いた。判定は臨床事項を知らされていない当院病理医によって行われ、2-3 切片において最も染色が強く見られる部分を選び、高倍率視野（400 倍）のうち 10% 以上の核の染色をもって陽性とした。核の辺縁に強く染色が見られるものを陽性とし、胞体のみが淡く染色されているものは陰性と判断した。

また、c-KIT の発現は何らかの予後因子となりうるかどうかを調べるため、臨床病理学的因子との関係の解析を retrospective に行った。臨床病理学的因子として性別（男性/女性）、発生部位（体幹/四肢）、腫瘍体積（100ml 以上/未満）、初診時転移（有り/無し）、化学療法奏効率（Huvos grading system 1-4）、年齢（12 歳以上/未満）、組織分類（Ewing's sarcoma/PNET）のそれぞれで解析を行った。生存率

は Kaplan-Meier 法を、2 群間の有意差については log-rank 検定を、また各因子の有意差についてはカイ二乗検定を、それぞれ用いた。

（倫理面への配慮）

倫理面への配慮として、各対象患者に対する治療時のインフォームド・コンセントにおいて、採取された検体は個人が特定できない様式で研究に使われる可能性があること、これを拒否してもなんら不利益を受けることは無いこと、治療上の研究以外に使用されることは無く、希望があればいつでもその結果を開示することなどを記載した同意書を渡し、十分に説明を行った。また、研究上各対象患者が特定できないよう十分に配慮を行った。

C. 研究結果

c-KIT の発現は ESFT 31 例中 14 例、45% に認めた。また、各症例の転帰は CDF 16 例、AWD 5 例、DOD 10 例であり、5 年生存率は 70.4%、5 年無病生存率は 60.5% であった。

c-KIT 陽性群における 5 年生存率は 87.5% であったのに対し、陰性群では 58.3% であった。両者の間に有意差は認めなかった ( $p=0.30$ )。

各臨床病理学的因子について解析を行ったが、全ての項目で c-KIT の発現との関連は認めなかった。

D. 考察

肉腫における c-KIT の発現については近年報告が相次いでおり、EORTC phase 2 study では軟部肉腫 24 症例中、全てに発現が見られなかった。また Hornick らは血管肉腫の 25%、転移性黒色腫の 20%、ESFT の 20% に陽性所見を認めている。各報告をまとめると ESFT の陽性率は 20-30% 前後と考えられる。今回の我々の結果では 45% とやや高い値を示したが、いずれの陽性例の染色性も極めて明瞭であった。

今回の解析結果からは、c-KIT の発現はユーイング腫瘍の予後因子とはならないことが示された。また、他の臨床病理学的因子との関連も認めなかった。Scotlandi らは 101 例のユーイング肉腫の組織標本より c-KIT の発現を調べ、予後因子との解析を行っているが、我々の結果と同様、c-KIT の発現と予後との関連は認めなかった。唯一男性にやや多く発現している傾向を認めているが、これも我々の結果と同様、有意差は認めなかった。

今後、さらに多くの骨軟部肉腫症例に対し c-KIT の発現を調べ、メシル酸イマチニブによる治療の可能性についても検討する予定である。

#### E. 結論

ESFT における c-KIT の発現は他の骨軟部腫瘍に比べ強いと考えられるが、予後因子とはならないことが示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yonemoto T, Tatezaki S, et al.

Evaluation of quality of life (QOL) in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: a Japanese single center experience.

Anticancer Res, 27(5B): 3621-3624, 2007

Yonemoto T, Tatezaki S, et al.

Education and employment in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: A Japanese single center experience. Oncology, 72(5-6): 274-278, 2008

米本司, 舘崎慎一郎, 他.

成長期小児の骨肉腫に対する外科的治療.

小児外科, 39: 189-192, 2007

岩田慎太郎, 舘崎慎一郎, 他.

腎細胞癌四肢骨転移に対する手術療法.

日本整形外科学会雑誌 81: 348-353, 2007.

#### 2. 学会発表

米本司, 舘崎慎一郎, 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, 舘崎慎一郎, 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, 舘崎慎一郎, 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.]

#### 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

悪性線維性組織球腫における新規診断・治療標的分子の探索に関する研究  
再発性軟部肉腫手術における安全な切除縁に関する研究

分担研究者 松本 誠一 癌研究会有明病院整形外科 部長

研究要旨 網羅的遺伝子発現解析を通じて、悪性線維性組織球腫の診断や治療標的として応用しうる新規分子 17 分子を同定した。

また、再発性軟部肉腫の至適切除縁について検討した。その結果、前回手術癒痕切除群の局所治癒率は非切除群に比較して、有意に良好であった。前回手術から 4 年未満の再発であれば手術癒痕は切除すべきあり、切除が困難であれば放射線治療を併用すべきである。4 年以上であれば、癒痕切除と非切除で局所治癒率は同等であった。

悪性線維性組織球腫における新規診断・治療標的分子の探索に関する研究

A. 研究目的

悪性線維性組織球腫において、その腫瘍マーカーとなる得る新たな分子やより有効な薬剤の開発など治療成績の向上につながる新規分子の同定は遅れている。その原因として、疾患自体の発生頻度の低さだけではなく、体系的な分子生物学的研究の複雑さが、その分子機構の解明に影響を与えていると考えられる。現在世界的にみても頭打ちである悪性線維性組織球腫の治療成績のさらなる向上のため、新規の診断方法や治療薬の開発は必須である。

これまでに我々は、約 10 年前から患者同意が得られた手術材料を凍結保存してきた。またマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を初めとした様々な分子生物学的アプローチに取り組んでおり、これまでに脂肪肉腫や軟骨肉腫などの悪性度や発育伸展に寄与していると考えられる遺伝子を同定してきた。今回我々は、悪性線維性組織球腫の診断応用できる新規分子や治療の標的となり得る新規分子の同定を本研究の目的とした。

B. 研究方法

研究対象は、癌研有明病院整形外科において治療が行われた悪性線維性組織球腫 42 症例を対象とした。これら 42 例の手術材料は、放射線や化学療法などの治療修飾歴はない。対象である 42 症例の凍結保存されている手術材料を用いて、次に述べる網羅的遺伝子発現解析を行った。

約 2 万個の遺伝子がプリントされたオリゴ型マイクロアレイを利用して、凍結保存されている悪性線維性組織球腫の手術材料から RNA を抽出し蛍光色

素で標識した後ハイブリダイズ反応させ、約 2 万個の遺伝子の発現解析を行った。

マイクロアレイによる解析から得られた遺伝子発現情報から、以下に述べるアプローチで遺伝子を選定した。ステップ 1) 全症例中 10%以上の症例で、発現が亢進している遺伝子を選定。ステップ 2) ステップ 1 から選定された遺伝子を対象に、TM topology predictor などの局在解析や文献的検索から細胞膜に局在していると推測される遺伝子を選定。（倫理面への配慮）

尚今回の研究に用いた症例全例に対して、手術材料の遺伝子発現解析研究利用、材料提供は自由意志であること、不参加の場合不利益はないこと、人権擁護の配慮などの説明を行っておりかつ同意が全例から得られた。また実際の研究に際しては全例匿名化を行い個人情報の保護に務めた。

C. 研究結果

42 症例全例のマイクロアレイ解析から得られた遺伝子発現情報に基づいたステップ 1) の解析から 48 遺伝子が 10%の頻度で悪性線維性組織球腫において高発現している遺伝子として選定された。

52 遺伝子の発現情報に基づいたステップ 2) の解析から、17 遺伝子が細胞膜に局在していると推測された。

D. 考察

高悪性軟部肉腫の代表的な疾患である悪性線維性組織球腫において、より診断に有用な分子の同定や治療標的分子の同定は、治療成績など臨床的に重要であるだけでなく、個別化医療実現のための次世代診断・治療などへの応用につながることを期待

できる。今回のステップ1)の解析から得られた48遺伝子は、悪性線維性組織球腫に高発現している分子である。これら分子は悪性線維性組織球腫の現行の形態学的分類に加え、生物学的意義を加味した分類へと細分類できる可能性があり、その際の診断用マーカーとなりうる可能性があると考えられる。さらにステップ2)の解析から得られた悪性線維性組織球腫に高発現しかつ細胞膜に局在が予想される17分子は、次世代の抗がん治療薬として期待されている抗体治療薬の標的分子と捉えることができる。今回の解析から得られて遺伝子群に対して、今後ポリクローナル抗体やGFPタンパクを作成し腫瘍組織での発現や局在の確認、RT-PCRを用いた腫瘍細胞・正常細胞での発現パターンの確認、タンパク発現やsiRNAを用いた遺伝子機能の推測など、生物学的特性の研究を計画している。

#### E. 結論

今回悪性線維性組織球腫42症例のマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。マイクロアレイ実験から得られた遺伝子発現情報に基づいた解析から、悪性線維性組織球腫の診断・治療標的となるうる17遺伝子を同定した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### 再発性軟部肉腫手術における安全な切除縁に関する研究

##### A. 研究目的

再発した軟部肉腫(再発性軟部肉腫)においては、前回手術瘢痕をどのように処理するかが問題である。すなわち、前回手術瘢痕に腫瘍細胞が含まれていると考えた場合には、前回手術瘢痕およびその周囲の播種が疑われる部位を含めた広範な切除(瘢痕切除)が必要となる。一方、前回手術瘢痕にはもはや腫瘍細胞は含まれておらず、再発した腫瘍にのみ注目すればよいと考えるならば、前回手術侵襲のあった領域を無視し、再発腫瘍のみに注目した切除(瘢痕非切除)で良いことになる。瘢痕切除を行えば、より安全な切除縁は得られるが、切除範囲が広がることにより、複雑な再建を必要とし、術後機能が損なわれる可能性がある。そこで切除範囲を安全に縮小するためには瘢痕をどのように扱うべきかの明確な指針が必要といえる。自験例の解析から、前回手術瘢痕の処理方法について検討を加えた。

##### B. 研究方法

1978年から2004年までに癌研病院整形外科で手術を行った再発性軟部肉腫は、115症例、147手術を対象にした。再発症例の治療方針は、前回手術瘢痕を含め切除することを基本としたが、前回手術から長期間して再発した例や、前回手術瘢痕を切除することにより重大な機能障害が生じることが予想される場合には、患者の選択により前回手術瘢痕を無視して、再発腫瘍に対してのみ広範切除を行った。その場合の切除縁評価は、瘢痕を無視して再発腫瘍のみを対象とした評価と瘢痕を含めた評価と二通り行った。手術単独で安全切除縁の確保が困難な症例では、原則として放射線治療を併用した。

##### C. 研究結果

###### ①瘢痕切除手術と瘢痕非切除手術の局所治癒率

前回手術瘢痕を切除した105手術と非切除の42手術について局所治癒率を比較した(図2)。経過観察期間5年での局所治癒率は瘢痕切除例で67.5%、瘢痕非切除例で43.8%。経過観察期間10年では瘢痕切除例で63.6%、瘢痕非切除例で29.2%であり、瘢痕切除例の方が、瘢痕非切除例に比べ、有意に局所治癒率が高いという結果であった。(P=0.0096<0.05)。

###### ②単回再発症例と複数回再発症例の局所治癒率

再発性軟部肉腫における単回再発症例と複数回再発症例の局所治癒率は、経過観察期間5年では単回再発症例で80.5%、複数回再発症例で17.5%であった。さらに、経過観察期間10年では単回再発症例で74.8%であるのに対し、複数回再発症例では0.0%であり、複数回再発例では、局所制御が極めて困難であった(P=0.0000<0.05)。

###### ③再発例と非再発例における切除縁別の局所治癒率の比較。

第17回骨軟部肉腫外科研究会にて報告された再発例を除く原発性軟部肉腫876例における経過観察期間10年の局所治癒率(図4、文献(3))は、Curative wide procedure (p.): 91%、Adequate wide p.: 92%、Inadequate wide p.: 85%、Marginal p.: 73%、Intralesional p.: 20%であった。再発性軟部肉腫における経過観察期間10年の局所治癒率は、瘢痕切除手術で63.6%、瘢痕非切除手術で29.2%であり(図2)、再発例の瘢痕切除手術は、非再発例のMarginal p.における局所治癒率よりも低い結果となった。

次に、ここまでの検討にて局所制御が全く期待できない結果となった複数回再発例を除き、単回再発113例(113手術)のみで、同様の検討を行った(図5)。

その結果は、再発性軟部肉腫における経過観察期間10年の局所治癒率は、癒痕切除84例で85.7%、癒痕非切除29例で41.8%であり、再発性軟部肉腫における癒痕切除例の局所治癒率(85.7%)は、原発性軟部肉腫における Inadequate wide p. の局所治癒率(85%)とほぼ同等であった。一方、再発性軟部肉腫における癒痕非切除例の局所治癒率(41.8%)は、原発性軟部肉腫における Marginal p. の局所治癒率(73%)よりも、はるかに低く、むしろ Intralesional p. の局所治癒率(20%)に近かった。

#### ④前回手術から再発までの期間と癒痕切除の有無による局所治癒率

前回手術から再発までの期間と再発手術による局所治癒率の関係を、癒痕切除105手術と癒痕非切除42手術に分けて、解析した(図6)。再発手術後の平均経過観察期間は44.1ヶ月(1ヶ月-169ヶ月)である。癒痕切除手術における局所治癒率は、初回手術から再発出現までの期間が0ヶ月から1年未満で63.8%(30/47)、1年以上2年未満で81.8%(18/22)、2年以上3年未満で66.7%(6/9)、3年以上4年未満で90.9%(10/11)、4年以上で100%(16/16)であった。一方、癒痕非切除手術における局所治癒率は、初回手術から再発出現までの期間が1年未満で50%(7/14)、1年以上2年未満で72.7%(8/11)、2年以上3年未満で42.9%(3/7)、3年以上4年未満で60%(3/5)、4年以上で100%(5/5)であった。これより再発までの期間が4年未満であれば癒痕切除手術の方が、非切除手術よりも局所治癒率が高く、再発まで4年以上経過した場合は癒痕切除の有無にかかわらず局所治癒率は100%であった。

#### ⑤癒痕非切除手術における放射線治療併用の有無と局所治癒率

癒痕非切除例では、放射線治療によって局所治癒率が改善されるか検討した。癒痕非切除例42例の中3で、放射線治療併用例が10例(術前照射:5例、術後照射:5例)、放射線治療非併用例が32例であった。局所治癒率は、放射線治療併用例が70%(術前照射:80%(4/5)、術後照射:60%(3/5))、放射線治療非併用例が40.6%であり、放射線治療併用例の局所治癒率が良好であった。

#### D. 考察

再発性腫瘍の局所根治性を考える上で、前回手術による癒痕の処理は重要な因子である。今回、癒痕切除例と癒痕非切除例を比較したところ、癒痕切除例は有意に局所治癒率が高かった。それは、局所再

発の原因が切除縁の不足によるものであり、腫瘍残存の可能性のある部位を広く切除することが再発を防ぐことに寄与したという当然の理由が考えられる。しかし、広範切除後の再発では手術癒痕も範囲が広く、その癒痕をすべて切除することが患肢温存を極めて困難にする場合がある。再発腫瘍においても局所治癒率と術後機能とのバランスをとって切除法を選択することが重要である。従って、今回の検討で、癒痕切除と非切除で具体的な再発率を示すことができたことは術式決定の一助となる。

複数回再発例についてみると、手術による局所制御が非常に困難であった。その理由としては、①浸潤性が高いという腫瘍の発育様式そのものに原因がある、②複数回再発例では、過去の複数回手術による汚染範囲を正確に把握することが困難である、③汚染された範囲が広く、すべて切除することが困難である、などがあげられる。これより、再発性軟部肉腫においては、単回再発の時点が重要であり、徹底した広範囲の切除を検討すべきと思われる。

一方、すべての癒痕に腫瘍細胞が存在するのなければ、前回手術からある期間を経過した癒痕については、腫瘍細胞残存なしとみなし、癒痕切除が不用となる可能性がある。今回の検討では、癒痕非切除でも、29.2%(経過観察期間10年)の症例で再発しないことが示された。また、前回手術から再発までの期間と局所治癒率に関する結果で、再発まで4年以上経過した症例では、癒痕からの再発を認めていない。これは、長期間経過した癒痕は無視し得ることを示唆している。

#### E. 結論

1, 前回手術癒痕切除群の局所治癒率は非切除群に比較して、有意に良好であった。

2, 前回手術から再発までの期間が4年以上であれば癒痕切除群と非切除群の局所治癒率は同等であった。癒痕非切除の場合、放射線治療の併用は局所治癒率を高めた。

4, 前回手術から4年未満の再発であれば手術癒痕は切除すべきあり、切除が困難であれば放射線治療を併用すべきである。

#### F. 健康危険情報

なし



G. 研究発表

1. 論文発表

Koga H, Matsumoto S, et al.

Definition of the Target Sign and Its Use for the Diagnosis of Schwannomas  
Clin Orthop Relat Res, 464: 224-229, 2007

星学, 松本誠一, 他.

悪性軟部腫瘍術後の予防的抗菌投与  
整形・災害外科, 50-1:75-79, 2007

澤泉雅之, 松本誠一.

腫瘍切除後の膝周辺の再建  
関節外科, 基礎と臨床, 26(6): 99-107, 2007

2. 学会発表

Matsumoto S.

Therapeutic Strategy for Desmoid Tumor,  
The 9<sup>th</sup> 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  
15<sup>th</sup> 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  
(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, 松本誠二, 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, 松本誠二, 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, 松本誠二, 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, 松本誠二, 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, 松本誠二, 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  
将来的に機能解析後に予定している。
2. 実用新案登録  
予定している。
3. その他  
特になし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岩本幸英	悪性骨腫瘍の治療体系	総編集： 越智隆弘， 専門編集： 吉川秀樹	最新整形外科学大系 20 巻 骨・軟部腫瘍および関連疾患	中山書店	東京	2007	88-93
坂本昭夫， 岩本幸英	四肢骨腫瘍の MRI 診断	編集： 伊藤博元	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	東京	2007	253-267
播広谷勝三， 岩本幸英	原発性悪性骨腫瘍	編集： 浦部晶夫，他	今日の処方第 4 版	南江堂	東京	2007	739-740
播広谷勝三， 岩本幸英	四肢悪性軟部腫瘍	編集： 浦部晶夫，他	今日の処方第 4 版	南江堂	東京	2007	741-742
播広谷勝三， 岩本幸英	癌の骨転移	編集： 浦部晶夫，他	今日の処方第 4 版	南江堂	東京	2007	742-743
中島康晴， 岩本幸英	病的骨折	担当編集委員： 岩本幸英	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	メジカルビュー社	東京	2007	220-227
岩本幸英	原発性悪性骨腫症	編集： 大田健， 奈良信雄	今日の診断基準	南江堂	東京	2007	799-801
岩本幸英	四肢悪性骨軟部腫瘍	編集： 大田健， 奈良信雄	今日の診断基準	南江堂	東京	2007	802-805
荒木信人	悪性骨腫瘍切除後の再建	総編集： 越智隆弘， 専門編集： 吉川秀樹	最新整形外科学大系 20 巻 骨・軟部腫瘍および関連疾患	中山書店	東京	2007	109-117
守田哲郎	転移性骨腫瘍の外科的治療	総編集： 越智隆弘， 専門編集： 吉川秀樹	最新整形外科学大系 20 巻 骨・軟部腫瘍および関連疾患	中山書店	東京	2007	451-457
吉田行弘	膝関節：骨肉腫	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—	メジカルビュー社	東京	2007	126
武内章彦， 土屋弘行，他.	中空ピンによる骨囊腫の治療.	編集： 高岡邦夫	別冊整形外科 No.51 整形外科 office-based surgery — 1 人でできるテクニック	南江堂	東京	2007	178-183