

200818019 A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

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

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 土屋 弘行

平成21（2009）年3月

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

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

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 土屋 弘行

平成21(2009)年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験 に関する研究	----- 1
主任研究者 土屋弘行	
II. 分担研究報告	
1. 高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験に 関する研究	----- 13
主任研究者 土屋弘行	
分担研究者 白井寿治	
分担研究者 林克洋	
分担研究者 武内章彦	
分担研究者 全 陽	
2. 高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験に 関する研究	----- 21
分担研究者 帆佐悦男	
3. 高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験に 関する研究	----- 25
分担研究者 星 学	
分担研究者 家口 尚	
4. 高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験に 関する研究	----- 28
分担研究者 坂山憲史	
5. 高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験に 関する研究	----- 30
分担研究者 折笠秀樹	
分担研究者 赤澤宏平	
6. 高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験に 関する研究	----- 34
分担研究者 田地野崇宏	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 37

総括研究報告書

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

主任研究者 土屋 弘行 金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻
機能再建学講座 准教授

研究要旨：本治療は平成15年12月に高度先進医療に認可され治療を行ってきたが、平成18年10月健康保険法の一部改正により保険外併用療養費を設けるに当たり、従来の高度先進医療については、先進医療に統合した上で、評価療養として保険外併用療養費の対象とすることになった。その際、高度先進医療として定められていた技術のうち、薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する薬物又は医療機器を用いたもの（以下、「適応外技術」という。）は、平成19年度末までの経過期間の終了後、先進医療から除外されることとなった。そのため、適応外技術であって、治験等の既存の保険外併用療養の対象とならない医療技術について、保険診療との併用を行うためには、有効性等の一定の要件を満たす医療技術を対象とする「臨床的な使用確認試験」を実施することが必要になり、実施するものである。そこで、本研究は高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験を多施設で実施し、その安全性と有効性を確認するものである。本年度は、各施設のIRBの承認を得て研究を開始した。2回の研究実行委員会を開催し研究の詳細を確認、プロトコル改訂、症例のモニタリングを行った。これまで骨腫瘍20例、軟部腫瘍20例が登録されている。血液毒性以外でgrade 4の有害事象はみられず、治療は安全に遂行されている。平成21年度は、登録完遂、結果解析を予定している。

分担研究者

愛媛大学医学付属病院
整形外科・講師

1.白井 寿治

金沢大学大学院医学系研究科
整形外科・助教

8.折笠 秀樹

富山大学大学院医学薬学研究部
バイオ統計学臨床疫学・教授

2.林 克洋

金沢大学医学部付属病院
整形外科・助教

9.赤澤 宏平

新潟大学医歯学総合病院
医療情報部・教授

3.武内 章彦

金沢大学医学部付属病院
整形外科・医員

A. 研究目的

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

1. 本研究の必要性

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

3.全 陽

金沢大学医学部付属病院
病理部・臨床教授

4.田地野崇宏

福島県立医科大学付属病院
整形外科・講師

5.家口 尚

大阪市立大学医学部付属病院
整形外科・助教

6.帖佐悦男

宮崎大学医学部付属病院
整形外科・主任教授

7.坂山 憲史

ことが期待され、金沢大学では1989年より臨床応用している。

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

2. 本研究の特色

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

3. In vivoでのカフェインの作用効果の検討

カフェインの抗癌剤増強作用を応用し、化学療法以外での使用も検討している。悪性骨腫瘍（転移性骨腫瘍を含む）の手術治療の際に、局所に徐放剤として抗癌剤を留置する方法があるが、これにカフェインを併用することで、増強作用を確認した。

B. 研究方法

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

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

【症例登録】データセンターによる中央登録

後に治療を開始する。

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

【手術療法】術前化学療法終了後、4週以内に手術を施行する。

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

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

【年次計画】平成21年度に登録完遂、結果解析を予定している。

（倫理面への配慮）

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>）および臨床研究に関する倫理指針（厚

生労働省告示第255号：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>）に従って本試験を実施する。

担当医は患者本人（患者が未成年者の場合は保護者）に施設のIRB承認が得られた説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。①病名、病期、推測される予後、②本試験が臨床試験であること、③治療内容、④本試験により期待される効果、⑤予測される有害事象、合併症、後遺症とその対処法：「予期されない有害事象」が生じた場合、被験者ならびにその家族に可能な限り客観的かつ正確な情報を提供するとともに、医学的に最善と考えられる対処を行う。以後の院内における報告ならびに対処は、各施設の医療安全規定、有害事象報告規定に従う。「重篤な有害事象」については48時間以内に、「予期されない有害事象」については14日以内に研究事務局または研究代表者へ報告し、グループとしての対処を検討する。⑥費用と補償：治療にかかる費用は、カフェイン以外は保険でまかなわれる。カフェインの薬剤費、血中濃度の測定に掛かる費用は、先進医療に準じて被験者本人に請求する。健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずる。⑦代替治療法：現在の一般的な治療法の内容（カフェインを併用しない化学療法）、効果、毒性など、それらを選択した場合の利益と不利益。⑧試験に参加することで患者や予想される利益と可能性のある不利益、⑨病歴の直接閲覧について：「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明、⑩同意拒否と同意撤回：試験に対する同意拒否が自由であることや、一旦同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと、⑪人権保護：氏名や個人情報は守秘されるために最大限の努力が払われること、⑫データの二次利用：研究会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があること、⑬質問の自由：担当医の連絡先だけでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者の連絡先を文書で知らせ、試験の治療内容について自由に質問できること。

【in vivoでのカフェインの作用解析】

骨・関節感染症治療における感染巣局所での抗菌薬徐放システムとして、骨セメントやハイドロキシアパタイトがよく用いられている。これらの薬剤徐放性を利用し、転移性骨

腫瘍病変切除後の欠損部補填と局所再発防止を目的として、抗癌剤混入ポリアクリル樹脂骨セメントを充填する治療法が行われ、その有用性が報告されている。

近年骨セメントに代わる骨補填材料として開発されたバイオアクティブ骨セメント（リン酸カルシウム骨ペースト（CPC））は、drug delivery systemの基材として優れた徐放能をもっており、悪性骨腫瘍・転移性骨腫瘍に対する治療への応用が期待されている。悪性骨軟部腫瘍の化学療法において用いられている抗癌剤のシスプラチン（CDDP）とこの増強効果を示す薬剤であるカフェインをCPCに含有させることで、より局所治療効果を高め、長期にわたる良好なコントロールが期待できるのではないかと考えin vivoでのラット骨肉腫に対する抗腫瘍効果の増強作用を検討した。

C. 研究結果

本年度は、本研究が厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）として採用されてからすぐに、研究開始の準備を行った。具体的には、実施計画書を作成し第一回の研究実行委員会を開催した。そのときに、以下の点を確認、訂正した。①対象年齢を、5歳から75歳までとする（原案では、Federation of Cancer Center）systemのGrade 2-3、3、Performance Statusが（ECOG）が0-1に基づいて判断としていた）。②対象症例の腫瘍占拠部位を四肢のみから、四肢、体幹、後腹膜に変更。手術での切除線の確保のしづらさなどから四肢のみとしていたが、これまでの治療経験から薬剤の有効性には差がないことなどから、プライマリーエンドポイントの解析には影響しないとの判断より。③対象症例の病期を、Stage III:T2bN0M0(AJCC 6th edition: American Joint Committee on Cancer)までからStage IVまでとすることに。すなわち、初診時に転移を伴う症例でもプライマリーエンドポイントには影響しないとの判断から。④アドリアマイシンの投与速度を24時間から1時間以上に変更（施設によっては末梢静脈からの投与となるため静脈炎を防ぐため）。⑤イホマイドの投与速度を1時間から3時間へ変更（症例によっては頭痛などの軽度な副作用を生じることがあるため）。⑥イホマイド投与時のカフェインの投与をイホマイドと同時に開始からイホマイド投与終了後から開始に変

更（イホマイドの投与速度が遅くなったことより、イホマイドが作用し始めるまでの時間を待ったほうが良いとの判断にて）。⑦術前化学療法回数を5コースから3～5コースに変更（プロトコルの逸脱を最小限にするため。またこれまでの治療経験から化学療法が有効な症例では3コースでも、十分効果が得られているため）。⑧術後の化学療法回数を6回から原則3コース以上に変更（プロトコルの逸脱を最小限とするため）。⑨治療経過中のカフェイン血中濃度の結果から、72時間値の目標が60～80 $\mu\text{g/ml}$ であるが、48時間値から、72時間値がこの値を大きく下回ることが予想されるときは、カフェインを増量することが可能と追記することとした。⑩病理診断は中央判定を行うが、その際未染標本10枚を送付としていたが原則10枚送付に変更した（標本の状態によっては10枚作成できない場合があるため）。また、標本の送付時に各施設の病理医の診断を添付することを追記した。以上を、第一回の研究実行委員会で決定した。また、本試験をUMIN（大学病院医療情報ネットワーク）に、臨床試験として登録を行った（UMIN00001094）。今後も参加施設を募る予定である。

平成20年度未までの症例登録状況は、平成19年度が骨腫瘍7例、軟部腫瘍が4例、H20年度が骨腫瘍13例、軟部腫瘍が16例であり、累計で骨腫瘍20例、軟部腫瘍が16例登録されている。施設内訳では、骨腫瘍は金沢大学9例、大阪市立大学3例、鹿児島大学3例、淀川キリスト教病院2例、福島県立大学1例、愛媛大学1例、宮崎大学1例であり、軟部腫瘍は、金沢大学10例、大阪市立大学3例、淀川キリスト教病院3例、福島県立大学2例、愛媛大学2例であった。不適格症例が骨腫瘍で2例あり、発生部位と組織型の不適格であり、軟部腫瘍では1例が組織型で不適格となった。平均年齢は骨腫瘍31.6歳、軟部腫瘍54.4歳、骨腫瘍は男性12例、女性6例、軟部腫瘍は男性13例、女性6例であった。治療プロトコルが腫瘍し、経過報告が提出されたのが骨腫瘍8例、軟部腫瘍7例であり、軟部腫瘍の2例で中止（他の治療への変更、毒性以外の理由で患者がプロトコル治療の中止を申し出た）があった。組織型は骨腫瘍は骨肉腫8例であり、軟部腫瘍では、滑筋肉腫4例、滑膜肉腫、淡明細胞肉腫、骨外性骨肉腫、未分化肉腫、横紋筋肉腫

が各1例であった。AJCCのステージは骨腫瘍でstageIIIが5例、stageIVが3例、軟部腫瘍はstageIIIが7例であった。術前画像効果判定は、骨腫瘍で2例NC、3例PR、3例CRであり、有効率は6/8であり、軟部腫瘍では1例NC、6例PR、であり、有効率は6/7であった。組織学的効果は骨腫瘍でgrade1が2例、grade2が3例、grade3が3例で有効率は6/8、軟部腫瘍ではgrade0が1例、grade1が2例、grade2が4例で、有効率は4/7であった。安全性の評価で、治療関連死はなく、最終治療から30日以内または治療中の死亡もなかった。有害事象（CTCAE v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版）の経過報告提出15症例で、血液毒性はgrade4がみられたが、それ以外の有害事象でgrade4はみられなかった。電解質の異常でgrade3がみられたが、すみやかに改善した。その他grade3の異常は、血清CPK、嘔吐、末梢神経障害、発熱性好中球減少が少数にみられた。班会議第2回が平成20年8月23日に行われ、登録12症例のモニタリング（治療方法、副作用、画像判定、組織判定の確認）が行われた。第3回が平成21年3月14日に行われ、登録18例のモニタリング、プロトコル改訂（Grade4の非血液毒性でも以下の4項目は中止とはしない 1）手術に伴う有害事象 2）病的骨折に伴う有害事象 3）血清電解質異常（ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム） 4）MTX治療後のAST、ALT（GOT、GPT）の異常）を行った。追加施設はIRBの承認が取れた施設が淀川キリスト教病院、鹿児島大学、大阪市立総合医療センターであり、現在申請中が国立がんセンター、信州大学附属病院、独協医大越谷病院、琉球大学である。

【in vivoでのカフェインの作用解析】

ラットの骨に抗癌剤増強効果を有するカフェインをCDDPと共にCPCに混入し、徐放させたところ、局所で抗腫瘍効果を増強することを確認した。CDDP同様、カフェインもCPCから徐放されており、大部分を長期にわたり持続していることがわかった。CPCはCDDPおよびカフェインを長期にわたり局所投与できることがわかった。CDDP含有CPC群では、対照群と比べ腫瘍サイズの増大が有意に遅かったが、4週以降腫瘍の増大を認めた。これは徐放されたCDDPにより腫瘍増殖は抑制されたが、残存した腫瘍細胞が再び増殖を始めたものと考えられた。一方カフェインを併用した群では、腫瘍の増大がほとんどみられないか、一部で軽度

増大が見られるのみであり、カフェイン併用を併用することで強力な腫瘍増殖抑制効果を示した。局所再発を抑えるには薬剤の長期にわたる徐放作用が求められる。

D. 考察

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

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

また、ラットを使った実験では、CDDPとカフェインのSlow-releaseにより抗腫瘍効果が長期持続する可能性が示唆された。CPCに混入する抗癌剤を増量すれば、溶出量が増加し局所治療効果も長期持続すると考えられる。しかし、それに伴い皮膚壊死などの周囲組織の損傷が発生する可能性あり、含有量は慎重に決定しなければならない。本研究では皮下に抗癌剤が溶出したと考えられるが、皮膚のトラブルは発生しなかった。カフェインを併用することで多量の抗癌剤を要さず、局所コントロールが可能であれば、抗癌剤による副作用の軽減も図れるのではないかと考えている。さらに我々はこれまで悪性骨・軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の有用性について報告してきた。林らの報告にあるように、カフェイン併用化学療法は原発性骨腫瘍のみならず、転移性骨腫瘍に対する有効例もあり、今後は転移性骨腫瘍切除後の欠損部に対して抗癌剤・カフェイン含有CPCを利用することも可能と考えている。

CPCの高い徐放作用を利用し、抗癌剤・カフェインの局所投与を行うことで再発防止を図り、長期にわたる良好なコントロールと、あわよくば生命予後の改善が期待できれば、CPCはQOLの面からも有効なdrug delivery systemであると考えられる。今後は臨床面での応用が期待される。

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

E. 結論

本研究は、2009年3月末現在試験実施中であり、まだ結論は得られていない。

F. 健康危険情報

健康危険情報として該当する事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Yamaguchi T, Iwata J, Sugihara S, McCarthy EF, Karita M, Murakami H, Kawahara N, Tsuchiya H, Tomita K: Distinguishing benign notochordal cell tumors from vertebral chordoma. *Skeletal Rad* 37: 291-299, 2008.
- 2 Taki J, Higuchi T, Sumiya H, Tsuchiya H, Minato H, Tomita K, Tonami N: Prediction of final tumor response to preoperative chemotherapy by Tc-99m MIBI imaging at the middle of chemotherapy in malignant bone and soft tissue tumors: Comparison with Tl-201 imaging. *J Orthop Res* 26: 411-418, 2008.
- 3 Yamauchi K, Yang M, Hayashi K, Jiang P, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Moossa A, Bouvet M, Hoffman RM: Induction of cancer metastasis by cyclophosphamide pretreatment of host mice: an opposite effect of chemotherapy. *Cancer Res* 68: 516-520, 2008.
- 4 Hayashi K, Tsuchiya H, Yamamoto N, Takeuchi A, Tomita K: Functional outcome in patients with osteosarcoma around the knee joint treated by minimised surgery. *Int Orthop* 32: 63-68, 2008.
- 5 Watanabe K, Tsuchiya H, Sakurakichi K, Matsubara H, Tomita K: Acute correction using focal dome osteotomy for deformity about knee joint. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008.
- 6 Watanabe K, Tsuchiya H, Matsubara H, Kitano S, Tomita K: Revision high tibial osteotomy with the Taylor spatial frame for failed opening-wedge high tibial osteotomy. *J Orthop Sci* 13: 145-149, 2008.
- 7 Kanazawa Y, Ueda Y, Shimasaki M, Katsuda S, Yamamoto N, Tomita K, Tsuchiya H: Down-regulation of *plakoglobin* in soft tissue sarcoma is associated with a higher risk of pulmonary metastasis. *Anticancer Res* 28: 655-664, 2008.
- 8 Ii S, Ueda Y, Shimasaki M, Katsuta S, Takazawa K, Kanazawa Y, Tomita K, Tsuchiya H: Identification of novel genes involved in the synergistic antitumor effect of caffeine in osteosarcoma cells using cDNA microarray. *Anticancer Res* 28: 645-654, 2008.
- 9 Karita M, Tsuchiya H, Kawahara M, Kasaoka S, Tomita K: The antitumor effect of liposome-encapsulated cisplatin on rat osteosarcoma and its enhancement by caffeine. *Anticancer Res* 28: 1449-1458, 2008.
- 10 Tanzawa Y, Tsuchiya H, Yamamoto N, Sakayama K, Minato H, Tomita K: Histological examination of frozen autograft treated by liquid nitrogen removed 6 years after implantation. *J Orthop Sci* 13: 259-264, 2008.
- 11 Tsuchiya H, Shirai T, Morsy A, Sakayama K, Wada T, Kusuzaki K, Sugita T, Tomita K: Safety of external fixation during postoperative chemotherapy. *J Bone Joint Surg* 90-B: 924-928, 2008.
- 12 Kawahara M, Takahashi Y, Takazawa K, Tsuchiya H, Tomita K < Yokogawa K, Miyamoto K: Caffeine dose-dependently potentiates the antitumor effect of cisplatin on osteosarcomas. *Anticancer Res* 28: 1681-1685, 2008.
- 13 Ueda T, Naka N, Araki T, Ishii T, Tsuchiya H, Yoshikawa H, Mochizuki K, Tsuboyama T, Toguchida J, Ozaki T, Murata H, Kudawara I, Tanaka K, Iwamoto Y, Yazawa Y, Kushida K, Otsuka T, Sato K: Validation of radiographic response evaluation criteria of preoperative chemotherapy for bone and soft tissue sarcomas: Japanese Orthopaedic Association Committee on Musculoskeletal Tumors Cooperative Study. *J Orthop Sci* 13: 304-312, 2008.
- 14 Sakurakichi K, Tsuchiya H, Yamashiro T, Watanabe K, Matsubara H, Tomita K: Ilizarov technique for correction of the Shepherd's crook deformity: a case report of two cases. *J Orthop Surg* 16: 254-256, 2008.
- 15 Nishida H, Tsuchiya H, Tomita K: Re-implantation of tumour tissue treated by cryotreatment with liquid nitrogen induces anti-tumour activity against murine osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* 90-B: 1249-1255, 2008.
- 16 Matsubara H, Tsuchiya H, Watanabe K, Takeuchi A, Tomita K: Percutaneous nonviral delivery of hepatocyte growth factor in an osteotomy gap promotes bone repair in rabbits: a preliminary report. *Clin Orthop* 466: 2962-2972, 2008.
- 17 木村浩明, 土屋弘行, 白井寿治, 山内健輔, 武内章彦, 富田勝郎: 肺転移出現期別に見た骨肉腫肺転移症例の検討. 中部整災誌 51: 47-48, 2008.
- 18 武内章彦, 土屋弘行, 白井寿治, 山内健

- 輔, 丹沢義一, 富田勝郎: 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. 中部整災誌 51: 69-70, 2008.
- 19 西田英司, 土屋弘行, 白井寿治, 山内健輔, 武内章彦, 富田勝郎: 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. 中部整災誌 51: 81-82, 2008.
- 20 白井寿治, 土屋弘行, 山内健輔, 丹沢義一, 武内章彦, 富田勝郎: 悪性腫瘍と鑑別を要する ischemic fasciitis. 中部整災誌 51: 87-88, 2008.
- 21 高戸慶, 土屋弘行, 松原秀憲, 高田宗知, 富田勝郎: リング型創外固定器を用いた pilon 骨折の治療経験. 中部整災誌 51: 677-678, 2008.
- 22 武内章彦, 土屋弘行, 白井寿治, 山内健輔, 木村浩明, 富田勝郎: 単発性骨嚢腫に対するハイドロキシアパタイト製中空ピンを用いた小浸襲手術. 中部整災誌 51: 907-908, 2008.
- 23 八幡徹太郎, 前田眞一, 川原範夫, 村上英樹, 出村論, 土屋弘行, 富田勝郎: 脊髄除圧術後の機能回復期における歩行能力改善経過と下肢協調運動障害. 脊椎腫瘍による胸髄圧迫性対麻痺例での検討. 臨整外 43:1039-1045, 2008.
- 24 高田宗知, 土屋弘行, 山本憲男, 白井寿治, 武内章彦, 富田勝郎: 骨盤腫瘍に対する液体窒素処理自家骨を用いた再建術の中期成績. 中部整災誌 51: 1081-1082, 2008.
- 25 高木泰孝, 山田泰士, 金澤芳光, 寺畑信太郎, 土屋弘行, 富田勝郎: ノパリスによる定位放射線治療が有用であった頸椎ユーイング肉腫の1例. 中部整災誌 51: 57-58, 2008.
- 26 木村浩明, 土屋弘行, 白井寿治, 富田勝郎: 整形外科疾患の治療(2) 腫瘍, 骨軟骨腫, 内軟骨腫, 孤立性骨嚢腫. 医学と薬学 59: 137-142, 2008.
- 27 土屋弘行: 挑む医療—進歩を実感に—整形外科 59: 120, 2008.
- 28 土屋弘行, 高田宗知, 富田勝郎: 骨盤腫瘍に対する instrumented reconstruction. OS NOW INSTRUCTION (整形外科の新標準) Spinal Instrumentation—最良の QOL 向上をめざしたコツ&トラブルシューティング, Medical View, pp164-176, 2008.
- 29 土屋弘行: Bone transport 成功のコツ. 整・災外 51: 934-935, 2008.
- 30 松原秀憲, 土屋弘行, 高田宗知, 富田勝郎: 創外固定の基礎知識—創外固定法の特徴. 整形外科看護 13: 10-16, 2008.
- 31 帖佐悦男: 皮切にこだわらない MIS 人工股関節置換術 Hip Joint, 34:479-482(2008)
- 32 Komaki, W, Fukushima, T, Tanaka, H, Itoh, H, Chosa, E and Kataoka, H.: Expression of hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 on the epithelial cell surface is regulated by hypoxic and oxidative stresses. Virchows Arch., 453(4):347-57 (2008)
- 33 Okura, T, Marutsuka, K, Hamada, H, Sekimoto, T, Fukushima, T, Asada, Y, Kitamura, K and Chosa, E.: Therapeutic efficacy of intra-articular adrenomedullin injection in antigen-induced arthritis in rabbits. Arthritis Res Ther. 13:10(6) (2008)
- 34 高村徳人, 徳永仁, 帖佐悦男, 川井恵一, 藤田健一, 有森和彦: 薬剤師に必要なタンパク結合置換術 YAKUGAKU ZASSHI, 127: 1805-1811 (2008)
- 35 帖佐悦男: 腰椎分離症の up to date 特集 臨床スポーツ医学, 25:1057-1064(2008)
- 36 帖佐悦男: 腰椎分離症の up to date 総説 臨床スポーツ医学, 25:1343-1344(2008)
- 37 帖佐悦男: 変形性股関節症の画像診断 特集—下肢荷重関節の最新画像診断—関節外科, 6:23-30(2008)
- 38 帖佐悦男: 地方におけるこれからの整形外科医療 J.Jpn.Orthop. Assoc. 82:868-870(2008)
- 39 崎浜智美, 石田康行, 矢野浩明, 山本恵太郎, 河原勝博, 田島卓也, 菅田耕, 帖佐悦男: 鏡視下腱板修復術後に生じた肩鎖関節ガングリオンの1例 整形外科と災害外科 57巻1号 Page162-166(2008)
- 40 桐谷力(宮崎大学医学部整形外科), 久保神一郎, 黒木浩史, 濱中秀昭, 花堂祥治, 甲斐糸乃, 帖佐悦男 腰椎管狭窄症に対する顕微鏡視下拡大開窓術の術後成績 西日本脊椎研究会誌(0287-1092)33 巻2号 Page58-162(2007.06)
- 41 久保神一郎, 黒木浩史, 花堂祥治, 桐谷力, 黒木修司, 帖佐悦男 椎弓根スクリーを用いた頸椎後方固定術の経験 西日本脊椎研究会誌(0287-1092)33 巻1号 Page65-70(2007.06)
- 42 濱中秀昭(宮崎大学 整形外科), 久保神一郎, 黒木浩史, 花堂祥治, 桐谷力, 黒木修司, 帖佐悦男 棘突起縦剖式脊柱管拡

- 大術の術後成績と HA スペーサーの改良
西日本脊椎研究会誌(0287-1092)33 巻 1 号
Page2 34(2007.06)
- 43 中村嘉宏, 帖佐悦男, 山本恵太郎, 河原
勝博, 田島卓也, 吉川大輔, 吉川敦窓 ラ
グビー競技における宮崎大学式大会安全
度評価について ラグビー現場における
AED の必要性も含め 九州・山ロスポーツ
医・科研究会誌(1345-8736)19 巻
PageM4-149(2007.06)
- 44 吉川大輔, 帖佐悦男, 山本恵太郎, 濱中
秀昭, 河原勝博, 田島卓也, 中村嘉宏,
黒木修司 ラグビー競技中に四肢不全麻
痺を呈した 1 例 九州・山ロスポーツ医・
科研究会誌 (1345-8736)19 巻 Page138-143
(2007.06)
- 45 星 学, 家口 尚, 辻尾 唯男, 田口晋,
高岡邦夫, 高見勝次 腫瘍随伴症候群とし
て発熱と CRP 上昇を呈した悪性末梢神経
鞘腫瘍の 1 例 整形災害 2008;359-363
- 46 星 学, 高見勝次 脾臓転移を含む多発転
移のみられた骨肉腫の 1 例 臨整外
2008;43:385-388
- 47 高見勝次, 家口尚, 星 学, 田口晋, 青野
勝成 転移性骨腫瘍に対するラジオ波凝
固療法の経験 整形外科 2008;59:11-16.
- 48 井上郁里, 星 学, 家口尚, 橋本祐介, 高
岡邦夫, 金田国一 5 年の診断遅延をきた
した結核性膝関節炎の 1 例 整形・災害外
科 2008;51: 867-870
- 49 星 学, 家口 尚, 田口 晋, 青野勝成,
高見勝次, 高岡邦夫 好酸球性肉芽腫の初
診時の状況と臨床経過 中部整災誌
2008;51:847-848
- 50 安田宏之, 家口 尚, 星 学, 田口 晋,
青野勝成, 高岡邦夫 自然退縮した脛骨遠
位外骨腫の 1 例 中部整災誌 2008;51:67
-68
- 51 Hoshi M, Takami M, Kajikawa M, Teramura
K, Okamoto T, Yanagida I, Matsumura A. A
case of multiple skeletal lesions of brown
tumors, mimicking carcinoma metastases
Arch Orthop Trauma Surg. 2008;128:149-54.
- 52 Matsumura A, Namikawa T, Hashimoto R,
Okamoto T, Yanagida I, Hoshi M, Noguchi K,
Takami M. Clinical management for
spontaneous spinal epidural hematoma:
diagnosis and treatment. Spine J. 2008; 8:
534-537.
- 53 Jawa N, Matsumoto S, Manabe J, Tanizawa T,
Hoshi M, Shigemitsu T, Machinami R,
Kanda H, Takeuchi K, Miki Y, Arai M,
Shirahama S, Kawaguchi N. A Japanese
patient with Li-Fraumeni syndrome who had
nine primary malignancies associated with a
germline mutation of the p53
tumor-suppressor gene. Int J Clin
Oncol.2008 ;13:78-82.
- 54 Hoshi M, Ieguchi M, Taguchi S, Sasaki K,
Inoue K, K Wakasa, K Takaoka Liposarcoma
with radiologically biphasic patterns Eur J
Orthop Surg Traumatol 2008; 18: 409-413.
- 55 Hoshi M, Ieguchi M, Takami M, Aono M,
Taguchi S, Kuroda T, Takaoka K Clinical
Problems After Initial Unplanned Resection
of Sarcoma Jpn J Clin Oncol
2008;38:701-709.
- 56 Hoshi M, Takami M, Ieguchi M Pleomorphic
malignant fibrous histiocytoma: response of
bone, lung, and brain metastases to
chemotherapy. Radiat Med. 2008;26:499-503
- 57 Hoshi M, Takami M, Ieguchi M, Takaoka K
GeWtinib is effective for pathological
fracture of metastatic non-small cell lung
cancer. Eur J Orthop Surg Traumatol DOI
10.1007/s00590-008-0406-6
- 58 Sakayama K, Sugawara Y, Kidani T : Gi
ant cell tumour of the hamate treated suc
cessfully by acrylic cementation. A case r
eport. (Review of the literature). A case r
eport. J Hand Surg 33(6): 803-5 (2008)
- 59 Kamei S, Sakayama K, Tamashiro S, Aiz
awa J, Miyawaki J, Miyazaki T, Yamamo
to H, Norimatsu Y, Masuno H; Ketoprofe
n in topical formulation decreases the mat
rix metalloproteinase-2 expression and pul
monary metastatic incidence in nude mice
with osteosarcoma. J Orthop Res. in pres
s (2008)
- 60 Kamei S, Miyawaki J, Sakayama K, Yam
amoto H, Masuno H; Perinatal and postna
tal exposure to 4-tert-octylphenol inhibits
cortical bone growth in width at the diap
hysis in female mice. Toxicology. 252: 99
-104 (2008)
- 61 Miyazaki S, Murase K, Yang X, Sugawar
a Y, Kajihara M, Sakayama K, Kikuchi
K, Mochizuki T; Visualization of treatmen
t response in tumors using dynamic contr
ast-enhanced magnetic resonance imaging.
Radiological Physics and Technology 1
(2): 129-136 (2008)
- 62 Sakayama K, Tauchi H, Sugawara Y, Kid
ani T, Tokuda K, Miyazaki T, Watanabe
Y, YamamotoH ; A complete remission o
f sclerosing rhabdomyosarcoma with multi
ple lung and bone metastases treated by
multi-agent chemotherapy and peripheral b
lood stem cell transplantation (PBSCT): a

- Case report. *Anticancer Res* 28, 3-9 (2008)
- 63 Sakayama K, Masuno H, Kidani T, Yamamoto H: The synthesis and activity of lipoprotein lipase in the subcutaneous adipose tissue of patients with musculoskeletal sarcomas. *Anticancer Res* 28, 2081-2086 (2008)
 - 64 Miyawaki J, Kamei S, Sakayama K, Yamamoto H, Masuno H; 4-tert-octylphenol regulates the differentiation of C3H10T1/2 cells into osteoblast and adipocyte lineages. *Toxicol Sci* 102, 82-8 (2008)
 - 65 Sakayama K, Mashima N, Kidani T, Miyazaki T, Yamamoto H, Masuno H; Effect of cortisol on cell proliferation and the expression of lipoprotein lipase and vascular endothelial growth factor in human osteosarcoma cell line. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 61, 471-479 (2008)
 - 66 Origasa H, Goto S, Uchiyama S, Shimada K, Ikeda Y, on behalf of the J-TRACE Investigators. The Japan Thrombosis Registry for Atrial fibrillation, Coronary or Cerebrovascular Events (J-TRACE): A nation-wide, prospective large cohort study; the study design. *Circulation Journal*, 72(6): 991-997, 2008.
 - 67 Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Saito Y, Matsuzawa Y, Sasaki J, Oikawa S, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, for the JELIS Investigators. Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid (EPA) for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke*, 39(7): 2052-2058, 2008.
 - 68 Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, for the JELIS Investigators. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk-factors: Sub-analysis of primary prevention cases from JELIS. *Atherosclerosis*, 200: 135-140, 2008.
 - 69 Zhu Y, Origasa H, Uebaba K, Xu F, Wang Q: Development and validation of the Japanese version of the Constitution in Chinese Medicine Questionnaire (CCMQ). *Kampo Med*, 59(6): 783-792, 2008.
 - 70 Hatta M, Joho S, Inoue H, Origasa H: Health-related quality of life questionnaire in symptomatic patients with heart failure: validity and reliability of a Japanese version of the MRF28. *J Cardiol*, 53: 117-126, 2009.
 - 71 Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, Fukuizawa M, Hayashi Y, Sasaki F, Sugiyama M, Kondo S, Yoneda A, Yamaoka, H, Tajiri T, Akazawa K, Ohtaki M: Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*, 371(9619):1173-80, 2008.
 - 72 Nakamura J, Toyabe SI, Aoyagi Y, Akazawa K: Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. *J Viral Hepat*. 15(4):293-9, 2008.
 - 73 Kitamura N, Akazawa K, Toyabe SI, Miyashita A, Kuwano R, Nakamura J: Sample-size properties of a case-control association analysis of multistage SNP studies for identifying disease susceptibility genes. *J Hum Genet*, 53(5): 390-400, 2008.
 - 74 Wakai T, Shirai Y, Tsuchiya Y, Nomura T, Akazawa K, Hatakeyama K: Combined major hepatectomy and pancreaticoduodenectomy for locally advanced biliary carcinoma: long-term results. *World J Surg*, 32(6): 1067-74, 2008.
 - 75 Toyabe S, Miyashita A, Kitamura N, Kuwano R, Akazawa K: Prediction of disease-associated single nucleotide polymorphisms using virtual genomes constructed from a public haplotype database. *Methods Inf Med*, 47(6): 522-528, 2008.
 - 76 折笠秀樹: メタアナリシスの有用性と限界. *内分泌・糖尿病科*, 26(1): 91-98, 2008.
 - 77 折笠秀樹: EBMにおける統計学及び臨床疫学的重要性. *月刊薬事*, 50(2): 201-205, 2008.
 - 78 折笠秀樹: 登録研究と介入試験のデザインング. *Vascular Medicine*, 4(2): 145-151, 2008.
 - 79 折笠秀樹: 大規模臨床試験における統計用語解説. *日本臨床*, 66(増刊号 8): 61-65, 2008.
 - 80 Hakoizaki M, Hojo H, Kuze T, Tajino T, Yamada H, Kikuta A, Qualman SJ2), Kikuchi S, Abe M. Primary rhabdomyosarcoma of the sacrum: a case report and review of the literature. *Skeletal Radiol* 37(7), 683-7, 2008.
 - 81 Watanabe K, Tanaka M, Takasi K, Yamada H, Tajino T. Fibrobronchus in low-grade myofibrosarcoma: a case report. *Ultrastructural Pathology* 32(3), 97-100, 2008.
 - 82 小林洋, 菊地臣一, 田地野崇宏, 紺野慎一,

- 山田仁, 杉野隆: 仙骨部の巨大表皮嚢腫に、有棘細胞癌を合併した1例 臨床整形外科. 43(2), 179-182, 2008.
- 83 武田明, 菊地臣一, 田地野崇宏:【整形外科領域における FDG-PET の基礎と臨床】骨軟部腫瘍における FDG-PET の応用 MRI 拡散強調画像(DWI)との比較 関節外科 27(3), 327-332, 2008.
- 84 武田明, 菊地臣一, 鹿山悟, 荒井至, 近内泰伸, 福田宏成, 市地賢治, 田地野崇宏: 整形外科で初めて癌と診断された症例の臨床的検討-癌を見逃さないための注意点 臨床整形外科 43(10), 1035-8, 2008.
2. 学会発表
1. Tsuchiya, H. ここまできた骨腫瘍の治療—KANAZAWA EXPERIENCE 第42回西横浜整形外科研修会 (横浜市, 2月21日, 2008)
2. Tsuchiya, H. 実は怖い骨折—骨を伸ばして治す北国健康生きがい支援事業—金沢大学プログラム「腰痛から骨のがんまで—整形の挑戦」 (金沢市, 3月15日, 2008)
3. Tsuchiya, H. #1 Distraction osteogenesis for tumor reconstruction #2 Massive frozen autograft treated by liquid nitrogen #3 Application of external fixation for benign bone tumors #4 Innovative bone transport for future Oncologia Ortopedica, VI Congresso Brasileiro De Oncologia Ortopedica (Maceio, Brazil, March 20-23, 2008)
4. Tsuchiya, H. The role of distraction osteogenesis in tumor surgery 5th Meeting of the ASAMI International (St. Petersburg, Russia, May 28-30, 2008)
5. Tsuchiya, H. 悪性骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法的基础 宮崎大学大学院特別セミナー (宮崎, 6月16日, 2008)
6. Tsuchiya, H. 骨腫瘍切除後の生物学的再建術 骨腫瘍 Expert Meeting (宮崎, 6月16日, 2008)
7. Tsuchiya, H. ディベート: 患肢温存手術—腫瘍用人工関節の代替法 (生物学的再建術) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (浜松, 7月17-18日, 2008)
8. Tsuchiya, H. 骨腫瘍の治療 日本整形外科学会骨軟部腫瘍教育研修講演: (浜松, 7月17-18日, 2008)
9. Tsuchiya, H. カフェイン併用化学療法と患肢温存縮小手術の開発 第6回次世代医療システム産業化フォーラム 2008 (大阪, 9月10日, 2008)
10. Tsuchiya, H. Biological reconstruction: Kanazawa experience 8th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society (Manila, Philippines, 9月21-24日, 2008)
11. Tsuchiya, H. #1 Revolutionary impacts of caffeine-potentiated chemotherapy on osteosarcoma treatment #2 Cryoimmunology induced after reimplantation of malignant bone tumor treated with liquid nitrogen 2nd World Conference on Magic Bullets (Ehrlich II) Paul Ehrlich ノーベル賞受賞100周年記念学術講演会 (Nurnberg, Germany, 10月3-5日, 2008)
12. Tsuchiya, H. 創外固定を応用した治療: Arts and Science 第111回中部日本整形外科学会災害外科学会教育研修講演 (金沢, 10月17-18日, 2008)
13. Tsuchiya, H. 創外固定を応用した治療とその発展性 第6回埼玉整形外科トピック・リエゾンセミナー (うらわ, 10月18日, 2008)
14. Tsuchiya, H. #1 Tumor reconstruction using distraction osteogenesis #2 Frozen autograft treated by liquid nitrogen after tumor resection #3 Biological reconstruction: Kanazawa experience 第28回ポルトガル整形外科学会 (Vilamoura, Portugal, 10月29日-31日, 2008)
15. Tsuchiya, H. 骨腫瘍治療への挑戦 福井県臨床整形外科医会教育研修講演 (福井, 11月6日, 2008)
16. Tsuchiya, H. #1 Fracture management by Ilizarov method #2 Ilizarov method for pilon fracture #3 骨欠損への治療戦略 #4 Introduction to the Taylor Spatial Frame #5 TSF web #6 Rings first total residual method Ilizarov & Taylor Spatial Frame 百万石セミナー (金沢, 11月16日, 2008)
17. Tsuchiya, H. カフェインによる薬剤感受性増強 日本婦人科腫瘍学会 (金沢, 11月22-23日, 2008)
18. 帖佐悦男: スポーツ診療における診断に際してのピットフォール 沖縄整形外科医会・沖縄整形外科セミナー (2008)
19. 帖佐悦男: スポーツ診療における診断に際してのピットフォール 第11回群馬スポーツ医学セミナー (2008)
20. 帖佐悦男: 股関節疾患の画像診断と治療—最近の話題を含めて— 福井県整形外科

- 医会 (2008)
21. 帖佐悦男: 股関節疾患の診断と治療第132回神奈川整形災害外科学会 (2008)
 22. 帖佐悦男: 運動器疾患の最近の話題-関節リウマチ、骨粗鬆症、変形性関節症-平成19年度病診連携特別講演 (2008)
 23. 帖佐悦男: 見過ごされやすいスポーツ外傷第81回日本整形外科学会学術集会 (2008)
 24. 帖佐悦男: 高齢者に多い疾患-運動器を中心に-若さを保つために 高等教育コンソーシアム宮崎 平成19年度公開フォーラム (2008)
 25. 河野勇泰喜(宮崎大学医学部整形外科), 帖佐悦男, 山本患太郎, 河原勝博, 田島卓也, 中村嘉宏, 吉川大輔 医学部ラグビー部員引退後の頸椎変化 九州・山口スポーツ医・科研究会誌(1345-8736)19巻Page133-137(2007.06)
 26. 山崎真哉、家口 尚、星 学、早川景子、高岡邦夫、青野勝成 再発にて受診した左肘軟部肉腫の1例 第110回中部日本整形外科災害外科学会 (滋賀) 2008 4/11-12
 27. 星 学、家口 尚、田口 晋、青野勝成、高見勝次、高岡邦夫 好酸性肉芽腫の初診時の状況と臨床経過 第110回中部日本整形外科災害外科学会 (滋賀) 2008 4/11-12
 28. 早川景子、家口尚、星 学、田口 晋、山崎真哉、高岡邦夫 神経原性腫瘍における FDG-PET の有用性についての検討 第110回中部日本整形外科災害外科学会 (滋賀) 2008 4/11-12
 29. 家口 尚、星 学、田口 晋、高岡邦夫、青野勝成、佐々木康介 Navigation を用いた骨軟部腫瘍手術 (第2報告) 第41回 日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会(浜松) 2008 7/17-18
 30. 佐々木康介、家口 尚、星 学、田口 晋、井上郁里、高岡邦夫、今西康雄、小林啓介 腫瘍性低リン血症性骨軟化症が悪化した1例 第41回 日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会(浜松) 2008 7/17-18
 31. 山崎真哉、星 学、香月憲一、米田昌弘、早川景子、田口 晋、高岡邦夫 不適切切除されて受診した左前腕軟部肉腫の1例 第41回 日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会(浜松) 2008 7/17-18
 32. 田口 晋、家口 尚、星 学、仲哲史、若狭研一、高岡邦夫 骨盤に生じた2次性軟骨肉腫から脱分化型軟骨肉腫に移行した症例 第41回 日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会(浜松) 2008 7/17-18
 33. 星 学、田口 晋、家口 尚、高岡邦夫 超音波化学療法による抗がん剤増強作用 第41回 日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会(浜松) 2008 7/17-18
 34. 早川景子、家口 尚、星 学、田口 晋、山崎真哉、高岡邦夫 整形外科を受診した骨腫瘍における FDG-PET の有用性 第41回 日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会(浜松) 2008 7/17-18
 35. 星 学、田口 晋、家口 尚、高見勝次、青野勝成、高岡邦夫 当院における軟骨肉腫の治療成績 第111回中部日本整形外科災害外科学会 (金沢) 2008 10/17-10/18
 36. 田口 晋、星 学、瀧上順誠、大戎直人、高岡邦夫、家口尚 術前カフェイン化学療法が奏功した骨肉腫の1例 第111回中部日本整形外科災害外科学会 (金沢) 2008 10/17-10/18
 37. 大戎直人、星 学、田口 晋、瀧上順誠、高岡邦夫 頭蓋骨を含む多発性良性紡錘形腫瘍に対してビスホスホネートが著効した1例 第111回中部日本整形外科災害外科学会 (金沢) 2008 10/17-10/18
 38. 瀧上順誠、星 学、田口 晋、大戎直人、高岡邦夫 1歳男児に発生した足底部 Infantile fibromatosis の1例 第111回中部日本整形外科災害外科学会 (金沢) 2008 10/17-10/18
 39. 家口尚、日高典昭、星 学、田口 晋、辻尾唯雄、松岡利幸 肉腫の脊椎転移病変に対する Navigation を用いたラジオ波焼灼治療 第111回中部日本整形外科災害外科学会 (金沢) 2008 10/17-10/18
 40. 星 学、田口 晋、家口 尚、高岡邦夫 骨肉腫に対する超音波化学療法の至適条件 第67回 日本癌学会 (名古屋) 2008 10/28-10/30
 41. 家口尚、日高典昭、星 学、田口 晋、高岡邦夫、若狭研一 第46回日本癌治療学会 (名古屋) 2008/10/30-11/1
 42. M.Aono, H.Nakamura, M.Ieguchi, M.Hoshi, S.Taguchi, M.Takami Radiofrequency ablation for metastatic bone tumors. 44th American Society of Clinical Oncology. (Chicago, USA) 2008 5/30-6/3
 43. Origasa H, Sumi S, Kakuma T, Goto S, Yamazaki T, Shimada K, Uchiyama S, Nagai R, Yamada N, Matsumoto M, Shigematsu H, Bhatt DL, Steg PG, Ikeda Y,

- on behalf of the REACH Registry Investigators: Performance in risk prediction for cardiovascular events using adaptive tree based method. *48th Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention Conference*. Colorado Springs, March 13-15, 2008.
44. Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Saito Y, Matsuzawa Y, Sasaki J, Oikawa S, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, for the JELIS Investigators: Relationship of ischemic stroke with serum lipid levels, and influence of plasma eicosapentaenoic acid (EPA) concentration in patients with hypercholesterolemia. *6th World Stroke Conference*, Vienna, Sep.24-27, 2008.
 45. Minematsu K, Yamaguchi T, Origasa H, Hashi K, Kobayashi S, Ezura M, Nagao T, Kimura K, Okada Y, Hashimoto Y: Edoxaban in Combination with Argatroban for the Treatment of Acute Atherothrombotic Brain Infarction: The Edoxaban Argatroban Stroke Therapy (EAST) Study. *International Stroke Conference*, San Diego, February 18-20, 2009.
 46. 古瀬洋、大園誠一郎、藤本清秀、賀来春紀、佐藤威文、澤田喜友、公文裕巳、馬場志郎、折笠秀樹、北見啓之、平尾佳彦、額川晋：フルタミド投与による肝機能障害予測のためのカフェインテストの有用性に関する多施設共同自主研究。第96回日本泌尿器学会総会，横浜，April 25-27, 2008.
 47. 柳澤道朗，柿崎寛，岡田恭司，田地野崇宏，松村忠紀，長谷川匡，楠美智巳，川井章，鳥越知明小骨発生の骨巨細胞腫の臨床病理学的調査。東日本整形災害外科学会雑誌 20(3)，392，2008.
 48. 菊田敦，北條洋，伊勢一哉，橋本直人，田地野崇宏，佐藤久志当院における小児がん治療体制。福島医学雑誌 58(3)，226，2008.
 49. 江尻荘一，菊地臣一，矢吹省司，田地野崇宏，大谷晃司，鳥越均：骨盤部腫瘍に対するマイクロサージャリーを用いた再建術後の長期成績。脊柱の変化とQOL 3例報告。日本マイクロサージャリー学会誌21(2)，161-162，2008.
 50. 田地野崇宏，菊地臣一，山田仁，武田明，紺野慎一：カフェイン併用化学療法における有害事象の検討。日本整形外科学会雑誌 82(6)，S831，2008.
 51. 箱崎道之，田地野崇宏，山田仁，菊地臣一，北條洋，阿部正文：悪性末梢神経鞘腫由来細胞株FMS-1の樹立とその性状の解析。日本整形外科学会雑誌 82(6)，S793，2008.
 52. 山田仁，菊地臣一，田地野崇宏，紺野慎一：高齢者(70歳以上)における原発性悪性骨・軟部腫瘍の治療成績。日本整形外科学会雑誌 82(6)，S769，2008.
 53. 小林洋，田地野崇宏，山田仁，紺野慎一，菊地臣一：仙骨部の表皮嚢腫に有棘細胞癌を合併した1症例 1例報告。東北整形災害外科学会雑誌 52(1)，154，2008.
 54. 佐々木信幸，菊地臣一，矢吹省司，山田仁，田地野崇宏：神経線維腫症1型(NF-1)に合併した血管拡張型骨肉腫 1例報告。東北整形災害外科学会雑誌 52(1)，152，2008.
 55. 嘉川貴之，岡田恭司，保坂正美，西田淳，田地野崇宏，柳澤道朗，生越章，小山内俊久，東北地区骨軟部腫瘍研究会：軟骨粘液線維腫の14例。東北整形災害外科学会雑誌 52(1)，148-149，2008.
 56. 嘉川貴之，岡田恭司，保坂正美，西田淳，田地野崇宏，柳澤道朗，生越章，小山内俊久：軟骨粘液線維腫14例の治療経験。日本整形外科学会雑誌82(3)，S611，2008.
 57. 松尾洋平，菊地臣一，田地野崇宏，山田仁：化膿性仙腸関節・1例報告・第106回東北整形外科学会災害 2008/05/09.
 58. 北野尚子，菊地臣一，田地野崇宏，紺野慎一：脛骨に発生した adamantinoma・1例報告・第106回東北整形外科学会災害 2008/05/09.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得：特記すべき事項なし。
 2. 実用新案登録：特記すべき事項なし。
 3. その他：特記すべき事項なし。

分担研究報告書

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

主任研究者	土屋 弘行	金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻 機能再建学講座 准教授
分担研究者	白井 寿治	金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻 機能再建学講座 助教
分担研究者	林 克洋	金沢大学医学部付属病院整形外科 助教
分担研究者	武内 章彦	金沢大学医学部付属病院整形外科 医員
分担研究者	全 陽	金沢大学医学部付属病院病理部 臨床教授

研究要旨：本治療は平成15年12月に高度先進医療に認可され治療を行ってきたが、平成18年10月健康保険法の一部改正により保険外併用療養費を設けるに当たり、従来の高度先進医療については、先進医療に統合した上で、評価療養として保険外併用療養費の対象とすることになった。その際、高度先進医療として定められていた技術のうち、薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する薬物又は医療機器を用いたもの（以下、「適応外技術」という。）は、平成19年度末までの経過期間の終了後、先進医療から除外されることとなった。そのため、適応外技術であって、治験等の既存の保険外併用療養の対象とならない医療技術について、保険診療との併用を行うためには、有効性等の一定の要件を満たす医療技術を対象とする「臨床的な使用確認試験」を実施することが必要になり、実施するものである。そこで、本研究は高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験を多施設で実施し、その安全性と有効性を確認するものである。本年度は、各施設のIRBの承認を得て研究を開始した。2回の研究実行委員会を開催し研究の詳細を確認、プロトコール改訂、症例のモニタリングを行った。これまで骨腫瘍20例、軟部腫瘍20例が登録されている。血液毒性以外でgrade 4の有害事象はみられず、治療は安全に遂行されている。平成21年度は、登録完遂、結果解析を予定している。

A. 研究目的

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

1. 本研究の必要性

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

期待される成果は①生存率の向上、②患肢機能の温存である。治療効果が向上すれば生存率の改善のみならず縮小手術（周囲の神経

や血管などの正常組織を可能な限り温存する）により患肢機能の温存が可能となる。

2. 本研究の特色

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

3. In vivoでのカフェインの作用効果の検討

カフェインの抗癌剤増強作用を応用し、化学療法以外での使用も検討している。悪性骨

腫瘍（転移性骨腫瘍を含む）の手術治療の際に、局所に徐放剤として抗癌剤を留置する方法があるが、これにカフェインを併用することで、増強作用を確認した。

B. 研究方法

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

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

【症例登録】データセンターによる中央登録後に治療を開始する。

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

【手術療法】術前化学療法終了後、4週以内に手術を施行する。

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

【予定症例数】有害事象/有害反応の評価にはCTCAE v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版を用いる。

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

【年次計画】平成21年度に登録完遂、結果解析を予定している。

(倫理面への配慮)

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

担当医は患者本人(患者が未成年者の場合は保護者)に施設のIRB承認が得られた説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。①病名、病気、推測される予後、②本試験が臨床試験であること、③治療内容、④本試験により期待される効果、⑤予測される有害事象、合併症、後遺症とその対処法：「予期されない有害事象」が生じた場合、被験者ならびにその家族に可能な限り客観的かつ正確な情報を提供するとともに、医学的に最善と考えられる対処を行う。以後の院内における報告ならびに対処は、各施設の医療安全規定、有害事象報告規定に従う。「重篤な有害事象」については48時間以内に、「予期されない有害事象」については14日以内に研究事務局または研究代表者へ報告し、グループとしての対処を検討する。⑥費用と補償：治療にかかる費用は、カフェイン以外は保険でまかなわれる。カフェインの薬剤費、血中濃度の測定に掛かる費用は、先進医療に準じて被験者本人に請求する。健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずる。⑦代替治療法：現在の一般的治療法の内容(カフェインを併用しない化学療法)、効果、毒性な

ど、それらを選択した場合の利益と不利益。
⑦試験に参加することで患者や予想される利益と可能性のある不利益、⑧病歴の直接閲覧について：「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明、⑨同意拒否と同意撤回：試験に対する同意拒否が自由であることや、一旦同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと、⑩人権保護：氏名や個人情報は守秘されるために最大限の努力が払われること、⑪データの二次利用：研究会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があること、⑫質問の自由：担当医の連絡先だけでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者の連絡先を文書で知らせ、試験の治療内容について自由に質問できること。

【in vivoでのカフェインの作用解析】

骨・関節感染症治療における感染巣局所での抗菌薬徐放システムとして、骨セメントやハイドロキシアパタイトがよく用いられている。これらの薬剤徐放性を利用し、転移性骨腫瘍病変切除後の欠損部補填と局所再発防止を目的として、抗癌剤混入ポリアクリル樹脂骨セメントを充填する治療法が行われ、その有用性が報告されている。近年骨セメントに代わる骨補填材料として開発されたバイオアクティブ骨セメント

(リン酸カルシウム骨ペースト(CPC))は、drug delivery systemの基材として優れた徐放能をもっており、悪性骨腫瘍・転移性骨腫瘍に対する治療への応用が期待されている。悪性骨軟部腫瘍の化学療法において用いられている抗癌剤のシスプラチン(CDDP)とこの増強効果を示す薬剤であるカフェインをCPCに含有させることで、より局所治療効果を高め、長期にわたる良好なコントロールが期待できるのではないかと考えin vivoでのラット骨肉腫に対する抗腫瘍効果の増強作用を検討した。

C. 研究結果

本年度は、本研究が厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)として採用されてからすぐに、研究開始の準備を行った。具体的には、実施計画書を作成し第一回の研究実行委員会を開催した。そのときに、

以下の点を確認、訂正した。①対象年齢を、5歳から75歳までとする(原案では、Federation of Cancer Center) systemのGrade 2-3、3. Performance Status が(ECOG) が0-1に基づいて判断としていた)。②対象症例の腫瘍占拠部位を四肢のみから、四肢、体幹、後腹膜に変更。手術での切除縁の確保のしづらさなどから四肢のみとしていたが、これまでの治療経験から薬剤の有効性には差がないことなどから、プライマリーエンドポイントの解析には影響しないとの判断より。③対象症例の病期を、Stage III:T2bN0M0(AJCC 6th edition: American Joint Committee on Cancer)までからStage IVまでとすることに。すなわち、初診時に転移を伴う症例でもプライマリーエンドポイントには影響しないとの判断から。④アドリアマイシンの投与速度を24時間から1時間以上に変更(施設によっては末梢静脈からの投与となるため静脈炎を防ぐため)。⑤イホマイドの投与速度を1時間から3時間へ変更(症例によっては頭痛などの軽度な副作用を生じることがあるため)。⑥イホマイド投与時のカフェインの投与をイホマイドと同時に開始からイホマイド投与終了後から開始に変更(イホマイドの投与速度が遅くなったことより、イホマイドが作用し始めるまでの時間を待ったほうが良いとの判断にて)。⑦術前化学療法の回数を5コースから3~5コースに変更(プロトコルの逸脱を最小限にするため。またこれまでの治療経験から化学療法が有効な症例では3コースでも、十分効果が得られているため)。⑧術後の化学療法の回数を6回から原則3コース以上に変更(プロトコルの逸脱を最小限とするため)。⑨治療経過中のカフェイン血中濃度の結果から、72時間値の目標が60~80 μ g/mlであるが、48時間値から、72時間値がこの値を大きく下回ることが予想されるときは、カフェインを増量することが可能と追記することとした。⑩病理診断は中央判定を行うが、その際未染標本10枚を送付としていたが原則10枚送付に変更した(標本の状態によっては10枚作成できない場合があるため)。また、標本の送付時に各施設の病理医の診断を添付することを追記した。以上を、第一回の研究実行委員会で決定した。また、本試験をUMIN(大学病院医療情報ネットワーク)に、臨床試験として登録を行った(UMIN000001094)。今後も参加施設を募る予定である。

平成20年度末までの症例登録状況は、骨腫瘍は9例、軟部腫瘍は、10例であった。安全性の評価で、治療関連死はなく、最終治療から30日以内または治療中の死亡もなかった。有害事象 (CTCAE v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版) の経過報告提出15症例で、血液毒性はgrade 4がみられたが、それ以外の有害事象でgrade 4はみられなかった。電解質の異常でgrade 3がみられたが、すみやかに改善した。

班会議第2回が平成20年8月23日に行われ、登録12症例のモニタリング (治療方法、副作用、画像判定、組織判定の確認) が行われた。第3回が平成21年3月14日に行われ、登録18例のモニタリング、プロトコル改訂 (Grade4の非血液毒性でも以下の4項目は中止とはしない 1) 手術に伴う有害事象 2) 病的骨折に伴う有害事象 3) 血清電解質異常 (ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム) 4) MTX治療後のAST, ALT (GOT, GPT) の異常) を行った。追加施設はIRBの承認が取れた施設が淀川キリスト教病院、鹿児島大学、大阪市立総合医療センターであり、現在申請中が国立がんセンター、信州大学附属病院、独協医大越谷病院、琉球大学である。

【in vivoでのカフェインの作用解析】

ラットの骨に抗癌剤増強効果を有するカフェインをCDDPと共にCPCに混入し、徐放させたところ、局所で抗腫瘍効果を増強することを確認した。CDDP同様、カフェインもCPCから徐放されており、大部分を長期にわたり持続していることがわかった。CPCはCDDPおよびカフェインを長期にわたり局所投与できることがわかった。CDDP含有CPC群では、対照群と比べ腫瘍サイズの増大が有意に遅かったが、4週以降腫瘍の増大を認めた。これは徐放されたCDDPにより腫瘍増殖は抑制されたが、残存した腫瘍細胞が再び増殖を始めたものと考えられた。一方カフェインを併用した群では、腫瘍の増大がほとんどみられないか、一部で軽度増大が見られるのみであり、カフェイン併用を併用することで強力な腫瘍増殖抑制効果を示した。局所再発を抑えるには薬剤の長期にわたる徐放作用が求められる。

D.考察

本研究は、高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の安全性と有効性を多施設共同研究で確認することを目的としている。最終的には、本治療の先進医療としての存続と治療の標準化を目指すものである。悪性骨軟部腫瘍の治療は、1970年代の化学療法の導入によって飛躍的に向上している。特に骨肉腫においては、化学療法導入以前は5年生存率が10%前後であったのが、化学療法の導入によって50~70%程度まで改善している。これまでの研究によって、数種類の抗癌剤を組み合わせて投与する多剤併用化学療法が、単剤投与よりも有効であることは示されているが、治療成績は、5年生存率は骨腫瘍で約70%(Cancer 2006;106:1154-61)、軟部腫瘍で約60%(Ann Surg 2004;240:686-95)と概ね頭打ちであり、新たな治療が必要である。カフェインは、DNA修復阻害作用があり、種々の抗癌剤の作用を増強することから、カフェインを併用した抗癌剤の投与により治療効果が高まることが期待され、金沢大学では1989年より臨床応用している。1989年より本治療を高悪性度骨軟部腫瘍に臨床応用し、金沢大学で1989年から2006年までに、89例の骨肉腫に対して施行し局所有効率は90%(以前の治療では20~40%)、5年生存率は90%(以前は約50%)と著しい改善を認めた。また、軟部肉腫は90例に対する局所有効率は70%であった(従来法では20%以下)。これらは、文獻的に報告されている他のレジメの治療よりも、良好な成績である。またカフェインを併用した化学療法での他の疾患での報告には、膀胱に対してカフェイン併用化学療法の臨床試験の報告がされている(Am J Clin Oncol 2003;26:543-9)。また我々は当初悪性骨軟部腫瘍と診断された癌腫に対してカフェイン併用化学療法を施行し、効果が得られた経験がある(Anticancer Res 2005;25:2399-405)。このように他の癌腫に本治療が応用できる可能性も秘めている。さらに、本治療により治療効果が向上すれば生存率の向上が期待されるのはもちろんであるが、患肢の機能向上にも貢献できることが期待される。悪性骨軟部腫瘍の手術では広範切除(腫瘍周囲の筋肉や神経を犠牲にし、場合によっては切断術を要する)が一般的で、術後の患肢機能が損なわれれば日常生活に大きな支障をきたし福祉による補助も必要になる。また、骨腫瘍の広範切除後の再建には高価な腫瘍用人工関節を要することも多い。本

治療により腫瘍が著明に縮小すれば、縮小手術（周囲の神経や血管などの正常組織を可能な限り温存する）と骨延長術や腫瘍骨液体窒素処理後移植術（H16年11月先進医療承認）などにより高価な腫瘍用人工関節の使用を回避することや患肢機能の温存が可能となる。以上より、本治療が医療費の削減と医療の質の向上に貢献するものと考えられる。今回、骨軟部腫瘍に対する本治療の有効性・安全性を多施設共同研究で確立することは、非常に独創的かつ先進的であると考える。

また、ラットを使った実験では、CDDPとカフェインのSlow-releaseにより抗腫瘍効果が長期持続する可能性が示唆された。CPCに混入する抗癌剤を増量すれば、溶出量が増加し局所治療効果も長期持続すると考えられる。しかし、それに伴い皮膚壊死などの周囲組織の損傷が発生する可能性あり、含有量は慎重に決定しなければならない。本研究では皮下に抗癌剤が溶出したと考えられるが、皮膚のトラブルは発生しなかった。カフェインを併用することで多量の抗癌剤を要さず、局所コントロールが可能であれば、抗癌剤による副作用の軽減も図れるのではないかと考えている。さらに我々はこれまで悪性骨・軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の有効性について報告してきた。林らの報告にあるように、カフェイン併用化学療法は原発性骨腫瘍のみならず、転移性骨腫瘍に対する有効例もあり、今後は転移性骨腫瘍切除後の欠損部に対して抗癌剤・カフェイン含有CPCを利用することも可能と考えている。

CPCの高い徐放作用を利用し、抗癌剤・カフェインの局所投与を行うことで再発防止を図り、長期にわたる良好なコントロールと、あわよくば生命予後の改善が期待できれば、CPCはQOLの面からも有効なdrug delivery systemであると考えられる。今後は臨床面での応用が期待される。

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

E. 結論

本研究は、2009年3月末現在試験実施中であり、まだ結論は得られていない。

F. 健康危険情報

健康危険情報として該当する事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Yamaguchi T, Iwata J, Sugihara S, McCarthy EF, Karita M, Murakami H, Kawahara N, Tsuchiya H, Tomita K: Distinguishing benign notochordal cell tumors from vertebral chordoma. **Skeletal Rad** 37: 291-299, 2008.
- 2 Taki J, Higuchi T, Sumiya H, Tsuchiya H, Minato H, Tomita K, Tonami N: Prediction of final tumor response to preoperative chemotherapy by Tc-99m MIBI imaging at the middle of chemotherapy in malignant bone and soft tissue tumors: Comparison with Tl-201 imaging. **J Orthop Res** 26: 411-418, 2008.
- 3 Yamauchi K, Yang M, Hayashi K, Jiang P, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Moossa A, Bouvet M, Hoffman RM: Induction of cancer metastasis by cyclophosphamide pretreatment of host mice: an opposite effect of chemotherapy. **Cancer Res** 68: 516-520, 2008.
- 4 Hayashi K, Tsuchiya H, Yamamoto N, Takeuchi A, Tomita K: Functional outcome in patients with osteosarcoma around the knee joint treated by minimised surgery. **Int Orthop** 32: 63-68, 2008.
- 5 Watanabe K, Tsuchiya H, Sakurakichi K, Matsubara H, Tomita K: Acute correction using focal dome osteotomy for deformity about knee joint. **Arch Orthop Trauma Surg** 2008.
- 6 Watanabe K, Tsuchiya H, Matsubara H, Kitano S, Tomita K: Revision high tibial osteotomy with the Taylor spatial frame for failed opening-wedge high tibial osteotomy. **J Orthop Sci** 13: 145-149, 2008.
- 7 Kanazawa Y, Ueda Y, Shimasaki M,