

- 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: 単発性骨囊腫に対す

- 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: ノバ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: 挑む医療一進歩を実感に一 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一最良のQOL向上をめざしたコツと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一創外固定法の特徴. 整形外科看護 13: 10-16, 2008.
2. 学会発表
 1. Tsuchiya, H. ここまできた骨腫瘍の治療一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. 実は怖い骨折一骨を伸ばして治す北国健康生きがい支援事業一金沢大学プログラム「腰痛から骨のがんまで一整形の挑戦」(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の基礎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: 患肢温存手術一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)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

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

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

A・研究目的

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

1. 本研究の必要性

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

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

2. 本研究の特色

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

究で確立することは、非常に独創的かつ先進的である。

B・研究方法

【研究形式】多施設共同で行う第II相臨床試験であり、Primary end pointは術前化学療法の奏効割合、Secondary end point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癒瘍（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/2/B X 1 B) + ADM (30mg/1m²/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 (39/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 (29/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 (39/m²/日 × 3日) + VP16 (60mg/日 × 3日) + CAF (1500mg/2/日 × 3日) とM

TX (129/2日×1日) +VCR (1.5mg2/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 (39/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CTCAEv3p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、検定に二項検定の二項検定(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元π = 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19年度は、各IRBにおける承認を経て、症例登録開始を予定している。平成20年以降は、症例集積と定期モニタリングを実施していく。

(倫理面への配慮)

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

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

定、有害事象報告規定に従う。「重篤な有害事象」については48時間以内に、「予期されない有害事象」については14日以内に研究事務局または研究代表者へ報告し、グループとしての対処を検討する。⑥費用と補償: 治療にかかる費用は、カフェイン以外は保険でまかなわれる。カフェインの薬剤費、血中濃度の測定に掛かる費用は、先進医療に準じて被験者本人に請求する。健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずる。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。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、個人識別情報を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。

C・研究結果

19年度は本研究を行うための準備を行った。カフェイン併用化学療法については、宮崎大付属病院のIRB委員会にて、H18年3月29日に承認をされている。また、高速液体クロマトグラフィーによるカフェイン濃度のモニタリングを金沢大学指導の下に確立した。さらに、第一回の研究実行委員会(平成20年3月15日; 金沢大学医学部付属病院)に出席し、研究計画書の確認を行った。当委員会では1) 適格基準の変更 2) 抗癌剤の投与方法、回数の変更 3) カフェインのモニタリングの適応化 4) 病理診断の中央判定(金沢大学)等の変更点を確認した。第2回(大阪)、第3回(金沢)の研究実行委員会に出席し進行状況の報告を行った。今後の年次計画としては、平成21年度は登録完遂、結果解析を予定している

D. 考察

本研究は、高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフ

エイン併用化学療法の安全性と有効性を多施設共同研究で確認することを目的としている。

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

E. 結論

本研究は、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

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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)
2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. 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)

8. 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)
9. 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)
10. 桐谷力(宮崎大学医学部整形外科), 久保紳一郎, 黒木浩史, 濱中秀昭, 花堂祥治, 甲斐糸乃, 帖佐悦男 腰劇y腎柱管狭窄症に対する顕微鏡視下拡大開窓術の術後成績 *西日本脊椎研究会誌(0287-1092)33巻2号*Page58-62(2007.06)
11. 久保紳一郎, 黒木浩史, 花堂祥治, 桐谷力, 黒木修司, 帖佐悦男 椎弓根スクリューを用いた頸椎後方固定術の経験 *西日本脊椎研究会誌(0287-1092)33巻1号*Page65-70(2007.06)
12. 濱中秀昭(宮崎大学 整形外科), 久保紳一郎, 黒木浩史, 花堂祥治, 桐谷力, 黒木修司, 帖佐悦男 棘突起縦裂式脊柱管拡大術の術後成績とHAスプレーの改良 *西日本脊椎研究会誌(0287-1092)33巻1号*Page2 34(2007.06)
13. 中村嘉宏, 帖佐悦男, 山本恵太郎, 河原勝博, 田島卓也, 吉川大輔, 吉川敦憲 ラグビー競技における宮崎大学式大会安全度評価について ラグビー現場におけるAEDの必要性も含め *九州・山口スポーツ医・科研究会誌(1345-8736)19巻*PageM4-149(2007.06)
14. 吉川大輔, 帖佐悦男, 山本恵太郎, 濱中秀昭, 河原勝博, 田島卓也, 中村嘉宏, 黒木修司 ラグビー競技中に四肢不全麻痺を呈した1例 *九州・山口スポーツ医・科研究会誌 (1345-8736)19巻*Page138-143 (2007.06)

講演

1. 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繩整形外科医会・沖繩整形外科セミナー (2008)
2. 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)
3. 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)
4. 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研究会 (2008)
5. 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)

6. 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）
 7. 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）
 8. 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)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 星 学

大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科 病院講師

研究要旨：高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の有効性と安全性を検証することが目的である。本年度は当院整形外科で治療高悪性度骨腫瘍3例、軟部腫瘍4例の症例登録を行った。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

前年度 総括研究報告参照

C. 研究結果

本研究内容について大阪市立大学大学院医学研究科 IRB 委員会に本研究企画を申請し、承諾を得た。（承諾日：平成20年3月19日、承諾番号1295）

平成20年度、大阪市立大学医学部付属病院整形外科で治療を担当した高悪性度骨軟部腫瘍患者のうち、本臨床研究の趣旨を説明し、参加の理解、同意を得られた骨腫瘍症例3例、軟部腫瘍症例4例について患者の登録を行った。症例の内訳は男性5例、女性2例で44.9±12.5歳。原発巣、副鼻腔1例、前腕2例、胸壁1例、大腿1例、脛骨1例、上腕骨1例である。転移先は肺2例、胸壁1例、リンパ節（胃噴門リンパ節1例、腋窩2例）右腸骨1例、右大腿骨1例、右背部1例である。病理組織は骨肉腫3例、末端粘液炎症性線維芽細胞肉腫1例、類上皮肉腫1例、脂肪肉腫（粘液型1例、多形型1例）であった。病期はStage IV 5例、Stage III 2例であった。

本臨床研究のレジメンに従い、術前のカフェイン併用化学療法をADR+CDDPを計14コース、IFM+Etoposideを計9コースを、術後化学療法として、計IFM+Etoposideを9コースを施行した。2009年3月現在、手術（腫瘍広範切除術）4例、再建方法として腫瘍用人工関節置換術を2例、術中体外放射線照射処理骨

1例に行った。経過は2例で途中中止、完遂2例、3例で現在実施中である。転帰は経過観察途中ながら4例でCDF、3例はAWDである。標的病変に対する術前抗癌剤治療の画像評価による効果判定はPDI例、NC5例、PR1例であった。本臨床研究中でのGrade3以上の副作用は1例（S状結腸の穿孔）でみられ、人工肛門の設置を要した。

D. 考察

本研究は、高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の安全性と有効性を多施設共同研究で確認することを目的としている。登録患者7例のうち、一般的に予後不良とされるStage IVの患者が5例含まれるが、カフェイン併用化学療法と手術を併用することで、2009年3月の途中段階であるが、7例中の4例で無病生存の状態である。Stage IVの患者に対してもカフェイン併用化学療法は効果的な治療法であると現段階では期待される。また、臨床経過途中で中止した症例は2例あった。1例はS状結腸穿孔による、敗血症、腎障害を併発したため継続を断念した。もう1例は、多発転移症例（胸壁3箇所、胃噴門リンパ節転移、背部）であり、各々の病変について腫瘍は縮小傾向にあった。しかし神経症状の増悪のために患者希望にて継続を断念した。

安全性（副作用）に関しては、Grade2以下では、白血球減少（好中球減少）、貧血、嘔気、悪心、不眠、心悸亢進、不眠、低K血症、低Na血症が高確率で確認された。特に嘔吐、不眠に対する副作用対策は重要な課題であると考えられた。不可逆的な腎障害が1例で、可逆的であるが神経障害（腫瘍による肋間神経痛の増悪）が1例でみられた。

Grade3以上の副作用は1例にS状結腸穿孔が経過中に発生した。このため人工肛門造設を施行した。本症例ではS状結腸に憩室が存

在しており、カフェインが誘引となったかどうかは不明であるが、他施設における症例の副作用報告の蓄積による検討が必要であろう。

E. 結論

本研究は2009年3月末現在試験実施中であり、まだ最終的な結論は得られていない。

F.

論文発表

1. 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
2. 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
3. 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実験 整形外科 2008;59:11-16.
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. Iawa 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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
13. Hoshi M, Takami M, Ieguchi M, Takaoka K Gefitinib is effective for pathological fracture of metastatic non-small cell lung cancer. Eur J Orthop Surg Traumatol DOI 10.1007/s00590-008-0406-6

研究発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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) 200810/30-11/1
 17. 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
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得:なし
 2. 実用新案登録:なし
 3. その他:なし

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

主任研究者 坂山憲史

愛媛大学医学部附属病院 整形外科 講師

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

C. 研究結果

本試験は平成20年5月に施設IRBの承認を得て、平成20年10月より登録を開始した。現在まで骨腫瘍1例、軟部腫瘍を2例登録している。組織型は骨平滑筋肉腫1例、軟部悪性線維性組織球腫 (pleomorphic type) 1例、分類不能軟部肉腫 (myxoid type) 1例である。術前の化学療法の効果は2例でPR、1例がNCであった。今後切除を行い、組織学的な効果判定を行う予定である。

D. 考察

登録症例数は少ないが、高悪性度骨軟部腫瘍患者に対するカフェイン併用化学療法は副作用もこれまでの化学療法と同程度であり、有効性においても画像上は効果があることが示唆された。

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

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakayama K, Sugawara Y, Kidani T : Giant cell tumour of the hamate treated successfully by acrylic cementation. A case report. (Review of the literature). A case report. J Hand Surg 33(6): 803-5 (2008)
2. Kamei S, Sakayama K, Tamashiro S, Aizawa J, Miyawaki J, Miyazaki T, Yamam

- oto H, Norimatsu Y, Masuno H; Ketoprofen in topical formulation decreases the matrix metalloproteinase-2 expression and pulmonary metastatic incidence in nude mice with osteosarcoma. *J Orthop Res.* in press (2008)
3. Kamei S, Miyawaki J, Sakayama K, Yamamoto H, Masuno H; Perinatal and postnatal exposure to 4-tert-octylphenol inhibits cortical bone growth in width at the diaphysis in female mice. *Toxicology.* 252: 99-104 (2008)
 4. Miyazaki S, Murase K, Yang X, Sugawara Y, Kajihara M, Sakayama K, Kikuchi K, Mochizuki T; Visualization of treatment response in tumors using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Radiological Physics and Technology* 1(2): 129-136 (2008)
 5. Tanzawa Y, Tsuchiya H, Yamamoto N, Sakayama K, Minato H, Tomita K; Histological examination of frozen autograft treated by liquid nitrogen. *J Orthop Sci* 13, 259-264 (2008)
 6. Tsuchiya H, Shirai T, Morsy AF, Sakayama K, Wada T, Kusuzaki K, Sugita T, Tomita K; Safety of external fixation during postoperative chemotherapy. *J Bone J Surg (Br)* 90, 924-928 (2008)
 7. Sakayama K, Tauchi H, Sugawara Y, Kidani T, Tokuda K, Miyazaki T, Watanabe Y, Yamamoto H; A complete remission of sclerosing rhabdomyosarcoma with multiple lung and bone metastases treated by multi-agent chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT): a Case report. *Anticancer Res* 28, 3-9 (2008)
 8. 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)
 9. 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)
 10. 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)

H.知的財産権の出願・登録状況

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

高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床試験
に関する統計解析計画

分担研究者 折笠 秀樹 富山大学大学院 バイオ統計学・臨床疫学教授
赤澤 宏平 新潟大学医歯学総合病院 医療情報部教授

研究要旨

高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の第2相臨床試験に
関して、その統計解析計画、安全性モニタリング計画、及び中止続行判定の
ための第三者的なモニタリング委員会について考察した。

A. 研究目的

本研究は高悪性度骨軟部腫瘍の患者を対象とし、骨腫瘍と軟部腫瘍それぞれ50症例を目標にした第2相臨床試験である。全対象に対して、カフェイン併用化学療法という介入を施し、その臨床効果を奏効率という指標等で評価する。平成21年度は統計解析を行い、カフェイン併用化学療法の有効性・安全性の評価を行う年度であるので、事前に統計解析の計画について検討する。

B. 研究方法

本研究は骨腫瘍と軟部腫瘍に分けて解析することを前提としている。両者とも、試験のプライマリーエンドポイントは奏効率(Objective Response Rate)である。また、セカンダリーエンドポイントは全部で3つあり、2年 PFS (Progression-Free Survival)、2年 OS (Overall Survival)、そして副作用である。これらのエンドポイントの解析を中心に、その計画案について考察する。

C. 研究結果

最初に、本研究の解析対象集団であるが、大違反例を一部除く、すべてのカフェイン併用化学療法施行例とする。

プライマリーエンドポイントである奏効率については、プロトコルでは骨腫瘍において既存の化学療法だけでは50%奏功と想定し、カフェイン併用化学療法により70%奏功を期待していた。また、軟部腫瘍では既存の化学療法だけでは30%奏功と想定し、カフェイン併用化学療法により50%奏功を期待していた。その達成を確認するために、奏効率に関する95%信頼区間を算出する。骨腫瘍では帰無仮説が50%ということに相当するため、最終的には95%信頼下限が50%を上回る結果を期待することになる。

2年 PFS 及び OS については、Kaplan-Meier plot を描き、1年及び2年生存率とその95%信頼区間を算出する。さらに、生存中央年数(Median Survival Year)及びその95%信頼区間も算出する。

副作用についてはグレード4を収集するよう

なプロトコルになっており、グレード4の副作用が相当数あると想定されるため、現段階ではグレード4についてのみ事象(神経毒性、血液毒性、消化器症状など)ごとに集計することを計画している。なお、グレード4の副作用が極めて少ない場合には、さらにグレード3の副作用についても再調査し、グレード3及び4の副作用を集計解析する予定である。また、これらの副作用は他の抗がん剤の副作用なのか、カフェイン併用化学療法で増強された結果としての副作用なのかを見極めることは困難と思われる。従って、報告された副作用とカフェイン併用化学療法との因果関係については問わないこととする。

副作用については、骨腫瘍、軟部腫瘍ともに、既存対照としては10%程度の発現を想定しており、仮に30%を超えるような副作用発現がカフェイン併用化学療法で観察された場合には中止というプロトコルになっている。そこで、点推定により現実には30%を越えてきたら中止という指針も考えられるが、その一方、発現率に関する95%信頼区間を算出し、95%信頼上限が30%以内になっていることを確認する計画である。この発現率が極めて低くなるかもしれないため、95%信頼区間はスコア信頼区間を計算することとする。

また、本治療法は新規的であるため、途中で時々刻々安全性を確かめながら進めることが肝要である。そのために次のようなことを開始する予定である。10%の発現を前提とし、現在の状況がその下で起きる確率を二項分布より算出する。その確率が極めて小さくなった場合には、本臨床試験の中止の有無を判定するための第三者的モニタリング委員会を急遽立ち上げることがあるかもしれない。たとえば、骨腫瘍が15例の時点で3例、重篤な副

作用が発現したとする。この現象が発現率10%の下で生起する確率は0.129である。この確率は0.05(5%)を下回っていないので、不自然ではない結果と考えられ、試験を続行してよいだろう。しかし、この確率が5%を下回る場合には、本試験の続行の有無について途中で検討する必要性が生じてくるため、第三者的なモニタリング委員会を急遽立ち上げ、そこで判定してもらうことも計画している。

その他、登録期間、登録の時間推移、全施設数、追跡年数の中央値、患者背景(項目については別途決定する)分布、Time to Treatment Failure (TTF)の解析、転移部位の分布、副作用の事象ごとにグレード別頻度(割合)、患者背景による層別解析などを計画している。

D. 考察

高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床試験は、その進行が予定よりもかなり遅れている。骨腫瘍、軟部腫瘍ともに50例ずつで合計100例を登録する計画であるが、現段階で30例程度しか登録されていない。また、カフェイン併用化学療法の治療プロトコルを遵守していない逸脱例がかなり多いようである。これらの逸脱例は極端な逸脱例を除き、残るすべての症例は統計解析で採用する計画であるが、逸脱があれば有効性が低くなることも想像される。

今後は副作用も多く報告されてくる時期なので、30%というラインを確率的にも超えていないかの検討を随時行うとともに、登録状況等を勘案し、中止・続行を判定するモニタリング委員会の立ち上げも視野に入れた1年になると思われる。

E. 結論

骨腫瘍と軟部腫瘍に限らず、すべての癌について、カフェイン療法の臨床試験結果は全世界的にも皆無の状況である。症例数は思うように集積されなくとも、ある時期には結果をまとめ報告する必要性があると思われる。その時点においても、第3者によるモニタリング委員会のような組織を立ち上げ、そこで評価した上で、最終決定するようなことを考えていくことになるかもしれない。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, Fukuzawa 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
2. 学会発表
1. 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.
 2. 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.
 3. Minematsu K, Yamaguchi T, Origasa H, Hashi K, Kobayashi S, Ezura M, Nagao T, Kimura K, Okada Y, Hashimoto Y: Edaravone in Combination with Argatroban for the Treatment of Acute Atherothrombotic Brain Infarction: The Edaravone Argatroban Stroke Therapy (EAST) Study. *International Stroke Conference*, San Diego, February 18-20, 2009.
 4. 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、頼川晋: 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.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特に無し。

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

分担研究者 田地野崇宏 福島県立医科大学医学部
整形外科講座 講師

研究要旨:本研究は、高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の「臨床的な使用確認試験」を、当該技術を開発した金沢大学を主管とした多施設で引き続き実施し、その安全性と有効性を確認するものである。

本年度は、第2回、第3回研究実行委員会に参加して、研究の進捗状況を確認した。第41回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会で、当科でこれまでに実施してきたカフェイン併用化学療法における有害事象を発表した。また、福島県立医科大学附属病院整形外科で治療した悪性骨腫瘍1例を登録申請した。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

総括研究報告書参照

C. 研究結果

本年度は、2008年8月23日に大坂で開催された第2回研究実行委員会に参加し、参加施設間で実施要項の確認を行った。また、2009年3月14日に金沢市で開催された第3回研究実行委員会に参加し、各施設で登録した症例に生じた有害事象について検討した。

7月17-18日に浜松市で開催された第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会において、当科で行ってきたカフェイン併用化学療法の有害事象について発表を行った。1993年から2007年までの間に、福島県立医科大学附属病院整形外科でカフェイン併用化学療法を行った52例、200コースを対象として、カフェイン併用化学療法中の有害事象をNCI有害事象共通用語基準v3.0の「不整脈」、「心臓全般」、「全身症状」、「消化管」、「神経」の各項目に分類し、重症度を判定した。シスプラチン、ドキシゾピシンのカフェイン併用化学療法は、50例に対して、168コース行った。心拍数100回/分以上の心悸亢進は158コース(94%)と高率に認められた。動悸以外に随伴症状を伴わないgrade 1が147コース、呼吸苦

や胸痛などの随伴症状を伴うgrade 2が11コースであった。不整脈として心房細動と心室性期外収縮が、それぞれ4コースで認められたが、いずれも自覚症状を欠き、一過性であった。抗不整脈薬による治療を要したのは、8コース中3コースのみであった。収縮期血圧150mmHg以上、または拡張期血圧100mmHg以上の高血圧が40コース(23.8%)に認められた。このうちgrade 2の13コースでは、降圧薬の経口投与による治療を行った。不眠は、49コース(29.2%)に認められたが、ほとんどが抗不安薬や睡眠薬の追加投与によってコントロールが可能であった。食欲不振は164コース(98.2%)、悪心は167コース(99.4%)、および嘔吐は155コース(92.3%)といずれも高率に認められた。特に嘔吐は、過半数の92コースがgrade 3以上であった。消化管出血を6コースで認め、このうち3コースは緊急内視鏡が実施され、2コースが胃潰瘍と診断されて、鏡視下止血操作と輸血を要した。神経精神症状としては、気分変動—興奮を29コース(17.3%)で認めた。イライラ感や焦燥感、あるいは易怒性や攻撃性が認められた。16コース(9.5%)では、抗不安薬や向精神薬による鎮静を要した。その他に、振戦を7コース、錯乱と痙攣および傾眠をそれぞれ2コース、精神病(幻覚)を1コースで認めた。いずれも電解質補正などの支持療法や、あるいは抗精神病薬の投与により、後遺症なく回復した。血液毒性は、grade 4の白血球減少が38コース(22.6%)で認められたが、顆粒球コロニー刺激因子の投与や抗生物質の予防的投与を

行い、重症感染症は合併しなかった。さらに、grade 4の血小板減少が22コース(13.1%)、ヘモグロビン低値が6コース(3.6%)でそれぞれ認められたが、いずれも保存血輸血で対処可能であった。臨床検査値では、電解質異常として、grade 3以上の低カリウム血症が51コース(30.4%)、低ナトリウム血症が28コース(16.7%)で認められた。いずれも、電解質輸液による補正を要した。重篤な有害事象としては、非常に頻回の嘔吐(grade 4)後に腎機能低下を伴わない低ナトリウム血症(grade 4)を生じ、grade 3の痙攣やgrade 4の昏睡を合併し、人工呼吸器装着などの集中治療を要した症例が2例、2コースあった。

イホスファミドとエトポシドとのカフェイン併用療法は、15例に対して、32コース行った。心悸亢進は、全コース(100%)で認められた。高血圧は9コース(28.1%)に認められたが、いずれもgrade 1の一過性の血圧上昇であり、薬物治療は要さなかった。不眠は、7コース(21.9%)に認められたが、いずれも薬物投与でコントロール可能であった。不整脈として、1コースで上室性発作性頻拍を生じ、抗不整脈薬の投与を要した。消化器症状として、食欲不振(29コース;90.6%)、悪心(28コース;87.5%)、そして嘔吐(27コース;84.3%)はいずれもシスプラチンとドキシソルピシンとの併用時よりも低率ではあったが、80%以上の治療コースに生じていた。嘔吐の回数は、シスプラチンとドキシソルピシンとの併用よりも概して少なかった。気分変動—興奮は、4コース(12.5%)で認められた。興奮症状は、シスプラチンとドキシソルピシンの併用よりも軽度であり、投薬による鎮静を要したのは2コース(6.3%)だけであった。その他の精神神経症状としては、傾眠を5コース、錯乱と振戦をそれぞれ3コース、精神病(幻覚)を2コースに認めたが、これらはイホスファミド脳症と診断された。Grade 4の血液毒性は、白血球減少が19コース(59.4%)に認められた。しかし、重症感染症の合併例はなかった。さらに、grade 4の血液毒性としては、血小板減少が7コース(21.9%)、ヘモグロビン低値が4コース(12.5%)で認められた。電解質異常として、grade 3以上の低カリウム血症は16コース(50%)と多かったが、低ナトリウム血症は1コース(3.1%)だけであった。

Grade 4以上の重篤な有害事象としては、全身の強直間代性痙攣後に昏睡を生じ、さらに心室細動を生じて死亡した症例(grade 5)

が1例あった

研究分担機関である福島県立医科大学附属病院整形外科では、カフェイン併用化学療法を平成20年4月から、平成21年3月末までの間に、悪性骨腫瘍1例に対して実施し、本研究に登録すべく事務局に申請した。有害事象としては、grade 4の血液毒性を認めたが、それ以外の重篤な有害事象は発生しなかった。

今後の年次計画としては、平成21年度は、登録した症例の有効率評価、さらなる症例の追加を予定している。

D. 考察

カフェインの大量投与時の副作用としては、頻脈、不整脈、期外収縮、血圧上昇等の循環器症状、耳鳴、不眠、振戦、不穏、痙攣、昏睡等の精神神経症状、悪心、嘔吐等の消化器症状、および呼吸促進、呼吸麻痺等の呼吸器症状などがある。しかし、カフェイン併用化学療法時における有害事象の実態については、これまで詳細な報告がなく、不明であった。

今回われわれが行ったカフェイン併用化学療法における有害事象の調査の結果、循環器症状として心悸亢進が90%以上で、また、高血圧が20%以上の頻度で合併することが判った。カフェインの強心作用によるこれらの有害事象が思わぬ心血管イベントを生じる可能性があり、化学療法前に心機能の評価が必要であると考えられた。

食欲不振、悪心、および嘔吐は、シスプラチンとドキシソルピシンとの併用で90%以上、イホスファミドとエトポシドとの併用でも80%以上の高頻度で出現することが判明した。さらに電解質異常を合併することも多かったことから、化学療法中は頻回に水分出納と電解質のチェックを行って、適切に補正していく必要がある。

不眠と興奮は、カフェイン併用化学療法の主な神経精神症状であった。いずれも薬物によって、コントロール可能であり、化学療法の遂行に支障は来さなかった。しかし、イホスファミドとエトポシドを用いたカフェイン併用化学療法時に精神神経症状が出現した場合には、イホスファミド脳症との鑑別を要するため、強い鎮静効果のある薬物の併用は避ける必要がある。

カフェインによる有害事象を減らすために、2004年からカフェインの血中濃度を測定し、カフェインの投与量を調整している。実際に

は、カフェインの投与量を調整した事例がまだ少なかったため、カフェインによる有害事象を減少させるという明らかな効果は確認できなかった。しかし、2004年以降、血液毒性以外にgrade 4の有害事象は発生しておらず、カフェイン併用療法における重篤な有害事象を避けるために、カフェイン血中濃度は有効である可能性が示された。

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

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hakozaki 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.
2. Watanabe K, Tanaka M, Takasi K, Yamada H, Tajino T. Fibroblastoma in low-grade myofibrosarcoma: a case report. *Ultrastructural Pathology* 32(3), 97-100, 2008.
3. 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.
4. 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.
5. 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. 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.
2. 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.

3. 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.
4. 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.
5. 箱崎道之, 田地野崇宏, 山田仁, 菊地臣一, 北條洋, 阿部正文: 悪性末梢神経腫瘍由来細胞株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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 嘉川貴之, 岡田恭司, 保坂正実, 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.
11. 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.
12. 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。

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
土屋弘行	金沢骨軟部腫瘍 症例検討会誌	富田勝郎ほか	金沢骨軟部 腫瘍症例検 討会誌		金沢	2008	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
HayashiK, TsuchiyaH, YamamotoN, TakeuchiA, Tomita K:	Functional outcome in patients with osteosarcoma around the knee joint treated by minimised surgery.	Int Orthop	32	63-68	2008
IiS, UedaY, ShimasakiM, KatsutaS, TakazawaK, KanazawaY, TomitaK, Tsuchiya H	Identification of novel genes involved in the synergistic antitumor effect of caffeine in osteosarcoma cells using cDNA macroarray.	Anticancer Res	28	645-654	2008
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
Tsuchiya H, Shira i T, Morsy A, Sa kayama K, Wada T, Kusuzaki K, S ugita T, Tomita K	Safety of external fixation during postoperative chemotherapy.	J Bone Joint Surg	90-B	924-928	2008
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 Re s	28	1681-1685	2008