

- Ozaki T, et al.:
Clinical Outcome of Soft Tissue Sarcoma in Elderly Patients : The Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) Study. 21th EMSOS (European Musculo-Skeletal Oncology Society) Annul Meeting. (2008.5.14-16)
- Yoshida A, Ozaki T, et al.:
Anti-Proliferative Effect of Histone Deacetylase Inhibitor, Valproic Acid on Bone and Soft tissue Sarcoma Cells in vitro and in vivo. 21th EMSOS (European Musculo-Skeletal Oncology Society) Annul Meeting. (2008.5.14-16)
- Morimoto Y, Ozaki T, et al.:
Antitumorigenic Effect of the Combination Therapy with Histone Deacetylase Inhibitor and DNA Methylation Inhibitor in Synovial Sarcoma Cell. An AACR Special Conference in Cancer Research Cancer Epigenetics. (2008.5.28-31)
- Numoto K, Ozaki T, et al.:
Low Expression of RASSF1A Correlated with Poor Survival in the Patient with Synovial Sarcoma. An AACR Special Conference in Cancer Research Cancer Epigenetics. (2008.5.28-31)
- Morimoto Y, Ozaki T, et al.:
Single nucleotide polymorphism in reduced folate carrier-1 gene and methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with osteosarcoma. 20th Meeting of the European Association for Cancer Research (EACR). (2008.7.5-8)
- Kunisada T, Ozaki T, et al.:
Assessment of the response of osteosarcoma patients to preoperative chemotherapy using thallium scan. 7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)
- Sasaki T, Ozaki T, et al.:
Prosthetic knee reconstruction for distal femoral osesarcoma in Jehovah's Witnesses without blood products support. 7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)
- 国定俊之, 尾崎敏文, 他 :
類骨骨腫に対する経皮的 CT ガイド下ラジオ波焼灼術 (RFA) の治療経験. 第 110 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 (2008.4.11-12)
- 米田泰史, 尾崎敏文, 他 :
胸椎原発 Ewing 肉腫の 2 例.
第 110 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 (2008.4.11-12)
- 大畑範英, 尾崎敏文, 他 :
無輸血治療を希望する骨肉腫患者の治療経験. 第 110 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 (2008.4.11-12)
- 森本裕樹, 尾崎敏文, 他 :
大腿に発生した desmoplastic fibroblastoma の 2 例の経験. 第 110 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 (2008.4.11-12)
- 国定俊之, 尾崎敏文, 他 :
遠隔転移を生じた悪性軟部腫瘍の治療成績.
第 81 回日本整形外科学会学術集会 (2008.5.22-25)
- 国定俊之, 尾崎敏文, 他 :
タリウムシンチ, DMSA シンチを用いた長管骨発生軟骨系骨腫瘍の悪性度診断. 第 41 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18)
- 森本裕樹, 尾崎敏文, 他 :
RECIST WHO 基準を用いた悪性軟部腫瘍に対する化学療法効果判定の検討. 第 41 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18)
- 米田泰史, 尾崎敏文, 他 : 高齢者軟部肉腫の治療と予後 (中間報告) : 骨・軟骨肉腫治療研究会 (JMOG) 多施設共同研究. 第 41 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18)
- 佐々木剛, 尾崎敏文, 他 :
学童期以前の軟部腫瘍の経験.
第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18)
- 吉田晶, 尾崎敏文, 他 : 滑膜肉腫細胞株 SYO-1 初代培養細胞からの新しい細胞株の樹立.
第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. (2008.7.17-18)

佐々木剛, 尾崎敏文, 他:

大腿骨遠位部悪性骨腫瘍に対する腫瘍用人工関節.
第 111 回中部日本整形外科学会災害外科学会学術集会.
(2008.10.17-18)

森本裕樹, 尾崎敏文, 他:

骨肉腫患者における葉酸代謝関連遺伝子の一塩基多型の検討.第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24)

佐藤千明, 尾崎敏文, 他: ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤と DNA 脱メチル化剤の併用による滑膜肉腫細胞株に対する抗腫瘍効果の検討.

第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24)

米田泰史, 尾崎敏文, 他: 滑膜肉腫関連蛋白の細胞内局在に影響を与える薬剤および蛋白に関する検討. 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24)

植村享裕, 尾崎敏文, 他: 血管柄付広背筋皮弁の有
用であった左下腿腫瘍の 1 例.
第 167 回岡山外科会 (2008.10.25)

森本裕樹, 尾崎敏文, 他:

骨膜性軟骨腫の 5 例の治療成績.
第 41 回中国・四国整形外科学会
(2008.11.15-16)

Tsuchiya H

Application of external fixation to benign bone tumors
5th Meeting of the ASAMI International
(St. Petersburg, Russia, May 28-30, 2008)

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)

Tsuchiya H

The role of distraction osteogenesis in tumor surgery
5th Meeting of the ASAMI International

(St. Petersburg, Russia, May 28-30, 2008)

Tsuchiya H

Biological reconstruction: Kanazawa experience
8th International Conference of the Asian Clinical
Oncology Society
(Manila, Philippines, 9.21-24 2008)

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, 10.3-5 2008)

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, 10.29-31, 2008)

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, 2008.11.16)

土屋弘行

ここまできた骨腫瘍の治療—KANAZAWA
EXPERIENCE 第 42 回西横浜整形外科学会
(横浜市, 2008.2.21, 2008)

土屋弘行

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, 2008.3.15)

土屋弘行

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, 2008.6.16)

土屋弘行

骨腫瘍切除後の生物学的再建術
骨腫瘍 Expert Meeting (宮崎, 2008.6.16)

土屋弘行

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)
第 41 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(浜松, 2008.7.17-18)

土屋弘行

骨腫瘍の治療
第 41 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(浜松, 2008.7.17-18)

土屋弘行

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, 2008.9.10)

土屋弘行

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, 2008.10.17-18)

土屋弘行

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, 2008.10.18)

土屋弘行

骨腫瘍治療への挑戦
福井県臨床整形外科学会教育研修講演
(福井, 2008.11.6)

土屋弘行

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, 2008.11.22-23)

Morita T, et al.: Clinical outcome of proximal
femoral replacement for metastatic bone tumors from
the viewpoint of estimated survival. 7th Annual
Meeting of Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society.
(2008/9/26. Beijing, China)

Hatano H, Morita T, et al.: Clinicopathological
features of lipomas with gene fusions involving
HMGA2. 7th Annual Meeting of Asia Pacific
Musculoskeletal Tumor Society. (2008/9/27. Beijing,
China)

Hotta T, Morita T, et al., : A long term follow-up of
primary malignant rib tumors. 75th Annual Meeting of
American Academy of Orthopaedic Surgeons.
(2009/2/25-28, Lasvegas, USA)

荒木信人, 守田哲郎, 他: 転移性骨腫瘍の治療ガ
イドライン策定に向けて. 第 81 回日本整形外科学
会学術総会. (2008/5/24. 札幌市)

島野宏史, 守田哲郎, 他: 脂肪腫における融合遺
伝子と臨床病理学的所見の検討. 第 41 回日整会骨
軟部腫瘍学術集会. (2008/7/17. 浜松市)

堀田哲夫, 守田哲郎, 他: 仙骨腫瘍に対する後方
アプローチの有用性. 第 41 回日整会骨軟部腫瘍学
術集会. (2008/7/17-18. 浜松市)

大幸俊三, 吉田行弘, 他:
悪性骨腫瘍切除後人工関節による再建法.
第 38 回日本人工関節学会 (沖縄, 2008.2)

大幸俊三, 吉田行弘, 他:
整形外科における骨盤悪性腫瘍の各科連携手術.
第 33 回日本外科系連合学会学術集会(千葉, 2008.6)

吉田行弘, 他:
下肢悪性軟部腫瘍に対する筋皮弁の電気生理学的
検討. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術
集会 (浜松, 2008.7)

Nakayama R, Morioka H, et al.: Gene expression profile
of poorly differentiated synovial sarcoma.
(2008.11.13-15. London. U.K.)

Nakayama R, Morioka H, et al.: Association of a
missense single nucleotide polymorphism,
CYS1367ARG of the WRN gene, with the risk of bone
and soft tissue sarcoma in Japan. (2008.11.13-15,
London. U.K.)

Yabe H, Morioka H, et al.: HLA class I expression and
T cell infiltration in Ewing family of tumors.

(2008.11.13-15. London. U.K.)

鈴木禎寿, 森岡秀夫, 他: 後腹膜発生悪性軟部腫瘍の検討. 第 81 回日本整形外科学会学術総会 (2008.5. 札幌)

森岡秀夫, 他: 悪性骨盤腫瘍切除後再建における制御型人工股関節の役割. 第 81 回日本整形外科学会学術総会 (2008.5. 札幌)

吉山晶, 森岡秀夫, 他: 転移抑制剤としてのビスフォスフォネート 抗血管新生作用を中心に. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7. 浜松)

穴澤卯圭, 森岡秀夫, 他: 転移性骨腫瘍に対するゾレドロン酸の治療成績. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7. 浜松)

竹内克仁, 森岡秀夫, 他: 転移抑制の試みとしてのメトノーム化学療法 骨肉腫を中心として. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7. 浜松)

堀内圭輔, 森岡秀夫, 他: NF- κ B 阻害薬 DHMEQ による滑膜肉腫細胞株に対する抗腫瘍作用の検討. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7. 浜松)

矢部寛樹, 森岡秀夫, 他: Ewing 肉腫ファミリー腫瘍の臨床的検討. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7. 浜松)

中山ロバート, 森岡秀夫, 他: DNA 修復関連遺伝子の多型と悪性骨・軟部腫瘍の易罹患性との関連. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7. 浜松)

中山ロバート, 森岡秀夫, 他: 低分化型滑膜肉腫の遺伝子発現プロファイル. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7. 浜松)

鈴木禎寿, 森岡秀夫, 他: 骨・軟部腫瘍化学療法施行後の外来移行. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7. 浜松)

須佐美知郎, 森岡秀夫, 他: 多骨性線維性骨異形成症における大腿骨近位病変の治療経験. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7. 浜松)

鈴木禎寿, 森岡秀夫, 他: 拡散強調画像を用いた骨・軟部肉腫に対する化学療法効果判定の試み. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7. 浜松)

中山ロバート, 森岡秀夫, 他: 日本人における WRN 遺伝子の一塩基多型(Cys1367Arg)と悪性骨・軟部腫瘍の易罹患性との関連. 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2008.10. 京都)

堀内圭輔, 森岡秀夫, 他: SOX9 プロモーターにより TACE を不活化したマウスでは成長障害と骨粗鬆症を生じる. 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2008.10. 京都)

矢部寛樹, 森岡秀夫, 他: Ewing 肉腫ファミリー腫瘍における HLA class I の発現解析(Analysis of HLA class I expression in Ewing sarcoma family of tumors) 第 67 回日本癌学会総会 (2008.10. 名古屋)

堀内圭輔, 森岡秀夫, 他: 多骨性線維性骨異形成症における大腿骨近位病変の治療経験. 第 20 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 (2008.12. 東京)

Wada T, et al.: The third vaccination trial of SYT-SSX junction peptide in patients with disseminated synovial sarcoma. 14th Annual CTOS Meeting, (November 13-15, 2008, London)

井田和功, 和田卓郎, 他: SYT-SSX 遺伝子由来抗原ペプチド開発研究に基づく滑膜肉腫に対する免疫療法. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

塚原智英, 和田卓郎, 他: 新規骨肉腫腫瘍抗原 PBF 由来ペプチドに対する HLA-A2 陽性骨肉腫患者の免疫応答. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

村瀬正樹, 和田卓郎, 他:
骨・軟部肉腫における癌幹細胞の同定.
第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松市)

織田崇, 和田卓郎, 他:
神経鞘腫を疑った上肢発生軟部腫瘍症例の検討. —
悪性腫瘍例の特徴的所見—
第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松市)

名越智, 和田卓郎, 他:
股関節周囲悪性骨腫瘍切除後に血管柄付き腓骨移
植術を用いた骨基盤再建術の長期機能評価.
第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松市)

加谷光規, 和田卓郎, 他:
若年者骨肉腫症例に対する etoposide を使用した科
学療法の短期治療成績.
第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松市)

塚原智英, 和田卓郎, 他:
新規骨肉腫抗原 PBF 由来ペプチドに対する
HLA-A2 陽性骨肉腫患者の免疫応答.
第23回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24 京都市)

川口哲, 和田卓郎, 他:
骨・軟部腫瘍における免疫学的分子標的アプローチ.
第23回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24 京都市)

戸口田淳也: 遺伝子発現プロファイルからみた骨・
軟部腫瘍の起源・分類・診断. 第41回日本整形外
科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17 浜松)

仲俣岳晴, 戸口田淳也, 他: 大腿骨遠位部骨腫瘍に
対する非蝶番型人工膝関節の使用経験.
第41回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17 浜松)

布留守敏, 戸口田淳也, 他: 肉腫転移関連因子 C7059
の機能解析および治療標的としての可能性の探索.
第41回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17 浜松)

中山富貴, 戸口田淳也, 他: 多発骨転移を生じた粘
液型脂肪肉腫の3例. 第41回日本整形外科学会骨
軟部腫瘍学術集会 (2008.7.18 浜松)

布留守敏, 戸口田淳也, 他: 肉腫転移関連因子
C70059の機能解析. 第23回日本整形外科学会基礎
学術集会 (2008.10.24 京都)

金永輝, 戸口田淳也, 他:
肉腫における ras 遺伝子の変異解析.
第67回日本癌学会総会 (2008.10.28 名古屋)

長山聡, 戸口田淳也, 他: 大腸癌にて高発現してい
る新規遺伝子の免疫組織化学染色による発現解析.
第67回日本癌学会総会 (2008.10.28 名古屋)

布留守敏, 戸口田淳也, 他:
肉腫における転移関連新規因子 C7059 の機能解析.
第67回日本癌学会総会 (2008.10.29 名古屋)

戸口田淳也, 他: 肉腫において組織幹細胞としての
特質は癌幹細胞としての特質に連関するものか.
第67回日本癌学会総会 (2008.10.29 名古屋)

戸口田淳也: 網羅的解析からの骨軟部腫瘍へのアプ
プローチ. 第2回東京医科歯科大学硬組織疾患ゲノム
センターシンポジウム (2008.11.25 東京)

戸口田淳也: 骨軟部腫瘍の分子生物学: 診断治療へ
の応用の現状と期待. 日本ユウイング肉腫研究グル
ープ総会 (2009.1.17 東京)

Nishimura A, Matsumine A, et al.: Transfection of
Naked NF kappa B Decoy Oligodeoxynucleotide
Suppresses Pulmonary Metastasis by Murine
Osteosarcoma in the Alginate-encapsulated Tumor
Spheroid Model. 54th Annual Meeting of the
Orthopaedic Research Society (Mar. 2-5, 2008, San
Francisco, USA)

Araki K, Matsumine A, et al.: Decorin suppresses the
bone metastasis in breast cancer cell line
54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research
Society (Mar. 2-5, 2008, San Francisco, USA)

Matsubara T, Matsumine A, et al.: Injection of Naked
Decoy Oligodeoxynucleotide against Nuclear
Factor kappa B into a Murine Osteosarcoma in a

Spontaneous Pulmonary Metastasis Mode
54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (Mar. 2-5, 2008, San Francisco, USA)

Nakamura T, Matsumine A, et al.: A new Limb Salvage Surgery in Cases of High-Grade Soft Tissue Sarcoma using Photodynamic Surgery, followed by Photo- and Radiodynamic Therapy with Acridine Orange
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)

Nakamura T, Matsumine A, et al.: Impact of Lung RFA On Multi-Adjuvant Treatment In Patients With Pulmonary Metastases From Musculoskeletal Sarcoma
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)

Satonaka H, Matsumine A, et al.: IN VIVO ANTITUMOR EFFECT OF PHOTODYNAMIC THERAPY WITH ACRIDINE ORANGE USING FLASH WAVE LIGHT ON MOUSE OSTEOSARCOMA.
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)

Niimi R, Matsumine A, et al.: Limb Salvage Surgery for Bone And Soft Tissue of The Distal Lower Leg
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)

Matsumine A, et al.: Novel Hyperthermia for Metastatic Bone Tumors with Magnetic Materials.
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)

Tajima T, Matsumine A, et al.: SIGNIFICANCE OF THE EXPRESSION OF LRP AND PPAR- γ IN LIPOMATOUS SOFT TISSUE TUMORS
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)

Nakazora S, Matsumine A, et al.: Total Femoral Replacement after Resection of Malignant Musculoskeletal Tumors
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)

今西隆夫, 松峯昭彦, 他: Plexiform schwannoma の2例. 第110回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 (2008.4.11-12 大津市)

小寺秀樹, 松峯昭彦, 他: 下腿血管腫より発生した骨原発類上皮性血管内皮腫の1例
第110回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 (2008.4.11-12 大津市)

中村知樹, 松峯昭彦, 他: 急速な臨床経過を示した多発性悪性軟部腫瘍
第110回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 (2008.4.11-12 大津市)

加藤弘明, 松峯昭彦, 他: 仙骨部に発生した endodermal cyst の1例
第110回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 (2008.4.11-12 大津市)

中村知樹, 松峯昭彦, 他: 悪性骨軟部腫瘍に対する病巣内切除の補助療法としてのアクリジンオレンジ治療法の有効性
第110回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 (2008.4.11-12 大津市)

仙波祐子, 松峯昭彦, 他: 多発性皮下腫瘤を呈し、malignant rhabdoid tumor と悪性黒色腫の鑑別を要した一例 第107回日本皮膚科学会総会(2008.4.18-20)

松峯昭彦, 松峯昭彦, 他: 光線力学的療法または磁性体温熱療法による転移性骨腫瘍による転移性骨腫瘍に対する minimal invasive surgery
第81回日本整形外科学会学術総会 (2008.5.22-25 札幌市)

國分直樹, 松峯昭彦, 他: 多発性皮膚扁平上皮癌が発生した interferon γ receptor 欠損症の1例
第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. (2008.7.17-18 浜松)

内藤陽平, 松峯昭彦, 他: 転移性腰椎絨毛癌の1例
第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. (2008.7.17-18 浜松)

濱口貴彦, 松峯昭彦, 他: 当院における滑膜肉腫の治療成績
第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. (2008.7.17-18 浜松)

西村明展, 松峯昭彦, 他: NF- κ B デコイ導入によるマウス骨肉腫の肺転移抑制効果 アルジネート三次元培養システムでの検討
第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会.
(2008.7.17-18 浜松)

明田浩司, 松峯昭彦, 他: マウス骨肉腫細胞を用いたアルジネート三次元培養システムの開発
第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会.
(2008.7.17-18 浜松)

新美聖, 松峯昭彦, 他: 下腿近位部に発生した骨・軟部腫瘍に対する腫瘍用人工膝関節置換術の治療成績 平均13年の検討
第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会.
(2008.7.17-18 浜松)

中村知樹, 松峯昭彦, 他: 高悪性度原発性軟部肉腫に対するアクリジンオレンジ治療法の治療成績
第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会.
(2008.7.17-18 浜松)

加藤弘明, 松峯昭彦, 他: 悪性石灰化上皮腫の1例
第11回骨軟部腫瘍セミナー (2008.9.16 金沢)

中村知樹, 松峯昭彦, 他: 多血小板血漿 (RPR) を用いた骨形成促進-骨腫瘍への応用-
第11回骨軟部腫瘍セミナー (2008.9.16 金沢)

中村知樹, 松峯昭彦, 他: 肉腫患者における肺結節のマネージメント
第11回骨軟部腫瘍セミナー (2008.9.16 金沢)

松峯昭彦, 他: スポンサーセッション: 骨ペースト手技の現状と展望: 磁性体含有リン酸カルシウム骨ペーストを用いた骨腫瘍に対する温熱療法
第14回日本最小侵襲整形外科学会
(2008.10.11-12 富山)

荒木健太郎, 松峯昭彦, 他: デコリンによる乳癌細胞株における骨転移抑制効果
第23回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24 京都)

里中東彦, 松峯昭彦, 他: 高骨転移能を有する癌細胞株に対するアクリジンオレンジ光線力学的療法の殺腫瘍細胞効果
第23回日本整形外科学会基礎学術集会

(2008.10.23-24 京都)

西村明展, 松峯昭彦, 他: 骨・軟部腫瘍における分子・細胞標的 NF- κ B デコイ導入はマウス骨肉腫の肺転移を抑制する マウス骨肉腫三次元培養システムでの検討
第23回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24 京都)

明田浩司, 松峯昭彦, 他: マウス骨肉腫細胞を用いたアルジネート三次元培養システムの開発と自然肺転移モデルへの応用
第23回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24 京都)

松峯昭彦, 他: ワークショップ「骨転移に対する治療戦略」: 転移性骨腫瘍に対する磁性体温熱療法
第46回日本癌治療学会総会
(2008.10.30-11.1 名古屋市)

川井章, 松峯昭彦, 他: 全国骨・軟部腫瘍登録電子化の歩みと今後の展望
第46回日本癌治療学会総会
(2008.10.30-11.1 名古屋市)

中村知樹, 松峯昭彦, 他: 主題: 当科における良性骨軟部腫瘍治療後骨欠損部に使用したリン酸カルシウム骨ペースト使用例の術後成績
第28回セラミックインプラント研究会
(2008.12.6 横浜)

荒木健太郎, 松峯昭彦, 他: Decorin による骨転移抑制効果
第31回近畿肉腫研究会 (2008.12.13 城之崎)

横山良平:
教育セッション1「ユーイング肉腫/PNET」:
限局性ユーイング肉腫ファミリーに対する外科的治療。
第50回日本小児血液学会・
第24回日本小児がん学会 (幕張, 2008)

藤村謙次郎, 横山良平, 他:
右大腿骨近位部に発生した Mast cell sarcoma の1例。
第116回西日本整形・災害外科学会 (宮崎, 2008)

佐々木大, 横山良平, 他:
膝関節周囲に発生した Desmoplastic fibroma の1例。

第 116 回西日本整形・災害外科学会 (宮崎, 2008)

Chiba D, Hatori M, et al.:

Prediction of Pathological Fracture of the Femoral Shaft Using CT Image Based 3-Dimensional Finite Element Method

55th Orthopaedic Research Society Annual Meeting, (21-25 Feb, 2009 in Las Vegas)

Chiba D, Hatori M, et al.:

Prediction of Pathological Fracture of the Femoral Shaft Using CT Image Based 3-Dimensional Finite Element Method

2nd Joint Meeting of the International Bone & Mineral Society and the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society (22-26 Feb, 2009 in Sydney)

千葉大介, 羽鳥正仁, 他:

3次元有限要素法による大腿骨骨腫瘍患者の骨折予測

第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2008.10.23-24 京都)

Abe S, et al.: Endoscopic Curettage and Percutaneous Injection of Calcium Phosphate Cement for Symptomatic Solitary Cyst

7th APMSTS (2008.7.17-18 Beijing)

Miki Y, Abe S, et al.: Clinical Significance of Size Change During Radiotherapy of Soft Tissue Sarcoma. 7th APMSTS (2008.7.17-18 Beijing)

三木勇次, 阿部哲士, 他: 骨および骨外性 Ewing 肉腫におけるマイクロアレイ法による網羅的遺伝子解析: 発生部位による遺伝子的差異の検討

第 41 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

米本司, 館崎慎一郎, 他: 骨肉腫の長期生存者の就学と就職. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18, 浜松)

米本司, 館崎慎一郎, 他: 骨肉腫の長期生存者における結婚と生殖能について: 近年の強化された治療は結婚や生殖能に影響しているか? 第 24 回日本小児がん学会学術集会 (2008.11.14-16, 千葉)

米本司, 館崎慎一郎, 他: 骨肉腫の長期生存者の結

婚と生殖能について. 第 14 回千葉県がんセンター例会 (2008.11.22, 千葉)

米本司, 館崎慎一郎, 他: 骨肉腫の長期生存者の QOL 評価. 第 1173 回千葉医学会整形外科例会 (2008.12.13-14, 千葉)

Tajima T, Mochizuki K, et al.: CASE 4: 60-Year-Old Male, Malignant Peripheral Sheath Tumor of the Right Lower Leg. The 20th Forum of the Surgical Society for Musculoskeletal Sarcoma (March 29, 2008, Tokyo)

Morii T, Mochizuki K, et al.: D-dimer value in the perioperative period of musculoskeletal tumor. The 81st Annual Meeting of the Japanese Orthopaedic Association, (Sapporo, May 25, 2008)

Tajima T, Mochizuki K, et al.: Significance of the expression of LRP and PPAR- γ in lipomatous soft tissue tumors. 7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing China, 2008. 9. 26-28)

Morii T, Mochizuki K, et al.: Perioperative D-dimer levels in patients with musculoskeletal tumors. 7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (Beijing China, 2008. 9. 26-28)

田島崇, 望月一男, 他: 脂肪系軟部腫瘍における LRP および PPAR γ の発現. 第 6 回関東骨軟部腫瘍の基礎を語る会 (東京, 2008.4.12)

藤野節, 望月一男, 他: 未報告型の EWS-ATF1 キメラ遺伝子を有する高齢者明細胞肉腫の 1 例. 第 41 回日本骨軟部腫瘍研究会 (Bone Tumor Club) (東京, 2008.6.14)

今給黎直明, 望月一男, 他: 「症例検討」膝色素性絨毛結節性滑膜炎再発後に発生した膝軟部腫瘍. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (浜松市, 2008. 7. 17-18)

田島崇, 望月一男, 他: 脂肪性軟部腫瘍における LRP および PPAR γ の発現とその意義. 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (浜松市, 2008.7. 17-18)

森井健司, 望月一男, 他: ハイドロキシアパタイト製中空ピンによる孤立性骨嚢腫の治療成績.

第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(浜松市, 2008. 7. 17-18)

藤野節, 望月一男, 他: 神経芽腫治療後 5 年の経過
では発症した小児骨肉腫の 1 例.

第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(浜松市, 2008. 7. 17-18)

平野和彦, 望月一男, 他: 腹壁軟部腫瘍の 1 例.

第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(浜松市, 2008. 7. 17-18)

藤野節, 望月一男, 他:

骨形成不全症の 11 歳女兒に発症した右大腿骨腫瘍.
第 42 回日本骨・軟部腫瘍研究会 (Bone Tumor Club)
(福岡市, 2008.11.8)

青柳貴之, 望月一男, 他:

Dysplasia Epiphysealis Hemimelica の一例.
第 37 回杏林医学会総会 (三鷹市, 2008.11.15)

青柳貴之, 望月一男, 他:

Dysplasia Epiphysealis Hemimelica の 1 例.
第 19 回日本小児整形外科学会学術集会
(東京都, 2008.12.11)

藤本哲穂, 吉川秀樹, 他:

Solitary Fibrous Tumor の画像診断
第 110 回中部日本整形外科災害外科学会
(2008.4.11 大津)

橋本伸之, 吉川秀樹, 他:

粘液型/円形細胞型脂肪肉腫に対する
化学療法施行例の検討
第 81 回日本整形外科学会学術総会
(2008.5.25 札幌)

橋本伸之, 吉川秀樹, 他:

Kotz 下肢再建システム術後 10 年経過症例の検討
第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17 浜松)

橋本伸之, 吉川秀樹, 他:

悪性骨・軟部肉腫に対する WT1 ペプチド療法の
治療成績
第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17 浜松)

松本誠一: 骨軟部肉腫に対する In Preparation 法の進
歩. 東京医科歯科大学整形外科シンポジウム・第 13 回
COE 国際シンポジウム (2008.2 東京)

眞鍋淳, 松本誠一, 他: 骨転移 cancer board の現状と
将来展望 第 81 回日本整形外科学会学術総会
(2008.5. 札幌)

松本誠一: 骨軟部腫瘍手術の pitfall

第 81 回日本整形外科学会学術総会 (2008.5. 札幌)

阿江啓介, 松本誠一, 他: 非円形軟部肉腫の化学療
法の意義 —滑膜肉腫と MFH の解析—

第 41 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松)

下地尚, 松本誠一, 他: 骨に近接した軟部肉腫に対
する in situ preparation 法の開発 第 41 回日本整形外
科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松)

五木田茶舞, 松本誠一, 他: 高分化型脂肪肉腫の術
前鑑別診断に基づく新しい治療方針の確立

第 41 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松)

佐藤信吾, 松本誠一, 他: 仙骨巨細胞腫に対する術
前の徹底的な選択的塞栓術とゾメタの投与は術中
出血量を減らし手術操作を容易にする

第 41 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松)

佐藤信吾, 松本誠一, 他: 腎癌骨転移手術症例の検
討 第 41 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松)

重光俊男, 松本誠一, 他: 仙骨神経鞘腫の診断と治
療 第 41 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松)

小柳広高, 松本誠一, 他: 上腕骨近位骨腫瘍広範切
除後の肩関節再建 第 41 回日本整形外科学会骨軟
部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松)

松本誠一: 骨・軟部腫瘍の手術手技の開発と継承
第 41 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松)

正岡智和, 松本誠一, 他: 隆起性皮膚線維肉腫 (dermatofibrosarcoma protuberans:DFSP)の転移症例の検討 第41回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松)

谷澤泰介, 松本誠一, 他: 脱分化型軟骨肉腫の3例 第41回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松)

長束由里, 松本誠一, 他: 硬化型と融解型が境界明瞭に混在した胃癌大腿骨転移の1例 第41回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

「肉腫予後判定因子及び移転阻害薬」出願中
(特願 2007-145827)

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

II. 分担研究報告

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究

研究代表者 岩本 幸英 九州大学大学院医学研究院整形外科 教授
研究分担者 松田 秀一 九州大学病院整形外科 講師

研究要旨 四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍は、円形細胞肉腫と非円形細胞肉腫に大別され、後者が大多数を占める。非円形細胞軟部肉腫に対する現在の標準治療は手術であるが、手術単独での長期生存率は約35%に過ぎない。全身的治療としての化学療法が試みられているが、その有用性は世界的にも未だ確立していない。我が国では、軟部肉腫進行例に対しADM+CPM+IFO併用化学療法の第II相試験が行われたのみである。本研究は、四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍の大部分を占める非円形細胞肉腫に対する標準治療を確立することを目的とする。現時点でもっとも有効性が期待され実施可能と考えられるADM+IFO併用術前術後化学療法の有効性と安全性を第II相試験により評価する。本研究により本疾患に対する標準治療を確立することは、世界的にみても極めて意義深いものである。また、化学療法が無効の難治例に対する治療戦略の構築のため、悪性骨軟部腫瘍に有効な新しい分子標的治療の可能性についても検討を加えた。

A. 研究目的

四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍は円形細胞肉腫と非円形細胞肉腫に大別され、後者が大多数を占める。円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は証明されているが、非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は未だ確立しておらず、手術による切除が治療の中心となっている。しかし、肺転移を高率に生じるため、手術単独による高悪性度軟部肉腫の10年生存率は約35%と不良であり、全身的治療法としての有効な化学療法の確立が重要である。欧米における進行例に対する臨床試験では、アドリアマイシン(ADM)とイホマイド(IFO)の有効性が示されており、この2剤が非円形細胞軟部肉腫に対し最も効果的な薬剤と考えられる。一方、手術と併用する補助化学療法に関しては有効性を示すデータに乏しいが、ADMを含む補助化学療法の比較試験のメタアナリシスでは、IFOを含んでいない、薬剤強度が低いなどの問題点はあるものの、特に四肢発生例の予後を改善する可能性が示された。我が国においても、四肢原発の非円形細胞軟部肉腫の生命予後改善のために、手術と併用する有効な化学療法を確立することが重要である。しかし、我が国においては、軟部肉腫進行例に対するADM+CPM+IFOの第II相試験が行われたのみであり、手術と組み合わせた補助化学療法の第II相試験が存在しておらず、第III相試験を行うための基盤が整っていない。また、我が国においてはEPIの肉腫に対する保険適応がない。そこで、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する

補助化学療法の有効性と安全性を評価する第II相試験を計画し、薬剤としては現時点で最も効果が期待できるADM+IFO併用療法を用いることとした。プロトコール作成に当たってはJapan Clinical Oncology Group(JCOG)と綿密に協議を行い、科学的かつ倫理的に妥当な試験計画を立案した。我が国で最も活発に四肢軟部肉腫の治療にあたっている26施設を、JCOG骨軟部腫瘍グループとして組織した。ADM+IFOを術前3コース、術後2コースの計5コース行い、その有効性を評価する予定であり、現在症例登録がグループ内で進行中である。本研究によって、ADM+IFO療法の有効性が認められれば、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法の確立が期待される。世界的にみても、補助化学療法の有効性を示す画期的な研究となり、世界標準となりうる可能性を秘めている。

一方、非円形細胞肉腫は既存の化学療法に対する感受性がさほど高くないという根本的問題もある。近年、慢性骨髄性白血病を嚆矢とする多くの悪性腫瘍において分子標的治療が応用され、治療成績の改善が得られている。一方、肉腫に対する有効な新規薬剤の開発は行き詰まりをみせており、肉腫の抗癌剤耐性のメカニズムや新しい分子標的治療に関する研究を行わなければ、劇的な生命予後改善効果は得られないと考える。そこで、将来のさらなる高悪性度骨軟部腫瘍の治療成績向上に向けて、この観点からの基礎的研究も実施していく。

B. 研究方法

「高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する Ifosfamide, Adriamycin による補助化学療法の第 II 相臨床試験」

研究形式：

多施設共同第 II 相臨床試験であり、プライマリエンドポイントは 2 年無増悪生存割合、セカンダリエンドポイントは術前化学療法の奏効割合、3 年無増悪生存割合、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、心毒性発生割合、脳症発生割合、手術合併症発生割合、病理学的奏効割合とする。

対象：

1) 年齢 20～70 才、2) ECOG Performance Status 0-1、3) 四肢原発の軟部腫瘍、4) 切開生検サンプルを用いた病理診断にて非円形細胞軟部肉腫 (WHO 分類の以下のいずれか；悪性線維性組織球腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫、多形型横紋筋肉腫、未分化肉腫、分類不能肉腫)、5) AJCC 病期分類で Stage III (T2bN0M0)、6) MRI での評価可能病変を有する、7) 切除可能、8) 未治療かつ他の癌種に対し化学療法・放射線療法の既往がない。

化学療法スケジュール (計 5 コース)：

ADM 30 mg/m²/day (day 1-2)

IFO 2 g/m²/day (day 1-5)

以上を 3 週 1 コースとして術前 3 コース、術後 2 コースの計 5 コース実施する。

外科的切除術：

術前化学療法終了後、3 コース目の化学療法開始日より 5 週以内に広範切除術を施行する。

治療効果判定と治療の継続：

術前化学療法 3 コース終了後 MRI を撮影し、2 方向計測にて評価する。術前化学療法中に臨床的に増悪と判断された場合は、化学療法を中止して切除を行う。手術後の切除縁評価にて十分な切除縁が得られていないと判断される場合は、術後化学療法の終了後に各施設の判断により放射線療法を実施してもよい。治療終了例は再発を認めるまで追加治療を行わず経過を観察する。治療中止例の後治療は自由とする。

統計学的考察と予定症例数：

本研究のプライマリエンドポイントは 2 年無増悪生存割合、セカンダリエンドポイントは、奏効割合、3 年無増悪生存割合、無増悪生存期間、全生存期間および安全性である。症例集積期間は 4 年間とし、登録終了 2 年後に最終解析を行う。登録予定症例数は 75 例である。進行例に対しての薬剤強度の高くない化学療法による奏効率の点推定値は 30%程度

であり、これら過去の試験では、化学療法が進行例に対してであるものの、生存には寄与しないことが示されている。従って、閾値奏効率を 30%としてこれを上回ることを、手術単独療法と比較するランダム化比較試験を行う要件とし、期待奏効率は 45%に設定した。これらの設定の下では、 $\alpha=0.10$ 、 $\beta=0.10$ として、SWOG の 2 stage design を用い、必要予定登録症例数は 68 例となる。不適格となる症例があることを勘案し、予定登録症例数を 75 例とした。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」従い以下を遵守する。

- 1) プロトコールの IRB (倫理審査委員会) 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。
- 2) 全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。
- 4) 研究の第三者的監視：JCOG を構成する他の研究班の主任研究者等と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

「高悪性度骨軟部腫瘍の薬剤耐性機構とその克服に関する研究」

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

C. 研究結果

本研究は、四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍の大多数を占める非円形細胞肉腫に対する標準治療を確立することを主目的としている。高悪性度軟部肉腫に対する化学療法の臨床研究を中心に据えており、これまでに骨軟部悪性腫瘍の治療を実施している中心的な 26 施設による全国規模の研究組織を整備し、JCOG と慎重に討論を重ね科学的根拠に基づき倫理的にも問題のない臨床研究プロトコールを作成した。各施設での IRB 審査を経て平成 16 年 3 月から症例登録を開始した。適格年齢上限を 70 歳までに引き上げ、組織型として分類不能肉腫を追加するプロトコール改訂を実施し症例集積の促進を図った結果、登録症例数は平成 20 年 9 月現在で 72 例となり、登録終了とした。また、本年度においては 2 回の班会議を開催し、術前化学療法の効果中央判定を行うと共に、プロトコール遵守状況の検討お

よび安全性の評価を行った。また、定期モニタリングにより、登録症例の追跡調査、CRF回収状況のチェック、CRFレビューを実施した。登録症例の病理中央診断委員会の検討では、これまでに病理組織診断で不適格とされた症例は1例のみである。また、定期モニタリングの結果では、有害事象による化学療法中止が6例あったが、治療関連死亡例は報告されておらず、安全性に大きな問題は生じていない。さらに、現在までの集計では3年生存割合は88.3%と、生命予後が改善される可能性が高いと予測され、今後も引き続き追跡調査を行っていく予定である。

一方、代表的な悪性骨軟部腫瘍である骨肉腫やEwing肉腫の多剤耐性細胞株を樹立し、その耐性機序についても解析を行ったところ、p糖蛋白をはじめとする薬剤排泄ポンプの発現が亢進していることを分子レベルで確認した。

悪性骨軟部腫瘍に対する新しい分子標的治療薬として、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(HDACI)やプロテアソーム阻害剤が注目されている。しかし、これらの新規薬剤も、上記の薬剤排泄ポンプの基質となっていることが多く、親株には非常に有効であるにもかかわらず、多剤耐性株には交差耐性を示すものがあることも見いだした。

近年、HDACIの一種であるSuberoylaldide hydroxamic acid (SAHA)の有効性が血液系悪性腫瘍を中心に報告されている。そこで、肉腫の多剤耐性細胞にSAHAを投与したところ、これらの細胞に対しても交差耐性を持たず有効であった。また、プロテアソーム阻害剤と薬剤排泄ポンプ阻害剤であるCa受容体阻害剤の併用により、Ewing肉腫多剤耐性株の薬剤感受性を高めることも可能であった。

D. 考察

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

肉腫に対する臨床試験が少なく、切除不能の進行例に対してADM+CPM+IFO3剤併用化学療法の第II相試験が行われたのみであり、本研究で対象とする切除可能な症例に対する臨床試験は皆無である。本研究によって、手術可能な四肢発生例に対するADM+IFO療法の有効性が認められれば、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法の確立が期待される。世界的にみても、補助化学療法の有効性を示す画期的な研究となり、世界標準となりうる可能性を秘めた極めて意義深いものである。今後も追跡調査を続け本試験を完遂することが重要である。

また、我々の基礎的研究において、薬剤耐性肉腫細胞株でも他の癌腫と同様に、薬剤排泄ポンプの発現亢進が認められることが示された。さらに、骨肉腫の臨床検体においてもこれらの薬剤排泄ポンプが発現し、予後と相関していることも確認している。よって肉腫においても投与した抗癌剤が細胞外へと排出されることが、肉腫の多剤耐性の一因と考えられた。

最近様々な癌種において、HDACI、CDK阻害剤、プロテアソーム阻害剤等の分子標的治療薬の有効性が報告されている。しかし、既存の薬剤に加えこれらの新規薬剤も薬剤排泄ポンプによって排出されることが判明した。一方、SAHAなどの耐性株に対して有効な薬剤があることも明らかとなった。

よって、これらの新規薬剤を骨軟部腫瘍に対し臨床応用する際には、基礎的な解析により有効性を慎重に吟味した上で、適応を判断する必要がある。

E. 結論

四肢発生の高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準治療を確立することを目的とし、現時点でもっとも有効性と考えられるADM+IFOによる術前術後補助化学療法の有効性と安全性を検討する第II相試験を開始した。全国26施設からなるJCOG骨軟部腫瘍グループ内で症例登録を行い、平成20年9月で登録を終了した。今後は、モニタリング及び結果解析を行っていく。本研究によってADM+IFO療法の有効性が示されれば、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法の確立が期待できる。また、悪性骨軟部腫瘍における薬剤耐性機序の解析と分子標的治療への応用についても研究を行った。

F. 健康危険情報

国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと思われるような健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

Oda Y, Iwamoto Y, et al.:

Different expression profiles of Y-box-binding protein-1 and multidrug resistance-associated proteins between alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Sci*, 99(4): 726-32, 2008

Yamamoto S, Iwamoto Y, et al.: Suberoylanilide Hydroxamic acid(SAHA)induces apoptosis or autophagy-associated cell death in chondrosarcoma cell lines. *Anticancer Res*, 28(3A): 1585-1591, 2008

Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.: Nonossifying fibroma accompanied by pathological fracture in a 12-year-old runner. *J Orthop Sports Phys Ther*, 38(7): 434-8, 2008

Ueda T, Iwamoto Y, et al.:

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(4): 304-12, 2008

Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.:

Epithelioid sarcoma with muscle metastasis detected by positron emission tomography *World J Surg Oncol*, 6: 84-89, 2008

Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.:

Mutation analysis of the Gadd45 gene at exon 4 atypical fibroxanthoma. *BMC Dermatol*, 9: 1-6, 2009

Tanaka K, Iwamoto Y, et al.:

Soft-tissue Sarcomas in the Extremities: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0304 *Jpn J Clin Oncol*, in press

松田秀一, 岩本幸英: 四肢悪性軟部腫瘍 *医学と薬学*, 59(2): 151-157, 2008

岩本幸英: V. 骨・軟部腫瘍 *整形外科*, 59(7): 733-739, 2008

岩本幸英 (分担執筆)

骨腫瘍 小児整形外科の実際 pp242-249 南山堂 東京 2008

岩本幸英 (分担執筆)

軟部腫瘍 小児整形外科の実際 pp250-254 南山堂 東京 2008

2. 学会発表

Yamamoto S, Iwamoto Y, et al.:

Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) inhibits growth of chondrosarcoma cells via induction of apoptosis and autophagic cell death.

The 54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (Mar. 2-5, 2008, San Francisco, USA)

田仲和宏, 松田秀一, 岩本幸英, 他: 転移性骨腫瘍に対する手術療法 (四肢) 第 81 回日本整形外科学会学術総会 (2008.5.22-25 札幌市)

芳田辰也, 松田秀一, 岩本幸英, 他: 骨・軟部腫瘍切除後マイクロサージャリーによる再建の合併症と対策 第 81 回日本整形外科学会学術総会 (2008.5.22-25 札幌市)

Matsumoto Y, Iwamoto Y, et al.

Clinical outcome of osteoplastic laminoplasty for intraspinal tumors at thoracolumbar and lumbar spine 第 81 回日本整形外科学会学術総会 (2008.5.22-25 札幌市)

松本嘉寛, 岩本幸英, 他: 転移性脊椎腫瘍に対する FDG-PET の有用性 第 69 回西日本脊椎研究会 (2008.6.13 福岡市)

播谷勝三, 松田秀一, 岩本幸英, 他:

傍脊柱に発生した骨外性 Ewing 肉腫/primitive neuroectodermal tumor の検討

第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

松浦傑, 岩本幸英, 他:

軟骨肉腫における ADAM28 発現に関する検討

第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

中村幸之, 岩本幸英, 他: Ewing 肉腫: EWS-Fli1 はユビキチンリガーゼである Skp2 の転写を促進す

る 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松市)

田仲和宏, 岩本幸英:

Ewing肉腫に対する分子標的治療

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松市)

松本嘉寛, 松田秀一, 岩本幸英, 他:

椎弓フックを使用した転移性頸椎腫瘍の手術成績

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松市)

坂本昭夫, 岩本幸英, 他:

異型繊維黄色腫における Gadd45Exon4 遺伝子変異
解析 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集
会 (2008.7.17-18 浜松市)

の野浩士, 岩本幸英, 他:

デスモイドにおける VEGF および血管新生との関
連について

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松市)

中敬彦, 岩本幸英, 他:

脊索腫における細胞周期異常

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松市)

松田秀一, 岩本幸英, 他:

当科における骨巨細胞腫の治療成績—フェノール,
エタノール処理の有用性—

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松市)

泉貞有, 岩本幸英, 他:

馬尾部に発生し髄膜播種・脳転移を来した脊髄
ependymoma の治療経験

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松市)

芳田辰也, 松田秀一, 岩本幸英, 他:

手指・足趾に発生した巨細胞修復性肉芽腫に対する
補助療法 (フェノール・エタノール) の検討

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松市)

小田義直, 岩本幸英, 他:

骨・軟部腫瘍の遺伝子診断

第23回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24 京都市)

松本嘉寛, 岩本幸英, 他:

Ewing肉腫に対する分子標的治療

第23回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24 京都市)

李岩, 岩本幸英, 他:

EWS-Fli1 融合蛋白質は p53 と結合を介し DNA の損
傷の応答を制御する 第67回日本癌学会学術総会
(2008.10.28-30 名古屋市)

孝橋賢一, 岩本幸英, 他:

類上皮肉腫における INI1 遺伝子異常

第67回日本癌学会学術総会
(2008.10.28-30 名古屋市)

松本嘉寛, 松田秀一, 岩本幸英, 他:

椎弓フックを使用した転移性頸椎腫瘍の手術成績
の検討 第46回日本癌治療学会総会

(2008.10.30-11.1 名古屋市)

高崎実, 松田秀一, 岩本幸英, 他:

大腿骨近位部悪性腫瘍に対する腫瘍用人工関節の
術後成績 第46回日本癌治療学会総会

(2008.10.30-11.1 名古屋市)

行實公昭, 岩本幸英, 他:

脊髄 schwannomatosis の臨床的特徴について

第116回西日本整形・災害外科学会
(2008.11.29-30 宮崎市)

烏山和之, 岩本幸英, 他:

頸髄に発生した hemangiopericytoma の2例

第116回西日本整形・災害外科学会
(2008.11.29-30 宮崎市)

中村幸之, 松田秀一, 岩本幸英, 他:

鼠径部軟部肉腫が疑われた有棘細胞癌・

センチネルリンパ節転移の一症例

第116回西日本整形・災害外科学会
(2008.11.29-30 宮崎市)

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

膝蓋骨の合併切除を要する高悪性軟部肉腫に対する標準再建術式についての検討

研究分担者 荒木 信人 大阪府立成人病センター整形外科 主任部長

研究要旨 膝蓋骨に接して発生した高悪性軟部肉腫に対して、腫瘍及び膝蓋骨、靭帯を合併切除した後の再建方法として、術中体外照射自家骨・靭帯を用い、その成績を検討した。皮弁形成も必要のため長時間手術となるが、extension lag は 0-5 度で、膝進展機構の再建には有用であった。

A. 研究目的

高悪性軟部肉腫に対する手術療法は腫瘍広範切除が原則で、膝蓋骨に接して発生した場合は膝関節伸展機構の合併切除が標準治療である。しかし切除のみでは膝の進展機構の消失により術後患肢機能低下が著しい。今回、切除後の再建方法の標準化を目指して、術中体外照射自家骨・靭帯を用いた再建方法の検討を行った。

B. 研究方法

対象は膝蓋骨周囲に発生した悪性軟部肉腫症例 4 例である。性別は男性 1 例、女性 3 例、年齢は平均 57 歳、組織型は Myxoid liposarcoma 2 例、Clear cell sarcoma、Myxofibrosarcoma が各々 1 例、経過観察期間は平均 4 年 1 ヶ月（8 ヶ月～7 年 1 ヶ月）である。手術方法は腫瘍の発生部位が膝蓋骨より近位に存在した 1 症例では、近位部は大腿四頭筋を膝蓋骨付着部より近位部で横切、遠位部は膝蓋靭帯を横切し膝蓋骨と腫瘍を一塊にして腫瘍を摘出した。再建は横切した筋あるいは靭帯を各々端々縫合した。腫瘍が膝蓋骨より遠位部で膝蓋腱に接して存在した 3 症例では、近位部は膝蓋骨を半切し、遠位部は膝蓋腱付着部を温存するため、付着部を取り囲むように脛骨粗面を骨切りし、腫瘍とともに切除した。再建は膝蓋骨を Tension band and wiring、脛骨近位部を Locking Compression Plate で再建した。いずれの方法においても摘出した標本から腫瘍を可及的に搔爬した後、標本を滅菌容器に入れ体外放射線治療 50Gy を施行した上で再移植した。（倫理面への配慮）

術中体外照射自家骨・靭帯移植法は既に確立された骨移植法であり、適切な手術説明と本人の同意のもとに行い、個人情報とは連結可能匿名化した。

C. 研究結果

手術時間は 5 時間 25 分～10 時間 35 分で、平均 8

時間 40 分であった。皮膚の再建を要した症例は 3 例で、皮弁による再建に約 3 時間程度要した。1 例は、皮弁の感染に伴い再手術を施行した。全例局所再発は認めなかった。膝蓋骨全照射し再建した 1 例では、軟性組織で連続性を保っているものの膝蓋骨が消失した。膝蓋骨を骨切りし、tension band and wiring で再建した 3 例は温存された。膝関節の Extension lag は 0 度と 5 度が各々 2 例であり、いずれの症例も膝関節伸展機構は温存された。術後 ADL は 2 例が独歩、2 例が杖歩行であった。生命予後は CDF が 3 例、NED が 1 例であった。

D. 考察

膝蓋骨に接して悪性軟部腫瘍が存在する場合は、膝蓋骨とともに腫瘍を切除する必要がある。すなわち、膝関節伸展機構を切除することを余儀なくされる。切除後の伸展機構の再建は、術後の ADL を維持するためにも重要である。軟部腫瘍切除後の膝関節伸展機構を再建する方法として広背筋皮弁による報告があり、筋肉のみで再建する方法である。今回我々が用いた方法は術中体外照射を併用した自家骨・靭帯再建方法である。術中体外照射は、処理骨移植法の一つで、広範切除の際に腫瘍と一塊に摘出した骨に、殺細胞処理として体外での 50Gy の一括放射線照射を加え、腫瘍細胞を根絶させた上で体内に戻し患肢を再建する方法である。本法を用いた 4 症例はいずれも局所再発を認めず、局所のコントロールに優れていた。これは再建に関わる制限が少ないため十分な切除縁が取れるためと思われる。また、再建材料としても、腫瘍細胞を死滅させた上で使用し、切除部位の形状、適合を考慮する必要がなく、再建自体は比較的短時間に行うことができる。さらに、移植骨を含む膝蓋大腿関節は Charcot 関節と同様の脱神経状態であるためほとんど痛みがなく、術後のリハビリテーションも比較的順調に経過した。1 例は、経過観察中に膝蓋骨が消失したものの

の膝関節伸展能力は温存されていた。消失の原因は、膝蓋骨を全照射したために骨への血流が再開されず、血行のない状態が続いており、そこに骨折が生じたために断片化した骨への血管進入と骨吸収が急速に進行したと考えている。

E. 結論

広背筋皮弁のみによる再建に比較して、手術時間が長いものの、術前の ADL に近いレベルまで回復を見込めることから本方法は膝蓋骨の合併切除を余儀なくされる悪性軟部肉腫に対する標準となり得る有用な手術方法と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ueda T, Araki N, et al.: 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(4): 304-12, 2008

Ishiguro N, Araki N, et al.: Expression of cardiac ankyrin repeat protein, CARP, in malignant tumors: diagnostic use of CARP protein immunostaining in rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol*, 39(11): 1673-1679, 2008

Niimi R, Araki N, et al.: Usefulness of limb salvage surgery for bone and soft tissue sarcomas of the distal lower leg. *J Cancer Res Clin Oncol*, 134(10): 1087-95, 2008

Hamada K, Araki N, et al.: FDG-PET evaluation of chondromyxoid fibroma of left ilium. *Clin Nucl Med*, 34(1): 15-7, 2009

荒木信人：【他臓器癌の脊椎・脊髄への転移 その診断のコツと pitfall】疫学的考察ならびに診断のエッセンス 原発巣診断と各癌の特徴。脊椎脊髄ジャーナル, 21(7): 730-737, 2008

荒木信人：【キーワードでカンタン理解 整形外科疾患の病態生理と術前術後ケア】腫瘍。整形外科看護 秋季増刊, 270-294, 2008

荒木信人：悪性骨腫瘍切除後の再建法-放射線照射骨 Arthritis, 6(3): 18-27, 2008

南野勝彦, 荒木信人, 他：腫瘍用人工膝関節全置換術後 8 年で部品交換を行った大腿骨遠位悪性骨腫瘍の 1 例。整形外科, 59(1): 50-54, 2008

上田孝文, 荒木信人, 他：骨・軟部悪性腫瘍に対する集学的治療体系の進歩とその最前線。日本整形外科学会雑誌, 82(4): 255-70, 2008

高木麻里, 荒木信人, 他：骨転移を有する肺癌患者に対する集学的治療の試み。癌と化学療法, 35(10): 1783-6, 2008

濱田健一郎, 荒木信人, 他：膝蓋骨の合併切除を要する悪性軟部肉腫に対する手術療法。中部整災誌, 51(5): 845-6, 2008

木村勇人, 荒木信人, 他：卵巣原発 primitive neuroectodermal tumor の 1 例。診断病理, 25(2): 129-31, 2008

川田豊, 荒木信人, 他：MRI 拡散強調像を施行したプロディ骨腫瘍の 1 例。臨床放射線, 53(8): 1029-33, 2008

2. 学会発表

Hamada K, Araki N, et al.: Intercalary endoprosthesis reconstruction for impending pathological fractures in patients with femoral diaphyseal bone metastases. 7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society(2008 北京)

王谷英達, 荒木信人, 他：大腿骨近位部転移性骨腫瘍に対する腫瘍用人工骨頭置換術の治療成績。第 110 回中部日本整形外科災害外科学会(2008/4/11 大津市)

藤本哲徳, 荒木信人, 他：Solitary Fibrous Tumor の画像診断。第 110 回中部日本整形外科災害外科学会(2008/4/11 大津市)

濱田健一郎, 荒木信人, 他：膝蓋骨の合併切除を要する悪性軟部肉腫に対する手術療法。第 110 回中部日本整形外科災害外科学会(2008/4/11 大津市)

荒木信人：治療ガイドライン策定に向けて。第 81 回日本整形外科学会(2008/5/22-25 札幌市)

橋本伸之, 荒木信人, 他: Myxoid/round cell liposarcoma に対する化学療法施行例の検討第 81 回日本整形外科学会 (2008/5/22-25 札幌市)

田宮大也, 荒木信人, 他: 上腕骨遠位部骨腫瘍に対し腫瘍用人工肘関節を用いて再建した 2 例. 第 45 回日本リハビリテーション学会 (2008/6/4-6/6 横浜市)

中紀文, 荒木信人, 他: 膝蓋靭帯周辺軟部肉腫広範切除後自家照射骨・靭帯再建法. 第 41 回日整会骨・軟部腫瘍学会 (2008/7/17-18 浜松市)

濱田健一郎, 荒木信人, 他: 脛骨遠位骨腫瘍に対する人工脛骨置換術. 第 41 回日整会骨・軟部腫瘍学会 (2008/7/17-18 浜松市)

橋本伸之, 荒木信人, 他: Kotz 下肢再建システム術後 10 年経過症例の検討. 第 41 回日整会骨・軟部腫瘍学会 (2008/7/17-18 浜松市)

田中太晶, 荒木信人, 他: 腫瘍用人工膝関節の大腿骨内ステム折損に対する再置換時の工夫 中空リーマの開発. 第 41 回日整会骨・軟部腫瘍学会 (2008/7/17-18 浜松市)

竹中聡, 荒木信人, 他: 滑膜肉腫における SS18-SSX の発現抑制実験. 第 41 回日整会骨・軟部腫瘍学会 (2008/7/17-18 浜松市)

荒木信人: 転移巣治療後長期無病生存例の検討. 第 41 回日整会骨・軟部腫瘍学会 (2008/7/17-18 浜松市)

中紀文, 荒木信人, 他: 骨・軟部腫瘍の治療 Future perspectives 骨・軟部腫瘍治療の新展開 SYT-SSX を標的とする滑膜肉腫(synovial sarcoma, SS)分子標的療法の可能性. 第 23 回 日本整形外科学会基礎学術集会 (2008/10/23-24 京都市)

竹中聡, 荒木信人, 他: ヒト滑膜肉腫における SS18-SSX の発現抑制効果の検討. 第 23 回 日本整形外科学会基礎学術集会 (2008/10/23-24 京都市)

中紀文, 荒木信人, 他: 滑膜肉腫は間葉系幹細胞から生じうる. 第 67 回日本癌学会総会(10/28 名古屋市)

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