

4. PTENノックダウンによるカフェイン効果の減弱
siRNAによりPTENをノックダウンしたところ、カフェイン刺激によるAkt抑制効果は減弱した。このことから、カフェインによるアポトーシスにはPTENが関与していることがいえる。
5. カフェインとシスプラチンによる細胞増殖抑制作用
カフェイン0.5 mMとシスプラチン2 μ g単独に比べ、カフェイン0.5 mMとシスプラチン2 μ gの併用で細胞増殖が著明に抑制されていた。
6. カフェインとシスプラチンによるPTEN、Akt、caspase 3の変化
シスプラチン2 μ gで30分間刺激したところ、p-Akt (活性化Akt) の抑制、p-PTEN (不活性化PTEN) の抑制、cleavage-caspase 3の上昇を認めた。また、同時にカフェイン0.5 mMで刺激したところ、Akt、PTEN、caspase 3の反応は増強された。

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。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の他の疾患での報告には、膝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

エ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。

in vitroの実験で、カフェインの新たな経路が発見された。これまで、カフェイン併用化学療法メカニズムとしてATM、ATR阻害作用が明らかにされている。ATM、ATRは細胞周期を制御する分子であり、DNAに損傷を受けた細胞はATM、ATRを介して細胞周期をG1/S期やG2/M期で遅延させ、DNAを修復する。カフェインはATM、ATRを阻害することにより、細胞のアポトーシスを誘導する。カフェインは高濃度になると単独で細胞増殖を抑制するが、そのメカニズムは不明であった。

われわれはがん抑制遺伝子産物PTENに注目し、カフェインがPTENとその下流にあるがん遺伝子産物Aktに与える影響について解析した。また、カフェインはテオフィリンと同様にキサンチン誘導体であり、PDEを阻害してcAMPを上昇させる。そこでカフェインの細胞増殖抑制作用におけるcAMPの関与を検討するため、カフェイン以外の刺激によりcAMPを上昇させてPTEN、Aktの変化を調査した。カフェインやIBMXはPDE阻害薬であり、cAMPの分解を抑制してcAMPを上昇させる。一方、forskolinはアデニル酸シクラーゼを刺激してcAMPの合成を促進する。カフェイン、IBMXはいずれもp-VASPを上昇させており、このことからcAMPが上昇したといえる。また、その際にPTENは活性化、Aktは不活性化していた。このことからcAMPの上昇がPTEN活性化、Akt不活性化を導くことが示唆される。また、forskolin刺激でcAMPを上昇させるとPTENは活性化、Aktは抑制された。以上からcAMPはPTENを活性化、Aktを抑制しているといえる。また、siRNAによりPTENをノックダウンしたところ、これらの作用は減弱しており、カフェインによるAkt抑制にはPTENが関与していることが証明された。

今回の実験でシスプラチンはカフェインを併用することによりその細胞増殖抑制効果が増強された。また、シスプラチンにカフェインを併用することによりcaspase 3の活性化も増強しており、カフェインはアポトーシス誘導を増強したといえる。

以上のことから、カフェインはPDEを阻害することによりcAMPを上昇させ、がん抑制遺伝子産物PTENを活性化、がん遺伝子産物Aktを不活性化することによりアポトーシスを誘導するといえる。カフェインは単独でもアポトーシス誘導作用を有しており、このメカニズムはカフェイン併用化学療法に大きく関与していると考えられる。

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、2010年3月末現在患者登録は終了したが、予後調査中であり、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 Hayashi K, Yamauchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Bouvet M, Wessels J, Hoffman RM: A color-coded orthotopic nude-mouse treatment model of brain-metastatic paralyzing spinal cord cancer that induces angiogenesis and neuro genesis. *Cell Prolif* 42: 75-82, 2009.
- 2 Hayashi K, Zhao M, Yamauchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Hoffman RM: Cancer metastasis directly eradicated by targeted therapy with a modified *Salmonella typhimurium*. *J Cell Biochem* 106: 992-998, 2009.
- 3 Hayashi K, Zhao M, Yamauchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Kishimoto H, Bouvet M, Hoffman RM: Systemic targeting of primary bone tumor and lung metastasis of high-grade osteosarcoma in nude mice with a tumor-selective strain of *Salmonella typhimurium*. *Cell Cycle* 8: 870-875, 2009.

- 4 Nishida Y, Isu K, Ueda T, Nishimoto Y, Tsuchiya H, Wada T, Sato K, Tsukushi S, Sugiura H: Osteosarcoma in the elderly over 60 years: A multicenter study by the Japanese musculoskeletal oncology group. **J Surg Oncol** 100: 48-54, 2009.
- 5 Hayashi M, Tsuchiya H, Otoi T, Agung B, Yamamoto N, Tomita K: Influence of freezing with liquid nitrogen on whole-knee joint grafts and protection of cartilage from cryoinjury in rabbits. **Cryobiology** 59: 28-35, 2009.
- 6 Hayashi K, Tsuchiya H, Yamamoto N, Shirai T, Yamauchi K, Takeuchi A, Kawahara M, Miyamoto K, Tomita K: Impact of serum caffeine monitoring on adverse effects and chemotherapeutic responses to caffeine-potentiated chemotherapy for osteosarcoma. **J Orthop Sci** 14: 253-258, 2009.
- 7 Nagakura C, Hayashi K, Zhao M, Yamuchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Bouvet M, Hoffman RM: Efficacy of a genetically-modified Salmonella typhimurium in an orthotopic human pancreatic cancer in nude mice. **Anticancer Res** 29: 1873-1878, 2009.
- 8 Shirai T, Tsuchiya H*, Shimizu T, Ohnari K, Zen Y, Tomita K: Prevention of pin tract infection with titanium-copper alloys. **J Biomed Mater Res B Appl Biomater** 91B: 373-380, 2009.
- 9 Takeuchi A, Tsuchiya H*, Shirai T, Hayashi K, Nishida H, Tomita K: Occlusive dressing for large soft tissue defects following soft tissue tumor excisions **J Orthop Sci** 14: 385-390, 2009.
- 10 Tome Y, Tsuchiya H*, Hayashi K, Yamauchi K, Sugimoto N, Kanaya F, Tomita K, Hoffman RM: In vivo gene transfer between interacting human osteosarcoma cell lines is associated with acquisition of enhanced metastatic potential. **J Cell Biochem** 108:362-367, 2009.
- 11 Mashima N, Yamamoto H, Tsuboi I, Tsuchiya H, Tanaka Y, Watanabe S: Correction of hallux valgus deformity using the center of rotation of angulation method. **J Orthop Sci** 14: 377-384, 2009.
- 12 Kimura H, Tsuchiya H*, Shirai T, Nishida H, Hayashi K, Takeuchi A, Ohnari I, Tomita K: Caffeine-potentiated chemotherapy for metastatic osteosarcoma. **J Orthop Sci** 14: 556-565, 2009.
- 13 Sakayama K, Kidani T, Sugawara Y, Tsuchiya H, Fujibuchi T, Tanji N, Yamamoto H, Tsuchiya H: Reconstruction using a frozen bone method for osteosarcoma of the talus. A case report and review of the literature. **Anticancer Res** 29: 4093-4098, 2009.
- 14 Kimura H, Zhang L, Zhao M, Hayashi K, Tsuchiya H, Tomita K, Bouvet M, Wessels J, Hoffman RM: Targeted therapy of spinal cord glioma with a genetically modified Salmonella typhimurium. **Cell Prolif**, 2009.
- 15 Kimura H, Hayashi K, Yamauchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Kishimoto H, Bouvet M, Hoffman RM: Real-time imaging of single cancer-cell dynamics of lung metastasis. **J Cell Biochem** 109: 58-64, 2009.
- 16 Tanzawa Y, Tsuchiya H*, Shirai T, Hayashi K, Zen Y, Tomita K: Histological examination of frozen autograft treated by liquid nitrogen removed after implantation. **J Orthop Sci** 14: 761-768, 2009.
- 17 白井寿治, 土屋弘行, 富田勝郎, 清水徹, 全陽: チタン銅合金による創外固定ピン感染の予防—ステンレスとチタンをコントロールとしたin vitro及びin vivo研究—. **日本創外固定・骨延長学会雑誌** 20: 31-35, 2009.
- 18 西田英司, 土屋弘行, 松原秀憲, 高戸慶, 高田宗知, 富田勝郎: 広範な骨欠損を伴う開放性両側pilon骨折に対し創外固定を用いて治療した1例. **日本創外固定・骨延長学会雑誌** 20: 37-41, 2009.
- 19 大成一誓, 土屋弘行, 白井寿治, 林克洋, 武内章彦, 安竹秀俊: 石灰化を伴った手指の血管平滑筋腫の1例. **中部整災誌** 52: 435-436, 2009.
- 20 西田英司, 土屋弘行, 松原秀憲, 高田宗知, 富田勝郎: 広範な骨欠損を伴う開放

- 性pilon骨折に対しTaylor Spatial Frameによる骨移動術後足関節固定を行った1例. 中部整災誌 52: 763-764, 2009.
- 21 丹沢義一, 土屋弘行, 白井寿治, 西田英司, 松原秀憲, 富田勝郎: 治療に難渋した放射線照射後大腿骨骨折のMRSA感染性偽関節の1例. 中部整災誌 52: 1389-1390, 2009.
- 22 武内章彦, 土屋弘行, 富田勝郎: VI腫瘍. 骨巨細胞腫の診断と治療. MB Orthop 22: 161-168, 2009.
- 23 土屋弘行: 関節機能温存法—人工関節か代替法か・・・ 臨整外 44: 560-564, 2009.
2. 学会発表
- 1) Biological Reconstruction
Orthopedic Seminar at South Valley University (Sohag, Egypt, 4月27日, 2009)
- 2) #1 Infected nonunion: a variety of treatment with external fixator
#2 Reconstruction with distraction osteogenesis after tumor resection
#3 Ankle mobilization with natural hinge
#4 Application of external fixation for benign bone tumors
5th International Course of Skeletal Deformities Corrections of the Egyptian Orthopaedic Association (Cairo, Egypt, 4月29日～5月1日, 2009)
- 3) Treatment strategy of nonunion using distraction osteogenesis
台北榮民総医院整形外科セミナー (台北, 台湾, 5月22日, 2009)
- 4) Biological reconstruction in limb-sparing surgery
台北榮民総医院50周年院慶骨科医学最新進展国際検討会 (台北, 台湾, 5月23日, 2009)
- 5) Biological reconstruction for tumor surgery
The 50th Memorial International Orthopaedic Symposium in Kyungpook National University (Daegu, Korea, 5月30日, 2009)
- 6 外傷に対する創外固定の有用性
石川県労働災害保険教育研修講演 (金沢, 6月14日, 2009)
- 7) 骨腫瘍再建術のUp-to-Date
第83回東京医科歯科大学整形外科集談会 (東京, 7月4日, 2009)
- 8) 難知性骨折および合併症に対する創外固定の応用
第1回秋田県骨代謝エビデンスセミナー (秋田, 8月28日, 2009)
- 9) #1: Antibacterial material: antibiotic-impregnated CPC and iodine-supported titanium
#2: Tumor reconstruction with distraction osteogenesis
#3: Treatment of non-union and bone infection
#4: Biological reconstruction after tumor resection
The 19th Annual Baltimore Limb Deformity Course & Osteomyelitis and Segmental Bone Defects Course (Baltimore, USA, 9月6-11日, 2009)
- 10 Biological reconstruction after tumor resection
5th International Scientific Symposium of Total Knee Arthroplasty
7th Meeting of the Circle of Friends of German and Polish Orthopaedics and Traumatology (Krakow, Poland, 10月8-10, 2009)
- 11) カフェイン併用化学療法
第175回骨軟部腫瘍症例検討会 (東京, 12月8日, 2009)
- 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 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。研究開始から本年度まで当院整形外科で治療高悪性度骨腫瘍 5 例、軟部腫瘍 8 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及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 年度から 21 年度までに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 5 例、軟部腫瘍症例 8 例について患者の登録を行った。症例の内訳は男性 9 例、女性 4 例で 45.8 ± 13.5 歳。評価対象病変としては、副鼻腔 1 例、前腕 1 例、胸壁 1 例、鼠径部～大腿 3 例、脛骨 1 例、上腕骨 1 例、背部 1 例、大腿骨 2 例、肺 2 例である。病理組織は骨肉腫 5 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 2 例)、悪性末梢神経鞘腫瘍 1 例、滑膜肉腫 2 例であった。病期は Stage IV 7 例、Stage III 2 例、Stage IIB 3 例、Stage II 1 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、IFM+Etoposide を術前、術後に施行した。2010 年 3 月現在、手術 (腫瘍広範切除術) 9 例、放射線治療 1 例、経過観察を 3 例に施行した。

経過は 6 例で途中中止、完遂は 7 例であった。転帰は経過観察途中ながら CDF が 7 例、AWD が 5 例、DOD は 1 例である。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 PD3 例、NC5 例、PR5 例であった。切除標本による化学療法の効果判定では Grade 0 が 4 例、Grade 1 が 2 例、Grade 2 が 2 例、Grade 3 が 1 例であった。本臨床研究中の Grade 3 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。その他、白血球低下、錯乱、悪心、嘔吐、腎機能低下が認められた。

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 13 例のうち、一般的に予後不良とされる Stage IV の患者が 7 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、2010 年 3 月の途中段階であるが 3 例で無病生存の状態である。特にリンパ節転移への有効性がそのうち 2 例で確認された。

また完遂率について、臨床経過途中で中止した症例は 6 例あった。自己都合が 3 例 (宗教上の理由で標準的治療を途中で断念が 1 例、精神的に耐えられないとの理由 2 例) と最も多かった。途中で継続を断念した 1 例は Stage IV でカフェイン併用化学療法を開始、治療中は MR (Minor Response) の状態であったが、中断後に腫瘍が増大し、肝転移からの肝不全で DOD となった。1 例は S 状結腸穿孔、敗血症、腎障害を併発したため継続を断念した。1 例は著名な骨髄抑制と発熱により、1 例は肺転移病巣の明らかな拡大により断念せざるを得なかった。

安全性 (副作用) に関しては、Grade 2 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。特徴的副作用には、可逆的であるが神経障害の増悪（腫瘍による肋間神経痛の増悪）が 1 例でみられた。

E. 結論

本研究は 2010 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. Caffeine 併用化学療法が著効した骨肉腫の症例

田口晋, 家口尚, 星学, 大戎直人, 瀧上順誠, 高岡邦夫

中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2009;52:423-424

2. 当院における軟骨肉腫の治療成績

星学, 田口晋, 家口尚, 青野勝成, 高見勝次, 高岡邦夫

中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2009;52:421-422

3. 【整形外科疾患における interventional radiology】 転移性腫瘍に対するラジオ波焼灼法

家口尚, 高見勝次, 青野勝成, 星学, 田口晋

関節外科 2009;28:738-745

4. 肉腫の脊椎部転移病変に対する Navigation を用いたラジオ波焼灼治療

家口尚, 日高典昭, 星学, 田口晋, 辻尾唯雄

中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2009;52: 309-310

5. 腸腰筋膿瘍との鑑別を要した Anaplastic large cell lymphoma の 1 例

星学, 田口晋, 大戎直人, 若狭研一, 高岡邦夫

整形外科 2009 ; 60 : 966-969

6. Zolendronic acid 投与による転移性骨腫瘍患者の骨代謝マーカーの推移

高橋真治, 星学, 田口晋, 月山国明, 中村博亮

中部整災 2009 ; 52 : 969-970

7. 1 歳男児に発生した足底線維腫症の 1 例

星学, 家口尚, 田口晋, 瀧上順誠, 安田宏之, 高岡邦夫

整形外科 2009 ; 60 : 1274-1276

8. 悪性骨軟部腫瘍に対する治療の工夫 高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法における血液/生化学的有害事象についての検討

星学, 田口晋, 家口尚, 高岡邦夫, 中村博亮

中部整災 2009 ; 52 : 835-836

9. 仙骨部に発生した神経鞘腫の 2 例

星学, 家口尚, 田口晋, 高岡邦夫

整形外科 60 : 1375-1378, 2009

10. 臨床病理カンファレンス 骨肉腫

総合臨床 2010 : 59 ; 469-477

星学, 伊倉義弘, 若狭研一, 名嘉山哲雄, 西山典利, 石井健太郎, 早川景子, 田口晋, 家口尚, 中村博亮, 上田真喜子

11. Unplanned resection of a primary malignant bone tumor: a case of three cases
M Hoshi, M Ieguchi, S Taguchi, K Takaoka
European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology, 2009;19:367-371

12. A case report of surgical debulking for a huge mass of elephantiasis neuromatosa
M Hoshi, M Ieguchi, S Taguchi, S Yamasaki
Rare Tumors 2009; 1:11.
doi:10.4081/rt.2009.e11

13. Skeletal metastasis from sarcoma: a report of three cases
M Hoshi, S Taguchi, M Ieguchi
European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology, Springer Paris, 21.10.2010 (in press)

研究発表

1. M Ieguchi; M Hoshi; S Taguchi; J Takada; N Hidaka
Navigation surgery in bone and soft tissue tumor
15th International Symposium on Limb

Salvage/Combined ISOLS/MSTS Annual Meeting

Boston Massachusetts United States Sep 23, 2009-26, 2009

2. M Hoshi, M Ieguchi, S Taguchi, K Hayakawa, M Aono, M Takami, H Nakamura Survival rate in patients with metastatic bone lesions of lung cancer using EGFR kinase receptor inhibitor in Japan 15thInternational Symposium on Limb Salvage/Combined ISOLS/MSTS Annual Meeting

Boston Massachusetts United States Sep 23, 2009-26, 2009

3. K Hayakawa, M Hoshi, M Ieguchi, M Takami, S Taguchi, M Aono, K Takaoka, H Nakamura FDG-PET evaluation for liposarcoma 15thInternational Symposium on Limb Salvage/Combined ISOLS/MSTS Annual Meeting

Boston Massachusetts United States Sep 23, 2009-26, 2009

1. 家口尚, 高田潤, 日高典昭, 星学, 早川景子, 田口晋
股関節包外切除を施行した骨肉腫の一例
第 113 回中部日本整形外科災害外科学会

2. 高田潤, 家口尚, 日高典昭, 橘真由美, 寺村一裕
大腿骨病的骨折で初診した G-CSF 産生肺癌の 1 例
第 113 回中部日本整形外科災害外科学会

3. 大戎直人, 星学, 早川景子, 家口尚, 田口晋, 中村博亮
7 例の大腸癌骨転移の治療成績
第 113 回中部日本整形外科災害外科学会

4. 早川景子, 星学, 大戎直人, 家口尚, 田口晋, 中村博亮
当院における腎癌骨転移の治療経験
第 113 回中部日本整形外科災害外科学会

5. 当院整形外科を受診した 5 例の食道癌骨転移
星学, 早川景子, 家口尚, 大戎直人, 田口晋, 中村博亮
第 113 回中部日本整形外科災害外科学会

6. 高田潤, 日高雅昭, 瀧上順誠, 金城養典, 笹岡隆一, 仁田史人, 家口尚
重粒子線治療後に遅発性に神経障害を呈した右肘類上皮型血管内皮腫の 1 例
第 20 回日本末梢神経学会

7. 家口尚, 星学, 高見勝次, 田口晋, 高岡邦夫, 青野勝成, 袴史明, 久田原郁夫
骨外性粘液型軟骨肉腫の 2 例
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会

8. 当院骨・軟部腫瘍外来における患者の受診状況
月山国明, 星学, 田口晋, 高橋真治, 家口尚, 大戎直人, 高岡邦夫
当院骨・軟部腫瘍外来における患者の受診状況
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会

9. Zoledronic acid 投与による転移性骨腫瘍患者の骨代謝関連マーカーの推移
高橋真治, 星学, 田口晋, 家口尚, 高岡邦夫
骨軟部
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会

10. 安田宏之, 星学, 家口尚, 高岡邦夫
非小細胞肺癌の転移部における病的骨折に対する Gefitinib の有効性
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会

11. 星学, 田口晋, 家口尚, 青野勝成, 高見勝次, 早川景子, 高岡邦夫
不適切切除後に受診した軟部肉腫の治療成績
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会

12. 大戎直人, 星学, 田口晋, 家口尚, 高岡邦夫
大腿骨遠位の転移を伴う脛骨近位骨肉腫に対し navigation 併用下に腫瘍切除術を施行した 1 例
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会

13. 田口晋, 星学, 早川景子, 高橋真治, 月

山国明, 大戎直人, 錦野匠一, 家口尚, 高岡邦夫

PGE1 投与による化学療法時の腎機能障害予防
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会

14. 早川景子, 家口尚, 星学, 田口晋, 高見勝次, 青野勝成, 高岡邦夫

脂肪肉腫における FDG-PET の有用性についての検討

第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会

15. 家口尚, 日高昭典, 高田潤, 星学, 早川景子, 田口晋, 鎌田正, 宮脇大輔, 村上昌雄, 上田孝文, 荒木信人

粒子線治療を選択した骨軟部腫瘍症例の検討
第 47 回日本癌治療学会

16. 星学, 家口尚, 高見勝次, 青野勝成, 田口晋, 早川景子, 中村博亮

肺癌骨転移に対する整形外科的治療
第 47 回日本癌治療学会

17. 早川景子, 星学, 田口晋, 家口尚, 中村博亮

脂肪肉腫における FDG-PET の有用性についての検討

第 47 回日本癌治療学会

18. 家口尚, 高田潤, 星学, 田口晋, 上田孝文, 荒木信人

中部日本整形外科災害外科学会雑誌
悪性骨軟部腫瘍に対する治療の工夫 重粒子線治療を選択した骨軟部腫瘍症例の検討
第 112 回中部日本整形外科災害外科学会

19. 早川景子, 家口尚, 星学, 田口晋, 山崎真哉, 高岡邦夫

悪性腫瘍が疑われた左橈骨 BCG 骨髄炎の 1 例
第 112 回中部日本整形外科災害外科学会

20. Zoledronic Acid 投与による転移性骨腫瘍患者の骨代謝関連マーカーの推移

高橋真治, 星学, 田口晋, 月山国明, 高岡邦夫

第 112 回中部日本整形外科災害外科学会

21. 当院骨軟部腫瘍外来における患者の受診状況

月山国明, 星学, 田口晋, 高橋真治, 家口尚, 高岡邦夫

第 112 回中部日本整形外科災害外科学会

22. 星学, 家口尚, 田口晋, 青野勝成, 高見勝次, 高岡邦夫

悪性骨軟部腫瘍に対する治療の工夫 高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法における血液/生化学的有害事象についての検討

第 112 回中部日本整形外科災害外科学会

23. 高下智子 家口尚 津田有紀 嶽小原恵
岡本佳子 笠川待子 門野志保 館よし子
山下朋子

悪性骨軟部腫瘍患者の高用量カフェイン併用化学療法における中枢神経興奮作用とその症状緩和

第 3 回日本緩和医療薬学会年会

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

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 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3例登録している。組織型は骨平滑筋肉腫1例、多形型脂肪肉腫1例、粘液型脂肪肉腫1例、PNET1例である。

骨平滑筋肉腫症例の術前化学療法の効果判定はPR、組織学的効果判定はgrade 2であった。術後化学療法を1クール施行した時点本人希望により中止とした。多形型脂肪肉腫症例では術前化学療法効果判定でNC、組織学的効果判定でgrade 0であった。術後化学療法を3クール施行した時点本人希望により中止とした。粘液型脂肪肉腫症例では術前化学療法効果判定でPR、組織学的効果判定でgrade 0であった。術前4クール施行した後に細菌性肺炎を発症し、手術を行い、術後化学療法を3クール施行した時点本人希望により中止とした。PNET症例は現在化学療法を3クール施行した時点で腫瘍の著名な縮小を認めている。中止した3例とも現在のところ再発・転移は認めていない。

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った。有効性は脂肪肉腫に関しては組織学的には有効性を認めなかったが、従来の化学療法でも効果が出にくい組織形のためと考えられた。骨平滑筋肉腫は従来の化学療法では効果の出にくい組織形であるが画像的にも組織学的にも効果を認めカフェインの有効性を認めるものと考えられた。

E. 結論

軟部腫瘍の2例では効果を認めなかったが、従来の化学療法で効果の出にくい平滑筋肉腫において効果を認めた。中止となった全例で再発・転移は認めておらず、カフェイン併用化学療法の有効性が示唆された。

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

Kenshi Sakayama, Teruki Kidani, Yoshifumi Sugawara, Hisamichi Tauchi, Taketsugu Fujibuchi, Nozomu Tanji, Haruyasu Yamamoto, Hiroyuki Tsuchiya; Reconstruction Using a Frozen Bone Method for Osteosarcoma of the Talus. A Case Report and Review of the Literature. Anticancer Res, in press (2009)

Shogo Nagamatsu, Kenshi Sakayama, Junji Kamogawa, Hiroki Nakaoka, Koji Hashimoto, Haruyasu Yamamoto; Accidentally severed foot at the Chopart joint. A case repor

t. Foot and ankle Int. in press (2009)

Kamei S, Sakayama K, Tamashiro S, Aizawa J, Miyawaki J, Miyazaki T, Yamamoto 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. 27:909-15 (2009)

藤渕剛次, 坂山憲史, 木谷彰岐, 亀井節也, 相澤淳一, 山本晴康: 高HDL血症を合併した腱黄色腫症の一例. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌. 52, 207 (2009)

奥田俊介, 鴨川淳二, 日野和典, 仁井田卓, 山川久秀, 山岡慎大朗, 坂山憲史, 山本晴康, 雁木淳一: 医療崩壊を来した公的病院での整形外科非常勤医師の役割. 日本整形外科学会雑誌. 83 (2), S265 (2009)

坂山憲史, 亀井節也, 木谷彰岐, 藤渕剛次, 宮脇城二, 相澤淳一, 中村篤志, 山本晴康, 升野博志: 湿布の転移巣に対する抗腫瘍効果について. 愛媛医学. 28 (1), 1-4 (2009)

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結果

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
協力研究者 熊谷 直子 富山大学大学院 バイオ統計学・臨床疫学技能補佐員

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オープン臨床試験を平成 19 年より実施し、現在までに登録された 79 症例のデータに基づく解析結果を提示した。カフェイン併用療法の有効率は当初の予想に近い良好な成績であり、安全性についても全く問題点は見られなかった。

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 症例を目標にしたオープン臨床試験である。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・生存率等の指標等で評価する。まだ症例登録は継続中ではあるが、報告書作成のために現在までに集積されたデータ(まだ完全に修正・固定はされていないので、今後変更の可能性はある)に基づいて平成 20 年度に計画した統計解析を実施し、カフェイン併用療法の有効性・安全性の評価を行う。

B. 研究方法

骨腫瘍と軟部腫瘍に分けて解析する。登録状況の報告に続き、本試験のプライマリーエンドポイントである奏効率(ORR: Objective Response Rate)の結果を提示する。奏効率については画像判定によるものと病理判定によ

りものの両者を提示する。セカンダリーエンドポイントである 2 年 PFS (Progression-Free Survival)、2 年 OS (Overall Survival)については、今回まだ転帰データの集積がなされていないため解析を行わなかった。セカンダリーエンドポイントである副作用については、器官別に発生頻度を示す。

C. 研究結果

平成 19 年度より症例登録が開始され、平成 22 年 2 月の時点において、骨腫瘍が 45 例、軟部腫瘍が 34 例登録済みである。予定症例数は両者ともに 50 例であるから、少し不足している。なお、平成 22 年 3 月まで登録は続けられる予定である。

全部で 79 例の登録がなされたが、登録施設数は全部で 8 施設であった。金沢大学と大阪市立大学が大半を占めており、2 施設だけで 50 例(63%)の登録がなされた。

表 1. 本試験の現状要約

	骨腫瘍	軟部腫瘍
登録人数	45 例	34 例
年齢 平均	30.0 歳	45.5 歳
SD	19.9 歳	16.9 歳
Min-Max	7 - 76	6 - 74
治療完了	23 例	17 例
治療中	21 例	10 例
不適格	1 例	7 例

表 1 に示したように、登録症例の半数程度が治療を完了している。治療完了例についてはさらに調査用紙が回収されているため、さらなる患者背景情報が得られている。

骨腫瘍は 23 例が治療を完了しており、その中の 21 例が骨肉腫(組織型)であった。また、転移のあった症例は 4 例(4/23=17%)あった。軟部腫瘍は 17 例が治療を完了しており、その組織型は多種多様であった。多かったのは平滑筋肉腫で 4 例あった。また、転移のあった症例は 3 例(3/17=18%)であり、骨腫瘍とほぼ同じ頻度であった。腫瘍の部位については、骨腫瘍・軟部腫瘍ともに大腿骨が最も多かった。

表 2 にはプライマリーエンドポイントである奏効率の結果を示した。治療を完了し、調査報告のなされた 40 例(骨腫瘍 23 例、軟部腫瘍 17 例)についての結果である。画像判定による腫瘍反応については、Complete response と Partial response を合わせた奏効率が、骨腫瘍で 52%、軟部腫瘍で 70%という数値であった。当初の予想値では骨腫瘍で 70%、軟部腫瘍で 50%としていたので、骨腫瘍では予想よりも若干低めであり、軟部腫瘍では若干高めという結果であった。一方、病理判定による有効性については、Grade 3 と Grade 2 を足し合わせた有効率は、骨腫瘍では 68%、軟部腫

瘍では 47%という結果であった。病理所見の取られていない症例が骨腫瘍で 1 例、軟部腫瘍で 2 例見られていた。

表 2. 画像及び病理判定による奏効率

	骨腫瘍(n=23)	軟部腫瘍(n=17)
画像 CR	5 例	2 例
PR	7 例	10 例
NC	10 例	5 例
PD	1 例	0 例
奏効率	52%(12/23)	70%(12/17)
病理 Grade3	6 例	2 例
Grade 2	9 例	5 例
Grade 1	6 例	3 例
Grade 0	1 例	5 例
有効率	68%(15/22)	47%(7/15)

セカンダリーエンドポイントである 2 年 PFS 及び OS については、まだ転帰データが回収されていないため、今回は解析しなかった。なお、2010 年の骨軟部腫瘍学会で報告された、金沢大学のデータによると、5 年 PFS が 73%、5 年 OS が 92%という成績であった。

同じくセカンダリーエンドポイントである副作用について報告する。表 3 にはグレード 3 または 4 だけの頻度を示した。40 例(骨腫瘍 23 例、軟部腫瘍 17 例)に関する結果である。血液学的副作用は半数を超える患者で見られたが、これは化学療法に伴う副作用と思われた。その他、電解質異常などについても化学療法に伴う副作用と思われた。したがって、カフェインに起因すると思われるグレード 3 または 4 の副作用は今のところゼロであった。すなわち、今回化学療法に併用したカフェインに関して、因果関係が疑われる副作用はみられなかった。既知である頭痛についても、神経学

の副作用のところどころでいくらか報告された程度であった。

表 3. 本試験における副作用の発生状況

	グレード 3/4 頻度 (%)
血液学	
Leucocytes	36 (90%)
Hemoglobin	20 (50%)
Platelet	24 (60%)
電解質異常	
Sodium	9 (23%)
Potassium	14 (35%)
Magnesium	5 (13%)
腎機能異常	2 (5%)
消化器	8 (20%)
心臓	1 (3%)
神経学	4 (10%)

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実験的臨床試験の患者登録は 2010 年 3 月で終了する。当初予定の 100 例よりは少ない 79 例が現在登録された。79 例のうち治療を完了したのは 40 例であった。この 40 例についてエンドポイント解析が行われ、画像判定による奏功率は 52% (骨腫瘍)、70% (軟部腫瘍) であった。病理判定による有効率は、68% (骨腫瘍)、47% (軟部腫瘍) であった。最近の骨腫瘍データ (J Orthop Sci 2009; 14: 397) では、有効率が 42% と報告されており 70% は極めて優れた成績である。このようにカフェイン併用化学療法の有効性は期待される。一方、安全性についてはカフェインに起因すると思われる重篤な副作用は発生しておらず、ほぼすべてが化学療法に起因する副作用である。

このことから、カフェイン併用化学療法は極めて安全な治療法と考えられる。

今後は、プライマリーエンドポイントである生存率のデータでの良好な成績を待ちたいところである。また、化学療法はいろんなオプションをプロトコルで考案したが、どのオプションが最も使用されたかのデータも集まってくることを期待したい。

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。現在のところ有効性は画像・病理判定によると期待以上の成績が得られている。副作用についても化学療法を超えるものは発生していない。あとは生存率での良好な成績が期待される。生存率については 2 年後であるから、平成 24 年の春初頭には明らかになる予定である。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

(本研究に直接関係した研究発表はなかった。それ以外のもを含めた。)

1. 論文発表

- 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. *Journal of Cardiology*, 53: 117-126, 2009.
- Shinohara Y, Nagayama M, **Origasa H** External review of the Japanese

- guidelines for the management of stroke 2004. *Stroke*, 40: 1439-1443, 2009.
3. Oikawa S, Yokoyama M, **Origasa H**, et al. Suppressive effect of EPA on the incidence of coronary events in hypercholesterolemia with impaired glucose metabolism: sub-analysis of JELIS. *Atherosclerosis*, 206: 535-539, 2009.
 4. Inoue H, Fujiki A, **Origasa H**, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol*, 137: 102-107, 2009.
 5. **折笠秀樹、熊谷直子、角重喜**. 迅速承認へ向けての代替エンドポイントの利用法及び妥当性検証について. *薬理と治療*, 37(8): 633-639, 2009.
 6. **折笠秀樹**. リハビリテーション医学研究で使われる多変量解析: 総論. *総合リハビリテーション*, 37(5): 427-431, 2009.
 7. **折笠秀樹**. リハビリテーション医学研究で使われる多変量解析: 重回帰分析と分散分析. *総合リハビリテーション*, 37(7): 631-641, 2009.
 8. **折笠秀樹**. リハビリテーション医学研究で使われる多変量解析: 主成分分析・因子分析・クラスター分析. *総合リハビリテーション*, 37(8): 731-740, 2009.
 9. **折笠秀樹**. 医学研究のための実践統計学(教育研修講演). 第24回日本整形外科学会基礎学術集会, 横浜, 5-6 November, 2009. [日本整形外科学会雑誌, 83(8): S1256, 2009.]
 10. Kitamura N, **Akazawa K**, et al. Programs for calculating the statistical powers of detecting susceptibility genes in case-control studies based on multistage designs. *Bioinformatics*, 25(2):272-273, 2009.
 11. Nishio A, **Akazawa K**, et al. Influence on the suicide rate two years after a devastating disaster: a report from the 1995 Great Hanshin-Awaji Earthquake. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(2):247-50, 2009.
 12. Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Toyabe S, **Akazawa K**, et al. GAB2 is not associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese. *European Journal of Human Genetics*, 17: 682-686, 2009.
 13. Chen Z, **Akazawa K**, Nakamura T. Estimating the case fatality rate using a constant cure-death hazard ratio. *Lifetime Data Analysis*, 15(3):316-29, 2009.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特に無し。

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
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 Oncol2003;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（AnticancerRes2005i25:2399-405）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Grade2-3、

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 B) 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/JSC0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元α=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。⑥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。

C・研究結果

21年度は症例集積と定期モニタリングを行った。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4回(大阪)、第5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

ェイン併用化学療法的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、2010年3月末に症例登録を終了し、現在データ集計と定期モニタリング中であり、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：下肢 股関節の痛み ペインクリニック、30:1331-1338(2009)
2. 帖佐悦男：下肢 一般診療でスポーツ傷害(外傷・障害)を見逃さないために、日本医事新報4462:62-68(2009)
3. 帖佐悦男：下肢 見過ごされやすいスポーツ傷害-外傷と障害-、日本整形外科学会雑誌83巻7号:487-495(2009)
4. 石田康行 帖佐悦男 矢野浩明 山本恵太郎 河原勝博 田島卓也：棘窩切痕部ガングリオンに対する肩峰下滑液包からの鏡視下除圧術、整形外科60巻2号:155-160(2009)
5. 趙昕 帖佐悦男 鳥取部光司 渡邊信二 鄧鋼：臼蓋形成不全に対する寛骨臼骨切り術の応力解析 臨床バイオメカニクス、30:203-207(2009)
6. 河原勝博 帖佐悦男 鳥取部光司 渡邊信二：前十字靭帯再建術前後の歩行分析 臨床バイオメカニクス、30:431-435(2009)
7. 鳥取部光司 帖佐悦男 趙昕 渡邊信二 鄧鋼：股関節臼蓋形成不全の応力解析における臼蓋縁形態の影響 臨床バイオメカニクス、30:209-213(2009)

8. 石田康行 帖佐悦男 矢野浩明 崎濱智美：腱板断裂後の棘下筋筋委縮に対する筋電図による検討 肩関節 33巻2号:463-465(2009)
9. 矢野浩明 帖佐悦男 山本恵太郎 石田康行 河原勝博 田島卓也 山口奈美 崎濱智美：上肢における見過ごされやすいスポーツ外傷・障害-画像診断の特徴とピットフォール- 臨床スポーツ医学26巻8号 Page975-983(2009)
10. 坂本武郎 帖佐悦男 渡邊信二 関本朝久 濱田浩朗 野崎正太郎 前田和徳 中村嘉宏 船元太郎 MX-2000ステム使用3年経過例の検討 第17回MX人工股関節研究会記録集Page49-52(2009)

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第51回山陰整形外科集談会 (2009)
2. 帖佐悦男：臨床に役立つ下肢の画像診断-基礎と臨床- 第11回千葉県整形外科病診連携セミナー (2009)
3. 帖佐悦男：関節リウマチの外科的治療 平成21年度鹿児島地区リウマチ教育研修会 (2009)
4. 帖佐悦男：関節症にまつわる常識について 第37回日本関節病学会共催セミナー (2009)
5. 帖佐悦男：「ロコモティブ・シンドロームとは」-肥満、運動器、内科疾患との関わり- 第5回宮崎県糖尿病運動療法研究会プログラム (2009)
6. 帖佐悦男：スポーツ診療における診断に際してのピットホール 第118回北海道整形災害外科学会 (2009)
7. 坂本武郎,帖佐悦男,渡邊信二,関本朝久,濱田浩朗,野崎正太郎,池尻洋史,中村嘉宏：femoracetabular impingementの診断・治療 日本股関節学会学術集会 (2009)

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

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
整形外科学講座 准教授

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4回、第5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。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3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、平成21年9月5日に大阪市で開催された第4回研究実行委員会と平成22年2月13日に大阪市で開催された第5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。また、事務局から本試験の症例登録が2010年3月末をもって終了することが告げられた。

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21年4月から、平成22年3月末までの間に、悪性骨腫瘍3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の心室性不整脈と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。

研究期間である平成19年から平成21年度までの、登録症例は悪性骨腫瘍5例(通常型骨肉腫3例、血管拡張型骨肉腫1例、多中心性骨肉腫1例)、悪性軟部腫瘍2例(滑膜肉腫1、類上皮肉腫1)の計7例であった。

D. 考察

本研究では、統一的なプロトコルに従って術前術後化学療法を行っていく予定であったが、当施設で登録した7例中、プロトコル通りに治療が進んだのは、通常型骨肉腫の1例のみであった。他の症例は、化学療法後に、根治的な手術を行わずに重粒子線治療を行ったのが2例、多発性あるいは転移を生じたために、根治的な手術が行われず化学療法だけであったのが2例、再発例であり、希望により治療が2コースだけで終了したのが1例、他施設に転医したのが1例であった。また、プロトコル通りに治療が進んだ1例も、術後の化学療法を希望せず、治療中断となった。

以上のように、本試験期間中は典型的な症例がなかったため、試験デザインに沿って治療プロトコルを完遂できた症例を登録できなかった。

E. 結論

本研究は、2010年3月末で症例登録を終了し、現在解析中であり、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., Sato, M., Tajino, T., Yamada, H., Kikuchi, S., Abe, M. Establishment and characterization of a novel human malignant peripheral nerve sheath tumor cell line, FMS-1,

that overexpresses epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2. Virchows Archives 455(6), 517-526, 2009.

2. 学会発表

1. Takahiro Tajino, Hitoshi Yamada, Shinichi Kikuchi, Shinichi Konno. Revision of megaprosthesis for humerus because of an allergy to metal: a case report. ISOLS/MSTS Combined Meeting, Boston, PA, USA, 2009.
2. Aira Takeda, Takahiro Tajino, Hitoshi Yamada, Michiyuki Hakozaki. Role of FDG-PET and bone scintigraphy in bone metastasis of cancer ISOLS/MSTS Combined Meeting, Boston, PA, USA, 2009.
3. 田地野崇宏, 紺野慎一, 菊地臣一, 山田仁, 箱崎道之, 武田明. 骨・軟部腫瘍が疑われて当科を受診した悪性リンパ腫の画像所見. 日本整形外科学会雑誌 83(6), S891, 2009.
4. 箱崎道之, 田地野崇宏, 山田仁, 菊地臣一, 紺野慎一, 橋本優子1) (1) 第1病理): 三角筋内に生じた孤発型Castleman病 1例報告 83(6), S962, 2009.
5. 武田明1), 紺野慎一, 田地野崇宏, 鹿山悟1), 荒井至1), 山口研1), 市地賢治2) (1) 脳神経疾患研究所附属総合南東北病院整形外科, 2) 同放射線科) 腫瘍様石灰化症のFDG-PET所見 1例報告. 日本整形外科学会雑誌 83(6), S962, 2009.
6. 山田仁, 菊地臣一, 紺野慎一, 田地野崇宏. 悪性骨腫瘍の発生が認められた家族性diaphyseal medullary stenosisの1家系. 日本整形外科学会雑誌 83(6), S987, 2009.

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	2009	

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
Hayashi K, Tsuchiya H, Yamamoto N, Shirai T, Yamauchi K, Takeuchi A, Kawahara M, Miyamoto K, Tomita K	Impact of serum caffeine monitoring on adverse effects and chemotherapeutic responses to caffeine-potentiated chemotherapy for osteosarcoma..	J Orthop Sci	14	253-258,	2009
Takeuchi A, Tsuchiya H Shirai T, Hayashi K, Nishida H, Tomita K:	Occlusive dressing for large soft tissue defects following soft tissue tumor excisions	J Orthop Sci	14	385-390	2009
Kimura H, Tsuchiya H, Shirai T, Nishida H, Hayashi K, Takeuchi A, Ohnari I, Tomita K:	Caffeine-potentiated chemotherapy for metastatic osteosarcoma.	J Orthop Sci	14	556-565	2009.
土屋弘行	関節機能温存法—人工関節か代替法か・・・	臨整外	44	560-564	2009
田口晋, 家口尚, 星学, 大戎直人, 瀧上順誠, 高岡邦夫	Caffeine 併用化学療法が著効した骨肉腫の症例	中部日本整形外科災害外科学会雑誌	52	423-424	2009
星学, 田口晋, 家口尚, 高岡邦夫, 中村博亮	悪性骨軟部腫瘍に対する治療の工夫 高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法における血液/生化学的有害事象についての検討	中部日本整形外科災害外科学会雑誌	52	835-836	2009