

200918016B

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

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

平成19年度～21年度 総合研究報告書

主任研究者 土屋 弘行

平成22(2010)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

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

平成19年度～21年度 総合研究報告書

主任研究者 土屋 弘行

平成22（2010）年 3月

目 次

I. 総合研究報告	
高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験 に関する研究	----- 1
主任研究者 土屋弘行	
資料1 臨床データ	----- 21
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 28

総合研究報告書

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

主任研究者 土屋 弘行 金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻
機能再建学講座 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使用確認試験を多施設で実施し、その安全性と有効性を確認するものである。プライマリーエンドポイントは術前化学療法の奏効割合、セカンダリーエンドポイントは2年無増悪生存割合、無病悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合である。生検により病理学的診断された四肢・体幹・後腹膜発生の悪性骨軟部腫瘍に対し、化学療法と手術を行った。従来から使用されている抗がん剤のCDDP(120mg/m²/日×1日)+ADM(30mg/m²/日×2日)に、カフェイン(1500mg/m²日×3日)を加えた化学療法を行い、画像評価や手術所見で無効のものはIFO(3g/m²/日×3日)+VP16(60mg/m²/日×3日)とカフェインの組み合わせに変更するというプロトコルを用いて治療を行った。申請者らは、この治療法を1989年より臨床応用し、その良好な結果に対し平成20年度文部科学大臣表彰科学技術賞(開発部門)「カフェイン併用化学療法と患肢温存縮小手術の開発」を受賞している。平成19年度より症例登録が開始され、骨腫瘍が45例、軟部腫瘍が34例登録済みである。プライマリーエンドポイントの奏功率について、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、骨肉腫は病理所見から有効率が68%であり、軟部肉腫では画像と病理所見を総合して有効率70%となった。これは、これまでの報告の20%~40%を大きく上回る成績である。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、今後観察期間が経過してデータを回収でき次第解析予定である。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、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。カフェインに関する動悸や頭痛などはgrade 2以下の軽度のものであった。悪性骨軟部腫瘍に対し、従来の抗がん剤に加えてカフェインを追加投与することで、局所奏効率ではこれまでの報告を上回った効果が確認された。今後更にデータの回収を待つて生存率などの解析を行っていき当治療の有用性を確認していく方向である。

分担研究者

整形外科・主任教授

1.白井 寿治
金沢大学大学院医学系研究科
整形外科・助教

6.坂山 憲史
愛媛大学医学付属病院
整形外科・講師

2.林 克洋
金沢大学医学部付属病院
整形外科・助教

7.折笠 秀樹
富山大学大学院医学薬学研究部
バイオ統計学臨床疫学・教授

3.田地野崇宏
福島県立医科大学付属病院
整形外科・講師

8.赤澤 宏平
新潟大学医歯学総合病院
医療情報部・教授

4.家口 尚
大阪市立大学医学部付属病院
整形外科・助教

5.帖佐悦男
宮崎大学医学部付属病院

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

1. 本研究の必要性

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

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

2. 本研究の特色

カフェインの抗腫瘍効果については、種々の実験的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。

3. In vivoでのカフェインの作用効果の検討

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

4. In vitroでのカフェインのアポトーシス誘導経路

カフェインはキサンチン誘導体であり、phosphodiesterase (PDE)を阻害してcyclic AMP (cAMP)を上昇させる働きがあり、一般に中枢神経興奮作用・利尿作用を有することが知

られている。一方、カフェインは細胞周期のSおよびG2/M期に作用してDNA修復阻害薬として働き、骨肉腫などの悪性骨軟部腫瘍に対する化学療法にカフェインを併用することで良好な成績を得ている。しかし、カフェインの抗腫瘍効果はいまだに不明である。

がん遺伝子産物Akt, がん抑制遺伝子産物PTENに注目し、カフェインの抗腫瘍効果を検討した。Aktはアポトーシスシグナル伝達系の阻害・生存シグナル伝達系の活性化・細胞周期促進・血管新生・代謝促進に関わり、全体として細胞生存・細胞増殖を誘導する。また、PTENはAktを抑制することで細胞のアポトーシスを誘導し、増殖を抑制する。カフェインによるcAMPの上昇とPTEN, Aktの関係を調べることにより、骨肉腫細胞における新たなアポトーシス誘導メカニズムを明らかにした。

B.研究方法

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

【研究対象】1. 生検により病理学的診断された悪性骨腫瘍と悪性軟部腫瘍、2. 組織学的悪性度がFNCLCC (French Federation of Cancer Center) systemのGrade 2-3、3. Performance Status が (ECOG) が0-1、4. 本試験への参加について患者本人（患者が未成年の場合は保護者）から文書による同意が得られている。

【症例登録】データセンターによる中央登録後に治療を開始する。

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

【手術療法】術前化学療法終了後、4週以内に手術を施行する。

【術後化学療法】骨腫瘍：術前化学療法が有効であれば、術前のレジメンと交互にMTX (8~12g/m²/日×1日) + VCR (1.5mg/m²/日×1日)をそれぞれ3コース行う。無効であればIFO (3g/m²/日×3日) + VP16 (60mg/m²/日×3日) + CAF

(1500mg/m²/日×3日)とMTX (8~12g/m²/日×1日)+VCR (1.5mg/m²/日×1日)のレジメンと交互にそれぞれ3コース行う。軟部腫瘍：術前化学療法が有効であれば、術前のレジメン3コースの後にCDDP(120mg/m²/日×1日)+CAF (1500mg/m²/日×3日)を3コース行う。無効であればIFO (3g/m²/日×3日)+VP16 (60mg/m²/日×3日)+CAF (1500mg/m²/日×3日)を6コース行う。

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

(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: 氏名や個人情報守秘されるために最大限の努力が払われること、⑪データの二次利用: 研究会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があること、⑫質問の自由: 担当医の連絡先だけでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者の連絡先を文書で知らせ、試験の治療内容について自由に質問できること。

【in vivoでのカフェインの作用解析】

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

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

in vivoでのラット骨肉腫に対する抗腫瘍効果の増強作用を検討した。

【in vitroでのカフェインのアポトーシス誘導メカニズム】

1. 実験に用いた培養細胞株
ヒト骨肉腫細胞株HOS, SaOS2, MG63, ヒト線維肉腫細胞株HT1080の4株を用いた。
2. 薬剤
無水カフェイン, PDE阻害薬としてIBMX (3-isobutyl-1-methylxanthine)を用いた。また, cAMPを上昇させる物質としてforskolinを用いた。カフェインとIBMXがcAMPの分解を阻害してcAMPを上昇させるのに対し, forskolinはcAMP合成酵素であるアデニル酸シクラーゼを刺激してcAMPを上昇させる。また, カフェイン併用化学療法で用いる薬剤の代表としてシスプラチンを用いた。
3. 細胞増殖抑制評価
それぞれの細胞株をカフェイン0.25, 0.5, 1, 5, 2.5, 5 mMで72時間刺激し, 細胞増殖をWST-8 assay (Cell counting kit 8) (同仁化学) で評価した。また, MG63細胞についてPDE阻害薬であるIBMX 1 mMで72時間刺激してCCK8で評価した。
4. カフェイン, IBMX, forskolinによるVASP, Akt, PTENの変化
カフェイン0.5 mM, 5 mM, IBMX 1 mMで30分間刺激してWestern blottingによりp-PTEN, p-Aktの発現を評価した。また, cAMPの変化を評価するため, その下流にあるp-VASPで評価した。また, カフェイン 0.5 mM, IBMX 0.1 mMとforskolin 0.1 mMの併用刺激で p-VASP, p-PTEN, p-Aktの変化を調べた。
5. siRNAでPTENノックダウンMG63細胞を作成し, カフェイン0.5 mM刺激してPTEN⁻細胞とPTEN⁺細胞のp-Akt発現を比較した。
6. カフェイン, シスプラチン刺激での細胞増殖抑制
MG63細胞をカフェイン0.5 mM, シスプラチン2 μgの単独または併用で72時間刺激し, WST-8 assayで評価した。
7. カフェインによるシスプラチンの抗腫瘍効果の増強
シスプラチン2 μg, カフェイン0.5 mMの単独または併用で30分間刺激し, western blottingでAkt, PTEN, cleaved caspase

3を評価した。

C.研究結果 (資料1参照)

平成19年度より症例登録が開始され, 骨腫瘍が45例, 軟部腫瘍が34例登録済みである。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。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。プライマリーエンドポイントである奏効率について, 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), 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。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。骨肉腫は病理所見から有効率が68%であり, 軟部肉腫では画像と病理所見を総合して有効率70%となる。これは, これまでの報告の20%~40%を大きく上回る成績である。

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。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。カフェインに関する動悸や頭痛などはgrade 2以下の軽度のもののみであった。

尚, 班会議を年2回行った。

第1回 平成20年3月15日 プロトコル確認 訂正(MTX投与量の単位違い)

改訂 (転移症例を含める、参加施設の追加)

第2回 平成20年8月23日 登録12例のモニタリング (治療方法、副作用、画像判定、組織判定の確認)

第3回 平成21年3月14日 登録18例のモニタリング プロトコール改訂

・追加施設

・Grade4の非血液毒性でも以下の4項目は中止とはしない

1) 手術に伴う有害事象

2) 病的骨折に伴う有害事象

3) 血清電解質異常 (ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム)

4) MTX治療後のAST, ALT (GOT, GPT) の異常

第4回 平成21年9月5日 登録20例のモニタリング

第5回 平成22年2月13日 登録19例のモニタリング

【in vivoでのカフェインの作用解析】

ラットの骨に抗癌剤増強効果を有するカフェインをCDDPと共にCPCに混入し、徐放させたところ、局所で抗腫瘍効果を増強することを確認した。CDDP同様、カフェインもCPCから徐放されており、大部分を長期にわたり持続していることがわかった。CPCはCDDPおよびカフェインを長期にわたり局所投与できることがわかった。CDDP含有CPC群では、対照群と比べ腫瘍サイズの増大が有意に遅かったが、4週以降腫瘍の増大を認めた。これは徐放されたCDDPにより腫瘍増殖は抑制されたが、残存した腫瘍細胞が再び増殖を始めたものと考えられた。一方カフェインを併用した群では、腫瘍の増大がほとんどみられないか、一部で軽度増大が見られるのみであり、カフェイン併用を併用することで強力な腫瘍増殖抑制効果を示した。病理組織でも腫瘍の再発はみられなかく一部であった。局所再発を抑えるには薬剤の長期にわたる徐放作用が求められる。

【in vitroでのカフェインのアポトーシス誘導メカニズム】

1. カフェインによる細胞増殖抑制

それぞれの細胞株を 1×10^4 に調整して96 well マイクロプレートで24時間培養後、培養液を吸引し、カフェイン0.25-5 mMの条件下で72時間培養し、WST-8 assayで細胞増殖を評価した。いずれの細胞においてもカフェイン濃度依存的に細胞増殖が

抑制されていた。また、PDE阻害薬であるIBMXで同様にMG63細胞を刺激したところ、細胞増殖の抑制が認められた。このことから、PDE阻害すなわちcAMPの上昇が細胞増殖の抑制に関与すると考えられる。

2. カフェインとIBMXによるPTEN, Aktの変化
caffeine 5 mM, IBMX 1mMで30分間刺激したところ、Aktの抑制 (脱リン酸化), PTENの活性化 (脱リン酸化) を認めた。また、このときcAMPの上昇 (VASPのリン酸化) も認めた。

3. カフェイン, IBMX, forskolinによるcAMP, PTEN, Aktの変化

カフェインやIBMXはcAMPの分解を抑制することによりcAMPを上昇させるのに対し, forskolinはアデニル酸シクラーゼを活性化してcAMPの産生を刺激することによりcAMPを上昇させる。Caffeine 0.5 mMで刺激したところ, p-VASP (cAMPの代謝産物, p-VASPの上昇はcAMPの上昇を示す) が上昇していたが, forskolin刺激を加えることによりp-VASPはさらに上昇していた。また, forskolin刺激の併用によりPTENの活性化, Aktの不活性化も増強していた。IBMXでも同様の結果が得られた。このことから, cAMPの上昇がPTENを活性化, Aktを不活性化させると考えられる。

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、膀胱癌に対してカフェイン併用化学療法の臨床試験の報告がされている(Am J Clin Oncol 2003;26:543-9)。また我々は当初悪性骨軟部腫瘍と診断された癌腫に対してカフェイン併用化学療法を施行し、効果が得られた経験がある(Anticancer Res 2005;25:2399-405)。このように他の癌腫に本治療が応用できる可能性も秘めている。さらに、本治療により治療効果が向上すれば生存率の向上が期待されるのはもちろんであるが、患肢の機能向上にも貢献できることが期待される。悪性骨軟部腫瘍の手術では広範切除（腫瘍周囲の筋肉や神経を犠牲にし、場合によっては切断術を要する）が一般的で、術後の患肢機能が損なわれれば日常生活に大きな支障をきたし福祉による補助も必要になる。また、骨腫瘍の広範切除後の再建には高価な腫瘍用人工関節を要することも多い。本治療により腫瘍が著明に縮小すれば、縮小手術

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

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

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

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

悪性骨軟部腫瘍に対して, 従来の抗がん剤治療にカフェインを併用することで, 化学療法の効果の増強が確認された。プライマリー

エンドポイントの奏効率について, 骨肉腫は病理所見から有効率が68%であり, 軟部肉腫では画像と病理所見を総合して有効率70%となった。これは, これまでの報告の20%~40%を大きく上回る成績であった。セカンダリーエンドポイントである副作用についても, カフェインに関する動悸や頭痛などはgrade 2以下の軽度のもののみであった。今後更にデータの回収を待って生存率などの解析を行っていき当治療の有用性を確認していく方向である。

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 neurogenesis. **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, Yamauchi 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, Ohtani 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.
- 24 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.
- 25 Shinohara Y, Nagayama M, Origasa H External review of the Japanese guidelines for the management of stroke 2004. Stroke, 40: 1439-1443, 2009.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.]
- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 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
- 37 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
- 38 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
- 39 【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
- 40 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
- 41 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
- 42 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
- 43 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
- 44 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
- 45 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
- 46 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
- 47 Unplanned resection of a primary malignant bone tumor: a case of three cases
M Hoshi, M Ieguchi, S Taguchi, K Takaoaka European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology, 2009;19:367-371
- 48 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
- 49 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)
- 50 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)
- 51 Shogo Nagamatsu, Kenshi Sakayama, Junji Kamogawa, Hiroki Nakaoka, Koji Hashimoto, Haruyasu Yamamoto; Accidentally severed foot at the Chopart joint. A case report. Foot and ankle Int. in press (2009)
- 52 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)
- 53 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)
- 54 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)
- 55 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)
- 56 Hakozaiki, 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.
 - 57 Yamaguchi T, Iwata J, Sugihara S, McCarthy EF, Karita M, Murakami H, Kawahara N, Tsuchiya H, Tomita K: Distinguishing benign notochordal cell tumors from vertebral chordoma. *Skeletal Rad* 37: 291-299, 2008.
 - 58 Taki J, Higuchi T, Sumiya H, Tsuchiya H, Minato H, Tomita K, Tonami N: Prediction of final tumor response to preoperative chemotherapy by Tc-99m MIBI imaging at the middle of chemotherapy in malignant bone and soft tissue tumors: Comparison with Tl-201 imaging. *J Orthop Res* 26: 411-418, 2008.
 - 59 Yamauchi K, Yang M, Hayashi K, Jiang P, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Moossa A, Bouvet M, Hoffman RM: Induction of cancer metastasis by cyclophosphamide pretreatment of host mice: an opposite effect of chemotherapy. *Cancer Res* 68: 516-520, 2008.
 - 60 Hayashi K, Tsuchiya H, Yamamoto N, Takeuchi A, Tomita K: Functional outcome in patients with osteosarcoma around the knee joint treated by minimised surgery. *Int Orthop* 32: 63-68, 2008.
 - 61 Watanabe K, Tsuchiya H, Sakurakichi K, Matsubara H, Tomita K: Acute correction using focal dome osteotomy for deformity about knee joint. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008.
 - 62 Watanabe K, Tsuchiya H, Matsubara H, Kitano S, Tomita K: Revision high tibial osteotomy with the Taylor spatial frame for failed opening-wedge high tibial osteotomy. *J Orthop Sci* 13: 145-149, 2008.
 - 63 Kanazawa Y, Ueda Y, Shimasaki M, Katsuda S, Yamamoto N, Tomita K, Tsuchiya H: Down-regulation of *plakoglobin* in soft tissue sarcoma is associated with a higher risk of pulmonary metastasis. *Anticancer Res* 28: 655-664, 2008
 - 64 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.
 - 65 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.
 - 66 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.
 - 67 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.
 - 68 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.
 - 69 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.
 - 70 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.
 - 71 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.
 - 72 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.
 - 73 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.
- 74 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.
- 75 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.
- 76 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.
- 77 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.
- 78 武内章彦, 土屋弘行, 白井寿治, 山内健輔, 木村浩明, 富田勝郎: 単発性骨嚢腫に対するハイドロキシアパタイト製中空ピンを用いた小浸襲手術. 中部整災誌 51: 907-908, 2008.
- 79 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.
- 80 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.
- 81 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.
- 82 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.
- 83 土屋弘行: 挑む医療—進歩を実感に— 整形外科 59: 120, 2008.
- 84 土屋弘行, 高田宗知, 富田勝郎: 骨盤腫瘍に対する instrumented reconstruction. OS NOW INSTRUCTION (整形外科の新標準) Spinal Instrumentation—最良の QOL 向上をめざしたコツ&トラブルシューティング, Medical View, pp164-176, 2008.
- 85 土屋弘行: Bone transport 成功のコツ. 整・災外 51: 934-935, 2008.
- 86 松原秀憲, 土屋弘行, 高田宗知, 富田勝郎: 創外固定の基礎知識—創外固定法の特徴. 整形外科看護 13: 10-16, 2008.
- 87 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)
- 88 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)
- 89 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)
- 90 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)
- 91 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)
- 92 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)
- 93 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)
- 94 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)
- 95 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)
- 96 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 Page58-162(2007.06)
- 97 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 卷 1 号
Page65-70(2007.06)
- 98 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 棘突起縦割式脊柱管拡大術の術後成鎮と HA スペーサーの改良
西日本脊椎研究会誌(0287-1092)33 卷 1 号
Page2 34(2007.06)
- 99 中村嘉宏, 帖佐悦男, 山本患太郎, 河原勝博, 田島卓也, 吉川大輔, 吉川敦窓 ラグビー競技における宮崎大学式大会安全度評価について ラグビー現場における AED の必要性も含め 九州・山口スポーツ医・科研究会誌(1345-8736)19 卷
PageM4-149(2007.06)
- 100 吉川大輔, 帖佐悦男, 山本患太郎, 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 卷 Page138-143 (2007.06)
- 101 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
- 102 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
- 103 高見勝次, 家口尚, 星 学, 田口晋, 青野勝成 転移性骨腫瘍に対するラジオ波凝固療法の経験 整形外科 2008;59:11-16.
- 104 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
- 105 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
- 106 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
- 107 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.
- 108 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.
- 109 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.
- 110 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.
- 111 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.
- 112 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
- 113 Hoshi M, Takami M, Ieguchi M, Takaoka K GeWtinib is effective for pathological fracture of metastatic non-small cell lung cancer. Eur J Orthop Surg Traumatol DOI 10.1007/s00590-008-0406-6
- 114 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)
- 115 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. in press (2008)
- 116 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)
- 117 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)
- 118 Sakayama K, Tauchi H, Sugawara Y, Kid

- ani 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)
- 119 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)
- 120 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)
- 121 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)
- 122 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.
- 123 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.
- 124 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.
- 125 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.
- 126 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.
- 127 Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, Fukuizawa M, Hayashi Y, Sasaki F, Sugiyama M, Kondo S, Yoneda A, Yamaoka, H, Tajiri T, Akazawa K, Ohtaki M: Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*, 371(9619):1173-80, 2008.
- 128 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.
- 129 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.
- 130 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.
- 131 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.
- 132 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.
- 133 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.
- 134 折笠秀樹: 登録研究と介入試験のデザイン. *Vascular Medicine*, 4(2): 145-151, 2008.
- 135 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.
- 136 Hakoizaki M, Hojo H, Kuze T, Tajino T, Yamada H, Kikuta A, Qualman SJ2), Kikuchi S, Abe M. Primary rhabdomyosarcoma of the sacrum: a case report and review of the literature. *Skeletal Radiol* 37(7), 683-7, 2008.

- 137 Watanabe K, Tanaka M, Takasi K, Yamada H, Tajino T. Fibrobronexus in low-grade myofibrosarcoma: a case report. *Ultrastructural Pathology* 32(3), 97-100, 2008.
- 138 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.
- 139 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.
- 140 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. Biological Reconstruction Orthopedic Seminar at South Valley University (Sohag, Egypt, 4月27日, 2009)
 - #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
 2. 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
台北榮民總醫院整形外科セミナー(台北, 台湾, 5月22日, 2009)
 4. Biological reconstruction in limb-saving surgery
台北榮民總醫院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)
 12. 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 September 23, 2009-26, 2009
 13. 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 15th International Symposium on Limb Salvage/Combined ISOLS/MSTS Annual Meeting
Boston Massachusetts United States September 23, 2009-26, 2009
 14. K Hayakawa, M Hoshi, M Ieguchi, M Ta

- kami 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 September 23, 2009-26, 2009
15. 家口尚, 高田潤, 日高典昭, 星学, 早川景子, 田口晋
股関節節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
 16. 高田潤, 家口尚, 日高典昭, 橋真由美, 寺村一裕第
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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 当院骨・軟部腫瘍外来における患者の受診状況
 23. 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
 23. 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
第42回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
 24. 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
 25. 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
 26. 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
 27. 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
 28. 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

29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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.
39. Aira Takeda, Takahiro Tajino, Hitoshi Yamada, Michiyuki Hakozaiki. Role of FDG-PET and bone scintigraphy in bone metastasis of cancer ISOLS/MSTS Combined Meeting, Boston, PA, USA, 2009.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Tsuchiya,H. ここまできた骨腫瘍の治療—KANAZAWA EXPERIENCE 第42回西横浜整形外科研修会 (横浜市, 2月21日, 2008)
45. Tsuchiya,H. 実は怖い骨折—骨を伸ばして治す北国健康生きがい支援事業—金沢大学プログラム「腰痛から骨のがんまで—整形の挑戦」 (金沢市, 3月15日, 2008)
46. Tsuchiya,H.#1 Distraction osteogenesis for tumor reconstruction #2 Massive frozen autograft treated by liquid nitrogen #3