

Akeda K, Matsumine A, et al.:

Lumbar spine of spontaneously developing osteoarthritis mouse (STR/ort mouse)-radiological and histological study- 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (2009.2.22-25 Las Vegas)

松峯昭彦, 他:

【主題】骨盤腫瘍の治療の工夫
悪性骨盤腫瘍に対する制御型人工関節の治療成績
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7 横浜)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:

【最優秀演題発表】肉腫患者における肺結節のマネージメント 第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2009.7 横浜)

新美壘, 松峯昭彦, 他:

悪性線維性組織球腫における hDLG1
発現と予後の検討
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7 横浜)

濱口貴彦, 松峯昭彦, 他:

下肢悪性骨腫瘍に対する患肢温存術
一術後 10 年以上経過例の検討一
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7 横浜)

松原孝夫, 松峯昭彦, 他:

前腕、手部悪性骨・軟部腫瘍に対する
低侵襲手術 AO therapy の有用性
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7 横浜)

植村剛, 松峯昭彦, 他:

ゲフィチニブ投与により肺癌骨転移が
改善した 2 例
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7 横浜)

堀和一郎, 松峯昭彦, 他:

脳神経膠腫 (退形成星状細胞腫) を合併した
Ollier 病の 1 例
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7 横浜)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:

良性骨腫瘍治療後の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治療成績
第 113 回中部日本整形外科学会災害外科学会・学術集会
(2009.10.2-3 神戸)

里中東彦, 松峯昭彦, 他:

長管骨病的骨折に対する超弾性形状記憶合金製髓内釘の臨床応用
第 113 回中部日本整形外科学会災害外科学会・学術集会
(2009.10.2-3 神戸)

新美壘, 松峯昭彦, 他:

膝周囲に発生した骨軟部腫瘍に対する腫瘍人工膝関節置換術の治療成績
第 113 回中部日本整形外科学会災害外科学会・学術集会
(2009.10.2-3 神戸)

三浦良浩, 松峯昭彦, 他:

下腿血管腫により尖足を生じた 2 例
第 113 回中部日本整形外科学会災害外科学会・学術集会
(2009.10.2-3 神戸)

新美壘, 松峯昭彦, 他:

Spindle cell sarcoma における hDLG1 発現と予後の検討
第 24 回日本整形外科学会 基礎学術集会
(2009.11.5-6 横浜)

松峯昭彦:

小児の骨・軟部腫瘍
第 7 回東海小児整形外科研修会
(2009.12.20 名古屋)

生越章, 横山良平, 他:

再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブの第 II 相試験
—医師主導型治験の多施設共同研究—
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

藤村謙次郎, 横山良平, 他:

オピオイドを用いた骨・軟部腫瘍術後の疼痛コントロール
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

横山良平, 他:

悪性末梢神経鞘腫瘍に対する化学療法
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

佐々木大, 横山良平, 他:

骨・軟部腫瘍領域における四肢切断後幻肢痛の治療
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

坂本昭夫, 横山良平, 他:

骨梗塞と関連したと考えられた脛骨発生骨悪性線
維性組織球腫 (骨 MFH) の 1 例
第 118 回西日本整形・災害外科学会
(2009.11.14 長崎)

土持兼信, 横山良平, 他:

小児血液腫悪性腫瘍の治療に合併した骨壊死: 外科
的治療を要した 4 例
第 51 回日本小児血液学会/第 25 回日本小児がん学
会(2009.11.27 浦安)

Abe S, Miki Y, et al.:

Endoscopic Curettage and Percutaneous Injection of
Calcium Phosphate Cement for Symptomatic Solitary
Cyst. ISOLS 2009 (2009.9.23-26 Boston)

Miki Y, Abe S, et al.:

Clinical Significance of Size Change During
Radiotherapy of Soft Tissue Sarcoma.
ISOLS 2009 (2009.9.23-26 Boston)

米本司, 舘崎慎一郎, 他:

骨肉腫の長期生存者における結婚と生殖能につい
て. 第 82 回日本整形外科学会学術集会
(2009.5.14-17 福岡)

米本司, 舘崎慎一郎, 他:

骨肉腫の長期生存者の心理社会的な転帰.
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

米本司, 舘崎慎一郎, 他:

骨肉腫経験者の QOL.
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

米本司, 舘崎慎一郎, 他:

骨肉腫の長期生存者の心理社会的な転帰.
第 25 回日本小児がん学会学術集会
(2009.11.27-29 浦安)

Morii T, Mochizuki K, et al.:

Post-operative deep infection in tumor endoprosthesis
reconstruction around the knee-An intergroup study-
International Symposium on Limb Salvage Poster
presentation (2009.9.23 Boston)

Tajima T, Mochizuki K, et al.:

Clinical and Radiological Evaluation of Peripheral
Nerve Schwannomas
International Symposium on Limb Salvage
(2009.9.23 Boston)

藤野節, 望月一男, 他:

散発性の骨形成不全症を背景に生じた右大腿骨過
形成性仮骨の 1 例
第 19 回関東小児整形外科学研究会 (2009.2.14 東京)

森井健司, 望月一男, 他:

骨移植を伴わない単純搔爬術を行った内軟骨腫の
治療成績 第 49 回関東整形災害外科学会
(2009.3.20 東京)

Morii T, Mochizuki K, et al.:

Post-operative deep infection in tumor endoprosthesis
reconstruction around the knee-An intergroup study-
第 82 回日本整形外科学会学術総会
(2009 5.14 福岡)

藤野節, 望月一男, 他:

化学療法抵抗性の脛骨骨芽細胞性骨肉腫の 1 例報
告と細胞株の樹立 第 42 回日本整形外科学会骨軟
部腫瘍学術集会 (2009.7.16-17 横浜)

田島崇, 望月一男, 他:

四肢の転移性骨腫瘍に対する外科的治療
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

森井健司, 望月一男, 他:

膝関節周囲の腫瘍用人工関節感染例の検討
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

森井健司, 望月一男, 他:
骨軟部腫瘍の診療における深部静脈血栓症・肺塞栓
の臨床像と危険因子の解析
第 58 回東日本整形災害外科学会 (2009.9.12 小樽)

田島崇, 望月一男, 他:
病的骨折後骨癒合を認めた高齢者骨肉腫の一例
第 58 回東日本整形災害外科学会 (2009.9.12 小樽)

川口智義, 松本誠一, 他:
骨・軟部肉腫における過去 30 年の進歩、
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

松本誠一, 他:
骨盤部悪性腫瘍の手術療法
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

蛭田啓之, 松本誠一, 他:
骨肉腫の術前化学療法組織学的効果判定と問題点
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

眞鍋淳, 松本誠一, 他:
患肢温存術後 10 年以上経過した骨・軟部肉腫症例
の検討
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

小柳広高, 松本誠一, 他:
パストール処理自家骨移植の長期成績
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

新井秀希, 松本誠一, 他:
上肢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
(2009.7.16-17 横浜)

阿江啓介, 松本誠一, 他:
軟部肉腫の至適経過観察法
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

五木田茶舞, 松本誠一, 他:
分子生物学的手法による高分化型脂肪肉腫の鑑別
診断の試み

第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

谷澤泰介, 松本誠一, 他:
小児肉腫に対する延長型人工関節再建例の検討
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

下地尚, 松本誠一, 他:
癌研有明病院における脱分化型脂肪肉腫症例の臨
床および病理学的検討
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

佐藤信吾, 松本誠一, 他:
甲状腺癌転移手術症例の検討
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

佐藤信吾, 松本誠一, 他:
骨・軟部肉腫を伴う重複癌症例の検討
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

請川円, 松本誠一, 他:
弾性線維腫の 14 例
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

宮武和正, 松本誠一, 他:
大腿骨病的骨折で発見された副甲状腺腫瘍による
brown tumor の 2 例
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

谷山崇, 松本誠一, 他:
脛骨骨線維性異形成の治療方針、
第 20 回日本小児整形外科学会学術集会
(2009.12.4-5 愛媛)

阿江啓介, 松本誠一, 他:
骨・軟部腫瘍手術計画における安全な切除縁設定
第 82 回日本整形外科学会学術集会
(2009.5.14-17 福岡)

松本誠一, 他:
骨・軟部肉腫に対する in situ preparation 法、
第 82 回日本整形外科学会学術集会

(2009.5.14-17 福岡)

石丸大地, 西本裕, 他:

骨肉腫の化学療法に合併した食道狭窄の一例

第 113 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会

(2009.10.2-3 神戸市)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

戸口田淳也

「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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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。四肢に発生す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して、ADM+IFO 併用術前術後化学療法の有効性と安全性を第 II 相試験により評価した。現在までの集計では 3 年生存割合は 88.4%、3 年無増悪生存割合は 69.1%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。また、転移の無い四肢発生の高悪性度骨肉腫に対し、MTX、ADM、CDDP の 3 剤による術前化学療法を行い、効果が不十分である症例に術後補助化学療法として上記 3 剤に IFO を追加する上乗せ延命効果があるかどうかを、ランダム化比較により検証する臨床試験を開始した。一方、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、手術と併用しう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。

骨肉腫の治療成績は MTX、ADM、CDDP の 3 剤を中心とする化学療法の進歩により改善されてきた。骨肉腫では、治療が奏効した場合、腫瘍径の縮小よりも腫瘍内の壊死が見られる。そのため、他の固形がんとは異なり、化学療法の効果判定は、主として切除標本での腫瘍壊死割合により行われる。術前化学療法による腫瘍壊死割合が 90%以上の症例（good responder）は予後がよく、90%未満の症例

(standard responder) が予後不良とされている。この予後不良な術前化学療法の効果不十分例に対し、術後に薬剤を変更する試みがなされてきたが、治療成績の改善は得られていない。厚生労働省がん研究助成金 岩本班「原発性悪性骨腫瘍に対する標準的治療法の開発と治療成績の改善に関する研究」を中心に行なわれた骨肉腫の多施設共同研究 NECO-95J (Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma in Japan)の結果から、MTX、ADM、CDDP、3 剤による術前化学療法の効果不十分例に対し、術後にこの3 剤に IFO を加えた化学療法を行うことで、予後が改善する可能性が示唆された。この NECO-95J レジメンの有用性を検証し標準治療として確立するためには、第 III 相ランダム化比較試験が必要と考えられる。

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。しかし、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、劇的な生命予後改善には、肉腫の生物学に立脚した新しい分子標的治療に関する研究が必須であると考えられる。

ケモカインは、白血球などの血球系細胞の遊走因子として発見されたが、近年、乳癌などの癌腫において、転移を促進し予後を悪化されることが報告された。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、悪性骨軟部腫瘍の増殖や転移におけるケモカインの役割について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) 未治療例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低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。

骨肉腫術後補助化学療法における Ifosfamide 併用の効果に関するランダム化比較試験

研究形式：多施設共同第 III 相ランダム化比較試験。

プライマリエンドポイントは A、B 群の無病生存期間、セカンダリエンドポイントは G 群の無病生存期間、群ごとの無再発生存期間、群ごとの全生存期間、術前増悪割合、一次登録日を起算日とし全群を併合した全生存期間、有害事象、患肢機能

対象：1) 切除可能な上肢帯を含む上肢、下肢帯を含む下肢に発生した高悪性度骨肉腫、2) 臨床病期がIIA、IIB、III、3) 高悪性度骨肉腫の既往がない、4) 化学療法、放射線治療の既往がない、5) 明らかな家族性腫瘍の家族歴をもたない、6) 40歳以下、7) Performance Status (ECOG)0-1、8) 主要臓器機能が保たれている

患者登録とランダム割付：JCOG データセンターにて2段階登録を行う。一次登録後、術前化学療法を行い、手術後に切除標本の腫瘍壊死割合を病理組織学的に判定し、効果不十分例 (standard responder) を二次登録し術後治療群のランダム割付を行う (A群・B群)。割付調整因子は施設、T因子、発生部位。著効例 (good responder) には術前と同じレジメンで術後化学療法を行う (G群)。

術前化学療法：AP (ADM 60mg/m²+CDDP 120mg/m²)2コース、MTX (12g/m²)4コース。

手術療法：術前化学療法終了後、4週以内に手術を施行し、切除標本の腫瘍壊死割合を判定する。

術後化学療法：効果不十分例を二次登録し、ランダム割付により、以下のいずれかの術後化学療法を実施。

A群：AP2コース、MTX6コース、ADM (90mg/m²) 2コース

B群：AP2コース、MTX4コース、IFO (16g/m²)6コース

予定症例数：

登録期間6年、追跡期間10年、200例を予定症例数とする。

(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におけるケモカインの役割に関する研究

- 1) 高悪性度軟部腫瘍におけるケモカインの発現と予後との相関について解析する。
- 2) ケモカインの高悪性度軟部腫瘍に与える影響を

細胞レベルにおいて検討する。

C. 研究結果

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

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7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88.4%、3年無増悪生存割合は69.1%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。

骨肉腫術後補助化学療法における Ifosfamide 併用の効果に関するランダム化比較試験

現在まで5回のワーキンググループ会議を開き、平成21年度においては2回の班会議を開催した。平成22年1月にフルプロトコルのJCOGにおける承認を受け、今後は各施設 IRB における承認を経て症例登録開始を予定している。

高悪性度骨軟部腫瘍におけるケモカインの役割に関する研究

- ケモカインの中で、CXCR4 に注目して骨軟部悪性腫瘍における発現を検討した。その結果、1) 非円形悪性軟部腫瘍において CXCR4 の発現が、中間悪性度群、円形細胞肉腫よりも亢進していること、2) CXCR4 の発現と VEGF (Vascular endothelial

growth factor), 腫瘍内血管密度の発現が相関していること、3) CXCR4 の高発現は、非円形悪性軟部腫瘍において、独立した予後悪化因子であることを見いだした(Oda Y. et al, 2009)。

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+IFO 3 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。今後追跡調査を続け本試験を完遂することが重要である。

骨肉腫の治療成績は MTX、ADM、CDDP の 3 剤を中心とする化学療法の進歩により改善されてきたが、術前化学療法による腫瘍壊死割合が 90% 以上の症例 (good responder) は予後がよく、90% 未満の症例 (standard responder) が予後不良とされている。MTX、ADM、CDDP、3 剤による術前化学療法の効果不十分例に対し、術後に IFO を加えた化学療法を行うことの有用性を検証し標準治療として確立するためには、第 III 相ランダム化比較試験が必要と考え、臨床試験を立案した。平成 22 年 1 月に JCOG によるプロトコール承認は得られ、各施設の IRB 承認後に症例登録を開始する予定である。

また、我々の臨床検体に基づいた解析より、高悪性度非円形軟部肉腫において、ケモカインが重要な役割を果たしていることが明らかとなった。現在、

数十種類のケモカインの発現が一挙に解析可能な Luminex 法を用いて、多数の軟部肉腫細胞株におけるケモカインの発現を検討中である。今後は、ケモカインが軟部肉腫の生物学的特性に与える影響をより詳細に解析し、新規分子標的を同定、最終的な臨床応用を目指す予定である。

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ケモカインの役割について臨床検体を用いて解析した。今後は分子標的治療への応用についても検討を続ける予定である。

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

Sakamoto A, [Iwamoto Y](#), et al.:

Mutation analysis of the Gadd45 gene at exon 4 atypical fibroxanthoma

BMC Dermatology, 9:1-6,2009

Kohashi K, [Iwamoto Y](#), et al.:

Infrequent SMARCB1/INI1 gene alteration in epithelioid sarcoma: a useful tool in distinguishing epithelioid sarcoma from malignant rhabdoid tumor.

Hum Pathol, 40(3):349-55,2009

Oda Y, [Matsuda S](#), [Iwamoto Y](#), et al.:

Chemokine receptor CXCR4 expression is correlated with VEGF expression and poor survival in soft-tissue sarcoma.

Int J Cancer, 124(8):1852-9,2009

Naka T, [Iwamoto Y](#), et al.:

Expression of c-MET, low-molecular-weight cytokeratin, matrix metalloproteinases-1 and -2 in spinal chordoma.

Histopathology, 54(5):607-613,2009

Tanaka K, Iwamoto Y, et al.:
Preoperative and postoperative chemotherapy with ifosfamide and adriamycin for adult high-grade soft-tissue sarcomas in the extremities: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0304.
Jpn J Clin Oncol, 39(4):271-3,2009

Iwamoto Y, et al.:
Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J.
J Orthop Sci, 14(4):397-404,2009

Yoshida T, Iwamoto Y, et al.:
Establishment of an animal model of a pasteurized bone graft, with a preliminary analysis of muscle coverage or FGF-2 administration to the graft
J Orthop Surg Res, 4:31-40,2009

Matsuura S, Iwamoto Y, et al.:
Overexpression of A disintegrin and metalloproteinase 28 is correlated with high histologic grade in conventional chondrosarcoma.
Hum Pathol, 41(3):343-351,2010

Li Y, Iwamoto Y, et al.:
Inhibition of the Transcriptional Function of p53 by EWS-Fli1 Chimeric Protein in Ewing Family Tumors
Cancer Letters, in press, 2010

上田孝文, 岩本幸英, 他:
関節機能温存法—人工関節置換術か代替法か—
臨整外, 44(6):555-565,2009

岩本幸英, 他:
わが国における骨肉腫に対する術前補助化学療法の多施設共同第II相試験
(NECO study: NECO-93J, NECO-95J)
日整会誌, 83(9):623,2009

岩本幸英:
骨肉腫の治療成績
外保連ニュース, 第13号:3-4,2010

2. 学会発表

Iwamoto Y:
Oncogenic fusion gene, EWS-Fli-1, as a target for the treatment of Ewing's sarcoma
(2009.9.21 NIH Seminar Bethesda, Maryland, USA)

岩本幸英:
骨・軟部腫瘍治療の現状と未来
第82回日本整形外科学会学術総会
(2009.5.14-17 福岡)

田仲和宏, 岩本幸英:
骨肉腫治療の未来
第82回日本整形外科学会学術総会
(2009.5.14-17 福岡)

岩本幸英:
悪性骨・軟部腫瘍の転移
—研究の歴史と臨床応用への課題—
第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

小田義直, 岩本幸英, 他:
生検標本による軟部肉腫の組織型・悪性度判定における病理診断の問題点
第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

野野浩士, 岩本幸英, 他:
デスモイドにおけるβカテニンとMMP9との関連について
第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

松本嘉寛, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
脊椎腫瘍に対する術中細胞診の有用性
第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

松田秀一, 岩本幸英, 他:
腫瘍用人工関節置換術後の深部感染症に対する一次的再置換術の検討
第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

原大介, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
肘関節部で橈骨神経浅枝および後骨間神経の圧非
を認めた脂肪種の検討
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

行實公昭, 岩本幸英, 他:
脊髄 schwannomatosis の臨床的特徴について
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

播広谷勝三, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
骨・軟部肉腫の脊椎転移
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

泉貞有, 岩本幸英, 他:
ホモ型・家族性高コレステロール血症患者に発生し
た左膝部の巨大 xanthoma の治療経験
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

諸岡孝明, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
膝関節に発生した結節性筋膜炎の 1 例
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

山本俊策, 岩本幸英, 他:
ユーイング肉腫において腫瘍関連マクロファージ
が有する破骨細胞様の特徴
第 68 回日本癌学会学術総会 (2009.10.1-3 横浜)

山口洋, 岩本幸英, 他:
siRNA ライブラリーによる骨肉腫新規治療ターゲ
ットの同定
第 68 回日本癌学会学術総会 (2009.10.1-3 横浜)

小田義直, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
軟部肉腫における CXCR4 発現と VEGF 発現および
予後との相関
第 68 回日本癌学会学術総会 (2009.10.1-3 横浜)

松本嘉寛, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
Y-box binding protein-1 の核局在と骨肉腫の臨床的
予後との相関解析
第 47 回日本癌治療学会学術集会
(2009.10.22-24 横浜)

播広谷勝三, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
骨軟部肉腫の脊椎転移
第 47 回日本癌治療学会学術集会
(2009.10.22-24 横浜)

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

骨肉腫 Adjuvant Chemotherapy における治療期間短縮の試み

研究分担者 井須 和男 北海道がんセンター整形外科 手術部長

研究要旨 骨肉腫の adjuvant chemotherapy において有害事象の減少と負担の軽減のために薬剤使用量の減量と治療期間の短縮を試みた。従来使用していた NECO プロトコールの中断例を除く治療期間の平均は 53 週であるのに対して術後化学療法のコールを削減した NSH-10 プロトコールでは 35 週であった。39.5 月の観察期間では治療成績はほぼ同等で有意の差を認めなかった。

A. 研究目的

骨肉腫の予後は adjuvant chemotherapy の導入により大きく改善された。年代とともにより強力な化学療法がおこなわれるようになり、現在では ADM、CDDP、MTX 大量療法、IFO の 4 つの薬剤が広く使われている。それとともに有害事象も増加しており途中で治療を中断する例も少なくない。治療期間もほぼ一年を要しており患者本人、家族への負担が大きい。治療期間を短縮したプロトコールを短縮したプロトコールを試みその治療成績を検討した。

B. 研究方法

四肢発生の切除可能、40 歳以下、初診時転移のない高悪性度骨肉腫症例を対象として、術後化学療法期間を短縮したプロトコール（NSH-10）を用いて治療をおこなった。術前化学療法は NECO-95J と同様であるが、術後の化学療法は効果良好例において ADM 単独療法 2 コールを、効果不良例において MTX 大量療法 2 コール、IFO 2 コールを削減した。このため、全治療期間は NECO95J の 30～45 週に対して 24～30 週に短縮された。

2003 年より NSH-10 で治療した 18 例とそれ以前の NECO93J、NECO95J で治療した 37 例の生存率、無病生存率を比較した。生存率は Kaplan-Meier 法により求め、生存期間の検定は Generalized Wilcoxon test によった。

（倫理面への配慮）

診療情報を研究に使用することについて個別に承諾を得た。

C. 研究結果

NSH-10 は 4 例が死亡し生存例の平均観察期間は 39.5 月であった。NSH-10 では転移出現、有害事象などによる治療中断が 4 例あり 14 例が予定の治療を終了した。その治療期間は平均 35 週であった。

NECO では治療中断が 14 例にあり治療を終了した 23 例の平均治療期間は 53 週であった。NSH-10 の術前化学療法中に増大と判定された症例は 4 例（22%）、組織学的効果良好例は 6 例（33%）、効果不良例は 8 例（44%）であった。NECO の症例ではそれぞれ 8 例（22%）、14 例（38%）、15 例（41%）であり両者の術前化学療法に対する効果はほぼ同一の割合であった。NSH-10 の 3 年での無病生存率、全生存率は 73%、73%であった。これらは、NECO の 73%、83%と比較してほぼ同一の成績であり生存期間、無病期間に有意な差を認めなかった。

D. 考察

今回のプロトコールの術前化学療法部分は NECO プロトコールと同一であり、術前化学療法の効果もほぼ同一であった。術後化学療法を短縮することにより全治療期間を短縮することができた。治療成績については観察期間が短い現時点では差を認めていない。NECO プロトコールにおいても術後化学療法中断例の予後が特に悪化しなかったことから、治療成績を悪化させることなく術後化学療法を短縮できる可能性がある。

E. 結論

治療成績を悪化させることなく骨肉腫の adjuvant chemotherapy の術後化学療法を短縮することができる可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishida Y, Isu K, et al.:

Osteosarcoma in the Elderly Over 60 Years: A Multicenter Study by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. J Surg Oncol, 100(1):48-54,2009

Iwamoto Y, Isu K, et al.:

A Multi-institutional Study of Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J.
J Orthop Sci, 14(4):397-404,2009

井須和男:

北海道における骨肉腫化学療法 of 歴史と課題
北整災誌, 51(1):44-47,2009

2. 学会発表

井須和男, 他:

骨・軟部腫瘍の30年に学ぶこと, これからの30年
—骨肉腫治療戦略の変遷と標準治療の追求
第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

井須和男, 他:

骨軟部腫瘍に対する集学的治療戦略
—骨肉腫の多施設共同研究
第47回日本癌治療学会学術集会
(2009.10.22-24 横浜)

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

滑膜肉腫の特異的遺伝子異常とその抑制に関する研究

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 高悪性度軟部腫瘍である滑膜肉腫はその起源細胞が不明であるが、SS18-SSX という特異的融合遺伝子を発症の契機としている。今回 RNAi を用いた治療法開発のため、2つの細胞株を作成し SS18-SSX silencing を行いその変化を見た。

A. 研究目的

滑膜肉腫は若年成人の四肢関節近傍に好発し、軟部肉腫の 10%をしめる比較的頻度の高い高悪性度軟部腫瘍である。組織型は上皮様の腺腔構造を示す場合があり、carcinosarcoma と呼ばれている。18 番染色体と X 染色体の相互転座が特徴的な異常で、その結果生じる融合遺伝子 SS18-SSX が滑膜肉腫の主たる発症要因と考えられている。その組織起源は不明で、今回、この特異的遺伝子異常を用いた治療方法の開発の一助として、新規に樹立した2つの滑膜肉腫細胞株に対し、RNAi の手法を用い融合遺伝子 SS18-SSX の発現を低下させ、その機能を抑制し、滑膜肉腫細胞の変化を検討した。

B. 研究方法

初診時より肺転移を有する青年男性滑膜肉腫2例から倫理委員会の承認下にインフォームドコンセントを得、新規滑膜肉腫細胞株 Yamato-SS と Aska-SS を樹立した。SS18-SSX に特異的な2種類の siRNA を化学合成して導入し、SS18-SSX silencing に伴う滑膜肉腫細胞株の形態変化、多分化能の変化を観察した。

(倫理面への配慮)

細胞の分離培養は倫理委員会及び本人の承諾のもとに行い、個人情報情報は細胞分離時に匿名化した。

C. 研究結果

2つの細胞株はいずれも 10%FBS medium で紡錘型細胞が接着形態をとって増殖するが、20%FBS、非接着性プレート上では浮遊状態となり、sarcosphere を形成した。RNAi による SS18-SSX silencing により、細胞形態は浮遊系から接着系に変化した。spheroid を形成する能力は自己複製能の指標とされることから、滑膜肉腫の癌化過程において、SS18-SSX は起源細胞の自己複製能を高めていると考えられた。

D. 考察

2つの元の細胞株は間葉系への分化環境を加えると、骨・軟骨への分化能を示したが、脂肪への分化能は観察できなかった。しかし、SS18-SSX silencing により、いずれの細胞株も骨・軟骨への分化能が増強し、新たに脂肪・マクロファージへの分化能が観察された。このことから、滑膜肉腫の起源細胞は間葉系幹細胞よりも少し上位の多能性幹細胞 (multipotent stem cell) であり、融合遺伝子 SS18-SSX がこの幹細胞に発現することで滑膜肉腫が生じる可能性が示唆された。

E. 結論

SS18-SSX silencing により、滑膜肉腫細胞は多分化能を得、spheroid 形成能を失った。このことは滑膜肉腫の起源細胞が間葉系幹細胞であること、そして SS18-SSX により自己複製能が高まることにより発ガンしている可能性が示され RNAi は有用な治療法として期待されると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kubo T, Araki N, et al.:

Expression of HMGA2-LPP and LPP-HMGA2 fusion genes in lipoma. *Anticancer Res*, 29(6):2357-60,2009

Matsumine A, Araki N, et al.:

Differentiation between neurofibromas and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in neurofibromatosis 1 evaluated by MRI.

J Cancer Res Clin Oncol, 135(7):891-900,2009

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

2. 学会発表
なし

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

手術不能な骨軟部悪性腫瘍に対する動注+放射線治療の有用性に関する研究

研究分担者 高橋 満 静岡県立静岡がんセンター整形外科 副院長

研究要旨 切除不能な骨軟部肉腫 23 例症例に対して、シスプラチンを主体とした動注化学療法と放射線治療を同時併用して治療した。これらの長期成績を検討した。治療により腫瘍が縮小し、QOL の改善効果が 5 年以上にわたって持続した症例が 3 例、2 年以上持続したものが 6 例、1 年から 2 年持続したものが 6 例であった。

A. 研究目的

骨軟部悪性腫瘍に対する治療は手術療法が基本である。しかし、初診時に既に遠隔転移を有したり、解剖学的に根治手術が困難な部位に巨大腫瘍を形成していると、大部分の症例が手術の適応とならない。この場合、標準となる化学療法レジメンが無いため、緩和医療に振り分けられるか、QOL の改善あるいは維持を図って局所放射線治療が選択されることが多いが、効果は短期間に限られる。1992 年以来、我々はこうした症例に対して、動注と放射線治療の同時併用による治療をおこなってきた。本研究の目的はこの併用療法の長期成績を明らかにすることである。

B. 研究方法

骨軟部肉腫 23 例。性別は男性 10 例、女性 13 例であり、平均年齢は 54 歳であった。病理組織は骨肉腫が 7 例で最も多く、次いで平滑筋肉腫 5 例、MFH 4 例、脂肪肉腫 2 例その他 5 例であった。治療対象部位別では、骨盤が 13 例、下肢 7 例、後腹膜 2 例、脊椎 1 例であった。23 例中、16 例は手術不可能な巨大腫瘍の状態を受診し、12 例は遠隔転移を伴っていた。

動注は、原則として動注リザーバーを設置して行った。動注カテーテルの先端は、四肢では選択的に腫瘍血管近傍に置いたが、骨盤腫瘍の場合には内腸骨血管系・外腸骨血管系の両方からの血行を有するため総腸骨動脈内に側孔を開けて両領域への薬剤分布を確保した。

動注には、シスプラチンまたはカルボプラチンを用いたが、大部分の症例ではシスプラチンによる治療を先行させた。放射線治療の間は、併行して weekly での動注療法を原則とし、3 コースから 5 コースの治療を行った。シスプラチンの一回投与量は年齢・腫瘍サイズおよび腎機能に応じて減量したため、100mg/m² から 30mg/m² までの間で変動した。

一方、高齢または腎機能障害を有する患者では、カルボプラチン 450mg/body または 300mg/body を放射線治療に併行して、前半と後半に各一回投与した。放射線治療終了後は短期入院での動注療法に切り替え、主にカルボプラチンを使用した治療を行った。放射線治療の総線量は平均 54Gy であったが、38-76Gy と幅があった。これは骨盤腫瘍の 7 例について、通常放射線照射の後に 30Gy から 36Gy の陽子線治療を追加したためである。治療開始からの平均経過観察期間は 36 ヶ月であった。

（倫理面への配慮）

本研究で行う治療は、標準的治療とはいえないが保険医療の範囲内で試行しうる治療であることを説明して、文書で同意を得た。また本研究では、個々の治療経過を提示することがあるが、個人を特定可能な情報は削除した。

C. 研究結果

1. 無増悪生存期間：当初、疼痛あるいは機能障害のために強い QOL 障害を有しても、動注・放射線治療により、大部分の症例で腫瘍が縮小し症状が軽快した。この効果が 5 年以上にわたって持続した症例が 3 例、2 年以上持続したものが 6 例、1 年から 2 年持続したものが 6 例であった。一方、効果持続期間が 1 年以下であったものが 8 例であった。

2. 治療後生存期間：1 年、2 年、5 年生存率は、それぞれ 83%、55% および 19% であった。まずシスプラチンから動注を開始した症例のほうが、カルボプラチンから開始した症例に比べて生存率が高かった、

3. 治療合併症：動注カテーテルの閉塞により、再挿入をしたものが 4 例、治療を中止したものが 3 例あったが、いずれも放射線治療終了後 2 カ月以上経つてのもので、当初の治療効果は得られていた。照射

量の増加に伴い照射部位の皮膚炎が増強したが、皮膚潰瘍に至ったものはなかった。また、照射部位に含まれた骨の骨折を4例で認めた。

D. 考察

手術不能な骨軟部悪性腫瘍の症例に対する治療は手段に限られる。全身化学療法についても、局所効果を期待するためには大量の抗がん剤投与が必要であり、副作用のために長期間の効果を期待することはできない。したがって、放射線治療とオピオイドを含んだ緩和医療しか選択肢がない症例が多い。しかし手術不能な部位に発生した腫瘍に対しては、放射線治療についても解剖学的理由で線量制限があるため、効果は限定的である。本研究で用いる抗がん剤の投与量は全身的效果を期待できるものではないが、局所に高濃度の薬剤が分布することと、動注療法の同日に引き続き放射線治療の相乗効果により細胞障害性が増強され、局所効果がさらに高まるものと考ええる。

手術不能な骨軟部悪性腫瘍により強い QOL 障害をきたしても、9割近くの症例で1年以上の生命予後を期待できる。この間に有効な局所治療を行って長期間 QOL を改善あるいは維持する必要があるが、本研究では65%の患者で1年以上、3例では5年以上にわたって改善効果が持続した。23例中7例で陽子線による boost を追加した効果の上乗せもあるが、動注・放射線同時併用療法の特筆すべき治療効果と考える。

E. 結論

抗がん剤動注と放射線治療の併用療法は長期にわたる局所制御効果が得られるため、QOL を損なわずに長期の生存を期待することができる。

F. 健康危険情報

放射線照射後皮膚炎を全例に生じたが、生命に危険を生じる副作用はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

高橋満, 他:

脊椎転移に対する放射線治療の効果; 患者の日常生活自立度をいつまで良好に維持させうるか

第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2009.7.16-17 横浜)

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

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

研究分担者 中馬 広一 国立がんセンター中央病院骨・軟部組織科 医長

研究要旨 JCOG0905 骨肉腫臨床試験に向けて、単施設で、MTX 大量、CDDP/ ADR 併用療法、無効例に対して、IFO 大量療法の追加を行う化学療法の完遂性、有害事象発生についての頻度を調査した。予想された有害事象の発生頻度であったが、用量強度を低下させないためには、MTX 大量療法後の肝障害による投与スケジュール遅延が発生するリスクが高かった。本治療による骨髄抑制は、G3 以上が過半数発生する事から、厳格な支援治療、GCSF 併用を含めた、患者管理が必要であり、JCOG0905 の成否に関わる問題であると予想された。

A. 研究目的

骨肉腫に対する MAP 療法と IFO 併用の意義に関する臨床試験の妥当性、実施可能性に関する単施設研究を行った。JCOG0905 の臨床試験が開始に向けて、2008 年末から、術前 CDDP/ADR と大量 MTX 療法 $12\text{g}/\text{m}^2$ （最高血中濃度 $10\text{-}3\text{M}/\text{L}$ ）の MAP 療法による術前、手術、術後化学療法が実施された症例の臨床実施状況を調査し、JCOG0905 臨床試験に関する実施シミュレーションすることが目的であった。

B. 研究方法

症例と調査項目

2008 年度末から 2009 年末の症例で、TNMG:M0、N0、High grade 通常型骨肉腫 10 例、発生部位は大腿骨と脛骨の膝関節周囲 9 例、骨盤 1 例であった。

調査事項は、**（奏効性）**臨床奏効性（X 線、MRI、PET もしくは T1 シンチグラフィの取り込み低下）、本邦における組織学的奏効性診断（G0-G3）、生細胞残存率。**（毒性）**術前化学療法、術後化学療法別に有害事象とプロトコール違反の内容。**（検査異常）**血液毒性、血清クリアチニン、トランスアミラーゼ（CTCAE v4.0-JCOG）。**（治療強度）**投与量と MTX 最高血中濃度との関係、MTX 遷延の発生状況を行った。骨肉腫に関する本 JCOG 臨床試験の成否は、通常臨床実践と MAP 治療成績が正しく想定され、臨床現場に沿った研究である必要であり、4 分 3 以上の症例が IFO の比較試験に参加することが不可欠な要件である。本調査で JCOG0905 計画の妥当性、実施可能性を検討した。

（倫理面への配慮）

骨肉腫に関する化学療法薬剤として、シスプラチン、アドリアシン、大量メトトレキセート、大量イ

ホスファミドの 4 剤が標準薬で、通常臨床現場では、2-3 剤の併用で治療が行われている。初回治療である MAP 療法は、骨肉腫に対する標準治療で通常診療で行われて、新規開発の治療内容は含まれず、本研究は、診療で行われた情報を後ろ向きに調査した。個人情報情報は情報を除いた臨床情報を収集して、検討が行った。

C. 研究結果

1) 治療強度に関する検討

術前治療の治療予定期間は、77 日から 84 日であるが、実際の治療期間は 86 日から 95 日とほとんど遅れを生じなかった。遅れの理由は、手術準備、肝障害、入院の遅れが原因で、最大 11 日の遅れが起きた。効果不十分な症例 2 例で薬剤変更が行われたが、治療中断例はなく、すべて予定治療を完遂できた。全治療期間は、予定 217 から 224 日のところ、221 日から 239 日で、MAP プロトコールは実施上非常に安全であり、手術との相互悪影響もほとんど見られず、脱落例はなかった。PD 1 例で IFO-AP 交互治療へ変更実施され、269 日の治療期間が必要であった。

表 1. 治療強度とコンプライアンス 別紙添付

2) 治療強度に関連する因子解析

JCOG0905 プロトコール治療では、投与薬剤量は CDDP $120\text{mg}/\text{m}^2$ と ADR $60\text{mg}/\text{m}^2$ 併用、MTX $12\text{g}/\text{m}^2$ （20 歳以下）、MTX $10\text{mg}/\text{m}^2$ （20 歳以上）の投与量、ADR $90\text{mg}/\text{m}^2$ の持続投与が設定されている。10 例の中でのプロトコール違反で最も多く発生した事例は、MTX 投与量に関するものであった。

18 歳 2 例に $10\text{g}/\text{m}^2$ で、27 歳に $12\text{g}/\text{m}^2$ が投与されていた。CDDP による腎障害が発生し、安全性のため

に初回 MTX 量を 8g/m²からスタートしたなどの違反が見られた。2 番目の違反は、臨床実践上、腎機能低下が疑われる時、MTX 投与量を減量して、試験投与することは広く行われていることで、妥当な判断と考える。

本プロトコールで、MTX の投与量を年齢で変更する目的は、最高血中濃度を 10-3M/L 以上にコントロールすることにある。我々の検討では、10-3M/L 以上の血中濃度を達成できた治療回数は 12g/m² 投与で 88% (36/42)、10g/m² で 67% (16/24)。12g/m² の投与で飽和最高血中濃度 0.7 x 10-3M/L と濃度不足となった症例では、治療前の補液を 1500cc から 500cc に制限することで 1.5 x 10-3M/L を達成することができた。量の変更、年齢カットオフをどこに設定するのか定まっていないが、最高濃度のモニターを推奨し、目標となる濃度を示して、補液のコントロール、量の減量についての担当医判断を盛り込むべき必要がある。

症例によっては、毒性が高まる可能性があり、12g/m² で投与開始するときは、初期飽和濃度、24、48 時間の MTX 血中濃度をモニターして、排泄遅延の早期対処の必要がある。また、若年者で起こりやすい濃度不足には、早急に対応すべきであり、補液の制限等に十分に工夫が必要である。

表 2. 薬物投与量と最高飽和 MTX 血中濃度達成状況 別紙添付

3) 術前化学療法の奏効性

奏効性は、MRI 画像、CT 画像、PET/CT 検査、TI シンチグラフィーを使って、臨床奏効性診断を行っている。著効とは、骨外病変が完全に消失し、PET/CT、TI の取り込みが完全に消失した場合。有効は、明らかな減少を認め、進行とは、明らかな増悪を認めた時である。臨床奏効性は、著効 4、有効 3、不変 2、進行 1 で、IFO 変更後奏効性不十分であった症例は切断、不変であった症例は、血管合併切除が行われ、自家血管バイパス術と人工関節置換術で再建された。

化学療法奏効性の本邦での組織学的診断基準にのっとり、病理診断医が診断し、評価を加えたもので、評価済みの症例 8 例で、組織学奏効性、G1 3 例、G2 4 例、G3、1 例であった。生細胞残存率 0%から 40%、術前治療中 3 例の状況を合わせて臨床奏効性は 70%、組織学奏効率は 88%、組織学的著効率 12.5%、壊死率 95%以上は 25%。JCOG0905 では残りの約 75%が 2 群に割り振られる予定である。

表 3. 術前化学療法の奏効性 (臨床学的、組織学的奏効性)

名前	年齢	発生部位		臨床効果	組織奏効	壊死率
1	18	骨盤	MTX-CA	著効	G2	?
2	15	脛骨	MTX-CA	著効	G3	0%
3	12	大腿骨	MTX-CA	進行	G2	7%
4	27	脛骨	MTX-CA	有効	G1	40%
5	18	脛骨	MTX-CA	著効	G2	9%
6	12	脛骨	MTX-CA	著効	G2	1%
7	8	大腿骨	MTX-CA	有効	G1	15%
8	16	大腿骨	MTX-CA	不変		
9	10	大腿部	MTX-CA	不変		
10	11	脛骨	MTX-CA	有効		

4) 毒性と臨床検査異常

致死的な重篤な有症性発熱、感染症の発生もなく、軽微である症例が多かった。手術に関連した有害事象も少なく、明らかな感染例は 1 例も発生しなかった。目立った有症性有害事象として、ADR90mg/m² 持続投与による粘膜障害が多くの患者で発生した。投与時間の短縮、間歇的投与等のプロトコールの変更が必要かもしれない。

表 4. 有症性有害事象

名前	有害事象	プロトコール違反
1	骨盤例(JCOG0905, 非適格)	術後のプロトコール前倒実施
2	粘膜障害 (ADR90mg)	
3	病的骨折、腫瘍崩壊、腎障害	術前治療の遅れ、PD、術前 IFO 投与
4	粘膜障害	MAP アームで術後治療
5	粘膜障害	なし
6	植皮後治癒遅延	腓骨移植
7	MTX 後の肝障害、粘膜障害	肝障害、人工関節作成による遅延、MTX、AP
8	術前	臨床奏効性不十分にて IFO2 回
9	術前	
10	術前	

症状を認めた有害事象は G3 粘膜障害で、ADR90mg/m²、72 時間持続投与で高頻度であった。プロトコール違反は、3 例に発生し、効果不十分による薬剤変更 2 例、骨盤例にその他の有害事象は、対応可能であった。

(検査値異常)

表 5. 術前化学療法における有害事象
治療初期から、手術まで

	年齢	GOT、 GPT	白血球	貧血	血小板	クリアチニン	粘膜障害
1	18	G1	G3	G2	G1	G0	G0
2	15	G3	G3	G2	G3	G0	G0
3	12	G1	G4	G3	G4	G2	G0
4	27	G1	G2	G1	G1	G0	G1
5	18	G2	G3	G1	G1	G0	G0
6	16	G2	G1	G3	G1	G0	G0
7	12	G3	G4	G3	G4	G0	G0
8	10	G4	G4	G2	G1	G0	G0
9	8	G3	G4	G3	G2	G0	Go
10	11	G3	G2	G2	G2	G0	G0
G3		4	3	4	1	0	0
G4		1	4	0	2	0	0
G3+4%		50%	70%	40%	30%	0%	0%

GOT・GPT 上昇が必発で、G3、G4 50%、骨髄抑制、特に白血球、顆粒球、血小板減少が 50-70%発生したが、重篤な感染症の発生はなし。1 例の粘膜障害 (G1)、グレード2の腎障害：クリアチニン上昇で、経過観察で正常化した。以後の大量 MTX 療法の投与量を 8g/m²に投与量を制限した。

術後の MAP 療法アームの有害事象
表 6. 術後の検査異常

MAP	年齢	GOT ・ GPT	白血球	貧血	血小板	クリアチニン	粘膜障害
1	18	G1	G4	G1	G3	G0	G2
2	15	G3	G3	G2	G3	G0	G2
3	12	G1	G4	G3	G4	G0	G2
4	27	G2	G3	G3	G4	G0	G2
5	18	G2	G3	G3	G4	G0	G3
6	12	G3	G4	G4	G4	G0	G3
7	8	G3	G3	G3	G4	G0	G3
G3		3/7	4	4	2	0	3/7
G4		0	3	1	5	0	
G3+G4 %		43%	100%	71.4%	100%	0%	43%

術後 MAP プロトコール 7 例、1 例 IFO/AP 交互療法
術後の MAP 療法、IFO/AP 交互療法の実施に伴う臨

床、検査有害事象を表 6 にまとめた。術前治療より、全例に G3+G4 の骨髄抑制が観察され、嚴重な管理が必要であり、半数に粘膜障害の発生を認めた。骨髄抑制に対する支援治療、粘膜障害の発生に対応する必要があった。

D. 考察

JCOG0905 の実施に際して、MAP 併用の実施コンプラランスは極めて高くほぼ全例で実施可能であり、術後に行われる無作為振り分けされる症例数を推測すると、臨床奏効性 80%、進行例の発生頻度は 1 割、組織学的奏効性で 95%以上壊死する奏効性を得られる症例は 10-25%で、術後の振り分け可能な症例は 75%と、JCOG0905 臨床試験の試験計画の妥当性を検証することができた。

E. 結論

JCOG 0905 は、現在の骨肉腫の治療実践に則した研究であり、IFM の追加の有用性を検証する第Ⅲ相試験を行うことが可能であることが推測された。

F. 健康危険情報

通常臨床で観察された有害事象のみで、新しい有害事象の発生はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamaguchi U, Chuman H, et al.:

Functional genome screen for therapeutic targets of osteosarcoma. Cancer Sci, 100(12):2268-74,2009

中馬広一:

がん骨転移、脊髄麻痺に関するエビデンスと新しい知見 Jpn J Cancer Chemother, 36(3):389-393,2009

中馬広一:

骨転移 消化器外科, 32(5):968-972,2009

中馬広一:

転移性脊椎腫瘍による脊髄麻痺. Pp797-800.

新臨床腫瘍学, 第 2 版.

日本臨床腫瘍学会編, 南江堂, 東京, 2009

2. 学会発表

中馬広一, 他:

骨・軟部腫瘍の難治例:

通常の症状緩和しにくい末期症状と対処の工夫

第 82 回日本整形外科学会総会 (2009.5 福岡)