

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

表 1. 治療強度とコンプライアンス

名前	年齢	治療終了まで	手術まで	臨床効果	薬剤
1	18	230日	腫粒子	著効	MTX-CA
2	15	239	95日	著効	MTX-CA
3	12	269	102	進行**	MTX-CA-IFO
4	27	258	96	有効	MTX-CA
5	18	221	86	著効	MTX-CA
6	12	237	92	著効	MTX-CA
7	8	236	94	有効	MTX-CA
8*	16		120	不変**	MTX-CA-IFO
9*	10		96	不変	MTX-CA
10*	11			有効	MTX-CA
JCOG0905 計画治療		217-224日	77-84日	進行1、 不変2、 有効3、 著効4	プロトコール変更 2例

現在治療中\*、臨床効果不十分で IFO → 変更\*\*

表 2. 薬物投与量と最高飽和 MTX 血中濃度達成状況

	年齢	CDDP/ADR mg/m <sup>2</sup>	MTX 量 g/m <sup>2</sup>	MTX 測定/ 使用回数	10-3M/L 以上	濃度 不足	臨床 奏効	プロトコール違反の理由と 状況
1	18	120/60	10	10	6	2	著効	MTX12g → 10g
2	15	120/60	12-10	10	6	4	著効	MTX 途中で10gへ
3	12	120/60	8	2	0	2	進行	腎障害で、MTX8g投与 4クール目でPD、IFOへ
4	27	100/60	12	10	8	2	有効	MTX12g、CDDP100mg
5	18	120/60	10	10	10	0	著効	MTX10g
6	12	120/60	12	9(10)	8	1	著効	手術準備に3週間
7	8	120/60	12	7(10)	6	1	有効	GOT、GPT、投与遅れ
8	16	120/60	12	4	2	2	不変	MTX 濃度不足、IFO 追加
9	10	120/60	12	4	4	0	不変	IIA で不変(PET 低下)
10	11	120/60	12	2	2	0	有効	

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

研究分担者 尾崎 敏文 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科整形外科学 教授

研究要旨 昨年、本邦における70歳以上の軟部肉腫の治療成績について調査した。今回は、より予後不良である高悪性度軟部肉腫について、70歳以上の症例を対象に術後遠隔転移（以下転移）、術後局所再発（以下再発）に影響を及ぼす因子について検討を行った。累積5年生存率は76%であり、過去の文献と比較しても良好な成績であった。転移率は31%、再発率は21%であった。転移に関しては単変量解析では統計学的有意な危険因子は見出せなかったが、術後再発の有無で2群に分けて無転移生存期間について単変量解析を行うと、再発有の群で有意に転移率が高かった。また再発に関しては単変量解析、多変量解析共に、inadequate marginが有意な危険因子となった。局所放射線療法併用有は統計学的に有意な予後改善因子ではなかったが、inadequate marginとなった症例のみで放射線療法併用の有無で2群に分けて検討を行うと、放射線併用有群で再発が少ない傾向が見られた。再発に関しては、再発無群では無転移生存曲線は術後2年以上でほぼ横ばいとなるのに対して、再発有群では2年以降も生存曲線の下降を認めた。また再発有群で術後2年以降に転移をきたした症例は全例多数回の再発、腫瘍切除を繰り返した後、転移をきたしていた。遅発性の転移は再発が直接の原因となった可能性が示唆され、局所コントロールが重要と考えられた。放射線療法は局所コントロールに有効であり、切除縁の厳しくなった症例には考慮すべきと思われる。化学療法については施行例が少なく、その効果については検討できなかったが、全身状態や合併症等の問題により、高齢者に対しては施行困難であると考えられた。

また、末梢神経系腫瘍の分化度と悪性度に関するマイクロRNAを同定することを目的として、正常神経、神経鞘腫、神経線維腫、MPNSTを用いてmiRNAプロファイリングを行った。神経線維腫とMPNST間では17種類のmiRNAで発現量に有意差を認め、これらのmiRNAのターゲットとなる遺伝子の候補についてデータベース検索を行い、19種類の候補遺伝子を同定した。これらの候補遺伝子は末梢神経系腫瘍の分化度、悪性度に関する可能性があり、将来的にMPNSTの治療に結びつく遺伝子であることが期待される。

I. 高齢者高悪性度軟部肉腫治療後における遠隔転移と局所再発に関する検討  
骨・軟部肉腫治療研究会（JMOG）多施設共同研究

A. 研究目的

近年、高齢者の人口は増加の一途にあり、軟部肉腫症例においても高齢発症が多くみられるようになった。しかしながら高齢者の場合、全身状態や合併症等の問題により手術や補助化学療法を行うことが困難なことが多い。一方、軟部肉腫は癌腫と比較して稀な疾患であり、一施設での検討では限界がある。実際、高齢者軟部肉腫に関するまとまった報告は世界的にみてもほとんど存在しない。また転移をきたし、予後不良なものも多くが高悪性度軟部肉

腫である。昨年は、本邦における70歳以上の高悪性度軟部肉腫を対象として検討を行った。今年は、高悪性度軟部肉腫にフォーカスをしぼり、術後における転移、再発の危険因子について検討した。

B. 研究方法

対象は、1995年から2006年までにJMOGに参加している11施設を受診した70歳以上の高悪性度軟部肉腫症例112例である。初診時に遠隔転移を認めず、根治的切除を計画して手術を行い、初回術後12ヵ月以上経過観察可能であった症例とした。年齢（80歳未満 vs 80歳以上）、性別、組織型（MFH vs 脂肪肉腫 vs その他）、発生部位（上下肢 vs 体幹 vs 頭頸部）、腫瘍最大径（10cm以上 vs 10cm未満）、腫瘍深度（浅在性 vs 深在性）、前医手術の有無、切除

縁 (adequate margin (wide 2cm 以上) vs inadequate margin)、放射線療法併用の有無、化学療法併用の有無について解析を行った。

(倫理面の配慮)

原則として本人または親族に腫瘍データベース登録に関する同意をいただき、データ管理、データ解析、報告において個人情報の流出がないよう厳重に注意を払った。

### C. 研究結果

男 62 例、女 50 例、初診時年齢は 70-91 歳 (中央値 76 歳)、経過観察期間 (生存症例)は 12-144 ヶ月 (中央値 38 ヶ月)であった。術後切除縁評価は、wide 2cm 以上(adequate margin)の症例が 84 例、放射線療法併用例が 29 例、全身化学療法併用例が 5 例であった。累積 5 年生存率は 76%であった。術後再発率は 21% (24/112)、術後転移率は 31% (35/112)であった。最終転帰は CDF または NED が 73 例、AWD15 例、DOD19 例、DOA5 例であった。転移に関しては単変量解析では統計学的有意な危険因子は見出せなかった。術後再発の有無で 2 群に分けて無転移生存期間について単変量解析を行うと、再発有の群で有意に転移率が高かった ( $p=0.046$ )。

再発に関する単変量解析では、inadequate margin が有意な危険因子となった ( $p<0.001$ )。多変量解析でも inadequate margin が有意な危険因子であった。局所放射線療法併用有は統計学的に有意ではなかったが、inadequate margin となった症例に限定して、放射線療法併用の有無で 2 群に分けて検討すると放射線併用有群で再発が少ない傾向が見られた ( $p=0.062$ )。

### D. 考察

本研究において 70 歳以上の高悪性度軟部肉腫の累積 5 年生存率は 76%であり、過去に報告されている文献(46~77%)と比較しても、70 歳以上、高悪性度という限定条件にもかかわらず、良好な成績であった。一方、同時期において岡山大学で経験した全年齢における高悪性度軟部肉腫症例の累積 5 年生存率が 74%であり、ほぼ同等な生存曲線であった。高齢発症であっても、骨軟部腫瘍を専門とする整形外科医が適切な治療を行うことで、より若年者の高悪性度軟部肉腫と同等の治療成績が得られていた。転移と再発との関係については、再発有群では有意に転移が多く生じていたが、再発の強力な危険因子である inadequate margin は転移の危険因子ではなかった。文献的には再発が転移の直接の原因であるとする論文が多数見られるのに対して、再発と転移に

は直接の因果関係はなく、再発するような腫瘍は転移能も高く、予後不良な腫瘍であると考えられるものや、良好な局所コントロールが必ずしも転移予防や予後改善にはつながらないという報告も見られる。今回の検討では、再発無群では、生存曲線が術後 2 年以上でほぼ横ばいとなるのに対して、再発有群では 2 年以上経過しても生存曲線の下降を認めた。再発有群で、術後 2 年以降に転移をきたした症例は全例多数回の再発、腫瘍切除を繰り返した後、転移をきたしていた。つまり遅発性の転移は再発が直接の原因となった可能性が示唆され、局所コントロールが重要と考えられた。再発に関して局所放射線療法の効果について、inadequate 症例に限定して検討すると放射線療法併用有群で再発率が低い傾向が見られた。つまり RT は局所コントロールに有効な可能性が示唆され、高悪性度で inadequate な症例には RT の併用を考慮すべきであると考えられた。化学療法に関しては施行例が少なく、その効果については検討不能であった。

### E. 結論

高齢者高悪性度軟部肉腫も専門施設での適切な治療により、より若年者と同等で比較的良好な成績が得られていた。高齢発症の場合も“adequate margin”での切除が局所コントロール、術後 2 年以降の長期的な転移予防、予後改善に重要であった。高悪性度軟部肉腫において inadequate 症例には RT を考慮すべきであると思われた。高齢者に対しては合併症、全身状態等の問題により、化学療法は行い難く、その効果は検討不能であった。

## II. 末梢神経系腫瘍における microRNA 発現プロファイリング

### A. 研究目的

マイクロ RNA (miRNA) は内因性の 18~24bp の短い翻訳領域を持たない一本鎖 RNA である。相補的な配列を持つメッセンジャー RNA (mRNA) の一部に結合し、翻訳を制御することで、発生や細胞の分化、細胞増殖やアポトーシスの制御に関連する。miRNA は、腫瘍増殖因子や腫瘍抑制因子としての機能を持つことが報告されている。

末梢神経系腫瘍には、良性で比較的分化度の高い神経鞘腫、神経線維腫と、悪性で未分化な悪性神経鞘腫 (MPNST) がある。これらの腫瘍における miRNA 発現プロファイリングを作成し、末梢神経系腫瘍の分化度と悪性度に関与する miRNA を同定する。

## B. 研究方法

末梢神経系腫瘍における miRNA プロファイリング  
正常神経 2 例、神経鞘腫 5 例、神経線維腫 5 例、  
MPNST 5 例の凍結組織標本より RNA を抽出し  
TaqManMicroRNA Assays (Applied Biosystems) を用  
い、リアルタイム PCR で 157 種類の miRNA の定量  
を行った。統計学的解析には TM4MeV v4.0 software  
(Institute for Genomic Research, Rockville, MD)を用い、  
発現に有意差のある miRNA を検討した。また、組  
織間で発現差のあった miRNA については miRanda  
algorithm (version 3.1 <http://www.microrna.org/microrna>)を  
用いターゲットの候補遺伝子を調べた。  
(倫理面への配慮)

本研究はすべて、文部科学省、厚生労働省および  
経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に  
関する倫理指針」に従って行った。事前の十分な説  
明と自由意思による同意に基づいた研究を行い、個  
人情報は徹底して保護した。患者情報を記載して  
いるデータファイルは、暗証番号を使用し研究者個人  
しか使用できないようにした。また、本研究の開始  
に関しては、事前に当大学の倫理委員会により審査  
及び承認を得ることで研究の適正性を確保した。

## C. 研究結果

神経鞘腫、神経線維腫、MPNST の 3 群間の比較  
では 1 種類の miRNA についてのみ発現量に有意差  
を認めた。神経線維腫と MPNST との比較では 17  
種類の miRNA で発現量に有意差を認めた。有意差  
のあった miRNA のうち共通の mRNA ターゲット候  
補を検討すると、7 種類の miRNA のターゲットと  
なっている mRNA が 1 種類、6 種類の miRNA のタ  
ーゲットとなっている mRNA が 18 種類あった。

## D. 考察

miRNA は mRNA の相補的な配列に結合し、その  
遺伝子の機能を抑制することにより、癌抑制遺伝子、  
癌遺伝子として働くことが報告されている。今回、  
候補となった miRNA およびそのターゲットとなる  
遺伝子は神経の分化、神経腫瘍の悪性化に関与して  
いると考えられる。これらの miRNA は、癌腫で癌  
抑制遺伝子として働くものがあり、ターゲットとなる  
遺伝子の中にも重要な癌抑制遺伝子として研究され  
ているものがあつた。MPNST におけるこれらの発  
現の報告は無く、新規治療の開発に有用と考えられ  
た。

## E. 結論

神経線維腫、MPNST の臨床検体における miRNA

発現プロファイリングを行い、末梢神経系腫瘍の分  
化度と悪性度に関与する miRNA を同定した。  
miRNA のターゲット遺伝子についてデータベース  
検索を行い、19 遺伝子が候補として挙げられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Tanaka M, Ozaki T, et al.:

Surgical Treatment of Metastatic Vertebral Tumors.  
Acta Med Okayama, 63(3):145-150,2009

佐々木剛, 尾崎敏文, 他:

大腿骨遠位部骨腫瘍に対する腫瘍用人工関節の治  
療成績 中部整災誌, 52(2):317-318,2009

沼本邦彦, 尾崎敏文, 他:

前腕部に発生した浸潤型軟部肉腫の 3 例  
中四整会誌, 21(1):111-117,2009

国定俊之, 尾崎敏文, 他:

小児(15 歳以下)Ewing 肉腫 / PNET の治療成績  
中部整災誌, 52(4):839-840,2009

三宅由晃, 尾崎敏文, 他:

腫骨に発生した動脈瘤様骨嚢腫  
中部整災誌, 52(4):971-972,2009

森本裕樹, 尾崎敏文, 他:

オーダーメイド人工骨幹を利用した腫瘍切除後の  
下肢長管骨骨幹部の再建  
中部整災誌, 52(4):975-976,2009

### 2. 学会発表

Kunisada T, Ozaki T, et al.:

Carbon Ion Radiotherapy: A Promising Alternative to  
Surgical Resection.  
ISOLS/MSTS Combined Meeting 2009  
(2009.9.23-26 Boston, USA)

Hasei J, Ozaki T, et al.:

Histone Deacetylase Inhibitor Combined With DNA  
Demethylation Drug Suppressed the Growth of Synovial  
Sarcoma Cells.  
ISOLS/MSTS Combined Meeting 2009  
(2009.9.23-26 Boston, USA)

Yoneda Y, Ozaki T, et al.:  
Lung Metastasis 14 Years After Initial Treatment for  
High-grade Sarcoma : Report of Two Cases.  
ISOLS/MSTS Combined Meeting 2009  
(2009.9.23-26 Boston, USA)

Morimoto Y, Ozaki T, et al.:  
Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (Recist) in  
soft Tissue Sarcoma of Extremity  
Connective Tissue Oncology Society (CTOS) 15th  
Annual Meeting (2009.11.4-6 Miami, USA)

Yoshida A, Ozaki T, et al.:  
Histone Deacetylase Inhibitor Combined with DNA  
Demethylation Drug Suppressed The Growth of  
Synovial Sarcoma Cell  
Connective Tissue Oncology Society (CTOS) 15th  
Annual Meeting (2009.11.4-6 Miami, USA)

Kunisada T, Ozaki T, et al.:  
What can we do for younger patient with bone sarcoma?  
The 19th Korean-Japanese Combined Orthopaedic  
Symposium (KJCOS2008)  
(2009.9.17 済州島, 韓国)

国定俊之, 尾崎敏文, 他:  
小児 (15 歳以下) Ewing 肉腫 / PNET の治療成績  
第 112 回中部日本整形外科学会災害外科学会・学術集会  
(2009.4.9-10 京都)

森本裕樹, 尾崎敏文, 他:  
人工骨幹を利用した腫瘍切除後の下肢長管骨骨幹  
部の再建  
第 112 回中部日本整形外科学会災害外科学会・学術集会  
(2009.4.9-10 京都)

米田泰史, 尾崎敏文, 他:  
治療後 14 年で肺転移をきたした Ewing 肉腫の 1  
例 第 112 回中部日本整形外科学会災害外科学会・学術  
集会 (2009.4.9-10 京都)

三宅由晃, 尾崎敏文, 他:  
踵骨に発生した動脈瘤様骨嚢腫  
第 112 回中部日本整形外科学会災害外科学会・学術集会  
(2009.4.9-10 京都)

米田泰史, 尾崎敏文, 他:  
高齢者高悪性度軟部肉腫の治療と予後:骨軟部肉腫

治療研究会 (JMOG) 多施設共同研究  
第 82 回日本整形外科学会学術集会  
(2009.5.14-17 福岡)

国定俊之, 尾崎敏文, 他:  
骨肉腫治療の進歩 : 患肢温存手術  
第 82 回日本整形外科学会学術集会  
(2009.5.14-17 福岡)

藤原智洋, 尾崎敏文, 他:  
自然退縮を認めた骨軟骨腫の 2 例  
第 169 回岡山外科会 (2009.5.30, 岡山市)

国定俊之, 尾崎敏文, 他:  
骨盤悪性腫瘍の治療  
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)

木股敬裕, 尾崎敏文, 他:  
悪性腫瘍の治療における形成再建外科の進歩  
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)

佐々木剛, 尾崎敏文, 他:  
大腿骨骨肉腫に対する type-B-IIIa hip rotationplasty  
の経験 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)

森本裕樹, 尾崎敏文, 他:  
術後 10 年以上経過した四肢発生悪性骨腫瘍の検  
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)

米田泰史, 尾崎敏文, 他:  
高悪性度軟部肉腫治療後の遠隔転移と局所再発に  
関する多変量解析  
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)

三澤治夫, 尾崎敏文, 他:  
仙骨骨盤部巨大神経鞘腫の検討  
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)

吉田晶, 尾崎敏文, 他:  
融合遺伝子を用いた骨・軟部腫瘍診断  
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)

森本裕樹, 尾崎敏文, 他:  
中学生における股関節周囲骨腫瘍の頻度  
第 48 回日本小児股関節研究会  
(2009.6.19-20 岡山)

井谷智, 尾崎敏文, 他:  
末梢神経系腫瘍の microRNA プロファイリングの  
検討  
第 12 回骨軟部腫瘍セミナー (2009.8.29 京都)

長谷井嬢, 尾崎敏文, 他:  
脛骨近位部に発生した骨肉腫  
第 12 回骨軟部腫瘍セミナー (2009.8.29 京都)

森本裕樹, 尾崎敏文, 他:  
思春期における股関節周囲骨腫瘍の治療成績  
第 113 回中部日本整形外科学会・学術集会  
(2009.10.2-3 神戸)

藤原智洋, 尾崎敏文, 他:  
血管病変と診断され血管置換術が行われた滑膜肉  
腫の 2 例  
第 113 回中部日本整形外科学会・学術集会  
(2009.10.2-3 神戸)

井谷智, 尾崎敏文, 他:  
末梢神経系腫瘍 microRNA 発現プロファイリング  
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)

佐々木剛, 尾崎敏文, 他:  
テロメラーゼ依存性腫瘍融解ウイルス製剤の骨・  
軟部腫瘍への応用  
第 24 回日本整形外科学会 基礎学術集会  
(2009.11.5-6 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

抗癌剤化学療法を施行した脊椎部原発骨・軟部肉腫の予後関連因子

研究分担者 比留間 徹 神奈川県立がんセンター骨軟部腫瘍外科 部長

研究要旨 脊椎・傍脊椎原発の骨・軟部肉腫では種々の理由から治療に難渋することが多い。今回は化学療法(以下化療)を行った脊椎部原発肉腫症例に対し、病巣の大きさ・治療開始時の転移の有無・組織型・performance status (以下 PS) などの因子と生命予後との関連性を調査した。さらに PS を神経症状による単なる活動性の低下(見かけの PS 低下)と全身状態悪化による真の PS 低下に分け、生存との関連性を検討した。全例の 2 年生存率は 58.3%、5 年生存率は 37.5%であったが、治療開始時に遠隔転移がなく真の PS 低下のない 7 例ではそれぞれ 85.7.8%、64.3%と良好であった。多変量解析では、見かけの PS は有意とはいえず、真の PS のみ有意性を認めた。脊椎部原発肉腫においても全身状態の悪化がなければ神経症状改善後に通常投与量の化療は可能であり、その有効性を確認し適切な二期的局所療法を選択することが重要である。

A. 研究目的

四肢の場合とは異なり、脊椎・傍脊椎部の骨・軟部肉腫は種々の理由から治療に難渋することが多い。手術を含め局所治療が困難であり、麻痺や疼痛あるいは胸・腹水貯留、貧血、熱発などによる PS 不良の症例では強力な化療を躊躇する。一般的に PS 不良の症例は積極的治療の対象ではないとされるが、四肢原発の骨・軟部肉腫症例では局所的条件によって活動性が低下していると考えべきで、強力な化療に十分耐えうる。一方脊椎部原発悪性腫瘍では、麻痺・神経因性疼痛による活動性の低下を、治療適応にどのように反映させるかという報告は少ない。主研究では四肢原発を対象としているが、さらに根治性の低い体幹部発生骨・軟部肉腫ではどのような相違があるかを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1986 年～2006 年に当科で加療した脊椎ないしは傍脊椎原発の骨・軟部肉腫のうち、緩和ケア主体の症例や化療効果が期待できない軟骨肉腫や脊索腫などを除外し、入院による静脈投与の化療を行った 12 例を対象とした。男性 9、女性 3 例、治療開始時年齢は 15～64 (平均 41.3) 歳、追跡期間は 6～106 (平均 41.4) カ月であった。病理組織型はユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing's sarcoma family tumor, 以下 ESFT) 4 例、骨肉腫 3 例、滑膜肉腫 3 例、悪性線維性組織球腫 (以下 MFH) 2 例で、部位は頸・胸椎部 1 例、胸椎部 5 例、胸・腰椎部 1 例、腰椎部 4 例、仙骨 1 例であった。病巣発生源の特

定が困難な場合もあるが、明らかに骨外原発腫瘍でも、脊椎骨や脊柱管内に進展し、疼痛や神経症状を呈するものは対象とした。病巣の最大径は 4～19 (平均 9.7) cm、であった。治療開始時の PS は 1、2 が 5 例、3、4 が 7 例で、遠隔転移(肺)を有するもの(M1)は 3 例あった。

初期治療は、化療から開始したものは 2 例で、他の 9 例は神経症状などに対する緊急的な局所治療(脊椎後方除圧術 8 例、部分切除 1 例、放射線治療 1 例)を行った。使用した抗癌剤は、Ifosfamide (IFO), Cyclophosphamide (CPM), Methotrexate (MTX), Etoposide (VP16), Adriamycin (ADM), Cis-platinum (CDDP), Vincristine (VCR) などで、単剤ないし併用で投与した。症例ごとに施行した化療は 2～15 (平均 8.1) コースであった。全 97 コースの内訳は、IFO 大量 20 コース、IFO・VP16 併用が 19 コース、ADM 単独 13 コース、初期の ESFT に行った CPM・ADM・MTX・VCR 併用が 12 コース、IFO・ADM 併用 10 コース、MTX 大量 8 コース、CDDP・ADM 併用 4 コース、その他 12 コースであり、自己末梢幹細胞移植を行った ESFT の 1 例で、強力な ICE (IFO・CDDP・VP16 併用) 療法を行っている。

緊急的な脊椎後方除圧術などを除き、原発病巣に対する主たる局所治療は、通常の放射線治療 5 例、広範切除 2 例 (1 例は脊椎全摘術)、切除術と放射線治療併用 2 例、炭素イオン線による重粒子線治療を 3 例、病巣減量術 1 例であった。

これらに対し、転帰、生存統計、予後関連因子として腫瘍最大径、PS、治療開始時転移の有無、組織型を多変量解析にて検討した。なお腫瘍最大径は

UICC (International Union Against Cancer) 6<sup>th</sup> Edition (2002) の骨腫瘍病期分類に準拠し「8cm 以下」と「8cm を越える」に、PS は「0, 1, 2」と「3, 4」に分けた。また組織型では「ESFT」と「ESFT 以外」に分けた。また PS を神経症状による単なる活動性の低下(見かけの PS 低下)と、全身状態悪化による真の PS 低下に分け、生存との関連を調査した。

## C. 研究結果

### 1. 転帰および生存率

全例の転帰は CDF 2, NED 1, AWD 2, DOD 7 例で、二期的な局所治療を行った 3 例に局所再発を認めた。全例の 2 年生存率は 58.3%, 5 年生存率は 37.5%であったが、治療開始時 M0 の 9 例ではそれぞれ 67.7%, 50.0%で、この 9 例のうち経過中に転移が出現したものは 4 例であった。その他の各因子の生存率は、PS 0, 1, 2 では 2 年生存率は 80.0%, 5 年生存率は 60.0%と良好であったが、3, 4 ではそれぞれ 42.9%, 21.4%, 腫瘍最大径は「8cm 以下」では 2 年、5 年生存率とも 50%, 「8cm を越える」ではそれぞれ 66.7%, 25%であった。ESFT 症例では 2 年、5 年生存率とも 50%, ESFT 以外ではそれぞれ 62.5%, 33.3%であった。

### 2. 予後関連因子

多変量解析では上記の各因子で予後との関連の有意性がみられないため、見かけの PS と真の PS に分け、それぞれで検討すると、前者の関連性は有意とはいえず( $p=0.15$ )、後者では有意性を認めた( $p=0.0094$ )。

## D. 考察

体幹部原発の骨・軟部肉腫は、四肢原発に比べ頻度は低いものの生命予後は不良であり、治療体系も未解決の分野である。体幹部はさらに、胸壁・脊椎・後腹膜・骨盤部などに分けられ、それぞれの部位特有の要因により治療が難渋する。これらに共通していえることは、四肢原発とは異なり手術などによる局所根治性が十分確保できないことであり、さらに脊椎部では神経症状をもたらす活動性の低下により、全身治療をも不十分なものにすることが原因として挙げられる。今回は一般的に化療を必要とする組織型に限り、脊椎部原発の骨軟部肉腫の治療成績を調査し、PS が生命予後におよぼす影響を検討した。腫瘍最大径や治療開始時の遠隔転移の有無は純粋に進行度に関連する因子であるが、PS は単に神経症状による活動性の低下と、胸・腹水貯留、貧血、熱発をともなう真の PS 低下では、当然生存への関

連は有意に異なり、後者では腫瘍最大径・治療開始時の遠隔転移の有無以上に予後に影響をもたらした。体幹部原発では全身状態に悪影響をもたらす可能性が四肢原発より高いことを示唆する。一方見かけの PS 低下は、四肢の場合と同様、局所的条件によって活動性が低下していると考え、ある程度強力な全身治療も可能であると思われる。今後はさらに症例を集積し、治療側の因子を検討に加え、適切な二期的局所療法の検討を行う。また四肢原発の場合との相違を探り、四肢原発の骨・軟部肉腫治療へフィードバックできる要素を検討していく。

## E. 結論

1. 化学療法を行った脊椎部原発の骨・軟部肉腫の治療成績と予後関連因子を調査した。
2. 全身状態の悪化(胸・腹水貯留、貧血、熱発)をともなう真の PS 低下が最も予後に悪影響を与える因子であった。
3. 腫瘍の進行度において、脊椎部原発の骨・軟部肉腫と四肢原発で異なる基準を設ける必要性が示唆された。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

### 2. 学会発表

比留間徹, 竹山昌伸, 他:  
後腹膜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)

竹山昌伸, 比留間徹, 他:  
初診時可溶性 IL-2 レセプター値測定を施行した骨・軟部疾患の臨床像  
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術総会  
(2009.7.16-17 横浜)

竹山昌伸, 比留間徹, 他:  
追加広範切除症例の治療成績  
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術総会.  
(2009.7.16-17 横浜)

上條晃, 比留間徹, 他:  
骨巨細胞腫に対する電気メス焼灼法の治療成績.



第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術総会  
(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

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

研究分担者 守田 哲郎 新潟県立がんセンター新潟病院整形外科 部長

研究要旨 転移性骨腫瘍(がん骨転移)は悪性骨腫瘍の中で最も頻度の多い腫瘍であり、四肢骨転移では骨強度の脆弱化による病的骨折を生じやすく、日常生活活動は著しく低下する。四肢骨がん転移に対する手術適応を検討する目的で新潟県立がんセンターにて1990～2008年の間に手術した四肢骨がん転移133例(134手術)について、原発巣・転移部位・病的骨折の有無・手術方法・生命予後・疼痛緩和・四肢機能をretrospectiveに検討した。対象症例の年齢は39～87歳。男60例、女73例。原発巣は肺癌35例、乳癌32例、腎癌19例、不明・その他47例。部位は下肢骨102手術、上肢骨は32手術で、病的骨折あり82例、骨折はないが切迫している切迫骨折51例。手術方法は人工骨頭または人工関節置換：58手術。腫瘍を切除しスペーサーまたは骨セメントを充填して髓内釘やプレートにて骨接合：27手術。骨接合または髓内釘挿入単独：31手術。創外固定：8手術。四肢末端の切除・切断：3手術である。評価方法は疼痛緩和では手術前後の使用鎮痛薬の種類と使用量を、機能評価では下肢骨は移動能力を、上肢骨では動作能力について術前術後を比較し手術効果を検討した。結果。(1)術後生存率。術後の累積生存率は133例全体では6か月52%、1年30%。原発巣別では乳癌、腎癌、肺癌の順であった。病的骨折群は骨折なし群に比し有意に予後不良であったが、上肢骨と下肢骨の間では有意差はなかった。(2)疼痛緩和。手術にてほぼ全例手術部位の疼痛は消失または軽減したが他の転移巣のため多数例で鎮痛薬を要した。鎮痛剤が減量された率は、133例全体では54%、上肢骨転移50%、下肢骨転移56%。骨折あり群57%、骨折なし群50%。部位または病的骨折の有無で有意差はなかった。(3)術後機能。①下肢。下肢骨(102手術)では歩行可能例は術前10例(10%)から術後70例(69%)が歩行可能となった。手術法別にみると、人工大腿骨頭例では骨折なし群は術後全例歩行可能となったのに対し、骨折群では71%に留まった。他の手術法では骨折の有無で術後歩行可能な率に差はなく、骨幹部の腫瘍切除スペーサー置換または骨セメント充填例は84%、骨接合または髓内釘単独群では56%であった。術後歩行能力は術後生命予後に強く関連し、予後1か月以内の例では手術法や骨折の有無に関係なく歩行可能となった例は皆無であったのに対し、予後が13か月以上の例では全例歩行可能となった。また予後不良な例ほど歩行可能となる率は低い傾向を示したが、術後全例、少なくともベッド上で自力での体動が可能となり、看護・介護は容易となり有用であった。②上肢。上肢骨転移(32手術)では評価した3項目ともに予後が良好なほど機能も良好な傾向を有した。人工上腕骨頭置換では全例肩関節挙状制限が遺残するが手術にて転移部位の運動痛の緩和や支持性の獲得により巧緻運動は良好となり有用であった。がん四肢骨転移では手術によるQOLの改善度は大きく、今回の調査結果から手術適応はおおむね生命予後3か月以上と考えられ、また下肢骨では病的骨折前の手術が推奨される。

#### A. 研究目的

転移性骨腫瘍(がん骨転移)は悪性骨腫瘍の中で最も頻度の多い腫瘍であり、四肢骨転移では骨強度の脆弱化による病的骨折を生じやすく、病的骨折にて日常生活活動(activity of daily living; ADL)は著しく低下する。しかしがん骨転移では原発性悪性骨腫瘍

と異なり、根治治療は困難であり手術治療は生活の質(quality of life; QOL)を高める目的での対症的治療として行われているが、確立された治療指針はない。本研究の目的は適切な治療法を検討するため、四肢骨がん転移のADL改善に対する手術療法の効果と生命予後との関連から手術適応を検討することで

ある。

## B. 研究方法

新潟県立がんセンターにて 1990～2008 年の間に手術した四肢骨がん転移 133 例(134 手術)について、原発巣・転移部位・病的骨折の有無・手術方法・生命予後・疼痛緩和・四肢機能を retrospective に検討した。なお複数回手術した例では、予後については 1 回目の手術のみを、術後機能については全ての手術を対象とした。

症例の概要、年齢は 39～87 歳。男 60 例、女 73 例。原発巣は肺癌 35 例、乳癌 32 例、腎癌 19 例、骨髄腫 13 例、不明・その他 34 例。部位は下肢骨 102 手術、上肢骨は 32 手術で、病的骨折はあり 82 例、骨折はないが切迫している切迫骨折が 51 例。手術方法は 1).腫瘍を切除し人工骨頭または人工関節にて置換した例が 58 手術、2).腫瘍を切除しスペーサーまたは骨セメントを充填して髓内釘やプレートにて骨接合した例が 27 手術、3).腫瘍の搔爬や切除はせず骨接合または髓内釘挿入単独例が 31 手術、4).創外固定が 8 手術、5).四肢末端の切除・切断が 3 手術である。

評価方法は疼痛緩和では手術前後の使用鎮痛薬の種類と使用量を比較し、減量、不変、増量の 3 段階で評価。また鎮痛薬の種類は WHO の 3 段階方式に基づき術後使用薬がランクの上の薬剤は増量、ランクの下の薬剤は減量とした。機能評価は下肢骨手術では、I. 屋外歩行可能。II. 屋内歩行可能。III. 車椅子移動。IV. ベッド上自動運動可能。V. ベッド上臥床で自力での体動不可。の 5 段階評価にて術前術後を比較し、術後 1 ランク以上上がったものを改善、同じであったものを不変、1 ランク以上下がったものを増悪として、手術による ADL 改善度を検討した。また上肢骨手術では、I. 手をどこまで挙上できるかを示す、手挙上レベル、II. 巧緻運動、III. どの位の重量を持ち上げることができるかを示す、持上げ力、の 3 項目について各 5 点満点で評価して 3 項目の合計点数にて術前術後を比較し、点数が上がったものを改善、同じものを不変、下がったものを増悪として手術効果を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究については当院倫理委員会にて、文部科学省および厚生労働省による疫学研究に関する倫理指針(平成 19 年 8 月 16 日全部改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正)の適応範囲に関する細則にて本研究は指針の適応対象外の研究事例にあたりと判断された。また患者の個人情報保護の徹底に務めた。

## C. 研究結果

### 1) 術後生存率

術後の累積生存率は 133 例全体では 6 か月生存 52%、1 年生存 30%でした。原発巣別では乳癌、腎癌、肺癌の順で各々 6 か月生存は 72%、47%、36%。1 年生存は 50%、19%、21%であった。病的骨折群は骨折なし群に比し有意に予後不良であったが、上肢骨と下肢骨の間では有意差はなかった。

### 2) 疼痛緩和

手術にてほぼ全例手術部位の疼痛は消失または軽減したが多数例で他の転移巣のため鎮痛薬を要した。手術にて疼痛が緩和され鎮痛剤が減量された率は、上肢骨転移は 50%、下肢骨転移は 56%。骨折あり群は 57%、骨折なし群は 50%で、部位または病的骨折の有無で有意差はなかった。133 例全体では 54%と半数以上の例で疼痛が軽減し鎮痛薬を減量できた。

### 3) 術後機能

①下肢、下肢骨転移(102 手術)では機能評価にて歩行可能な I および II は術前 10 例(10%)であったが手術にて 70 例(69%)が歩行可能となった。

手術法別にみると、人工大腿骨頭例では骨折なし群は術後全例歩行可能となったのに対し、骨折群では歩行可能は 71%に留まった。他の手術法では骨折の有無で術後歩行可能な率に差はなく、骨幹部の腫瘍切除スペーサー置換または骨セメント充填例は 84%、骨接合または髓内釘単独群では 56%であった。

術後歩行能力は術後生命予後に強く関連し、予後 1 か月以内の例では骨折有無に関係なく歩行可能となった例は皆無であったのに対し、予後が 13 か月以上の例では骨折有無に関係なく全例歩行可能となった。予後が 2 か月から 12 か月の間ではいずれも病的骨折あり群は病的骨折なし群より術後歩行可能な率が低い傾向がみられたが有意差はなかった。

一方、移動能力を 5 段階の下肢機能評価法でみると予後不良な例ほど歩行可能となる率は低い傾向を示したが、移動能力はいずれの予後でも高率に改善し、術後全例、少なくともベッド上で自力での体動が可能となり、看護・介護は容易となり有用であった。

②上肢、上肢骨転移(32 手術)では評価した 3 項目ともに予後が良好なほど機能も良好な傾向を有した。項目別にみると人工上腕骨頭例では重量負荷により肩関節が脱臼しやすいので持上げ力は改善度は低く、また肩の挙上は全例不可能であったが、手をどこまで挙上できるかを示す手挙上レベルは創外固定の 4 例を除きいずれも術後肩レベル以上に挙

上可能となった。さらに手術による転移部位の運動痛の緩和や支持性の獲得により生命予後が3か月未満の例でも巧緻運動は良好となり有用であった。

#### D. 考察

原発性四肢骨腫瘍に対する手術法としては関節近傍では腫瘍切除および人工骨頭または人工関節置換、骨幹部では腫瘍切除および骨移植またはスペーサー充填が最も根治性が高い方法である。しかしがん転移では原発性骨腫瘍と異なり、腫瘍切除しても根治とはならず、他の転移や全身状態により効果の持続性は限られる。がん骨転移の最多部位である脊椎転移では手術適応は多くの論文が生命予後3～6か月以上としている。また除痛効果は手術と照射は同等であり、乳癌や前立腺癌ではホルモン化療等の保存療法が有効で、治療法は総合的に検討して決定する事が求められている。その上で徳橋、富田、片桐などの生命予後を示す全身状態の評価法が報告され治療法決定に利用されている。一方、四肢長管骨転移では手術成績から手術の利点を報告する論文は多数みられるが治療指針は脊椎転移のように詳細には示されていない。徳橋は四肢骨転移に対する独自の術前評価法にて予後予測し、10点満点のうち2点以下は予想予後が3か月以内でありpalliativeな術式を、6点以上では予想予後が1年以上でありradicalな術式の適応としている。当科の133例の手術例でも徳橋四肢スコアが2点以下の52例の50%生存期間は3か月だったのに対し、6点以上の16例の50%生存期間は30か月と10倍あり、このスコアは治療法選択に有用である。下肢骨は荷重肢のため、特に大腿骨頸部から転子下部に至る大腿骨近位部は最も骨折を生じやすい部であり骨強度を要する。今回の対象例では当初照射など保存的治療の後に病的骨折を生じ手術を施行した14例中11例は大腿骨近位部であった。大腿骨近位部転移に対する人工骨頭置換術では骨折後の手術は骨折前の手術より歩行可能となる率が低く、また照射にて転移は治癒したが放射線骨炎を生じ骨折した例を経験している。さらにVan der Lidenらは大腿骨110例の照射例のうち14例に病的骨折を生じ3cm以上の病巣では骨折の危険が大きいと報告している。以上から荷重肢である下肢骨、特に大腿骨では切迫骨折の状態での予防的手術が好ましい。

術後歩行能力は術後生命予後に強く関連し、予後1か月以内の例では骨折有無に関係なく歩行可能となった例は皆無であったのに対し、予後が13か月以上の例では骨折有無に関係なく全例歩行可能となった。予後不良な例ほど歩行可能となる率は低い

が、移動能力はいずれの予後でも高率に改善し、術後全例、少なくともベッド上で自力での体動が可能となり、看護・介護は容易となり有用であった。

次に上肢骨転移では、病的骨折にて高度の疼痛や機能障害を生じ、上腕骨近位転移に対する人工骨頭置換では肩関節の挙上制限が遺残するが肘以下の制約はなく手指の巧緻運動は維持される。また機能制限遺残例でも手術にて転移部位の運動痛の緩和や支持性の獲得により生命予後が3か月未満の例でも巧緻運動は良好となり有用であった。一方、装具固定では手指の巧緻運動は制約されるので特に利き腕では手術の効果は大きいと考えられる。今回の調査結果から四肢骨転移に対する各手術法の適応は現時点では以下のように考えている。1).腫瘍切除,人工骨頭または人工関節置換は関節近傍の予後3-4か月以上の予後良好例。2).腫瘍切除,骨セメントまたはスペーサー充填,骨接合は骨幹部の予後3-4か月以上の予後良好例。3).骨接合または髓内釘単独は予後3-4か月の病的骨折または切迫骨折例。4).創外固定は症状が強い予後1-2か月の下肢骨例。5).切除・切断は四肢末端の転移で根治性を得たい例、に適応があると考えている。

がん骨転移に対する治療では未だ統一された治療指針は示されていない。最近ではがんに対する治療法は手術の他、照射、抗腫瘍薬、ホルモン療法、分子標的治療など様々な方法が行われていて手術以外の保存的治療が有効な例ではこれらの保存的治療が選択される。しかし特に下肢では骨強度が要求され骨強度が不足していると荷重制限を要しADLは著しく制限される。治療法の選択に当たっては全身状態を把握した上で、各治療法の長所短所をしっかりと患者に伝え、患者の要望を第1とし、担当する原発科・放射線科・整形外科の各医師が情報を共有し、患者および患者の家族が今後どのような生活を送りたいのか総合的に検討して治療法を決定することが最も重要である。

#### E. 結論

四肢骨転移では骨折を生じやすく、骨折にて著しい疼痛やADL制限を生じる。手術によるADLの改善度は大きい。特に大腿骨近位は荷重にて病的骨折を生じやすく、骨折にて自力移動が不可能になる。また上肢骨では、病的骨折にて高度の疼痛や機能障害を生じ、人工骨頭では肩挙上制限が大きい肘以下の制約はない。一方装具固定では手指の巧緻運動は制約される。予後不良例でも手術にて巧緻運動は改善されており特に利き腕では手術の効果は大きい。手術適応は脊椎より広いと考えられる。四肢骨

転移に対する各手術法の適応は現時点では以下のように考えている。1).腫瘍切除,人工骨頭または人工関節置換は関節近傍の予後 3-4 か月以上の予後良好例。2).腫瘍切除,骨セメントまたはスペーサー充填,骨接合は骨幹部の予後 3-4 か月以上の予後良好例。3).骨接合または髄内釘単独は予後 3-4 か月の病的骨折または切迫骨折例。4).創外固定は症状が強い予後 1-2 か月の下肢骨例。5).切除・切断は四肢末端の転移で根治性を得たい例、に適応があると考えている。

#### F. 健康危険情報

この研究により特に患者または研究者の健康に危険を与えることはない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

Kobayashi H, Morita T, et al.:

Resection, replantation, elongation-reconstruction.

5th Congress of the World Society for Reconstructive Microsurgery. (2009.6.25-27 那覇)

Uchiyama T, Morita T, et al.:

A prospective analysis of prognostic factors for patients with spinal metastasis.

EuroSpine 2009 (2009.10.21-24 Warsaw, Poland)

小林宏人, 守田哲郎, 他:

手と指の軟部肉腫に対する治療経験

第 52 回日本手の外科学会 (2009.4.16-17 東京)

内山徹, 守田哲郎, 他:

Prospective cohort study による転移性脊椎腫瘍における予後因子の検討

第 82 回日本整形外科学会学術総会

(2009.5.14-17 福岡)

岡田恭司, 守田哲郎, 他:

四肢発生の脱分化型脂肪肉腫 12 例の検討

東北骨軟部腫瘍研究会での経験から

第 82 回日本整形外科学会学術総会

(2009.5.14-17 福岡)

堀田哲夫, 守田哲郎, 他:

骨軟部腫瘍の局所再発に対する治療成績

第 82 回日本整形外科学会学術総会

(2009.5.14-17 福岡)

島野宏史, 守田哲郎, 他:

骨軟部肉腫の再発に対する治療

第 107 回東北整形災害外科学会 (2009.6.19-20 新潟)

島野宏史, 守田哲郎, 他:

大腿骨転移性腫瘍に対する内固定術の治療成績

第 42 回日本整形外科学会骨軟部学術集会

(2009.7.16-17 横浜)

小林宏人, 守田哲郎, 他:

左肩軟部腫瘍

第 16 回東北地区骨軟部腫瘍研究会

(2009.10.3 山形)

小林宏人, 守田哲郎, 他:

Ollier 病と Maffucci 症候群

第 200 回新潟整形外科学研究会

(2010.1.16. 新潟)

#### 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

甲状腺癌骨転移に対する外科的治療に関する研究

研究分担者 森岡 秀夫 慶應義塾大学医学部整形外科 講師

研究要旨 本研究では、甲状腺癌骨転移の手術適応を明らかにするため、外科的治療例の手術予後を中心に解析を行った。骨転移手術後の2年生存率は77.0%、5年で64.2%であった。広範切除と腫瘍辺縁切除群は予後がいい傾向にあった。多発骨転移は5年生存率が45.0%で、単発の94.2%に比較して有意に低かった。再発は15.4%に認めしたが、有意な生存率の低下を認めなかった。他臓器転移を合併していた例は、5年生存率が48.8%であり、他に転移のない例と比較し低下していた。原発巣診断と骨転移手術の期間が5年以上の骨転移手術例の生存率は有意に低いことが明らかとなった。

A. 研究目的

甲状腺癌において、骨は肺の次に多い転移部位である。しかし、骨転移に対する外科的治療後の予後进行评估することは、他臓器転移と関連するため困難である。本研究では、甲状腺癌骨転移の手術適応を明らかにするため、外科的治療例の手術予後を中心に解析を行った。

B. 研究方法

外科的治療を行った甲状腺癌骨転移40例を対象とした。性別は、男性16例、女性24例、年齢は23歳から82歳、術後経過観察期間は平均39.9ヶ月であった。手術適応は、全身状態良好、生命的予後が3カ月以上、除痛や日常生活動作(QOL)の改善とした。以上の症例について、手術部位、組織型、切除縁、骨転移数、局所再発、他臓器転移、原発巣切除と骨転移切除の期間などを調査し、骨転移切除後の予後に与える影響を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は当院の倫理規定に基づく後ろ向きの臨床研究であり、研究による患者への不利益は発生しないと考えられる。また、個人情報情報は削除された臨床データで解析されており、この点については十分な配慮がなされている。

C. 研究結果

全体の2年生存率は77.0%、5年で64.2%であった。手術部位は、脊椎が17部位、次いで骨盤、大腿骨であった。組織型は乳頭癌12例、濾胞癌28例であり、切除縁は、広範17例、腫瘍辺縁1例、腫瘍内22例であり、広範と腫瘍辺縁群は予後がいい傾向にあった。多発は5年生存率が45.0%で、単発の94.2%に比較して有意に低かった。再発は

15.4%に認めしたが、有意な生存率の低下を認めなかった。他臓器転移を合併していた例は、5年生存率が48.8%であり、他に転移のない例と比較し低下していた。原発巣診断と骨転移手術の期間は0から29.2か月までで、平均6.5ヶ月であり、両者の間隔が5年以上の骨転移手術後の生存率は有意に低いことが明らかとなった。

D. 考察

本研究で、甲状腺癌骨転移に対する外科的治療後の予後因子が明らかとなった。骨転移切除により、原発巣が規定した生存期間を延長できない事が示唆されたが、有効な化学療法がなく、放射線治療やビスフォスフォネートは進行骨転移には効果が低いため、予後因子を考慮して患者のQOLを改善するために、骨転移に対する外科的治療は必要と考えられた。

E. 結論

本研究で明らかとなった予後因子を考慮した甲状腺癌骨転移に対する外科的治療は、患者のQOL改善のため有用と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Morii T, Morioka H, et al.:

Reconstruction modality based on the spare part concept for massive soft tissue defects following oncological hemipelvectomy.

J Orthop Sci, 14(2):192-197,2009

Kikuta K, Morioka H, et al.:  
Nucleophosmin as a Candidate Prognostic Biomarker of  
Ewing's Sarcoma Revealed by Proteomics.  
Clin Cancer Res, 15(8):2885-2894,2009

Horiuchi K, Morioka H, et al.:  
Ectodomain shedding of FLT3 ligand is mediated by  
TNF-alpha converting enzyme.  
J Immunol, 182(12):7408-7414,2009

Susa M, Morioka H, et al.:  
Alendronate inhibits growth of high-grade  
chondrosarcoma cells.  
Anticancer Res, 29(6):1879-1888,2009

森岡秀夫, 他:  
【手の腫瘍性病変の診断と治療】  
手の悪性骨・軟部腫瘍に対する治療方針  
PEPARS, 32:44-52,2009

池田達彦, 森岡秀夫, 他:  
胸骨の一部を含む胸壁 全層切除を行い titanium  
reconstruction による再建を行った 2 例  
日呼外会誌, 23(6):861-865,2009

森岡秀夫:  
専門医試験をめざす症例問題トレーニング  
骨・軟部腫瘍  
整形外科, 60(10):1115-1122,2009

## 2. 学会発表

Morioka H, et al.:  
Percutaneous Treatment with Cannulated Screw for  
Simple Bone Cysts in Pediatric Patients. ISOLS/MSTS  
Combined Meeting. (2009.9.23-26 Boston. U.S.A.)

Morioka H, et al.:  
Surgical Treatment of Bone Metastasis from Thyroid  
Cancer. ISOLS/MSTS Combined Meeting.  
(2009.9.23-26 Boston. U.S.A.)

Morioka H, et al.:  
Usfulness of Diffusion-weighted Magnetic Resonance  
Image (DWI) in the Evaluation of the Response of  
Malignant Bone and Soft Tissue Tumors to  
Chemotherapy. ISOLS/MSTS Combined Meeting.  
(2009.9.23-26 Boston. U.S.A.)

Morii T, Morioka H, et al.:  
Post-operative Deep Infection in Tumor Endoprosthesis  
Reconstruction around the Knee. ISOLS/MSTS  
Combined Meeting. (2009.9.23-26 Boston. U.S.A.)

Suzuki Y, Morioka H, et al.:  
Treatment Result of Retroperitoneal Sarcoma of 79  
Cases. ISOLS/MSTS Combined Meeting.  
(2009.9.23-26 Boston. U.S.A.)

Hosaka S, Morioka H, et al.:  
Rib-Latissimus Dorsi Osteomyocutaneous Flap in  
Reconstruction of Humerus and Soft Tissue Defects:  
Report of Two Cases. ISOLS/MSTS Combined Meeting.  
(2009.9.23-26 Boston. U.S.A.)

森岡秀夫, 他:  
同種骨移植を用いた骨巨細胞腫の治療.  
第 82 回日本整形外科学会学術総会 (2009.5 福岡)

鈴木禎寿, 森岡秀夫, 他:  
転移性骨盤腫瘍の治療成績.  
第 82 回日本整形外科学会学術総会 (2009.5 福岡)

穴澤卯圭, 森岡秀夫, 他:  
電気メスを用いた類骨骨腫に対する CT ガイド下経  
皮的焼却・切除術.  
第 82 回日本整形外科学会学術総会 (2009.5 福岡)

堀内圭輔, 森岡秀夫, 他:  
骨肉腫胃転移の 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)

中山ロバート, 森岡秀夫, 他:  
甲状腺癌骨転移に対する外科的治療 生命予後か  
ら見た手術適応を中心に 第 42 回日本整形外科学  
会骨・軟部腫瘍学術集会 (2009.7 横浜)

竹内克仁, 森岡秀夫, 他:  
前腕遠位に発生した骨巨細胞腫の治療  
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2009.7 横浜)

保坂聖一, 森岡秀夫, 他:  
上腕骨近位悪性骨腫瘍切除後広範囲骨・軟部組織欠  
損に対する有茎肋骨・広背筋皮弁を用いた再建  
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2009.7 横浜)

穴澤卯圭, 森岡秀夫, 他:

荷重骨における骨・軟部悪性腫瘍切除後の熱処理罹  
患骨移植の検討 第42回日本整形外科学会骨・軟  
部腫瘍学術集会 (2009.7 横浜)

矢部寛樹, 森岡秀夫, 他:

Ewing 肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)における HLA  
class I 発現および予後との関連性の検討  
第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2009.7 横浜)

鈴木禎寿, 森岡秀夫, 他:

後腹膜肉腫の治療成績 第42回日本整形外科学会  
骨・軟部腫瘍学術集会 (2009.7 横浜)

中山ロバート, 森岡秀夫, 他:

巨大骨盤部悪性腫瘍に対する spare part concept に基  
づく再建を併用した片側骨盤離断術  
第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2009.7 横浜)

森井健司, 森岡秀夫, 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 横浜)

森岡秀夫, 他:

腫瘍用人工関節を用いて再建した患肢温存手術の  
長期成績 温存患肢長期生存に影響を与える合併  
症と危険因子を中心に 第42回日本整形外科学会  
骨・軟部腫瘍学術集会 (2009.7 横浜)

西本和正, 森岡秀夫, 他:

悪性骨・軟部腫瘍に対する化学療法効果判定におけ  
る MRI 拡散強調画像(DWI)  
第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2009.7 横浜)

清木祐子, 森岡秀夫, 他:

悪性骨・軟部腫瘍に対する化学療法後の感染対策マ  
ニュアルの運用と導入効果  
第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2009.7 横浜)

鈴木禎寿, 森岡秀夫, 他:

骨・軟部腫瘍化学療法施行後の骨髄抑制外来管理  
第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2009.7 横浜)

生越章, 森岡秀夫, 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 横浜)

菊田一貴, 森岡秀夫, 他:

プロテオミクス解析により同定した Ewing 肉腫新  
規予後予測バイオマーカー ヌクレオフォスミン  
第24回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2009.10 横浜)

小林英介, 森岡秀夫, 他:骨肉腫肺転移新規予測マー  
カーの同定と新しい治療戦略

第24回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2009.10 横浜)

堀内圭輔, 森岡秀夫, 他:TACE は Flt3 リガンドを可  
溶化する主要な酵素である

第24回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2009.10 横浜)

矢部寛樹, 森岡秀夫, 他:

脛骨骨巨細胞腫に対し腫瘍用人工膝関節置換後、腓  
骨前内方移行による膝伸展機構の再建をおこなっ  
た1例  
第137回神奈川整形災害外科研究会 (2009.11 横浜)

穴澤卯圭, 森岡秀夫, 他:

電気メスを用いた類骨骨腫に対する CT ガイド下経  
皮的焼却・切除術  
第49回関東整形災害外科学会 (2009.3 東京)

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

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 吉田 行弘 日本大学医学部整形外科 講師

研究要旨 非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性を確立するために、化学療法のプロトコールを作成し、世界的にも未だ確立していない標準的治療法を開発する目的で、多施設でその有効性を検討する。

A. 研究目的

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的化学療法のプロトコールの確立。

B. 研究方法

当施設および関連施設において経験する高悪性骨軟部腫瘍に対して、ADR、IFO、CDDPなどの化学療法を術前に行い、施行した化学療法の効果を日本整形外科学会の評価基準により評価し、さらに術後の切除標本より、その組織学的有効度を調査し、また長期的予後調査を行う。

C. 研究結果

現時点までに当施設においては1994年から2008年までの間に経験した悪性軟部腫瘍のうち、平滑筋肉腫3例、脂肪肉腫2例、平滑筋肉腫3例、MFH2例、MPNST、横紋筋肉腫、血管上皮種、滑膜肉腫1例の計13例について上記の薬剤を使用したMAID療法を術前、術後に施行した。術前化学療法施行回数は1回から3回までであった。5例に術前放射線療法も追加した。術前化学療法施行の効果はそれぞれPR3例、PD1例、NC9例であった。切除標本は生存細胞が見られ、臨床の評価と同様であった。長期的予後調査はいまだ経過観察期間が短いため評価は不可能である。さらに、今回3例の悪性軟部腫瘍に対しては、JCOG0304のプロトコールを使用した。滑膜肉腫の1例のみプロトコールを完了したが、他の2例は術前化学療法の段階で、患者の希望により断念し手術療法を行ない終了した。術前化学療法効果は、NC、PR、PDがそれぞれ1例ずつであった。術後約3年であるが再発、転移はない。

（倫理的にはプロトコール要旨患者に配布し、承諾を得ている）

D. 考察

高悪性度非円形細胞肉腫は一般にその頻度は少なく、一施設あたりの治療経験数はきわめて少なく、

現時点では各施設が各々のプロトコールに沿った化学療法を行い、成績が一定していない。今回のpilot studyにより、一定のプロトコールに沿った術前化学療法で多数例の解析を行うことにより、世界的標準の化学療法の指針が得られるものと考えられる。

E. 結論

ADRとIFOおよびCDPPは術前化学療法としての評価に値する有効な薬剤であり、今後のプロトコールに組み入れられるべき薬剤と考えた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshida Y., et al.: Clinical experience of novel interconnected porous hydroxyapatite ceramics for the revision of tumor prosthesis: a case report  
World Journal of Surgical Oncology, 7:76,2009

2. 学会発表

吉田行弘, 他: 10年以上経過観察できた腫瘍型人工関節による肢再建例の問題点とその対策。  
第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2009.7 東京)

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

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 和田 卓郎 札幌医科大学医学部整形外科 准教授

研究要旨 滑膜肉腫に対する SYT-SSX 改変ペプチド K9I を用いたペプチドワクチン療法の第 4 次プロトコールの第 1 相臨床試験を開始した。2 例の患者が登録された。1 例に重篤な有害事象として脳出血が発生した。他の 1 例では重篤な有害事象はみられず、抗腫瘍効果は PR であった。

A. 研究目的

高悪性度軟部腫瘍の治療成績を飛躍的に向上させるためには、新規分子標的治療を開発することが必須である。我々は分子標的治療のひとつであるペプチドワクチン療法の確立に向け、基礎研究と臨床試験に取り組んでいる。今年度は、滑膜肉腫に対する SYT-SSX 改変ペプチド K9I+interferon  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) を投与するペプチドワクチン療法の第 1 相臨床試験を開始した。K9I ペプチドは SYT-SSX ペプチドの 1 アミノ酸をリジンからイソロイシンに置換することによって、HLA-Class I 分子への親和性を高めたものである。その進捗状況を報告する。

B. 研究方法

腫瘍切除が不能な進行期の滑膜肉腫 2 例を登録した。それら 2 例では主要組織適合抗原 HLA-Class I が A24 陽性で、腫瘍が SYT-SSX 融合遺伝子を発現していた。K9I ペプチド 1 mg+Freund の不完全アジュバントを 2 週に 1 度、計 6 回皮下摂取した。さらに IFN $\alpha$ （スミフェロン 400 万単位）を同じ週に 2 回皮下投与した。ペプチドワクチンの毒性、免疫応答、抗腫瘍効果を評価した。

(倫理面への配慮)

本臨床試験は札幌医科大学附属病院 IRB の承認のもとに行われた。登録患者には試験の目的、危険性などについて十分な説明を行い、書面による同意を得た。

C. 研究結果

1 例において、2 回目のワクチン投与後に重篤な有害事象として脳出血が発生した。ワクチン投与を中止した。他の 1 例では発熱が認められた。遅延型過敏反応はみられなかった。この 1 例における抗腫瘍効果は partial response (PR) であった。

D. 考察

ペプチドワクチンと脳出血の因果関係は不明である。ワクチン投与を完遂した 1 例では腫瘍縮小が認められた。抗腫瘍効果に関しては、期待の持てるプロトコールといえる。有害事象発生に細心の注意を払いつつ、第 1 相臨床試験を継続していく予定である。

E. 結論

SYT-SSX 改変ペプチド K9I+IFN $\alpha$  を接種する滑膜肉腫に対するペプチドワクチン療法において脳出血が発生した。抗腫瘍効果には期待の持てるプロトコールといえる。

F. 健康危険情報

有害事象として脳出血が発生した。厚労省に報告済みである。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsukahara T, Wada T, et al.:

Scythe/BAT3 regulates apoptotic cell death induced by papillomavirus binding factor in human osteosarcoma. *Cancer Sci*, 100(1):47-53,2009

Kaya M, Wada T, et al.:

The level of vascular endothelial growth factor as a predictor of a poor prognosis in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br*, 91(6):784-788,2009

Murase M, Wada T, et al.:

Side population cells have the characteristics of cancer stem-like cells/cancer-initiating cells in bone sarcomas. *Br J Cancer*, 101(8):1425-1432,2009

加谷光規, 和田卓郎:  
手の原発性悪性腫瘍の診断と治療  
PEPARS, 32:62-65,2009

柏隆史, 和田卓郎, 他:  
骨 Paget 病に続発した二次性骨肉腫の一例  
北海道整災外, 51(1):80-82,2009

瀧村浩介, 和田卓郎, 他:  
手部に発生した蔓状線維組織球腫の一例  
北海道整災外, 51(1):83-85,2009

## 2. 学会発表

和田卓郎:  
ペプチドワクチン療法について  
第 77 回骨軟部肉腫治療研究会  
(2009.7.15 横浜)

和田卓郎, 他:  
骨・軟部肉腫のペプチドワクチン療法 (シンポ)  
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会  
(2009.7.16 横浜)

金谷耕平, 和田卓郎, 他:  
四肢悪性腫瘍切除後の組織欠損に対する遊離複合  
組織移植を用いた再建 (パネル)  
第 36 回日本マイクロサージャリー学会学術集会  
(2009.10.22 徳島)

## 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

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 戸口田 淳也 京都大学再生医科学研究所 組織再生応用分野 教授

研究要旨 前年度までの研究により、紡錘形細胞肉腫遺伝子の生命予後関連遺伝子として単離同定した C7059(仮称)遺伝子に関する研究を引き続いて行った。本年度は肉腫における解析をまとめ、論文として投稿することに加えて、他の癌における関与を解析し、C7059 蛋白の悪性腫瘍における意義を検証することを試みた。結果として、大腸癌では、免疫組織学的検討により、約 30%の症例で発現が認められ、特に進行例で発現強度と予後が相関する傾向が認められた。前立腺癌では、やはり進行例で陽性例が多い傾向にあった。更に前立腺癌細胞株を用いた *in vitro* 及び *in vivo* の実験により、肉腫細胞株と同様に、C7059 の発現は浸潤能と相関しており、かつ転移巣形成に寄与することが明らかになった。以上の結果は、C7059 が広く悪性腫瘍の転移能に関与していることを示唆するものであり、C7059 の治療標的としての意義を支持するものである。

#### A. 研究目的

紡錘形肉腫の多くは、現行の化学療法に対して抵抗性であり、転移を予防する有力な手段は無い。治療の標的となる因子を同定するために、網羅的遺伝子発現解析を行い、予後とその発現が相関する遺伝子として C7059 (仮称) を同定した。今年度は、肉腫における解析をまとめ、論文として投稿することに加えて、他の癌における関与を解析し、C7059 蛋白の悪性腫瘍における意義を検証することを試みた。

#### B. 研究方法

- 1) 大腸癌に関して：164 例の大腸癌切除組織標本を用いて、免疫組織学的解析を行った。
- 2) 前立腺癌に関して：47 例の前立腺癌切除組織を用いて、免疫組織学的解析を行った。更に C7059 陽性細胞株である、PC-3 細胞に C7059 に対する shRNA を発現するベクターを、レンチウィルスベクターを用いて導入し、ノックダウン細胞株を樹立し、*in vitro* 及び *in vivo* の実験を行った。倫理面への配慮：ヒト肉腫組織からの RNA 抽出及び発現解析実験は、京都大学医学部医の倫理委員会により承認された実験として行った。

#### C. 研究結果

- 1) 大腸癌に関して：正常大腸粘膜組織では、C7059 の発現は全く認められなかった。一方、大腸癌組織では、約 30%の症例で発現陽性であった。予後との関連に関しては、Stage III 症例では C7059 強陽性症例は、予後不良の傾向があり、根治切除を受けた症

例でも C7059 強陽性例は予後不良の傾向にあることが判明した。

- 2) 前立腺癌に関して：正常前立腺組織は発現陰性であった。前立腺癌生検組織では、約半数の症例で陽性であり、組織学的ステージが進行するにつれて、C7059 陽性頻度が増加した。*In vitro* の実験では、ノックダウン細胞株は親株と比較して、増殖能は同等であったが、浸潤能が著しく低下していた。*In vivo* の実験として、精巣内に接種し、接種部位及び腹腔内の転移巣の増殖を検索した結果、ノックダウン細胞株では、接種部位の増殖は親株と同等であったが、転移巣の総腫瘍体積は著しく低値であり、転移能が低下していることが判明した。

#### D. 考察

今年度の研究により、C7059 は肉腫に加えて、大腸癌及び前立腺癌においても、腫瘍の悪性度と関連している可能性があることが明らかになった。特に前立腺癌では、C7059 の発現抑制により、転移能が阻害された結果が得られており、肉腫における C7059 の転移能への関与を支持するものであると考えられる。

#### E. 結論

C7059 蛋白の機能は、悪性腫瘍細胞の転移能に関連していると考えられる。

#### F. 健康危険情報

手術切除標本を用いた解析であり、関連する健康危険情報は無い。