

G. 研究発表

1. 論文発表

Hamada K, Araki N, et al.:

FDG-PET evaluation of granular cell tumor of the soft tissue

Clin Nucl Med, 35(3):192-3, 2010

Kitamura M, Araki N, et al.:

Malignant peripheral nerve sheath tumor associated with neurofibromatosis type 1, with metastasis to the heart: a case report

Diagn Pathol, 5:2, 2010

Kubo T, Araki N, et al.:

Specificity of fusion genes in adipocytic tumors

Anticancer Res, 30:661-4, 2010

Emori M, Araki N, et al.:

Ruptured brachial artery aneurysm in a patient with type 1 neurofibromatosis

J Vasc Surg, 51:1010-3, 2010

Takenaka S, Araki N, et al.:

Downregulation of SS18-SSX1 expression in synovial sarcoma by small interfering RNA enhances the focal adhesion pathway and inhibits anchorage-independent growth in vitro and tumor growth in vivo

Int J Oncol, 36:823-31, 2010

Emori M, Araki N, et al.:

Soft-Tissue Sarcomas in the Inguinal Region May Present as Deep Vein Thrombosis

Ann Vasc Surg, 24(7):951.e7-951.e11., 2010

Naka N, Araki N, et al.:

Synovial sarcoma is a stem cell malignancy

Stem Cells, 28:1119-31, 2010

Ozaki R, Araki N, et al.:

Limb salvage operation using intraoperative extracorporeal autogenous irradiated bone and tendon graft for myxoid liposarcoma on dorsum of foot

Foot, 20:90-5, 2010

Emori M, Araki N, et al.:

Extracorporeally Irradiated Autograft-prosthetic Composite Arthroplasty with Vascular Reconstruction for Primary Bone Tumor of the Proximal Tibia  
Ann Vasc Surg, 25(2):266.e1-4, 2011

2. 学会発表

Naka N:

Synovial sarcoma is a stem cell malignancy

7<sup>th</sup> Combined meeting of the Orthopaedic Research Societies (2010.10.20 Kyoto)

城山晋, 荒木信人, 他:

軟部肉腫の肺転移切除例での予後因子の検討  
第 114 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会(2010.4.9-10 名古屋)

大森信介, 荒木信人, 他:

術中体外照射処理自家骨幹骨に対する人工骨幹を用いたサルベージ手術  
第 114 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会(2010.4.9-10 名古屋)

江森誠人, 荒木信人, 他:

血行再建を行ったそけい部軟部肉腫症例の検討  
第 114 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会(2010.4.9-10 名古屋)

橋本伸之, 荒木信人, 他:

当科におけるデスマイドの治療成績  
第 83 回日本整形外科学会学術総会  
(2010.5.27-30 東京)

荒木信人, 他:

骨転移に対する集学的診断治療の重要性  
第 83 回日本整形外科学会学術総会  
(2010.5.27-30 東京)

荒木信人, 他:

腫瘍用人工関節置換術後の長期的問題とその対策  
第 83 回日本整形外科学会学術総会  
(2010.5.27-30 東京)

由井理洋, 中紀文, 他:  
骨肉腫肺転移における細胞運動様式の関与  
第 19 回日本がん転移学会学術集会・総会  
(2010.6.16-17 金沢)

中紀文, 荒木信人, 他:  
IL6 産生性ヒト淡明細胞肉腫細胞株の樹立  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

橋本伸之, 荒木信人, 他:  
滑膜肉腫と神経鞘腫における cystic change の MRI  
所見  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

角永茂樹, 荒木信人, 他:  
四肢原発骨肉腫に対する OOS-D 化学療法レジ  
メンの治療成績  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

荒木信人, 他:  
転移性骨腫瘍治療に対するビスフォスフォネートの  
有用性-ゾレドロン酸は整形外科医にとって骨転  
移の分子標的治療薬である-  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

吉岡潔子, 荒木信人, 他:  
骨・軟部腫瘍の肺転移に関与する分子標的 SSX  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

濱田健一郎, 荒木信人, 他:  
下肢に発生した転移性骨腫瘍に対する手術療法の  
検討  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

江森誠, 荒木信人, 他:  
軟部肉腫の骨転移  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

大森信介, 荒木信人, 他:  
心・大血管原発軟部肉腫の治療成績について  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

竹中聡, 荒木信人, 他:  
悪性骨・軟部腫瘍の心転移症例  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

城山晋, 荒木信人, 他:  
軟部肉腫肺転移例に対する肺切除の治療成績の推  
移と予後因子の検討  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

鈴木賀代, 荒木信人, 他:  
脂肪性腫瘍における融合遺伝子発現の特異性の検  
討  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

中紀文:  
肉腫と幹細胞：滑膜肉腫は幹細胞性疾患である  
第 19 回大阪若手がん研究者の会  
Frontier of Cancer Science(FOCS)  
(2010.7.16 大阪)

中紀文:  
肉腫と幹細胞：滑膜肉腫は幹細胞性疾患である  
第 12 回なにわ骨代謝・骨腫瘍研究会  
(2010.8.28 大阪)

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

骨肉腫根治手術後の再発例に対する治療成績

研究分担者 高橋 満 静岡県立静岡がんセンター 副院長

研究要旨 本研究では、四肢原発骨肉腫 M0 で、術前術後化学療法と根治手術による標準治療終了後に再発した 13 症例について、再発後生存期間を調査した。Kaplan-Meier 法による再発後 3 年累積生存は 52%、無病生存は 45% で、転移巣の切除が可能な症例では再発例といえども長期の予後が期待できる。

A. 研究目的

骨肉腫に対する全身化学療法の進歩に伴い、切除可能な初診時 M0 の骨肉腫症例では、標準治療により 5y-disease free survival rate (DFS) 60-70%、overall survival (OAS) は 80% 以上が期待できるようになった。OAS の改善は、再発症例においても有効な補助治療により長期生存が期待されるようになったためである。本研究の目的は、再発後生存の現状を把握し、今後の新規治療に対する historical control に供することである。

B. 研究方法

初診時 M0 の四肢原発骨肉腫症例で、根治手術と術前術後化学療法による標準治療終了後に再発した 13 症例について、Kaplan-Meier 法により再発後生存期間を検討した。

（論理面への配慮）

本研究には、個人を特定可能な情報は含まれない。また、個々の治療経過を提示することはない。

C. 研究結果

2002 年 9 月から 2009 年 9 月までに当院を初診し、CDDP/ADR/MTX/IFM 併用の術前術後化学療法と根治手術による一連の治療を行った M0 の四肢原発骨肉腫症は 35 例で、この 5y-DFS は 60%、5y-OAS は 85% であった（median follow up 67 か月：17-102 カ月）。肺転移を含む再発は 13 例におこり、このうち転移巣の切除ができた 7 例（2 例では 2 回手術）では全例生存（12-77 カ月）している。4 例は 5 年以上無病生存中である。一方、転移巣手術ができなかった 6 例は最短 2 カ月、最長 27 カ月で死亡した。全 13 例の再発後 3 年累積生存は 52%、無病生存は 45% であった。

当院では転移巣が数個で切除可能と判断された場合、開胸による肺切除を原則としているが、手術ま

でに 2-3 か月の経過観察期間を置くことを原則としている。この間、IE (Ifomide/Etoposide) または ICE (Ifomide /Carboplatin/Etoposide) による治療を 2 コース行う。経過中に 1 例が PD となり手術適応とならなかったが、手術症例ではすべて SD 以上の効果が得られていた。

D. 考察

骨肉腫の治療成績の評価に関しては DFS が極めて重要な因子とされ、これを高めるために治療密度の強いプロトコールが選択されていく傾向があるが、3 割以上の患者で再発転移を生じるのが現状である。一方、現行の標準的治療を終了した患者では、肺転移をはじめとする再発を生じて、1 度あるいは 2 度の切除により再度長期の無病状態を獲得できる症例が少なからず存在する。今回シリーズの再発 13 例中 4 例で 5 年以上の無病生存が得られていることを勘案すると、レジメンの有効性の評価とは別に、再発後の治療効果を含めた施設ごとの全生存期間を、治療成績に関する第一の評価基準とすべきと考ええる。

E. 結論

現在の標準的治療を終了した後に再発を生じて、病巣の切除が行われた症例では長期生存が得られた。再発後 3 年累積生存は 52%、無病生存は 45% であった。

F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ando T, Takahashi M, et al.:

Intelligent Trunk Corset to Support Rollover of Cancer Bone Metastasis Patients  
IEEE/ASME Trans, Mechatronics  
15(2):181-90, 2010

Katsuragi Y, Takahashi M, et al.:

Combined sliding flap using a single perforator enables simple closure of the donor site: a case report  
J Plast Reconstr Aesthet Surg, 63(6): 543-6, 2010

Harada H, Takahashi M, et al.:

Radiological response and clinical outcome in patients with femoral bone metastases after radiotherapy  
J Radiat Res, 51(2):131-6, 2010

片桐浩久, 高橋満, 他:

骨・軟部腫瘍, 先端的研究と臨床の現況  
癌の骨転移患者の予後予測  
整形外科 61 巻 8 号, 898-906, 2010

中島浩敦, 高橋満, 他:

股関節疾患の治療 up-to-date  
大腿骨近位転移性骨腫瘍に対する人工骨頭置換術後の予後と歩行機能  
別冊整形外, 57 号, 177-80, 2010

### 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

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 JCOG 骨軟部腫瘍グループの臨床試験の進行状況を顧みて、悪性骨軟部腫瘍に対する新規薬剤の開発状況に関する情報収集を行い、悪性軟部腫瘍に関する分子標的薬の情報は比較的多く収集されたが、悪性骨腫瘍に関する情報は非常に少ないことが明らかになった。JCOG0905 の骨肉腫に関する臨床試験の意義は失われていないと推察された。近年、患肢温存やより高い機能温存を目指した縮小切除方法や周術期局補助療法への関心が高く、開発も進んでいる。術前計画、術中切除縁評価方法の開発、病理学的切除縁評価方法の位置、腫瘍浸潤に関する情報の一環性、統合の必要性について検討を加えた。術中切除縁評価方法、補助局所療法の実施状況、評価方法を含めた品質管理が不可欠であり、不完全な手術治療、不完全な補助療法のために、局所、全身再発が増え、その他の臨床研究の精度を落とすことが非常に危惧される。また、今後の臨床試験を支援する局所療法に関する品質管理の重要性が確認された。

#### A. 研究目的

高悪性度骨・軟部腫瘍の治療は、軟部腫瘍を対象とした JCOG0403 と骨肉腫を対象とした 0905 と臨床試験で補助化学療法や薬物追加救済の有用性研究が追跡、症例集積が開始されている。一方、奏効性不十分の救済薬剤の新規開発や温存機能向上に向けて縮小切除に向けての機運は強い。悪性軟部腫瘍に対する新規薬剤の導入の遅れ、ドラッグラグと問題視されているが、数種類の新規薬剤の第 1-2 相試験が国内でも実施され、軟部腫瘍への関心が起こりつつある。悪性骨腫瘍では、国内外とも新規薬剤に関する情報は極めてすくなく、JCOG 骨軟部腫瘍グループの次期研究開発の検討を行った。縮小手術に関する研究は、実地臨床として精密剥離術 (in site preparation)、エタノール処理、凍結処理、光線療法が行われているが、基礎研究、単施設臨床研究の状態を脱し得ていない。縮小切除の適応、安全性を担保する前向き研究、実地臨床、臨床研究における局所療法の品質管理に関する問題を明らかにすることを目的とした。

#### B. 研究方法

骨軟部腫瘍関連における分子標的薬剤の開発は遅れていたが、様々な薬剤に関する臨床試験が実施され、有用性が確認されつつある。内外の第 1, 2 相試験の現状について文献的、臨床試験の実施状況について情報収集を実施した。また、抗がん剤における新しい知見についても検討を加え、JCOG0304

に次ぐ軟部腫瘍に対する臨床試験候補の検討を開始している。

患肢温存術、高機能温存に向けての患者、家族の意識は高く、インターネット情報から十分なエビデンスを持たない治療関連情報の洪水により、局所療法に関する品質管理を高め、日常診療や臨床試験の実施に際して、正確な情報、患者が抱えている治療上のリスクを説明可能な環境作りが求められている。精密な局所療法や補助局所療法の実施の安全性、有用性に関する情報の収集を試みた。

(倫理面への配慮)

本年度研究は、悪性骨・軟部腫瘍に対する新規薬剤に関する情報収集を中心にを行い、現在の実地臨床の精度、更なる縮小手術手技に向けての品質管理に関する後ろ向き検討を行った。個人情報保護に配慮して、個人情報情報は情報を除き、臨床情報を収集した研究を実施した。

#### C. 研究結果

##### 1) 分子標的治療

局所進行性、転移性巨細胞腫に対する抗 Rank1 抗体である Denosumab、多活性チロシンキナーゼの阻害剤、抗体では Mesenchymal epithelial transition factor (MET) から hepatocyte growth factor (HCG) の経路が、淡明細胞肉腫、胞巣状軟部肉腫、横紋筋肉腫で発現し、この経路を阻害する新規 ARQ197 の第 1 相試験が開始され、抗 VEGF 抗体の bevacizumab、阻害剤 sorafenib、sunitinib は、血管新生、孤在性線

維性腫瘍・血管外皮腫など非常に発達した血管肉腫での奏効性が確認され、胞巣軟部肉腫でも、sunitinib、cedranib、抗 VEGF とチロシンキナーゼ阻害剤である Brivanib、pazopanib は幅広い軟部腫瘍への、本邦も含めた多国籍第Ⅲ相試験が実施され患者集積は終了し、今後の承認が期待されている。Insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R)は、胞巣状 RMS、Ewing's sarcoma、solitary fibrous tumors and GISTs、hypoglycemia (Doege-Potter Syndrome) で IGF1R pathway の存在が確認されていて、IGF1R 拮抗抗体である AMG479 が Ewing's sarcoma で長期 CR、PR 例が観察され、腎がんで承認された mTOR 阻害剤の第 1-2 相試験では、悪性骨腫瘍(54 例)で 4 例、軟部腫瘍(57 例)で 1 例 PR が観察され、SD を含めた 4 ヶ月以上の奏効率は約 30%で、現在国内でも臨床試験が進行中である。今後の開発状況や、JCOG0403 の ADR・IFO 併用療法との併用も念頭に、臨床試験の候補として検討、議論、基礎的検証を行うべきである。

## 2) その他の薬剤

Temozolomide はニューイング肉腫に対する高い奏効性が確認され、今後一次治療薬剤への組み込みが検討されるであろうが、融合遺伝子が発症に関与に関わる滑膜肉腫、類上皮肉腫、淡明細胞肉腫等の癌種での検証も必要で、経口剤による長期投与も可能である点、今後注目すべき薬剤である。

## 3) 高悪性度浸潤性腫瘍の外科治療品質管理について

骨軟部腫瘍の術前画像、術前計画、標本 MRI 画像、標本長軸、短軸二方向剖面画像

(図 1、2 参照)

筋膜に沿った微細な浸潤、浮腫、更に微細な筋肉内血管の拡張も確認できる。四肢発生の軟部腫瘍では、四肢の回旋や体位、撮影装置の天板形態で腫瘍位置、形態の変化、標本撮像や標本作成中の形態変化が微妙な位置のずれを起こす欠点もあるが、数 mm 単位で、腫瘍と周辺の腫瘍関連病巣、変化を描出可能である。切除直後に MR・CT 画像を撮像することで、切除標本固定後の剖面肉眼切除縁、更に組織学的マッピングともほぼ一致することが検証出来た。

悪性骨腫瘍、特に骨肉腫(図 3 参照)でも同様に、術前 MR・CT 画像情報に基づく術前切除縁計画、標本 MR/CT 画像でも位置、腫瘍広がり情報を正確に取得できることから術中切除縁評価に応用可能で、術前治療で生細胞が消失した骨髄の範囲も描出できた。切除標本による 2 方向剖面における切除縁評価のみならず、標本 MRI 画像で切除縁が厳しい

疑われた部位の、病理組織学標本作製の指標となった。

切除直後に、MRI 画像、CT 画像を撮像することは、術中に切除縁評価が肉眼レベルの切除縁評価を実施可能であること、標本を傷つけることなく、2 方向剖面方法による病理組織学切除縁評価方法より詳細な連続した剖面の切除縁情報が取得することの利点が明らかになった。

浸潤性の高い悪性骨・軟部腫瘍の詳細な切除縁情報が術中にも取得され、術中に切除縁確保が不十分な部位での追加切除、補助療法がミリ単位で実施することの品質管理が可能である。

## 4) 局所再発による臨床研究に与える影響

JCOG0304 は、ADR/IFO 併用による非円形細胞高悪性度軟部腫瘍に対する術前術後補助化学療法に関する第 2 相試験であるが、4 年 PFS65%、OAS82%と Frustaci S らの成績を 4 年 PFS で 15%、OAS で 12%上回る好成績であった。診断、臨床研究精度が高いことと、局所手術の精度が非常に高かったことなどが、高成績の理由と考えられる。過去の術前術後化学療法についての比較試験、メタアナリシスでも、遠隔転移による再発のみならず、局所再発が晩期再発の原因の一つであり、特に体幹、後腹膜腫瘍の発生例で PFS 低下は局所再発の多さが原因である。

術前治療が積極的に行われ、患肢温存が実施することが標準局所治療となっている骨肉腫では、血管、神経に接した症例でも、腫瘍血管剥離が実施され、臨床奏効例では、縮小切除術が実施される傾向が高い。化学療法が奏効しない場合も、切断が受け入れられない患者、家族も多く、無理な患肢温存が実施され、臨床試験からの脱落例が増加の可能性も高まることが推察される。

## 5) 今後の品質管理の在り方

外科療法の高い品質管理を維持、高める努力を継続すべきであり、術中切除縁評価や精密切除技術の品質管理方法を見直すことも考慮すべきである。

## D. 考察

JCOG0304 の解析が行われ、4 年 PFS65.3%、OAS81.8%と 2 年無増悪生存率 40%を 15%上回るとの仮説を大きく超え、2001 年のイタリアグループの補助化学療法成績を PFS で 15%、OAS で 12%と極めて良好な成績が示された(JCOG 骨軟部グループ報告)。今後の悪性軟部腫瘍に関する臨床試験に関する検討が開始されているが、遅れていた骨軟部腫瘍に関する新規薬剤の臨床試験に関する新しい知見を文献的に収集した。今後のテーマとしては、新

規薬剤との併用に向けての第1相試験、術前治療として局所奏効性が高い治療、高齢者患者の増加に伴いより低侵襲な薬物療法で高齢者患者でも実施可能な薬物療法等の新しいテーマが鮮明となった。

JCOG0905 も含めて、患肢温存手術が標準的治療となり、患肢温存や高機能温存に向けて患者家族の関心は高く、縮小腫瘍手術や周術期補助療法の開発も盛んである。臨床試験研究を盛り上げるためには、縮小腫瘍手術に向けての精密手術技術や周術期補助療法に関するエビデンスの集積、実施精度、安全性、有用性を担保する局所治療の品質管理方法について注目すべである。希少がんである骨軟部腫瘍において、臨床研究参加の患者数の確保、脱落例を減らすには、患肢温存率低下を防止しつつ、日々工夫される縮小手術技術にも対応可能な切除縁評価方法、品質管理方法の確立が不可欠である。

#### E. 結論

JCOG0304 の好結果に基づき、次期研究について文献的検討と、局所療法に関する品質管理に関する検討を行った。

#### 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

Itami J, Chuman H, et al.:

High-dose rate brachytherapy alone in postoperative soft tissue sarcomas with close or positive margins  
Brachytherapy, 9(4):349-53, 2010

Morii T, Chuman H, et al.:

Postoperative deep infection in tumor endoprosthesis reconstruction around the knee  
J Orthop Sci, 15(3):331-9, 2010

##### 2. 学会発表

中馬広一, 他:

悪性骨・軟部腫瘍の画像支援手術治療に関する研究  
第43回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 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

図 1. 下腿粘液型線維肉腫術前 MR 画像 (T1、脂肪抑制造影)、標本 MRI 画像 (T1,T2)  
 深部の筋膜が、病変の浸潤を防止する隔壁になっていることが確認できる。

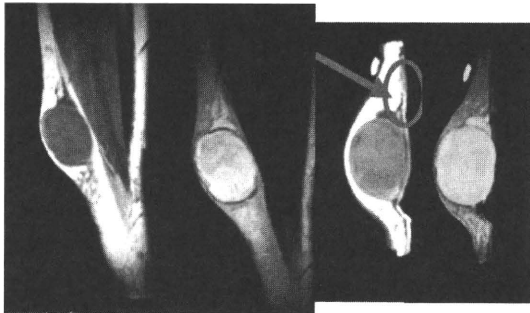


図 2. 上腕 3 頭筋肉から皮下発生多形型細胞肉腫

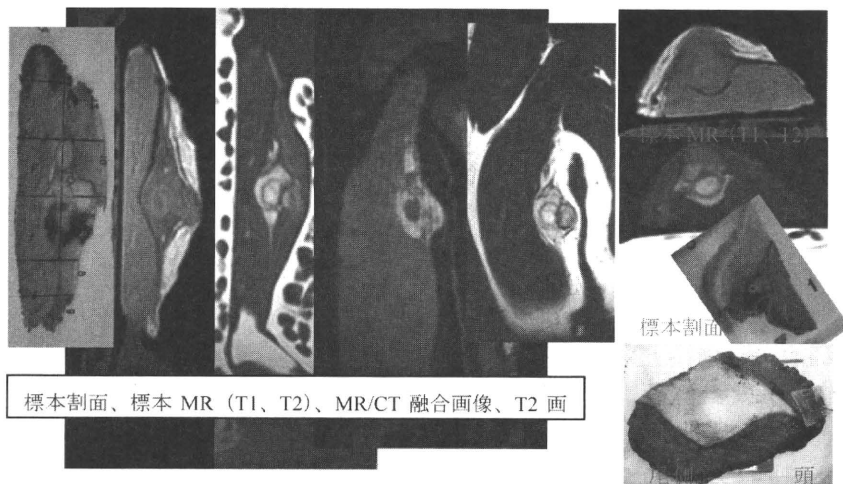
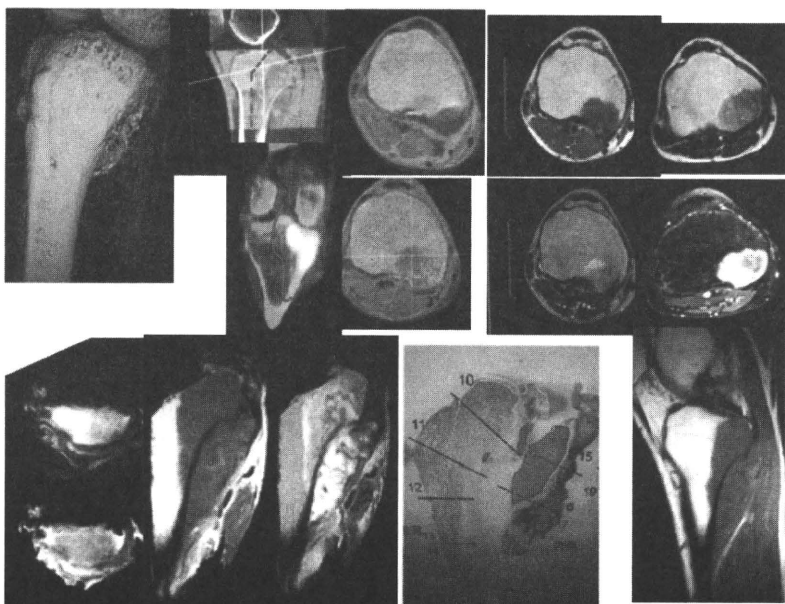


図 3. 脛骨骨肉腫に対する縮小切除手術を実施した症例における 3DCT 画像、MRI・CT 融合画像、MRI 画像、標本の MRI 画像 (T1 条件の軸写、前額像)、病理学的切除縁評価が行われたマッピング画像





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的治療法の確立に対する研究

研究分担者 尾崎 敏文 岡山大学大学院整形外科学 教授

I. テロメラーゼ依存性腫瘍融解ウイルス製剤（OBP-301, OBP-405）の骨・軟部腫瘍への応用

研究要旨 骨・軟部肉腫に対する新たな治療法の確立を目的とした。我々は、アデノウイルスを基本骨格とし、ウイルス増殖に必須の E1 遺伝子をテロメラーゼプロモーターで制御するよう改変したウイルス製剤 OBP-301、および OBP-301 の一部を改変し coxsackie and adenovirus receptor (CAR)がない細胞にも感染できるウイルス製剤 OBP-405 を開発し様々な癌腫に抗腫瘍効果のあることを証明してきた。今回の検討では *in vitro*、*in vivo* において骨・軟部肉腫に対して高い抗腫瘍効果を認めた。OBP-301、OBP-405 は体表からの腫瘍選択的な投与であり、四肢骨・軟部肉腫では他の悪性腫瘍と比べて比較的投与が容易というメリットがある。OBP-301、OBP-405 は骨・軟部肉腫の新たな選択肢としての可能性が示唆された。

A. 研究目的

骨・軟部肉腫は、手術や化学放射線療法などの集学的治療の進歩にともない、治療成績は改善してきた。しかし、治療抵抗性で予後不良な症例も存在する。これらの症例に対して、新たな治療法の確立が重要な課題である。近年、腫瘍選択的に増殖する遺伝子改変アデノウイルスを用いた癌ウイルス療法が、様々な臓器由来の癌細胞に対して強力な抗腫瘍活性を示す事が知られており、新たな治療として注目されている。多くの悪性腫瘍でテロメラーゼ活性を示す事が広く知られている。我々は、テロメラーゼ活性に依存して増殖する腫瘍融解アデノウイルス(OBP-301)、OBP-301 の一部を改変しアデノウイルス 5 型の感染に必要な CAR の発現のない細胞でも感染する OBP-405 を開発し、上皮細胞由来の様々な癌細胞に対する強力な抗腫瘍活性を明らかにした。さらに、安全性に関しては米国で OBP-301 の第 I 相臨床試験が終了している。しかし、非上皮細胞由来の骨・軟部肉腫に対する OBP-301、OBP-405 の抗腫瘍活性は未だ不明である。我々は OBP-301、OBP-405 を用いて骨・軟部肉腫に対する抗腫瘍活性を *in vitro*、*in vivo* で検討を行った。

B. 研究方法

10 種の悪性骨腫瘍細胞株(OST、U2OS、HOS、HuO9、MNNG/HOS、SaOS-2、NOS-2、NOS-10、NDCS-1、OUMS-27)、4 種の悪性軟部腫瘍細胞株(CCS、NMS-2、SYO-1、NMFH-1)を使用した。

ウイルスの抗腫瘍効果の検討は XTT アッセイを用いて行った。また、アデノウイルスの感染に必要な細胞表受容体 CAR の発現解析にフローサイトメトリーを使用し、CAR の発現のない細胞に対してインテグリン  $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$  の測定も行った。

OBP-301、OBP-405 の複製にはテロメラーゼ活性が必要であるため、hTERT mRNA の発現をリアルタイム PCR を用いて検討を行った。さらに、ヌードマウスの脛骨に骨肉腫細胞株を移植した同所性モデルを用い、*in vivo* での治療効果の検討を行った。(倫理面への配慮)

本研究において動物実験を行うにあたり、「岡山大学における動物実験規則」に従い、詳細な動物実験に関する計画書を作成・提出し、所定の手続きは完了しており、その規定に従っている。動物実験の際には、「実験動物の飼育及び保管並びに苦痛軽減に関する基準」に従い、外科的な処置を行う際には適切な麻酔を行い、動物に無用な苦痛を与えないように最大限の注意を払った。

C. 研究結果

OBP-301 を用いて 14 種類中 12 種類の骨・軟部肉腫細胞株で 50% inhibitory concentration (ID50)の算出が可能であり、OBP-301 は多くの骨・軟部肉腫に対して抗腫瘍活性を認めた。続いて OBP-301 の感染・複製に必要な因子の検討を行った。12 種類の細胞では CAR の発現を認めたが、OBP-301 の ID50 が算出できなかった 2 種類の細胞については CAR の

発現を認めなかった。

骨・軟部肉腫の hTERT mRNA の測定を行い、14 種類の細胞中 XTT アッセイで比較的抵抗株であった SaOS-2 以外の 13 種類で hTERT mRNA の発現を認めた。これらの結果をもとに ID50 と CAR、hTERT mRNA の相関関係の検討を CAR、hTERT mRNA 陽性細胞を用いて行った。悪性骨腫瘍の CAR の発現と ID50 の間には相関関係を認めたが、ID50 と hTERT mRNA の間には相関関係は認めなかった。以上の結果より、CAR の発現が OBP-301 の治療の指標になることが示唆された。続いて *in vivo* での検討を行うために、骨肉腫同所性動物モデルを作成し検討した。コントロール群と比べて OBP-301 投与群で有意に腫瘍サイズの抑制を認めた。さらに、OBP-301 抵抗株の OUMS-27、NMFH-1 細胞の検討を行った。OUMS-27、NMFH-1 は CAR の発現を認めなかった。そこで、OBP-301 の Fiber coding region を一部改変しインテグリンを介して感染できる OBP-405 を使用し、抗腫瘍活性を検討した。フローサイトメトリーを用いインテグリン発現があることを確認した。次に、XTT アッセイを用い抗腫瘍活性を検討し、OBP-405 は用量・時間依存的に細胞生存率を抑制した。これらの結果より、CAR 陰性細胞に対してもインテグリンの発現があれば OBP-405 が効果的に作用すると考えられた。

#### D. 考察

OBP-301・OBP-405 を用いて 14 種類の骨・軟部肉腫細胞株に対して抗腫瘍効果を認めた。また、OBP-301 の抗腫瘍効果はテロメラーゼ活性ではなく CAR 発現に相関しており、OBP-301 は主にウイルス複製よりもむしろ感染効率に依存することが示唆された。多くの腫瘍で CAR の発現を認めるといわれているが、CAR 発現は悪性化・低酸素下でしばしば減少する。そこで、OBP-301 の臨床応用のためには、CAR の発現が低下した際に CAR の発現を上昇させる治療が必要である。ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤は癌細胞の CAR 発現を上昇させることが既に知られている。本研究より、OBP-301 の臨床投与には、hTERT と CAR の発現を事前に解析する事が重要であることが分かった。

#### E. 結論

OBP-301、OBP-405 は体表からの腫瘍選択的な投与であり、骨・軟部肉腫では他の悪性腫瘍と比べ比較的投与が容易というメリットがある。本研究により OBP-301、OBP-405 は骨・軟部肉腫治療の新たな選択肢としての可能性が示唆された。

## II. 脂肪腫と高分化型脂肪肉腫における脂肪代謝関連遺伝子の検討

**研究要旨** 高分化型脂肪肉腫と脂肪腫の鑑別を検討するため、分子生物学的手法の一つである real-time PCR 法を用いて、脂肪代謝に関与する 12 の遺伝子の発現を解析した。そのうち、7 遺伝子で統計学的に有意な遺伝子発現を認めた。これらの遺伝子の機能解析をすることにより、高分化型脂肪肉腫の発生機序解明の一助となることが期待される。

### A. 研究目的

良性である脂肪腫と低悪性度の高分化型脂肪肉腫はサイズ、局在などの臨床所見や MRI やタリウムシンチなどの画像所見では鑑別が困難なことが多い。また病理診断でも、針生検や術中迅速病理を用いた部分的な組織評価では診断が困難である。さらに、これらの腫瘍はサイズが 10cm 以上の腫瘍も多く、摘出した腫瘍全体の検索には労力を要する。過去の遺伝子発現プロファイルの解析より、脂肪組織と高分化型脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫で発現の異なる 34 遺伝子が報告されており (Singer S et al, 2007)、これらのうち 12 遺伝子が脂肪代謝に関与していた。今回我々は、脂肪腫と高分化型脂肪肉腫のこれらの 12 遺伝子発現の相違について分子生物学的手法で検討した。

### B. 研究方法

当科で手術を行った新鮮凍結腫瘍組織から得た 78 例 (脂肪腫 44 例、高分化型脂肪肉腫 34 例) を対象とした。RNA は QuickGene SP kit (FUJIFILM) を用いて抽出し、cDNA を作成した。これらの脂肪代謝に関連する 12 遺伝子 (ADIPOQ、ALDH2、C10orf116、CIDEA、CIDEA、GPD1、PLIN、PRKAR2B、RBP4、SAA1、TOP2A、ZIC1) について、real-time PCR 法を用いて発現量を測定した。内部標準遺伝子には GAPDH を用い、各サンプルにおける Ct 値を用いて、 $\Delta Ct$  を算出し、それぞれの遺伝子発現量とした。統計学的解析は、各群間の解析にはマンホイットニー U 検定を行い、各遺伝子間での発現比率は  $\chi^2$  乗検定を用い、脂肪腫と高分化脂肪肉腫の診断に有用な遺伝子の検討を行った。

(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

今回検討した 12 遺伝子のうち 7 遺伝子が脂肪腫と高分化型脂肪腫で発現量の差を認めた。有意差を示した 7 遺伝子のうち、高分化型脂肪肉腫 > 脂肪腫であった遺伝子は、ADIPOQ ( $p=0.0004$ )、ALDH2 ( $p=0.0022$ )、GPD1 ( $p<0.0001$ )、RBP4 ( $p=0.0006$ )、PLIN ( $p<0.0001$ )、SAA1 ( $p=0.0401$ ) であり、高分化型脂肪肉腫 < 脂肪腫であった遺伝子は、ZIC1 ( $p<0.0001$ ) であった。C10orf116 ( $p=0.1039$ )、CIDEA ( $p=0.2071$ )、CIDEA ( $p=0.0998$ )、PRKAR2B ( $p=0.1051$ )、TOP2A ( $p=0.1964$ ) の 5 遺伝子は脂肪腫と高分化型脂肪肉腫で発現量の差を認めなかった。

### D. 考察

今回検討した脂肪代謝関連遺伝子は、脂肪腫と比較して高分化型脂肪肉腫で高発現であり、高分化型脂肪肉腫の発生に関与している可能性がある。臨床的、画像的に判断が困難な症例において、遺伝子発現量を検討することで良悪性の鑑別に有用となりうる。しかし、巨大な腫瘍の一部における遺伝子の発現量を測定しているのみであり、生検時の診断などで臨床応用するためには同一腫瘍内における発現量のばらつきや蛋白の発現量などを検討する必要がある。

### E. 結論

高分化型脂肪肉腫と脂肪腫において、脂肪代謝に関与する 12 の遺伝子の発現を解析し、7 遺伝子で統計学的に有意な遺伝子発現を認めた。高分化型脂肪肉腫と脂肪腫の分類にはこれらの遺伝子の発現量の差が有用である可能性が示唆された。これらの遺伝子の機能解析をすることにより、高分化型脂肪肉腫の発生機序解明の一助となることが期待される。

### F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Numoto K, Ozaki T, et al.:

Frequent methylation of RASSF1A in synovial sarcoma and the anti-tumor effects of 5-aza-2'-deoxycytidine against synovial sarcoma cell lines  
J Cancer Res Clin Oncol, 136, 17-25, 2010

Nakahara H, Ozaki T, et al.:

Minimally invasive plate osteosynthesis for osteofibrous dysplasia of the tibia: a case report  
J Orthop Surg, 18, 374-7, 2010

遠藤裕介, 尾崎敏文, 他:

股関節における滑膜性軟骨腫症の診断と治療  
別冊整形外科, 57,162-8, 2010

佐々木剛, 尾崎敏文, 他:

仙骨骨巨細胞腫に対する動脈塞栓術  
腫瘍の縮小を認めた1症例  
中・四整会誌, 22(2):267-72, 2010

塩崎泰之, 尾崎敏文, 他:

軸椎後方偽腫瘍 (Retro-odontoid pseudotumor) に対して後方固定を行った1例  
中・四整会誌, 22(2):317-21, 2010

藤原智洋, 尾崎敏文, 他:

骨盤腫瘍に対する創外固定を併用した hip transposition 法の治療経験  
中部整災誌, 53(4):937-8, 2010

国定俊之, 尾崎敏文, 他:

長管骨軟骨系骨腫瘍の悪性度評価と治療方針  
-タリウムシンチグラフィと DMSA シンチグラフィの有用性-  
整形外科, 61(8):787-92, 2010

木股敬裕, 尾崎敏文, 他:

骨・軟部肉腫の手術 -皮弁による軟部組織再建-  
整形外科, 61(8):864-72, 2010

### 2. 学会発表

Itani S, Ozaki T, et al.:

Expression of microrRNAs in malignant peripheral nerve sheath tumors  
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

Morimoto Y, Ozaki T, et al.:

SNP in FGFR4 at codon 388 is still correlated with overall survival in high-grade soft tissue sarcoma over five years followup  
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

Joko R, Ozaki T, et al.:

Expression of neurotrophins and their receptors in neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors  
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

Yoshida A, Ozaki T, et al.:

The differential diagnosis between well-differentiated liposarcoma and lipoma using molecular biological technique  
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

藤原智洋, 尾崎敏文, 他:

骨盤腫瘍に関する創外固定を併用した hip transposition 法の治療経験  
第114回中部日本整形外科災害外科学会  
(2010.4.9-10 名古屋)

国定俊之, 尾崎敏文, 他:

処理骨を用いて生物学的再建を行った骨・軟部腫瘍症例: 20年間の検討  
第83回日本整形外科学会学術総会  
(2010.5.27-30 東京)

国定俊之, 尾崎敏文, 他:

白蓋部切除が必要であった骨盤部骨・軟部肉腫の術後機能評価  
第43回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

長谷井嬢, 尾崎敏文, 他:

股関節に発生した滑膜骨軟骨腫症の治療成績  
第43回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

塩崎泰之, 尾崎敏文, 他:  
転移性脊椎腫瘍に対する術前腫瘍塞栓術の有効性の検討  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

尾崎敏文:  
小児の悪性骨・軟部腫瘍と鑑別を要する腫瘍類似疾患  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

森本裕樹, 尾崎敏文, 他:  
脂肪肉腫の治療成績  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

佐々木剛, 尾崎敏文, 他:  
OBP-405 の coxsackievirus-adenovirus receptor (CAR) 陰性の骨・軟部腫瘍への応用  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

国定俊之, 尾崎敏文, 他:  
仙骨脊索腫: 1 施設での手術と重粒子線治療の比較検討  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

国定俊之, 尾崎敏文, 他:  
骨・軟部腫瘍の診断と治療における融合遺伝子解析の有用性  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

金澤智子, 尾崎敏文, 他:  
Subdeltoid approach が有用であった右肩に発生した軟部腫瘍  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

藤原智洋, 尾崎敏文, 他:  
当科における滑膜肉腫の治療成績  
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

尾崎敏文:  
悪性骨腫瘍切除後の再建手術  
第 59 回東日本整形災害外科学会(2010.9.17-18 盛岡)

尾崎敏文:  
骨・軟部腫瘍におけるこの 10 年の進歩と将来への展望  
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会  
(2010.10.8-9 大阪)

国定俊之, 尾崎敏文, 他:  
軟部腫瘍に対する良悪性診断: タリウムシンチの有用性と注意点  
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会  
(2010.10.8-9 大阪)

岡田芳樹, 尾崎敏文, 他:  
肩甲骨切除を伴った骨軟部肉腫 2 例の治療経験  
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会  
(2010.10.8-9 大阪)

井谷智, 尾崎敏文, 他:  
悪性末梢神経鞘腫瘍における microRNA-125b の発現と機能解析  
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2010.10.14-15 京都)

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 25 回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2010.10.14-15 京都)

吉田晶, 尾崎敏文, 他:  
分子生物学的手法を用いた脂肪腫と高分子型脂肪肉腫の鑑別の検討  
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2010.10.14-15 京都)

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

抗癌剤化学療法を施行した大腿部発生非円形細胞軟部肉腫の治療成績

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 四肢発生の高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する抗がん剤化学療法（以下化療）の有効性に関しては、主研究の解析により一定の見解が得られつつある。今回大腿部に発生した非円形細胞軟部肉腫の症例に対し、周術期に治癒をめざした化療を行った **adjuvant** 化療群と転移・局所再発後に化療を行った **palliative** 化療群において、生存統計・予後関連因子・median event-free survival time (MEFST) を検討した。全例の奏効率は 27%、5 年生存率 57.4%であったが、治療開始時遠隔転移を有さない症例（M0）、**adjuvant** 化療群では良好であった。多変量解析による予後関連性は、治療開始時 M0 ( $p=0.004$ )、病巣最大径 10cm 未満 ( $p=0.012$ ) で有意に予後良好であった。MEFST は **adjuvant** 化療群 29 カ月、**palliative** 化療群 10 カ月であった。治療開始時 M0 であれば、**adjuvant** 化療は生命予後改善に有効であり、再発・転移の抑制効果も期待できる。病期の進行度が予後に大きく影響を与えるため、周術期の化療は有意義である。術前からの化療は感受性の判定にも有効であることより、今回の結果は軟部肉腫に対する **neoadjuvant chemotherapy** を支持するものとする。

A. 研究目的

主研究の解析により、四肢発生の高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する **Adriamycin**（ADM）と **Ifosfamide**（IFO）併用による **neoadjuvant chemotherapy** は、本邦における標準治療として認知されつつある。一方、同肉腫群に対してはいまだに外科的切除術が主で、化療は転移・局所再発（**relapse**）をきたした後に初めて導入するという施設も少なくない。今回は、生存・治癒を目的とした周術期の **adjuvant** 化療による再発・転移抑制効果や、**relapse** に対して行う **palliative** な化療など、その至適な化療開始時期を明らかにするために、**adjuvant** 化療群と **palliative** 化療群の生存統計・**relapse** 時期について検討した。また手術的条件の偏りを排除するために、この肉腫群の発生部位としては最も頻度の高い大腿部の症例に限定し解析を行った。

B. 研究方法

1988 年から 2009 年に当科で化療を 2 コース以上行った、大腿部原発非円形細胞軟部肉腫 35 例を対象とした。男性 20 例、女性 15 例、治療開始時の平均年齢は 44.2（16～83）歳で、病巣最大径は平均 11.4（5.3～30.6）cm、治療開始時遠隔転移を有する症例は 6 例であった。病理組織型は、悪性線維性組織球腫（以下 MFH）10 例、脂肪肉腫 10 例（粘液／円形細胞型 8 例、混合型 1 例、脱分化型 1 例）、滑膜

肉腫 8 例、平滑筋肉腫 2 例、その他 5 例で、全例深部発生であった。初期治療は外科的切除・化療ともに 17 例ずつで、粘液／円形細胞型脂肪肉腫の 1 例で放射線治療から開始しており、全例の治療開始からの平均経過観察期間は 61.5（7～198）カ月であった。

これらについて生存率、奏効率を検討し、予後関連因子としては、治療開始時の転移の有無・病巣最大径（10cm 未満 vs 10cm 以上）・切除縁（**wide** 以上 vs **marginal** 以下）・化療コース数（4 コース以上 vs 3 コース以下）で多変量解析を行った。また治療開始時遠隔転移のない（M0）29 例のうち、**adjuvant** 化療群 16 例と切除術後転移・再発が出現してから化療を行った **palliative** 化療群 13 例に分け、それぞれの median event-free survival time (MEFST) を比較した。

C. 研究結果

35 例全例の転帰は CDF 10、NED 9、DOD 16 例で、5 年生存率 57.4%であったが、治療開始時 M0 の 29 例では 65.7%、さらに **adjuvant** 化療群では 83.8%と良好であった。化療効果を評価できる病変を有していた 26 例のうち PR 以上は 7 例に認め、奏効率は 27%であった。多変量解析による予後関連性は、治療開始時 M0 ( $p=0.004$ , HR=7.8)、病巣最大径 10cm 未満 ( $p=0.012$ , HR=5.8) で有意に予後良好

であった。切除縁・化療コース数では有意な関連性を認めなかった。MEFSTはadjuvant化療群29カ月、palliative化療群10カ月であった。

#### D. 考察

大腿部に限って化療を行った軟部肉腫の治療成績を検討すると、予後に影響を与える因子は切除縁や化療コース数などの治療関連因子よりも、大きさ・治療開始時転移の有無の疾患の進行度に関連するものであった。治療開始時M0であれば、adjuvant化療は生命予後改善に有効であり、局所再発・転移の抑制効果も期待できる。逆にいえば転移が形成されてしまうと抗癌剤感受性のある腫瘍でも治癒はきわめて困難となる。周術期からの化療により、手術のみの生存率を改善している可能性は十分ある。術前からの化療は感受性の判定にも有効であることより、今回の結果は軟部肉腫に対するneoadjuvant chemotherapyを支持するものと考えられる。

#### E. 結論

1. 抗癌剤化学療法を行った大腿部発生非円形細胞軟部肉腫の治療成績と予後関連因子、event-free survival timeを調査した。
2. 周術期に化療を行ったadjuvant化療では5年生存率83.8%と良好であり、event発生も延長した。
3. 治療開始時に転移を有さないもの・病巣最大径が小さいもので、有意に予後良好であった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

比留間徹：

悪性リンパ腫,白血病,多発性骨髄腫(形質細胞腫)

今日の整形外科治療指針 第6版

第6章 骨・軟部腫瘍および腫瘍類似疾患

医学書院, 東京, 216-8, 2010

##### 2. 学会発表

比留間徹, 竹山昌伸, 他:

抗癌剤化学療法を施行した脊椎部原発骨・軟部肉腫の治療成績と予後関連因子の検討

第43回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2010.7.15-16 東京)

亀田典章, 比留間徹, 他:

悪性腫瘍との鑑別が困難な良性および腫瘍類似骨・軟部病変

第43回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2010.7.15-16 東京)

竹山昌伸, 比留間徹, 他:

悪性末梢神経鞘腫瘍の治療成績

第43回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2010.7.15-16 東京)

比留間徹：

腫瘍領域において泌尿器科と整形外科・骨軟部腫瘍外科をつなぐもの一特に腎細胞がんの骨転移について

第23回横浜泌尿器科セミナー(2010.11.13 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 我が国では大腿骨遠位部悪性骨腫瘍の再建法として腫瘍用人工膝関節が広く使われている。膝蓋骨低位(patella baja)、膝蓋骨亜脱臼、インピンジメントなどの膝蓋骨の合併症は大腿骨遠位部腫瘍切除後の腫瘍用人工膝関節置換術後では比較的多い合併症とされているが、これまではあまり注目されてこなかった。1989年以降に、大腿骨遠位部悪性骨腫瘍に対して腫瘍用人工膝関節による再建術を行い、最低5年以上の経過観察を行った24例を対象とし、生命予後、合併症、人工関節の生存率、膝蓋骨の高さと臨床成績の関係の各項目について評価検討した。腫瘍の治療結果は持続的無病生存(CDF)が23例(95.8%)、有病生存(AWD)が1例で(4.1%)、腫瘍死(DOD)は無かった。調査時機能はISOLSスコアにて14-30点(平均24.7点)であった。合併症はコンポーネントの破損が3例(12.5%)、感染2例(8.3%)で、うち1例は再置換し、1例は抜去した。他にスクリューの破損が3例(12.5%)、ヒンジ部のポリエチレンブッシュの破損が1例(4.2%)であった。人工関節の生存率(event free survival)は5年78.9%、10年60.8%であった。膝蓋骨の高さについてはInsall Salvati Ratio(以下ISRと略す)の原法を用いて評価した。24例中9例(37.5%)が膝蓋骨低位であり、15例(62.5%)が正常であった。膝蓋骨高位例はなかった。膝蓋骨の高さと膝屈曲角度の相関をみると、膝蓋骨低位の程度が大きいかほど屈曲角度が小さくなる相関関係が認められた。また、有意に膝蓋骨低位群で屈曲角度が小さかった。その他の因子では骨切除長が長くなると膝蓋骨低位となる相関関係が認められた。年齢、膝蓋骨置換の有無、再置換の有無、HMRSとKLS、骨肉腫と他の腫瘍、関節包外切除と包内切除、ISLOSスコア、性別には有意差は認められなかった。腫瘍型人工膝関節置換術が破綻する予後予測因子として、文献的には広範囲な四頭筋の切除、大腿骨長の40%以上の切除、セメント固定、性別の男性などが指摘されている。一方、膝蓋骨の合併症としては膝蓋骨低位があげられている。本研究では骨切除長は膝蓋骨低位と相関があり、膝蓋骨低位の予測因子となり、膝蓋骨低位は膝の屈曲角度に影響を及ぼすことが明らかとなった。

#### A. 研究目的

腫瘍型人工膝関節置換術は大腿骨遠位部の骨腫瘍に対する再建の重要な選択肢のうちの一つである。その利点としては、入手が容易であること、初期から安定性や可動性が得られ、荷重もかけられ、短期成績が良好なことである。一方、欠点としては感染、感染性弛緩、人工関節の破損をはじめとする遅発性合併症が認められることである。

膝蓋骨の合併症、すなわち、膝蓋骨低位(patella baja)、亜脱臼、インピンジメントなどは、大腿骨遠位部骨腫瘍切除後の腫瘍用人工膝関節による再建術後では比較的多い合併症とされているが、これまではあまり注目されてこなかった。

本研究の目的は、大腿骨遠位部骨腫瘍に対する腫瘍用人工膝関節置換術の臨床成績を評価すること、

また膝蓋骨に関する合併症、特に膝蓋骨の高さ(膝蓋骨低位)について検討することである。

#### B. 研究方法

対象は1989年以降に、大腿骨遠位部悪性骨腫瘍に対して骨腫瘍切除および腫瘍用人工膝関節置換術を行い、最低5年以上の経過観察を行った24例である。対象例の概要は、経過観察期間は63-248か月(平均139か月)、年齢は11-74歳(平均37.3歳)、男性11例、女性13例で、病理組織診断は骨肉腫17例、軟骨肉腫6例、悪性骨巨細胞腫1例である。使用した腫瘍用人工膝関節はHMRS15例、KLS9例である。対象症例について生命予後、合併症、人工関節の生存率、膝蓋骨の高さと臨床成績の関係について検討した。なお膝蓋骨の高さについては、膝



蓋腱の長さを膝蓋骨の長径で除した値で、0.8 未満を膝蓋骨低位(patella baja)、0.8 以上 1.5 未満を正常、1.5 以上を膝蓋骨高位(patella alta)とする Insall Salvati Ratio (以下 ISR と略す) の原法を用いて評価した。(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るかと判断された。また患者の個人情報保護の徹底に務めた。

### C. 研究結果

腫瘍の治療結果は持続的無病生存(CDF)が23例(95.8%)、有病生存(AWD)が1例(4.1%)、腫瘍死(DOD)は無かった。調査時機能は ISOLS スコアにて14-30点(平均24.7点)であった。

合併症は大腿骨コンポーネントの破損が3例(12.5%)、スクリューの破損が3例(12.5%)、ヒンジ部のポリエチレン ブッシュの破損が1例であった。また感染は2例(8.3%)で、うち1例は再置換し、1例は抜去した。

腫瘍用人工膝関節の生存率は、小手術を含めて人工膝関節に関するいかなる再手術も行わなかった event free survival は5年78.9%、10年60.8%であった。

次に ISR の原法を用いた膝蓋骨の高さの評価は、24例中9例(37.5%)が膝蓋骨低位であり、15例(62.5%)が正常域であった。膝蓋骨高位例はなかった。

ISR と膝屈曲角度の相関をみると、ISR が小さいほど、すなわち膝蓋骨低位の程度が大きいほど屈曲角度が小さくなるという相関関係が認められた。

また、ISR 0.8 未満の膝蓋骨低位群と正常群で屈曲角度の平均値を比較すると、有意に膝蓋骨低位群で屈曲角度が小さかった。その他の因子では、骨切除長が長くなると ISR が小さく、すなわち膝蓋骨低位となるという相関関係があった。

年齢、膝蓋骨置換の有無、人工膝関節の再置換の有無、HMRS と KLS、骨肉腫と他の腫瘍、関節包外切除と包内切除、ISLOS スコア、性別にも有意な関係は認められなかった。

なお、骨切除量と屈曲角度を比較すると骨切除量が多いほど屈曲角度が小さくなるという負の相関関係を認めた。

### D. 考察

腫瘍用人工膝関節置換術が破綻する予後因子として、Capanna らは広範囲な四頭筋の切除を、川井

らは性別での男性、大腿骨長の40%以上の骨切除およびセメント固定をあげている。また、非感染性弛緩は再置換の大きな要因であり、年齢や骨切除の範囲が感染性弛緩に影響すると報告している。

一方、膝蓋骨の合併症としては Schwab らは全体の63%に生じ、膝蓋骨低位は21%に発生したと報告している。今回の研究では37.5%とやや高かったが、これは対象を5年以上経過例に限定したことが原因と考えられる。また Schwab らは膝蓋骨低位例では関節可動域が減少し、ISOLS スコアも低下していたと報告している。原因としては血流低下、膝関節位置(joint line)の変化、リハビリ不足による拘縮などがあげられている。今回の研究では骨切除長が膝蓋骨低位と相関があり、人工膝関節の予後因子となると考えられた。

### E. 結論

文献的に大腿骨遠位部骨腫瘍手術における大腿骨切除長は、人工膝関節の予後因子となると報告されているが、大腿骨遠位部骨腫瘍手術における大腿骨切除長は膝蓋骨低位の予後因子でもあり、膝の屈曲角度にも影響を及ぼすことが明らかとなった。

### 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

守田哲郎:

転移性骨腫瘍, 宗圓聰編

整形外科医のための薬物療法 ABC

メジカルビュー, 東京, 112-32, 2010

守田哲郎:

転移性骨腫瘍 (脊椎を除く) 矢部啓夫編

アトラス骨・関節画像診断4巻, 骨・軟部腫瘍

中外医学, 東京, 78-9, 2010

#### 2. 学会発表

Hotta T, Morita T, et al.:

Accuracy and limitation of fine needle aspiration cytology of soft tissue tumors

2011 Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons

(2011.2.15-19 San Diego, USA)

畠野宏史, 守田哲郎, 他:

腫瘍型人工膝関節で再建した大腿骨遠位部骨腫瘍  
の中長期成績

第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

畠野宏史, 守田哲郎, 他:

若年齢の野球投手に発生した弾性線維腫

第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

堀田哲夫, 守田哲郎, 他:

仙骨脊索腫に対する手術療法の治療成績

第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2010.7.15-16 東京)

畠野宏史, 守田哲郎, 他:

腓骨骨腫瘍

第 17 回東北地区骨軟部腫瘍研究会  
(2010.10.2 秋田)

#### 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

粘液/円形細胞型脂肪肉腫の転移様式に関する研究

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 粘液/円形細胞型脂肪肉腫は、他の軟部肉腫と異なり、肺転移よりも肺外転移を来すことが多い。本研究では当院で治療を行った粘液/円形細胞型脂肪肉腫 58 例を対象とし、その臨床像について検討した。その結果、肺外転移の発生部位では骨が最も多く、組織学的悪性度は肺転移の危険因子であったが、肺外転移と明らかな相関関係を認めなかった。また、腫瘍の大きさは、統計学的に肺転移に影響を与えなかったが、肺外転移の危険因子であった。

A. 研究目的

粘液/円形細胞型脂肪肉腫は、他の軟部肉腫と異なり、肺転移よりも肺外転移を来すことが多いと言われている。本研究の目的は粘液/細胞型脂肪肉腫の転移様式とその危険因子を明らかにすることである。

B. 研究方法

1985 年から 2010 年の期間に当院で治療を行った粘液/円形細胞型脂肪肉腫 58 例を対象とした。男性 33 例、女性 25 例。初診時平均年齢は 46 歳 (18-80 歳) であった。平均経過観察期間は 78 ヶ月 (3-290 ヶ月)。原発巣の治療は、手術のみを 19 例に、化学療法のみを 1 例に、手術+化学療法を 22 例に、手術+放射線療法を 9 例に、手術+化学療法+放射線療法を 7 例に施行した。これらの症例について、転移なし群、肺外転移群、肺転移群の 3 群に分け、患者の年齢、性別、腫瘍の発生部位、大きさ、深さ、組織学的悪性度、切除縁、補助療法の有無、転帰などの臨床的特徴について統計学的に比較検討し、転移様式に関与する危険因子を解析した。

(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

19 例(33%)は大きさ 10cm 以上、39 例(75%)は深部発生であった。発生部位は 48 例(83%)が四肢発生、10 例(17%)が体幹発生(そのうち 2 例が後腹

膜発生)であった。組織学的悪性度は 38 例(66%)が低悪性度、20 例(34%)が高悪性度であった。局所再発は 5 例(9%)に認め、遠隔転移は 11 例(19%)に認めた。初回転移巣は 8 例(14%)が肺外転移、3 例(5%)が肺転移であった。肺外転移 8 例の初回転移部位は骨のみが 3 例、骨+四肢軟部 1 例、骨+肝 1 例、四肢軟部 1 例、後腹膜 1 例、膣 1 例であった。転移様式に関与する因子として統計学的に有意差の出たものは、腫瘍の大きさと組織学的悪性度で、大きさが 10cm 以上の腫瘍では肺外転移を来す傾向に、高悪性度の腫瘍では肺転移を来す傾向にあった。

D. 考察

粘液/円形細胞型脂肪肉腫 58 例中 14%に肺外転移を 5%に肺転移を認め、肺外転移の発生部位では骨が最も頻度が高く、転移様式は諸家の報告とほぼ同等の結果であった。組織学的悪性度は肺転移の危険因子であったが、肺外転移と明らかな相関関係を認めなかった。また、腫瘍の大きさは肺外転移の危険因子であったが、肺転移への明らかな関与は認めなかった。

E. 結論

肺外転移の発生部位では骨が最も頻度が高く、腫瘍の大きさが肺外転移の危険因子であった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Horiuchi K, Morioka H, et al.:

Osteosarcoma with metastasis to the stomach  
J Orthop Sci, 15(2):265-8, 2010

Miyauchi Y, Morioka H, et al.:

The Blimp1-Bcl6 axis is critical to regulate osteoclast differentiation and bone homeostasis  
J Exp Med, 207(4):751-62, 2010

Kobayashi E, Morioka H, et al.:

Reduced argininosuccinate synthetase is a predictive biomarker for the development of pulmonary metastasis in patients with osteosarcoma  
Mol Cancer Ther, 9(3): 535-44, 2010

Morii T, Morioka H, et al.:

Postoperative deep infection in tumor endoprosthesis reconstruction around the knee  
J Orthop Sci, 15(3):331-9, 2010

Shimizu T, Morioka H, et al.:

c-MYC overexpression with loss of Ink4a/Arf transforms bone marrow stromal cells into osteosarcoma accompanied by loss of adipogenesis  
Oncogene, 29(42): 5687-99, 2010

Sugiura H, Morioka H, et al.:

Multicenter phase II trial assessing effectiveness of imatinib mesylate on relapsed or refractory KIT-positive or PDGFR-positive sarcoma  
J Orthop Sci, 15(5):654-60, 2010

Nakayama R, Morioka H, et al.:

Gene expression profiling of synovial sarcoma: distinct signature of poorly differentiated type  
Am J Surg Pathol, 34(11):1599-607, 2010

Yabe H, Morioka H, et al.:

Prognostic significance of HLA Class I expression in ewing's sarcoma family of tumors  
J Surg Oncol, in press, 2010

森岡秀夫,他:

軟部腫瘍の診断と治療  
臨床整形外科  
45: 209-13, 2010

森岡秀夫,他:

悪性骨・軟部腫瘍の化学療法効果判定における MRI 拡散強調画像(DWI)の有用性  
整形外科, 61:802-8, 2010

2. 学会発表

Morioka H, et al.:

Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Image (DWI) In The Evaluation Of The Responses of Malignant Bone And Soft Tissue Tumors To Chemotherapy  
8<sup>th</sup> Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting (2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Nakayama R, Morioka H, et al.:

Survival after Surgical Treatment of Bone Metastasis from Thyroid Cancer  
8<sup>th</sup> Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting (2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Kobayashi E, Morioka H, et al.:

Reduced argininosuccinate synthetase is a predictive biomarker for the development of pulmonary metastasis in patients with osteosarcoma  
8<sup>th</sup> Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting (2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Asano N, Morioka H, et al.:

Myxoid Liposarcoma with extrapulmonary metastatic lesions  
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

増田秀輔, 森岡秀夫,他:

脛骨遠位に発生した淡明細胞軟骨肉腫の1例  
第50回関東整形災害外科学会  
(2010.3.19-20 東京)

有井大典, 森岡秀夫,他:

上腕に発生した乳児型線維肉腫の1例  
第50回関東整形災害外科学会  
(2010.3.19-20 東京)

横山和孝, 森岡秀夫,他:

上腕骨近位に発生した骨軟骨腫によって著明な肩関節内旋制限を生じた1例  
第50回関東整形災害外科学会  
(2010.3.19-20 東京)