

奥山訓子, 森岡秀夫,他:
整形外科診察法習得における動画教材を収載した携帯デジタルプレイヤーの有用性
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

穴澤卯圭, 森岡秀夫,他:
類骨骨腫に対する電気メスを用いた CT ガイド下経皮的切除・焼灼術
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

森岡秀夫,他:
甲状腺癌骨転移に対する外科的治療
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

鈴木禎寿, 森岡秀夫,他:
骨・軟部腫瘍診療における病院間連携
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

森岡秀夫,他:
悪性骨腫瘍に対する腫瘍用人工関節を用いた患肢温存手術の長期的問題
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

永井勝也, 森岡秀夫,他:
四肢、体幹部の深部組織に発生した多発性平滑筋腫の 1 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)

鈴木禎寿, 森岡秀夫,他:
骨肉腫化学療法後の発熱性好中球減少症の検討
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)

保坂聖一, 森岡秀夫,他:
過去 10 年間に切断を行った骨肉腫の予後
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)

浅野尚文, 森岡秀夫,他:
大腿骨近位骨腫瘍に対する Kyocera limb salvage(KLS)システムを用いた再建
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)

鈴木禎寿, 森岡秀夫,他:
後腹膜肉腫の検討
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)

穴澤卯圭, 森岡秀夫,他:
骨・軟部胸壁腫瘍に対する胸壁切除および胸壁再建法の検討
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)

森岡秀夫,他:
骨盤部骨・軟部腫瘍に対する切除法と複合移植による再建法骨盤部巨大悪性骨・軟部腫瘍に対する切断肢からの複合組織移植を併用した片側骨盤離断術
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)

早乙女進一, 森岡秀夫,他:
骨のバイオマテリアルと医工連携 多孔質ハイドロキシアパタイト・コラーゲン複合体(HAp/Col)の開発と臨床応用
第 28 回日本骨代謝学会(2010.7.21-23 東京)

保坂聖一, 森岡秀夫,他:
腎細胞癌四肢骨転移の治療成績
第 59 回東日本整形災害外科学会
(2010.9.17-18 盛岡)

宮本健史, 森岡秀夫,他:
転写抑制因子 Blimp1-Bcl6 axis による破骨細胞分化および骨恒常性制御
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

宮本裕也, 森岡秀夫,他:
IRAK4-p38 シグナルは implant failure の治療に対する分子標的である
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

戸山芳昭, 森岡秀夫,他:
臨床につながる基礎研究の策定とその実践指導
五黄の寅シンポジウム 整形外科基礎研究の方向
性と指導体制 基礎・臨床教室一体型研究
体制の進め方、あり方
第25回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

吉田進二, 森岡秀夫,他:
脛骨血管拡張型骨肉腫の1例
第21回日本小児整形外科学会
(2010.11.26-27 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的治療法の確立に関する研究

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2007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、臨床的評価と同様であった。長期的予後調査はは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、世界的標準的治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.:

Analysis of limb function after various reconstruction methods according to tumor location following resection of pediatric malignant bone tumors
World J Surg Oncol, 19;8:39, 2010

Yoshida Y, et al.:

Reconstruction of the Knee Extensor Mechanism in Patients with a Malignant Bone Tumor of the Proximal Tibia
Surg Today, 40:646-9, 2010

吉田行弘, 他:

骨・軟部腫瘍および腫瘍類似疾患, Ewing肉腫(Ewing肉腫 family 腫瘍), 今日の整形外科治療指針第6版
医学書院, 東京, 210-1, 2010

吉田行弘, 他:

血管腫/血管肉腫, アトラス骨・関節画像診断
4 骨・軟部腫瘍, 中外医学社, 東京, 60-3, 2010

2. 学会発表

吉田行弘:

悪性骨軟部腫瘍の患肢再建法の最近の考え方
整形外科医会(2010.4 岩手)

吉田行弘, 他:

小児悪性骨腫瘍の集学的治療とその成績
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)

吉田行弘:

下肢における悪性骨軟部腫瘍の再建方法
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

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 1 相臨床試験第 4 次プロトコルを継続中である。本年度はさらに 2 例の患者が登録された。重篤な有害事象は認められなかった、抗腫瘍効果は 2 例ともに PD 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。今年度も、滑膜肉腫に対する SYT-SSX 改変ペプチド K9I+interferon α (IFN α) を投与するペプチドワクチン療法の第 1 相臨床試験第 4 次プロトコルを継続して行っている。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。本プロトコル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 α (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

2 例に重篤な有害事象は認められなかった。また、遅延型過敏反応はみられなかった。2 例における抗腫瘍効果はともに PD であった。

D. 考察

本プロトコルでは、本年度までに 4 例をエント

リーした。重篤な有害事象として脳出血が 1 例に発生した。抗腫瘍効果に関しては、3 例で PD、1 例で PR であった。本プロトコルは期待の持てるプロトコルといえる。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 α を接種する滑膜肉腫に対するペプチドワクチン療法の第 1 相臨床試験を行った 2 例について、重篤な有害事象は認められなかった。抗腫瘍効果はともに PD であった。

F. 健康危険情報

本年度は特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsumura T, Wada T, et al.:

Angiomatoid fibrous histiocytoma including cases with pleomorphic features analysed by fluorescence in situ hybridisation

J Clin Pathol 63:124-8, 2010

Onishi H, Wada T, et al.:

Giant cell tumor of the sacrum treated with selective arterial embolization

Int J Clin Oncol, 15(4):416-9, 2010

Yabe H, Wada T, et al.:

Prognostic significance of HLA Class I expression in ewing's sarcoma family of tumors

J Surg Oncol, in press, 2010

加谷光規, 和田卓郎:

傍骨骨肉腫, アトラス骨・関節画像診断

骨軟部腫瘍, 中外医学社, 東京, 14-5, 2010

和田卓郎:

内軟骨腫, 内軟骨腫症, Maffucci 症候群
傍骨性軟骨腫, 腱鞘巨細胞腫
今日の整形外科治療指針 第 6 版
医学書院, 東京, 523-5, 2010

加谷光規, 和田卓郎:

整形外科臨床パサージュ 6
軟部腫瘍プラクティカルガイド
中山書店, 東京, 28-32, 2011

和田卓郎:

骨軟骨腫, 内軟骨腫, 単純性骨嚢腫
今日の治療指針 2011, 医学書院, 東京, 984, 2011

和田卓郎:

小児肩周囲の骨腫瘍
臨整外, 45:1105-9, 2010

川口哲, 和田卓郎:

骨・軟部肉腫のペプチドワクチン療法
整形外科, 61:714-9, 2010

和田卓郎 他:

橈骨を除く手関節以遠に発生した骨巨細胞腫の治療成績, 日手会誌, 26:327-9, 2010

2. 学会発表

Tsukahara T, Wada T et al.:

Scythe/BAT3 regulates apoptotic cell death induced by the osteosarcoma antigen PBF in human osteosarcoma
16th Annual Meeting of the Connective Tissue Oncology Society (2010.11.11-13 Paris, French)

Kawaguchi S, Wada T et al.:

Clinical and immunologic responses of synovial sarcoma patients treated with SYT-SSX fusion gene-derived peptide vaccines
16th Annual Meeting of the Connective Tissue Oncology Society (2010.11.11-13 Paris, French)

川口哲, 和田卓郎 他:

SYT-SSX 転座融合遺伝子ペプチドを用いた滑膜肉腫患者への免疫療法臨床試験
第 69 回日本癌学会学術総会 (2010.9.22-24 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

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、紡錘形細胞肉腫の生命予後に関連する遺伝子として単離同定した C7059 遺伝子は、アクチン結合蛋白である AFAP110 の類縁蛋白をコードする AFAP11 遺伝子であり、肉腫における発現と機能の解析をまとめて論文とした

(Furu et al. *Oncogene*, in press)。そこで本年度より、新たな研究課題として、滑膜肉腫(以下 SS)における融合遺伝子である SYT-SSX 遺伝子の機能解析を目指して、in vitro 及び in vivo の研究を開始した。In vitro の研究としては、我々のこれまでの研究により同定した SYT-SSX 蛋白の下流に存在する遺伝子の候補である Frizzled homologue 10 (FZD10) 遺伝子を対象として、まずその転写制御機構を解析し、主たる制御領域を同定した。In vivo の実験としては、SYT-SSX 遺伝子を組織特異的に発現させるトランスジェニックマウスを作製した。

A. 研究目的

SS は稀な軟部肉腫ではあるが、SYT-SSX 融合遺伝子という特異的な遺伝子変異を有していること及び複数の細胞株が樹立されていること等より、多くの基礎的な研究が進められている。しかし、SS の細胞起源は明らかにされておらず、従って SYT-SSX 融合蛋白の腫瘍発生における真の役割も解明されていない。これらの事項を明らかにすることは、新規の治療法の開発に結びつく可能性がある。そこで本研究では、まず SS 細胞株を用いて SYT-SSX 融合蛋白による下流遺伝子の発現制御機構を解析することで、その機能の解明を目指し、更にトランスジェニックマウスを用いた in vivo の実験により、SS の細胞起源を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

- 1) in vitro の研究：以前の我々の遺伝子発現プロファイルの解析より、滑膜肉腫特異的遺伝子として同定した Wnt 蛋白の受容体の一つである Frizzled homologue 10 (FZD10) 遺伝子を解析の対象とした。SS 細胞株に加えて正常皮膚細胞及びヒト胚性幹細胞を比較対照として用いた。ルシフェラーゼリポーターシステムを用いて遺伝子発現制御領域の同定を試み、同定した領域の DNA メチル化及びヒストンアセチル化及びメチル化を解析した。
- 2) in vivo の研究：特定の遺伝子の発現により Cre 遺伝子が作動するマウスと、SYT-SSX 遺伝子が Cre 蛋白の作用で発現陽性となるマウスを交配するこ

とで、組織特異的に SYT-SSX 遺伝子が発現するマウスを作製した。

(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) in vitro の研究：FZD10 遺伝子のプロモーター領域において、特定の転写因子の結合部位を含む転写活性領域を同定した。エピゲノムの修飾に関しては、DNA メチル化の関与は低く、ヒストン修飾が発現制御において重要な役割を果たしていることが判明した。また SYT-SSX 蛋白が、ヒストン修飾を制御している可能性を示唆する結果が得られた。
- 2) in vivo の研究：現在、交配して得られたマウスの表現型を観察中である。

D. 考察

SYT-SSX 蛋白がクロマチンリモデリングに関与している可能性に関しては、これまでも示唆する結果が報告されているが、特定の遺伝子の発現制御に関して、詳細に解明した研究はなく、今回の結果は SYT-SSX 蛋白の機能解析、そして治療への応用に関して、重要な知見であると考えられる。

E. 結論

SYT-SSX 蛋白は、SS 起源細胞において、ヒストン修飾の異常を介して腫瘍発生に関与する可能性がある。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

Jin Y, Toguchida J, et al.:

Absence of oncogenic mutations of RAS family genes in soft tissue sarcomas of 100 Japanese patients
Anticancer Res, 30(1):245-51, 2010

Nakayama R, Toguchida J, et al.:

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

2. 学会発表

Toguchida J, et al.:

In vivo tumor forming-signature of human osteosarcoma cells revealed by genome-wide expression profiling
8th International Society for Stem Cell Research
(2010.6.16-19 San Francisco, USA)

Tamaki S, Toguchida J, et al.:

Genetic and epigenetic regulation of synovial sarcoma-associated molecule, FZD10
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

戸口田淳也:

肉腫の分子生物学
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

佐藤信吾, 戸口田淳也, 他:

iPS 細胞を用いた肉腫発生機構解析システムの構築
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)

笠原崇, 戸口田淳也, 他:

網羅的発癌解析からの骨肉腫造腫瘍能の探索
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)

戸口田淳也:

癌化と再生の接点としての組織幹細胞
第 69 回日本癌学会学術総会
(2010.9.22-24 大阪)

長山聡, 戸口田淳也, 他:

大腸癌進展における AFAP1L1 遺伝子の関与
第 69 回日本癌学会学術総会
(2010.9.22-24 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

「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

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

三次元有限要素法による大腿骨骨腫瘍患者の骨折予測

研究分担者 羽鳥 正仁 東北大学大学院医学系研究科整形外科 准教授

研究要旨 長管骨に溶骨性病変が存在した場合の病的骨折の危険性について、これまでに X 線や CT 画像の retrospective な評価から骨折予測を行ったものや、屍体骨を掘削して破断実験を行い骨強度の評価を行った報告がみられる。しかし正確にどの程度の荷重で骨折が起こりえるか予測できるような指標は未だない。我々は大腿骨の CT データから作成した 3 次元モデルに仮想の欠損を作成し、長管骨の溶骨性病変をシミュレートした。欠損の大きさ、位置、荷重条件を変えて、3 次元有限要素法を用いた骨強度解析を行った。

A. 研究目的

3 次元有限要素解析を用いて、溶骨性病変の局在と骨強度の関係を調べること。

B. 研究方法

33 歳男性と 65 歳女性のボランティアを対象として大腿骨全長の CT を 1mm 厚で撮影した。モデルの作成、有限要素解析は Mechanical Finder（計算力学センター）で行った。骨幹部狭部に様々な大きさ直径の球状の欠損を作成し、前後方向の位置を 2mm ずつ変化させた。荷重軸方向の軸圧荷重と回旋荷重の 2 条件の荷重をかけた。骨皮質が破壊され始める荷重を骨折荷重として計測した。また、球状欠損の中心を通る断面において皮質欠損率を測定した。さらに、欠損が骨内に限局していて骨皮質を貫通していないものを inner erosion、骨皮質を貫通しているものを cortical disruption、骨皮質の外表面だけにあり骨皮質を貫通していないものを outer erosion と定義して、それぞれの欠損型において皮質欠損率と骨折荷重の相関関係を調べた。

（倫理面への配慮）

東北大学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

3 つの欠損型を比較すると、健常男性の軸圧では皮質欠損率と骨折荷重の相関関係は cortical disruption で -0.92 と最も高く、inner erosion、outer erosion では低い相関係数であった。回旋荷重では 3 型とも -0.9 前後で同等の高い相関係数であった。この関係は骨粗鬆症女性の軸圧荷重、回旋荷重ともに同様の傾向であった。

D. 考察

欠損の大きさや位置による骨強度の変化を詳細に検討した。これまでの retrospective な画像評価では画像撮影時と骨折時の時間的解離の問題があり正確な評価が困難であった。また、屍体骨の破断実験では骨内部の腫瘍の再現が難しい。今回我々は骨形態や骨密度分布、作用する力の大きさや方向などを考慮した上で、破断強度を評価した。本研究の結果から、溶骨性病変を有する大腿骨において病的骨折の危険性を評価する際には、腫瘍の局在や横断面における皮質欠損率が重要であると考えられた。特に、腫瘍の浸潤によって骨皮質が破綻すると、骨強度の低下による骨折の危険性が著明に増大するものと推測された。

E. 結論

溶骨性骨病変の局在や皮質欠損率を評価すれば、溶骨性骨病変による病的骨折の危険性を臨床的に予測できる可能性があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Chiba D, Hatori M, et al.:

Prediction of Pathological Fracture of the Femoral Shaft
with osteolytic lesion using a CT-Based Nonlinear
3-Dimensional Finite Element Method-Estimation of
Torsional Strength

The Orthopaedic Research Society 2011 Annual
Meeting (2011.1.13-16 Long Beach, US)

Tanaka M, Hatori M, et al.:

The Induction of Myosin Heavy Chain in Myogenic
Cells is regulated

through Vitamin D Receptor Mediated Signal

The Orthopaedic Research Society 2011 Annual
Meeting (2011.1.13-16 Long Beach, US)

田中正彦, 羽鳥正仁, 他:

1,25-Dihydroxy-vitamin D3 による C2C12 筋芽細胞の
筋管細胞への分化はビタミン D レセプターを介し
たシグナル経路で調節される

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

千葉大介, 羽鳥正仁, 他:

大腿骨の回旋強度は溶骨性病変の拡大に伴って減
少する

- 三次元有限要素法による病的骨折の予測-

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

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 松峯 昭彦 三重大学大学院医学系研究科整形外科学 准教授

研究要旨 前腕・手部発生高悪性度軟部腫瘍に対する低侵襲手術治療法の研究

A. 研究目的

高悪性度軟部腫瘍は、病理学的分類から、多くの組織型に分類されるが、その治療成績は、組織型だけでなく、発生部位にも大きく影響される。我々は、悪性軟部腫瘍に対する治療法確立のための研究において、その発生部位に着目し、治療方法の検討を行った。

B. 研究方法

当院における高悪性軟部腫瘍手術において、前腕および手部発生例を retrospective に検討し、広範切除術と、アクリジンオレンジ光線および放射線力学的療法による縮小手術（AOT）の治療成績について比較した。

（倫理面への配慮）

対象患者は、すべて臨床研究におけるデータ、画像の匿名使用を、三重大学倫理委員会のもと同意されており、AOT も三重大学倫理委員会承認のもと行われている。

C. 研究結果

対象は、手および前腕発生の原発性悪性軟部腫瘍 18 例。うち 10 例は、従来の広範切除（WR）が行われ、8 例は AOT が行われた。18 例の平均年齢は 45 歳、経過観察期間は WR 群が 74.1 ヶ月、AOT 群が 67 ヶ月であった。術後局所再発率は WR 群で 20%、AOT 群で 12.5% ($p=0.63$)、上肢患肢機能評価 DASH disability score は、WR が 21 points、AOT が 3.9 points ($p=0.04$)と、AOT 群で優位に術後良好な患肢機能が保たれていた。5 年生存率は WR 群 90%、AOT 群 100%であり、AOT 群、WR 群共に良好な治療成績であった。

D. 考察

上肢から発生した悪性軟部腫瘍は、後腹膜や下肢発生例に比べサイズが小さい時期に治療されるケースが多く、後腹膜や下肢症例に比べ、予後が良好とされている。しかしながら、運動機能に関する神

経、筋、腱組織が隣接していることが多く、バリアーとなる筋組織が少ないため、再発率は下肢症例に比べ高い傾向があると報告されている。

特に前腕、手における原発性悪性軟部腫瘍において、従来の広範切除では、橈骨神経、尺骨神経、正中神経といった重要な神経や、手、指を動かす筋肉、腱組織の切除を余儀なくされ、QOL を低下させる著しい機能障害を残す可能性がある。また、機能障害を避けるために、切除範囲が甘くなり、再発を惹き起こしたり、放射線を追加した結果、患肢機能障害を生じたりするケースも少なくない。我々の開発した AO Therapy は、アクリジンオレンジにより術中腫瘍を可視化できるだけでなく、光線および低線量放射線照射による殺細胞効果が期待できるため、健全組織を可能な限り温存し、腫瘍のみを切除することができる。

今回の治療成績の比較で、AOT 群は、全て、腫瘍内および腫瘍辺縁切除であったが、WR 群と比較しても、治療成績は、良好であり、DASH 術後患肢機能評価では、AOT 群で優位に良好な患肢機能が温存された。以上の結果より、AO Therapy は、前腕・手部における原発性悪性軟部腫瘍における、新しい治療方法の一つとなりうると考えられたが、もちろん今回の検討では、症例数が少なく、無作為試験ではないため、さらなる研究および症例の検討と長期経過観察が必要であると考えられた。

E. 結論

上肢、特に前腕・手部発生の原発性悪性軟部腫瘍の治療において、AO Therapy は、標準的治療の一つになりうると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Minobe K, Matsumine A, et al.:

Expression of ADAMTS4 in Ewing's sarcoma
Int J Oncol, 37:569-81, 2010

Matsubara T, Matsumine A, et al.:

Clinical outcomes of minimally invasive surgery
using acridine orange for musculoskeletal sarcomas
around the forearm, compared with conventional limb
salvage surgery after wide resection
J Surg Oncol, 102:271-5, 2010

Nakazora S, Matsumine A, et al.:

The cleavage of N-cadherin is essential for
chondrocyte differentiation
Biochem Biophys Res Commun, 400:493-9, 2010

Toyoda H, Matsumine A, et al.:

Multiple cutaneous squamous cell carcinomas in a
patient with interferon gamma receptor 2 (IFN gamma
R2) deficiency
J Med Genet, 47:631-4, 2010

Matsubara T, Matsumine A, et al.:

Photodynamic therapy with acridine orange in
musculoskeletal sarcomas
J Bone Joint Surg Br, 92:760-2, 2010

Tajima T, Matsumine A, et al.:

Significance of LRP and PPAR-gamma Expression in
Lipomatous Soft Tissue Tumors
Open Orthop, 4:48-55, 2010

Niimi R, Matsumine A, et al.:

The expression of hDlg as a biomarker of the
outcome in malignant fibrous histiocytomas
Oncol Rep, 23:631-8, 2010

Wakabayashi T, Matsumine A, et al.:

Fibulin-3 negatively regulates chondrocyte
differentiation
Biochem Biophys Res Commun, 391:1116-21, 2010

Satonaka H, Matsumine A, et al.:

Diffuse skeletal muscle metastasis from gastric cancer
similar to inflammatory disease: a report of two
patients

Current Orthopaedic Practice, 21: 310-4, 2010

Nishimura A, Matsumine A, et al.:

Transfection of NF- κ B decoy oligodeoxynucleotide
suppresses pulmonary metastasis by murine
osteosarcoma
Cancer Gene Ther, in press, 2010

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Extraskeletal subcutaneous osteosarcoma of the
upper arm: A case report
Oncology Letters, 2:75-7, 2011

Matsumine A, et al.:

Clinical outcomes of the KYOCERA Physio Hinge
Total Knee System Type III after the resection of a
bone and soft tissue tumor of the distal part of the
femur
J Surg Oncol. 1;103(3):257-63, 2011

松峯昭彦:

骨軟部腫瘍, 腫瘍薬学, 南山堂, 東京, 392-400, 2010

横山弘和, 松峯昭彦, 他:

皮下に発生した骨化を伴う軟部腫瘍の1例
東海骨軟部腫瘍, 22:3-4, 2010

新美壘, 松峯昭彦, 他:

腫瘍内切除術から18年経過して局所再発した骨形
成を伴う円形細胞肉腫の1例
東海骨軟部腫瘍, 22:19-20, 2010

堀和一郎, 松峯昭彦, 他:

脳神経膠腫を合併した Ollier 病の1例
中部日本整形外科災害外科学会雑誌
53:1397-8, 2010

中川太郎, 松峯昭彦, 他:

骨肉腫治療後に発生した Ewing 肉腫の1例
中部日本整形外科災害外科学会雑誌
53:1399-400, 2010

松峯昭彦:

整形外科プライマリ・ケアと EBM
- 軟部腫瘍診断ガイドライン -
Primary Care Frontier, 6:14-15, 2010

2. 学会発表

Hori K, Matsumine A, et al.:

Clinical outcome of Mie Osteosarcoma Study Protocol (MOS protocol) in the treatment of osteosarcoma patient
8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting
(2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Matsumine A, et al.:

Clinical Outcomes with the KYOCERA Physio Hinge Total Knee System Type III after the Resection of a bone and soft tissue tumor of the Distal Part of the Femur: from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group
8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting
(2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Niimi R, Matsumine A, et al.:

Usefulness of prosthetic limb salvage surgery for the bone and soft tissue tumors around the knee
8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting
(2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Lung radiofrequency ablation in patients with lung metastases from musculoskeletal sarcomas
8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting
(2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Matsumine A:

Minimal invasive therapy for metastatic bone tumors
Symposium on Advanced Biotechnologies & Instrumentations (2010.10.23-24 Shanghai, China)

Matsubara T, Matsumine A, et al.:

New therapeutic limb salvage surgery using acridine orange in patients with high grade bone sarcoma
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

Matsumine A, et al.:

Novel hyperthermia for metastatic bone tumors with magnetic materials
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Lung radiofrequency ablation in patients with lung metastases from soft tissue sarcomas
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual

Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

Asanuma K, Matsumine A, et al.:

Inhibition of coagulation activity by warfarin down-regulates lung metastasis
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

松峯昭彦, 他:

骨巨細胞腫の治療
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

新美壘, 松峯昭彦, 他:

悪性骨軟部腫瘍の予後予測における血清可溶性 N-カドヘリンの有用性について
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)

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の治療成績の検討
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)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:

骨外性粘液型軟骨肉腫の治療成績
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)

堀和一郎, 松峯昭彦, 他:

脳神経膠腫を合併した Ollier 病の 1 例
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)

中川太郎, 松峯昭彦, 他:

骨肉腫治療後に発生したユーイング肉腫の 1 例
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)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:

腫瘍用人工関節感染に対してリファンピシン併用投与が奏功した 4 例
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)

松峯昭彦, 他:

転移性骨腫瘍に対する新しい治療戦略—体外交流

電磁場発生装置を用いた磁性体温熱療法－
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)

松峯昭彦, 他:
術後感染症に対する抗菌薬充填ハイドロキシアパ
タイトの有用性
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)

濱口貴彦, 松峯昭彦, 他:
MOS レジメを用いた小児骨肉腫の治療成績
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)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:
低悪性度骨・軟部腫瘍肺転移症例に対する新たな治
療戦略ーラジオ波焼灼術の応用ー
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)

中川太郎, 松峯昭彦, 他:
急激な経過をたどった乳腺葉状腫瘍骨盤転移の 1
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)

三浦良浩, 松峯昭彦, 他:
Li-Fraumeni 症候群が疑われた、卵巣腫瘍合併骨肉
腫の 1 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)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:
大腿骨遠位骨腫瘍に対する KLS システムの治療成
績ー骨軟部肉腫治療研究会多施設共同研究ー
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)

新美壘, 松峯昭彦, 他:
血清可溶性 N カドヘリンは悪性骨,軟部腫瘍の存在
診断と予後予測に有用である
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)

松原孝夫, 松峯昭彦, 他:
悪性骨軟部腫瘍における AO therapy と広範腫瘍切
除術治療成績の比

第 2 回アクリジンオレンジ治療研究会
(2010.12.4 京都)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:
自己多血小板血漿ゲルの作成と成長因子解析ー整
形外科手術への応用に向けてー
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

若林弘樹, 松峯昭彦, 他:
正所性に移植したマウス骨肉腫高肺転移株 LM8 は
高率に肺転移を来す
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

濱口貴彦, 松峯昭彦, 他:
TNF- α 阻害薬による乳癌の骨転移抑制効果
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

新美壘, 松峯昭彦, 他:
骨・軟部腫瘍における CD155 の発現についての検
討
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

里中東彦, 松峯昭彦, 他:
アクリジンオレンジはマウス骨肉腫の肺転移を抑
制する
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:
軟部肉腫における追加広範切除症例に対する MRI
の有用性
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会
(2010.10.8-9 大阪)

西村明展, 松峯昭彦, 他:
足部軟部肉腫の初期治療が予後に与える影響
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会
(2010.10.8-9 大阪)

渥美覚, 松峯昭彦, 他:
肺転移に対してゲムシタピンが有効であった骨肉
腫の 1 例
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会
(2010.10.8-9 大阪)

松原孝夫, 松峯昭彦, 他:

骨肉腫・ユーイング肉腫に対するアクリジンオレンジ光線および放射線力学的療法の治療成績

第 115 回中部日本整形外科災害外科学会

(2010.10.8-9 大阪)

山口敏郎, 松峯昭彦, 他:

下腿骨軟部腫瘍術後の深部静脈血栓症の発生率

第 115 回中部日本整形外科災害外科学会

(2010.10.8-9 大阪)

浅沼邦洋, 松峯昭彦, 他:

当科における高齢者骨肉腫の予後規定因子の検討

第 115 回中部日本整形外科災害外科学会

(2010.10.8-9 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

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 横山 良平 国立病院機構九州がんセンター整形外科 医長

研究要旨 Ifosfamide (IFO)と Adriamycin (ADR)を用いた治療後に再発、再燃した非円形細胞軟部肉腫進行例に対して、IFO と Etoposide (ET)の併用療法 (IE) を行った。8 例中 4 例 (50%) が部分寛解 (PR)、残る 4 例は安定 (SD) であり増悪はなかった。IE 療法の有効性は円形細胞肉腫ではすでに広く認められているが、非円形細胞肉腫では必ずしも認知されていない。IFO と ADR 投与後にも高い有効性が認められたことから、軟部肉腫に対する新たな化学療法として etoposide を含むレジメンも臨床試験として試みる価値があると考えられた。

A. 研究目的

軟部肉腫に対して有効性が確認された抗がん剤は、IFO と ADR の 2 剤であるが、これらの 2 剤を投与後に再発あるいは再燃した腫瘍に対する薬物療法はまだ確立されておらず、診療にも難渋しているのが実情である。二次治療として有用な化学療法を探索するとともに、将来の新たな一次治療レジメンの開発に役立てることも目的として、IE 療法の効果を後方視的に検討した。

B. 研究方法

IFO と ADR の 2 剤を含む化学療法を受けた高悪性度非円形細胞軟部肉腫の患者で、治療後に再発あるいは再燃した腫瘍に対して IE 療法 (IFO 1.8g/m²/day day 1-5、ET 100mg/m²/day day 1-5) を受けた患者の後方視的解析。IE 療法の投与に当たっては病状の説明、ほかに有効な化学療法がないこと、予測される効果と副作用を説明したのち患者および家族より同意を得た。IE は 2 コース投与後に画像を用いて 2 方向の積和の変化にて有効性を評価した。これらの患者のカルテおよび画像をレビューした。

C. 研究結果

患者は 8 名、男 3、女 5 名、18 歳から 59 歳、中央値 41.5 歳、組織型は平滑筋肉腫といわゆる悪性線維性組織球腫 (MFH) が各 2 名、粘液線維肉腫 (MFS)、悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST)、滑膜肉腫、分類不能肉腫が 1 例ずつであった。評価病巣は肺転移 6 例、軟部組織転移 1 例、局所再発 1 例であった。IE2 コース後の評価で、PR が 4 例 (MFH 2、MFS 1、MPNST 1)、SD が 4 例であった。SD の 1 例も PR とは判定できないが明らかな腫瘍の縮小がみられ転移巣が

切除可能となった。病巣の増大、増加は見られなかった。副作用は血液毒性のみで、全例に grade 4 の好中球減少が見られた。血小板減少は grade 2 と 4 が 1 例ずつであった。

D. 考察

IFO と ET の併用は Ewing 肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) では標準的治療に組み込まれているが、非円形細胞肉腫ではその役割は明確ではない。今回のレビューでは IFO と ADR がすでに投与された患者において高い有効性が得られ、投与中の腫瘍の進行もなかったことは、この 2 剤の組み合わせが非円形細胞肉腫にも高い可能性を持っていることが示された。IFO と ADR に DTIC を加えた MAID レジメンは高い奏効率を示すが、副作用も強く、進行例での延命効果は期待されたほどではなかった。ET は白血病などの血液系の二次がんを引き起こす可能性がある薬剤として知られるが、IFO との併用による有効性は ESFT で既に証明され、ESFT のシリーズでの二次がんの発症は IE を使用しない群と明らかな差はなかった。したがって、非円形軟部肉腫においても特に ADR の心毒性が懸念される患者において IE は有用なレジメンとなりうると思われる。

E. 結論

IE を含むレジメンを、非円形軟部肉腫に対する新たな化学療法レジメンとして臨床試験を行う意義があると考えられる。

F. 健康危険情報

他の化学療法と同等の血液毒性であった。Grade 3以上の非血液毒性はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sugiura H, Yokoyama R, 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

2. 学会発表

坂本昭夫, 横山良平, 他:

骨軟部悪性腫瘍との鑑別を要した、結節性結晶沈着症の2例
第119回西日本整形・災害外科学会(2010.6.6 福岡)

土持兼信, 横山良平, 他:

当センターにおける骨巨細胞腫の治療成績
第119回西日本整形・災害外科学会(2010.6.6 福岡)

横山良平, 他:

骨・軟部肉腫進行例に対するイリノテカンの有用性の検討
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)

陳基明, 横山良平, 他:

限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第II相臨床試験:日本ユーイング肉腫研究グループ
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)

前川啓, 横山良平, 他:

初回手術より7年後に局所再発をきたした悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)の1例
第120回西日本整形・災害外科学会
(2010.11.13 佐賀)

西田顕二郎, 横山良平, 他:

化学療法が著効した背部未分化型肉腫いわゆる悪性線維性組織球腫(MFH)の肺転移、局所再発の1例
第120回西日本整形・災害外科学会
(2010.11.13 佐賀)

穉吉秀隆, 横山良平, 他:

初診時に骨または骨髄転移を認めた横紋筋肉腫の検討
第52回日本小児血液学会総会・第26回日本小児がん学会学術集会 (2010.12.17-19 大阪)

陳基明, 横山良平, 他:

限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第II相臨床試験 中間解析結果:JESS
第52回日本小児血液学会総会・第26回日本小児がん学会学術集会 (2010.12.17-19 大阪)

陳基明, 横山良平, 他:

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の確立
第52回日本小児血液学会総会・第26回日本小児がん学会学術集会 (2010.12.17-19 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

骨肉腫術前化学療法におけるシスプラチン（CDDP）の単剤投与症例の局所効果ならびに生命予後の検討

研究分担者 阿部 哲士 帝京大学整形外科 准教授

研究要旨 骨肉腫術前化学療法におけるシスプラチン（CDDP）の単剤投与症例の局所有効率ならびに生命予後についての検討の報告は少ない。本件研究の目的は CDDP 単剤投与の局所効果が生命予後に与える影響について検証する。対象症例は初期術前化学療法に CDDP を単剤投与された、四肢発生の stage IIB 骨肉腫 44 例である。平均 2.4 回の CDDP（平均 3.0mg/kg）が静注または動注にて投与されている。これらの症例の治療効果を臨床病理学的に評価した。CDDP の局所有効率は、臨床効果判定では 56.8%、組織学的効果判定では 47.6%であった。5 年生存率は 59.1%で臨床効果判定で grade III/IV の有効群では 64.0%、grade I/II の無効群では 52.6%であり、生命予後には有意差が認められなかった。組織学的効果判定でも、grade III/IV の有効群では 70%、grade I/II の無効群では 54.5%であり、2 群間で生命予後には有意差が認められなかった。CDDP はその高い局所効果から有用な化学療法薬剤であると考えられる。CDDP 局所有効群と無効群で生命予後に有意差が見られなかったことから、CDDP 術前化学療法に引き続き多剤併用の全身化学療法を行うことが生命予後の向上に必要と考えた。

A. 研究目的

骨肉腫の化学療法は通常は多剤併用で行われ、用いられる主な薬剤は CDDP、doxorubicin（DOX）、high-dose methotrexate（HD-MTX）、Ifosfamide（Ifo）である。これらの薬剤において、どの薬剤が最も有用であるかや、どの組み合わせがもっとも有用であるかについては結論に至っていない。CDDP は局所有効性も高く、その術前投与は安全な患肢温存手術のためには必須の治療と考えられている。多剤多剤併用術前化学療法における CDDP の意義や生命予後に対する影響についての報告は少ない。本研究の目的は CDDP 単剤投与の局所有効性が生命予後に与える影響について検証することである。

B. 研究方法

対象症例は初期術前化学療法に CDDP を単剤投与された、四肢発生の stage IIB 骨肉腫 44 例である。本研究は 1983-1993 年に JMOG（Japanese Musculoskeletal Oncology Group）において行われた多施設共同研究が行われた症例の追跡調査である。腫瘍の局在は大腿骨 19 例、脛骨 13 例、上腕骨 9 例、腓骨 3 例であった。患者の平均年齢は 17.1 歳（7-29 歳）で生存患者における経過観察期間は 150 ヶ月（58-189 ヶ月）であった。平均 2.4 回（2-5 回）の CDDP（平均 3.0mg/kg : 2.5-3.4mg/kg）が静注または動注にて投与された。全患者が CDDP、DOX、

HD-MTX の多剤併用の術後化学療法が行われている。これらの症例の術前 CDDP 治療効果を臨床病理学的に評価した。

術前 CDDP 治療効果の臨床効果判定は、局所臨床所見と画像所見、血中 ALP 値を用いて CR(complete response)、PR(partial response)、NC(no change)、PD(progression disease)に categorize し判定した。局所臨床所見では最大腫瘍径の縮小、疼痛の程度、局所炎症所見の低下の有無をもって判断した。画像所見では X-P、CT、骨シンチ、血管造影の所見を元に判断した（治療当時は MRI は行われて無い症例が多かった）。治療前の血中 ALP 値が正常上限の 150% を超える症例は、血中 ALP 値を効果判定に加えた。それぞれの所見の治療前後の推移を元に、CR、PR、NC、PD に分類し、総合的に臨床効果判定を行った。臨床効果判定の基準は、Grade IV ; CR が 1 つ以上で得られたもの、Grade III ; PR が 1 つ以上、Grade II ; NC が 1 つ以上、Grade I ; Grade II 以下の効果しか得られなかったものとした。

組織学的効果判定は、手術切除標本を用いて、組織学的壊死率をもって判定した。Grade IV ; viable な腫瘍細胞が見られないもの、Grade III ; 壊死率が 90-99%、Grade II ; 壊死率が 50-90%、Grade I ; 壊死率が 50%以下の効果しか得られなかったものとした。

生存率は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Mantel-Cox

の log-rank test で比較検定を行った。

(倫理面への配慮)

本研究には、個人を特定可能な情報は含まれず、対象患者が特定されないよう配慮した。治療の選択に当たっては、患者に十分に説明し同意を得て治療をおこなった。

C. 研究結果

術前 CDDP の臨床効果判定は、Grade IV ; 4 例、Grade III ; 21 例、Grade II ; 12 例、Grade I ; 7 例であった。Grade IV/III の有効群は 25/44 例 (56.8%) であった。

組織学的効果判定は 21 例に行われた。平均壊死率は 68.5% (20-100%) で、Grade IV ; 6 例、Grade III ; 4 例、Grade II ; 6 例、Grade I ; 5 例であった。Grade IV が 6 例に見られ、Grade IV/III の有効群は 10/21 例 (47.6%) と良好な局所効果が得られた。

生命予後

最終経過観察時点では CDF23 例、NED3 例、DOD18 例で、生存率は 59.1% であった。

肺転移は、21/44 例に術後 2-17 ヶ月 (平均 8.3 ヶ月) の経過で見られた。

臨床効果判定で Grade IV/III の有効群の生存率は 64.0%、無効群では 52.6% であったが有意差はみとめられなかった ($p=0.3886$)。

組織学的効果判定で Grade IV/III の有効群の生存率は 70.0%、無効群では 54.5% であったが有意差はみとめられなかった ($p=0.4463$)。

術前 CDDP の局所効果有効群と無効群では明らかな生命予後の差は認められない結果となった。

D. 考察

CDDP は骨肉腫化学療法において最も有効な薬剤とされている。今回の研究においても臨床効果判定において 57.6%、組織学効果判定においても 47.6% の有効率が得られている。CDDP 以外の薬剤の有効率の報告では、HD-MTX+vincristine+BCD (Bleomycin+cyclophosphamide+dactinomycin) の多剤併用にて 28% とされている。また、HD-MTX 単剤では 12% との報告がある。

我々の結果で、術前 CDDP が良好な局所効果を示したことから、局所腫瘍の制御に有用な治療と考える。術前 CDDP 投与は患肢温存治療を安全に行うためには、必須の治療と考える。

本研究においては術前 CDDP の局所効果と生存率が相関しなかった。多くの文献において抗がん剤の術前局所効果は生命予後と相関することが広く受け入れられているが、本研究では一致しない結果とな

った。この原因として、症例数が少なく統計学的に検出できなかった可能性が考えられる。しかし、本研究では 80% に渡る症例において術前に CDDP の動注治療が併用されていることが主な原因と考えた。Jaffe らは、CDDP は用量依存的に抗腫瘍効果が得られる事、全身血中の濃度を高めることなく腫瘍内に高濃度の薬剤を投与できることから、CDDP の動注治療を推奨している。このような局所腫瘍への用量強化が、局所腫瘍と微小肺転移の間の効果の差異を生じたものと考えられる。更なる生存率の向上のためには、多剤を併用した全身化学療法を併用することが必須であると考ええる。

また、昨今術前化学療法の用量が増加され、より強力な術前治療が行なわれている。術前化学療法を強化すると、その局所腫瘍への効果は向上するが、生命予後の向上には必ずしも貢献しないことが報告されている。従来の術前化学療法の効果判定が必ずしも生命予後を反映しないことから、更なる薬剤効果判定の方法について研究が必要と考える。

E. 結論

CDDP は骨肉腫治療において、高い局所腫瘍への効果から術前導入化学療法薬剤として有用な薬剤である。CDDP 局所効果と生命予後に有意な相関が見られなかった。CDDP 術前化学療法に引き続き多剤併用の全身化学療法を行い微小肺転移を撲滅することが生命予後の向上に必要と考えた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Y. Miki, et al.:

The significance of size change of soft tissue sarcoma during preoperative radiotherapy
EJSO, 36:678-83, 2010

阿部哲士:

骨・軟部腫瘍, 腫瘍類似疾患

生検・病理 組織学的検査

整形外科専門医テキスト

南江堂, 東京, 343-53, 2010

阿部哲士:

骨芽細胞腫, アトラス骨関節画像診断 4

骨・軟部腫瘍, 中外医学, 東京, 5-7, 2010

阿部哲士:

骨・軟部腫瘍,<日常診療でよくみる足
関節・足部の疾患>, 絵で見る最新足診療エッセ
ンシャルガイド, 全日本病院出版会, 東京
202-7, 2010

山本巖, 阿部哲士, 他:

Kasabach-Merritt 症候群をきたした乳児大
腿部海綿状血管腫の 1 例
整形外科, 61 巻 6 号, 549-52, 2010

2. 学会発表

玉山倍顕, 阿部哲士, 他:

大腿骨頸部病的骨折をきたし診断・治療に難渋した
股関節内滑膜血管腫の一例
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)

榎本雄介, 阿部哲士, 他:

Collagenous fibroma (Desmoplastic fibroblastoma)
の画像所見
第 59 回東日本整形災害外科学会
(2010.9.17-18 盛岡)

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