

率は 0%と極めて予後不良であり、術後 5 年生存率は非手術例と変わらないことを報告した¹⁾。本研究でもこの 3 因子を検討した結果、lower-risk group の場合 (n=48)、5 年生存率が 49.9%であるのに対し、high-risk group の場合 (n=13)、5 年生存率は 8.7%と同様の傾向であった。

前回の報告の前後から、我々は、組織学的 grade、肺転移巣の最大径、術前化学療法の効果の有無を考慮した上で、手術適応を決定していたが、治療戦略の変化の影響を検討するために、1999 より以前と 2000 年以降の 2 群間での比較を行った。図 1 で示したとおり、5 年生存率では 2000 年以降が 49.1%、それ以前が 26.8%、50%生存期間はそれぞれ 65 ヶ月と 14 ヶ月であった。予後因子の分布を比較すると、肺転移巣の個数と術前化学療法の効果は有意に 2000 年以降の症例の方が多く、他にも予後良好とされる因子を持つものが 2000 以降に多く、high-risk group 患者の比率も 1999 年以前が 26.9%、2000 以後で 17.6%と、近年の方が、high-risk group 患者が少ない傾向にあった。

D. 考察

過去の報告では軟部肉腫の肺転移患者の予後因子として、長い Disease-free-interval、転移巣の完全な切除、低い組織学的 grade、組織型、年齢などを挙げているものが多い^{2,3)}。2000 年以降に手術を行った症例ではそれ以前に行った症例と比べて有意に予後が良好であった。複数の予後因子の評価を行って手術適応を決めるようになった結果、予後不良と予測される症例の手術を避け、予後良好と予測される症例ではより積極的に手術を行うようになり、手術症例では、術後生存期間が延長したと考えられる。結果として、従来有意な予後因子であった組織学的 grade、化学療法の効果については多変量解析で有意差が得られなかったが、患者層の変化によりそれぞれの予後因子の意義には変化が生じていると考えられた。

E. 結論

軟部肉腫肺転移に対する肺切除患者の予後因子について検討した。近年、複数の予後因子を検討して手術適応を決定するようになった結果、high-risk group の症例には手術を行わず、lower-risk group の症例では積極的に肺転移巣切除を行うようになり、術後生存期間が改善していることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki K, Araki N, et al.:

Variation in myxoid liposarcoma: Clinicopathological examination of four cases with detectable TLS-CHOP or EWS-CHOP fusion transcripts whose histopathological diagnosis was other than myxoid liposarcoma
ONCOLOGY LETTERS, 3:293-6, 2012

Hamada K, Araki N, et al.:

Prosthetic reconstruction for tumors of the distal tibia
Report of two cases
Foot, 21(3):157-61, 2011

Takenaka S, Araki N, et al.:

Eleven cases of cardiac metastases from soft-tissue sarcomas
Jpn J Clin Oncol, 41(4):514-8, 2011

Tomoeda M, Araki N, et al.:

Malignant mixed tumor of the soft tissue occurring after total knee arthroplasty
Orthopedics, 34(11):e768-71, 2011

Sakai M, Araki N, et al.:

Cardiac synovial sarcoma swinging through the aortic valve
Ann Thorac Surg, 92(3):1129, 2011

Emori M, Araki N, et al.:

Case of an unusual clinical and radiological presentation of pulmonary metastasis from a costal chondrosarcoma after wide surgical resection: a transbronchial biopsy is recommended
World J Surg Oncol, 16;9:50, 2011

村田洋一, 荒木信人, 他:

骨盤発生軟骨肉腫の治療成績の検討
中部整災誌, 54:75-6, 2011

濱田健一郎, 荒木信人, 他:

【運動器傷害における治療法の新しい試み】
腫瘍 悪性骨腫瘍に対する人工骨幹置換術
整形外科, 62 巻 8 号 7:939-42, 2011

荒木信人, 他 :

悪性骨・軟部腫瘍治療後の長期的問題点 腫瘍用人工膝関節置換術後の長期的問題とその対策
日整会誌, 85 巻 4 号 202-7, 2011

荒木信人, 他 :

骨盤に発生した悪性骨腫瘍の治療 IV
切除, 放射線治療後の長期成績と問題点
癌と化学療法, 38: 385-8, 2011

若松透, 荒木信人, 他 :

骨外性骨肉腫に対する系統的治療の有用性の検討
臨床整形外科, 46 巻 8 号 729-36, 2011

2. 学会発表
なし

G. 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.

	Hazard	p
転移巣		
<3cm	0.43	0.0059
≥	1	
手術の		
治癒	0.46	0.048
非治	1	

表 1 予後因子の多変量解析

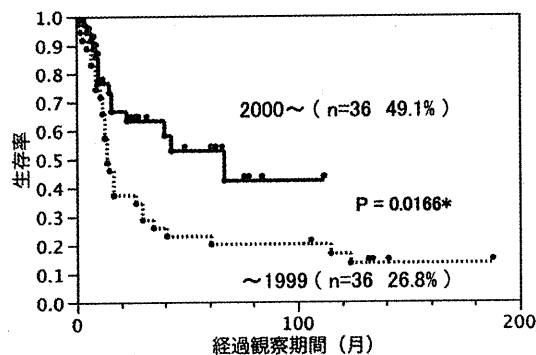


図1 時期別の生存曲線と肺転移巣切除後5年生存率

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

軟部肉腫進行例に対する緩和的化学療法：ifosfamide, carboplatin, etoposide 併用療法（ICE 療法）の治療成績

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 切除不能や再発進行性の軟部肉腫の 27 例に対して、ICE 療法を行った。本レジメンは短期入院で比較的安全に行なえるため、緩和的化学療法として有用と考えられた。特に MPNST における補助化学療法、小円形細胞肉腫における寛解維持療法として期待できると考えられた。

A. 研究目的

当院では切除不能や再発進行性の軟部肉腫に対する緩和的化学療法として、IFM (1.5g/m², day1-3)、CBDCA (400mg/m², day3)、etoposide (100mg/m², day1-3) の 3 剤併用化学療法（ICE 療法）を行なっている。本研究の目的は ICE 療法の治療成績について検討することである。

B. 研究方法

2002 年より 2011 年の間に当院で ICE 療法を施行した切除不能および再発進行性軟部肉腫 27 例を対象とした。男性 17 例、女性 10 例で、初診時平均年齢は 44.9 歳（15-78 歳）であった。組織型は MPNST 6 例、滑膜肉腫 2 例、MFH 2 例、脂肪肉腫 2 例、小円形細胞肉腫（PNET、横紋筋肉腫）6 例、その他 9 例であった。非小円形細胞肉腫群と小円形細胞肉腫群における ICE 療法の導入時期、施行回数を調査し、評価項目として、無増悪生存期間、最良総合効果、有害事象について検討した。

（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

非小円形細胞肉腫 21 例の内、初診時切除不能症例が 10 例、術後再発、転移をきたした症例が 11 例であり、first line として 12 例、second line 以降として 9 例に施行された。治療は 2-14 回（中央値 6 回）行なわれた。無増悪生存期間は平均 12.1 ヶ月（1-66 ヶ月）、最良総合効果は CR 1 例（MPNST 1 例）、PR 9 例（MPNST 3 例、MFH および多型肉腫 5 例）、SD 9 例、PD 2 例であった。

小円形細胞肉腫 6 例は全例肺転移を有しており、second line では VAIA 後の寛解維持療法として行なわれた。治療は 2-10 回（中央値 6 回）行なわれ、

無増悪生存期間は平均 18.5 ヶ月（5-34 ヶ月）、最良総合効果は CR 2 例、PR 4 例であった。有害事象は血液毒性が主で、特に血小板減少は grade4 を 9 例に認め、6 例は血小板輸血を行なった。

D. 考察

本邦においては、原発性高悪性軟部肉腫に対する化学療法として、IFM + DOX の有効性が確認され、標準治療となっているが、進行再発例に対する緩和的化学療法については、DOX 単剤のほかには evidence を有するレジメンはない。また、再発軟部肉腫の場合には、すでに DOX 不応となっているものが多い。緩和的化学療法は、治癒が見込まれない状況での化学療法であるため、長期の入院を要さずに一定期間腫瘍縮小効果が見込まれることと、治療に伴う合併症に対して多くの補助治療を要さないことが求められる。

非小円形細胞肉腫および円形細胞肉腫において、ICE 療法により無増悪生存期間がそれぞれ平均 12.1 ヶ月、18.5 カ月で、一定の腫瘍縮小効果が得られたこと、および 1 コースごとに 5 日間程度の短期入院で治療が可能であったことから、本レジメンは、今後さらに症例を重ねて、緩和的化学療法における有用性を検証する価値のある治療法であると考えられる。

E. 結論

1. ICE 療法は比較的安全に行なえる化学療法であり、緩和的化学療法として有用と考えられた。
2. 特に MPNST における補助化学療法、小円形細胞肉腫における寛解維持療法として期待できると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kaira K, Takahashi M, et al.:

Thenar muscle metastasis as recurrence of pulmonary squamous cell carcinoma

Asia Pac J Clin Oncol, 7(1):15-6, 2011

Mizumoto M, Takahashi M, et al.:

Radiotherapy for patients with metastases to the spinal column: a review of 603 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 79(1):208-13, 2011

Nakashima H, Takahashi M, et al.:

Survival and ambulatory function after endoprosthetic replacement for metastatic bone tumor of the proximal femur

Nagoya J Med Sci, 72(1-2):13-21, 2010

高橋満, 他:

多発溶骨性病変の一例 2年後の経過報告
東海骨軟部腫瘍, 23:33-4, 2011

緒方大, 高橋満, 他:

慢性創傷から発生した invasive squamous cell carcinoma(SCC)の根治性と機能温存の検討
Skin Cancer, 26(1):62-8, 2011

2. 学会発表

片桐浩久, 高橋満, 他:

骨転移治療の進歩と今後の課題 転移性骨腫瘍の予後予測(90年代との比較)
第84回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

西田佳弘, 高橋満, 他:

軟部肉腫の治療成績はどこまで改善したか: 悪性末梢神経鞘腫瘍の画像診断・治療・予後関連因子
第84回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

高橋満, 他:

骨転移患者のQOL維持にビスホスフォネートはいかに寄与しているか
第44回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

鈴木隆辰, 高橋満, 他:

単純写真正面像における椎体片側圧潰は脊椎転移の sign である
第44回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

村田秀樹, 高橋満, 他:

骨・軟部腫瘍切除後の骨欠損に対する加温処理骨を用いた再建について
第117回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
(2011.10.28-29 山口)

G. 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

高度悪性骨軟部腫瘍に対する薬物療法とがん骨転移に対する基盤的研究

研究分担者 中馬 広一 国立がんセンター中央病院骨軟部腫瘍科 科長

研究要旨 高度悪性骨軟部腫瘍に対する薬物療法の第 1-2 相研究に関する情報と本邦での薬物療法の現状に関する調査から、次期悪性骨軟部腫瘍の薬物療法研究の候補薬剤と研究モデルについて検討を実施した。新規薬剤の開発状況や進行再発例で GEM/Taxotel 併用療法が広まりつつある現状から、骨軟部腫瘍治療グループの共同研究の重要な課題である。

がん骨転移症例が年々増加し、患者 QOL が高まり、外来薬物治療が標準となっている現状を顧みて、初回四肢骨転移に根治性、高機能な外科治療を実施することの妥当性、経済的非劣性を検証する臨床研究は、今後の最適な外科治療方法を決定するために実施すべき研究と判断された。

A. 研究目的

成人型悪性骨軟部腫瘍でも、融合遺伝子や免疫染色の研究結果は診断面では大きく貢献したが、治療研究では大きく立ち遅れている。希少がんであることから、創薬開発の対象とされず、新規薬剤の骨軟部腫瘍への応用研究の遅れが原因である。JCOG0904 の次期悪性骨軟部腫瘍に関する研究に開発に関する調査研究を実施した。

がん骨転移は、治療実践として、骨接合術と放射線治療併用が実施されてきた。骨転移放射線治療のエビデンスは、除痛と切迫骨折例や脊椎例を対象に、罹患患者の多い進行乳がん、肺がん等で構築されたもので、観察期間も 1 年以内と疼痛軽減効果が実証されてきた。一方、外科治療は、緩和的骨接合術と放射線治療併用が治療実践されてきたが、QOL 改善率も低く、独歩、社会復帰可能な症例は少なく、術中大量出血や晩期再発等の手術侵襲も決して低くない。外科治療の進歩で、原発骨軟部腫瘍に対する標準的治療は、広範切除と人工関節置換となり、広く実施されている現状から、1 年以上の生存が期待される骨転移症例に対する外科治療方法を検証する臨床研究の立ち上げを目指した。

B. 研究方法

臨床実践と文献的考察を集積し、次期多施設共同研究に構築に向けて準備研究を実施し、治療実践における臨床疑問の抽出、整理、検証を繰り返し、臨床研究デザインを明確化する作業を行った。

（倫理面への配慮）

個人情報に配慮された匿名化された後ろ向き臨

床研究、アンケート調査、文献的調査を基に、治療実践で生じている臨床疑問の抽出整理、臨床モデルの構築を検討する研究に限定することで倫理面、個人情報保護について十分配慮した。

C. 研究結果

悪性度や組織亜型の病理学的情報や病期等の臨床情報で薬物療法選択し治療することに多くの批判があり有用性のエビデンスは確立していない。近年、遺伝子、蛋白の網羅的研究やシグナル伝達経路等の基礎解析や分子標的薬に関する情報から、個々の腫瘍細胞内についてのシグナル伝達経路、遺伝子、細胞内蛋白など細胞機能解析や細胞集団内の腫瘍幹細胞の動態解析に基づいた治療薬開発研究も散見された。

遠隔転移や再発した進行高悪性度骨軟部腫瘍の症例では、根治は望めず、高悪性度骨軟部腫瘍のステージ 3 症例を対象にした補助化学療法のみが治癒率向上に貢献する。多くの臨床研究とそのメタアナリシス、国内で行われた補助化学療法の意義を検証した JCOG0304 研究でも、70 才までの成人四肢高悪性度骨軟部腫瘍の患者でアドリアシンとイフォスファミド併用化学療法の有用性を支持する結果であった。

欧米では、平滑筋肉腫での GEM/Taxotel、Temozolomide、ユーイング肉腫ファミリーに対する topotecan、temozolomide、脂肪肉腫での trabectedin、エリブリン、血管肉腫に対する Weekly Paclitaxel、抗 VEGF 薬の有用性研究が、アドリアシン単独か ADR/IFO 併用療法は悪性骨軟部腫瘍の一次薬を超える結果は得られていない。本邦でも、抗 VEGF と多

シグナル抑制の特性を合わせ持つパズパニブの国際共同試験、mTOR 阻害薬、チューブリン阻害薬などの新規薬剤の第2相試験が実施され、新規薬物の臨床研究が検証され始めている。これらの薬剤の導入が始まっている現状から、悪性軟部腫瘍のセカンドライン候補抽出と安全性の検討と早急に開始すべきと考えられた。

骨転移治療は、多様な病態やがん種を対象としているために各治療医が経験に基づいた治療方法が実施されている。原発悪性骨腫瘍の外科の基本手術は、広範切除、骨関節再建（人工、骨移植）が基本手術手技で、感染率も低く、安全性も高い。しかし、余命1年のがん骨転移患者で、高額な再建を実施、1-2カ月必要な後療法を実施することの有用性は明らかでなく、放射線治療や緩和的骨接合術で十分であるとの意見や負担増の医療経済的側面の批判も多い。放射線治療の緩和的目的の画一的治療後、生命予後の延長に伴い晩期再発や再照射や再手術例の増加が懸念され、その合併症や治療費増加の問題が危惧される。

余命1年以上と予想される状況で、根治性、安全性の高い切除、人工関節で再建するスタンダード外科治療を行わず、大出血や腫瘍播種のリスクの高い腫瘍内切除や緩和的骨接合術を実施することの意義を検証する研究を予定している。

対象は、大腿骨近位部骨転移、余命1年以上が予測される症例、薬物療法や全身治療の実施が予定されている症例で、腫瘍内切除と骨接合術ないし骨接合術を実施する試験群と根治的外科切除・人工関節再建の群の標準治療群との無作為比較試験の研究デザインである。試験群では、術中大量出血予防のために塞栓術併用を積極的に併用し、術前術後の放射線治療も推奨する。一方、標準治療群は原則、塞栓、放射線治療は感染リスクが数倍から10数倍と高まることから、実施しないなど補助治療の内容についても検討した。

一次評価項目として、局所無病増悪率と独歩可能な時期（一本杖歩行以上の機能）であり、二次評価項目は、患肢機能の推移、QOL 評価、再治療率、全生存率など、臨床研究デザインや統計学的解析の具体的検討を加えている。

D. 考察

JCOG 次期研究として、GEM/Taxotel 併用補助療法の研究が検討されているが、進行再発例の GEM/Taxotel 併用治療経験では、奏功性は確認されるものの、特に肺転移に対する肺機能低下、間質性肺炎の発症の多さが問題で、肺病変を有さない局所

進行症例、ステージⅢを対象する補助化学療法の研究は妥当であると考えられた。

一方、骨転移に関する治療エビデンスは、病的骨折の短期的救済や疼痛軽減を目的で行われた前向き、後ろ向き研究のみで、進行がん患者の薬物療法は、通院治療が主体となり、社会復帰、就業可能な QOL 維持や歩行機能を保つなど、高い QOL 下での臨床現場に則していない。より現状に則した外科治療を確立することは、がん骨転移症例が増加しているがん診療の現状から、実施すべき臨床研究である。

E. 結論

骨軟部腫瘍に対するセカンドライン薬物療法に関するエビデンスの高い臨床研究や生命予後や患者 QOL が高まっているがん骨転移症例に対する外科治療の妥当性や安全性に関する準備的研究で、骨軟部腫瘍治療グループが実施すべき研究内容が明確となった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tateishi U, Chuman H, et al.:

PET/CT allows stratification of responders to neoadjuvant chemotherapy for high-grade sarcoma: a prospective study

Clin Nucl Med, 36(7):526-32, 2011

Suehara Y, Chuman H, et al.:

Secernin-1 as a novel prognostic biomarker candidate of synovial sarcoma revealed by proteomics

J Proteomics, 16;74(6):829-42, 2011

Onoda S, Chuman H, et al.:

Use of vascularized free fibular head grafts for upper limb oncologic reconstruction

Plast Reconstr Surg, 127(3):1244-53, 2011

Yonemori K, Chuman H, et al.:

Contrasting prognostic implications of platelet-derived growth factor receptor-β and vascular endothelial growth factor receptor-2 in patients with angiosarcoma

Ann Surg Oncol, 18(10):2841-50, 2011

中馬広一 :

3章 骨肉腫,

小児がん診療ガイドライン 2011 年版

金原出版, 東京, 97-137, 2011

川井章, 中馬広一, 他 :
悪性骨・軟部腫瘍治療後の晩期障害
日整会誌, 85:208-14, 2011

中馬広一 :

Current Organ Topics 骨軟部腫瘍
骨盤に発生した悪性骨腫瘍の治療
癌と化学療法, 38(3):370-71, 2011

中馬広一 :

転移性脊椎腫瘍と脊髄麻痺
産科と婦人科, 5号(53):567-72, 2011

2. 学会発表

中馬広一, 他 :

がん骨転移治療の進歩 緩和救済的治療から予防
進行抑止治療の時代へ
第 84 回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

沼本邦彦, 中馬広一, 他 :

網膜芽細胞腫患者に発生した骨肉腫の臨床・病理学的
検討
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

細野亜古, 中馬広一, 他 :

再発 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍に対する化学療法
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

中谷文彦, 中馬広一, 他 :

網羅的マイクロRNA解析によるEwing肉腫の予後因子
同定と分子標的治療の可能性
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

中馬広一, 他 :

骨・軟部腫瘍に対する画像支援手術開発と有用性に関
する研究
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

松延知哉, 中馬広一, 他 :

男性会陰部に発生した近位型類上皮肉腫の 2 例
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

菊田一貴, 中馬広一, 他 :

粘液線維肉腫125例の臨床病理学的解析
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

清田毅他 :

骨原発悪性リンパ 腫の臨床病理学的検討
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

G. 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. 「タリウムシンチグラフィーは、良性軟部腫瘍と悪性軟部腫瘍を鑑別するための有効な画像診断である」

研究要旨 192人の軟部腫瘍(悪性85例、良性107例)患者に、治療前にタリウムシンチグラフィーを行った。タリウムの取り込みを腫瘍背景率 tumor-to-background ratio (TBR) で定量化した。早期相と遅延相の TBR 値は、マン・ホイットニーU検定とカイ二乗検定を用いて統計学的に評価した。

早期相と遅延相のいずれにおいても、良性軟部腫瘍と悪性軟部腫瘍の平均 TBR 値は、良性軟部腫瘍の平均 TBR 値よりも、統計学的に有意に高値であった差をみとめた(早期相：良性腫瘍 $22 \pm 42\%$ vs. 悪性腫瘍 $124 \pm 109\%$ 、遅延相：良性腫瘍 $12 \pm 25\%$ vs. 悪性腫瘍 $82 \pm 83\%$ 、 $p < 0.0001$)。また、早期相と遅延相のいずれにおいても、TBR 値が 20%以上では、悪性の可能性が示唆された(早期相:感度 82%と特異度 77%、遅延相:感度 82%と特異度 84%、 $p < 0.0001$)。高分化型脂肪肉腫はタリウムの低集積を示し、色素性絨毛結節性滑膜炎と腱鞘巨細胞腫はタリウムの高集積を示した。

タリウムシンチグラフィーは、低悪性度脂肪肉腫と局所侵襲性の高い良性腫瘍を除いては、比較的正確に良性軟部腫瘍と悪性軟部腫瘍を鑑別できる有効な診断法であると思われる。

A. 研究目的

軟部腫瘍の診断においては、X線被爆がなく軟部組織を詳細に写し出す MRI などが初期検査として有用である。MRI では、粘液性腫瘍や線維性腫瘍において、特徴的な画像所見がえられることを示す。また、CT と超音波は、局所に限局した軟部腫瘍の診断に役立つ。しかしながら、軟部腫瘍の良性と悪性の鑑別は、これらの画像診断法では困難なこともある。タリウムシンチグラフィーは心筋血流の測定法として以前から使用されている検査法であり、悪性病変と良性病変の鑑別における有用性が報告されている。しかし、過去の研究では症例数が少なく、統計学的検討は行われていない。

本研究では、192例の軟部腫瘍に対して、タリウムシンチグラフィーを行った。病理組織所見と照合し、良性腫瘍と悪性腫瘍の鑑別におけるタリウムシンチグラフィーの感度と特異度を調査した。

B. 研究方法

患者背景と病理診断

1995年4月から2005年12月の間に、当院外来を受診した軟部腫瘍の192症例(男性98例、女性94

例)に対して、治療前にタリウムシンチグラフィーを施行した。また、画像評価として、タリウムシンチグラフィー前に、全例 MRI を施行し、一部に対してはもしくは CT をも施行した。年齢は2歳～82歳、平均 49.6 歳であった。発生罹患部位は、下肢 117 例と最も多く、続いて、上肢 54 例、体幹 21 例であった。

悪性軟部腫瘍全例と良性軟部腫瘍 67 例は、組織学的検査で確定診断を行った。残りの良性軟部腫瘍 40 例は画像検査で診断を行い、6ヶ月以上経過観察を行った(血管腫 10 例、神経鞘腫 5 例、炎症性病変 5 例、脂肪腫 4 例、血腫 4 例、線維腫 4 例、その他 8 例)。

タリウムシンチグラフィー

1 回量 74MBq のタリウムを静脈内投与し、早期画像は静注注射 15 分後に、遅延画像は静注注射 2 時間後にガンマカメラを用いて撮影された。早期相から遅延相での、病巣部位のタリウム画像の変化を、健側の正常部位あるいは腫瘍に隣接する部位と対比した。まず腫瘍部位を囲むように検討部位(Region of interest, ROI)に照準をあわせ設定し、続いて健側

の解剖学的に同じ位置に同サイズの ROI を設定した、正常部位の反対側にあるいは、健側が利用できない際には、腫瘍に隣接する正常部位に、等しいサイズの ROI を設定した。タリウムの集積がみられない時は、CT あるいは MRI で病変が存在する部位に ROI を設定設置した。それぞれの ROI に対して、pixel ごとの平均値をイメージ J (National Institute of Health, Bethesda, USA) というソフトを使って分析した。正常部位の集積を除外するために、tumor-to-background ratio(TBR 値)を使用した。TBR 値は、以下のように計算した：

$$\text{TBR} = \frac{(\text{T}-\text{BG})}{\text{BG}} \times 100$$

また、早期相の TBR(TE)と遅延相の TBR(TD)の変化率も以下のように計算した：

$$\text{TBR の変化率} = \frac{(\text{TE}-\text{TD})}{\text{TE}} \times 100$$

統計学的解析

統計学的解析は、スタット・ビュー5.0J 統計ソフト (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用し、マン・ホイットニーU 検定とカイ二乗検定を用いて、危険率 5%未満を有意差ありとした。

(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

悪性軟部腫瘍 85 例中 63 例は下肢発生で、13 例は上肢に発生し、9 例は体幹発生であったにみられた。良性軟部腫瘍 107 例中 54 例は下肢発生で、41 例は上肢に発生し、12 例は体幹発生であったにみられた。悪性および良性軟部腫瘍全例で、早期相と遅延相での TBR 値を算出した。

早期相においては、良性軟部腫瘍の平均 TBR 値は、 $22 \pm 42\%$ であり、悪性軟部腫瘍の平均 TBR 値は、 $124 \pm 109\%$ であった。悪性軟部腫瘍は、良性軟部腫瘍に比べて、早期相の平均 TBR 値は、有意に高値であった($p < 0.0001$)。さらに、遅延相においても、悪性軟部腫瘍と良性軟部腫瘍の平均 TBR 値には、統計学的有意差をみとめた($p < 0.0001$)。良性腫瘍における早期相と遅延相の間の TBR 値の平均変化率は $69 \pm 108\%$ 、悪性腫瘍の平均変化率は $27 \pm 40\%$ であった。遅延相でのタリウムシンチの集積の平均減少

率は、良性軟部腫瘍で有意に高値であった($p < 0.005$)。

TBR 値のカットオフ値を 20%に設定すると、早期相では感度 82%、特異度 77%であった。また遅延相では、特異度が 84%に上昇した。早期相と遅延相のいずれにおいても、TBR 値 20%以上は有意な悪性の指標であった($p < 0.0001$)。偽陰性(TBR 値が早期相と遅延相の両相において 20%以下)は、悪性軟部腫瘍 15 例(高分化型脂肪肉腫 11 例、粘液様脂肪肉腫 3 例、悪性末梢神経腫瘍 1 例)にみとめた。偽陽性(TBR 値が早期相と遅延相の両相において 20%以上)は、良性軟部腫瘍 17 例(腱鞘巨細胞腫 7 例、色素性絨毛結節性滑膜炎 4 例、炎症性病変 3 例、デスマイド 2 例、滑膜骨軟骨腫症 1 例)にみとめた。しかし、前述の良性軟部腫瘍の全てが偽陽性ではなかった。炎症性病変 4 例、血腫 3 例、神経鞘腫 1 例は、早期相でタリウムの高集積をみとめたが、遅延相では TBR 値が著明に減少した。

D. 考察

タリウムシンチグラフィは、骨軟部腫瘍治療を含む臨床腫瘍学の分野において、骨軟部腫瘍の局在診断存在とその生物学的活動性を評価するために使われてきた。タリウムの取り込みは、血流だけでなく、active transport mechanism も関係している。そのため、タリウムの集積は、腫瘍細胞の viability と代謝活性を示していると考えられる。過去の論文では、骨軟部肉腫に対するタリウムの高い親和性が報告されている。タリウムの高集積は、軟部腫瘍の評価において、悪性の指標となりうる。

我々の研究では、早期相と遅延相の両相で、平均 TBR 値は、良性腫瘍と比較して悪性腫瘍では有意に高いということが分かった。

高分化型脂肪肉腫や、低悪性度侵襲性の悪性軟部腫瘍では、ほとんどの場合に集積が少なく、早期相と遅延相のいずれにおいても TBR 値は 3%以下であった。また、粘液型様脂肪肉腫の 43%で、タリウムの集積はみられなかった。過去の報告でも、我々と同様の結果であり、このことは、脂肪肉腫の細胞密度が低く、小さいことと細胞間基質の量が多いことに起因していると考えられる。本研究では、悪性末梢神経鞘腫瘍の 20%で、タリウムの集積を認めなかった。Terui らも、神経原性肉腫のタリウムシンチグラフィの偽陰性率は 44%であったと報告している。組織学的に偽陰性であった 1 例の悪性末梢神経腫瘍は、神経線維腫症より粘液様変化をともなって悪性化しており、そのため、タリウムの集積が少なかったと考えられる。

過去の報告からでは、良性軟部腫瘍において、早期相の集積と比べて遅延相ではタリウムの集積が低くなることが指摘されている。本研究でも、良性軟部腫瘍は悪性軟部腫瘍と比べて、遅延相でタリウムの集積が有意に低下した(良性軟部腫瘍は悪性軟部腫瘍と比べて、TBR 値の減少率が大きかった)。早期相で偽陽性となった良性軟部腫瘍 25 例中、8 例は遅延相でタリウムの急速な washout をみとめた。このことは、良性病変の低い viability のためと考えられる。また、再発率が高い組織学的に aggressive な良性軟部腫瘍においては washout されず、遅延相でも高集積が持続したという報告例もある。タリウムの高集積は、特に遅延相において、生物学的な viability が高いことを示す指標になると考えられる。

本研究では、早期相で TBR 値が 20%以上であった血管腫血腫は、全例が、遅延相で TBR 値が 20%未満となった。Higuchi らも、血腫血管腫に関して同様の結果を報告している。早期相で高集積を認めても、遅延相で急速に washout された場合には血腫血管腫が疑われ、CT、MRI、超音波等の所見と合わせて、血腫血管腫の診断に役立つと考えられる。

ポジトロン断層法(PET)は、ブドウ糖類似物である FDG の細胞内取り込みを利用している。その機序は、タリウムシンチグラフィにおける、タリウムの細胞内取り込みと似ている。FDG-PET は悪性軟部腫瘍肉腫と良性軟部腫瘍を鑑別するのに有用であり、その感度は 83%~93%、特異度は 81%~91% であると報告されている。これは、我々のタリウムシンチグラフィを用いた結果と類似している同等である。FDG-PET は、viable な腫瘍やと炎症性組織のいずれでも高集積を示し、良性軟部腫瘍と低悪性度肉腫を明確には鑑別できない。このため、軟部組織腫瘍に対する FDG-PET の使用には限界がある。PET-CT は、骨軟部腫瘍での悪性度評価および機能解剖学的な画像検査化として、より適していると考えられるが、さらなる研究が必要である。日本では、骨軟部腫瘍の PET 検査は、最近国民健康保険が使えるようになったが、タリウムシンチグラフィの方が FDG-PET より安価である。

E. 結論

タリウムシンチグラフィの早期相と遅延相のいずれにおいても、平均 TBR 値は良性軟部腫瘍と比べて悪性軟部腫瘍では有意に高かった。TBR 値 20%以上は、統計学的に有意な悪性腫瘍の指標であった。偽陰性の悪性腫瘍 15 例(低悪性度の脂肪肉腫 14 例)は、viability の低い腫瘍であった。遅延相で偽

陽性であった 17 例は、組織学的に aggressive で高頻度に再発がみられる良性軟部腫瘍であった。タリウムの高集積は、高い生物学的 viability の増加の指標になると考えられる。低悪性度脂肪肉腫と局所侵襲性の高い良性腫瘍を除いては、タリウムシンチグラフィは良性軟部腫瘍と悪性軟部腫瘍を鑑別するための有効な画像診断であると考えられる。今後は、最新のタリウムシンチグラフィと PET-CT を用いたさらなる画像診断の研究が必要である。

II. 骨・軟部肉腫に対する新しい腫瘍融解ウイルスの抗腫瘍効果の検討

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 を開発した。しかし、いくつかの骨肉腫細胞で OBP-301 抵抗性が確認された。そこで我々は p53 を搭載した新しいテロメラーゼ依存性腫瘍融解アデノウイルス OBP-702 を開発したので、OBP-301 抵抗株に対する抗腫瘍効果とその機能解析について検討を行った。今回の検討では *in vitro* において OBP-301 抵抗性を持つ骨肉腫細胞株に対しても高い抗腫瘍効果を認めた。OBP-702 は OBP-301 同様、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-702 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もかかわらず、一部に治療抵抗性で予後の悪い症例が存在する。そのため、骨・軟部肉腫に対する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)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。しかし、いくつかの細胞株は OBP-301 に抵抗性を示す事が明らかとなった。そこで我々は p53 を搭載した新しいテロメラーゼ依存性腫瘍融解アデノウイルス OBP-702 を開発したので OBP-301 抵抗株に対する抗腫瘍効果とその機能解析について *in vitro* で検討を行った。

B. 研究方法

OBP-301 感受性悪性骨腫瘍細胞株 (OST、U2OS、HOS) と抵抗性株(MNNG/HOS、SaOS-2)、ウイルス製剤 3 種類(OBP-301、Ad-p53、OBP-702)を使用した。OBP-702 の抗腫瘍効果の検討は XTT アッセイを用いて行った。また、Western blot にて OBP-702 感染後の細胞内 p53 とその下流の p21 発現と、アポトーシス評価の為に cleaved-PARP を測定した。更に active caspase-3 を OBP-301、Ad-p53、OBP-702 感染後 2 日にフローサイトメトリーにて計測した。

(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-702 は OBP-301 感受性株(OST、HOS、U2OS)、抵抗性株(MNNG/HOS、SaOS-2)を問わず、高い抗腫瘍効果を認めた。OBP-702 感染後の 50% inhibitory concentration(ID50)は全ての細胞株で OBP-301 より良好な結果を示した。OBP-702 感染後 3 日での Western blot では OBP-301 抵抗株 MNNG/HOS、SaOS-2 共に濃度依存的に p53 の発現を認め、Ad-p53 の感染後と比較して効率的に p53 を発現していた。また p21 に関しては、OBP-702 感染後では p21 発現は見られず、Ad-p53 感染後は p21 の発現が観察された。Cleaved-PARP 発現とフローサイトメトリーからの結果では OBP-702 では強力にアポトーシスが誘導されていた。

D. 考察

OBP-702 は OBP-301、Ad-p53 と比較して非常に高い抗腫瘍効果を認めた。その理由としては感染後の p53 の効率的な発現によるアポトーシス誘導が考えられた。また、p21 の発現に関して大きな特徴があり、OBP-702 感染後では p53 は誘導されるものの p21 の発現が見られなかった。p21 は細胞周期停止させる一方でアポトーシスを抑制することが知られている。我々の研究では OBP-702 に含まれる E1A が p21 の発現を抑制することが明らかになっており、OBP-702 では p21 によるアポトーシスの抑制が起きない為に強力なアポトーシスが誘導できたと考えられた。本研究により、OBP-702 は OBP-301 抵抗

株に対しても、今後新しい治療戦略となることが期待される。

E. 結論

OBP-301 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が、抵抗性を示す腫瘍への効果が問題であった。OBP-702 は OBP-301 抵抗株に対しても良好な結果を示したことにより、今後骨肉腫治療の新たな選択肢としての可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sasaki T, Ozaki T, et al.:

Preclinical Evaluation of Telomerase - Specific Oncolytic Virotherapy for Human Bone and Soft Tissue Sarcomas

Clin Cancer Res, 17(7):1828-38, 2011

Kawakami N, Ozaki T, et al.:

Thallium-201 scintigraphy is an effective diagnostic modality to distinguish malignant from benign soft-tissue tumors

Clin Nucl Med, 36(11):982-86, 2011

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
中部整災誌, 第 54 巻(1):041-2, 2011

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
日整会誌, 第 85 巻(4):025-9, 2011

2. 学会発表

Kunisada T, Ozaki T, et al.:

Recycled bone reconstruction following resection of musculoskeletal sarcoma

2011 European Musculoskeletal Tumor Society (EMSOS) (2011.5.18-20 Ghent, Belgium)

Kunisada T, Ozaki T, et al.:

Treatment of sacral chordoma: Resection or carbon ion radiotherapy?

2011 European Musculoskeletal Tumor Society (EMSOS) (2011.5.18-20 Ghent, Belgium)

Inoue M, Ozaki T, et al.:

Soft tissue reconstruction for musculoskeletal sarcoma of the hand and forearm

2011 European Musculoskeletal Tumor Society (EMSOS) (2011.5.18-20 Ghent, Belgium)

Kunisada T, Ozaki T, et al.:

Recycled bone reconstruction following resection of musculoskeletal sarcoma

2011 International Society of Limb Salvage (ISOLS) (2011.9.15-18 China)

Kunisada T, Ozaki T, et al.:

Soft tissue reconstruction for musculoskeletal sarcoma of the hand and forearm

2011 International Society of Limb Salvage (ISOLS) (2011.9.15-18 China)

Takeda K, Ozaki T, et al.:

Short-term follow up of hip transposition using external fixator after resection of pelvic tumor

2011 International Society of Limb Salvage (ISOLS) (2011.9.15-18 China)

Kunisada T, Ozaki T, et al.:

Prosthetic reconstruction with polypropylene mesh following resection of sarcoma around joint

2011 Connective Tissue Oncology Society (CTOS) / Musculoskeletal Tumor Society(MSTS) combined meeting (2011.10.27-29 Chicago, USA)

Kunisada T, Ozaki T, et al.:

Recycled bone reconstruction following resection of musculoskeletal sarcoma

2011 Connective Tissue Oncology Society (CTOS) / Musculoskeletal Tumor Society(MSTS) combined meeting (2011.10.27-29 Chicago, USA)

Sasaki T, Ozaki T, et al.:

Preclinical evaluation of telomerase-specific oncolytic virotherapy for human bone and soft tissue sarcomas.

2011 Connective Tissue Oncology Society (CTOS) / Musculoskeletal Tumor Society(MSTS) combined meeting (2011.10.27-29 Chicago, USA)

国定俊之, 尾崎敏文, 他 :
創外固定を応用した骨盤部悪性骨腫瘍切除後の股
関節形成術 (Hip transposition 法)
第 24 回日本創外固定・骨延長学会
(2011.2.11-12 札幌市)

田中雅人, 尾崎敏文, 他 :
SAPHO 症候群に合併した脊椎炎
第 116 回 中部日本整形外科学会・学術集
会(2011.4.7-8 高知)

尾崎敏文 :
骨盤腫瘍の治療戦略;
第 84 回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

国定俊之, 尾崎敏文, 他 :
メッシュを用いて関節機能再建を行った腫瘍型人
工関節置換術
第 84 回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

堅山佳美, 尾崎敏文, 他 :
骨軟部腫瘍患者の術前 QOL 評価
第 23 回日本運動器科学会プログラム
(2011.7.8-9 新潟)

井上円加, 尾崎敏文, 他 :
悪性骨腫瘍との鑑別が必要であった 18 歳以下の骨
髄炎の経験
第 34 回 日本骨・関節感染症学会
(2011.7.8-9 神戸)

藤原智洋, 尾崎敏文, 他 :
骨肉腫の癌幹細胞様性質を示す細胞集団の性状解
析
第 9 回 関東骨軟部腫瘍の基礎を語る会
(2011.10.1 東京)

長谷井嬢, 尾崎敏文, 他 :
ヒト骨肉腫細胞に対する p53 武装化テロメラーゼ
依存症腫瘍融解アデノウイルスの抗腫瘍効果
第 70 回日本癌学会学術総会(2011.10.3-5 名古屋)

佐々木剛, 尾崎敏文, 他 :
腫瘍融解アデノウイルスの臨床投与に向けての最
適投与間隔の検討
第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2011.10.20-21 群馬)

武田健, 尾崎敏文, 他 :
骨に発生した Rosai- Dorfman disease の 1 例
第 117 回中部日本整形外科学会・学術集会
(2011.10.28-29 山口)

馬崎哲朗, 尾崎敏文, 他 :
高悪性度腫瘍の脊椎転移に関する手術成績
第 44 回中国・四国整形外科学会
(2011.11.19-20 松山市)

G. 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、周術期に治癒を目的として化療を行った adjuvant 化療群（A 群）と転移・局所再発後に化療を行った palliative 化療群（P1 群：治療開始時より遠隔転移を有する、P2 群：原発巣治療後 relapse）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）では 5 年生存率 65.7%、A 群では 93.8%と良好であった。多変量解析による予後関連性は、治療開始時 M0 ($p=0.001$)、病巣最大径 10cm 未満 ($p=0.01$) で有意に予後良好であった。MEFST は A 群 29 カ月、P2 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。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。

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。

これらについて転帰、奏効率、生存率を検討し、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。また全例を化療のタイミングにより、周術期に治癒を目的として化療を行った adjuvant 化療群 (A 群 n=19) と、治療開始時より遠隔転移を有する palliative1 化療群 (P1 群 n=6)、原発病巣治療後に転移・局所再発をきたし化療を行った palliative2 化療群 (P2 群 n=13) に分け、生存率、median event-free survival time (MEFST) などを比較した。

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%、病巣最大径 10cm 未満では 85.7%と良好であった。治療群で比較すると、A 群では 5 生率 93.8%で P2 群の 22.9%に比べ有意に良好であった ($p=0.0007$)。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 ($p=0.001$, HR=9.7)、病巣最大径 10cm 未満 ($p=0.01$, HR=4.3) 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

1. 化療コース数・薬剤について

今回治療関連因子としては化療コース数および切除縁を多変量解析にて検討した。化療コース数は切除縁よりは予後に関連する傾向があったが、P2 群で担癌多数回化療症例などもあり、コース数は有意には予後に影響しなかった。多施設共同試験で示唆されるように治癒を目的とするならば、4~5 コースの連続した化療が必要と考える。

2. 局所的条件・手術について

大腿部は軟部肉腫の発生頻度が高く、術前の切除計画や実際の切除操作も習熟しやすい。また切除縁の概念を適応しやすく、今回は詳述しなかったが、不十分な切除縁に対しエタノール処理・術後放射線照射など局所補助療法も追加している。これらの理由から、今回の調査では切除縁が直接予後に影響を与えなかったものと考えられる。

3. 化療のタイミングについて

上記 1、2 より治療関連要素として、切除量や化療コース数などは先達の尽力によりある一定の見解に達しつつあるといえる。A 群と P2 群で、生命予後と event-free survival time に差違を認め、重要なことは化療のタイミングがであると考えられる。

A 群に比べ P2 群でやや年齢が高かった理由は、合併症を危惧して当初切除のみとしたものの、後に遠隔転移が出現して化療を行わざるをえなかった高齢症例が P2 群に含まれている。しかしこれらの中でも、供覧症例のように化療に十分耐えられ、一定の効果が得られる場合があり、可能ならば adjuvant 化療を行うべきと考える。また他方で手術のみで治癒が得られている症例もあり、今後は治療開始時 M1 症例を除いて、A 群と手術単独群を比較し、生存割合・relapse 割合を評価し、不必要な化療を明確にしていくことも重要である。

一方治療開始時 M1 である P1 群と、経過中 relapse した P2 群では最終的な生存率(治癒率)が同等になることから、これらの生存曲線の差はタイムラグを反映している可能性はある。つまり定期検査で

relapse をみつけて化療を開始する P2 群では、転移などを P1 群より早く発見できていることが考えられる。しかし現在のところ軟部肉腫においては、骨肉腫とは異なり、遠隔転移が「すでに存在している場合」、あるいは「出現してしまった場合」では治癒率は極めて不良である。

当科では軟部肉腫に対して、初期では Cis-platinum と Adriamycin の併用療法を用いることが多かった。その後 Ifosfamide を key drug と位置づけ、単独あるいは Adriamycin との併用療法を 1st line で用いることが多くなった。これも多施設共同試験の意向に沿うものであるが、これらの感受性が不十分な場合は Ifosfamide と Etoposide の併用療法を行っている。

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、35 例の治療成績と予後関連因子、奏効率、event-free survival time を調査した。

2. 転帰は CDF 10、NED 9、DOD 16例。全例の 5 年生存率は 57.4%、治療開始時 M0、病巣最大径 <10cm ではそれぞれ 65.7%、85.7%であった。

3. 評価可能病変を有する 26 例では、PR 以上を 7 例に認め、奏効率 27%であった。

4. 周術期に化療を行った adjuvant 化療では 5 年生存率 93.8% と良好であり、median event-free survival time も、P2 群の 10 カ月に対し、A 群では 29 カ月であった。

5. 生存に関与する因子としては、治療関連因子の影響はほとんどなく、病期に関連する因子において有意差を認めた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

比留間徹, 他:

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

第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2011.7.14-15 京都)

竹山昌伸, 比留間徹, 他:

胞巣状軟部肉腫の臨床像

第44回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2011.7.14-15 京都)

木村哲也, 比留間徹, 他:

腫瘍用人工膝関節置換術後競技スキーに復帰した

大腿骨骨肉腫の1例

第44回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2011.7.14-15 京都)

比留間徹:

骨軟部腫瘍における診療の考え方

- 特に「時間の概念」-

第10回横浜西部整形外科症例検討会

(2011.8.30 横浜)

比留間徹:

骨軟部肉腫の診療 - 日常への復帰 -

がんの子供を守る会講演会

(2011.10.30 東京)

G. 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 がん骨転移は最多の悪性骨腫瘍であるが、がん患者にとって骨転移は進行期になったことを示し、がんの骨転移による骨関連事象としての疼痛、病的骨折、脊髄圧迫による麻痺にて著しい機能低下を惹起し、生活の質(以下 QOL; Quality of life) は低下する。新潟県立がんセンター(以下当院)にて 2009.4-2011.3 の 2 年間に諸科に入院し、手術、照射、ビスフォスホネートなどの治療後またはリハ単独で機能改善目的のためリハを施行したがん骨転移 80 例を対象とし、治療開始後の生命予後とがん骨転移に対する手術、照射、リハビリテーション(以下リハ)などによる総合的な治療による機能改善度を検討した。

対象の 80 例に対し 4~133 日(中央値 27 日)リハビリを行い、生命予後は原病死 41 例(7~493 日)、有病生存 39 例(7~984 日)で累積生存率は 3 か月 77%、6 か月 62%、1 年 47%であった。転帰は自宅退院 49、慢性期医療施設への転院 9、急性期病院転院 7(全例その後慢性期医療施設へ転院)、死亡または増悪中止 15 例であった。骨転移患者の治療開始時の状態は様々であるが、手術可能な四肢骨の病的骨折や切迫骨折をのぞき、治療開始時に高度の機能低下を有する例では、特に治療開始時脊椎転移による完全麻痺例や、多発骨転移を有する病的骨折例では改善は得られなかった。また荷重肢である大腿骨の病的骨折例では、保存的治療のみでは骨強度が得られず立位歩行可能となる例は少数にとどまった。

がん骨転移では QOL 向上効果を得るためには病的骨折と脊髄麻痺の予防と対策が重要なポイントとなる。早期から積極的に Cancer Board など複数科による検討を行い骨転移の早期発見に努め、薬剤、手術、照射を駆使してこれらの骨関連事象対策を行うことが求められる。

A. 研究目的

がん骨転移は最多の悪性骨腫瘍であり、一方がん患者にとって骨転移は進行期になったことを示し、がんの骨転移による疼痛、病的骨折、脊髄圧迫による麻痺、高カルシウム血症などの骨関連事象を生じ、機能低下にて生活の質(以下 QOL; Quality of life) は低下する。がん骨転移に対する手術、照射、リハビリテーション(以下リハ)などによる総合的な治療結果を検討する。

B. 研究方法

新潟県立がんセンター(以下当院)にて 2009.4-2011.3 の 2 年間に諸科に入院し、手術、照射、ビスフォスホネートなどの治療後またはリハ単独で、機能改善目的にてリハを施行したがん骨転移 80 例を対象とした。対象例について治療開始後の累積生存率とリハ開始時とリハ終了までの間の最良時(増悪例では終了時)の機能的自立度評価(以下

FIM; Functional Independence Measure) および屋外歩行、屋内歩行、車椅子、ベッド上運動自立、ベッド上全介助の 5 段階で評価する移動能力をリハ開始時とリハ終了までの最良時(増悪例ではリハ終了時)を比較検討してリハを施行したがん骨転移患者の機能の改善度を検討した。

対象例の概要は男 49 例、女 31 例。年齢は 29-90 歳(平均 66.2 歳)。原発巣は肺 22、乳腺 10、前立腺 9、骨髄腫 9、その他 27、原発不明 3。部位は脊椎 48 例(うち依頼時麻痺あり 37 例)、四肢長管骨 28 例(うち大腿骨 23 例、依頼時病的骨折あり 13 例)、骨盤 4 例であった。脊椎では 48 例中 41 例は照射後うち 4 例は手術後に照射を施行して例である。また四肢骨では 28 例中 21 例に照射、17 例に手術施行、うち 11 例は手術後に照射を併施した。病的骨折例 13 例では 11 例に手術を施行、2 例は保存的固定のみである。

(倫理面への配慮)

本研究は当院倫理規定にて、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よる指針の適応対象外の研究事例にあたる個人情報情報を削除した臨床データを解析した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。また患者の個人情報保護の徹底に務めた。

C. 研究結果

対象の80例の生命予後は原病死41例(7~493日)、有病生存39例(7~984日)で累積生存率は3か月77%、6か月62%、1年47%であった。腫瘍別では乳癌、前立腺癌、骨髄腫、肺癌の順で肺癌が最も不良であった。部位別では四肢骨に比し脊椎は有意に不良であった。

次に機能の改善をみると4-133日(中央値27日)リハを行い、改善度はFIMでは60点以上改善5例、20~59点27例、1~19点24例、不変(0点)12例、増悪12例であった。5段階による移動能力でみると改善45例、不変28例、増悪7例であった。

骨転移の部位別では脊椎転移48例では37例は照射後、4例は手術および照射後リハ施行、7例はビスフォスホネート投与またはリハ単独例でリハ開始時のFIMが26-50点(8例)では改善3例(37%)、不変1例(13%)、増悪4例(50%)。リハ開始時のFIM 51-60点(17例)では改善7例(41%)、不変9例(53%)、増悪1例(6%)。リハ開始時のFIM 61-80点(10例)では改善7例(70%)、不変1例(10%)、増悪2例(20%)。リハ開始時のFIM 81-100点(7例)では改善6例(86%)、不変1例(14%)、増悪0例(0%)。リハ開始時のFIM 101-126点(6例)では改善3例(50%)、不変1例(17%)、増悪2例(33%)。リハ開始時のFIMが60点以下の機能の低い患者はリハによる機能の改善度は低かった。次にリハ開始時の麻痺の程度別に見ると開始時完全麻痺(Frankel A)の17例ではFIMは改善0例(0%)、不変13例(76%)、増悪4例(24%)、5段階評価による移動能力では改善5例(29%)、不変10例(59%)、増悪2例(12%)。不全麻痺(Frankel CまたはD)の20例ではFIMは改善7例(35%)、不変10例(50%)、増悪3例(15%)、5段階評価による移動能力では改善12例(60%)、不変7例(35%)、増悪1例(5%)。麻痺なし(Frankel E)の11例ではFIMは改善7例(64%)、不変4例(36%)、増悪0例(0%)、5段階評価による移動能力では改善11例(100%)、不変0例(0%)、増悪0例(0%)であり、完全麻痺例では機能の改善は困難で、改善

した例でも歩行可能まで改善した例はなかった。

四肢骨転移のうち荷重肢である大腿骨23例中13例は病的骨折、他の10例は切迫骨折の状態であった。病的骨折の13例中11例と骨折が切迫した10例中4例の計15例に固定または人工材料置換手術を施行した。この手術例15例中11例は照射を併施、手術未施行8例中7例は照射を施行した。他の1例は大腿骨頸上部の病的骨折例で希望にて装具装着にてリハを施行した。

手術の有無で5段階評価による移動能力の改善度をみると手術を施行した15例では改善14例(93%)、不変0例(0%)、増悪1例(7%)で1例を除き移動能力が改善し、12例(80%)は歩行可能となった。一方、保存的治療の8例では改善4例(50%)、不変4例(50%)、増悪0例(0%)で歩行可能は2例(25%)にとどまった。

上腕骨の5例はいずれも病的骨折を有し4例は手術(髄内釘4、人工骨頭1)、髄内釘の2例は照射併施、多発性の1例は照射と装具固定した。人工骨頭例と髄内釘照射併施の1例はFIMおよび上肢機能が改善したが他の3例は不変であった。

骨盤の4例は全例照射し、臼蓋転移で中心脱臼を有した例と腸骨翼転移で移動自立例は不変であった。他の2例はFIM、5段階評価による移動能力ともに改善した。骨転移患者は治療開始時に機能や全身状態が様々であり、脊椎転移による重度の麻痺が固定した例や多発骨転移を有する病的骨折例では改善は得られなかった。

転帰は自宅退院49、慢性期の医療施設への転院9、急性期病院7(全例その後慢性期の医療施設へ転院)、死亡または増悪中止15例であった。

D. 考察

がん患者にとって骨転移はがんの進行期になったことを示し、がんの骨転移による疼痛、病的骨折、脊髄圧迫による麻痺、高カルシウム血症などの骨関連事象を生じ、機能低下にて生活の質(以下QOL; Quality of life)は低下する。がん骨転移の治療成績は整形外科領域からの報告は主として手術成績であるが多くの症例は手術のほか照射や各種薬剤、リハなどを併施している。一方、原発巣治療担当科や放射線科からの報告は殆ど照射やビスフォスホネートなど保存的治療成績として報告されているがリハの関与には触れていない。本研究では総合的な治療成績を検討する目的で、各種治療後またはリハ単独でリハを施行したがんの骨転移例の機能改善度を検討した。

骨転移患者の治療開始時の状態は様々であるが、手

術可能な四肢骨の病的骨折や切迫骨折をのぞき、治療開始時に高度の機能低下を有する例では、特に治療開始時脊椎転移による完全麻痺例や、多発骨転移を有する病的骨折例では改善は得られなかった。また荷重肢である大腿骨の病的骨折例では、保存的治療のみでは骨強度が得られず立位歩行可能となる例は限定的であった。片桐、徳橋、富田などのがん骨転移全身状態評価法を用いて評価し手術を検討することが望まれる。

E. 結論

がん骨転移ではQOLの向上を計るためには病的骨折と脊髄麻痺の予防と対策が重要なポイントとなる。早期から積極的に Cancer Board など複数科による検討を行い骨転移の早期発見に努め、薬剤、手術、照射を駆使してこれらの骨関連事象対策を行うことが求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Okada K, Morita T, et al. :

Primary (de novo) dedifferentiated liposarcoma in the extremities : A multi-institution Tohoku Musculoskeletal Tumor Society study of 18 cases in northern Japan
Jpn J Clin Oncol, 41(9):1094-100, 2011

梶野宏史, 守田哲郎, 他:
過去 50 年間の骨肉腫治療の検討
がん新病誌, 50(2): 80-4, 2011

2. 学会発表

Hotta T, Morita T, et al :

Fine Needle Aspiration Cytology of Bone Tumors Using a New Hole-in-One Device
78th Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons
(2012.2.7-11 San Francisco, USA)

梶野宏史, 守田哲郎, 他 :
軟部肉腫再発例の治療成績
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

有泉高志, 守田哲郎, 他 :
悪性線維性組織球腫における細胞起源の検索と癌関連抗原 WT1 の発現解析
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

堀田哲夫, 守田哲郎, 他 :
自家照射骨を用いた患肢温存手術の適応と問題点
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

守田哲郎, 他 :
がんのリハビリテーション
—新潟県立がんセンターにおける現況と問題点—
第 6 回リハビリテーション専門医学術集会
(2011.12.10 神戸市)

守田哲郎, 他 :
がん骨転移のリハビリテーション
第 1 回がんのリハビリテーション懇話会
(2012.1.14 大阪)

G. 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

中高齢者（40歳以上）骨肉腫に関する研究

研究分担者 森岡 秀夫 慶應義塾大学医学部整形外科 専任講師

研究要旨 中高齢者（40歳以上）に発症する骨肉腫は非常にまれである。一般的に若年者骨肉腫に準じて治療が行われる。本研究では、40歳以上の骨肉腫の病態を明らかにするため、当院の治療成績を retrospective に検討した。高齢者骨肉腫は、若年者と比較して体幹およびその周囲の発生が多く、予後が不良であった。手術は3割以上に切・離断を要しており、分子標的薬など、新たな治療戦略の立案が必要であると思われた。

A. 研究目的

中高齢者（40歳以上）に発症する骨肉腫は非常にまれである。一般的に若年者骨肉腫に準じて治療が行われる。しかし、その治療成績を論じた報告は散見するのみである。そこで今回我々は、40歳以上の骨肉腫の病態を明らかにするため、当院の治療成績を retrospective に検討した。

B. 研究方法

1990年以降当院で治療した中高齢者（40歳以上）骨肉腫19例の中で、骨外性骨肉腫2例、傍骨性骨肉腫2例を除いた、通常型骨肉腫15例を対象とし本研究を行った。当科の骨・軟部腫瘍登録データベースをもとに、対象患者の性別、年齢、腫瘍発生部位などの臨床情報と治療法、予後を調査・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、この点についても十分な配慮がなされている。

C. 研究結果

対象症例の経過観察期間は8～272か月（平均60.8か月）であった。男性7例、女性8例であり、年齢は40-86（平均57.4）歳であった。発生部位は、大腿骨近位6例、遠位5例、脛骨近位、上腕骨近位、骨盤（仙・腸骨）、肩甲骨各1例であった。また、骨盤（仙・腸骨）発生の1例に放射線照射の既往を認めたが、Paget病などの骨代謝疾患を明らかに背景に有する症例はなかった。前医で非計画的治療を受けていた症例は4例存在し、そのうち3例が骨巨細胞種の診断で搔爬をされていた。13例に外科的治療を行ったが、5例は骨盤半截、股関節離断、大腿

切断など、何らかの理由により患肢温存手術を行うことが不可能であった。また、10例に対し化学療法が行ったが、投与量の減量や治療期間の短縮など、若年者と異なる対応を余儀なくされた。75歳以上の2例に対しては、進行例であることなどを理由に外科的治療も化学療法も行わず緩和的な治療のみ施行した。最終転帰はCDF7例、NED、AWDがそれぞれ1例、DODが6例であり、5年全生存率は48.8%であった。

D. 考察

中高齢者骨肉腫では若年者骨肉腫と比較し体幹発生が多く、予後が不良であることが知られている。本研究では体幹発生1例、大腿骨近位発生が6例であり、明らかに若年者の好発部位とは異なる。5年生存率は他の報告と同様、若年者より悪く、3割以上に切・離断を要していたことが本研究で示された。中高齢者骨肉腫の予後改善のためには、多施設で蓄積された症例の治療成績を解析し、予後改善のためには、分子標的薬など、新たな治療戦略の立案が必要であると思われた。

E. 結論

中高齢者骨肉腫は、若年者と比較して体幹およびその周囲の発生が多く、予後が不良であった。手術は3割以上に切・離断を要しており、分子標的薬など、新たな治療戦略の立案が必要であると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yabe H, Morioka H, et al.:

Prognostic significance of HLA class I expression in Ewing's sarcoma family of tumors

J Surg Oncol, 103(5):380-5, 2011