

高橋満, 他:

転移性骨腫瘍の骨・軟部腫瘍専門病院での治療法—放射線治療を受けた脊椎転移症例の予後—
第 86 回日本整形外科学会学術総会
(2013.5.23-26 広島)

片桐浩久, 高橋満, 他:

切除不能肉腫に対する治療戦略
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

高橋満, 他:

多発骨病変のみが進行した原発不明悪性腫瘍症例の経過
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

村田秀樹, 高橋満, 他:

小円形細胞肉腫(Ewing 肉腫ファミリー腫瘍・横紋筋肉腫)のリスク別治療成績
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

山田健志, 高橋満, 他:

高リスク小円形細胞肉腫に対する大量化学療法の適応と限界
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

和佐潤志, 高橋満, 他:

初診時肺転移を伴った右上腕部悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)の 1 例
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

野島孝之:

軟部腫瘍. 紡錘形細胞性腫瘍の病理
第 3 回鳥羽病理セミナー(2013.2.10-11 鳥羽)

野島孝之:

骨軟部腫瘍の病理診断における免疫組織化学の有用性
第 2 回神戸免疫組織診断セミナー
(2013.5.11-12 神戸)

黒瀬望, 野島孝之, 他:

軟骨分化を伴った悪性黒色腫の 1 例
第 102 回日本病理学会総会 (2013.6.6-8 札幌)

湊宏, 野島孝之, 他:

反応性中皮と悪性中皮腫における ATBF1 の核細胞質発現: 免疫組織化学的検討
第 102 回日本病理学会総会 (2013.6.6-8 札幌)

福島万奈, 野島孝之, 他:

腫瘍性骨軟化症 3 例の免疫組織化学的検討
第 102 回日本病理学会総会 (2013.6.6-8 札幌)

黒瀬望, 野島孝之, 他:

髄膜に発生した Rosai-Dorfman 病の 1 例
第 71 回日本病理学会中部支部交見会
(2013.7.13-14 福井)

中田聡子, 野島孝之, 他:

心タンポナーデで発症した肺動脈内膜肉腫の 1 剖検例
第 58 回日本病理学会秋期特別総会
(2013.11.22-23 名古屋)

野島孝之:

骨軟部腫瘍の病理診断のポイントと今後の展望
第 7 回金沢骨軟部腫瘍セミナー (2013.12.14 金沢)

中田聡子, 野島孝之, 他:

頭皮に発生した類上皮血管肉腫の 1 例
第 72 回日本病理学会中部支部交見会
(2013.12.21 名古屋)

福田華子, 野島孝之, 他:

NF1 に合併した desmoplastic melanoma の 1 例
第 72 回日本病理学会中部支部交見会
(2013.12.21 名古屋)

Oda Y:

Immunohistochemistry in mesenchymal tumors- An update. Recent advances in soft tissue and bone pathology
Companion meeting: International society of bone and soft tissue pathology
102nd USCAP Annual Meeting
(2013.3.2-8 Baltimore, USA)

Kohashi K, Oda Y, et al.:

Akt-mTOR pathway activation analysis in re-classified pediatric SMARCB1/INI1-deficient tumor
102nd USCAP Annual Meeting
(2013.3.2-8 Baltimore, USA)

Yamamoto H, Oda Y, et al.:
Fascin-1 overexpression and miR-133b down-regulation
in the progression of gastrointestinal stromal tumor
102nd USCAP Annual Meeting
(2013.3.2-8 Baltimore, USA)

Oda Y:
Molecular alterations in osteosarcoma and fibro-osseous
lesions
Bone and soft tissue tumor pathology
The 8th Asia Pacific IAP Congress
(2013.9.7 Busan, Korea)

Oda Y:
SMARCB1/INI1 deficient tumors
45th Congress of the International Society of Paediatric
Oncology (SIOP)
(2013.9.25-28 Hong Kong, China)

Maekawa A, Oda Y:
Dedifferentiated solitary fibrous tumor/ Anaplastic
hemangiopericytoma General Pathology
The 13th Korean-Japanese Conjoint Slide Conference of
International Academy of Pathology (IAP)
(2013.12.6-7 Beppu, Japan)

Iura K, Oda Y, et al.:
Malignant myoepithelial tumor
The 13th Korean-Japanese Conjoint Slide Conference of
International Academy of Pathology (IAP)
(2013.12.6-7 Beppu, Japan)

畑野美穂子, 小田義直, 他:
Ewing 肉腫における cadherin-11 の発現と臨床成績の
相関
第 86 回日本整形外科学会学術総会
(2013.5.23-26 広島)

薛宇孝, 小田義直, 他:
滑膜肉腫における Akt/mTOR 経路の活性化と臨床
病理学的背景の検討
第 86 回日本整形外科学会学術総会
(2013.5.23-26 広島)

孝橋賢一, 小田義直, 他:
小児軟部腫瘍のゲノミクス
骨軟部腫瘍分子病理学の新展開
第 102 回日本病理学会総会 (2013.6.6-8 札幌)

高木雄三, 小田義直, 他:
気管原発性横紋筋肉腫の一例
第 102 回日本病理学会総会 (2013.6.6-8 札幌)

山元英崇, 小田義直, 他:
分子病理学的予後因子と FNCLCC grading system
の比較
軟部肉腫の病理学的悪性度評価 ; FNCLCC grading
system と分子病理学的予後因子
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

遠藤誠, 小田義直, 他:
間葉系腫瘍における activating transcription factor2 の
発現
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

孝橋賢一, 小田義直, 他:
類上皮肉腫における Akt/mTOR 経路関連蛋白の発
現検討
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

久田正昭, 小田義直, 他:
横紋筋肉腫における FOXM1 発現の検討
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

遠藤誠, 小田義直, 他:
Ossifying fibromyxoid tumor における t(6;12)相互転
座と EP400-PHF1 融合遺伝子
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

遠藤誠, 小田義直, 他:
MCL1 and BCL2 expressions in mesenchymal tumors –
Which tumor is the best candidate for navitoclax
therapy?
第 72 回日本癌学会学術総会
(2013.10.3-5 横浜)

土橋洋, 小田義直, 他:
Significance of Akt activation and AKT gene gains in
bone and soft tissue tumors
第 72 回日本癌学会学術総会
(2013.10.3-5 横浜)

山田裕一, 小田義直, 他:
Activation of Akt-mTOR pathway and receptor tyrosine kinase in solitary fibrous tumors
第 72 回日本癌学会学術総会
(2013.10.3-5 横浜)

遠藤誠, 小田義直, 他:
悪性末梢神経鞘腫瘍細胞株における mTOR 阻害薬 everolimus の抗腫瘍効果
第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2013.10.17-18 千葉)

宇野大輔, 小田義直, 他:
鼠径リンパ節に発生した組織球性肉腫の 1 例
第 52 回日本臨床細胞学会秋期大会
(2013.11.2-3 大阪)

孝橋賢一, 小田義直, 他:
小児軟部腫瘍
第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会
(2013.11.29-12.1 福岡)

Kuda M, Oda Y, 他:
Forkhead box M1 expression in rhabdomyosarcoma
第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会
(2013.11.29-12.1 福岡)

Miyoshi K, Oda Y, 他:
Expression of glypican 3 in malignant small round cell tumors
第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会
(2013.11.29-12.1 福岡)

小田義直:
病理診断による腫瘍の悪性度評価
第 19 回別府医療センターがん治療セミナー
(2013.12.5 別府)

小田義直:
軟部腫瘍の病理と臨床像—軟部腫瘍の診断と治療
熊本大学医学部附属病院平成 25 年度がん診療連携拠点病院機能強化事業講演会
(2013.12.13 熊本)

蛭田啓之, 他:
腫瘍性骨軟化症の 2 例
第 102 回日本病理学会総会 (2013.6.6-8 札幌)

蛭田啓之, 他:
浸潤型軟部肉腫の病理診断と組織学的特徴
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

蛭田啓之, 他:
Phosphaturic mesenchymal tumor の 2 例
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

相羽陽介, 蛭田啓之, 他:
右大伏在静脈より発生した平滑筋肉腫の 1 例
第 25 回日本骨軟部放射線研究会
(2014.1.24-25 東京)

山口岳彦:
後腹膜の粘液性あるいは多形肉腫
第 202 回関東骨軟部腫瘍研究会
(2012.5 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

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究

研究代表者 岩本 幸英 九州大学大学院医学研究院整形外科 教授
研究分担者 松延 知哉 九州大学病院整形外科 助教

研究要旨 四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍は、円形細胞肉腫と非円形細胞肉腫に大別され、後者が大多数を占める。非円形細胞軟部肉腫に対する現在の標準治療は手術であるが、手術単独での長期生存率は約35%に過ぎない。全身的治療としての化学療法が試みられているが、その有用性は世界的にも未だ確立していない。四肢に発生する非円形細胞肉腫に対する標準治療を確立することを目的として、ADM+IFO 併用術前術後化学療法の有効性と安全性を第II相試験により評価した。平成26年1月の集計では、2年無増悪生存割合76.4%、9年無増悪生存割合65.3%、2年全生存割合91.7%、9年全生存割合81.0%と良好な成績が維持されている。平成25年度に最終解析予定であったが、より長期に経過を見るために、プロトコルを改訂し、追跡期間を5年から10年に延長した。今後も引き続き追跡調査、解析を行っていく予定である。また、転移の無い四肢発生の高悪性度骨肉腫に対し、MTX、ADM、CDDPの3剤による術前化学療法を行い、効果が不十分である症例に術後補助化学療法として上記3剤にIFOを追加する上乗せ延命効果があるかどうかを、ランダム化比較により検証する臨床試験を開始した。予定症例数は200例であり、平成22年より登録を開始し、平成26年2月現在で105例の一次登録、59例の二次登録を行っている。一方、化学療法が無効の難治例に対する治療戦略の構築のため、薬剤耐性獲得機序に関する基礎研究を行った。

A. 研究目的

四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍は円形細胞肉腫と非円形細胞肉腫に大別され、後者が大多数を占める。円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は証明されているが、非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は未だ確立しておらず、手術による切除が治療の中心となっている。しかし、肺転移を高率に生じるため、手術単独による高悪性度軟部肉腫の10年生存率は約35%と不良であり、全身的治療法としての有効な化学療法の確立が重要である。欧米における進行例に対する臨床試験では、アドリアマイシン(ADM)とイホマイド(IFO)の有効性が示されており、この2剤が非円形細胞軟部肉腫に対し最も効果的な薬剤と考えられる。一方、手術と併用する補助化学療法に関しては有効性を示すデータに乏しいが、ADMを含む補助化学療法の比較試験のメタアナリシスでは、IFOを含んでいない、薬剤強度が低いなどの問題点はあるものの、特に四肢発生例の予後を改善する可能性が示された。我が国においても、四肢原発の非円形細胞軟部肉腫の生命予後改善のために、手術と併用しうる有効な化学療法を確立することが重要である。しかし、我が国においては、軟部

肉腫進行例に対するADM+CPM+IFOの第II相試験が行われたのみであり、手術と組み合わせた補助化学療法の第II相試験が存在しておらず、第III相試験を行うための基盤が整っていない。また、我が国においてはEPIの肉腫に対する保険適応がない。

そこで、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する補助化学療法の有効性と安全性を評価する第II相試験を計画し、薬剤としては現時点で最も効果が期待できるADM+IFO併用療法を用いることとした。プロトコル作成に当たってはJapan Clinical Oncology Group(JCOG)と綿密に協議を行い、科学的かつ倫理的に妥当な試験計画を立案した。我が国で最も活発に四肢軟部肉腫の治療にあたっている26施設を、JCOG骨軟部腫瘍グループとして組織した。ADM+IFOを術前3コース、術後2コースの計5コース行い、その有効性を評価する予定とした。本研究によって、ADM+IFO療法の有効性が認められれば、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法の確立が期待される。世界的にみても、補助化学療法の有効性を示す画期的な研究となり、世界標準となりうる可能性を秘めている。

骨肉腫の治療成績はMTX、ADM、CDDPの3剤

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

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

一方、既存の化学療法に対する肉腫の抗癌剤耐性のメカニズムに関する研究は、劇的な生命予後改善効果につながる可能性がある。そこで、将来のさらなる高悪性度骨軟部腫瘍の治療成績向上に向けて、この観点からの基礎的研究も実施した。

B. 研究方法

高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する Ifosfamide, Adriamycin による補助化学療法の第 II 相臨床試験

研究形式：

多施設共同第 II 相臨床試験であり、プライマリエンドポイントは 2 年無増悪生存割合、セカンダリエンドポイントは術前化学療法の奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、心毒性発生割合、脳症発生割合、手術合併症発生割合、病理学的奏効割合とする。

対象：

1) 年齢 20~70 才、2) ECOG Performance Status 0-1、3) 四肢原発の軟部腫瘍、4) 切開生検サンプルを用いた病理診断にて非円形細胞軟部肉腫 (WHO 分類の以下のいずれか; 悪性線維性組織球腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫、多形型横紋筋肉腫、未分化肉腫、分類不能肉腫)、5) AJCC 病期分類で Stage III (T2bN0M0)、6) MRI での評価可能病変を有する、7) 切除可能、8) 未治療例かつ他の癌種に対し化学療法・放射線療法の既往がない。

化学療法スケジュール (計 5 コース)：

ADM 30 mg/m²/day (day 1-2)

IFO 2 g/m²/day (day 1-5)

以上を 3 週 1 コースとして術前 3 コース、術後 2 コースの計 5 コース実施する。

外科的切除術：

術前化学療法終了後、3 コース目の化学療法開始日より 5 週以内に広範切除術を施行する。

治療効果判定と治療の継続：

術前化学療法 3 コース終了後 MRI を撮影し、2 方向計測にて評価する。術前化学療法中に臨床的に増悪と判断された場合は、化学療法を中止して切除を行う。手術後の切除縁評価にて十分な切除縁が得られていないと判断される場合は、術後化学療法の終了後に各施設の判断により放射線療法を実施してもよい。治療終了例は再発を認めるまで追加治療を行わず経過を観察する。治療中止例の後治療は自由とする。

エンドポイントと予定症例数：

本研究のプライマリエンドポイントは 2 年無増悪生存割合、セカンダリエンドポイントは、奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間および安全性である。症例集積期間は 4 年間とし、登録終了 2 年後に主たる解析を行う。登録予定症例数は 75 例である。プロトコール治療全体の有効性の指標として、主たる解析時の 2 年無増悪生存割合が、手術単独例での術後 2 年無再発増悪生存割合の 40% を 15% 上回る 55% 程度が得られるかどうかを検討する。

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

研究形式：多施設共同第 III 相ランダム化比較試験。

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

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

患者登録とランダム割付：JCOG データセンターにて 2 段階登録を行う。一次登録後、術前化学療法を行い、手術後に切除標本の腫瘍壊死割合を病理組織学的に判定し、効果不充分例 (standard responder)

を二次登録し術後治療群のランダム割付を行う（A群・B群）。割付調整因子は施設、T因子、発生部位。著効例（good responder）には術前と同じレジメンで術後化学療法を行う（G群）。

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

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

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

A群：AP 2コース、MTX 6コース、
ADM（90mg/m²）2コース

B群：AP 2コース、MTX 4コース、
IFO（15g/m²）6コース

予定症例数：

登録期間 6年、追跡期間 10年、200例を予定症例数とする。

高悪性度骨軟部腫瘍の薬剤耐性機構の解明とその克服に関する研究

既存の抗癌剤に多剤耐性を示す肉腫細胞株を樹立し、その薬剤耐性の機序について解析した。Micro RNA(miRNA)は約 22塩基の小さな分子で、標的 mRNA の 3' -UTR 領域に結合し、蛋白への翻訳障害を通じて遺伝子の発現制御にかかわる。近年さまざまな癌において miRNA の発現異常が報告されており、その解明が進められているが、肉腫における miRNA についての報告はわずかに認めるのみである。Ewing 肉腫は化学療法の発展で、その予後は改善してきているが、化学療法耐性例や転移例においては依然予後不良である。以前より我々は Ewing 肉腫薬剤耐性株を樹立し研究を行っており、今回 miRNA と Ewing 肉腫の薬剤耐性との関連について検討を行った。

（倫理面への配慮）

参加患者の安全性確保：適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より得る。未成年者の場合は親権者より文書で同意を得るとともに本人からのアセントも得る。

3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

研究の第三者的監視：JCOG（Japan Clinical Oncology Group）は国立がん研究センターがん研究開発費指定研究 6 班（20 指-1～6）を中心に、同計画研究班および厚生労働科学研究費がん臨床研究事業研究班、合計 33 研究班の任意の集合体であり、JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。

C. 研究結果

高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する Ifosfamide, Adriamycin による補助化学療法の第 II 相臨床試験

本研究は、四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍の大多数を占める非円形細胞肉腫に対する標準治療を確立することを主目的としている。高悪性度軟部肉腫に対する化学療法の臨床研究を中心に据えており、これまでに骨軟部悪性腫瘍の治療を実施している中心的な 26 施設による全国規模の研究組織を整備し、JCOG と慎重に討論を重ね科学的根拠に基づき倫理的にも問題のない臨床研究プロトコルを作成した。各施設での IRB 審査を経て平成 16 年 3 月から症例登録を開始した。適格年齢上限を 70 歳までに引き上げ、組織型として分類不能肉腫を追加するプロトコル改訂を実施し症例集積の促進を図った結果、登録症例数は平成 20 年 9 月現在で 72 例となり、登録終了とした。また、本年度においては 2 回の班会議を開催し、定期モニタリングにより、登録症例の追跡調査、CRF 回収状況のチェック、CRF レビューを実施した。登録症例の病理中央診断委員会の検討では、これまでに病理組織診断で不適格とされた症例は 1 例のみである。また、定期モニタリングの結果では、有害事象による化学療法中止が 8 例あったが、治療関連死亡例は報告されておらず、安全性に大きな問題は生じていない。研究計画では、手術単独例での術後 2 年無再発生存割合 40%を 15%上回る 55%程度が得られるかどうかを検討する予定であったが、平成 26 年 1 月の集計では、2 年無増悪生存割合は 76.4%、9 年無増悪生存割合は 65.3%と、予想をはるかに上回る好成績が得られ

ていた。全生存割合についても、2年全生存割合は91.7%、9年全生存割合は81.0%と、生命予後が改善される可能性が高いと予測されている。より長期の予後を解析するために、本年度更に5年間追跡期間を延長し、10年間追跡を行うようにプロトコルを改訂した。一方で、本研究の後継研究として、高悪性度非円形細胞肉腫に対するアドリアマイシン(ADM) + イホスファミド(IFO)による補助化学療法とゲムシタピン(GEM) + ドセタキセル(DOC)による補助化学療法とのランダム化第II/III相試験(JCOG1306)プロトコルを作成した。平成25年12月プロトコルはJCOGの承認を受け、平成26年2月から症例登録を開始した。

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

本プロトコルはJCOGプロトコル審査委員会の承認を得て(JCOG0905)、各施設のIRB承認後、平成22年2月より順次症例の登録を開始した。平成26年1月末現在102例が一次登録、35例が二次登録ランダム化されている。一次登録ペースは予定ペースの78%とやや不良である程度であるが、二次登録ランダム化例が予想よりも少なく予定ペースの54%に留まっており、ランダム化の同意取得割合を高める必要がある。

登録開始以降、年2回の中央モニタリングが行われており、CRF回収状況のチェック、CRFレビューを実施している。若干の不適合例や逸脱、重篤な有害事象が見られており、これまで、支持療法の記述の変更、腫瘍融解症候群に対する注意喚起、G-CSFの予防投与規定の明確化、化学療法開始規準の変更等、計2回のプロトコル改訂が行われた。術後化療においては逸脱に伴う重篤な有害事象が数例見られているが、術前化療においては逸脱に伴う重篤な有害事象は見られておらず、患者リスクの最小化が担保されつつ試験が進捗しているものと思われる。JCOG0905が施設訪問監査の対象となったのは計5施設であり、同意書保管等について若干の問題は指摘されているが、その他大きな問題は指摘されていない。平成26年度以降も引き続き訪問監査の対象となる。

高悪性度骨軟部腫瘍の薬剤耐性機構の解明とその克服に関する研究

2種類のEwing肉腫の多剤耐性細胞株を用いた。マルチプレックスアッセイを用いてEwing肉腫細胞株(VH-64)とそのドキシソルビシン耐性株(VH-64/ADR)のmiRNAの発現を網羅的に解析した

ところ、miR-125bが約1.6倍と最も発現が上昇していた。定量的PCRにてもその発現上昇を確認した。miR-125bの遺伝子導入ではドキシソルビシン感受性が低下し、遺伝子抑制ではドキシソルビシン感受性が増加した。miR-125bの標的遺伝子を検索したところ、p53,bakといったアポトーシス関連因子に結合し、発現を抑制することで、薬剤耐性を獲得することが示唆された。さらに他の抗癌剤への関与を調べたところ、miR-125bはピンクリスチンおよびエトポシドへの耐性獲得にも働いていた。

D. 考察

高悪性度軟部肉腫の大多数を占める非円形細胞肉腫の長期生存率は、現在の標準治療である手術単独では約35%と不良であり、治療成績の改善が強く求められている。死因の殆どは肺転移であることから、全身的治療としての有効な化学療法の確立が必要である。しかし、世界的に見ても、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法の有効性は未確定である。進行例を対象とする臨床試験の結果から、現時点で軟部肉腫に対する奏効性が最も高い薬剤はADMとIFOと考えられるが、化学療法による進行例の生存率の有意な改善は得られなかった。そこで、手術と併用した補助化学療法によって、非進行例の生命予後の改善を得ようとする臨床研究が立案され実施されているが、その有効性はいまだ確立されていない。我が国では高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する臨床試験が少なく、切除不能の進行例に対してADM+CPM+IFO3剤併用化学療法の第II相試験が行われたのみであり、本研究で対象とする切除可能な症例に対する臨床試験は皆無である。本研究においては、登録終了後3年経過時の解析で、予想をはるかに上回る好成績であり、生命予後が改善される可能性が高いと予測される。本研究によって、JCOG骨軟部腫瘍グループは、手術可能な四肢発生高悪性度非円形細胞肉腫に対する標準治療は、ADM+IFO療法+手術療法と判断した。世界的にみても、補助化学療法の有効性を示す画期的な研究となり、世界標準となりうる可能性を秘めた極めて意義深いものである。今後も追跡調査を続け本試験を完遂することが重要である。

一方で、JCOG0304試験でADM+IFO療法により生命予後改善が期待できるものの、問題点も明らかとなってきた。重篤な合併症は認めず、治療関連死は発生していないものの、Grade3/4の好中球減少が98.6%、発熱性好中球減少症が18.2%に認められ、強い血液毒性が明らかとなった。また、最低でも5日間の入院治療が必要となり、比較的高齢者に好発

する高悪性度非円形細胞軟部肉腫においては、より毒性の軽い治療法の開発も必要である。ゲムシタビン+ドセタキセル療法 (GEM+DOC) は、進行軟部肉腫に対して有効であり安全性も高いことが報告されており、切除可能な高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対しても効果が期待できるため、ADM+IFO 療法とのランダム化比較試験を行うこととした (JCOG1306)。

若年者に好発する骨肉腫は、5年生存率約60%と予後不良な疾患であるが、我が国での年間発生数は約200例に過ぎない希少がんであり、治療開発には全国規模の多施設共同研究が必須である。骨肉腫の治療成績はMTX、ADM、CDDPの3剤を中心とする化学療法の進歩により改善されてきたが、術前化学療法による腫瘍壊死割合が90%以上の症例 (good responder) は予後がよく、90%未満の症例 (standard responder) が予後不良とされている。MTX、ADM、CDDP、3剤による術前化学療法の効果不十分例に対し、術後にIFOを加えた化学療法を行うことの有用性を検証し標準治療として確立するためには、第III相ランダム化比較試験が必要と考え、臨床試験を立案した。平成22年1月にJCOGによるプロトコール承認が得られ、平成26年1月末現在102例が一次登録、35例が二次登録ランダム化されている。一次登録ペースは予定ペースの78%とやや不良である程度であるが、二次登録ランダム化例が予想よりも少なく予定ペースの54%に留まっており、ランダム化の同意取得割合を高める必要がある。骨肉腫は患者の多くが小児であり、JCOG骨軟部腫瘍グループでは、JCOG0905の計画・実施に際して、JCOGで初めて小児患者用の「アセント文書 (本申請書に添付)」を作成し、患児に安心して研究に協力してもらえるよう努めるとともに、小児の四肢の骨軟部腫瘍に特有の、患児の成長に合わせて脚長差を調整できる伸張型人工関節を用いる際の取扱いの最適化、抗がん剤による発育障害に対する対処、患児とその両親に対する精神心理学的サポート、就学に対する配慮等について、整形外科医と小児科医の間で、日常診療以上の緊密な情報共有・連携体制の構築に努め、グループ班会議での議論等を通じて、希少がん・小児がん特有の課題の解決に向けて取り組みつつ研究を進めてきた。こうした解題への取り組みを通じて、希少がん・小児がん治療における診療科横断的、病院横断的な集学的連携体制の構築や、患児・両親へのサポート体制の質的向上、診療の均てん化が見込まれ、小児がん対策の推進に寄与し得ると期待される。

薬剤耐性獲得には様々な因子が関与するが、近年、

miRNAの関与がさまざまな臓器の癌において報告されている。Ewing肉腫のドキソルビシン耐性に関しては、miR-125bがその一部を担っていることが考えられた。機序としてはp53やbakといったアポトーシス関連因子を抑制することにより、多剤薬剤耐性に関与していることが示唆された。

E. 結論

四肢発生の高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準治療を確立することを目的とし、現時点でもっとも有効性と考えられるADM+IFOによる術前術後補助化学療法の有効性と安全性を検討する第II相試験を開始した。全国26施設からなるJCOG骨軟部腫瘍グループ内で症例登録を行い、平成20年9月で登録を終了した。平成26年の1月に解析を行い、2年無増悪生存割合は76.4%、9年無増悪生存割合は65.3%と極めて良好な成績が得られていた。本研究によってADM+IFO療法の有効性が示され、JCOG骨軟部腫瘍グループとしては高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法と判断した。一方ADM+IFO療法の強い血液毒性が明らかとなり、より毒性の軽減を目指した新規標準治療の確立を目指し、GEM+DOCとADM+IFOのランダム化比較第II/III相試験を開始した。

転移の無い四肢発生の高悪性度骨肉腫に対し、MTX、ADM、CDDPの3剤による術前化学療法を行い、効果が不十分である症例に術後補助化学療法として上記3剤にIFOを追加する上乗せ延命効果があるかどうかを、ランダム化比較により検証する臨床試験を開始した。平成22年2月より登録を開始し、平成26年1月末現在102例が一次登録、35例が二次登録ランダム化されている。二次登録ランダム化例が予想よりも少なく、ランダム化の同意取得割合を高める必要がある。

既存の化学療法に対する肉腫の抗薬剤耐性のメカニズムに関する研究は、劇的な生命予後改善効果につながる可能性がある。Ewing肉腫のドキソルビシン耐性に関しては、miR-125bがその一部を担っていることが示唆され、薬剤耐性克服の標的になり得ると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Endo M, Matsunobu T, Iwamoto Y, et al.:

Low-grade central osteosarcoma arising from bone infarct

Human Pathology, 44:1184-9, 2013

- Fujiwara-Okada Y, Iwamoto Y, et al.:
Y-box binding protein-1 regulates cell proliferation and is associated with clinical outcomes of osteosarcoma
Br J Cancer, 5;108(4):836-47, 2013
- Setsu N, Iwamoto Y, et al.:
Phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3 in soft tissue leiomyosarcoma is associated with a better prognosis
Int J Cancer, 132(1):109-15, 2013
- Endo M, Iwamoto Y, et al.:
Prognostic significance of AKT/mTOR and MAPK pathways and antitumor effect of mTOR inhibitor in NF1-related and sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors
Clin Cancer Res, 19(2):450-61, 2013
- Matsuura S, Iwamoto Y, et al.:
Epithelial and cartilaginous differentiation in clear cell chondrosarcoma
Hum Pathol, 44(2):237-43, 2013
- Endo M, Matsunobu T, Iwamoto Y, et al.:
Ossifying fibromyxoid tumor presenting EP400-PHF1 fusion gene
Hum Pathol, 44(11):2603-8, 2013
- Setsu N, Iwamoto Y, et al.:
Prognostic impact of the activation status of the Akt/mTOR pathway in synovial sarcoma
Cancer, 119(19):3504-13, 2013
- Endo M, Iwamoto Y, et al.:
Conventional spindle cell type malignant peripheral nerve sheath tumor arising in a sporadic schwannoma
Hum Pathol, 44(12):2845-8, 2013
- Takahashi Y, Iwamoto Y, et al.:
Fibrocartilaginous mesenchymoma arising in the pubic bone
Pathol Int, 63(4): 226-9, 2013
2. 学会発表
Fujiwara-Okada Y, Iwamoto Y, et al.:
Y-box binding protein-1 accelerates tumor cell cycle and associates with clinical prognosis of osteosarcoma
The 59th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society
(2013.1.26-29 San Antonio, USA)
- Endo M, Matsunobu T, Iwamoto Y, et al.:
Ossifying Fibromyxoid Tumor with A t(6;12) Translocation and EP400-PHF1 Fusion Gene
The 18th Annual Meeting of Connective Tissue Oncology Society
(2013.10.30-11.2 New York, USA)
- 田仲和宏, 岩本幸英, 他:
悪性骨・軟部腫瘍に対する GEM+DOC 療法
第 86 回日本整形外科学会学術総会
(2013.5.23-26 広島)
- 横山信彦, 松延知哉, 岩本幸英, 他:
粘液型脂肪肉腫の長期臨床成績と温熱放射線療法の有用性の検討
第 86 回日本整形外科学会学術総会
(2013.5.23-26 広島)
- 薛宇孝, 岩本幸英, 他:
滑膜肉腫における Akt/mTOR 経路の活性化と臨床病理学的背景の検討
第 86 回日本整形外科学会学術総会
(2013.5.23-26 広島)
- 湯田翔子, 岩本幸英, 他:
内軟骨腫と軟骨肉腫の細胞診標本における有用な鑑別点の検討
第 54 回日本臨床細胞学会総会
(2013.5.31-6.2 東京)
- 遠藤誠, 松延知哉, 岩本幸英, 他:
神経鞘腫から発生した悪性末梢神経鞘腫瘍の一例
第 125 回西日本整形・災害外科学会学術集会
(2013.6.8-9 福岡)
- 遠藤誠, 松延知哉, 岩本幸英, 他:
13 年の経過で骨梗塞から発生した骨内高分化骨肉腫の一例
第 125 回西日本整形・災害外科学会学術集会
(2013.6.8-9 福岡)

中村公隆, 松延知哉, 岩本幸英, 他:
診断に難渋した股関節炎を伴った若年者大腿骨頸部類骨骨腫の2例
第125回西日本整形・災害外科学会学術集会
(2013.6.8-9 福岡)

長谷川匡, 岩本幸英, 他:
軟部肉腫における MIB-1 grading system と FN-CLCC grading system の比較
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

遠藤誠, 岩本幸英, 他:
間葉系腫瘍における activating transcription factor2 の発現
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

孝橋賢一, 岩本幸英, 他:
類上皮肉腫における Akt/mTOR 経路関連蛋白の発現検討
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

久田正昭, 岩本幸英, 他:
横紋筋肉腫における FOXM1 発現の検討
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

遠藤誠, 松延知哉, 岩本幸英, 他:
Ossifying fibromyxoid tumor における t(6;12)相互転座と EP400-PHF1 融合遺伝子
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

鍋島央, 松延知哉, 岩本幸英, 他:
脂肪肉腫における腫瘍関連マクロファージの役割の検討
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

松延知哉, 岩本幸英, 他:
下肢発生悪性骨腫瘍に対する腫瘍用人工関節再建症例における術後成績の検討
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

播戸谷勝三, 松延知哉, 岩本幸英, 他:
第5腰椎発生骨巨細胞腫に対する total en bloc spondylectomy(TES)の治療成績
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

横山信彦, 松延知哉, 岩本幸英, 他:
膝関節周囲に発生した骨巨細胞腫の術後成績の検討
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

松本嘉寛, 松延知哉, 岩本幸英, 他:
多発性遺伝性外骨腫症における脊柱変形の検討
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

中村公隆, 松延知哉, 岩本幸英, 他:
診断に難渋した股関節炎を伴った若年者大腿骨頸部類骨骨腫の2例
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2013.7.11-12 東京)

湯田翔子, 岩本幸英, 他:
軟骨肉腫と内軟骨腫の細胞像の比較検討
第29回日本臨床細胞学会九州連合会学術集会
(2013.7.27-28 福岡)

遠藤誠, 松延知哉, 岩本幸英, 他:
悪性末梢神経鞘腫瘍細胞株における mTOR 阻害薬 everolimus の抗腫瘍効果
第28回日本整形外科学会基礎学術集会
(2013.10.17-18 千葉)

遠藤誠, 松延知哉, 岩本幸英, 他:
膝蓋下脂肪体から発生した chondroid lipoma の一例
第126回西日本整形・災害外科学会学術集会
(2013.11.9-10 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

JCOG0905 登録症例数の解析

研究分担者 平賀 博明 北海道がんセンター腫瘍整形外科 医長

研究要旨 現在登録進行である JCOG0905 の 2013 年一次登録数は 29 例であり、2012 年と同様、予定登録数である 33 例を下回った。また、二次登録数も 58 例と予定の 7 割り程度と低迷している。参加施設へのアンケートによると、JCOG0905 適格例数に著変はなかったが、そのなかでの登録数が減少していた。特に施設により登録数の割合に差がみられた。また、二次登録前プロトコル治療中止のうち、3 割程度は今後避けうる理由によるものであった。

A. 研究目的

骨肉腫術後補助化学療法における Ifosfamide 併用の効果に関するランダム化比較試験 (JCOG0905) は本邦初となる骨軟部腫瘍についての第 III 相試験である。6 年間で 200 例の一次登録を予定していたが、2013 年の一次登録数は 29 例であり、年間登録予定数の 33 例を下回った。一次登録症例数に対する二次登録症例数の割合も予定より低いため、一次登録数を予定以上に確保する事と、二次登録の割合を上げることが急務である。本研究の目的は、試験参加施設で治療された全骨肉腫症例数の実態を調査し、JCOG0905 の一次登録数減少と二次登録割合が低下している原因を明らかにする事である。

B. 研究方法

2011 年から 2014 年まで毎年 1 月に、JCOG0905 参加全 26 施設に対して、前年の 1 年間に各施設で新たに診断した骨肉腫の症例数に関するアンケート調査を行った。質問項目は全骨肉腫症例数（転移例、体幹発生例、中高齢者発生例を含む）、JCOG0905 適格症例数、JCOG0905 適格例中、試験参加についての説明を行えなかった症例の数およびその理由、JCOG0905 参加についての説明を行ったが、同意を得られなかった症例の数およびその理由である。アンケートは JCOG 骨軟部腫瘍グループのメーリングリストを通じて配布され、各施設のコーディネーターが主体となって返答していただいた。また、二次登録前のプロトコル治療中止理由をモニタリングレポートから抽出分類し、無効中止であった 12 例については各施設から画像を取り寄せ研究事務局で解析した。

(倫理面への配慮)

アンケートには症例の個人情報の記載が必要なよう配慮した。

C. 研究結果

アンケートは全 26 施設 (2014 年は 28 施設) から回答を得る事ができた (表 1.)。全骨肉腫症例は 2012 年に 84 例とやや落ち込んだものの、概ね 100 例前後で推移していた。国内の骨肉腫新規発生が約 200 例であるので、JCOG 骨軟部腫瘍グループで約半数を診療している結果であった。JCOG0905 適格例は全症例の 4 割から 5 割程度であった。2013 年については非適格例 53 例中、27 例が 41 歳以上、13 例は転移あり、9 例は発生部位が適格外、1 例は病理診断が適格外、2 例は Li-Fraumeni 症候群、1 例は HBs 抗原陽性のため非適格であり、ほぼ想定通りであった。試験参加についての説明を行えなかった症例数は各年とも少数であったが、試験説明を行っても同意が得られない例が漸増した結果、適格例中の登録例の割合は 8 割弱から約 6 割に低下してきている。同意を得られなかった理由はランダム化に対する拒否が主因であると思われたが、臨床試験に対する理解不足に起因すると思われる不同意も散見された。また、適格症例に対する登録例数の割合は施設により大きく異なっていた (図 1.)。

表1.

	2010年	2011年	2012年	2013年
全骨肉腫症例	108	112	84	100
JCOG0905適格例	40	42	37	47
臨床試験についてIC(-)	—	3	1	5
IC(+) 同意(-)	—	7	11	13
登録例	16	32	25	29
IC取得率	—	82.1%	69.4%	69.0%
登録例/適格例	—	76.2%	67.6%	61.7%

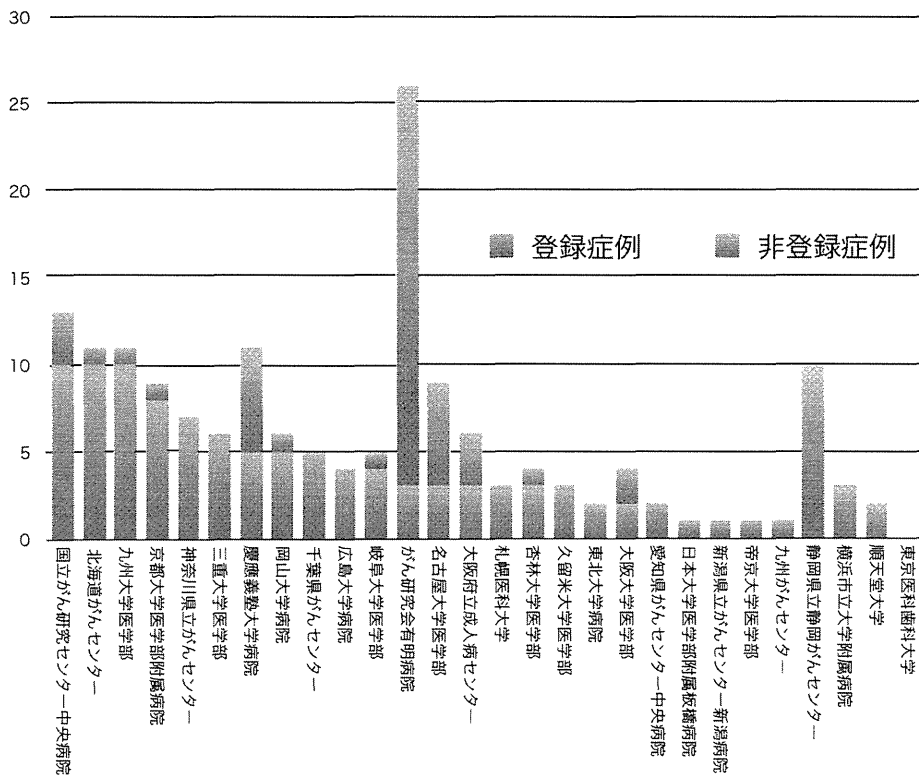


図1. JCOG0905適格症例に対する登録症例数の割合。

二次登録前のプロトコール治療中止 27 例の中止理由は、無効中止が 12 例、有害事象が 8 例、有害事象と関連のある患者拒否が 5 例、その他が 2 例であった。無効中止のうち、2 例は登録時に肺転移とは確定できない複数の肺結節が、治療中に顕然化していたものであった。また、原発巣が施設判断で PD とされた 10 例のうち、2 例は研究事務局での計測では non-PD と判断された (表 2.)。有害事象によるプ

ロトコール治療中止 8 例の内訳は、腎毒性が 5 例と最多であり、感染 2 例、MTX によるアレルギーが 1 例であった。有害事象と関連のある患者拒否は、3 例が効果が不十分であることに起因しており、2 例はランダム化に対する拒否であった。その他の 2 例は、登録後の病理診断変更による事後不適格が 1 例、二次登録の欠損が 1 例であった。

表2.

No.	Base line				PD判定時				評価						
	長軸	長径	短径	積	長軸	長径	短径	積	長軸比	長軸評価	水平断面積比	水平断面評価	非評価病変	新病変	総合評価
9	6.2	4.7	2.8	13.2	9.6	6.4	4.7	30.1	154.8%	PD	228.6%	PD			PD
	6.9	4.6	2.7	12.4	9.3	6.3	4.5	28.4	134.8%		228.3%				PD
15*													PD		PD
														肺	PD
22	11.8	3	2.8	8.4	13.6	4.7	3.8	17.9	115.3%	non-PD	212.6%	PD			PD
	11.9	3.1	3	9.3	14.6	7	6.2	23.4	122.7%		466.7%				PD
23	7.2	5.1	3.9	19.9	7.2	5.9	4.7	27.7	100.0%	non-PD	139.4%	non-PD			non-PD
	7.7	4.6	4	18.4	7.3	5.6	5.1	28.6	94.2%		155.2%				PD
33	11.2	6.7	4.9	32.8	11.6	6.4	5	32.0	103.6%	non-PD	97.5%	non-PD	PD		PD
													PD		PD
40*	12.1	7.2	5.5	39.6	-	8.0	7.0	56.0			141.4%	PD	PD		PD
														肺	PD
49	5.4	4.7	3.8	17.9	5.4	4.8	3.6	17.3	100.0%	non-PD	96.8%	non-PD			non-PD
	5.4	4.4	3.7	16.3	6.5	4.9	3.7	18.1	120.4%		114.4%				PD
55	8	4.5	3.2	14.4	9.2	5.8	4.9	28.4	115.0%	non-PD	197.4%	PD			PD
	7.9	4.4	3.1	15.0	8.7	6	5.4	32.1	110.1%		216.6%				PD

各症例の上段が研究事務局測定、下段が施設測定。下線は研究事務局判断と施設判断が異なった症例。

*: 登録時の微小肺結節が増大し、肺転移と確定した症例。

D. 考察

JCOG0905 一次登録症例数の減少は、適格症例数の減少ではなく、適格症例数に対する登録例割合の減少が原因であった。しかし、適格症例に対する登録症例数の割合は参加施設間で0%から100%まで大きく異なっており、適格症例数が多い施設で必ずしも登録例が多い傾向ではなかった。今後、登録症例割合の低い施設での登録を増やす努力が必要と思われた。

二次登録前のプロトコール治療中止が予想よりも多く、二次登録が進んでいないのが現状である。無効中止について研究事務局で画像の再評価を行ったところ、原発巣の増大によりPDとされた10例中2例は、研究事務局判断ではnon-PDであり、明らかな増大とはいえない状態であった。これらの症例で明らかな臨床上の増悪がなければ、プロトコール治療を中止する必要はないと思われた。このような状態にある患者については、すでにプロトコール改訂でプロトコール治療継続を促す文章を追加しており、推移をみている状況である。

有害事象によるプロトコール治療中止の多くは腎毒性によるものであった。これに対してもプロトコール改訂で治療前後の補液の追加などを追記し対応してきたが、まだ同様の腎毒性が散発している。多くはシスプラチンによる腎毒性であるため、現在シスプラチンの投与日数を1日から2日以上に延長する方向でプロトコール改訂を準備している。

E. 結論

JCOG 骨軟部腫瘍グループでのJCOG0905 適格例は、骨肉腫国内新規発生の約半分を占めており、患者集積力を充分維持していた。一方、施設間で登録率が異なっており、登録率の低い施設での患者登録を進めることが必至であると考えられた。二次登録前のプロトコール治療中止については、すでにプロトコール改訂や班会議の議論で対応してきたが、シスプラチンによる腎毒性については、さらに改訂が必要と思われ、現在準備中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Saito A, Hiraga H, et al.:

Clinical experience using a tensor fascia lata flap in oncology patients

Surg Today, in press 2013

Suzuki H, Hiraga H, et al.:

Adult Rhabdomyoma of the Extremity
Int J Surg Pathol, in press 2013

Saito A, Hiraga H, et al.:

The posterior thigh flap revisited: clinical use in oncology patients

Surg Today, in press 2013

2. 学会発表

平賀博明, 他:

JCOG プロジェクトから見た化学療法の展望
第86回日本整形外科学会学術総会
(2013.5.23-26 広島)

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

脊椎および骨盤骨に発生した骨肉腫・骨悪性線維性組織球腫の治療成績
—手術療法と重粒子線治療の比較—

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 四肢などに発生した切除可能な骨肉腫や高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法の確立については、主研究の解析により一定の見解が得られつつある。今回は切除困難な体幹部発生の高悪性度骨腫瘍に対して、体系的治療の糸口を探ることを目的として本研究を行った。

脊椎および骨盤骨に発生し、臨床的態度が類似している骨肉腫・骨悪性線維性組織球腫（以下骨 MFH）を対象組織型とした。局所治療として手術と重粒子（炭素イオン）線治療（CIRT）の症例群に分け、転帰、全生存率、局所制御率、化学療法（化療）のコース数などを検討した。全 12（手術群 7、CIRT 群 5）例で、転帰は CDF 7（同 4、3）例、DOD 4（同 3、1）例、他因死は CIRT 群に 1 例認めた。全例の 2 年・5 年全生存率は 66.7%・57.1%、手術群で 71.4%・57.1%、CIRT 群では 60%・60% で差はなかった。2 年局所制御率では手術群の 57.1% に比べ CIRT 群では 100% と良好な傾向があった。また主たる死亡原因を遠隔転移と局所制御不能に分けると、手術群では 3 例全例局所制御不能によるものであったが、CIRT 群の DOD の 1 例は遠隔転移によるものであった。病巣体積に関しては、手術群の方が大きい傾向があったが、全例では体積の大小で生存率は同等であった。

CIRT は局所制御に優れているようだが、重篤な合併症をきたす懸念もあり、今後は両治療法の弱点を相互補完するような治療戦略も考慮するべきである。

A. 研究目的

四肢原発の骨・軟部肉腫に対しては手術療法と補助化学療法による治療の体系化は確立しつつあるが、体幹部発生例ではさらに発生頻度が低く、解剖学的に根治的切除も困難な場合が多いため治療の標準化が遅れている。特に体幹部発生の高悪性骨肉腫および骨悪性線維性組織球腫（以下骨 MFH）は、ある程度化学療法感受性を有するものの、いまだ全生存率、局所制御率も低く、予後不良な疾患集団である。一方近年、これら切除不能症例に対して炭素イオン線による重粒子線治療（以下 CIRT）の局所制御に関する一定の成果が報告されているが、手術と比較した報告はほとんどない。

四肢原発悪性骨腫瘍とは異なり体幹骨発生の場合、遠隔転移だけではなく、局所病巣の進行が生命予後に関与する。今回、脊椎・骨盤骨に発生した骨肉腫および骨 MFH の臨床像、治療効果、有害事象をレトロスペクティブに調査し、化療、切除術、重粒子線治療の役割を明らかにすることを目的とする。またそれにより本疾患群に対する治療の体系化の糸口を探る。

B-1. 対象および方法

1987 年 8 月以降に診断した脊椎・骨盤骨原発の骨肉腫と骨 MFH で、高悪性、初診時遠隔転移のない 12 例を対象とした。男性 9、女性 3 例で、骨肉腫 8、骨 MFH 4 例、治療開始時平均年齢は 40（16～65）歳である。発生部位は、腸骨 8 例、仙骨、恥骨、胸椎、腰椎各 1 例ずつであった。病巣の大きさは、画像上 3 方向の径を測定し、楕円体にみたくて近似体積を算出した。これらを主たる局所治療により手術群 7 例と CIRT 群 5 例に分け、転帰、全生存率および局所制御率を体積・治療群・化療のコース数などにより検討した。なお手術群では減量・搔爬術を除き、一塊切除が可能であったものとし、体積は 500ml 以上と未満に、化学療法のコース数では 8 コース以上と未満に分けて検討した。

B-2. 倫理的配慮

1. 研究対象者の人権保護

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および「疫学研究に関する倫理指針」に従って本研究を実施する。

2. 同意の取得

下記の理由から、原則として新たに患者から同意の取得は行わない。

- 1) 神奈川県立がんセンター骨軟部腫瘍外科において診断した患者（死亡者を含む）を対象とすること。
- 2) レトロスペクティブ研究であること。
- 3) 保管されている診療情報のみを利用する研究であり、新たに診断・治療の介入を行う研究ではないこと。
- 5) 新たに患者から試料の採取を行う研究ではないこと。
- 6) 保管されている生体由来の資料（組織、血液、遺伝子など）を利用する研究ではないこと。
- 7) 個々の患者が特定される個人情報（ID・氏名）については、各々の施設内でのみ取り扱うこと。
- 8) 個人を特定できる情報は研究成果で公表されないこと。

C. 研究結果

組織型ごとの治療開始時年齢は、骨肉腫では 15～65 歳、骨 MFH は 26～57 歳とともに平均 40 歳であった。平均近似体積は骨肉腫が 625ml、骨 MFH では 497ml で骨肉腫の方が大きい傾向があった ($p=0.11$)。治療群ごとでは、平均年齢に差はなく（手術群 40.6 歳、CIRT 群 39.2 歳）、平均体積は手術群 (719ml) の方が CIRT 群 (391ml) より大きい傾向があった ($p=0.12$)。

転帰は CDF 7 (手術群 4、CIRT 群 3)、DOD 4 (手術群 3、CIRT 群 1)、他因死 1 例 (CIRT 群：消化管穿孔) であった。全例の 2 年・5 年全生存率は 66.7%・57.1% であり、病巣の大きさによる検討では 500ml 以上で 60%・60%、未満が 71.4%・53.6% と有意差を認めなかった ($p=0.83$)。治療コース数では、8 コース以上で 100%・80%、8 コース未満で 33.3%・33.3% ($p=0.06$) と、化療回数が多い方が予後良好の傾向があった。局所治療ごとの 2 年・5 年全生存率は、手術群で 71.4%・57.1%、CIRT 群では 60%・60% で差はなかった。

次に 2 年・5 年局所制御率をみると、全例では 72.9%・62.5%、500ml 以上で 80%・53.3%、未満が 68.6%・68.6% と有意差を認めなかった ($p=0.71$)。同じく治療群ごとでは、手術群の 57.1%・42.9% に比べ、CIRT 群では 100%・100% で良好な傾向があった ($p=0.088$)。重篤な合併症としては、CIRT 群の他院死の 1 例は治療後の消化管穿孔による可能性が否定できなかった。

D. 考察

四肢原発悪性骨腫瘍とは異なり体幹骨発生の場合は、遠隔転移だけではなく局所病巣の進行が生存を脅かす。また CIRT では病巣の体積が 500ml 以上で予後不良といわれている。今回の手術群には、CIRT 導入以前のかかなり大きな病巣の症例も含まれていたが、生存率は CIRT 群と同等であった。手術と CIRT 治療後の局所再発の定義に関する問題は未解決だが、CIRT は局所制御に優れており予後に貢献していると思われる。ただし重篤な合併症をきたすおそれも否定できず、今後は両局所治療法の弱点を相互補完する治療戦略も考慮すべきであると考えられる。今回の調査では、8 コース以上化療を行った症例は予後良好であったが、不良例は早期に遠隔転移をきたしており、結果として化療回数に限界があった。体幹骨発生の骨肉腫・骨 MFH の治療を体系化するためには、さらに多施設研究により予後因子や全身化学療法の意義を検討する必要がある。

E. 結論

1. 体幹部発生の高悪性度骨腫瘍に対する体系的治療の糸口を探ることを目的として、脊椎および骨盤骨原発の骨肉腫と骨 MFH の臨床成績を検討した。主たる局所治療法により手術群と重粒子(炭素イオン)線治療群に分けて調査した。

2. 転帰は CDF 7 (手術群 4、CIRT 群 3)、DOD 4 (手術群 3、CIRT 群 1)、他因死 1 例 (CIRT 群) であり、全例の 2 年・5 年全生存率は 66.7%・57.1% であった。

3. 両治療群で生存率の差は認めなかったが、重粒子線治療群の方が局所制御に優れている傾向があった。ただし重篤な合併症をきたすおそれも否定できず、今後は両局所治療法の弱点を相互補完する治療戦略も考慮すべきであると考えられる。

4. 体幹骨発生の骨肉腫・骨 MFH の治療を体系化するためには、多施設研究により予後因子や全身化学療法の意義を検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Iwata S, Hiruma T, et al.:

Prognostic Factors in Elderly Osteosarcoma Patients: A Multi-institutional Retrospective Study of 86 Cases
Annals of Surgical Oncology, 21(1):263-8, 2014

2. 学会発表

浅野尚文, 比留間徹, 他:

類上皮肉腫の治療成績

第 86 回日本整形外科学会学術総会

(2013.5.23-26 広島)

比留間徹, 他:

脊椎および骨盤骨に発生した骨肉腫・骨悪性組織球腫の治療成績

第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2013.7.11-12 東京)

竹山昌伸, 比留間徹, 他:

2nd line としてのゲムシタビン, タキサン系薬併用化学療法の治療成績

第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2013.7.11-12 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

高度悪性骨軟部腫瘍に対する薬物療法に対する基盤的研究

研究分担者 中馬広一 国立がん研究センター 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 科長

研究要旨 高齢化が進み、若年者の骨肉腫の減少し、相対的に壮年、高齢者の骨肉腫、骨 MFH 症例の増加している。本腫瘍群は、組織学的に非常に多様で、近年の分子生物学的研究から、組織別ごとに発がん関連の遺伝子変異、融合遺伝子の存在、増殖、細胞分裂、シグナル伝達経路、転移性などのプロファイル解析が進行中である。高齢者は、若年者と比較して、通常の化学療法剤に対する忍容性は低く、多くの後ろ向き研究が主体で、前危険球でも向き化学療法の有用性がない。小児、若年者は、薬物療法忍容性も高く、短縮、多剤併用等の強化方法を目指した開発研究であった。同様の手法での高齢者治療開発は困難で、忍容性の高い新規薬剤の開発、少量長期投与などの既存薬物の新規投与スケジュールを再検討等の新しい試みが必要である。

軟部腫瘍の進行症例では、昨年パゾパニブの承認、特徴的な有害事象の対策やモニタリング、有効な組織型解析、長期投与や既存抗がん剤との併用研究などの前向き研究の実施が不可欠である。四肢悪性軟部腫瘍に対する導入化学療法では、アドリアシン、イホマイド併用(AI療法)は、若年者では最も有用な治療スケジュールである(JCOG0304)。高齢者へ負担が大きく推奨度は低い。より消化器毒性が低いジェムザール、ドセタキソール併用療法の四肢原発腫瘍に対する有用性を検証する臨床試験をDG療法(JCOG1306)が開始となった。高齢者発生の骨軟部悪性腫瘍の治療開発に関する基盤的研究の結果を示す。

A. 研究目的

骨・軟部腫瘍の実臨床では、多様な発生部位、組織型、病態、発生年齢、主要臓器機能背景等を持ち、治療対象の高齢化に伴い有害事象、既往症、併用薬剤に配慮しつつ、根治のみならず、患肢温存、機能温存など高い治療成果が求められている。不適切な実験的治療の実施で、根治の機会を喪失させるだけでなく、精神的経済的負担は極めて大きい。実臨床における問題点、安全性を調査、検証し、臨床研究グループ内の診療レベルの質を高めるためにも、多施設共同臨床試験の実施を目指す。

B. 研究方法

匿名化された症例、臨床データを集積して、高齢者の骨肉腫、骨 MFH に対する薬物治療に関する後ろ向き研究を行った。進行悪性軟部腫瘍の新規薬物療法に関する有害事象集積、骨転移分野では、高齢者の症例集積を行い、単施設調査検討を行った。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)、

個人情報保護法を遵守し、各施設で匿名化された治療、診療データ、各施設へ行ったアンケート調査データを使った分析研究を行う研究を計画し、共同研究は各施設 IRB の承認を受けた。

C. 研究結果

(骨肉腫)

若年者骨肉腫は、JCOG0905 進行中で、2 症例の 2 次登録が行われた。近年、中年、高齢者発生の骨肉腫、多形型骨腫瘍の症例の発生が多く、多施設後ろ向き検討では、化学療法の有用性は確認されなかった。

中壮年、高齢者(70才未満)の骨肉腫

中壮年、高齢者(70才未満)の骨肉腫は、使用可能な薬物として、イホマイド、アドリアシン、シスプラチンの3剤が主体で、毒性からも実施可能な用量も低めに設定して治療されている。若年者と異なり、忍容性が低く有用性についても結論は得られていない(Iwata S. Ann Surg Oncol (2014) 21:263–268)

現状の治療実践

骨肉腫に対する奏功性が発現するには高用量が必要と考えられ、若年者の治療経験から

CDDP80-100 mg/m²、ADR60 mg/m²、IFO10-12g/m²が設定されてきた。しかし、50-60才以降の症例では、術前治療であっても、4-6回クールの治療で化学療法が終了する症例も多い。

関東臨床研究グループで、後ろ向き検討でも、現在のところ、薬物療法の上乗せ効果は確認出来なかった。

(悪性軟部腫瘍)

多くの癌腫で分子標的薬が承認され、広く臨床に活用されている。悪性骨軟部腫瘍分野では、GISTに対するイマチニブに続き、抗VEGF剤、抗体のスーニチブ、ソラニチブの悪性軟部腫瘍でも奏効例が観察され、意欲的に第2相臨床研究が実施されたが、多様な組織亜型を存在する進行再発悪性軟部腫瘍全体に対する有用性は確認されませんでした。しかし、既存の化学療法に抵抗性組織型の血管肉腫、孤立性線維性腫瘍(SFT)、胞巣状軟部肉腫などに、有効例が報告、確認されつつある。

抗VEGF作用を持つマルチチロシンキナーゼ阻

害剤であるパゾパニブの第2相比較試験国際共同治験が2008年から実施され、3か月の無増悪期間延長が観察されたことを根拠に、昨年11月に日本でも承認された。骨軟部腫瘍分野の希少がんの分野で大きな話題となっている。既存の抗がん剤と異なり、抗VEGF剤では、凝固系異常、心臓・血管障害、手足過敏症候群、中止後の急速増悪などの慣れない有害事象プロファイルが観察されている。厳重なモニターリングと緊急対応が極めて重要である。

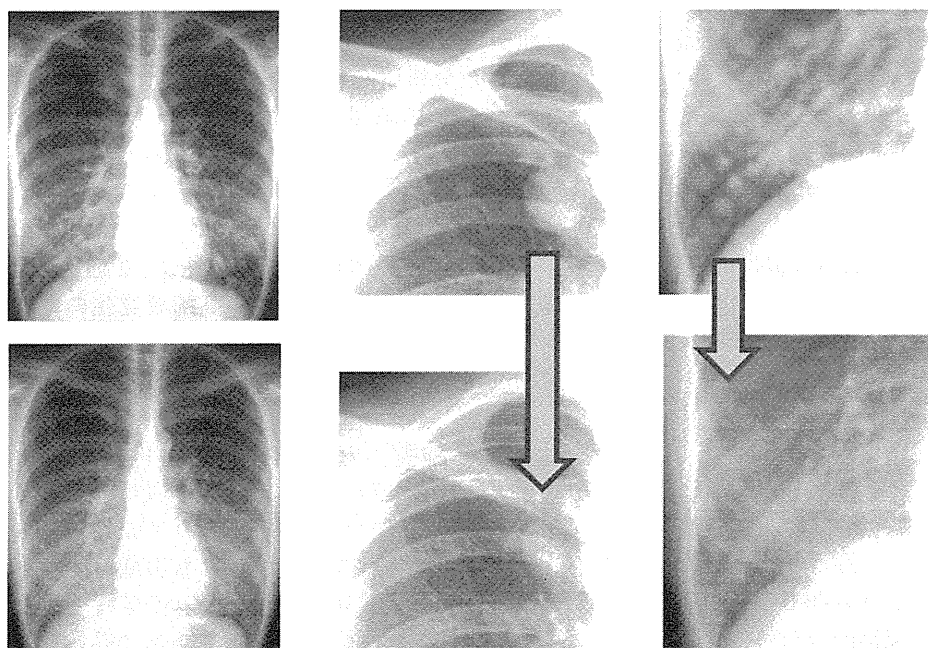
現在、四肢原発非円形細胞型悪性軟部腫瘍に対するアドリアシン、イホマイド補助化学療法研究(JCOG0304)は経過観察中で、ジェムザール、ドセタキセル併用療法の有用性に関する補助化学療法研究準備中である。再発転移症例に対する症例での投与量、有害事象検討では、パゾパニブに関する有用性検討を継続し、対処方法に習熟するとともに、長期コントロールの為に既存薬剤との併用、最適スケジュール開発研究が不可欠である。

症例 1

パゾパニブ長期投与症例 (1年超えた症例)

右頬部胞巣状軟部肉腫、肺転移症例。600mgから投与を開始して、肺転移が縮小したので、そのまま継続し、投与継続10カ月後、血小板減少が出現したので減量し、現在400mgして3か月经過したが、肺転移の縮小状態を維持している状況であった。

少量、長期投与の、コンプラアンスを維持し、重篤な有害事象を発生しないで、内服コンプラアンスの



胞巣状軟部肉腫、肺転移症例 パゾパニブの長期投与で、肺転移の縮小が継続している。600mgから、400mgに減量して継続している。