

吉川秀樹:

整形外科医が誤診しやすい骨軟部腫瘍  
第 36 回武蔵南部整形外科研究会学術講演会  
(2013.11.2 川崎)

吉川秀樹:

骨軟部腫瘍診断のピットフォール: 誤診例を中心に  
京都整形外科医会 11 月定例会  
(2013.11.16 京都)

吉川秀樹:

骨軟部腫瘍診断のピットフォール: 誤診例からの教訓  
第 6 回運動器 An Update  
(2013.11.21 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

骨巨細胞腫肺転移に対する治療方針の確立

研究分担者 保坂 正美 東北大学大学院医学系研究科整形外科 講師

研究要旨 私たちが経験した骨巨細胞腫肺転移例の経過を踏まえ、その治療方針について検討した。骨巨細胞腫肺転移例 6 例中、肺転移が直接の死因となった症例はみられなかった。肺転移巣は全生存例において拡大は見られず、うち 1 例は縮小した。肺転移に対するフォローアップについては、基本的には単純 CT 画像での定期検査を術後 10 年間行い、肺病変が確認された時点で生検を考慮し、病理学的評価を行うことが必要と思われる。肺転移の治療については両側多発性で、局所根治的摘出が困難な場合は、手術せず経過観察を行う選択肢を考慮すべきと考えられた。また、近年、骨巨細胞腫に対する抗 RANKL 抗体製剤（denosumab）の有効性が確認されていることから、肺転移に対して積極的に投与を検討すべきと思われた。

#### A. 研究目的

間葉系腫瘍において多核巨細胞を有する巨細胞系腫瘍は、組織学的に紡錘形および多辺形の単核細胞、泡沫細胞、多核巨細胞などの多様な細胞成分により構成されている。しかし、起源および多核化の機序は未だに知られていない。また多核巨細胞を有する細胞培養株の報告も少ない。骨巨細胞腫は組織学的に良性の範疇に属するものの、臨床的には骨内および軟部組織に局所再発する傾向が強く、骨巨細胞腫においては肺転移の報告が散見されるものの、長期経過および治療指針についての報告は数少ない。本研究の目的は、当施設で経験した骨巨細胞腫肺転移例の経過を踏まえ、その治療方針について検討することである。

#### B. 研究方法

1978 年より 2012 年に当科で経験した骨巨細胞腫 78 例において、肺転移例は 6 例である。原発の発生部位は大腿骨 3 例、脛骨 2 例、胸椎 1 例である。年齢は 15 から 45 歳、平均 28 歳、女性 5 例、男性 1 例である。肺転移症例の臨床像、画像所見（原発、転移巣）、治療法、予後を検討した。肺転移巣の経過については胸部単純 X 線 正面像で径 5mm 以上の病変の面積を panel digitizer で計測した。

（倫理面への配慮）

本研究は臨床情報の利用と公表について、患者本人または代諾者に対し、治療時に包括的同意を取得している。また本研究は本学の倫理規定に基づく後ろ向き臨床研究であり、研究による患者への不利益は発生しないものと考えられる。

#### C. 研究結果

肺転移の症例は全例、原発巣の初回術式は病巣掻爬術であり、全例、骨内の局所再発をきたしていた。うち 3 例は骨外の軟部組織の再発も伴っていた。原発巣の初回手術より肺転移の発見までの期間は 4 から 38 カ月、平均 13 カ月だった。1998 年以降はあらたな肺転移症例は確認されなかった。肺転移は単発が 1 例、多発が 5 例だった。3 例に手術を行った。うち開胸手術が 2 例、胸腔鏡視下手術が 1 例だった。また手術例のうち 1 例は、その後両肺に照射を行った。予後は、NED(no evidence of disease)が 1 例、AWD(alive with disease) が 4 例（肺転移のみが 3 例、肺転移+局所再発が 1 例）、DOD(died of disease) が 2 例であった。DOD 例は死因として、胸椎の再発巣の気管への浸潤による気道閉塞および二次性骨肉腫によるあらたな肺転移によるものと考えられ、骨巨細胞腫の肺転移が直接の死因となった症例はみられなかった。肺転移巣の占拠率は全生存例において拡大は見られず、うち 1 例は明らかな縮小傾向が見られた。

#### D. 考察

骨巨細胞腫は肺転移および骨内や軟部組織への再発をおこすことが特徴である。軟部組織への再発について Cooper らは初回手術の際の残存腫瘍細胞の軟部組織への播種が理由であると述べている（Radiology. 153(3):597-602, 1984）。また、三木らは掻爬後に腫瘍細胞が血流に乗り肺に移動すると同時に局所（術野）に播種をおこすと述べており、掻爬時の手袋交換・ジェット洗浄・軟部組織の被覆が

肝要であると述べた (Arch Jpn Chir 57(1): 17-24, 1988)。当科の症例でも肺転移巣は全例、初回術式が搔爬後で、全例再発を伴っており、うち3例は軟部組織(骨外)の再発を伴っていた。

骨巨細胞腫は発生部位が関節近傍に多く、発症年齢が20歳台に最も多いことから、できるだけ骨温存的治療を行うことが推奨される。当科では、基本的な術式を、直視下でエアトームを用いる拡大搔爬および術中補助療法(無水エタノール処理)に変更することより、1998年以降、肺転移がみられていない。以上より肺転移のコントロールのためには、原発巣の再発のコントロールが特に重要であると考えられた。

肺転移は、ほとんどが多発性であり、腫瘍をすべて切除することが困難な場合が多い。また、手術例と非手術例では明らかな予後の差が見られず、非手術例で縮小した症例が報告されており、当科の症例も全例拡大傾向はみられず、うち1例に著しい消褪傾向がみられたことから、肺転移した場合でも、手術せず保存的に経過を観察する選択を十分考慮すべきと思われた。しかし、肺病変については画像診断のみでの診断が困難な場合がみられ、他の肺腫瘍との鑑別が問題となるため、診断確定のための検査(CTガイド下生検など)を考慮すべきと思われた。

肺転移に対するフォローアップについては、初診時から10年以上経過して発見される症例も報告されているが、平均2年以内が多く、当科の症例でも最長で38ヶ月であったこと、および単純X線のみでは確認しづらい症例がみられた。

以上より、基本的には単純CT画像での定期検査を術後3,6,12ヶ月、その後、年1回程度(術後10年間)行い、肺病変が確認された場合、必要があれば生検(CTガイド下、開胸)を積極的に行い、組織学的に骨巨細胞腫の転移が確認し両側多発性で、根治的摘出が困難な場合は経過観察を行う選択肢を十分考慮すべきと考えられた。また、近年、骨巨細胞腫に対する抗RANKL抗体製剤(denosumab)の有効性が確認されていることから、今後、肺転移に対して積極的に投与を検討すべきと思われた。

#### E. 結論

私たちが経験した骨巨細胞腫肺転移例6例中、全例骨内の局所再発が見られた。肺転移が直接の死因となった症例はみられなかった。肺転移巣の占拠率は全生存例において拡大は見られず、うち1例は明らかな縮小傾向が見られた。以上より、骨巨細胞腫の肺転移はself limitingな傾向が強く、病理組織学的に骨巨細胞腫であることが確定されれば、抗

RANKL抗体製剤の投与をおこないつつ、経過観察という選択肢も考慮すべきと思われた。肺転移出現の時期は最長で術後38か月であったことから、CTを用いた長期にわたる経過観察が必要と思われた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Moriya K, Hosaka M, et al.:

IDH2 and TP53 mutations are correlated with gliomagenesis in a patient with Maffucci syndrome  
Cancer Sci, in press 2013

Suzuki K, Hosaka M, et al.:

Effect of addition of hyaluronic acids on the osteoconductivity and biodegradability of synthetic octacalcium phosphate  
Acta Biomater, 10(1):531-43, 2014

##### 2. 学会発表

Hosaka M, et al.:

Langerhans cell histiocytosis of bone -clinical and radiological aspects-  
17<sup>th</sup> General Meeting of International Society of Limb Salvage  
(2013.9.11-13 Bologna, Italy)

Watanuki M, Hosaka M, et al.:

Length of bone window correlated with length of restricted weight-bearing after curettage of bone tumors and tumor-like lesion with beta-tricalcium phosphate grafting  
17<sup>th</sup> General Meeting of International Society of Limb Salvage  
(2013.9.11-13 Bologna, Italy)

伊東健太郎, 保坂正美, 他:

距骨病変より診断に至った小児Bリンパ芽球性リンパ腫の1例  
第110回東北整形災害外科学会  
(2012.6.7-8 山形)

吉田新一郎, 保坂正美, 他:

脛骨に発生した間葉性軟骨肉腫の1例  
第110回東北整形災害外科学会  
(2012.6.7-8 山形)

保坂正美, 他:  
大腿骨頸部発生骨腫瘍の搔爬時における至適進入  
路  
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)

保坂正美, 他:  
骨巨細胞腫に対する無水エタノール処理および純  
リン酸3カルシウム充填術  
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)

綿貫宗則, 保坂正美, 他:  
下肢良性骨腫瘍に対する  $\beta$ -TCP 充填術では腫瘍体  
積と開窓面積が術後の免荷期間に影響する  
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)

入江太一, 保坂正美, 他:  
G-CSF 産生腸腰筋内軟部腫瘍の 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)

泉山拓也, 保坂正美, 他:  
前胸部に発生した Plexiform fibrohistiocytic tumor 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)

鈴木堅太郎, 保坂正美, 他:  
肋骨に発生した Posttraumatic fibro-osseous lesion 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)

三宅公太, 保坂正美, 他:  
術後 14 年で骨転移をきたした phosphaturic  
mesenchymal tumor 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)

千葉晋平, 保坂正美, 他:  
足部に発症し著しい石灰化を呈した infantile  
myofibromatosis 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)

小松繁允, 保坂正美, 他:  
金属アレルギーのため自家腓骨の髓内挿入を行っ  
た大腿骨近位線維性骨異形成症の 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)

保坂正美, 他:  
骨肉腫の集学的治療  
第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会  
(2013.8.29-31 仙台)

塩田有規, 保坂正美, 他:  
右大腿骨近位部骨腫瘍再発の 1 例  
第 20 回東北地区骨・軟部腫瘍研究会  
(2013.10.12 仙台)

保坂正美, 他:  
腋窩部の皮下に発生したユーイング肉腫の 1 例  
日本ユーイング肉腫研究会 (JESS) 総会  
(2014.1.26 東京)

保坂正美:  
骨・軟部腫瘍とみまちがう病変 —炎症と感染を中  
心に—  
第3回宮城骨・軟部腫瘍研究会 (2014.2.1 仙台)

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的治療法の確立に関する研究

研究分担者 和田 卓郎 札幌医科大学道民医療推進学整形外科 教授

研究要旨 骨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8例に行った。安全上の問題は認められず、5例に抗原特異的免疫応答を確認した。

A. 研究目的

骨肉腫に対する新規標準治療の確立に向け、ペプチドワクチンの第1相臨床試験を行い、その安全性と免疫応答を評価する。

B. 研究方法

進行期骨肉腫5例に骨肉腫抗原PBF由来ペプチドPBFA24.2(A YRPVSRNI)を、3例にPBFA2,2(ALPSFQIPV)1mgの投与を行った(UMIN000001632, 1633)。(倫理面への配慮)

本臨床試験は臨床研究に関する厚労省倫理指針に従い、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

8例中1例で白血球減少(Grade3)がみられて投与を中止した。ほかにGrade3以上の有害事象は確認されなかった。ELISPOT解析で5例に抗原特異的免疫応答を確認した。抗腫瘍効果はPDが6例、SDが1例であった。PBFA2.2接種症例1例で、ワクチン初回投与から25か月にわたる長期生存を得た。

D. 考察

現時点で安全性の問題は認められていない。第I相試験として進行中の臨床試験の完遂を目指す。PBFPBFA24.2ペプチド投与、PBFA2,2ペプチド投与をそれぞれ4例に行う。

E. 結論

ペプチドワクチン療法は、進行期骨肉腫の治療に有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Emori M, Wada T, et al.:

High expression of CD109 antigen regulates the phenotype of cancer stem-like cells/ cancer-initiating cells in the novel epithelioid sarcoma cell line ESX and is related to poor prognosis of soft tissue sarcoma  
Plos One, 8(12):e84187, 2013

嘉野真允, 和田卓郎, 他:

骨悪性線維性組織球腫瘍幹細胞に対する自家細胞傷害性Tリンパ球反応の基礎的研究  
北海道整災外, 55:12-5, 2013

塚原智英, 和田卓郎, 他:

Vocabulary 「ペプチドワクチン療法」  
整形外科, 64:1212, 2013

2. 学会発表

Tsukahara T, Wada T, et al.:

Development of peptide vaccination therapy targeting apoptosis regulator protein PBF for patients with osteosarcoma

The 15th International Congress of Immunology (2013.8.22-27 Milan, Italy)

塚原智英, 和田卓郎, 他:

Development of the functional probe against an autologous CTL-defined sarcoma stem cell-associated antigen

第72回日本癌学会学術総会 (2013.10.3-5 横浜)

塚原智英, 和田卓郎, 他:

Development of the functional probe against an autologous CTL-defined sarcoma stem cell-associated antigen

第42回日本免疫学会総会 (2013.12.11-13 幕張)

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

骨肉腫モデルにおける抗体投与による肺転移抑制効果についての研究

研究分担者 杉浦 英志 愛知県がんセンター中央病院整形外科 部長

研究要旨 高悪性度骨軟部腫瘍に対する治療薬は少なく、新たな治療法を確立することは重要な課題である。これまで、骨肉腫に対する化学療法として、CDDP、MTX、ADR、IFOによる多剤併用化学療法が確立されてきたが、いったん肺転移などの遠隔転移をきたすと予後は極めて悪くなる。遠隔転移をきたした症例では5年生存率は10-20%以下であるとされており、CDDP、MTX、ADR、IFOに代わる新しい治療法が早急に望まれる状況である。近年、腫瘍免疫による腫瘍増殖や転移の抑制が見出されており、抗体投与の有用性が報告されている。本研究では *in vivo* で抗 IL-2 $\alpha$ モノクローナル抗体 (PC61) と抗 IL-2モノクローナル抗体 (S4B6) を投与したマウスに骨肉腫株 (LM8) を皮下移植し、腫瘍の増殖抑制と転移抑制の程度を検討した。その結果、正常血清投与したマウスに比べて両群ともに腫瘍増殖及び転移を有意に抑制することが出来た。また、制御性 T 細胞の消長を FACS で検討した結果、PC61 や S4B6 投与による Treg 削除が確認された。LM8 の増殖や転移への抑制は S4B6 あるいは PC61 による影響が大きいものと考えられた。今後、副作用について検討していく必要があるが、高悪性度骨軟部腫瘍に対する新たな治療法の可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

C3H マウス由来の骨肉腫細胞株 Dunn とこの株から樹立された肺に高転移をきたす LM8 骨肉腫細胞株を使用して、骨肉腫の肺転移を抑制する方法を見出すことを目的とした。抗 IL-2 レセプター(IL-2R) $\alpha$  (CD25) モノクローナル抗体 (PC61) あるいは抗 IL-2モノクローナル抗体 (S4B6) により、Regulatory T 細胞 (Treg) を削除したマウスに骨肉腫細胞株を移植したとき、腫瘍に対する増殖・進展抑制があるかどうかにつき検討を行った。さらに、PC61 と S4B6 との間において腫瘍の増殖抑制と転移抑制の程度に差があるのかにつき検討を行った。

#### B. 研究方法

##### 1. 細胞培養と腫瘍移植

高肺転移をきたす骨肉腫細胞株である LM8 に対し DMEM 液で継代培養を行い、PBS 液中で維持した培養液 100  $\mu$ l (細胞数  $1 \times 10^6$ ) を C3H マウスの背部の皮下に注射し腫瘍を移植した。C3H マウスに腫瘍移植 1 週間前から実験終了まで、週 2 回 PC61 及び S4B6 を 0.2mg 腹腔内投与した (移植前投与群: Pre-PC61、Pre-S4B6)。また、PC61 及び S4B6 の投与を腫瘍移植後 2 日目から実験終了まで投与した群を Post-2 PC61 及び Post-2 S4B6 (移植後投与群) とした。さらに、PBS を投与した群をコントロール群

(PBS control) とし、腫瘍の抑制効果や転移抑制効果を比較検討した。腫瘍の皮下移植から 4 週を目処に屠殺し、肺を取り出し、重量を計測した。各組織は病理標本とし、標本にて肺への転移結節数を計測した。尚、移植したマウス骨肉腫 LM8 の皮下腫瘍重量と肺の転移結節数の比較検討には T 検定を行い、P 値が 0.05 以下を有意とした。

##### 2. Regulatory T 細胞 (Treg) の検討

C3H マウスに抗 IL-2R $\alpha$ モノクローナル抗体(PC61) あるいは抗 IL-2モノクローナル抗体 (S4B6) を週 2 回 0.2mg を腹腔内投与し、最終投与後 3 日で脾臓やリンパ節を採取し、CD25 陽性細胞の比率を FACS で検討し、Treg のポピュレーションの消失を確認した。

(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「愛知県がんセンター研究所動物実験規程」に従い、所定の手続きを得ている。また、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

##### 1. 抗体投与による腫瘍重量の比較検討

LM8 を皮下移植する前に PC61 を投与した群

(Pre-PC61 群) と LM8 移植後に PC61 を投与した群 (Post-PC61 群) の腫瘍重量はともに PBS 投与したコントロール群と比較して明らかに小さかった。次に、抗 IL-2 モノクローナル抗体 (S4B6) を移植した皮下腫瘍の重量の比較検討をしたところ、移植前投与群 (Pre-S4B6) ではコントロール群と比較して有意に縮小していた ( $p=0.016$ ) が、移植後投与群 (Post-S4B6 群) ではコントロール群とは腫瘍重量に差は見られなかった。

## 2. 抗体投与による肺転移結節数の比較検討

肺転移結節数の比較において LM8 を皮下移植する前に PC61 を投与した群 (Pre-PC61 群) では肺転移例は 11 例中 1 例、LM8 移植後に PC61 を投与した群 (Post-PC61 群) では 10 例中 0 例、PBS 投与したコントロール群では 10 例中 7 例であり、Pre-PC61 群、Post-PC61 群ともに有意に肺転移を抑制していた。また、抗 IL-2 モノクローナル抗体 (S4B6) を投与した場合においても肺における転移結節数をカウントして比較すると、LM8 を皮下移植前に S4B6 を投与した群 (Pre-S4B6) と LM8 を皮下移植後に S4B6 を投与した群 (Post-S4B6) とともに、コントロール群と比較して有意に肺転移は抑制されていた ( $p=0.029$ 、 $p=0.034$ )。

## 3. Regulatory T 細胞 (Treg) の検討

flow cytometry を用いて、コントロールマウスと PC61 投与マウス及び S4B6 投与マウスにおける脾臓中の CD4 と CD25 の割合を検討したところ、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T cell の割合はコントロールマウスでは 3.68%、PC61 投与マウスでは 0.24%、S4B6 投与マウスでは 0.02%であった。PC61 投与及び S4B6 投与により末梢の CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T cell 数は減少した。

## D. 考察

この研究では *in vivo* で抗 IL-2 $\alpha$ モノクローナル抗体 (PC61) と抗 IL-2 モノクローナル抗体 (S4B6) がマウス骨肉腫モデルの骨肉腫の成長と肺への遠隔転移を抑制するかどうかを調べた。その結果、正常血清投与したマウスに比べて両群ともに腫瘍増殖及び肺転移を有意に抑制することが出来た。また、制御性 T 細胞の消長を FACS で検討した結果、PC61 や S4B6 投与による Treg 削除が確認された。今回の結果からマウス骨肉腫モデルの LM8 において、抗 IL-2 $\alpha$ モノクローナル抗体 (PC61) や抗 IL-2 モノクローナル抗体 (S4B6) の投与により Treg が消耗され腫瘍増殖や肺転移を抑制することが示唆された。今後、臨床応用するにはその投与のタイミングや副作用について検討していく必要があるが、高悪性度骨軟部腫瘍に対する新たな治療法の可能性が示唆

された。

## E. 結論

*in vivo* の実験において抗 IL-2 $\alpha$ モノクローナル抗体 (PC61)、抗 IL-2 モノクローナル抗体 (S4B6) とともに腫瘍増殖の抑制や肺への転移予防が確認された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Nishida Y, Sugiura H, et al.:

Midterm outcome of risedronate therapy for patients with Paget's disease of bone in the central part of Japan  
Clin Rheumatol, 32:241-5, 2013

Taguchi O, Sugiura H, et al.:

Behavior of bone marrow—derived cells following *in vivo* transplantation Differentiation into stromal cells with roles in organ maintenance  
Am J Pathol, 182:1255-62, 2013

Kohyama K, Sugiura H, et al.:

Posterior interosseous nerve palsy secondary to pigmented villonodular synovitis of the elbow: Case report and review of literature  
Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research, 99:247-51, 2013

Okuda H, Sugiura H, et al.:

Effect of radiotherapy and bisphosphonate on bone metastases from renal cell carcinoma  
Gan To Kagaku Ryoho, 40(11):1497-501, 2013

Kozawa E, Sugiura H, et al.:

Multiple primary malignancies in elderly patients with high-grade soft tissue sarcoma  
Int J Clin Orthop, in press 2013

Nishida Y, Sugiura H, et al.:

High incidence of regional and in-transit lymph node metastasis in patients with alveolar rhabdomyosarcoma  
Int J Clin Oncol, in press 2013

Sugiura H, et al.:

Surgical procedures and prognostic factors for local recurrence of soft tissue sarcomas

J Orthop Sci, in press 2013



Hamada S, Sugiura H, et al.:  
Correlation between equivalent cross-relaxation rate and cellular density in soft tissue tumors  
Skeletal Radiol, in press 2013

Nakamura T, Sugiura H, et al.:  
Clinical outcomes of Kyocera Modular Limb Salvage system after resection of bone sarcoma of the distal part of the femur: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study  
Int Orthop, in press 2013

中島浩敦, 杉浦英志, 他:  
加温処理骨を用いた骨盤悪性骨腫瘍切除後の再建とその成績  
整形・災害外科, 56:97-101, 2013

杉浦英志:  
転移性骨腫瘍(四肢)の手術療法  
臨床整形外科, 48:663-8, 2013

杉浦英志, 他:  
上肢骨転移の病的骨折に対する治療  
中部整災誌, 56:353-4, 2013

奥田洋史, 杉浦英志, 他:  
腎細胞癌骨転移に対する放射線療法とビスフォスフォネート製剤併用療法  
癌と化学療法, 40:1497-501, 2013

## 2. 学会発表

Sugiura H, et al.:  
Surgical Margin and Local Re-recurrence for patients with Locally Recurrent Soft-Tissue Sarcomas  
17<sup>th</sup> General Meeting of International Society of Limb Salvage  
(2013.9.11-13 Bologna, Italy)

二村尚久, 杉浦英志, 他:  
四肢長管骨発生骨巨細胞腫の発生部位—骨端線の位置関係に関する考察—  
第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

濱田俊介, 杉浦英志, 他:  
隆起性皮膚線維肉腫の局所浸潤性と線維肉腫成分の検討  
第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

杉浦英志, 他:  
骨・軟部腫瘍切除後骨欠損に対する温熱処理骨再建法  
第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

杉浦英志, 他:  
脊椎転移に対する脊髓打ち抜き原体照射法の有用性  
第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

山田健志, 杉浦英志, 他:  
小円形細胞肉腫に対する治療戦略の将来展望  
第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

小澤英史, 杉浦英志, 他:  
骨・軟部肉腫に対して腓骨遠位部合併切除を要した症例における術後機能と合併症  
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)

生田国大, 杉浦英志, 他:  
骨・軟部腫瘍切除再建に移植した自家骨および自家処理骨の成績  
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)

杉浦英志, 他:  
軟部肉腫における広範切除術後の局所再発と切除縁についての検討  
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)

杉浦英志, 他:  
再発軟部肉腫に対する切除縁と瘢痕組織の取り扱いについての検討  
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)

山田芳久, 杉浦英志, 他 :  
再発転移巣切除を繰り返し長期無病生存を維持できた滑膜肉腫の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)

吉田雅博, 杉浦英志, 他 :  
後腹膜軟部肉腫に対する動注化学療法の有用性  
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, 杉浦英志, 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)

二村尚久, 杉浦英志, 他 :  
骨外 Ewing 肉腫の切除縁設定に関する考察: 化学療法後の画像に基づいてよいか  
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)

奥田洋史, 杉浦英志, 他 :  
嚢胞を有する滑膜肉腫の画像的特徴と診断法についての検討  
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)

奥田洋史, 杉浦英志, 他 :  
脂肪系腫瘍の ECRI と病理像との関係  
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)

長谷川弘晃, 杉浦英志, 他 :  
腫瘍用人工関節置換術後も深部感染を来した3例  
第121回中部日本整形外科災害外科学会学術集会  
(2013.10.3-4 名古屋)

大田剛広, 杉浦英志, 他 :  
骨軟部腫瘍と鑑別を要した gossypiboma の2例.  
第121回中部日本整形外科災害外科学会学術集会  
(2013.10.3-4 名古屋)

杉浦英志, 他 :  
悪性軟部腫瘍に対するパゾパニブの治療効果と投与法についての検討.  
第51回日本癌治療学会学術集会  
(2013.10.24-26 京都)

吉田雅博, 杉浦英志, 他 :  
頭頸部癌における骨転移の治療成績.  
第51回日本癌治療学会学術集会  
(2013.10.24-26 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

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確立のための研究

研究分担者 西田 佳弘 名古屋大学整形外科 准教授

研究要旨 骨外 Ewing 肉腫に対する広範切除手術における適切な切除縁設定を明らかにするために、術前化学療法前後の MRI 画像により評価した。術前化学療法後の造影 MRI 所見を評価して wide 2 で手術を実施すれば適切な切除縁であることが明らかとなった。

A. 研究目的

骨外 Ewing 肉腫は化学療法に高い反応性を示すため、術前化学療法後に腫瘍サイズが著明に縮小する例が多い。しかし、切除縁を術前化学療法前あるいは後の画像所見に基づいて設定すべきかは明らかにされていない。本研究は腫瘍の存在範囲を術前化学療法後の MRI 所見と切除標本の組織所見により解析し、腫瘍縮小後の適切な切除縁を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1988～2013 年に骨外 Ewing 肉腫と診断された 38 例のうち当院及び腫瘍関連施設で手術を実施した 16 例を対象とした。男性 7 例、女性 9 例、初診時平均年齢 30.9 歳(2-57 歳)であった。腫瘍の発生部位は大腿部 7 例、体幹部 3 例、頭部 2 例、上腕部 2 例、下腿 1 例、前腕部 1 例であった。術前化学療法前後には単純+造影 MRI を撮像した。切除標本を病理組織学的に評価し、生存している残存腫瘍の存在部位を特定した。術前化学療法後の単純+造影 MRI 画像によって縮小した腫瘍がまだ存在していると評価される部位と組織学的残存部位との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

治療方法・成績に関する後ろ向き調査について、個人情報の取り扱いに十分注意し、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）に準じて行われ、また本学の臨死審査委員会で審査を受けて実施した。調査データと、氏名、年齢などの個人データは切り離して管理することにより、個人が特定できないように配慮した。

C. 研究結果

術前化学療法の効果は MRI 所見上 CR3 例、PR9 例、SD4 例であった。PR 症例では腫瘍が縮小した部分は組織学的に線維性結合組織へ置き換わり、組

織球およびマクロファージの浸潤を認め、viable な腫瘍は線維性結合組織に内包されていた。SD 症例では腫瘍周辺は線維化した被膜で覆われ、周辺筋肉との境界は明瞭となっていた。また CR 症例のうち 1 例に化学療法前の腫瘍存在部位の中心部に viable な細胞を認めた。化学療法後 MRI にて造影される部分を認め、PR と判断された 2 例で腫瘍は全壊死 (grade 3) であり、造影される部分は置き換わった線維性結合組織を反映していた。

D. 考察

画像上病変の確認できる PR、SD 症例では化学療法後の造影 MRI 所見に基づいて通常の切除マージン (wide 2) を設定すれば、生存細胞から充分距離をとることができ、適切な切除縁となることが示された。しかし CR 症例では化学療法後の画像に基づいて明確な切除縁を設定することが困難であり、検討を重ねる必要がある。

E. 結論

骨外 Ewing 肉腫 15 例に対し化学療法後 MRI 画像と病理的所見の関連を検討した。腫瘍が縮小した部位では腫瘍組織は線維性結合組織へ置き換わっていた。MRI 上縮小した部分に viable な細胞は認めないことから、化学療法後の MRI 所見に基づいて切除範囲を設定することで適切な切除縁が得られると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tsukushi S, Nishida Y, et al.:

Planned preservation surgery for soft tissue sarcomas adjacent to critical structures

Arch Orthop Trauma Surg, 133(4):481-6, 2013

- Futamura N, Nishida Y, et al.:  
Hyaluronan synthesis inhibitor supplements the inhibitory effects of zoledronic acid on bone metastasis of lung cancer  
Clin Exp Metastasis, 30(5):595-606, 2013
- Hamada S, Nishida Y, et al.:  
Correlation between equivalent cross-relaxation rate and cellular density in soft tissue tumors  
Skeletal Radiol, 43(2):141-7, 2014
- Kozawa E, Nishida Y, et al.:  
Multiple primary malignancies in elderly patients with high grade soft tissue sarcoma  
Int J Clin Oncol, in press 2013
- Nishida Y, et al.:  
High Incidence of Regional and In-transit Lymph Node Metastasis in Patients with Alveolar Rhabdomyosarcoma  
Int J Clin Oncol, in press 2013
- Urakawa H, Nishida Y, et al.:  
Association of Short Duration From Initial Symptoms to Specialist Consultation With Poor Survival in Soft-Tissue Sarcomas  
Am J Clin Oncol, in press 2013
- Nishida Y, et al.:  
Lower leg compartment syndrome in neurofibromatosis 1 patient with plexiform neurofibroma: a case report of aneurysm rupture  
Ann Vasc Surg, in press 2013
- Hamada S, Nishida Y, et al.:  
Nuclear expression of  $\beta$ -catenin predicts the efficacy of meloxicam treatment for patients with sporadic desmoid tumors  
Tumour Biol, in press 2013
- 西田佳弘:  
四肢悪性軟部腫瘍（軟部肉腫）  
今日の治療指針 2014  
医学書院, 東京, 1019-20, 2013
- 鳥山和宏, 西田佳弘, 他:  
膝周囲の原発性骨悪性腫瘍切除後の腓腹筋弁による再建  
創傷, 4(3):196-202, 2013
- 生田国大, 西田佳弘, 他:  
神経線維腫症I型患者に悪性末梢神経鞘腫瘍と鑑別を要する肉腫を生じた2例  
日本レックリングハウゼン病学会雑誌, 4(1):78-81, 2013
- 西田佳弘:  
【外来で見逃さない軟部腫瘍】 軟部腫瘍診療におけるMRI検査の意義 (解説)  
関節外科, 32(6):637-43, 2013
- 西田佳弘:  
関節の変性・破壊、滑膜炎におけるsyndecanの役割 (解説)  
リウマチ科, 50(4):501-6, 2013
2. 学会発表  
Nishida Y, et al.:  
Hyaluronan, a possible therapeutic target, for musculoskeletal malignancies  
9th International Conference on Hyaluronan (2013.6.2-7 Oklahoma, USA)
- Ikuta K, Nishida Y, et al.:  
Roles of hyaluronan as a significant prognostic factor and a potential therapeutic target in patients with malignant peripheral nerve sheath tumors  
9th International Conference on Hyaluronan (2013.6.2-7 Oklahoma city, USA)
- Nishida Y, et al.:  
Clinical course of NF1 patients until diagnosis of MPNST  
17<sup>th</sup> General Meeting of International Society of Limb Salvage (2013.9.11-13 Bologna, Italy)
- Arai E, Nishida Y, et al.:  
Residual tumor after unplanned excision predicts clinical aggressiveness for soft tissue sarcomas  
17<sup>th</sup> General Meeting of International Society of Limb Salvage (2013.9.11-13 Bologna, Italy)

Nishida Y, et al.:

Internatal marginal resection for patients with extra-peritoneal desmoid tumors following meloxicam treatment

17<sup>th</sup> General Meeting of International Society of Limb Salvage

(2013.9.11-13 Bologna, Italy)

Tsukushi S, Nishida Y, et al.:

Prognostic significance of histological invasion in high grade soft tissue sarcomas

17<sup>th</sup> General Meeting of International Society of Limb Salvage

(2013.9.11-13 Bologna, Italy)

Kozawa E, Nishida Y, et al.:

Bone involvement by soft tissue sarcomas confirmed with histology is correlated with poor prognosis of the patients

17<sup>th</sup> General Meeting of International Society of Limb Salvage

(2013.9.11-13 Bologna, Italy)

Hamada S, Nishida Y, et al.:

The signal patterns of MRI predict the efficacy of meloxicam for patients with extra-peritoneal desmoid tumors

18th Annual meeting of Connective Tissue Oncology Society

(2013.10.30-11.2 New York, USA)

Urakawa H, Nishida Y, et al.:

Perioperative chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide for bone sarcomas in adult and older patients

18th Annual meeting of Connective Tissue Oncology Society

(2013.10.30-11.2 New York, USA)

Nishida Y, et al.:

Low dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with extra-peritoneal desmoid tumors following meloxicam treatment

18th Annual meeting of Connective Tissue Oncology Society

(2013.10.30-11.2 New York, USA)

西田佳弘, 他:

胸骨発生原発性悪性骨腫瘍に対する切除後再建  
第 120 回中部日本整形外科学会災害外科学会学術集会  
(2013.4.5-6 和歌山)

小澤英史, 西田佳弘, 他:

腓骨遠位部合併切除を要した骨軟部肉腫症例の臨床成績

第 120 回中部日本整形外科学会災害外科学会学術集会  
(2013.4.5-6 和歌山)

西田佳弘:

未来への扉 骨・軟部腫瘍 ADL、QOL 維持をめざした治療体系の確立

第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

西田佳弘, 他:

骨・軟部腫瘍に対する新たな治療薬の出現と今後の戦略 良性腫瘍に対する新しい治療 デスマイド

第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

二村尚久, 西田佳弘, 他:

四肢長管骨発生骨巨細胞腫の発生部位 骨端線的位置関係に関する考察

第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

浜田俊介, 西田佳弘, 他:

隆起性皮膚線維肉腫の局所浸潤性と線維肉腫成分の検討

第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

筑紫聡, 西田佳弘, 他:

悪性線維性組織球腫および粘液線維肉腫の臨床病理学的解析

第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

生田国大, 西田佳弘, 他:

悪性末梢神経鞘腫瘍におけるヒアルロン酸、ヒアルロン酸合成酵素、CD44 の発現様式と予後との関連

第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

山田健志, 西田佳弘, 他:

小円形細胞肉腫に対する治療戦略の将来展望  
第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

西田佳弘, 他:

腫瘍用人工関節再置換の手技的問題点 処理骨併用  
腫瘍用人工関節の再置換  
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)

生田国大, 西田佳弘, 他:

骨・軟部腫瘍切除再建に移植した自家骨および自家  
処理骨の成績  
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)

小澤英史, 西田佳弘, 他:

骨・軟部肉腫に対して腓骨遠位部合併切除を要した  
症例における術後機能と合併症  
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)

浦川浩, 西田佳弘, 他:

骨転移症例における骨関連事象に関連する因子の  
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)

筑紫聡, 西田佳弘, 他:

悪性線維性組織球腫および粘液線維肉腫の臨床病  
理学的解析  
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)

新井英介, 西田佳弘, 他:

腓骨採取部に  $\beta$  TCP 移植を行った患者の骨形成お  
よび足関節アライメントの解析  
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)

濱田俊介, 西田佳弘, 他:

腹腔外デスマイド腫瘍 MRI 所見によるメロキシ  
カム保存治療の効果予測  
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)

西田佳弘, 他:

胸骨合併切除を要した骨・軟部腫瘍症例の検討  
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)

紫藤洋二, 西田佳弘, 他:

骨盤後腹膜から坐骨切痕を介して臀筋内に進展し  
た巨大 dumbbell 型軟部腫瘍に対しての手術アプ  
ローチ  
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)

二村尚久, 西田佳弘, 他:

骨外 Ewing 肉腫の切除縁設定に関する考察 化学  
療法後の画像に基づいてよいか  
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)

清水光樹, 西田佳弘, 他:

多発肺転移を有する胸椎血管肉腫患者に対し外来  
化学療法にて長期生存を得た 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)

山田芳久, 西田佳弘, 他:

再発転移巣切除を繰り返し長期無病生存を維持で  
きた滑膜肉腫の 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)

筑紫聡, 西田佳弘, 他:

高悪性度軟部肉腫における浸潤性の予後に与える  
影響  
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)

西田佳弘, 他:

軟部肉腫患者治療のセンター化に向けた啓発活動  
と実態調査  
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)

鳥山和宏, 西田佳弘, 他:

移植皮弁の選択 私のファーストチョイス 足  
部・下腿に用いる皮弁 腓腹筋弁による膝周囲の再  
建および大網による感染創の治療  
日本マイクロサージャリー学会 40 周年記念学術集  
会 (2013.9.26-28 岩手)

浦川浩, 西田佳弘, 他:

高齢者悪性骨軟部腫瘍に対する治療法 高齢者軟部肉腫に対するドキソルビシン外来化学療法 of 検討  
第 121 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会  
(2013.10.3-4 名古屋)

浦川浩, 西田佳弘, 他:

中高年発症骨原発肉腫に対するイホスファミド/ドキソルビシン補助化学療法 of 検討  
第 121 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会  
(2013.10.3-4 名古屋)

生田国大, 西田佳弘, 他:

ヒト悪性末梢神経鞘腫瘍細胞に対するヒアルロン酸合成阻害剤の抗腫瘍効果  
第 5 回レックリングハウゼン病学会学術大会  
(2013.10.20 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

タイトル: 骨新生用組成物及び骨新生システム  
出願番号: 特願 2013-128021  
出願日: 2013.6.18

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

間葉系幹細胞移植による全周性骨欠損の骨再生に関する研究  
軟骨分化誘導により骨再生能は向上する

研究分担者 阿部 哲士 帝京大学整形外科 准教授

研究要旨 ラット大腿骨骨欠損モデルへ、scaffold である Porous PLGA block 上で軟骨分化させた間葉系幹細胞（以下 MSC-DCs；Mesenchymal stem cell derived chondrocytes）の移植試験を試み、その骨再生能力の評価を行った。

MSCs 移植群では移植 8 週でわずかな石灰化組織を認めたのみで骨性架橋は形成されなかった。

MSC-DCs 移植群では 4 週で骨性架橋が獲得され骨癒合が得られた。再生された骨組織内部は軟骨内骨化による海綿骨様組織の再生が見られたことから、MSC-DCs 移植は骨折の治癒過程でみられる骨化様式に類似した過程で骨を再生させるものと考えられる。本治療法は新しい骨再生治療法として有用であると考えられる。

#### A. 研究目的

骨腫瘍における骨欠損に対しては、従来から自家骨移植術や人工骨移植術が行われてきた。しかし腫瘍切除後の骨欠損には自家骨移植術や人工骨移植術では適用に限界がある。近年細胞培養技術の飛躍的向上を背景に、自家骨髄由来間葉系幹細胞（以下 MSCs と略記）を用いた骨組織再生の研究が盛んに試みられているが十分な骨量と強度を兼ね備えた全周性の骨欠損補填を再現性を以て実現することはできなかった。本件では MSCs ならびに、さらに軟骨分化させた MSC-DCs を生分解性の scaffold である Porous PLGA block と組み合わせて用いる骨再生治療法について比較検討した。

#### B. 研究方法

10 週齢の F344 ラット大腿骨に 5mm の骨幹部全周性骨欠損を作製した。同系ラットの骨髄から採取した MSCs を bFGF 存在下で増殖させ、PLGA scaffold に播種した(MSCs 移植群)。

さらに軟骨分化培地で分化誘導を行い 3x3x5mm の 3 次元培養を行い MSC-DCs 移植体を作製した(MSC-DCs 移植群) これらの移植体を骨欠損部に移植し創外固定機で固定した。経時的に軟 X 線撮影、組織の取り出しを行い、 $\mu$ CT および組織学的 (HE 染色) 検索を行い骨再生能を比較検討した。

(倫理面への配慮)

帝京大学医学部の動物実験に関する倫理委員会の承認を得た後に本研究を実施した。

#### C. 研究結果

MSCs 移植群では移植 8 週で摘出した試料の  $\mu$ CT にてわずかな石灰化組織を認めた。しかし骨性架橋が形成されなかった。

一方 MSC-DCs 移植群は、軟 X 線撮影で 1 週から骨欠損部に石灰化が確認でき、2 週で骨性架橋が形成され、4 週で全例が骨癒合している。移植 8 週で摘出した試料の  $\mu$ CT による Bone Volume 計測結果では、対健側比 1.5 倍であった。組織学的評価では、4 週で骨性架橋は皮質化し、8 週では皮質骨部の成熟および材料の吸収が確認され、再生骨の内部は海綿骨様の骨髄組織で満たされていた。

#### D. 考察

MSC-DCs 移植体は移植後、早期に骨性架橋が獲得できた。再生された骨組織内部は海綿骨様の組織が形成され、徐々に皮質化していき骨成熟していた。これは軟骨内骨化による過程を経た旺盛な骨形成が見られたことであり、再生された骨組織は生体骨に近い組織であり、今後の骨再生治療に有用と考える。

骨腫瘍における骨欠損への骨再生治療への臨床応用の為には、十分な大きさの移植体を作成できる事が必須条件と考える。我々の 3 次元培養法であれば短期に担体上に十分な細胞を播種した移植体を作成できるので臨床応用に有利である。我々の結果は、培養方法や担体を向上させることにより、従来の MSC を移植して得られていた研究結果より優れた骨新生が可能であることを証明できヒト臨床応



用の可能性を提示しえたと考える。

E. 結論

本治療法は骨腫瘍切除後の骨再建の新しい骨再生治療法として有用であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto A, Abe S, et al.:

Three cases of collagenous fibroma with rim enhancement on postcontrast T1-weighted images with fat suppression

Skeletal Radiol, 42(1):141-6, 2013

Abe S, et al.:

Synovial hemangioma of the hip joint with pathological femoral neck fracture and extra-articular extension

J Orthop Sci, 18:181-5, 2013

2. 学会発表

Abe S, et al.:

Pre-differentiated mesenchymal stem cell towards the chondrogenic pathway is powerful inducers of bone formation

17<sup>th</sup> General Meeting of International Society of Limb Salvage

(2013.9.11-13 Bologna, Italy)

Sato K, Abe S, et al.:

Challenging reconstruction of large bone defects by mesenchymal stem cell derived chondrogenic cells (MSC-DCs)

17<sup>th</sup> General Meeting of International Society of Limb Salvage

(2013.9.11-13 Bologna, Italy)

Sato K, Abe S, et al.:

The comparison of bone healing process between and frozen bone autografts

17<sup>th</sup> General Meeting of International Society of Limb Salvage

(2013.9.11-13 Bologna, Italy)

佐藤健二, 阿部哲士, 他:

間葉系幹細胞由来軟骨細胞 (MSC-DCs) 移植によるラット大腿骨広範骨欠損の再生

第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2013.10.17-18 千葉)

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

パゾパニブが奏効した再発血管肉腫の1例

研究分担者 横山 庫一郎 国立病院機構九州がんセンター整形外科 医長

研究要旨 血管肉腫は一般的に化学療法や放射線に治療抵抗性であり、転移や局所再発を来たした場合の治療は極めて困難である。今回局所再発とともに多発肺転移をきたした症例に短期間ながら著しい効果を認めたパゾパニブ投与の治療経過を報告する。

#### A. 研究目的

非円形細胞肉腫に対する化学療法はいまだに確立されたプロトコールはない。中でも血管肉腫はほとんどの化学療法の効果が期待できないきわめて予後不良の高悪性腫瘍といつてよい。この背景のなかでパゾパニブは血管内皮細胞増殖因子受容体を阻害するという機序に注目し血管肉腫に相当の蓋然性をもって効果があるのではないかと考え、期待通りの効果が得られた。ただわずか1例の経験であり今後の症例の蓄積が待たれるが、血管肉腫に対する化学療法の第一選択になりうる可能性を示唆する報告としたい。

#### B. 研究方法

症例の臨床経過と組織学的所見、特に腫瘍性血管形成形態と血管内皮細胞由来を示唆する免疫組織学的陽性所見の分布状況と総合的組織学的悪性度の判断に基づいたパゾパニブ投与の妥当性を考察する。

（倫理面への配慮）

パゾパニブの有用性と副作用および治療の限界について説明し、転移性肺腫瘍の治療と局所再発腫瘍の手術計画の補助とすることに同意を得た。

#### C. 研究結果

症例) 26歳男性。1年前から左膝窩部に腫瘍を自覚した。徐々に増大するため某医を受診したところ悪性腫瘍を疑われ、当科へ紹介された。腫瘍は最大径12cmで、皮下に突出し、硬度は弾性軟であった。MRI画像所見では血腫が最も疑われるものの、外傷の既往のないことや大きさから悪性腫瘍を鑑別すべきことが強調された。切開生検を行い、組織学的には部分的に血管内皮の乳頭状増殖が見られたがIPEH(intravascular papillary endothelial hyperplasia)の範疇の所見と判断され、積極的に悪性と診断する根拠に乏しく、血管腫が疑われた。

この結果を受け、辺縁切除を行なった。腫瘍は比較的厚い皮膜に包まれ断面は茶褐色の色調を呈し器質化した血腫様であった。その後、主に局所再発に留意しし4カ月に一度の計2度の経過観察を行った。

2度目の再来時（術後8カ月）術部に違和感（腫れぼったさ、突っ張り感）を訴えたが、再発は疑わず画像検査は実施しなかった。この3カ月後（術後1年1カ月）血痰が出るため某医を受診した。胸写上多数の小結節影が指摘されCTで腫瘍が否定できない所見であった。鏡視下に肺病変の切除生検が実施され、組織学的に血管形成性腫瘍が確認され、左膝窩にも腫瘍再発を認めたため血管肉腫が疑われ、直ちに当科へ転院となった。局所再発腫瘍は弾性軟の硬度で、MRIでは最大径3.1cm、初発時腫瘍と異なり、T2強調画像では、血管腫に特徴的と思われる管腔構造を想起させる大小の斑紋様パターンが明らかであった。多発肺転移に対して、腫瘍の本態が腫瘍性血管新生であることから血管内皮細胞増殖因子阻害を作用機序の一つとするパゾパニブの効果が期待して投与を開始した（800mg/日）。内服2日後には血痰が止まり、局所再発病変の縮小も日を追うごとに明らかになった。投与2週間で局所再発腫瘍は触知しにくい程度までに縮小し、胸写上の播種性異常影も数個の小結節を残しほぼ消失した。投与中止3日後に再発腫瘍の広範切除を行った。組織学的には出血や壊死の所見はなく、線維化の目立つ間質に一見肉芽組織ないし良性の毛細管血管腫に類似する多数の血管とともに部分的には血管内皮細胞様細胞に縁取りされた乳頭状管腔構造が観察された。

術後9日で抜糸したが創治癒の遷延はなかった。同時にパゾパニブ内服を再開したが経済的理由により1週間で中断した。1か月後には肺腫瘍の再増大を認めた。

#### D. 考察

パゾパニブはキナーゼ阻害作用を有する新規分子標的薬で、血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR) のリン酸化を阻害する。血管肉腫はVEGFR-3の出現を50%に認めることが報告されていることから、比較的分化のよい血管肉腫に効果が期待できるのではないかと推測された。本症例はVEGFRの免疫組織学的染色は実施されなかったが、血管内皮細胞への分化を示す細胞に特異的なCD31が腫瘍全体に陽性を呈していたのでパゾパニブのよい適応ではないかと考えた。臨床効果は顕著であったが休薬すると直ちに再増殖を来たしたことから、今後さらなる症例の蓄積によって適切な投与量と投与期間を探る必要がある。ただ血管肉腫は軟部肉腫の約3%程度を占めるに過ぎず、どのような組織形態をとる血管肉腫に効果があるのかを判定することは相当な困難が予想される。

とりあえず血管腫様に血管形成の目立つ血管肉腫とVEGFRの陽性率に着目してパゾパニブを使用し効果判定することで、血管肉腫に対する本薬剤の効果と役割が定量化できるのではないかと考える。

#### E. 結論

若年成人の多発肺転移を有する軟部原発血管肉腫に対して投与したパゾパニブの短期投与の効果を報告した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Setsu N, Yokoyama K, et al.:

Prognostic Impact of the Activation Status of the Akt/mTOR Pathway in Synovial Sarcoma Cancer, 119:3504-13, 2013

佐々木大, 横山庫一郎, 他:

低悪性線維粘液肉腫3例の臨床病理学的検討  
整形外科と災害外科, 62(1):157-9, 2013

##### 2. 学会発表

新井貴之, 横山庫一郎, 他:

肋骨発生の epithelioid hemangioma の1例  
第125回西日本整形災害外科学会  
(2013.6.8-9 久留米)

前川啓, 横山庫一郎, 他:

左第3肋骨に発生した骨皮質の菲薄化と胸腔内への突出を伴う骨腫瘍の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)

岩崎元気, 横山庫一郎, 他:

同種移植骨より発生した骨悪性線維性組織球腫の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)

大塚洋, 横山庫一郎, 他:

非定形的な部位に発生した spindle cell lipoma 2例の画像診断  
第126回西日本整形災害外科学会  
(2013.11.9-10 宇部)

#### 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

PET-CT で指摘された骨軟部病変の評価  
—がん診療拠点病院における整形外科へのコンサルト症例からの検討—

研究分担者 畠野 宏史 新潟県立がんセンター新潟病院整形外科 部長

**研究要旨** PET-CT 検査によって、様々な病理学的、臨床的診断を有する予期せぬ骨軟部病変が認められることがある。今回、当院での PET-CT により骨軟部病変を指摘され当科にコンサルトされた症例について、病変の特徴、臨床診断について調査検討した。コンサルト症例の 26 例中 9 例(34.6%)に対して、切除、生検などの病理学的検索が行われ、他の 17 例(65.4%)は、典型的な放射線学的所見、経過観察で良悪性を判断した。良性病変 14 例の  $SUV_{max}$  値は平均  $4.6 \pm 3.3$ 、悪性病変 12 例では  $7.3 \pm 4.3$  で有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。平均  $SUV_{max}$  値は悪性病変で有意に高値を示したが、良性病変でも高い  $SUV_{max}$  値を呈することがあり、個々の病変の  $SUV_{max}$  値のみで良悪性を診断することは困難であった。特に骨折、変形性関節症や肩関節周囲炎などの非腫瘍性病変や、神経鞘腫、一部の良性骨腫瘍でも高値を呈しており注意が必要である。PET-CT で指摘された予期しない骨軟部病変の鑑別診断のためには、骨軟部腫瘍のみならず、腫瘍類似病変の PET-CT における特徴を理解しておくことが診断や治療を進めるうえで重要である。

#### A. 研究目的

$^{18}F$ -fluorodeoxyglucose (FDG) を用いた positron emission tomography (PET: 陽電子放射断層撮影)による病巣抽出と CT による位置情報を融合させた PET-CT は、病変の検出、位置の特定にすぐれた検査法である。病変の良悪性鑑別、病期・転移・再発の診断、治療効果の評価などの目的に検査が行われているが、PET-CT における偽陽性、PET 陰性癌の存在もあり、検査の限界を認識することも重要である。また、PET-CT は全身が評価対象となるため、時に予期しない骨軟部病変が検出され、整形外科にその評価・対応を求められることがある。したがって、骨軟部腫瘍のみならず腫瘍類似病変の PET-CT における特徴を理解しておくことが診断や治療を進めるうえで重要である。今回、当院での PET-CT により骨軟部病変を指摘され当科にコンサルトされた症例について、病変の特徴、臨床診断について後ろ向きに診療録、画像記録を調査検討した。

#### B. 研究方法

当院で PET-CT が稼働開始した 2010 年 4 月から 2012 年 7 月までに施行された約 3700 例の PET-CT 検査のうち、骨軟部病変が指摘され、整形外科での精査や治療方針決定を依頼された 26 例(0.7%)を対象とした。女性 12 例、男性 14 例で、検査時年齢は 45-79 歳 (平均 63.1 歳)であった。病変の FDG 集

積度を表す半定量的指標である  $SUV_{max}$  値 (maximum standardized uptake value)、臨床診断、指摘病変への対応について調査した。病変の診断は、切除、生検等の病理学的検索、典型的な放射線学的所見、経過観察での病変の明らかな増大の判定によってなされた。

#### C. 研究結果

##### 整形外科へのコンサルト目的

整形外科へのコンサルト目的は、①既知がん症例において、PET-CT で指摘された病変が新たな骨・軟部転移かどうかの精査依頼が 13 例、②原発不明がん、未確定がん症例において、転移巣と思われる病変に対する病理学的検索、診断確定の依頼が 9 例、③既知がん症例において骨転移が疑われる病変に対する対応の依頼が 4 例であった。

##### 病変の部位

対象となった病変部位は、多発骨 6 例、脊椎 5 例、骨盤 3 例、大腿骨 3 例、肋骨 3 例、肩関節 2 例、上腕軟部 2 例、後腹膜腔 1 例、鎖骨上窩 1 例であった。多発骨病変以外では、四肢が 20% (4/20)で体幹が 80% (16/20)であった。

##### 病変の診断

26 例中 9 例(34.6%)に対して、切除、生検などの病