

「骨・軟部腫瘍研究基金」助成研究プロジェクト

千葉県がんセンター 整形外科 医長 木下英幸

はじめに

千葉県がんセンター整形外科では、希少がんである骨軟部悪性腫瘍に関連する様々な研究を進めております。2011年度よりNPO法人医療・福祉ネットワーク千葉の骨・軟部腫瘍研究基金からこれらの研究にご支援をいただいておりますので、2021年度の研究成果と今後の予定についてここにご報告させていただきます。

研究内容

1. 骨肉腫の腫瘍進展におけるレドックス制御の解明

骨肉腫を含めた骨・軟部肉腫における基礎研究を進めております。昨年度のレポートでは骨肉腫における酸化還元反応（レドックス制御）の重要性を報告し、重要分子であるチオレドキシシン還元酵素阻害剤・オーラノフィンの腫瘍抑制効果を示しました。今回、レドックス制御における最重要分子であるチオレドキシシン自体の阻害剤であるPX-12の効果を細胞とマウスを用いて検証しました。この研究結果は英語原著論文で報告しました(Kinoshita H et al. *Anticancer Res.* 2021)。また本研究内容を国際学会で発表し、European Calcified Tissues Society (ECTS) 2022 Travel Awardを受賞しました。

高肺転移骨肉腫細胞株であるLM8にPX-12を投与することで酸化ストレスを誘発し、アポトーシスを介し細胞死を誘導しました(図1A-B)またLM8をマウスの背部皮下に移植し、PX-12を毎日腹腔内に投与し、5週後に局所の腫瘍のサイズを評価しました。PX-12は経時的に腫瘍サイズを抑制し、摘出時の腫瘍も抑制しました(図1C-D)。これらのことからPX-12は骨肉腫の腫瘍進展を抑制する薬剤候補になりうると考えられます。PX-12は海外において様々な癌腫で治験薬としても検討されております。チオレドキシシンを含めたレドックス制御関連タンパク質は骨肉腫治療の標的となりうると考えており、現在、他の骨・軟部肉腫におけるレドックス制御解明も進めております。論文が完成次第、報告させていただきます。

図1A. PX-12は濃度・時間依存的に骨肉腫の細胞死を誘導する

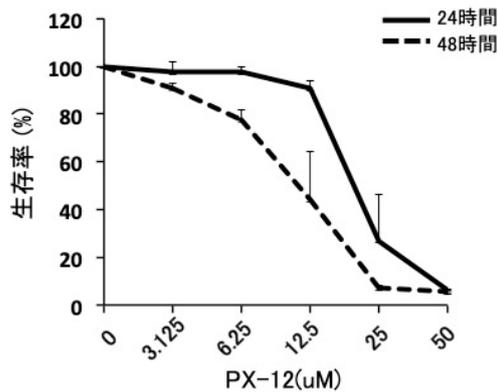


図1B. PX-12は骨肉腫において酸化ストレスを介しアポトーシスを誘導する

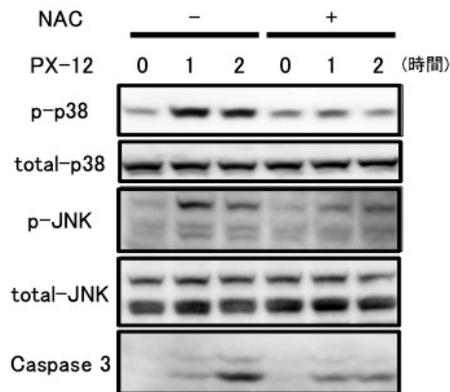


図1C. PX-12は経時的に骨肉腫の局所進展を抑制する

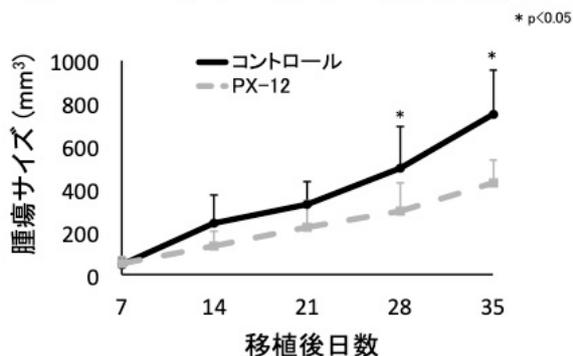
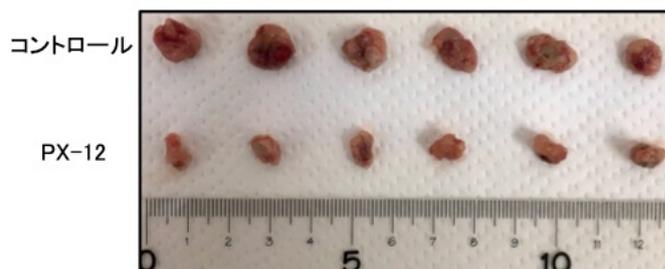


図1D. PX-12は骨肉腫の局所進展を抑制する(摘出時)



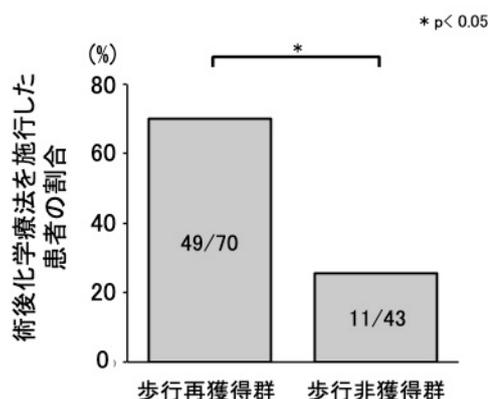
2. 転移性脊椎腫瘍に対する椎弓切除術の術後歩行再獲得予測因子の検討

転移性脊椎腫瘍は背中の痛みを引き起こすと同時に脊髄を圧迫した場合、麻痺や膀胱直腸障害を引き起こすことから、極めて緊急性の高い病態です。私が赴任する前から当院では脊椎に対する手術を行なっておりましたが、近年転移性脊椎腫瘍が増加していること、また当院でも脊椎外科医の常勤医が2人になったことなどから、積極的に緊急手術を行なっております。2018年赴任以降現時点で私も60-70例の脊椎腫瘍関連の手術を執刀させて頂きました。

癌腫や肉腫における全身治療を外来で行う上で、歩行能力は極めて重要です。今回、転移性脊椎腫瘍により下肢麻痺をきたした患者さんを評価し、術後歩行再獲得における予測因子を検討しましたので下記に記載させて頂きます。今回の研究は現在英語原著論文として投稿中です。詳細は今後論文を参照ください。

2008年から2021年までに当院において脊椎腫瘍に対する椎弓切除術を行なった患者さんを対象としました。歩行の定義は歩行器や杖などを用いた歩行も含めております。術前に歩行困難であった113例の患者さんを術後歩行再獲得の有無により歩行再獲得群(70例)、非獲得群(43例)にわけて検

図2A. 歩行再獲得群では術後化学療法施行の割合が高い



討を行いました。まず、術後化学療法を行なうことができた割合は歩行再獲得群では70%であり、非獲得群では26%でした(図2A)。また、術後化学療法を施行できた群ではできなかった群よりも有意に予後が良好でした(図2B)。さらに、歩行再獲得群の術後予後は非獲得群と比較し有意に良好でした(図2C)。これらのことから脊椎手術による術後歩行再獲得は生命予後に直結することがわかり、重要なことがわかります。次に術後歩行再獲得に関して、予測因子を検討したところ①術前のKarnofsky Performance Status (KPS: 全身状態)が良好であること、②術前のFrankel gradeがBではなくCであること(完全麻痺でなく、不全麻痺であること)、③歩行困難になってから48時間以内に手術を行なっていること、でした。

これらのことから、私は麻酔科や病棟などの、手術ができる条件が揃っている場合は、患者さんが歩行困難となってから少しでも早く手術をするように心がけております。ただ、患者さんの全身状態が悪く、また特殊な状況で手術ができない場合は原発巣の各科の主治医と相談し、手術以外の集学的治療の可能性も検討します。私はこれまでに術後の神経症状改善を目的とし、多くの患者さんの脊椎の緊急手術を執刀させて頂きました。それでも術後の下肢機能の回復がご本人・ご家族の望むほど得られない症例も数例ございました。脊髄の損傷程度が強いなど様々な要因がありますが、そのような結果に関して心より申し訳なく思います。ただ、今後も脊椎転移による麻痺で歩けない多くの患者さんを少しでも術後歩行再獲得できますように精進しますので何卒よろしく願い申し上げます。

3. 当院における軟骨肉腫の術後予後不良因子の検討

軟骨肉腫は原発悪性骨腫瘍の中でも比較的多く、基本的に手術による全摘出が通常の治療となります。また抗がん剤や放射線治療の効果が乏しいことが知

図2B. 術後化学療法施行群では有意に生存率が高い

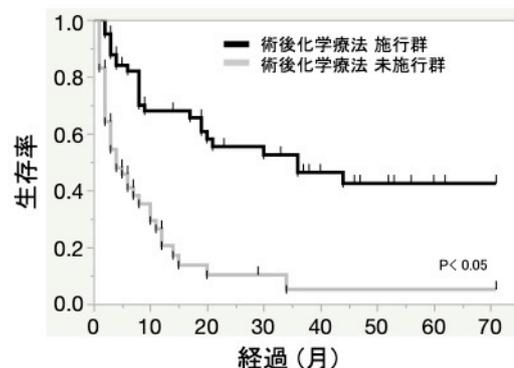
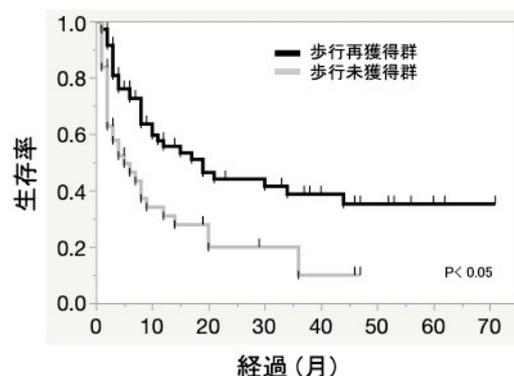


図2C. 歩行再獲得群では有意に生存率が高い



られております。私にも軟骨肉腫の患者さんが複数人おられますので、患者さんにわかりやすく説明するために、当院の軟骨肉腫の治療成績や予後因子などを検討しました。本研究は英語原著論文で報告しました(Kinoshita H et al. *Cancer diagnosis and prognosis*. 2022)。

当院の軟骨肉腫で手術を行った患者 62 例のうち、低悪性度である grade1、搔爬術、初診時に遠隔転移を認めた症例を除外し、最終的に 44 例を対象としました。術後 5 年生存率、5 年無再発率、5 年無遠隔転移率はそれぞれ 75.9%、90.8%、66.5%でした(図 3A-C)。これらはこれまでの文献とも遜色ない良好な結果でした。また、生存率の予測因子の単変量解析としては①腫瘍サイズ、②悪性度、③手術の辺縁マージン、④遠隔転移の有無でした(図 3D)。肺転移を起こした症例では肺転移の追加手術を行ったにも関わらず、予後が不良である症例が散見されました。また、通常、骨・軟部肉腫は血行性転移による肺転移が多数ですが、肺転移の前に脊椎に転移した症例が 2 例あり、痛みを訴える患者さんには骨に関しても、さらなる注意深い観察が必要と痛感しました。

図3A. 当院における軟骨肉腫の術後全生存率

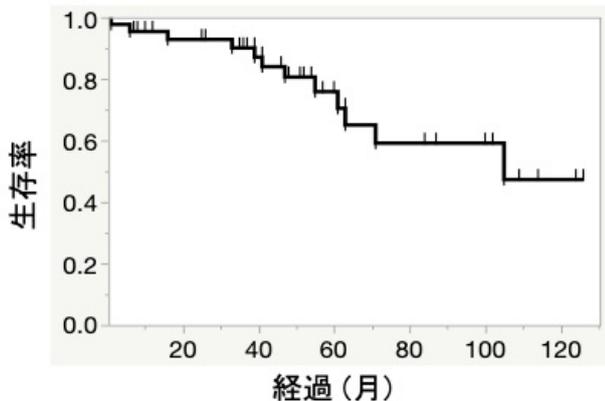


図3B. 当院における軟骨肉腫の術後無再発率

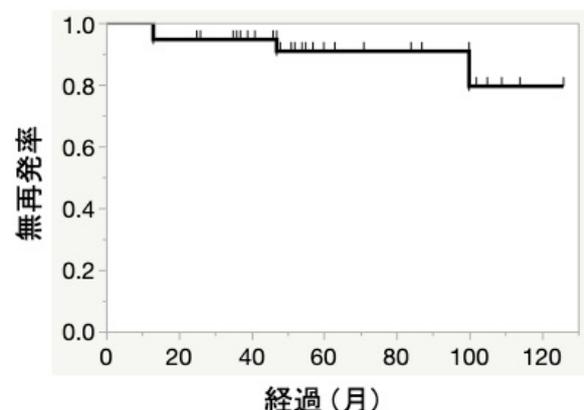


図3C. 当院における軟骨肉腫の術後無遠隔転移率

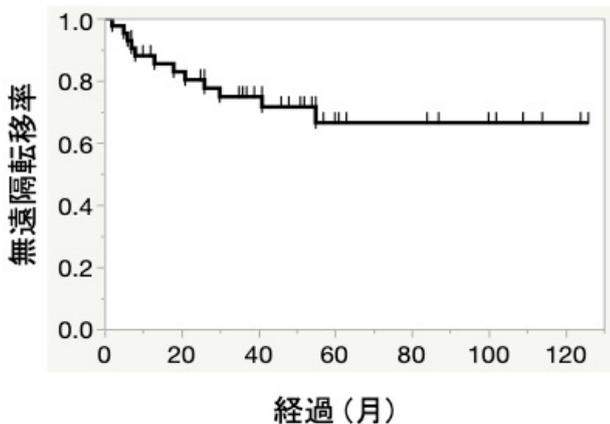
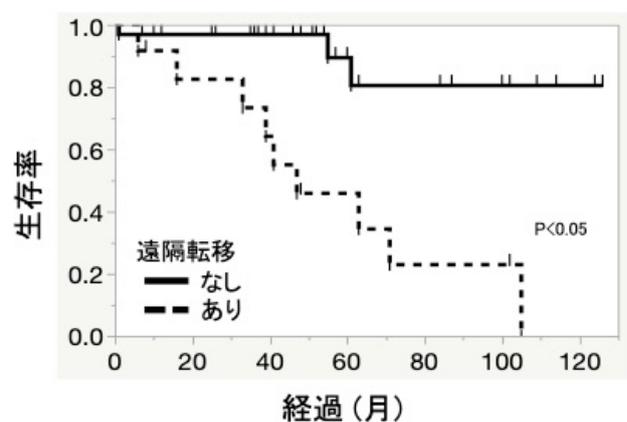


図3D. 軟骨肉腫の遠隔転移症例では有意に予後が悪い



現在、私は軟骨肉腫が脊椎に多発転移した患者さんの主治医をさせて頂いております。この患者さんはこれまでに脊椎の軟骨肉腫が脊髄を圧迫して3回歩行不能となり、緊急受診され、同日もしくは翌日の48時間以内に緊急除圧術を行いました。麻酔科の先生方、病棟の看護師さんのご協力もあり、3回目の今回も術後歩行再獲得ができております。もちろん「どうしても自立歩行したい」という患者さんの強い思いと、大変なりハビリを3回も行っていただいた患者さんの努力の賜物だと思います。ただ、脊椎手術後も効果的な抗がん剤がなく、次の下肢麻痺が起こる可能性を常に抱えている患者さんの心情は想像を絶するものだと思います。脊椎外科医として、何より骨・軟部腫瘍医として、軟骨肉腫の根本治療ができないことに無力さを痛感しています。今回の臨床研究はもちろん、今後の基礎研究でも少しでも患者さんに還元したいと日々考えております。現在、ヒト軟骨肉腫細胞株や手術検体をヌードマウスに移植して、軟骨肉腫における基礎研究も積極的に進めております。私の脊椎手術や基礎研究などは微々たるものかもしれませんが、少しでも将来の軟骨肉腫の患者さんへの治療に繋がりますように研究を進めたく存じます。

4. 上腕骨近位部骨・軟部肉腫に対する Clavícula Pro Humero (CPH) 再建術の術後成績

上腕骨近位部にある骨・軟部肉腫は、広範切除を行うと腱板という肩関節を動かすのに重要な軟部も摘出することも多く、術後の上肢機能が低下することもあります。もちろん腫瘍用人工関節置換術も治療選択肢に入りますが、骨・軟部肉腫の周術期は化学療法を行うことも多く、易感染性であることが多いのも現状です。置換した人工関節に細菌感染が起こった場合は、抗菌薬の内服・点滴治療では制御困難であることも多く、再手術や洗浄ドレナージ、最悪の場合、人工関節を抜去し、長期間抗菌薬治療後に再置換術が必要となることもあります。これらのことから当院では人工関節を用いない生物学的再建も積極的に行っております。

Clavícula Pro Humero (CPH) 再建術というものは上腕骨近位部の癌腫・肉腫に対し広範切除を行い、欠損した部分を補填するために、同じ側の鎖骨を近位部で切離し、回転させて、回転させた鎖骨と残った上腕骨をプレート固定し、骨癒合を目的とするものです(図 4A)。骨癒合が得られれば、固定に用いたプレートの抜去も可能となります。当科では米本部長を始め、これまでに CPH 再建

術の適応症例があれば積極的に行ってきました(図 4B)。当院は本邦でも比較的症例数が多いと考えられますので、今回当院の CPH 再建術の術後成績をまとめ、英語原著論文で報告しました(Kinoshita H et al. *Anticancer Res.* 2022)。

当院ではこれまでに 8 例の上腕骨近位部腫瘍に対し CPH 再建術を施行しており、全例広範切除が可能でした。術後 8 例中 6 例に骨癒合が得られました。ただ、術後合併症として骨癒合不全に伴う周囲骨折も認められ、2 例で再手術が必要でした。しかし、周術期化学療法を行った患者さんにおいても術後感染は認めず感染コントロールは良好でした。術後の上肢機能を示す Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) スコアは 69 であり、これまでの CPH 再建術の報告とも同程度であり、人工関節と比較しても遜色ない結果でした。肩関節の可動域は小さいですが、MSTS スコアの満足度は良好でした。

本術式の強みは生物学的再建により感染に強いということであり、肩関節の可動域は小さいものの、患者さんの満足度も人工関節と比較しても悪くない結果でした。もちろん、手術というものは患者さんの術後の人生を大きく左右するものですので、患者さんに複数の術式を提案して、可能であれば、今後も本術式の有用性を説明しつつ、手術を行っていきたいと考えています。

図4A. 上腕骨近位部腫瘍に対するCPH再建術

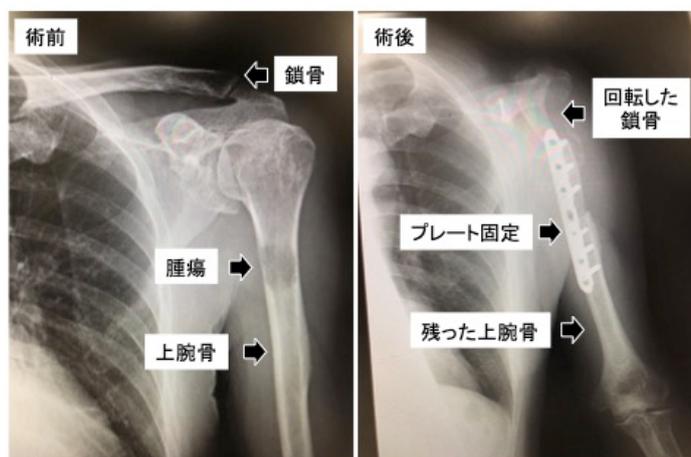
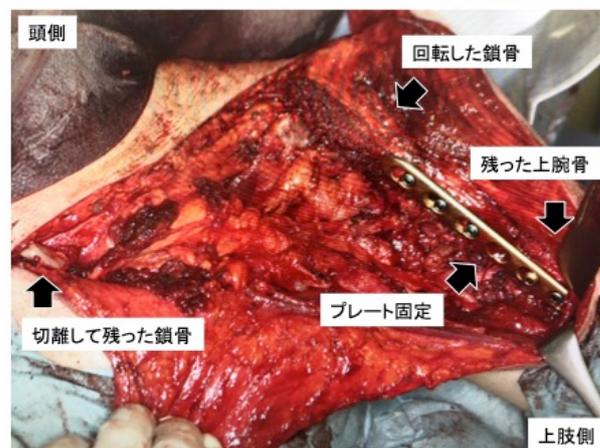


図4B. 上腕骨近位部腫瘍に対するCPH再建術(術中写真)



おわりに

今年度の報告も私が筆頭著者として英語原著論文化したものを中心に報告させていただきました。骨・軟部肉腫は希少がんであることから、有効な化学療法も少なく、基礎・臨床研究を進めれば進めるほど高い壁にぶつかってしまいます。少しでも患者さんのために有益な研究ができますようにこれからも精進させていただきます。

近年、超高齢社会を迎え、癌腫はもちろん、骨・軟部肉腫の患者も高齢化が進んでおります。高齢者への集学的治療についても、各学会にて議論となっており、現在、私も当院における高齢者に対する手術療法を含めた集学的治療について検討を進めております。この研究が高齢患者さんに対する極力負担のかからない手術や集学的治療につながれば、と切に思います。来年度、論文化できれば、本レポートにて報告させていただきます。

私の基礎研究・臨床研究は NPO 法人医療・福祉ネットワーク千葉の骨・軟部腫瘍研究基金のご支援もあり、円滑に行えております。この場をお借りして、御礼申し上げます。今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

英語発表論文(2021年)

- 1) ***Kinoshita H***, Yonemoto T, Kamoda H, Hagiwara Y, Tsukanishi T, Inoue M, Terakawa F, Ohtori S, Ishii T. Effectiveness of Salvage Knee Rotationplasty on Sarcoma Around the Knee in Adolescents and Young Adults. *Anticancer Res* . 2021 Feb;41(2):1041-1046.
- 2) ***Kinoshita H***, Yonemoto T, Kamoda H, Hagiwara Y, Tsukanishi T, Inoue M, Terakawa F, Ohtori S, Ishii T. Poor efficacy of postoperative radiotherapy in infiltrative high-grade soft tissue sarcomas. *Anticancer Res* . 2021. Aug;41(8):4027-4032.
- 3) ***Kinoshita H***, Shimozato O, Ishii T, Kamoda H, Hagiwara Y, Tsukanishi T, Ohtori S, Yonemoto T. The thioredoxin reductase inhibitor auranofin suppresses the pulmonary metastasis of osteosarcoma, but not local progression. *Anticancer Res* . 2021 Oct;41(10):4947-4955. doi: 10.21873/anticanres.15308.
- 4) ***Kinoshita H***, Hagiwara Y, Kamoda H, Hagiwara Y, Tsukanishi T, Ishii T, Ohtori S, Yonemoto T. Doxorubicin Combined With Ifosfamide for Sarcoma Induces Muscle Atrophy and Sleep Disruption. *Anticancer Res*. 2021 Dec;41(12):6273-6278. doi: 10.21873/anticanres.15448.
- 5) ***Kinoshita H***, Shimozato O, Kamoda H, Hagiwara Y, Tsukanishi T, Ishii T, Ohtori S, Yonemoto T. The Thioredoxin-1 Inhibitor, PX-12, Suppresses Local Osteosarcoma Progression. *Anticancer Res*. 2021 Dec;41(12):6013-6021. doi: 10.21873/anticanres.15420.