

201415049A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

腹腔外発生デスモイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西田 佳弘

平成27（2015）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究……………1	
西田佳弘	
(資料) デスマイドアンケート調査用紙	
II. 代表・分担研究報告	
腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究①……………9	
西田佳弘、川井章、戸口田淳也、生越章、國定俊之、松延知哉、平川晃弘	
腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究②……………12	
西田佳弘、川井章、戸口田淳也、生越章、國定俊之、松延知哉、平川晃弘	
腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究③……………15	
西田佳弘、川井章、戸口田淳也、生越章、國定俊之、松延知哉、平川晃弘	
腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究④……………18	
西田佳弘、川井章、戸口田淳也、生越章、國定俊之、松延知哉、平川晃弘	
腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究⑤……………22	
西田佳弘、川井章、戸口田淳也、生越章、國定俊之、松延知哉、平川晃弘	
腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究……………26	
松延知哉	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………29	
IV. 研究成果の刊行物・別刷……………31	

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究

研究代表者 西田 佳弘 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 准教授

研究要旨 腹腔外発生デスマイド腫瘍の診断・治療方法に関する一定のガイドラインは作成されていない。本疾患は良性の腫瘍であるため研究が遅れ、また、手術による再発率が極めて高く、術後の機能障害や不適切な治療を受けて QOL を低下させられている例が多い。本研究では、本邦における腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の発症様式、診断・治療、治療成績の実態を把握し、また診断・各種治療成績における β -カテニンの変異の意義を明らかにし、稀少疾患であるデスマイド腫瘍に対する全国共通の診断・治療のガイドラインを示すことを目的として、以下の研究を実施する。(i) 本邦におけるデスマイド腫瘍患者の発症数、発症年齢、性別、発生部位を含めた臨床実態を明らかにする。(ii) デスマイド腫瘍の診療を担当する専門施設における診断方法、治療方法の実態をアンケート調査にて明らかにする。(iii) 様々な治療法の実施状況と、その成績を解析し、各種治療法の意義を明らかにする。(iv) デスマイド腫瘍の診断・治療、特に COX-2 阻害剤であるメロキシカム治療における β -カテニンの免疫組織染色の意義、CTNNB1 変異型の意義を解析する。(v) 手術や COX-2 阻害剤に抵抗性デスマイド腫瘍に対する低用量抗がん剤治療（メソトレキセートとビンブラスチンの併用療法）の日本人における有効性と安全性を評価する。

研究分担者

川井 章 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 医長
戸口田淳也 京都大学再生医科学研究所 教授
生越 章 新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター整形外科 特任教授
國定俊之 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科運動器医療材料開発講座 准教授
松延知哉 九州大学病院整形外科 助教
平川晃弘 名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター 講師

研究協力者

上田孝文 国立病院機構大阪医療センター整形外科 部長
濱田俊介 名古屋大学医学部附属病院整形外科 医員

A. 研究目的

腹腔外発生デスマイド腫瘍に対する診断・治療指針については明らかになっていない。本疾患は良性の腫瘍でありながら治療の中心となってきた手術治療では局所コントロールを得ることが困難であり、術後の機能障害が問題となってきた (Shido, Nishida et al, Arch Orthop Traum Surg 2009)。また、我々は保存治療である COX-2 阻害剤治療の有効性を報告してきた (Nishida et al, J Clin Oncol 2010)。一方、デスマイド腫瘍発症の原因とされる β -カテニン遺伝子 (CTNNB1) 変異の型により、手術治療成績に差を認めるとの報告がある。稀少疾患であるために施設によっては不適切な治療を受け、QOL を低下させられている例を多く認める。これらのことを踏まえ、本研究では、本邦における腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の発症様式、診断・治療法、治療成績の実態を把握し、また診断・各種治療成績における β -カテニンの変異の意義を明らかにし、稀少疾患であるデスマイド腫瘍に対する全国共通の診断・治療のガイドラインを示すことを目的とする。(i), (ii), (iv), (v) は研究代表者と研究分担者の協力で実施し、(iii) は研究分担者である松延らにて実施した。(i) 稀少疾患であるデスマイド腫瘍患者の本邦における発症数、発症年齢、性別、発生部位を含めた臨床実態を明らかにする。(ii) デスマイド腫瘍の診療を担当する専門施設における診断方法、治療方法の実態をアンケート調査にて明らかにする。(iii) 様々な治療法の実施状況と、その成績を示すことで、各種治療法の意義を明らかにする。(iv) デスマイド腫瘍の診断・治療、特に COX-2 阻害剤であるメロキシ

シカム治療における β -カテニンの免疫組織染色の意義、CTNNB1 変異型の意義を解析する。(v) 手術や COX-2 阻害剤治療に抵抗性のデスマイド腫瘍に対する低用量抗がん剤治療 (メソトレキセートとビンブラスチンの併用療法) の日本人における有効性と安全性を評価する。

B. 研究方法

(i) 日本整形外科学会が主導し、国立がん研究センターに事務局を置いて実施している全国骨・軟部腫瘍登録のデータを使用した。まず、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会、日本整形外科学会倫理委員会、日本整形外科学会理事会において本研究内容の承認を得た上で、2006 年から 2012 年までの 7 年間に登録された軟部腫瘍の中で、デスマイド腫瘍と診断のついた症例を抽出し、年度別発症数、年齢、性別、発生部位を調査した。(ii) 本邦におけるデスマイド腫瘍診療の実態を把握するためのアンケート調査実施について、NPO 法人骨軟部肉腫治療研究会 (JMOG) 幹事会で承認を受け、JMOG 参加 67 施設に対して、腹腔外デスマイド腫瘍診療に関するアンケートを e-mail にて送信した。アンケート内容は、生検方法、病理診断方法、腫瘍が切除可能な場合の治療方針、腫瘍が切除不能な場合の治療方針、治療抵抗性腫瘍に対する治療方針に関するものとした。(iii) 1981 年以降、九州大学整形外科で治療を受けた腹腔外発生デスマイド腫瘍患者を対象とし、手術群と非手術群を比較し、手術群では再発の危険因子を検討した。(iv) 2003 年以降、腹腔外デスマイドと病理診断され、前向きにメロキシカムを投与された症例を対象とし、ホルマ

リン固定された生検病理標本を使用して、 β -カテニンの免疫組織染色を行った。また、凍結保存あるいはホルマリン固定後パラフィン包埋した標本から DNA を抽出し、CTNNB1 のエクソン 3 の変異型を特定した。メロキシカムの治療成績については、定期的に撮像する MRI あるいは CT にて RECIST 基準に従って評価 (CR:腫瘍消失、PR:腫瘍縮小、SD:腫瘍不変、PD:腫瘍増大) し、 β -カテニンの核内染色性および CTNNB1 遺伝子変異型との関連を解析した。同様に、性別、年齢、発生部位、腫瘍サイズとメロキシカム治療成績との関連について解析した。(v) メロキシカム治療に抵抗性デスモイド腫瘍に対して、低用量 MTX (30mg/M²) +VBL (6mg/M²) 療法の有効性、安全性を評価した。CR と PR を responder 群、SD と PD を nonresponder 群として、各種臨床因子 (性別、年齢、初発・再発、腫瘍サイズ、治療期間、治療回数) および CTNNB1 遺伝子変異型と MTX+VBL 療法に対する感受性との関連を解析した。副作用は National Cancer Institute Common Terminology Criteria (NCI-CTCAE v4.0) の基準に従って評価した。(倫理面への配慮)

患者の各種臨床因子、治療成績に関わる後ろ向き調査については、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7月31日全部改正) に準じ、また、遺伝子変異型解析についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成20年12月1日一部改正) に準じ、名古屋大学医学系研究科倫理委員会の承認を得た上で、研究参加者の書面での同意を得た上で行った。JMOG参加施設に対する診療方針に関するアンケート調査はJMOG幹事会での承認

を得た上で実施し、全国軟部腫瘍登録データを使用した調査は、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7月31日全部改正) に準じ、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会、日本整形外科学会倫理委員会、日本整形外科学会理事会の承認を得た上で行った。

C. 研究結果

(i) 2006年-2012年までの7年間に全国軟部腫瘍として登録されたデータを解析し、2006年には37例であったデスモイド腫瘍登録数が、2012年には107例にまで増加していた。7年間で計530例、男性207例(39%)、女性323例(61%)と女性が多く、平均年齢は44歳(1-86歳)であった。発生部位では下肢135例(25%)、体幹134例(25%)が多かった。(ii) JMOG参加67施設中、44施設(66%)より回答があり、生検方法は、針生検が多く、デスモイド腫瘍の病理診断には有用とされる β -カテニンの免疫染色による核内蓄積の評価は28施設(64%)で実施され、CTNNB1変異の検出を実施している施設は1施設だけであった。切除可能な腫瘍に対する治療方針は、薬物治療が最も多く、経過観察10施設(23%)と合わせると3分の2の施設で手術を考慮されていなかった。薬物治療として選択される薬剤はCOX-2阻害剤が18施設(41%)、トラニラスト17施設(39%)であった。抗がん剤治療としてメソトレキセートとビンブラスチンの併用療法を13施設で実施されていた。(iii) 初回手術後の再発率は55.0%であった。初回手術後再発の危険因子を検討すると、四肢発生例における再発率は75%であり、体幹発生例における術後再発率25%と

比較して有意に再発率が高かった。非手術群の内訳は経過観察が 6 例、トラニラスト内服が 3 例、COX2 阻害薬とトラニラスト内服が 3 例であった。2004 年以前の 15 名は全例手術が施行されており、2005 年以降は手術群 6 名、非手術群 12 名と、近年では初回治療として手術が行われる症例が減少している傾向がみられた。(iv) β -カテニンの核における染色性は、中等度陽性が 14 例、強陽性が 17 例であり、弱陽性・陰性例を認めなかった。強陽性症例は有意にメロキシカム治療に対する反応性が不良であった ($P=0.017$)。CTNNB1 変異型と性 ($P=0.67$)、年齢 ($P=0.57$)、腫瘍サイズ ($P=0.47$)、発生部位 ($P=0.23$) の間に関連を認めなかった。CTNNB1 変異型とメロキシカムへの反応性との間には関連を認め ($P=0.053$)、特に S45F 変異を有する 4 例はすべてメロキシカムへの反応性が PD であった ($P=0.017$)。(v) MTX+VBL の治療成績は、RECIST による評価で PR6 例、SD8 例、PD1 例であった。年齢、性、初発・再発、腫瘍サイズ、治療期間、治療回数、CTNNB1 変異型のいずれも治療効果と有意な関連を認めなかった。1 例で間質性肺炎を生じ、毎週投与した患者については grade 4 の好中球減少を 1 例に認め、grade 3 の GOT あるいは GPT 上昇を 3 例に認めた。2 週間間隔の投与では多くは grade 1 の副作用であった。

D. 考察

本研究において、日本における腹腔外デスマイド腫瘍患者の実態と診療担当施設の診断・治療方針を明らかにした。CTNNB1 遺伝子変異型を特定している施設はほとんどなく、また診療に応用している施設は本研

究代表施設のみであった。研究代表施設のデスマイド腫瘍症例においては、CTNNB1 変異型と保存治療である COX-2 阻害剤に対する効果との関連が認められ、また低用量抗がん剤治療であるメソトレキセートとビンブラスチンに対する効果と CTNNB1 遺伝子変異型との関連は認めなかった。現在、本研究分担施設からデスマイド腫瘍を集積して CTNNB1 変異解析を進めており、診断・治療成績と CTNNB1 変異型との関連性を解析している。

E. 結論

本邦におけるデスマイド腫瘍患者の発生数を含む特徴を明らかにした。またデスマイド腫瘍診療を担当する施設における診断法、治療方針を調査し、治療成績について解析した。各種治療法に対する成績と CTNNB1 変異型との関連性を明らかにし、今後のデスマイド診療アルゴリズム、ガイドライン構築に CTNNB1 遺伝子変異解析が重要であることを示した。

F. 健康危険情報

研究代表者の施設においても、研究分担者の施設においても、特記事項はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hamada S, Urakawa H, Kozawa E, Futamura N, Ikuta K, Shimoyama Y, Nakamura S, Ishiguro N, Nishida Y.

Nuclear expression of β -catenin predicts the efficacy of meloxicam treatment for patients with sporadic desmoid tumors.

Tumour Biol. 2014;35(5):4561-6.

Hamada S, Futamura N, Ikuta K, Urakawa H, Kozawa E, Ishiguro N, Nishida Y.
CTNNB1 S45F mutation predicts poor efficacy of meloxicam treatment for desmoid tumors: a pilot study.
PLoS One. 2014;9(5):e96391.

2. 学会発表

Nishida Y, Hamada S, Tsukushi S, Urakawa H, Ishiguro N, Ando Y.

MTX and VBL treatment for patients with desmoid tumors resistant to meloxicam treatment: Relationship between efficacy and CTNNB1 mutation status.

American Society of Clinical Oncology Annual '14 Meeting
Chicago (USA) 2014.5.30-6.3

(Invited lecture) Nishida Y.

Treatment algorithm for patients with desmoid tumors: Key to an “enigma” tumor
Catholic University International Symposium of Musculoskeletal Oncology and Case Conferrence of KBJTS,
Seoul (Korea) 2014. 6.12

Nishida Y, Hamada S, Urakawa H, Ikuta K, Tsukushi S, Kozawa E, Ota T, Ishiguro N
CTNNB1 mutational status directed treatment modality for patients with extra-peritoneal desmoids tumors
19th Annual meeting Connective Tissue Oncology Society
Berlin (Germany) 2014.10.15-18

Nishida Y, Tsukushi S, Hamada S, Urakawa H,

Kozawa E, Ikuta K, Ishiguro N.

Treatment Algorithm for Sporadic Desmoid Tumors Based on CTNNB1 Mutational Status
2015 Annual Meeting of American Academy of Orthopaedic surgeons
Las Vegas (USA) 2015. 3. 24-28

西田佳弘, 筑紫聡, 浦川浩, 小澤英史, 新井英介, 二村尚久, 濱田俊介, 生田国大, 石黒直樹

デスマイド治療のアルゴリズム メロキシカム抵抗性デスマイド腫瘍
第 87 回日本整形外科学会学術総会
2014.5.22-25 神戸

西田佳弘, 筑紫聡, 浦川浩, 小澤英史, 新井英介, 二村尚久, 濱田俊介, 生田国大, 石黒直樹

腫瘍径の大きなデスマイド腫瘍に対する治療アルゴリズム
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2014.7.17-18 大阪

濱田俊介, 浦川浩, 新井英介, 小澤英史, 二村尚久, 生田国大, 筑紫聡, 石黒直樹, 西田佳弘

デスマイド腫瘍に対するメロキシカム治療の効果予測 CTNNB1(β -catenin)遺伝子変異による
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2014.7.17-18 大阪

濱田俊介, 浦川浩, 小澤英史, 筑紫聡, 石黒直樹, 西田佳弘

CTNNB1(β -catenin)遺伝子変異によるデスマイド腫瘍に対するメロキシカム治療の

効果予測

第 123 回中部日本整形外科災害外科学会・
学術集会 2014.10.3-4 名古屋

福島俊, 松延知哉, 岩本幸英, 他:

当科におけるデスマイド型線維腫症の治療
成績と今後の展望

第 47 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学
術集会 2014.7.17-18 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

施設名 _____ アンケート回答者名 _____

(1) 生検方法について選択してください

() 針生検 () 切開生検 () 針生検で迷った場合切開生検
その他 _____

(2) 病理診断について選択してください

() β カテニン免疫染色をルーチンで実施している
() MIB-1 index をルーチンで評価している
() β カテニン遺伝子 (CTNNB1) 変異を評価している
その他留意している点がございましたらご記入ください

(3) デスマイドの病理診断が確定した後の治療方針について伺います

(i) 腫瘍が切除可能な場合、治療法の第1選択

() 広範切除 () 辺縁切除
() 放射線治療 (術後の場合はその適応 _____)
() 薬物治療: 使用薬剤 _____
() 経過観察 (wait & see)

その他 _____

(ii) (i)で腫瘍が再発あるいは増大した場合の次の治療法をご記入ください

(iii) 腫瘍が切除不可能な場合、どの治療法を選択されますか

() 放射線治療
() 薬物治療: 使用薬剤 _____
() 経過観察 (wait & see)

その他 _____

(4) 最終的に制御不可能となったデスマイド症例がありましたら、その対処方法をご記入ください

ご協力いただきまして心より感謝申し上げます

名古屋大学整形外科 西田佳弘、e-mail: ynishida@med.nagoya-u.ac.jp

Ⅱ. 代表・分担研究報告

腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究

研究代表者 西田 佳弘 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 准教授

研究要旨 腹腔外発生デスマイド腫瘍に対する診断・治療のガイドラインを作成するためには本邦におけるデスマイド腫瘍の発症数、年齢・性・発生部位を含めた臨床因子の統計データを明らかにすることが重要である。全国骨・軟部腫瘍登録データを使用して、2006年から2012年までの7年間にデスマイド腫瘍として登録された症例を解析した。7年間で計530例、男性207例、女性323例、平均年齢は44歳であった。発生部位では下肢、体幹、腹壁の順に多かった。本邦のデスマイド腫瘍は、海外の症例と同様な臨床的背景を有することが示唆された。

研究分担者

川井 章	国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 医長
戸口田淳也	京都大学再生医科学研究所 教授
生越 章	新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター整形外科 特任教授
國定俊之	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科運動器医療材料開発講座 准教授
松延知哉	九州大学病院整形外科 助教
平川晃弘	名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター 講師

A. 研究目的

デスマイド腫瘍は良性であるが局所浸潤性の強い線維性軟部腫瘍である。その増殖、安定、退縮は予想しがたく、治療成績、薬物の有効性を推測することが困難である。また、稀少疾患であるため、知識のない医師が不確かな診断に基づいて、不適切な治療を実施している場合が多い。整形外科が扱うことの多い腹腔外発生デスマイド腫瘍に対する診断・治療のガイドラインはこれまで作成されていないため、患者の受診する施設によって治療法が異なることが問題となっている。デスマイド腫瘍患者に適切

な治療を提供するためのガイドラインを確立するためには、まず本邦におけるデスマイド腫瘍の発症数、年齢・性・発生部位を含めた臨床因子の統計データを明らかにすることが重要である。本研究の目的は、日本整形外科学会が主導・実施している全国軟部腫瘍登録のデータを使用して、デスマイド腫瘍の発症数、年齢・性・発生部位を含めた臨床データをまとめることである。

B. 研究方法

全国骨・軟部腫瘍登録は、日本整形外科学会が主導し、国立がん研究センターに事

務局を置いて、骨軟部腫瘍の発生、診断と治療の実態を明らかにすることを目的に全国疫学調査として実施されている。2006年から2012年までの7年間に登録された軟部腫瘍の中で、デスモイド腫瘍と診断された症例を抽出し、年度別発生数、年齢、性別、発生部位を明らかにする。全国骨・軟部腫瘍登録データを使用する研究であるため、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会、日本整形外科学会倫理委員会、日本整形外科学会理事会において本研究内容の承認を得てから実施する。

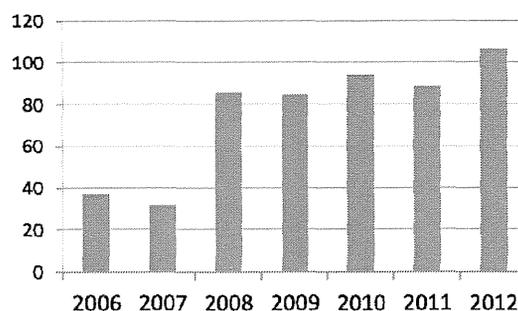
(倫理面への配慮)

全国軟部腫瘍登録は匿名化情報となっているが、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7月31日全部改正)に準じ、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会、日本整形外科学会倫理委員会、日本整形外科学会理事会の承認を得た上で行った。

C. 研究結果

「腹腔外発生デスモイド腫瘍患者の発症、診療方法・成績の実態調査」の研究題目で、平成26年10月10日に日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会、平成26年12月6日に日本整形外科学会倫理委員会、平成26年12月18日に日本整形外科学会理事会の承認を得た。国立がん研究センター事務局(研究分担者、川井章)により、2006年-2012年までの7年間に全国軟部腫瘍として登録されたデータの中で、デスモイド腫瘍と診断された症例についてデータを抽出した。2006年には37例であったデスモイド腫瘍登録数が、2012年には107例にまで増加し、腫瘍登録を実施する全国の診療担当施設数が

増えたと考えられた。デスモイド腫瘍患者は、7年間で計530例、男性207例(39%)、女性323例(61%)と女性が多く、平均年齢は44歳(1-86歳)であった。発生部位では下肢135例(25%)、体幹134例(25%)、腹壁84例(16%)、上肢80例、頭頸部65例と続き、海外からの報告と大きな違いを認めなかった。



年度別デスモイド腫瘍登録数

(日本整形外科学会前骨軟部腫瘍登録)

D. 考察

2012年のデスモイド腫瘍登録数は107例であり、日本全体の発症数の40-50%を占めると仮定すると、年間220-270例程度発症していると推測され、100万人中2-3人発症するという海外からの報告におおよそ一致する。また女性患者が多いことや発生部位として背部・胸壁などの体幹や下肢、腹壁が多いことも過去の報告と一致していた。

E. 結論

本邦におけるデスモイド腫瘍患者の登録数は年々増加し、全容に近い実態を把握できる状況になってきている。年齢、男女比、発生部位の特徴は過去の海外からの報告と大きく異なることはなく、本邦のデスモイド腫瘍は、海外の症例と同様の臨床的背景を有することが示唆された。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究

研究代表者 西田 佳弘 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 准教授

研究要旨 腹腔外発生デスマイド腫瘍に対する診断・治療のアルゴリズム・ガイドラインを作成・確立するためには、まず診療の実態を把握することが重要である。デスマイド腫瘍の診療に携わることの多い NPO 法人骨軟部肉腫治療研究会（JMOG）参加 67 施設に対して、デスマイド腫瘍診療のアンケート調査を実施した。44 施設から回答を得、多くの施設は針生検により組織を採取し、 β -カテニンの免疫染色を病理診断に活用していた。治療方針は、広範切除から経過観察・薬物治療に移行する傾向が見られ、使用される薬剤は COX-2 阻害剤、トラニラストが中心であった。これらの治療に抵抗性のデスマイド腫瘍に対する抗がん剤治療としては、メソトレキセートとビンブラスチンを使用する施設が 3 割程度に認められた。

研究分担者

川井 章 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 医長
戸口田淳也 京都大学再生医科学研究所 教授
生越 章 新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター整形外科 特任教授
國定俊之 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科運動器医療材料開発講座 准教授
松延知哉 九州大学病院整形外科 助教
平川晃弘 名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター 講師

研究協力者

上田孝文 国立病院機構大阪医療センター整形外科 部長

A. 研究目的

現在、腹腔外発生デスマイド腫瘍に対する診断・治療についての明確なガイドラインがない。ガイドラインを確立するためには、腹腔外発生デスマイド患者に対する診断・治療の実態を把握することが必要である。デスマイド腫瘍は骨軟部腫瘍を専門とする施設で診療されることが多い。NPO 法

人骨軟部肉腫治療研究会（JMOG）には骨軟部腫瘍診療を専門とする全国 67 施設が入会し、多施設共同研究を中心に実施している。JMOG 参加施設は、本邦における骨軟部腫瘍診療の全体を代表すると考えられ、デスマイド診療の実態把握に適している。本研究の目的は、JMOG 参加施設に対して、腹腔外デスマイド腫瘍の診断・治療に関する

アンケート調査を実施し、本邦における診療の実態を明らかにすることである。

B. 研究方法

厚生労働省の難治性疾患等政策研究事業の「腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究」の一環として、本邦におけるデスマイド腫瘍診療の実態を把握するためのアンケート調査実施について、JMOG 幹事会で承認を受けた。平成 27 年 1 月に JMOG 参加 67 施設に対して、腹腔外デスマイド腫瘍診療に関するアンケートを e-mail にて送信した。アンケート内容は、生検方法、病理診断方法、腫瘍が切除可能な場合の治療方針、腫瘍が切除不能な場合の治療方針、治療抵抗性腫瘍に対する治療方針からなり、e-mail にて研究代表者・西田まで返信する方法をとった。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報に含まれない調査であるが、医師の診療方針に関わるデータを含むため、JMOG 幹事会での承認を得た上で行った。

C. 研究結果

JMOG 参加 67 施設中、44 施設 (66%) より回答があった。生検方法は、まずは針生検を実施すると答えた施設が 33 (75%) と多く、切開生検を第一に実施する施設は 10 (23%) であった。デスマイド腫瘍の病理診断に有用とされる β -カテニンの免疫染色による核内蓄積の評価は 28 施設 (64%)、 β -カテニンの核内蓄積を引き起こす β -カテニン遺伝子 (CTNNB1) 変異の検出を実施している施設は 1 施設だけであった。切除可

能な腫瘍に対する治療方針は、薬物治療が 19 施設 (43%) と最も多く、経過観察 10 施設 (23%) と合わせると 3 分の 2 の施設で手術を選択されていない結果となった。広範切除を選択する施設が 10 施設 (23%) であった。薬物治療として選択される薬剤は COX-2 阻害剤が 18 施設 (41%)、トラニラスト 17 施設 (39%) であり、海外で頻用されている抗エストロゲン剤の使用は 1 施設だけであった。切除不能症例に対しての治療方針は、複数回答可として、薬物治療 35 施設、経過観察 18 施設、放射線治療 5 施設であった。抗がん剤治療として選択される薬剤はメソトレキセートとビンブラスチンの併用が 13 施設、アドリアマイシンによる治療が 3 施設であった。

D. 考察

デスマイド腫瘍の病理診断は、針生検でも可能と考えられるが、低悪性度線維性腫瘍との鑑別が困難な場合は切開生検として再度組織を採取する施設が多く見られた。 β -カテニンの免疫組織染色による腫瘍細胞核内の濃染はデスマイド腫瘍の診断補助になる。しかし過去の報告から、偽陰性、偽陽性の症例があり、免疫染色の結果だけでデスマイドの確定診断や否定をすることは適切ではない。免疫染色と比較して、CTNNB1 エクソン 3 の変異は骨軟部腫瘍ではデスマイド腫瘍に特異的に見られるとの報告があり、確定診断ツールとして将来応用できる可能性がある。切除可能な腫瘍の場合でも、3 分の 2 の施設で経過観察あるいは薬物治療が選択され、デスマイド腫瘍診療の世界的な動向と一致していると考えられる。使用される薬物としては、COX-2 阻

害剤・トラニラストが多く、また抗がん剤ではメソトレキセートとビンブラスチンの併用療法が多く使われていた。デスモイド腫瘍はきわめて稀な腫瘍であるため、保険適用となっている薬剤がなく、適応外申請をして使用しなければならない。デスモイド腫瘍の治療アルゴリズムを確立するためには、使用できる薬剤の有効性を検証し、保険適用への道筋をつける努力も必要である。

E. 結論

腹腔外デスモイド腫瘍の診断には針生検による腫瘍組織採取が多く用いられ、 β -カテニンの免疫組織染色を実施する施設が多く認められた。CTNNB1 変異の検出については、今後その有用性を解析する必要がある。治療方針は広範切除から、経過観察・薬物治療に移行する傾向が見られ、使用される薬剤は COX-2 阻害剤、トラニラストが中心であった。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
代表・分担研究報告書③

腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究

研究代表者 西田 佳弘 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 准教授

研究要旨 腹腔外デスマイド腫瘍患者におけるメロキシカムの治療成績と β -カテニン核内染色性との関連を明らかにすることを目的とし、生検組織を用いて免疫組織染色と臨床因子との関連を解析した。31 症例について β -カテニン核内染色性は中等度陽性が14 例、強陽性が17 例であり、強陽性は有意にメロキシカムの治療成績が不良であった。 β -カテニンの核内染色性は腹腔外デスマイド腫瘍の病理診断に有用であるだけでなく、メロキシカム治療の有効性を予測する尺度となる可能性が示された。

研究分担者

川井 章 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 医長
戸口田淳也 京都大学再生医科学研究所 教授
生越 章 新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター整形外科 特任教授
國定俊之 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科運動器医療材料開発講座 准教授
松延知哉 九州大学病院整形外科 助教
平川晃弘 名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター 講師

研究協力者

濱田俊介 名古屋大学医学部附属病院整形外科 医員

A. 研究目的

腹腔外発生デスマイド腫瘍に対する診断・治療指針については明らかになっていない。適切な診断基準を確立し、また治療成績に関与する因子を同定することはデスマイド腫瘍患者の QOL 向上、診療に携わる医師の知識・診断・治療の改善につながり、稀少疾患であるデスマイド腫瘍に対する全国共通の診断・治療のガイドラインを示すことができる。腹腔外発生デスマイド腫瘍の多くは β -カテニン遺伝子 (CTNNB1) の変

異が原因となって発症する。この変異の有無は腫瘍組織に対する β -カテニン免疫染色における核染色の強度に関連すると考えられているが、 β -カテニンの染色性と保存治療による臨床成績との関連は報告されていない。本研究では、 β -カテニンの核における染色性とデスマイド腫瘍に対するメロキシカムの治療成績との関連を解析することを目的とした。

B. 研究方法

2003年から2012年までに腹腔外デスマイドと病理診断され、前向きにメロキシカムを投与された31症例を対象とした。ホルマリン固定された生検病理標本を使用して、 β -カテニンの免疫組織染色を行い、核内染色強度を強陽性・中等度陽性・弱陽性・陰性に分類した。メロキシカムの治療成績については、定期的に撮像するMRIあるいはCTにてRECIST基準に従って評価（CR:腫瘍消失、PR:腫瘍縮小、SD:腫瘍不変、PD:腫瘍増大）し、 β -カテニンの核内染色性との関連をカイ二乗検定にて解析した。デスマイド腫瘍の活動性との関連が推測されているCOX-2、Ki-67についても免疫組織染色を実施し、メロキシカムの治療成績との関連を解析した。また、性別、年齢、発生部位、腫瘍サイズとメロキシカムの治療成績との関連について解析した。

（倫理面への配慮）

患者の各種臨床因子、治療成績に関わる後ろ向き調査については、個人情報取り扱いに十分注意し、臨床研究に関する倫理指針に準じ、名古屋大学医学系研究科倫理委員会の承認を得た上で行った。

C. 研究結果

メロキシカム治療を実施した31症例の成績は、CR1例、PR7例、SD12例、PD11例であり、治療成績と年齢($P=0.46$)・性別($P=0.15$)・発生部位($P=0.76$)・腫瘍サイズ($P=0.36$)との関連を認めなかった。 β -カテニンの核における染色性は、中等度陽性が14例、強陽性が17例であり、弱陽性・陰性例を認めなかった。強陽性症例は有意にメロキシカム治療に対する反応性が不良であった($P=0.017$)。メロキシカムの治療成

績とCOX-2の染色性($P=0.48$)、Ki-67の染色率(MIB-1 index) ($P=0.36$)の間に有意な関連を認めなかった。

D. 考察

デスマイド腫瘍ではWnt- β -カテニン経路の異常、主にCTNNB1の変異が β -カテニンの核内蓄積を起し、T cell factorを活性化することが腫瘍原性につながると考えられている。デスマイド腫瘍におけるCTNNB1の遺伝子変異は単一ではなく、いくつかの型が報告されている。 β -カテニンの核内蓄積強度はCTNNB1遺伝子変異型に関連することが推測され、免疫染色の強度と腫瘍原性や治療成績の関連が認められれば、治療法選択の尺度となる可能性がある。本研究で、 β -カテニンの核内染色性がデスマイド腫瘍の病理診断に有用であるだけでなく、メロキシカムの治療成績と関連することが明らかとなった。一方、COX-2の染色性やMIB-1 indexとメロキシカム治療成績との関連性は認めなかった。メロキシカム治療を選択する評価基準として β -カテニンの染色性が有用である可能性が示された。

E. 結論

前向きにメロキシカム治療を実施した31例の腹腔外デスマイド腫瘍患者の生検組織に対して β -カテニン、COX-2、Ki-67の免疫染色を実施し、メロキシカムの治療成績との関連を解析した。 β -カテニンの核内染色性が強い症例はメロキシカム治療に対する反応性が有意に不良であり、本染色結果により治療前にメロキシカム治療への反応性を予測できる可能性を示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hamada S, Urakawa H, Kozawa E, Futamura N, Ikuta K, Shimoyama Y, Nakamura S, Ishiguro N, Nishida Y.

Nuclear expression of β -catenin predicts the efficacy of meloxicam treatment for patients with sporadic desmoid tumors.

Tumour Biol. 2014;35(5):4561-6.

2. 学会発表

西田佳弘, 筑紫聡, 浦川浩, 小澤英史, 新井英介, 二村尚久, 濱田俊介, 生田国大, 石黒直樹

デスマイド治療のアルゴリズム メロキシカム抵抗性デスマイド腫瘍

第 87 回日本整形外科学会学術総会

2014.5.22-25 神戸

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし