

201510011A

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

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西田 佳弘

平成28（2016）年 3月

## 目 次

I.	総括研究報告	1
	研究代表者 西田佳弘	
II.	代表・分担研究報告	
	1. デスモイド型線維腫症における MRI の信号強度とメロキシカム治療反応性の相 関についての研究	9
	西田佳弘 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科	
	2. 腹腔外発生デスモイド型線維腫症の運動力学的環境とメロキシカムの治療効果 との関連についての研究	13
	西田佳弘 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科	
	3. $\beta$ カテニン遺伝子変異型の異なるデスモイド型線維腫症細胞の特性に関する研 究	17
	西田佳弘 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科	
	4. デスモイド型線維腫症に対する保存的治療アルゴリズム中での計画的単純切除 手術の適応	19
	西田佳弘 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科	
	5. 30年間における腹腔外発生デスモイド腫瘍患者の背景および治療成績に関する 研究	22
	阿江啓介 がん研有明病院整形外科	
	6. 日本整形外科学会骨軟部腫瘍登録データによるデスモイド型線維腫症の手術治 療成績	24
	西田佳弘 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 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 他	
	7. 欧米におけるデスモイド型線維腫症の診療ガイドライン検索と本邦における診 療ガイドライン構築	29
	西田佳弘 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 他	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	37
IV.	研究成果の刊行物・印刷	39

# 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 本邦において軟部腫瘍の診療ガイドラインは改訂・出版されているが、腹腔外発生デスマイド型線維腫症の診断・治療方法に関するガイドラインの記載はない。本疾患はWHO分類では中間型腫瘍に分類されるため悪性腫瘍と比較して研究が遅れている。また、手術による再発率が極めて高いにもかかわらず、適応を評価せずに広範切除による手術治療を選択され、術後の機能障害や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型線維腫症患者の発症様式、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 $\beta$ -カテニン遺伝子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確立することを目的として、以下の研究を実施した。(i) 本邦におけるデスマイド型線維腫症患者の発症数、発症年齢、性別、発生部位を含めた疫学調査とともに、手術治療成績を明らかにした。(ii) 骨軟部腫瘍診療施設へのアンケート調査にて明らかになった治療の中心となっている保存治療の効果を予測する各種因子の解析を行った。特にMRI評価、筋の構造力学的種類によって薬物治療成績が異なることを明らかにした。(iii) 様々な治療法の実施状況と成績を解析することで各種治療法の意義を明らかにするために、単一施設で30年にわたる診療成績を調査し、成績に影響を与える因子を明らかにした。また選択された患者には単純切除でも良好な成績が得られることを示した。(iv) CTNNB1変異型の異なる腫瘍細胞では、腫瘍の増殖度、薬物反応性に差異があることを明らかにした。(v) 海外のデスマイド型線維腫症の診療ガイドラインを検索し、日本における診療の実態と合わせて、本邦における診療ガイドライン案を作成した。

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  
阿江啓介 がん研有明病院整形外科 副部長  
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
岡本 健	京都大学臨床研究総合センター	准教授
松本嘉寛	九州大学整形外科	准教授
五木田茶舞	がん研有明病院整形外科	副医長
浜田俊介	名古屋大学医学部附属病院整形外科	医員
清水光樹	国立がん研究センター骨軟部腫瘍科	レジデント
酒井智久	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科	大学院

A. 研究目的

本邦において腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する診断・治療指針は示されていない。本疾患は WHO 分類では中間型の腫瘍に分類され、古くか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ることを報告してきた (Shido, Nishida et al, Arch Orthop Traum Surg 2009)。

我々は手術治療を第一選択とせず、保存治療である COX-2 阻害剤であるメロキシカム治療の有効性を報告してきた (Nishida et al, J Clin Oncol 2010) (Nishida et al, Cancers 2012)。しかし、COX-2 阻害剤を初めとした各種薬物治療の効果を予測する因子の解析は進んでいない。一方、デスマイド腫瘍発症の原因とされる  $\beta$ -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が検証は進んでいない。また海外から手術治療以外の治療成績と CTNNB1 変異型との関連解析の報告はない。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型線維腫症患者の発症様式、診断・治療、特に手術の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  $\beta$ -カテニン遺伝子の変異の意義を明らかにし、稀少疾患であるデスマイド型線維腫症に対する全国共通の診断・治療のガイドラインを作成することを目的とする。(i), (ii), (iv), (v)は研究代表者と研究分担者・協力者の共同で実施し、(iii)は研究分担者である阿江と代表者施設にて実施した。(i) 本邦におけるデスマイド型線維腫症患者の発症数、発症年齢、性別、発生部位を含めた臨床実態とともに、手術治療成績を明らかにする。(ii) 骨軟部腫瘍診療施設へのアンケート調査にて明らかになったデスマイド型線維腫症診療の中心となってきた保存治療の効果を予測する各種因子の解析を行う。特に MRI 評価、筋の構造力学的種類によって薬物治療成績が異なることを明らかにする。(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ために、単一施設で 30 年にわたる診療成績を調査し、成績に影響を与える因子を明らかにする。また研究代表施設で実施している計画的単純切除の成績を明らかにする。(iv) CTNNB1 変異型の異なる腫瘍細胞では、デスマイド型線

維腫症腫瘍の増殖度、薬物反応性に差異があることを明らかにする。(v) 海外のデスマイド型線維腫症の診療ガイドラインを検索し、日本における診療の実態と合わせて、本邦における診療ガイドライン案を作成する。

## 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、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、デスマイド型線維腫症と診断のついた症例を抽出し、年度別手術治療割合を調査した。次に手術治療成績が登録されている2006年から2010年までの5年間のデータを解析し、手術治療後の再発率、再発に関与する因子を調査した。(ii) デスマイド腫瘍診療の実態を把握するためにNPO法人骨軟部肉腫治療研究会(JMOG)参加67施設に対して、腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療に関するアンケートを実施し、手術以外の保存的治療法が選択されていることが明らかとなった。この結果に基づいて保存的治療の1つであるメロキシカム治療の有効性を予測する各種因子の特定を試みた。治療前のMRIにおけるT1、T2強調画像の特徴と有効性との関連解析を行った。またデスマイド型線維腫症は筋肉内発生がほとんどであり、筋肉の構造力学的特性により腫瘍の増殖度や薬物反応性が異なるかどうかを解析した。(iii) 1978年から2008年までにがん研有明

病院で治療を受けた腹腔外発生デスマイド型線維腫症患者を対象とし、手術治療を実施した87例の再発様式を検討することでwait & see policyの位置づけを評価した。2003年以降、研究代表施設で実施している計画的単純切除手術の成績を明らかにした。(iv) 散発性デスマイド型線維腫症の病因はCTNNB1変異によることが多い。数種類の変異型があり、この変異型によって腫瘍増殖度や手術治療成績および薬物治療への反応性が異なることが予想される。若年女性の腹壁に発生した3種の異なるCTNNB1変異型を有するデスマイド型線維腫症の組織から細胞を分離・培養し、 $\beta$ -カテニンの核内集積、増殖度、Wnt/ $\beta$ -catenin経路の下流遺伝子の発現、薬物への反応性の差異を検討した。(v) 全米を代表とするがんセンターで結成されたガイドライン策定組織NCCN(National Comprehensive Cancer Network)が作成しているNCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology、欧州の臨床腫瘍学会(ESMO; European Society of Medical Oncology)がAnnals of Oncologyに発表しているガイドライン、英国のBritish Sarcoma Group(BSG)がSarcoma誌に載せているガイドライン、オーストラリアのAustralasian Sarcoma Study Group(ASSG)がホームページに掲載しているガイドラインを検索し、各地域でのデスマイド型線維腫症の診療ガイドラインを明らかにした。また全国でのアンケート調査で明らかとなった本邦におけるデスマイド型線維腫症の診療実態と合わせて、本邦における診療ガイドライン案を作成した。

(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および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、治療方針として2006年から2012年までに経年的に手術治療が減少していることが示された。実施された手術治療成績については2006年-2010年のデータにより解析した。根治を目的に実施された手術症例は103例であり、男性49例、女性54例であり、平均年齢は43歳(1-79)、腹壁発生17例、腹壁外発生84例、後腹膜1例、胸腔1例であった。腫瘍サイズの平均は8cmであり、手術の切除縁評価はwide 49例、marginal 40例、intralesional 14例であった。3年無再発生存率は77.7%、年齢、性別では再発率に有意差を認めなかったが、発生部位では四肢発生が成績不良である傾向があり( $p=0.11$ )、腫瘍サイズ8cm以上も不良で

ある傾向を認めた( $p=0.091$ )。切除縁についてはintralesionalがwideおよびmarginalに比較して有意に不良であったが(それぞれ $p<0.001$ ,  $p=0.014$ )、wideとmarginal間には有意差を認めなかった( $p=0.34$ )。多変量解析では、発生部位で四肢( $p=0.15$ )、腫瘍サイズ( $p=0.051$ )、切除縁( $p=0.015$ )が予後規定因子として抽出された。

(ii) JMOGを通じたアンケート調査では、切除可能な腫瘍に対する治療方針は、薬物治療が最も多かった。薬物治療の効果を推測する因子の解析を行った。MRIのT1、T2強調画像とメロキシカム治療への反応性との関連を調査したところ、治療開始時のT1における低信号エリアの割合、T2における低信号エリアの割合は有意に治療反応群で高かった。また治療後のMRI評価においてT1、T2共に治療反応群で有意に低信号エリアの増加がみられた。腫瘍の発生する筋肉の構造力学的特性とメロキシカム治療反応性との関連解析では、平行筋と比較し、羽状筋においては有意に治療反応例を多く認めた。作用関節で分類すると治療不良群は体幹筋が有意に多かった。

(iii) 腫瘍の再発を有症再発とし、手術・放射線・薬物化学療法いずれかの追加治療を要したものと定義すると、再発率は23%(20/87)であった。再発と初診時の腫瘍サイズをみると、5cm未満で再発はなかった(0/9)。5cm以上では、サイズと再発率との間に相関はなかった。再発率と部位には傾向があり下肢後面(54%)、頸部(33%)、上肢(31%)で高く、腹壁・腰背部では0%であった。再発後の追加手術で70%(14/20)が病勢コントロールされた。

初診時臨床情報では、治療前の疼痛 45 例、関節拘縮 13 例、神経症状（放散痛、麻痺）5 例で、初診時に増大傾向を示すもの 57 例、サイズ不変は 30 例であった。患者の腫瘍自覚から初診までの期間は平均 24.8 ヶ月であった。

計画的単純切除を実施したのは 15 例であり、切除腫瘍の組織学的断端評価はすべて断端腫瘍陽性であった。術後経過観察期間は平均 36 ヶ月（14-74）であり、15 例中再発は 2 例でのみ認め、5 年無再発生存率は 84%であった。再発に関連する傾向があった因子は CTNNB1 の変異型と発生部位であった。15 例全例に術後 ADL 障害を認めていない。

(iv) 野生型(WT)、T41A 変異、S45F 変異の 3 種の細胞培養に成功した。β-カテニンの核内染色は 3 種の細胞すべてで認められ、特に S45F 変異細胞では強い染色性を示した。3 種の細胞株すべてでメロキシカムによる増殖抑制効果は 25μM 以上の濃度で有意に認めた。対象とした線維芽細胞と比較し、S45F 変異株では Axin2, c-Myc, Cyclin D1 全ての発現亢進を認め、WT 株、T41A 変異株でもそれぞれ 2 遺伝子の発現亢進を認めた。Wnt/β-catenin 経路の阻害剤投与により、Axin2, c-Myc, Cyclin D1 発現が有意に抑制された。

(v) NCCN ガイドラインは 2016 年の version 2 を、ESMO ガイドラインは Ann Oncol 誌 2014 年版に掲載された内容を、BSG の作成したガイドラインは 2010 年に Sarcoma 誌に掲載された内容を、ASSG は 2015 年 11 月 25 日に改訂した内容をもとにデスマイド型線維腫症の項目を検索した。すべてにデスマイド型線維腫症の項目が存

在した。NCCN と ESMO の診療ガイドラインについては癌腫によっては和訳されているものもあるがデスマイド型線維腫症の和訳版はなかった。多くのガイドラインで経過観察や毒性の少ない薬物治療を勧める傾向にあり、手術治療についても実施に際しては機能障害の少ない症例に限るべきとの記載がされていた。

これらのガイドラインの内容と日本で実施したデスマイド型線維腫症に対するアンケート調査結果をもとに研究代表者が診療ガイドライン案を作成、班内で吟味し、校正した。

#### 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手術治療成績を骨軟部腫瘍登録データによる解析とがん研有明病院単一施設による 30 年におよぶデータの 2 方向から解析することができた。成績不良因子が抽出されたことで、手術治療を選択する際に有用な情報となる。

一方、各種治療法の中で手術治療は第一選択とされなくなっている実態が判明した。これは海外の診療ガイドラインの内容とも合致している実態であり、本研究班が作成する診療ガイドライン案に反映させた。また治療の中心となりつつある保存的治療法の効果予測の因子として MRI 所見および発生筋肉の構造力学的分類が有用である可能性が示され、保存治療選択の際に有用な情報となる。

デスマイド型線維腫症に対する手術治療による問題点は術後の高い再発率と機能障害である。症例数は少ないが、単純切除（組織学的断端陽性）であっても症例を選択す



れば良好な成績が得られることを示した。  
あらたな手術治療の選択肢を提供できる可能性がある。

#### E. 結論

本邦におけるデスモイド型線維腫症に対する治療実態、手術治療成績、新たな切除法の提案、薬物治療成績に関連する因子を明らかにした。海外の診療ガイドラインを参考に、日本における診療実態と合わせてデスモイド型線維腫症の診療ガイドライン案を作成した。現在 CTNNB1 変異情報と臨床情報の収集を進めている。この情報を含めることでより洗練された診療ガイドラインになることが期待される。

#### 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・著書発表

Nishida Y, Tsukushi S, Urakawa H, Hamada S, Kozawa E, Ikuta K, Ando Y, Ishiguro N.

Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with desmoid tumors: relationship to CTNNB1 mutation status.

Int J Clin Oncol, 2015;20(6):1211-1217.

Hamada S, Urakawa H, Kozawa E, Arai E, Ikuta K, Ishiguro N, Nishida Y.

Characteristics of cultured desmoids cells with different CTNNB1 mutation status.

Cancer Med, 2016; 5(2): 352-360

Nishida Y, Tsukushi S, Urakawa H, Hamada S, Kozawa E, Ikuta K, Ishiguro N.

Simple resection for truncal desmoid tumors: a case series.

Oncol Lett, 2016, in press.

#### 西田佳弘

Lesson 5. 肉腫化学療法 of 組織別治療戦略を理解する 6. デスモイド

書名：肉腫化学療法マスタートークラス

編集：川井章、出版社：南山堂（東京）

Page245-249(2015.6)

#### 2. 学会発表

Nishida Y, Tsukushi S, Urakawa H, Hamada S, Kozawa E, Ikuta K, Ando Y, Ishiguro N.

Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for Japanese patients with desmoid tumors: Relationship to CTNNB1 mutational status.

American Society of Clinical Oncology Annual '15 Meeting

Chicago (USA) 2015.5.29-6.2

#### Nishida Y.

Planned simple resection for selected patients with extra-peritoneal desmoid tumors.

The Desmoid Tumor Research Foundation, Second International Desmoid Tumor Research Workshop,

Philadelphia (USA) 2015. 10.18

浜田俊介、西田佳弘、筑紫聡、浦川浩、小澤英史、生田国大、石黒直樹

孤発性デスモイド腫瘍の運動力学的環境とメロキシカムの治療効果との相関性

第 88 回日本整形外科学会学術集会  
2015.5.21-24 神戸

西田佳弘、筑紫聡、浦川浩、浜田俊介、小澤英史、生田国大、石黒直樹

メロキシカム治療抵抗性デスモイド腫瘍患者に対するメソトレキサートとビンブラスチン低用量化学療法

第 48 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 2015.7.9-10 高松

浜田俊介、筑紫聡、浦川浩、小澤英史、生田国大、石黒直樹、西田佳弘

デスモイド腫瘍における MRI の信号強度とメロキシカム治療反応性の相関

第 48 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2015.7.9-10 高松

五木田茶舞、阿江啓介、松本誠一、他:

デスモイド腫瘍に対する Wait and See

Policy の位置づけ

第 48 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2015.7.9-10 高松

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## Ⅱ. 代表・分担研究報告

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）

代表・分担研究報告書

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班

## デスマイド型線維腫症における MRI の信号強度とメロキシカム治療反応性の相関についての研究

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

研究協力者 浜田俊介 名古屋大学医学部附属病院整形外科

研究要旨 腹腔外発生デスマイド型線維腫症患者に対する COX-2 阻害剤であるメロキシカム治療効果と治療前、治療中における MRI 評価との関連を調査した。2003-2014 年に治療を行った 37 例を対象とした。治療効果は CR1 例、PR8 例、SD11 例、PD17 例であった。治療開始時の T1 強調像における LIA(low intensity area)の割合は有意に治療反応群で高く認めた( $p=0.012$ )。同様に T2 における LIA の割合も有意に治療反応群で高かった( $p<0.001$ )。また治療による MRI の変化について、T1, T2 共に治療反応群で有意に LIA 増加がみられた症例が多かった。MRI 評価はメロキシカム治療効果を予測する有用な因子となることが示された。

### A. 研究目的

当施設では 2003 年以降、腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対して COX-2 阻害剤であるメロキシカムを前向きに投与する保存治療を第一選択としている。しかし、薬物への反応性は症例によって異なり、効果を効率的に予測する因子が不明である。デスマイド腫瘍の保存治療に対する治療効果は多様でありその予測は難しい。デスマイド腫瘍の画像評価として、治療開始前の MRI 信号像とメロキシカム治療効果との相関性および経時的な信号変化について検討した。

### B. 研究方法

2003 年から 2014 年までの期間に、腹腔

外発生デスマイド型線維腫症に対してメロキシカム治療を実施した 37 例(男性 13 例、女性 24 例)を対象とした。初診時平均年齢は 42.6 歳、治療開始前の腫瘍サイズの中央値は 69.0mm であった。MRI の横断像における最大腫瘍断面における治療前後の T1 強調像(T1)、T2 強調像(T2)で評価し、周囲正常筋組織に対する低信号領域(LIA; low intensity area)の占有割合を算出した。治療効果判定は RECIST により、最終 follow up 時もしくはメロキシカム最終投与時の MRI 所見より評価し、治療効果を治療反応群(CR, PR, SD)、治療抵抗群(PD)の 2 群に分け相関性を統計学的に評価した。

(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、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。

#### C. 研究結果

メロキシカム投与期間の中央値は 25.2 か月(2-113 か月)であり、治療効果は CR1 例、PR8 例、SD11 例、PD17 例であった。治療開始時の T1 における LIA の割合は治療反応群で平均 53.9%、治療抵抗群で平均 30.1%であり両群間に有意差を認めた ( $p=0.012$ )。同様に T2 における LIA の割合は治療反応群で平均 37.2%、治療抵抗群で平均 8.9%であり 2 群間に有意差を認めた ( $p < 0.001$ )。治療後に T1 において 10%以上の LIA 増加がみられた症例は治療反応群で 14/20 例、治療抵抗群で 5/17 例であり ( $p=0.003$ )、T2 においては同様に治療反応群で 15/20 例、治療抵抗群で 4/17 例であり ( $p=0.003$ )、T1、T2 共に治療反応群で有意に治療により LIA 増加がみられた症例が多かった。

#### D. 考察

過去にも MRI における T2 信号強度や造影効果とデスモイド型線維腫症の腫瘍増殖との関連を研究した報告はある。しかしこれまでに薬物の治療効果と MRI 評価との関連を解析した報告はない。本研究により、COX-2 阻害剤であるメロキシカム投与前の T1、T2 における LIA だけでなく、投与中における経時的な LIA の変化も治療効果を予測する因子になることが明らかとなった。

症例の集積は必要であるが、MRI 評価が治療予測因子となる可能性が示された。

#### E. 結論

本研究により、デスモイド型線維腫症に対するメロキシカム治療の効果を予測する手段として MRI における T1、T2 の評価が有用であることが明らかとなった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

浜田俊介、筑紫聡、浦川浩、小澤英史、生田国大、石黒直樹、西田佳弘

デスモイド腫瘍における MRI の信号強度とメロキシカム治療反応性の相関

第 48 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2015.7.9-10 高松

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

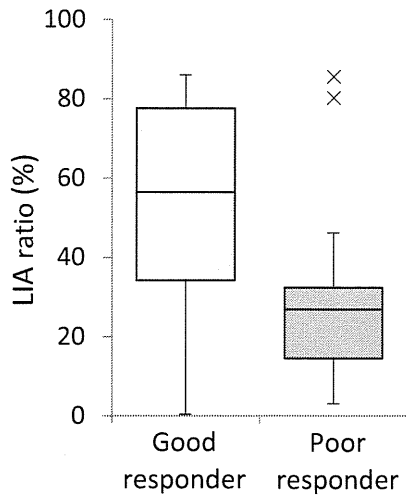
なし

Table 1. LIA(低信号領域)の割合 (T1WI/T2WI)

	T1 LIA (mean)	T2 LIA (mean)
Good responder	53.9%	37.2%
Poor responder	30.1%	8.9%
P value*	0.012	<0.001

\* Mann-Whitney U test

T1WI



T2WI

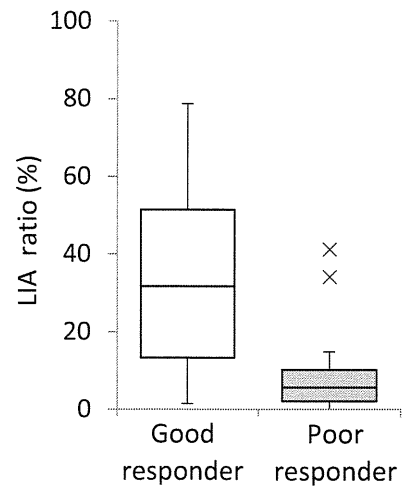
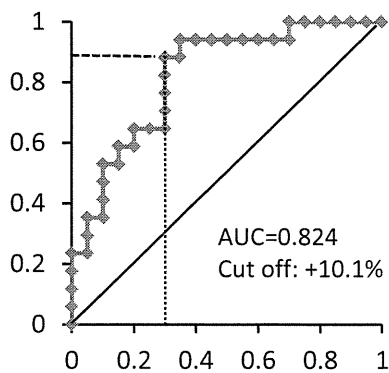


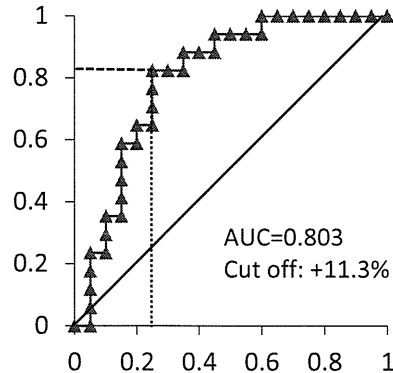
Figure 1. 治療効果群別の治療前におけるLIAの割合 (T1WI/T2WI)

T1WI



	Good responder	Poor responder
>10% Increase	14	3
other	7	13

P=0.007 (Fisher's exact test)



	Good responder	Poor responder
>10% Increase	15	3
other	6	13

P=0.003 (Fisher's exact test)

Figure 2. 治療前後におけるLIA変化率の差によるROC曲線 (T1WI/T2WI)

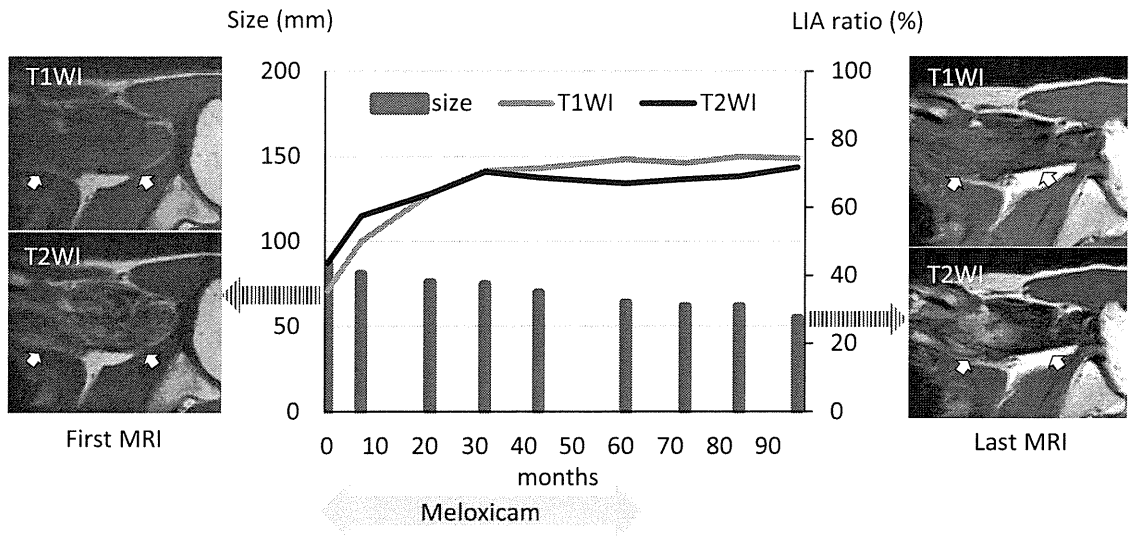


Figure 3. 症例提示1 21歳男性・左胸部デスマイド腫瘍、RECIST治療効果: PR

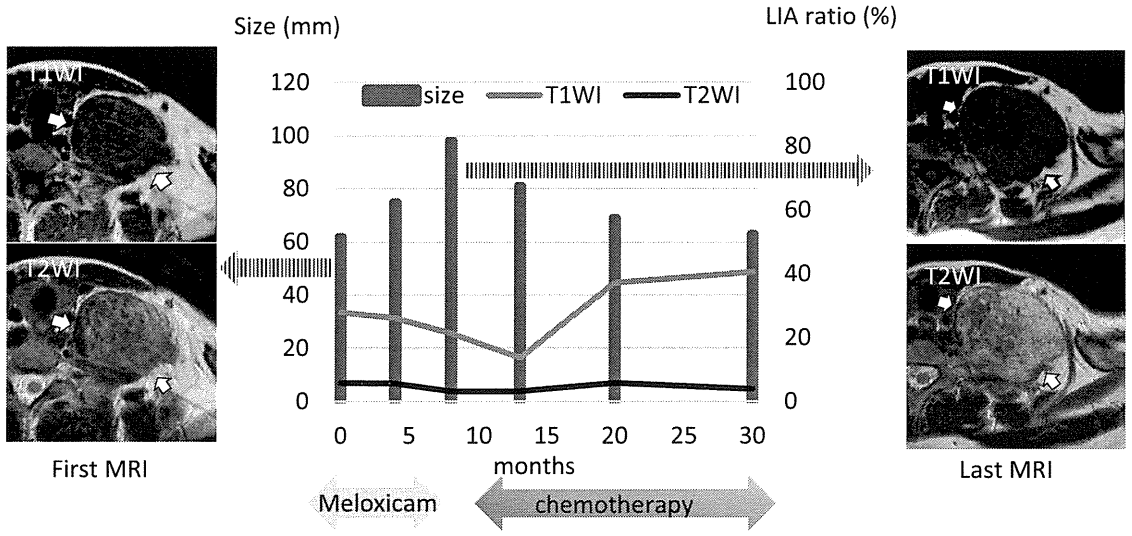


Figure 4. 症例提示2 20歳女性・左頸部デスマイド腫瘍、RECIST治療効果: PD

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

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班

## 腹腔外発生デスマイド型線維腫症の運動力学的環境とメロキシカムの治療効果との関連についての研究

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

研究協力者 浜田俊介 名古屋大学医学部附属病院整形外科

研究要旨 腹腔外発生デスマイド腫瘍患者に対する COX-2 阻害剤であるメロキシカム治療効果と腫瘍の発生する筋の構造・力学的特徴との関連を解析した。2003-2013 年に治療を行った 40 例を対象とし、そのうち 34 例が筋内発生であった。平行筋が 22 例、羽状筋が 8 例、紡錘形筋が 4 例であり、羽状筋において有意にメロキシカム治療成績が良好であった ( $p=0.039$ )。また体幹筋において有意に成績が不良であった ( $p=0.006$ )。本研究により、デスマイド型線維腫症の発生する筋の力学的特性によって腫瘍の増殖性、薬物への反応性が推測できる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

当施設では 2003 年以降、腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対して COX-2 阻害剤であるメロキシカムを前向きに投与する保存治療を第一選択としている。しかし、薬物への反応性は症例によって異なり、効果を効率的に予測する因子が不明である。デスマイド型線維腫症は古くより外傷・手術介入・出産などの機械的刺激が腫瘍の発症や増殖に関与することが報告されている。デスマイド型線維腫症に対するメロキシカム治療の効果についても腫瘍の発生する筋の特性と関連する可能性がある。本研究では、筋肉内発生のデスマイド腫瘍において腫瘍の局在する筋肉の構造的種類とメロキシカム保存治療効果との関連を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

2003 年から 2013 年までの期間に、腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対してメロキシカム治療を実施した 40 例(男性 19 例、女性 21 例)を対象とした。初診時平均年齢は 44.1 歳(10-77 歳)、平均腫瘍サイズは 85.3mm(20-220mm)、follow up 期間の中央値は 38.5 ヶ月(10-120 ヶ月)であった。治療効果判定は RECIST に基づき、メロキシカム投与期間前後の MRI 画像により評価した。腫瘍の局在する筋肉を形態学・機能学的に分類し、治療効果を治療反応群(CR, PR, SD)、治療抵抗群(PD)の 2 群に分け相関性を評価した。

(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、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。

### C. 研究結果

メロキシカム投与による抗腫瘍効果はRECIST評価により、CR1例、PR8例、SD14例、PD17例であった。40例中34例が筋肉内発生であり、筋間および皮下発生例が各3例であった。筋肉内発生例を形態で分類すると平行筋が22例、羽状筋が8例、紡錘形筋が4例であった。平行筋と比較し、羽状筋においては8例中7例が治療反応群であり統計学的に有意に良好であった( $p=0.039$ )。作用関節で分類すると1関節筋12例、2関節筋6例、多椎間を経る体幹筋16例であり、治療不良群は体幹筋が有意に多かった( $p=0.006$ )。その他、腫瘍のサイズ( $p=0.404$ )、発生部位( $p=0.106$ )および発生部位の深さ( $p=0.154$ )は治療効果との有意な相関性を認めなかった。

### D. 考察

羽状筋は平行筋と比較して、筋収縮力が強いが、筋収縮長は短い特性を持つ。デスマイド型線維腫症が機械的刺激により腫瘍の性格を変える可能性があることを考えると、腫瘍の発生する部位の筋収縮力・筋収縮長の差が薬物治療への反応性に影響する可能性がある。また体幹筋での治療効果が不良であったことは、筋収縮力の強さではなく、持続的な収縮力が腫瘍に影響を与えている可能性がある。しかし、ハムスト

リングスのように羽状筋に分類されながらも平行筋の特性を有する筋肉もあり、分類は筋個々の特性を十分に評価する必要がある。

### E. 結論

本研究により、デスマイド型線維腫症において発生した筋肉内の機械刺激環境の相違が腫瘍の成長・進展に影響を与え、メロキシカムの治療効果に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

浜田俊介、西田佳弘、筑紫聡、浦川浩、小澤英史、生田国大、石黒直樹

孤発性デスマイド腫瘍の運動力学的環境とメロキシカムの治療効果との相関性

第88回日本整形外科学会学術集会  
2015.5.21-24 神戸

### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

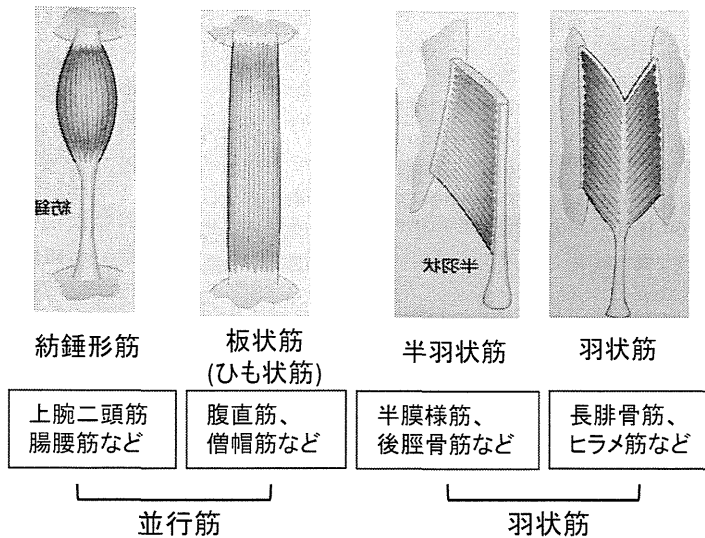


Figure 1. 筋の形態別分類

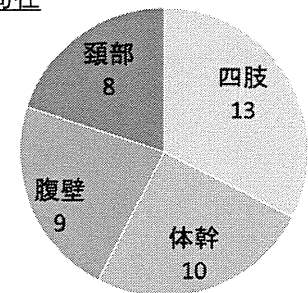
Table 1. RECISTによるメロキシカムの治療効果 (n=40)

治療反応群			治療抵抗群
CR	PR	SD	PD
1	7	15	17

Table 2. 各臨床因子と治療効果との相関性 (n=40)

臨床因子		治療反応群, n=23 (SD, PR, CR)	治療抵抗群, n=17 (PD)	P value
平均年齢 (歳)		47.0	40.2	0.359
性別	女性	11	10	0.601
	男性	8	5	
腫瘍サイズ (治療開始時, mm)		87.7	89.1	0.404
遺伝子変異	変異なし	10	4	<b>0.034</b>
	T41A	12	8	
	S45F	0	5	
	S45P	1	0	
発生部位	四肢	9	3	0.232
	体幹	5	3	
	腹壁	3	6	
	頸部	2	3	
発生組織	筋肉内	19	15	0.964
	筋間、皮下	4	2	
発生深度	浅層	12	12	0.234
	深層	11	5	

局在



発生組織

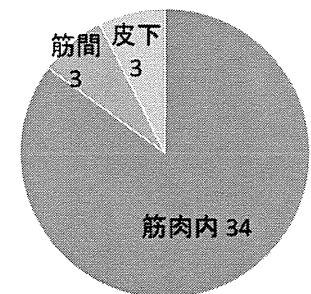
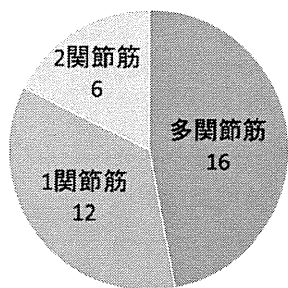


Figure 2. 腫瘍の局在、発生組織 (n=40)

作用関節別



形状別

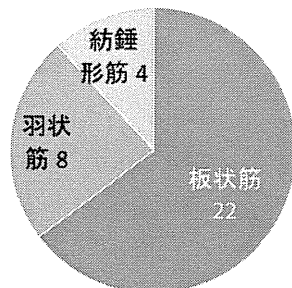


Figure 3. 筋肉内発生例(n=34)における発生した筋の種別

Table 3. 筋肉内発生例(n=34)における発生した筋の種別と治療効果

筋の分類		治療反応群, n=19 (SD, PR, CR)	治療抵抗群, n=15 (PD)	p value
作用関節数別	多関節筋(≥3)	5	11	<b>0.006</b>
	1,2関節筋	8	4	
形状別	並行筋 (板状筋、紡錘形筋)	12	14	<b>0.039</b>
	羽状筋	7	1	

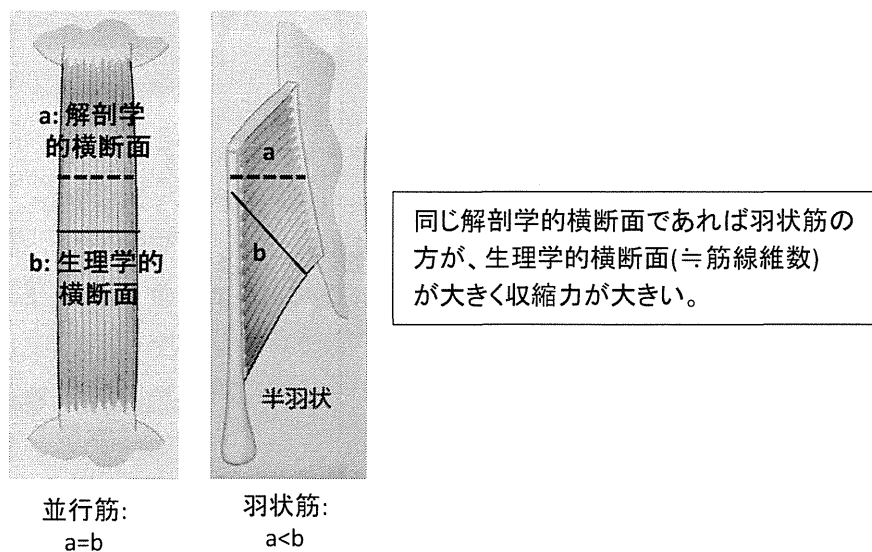


Figure 4. 形状による筋作用力の相違

## βカテニン遺伝子変異型の異なるデスモイド型線維腫症細胞の特性に関する研究

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

研究協力者 浜田俊介 名古屋大学医学部附属病院整形外科

**研究要旨** CTNNB1 変異型の異なる 3 種のデスモイド型線維腫症細胞を分離し、単層培養にてそれらの特性を評価することを目的とした。メロキシカム治療抵抗性であり、若年者、女性、腹壁発生の腹腔外発生デスモイド型線維腫症組織から細胞を分離し、解析を実施した。CTNNB1 についてそれぞれ野生型(WT)、T41A 変異、S45F 変異であり、すべて核内の βカテニン集積を認めたが、特に S45F 変異細胞で強く認めた。Wnt/β-catenin 経路の下流遺伝子である Axin2, c-Myc, Cyclin D1 は線維芽細胞と比較して発現亢進を認めたが、それぞれの細胞で異なっていた。Wnt/β-catenin 経路の阻害剤投与により、Axin2, c-Myc, Cyclin D1 は 3 種の細胞で異なる抑制様式を示した。腹腔外発生デスモイド型線維腫症は原因遺伝子である CTNNB1 の変異型によって特性や薬物反応性が異なり、診療の個別化が必要であることが示唆された。

### A. 研究目的

デスモイド型線維腫症は APC 遺伝子の変異を原因とする家族性大腸腺腫症に伴って発生する型と βカテニン遺伝子 (CTNNB1) の変異に基づいて発生する型がある。腹腔外発生デスモイド型線維腫症のほとんどが後者の CTNNB1 変異が病因と報告され、変異の部位が数種類報告されている。デスモイド型線維腫症は症例によって著しく特性が異なることを経験する。我々はデスモイド型線維腫症の増殖や安定化および薬剤応答性が CTNNB1 変異型に依存すると考えた。本研究では、CTNNB1 変異型の異なるデスモイド型線維腫症を細胞培養し、その特性を評価することを目的

とした。

### B. 研究方法

当施設で 2003 年以降デスモイド型線維腫症に対して前向きに行っている COX-2 阻害剤であるメロキシカム治療に抵抗性を示した比較的若年者の腹壁発生症例の腫瘍組織から細胞を分離し、単層培養を行った。CTNNB1 変異型は採取した腫瘍組織、分離した単層培養細胞の両方で確認した。βカテニンのタンパク発現は免疫組織染色にて評価した。COX-2 発現を免疫組織染色で評価し、細胞増殖は MTS assay で、デスモイド型線維腫症の発症、特性に関与するとされる Wnt/β-catenin 経路の下流遺伝子の発