

## 別添4（3）

### II. 代表・分担研究報告書

#### 3. 腹腔外発生デスマイド型線維腫症の診断基準・重症度分類確立に関する研究

##### 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 准教授

##### 研究分担者

川井 章 国立がん研究センター中央病院希少がんセンター センター長

戸口田淳也 京都大学ウイルス・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 特任教授

國定俊之 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授

松本嘉寛 九州大学大学院医学研究院 准教授

阿江啓介 公益財団法人がん研究会有明病院整形外科 部長

平川晃弘 東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 特任准教授

##### 研究要旨

腹腔外発生デスマイド型線維腫症は身体のあらゆる部位に発症する可能性がある希少な間葉系腫瘍であり、多科の医師が診療する可能性がある。また他の線維芽細胞性腫瘍と鑑別が困難な症例が散見される。活動性が強い腫瘍であり、患者の機能を障害することが多く、患者間でその重症度は異なる。本疾患に対する診断基準・重症度分類を確立することは、適切な診療を実施する上で重要であり、難病行政に資するところは大きい。本研究により研究班で腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する診断基準・重症度分類の原案を作成し、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会の討論を経て、日本整形外科学会に承認された。

##### A. 研究目的

腹腔外発生デスマイド型線維腫症は良性疾患であるが、術後再発率がきわめて高いなど治療に難渋することが多い難病である。発症には $\beta$ -カテニン遺伝子 (CTNNB1) や adenomatous polyposis coli (APC) 遺伝子の変異が関わっていることがわかっているが、遺伝子診断が臨床の現場で実施されることは少ない。また病理学的診断では他疾患として誤診される症例も散見される。デスマイドは間葉系腫瘍であり、身体のあらゆる部位から発症することがあり、発症部位によって患者のADL・QOLに与える影響は大きく異なる。また症例によって活動性が大きく異なるため、同じ部位発症のデスマイドでも患者の病的状態には大きな差異が生ずる。本研究では、腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する診断基準を確立することで、明確な診断とそれに基づいた適切な診療につなげること、また重症度分類を作

成することで治療アルゴリズムへの反映、難病行政への適応を図ることである。

## B. 研究方法

研究代表者で診断基準および重症度分類の原案を作成する。班会議開催時あるいはメール審議により、研究代表者、分担者間で内容を吟味する。本研究班全体の原案に対して外部病理医にコンサルトを行う。それらの結果を踏まえて作成した案を日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会に提出し、委員による評価を受ける。適宜修正を図り、最終的には日本整形外科学会の理事会により承認を受ける。

(倫理面への配慮)

診断基準・重症度分類作成については、患者の人権に関わる情報を取り扱っていないため倫理面の問題はないと判断した。

## C. 研究結果

研究代表者の作成した原案に対して研究分担者から以下の意見が出された。(1)画像検査所見の項目で、現在の記載では、すべての腫瘍が T2 で高信号を示すように受けとめられますが、部分的には T2 で筋肉と等～低信号を示す腫瘍もあるのではないのでしょうか？(2)診断のカテゴリーの Probable ですが、2 の遺伝子検査を単独ですることはあまりないことだと思います。HE などデスマイドを疑ってから遺伝子検査を行うように思います。細かいようですが、「1あるいは2を満たすもの」という表現で良いのでしょうか。(3)重症度に関しては、判定する医師でのバラつきをできるだけ出ないようにした方が良いと思います。削除している文章に身障者等級に関する文がありますが、これも併記してはいかがでしょうか。もしくは参考文献として欄外に記載するなど。中等度が 5 級相当からという点は賛成です。これらの意見を反映して診断基準・重症度分類を訂正し、外部の病理医にコンサルトしたところ、表現の訂正についての意見があり、その部分の訂正後、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会へ提出し、その是非を諮った。骨軟部腫瘍委員からは以下の意見が出された。①厚労省研究事業とのことですが、指定難病として認定された際には、今回作成された診断基準が、“デスマイド”と診断するためには必須となる可能性があるのでしょうか？②診断項目の2がやはり気になります。「デスマイドに特異的なβカテニン遺伝子(エクソン3のコードン41あるいは45にホットスポットを有する)・APC遺伝子変異を確認」というのは国際的にも充分受け入れられる診断項目でしょうか？もし、受け入れられる項目であったとしても、この遺伝子検査が精密に行うことのできる施設はあるのでしょうか？(保険診療では出来ないと思います)また、APC遺伝子は大きな遺伝子で、b-catenin結合部位は沢山あります。N-末端近くで変異しているタイプもあります。全部、sequence するのでしょうか？その精度は？③病理所見に「デスマイドに特徴的な線維芽細胞の増殖を認める。」とありますが、正常の線維芽細胞ではないので、「線維芽細胞様の細胞」にした方が良いでしょう。これらの意見に対して適宜返答、訂正を施し、平成

29年12月21日に日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会および日本整形外科学会理事会で承認された。

#### D. 考察

デスモイド型線維腫症の診断は標準的な病理学的診断をもって行われることが多い。しかし、(筋)線維芽細胞の増殖を示しているだけで、デスモイドと確定できない症例も少なくない。欧米ではデスモイドが疑われる症例は全例CTNNB1の変異解析を実施している施設があり、特に軟部腫瘍を診療する専門センターでは実施されていることが多い。本邦では実施している施設は限られているため、遺伝子解析の項目を診断基準に入れることに関しては意見が分かれた。しかし現在のゲノム医療の発展を考えた場合、今後診療に取り入れられるのは確実と考えられ、診断基準に採用した。デスモイドは症例によって症状に大きな違いがある。デスモイド自体が痛みの原因となる症例は多く、また四肢発生や主要神経に近接して発生した場合などは重篤な機能障害の原因となることが多い。患者間で症状に大きな違いがあるため、重症度分類を確立することは、治療方針の決定には非常に重要である。また難病行政におけるデスモイドの今後を考えた場合にも重症度の違いを明確にしておくことは有意義であると考えられた。

#### E. 結論

本研究班により腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対する診断基準・重症度分類を作成し、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会での吟味・訂正を経て、日本整形外科学会理事会にて承認された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 腹腔外発生デスマイド型線維腫症

### <診断基準>

以下の Definite、Probable をデスマイド型線維腫症と診断し、対象とする。

### <診断のカテゴリー>

Definite : 1 + 2 を満たすもの

Probable : 1 あるいは 2 を満たすもの

Possible : 3

### 診断項目

1. 生検あるいは手術材料に対する病理組織学的評価でデスマイド型線維腫症に特徴的な所見を認める
2. デスマイドに特異的な  $\beta$ カテニン遺伝子(エクソン 3 のコドン 41 あるいは 45 にホットスポットを有する 경우가多い)・APC 遺伝子変異を確認
3. 病理学的に(筋)線維芽細胞様細胞の増殖をみるが、他の(筋)線維芽細胞増殖性疾患との区別が困難

### A 症状

1. 筋肉内あるいは接するように固い腫瘤を認める
2. 腫瘍発生部位に痛みがある
3. 関節拘縮を認める

### B 検査所見

#### 1. 画像検査所見

MRI にて T1 強調画像で筋肉と等信号、T2 強調画像で様々な程度で筋肉より低信号から高信号の病変を認める

#### 2. 病理所見

デスマイドに特徴的な(筋)線維芽細胞様細胞の増殖を認める。 $\beta$ カテニンの免疫染色で核内の濃染を認める。

### C 鑑別診断

線維肉腫、線維腫、瘢痕

### D 遺伝学的検査

1.  $\beta$ カテニン遺伝子あるいは APC 遺伝子の変異

### <重症度分類>

下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

軽症: 線維腫症を身体に認めるものの、関節拘縮や痛みが軽度であり、日常生活に支障がない。

中等症: 線維腫症のために関節拘縮、麻痺、痛み(鎮痛剤の使用)などにより、日常生活に支障がある。

重症: 線維腫症のために、関節拘縮、麻痺などにより、日常生活に著しい支障がある。

中等症とは身体障害者障害程度等級表、肢体不自由において基本的に 5 級以上を評価基準とする