

別添4（5）

II. 代表・分担研究報告書

5. 腹腔外発生デスマイト型線維腫症の診療ガイドライン確立に関する研究

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

江森誠人 札幌医科大学整形外科 講師

遠藤 誠 九州大学大学院医学研究院 助教

川島寛之 新潟大学大学院医歯学総合研究科整形外科 講師

岡本 健 京都大学臨床研究総合センター 准教授

鬼頭宗久 信州大学医学部附属病院整形外科 助教

五木田茶舞 埼玉県立がんセンター 整形外科長

小林英介 国立がん研究センター中央病院 医長

小林 寛 東京大学大学院医学系研究科 整形外科 助教

濱田健一郎 大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 助教

藤原智洋 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教

松延知哉 九州労災病院整形外科 骨軟部腫瘍外科部長

山口直比古 聖隷佐倉市民病院 日本医学図書館協会

吉田雅博 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 教授

日本医療機能評価機構医療情報サービス事業部（M i n d s）部長 兼任

浜田俊介 名古屋大学医学部附属病院整形外科 医員

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

小池 宏 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 大学院

研究要旨

デスモイド型線維腫症に対する診療ガイドライン策定のために、平成 28 年度の本研究事業によって重要臨床課題とそれらに基づいて 11 項目のクリニカルクエスチョンが設定された。日本整形外科学会との協力により各 11 項目のクリニカルクエスチョンについてシステマティックレビュー委員を研究協力者として迎え、これらのクリニカルクエスチョンについてキーワードを設定して図書館協会の協力により文献検索を行った。抽出された文献について評価と統合、推奨文の作成を本研究班ガイドライン策定委員とシステマティックレビュー委員の協力により実施した。

A. 研究目的

腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対する診療ガイドラインを策定するために、平成 28 年度の本研究で重要臨床課題を明らかにし、クリニカルクエスチョンを 11 項目設定した。これらのクリニカルクエスチョンに関する文献を検索し、システマティックレビューを実施し、論文の評価と統合を行う。これらから得られたエビデンスの強さをもとに各々のクリニカルクエスチョンに対する推奨文と推奨の強さを決定することまでを目的とした。

B. 研究方法

11 のクリニカルクエスチョンに関して、ガイドライン策定委員として本研究班班員がそれぞれを担当する。日本整形外科学会の悪性骨腫瘍ガイドライン策定委員会、軟部腫瘍ガイドライン改定第 3 版策定委員会と協力して、それぞれのシステマティックレビュー委員を選定する。デスモイド型線維腫症ガイドラインについては 11 のクリニカルクエスチョンに関して 1-2 名のシステマティックレビュー担当委員を選出する。ガイドライン策定については Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに従うが、Minds からは吉田雅博先生にアドバイザーとして参加していただくこととした。また 11 のクリニカルクエスチョンに関する文献検索は key word を本研究班員によって選定し、図書館協会に依頼、足りないと思われる文献はハンドサーチにより追加することとした。文献検索、文献の評価と統合を適切に進めるため、適時吉田雅博先生の講演会を開催することとした。

(倫理面への配慮)

文献検索と文献の評価・統合、推奨文作成過程では、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

平成 29 年 5 月 6 日に国立がん研究センターにて、デスモイド、骨腫瘍、軟部腫瘍ガイドライン策定委員会による合同会議を開催した。それぞれの進捗状況、今後の予定が確認され

た後で、Minds 吉田雅博先生により「ガイドライン作成手順」のタイトルで講演がなされた。7月15日にも同様の勉強会を東邦大学にて開催した。12月9日には国立がん研究センターにて平成29年度第3回の研修会を合同で開催し、吉田雅博先生に再度「診療ガイドライン システマティックレビュー」の講演がなされた。デスマイド班の文献検索については、図書館協会に依頼し、協力者は山口直比古氏（聖隷佐倉市民病院 日本医学図書館協会）が選出された。デスマイド型線維腫症診療ガイドライン策定のための班会議は平成29年度は2回開催され、第1回は平成30年1月19日東京にて、第2回は平成30年3月16日に同じく東京にて開催され、班員である策定委員とシステマティックレビュー委員が集まり、スクリーニング後の文献評価、エビデンスレベル、推奨文、推奨の強さなどについて話し合われた。

CQ1. デスマイドの診断にはβカテニン遺伝子変異解析が有用か

“fibromatosis, aggressive” AND (“beta catenin” OR “CTNNB1 protein, human”)のキーワードで1990年1月1日から2017年8月31日までの文献をPubmed・医中誌にて2017年9月6日に検索した。Pubmed107文献、医中誌1文献、合計108文献に対して1次スクリーニングにて18文献に、2次スクリーニングにて7文献に絞り、それらの文献の評価と統合を実施した。システマティックレビュー委員の結果報告をもとに11CQ全体の策定・システマティックレビュー委員でエビデンスの強さ、推奨文の妥当性、推奨の強さを討論した。討論結果をもとにしてネットにて投票を実施した。合意率は89%（16/18）であり、推奨文は、デスマイド型線維腫症の診断にCTNNB1変異解析を行うことを弱く推奨する、とした。

CQ2. COX-2阻害剤治療は無治療と比較して有効か

“fibromatosis, aggressive” AND (“COX-2” OR “Cyclooxygenase Inhibitors”)のキーワードでCQ1と同様に2017年9月6日に検索した。Pubmedで31文献、医中誌で5文献抽出された。適切な論文が入っていないため、再度“fibromatosis, aggressive” AND (“Watchful Waiting”[mesh] OR watch OR wait OR “wait-and-see”)のキーワードにて2017年12月10日に検索。英語文献が35論文抽出された。1次スクリーニングで9論文に、2次スクリーニングにて5論文に絞られ、同様の検討を経て、合意率は94%（15/16）であり、デスマイド型線維腫症患者治療にCOX-2阻害剤の使用することを弱く推奨する、とした。

CQ3. 腫瘍が増大しない場合に薬物治療を中止してよいか

“Fibromatosis, Aggressive/drug therapy” AND “administration and dosage”のキーワードで2017年9月8日に検索を実施し、Pubmed39文献および医中誌34文献、“desmoid” AND “Fibromatosis, Aggressive/drug therapy”のキーワードで2017年10月3日に検索を実施し、95文献が抽出された。これらにハンドサーチで適当と思われた5文献を加えて1次スクリーニングを実施し、26文献に、2次スクリーニングにて12論文に絞り、同様の検討を経て、合意率は75%（12/16）で、薬物治療により腫瘍がSDになった場合、各種治療によるSD継続期間を考慮した上で治療を中止することを弱く推奨する、とした。

CQ4. 手術治療は有用か

“desmoid” AND “surgery” AND “wait”のキーワードにて 2017年9月15日に検索を実施し、Pubmed36 文献、医中誌 0 文献、これらにハンドサーチで適当と思われた 4 文献を加えて 1 次スクリーニングを実施して 14 文献に、2 次スクリーニングを実施して 10 論文に絞った。メタアナリシスについては 4 文献について実施した。同様の検討を経て、CQ は無症状の患者に手術治療を有用か、から手術治療は有用かに変更し、合意率は 81%(13/16)で、デスマイド型線維腫症の存在で困っている患者に手術治療を行うことを弱く推奨する、とした。

CQ5. 手術では広範切除が辺縁切除と比較して推奨されるか

“Fibromatosis, Aggressive/therapy” AND “margin”のキーワードにて 2017年9月8日に検索を実施し、Pubmed141 文献、医中誌 3 文献に対して 1 次スクリーニングを実施して 14 論文に、2 次スクリーニングを実施して 7 論文に絞り、メタアナリシスは 2 論文について実施した。同様の検討を経て、合意率は 88%(14/16)で、デスマイド型線維腫症の手術では辺縁切除が弱く推奨される、とした。

CQ6. 放射線治療は有用か

“Fibromatosis, Aggressive/therapy” AND “radiotherapy”のキーワードにて 2017年9月12日に検索を実施し、Pubmed175 文献、医中誌 10 文献に対して 1 次スクリーニングを実施して 17 論文に、2 次スクリーニングを実施して 7 論文に絞り、同様の検討を経て、合意率は 88%(14/16)で、デスマイド型線維腫症に対して無治療経過観察、手術や薬物治療実施が不適切な場合、放射線治療を行うことを弱く推奨される、とした。

CQ7. 発生部位は手術の治療成績の予後規定因子となるか

“Fibromatosis, Aggressive/surgery” AND “treatment outcome”のキーワードにて 2017年9月12日に検索を実施し、Pubmed53 文献、医中誌 7 文献に対して 1 次スクリーニングを実施して 23 論文に、2 次スクリーニングを実施して 10 論文に絞り、同様の検討を経て、合意率は 81%(13/16)で、手術を実施する場合、発生部位と再発率に関連があることを踏まえて行うことを弱く推奨する、とした。

CQ8. 発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか

“Fibromatosis, Aggressive/drug therapy” のキーワードにて 2017年9月12日に検索を実施し、Pubmed94 文献、医中誌 34 文献に対して 1 次スクリーニングを実施して 38 論文に、2 次スクリーニングを実施して 8 論文に絞り、同様の検討を経て、ネット投票での合意率は 63%(10/16)であったが第 2 回班会議で出席者の合意を得て、推奨文は薬物療法の効果に関して発生部位を考慮しないで実施することを弱く推奨する、とした。

CQ9. 低用量 MTX+VBL 抗がん剤治療は有用か

“fibromatosis” AND “methotrexate” AND “vinblastine”のキーワードにて 2017年9月12日に検索を実施し、Pubmed30 文献、医中誌 10 文献に対して 1 次スクリーニングを実施して 14 論文に、2 次スクリーニングを実施して 9 論文に絞り、同様の検討を経て、合意率は 100%(16/16)で、症例を選べば MTX+VBL 療法は行うことを弱く推奨する、とした。

CQ10. DOX を中心とした抗がん剤治療は有用か

“fibromatosis” AND “doxorubicin”のキーワードにて 2017 年 9 月 12 日に検索を実施し、Pubmed38 文献、医中誌 15 文献およびハンドサーチで追加した 1 論文に対して 1 次スクリーニングを実施して 13 論文に、2 次スクリーニングを実施して 6 論文に絞り、同様の検討を経て、合意率は 100%(16/16)で、他の治療に抵抗性のデスマイド型線維腫症に対して DOX を中心とした化学療法を行うことを弱く推奨する、とした。

CQ11. 分子標的薬は有用か

“fibromatosis, aggressive” AND “pazopanib OR imatinib OR sorafenib OR inhibitor OR inhibitors”のキーワードにて 2017 年 9 月 12 日に検索を実施し、Pubmed93 文献に対して 1 次スクリーニングを実施して 10 論文に、2 次スクリーニングを実施してそのまま 10 論文とした。同様の検討を経て、合意率は 81%(13/16)で、難治性デスマイド型線維腫症患者に分子標的治療薬を投与することを弱く推奨する、とした。

D. 考察

デスマイド型線維腫症は希少疾患であるため、エビデンスレベルの高い論文がほとんどないことからメタアナリシスがほとんど実施できないこと、治療薬については保険適用となっていないこと、発生部位が多彩であることから症例ごとに治療方針が異なることから、診療ガイドラインの策定には問題点が多くある。しかし、希少疾患であるがゆえにある一定のガイドラインを患者・家族・診療担当医に示すことには大きな意義がある。今回の推奨文により、希少疾患診療に不慣れな医師や情報が不足している患者・家族に対して有用な情報を提供できると考えられた。

E. 結論

デスマイド型線維腫症に対して重要臨床課題を元に設定した 11 のクリニカルクエスチョンに関して文献検索、文献の評価と統合、推奨文の作成と推奨の強さを決定した。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1)Tomohisa Sakai, Yoshihiro Nishida, Shunsuke Hamada, Hiroshi Koike, Kunihiro Ikuta, Takehiro Ota, Naoki Ishiguro.

Immunohistochemical staining with non-phospho b-catenin as diagnostic and prognostic tool of COX-2 inhibitor therapy for patients with extra-peritoneal desmoid-type fibromatosis.

Diagn Pthol. 2017; 12 (1): 66

2. 学会発表

(1)Yoshihiro Nishida

Introductory Lecture: Multidisciplinary approach to desmoid-type fibromatosis
19th International Society of Limb Salvage General Meeting.

Kanazawa (Japan) 2017. 5. 10-12 (Day2)

(2) 西田佳弘, 浦川浩, 新井英介, 生田国大, 浜田俊介, 酒井智久, 石黒直樹

デスモイド型線維腫症患者に対する前向き R1 切除の臨床成績

第 50 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2017. 7. 13-14 (Day1) 東京

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療ガイドライン推奨文とその強さ

CQ	推奨	推奨の強さ	合意の%
1. デスマイドの診断にはβカテニン遺伝子変異解析が有用か	デスマイド型線維腫症の診断にCTNNB1変異解析を行うことを推奨する	行うことを弱く推奨する	16/18=89%
2. COX-2阻害剤治療は無治療と比較して有効か	デスマイド型線維腫症患者治療にCOX-2阻害剤の使用を推奨する	行うことを弱く推奨する	15/16=94%
3. 腫瘍が増大しない場合に薬物治療を中止してよいか	薬物治療により腫瘍がSDになった場合、各種治療によるSD継続期間を考慮した上で治療を中止することを推奨する	行うことを弱く推奨する	12/16=75%
4. 手術治療は有用か	デスマイド型線維腫症の存在で困っている患者に手術治療を推奨する	行うことを弱く推奨する	13/16=81%
5. 手術では広範切除が辺縁切除と比較して推奨されるか	デスマイド型線維腫症の手術では辺縁切除が推奨される	行うことを弱く推奨する	14/16=88%

CQ	推奨	推奨の強さ	合意の%
6. 放射線治療は有用か	デスモイド型線維腫症に対して無治療経過観察、手術や薬物治療実施が不適切な場合、放射線治療が推奨される	行うことを弱く推奨する	14/16=88%
7. 発生部位は手術の治療成績の予後規定因子となるか	手術を実施する場合、発生部位と再発率に関連があることを踏まえて実施することが推奨される	行うことを弱く推奨する	13/16=81%
8. 発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか	薬物療法の効果に関して発生部位を考慮しなくてもよい(ということ弱く推奨する)	行うことを弱く推奨する	10/16=63%
9. 低用量MTX+VBL抗がん剤治療は有用か	症例を選べばMTX+VBL療法は推奨される	行うことを弱く推奨する	16/16=100%
10. DOXを中心とした抗がん剤治療は有用か	他の治療に抵抗性のデスモイド型線維腫症に対してDOXを中心とした化学療法が推奨される	行うことを弱く推奨する	16/16=100%
11. 分子標的薬は有用か	難治性デスモイド型線維腫症患者に分子標的治療薬を投与することを推奨する	行うことを弱く推奨する	13/16=81%