

別添3

I. (総合) 研究報告書

腹腔外発生デスモイド型線維腫症患者の診断基準、重症度分類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 准教授

研究要旨

腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診療アルゴリズム、ガイドラインを策定するためには診断、治療に関するエビデンス形成が必要である。研究班代表施設、分担施設から検体を集積し、 β -カテニン・非リン酸化 β -カテニンの免疫染色の診断・治療成績に果たす役割を明らかにした。同様に β -カテニン遺伝子(CTNNB1)の変異解析を実施し、各臨床因子および手術成績との関連解析を行った。これらの結果に基づいて腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診断基準・重症度分類を作成し、日本整形外科学会で承認された。また当班で作成した診療アルゴリズムも同様に日本整形外科学会で承認され、同学会のホームページにて情報を発信している。診療ガイドライン策定については日本整形外科学会の協力を得た。システマティックレビュー委員メンバーとしてガイドライン委員会に加わり、図書館協会の協力による文献検索によって抽出された論文のスクリーニング、論文の評価と統合、推奨文の作成、推奨の強さの決定までを行った。

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
 清水光樹 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

デスマイド型線維腫症、特に腹腔外発生デスマイドは生命を脅かすことがほとんどない良性腫瘍である。しかし悪性腫瘍よりもきわめて高い術後再発率を示し、手術の有無にかかわらず甚大な機能障害を引き起こす。稀少疾患であり、効果的な治療法が未確立であり、かつ多科の医師によって診療されることが多いため不適切な診療が実施され、QOL の低下をきたす患者が多い。しかしながら、診断基準は明らかにされておらず、個々の患者において症状が異なるにもかかわらず重症度分類は確立していない。また、診療アルゴリズム、診療ガイドラインがないために希少疾患を扱う医師や患者・家族が診療に関する適切な情報を得ることができない。デスマイド型線維腫症において、 β -カテニン遺伝子 (CTNNB1) 変異は発症原因として報告されているだけではなく、手術を初めとする治療成績にも関連していることが報告されている。また病理診断において、 β -カテニンの免疫染色は臨床の現場において活用されていることが多いが、その意義は明らかになっていない。また CTNNB1 変異解析を病理診断に応用している施設は本邦では多くないことが明らかとなっている。本疾患は良性腫瘍であるにもかかわらず、広範切除後の再発率が悪性腫瘍よりも多いことは周知の事実である。再発率は高いが、再発後には腫瘍の性格がおとなしくなる印象があるが、明らかになっていない。再発デスマイドに対する診療方針を決定するには、再発腫瘍の解析が必要である。

本研究では本邦におけるデスマイド型線維腫症患者および診療における β -カテニン免疫染色、CTNNB1 遺伝子変異型決定の果たす意義を明らかにする。また非リン酸化 β -カテニンを認識する免疫染色法の有用性を明らかにする。再発腫瘍に関する治療成績を明らかにする。これらの解析結果をもとにデスマイド型線維腫症に対する診断基準・重症度分類の策

定、診療アルゴリズムの作成、診断・治療ガイドラインの確立を最終的な目的とする。

B. 研究方法

(1) 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診断における β カテニン染色の有用性解析

1997年から2017年までに研究代表・分担6施設（名古屋大学、国立がん研究センター中央病院、新潟大学、岡山大学、九州大学、がん研有明病院）においてデスマイド型線維腫症と診断のついた113例を集積した。家族性大腸腺腫症症例は含まれていなかった。113例に対して β -カテニン染色をDAKO mouse monoclonal antibody, M3539を使用して実施した。106例については β -カテニン染色をNovocastra mouse monoclonal antibodyを使用しても実施した。凍結標本あるいはプレパラートからDNAを抽出し、CTNNB1の変異hot spotを含む2種の異なったプライマーペアを作成し、PCRにて増幅し、ダイレクトシーケンスにて塩基配列を決定した。 β -カテニンの核内および細胞質の染色性をabsent (0%), weak (1% to 9%), moderate (10% to 50%), or strong (51% to 100%)の4段階で評価し、各種臨床因子・CTNNB1変異型との関連を統計学的に解析した。

(2) 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診断における非リン酸化 β カテニン染色の有用性解析

研究代表者施設において、腹腔外発生デスマイド型線維腫症と病理診断され、COX-2阻害剤治療を実施した40例（セレコキシブ2例、メロキシカム38例）を対象とした。家族性大腸腺腫症の患者は含まれなかった。COX-2阻害剤の治療効果はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)に従って評価した。免疫染色は β -カテニンおよび非リン酸化 β -カテニン抗ヒトモノクローナル抗体を用いて実施した。染色性は核内と細胞質に分けて実施し、陽性度によりStrong, Moderate, Weak, Negativeの4群に分類した。全例凍結腫瘍検体あるいはプレパラート検体を使用してCTNNB1変異解析を行った。凍結標本あるいはプレパラートからDNAを抽出し、CTNNB1の変異hot spotを含む2種の異なったプライマーペアを作成し、PCRにて増幅し、ダイレクトシーケンスにて塩基配列を決定した。

(3) 腹腔外発生デスマイド型線維腫症のCTNNB1変異と臨床成績の関連解析

腹腔外発生デスマイド型線維腫症と病理診断された症例において、CTNNB1変異解析を実施し、変異保有率を明らかにした。また、腫瘍凍結検体あるいはパラフィン包埋腫瘍検体を用いてCTNNB1変異解析を実施した。手術例については再発の有無と各種臨床因子およびCTNNB1変異型との関連を解析した。統計学的手法はカイ二乗検定あるいはFisher's exact testを用いた。

(4) 術後再発を来した腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する治療成績調査

2003年から2015年の期間に当施設を受診した腹腔外発生デスマイド症例を後方視的に調査

した。6ヶ月以上治療経過を追跡しえた73例中、術後再発例は9例であった。9例中8例が他院にて手術が行われ、当院術後再発は1例だけであった。他院手術8例中、3例に複数回の手術が、3例に広範切除術が行われていた。男性4例、女性5例、初回手術時の年齢は平均31.1歳(3-67)、発生部位は体幹7例、下肢2例であった。CTNNB1の変異はT41A 3例、S45F 2例、3

wild type 1例、3例は未解析であった。COX2阻害薬内服を含む保存的加療に対する反応をRECISTで評価し、再発群9例と非再発群64例の間で比較を行った。再発後PDであった症例はその後の治療経過を調査した。

(5) 腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診断基準・重症度分類確立

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。

(6) 腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対する診療アルゴリズムの確立と医師・患者向けの発信

平成28年度に腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診療アルゴリズムを作成し、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会、理事会で検討、承認された。その内容を日本整形外科学会および市民公開講座により、診療を担当する医師、患者に広く発信する。

(7) 腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診療ガイドライン確立

本研究班班員で重要臨床課題を考え、クリニカルクエスチョン(CQ)を抽出する。その中で、診断に関するCQ、手術治療に関するCQ、薬物治療に関するCQ等に分類し、重要臨床課題解決に関連するCQ、患者に益するCQの観点で10項目程度のCQに絞る。絞り込んだCQ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それぞれ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する。また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する。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する。

(倫理面への配慮)

患者の各種臨床因子・治療成績に関わる調査、 β カテニン免疫染色解析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(平成20年7月31日全部改正)に準じ、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。また、研究分担施設での倫理委員会の承認を得た上で行った。

C. 研究結果

(1) 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診断における β カテニン染色の有用性解析

患者の診断時平均年齢は41.6歳(8-80)、男性38症例、女性75症例、腹壁20例、四肢31例、頭頸部14例、体幹48例であり、平均腫瘍最大径は7.9cm(2-20)であった。CTNNB1変異はT41Aが44例、S45Fが10例、59例はhot spotに変異を検出できなかった。 β -カテニン核内染色性は20例(18%)で陰性を示し、細胞質染色性は9例で陰性(8%)であった。核内染色性と各種臨床因子との間に有意な関連を認めなかった。CTNNB1変異型と染色性の関連については、S45F型で核内陽性が強く($P < 0.01$)、細胞質染色性についてはT41AとS45Fがwild typeと比較して有意に強く染まった($P < 0.01$)。核内と細胞質の染色性の比較で、細胞質染色のほうが核内染色よりも強く見られた症例は有意にT41Aに大多く認められた($P < 0.01$)。CTNNB1のhot spotに変異を認めた症例の中で核内染色性が陰性であったものが10.2%あった。またNovocastra mouse monoclonal antibodyによる β -カテニン免疫染色でも32症例(30%)において核内陰性であった。

(2) 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診断における非リン酸化 β カテニン染色の有用性解析

男性16例、女性24例、平均年齢は41.7歳(中央値36歳、10-87歳)、発生部位は腹壁10例、他の体幹部11例、四肢15例、頸部4例であった。腫瘍の最大径の平均は7.6cm(中央値7.5cm、2.3-14.4cm)、放射線治療、他の化学療法を受けた患者は含まれていなかった。平均経過観察期間は29.6ヶ月(2-104ヶ月)、RECISTによる評価は、1例CR(complete remission)、12例でPR(partial remission)、7例でSD(stable disease)、20例でPD(progressive disease)であった。CTNNB1変異解析では22例(55%)にhot spot変異を認め、17例(43%)はT41A、3例(8%)はS45F、T41IとS45Pをそれぞれ1例に認めた。40例中、 β -カテニンの染色性について核内陽性評価は12例でstrong、moderate22例、weak6例、negative0例であった。非リン酸化 β -カテニンの核内陽性は、2例でstrong、moderate13例、weak21例、negative4例であった。 β カテニン細胞質陽性は、21例でstrong、moderate19例、weak0例、negative0例であった。非リン酸化 β -カテニンの細胞質陽性は、6例でstrong、moderate13例、weak21例、negative0例であった。CTNNB1変

異解析結果とβ-カテニン免疫染色結果の間に有意な関連はなかったが(P=0.43)、非リン酸化β-カテニン免疫染色との間には有意な関連を認めた(P=0.025)。染色性を2群に分けると(negative and weak vs moderate and strong)、非リン酸化β-カテニンの核内染色性とCOX-2阻害剤の臨床成績との間に有意な関連を認め(P=0.022)、β-カテニンの核内染色性との間には有意な関連を認めなかった(P=0.38)。細胞質染色性については非リン酸化β-カテニン(P=0.51)、β-カテニン(P=0.75)ともに有意な関連を認めなかった。非リン酸化β-カテニンの染色性と臨床因子との関連解析では、年齢が若いほど染色性が強く(P=0.013)、サイズが大きいくほど染色性が強い傾向があった(P=0.081)。

(3) 腹腔外発生デスマイド型線維腫症のCTNNB1変異と臨床成績の関連解析

研究代表者施設において、腹腔外発生デスマイド型線維腫症と病理診断され、COX-2阻害剤治療を実施した40例(セレコックス2例、メロキシカム38例)を対象とした。家族性大腸腺腫症の患者は含まれなかった。COX-2阻害剤の治療効果はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)に従って評価した。免疫染色はβカテニンおよび非リン酸化βカテニン抗ヒトモノクローナル抗体を用いて200倍希釈にて実施した。染色性は核内と細胞質に分けて実施し、陽性度によりStrong, Moderate, Weak, Negativeの4群に分類した。全

例凍結腫瘍検体あるいはプレパラート検体を使用してCTNNB1変異解析を行った。

(4) 術後再発を来した腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する治療成績調査

腹腔外発生デスマイド型線維腫症と病理診断された症例において、CTNNB1変異解析を実施し、変異保有率を明らかにした。また、腫瘍凍結検体あるいはパラフィン包埋腫瘍検体を用いてCTNNB1変異解析を実施した。手術例については再発の有無と各種臨床因子およびCTNNB1変異型との関連を解析した。統計学的手法はカイ二乗検定あるいはFisher's exact testを用いた。

(5) 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

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などでデスマイドを疑ってから遺伝子検索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、”デスマイオイド”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。「デスマイオイドに特異的なβ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）・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「デスマイオ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。

(6) 腹腔外発生デスマイオイド型線維腫症に対する診療アルゴリズムの確立と医師・患者に向けての発信

作成・承認された腹腔外発生デスマイオイド型線維腫症の診療アルゴリズムを日本整形外科学会広報室ニュース第109号（平成29年4月15日発行）に掲載し、日本整形外科学会委員に広く情報を発信した。また、平成29年7月1日に第6回 骨軟部腫瘍 市民公開講座を名古屋市ウインクあいちにて「神経線維腫症1型とデスマイオイド型線維腫症」のタイトルで開催し、研究代表者が「腹腔外デスマイオイド型線維腫症の診療アルゴリズム」の講演名で、作成したアルゴリズムの説明を、デスマイオイド患者・家族向けに行った。

(7) 腹腔外発生デスマイオイド型線維腫症の診療ガイドライン確立

重要臨床課題解決、患者に利するCQを設定とする観点から 1. デスマイオイドの診断にはβカテニン遺伝子変異解析が有用か 2. 低用量MTX+VBL抗がん剤治療は有用か 3. COX-2阻害剤治療は有用か 4. DOXを中心とした抗がん剤治療は有用か 5. 腫瘍が増大しない場合に薬物治療を中止してよいか 6. 無症状の患者に対して手術治療は有用か 7. 広範切除は辺縁切除と比べて再発率を抑えられるか 8. 手術困難症例に対して放射線治療は有用か 9. 発生部位は手術の治療成績の予後規定因子となるか 10. 発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか 11. パゾパニブは有用か、に絞り込んだ。

平成29年5月6日に国立がん研究センターにて、デスマイオイド、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 システムティックレビュー」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ム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。システム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・システム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

本研究によりデスマイド型線維腫症と臨床病理診断のつく症例でも少なからず (18%) β -カテニンの核内染色性が陰性であった。また抗体を変えた場合はより多くの症例で陰性所見であった。CTNNB1 解析で hot spot に変異が認められているにもかかわらず、核内陰性症例が 10.2%認められたことは、 β -カテニン免疫染色で核内陽性像が認められなくても、デスマイド型線維腫症である可能性が充分あることを示している。逆に β -カテニン染色によって陽性が得られる他の腫瘍として孤立性線維性腫瘍、子宮内膜間質肉腫、滑膜肉腫、線維肉腫、明細胞肉腫が報告されている。Amary らはデスマイド型線維腫症に対する β カテニン免疫染色は全例に陽性であったが類似疾患でも 72%に陽性であり、特異性は高くないことを報告している (Am J Surg Pathol 2007)。また Le Guellec らはデスマイド型線維腫症 260 例と類似疾患 191 例の CTNNB1 変異解析を実施し、デスマイド型線維腫症では 88%に変異を認めたが、類似疾患では全例で変異を認めなかったと報告している (Mod Pathol 2012)。これらの結果はデスマイド型線維腫症診断における CTNNB1 変異解析の特異性の高さ、 β -カテニン免疫染色評価の特異性の低さを示唆している。本研究でも CTNNB1 変異が陽性である症例における β カテニン免疫染色の陽性率が高くなかったことから、臨床における病理診断に、CTNNB1 変異解析を導入する必要があると考えられた。

抗体による免疫染色性評価は各種良性、悪性腫瘍に対して古くから行われている有用な手法であり、骨軟部腫瘍領域でも各種抗体が用いられ、診断に有用な手法となっている。最近では遺伝子変異解析技術が進み、臨床の現場でも適用されつつあるが、稀な疾患においては研究レベルで実施されているのが現状である。したがって、簡便な免疫染色法により、臨床経過あるいは各種治療成績を効果的に予測できれば、臨床現場で応用可能となり、患者に対しても貴重な情報を提供することができる。本研究により、非リン酸化 β -カテニン免疫染色がより臨床像を反映することが示唆された。デスマイド型線維腫症の発症に β -カテニンの遺伝子 (CTNNB1) 変異が関与していることが報告されている。特に CTNNB1 の変異

により β -カテニンのリン酸化が阻害されると、その分解も阻害され、 β -カテニンが安定化して核内に集積し、TCF/LEF と結合体を形成して、標的遺伝子を活性化する。この活性化がデスモイド型線維腫症でも腫瘍形成、増殖、進展に関与していると考えられている。したがって単なる β -カテニンを染色する抗体よりも、安定化した β -カテニンを反映する非リン酸化 β -カテニンを認識する抗体を用いた方がデスモイドの病態を反映すると予測される。本研究結果により、非リン酸化 β カテニン抗体による免疫染色が、COX-2 阻害剤の効果の有用な予測因子になることが明らかとなり、また CTNNB1 の変異型とも関連することが判明し、腫瘍が活動的であるかの判断基準として有用であることが示唆された。

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。

術後再発をきたした症例に対する治療の選択もクリニカルクエスチョンとして重要である。本研究において、術後再発を来した腫瘍の活動度は高いが、MTX+VBL を中心とした保存的治療による腫瘍制御が図れることが明らかとなった。この情報は再発患者にとって福音となる。

腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診療アルゴリズムはこれまで作成されていなかった。平成 28 年度に作成、日本整形外科学会で承認された。広く診療に携わる医師、患者・家族にアルゴリズムの内容を知ってもらう必要がある。平成 29 年度に日本整形外科学会広報室ニュースと市民公開講座にて情報の発信を試みた。今後、研究代表者の運営する NPO 法人鶴舞骨軟部腫瘍研究会ホームページ等を通して、アルゴリズムの内容を周知していく必要がある。

デスモ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が多いことから、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

デスモイド型線維腫症に対する適切な診療を実施するためにはまず適切な診断をつけることが重要である。本邦では β -カテニン免疫染色による評価が実施されているが、染色性が陰性であってもデスモイド型線維腫症である症例が少なからず存在する。また抗体によっても陰性率が上がることが予想さえ、CTNNB1 変異解析を導入するなどの対策が必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Japanese Orthopaedic Association NEWS No.109 2017. 4. 15

日整会広報室ニュース第 109 号

「腹腔外発生デスモイド型線維腫症診療アルゴリズムについて」

骨・軟部腫瘍委員会アドバイザー 西田佳弘

(2) 日本整形外科学会ホームページ掲載

<https://www.joa.or.jp/public/bone/algorithm.html>

一般の方へ>骨・軟部腫瘍相談コーナー>腹腔外発生デスモイド型線維腫症診療アルゴリズムについて

(3) Oncol Lett. 12(2):1564-1568. 2016 Aug.

Simple resection of truncal desmoid tumors: A case series.

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

(4) 今日の整形外科治療指針 第 7 版、Page203、6. 骨・軟部腫瘍および腫瘍類似疾患 デスモイド型線維腫症、2016 年 5 月、医学書院、西田佳弘.

(5) 今日の整形外科治療指針 第 7 版、Page204、トピックス：デスモイド型線維腫症に対する薬物療法、2016 年 5 月、医学書院、西田佳弘.

(6) Immunohistochemical staining with non-phospho β -catenin as a diagnostic and prognostic tool of COX-2 inhibitor therapy for patients with extra-peritoneal desmoidtype fibromatosis.

Sakai T, Nishida Y, Hamada S, Koike H, Ikuta K, Ota T, Ishiguro N

2. 学会発表

(1) Nishida Y, et al. Planned Simple Resection for Selected Patients with Desmoid-Type Fibromatosis in the

Conservative Treatment Algorithm.

The 11th Meeting of The Asia Pacific Musculoskeletal Tumour Society, Singapore, 2016. 4. 21-23

(2) Yoshihiro Nishida.

21st Annual Meeting Connective Tissue Oncology Society

Lisbon (Portugal) 2016.11.9-12 (Day2)

Clinical features and treatment outcome of desmoid-type fibromatosis based on data of the bone and soft tissue tumor registry in japan. (Poster)

(3) 酒井 智久, 濱田 俊介, 生田 国大, 大田 剛広, 浦川 浩, 小澤 英史, 石黒 直樹, 西田 佳弘.

デスマイド型線維腫症における非リン酸化 β -catenin 免疫染色の有用性

第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会 2016.10.13-14 福岡

(4) 酒井 智久, 濱田 俊介, 浦川 浩, 小澤 英史, 生田 国大, 石黒 直樹, 西田 佳弘.

術後再発を来した腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する治療成績

第 49 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2016.7.14-15 (Day2) 東京

(5) 西田 佳弘, 戸口田 淳也, 生越 章, 阿江 啓介, 国定 俊之, 松延 知哉, 濱田 俊介, 酒井 智久, 川井 章.

日整会骨・軟部腫瘍登録データに基づいたデスマイド型線維腫症の診療実態・治療成績調査

第 89 回日本整形外科学会学術総会 2016.5.12-15 (Day3) 横浜

(6) Nishida Y, Hamada S, Urakawa H, Arai E, Ikuta K, Ishiguro N.

Planned R1 resection for selected patients with extra-peritoneal desmoid-type fibromatosis.

The 30th annual meeting of the European Musculo Skeletal Oncology Society (EMSOS), Budapest (Hungary) 2017.4.26-28 (Day2)

(7) 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)

(8) 濱田 俊介, 西田 佳弘, 浦川 浩, 新井 英介, 生田 国大, 石黒 直樹

保存的治療(による)経過観察期間中のデスマイド型線維腫症の経時的変化(ポスター)

第 90 回日本整形外科学会学術総会 2017.5.18-21 (Day2) 仙台

(9) 西田佳弘, 浦川 浩, 新井 英介, 生田 国大, 濱田 俊介, 酒井 智久, 石黒 直樹

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

デスマイド型線維腫症患者に対する前向き R1 切除の臨床成績

(10) 酒井 智久, 西田 佳弘, 濱田 俊介, 浦川 浩, 新井 英介, 生田 国大, 石黒 直樹

領域再発を来したデスマイド型線維腫症 3 例に対する CTNBN1 変異解析(ポスター)

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

G. 知的所有権の取得状況
該当なし

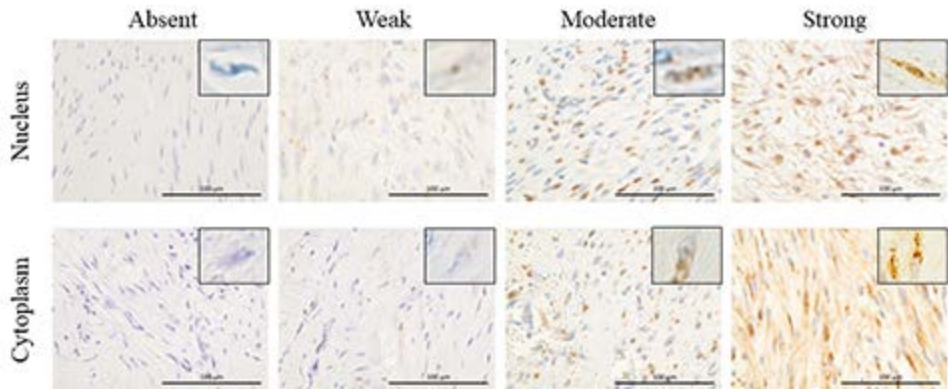


図1. デスモイド型線維腫症における β -カテニン免疫染色

表 1. *CTNNB1* 変異型と β -カテニンの染色性

β -catenin positivity	<i>CTNNB1</i> mutation status			<i>p</i> value ^a
	T41A (n = 44)	S45F (n = 10)	WT (n = 59)	
Nuclear				P<0.01
strong	5	8	12	
absent, weak, moderate	39	2	47	
Cytoplasmic				P<0.01
strong	33	10	24	
absent, weak, moderate	11	0	35	

^a Chi-square test

表 2. *CTNNB1* 変異型と 2 種の抗体による β -カテニン染色性

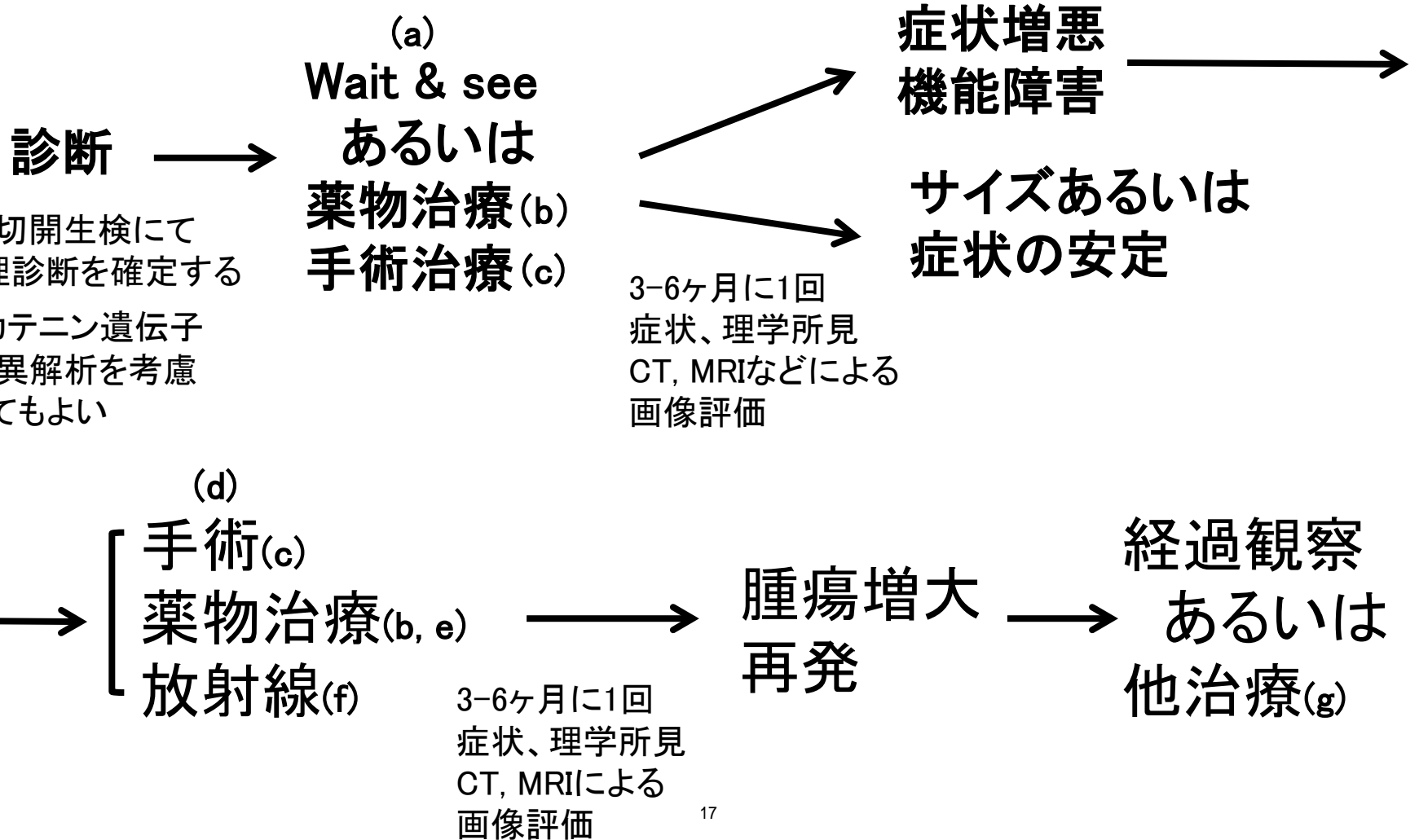
nuclear β -catenin positivity	<i>CTNNB1</i> mutation status			<i>p</i> value ^a
	T41A (n = 43)	S45F (n = 9)	WT (n = 54)	
DAKO antibody				P<0.01
strong	5	7	10	
moderate	23	2	26	
weak	10	0	5	
absent	5	0	13	
Novocastra antibody				P<0.05
strong	2	2	5	
moderate	17	2	7	
weak	15	4	20	
absent	9	1	22	

^a Chi-square test

腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム

「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

(腹腔内発生は本アルゴリズムでは対象としない)



- a: 治療は肉腫の専門家による集学的診療チームで行う
- b: 毒性の少ない薬物治療を選択するのが望ましい、COX-2阻害剤などのNSAID^{1,2}、タモキシフェンなどの抗女性ホルモン療法³、トラニラストなどが使用される
しかし、トラニラストは本邦では使用されているが海外からの報告はない
- c: 診断時において症状が強い、あるいは腫瘍の増大が明らかな場合は、術後機能障害が少ないと想定される症例においては手術を考慮してもよい
完全切除が望ましいが、手術により術後機能障害が予想される場合はR1切除（腫瘍断端陽性）が許容される^{4,5}
- d: 治療法は腫瘍の発生部位、治療により予測される機能障害、患者の希望などを考慮して個々の症例によって決定する
- e: 薬物治療は毒性の少ない治療から強い治療へ段階的に実施する
メトレキサート+ビンブラスチンによる低用量抗がん剤治療^{6,7}
ドキソルビシンをベースにした抗がん剤治療⁸⁻¹⁰
- f: 放射線治療を手術非実施症例に行う場合は56-58Gy、手術の補助放射線療法として行う場合は50Gyが望ましい¹¹
- g: 日本での使用は難しいが、海外では分子標的治療薬（イマチニブ、ソラフェニブ）の効果が示されている¹²⁻¹⁴

文献

1. Tsukada K, Church JM, Jagelman DG, et al. Noncytotoxic drug therapy for intra-abdominal desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 1992 Jan;35(1):29-33.
2. Nishida Y, Tsukushi S, Shido Y, et al. Successful treatment with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor, of patients with extra-abdominal desmoid tumors: a pilot study. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):e107-9.
3. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, et al. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer*. 2004 Feb 1;100(3):612-20.
4. Crago AM, Denton B, Salas S, et al. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. *Ann Surg*. 2013 Aug;258(2):347-53.
5. Salas S, Dufresne A, Bui B, et al. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 10;29(26):3553-8.
6. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer*. 2001 Sep 1;92(5):1259-64.
7. Nishida Y, Tsukushi S, Urakawa H, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with desmoid tumors: relationship to CTNNB1 mutation status. *Int J Clin Oncol*. 2015 Dec;20(6):1211-7.

8. Seiter K, Kemeny N. Successful treatment of a desmoid tumor with doxorubicin. *Cancer*. 1993 Apr 1;71(7):2242-4.
9. Patel SR, Evans HL, Benjamin RS. Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. *Cancer*. 1993 Dec 1;72(11):3244-7.
10. de Camargo VP, Keohan ML, D'Adamo DR, et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer*. 2010 May 1;116(9):2258-65.
11. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A. Radiation therapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Dec 1;42(5):1007-14.
12. Chugh R, Wathen JK, Patel SR, et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res*. 2010 Oct 1;16(19):4884-91.
13. Penel N, Le Cesne A, Bui BN, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Feb;22(2):452-7.
14. Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, et al. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res*. 2011 Jun 15;17(12):4082-90.

腹腔外発生デスマイド型線維腫症 診療アルゴリズムについて

骨・軟部腫瘍委員会アドバイザー 西田 佳弘

「デスマイド型線維腫症」は悪性ではないために診療方針が安易に決定されることが多い疾患です。WHOでは中間型腫瘍に分類され、遠隔転移はしませんが、術後再発率は悪性腫瘍よりもきわめて高い（20-70%）ことから難治性疾患といえます。

デスマイド型線維腫症の治療法は決まったものがあるのでしょうか。実は決まっていないのです。それをわかっていただくためのアルゴリズムが作成されました。

これまで教科書には「広範切除による手術治療を第一選択とする」と記載されていたため、整形外科だけでなく、他科の医師も初回治療として広範切除を選択することが多く、患者さんは多大な術後機能障害に悩まされる場合が少なくありませんでした。

デスマイド型線維腫症と診断された症例に対する治療の選択肢には、大きく分けて①慎重な経過観察、②薬物療法、③手術治療があります。他疾患に適用される通常のアルゴリズムのように画一的に治療の第一選択肢を決定してはいけない疾患です。治療法は、それぞれの症例の状況（年齢、性別、発生部位、疼痛、拘縮などの機能障害）を考慮して、知識と経験を備えた専門医集団によって慎重に決定されるべきです。

これらの状況を踏まえて、診療アルゴリズムが作成されました。診療の流れを医療関係者、患者さんにご理解いただくことを目的に厚生労働省難治性疾患等政策研究事業研究班で作成され、日整会骨・軟部腫瘍委員会・日整会理事会にてその内容が承認されました。

また診療経過中に腫瘍増大や機能障害・疼痛が増悪する場合に、治療を変更する時期、次に実施する治療の選択肢についても記載してあります。希少疾患であるために薬物治療が保険適用になっていないなどの問題点はありますが、是非本アルゴリズムを参考に診療していただきたいと考えます。

日整会ホームページ

<http://www.joa.or.jp/jp/public/bone/index.html>



経皮吸収型鎮痛消炎剤

劇薬 薬価基準収載

ロコア® テープ
LOQQA® tape

(エスフルルピロフェン・ハッカ油製剤)

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

発売【資料請求先】
大正富山医薬品株式会社
〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1
お問い合わせ ☎ 0120-591-818
メディカルインフォメーションセンター

販売
TEIJIN 帝人ファーマ株式会社
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
資料請求先：メディカル情報グループ ☎ 0120-189-315

製造販売
大正製薬株式会社
〒170-8633 東京都豊島区高田3-24-1

LOQA5 2016.12

LOA023-HM-1612-3
2016年12月作成

新専門医管理システム導入に伴う システムリニューアルのお知らせ

情報管理システム委員会

日本整形外科学会では、2017年4月より新専門医制度に対応するため、システムのリニューアルを行いました。システムを利用される会員の皆様には下記についてご協力をお願いいたします。

1. 医籍番号およびメールアドレスの登録が必須になります。
2. ID・パスワードの管理についてこれまで以上にご注意下さい。

詳しくは日整会会員ページ「新専門医管理システム導入に伴うシステムリニューアルのお知らせ」をご確認ください。

編集後記

今年の日整会専門医試験で初めてロコモティブシンドローム関連の設問があり、正答率が18.7%と低かったようだ。「医学」の勉強はしていても、「医療制度」や国策としての健康寿命延伸などは興味が無いのだろう。来年からは過去問対策で正答率は上がると思うが、若い整形外科医にも日本の運動器疾患治療の問題点を目を向けて欲しい。これからは一人前の整形外科医とし

て保険診療を行うので、限られた財源で国民皆保険を維持していくために療養担当規則や薬剤添付文書にある知識も必要だ。

(K・S)

次号110号に平成29年4月29日発令の春秋叙勲・春秋褒章の受章者を掲載する予定です。受章した会員がいらしたら広報室ニュース編集委員会事務局担当までお知らせください。



長生きを支える、足腰づくり。

ロコモチャレンジ!

広報室

広報室ニュース編集委員会
佐藤公一（担当理事）田中真希
（委員長）大島 寧（副委員長）
大上仁志 河野博隆 林 真仁
宗田 大 山崎隆志（以上委員）

エーザイの骨粗鬆症関連製品



骨粗鬆症治療剤

日本薬局方 リセドロン酸ナトリウム錠

劇薬 処方箋医薬品：注意一医師等の処方箋により使用すること 【薬価基準収載】

アクトネル錠 75mg

骨粗鬆症治療用ビタミンK₂剤

メナテトレンオン製剤 【薬価基準収載】

グラケールカプセル 15mg

【体外診断用医薬品】（電気化学発光免疫測定法）

低カルボキシル化オステオカルシンキット 【検体検査実施料収載】

血清中低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) 測定用医薬品

ピコルミン ucOC

※ 販売提携品

● 効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

Eisai エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

製品情報お問い合わせ先：エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497 9～18時（土、日、祝日 9～17時）

ACL1410C02



劇薬 / 非ステロイド性消炎・鎮痛剤

ロルカム錠 2mg / 4mg

ロルノキシカム製剤 薬価基準収載

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等については添付文書をご参照ください。

発売【資料請求先】
大正富山医薬品株式会社
〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1

製造販売
大正製薬株式会社
〒170-8633 東京都豊島区高田3-24-1

〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1

〒170-8633 東京都豊島区高田3-24-1

LCA52 2017.3



腹腔外デスモイド型線維腫症の 診療アルゴリズム



名古屋大学整形外科 西田佳弘

主催：特定非営利活動法人鶴舞骨軟部腫瘍研究会
後援：名古屋大学整形外科



希少疾患 ≡ 難病、難治性疾患

欧州希少疾患協議会 (EURORDIS) : 希少疾患全体で人口の6-8%

日本の難病法対象人口150万人 : 人口の約1%



日本における希少疾患対策＝難病対策

今日のお話

希少疾患診療について

診療ガイドラインとは

デスモイド型線維腫症の診療アルゴリズム

デスモイド型線維腫症の診療ガイドライン

1960年代～70年代：原因不明の病気スモンへの対策
患者救済と原因究明に成功

1972年：「難病対策要綱」 調査対象8疾患
医療費負担軽減4疾患

2009年：医療費助成対象を56疾患に拡大

2014年5月：難病法成立

2014年10月：指定難病110疾患

2015年1月：難病法施行

2015年7月：指定難病306疾患

希少疾患診療について



難病

発病の機構が明らかでない
治療方法が確立していない
希少な疾病
長期の療養を必要とする

指定難病

患者数が一定以下
(人口の0.1%以下)
客観的な診断基準が確立

希少疾患とは



全米で患者数が20万人未満の疾患を
希少疾患



人口比でおよそ0.06%



人口比でおよそ0.05%



- ・ 指定難病 (306疾患) 以外に多くの難病がある！
- ・ 指定難病でも適切な診療が実施されていない！



問題点



問題点

患者数が少なく、専門医師・施設が少ない
診療ガイドラインが整備されていない
有効な治療法の開発が難しい
患者が情報を得られない

結果

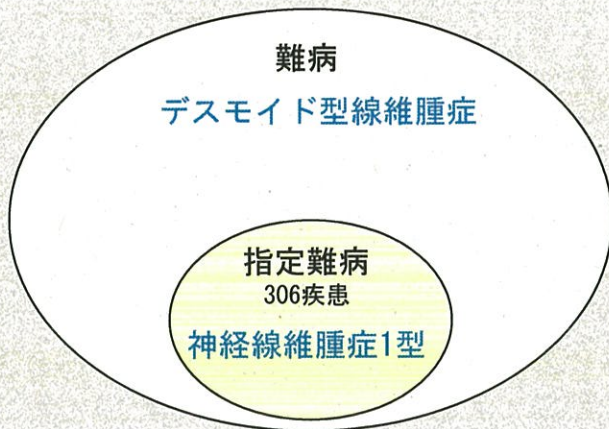
不適切な治療、機能障害・QOL低下

診療ガイドラインとは



診療ガイドラインとは

- ・ 診療ガイドラインは、科学的根拠に基づき系統的な手法により作成された推奨を含む文書
- ・ 患者と医療者を支援する目的で作成
- ・ 臨床現場における意思決定の際に、判断材料
- ・ 医療者の経験を否定するものではない



デスマイド型線維腫症

難しくよくわからない？



まずデスマイド腫瘍診療の流れを
わかっていただく



「診療アルゴリズム」と言います

デスマイド型線維腫症＝希少疾患

治療方針＝ガイドラインなし

医療者・患者が参照できるガイドライン必要

平成26-27,28-29年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

「腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の診断基準、重症
度分類および診療ガイドライン確立に向けた研究」

診療の流れ



「診療アルゴリズム」

いたるところに疑問が出てきます

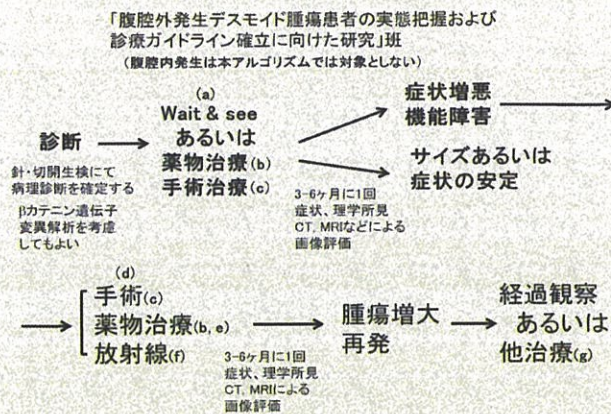
これをクリニカルクエスチョンと言います

これに対する推奨文が、ガイドラインです

したがって診療ガイドラインは



腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム



ガイドライン推奨文 推奨度分類

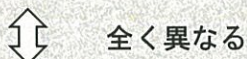
- A : 科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
- B : 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- C1 : 科学的根拠はないが、行うよう勧められる
- C2 : 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
- D : 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

- a: 治療は肉腫の専門家による集学的診療チームで行う
- b: 毒性の少ない薬物治療を選択するのが望ましい。COX-2阻害剤などのNSAID^{1,2}、タモキシフェンなどの抗女性ホルモン療法³、トラニラストなどが使用される。しかし、トラニラストは本邦では使用されているが海外からの報告はない
- c: 診断時において症状が強い、あるいは腫瘍の増大が明らかな場合は、術後機能障害が少ないと想定される症例においては手術を考慮してもよい。完全切除が望ましいが、手術により術後機能障害が予想される場合はR1切除(腫瘍断端陽性)が許容される^{4,5}
- d: 治療法は腫瘍の発生部位、治療により予測される機能障害、患者の希望などを考慮して個々の症例によって決定する
- e: 薬物治療は毒性の少ない治療から強い治療へ段階的に実施する。メトトレキサート+ビンブラスチンによる低用量抗がん剤治療^{6,7}、ドキシソルビシンをベースにした抗がん剤治療⁸⁻¹⁰
- f: 放射線治療を手術非実施症例に行う場合は56-58Gy、手術の補助放射線療法として行う場合は50Gyが望ましい¹¹
- g: 日本での使用は難しいが、海外では分子標的治療薬(イマチニブ、ソラフェニブ)の効果が示されている¹²⁻¹⁴

デスマイドに対する推奨文は おそらく、Cが多い

- C1 : 科学的根拠はないが、行うよう勧められる
- C2 : 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる

したがって、医療者と患者は、よく相談して意思決定をする必要がある (患者ごとに異なる)



骨肉腫において抗癌剤治療は必要か?

→抗癌剤治療は必要である (推奨度A)

文献

1. Tsukada K, Church JM, Jagelman DG, et al. Nontoxic drug therapy for intra-abdominal desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 1992 Jan;35(1):29-33.
2. Nishida Y, Tsukushi S, Shido Y, et al. Successful treatment with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor, of patients with extra-abdominal desmoid tumors: a pilot study. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):e107-9.
3. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, et al. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer*. 2004 Feb 1;100(3):612-20.
4. Crago AM, Denton B, Salas S, et al. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. *Ann Surg*. 2013 Aug;258(2):347-53.
5. Salas S, Dufresne A, Bui B, et al. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 10;29(26):3553-8.
6. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer*. 2001 Sep 19;92(5):1259-64.
7. Nishida Y, Tsukushi S, Urakawa H, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with desmoid tumors: relationship to CTNNB1 mutation status. *Int J Clin Oncol*. 2015 Dec;20(6):1211-7.

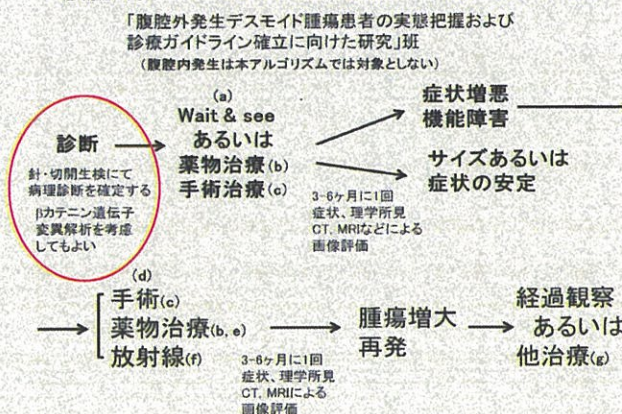
デスマイド型線維腫症の診療アルゴリズム

診療の流れを説明します

作成した診療アルゴリズム



腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム



診断

針・切開生検にて
病理診断を確定する

これまでデスマイドと診断されて
ご紹介いただき、悪性腫瘍であった
患者さんが2人いらっしゃいます

βカテニン遺伝子変異解析を
考慮してもよい

海外では推奨されている国もあります
日本では名大だけが標準的に実施

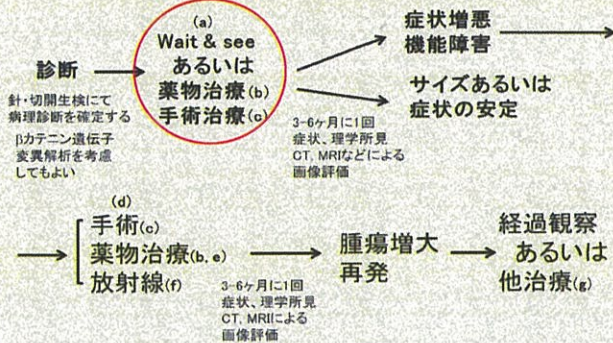
症状増悪
機能障害

サイズあるいは
症状の安定

3-6ヶ月に1回
症状、理学所見
CT, MRIなどによる
画像評価

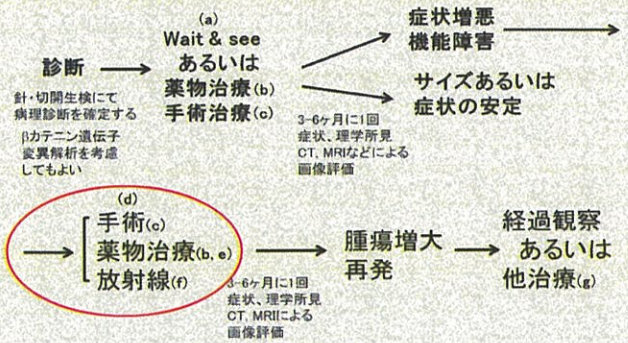
腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム

「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
(腹腔内発生は本アルゴリズムでは対象としない)



腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム

「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
(腹腔内発生は本アルゴリズムでは対象としない)



(a) Wait & see
あるいは
薬物治療 (b)
手術治療 (c)

- a: 治療は肉腫の専門家による集学的診療チームで行う
- b: 毒性の少ない薬物治療を選択するのが望ましい、COX-2阻害剤などのNSAID^{1,2}、タモキシフェンなどの抗女性ホルモン療法³、トラニラストなどが使用されるしかし、トラニラストは本邦では使用されているが海外からの報告はない
- c: 診断時において症状が強い、あるいは腫瘍の増大が明らかな場合は、術後機能障害が少ないと想定される症例においては手術を考慮してもよい完全切除が望ましいが、手術により術後機能障害が予想される場合はR1切除(腫瘍断端陽性)が許容される^{4,5}

(d)
手術 (c)
薬物治療 (b, e)
放射線 (f)

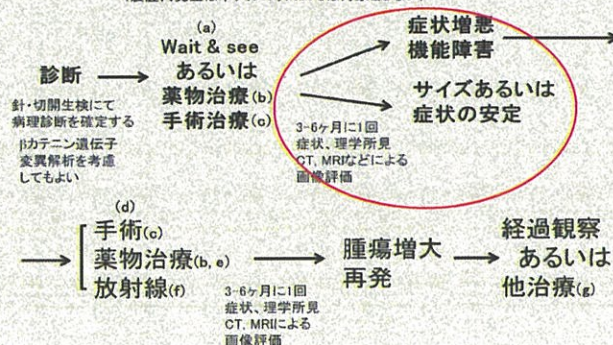
d: 治療法は腫瘍の発生部位、治療により予測される機能障害、患者の希望などを考慮して個々の症例によって決定する

e: 薬物治療は毒性の少ない治療から強い治療へ段階的に実施するメソトレキサート+ピンプラスチンによる低用量抗がん剤治療^{6,7}ドキシソルピシンをベースにした抗がん剤治療⁸⁻¹⁰

f: 放射線治療を手術非実施症例に行う場合は56-58Gy、手術の補助放射線療法として行う場合は50Gyが望ましい¹¹

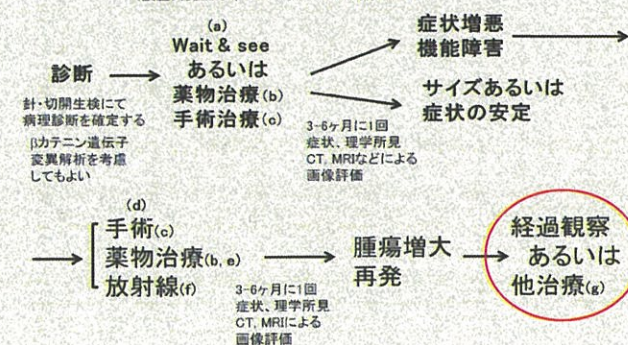
腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム

「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
(腹腔内発生は本アルゴリズムでは対象としない)



腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム

「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
(腹腔内発生は本アルゴリズムでは対象としない)



経過観察
あるいは
他治療(g)

g: 日本での使用は難しいが、海外では分子標的治療薬（イマチニブ、ソラフェニブ）の効果が示されている¹²⁻¹⁴



日本ではまだ使用できません

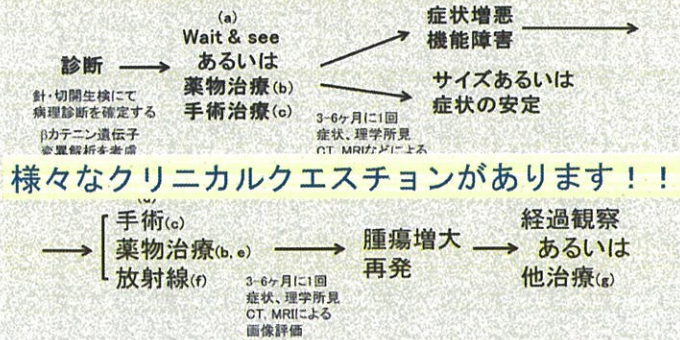
デスマイド型線維腫症の診療ガイドライン

デスマイド型線維腫症の診療アルゴリズム



腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム

「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
(腹腔内発生は本アルゴリズムでは対象としない)



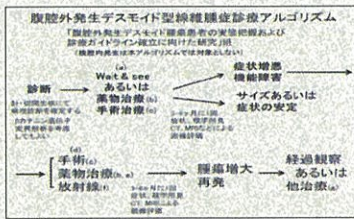
日本整形外科学会ホームページ

一般の方へ

骨・軟部腫瘍相談コーナー

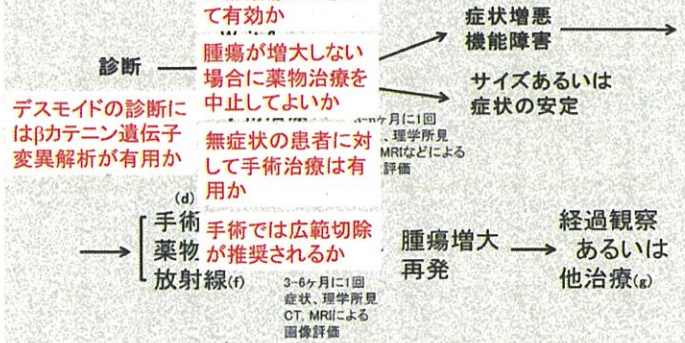
腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズムについて

<http://www.joa.or.jp/jp/public/bone/algorithm.html>



腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム

「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
(腹腔内発生は対象としない)



特定非営利活動法人 鶴舞骨軟部腫瘍研究会

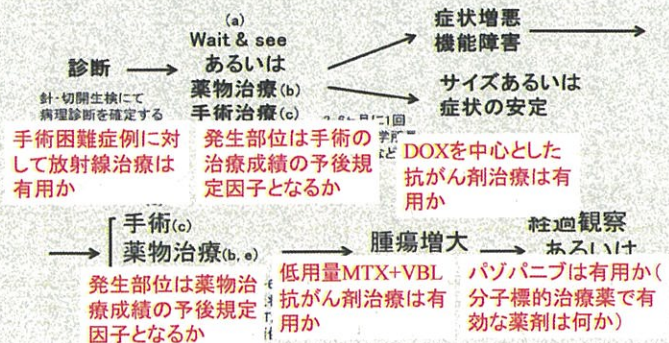
・デスマイド腫瘍：食性の肥満傾向で、結核菌が（腸肝経路）をめぐるとは思われませんが、腸肝経路が関与し、悪性化しやすい。手術治療・薬物治療・放射線治療が実施されてきました。その中で、以前は、自家製製剤（腸に注射して腫瘍の増大を抑える効果について期待するもの）による手術治療の中心でした。しかし、腫瘍の増大に高い関与性が示されたため、現在は治療方針が変わってきています。wait & seeといつて、治療せずに経過をみるなどという治療も考慮されています。腫瘍の増大を抑えるために手術治療が中心です。また、βカテニン阻害剤という画期的な治療薬が使われるようになってきました。その効果、効果を示さず必要に患者さんには抗がん剤治療、腫瘍の少ない手術治療などを提案しています。

デスマイド腫瘍の治療でもっとも重要なことは、この腫瘍に関する十分な知識を持ち、治療法選択が適切な治療を受けることです。デスマイド腫瘍は良性腫瘍といいつつ増大しつづける傾向があるため、治療の中心は、治療の目的から治療法を選択することです。したがって、様々な治療法の効果や副作用性があります。しかしデスマイド腫瘍の様々な増大を抑える治療法が少ないのが現状です。患者さん自身から、治療の目的に合った治療法を選択していただくことが重要です。患者さんご自身の治療方針を決定してください。

この情報は日本整形外科学会ホームページにも掲載されています。

腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム

「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
(腹腔内発生は本アルゴリズムでは対象としない)



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 β 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。 β 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. β 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

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マ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推奨する	行うことを弱く推奨する	13/16=81%