

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上  
（分担研究報告書）

「希少軟部腫瘍の診療ガイドライン作成と国際・国内連携基盤の確立に関する研究」

研究分担者 西田佳弘 名古屋大学医学部附属病院 リハビリテーション科

研究要旨

骨軟部腫瘍領域は希少癌、希少腫瘍の集合体であり、個々の肉腫や中間型腫瘍の性格が異なることから組織型特有の診療ガイドラインの作成が求められている。しかしその希少さから国内だけでのエビデンス構築やコンセンサス形成は困難である。また国内での症例集積に難渋することが多い。本研究では、希少骨軟部腫瘍の代表的疾患であるデスマイド型線維腫症と悪性末梢神経鞘腫瘍について、国際連携による診療ガイドラインおよび共同研究基盤を構築し、より高いエビデンスの創出とガイドライン策定をめざした。また国内では患者会との連携により、希少疾患症例の効率的な集積と情報の発信体制の構築をめざした。デスマイド型線維腫症については国内初の診療ガイドラインを令和元年8月1日に発刊し、Minds 診療ガイドラインライブラリに掲載した。また国際的には、欧米および日本のエキスパートが集結し、デスマイドの国際診療ガイドラインを策定し、consensus paper を発刊した。悪性末梢神経鞘腫瘍の欧米および日本による国際共同研究基盤を確立し、position paper を出版した。悪性末梢神経鞘腫瘍の基盤となる疾患である神経線維腫症1型の患者団体をNPOとして設立し、医療セミナー等を実施したことで効率的な情報発信と症例集積が容易となる基盤を形成した。今後、悪性末梢神経鞘腫瘍の診療ガイドライン策定についての患者団体からの参加も容易となった。

**A . 研究目的**

腹腔外発生デスマイド型線維腫症（以下デスマイド）に対する診療ガイドライン策定作業が進み、最終化を行っているところである。希少疾患については、国内だけでは経験、知識が不足するため、国際的コンセンサス形成が重要となる。国内の診療ガイドライン完成とともに、国際的ガイドライン策定をめざした。悪性末梢神経症腫瘍（以下MPNST）は軟部肉腫に分類されるが、遺伝病である神経線維腫症1型（以下NF1）を基盤として発症する点が他の軟部肉腫と異なる。この特殊な肉腫については診療の手順、ガイドラインを策定することは診療担当者、患者にとってきわめて重要である。MPNSTの国際的なコンセンサスを得る体制を、欧米のエキスパートともに構築することを目的とした。また国内のMPNSTについては、NF1患者がその発症リスクに関する知識を持たない状況である。有効に患者を早期の発見

し、集積、診療するために、またより高いエビデンス構築に向けた症例集積を有効に行うことを目的にNF1患者団体をNPO法人としてたちあげることをめざした。患者向けの医療セミナー、治験情報発信を実施することも目的とした。

**B . 研究方法**

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「腹腔外発生デスマ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」班（研究代表者：名古屋大学整形外科 西田佳弘、研究分担者：川井章）（平成26-29年度）、それに引き続いた体制として、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上及び均てん化のための研究」班（研究代表者 石川秀樹、研究分担者 西田佳弘）（平成30年度）と連携して、デスマイドに対する診療ガイドライン作成は

最終段階に入り、パブリックコメントに対する対応と日本整形外科学会における承認を得ることで発刊をめざした。また、デスマイド診療に対する国際コンセンサス会議の一員となり、世界共通の診療ガイドライン策定、consensus paperの発刊に向けて、国際会議開催、メール審議を実施した。その結果をまとめて英文誌に投稿した。MPNSTについては診療ガイドラインが存在しない。軟部肉腫に対する診療ガイドライン第3版は委員長川井（本研究の研究分担者）、委員西田（本研究の研究分担者）により、策定されつつあるが、MPNSTに関する記載はほとんどない。しかし遺伝病であるNF1に多く発症するMPNSTは特殊な診療手順が必要であることから、その認識を深めるためにMPNSTに対する国際共同会議への参加、挙動研究体制確立、そのconsensus paper発刊をめざした。一方、国内ではNF1患者のほとんどはMPNST発症のリスクに関する知識を持たず、どのように医療機関を受診するべきかを知らない。医療者参加型の患者団体が必要と考え、NPO法人設立をめざした。またこの団体を通じて有用な情報の発信と共有をめざした。

### C. 研究結果

デスマイド診療ガイドラインに対する関連諸学会からのパブリックコメントおよび患者からのコメントに対して、診療ガイドライン委員会で対応を協議し、返答した。最終版を決定し、ガイドライン完成版として令和元年8月1日に発刊し、日本整形外科学会のホームページに医療者、患者・家族からもアクセス、および閲覧できるサイトとして掲載した(<https://www.joa.or.jp/public/bone/pdf/desmoid.pdf>)。公益財団法人日本医療機能評価機構の情報センターである「Minds (マインズ)」のガイドラインライブラリにpdfファイルとして掲載(<https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0391/G0001130>)するとともに、Mindsより診療ガイドライン評価結果フィードバックを受けた。デスマイドの国際コンセンサス会議に参加後、consensus paperの作成に協力し、メール会議を繰り返し、以下の論文を発刊した(The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. Desmoid T

umour Working Group. (Eur J Cancer. 2020;127:96-107.)。

2016年に米国国立衛生研究所で開催されたMPNST診療に対する国際コンセンサス会議に日本からは唯一参加した。この会議を基盤として国際共同研究組織が構築された。毎年1回の会議がボストンで開催され、2019年は4月28-29日に開催され、本研究分担者も参加した。共同研究体制とその取り組みについてposition paperを発刊した(Genomics of MPNST (GeM) Consortium: Rationale and Study Design for Multi-Omic Characterization of NF1-Associated and Sporadic MPNSTs. Genes (Basel). 2020 Apr 2;11(4):E387)。MPNSTの多くが発症するNF1については、患者・家族が適切な情報を得ることが困難であることが問題であった。患者・家族と本研究分担者を含めたメンバーが中心となり、NPO法人を立ち上げた(特定非営利活動法人レックリングハウゼン病ネットワーク)。また、2019年8月24日には名古屋大学医学部附属病院にてレックリングハウゼン病:中部地区医療セミナーを開催し、MPNSTに関する有用な情報を提供した。

### D. 考察

希少癌・腫瘍については国内にとどまらず、国際連携による知識の共有、エビデンスの構築が必要となる。本研究でデスマイドとMPNSTについては、日本国内の診療手順、ガイドラインが国際標準と変わらないことを確認し、また新たなエビデンス構築の基盤を構築することができた。一方、国内でのNF1患者団体のNPO法人化を達成したことで、稀少疾患のガイドライン策定、エビデンス構築のための効率的な症例集積の基盤を作ることができた。このような取り組みが稀少疾患・がんの診療ガイドライン策定には重要であると考えられた。

### E. 結論

骨軟部腫瘍領域の希少疾患であるデスマイドおよびMPNSTについて、国内診療ガイドラインの策定、策定のための基盤を構築できた。患者団体との有機的な関係構築も重要であり、NF1-MPNSTにおいてはその基礎を立ち上げることができた。

F . 健康危険情報  
該当なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Urakawa H, Mizusawa J, Tanaka K, Eba J, Hiraga H, Kawai A, **Nishida Y**, Hosaka M, Iwamoto Y, Fukuda H, Ozaki T. A randomized phase III trial of denosumab before curettage for giant cell tumor of bone: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1610. *Jpn J Clin Oncol*. 2019 Apr 1;49(4):379-382. doi: 10.1093/jjco/hyz004
2. **Nishida Y**, Kawai A, Toguchida J, Ogose A, Ae K, Kunisada T, Matsumoto Y, Matsunobu T, Takahashi K, Nishida K, Ozaki T, Clinical features and treatment outcome of desmoid-type fibromatosis: based on a bone and soft tissue tumor registry in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2019 Jul 22. doi: 10.1007/s10147-019-01512-z
3. **Nishida Y**, Ikuta K. Treatment of tenosynovial giant-cell tumour types. *Lancet Oncol*. 2019 Aug;20(8):e399 doi: 10.1016/S1470-2045(19)30398-5
4. **Nishida Y**, Sakai T, Koike H, Ito K. Pazopanib for progressive desmoid tumours: children, persistent effects, and cost. *Lancet Oncol*. 2019 Oct;20(10):e555 doi: 10.1016/S1470-2045(19)30543-1
5. Shimizu K, Hamada S, Sakai T, Ito S, Urakawa H, Arai E, Ikuta K, Koike H, Ishiguro N, **Nishida Y**. MRI characteristics predict the efficacy of meloxicam treatment in patients with desmoid-type fibromatosis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019 Dec;63(6):751-757. doi: 10.1111/1754-9485.12940.
6. Milea J.M. Timbergen, Chiara Colombo, Michel Renckens, Hee Sung Kim, Joost van Rosmalen, Sébastien Salas, John T. Mullen, MD, Piergiuseppe Colombo, **Yoshihiro Nishida**, MD, Erik A.C. Wiemer, Cornelis Verhoef, Stefan Sleijfer, Alessandro Gronchi, Dirk J. Grünhagen. The prognostic role of  $\beta$ -catenin mutations in desmoid-type fibromatosis undergoing resection only: a meta-analysis of individual patient data. *Ann Surg*. 2019 Dec 2. doi: 10.1097/SLA.0000000000003698.
7. Sassa N, Yokoyama Y, **Nishida Y**, Yamada S, Uchida H, Kajiyama H, Nagino M, Kodera Y, Gotoh M. Clinical characteristics and surgical outcomes of retroperitoneal tumors: a comprehensive data collection from multiple departments. *Int J Clin Oncol*. 2020 Jan 16. doi: 10.1007/s10147-020-01620-1.
8. Murakami N, Sakai T, Arai E, Muramatsu H, Ichikawa D, Asai S, Shimoyama Y, Ishiguro N, Takahashi Y, Okuno Y, **Nishida Y**. Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis. *Haematologica*. 2020 Feb; 105(2): e61–e64 doi: 10.3324/haematol.2019.218735
9. Koike H , **Nishida Y**, Shinomura T, Zhuo L, Hamada S, Ikuta K, Ito K, Kimata K, Ushida T, Ishiguro N. Forced Expression of KIAA1199, a Novel Hyaluronidase, Inhibits Tumorigenicity of Low-Grade Chondrosarcoma. *J Orthop Res*. 2020 Feb 18. doi: 10.1002/jor.24629.
10. Desmoid Tumor Working Group. (Alman B, **Nishida Y**, et al) The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2020 Jan 28;127:96-107. 2020 Mar;127:96-107. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.013
11. Hamada S, **Nishida Y**, Takanari K, Ota T, Urakawa H, Ikuta K, Sakai T, Tsukushi S, Kamei Y, Ishiguro N. Functional evaluation following deltoid muscle resection in patients with soft tissue sarcoma *Jap J Clin Oncol*. 2020 Apr 6. pii: hyaa039. doi: 10.1093/jjco/hyaa039
12. Shimizu K, Hamada S, Sakai T, Koike H, Yoshida M, **Nishida Y**. Efficacy of low dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with extra-abdominal desmoid-type fibromatosis : A systematic review. *Jpn J Clin Oncol*, 2020 Apr 7;50(4):419-424. doi: 10.1093/jjco/hyz204.
13. Miller DT, Cortés-Ciriano I, Pillay N, Hirbe AC, Snuderl M, Bui MM, Piculell K, Al-Ibraheemi A, Dickson BC, Hart J, Jones K, Jordan JT, Kim RH, Lindsay D, **Nishida Y**, Ullrich NJ, Wang X, Park PJ, Flanagan AM. Genomics of MPNST (GeM) Consortium: Rationale and Study Design for Multi-Omic Characterization of NF1-Associated and Sporadic MPNSTs. *Genes (Basel)*. 2020 Apr 2;11(4):E387. doi: 10.3390/genes11040387.

2 . 国際学会発表

1. ISOLS 2019 20th General Meeting of the International Society of Limb Salvage Athens (Greece) 2019.9.11-14  
Hiroshi Koike, **Yoshihiro Nishida**, Shinji Ito, Kunihiro Ikuta, Hiroshi Urakawa, Eisuke Arai, Tomohisa Sakai, Koki Shimizu, Naoki Ishiguro

The importance of apparent diffusion coefficient map for differentiation of benign from malignant peripheral nerve sheath tumors.

2. ISOLS 2019 20th General Meeting of the International Society of Limb Salvage Athens (Greece) 2019.9.11-14  
**Yoshihiro Nishida**, Tomohisa Sakai, Hiroshi Urakawa, Eisuke Arai, Kunihiro Ikuta, Hiroshi Koike, Naoki Ishiguro  
Function preserving, R1 surgery for selected patients with desmoid-type fibromatosis. (Poster)
3. The CTOS 2019 Annual Meeting Tokyo (Japan) 2019.11.13-16  
Hiroshi Urakawa, Eisuke Arai, Kunihiro Ikuta, Tomohisa Sakai, Hiroshi Koike, Naoki Ishiguro, **Yoshihiro Nishida**  
Osteonecrosis of Jaw after use of denosumab in Patients with Giant Cell Tumor of bone. (Poster)
4. The CTOS 2019 Annual Meeting Tokyo (Japan) 2019.11.13-16  
Tomohisa Sakai1; Norihiro Murakami2; Eisuke Arai1; Hideaki Muramatsu2; Daisuke Ichikawa2; Shuji Asai1; Yoshie Shimoyama3; Naoki Ishiguro1; Yoshiyuki

Takahashi2; Yusuke Okuno4; **Yoshihiro Nishida** 5

- Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis (Poster)
5. The CTOS 2019 Annual Meeting Tokyo (Japan) 2019.11.13-16  
**Yoshihiro Nishida**, MD, PhD1; Tomohisa Sakai2; Hiroshi Koike2; Hiroshi Urakawa2; Eisuke Arai2; Kunihiro Ikuta2; Yuichi Ando3; Koki Shimizu4; Naoki Ishiguro2  
Two weeks interval of methotrexate and vinblastin chemotherapy shows the similar effect as weekly administration (Poster)
6. The CTOS 2019 Annual Meeting Tokyo (Japan) 2019.11.13-16  
Kunihiro Ikuta, MD1; **Yoshihiro Nishida** 2; Eiji Kozawa3; Satoshi Tsukushi4; Hiroshi Urakawa1; Eisuke Arai1; Tomohisa Sakai1; Hiroshi Koike1; Naoki Ishiguro1  
Surgical outcomes in elderly patients over 80 years of age with soft tissue sarcomas (Poster)

H . 知的財産権の出願・登録状況  
特になし