

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業研究事業

腹腔外発生デスマイト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

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西田 佳弘

平成29（2017）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
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に関する研究	-----1
西田佳弘	
(資料) デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム、英語論文	
II. 代表・分担研究報告	
1. 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズムの確立に関する研究	----18
西田佳弘、川井章、戸口田淳也、生越章、阿江啓介、國定俊之、松本嘉寛、平川晃弘	
(資料) 日本整形外科学会広報室ニュース、日本整形外科学会ホームページ	
2. 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に関する研究	-----33
西田佳弘、小池宏	
(資料) 解析結果図表	
3. 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に関する研究	-----40
西田佳弘、酒井智久	
(資料) 解析結果図表	
4. 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に関する研究	-----46
西田佳弘、川井章、戸口田淳也、生越章、阿江啓介、國定俊之、松本嘉寛、平川晃弘	
(資料) 解析結果図表	
5. 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に関する研究	-----53
西田佳弘、酒井智久	
(資料) 解析結果図表	
6. 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドライン作成にむけたクリニカルクエスションに関する研究	-----59
西田佳弘、酒井智久	
(資料) なし	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----63

別添3

I. 総括研究報告書

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整形外科 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ガイドラインを策定するために、基盤となる診療アルゴリズムを確立した。本研究代表・分担者により診療アルゴリズム原案を作成し、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会に提出し、内容の妥当性が検討され、承認された。引き続き本アルゴリズムは日本整形外科学会理事会で承認され、患者からもアクセス可能な日本整形外科学会のホームページに掲載された。腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診療における重要臨床課題解決に向けた予想されるクリニカルクエスチョンの中で、診断におけるβカテニン免疫染色の意義、診断・予後予測における非リン酸化βカテニンに対する抗体を用いた新規免疫染色法の有用性を明らかにした。また、近年他家から報告されているCTNNB1変異型と手術治療成績との関連を解析し、有意な差を見いだせなかったことは他の臨床因子のほうが予後と強く関連することを示唆する結果となった。術後の高い再発率が特徴である本腫瘍は、術後再発時の治療法選択が重要となる。再発腫瘍の解析結果より、保存治療で局所制御が得られることが明らかとなった。特にメソトレキサート+ビンブラスチン低用量化学療法の有効性が示された。これらの結果を踏まえて、クリニカルクエスチョンを抽出・設定した。今後これらのクリニカルクエスチョンに対してシステマティックレビューを実施し、推奨文を作成し、診療ガイドライン策定を推進する。

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 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

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
岡本 健 京都大学臨床研究総合センター 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
小池 宏 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

腹腔外発生デスマイド型線維腫症は、100万人に2-4人発症の稀な軟部腫瘍であり、WHO腫瘍分類では局所浸潤性は強いが遠隔転移をしない線維芽細胞増殖性の中間型軟部腫瘍に分類される。広範切除による手術が治療の第一選択と考えられてきたが、術後の極めて高い再発率（20-70%）から、慎重な経過観察（wait & see）や薬物治療（NSAID、抗女性ホルモン薬、抗がん剤、分子標的治療薬）や放射線治療など、手術以外の治療法の有効性が報告され、適宜選択されるようになってきている。患者の年齢・性別、腫瘍の発生部位・増大傾向にあるか、などの要因を患者ごとに総合的に評価して、ADL、QOLを最大限に維持、改善できる適切な治療法を選択すべきであるが、専門知識を持たない医師が多いため不適切な治療を受ける患者が多い。したがって、適切な診療ガイドラインを策定することが必要であるが、平成27年度までの本研究班において作成した診療ガイドライン原案は、クリニカルクエスチョン形式となっていなかった。まずは診療アルゴリズムを適切に作成し、その中でクリニカルクエスチョンを抽出した後、診療ガイドラインを策定することが必要と考えられた。本研究では、腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対するクリニカルクエスチョン形式の診療ガイドラインを策定することを最終目的として、(1)腹腔外発生デスマ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、(2)腹腔外発生デスマイド型線維腫症の病理診断において従来から実施されているβカテニン免疫染色法の有用性、およびCTNNB1変異解析の意義の解析、(3)病理診断および保存治療であるCOX-2阻害剤治療の効果判定予測における非リン酸化βカテニン免疫染色の有用性に関する解析、(4)デスマイド型線維腫症におけるCTNNB1変異型と臨床成績の関連解析、(5)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、(6)腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドライン作成にむけたクリニカルクエスチョン作成、を実施することを目的とした。

B. 研究方法

(1)腹腔外発生デスマ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：

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)、European Society for Medical Oncology (ESMO)、British Sarcoma Group (BSG)、Australian Sarcoma Study Group (ASSG)の策定したデスマイド型線維腫症に対する診療ガイドラインを検索し、その中での診療アルゴリズムを調査した。平成26年度に当研究班で実施したデスマイド型線維腫症の診療に関するアンケート調査結果と他国における診療ガイドラインとを比較検討した。研究代表者西田がデスマイド型線維腫症に対する診療アルゴリズム案を作成、研究分担者で検討・改正し、本研究班全体案を作成した。次に、日本整形外科学会の中で、腹腔外発生デスマイド型線維腫症を含む骨軟部腫瘍の教育、普及活動を含め、診療の取り決め等を担当している骨・軟部腫瘍委員会に診療アルゴリズム案の検討を依頼した。

(2) 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：

「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」班への参加施設より、デスマイド型線維腫症と病理診断のついた症例を集積し、 β カテニンに対する抗体を用いた免疫染色を実施した。抗体はBeta-Catenin Mouse Monoclonal Antibody (Novocastra™)を用いて、50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。

(3) 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) 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。

(5) 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、

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。

(6) 腹腔外発生デスモイド型線維腫症診療ガイドライン作成にむけたクリニカルクエスション作成：

本研究班班員で重要臨床課題を考え、クリニカルクエスション (CQ) を抽出した。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等に分類した。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に絞り込んだ。

(倫理面への配慮)

患者の各種臨床因子、 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：

代表者の作成した診療アルゴリズム案に対して、各委員から種々の意見があった。これらの意見を参考にして改善案を作成、班員全体からの承認を得た後、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会に提出し、委員から種々の意見を得た。これらの意見を参考に修正したアルゴリズム案を作成し、骨・軟部腫瘍委員会に再度提出、承認され、引き続き日本整形外科学会理事会にて承認された。これを受け、骨・軟部腫瘍委員会委員長である河野博隆先生により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) に掲載予定となった。また日本整形外科学会のホームページに掲載された。

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

(2) 研究代表施設、分担施設より計126例のデスモイド型線維腫症検体を集積した。内訳は名古屋大学 59例、新潟大学 17例、国立がん研究センター 23例、岡山大学 15例、九州大学 12例であり、京都大学についてはプレパラートの送付がなかったため解析症例から除外した。CTNNB1変異をコドン41あるいは45に有する症例は72例 (57%) であった。72例中、 β カテニンの染色性について核内陽性は40.3% (strong:2.8%, moderate 7%, weak 30.5%)、細胞質陽性は50% (strong:2.1%, moderate 2.1%, weak 45.8%) であった。またwild typeを含めた126例全例の解析において核内陽性は66%、細胞質陽性は62%であった。

(3) 腹腔外発生デスモ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：

CTNNB1 変異をコドン 41 あるいは 45 に有する症例は 72 例 (57%) であった。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、moderate 22 例、weak 6 例、

negative 0 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、 moderate 13 例、 weak 21 例、negative 4 例であった。 β カテニン細胞質陽性は、21 例で strong、 moderate 19 例、 weak 0 例、negative 0 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、 moderate 13 例、 weak 21 例、negative 0 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 ($P=0.75$) とともに有意な関連を認めなかった。

(4) 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：

研究分担施設から集積された検体数は 105 例であり (新潟大学 18 例、国立がん研究センター 25 例、癌研有明病院 30 例、京都大学 4 例、岡山大学 16 例、九州大学 12 例)、その中で DNA 抽出不良症例 24 例、臨床データのない 1 例を除くと 80 例が解析対象になった。また研究代表施設症例の 91 例を合わせて、計 171 例を CTNNB1 解析対象とし、その中で手術実施症例 89 例を治療成績と CTNNB1 変異との関連解析対象とした。手術実施 89 例の内訳は男性 31 例、女性 58 例、発生部位では体幹発生が多く、CTNNB1 変異を 55 例 (62%) に認めた。切除縁評価では R0 42 例、R1 44 例、R2 3 例であった。再発を 31 例 (35%) に認め、再発と関連する因子として若年齢 ($P=0.056$)、下肢発生 ($P=0.017$) が抽出された。CTNNB1 変異型と再発率との間に有意な関連がなかった。

(5) 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：

再発例では 9 例中 5 例 (55.6%) が、非再発例では 64 例中 22 例 (34.4%) が保存的加療に対し PD であり、再発例で抵抗性を示す症例が多い傾向となった ($p=0.28$)。再発後 PD であった 5 例には低用量 MTX+VBL による化学療法が施行され、全例 SD となったが 1 例に膝関節の伸展拘縮、1 例に尖足拘縮が残存した。

(6) 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドライン作成にむけたクリニカルクエスション作成：

重要臨床課題解決、患者に利する CQ の設定とする観点から

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
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. パズパニブは有用か

に絞り込んだ。

D. 考察

デスモイド型線維腫症の診療ガイドライン策定に向けて必要な事項として、診療アルゴリズムの確立、クリニカルクエスチョンの設定が重要となる。本年度の本事業研究においては、まず、診療アルゴリズムを確立した。デスモイド型線維腫症診療の専門家である本研究班班員、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会委員で十分に検討した上で承認され、日本整形外科学会のホームページに掲載され、患者からもアクセスできる情報となった意義は大きい。次のステップとして重要臨床課題解決に向けてのクリニカルクエスチョン作成が必要となる。本研究事業では、クリニカルクエスチョンとなる診断におけるβカテニン免疫染色の意義、CTNNB1 変異解析の意義を解析し、研究結果より、従来の免疫染色だけでは不十分であり、将来的にCTNNB1 変異解析の導入が必要であることが示唆された。また腫瘍の性格や治療成績の効果予測において非リン酸化βカテニンの免疫染色の有用性を初めて明らかにできた。この研究結果はガイドラインに反映される可能性が大きいと考える。

CTNNB1 変異型と手術治療成績の関連についての論文を散見する。本研究事業においてもCTNNB1 変異型と手術治療成績との関連を解析したが有意ではなかった。症例数がまだ足りないとも考えられるが、発生部位（下肢）のほうがCTNNB1 変異型よりも治療成績に強く関連していることが示唆された。またCTNNB1 変異保有率が他家からの報告よりも低く、病理診断の的確さやSanger法による変異解析精度、採取検体の保存状態など再評価すべき点は多いと考える。

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。

これらの研究結果や他の重要臨床課題を考慮して11のクリニカルクエスチョンを設定した。今後希少疾患である腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対する推奨グレードを含んだ推奨文を作成するためにこれらのクリニカルクエスチョンに答えるための文献検索、システマティックレビューを推進する予定である。

E. 結論

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を策定し、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会、日本整形外科学会理事会で承認を受け、日本整形外科学会ホームページ・日本整形外科学会広報室ニュースに掲載された。本アルゴリズム中にある重要臨

床課題解決に向けてのクリニカルクエスチョンを設定した。今後推奨文作成のためのシステマティックレビューを実施する予定である。

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. 論文発表

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

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.

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) 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.

デスモ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

(3) 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モイド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

(4) 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ト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

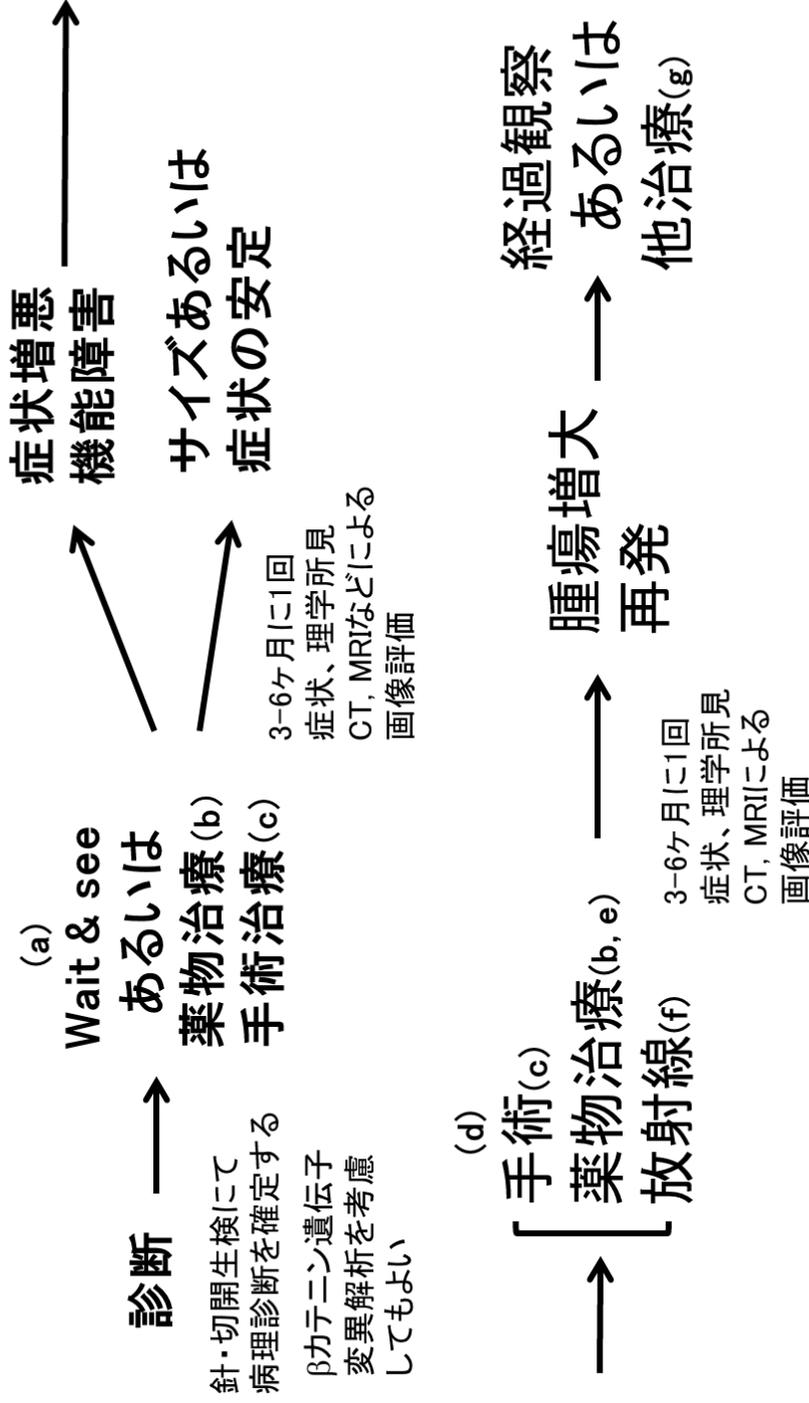
H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

腹腔外発生デスマイト型線維腫症診療アルゴリズム

「腹腔外発生デスマイト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ない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く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
メソトレキサート+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.

Simple resection of truncal desmoid tumors: A case series

YOSHIHIRO NISHIDA, SATOSHI TSUKUSHI, HIROSHI URAKAWA, SHUNSUKE HAMADA,
EJI KOZAWA, KUNIHIRO IKUTA and NAOKI ISHIGURO

Department of Orthopedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan

Received March 9, 2015; Accepted June 7, 2016

DOI: 10.3892/ol.2016.4792

Abstract. Desmoid tumors of the extra-abdominal and abdominal wall have been associated with morbidity due to the aggressive nature of the surgery and high recurrence rates. Surgery that does not cause functional impairment is desired for patients with desmoid tumors. In the present study, among patients with desmoid tumors who were prospectively and consecutively treated with identical conservative treatment with meloxicam, a selected patients of patients were treated with less invasive surgery than wide-resection. Out of 60 patients pathologically diagnosed with desmoid tumors, 9 patients with tumors refractory to conservative treatment and 4 patients who refused to receive this type of treatment were treated with planned simple resection. Subsequently, the clinical outcome of the patients and the mutational status of the catenin β -1 (CTNNB1) gene in the tumors were analyzed. The mean age of the 13 patients that underwent planned simple resection was 39 years, and the tumors were located in the abdominal wall in 6 cases, the chest wall in 4 cases and the neck in 3 cases. All excised specimens were evaluated and positive microscopic margins were identified; however, during the mean follow-up period of 30 months, 12/13 cases, 7 of which had T41A mutations and 5 of which had no mutations (wild-type), did not develop recurrence. Only 1 initial case with an S45F mutation in the CTNNB1 gene developed recurrence. The results of the present prospectively treated with simple resection and retrospectively analyzed study suggest that planned simple resection could serve as a therapeutic modality for extraperitoneal desmoid tumors, particularly truncal ones with a wild-type or T41A mutational status.

Introduction

Desmoid tumor, also known as aggressive fibromatosis, is a rare, deep-seated, mesenchymal fibroblastic tumor. This type

of tumor does not metastasize, but is highly locally invasive, and exhibits a propensity for recurrence, even following aggressive surgery with free surgical margin (1). Surgery has been the mainstay of treatment for desmoid tumors; however, there has been controversy about the association between the microscopic margin status and recurrence rates (2-9), and therefore, no definitive conclusion has been reached regarding the significance of the histological margin status.

A few studies have investigated the predictive value of catenin β -1 (CTNNB1) mutation, which is harbored by the majority of sporadic desmoid tumors, for the outcome of surgical treatment. The results of these studies, however, have been controversial, possibly due to the fact that they focused on retrospective cohorts with inhomogeneous treatment modalities (i.e. with or without radiotherapy) and different surgical margin statuses [microscopically negative (R0) or positive (R1) margins] (10-12). In previous studies by the present authors, patients with extraperitoneal desmoid tumors were prospectively and consecutively treated with meloxicam, a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor (13,14), and a significant predictive value of CTNNB1 for this conservative treatment was demonstrated (15).

The present authors hypothesized that simple resections with positive surgical margins could be applicable to patients with truncal desmoid tumors, and that the outcomes of surgical treatment would be correlated with the mutational status of CTNNB1. In the present study, the surgical outcome in patients with extraperitoneal desmoid tumors mainly treated with meloxicam followed by planned simple resection was analyzed, and the mutational status of these tumors was evaluated.

Patients and methods

Treatment strategies for patients with extraperitoneal desmoid tumors. Until 2003, patients with extraperitoneal desmoid tumors were surgically treated with wide surgical margins; however, an unsatisfactory recurrence rate, even in cases with microscopically negative margins (9), prompted a treatment change to meloxicam, a COX-2 inhibitor, from 2003 onwards, based on the results of a study using genetically modified mice (16). Meloxicam treatment for patients with extraperitoneal desmoid tumors was approved by the Institutional Review Board of the Center for Advanced Medicine and Clinical Research of Nagoya University (Nagoya, Japan). Favorable short-term results were initially reported (14,17); however, several patients subsequently exhibited resistance to meloxicam treatment (18). Since 2009,

Correspondence to: Professor Yoshihiro Nishida, Department of Orthopaedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai, Showa, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan
E-mail: ynishida@med.nagoya-u.ac.jp

Key words: extraperitoneal desmoid, CTNNB1, simple resection, margin positive, meloxicam

Table I. Demographic data of 13 patients prospectively treated with simple resection.

Age, years	Gender	Tumor site	Tumor size, cm	Follow-up duration, months	Antecedent treatment	Rec	Mutation
30	F	Abd	18.0	63	Meloxicam	-	WT
19	F	Abd	13.0	54	Meloxicam	+	S45F
25	F	Back	5.0	48	No	-	T41A
45	M	Back	5.0	38	No	-	T41A
29	F	Neck	7.1	38	Meloxicam	-	WT
39	F	Abd	8.4	45	Meloxicam	-	WT
70	F	Neck	8.7	26	Meloxicam, Chemo	-	T41A
36	F	Neck	4.5	26	No	-	WT
39	F	Back	17.0	14	Meloxicam, Chemo	-	T41A
35	F	Abd	14.0	13	Meloxicam	-	T41A
40	F	Abd	12.0	10	Meloxicam	-	WT
62	M	CW	12.0	9	Meloxicam	-	WT
36	F	Abd	4.5	6	No	-	T41A

Chemotherapy consisted of methotrexate plus vinblastine. F, female; M, male; Abd, abdominal wall; CW, chest wall; Chemo, chemotherapy; Rec, recurrence; WT, wild-type.

the treatment modality was formally organized with low-dose chemotherapy (methotrexate and vinblastine) or planned simple surgery for patients with desmoid tumors refractory to or stable to meloxicam treatment. In order to select patients for planned simple resection, functional impairment should not be anticipated. These selection criteria exhibited a tendency to include truncal desmoid tumors, and exclude extremity desmoid tumors. Since 2010, the mutational status has been considered as one of the selection criteria based on the reports describing poor surgical outcome of patients harboring a tumor with S45F mutation (10-12). Informed consent for simple resection and use of anonymized samples for research was obtained from all patients in the present cohort. The study protocol, which included the analysis of the mutational status of CTNNB1, was approved by the Institutional Review Board of Nagoya University.

Mutation analysis for the CTNNB1 gene. In all patients enrolled in the present study since August 2008, desmoid tumors were histologically diagnosed using specimens obtained by incisional biopsy at the time of referral and treated at Nagoya University Hospital. Part of the obtained specimens were snap-frozen and stored at -80°C for mutation analysis as previously described (15). Briefly, DNA was extracted from the frozen tissue or 5- μ m-thick formalin-fixed, paraffin-embedded tissue using the High Pure PCR Template Preparation kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), according to the manufacturer's protocol. The extracted DNA was subjected to polymerase chain reaction (PCR) analysis in order to determine the existence of point mutations in codons 41 or 45 of CTNNB1 exon 3 using two pairs of primers spanning these mutation sites, as previously described (15). Amplified PCR products were subjected to direct sequencing. All sequencing results were compared with β -catenin sequences in the National Center for Biotechnology Information databases using The Basic Local Alignment Search Tool to evaluate the mutational status of the CTNNB1 gene.

Planned simple resection. Simple resection was planned to minimize the extent of resection of surrounding normal tissue, including muscles, fascia and other connective tissues, which reduced the rate of soft tissue reconstruction. No major nerve injury occurred as a result of simple resection in the present study. Desmoid tumors were excised without the cuff of surrounding tissues. Muscles were partially excised along with the tumors when detachment proved challenging. Excised specimens were all subjected to pathological evaluation. Two-directional surfaces through the midline of the excised specimens were examined for microscopic margin status by experienced pathologists. Patients with planned simple resection were routinely evaluated for local recurrence with computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI) every 3 months until 1 year after surgery, and every 6 months thereafter.

Statistical analysis. Data were analyzed using the Fisher's exact test for dichotomous variables to determine correlations between the mutational status of CTNNB1 and clinicopathological characteristics. Continuous variables of age and tumor size were compared between the two groups using the Student's *t* test. All statistical analyses were performed using SPSS version 20 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA). $P < 0.05$ was considered to indicate a statistically significant difference.

Results

Patient demographics. Since 2003, there were 60 consecutive cases with desmoid tumors of the abdominal or extra-abdominal wall histologically diagnosed at Nagoya University Hospital, Nagoya Memorial Hospital, and Konan Kosei Hospital. Patients treated with meloxicam (10 mg/body daily) received MRI and/or CT follow-ups at the outpatient unit of the Department of Orthopedic Surgery of Nagoya University Graduate School of Medicine (Nagoya,

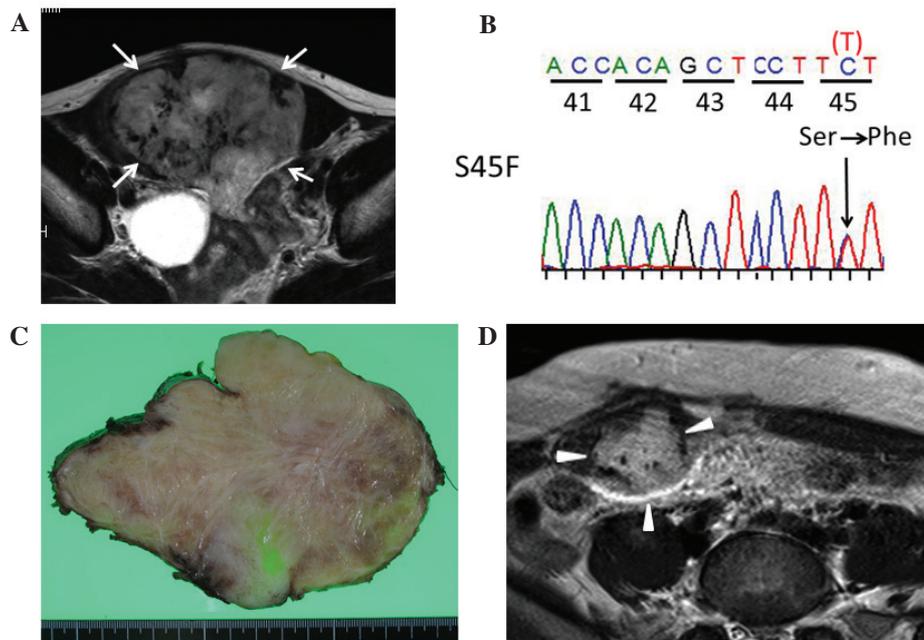


Figure 1. A 19-year-old female patient presented with a desmoid tumor in the abdominal wall. (A) A T2-weighted axial magnetic resonance image indicated the presence of a desmoid tumor (arrows). (B) CTNNB1 genotyping revealed that the tumor had an S45F mutation in exon 3. (C) The sagittal and axial surfaces of the resected tumor were subjected to histological examination. The surgical margin was R1. (D) Desmoid tumor recurrence (arrow heads) was confirmed using T2-weighted axial magnetic resonance image 16 months after R1 resection. R1, microscopically positive.

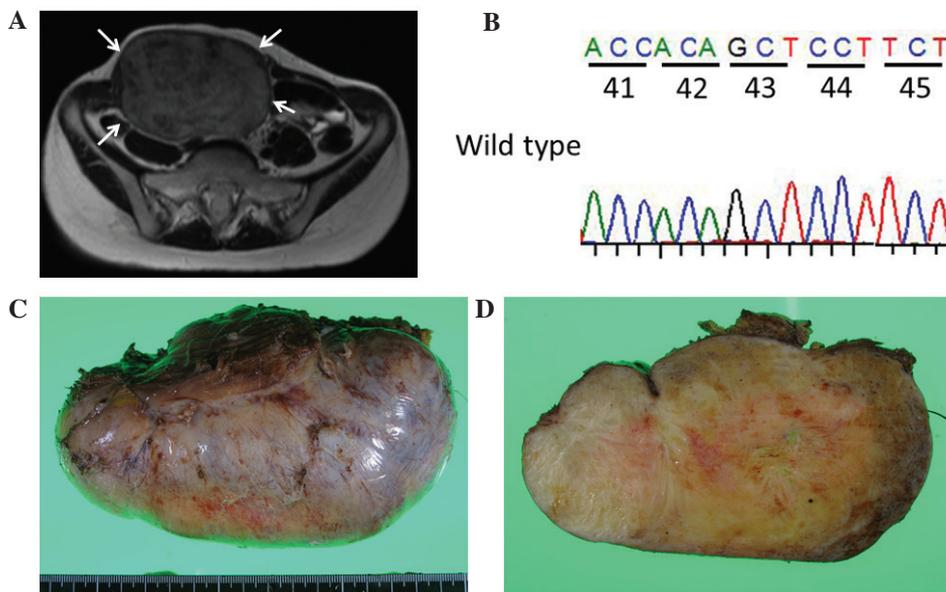


Figure 2. A 30-year-old female patient presented with a desmoid tumor in the right abdominal wall. (A) A T2-weighted axial magnetic resonance image indicated the presence of a desmoid tumor (arrows). (B) CTNNB1 genotyping revealed that the tumor was wild-type in exon 3. (C) Resected desmoid tumor. (D) The sagittal and axial surfaces of the resected tumor were subjected to histological examination.

Japan) every 3-6 months. Since 2009, 9 patients with progressive disease (PD) who received meloxicam treatment and 4 who refused to receive meloxicam treatment were subjected to planned simple resection, according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. In total, 2 out of the 9 patients with PD were initially treated with methotrexate and vinblastine, followed by planned simple resection. Of the 13 patients, 11 were female and 2 were male, with a mean age of 39 years (age range, 19-70 years). A total of 6 tumors occurred in the

abdominal wall, 4 in the chest wall, 2 in the posterior and 1 in the anterior neck region. The mean diameter of the tumors was 9.9 cm (range, 4.5-18.0 cm). The mean and median follow-up periods after planned simple resection was 30 and 26 months, respectively (range, 6-63 months; Table I).

Mutational status of the CTNNB1 gene. Point mutations of CTNNB1 exon 3 were confirmed in 7/13 cases (54%), and 2 patterns of mutations were identified. Replacement

of threonine by alanine (T41A) in codon 41 was detected in 6 cases, and replacement of serine by phenylalanine (S45F) in codon 45 was detected in 1 case (Table I). No mutation (wild-type) was detected in exon 3 in 3/6 desmoid tumors arising in the abdominal wall, while codon 41 mutation (T41A) was detected in 2 tumors and codon 45 mutation (S45F) in 1 tumor. No significant differences were observed in the tumor site ($P=0.9100$), size ($P=0.7600$), gender ($P=1.000$) or age ($P=0.9700$) between the wild-type and mutation groups.

Outcome of surgical treatment and mutational status. All 13 patients underwent simple desmoid tumor excision. Soft tissue reconstruction following resection was required in 2/13 cases. The desmoid tumor site in both cases was the abdominal wall, and a small portion of an iliotibial band was used to patch a rectus sheath defect. No patients had surgery-related complications. Histological examination of the excised specimens revealed the surgical margin to be microscopically positive in all 13 cases. Only 1/13 cases (8%) presented with recurrence 16 months after surgery, and this case was characterized by an S45F mutation (Fig. 1). The other 12 cases, which did not present with recurrence, had a T41A mutation or had no mutation (wild-type) (Fig. 2). There was a trend of recurrence in patients with S45F mutation ($P=0.077$).

Discussion

The present study demonstrated the feasibility of simple resection in a cohort of truncal desmoid tumors prospectively treated with meloxicam. Of note, although tumor sites of the present cohort were limited in the trunk region (abdominal wall, chest wall and neck), 12 tumors with either T41A or no mutations (wild-type) did not recur with microscopic positive margins. Several recent studies investigated the association between CTNNB1 mutational status and clinical outcome of surgery (10-12,19-21). Lazar *et al* revealed with a single institution-based study that desmoid tumors with an S45F mutation had a worse recurrence-free survival following surgical treatment than patients with other mutations (11). Subsequently, Colombo *et al* reported their multicenter retrospective study (10), including Lazar's study cohort. The results of that study, which was based on 179 cases that received surgical treatment, indicated that tumors with an S45F mutation had a significantly higher recurrence rate compared with those with other mutations or wild-type tumors; however, of the 166 patients with a margin status that could be evaluated, 98 (59%) had microscopically negative (R0) resection and 68 (41%) had microscopically positive (R1) resection, indicating that the margin status was not identical in their cohort, making it difficult to draw any definitive conclusions regarding the association between recurrence and mutational status and/or margin status. Contrary to the results of the above studies, Mullen *et al* reported a slightly worse 5-year recurrence-free survival for patients with CTNNB1 mutated tumors (58%) than for those with wild-type tumors in 115 cases treated with curative-intent surgical resection (12). In that study, radiation therapy was delivered in an adjuvant manner at the discretion of the surgeon and radiation oncologist when a high risk of recurrence was predicted on clinical grounds, which may have masked the correlation of the mutational

status of CTNNB1 with local recurrence. Dômont *et al* (20) demonstrated a significant correlation ($P=0.02$) between higher risk of recurrence and CTNNB1-mutated tumors; however, no significant differences were observed among mutation types. Of note, after analyzing patients with R0 resection, it was observed that the recurrence rate was significantly higher in patients with mutated tumors than in those with wild-type tumors ($P=0.02$) (20). Considering that R0 resection appears to be more associated with functional impairment in patients with desmoid tumors, the significance of a specific genotype, including wild-type, in patients with R1 resection should be investigated. The present study could suggest the possible favorable prognostic value of wild-type and T41A mutation in patients with R1 resection.

The present study, however, had certain limitations. Thus, although prospectively treated patients with identical cohort (microscopic positive margins and no radiotherapy) were included in the study, only a small number of cases could be enrolled. Desmoid tumors arising in the extremities were not included in the present study, since a previous study had indicated a significantly higher incidence of the S45F mutation in desmoid tumors of the extremities ($P=0.005$) than in tumors of other sites (22), and simple microscopic positive resection could not be applied for the majority of patients with desmoid tumors of the extremities.

In conclusion, the present study reported a case series of successful planned simple resection even in cases with microscopic positive margins, which aimed at reducing functional impairment in patients with truncal desmoid tumors with wild-type or T41A-mutated tumors. Accumulating larger numbers of patients will help to clarify the significance of the results of the present study more precisely with prospectively treated cohorts.

Acknowledgements

The authors would like to thank Ms. Eri Ishihara for handling the study grant and purchasing experimental reagents, and Dr Eisuke Arai for supporting the study by storing tumor specimens in our department at Nagoya University Hospital. The present study was partly funded by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan [Tokyo, Japan; grant-in-aid no. 262933341 for Scientific Research (B)] and Health Labour Sciences Research Grant of Japan (grant no. H26-014).

References

1. Reitamo JJ, Scheinin TM and Häyry P: The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg* 151: 230-237, 1986.
2. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pisters PW and Pollack RA: Desmoid tumor: Prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. *J Clin Oncol* 17: 158-167, 1999.
3. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, Lo Vullo S, Colecchia M, Lozza L, Bertulli R, Fiore M, Olmi P, Santinami M and Rosai J: Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: A series of patients surgically treated at a single institution. *J Clin Oncol* 21: 1390-1397, 2003.
4. Huang K, Fu H, Shi YQ, Zhou Y and Du CY: Prognostic factors for extra-abdominal and abdominal wall desmoids: A 20-year experience at a single institution. *J Surg Oncol* 100: 563-569, 2009.

5. Lev D, Kotilingam D, Wei C, Ballo MT, Zagars GK, Pisters PW, Lazar AA, Patel SR, Benjamin RS and Pollock RE: Optimizing treatment of desmoid tumors. *J Clin Oncol* 25: 1785-1791, 2007.
6. Merchant NB, Lewis JJ, Woodruff JM, Leung DH and Brennan MF: Extremity and trunk desmoid tumors: A multifactorial analysis of outcome. *Cancer* 86: 2045-2052, 1999.
7. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr and Turrisi AT III: Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. *Cancer* 88: 1517-1523, 2000.
8. Salas S, Dufresne A, Bui B, Blay JY, Terrier P, Ranchere-Vince D, Bonvalot S, Stoeckle E, Guillou L, Le Cesne A, *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* 29: 3553-3558, 2011.
9. Shido Y, Nishida Y, Nakashima H, Katagiri H, Sugiura H, Yamada Y and Ishiguro N: Surgical treatment for local control of extremity and trunk desmoid tumors. *Arch Orthop Trauma Surg* 129: 929-933, 2009.
10. Colombo C, Miceli R, Lazar AJ, Perrone F, Pollock RE, Le Cesne A, Hartgrink HH, Cleton-Jansen AM, Domont J, Bovée JV, *et al*: CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: An independent, multicenter validation study. *Cancer* 119: 3696-3702, 2013.
11. Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S, Habeeb S, Bolshakov S, Mayordomo-Aranda E, Warneke CL, Lopez-Terrada D, Pollock RE and Lev D: Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol* 173: 1518-1527, 2008.
12. Mullen JT, DeLaney TF, Rosenberg AE, Le L, Iafrate AJ, Kobayashi W, Szymonifka J, Yeap BY, Chen YL, Harmon DC, *et al*: β -Catenin mutation status and outcomes in sporadic desmoid tumors. *Oncologist* 18: 1043-1049, 2013.
13. Nishida Y, Tsukushi S, Shido Y, Urakawa H, Arai E and Ishiguro N: Transition of treatment for patients with extra-abdominal desmoid tumors: Nagoya university modality. *Cancers (Basel)* 4: 88-99, 2012.
14. Nishida Y, Tsukushi S, Shido Y, Wasa J, Ishiguro N and Yamada Y: Successful treatment with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor, of patients with extra-abdominal desmoid tumors: A pilot study. *J Clin Oncol* 28: e107-e109, 2010.
15. Hamada S, Futamura N, Ikuta K, Urakawa H, Kozawa E, Ishiguro N and Nishida Y: CTNNB1 S45F mutation predicts poor efficacy of meloxicam treatment for desmoid tumors: A pilot study. *PLoS One* 9: e96391, 2014.
16. Poon R, Smits R, Li C, Jagmohan-Changur S, Kong M, Cheon S, Yu C, Fodde R and Alman BA: Cyclooxygenase-two (COX-2) modulates proliferation in aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Oncogene* 20: 451-460, 2001.
17. Nishida Y, Tsukushi S, Urakawa H, Arai E and Ishiguro N: Is it possible to identify clinically useful prognostic groups for patients with desmoid tumors? *J Clin Oncol* 30: 1390; author reply 1391, 2012.
18. Hamada S, Urakawa H, Kozawa E, Futamura N, Ikuta K, Shimoyama Y, Nakamura S, Ishiguro N and Nishida Y: Nuclear expression of β -catenin predicts the efficacy of meloxicam treatment for patients with sporadic desmoid tumors. *Tumour Biol* 35: 4561-4566, 2014.
19. Bo N, Wang D, Wu B, Chen L and Ruixue Ma: Analysis of β -catenin expression and exon 3 mutations in pediatric sporadic aggressive fibromatosis. *Pediatr Dev Pathol* 15: 173-178, 2012.
20. Dômont J, Salas S, Lacroix L, Brouste V, Saulnier P, Terrier P, Ranchère D, Neuville A, Leroux A, Guillou L, *et al*: High frequency of beta-catenin heterozygous mutations in extra-abdominal fibromatosis: A potential molecular tool for disease management. *Br J Cancer* 102: 1032-1036, 2010.
21. Huss S, Nehles J, Binot E, Wardelmann E, Mittler J, Kleine MA, Künstlinger H, Hartmann W, Hohenberger P, Merkelbach-Bruse S, *et al*: β -catenin (CTNNB1) mutations and clinicopathological features of mesenteric desmoid-type fibromatosis. *Histopathology* 62: 294-304, 2013.
22. Le Guellec S, Soubeyran I, Rochaix P, Filleron T, Neuville A, Hostein I and Coindre JM: CTNNB1 mutation analysis is a useful tool for the diagnosis of desmoid tumors: A study of 260 desmoid tumors and 191 potential morphologic mimics. *Mod Pathol* 25: 1551-1558, 2012.

別添4（1）

II. 代表・分担研究報告

1. 腹腔外発生デスマイト型線維腫症診療アルゴリズムの確立に関する研究

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 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

研究要旨

腹腔外発生デスマイト型線維腫症の診療ガイドラインを策定するために、診療アルゴリズムを確立した。NCCN、ESMO等の海外の診療ガイドライン、本邦におけるデスマイト型線維腫症に対する診療実態のアンケート調査結果を参考にして、本研究代表・分担者により診療アルゴリズム原案を作成した。その原案を日本整形外科学会、骨軟部腫瘍委員会（研究代表者西田、分担者川井・國定が委員あるいはアドバイザー）に提出し、内容の妥当性が検討され、承認された。このアルゴリズムは日本整形外科学会理事会で承認され、日本整形外科学会のホームページに掲載された（患者からもアクセス可能）。

A. 研究目的

デスマイト型線維腫症は、WHO腫瘍分類では局所浸潤性は強いが遠隔転移をしない線維芽細胞増殖性の軟部腫瘍で中間型に分類される。広範切除による手術が治療の第一選択と考えられてきたが、術後の極めて高い再発率（20-70%）から、慎重な経過観察（wait & see）や薬物治療（NSAID、抗女性ホルモン薬、抗がん剤、分子標的治療薬）や放射線治療など、手術以外の治療法の有効性が報告され、選択されるようになってきている。患者の年齢・性別、腫瘍の発生部位・増大傾向にあるか、などの要因を患者ごとに総合的に評価して、ADL、QOLを最大限に維持、改善できる適切な治療法を選択すべきであるが、専門知識を持たない医師が多いため不適切な治療を受ける患者が多い。したがって、適切な診療ガイド

ラインを策定することが必要であるが、平成27年度までの本研究班において作成した診療ガイドライン原案は、クリニカルクエスション形式となっていなかった。まずは診療アルゴリズムを適切に作成し、その中でクリニカルクエスションを抽出した後、診療ガイドラインを策定することが必要と考えられた。本研究では、適切な診療アルゴリズムを確立し、医師や患者に広く発信することを目的とした。アルゴリズムを確立・発信することで腹腔外発生デスマイド型線維腫症患者は適切な診療の流れを知ることができ、健康の改善、QOLを向上することができる。また診療ガイドライン策定の基盤が構築できる。

B. 研究方法

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)、European Society for Medical Oncology (ESMO)、British Sarcoma Group (BSG)、Australian Sarcoma Study Group (ASSG)の策定したデスマイド型線維腫症に対する診療ガイドラインを検索し、その中の診療アルゴリズムを調査した。平成26年度に当研究班で実施したデスマイド型線維腫症の診療に関するアンケート調査結果と他国における診療ガイドラインとを比較検討した。研究代表者西田がデスマイド型線維腫症に対する診療アルゴリズム案を作成、研究分担者で検討・改正し、本研究班全体案を作成した。次に、日本整形外科学会の中で、腹腔外発生デスマイド型線維腫症を含む骨軟部腫瘍の教育、普及活動を含め、診療の取り決め等を担当している骨・軟部腫瘍委員会に診療アルゴリズム案の検討を依頼した。

(倫理面への配慮)

診療アルゴリズム策定、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

診療アルゴリズム代表者案に対して、各委員から以下の意見があった。

- ・診断は「組織診断」であることを明示した方がよい。
- ・「CT, MRIによる画像評価」は、「CT, MRIなどによる画像評価」としておいたほうがよい。
- ・「毒性の少ない薬物治療」というのは、見方によっていくらかでも毒性は指摘できるので「薬物治療」として、下の脚注のところに書き込む形がよい。
- ・トラニラスト、私も使用していますが、この治療に対する評価は、私たち日本人自身の手で、はっきりさせる必要がある。
- ・治療の項目の「切除」ですが、これは辺縁切除をさしているのでしょうか、それとも広範切除でしょうか、これを明記する必要はないのでしょうか。
- ・公になるガイドラインとしてやはり最初に手術を選択することをはいれなくてよいのか。
- ・診断の後のフローをみると、選択肢にはWait & See と「薬物療法」の2者択一と読める。下の但し書きに手術の記載はあるものの、これを素直に読めば治療を始める場合にはまず薬物療法となるが、それには違和感がある。例えば腹壁発生など、境界明瞭で単純に切除

すればそのまま無くなりそうなもので患者さんも切除希望があった場合、それを切除することに何ら問題は無いと考える。また当然のことながら初診時に有症状の患者さんもいるわけなので、すぐ切除を考慮するケースも少なからずあると思う。「薬物療法」と表記するのではなく、「治療」と記載してその但し書きで治療法の薬物選択と手術選択のことを詳述するという形がよいのではないか。

- ・切除だけではコントロールできない症例が少なからずあるわけだが、薬物療法をするのでもまず切除して debulking してから薬物療法するほうが効率が良くないかとも思う。または、薬物療法が治療の一番目にあがるほど制御効果があるのであれば、まず切除して再発予防目的で投与すれば一番良いのではないかとも考える。

- ・薬物療法で低侵襲のトラニラストや COX2 の信憑性が低い。おそらく毒性が少ない分作用がマイルドなので自然経過と区別がつかないということかもしれない。MTX や VBL は進行期でどうしようもなくなった時に何度も救われておりこれはもちろん有効と思う。

- ・参考資料の NCCN のガイドラインを見たが、これが一番しっくりきた。

これらの意見を参考にして改善案を作成、班員全体からの承認を得た後、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会に提出し、委員から以下の意見を得た。

- ・手術のマージンについて、いくつかの文献が、各々の施設のアルゴリズムに従って治療をした結果、margin+と margin-の差が薄まっていることを示しているのは間違いないと思う。しかし、その結果が margin の違いだけに影響されていないことにも注意すべきと考える。取り切れそうな患者の手術が多くなっていると思われ、margin+の際に行われているかもしれない放射線治療も、大きく影響していると思われる。薬剤も同様。margin の部分のみを切り取って、「完全切除が望ましいが、切除縁と再発には関連がないとする報告があることに留意する」と記載することは避けた方がよいと考える。

- ・アルゴリズム案に記載されている「治療」という言葉について、本来「治療」には、すべての薬物療法・手術・放射線治療が含まれるべきと思う。ガイドライン案では、NSAIDs の投与が「治療」ではないように読めるが、この記載にはなんらかの工夫が必要と思う。

これらの意見を参考に修正したアルゴリズム案を作成し、骨・軟部腫瘍委員会にて承認され、日本整形外科学会理事会にて承認された。これを受け、骨・軟部腫瘍委員会委員長である河野博隆先生により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）に掲載予定となった。また日本整形外科学会のホームページに掲載された。

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

D. 考察

デスモイド型線維腫症の診療アルゴリズム策定において、まず診断が重要であることはいうまでもない。治療の選択肢は経過観察のみ、薬物治療（NSAID、抗エストロゲン療法、

メソトレキサート+ビンブラスチンなどの抗がん剤)、手術、放射線治療と多岐にわたる。しかし、他の疾患と異なる点は、腫瘍の発生部位、患者年齢・性、痛みの有無、患者希望などの種々の因子を考慮して治療法の選択をするべき点である。これらの理由により単純なアルゴリズムを策定することは困難であり、各選択肢において患者個々の状態を考慮して、デスマイド診療に熟練した専門医の集学的診療によって決めるべきである、という内容を多く含むこととなった。

E. 結論

腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する診療アルゴリズムを策定し、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会、日本整形外科学会理事会で承認を受け、日本整形外科学会ホームページ・日本整形外科学会広報室ニュースに掲載されることとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

日整会広報室ニュース第 109 号

「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

(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>腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズムについて

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



日整会広報室ニュース

発行：公益社団法人日本整形外科学会 発行者：丸毛 啓史 編集：日本整形外科学会広報室ニュース編集委員会
〒113-8418 東京都文京区本郷2-40-8 TEL 03-3816-3671 FAX 03-3818-2337 E-mail office@joa.or.jp

平成29年度整形外科研修の応募状況

地域医療への配慮が不十分として、平成29年度からの一斉スタートが切れなかった新専門医制度であるが、整形外科では募集可能定員について都市部を過去実績の1.2倍、地域部を2倍とするなどの工夫を行ったうえで、暫定プログラムとして開始された。日整会での「都市部」の定義は過去の専門医分布をもとに、東京、神奈川、愛知、大阪、兵庫、福岡としたが、専門医機構では神戸を除く5都府県を今後都市部として扱うことになった。日整会が各研修プログラムに対して昨年11月に行ったアンケート調査に基づいて、応募状況の分析を行った。

日整会では入局者数の資料は持っていない。一方、専攻医にあたる卒年の学会員がどの都道府県で勤務しているかは把握されている。東京に勤務していた平成23～26年卒の学会員は、年平均で約86.3人であった。一方、基幹施設の過去実績では、5年間で平均115名の入局者があった。うち80名が都市部に勤務しており、地域部が35名で

日本整形外科学会副理事長 大川 淳

あった。基幹あるいは連携施設以外の病院に勤務している学会員がいることを考えると86.3名と、この80名はおおむね整合していると判断できる。また、東京の大学では基幹施設の3割が地域部に派遣されていたことになる。

全国的には、整形外科のプログラムを希望した総数は593人で、2月までに内定していたのは557名であった。それに従来型施設の希望者15名を加え、572名が内定総数であり、例年より若干増加した。都市部でも、大阪と兵庫を除き過去実績と同程度であった。両府県の応募者数増加の理由は不明だが、各研修プログラムの努力の結果というほかない。少なくとも東京への一極集中はなく、神奈川も減少傾向であった。最終集計により多少の変動はあるかもしれないが、結論的としては、他診療科と比較してきちりとした研修プログラムを設計した整形外科ではあったものの、ほぼ例年通りの応募状況であったと思われる。

主な掲載内容

- ・平成29年度整形外科研修の応募状況
- ・第50回日整会骨・軟部腫瘍学術集会開催に向けて
- ・第90回日本整形外科学会学術総会 最新情報 第3報
- ・第29回日整会専門医試験を終えて
- ・委員会から一言 ～学校保健委員会～
- ・2017年定時社員総会のお知らせ
- ・平成28年度JOS Best Paper Award決定
- ・新教授の横顔
- ・ロコモアドバイス大賞～創設・募集・審査・受賞作品～
- ・第30回日本臨床整形外科学会学術集会開催に向けて
- ・整形災害外科学研究助成財団の「平成28年度研究助成」受賞者決定
- ・整形外科の再生医学 IV：間葉系幹細胞を用いた脊髄再生
- ・若き整形外科医へ Artを磨こう
- ・新連載 医事紛争
- ・よみうりヘルスケアフェスタでロコモ啓発
- ・腹腔外発生デスモイド型線維腫診療アルゴリズム
- ・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

第50回日整会骨・軟部腫瘍学術集会開催に向けて

会長 土谷 一晃(東邦大学医学部整形外科教授)



第50回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会を2017年7月13日、14日に東京・京王プラザホテルにて開催させていただきます。伝統ある本学術集会を東邦

大学整形外科で担当させていただくことを大変光栄に存じます。学術集会のテーマは「50年目の総括と未来への道筋、our footsteps of the last 50 years and future vision」としました。今回は第50回の節目の学会となります。本学術集会の発展にご尽力いただきました岩本幸英前理事長、野島孝之金沢医科大学臨床病理学教室教授、川口智義がん研有明病院整形外科顧問に日整会会員へのメッセージとして特別講演をお願いしました。教育講演は、海外から5名、国内から7名の方々に、骨・軟部腫瘍の病理、診断、治療に関して、

基礎的研究を含めた最新の話題についてご講演をお願いしております。

今日、骨・軟部腫瘍の基礎的研究や治療成績は本学術集会の歴史と共に着実に進化し、骨・軟部肉腫の治療では一定の生命予後が確保され、手術療法ではさまざまな再建を組み合わせた患肢温存手術が定着し、長期のQOLを見据えた治療計画も考慮すべき時代に入った感があります。一方、肉腫は希少がんゆえ分子標的薬の開発などでは、治療の集約化や診療連携の重要性が論じられています。今回は、骨・軟部腫瘍の診断と治療における重要なテーマについて現時点での総括を行い、今後の研究の方向性を討議し、実りある学術集会にしたいと考えております。シンポジウムとして、「肉腫制圧に向けての診療連携と集約化」、「切除縁評価と骨・軟部肉腫手術」、「骨・軟部肉腫における最新の画像診断と画像支援」、「骨・軟部肉腫、長期の治療成績とQOL」、

「骨軟部腫瘍の診療と医療経済」などを企画しました。

共催セミナーとしては、「腫瘍外科に役立つ局所解剖とバイオメカニクス」、「骨・軟部腫瘍におけるカスタムメイドインプラントの課題と展望」、「軟部肉腫の新しい治療戦略」などを準備させていただきました。

また、今回は、より多くの病理医や放射線科医の皆様に参加いただくよう、1日目に日本骨・軟部腫瘍研究会 (Bone and Soft Tissue Tumor Club of Japan) とのcombined meetingを企画しました。

本学術集会の開催により、肉腫治療における整形外科医の役割や診療連携の構築がより良い形で社会にアピールできればとも考えております。会場は、交通便利な東京副都心の新宿です。骨軟部腫瘍学の未来について、盛夏の東京で、熱い討論と親交を深めていただきたいと思いますと考えております。多くの皆様の参加をお待ちしております。

関節鏡

「四〇にして惑わず、五〇にして天命を知る、六〇にして耳順う・・・」
日本老年学会が高齢者の定義を「六五歳以上」から「七五歳以上」に引き上げ、医学的見地から提言した。平成二八年の厚生労働省による発表では、平均寿命が男性/女性で八〇・七九歳/八七・〇五歳、平均余命は六五歳で一九年/二四年、七五歳で一二年/一五年となつていく。確かに六五歳以上を「高齢者」とするには違和感を覚える。

そもそも「高齢者」というのは雇用や社会保障の観点から区切られてきたもので医学的根拠がない。昭和一六年の年金制度公布時は五五歳からの支給で支給期間は一〇〜一五年程度の見込みだった。現在は人口の九〇%以上が六五歳以上まで生き、平成七二年の推定平均寿命は女性で九三歳である。四〇年働いて三〇年間年金をもらう制度が続くはずがない。社会構造に合わせて制度を変え、同時に各人の意識改革をして心身ともに老け込まないことも大事だろう。

孔子の時代とは人生プランが異なる。自己への言い訳かもしれないが、当面は惑い続けてよいのかもしれない。(Y・O)

第90回日本整形外科学会学術総会 最新情報 第3報

会長 井樋 栄二 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座整形外科学分野教授

会期：2017年5月18日(木)～21日(日)

会場：仙台国際センター、せんだい青葉山交流広場
東北大学百周年記念会館(川内萩ホール)

第90回日本整形外科学会学術総会のアウトラインを第1報で、準備状況を第2報でご報告いたしました。今回は第3報として、2017年1月現在での学術総会最新情報についてお知らせいたします。

一般演題の採択率は65%となり、その採否は年末から年始にかけて皆さんにご通知しました。また、参加者用宿泊受付の二次募集を1月5日から開始いたしました。被災地視察の受付は2月中旬からになります。総合受付は学会場内に3カ所設置します。国際センター駅を降りてすぐの仙台国際センター展示棟に1カ所、会議棟に1カ所、また、第9会場、第10会場のある東北大学百周年記念会館(川内萩ホール)に1カ所設置いたします。なお、仙台国際センターと川内萩ホールは徒歩5分の距離にあり、高低差もありますので、両会場間にはシャトルバスを走らせています。どうぞご利用ください。

開会式では特別な趣向として、ローマ市内にあるバチカン市国サン・ピエトロ大聖堂のパイプオルガンをういた私の演奏(録画)を開会演奏としてご披露する予定です(写真)。これはバチカン市国の市民権を持つフランチェスコ・フランチェスキー教授

(ローマ・ピオメディコ大学整形外科)のローマ法皇庁への特別な働きがけで実現したことです。録画ではありますが、サン・ピエトロ大聖堂のオルガンの響きをお楽しみいただけたと思いますので、ぜひご参加ください。演奏曲目はボエルマン作曲ゴシック組曲ハ短調作品25の中から1)序奏・コラールと2)トッカータです。



開会式に続いて会長講演「復興と再生」、そして記念講演が行われます。記念講演では、2015年のノーベル医学・生理学賞を受賞された大村智北里大学特別栄誉教授に「微生物創薬と国際貢献」というタイトルでご講演いただきます。開会式から記念講演までは第1会場から第3会場までを繋げて使用し(2400席)、並列するプログラムは

ございません。第4会場(1000席)にも同時中継する予定ですので、奮ってご参加ください。

日整会の教育研修単位がとれる講演は、教育研修講演・招待講演129単位、ランチセミナー36単位があります。新しい専門医制度のもとで必修講習3単位の受講が義務づけられていますが、なかなかこの単位が取れないという声を耳にします。そこで本学術総会では、必修講習である14-1、14-2、14-3の講演をすべての日に配置することにしました。どの1日に参加していただいても必修講習単位3単位をすべて取得することができます。また、指導者講習会を最終日の午前中に開催します。

会場内ではiOS、Androidに対応した電子抄録アプリをご利用いただけます。地下鉄国際センター駅の2階には学会参加者専用のラウンジを設けています。飲み物と茶菓でおくつろぎください。コンgresバッグは会津木綿の手提げカバンですが、色・文様の異なる60種類が用意されています。ホームページや会場内の各所に60種類の色・文様と番号を掲示いたしますので、ご希望の番号でバッグをお求めいただけますようお願いいたします。なお数に限りがございますので、ご希望のバッグが品切れの場合にはご容赦願います。

皆様の学術総会へのご参加を心よりお待ちしております。

第29回日整会専門医試験を終えて

専門医試験委員会
委員長 石橋 恭之



平成29年1月19日(木)・20日(金)の両日、神戸ポートピアホテルにおいて第29回日本整形外科学会専門医試験が行われました。試験問題の作成、申請書類の審査、当日の口頭試験の実施にご尽力くださった会員、代議員の皆様、そして様々な方面からご協力をいただきました多くの皆様方に、専門医試験委員会を代表して厚く御礼申し上げます。

昨年は、筆答試験中にホテル厨房の煙が会場に流入するといったばや騒動、また、悪天候により数名が受験できないといったトラブルがありました。今回は、災害対応マニュアルも作成し万全を期して試験の準備をし、2日間の日程を無事終えることができました。

試験問題の作成

専門医試験は筆答試験と口頭試験とに分

かれます。筆答試験問題は、基礎科学、診断学、治療学、疾患総論、疾患各論、外傷、リハビリテーション、関係法規・産業医・医療安全などからなり、主として知識の評価を目的としています。これらは日整会代議員作成問題、試験委員作成問題、「整形外科卒後研修Q&A」、過去の専門医試験問題、日整会診療ガイドラインなどから作成いたしました。口頭試験問題は、ビデオ問題、画像資料等を用いた委員会作成の症例問題、および受験者が提出した申請症例に関する質問からなります。今回のビデオ問題は「反復性肩関節脱臼」、「Kienböck病に伴う屈筋腱断裂」とし、症例問題は「原発性骨粗鬆症」、「大腿骨内側顆骨壊死」、「THA術後感染」、「腰椎分離症」としました。ビデオ問題では例年同様、問診方法、臨床所見の見方、診察手技、手術手技などの習得状況を評価し、症例問題では、診断や治療方針決定における思考過程、患者さんへの説明能力や対応能力、医療倫理、安全対策などを主に評価いたしました。

試験結果およびアンケート結果

今回の受験者数は603名(前回は652名)で、筆答試験の正答率は67.3%(前回は72.0%)でした。また、試験終了後の受験者へのア

ンケートの結果は、問題の難易度については難しいとするもの43.4%(前回74.3%)、筆答試験の問題量を適量とするもの89.1%、ビデオ問題を適切とするもの96.5%、症例問題を適切とするもの99.0%、筆答試験と口頭試験の二本立てについては賛成とするもの93.5%という結果でした。試験場については、トラブルのあった昨年は問題ありとするものが16.0%でしたが、今年は4.5%となり、受験生もおおむね満足しておりました。

来年の第30回専門医試験は、平成30年1月18・19日の両日に開催予定です。通例ですと東京開催の年となりますが、早くも東京オリンピックの影響があり神戸ポートピアホテルで開催予定です。来年もどうぞよろしくお願い申し上げます。



委員会から一言 ～学校保健委員会～

担当理事 高岸 憲二

学校健康診断において運動器検診が平成28年度から開始されることについて平成26年4月のスポーツ・青少年局長の通知に盛り込まれました。その後の日本学校保健会で運動器検診について討議が行われたことに対して日整会では学校保健委員会を設置し、平成26年8月に最初の委員会が開催されました。運動器検診の理念として、「1) 成長期にあるさまざまな運動器の問題を早期に発見して、専門医が対応することにより、将来に禍根を残しかねない多くの問題を解消する、2) 学校関係者、保護者、児童生徒自身の運動器への理解を深める」を掲げています。

メンバーは運動器の10年・日本協会および日本臨床整形外科学会で長年運動器検診実現に取り組んできた会員が中心です。古谷正博委員長、新井貞男担当理事でスタートし、現在は私高岸憲二が担当理事を引き継いでいます。「児童生徒等の健康診断マニュアル」改訂作業（平成27年発刊）では、整形外科関連項目について委員会として携わりました。

運動器検診の流れですが、内科健診の一部として学校医が行った後、必要と認めた児童の保護者へ「事後措置（整形外科医による健康保険を使った二次検診）として専門医受診を要す」と通知されます。そこには、「隠れた運動器疾患」のほか、「片足立ち」や「しゃがみ込み」ができないなど運動器機能不全なども数多く含まれます。運動器機能不全は一般的な治療の対象ではなく、ともすれば「重篤な疾患ではないので自宅で経過観察」となりがちです。会員の方々におかれましては、事後措置を通知された児童生徒ひとりひとりに対して、運動習慣の奨励やストレッチの指導など運動器の専門家としての具体的な取り組みをいただきますよう委員会一同お願い申し上げます。

現在、検診の事後措置としての整形外科受診を円滑に行うため、日本整形外科学会は学校関係者および対象児童生徒の保護者に向け、運動器検診後の受診に協力していただける施設のリストを作成し、ホームページにて公開する準備をしています。詳しくは日整会誌91巻1号および3号に掲載の会告、メール通信号外（3～4月配信）などをご覧ください。

日整会会員の皆様には諸般の事情をご賢察いただきご協力をいただきますようお願いいたします。

◆ 2017年定時社員総会のお知らせ ◆

2017年定時社員総会は、第90回日整会学術総会の前日、平成29年5月17日（水）午後1時10分から6時まで、仙台市の「ホテルメトロポリタン仙台」にて開催の予定です。

役員および代議員による総会となりますが、名誉会員・会員は総会に出席して発言することができます。

なお、当日午後1時から同会場で、平成32年度に開催される各学術集会の会長選挙を行います。

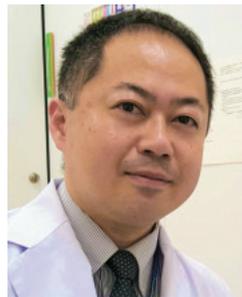
平成28年度
JOS Best Paper Award
の決定

平成28年発行のJournal of Orthopaedic Science 21巻1-6号に掲載された原著論文を対象に選考し、下記の5論文を平成28年度JOS Best Paper Award受賞論文といたしました。

- ・ Ryuzo Arai, et al. An anatomical investigation of clock face landmarks around the glenoid for shoulder arthroscopy orientation
J Orthop Sci 2016; 21(6): 727-731
- ・ Takayuki Furumatsu, et al. ROCK inhibition stimulates SOX9/Smad3-dependent COL2A1 expression in inner meniscus cells
J Orthop Sci 2016; 21(4): 524-529
- ・ Tatsunori Ikemoto, et al. Locomotive syndrome is associated not only with physical capacity but also degree of depression
J Orthop Sci 2016; 21(3): 361-365
- ・ Yoshiharu Kawaguchi, et al. Characteristics of ossification of the spinal ligament; incidence of ossification of the ligamentum flavum in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament - Analysis of the whole spine using multidetector CT
J Orthop Sci 2016; 21(4): 439-445
- ・ Shinichi Sotome, et al. Efficacy and safety of porous hydroxyapatite/type 1 collagen composite implantation for bone regeneration: A randomized controlled study
J Orthop Sci 2016; 21(3): 373-380

(著者名のアルファベット順)

新教授の横顔

群馬大学 ちくだ ひろたか 筑田 博隆 教授

経歴：1995年3月 東京大学医学部医学科卒業
2002年3月 東京大学大学院修了
2015年4月 東京大学整形外科准教授
2017年2月 群馬大学整形外科教授
研究テーマ：脊椎脊髄疾患、組織再生、軟骨細胞の分化制御、医療における意思決定
ライフワーク：“最善手”の追求

好きなことば：随処作主 Plans are nothing; planning is everything.
趣味：読書（歴史からビジネスまで）、温泉めぐり、トレッキング、カヤック、娘とカレーづくり
抱負：果敢に挑戦する人を応援する、活気にみちた教室にしたいと思います。整形外科の「三ツ星レストラン」を一緒に作りましょう。

理事会の主な審議事項（平成28年度）

第7回理事会（H29.1.19）

1. 2017年定時社員総会開催案内会告の承認の件
2. 平成28年度名誉会員の承認の件
3. 平成28年度日整会認定脊椎脊髄病医審査合格者の承認の件
4. 平成29年度日本整形外科学会奨励賞公募会告と選考委員構成の承認の件

第8回理事会（H29.2.16）

1. 平成29年度事業計画、収支予算書、資金調達及び設備投資の見込みを記載した書類の承認の件
2. 各学術集會会長宛学術集會開催期間中の法人行事の依頼文書承認の件
3. 平成28年度功勞賞、学術賞および学

会賞受賞者承認の件

4. 第29回専門医試験報告および第30回専門医試験開催日承認の件
5. 専門医試験委員会委員の委嘱承認の件
6. 女性医師支援等検討委員会（仮称）の名称決定と委員委嘱承認の件
7. 平成28年度専門医試験合否判定および研修施設審査結果承認の件
8. 平成28年度認定スポーツ医資格取得・継続更新・猶予・喪失審査結果承認の件
9. 平成28年度認定リウマチ医資格取得・継続更新・猶予・喪失審査結果承認の件
10. 平成28年度認定運動器リハビリテー

ション医資格取得審査結果承認の件

11. 平成28年度日整会認定脊椎脊髄病医審査合格者の承認の件
12. 診療ガイドライン委員会での講演依頼承認の件
13. 頰椎後縦靭帯骨化症診療ガイドラインの名称変更および策定委員会委員の委嘱承認の件

第9回理事会（H29.3.16）

1. 平成28年度研修施設再審査結果承認の件
2. 表彰規程一部改正案承認の件
3. 平成28年度日本整形外科学会脊椎内視鏡下手術・技術認定医審査合格者の承認の件

ロコモアドバイス大賞

～創設・募集・審査・受賞作品～

広報・渉外委員会委員長 石橋 英明

ロコモの認知率は、2013年の17.3%から2015年の44.4%まで比較的順調にアップしました。ところが2016年4月の調査では47.3%と思ったより数値が伸びず「あたまうち」が懸念されました。理解率も19.9%にとどまり、一層の認知と理解を広げていかなければなりません。そのために知恵を絞って創設したのが「ロコモアドバイス大賞」です。

「誰でも応募OK! あなたのロコモ予防のアドバイスを大募集!」と銘打ち、「誰にむけてのどんなアドバイスでも構いません。ロコモ予防のアイデア、やる気ができるアドバイスを奮ってご応募ください。」と、平成28年9月1日～11月30日の期間で募集しました。郵送、FAX、Webサイトなどで多くの世代が応募しやすいように配慮しました。

賞金・商品は、大賞が40万円。これは、ロコモ度テストの立ち上がりテストで「片脚40cm」ができるように頑張ろうという「Try!40cm(トライ!フォーティ)」キャンペーンにちなんだ賞金額です。「Try!40万円」という訳です。特選は5万円、優秀賞は2万円の商品券をお贈りすることとしました。

9月1日からの募集期間でしたが、9月2日の大手町での本学会記者説明会を皮切りに、多くの学会やイベント会場で募集チラシを配布し、多くのロコモアドバイスドクターの方々にも医療機関や講演会などで配布していただきました。多大なご協力のおかげで、最終的には予想を遥かに超えた527件の応募をいただきました。

選考は、広報・渉外委員会委員、ロコモ

チャレンジ! 推進協議会委員の中の計17名による一次選考(各委員がすべての応募作に目を通して採点して優秀作を選定)、全国のロコモアドバイスドクターの採点による二次選考を経て、大賞1件、特選5件、優秀賞5件が決定しました。一次選考では約500作品を採点したため、各委員には大変ご苦労をおかけしました。ありがとうございました。また、二次選考にご協力をいただいたロコモアドバイスドクターの方々にもこの場をお借りして深く感謝申し上げます。

受賞作の発表は、日整会ホームページで行われました。ここで、大賞および特選受賞作品をご紹介します。詳しくは、日整会ホームページをご覧ください。なお全受賞作品については冊子にまとめ、広く配布する予定です。ロコモ予防の知恵を集める過程も、またその知恵を広める過程も、ロコモの認知・理解の一助になればと考えています。今後もロコモの普及をどうぞよろしくお願いいたします。

ロコモアドバイス大賞(賞金40万円)

【受賞者】 なおき さん

【対象】 全ての高齢者、ロコモをまだ知らない人々へ

【作品】

ロ：ろうご(老後)の未来は

コ：こまめな運動で

モ：もも(太もも)を鍛え、

よ：よく食べ、骨を作り、

ぼ：ボケ防止に頭を使って、

う：うんどうき(運動器)を守って、切り開こう!

特選(商品券5万円)

○佐藤禮子 さん

・運動習慣の無い仲間

コーヒ待つ間のつま先立ち。パンが焼けるまでの片足立ち。椅子に座る前のスクワット。「待ちながら」「見ながら」「聞きながら」「ついでに」と台所や居間はロコモ運動の宝庫。ロコモと記したマグネットを冷蔵庫やレンジにベタン。ロコモの文字が目に入ったらチャレンジ。運動習慣の無い私のロコモ脱出作戦です。

○よしひこ さん

・普段運動する時間があまりない方々

テレビのCM時間を利用して筋トレ。

「仰向けで腹筋姿勢15秒保持」「横向きで片脚上げ30秒保持」「片脚立ち60秒」など。ロコモ予防・改善にも有効です。好きなテレビ番組を見ながら実践できるのでオススメ。是非行ってください。

『CMを見ながら継続 ロコトレで健康寿命が長くなりけり』

○筋肉大好き さん

・現役を引退された高齢者の方々

ロコモについてお話ができる「ロコ友」をつくりましょう。健康維持のためラジオ体操や起床時、お風呂あがりにストレッチをし自分の体力を確認しましょう。そしてロコ友をつかって健康維持のためみんなで継続しましょう。健康であることはとても経済的です。健康で自立した生活をすることはご家族の負担も軽減できます。

○たまごとヒヨコ さん

・企業の総務部の方

オフィスでの移動2階分はエレベーターを使用せず階段! 日頃の運動不足を階段昇降を積極的にすることでエクササイズに置き換えています。社員の健康にも良いですし、エレベーターの電気代も下がって会社のコスト減にもつながり、一石二鳥! 社内には是非周知してみてください。

「2階分 昇って降りて ロコモ予防」

○たろーちゃん さん

・忙しい社会人の方々

入浴後のドライヤー時間、朝・晩の自宅で歯ブラシをする時、「ながらスクワット」でロコモ予防☆ 電車のつり革掴まっのつま先立ち、工作中デスクにいながらかかとの上げ下げ。第二の心臓である下肢筋力と仲良く過ごすことで、ロコモ予防していきましょう。

「できる大人は、筋肉が美しい。」

第30回日本臨床整形外科学会学術集会・首都学会開催にあたって

第30回学術集会会長 子田 純夫



今年の7月16日(日)、17日(月・海の日)に京王プラザホテルに於いて、第30回の節目を迎える日本臨床整形外科学会(JCOA)学術集会を関東ブロック7地区の各県整形外科医会の協力のもと、東京都臨床整形外科医会担当で開催させていただきます。この学会では、日常診療内容を主に扱い、全国から多くのJCOA会員、メディカルスタッフ、さらには勤務医の皆様に参加をいただいています。

第1回学会が東京で開催され、30年ぶりに再び東京の地で開催されることに因み30年間の歴史を重んじ、テーマを「伝統と革進」といたしました。テーマに基づき、順天堂大学の山内裕雄名誉教授、埼玉医科大学の東博彦名誉学長、慶應義塾大学の矢

部裕名誉教授に基調講演「整形外科・伝統と革進」をお願いしたほか、特別講演では東京医科歯科大学の関矢一郎教授に軟骨再生について、また東京慈恵会医科大学の丸毛啓史教授には医療安全についてお話をいただきます。他にも多くの研修講演が準備されていて、新基準の必修講習である14-1、14-2、14-3も全て会期中に取得できるようになっています。同時に日本手外科学会、日本骨粗鬆症学会、日本リウマチ学会、日本リハビリテーション医学会等の単位も取得できるよう調整をしています。また学会の1日目に産業医研修会(専門研修2単位)2日目にはセラピスト資格継続研修会(4単位修得)も実施します。

シンポジウムとしては「肩こりに対する治療戦略」、「病診連携で知っておきたい最小侵襲手術」、「足の外科—保存療法の限界と手術のタイミング」、「臨床医が遭遇する

上肢の疾患と手外科」、「ジェネラリストにも分かりやすい骨粗鬆症の基礎知識」、「他科医から臨床整形外科医への助言」と一般臨床医が日常診療に直接役立つような内容を揃えました。そして昨年からは始まった学校運動器検診について「運動器検診—各地の成果とこれから」を、また保険診療の中で、良質適切な整形外科医療の確保を目的としたJCOAの様々な活動を示し、討論する「診療報酬とJCOA」も準備いたしました。

ご参加の皆様にご満足いただけるよう、東京都臨床整形外科医会が一丸となりお迎えの準備を行っています。多くの日本整形外科学会会員の皆様にご参加いただき、素晴らしい会となることを願っています。よろしくお申し上げます。

第30回日本臨床整形外科学会学術集会HP
<http://jcoa30.umin.jp/>

整形災害外科学研究助成財団の「平成28年度研究助成」受賞者決定

公益財団法人整形災害外科学研究助成財団（Japan Orthopaedics and Traumatology Foundation Research Inc. JOTF）は平成28年度研究助成受賞者が下記の21名に決定しました。表彰式は、第90回日整会学術総会の会期中に開催される財団の事業報告会（5月17日（水）、ホテルメトロポリタン仙台）の席上で行われます。

◆アルケア奨励賞（100万円×3件）

（基礎的研究）

- 下村 和範（大阪大学健康スポーツ科学講座・特任助教）
「間葉系幹細胞由来三次元人工組織・高分子ポリマー複合素材を用いた難治性半月板損傷に対する治療法の確立」
- 小倉 洋二（荻窪病院整形外科・医員）
「思春期特発性側弯症の進行に関与する遺伝子解析と分子機構の解明」
（臨床的研究）
- 久保田 茂希（筑波大学整形外科・助教）
「腕神経叢損傷患者に対する上肢ロボットを用いた新たなバイオフィールドバック療法」

◆科研製薬奨励賞（100万円×2件）

（基礎的研究）

- 河村 真吾（岐阜大学整形外科・医員）
「Scx-EGFP マウスを利用した最適な腱細胞・靭帯細胞の維持培養法の確立とiPS細胞からの腱細胞・靭帯細胞の分化誘導法の開発」
（臨床的研究）
- 赤木 龍一郎（千葉大学整形外科・助教）
「成長期スポーツ障害の発生要因の解明と予防法確立に向けた大規模前向き研究」

◆日本シグマックス奨励賞（100万円×2件）

（基礎的研究）

- 四宮 陸雄（広島大学整形外科・助教）
「切断四肢の灌流保存法の開発」
（臨床的研究）
- 安井 洋一（帝京大学整形外科・助手）
「新鮮アキレス腱断裂に対する手術療法とPRP療法併用の有効性に関する研究」

◆大正富山医薬品奨励賞（100万円×1件）

（基礎的研究）

- 坂本 悠磨（九州大学整形外科・大学院生）
「全エクソン解析による特発性大腿骨頭壊死症および類似疾患の疾患関連遺伝子の同定」

◆エーザイ奨励賞（100万円×1件）

（基礎的研究）

- 赤崎 幸穂（九州大学整形外科・助教）
「FOXOターゲット因子、C10orf10/DEPP蛋白の軟骨細胞における機能解析と軟骨変性治療標的としての有用性の検討」

◆旭化成ファーマ奨励賞（100万円×1件）

（基礎的研究）

- 藤田 浩二（東京医科歯科大学整形外科・助教）
「ヒト成熟骨芽細胞を用いた骨粗鬆症発症機序の解明」

◆中外製薬奨励賞（100万円×1件）

（基礎的研究）

- 志賀 康浩（千葉大学整形外科・大学院生）
「末梢神経損傷に対する多血小板血漿の効果検討」

◆大日本住友製薬奨励賞（100万円×1件）

（基礎的研究）

- 江川 琢也（奈良県立医科大学地域医療学講座・特任助教）
「シルクフィブロインを用いた骨形成促進機能を有する骨欠損部補填材料の開発」

◆財団奨励賞（100万円×9件）

（基礎的研究）

- 遠藤 健（北海道大学整形外科・大学院生）
「末梢神経損傷に対する次世代細胞治療法の開発」
- 高澤 英嗣（前橋赤十字病院整形外科・副部長）
「高磁場MRIを用いた神経イメージング法による脊椎脊髄疾患の病態と中枢神経代償性メカニズムの解明」
- 今西 淳悟（埼玉医科大学国際医療センター整形外科・助教）
「骨軟部肉腫における5-アミノレブリン酸の臨床応用を目指した基礎研究」
- 武田 和樹（国立療養所多磨全生園・研究生）
「先天性側弯症および早期発症特発性側弯症の発症メカニズムの解明」
- 深瀬 直政（神戸大学附属病院リハビリテーション部・医員）
「新規低接着性コラーゲン（LASC01）を用いた骨欠損治療法の開発」
（臨床的研究）
- 出口 剛士（和歌山県立医科大学整形外科・大学院生）
「椎間板変性の遺伝子解析と疾患定義の再構築」
- 王 耀東（東京医科歯科大学整形外科・助教）
「非定型大腿骨骨折の力学的発症メカニズムから導かれる新分類の確立」
- 都島 幹人（名古屋大学附属病院輸血部・医員）
「大規模地域住民検診における、運動機能評価を対象とした、将来的な腰痛の発生および予後が予測できる因子の検討」
- 大谷 隼一（JCHO東京新宿メディカルセンター・脊椎脊髄外科・医長）
「脊椎手術術後成績予測因子としてのフレイル（多施設前向き共同研究）」

平成29年度「研究助成」募集について

1. 研究助成の件数
1件100万円18件 総額1,800万円
「基礎的研究」12件、「臨床的研究」6件
2. 研究助成の対象
 - 1) 研究代表者(申請者)は、申請時に満40歳以下であり、実際に研究を行っている者であること（共同研究者は年齢制限がないが、大多数が整形外科医であること）。過去の受賞者が研究代表者になることはできない。
 - 2) 個人研究・グループ研究の別は問わない。
 - 3) 一般病院・個人診療施設等、公的研究費に恵まれない機関からの申請を奨励する。
3. 申請方法
申請者は、財団所定の申請書1部に指定事項を記入のうえ下記の申請期間内に財団事務局宛てに送付する。
4. 申請期間
平成29年8月1日～9月30日(当日消印有効)
5. 申請書送付及び問合せ
公益財団法人整形災害外科学研究助成財団
〒173-0037 東京都板橋区小茂根1-1-8 向原フラット415
TEL: 03-5966-9550
FAX: 03-5966-9570
Mail: info@jotf.jp

整形外科の再生医学

IV: 間葉系幹細胞を用いた脊髄再生

山下 敏彦

札幌医科大学医学部整形外科教授

1. はじめに

骨髄間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell: MSC) は、骨髄液に含まれる細胞のうち約0.1%の比率で存在し、骨・軟骨・心筋などの間葉系 (中胚葉性) 組織のみならず神経 (外胚葉性) や肝臓 (内胚葉性) など多様な組織への分化能を有する。

本学神経再生医療学部門 (本望修教授) では、これまで脊髄損傷動物モデルを用いた基礎医学的研究により、骨髄MSCの静脈内投与が顕著な機能回復をもたらすことを報告してきた。これらの研究成果に基づき、筆者らはPMDA (医薬品医療機器総合機構) との薬事戦略相談を経て、2014年1月より「脊髄損傷患者に対する自己培養MSCの静脈投与」の医師主導治験を開始した。本稿では、脊髄損傷に対するMSC治療に関する基礎研究と医師主導治験の概要について述べる。

2. 脊髄損傷に対するMSC移植に関する基礎研究

ラット重度脊髄損傷圧挫モデルを用いたMSCの経静脈的移植の実験では、移植後に運動機能は有意な改善を示し、脊髄損傷部位の壊死抑制や神経系細胞への分化などを認めた¹⁾。損傷から移植までの時間を6時間から28日までの8群に分けて解析すると、超急性期に移植を行った場合のみならず、亜急性期に投与を行っても治療効果が認められた。

最近の研究では、さらに慢性期 (損傷後10週目) の脊髄損傷モデルに対するMSC移植について検討を行った。麻痺の自然回復は損傷6週前後でプラトーに達したが、MSC移植の翌週より麻痺の改善が見られ

始め、対照群と比較し有意な回復が得られている²⁾。

これらの基礎研究の結果から、MSCは脊髄損傷に対して以下のような作用メカニズムを有するものと考えられる^{1,3)}。

- 1) 投与後早期: 移植されたMSCが損傷部位へ集積し (ホーミング効果)、神経栄養因子を介した神経栄養・保護作用や血液脊髄関門の安定化、抗炎症作用を惹起する。
- 2) 投与後中期: 脱髄した軸索の再有髓化、損傷軸索の伸長、軸索のsprouting、血管新生を促す。
- 3) 投与後晩期: 神経再生 (神経系細胞への分化) が生じる。

3. 医師主導治験の概要

本治験は薬事法下の医師主導治験であり、治験薬の製造・品質検査は治験薬GMPに準拠して行っている。

患者の適格基準は、発症から14日以内の頸髄損傷で、年齢が20-70歳、ASIA Impairment Scale (AIS) がA, B, Cの重度麻痺症例である。一方、除外基準は、ステロイドの大量投与療法を行っていること、重度の貧血や悪性腫瘍等が併存していることなどとした。

患者と家族等から同意を取得した後に、腸骨から骨髄液を採取し、本学の細胞プロセッシング施設 (CPC) にて約2週間かけてMSCを1万倍に培養する。細胞の品質・安全性を確認し、受傷後40±14日に経静脈的に移植を施行する (図)。経時的に安全性と効果を評価し、移植後6カ月で最終評価を行う。副作用の解析に加え、神経学的所見としてAISおよびISCSI-92を、ADLに関してSCIM-3を用いて評価を行う。

これまでのところ、MSC移植症例において良好な機能回復が認められており、副

作用は発生していない。自己培養MSC静脈投与は、脊髄損傷に対して有望な治療法であることが示唆された。

4. おわりに

本治験薬が実用化されれば、脊髄損傷患者の機能改善やADL・QOLの向上がもたらされ、患者自身はもとより家族など介護する人々の肉体的・精神的・経済的負担も軽減されるものと思われる。

本治験薬は、2016年2月10日に厚生労働省より、再生医療等製品としては初めての「先駆け審査指定制度」の対象品目としての指定を受けた。これにより、本治験薬の実用化へ向けたプロセスが一層加速されるものと期待される。

文献

1. Osaka M, Honmou O, Murakami T, et al.: Brain Research 1343: 226-235, 2010.
2. Morita T, Sasaki M, Kataoka Sasaki Y, et al.: Neuroscience 335: 221-31, 2016.
3. Sasaki M, Radtke C, Tan AM, et al.: J Neurosci 29: 14932-14941, 2009.

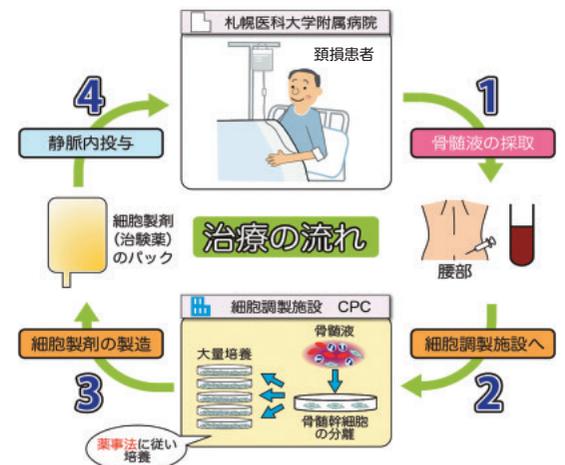


図. 脊髄損傷に対するMSC治療の流れ

若き整形外科医へ Artを磨こう

社会福祉法人愛徳園副理事長
和歌山県立医科大学名誉教授
和歌山ろうさい病院名誉院長
玉置 哲也

ご承知のように、医学はScience and Artと言われている。このArtの意味は芸術と誤解されがちなのですが、手元のWebster's Ninth New College Dictionaryではskill acquired by experience, study or observationという説明がまずされています。他方Oxford Advanced Learners Dictionaryではthe use of imagination to express ideas or feelings, particularly in paintings, drawing or sculptureという説明が最初にされており、7番目にan ability or a skill that you can develop with training and practiceと記載されています。すなわちこのArtはskillと解釈すべきなのです。医学はscienceとart (skill) が相互補完したものなのです。このskillは単なる技術techniqueではなく「匠の技」とも言うべきものであると筆者は考えております。

Evidence Based Medicineという言葉が

もてはやされ、国内でも多くのガイドラインが出版されていますが、EBMを利用する際には医師としてのart/skillは重要ではないのでしょうか。そうではありません。EBMを現在利用できる最も信頼できるものとして利用するために、5つのstepから始めるとされています。そのstep 1として疑問、問題の定式化が挙げられています。そのためには、患者から情報を的確に収集するartすなわちskillが必要、不可欠なのです。Skillは手術、検査手技などのみではありません。病歴、症状、臨床データ、患者を取り巻く様々な環境なども含む情報収集力、知的判断力、さらには推理能力、決断力までも包含するものです。我々医師にはこのart/skillを高める義務があります。その為の努力に、陶冶された人間性と倫理性が加われば、Evidence Based Medicineに基づいたNarrative Based Medicineをもつ

て患者に語りかけることが出来る臨床医が育つのではないかと考えます。

また、臨床症例から得られた疑問あるいは科学的疑問を解決するためには、既になされている基礎的、臨床的研究 (science) から学び、あるいは研究を自ら実行しなければなりません。現在は電子環境を駆使して膨大な情報を効率よく収集することが出来ます。しかし、冒頭の2つの辞書の違いでも判るように、資料あるいは論文には、著者の考え方の影響 (bias) が何らかの形で加わっております。従って、活字になった論文を全て評価あるいは信頼することは適切ではなく、時には危険でもあります。実験方法に疑問がある論文のデータを、著明な研究者がreview articleに引用してdiscussionを展開し、その後は通説として引用されるようになった例などもあります。容易なことではありませんが、若い医師は、活字になったものを的確に評価する能力 (art/skill) をも養わねばなりません。併せて、基礎的研究 (science) を臨床に応用する (bench to bed) 能力、さらに臨床的課題を解決するための基礎的研究 (bed to bench) に挑戦する情熱も若い医師に求め、期待したいと思っております。

新連載 医事紛争

頸部リンパ節摘出手術時の副神経損傷 —整形外科医の対応—

長吉総合病院病院長 梁瀬 義章

古くから頸部リンパ節摘出術の際の副神経損傷が報告されていながら、未だに副神経損傷による医事紛争がみられる。ただし、執刀医は整形外科でなく、耳鼻咽喉科、外科、皮膚科などの場合が多い。ただし、麻痺が生じた後は、整形外科を受診するので、整形外科医は適切な治療を行い、後遺障害が残らないようにすべきである。今回紹介するのは、X市民病院耳鼻科で、頸部リンパ節腫脹に対し生検術を受けた後、副神経麻痺が生じ、裁判所は医師の注意義務違反を認め、約3,608万円の損害賠償を認容した事例である。

事案の概要

外国籍の22歳女性Aが、平成2◆年5月●日、腰痛と左下肢痛を訴え、X市民病院救急外来を受診したが、経過観察を指示された。翌日、W病院で検査を受けたところ、下肢エコー検査で血栓性静脈炎（CTでも血栓）を疑われ、X市民病院を紹介され緊急入院した。血栓に対しては、ヘパリンが使用されていた。入院10日後、発熱（38.2℃）があったため、以前から腫脹のある頸部リンパ節の生検を受けることとなった。内科医師立会いの下、耳鼻科医が、局所麻酔下に、左頸部に約5cmの皮切を加え、摘出すべきリンパ節を確認後、周囲組織と剥離し、リンパ管を結紮後、リンパ節を摘出した。Aは6月▲日にX市民病院を退院したが、退院後、左腕の痛みがあり全く上がらないため、再びX市民病院整形外科を受診したところ、神経麻痺が疑われた。Y診療所で検査で、副神経損傷（V度；完全切断）と診断された（X市民病院の整形外科では、神経修復や機能再建はなされていない*；筆者注）。

A（原告）は本件手術に際し、副神経を切断され、副神経麻痺の後遺障害を負ったとして、X市民病院に神経を損傷しない手術操作を行う注意義務違反、および副神経を損傷した場合は、直ちに同神経の縫合手術などの措置を講ずる注意義務に対する違反があるとして、損害賠償をもとめ、本訴を提起した。

争点と裁判所の判断

1. 副神経を損傷しないための注意義務違反の有無

原告は、X市民病院の医師が、手術するにあたり、副神経を損傷しないための予防義務すなわち①手術部位に副神経が存在しているのを、それを特定したうえで、慎重に手技を行う注意義務 ②出血がある場合は、十分に止血を行って副神経を特定する義務 ③十分な止血を行っても副神経が否か判断できない組織がある場合、それが副神経で

ないと確認できない限り、切断してはならない義務などがあるとした。これに対して被告（X市民病院）は本件予防義務を負っていたことは認めるも、痛みで原告の身体が急に動いた際に、電気メスなどで損傷されたとしか考えられず、医師らの注意義務違反は認められないと主張した。

裁判所は、医師が適切な処置のもとでリンパ節生検を行う際には、副神経の切断は起こりえず、切断されたということは、医師の手術手技に何らかの過誤が存在したことが強く疑われるとした。

これに対し、被告は、本件手術当時、ヘパリンが投与されており、通常の患者と比較して周辺組織からの出血量が相当多く、術野を確保することが困難であり、さらに、原告はやせ型であったため、脂肪組織と神経の区別が出来難い状態であったと主張した。しかし、裁判所は被告が主張する要因は否定した。原告が電気メス等の処置時に、急に動いたことで、神経が損傷された可能性もないことはないが、医師はそれらを想定して、体動によって医療事故が起こらないように注意を払うべきであるとした。

2. 因果関係

以上より、副神経損傷は、本件手術によるものであり、事故の発生がやむを得ないものであったという事情も認められないから、予防義務違反と副神経損傷という結果の間には因果関係があると判示し、約3,608万円の支払いを命じた。（M地判、平成2▲年1◆月）

考察

頸部リンパ節が腫脹して生検されるのは、

いわゆる後頸部三角が多く、この部位は副神経が深層から胸鎖乳突筋の後縁で表層に出てくる部位である。リンパ節生検を行う際は、この副神経の走行を十分に確認すべきである。最近マスコミに報道された副神経損傷の紛争事例は、整形外科ではないが、平成19年で1,100万円、平成23年で3,240万円、平成26年で115万円、平成26年で1,800万円などと高額な事例がある。このなかで、平成26年の低額（115万円）の例は、他の病院で神経修復術が施行され、機能障害があまり残らなかったため、低額で解決したものである。副神経損傷例は、上肢の機能障害（肩関節の外転障害）が残る為、整形外科を紹介されることが多い。整形外科医としては、その際、早期であれば副神経は神経束が少なく運動神経が主であるから、神経縫合や神経移植を勧めるべきである。神経縫合の術後成績は筆者の経験からも良好である。また陳旧例であっても、腱移行術（Dewar法、Lange法）で肩関節外転機能の回復は得られるので、手術療法を勧めるべきかと思われる（関節外科13(10):1240-1245,1994）。もし、神経修復や腱移行術で機能が回復すれば、これらに要した入院慰謝料などは請求されても、後遺障害に対する補償や逸失利益などは軽減されると思われる。

追悼

●佐藤勤也（享年85歳）
平成29年1月20日逝去
日本大学元主任教授

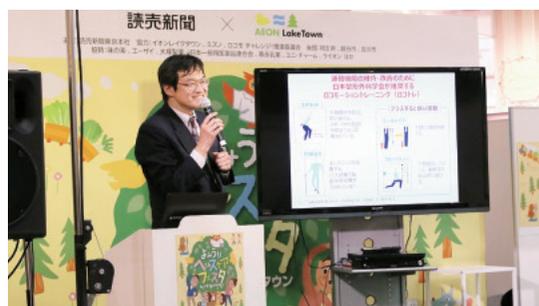
よみうりヘルスケアフェスタでロコモ啓発

2017年2月23日から2月26日まで埼玉県越谷市のイオンレイクタウンで読売新聞主催の「よみうりヘルスケアフェスタ」が開催され、ロコモ チャレンジ！推進協議会が協力した。イオンレイクタウンは年間来場者5000万人を超える国内最大級のショッピングモールだ。

25日に「水の広場」で「みんなでロコモチャレンジ！知って得するロコモティブシ

ンドローム対策」と題してロコモ チャレンジ！推進協議会の石橋英明委員がステージイベントを行い、運動と栄養の正しい知識について講演した。

日本一般用医薬品連合会、大塚製薬、味の素などのブース展示があり、ロコモ度テスト体験コーナーも設置され、食事や買い物に訪れた多くの人々がロコモ度テストを体験した。



※写真は読売新聞社提供

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3-24-1
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

制薬 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

LCA52 2017.3

各種病状解説や病院検索等がご利用いただけます。

[症状・病気をしらべる](#)

[専門医をさがす](#)

[よくある質問](#)

[ロコモティブシンドロームとは](#)

[骨と関節—電話相談室](#)

[日本整形外科学会の出版物](#)

[骨・軟部腫瘍相談コーナー](#)

[スポーツ医へのかかり方](#)

[運動器検診について](#)

医学生・研修医の方へ
整形外科医を志す方へ

マスコミ・行政の方へ
日整会から各種メディア・行政向けの情報です。

「ロコモ度テスト」はこちら!

[専門医・認定医名簿](#)

[学術集会のお知らせ](#)

[TOPICS](#)

[研修会のお知らせ](#)

[関連学会・研究会のお知らせ](#)

会員専用ページ
会員登録には会員IDとPasswordが必要です

会員登録に関するお問い合わせはこちら ▶

研修会オンライン申請

[主催者の方はこちら](#)

[審査委員の方はこちら](#)

[サーバーメンテナンスのお知らせ](#)

会員専用ページ [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](#)

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

デスマイド型線維腫症は、WHO腫瘍分類では局所浸潤性は強いが遠隔転移をしない線維芽細胞増殖性の軟部腫瘍で中間型に分類される。年間100万人中2-4人に発症する希少疾患であり(1)、腹腔内と腹腔外に発生し、腹腔外腫瘍の多くはβカテニン遺伝子の変異が発症原因とされ、腹壁、肩甲帯、臀部、四肢に好発する。

病理診断が必須であり、低悪性度軟部腫瘍との鑑別に注意を要するため、針生検で診断が不十分と考えられるときは切開生検を行うべきである。

広範切除による手術が治療の第一選択と考えられてきたが、術後の極めて高い再発率（20-70%）から、慎重な経過観察（wait & see）や薬物治療（NSAID、抗女性ホルモン薬、抗がん剤、分子標的治療薬）や放射線治療など、手術以外の治療法の有効性が報告され、選択されるようになってきている(2)。

患者の年齢・性別、腫瘍の発生部位・増大傾向にあるか、などの要因を患者ごとに総合的に評価して、ADL、QOLを最大限に維持、改善できる適切な治療法を選択する。

したがってデスマイド型線維腫症に対する診療は定式化して“正解”を得ることが困難な場合があり、厳密な意味での診療“アルゴリズム”にはなっていない。換言すれば、本アルゴリズムに基づいて、専門的集学的医療チームにより患者と相談して適切な判断のもとで診療手順を決定する必要がある。

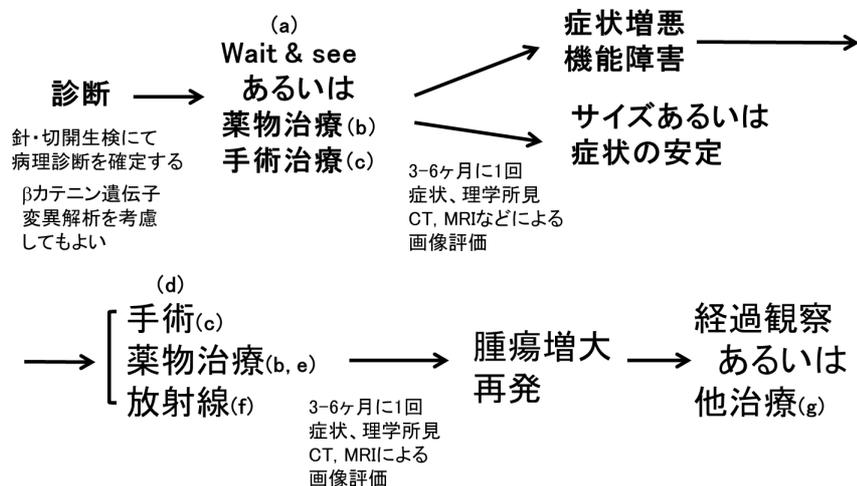
(1)Reitamo JJ Hayry P Nykyri E, et al. The desmoid tumor. I. Incidence, sex-, age- and anatomical distribution in the Finnish population. Am J Clin Pathol. 1982 Jun; 77(6):665-73.

(2)Gronchi A, Colombo C, Le Pechoux C, et al. Sporadic desmoid-type fibromatosis: a stepwise approach to a non-metastasising neoplasm--a position paper from the Italian and the French Sarcoma Group. Ann Oncol. 2014 Mar;25(3):578-83.

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
メソトレキサート+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.

別添4 (2)

II. 代表・分担研究報告

2. 腹腔外発生デスモイド型線維腫症診断におけるβカテニン染色の有用性に関する研究

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 准教授

研究協力者 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と病理診断された126症例に対して、βカテニンの免疫染色評価とCTNNB1変異解析を実施した。CTNNB1変異をコドン41あるいは45に有する72例中、βカテニン免疫染色の核内陽性は40.3%、細胞質陽性は50%であった。またwild typeを含めた126例全例の解析において核内陽性は66%、細胞質陽性は62%であった。デスモイド型線維腫症の病理診断に使用されることの多いβカテニンの免疫染色は感受性、特異性がそれほど高くないことから、CTNNB1変異解析の導入が必要であると考えられた。

A. 研究目的

腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診断には病理組織を用いてβカテニンに対する免疫染色による評価が実施されることが多い。しかし、臨床的にはデスモイド型線維腫と考えられてもβカテニン免疫染色の結果が陰性であることをよく経験する。一方、デスモイド型線維腫症ではβカテニン遺伝子 (CTNNB1) の変異がコドン41あるいは43に特異的に認められることがわかっている。本研究では、デスモイド型線維腫症症例に対して、βカテニン免疫染色を実施し、その結果とCTNNB1変異との関連を解析し、従来より臨床の現場で実施されているβカテニン免疫染色の診断における意義を明らかにすることである。適切にデスモイド型線維腫症の診断をつけることは、患者に適切な治療法を実施する上できわめて重要であり、患者の健康状態を維持、改善する厚生労働行政の課題解決となる。

B. 研究方法

「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」班への参加施設 (名古屋大学、新潟大学、国立がん研究センター中央病院、癌研有明病院、京都大学、岡山大学、九州大学) より、デスモイド型線維腫症と病理診断のついた症例を集積し、βカテニンに対する抗体を用いた免疫染色を実施した。抗体はBeta-Catenin Mouse Monoclonal Antibody (Novocastra™) を用いて、50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。

(倫理面への配慮)

患者の各種臨床因子、 β カテニン免疫染色解析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、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

研究代表施設、分担施設より計 126 例のデスマイド型線維腫症検体を集積した。内訳は名古屋大学 59 例、新潟大学 17 例、国立がん研究センター 23 例、岡山大学 15 例、九州大学 12 例であり、京都大学についてはプレパラートの送付がなかったため解析症例から除外した。CTNNB1 変異をコドン 41 あるいは 45 に有する症例は 72 例 (57%) であった。72 例中、 β カテニンの染色性について核内陽性は 40.3% (strong:2.8%, moderate 7%, weak 30.5%)、細胞質陽性は 50% (strong:2.1%, moderate 2.1%, weak 45.8%) であった。また wild type を含めた 126 例全例の解析において核内陽性は 66%、細胞質陽性は 62%であった。

D. 考察

本邦のデスマイド型線維腫症の診断には β カテニンの遺伝子変異解析は行われていない（平成 27 年度までの本研究事業により全国で臨床において解析・評価しているのは名古屋大学のみ）が、病理組織検体に対する β カテニンによる免疫染色評価は実施している施設が多い（平成 27 年度までの本研究事業により）。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。また、研究代表施設における β カテニン免疫染色陽性率は他家からの報告よりも低かった。使用する抗体により陽性率が異なる可能性が高く、今後、抗体間の評価が必要である。

E. 結論

腹腔外発生デスマイド型線維腫症を適切に診断することは治療法決定の上できわめて重要である。 β カテニンの免疫染色を実施している施設が多いが、特異性が高くないこと、

また使用する抗体によっては感受性も低くなることが予想され、診断に CTNNB1 の変異解析を導入する必要があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

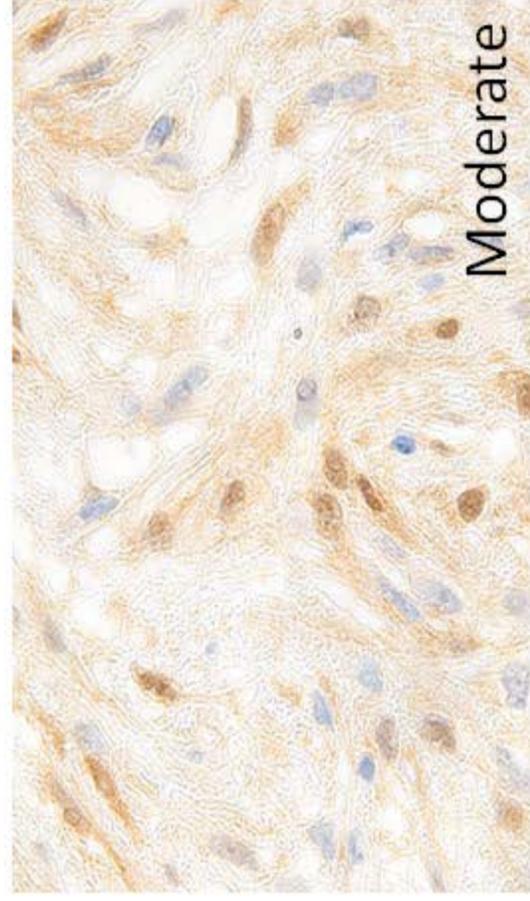
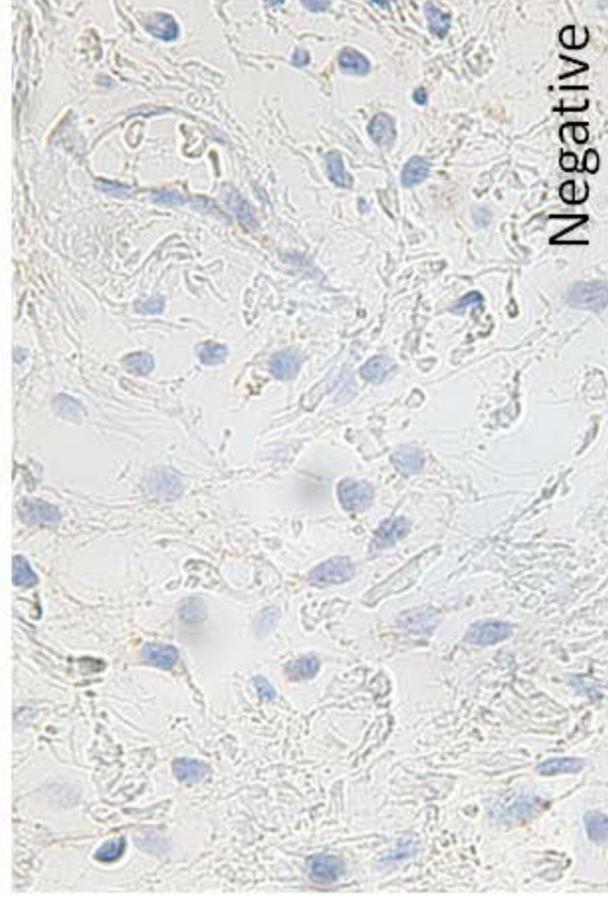


图1. β catenin染色性(核内)

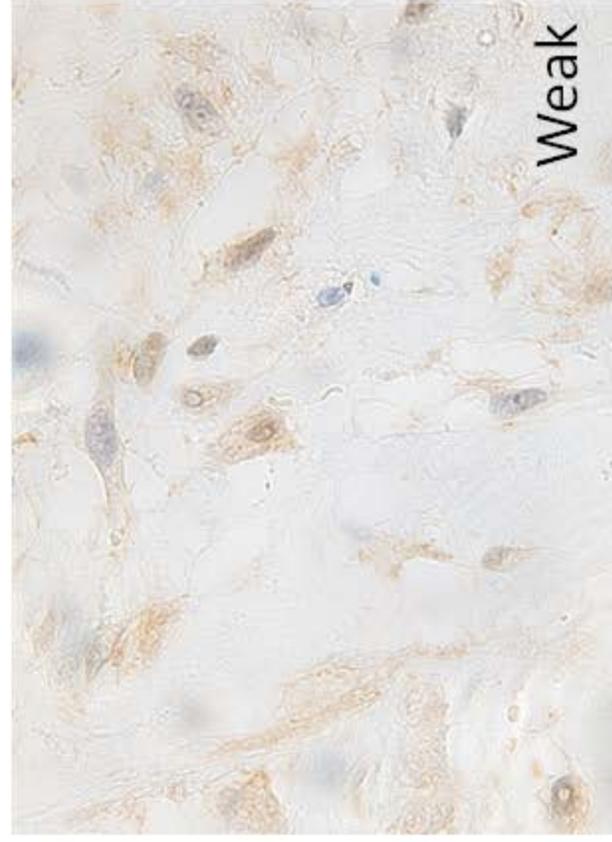
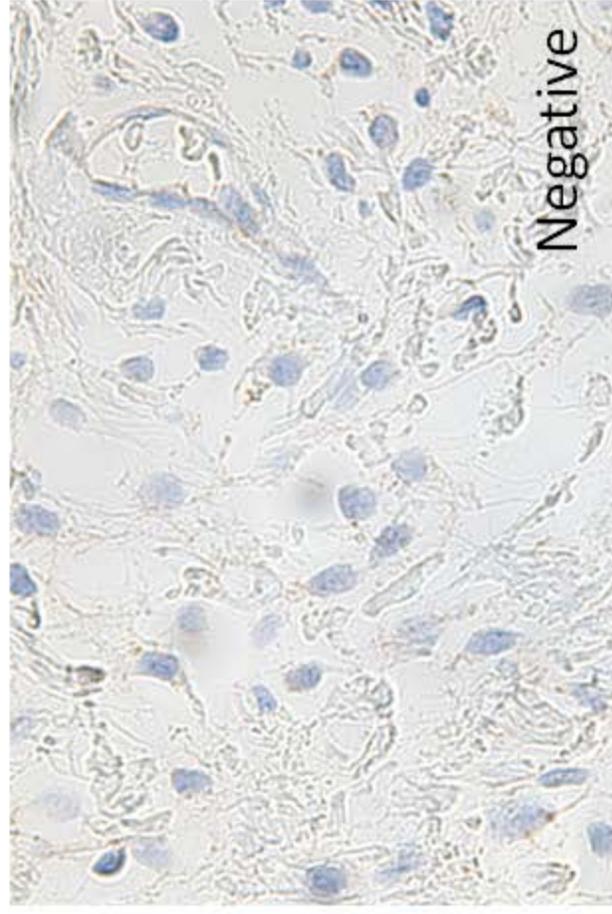


图2. β catenin 染色性(細胞質)

	Negative	Weak	Moderate	Strong
核内	43(59.7%)	22(30.5%)	5(7%)	2(2.8%)
細胞質	36(50%)	33(45.8%)	1(2.1%)	1(2.1%)

表1. β -catenin染色性(CTNNB1変異陽性例中)

	陰性 Negative	陽性 Weak, Moderate, and Strong
核內	83例(66%)	43例(34%)
細胞質	78例(62%)	48例(38%)

表2. β -catenin染色性(全例)

別添4 (3)

II. 代表・分担研究報告

3. 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

研究協力者 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

研究要旨

腹腔外発生デスマイド型線維腫症の腫瘍活動性、治療成績を予測する有用な因子、手法として、非リン酸化βカテニン抗体による免疫染色を実施した。対照として従来から実施されている通常のβカテニン免疫染色を行い、比較検討した。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(P=0.025)。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)。非リン酸化βカテニンの核内染色性評価は腫瘍の活動性、COX-2阻害剤治療の効果予測に有用である可能性が示された。

A. 研究目的

腹腔外発生デスマイド型線維腫症では手術後の高い再発率や薬物治療に対する治療効果予測の困難さが報告されている。診断において抗βカテニン抗体を使用した免疫染色が実施されている。このβカテニンの染色性が治療予後に関連するとの報告があるが、一定の結論にはいたっていない。またCTNNB1変異型が治療成績の予測因子になるとの報告があるが、解析がやや煩雑であることが欠点である。より簡便な免疫染色法によって治療成績を予測できれば、臨床において適用でき、患者に対して適切な治療法を選択することが可能となる。デスマイド型線維腫症診療ではβカテニンの遺伝子変異あるいはadenomatous polyposis coli (APC)遺伝子変異が発症に関与することがわかっている。これらの分子はβカテニンのリン酸化あるいはリン酸化したβカテニンの分解に関わっており、変異が生ずることによりβカテニンのリン酸化が起きなくなるあるいはリン酸化βカテニンの分解が不良となる。従来のβカテニンの免疫染色はリン酸化と非リン酸化双方を検出している。非リン酸化βカテニン発現のみを検出することで、分解されないβカテニンの多寡を評価し、臨床成績や腫瘍の正確を評価できる可能性がある。

本研究の目的は、デスマイド型線維腫症において従来から使用されている抗βカテニン抗体と非リン酸化βカテニン抗体により免疫染色を行い、診断と治療成績を予測する有用

な方法となるかを解析することである。

B. 研究方法

研究代表者施設において、腹腔外発生デスマイト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。

（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、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。

C. 研究結果

CTNNB1変異をコドン41あるいは45に有する症例は72例（57%）であった。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、moderate 22例、weak 6例、negative 0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、moderate 13例、weak 21例、negative 4例であった。βカテニン細胞質陽性は、21例でstrong、moderate 19例、weak 0例、negative 0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、moderate 13例、weak 21例、negative 0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。

D. 考察

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。簡便な免疫染色法により、

臨床経過を効果的に予測できれば、腹腔外発生デスマイド型線維腫症患者に利することは多い。 β カテニンが非リン酸化状態で存在することは、 β カテニンの分解が阻害され、核内移行が進むことで腫瘍原性が悪化することが推測される。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。

E. 結論

腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する非リン酸化 β カテニンによる免疫染色法は簡便であり、腫瘍の活動性やCOX-2阻害剤による治療反応性を予測する新しい手法となる可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(1)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

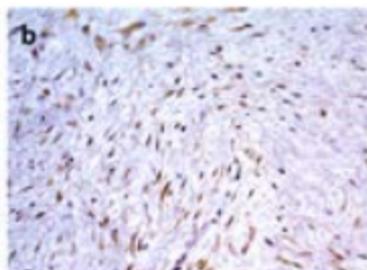
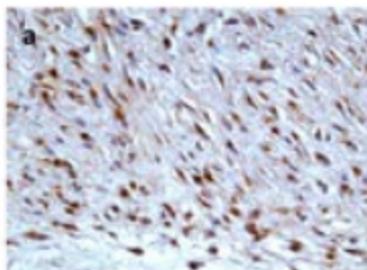
G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

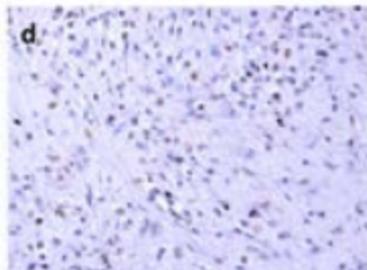
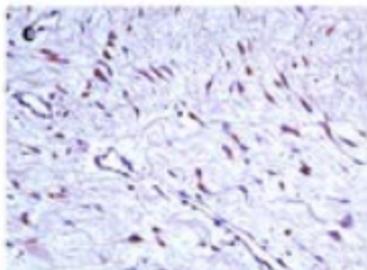
β -catenin

non-phospho β -catenin

strong
($>50\%$)



moderate
($>10\%, \leq 50\%$)



weak
($\leq 10\%$)

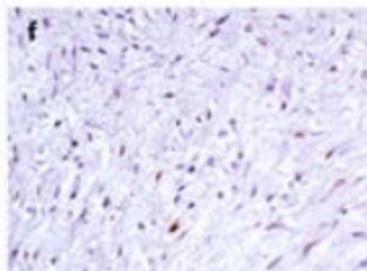
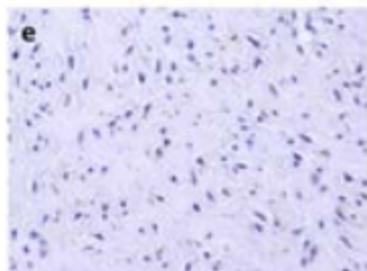


表 1. β カテニン、非リン酸化 β カテニン免疫染色結果と CTNNB1 変異

	Mutation status					<i>p</i> value
	WT	T41A	T41I	S45F	S45P	
β-catenin^a						0.43
weak	4	2	0	0	0	
moderate	8	12	1	1	0	
strong	6	3	0	2	1	
non-phospho β-catenin						0.025
negative	3	0	1	0	0	
weak	10	11	0	0	0	
moderate	4	6	0	2	1	
strong	1	0	0	1	0	

WT; wild type

^aNo cases showed negative

表 2. 核内 β カテニン、非リン酸化 β カテニン染色性と COX-2 阻害剤治療成績との関連

	Favorable group (n=20)	Unfavorable group (n=20)	<i>p</i> value
β-catenin			0.38
$\leq 10\%$	2	4	
$> 10\%$	18	16	
non-phospho β-catenin			0.022
$\leq 10\%$	16	9	
$> 10\%$	4	11	

^aNo cases showed negative

別添4 (4)

II. 代表・分担研究報告

4. 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 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

研究要旨

腹腔外発生デスマイド型線維腫症の発症遺伝子変異であるCTNNB1の変異型と手術を初めとした治療成績の間に関連があることが報告されている。本研究では本邦におけるデスマイド型線維腫症におけるCTNNB1変異型の保有率および変異型と手術成績の間に関連性があるかを解析した。CTNNB1変異解析を171例に対して実施し、その中で手術治療を実施した89例に関して解析を行った。CTNNB1変異を55例(62%)に認めた。再発を31例(35%)に認め、再発と関連する因子として若年齢($P=0.056$)、下肢発生($P=0.017$)が抽出された。CTNNB1変異型と再発率との間に有意な関連がなかった。

A. 研究目的

腹腔外発生デスマイド型線維腫症の発症には β カテニン遺伝子(CTNNB1)の特定コドン(41および45)における変異が関与していることが明らかとなっている。また、最近、CTNNB1の変異型がデスマイド型線維腫症に対する手術治療成績と関連することが報告されている。保存治療(COX-2阻害剤)についてもCTNNB1変異との関連を本研究代表施設から報告した(Hamada, Nishida et al, PLoS One 2014)。しかし症例数が少ないため、推奨度の高いエビデンスとはならない。本研究の目的は、本邦において腹腔外に発生したデスマイド型線維腫症と診断された症例におけるCTNNB1変異の保有率、タイプを明らかにし、主に手術治療成績との関連の有無を解析することである。

B. 研究方法

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。

(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

研究分担施設から集積された検体数は105例であり（新潟大学18例、国立がん研究センター25例、癌研有明病院30例、京都大学4例、岡山大学16例、九州大学12例）、その中でDNA抽出不良症例24例、臨床データのない1例を除くと80例が解析対象になった。また研究代表施設症例の91例を合わせて、計171例をCTNNB1解析対象とし、その中で手術実施症例89例を治療成績とCTNNB1変異との関連解析対象とした。手術実施89例の内訳は男性31例、女性58例、発生部位では体幹発生が多く、CTNNB1変異を55例（62%）に認めた。切除縁評価ではR0 42例、R1 44例、R2 3例であった。再発を31例（35%）に認め、再発と関連する因子として若年齢（ $P=0.056$ ）、下肢発生（ $P=0.017$ ）が抽出された。CTNNB1変異型と再発率との間に有意な関連がなかった。

D. 考察

デスマイド型線維腫症患者の予後に関連する因子として以前より年齢、腫瘍サイズ、発生部位が報告されてきた。近年、腫瘍発生に関連するCTNNB1の変異型が治療効果を予測する因子であると報告されている。特に手術についてはCTNNB1変異型の中で45Fを有する症例で予後不良と報告されている。しかし、今回の解析では45F変異とその他の変異型の間で治療成績に有意差を認めず、89例の症例数ではpower不足であった可能性が考えられた。研究対象となった89例の中で、CTNNB1変異を有すると判定された症例は62%にとどまり、病理診断の適切性さ、あるいはCTNNB1変異解析法（Sanger法）の偽陰性率についての検証が必要であると考えられた。

E. 結論

デスモイド型線維腫症と病理診断された症例中、CTNNB1 変異検出率は他国からの報告と比較して低率であったことは、病理診断の適切さの検証、CTNNB1 変異解析法の改善が必要と考えられた。また近年報告されている変異型と手術成績との間に有意な関連がなく、今後症例数を蓄積した解析が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

手術例89例

男性:31例、女性:58例

平均年齢36歳(4-70)

発生部位

切除評価:腫瘍遺残

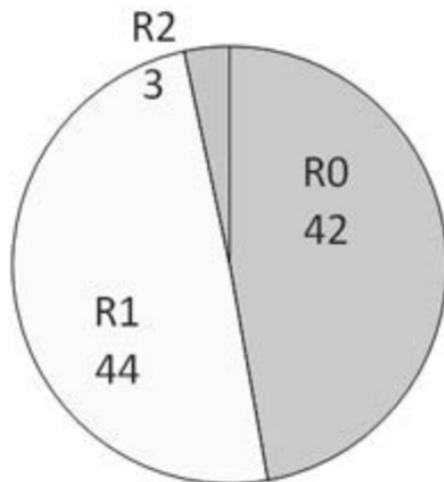
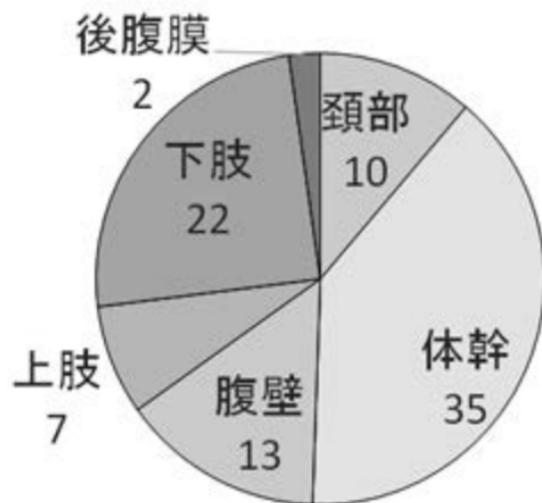
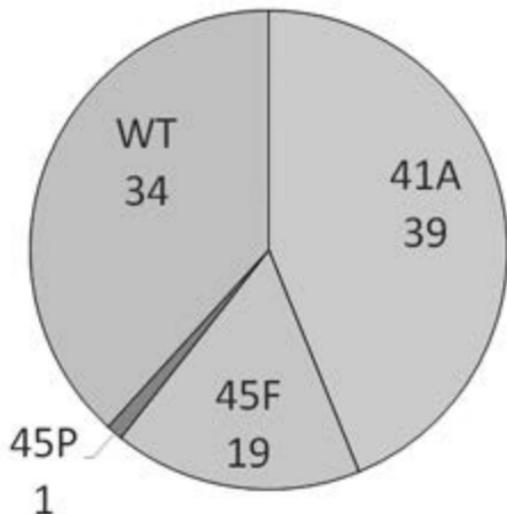


図1. 発生部位と手術による腫瘍残存量評価

CTNNB1変異型



再発の有無

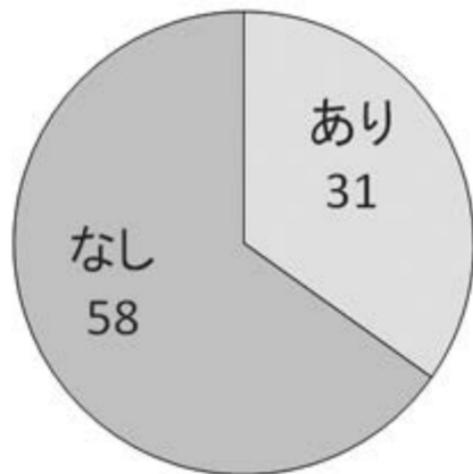


図2. CTNNB1変異型と再発

表1. 腫瘍再発の有無と臨床因子1

		再発		
		あり	なし	
性別	男	10	21	P=0.71
	女	21	37	
年齢		31.7	38.3	P=0.056
部位	頸部	2	8	P=0.017
	体幹	9	26	
	腹壁	1	12	
	後腹膜	1	1	
	上肢	4	3	
	下肢	14	8	

表2. 腫瘍再発の有無と臨床因子2

		再発		
		あり	なし	
腫瘍遺残	R0	42	21	P=0.12
	R1	44	37	
	R2	3		
CTNNB1 変異	41A	12	27	P=0.72
	45F	7	8	
	WT	12	22	

別添4 (5)

II. 代表・分担研究報告

5. 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

研究協力者 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

研究要旨

腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する治療の中心は手術治療であった。術後再発率がきわめて高く、再発後の治療方針について一定の方針は示されていない。本研究では術後再発をきたした症例に対する治療成績を解析した。再発例9例中5例(55.6%)が、非再発例では64例中22例(34.4%)が保存的加療に対しPDであり、再発例で抵抗性を示す症例が多い傾向となった($p=0.28$)。再発後PDであった5例には低用量MTX+VBLによる化学療法が施行され、全例SDとなった。再発例に対しては保存的治療である低用量MTX+VBL療法の有効性が示された。

A. 研究目的

腹腔外発生デスマイド型線維腫症では手術後の高い再発率を特徴とする。再発後の治療方針の確立は初回治療方針の決定と同様に患者にとってきわめて重要である。一方、再発後に腫瘍が安定化する症例や自然に縮小する症例がある。本研究ではデスマイド型線維腫症に対して手術治療を実施し、術後再発した症例の経過を明らかにし、再発腫瘍に対する有効な治療を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

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、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。

(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、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。

C. 研究結果

再発例では9例中5例（55.6%）が、非再発例では64例中22例（34.4%）が保存的加療に対しPDであり、再発例で抵抗性を示す症例が多い傾向となった（ $p=0.28$ ）。再発後PDであった5例には低用量MTX+VBLによる化学療法が施行され、全例SDとなったが1例に膝関節の伸展拘縮、1例に尖足拘縮が残存した。

D. 考察

他院術後再発例であっても、外科的手術の介入なく、最終的に全例局所コントロールは可能となった。当施設ではCTNNB1遺伝子変異型に基づいた治療を行っており、メロキシカム内服に抵抗性である場合、術後再発の報告が多いS45F変異例や下肢発生症例、および手術による機能障害が推測される症例では原則的に手術を避け、MTX+VBLによる化学療法を行っている。術後再発例においてもMTX+VBLにより局所コントロールを得られることが明らかとなった。腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診療アルゴリズムにおいて、再発例に関しても保存治療であるMTX+VBLの介入が有効であることが示され、今後症例数の蓄積を重ねることで“再発例に対する治療方針は？”の臨床的クエスチョンに対する推奨文として採用できる可能性が示された。2例で再発による機能障害を生じたことは今後の課題である。

E. 結論

他院手術治療後に再発した腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対する治療成績を明らかにした。再度の手術介入することなく、MTX+VBLを中心とした保存治療介入で局所コントロールが得られる可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

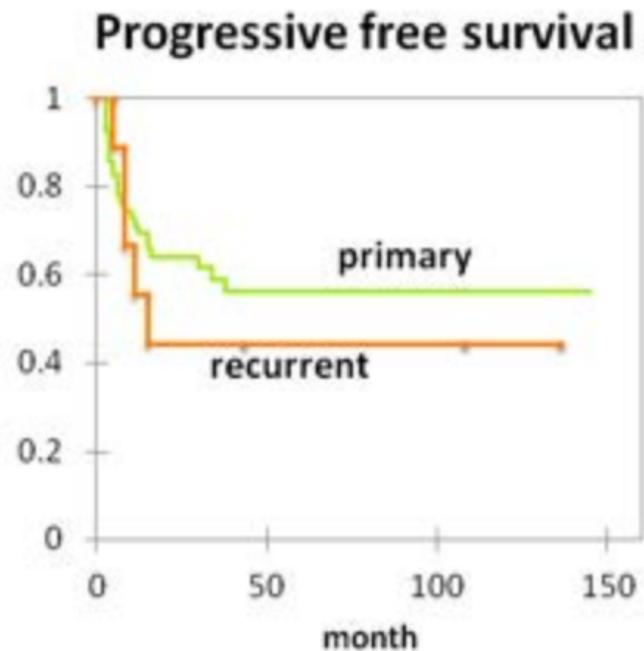
2. 学会発表

(1) 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モイド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

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

初回治療としての
保存治療
PD in 25/64
(39%)

術後再発腫瘍に
対する保存治療
PD in 5/9
(55.6%)



$p = 0.549$
(Log-rank test)

図1. 初回治療、術後再発症例に対する保存治療

表1. 術後再発症例

	sex	age	location	surgery institute	margin	CTNNB1 mutation	response* to conservative therapy
1	F	43	back	other	R0	wild type	SD
2	F	52	back	other	R0	N/A [†]	PR
3	F	20	lower extremity	other	R0	N/A [†]	PD
4	F	67	neck	other	R1	N/A [†]	PR
5	F	19	abdominal wall	our institute	R1	S45F	PD
6	M	15	neck	other	R1	S45F	PD
7	M	36	chest wall	other	R1	T41A	PD
8	M	25	back	other	R2	T41A	SD
9	M	3	lower extremity	other	R2	T41A	PD

57

* 保存的治療: 経過観察のみ、あるいは、COX-2阻害剤治療

表2. 術後再発症例に対して実施したMTX+VBL療法

	sex	age	site	CTNNB1 mutation	response* to conservative therapy	response to MTX + VBL	complication
3	F	20	lower extremity	N/A*	PD	SD	knee contracture
5	F	19	abdominal wall	S45F	PD	SD	
6	M	15	neck	S45F	PD	SD	
7	M	36	chest wall	T41A	PD	SD	
9	M	3	lower extremity	T41A	58 PD	SD	ankle & knee contracture

* 保存的治療: 経過観察のみ、あるいは、COX-2阻害剤治療

別添4（6）

II. 代表・分担研究報告

6. 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドライン作成にむけたクリニカルクエスチョンに関する研究

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 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

研究要旨

腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドラインを策定するためには重要臨床課題を明らかにし、その解決のためのクリニカルクエスチョンの設定が重要である。本研究では、デスマイド型線維腫症診療の専門家である当班班員により重要臨床課題の対するクリニカルクエスチョンを適切に設定することを目的とした。11のクリニカルクエスチョンを設定した。今後、これらのクリニカルクエスチョンに対する推奨文を作成するための文献検索、システマティックレビューを進めていく予定である。

A. 研究目的

デスマイド型線維腫症は、WHO腫瘍分類では局所浸潤性は強いが遠隔転移をしない線維芽細胞増殖性の軟部腫瘍で中間型に分類される。広範切除による手術が治療の第一選択と考えられてきたが、術後の極めて高い再発率（20-70%）から、慎重な経過観察（wait & see）や薬物治療（NSAID、抗女性ホルモン薬、抗がん剤、分子標的治療薬）や放射線治療など、手術以外の治療法の有効性が報告され、選択されるようになってきている。しかし、100万人に2-4人発症する稀な腫瘍であるため、診療ガイドライン策定に向けてのエビデンスが少ない。また、クリニカルクエスチョンに対する推奨文で作成された診療ガイドラインは海外でも確立されていない。

本邦における腹腔外発生デスマ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

めには、重要臨床課題に対するクリニカルクエスチョンを適切に設定し、システマティックレビューによるエビデンスの抽出、推奨グレード・推奨文の作成が必要となる。本研究の目的は重要臨床課題に関するクリニカルクエスチョンを設定することとした。

B. 研究方法

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）を抽出した。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等に分類した。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に絞り込んだ。

（倫理面への配慮）

クリニカルクエスチョン作成については、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

抽出された CQ は以下のごとくであった。

画像：

- ・デスモイドの特徴的な画像所見はなにか？
- ・再発の確認のため、最も有効な画像診断はなにか？ 再生検が必要か？

診断

- ・デスモイドの診断方法は？
- ・遺伝子検査は行うべきか？

予後

- ・予後因子は何か？

治療全般

- ・治療は必要か？
- ・保存的な経過観察は可能か？
- ・発生部位で治療法が異なるか？

薬物治療

- ・デスモイドの薬物療法の適応基準は？
- ・デスモイドの薬物療法の推奨される方法は？
- ・化学療法は有効か？
- ・どの段階で、薬物治療を開始すべきか？
- ・PR もしくは SD の場合、薬物治療の中止は可能か？

手術

- ・デスモイドの手術適応は？
- ・切除術は有効か？
- ・切除する際の推奨される切除縁は？デスモイドの切除方法は？広範切除は推奨される

か？切除の適切なマージンは何 cm か？

- ・関節近傍に発生した場合、機能温存のための腫瘍内切除は許容されるのか？

放射線

- ・デスモイドの放射線治療の適応は？放射線治療は有効か？
- ・デスモイドの放射線治療法は？（照射野 線量など具体的に）

経過観察

- ・デスモイドの経過観察の方法は？

上記の中で、重要臨床課題解決、患者に利する CQ の設定とする観点から

1. デスモイドの診断には 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。

D. 考察

腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診療ガイドライン策定に向けては重量臨床課題の抽出と CQ の設定が重要となる。腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診療を専門とする当班班員により CQ 設定を行った。稀な腫瘍であるためシステマティックレビューによるエビデンスレベル、導き出される推奨グレードは低いと考えられるが、希少疾患に対するガイドラインの策定は必要性が高いと考えられるようになった。設定された CQ に関して再度班員および軟部腫瘍診療ガイドライン策定委員と検討し、その後の文献検索、システマティックレビューに進める予定である。

E. 結論

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策定に向けてのクリニカルクエスチョンを設定した。今後文献検索、システマティックレビューを進める予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
西田佳弘	6. 骨・軟部腫瘍および腫瘍類似疾患 デスマイド型線維腫症	土屋弘行、他	今日の整形外科治療指針 第7版	医学書院	東京	2016	203
西田佳弘	トピックス：デスマイド型線維腫症に対する薬物療法	土屋弘行、他	今日の整形外科治療指針 第7版	医学書院	東京	2016	204

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishida Y, Hamada S, et al.	Simple resection of truncal desmoid tumors: A case series.	Oncol Lett.	12(2)	1564-1568	2016

その他

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
西田佳弘	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	日整会広報室ニュース	第109号	8	2017
西田佳弘	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	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	https://www.joa.or.jp/public/bone/algorithm.html		2017