

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西田 佳弘

平成30（2018）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向けた研究	-----1
西田佳弘	
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断におけるβカテニン免疫染色の意義に関する研究	-----8
西田佳弘、小池宏	
(資料) 解析結果図表	
2. 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カテニン免疫染色の有用性に関する研究	-----13
西田佳弘、酒井智久	
3. 腹腔外発生デスマイド型線維腫症の診断基準・重症度分類確立に関する研究	--17
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) 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診断基準と重症度分類	
4. 腹腔外発生デスマイド型線維腫症の診療アルゴリズム確立に関する研究	-----21
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) 日整会広報室ニュース、腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム、市民公開講座資料	
5. 腹腔外発生デスマイド型線維腫症の診療ガイドライン確立に関する研究	-----41
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、上田孝文、江森誠人、遠藤 誠、川島寛之、岡本 健、鬼頭宗久、五木田茶舞、小林英介、小林 寛、濱田健一郎、藤原智洋、松延知哉、吉田雅博、浜田俊介、酒井智久、小池 宏、清水光樹	
(資料) 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドライン推奨文とその強さ	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----49

別添 3

I. 総括研究報告書

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

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

腹腔外発生デスマイド型線維腫症の診療ガイドラインを策定するには、発症原因であるβ-カテニンの診断・治療において有する役割を明らかにする必要がある、β-カテニン免疫染色の診断における意義、活動性予測における非リン酸化β-カテニン免疫染色の有用性を明らかにした。難病であるため明確な診断基準と重症度分類が必要であり、本研究班で作成した原案を元に日本整形外科学会で承認された。また診療アルゴリズムについては日本整形外科学会ホームページ、広報ニュースを通じて広く発信できた。また最終目的である診療ガイドライン策定については Minds、図書館協会、日本整形外科学会の協力により 11 項目のクリニカルクエスチョンに関して文献検索・評価と統合を行い、推奨文とその強さの設定まで達成した。

研究分担者

川井 章 国立がん研究センター中央病院希少がんセンター センター長
戸口田淳也 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 教授
生越 章 新潟大学・医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター 特任教授
國定俊之 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授
松本嘉寛 九州大学大学院医学研究院 准教授
阿江啓介 公益財団法人がん研究会有明病院整形外科 部長
平川晃弘 東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 特任准教授

研究協力者

上田孝文 国立病院機構大阪医療センター整形外科 部長
江森誠人 札幌医科大学整形外科 講師
遠藤 誠 九州大学大学院医学研究院 助教
川島寛之 新潟大学大学院医歯学総合研究科整形外科 講師
岡本 健 京都大学臨床研究総合センター 准教授

鬼頭宗久 信州大学医学部附属病院整形外科 助教
 五木田茶舞 埼玉県立がんセンター 整形外科長
 小林英介 国立がん研究センター中央病院 医長
 小林 寛 東京大学大学院医学系研究科 整形外科 助教
 濱田健一郎 大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 助教
 藤原智洋 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教
 松延知哉 九州労災病院整形外科 骨軟部腫瘍外科部長
 山口直比古 聖隷佐倉市民病院 日本医学図書館協会
 吉田雅博 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 教授、日本医療機能評価機構医療情報サービス事業部 (M i n d s) 部長 兼任
 浜田俊介 名古屋大学医学部附属病院整形外科 医員
 酒井智久 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 大学院
 小池 宏 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 大学院
 清水光樹 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 大学院

A. 研究目的

デスマイド型線維腫症、特に腹腔外発生デスマイドは生命を脅かすことがほとんどない良性腫瘍である。しかし悪性腫瘍よりもきわめて高い術後再発率を示し、手術の有無にかかわらず甚大な機能障害を引き起こす。稀少疾患であり、効果的な治療法が未確立であり、かつ多科の医師によって診療されることが多いため不適切な診療が実施され、QOL の低下をきたす患者が多い。β-カテニン遺伝子 (CTNNB1) 変異は発症原因として報告されているだけでなく、治療成績にも関連していることが示唆されている。本研究ではデスマイド型線維腫症診療におけるβ-カテニン免疫染色、遺伝子変異型決定の果たす意義を明らかにし、デスマイド型線維腫症に対する診断基準・重症度分類の策定、診療アルゴリズムの作成、診断・治療ガイドラインの確立を目的とする。

B. 研究方法

(1) デスマイド型線維腫症におけるβ-カテニン免疫染色の意義解析：研究代表・分担施設より臨床病理学的にデスマイドと診断のついた検体(プレパラート)を集積し、β-カテニン免疫染色を実施し、診断に有用と言われていた核内陽性染色率を明らかにする。抗体の種類によって陽性率が異なることが予想されるため2種類の異なった抗体を使用してβ-カテニンの核内および細胞質の染色性を absent (0%), weak (1% to 9%), moderate (10% to 50%), or strong (51% to 100%) の4段階で評価し、陽性率を検討する。また核内陽性率と細胞質陽性率についても調査する。各種臨床因子・CTNNB1 変異型とβ-カテニン免疫染色との関連を統計学的に解析する。

(2) 非リン酸化β-カテニン免疫染色の有用性に関する解析：デスマイドにおいてはβ-カテ

ニンのリン酸化が起きないと、APC 複合体による分解ができず、 β -カテニンの核内集積が起こるとされている。したがって、非リン酸化 β -カテニンの染色性解析により、デスマイドの活動性を推測できると仮説をたて、研究代表者施設において、腹腔外発生デスマイド型線維腫症と病理診断され、COX-2 阻害剤治療を実施した 40 例（セレコキシブ 2 例、メロキシカム 38 例）を対象として、 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免疫染色を実施した。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。染色性と各種臨床成績、CTNNB1 変異型との関連を調査した。

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

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

(5) 診療ガイドラインの策定：平成 28 年度に抽出したデスマイド診療における重要臨床課題にもとづき、クリニカルクエスチョンを決定する。また、各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(SR)を実施するために日本整形外科学会を通して SR 委員を新規選定する。文献検索は図書館協会に依頼し、文献の評価と統合、推奨文の作成を SR 委員と本班研究班員の協力によって実施する。難病情報センターホームページへの掲載、NPO 法人鶴舞骨軟部腫瘍研究会－患者会 SNS を通した患者への情報発信を図る。

(倫理面への配慮)

患者の各種臨床因子・治療成績に関わる調査、 β カテニン免疫染色解析については個人情報取り扱いに十分注意し、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）に準じ、遺伝子変異型解析についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 20 年 12 月 1 日一部改正）に準じ、名古屋大学医学系研究科倫理委員会の承認および研究参加者の書面での同意を得た上で行った。また、研究分担施設での倫理委員会の承認を得た上で行った。

C. 研究結果

(1) 研究代表・分担施設よりデスマイドと診断された 113 症例を集積し、 β -カテニン免疫染色を実施した。94 例(83%)で核内陽性所見が得られ、45F 遺伝子変異において強い陽性像を認めた。細胞質染色は 45F、41A において wild type より強い陽性所見を認めた。CTNNB1

変異解析で hot spot に変異を認めた 54 例中、5 例(10.2%)では核内陰性所見であった。抗体の種類を変えて実施した場合、デスマイドにおける核内陰性率はより高くなった(30%)。核内染色性と各種臨床因子との間に有意な関連を認めなかった。CTNNB1 変異型と染色性の関連については、S45F 型で核内陽性が強く ($P < 0.01$)、細胞質染色性については T41A と S45F が wild type と比較して有意に強く染まった ($P < 0.01$)。

(2) 研究代表施設で前向きにメロキシカム治療を実施したデスマイド 40 例を対象とした。男性 16 例、女性 24 例、平均年齢は 41.7 歳 (中央値 36 歳、10-87 歳)、発生部位は腹壁 10 例、他の体幹部 11 例、四肢 15 例、頸部 4 例であった。腫瘍の最大径の平均は 7.6cm、平均経過観察期間は 29.6 ヶ月 (2-104 ヶ月)、メロキシカムの RECIST による治療効果判定は、CR(complete remission)1 例、PR(partial remission)12 例、SD(stable disease)7 例、20 例が PD(progressive disease)であった。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 ($P=0.38$)。非リン酸化 β カテニン染色による核内陽性像は、CTNNB1 変異解析による hot spot 陽性症例で有意に多く認められた。非リン酸化 β -カテニンの染色性と臨床因子との関連解析では、年齢が若いほど染色性が強く ($P=0.013$)、サイズが大きいほど染色性が強い傾向があった ($P=0.081$)。

(3) 診断基準として通常の病理学的診断と CTNNB1 あるいは APC 遺伝子変異特定による診断項目を設けた。重症度分類は機能障害と痛みを中心に軽症・中等症・重症に分類し、研究代表者が原案を作成、研究分担者からの意見を参考に訂正した。分担者からは「重症度に関しては、判定する医師でのバラつきをできるだけ出ないようにした方が良い。削除している文章に身障者等級に関する文があるが、これも併記してはどうか。もしくは参考文献として欄外に記載するなど。中等度が 5 級相当からという点は賛成。」などの意見が出た。これに外部の病理医にコンサルトして修正した案を日整会骨軟部腫瘍委員会に提出して意見を受けた。委員からは「診断項目の 2 がやはり気になる。「デスマイドに特異的な β カテニン遺伝子 (エクソン 3 のコドン 41 あるいは 45 にホットスポットを有する)・APC 遺伝子変異を確認」というのは国際的にも充分受け入れられる診断項目か?もし、受け入れられる項目であったとしても、この遺伝子検査が精密に行うことのできる施設はあるか?」などの意見があり、適宜修正した後に理事会へ提出し、承認された。

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

(5) クリニカルクエスチョンを 11 項目作成した。本研究班員をガイドライン策定委員とし、

SR 委員と協力して図書館協会によって抽出された文献の 1 次・2 次スクリーニングを実施し、最終的に絞った論文について評価と統合、推奨文の作成と推奨度の決定を全員の投票によって行った。

CQ1. デスマイドの診断には β カテニン遺伝子変異解析が有用か

7 文献に関して文献の評価と統合を行い、推奨文は、デスマイド型線維腫症の診断に CTNNB1 変異解析を行うことを弱く推奨する、とした。

CQ2. COX-2 阻害剤治療は無治療と比較して有効か

5 論文に関して論文の評価と統合を行い、推奨文は、デスマイド型線維腫症患者治療に COX-2 阻害剤の使用することを弱く推奨する、とした。

CQ3. 腫瘍が増大しない場合に薬物治療を中止してよいか

12 論文に関して評価と統合を実施し、薬物治療により腫瘍が SD になった場合、各種治療による SD 継続期間を考慮した上で治療を中止することを弱く推奨する、とした。

CQ4. 手術治療は有用か

10 論文に関して評価と統合を実施し、デスマイド型線維腫症の存在で困っている患者に手術治療を行うことを弱く推奨する、とした。

CQ5. 手術では広範切除が辺縁切除と比較して推奨されるか

7 論文に関して評価と統合を実施し、推奨文は、デスマイド型線維腫症の手術では辺縁切除が弱く推奨される、とした。

CQ6. 放射線治療は有用か

7 論文に関して評価と統合を実施し、推奨文は、デスマイド型線維腫症に対して無治療経過観察、手術や薬物治療実施が不適切な場合、放射線治療を行うことを弱く推奨される、とした。

CQ7. 発生部位は手術の治療成績の予後規定因子となるか

10 論文に関して評価を行い、推奨文は、手術を実施する場合、発生部位と再発率に関連があることを踏まえて行うことを弱く推奨する、とした。

CQ8. 発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか

8 論文に関して評価を行い、推奨文は、薬物療法の効果に関して発生部位を考慮しないで実施することを弱く推奨する、とした。

CQ9. 低用量 MTX+VBL 抗がん剤治療は有用か

9 論文に関して評価を行い、症例を選べば MTX+VBL 療法は行うことを弱く推奨する、とした。

CQ10. DOX を中心とした抗がん剤治療は有用か

6 論文に関して評価を行い、他の治療に抵抗性のデスマイド型線維腫症に対して DOX を中心とした化学療法を行うことを弱く推奨する、とした。

CQ11. 分子標的薬は有用か

10 論文に関して評価を行い、推奨文は、難治性デスマイド型線維腫症患者に分子標的治療薬を投与することを弱く推奨する、とした。

D. 考察

デスマイド型線維腫症の病理診断では、通常の顕微鏡学的所見に加えて β -カテニン免疫染色による核内への陽性染色性が重要な確定診断の所見と考えられている。核内の陽性染色がないことでデスマイドとは診断できないとの病理診断レポートを記載する病理医が散見される。今回の結果で β -カテニン免疫染色はデスマイド診断において偽陰性である症例が少なからずあることが明らかとなった。また抗体によっても陽性率が異なることが判明した。逆に β -カテニン染色によって陽性が得られる他の腫瘍として孤立性線維性腫瘍、子宮内膜間質肉腫、滑膜肉腫、線維肉腫、明細胞肉腫が報告されている。Amary らはデスマイド型線維腫症に対する β -カテニン免疫染色は全例に陽性であったが類似疾患でも 72%に陽性であり、特異性は高くないことを報告している (Am J Surg Pathol 2007)。デスマイド診断においては β -カテニン免疫染色は補助的役割であり、今後 CTNNB1 変異解析など、より診断を確定できる手法を使用する必要性があると考えられた。

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

欧米ではデスマイドが疑われる症例は全例 CTNNB1 の変異解析を実施している施設があり、特に軟部腫瘍を診療する専門センターでは実施されていることが多い。本邦では実施している施設は限られているため、遺伝子解析の項目を診断基準に入れることに関しては意見が分かれた。しかし現在のゲノム医療の発展を考えた場合、今後診療に取り入れられるのは確実と考えられ、診断基準に採用した。四肢発生や主要神経に近接して発生した場合などは重篤な機能障害の原因となることが多い。患者間で症状に大きな違いがあるため、重症度分類を確立することは、治療方針の決定には非常に重要である。また難病行政におけるデスマイドの今後を考えた場合にも重症度の違いを明確にしておくことは有意義であると考えられた。

平成 28 年度に作成、日本整形外科学会で承認された診療アルゴリズムの内容を知ってもらう必要がある。平成 29 年度に日本整形外科学会広報室ニュースと市民公開講座にて情報の発信を試みた。今後、研究代表者の運営する NPO 法人鶴舞骨軟部腫瘍研究会ホームページ

等を通して、アルゴリズムの内容を周知していく必要がある。

デスモイド型線維腫症は希少疾患であるため、エビデンスレベルの高い論文がほとんどなく、治療薬については保険適用となっていない。また発生部位が多彩であることから症例ごとに治療方針が異なることが多い。しかし、希少疾患に対して一定のガイドラインを患者・家族・診療担当医に示すことには大きな意義がある。今回の推奨文により、希少疾患診療に不慣れな医師や情報が不足している患者・家族に対して有用な情報を提供できると考えられた。

E. 結論

デスモイド型線維腫症に対する診療アルゴリズム、診断基準・重症度分類作成について達成できた。診療ガイドラインについても推奨文作成、推奨の強さまで決定できた。

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

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

Diagn Pthol. 2017; 12 (1): 66

2. 学会発表

(1)Yoshihiro Nishida.

Introductory Lecture: Multidisciplinary approach to desmoid-type fibromatosis
19th International Society of Limb Salvage General Meeting
Kanazawa (Japan) 2017. 5. 10-12 (Day2)

(2)西田佳弘, 浦川浩, 新井英介, 生田国大, 浜田俊介, 酒井智久, 石黒直樹
デスモイド型線維腫症患者に対する前向き R1 切除の臨床成績
第 50 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2017. 7. 13-14 (Day1) 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

別添 4 (1)

II. 代表・分担研究報告書

1. 腹腔外発生デスモイド型線維腫症診断における β -カテニン免疫染色の意義に関する研究

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の病理診断において、 β -カテニンの免疫染色による核内染色像が診断の手段として用いられている。しかし陰性所見を呈するデスモイド型線維腫症を経験する。本研究では2種の β -カテニン抗体を用いた染色性を評価し、陰性率、各種臨床因子やCTNNB1変異型との関連を解析した。 β -カテニン核内染色性は20例(18%)で陰性を示し、細胞質染色性は9例で陰性(8%)であった。他の抗体を使用した染色でも30%において核内陰性であった。デスモイド型線維腫症の診断において、 β -カテニンの免疫染色だけにたよるのではなく、CTNNB1変異解析の導入を考慮する必要があると考えられた。

A. 研究目的

デスモイド型線維腫症の病理診断において、 β -カテニンの免疫染色による核内染色像が診断の手段として用いられている。しかし画像を含む臨床所見と標準的な病理所見、また β -カテニン遺伝子(CTNNB1)変異陽性でデスモイド型線維腫症と考えられる症例でも、 β -カテニン免疫染色で核内の陽性染色像が認められない症例を経験する。本研究では、デスモイド型線維腫症診断における β -カテニン免疫染色の有用性を評価すること、 β -カテニン染色性と各種臨床因子、CTNNB1変異型との関連性を解析することを目的とした。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

1997年から2017年までに研究代表・分担6施設(名古屋大学、国立がん研究センター中央病院、新潟大学、岡山大学、九州大学、がん研有明病院)においてデスモイド型線維腫症と診断のついた113例を集積した。家族性大腸腺腫症症例は含まれていなかった。113例に対して β -カテニン染色をDAKO mouse monoclonal antibody, M3539を使用して実施した。106例については β -カテニン染色をNovocastra mouse monoclonal antibodyを使用しても実施した。凍結標本あるいはプレパラートからDNAを抽出し、CTNNB1の変異hot spotを含

む 2 種の異なったプライマーペアを作成し、PCR にて増幅し、ダイレクトシーケンスにて塩基配列を決定した。β-カテニンの核内および細胞質の染色性を absent (0%), weak (1% to 9%), moderate (10% to 50%), or strong (51% to 100%) の 4 段階で評価し、各種臨床因子・CTNNB1 変異型との関連を統計学的に解析した。

(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

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

D. 考察

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

2012)。これらの結果はデスモ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性があると考えられた

E. 結論

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

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

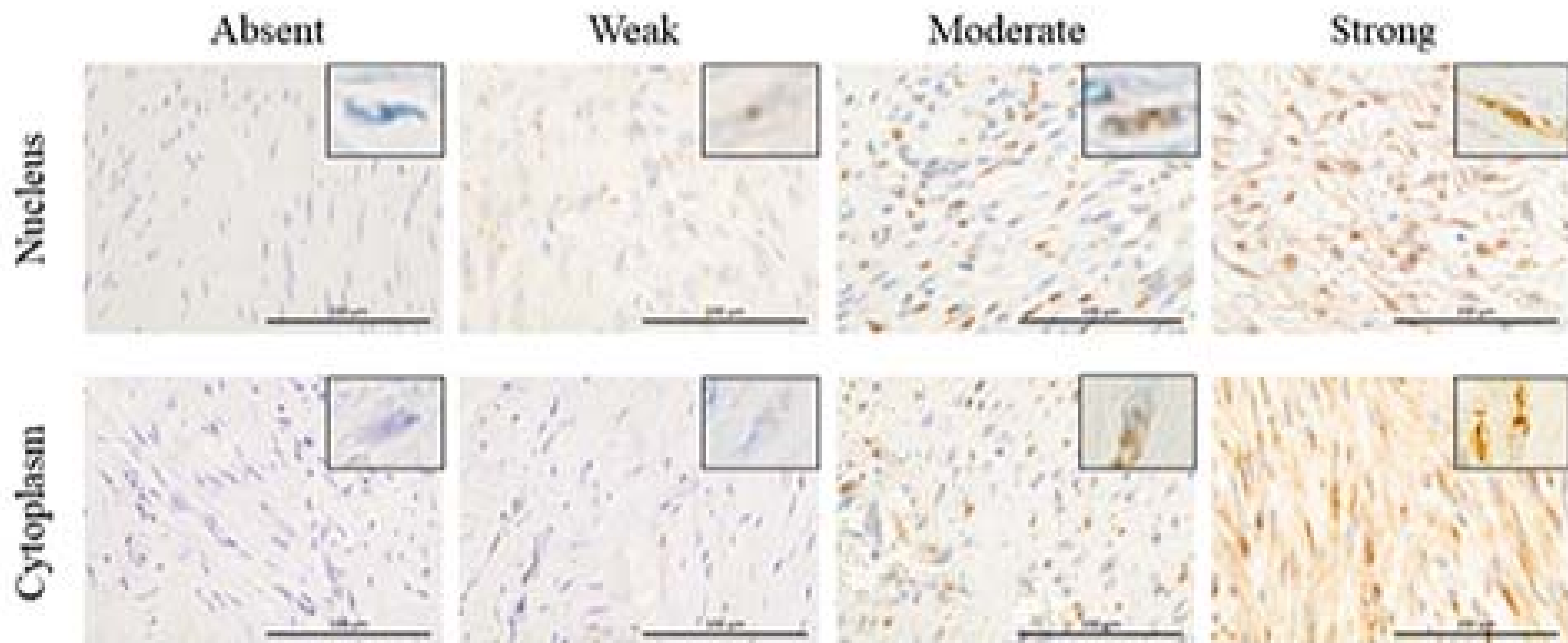


図1. デスモイド型線維腫症におけるβ-カテニン免疫染色

表 1. *CTNNB1* 変異型と β -カテニンの染色性

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

^a Chi-square test

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

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

^a Chi-square test

別添4 (2)

II. 代表・分担研究報告書

2. 腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対する非リン酸化β-カテニン免疫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

デスモイド型線維腫症の病理診断にβ-カテニンの免疫染色による核内陽性所見が有用であるとされる。デスモイドにおけるβ-カテニンの核内集積の原因の1つはβ-カテニンのリン酸化の障害にあると考えられていることから非リン酸化状態にあるβ-カテニンを検出することでデスモイドの活動性をより一層反映されると考えられる。本研究ではCOX-2阻害剤治療を実施した40例に対して通常のβ-カテニンと非リン酸化β-カテニンの免疫染色を行い、各臨床因子・成績との比較を行った。非リン酸化β-カテニンの陽性像とCOX-2阻害剤による治療成績との間に有意な相関を認め、またCTNNB1の変異型との間にも関連性を認めた。非リン酸化β-カテニン免疫染色はデスモイドの活動性を示すよい指標になる可能性が示された。

A. 研究目的

腹腔外発生デスモ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変異型が各種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り、本邦では標準的な診断方法となっていないことが欠点である。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、臨床において応用でき、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。デスモイド型線維腫症診療ではβ-カテニンの遺伝子(CTNNB1)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部位、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-カテニンを評価し、臨床成績や腫瘍の性格を評価できる可能性がある。本研究の目的は、デスモ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、腹腔外発生デスモイド型線維腫症と病理診断され、COX-2 阻害剤治療を実施した 40 例（セレコキシブ 2 例、メロキシカム 38 例）を対象とした。家族性大腸腺腫症の患者は含まれなかった。COX-2 阻害剤の治療効果は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) に従って評価した。免疫染色は β -カテニンおよび非リン酸化 β -カテニン抗ヒトモノクローナル抗体を用いて実施した。染色性は核内と細胞質に分けて実施し、陽性度により Strong, Moderate, Weak, Negative の 4 群に分類した。全例凍結腫瘍検体あるいはプレパラート検体を使用して CTNNB1 変異解析を行った。凍結標本あるいはプレパラートから DNA を抽出し、CTNNB1 の変異 hot spot を含む 2 種の異なったプライマーペアを作成し、PCR にて増幅し、ダイレクトシーケンスにて塩基配列を決定した。（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

男性 16 例、女性 24 例、平均年齢は 41.7 歳（中央値 36 歳、10-87 歳）、発生部位は腹壁 10 例、他の体幹部 11 例、四肢 15 例、頸部 4 例であった。腫瘍の最大径の平均は 7.6cm（中央値 7.5cm、2.3-14.4cm）、放射線治療、他の化学療法を受けた患者は含まれていなかった。平均経過観察期間は 29.6 ヶ月（2-104 ヶ月）、RECIST による評価は、1 例 CR(complete remission)、12 例で PR(partial remission)、7 例で SD(stable disease)、20 例で PD(progressive disease)であった。CTNNB1 変異解析では 22 例(55%)に hot spot 変異を認め、17 例(43%)は T41A、3 例(8%)は S45F、T41I と S45P をそれぞれ 1 例に認めた。40 例中、 β -カテニンの染色性について核内陽性評価は 12 例で strong、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。非リン酸化 β -カテニンの染色性と臨床因子との関連解析では、年齢が若いほど染色性が強く (P=0.013)、サイズが大きいほど染色性が強い傾向があった (P=0.081)。

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り、骨軟部腫瘍領域でも各種抗体が用いられ、診断に有用な手法となっている。最近では遺伝子変異解析技術が進み、臨床の現場でも適用されつつあるが、稀な疾患においては研究レベルで実施されているのが現状である。したがって、簡便な免疫染色法により、臨床経過あるいは各種治療成績を効果的に予測できれば、臨床現場で応用可能となり、患者に対しても貴重な情報を提供することができる。本研究により、非リン酸化 β -カテニン免疫染色がより臨床像を反映することが示唆された。デスマイド型線維腫症の発症に β -カテニンの遺伝子 (CTNNB1) 変異が関与していることが報告されている。特に CTNNB1 の変異により β -カテニンのリン酸化が阻害されると、その分解も阻害され、 β -カテニンが安定化して核内に集積し、TCF/LEF と結合体を形成して、標的遺伝子を活性化する。この活性化がデスマイド型線維腫症でも腫瘍形成、増殖、進展に関与していると考えられている。したがって単なる β -カテニンを染色する抗体よりも、安定化した β -カテニンを反映する非リン酸化 β -カテニンを認識する抗体を用いた方がデスマイドの病態を反映すると予測される。本研究結果により、非リン酸化 β -カテニン抗体による免疫染色が、COX-2 阻害剤の効果の有用な予測因子になることが明らかとなり、また CTNNB1 の変異型とも関連することが判明し、腫瘍が活動的であるかの判断基準として有用であることが示唆された。

E. 結論

非リン酸化 β -カテニン免疫染色は、通常の β -カテニンによる免疫染色と比較して、よりデスマイド型線維腫症の活動性を反映していると考えられる。免疫染色は臨床の現場で簡便に実施できるため、今後患者への情報提供や治療の選択肢決定に有用となる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

fibromatosis.

Diagn Pthol. 2017; 12 (1): 66

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

別添4 (3)

II. 代表・分担研究報告書

3. 腹腔外発生デスマイド型線維腫症の診断基準・重症度分類確立に関する研究

研究代表者

西田佳弘 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 准教授

研究分担者

川井 章 国立がん研究センター中央病院希少がんセンター センター長

戸口田淳也 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 教授

生越 章 新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター 特任教授

國定俊之 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授

松本嘉寛 九州大学大学院医学研究院 准教授

阿江啓介 公益財団法人がん研究会有明病院整形外科 部長

平川晃弘 東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 特任准教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

成することで治療アルゴリズムへの反映、難病行政への適応を図ることである。

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

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

D. 考察

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

E. 結論

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

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

腹腔外発生デスマイド型線維腫症

<診断基準>

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

<診断のカテゴリー>

Definite : 1 + 2 を満たすもの

Probable : 1 あるいは 2 を満たすもの

Possible : 3

診断項目

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

A 症状

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

B 検査所見

1. 画像検査所見

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

2. 病理所見

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

C 鑑別診断

線維肉腫、線維腫、瘢痕

D 遺伝学的検査

1. β カテニン遺伝子あるいは APC 遺伝子の変異

<重症度分類>

下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

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

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

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

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

別添 4 (4)

II. 代表・分担研究報告書

4. 腹腔外発生デスマイド型線維腫症の診療アルゴリズム確立に関する研究

研究代表者

西田佳弘 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 准教授

研究分担者

川井 章 国立がん研究センター中央病院希少がんセンター センター長

戸口田淳也 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 教授

生越 章 新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター 特任教授

國定俊之 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授

松本嘉寛 九州大学大学院医学研究院 准教授

阿江啓介 公益財団法人がん研究会有明病院整形外科 部長

平川晃弘 東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 特任准教授

研究要旨

平成 28 年度本事業において、腹腔外発生デスマイド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。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、日本整形外科学会理事会で承認されたものを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可能）、平成 29 年度、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）に掲載された。また本アルゴリズム内容をデスマイド患者に発信するために市民公開講座でも内容を紹介した。

A. 研究目的

デスマイド型線維腫症は、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、手術以外の保存的治療法が選択されるようになってきた。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、本研究では、診療ガイドライン策定のための前段階として平成 28 年度本事業において確立した診療アルゴリズムを医師や患者に広く発信することを目的とした。

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

診療アルゴリズムの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。患者・家族を中心とした市民公開講座の開催にあたっては個人情報取り扱いに十分注意した。

C. 研究結果

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

D. 考察

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

E. 結論

本研究班で作成し、日本整形外科学会で承認された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広報ニュースや市民公開講座などを通して情報発信することができた。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

(1) Multidisciplinary approach to desmoid-type fibromatosis

Yoshihiro Nishida

19th International Society of Limb Salvage General Meeting, Kanazawa (Japan)

2017. 5. 10-12 (Day2)

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

デスマイト型線維腫症患者に対する前向き R1 切除の臨床成績

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし



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

日本整形外科学会副理事長 大川 淳

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

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
- ・腹腔外発生デスマ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、ランチョンセミナー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ひます。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。よろしくごお願い申し上げます。

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

で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と思われる。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

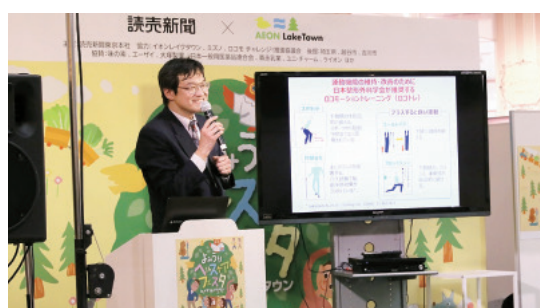
よみうりヘルスケアフェスタでロコモ啓発

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

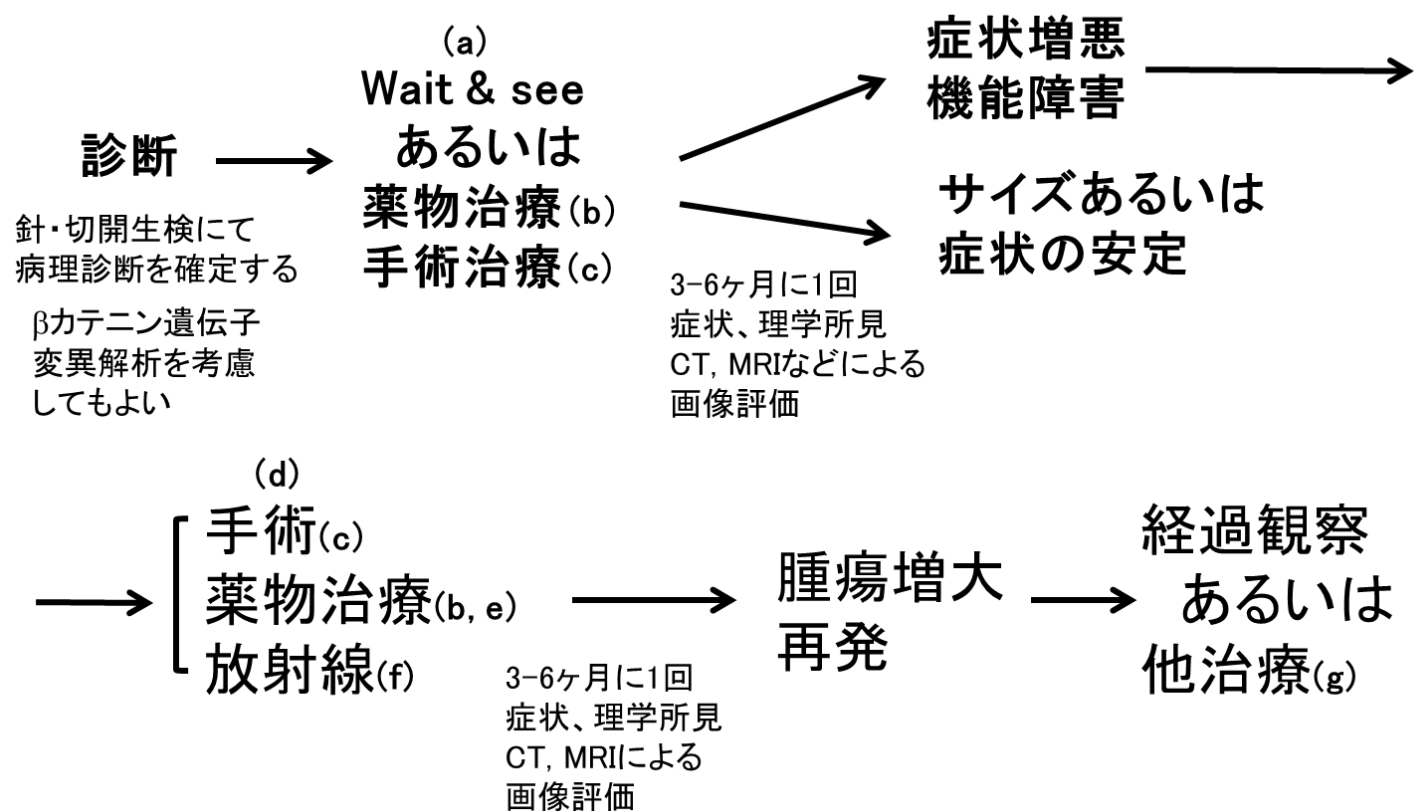
製造販売
大正製薬株式会社
〒170-8633 東京都豊島区高田3-24-1

LCA52 2017.3

腹腔外発生デスモイド型線維腫症診療アルゴリズム

「腹腔外発生デスモイド腫瘍患者の実態把握および
診療ガイドライン確立に向けた研究」班

(腹腔内発生は本アルゴリズムでは対象としない)



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

文献

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

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



腹腔外デスモイド型線維腫症の 診療アルゴリズム



名古屋大学整形外科 西田佳弘

主催：特定非営利活動法人鶴舞骨軟部腫瘍研究会
後援：名古屋大学整形外科



希少疾患 ≡ 難病、難治性疾患

欧州希少疾患協議会 (EURORDIS) : 希少疾患全体で人口の6-8%

日本の難病法対象人口150万人 : 人口の約1%



日本における希少疾患対策=難病対策

今日のお話

希少疾患診療について

診療ガイドラインとは

デスモイド型線維腫症の診療アルゴリズム

デスモイド型線維腫症の診療ガイドライン

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

1972年 : 「難病対策要綱」 調査対象8疾患
医療費負担軽減4疾患

2009年 : 医療費助成対象を56疾患に拡大

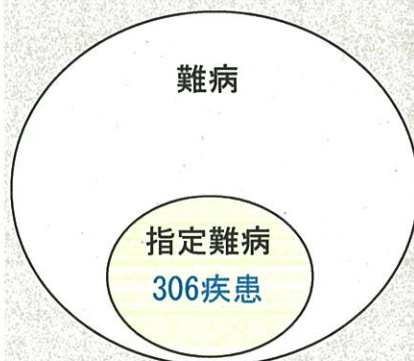
2014年5月 : 難病法成立

2014年10月 : 指定難病110疾患

2015年1月 : 難病法施行

2015年7月 : 指定難病306疾患

希少疾患診療について



難病

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

指定難病

患者数が一定以下
(人口の0.1%以下)
客観的な診断基準が確立

希少疾患とは



全米で患者数が20万人未満の疾患を
希少疾患



人口比でおよそ0.06%



人口比でおよそ0.05%



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



問題点



問題点

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

結果

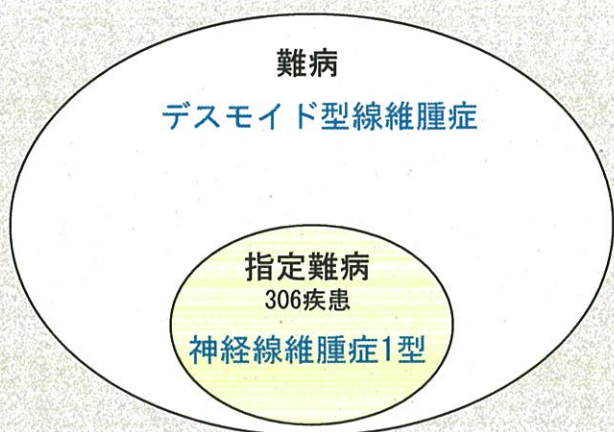
不適切な治療、機能障害・QOL低下

診療ガイドラインとは



診療ガイドラインとは

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



デスマイド型線維腫症

難しくよくわからない？



まずデスマイド腫瘍診療の流れを
わかっていただく



「診療アルゴリズム」と言います



デスマイド型線維腫症＝希少疾患

治療方針＝ガイドラインなし

医療者・患者が参照できるガイドライン必要

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

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

診療の流れ



「診療アルゴリズム」

いたるところに疑問が出てきます

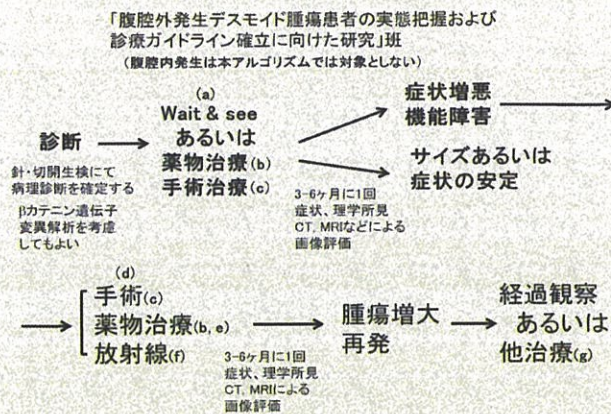
これをクリニカルクエスチョンと言います

これに対する推奨文が、ガイドラインです

したがって診療ガイドラインは



腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム



ガイドライン推奨文 推奨度分類

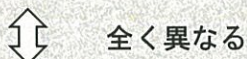
- A : 科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
- B : 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- C1 : 科学的根拠はないが、行うよう勧められる
- C2 : 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
- D : 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

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

デスマイドに対する推奨文は おそらく、Cが多い

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

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



骨肉腫において抗癌剤治療は必要か?

→抗癌剤治療は必要である (推奨度A)

文献

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

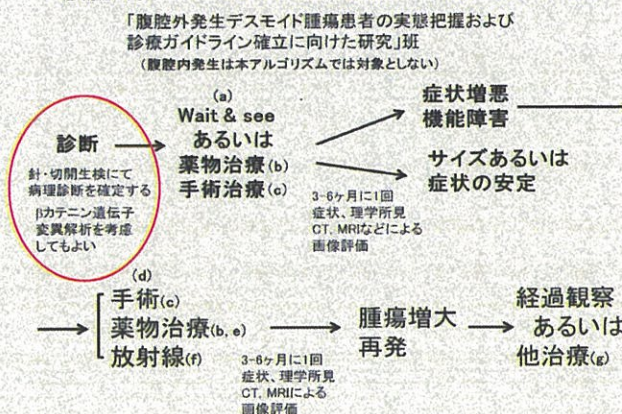
デスマイド型線維腫症の診療アルゴリズム

診療の流れを説明します

作成した診療アルゴリズム



腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム



診断

針・切開生検にて
病理診断を確定する

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

βカテニン遺伝子変異解析を
考慮してもよい

海外では推奨されている国もあります
日本では名大だけが標準的に実施

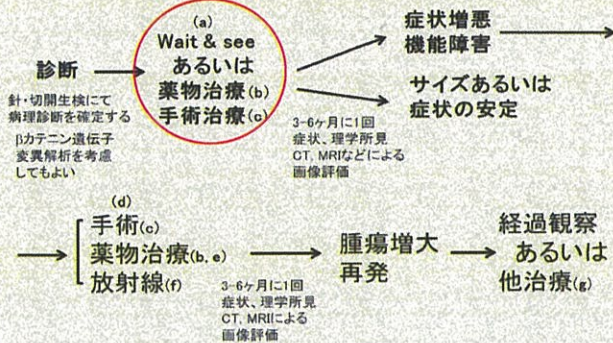
症状増悪
機能障害

サイズあるいは
症状の安定

3-6ヶ月に1回
症状、理学所見
CT, MRIなどによる
画像評価

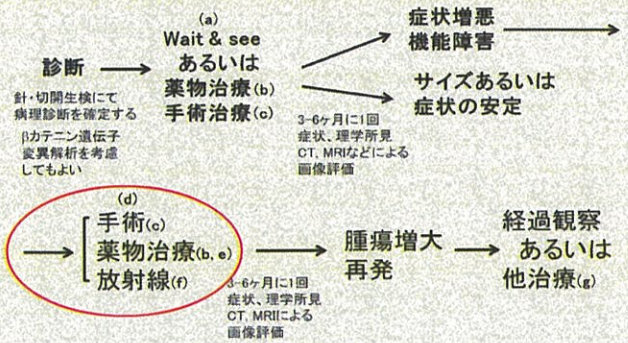
腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム

「腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および
診療ガイドライン確立に向けた研究」班
(腹腔内発生は本アルゴリズムでは対象としない)



腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム

「腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および
診療ガイドライン確立に向けた研究」班
(腹腔内発生は本アルゴリズムでは対象としない)



(a) Wait & see
あるいは
薬物治療 (b)
手術治療 (c)

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

(d)
手術 (c)
薬物治療 (b, e)
放射線 (f)

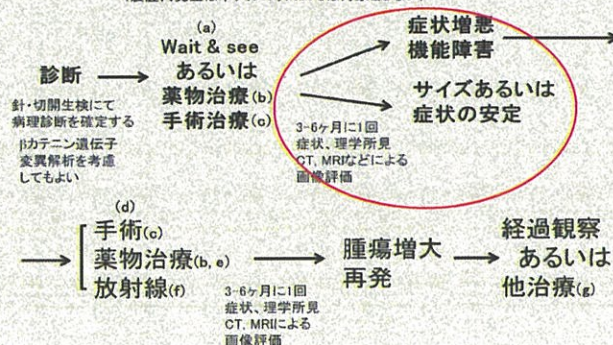
d: 治療法は腫瘍の発生部位、治療により予測される機能障害、患者の希望などを考慮して個々の症例によって決定する

e: 薬物治療は毒性の少ない治療から強い治療へ段階的に実施するメソトレキサート+ピンプラスチンによる低用量抗がん剤治療^{6,7}ドキシソ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50-58Gy、手術の補助放射線療法として行う場合は50Gyが望ましい¹¹

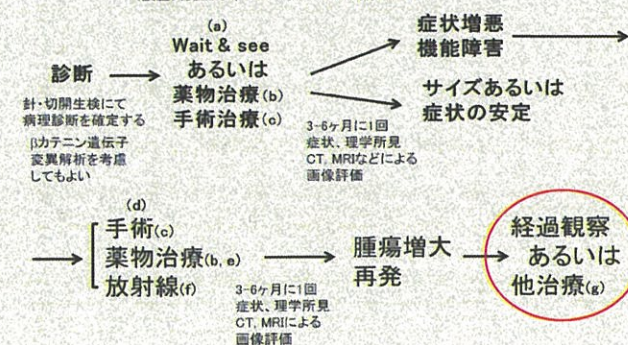
腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム

「腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および
診療ガイドライン確立に向けた研究」班
(腹腔内発生は本アルゴリズムでは対象としない)



腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム

「腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および
診療ガイドライン確立に向けた研究」班
(腹腔内発生は本アルゴリズムでは対象としない)



経過観察 あるいは 他治療(g)

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



日本ではまだ使用できません

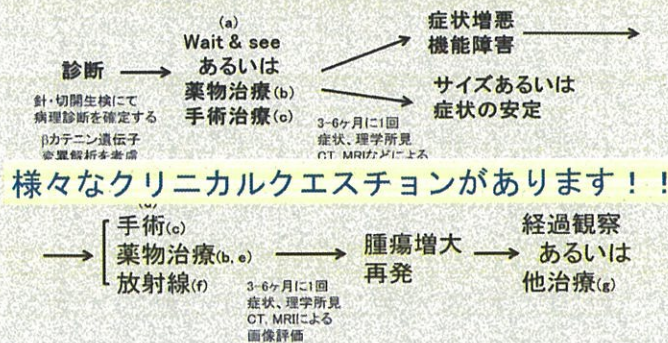
デスマイド型線維腫症の診療ガイドライン

デスマイド型線維腫症の診療アルゴリズム



腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム

「腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究」班
(腹腔内発生は本アルゴリズムでは対象としない)



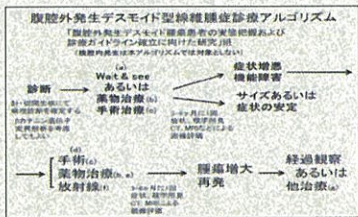
日本整形外科学会ホームページ

一般の方へ

骨・軟部腫瘍相談コーナー

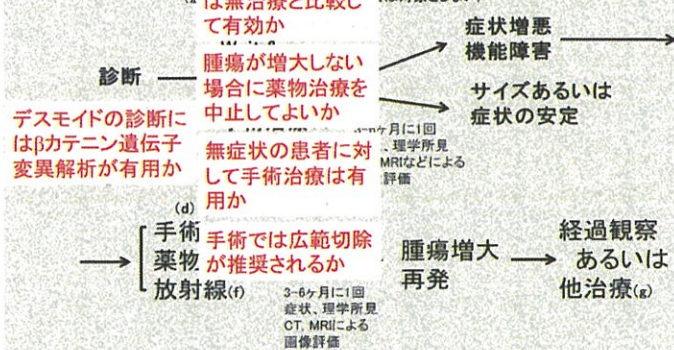
腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズムについて

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



腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム

「腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究」班
(1 は対象としない)



特定非営利活動法人 鶴舞骨軟部腫瘍研究会

・デスマイド腫瘍：食性の肥満傾向、結婚後（独居後など）を以て起こるとは思いますが、関係不明な場合も少なくないです。その中でも、以前は、日常生活（特に寝る際に膝に手をあてて寝るなど）によって誘発されるといわれています。しかし、腫瘍の発症に、何らかの要因が関与していたため、現在治療方針が変わって来ています。wait & seeという、治療せずに経過をみるなどという治療を考慮してきました。現時点での治療方針としては、腫瘍の増大と、症状の増悪と、手術が必要かどうか、患者さんご自身の意向から治療方針を決めます。したがって、様々な治療法が治療選択肢としてあります。しかしデスマイド腫瘍の様々な特性を持っています。そのため、患者さんご自身の意向から治療方針を決めます。病歴、病理診断、遺伝子解析などから治療方針を決定し、自費診療となります。お問い合わせは、事務局までお願いいたします。

腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療アルゴリズム

「腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究」班
(腹腔内発生は本アルゴリズムでは対象としない)

診断 → (a) Wait & see
あるいは (b) 薬物治療 (c) 手術治療

針・切開生検にて病理診断を確定する
βカテニン遺伝子変異解析を考慮

3-6ヶ月に1回
症状、理学所見
CT/MRIなどによる

症状増悪
機能障害

サイズあるいは
症状の安定

手術(c)
薬物治療(b,e)
放射線(f)

腫瘍増大
再発

経過観察
あるいは
他治療(g)

3-6ヶ月に1回
症状、理学所見
CT、MRIによる
画像評価

手術では広範切除が推奨されるか

発生部位は手術の治療成績の予後規定因子となるか

DOXを中心とした抗がん剤治療は有用か

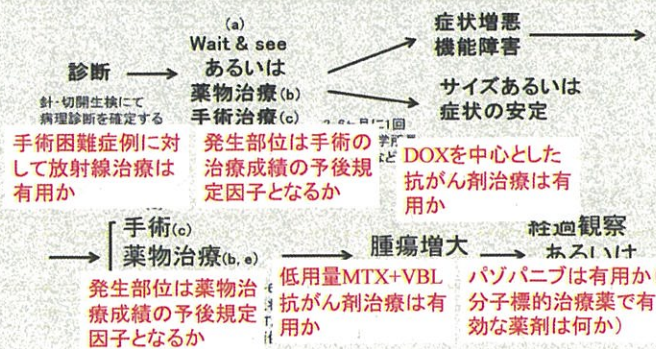
発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか

低用量MTX+VBL抗がん剤治療は有用か

パゾパニブは有用か(分子標的治療薬で有効な薬剤は何か)

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)



別添4（5）

II. 代表・分担研究報告書

5. 腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診療ガイドライン確立に関する研究

研究代表者

西田佳弘 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 准教授

研究分担者

川井 章 国立がん研究センター中央病院希少がんセンター センター長

戸口田淳也 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 教授

生越 章 新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター 特任教授

國定俊之 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授

松本嘉寛 九州大学大学院医学研究院 准教授

阿江啓介 公益財団法人がん研究会有明病院整形外科 部長

平川晃弘 東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 特任准教授

研究協力者

上田孝文 国立病院機構大阪医療センター整形外科 部長

江森誠人 札幌医科大学整形外科 講師

遠藤 誠 九州大学大学院医学研究院 助教

川島寛之 新潟大学大学院医歯学総合研究科整形外科 講師

岡本 健 京都大学臨床研究総合センター 准教授

鬼頭宗久 信州大学医学部附属病院整形外科 助教

五木田茶舞 埼玉県立がんセンター 整形外科長

小林英介 国立がん研究センター中央病院 医長

小林 寛 東京大学大学院医学系研究科 整形外科 助教

濱田健一郎 大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 助教

藤原智洋 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教

松延知哉 九州労災病院整形外科 骨軟部腫瘍外科部長

山口直比古 聖隷佐倉市民病院 日本医学図書館協会

吉田雅博 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 教授

日本医療機能評価機構医療情報サービス事業部（M i n d s）部長 兼任

浜田俊介 名古屋大学医学部附属病院整形外科 医員

酒井智久 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 大学院

小池 宏 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 大学院

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

文献検索と文献の評価・統合、推奨文作成過程では、患者の人権に関わる情報を取り扱っていないため倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

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

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

CQ1. デスマイドの診断にはβカテニン遺伝子変異解析が有用か

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

CQ2. COX-2阻害剤治療は無治療と比較して有効か

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

CQ3. 腫瘍が増大しない場合に薬物治療を中止してよいか

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

CQ4. 手術治療は有用か

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

CQ5. 手術では広範切除が辺縁切除と比較して推奨されるか

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

CQ6. 放射線治療は有用か

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

CQ7. 発生部位は手術の治療成績の予後規定因子となるか

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

CQ8. 発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか

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

CQ9. 低用量 MTX+VBL 抗がん剤治療は有用か

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

CQ10. DOX を中心とした抗がん剤治療は有用か

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

CQ11. 分子標的薬は有用か

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

D. 考察

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

E. 結論

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

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

Diagn Pthol. 2017; 12 (1): 66

2. 学会発表

(1)Yoshihiro Nishida

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

Kanazawa (Japan) 2017.5.10-12 (Day2)

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

デスモイド型線維腫症患者に対する前向き R1 切除の臨床成績

第 50 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2017.7.13-14 (Day1) 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドライン推奨文とその強さ

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

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

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
該当なし							

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
Sakai T, Nishida Y, et al.	Immunohistochemical staining with non-phospho β -catenin as diagnostic and prognostic tool of COX-2 inhibitor therapy for patients with extra-peritoneal desmoid-type fibromatosis.	Diagn Pthol.	12 (1)	66	2017

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	腹腔外発生デスモ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