

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究
（分担研究報告書）

「遺伝性腫瘍症候群である神経性線維腫症1型に好発する悪性末梢神経鞘性腫瘍に対する
ガイドライン作成をめざした基盤研究」

研究分担者 西田佳弘 名古屋大学医学部附属病院 リハビリテーション科

研究要旨

骨軟部腫瘍領域は希少癌、希少腫瘍の集合体であり、個々の肉腫や中間型腫瘍の性格が異なることから組織型特有の診療ガイドラインの作成が求められている。その中でも遺伝病である神経線維腫症1型に発症する悪性末梢神経鞘腫瘍は生命予後が悪く、前駆病変である叢状神経線維腫から悪性転化して発症することが多い点が他の軟部肉腫とは大きく異なる。したがって、現存する軟部腫瘍診療ガイドラインとは異なる独自の診療ガイドラインの策定が求められる。悪性末梢神経鞘腫瘍への悪性化のメカニズムの解明、適切な診療指針の確立について国際連携（GeMコンソーシアム）と共同研究を継続して実施した。診療ガイドラインの基盤となるエビデンスとなる画像による悪性化に関する研究、論文化を達成した。神経線維腫症1型患者・家族との協働を進めるために、患者・家族が中心となり「特定非営利活動法人レックリングハウゼン病ネットワーク」を立ち上げた。本研究分担者が理事長を務める日本レックリングハウゼン病学会において「叢状神経線維腫－悪性末梢神経鞘腫瘍の診療ガイドライン」を本研究班と協力して策定することが承認された。

A. 研究目的

悪性末梢神経鞘腫瘍（以下MPNST）は軟部肉腫に分類されるが、遺伝病である神経線維腫症1型（以下NF1）を基盤として発症する点が他の軟部肉腫と異なる。この特殊な肉腫については診療の手順、ガイドラインを策定することは診療担当者、患者・家族にとってきわめて重要である。しかし、診療を担当する科は皮膚科、整形外科、形成外科、耳鼻科、腫瘍内科と多科にわたるため、単科の学会が主導して診療ガイドラインを策定することは困難であり、また適切ではない。本研究ではMPNSTの前駆病変である

叢状神経線維腫、およびその悪性転化によって発症するMPNSTに対しての診療ガイドライン策定に向けての基盤を形成することを目的とした。

B. 研究方法

NF1患者を集積し、叢状神経線維腫をスクリーニングしてMPNSTへの悪性化を前向きに評価するために、研究分担者施設（名古屋大学医学部附属病院）においてNF1院内診療ネットワークを構築し、患者リストを前向きに作成した。Whole body MRIにて叢状神経線維腫のスクリーニングを実施。また悪性化の有

無を評価した。患者・家族が中心となり、本研究分担者も参加して「特定非営利活動法人レックリングハウゼン病ネットワーク」を立ち上げた。MPNSTの国際共同研究組織であるGenomics of MPNST (GeM) Consortiumに継続して参加し、共同研究を実施した。本研究分担者が理事長を務める日本レックリングハウゼン病学会において叢状神経線維腫—MPNSTの診療ガイドライン策定に向けての話し合いを実施した。

(倫理面への配慮)

臨床研究の実施に関しては研究分担者施設において臨床研究審査委員会で承認を受け、患者からインフォームド・コンセントを取得し、連結可能匿名化により実施している。

C. 結果

研究分担者施設におけるNF1患者の叢状神経線維腫、MPNSTの鑑別についてのPET-CTの有用性と限界を明らかにすることで (Nishida et al, Cancer Sci 2021; 112:1114-1122, 資料2 3)、診療ガイドライン策定に向けたエビデンスを構築した。名古屋大学医学部附属病院において多科によるNF1診療ネットワークにより、250人を超える患者リストを作成し、前向きに腫瘍の有無を評価した。「特定非営利活動法人レックリングハウゼン病ネットワーク」を通して、患者・家族の腫瘍に対する不安、疑問点を抽出した。MPNSTの国際共同研究組織であるGeMとの共同研究を進め、腫瘍組織を送付、解析した。結果は今後学会、国際雑誌で投稿予定である。またGeMの会議にweb参加し、MPNSTに対する国際的な診療方法について情報交換を行った。日本レックリングハウゼン病学会の理事会にて、叢状神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫瘍に対する診療ガイドラインの策定を開始することが決議され、本研究班と協力して実施し

ていくことを確認した。

D. 考察

NF1は遺伝病であり、NF1患者でMPNSTを発症する生涯リスクは15%に上ると報告されている。叢状神経線維腫がMPNSTに悪性転化することがわかっている。診療ガイドラインを確立することで、NF1患者におけるMPNST発症について先制治療を行えることを発信できれば、患者の予後改善につながる。また、診療ガイドラインにより、患者・家族だけでなく、NF1診療に携わる医療者にも叢状神経線維腫とMPNSTの病態、適切な診療手順を発信することができる。

E. 結論

遺伝性疾患であるNF1において高率に発症する叢状神経線維腫、MPNSTは患者のADL/QOLだけでなく、生命予後も低下させる。NF1における叢状神経線維腫、MPNSTに対する診療ガイドラインの策定は重要であり、その基盤となる体制を構築した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miller DT, Cortés-Ciriano I, Pillay N, Hirbe AC, Snuderl M, Bui MM, Piculell K, Al-Ibraheemi A, Dickson BC, Hart J, Jones K, Jordan JT, Kim RH, Lindsay D, **Nishida Y**, Ullrich NJ, Wang X, Park PJ, Flanagan AM. Genomics of MPNST (GeM) Consortium: Rationale and Study Design for Multi-Omic Characterization of NF1-Associated and Sporadic MPNSTs. Genes (Basel). 2020 Apr 2;11(4):E387.
2. Shimizu K, Hamada S, Sakai T, Koike H, Yoshida M, **Nishida Y**. Efficacy of low dose

- chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with extra-abdominal desmoid-type fibromatosis : A systematic review. *Jpn J Clin Oncol*, 2020 Apr 7;50(4):419-424.
3. Matsunobu T, Kunisada T, Ozaki T, Iwamoto Y, Yoshida M, **Nishida Y**. Definitive radiation therapy in patients with unresectable desmoid tumors: A systematic review. *Jpn J Clin Oncol*, 2020 May 5;50(5):568-573.
 4. Kito M, Ogoose A, Yoshida M, **Nishida Y**. Usefulness of surgical treatment for asymptomatic patients with extra-peritoneal desmoid-type fibromatosis: A systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*, 2020 May 5;50(5):574-580.
 5. Sassa N, Yokoyama Y, **Nishida Y**, Yamada S, Uchida H, Kajiyama H, Nagino M, Kodera Y, Gotoh M. Clinical characteristics and surgical outcomes of retroperitoneal tumors: a comprehensive data collection from multiple departments. *Int J Clin Oncol*. 2020 May;25(5):929-936.
 6. Yokoyama Y, **Nishida Y**, Ikuta K, Nagino M. A case of retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma successfully treated by neoadjuvant chemotherapy and subsequent surgery. *Surg Case Rep*. 2020 May 24;6(1):105.
 7. Urakawa H, Ando Y, Hase T, Kikumori T, Arai E, Maeda O, Mitsuma A, Sugishita M, Shimokata T, Ikuta K, Ishiguro N, **Nishida Y**. Clinical value of serum bone resorption markers for predicting clinical outcomes after use of bone modifying agents in metastatic bone tumors: A prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2020 Jun 15;146(12):3504-3515.
 8. Hamada S, **Nishida Y**, Takanari K, Ota T, Urakawa H, Ikuta K, Sakai T, Tsukushi S, Kamei Y, Ishiguro N. Functional evaluation following deltoid muscle resection in patients with soft tissue sarcoma. *Jap J Clin Oncol*. 2020 Jul 9;50(7):772-778.
 9. **Nishida Y**, Hamada S, Kawai A, Kunisada T, Ogoose A, Matsumoto Y, Ae K, Toguchida J, Ozaki T, Hirakawa A, Motoi T, Sakai T, Kobayashi E, Gokita T, Okamoto T, Matsunobu T, Shimizu K, Koike H. Risk Factors of Local Recurrence after Surgery in Extra-Abdominal Desmoid-Type Fibromatosis: A Multicenter Study in Japan. *Cancer Sci*. 2020 Aug;111(8):2935-2942.
 10. Ikuta K, Sakai T, Koike H, Okada T, Imagama S, **Nishida Y**. Cardiac metastases from primary myxoid liposarcoma of the thigh: a case report. *World J Surg Oncol*. 2020 Aug 27;18(1):227.
 11. Sakai T, Hamada S, Koike H, Shimizu K, Yoshida M, **Nishida Y**. Is mutation analysis of β -catenin useful for the diagnosis of desmoid-type fibromatosis? A systematic review. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 Sep 5; 50(9):1037-1042.
 12. Koike H, Hamada S, Sakai T, Shimizu K, Yoshida M, **Nishida Y**. Is tumour location a prognostic factor for pharmacological treatment in patients with desmoid-type fibromatosis? a systematic review. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 Sep 5;50(9):1032-1036.
 13. Urakawa H, Kawai A, Goto T, Hiraga H, Ozaki T, Tsuchiya H, Nakayama R, Naka N, Matsumoto Y, Kobayashi E, Okuma T, Kunisada T, Ando M, Ueda T, **Nishida Y**. Phase II trial of pazopanib in patients with

- metastatic or unresectable chemoresistant sarcomas. *Cancer Sci.* 2020 Sep;111(9):3303-3312.
14. Koike H , **Nishida Y**, Shinomura T, Zhuo L, Hamada S, Ikuta K, Ito K, Kimata K, Ushida T, Ishiguro N. Forced Expression of KIAA1199, a Novel Hyaluronidase, Inhibits Tumorigenicity of Low-Grade Chondrosarcoma. *J Orthop Res.* 2020 Sep;38(9):1942-1951. doi: 10.1002/jor.24629.
 15. Fujita K, Nakashima H, Kako M, Shibata A, Yu-Ting C, Tanaka S, **Nishida Y**, Kuzuya M. Short physical performance battery discriminates clinical outcomes in hospitalized patients aged 75 years and over. *Arch Gerontol Geriatr.* Sep-Oct 2020;90:104155.
 16. Shimizu K, Kawashima H, Kawai A, Yoshida M, **Nishida Y**. Effectiveness of doxorubicin-based and liposomal doxorubicin chemotherapies for patients with extra-abdominal desmoid-type fibromatosis: a systematic review. *Jpn J Clin Oncol.* 2020 Oct 22;50(11):1274-1281.
 17. Nakayama R, Hayakawa K, Kobayashi E, Endo M, Asano N, Yonemoto T, Kawashima H, Hamada K, Watanabe I, Futani H, Goto T, **Nishida Y**, Ozaki T. What Factors Are Associated with Treatment Outcomes of Japanese Patients with Clear Cell Chondrosarcoma? *Clin Orthop Relat Res.* 2020 Nov;478(11):2537-2547. .
 18. **Nishida Y**, Hamada S, Urakawa H, Ikuta K, Sakai T, Koike H, Ito K, Emoto R, Ando Y, Matsui S. Desmoid with biweekly methotrexate and vinblastine shows similar effects to weekly administration: A phase II clinical trial. *Cancer Sci.* 2020 Nov;111(11):4187-4194.
 19. Ishii K, Yokoyama Y, **Nishida Y**, Yamada S, Kodera Y, Sassa N, Gotoh M, Nagino M. Characteristics of primary and repeated recurrent retroperitoneal liposarcoma: outcomes after aggressive surgeries at a single institution. *Jpn J Clin Oncol.* 2020 Dec 16;50(12):1412-1418.
 20. Yamashita K, Kohashi K, Yamada Y, Akatsuka S, Ikuta K, **Nishida Y**, Toyokuni S, Oda Y. Prognostic significance of the MDM2/HMGA2 ratio and histological tumor grade in dedifferentiated liposarcoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2021 Jan;60(1):26-37. doi: 10.1002/gcc.22899.
 21. Kohsaka S, Hirata M, Ikegami M, Ueno T, Kojima S, Sakai T, Ito K, Naka N, Ogura K, Kawai A, Iwata S, Okuma T, Yonemoto T, Kobayashi H, Suehara Y, Hiraga H, Kawamoto T, Motoi T, Oda Y, Matsubara D, Matsuda K, **Nishida Y**, Mano H. Comprehensive molecular and clinicopathological profiling of desmoid tumours. *Eur J Cancer.* 2021 Mar;145:109-120.
 22. Tanaka S, Ozeki N, Mizuno Y, Nakajima H, Hattori K, Inoue T, Nagaya M, Fukui T, Nakamura S, Goto M, Sugiyama T, **Nishida Y**, Chen-Yoshikawa TF. Preoperative paraspinous muscle sarcopenia and physical performance as prognostic indicators in non-small-cell lung cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021 Mar 4.
 23. **Nishida Y**, Ikuta K, Ito S, Urakawa H, Sakai T, Koike H, Ito K, Imagama S. Limitations and benefits of FDG-PET/CT in NF1 patients with nerve sheath tumors: A cross-sectional/ longitudinal study. *Cancer*

1. 杉浦 喬也, 生田 国大, 新井 英介, 酒井 智久, 小池 宏, 西田 佳弘, 上腕骨近位部の骨表面に発生したグロムス腫瘍の 1 例, 臨床整形外科, (2020.04)55 卷 4 号, Page385-388
2. 伊藤 弘幸, 高成 啓介, 中村 優, 蛭沢 克巳, 神戸 未来, 内堀 貴文, 宮永 亨, 新井 英介, 西田 佳弘, 亀井 讓, 膝蓋骨および大腿四頭筋の広範欠損に対して大腿筋膜付き前外側大腿皮弁による機能的再建を行った 1 例, 日本形成外科学会会誌, (2020.09)40 卷 9 号, Page489-496
3. 杉浦英志, 生田国大, 中島浩敦, 西田 佳弘, 【肉腫－基礎・臨床の最新知見－】肉腫の外科的治療 骨の再建 自家処理骨 パスツール処理骨, 日本臨床, (2020.10)78 卷増刊 5 肉腫, Page 333-338 (解説/特集)

2. 学会発表

1. 腎不全患者に生じた左橈骨遠位骨腫瘍の 1 例, 伊藤 鑑, 新井 英介, 西田 佳弘, 石黒 直樹, 第 134 回中部日本整形外科災害外科学会学術大会, 2020. 4. 10-11 (Day1) 国内, ポスター.
2. デノスマブ長期使用による非定型大腿骨骨折の治療経験, 家崎 雄介, 生田 国大, 新井 英介, 石黒 直樹, 西田 佳弘, 第 134 回中部日本整形外科災害外科学会学術大会 2020. 4. 10-11 (Day1) 国内, 口頭.
3. デスモイドに対する precision medicine の試み, 西田 佳弘, 酒井 智久, 小池 浩, 伊藤 鑑, 生田 国大, 第 134 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会シンポジウム, 骨軟部腫瘍診断: 更なる飛躍に向けての取り組み, 2020. 4. 10-11 (Day1), 国内, 口頭.
4. Phosphaturic mesenchymal tumor における新

- 規融合遺伝子 NIPBL-BEND2 の同定, 酒井 智久, 西田 佳弘, 奥野 友介, 村上 典寛, 浦川 浩, 新井 英介, 生田 国大, 小池 宏, 伊藤 鑑, 石黒 直樹, 第 93 回日本整形外科学会学術総会, 2020. 6. 11-8. 31, 国内オンライン, ポスター.
5. デスモイド型線維腫症に対する放射線単独治療に関するシステマティックレビュー, 松延 知哉, 国定 俊之, 尾崎 敏文, 岩本 幸英, 西田 佳弘, 第 93 回日本整形外科学会学術総会, 2020. 6. 11-8. 31, 国内オンライン, 口頭.
6. デスモイド腫瘍に対する診療の進歩, 西田 佳弘, 浜田 俊介, 酒井 智久, 清水 光樹, 小池 宏, 伊藤 鑑, 浦川 浩, 新井 英介, 生田 国大, 第 93 回日本整形外科学会学術総会シンポジウム 骨・軟部腫瘍治療 30 年ー治療法はどう変わったかー, 2020. 6. 11-8. 31, 国内オンライン, 口頭.
7. 超稀少疾患に対するリハビリテーション医療の問題点 多中心性網膜組織球症, 西田 佳弘, 岡田 貴士, 菱田 愛加, 杉浦 英志, 杉山 純也, 金野 鈴奈, 第 57 回日本リハビリテーション医学会学術総会, 2020. 8. 19-8. 22 (Day1) , 国内ハイブリッド, 口頭.
8. 稀少疾患に対するリハビリテーション医療の問題点と重要性 デスモイド, 西田 佳弘, 岡田 貴士, 杉浦 英志, 菱田 愛加, 杉山 純也, 金野 鈴奈, 第 57 回日本リハビリテーション医学会学術総会, 2020. 8. 19-8. 22 (Day1), 国内ハイブリッド, 口頭.
9. 術前がん患者における呼吸機能評価と身体機能評価の関連性について, 杉浦 英志, 吉田 雅博, 岡田 貴士, 菱田 愛加, 杉山 純也, 西田 佳弘, 第 57 回日本リハビリテーション医学会学術総会 2020. 8. 19-8. 22 (Day3), 国内ハイブリッド, 口頭.

10. 四肢体幹発生の脱分化型脂肪肉腫の臨床学的特徴と治療成績, 生田 国大, 西田 佳弘, 筑紫 聡, 小澤 英史, 浦川 浩, 酒井 智久, 小池 宏, 石黒 直樹, 第 53 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術総会, 2020.9.11-30, 国内オンライン, 口頭.
11. 多発性骨軟骨腫患者に生じる外反膝変形の発症予測因子に関する検討, 伊藤 鑑, 西田 佳弘, 生田 国大, 酒井 智久, 小池 宏, 第 53 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術総会 2020.9.11-30 国内オンライン, ポスター.
12. 転移性骨腫瘍患者の筋量および骨関連事象の検討, 小池 宏, 西田 佳弘, 浦川 浩, 生田 国大, 酒井 智久, 伊藤 鑑, 第 53 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術総会, 2020.9.11-30, 国内オンライン, ポスター.
13. Surgical dislocation of hip(Granz approach)を用いて切除を行った股関節滑膜炎性骨軟骨腫症の 2 例, 酒井 智久, 西田 佳弘, 浦川 浩, 生田 国大, 小池 宏, 第 53 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術総会, 2020.9.11-30 ,国内オンライン, ポスター.
14. レックリングハウゼン病等の難病に対する診療科横断的, 総合医療, 西田 佳弘, 第 53 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術総会教育研修講演 6, 2020.9.11-30, 国内オンライン, 口頭.
15. 湿潤性軟部肉腫に対する補助放射線療法の意義, 筑紫 聡, 吉田 雅裕, 濱田 俊介, 藤原 那沙, 西田 佳弘, 第 53 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術総会シンポジウム, 高悪性度軟部肉腫切除縁と放射線治療の有効性に関して(粘液型脂肪肉腫, 円形細胞肉腫を除く), 2020.9.11-30, 国内オンライン, 口頭.
16. 難治性デスモイド型線維腫症の化学療法 世界, 日本の診療ガイドラインに基づくデスモイド型線維腫症に対する薬物治療, 西田 佳弘, 濱田 俊介, 酒井 智久, 小池 宏, 清水 光樹, 伊藤 鑑, 生田 国大, 腹腔外発生デスモイド診療ガイドライン策定委員会, 第 53 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2020.9.11-30, 国内オンライン, 口頭.
17. 難治性デスモイド型線維腫症の化学療法 難治性デスモイドに対する低用量メトトレキサートとビンブラスチン化学療法:2 週間間隔投与の有用性, 西田 佳弘, 酒井 智久, 小池 宏, 浦川 浩, 生田 国大, 安藤 雄一, 石黒 直樹, 第 53 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2020.9.11-30, 国内オンライン, 口頭.
18. 高回転型骨粗鬆症に対する波長を局限した深紫外線 LED 機器による新規治療方法の開発, 落合 聡史, 西田 佳弘, 樋口 善俊, 森田 大悟, 牧田 和也, 関 泰輔, 石黒 直樹, 第 35 回日本整形外科学会基礎学術集会 2020.10.15-16, 国内オンライン, 口頭,
19. β -TCP 配向連通多孔体を用いた骨腫瘍切除後欠損部再建:多施設前向き共同研究の中間成績, 生田 国大, 大田 剛広, 筑紫 聡, 小澤 英史, 山田 健志, 中島 浩敦, 濱田 俊介, 細野 幸三, 西田 佳弘, 第 35 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2020.10.15-16, 国内オンライン, 口頭.
20. 強力な新規ヒアルロニダーゼ KIAA1199 をターゲットとした軟骨疾患治療法の開発, 小池 宏, 西田 佳弘, 篠村 多摩之, 大河原 美静, 大野 欽司, 卓 麗聖, 木全 弘治, 石黒 直樹, 第 35 回日本整形外科学会基礎学術集会 2020.10.15-16 国内オンライン, 口頭.
21. 超希少な骨・軟部腫瘍に対する全エクソーム解析の有用性と今後の展望, 酒井 智久, 西田

佳弘，奥野 友介，村上 典寛，生田 国大，小池 宏，伊藤 鑑，石黒 直樹，第 35 回日本整形外科学会基礎学術集会，2020.10.15-16，国内オンライン，口頭。

22. デスモイド増殖抑制効果を有するオフラベル薬剤の特定と薬効評価，伊藤 鑑，濱田 俊介，酒井 智久，清水 光樹，生田 国大，小池 宏，張 佳瑞，大河原 美静，大野 欽司，西田 佳

弘，第 35 回日本整形外科学会基礎学術集会，2020.10.15-16，国内オンライン，口頭。

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

該当なし