

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)

「神経性線維腫症1型に好発する悪性末梢神経鞘性腫瘍の病態、診療実態調査、
適切な診療連携の確立に関する研究」

研究分担者 西田佳弘 名古屋大学医学部附属病院 リハビリテーション科

研究要旨

遺伝病である神経線維腫症1型（NF1）に発症する悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）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。希少がんであることから国際的多施設共同研究による症例集積を行い、悪性化過程に起こる遺伝子変異解析を実施した(GeMコンソーシアム)。神経線維腫およびMPNSTの疫学および診療実態調査を行うため、日本整形外科学会が主導する骨・軟部腫瘍登録のデータを使用する研究に関して日本整形外科学会および本研究分担者施設で承認を受けた。NF1診療には多科・多職種による診療連携が必要であることから、名古屋大学医学部附属病院においてNF1の院内診療ネットワークを構築し、継続実施している。また、NF1院内診療ネットワークを国内他施設にも構築するために、慶應義塾大学および岡山大学病院とも多科による診療ネットワークに関する情報を共有した。これらの基盤を構築することでNF1に発症する叢状神経線維腫およびMPNSTに関する診療ガイドライン策定をめざす。

A. 研究目的

悪性末梢神経腫瘍（以下MPNST）は、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ことが多い希少がんである。したがって、前駆病変を有する希少がんであることが特徴的である。MPNST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。したがって、ガイドライン策定のためには、悪性化の病態解析、現在の本邦における診療実態把握、多科による診療連携体制の確立が必要である。本研究では国際共同研究によるMPNSTの悪性転化過程の解析、神経線維腫・MPNSTの診療実態調査、名古屋大学におけるNF

1-MPNST診療体制の確立、他施設におけるNF1-MPNST診療体制の確立を達成し、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

国際共同研究として、NF1患者で発症する叢状神経線維腫およびMPNSTの組織を蓄積し、患者血液とともに主解析施設に送付し、whole exome sequence、RNA sequence解析を実施した(Genomics of MPNST (GeM) Consortium)。叢状神経線維腫、MPNSTの診療が適切に行われているかを明らかにするために、日

本整形外科学会骨・軟部腫瘍登録データを使用して実態調査を準備した。研究分担者施設（名古屋大学医学部附属病院）においてNF1患者を多科・多職種で診療する体制が完成している。この院内診療ネットワークによるNF1診療実態を調査した。NF1院内診療ネットワークに関しては名古屋大学で実施している方法を他施設に情報発信し、同様の診療体制を構築することをめざした。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、関連学会の選定を行った。

（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

GeMコンソーシアムの解析により、叢状神経線維腫から中間型腫瘍、中間型腫瘍からMPNSTに悪性転化する有力な候補遺伝子が同定された。投稿準備中である。日本整形外科学会骨・軟部腫瘍登録を用いた神経線維腫、MPNSTの疫学、診療実態調査について、倫理委員会から承認を受け、現在データを取得しているところである。名古屋大学におけるNF1患者の院内診療ネットワークについて、以下の結果を得た。2014年1月から2020年12月まで、246人の患者がNF1患者リストと医療記録に登録され、平均年齢は26.0歳（3か月から80歳）だった。初回来院時の年齢が低いほど患者数は多かった。男性は107人（41%）、女性は139人。診療ネットワークが開始された年から患者数は増加していった。整形外科の症候として、脊柱側弯症が60例（26%）、上腕、前腕、脛骨

に骨の異常が8例（3.5%）、皮膚神経線維腫以外の神経線維腫は90例（39%）、MPNSTは17例（7.4%）にみられた。（Nishida et al, Sci Rep. 2021 Jun 7;11(1):11933.）。NF1院内診療ネットワークについて慶應義塾大学病院、岡山大学病院と連携して、診療体制を構築した。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に対する診療ガイドラインの策定に必要な関連学会の抽出を行い、策定委員の推薦をお願いすることとした。

D. 考察

MPNSTは遺伝病であるNF1患者に発症することが多い。したがって他の希少がんと比較して遺伝性腫瘍症候群であることを念頭に診療ガイドラインを策定する必要がある。本研究で、悪性化過程の候補遺伝子が同定され、多科による診療体制が確立されてきたことで、NF1に発症するMPNSTに対する先制医療を行える可能性が出てきた。今後多科による診療ガイドライン策定に向けて、多科・多職種によるより緊密な連携が必要となる。

E. 結論

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策定に向け、悪性化の病態、診療実態が明らかになりつつあり、また適切な協力診療体制の確立が進んでいる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Milea J.M. Timbergen, Chiara Colombo, Michel Renckens, Hee Sung Kim, Joost van

- Rosmalen, Sébastien Salas, John T. Mullen, MD, Piergiuseppe Colombo, Nishida Y, MD, Erik A.C. Wiemer, Cornelis Verhoef, Stefan Sleijfer, Alessandro Gronchi, Dirk J. Grünhagen. The prognostic role of β -catenin mutations in desmoid-type fibromatosis undergoing resection only: a meta-analysis of individual patient data. *Ann Surg.* 2021 Jun 1;273(6):1094-1101. doi:10.1097/SLA.0000000000003698.
2. Yamada Y, Hirata M, Sakamoto A, Noguchi T, Ito K, Nishida Y, Matsuda S, Haga H. A comparison of the usefulness of nuclear beta-catenin in the diagnosis of desmoid-type fibromatosis among commonly used anti-beta-catenin antibodies. *Pathol Int.* 2021 Jun;71(6):392-399. doi: 10.1111/pin.13096. Epub 2021 Mar 31.
 3. Nishida Y, Ikuta K, Natsume A, Ishihara N, Morikawa M, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nonobe N, Ishizuka K, Takeichi T, Kanbe M, Mizuno S, Imagama S, Ozaki N. Establishment of in-hospital clinical network for patients with neurofibromatosis type 1 in Nagoya University Hospital. *Sci Rep.* 2021 Jun 7;11(1):11933. doi: 10.1038/s41598-021-91345-6.
 4. Ito K, Nishida Y, Ikuta K, Urakawa H, Koike H, Sakai T, Zhang J, Shimoyama Y, Imagama S. Overexpression of KIAA1199, a novel strong hyaluronidase, is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jul 7;16(1):439. doi:10.1186/s13018-021-02590-4
 5. Aiba H, Ikuta K, Asanuma K, Kawanami K, Tsukushi S, Matsumine A, Ishimura D, Nagano A, Shido Y, Kozawa E, Yamada K, Wasa J, Kimura H, Sakai T, Murakami H, Sakai T, Nakamura T, Nishida Y. Effect of Neoadjuvant Therapies on Soft Tissue Sarcomas with Tail-like Lesions: A Multicenter Retrospective Study. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 2;13(15):3901. doi: 10.3390/cancers13153901.
 6. Ito K, Ikuta K, Nishida Y, Sakai T, Imagama S. Spontaneous Regression of Brown Tumor in a Patient Treated With Peritoneal Dialysis. *Cureus.* 2021 Aug 11;13(8):e17078. doi: 10.7759/cureus.17078
 7. Ota T, Nishida Y, Ikuta K, Tsukushi S, Yamada K, Kozawa E, Urakawa H, Imagama S. Tumor location and type affect local recurrence and joint damage in tenosynovial giant cell tumor: a multi-center study. *Sci Rep.* 2021 Aug 30;11(1):17384 . doi: 10.1038/s41598-021-96795-6.
 8. Nishida Y, Hamada S, Sakai T, Ito K, Ikuta K, Urakawa H, Koike H, Imagama S. Less-invasive fascia-preserving surgery for abdominal wall desmoid. *Sci Rep.* 2021 Sep 29;11(1):19379. doi: 10.1038/s41598-021-98775-2.
 9. Ikuta K, Nishida Y, Tsukushi S, Sakai T, Koike H, Imagama S. Reconstruction of the extensor mechanism augmented with reverse transferred iliotibial band after proximal tibia tumor resection and mega-prosthetic replacement. *Knee.* 2021 Oct 1;33:102-109. doi: 10.1016/j.knee.2021.09.006.

10. Koike H, Nishida Y, Ito S, Shimoyama Y, Ikuta K, Urakawa H, Sakai T, Shimizu K, Ito K, Imagama S. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging improves the accuracy of differentiation of benign from malignant peripheral nerve sheath tumors. *World Neurosurg.* 2021 Oct 6;S1878-8750(21)01483-2. doi: 10.1016/j.wneu.2021.09.130.
11. Yamashita K, Funauchi Y, Hayakawa K, Ae K, Matsumoto S, Ikuta K, Nishida Y, Ueno T, Shimoyama Y, Hiruta N, Machinami R, Kawachi H, Takeuchi K. S100-negative epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor with possible perineurial differentiation. *Virchows Arch.* 2021 Oct 12. doi: 10.1007/s00428-021-03218-y.
12. Murase F, Nishida Y, Hamada S, Sakai T, Shimizu K, Ueda T. Trends in diagnostic and therapeutic strategies for extra-abdominal desmoid-type fibromatosis: Japanese musculoskeletal oncology group questionnaire survey. *Jpn J Clin Oncol.* 2021 Nov 1;51(11):1615-1621. doi: 10.1093/jjco/hyab146.
13. Emori M, Matsumoto Y, Murahashi Y, Yoshida M, Nishida Y. Efficacy and safety of cyclooxygenase 2 inhibitors for desmoid tumor management: a systematic review. *Nagoya J Med Sci.* 2021 Nov;83(4):673-681. doi: 10.18999/nagjms.83.4.673.
14. Nakamura T, Asanuma K, Takao M, Yamanaka T, Koike H, Chen-Yoshikawa TF, Tsukushi S, Kuroda H, Kozawa E, Sano M, Aiba H, Nakanishi R, Nagano A, Yamada K, Shido Y, Kawanami K, Izubuchi Y, Sudo A, Nishida Y. Clinical Outcome in Soft Tissue Sarcoma Patients with Lung Metastasis Who Received Metastasectomy and/or Radiofrequency Ablation: Tokai Musculoskeletal Oncology Consortium Study. *Cancer Manag Res.* 2021 Nov 10;13:8473-8480. doi: 10.2147/CMAR.S333721
15. Ikuta K, Sakai T, Koike H, Ito K, Imagama S, Nishida Y. Successful treatment with denosumab for pelvic fibrous dysplasia: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2021 Dec 10;100(49):e28138. doi: 10.1097/MD.00000000000028138
16. Nishida Y, Kawai A. Surgical treatment for extremity rhabdomyosarcoma: longitudinal national questionnaire survey in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2021 Dec 29;hyab206. doi: 10.1093/jjco/hyab206
17. Hagi T, Nakamura T, Nagano A, Koike H, Yamada K, Aiba H, Fujihara N, Wasa J, Asanuma K, Kozawa E, Ishimura D, Kawanami K, Izubuchi Y, Shido Y, Sudo A, Nishida Y. Clinical outcome in patients who underwent amputation due to extremity soft tissue sarcoma: Tokai Musculoskeletal Oncology Consortium study. *Jpn J Clin Oncol.* 2022 Feb 5;52(2):157-162. doi: 10.1093/jjco/hyab184.
18. 西田 佳弘. 巻頭言 希少疾患から学び、得られる診療の底力. *日本義肢協会誌* 125 巻 Page1(2021.04)
19. 酒井 智久, 西田 佳弘, 生田 国大, 小池 宏, 伊藤 鑑, 今釜 史郎. 【骨・軟部腫瘍のマネジ

メント(その1)】診断 組織・遺伝子診断 デ
スモイド型線維腫症の病理組織診断における
ピットフォール CTNNB1 遺伝子変異解析の有
用性 別冊整形外科 79号
Page55-57(2021.04)

20. 生田 国大, 西田 佳弘, 杉浦 英志, 今釜 史
郎. 【骨・軟部腫瘍のマネジメント(その2)】
再建法、その他 骨欠損への対応 悪性骨・
軟部腫瘍切除後の骨性再建における自家加温
処理骨の長期成績 別冊整形外科 80号
Page113-116(2021.10)
21. 西田佳弘、生田国大、夏目敦至、城所博之、
野々部典枝、森川真紀、尾崎紀夫. 骨・軟部
腫瘍のマネジメント(その1) I. 総論 1. 診
療体制 癌の遺伝的素因を有する患者に対す
る診療体制—神経線維腫症1型 別冊整形外科
79巻 page 13-17 (2021.4) (解説/特集)
22. 西田佳弘 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 日本整形外
科学会雑誌 95巻9号 page 657-665
(2021.9) (解説)

2. 学会発表

1. A multidisciplinary association of sarcoma
established in Japan: Nishida Y, Nishida T,
Hosoi H, Katsumata N, Yoshimoto S, Tanaka
S, Akiyama T, Miyachi M, Kawai A. The 13th
Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society
Meeting, Japanese Association of Sarcoma
Treatment and Research (JSTAR). Okayama
(Japan) 2021. 4. 21-23, 口頭
2. 脱分化型およびGrade3軟骨肉腫の特徴と治療
成績 JMOG 多施設共同研究, 小澤 英史, 西田
佳弘, 岩田 慎太郎, 早川 景子, 薛 宇孝, 川
島 寛之, 石井 猛, 土屋 弘行, 筑紫 聡, 濱

田 健一郎, 矢澤 康男, 馬場 一郎, 永野 昭
仁, 森井 健司, 白井 寿治, 今西 淳悟, 河野
博隆, 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍
学術集会, 2021. 7. 15-16(Day1)広島, 国内, 口
頭.

3. 中高年齢者原発性悪性骨腫瘍に対する化学療法
の dose intensity が予後に与える影響, 永野
昭仁, 川井 章, 菅谷 潤, 河本 旭哉, 小林 寛,
王谷 英達, 安藤 嘉朗, 菊田 一貴, 馬場 一
郎, 平賀 博明, 米本 司, 岩田 慎太郎, 角永
茂樹, 西田 佳弘, 藤田 郁夫, 川島 寛之, 中
紀文, 濱田 哲矢, 相馬 有, 上田 孝文, 第54
回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
2021. 7. 15-16(Day1)広島, 国内, 口頭.
4. 腱滑膜巨細胞腫患者を対象とした
pexidartinib の多施設共同、2パート、非盲
検、単群、国内第II相臨床試験デザイン, 川
井 章, 武内 章彦, 遠藤 誠, 角永 茂樹, 井
上 悟, 菊森 久仁佳, 井上 裕之, 金井 由奈,
西田 佳弘, 第54回日本整形外科学会骨・軟
部腫瘍学術集会 2021. 7. 15-16(Day2)広島,
国内, 口頭.
5. 進行性軟部肉腫に対するパゾパニブによる一
次治療の成績, 生田 国大, 西田 佳弘, 酒井
智久, 小池 宏, 今釜 史郎, 第54回日本整形
外科学会骨・軟部腫瘍学術集会,
2021. 7. 15-16(Day2)広島, 国内, 口頭.
6. 腱滑膜巨細胞腫を対象としたPexidartinibの
国内第II相臨床試験デザイン, 川井 章, 武内
章彦, 遠藤 誠, 角永 茂樹, 井上 悟, 菊森 久
仁佳, 井上 裕之, 金井 由奈, 西田 佳弘, 第
59回日本癌治療学会学術集会,
2021. 10. 21-23(Day3)横浜, 国内, 口頭.
7. 教育講演 希少疾患に対するリハビリテーシ
ョン診療の重要性, 西田 佳弘, 第58回日本

- リハビリテーション医学会学術集会,
2021. 6. 10-13 (Day2) 京都, 国内, 口頭.
8. 骨・軟部腫瘍に対する診療戦略の変遷, 西田佳弘, 第 54 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術総会 教育研修講演 5,
2021. 7. 15-16 (Day2) 広島, 国内, 口頭.
9. 叢状神経線維腫、非典型神経線維腫に対する適切な診療方法, 西田佳弘, 生田 国大, 酒井 智久, 小池 宏, 伊藤 鑑, 今釜 史郎, 第 94 回日本整形外科学会学術総会 シンポジウム 9 ADL・QOL を考慮した難治性良性骨・軟部腫瘍診療, 2021. 5. 20-21 東京, web, 国内, 口頭.
10. デスマイドに対する薬物治療, 西田佳弘, 酒井 智久, 生田 国大, 小池 宏, 伊藤 鑑, 今釜 史郎, 第 54 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 シンポジウム 薬物療法の適応と限界, 2021. 7. 15-16 (Day1) 広島, 国内, 口頭.
11. 原発および再発後腹膜脂肪肉腫の外科治療 単施設における積極的手術療法の術後成績, 生田 国大, 西田佳弘, 筑紫 聡, 山田 健志, 小澤 英史, 杉浦 英志, 今釜 史郎, 第 59 回日本癌治療学会学術集会 シンポジウム 後腹膜肉腫に対する集学的治療
2021. 10. 21-23 (Day2) 横浜, 国内, 口頭.
12. 当院における再発性 Ewing 肉腫の治療成績, 伊藤 鑑, 生田 国大, 酒井 智久, 小池 宏, 前田 尚子, 今釜 史郎, 西田佳弘, 第 54 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会,
2021. 7. 15-16 (Day1) 広島, 国内, 口頭.
13. 骨盤悪性腫瘍切除後の患肢機能についての検討, 小池 宏, 酒井 智久, 伊藤 鑑, 今釜 史郎, 西田佳弘, 生田 国大, 第 54 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会,
2021. 7. 15-16 (Day1) 広島, 国内, 口頭.
14. 腹壁デスマイドに対する治療アルゴリズム 機能温存 R1 手術の意義, 西田佳弘, 酒井 智久, 生田 国大, 小池 宏, 伊藤 鑑, 今釜 史郎, 第 54 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2021. 7. 15-16 (Day1) 広島, 国内, 口頭.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
なし