

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線維腫症1型に発症する悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドラインの作成

研究分担者

西田 佳弘 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学・医学部附属病院・病院教授

研究要旨

神経線維腫症1型（NF1）において発症する希少がんである悪性末梢神経鞘腫瘍とその前駆病変である叢状神経線維腫に対する診療ガイドラインを策定し、診療を担当する様々な診療科の医師、医療関連職種、患者・家族に情報を発信することは患者のADL/QOL向上に寄与するだけでなく、生命予後改善につながる。日本レックリングハウゼン病学会と連携して、叢状神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン策定を開始した。日本整形外科学会、日本皮膚科学会、日本形成外科学会、日本サルコーマ治療研究学会、日本病理学会、日本臨床腫瘍学会、日本小児神経学会、日本人類遺伝学会から作成委員およびシステムティックレビュー委員を選出し、患者委員2名を含み、Mindsの推奨するGRADEアプローチによって実施している。一次スクリーニング、二次スクリーニングを終了し、抽出文献の評価を実施している。

A. 研究目的

神経線維腫症1型（NF1）はNF1遺伝子の異常による常染色体顕性遺伝性の疾患であり、カフェオレ斑と皮膚神経線維腫以外に多彩な症候を発症する指定難病である。一般と比較してNF1患者の寿命は15年程度短いとされる。その最大の要因は、希少がんである悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）の発症であることが報告されている。

NF1は、幼少期に診断され、カフェオレ斑と皮膚神経線維腫が特徴的なため、小児内科、皮膚科、形成外科で診療されることが多いが、整形外科、脳神経外科などの科も診療を担当することがある。MPNSTは神経線維腫症1型（NF1）患者の叢状神経線維腫

（PN）が悪性転化して発症することがわかっている。

しかし、さまざまな診療科の医師が診療を独立して担当することが多いことから、本邦においてPNのスクリーニングやMPNSTへの悪性転化を検出する画像評価はほとんど実施されていない。

NF1患者において発症する希少がんであるMPNSTとその前駆病変であるPNに対する診療ガイドラインを策定し、診療を担当するさまざまな診療科の医師、医療関連職種、患者・家族に情報を発信することは患者のADL/QOL向上に寄与するだけでなく、生命予後改善につながる。また、遺伝性腫瘍症候群に発症する前駆病変と希少がんに対する診療ガイドラインを策定することは、遺伝性疾患医療、難病医

療、希少がん医療分野の質向上につながると考えられる。本研究では、PNとMPNSTの診療ガイドラインを策定することを目的とした。

## B. 研究方法

西田佳弘研究分担者自身が理事長を務める日本レックリングハウゼン病学会と連携して、叢状神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン策定にむけて統括委員会を組織した。統括委員会には本研究班メンバーが3名（西田、今福、吉田）参画している。作成委員の選定に向けて、日本整形外科学会、日本皮膚科学会、日本形成外科学会、日本サルコーマ治療研究学会、日本病理学会、日本臨床腫瘍学会、日本小児神経学会、日本人類遺伝学会に推薦を依頼した。また患者2人に作成委員就任を依頼した。システマティックレビュー（SR）委員選定については、推薦された作成委員に各々2名のSR委員推薦を依頼した。

診療ガイドラインの作成方法は、EBM普及推進事業（Minds）の推奨するGrading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation（GRADE）アプローチの手法で行うこととした。（倫理面への配慮）

患者からの作成委員就任については、委員への氏名公開と疾患名の公開について十分な説明の後に承認を取得した。

## C. 結果

作成委員は日本レックリングハウゼン病学会を中心に9学会から計15名が選出された。NF1患者におけるPNとMPNSTにおいて重要臨床課題を抽出し、その課題に基づいたクリニカルクエスチョン（CQ）を10個選定した。各々のCQに対して益と害を設定し、1-9点の重み付けをした。システマティックレビュー委員22名を選定した。

キーワードを設定し、国際医学情報センターに依頼して文献を抽出した。文献スクリーニングに先立ち、Mindsに診療ガイドラインについての教育と支援をお願いし、吉田雅博先生のweb講演を開催した。現在一次スクリーニング、二次スクリーニングを終了している。

## D. 考察

遺伝性疾患であるNF1に発症するADL/QOLを低下させるPN、PNが悪性化した希少がんであるMPNSTの診療ガイドラインを作成するためには、診療に携わる遺伝診療科、小児内科、皮膚科、形成外科、整形外科および患者の参画が必要である。今回の作成委員会にはPNとMPNSTの専門家ではない委員が多く参画しており、専門的知識が少ないという短所はあるが、多彩な症候を示すNF1に対して広い視野から診療ガイドラインの作成が可能と考えられる。

本診療ガイドラインの作成自体は重要であるが、担当診療科が多岐にわたること、1施設でNF1に対する多科・多職種診療体制が整っている施設が少ないことが普及の障壁となることが予想される。今後、日本レックリングハウゼン病学会、患者会との連携などを通じて効果的に診療ガイドラインを発信するシステムの構築も重要である。

## E. 結論

遺伝性疾患で指定難病であるNF1において、ADL/QOLを低下させるPN、PNが悪性化して発症し、NF1患者の寿命を短縮させるMPNSTに対する診療ガイドラインの策定を実施している。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

1. 論文発表
1. **Nishida Y, Kawai A.** Surgical treatment for extremity rhabdomyosarcoma: longitudinal national questionnaire survey in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2022;52:362-369.
2. Urakawa H, Nagano A, **Nishida Y** (著者 20 名中 7 番目), et al. A randomized phase III trial of denosumab before curettage for giant cell tumor of bone. *JCOG1610. Jpn J Clin Oncol* 2022;52:1021-1028.
3. **Kawai A**, Araki N, **Nishida Y** (著者 19 名中 13 番目), et al. Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of soft tissue tumors 2020 - Secondary publication. *J Orthop Sci* 2022;27:533-550.
4. Yamashita K, Funauchi Y, **Nishida Y** (著者 13 名中 7 番目), et al. S100-negative epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor with possible perineurial differentiation. *Virchows Arch* 2022; 480:1269-1275.
5. Kozawa E, **Nishida Y** (著者 17 名中 2 番目), **Kawai A** (著者 17 名中 3 番目), et al. Clinical features and treatment outcomes of dedifferentiated and grade 3 chondrosarcoma: A multi-institutional study. *Cancer Sci* 2022;113:2397-2408.
6. Ito K, **Nishida Y** (著者 13 名中 2 番目), Hamada S, et al. Efficacy of auranofin as an inhibitor of desmoid progression. *Sci Rep* 2022;12:11918.
7. Takeuchi A, **Kawai A** (著者 21 名中 3 番目), **Nishida Y** (著者 21 名中 4 番目), et al. Randomized placebo-controlled double-blind phase II study of zaltoprofen for patients with diffuse-type and unresectable localized tenosynovial giant cell tumors: The REALIZE study. *Front Oncol* 2022;12:900010.
8. Sakai T, **Nishida Y** (著者 7 名中 2 番目), Ito K, et al. Clinical results of active surveillance for extra-abdominal desmoid-type fibromatosis. *Cancer Med* 2023; 12: 5245-5254.
9. Tanaka K, **Kawai A** (著者 34 名中 3 番目), **Nishida Y** (著者 34 名中 14 番目), et al. Perioperative Adriamycin plus ifosfamide vs. gemcitabine plus docetaxel for high-risk soft tissue sarcomas: randomised, phase II/III study JCOG1306. *Br J Cancer* 2022;127: 1487-1496.
10. Sakai T, Okuno Y, **Nishida Y** (著者 6 名中 6 番目). Case report: Novel NIPBL-BEND2 fusion gene identified in osteoblastoma-like phosphaturic mesenchymal tumor of the fibula. *Front Oncol* 2023;12:956472.
11. Morii T, Anazawa U, **Nishida Y** (著者 26 名中 9 番目), et al. Dedifferentiated liposarcoma in the extremity and trunk wall: A multi-institutional study of 132 cases by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG). *Eur J Surg Oncol* 2023 :49:353-361.
12. Nakashima Y, Yokoyama Y, **Nishida Y** (著者 13 名中 6 番目), et al. Which modality is better to diagnose high-grade transformation in retroperitoneal liposarcoma? Comparison of computed tomography, positron emission tomography, and magnetic resonance imaging. *Int J Clin Oncol* 2023;28:482-490.
13. Cortes-Ciriano I, Steele CD, **Nishida Y** (著者 31 名中 18 番目), et al. Genomic patterns of malignant peripheral nerve sheath tumor

(MPNST) evolution correlate with clinical outcome and are detectable in cell-free DNA. *Cancer Discov* 2023;13:654-671.

14. 西田佳弘 (著者 6 名中 1 番目)、小池 宏、生田国大 他. 【整形外科画像診断・評価の進歩】MRI 骨肉腫の術前化学療法評価における拡散強調画像の有用性. *整形外科* 2022;73:601-604.
15. 西田佳弘 (著者 6 名中 1 番目)、酒井智久、生田国大 他. 薬物療法の適応と限界 1・2 デスマイドに対する薬物治療. *日本整形外科学会雑誌* 2022;96:488-493.
16. 西田佳弘. 骨・軟部腫瘍に対する診療戦略の変遷. *日本整形外科学会雑誌* 2022;96:852-860.

## 2.学会発表

1. Koike H, Nishida Y (著者8名中2番目), Urakawa H, et al. The efficacy of ADC map for the treatment outcome in patients with osteosarcoma. ISOLS 2022 21<sup>st</sup> general meeting of the International Society of Limb Salvage. Los Angeles (USA) 2022.9.6-9 .
2. Ikuta K, Nishida Y (著者7名中2番目), Tsukushi S, et al. Useful reconstruction of the extensor mechanism supplemental with an iliotibial tendon after mega-prosthetic replacement of the proximal tibia (Poster). ISOLS 2022 21<sup>st</sup> general meeting of the International Society of Limb Salvage. Los Angeles (USA) 2022.9.6-9
3. Ikuta K, Nishida Y (著者 7 名中 2 番目), Tsukushi S, et al. Clinical outcomes in elderly patients over 80 years with soft tissue sarcomas. ISOLS 2022 21<sup>st</sup> general meeting of the International Society of Limb Salvage. Los Angeles (USA) 2022.9.6-9

4. 酒井 智久, 西田 佳弘 (著者 6 名中 2 番目), 生田 国大 他. 当院における腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する active surveillance の臨床成績. 第 95 回日本整形外科学会学術総会 2022. 5. 19. 神戸
5. 西田 佳弘, 生田 国大, 夏目 敦至 他. NF1 関連悪性末梢神経鞘腫瘍の予後改善をめざした科横断的診療体制の確立と運用. 第 95 回日本整形外科学会学術総会 2022. 5. 22. 神戸
6. 生田 国大, 西田 佳弘 (著者 11 名中 2 番目), 横尾 賢 他. 本邦における悪性末梢神経鞘腫瘍の治療成績 JMOG 多施設共同研究による中間報告. 第 95 回日本整形外科学会学術総会 2022. 5. 22. 神戸
7. 小池 宏, 永野 昭仁, 西田 佳弘 (著者 9 名中 9 番目). 膝関節周囲軟部肉腫の術後の機能予後解析 東海骨軟部腫瘍コンソーシアム共同研究による中間報告. 第 95 回日本整形外科学会学術総会 2022. 5. 22. 神戸
8. 生田 国大, 西田 佳弘 (著者 8 名中 2 番目), 筑紫 聡 他. 80 歳以上の高齢者軟部肉腫の治療成績. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
9. 生田 国大, 西田 佳弘 (著者 6 名中 2 番目), 酒井 智久 他. 専攻医に向けた骨・軟部腫瘍医のキャリアパス. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
10. 遠藤 誠, 岩田 慎太郎 (著者 20 名中 3 番目), 西田 佳弘 (著者 20 名中 7 番目), 小田 義直 (著者 20 名中 17 番目), 川井 章 (著者 20 名中 20 番目). 粘液型脂肪肉腫・滑膜肉腫・通常型軟骨肉腫における NY-ESO-1 の発現と臨床成績に関する研究 JMOG036 多施設共同研究. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン

11. 平井 利英, 岩田 慎太郎(著者 11 名中 5 番目), 西田 佳弘 (著者 11 名中 8 番目), 他. 骨外性骨肉腫の網羅的ゲノム解析. 骨軟部腫瘍コンソーシアム. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
12. 小池 宏, 生田 国大, 西田 佳弘 (著者 6 名中 6 番目). 下肢骨肉腫治療後の患肢機能および QOL 評価についての検討. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
13. 相羽 久輝, 生田 国大, 西田 佳弘 (著者 19 名中 19 番目). Tail-like lesion を有する悪性軟部腫瘍に対する術前療法の効果に関する検討 東海骨軟部腫瘍コンソーシアム多施設共同研究. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
14. 西田 佳弘(著者 6 名中 1 番目), 酒井 智久, 生田 国大, 他. 痛みと関節拘縮が問題となる肩甲帯-上肢発生デスマイドに対する治療戦略. ー薬物治療とリハビリテーションの重要性ー. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
15. 津田 祐輔, 西田 佳弘 (著者 11 名中 5 番目), 川井 章 (著者 11 名中 8 番目). Whole exome sequence/RNA sequence による腱滑膜巨細胞腫の新規融合遺伝子、遺伝子変異の同定. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
16. 福田 章真, 寺井 千晶, 西田 佳弘 (著者 5 名中 5 番目) 他. 骨盤広範切除+hip transposition 後早期に車椅子移乗を経ず tilt table でのリハビリテーションを実施した脱分化型軟骨肉腫の 1 例. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
17. 李 宇, 藤下 晃章, 西田 佳弘 (著者 7 名中 6 番目), 他. TGF- $\beta$  シグナルはデスマイド形成を促進する (ポスター). 第 9. 29-10. 1. 横浜
18. 迫田 朋佳, 江崎 寛季, 西田 佳弘 (著者 11 名中 9 番目), 他. 骨肉腫における Meflin 陽性細胞を標的とした抗体薬物複合体の研究開発. 第 81 回日本癌学会学術総会 2022. 9. 30. 横浜

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし