

## 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上

研究代表者

小寺 泰弘 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 教授

## 研究要旨

希少癌の中からガイドラインが作成されておらず、かつ需要が高いと思われる癌種を様々な方法で検索し、それら疾患についてその領域の診療にあたっている各臓器別学会・研究会に働きかけて、診療ガイドラインの作成を促し、作成委員会費用などを提供するのが本研究の主な目的である。作成は可能な限り Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに則って行うが、いくつかのガイドラインの作成から得られた教訓を生かし、エビデンスや情報は少ない希少癌におけるガイドライン作成の方法論を確立することも副次的な目的である。各学会のガイドライン委員長と連携することで、いくつかのガイドラインの作成支援を開始することができた。特に期間内に完成に至った小児上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)診療ガイドラインは、希少癌ガイドライン作成の方法論の確立という観点からも意義のあるものであった。また、今年度は DNA ミスマッチ修復機能欠損を有する希少癌フラクションに関わる検査法確立のガイドライン作成グループの設立にも関わった。

## 研究分担者

室 圭（愛知県がんセンター・中央病院・部長）  
藤原 俊義（岡山大学・歯歯薬学総合研究科・教授）  
川井 章（国立がん研究センター・中央病院・医長）  
小田 義直（九州大学・医学研究院・教授）

## 研究協力者

杉山 一彦（広島大学・医学部附属病院・教授）  
西山 博之（筑波大学・医学医療系・教授）  
神波 大己（熊本大学・大学院生命科学研究部・教授）  
西田 佳弘（名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授）  
安藤 雄一（名古屋大学・医学部附属病院・教授）  
丹生 健一（神戸大学・大学院医学研究科・教授）  
廣田 誠一（兵庫医科大学・医学部・教授）  
橋口 陽二郎（帝京大学・医学部・教授）

当たり6例未満の癌というように数字に基づいて定義されている(Gatta G et al. Eur J Cancer 2011;47:2493-511)が、より重要な概念として、数が少ないがゆえに診療・受療上、不利な状況にあると考えられる癌種を指すというものがある。希少癌は診療に必要な情報に乏しいために、診断された場合に患者側のみならず医療者側も戸惑うことが多く、その対応は医療政策上の課題の一つとなっている。希少であるがゆえに病態の解明、治療開発も推進しにくいいため、治療方針の立案に必要なエビデンスも少ない。臨床の現場では希少癌と診断された段階で文献を検索し、その治療方針を探ることになり、疾患によっては症例報告レベルの論文の収集、解析が必要な場合もある。また、切除不能、再発の場合には薬物療法が必要となるが、多くの希少癌においては一次治療において、あるいは二次治療以降において保険収載されている薬物が存在しない。さらに小児腫瘍においては、同一疾患であっても小児には保険収載されていな

## A. 研究目的

## 研究の背景

希少癌とは疫学的には年間の罹患率が人口10万人

い薬物が存在する。したがって、当該施設の倫理審査委員会等に適応外使用を申請して診療にあたるような手続きも必要となっており、特に地域医療の最後の砦を担う大学病院等においては日常的に申請が行われている状況である。Oncologic emergencyにおいてはこうした申請や承認を緊急で行う必要があり、審査を行う側にとっても大きな負担となっている。

こうしたことが起きる背景として看過できない事実がある。それは、希少癌の定義を満たす癌がすべての癌の22%をしめるとの報告(Gatta G et al. Eur J Cancer 2011;47:2493-511)である。すなわち、特定の希少癌に罹患する確率は低い、癌と診断された時にそれが希少癌である可能性は想像以上に高いということになる。このような状況から、できる限り多くの希少癌について、それが診断された時にどの医療機関でどのような治療を受ければよいのか、その概要が患者、医療者の双方にわかるようにするニーズがある。

そこで、本研究においては癌診療ガイドラインがこれまで主に5大癌等の診療に果してきた役割に着目した。胃癌診療ガイドラインの第一版が出版されたのは2001年にさかのぼるが、その時点での日本胃癌学会のアンケート調査によれば、外科手術の術式や補助化学療法に適応についてのエビデンスが存在しなかった時代背景もあり、同一施設内でも医師により治療方針が異なる場合がしばしば存在した。また、標準治療と臨床研究として行うべき治療にも明らかな境界はなく、文字通りあらゆる治療が医療者の裁量で行われていた感がある。胃癌診療ガイドラインの第一版当時には、明確なエビデンスが存在しない点が多いので、テキストブック形式で作成するという考え方があったが、医療者はこれを教科書として読む形で診療の一助にしていた。現在のMinds診療ガイドライン作成マニュアルに則れば、よく知られた内容はテキスト風の記載で良いが、何らかの議論を要する重要な臨床的課題については必要なClinical Question (CQ)を作成し、システムティックレビューを通じて可能な限り妥当なステートメントを作成し、それに対する推奨度を定める形でガイドラインは作成されることになる。この手法であれば明確な

エビデンスが少ない中でも何らかの推奨度のステートメントに行きつける点で、希少癌の診療ガイドラインも作成可能であり、そうしたガイドラインは希少癌の診療に際し大きな助けになると考えられた。

### 研究の目的

ガイドライン作成の需要がある癌種を何らかの方法で選択し、可能な限りMinds診療ガイドライン作成マニュアルの方針に沿ってガイドラインを作成することを本研究の主たる目的とした。さらに、その積み重ねによりエビデンスが少ない領域でガイドラインを作成するノウハウを確立することを副次的な目的とした。また、その過程で希少癌全般に関わるの様々な情報を収集し、少しでも希少癌診療について理解を深めることとした。

### B. 研究方法

本研究における研究方法については、当初の構想としては、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会のガイドライン作成委員会を通じて、両学会の人材の力を結集して希少癌ガイドラインの作成にあたるというものであった。しかし、日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員会で討議を深めるにつれ、臓器・領域毎の診療ガイドラインは各臓器、あるいは領域を代表するいずれかの学会で作成されており、必ずしも日本癌治療学会、あるいは日本臨床腫瘍学会といった臓器・領域横断的な学会が主導して作成できるものではないことが判明した。希少癌診療ガイドラインは作成には相応のコストを要するものであり、需要は明らかであるものの利潤を生むものではなく、各学会には各々の事情や財政状況もあることから、本研究の遂行には可能な限り公的資金の獲得が望ましいとの結論に至った。

研究資金獲得後はいかなる希少癌のガイドラインを作成すべきかを探るための解析を速やかに実施することとした。このために医療情報の収集、拡散を職務とする医療情報メディア、メディカルノートに依頼してインターネット上のキーワードのヒット数による網羅的なネット検索の解析を実施し、小田義直研究分担者、藤原俊義研究分担者を中心に検討した。また、病名と共に検索される他のキーワー

ドの検索により、ネットユーザーが問うているClinical Question (CQ)が浮き彫りになる可能性の追求も試みることにした。

さらに国立がん研究センター希少がんセンターでのホットライン（電話相談窓口）に寄せられた相談内容の解析も、ガイドライン作成の需要がある希少癌を探るヒントになると考えられ、川井章研究分担者を中心に実施することとした。

こうした解析を開始（一部終了）した後で研究分担者、その他の研究協力者を交えた班会議で議論を行った結果、解析結果として得られた疾患名のガイドライン作成を各学会に要請するのみではなく、臓器別診療ガイドラインの委員長と相談し、各学会の既存のガイドラインに新たな希少癌項目を加える形で各学会の見解や意図も尊重して作成を進める方法もまた現実的であるとの意見が出た。そこで、それ以後1年間の研究期間にわたって、ここまでの検討でガイドライン作成が望まれると考えられた領域、あるいは疾患を担当する学会や研究会、具体的には日本脳腫瘍学会、日本泌尿器科学会、日本整形外科学会、日本頭頸部外科学会、大腸癌研究会のガイドライン委員長を個別に訪問し、本班研究の趣旨を説明し、当該ガイドラインの作成についての個々の学会における課題を検討した上で作成を依頼した。以後は、引き続き新規のガイドライン作成のニーズを探ること以外に、各学会のガイドライン作成において要請を受けた人材（腫瘍内科医、放射線治療医、患者団体など）を提供することと、委員会開催費用を負担することで作成に協力することが本研究班の主たる使命となった。

こうした中、多くの診療科が集結する日本癌治療学会学術集会においては藤原俊義研究分担者を中心にビッグデータの解析およびガイドラインの作成に関わる合同シンポジウムを開催し、各領域でのガイドライン作成状況を拝聴し、そのノウハウや進捗状況、問題点などを共有する機会とした。

ここまでの方針における一般論として、小児癌はひとつひとつの腫瘍性疾患が頻度の上では希少癌であり、臨床の現場では小児には保険適応となっていない薬剤、二次治療以降の治療法が定まっていない癌種など、診療上の盲点が数多く存在する。しかし、その疾患の特殊性と小児専門病院などの存在であ

る程度は集約化が進んでいる実情より、本研究では一部の例外を除いて、基本的には成人の希少癌を扱うこととした。

さらに、ガイドラインに真に求められている情報の一つとして、希少癌を扱っている医療機関名や専門性を有する医師の個人名の情報という項目が存在し、これについてはどこまで追求、公開するのか、さらに深い議論が必要であった。患者の「どうすればよいのか」という問いに対して「ここに行ってこの医師の診療を受ければよい」という解答を提供できれば、希少癌をめぐる問題の一部は解決できることになる。しかし、この類の情報提供においては、結論として本研究では慎重に考えざるを得ないと考えている。この点については、少し詳細にこの場で述べておくこととする。

研究期間中に行われた東班「希少がんの定義と集約化に向けたデータ収集と試行のための研究」との合同討議の中で、希少癌にもいくつかのタイプがあることがわかってきた。ひとつは集約化をある程度進めるべき疾患（第1のタイプ）で、その典型例が軟部腫瘍であり、現状では全国の病院で各々極めて少数例の診療が行われている。診断結果の解釈、手術適応、術式、集学的治療の内容等がまちまちであり、各医療機関で乏しい情報と経験をもとに治療が行われることになる。病理診断もコンサルテーションの結果としての不一致例がみられる。一定レベルの集約化が望ましく、そのために学会が主導して全国にサルコーマセンターをつくる構想がある。これに該当する専門施設としての基準の設定には課題があり、敷居を上げると該当する医療機関が激減するという問題がある。もうひとつは眼腫瘍（第2のタイプ）であり、これは診療できる医師・医療機関が極めて少なく、高度な集約化が行われているため一定の医療レベルは担保できるが、そうした医療機関から遠い多くの患者にとってはアクセスが大きな問題となる。対策としては戦略的に専門施設を増やすしかない。東班ではこの2つの疾患を希少癌の代表として現状の把握と対策を進めていた。加えて、第3のタイプとして、十二指腸癌、小腸癌といったものが考えられる。術式さえ決まれば手術そのものは胃、脾臓、胆管大腸など隣接する他臓器の手術に習熟していれば実施できるため、消化器外科のスタ

ップが揃った医療機関であれば診療することは可能であるが、進行度に応じた術式や郭清範囲の選択に資する情報に乏しく、過大な手術や不十分な手術が行われるリスクがある（言い換えれば、何が過大で何が不十分なのかもわかっていない）。また正式に保険償還される薬物療法が存在しない（最近小腸癌でFOLFOX療法の公知申請が行われた）。

これらの類型に基づいて希少癌を医療者の視点で分類すると、診療方法に関わる情報さえあれば自施設で治療が可能、あるいは治療の実施を希望するものと、自施設で治療を行うリソースがなく、速やかに専門施設に紹介したいものにわかれるが、ここで正しい取捨選択がなされれば、患者も大きなメリットがないまま遠隔の医療機関に通院する不都合や不適切な治療を受けるリスクを避けることができる。医療機関や専門医の情報は第2のタイプには必須であるが、これを第1、あるいは第3のタイプに広げると、各病院で行なおうとする診療に制限を加える結果ともなり、病院経営の観点からはそこにコンフリクトが生じる可能性がある。第1のタイプについてはガイドラインの策定により行うべき治療、求められる診療レベルが明確になることによって、自然に専門病院に紹介する流れができ、時を同じくして専門病院を特定できる情報が拡散されることが望まれる。第3のタイプについては、徒に患者の利便性を損なうことなく、より幅広い医療機関で対応することが可能であるが、そのためにも診療ガイドラインの必要性が最も高いタイプであると考えられる。

第3のタイプの疾患のガイドラインを作成するには、エビデンスに乏しい現状では後方視的であってもなるべく大きなデータで検討を進める必要があり、NCDデータ等で診療（手術）を行った病院の数や分布を把握し、そうした病院からNCDデータには含まれていない予後等に関わるデータの提供をいただき解析することから研究を開始する必要性が想定され、日本胃癌学会・日本食道学会が合同で行った食道胃接合部癌のアンケート調査及び前向き研究がそのひとつのモデルになると思われる。

## C. 研究結果

### 1. ガイドラインを作成すべき疾患の策定

医療情報の収集、拡散を職務とする医療情報メディア、メディカルノートに依頼してインターネット上のキーワードのヒット数による網羅的なネット検索の解析を行った。この結果、GIST、悪性リンパ腫、脳腫瘍、肉腫、十二指腸癌、網膜芽細胞腫、小腸癌が上位であった。

また、川井研究分担研究者による国立がん研究センター希少がんセンターでのホットライン（電話相談窓口）に2014～2016に寄せられた相談内容の解析では、相談時の病名は上位より肉腫（サルコーマ、うちわけは脂肪肉腫、子宮肉腫、平滑筋肉腫等）、悪性黒色腫（メラノーマ）、原発不明癌、悪性リンパ腫、GIST、神経内分泌腫瘍、眼腫瘍、脳腫瘍、悪性中脾腫、胸腺腫瘍、胚細胞腫瘍等であった。

さらに別途行われた国立がん研究センター希少がんセンターでの研究では、RARECARE分類に掲載されている希少癌を対象に、診療ガイドラインとして公開されておらず、かつがんセンターの領域別の専門医からガイドライン作成が必要と指摘された疾患が選択され、小腸癌、肛門癌、陰茎癌、慢性骨髄単球性白血病、副腎癌、眼腫瘍、腹膜中皮腫、カボジ肉腫がガイドラインを作成すべき疾患の候補に挙げられた。

### 2. 日本脳腫瘍学会との連携

日本脳腫瘍学会と日本脳神経外科学会が作成する脳腫瘍診療ガイドラインについては、脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の杉山一彦委員長と2017年6月に面会し、今後のガイドライン作成予定について討議したが、それ以降の研究期間全般を通じてこの委員会とは緊密な協力関係を築くことができた。既に小児上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)の診療ガイドラインの作成が開始されていたが、その後の会議の開催を本班研究で支援し、成果物を得ることができた。これは結節性硬化症の経過中に生じうる腫瘍の一つで、主に乳児期から幼児期にかけて発症し、急速に増大するとモンロー孔をふさいで水頭症を呈することがある。現時点で明らかに効果的といえる治療法、ないしは治療方針は確立されていない。また、他のタイプの過誤腫との鑑別も問題となる。しかし、本ガイドラインにおいてはエビデンスが少ない中での積極的なシステムティックレビューに

より急性症候群における外科的切除をはじめ、mTOR阻害剤による薬物療法、放射線療法も状況に応じて提案されることが記載された。情報が不足する中、多くの困難を乗り越えてMindsの手法によるガイドライン作成を行ったひとつの模範例であり、本班研究の目的の一つである希少癌のガイドライン作成方法の確立というテーマにおいてまさにモデルケースになりうると考えられた。

さらに、既存の成人転移性脳腫瘍ガイドラインの改定版が2018年3月に完成し、5月19日のガイドライン委員会で推奨度を確認・確定して承認となる。また、中枢神経系原発悪性リンパ腫ガイドラインの改定内容(CQ等)が確定した。今後は髄芽腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍、小児上衣腫、びまん性浸潤性橋神経膠腫、視路・視床下部神経膠腫、成人神経膠腫等のガイドラインの作成が決まっており、脳腫瘍におけるガイドライン作成は極めてactiveな状況にある。脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の杉山一彦委員長は2018年度より本研究班の研究分担者に加わっていただくこととなった。

### 3. 日本泌尿器科学会との連携

日本泌尿器科学会においては癌の領域に限らずガイドライン作成が活発になされており、比較的頻度の高い癌種（前立腺癌、腎癌、膀胱癌、精巣腫瘍、腎盂・尿管癌）については既に診療ガイドラインが策定されている。したがって、今後はこれにさらに希少な癌種を追加していくことが現実的な発展方法と思われた。日本泌尿器科学会のガイドライン委員長と2017年6月に面会し、本研究の趣旨を説明し協力を要請したところ、日本泌尿器科学会内部で検討がなされた。泌尿器科領域においては網羅的なネット検索の解析では胚細胞腫瘍、尿管癌、副腎癌のガイドライン作成が提案されていたが、希少癌ホットラインのデータにおいては陰茎癌のコンサルテーションは精巣癌に次いで多かった。さらに日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員会の泌尿器科担当である西山博之教授らにより院内がん登録全国集計データを用いた後方視的研究がなされ、がん拠点病院のみでも年間500例以上の新規陰茎癌患者がいることが確認された。さらに、組織型、治療法などが解析され、これまでに全国的なデータをま

とめた報告がなかったものの。本研究を基盤にして診療ガイドラインを作成することは可能と判断された。以上より日本泌尿器科学会主導で、陰茎癌の診療ガイドラインを作成することとなり、ガイドライン作成委員長は神波大己教授に決定し、西山博之教授と共に2018年度から本研究の研究分担者に加わっていただくこととなった。2018年度から本研究での費用負担により、ガイドライン作成に入る予定である。さらに、膀胱癌ガイドラインの改定に際し、尿管癌、尿道癌や、膀胱癌の中で尿路上皮癌を除くvariantについて追加することが提案され、この件は日本泌尿器科学会で検討されることとなった。

### 4. 日本頭頸部外科学会との連携

日本頭頸部外科学会においては、既に頭頸部癌診療ガイドラインが存在し、2017年に本研究代表者がその改定版の査読を行ったところ、そこには多くの希少癌が含まれていた。それでも未対応な希少癌は存在し、2018年3月に本研究班の費用負担で頭頸部希少癌診療ガイドライン作成委員会が開催され、新たに頸部食道癌、粘膜悪性黒色腫、聴器癌、頸動脈小体腫瘍、唾液腺導管癌、嗅神経芽細胞腫、腺様嚢胞癌などについてアルゴリズムとCQを作成するという方向性が定まった。2019年度にシステマティックレビューや後方視的観察研究を行い、ガイドライン作成を進めていく予定である。丹生健一ガイドライン委員長には2018年度より本研究班の研究分担者に加わっていただくこととなった。

### 5. 整形外科領域での希少癌ガイドライン作成

整形外科領域では軟部腫瘍ガイドラインが改定を進めるほか、デスマイドのガイドラインを作成する過程にあるが、既に日本整形外科学会が主導して開始されている事業であるために本研究班で費用負担をすることにはならない見通しである。しかし、2018年の合同班会議については開催費用を負担し、支援した。現在デスマイドの希少性ゆえにガイドライン作成においての多くの課題が見つまっている段階にあり、これら乗り越える過程はSEGA診療ガイドラインと同様に、希少癌のガイドラインを作成する上でのモデルケースとしてそのノウハウの開発に一役買ってくれるものと期待されている。デス

モイド診療ガイドラインを担当する西田佳弘教授には2018年度から本研究班の研究分担者に加わっていただくこととなった。

一方、2018年4月に行われた本研究の班会議において、主に整形外科領域の疾患である軟部肉腫等が後腹膜に発生した場合には現在のガイドラインの記載内容では不十分であることについて議論がなされた。後腹膜原発軟部腫瘍の診療、特に柱となる外科的治療は泌尿器科、腹部（消化器）外科など複数診療科にまたがることから、本研究班が費用を負担し、領域横断的な学会である日本癌治療学会のプロジェクトとして川井章研究分担者を中心にガイドラインを作成することが提案された。これについては、2018年度にさらに検討を進めていく予定である。

#### 6. 消化器癌領域での希少癌ガイドライン作成

小腸癌、十二指腸癌についてはインターネット上のキーワードのヒット数による網羅的なネット検索の解析により、早期からガイドライン作成の候補に挙げられていた。大腸癌の診療ガイドラインは大腸癌研究会のガイドライン委員会で作成されており、小腸癌への対応を検討するにはこの研究会が鍵になると考えられた。ただし、ガイドライン委員長の健康上の理由でコンタクトをとることができず、この間他の学会との共同作業についても検討した。消化器領域で最も大きな学会は日本消化器病学会であるが、基本的には良性、あるいは炎症性の消化器疾患のガイドラインを作成してきた学会である。ただし、関連学会として活動してきた小腸研究会が2017年より日本小腸学会として新たなスタートをきったことから、この学会とのコラボもイメージしたが、学術集会の内容によれば炎症性腸疾患や小腸内視鏡による診断学を柱にした学会と考えられた。その他の関連領域には日本消化管学会もあるが、ガイドライン作成の歴史は浅く、良性疾患（大腸憩室症）のガイドラインのみが確認された。

2017年12月に大腸癌研究会の新ガイドライン委員長と討議の機会があり、将来的に小腸癌を含む小腸腫瘍のガイドライン作成を視野に入れて大腸癌研究会として研究を開始したことを知った。ただし、現段階では取り扱い規約の作成を先行させるために、ガイドライン作成の開始はやや遅れる見通しと

のことであった。橋口陽二郎ガイドライン委員長には2018年より本研究班の研究分担者に加わっていただくこととなり、定期的に小腸癌を含む希少癌に関する研究の進捗状況を共有できることとなった。十二指腸癌については、上部内視鏡検査でVater乳頭部まで観察する機会が増えたためか近年診療の機会が増加している印象もあり、一部は早期に発見されて内視鏡的切除もなされている。内視鏡的切除の適応を外れると膵頭十二指腸切除で切除されているケースも多く、過大侵襲になっているケースもありうると思われるが、情報量が不十分でそうした提言を行うことができない。リンパ節郭清を行った症例におけるリンパ節転移の頻度や予後を全国調査で把握することで、大きな手術を行わない場合のリスクがどの程度あるのかを突き止める必要はあると考えられる（同様の検討は日本胃癌学会と日本食道学会の共同プロジェクトとして食道胃接合部癌において行われている）。こうした作業を実施するにあたり、実際に十二指腸の腫瘍を切除する外科医が胃外科、膵臓外科、胆道外科の3分野にまたがる点の配慮が必要である。このうち胆道外科の関心はVater乳頭部の腫瘍に限られており、これは胆道癌診療ガイドラインに含まれていることから、同部を除く十二指腸腫瘍のガイドラインは日本胃癌学会と膵臓関連の学会で作成することが想定され、榑野正人胆道癌診療ガイドライン委員長にも確認済みである。脳腫瘍ガイドラインの項で議論があったように、5大癌のような頻度の高い癌の診療で忙殺されている診療科は希少癌のガイドライン作成に時間と労力を使うことにはなかなか踏み切れない側面があり、十二指腸癌のガイドライン作成を進めることができるかどうかは未知数であるが、日本胃癌学会においては2018年度の理事会で提案する予定であり、NCDデータベースを用いた研究も視野に入れている。

最後に、GIST診療ガイドラインについては既に日本癌治療学会、日本胃癌学会の合同で作成されているが、改定の時期を迎えている。改定に際し、システムティックレビューチームを組織するなど、Minds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠した改定に挑戦するよう改定委員長の廣田誠一教授にお願いし、2018年度から本研究班の研究分担者に加わっ

ていただいた。

## 7. DNAミスマッチ修復機能欠損検査ガイドライン作成の準備

臓器を問わず、免疫染色、PCR、次世代シーケンサーなどによる検査でDNAミスマッチ修復機能欠損(dMMR)と判定された固形癌の高次治療にペンブロリズマブの使用を認可したUS Food and Drug Administrationの決定を受けて、わが国でもDNAミスマッチ修復機能欠損を検出する検査方法や検査の適応範囲などを明示したガイドラインを作成する必要があるとの情報が室圭研究分担者から入った。dMMRは大腸癌の5%、乳癌の2%など、各固形癌において数%にしかみられず、希少癌フラクションであると考えられるため、本研究班の研究対象でもありうると判断して「進行固形腫瘍患者におけるDNAミスマッチ修復機能欠損検査ガイドラインに関する研究」というタイトルのもと、2017年度については研究を支援した。室圭研究分担者以外に国立がん研究センター東病院の吉野孝之消化内科長が中心になって研究を行っており、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、米国腫瘍学会とも連携するプロジェクトとして発展することになった。研究代表者、室圭研究分担者を中心に同プロジェクトの初回会議の開催、国内アンケート調査などを本研究班の仕事として実施したが、その後2018年度からは吉野孝之氏を中心に厚生労働省研究班が組織される見通しが立ったため、本研究班としての研究は2017年で終了することとした。

### **D. 考察**

#### 希少癌作成に関わる問題点

本研究を実施したことで、希少癌のガイドライン作成に際しどのような組織を主体として作成を進めるかについては様々な判断があり、一筋縄ではいかない場合もあることを学んだ。当初の構想は、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会のガイドライン作成委員会を通じて、両学会の人材の力を結集して希少癌ガイドラインの作成にあたるというものであった。このため研究代表者は研究費獲得の前年、日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員長に就任した際にその時点での日本臨床腫瘍学会ガイドライ

ン委員長(室圭研究分担者)、日本癌治療学会ガイドライン統括・連絡委員長(藤原俊義研究分担者)、国立がん研究センター希少がんセンター長(川井章研究分担者)、公益財団法人日本医療機能評価機構EBM医療情報部(Minds)部長(吉田雅博氏)をはじめ、各臓器の癌診療に造詣の深い会員を委員会に加え、本研究に備えた。しかし、日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員会で討議を深めるにつれ、診療科によっては日常的に診療する腫瘍の多くが希少癌に相当する場合もあり、そのような診療科が担当するガイドラインにおいてはそもそも含まれている疾患すべてが発生頻度としては希少癌の定義を満たしていること、あるいは項目のひとつとして希少癌が扱われていることもしばしばであることが分かってきた。逆に言えば、希少癌の「診療・受療上、不利な状況にあると考えられる癌種」という概念的な定義は、「診療ガイドラインが作成されていない癌種」に置き換えることもできるのかもしれない。そして、こうした臓器別診療ガイドラインは各臓器、あるいは領域を代表する学会によって作成されていることから、今後新たな希少癌についてガイドライン作成を企図する場合にも、必ずしも日本癌治療学会、あるいは日本臨床腫瘍学会といった臓器・領域横断的な学会が主導して作成できるものではないことが判明した。唯一の例外と言えるのが、日本癌治療学会と日本胃癌学会が合同で作成しているgastrointestinal stromal tumor (GIST)の診療ガイドラインであるが、これは胃に圧倒的に多いとはいえ、主に消化管で臓器横断的に発生する腫瘍である。このような事情から、当初考えていた研究組織や研究方法では不十分であり、対象疾患を様々な方法であぶりだすだけでなく、臓器別各学会に積極的に働きかけて新規のガイドライン作成、あるいは既存のガイドラインに掲載されることが望ましい疾患の特定のために議論を重ねる必要がある。一方、ガイドライン作成が望まれる希少癌は依然数多く残されており、そこには診療上、ならびに政策上の需要があるものの、必要とされる発行部数は少なく印税などからの収入は期待できないことから、商品としての魅力には欠けることが明確である。したがって、本研究班、ないしは臓器・領域横断的な学会から作成要請をしても個々の学会が十全に答

えることができるとは限らず、また、要請するには資金も必要との意見が少なからずあった。従前から本研究の遂行にはガイドライン作成費用として公的資金の獲得が望ましいとの指摘を受けていたところであるが、2017年度に各学会のガイドライン委員長と討議したところ、こうしたガイドライン作成委員会等に会員が自費で参加してガイドライン作成にあたっている学会も存在することが判明し、本研究資金を有意義に使用することは希少癌ガイドライン作成を促進するには極めて意義深い手段であることが確認された。

臓器横断型学会と各臓器に特化した学会がともに同一のガイドライン作成に関わる際には各々の学会の役割を明確化する必要がある、これは必ずしも容易ではないことが確認された。泌尿器科学会との連携において、比較的早期に陰茎癌診療ガイドライン作成という方向性が決まったにもかかわらず作業開始が遅れた背景に、ガイドライン作成に際して日本癌治療学会がどのように関わるかについてのコミュニケーション内容が不明瞭であった点があり、これが2017年度の本研究の活動における研究代表者としての反省点となっている。日本癌治療学会が主体的に希少癌のガイドライン作成に関わるという研究開始前のコンセプトと、その後到達した臓器別各学会を主体として作成するのが現実的という修正案とのずれが会議の中で十分に解消されないままであったことから、日本泌尿器科学会としてスタートを切りかねたという事情がわかり、2018年度に入ってからガイドライン作成に習熟した日本泌尿器科学会に全面的に委任するかたちで速やかに作成に入ることとなった。すべての担当者が本来の業務を多く抱える中でプラスアルファとしての貢献を強いる作業については、曖昧な点を残すと作業を開始するという第一のハードルを越える前にあつという間に無為な時間が経過することを学んだ。

複数の学会にまたがる臓器についても調整が必要である。小腸癌についてはこうした問題は解決したが、十二指腸癌については今後の課題となった。一方、後腹膜原発軟部腫瘍の診療ガイドラインについては、整形外科学会、泌尿器科学会との共同研究として日本癌治療学会でとりまとめるという当初考

えていた形で作成を開始できる可能性が見えてきている。

#### 希少癌ガイドラインを作成するmotivationについて

2017年度にもっとも活動性が高かったのは脳腫瘍診療ガイドラインの作成委員会であった。2018年5月に行われた本研究の班会議では、この点について議論と考察がなされた。研究責任者が所属する消化器外科をはじめとするいくつかの診療科においては、日常的に対応すべき疾患の中に頻度が極めて高い癌種（いわゆる5大癌等）が多い。泌尿器科においても、頻度が比較的高い癌種と希少癌の間に大きな発生頻度のギャップがある。日々頻度の高い疾患に対する診療に追われる診療科では、希少癌の研究に労力や時間をかけることに躊躇があるのに対し、脳腫瘍や骨軟部腫瘍の領域では取り扱う疾患のほぼすべてが希少癌であるがゆえに、ガイドラインの作成作業にも比較的抵抗なく入れるのではないかと考察が得られた。希少癌の診療が医療政策上重要な問題である点の啓蒙が必要で、頻度が高い疾患を扱う学会であるほど、理事会や代議員会等を通じてこの点の理解を得ていく必要がある。

#### 病理診断について

診断（病理診断）そのものが困難であるのも希少癌の課題の一つであり、診断の機会が希少であるがゆえに診断基準の統一、徹底は困難である。また、免疫染色や遺伝子学的手法が必要な診断においては、それを実施するリソースがない施設においては正確な診断は不可能である。そこで日本病理学会にはコンサルテーションシステムがあり、日本病理学会員、あるいは担当病理医の了解を得た臨床医がインターネットを通じてコンサルテーションを受けることができる。日本病理学会側としては、疾患毎のコンサルテーションの件数やその場合の依頼側の各施設における初回病理診断の精度などに関するデータも収集、解析が可能である。そこでこうした病理診断の見地から日本病理学会コンサルテーション委員会の小田義直委員長に研究分担者を依頼していた。ただし、疾患毎の初回病理診断の精度に関わる研究は厚生労働科学研究費補助金研究とし

て他に存在する（西田班）ことが後日分かり、小田義直研究分担者が2017年度に行った軟部腫瘍診断のコンサルテーションの解析については西田班にて報告されることになったので、本研究報告書には含まれない。しかし、今後新たに作成する診療ガイドラインでニーズが生じた場合に作成委員のメンバー構成に助言をいただくためにも、引き続き研究分担者をお引き受けいただくこととした。

#### 希少癌フラクションに関わるガイドライン

次世代シーケンシング等のバイオテクノロジーの発展を基盤としてPrecision medicineの推進を実現すべく様々な研究が進められる中、miss-match repair deficient (dMMR)のような具体的な治療薬に結びつく希少フラクションが生まれた。こうした希少フラクションを希少癌と同列に考えるべきか否かには議論があり、個別化医療にこだわらなければ頻度の高い癌種のひとつにすぎず診断や治療方針の決定に苦慮することはないので、エビデンスに乏しい真の希少癌と同レベルの問題を抱えているとは言えないとの見方もある。この点について、miss-match repair deficient (dMMR)検出検査の臨床編導入については別途研究班ができたことから、本研究班は今一度真の希少癌の診療ガイドライン作成というテーマに立ち返ることとなった。

一方、このような分子遺伝学的情報に基づく希少フラクションとは別に、組織型や発生母地を通常と異なるvariant-subtypesといわれる希少フラクション（胃内分泌細胞癌、食道癌肉腫、膀胱扁平上皮癌など）が存在することは病理学的な記述が充実した各癌種の取扱い規約などでは以前から知られている。こうした癌の生物学的特性や薬物療法に対する反応などは通常型の癌（胃腺癌、食道扁平上皮癌、膀胱尿路上皮癌など）とは異なることが多いが、既存のガイドラインでは十分な記載がなされていないことが2018年5月の班会議で指摘された。こうしたvariant subtypeについてひとつずつでもCQと解説を作成して既存のガイドラインに加えることができれば、それも本研究の成果として意義があると考えられた。

#### E. 結論

希少癌診療ガイドラインの作成には臓器別各学会の主體的な関与が不可欠であり、日本癌治療学会など領域横断的な学会のみでは達成が困難である。臓器別各学会のガイドライン委員長と連携することで、希少癌ガイドラインの作成支援体制を構築し、作成を開始することができた。このうち期間内に完成に至った小児上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) 診療ガイドラインはMinds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠して作成されており、希少癌ガイドライン作成の方法論の確立という観点からも意義のあるものであった。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

研究代表者：小寺 泰弘

1. Kanda M, Shimizu D, Tanaka H, Kobayashi D, Hayashi M, Takami H, Niwa Y, Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, **Kodera Y**. Synaptotagmin XIII expression and peritoneal metastasis in gastric cancer. Br J Surg. 2018 Epub ahead of print.
2. Kanda M, Murotani K, Tanaka H, Miwa T, Umeda S, Tanaka C, Kobayashi D, Hayashi M, Hattori N, Suenaga M, Yamada S, Nakayama G, Fujiwara M, **Kodera Y**. Integrated multigene expression panel to prognosticate patients with gastric cancer. Oncotarget. 2018.9(27):18775-18785.
3. Sonohara F, Inokawa Y, Hayashi M, Yamada S, Sugimoto H, Fujii T, **Kodera Y**, Nomoto S. Prognostic value of long non-coding RNA HULC and MALAT1 following the curative resection of hepatocellular carcinoma. Sci Rep. 2017.7(1):16142
4. Kanda M, Murotani K, Sugimoto H, Miwa T, Umeda S, Suenaga M, Hayashi M, Hattori N, Tanaka C, Kobayashi D, Yamada S, Fujiwara M, **Kodera Y**. An integrated multigene expression panel to predict long-term survival after curative hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. Oncotarget. 2017.8(41):71070-71079.
5. Miwa T, Kanda M, Tanaka H, Tanaka C, Kobayashi D, Umeda S, Iwata N, Hayashi M, Yamada S, Fujii T, Fujiwara M, **Kodera Y**. FBXO50 Enhances the Malignant Behavior

of Gastric Cancer Cells. *Ann Surg Oncol*. 2017.24(12):3771-3779.

6. Nishikawa K, Takahashi T, Takaishi H, Miki A, Noshiro H, Yoshikawa T, Nishida Y, Iwasa S, Miwa H, Masuishi T, Boku N, Yamada Y, **Kodera Y**, Yoshida K, Morita S, Sakamoto J, Saji S, Kitagawa Y. Phase II study of the effectiveness and safety of trastuzumab and paclitaxel for taxane- and trastuzumab-naive patients with HER2-positive, previously treated, advanced, or recurrent gastric cancer (JFMC45-1102). *Int J Cancer*. 2017.140(1):188-196.
7. **Kodera Y**, Takahashi N, Yoshikawa T, Takiguchi N, Fujitani K, Ito Y, Miyamoto K, Takayama O, Imano M, Kobayashi D, Miyashita Y, Morita S, Sakamoto J. Feasibility of weekly intraperitoneal versus intravenous paclitaxel therapy delivered from the day of radical surgery for gastric cancer: a preliminary safety analysis of the INPACT study, a randomized controlled trial. *Gastric Cancer*. 2017.20(1):190-199.
8. Kobayashi D, Ishigure K, Mochizuki Y, Nakayama H, Sakai M, Ito S, Kojima H, Kajikawa M, Ando M, **Kodera Y**. Multi-institutional prospective feasibility study to explore tolerability and efficacy of oral nutritional supplements for patients with gastric cancer undergoing gastrectomy (CCOG1301). *Gastric Cancer*. 2017. 20(4):718-727.

研究分担者：室 圭

1. Masuishi T, Taniguchi H, Sugiyama K, Kato K, Mitani S, Honda K, Narita Y, Kadowaki S, Ura T, Andoh M, **Muro K**. Eribulin in PRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer: Case series and potential rationale. *Ann Oncol* 2018. Epub ahead of print.
2. Tabernero J, Hozak RR, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu TE, Portnoy DC, Prausova J, **Muro K**, Siegel RW, Konrad RJ, Ouyang H, Melemed SA, Ferry D, Nasroulah F, Van Cutsem E. Analysis of angiogenesis biomarkers for ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer from RAISE, a global, randomized, double-blind, phase III study. *Ann Oncol*. 2018.29(3):602-609.
3. Narita Y, Kadowaki S, Oze I, Kito Y, Kawakami T, Machida N, Taniguchi H, Ura T, Ando M, Ito S, Tajika M, Yatabe Y, Yasui H, **Muro K**. Establishment and validation of prognostic nomograms in first-line metastatic gastric cancer patients. *J Gastrointest Oncol*. 2018. 9(1): 52-63.

4. Kato K, Ura T, Koizumi W, Iwasa S, Katada C, Azuma M, Ishikura S, Nakao Y, Onuma H, **Muro K**. Nimotuzumab combined with concurrent chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal cancer: A phase I study. *Cancer Sci*. 2018. 109(3): 785-793.
5. Tahara M, Muro K, Hasegawa Y, Chung HC, Lin C, Keam B, Takahashi K, Cheng JD, Bang YJ. Pembrolizumab in Asia-Pacific patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma: Analyses from KEYNOTE-012. *Cancer Sci*. 2018. 109(3): 771-776.

研究分担者：藤原 俊義

1. Kikuchi S, Nishizaki M, Kuroda S, Tanabe S, Noma K, Kagawa S, Shirakawa Y, Kato H, Okda H, **Fujiwara T**. Non-exposure laparoscopic endoscopic cooperative surgery (Closed-LECS) for gastric submucosal tumor. *Gastric Cancer*. 2017.20: 553-557.
2. Kuroda S, Kikuchi S, Hori N, Sakamoto S, Kagawa T, Watanabe M, Kubota T, Kuwada K, Ishida M, Kishimoto H, Uno F, Nishizaki M, Kagawa S, **Fujiwara T**. Training system for laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *Surg. Today*. 2017.47: 802-809.

研究分担者：川井 章

1. Ogura K, Higashi T, **Kawai A**. Statistics of bone sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. *J Orthop Sci*. 2017.22(1):133-143.
2. Katanoda K, Shibata A, Matsuda T, Hori M, Nakata K, Narita Y, Ogawa C, Munakata W, **Kawai A**, Nishimoto H. Childhood, adolescent and young adult cancer incidence in Japan in 2009-2011. *Jpn J Clin Oncol*. 2017.47(8):762-771.
3. **Kawai A**, Yonemori K, Takahashi S, Araki N, Ueda T. Systemic Therapy for Soft Tissue Sarcoma: Proposals for the Optimal Use of Pazopanib, Trabectedin, and Eribulin. *Adv Ther*. 2017.34(7):1556-1571.
4. Ogura K, Higashi T, **Kawai A**. Statistics of soft-tissue sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. *J Orthop Sci*. 2017.22(4):755-764.

研究分担者：小田 義直

1. **Oda Y**, Yamamoto H, Kohashi K, Yamada Y, Iura K, Ishii T, Maekawa A, Bekki H. Soft tissue sarcomas: from a morphological to a molecular biological approach. *Pathol Int*. 2017.67(9):435-446. (Corresponding)
2. Hiraki-Hotokebuchi Y, Yamada Y, Kohashi

K, Yamamoto H, Endo M, Setsu N, Yuki K, Ito T, Iwamoto Y, Furue M, Oda Y. Alteration of PDGFR $\beta$ -Akt-mTOR Pathway Signaling in Fibrosarcomatous Transformation of Dermatofibrosarcoma Protuberans. Hum Pathol. 2017 67:60-68. (Corresponding)

## 2. 学会発表

- 藤原俊義、小寺泰弘、平田公一、北川雄光：日本癌治療学会「がん診療ガイドライン（jsco-cpg.jp）」アクセス状況. 第55回日本癌治療学会学術集会、横浜、2017年10月.
- 小寺泰弘、安藤雄一、室圭、川井章、小田義

直、藤原俊義：希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上. 第55回日本癌治療学会学術集会、横浜、2017年10月.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし