

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
分担研究報告書  
希少がんの病理診断と診療体制の実態とあり方に関する研究  
（国立がん研究センター中央病院における骨軟部腫瘍病理診断一致率の検討）

研究分担者 吉田朗彦 国立がん研究センター中央病院病理科、  
川井章 国立がん研究センター中央病院・骨軟部腫瘍・リハビリテーション科、  
米盛勸 国立がん研究センター中央病院・乳腺・腫瘍内科

研究要旨:骨軟部腫瘍を対象として、施設診断と専門家による診断を比較した。  
診断の完全一致率は59%、不一致率は25%であった。

#### A. 研究目的

「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会」でも指摘されている通り、希少がんでは幾つかの課題が在り、その一つに必ずしも適正な病理診断がなされていない可能性が指摘されている。一方で、正確な病理診断は希少がん診療を行う上で重要ではあるが、診断の集約化を進めるべきかについては議論がある。しかし、そもそもが現在まで本邦における一般診療での病理診断の正確性は未検証である。本研究では希少がん病理診断の正確性（診断の質）検証のために、希少がんの代表例といえる骨軟部腫瘍を対象に、国立がん研究センター中央病院に治療目的で紹介された症例の病理診断を見直し、施設診断と骨軟部腫瘍を専門とする病理医による診断とを比較し、診断一致率、不一致のタイプや原因、不一致の場合の臨床的インパクトについて検証することを目的とする。また適切でない病理診断の治療への影響を治療変更や医療経済的損失の試算なども含め検討し、今後の希少がん病理診断のあるべき方向性について検討する。

#### B. 研究方法

他院で診断された後国立がん研究センター中央病院に来院した患者のうち、他施設で病理診断がなされたのちに国立がん研究センター中央病院で専門家(日本病理学会が定める骨軟部腫瘍病理診断のコンサルタント)1名により診断の見直しをうけた骨軟部腫瘍症例で、2017年4月1日から2019年3月31日の2年間に国立がん研究センター中央病院病理科に提出された症例を対象とする。紹介元である他施設の病理診断を、見直しを行った結果付与された専門家の病理診断と比較する。前医診断との比較結果を、完全一致、含有、完全不一致等に分類し、それぞれの頻度をもとめる。また不一致例については、症例の特徴（腫瘍型、紹介元施設の特徴など）を検討し、さらに不一致が治療に与える影響を推定する。また、見直しにおいて新たに行われた検査(免

疫染色など)に必要な医療費や、診断の変更に  
より必要となった医療費なども可能な限り推定す  
る。

#### （倫理面への配慮）

本研究を実施するにあたり、「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」の倫理的原則を遵守して、患者の人権、福祉および安全を最大限に確保している。本研究に関する、研究結果その他関連データを報告する場合には、患者の身元の秘密を保全し、情報保護について十分配慮する。

#### C. 研究結果

平成 29 年度に病理診断の見直しを行った。骨軟部腫瘍症例は、全 347 例であり他院の診断は、悪性 261 例、中間悪性 42 例、良性 24 例、良悪複数記載等 19 であった。このうち、診断見直しにより、診断が完全に一致したのは 204 例(59%)、含有（他院で示唆された複数疾患のうち一つを特定したものや、他院診断が上位診断にとどまるもの）は 28 例(8%)、不一致は 85 例(25%)、分類不能（国立がんセンターでも分類不能、あるいは未染提出を待っている症例）が 28 例(8%)であった。（合計数の不一致は、未記載や判定不能等による）。

#### D. 考察

2年計画の1年目のデータ集積を行った結果、診断不一致はおよそ25%であり、海外からの報告と同等の結果となった。今回見直しを行っているコホートは、診療目的で転院した症例であるとはいえ、国立がん研究センター中央病院に転院した契機の中には、他院病理診断が不明瞭であったり、診断に時間がかかったりといった状況も含まれていると思われる。すなわち病理診断の難しい症例がそもそも多く含まれている可能性があるから、こうした事情で診断不一致率が高めに算出されている可能性も考えられる。一方、がんセンターという特性から、他院で良性と診断された症例はほとんど紹介されてこず、良性から悪性への診断変更がどの程度生じうる

かについては、検出力が弱い可能性が高い。また、診断不一致とはいっても、それが臨床に与えるインパクトはまちまちで、全く治療方針の変わらない診断不一致もありうる。

#### E . 結論

国立がん研究センター中央病院における骨軟部腫瘍の病理診断の見直しを進めており、一年目の中間データでは施設診断との間の診断不一致は25%と、海外文献とほぼ同等と考えられた。今後、診断不一致および含有症例における臨床的インパクトや、医療経済的な側面も含め詳細な解析を計画している。また診断不一致となりやすい腫瘍や不一致が生じやすい紹介元施設の特徴なども検討する予定である。

#### F . 健康危険情報

( 分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入 )

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

**Adv Ther.** 2017;34:1556-1571. 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.

**J Orthop Sci.** 2017;22(1):133-143. 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(4):749-754 Nagano A, Ishimaru D, Nishimoto Y, Akiyama H, Kawai A. Primary bone sarcomas in patients over 40

years of age: A retrospective study using data from the Bone Tumor Registry of Japan.

**Jpn J Clin Oncol** 2017;47:762-771 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.

**J Orthop Sci** 2017;22(4):755-764. Ogura K, Higashi T, Kawai A. Statistics of soft-tissue sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan

**Jpn J Clin Oncol.** 2017;47:1-6 Nakamura T, Kawai A, Sudo A. Analysis of the patients with soft tissue sarcoma who received additional excision after unplanned excision: report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan.

**J Surg Oncol.** 2017;115(6):760-767 Tsuda Y, Ogura K, Hakozaiki M, Kikuta K, Ae K, Tsuchiya H, Iwata S, Ueda T, Kawano H, Kawai A. Mesenchymal chondrosarcoma: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study on 57 patients

##### 2. 学会発表

なし

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 研究報告書レイアウト（参考）

（具体的かつ詳細に記入すること）

厚生労働科学研究費（がん対策推進総合研究事業）  
分担研究報告書

## 希少がんの病理診断と診療体制の実態とあり方に関する研究

研究代表者又は研究分担者 小田 義直 九州大学形態機能病理 教授

本研究では、専門施設（九州大学）と非専門施設における軟部腫瘍の診断一致率を調査する。その結果として、軟部腫瘍の診断正確性に関する問題が明らかとなり、結果の公開により「必要な集約化の推進」に働くことが期待される。

## 研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

## A．研究目的

平成29年度1年間に九州大学に持ち込まれた外部施設標本のレビューを行い、前医と九州大学での診断の一致・不一致とその原因を明らかにする。専門非専門施設間の病理組織診断一致率を調査することが目的である。

## B．研究方法

組織学的および分子生物学的レビューを行い、前医と九州大学での診断の一致・不一致とその原因（組織像や免疫染色結果の解釈が適切でない、必要な分子生物学的解析を実施できない）を明らかにする。

当施設における倫理審査委員会を通過しており、同内容を遵守する。

## C．研究結果

軟部腫瘍の該当症例は14例であり、診断完全一致例が6例、部分的に一致した例が6例、完全不一致であった症例が1例、判定不能であった症例が1例であった。

## D．考察

組織像や免疫染色の解釈よりも専門的な免疫染色及び遺伝子解析の普及が適切な

診断に大きな影響を及ぼし得ると思われた。また、医療経済的な側面からは非専門施設に専門的な解析を普及させることよりも、軟部腫瘍専門の病理医に症例を集約させた上で解析実施施設も集約化することが望ましいと思われた。

## E．結論

組織像や免疫染色の解釈よりも専門的な免疫染色及び遺伝子解析の普及が適切な診断に大きな影響を及ぼし得ると思われた。非専門施設に専門的な解析を普及させることよりも、軟部腫瘍専門の病理医に症例を集約させた上で解析実施施設も集約化することが望ましいと思われた。

## F．健康危険情報

## G．研究発表

## 1. 論文発表

大塚 洋（Pathol Res Pract 214・417-425・2018）  
井浦 国生（Oncol Lett 15・441-446・2018）  
孝橋 賢一（Am J Surg Pathol 42・312-318・2018）  
山元 英崇（Hum Pathol 73・41-50・2018）  
山田 裕一（Histopathol 72・460-471・2018）

## 2. 学会発表

山元 英崇（USCAP, 2018）  
孝橋 賢一（USCAP, 2018）

## H．知的財産権の出願・登録状況

## 1. 特許取得

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
分担研究報告書

希少がんの病理診断と診療体制の実態とあり方に関する研究  
（GISTの中央病理診断の研究）

研究分担者 西田 俊朗 国立がん研究センター中央病院 病院長

研究要旨： GIST を対象に、一般病院での一般病理医による病理診断と専門医病理医による病理診断の診断一致率を STAR ReGISTry 研究の付随研究で検証した。完全不一致を約 4 % に、不完全一致を約 18 % に認めた。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名  
西田 俊朗・国立がん研究センター中央病院・病院長

A. 研究目的

「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会」でも指摘されている通り、希少がんでは幾つかの課題が在り、その一つに必ずしも適正な病理診断がなされていない可能性が指摘されている。一方で、正確な病理診断は希少がん診療を行う上で重要ではあるが、診断の集約化を進めるべきかについては議論がある。しかし、そもそもが現在まで本邦における一般診療での病理診断の正確性は未検証である。本研究では希少がん病理診断の正確性（診断の質）検証のために、希少がんの中で一定数を占める肉腫の中で消化管間質腫瘍（GIST）を対象に、一般病院での一般病理医による病理診断と専門医病理医による病理診断の診断一致率の検証と、不一致の場合の要因解明を行うことが目的である。具体的には前向きレジストリ研究（STAR ReGISTry研究）の付随研究としてアンケート調査等を行う。また適切でない病理診断の治療への影響を治療変更や医療経済的損失の試算なども含め検討し、更に、中央病理診断を行いその結果を一般病院に返却した場合に、診療の行動変容がどの程度起こるか、起こらない場合にはその要因を検証し、今後の希少がん病理診断のあるべき方向性について検討する。

B. 研究方法

「ハイリスク消化管間質腫瘍（GIST）に対する完全切除後の治療に関する研究（STAR ReGISTry研究）」で集積した高リスクGIST534症例に関し、付随研究として中央病理判定を行った。中央病理判定は肉腫・GIST病理専門医が、HE染色に加え、KIT, DOG1, Deamin, S100等の免疫組織染色とKIT遺伝子とPDGFRA遺伝子を解析した。また必要に応じ、その腫瘍特有の免疫組織染色と遺伝子解析を行った。

（倫理面への配慮）

患者さんからICを取り、IRB承認を得て行った。

C. 研究結果

参加施設は自己評価では、GIST診療ガイドラインを参照し病理診断を含め日々の診療を適正に行っているという評価であった。一般病院で高リスクGISTと診断されレジストリに登録された534例中、中央病理診断で19例（4%）がGIST以外の疾患（非GIST;例えば、平滑筋肉腫、デスモイド、Solitary fibrous tumor等）と診断された。その特徴は、通常でない発生場所、KIT・DOG1陰性、KIT・PDGFRA遺伝子変異無し、がnon-GIST症例に特徴的であった。更に、中央病理ではGISTと診断されたものの、一般病院では高リスクに分類された腫瘍が、中央診断で高リスク以外に分類された症例が93例（18%）あった。

中央病理判定で非GISTと診断された症例に関し、中央病理診断レポート返却後に、各施設で治療方針が変わったかを検索した。その結果、その時点でアジュバント治療を行っていた10症例中、6例は患者に説明の上アジュバント治療を中止したが、4例（40%）はその後イマチニブアジュバント治療を継続していた。

D842V変異を持ち、その時点でアジュバント治療を行っていた8症例中、5例は患者に説明の上アジュバント治療を中止したが、3例（38%）はその後治療継続していた。

D. 考察

高リスクGISTと高リスク以外は術後の標準治療が異なり、高リスク以外はアジュバントの治療適応外となる。また、イマチニブアジュバント治療はGIST以外には、全く有効ではないし、GIST診療ガイドラインでは、PDGFRA遺伝子D842V変異を持つGISTにはイマチニブアジュバント治療を推奨していない。

E. 結論

GISTの病理診断は、専門医との間の齟齬が3～4%と肉腫一般より少ない傾向にあった。その要因も本研究で示唆されたが、今後はリスク分類の差の原因も含めGISTの病理診断のあるべき方向性について以下のようなことを検討する。則ち、一般病理医と専門病理医の病理診断の相違の原因をもう少し明らかにすると共に、病理診断が異なることで発生する必ずしも適切或いは有効で無い治療の費用推定、患者影響度に関して解析する予定である。

F . 健康危険情報  
なし

G . 研究発表  
1. 論文発表

**Surg Today.** 2017 Apr 18.

doi:10.1007/s00595-017-1524-8. Yasui M,  
Nishida T;et al. Characteristics and prognosis of  
rectal gastrointestinal stromal tumors: an  
analysis of registry data. [Epub ahead of print]

**Digestion.** 2017;95(2):115-121. Wada N, Nishida  
T, et al. Appropriate Follow-Up Strategies for  
Gastrointestinal Stromal Tumor Patients Based  
on the Analysis of Recurrent Interval and  
Patterns.

**Jpn J Clin Oncol.** 2017;47(4):369-372. Kanda T,  
Nishida T. Surgery and imatinib therapy for liver  
oligometastasis of GIST: a study of Japanese

Study Group on GIST.

**臨床評価** 2017; 45(1): 138-142. Toshirou Nishida.  
Registry and biobank for rare cancer in Japan:  
Gastrointestinal stromal tumor, sarcoma and  
neuroendocrine tumor.

2. 学会発表

特記すべき発表無し

( 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  
なし( 予定を含む。 )

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働科学研究費（がん対策推進総合研究事業）  
分担研究報告書

希少がん専門施設の情報公開の影響に関する研究  
研究分担者 国立がん研究センターがん対策情報センターがん臨床情報部 部長 東尚弘

要旨：厚生労働省委託事業における四肢軟部肉腫の情報公開活動に関連して、そのベースラインとして、院内がん登録を使って2015年の施設毎の症例分布を検討した。施設集約は非常に限られている様子であり、今後の変化を注視する必要がある。しかし一方で、情報公開はその公開の事実の周知が重要であるが、その改善についても考えていく必要があると考えられた。

#### A. 研究目的

厚生労働省委託事業における希少がん対策推進事業においては、がん種ごとに対策を検討する希少がん対策ワーキンググループを構成し、専門施設の条件を専門家や患者団体の代表などの意見を総合した上で実際にそれらの施設に関する情報公開を進めることとされている。実際に2017年12月に53施設が専門施設として情報公開がなされた。

この情報公開については自然な集約化が起きていくことが予想されているものであるが、実際に予想通りの動きが起きるのかどうかについては検証することが必要である。また、最初のがん種である四肢の軟部肉腫においてそのような変化が起きるとすれば、他のがん種においても必要な集約化を推進するためには情報公開が有用ということになる。本研究の初年度の目的はベースラインとして、公開の実施前における施設症例分布を検討することにある。

#### B. 研究方法

院内がん登録全国集計2015年症例（がん診療連携拠点病院および都道府県推薦施設を含む）に関して、四肢軟部肉腫の症例数を施設ごとに計算し、その分布や53施設の集積度合いを検証した。部位としては、四肢のみではなく、体幹表在の肉腫も症例に含めて算定した。

また、公開された情報が使われているかの参考として、情報公開をしているホームページのビュー数を検討した。

#### C. 結果

年間治療開始症例数を計算すると、1例以上の症例のあった382施設のうち、最大症例数は115例であり、10例未満が314施設（82.2%）、40例以上が7施設（1.8%）であった。逆に、18.2%の患者が40例以上の診療施設で、8.7%の患者が50例以上診療施設で治療が開始されていることになる。

情報公開に参加した専門施設53施設における症例シェアは51.6%であった。

情報公開後のホームページのビュー数は、情報公開がなされた日は5000件のアクセス数があったものの、その後は漸減し1～2月で1日当たり80～100件、3月になると100件以下となっていた。

#### D. 考察

ベースラインとしての施設別症例数を計算した。大半の症例が10例未満の施設で治療が行われており、現在集約化されている状態とはいいがたい状態にある。情報公開については、アクセス数はそれほど多くないためアクセスに問題があると考えられる。よりアクセスしやすい検索キーワードを用意するなどの対策や、また、医療者、患者への周知活動が重要と考えられる。

#### E. 結論

情報公開による自然な集約化という仮説を検証するべくそのベースラインの施設集約度を計算した。情報公開はホームページのアクセス数を改善するための周知を徹底する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし