

厚生労働科学研究費（がん対策推進総合研究事業）  
総括研究報告書  
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 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：**  
肉腫治療紹介症例の診断見直し研究では、国立がん研究センター中央病院では640例で診断見直しを行った。診断完全一致は417例(65%)、含有が52例(8%)、不一致は154例(24%)、分類不能等が17例(2.6%)であった。九州大学病院では36例で、診断完全一致例が18例、部分的に一致が13例（部分一致、含有）、完全不一致が2例、判定不能が3例であった。九州大学病院での関連施設の軟部腫瘍全例見直し研究では、計432例収集され、完全一致が387症例、部分的に一致した症例が34例、完全不一致症例が11例であった。GISTでの中央診断の有用性の検討では、中央病理診断で19例（4%）がGIST以外の腫瘍と診断された。中央病理診断で非GIST腫瘍と診断され診断結果がもと病院に返却されるも、約40%の患者で、GISTの治療が継続され、治療変更が行われていなかった。  
わが国における希少がん診療体制のあり方を検討する目的で、代表的な希少がんである肉腫の欧州(英国、フランス)のそれぞれRoyal Marsden Hospital とCentre de Lutte Contre Le Cancer Leon Berardを訪問し、両国における診療の現状と取り組みを視察した。  
情報公開による影響の検証では、眼腫瘍の情報公開に参加した施設に対してアンケート調査を行い、施設側の意見を収集した。結果、情報公開そのものについては好印象でとらえられているものの、実際に影響があった、話題に上がったと回答した施設は少数に過ぎなかった。

## A．研究目的

本研究の目的は希少がんの診療提供体制における2つの大きな課題、本邦における病理診断の正確性を検証し、情報公開による「必要な集約化を推進」が実診療で行われているかを追跡検証することである。

「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会」で指摘されている通り、希少がんの病理診断には、診断の遅れ、診断精度がcommon cancerに比し低いこと、専門病理医の不足や治療専門施設と専門病理医の不適合マッチといった課題がある。その補完目的で病理診断コンサルテーション体制が構築されている。一方で、一般診療における希少がん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（病理診断の質）検証のために、平成30年度は希少がんの中で一定数を占める軟部肉腫を対象に、国立がん研究センター中央病院および九州大学病院への治療紹介症例の診断見直しの際の不一致率とその原因を明らかにする。さらに九州大学病院で、九州大学の関連病院で診断された軟部腫瘍を全例、九州大学の肉腫専門病理医が見直しをする研究を行う。消化管間質腫瘍（GIST）に関しては、平成29年度までにSTAR ReGISTry研究に前向きレジストリされ中央病理診断された症例データを用い、参加施設における全例病理診断の見直しを行い中央病理診断との一致率の検証とその要因解明、診療に対する影響を明らかにする。

情報公開で集約化を推進するため、厚生労働省委託事業による希少がん対策ワーキンググループ四肢軟部肉腫分科会と眼腫瘍分科会において専門施設の要件と情報公開項目が決定され、平成29年から専門施設の自由参加による情報公開プログラムが開始された。本研究はその診療への影響を追

跡する。具体的には、平成30年度は眼腫瘍に関して、院内がん登録やナショナルレセプトデータベースなど使い、参加施設と非参加施設への眼腫瘍の診療集約状況を検証し、アンケート調査する。

同時に30年度は、わが国における希少がん診療体制のあり方を検討する目的で、代表的な希少がんである肉腫の欧州（英国、フランスのそれぞれRoyal Marsden Hospital とCentre de Lutte Contre Le Cancer Leon Berard）での専門施設を訪問し、両国における診療の現状と取り組みを視察し、今後の本邦での希少がん診療の在り方を考察する。

本研究は各研究とも介入を伴わない観察研究であるが、人を対象とする医学研究に関する倫理指針に従い研究者の所属施設の研究倫理審査委員会に計画の審査を受けその指示に従って遂行する。

## B．研究方法

### A．病理診断の正確性の検証

#### 1) 肉腫治療紹介症例の診断見直し研究

肉腫専門施設が他院紹介症例を受け入れる際、通常、前医から病理診断標本と病理診断書が添付される。国立がん研究センター中央病院と九州大学病院において、平成29年研究開始後2年程度の期間に、前医での病理診断が軟部肉腫で、その病理所見が添付され、病理標本が手に入った全ての軟部肉腫紹介患者の病理診断を見直し、診断一致率や不一致の要因分析を行う。

九州大学の関連施設で診断された軟部腫瘍全例見直し研究では、九州大学の関連病院で診断された良悪含め全軟部腫瘍の検体を九州大学病院に集め、必要な検査を追加し、全例を肉腫専門病理医が中央診断する研究を行う。

#### 2) GISTでの中央診断の有用性の検討)

診療ガイドラインでは、高リスクGISTに対しては完全切除後3年間のイマチニブ治療が標準治療である。申請者等は各施設で高リスクGISTと診断された症例540例を前向きにレジストリしている。このレジストリの付随研究として施設診断と中央診断の診断一致率と不一致要因を解析し、不一致の場合のその後の治療変化を解析し、中央診断の治療上の意義を明らかにする。

#### B. 専門施設情報公開による影響の検証

平成29年度に、希少がん対策ワーキンググループ眼腫瘍分科会から、専門施設の診療体制や治療実績が一般公開された。平成30年度に、院内がん登録や厚労省レセプトデータベースで集約化状況と受療パターンの記述を行う。更に眼腫瘍分科会で専門施設と指名された施設に、集約化の状況やその影響のアンケート調査を行う。これらは、将来的に同様に情報公開プログラムの存在する四肢軟部肉腫と同様に集計し、データ比較する。

### C. 研究結果

#### A. 病理診断の正確性の検証

##### 1) 肉腫治療紹介症例の診断見直し研究

～国立がん研究センター中央病院での検討～  
平成29-30年度の2年間に病理診断の見直し対象となった骨軟部腫瘍症例中、データが揃った640例を解析した。診断が完全に一致したのは417例(65%)、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52例(8%)、不一致は154例(24%)、分類不能等が17例(2.6%)であった。

～九州大学での検討～

平成30年度末時点で、他院から持ち込みの軟部腫瘍症例は36例であり、診断完全一致例が18例、部分的に一致した例が13例(部分一致、含有)、完全不一致であった症例が2例、判定不能であった症例が3例であった。診断に最も影響が大きいと思われたのは遺伝子解析であり、完全一致の3例において診断の裏付けに、部分一致の4例において診断および亜型の確定に、診断不一致の1例においては診断変更に至った。現時点のデータからは、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。

##### 2) 軟部腫瘍全例見直し研究(九州大学)

関連施設の症例は、平成30年度末時点で、合計432例収集された。完全一致が387症例、部分的に一致した症例が34例、完全不一致症例が11例であった。部分的な一致および不一致の症例には専門的な免疫染色および遺伝子解析を要するものが10例含まれている。一方、非専門的な免疫染色の解釈によるものが4例含まれていた。

##### 3) GISTでの中央診断の有用性の検討)

高リスクGISTの前向きレジストリ研究であるSTAR ReGISTry研究で中央病理診断を行い、付随研究として参加登録施設にアンケート調査を行った。

中央病理診断で19例(4%)がGIST以外の腫瘍と診断された。更に、中央病理診断でGISTと診断された症例中94例(18%)が、高リスク以外(悪性度の相違)のリスクと診断された。中央病理診断で非GIST腫瘍と診断された症例に関して、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(60%)は患者に説明の上アジュバント治療を

中止変更されていたが、4例(40%)はその後モイマチニブアジュバント治療を継続していた

#### B. 欧州における希少がん診療体制に関する実態調査

わが国における希少がん診療体制のあり方を検討する目的で、代表的な希少がんである肉腫の欧州2カ国(英国、フランス)における診療の現状と取り組みを視察した。軟部肉腫に対する専門的診療施設の数、日本では四肢軟部肉腫の診療施設60施設が希少がん情報公開専門施設として公開されているが、英国(England, 人口5,300万人)では10施設、フランス(人口6,500万人)では26施設であった。人口比では、英国は日本の2.5倍、フランスは1.2倍集約化された診療体制ということになる。英国は『Centralized management』、フランスは『Networks and registries』という違いがある。

『Centralized management』とは、特定の数少ない基幹施設に症例を集めて診療を行うスタイルであり、その診療の質は各基幹施設がNICEのガイドラインに従うことによって保証されている。NICEのガイドラインの強制力は、最終的に医療費の償還と結び付けられていることによって担保されている。一方、フランスの『Networks and registries』は、集約化よりも拠点施設同士のネットワーク形成によって診療の質を担保し向上させようという試みである。フランスにおいては、肉腫診療の拠点施設をネットワーク化することによって、国全体の肉腫の診断・治療の均質化・レベルアップを図るとともに、その患者疾患情報をレジストリすることによって治療成績・診療実態に関する評価を行い、新たな研究・施策立案に役立っている。

#### C. 専門施設情報公開による影響の検証

希少がん対策ワーキンググループでは、がん種ごとにその集約化をはじめとする医療提供体制の諸問題を検討することが定められており、これまで、四肢軟部肉腫および眼腫瘍についての検討がなされてきた。両がん種とも専門施設の情報公開を行うことが自然な集約化を促進する一つの方法と考え、一定の基準を決めて専門施設を募集したうえで国立がん研究センターのホームページ上での公開がなされた。今回はその効果を検証するために、眼腫瘍専門施設の情報公開後、その参加施設に対してアンケート調査を行い、施設側の意見を収集した。結果、情報公開そのものについては好印象でとらえられているものの、実際に影響があった、話題に上がったと回答した施設は少数に過ぎなかった。

#### D. 考察

肉腫治療紹介症例の診断見直し研究：2年計画の2年目のデータ集積を行った。2つの病院のデータ集積症例数に異なりはあるものの統合すると、診断一致は65%、含有・部分一致は10%、診断不一致はおよそ23%になり、海外からの報告と同等の結果となった。但し、東京にあるがん専門病院の国立がん研究センター中央病院と福岡にある総合病院の九州大学病院では、肉腫紹介患者の数も、その中での病理診断の一致度も異なることが示唆された。これは、地域性的の問題もあるが、それとは別に九州大学病院では関連病院からの紹介が主体で、それぞれの紹介元病院の病理医は九州大学でトレーニングを受けているという違いも考えられた。実際に、九州大学の関連病院での肉腫全例見直し研究でも、

計432例収集されており、完全一致が387症例、部分一致が34例、完全不一致が11例と不一致度が低かった。これは大学での教育での重要性、診断の均てん化の重要性を示唆するものと考えられる。

一方で、中央病院の見直し結果を見ると、様々な背景を持って受診する患者を診ているにしても不一致率は24%と高い。中央病院受診の契機の中には、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。つまり、病理診断困難例や病理診断に基づき治療しても期待される効果が得られなかった症例が含まれている可能性がある。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。只この点に関しては、九州大学の関連病院での肉腫全例見なおし研究では、その様な症例は多くないことが示唆されている。

GISTに関する一般施設での病理診断の状況に関しては、病理診断の一般病理医と専門病理医間の齟齬は、欧州のデータほど悪くなかった。アンケート調査によると、GIST診療ガイドラインは各医師に高く認識されており、各々の医師もガイドラインに準拠した診療を行っていることを認識していた。しかし一方で、中央病診断結果返却後、GIST診療ガイドラインを遵守していると答えている施設でも、中央病理診断でGIST以外の腫瘍と診断され、約40%の患者で治療変更が行われていなかったことは、単に中央病理診断をしてその結果を報告するだけでは、患者にGIST診療ガイドラインに合った適正な医療を提供できないことが示唆された。

代表的な希少がんである肉腫の欧州(英国、フランス)における診療の現状と取り組みを視察した。イギリスでは特定の施設へ肉腫患者を集約化する「中央化」施策の下、病理診断と医療の質を上げ、フランスでは「施設のネットワーク化」病理診断とMDTの活動力を担保している。何れの国も病理診断に関しては専門医による病理診断が提供されている。専門病理医による希少がん病理診断は、診断精度を国レベルで一気に向上させると期待できるが、わが国においてそれを実現するためには、中央病理診断に対する診療報酬などの経済的裏付け、専門病理医の負担軽減、専門病理医育成のためのエキスパートパネル等システム構築等の制度設計が必須であろう。

情報公開による影響の検証に関しては、今回情報公開に参加した眼腫瘍の専門医療機関は概して医療機関としてはあまり影響を感じていないものの、情報公開そのものについては好意的な反応であったと考えられる。眼腫瘍については非常に稀な希少がんであることから、あまり情報公開への参加要件を絞ることは避け、原則きちんと情報の検証ができること(院内がん登録の実施など)を基準とした募集を行ったが、結果として、これでは専門施設でなくても参加できるという意見が出たことから、今後は症例数など一定の条件を考える必要があると考えられた。

## E . 結論

肉腫治療紹介症例の診断見直し研究に関しては、九州大学病院での症例集積がまだ少ないこと、病理診断の相違に地域性が絡む可能性が示唆されたものの、概ね研究は順調で、軟部肉腫の専門病理医によ

る見直しでは、一般病理医診断との間で、本邦でも欧州からの報告と同じく、診断不一致が20%~25%存在することが示唆された。GISTの中央診断では、相違は3~4%で、断治療法の確立したGISTでは、同じ軟部肉腫であっても病理診断の不一致率が低いことが示された。欧州(英国、フランス)の視察からは、「中央化」或いは「施設ネットワーク化」何れのシステムを採用するにしても、希少がんでは専門医による病理診断の提供が重要であることが示唆された。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ことが示唆された。

## F . 健康危険情報 なし

## G . 研究発表

1. 論文発表
1. **J Clin Oncol.** 2018; 36(2):111-117. Crompton JG, Ogura K, Bernthal NM, Kawai A, Eilber FC. Local Control of Soft Tissue and Bone Sarcomas.
2. **Cancer Sci.** 2018; 109(5):1731-1737. Kawai A, Goto T, Shibata T, Tani K, Mizutani S, Nishikawa A, Shibata T, Matsumoto S, Nagata K, Narukawa M, Matsui S, Ando M, Toguchida J, Monden M, Heike T, Kimura S, Ueda R. Current state of therapeutic development for rare cancers in Japan, and proposals for improvement.
3. **BMC Cancer.** 2018; 18(1):614. Tsuda Y, Ogura K, Shinoda Y, Kobayashi H, Tanaka S, Kawai A. The outcomes and prognostic factors in patients with osteosarcoma according to age: a Japanese nationwide study with focusing on the age differences.
4. **J Orthop Sci.** 2018; pii: S0949-2658(18)30317-8. Ogura K, Uehara K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Tsukushi S, Kobayashi E, Hirose T, Yonemoto T, Endo M, Tanzawa Y, Nakatani F, Kawano H, Tanaka S, Kawai A. Development of a patient-oriented disease specific outcome measure of health-related quality of life (HRQOL) for musculoskeletal oncology patients.
5. **BMC Musculoskelet Disord.** 2018; 19(1):297. Fukushima T, Ogura K, Akiyama T, Takeshita K, Kawai A. Descriptive epidemiology and outcomes of bone sarcomas in adolescent and young adult patients in Japan.
6. **Pediatr Blood Cancer.** 2019 Apr 29:e27784. doi: 10.1002/pbc.27784. Kubota Y, Arakawa Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Hiwatari M, Kishimoto H, Nakazawa A, Yoshida A, Ogawa S, Hanada R, Oka A, Takita J, Koh K. A case of malignant rhabdoid tumor mimicking yolk sac tumor.
7. **Int J Surg Pathol.** 2019 Mar 24:1066896919835945. doi: 10.1177/1066896919835945.

- Martinez-Ciarpaglini C, Machado I, Yoshida A, Nieto G, Berbegall AP, Blanquer-Maceiras MT, Noguera R, Ferrández A, Navarro S. Extra-Adrenal Adult Neuroblastoma With Aberrant Germ Cell Marker Expression: Maturation After Chemotherapy as an Important Clue to a Challenging Diagnosis. **Histopathology**. 2018;73(1):147-156. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Watanabe SI, Kato T, Kinoshita T, Hiraoka N, Fukayama M, Kawai A, Ichikawa H, Yoshida A. Extraskelletal osteosarcoma: MDM2 and H3K27me3 analysis of 19 cases suggest disease heterogeneity.
8. **Histopathology**. 2018;73(1):147-156. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Watanabe SI, Kato T, Kinoshita T, Hiraoka N, Fukayama M, Kawai A, Ichikawa H, Yoshida A. Extraskelletal osteosarcoma: MDM2 and H3K27me3 analysis of 19 cases suggest disease heterogeneity.
  9. **Am J Surg Pathol**. 2018;42(5):656-664. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Hiraoka N, Komiyama M, Fukayama M, Kawai A, Ichikawa H, Yoshida A. Clarifying the Distinction Between Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor and Dedifferentiated Liposarcoma: A Critical Reappraisal of the Diagnostic Utility of MDM2 and H3K27me3 Status..
  10. **Ann Surg Oncol** 2019;26(3):829-835. Nishida T, et al. Clinicopathological features and prognosis of primary GISTs with tumor rupture in the real world.
  11. **Ann Surg Oncol**. 25(Suppl 3):922-923. Nishida T. ASO Author Reflections: Diagnosis and Features of Ruptured GISTs in Clinical Practice.
  12. **Ann Surg Oncol**. 2019; 26(6):1669-1675. Nishida T, Hølmekbakk T, Raut CP, Rutkowski P. Defining Tumor Rupture in Gastrointestinal Stromal Tumor.
  13. **Gastric Cancer**. 2019 Apr 30. doi: 10.1007/s10120-019-00966-4. Nishida T, et al. Adherence to the guidelines and the pathological diagnosis of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world.
  14. **Jpn J Clin Oncol**. Rikitake R, Tsukada Y, Ando M, Yoshida M, Iwamoto M, Yamasoba T, Higashi T. Use of Intensity-Modulated Radiation Therapy for Nasopharyngeal Cancer in Japan: Analysis Using a Nationwide Database. 2019; in press.
  15. **Global Journal of Health Science**. Higashi T, Watanabe T, Iwamoto M, Mikami M. The Use of Sensitive Imaging Modalities for Cervical Cancer Staging in Japan. 2019;3: 75-82.
  16. **JMA Journal**. Matsumura S, Ozaki M, Iwamoto M, Kamitani S, Higashi T, Toyama M, Bito S, Waza K. Development and Pilot-testing of Quality Indicators for Primary Care in Japan. 2019; in press.
  17. **Esophagus**. Motoyama S, Maeda E, Yano M, Yasuda T, Ohira M, Doki Y, Toh Y, Higashi T, Matsubara H. Appropriateness of the institute certification system for esophageal surgeries by the Japan Esophageal Society: evaluation of survival outcomes using data from the National Database of Hospital-Based Cancer Registries in Japan. 2019; 16: 114-121.
  18. **Journal of General and Family Medicine**. Quality of primary care provided in community clinics in Japan. Ozaki M, Matsumura S, Iwamoto M, Kamitani S, Higashi T, Toyama M, Bito S, Waza K.. 2018;20:48-54.
  19. **BMC Palliat Care**. Sakakibara N, Higashi T, Yamashita I, Yoshimoto T, Matoba M. Negative pain management index scores do not necessarily indicate inadequate pain management: a cross-sectional study. 2018; 17: 102.
  20. **Jpn J Clin Oncol**. Okuyama A, Higashi T. Patterns of cancer treatment in different age groups in Japan: An analysis of hospital-based cancer registry data, 2012–2015. 2018; 48: 417-425.
  21. **Esophagus**. Hamamoto Y, Sakakibara N, Nagashima F, Kitagawa Y, Higashi T. Treatment selection for esophageal cancer: evaluation from a nationwide database. 2018;15: 109-114.
2. 学会発表  
山元 英崇 (2019, USCAP)  
孝橋 賢一 (2019, USCAP)
- 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

## 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

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

## 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60%、不一致率は24%であった。

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

（分担研究報告書の場合は、省略）

## 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希少がん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診断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。

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

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

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60%、不一致率は24%であった。

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

（分担研究報告書の場合は、省略）

C．研究結果

平成29-30年度の2年間に病理診断の見直し対象となった骨軟部腫瘍症例は、全675例であり他院の診断は、悪性506例、中間悪性91例、良性45例、良悪複数記載等33例であった。このうち、データがそろっていない35例を除いた640例で、診断見直しが完了しており、診断が完全に一致したのは417例(65%)、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52例(8%)、不一致は154例(24%)、分類不能等が17例(2.6%)であった。

D．考察

予定された病理診断見直しの95%が完了した時点でのデータ集積を行った結果、診断不一致はおよそ24%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

ことから、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ほぼ完了し、施設診断との間の診断不一致は24%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）

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

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

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60%、不一致率は24%であった。

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

（分担研究報告書の場合は、省略）

G . 研究発表

1. 論文発表

1. **Pediatr Blood Cancer.** 2019 Apr 29:e27784. doi: 10.1002/pbc.27784. Kubota Y, Arakawa Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Hiwatari M, Kishimoto H, Nakazawa A, Yoshida A, Ogawa S, Hanada R, Oka A, Takita J, Koh K. A case of malignant rhabdoid tumor mimicking yolk sac tumor.
2. **Int J Surg Pathol.** 2019 Mar 24:1066896919835945. doi: 10.1177/1066896919835945. Martinez-Ciarpaglini C, Machado I, Yoshida A, Nieto G, Berbegall AP, Blanquer-Maceiras MT, Noguera R, Ferrández A, Navarro S. Extra-Adrenal Adult Neuroblastoma With Aberrant Germ Cell Marker Expression: Maturation After Chemotherapy as an Important Clue to a Challenging Diagnosis.
3. **Histopathology.** 2018;73(1):147-156. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Watanabe SI, Kato T, Kinoshita T, Hiraoka N, Fukayama M, Kawai A, Ichikawa H, Yoshida A. Extraskelletal osteosarcoma: MDM2 and H3K27me3 analysis of 19 cases suggest disease heterogeneity.

4. **Am J Surg Pathol.**

2018;42(5):656-664. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Hiraoka N, Komiyama M, Fukayama M, Kawai A, Ichikawa H, Yoshida A. Clarifying the Distinction Between Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor and Dedifferentiated Liposarcoma: A Critical Reappraisal of the Diagnostic Utility of MDM2 and H3K27me3 Status.

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（厚生労働行政推進調査事業費）  
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

（分担研究報告書の場合は、省略）

## A．研究目的

平成30年度1年間に九州大学に持ち込まれた外部施設標本および関連病院で診断された骨軟部腫瘍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36例であり、診断部分的に一致した例が13例、完全不一致であった症例が2例、判定不能であった症例が3例であった。

関連病院の肉腫見なおし症例は432例で、あり、部分的に一致した例が34例、完全不一致が11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

（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  
なし

2. 学会発表

山元 英崇 (2019, USCAP)

孝橋 賢一 (2019, USCAP)

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：

前向きレジストリ研究であるSTAR ReGISTry研究で中央病理診断を行い、付随研究として参加登録施設にアンケート調査を行った。中央病理診断で19例（4%）がGIST以外の腫瘍と診断された。更に、中央病理でGISTと診断された症例でも94例（18%）が、高リスク以外（悪性度の相違）のリスクと診断された。中央病理診断で非GIST腫瘍と診断され、一般病院では、約40%の患者で治療変更が行われていなかった。

### 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、希少がんの中で一定数を占める肉腫の中で診断基準が比較的明確な消化管間質腫瘍（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病理医による病理診断の診断一致率の検証し、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GISTの534症例に関し、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、Desmin、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。付随研究として参加登録施設にアンケート調査を行い、施設のGISTの診療実態、GIST診療ガイドラインの遵守意識、中央判定で非GISTと診断された場合に、高リスクGISTに対するアジュバント治療を続けたかどうか等を確認した。

（倫理面への配慮）

前向きの高リスクGISTの登録時に、患者さんに、匿名化した集積データの二次利用の可能性、提出検体の二次利用の可能性等を含め文書で説明し、書面でICを取り、前向き登録を行った。STAR ReGISTry研究並びに付随研究共に国立がん研究センターのIRB承認を得て行った。

### C．研究結果

アンケート調査からは比較的GIST診療への意識の高い（年間のGIST診療患者数の中央値が5～10症例）一般病院で高リスクGISTと診断された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。更に、中央病理でGISTと診断された症例でも94例（18%）が、高リスク以外（悪性度が異なり、アジュバントの治療適応外）と診断された。中央病理判定で非GISTと診断された症例の特徴は、KIT・PDGFRA遺伝子変異がない、KIT免疫染色陰性、DOG1免疫染色陰性が弱陽性、そして咽頭や腹膜、結腸など通常GISTが発生しない部位の腫瘍が多かった（添付資料1）。

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（60%）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（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）（添付資料1）。一方、wild-type GIST（KIT・PDGFRA遺伝子変異がないGIST）と診断された場合には、中央病理診断レポート返却後も全症例でイマチニブアジュバント治療が継続されていた。

尚、各施設代表者にGIST診療ガイドラインの遵守状況に関するアンケート調査では、98%の医師が、GIST患者の診療に当たってはGIST診療ガイドラインを参照していると答え、同時に99%の医師が自らはGIST診療ガイドラインを遵守した診療を行っていることを認識していた。

#### D . 考察

本研究の本体研究であるSTAR ReGISTry研究への参加者は、89%が外科系診療科で、残りが内科系の医師になる。本研究でのアンケートでは、GIST診療ガイドラインは各医師に高く認識されており、各々の医師もガイドラインに準拠した診療を行っていると認識していた。実際に、ガイドラインが推奨する高リスクGISTに対するアジュバント治療は81%の患者で行われており、行われなかった19%の患者には高齢、副作用、医療経済的問題等妥当な理由が認められた。

一方で、病理診断に関しては中央病理診断で19例(4%)がGIST以外の腫瘍と診断され、この値は海外～フランスのレジストリ研究で報告された9.4%(肉腫全体では13%)よりも良い結果であった。本邦では、一般病理医の間で、ある程度、GIST病理診断基準に基づいた診断が行われていることが示唆される(例えば、KIT免疫染色の実施)。しかし、それは必ずしも十分ではなく、診断が困難或いは微妙な症例に関してはKIT・PDGFRA遺伝子変異検査やDOG1免疫染色をすることがガイドラインでは勧められているが、十分ではないと推察される。

更に、GIST診療ガイドラインを遵守していると答えている施設でも、中央病理診断でGIST以外の腫瘍と診断され、約40%の患者で治療変更が行われていなかったことは、単に中央病理診断をしてその結果を報告するだけでは、患者にGIST診療ガイドラインに合った適正な医療を提供できないことが示唆された。

#### E . 結論

中央病理診断で19例(4%)がGIST以外の腫瘍と診断された。更に、中央病理でGISTと診断された症例でも94例(18%)が、高リスク以外(悪性度の相違)のリスクと診断された。中央病理診断で非GIST腫瘍と診断され、一般病院では、約40%の患者で治療変更が行われていなかった。

#### 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(別紙4参照)

**Ann Surg Oncol** 2019;26(3):829-835. Nishida T, et al. Clinicopathological features and prognosis of primary GISTs with tumor rupture in the real world.

**Ann Surg Oncol.** 2018 Nov 12. doi:

10.1245/s10434-018-7026-0. Nishida T. ASO Author Reflections: Diagnosis and Features of Ruptured GISTs in Clinical Practice.

**Ann Surg Oncol.** 2019 Mar 13. doi:

10.1245/s10434-019-07297-9. Nishida T, Hølmekjær T, Raut CP, Rutkowski P. Defining Tumor Rupture in Gastrointestinal Stromal Tumor.

**Gastric Cancer.** 2019 Apr 30. doi:

10.1007/s10120-019-00966-4. Nishida T, et al. Adherence to the guidelines and the pathological diagnosis of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world.

##### 2. 学会発表

なし

(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

(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

## GIST 病理診断の検証 (資料 1)

一般病院での一般病理医による病理診断と専門病理医による GIST 病理診断の一致度

Central pathology	Pts no. (N= 534)	%
<b>Histology</b>		
Non-GIST	19	3.6
GIST	515	96.4
<b>Risk re-classification of true GISTs</b>		
<b>Risk classification in the central pathology (N= 515)</b>		
High risk	411	79.8
Intermediate	64	12.4
Low	25	4.9
Very low	4	0.8

一般病理医と専門病理医による GIST 病理診断が相違した 19 例の詳細

Case	Dx	Origin	Tumor size (cm)	Mitosis	KIT	DOG1	CD34	Desmin	KIT・PDGFRA mutation	Comments
1	Local Central	peritoneum	7.8	9 20	positive +/-	negative	positive +/-		None	Sarcoma, NOS: KIT(-), DOG1(-)
2	Local Central	small intestine	9.0	5 68	positive negative	negative	+/- negative	negative	n.e.	Sarcoma, NOS: KIT(-), DOG1(-)
3	Local Central	small intestine	15.0	20 104	negative	negative	negative		None	Sarcoma, NOS: KIT(-), DOG1(-)
4	Local Central	stomach	34.0	10 19	positive negative	negative	+/-		None	Leiomyosarcoma suspected: Desmin (+), SMA (+/-)
5	Local Central	stomach	6.5	10 1	positive negative	negative	positive positive	negative	None	Leiomyosarcoma suspected: Desmin (-), SMA (+/-)
6	Local Central	small intestine	12.8	0 0	positive negative	negative	negative negative		None	Desmoid: nuclear $\beta$ -catenin (+)
7	Local Central	larynx	4.0	50 1	positive negative	+/-	positive negative	positive	None	compatible with Leiomyosarcoma: SMA(+), Desmin (+)
8	Local Central	esophagus	7.2	5 0	positive negative	negative	positive negative	positive	None	Leiomyoma: KIT (-), DOG1 (-)
9	Local Central	colon	15.0	0 0	+/- negative	negative	negative negative		None	Desmoid: $\beta$ -catenin exon 3 Thr41Ala
10	Local Central	peritoneum	8.0	5 72	positive negative	negative	negative negative	negative	None	Sarcoma, NOS: KIT(-), DOG1(-)
11	Local Central	small intestine	8.0	1 0	+/- negative	negative	positive negative		None	Desmoid: nuclear $\beta$ -catenin+, $\beta$ -catenin exon 3 Thr41Ala
12	Local Central	stomach	2.8	18 0	positive negative	negative	positive +/-	positive	None	Leiomyosarcoma suspected: Desmin (+), SMA(+)
13	Local Central	colon	13.5	42 84	positive +/-	+/-	negative negative		None	Sarcoma, NOS: KIT(-), DOG1(-)
14	Local Central	omentum	10.0	7 1	positive negative	negative	positive positive		None	Solitary fibrous tumor NAB2-STAT61 fusion gene (+), Leiomyosarcoma suspected:
15	Local Central	mesenterium	5.5	200 14	positive negative	negative	positive +/-	positive	None	Desmin (+) in local hospital
16	Local Central	stomach	9.5	23 1	+/- negative	negative	positive negative	negative	None	Sarcoma, NOS: KIT(-), DOG1(-)
17	Local Central	stomach	6.0	10 118	negative negative	negative	positive negative	negative	None	Sarcoma, NOS: KIT(-), DOG1(-)
18	Local Central	small intestine	14.0	2 0	positive negative	negative	negative negative	negative	None	Desmoid: $\beta$ -catenin exon 3 Thr41Ala
19	Local Central	mesenterium	4.5	81 33	positive negative	negative	negative negative		None	Leiomyosarcoma: $\alpha$ -SMA (+), Desmin (+)

中央病理診断返却後の治療変更の有無

	Non-GIST (N=19)	PDGFR $\alpha$ exon18 D842V (N=17)	Wild type (N=19)
Initially no adjuvant therapy	5	3	4
No. of patients received adjuvant	14	14	15
Unevaluable due to other reasons <sup>a</sup>	4	4	8
No. of evaluable patients with adjuvant	10	8	7
Stopped by central pathology	6 (60%)	5 (63%)	0 (0%)
Continued after central pathology	4 (40%)	3 (38%)	7 (100%)

<sup>a</sup>Imatinib adjuvant therapy was already stopped before returning central pathology due to relapses or patients' refusal of imatinib due to adverse events

## 厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

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  
（分担研究報告書）

## 「欧州（英国・フランス）における希少がん診療体制に関する実態調査」

研究分担者 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 科長  
 研究分担者 東 尚弘 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  
 研究分担者 小田義直 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学 教授  
 研究協力者 加藤陽子 国立がん研究センター希少がんセンター  
 研究代表者 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

わが国における希少がん診療体制のあり方を検討する目的で、代表的な希少がんである肉腫に関して、欧州（英国、フランス）における診療の現状と取り組みを視察した。軟部肉腫に対する専門的診療施設の数は、日本では四肢軟部肉腫の診療施設 60 施設が希少がん情報公開専門施設として公開されているが、英国（England, 人口 5,300 万人）では 10 施設、フランス（人口 6,500 万人）では 26 施設であった。人口比では、英国は日本の 2.5 倍、フランスは 1.2 倍集約化された診療体制といえることができる。共に日本に比べてより集約化された診療体制がとられている英国とフランスの肉腫（希少がん）に対する診療スタイルの違いを一言で表すと、英国は『Centralized management』、フランスは『Networks and registries』という違いがあるのではないかと考えられた。『Centralized management』とは、文字通り集約化された数少ない基幹施設に症例を集めて診療を行うスタイルであり、英国においては、その診療の質は各基幹施設が NICE のガイダンスに従うことによって保証されている。さらにその NICE のガイダンスの強制力は、最終的に医療費の償還と結び付けられていることによって担保されている。一方『Networks and registries』は、集約化よりも拠点施設同士の積極的なネットワーク形成によって診療の質を担保し向上させようという試みである。フランスにおいては、肉腫診療の拠点施設をネットワーク化することによって、国全体の肉腫の診断・治療の均質化・レベルアップを図るとともに、その患者疾患情報をレジストリすることによって治療成績・診療実態に関する評価を行い、新たな研究・施策立案に役立てている。エキスパートによるシステムチックな中央病理診断は、希少がんの診断精度を国レベルで一気に向上させるために有効な方法と考えられるが、わが国においてそれを実現するためには、中央病理診断に対する診療報酬などの経済的裏付け、エキスパート病理医の負担軽減、エキスパート病理医育成のためのシステム構築等が必須である。欧州の肉腫（希少がん）診療には、それぞれの国の歴史的背景、診療体制の違いに起因する特徴が存在したが、共通しているのは、現状の追認ではなく、希少がんのより良い診療・研究開発を達成するために必要と考えられる目標・デザインを multi-stakeholder が協力して設定していること、さらに政府・公的機関が、これらの目標を達成するために資金、政策の面で強力にサポートしている点であり、日本も学ぶべきところは非常に多い。

## A. 研究目的

わが国においては希少がんの診療が多くの施設で分散して行われ、集約化されていないのに対して、欧米、特に欧州においては限られた少数の施設に集約化された形で診療が行われている、ということが以前から指摘されてきた。しかし、どこに、どのような形で、どの程度集約化され、どのような診断と治療が行われているのかについての情報はきわめて乏しい。そこで、今回、代表的な

希少がんの一つである肉腫（サルコーマ）の診療に関して、英国とフランスの代表的なセンター施設を視察し、欧州における肉腫診療の現状と取り組みを本邦における希少がん診療体制整備の参考とすることを計画した。

## B. 研究方法

世界最古(1851年創立)のがん専門病院であり、英国最大のサルコーマセンターを有する Royal

Marsden Hospital (London) と、希少がん・肉腫診療のネットワーク化が進んでいるフランスの Centre de Lutte Contre Le Cancer Leon Berard (Lyon) を訪問し、肉腫の診療体制、病理診断体制、肉腫 (希少がん) 診療政策の方向性について情報収集・意見交換を行った。

## C. 研究結果

### 1 英国における肉腫診療の実態 (Royal Marsden Hospital) - Centralized Management : 集約化された拠点施設での診療 - 肉腫診療体制

英国 (England:人口 5300 万人) には 15 のサルコーマセンター (骨 5, 軟部 10) が存在する。NICE のガイダンス (NICE Improving Outcomes for People with Sarcoma, 2006) によって、これらのサルコーマセンターは、一定の症例数基準 (軟部肉腫 100 例/年以上、骨の肉腫 50 例/年以上) を満たし、内科、外科、整形外科、放射線科、病理科など MultiDisciplinary Team(MDT)による肉腫に対する集学的な治療を提供できることが求められている。

この NICE の症例数基準は、希少がんである肉腫に対して、夫々の施設が十分な診療経験を積み、一定の診療レベルを維持することができるよう、恣意的に設定されたものである。設定当初は基準に達していない施設が多かったが、理想と考えられる数を掲げることによって集約化にドライブがかかり、現在ではほぼ全てのサルコーマセンターの基準を満たすようになっている。

NICE のガイダンスの強制力は、それ以外のやり方をしていないと (アウトカムが良くなかったときに) 病院は医療費の支払いを受けられなくなるという仕組みに支えられている。また、肉腫に対して、専門外の施設で不十分な検討のまま不適切な治療が行われないようにするため、ゴルフボールキャンペーン (ゴルフボール: 直径 5 cm より大きな軟部腫瘍には非専門病院は手を出さず速やかにサルコーマセンターに紹介する) という社会的なキャンペーンも行われている。

このような施策の結果、現在では英国の肉腫患者の 90% 以上はこれらサルコーマセンターのいずれかで治療を受けていると考えられている。

#### 病理診断体制

基本的に全ての肉腫症例の病理診断は肉腫を専門とする病理医が診断することが NICE ガイダンスによって求められている。ここで言う肉腫専門医には、正式な認定制度は存在せず、定期的に病理診断の整合性のチェック (目合わせ) を行っている EQA (External Quality Assessment) の肉腫部会に参加している病理医が、みなし専門医とされている。

EQA は 6 カ月に 1 回開催され、骨・軟部肉腫 10 例ずつを皆で見て、診断の整合性をチェック (目合わせ) している。診断の基準となる手引き Standards and datasets for reporting cancer: Dataset for the histopathological reporting of soft tissue sarcoma. (ver.5, Aug 2017. 2020 年 8 月まで有効) が数年に一度改定され、この手引きにしたがって専門医は診断を行っている。

軟部肉腫に関しては、10 ヶ所のサルコーマセンターで 25 名の軟部肉腫専門病理医が診断を行って

いる。症例の診療自体が集約化されているため、実質的にこの 25 名の病理医で、英国全体の軟部肉腫のほぼ 100% の病理診断 (年間 4,000 ~ 5,000 件) がカバーされている。

これら専門病理医は、肉腫以外にさらに 1, 2 の専門領域をもって診断していることが多く、Royal Marsden の場合は、2 名の病理医が軟部肉腫と頭頸部腫瘍を担当している。報酬は一般の病理医でも専門病理医でも変わらない。次世代の専門病理医育成のために、セミナーや専門病理医のもとでの短期トレーニング (6 カ月) が行われている。

専門的な診断のために必要な免疫染色と FISH 等は各サルコーマセンターで行える体制が整備されている。バイオバンクは国としてのものは存在せず、各センターで整備されている。

### 2 フランスにおける肉腫診療の実態 (Centre de Lutte Contre Le Cancer Leon Berard) - Networks and Registries : ネットワーク構築とレジストリー

#### ネットワーク構築

フランス (人口 6,500 万人) では、2000 年代初頭にフランス南東部の Rhone-Alpes 地域 (人口約 600 万人) で行われた先行研究をふまえて、2009 年、肉腫に対する NetSARC、ResOs、RRePS の 3 つのナショナルネットワーク (reference networks) が、INCa (French National Institute of Cancer) の全面的な支援の下に整備された。

NetSARC は軟部肉腫・GIST・デスマイドに対する診療ネットワークで 26 センターから構成されている。ResOs は骨腫瘍に対する診療ネットワークで 14 センターから構成されている。RRePS は軟部肉腫・GIST の病理診断ネットワークで 22 センター (coordinating center 3, referring center 19) から構成されている。

#### NetSARC

NetSARC はフランス各地の軟部肉腫診療施設 26 病院からなる軟部肉腫の診療ネットワークであり、病理診断の RRePS や骨腫瘍ネットワークの ResOs と連携して運営されている。NetSARC データベースには 2010 年から 2015 年の間に 20,562 例の新規症例がレジストリーされており、NetSARC 参加各施設の症例数は 116 例 ~ 3,801 例 (中央値 678 例) である。

初回治療前に NetSARC の集学的治療チームで治療法の検討が行われた症例は、それ以外の症例に比べて、術前の適切な画像診断の実施率 (87.9% vs. 67.8%)、初回手術前の生検の実施率 (87.0% vs. 55.0%)、初回手術の R0 切除の割合 (53.0% vs. 34.2%) 等が有意 ( $p < 0.0001$ ) に高く、より診療ガイドラインに準じた治療が行われていること、初回手術後の再手術の割合 (6.3% vs. 21.2%) は有意 ( $p < 0.0001$ ) に低く、術後無局所再発生存割合は有意 ( $p < 0.0001$ ) に高いなど、より優れた治療成績が得られていることが示されている。初回治療前に NetSARC の集学的治療チームで治療法の検討が行われた症例は、2010 年の 38.9% から 2015 年には 45.7% に増加している。

#### RRePS

RRePS は 2010 年以後のフランスにおける全ての軟部肉腫、GIST、デスマイドをエキスパート病

理医によって中央病理診断することを系統的に行っており、現在、年間約 4,000 例の病理診断を行っている (<https://rreps.sarcomabcb.org/>)。2019 年 4 月 26 日現在、45,405 例が病理診断され、53,630 サンプルが登録されている。

2010 年に診断された 2,425 例の解析からは、施設病理医の診断と専門病理医による中央病理診断の間には 14% の相違 (良性腫瘍を肉腫と診断 124 例、肉腫以外の悪性腫瘍を肉腫と診断 77 例など) があったことが示されている。また、中央病理診断を行うことによる最終的な医療費の削減効果 (中央病理診断あり€8,791 vs. なし€8,904) も示されている。

## EURACAN

NetSARC の活動は、2017 年からは European Union (EU) 全体の希少疾患に対する取り組み (European Reference Networks: ERN) 中の希少な成人固形がんに対する枠組み (ERN on adult cancers: EURACAN) 中の 1 ドメイン (G1: Sarcoma domain) として継続している。

ERN は、専門的かつ集学的な診療を必要とする 24 の希少疾患を対象として、2017 年、EU の 26 地域の 300 を超える専門病院を繋いで発足した診療と情報提供のネットワークである。その中で EURACAN は、希少な成人固形がん 10 種 (ドメイン): G1 肉腫、G2 希少な婦人科がん、G3 希少な泌尿器科がん、G4 神経内分泌腫瘍、G5 希少な消化器がん、G6 内分泌腫瘍、G7 頭頸部腫瘍、G8 希少な胸部腫瘍、G9 希少な皮膚・眼腫瘍、G10 希少な脳・脊髄腫瘍、を対象として、EU17 各国の 66 の医療施設と 22 の patient advocates, stakeholders によって構成されている。EURACAN の Coordinator は Dr. Jean-Yves Blay (Lyon)、G1 Sarcoma の Domain leader は Dr. Paolo Casali (Milan) が務めている。

EURACAN の 5 年計画の目的として、全 EU 地域の病理診断、診療ガイドラインの作成とレビュー、新たな TR の推進などとともに、専門的医療施設へ希少がんの患者を集約するロードマップの実行が掲げられていることは注目に値する。

## D. 考察

わが国においては、希少がんの診療 (あるいは common cancer を含む全がん種の診療、全ての医療行為) が多くの施設で分散して行われ、集約化されていないのに対して、欧米、特に欧州においては限られた少数の施設に集約化された形で診療が行われている、ということは以前からよく指摘されてきた。

施設や症例が分散しているのは、患者の医療アクセスが良いことに加え、ローカルリーダーが新しいことを学ばばそれが迅速に国内に広がり認知される、という意味では効率的であるが、自ら新たな治療法を世界に先駆けて開発・発信してゆく上では不利である。これは明治期以来の欧州～主にドイツの医療制度を導入した日本の医療がもたらした一側面とも考えられ、日本はインターナショナルリーダーが育ちにくい環境ともいえる。

この症例分散の問題は、もともと症例数の少ない希少がんにおいては、それ以外にもさまざまな重要な問題を惹起する。本質的に経験が重要な役割を果たす臨床医学 (特に、病理診断と外科手術)

においては、医療者の経験の多寡はその診療の質に直結する。言うまでもなく経験したことのない (の少ない) 疾病・病態の診断や治療を上手く行うことは難しい。今回、代表的な希少がんである肉腫 (サルコーマ) の診療に関して、英国とフランスの代表的なセンター施設を訪問し、欧州における希少がん (肉腫) 診療の現状と取り組みを視察した。

軟部肉腫に対する専門的診療施設は、人口 5,300 万人の英国 (England) で 10 施設、6,500 万人のフランス 26 施設であった。人口 12,600 万人の日本では、四肢軟部肉腫の診療施設 60 施設が、希少がん情報公開専門施設として公開されている (<https://hospdb.ganjocho.jp/kyotendb.nsf/xpRareSearchCancer.xsp>)。

これを人口あたりにすると、日本には英国の 2.5 倍、フランスの 1.2 倍の肉腫診療施設が存在する。言い換えると、英国は日本の 2.5 倍、フランスは 1.2 倍集約化された診療体制とすることができる。日本においては情報公開専門施設以外でも軟部肉腫の診療がしばしば行われている現状を考えると、集約化の差はさらに大きくなることが予想されるが、これまで一括りに“集約化した診療体制”と捉えられていた欧州の中にもこれだけの違いがみられることは興味深い。

英国とフランスの肉腫 (希少がん) に対する診療スタイルを一言で表すと、英国は『Centralized management』、フランスは『Networks and registries』とすることができるかもしれない。

『Centralized management』とは、言葉通り、集約化された数少ない基幹施設に症例を集めて診療を行うスタイルであり、英国においては、その診療の質は、各々の基幹施設が NICE のガイダンスに従うことによって担保されている。そして、その NICE のガイダンスの強制力は、最終的に医療費の償還と結び付けられていることによって保たれている。

一方、フランスの『Networks and registries』は、集約化よりも施設同士の積極的なネットワーク形成によって診療の質を担保し向上させようという試みといえる。ただし、この場合も、ネットワークを構成する個々の施設は少なくとも現在の日本の専門施設と同等かそれ以上に集約化された施設であることは忘れてはならない。

肉腫の病理診断においても、両国間のこの診療スタイルの違いは表れている。英国においては、高度に集約化されたセンター施設に肉腫専門の病理医が勤務することにより、国内のほぼ全ての軟部肉腫の病理診断が自然にこれらの専門医によって行われるようになっている。さらに、これら専門医間の診断の整合性は、定期的な目合わせ (EQA) と、診断の基準となる手引きによって担保されている。一方、フランスにおいては、RRePs とよばれるネットワークによって、すべての軟部肉腫、GIST、デスマイドに関してエキスパート病理医による中央病理診断が行われ、診断の正診性を担保する体制が構築されている。

これら両国における肉腫病理診断のスタイルを現在の日本の状況と比較すると、その問題点が浮き彫りとなる。日本においては、多くの肉腫症例を治療するセンター施設に、必ずしも肉腫を専門とする病理医が勤務していないという臨床と病理診断能力の乖離の問題が存在する。症例数の少な

い施設に勤務する専門家のもとには、診断困難例がしばしばパーソナルコミュニケーションによって紹介されるが、実務的・経済的な支援のしくみは存在しない。

日本における病理診断支援の枠組みとしては、日本病理学会員を対象とした日本病理学会コンサルテーションシステムと、がん診療連携拠点病院におけるがんの病理診断支援を目的とした国立がん研究センターの病理診断コンサルテーション・サービスが存在する。いずれも、コンサルテーション症例の中で軟部肉腫は 10-20% を占めており、希少・多彩な軟部肉腫の病理診断は、病理医にとっても難しいものであることが分かる。

しかし、これらのコンサルテーションはいずれも施設病理医が診断に困難を感じた症例に関して自発的に専門家の意見を求めるものであるため、施設病理医が自覚しないまま不十分・不適切な診断に終わっている症例に対しては無力である。また、診断のために必要な免疫染色用抗体や FISH プローブの購入はコンサルタントの負担であり、コンサルテーションに係る対価も支払われないなど、両コンサルテーションとも、その実態はコンサルタントの voluntary activity によって支えられている。また、コンサルタントの高齢化、人数の減少も喫緊の重要な問題である。

わが国の病理コンサルテーションシステムを肉腫など希少がんの診断精度向上のためにより有効なものにするためには定期的にコンサルタント間での病理診断の整合性を検証するための目合せ (EQA) が必要である。さらに診断のための解析費用徴収システムの確立や次世代コンサルタント病理医の育成も必要である。

一方、フランスのようなエキスパートによるシステムチックな中央病理診断は、希少がんの診断精度を国レベルで一気に向上させるために有効な方法と考えられるが、その実現と恒常性維持のためには、中央病理診断に対する診療報酬などの経済的裏付け、エキスパート病理医の負担軽減 (希少がんの病理診断になるべく特化する)、エキスパート病理医育成のためのシステム構築等が必要であり、診療報酬化を検討する場合には、エキスパート病理医の多くは病院ではなく研究施設に所属していることや、エキスパート病理医と専門治療施設の分布に乖離が存在するなどの課題を解決する必要がある。

一方、診療面に関しては、英国では、症例の集約化が進んだ結果、各専門病院のワークロードは増えている。病理だけでなく、手術や化学療法などの負荷も増加している。専門病理医の不足の問題は、英国においても問題となっており、Royal Marsden Hospital においても新たな肉腫専門病理医は同じ EU のスペインから招聘していた。また、ゴルフボールキャンペーンは成功したと考えられているが、このようなキャンペーンによる集約化は、悪性腫瘍だけでなく良性腫瘍の症例数も増加することから、それらを適正な医療に導くための人員増が必要になるなど、財政的な問題もあり、今後はより精緻なバランスをとるべきであるとの意見も存在する。わが国で同様の施策を進める際には、より感度・特異度の高いバランスのとれた

新しい基準をもとに、症例の集積を推進することが望まれる。

しかし、希少がん医療の抱える根本的な問題“医療者の経験不足に起因する医療の質の低下”に対して、現状の追認ではなく、意識的に集約化あるいはネットワーク化の目標を掲げて診断・治療レベルの向上を図ろうとしている両国の姿勢には学ぶべきところが多い。たとえ、現時点である程度の治療成績が得られていたとしても、これらの対策を進めることで、より高い正診率の達成、臨床試験の効果的な進捗等を通して、さらに高いアウトカムを目指すことも可能となる。

フランスにおける NetSARC、ResOs、RRePS は、拠点施設をネットワーク化することによって、国全体の肉腫の診断・治療の均質化・レベルアップを図るとともに、その情報をレジストリすることによって治療成績・診療実態に関する評価を行い、新たな研究・施策立案のための重要な資料としている。このようなネットワーク&レジストリの構築は、わが国の四肢軟部肉腫に対する希少がん情報公開専門施設においても、それらを有機的に繋ぎ、より効果的に生かしてゆく一つの方向性として有効と考えられる。

EURACAN は、さまざまな医療経済的背景を有する EU 各国の成人固形希少がんに対して EU 全体を結ぶ包括的かつ体系的なネットワーク構築を目指した野心的な試みであり、一国単位では対策を立てることが難しい希少がん医療のモデルの一つとして注目される。その母体は希少疾患全体の European Reference Networks (ERN) まで遡る極めて大規模なプロジェクトであり、発足後 2 年の現時点でその成否について言及することは時期尚早に過ぎるが、希少がんに対する専門施設同士のネットワークによってかつてない広範な地域をカバーする仕組みとして注目される。

英国、フランス両国の肉腫 (希少がん) 診療には、それぞれの国の歴史的背景、診療体制の違いに起因する特徴が存在したが、共通しているのは、現状の追認ではなく、希少がんのより良い治療・研究開発を達成するために必要と考えられる目標・デザインを multi-stakeholder が協力して設定していること、さらに政府・公的機関が、これらの目標を達成するために資金、政策の面で強力にサポートしている点であり、日本も学ぶべきところは非常に多いと考えられた。

## E. 結語

代表的な希少がんの一つである肉腫の診断と治療に関して、英国とフランスの代表的なセンター施設を訪問し、欧州における肉腫診療の現状と取り組みを視察し、日本における肉腫 (希少がん) 診療体制整備のあり方について検討した。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

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）  
希少がん対策ワーキンググループによる情報公開の影響に関する調査

研究分担者 東 尚弘 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

**研究要旨：**

国立がん研究センターは希少がん中央機関に指定されておりその活動の一環として、希少がん対策ワーキンググループが運営されている。ここではがん種ごとにその集約化をはじめとする医療提供体制の諸問題を検討することが定められており、これまで、四肢軟部肉腫および眼腫瘍についての検討がなされてきた。両がん種とも専門施設の情報公開を行うことが自然な集約化を促進する一つの方法と考えられており、ある一定の基準を決めて専門施設を募集したうえで国立がん研究センターのホームページ上での公開がなされてきた。今回はその効果を検証するために、眼腫瘍の情報公開参加施設に対してアンケート調査を行い、施設側の意見を収集した。結果、情報公開そのものについては好印象でとらえられているものの、実際に影響があった、話題が上がったと回答した施設は少数に過ぎなかった。これは、もともと対象が希少がんであることだけではなく、情報公開サイトが中々インターネット検索上ヒットしないなどの問題が重なっていると考えられ、課題を継続的に同定しつつ解決していく必要がある。

**A. 研究目的**

国立がん研究センターは厚生労働省より希少がん中核機関に指定され、その一環として希少がん対策ワーキンググループ（以下、「希少がんWG」）の事務局を務めている。希少がんWGでは、がん種ごとに分科会を設置してそのがん種の診療を担当する専門家と患者団体の代表などで委員を構成し、医療提供体制上の課題などについて検討をしている。これまでに四肢軟部肉腫と眼腫瘍が対象としてえらばれているが、四肢軟部肉腫は2019年3月に改訂がなされたばかりであるため、2018年9月に公開された眼腫瘍について、その影響を検討することが必要であるため調査を行った。

**B. 研究方法**

眼腫瘍の情報公開施設52施設の窓口となっている担当者に対して、調査を依頼した。調査内容は、患者の増減や院内での話題、また自由記載の内容を質問した。回答はインターネット上での回答用サイトを準備して、直接入力を依頼した。回答の確認などの目的で施設名と回答担

当者については記名回答とした。

質問の内容は、受診者数は増えたか、紹介は増えたか、他施設から問い合わせがあったか、施設内で専門施設の情報公開が話題になったか、患者から専門施設情報公開が話題になったか、ほかのがん種にも拡大するべきと考えるか、の簡単なものとし、その他、具体的な影響や意見についての自由記載を依頼した。

**倫理面への配慮**

本研究における施設調査においては、対象が施設であり倫理指針の対象外となる。一方で施設個別回答について施設が同定可能な形での集計は避ける方針をとっている。

**C. 研究結果**

対象施設のうち回答が得られたのは37施設であった。（回答率71％）

全体として影響があったという回答は少数であった。受診者数が増えたとしたのは4施設（11％）他の施設から紹介が増えたというのは5施設（14％）であり、他の施設から問い合

わせがあったと回答したのは、6施設（16%）であった。受診者数が増えたと回答した施設はすべて、他施設の紹介が増えたと回答していた。「面識のない先生からの紹介がたまにくるので、もしかしたら情報公開の影響かもしれない」というコメントがあった。一方で、情報公開について、施設内で話題になった、患者から話題が出たというのはそれぞれ1施設のみであり、あまり情報公開自体が話題になったということは非常にまれであった。

その他の影響の自由コメントとしては、専門施設として地方へ逆紹介する際の参考になった、という意見、あまり情報公開の影響を感じていないという意見のほか、対応可能として応募はしたものの、ほかの施設が専門施設なので自施設がこのリストに入ることの適切性を再検討したいという内容のコメントもあった。

他のがん種への拡大については、35施設（95%）が、「拡大するべきと思うか」という問いに「はい」と回答しており、「いいえ」とした2施設についてもうち、1施設はコメント上で「医療提供側としては、あまり影響を感じていないが患者にとっては有用だと思う」というコメントであった。（このこりの1施設はコメントなし）

その他のコメントの自由記載では、様々なコメントが寄せられた。大別して、周知方法についての課題を指摘するもの（メディアについて大手紙は載っていたが地方紙にない）、情報が多すぎるために分かりにくい、という指摘、解説情報についての示唆（いつの時点の情報かということを銘記すべき）、検索サイトまでたどり着かない、という指摘などが見られた。

#### D. 考察

今回、情報公開に参加した医療機関は概して医療機関としてはあまり影響を感じていないものの、情報公開そのものについては好意的な反応であったと考えられる。眼腫瘍については非常に稀な希少がんであることから、あまり情

報公開への参加要件を絞ることは避け、原則きちんと情報の検証ができること（院内がん登録の実施など）を基準とした募集を行ったが、結果として、これでは専門施設でなくても参加できるという意見が出たことから、今後は症例数など一定の条件を考える必要があると考えられた。

周知方法については、日本医師会を通じて医師会雑誌にチラシを同封する形で周知を行ったものの、専門施設ではそれほど影響を感じているとは言えないことも明らかになった。希少がん、特に眼腫瘍は頻度が少ないことから、それが話題になることも少ないのは必然と考えられるが、希少がんとしてまとめて情報公開がなされて、そのありがたさが周知されることで話題に上がることも多くなってくると考えられる。また新しい情報ができ次第医療関係者への周知は行っていく。

メディアへの周知に関してはメディアが新規性を追求することから簡単ではないと考えられるため、どうしてもインターネットの検索に頼らざるを得ない。一方で、インターネット上における検索のヒットは非常に大きな課題である。以前からの指摘に答えてインターネットサイト上で、キーワードを工夫したりするものの、現時点でも直接検索可能なページにはなっていない。今後、専門家によるSEO対策が必要と考えられる。

情報公開サイトの使いやすさについても検討が必要と考えられる。現在のページは表の順番も固定であり、施設間で症例数の比較も可能にはなっていない。四肢軟部肉腫においても同様のことがいえるが症例数の基準はそれほど高水準に設定されているとは言えない状況で、患者が自ら施設間の比較を行うことは重要であり、それを補助する形になったサイトの構築が求められる。

#### E. 結論

希少がんにおける検討課題の一つに集約化

があり、内閣府の世論調査によると、希少がんは主役化すべきと考える人は80%以上に上るが、がん種ごとに集約化の議論は行われるべきであることは疑いなく、どの程度の集約化が望ましいのか、ということはこれまでの希少がん対策ワーキンググループではまとまることはなかった。最低限一致している意見として、「情報公開による患者選択に基づく自然な集約化を促進する」ことには異論が見られなかったため、手始めに情報公開が行われているが、その中でも様々な課題が明らかになった。まず情報を患者に届けるのは簡単ではないこと。これはインターネットという媒体が能動的に検索しないとたどり着かない媒体であり、もとの検索数が少ない希少がんでは効率的な検索が

望めないことが問題といえる。今後SEO対策を進めることや、使いやすい情報サイトを構築することの効果フォローしていくことが重要である。

**F. 健康危険情報**

該当なし

**G. 研究発表**

別紙4参照

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし