

「後腹膜肉腫診療ガイドライン作成に関する研究」

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
研究協力者 岩田慎太郎 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
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

研究要旨

我が国における後腹膜肉腫診療ガイドラインの策定を目指し、多診療科にまたがる後腹膜肉腫の専門家を中心に作業を進めている。これまでに診療アルゴリズムと疾患の基本的特徴の共有、重要臨床課題とクリニカルクエスションの設定、評価対象文献のスクリーニング、独立したシステマティックレビュー委員によるエビデンス総体の評価を行ってきた。今後作成委員による推奨作成行い、今年度中のガイドラインの完成を目指している。また後腹膜肉腫の国際研究グループに参加し、実際に複数の研究に患者登録を行うこと、さらに現在改定作業中の国際的後腹膜肉腫診療ガイドラインの会議に参加することで、世界の希少がんコミュニティへの日本からの貢献を行うと同時に、リアルタイムな情報交換を行っている。

代表的な希少がんである軟部肉腫は全身のいかなる部位にも発生しうるが、その15 - 20%は後腹膜に発生するとされる。後腹膜肉腫は外科的切除の困難さと再発率の高さが特徴的であり、その診療には画像・病理診断、手術・薬物療法・放射線治療など多診療科にまたがる集学的アプローチが必須とされている。一方、その希少性と多様性ゆえに、信頼に足るエビデンスも少なく、診療の現場では治療選択に苦慮することも少なくないことから、我が国における適切な診療行為の指針となる診療ガイドラインの作成が求められている。

A．研究目的

本研究は、国内外における後腹膜肉腫の診療上の課題や、現存する後腹膜肉腫診療に関するエビデンスの収集と統合、および今後の新たなエビデンス確立のための国内・国際研究への参加、さらに国際的後腹膜肉腫診療ガイドラインとの連携をすすめることで、日本初の後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成を行うことを目的とした。

B．研究方法

1．後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成

昨年より、後腹膜診療に関与する関連学会を通じて、各診療科から後腹膜肉腫診療の専門家が集まり、後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成を進めている。本作業は、エビデンスに基づく診療ガイドラインの作成方法として広く普及している

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017（日本医療評価機構 EBM 普及推進事業作成）に沿って作成を進めている。

2．後腹膜肉腫に関する国際共同研究

後腹膜肉腫に関する国際共同研究グループ（Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group：TARPSWG）は欧州・北米・オーストラリアの後腹膜肉腫の専門家を中心として2013年に設立された国際共同研究グループである。本研究グループに参加し、複数の個別研究への患者登録を行った。

3．国際診療ガイドラインとの連携

TARPSWG が作成した原発および再発後腹膜肉腫の診療ガイドラインは、発表からすでに5年が経過し、現在改定作業が行われている。本作業に参加することで、最新の情報を収集し、海外の専門家との意見交換を行った。

C．研究結果

1．後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成

後腹膜肉腫診療ガイドライン作成は、後腹膜肉腫の診療に携わる医師の所属する8学会（日本サルコーマ治療研究学会、日本整形外科学会、日本泌尿器科学会、日本病理学会、日本医学放射線学会、日本婦人科腫瘍学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会）を作成主体とした。各学会から統括委員を1名ずつ選出いただき、統括委員によっ

て、ガイドライン作成委員 11 名、システマティックレビュー委員 20 名、事務局 1 名が任命された。

統括委員会により本診療ガイドライン作成の基本方針が定められた後、作成委員会において、作成手順およびスケジュールについての検討を行った。後腹膜肉腫の診療アルゴリズムと疾患の基本的特徴について意見交換を行い、本診療ガイドラインで取り扱う対象疾患や後腹膜肉腫の疾患概念・治療方針につき共通認識を形成した。

続いてガイドライン作成委員による協議によって、3つの重要臨床課題『診断、初発病変の診療、転移再発病変の診療』と13個のクリニカルクエスチョン(CQ)が決定され、さらに各CQのアウトカムが設定された。

評価対象文献の選択については、「後腹膜肉腫」をキーワードとして一括検索が行われ、独立したシステマティックレビュー(SR)委員によって2005年以降の402文献から各CQあたり平均25の文献が選択された。さらに作成委員のクロスチェックによる再選択と重要論文の補完を行い、最終的に各CQあたり平均13の文献がエビデンス総体として収集された。

なお、SR委員からのフィードバックにより2つのCQが不適当との意見が出された。作成委員会において十分な協議を行い、これらの2つのCQは取り下げとなったが、この一連の経過は、ガイドライン作成委員会、SR委員会それぞれの独立性と決定手順の透明性が担保されている証左と考えられる。

収集されたエビデンスをもとに、SR委員によりエビデンス総体の評価が実施された。この評価作業は、Mindsの提唱する方法に沿って、各文献のリスクバイアス評価をもとに行われたが、その作業内容は一般医療者には馴染みのうすいものであるため、専門家を招聘して複数の講習会を開催することで、SR委員の方法論の習熟に努めた。またCQによっては、複数の文献で統合可能なデータが存在する場合には、メタアナリシスが実施可能であった。これらは本診療ガイドライン独自のエビデンスとして創出されたものであり、将来的には論文化も検討している。

今後、上記作業により作成されたエビデンス総体の評価をもとに、作成委員による推奨作成(推奨草案作成、推奨の強さの判定、解説文の執筆)を経てガイドラインの最終化を行う予定である。

2. 後腹膜肉腫に関する国際共同研究

TARPSWGは、これまでに後腹膜肉腫切除後の再発様式の検討や、術後予後予測のためのノモグラム作成、粘液型脂肪肉腫に対する放射線治療など、希少な後腹膜肉腫の領域で多施設共同研究による貴重なエビデンスを創出している

(<https://tarpswg.org>)。また現在、後腹膜肉腫レ

ジストリ研究(RESAR)、術前化学療法の有用性に関する後方視的研究、骨盤軟部肉腫の後方視的研究(PelviSarc)など複数の研究を実施中である。

RESARは、後腹膜肉腫患者に関する詳細な臨床病理学的情報を前向きに収集するレジストリ研究である。欧州および北米を中心とした28施設からすでに1,220人のデータが登録されている。国立がん研究センター中央病院は、本研究へわが国から初(アジアで2施設目)の参加を行い、現在症例の登録を進めている。今後、集積されたデータをもとに、術後合併症予測スコアリングシステムの開発や術前針生検の信頼性などに関する研究が立案されており、これらへの参加も計画している。同時に、後腹膜肉腫診療ガイドライン作成に参画している国内の他の施設にも情報共有を進めていく予定である。

PelviSarcは骨盤原発軟部肉腫を対象とした後方視的研究である。後腹膜肉腫に関する知見は蓄積されつつある一方で、骨盤腔内に発生した肉腫の分類や発育様式、治療法や予後などに関しては未だ不明な部分が多い。本研究は、この稀な疾患に関する詳細な病理臨床学的情報を全世界から収集することで、新たな診療方針の確立をめざしている。国立がん研究センター中央病院は本研究へ参加し、過去14年間の30例(手術例15、非手術例15)の骨盤肉腫症例のデータを収集した。手術例では3例に外科的治療を要する術後合併症の発生を認め、入院期間中央値は合併症非発生例の35日間に對し69日間となっていた。周術期死亡は認めなかった。現在、全世界より集積されたデータによる解析が進められている。

3. 国際診療ガイドラインとの連携

TARPSWGは、2015年に原発後腹膜肉腫、2016年に再発後腹膜肉腫に対する診療指針をconsensus paperの形式で発表している。このconsensus paperは、エビデンスが少なく、難治がんである後腹膜肉腫に対する診療指針として、我が国を含めた全世界で広く利用されている。現在、このconsensus paperの改定作業が行われており、昨年行われたTARPSWGの会議において意見の募集があった。我々は、我が国の後腹膜肉腫診療ガイドライン作成グループのメンバーとして本会議に参加し、意見を述べるとともに、今後の双方の診療ガイドライン作成においても連携してゆくことを確認した。

D. 考察および結語

今年度は、実際に後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成作業を進めたが、この作業において、特に希少がんにおけるエビデンスの少なさや、多診療科間におけるコンセンサス形成の難しさを実感した。しかしながら、希少がんにおいても、可能なかぎ

りレベルの高いエビデンスを構築することは重要であり、Minds は 2016 年に「希少疾患など、エビデンスの少ない領域での診療ガイドライン作成」に関する提言を公表している。その中で、レジストリデータの活用や定性的システマティックレビューの実施、さらには解決すべき臨床的クエスチョンであるにもかかわらず評価しうるエビデンスがない場合には、Future research question として今後の研究を促進すべきとの提案を行っている。我々も、エビデンスの少ない後腹膜肉腫の領域において、自ら、より高いエビデンスの創出を行っ

てゆく必要性を感じている、そのためにも国際的なレジストリ研究などへの積極的な参加を行うとともに、国内においても多施設共同データベースの設立など、信頼性の高いレジストリ研究の実施を検討している。

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