

「希少がんガイドライン作成のコツ」

杉山一彦 広島大学病院化学療法科 教授

研究要旨

がんゲノム医療の実装において大きな課題となっている分子標的治療薬の適応外使用について、本研究は希少疾患の割合が高い小児の悪性腫瘍に注目し、小児と成人との適応症の国際間比較によって、日本における希少疾患(癌)のガイドライン作成の課題と対応を検討することを目的に行った。研究の結果、日本、米国、欧州のいずれかの地域で成人に承認されている分子標的薬は 103 種類あったが、小児に承認されているものは 19 種類(18.4%)にとどまることが明らかとなった。とくに 3 地域全てにおいて承認されている薬剤は、成人の 66 種類(64.1%)に対して小児は 3 種類(2.9%)であり、その差が顕著であった。また、小児の悪性腫瘍において遺伝子変異の頻度が高く治療標的となりうる 6 遺伝子(NRAS、ABL1、JAK2、KIT、ALK および BRAF)を標的とする薬剤について、3 地域いずれかにおいて成人に承認されている薬剤 16 種類のうち、小児に適応症を有する薬剤は 3 種類(18.8%)であった。本研究により、小児に承認されている分子標的治療薬は成人と比較して少ないことを確認するとともに、日本、米国、欧州間で顕著な差を認めた。また、小児の悪性腫瘍において治療標的となりうる遺伝子変異を標的とする薬剤のうち、成人で承認されていて小児で承認されていない薬剤は、小児への適応拡大の良好な候補薬であると考えられていた。

はじめに

日本脳腫瘍学会 脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会は 2009 年に発足し、手探りの状態から脳腫瘍ガイドラインを作成してきた。その途中に Minds2014 と Minds2017 が相次いで発表、出版され、作成方法が大きく改訂されてきた。脳腫瘍は多くの亜分類、細分類からなる集合体で有り、それぞれに治療法が異なるため、悪性脳腫瘍のガイドライン作成は希少がんガイドライン作成の繰り返し、継続と感じている。本ガイドライン作成で感じたことをここに記して、皆様のご参考にして頂ければ幸甚である。

脳腫瘍診療ガイドラインの作成背景

最新の脳腫瘍病理分類(WHO2016 第 4 版 up-date 番)においては、原発性脳腫瘍は細目数でいうと 200 種類近くに分類されている。亜分類でいうと髄膜腫、膠芽腫を含む神経膠腫、下垂体腺腫、神経鞘腫のいわ

ゆる 4 大脳腫瘍が原発性脳腫瘍の 70%を締める。原発性脳腫瘍の発生率は人口 10 万人あたり年間最大 20 人程度と言われており、膠芽腫を含む神経膠腫は原発性脳腫瘍の約 20%をしめるので、手術のみで治療が完結しない脳腫瘍の代表である神経膠腫は本邦で年間約 4000 人発生する希少がんに相当する。神経膠腫に含まれる上衣腫、びまん性浸潤性橋神経膠腫(diffuse intrinsic pontine gliom: DIPG)や視路・視床下部神経膠腫なども当然希少がんとなる(国立がんセンター中央病院 希少がんセンターの HP より)。

4 大腫瘍以外の原発性脳腫瘍の 30%をしめる悪性脳腫瘍はどうであろうか? 国立がんセンター中央病院 希少がんセンターの HP より抜粋してみると原発性脳腫瘍にしめる割合、年間推定発生患者数の順に、髄芽腫 0.8%、150 人、中枢神経系胚細胞腫 1.7%、350 人、中枢神経系悪性リンパ腫

3.5%、707人となり、いずれも希少がんの範疇に入ることがわかる。その他、発生頻度が大変低い悪性脳腫瘍も数多く有り、腫瘍毎の治療法、対応も異なるため、悪性脳腫瘍治療医は個々の腫瘍に適した（異なった）治療法を施行していかなければならないことがわかる。すなわち、悪性脳腫瘍治療医は頻度が比較的高い特定の悪性腫瘍だけに対応すればこと足る訳でもなく、10種類以上の悪性腫瘍にまんべんなく精通することが求められることとなる上に、小児症例・AYA症例が多いのも特徴で、患者・家族と長期間つきあっていくことが必要になる。

このため、脳腫瘍診療ガイドラインは膠芽腫、悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍、上衣下巨細胞性星細胞腫、DIPG、中枢神経系胚細胞腫、小児上衣腫、視路・視床下部神経膠腫、髄芽腫、グレードII/III神経膠腫と10種類もの希少悪性脳腫瘍に対応しなければならなかったが、それぞれの分野に専門家が十数名おられ、working groupの構成やsystematic review委員の選定も非常に円滑に行うことができた。

他分野の希少がんガイドラインの管見

悪性脳腫瘍治療を専門とするものから、他分野の希少がんの置かれている状況やそのガイドライン作成について批判を恐れずに触れてみたい。脳腫瘍治療分野の状況と異なるのは、それぞれの分野で避けては通れない発生頻度が高い圧倒的な癌腫が存在することである。たとえば消化器がんでは食道がん、胃がん、大腸がん、膵がん、肝がん等、泌尿器科領域であれば腎がん、尿路上皮がん、前立腺がん等の腫瘍があり、

これら数種類の癌腫への対応が大半の仕事をお占めていると想像される。そこに年間発症率0.22%の小腸腺がん(年間22人発症)同0.2%の陰茎がん(年間20人発症)が発生するのである。また、消化器がんや泌尿器科がんの治療施設数は脳腫瘍治療施設数より圧倒的に多いため、一施設あたりの経験症例数は圧倒的に少なくなると想像される。治療経験はなんと言っても医療者側がその疾患に興味を持つきっかけになるが、このような状況ではそのきっかけがきわめて希薄になると推測される。

一施設あたりの経験症例数が

圧倒的に少ない場合は、前回の治療経験を持つスタッフが新規症例治療の際にはすでに在籍しておらず、また、最初から勉強し直さなければならない。さらには、当該分野研修において発生頻度が高い圧倒的な癌腫の研修だけでよいようなカリキュラムが作成されがちになる。このような状況が長期間継続すると、本邦において当該疾患の専門家が大幅に少なくなる状況が想像される。

ガイドラインもなく、医療者個々の経験値もきわめて低く、本邦での当該疾患専門家もきわめて少ない状況では、ガイドラインへの期待は高まるが、作成する人材がないということになってしまうのではないだろうか。

この状況でガイドラインを作成するためにはどうしたらいいのであろうか？まず、核となる専門家2名以上を何とか選定して、ガイドラインの構想を討論し、箇条書きでも良いので作成する(項目草稿と呼んでいる)。次にこれら専門家がガイドライン作成実務者を選定指名する。10名弱が目標人数であり、これらはworking groupの構成員

で有り、臨床疑問や臨床疑問に対する PICO を作成することとなる。ここで重要なのは PICO の outcome を多く作成せず、最低 4 個以内に絞ることである。作成過程で outcome がさらに必要と思われたら、そのとき増やせば良い。systematic review 委員は指名でも良いし、公募で選ぶこともできる。大事なことは systematic review に対する e-learning を含む教育を手厚くすることである。また、多くの分野では高頻度の悪性腫瘍に対するガイドラインが作成済みであるので、systematic review に対する教育はそれらを転用できる。脳腫瘍ガイドラインの作成ではこのあたりが手探りであったため、進捗が困難であった。

最後に希少がんのガイドライン作成の実際で特に大切なことを 5 点述べる。1 .PICO の作成においては outcome をできるだけ少なくして、評価シート作成過程でさらに少なくしてもよい。Outcome 毎に評価シートを作成しなければならないので、必要かどうか迷うようであれば、まずは outcome から外すのがよい。

2 . 希少がんでは RCT はまず無いので、エビデンス総体作成には定性的評価シートを用いることとなる。このシートはバイアスリスク、非一貫性、不正確、非直接性、出版バイアス、など聞き慣れない項目が多い

が、Minds の講習会等に参加すれば直ぐ慣れてくる。また、症例報告や単施設の後方的解析の論文がほぼすべとなるので、バイアスリスク、非一貫性、不正確、非直接性、出版バイアスなどの評価は多くは - 2 となることも理解できるであろう。

3 . 多くの作成委員がエビデンス総体を理解するのは定性的評価シートだけでは困難である。特にエビデンス総体作成に関わっていないければ理解不能である。これらを克服するためにはやはり古典的な構造化抄録を作成して、委員全体に情報を共有するのが一番である。

4 . systematic review にはやはりプロである図書館司書や業者に参加してもらうべきである。

5 . ガイドライン作成にはやはり資金が必要である。熱意、手弁当では長期的展望に立ったガイドライン作成は困難である。

最後に

脳腫瘍診療ガイドライン作成を通じて感じはことを記載した。希少がんガイドライン作成に携わっておられる先生方に少しでもお役に立てば幸いである。