

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
（総合）研究報告書

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に関する研究

研究代表者 小寺 泰弘 名古屋大学医学部附属病院長

研究要旨

希少癌の中から需要が高いと思われる癌種について、それらの疾患の診療を担当している学会・研究会に働きかけて診療ガイドラインの作成を促し、作成委員会の結成を支援し、ガイドライン作成に関わる費用を提供するのが本研究の主な活動内容である。その結果として希少癌を扱う研究者の交流が深まり、リアルワールドデータの活用を含む研究の促進が可能になると考えた。ガイドライン作成は可能な限り Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに則って行うことを推奨するが、診療に関わる情報やエビデンスが極めて少ない希少癌におけるガイドライン作成作業から得られる教訓を生かし、希少癌のガイドライン作成の新たな手法を確立することが本研究の副次的な目的であった。さらにガイドライン作成の手法に習熟した研究者の育成にも資する研究であったと考える。研究期間内に「脳腫瘍診療ガイドライン第2版」、「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」という成果物の完成をみた。さらに十二指腸癌、後腹膜肉腫、陰茎癌のガイドラインが2020年度内に完成する見通しとなっている。

研究分担者

室 圭（愛知県がんセンター中央病院薬物療法部 部長）

藤原 俊義（岡山大学医歯薬学総合研究科 消化器外科学教授）

川井 章（国立がん研究センター中央病院・希少がんセンター長、骨軟部腫瘍科長）

西田 佳弘（名古屋大学医学部附属病院 リハビリテーション科）

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）

杉山 一彦（広島大学病院がん化学療法科教授）

西山 博之（筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科学教授）

神波 大己（熊本大学大学院生命科学研究部 泌尿器科学教授）

安藤 雄一（名古屋大学医学部附属病院 化学療法部教授）

丹生 健一（神戸大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科頭頸部外科学教授）

廣田 誠一（兵庫医科大学医学部 病理診断部門教授）

橋口陽二郎（帝京大学医学部附属病院 下部消化管外科教授）

本間 明宏（北海道大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教授）

庄 雅之（奈良県立医科大学医学部 消化器・総合外科教授）

研究協力者

吉野孝之（国立がん研究センター東病院 消化器内科長）

三嶋沙織（国立がん研究センター東病院 がん専門修練医）

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場合もある。希少癌は診療に必要な情報に乏しいために診療にあたって医療者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

明が不十分で治療開発も推進しにくい、治療方針の立案に必要なエビデンスも得にくい。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てその治療方針を探ることもあり、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。

一方、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)がある。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、本邦初の癌診療ガイドラインである胃癌治療ガイドラインが果してきた役割を振り返ると、第1版が出版された2001年当時の日本胃癌学会アンケート調査によれば、臨床試験によるエビデンスが予想外に少ないこともあり、同一施設内でも医師により治療方針が異なる状況が明るみになった。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、様々な治療が医師の裁量で行われていた。その後第5版まで版を重ねる中でガイドラインへのアドヒアランスは高くなり、わが国全体で標準治療が共有され、研究的治療は臨床試験として実施されるようになってきている。その後多くの疾患や病態についてガイドラインが作成され利用されているが、胃癌の例で見るとガイドラインが治療の均てん化において果たす役割は極めて大きい。希少癌であればこそ、自力で資料を集めるところから始めるのではなく、ガイドラインで疾患の概略や治療法についての治験が得られれば非常に有用と思われる。

ガイドラインの作成そのものについても多くの議論がなされ、進歩が見られた。Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017では重要な臨床的課題についてはClinical Question (CQ)として問いかけ、システマ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決める形でガイドラインの作成が進められる。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はないかと考えられた。日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員会で希少癌のガイドライン作成について議論を進めたが、こうした手法でガイドラインを作成するには資金が必要であり、希少癌のガイドライン作成には収益上の利点がないことから、まとまった研究資金の獲得が必要とされた。一方で、ガイドライン作成の過程で多くの研究者が出会い、共同作業をする中から他施設共同の調査・研究が活性化し、引いては希少癌の診療体制の整備につながるという利点も考えられた。

### 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取捨選択し、可能な限りMinds診療ガイドライン作成マニュアル2017の手法で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し、何らかの提言を残す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様々な情報が収集され、人材育成がなされ、希少癌診療について理解が深まることにも期待した。

### B. 研究方法

希少癌のガイドライン作成についての当初の構想は、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。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実態が判明した。また、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り、本研究の申請を決め

た。  
そこで、研究費獲得と同時にのガイドラインを作成すべき希少癌の選定に入った。2017年度には医療情報の収集、拡散を職務とする医療情報メディア、メディカルノート社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、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を行い、Clinical Question (CQ)の抽出が可能かどうか検討した。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した。

こうした中で、希少癌を取り扱う診療科が集結する日本癌治療学会学術集会においては2017年に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とともに、小寺研究代表者が本研究の紹介を行った(資料1)。

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、研究者間の協議により、この類の情報提供においては本研究では慎重に考えざるを得ないと結論付けた。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。

2017年度の研究開始当初に行われた東班「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を知った。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、その典型例が骨軟部腫瘍であり、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。病理診断においてもコンサルテーションの結果として不一致例が判明している。このような疾患では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。

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、小腸癌といった希少癌が考えられる。術式さえ決まれば手術そのものは胃、膵臓、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フ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2分される。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が早急

に必要と言えよう。

以上の情報と考察を踏まえ、主に第3のタイプ、次いで第1のタイプの希少癌を対象にガイドライン作成を進めることとした。2017年度内に日本脳腫瘍学会、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希少癌のガイドラインの作成を打診した。具体的な希少癌としては本研究における検索結果を基に各学会の事情を鑑みて決定することとなった。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、病理医など）を分担研究者の力を借りて日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本病理学会などから紹介することと、作成に要する会議開催や文献検査の費用を負担することにより作成に協力することを本研究の主たる使命と位置付けた。

## 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（資料2）。一部の疾患では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た（例：十二指腸癌、資料3）。この手法は糖尿病等のヒット数の多い疾患では有効との情報があったが、ヒット数の少ない希少癌においては限界があることが分かった。

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（資料4）。

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、カポ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（資料4）。

### 2. 各領域におけるガイドライン作成の実際

**消化器領域**での希少癌と言え、小腸癌が挙げられる。2017年12月に大腸癌研究会のガイドライン委員長である橋口陽二郎研究分担者と協議し、大腸癌研究会で小腸癌を含む小腸腫瘍についてガイドラインに先立って「取扱い規約」の作成を進める方針であることを確認した。「取り扱い規約」は病理分類を含む本格的な書物であり、ここで整理された疾患概念を基に将来的にガイドライン作成も考慮するとのことであった。しかし、小腸癌の一部に分類される十二指腸癌については解剖学的に膵頭部や Vater 乳頭部が絡み、外科治療は胃外科、膵臓外科で担当されていることから、他の部位の小腸癌とは独立してガイドラインを作成する意義があるとの合意が得られ、トライツ靭帯の左縁を大腸癌研究会で扱う小腸癌との境界として、十二指腸癌のガイドラインは別途作成することにした。

近年上部内視鏡検査が頻用され、上部消化管が深部まで観察されるようになったことから、腺腫や表在癌が数多く診断されるようになり、内視鏡下切除、腹腔鏡内視鏡合同手術なども試みられるようになった。その一方で、進行例には膵頭十二指腸切除術をはじめとする高難度な手術も必要とされることから、この機会にガイドラインを策定する意義は大きいと考えられた。庄雅之研究分担者をガイドライン作成委員長とし、小寺泰弘研究代表者、藤原俊義研究分担者も加わって日本胃癌学会、日本肝胆膵外科学会から委員を募り、2018年8月16日に第1回作成委員会を開催（議事録：資料5、疾患の基本的特徴：資料6）して以来活発にガイドライン作成を進めてきた。これまでにアルゴリズムを作成（資料7）、CQの策定、そこからの絞り込みとシステマティックレビューを終了し、2020年2月に第6回の作成委員会を開催し、

選択された 19 個の CQ について voting を行った (資料 8)。しかし、惜しくも 6 個の CQ において意見が分かれ、3 月に再度の委員会開催を予定していたが、コロナ禍のために実施できなかった。その他の CQ については推奨文や解説文の執筆が開始されており、2020 年度中の完成を目標としている。

また、本研究では 2008 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日に日本肝胆膵外科学会認定施設で集積された十二指腸癌の外科的治療に関わる情報を元に、臨床病理学的特徴と予後との関連を検証する後ろ向きコホート研究を実施 (資料 9) し、既に集積を終えている。十二指腸癌の占拠部位や進行度に応じた手術術式の実態から手術合併症の頻度、リンパ節郭清の範囲や郭清部位毎の転移率に至る膨大なデータが得られており、このデータの解析から得られるエビデンスは現在作成中のガイドラインの改定時に用いられることになる。この他、NCD を用いたより広範囲の施設を対象とするコホート研究も準備されている。

本ガイドラインの作成委員の一部は 2019 年 7 月 3 日に日本医療機能評価機構で行われた診療ガイドライン作成オンデマンドセミナーに参加し、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 についての講義と実習を受けた (資料 10)。このような機会を利用してガイドライン作成の技術に習熟するとともに、ガイドライン作成委員会やこれに伴うメール審議などを重ねることで、ガイドライン作成に習熟した委員が育成されていることが、実際に作成委員会に参加することで実感された。

一方、十二指腸癌を除く小腸癌については橋口陽二郎研究分担者が大腸癌研究会を基盤に小腸悪性腫瘍プロジェクト研究を立ち上げ、同プロジェクト参加 50 施設に小腸癌を含む小腸腫瘍についてアンケート調査を行って 1600 例以上の主要について疫学、診断、病態、治療、予後などのデータを集積した。これで「小腸腫瘍取扱い規約」の作成に必要な準備が整った。このうち原発性小腸癌は 227 例が集積されており、73%が外科的切除、9%が内視鏡的切除、41%が薬物療法を受けていた。臨床試験はほとんど行われておらずエビデンスレベルは低いながら、このデータと文献検索に基づいてガイドラインを作成する意義があるとの結論に至っている。

GIST については主に分子標的治療薬の開発が進み薬物療法のエビデンスが構築されていることから、既に日本癌治療学会、日本胃癌学会によりガイドラインが策定されている。現在廣田誠一研究分担者を委員長として改定が進められているが、これまでは Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに沿った形で作成されていなかったことから、本研究ではシステマティックレビューチームの立ち上げや文献検索に対して支援を行い、システマティックレビューの講演会への参加を促して人材育成の一助とした。

**ゲノム医療**の時代に入り、特定の分子生物学態特性を持つ癌を臓器横断的に治療することも考えられた。これらの腫瘍は希少フラクションとなることから、本研究の対象になりうると考え、2018 年度には dMMR 固形癌の、2019 年度はこれに加えて NTRK 融合遺伝子陽性固形癌も加えた診療ガイドラインを作成した。

dMMR 固形癌においては室圭研究分担者から提案を受け、吉野孝之研究協力者 (国立がん研究センター東病院消化管内科長) を中心に日本癌治療学会と国立がん研究センターの協力により 2018 年 3 月に第 1 回プロジェクト会議を開催した (議事録: 資料 11) のを皮切りに現状把握から作業を開始すべく国内でのアンケート調査を行った。この結果は三島沙織研究協力者 (国立がん研究センター東病院消化内科) により第 57 回日本癌治療学会学術集会で報告されている (資料 12)。さらに会議を重ね、dMMR の検査方法やその対象、その結果を踏まえた免疫チェックポイント阻害剤使用のタイミングなどについての指標となる Clinical Question を作成、メール審議などを経て 2019 年 2 月 3 日に第 2 回のプロジェクト会議で voting を行って推奨度を決定し、「ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対する診断および免疫チェックポイント阻害薬を用いた診療に関する暫定的臨床提言」(ここではガイドラインという名称は避けたが、事実上臓器横断的ゲノム診療のガイドラインの第 1 版となる) を作成、パブリックコメントを経て公表した。その英語版は 2020 年 2 月に International Journal of Clinical Oncology に掲載された (資料 13)。

2019 年度からは吉野孝之研究協力者の主導で小児領域を含むこととなり、日本癌治療学会と日本臨床腫瘍学会が日本小児血液腫瘍学会の協力の元で

行うプロジェクトに発展させた。NTRL 癒合遺伝子陽性固形癌を新たに追加して議論の上でCQを作成し、2019年8月3日のプロジェクト会議(資料14)でCQに対するvotingを行った。この内容は2019年秋に「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」として金原出版より出版され(資料15)、その英語版を2020年3月にInternational Journal of Clinical Oncologyで公表(資料16)した。さらに2019年の第57回日本癌治療学会学術集会上に際して日本癌治療学会以外に日本臨床腫瘍学会、米国臨床腫瘍学会(ASCO)、欧州臨床腫瘍学会

(ESMO)における指導的な立場の研究者の参集を求めて国際会議を行い、それまでに選択していたCQについてvotingを行い、ガイドラインの国際版を完成させ、公表した(資料17)。

**整形外科領域**で扱われる主要には四肢の軟部肉腫が多くみられ、これも希少癌の定義を満たすが、川井章研究分担者を中心に既にガイドラインが作成されている。しかし、同様の腫瘍が後腹膜に発生することがあり、臨床的にはしばしば巨大な腫瘍を形成する。その診療には多くの診療科が関わり、かつ治療方針も必ずしもまとまっていない状況にある。そこで後腹膜原発軟部腫瘍のガイドラインの作成が提案され、2018年に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)を作成主体とした作成委員会(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)が結成された(資料18)。このガイドライン作成においては作成手順の作成や文献検索について有償で国際医学情報センターに支援を受けることとした。また、交通費等を支弁してシステマティックレビューチームの若手構成員のガイドライン作成会議への出席を可能とし、人材育成の一助とした。2019年3月、11月に作成会議が開催され、疾患の基本的特徴(資料19)、アルゴリズム(資料20)が完成した。そして2020年1月までに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ト(CQ)が決定された(資料21)。その後システマティックレビューチームによる検討でこのうちCQ2つが不相当と評価され、11

個のCQについて推奨を作成予定である。システマティックレビューチームではいくつかのメタアナリシスも行われ、これらについては論文化が予定されている。

2020年2月を最後にコロナ禍で2019年度内の委員会開催が延期されて現在に至っている。ゆえに、目前となっていたガイドラインの完成も遅れることになるが、2020年度中には完成する見通しである。

一方、レックリングハウゼン病(神経線維腫症1型、以下NF1)患者の生命予後を最も低下させる悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)については他の軟部肉腫と異なる性格を有し、別項目としてガイドラインが必要となる。診療に際し、先行する叢状神経線維腫の悪性転化するタイミングの判断が重要となる。したがって病理診断科の参加が極めて重要であり、また外科治療は整形外科、皮膚科、形成外科で実施され、内科治療は腫瘍内科、NF1が遺伝病であることから遺伝カウンセラーの参加も必要となる。西田佳弘研究分担者(日本レックリングハウゼン病学会理事)が同理事会でMPNST診療ガイドライン策定について了承を得た。現在各科、遺伝カウンセラーのガイドライン委員メンバーを選定している。また、NF1の患者団体である特定非営利活動法人レックリングハウゼン病ネットワークを設立し、患者参加型のガイドライン作成の準備を進めている。

**泌尿器科領域**では学会におけるガイドライン作成が活発であるが、比較的頻度が高い癌種への対応がきちんとなされている分、希少癌へ広げる熱意はそこまで高くない状況であった。しかし、がん診療連携拠点病院の院内がん登録データベースを基に希少癌や希少組織型を示す腫瘍の発生割合、予後、診療体制などを把握することは可能であることがわかり、ガイドライン作成への道筋は存在すると考えられた。

また、その臓器由来の癌として通常とは異なる組織型のもの(variant-histology)が存在し、生物学的特性が異なる点に注目した。本研究では、膀胱癌診療ガイドラインの改訂に際して、VIII.希少癌という章を新設し、Key-wordサーチによる文献検索の上、CQを立てずに総論という形式で文献検索結果を記述した。具体的には疫学・病理所見については通常の組織型である膀胱癌の疫学、病理所見とは別に記載した。治療法についても組織型

別に神経内分泌腫瘍では術前補助化学療法による予後改善の可能性が、少ない症例でかつSEERデータベースのような大規模データベース解析から示唆されている事等を記載した。また、腺癌等においてはFOLFOXやGemFLP、神経内分泌腫瘍（小細胞癌）ではエトポシド+シスプラチンという膀胱癌では保険承認されていない治療レジメンが組織型に準じて使用されていること等を記載した。本研究で要請した陰茎癌のガイドライン作成については2019年4月に作成委員会が発足し、2回の作成会議（議事録：資料22、資料23）とメール会議を経て2020年1月に8つのCQ案が固定され、文献検索が開始された。ガイドラインは2020年度下半期で完成予定となっている。

**脳腫瘍領域**では病理学的に150種類以上という多くの腫瘍があり、その各々について頻度が低いために、ほぼすべての脳腫瘍が希少癌の定義を満たしている。従って脳腫瘍学会のガイドライン作成委員長である杉山一彦研究分担者を筆頭に脳腫瘍を担当する医師は日常的に希少癌と対峙しており、ガイドライン作成への意欲は最も高いように感じられた。一方で、以前よりガイドライン委員がガイドライン作成委員会に自費で参加して来た歴史があり、作成における財政面には問題を抱えていた。従って本研究で作成費用を支援する意義は大きく、研究の初期である2017年度より本研究のほぼ全実施期間にわたって活発に作成会議を開催し、これまでに小児・血液がん学会や結節性硬化症学会より作成の要請のあった上衣下巨細胞性星細胞腫（資料24）、次いで自主的に髄芽腫（資料25）、橋神経膠腫、転移性脳腫瘍（資料26）、中枢神経悪性リンパ腫（資料27）のガイドラインの作成、さらには改訂を行ってきた。これらの成果を一冊にまとめたものが「脳腫瘍診療ガイドライン2019年版」として金原出版から発行された（資料28）。これは前述の「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」と並び、本研究で研究期間内に出版された成果物となった。さらにびまん性浸潤性橋神経膠腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍のガイドライン草稿がほぼ完成し、現在、パブリックコメント応募の準備中である。小児上衣腫については2020年度下半期、視路・視床下部神経膠腫、成人神経膠腫については2020年度下半期にその草稿を完成予定で

あり、包括的な脳腫瘍診療ガイドライン作成を目指している。

上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドラインはとりわけエビデンスが少ない中、Mindsのスタッフとコンタクトを取りながら、作成法を学びつつその方針を遵守して作成したという背景があり、希少癌のガイドライン作成におけるモデルケースの一つになりうる。

**頭頸部外科領域**は口腔、鼻副鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭、甲状腺、唾液腺など癌の発生源母地が多岐にわたり、癌の年間発生数は院内がん登録の集計からすべてを合わせると約2万例と推定されるが、各々の癌が希少癌の様相を呈する。臨床試験によるエビデンスの構築は困難であるため、日本頭頸部癌学会が運営する頭頸部癌全国悪性腫瘍登録事業を整備し、ビッグデータを活用してエビデンスを創出する体制を構築した。外部組織にデータマネジメントを委託し、院内がん登録のデータを一括入力できる入力支援ツールを開発したことにより登録数は増加し、わが国の頭頸部癌の約3分の2の症例の精密な臨床情報を把握できるようになった。基本データだけでは解決できないクリニカル・クエスチョンに対しては、悪性腫瘍登録と連結してweb-based Case Report Form (CRF)を作成し、非介入観察研究を展開できるシステムを作り、近年、急速に増加しているHPV関連中咽頭癌について多施設共同研究を展開し、700例を超える症例の登録例を解析している。一方、発生数がわが国で年間数十例の更に希少な癌として嗅神経芽細胞腫、頸動脈小体腫瘍、外耳道癌などがあげられる。これらの症例は扱う施設が限られ集約化する傾向にあるので、各々で研究班を発足させ、ガイドライン作成に向けての動きが始まっている。頭頸部癌診療ガイドラインは本研究の開始時期に丁度改定が終了し、2018年版として出版が決まっていたことから、小寺研究代表者が同版のレビューを行ったものの、新たなガイドライン作成作業は研究機関内には行われなかった。しかし、本研究の中で全国登録を基に次期改定に向けての準備が進んでおり、前述の嗅神経芽細胞腫、頸動脈小体腫瘍、外耳道癌が新たな章として加えられるものと期待される。

#### **希少癌ガイドライン作成にあたっての工夫**

十二指腸癌診療ガイドラインにおいては、各CQに対するシステムティックレビューを行うために文

文献検索を実施したが、いずれのCQにおいても質の高いエビデンスは乏しく、少数例の後方視的研究、症例集積研究に留まるのみであった。エビデンスの総量は推奨作成に影響するが、議論を行う上で何らかの指針を作成する必要があり、領域毎にシステムティックレビューに採用する文献の選定基準を取り決め（例：10例未満の症例集積は除外、症例報告は除外する等）、吟味を行う方針とした。推奨度決定に際して、エビデンスが乏しいCQに関しては「明確な推奨が出来ない」、もしくは今後のエビデンス構築が必要な項目いわゆる「Future research question」とする案も検討されたが、希少癌領域では将来的にも明確なエビデンスが出ないことも予想されるため、エビデンスレベルが低くとも現段階で判明している内容に基づいて推奨すべき診療内容を示す意義があるという結論に至った。また、化学療法に使用される薬剤のほとんどは十二指腸癌に保険適用となっておらず、ガイドラインには相当慎重な記載が必要と考えたが、それでも現時点のbest practiceと考えられるものを抽出して記載すべきであるという結論に達した。そこで、現在の医療情勢や実臨床を十分に考慮し、投票によりガイドライン作成委員の意見を反映したコンセンサスを決定した。「Future research question」にするのは容易であるが、それは必ずしも目の前の患者に資するものにはならないと考えた。

後腹膜肉腫で国際的に用いられている診療指針もconsensus paperであり、質の高い前向き研究によるエビデンスは少ない。レジストリデータの活用やメタアナリシスを通じてエビデンスが乏しい中でもその質を上げていく努力が必要で、現在の国際レジストリの規模から考えると、より高いエビデンスの創出は可能との感触が得られた。したがって、ここでもbest practiceに基づいてガイドラインを策定し、それを基に得られるリアルワールドデータを解析することは希少癌においては有用と考えた。

陰茎癌ではエビデンスレベルの高い知見が非常に少ないため、NCCNガイドラインやEAUガイドラインといった海外のガイドラインを紐解いても高いレベルのエビデンスに基づいた推奨がなされている領域は少なく、エキスパートによるコンセンサスに基づいた推奨となっている領域がほとんどであった。そのため①疫学、②病理、③診断、④治療、⑤経過観察、⑥QOLの各領域毎に複数のCQを設定してシステムティックレビューを行う手法は現実的ではなく、現在までに得られている知見を統合した総論の記述を中心とし、高いレベルの存在する領域のみ総論とは別個にCQを設定し、推奨文、推奨レベルを決定するという方針をとった。このスタイルはEAUガイドラインに準じたものである。

このように各々のガイドラインで作成のポイントが示されたが、CQを設定してエビデンスに基づく回答を作成する手法の限界と、それでもbest practiceにコンセンサスの上で到達する熱意が示された。最後に希少癌の種類が圧倒的に多い脳腫瘍領域で得られたガイドライン作成のコツを述べる。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）。次にこれらの専門家がガイドライン作成実務者を10名弱を目安に選定指名する。systematic review委員は指名でも良いし、公募で選ぶこともできるが、大事なのはsystematic reviewに対するe-learningを含む教育を手厚くすることである。その上で、1. CQに対する回答の作成においてはoutcomeをできるだけ少なくする。評価シート作成過程でさらに減らしてもよい。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すぐに慣れる。また、症例報告や単施設の後方的解析の論文がほぼすべてとなるので、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。

#### D. 考察

Minds診療ガイドライン作成マニュアルが編纂される前は、ガイドラインは基本的にはその領域の文献に精通している委員が集まって合議しながら作成されており、必ずしも系統だった文献検索がなされていたわけではない。「胃癌治療ガイドライン」は歴史が古いだけに主に教科書形式で書かれており、Minds診療ガイドライン作成マニュアルによる作成手法の導入が遅れ、CQを設定したのは第4版からであり、第5版(2018年版)においてもCQ以外に教科書形式の部分をもっている。したがって、日本胃癌学会のアンケート調査によれば現在でも読者の50%程度は「胃癌治療ガイドライン」を通読していることがわかった。Systematic review teamの結成がされていなかった第4版、第5版の製作費用は300万円未満であり、そのほぼすべてがガイドライン作成委員の交通費と会議室の費用であった。一方、製薬会社等の企業も大きな関心を持つ内容であり、ガイドライン出版の結果としての印税をはじめとする収入は支出を大きく上回っていた。また、英訳されたガイドラインはkiller contentとして学会誌Gastric Cancerのimpact factorにも影響した。言い換えれば5大癌のガイドラインとなれば、学会にとって収入源になりうるものである。それでも改定第6版の準備にかかっている胃癌学会のガイドライン委員会では現時点で既に500万円を投入している。今回からMinds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠するために企業による文献検索を含むガイドライン作成支援を受けているからであり、Mindsの手法が理想的なガイドライン作成方法であることは論を待たないが、作成者にとっては手間とコスト

がかかることも明らかである。

一方、希少癌のガイドラインは存在すれば患者と遭遇した時には有用であるが、使用頻度が高いものではなく、作成には困難とコストを伴うものであり、必ずしも学会が意欲的に作成に取り組むとは限らない。本研究においてもっとも熱意を感じたのは脳腫瘍領域であり、会議の日程を見ても3年間の研究期間の早いうちからガイドライン作成委員会が開催されており、全研究期間を通じて活動的であった(資料29)。それまでも研究者らが自費で集まって自主的に作成していた経緯があった。班会議での議論によれば、業務上取り扱う腫瘍のほぼすべてが希少癌であることからおのずとそのような流れができていたとの事情がうかがえた。しかし、同じことを他の領域の学会に期待するのは容易ではなく、作成が決まってから実際に組織的な動きが出てくるまでに1年以上を要した学会もあった。昨今は学会運営も容易ではなく、多くの学会が活動資金のやりくりで苦慮しているところである。5大癌のガイドラインのように利益が出るガイドラインでなければ、作成に至るには何らかのきっかけが必要と思われる。また、作成委員にとっても日常の仕事に加えて加わる負荷であり、大きな注目を集める研究内容ではないかもしれないことから、委員を引き受けるには最低限の金銭的負担が担保される必要があろう。

その上で、作成委員の知的好奇心を満たす疾患であるかどうかも重要な因子となる。今回ガイドライン作成を開始した後腹膜肉腫と十二指腸癌はいずれも消化器外科医にとってはGIST以来の希少癌となる(ただし、後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成には消化器外科医のみならず多くの診療科が関わっている)。いずれにおいてもガイドライン作成委員が速やかに決定され、委員の間で自主的に自施設の症例をまとめた論文(論文発表の4)やシステマティックレビューのメタ解析の論文などが作成されつつある。また、アンケート調査やNCDを利用した付随研究も積極的に進められている。希少癌でありながら意義のある分子標的が見つかったことから臨床試験によるエビデンスが格段に増えたGISTとは異なり、臨床試験によるエビデンスがほとんど存在しない疾患である。しかし、いずれも日常的に一

定の頻度で遭遇して対応に苦慮することがある疾患であること、特に十二指腸癌においては近年早期診断例も増え、治療法に様々なヴァリエーションがあることなどが予想以上に強い作成意欲につながったものと考えられる。特に十二指腸癌診療ガイドラインにおいては、若手の委員が積極的にMindsガイドライン作成マニュアルの勉強会等に参加した結果、その内容への理解、習熟度がガイドライン作成の過程で格段に向上していた。このようなガイドライン作成に関わることが当該希少癌の診療のみならずガイドライン作成における人材育成につながることを強く実感した。

「ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対する診断および免疫チェックポイント阻害薬を用いた診療に関する暫定的臨床提言」と「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」においては臓器横断的な希少フラクションへの対応となり、純然たる希少癌には相当しないという批判もあろう。しかし、PMDA希少がん対策専門部会の報告書「希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言2017」で述べられているように、希少フラクションに対する診療についても診療の質の向上にはガイドラインの整備が有効であると考えた。エビデンスが少ない希少癌においては今後は真っ先にパネル診断を行うことで最適な薬剤に到達できる可能性があり、臓器横断的なゲノム診療はまさに希少癌の診療にすぐにも役立つスキームであると考えている。今後コンパニオン診断が可能な分子標的薬が増えてくれば、ゲノム診療のガイドラインは疾患毎に作成された希少癌ガイドラインに対して横串のような位置づけになり、相補的に使用されることになるものと期待している。

## E. 結論

研究期間内に「脳腫瘍診療ガイドライン2019年版」、「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」を出版できたが、他に十二指腸癌診療ガイドライン、後腹膜肉腫診断ガイドライン、陰茎癌診療ガイドラインが新規ガイドラインとして完成間近である。こうしたガイドライン作成の過程で活発な人材交流が行われ、人材育成がなされたのも本研究の成果と考えている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Mishima S, **Muro K** (著者 16 名中 9 番目), **Nishiyama H** (著者 16 名中 11 番目), **Kodera Y** (著者 16 名中 15 番目) et al. Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition. *Int J Clin Oncol* 2020; 25:217-239.
2. Naito Y, **Nishiyama H** (著者 26 名中 12 番目), **Kodera Y** (著者 16 名中 24 番目), et al. Japan society of clinical oncology/Japanese society of medical oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and periatric patients with neurotropic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumors, cooperated by the Japanese society of pediatric hematology/oncology. *Int J Clin Oncol* 2020; 25:403-417.
3. Yoshino T, Pentheroudakis G, **Kodera Y** (著者19人、15番目) et al. JSCO/ESMO/ASCO/JSMO/TOS: International expert consensus recommendations for tumor-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol* 2020 Apr 6 [Epub ahead of print].
4. Sassa N, Yokoyama Y, **Kodera Y** (著者 9 名中 8 番目), et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of retroperitoneal tumors: a comprehensive data collection from multiple departments. *Int J Clin Oncol* 2020 Jan 16 [Epub ahead of print].
5. Japanese Gastric Cancer Association (corresponding author: **Y. Kodera**). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5<sup>th</sup> edition). *Gastric Cancer* 2020 Feb 4 [Epub ahead of print].
6. Mizuno K, Ito T, **Kodera Y** (著者23名中16番目), et al. Real world data of injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients with advanced malignancies. *J Gastroenterol* 2020 Mar 2 [Epub ahead of print].
7. Okada N, Iwama S, **Kodera Y** (著者33名中24番目), et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by anti-programmed cell death-1 antibodies: a prospective study. *Br J Cancer* 2020

- 122(6):771-777.
8. Haga Y, Hiki N, Kinoshita T, Ojima T, Nabeya Y, Kuwabara S, Seto Y, Yajima K, Takeuchi H, Yoshida K, **Kodera Y**, Fujiwara Y, Baba H. Treatment option of endoscopic stent insertion or gastrojejunostomy for gastric outlet obstruction due to gastric cancer: a propensity-matched analysis. *Gastric Cancer* 2020 Jan 25 [Epub ahead of print].
  9. Nakagawa N, Yamada S, Sonohara F, Takami H, Hayashi M, Kanda M, Kobayashi D, Tanaka C, Nakayama G, Koike M, Fujiwara M, **Kodera Y**. Clinical implications of Naples prognostic score in patients with resected pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2020; 27(3): 887-895.
  10. Sunagawa Y, Yamada S, Sato Y, Morimoto D, Sonohara F, Takami H, Inokawa Y, Hayashi M, Kanda M, Tanaka C, Kobayashi D, Nakayama G, Koike M, Fujiwara M, Fujii T, **Kodera Y**. Novel prognostic implications of DUPAN-2 in the era of initial systemic therapy for pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2019 Oct 30 [Epub ahead of print].
  11. Misawa K, Mochizuki Y, Sakai M, Teramoto H, Morimoto D, Nakayama H, Tanaka N, Matuuo T, Ito Y, Ito S, Tanaka K, Uemura K, Morita S, **Kodera Y**. Randomized clinical trial of extensive intraoperative peritoneal lavage versus standard treatment for resectable advanced gastric cancer (CCOG1102 trial). *Br J Surg* 2019; 106(12): 1602-1610.
  12. Hattori N, Nakayama G, Uehara K, Aiba T, Ishigure K, Sakamoto E, Tojima Y, Kanda M, Kobayashi D, Tanaka C, Yanada S, Koike M, Fujiwara M, Nagino M, **Kodera Y**. *Int J Clin Oncol* 2020; 25(1): 118-125.
  13. Inoue T, Ito S, Kanda M, Niwa Y, Nagaya M, Nishida Y, Hasegawa Y, Koike M, **Kodera Y**. Preoperative six-minute walk distance as a predictor of postoperative complication in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2000; 33(2).
  14. Yoshida K, **Kodera Y**, Kochi M, Ichikawa W, Kakeji Y, Sano T, Nagao N, Takahashi M, Takagane A, Watanabe T, Kaji M, Okitsu H, Nomura T, Matsui T, Yoshikawa T, Matsuyama J, Yamada M, Ito S, Takeuchi M, Fujii M. Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with Stage III gastric Cancer Interim Analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2019; 37(15): 1296-1304.
  15. 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; 105(10): 1349-1358.
  16. 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.
  17. 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
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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
  21. **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.
  22. 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

## 2. 学会発表

1. 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。
2. 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。
3. 三嶋沙織、谷口浩也、小寺泰弘、吉野孝之。Current clinical practice pattern in routine deficient DNA mismatch repair tests to identify patients who are appropriate for immunotherapy: Internet questionnaire across Japanese Oncology Societies. 第57回日本癌治療学会学術集会 International Oral Session. 2019年 福岡。

## 3. 著書

1. 脳腫瘍学会編 脳腫瘍診療ガイドライン 2019年版 金原出版 2019
2. 日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会編 成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版 2019年10月 金原出版 2019

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし