

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
「骨・軟部腫瘍紹介症例の病理診断見直し研究：国立がん研究センター中央病院」

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	吉田朗彦	国立がん研究センター中央病院病理診断科	医員
研究協力者	下井辰徳	国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科	医員
研究協力者	小林英介	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	医長
研究分担者	米盛 勸	国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科	医長
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

本研究では、希少がん病理診断の正確性を検証し、病理診断変更に伴う臨床的影響を評価することを目的として、がん専門病院である国立がん研究センター中央病院を受診した骨・軟部腫瘍症例の病理診断見直し結果と、それによる治療内容の変更について検討した。2017年4月から2019年3月の2年間に治療目的で国立がん研究センター中央病院を受診した骨・軟部腫瘍患者のうち、他院で病理診断がなされ、国立がん研究センター中央病院の骨軟部腫瘍を専門とする病理医によって、持参した病理標本の見直しが行われた628検体（患者数624名）を対象とした。診断の変更は、不一致、特定、脱特定の3カテゴリーに分類して評価した。

他院病理診断と「骨軟部腫瘍専門病理診断医」による病理診断が一致したものは628例中403例（64.2%）であり、225例（35.8%）で病理診断の何らかの変更がなされた。変更の内訳は、不一致153例（24.3%）、特定52例（8.3%）、脱特定20例（3.2%）であった。良悪性の判定が「骨軟部腫瘍専門病理診断医」の病理診断で変更されたものは92例（14.6%）存在した。診断変更の主たる理由は、HE染色での組織像の解釈の違いに由来するものが最も多く48.9%を占めた。専門的な免疫染色あるいは遺伝子解析が利用できなかったことが診断変更の主たる理由と考えられたものはそれぞれ24.4%、8.9%であった。仮に免疫染色の実施に要する費用を1抗体4000円、FISHの費用を1回20,000円と換算すると、628例の病理再検討のために要した追加金額は11,356,000円であり、1例あたり平均18,083円であった。

病理診断の変更によって治療方針が変更された症例は628例中91例（14.5%）存在した。内訳は、外科的治療の方針変更が47例（7.5%）、内科的治療の方針変更が51例（8.1%）であった。

A. 研究目的

悪性腫瘍の診療において、正確な病理診断に基づいて治療を行うことはきわめて重要であるが、希少がんにおいては、専門病理医の不足や、治療施設と専門病理医のマッチング不適正等の問題が存在し、病理診断を取り巻く環境は必ずしも恵まれているとは言い難い。我が国においては、これらの問題を補完する目的で、病理診断コンサルテーション体制が構築されているが、一般診療における希少がんの病理診断の正確性については、これまで検証されたことはない。

さらに、病理診断が変更された場合には、それに伴って、実施すべき治療内容にも変更が生じることが想定されるが、その臨床的影響に関してもこれまで検討されたことはない。

本研究では、希少がん病理診断の正確性（病理診断の質）を検証し、その臨床的インパクトを明らかにすることを目的として、がん専門病院である国立がん研究センター中央病院を受診した骨・軟部腫瘍症例の病理診断見直し結果とそれによる治療内容の変更について検討した。

B. 研究方法

1. 対象

2017年4月1日から2019年3月31日の2年間に他院から治療目的で国立がん研究センター中央病院を受診した骨・軟部腫瘍患者のうち、他院で病理診断がなされ、国立がん研究センター中央病院の骨軟部腫瘍を専門とする病理医によって、持参した病理標本の見直しが行われた症例/検体

を対象とした。

以下に該当する症例／検体は除外した。

- ・病理診断コンサルテーションや病理診断に関するセカンドオピニオンなど、病理診断自体の検討を目的に受診したもの
- ・他院の診断が骨・軟部腫瘍でないもの（神経芽腫や胚細胞腫瘍を含む）
- ・他院診断が外国で行われたもの
- ・他院の臨床情報が不十分なもの
- ・他院から未染色標本が入手できず、同じ標本をもとに診断ができないと判断されたもの
- ・受診前に、この研究にかかわる専門の病理医が診断コンサルトを受けた履歴のあるもの

2. 病理診断の見直し

対象症例について、他院病理診断と国立がん研究センター中央病院の専門の病理医による病理診断を比較し、診断の一致・変更を記録した。さらに、追加で実施した補助診断の内容と数を記録した。

診断の変更は以下の3カテゴリーに分類した。

【不一致】他院の診断名とまったく異なる診断名がつけられたもの（亜型違いも含む）

（例）Myxofibrosarcoma → Nodular fasciitis, Myxoid liposarcoma → Dedifferentiated liposarcoma, Lipoma → Spindle cell lipoma

【特定】他院診断名に含まれる複数の腫瘍型のうちから特定の診断が確定されたもの

（例）Spindle cell sarcoma → Leiomyosarcoma, Synovial sarcoma あるいは Leiomyosarcoma → Synovial sarcoma

【脱特定】他院で特定された診断名に対して、特定を避けたもの

（例）Osteosarcoma → Bone-forming lesion; recommend re-biopsy

3. 診断変更による臨床への影響

病理診断の変更に伴う臨床的インパクトの解析については、他院の診断に基づけば行われたであろう治療方針を、診断変更後の実際の治療方針と比較し、治療方針に何らかの変更が生じるかを検討した。検討は、腫瘍整形外科医と腫瘍内科医が必要に応じて相談しながらそれぞれ個別に行い、最終的に両者の意見を集約する形で取り纏めた。

C. 研究結果

1. 検討症例

628 検体（患者数 624 名；4 名では同一患者の異なる腫瘍が診断の対象となった）が、今回の解析の対象となった。検体は、生検標本が 282 例

（44.9%）、切除標本が 346 例（55.1%）であった。病院で病理診断が行われたもの 554 例（88.2%）、検査会社で病理判断が行われたもの 59 例（9.4%）、不明 15 例（2.4%）で、他院の所在地は、関東 497

例（79.1%）、中部 58 例、東北 22 例、近畿 19 例、九州・沖縄 16 例、中国 11 例、四国 3 例、北海道 2 例であった。

他院の診断は、悪性 468 例（74.5%）、中間群 91 例（14.5%）、良性 42 例（6.7%）、複数カテゴリー並記 27 例（4.3%）であった。

2. 病理診断の変更

他院病理診断と「骨軟部腫瘍専門病理診断医」による病理診断が一致したものは 403 例（64.2%）であり、225 例（35.8%）で病理診断の何らかの変更がなされた。変更の内訳は、不一致 153 例（24.3%）、特定 52 例（8.3%）、脱特定 20 例（3.2%）であった。

他院診断が悪性の骨・軟部腫瘍腫瘍（肉腫）であった 468 例の解析結果を表 1 に示す。「骨軟部腫瘍専門病理診断医」の診断で悪性から良性腫瘍に変更されたものは 14 例（3.0%）、悪性から中間群に変更されたものは 9（1.9%）例存在し、複数カテゴリーに変更された（undifferentiated pleomorphic sarcoma から atypical fibroxanthoma vs. pleomorphic dermal sarcoma など）7 例を加えると、良悪性のカテゴリーが変更されたものは 30 例（6.4%）存在した。

表 1. 他院診断：悪性腫瘍（468 例）

		計	一致	不一致	特定	脱特定
専門医の診断	良性	14		14		
	中間群	9		9		
	悪性	436	314	78	36	10
	複数カテゴリー	7		2		5
計		468	314	103	36	15

他院診断が中間群の骨・軟部腫瘍であった 91 例の解析結果を表 2 に示す。「骨軟部腫瘍専門病理診断医」の診断で中間群から良性腫瘍に変更されたものは 17 例（18.7%）、中間群から悪性腫瘍に変更されたものは 12 例（13.2%）存在し、複数カテゴリーに変更された（giant cell tumor of bone から unclassifiable osteoblastic tumor など）4 例を加えると、良悪性のカテゴリーが変更されたものは 33 例（36.3%）存在した。

表 2. 他院診断：中間群腫瘍（91 例）

		計	一致	不一致	特定	脱特定
専門医の診断	良性	17		17		
	中間群	58	56	1	1	
	悪性	12		12		
	複数カ	4		2		2

	テゴリ					
	ー					
	計	91	56	32	1	2

他院診断が良性の骨・軟部腫瘍であった42例の解析結果を表3に示す。「骨軟部腫瘍専門病理診断医」の診断で良性から中間群腫瘍に変更されたものは3例(7.1%)、良性から悪性腫瘍に変更されたものは9例(21.4%)存在し、複数カテゴリーに変更された(leiomomaからsmooth muscle tumor with worrisome features; recommend rebiopsy or excisionなど)3例を加えると、良悪性のカテゴリーが変更されたものは15例(35.7%)存在した。

表3. 他院診断：良性腫瘍(42例)

		計	一致	不一致	特定	脱特定
専門医の診断	良性	27	25	1	1	
	中間群	3		3		
	悪性	9		9		
	複数カテゴリー	3				3
	計	42	25	13	1	3

他院診断において複数のカテゴリーが並記されていた27例の解析結果を表4に示す。「骨軟部腫瘍専門病理診断医」の診断で14例(51.9%)においてカテゴリーが特定(良性3例、中間群4例、悪性7例)された。

表4. 他院診断：複数カテゴリー(26例)

		計	一致	不一致	特定	脱特定
専門医の診断	良性	4		1	3	
	中間群	4			4	
	悪性	11		4	7	
	複数カテゴリー	8	8			
	計	27	8	5	14	

他院の病理診断における良悪性の判定が「骨軟部腫瘍専門病理診断医」の病理診断で変更されたもの(悪性→良性・中間群、中間群→悪性・良性、良性→悪性・中間群、あるいは複数カテゴリー並記→カテゴリー特定)は、全628例中92例(14.6%)存在した。

3. 病理診断変更の理由と補助診断

他院における病理診断が、「骨軟部腫瘍専門病理診断医」によってなんらか変更された225例について、その主たる理由を検討した(表5)。診断変更の主たる理由としては、HE染色での組織像の解釈の違いに由来する症例が最も多く、110例

(48.9%)を占めた。専門的な免疫染色が利用できなかったことが主たる理由と考えられた症例は55例(24.4%)、遺伝子解析が利用できなかったことが主たる理由と考えられた症例は20例(8.9%)であった。

表5. 病理診断変更の主たる理由

理由	計	不一致	特定	脱特定
疾患概念の理解に関する齟齬	15	7	8	
HE染色組織像解釈の違い	110	84	14	12
非専門的な免疫染色*を染めていない	12	8	4	
専門的な免疫染色**が利用できなかった	55	35	16	4
免疫染色解釈の違い	12	9		3
遺伝子解析が利用できなかった	20	9	10	1
遺伝子解析結果の解釈の違い	1	1		
計	225	153	52	20

*非専門的な免疫染色：S100, デスミンなど

**専門的な免疫染色：STAT6, MUC4など

病理診断の見直しにあたって、国立がん研究センターで新たに免疫染色を行った症例は415例(66.1%)あり、1例あたり平均3.25種類(中央値2種類)の抗体が用いられた。新たにFISH解析を行った症例は129例(20.5%)であった。一方、33%の症例では、追加の検査は不要であった。仮に免疫染色の実施に要する費用を1抗体4000円、FISHの費用を1回20,000円と換算すると、628例の病理再検討のために要した追加金額は11,356,000円であり、1例あたり平均18,083円であった。尚、国立がん研究センターではFISHのアクセスが容易であり、また治験で必要になる等はかなり積極的に実施しているので、施行回数が多くなっている可能性がある。また、国立がん研究センターで分類不能となった症例の一部では、診断の妥当性を検証するため後日RNAseqを行なったが、通常の診断プロセスで得られた結果に矛盾

する所見は得られなかった。

4. 病理診断変更による臨床への影響

病理診断が変更された 225 例中、病理診断の変更によって治療方針が変更された症例は 91 例（全 628 例中 14.5%、診断変更例の 40.4%）存在した（表 6）。病理診断が変更されても治療方針に変更がなかったものは 134 例（全症例の 21.3%、診断変更例の 59.6%）であった。

他院で悪性と診断され、病理診断の見直しで同じく悪性と診断された症例でも、診断の詳細が変更（不一致、特定、脱特定）された 124 例においては、39 例（31.5%）で治療方針が変更された。他院の病理診断が複数挙げられていたもの（悪性黒色腫または明細胞肉腫、など）の中から、診断が一つに絞られること（特定）によって治療法が確定したものは 11 例存在した。

表 6. 病理診断変更による治療方針の変更

治療方針の変更 (n=225)		
変更なし	134	59.6%
変更あり	91	40.4%
・治療の予定が経過観察	32	
・経過観察の予定が治療	17	
・治療内容の変更	42	

病理診断の変更によって外科的治療の方針が変更されたものは 47 例（全 628 例中 7.5%、診断変更例の 21.0%）存在した。外科的治療の変更内容を表 7 に示す。

表 7. 病理診断変更による外科的治療の変更

治療方針の変更 (n=225)		
変更なし	178	79.1%
変更あり	47	20.9%
・手術が必要となった	12	
・切除範囲が拡大された	4	
・切除範囲が縮小された	2	
・手術不要・経過観察となった	29	

病理診断の変更によって内科的治療の方針が変更されたものは 51 例（全 628 例中 8.1%、診断変更例の 22.8%）存在した。内科的治療の変更内容を表 8 に示す。

表 8. 病理診断変更による内科的治療の変更

治療方針の変更 (n=225)		
変更なし	174	77.3%
変更あり	51	22.7%
・化学療法が必要となった	12	
・化学療法が中止された	6	
・化学療法のレジメンが変更	33	

5. 考察

本研究では、わが国の臨床現場における希少がん病理診断の正確性と、病理診断の変更に伴う治療方針への影響を、がん専門病院である国立がん研究センター中央病院を受診した骨・軟部腫瘍症例の 2 年間のレジストリ研究として検討した。

他院で病理診断がなされ、同一標本を国立がん研究センターの専門病理医が見直しを行った 628 例中、225 例（35.8%）で病理診断に何らかの変更が行われ、変更の内訳は不一致 153 例（24.3%）、特定 52 例（8.3%）、脱特定 20 例（3.2%）であった。これら病理診断の変更によって、治療方針が変更された症例は 91 例（14.5%）存在した。

今回の結果（病理診断不一致 24.3%）は、表 9 に示す欧州からの既報（重大な不一致 9%~19%）に比べて、一見不一致率が高いように見えるが、これは、既報においてはしばしば亜型違いなどを minor discrepancy（軽微な不一致）としているのに対し、本研究においては、病理学的な minor discrepancy というカテゴリーを採用せず、亜型違いもすべて病理学的「不一致」と分類したことも一因と推察される。実際、亜型違いでも治療方針に大きな変更をもたらすこともあり（pleomorphic liposarcoma から myxoid liposarcoma への変更による推奨薬剤の変更など）、病理診断の不一致が臨床病理学的に major か minor かという判断は、診断変更によって実際に生じた治療方針の変更を加味しないと正確にはわからず、病理診断名のみでは判断できない。したがって、今回採用した研究デザインは、診断変更が実臨床に与える影響をより精密に評価した判断基準を備えた解析方法である。今回の解析において、実際に治療方針に影響を及ぼした変更を重大な変更とみなし、病理診断に変更があったものの治療方針に影響がなかったものを軽微な変更とみなすなら、重大な変更は 14.5%、軽微な変更は 21.3%であり、概ね既報と合致している。

表 9. 海外からの報告

	Lurkin	Ray-Coquard	Thway	本研究
発表年	2010	2012	2014	2020
コホート	地域全数把握	地域全数把握	紹介症例	紹介症例
対象腫瘍	軟部肉腫	軟部肉腫	軟部肉腫	骨・軟部腫瘍
症例数	448	1457	288	628
完全一致	54%	56%	72%	64.2%
軽微な診	27%	36%	12%	21.3%

断 変 更				
重 大 な 診 断 変 更	19%	9%	16%	14.5%

Lurkin *et al.* BMC Cancer 2010, Thway *et al.* Sarcoma 2014, Ray-Coquard *et al.* Ann Oncol 2012.

今回の研究によって、我が国においても、希少がんの代表ともいえる骨・軟部腫瘍の病理診断においては、一般病院における病理診断と「骨軟部腫瘍専門病理診断医」の病理診断の間に、欧州とほぼ同じ 15%前後の重大な診断変更があることが明らかとなった。

フランスでは同様の状況を受けて、すべての肉腫症例を専門病理医が診断する中央病理診断制度が導入されており、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体系的に行っている。年間約 4,000 例の中央病理診断が行われており、2020 年 3 月の時点で、50,897 例の患者より 51,231 例の検体が病理診断され、60,560 サンプルが登録されている

(<https://rreps.sarcomabcb.org/>)。また、英国では、診療施設単位での症例集約化が実施されており、骨軟部腫瘍は限られた少数の専門施設で病理診断され治療される診療スタイルがとられている。一方、日本では、日本病理学会や国立がん研究センターによる幹旋や、病理医どうしの個人的な繋がりに基づく病理コンサルテーションが行われ、診断困難例に対する「骨軟部腫瘍専門病理診断医」のアドバイスが受けられる態勢が整えられている。

本研究は、二つのがん専門病院を受診した骨軟部腫瘍症例を対象とした研究であり、解析対象にバイアスが存在することは否定できない。たとえば、悪性腫瘍が疑われた症例の割合がきわめて高く、良性腫瘍や非腫瘍性疾患と診断された症例の見直し例は少ない。また、がん専門病院に紹介されてくるということは、他院で診断され、その診断名で一度は治療（ないし経過観察）受け、予想と異なる臨床像がみられたなど、何かしらその臨床経過に問題や不審な点があったという可能性もある。また、骨軟部腫瘍以外の希少がんに関しては未検討である。

病理診断の変更に伴う臨床的影響は、診断の変更のあった症例の半分で外科的治療ないし内科的治療方針の変更が必要であったことのインパクトは極めて大きいと考える。病理診断が適切に行われていないことは、すなわち、患者には“真”の診断に基づく適切な治療が実施できていないことを意

味する。適切な治療は、そもそもが“真”の診断を得ている前提に立った後のことであり、その前提が成り立たない状況では、がん治療医は、治療ガイドラインの遵守、薬剤の適正使用、副作用のマネージメントの習熟など治療の質を保ったり、その知識や技術を患者のために生かしていないことになる。

特に、個別化治療が確立している肉腫においては、例えば、軟部肉腫では横紋筋肉腫、骨腫瘍ではユーイング肉腫、骨肉腫といった、適切な外科的治療や内科的治療を必要とする腫瘍が存在し、正確な診断に基づくその腫瘍特異的な集学的治療が必要な腫瘍を適切に治療することは患者にとっての利益を最大化するために、また、限られた医療資源を効率的に活用する上でも重要である。今回の結果を踏まえ、肉腫における病理診断における現状を改善することは、不適切な医療の実施による“HARM (害)”を減らすことに繋がると考える。

E. 結語

希少がん病理診断の正確性を検証し、病理診断変更に伴う臨床的影響を評価することを目的として、国立がん研究センター中央病院を受診した骨軟部腫瘍症例 624 例 (628 検体) の病理診断見直し結果と、それによる治療内容の変更について検討した。他院病理診断と「骨軟部腫瘍専門病理診断医」による病理診断が一致したものは 628 例中 403 例 (64.2%) であり、225 例 (35.8%) で病理診断の何らかの変更がなされた。良悪性の判定が「骨軟部腫瘍専門病理診断医」の病理診断で変更されたものは 92 例 (14.6%) 存在した。病理診断の変更によって治療方針が変更された症例は 628 例中 91 例 (14.5%) 存在した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

本研究に関する発表なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費（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
「骨・軟部腫瘍紹介症例の病理診断に関する研究：九州大学病院」

研究分担者 小田 義直 九州大学形態機能病理 教授

研究要旨：

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した。その結果として、「持ち込み標本見直し研究」では、52例が解析対象症例となった。うち、診断一致は23例（44.2%）、脱特定は3例（5.7%）、特定は18例（34.6%）、不一致は8例（15.3%）であった。診断不一致の要因として、特殊補助診断法（遺伝子解析および専門的免疫染色）が30%を占めた。診断不一致症例中、治療変更があったと考えられるものが12例（46.1%）で、患者影響度大の治療変更は8例（30.7%）であった。

関連病院全例見直し研究では、対象症例は994例で、診断一致は843例、脱特定は37例、特定は10例、不一致は52例であった。関連病院で診断時に九州大学病院にコンサルトのあったコンサルト症例では、診断不一致の主要因は、特殊な補助診断法で35%を占め、コンサルトの無かった非コンサルト症例の診断不一致の要因は、組織像の解釈の違いが主であった。

以上より、本邦における骨軟部腫瘍の病理診断不一致は海外の既報とほぼ同等の結果であり、骨軟部腫瘍の病理診断の集約化は正確な診断を行う上で必要であると考えられた。骨軟部腫瘍患者に正しい治療選択を提供する上で、また、医療経済的意味からも症例の適切な集約化が求められる。

A. 研究目的

希少がんの診療において、正確な病理診断は極めて重要な位置を占める。一方、これまでに希少がんにおいては必ずしも適正な病理診断がなされていない可能性が国外で指摘されている。また、本邦において病理診断の不一致によりどの程度診療上の影響が見られるのかは未検証である。本研究では、希少がんの代表的グループである骨軟部腫瘍に関して病理診断の正確性（専門病理医と一般病理医の診断一致率）を専門機関と非専門機関の2種類の施設において見直しを行い、両者間の見直し結果と治療内容の変更について検討を行った。

B. 研究方法

本研究は、九州大学病院において前医の診断を再検討された症例を対象とした「持ち込み標本見直し研究」と、骨軟部腫瘍病理診断専門施設である九州大学形態機能病理の関連病院で診断された骨軟部腫瘍あるいは骨軟部腫瘍を鑑別診断とする症例を対象とした「関連病院全例見直し研究」の2つに分けて行った。当施設における倫理審査委員会を通過しており、同内容を遵守して研究を行った。

1. 研究対象

「持ち込み標本見直し研究」

平成30年度に九州大学に持ち込まれた外部施設標本のうち、前医で病理診断済みの間葉系腫瘍ないし間葉系腫瘍を鑑別診断とする症例を対象とした。病理診断のセカンドオピニオンを目的とした持ち込み標本や、既に九州大学病院にコンサルテーションされている症例は除外した。

「関連病院全例見直し研究」

平成31年度4月～令和元年9月に九州大学形態機能病理の関連病院8施設で病理診断された間葉系腫瘍を対象とした。

2. 評価方法

病理診断の変更は次の3カテゴリーに分類して行った。

特定：他院診断名に含まれる複数の腫瘍径のうち、特定の診断を当院で確定したもの

脱特定：他院で特定された診断名に対して、当院では特定を避けたもの

不一致：他院の与えた診断名と当院の診断名が特定と脱特定のいずれにも含まれなかったもの（亜型違いも含む）。

また、両研究のいずれにおいても病理診断の変更があった症例において、治療内容の変更を伴うと考えられる症例を抽出した。診断変更が治療変

更に及ぼす影響は、腫瘍整形外科医の判断のもとで取りまとめた。特に、診断変更により外科的追加治療が必要となったもの、内科的治療のレジメン変更、外科・内科的治療が不要になったものを患者への影響大と判断し、該当症例数を算出した。

医療経済に及ぼす影響としては保険収載された免疫染色および遺伝子解析を参考に免疫染色を1項目4000円、遺伝子解析を1項目2万円として算出した。

C. 研究結果

「持ち込み標本見直し研究」

52例が対象症例となった。うち良性が6例、中間群が5例、悪性が38例、分類不能が3例であった(表1)。診断変更の区分としては、診断一致は23例(44.2%)、脱特定は3例(5.7%)、特定は18例(34.6%)、不一致は8例(15.3%)であった。内容としては、特定では sarcoma から myxofibrosacoma、脱特定では spindle cell sarcoma から spindle cell tumor、不一致では clear cell sarcoma から perivascular epithelioid cell tumor への診断変更などが挙げられた。

表1. 診断変更の内訳

診断	一致	脱特定	特定	不一致	総計
他院で良性	5	0	0	1	6
当教室で良性	5	0	0	0	5
当教室で中間群	0	0	0	0	0
当教室で悪性	0	0	0	1	1
当教室で分類不能	0	0	0	0	0
他院で中間群	5	0	0	0	5
当教室で良性	0	0	0	0	0
当教室で中間群	5	0	0	0	5
当教室で悪性	0	0	0	0	0
当教室で分類不能	0	0	0	0	0
他院で悪性	12	3	16	7	38
当教室で良性	0	0	0	1	1
当教室で中間群	0	0	0	3	2
当教室で悪性	12	1	16	2	29
当教室で分類不能	0	2	0	1	3
他院で分類不能	1	0	2	0	3
当教室で良性	0	0	0	0	0
当教室で中間群	0	0	1	0	1
当教室で悪性	0	0	0	0	0
当教室で分類不能	1	0	1	0	2
総計	23	3	18	8	52

診断不一致の原因として、遺伝子解析を利用

しなかったものが10例、専門的免疫染色が利用できなかったものが6例、組織像の解釈の違いが9例、非専門的免疫染色項目の不足が2例、免疫染色結果の解釈の違いが2例であった。原因のうち特殊な補助診断法(遺伝子解析および専門的免疫染色)が占める割合は30%であった。

治療への影響としては、診断が一致しなかった症例のうち、治療変更があったと考えられるものが12例(46.1%)であった。患者への影響が大きいと思われる治療変更は8例(30.7%)であった。

免疫染色は計341項目施行されており、費用は136万4千円であった。遺伝子解析は計19項目施行され、費用は38万円であった。

「関連病院全例見直し研究」

994例が解析対象症例となった。関連病院の診断時点で九州大学形態機能病理にコンサルテーションを行った「コンサルト症例」と行わなかった「非コンサルト症例」の2グループに分類した。

非コンサルト症例は916例であり、良性が735例、中間群が14例、悪性が92例、分類不能が11例であった(表2)。診断一致は843例、脱特定は37例、特定は10例、不一致は52例であり、内容としては、特定では hemangioma から tufted angioma、脱特定では osteosarcoma から pleomorphic sarcoma、不一致では lipoma から nevus lipomatosus superficialis などが挙げられ、多くは良性から良性への診断変更であった。

表2. 非コンサルト症例の診断変更の内訳

診断	一致	脱特定	特定	不一致	総計
他院で良性	654	31	7	41	733
当教室で良性	654	29	7	0	690
当教室で中間群	0	0	0	1	1
当教室で悪性	0	0	0	1	1
当教室で分類不能	0	2	0	0	2
他院で中間群	95	1	1	7	104
当教室で良性	0	0	0	7	7
当教室で中間群	95	0	1	0	96
当教室で悪性	0	0	0	0	0
当教室で分類不能	0	1	0	0	1
他院で悪性	59	5	0	2	66
当教室で良性	0	0	0	0	0
当教室で中間群	0	0	0	0	0
当教室で悪性	59	4	0	2	65
当教室で分類不能	0	1	0	0	1
他院で分類不能	10	0	2	1	13

当教室で良性	0	0	1	1	2
当教室で中間群	0	0	0	0	0
当教室で悪性	0	0	1	0	1
当教室で分類不能	10	0	0	0	10
総計	818	37	10	51	916

コンサルト症例は 78 例であり、良性が 15 例、中間群が 6 例、悪性が 33 例、分類不能が 24 例であった(表 3)。診断一致は 31 例、脱特定は 1 例、特定は 32 例、不一致は 14 例であり、内容としては、特定では malignant tumor から malignant solitary fibrous tumor、脱特定では desmoid type fibromatosis から myofibroblastic lesion、不一致では smooth muscle tumor から dedifferentiated liposarcoma への変更が挙げられ、多くは良性でない腫瘍における診断変更であった。

表 3. コンサルト症例の診断変更の内訳

診断	一致	脱特定	特定	不一致	総計
他院で良性	7	0	2	6	15
当教室で良性	7	0	2	0	9
当教室で中間群	0	0	0	0	0
当教室で悪性	0	0	0	2	2
当教室で分類不能	0	0	0	1	1
他院で中間群	3	1	1	1	6
当教室で良性	0	0	0	1	1
当教室で中間群	3	0	1	0	4
当教室で悪性	0	0	0	0	0
当教室で分類不能	0	1	0	0	1
他院で悪性	15	0	15	3	33
当教室で良性	0	0	0	2	2
当教室で中間群	0	0	0	1	1
当教室で悪性	15	0	15	0	30
当教室で分類不能	0	0	0	0	0
他院で分類不能	6	0	14	4	24
当教室で良性	0	0	4	2	6
当教室で中間群	0	0	1	0	1
当教室で悪性	0	0	4	2	6
当教室で分類不能	6	0	5	0	11
総計	31	1	32	14	78

非コンサルト症例の診断不一致の原因として、専門的免疫染色が利用できなかったものが 1 例、組織像の解釈の違いが 86 例、非専門的な免疫染色

項目の不足が 2 例、免疫染色結果の解釈の違いが 9 例であり、遺伝子解析が利用できないことによる不一致は見られなかった。

コンサルト症例の診断不一致の原因としては、遺伝子解析が利用できなかったものが 12 例、専門的免疫染色が利用できなかったものが 16 例、組織像の解釈の違いが 9 例、非専門的な免疫染色項目の不足が 10 例であった。

非コンサルト症例の診断不一致の原因に特殊な補助診断法がほとんど含まれていなかったのに対し、コンサルト症例においては診断不一致の原因のうち特殊な補助診断法が占める割合は 35%であった。

治療への影響としては、非コンサルト症例の診断が一致しなかった 99 症例のうち、治療変更があったと考えられるものが 6 例 (6%) であり、患者への影響が大きいと思われる治療変更は 3 例 (3%) であった。コンサルト症例においては診断が一致しなかった 47 症例のうち、治療変更があったと考えられるものが 16 例 (35%) であり、患者への影響が大きいと思われる治療変更は 10 例 (21.2%) であった。

免疫染色は計 510 項目施行されており、うち非コンサルト症例が 12 項目、コンサルト症例が 498 項目であった。遺伝子解析は計 32 項目施行されており、うち非コンサルト症例が 1 項目、コンサルト症例が 31 項目であった。費用は非コンサルト症例が 6 万 8 千円、コンサルト症例が 261 万 2 千円であった。

D. 考察

本研究は本邦における希少がん病理診断の正確性を専門施設および非専門施設の両側面から評価した研究である。持ち込み標本見直し研究においては、臨床的理由から九州大学病院に標本持ち込みがなされた症例を対象とし、関連病院全例見直し研究においては非専門施設の骨軟部腫瘍病理診断全例を見直しており、臨床・病理両方の理由から、専門施設において再診断される症例を網羅したと言える。本研究の結果は、持ち込み標本見直し研究および関連病院全例見直し研究のコンサルト症例における診断が一致しかつた症例が、それぞれ 56%、60%であった点は、海外からの既報 (Lurkin et al. 2020, Ray-Coquard et al. 2012, Thway et al. 2014) の 28~46%という結果に類似しており、重大な不一致の割合も欧米の 15%と同等である。以上より、臨床および病理いずれの事由であっても骨軟部腫瘍病理診断専門施設において再診断を受けることにより患者に大きなメリットがあると考えられる。

本研究が国立がん研究センターで行われた研究と大きく異なる点として、地方に根差し医局を中

心とした医療が展開されている点が挙げられる。九州大学形態機能病理では、年間約 600-800 件程度の病理診断コンサルテーションを受け付けており、うち関連病院からの症例が 100 例程度含まれている。本研究のうち持ち込み標本見直し研究の結果と関連病院全例見直し研究のコンサルト症例の結果は概ね類似している。異なる点は、診断不一致のうち「特定」が、関連病院全例見直し研究のコンサルト症例に割合として多く、一方で「不一致」が少ない点が挙げられる。この違いが起る原因として、診断困難症例は医局の中心である大学病院において多くが確定診断され、治療されることが考えられる。十分な補助診断法を施行できない関連病院病理診断科は、診断早期に九州大学病院ないし九州大学形態機能病理に診断をコンサルトする傾向が強く、重大な診断不一致が起こりにくい一方で、関連病院内では多くの症例で不確定な診断に留めている。結果として、関連病院で確定診断された症例の多くは診断変更に至らず、治療選択の上でも患者への影響が小さい結果となっている。

また、医局を中心とした医療であるという点で、専門家に対するアクセシビリティが良好である点も、持ち込み標本見直し研究との結果が異なる原因となっている可能性がある。則ち、自施設で診断を完結しなくてよい環境が、専門施設へのコンサルテーションを促している可能性がある。

治療への影響の観点から言うと、持ち込み標本見直し研究と関連病院全例見直し研究のコンサルト症例の結果からは、骨軟部腫瘍の病理診断の変更が起こった場合は 30-40%程度に治療変更があり得るのに対して、関連病院の非コンサルト症例では 6%に留まった。患者への影響が大きな治療変更に関しても同様であり、それぞれ 20-30%と 3%であった。この結果から、十分なスキルを有すると思われる「骨軟部腫瘍専門病理診断医」が適切にコンサルテーションを行うことで、診断変更となり結果として治療変更に至る可能性がある症例を能率よく抽出出来ることが期待される。逆に、適切にコンサルテーションを行う能力を有する「病理診断専門医」を育成する体制が求められる。

医療経済的見積額は、骨軟部腫瘍の診断に必要とされたコストは、持ち込み標本見直し研究と関連病院全例見直し研究のコンサルト症例のいずれも 1 例当たり 3 万円程度であった。一方、関連病院全例見直し研究の非コンサルト症例に要するコストは 1 例当たり 72 円という結果となり、試薬を効率的に使用し、精度高い補助診断法を施行する観点からも、病理特殊検査拠点を造り一括して行う方が望ましいと思われる。

上記を踏まえ、骨軟部腫瘍診療における最も重要な起点としての病理診断の質を担保するためには、まず①「骨軟部腫瘍専門病理診断医」の質の向

上が必要であり、「骨軟部腫瘍専門病理診断医」のもとに適切な症例が速やかに集約され病理診断される②アクセスの良いコンサルテーションシステムと、症例を送り出す側の③非専門病理医の教育システムが求められ、それらを過度な施設負担なく運営するための④財政的な補填が望まれる。①に対しては、海外ではエキスパートパネルを行いお互いに同じ症例を診断しあうことで所謂「目合わせ」が行われている。同様の試みが日本国内でも病理医育成事業として展開されている。また、同事業が運営する e-learning や病理学会主導の病理診断講習会により③が推進されている状態である。②④に関しては現在、厚生労働省委託事業である希少がん対策ワーキンググループにより施設間ネットワークを構築中である。同時に、日本病理学会が運営する日本病理学会コンサルテーションシステムにおいて専門施設側に費用の支払いを行う体制が運用されている。

E. 結論

本邦における骨軟部腫瘍の病理診断不一致は海外の既報とほぼ同等の結果であり、骨軟部腫瘍の病理診断の集約化は正確な診断を行う上で必要であると考えられた。適正な治療選択する上で、また、医療経済的意味からも症例の適切な集約化が求められる。同時に、適切な集約化のためにはネットワークの構築と非専門家の教育も同様に必要と思われる。

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

1. Tsuruta S, Ohishi Y, Fujiwara M, Ihara E, Ogawa Y, Oki E, Nakamura M, **Oda Y**. Gastric hepatoid adenocarcinomas are a genetically heterogeneous group; most tumors show 'chromosomal instability,' but 'MSI' tumors do exist. Hum Pathol. 2019;88:27-38.
2. **Yamada Y**, Kohashi K, Kinoshita I, Yamamoto H, Iwasaki T, Yoshimoto M, Ishihara S, Toda Y, Itou Y, Koga Y, Hashisako M, Nozaki Y, Kiyozawa D, Kitahara D, Inoue T, Mukai M, Honda Y, Toyokawa G, Tsuchihashi K, Matsushita Y, Fushimi F, Taguchi K, Tamiya S, Oshiro Y, Furue M, Nakashima Y, Suzuki S, Iwaki T, **Oda Y**. Clinicopathological review of solitary fibrous tumors: dedifferentiation is a major cause of patient death. Virchows Arch. 2019;475(4):467-477.
3. Yamamoto H, Nozaki Y, Kohashi K, Kinoshita I, **Oda Y**. Diagnostic utility of

- pan-Trk immunohistochemistry for inflammatory myofibroblastic tumors. *Histopathology*. 2020;76(5):774-778.
4. Hirata M, Asano N, Katayama K, Yoshida A, Tsuda Y, Sekimizu M, Mitani S, Kobayashi E, Komiyama M, Fujimoto H, Goto T, Iwamoto Y, Naka N, Iwata S, Nishida Y, Hiruma T, Hiraga H, Kawano H, Motoi T, **Oda Y**, Matsubara D, Fujita M, Shibata T, Nakagawa H, Nakayama R, Kondo T, Imoto S, Miano S, Kawai A, Yamaguchi R, Ichikawa H, Matsuda K. Integrated exome and RNA sequencing of dedifferentiated liposarcoma. *Nat Commun*. 2019;10(1):5683.
 5. Ito T, Kaku-Ito Y, Murata M, Ichiki T, Kuma Y, Tanaka Y, Ide T, Ohno F, Wada-Ohno M, **Yamada Y**, **Oda Y**, Furue M. Intra- and Inter-Tumor BRAF Heterogeneity in Acral Melanoma: An Immunohistochemical Analysis. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec;20(24).
 6. Ito T, Takeda A, Fujiwara K, Hasegawa E, Nakao S, Ohishi Y, **Oda Y**, Yoshikawa H, Sonoda KH. Risk factors for failure of vitrectomy cell block technique in cytological diagnosis of vitreoretinal lymphoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(5):1029-1036.
 7. Miki M, Oono T, Fujimori N, Takaoka T, Kawabe K, Miyasaka Y, Ohtsuka T, Saito D, Nakamura M, Ohkawa Y, **Oda Y**, Suyama M, Ito T, Ogawa Y. CLEC3A, MMP7, and LCN2 as novel markers for predicting recurrence in resected G1 and G2 pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Med*. 2019;8(8):3748-3760.
 8. Murayama R, Nishie A, Hida T, Baba S, Inokuchi J, **Oda Y**, Honda H. Uptake of 18F-FDG in Adrenal Adenomas Is Associated With Unenhanced CT Value and Constituent Cells. *Clin Nucl Med*. 2019;44(12):943-948.
 9. Souzaki R, Kawakubo N, Matsuura T, Yoshimaru K, Koga Y, Takemoto J, Shibui Y, Kohashi K, Hayashida M, **Oda Y**, Ohga S, Taguchi T. Navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for hepatoblastoma patients. *Pediatr Surg Int*. 2019;35(5):551-557.
 10. Tsuda Y, Hirata M, Katayama K, Motoi T, Matsubara D, **Oda Y**, Fujita M, Kobayashi H, Kawano H, Nishida Y, Sakai T, Okuma T, Goto T, Ogura K, Kawai A, Ae K, Anazawa U, Suehara Y, Iwata S, Miyano S, Imoto S, Shibata T, Nakagawa H, Yamaguchi R, Tanaka S, Matsuda K. Massively parallel sequencing of tenosynovial giant cell tumors reveals novel CSF1 fusion transcripts and novel somatic CBL mutations. *Int J Cancer*. 2019;145(12):3276-3284.
 11. Yoshimura M, Kinoshita Y, Hamasaki M, Matsumoto S, Hida T, **Oda Y**, Iwasaki A, Nabeshima K. Highly expressed EZH2 in combination with BAP1 and MTAP loss, as detected by immunohistochemistry, is useful for differentiating malignant pleural mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia. *Lung Cancer*. 2019;130:187-193.
 12. Horii Y, Yamamoto H, Nozaki Y, Fujiwara M, Taguchi K, Nishiyama K, Nakamura S, **Oda Y**. Colorectal diffuse large B-cell lymphoma: molecular subclassification and prognostic significance of immunoglobulin gene translocation. *Hum Pathol*. 2020;96:67-78.
 13. Okumura Y, Kohashi K, Tanaka Y, Kato M, Maehara Y, Ogawa Y, **Oda Y**. Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin pathway in combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: significant correlation between p-4E-BP1 expression in cholangiocarcinoma component and prognosis. *Virchows Arch*. 2020; accepted
 14. Tsuruta S, Kohashi K, **Yamada Y**, Fujiwara M, Koga Y, Ihara E, Ogawa Y, Oki E, Nakamura M, **Oda Y**. Solid-type poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach: Deficiency of mismatch repair and SWI/SNF complex. *Cancer Sci*. 2020;111(3):1008–1019.
 15. Yoshimoto M, **Yamada Y**, Ishihara S, Kohashi K, Toda Y, Ito Y, Yamamoto H, Furue M, Nakashima Y, **Oda Y**. Comparative Study of Myxofibrosarcoma With Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma: Histopathologic and Clinicopathologic Review. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(1):87-97.
 16. Basturk O, Weigelt B, Adsay V, Benhamida JK, Askan G, Wang L, Arcila ME, Zamboni G, Fukushima N, Gultarte-Mérida R, Da Cruz Paula A, Selenica P, Kumar R, Pareja F, Maher CA, Scholes J, **Oda Y**, Santini D, Doyle LA, Petersen I, Flucke U, Koelsche C, Reynolds SJ, Yavas A, Deimling AV, Reis-Filho JS, Klimstra DS. Sclerosing epithelioid mesenchymal neoplasm of the pancreas - a proposed new entity. *Mod Pathol*. 2020; 33 (3):456-467.
 17. Ito T, Kaku-Ito Y, Murata M, Furue K, Shen C, **Oda Y**, Furue M. Immunohistochemical BRAF V600E Expression and Intratumor BRAF V600E Heterogeneity in Acral Melanoma: Implication in Melanoma-Specific Survival. *J Clin Med*. 2020;9(3).
 18. Narazaki T, Shiratsuchi M, Matsushima T, Tsuda M, Tsukamoto Y, Muta H, Masuda T, Kimura D, Takamatsu A, Yamamoto H, **Oda Y**, Miyoshi H, Ohshima K, Matsuda Y, Sakamoto R, Nakashima Y, Ogawa Y. Clinico-pathological Characteristics of Primary Adrenal Lymphomas - Potential Efficacy of Autologous Stem Cell Transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2020; 1-3.
 19. Ohmura H, Ito M, Uchino K, Okada C, Tanishima S, Yamada Y, Momosaki S, Komoda M, Kuwayama M, Yamaguchi K,

- Okumura Y, Nakano M, Tsuchihashi K, Isobe T, Ariyama H, Kusaba H, **Oda Y**, Akashi K, Baba E. Methylation of drug resistance-related genes in chemotherapy-sensitive Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. *FEBS Open Bio.* 2020; 10(1):147-157.
- 2 0. Ueda T, Koga Y, Yoshikawa H, Tanabe M, Yamana K, Oba Y, Nakashima K, Ono H, Ichimura T, Hasegawa S, Kato W, Kobayashi T, Nakayama H, Sakai Y, Yoshitake T, Ohga S, **Oda Y**, Suzuki S, Sonoda K, Ohga S. Survival and Ocular Preservation in a Long-Term Cohort of Japanese Patients With Retinoblastoma. *BMC Pediatr.* 2020; 20(1):37.
- 2 1. Yahiro K, Matsumoto Y, **Yamada H**, Endo M, Setsu N, Fujiwara T, Nakagawa M, Kimura M, Shimada E, Okada S, **Oda Y**, Nakashima Y. Activation of TLR4 Signaling Inhibits Progression of Osteosarcoma by Stimulating CD8-positive Cytotoxic Lymphocytes. *Cancer Immunol Immunother.* 2020; accepted.
- 2 2. Izuwa A, Toyokawa G, Shoji F, Yamazaki K, Momosaki S, Furuya K, **Yamada Y**, **Oda Y**, Takeo S. First Case of a Primary Lung Granulosa Cell Tumor With a Mutation in the Forkhead Box L2 Gene. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(5):e100-e102
- 2 3. Yorita K, Togashi Y, Nakagawa H, Miyazaki K, Sakata S, Baba S, Takeuchi K, Hayashi Y, Murakami I, Kuroda N, **Oda Y**, Kohashi K, **Yamada Y**, Kiyozawa D, Michal M, Michal M. Vocal cord inflammatory myofibroblastic tumor with mucoid deposits harboring TIMP3-ALK fusion: A potential diagnostic pitfall. *Pathol Int.* 2019; 69(6):366-371.
- 2 4. Iwasaki T, Kohashi K, Ohno M, Taguchi T, **Oda Y**. Establishment and Characterization of a Novel Primitive Yolk Sac Tumour Cell Line, C587. *Anticancer Res.* 2020; 40(2):759-766.
- 2 5. Toya M, **Yamada Y**, Yokoyama R, Taguchi K, Nabeshima K, Isayama T, **Oda Y**. Dedifferentiated Low-Grade Central Osteosarcoma With Extensive Cystic Change Initially Treated as a Simple Bone Cyst. *Pathol Res Pract.* 152832 2020 Jan.
2. 学会発表
1. 山元 英崇、野崎 優衣、孝橋 賢一、田口 健一、**小田 義直**: 炎症性筋線維芽細胞腫瘍における pan-TRK 免疫組織化学染色の診断的有用性 第 108 回日本病理学会, 2019.5.9-11(5.9), 東京
2. 吉本 昌人、**山田 裕一**、石原 新、孝橋 賢一、戸田 雄、伊東 良広、山元 英崇、古江 増隆、中島 康晴、**小田 義直**: 粘液線維肉腫の臨床病理学的検討: 未分化多形肉腫様変化 第 108 回日本病理学会, 2019.5.9-11(5.9), 東京
3. 山下 享子、孝橋 賢一、**山田 裕一**、赤塚 慎也、**小田 義直**: 脱分化型脂肪肉腫において MDM2/HMGA2 の増幅比率は予後と相関する 第 108 回日本病理学会, 2019.5.9-11(5.9), 東京
4. 吉村 雅代、木下 義晃、濱崎 慎、松本 慎二、樋田 知之、**小田 義直**、岩崎 昭憲、鍋島 一樹: 悪性胸膜中皮腫の診断における EZH2 高発現の応用: BAP1、MTAP 免疫染色との併用の有用性 第 108 回日本病理学会, 2019.5.9-11(5.11), 東京
5. **小田 義直**: シンポジウム: 良性および中間悪性骨腫瘍の病理診断における分子遺伝学的アプローチ 第 92 回日本整形外科学会学術総会, 2019.5.9-12(5.12), 横浜
6. 山元 英崇、仲正 喜、野上 美和子、大久保 文彦、**小田 義直**: ワークショップ: 軟部肉腫と希少がんの細胞診—軟部肉腫をモデルとして希少がんの細胞診の在り方を考える—骨軟部肉腫と希少がんの細胞診: 病理医の立場から 第 60 回日本臨床細胞学会春期大会, 2019.6.7-9(6.9), 東京
7. 石原 新、**山田 裕一**、岩崎 健、吉本 昌人、戸田 雄、伊東 良広、孝橋 賢一、山元 英崇、中島 康晴、**小田 義直**: 未分化多形肉腫における PD-L1 と IDO-1 の発現の検討 第 52 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2019.7.11-12(7.11), 川越
8. 孝橋 賢一、山元 英崇、**山田 裕一**、木下 伊寿美、**小田 義直**: 後腹膜脂肪肉腫の組織診断とその鑑別 第 52 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2019.7.11-12(7.12), 川越
9. 戸田 雄、孝橋 賢一、**山田 裕一**、吉本 昌人、石原 新、伊東 良広、岩崎 健、山元 英崇、藤原 稔史、薛 宇孝、遠藤 誠、松本 嘉寛、中島 康晴、馬渡 正明、**小田 義直**: 骨肉腫における PDL1 と IDO1 の発現 第 52 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2019.7.11-12(7.12), 川越
- 1 0. 木村 敦、松本 嘉寛、山元 英崇、藤原 稔史、石原 新、福島 俊、遠藤 誠、薛 宇孝、八尋 健一郎、島田 英二郎、松延 知哉、**小田 義直**、中島 康晴: 骨巨細胞腫の骨分化における Wnt/ β -catenin 経路の役割についての検討 第 52 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2019.7.11-12(7.12), 川越
- 1 1. 藤本 翔大、桑田 理左、小嶋 健太、野中 修一、北里 謙二、奥村 幸彦、上里 梓、瀧澤 克実、田口 健一、横山 良平、**小田 義直**: 粘膜型脂肪肉腫 9 例の細胞学的検討 第 35 回日本臨床細胞学会九州連合学会, 2019.7.20-21(7.20), 宮崎
- 1 2. 木下 伊寿美、孝橋 賢一、**山田 裕一**、山元 英崇、**小田 義直**: Hormone receptor-associated low-grade myoepithelial tumor: SMARCB1/INI1 欠失軟部腫瘍の 14 症例 第 78 回日本癌学会学術総会, 2019.9.26-28(9.26), 京都
- 1 3. 仲正 喜、山元 英崇、大久保 文彦、野上 美和子、**小田 義直**: 骨軟部細胞診の新しい報告様式の提言—特に骨巨細胞性病変を例

に— 第 58 回日本臨床細胞学会秋期大会,2019.11.16-17(11.16),岡山

- 1 4. **Yoshinao Oda** Diagnostic and therapeutic implication of molecular pathology in soft tissue sarcomas. Breakout Session-Advances in Solid Tumor (Invited lecture) AMP Global Congress on Molecular Pathology May 16-18 (May 16) 2019, Hong Kong, China
- 1 5. Kohashi K, Yamamoto H, **Yamada Y,Oda Y**: Parosteal osteosarcoma before growth plate
- 1 6. Closure. The International Skeletal Society 2019 Meeting(Members' Meeting) 2019.9.7-10(9.9), Vancouver, BC, Canada
- 1 7. **Yamada Y**, Yamamoto H ,Kohashi K, **Oda Y**: Giant cell tumor with extensive cartilaginous differentiation after denosumab therapy. The International Skeletal Society 2019 Meeting(Members' Meeting) 2019.9.7-10(9.9), Vancouver, BC, Canada
- 1 8. Yamamoto H, Ishihara S, Kohashi K, Setsu N,Matsumoto Y,**Oda Y**. Secondary malignant giant cell tumor lacking H3F3A mutation. The International Skeletal Society 2019 Meeting(Members' Meeting)

2019.9.7-10(9.9), Vancouver, BC, Canada

- 1 9. **Yoshinao Oda** New entities of soft tissue tumors, which would be appear upcoming WHO classification_(Invited lecture) Session 3: Thorax, Soft Tissue & Bone
- 2 0. Pathology (3F, London Hall) 11th Asia Pacific IAP Congress, Oct 11-14 (12),2019 Hefei, China
- 2 1. **Yoshinao Oda** Bone Tumor Pathology_(Invited lecture)_Japan-IAP Special: 1st Session, "Topic: _Challenging Cases in Surgical Pathology"11th Asia Pacific IAP Congress, Oct 11-14 (14),2019 Hefei, China

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

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の中央病理診断に関する研究」

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：

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。レジストリされ中央病理診断が行われた534症例中、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、並びに、アジュバント治療の適応外のPDGFRA D842V変異GIST症例の各々約40%の患者が、中央病理診断で推奨される治療に変更されていなかった。

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、病理診断の集約化を進めるべきかについては議論がある。そもそも、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GISTの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、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を、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

「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GISTの病理診断の専門医が、HE染色に加え、KIT, DOG1, Desmin, S100等の免疫組織染色とKIT・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、

参加施設のGISTの診療実態、GIST診療ガイドラインの遵守意識、中央病理判定で非GISTと診断された場合にイマチニブ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、匿名化した集積データや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

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;具体的には、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、高リスク以外の低いリスクに分類された（アジュバント治療適応外）。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免疫染色陰性或いは弱陽性、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特徴的であった。則ち、診断不一致の要因としては、KITの免疫染色の判断（陽性基準や染色方法）の相違、DOG-1染色やKIT・PDGFRA遺伝子変異検索がなされていないことが主原因と推測された。これら診断に必要な検査は、KIT・PDGFRA遺伝子解析が、保険で一部のexonの解析しかカバーできない額しか補填されないことを除いて、全て保険診療内で行える範囲であった（但し、本研究では非GIST症例の場合、他の腫瘍である確定のために、特殊免疫染色や遺伝子解析をしているが、今回はこの費用は計上し

ていない)。

中央病理診断レポート返却後に、STAR ReGISTry研究参加病院での診療変化を評価し、中央病理診断に基づき各施設での治療方針が変わったかを検討した。中央病理診断で非GISTと診断され、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%)はその後もアジュバント治療を継続していた。また、GIST診療ガイドラインでアジュバント治療が推奨されないPDGFRA (D842V) 変異を持ちその時点でアジュバント治療を受けていた8症例に対しても、5例ではアジュバント治療を中止されたが、3例(約40%)は継続された。wild-type GIST (KIT・PDGFRA遺伝子変異がないGIST) と中央病理診断された症例では治療変更は認めなかった(wild-type GISTに対しては、専門家はアジュバント治療を進めないが、現時点でガイドラインにはその記載が無い)。

D. 考察

高リスクGISTに対して、ガイドラインは3年間のイマチニブアジュバント治療を推奨しているが、本STAR ReGISTry研究参加施設では、高リスクGISTに対するアジュバント治療が81%の患者で行われていた。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、GIST診療ガイドラインの遵守率は高かった。

病理診断の精度に関しては中央病理診断で約4%がGIST以外の腫瘍と診断された。この値は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%) よりも相対的に良い結果であったが、関連する要因を考えると必ずしも有意な差があるとは言えない。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ものと推測された。診断不一致の主要因と考えられるKIT免疫染色が弱陽性又は陰性時の診断は、DOG-1染色やKIT・PDGFRA遺伝子変異検索で補填可能で、同時にこれら検査は、ある程度まで保険でカバーされている。従って、一般病院で、保険収載された免疫染色や遺伝子変異検査をすることで、或る程度の精度でGISTは正確に診断可能と考えられた。

中央病理診断をした際のGIST患者の増減をみると、フランスの全例登録データの報告(Perrier L et al. PLoS One. 13:e0193330, 2018.) では、8190例の肉腫関連腫瘍の中央病理診断で、Local hospitalsでGISTと診断された360例中34例(9.0%)が非GISTと診断され除外され、逆にGIST以外の肉腫と診断された2065例中6例(0.3%)がGISTと診断され追加されている。Blay-JV教授から個人的に提供された、同登録の2019年にアップデートされた集計結果では、Local hospitalsでGISTと診断された632例中137例(17.8%)が非GISTと診断され、逆

にGIST以外の肉腫と診断された7421例中36例(0.5%)がGISTと診断されていた。則ち、GISTの中央病理診断をすることで、適正なGIST症例にGISTとして必要な治療(アジュバント治療)が提供できるだけでなく、それ(高額な分子標的治療薬)が必要な症例数は減少することが示唆された。

GIST診療ガイドラインを遵守していると答えた施設でも、約40%の患者で、中央病理診断が返却されても、その結果は診療に反映されず治療変更が行われていなかった。このことは、単に中央病理診断をしてその結果を報告するだけでは、患者に診療ガイドラインに合った適正な医療を提供できる訳ではないことが示唆される。

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、94例(18%)が、高リスク以外(アジュバント治療適応外)のGISTと診断された。中央病理診断でイマチニブアジュバント治療の適応外と診断され、一般病院では、約40%の患者でアジュバント治療変更が行われていなかった。

F. 健康危険情報

なし

(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)

1. **Clinical Pharmacology & Therapeutics** 2020; Feb 29. Epub Okuma HS, Yonemori K, Kawai A, Nishida T, et al. MASTER KEY Project: Powering Clinical Development for Rare Cancers through a Platform Trial.
2. **Gastric Cancer**. 2019; 23(1): 118-125. Nishida T, Sakai Y, Takagi M, Ozaka M, Kitagawa Y, et al. Adherence to the guidelines and the pathological diagnosis of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world.
3. **Ann Surg Oncol** 2019; 26(3): 829-835. Nishida T, Cho H, Hirota S, Masuzawa T, Chiguchi G, Tsujinaka T, et al. Clinicopathological features and prognosis of primary GISTs with tumor rupture in the real world.
4. **Ann Surg Oncol**. 2019;26(6):1669-1675. Nishida T, Hølmek T, Raut CP, Rutkowski P. Defining Tumor Rupture in Gastrointestinal Stromal Tumor.
5. **Ann Surg Oncol**. 2019;26(Suppl 3):684-685. Nishida T, and Rutkowski P. The Importance of Defining Tumor Rupture in GIST Prior to Research.

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

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）

「希少がん対策ワーキンググループによる専門施設情報公開による影響分析」

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：

希少がんの集約化に関する議論は続いているが、集約化の推進は容易ではない。厚生労働省の希少がん医療・支援のあり方に関する検討会報告書では、専門施設の情報公開による「必要な集約化」を推進するとの記載があり、これに基づき希少がん対策ワーキンググループでは専門施設の同定と情報公開を実施してきた。本研究においては、院内がん登録全国集計データを活用して専門施設における治療割合の推移を観察することで、情報公開による集約化が果たして起こるのかの検証を行った。結果、専門施設での治療患者の割合は、四肢軟部肉腫においてはわずかな増加がみられ、眼腫瘍においては不変であった。則ち、情報公開が集約化を推進する効果は存在するが、その大きさからは非常に限定的であった。集約化の方向性は、何施設に集約化するのかといった集約化の程度と、対象とする疾患・状態の範囲といった議論を丁寧に進めるとともに、その経過を注意深く継続的に観察して軌道修正しながら進めていく必要がある。

A. 研究目的

希少がんは数が少ないために医療提供側が経験する機会は限られ、専門家が育ちにくい。そのため、医療提供体制を考える上では集約化の議論は避けて通れない。一方で、集約化は患者アクセスを制限することになり、同時に、一般医療者が貴重な症例を経験する機会を失うことにつながる、といったリスクが考えられるため、集約化を推進するには慎重な検討と相当の覚悟が必要となる。また、集約化といってもその度合いは全国で何か所とするのか、どの範囲の疾患を対象とするのかなど詳細を調整してはじめて具体化できる。

平成 27 年 8 月に発行された厚生労働省の「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会」報告書では「がん情報サービスのホームページ等を利用した的確な、疾患や病院等に関する情報を提供することにより、患者が容易に専門的な医療機関を見つけられる環境を整備し、必要な集約化を促す」こととした。集約化の手始めに、情報を患者に提供して患者が自ら専門施設を選ぶことで、無理なく自然な集約化を提案したといえる。

実際には、初期には厚生労働省委託事業、後に厚生労働省の指定する希少がん中央機関の活動として、個別の希少がんを対象として診療提供体制を検討する「希少がん対策ワーキンググループ」が設置された。対象としてま

ず平成 28 年 3 月から四肢（表在体幹）の軟部肉腫に関して、10 月から眼腫瘍についての検討がそれぞれ分科会として行われている。各分科会では情報公開に適する専門施設の基準・条件、および情報公開項目を設定し、それらを提示したうえで施設が自由参加で情報公開に参加するようにした。そのような形で検討をした結果、2017 年 12 月に四肢軟部肉腫の専門施設 53 施設、2018 年 9 月に眼腫瘍の専門施設 60 施設についての情報公開がなされた。

本研究は、この背景をもとに当初の仮説として考えられていた自然な集約化が起こっているのかについて、経時的にこれらの専門施設に患者が集まっているのかを、院内がん登録宣告集計データを使って検証することを目的とする。

B. 研究方法

（データ源）

院内がん登録は我が国におけるがん医療の実態把握と質の向上を目的として、がん診療連携拠点病院等の指定要件として行われ、2007 年症例からは国立がん研究センターにおいてデータが集積されている。2016 年以降はがん登録等の推進に関する法律により専門施設および地域の中心的施設の努力義務として拡大された。データの活用については、法

律の施行前は都道府県がん診療連携拠点病院連絡協議会がん登録部会によって承認された院内がん登録全国集計データ利用規定に従い、2016年以降は法律に基づき、国立がん研究センターが「全国規模で収集し（中略）がん統計等の算出等を行うことにより、専門的ながん医療を提供する医療機関の実態把握」すると記された「院内がん登録の実施にかかる指針」に従った。本研究はこれらを根拠に2014年～2018年の院内がん登録全国集計データを解析した。

（解析方法）

解析は国立がん研究センターに集積されている院内がん登録全国集計（2014年から2018年）を用いた。推移を計算するために分母をそろえる必要性から5年間すべての年でデータ提出を行っているがん診療連携拠点病院等の症例を対象とした。集計はこれらの施設全体における初回治療開始症例を分母とし、四肢軟部肉腫、眼腫瘍症例数の、これら専門施設での治療割合の動きを検討した。四肢軟部肉腫、眼腫瘍の抽出は、院内がん登録のICD-O-3の局在コード、組織型コードを使い、これらのがん種の専門施設情報公開時の症例数報告と同じコードのリストを用い、新規に治療開始された症例の件数を対象として集計した。

C. 研究結果

四肢軟部肉腫の専門施設についての解析では、5年間連続でデータのある施設は693施設（途中2016年より、医療機関の組織再編により施設数が1施設増えている）であった。これらの施設の中で、専門施設における治療割合は、2014年が55.5%で最小、2018年が58.8%と最大であった。これらの693施設における症例数は、2014年の1644例から2018年には1976例に増えている（表1）。この間の経年患者数変化を見ると、専門施設に四肢軟部肉腫患者が集約化しているとは必ずしも言えない。しかし、初年（2014年）と最終年（2018年）のみを比較すると、専門施設における治療数の増加（913例→1162例）が、非専門施設での増加をやや上回っている。軟部肉腫の部位（上肢、下肢、表在体幹）別の推移に関しては、上肢が微増、下肢は2015年から一定で、表在体幹が増加している。

一方で眼腫瘍については、眼腫瘍の種類毎にカバー率は異なる。眼瞼以外の眼腫瘍については、2014年～18年では、専門施設にお

ける治療割合は、51.9～56.4%であり、最大割合を示した年は2016年で、一方、最新年である2018年は53.4%であった（表2）。眼瞼癌は専門施設における治療割合は26.5%～27.6%であり、最大は27.6%の2018年であったもののその差は各年の変動に比較して小さい。

D. 考察

以上により2017年12月に四肢軟部肉腫の専門施設53施設、2018年9月に眼腫瘍の専門施設60施設についての情報公開がなされたことが専門施設への集約化が進んだのかどうかの検証を行った。四肢軟部肉腫と眼腫瘍の専門施設カバー率の対比からは、四肢軟部肉腫においてはカバー率の上昇が観察されるもののその上昇幅はあまり大きくないことから、情報公開の影響は存在したとしてもわずかであると考えられる。また、2020年2月には四肢軟部肉腫の専門施設による今後の検討を行う会が行われたが、現場の実感としては変化を感じたとの意見は聞かれなかった。眼腫瘍については、大きな動きがみられていないが、情報公開が2018年9月であることから影響がデータでは表れていない可能性がある。また、一方で肉腫よりも数が少ないために情報公開の影響が少ない可能性も否定できない。

四肢軟部肉腫の専門施設治療割合の推移からは、情報公開のみによる急激な集約化は起こりづらいと考えられる。また、初回の公開は話題になりやすいが、ただ情報公開で同程度の増加を維持することは困難であろうと考えられる。専門施設の情報公開が、患者の施設選択に限定的な影響持たない可能性として、①. ホームページによる専門施設の情報公開は、検索エンジンで好位置に載っておらず、患者が探し当てられない可能性、②. 希少がんに関連する情報を豊富に提供できる本格的な「希少がん相談支援の場」が少ないこと、或いは、そこに一般のがん相談支援センターから繋がらない可能性がある。現状のままでは今後適正な集約化が加速するとは考えづらい。

E. 結論

現状の方法による情報公開のみによる観察可能な集約化は起こりづらい。情報の活用を推進する仕組みの構築は継続的に進めるとして、一定の必要な集約化は何かということに

ついでにコンセンサスの形成など、多方面からのアプローチが最適な診療提供体制についても必要であると考えられる。

F. 健康危険情報
該当なし

G. 研究発表

1. Nagumo Y, Kojima T, Shiga M, Kojo K, Tanaka K, Kandori S, Kimura T, Kawahara T, Kawai K, Okuyama A, Higashi T, Nishiyama H
Clinicopathological features of malignant urachal tumor: A hospital-based cancer registry data in Japan. International Journal of Urology 2020 Feb;27(2):157-162.
2. Okuyama A, Higashi T. Usability of clinical information in discharge summary data in the diagnosis

procedure combination survey for cancer patients. International Journal of Environmental Research and Public Health 2020;14;17(2)

3. Tanaka K, Kandori S, Nitta S, Chihara I, Kojo K, Nagumo Y, Kimura T, Kojima T, Kawai K, Okuyama A, Higashi T, Nishiyama H. Characteristics of penile cancer in Japan: An analysis of nationwide hospital-based cancer registry data. Int J Urol. 2020 doi: 10.1111/iju.14247. [Epub ahead of print]

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

(資料)

資料名 表1 四肢軟部肉腫の症例分布(2014～18年継続集計施設における症例中での専門施設割合)

(2017年末に初めての専門施設情報公開)

		初回治療：					治療後	該当
施設種		上肢	下肢	表在体幹	うち IV期	合計値	初診	施設数
2014	全体	258	977	409	152	1644	503	692
	専門施設	146	562	205	97	913	255	60
	割合	56.6%	57.5%	50.1%	63.8%	55.5%	50.7%	
2015	全体	266	962	482	147	1710	548	692
	専門施設	150	606	208	80	964	290	60
	割合	56.4%	63.0%	43.2%	54.4%	56.4%	52.9%	
2016	全体	266	951	475	158	1692	520	693
	専門施設	158	589	231	91	978	271	60
	割合	59.4%	61.9%	48.6%	57.6%	57.8%	52.1%	
2017	全体	283	979	471	154	1733	592	693
	専門施設	158	621	218	91	997	283	60
	割合	55.8%	63.4%	46.3%	59.1%	57.5%	47.8%	
2018	全体	287	1087	602	121	1976	624	693
	専門施設	167	670	325	76	1162	317	60
	割合	58.2%	61.6%	54.0%	62.8%	58.8%	50.8%	

資料

資料名 表2 眼腫瘍専門施設による分布（情報公開 2018年9月）

年度	施設種	網膜芽細胞腫	眼内悪性黒色腫	眼内リンパ腫	角結膜リンパ腫	角結膜扁平上皮癌	角結膜悪性黒色腫	眼窩リンパ腫	涙腺癌	眼瞼癌	眼瞼以外計	合計	該当施設数
2014	全施設	96	88	33	174	70	21	287	36	1696	805	2501	467
	専門	72	53	9	88	28	12	136	20	454	418	872	50
	割合	75.0%	60.2%	27.3%	50.6%	40.0%	57.1%	47.4%	55.6%	26.8%	51.9%	34.9%	
2015	全施設	105	101	32	185	88	33	334	59	1688	937	2625	459
	専門	76	61	17	89	42	18	152	32	455	487	942	53
	割合	72.4%	60.4%	53.1%	48.1%	47.7%	54.5%	45.5%	54.2%	27.0%	52.0%	35.9%	
2016	全施設	118	78	56	198	77	31	354	44	1995	956	2951	497
	専門	92	53	27	114	43	17	170	23	547	539	1086	52
	割合	78.0%	67.9%	48.2%	57.6%	55.8%	54.8%	48.0%	52.3%	27.4%	56.4%	36.8%	
2017	全施設	128	102	68	184	94	35	397	63	1841	1071	2912	498
	専門	98	63	20	98	49	20	186	34	488	568	1056	52
	割合	76.6%	61.8%	29.4%	53.3%	52.1%	57.1%	46.9%	54.0%	26.5%	53.0%	36.3%	
2018	全施設	125	90	76	256	91	28	424	61	1928	1151	3079	509
	専門	97	51	20	160	56	13	187	31	533	615	1148	53
	割合	77.6%	56.7%	26.3%	62.5%	61.5%	46.4%	44.1%	50.8%	27.6%	53.4%	37.3%	