

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

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小寺 泰弘

平成30（2018）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
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	----- 1
小寺 泰弘	
II. 分担研究報告	
1. 脳腫瘍のガイドライン作成に関わる研究	-----12
小寺 泰弘、杉山 一彦（研究協力者）	
2. 泌尿器悪性腫瘍における希少癌及び希少組織型に対する	-----14
診療ガイドライン作成に向けた基盤構築に関わる研究	
小寺 泰弘、西山 博之（研究協力者）、神波 大己（研究協力者）	
3. 進行固形腫瘍患者におけるDNAミスマッチ修復機能欠損検査ガイドライン	-----16
作成に関わる研究	
室 圭	
4. 日本癌治療学会ガイドライン統括・連絡委員会の活動と「希少癌診療ガイ	-----19
ドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上」との連携に資する研究	
藤原 俊義	
5. 希少がんの診療実態に基づく希少がん診療ガイドライン作成支援に	-----21
関する研究	
川井 章	
6. 希少癌の集合体である骨軟部肉腫に対する診療ガイドライン作成に向けた	-----23
基盤構築に関する研究	
川井 章、西田 佳弘（研究協力者）	
7. 希少癌ガイドラインで取り扱うべき希少癌に関する調査研究	-----25
小田 義直、小寺 泰弘、藤原 俊義	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----28

## 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

研究代表者

小寺 泰弘 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 教授

## 研究要旨

希少癌の中からガイドラインが作成されておらず、かつ需要が高いと思われる癌種を様々な方法で検索し、それら疾患についてその領域の診療にあたっている各臓器別学会・研究会に働きかけて、診療ガイドラインの作成を促し、作成委員会費用などを提供するのが本研究の主な目的である。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が、いくつかのガイドラインの作成から得られた教訓を生かし、エビデンスや情報は少ない希少癌におけるガイドライン作成の方法論を確立することも副次的な目的である。各学会のガイドライン委員長と連携することで、いくつかのガイドラインの作成支援を開始することができた。特に期間内に完成に至った小児上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)診療ガイドラインは、希少癌ガイドライン作成の方法論の確立という観点からも意義のあるものであった。また、今年度は DNA ミスマッチ修復機能欠損を有する希少癌フラクションに関わる検査法確立のガイドライン作成グループの設立にも関わった。

## 研究分担者

室 圭（愛知県がんセンター・中央病院・部長）  
藤原 俊義（岡山大学・歯歯薬学総合研究科・教授）  
川井 章（国立がん研究センター・中央病院・医長）  
小田 義直（九州大学・医学研究院・教授）

## 研究協力者

杉山 一彦（広島大学・医学部附属病院・教授）  
西山 博之（筑波大学・医学医療系・教授）  
神波 大己（熊本大学・大学院生命科学研究部・教授）  
西田 佳弘（名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授）  
安藤 雄一（名古屋大学・医学部附属病院・教授）  
丹生 健一（神戸大学・大学院医学研究科・教授）  
廣田 誠一（兵庫医科大学・医学部・教授）  
橋口 陽二郎（帝京大学・医学部・教授）

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というものがある。希少癌は診療に必要な情報に乏しいために、診断された場合に患者側のみならず医療者側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、治療開発も推進しにくいいため、治療方針の立案に必要なエビデンスも少ない。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、その治療方針を探ることになり、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。また、切除不能、再発の場合には薬物療法が必要となるが、多くの希少癌においては一次治療において、あるいは二次治療以降において保険収載されている薬物が存在しない。さらに小児腫瘍においては、同一疾患であっても小児には保険収載されていな

## 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

い薬物が存在する。したがって、当該施設の倫理審査委員会等に適応外使用を申請して診療にあたるような手続きも必要となっており、特に地域医療の最後の砦を担う大学病院等においては日常的に申請が行われている状況である。Oncologic emergencyにおいてはこうした申請や承認を緊急で行う必要があり、審査を行う側にとっても大きな負担となっている。

こうしたことが起きる背景として看過できない事実がある。それは、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)である。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、本研究においては癌診療ガイドラインがこれまで主に5大癌等の診療に果してきた役割に着目した。胃癌診療ガイドラインの第一版が出版されたのは2001年にさかのぼるが、その時点での日本胃癌学会のアンケート調査によれば、外科手術の術式や補助化学療法に適応についてのエビデンスが存在しなかった時代背景もあり、同一施設内でも医師により治療方針が異なる場合がしばしば存在した。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、文字通りあらゆる治療が医療者の裁量で行われていた感がある。胃癌診療ガイドラインの第一版当時には、明確なエビデンスが存在しない点が多いので、テキストブック形式で作成するという考え方があったが、医療者はこれを教科書として読む形で診療の一助にしていた。現在のMinds診療ガイドライン作成マニュアルに則れば、よく知られた内容はテキスト風の記載で良いが、何らかの議論を要する重要な臨床的課題については必要なClinical Question (CQ)を作成し、システム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定める形でガイドラインは作成されることになる。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あり、そうしたガイドラインは希少癌の診療に際し大きな助けになると考えられた。

### 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選択し、可能な限りMinds診療ガイドライン作成マニュアルの方針に沿って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する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の様々な情報を収集し、少しでも希少癌診療について理解を深めることとした。

### B. 研究方法

本研究における研究方法については、当初の構想としては、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、必ずしも日本癌治療学会、あるいは日本臨床腫瘍学会といった臓器・領域横断的な学会が主導して作成できるものではないことが判明した。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った。

研究資金獲得後はいかなる希少癌のガイドラインを作成すべきかを探るための解析を速やかに実施することとした。このために医療情報の収集、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実施し、小田義直研究分担者、藤原俊義研究分担者を中心に検討した。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ることにした。

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することとした。

こうした解析を開始（一部終了）した後で研究分担者、その他の研究協力者を交えた班会議で議論を行った結果、解析結果として得られた疾患名のガイドライン作成を各学会に要請するのみではなく、臓器別診療ガイドラインの委員長と相談し、各学会の既存のガイドラインに新たな希少癌項目を加える形で各学会の見解や意図も尊重して作成を進める方法もまた現実的であるとの意見が出た。そこで、それ以後1年間の研究期間にわたって、ここまでの検討でガイドライン作成が望まれると考えられた領域、あるいは疾患を担当する学会や研究会、具体的には日本脳腫瘍学会、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作成を依頼した。以後は、引き続き新規のガイドライン作成のニーズを探ること以外に、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、患者団体など）を提供することと、委員会開催費用を負担することで作成に協力することが本研究班の主たる使命となった。

こうした中、多くの診療科が集結する日本癌治療学会学術集会においては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機会とした。

ここまでの方針における一般論として、小児癌はひとつひとつの腫瘍性疾患が頻度の上では希少癌であり、臨床の現場では小児には保険適応となっていない薬剤、二次治療以降の治療法が定まっていない癌種など、診療上の盲点が数多く存在する。しかし、その疾患の特殊性と小児専門病院などの存在であ

る程度は集約化が進んでいる実情より、本研究では一部の例外を除いて、基本的には成人の希少癌を扱うこととした。

さらに、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、この類の情報提供においては、結論として本研究では慎重に考えざるを得ないと考えている。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。

研究期間中に行われた東班「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がわかってきた。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。病理診断もコンサルテーションの結果としての不一致例がみられる。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。これに該当する専門施設としての基準の設定には課題があり、敷居を上げると該当する医療機関が激減するという問題がある。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、小腸癌といったものが考えられる。術式さえ決まれば手術そのものは胃、脾臓、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

ップ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わかれるが、ここで正しい取捨選択がなされれば、患者も大きなメリットがないまま遠隔の医療機関に通院する不都合や不適切な治療を受けるリスクを避けることができる。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の必要性が最も高いタイプであると考えられる。

第3のタイプの疾患のガイドラインを作成するには、エビデンスに乏しい現状では後方視的であってもなるべく大きなデータで検討を進める必要があり、NCDデータ等で診療（手術）を行った病院の数や分布を把握し、そうした病院からNCDデータには含まれていない予後等に関わるデータの提供をいただき解析することから研究を開始する必要性が想定され、日本胃癌学会・日本食道学会が合同で行った食道胃接合部癌のアンケート調査及び前向き研究がそのひとつのモデルになると思われる。

## 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。

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。

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、カボ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。

### 2. 日本脳腫瘍学会との連携

日本脳腫瘍学会と日本脳神経外科学会が作成する脳腫瘍診療ガイドラインについては、脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の杉山一彦委員長と2017年6月に面会し、今後のガイドライン作成予定について討議したが、それ以降の研究期間全般を通じてこの委員会とは緊密な協力関係を築くことができた。既に小児上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)の診療ガイドラインの作成が開始されていたが、その後の会議の開催を本班研究で支援し、成果物を得ることができた。これは結節性硬化症の経過中に生じうる腫瘍の一つで、主に乳児期から幼児期にかけて発症し、急速に増大するとモンロー孔をふさいで水頭症を呈することがある。現時点で明らかに効果的といえる治療法、ないしは治療方針は確立されていない。また、他のタイプの過誤腫との鑑別も問題となる。しかし、本ガイドラインにおいてはエビデンスが少ない中での積極的なシステムティックレビューに

より急性症候群における外科的切除をはじめ、mTOR阻害剤による薬物療法、放射線療法も状況に応じて提案されることが記載された。情報が不足する中、多くの困難を乗り越えてMindsの手法によるガイドライン作成を行ったひとつの模範例であり、本班研究の目的の一つである希少癌のガイドライン作成方法の確立というテーマにおいてまさにモデルケースになりうると考えられた。

さらに、既存の成人転移性脳腫瘍ガイドラインの改定版が2018年3月に完成し、5月19日のガイドライン委員会で推奨度を確認・確定して承認となる。また、中枢神経系原発悪性リンパ腫ガイドラインの改定内容(CQ等)が確定した。今後は髄芽腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍、小児上衣腫、びまん性浸潤性橋神経膠腫、視路・視床下部神経膠腫、成人神経膠腫等のガイドラインの作成が決まっており、脳腫瘍におけるガイドライン作成は極めてactiveな状況にある。脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の杉山一彦委員長は2018年度より本研究班の研究分担者に加わっていただくこととなった。

### 3. 日本泌尿器科学会との連携

日本泌尿器科学会においては癌の領域に限らずガイドライン作成が活発になされており、比較的頻度の高い癌種（前立腺癌、腎癌、膀胱癌、精巣腫瘍、腎盂・尿管癌）については既に診療ガイドラインが策定されている。したがって、今後はこれにさらに希少な癌種を追加していくことが現実的な発展方法と思われた。日本泌尿器科学会のガイドライン委員長と2017年6月に面会し、本研究の趣旨を説明し協力を要請したところ、日本泌尿器科学会内部で検討がなされた。泌尿器科領域においては網羅的なネット検索の解析では胚細胞腫瘍、尿膜管癌、副腎癌のガイドライン作成が提案されていたが、希少癌ホットラインのデータにおいては陰茎癌のコンサルテーションは精巣癌に次いで多かった。さらに日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員会の泌尿器科担当である西山博之教授らにより院内がん登録全国集計データを用いた後方視的研究がなされ、がん拠点病院のみでも年間500例以上の新規陰茎癌患者がいることが確認された。さらに、組織型、治療法などが解析され、これまでに全国的なデータをま

とめた報告がなかったものの。本研究を基盤にして診療ガイドラインを作成することは可能と判断された。以上より日本泌尿器科学会主導で、陰茎癌の診療ガイドラインを作成することとなり、ガイドライン作成委員長は神波大己教授に決定し、西山博之教授と共に2018年度から本研究の研究分担者に加わっていただくこととなった。2018年度から本研究での費用負担により、ガイドライン作成に入る予定である。さらに、膀胱癌ガイドラインの改定に際し、尿膜管癌、尿道癌や、膀胱癌の中で尿路上皮癌を除くvariantについて追加することが提案され、この件は日本泌尿器科学会で検討されることとなった。

### 4. 日本頭頸部外科学会との連携

日本頭頸部外科学会においては、既に頭頸部癌診療ガイドラインが存在し、2017年に本研究代表者がその改定版の査読を行ったところ、そこには多くの希少癌が含まれていた。それでも未対応な希少癌は存在し、2018年3月に本研究班の費用負担で頭頸部希少癌診療ガイドライン作成委員会が開催され、新たに頸部食道癌、粘膜悪性黒色腫、聴器癌、頸動脈小体腫瘍、唾液腺導管癌、嗅神経芽細胞腫、腺様嚢胞癌などについてアルゴリズムとCQを作成するという方向性が定まった。2019年度にシステマティックレビューや後方視的観察研究を行い、ガイドライン作成を進めていく予定である。丹生健一ガイドライン委員長には2018年度より本研究班の研究分担者に加わっていただくこととなった。

### 5. 整形外科領域での希少癌ガイドライン作成

整形外科領域では軟部腫瘍ガイドラインが改定を進めるほか、デスマイドのガイドラインを作成する過程にあるが、既に日本整形外科学会が主導して開始されている事業であるために本研究班で費用負担をすることにはならない見通しである。しかし、2018年の合同班会議については開催費用を負担し、支援した。現在デスマイドの希少性ゆえにガイドライン作成においての多くの課題が見つまっている段階にあり、これらを乗り越える過程はSEGA診療ガイドラインと同様に、希少癌のガイドラインを作成する上でのモデルケースとしてそのノウハウの開発に一役買ってくれるものと期待されている。デス

モイド診療ガイドラインを担当する西田佳弘教授には2018年度から本研究班の研究分担者に加わっていただくこととなった。

一方、2018年4月に行われた本研究の班会議において、主に整形外科領域の疾患である軟部肉腫等が後腹膜に発生した場合には現在のガイドラインの記載内容では不十分であることについて議論がなされた。後腹膜原発軟部腫瘍の診療、特に柱となる外科的治療は泌尿器科、腹部（消化器）外科など複数診療科にまたがることから、本研究班が費用を負担し、領域横断的な学会である日本癌治療学会のプロジェクトとして川井章研究分担者を中心にガイドラインを作成することが提案された。これについては、2018年度にさらに検討を進めていく予定である。

#### 6. 消化器癌領域での希少癌ガイドライン作成

小腸癌、十二指腸癌については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により、早期からガイドライン作成の候補に挙げられていた。大腸癌の診療ガイドラインは大腸癌研究会のガイドライン委員会で作成されており、小腸癌への対応を検討するにはこの研究会が鍵になると考えられた。ただし、ガイドライン委員長の健康上の理由でコンタクトをとることができず、この間他の学会との共同作業についても検討した。消化器領域で最も大きな学会は日本消化器病学会であるが、基本的には良性、あるいは炎症性の消化器疾患のガイドラインを作成してきた学会である。ただし、関連学会として活動してきた小腸研究会が2017年より日本小腸学会として新たなスタートをきったことから、この学会とのコラボもイメージしたが、学術集会の内容によれば炎症性腸疾患や小腸内視鏡による診断学を柱にした学会と考えられた。その他の関連領域には日本消化管学会もあるが、ガイドライン作成の歴史は浅く、良性疾患（大腸憩室症）のガイドラインのみが確認された。

2017年12月に大腸癌研究会の新ガイドライン委員長と討議の機会があり、将来的に小腸癌を含む小腸腫瘍のガイドライン作成を視野に入れて大腸癌研究会として研究を開始したことを知った。ただし、現段階では取り扱い規約の作成を先行させるために、ガイドライン作成の開始はやや遅れる見通しと

のことであった。橋口陽二郎ガイドライン委員長には2018年より本研究班の研究分担者に加わっていただくこととなり、定期的に小腸癌を含む希少癌に関する研究の進捗状況を共有できることとなった。十二指腸癌については、上部内視鏡検査でVater乳頭部まで観察する機会が増えたためか近年診療の機会が増加している印象もあり、一部は早期に発見されて内視鏡的切除もなされている。内視鏡的切除の適応を外れると膵頭十二指腸切除で切除されているケースも多く、過大侵襲になっているケースもありうると思われるが、情報量が不十分でそうした提言を行うことができない。リンパ節郭清を行った症例におけるリンパ節転移の頻度や予後を全国調査で把握することで、大きな手術を行わない場合のリスクがどの程度あるのかを突き止める必要はあると考えられる（同様の検討は日本胃癌学会と日本食道学会の共同プロジェクトとして食道胃接合部癌において行われている）。こうした作業を実施するにあたり、実際に十二指腸の腫瘍を切除する外科医が胃外科、膵臓外科、胆道外科の3分野にまたがる点の配慮が必要である。このうち胆道外科の関心はVater乳頭部の腫瘍に限られており、これは胆道癌診療ガイドラインに含まれていることから、同部を除く十二指腸腫瘍のガイドラインは日本胃癌学会と膵臓関連の学会で作成することが想定され、榑野正人胆道癌診療ガイドライン委員長にも確認済みである。脳腫瘍ガイドラインの項で議論があったように、5大癌のような頻度の高い癌の診療で忙殺されている診療科は希少癌のガイドライン作成に時間と労力を使うことにはなかなか踏み切れない側面があり、十二指腸癌のガイドライン作成を進めることができるかどうかは未知数であるが、日本胃癌学会においては2018年度の理事会で提案する予定であり、NCDデータベースを用いた研究も視野に入れている。

最後に、GIST診療ガイドラインについては既に日本癌治療学会、日本胃癌学会の合同で作成されているが、改定の時期を迎えている。改定に際し、システムティックレビューチームを組織するなど、Minds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠した改定に挑戦するよう改定委員長の廣田誠一教授にお願いし、2018年度から本研究班の研究分担者に加わっ

ていただいた。

## 7. DNAミスマッチ修復機能欠損検査ガイドライン作成の準備

臓器を問わず、免疫染色、PCR、次世代シーケンサーなどによる検査でDNAミスマッチ修復機能欠損(dMMR)と判定された固形癌の高次治療にペンブロリズマブの使用を認可したUS Food and Drug Administrationの決定を受けて、わが国でもDNAミスマッチ修復機能欠損を検出する検査方法や検査の適応範囲などを明示したガイドラインを作成する必要があるとの情報が室圭研究分担者から入った。dMMRは大腸癌の5%、乳癌の2%など、各固形癌において数%にしかみられず、希少癌フラクションであると考えられるため、本研究班の研究対象でもありうると判断して「進行固形腫瘍患者におけるDNAミスマッチ修復機能欠損検査ガイドラインに関する研究」というタイトルのもと、2017年度については研究を支援した。室圭研究分担者以外に国立がん研究センター東病院の吉野孝之消化内科長が中心になって研究を行っており、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、米国腫瘍学会とも連携するプロジェクトとして発展することになった。研究代表者、室圭研究分担者を中心に同プロジェクトの初回会議の開催、国内アンケート調査などを本研究班の仕事として実施したが、その後2018年度からは吉野孝之氏を中心に厚生労働省研究班が組織される見通しが立ったため、本研究班としての研究は2017年で終了することとした。

### **D. 考察**

#### 希少癌作成に関わる問題点

本研究を実施したことで、希少癌のガイドライン作成に際しどのような組織を主体として作成を進めるかについては様々な判断があり、一筋縄ではいかない場合もあることを学んだ。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。このため研究代表者は研究費獲得の前年、日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員長に就任した際にその時点での日本臨床腫瘍学会ガイドライ

ン委員長(室圭研究分担者)、日本癌治療学会ガイドライン統括・連絡委員長(藤原俊義研究分担者)、国立がん研究センター希少がんセンター長(川井章研究分担者)、公益財団法人日本医療機能評価機構EBM医療情報部(Minds)部長(吉田雅博氏)をはじめ、各臓器の癌診療に造詣の深い会員を委員会に加え、本研究に備えた。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、診療科によっては日常的に診療する腫瘍の多くが希少癌に相当する場合もあり、そのような診療科が担当するガイドラインにおいてはそもそも含まれている疾患すべてが発生頻度としては希少癌の定義を満たしていること、あるいは項目のひとつとして希少癌が扱われていることもしばしばであることが分かってきた。逆に言えば、希少癌の「診療・受療上、不利な状況にあると考えられる癌種」という概念的な定義は、「診療ガイドラインが作成されていない癌種」に置き換えることもできるのかもしれない。そして、こうした臓器別診療ガイドラインは各臓器、あるいは領域を代表する学会によって作成されていることから、今後新たな希少癌についてガイドライン作成を企図する場合にも、必ずしも日本癌治療学会、あるいは日本臨床腫瘍学会といった臓器・領域横断的な学会が主導して作成できるものではないことが判明した。唯一の例外と言えるのが、日本癌治療学会と日本胃癌学会が合同で作成しているgastrointestinal stromal tumor (GIST)の診療ガイドラインであるが、これは胃に圧倒的に多いとはいえ、主に消化管で臓器横断的に発生する腫瘍である。このような事情から、当初考えていた研究組織や研究方法では不十分であり、対象疾患を様々な方法であぶりだすだけでなく、臓器別各学会に積極的に働きかけて新規のガイドライン作成、あるいは既存のガイドラインに掲載されることが望ましい疾患の特定のために議論を重ねる必要がある。一方、ガイドライン作成が望まれる希少癌は依然数多く残されており、そこには診療上、ならびに政策上の需要があるものの、必要とされる発行部数は少なく印税などからの収入は期待できないことから、商品としての魅力には欠けることが明確である。したがって、本研究班、ないしは臓器・領域横断的な学会から作成要請をしても個々の学会が十全に答

えることができるとは限らず、また、要請するには資金も必要との意見が少なからずあった。従前から本研究の遂行にはガイドライン作成費用として公的資金の獲得が望ましいとの指摘を受けていたところであるが、2017年度に各学会のガイドライン委員長と討議したところ、こうしたガイドライン作成委員会等に会員が自費で参加してガイドライン作成にあたっている学会も存在することが判明し、本研究資金を有意義に使用することは希少癌ガイドライン作成を促進するには極めて意義深い手段であることが確認された。

臓器横断型学会と各臓器に特化した学会がともに同一のガイドライン作成に関わる際には各々の学会の役割を明確化する必要がある、これは必ずしも容易ではないことが確認された。泌尿器科学会との連携において、比較的早期に陰茎癌診療ガイドライン作成という方向性が決まったにもかかわらず作業開始が遅れた背景に、ガイドライン作成に際して日本癌治療学会がどのように関わるかについてのコミュニケーション内容が不明瞭であった点があり、これが2017年度の本研究の活動における研究代表者としての反省点となっている。日本癌治療学会が主体的に希少癌のガイドライン作成に関わるという研究開始前のコンセプトと、その後到達した臓器別各学会を主体として作成するのが現実的という修正案とのずれが会議の中で十分に解消されないままであったことから、日本泌尿器科学会としてスタートを切りかねたという事情がわかり、2018年度に入ってからガイドライン作成に習熟した日本泌尿器科学会に全面的に委任するかたちで速やかに作成に入ることとなった。すべての担当者が本来の業務を多く抱える中でプラスアルファとしての貢献を強いる作業については、曖昧な点を残すと作業を開始するという第一のハードルを越える前にあつという間に無為な時間が経過することを学んだ。

複数の学会にまたがる臓器についても調整が必要である。小腸癌についてはこうした問題は解決したが、十二指腸癌については今後の課題となった。一方、後腹膜原発軟部腫瘍の診療ガイドラインについては、整形外科学会、泌尿器科学会との共同研究として日本癌治療学会でとりまとめるという当初考

えていた形で作成を開始できる可能性が見えてきている。

#### 希少癌ガイドラインを作成するmotivationについて

2017年度にもっとも活動性が高かったのは脳腫瘍診療ガイドラインの作成委員会であった。2018年5月に行われた本研究の班会議では、この点について議論と考察がなされた。研究責任者が所属する消化器外科をはじめとするいくつかの診療科においては、日常的に対応すべき疾患の中に頻度が極めて高い癌種（いわゆる5大癌等）が多い。泌尿器科においても、頻度が比較的高い癌種と希少癌の間に大きな発生頻度のギャップがある。日々頻度の高い疾患に対する診療に追われる診療科では、希少癌の研究に労力や時間をかけることに躊躇があるのに対し、脳腫瘍や骨軟部腫瘍の領域では取り扱う疾患のほぼすべてが希少癌であるがゆえに、ガイドラインの作成作業にも比較的抵抗なく入れるのではないかと考察が得られた。希少癌の診療が医療政策上重要な問題である点の啓蒙が必要で、頻度が高い疾患を扱う学会であるほど、理事会や代議員会等を通じてこの点の理解を得ていく必要がある。

#### 病理診断について

診断（病理診断）そのものが困難であるのも希少癌の課題の一つであり、診断の機会が希少であるがゆえに診断基準の統一、徹底は困難である。また、免疫染色や遺伝子学的手法が必要な診断においては、それを実施するリソースがない施設においては正確な診断は不可能である。そこで日本病理学会にはコンサルテーションシステムがあり、日本病理学会員、あるいは担当病理医の了解を得た臨床医がインターネットを通じてコンサルテーションを受けることができる。日本病理学会側としては、疾患毎のコンサルテーションの件数やその場合の依頼側の各施設における初回病理診断の精度などに関するデータも収集、解析が可能である。そこでこうした病理診断の見地から日本病理学会コンサルテーション委員会の小田義直委員長に研究分担者を依頼していた。ただし、疾患毎の初回病理診断の精度に関わる研究は厚生労働科学研究費補助金研究とし

て他に存在する（西田班）ことが後日分かり、小田義直研究分担者が2017年度に行った軟部腫瘍診断のコンサルテーションの解析については西田班にて報告されることになったので、本研究報告書には含まれない。しかし、今後新たに作成する診療ガイドラインでニーズが生じた場合に作成委員のメンバー構成に助言をいただくためにも、引き続き研究分担者をお引き受けいただくこととした。

#### 希少癌フラクションに関わるガイドライン

次世代シーケンシング等のバイオテクノロジーの発展を基盤としてPrecision medicineの推進を実現すべく様々な研究が進められる中、miss-match repair deficient (dMMR)のような具体的な治療薬に結び付く希少フラクションが生まれた。こうした希少フラクションを希少癌と同列に考えるべきか否かには議論があり、個別化医療にこだわらなければ頻度の高い癌種のひとつにすぎず診断や治療方針の決定に苦慮することはないので、エビデンスに乏しい真の希少癌と同レベルの問題を抱えているとは言えないとの見方もある。この点について、miss-match repair deficient (dMMR) 検出検査の臨床編導入については別途研究班ができたことから、本研究班は今一度真の希少癌の診療ガイドライン作成というテーマに立ち返ることとなった。

一方、このような分子遺伝学的情報に基づく希少フラクションとは別に、組織型や発生源を通常と異なるvariant-subtypesといわれる希少フラクション（胃内分泌細胞癌、食道癌肉腫、膀胱扁平上皮癌など）が存在することは病理学的な記述が充実した各癌種の取扱い規約などでは以前から知られている。こうした癌の生物学的特性や薬物療法に対する反応などは通常型の癌（胃腺癌、食道扁平上皮癌、膀胱尿路上皮癌など）とは異なることが多いが、既存のガイドラインでは十分な記載がなされていないことが2018年5月の班会議で指摘された。こうしたvariant subtypeについてひとつずつでもCQと解説を作成して既存のガイドラインに加えることができれば、それも本研究の成果として意義があると考えられた。

#### E. 結論

希少癌診療ガイドラインの作成には臓器別各学会の主體的な関与が不可欠であり、日本癌治療学会など領域横断的な学会のみでは達成が困難である。臓器別各学会のガイドライン委員長と連携することで、希少癌ガイドラインの作成支援体制を構築し、作成を開始することができた。このうち期間内に完成に至った小児上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) 診療ガイドラインはMinds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠して作成されており、希少癌ガイドライン作成の方法論の確立という観点からも意義のあるものであった。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

研究代表者：小寺 泰弘

1. 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 Epub ahead of print.
2. 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.
3. 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
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. **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.
8. 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.

研究分担者：室 圭

1. Masuishi T, Taniguchi H, Sugiyama K, Kato K, Mitani S, Honda K, Narita Y, Kadowaki S, Ura T, Andoh M, **Muro K**. Eribulin in PRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer: Case series and potential rationale. *Ann Oncol* 2018. Epub ahead of print.
2. Tabernero J, Hozak RR, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu TE, Portnoy DC, Prausova J, **Muro K**, Siegel RW, Konrad RJ, Ouyang H, Melemed SA, Ferry D, Nasroulah F, Van Cutsem E. Analysis of angiogenesis biomarkers for ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer from RAISE, a global, randomized, double-blind, phase III study. *Ann Oncol*. 2018.29(3):602-609.
3. Narita Y, Kadowaki S, Oze I, Kito Y, Kawakami T, Machida N, Taniguchi H, Ura T, Ando M, Ito S, Tajika M, Yatabe Y, Yasui H, **Muro K**. Establishment and validation of prognostic nomograms in first-line metastatic gastric cancer patients. *J Gastrointest Oncol*. 2018. 9(1): 52-63.

4. Kato K, Ura T, Koizumi W, Iwasa S, Katada C, Azuma M, Ishikura S, Nakao Y, Onuma H, **Muro K**. Nimotuzumab combined with concurrent chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal cancer: A phase I study. *Cancer Sci*. 2018. 109(3): 785-793.
5. Tahara M, Muro K, Hasegawa Y, Chung HC, Lin C, Keam B, Takahashi K, Cheng JD, Bang YJ. Pembrolizumab in Asia-Pacific patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma: Analyses from KEYNOTE-012. *Cancer Sci*. 2018. 109(3): 771-776.

研究分担者：藤原 俊義

1. Kikuchi S, Nishizaki M, Kuroda S, Tanabe S, Noma K, Kagawa S, Shirakawa Y, Kato H, Okda H, **Fujiwara T**. Non-exposure laparoscopic endoscopic cooperative surgery (Closed-LECS) for gastric submucosal tumor. *Gastric Cancer*. 2017.20: 553-557.
2. Kuroda S, Kikuchi S, Hori N, Sakamoto S, Kagawa T, Watanabe M, Kubota T, Kuwada K, Ishida M, Kishimoto H, Uno F, Nishizaki M, Kagawa S, **Fujiwara T**. Training system for laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *Surg. Today*. 2017.47: 802-809.

研究分担者：川井 章

1. Ogura K, Higashi T, **Kawai A**. Statistics of bone sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. *J Orthop Sci*. 2017.22(1):133-143.
2. Katanoda K, Shibata A, Matsuda T, Hori M, Nakata K, Narita Y, Ogawa C, Munakata W, **Kawai A**, Nishimoto H. Childhood, adolescent and young adult cancer incidence in Japan in 2009-2011. *Jpn J Clin Oncol*. 2017.47(8):762-771.
3. **Kawai A**, Yonemori K, Takahashi S, Araki N, Ueda T. Systemic Therapy for Soft Tissue Sarcoma: Proposals for the Optimal Use of Pazopanib, Trabectedin, and Eribulin. *Adv Ther*. 2017.34(7):1556-1571.
4. Ogura K, Higashi T, **Kawai A**. Statistics of soft-tissue sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. *J Orthop Sci*. 2017.22(4):755-764.

研究分担者：小田 義直

1. **Oda Y**, Yamamoto H, Kohashi K, Yamada Y, Iura K, Ishii T, Maekawa A, Bekki H. Soft tissue sarcomas: from a morphological to a molecular biological approach. *Pathol Int*. 2017.67(9):435-446. (Corresponding)
2. Hiraki-Hotokebuchi Y, Yamada Y, Kohashi

K, Yamamoto H, Endo M, Setsu N, Yuki K, Ito T, Iwamoto Y, Furue M, Oda Y. Alteration of PDGFR $\beta$ -Akt-mTOR Pathway Signaling in Fibrosarcomatous Transformation of Dermatofibrosarcoma Protuberans. Hum Pathol. 2017 67:60-68. (Corresponding)

## 2. 学会発表

- 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.
- 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.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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  
（分担研究報告書）

脳腫瘍のガイドライン作成に関する研究

研究分担者 小寺 泰弘 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 教授  
研究協力者 杉山 一彦 広島大学医学部附属病院 がん化学療法科 教授

研究要旨

脳腫瘍の分野ではすべての腫瘍が希少癌であるといえる。本研究では現時点で未完成であった小児上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドラインを Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに準拠した方法で完成させた。文献検索、システマティックレビューをおこない、5つの Clinical Question (CQ)について担当者が作成した草案についてメール審議の末の投票で推奨を決めた。パブリックコメントを求めた上で公表に至っている。その他成人転移性脳腫瘍の改定が完成し、中枢神経系原発悪性リンパ腫の概要が確定した。

A. 研究目的

1. 希少癌のガイドラインを作成する。
  2. エビデンスが少ないなど希少癌に特有な不利な状況の中でのガイドライン作成の経験を共有し、その方法論を確立する。
- 以上の目的で、脳腫瘍領域でガイドライン作成を進めることとした。

B. 研究方法

2017年6月29日に広島大学で脳腫瘍診療ガイドライン委員長である杉山一彦教授と面談し、本研究班の概要を説明した。2016年版の脳腫瘍診療ガイドラインには成人膠芽腫、成人転移性脳腫瘍、中枢神経系原発悪性リンパ腫という3つの癌種しか含まれていない現状を確認し、2018年の後半に予定されている次期ガイドライン改定に向け、取り扱う疾患を増やすよう要請し、本班研究と連携して作成を進めることとなった。ガイドライン作成における問題点としては作成資金の不足があった。実情としては脳腫瘍学会会員以外に小児科医、放射線外科医、臨床腫瘍医（臨床腫瘍学会）、血液内科医などが参加しており、資金不足のために脳神経外科医の学会開催に合わせて委員会を開催しているが、これらの学

会に参加しない他の診療科の医師に交通費等が支払えず、手弁当となっているとのことであった。本研究班でこうした費用をカバーすることで、ガイドライン作成を援助することができると考えられた。本研究では小児上衣下巨細胞性星細胞腫の診療ガイドラインを作成した。Minds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠し、まずアルゴリズムの作成に伴って5つのClinical Question (CQ)を設定し、PubMedを主に使用して文献検索を行い、システマティックレビューを経て、各CQを担当するガイドライン委員が草案を記載し、メール審議の上で委員会を開催して推奨度の投票を行うという模範的な方法で作成した。

C. 研究結果

2014年に小児血液学会の要請で作成を開始していた小児上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドライン案が2017年10月に完成し、パブリックコメントを求める状況となった。その後拡大委員会で最終承認を得たのちに公開された。平成30年3月には転移性脳腫瘍診療ガイドラインの改定案が完成した。「疾患トピックの基本的特徴」についてのまとまった記載の上で、7つのCQからなるガイドラインである。中

中枢神経系原発悪性リンパ腫については、現段階でガイドライン改定版の骨格が確定しており、14のCQが提示されている。その他、髄芽腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍、小児上衣腫、びまん性浸潤性橋神経膠腫、視路・視床下部神経膠腫、成人神経膠腫についても、平成30年度中にその半数、平成31年度前半には残りのすべてを完成させる予定となっている。

#### D. 考察

小児上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドラインにおいては、定期的な画像診断、非急性症候性（増大あり）または無症候性の段階での外科的摘出、外科的切除にならない場合のmTOR阻害薬の投与か放射線治療を行うことについて、いずれも「提案する」というレベルの推奨であり、エビデンスが極めて少ない現状を表していた。Minds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠して作成されており、希少癌に特有な状況の中でのガイドライン作成のモデルケースとなりうると考察される。そこには、本ガイドラインの作成に際し、Mindsのセミナー等で学習するほか、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、周到な準備の結果作成されたガ

イドラインであると評価される。今後の評価が待たれるが、このようなガイドライン作成の経験は班会議等において研究班の中で共有すべきであり、本研究班の目的のひとつである希少癌ガイドライン作成の方法論の確立において貴重な一歩になったと考えられる。

#### E. 結論

期間内に小児上衣下巨細胞性星細胞腫ガイドラインの第一版と転移性脳腫瘍診療ガイドラインの改定案が完成した。前者は極めて希少癌な癌種のガイドライン作成のモデルケースとなりうるガイドラインである。杉山一彦教授には2018年度より本研究の研究分担者に加わっていただいた。

#### G. 研究発表

- ・小児上衣下巨細胞性星細胞腫ガイドライン詳細版 v1.4
- ・転移性脳腫瘍診療ガイドライン改定案（2018年3月26日版）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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  
（分担研究報告書）

泌尿器悪性腫瘍における希少癌及び希少組織型に対する  
診療ガイドライン作成に向けた基盤構築に関する研究

研究分担者 小寺 泰弘 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 教授  
研究協力者 西山 博之 筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科 教授  
研究協力者 神波 大己 熊本大学大学院生命科学研究部 泌尿器科学分野 教授

研究要旨

泌尿器悪性腫瘍には多彩な癌腫があるが、この内、前立腺癌、膀胱癌、腎癌、腎盂尿管癌、精巣腫瘍及び褐色細胞腫では診療ガイドライン（以下ガイドライン）が整備されている。一方で、比較的頻度の高い陰茎癌を含め副腎癌や尿膜管がん等ではガイドラインはなく、その基盤となるデータも不足している。また、ガイドラインが整備されている癌腫においても稀な組織型を呈することがあり臨床上問題となる。このような希少組織型に関する記述は極めて限定されている。本研究では今後作成が必要なガイドライン、及び既存のガイドラインに追加記載が必要な希少組織型としてどのような病型を提案すべきかを検討することを目的として、2012年—2015年のがん診療連携拠点病院院内がん登録データベースを集計し検討した。今回の検討結果を踏まえて日本泌尿器科学会主導で陰茎癌ガイドラインの作成が開始されることが決定された。また、平成30年度に改定予定の膀胱癌ガイドラインにおいては尿膜管がん・尿道癌や非尿路上皮癌についても追加記載が必要なことが示唆された。

A. 研究目的

泌尿器悪性腫瘍には多彩な癌腫がある。また、同一臓器から発生する癌においても希少な組織型である場合があり、Variantとして臨床上問題となる。泌尿器悪性腫瘍では前立腺癌、膀胱癌、腎癌、腎盂尿管癌では診療ガイドライン（以下ガイドライン）が整備されている。また発症率は低いものの標準治療が確立した精巣腫瘍や褐色細胞腫でもガイドライン（マニュアル）が整備されている。一方で、精巣腫瘍について頻度の高い陰茎癌では本邦でのガイドラインはなく、その基盤となる疫学データも不足している。また、希少組織型に注目すると大部分が尿路上皮癌である腎盂尿管膀胱及び尿道癌でも非尿路上皮癌が存在することが知られているが、これらに関する全国的なデータはなく、また現行の診療ガイドラインにも非尿路上皮癌に関する記載は

ない。同様に組織型の大部分が胚細胞癌である精巣腫瘍においても非胚細胞癌が存在し、治療体系が全く異なるが、本邦における発生頻度は明確ではない。本研究は全国のがん診療連携拠点病院（以下、拠点病院と略す）の院内がん登録データベースを基に、これらの希少癌の発生割合を明らかにし、今後作成が必要なガイドライン、及び既存のガイドラインに追加記載が必要な希少組織型としてどのような病型を提案すべきかを検討することを目的とする。

B. 研究方法

平成19年4月に施行されたがん対策基本法を受けて、全国の拠点病院においては院内がん登録の実施が指定要件の一つとなり、これまで、国立がん研究センターがん対策情報センターにおいて、2007年以降の診断（初診）症例が収集されている。また、2

008年からは施設別の集計が行われるようになり、より詳細ながん診療の状況が明らかになっている。本研究では全国集計にデータが提供された症例のうち、2012年1月1日～2015年12月31日に登録された陰茎、腎盂尿管・膀胱・尿道・尿膜管、精巣、精巣上体・精索、腎、前立腺、後腹膜から発生した悪性腫瘍を対象として、症例数、組織型、症例毎の病期別症例数などを検討した。研究デザインは後ろ向きコホート研究とし、患者情報は院内がん登録全国集計データ利用規約に則り、対応表のない匿名化情報としてデータを入手した。これらのうち、今年度は陰茎癌、腎盂尿管・膀胱・尿道癌、精巣腫瘍について解析した。なお、本研究は筑波大学附属病院倫理委員会の承認を得た上で実施した。

### C. 研究結果

陰茎癌は期間中に2164例が登録され、組織型は扁平上皮癌が最多で1224例（57%）であり、扁平上皮癌前癌病変744例（34%）がこれに続いた。前癌病変としてはペーজেット病（553例）が多くボーエン病（177例）がこれに続いた。また193例が扁平上皮癌以外の組織型として登録され、基底細胞癌（53例）が最多であった。また、基底細胞癌以外では、いずれも症例数は限られるが15種類が登録され、多彩な組織型が認められた。扁平上皮癌1224例の患者年齢中央値は73歳で、病期は0期5%、I期28%、II期21%、III期16%、IV期9%、不明21%であった。治療法別では手術療法76%、放射線療法6%、化学療法10%と手術療法が大部分を占めた。

腎盂尿管癌・膀胱癌・尿道癌は各々31,211例、114,564例及び845例が登録された。組織型の分布には臓器別に著明な差異が見られ、腎盂尿管癌・膀胱癌では尿路上皮癌が81%及び93%と大部分を占めたが尿道癌では54%に留まった。尿道癌における尿路上皮癌以外の組織型を集計すると腺癌（21%）、扁平上皮癌（13%）、悪性黒色腫（4%）、悪性リンパ腫（1%）と多彩な癌腫が認められた。

精巣腫瘍は9006例が登録され、組織型としては胚細胞癌が最多で81%を占めた。その他の組織型としては悪性リンパ腫が1363例（15%）と多く、肉腫119例（1.3%）、ライデッヒ細胞腫またはセルトリ細胞腫（0.3%）、悪性中皮腫12例（0.1%）などがこれ

に続いた。

### D. 考察

今回の集計で拠点病院に限定しても年間500例以上の新規陰茎癌が登録されていることが示された。この結果を踏まえて、日本泌尿器科学会主導で陰茎癌ガイドラインの作成が開始されることになった。ガイドライン作成に当たっては、限局性陰茎癌、特に扁平上皮癌前癌病変が34%と多いこと、また大部分の症例で手術療法が選択されていることなどが示された本研究の陰茎癌データが極めて有用であると考えられた。尿道癌は腎盂尿管・膀胱・尿道癌のうち発生割合としては0.6%に留まるが実数としては年間200例以上が登録されており、また組織型として非尿路上皮癌が約半数を占めるなど腎盂尿管・膀胱と異なった組織型分布を示すことが明らかになった。一方で、現行のガイドライン（2015年版）では尿道癌に関する記載はなく、本年度に行われる改訂では、この点についても考慮する必要があると考えられた。精巣腫瘍では胚細胞腫以外の組織型として悪性リンパ腫が年間300例以上登録されていた。現行の精巣腫瘍ガイドラインでは悪性リンパ腫に関する言及は無く、悪性リンパ腫ガイドラインでも極めて限定された記載に留まっていることから、今後の改訂にあたってはこの点について検討する必要があると考えられた。

### E. 結論

今後、新規作成が必要なガイドライン、及び既存のガイドラインに追加記載が必要な希少組織型としてどのような病型を提案するかを検討するうえで拠点病院院内がん登録データベースが極めて有用であることが占めされた。現行の前立腺癌、腎癌でも希少組織型に関する記載は限定されており、今後これらについても解析する予定である。

### G. 研究発表

該当なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 進行固形腫瘍患者におけるDNAミスマッチ修復機能欠損検査ガイドラインに関する研究

研究分担者 室 圭 愛知県がんセンター薬物療法部 部長

### 研究要旨

切除不能進行・再発症例における DNA ミスマッチ修復機能欠損 (dMMR)あるいはマイクロサテライト不安定性 (MSI-H)を有する固形腫瘍は、従来の抗癌剤治療に不応である一方、抗 PD-1 抗体薬の有効性が明らかとなった。各癌種で希少フラクションである dMMR/MSI-H 陽性固形腫瘍の適切な診断法と治療体系を臓器横断的に整備し、遺伝カウンセリング等の各施設の医療体制を整備することの妥当性を調査する目的でアンケート調査並びにプロジェクト会議を行った。切除不能進行・再発固形癌患者における dMMR/MSI-H 検査および治療ガイドラインの作成のニーズが確認された。

### A. 研究目的

DNAミスマッチ修復機能欠損(dMMR)を有する癌では損傷したDNAを修復する機能に欠けることからマイクロサテライト不安定性(MSI-H)をきたす。これらはミスマッチ修復に関わる蛋白の免疫染色による検出やPCRによるMSI Test、次世代シーケンサーによるゲノム配列検索など、様々な方法で検出することが可能である。最近の報告では、dMMR/MSI-H陽性の腫瘍においては、抗PD-1抗体薬による免疫療法に感受性が高いこと、通常の抗癌剤による治療効果が低いことが明らかとなっている。

2017年5月米国FDAは、癌種を問わず、dMMR/MSI-H陽性と判定されたすべての固形癌の既治療例において、抗PD-1抗体薬（ペムブロリズマブ）を承認した。わが国でも、2018年3月に同様の承認要件を目指して厚生労働省に承認申請がなされ、2018年度中の承認が予測される状況である。承認後は、dMMR/MSI-H陽性固形癌を同定するための検査体制の構築、適応疾患の決定、一連の医療体制構築が求められている。なお、切除不能進行・再発の固形癌がdMMR/MSI-Hの陽性率は子宮内膜癌で10%前後、大腸癌・胃癌で5%未満、肺癌、乳癌で2%未満と非常に低く、各癌種の中での希少フ

ラクションと言えることから、今年度については本研究の一部として扱うこととなった。

来年度以降研究費が獲得できた場合には、別の研究として発展する可能性はあるが、希少癌においてもdMMR/MSI-Hの解析が必要である点においては、今後の検討課題である。いずれにせよ、希少フラクションであるdMMR/MSI-Hの診断と治療を実装化するためには、病理を含む診断体制の整備、診断に用いられたゲノム解析に伴って、incidental findings (IF)/secondary findings (SF)が判明した場合の取扱いや遺伝カウンセリング等の医療体制の整備、診断・治療に関する指針（ガイドラインを含む）等を発信する責務のある癌関連学会の連携、医療現場における臓器横断的な診療体制の強化と整備、など、わが国の医療体制を抜本的に見直ししていくことが必要となる。

### B. 研究方法

まずは本研究班を国立がん研究センター、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会を中心に立ち上げ、平成30年3月4日にフクラシア八重洲においてプロジェクト会議が開催された。また、三菱総合研究所を介し、国内の腫瘍内科医にdMMR/MSI-H陽性固形癌に関するアンケート調査が行われた。プロジェク

ト会議では、こうした腫瘍の生物学的特性や検査方法に詳しい識者からの講義を拝聴し、今後の研究対象（小児がんを含むべきかどうか等）について討議した。

### C. 研究結果 1—アンケート調査

dMMR/MSI-H陽性腫瘍を同定させて抗PD-1抗体薬の適応を決定することの日常診療への影響に関して、及ぼす影響の大きさは癌種や状況によってわかれた意見となった。まず、dMMR/MSI-H検査の適応としては、大腸癌を含む消化管癌では100%、家族歴がある場合、子宮内膜癌、本邦で抗PD-1抗体薬の適応がない腫瘍、一定の陽性率を超える腫瘍などでは50%の医師が適応と考えた。一定の陽性率のそのレベルに関しては、全医師が2%と回答した。dMMR/MSI-H検査の実施時期については、全医師が全適応疾患について「治療開始前」と回答した。dMMR/MSI-H陽性の場合の治療薬については、ペムブロリズマブとニボルマブが50%ずつであった。dMMR/MSI-H陽性腫瘍の患者の治療方針決定にあたり、臓器別のエビデンスや各種臓器癌ごとのガイドラインが定める治療体系よりもdMMR/MSI-H statusを優先させて、同定の上抗PD-1抗体薬投与を考慮する方針がすべての医師で確認された。これまでに実際に行われた検査件数は大腸癌で160例、胃癌で100例、MSI-H/dMMR陽性例は各々6例であった。MSI-H/dMMR検査の内容としては、MMR蛋白の免疫染色が100%の研究者に採用されているほか、PCRによるMSI testとMulti-gene panelによる検査が半数に採用されていた。MMR蛋白としては全例でMLH1, MSH2, MSH6, PMS2が使用されていた。PCRによるMSI testの検体としてはホルマリン包埋切片が用いられており、検出キットとしてはPromega panelが100%であった。次世代シーケンサーによるMulti-gene panelにおいても検査材料としてホルマリン包埋切片が用いられていた。MSI-H/dMMR検査を行う場合の遺伝カウンセリングのタイミングとしては、全例が陽性と判明した後で実施されていた。

### C. 研究結果 2—プロジェクト会議

MSI-H/dMMR陽性腫瘍は、その分子生物学的特性から、遺伝子変異を数多く持ち(high mutation burden)、このために腫瘍特異的新規抗原(neoantigen)を数多く発現する。これを認識するPD-1のために免疫寛容に陥りがちであり、抗体薬によるPD-1の阻害により宿主の腫瘍免疫による抗腫瘍効果を維持することが可能となるというのが抗PD-1抗体薬の効果の機序についての現時点での解釈である。その他、癌種ごとのMSI-H/dMMR陽性腫瘍の頻度に関する研究報告、大腸癌における臨床試験での抗PD-1抗体薬に対する奏効率、無増悪生存期間等の有効性のデータが共有された。現時点でのdMMR/MSI-H検査の方法、各種検査法の利点・欠点、検出キットのシェアの詳細等が報告された。医療経済性も考慮に入れた適切な検査法を検討する必要があること、IF/SFに対して施設での遺伝カウンセリングの整備が必須なこと、診断や治療における各癌種のガイドライン等にどのように反映させていくか、等について議論された。最後に、希少フラクションではあるが、検査も治療も臨床的対応も特殊な疾患体系であるdMMR/MSI-H陽性固形腫瘍の取扱いに関しては、独立したガイドライン等の臨床指針が必要ではないか、という方向性が確認された。

### D. 考察

現時点でのNCCNやESMOガイドライン、そしてわが国のガイドラインでは、臓器横断的なdMMR/MSI-H陽性固形腫瘍の検査や治療に十分対応することはできない。今回の国内でのアンケート結果を踏まえ、さらに日本癌治療学会と一足先にFDA認可の降りている米国腫瘍学会(ASCO)との合同アンケート調査を実施することとなった。内容はdMMR/MSI-H検査の適応、検査方法、臨床の現場での浸透度、リンチ症候群への対応、遺伝カウンセリングの現況など、多岐に及ぶことになる。

### E. 結論

切除不能進行・再発固形癌患者におけるDNAミスマッチ修復機能欠損の検査および治療ガイドラインを作成することが必要である。

**G. 研究発表**

該当なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし

日本癌治療学会ガイドライン統括・連絡委員会の活動と  
「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」との連携

研究分担者 藤原 俊義 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学 教授

研究要旨

日本癌治療学会は、診療科横断的ながん医療専門の統合的学会であり、2004年以降「がん診療ガイドライン」として各臓器・領域のがん診療ガイドラインの評価とウェブ公開を推進してきた。現在、[jsco-cpg.jp](http://jsco-cpg.jp)にて23領域の臓器がん別ガイドラインと6つの支持療法に関するガイドラインを公開している。アクセス件数は、2016年は月平均119,895件であり、2007年の公開開始以降毎年増加してきている。また、第54回と第55回の日本癌治療学会学術集会においては、がん診療ガイドラインに関する企画シンポジウムを開催し、その中で軟部腫瘍、皮膚悪性腫瘍、GIST、頭頸部癌、脳腫瘍などの希少癌に関する報告を行い、また、本研究の内容や進捗状況も報告して連携を図っている。

## A. 研究目的

希少癌は、10万人当たり年間6例未満の稀な癌であり、数少ない症例が各診療施設に分散するため、診断・治療の施設間格差が生じやすく、適切な診療を受ける機会が乏しいという社会的な問題がある。

本研究において、癌治療学会は横断的な学会として各専門領域の最新の学術的知見を幅広く共有し、科学的根拠に基づいた正確な情報を医療関係者および国民に広く発信することで、希少癌に対しても、質の高いがん医療の水準を保つことを目的とする。

## B. 研究方法

癌治療学会がん診療ガイドライン委員会では、幹事委員会、協力委員及び評価委員からなる29の分科会、G-CSFおよび制吐薬適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ、小児思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関するガイドライン作成ワーキンググループ、がん診療ガイドライン評価委員会が連携し、エビデンスに基づいた正確な情報を迅速にホームページ上に提供するとともに、その現状、アウトカム評価などに関して、日本癌治療学会学術集会において企画シンポジウムを開催してきた。

## C. 研究結果

日本癌治療学会「がん診療ガイドライン統括・連絡委員会」では、がんの診療ガイドラインの作成・公開・評価のあり方について検討し、「がん診療ガイドライン作成・改訂委員会」、29領域の分科会、及び本学会が主体となる「制吐薬適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ」、「G-CSF適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ」、「小児思春期、若年がん患者の妊孕性温存に関するガイドライン作成ワーキンググループ」などと協力し、[jsco-cpg.jp](http://jsco-cpg.jp)にて23領域の臓器がん別ガイドラインと6つの支持療法に関するガイドラインを公開している。アクセス件数は2016年は月平均119,895件であり、2007年の公開開始以降毎年増加してきている。

平成27年の第53回日本癌治療学会学術集会から、がん診療ガイドラインのアウトカム評価のための企画シンポジウムを実施しており、臓器別ガイドラインの作成者の先生方に現状と問題点を発表頂いており、第54回、第55回の日本癌治療学会学術集会では、軟部腫瘍、皮膚悪性腫瘍、GIST、頭頸部癌、脳腫瘍などの希少癌のガイドラインについても報

告を頂いた。

軟部腫瘍領域では、日本整形外科学会監修のもと2012年に発刊された「軟部腫瘍ガイドライン」をもとに診療が行われているが、実臨床における本ガイドラインの利活用およびその評価に関して、アンケートによる実態調査を行い、本ガイドラインの普及や今後の改定に反映させる旨の報告を頂いた。

皮膚悪性腫瘍領域では、日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会において作成された「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版」が用いられているが、アンケートによる実態調査から、実際の診療に役立っているとは考えられるものの、予後の改善や患者の治療満足度・QOLといったアウトカムの検証はできておらず今後の課題であるとの報告があった。

GIST領域では、2008年に「GIST診療ガイドライン」の第1版が発刊され、その後、最新のエビデンスを基に2回の改定がなされ、現在は第3版（2014年）が使用されているが、その利用状況や効果、ガイドラインの普及による診療同行への影響などについて、アンケート調査の結果から現状報告を頂いた。

頭頸部癌領域では、日本頭頸部癌学会より2018年に「頭頸部癌診療ガイドライン（第3版）」が最新版として発刊されたが、関連学会の協力のもとオールジャパン体制での全国症例登録システムが構築されており、そのビッグデータから得られた最新のエビデンスを基に、根治とQOLの両立を考慮し、最適な治療法の確立を目指している旨の報告を頂いた。

脳腫瘍領域では、140種類以上に細分される原発性脳腫瘍の中でも、比較的発生頻度の高い3大髄内腫瘍（成人膠芽腫、成人転移性脳腫瘍、中枢神経系原発悪性リンパ腫）に関して、日本脳腫瘍学会を中心に2016年に「脳腫瘍診療ガイドライン」が発刊され、その後引き続いて、低悪性度神経膠腫、小児脳腫瘍である髄芽腫、上衣腫、上衣下巨細胞性星細胞腫などの診療ガイドラインの作成に取り掛かって

いる旨の報告がなされた。

企画シンポジウムの中では本研究の紹介も行き、各ガイドライン委員会との連携を深めた。

#### D. 考察

がん対策基本法に基づくがん医療の標準化の流れの中、診療ガイドラインの普及はわが国におけるがん医療の質の向上と均霑化に大きな役割を果たしている。特に、症例経験の不足から不適切な診断・治療となりがちな希少癌に対しては、診療ガイドラインの意義は非常に大きいものと考えられる。

今後、更なる診療ガイドラインの普及が望まれるが、希少癌に対しては特に、各関連学会との協力のもと、オールジャパンでの症例登録システムを構築し、ビッグデータから導き出された質の高いエビデンスに基づくガイドラインの作成・改定を適宜行っていくことが重要である。

#### E. 結論

希少癌に対する診療の質の向上と標準化において、診療ガイドラインの意義は非常に大きいものと考えられる。

#### G. 研究発表

- ・ **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.
- ・ 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.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 希少がんの診療実態に基づく希少がん診療ガイドライン作成支援に関する研究

研究分担者 川井 章\*,\*\*

研究協力者 岩田慎太郎\*\*, 加藤陽子\*\*

\*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, \*\*国立がん研究センター希少がんセンター

### 研究要旨

新たに希少がんに対する診療ガイドラインを作成するにあたっては、既存のガイドライン整備状況、希少がんの診療実態からみた診療ガイドライン作成の必要性を十分に検討し、ガイドライン作成候補を適切に選定することが重要である。本研究では、現在、わが国で入手可能な診療ガイドラインに未掲載の希少がんを網羅的に検索し、新たに診療ガイドラインを作成すべき疾患のリストアップを行うとともに、国立がん研究センター希少がんセンターが実施している希少がんホットラインの相談内容から、実際の臨床現場においてどのような希少がんに関する診療上の問題が多いかを検討した。

### A. 研究目的

希少がんの診療においては、症例数が少ないために標準的治療が確立されていない、あるいは症例数の比較的多い類似の腫瘍に準じて治療が行われている、などの診療実態が報告されている。一方、ある種の希少がんは臓器横断的な疾患として、現存する診療ガイドラインの中に部分的に収載されているものもあり、標準的治療実施のためのガイドライン整備状況は疾患毎にさまざまである。

希少がんの治療成績向上のために、各々の希少がんに対する数少ない最新のエビデンスを偏りなく収集し、標準的手法に基づいて評価した診療ガイドラインの作成及び普及はきわめて有用である。しかし、190種類以上存在するとされる希少がん各々のガイドライン整備状況、ならびに新たに診療ガイドラインを作成すべき希少がんに関して、これまで系統的に検討されたことはない。希少がんに対する診療ガイドラインの作成を始めるにあたっては、新たに診療ガイドラインの作成が必要な疾患候補を適切に選定することが重要である。

本年度は、1. 現在、わが国で入手可能な診療ガイドラインに未掲載の希少がんを網羅的に検索し、新たに診療ガイドラインを作成すべき疾患の

リストアップを行うとともに、2. 国立がん研究センター希少がんセンターが実施している希少がんホットラインの相談内容から、相談件数の多い希少がんの抽出を行い、実際の臨床現場においてどのような希少がんに関する診療上の問題が多いかを明らかにし、希少がん診療ガイドラインの作成に資することを目的とした。

### B. 研究方法

1. 診療ガイドラインの整備状況からみた希少がんガイドライン作成候補の抽出

A) 既存の診療ガイドラインの検索

「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会報告書（平成27年）」に掲載されている「院内がん登録を使ったがん種別の頻度」は、欧州の関連学会の連合プロジェクトである RARECARE が2011年に報告した RARECARE 分類に、2008年から2011年の本邦での院内がん登録の患者数を対応させたものである。この表に掲載されている希少がんを対象として、2017年9月の時点で、わが国で入手可能な悪性腫瘍診療ガイドライン計31冊の中に、それらの標準的治療に関する記載が存在するか検索した。

B) 領域別専門家パネルによるガイドライン作成の必要性の検討

国立がん研究センター希少がんセンターに所属する各領域の専門医師により、上記手順でリストアップされた疾患候補のうち、新たな希少がん診療ガイドラインとして作成することが望ましいものを選定した。

#### 2. 希少がんホットラインの解析

希少がんホットラインに過去3年間に相談のあった全症例の背景、疾患名、問題点等を検討した。

### C. 研究結果—アンケート調査

1. 既存の31診療ガイドライン検索の結果、14種の希少がんが既存のガイドラインのいずれにも未掲載であることがあきらかとなった。さらに領域別専門家による検討の結果、その中から8種類の希少がんが新たに診療ガイドラインを作成すべき疾患として抽出された(表)。

2. 2014年から2016年(3年間)の「希少がんホットライン」新規相談者数は、9,606名であった。相談者の内訳は、患者本人50%、家族29%、医師10%、MSW8%、看護職1%、その他2%であった。

相談時の病名は、肉腫(サルコーマ)30%、悪性黒色腫(メラノーマ)8%、原発不明がん6%、悪性リンパ腫5%、GIST(消化管間質腫瘍)4%、神経内分泌腫瘍3%、眼腫瘍2%、脳腫瘍2%、悪性中皮腫1%、胸腺腫・胸腺がん1%、胚細胞腫瘍1%、その他37%であった。

相談全体の30%と最も相談の多かった肉腫(サルコーマ)の内訳は、脂肪肉腫14%、子宮肉腫12%、平滑筋肉腫7%、粘液線維肉腫6%、骨肉腫4%、血管肉腫3%、ユーイング肉腫3%、滑膜肉腫2%、横紋筋肉腫2%であった。

その他37%の内訳は、聴器がん、腺様嚢胞がん、嗅神経芽細胞腫、口腔がん、尿管がん、副腎皮質がん、褐色細胞腫・パラガングリオーマ、陰茎がん、絨毛性腫瘍、卵巣の境界型悪性腫瘍、腹膜がん、膣・外陰がん、神経内分泌がん、小腸がん、肛門がん、基底細胞がん、有棘細胞がん、乳房外パジェット病、汗腺がん、メルケル細胞がん、慢性リンパ性白血病、成人T細胞白血病・リンパ腫、

悪性組織球腫、骨髄増殖性腫瘍、肝芽腫、神経芽腫、ウイルス腫瘍、悪性葉状腫瘍、炎症性偽線維芽腫瘍、遺伝性のがん(BRCA, リンチ, MEN, その他)、心臓の腫瘍、NUT癌(NUT midline carcinoma)などであった。

表. ガイドライン作成を考慮すべき希少がん

疾患名	推定罹患率 (1/10万人年)
小腸癌	0.98
肛門癌	0.46
陰茎癌	0.30
慢性骨髄単球性白血病	0.15
副腎癌	0.08
眼腫瘍	0.07
腹膜中皮腫	0.07
カポジ肉腫	0.03

### D. 考察

今回の検討から、多彩な腫瘍の集合体である希少がんにおいては、その疾患の特性(発生部位、生物学的特徴、治療方法、予後)、わが国の診療体系などから、ガイドラインの整備状況もさまざまであることが明らかとなった。本研究班において希少がん診療ガイドラインを作成するにあたり、診療ガイドラインの整備状況、ガイドライン作成の必要性に関する専門家の意見等をもとに、新たにガイドライン作成を考慮すべき希少がんを選択した。今後は、今回のようなアプローチでは検討が困難な多診療科にまたがる領域の希少がん(後腹膜肉腫、頭頸部肉腫など)に関してもガイドライン整備の検討を行う予定である。

### E. 結論

新たに診療ガイドライン作成を考慮すべき希少がんの検討を行った。

### G. 研究発表

該当なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

希少癌の集合体である骨軟部肉腫に対する診療ガイドライン作成に向けた  
基盤構築に関する研究

研究分担者 川井 章\*

研究協力者 西田 佳弘\*\*

\*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・希少がんセンター

\*\*名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科

研究要旨

骨軟部腫瘍領域は希少癌の集合体であり、個々の肉腫に対する診療ガイドラインの作成が求められている。骨腫瘍、軟部腫瘍全体に対する診療ガイドライン策定は進んでいるが、個々の腫瘍についてはほとんど作成されていない。その中でデスモイド型線維腫症の診療ガイドライン策定が進んでいる。この腫瘍は良悪性中間型腫瘍であるが、本腫瘍に対する診療ガイドライン作成過程を学ぶことで個々の肉腫に対する適切な診療ガイドライン作成につながると考えられる。厚生労働省難治性疾患政策研究事業と本申請であるがん対策推進総合研究事業「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」班の合同会議を開催し、デスモイド診療ガイドライン策定過程を学び、また問題点を考察した。希少疾患では乏しいエビデンスに基づいて推奨文を記載することや患者会がない場合が多く、患者からの意見を聞く困難さなどの問題点があることが明確となった。今後策定する個々の肉腫に対しての診療ガイドライン作成に向けての基盤が構築できた。

A. 研究目的

原発性悪性骨軟部腫瘍（肉腫）は希少癌の集合体である。軟部腫瘍ガイドライン（第3版改訂作業中）、骨腫瘍ガイドライン（初版策定中）は策定あるいは策定予定であるが、全体を網羅したガイドラインの内容であり、個々の肉腫に対応した診療の指針にはならない。肉腫を含めた希少癌患者は、その腫瘍に合致した適切な診療を受けることを切望しており、個々の希少癌に見合った診療ガイドラインを作成することは喫緊の課題である。骨軟部腫瘍領域では、1つの組織型に限定した診療ガイドラインとしては、腹腔外発生デスモイド型線維腫症（以下デスモイド）に対する診療ガイドライン策定作業が進んでいる。デスモイドはWHOでは良悪性中間型腫瘍に分類されているが、難治性症例が多く、世界でも診療ガ

イドライン策定が開始されつつある疾患である。本研究分担者はデスモイド診療ガイドラインの策定委員でもある。本研究の目的はデスモイドの診療ガイドライン策定を通して、悪性腫瘍である肉腫に対する診療ガイドライン策定に向けた体制作りおよびエビデンスのシステマティックレビューを含めた進め方を理解することである。本研究により、次年度以降、肉腫領域でガイドライン作成が求められる組織型に対して、Mindsの基準に適合した適切な診療ガイドラインを策定する基盤が構築できる。

B. 研究方法

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「腹腔外発生デスモイド型線維腫症患者の診断基準、重症度分類および診療ガイドライン確立に向けた研究」班（研究

代表者：名古屋大学整形外科 西田佳弘、研究分担者：川井章）と連携して、診療ガイドライン作成過程を学ぶ。診療ガイドライン作成ではMindsの吉田雅博氏の支援を得て実施する。作成会議は、がん対策推進総合研究事業である本「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」班と難治性疾患政策研究事業班の共同開催とする。デスマイド診療ガイドライン策定委員、システムティックレビュー（SR）委員は、来年度に予定される新たな肉腫に対する診療ガイドライン策定委員、SR委員のメンバーとなることが予想される。

### C. 研究結果

第1回合同班会議を平成30年1月19日（東京）、第2回合同班会議は平成30年3月16日（東京）にて開催した。第1回は肉腫診療専門医20名が参加し、11項目のクリニカルクエスション（CQ）に対するシステムティックレビュー、特に文献の評価と統合に関するプレゼンテーションが各CQを担当した策定委員とSR委員によって実施された。システムティックレビュー結果に基づいた推奨文の草案作成とその評価を実施した。各CQにおいて作成された評価シートは、本会議における討論結果を踏まえ、適宜修正、再度作成し、提出の予定とした。また推奨文の決定と投票については後日インターネットを通じて実施することとした。第2回合同班会議を肉腫診療専門医17名の参加にて開催した。CQ11項目に対する推奨文、推奨の強さについて、インターネットを通じた投票結果が政策研究事業班班長西田より説明された。また、Mindsによるガイドライン作成マニュアルに記載してある推奨作成の経過に関する事項を確認後、各委員によって作成された推奨作成の経過について検討が行われた。

### D. 考察

作成されたガイドラインに対する患者からの意見を求める際に、希少疾患ごとの患者会が存在しない場合が多いことの問題点が指摘された。作成されたガイドラインの一般向けサマリーについて平易な文章で記載されるべきであることが確認された。希

少疾患に対する薬剤はほとんどが保険適用となっていないため、使用することが困難な病院が多い。ガイドラインにはその内容を慎重に記載する必要があると思われた。エビデンスがまだない場合は「弱く推奨」よりも「明確な推奨が出来ない」として、今後エビデンス構築が必要なFuture research questionとして設定したほうがよいとも考えられるが、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、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ガイドラインを示す意義があると考えられた。外部評価について、日本整形外科学会、病理学会、臨床腫瘍学会が考慮されるが、デスマイドは間葉系腫瘍であり、身体のあるゆる部位から発症することから形成外科・外科を含めた学会や、治療については放射線治療学会にも意見を求めたほうがよいと考えられた。また患者会については明確なデスマイド患者会が存在しないため、SNSの患者グループやデスマイドに関する市民公開講座に積極的に参加している患者、家族に対して意見を求めることが選択肢であると考えられた。希少癌については、論文発表が限定施設に偏っている可能性がある。したがって、希少癌に対する診療ガイドライン作成にあたっては、Academic COIについても慎重に考慮あるいはその存在を明らかにしていく必要があると考えられた。

### E. 結論

骨軟部腫瘍領域の希少疾患であるデスマイドの診療ガイドライン策定過程において、合同会議開催により、策定方法を学ぶことができた。希少癌の診療ガイドラインを求めている患者は多く、早急な対応が望まれる。しかし希少疾患であるため、ガイドライン作成に関して注意する事項が多いことがデスマイドガイドライン策定過程において明らかとなった。

### G. 研究発表

該当なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

### 希少癌ガイドラインで取り扱うべき希少癌に関する調査研究

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  
研究分担者 小寺 泰弘 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 教授  
研究分担者 藤原 俊義 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学 教授

#### 研究要旨

作成すべきガイドラインの候補となる希少癌を選定するにあたり、情報検索における需要の多寡も一つの基準となりうること、Clinical Question の作成にも資すると思われたことから、各種希少癌におけるインターネット検索のヒット数と同時に検索された用語を網羅的に検索し、キーワードネットワーク、グルーピングなどの手法で視覚的に希少癌の課題を探る試みを行った。結果を研究班で討議し、後腹膜の軟部腫瘍、小腸癌、十二指腸癌のガイドライン作成を考慮することとなった。

#### A. 研究目的

現代ではあらゆる分野において情報源としてインターネットが主役になりつつある。本邦においても厚生労働省の2012年の発表によれば、インターネットによる医療情報が受診行動に対して何らかの影響を及ぼしている人は全人口のおよそ2割にも上るといわれている。2017年3月の横浜市医療局の調査では60代でも半数近くが医療機関を選択する際にインターネットの医療情報を参考にしているとされている。スマートフォンの普及した2018年5月現在ではこの割合はさらに上昇しているのではないかと推測できる。そして、個人がどのようなニーズを持つのかは検索行動にこそ現れる。

医療情報メディアであるMedical Note社に依頼して、疾患名によるインターネット検索のヒット数の解析を行なった。

#### B. 研究方法

一般論として、医学的に正確かつ体系的な情報発信をしたとしても、それは必ずしもGoogleなどの検索エンジンの結果で上位にならないということだ。そのため、インターネット上での情報発信において、正確性を担保しつつ、検索エンジンを意識することは極めて重要である。

インターネットにおいて一般的な情報発信者が行う検索エンジン対策を「SEO対策」という。SEOとはインターネット業界では広く使われる「Search Engine Optimization」の略で、検索エンジンに対して最適化する方法、つまり「どのようにしたら検索エンジンで上位に表示されやすくなるのか」ということを示す用語である。ニーズを把握し、マーケティングを正確にしていくことが検索上位表示を可能にする。SEO対策にはさまざまな手法があるが、基本となるのは検索キーワードのヒット数や性質を把握し、その検索キーワードにあった情報発信をしていくことである。

今回、我々はこのSEO対策の軸となる検索キーワードの調査手法により、インターネット上で希少癌に対してどのようなニーズがあるのかについての調査を行った。<https://www.ncc.go.jp/jp/rcc/about/index.html>

具体的には、希少がんセンターで紹介されているがん種のキーワードについて、月間にどれだけの検索ヒット数があるのかについて調査を行った。その後、さらに十二指腸癌、小腸癌に対してはどのようなキーワードが同時に調査されているのか、その関連性について可視化するマッピング・グルーピングのツールも用いた。

### C. 研究結果

検索ヒット数が最も多かったのは、既にガイドラインの存在する「GIST」であった。その他、「悪性リンパ腫」、「脳腫瘍」、「肉腫」などはカテゴリが大きすぎるkeywordであり、この前後には各種の軟部腫瘍が目立った。これまでにガイドラインが存在しない疾患としては「十二指腸癌」、「網膜芽細胞腫」、「小腸癌」などが指摘された。

希少癌のガイドラインにどのような情報を掲載すべきかを把握する試みとして、小腸癌について「小腸癌」と同時に検索されたキーワードの解析も行われた。そもそも希少癌自体が検索されることが少ないこともあり、同時に検索されるキーワードに関しても検索ヒット数が少なかったが、「症状」、「生存率」、「プログ」、「検査」、「ステージ」、「手術」、「化学療法」などのキーワードと共に検索されていた。整理された情報がない中、希少癌でありかつ難治癌でもある小腸癌の治療方針が模索されていることが示唆された。

十二指腸癌についても「十二指腸癌」と同時に検索されたキーワードの解析をおこなった。「症状」、「ステージ」、「手術」、「画像」、「生存率」、「ガイドライン」、「転移」などのキーワードとともに検索されていた。

### D. 考察

GIST診療ガイドラインについては改定を支援することとなった。軟部腫瘍については既にガイドラインが作成されているが、その多くは整形外科領域で発生して同科で治療されており、その他の領域、特に後腹膜腫瘍は稀ではなく存在するが、毎回診断や治療方針の決定に難渋するものである。したがって、同疾患を中心に診療する分担研究者の国立がん研究センター希少がんセンター長 川井章氏と連携し、この分野のガイドライン作成を考慮することとした。

国立がん研究センターがん対策情報センター 東尚弘氏が班長を務める「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」においては軟部腫瘍と眼腫瘍の調査を行ってきた。前者は比較的頻度が高く、多くの病院で主に個々の検討によ

るできる限りの対応がなされているものの、十分な集約化ができていない希少癌の代表であり、後者はごく一部の施設でしか対応できる状況になく、もう少し診療可能な施設を増やす必要のある希少癌の代表である。希少癌にはこのような二面性がある。近年このような見地から軟部腫瘍を専門的に診れる施設を調査してサルコーマセンターを立ち上げる機運が生まれていることは、軟部腫瘍がガイドラインをさらに充実させる契機となる。本研究においても2018年度より名古屋大学でのサルコーマセンター設立に関わっている西田佳弘准教授を分担研究者に加えることとしたが、これに先立ち2017年度にも軟部腫瘍をテーマとした小班会議を何度か行うこととなった。

その他のネット検索については、糖尿病などの患者数が多い疾患では、「キーワード→検索行動マップ→グルーピング→検索しやすいタイトルを構築」の流れで検索者が求める情報の方向性がある程度見出せるものだが、「十二指腸癌」「小腸癌」ではキーワードが少なすぎてつながっていかなかった。しかし、検索数が多いことはガイドラインのニーズがそれだけ高いとは言えると思われ、消化器癌が多く5大癌を含むこともあり、これまで希少癌への対応はあまりなされてこなかったことから、ガイドライン作成を検討するには値すると考えられた。

こうした考察の結果としてさらなるガイドライン作成の可能性を考えたが、小腸癌においては、関連する消化器系の学会が複数存在することからどの学会・研究会が主体になってガイドラインを作成していくのか慎重な検討を要したが、大腸癌研究会の橋口陽二郎ガイドライン委員長との討議の中で小腸腫瘍の研究プロジェクトを立ち上げることが判明した。ガイドライン作成の前に取扱い規約の作成を目指しており、ガイドライン作成を実現するには時間を要することになったが、本研究においてもこれを支援することとなり、大腸癌研究会ガイドライン委員会で発言の機会をいただくとともに、2018年度より橋口委員長に研究分担者に加わっていただいた。

十二指腸癌のガイドライン作成については日本胃癌学会以外に膵癌、胆道癌関連の学会の協力が必要と考えられた。胆道癌診療科ガイドラインの榎野

正人委員長には乳頭部以外の十二指腸については一任するとの意向をいただいた。日本胃癌学会には作成の意向を伝えており、今後膵癌診療ガイドラインの担当者とさらなる討議を進める予定となった。

#### **E. 結論**

ネット解析からは、後腹膜腫瘍を含む軟部腫瘍がガイドラインの充実を図ることと、小腸癌、十二指腸癌のガイドライン作成のニーズが提案され、関連学

会と鋭意議論を深めることとなった。

#### **G. 研究発表**

該当なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## &lt;ガイドライン&gt;

- ・小児上衣下巨細胞性星細胞腫ガイドライン詳細版v1.4
- ・転移性脳腫瘍診療ガイドライン改定案（2018年3月26日版）

## &lt;論文&gt;

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kanda M, Shimizu D, Tanaka H, Kobayashi D, Hayashi M, Takami H, Niwa Y, Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, <b>Kodera Y.</b>	Synaptotagmin XIII expression and peritoneal metastasis in gastric cancer.	Br J Surg.	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2018
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, <b>Kodera Y.</b>	Integrated multigene expression panel to prognosticate patients with gastric cancer.	Oncotarget.	9(27)	18775-18785	2018
Sonohara F, Inokawa Y, Hayashi M, Yamada S, Sugimoto H, Fujii T, <b>Kodera Y.</b> , Nomoto S.	Prognostic value of long non-coding RNA HULC and MALAT1 following the curative resection of hepatocellular carcinoma.	Sci Rep.	7(1)	16142	2017
Kanda M, Murotani K, Sugimoto H, Miwa T, Umeda S, Suenaga M, Hayashi M, Hattori N, Tanaka C, Kobayashi D, Yamada S, Fujiwara M, <b>Kodera Y.</b>	An integrated multigene expression panel to predict long-term survival after curative hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma.	Oncotarget.	8(41)	71070-71079	2017
Miwa T, Kanda M, Tanaka H, Tanaka C, Kobayashi D, Umeda S, Iwata N, Hayashi M, Yamada S, Fujii T, Fujiwara M, <b>Kodera Y.</b>	FBXO50 Enhances the Malignant Behavior of Gastric Cancer Cells.	Ann Surg Oncol.	24(12)	3771-3779	2017

Nishikawa K, Takahashi T, Takaishi H, Miki A, Noshiro H, Yoshikawa T, Nishida Y, Iwasa S, Miwa H, Masuishi T, Boku N, Yamada Y, <b>Kodera Y</b> , 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.	140(1)	188-196	2017
<b>Kodera Y</b> , 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	20(1)	190-199	2017
Kobayashi D, Ishigure K, Mochizuki Y, Nakayama H, Sakai M, Ito S, Kojima H, Kajikawa M, Ando M, <b>Kodera Y</b> .	Multi-institutional prospective feasibility study to explore tolerability and efficacy of oral nutritional supplements for patients with gastric cancer undergoing gastrectomy (CCOG1301).	Gastric Cancer	20(4)	718-727	2017
Masuishi T, Taniguchi H, Sugiyama K, Kato K, Mitani S, Honda K, Narita Y, Kadowaki S, Ura T, Andoh M, <b>Muro K</b> .	Eribulin in PRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer: Case series and potential rationale.	Ann Oncol.	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2018
Tabernero J, Hozak RR, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu TE, Portnoy DC, Prausova J, <b>Muro K</b> , Siegel RW, Konrad RJ, Ouyang H, Melemed SA, Ferry D, Nasroulah F, Van Cutsem E.	Analysis of angiogenesis biomarkers for ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer from RAISE, a global, randomized, double-blind, phase III study.	Ann Oncol.	29(3)	602-609	2018
Narita Y, Kadowaki S, Oze I, Kito Y, Kawakami T, Machida N, Taniguchi H, Ura T, Ando M, Ito S, Tajika M, Yatabe Y, Yasui H, <b>Muro K</b> .	Establishment and validation of prognostic nomograms in first-line metastatic gastric cancer patients.	J Gastrointest Oncol.	9(1)	52-63	2018

Kato K, Ura T, Koizumi W, Iwasa S, Katada C, Azuma M, Ishikura S, Nakao Y, Onuma H, <b>Muro K.</b>	Nimotuzumab combined with concurrent chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal cancer: A phase I study.	Cancer Sci	109(3)	785-793	2018
Tahara M, <b>Muro K.</b> , Hasegawa Y, Chung HC, Lin C, Keam B, Takahashi K, Cheng JD, Bang YJ.	Pembrolizumab in Asia-Pacific patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma: Analyses from KEYNOTE-012.	Cancer Sci.	109(3)	771-776	2018
Kikuchi S, Nishizaki M, Kuroda S, Tanabe S, Noma K, Kagawa S, Shirakawa Y, Kato H, Okda H, <b>Fujiwara T.</b>	Non-exposure laparoscopic endoscopic cooperative surgery (Closed-LECS) for gastric submucosal tumor.	Gastric Cancer	20	553-557	2017
Kuroda S, Kikuchi S, Hori N, Sakamoto S, Kagawa T, Watanabe M, Kubota T, Kuwada K, Ishida M, Kishimoto H, Uno F, Nishizaki M, Kagawa S, <b>Fujiwara T.</b>	Training system for laparoscopy-assisted distal gastrectomy.	Surg. Today	47	802-809	2017
Ogura K, Higashi T, <b>Kawai A.</b>	Statistics of bone sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan.	J Orthop Sci.	22(1)	133-143	2017
Katanoda K, Shibata A, Matsuda T, Hori M, Nakata K, Narita Y, Ogawa C, Munakata W, <b>Kawai A.</b> , Nishimoto H.	Childhood, adolescent and young adult cancer incidence in Japan in 2009-2011.	Jpn J Clin Oncol.	47(8)	762-771	2017
<b>Kawai A.</b> , Yonemori K, Takahashi S, Araki N, Ueda T.	Systemic Therapy for Soft Tissue Sarcoma: Proposals for the Optimal Use of Pazopanib, Trabectedin, and Eribulin.	Adv Ther.	34(7)	1556-1571	2017
Ogura K, Higashi T, <b>Kawai A.</b>	Statistics of soft-tissue sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan.	J Orthop Sci.	22(4)	755-764	2017
<b>Oda Y.</b> , Yamamoto H, Kohashi K, Yamada Y, Iura K, Ishii T, Maekawa A, Bekki H. (Corresponding)	Soft tissue sarcomas: from a morphological to a molecular biological approach.	Pathol Int.	67(9)	435-446	2017

Hiraki-Hotokebuchi Y, Yamada Y, Kohashi K, Yamamoto H, Endo M, Setsu N, Yuki K, Ito T, Iwamoto Y, Furue M, <b><u>Oda Y.</u></b> (Corresponding)	Alteration of PDGFR $\beta$ -Akt-mTOR Pathway Signaling in Fibrosarcomatous Transformation of Dermatofibrosarcoma Protuberans.	Hum Pathol.	67	60-68	2017
--	--	----------------	----	-------	------