

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究
（分担研究報告書）

日本臨床腫瘍学会と連携したガイドライン作成、人材育成に関する研究

研究分担者 馬場英司 九州大学大学院医学研究院連携社会医学分野 教授

研究要旨

本邦の希少がん診療においては、診断や治療に関する適切な情報をガイドラインとして広く情報提供を行うことや、希少がんについての知識経験を有する人材の育成が求められている。そのため本研究では、各種の希少がん診療ガイドラインの策定や希少がん診療の人材育成を目的としている。分担研究者の施設の多診療科の合同で、希少がんである切除不能軟部腫瘍に対する一次治療としてのエリブリンの効果安全性を検討する後方視的臨床研究を実施した。無増悪生存期間中央値は9.7ヶ月、新たな重篤な有害事象は見られず、新たな治療選択肢であることが示唆された。また日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会と密接な連携を行い、より効率的で適切なガイドライン策定に努めた。

A. 研究目的

希少がんは、個別の疾患としては発症頻度が極めて低く臨床研究や治験が進めにくいことから、標準的治療の確立に至っておらず、患者および医療者のいずれにとっても対応が困難である。一方で、希少がん全体は全がん種の約22%を占めているため、この対応は国民の健康福祉の観点から重要な課題である。本研究ではエビデンスの乏しい希少がんに対しても質の高い適切な医療を国内で提供できる基盤を作ることを目指し、ガイドラインの作成を推進すること、また個々の希少がんについて知識や経験の豊富な医師、医療スタッフを育成することを目的とする。本分担研究者は、所属の医療機関（大学病院・大学院）において希少がんを診療・研究する人材の育成、そして公益社団法人日本臨床腫瘍学会のガイドライン委員会との連携を目指した。

B. 研究方法

(1) 希少がんを診療・研究する人材育成のため、本分担研究者の所属する九州大学病院・大学院医学研究院の医師を対象に、当該および地域の連携する医療機関で診療された多種の希少がんを含む患者集団の臨床データを後方視的に収集し、治療効果や予後との相関について検討する臨床研究を行った。

(2) 日本臨床腫瘍学会のガイドライン委員会に係る定期的な会議（理事会、ガイドライン委員会、学術集会プログラムなど）を通じて、同学会の主に臓器横断的ながん種に対するガイドライン作成と、本研究の希少がんを対象としたガイドライン作成が協調して推進できるよう検討を行った。

（倫理面への配慮）

臨床データを用いる後方視的臨床研究では、個々の研究計画について当該医療機関の臨床試験倫理審査委員会における審査・承認を得て行った。治療を終了した臨床データを用いた後方視研究について

は、研究計画に基づき医療機関のホームページなどによるオプトアウトを行った。また研究実施する研究者に対しては、大学病院の臨床研究認定制度に基づいて実施される新規・継続認定研修の受講を求め、これを修了した者のみが研究に参加した。

C. 結果

(1) 切除不能軟部肉腫に対する一次薬物療法としてのエリブリンの効果に関する研究

希少がんである切除不能の軟部肉腫に対する標準治療は薬物療法であり、一次治療としてドキソルビシン、二次治療以降ではエリブリンなどの新規薬剤が用いられる。しかしこれらの疾患に対する治療薬のエビデンスが乏しく、選択肢は限られている。一次治療でのエリブリンの効果は不明のため、本研究では心機能障害などにより一次治療でドキソルビシンの代わりにエリブリンを用いた症例を抽出し、その効果と安全性を検討した。28症例の軟部肉腫中8例が一次治療としてエリブリンを投与された。これらの無増悪生存期間は9.7ヶ月（95%信頼区間1.0-未到達）であり、新たな重篤な有害事象は見られなかったことから、切除不能軟部肉腫の一次治療としてエリブリンも選択肢となることが示唆された。ただし高齢者への投与は慎重な観察が必要であると考えられた（Tsuchihashi K et al. Sci Rep 2020; 10: 20896.）

この研究は分担研究者の所属する大学病院血液・腫瘍・心血管内科および整形外科の教員、医員、大学院生の共同で実施された。本臨床研究の遂行にあたり、キャンサーボード（希少がん部会）での審議など、複数の診療科間、多職種間での議論、情報交換が密接に行われた。さらに希少がんを対象としたガイドライン策定の根拠と成り得るにはさらに何が必要かの議論もなされ、希少がんの診療、研究に携わる人材の育成に資するものであったと考えられ

る。

(2) 日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会との連携

日本臨床腫瘍学会では主に臓器横断的ながん種対象のガイドライン発刊に努めてきた。すでに「原発不明がん診療ガイドライン改訂第2版（2018年7月発刊）」、「がん免疫療法ガイドライン第2版（2019年4月発刊）」、「高齢者のがん薬物療法ガイドライン（2019年7月発刊）」などが発刊されており、2020年度はこれらの改訂版作成の準備作業と、「腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイダンス改訂第2版」の発刊が行われた。また日本臨床腫瘍学会と日本癌治療学会の合同で「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（2019年10月発刊）」、さらに日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会の3学会合同で「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイダンス改訂第2版」の作成を行っている。

本研究においては希少がんのガイドライン作成を主目的としており、上述の日本臨床腫瘍学会が策定する臓器横断的ながん種を対象としたガイドラインと、対象疾患が一部重複する可能性も考えられた。本研究と各学術団体が、それぞれ効率よく必要なガイドラインを策定してゆくため、本研究では発生臓器を基盤とした希少がんのガイドライン策定を推進し、日本臨床腫瘍学会では引き続き主に臓器横断的な視点でのガイドライン作成を行う方向である。特に3学会合同の遺伝子パネル検査に基づくがん診療のガイダンスは、当該分野の進歩が著しいことから、さらに改訂が望まれており、この対象疾患には希少がんが広く含まれると考えられる。

D. 考察

希少がんの知識、経験が豊富な人材を育成するためには、医療機関において各希少がんに対する綿密な

検討に基づいた診療を実施すると共に、臨床研究を立案して実施する機会を持つことが重要と考えられる。さらにこれらの情報を広く関係する診療科や多職種の医療スタッフと共有する体制の構築も望まれる。その一つとして、本研究では、先に採択された「希少がんの情報提供・相談支援ネットワークの形成に関する研究」(20EA0501, 研究代表者:国立がん研究センター中央病院 川井章)と連携することとしており、希少がんセンターを通じた国民・患者への情報提供を行うことで、患者・国民への還元も進めてゆくこととしている。本分担研究者の医療機関でも本年度希少がんセンターを設立しており、希少がんに関連する様々な臨床、研究、教育情報を集約して、より効果的な体制の構築を目指している。

本研究班による希少がんの診療ガイドラインの作成は順調に進んでいる。本研究班と、日本臨床腫瘍学会など関連する学術団体との情報交換を十分に行うことが、効率的で適切なガイドライン策定につながると考えられる。

E. 結論

希少がんとして特に切除不能軟部肉腫に対する薬物療法の新たな選択肢を提案する臨床研究を実施し報告した。適切なガイドライン策定のため、日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会と密接な情報交換を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Jinnouchi F, Yamauchi T, **Baba E** (著者 1 5名

中 1 3 番目) et al. A human SIRPA knock-in xenograft mouse model to study human hematopoietic and cancer stem cells. *Blood*. 2020, 135(19):1661-1672.

2. Nio K, **Baba E**, et al. Retrospective study of risk factors for thromboembolism treated with multi-kinase inhibitors. *Int J Surg Oncol* 2020, 5:e89

3. Sakai D, Taniguchi H, **Baba E** (著者 3 9 名中 2 4 番目), et al. Randomized phase II study of panitumumab plus irinotecan versus cetuximab plus irinotecan in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine, irinotecan, and oxaliplatin (WJOG 6510G). *Eur J Cancer*. 2020, 135:11-21.

4. Tsuruta N, Tsuchihashi K, **Baba E** (著者 9 名中 9 番目), et al. RNA N6-methyladenosine demethylase FTO regulates PD-L1 expression in colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020, 530(1): 235-239.

5. Tsuchihashi K, Kusaba H, **Baba E** (著者 2 1 名中 2 1 番目), et al. Eribulin as a first-line treatment for soft tissue sarcoma patients with contraindications for doxorubicin. *Sci Rep*. 2020, 10(1):20896.

6. Tanoue K, Tamura S, **Baba E** (著者 1 8 名中 1 8 番目), et al. Predictive impact of C-reactive protein to albumin ratio for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma receiving nivolumab. *Sci Rep* 2021, 11(1):2741.

2. 学会発表

特になし