

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）

希少がん診療ガイドラインの策定や希少がん診療に関わる研究

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。分担研究者の施設では多診療科が合同で、希少がんである切除不能軟部腫瘍に対するパゾパニブ、トラベクテジン、エリブリン治療における免疫関連マーカーの意義を検討する後方視的臨床研究を実施した。その結果、好中球リンパ球比（NLR）と血小板リンパ球比（PLR）が予後に相関す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継続して連携を行い、希少がんを含む各種の腫瘍診療の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づ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・研究する人材育成を目指し、本分担研究者の所属する九州大学病院・大学院医学研究院において、多診療科の医師らと協力して、地域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関係する定期的な会議（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) 切除不能軟部腫瘍に対するパゾパニブ、トラベクテジン、エリブリン治療における免疫関連マーカーの意義を検討する後方視的臨床研究

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、二次治療以降ではパゾパニブ、トラベクテジン、エリブリンなどの新規薬剤が用いられる。本疾患に対し、選択肢が増したものの、実臨床においていずれを選択するかは未だ明らかでない課題である。これらの治療効果を示し得る末梢血の免疫関連マーカーを明らかにする目的で、軟部肉腫患者を対象とした後方視的解析を行った。63症例の軟部肉腫を上記3種の薬剤のいずれを最初に用いたかにより3群に分け比較した。その結果、全生存期間（OS）や無増悪生存期間は群間に差は認めなかったが、低NLR患者にパゾパニブを最初に用いた場合のOSは不良であり、一方で低PLR患者にエリブリンを最初に用いた場合のOSは良好という結果が得られた。このように末梢血の免疫関連マーカーが軟部肉腫の薬物療法選択の指標になり得ることが示された。（Shimada E, et al. J Clin Med 2021;10, 4972）

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。本臨床研究の実施にあ

っては、キャンサーボード（希少がん部会）や病院の希少がんセンターでの審議など、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、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。

(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「骨転移診療ガイドライン（2015年3月発刊）」、「FN診療ガイドライン（2017年10月発刊）」、「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）」、「腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイドライン改訂第2版（2021年2月発刊）」などが発刊されている。2021年度はこれらの改訂版作成の準備作業、および新たに腫瘍循環器領域の診療ガイドライン作成作業を行った。また日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本小児血液・がん学会の合同で「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改訂第3版（2022年2月発刊）」を作成した。これらは希少がんを含む広い癌種を対象としたがんゲノム診療に関するガイドラインであり、現在本邦で広く推進されているがんゲノム医療の実臨床に有用な内容を含んでいる。また日本臨床腫瘍学会を含む3学会の密接な連携によって作成された点で意義深いと考えられる。

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。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)との連携により、分担研究者が中心となって当院に希少がんセンターを設置し、上述の体制構築を推進している。当院内では本センターが中心となって多数の診療科の希少がんの診療、研究を繋ぐ役割を担っており、当院外の地域の医療機関とは、希少がんに関する情報提供を行うことで、診療、教育、研究の連携体制の強化を目指している。

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免疫関連マーカーに関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. Shimada E, Endo M, Matsumoto Y, Tsuchihashi K, Ito M, Kusaba H, Nabeshima A, Nawata T, Maekawa A, Matsunobu T, Setsu N, Fujiwara T, Iida K, Nakagawa M, Hirose T, Kanahori M, Oyama R, Isobe T, Ariyama H, Kohashi K, Yamamoto H, Oda Y, Iwamoto Y, Akashi K, **Baba E**, Nakashima Y: Does the Use of Peripheral Immune-Related Markers Indicate Whether to Administer Pazopanib, Trabectedin,

or Eribulin to Advanced Soft Tissue Sarcoma Patients?

J Clin Med. 2021 Oct 26; 10(21): 4972.

2. Harada M, Kimura F, Takai Y, Nakajima T, Ushijima K, Kobayashi H, Satoh T, Harada M, Sugimoto K, Saji S, Shimizu C, Akiyama K, Bando H, Kuwahara A, Furui T, Okada H, Kawai K, Shinohara N, Nagao K, Kitajima M, Suenobu S, Soejima T, Miyachi M, Miyoshi Y, Yoneda A, Horie A, Ishida Y, Usui N, Kanda Y, Fujii N, Endo M, Nakayama R, Hoshi M, Yonemoto T, Kiyotani C, Okita N, **Baba E**, Muto M, Kikuchi I, Morishige KI, Tsuchawa K, Nishiyama H, Hosoi H, Tanimoto M, Kawai A, Sugiyama K, Boku N, Yonemura M, Hayashi N, Aoki D, Osuga Y, Suzuki N: Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 for fertility preservation in childhood, adolescent, and young adult cancer patients: part 1. Int J Clin Oncol. 2022 Feb; 27(2): 265-280

3. Ito M, Nakano M, Ariyama H, Yamaguchi K, Tanaka R, Semba Y, Sugio T, Miyawaki K, Kikushige Y, Mizuno S, Isobe T, Tanoue K, Taguchi R, Ueno S, Kawano T, Murata M, **Baba E**, Akashi K: Macrophages are primed to transdifferentiate into fibroblasts in malignant ascites and pleural effusions. Cancer Lett. 2022; 532: 215597.

2. 学会発表

特になし