

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

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

先行研究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」に引き続いて希少癌の診療ガイドラインの作成を促進することが本研究の根幹である。これまでの成果物として「十二指腸癌診療ガイドライン」、「後腹膜肉腫診療ガイドライン」、「陰茎癌診療ガイドライン」の第1版、「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン改定」の改定第3版、「GIST 診療ガイドライン」の改定第4版が本研究年度内に出版され、新規疾患が数多く取り上げられた脳腫瘍診療ガイドラインは日本脳腫瘍学会のホームページに掲載された。

症例の集約化と診療方法の均てん化のうちのいずれが求められるのかは癌種によって異なることがこれまでにわかっており、ガイドライン作成を通じて各希少癌の特性を理解することで、集約化と均てん化のうちのいずれかを適切に進める契機になれば良いと考えている。そのためにも情報発信や医療者・市民への啓蒙活動もガイドライン作成と共に本研究の根幹をなすため、既存の本厚労研究のホームページを充実させ、希少癌、ゲノム診療に関するウェビナーを開催した。一方、コロナ禍のためガイドライン作成委員会の大部分がオンライン開催されるようになった。この事態のガイドライン作成にもたらす影響についてアンケート調査を行った。

ガイドライン作成の過程では当該希少がんの診療や研究に関わる多診療科にまたがる人材の交流が促進され共同研究が行われる契機となる。例えば十二指腸癌診療ガイドラインの作成グループはガイドラインの改定に備え、十二指腸癌の手術術式決定に資するビッグデータを解析し、論文に公表した。また、ゲノム診療を推進するには分子標的治療薬の開発が必要であることから、本研究費の一部で Academic Research Organization 費用をカバーして、分子標的治療薬ネシツムマブのバスケット試験を医師主導治験として先進医療Bに申請する準備を進めた。

こうした共同研究に加えて、ガイドライン作成は Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに則った CQ の作成方法やレビュー方法、推奨のあり方についての on the job training の機会となるので、適切なガイドライン作成をリードできる人材の育成が進んでいると考えている。

<p>研究分担者</p> <p>室 圭 (愛知県がんセンター・部長)</p> <p>川井 章 (国立がん研究センター・中央病院・医長)</p> <p>小田 義直 (九州大学・医学研究院・教授)</p> <p>杉山 一彦 (広島大学・医学部附属病院・教授)</p> <p>西山 博之 (筑波大学・医学医療系・教授)</p> <p>神波 大己 (熊本大学・大学院生命科学研究部・教授)</p> <p>西田 佳弘 (名古屋大学・大学院医学系研究科・教授)</p> <p>安藤 雄一 (名古屋大学・医学部附属病院・教授)</p> <p>本間 明宏 (北海道大学・大学院医学研究科・教授)</p> <p>廣田 誠一 (兵庫医科大学・医学部・教授)</p> <p>橋口 陽二郎 (帝京大学・医学部・教授)</p> <p>庄 雅之 (奈良県立医科大学・教授)</p> <p>吉野 孝之 (国立がん研究センター・東病院・消化管内科長)</p> <p>馬場 英司 (九州大学・医学研究院・教授)</p>
<p>研究協力者</p> <p>岩田 慎太郎 (国立がん研究センター・中央病院・医員)</p> <p>三島 沙織 (国立がん研究センター・東病院・医員)</p> <p>舛石 俊樹 (愛知県がんセンター・医長)</p>

## A. 研究目的

### 研究の背景

希少癌とは疫学的には年間の罹患率が人口10万人当たり6例未満の癌と定義されている (Gatta G et al. Eur J Cancer 2011;47:2493-511)。それに加えて、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のが2015年に行われた希少がん医療・支援のあり方に関する検討会で定められた希少癌の姿である。わが国の全国癌登録に基づいた調査によれば、希少癌の定義を満たす癌がすべての癌の15%をしめると報告されている。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。エビデンスに基づいた癌診療が推進されて久しい現在、医療者にとってもエビデンスに乏しい疾患の診療を不安なく行うことは時にむつかしく、それが患者に伝わってしまうこともある。医療者も患者も情報を求めており、その対応は医療政策上の課題の一つとなっている。

希少癌は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、治療方針の立案に必要なエビデンスが少ない。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てその治療方針を探らざるを得ないことがしばしばあり、疾患によっては症例報告レベルの論文の収集、解析が必要な場合すらある。しかし、こうした希少癌が学会レベルで取り上げられる機会は少なく、企業の関心も薄くなりがちで、臨床試験の対象となることも稀である。

こうした中で先行研究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」(H29-がん対策一般-013)が開始されて1年が経過する2018年の時点でがんゲノム医療中核拠点病院が定められ、わが国のがん診療においてもゲノム情報に基づいて臓器横断的に薬剤を選択する機運が高まってきた。多くの希少癌において一次治療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現状を鑑みれば、臓器横断的に薬剤を適用できる可能性が出てきたことは福音となるが、現時点でゲノム情報にマッチする治療薬を実際に使用できる頻度は10%程度と低い。がんゲノム医療の機運をさらに高めるためには新規薬剤の開発は喫急の課題と言える。その一方で、がんゲノム診断は一般的な癌種の中にも希少フラクションを生み出すことになり、標準治療が確立されている場合にはかえって迷いを生じることもあり得る。また、ゲノ

ム診断に用いる解析方法もすべてが同一の信頼性、汎用性を有するものとは限らない。従ってゲノム診療にも多くの新たなClinical Questionが生じており、これらに対する現時点でのベストアンサーも刻一刻と変わるため、診療ガイドラインとそれを着実に改定する体制が必要である。

## 研究の目的

臓器横断的にがんを扱う学術団体や各臓器を専門的に扱う学術団体に所属する医療従事者等を支援し、臨床現場におけるニーズの高い希少がんについて可能な限り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よう促す。また、ガイドライン作成委員会の開催や文献検索に必要な費用を支弁する。これらの学術団体の協力を得て、当該希少がんのガイドラインを持続的に改訂していく体制の構築を促す。

さらに、ガイドライン作成のために当該希少がんの診療及び研究に携わる医療従事者が集う機会を利用して、Clinical Questionを解決しうる新たなエビデンスの創出につながる多施設共同の調査や観察研究、さらには特定臨床研究や医師主導治験を行う体制を構築し、これらを支援することを目指す。

以上の活動を通じて、希少癌の診療に習熟しているという観点と希少癌のガイドライン作成に習熟しているという観点での人材育成につなげる。また、このような活動の成果物について学会や本研究のホームページなどを通じて情報発信に努めると共に、講演会やウェブセミナーを通じて希少がんについての情報や希少がんセンター、希少がんホットラインの存在を医療者、市民に啓蒙する。

## B. 研究方法

先行研究「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」においては、十二指腸癌、

後腹膜肉腫、陰茎癌、脳腫瘍、ゲノム解析等で特定の分子生物学的特徴が示された固形癌（希少癌フラクション）のガイドライン作成を、作成主体となる各学会と調整しながら支援した。具体的には、各学会の理事長やガイドライン委員長と討議し、要請があればガイドライン作成に必要な人材（腫瘍内科医、放射線治療医、病理医など）を日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会等から推薦することと、文献検索や、委員会開催に必要な交通費、宿泊費、会議室利用費などの諸費用を提供することで作成に協力することを本研究班の重要な使命のひとつとしていた。

本研究「学会連携を通じた希少がん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」においてもガイドライン作成作業を継続しているが、新型コロナウイルス感染拡大を受けて、2020年度初頭には多くの活動が中断された。その後、作成委員会は再開されたが専らwebで開催されるようになった。これにより作成委員会の日程調整が容易になったのは事実だが、対面方式による作成委員会にも多くの長所があると思われる。本研究年度においてはこの観点からポストコロナにおける至適なガイドライン作成委員会のありかたを探るべく、本研究に関係する希少がん診療ガイドラインの作成委員を中心にアンケート調査を実施することとした。

一方で、文献検索に始めるシステムティックレビューにはプロである図書館司書や業者の支援を受けることが望ましいとの提言を先行研究で発出したところであり、本研究の中でも現時点では後腹膜腫瘍診療ガイドラインのみが国際医学情報センターの支援を受けているが、今後は本研究費の用途の一部は交通費、宿泊費、会議室利用費からこのようなアウトソーシングの費用に置き換わっていくものと思われる。また、十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会ではアンケート調査による付随研究を

行っているが、本研究費を基にこうした研究や National Clinical Database (NCD) を用いた研究に参画してエビデンスを構築する方向へも研究費の用途をシフトさせている。さらに、がんゲノム診断に基づく薬物療法の医師主導治験が企業からの助成金のみではARO費用が賄えずに苦慮していたことから、今研究年度においてもこうした費用を研究費の用途に加えた。

さらに今年度は本研究活動の成果について情報発信する観点からウェブセミナーの開催やホームページの充実を情報発信の技術に長けたMedical Note社の支援を受けて実施した。

### C. 研究結果

本研究機関はこれまでの多くの努力が実を結び、先行研究の期間内に作成や改訂を開始した希少癌の診療ガイドラインの多くが各学会のガイドライン評価委員会による評価やパブリックコメント収集およびこれらへの対応などの最終過程を経て、出版された。

#### 1. 十二指腸癌診療ガイドライン

先行研究「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」においては、日本胃癌学会、日本肝胆膵外科学会に作成の承認と作成委員の派遣をお願いし、十二指腸腺腫と十二指腸癌に限った診療ガイドラインの作成をMindsガイドライン作成マニュアル2017版に準拠して開始した。庄雅之研究分担者が作成委員長となり、本ガイドラインの文献検索は奈良県立医科大学附属図書館司書により実施された。

2021年3月から2021年4月にかけて日本胃癌学会、日本肝胆膵外科学会を通じてパブリックコメントが収集された。その後、2度の校正を経て2021年8月に金原出版から出版された(資料1)。現在

ガイドラインの英訳、AGREE IIによる評価、日本癌治療学会ホームページのガイドラインサイトへ



の掲載を鋭意進めている。

十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会の付随研究として、肝胆膵外科学会認定修練施設Aを対象に外科治療症例に関するアンケート調査を行い、そこで得られた後方視的なデータに基づいて現時点で推奨される切除範囲、郭清範囲等についてのデータを収集し、論文執筆した(先行研究で報告済み)。この論文は最終的にJournal of Gastroenterologyに掲載された(資料2)<sup>1)</sup>。

これに加えて、今後のガイドライン作成に有意義と思われる後向き研究を、NCDデータベースを用いて実施する計画が立てられ、2019年度に日本胃癌学会が公募したNCD研究に応募し、採択されている。しかしこの研究は上記の付随研究と調査対象となるデータが一部重なることが問題となり、再検討を行った結果、NCD研究においては2018年～2021年分の膵頭十二指腸切除を行った十二指腸癌のデータについて2022年夏にNCD参加施設に入

力を依頼することとなっている。先行研究では調査対象が日本肝胆膵外科学会高度技能医修練施設 A に限られていたのに対し、NCD 研究では NCD 登録を行っている全施設になるので、わが国のリアルワールドデータが収集でき、今後のガイドライン改定に有用なデータのひとつになるとともに、膵臓が所謂 soft pancreas（膵疾患ではなく膵組織が炎症をきたしていないので、外分泌能が低下しておらず膵液瘻をきたしやすい）であるとともに膵管が拡張していない（膵管空腸吻合が困難である）症例における膵頭十二指腸切除術後の合併症割合を熟練施設と一般施設で比較することが可能であり、外科学的手技を評価する観点からも期待される研究である。

こうした活動は学会でも関心を集め、2021 年 11 月に行われた Japan Digestive Disease Week 2021 では参加 4 学会による統合プログラムとして「十二指腸腫瘍の診断と治療-外科と内科の接点」が開催され、ここでは主に通常の外科的治療の対象となりにくい早期の病変の内視鏡的切除、あるいは内視鏡腹腔鏡合同手術による診療が話題となったのだが、本ガイドラインにも言及がなされつつ、日本内視鏡学会による十二指腸腫瘍の内視鏡的治療に関する新たなガイドライン作成の可能性にも言及されていた。2022 年 10 月の Japan Digestive Disease Week では「非乳頭部十二指腸腫瘍の治療戦略」というワークショップが予定され、小寺研究代表者が特別発言を依頼されている。

本ガイドラインの作成には日本胃癌学会から多くの作成委員の派遣を受けているが、現時点では先行研究および本研究の研究費を財源として作成されている。しかし、日本胃癌学会のガイドライン作成委員会は胃癌治療ガイドラインの編纂のための委員会であり、同学会は現在では日本癌治療学会と合同で作成していた GIST 診療ガイドラインか

らも手を引いている。一方、日本肝胆膵外科学会とは本ガイドラインを学会にとっても重要なガイドラインと位置づけている。したがって、これらの 2 つの学会と日本内視鏡学会が今後どのように協力して本ガイドラインの改定を進めていくかは重要な課題であり、日本胃癌学会においては 2022 年 3 月をもって理事長を退任した小寺研究代表者から次期理事長に申し送りがなされた。また、2022 年 4 月には庄雅之研究分担者から改定第 2 版作成に向けての作成委員を選定に入る意向が示された。

## **2. 成人、小児進行固形癌における臓器横断的ゲノム診療とその診療ガイドラインに関わる研究**

先行研究「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」においては、ゲノム診療によって生じる固形癌の希少フラクションへの対応として「ミスマッチ修復機能欠損固形癌に対する診断および免疫チェックポイント阻害薬を用いた診療に関する暫定的臨床提言」を作成した。そして、これをゲノム診療のガイドラインの第 1 版相当とみなして、引き続き NTRK 阻害剤の保険収載を契機に「成人・小児進行固形癌における臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第 2 版」を作成し、金原出版より出版した。この内容については ASCO, ESMO などのメンバーが揃ったコンセンサスミーティングでも賛同が得られている。その後、ミスマッチ修復蛋白の免疫組織学的検査の承認申請が行われたこと、NTRK 阻害剤のラロトレクチニブが 2021 年度に保険適応となる予定であったこと、Tumor mutation burden で判定した固形癌へのペンブロリズマブの保険適応が認可されること、HRD 遺伝子異常を有する進行固形癌に対する薬物療法の承認が現実味を帯びてきたことなどから、「成人・小児進行固形癌における臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第 3 版」の作成と日本小

児血液・がん学会の参画が日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会の理事会で承認された。

本研究年度においては馬場研究分担者を作成委員長として2021年7月6日、12日に第1回作成ワーキング（資料3、4）が開催され、ガイドラインのドラフトが作成された（資料5）。これを検討した上で2021年8月22日に第2回作成ワーキング（資料6）が開催され、votingが行われた。2021年11月に評価委員による評価とパブリックコメントの収集が行われ、11月24日には最終原稿が完成した（資料7）。そして校正を経て2022年2月に医学書院より出版された（資料8）。



第3版においては、とくに3学会が協調し、公平な共同編集が実現した。また、各委員のCOIは各学会の規定ではなく日本医学会の利益相反規定にそって審査・管理された。

一方、希少がんにおけるゲノム診療の意義を探る目的で安藤雄一研究分担者が名古屋大学医学部附属病院における遺伝子パネル検査の実情を調査し、2022年2月の日本臨床腫瘍学会で報告した。これによればパネル検査を受けた成人214例のう

ち希少がんは65例と30%を占めており、原発性脳腫瘍（28例）、骨軟部腫瘍（15例）、小腸癌/十二指腸癌（7例）の順に多く、少がんの診療におけるゲノム診療への期待が改めて示唆された。全体的に見ればパネル検査の結果に基づいた治療法の提示に至ったのは19.5%、治療薬投与に至ったのは7.3%と未だ少ないが、パネル検査でラトレクチニブのバスケット試験に登録され高い奏効を得たNTRK融合陽性外耳道原発癌を経験した。

### 3. 後腹膜肉腫診療ガイドライン

先行研究「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」において、川井章研究分担者を作成委員長として開始された後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成をさらに進めた。編纂に際して文献検索とスケジュール管理の支援を受けた国際医学情報センターからは業務完了報告書が届いた（資料9）。その後は2021年7月に日本サルコーマ治療研究学会、日本癌治療学会を始め作成に関係した8学会から広くパブリックコメントを収集し（資料10）、必要な対応を行った上で最終版が医学図書出版から発行された（資料11）。この過程で医師、患者会の双方で満足に足りる推奨度が記されていないと評価されたCQもあったが、この時点でとにもかくにもガイドラインを編纂したことについて、賞賛のコメントも多く得られた。名古屋大学消化器外科、腫瘍外科では後腹膜肉腫診療ガイドラインと十二指腸癌診療ガイドラインを関連病院に送付し、特に後腹膜肉腫については症例の集約化を訴えたが、その後これらの施設からの紹介が顕著に増加し、2022年から予定している希少がんセンター設置に向けて追い風となった。また、後腹膜肉腫診療ガイドライン作成委員としてこれらの症例の手術治療に対応している名古屋大学外科周術期管理学の横山幸浩教授は2024年に



年に会長として日本サルコーマ治療研究学会の  
学術集会を担当することとなった。

さらに川井研究分担者のグループは  
Transatlantic Australasian Retroperitoneal  
Sarcoma Working Group : TARPSWG) の多施設共同  
後方視的臨床研究に参加している。ここでは国際  
協調レジストリ研究のほかに AntiPath という切除  
標本の詳細な検討により周囲臓器合併切除の要否  
を検討する研究、BISARC という生検の病理診断と  
切除標本の病理診断の一致率を評価する研究が行  
われ、データを提供している。

馬場研究分担者は軟部肉腫 63 例に対する二次治  
療以降の薬物療法についての後方視的な検討を行  
い、末梢血の免疫関連マーカー

(neutrophil-lymphocyte ratio や  
platelet-to-lymphocyte ratio) が薬剤選択の指  
標となり得ることを示した<sup>2)</sup> (資料 1 2)。

小田研究分担者はガイドライン作成委員として  
後腹膜肉腫診療ガイドラインの病理診断部門を担  
当するほか、同領域の病理コンサルテーションシ  
ステムのさらなる整備に尽力した。

#### 4. 悪性末梢神経鞘腫瘍のガイドライン作成

西田研究分担者は国際共同研究として、レックリ  
ングハウゼン病 (神経線維腫症1型、以下NF1) 患者  
で発症する叢状神経線維腫および悪性末梢神経鞘  
腫瘍 (以下MPNST) の組織を蓄積し、患者血液とと  
もに主解析施設に送付し、whole exome sequence、  
RNA sequence解析を継続した (Genomics of MPNST  
(GeM) Consortium)。

叢状神経線維腫、MPNSTの診療が適切に行われて  
いるかを明らかにするために、日本整形外科学会  
骨・軟部腫瘍登録データを使用して実態調査を準備  
した。研究分担者施設 (名古屋大学医学部附属病院)  
においてはNF1患者を多科・多職種で診療する体制  
が完成している。この院内診療ネットワークによる  
NF1診療実態をについて他施設に情報発信し、同様  
の診療体制の構築を促した。また、研究分担者施設  
で得られた246名の患者のデータを解析し、神経線  
維腫、MPNSTの発生頻度を含む本疾患の臨床的特徴  
を論文化した<sup>3)</sup> (資料 1 3)。

MPNSTの国際共同研究組織であるGenomics of MP  
NST (GeM) Consortiumに継続して参加し、共同研究  
を実施し、MPNSTへの悪性転化にかかわる有力な候  
補遺伝子を同定した。こうしたデータを元に、本研  
究分担者が理事長を務める日本レックリングハウ  
ゼン病学会において関係学会と調整を行い、叢状神  
経線維腫—MPNSTの診療ガイドライン策定に向けて、  
策定委員の推薦を依頼した。

#### 5. 頭頸部外科領域での希少癌ガイドライン作成

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、相当数の希少癌が含まれ  
ているが、未掲載の癌種も多い。本研究期間中には  
ガイドライン第4版に新たな項目として掲載予定で  
ある嗅神経芽細胞腫の基本的特徴についての記載  
を本研究の資金を利用した文献検索によって追加

した（資料14）。

頭頸部癌診療ガイドライン第4版の改訂作業については本研究期間内に評価用のドラフトが完成し（資料15）、小寺研究代表者を含む評価委員会で査読を行った。このうち小寺研究代表者による査読結果を資料に示す（資料16）。その後、本改定版は2022年に金原出版から2022年5月下旬に発売される予定である。

頭頸部癌の領域では全国登録は充実し、わが国の頭頸部癌の約3分の2の症例の把握がなされていることから、エビデンス創出の順が進んでおり、すでにいくつかの解析が論文公表に至っている。

## 6. 脳腫瘍診療ガイドライン

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先行研究「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」の開始当初に面会・討議して以来、緊密な協力関係を築くことができている。先行研究の一部として作成された小児上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)の診療ガイドラインは日本脳腫瘍学会のホームページにて公開されており、エビデンスが不足する中多くの困難を乗り越えてMinds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠したガイドライン作成を行ったひとつの模範例として、先行研究のテーマの一つであった「希少癌診療ガイドライン作成のコツ」にひとつの回答をもたらした（先行研究において報告済）。また、成人膠芽腫、中神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍のガイドラインが改定され、これらは2019年5月に脳腫瘍診療ガイドライン第2版として刊行され、先行研究を代表する成果物となった。本研究開始後には、びまん性浸潤性橋神経膠腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍、視路・視

床下部神経膠腫、小児・AYA世代上衣腫のガイドラインが作成され、上衣下巨細胞性星細胞腫、膠芽腫のガイドラインが改訂された。これらは2022年4月～5月にかけて日本脳腫瘍学会ホームページで公開される[www.jsn-o.com/guideline/index.html](http://www.jsn-o.com/guideline/index.html)と共に、脳腫瘍診療ガイドライン小児脳腫瘍編2022年版として金原出版で発刊が予定されている。

## 7. 泌尿器科領域における希少癌の診療ガイドライン

陰茎癌診療ガイドラインについては作成委員長である神波大己研究分担者のもと、2021年3月末に出版社に予定されている医学図書出版株式会社のレイアウトで作成された初稿の最終校正が終了し、日本泌尿器科学会ガイドライン評価委員会での評価とパブリックコメントの募集、それに基づく最終修正を経て2021年7月30日に医学図書出版から出版された（資料17）。また、英文サマリーもInternational Journal of Urologyにacceptされた。

陰茎癌は人口10万人当たり1人未満と極めて希少な癌であり、ランダム化比較試験やそれらに基づくメタアナリシスは皆無であるため、現時点で得られる知見を記述するにとどめ、エビデンス総体や推奨の強さの評価は行わない方針がとられた。後方視的研究であっても比較的多くの研究が存在する項目についてはCQを設定したが、システムティックレビューは事実上困難であるため、作成委員会のコンセンサスパネルにより推奨の評価およびエビデンスの強さを議論して決定した。これはEAU（欧州泌尿器科学会）のガイドラインに準じたスタイルであり、Mindsガイドライン作成マニュアルのスタイルにどうしても準拠できない場合の方策として参考にすべき方策と思われた。本ガイドラインについては日本泌尿器科学会総会や教育セミナーを通じ



て解説を行うなどして普及に努めている。



西山博之分担研究者らは、院内がん登録データベースに集積された症例のうち、これまでに尿道癌、精巣腫瘍、尿膜管癌、陰茎癌、後腹膜肉腫に関する解析を行ってきたが、本研究年度は腎盂尿管癌、副腎眼について解析を行った。腎盂癌、尿管癌においては膀胱癌との比較でT因子の正確な術前診断が困難であることが明らかとなり、この知見は論文化した(資料18)<sup>4)</sup>。副腎悪性腫瘍の中では副腎皮質癌が最も多いものの、悪性リンパ腫、神経芽腫などもほぼ同程度に見られることが判明した。長期成績も判明し、論文化が予定されている。泌尿器科領域でのガイドライン委員の間で今後のガイドライン作成に関わる課題がリストアップされ、本研究メンバーとの情報交換が予定された。

## 8. GIST診療ガイドラインの改定

GIST診療ガイドラインについては2008年に日本癌治療学会・日本胃癌学会・GIST研究会(現在では希少腫瘍研究会)の共同作業として作成されている。

先行研究「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」において、廣田誠一ガイドライン作成委員長に研究分担者に加わっていただき、第4版における全面改訂に際してはMinds臨床ガイドライン作成の手引きに準拠していただくようお願いした。このためにシステマティックレビューチームを新たに立ち上げ、文献収集は日本医学図書館協会に委託した。また、Minds臨床ガイドライン作成の手引きに関する講演を日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部客員研究主幹の吉田雅博先生にお願いし、作成委員の中での理解を図った。Mindsの手引きにやや不慣れな中で、コロナ禍の影響もあって改定には時間を要したが、2021年3月の時点



でCQの推奨内容が確定した。日本癌治療学会のGIST診療ガイドライン評価ワーキンググループとがん診療ガイドライン評価委員会、そして同学会を通してパブリックコメントで外部評価を受け、内容を反映させた。そして2022年4月に金原出版より発売された(資料19)。

なお、今回の改訂から本ガイドラインは日本胃癌学

会の手を離れ、編：日本癌治療学会、協力：希少腫瘍研究会（旧称 GIST研究会）となっている。ガイドラインのBackground Question 8に関わる重要なデータとしてKIT/PDGFRAの遺伝子変異とimatinib未治療例の予後との相関に関わる研究（資料20）<sup>5)</sup>、Clinical Question 6に関わるリアスワールドデータとして術後補助療法の研究（資料21）<sup>6)</sup>を行い、論文化した。

## 9. そのほかの消化器癌領域での希少癌ガイドライン作成

大腸癌研究会では橋口陽二郎研究分担者を中心に将来的に小腸癌を含む小腸腫瘍のガイドラインの作成を視野に入れ、まずは小腸腫瘍取扱い規約の作成が開始されている。その中でガイドライン作成の準備もかねて小腸癌手術におけるリンパ節郭清範囲について、空腸～近位側回腸に腫瘍が存在する場合（上腸間膜動脈より分岐する空腸動脈、回腸動脈より栄養される）、回盲弁より10 cm以上口側の遠位側回腸に存在する場合（上腸間膜動脈の末梢がすだれ状に分岐して栄養する）、回盲弁より10 cm以内に存在する場合（回結腸動脈からも支配を受ける）に分けて検討された。

日本腹膜播種研究会は2021年に腹膜播種診療ガイドライン第1版を出版した。このガイドラインについて小寺研究代表者はガイドライン評価委員として役割を果たした他、第2版においては希少癌である腹膜中皮腫を取り上げてもらえるよう依頼した。2022年10月23日の第59回日本癌治療学会学術集会に合わせて同研究会としての第2回シンポジウムを本研究費によりハイブリッド開催し、特に大量腹水貯留時のCART療法について議論した。第3回は小寺研究代表者を世話人として2022年に開催される予定となった。

## 10. 固形癌における臓器横断的ゲノム診療に資する分子標的治療薬の医師主導型治験

「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」はゲノム診療に資するものであり、エビデンスが少ない希少がん領域においては遺伝子パネル検査による薬剤選定は極めて有用と考えられ、期待を集めている。しかし、現時点では遺伝子パネル検査としてマッチング可能な薬剤数が不十分であることから、より多くの分子標的薬を、固形がんを対象としたバスケット試験等により開発することが喫急の改題である。

室研究分担者が本研究の対象疾患の一つである十二指腸癌を含むEGFR遺伝子増幅陽性進行上部消化管がん患者22例を対象として抗EGFR抗体薬ネシツムマブの有効性、安全性を検証する第Ⅱ相バスケット試験を先進医療Bに申請して医師主導治験として実施する計画を立て、舛石俊樹研究協力が準備を進めている。ネシツムマブは、IgG1モノクローナル抗体であり、EGFRの細胞外ドメインIIIに結合することで受容体とリガンドの結合が阻害され、抗腫瘍効果を呈する。抗EGFR抗体薬の中でも、ネシツムマブは抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を持つ点がパニツムマブに対する長所であり、完全ヒト抗体である点がセツキシマブに対する長所である。

ロードマップとしては、本研究を先進医療Bによる医師主導治験として行った上で、本研究の対象とした固形癌から有望な結果と考えられた癌種を対象に新たに治験を行い、薬事承認申請を目指すというものである（資料22）。本研究では名古屋大学先端医療開発部がARO機能を担い、これに伴う費用を本研究費から負担すべく前研究年度に契約済みである。West Japan Oncology Group (WJOG)による多施設共同試験として審査を受け、承認された（資料23）。研究プロトコールが完成

し（資料24）、厚生労働省の事前相談などを経て意見交換を反映させた先進医療実施届出書（資料25）も提出した。2022年4月13日には名古屋大学の先進医療審査委員会での審議が行われ、条件付きの承認を受けた。

### 1.1. 名古屋大学医学部附属病院における希少がんセンターや希少がんホットラインの設立について

厚生労働研究「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」の研究代表者である川井章国立がん研究センター希少がんセンター長（本研究の研究分担者）と連携し、名古屋大学に希少がんセンターを設置して東海地方のモデルケースとして機能させる準備を開始した。これは希少がん診療に大きく関係し、本研究とも深いつながりを持ちうることであるものとして小寺研究代表者、西田研究分担者らが中心的な役割を担いつつ行っているものである。「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」においてはがんセンターの代表格として国立がん研究センター、大阪国際がんセンター、大学病院の代表格として九州大学を班員としていることから、特に国立がん研究センターと九州大学の取り組みを参考にし、特にがん相談部門に希少がんホットライン（相談窓口）を設置することを視野に計画を進めている。最終的には各診療科で対応可能な希少がんを指定し、これらについて詳細な情報が求められたときに円滑に相談に乗れる体制を構築する予定である。しかし、当初は相談内容を肉腫・後腹膜腫瘍として相談業務を試行することとした。そのためのセンター所属教員、専従相談員（看護師）などの人選も終わり、2021年6月9日にキックオフミーティングを実施した（資料26）。その後も同年9月24日、11月12日、2022年5月6日に院内でコア会議を実施している。現時点で国立がん研究センターの希少がんセンタ

ーを見学するなどして準備を進めており、平行して公開講座、セミナー等を実施していく予定であるが、2022年3月22日には院内のセミナーで小寺研究代表者が「希少がんの現状と展望 ガイドライン作成を通じて見えたこと」と題した講演を行ない、本厚労研究におけるこれまでの足跡についても紹介した。

先に述べたように、名古屋大学消化器外科、腫瘍外科では後腹膜肉腫診療ガイドラインと十二指腸癌診療ガイドラインを関連病院に送付して情報拡散に努め、特に後腹膜肉腫については症例の集約化を訴えたが、その後これらの施設からの紹介が顕著に増加し、2022年から予定している希少がんセンター設置に向けて追い風となった。特に先にサルコーマセンターを立ち上げ、多くの後腹膜腫瘍を診療していた愛知県がんセンターから大血管への浸潤が疑われる多くの症例の紹介があり、最後の砦としての役割も果たすようになってきている。また、こうした事情もあり、後腹膜肉腫診療ガイドライン作成委員であり、これらの症例の手術治療に対応している名古屋大学外科周術期管理学の横山幸浩教授は2024年に会長として日本サルコーマ治療研究学会の学術集会を担当することとなった。

### 1.2. 希少癌ホームページ、広報活動

Medical Note社に依頼して、先行研究で作成したホームページ(kishougan.jp)の改定に着手した。また、希少癌の問題点と希少がんセンターの役割について（川井章研究分担者）、がんゲノム診療と希少癌への対応について（愛知県がんセンター薬物療法部谷口浩也医師）のwebinarを収録し、3月17日に配信した。いずれも科学の分野でアクセスランキング3位に入ったとの報告を得た（資料27）。これらのwebinarの内容を要約した記事もホームページに掲載した。

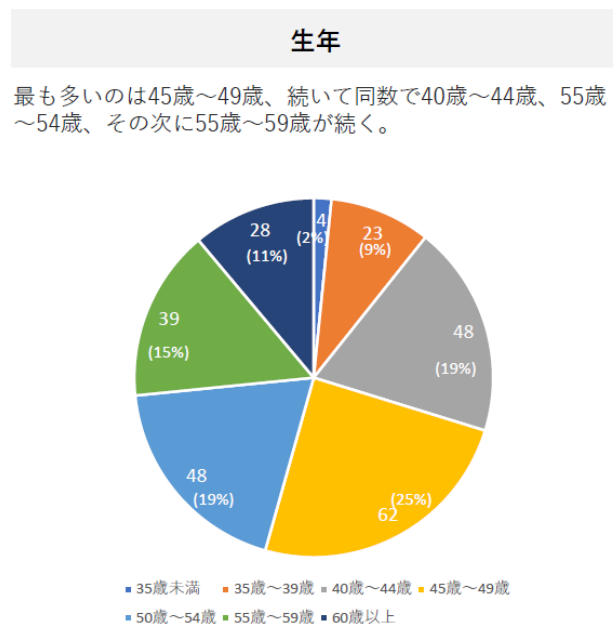
### 1.3. ガイドライン作成における新型コロナウイルス感染拡大の影響と作成委員会のあり方について

2020年以来、新型コロナウイルス感染拡大を受けて診療ガイドラインの作成会議が他の学会関係の委員会、あるいは一般の会議同様にリモート開催されるようになった。それまでの作成会議は対面形式を主としており、そこでの生々しい議論がガイドライン作成には必須と考えられていた。一方、主催学会によっては学術集会の際の開催を促したりしてコストダウンを図っており、中には作成委員が自費で参加しているケースもあった。元来5大癌のような頻度の高い疾患においては、診療ガイドラインは相当の部数の販売が期待でき、学会の収入源にすらなり得る。しかし、希少がんにおいては仮に作成の要望があっても必要な部数は限られ、収益性は全くないか乏しいものと推察され、作成にかかるコストはなるべく押さえる必要がある。本研究においてはガイドラインの作成費用を、作成会議を開催する費用を含めて支援することにより、相当の交通費、宿泊費などを計上して行っていた。ところが、新型コロナウイルス感染拡大によって国内出張を伴う集会が困難になったことはガイドライン作成の方法を根幹から変革させるものであると考えられる。本研究の資金の使途にも少なからず影響を及ぼしている。しかし、この状況をポストコロナにおいてもずっと続けるべきかどうかには疑問もある。

そこでガイドライン作成の様々な過程において会議をリモート開催することの影響、あるいは対面開催であることのメリットなどを調査し、可能であればその影響を希少がんとそれ以外の癌で比較すべく、調査票を作成した（資料28）。

作成した調査票はMedical Note社に依頼して電子

化し、オンラインアンケートとして本研究の研究者が委員長あるいは委員となっているガイドラインを中心に調査への協力を依頼した。その結果252名のガイドライン作成委員、あるいはシステムティックレビューチームの構成員から回答をいただき、Medical Note社によって集計された（資料29）。

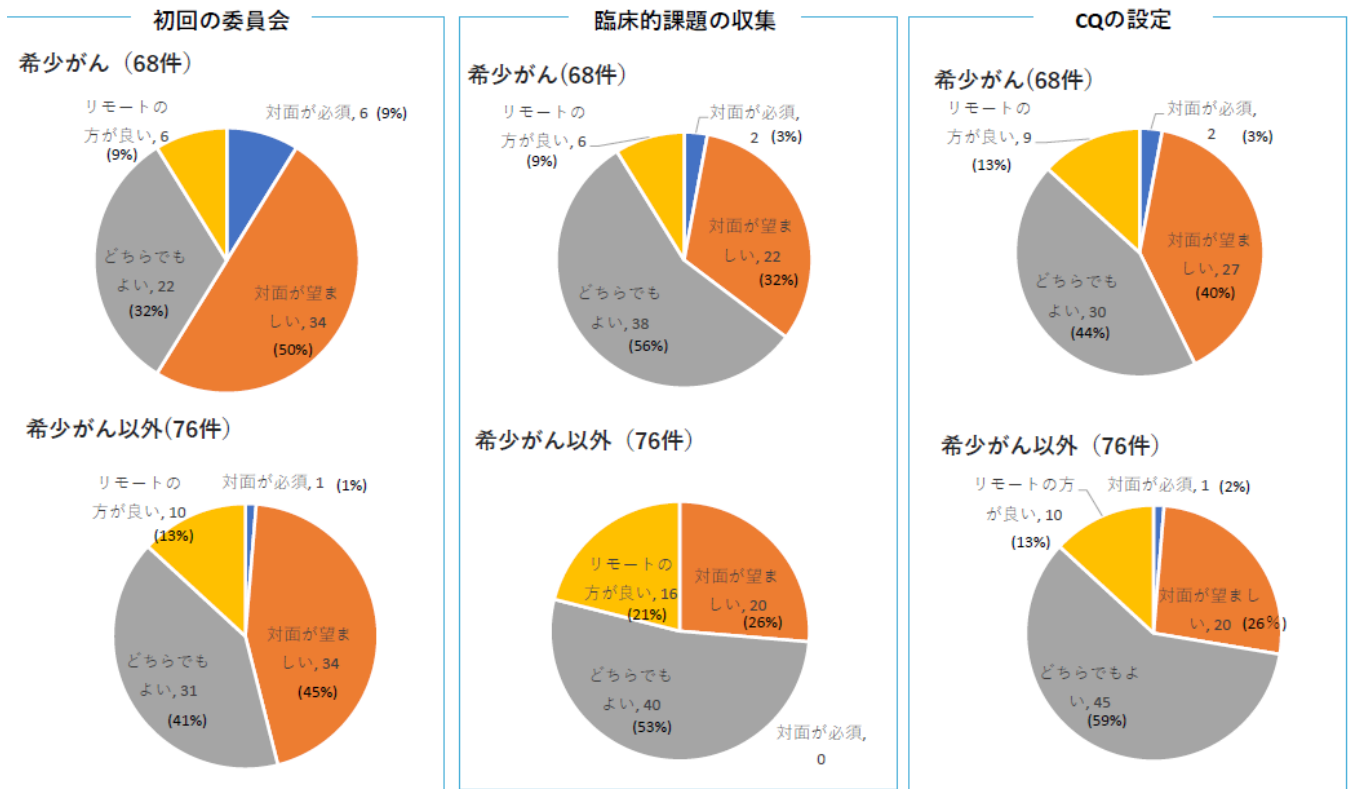


年齢分布は40歳～54歳が中心で、かなり医師としての経験を積んでおり、これまでに他のガイドライン作成歴がある医師が半数以上であった。

この中で作成委員長の立場の医師12名にコロナ禍のガイドライン完成時期への影響を問うたところ、3名が半年以上の遅延を訴えていたが、影響がないとする委員長も7名と多かった。コロナ禍前にはウェブ開催されていた作成委員会は存在せず、作成委員会は平日の時間外が4件、土・日・休日が5件と大部分は労務上負担がかかる時間帯での開催であった。コロナ感染拡大下では10件がウェブ開催、1件が「主にウェブ開催」とリモート会議が圧倒的に多くなっていたが、開催時間は平日の時間外が

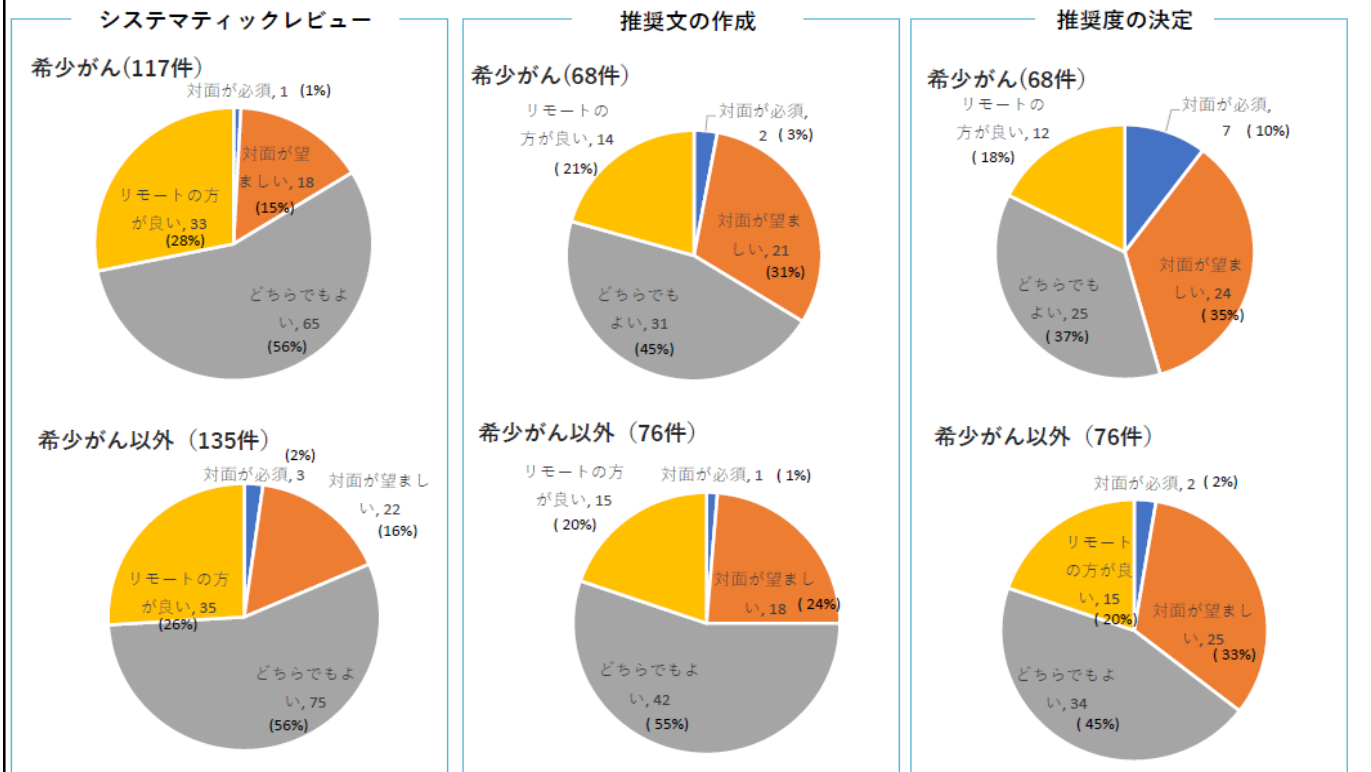
## ガイドライン作成における会議方式の影響についての考え

- ・担当したガイドラインが希少がん 編集委員長：5件、委員：63件、システムティックレビューチーム、あるいは小委員会：49件
- ・担当したガイドラインが希少がん以外 編集委員長：7件、委員：69件、システムティックレビューチームあるいは小委員会：59件



## ガイドライン作成における会議方式の影響についての考え

- ・担当したガイドラインが希少がん 編集委員長：5件、委員：63件、システムティックレビューチーム、あるいは小委員会：49件
- ・担当したガイドラインが希少がん以外 編集委員長：7件、委員：69件、システムティックレビューチームあるいは小委員会：59件



8件、土・日・休日が4件と、こちらはあまり変

化が見られない結果であった。ガイドライン作成の

フェーズ別に至適な開催形式について問うと、対面開催が必須、あるいは望ましいという意見が過半数に達するのは初回の委員会のみで、次いでCQの設定という回答が多く、システマティックレビュー、推奨文の作成、推奨度の決定は概ねウェブで可能との回答であった。

一方、編集委員の立場の医師132名にガイドライン作成のフェーズ別に至適な開催形式について問うと、対面開催が必須、あるいは望ましいという意見が過半数に達した書家の委員会以外に、推奨どの決定やシステマティックレビューで過半数とまでは行かないまでも対面開催を求める声が多かった。また、どちらでもよいという回答が多く、リモート開催を望む回答は編集委員長よりも少なかった。また、希少癌の診療ガイドラインの作成に関わった医師68名と希少がん以外の診療ガイドラインの作成に関わった76名を比較すると、システマティックレビュー以外の全てのフェーズで希少癌の診療ガイドライン作成において対面開催を望む委員の比率が多く、特に初回の委員会、臨床的課題の収集、CQの設定、推奨どの決定で対面での会議開催を望む比率が高くなっていた。希少癌の診療ガイドライン作成に召集されたメンバーに全体的に若手の比率が高く、ガイドライン作成に不慣れである可能性も示唆されるが、希少癌であることの戸惑いもあるものと推察された。

## 文献

1. Nakagawa K, **Sho M** (著者17名中2番目), **Kodera Y** (著者17名中17番目), et al. Surgical results of non-ampullary duodenal cancer: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol* 2022 Feb;57(2): 70-81.
2. Shimada E, Endo M, **Baba E** (著者17名中17番目), et al. Does the use of peripheral  
間を経て、次第にリモート開催されるようになって

immune-related markers indicate whether to administer pazopanib, trabectedin, or eribulin to advanced soft tissue sarcoma patients? *J Clin Med* 2021, 10: 4972.

3. **Nishida Y**, Ikuta K, Natsume A, et al. Establishment of in-hospital clinical network for patients with neurofibromatosis type 1 in Nagoya University Hospital. *Sci Rep.* 2021 Jun 7;11(1):11933. doi: 10.1038/s41598-021-91345-6.
4. Shiga M, Nagumo Y, **Nishiyama H** (著者11名中11番目). Discrepancy between clinical and pathological T stages in upper urinary tract urothelial carcinoma: Analysis of the Hospital-Based Cancer Registry data in Japan. *Int J Urol* 2021 28(8):814-819.
5. Cho H, Nishida T, **Hirota S** (著者5名中5番目). Impact of the KIT/PDGFR $\alpha$  genotype on prognosis in imatinib-naïve Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor. *Ann Gastroenterol Surg* 2022;6:241-248.
6. Ushimaru Y, Takahashi T, **Hirota S** (著者18名中6番目), et al. Real-world data on the efficacy and safety of adjuvant chemotherapy in Japanese patients with a high-risk of gastrointestinal stromal tumor recurrence. *Int J Clin Oncol* 2022;27:921-929.

## D. 考察

本研究期間は、先行研究の3年間を含む5年間の年月を経て、続々と診療ガイドラインの作成・改定が完了するという収穫の期間となった。しかし、先行研究の3年目から新型コロナウイルス感染拡大が襲来し、これまで当然のように対面で開催されていたガイドライン作成委員会が開催できなくなった期た。幸い多くのガイドラインの作成が先行する2年

間で軌道に乗っており、一部のガイドラインについては学会の評価委員会による評価やパブリックコメントの収集に伴う修正や学会理事会などによる承認作業、出版社との原稿のやりとりなどに入っていたことから、半年前後の遅れでガイドラインの出版に行き着くことができた。

また、薬物療法的手段が少ない希少癌においてはがんゲノム診療の意義がクローズアップされた時期でもあった。こうした中で研究費の一部で先進医療による分子標的治療薬の医師主導型バスケット試験が計画され、症例登録が開始寸前に至っていることは大きな喜びである。もとよりそれで十分なわけではなく、数多くの大型資金が獲得されて癌の進展に関係する遺伝子変異等の全てを網羅できるほどの臨床試験が実施されないとパネル検査の結果として有用な薬剤にマッチングされる確率を診療上満足のできるレベルに向上させることはできない。この点は希少癌の薬物療法の発展には必須であり、われわれが行っている希少癌のガイドライン作成と並行して進めていかねばならない課題である。本研究費用による研究ではないが、小寺研究代表者の研究室では胃癌の転移形式別に治療標的となり得る分子を見いだしており、その一部についてはバスケット試験として臨床応用される日を夢見て核酸薬、抗体薬としての開発が進められている。

本研究の今後の展開としては、作成された各ガイドラインが俯瞰的な評価をうけて特にガイドラインの作成方法について議論を交わすことにより、さまざまなタイプの希少癌におけるガイドラインの作成方法について何らかの指針が出せることが望ましいと考えている。また、今回第1版を作成することができたガイドラインについては数年の間に改定の気運が高まり、各学会の支援の元でsustainableな改定の体制が確立することを望みたいが、その医療機関においても希少がんセンターの開設を積

れも今後行われる各ガイドラインの評価次第であろうと考えている。ガイドライン作成には費用がかかるとともに、多くの作成委員の時間を委員会のために拘束しなければならない。しかし、今回のアンケート調査の結果を見る限り対面による作成委員会の開催の需要も看過できないと思われ、今後のガイドライン作成に際しては対面開催とリモート開催を適切に使い分けることが求められる。また、ハイブリッド開催の体制を整えることが重要で、一般の会議室以外にハイブリッド開催の設備の整った学会の事務局を利用することも考慮に値する。

小寺研究代表者はがん診療連携拠点病院の指定要件の見直しをはかる厚労省の検討会の一員となり指定要件の状況を把握しつつあるが、希少癌への対応が求められていることを改めて強く認識ものの、委員会としてはすぐに打てる有効な手段がないとの見解に達しつつあることを知った。GISTのように発生頻度の観点では希少癌の定期を満たしていても、従前より多くの研究がなされ、ガイドラインも改定を重ねていて、診療上大きな問題が生じないものもあり、こうした希少癌は今後もガイドラインのタイムリーな改定により対応が可能である。しかし、特に困難な治療法を要する希少癌では施設の集約化が必要であるとともに、その状況が情報として医療機関に把握されている必要がある。しかし、どの施設が真の専門施設であるかについては「手上げ制」では判定が困難であり、客観的に正確性を有する専門施設のリストが揃っていないと患者の役に立つ情報提供ができない点が希少癌センターの役割の1つである希少癌ホットラインの開設が困難な原因の1つとされた。しかし、各診療科で情報を結集し、可能な範囲の希少癌について自施設、あるいは他施設である程度の自信を持って診療できるようにする第一歩として、小寺研究代表者の所属する積極的に考えているところである。さらに、本研究積

極的に考えているところである。さらに、本研究における十二指腸癌や後腹膜肉腫のガイドライン作成を通じて、ガイドライン作成そのものが専門家の育成に繋がるとともに、有用な情報交換の手段になることを痛感した点は、希少がんセンターの設立に際して大きな動機づけとなっている。

## E. 結論

本研究年度には従来開始していた希少癌診療ガイドラインの多くが出版され、成果のわかりやすい1年となった。2022年度は研究最終年度となるので、本研究の最終到達点とすべく、ポストコロナにおいて実現可能な形での希少癌診療ガイドライン作成の道筋をとりまとめて報告することと、これまでの研究を通じて得られた人脈やノウハウを生かして希少がんセンターを設立することに尽力する。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

研究代表者：小寺 泰弘

### 1. 論文発表

1. Nakagawa K, **Sho M** (著者17名中2番目), **Kodera Y** (著者17名中17番目), et al. Surgical results of non-ampullary duodenal cancer: a nationwide survey in Japan. J Gastroenterol 2022 Feb;57(2): 70-81.
2. Hasegawa H, Shitara K, **Kodera, Y** (著者13名中13番目) . A multicenter, open-label, single-arm phase I trial of neoadjuvant nivolumab monotherapy for resectable gastric cancer. Gastric Cancer 2021, in press.
3. Asano Y, Kato H, **Kodera Y** (著者17名中11番

目) , et al. Clinical outcomes of organ-preserving pancreatotomy for benign or low-grade malignant pancreatic tumors: A multicenter nationwide survey in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2022, in press.

4. Nakata Y, Kageyama S, **Kodera Y** (著者45名中31番目) , et al. Prognostic significance of NY-ESO-1 antigen and PIGR expression in esophageal tumors of CHP-NY-ESO-1-vaccinated patients as adjuvant therapy. Cancer Immunol Immunother 2022, in press.
5. Kakeji Y, Yoshida K, **Kodera Y** (著者18名中3番目) , et al. Three-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 plus docetaxel versus S-1 alone in stage III gastric cancer: JACCRO GC07. Gastric Cancer 2022, 25(1), 188-196.
6. Kanda M, Shimizu D, **Kodera Y** (著者15名中15番目) . Blockade of CHRN2 signaling with a therapeutic monoclonal antibody attenuates the aggressiveness of gastric cancer cells. Oncogene 2021: 20(36): 5499-5504.
7. Tanaka H, Kanda M, **Kodera Y** (著者12名中12番目) . G-protein subunit gamma-4 expression has potential for detection, prediction and therapeutic targeting in liver metastasis of gastric cancer. Br J Cancer 2021; 125(2): 220-228.
8. 小寺泰弘 希少がんの診療ガイドライン 医学のあゆみ 2022: 281(4): 325-329.

### 2. 学会発表

該当なし



H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし