

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
希少癌および臓器横断的課題に対するガイドライン作成に関する研究

（分担研究報告書）

希少癌および臓器横断的課題に対するガイドライン作成に関する研究

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。分担研究者は複数の診療科、職種、医療機関が連携した臨床研究を推進した。極めて希な傍髄膜頭頸部横紋筋肉腫、再発悪性葉状腫瘍、心臓原発肉腫を対象として症例を集積し、包括的がんゲノム解析結果も含めて、集学的治療の効果・安全性に関して報告した。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、希少がんも対象として含まれる臓器横断的課題に対する各種の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を目的とする。

そしてこれを通じて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。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、診療や研究を通じた希少がんに対

応できる人材の育成を目指すとともに、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行った。

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、複数の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、症例検討を行った。

(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、希少フラクション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、症例検討では、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) 希少がんに関する臨床研究

・傍髄膜頭頸部横紋筋肉腫成人例の治療成績の後方視研究

希少がんである傍髄膜頭頸部横紋筋肉腫は、特に希でかつ極めて予後不良の疾患であり、切除不能例に対する標準治療は薬物療法のレジメンは確立されていない。腫瘍内科、頭頸部外科、放射線科などが共同で、本疾患の治療成績の後方視的解析を行った。10症例の傍髄膜頭頸部横紋筋肉腫（女性7例、年齢25-63歳）を対象とし、PAX3-FOXO1 融合遺伝子陽性7例、MYO11変異陽性1例であり、COG-STS中間リスク7例、高リスク3例であった。全例で集学的治療が行われ、無増悪生存期間中央値は11.4月（95%CI 5.2-25.8）、全生存期間中央値は40.8月（95%CI 9.1-NR）であった。本疾患の成人例の予後は不良であり、二次治療に反応した一部の症例で長期生存が認められた（Isobe T, et al. 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会, M020-3, 2023年3月, 福岡）

・悪性葉状腫瘍における化学療法の有効性および安

全性の検討

悪性葉状腫瘍は希な線維上皮性の乳腺腫瘍であり、再発例の標準治療は確立されていない。本研究では5例の成人転移性葉状腫瘍症例に対する化学療法の有効性、安全性を検討した。一次治療として4例はアドリアマイシンとイフォスファミド併用（AI）、1例はアドリアマイシン単剤療法を受けた。3例でPR、1例でSDが見られ、生存期間中央値は8.6月（6.4-20.8月）、無増悪生存期間中央値は2.5月（1.4-9.2月）であった。がん遺伝子パネル検査の結果、1例においてFGFR1 N546K変異を検出し、FGFR1シグナル阻害の効果を有するパゾパニブ療法が約7ヶ月間奏効した。本疾患は希少がんであるががんゲノム医療が有効である可能性が示唆された。

（Takigawa A, et al. 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会, M021-6, 2023年3月, 福岡）

・心臓原発肉腫におけるがん治療関連心機能障害（CTRCD）の高い発生率について

心臓原発肉腫は極めて予後不良な疾患であり、治療には開胸心臓手術、放射線療法、薬物療法を含む集学的治療が必要である。これらの治療により腫瘍制御が達成できても、高率に心機能障害を来すことが経験されている。しかし希な疾患であるため治療関連心機能障害（CTRCD）の実態は明らかでない。本研究では心臓原発肉腫7例と非心臓原発肉腫101例を対象として、腫瘍治療に関連する心機能障害を評価した。全体で92例がアントラサイクリン（蓄積用量中央値180mg/m²）を投与されていた。心臓原発3例（43%）、非心臓原発9例（8.9%）にCTRCDが見られ、非調整モデルにて心臓原発のCTRCD オッズ比は7.67（95%CI 1.48-39.8）、調整モデルでも同様の傾向であったことから、心臓原発肉腫はより高率にCTRCDを発症することが示された。（Uehara K, et al. 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会, M021-6, 2023年3月, 福岡）

(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。2022年度では、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022」、「骨転移診療ガイドライン改訂第2版」、「がん薬物療法に伴う血管外漏出に関する合同ガイドライン2023」、「原発不明がん診療ガイドライン改訂第3版(WEB)」、「がん免疫療法ガイドライン改訂第3版」、「腫瘍循環器診療ガイドライン」、などが関連学会との共同編集を含め発刊された。今後も、希少がんを対象としたガイドライン策定の可能性について引き続き本委員会と密接な連携、情報交換を行ってゆく。

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最新の情報を共有した診療を実施すると共に、臨床研究を立案、実施することが重要と考えられる。症例数が少ないことからエビデンスレベルの高い研究成果に到達し難い傾向はあるが、近年の包括的ながんゲノム検査データの利用など、新たな技術が希少がん診療の向上に繋がる可能性が期待される。本研究では、「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設置された希少がんセンターを活用し上述の研究を実施した。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

各種の希少がんを対象とした臨床研究を複数の診療科、医療機関と協力して実施し報告した。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

Nishikawa K, Hironaka S, **Baba E** (著者14名中13番目), et al. A multicentre retrospective study comparing site-specific treatment with empiric treatment for unfavourable subset of cancer of unknown primary site. *Jpn J Clin Oncol* 2022;52:1416-1422.

2. 学会発表

1. Isobe T, Tsuchihashi K, **Baba E**, et al.

Outcome of parameningeal head and neck rhabdomyosarcoma in adults: Kyushu Medical Oncology Group Study. Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting, Fukuoka, 2023.3.

2. Takigawa A, Nio K, **Baba E**, et al. Efficacy and safety of chemotherapy in metastatic malignant phyllodes tumors. Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting, Fukuoka, 2023.3.

3. Uehara K, Moriyama S, **Baba E**, et al. High incidence of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction in the patients with cardiac sarcoma. Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting, Fukuoka, 2023.3.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

②泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型や腎機能障害のような診療科横断的でありエビデンスが乏しい領域に関する診療ガイドライン作成および作成したガイドラインの普及における問題点を明らかにする。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、泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型を示す腫瘍の発生割合を明らかにし、その予後や診療体制等についてのエビデンスを構築する。

③学会等の団体を通して、希少癌を含めて今後作成が必要なガイドライン等の調査を行う。

B. 研究方法

研究目的別に研究方法を記載する。

① 院内がん登録データベースを基にした泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型を示す腫瘍のエビデンスの構築に関する研究

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、2008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。新たに2009年、2015年の予後付きデータを入手し、生存期間の解析を行った。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、今年度は膀胱非尿路上皮癌、陰茎癌の予後解析を実施した。

②希少癌および希少組織型に関するエビデンスを基にした診療ガイドラインおよび腎機能障害のような診療科横断的でありエビデンスが乏しい領域に関する診療ガイドライン作成および作成したガイドラインの普及に関する研究

診療ガイドライン作成および改訂に際しては、基本的にクリニカルクエスション（CQ）の設定および論文評価は「Minds診療ガイドライン作成お手引き2014」に準拠した。CQの設定はPICO形式の評価シートを作成することを原則としている。一方、文献のエビデンスレベルや全体としてのCQ数等の関係から困難であった場合のガイドライン作成としてbasic-questionやFuture-questionをどのように活用してガイドラインを作成すると良いか等を検討し、主としてKey-wordによる文献検索を日本医学図書館協会のご協力のもと行い、その他重要と判断した論文については適宜ハンドサーチで追加する作業を行った。

③ 希少癌を含めて今後作成が必要なガイドライン等の調査研究

前年度までに分野横断的なガイドライン作成に関する問題点等を抽出するために、日本泌尿器科学会でアンケート調査を行った。

（倫理面への配慮）

院内がん登録全国集計データ利用に関する研究は筑波大学附属病院倫理委員会の承認を得た上で、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、実施した。ガイドライン作成は既に出版されている文献のレビューに基づくものであり、倫理面へ

の特段の配慮は必要ない研究であると考えられる。

C. 結果

1. 院内がん登録データベースを基にした泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型を示す腫瘍のエビデンスの構築に関する研究結果

院内がん登録では、がん診療連携拠点病院等における医療の状況を的確に把握するために、患者背景や各がん種の病期、初回治療内容等の情報が各施設より登録されている。2018年全国集計報告書には、2018年に登録された主な各がん種の登録数、集計対象施設数、施設別登録件数などが詳細に報告されている。これまでに腎盂尿管がん、尿道がん、精巣腫瘍、尿膜管がん、陰茎がん、後腹膜肉腫に関する解析を行い、英文論文として公表してきた。今年度は副腎癌における解析を論文発表し、膀胱非尿路上皮癌、陰茎癌の予後解析を実施した。

1-1. 副腎癌における院内がん登録データベース解析結果

泌尿生殖器における希少がんのなかでも、腎盂尿管癌に次いで遭遇する頻度が高いと思われるがん種として、精巣腫瘍、陰茎癌、尿膜管癌、副腎癌が挙げられ、2012年～2015年の院内がん登録データを用いた我々の集計では、副腎悪性腫瘍と診断されたのは989例であった。このうち副腎皮質癌が26.4%と最も多く、続いて悪性リンパ腫は25.4%、神経芽腫は22.2%、悪性褐色細胞腫は11.9%であった。副腎皮質癌の臨床病期はステージ4の症例が46.3%と多く、若年の症例では手術に加えて薬物療法が行われており、集学的治療が行われられている傾向であった。2008～2009年の院内がん登録データでは、副腎皮質癌(49例)の5年生存率は56.2%、悪性褐色細胞腫(23例)の5年生存率は86.4%であった。このように本邦における希少がんの診療実態を把握する上で、この

院内がん登録は泌尿生殖器領域に限らず、有用なツールになると思われた。この研究成果をInternational Journal of Urology誌で論文発表を行った。

1-2. 膀胱非尿路上皮癌、陰茎癌における院内がん登録データベース予後解析結果

膀胱癌の組織型は主に尿路上皮癌であり、本邦における希少組織型に関する長期予後データは乏しい。そこで、院内がん登録の2009年の予後付きデータを用いて、組織型別の生存解析を行った。尿路上皮癌(4327例)と比較して非尿路上皮癌(211例)の10年生存率は有意に低く、扁平上皮癌は腺癌や小細胞癌に比べ予後不良であった。特に扁平上皮癌では尿路上皮癌と比較して、局所進行癌での成績が不良であり、解析を進めることでその原因を詳細に調査する予定である。

陰茎癌は泌尿生殖器領域における希少がんの1つであるが、本邦における生命予後に関するデータは乏しい。院内がん登録の2013年の予後付きデータを用いて、陰茎扁平上皮癌における臨床病期別の生存率を算出した。0期、I期、II期、III期、IV期の3年生存率はそれぞれ75.0%、67.4%、73.7%、55.6%、23.8%であった。進行期の陰茎癌診療の課題が浮き彫りになったと考えられる。

このように本邦における希少がんの生命予後を把握する上で、この院内がん登録は泌尿生殖器領域に限らず、有用なツールになると思われた。来年度はさらに解析を進め、これらの研究成果を来年度中に学会発表し、論文投稿を行う予定である。

2. 泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型に関するエビデンスを基にした診療ガイドラインの作成・改訂に関する研究

泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型に関するエビデンスについて文献検索を通して下

記の診療ガイドラインの作成・改訂作業および取扱い規約改訂を行っている。

1. 陰茎癌診療ガイドライン 新規作成 (R3 出版)
2. 後腹膜肉腫診療ガイドライン 新規作成 (R3 出版)
3. 腎盂尿管膀胱癌取扱い規約 第2版作成 (R3 出版)
4. がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2022 (R4 出版)
5. 腎盂・尿管癌診療ガイドライン 改訂中 (R5 出版予定)
6. 小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 改訂中 (R5 出版予定)
7. 血尿診断ガイドライン 改訂中 (R5 出版予定)

③希少癌を含めて今後作成が必要なガイドライン等の調査研究

ガイドライン・取扱い規約作成における関連学会との連携のため日本泌尿器科学会でアンケート調査を実施した。(1)委員の選任に関して問題があったか、(2)関連学会主導でのガイドライン作成の際の日本泌尿器科学会との連携について、(3)日本泌尿器科学会主導でのガイドライン・規約作成の際の関連学会や他領域学会との連携について、(4)ガイドライン・規約全般に関して今後の課題と思われるもの、について調査を行った。その中で、作成・改訂にあたっての関連学会との連携については、関連学会との定期的な情報共有の場を設けることやガイドライン作成の覚書が必要ではないかとの意見が挙がった。また、日本泌尿器科学会として、領域横断的ガイドライン・取扱い規約への対応方針を

検討することが提案された。さらに、今後の課題として、ガイドライン作成に関する教育・人材育成、ガイドラインの評価や利活用、ガイドラインの作成・改訂作業、将来の在り方について様々な意見を抽出することができた。今後は小寺班の会議において、他領域の委員と意見交換を行う予定である。

D. 考察

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を目的として、がん診療連携拠点病院における院内がん登録データベースの検討を行った。本年度は、2009年診断の10年予後付きデータ、2013年診断の5年予後付きデータ、2015年診断の3年予後付きデータを新たに入手し、膀胱非尿路上皮癌と陰茎癌の予後解析を行った。泌尿生殖器希少がんの解析を通じて、本邦における希少がんの現状を把握するうえで極めて有用であると考えられた。今後は、他の希少がんの予後解析を通じて、希少がん診療の実情を調査する予定である。

本研究では膀胱癌診療ガイドライン(2019年版)の改訂に際し、希少がんである尿膜管がん・尿道がんおよび稀な組織型を呈する膀胱癌に関するエビデンスを検索し、ガイドラインに反映してきた。この成果を生かし、腎盂尿管膀胱癌取扱い規約の改訂に際し、尿膜管がん・尿道がんおよび稀な組織型に関する記載を行った。現在、改訂作業中の腎盂・尿管癌診療ガイドラインにおいても同様に、稀な組織型に関するエビデンスを記載することを予定している。

小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン、血尿診断ガイドラインの改訂作業を行っている。このように近年、領域横断的ガイドラインの重要性は増しており、日本泌尿器科学会におけるアンケート調査でも他領域学会