

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）

後腹膜肉腫についての国際共同研究に参画し、ガイドライン作成につなげる研究

研究分担者 川井 章（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科长）

研究協力者 岩田慎太郎（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医長）

研究要旨

難治性希少がんである後腹膜肉腫に関する診療ガイドラインについて、日本医療機能評価機構と日本癌治療学会がん診療ガイドライン評価委員会のそれぞれから受けた評価内容を検討した。作成方法などについて高評価を受けた一方、PPIの推進や他職種の参画などが今後の課題として浮かび上がった。さらに、患者や一般市民への普及を目的として、日本サルコーマ治療研究会ガイドライン委員会において後腹膜肉腫診療ガイドラインの一般向けハンドブックの作成が企画され、現在作業を開始している。

EORTCが実施する後腹膜肉腫の国際共同ランダム化第III相試験（STRASS 2）へのJCOG骨軟部腫瘍グループの参加にあたり、意欲の高い若手医師と協働して準備を進めている。3名の若手研究者をリエゾンに任命し、EORTC側との連携の任に当たっている。さらには後腹膜肉腫国際研究グループが実施する多施設共同試験において、国内研究責任者の指導のもと、若手医師が参画し研究が進められている。これらの経験は、次世代の後腹膜肉腫診療を担う人材のモチベーション向上につながるものと考えられる。

A. 研究目的

代表的な希少がんである軟部肉腫は全身のいかなる部位にも発生しうるが、その15 - 20%は後腹膜に発生するとされる。後腹膜肉腫は外科的切除の困難さと再発率の高さが特徴的であり、その診療には画像・病理診断、手術・薬物療法・放射線治療など多診療科が関与する multidisciplinary approach が必須とされている。一方、その希少性と多様性ゆえに、信頼に足るエビデンスも少なく、

診療の現場では治療選択に苦慮することも少なくない。

本研究では、代表的な難治性希少がんである後腹膜肉腫に対する診療の質向上を目的に、8つの関連学会から複数の専門家を招集して、我が国初の後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成を行なった。また後腹膜肉腫に関する国際共同研究グループに参加し、共同研究を行うことで、国際的なエビデンスの創出に貢献するとともに、若手医師が実務を担当すること

による人材育成を目指した。

B. 研究方法

1. 後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成と普及

2019年より、後腹膜肉腫の診療に関与する関連学会を通じて、後腹膜肉腫診療に造詣の深い各専門領域の医師が集い、本邦における後腹膜肉腫診療ガイドラインの策定を目的として、診療ガイドライン作成グループが結成された（研究分担者の川井が作成委員長、研究協力者の岩田が作成事務局）。本作業は、エビデンスに基づく診療ガイドラインの作成方法として広く普及している Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017（日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業作成）に沿って作成を進めた。

2. 後腹膜肉腫に関する国際共同研究への参加

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group が主導する後腹膜肉腫を対象とした国際共同臨床試験が現在欧州で開始されており、現在本試験への JCOG 骨軟部腫瘍グループとしての参加の準備を進めている。この作業において、国内の意欲の高い若手医師と協働して準備を進めた。後腹膜肉腫に関する国際共同研究グループ

(Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group : TARPSWG) は欧州・北米・オーストラリアの後腹膜肉腫の専門家を中心として 2013 年に設立された国際共同研究グループである。本研究グループでの複数の多施設共同後方視的臨床研究に、国内研究責任者の指導のもと、若手医師が参画し研究が実施された。

(倫理面への配慮)

後腹膜肉腫に関する国際共同研究への参加に当た

っては、当該研究について国立がん研究センター倫理審査委員会に諮り承認を得た上で、個人情報保護に十分に留意した上で実施した。またそれぞれの主たる研究実施施設とは、Data Transfer Agreement を取り交わした上で患者情報を共有した。

C. 結果

1. 後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成と普及

本診療ガイドライン作成は、2019年に開催された統括委員会をもって作成作業が開始された。後腹膜肉腫の診療に携わる医師の所属する 8 学会（日本サルコーマ治療研究学会、日本整形外科学会、日本泌尿器科学会、日本病理学会、日本医学放射線学会、日本婦人科腫瘍学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会）を作成主体として、各学会から統括委員、ガイドライン作成委員、システムティックレビュー (SR) 委員および事務局が任命された。本疾患領域においては、今回が初の診療ガイドライン作成の試みであり、また多診療科と連携しての作業となったため完成までにやや時間を要したが、約2年半の月日と数多くの後腹膜肉腫専門家の熱い情熱によって、2021年11月に完成し、12月15日に出版となった。本診療ガイドライン出版後の普及に向けての活動として、作成主体である日本サルコーマ治療研究学会、日本癌治療学会、日本泌尿器科学会などにおいて、講演会やシンポジウムでの発表を行った。ここでは、本診療ガイドラインの推奨内容や診療アルゴリズムの紹介に加え、後腹膜肉腫という希少がんに対する診療ガイドラインの作成方法やそのコツなどについても言及した。また同診療ガイドラインは、現在作成主体の一つである日本サルコーマ治療研究学会のホームページにおいて全文が公開されており、今後日本癌治療学会のホームページからも参照可能となる予定である。

診療ガイドライン作成後には、それが利用者にとつ

て使いやすいものであるか、また利用者を含む第三者がその確実性・信頼性を確認できるよう配慮がなされているかなどの点に関して、客観的な評価が行われ、作成者にフィードバックされ、次回の改訂時に反映されることが重要である。後腹膜肉腫診療ガイドラインにおいても、日本医療機能評価機構と日本癌治療学会がん診療ガイドライン評価委員会のそれぞれから診療ガイドラインの評価を受けた。この評価法はAGREE II (The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation) という、ガイドライン作成過程における作成手法の厳密さと透明性を評価するツールとして、国際的に使用されている評価方法である。

評価結果として、アルゴリズムの掲載や作成方法などについては高い評価を受けた。一方で、研究への患者・市民参画 (PPI) の推進や他職種の参画などが今後の課題として浮かび上がった。この結果を受け、日本サルコーマ治療研究学会ガイドライン委員会において、後腹膜肉腫診療ガイドラインを一般向けに解説するハンドブックの作成が企画された。これには、各推奨とその解説に関する一般向けサマリーが平易な言葉で追記され、一般市民にもわかりやすい解説書として活用していただけるように配慮される予定である。現在作成作業が開始されている。今後は本診療ガイドラインがさまざまな場面において適切に活用されるよう、引き続き活動を行っていく予定である。さらには、本診療ガイドラインの医療現場への導入や推奨の遵守状況を客観的に評価するため、Quality Indicatorなどの手法を用いたガイドラインの有効性評価を計画している。

2. 後腹膜肉腫に関する国際共同研究

EORTC Soft tissue and bone sarcoma groupが主導する「STRASS II: A randomized phase III study of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery

versus surgery alone for patients with high risk retroperitoneal sarcoma」は、後腹膜発生高リスク脱分化型脂肪肉腫と平滑筋肉腫に対する術前補助化学療法追加の意義の検証を目的とした国際共同ランダム化第III相試験である。根治的手術のみの標準治療群に対し、術前化学療法3コースを行った後に根治的手術を行う試験治療群の優越性を、無病生存期間をprimary endpointとして検証する試験である。5.5年の試験期間で合計250例の患者登録を目標としており、2021年10月の試験開始以降、これまでに51例が登録されている。また昨年にはオーストラリア、ニュージーランド、カナダの臨床研究グループが同試験への患者登録を開始し、さらには米国の臨床研究グループの参加も間近となっている。一方本邦においては、JCOG骨軟部腫瘍グループとしての参加を計画しており、グループ内の意欲の高い若手医師の協力を得ながら、試験開始に向けての準備を進めている。これまでに研究計画書や説明文書などの翻訳、臨床研究法対応のためのGroup Specific Appendixの作成などが完了し、現在CRB承認を待つ状態となっている。本作業においては、3名の若手研究者をリエゾンに任命し、翻訳作業などを担当していただいております。また本試験の開始後はEORTC側との折衝を行なっていただく予定である。さらには、本試験への参加には国内の泌尿器科・消化器外科・腫瘍内科などの後腹膜肉腫専門医との連携が必要不可欠であると考えますが、前述の後腹膜肉腫診療ガイドライン作成時に確立した多診療科連携体制を生かし、各関連学会およびJCOGグループとの協調を進めていく予定である。

TARPSWGは、これまでに後腹膜肉腫切除後の再発様式の検討や、術後予後予測のためのノモグラム作成、粘液型脂肪肉腫に対する放射線治療など、希少な後腹膜肉腫の領域で多施設共同研究による貴重なエビデンスを創出している (<https://tarpswg.org>)。

また現在、後腹膜肉腫に関する前向き国際協調レジストリ研究 (RESAR) が進行中である。RESARは、各施設で治療を受けた後腹膜肉腫患者に関する詳細な臨床病理学的情報を収集するレジストリ研究である。2018年より始まった本レジストリには、欧州および北米を中心とした51施設からこれまでに2,951例のデータが登録されており、国立がん研究センター中央病院からも43例の登録を果たしている。今後データセンターへの電子データ登録が始まる予定であり、さらなる集積の増加と、これを活用した臨床研究が進むことが期待される。本レジストリデータを活用した国際共同後方視的研究として、昨年度は国立がん研究センター中央病院から「**The Natural History of Well-differentiated Liposarcoma in the Retroperitoneum**」試験に参加した。本研究はDana-Farber Cancer InstituteのDr. FairweatherがPIとなり実施された多施設国際共同後方視的研究であり、後腹膜発生の高分化型脂肪肉腫の自然経過に関する情報を収集することで、脱分化の発生頻度や放射線治療の有効性について明らかにすることを目的としている。Data Transfer Agreementを取り交わした上で当院の37例の症例データを共有しており、本研究結果は昨年末の国際会議で発表され、現在論文作成中である。なお、本研究における英文プロトコルの翻訳と倫理審査委員会への申請、症例データの収集とCRFの作成、さらには海外とのコミュニケーションは、本研究分担者および研究協力者の指導のもと、次世代の後腹膜肉腫診療を担う若手骨軟部腫瘍医によって行われた

D. 考察

代表的な希少がんである後腹膜肉腫に関する診療ガイドラインの作成については、作成前より困難な作業となることが予想されていた。実際に、質

の高いエビデンスが少ないこと、また多くの診療科のエキスパートにご参加いただくことから、時に意見集約が困難であることもあった。これらの課題は、おそらく希少がんにおける共通のものであると考えられる。2013年に希少疾患に対する診療プラットフォームの整備を目的として、欧州で設立された RARE-Bestpractices においても、信頼のおけるエビデンスの少なさや質の低さ、重要なアウトカムや患者の価値観や好みに関する研究結果がほとんどないことなどが診療ガイドライン作成の阻害因子とされている (Pai Met al, Rare Dis. 2015)。今回の作成作業を通じて、希少がんの診療ガイドラインの作成における要点として、文献収集段階から作成委員と SR 委員の意見交換を積極的に行い、重要文献を漏らさないようにすることや、対象や介入、アウトカムなどの非直接性のある程度許容すること、さらには十分なエビデンスが無い場合には、Future Research Question として、将来的な研究の実施を奨励することなどが挙げられると考えている。多くの方々のお力をお借りして完成させることができた本診療ガイドラインがさまざまな場面で活用されるよう、今後も導入と普及のための活動を行なっていく予定である。後腹膜肉腫の国際研究への参加にあたり、将来を担う若手医師が実際のプロトコルや研究体制、海外の専門家との discussion などに触れることは、新鮮かつ貴重な経験となると思われる。また同時に、このような国際研究に本邦から積極的に参加していくことは、我が国のプレゼンスを保つと同時に、意欲に燃える若手医師が活躍できる場を提供していくことに繋がる重要な活動であり、我々の責務であると考えている。これらの経験は、次世代の後腹膜肉腫診療を担う人材のモチベーション向上につながるものと考えており、今後も積極的に進めていきたい。

E. 結論

希少がんの一種であり、多診療科が診療に参加する後腹膜肉腫の診療ガイドラインが、関連8学会の協力・連携のもと完成した。また海外における後腹膜肉腫診療の研究グループに参加し、共同研究を進めるにあたり、次世代を担う若手医師の登用、参加を推進してきた。これらの実績から、エビデンスの少ない希少がんにおいても、国民が求める質の高い医療の実践への取り組みと、希少がん領域の人材育成という目標が達成できたと考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Kawai A** (著者19名中1番目), **Nishida Y** (著者19名中13番目), **Iwata S** (著者19名中19番目). Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of soft tissue tumors 2020: Secondary publication. *J OrthopSci* 2022;27:533-550.
2. Noh S, Nessim C, **Iwata S** (著者54名中45番目), et al. Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group. Retrospective Analysis of Retroperitoneal-Abdominal-Pelvic Ganglioneuromas: An International Study by the Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group. *Ann Surg* 2022, in press.

3. Morii T, **Iwata S** (著者54名中45番目), **Nishida Y** (著者54名中45番目), et al. Dedifferentiated liposarcoma in the extremity and trunk wall: A multi-institutional study of 132 cases by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG). *Eur J Surg Oncol* 2022;49:353-361.

2. 学会発表

1. 岩田慎太郎. 後腹膜肉腫診療ガイドラインのエッセンス. 第11回RAINBOW conference. 東京, 2022. 6. 17.
2. 岩田慎太郎. 軟部肉腫診療における診療科連携の重要性. 第6回日本サルコーマ治療研究学会学術集会. 神戸, 2023. 2. 24.
3. 岩田慎太郎、田仲和宏、川井章、尾崎敏文. 我が国における後腹膜肉腫に対する診療科横断的診療の実態. 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会. 福岡, 2023. 3. 16.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：無し
2. 実用新案登録：無し
3. その他：無し