

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

名古屋大学医学部附属病院長

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」に引き続いて希少がん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。本研究年度には「頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版」と「脳腫瘍診療ガイドライン小児腫瘍編」が完成し、出版された。これまでの成果物である「十二指腸癌診療ガイドライン」の初版、「後腹膜肉腫診療ガイドライン」の初版は外部評価で高い評価を受けた。また、学会等で内容の紹介や周知が図られると同時に、「十二指腸癌診療ガイドライン」と「陰茎癌診療ガイドライン」の初版、「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 版は各々英文化が進められ、「後腹膜肉腫診療ガイドライン」については一般向けの解説書が企画されるなど、普及のための活動が継続されている。「十二指腸癌診療ガイドライン」、「頭頸部癌診療ガイドライン」においては改定に向けて若いメンバーを加えた新たな作成委員会が結成された。十二指腸疾患の分野では特に内視鏡的治療の進歩が著しく、本研究年度中に日本消化器病学会で様々な議論が行われ、本研究成果に刺激を受けた日本内視鏡学会から内視鏡的治療に特化した新たなガイドラインが作成されることとなった。

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、かつ「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」に則った作成手法の機会となるので、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の手応えがある。また、エビデンスの不足を補う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肝胆膵外科高度技能医修練施設を対象としたアンケート調査の解析に続いて NCD データを用いた All Japan での十二指腸癌に対する臍頭十二指腸切除例の解析を進めている。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、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 で行い、症例の登録が開始されている。

<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>舩石 俊樹（愛知県がんセンター・医長）</p>

## A. 研究目的

### 研究の背景

希少がんとは疫学的には年間の罹患率が人口10万人当たり6例未満のがんと定義されている (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腫瘍を指すというのが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がんの姿である。わが国の全国癌登録に基づいた調査によれば、希少がんの定義を満たすがんがすべてのがんの15%をしめると報告されている。すなわち、特定の希少がん罹患する確率は低い、がんと診断さ

れた時にそれが希少がんである可能性は想像以上に高い。エビデンスに基づいたがん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づかしく、そうした不安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。

希少がんは希少であるがゆえに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がん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、こうした希少がん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tumor agnosticに薬剤を選択する機運が高まってきた。多くの希少がん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。がんゲノム診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である。

その一方で、がんゲノム診療は一般的な癌種の中からも特殊な遺伝学的特徴を持つ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。例えばmiss-match repair deficient (dMMR)な腫瘍においては通常の抗癌剤は効きにくいという知見もあるが、消化器癌においては現時点では遺伝子解析の保険適応は切除不能癌に限られており、dMMRであった場合の術前術後の補助化学療法の適応については明確な方針はない（たとえば欧州ではdMMR胃癌に対しては標準治療である術前化学療法を省いて手術を行う考え方もある）。また、ゲノム診療に用いる診断（検査）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は今後共多くの新たなClinical Questionが発生する余地があり、これをカバーすべくガイドラインの追補ないしは改定作業を適切に行う体制が必要となっている。

## 研究の目的

臓器横断的にがんを扱う学会等の学術団体や各臓器を専門的に扱う学術団体に働きかけて臨床現場でのニーズが高い希少がんのガイドラインの作成を依頼する。このために、本研究では必要に応じて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した。また、研究終了時には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依頼した。

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、希少がんの診療に習熟しているという観点と希少がん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を医療者、市民に啓蒙する。研究の後半では希少がんセンター、希少がんホットラインの在り方についても実体験を通じて検討した。

## 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癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少癌領域の人材育成に資する研究」においてもこうしたガイドライン作成作業を主な役割と考えて、継続している。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ガイドラインで作成委員会活動が中断されたが、その後作成委員会はwebで開催されるようになり、本研究年度（2022年）後半より徐々に対面での開催が復活している。

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、本研究の中では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、今後はこの形の支援を他

のガイドラインも依頼していく方向であると認識している。

その他、個別の案件として、NCDを使用したAll Japanでのデータ収集と解析（十二指腸癌）、ゲノム検査で生じる希少フラクションに対する先進医療による医師主導治験の実施（EGFR遺伝子増幅を有する上部消化管癌、乳癌）などを支援した。

### C. 研究結果

頭頸部領域においては本研究期間内に改定作業の最終段階が行われた頭頸部癌診療ガイドライン第4版が出版された（資料1）。脳腫瘍領域では引き続き新しい癌種のガイドライン作成に取り組んでおり、その一部が「脳腫瘍診療ガイドライン小児脳腫瘍編2022年版」として出版された（資料2）。

その他に先行研究と本研究における多くの作業が実を結んで主に昨年度出版されたガイドラインがいくつかあるが、本研究期間については、これらのガイドラインの外部評価や英文化の作業が進められた。また、先行研究と本研究により作成が開始されたガイドラインの中にはこうした外部評価の結果を踏まえつつ改定を予定しているガイドラインもある（「十二指腸癌診療ガイドライン」、「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」）が、本研究は今年度で終了することから、こうしたガイドラインについては関係各学会と改めて相談し、今後の改定において持続可能な支援体制を確立した。

以下、領域別に概要を記載する。

#### 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依頼し、庄雅之研究分担者を作成委員長とした。Minds ガイドライン作成マニュアル

2017 版に準拠した作成を進め、「十二指腸癌診療ガイドライン第1版」は2021年8月に金原出版から出版された。2022年度には日本癌治療学会に外部評価を依頼し、同年11月にAGREE IIによる評価をいただいた（資料3）。初版にもかかわらず6という高い総合評価を得ることができた（7（強く同意）～1（強く不同意）で評価、平均値は5.2）。その上で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依頼している。また、ガイドラインの英語版を作成し、当初日本胃癌学会から委員を募っていたこともあり Gastric Cancer 誌への投稿も考えたが、胃癌に関する論文に限るという雑誌の編集方針もあつて断念し、Journal of Gastroenterology に投稿し、accept された（資料4）。

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を対象に十二指腸癌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、既に昨年度に Journal of Gastroenterology に掲載されている。このプロジェクトに平行して小寺研究代表者は今後のガイドライン作成に有意義と思われる別件の後向き研究を、NCD データベースを用いて実施する計画を立てており、2019年度に日本胃癌学会が公募したNCD研究に応募して採択されていた。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、別の研究期間である2018年～2021年分に膵頭十二指腸切除を行った十二指腸癌のデータに限定して2022年夏以降にNCD参加施設（すなわち国内で外科手術を行っているほぼ全施設）に入力を依頼する形での研究計画に変更することとなった（資料5）。このために必要となったNCDデータ

ベースの入力項目の再調整（資料6）については本研究費で負担した（資料7）。症例のNCDデータベース登録期間を2022年10月24日～2022年1月31日として、日本胃癌学会、肝胆膵外科学会からのメールで全てのNCD参加施設に依頼した（資料8）。この研究の成果は現在集計中であり、本研究報告書には間に合わないが、後日学会、英文論文等を介して報告予定であり、ガイドラインの改定時に役立つデータになるものと期待している。

2022年10月22日に日本癌治療学会学術集会で「がん診療ガイドライン統括・連絡委員会企画シンポジウム がん診療ガイドラインの最近の動向」の演者として庄研究分担者が「十二指腸癌診療ガイドライン第1版」作成のポイントについて報告した。また、十二指腸癌診療ガイドライン作成の活動は日本消化器病学会で注目され、2021年11月に行われたJapan Digestive Disease Week 2021での統合プログラム「十二指腸腫瘍の診断と治療-外科と内科の接点」に引き続いて、2022年10月28日にも「ワークショップ7 非乳頭部十二指腸腫瘍の治療戦略」が開催され、庄研究分担者が座長をつとめ、岡田健一ガイドライン作成委員が演者として①-3のアンケート調査結果の概略を報告した。小寺研究代表者は特別発言の役割を与えられ、がん対策推進総合研究事業としての「十二指腸癌診療ガイドライン第1版」作成の経緯について述べた（資料9）。

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

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掛地次期理事長に申し送りがなされた。

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。新規作成委員会メンバーを決定し、初回改定委員会は2023年1月29日に対面で開催し、第1版の作成報告と外部評価結果の報告をおこない（資料10）、第2版編集委員会の構成を紹介し（資料11）、改定方法の基本的な方針を決定した（議事録：資料12）。

### 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がん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がん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・小児進行固形がん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、2019年に金原出版より出版した。その後も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で判定した固形がん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がんに対する

薬物療法の承認が近づいたことなどから、「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第3版」を馬場研究分担者を作成委員長として2021年度に作成し、2022年2月に金原出版より出版した。このガイドラインの作成に際しては新たに日本小児血液・がん学会が参加することについて日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会の理事会で承認を受けた。

2022年度においては、第3版の外部評価を日本癌治療学会と日本医療機能評価機構に依頼した。その結果(資料13)を検討したが、前者では改定の過程が不明瞭である点、患者視点の記載がない点、作成委員にdiversityが欠ける点、エビデンスの選択基準や評価結果が明確に記載されていない点の評価が厳しかった。第2版から第3版までの期間が短く、かなり短時間でとりまとめている実態(中心メンバーで骨子を作成し、限られた時間でその採否や書き換えるべき点について作成委員会で議論を行い、推奨度を定めるためのvotingにつなげている)が反映されていると思われ、本研究期間においては、改定そのものは小休止とした。しかし、新たに実施可能となる検査項目が毎年のように増えることから、①BRAFの新規項目作成、②RETの新規項目作成、③dMMRの改訂(ドスタリマブ)などを加えるために同一のガイドライン作成委員会により第3版の補遺を作成することとなり、現在馬場英司研究分担者(作成委員長)が3学会あてに提出する企画書を作成した(資料14)。この間に、第3版の英訳を行った。これは膨大な作業となり、最終的には3分冊にまとめられてInternational Journal of Clinical Oncology誌に投稿し、現在査読を受けている。

### 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、小寺研究代表者、西山博之研究分担者を統括委員として作成が開始された後腹膜肉腫診療ガイドラインは、2021年12月に医学図書出版から発行された(資料15)。その後は本研究や日本サルコーマ治療研究学会のホームページ等を通じて拡販に務めるとともに外部評価を依頼していたが、2023年4月には日本癌治療学会癌診療ガイドライン評価委員会によるAGREE IIによる評価結果が届き、初版にして全ガイドラインの平均点を上回り最高点とも言える7点という総合評価を受けることができた(資料16)。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を関連病院に送付して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、特に先行してサルコーマセンターを設立したものの大血管浸潤例について苦慮していた愛知県がんセンターからは定期的に手術困難症例の紹介が入るようになり、2022年から名古屋大学に設置された希少がんセンターの活動の上でも良き前例となった。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)の後腹膜肉腫に関する前向き国際協調レジストリ研究(RESAR)に参加し、国立がん研究センター中央病院からも43例を登録した。また、「The Natural History of Well-differentiated Liposarcoma in the Retroperitoneum」試験に川井章研究分担者、岩田慎太郎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が主体となって参加し、37例の症例データを登録した。

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ガイドラインの作成

西田研究分担者は日本レックリングハウゼン病学会理事長として叢状神経線維腫、悪性末梢神経腫瘍ガイドライン作成に向けて統括委員会を組織し、日本整形外科学会、日本皮膚科学会、日本形成外科学会、日本サルコーマ治療研究学会、日本小児神経学会、日本人類遺伝学会に作成委員の選定を依頼し、15名の作成委員が選出された。さらに22名からなるシステマティックレビューチームを組織した。現在CQの選定と重み付けを行っている。叢状神経線維腫、悪性末梢神経腫瘍を専門としない委員もいるが、本来は多職種、多診療科によるチームで診ていく疾患であるため、本ガイドライン作成委員会自体が本疾患群に対応できる人材育成の契機になると期待される。

#### 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、相当数の希少がんが含まれているが、まだ未掲載の癌種も多く存在する。しかし近年、頭頸部癌の領域では全国登録が充実し、2019年の時点でわが国の頭頸部癌の約3分の2の症例の精密な把握がなされていることから、多くは希少がんである各癌種で解析が進んでおり、すでにいくつかの解析が論文公表に至っている。

こうした中で、頭頸部癌診療ガイドラインについてはコロナ禍でも多数のメール会議による議論をベースに改定作業が進められ、パブリックコメントの収集とそれに基づく調整を経て2022年5月下旬に金原出版から発売された（資料1）。このガイドライ

ンには本研究の資金を利用した文献検索によって嗅神経芽細胞腫の基本的特徴についての記載が追加されている（資料17）が、今回はCQの作成には至っていない。



### 頭頸部癌 診療ガイドライン 2022年版

Japanese Society for Head and Neck Cancer  
日本頭頸部癌学会  
Japan Society for Head and Neck Cancer



金原出版株式会社

2023年に入り、このガイドラインの英語版の作成が開始されている。

#### 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とともに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。先行研究の一作目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その後改定されて脳腫瘍診療ガイドライン小児脳腫瘍編 2022年版の一部として出版された。本研究期間中には、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次々に作成され、膠芽腫のガイドラインが改訂された。これらは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2022年5月に発刊された(資料2)。

以後も数多く存在する脳腫瘍に対してひとつひとつガイドラインを作成・改訂する作業が継続されている。転移性脳腫瘍、中枢神経原発悪性リンパ腫の推奨表記を「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020」に準拠したものとし、新たな項目として成人Grade II/III神経膠腫を加えた「脳腫瘍診療ガイドライン成人脳腫瘍編2023年版」を令和5年度中に出版すべく作業を進めている。これと並行して2年後の全面改定に向けて脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会を2022年12月の日本脳腫瘍学会学術集会の際に編成し、2023年4月から委員長のバトンは杉山和彦研究分担者から山形大学脳神経外科の園田順彦氏に渡された。



## 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順調に作成が進み、2021年7月30日に医学図書出版から出版された。また、英文サマリーも International Journal of Urology に accept され2022年8月に掲載され

た(資料18)。そしてMindsガイドラインライブラリにも2022年8月23日に収載された。

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。第74回西日本泌尿器科学会総会において、シンポジウム「希少癌; Next 10 Years」が企画されており、テーマの一つが「陰茎癌」で座長の1人をガイドライン作成委員長の神波研究分担者が務めた。また、九州泌尿器科連合地方会の共同研究として「九州沖縄地区における陰茎癌の診療実態調査」を神波研究分担者が中心となって行っており、現在論文執筆中である。

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、ガイドライン作成に際しては文献検索等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。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るべき方策として、希少癌診療ガイドライン作成の一つのモデルケースと考えられる。

陰茎癌以外の泌尿器科領域としては、西山研究分担者を中心に「がん生殖医療診療ガイドライン」および「腎盂尿管癌診療ガイドライン」と「膀胱癌診療ガイドライン」の改訂を行ない、後者では希少癌 fraction の項目が追加された。その他、がん診療連携拠点病院の院内がん登録データベースをもとにした解析も行っており、2022年には副腎癌についての検討を論文報告し、膀胱非尿路上皮癌、陰茎癌についての検討を進めた。

## 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）の共同作業として初版が発行された。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を研究分担者に加え、第4版における全面改訂に際しては「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017」への準拠を依頼した。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依頼し、作成委員の中での理解の向上を図った。こうした過程に加えて新型コロナウイルス感染拡大の影響もあって改訂には時間を要したが、「GIST診療ガイドライン第4版」は2022年4月に金原出版より出版された（資料19）。現在までにこのガイドラインの英訳が若手の作成委員を中心に進められ、英文校正までが終了している。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。2022年8月には、4次治療薬としての新たなGIST治療薬・ピミテスピブの製造承認・発売に対応するために、日本癌治療学会のホームページにその使用に関する情報を載せ（資料20）、同学会会員に対してもメールを送付した。また、2023年3月のGIST 診療ガイドライン第4版のWEB版の公開に際しては、GIST 診療ガイドライン第4版にピミテスピブ関係の情報を追加して部分改訂を行った。

## 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。そのための小腸悪性腫瘍プロジェクト研究において、2008年1月から2017年12月までの間に、大腸癌研究会に加盟する44の施設から合計 2,388 の原発性小腸病変が収集され、本研究期間においてはそのうちの原発性小腸癌354例、358病変についての臨床病理学的特徴と予後を分析した。臨床病理学的特徴はTNM 分類および大腸癌取扱い規約に従って評価した。

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。その結果、外科手術の切除範囲（D2・D3郭清）が定義され、ガイドラインにおいて具体的な手術方法を推奨することが可能となった。

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版においては希少がんである腹膜中皮腫を取り上げてもらえるよう依頼した。2021年10月23日に本研究で費用を負担して行った第2回日本腹膜播種研究会に続いて、小寺研究代表者を世話人として第3回日本腹膜播種研究会を2022年10月22日に、これも本研究で開催費用を負担して神戸国際会議場でハイブリッド開催した（資料21）。ここでは希少癌としては腹膜偽粘液腫瘍に対する完全減量切除と術中腹腔内温熱化学療法が重要なテーマとして取り上げられ、国立国際医療研究センター大腸肛門外科の合田良政医師による情報に富んだ発表を拝聴した。これは腹膜偽粘液腫瘍に対してはグローバルに標準治療として行われて

いるもののわが国ではデバイスも治療法も保険適応とはなっていない腹腔内温熱化学療法について、先進医療を終了し、長期フォローアップデータを待つ間に自由診療で診療を継続している国立国際医療研究センターの試みについて情報が共有された。小寺研究代表者のチームは2022年12月15日に国立国際医療研究センターを訪問し、同術式を見学し、技術的に実施不可能な治療ではないことや、腹腔内温熱還流中の腹膜偽粘液腫瘍の様子などを目の当たりにしての、胃癌腹膜播種との違いなどを実感した。腹腔内温熱化学療法に用いるデバイスは人工心肺であり、専門の臨床工学技士によって稼働されていた。この適応外使用についての承認と腹膜全切除という術式の保険承認が次のステップになると思われた。実施可能な施設に集約して行うべき医療の1つに挙げられると思われるが、国立国際医療研究センターのみでは全患者のカバーが難しいとの声も聞かされ、可能な範囲での善処を約束したところである。

## 10. 固形がん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。

室研究分担者舂石、俊樹研究協力者は十二指腸癌を含むEGFR遺伝子増幅陽性進行上部消化管がん、乳癌患者を対象として抗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、準備を進めてきた。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。

本臨床試験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で負担すべく既に契約済みであり、West Japan Oncology Group(WJOG)による多施設共同試験として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。6月9日に厚生省先進医療合同会議承認(名古屋大学のみ)、8月18日に先進医療技術審査部会において協力医療機関(臨床研究中核病院3施設)が追加承認となった。9月5日に東海北陸厚生局長から先進医療の届け出の受理について通知を受け(資料22)、9月21日にスタートアップ・ミーティングをウェブ開催、10月7日にIRCT公開した。先進医療Bであるため最初の3例は臨床研究中核病院4施設からの登録が必要であったが、極めて希少なフラクションながら、何とかこのフェーズが終了する中で著効例も経験し、2023年4月20日に先進医療技術審査部会にて残る8施設が追加承認され、5月中に当初予定していた全12施設での登録が可能となる見通しである。これを踏まえ4月28日に再度全参加施設によるキックオフ・ミーティングが開催された。2022年度については、イーピーエス株式会社によるデータマネージメント業務を支援した(資料23)。

## 11. 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、名古屋大学医学部附属病院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。これは地域における希少がん診療に大きく貢献し、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、西田佳弘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病院を班員としていることから、名古屋大学としては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た。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日にキックオフ集会を実施し、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行って各部門での進捗状況を共有し、西田佳弘研究分担者が専従相談員とともに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きた。そして2022年8月より希少がんホットラインの業務を開始した。また、この件についてはプレスリリースを行い、中日新聞やNHKでの報道につながった。

2022年より名古屋大学消化器・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新規ガイドラインの情報の拡散に努め、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、希少がんセンター設置に向けてのモデルケースとなった。特に名古屋大学医学部附属病院に先行して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. 希少がん診療ガイドライン作成のヒント  
国際的な診療ガイドライン作成方法であるGRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）は、エビデンスの要約の提示、エビデンスの質に対する評価、さらには系統的な推奨の作成といった作業工程が標準化された方法論的アプローチである。GRADE working groupは2015年に、質的解析の導入、エキスパートによる意見の収集、疾患レジストリの活用、非直接性の許容といった、希少疾患の診療ガイドライン作成に特化したフレームワークを提案した。これらを適用して作成された希少疾患の診療ガイドラインが発表されている（Pai M et al. Strategies for eliciting and synthesizing evidence for guidelines in rare diseases. BMC Med Res Methodol 2019;19:67）ことから、希少がんにおいてもGRADEアプローチによる診療ガイドラインの作成が可能になったと考えられる。

一方、本邦ではEBM普及推進事業（Minds）から2016

年に「希少疾患における診療ガイドライン作成に関する提言」が発出されている。ここでは、希少疾患における診療ガイドラインの作成の困難さを認めつつも、希少疾患においても他の疾患と同様、基本的にはシステマティックレビューを実施し、作成作業の厳密さや作成過程の透明性の確保に留意しつつ作成を進めることが推奨されている。また個別の留意点として、全国調査の成績や患者登録のデータなどを元にClinical Questionを設定すること、英文以外の論文についても検討すること、エビデンスが希薄な場合には定性的なシステマティックレビューの実施も有用であることなどの提言が行われている。

こうした状況を踏まえ、本研究でも様々な疾患レジストリの作成が行われた。頭頸部領域においては日本頭頸部癌学会による頭頸部癌全国悪性腫瘍登録事業、泌尿器科領域においてはがん診療連携拠点病院の院内がん登録データベース、十二指腸癌においては2008年1月1日～2017年12月31日に日本肝胆膵外科学会修練施設で集積された後ろ向きコホート研究、およびNCD登録機関で2018年～2021年に十二指腸癌に対して膵頭十二指腸切除術が施行された症例のレジストリ、小腸腫瘍においては2008年1月～2017年12月に44施設より計2,388例の小腸腫瘍（うち原発性小腸癌376例）を収集したレジストリなどが、今後のガイドライン作成に役立てられることになる。国際的な組織への参画については、後腹膜肉腫における Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group : TARPSWG)の多施設共同後方視的臨床研究への参加が好例としてあげられる。

Clinical Questionの構成要素としてPICOが用いられるが、希少がんの診療ガイドライン作成についてはアウトカムを極力絞り込むことが推奨される。文献検索ではキーワードを十分に吟味すること

が重要で、その上でシステマティックレビューに採用する文献の選定基準を決定してレビューに進むことになるが、これに際してシステマティックレビューに関するe-learningを含む教育を手厚くすることが推奨される。

推奨作成に際して、エビデンスが乏しいCQに関しては「明確な推奨が出来ない」とする、もしくは今後のエビデンス構築が必要な項目としてFuture research questionとする選択肢も「希少疾患における診療ガイドライン作成に関する提言」においては提案されている。しかし、希少癌領域では将来的にも明確なエビデンスが出ないことも予想されるため、エビデンスレベルが低くとも現段階で判明している内容に基づいて推奨すべき診療内容を示す意義があるとの見解もある。その場合には現時点のbest practiceと考えられるものを抽出し、医療情勢や実臨床を十分に考慮して投票によりガイドライン作成委員の意見を反映したコンセンサスを決定する。

一方、現在までに得られている知見を統合した総論の記述を中心とし、高いレベルの存在する領域のみ総論とは別個にCQを設定し、主に作成委員のコンセンサスに基づく推奨文、推奨レベルを決定するという方針をとったガイドラインもあった。

ガイドライン作成を開始する時点からの難しさとして、希少がん領域においては専門家の数が限られるという点がある。ガイドライン作成作業に加わることによって疾患についての知識も幅広く習得し、専門家に育成されていくという形でのOn the jobでの人材育成は、希少がん診療ガイドラインにおいては極めて重要である。

#### D. 考察

本研究期間は、先行研究の3年間を含む6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時期を経て、次第にリモート開催されるようになった。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、薬物療法の手段が少ない希少がん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、症例登録が開始され、EGFR遺伝子増幅陽性進行固形癌というきわめて希少なフラクションでありながら順調に症例集積が進んでいる。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。分子標的薬の選択肢を充実させることは希少がん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がん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を進めている。

本研究の今後の展開としては、作成された各ガイド

ラインが客観的な評価を受けPDCサイクルを回す体制を構築するとともに、特にガイドラインの作成過程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。特に、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されることを期待しているが、そ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、希少がん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がんの定義を満たしていても、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ていないものもあり、こうした希少がん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がん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がんセンターの役割の1つである希少がん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、可能な範囲の希少がんについて自施設、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医療機関においても希少がんセンターを開設したところである。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がん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がん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充実させることに尽力する。

## 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. Nakamura M, Okamura Y, **Kodera Y** (著者23名中13番目), et al. Molecular genetic

positioning of small intestine and papilla of Vater carcinomas including clinicopathological classification. *Cancer Med* 2023, in press.

2. Okuno K, Watanabe S, **Kodera Y** (著者8名中6番目), et al. A liquid biopsy signature for predicting early recurrence in patients with gastric cancer. *Br J Cancer* 2023;128:1105-1116.
3. Kanda M, Terashima M, **Kodera Y** (著者6名中6番目). A multi-institutional study to evaluate the feasibility of next-generation sequencing and genomic analysis using formalin-fixed, paraffin-embedded biopsies of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2023;26:108-115.
4. Miwa T, Yamada S, **Kodera Y** (著者10名中9番目), et al. Clip-guided local duodenectomy for safe and minimal local resection of nonampullary duodenal neoplasms. *BMC Surg* 2022;22:328.
5. Nakamura K, Hernandez G, **Kodera Y** (著者16名中12番目), et al. A liquid biopsy signature for the detection of patients with early-onset colorectal cancer. *Gastroenterology* 2022;163:1242-1251.
6. Nakagawa K, Sho M, **Kodera Y** (著者29名中29番目). Clinical practice guidelines for duodenal cancer 2021. *J Gastroenterol* 2022;57:927-941.
7. **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.
8. 山中雅也, **小寺泰弘** (著者7名中7番目). 十二指腸分類不能紡錘細胞の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2022;83:1052-1057.
9. 横山幸浩, **小寺泰弘** (著者6名中6番目). 後腹膜肉腫診断ガイドラインの要点と今後の展望. *臨*

床外科 2022:77:1108-1112.

10. 横山幸浩、小寺泰弘 (著者5名中5番目). 後腹膜腫瘍 術式選択のポイント. 臨床外科 2022:77:325-329.

11. 小寺泰弘. 胃癌外科のパラダイムシフトと今後の展望. 日本臨床外科学会雑誌 2022:83:1711-1721.

11. 小寺泰弘. 胃癌治療ガイドライン:NCCNガイドラインとの違いは何か. 日本臨床 2022:80:83-88.

12. 小寺泰弘. 外科医が担うがんの緩和医療について病院を統括する立場から思うこと. 臨床外科 2022:77:1146-1148.

## 2. 学会発表

1. 小寺泰弘. 胃癌治療ガイドライン第6版による術前・術後補助化学療法. JDDW 2022 福岡. 2022年10月29日.

2. 小寺泰弘. 特別発言 非乳頭部十二指腸癌の治療戦略. JDDW 2022 福岡. 2022年10月28日.

3. 田中健士郎, 清水大, 小寺泰弘 (著者11名中11番目). 後腹膜腫瘍に対する手術時に診断した脾症の1例. 日本臨床外科学会 福岡. 2022年11月24日～26日

4. 庄雅之 (著者8名中1番目)、中川顕志、小寺泰弘 (著者8名中8番目). がん診療ガイドラインの砂金の動向 十二指腸癌診療ガイドライン作成のポイント. 日本癌治療学会 神戸. 2022年10月22日.

5. 栗本景介, 高見秀樹, 小寺泰弘 (著者10名中10番目) 遺伝子パネル検査は肝・胆・膵癌の治療方針を変えたか? 当院の胆膵腫瘍におけるがん遺伝子パネル検査の実情と周術期におけるがん遺伝子パネル検査への期待. 日本消化器外科学会総会 横浜. 2022年7月.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし