

厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業
総括研究報告書

診断・治療が特に困難ながんの実態把握と治療成績の向上に資する研究

研究代表者 井上真奈美 国立研究開発法人国立がん研究センター がん対策研究所 副所長

研究要旨

近年、治療が困難な難治性がんや希少がんの更なる対策が求められている。国際的にも難治性がんの治療成績の向上は喫緊の課題であり、2023年の主要7か国のがんに関する多国間協力会議（G7 Cancer）でも、難治性がんは取り組むべき4つの優先協力分野とされた。一方で、難治性がんの定義は一定ではなく、各国で難治性がんとして想起されるがん種が異なり、難治性がんの対策の遅れにつながっている。このような背景から、本研究では、難治性がんの様々な課題とその対策を明確化することを目的として、【項目1】成人・小児を含めた難治性がんに関する定義や実態、対策への取り組みに関する国内外の実態調査、【項目2】異なる希少がん分類を用いた症例数や生存率・年次推移比較による難治性の検出力の違いに関する分析、【項目3】国際標準的手法による生存率比較調査（CONCORD-3）結果からみた難治性がんの国別比較、の3点について検討を進めている。

令和5年度には、【項目1】G7 Cancer参加国における難治性がんに対する定義と分類、対策を比較した。5カ国（日本、オーストラリア、カナダ、フランス、英国）が難治性がんの定義とそれに含まれるがん種を提示しており、日本を除く4カ国では5年生存率と死亡数と罹患数の比（M/I比）といった定量的基準を用いて難治性がんを定義していた。【項目2】希少がんについて、我が国の定義や分類に資する検討を行うために、今年度は2つの希少がん分類（RARECARE分類と詳細分類）の比較方法の検討や、比較にあたって必要なデータベースの利用申請などを進めた。【項目3】CONCORD-3の結果に基づき、5年純生存率をがん種別、国別に比較したところ、我が国では膀胱がんのみが難治性がんであった一方、他の主要国では、肝がん、肺がん、胃がんも、難治性がんであった。

分担研究者

澤田 典絵（国立がん研究センターがん対策
研究所コホート研究部 部長）
松田 智大（国立がん研究センターがん対策
研究所国際政策研究部 部長）
杉山 裕美（放射線影響研究所疫学部 副部
長）
鈴木 達也（国立がん研究センターがん対策
研究所がん医療支援部 部長代理）

谷田部 恭（国立がん研究センター中央病院
病理診断科 科長）
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 科長）
大熊 ひとみ（国立がん研究センター中央病
院国際開発部門 室長）
河野 隆志（国立がん研究センターがんゲノ
ム情報管理センター センター長）
阿部 サラ（国立がん研究センターがん対策

研究所予防研究部 室長)
平林 万葉 (国立がん研究センターがん対策
研究所予防研究部 研究員)

研究協力者

岩田 慎太郎 (国立がん研究センター中央病院)
大原 和子 (国立がん研究センター企画戦略局)
田嶋 哲也 (国立がん研究センターがん対策研
究所)
谷爲 菜里奈 (国立がん研究センターがん対策
研究所)
西尾 麻里沙 (国立がん研究センターがん対策
研究所)
中田 佳世 (大阪国際がんセンターがん対策セ
ンター)
加藤 元博 (東京大学医学部附属病院)

A. 研究目的

平成 28 (2016) 年のがん対策基本法の一部改
正において、「罹患している者の少ないがん及
び治療が特に困難であるがんに係る研究の促
進について必要な配慮がなされるものとする」
(法第 19 条第 2 項) と明記されるなど、治療が
困難ながん (以下、難治性がんという)、および、
希少がんの更なる対策が求められている。

国際的にも、膵がんをはじめとする難治性がんは、治療成績の向上が喫緊の課題であり、2023 年 5 月に行われた、主要 7 か国のがんに関する政府機関における多国間がん協力 (G7 Cancer) の会議でも、取り組むべき 4 つの優先協力分野の 1 つに、難治性がん (Poor prognosis cancer) があげられている。一方で、難治性がんを示す英語は、Poor prognosis cancer の他にも、refractory cancer, intractable cancer といった文言が用いられている。また、G7 Cancer において Poor prognosis cancer として挙げられたがん部位は、膵がん、食道がん、胃がん、肝がんであり、各国で、難治性がんとして想起されるがん種が異なり、各国のがん医療の実情や臨床、疫学統

計などの場面にあわせて難治性がんの基準を設定して対策を立てていることが想定される。我が国では標準治療がない、または、終了したがん症例に、がんゲノム医療としてがん遺伝子パネル検査が一部保険診療で行われており、難治性がんの治療推進が期待されている。

また、現在は国際標準の RARECARE 分類が、主に記述統計分野で用いられているが、病理学的視点から改善が必要と思われた点を改訂した詳細分類が「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 (20EA1005)」で作成されている。両者には一長一短があることが想定されるが、適した利用により医療体制や治療成績の向上に結び付けるための両者を比較した基礎資料が存在しないのが現在の課題である。

そのため、難治性がんの様々な課題への対策を立てるにあたり、各国の実態を把握することは、我が国で解決すべき課題を明確にし、対策につなげられるとともに、我が国だけで解決できない課題を国際協力・共同研究により地球規模で協力して解決すべき課題を明確にすることが可能である。この取り組みは、我が国、および、世界における難治性がんの課題克服につながる第一歩となる。

B. 方法

本研究は以下の 3 項目を柱として研究を進めている。

【項目 1】成人・小児を含めた難治性がんに関する定義や実態、対策への取り組みに関する国内外の実態調査

①各国のがん対策で使用されている、いわゆる難治性がんの用語や部位の実態調査

②各国の難治性がんの、がん対策の国際比較 (G7 Cancer 協定などの連携、国家計画、重点取組、研究プロジェクト、研究拠点、医薬品医療機器などの開発、ゲノム治療の実態、予算、具体的な成果 (期待される成果) など)

③各国の有識者・担当者へのヒアリング調査

(研究代表者：井上；研究分担者：澤田、松田、阿部、平林、鈴木、大熊、河野、川井、谷田部；研究協力者：岩田、大原、田嶋、谷爲、西尾、中田、加藤)

令和5年度には①及び②に取り組んだ。具体的には、G7 Cancer 参加国（日本、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、英国、米国）における難治性がんの定義、分類、対策の戦略を包括的に調査・整理した。各国がどのようにがんを定義・分類し、どのような対策を立てているかについて、各国家がん計画文書からデータを抽出した。また、客観的なデータに基づく難治性がん把握のため、IARC より公表されている Global Cancer Observatory (GCO) 2022 から罹患率と死亡率を抽出し、国別、がん種別の死亡数と罹患数の比 (M/I 比) を算出した。

倫理的配慮

本研究では、公表データを用いているため、個人が特定されるなどの倫理的な問題は生じ得ない。また、本報告に関連し、開示すべき利益相反関係はない。

【項目2】異なる希少がん分類を用いた症例数や生存率・年次推移比較による難治性の検出力の違いに関する分析

①院内がん登録全国集計データの利用申請とデータ入手

②RARECARE 分類での罹患率または症例数、(可能であれば生存率、)年次推移などを算出

③詳細分類での罹患率または症例数、生存率、年次推移を算出

④両者を比較し、希少がん対策に資する基礎資料の作成

(研究代表者：井上；研究分担者：澤田、松田、杉山、平林、鈴木、大熊、河野、川井、谷田部；研究協力者：岩田、田嶋、谷爲、中田、加藤)

令和5年度は、利用するデータベースや必要項目の整理、データ利用のための倫理審査とデータ利用申請、解析方法の検討を進めた。

倫理的配慮

本研究においては、人体から採取された試料は用いない。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に準拠し、国立がん研究センター研究倫理審査委員会の審査を受けることとする。また、症例数・罹患率の検討で用いる「院内がん登録全国収集データ」は、提供規定に定める方法により個人が容易に同定できないように加工されたデータの提供を受ける。また、本報告に関連し、開示すべき利益相反関係はない。

【項目3】国際標準的手法による生存率比較調査 (CONCORD 研究) 結果からみた難治性がんの国別比較

①各国の生存率比較による難治性がんの差異の検討 (国による難治性がんの種類に差の検討)

②各国の希少がんの診断時進展度や生存率からみた難治性の検討 (国内の公表値との比較のために、標準集計25部位に加えて、性別、年齢階級別、組織型別集計も考慮する)

(研究代表者：井上；研究分担者：澤田、松田、杉山、阿部、平林)

令和5年度には、CONCORD-3の結果から、2010年から2014年診断症例の5年純生存率を診断期間別、がん種別、国別に抽出した。そして、2010年から2014年のがん種ごとの生存率を国別に比較した。また見方を変えて、国ごとの5年純生存率をがん種別に比較した。

倫理的配慮

本研究では、すでに論文として公表された集計値を用いたので、個人が特定されるなどの倫

理的な問題は生じない。本報告に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業はない。

C. 結果

【項目1】成人・小児を含めた難治性がんに関する定義や実態、対策への取り組みに関する国内外の実態調査

G7 Cancer 参加国のうち5カ国（日本、オーストラリア、カナダ、フランス、英国）が難治性がんの定義とそれに含まれるがん種を提示していた。特にオーストラリア、カナダ、フランス、英国は、5年生存率とM/I比といった定量的基準を用いて難治性がんを定義していた。また、日本では膵がんのみが難治性と定義されていた一方、諸外国では肝がん、肺がん、胃がん、成人の脳腫瘍も難治性がんに分類されていた。

【項目2】異なる希少がん分類を用いた症例数や生存率・年次推移比較による難治性の検出力の違いに関する分析

既存のがん登録データに詳細分類を適用するためには、ICD-O 3.2版でコーディングされた部位コードと形態コードの情報が必要となる。2020年症例より3.2版が適用されており、2023年より「院内がん登録全国収集データ」により提供の開始されている2020・2021年診断症例を利用することとして利用申請を行い、2023年12月5日のデータ利用審査委員会にて承認を得た。並行して、国立がん研究センター研究倫理審査委員会への申請を行い、現在審査手続きを進めている。研究倫理審査委員会の承認後データを入手し解析を進める予定である。

【項目3】国際標準的手法による生存率比較調査（CONCORD研究）結果からみた難治性がんの国別比較

日本で5年純生存率が低かったのは膵がん（8.3%）、肝がん（30.1%）、肺がん（32.9%）

で、膵がんが難治性がんとみなされた。他の主要国では、肝がん、肺がんも5年純生存率が低く、難治性がんとみなされた。

D. 考察

【項目1】成人・小児を含めた難治性がんに関する定義や実態、対策への取り組みに関する国内外の実態調査

本研究は、G7 Cancer 参加国における難治性がんの定義、分類、及び対策の戦略を比較することができた。G7 Cancer 参加国のうち、日本、オーストラリア、カナダ、フランス、英国の5カ国が難治性がんの定義と対応するがん種を具体的に設定していた。さらにオーストラリア、カナダ、フランス、英国では、5年生存率とM/I比という定量的基準を用いて難治性がんを定義しており、これによりがんの管理と治療戦略に一貫性を持たせていた。日本、オーストラリア、フランスの3カ国のみが難治性がんに対する具体的な施策をしており、今後、更なる国際的な協力と情報の共有が期待される。

また、本研究では、5年生存率を基準にした定義がM/I比を基準にした定義よりも、より多くのがん種を難治性がんとして捉えられることが明らかになった。定量的基準に基づく定義は、がん種の包括的な識別に寄与しており、治療や研究の優先順位付けが可能となる。これらを基に国際的な基準やガイドラインの策定、治療戦略の最適化を図ることが、今後のがん研究と臨床において重要と考える。

日本では、国家がん計画、M/I比、5年生存率のいずれの定義を用いても、膵がんのみが難治性がんとされた。これは日本におけるがん予防や治療等の取り組みの成果を反映している可能性がある。こうした日本の経験と知識を国際的に共有することで、G7 Cancer を含む諸外国のがん治療成績の向上に寄与できると考える。

【項目2】異なる希少がん分類を用いた症例数や生存率・年次推移比較による難治性の検出力の違いに関する分析

今年度は、同一症例データを用いて2つの希少がん分類を比較するために必要なデータベースや項目を整理し、各種申請手続きを進めた。来年度はこれらの情報を用いて、両者の分類による比較を実施していく予定である。

【項目3】国際標準的手法による生存率比較調査（CONCORD 研究）結果からみた難治性がんの国別比較

膵がんはすべての国で5年純生存率が12%以下であり、他のがん種と比べて生存率が低く、難治性のがんと思われた。また肺がんと肝がんの5年純生存率は、日本を除くすべての国で30%未満であり、日本の以外の主要国では難治性のがんと思われた。

胃がんは、日本、韓国では、その罹患率と死亡率の高さから、歴史的にも社会的課題であったことから、対策型がん検診が導入された。それ以外の主要国では、胃がん検診は導入されていないことから、診断時の病期が進んでいる症例が多く、依然として生存率が低いと考えられた。

E. 結論

G7 Cancer 参加7か国のうち日本、オーストラリア、カナダ、フランス、英国の5カ国が難治性がんの定義とそれに含まれるがん種を提示していた。日本では膵がんのみが難治性と定義されていた一方、諸外国では肝がん、肺がん、胃がん、成人の脳腫瘍も難治性がん分類されていた。

希少がんについて、我が国の定義や分類に資する検討を行うために、今年度は2つの希少がん分類（RARECARE 分類と詳細分類）の比較方法の検討や、比較にあたって必要なデータベースの利用申請などを進めた。

CONCORD-3 の結果に基づき主要国の成人15種類、小児3種類のがんの5年純生存率を比較したところ、我が国では膵がんのみが難治性がんであった。他の主要国では、肝がん、肺がん、胃がんも、難治性がんであった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugiyama H, Konda M, Saika K, Trama A, Matsuda T. Increased incidence of rare cancers and varied age distributions by cancer group: A population-based cancer registry study in Hiroshima prefecture, Japan. *Cancer Epidemiol* 2023 (April); 83:102336
- 2) Nakata K, Matsuda T, Hori M, Sugiyama H, Tabuchi K, Miyashiro I, Matsumoto K, Yoneda A, Takita J, Shimizu C, Katanoda K. Cancer incidence and type of treatment hospital among children, adolescents and young adults in Japan, 2016-2018. *Cancer Sci* 2023 (September); 114(9):3770-82
- 3) Tsuge H, Kawakita D, Taniyama Y, Oze I, Koyanagi YN, Hori M, Nakata K, Sugiyama H, Miyashiro I, Oki I, Nishino Y, Katanoda K, Ito Y, Shibata A, Matsuda T, Iwasaki S, Matsuo K, Ito H. Subsite-specific trends in mid- and long-term survival for head and neck cancer patients in Japan: A population-based study. *Cancer Sci* 2024 (February); 115(2):623-34

F. 健康危険情報

なし。