

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た。

令和6年度には、【項目1】5年生存率30%未満およびがん種別の死亡数と罹患数の比（M/I比）0.75以上をG7 Cancerにおける難治性がんの定義としたところ、膵がんは7カ国共通の難治性がん該当し、加えて肝がん、食道がん、肺がん、胃がん、成人の脳腫瘍も複数カ国で難治性がんとして分類されることが示された。G7 Cancer参加国における難治性がん対策は国によって異なり、日本、オーストラリア、フランス、英国の4カ国が具体的な施策を国家がん計画に明記していた。また、診断・治療へのアクセスや検診体制の違いが、難治性がんの分類や対策に影響している可能性が示唆された。【項目2】我が国における希少がん分類は、主にRARECARE分類と詳細分類の2つが提案されているが、詳細分類が研究期間内に公開されなかったため、項目1で難治性がんであると特定された膵がんについて、RARECARE分類に基づく分布の記述を行った。院内がん登録全国収集データの2020年および2021年の症例を集計したところ、膵の腺癌はTier-2の膵がん全体に占める割合が両年ともに90%を超えていた。浸潤性導管内乳頭状粘液癌は両年共に6%を下回り、扁平上皮癌、腺房細胞癌、粘液性嚢胞腺癌（浸潤性）、充実性偽乳頭状癌、漿液性嚢胞腺癌、破骨細胞様巨細胞を伴う癌はいずれも1%未満であった。

【項目3】世界的ながん生存率解析プログラムであるCONCORD-3の結果に基づき、日本および9つの主要国における成人15種類、小児3種類のがんについて、2000-2004年および2010-2014年診断症例の5年純生存率を比較した。その上で、5年純生存率が30%未満であったがん種を「難治性がん」と定義し、時代による変化を検討した。日本においては、2000-2004年診断症例では、脳腫瘍（成人）、食道がん、肺がん、骨髄性腫瘍（成人）、肝がん、膵がんが難治性がん該当した一方、2010-2014年診断症例では膵がんのみが難治性がん該当した。他の主要国においては、2010-2014年診断症例でもなお、肝がん、肺がん、胃がんも難治性がん該当しており、今後の生存率向上が強く望まれた。

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 茉里奈（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

び治癒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

につながれるとともに、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た。

【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6年度にはG7 Cancer 参加国の国家がん計画文書を用いて、各国が難治性がんに対してどのような対策を講じているのかを比較・検討した。また、G7Cancer 参加国が共同で取り組んでいる対策があるかどうかについて、G7 Cancer 各国の有識者に聞き取りを行った。

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6年度は、詳細分類が当該厚労科学研究事業より公開されなかったため、項目1で難治性がんであると同定された膵がんについて、院内がん登録全国収集データの2020年および2021年の症例を集計し、RARECARE 分類に基づく分布の記述を行った。

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 6 年度には、CONCORD-3 の結果から、2000-2004 年と 2010-2014 年診断症例の年齢調整 5 年純生存率（以下、5 年純生存率という）を、がん種別（成人（15-99 歳）：食道、胃、結腸、直腸、肝臓、膵臓、肺、皮膚の悪性黒色腫、女性乳房、子宮頸部、卵巣、前立腺、脳腫瘍、骨髄性腫瘍、リンパ性腫瘍；小児（0-14 歳）：脳腫瘍、急性リンパ白血病、リンパ腫）、国別（日本（16 登録）、韓国、オーストラリア、カナダ（21 登録）、米国（48 登録）、ブラジル（6 登録）、フランス（23 登録）、ドイツ（10 登録）、イタリア（45 登録）、英国（4 登録））に抽出した。そして、2000-2004 年から 2010-2014 年のがん種ごとの 5 年純生存率の変化を国別に比較した。

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 参加国の国家がん計画文書によると、日本、オーストラリア、フランス、英国の 4 カ国は、国家がん計画において難治性がんの特化した具体的な対策を明記していた。日本では、膵がんを中心とした難治性がんに対して、治療を積極的に受け入れる医療機関の整備や研究体制の強化が第 4 期がん対策推進計画に盛

り込まれていた。オーストラリアでは、がん患者の転帰の改善を目指すなかで、難治性がんを含むがんの治療成績が低い集団への配慮の必要を明記していた。フランスは、難治性がんへの対応を国家戦略の重点項目の一つとし、早期診断と適切な医療サービスへの迅速なアクセスの重要性を強調していた。英国では、膵がん、肝がん、食道がん、胃がん、脳腫瘍、肺がんの 6 種を「生存率の低いがん」として定義し、特に肺がんに対する検診（Lung Health Checks）が進められていた。一方、カナダ、ドイツ、米国では、難治性がんの特化した施策の明示はなかったが、研究推進や一部の施策において間接的に対応していることが示された。特にドイツでは、がん研究の推進を目的とした「国家がん予防センター（NCPC）」が近年設立され、一次・二次・三次予防を統合的に進める体制が整備されつつあることが示された。

G7 Cancer 各国における診断・治療へのアクセスにも国による違いがみられた。米国や英国では胃がんに対する集団ベースの検診体制は整備されていなかった。一方、日本では、内視鏡検診を用いた胃がん検診が市区町村レベルで広く提供されており、早期発見・早期治療が可能な体制が確立している。また、G7 Cancer 参加国のすべてで難治性がんに分類された膵がんは、一般集団を対象としたスクリーニングはいずれの国でも存在していない。

【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

院内がん登録全国収集データの 2020 年および 2021 年の症例を集計したところ、RARECARE 分類において、Family が消化器（一般）でかつ Tier 1 膵の上皮性腫瘍に該当する症例数は、2020 年に 40,189 例、2021 年に 41,386 例であった。膵の腺癌は Tier-2 の膵がん全体に占める割合が両年ともに 90%を超えていた。浸

潤性導管内乳頭状粘液癌は兩年共に 6%を下回り、扁平上皮癌、腺房細胞癌、粘液性嚢胞腺癌（浸潤性）、充実性偽乳頭状癌、漿液性嚢胞腺癌、破骨細胞様巨細胞を伴う癌はいずれも 1%未満であった。

診断時年齢の分布は Tier-2 のどのがんも概ね 70-79 歳代にピークがみられるが、膵の充実性偽乳頭状癌は、他と異なり 30-39 歳代にピークがあり、AYA 世代を中心に分布していた。性別に着目すると、Tier-2 のがんで最も多くを占める膵の腺癌は男性で約 55%、女性は約 45%であった。膵の腺房細胞癌は、男性の割合が女性よりも高い一方で、膵の粘液性嚢胞腺癌（浸潤性）と膵の充実性偽乳頭状腫瘍は女性の割合が兩年ともに高かった。治療前の進展度の分布については、膵の腺癌、膵の扁平上皮癌、膵の腺房細胞癌、膵の破骨細胞様巨細胞を伴う癌は兩年ともに遠隔転移が最も高い割合を示していた。一方、膵の浸潤性導管内乳頭状粘液癌、膵の充実性偽乳頭状癌、および膵の漿液性嚢胞腺癌は限局が最も高い割合を示していた。

【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

日本では、いくつかのがん種において、5 年純生存率の著しい改善が認められた。（成人の脳腫瘍（27.9%から 46.3%）、卵巣（35.5%から 46.3%）、胃（50.5%から 60.3%）、リンパ性悪性腫瘍（47.5%から 57.3%）、骨髄性悪性腫瘍（24.8%から 33.3%）、および食道（27.7%から 36.0%）、女性乳房や小児リンパ腫（期間を通じて約 85%以上）、前立腺（85.9%から 93.0%））。一方、皮膚悪性黒色腫や膵がんの生存率は低値であった。2000-2004 年の 5 年純生存率において、成人の肺がん、脳腫瘍（27.9%）、食道がん（27.7%）、肝がん（25.7%）、骨髄性悪性腫瘍（24.8%）、膵がん（6.9%）の生存率が 30%を下回っていたが、いずれのがん種でも生存率が向上し、2010-2014

年に 30%を下回っているのは膵がんだけであった。

日本以外の国においては、2000-2014 年の脳腫瘍の 5 年純生存率が 30%を上回った国があったが、それ以外のがん種では 5 年純生存率が 30%を上回った国は少なかった。

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

診断・治療へのアクセスの違いは、特に進行が早く治療の遅れが致命的となる難治性がんにおいて、顕著な影響を及ぼすことが考えられる。G7 Cancer として、難治性がんの予防、早期発見、治療に関する知見と経験を共有し、医療体制の違いを乗り越えた協調的な対策が求められる。特に、諸外国でも応用可能な日本の胃がん検診制度等については、G7 Cancer の枠組みを通じて諸外国に発信していくことが重要であると考えられた。

【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

本研究の結果では、Tier-2 のがんで膵の腺癌が大部分を占めたが、この傾向は先行研究の見解と一致するものである。本研究は院内がん登録を用いているため、住民ベースではないことから罹患率を算出することはできなかった。2019 年の院内がん登録の登録数は、全国がん登録の同年の罹患数の 75.5%（上皮内癌を除く）をカバーしている。また、2020 年以降の院内がん登録全国収集データは予後情報の提供を受けられないことから生存率の検討はできなかった。今後、難治性である膵がんを希少がんの観点からさらに検討を進めるためには、罹患率と生存率の算出が可能な全国がん登録を利用した研究が必要である。

【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

日本においては、2000-2004年には、肺がん、成人の脳腫瘍、食道がん、肝がん、成人の骨髄性悪性腫瘍、膵がんの生存率が30%を下回っていたが、2010-2014年に30%を下回っているのは膵がんだけであった。日本以外の国においては、2000-2014年の脳腫瘍を除き、それ以外のがん種で5年純生存率が30%を上回った国は少なかった。今後、これらのがん種において、日本の生存率が向上し、難治性がんを脱していった理由を検討し、世界的な戦略を立てていくことが望まれる。

CONCORD-3では性別、がんの病期、組織型毎の5年純生存率を算出していないため、国による対象者の特性の違いについて詳細な検討ができなかった。また、がんのサブタイプや関連遺伝子など、生存率に影響を与えるその他の予後因子も考慮しながら、難治性がんの生存率を向上させる戦略を検討していく必要がある。

E. 結論

G7 Cancer 参加国における難治性がん対策は国によって異なり、日本、オーストラリア、フランス、英国の4カ国が具体的な施策を国家がん計画に明記していた。また、診断・治療へのアクセスや検診体制の違いが、難治性がんの分類や対策に影響している可能性が示唆された。今後は、胃がんの検診体制等の日本の知見を共有するとともに、国際的な連携を強化することが重要であると考えられる。

我が国では難治性がんとして希少がんのさらなる対策が求められている。そこで本研究では、院内がん登録全国収集データを用いて、難治性がんである膵がんの症例数を希少がんの観点から記述した。本研究の結果は、特に対策の必

要性が高い難治性であり希少性のがんを同定するための基礎資料となることが期待される。

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年純生存率の推移を比較した。5年純生存率30%未満を難治性がんとした場合、我が国では、2000-2004年診断症例では、脳腫瘍、食道がん、肺がん、成人の骨髄性腫瘍、肝がん、膵がんが難治性がん該当したが、それぞれのがん種で生存率が向上し、2010-2014年には膵がんのみが難治性がんであった。他の主要国では、2010-2014年でも膵がんに加え、肝がん、肺がん、胃がんも難治性がんに含まれ、今後の生存率向上が望まれる。

F. 研究発表 論文発表

1. Sugiyama H, Konda M, Saika K, Matsuda T. Time trend analysis of rare cancer incidence 2011-2018: Nationwide population-based cancer registries in Japan. *Cancer Sci.* 2024 Jul;115(7):2417-2443.
2. Sugiyama H, Di Carlo V, Matz M, et al. Trends in survival of patients with cutaneous melanoma in Japan, 2000-2014 (CONCORD-3). *Jpn J Clin Oncol.* Accepted.
3. Nishio M, Matz M, Sugiyama H, et al. Trends in net survival for cancers of the liver and pancreas in Japan, 2000-2014 (CONCORD-3). *Jpn J Clin Oncol.* Accepted.
4. Tanaka R, Matz M, Sugiyama H, et al. Trends in net survival for prostate cancer in Japan, 2000-2014 (CONCORD-3). *Jpn J Clin Oncol.* Accepted.

G. 健康危険情報 なし。