

厚生労働省委託事業「希少がん対策推進事業」

希少がん対策ワークショップ報告書

国立がん研究センターがん対策情報センター

平成26年(2014)3月

巻頭言

平成 18 年 6 月がん対策基本法が成立し、翌平成 19 年 4 月より施行され、わが国のがん対策は新たな局面を迎えた。平成 19 年 6 月には、国全体のがん対策の計画となる「がん対策推進基本計画」が、策定され閣議決定を受けた。この「がん対策推進基本計画」においては、希少がんについて触れられていなかったが、がん対策推進協議会での議論を経て、平成 24 年 6 月に策定された第二期の「がん対策推進基本計画」においては、「希少がんは、数多くの種類が存在するが、それぞれの患者の数が少なく、専門とする医師や施設も少ないことから、診療ガイドラインの整備や有効な診断・治療法を開発し実用化することが難しく、現状を示すデータや医療機関に関する情報も少ない現状を踏まえ、患者が安心して適切な医療を受けられることをめざして、希少がんについて検討する場を設置し、臨床研究体制の整備とともに個々の希少がんに見合った診療体制のあり方を検討することを個別目標とする」とされている。

この「がん対策推進基本計画」に基づいた希少がんに対する取り組みの一つとして、平成 25 年度「国立がん研究センター委託事業」において、「希少がん対策推進事業」ががん対策情報センターを実施主体として設定された。本報告書は、この「希少がん対策推進事業」の一環として、全国の希少がん医療に携わる医療者・研究者による「希少がん対策ワークショップ」における議論を中心にとりまとめたものである。希少に関する現時点の整理をめざしたものであるが、これで、希少がんの課題が解決したのではなく、希少がん対策を考える第一歩となるものと考えている。

本報告書をきっかけとなり、わが国の希少がん対策の検討を進み、さらに、希少がん対策が推進され、希少がん患者が安心して医療を受けられる社会の構築につながることを願っている。

国立がん研究センター がん対策情報センター
センター長 若尾 文彦

ワークショップ報告書の構成について

希少がん対策ワークショップは平成 26 年 2 月 16 日、東京で各分野の演者 12 名を含む全国の希少がんに関心のある医療従事者 67 名の参加を得て行われた。本報告書は、希少がん対策ワークショップにおける、各演者の講演、およびそれに続くディスカッションを、運営事務局でまとめたものである。

各演者の講演については内容をポイント別に整理して総括の上、キーとなるスライド上の図表を抽出して加えた。作成はワークショップ運営事務局で行い、各演者の確認を頂いた。ディスカッションは運営事務局の判断でトピック別に整理して総括した。一部内容の補足のために加筆したところもある。そのため各講演、ディスカッションに含まれているアイデアのオリジナリティは演者と参加者に、表現、編集のまとめ方に関する責任はワークショップ運営事務局に帰属する。

またワークショップに先立ち、特に希少がんの集約化に関する海外の事例を集めるために文献を収集するとともに、その著者に対して各国で集約化を進める仕組みを電子メールで問い合わせた。その結果、イギリス、フランス、イタリアの著者より返信があり、それらをもとに事務局で要旨をまとめた。時間の制約などの関係でこれらの内容を裏付ける文書の調査などが不十分であることから、未完成の参考資料と考えて頂きたい。ワークショップ後には、参加者に希少がんの定義と集約化に関するワークショップについてのアンケートを行い意見を伺った。そのまとめも巻末に添付する。

厚生労働省委託事業「希少がん対策推進事業」は国立がん研究センターがん対策情報センターを中心として担当し、ワークショップに関してはがん政策科学研究部が運営事務局となったが、平成 25 年 12 月には、国立がん研究センターの中央病院、東病院に希少がん対策室（希少がんセンター）が設立され、希少がんが国立がん研究センターの中でも一つの重点課題として決定づけられた時期でもあった。その中で、室長の川井章先生をはじめとする、希少がん対策室の皆様方には方向性を検討する会で、今回の章立てとなった「定義」「診療」「研究」「情報提供」の整理をご検討頂いたり、ワークショップの 1 ヶ月前に行われた国立がん研究センター内のプレ・ワークショップにご発表頂いたり、さらにワークショップの当日の講演、議論においても多大なご協力を頂いた。この場を借りて事務局から、厚く御礼を申し上げたい。

希少がん対策ワークショップ運営事務局 東 尚弘

(国立がん研究センターがん対策情報センターがん政策科学研究部/
中央病院希少がん対策室)

希少がん対策ワークショップ報告書

目次

1. はじめに				p1
2. 希少がんの疫学と定義				
2-1 希少がん定義の現状	国立がん研究センター	東 尚弘		p4
2-2 地域がん登録からみた疫学	国立がん研究センター	柴田亜希子		p6
2-3 院内がん登録からみた疫学	東京大学公衆衛生学	中村文明		p9
2-4 ディスカッション				p10
3. 希少がんの臨床				
3-1 希少がん（肉腫）の診療実態	がん研有明病院	松本誠一		p12
3-2 希少がん（悪性脳腫瘍）の集約化				
	国立がん研究センター	成田善孝		p15
3-3 施設集約化のデータ	東京大学公衆衛生学	中村文明		p20
3-4 ディスカッション				p22
4. 研究開発				
4-1 基礎研究から臨床へ望むこと	国立がん研究センター	近藤 格		p27
4-2 希少がん治療薬開発の問題点	ノーベルファーマ	塩村 仁		p32
4-3 希少疾病用医薬品開発に対する取り組み				
	医薬品医療機器総合機構	野中孝浩		p37
4-4 臨床試験のデザイン	国立がん研究センター	福田治彦		p39
4-5 ディスカッション				p42
5. 希少がん情報提供				
5-1 情報提供活動	東京大学医科学研究所	内丸 薫		p46
5-2 情報を探す・相談支援	佐賀県医療センター好生館	大石美穂		p49
5-3 情報を探す・がん情報サービスサポートセンター				
	国立がん研究センター	櫻井雅代		p51
5-4 ディスカッション				p53
6. まとめと今後の方向性				p55

巻末資料

巻末資料 1： 院内がん登録を使ったがん種別の頻度

巻末資料 2： 各国の診療の集約化対策

巻末資料 3： 参加者アンケート結果

巻末資料 4： 国立がん研究センター希少がん対策室発足時アンケートの論点のまとめ

1. はじめに

がん対策推進基本計画が平成 24 年 6 月に改訂となり、希少がん対策を行っていくことが新たな記述として追加された¹。しかし、その目標は取り組むべき施策の検討であり、そのための場を設置すると書いてあるにとどまり、それ以上の具体策に関する記述はない。そこで、今回はそのような検討の第一歩として関心のある現場の方々でブレインストーミングを行うためのワークショップを企画した。

希少がんは様々な種類が千差万別なため一律には論ずることはできないという意見もあるかもしれない。しかし、その中から共通点を見いだして対策をたてることで、うまく制度が組み立てられることにつながる。個別のがん種から学び全体を考えることへ方向性が向かうのが目標になる。そのため診療科を限定せずに大きく「希少がん」というテーマで話し合うことで見えてくるものもあるはずである。

このワークショップの後の行程は未定である。厚生労働省からの委託事業ではあるものの特に何かの結論を依頼されたわけではない。何をすれば良いのかも現時点では誰にもわかっていないのが正直な状況である。しかし、逆に考えると参加者が自由に意見をいうことでそこから今後の行程を提案して行ければこのワークショップは成功といえる。

<用語の確認>

検討を始める上で、まず以下の用語について整理確認が必要と考えられる。

① 希少がん vs 難治がん

「希少がん」といった時にその定義が定まっているわけではなく、それもこのワークショップの課題の一つといる。しかし、「希少」と称するため、数が少ないことは最低条件といえる。混同しやすいのは難治がんである。希少がんは数が少ないために治療法が十分に開発されず難治がんとなることが多いといるが、逆に必ず難治なわけではない。また、難治がんは必ずしも希少なわけではないことからこれらは区別して考える必要がある。このワークショップは混乱を避けるために、この二つの概念は区別し、基本的に「難治がん」という単語は使わない。

② がん種の区分について

数に着目した希少性を論じ始めると、がんをどのように区分するかで数が変わることが考えられる。最近では遺伝子を含む分子学的検査が広く普及しているため、トリプルネガティブ乳がん、ALK 陽性肺がんといったものは、乳がん、肺がんという数の多いがんであっても数は少ないということになる。それは確かに希少かもしれないが、診療科が数の多いがんとは異ならず、治療の場に患者が困ることはない、など、もともと部位的にも希少な骨肉腫や脳腫瘍などは様相が異なることが多いと考えられるため、このワークショップの議論か

らは除外して考える。もちろんこのワークショップで論じられていることや結論が、これらの特殊な遺伝子型のがんにあてはまることはあるかもしれないが、あくまで議論の整理として今回は触れない。

③ 「希少」なのか「稀少」なのか

希少がんという時に二種類の漢字があるため、何か違いがあるのかと気になる人もいる。これは、ただ「稀」という文字が常用漢字ではないため、通常の公の文書では常用漢字たる「希」が使われるというに過ぎない。本報告書でも特に固有名詞などの特別な場合を除き「希」を用いる。

④ 有病率と罹患率

有病率と罹患率は明確に区別する必要がある。有病率はある一時点で患者さんが何人いるのか、もしくは人口の中で患者さんは何%なのかという、横断的な数値を指す。一方罹患率は、時間の幅があって例えば1年間という時間で人口あたり患者が何人発生するかである。罹患率は一部には発生率ともいわれる。難病対策における希少性や希少疾病用医薬品の文脈では有病率で全国に患者数5万人などと有病率が用いられるのに対し、がんの数を数える場合には10万人あたり年間発生6人とといったように、罹患率が使われることが多く混乱の元となっている。

⑤ がん登録の種類

がんの発生を数える、希少性を論ずる、また既存のがんデータベースといった時にはがん登録が話題になることが多い。ただし、実はがん登録には3種類、地域がん登録²、院内がん登録³、臓器がん登録⁴がある。臨床の現場でなじみが深いのは臓器がん登録で、これは臓器別に各学会が独自に項目を決めて運営している。臨床専門家の関心に基づいてデータが集められるために臨床的な詳細なデータが集められる傾向があるし、治療法に術式や化学療法のレジメンなどの詳細情報が集められる。一方地域がん登録は都道府県が運営しているもので、その地域で発生したがんを届け出て数を数えるのが基本になる。しかし、協力は病院に任されていること、県に運営の余力があるかといったことに地域差があることから、数年前までは全部の県では行われてこなかった。しかし、昨年12月にがん登録推進法が成立したので⁵、予定通りいけば2016年症例から全国がん登録と名称が変わり、病院はがんの届け出義務を負うことになる。院内がん登録はがん診療連携拠点病院において、全がん共通の項目で全受診がんのデータを登録することが指定要件であるため、準義務として行われているとみなすことができる。病院で集められるので、初回治療や一定のステージ情報などが集められているが、全がん共通項目であり臓器ごとに特徴的な項目については収集されていない。それぞれ特徴があるのでこれらは区別して考える必要がある。「がん登録」といった時には気をつけて考えた方が混乱がなくて良い。

引用文献

1. 厚生労働省. がん対策推進基本計画.
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan_keikaku.html. Accessed March 20, 2014.
2. 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター. 地域がん登録.
<http://ganjoho.jp/professional/registration/>. Accessed March 20, 2014.
3. 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター. 院内がん登録.
http://ganjoho.jp/hospital/cancer_registration/. Accessed March 20, 2014.
4. 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター. 臓器がん登録.
http://ganjoho.jp/public/qa_links/dictionary/dic01/zokibetsugantoroku.html.
Accessed March 20, 2014.
5. 参議院法制局. 成立参法の紹介：がん登録等の推進に関する法律.
<http://houseikyoku.sangiin.go.jp/bill/outline25111.htm>. Accessed March 20, 2014.

2. 疫学と定義

2-1. 希少がん定義の現状

国立がん研究センターがん対策情報センターがん政策科学研究部
東 尚弘

希少がんの定義はこれまでわが国においてはなされてこなかった。がん対策推進基本計画においては、「様々な希少がんが含まれる小児がんを始め、様々な臓器に発生する肉腫、口腔がん、成人T細胞白血病など」と例示されているのみであり、定義や範囲は明示されていない。そこでまず定義から考える必要がある。定義を考えるためには定義の目的の明確化が必要であるが、これはおそらく、「数が少ないが故に、患者が受ける医療が他のがんよりも不利な状況が発生しており、それを是正するため」といってそれほど問題は無いと思われる。では、どのような不利な状況があるのか、ということを考えなければならないが、それが本ワークショップでは、「診断治療」「研究開発」「情報提供」にあると考えてそれぞれ検討している。おそらくそれらの問題を踏まえて希少性の程度を（年間発生率がどの程度以下のものをいうか）などの定義の問題に戻ってくるのが良いと予想する。ここでは、海外の定義と国内の類似の定義として難病を取り上げる。

<海外での定義>

希少がんの定義を決めるのには何よりもどの程度希であるかが一つのポイントになるが、最近の RARECARE の定義では年間の発生率が人口 10 万人あたり 6 例未満とされている¹。他にも、Rare Cancer Europe では、有病率 0.05%、アメリカの Office of Rare Diseases Research では総患者数が 20 万人以下と定義されており²、これは総人口で割ると有病率 0.07%に相当する。これらの有病率をがんにあてはめると、人口 10 万人あたり 6 例の発生率とほぼ同じとなっている³。

数の基準に加えて、他の要素も考慮することも対策をたてる対処として考えた場合には重要である。そのため、Office of Rare Diseases Research では有病率が定義に満たなくても新薬開発が市場で見合わない場合には希少とみなすとされており⁴、European Commission on Public Health では「希少であることに加えて致命的もしくは慢性的障害をもたらす疾患」⁵を希少疾患としてその中での悪性腫瘍が希少がんということになる。

<難病との対比>

わが国の難病対策は、がんや神経疾患などの別に対策の枠組みがあるものを除外して制度が構築されているため、希少がんは難病対策の枠組みに入っていないが、概念的に類似点も多い。難病の定義のために4つの要素、「希少性」、「原因不明」、「効果的な治療法が未確

立)、「生活面に対する長期の支障」が判断の基準としており、これらを元に厚生労働省で具体的に難病を指定する制度をとっている⁶。これらの要素は希少がんの定義を考える上で参考になると期待できる。

2-2. 地域がん登録からみた疫学

国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部診療実態調査室

柴田 亜希子

がん対策推進基本計画の中で、希少がんについては「希少がんについては、様々な希少がんが含まれる小児がんをはじめ、様々な臓器に発生する肉腫、口腔がん、成人T細胞白血病（以下「ATL」という。）など、数多くの種類が存在する。」といった記載があるが⁷、そこで具体的に挙げられているがん以外は、「など、数多くの種類が存在する」とまとめられており、具体的に希少がんにはどのようながん種が含まれるのか明確な定義がされていない。そのため、疫学データを用いてこの「など」に該当するがん種にはどのようなものが含まれるのか、検討していく必要がある。ここでは、欧米で使用されている既存の希少がんの定義を紹介した後、地域がん登録を用いた日本の疫学データを示す。

<海外の希少がんの定義>

疫学において疾病頻度をみる指標は、罹患数（罹患率）、有病数（有病率）、生存率などがあり、それぞれ定義が異なる。罹患数はその病気に初めてかかった人の数をとらえていくことであり、有病数は今現在その病気を持っている人の数をとらえていくことである。生存率は病気にかかった人の中で生存している人ということになる。指標を考える際には、数字がどのような定義に基づいて数えられたものなのか注意して見ていく必要がある。

希少がんの定義に関する論文は少なく、先ほどの RARECARE の報告⁸とアメリカからのもの⁹が主な報告になっている。RARECARE では、腫瘍内科医、病理学者、疫学者と、患者団体によるコンセンサスグループを設置し、希少がんの定義に関する協議の末、ヨーロッパにおける希少がんの定義をまとめた。その結果、彼らは1年間で10万人中6人未満の発生率のがんを希少がんとして定義した。一方アメリカでは、2007年に National Cancer Institute (NCI) で希少がんのワークショップが開催され、希少がんを1年間で10万人中15人未満の発生率のがんとして定義した。その後、研究者が、そのワークショップの定義に基づいて、アメリカの人口の約10%をカバーする地域がん登録の SEER のデータをもとに、がんの局在と組織型ごとに罹患率を算出し、どのがんが1年間で人口10万人中15人未満の新発生かを明らかにした。彼らの解析では、20歳未満の患者、すなわち小児がん患者が除かれている。

部位と大まかな組織型による分類で罹患率を計算したアメリカの研究に対し、ヨーロッパの RARECARE では分類を妥当なものにするために多大な努力を払った上で実際のデータに適用された。まずヨーロッパでは有識者と患者団体らによる検討を経て、臨床状況に見合った腫瘍群の分類表を作成した。具体的には、全てのがんを大・中・小の3つに分類し、「専門医療機関への紹介の目安となるような腫瘍群」として大まかながんの分類を大分類と

し、「治療や方針決定および研究で関連性のある腫瘍群」として中分類を定義した。次に ICD-O-3 の分類を小分類とし、大・中分類に割り振る作業を行った。最終的にこの方法で合計 587 種類の ICD-O-3 が小分類に、199 が中分類に、59 が大分類へと分類された。この分類を、ヨーロッパ 89 の地域がん登録のうち、64 の地域がん登録からの 1995 年～2002 年の 400 万人の罹患データに適用し、それぞれの分類の罹患率が計算された。希少がんは臨床的に意味のある中分類と大分類で定義されている。検討の末、最終的に 190 種類のがんが希少がんとして定義された。そのうち、大分類のレベルで希少であると定義されたものが 9 つあり、中分類で希少だとされたものが 181 種類あった。希少がんとしてされたがん全ての罹患率を合計すると、全体の罹患率の 22%を占めており、この論文では「希少がんは（全体として）それほど希ではない」と結論づけている⁸。

いずれの報告でも、腫瘍を数える部位（局在）や組織型の単位としては、国際疾病分類腫瘍学第 3 版（ICD-O-3）における腫瘍学分類を用いており、これは本邦の地域がん登録や院内がん登録にも用いられている。

表 1 希少がんの定義に関する先行研究

	EU in 2010 (RARECARE)	US in 2007
Reference	Gatta, G, 2011	Greenlee, R, 2010
Consensus	Oncologists, Pathologists, Cancer epidemiologists, Patients advocacy groups	Workshop in 2007 sponsored by NCI
Indicator	Incidence	Incidence
Threshold	An annual incidence	An annual incidence
/Burden	< 6/100,000	< 15/100,000
Definition	Original combinations of site	By sites
/Group	and morphology	By histologic groups
Source of Cancer Incidence	Population-Based Cancer Registries (PBCRs)	SEER(10% of PBCRs) (>=20 years old)

<地域がん登録の検討結果>

RARECARE の報告と同じ解析を、日本の地域がん登録を用いて検討した。33 の地域がん登録から、人口の約 10%に該当する 12 地域のデータ、10 年間分（1998 年～2007 年）を用いた。人口約 10%のデータを 10 年間分使用したことで、おおよそ日本の人口と同一の 1 億 2,000 万人ほどの母集団となった。がん患者の数は約 63 万であった。

10 万人年あたりの罹患率と新規のがん罹患数の関係を見ると、罹患率が 6 人/(10 万人年)

のところでは罹患率が明らかに変化していることがわかった。RARECARE の論文では、当初罹患率が 10 万人年あたり 3 を希少がんの閾値と考えていたようだが、対策が必要ながん種を考えた際に含めるべきがん種が入らないという意見があり、6 を閾値に変更した経緯がある。このように、純粋な統計学的な定義づけではなく、日本でも同様に、数値だけの定義ではなく、対策が必要ながん種について関係者と十分に相談した上で定義をするのが良いのではないだろうか。

年齢階級別のがんの罹患率を希少がんとそれ以外で比較すると、30 歳未満では希少がんの罹患率がそれ以外の罹患率よりも多くなり、30 歳以上では希少がん以外のがんがメジャーながんとなっている。RARECARE の中でも、ほとんどの希少がんが小児がんといわれているが⁸、同様の結果となった。

配付資料の表 3 に、EU と日本の比較を示す。解析の結果、RARECARE では大分類 9 つ、中分類 181 の合計 190 のがん種が希少がん該当していたのに対し、日本では大分類 10 つ、中分類 180 の合計 190 のがん種が罹患率 6 人 (10 万人年) 未満のがん種に該当した。希少がんの割合が RARECARE では全てのがん種に対し 22% だったのに対して、本邦では 15% であった。その理由として断定的なことはないが、日本ではヨーロッパと比べて胃がんとか肺がんなどの罹患数が多く、相対的に希少がんの割合が小さくなっているためだと考えられる。日本では希だが、ヨーロッパでは希ではないがん種には *Invasive lobular carcinoma* などがあった。逆にヨーロッパでは希で、日本では希ではないものに関しては *Hepatocellular carcinoma* や *Carcinomas of thyroid gland* などがあった。

まとめとして、ヨーロッパでは希少がんの定義を決める際、様々な専門家や関係者によるディスカッションの末、疫学データを用いて希少がんを定義した。ここでは、日本の地域がん登録を用いた疫学データを RARECARE に沿って分類し、希少がん該当するがん種を算定した。このワークショップで希少がんの定義を考えるにあたり、該当したがん種についてその妥当性をステークホルダー間で検討してはどうだろうか。日本での希少がんの定義とはどうあるべきか、議論する足掛かりになれば良いと思う。

編集者注：結果については報告書当時論文提出中であり、報告書に含められませんでした。

2-3. 院内がん登録からみた疫学

東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野

中村 文明

<院内がん登録とは>

がん診療連携拠点病院から集まってくる院内がん登録のデータを使って、地域がん登録と同じような解析をした。配付資料の巻末資料1が解析の結果である。院内がん登録は、平成26年2月現在全国で397施設が指定を受けているがん診療連携拠点病院にがんで受診した全患者のデータを集めたものである。がん診療連携拠点病院に受診しなかったがんのデータは無いが、全ての都道府県から集められており、割合にしておおよそ全国の60%~70%ぐらいをカバーしていると考えられている。また、がん診療連携拠点病院は基礎研修を受けたがん登録実務担当者を雇用することが要件で定められており、一定のデータの質が担保できるという状況になっている。

<院内がん登録での検討結果>

今回の解析には2008年~2011年の院内がん登録を使い、登録された病院で初回治療を受けた者のみを対象とした。診断のみやセカンドオピニオンのみの症例、また再発を含む初回治療開始後は除外し、良性腫瘍と上皮内がんもRARECAREの論文⁸に習って除外している。

RARECAREは分類を大分類(Layer 1)、中分類(Layer 2)、小分類(Layer 3)としているが、巻末資料1の表1は大分類を発生率順に、推定罹患率の少ない順から多い順に並べてある。表2は、大分類中分類を部位順に頭の上の方から順番に並べてある。推定罹患率は、全がんに対する拠点病院の登録割合(毎年60%~70%)から予想される人口カバー割合によって値を推定(つまりカバー率で割り算)したもの、粗罹患率というのは、仮に拠点病院が100%のがんをカバーしていた場合の罹患率となっている。

推定罹患率に関しては、全てのがん種で同じ60%~70%という値を使ってあるので、特に発生率の低いものでは拠点病院のカバー割合はこれよりも高いと考えられるため、地域がん登録で推定したよりもおそらく高い値が出ている。しかしながら、表1の頻度の順位に関しては、地域がん登録で見たものと大差ない。この順番からどのあたりを上限として希少がんと呼べるのかが検討可能である。

2-4. ディスカッション

患者数の把握という意味では、地域がん登録がその目的には適している。しかし現在の地域がん登録は病理情報がある程度信頼できる県のデータしか使うことができないため、47都道府県中、12県しかない。また、大規模人口の県はほとんど含まれていないという限界がある。

年齢補正についてもいっていないため、「日本全体と対象県の Rare Cancer の罹患のリスクは同じである」という前提での値となっている。これは RARECARE で行われた先行検討に習った形であり⁸、ヨーロッパの 21 地域の分析で今回使っている全てのヨーロッパの地域、北欧のノルウェー、スペインでは全く違う希少がんの罹患率や発生率を持っていることも考えられるが補正などは行わず、対象となったがん登録でヨーロッパ全体を代表できると仮定している。数の少ないがんの疫学では、発生率を他集団と比較する前に、発生数そのものが関心事であるため、まずは年齢調整罹患率ではなく、実数や粗罹患率で評価する方針とした。

院内がん登録では、大都市も地方都市のデータも全て入っているが、がん診療連携拠点病院のみのデータであり、また近年まで全部の拠点病院がデータを出せているわけでもないため、これもあくまで推測値ということになる。しかし、発生率の順位は地域がん登録の結果と大きな差がないため、二つのデータでかなり近いものが出たという結果になっている。

引用文献

1. RARECARE. Surveillance of Rare Cancers in Europe.
<http://www.rarecare.eu/rarecancers/rarecancers.asp>. Accessed March 20, 2014.
2. Rare-Cancer-Europe. About rare cancers.
<http://www.rarecancerseurope.org/About-Rare-Cancers>. Accessed March 20, 2014.
3. Eslick GD. What is a Rare Cancer? *Hematology/oncology clinics of North America*. Dec 2012;26(6):1137-1141.
4. Office of Rare Diseases Research. <http://rarediseases.info.nih.gov/>. Accessed March 20, 2014.
5. European-Commission-on-Public-Health. Rare disease.
http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm. Accessed March 20, 2014.
6. 厚生労働省. 難病対策.
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/nanbyou/index.html. Accessed March 20, 2014.
7. 厚生労働省. がん対策推進基本計画.
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan_keikaku.html. Accessed March 20, 2014.
8. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *European journal of cancer*. Nov 2011;47(17):2493-2511.
9. Greenlee RT, Goodman MT, Lynch CF, Platz CE, Havener LA, Howe HL. The occurrence of rare cancers in U.S. adults, 1995-2004. *Public health reports*. Jan-Feb 2010;125(1):28-43.

3. 希少がんの臨床

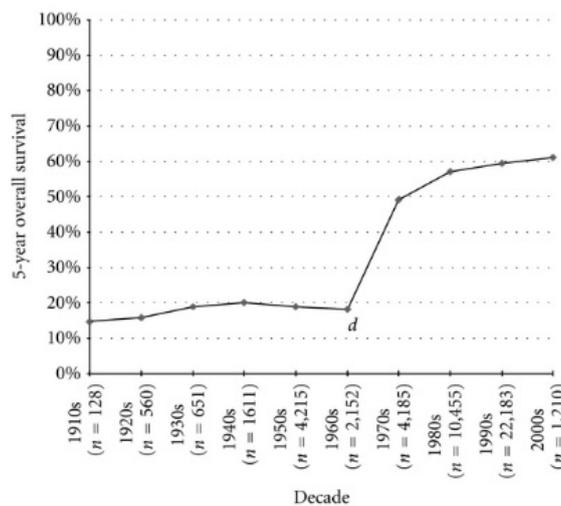
3-1. 希少がん（肉腫）の診療実態

がん研有明病院整形外科

松本 誠一

希少がんとしての肉腫は集約化する必要があるかということが命題になっているが、希少がんだからという理由のみで症例を集約化してセンター化するべきではない。集約化というのはあくまでも治療効果を向上させることが目的であり、集約化すべき治療が標準化されれば、もはや集約化は不要だからである。その観点から希少がんの定義を考えると、希少がんとは広義には「組織型、発生部位、年齢などに基づいた頻度の低い悪性腫瘍」と定義されるのに対し、狭義には「治療効率を上げるために集約化すべき悪性腫瘍」と定義できるのではないか。

Allison et al.による骨肉腫のメタアナリシスによると 1970 年代に抗がん剤治療が始まってから肉腫の予後は飛躍的に改善した¹。しかし 80 年代に入り有効な抗がん剤がなくなって以来、新しい抗がん剤が登場しないため治療成績は完全に壁にぶつかって、ここ 10 数年は停滞している。1980 年代より現在までの約 30 年間は整形外科医による拡大手術療法などの技術向上があり肉腫診療が支えられてきたものの、新薬がなければこれ以上 5 年生存率を向上させることは困難である。肉腫は疾患単位として発症年齢や発生部位に特徴がある他、血行性に転移をしやすい、融合遺伝子を示す一群があるなどの臨床的特徴があることから、今後は肉腫の診療を集約化させることで新薬の開発を促進させることが重要な課題である。



5-year overall survival of Osteosarcoma (47,227 patients, 1910 – 2000s)

(Allison et al. 2012 Sarcoma¹)

しかしながら、日本の肉腫患者は全国の施設に非常に分散している。2010年の全国骨軟部腫瘍登録（日本整形外科学会）では全国 55 施設で 168 例の骨肉腫が登録されたが、その中で 3 例以下の登録をした施設は全体の 70%も占めた²⁾。登録件数が最も多かった施設は 13 例登録が 1 施設にとどまり、逆に 1 例のみの登録であった施設は 18 施設も存在した。つまり、肉腫の診療は全国様々な施設で行われ、大部分が 1 年に数例しか診療していない施設で治療されている。肉腫治療には、腫瘍内科、整形・消化器・頭頸部・泌尿器外科、小児科と様々な診療科が携わるので、集約的治療により治療効果の向上を期待しうるため、肉腫診療を集約化し、統括する組織が必要と考えられる。

骨肉腫登録施設

全国骨腫瘍登録2010年度版

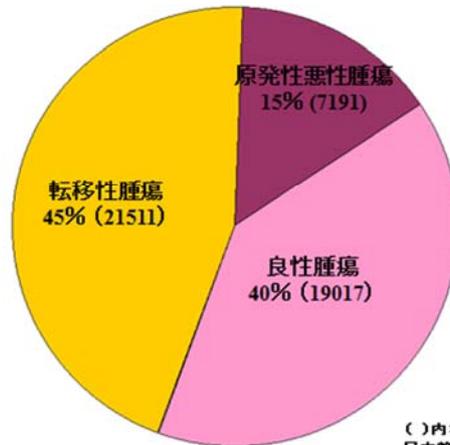
登録数	施設数	
13	1	
9	1	
8	3	
4-7	10	4例以上: 15施設
3例以下	40 (70%)	1例:18施設
合計 168	55	

全国骨軟部腫瘍登録によると、整形外科医が日常的に診療する悪性腫瘍の過半数は転移性の骨腫瘍であり、肉腫は数例あるかないか程度である²⁾。逆に肉腫全体の約 60%の診療を整形外科医が薬物療法と外科療法の両方を行っている。そのような状況では肉腫専門の腫瘍内科医が育たないという問題も指摘されており、腫瘍内科医の育成のためにも肉腫診療の集約化は必要である。

肉腫診療を集約化するためには、5 大がんによる転移性腫瘍の診療と肉腫の診療を明確に分けるのが良い。つまり、5 大がんによる病的骨折、脊椎転移などは一般のがん診療連携拠点病院で診療し、肉腫は肉腫の診療を統括して行える肉腫の拠点病院で診療を行う、という形で棲み分けを行うのである。がん診療連携拠点病院では、転移性骨腫瘍による病的骨折や脊椎転移などに対し、放射線治療、手術療法、薬物療法（抗がん剤・分子標的薬・BP 製剤）、運動療法を行い、肉腫拠点施設では強力な外科チームによる高リスク手術や、腫瘍内科医による最先端分子標的治療を行う他、詳細な臨床データと手術材料を使用しての基礎的研究や専門医の育成を担うことになる。このような肉腫拠点施設を設置することで集学的治療を患者に提供できるだけでなく、治験における症例集積が効率化され、新薬開発が進むものと考えられる。

登録による骨腫瘍の頻度

(転移性の実際はこの数より2~3倍多い)



()内: 25年間・患者実数
日本整形外科学会全国骨腫瘍登録

骨軟部腫瘍診療システム

- 1) 肉腫: 肉腫の拠点病院での診療
- 2) 5大がんによる運動器症状(病的骨折、脊椎転移):
がん拠点病院での診療

肉腫と5大がんを明確に分けて考える必要がある。

3-2. 希少がん（悪性脳腫瘍）の集約化

国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科

成田 善孝

原発性脳腫瘍は、良性・悪性合わせて約 150 種類ある、院内がん登録と地域がん登録のデータを元に推測すると、原発性脳腫瘍の発生は全国で年間 2 万人ほどと推測される。その中で、希少がん対策として重点を置くべき脳腫瘍には、次のような要素が考えられる。

- ① 国内年間発生数がおよそ300以上（超希少ではないが希）
- ② 5年生存率が70% または20年生存率が30%以下（予後が悪い）
- ③ 発達障害・認知機能障害・治療に伴う QOL の低下など治療上問題をかかえる腫瘍

①に関しては、希ながんの中でも非常に希なもの、超希少ながんは含めず、ある程度症例数のある希少がんに対して対策をたてるべきということである。年間の国内発症が 50 症例未満の脳腫瘍はたくさん存在するが、これらはまずがん登録によるデータの収集を行い、研究レベルで調査を行うことが優先される。現時点では希少がん対策として重点を置くべき脳腫瘍ではない。

②に関しては、10年生存率が9割もあるようなものや、Grade I のような良性の腫瘍は重点的な対策の対象としては優先度が下がるため、対策が必要な希少がんの枠組みから外して考える。

③に関しては、②とは逆であるが、予後が良くても小児脳腫瘍のように、二次がんの発生や認知機能障害を残すような腫瘍も焦点を当てる必要があるという意味である。

これらの条件を満たすような原発性脳腫瘍を、頻度の多い 25 の原発性脳腫瘍より探してみると、神経膠腫全体（膠芽腫、星細胞腫・乏突起星細胞腫など）と中枢神経系リンパ腫が、脳腫瘍の中でもまずは希少がん対策として重点を置くべき脳腫瘍の要素に該当する。

重点をおくべき脳腫瘍

組織名	グレード	頻度	国内発生数	年齢	OS	5-yOS (%)	PFS	5-yPFS (%)
毛様細胞性星状細胞腫	I	1.4%	287	21.7	NR	92.1	NR	73.8
GII びまん性星状細胞腫	II	2.8%	569	37.8	NR	75.0	84.1	57.0
GII 乏突起膠腫・乏突起星状細胞腫	II	1.6%	314	42.2	NR	90.0	NR	74.6
GIII 退形成性星状細胞腫	III	3.8%	764	49.3	38.0	41.1	19.0	28.7
GIII 退形成性乏突起膠腫・退形成性乏突起星状細胞腫	III	1.7%	345	48.3	NR	68.2	71.0	54.0
膠芽腫	IV	11.1%	2217	58.8	15.0	10.1	8.1	9.2
上衣腫	II	0.6%	116	30.7	NR	86.3	117.0	72.5
退形成性上衣腫	III	0.4%	82	25.7	NR	58.1	22.0	35.1
中枢性神経細胞腫	II	0.5%	97	32.0	NR	98.4	NR	79.0
髄芽腫	IV	0.8%	150	10.9	NR	68.7	NR	62.9
胚腫 (germinoma)	IV	1.7%	350	19.2	NR	97.1	NR	89.9
中枢神経系悪性リンパ腫	IV	3.5%	707	64.4	41.1	42.3	35.0	34.7
GII 髄膜腫	II	1.3%	258	56.9	NR	91.2	87.0	60.6
GIII 髄膜腫	III	0.3%	60	56.8	NR	86.6	65.1	53.4
脊索腫	II	0.4%	86	46.9	NR	89.1	50.1	48.1

①国内年間発生数がおよそ300以上

②5年生存率が70% または20年生存率が30%以下

③発達障害・認知機能障害・治療に伴うQOLの低下など、治療上問題をかかえる腫瘍

(脳腫瘍全国集計調査報告 2014³ より)

<悪性脳腫瘍診療の問題点>

悪性脳腫瘍は、摘出度（残存腫瘍）と予後が相関することが指摘されているため、機能を損なうことなく摘出度を上げることが重要である。そのためには、ナビゲーション、電気生理学的モニタリング、覚醒下手術、蛍光診断、術中 MRI（国内 14 カ所）、病理診断などの高度な技術、専門知識、医療機器が必要である。しかし日本の悪性脳腫瘍の症例はこのような技術がそろっていない施設にも非常に分散化している。ある脳腫瘍治療薬の処方状況をみると、悪性神経膠腫の手術で使用する薬剤は 330 カ所で処方され、標準薬物治療薬である抗がん剤は 1,550 カ所で処方されている。全国 300 程度（日本脳腫瘍学会の会員数から推定）のグリオーマ専門家が存在する中、330 施設で手術療法が実施され、1550 施設で薬物療法が実施されているような状況である。現にグリオーマの治療件数が年間数件（1 - 2 件）という施設も国内に多数存在する。

症例が分散している理由は、悪性脳腫瘍の場合、腫瘍の増大により神経症状が急速に悪化することがあるため、治療を待ってられないことが挙げられる。例えば膠芽腫では、不可逆的な神経学的脱落症状を防ぐために 2 週間以内に治療を要するケースが半数を占める。さらに、脳腫瘍は手術などの診療報酬が高いことから病院経営上の理由から積極的に悪性脳腫瘍の手術を行う施設も多いのが現状である。

そのため、患者は自分の脳腫瘍について正しい情報を入手する前に受診した病院で治療が開始されてしまうことが多く、病理医が存在しない施設で腫瘍摘出が行われてしまうこ

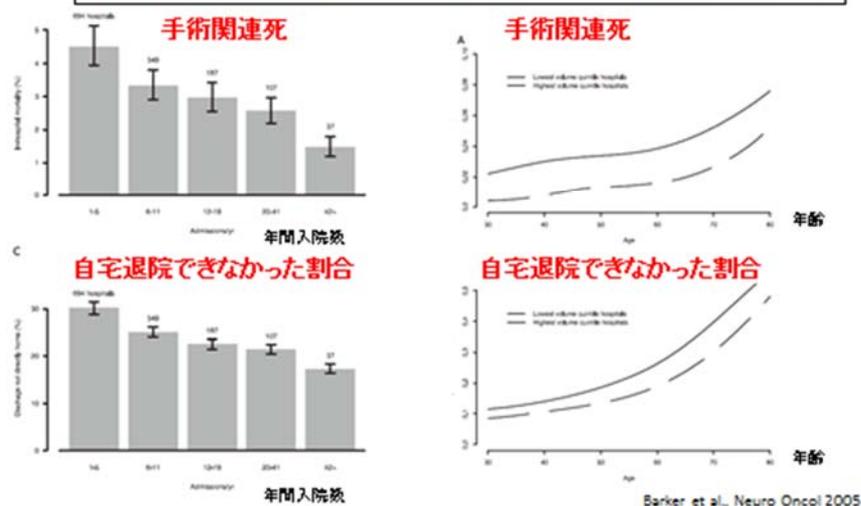
ともよくある。少ない症例が分散していることで、メーカーによる積極的な治療薬の開発が行われず、医師主導の臨床試験もなかなか進まないという問題もある。JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）で実施された過去の膠芽腫の臨床試験では、1施設について1ヶ月あたりの平均症例登録数を計算すると、JCOG0305試験（ACNU vs ACNU+PCZ）では0.13症例、JCOG0911試験（TMZ vs TMZ+IFN）では0.18症例と、患者のリクルートに非常に時間がかかり、なかなか臨床試験が進まないことがわかる⁴。症例の分散は以上の弊害があり悪性脳腫瘍の集約化は必須であると考ええる。

<悪性脳腫瘍の集約化>

悪性脳腫瘍を集約化することのメリット、デメリットをそれぞれ考える。わが国においては、脳腫瘍においては集約化により、5年生存率の向上、長期予後の改善など、患者へ直接的なメリットについて検証されていない。アメリカでは、成人脳腫瘍において、**high volume center**（症例数の多い施設）の方が手術関連死は低く、自宅退院できなかつた率も低いというエビデンスや⁵、小児脳腫瘍において **high volume center** の方が手術関連死亡率や合併率が低かったという報告など集約化を指示するエビデンスが存在する⁶。その一方で、ノルウェーの小児悪性脳腫瘍の研究では **low volume center** の方が **high volume center** と比べて患者の予後（生存率）が良かったという研究結果もあり⁷、**high volume center** へ症例を集約化することで本当に長期生存が改善するかどうかということに関しては、結論が出ていない。

症例の多い施設では成人脳腫瘍の手術関連死亡率や合併症が低い

- 米国はじめ欧州では脳腫瘍の手術施設のセンター化がすすんでいる
- 955施設のうち、手術件数が上位100の施設で41%の手術が行われた(2000)。
- High/ Low volume centerの死亡率のOdds ratioは開頭術で0.75 (1.5% vs 4.5%)



(Barker et al., Neuro Oncol 2005⁵)

しかし、術中 MRI や、覚醒下手術、電気生理学的モニタリングなどを行うことができる施設に希少がんや難治がん患者が集まる体制が整備されれば、患者は実績のある施設で集学的治療を受けることができ、自分の病気についても情報を得やすくなる。症例が多く集まることで医療スタッフの習熟度の向上も期待でき、臨床試験も迅速に行うことができるようになる。患者のリクルートも容易になりコスト削減も期待できる。これは新薬開発の促進につながる重要な集約化のメリットである。バイオバンクを使った基礎研究の推進というのも極めて重要で、現時点で集約化による生存率の向上という明確なエビデンスが存在しない中、本当の意味での集約化のメリットというのは、新しい治療法を開発するためではないかと考える。

その一方で、集約化することで患者によっては医療機関へのアクセスが悪くなり、通院や見舞いが負担になることが懸念される。また、集約化した場合、地域医療機関やかかりつけ医との連携がうまくいかない可能性があり、その場合は地域連携を円滑に進めるコーディネーターのような存在が必要になるかもしれない。さらに集約化により一般診療施設で脳腫瘍の症例を経験する機会が減る可能性があり、専門医取得の際に問題となる可能性も考慮しないとイケない。そして何より重要な問題はキャパシティーの問題。麻酔科、手術室のキャパシティーに制限があり、現時点では集約化されても必ず患者を受け入れることができる体制が整っていないため、集約化の際には受け入れ病院のキャパシティーの問題を解決しなければならない。

集約化のメリット	集約化のデメリット
<ol style="list-style-type: none"> 1. 症例の集まりにくい希少がん・難治がんに対する集学的治療 2. 患者自身が情報を得やすくなる 3. 医療スタッフの習熟度の向上 4. 新規薬物療法の臨床試験を迅速に行う 5. 質の高い情報収集・研究の活性化 (バイオバンク) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 患者にとってアクセスが遠くなる 2. 患者・専門医・かかりつけ医の連携がうまくいかない可能性 3. 集約施設の受け入れ体制 (キャパシティー) 4. 施設による偏り (ローカルルール) 5. 一般診療施設での経験と教育の機会がなくなる

<集約化の方法>

集約化の方法としては、現在 397 施設のがん診療連携拠点病院では症例が分散しすぎてしまうため、人口 100 万～200 万人に 1 施設ほどと考え、拠点病院 100 施設程度に絞る、あるいは大学病院・都道府県がんセンター等に集約化することを提案したい。例えば自施設で自信を持って診療できる疾患を、実績と共に提示してもらうような自己申告制 (手挙

げ式) を用い、そのような施設に「希少がん拠点病院」といったような認定をする。そのような認定制度により、どの施設へいけば集学的治療を受けることができるか患者にとってもわかりやすくなるのではないかと思う。一方で、集約化による予後改善の決定的なエビデンスが存在しないため、患者に集約化の有用性とメリットを提示していくことは忘れてはならない。

3-3. 施設集約化のデータ

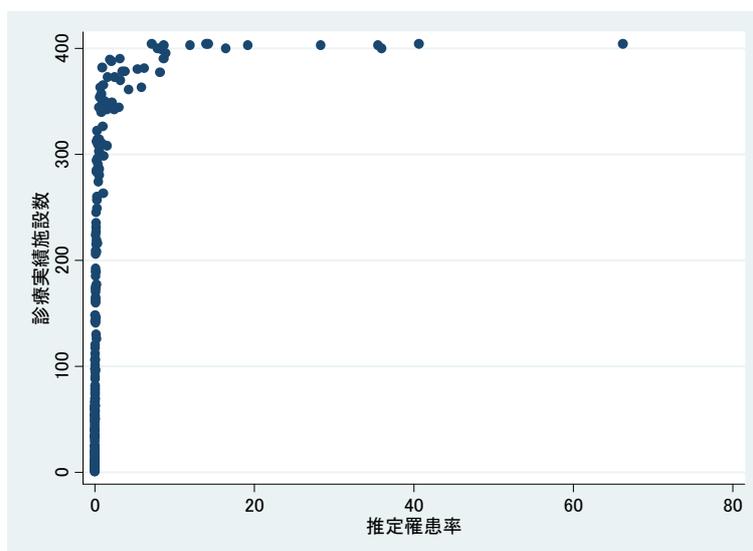
東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野

中村 文明

2008年～2011年4年間の院内がん登録全国データを用い初発未治療で登録された症例を対象にして、欧州の希少がんサーベイランス(RARECARE)⁸で用いられている大分類(Layer 1)ごとに、診療実績施設数と1施設あたりの最大症例数と最小症例数を算定した。その結果が巻末資料1. 表1(院内がん登録を使ったがん種別の頻度)である。例えば軟部肉腫は全国388施設で診療されており、4年間の最大症例数が322例の施設から、4年間で1例のみの施設までばらつきがあり、施設ごとの診療症例数に大きな幅が存在した。

推定罹患率は実際に登録された症例数にカバー率から逆算して全国の罹患数を測定している。院内がん登録の症例カバー率は60%～70%とされているが、60%とすれば例えば、6人の登録があったらおそらく全国で本当は10人発生していただろうといった形で逆算している。ただし、カバー率は全てのがんを統合して計算されているので、通常のがんは、拠点病院を受診しないことも多く、希少がんは大病院を受診する傾向にあるとすれば、希少がんは全て一度が拠点病院を受診しているという可能性も考えられるので、逆算する前の数を使った罹患率も提示している。おそらく真の値はその間にある。

推定罹患率と診療実績のある施設数の関係をプロットしたところ、推定罹患率が3以上のがんに関しては、ほとんど全ての拠点病院(つまり390施設以上)で登録されていることから、ほとんど施設の集約化がされていない状況と考えられた。しかし、骨肉腫、網膜芽細胞腫に関しては予想より少ない施設が診療しており、何らかの集約化の傾向があると考えられた。



このデータはがん診療連携拠点病院のみのデータであるため、全国の拠点病院以外の施設から拠点病院には集約化されている可能性はあるが、少なくとも 400 以下の施設に集約されているという状況ではないと考えられる。

グラフからは本邦の希少がんの診療は推定罹患率が 1 (10 万人年)を超えると約 300 施設になることから、がん診療連携拠点病院間では希少がんの診療に関する集約化は行われていないのが現状と考えられる。今後、診療施設の集約化をするのであれば、患者にとってのメリットとデメリットを十分に議論する必要がある。集約化により患者の医療アクセスが悪化し、患者の費用負担は増える、というのが集約化の大きなデメリットとして海外の研究で報告されている⁹。それに対し、全ての希少がんについて実際に集約化を行ったことにより患者の長期予後が改善するかということは特に結論が出ていないし、わが国においては研究も足りない。食道がんやすい臓がんなどの侵襲性の高い悪性腫瘍手術に関しては年間症例数が多い施設ほど補正術死率が低いというエビデンスは多数報告されているが^{10,11}、これらのような集約化のエビデンスのほとんどはアウトカムが短期的なものであったり、観察研究であったりするため、重症度や施設間の違いなどが十分に調整されていない可能性がある。このように患者にとって最も重要な長期予後に関してエビデンスがない中で集約を行う場合、病院間の連携の強化や、患者負担の軽減などに十分配慮する必要があると考える。

3-4. ディスカッション

<集約化のエビデンス>

日本における集約化のエビデンスに関しては、がん登録の予後追跡調査の結果が出ればボリュームごとの生存率の違いをある程度算出できる可能性はある。しかし、大きな研究機関では、合併症がない患者を多く診療している可能性もあり、そのような施設は他施設に比べ、治療成績が良くみえるということがある。統計的なリスク調整も万能ではなくてもととの患者状態の差を十分に調整できるかどうかの問題もあるので、施設のボリューム別に患者の予後に関するエビデンスを出す際には注意が必要である。さらに、難易度の高い外科手術になると、ある施設に一度集約され、薬物療法は他施設の腫瘍内科医の所へいく例も多くあると、連携のために集約化が見えてこないということもあるため、がん登録のデータのみでは真の集約化の状況を把握することに注意が必要である。

海外の状況は興味のあるところである。なかなか系統的な資料が存在しないため、実際のところを知ろうと集約化に関する論文の著者に各国の集約化の現状を限定的ではあるが問い合わせたところ、イギリスとイタリアとフランスより返答があり、以下の様であった。

■ イギリス（回答は婦人科医）

強制的集約化： 有

1999年に集約化が義務化、その後徐々に厳格化されている。婦人科がん治療を許可されていない病院は患者に対して「専門家の不在」を開示し、がんセンターに紹介をしないといけない。緩和治療しか選択肢のない時が唯一の例外ではあるが、中央の多職種カンファレンスで治療経過の同意が得られることが必要である。これに従わない場合は懲戒処分や、患者に損害が及んだ時には GMC(General Medical Council)¹²の査察や訴訟の対象となる。

集約化における問題点・利点：

- 当初は特に年長の婦人科医の反対があった。
- 臨床試験や社会的・精神的サポートへの適切なアクセスへとつながる。
- プライマリケア医の疑診症例に対する紹介閾値を下げ、初期診断の遅れを減らすことにつながる。

■ フランス

強制的集約化： 無

集約化が強制ではないものの、国全体で23のがん種ごとで、希少がんに対する national clinical expert center（ネットワーク）がある。これらのセンターが中心となって、国家レベルで臨床医の間での調整が行われ、それぞれの地域における

expert center で local cancer team との連携のもと治療が行われる。また病理では独立した枠組みとして national pathological network が4つあり、必要に応じて国家レベルで病理の再診断が行われる。expert center の主導のもと referral RCP(コンサルテーションによるキャンサーボードのようなもの)が地域および国家レベルで(主にウェブ上のカンファレンス)行われ、患者のケースについて議論がされる。例えばサルコーマに関しては、high-volume center での治療方針レビューおよびキャンサーボードでの患者レビューが義務化されている。(90%の患者が既にカバーされている)。今後は患者紹介システムの義務化が計画中。

集約化における問題点・利点：

- 生検をせずに腫瘍を先に切除してしまってから、診断される症例における診断の遅れについては解決できない。
- 方針レビューに関わるコストがかかる。
- 方針レビューで初診の病理医が間違いの指摘をされる可能性への抵抗感
- 医師の間での、初回手術前に患者を他人に見せることへの抵抗感

■ イタリア (サルコーマ)

強制的集約化： 無

希少がん患者は high-volume center に紹介されることが多いが、義務化はされておらず、それ以外の病院でもどんな疾患でも治療することが可能。ただし希少がんネットワーク存在し、紹介システムや患者がより自宅から近い場所で治療を受けられるような支援の役割を果たしている。

<集約化の方法>

集約化の方法については、容易ではないということで参加者の意見の一致があったが、大筋以下の様な議論の流れであった。まず、集約化実現するためには、既存の医師のコミュニティを尊重する必要がある。診療科やがん種により、既にその中である程度お互いの顔が見えるプロフェッショナルコミュニティが存在しているため、そのネットワークの中で集約化をしないと、外部から集約化を強要されると感じ、大きな反発を受ける可能性が高い。特に外科系の診療科では、珍しい症例を執刀してみたいという風土もあり、強制的にこれを排除するのはいたずらに反発を招く。ここは、顔が見えるコミュニティの中で患者のために適切な体制はどのような姿なのかという検討を当事者にいってもらい、顔の見えるネットワークを作っていくことが最も実行可能性が高い方法である。

沖縄県では5大がんと子宮がんに関してはある程度の集約化が実現しているとの紹介が参加者からあった。沖縄では現在5大がんと子宮がんでは、手術療法は十数施設に、化学療法は二十数施設に集約化されている。それを実現させるために、まずキーパーソンとなるような当事者の先生方10人程度が集合し、5回程度集約化の是非を議論する場を設けた。すると会合を重ねるうちに、それぞれの事情を飲み込んで、「全体のためにこの方が

いい」といった形で集約化に合意が進むようになったという。沖縄の集約化は義務ではなく、強制力もない。しかし、患者、ソーシャルワーカー、医療従事者にホームページやハンドブックなどを通して説明を続ける中で、徐々に集約化されてきている。

<集約化の課題>

小児では全国 15 の拠点病院で小児腫瘍を集約化する試みがある¹³。これは各地方に一つという考えでできたものと考えられるが、参加者からはこの考え方は必ずしも機能するとは限らないという意見が聞かれた。その理由は、例えば東北では小児拠点は 1 施設、仙台に指定されているが、確かに直線距離では仙台に近くても、交通の便からすると東京に出る方が時間と労力がかからない地域が多く存在するからである。中国地方も同様な地域が多い。しかし、距離が遠くなると旅費がかかるのも事実であり、どのようにして患者が通院するのか、その旅費は誰が負担するのかという問題も重大である。集約化という時にはそのような点の改善が現実には問題になると考えられる。

他県や遠く離れた地域に移動する必要がある場合、行政側で旅費のサポートをすることも検討しなければならないという意見もあった。イタリアでは肉腫の診療は 4 施設ほどに集約化されているが、交通費の公的補助が存在するという。これは、交通費を出した上で集約化する方が、分散してしまうよりも希少がん診療全体としてコストは抑えられるという判断で交通費の補助がされているためである。国内でも診療のために交通費を支給する例もあり、例えば佐賀県でも県の重粒子線センターへ来る患者さんの旅費の補助をする制度が存在する¹⁴。

わが国の診療において、網膜芽細胞腫のように、全国で 3 施設程度に集約化されているがん種も存在する。このようながんでは例えば北海道からでも東京まで数日の入院のために移動し、化学療法を受け北海道へ戻っていくことになる。このように全国に数施設に集約化され、そこでではないと診療を受けられないとなると、東京、大阪、名古屋などであれば通えるという患者の声も聞く。

緊急で対応しなければならない要素を持つがんの診断治療をどのように集約化するか、も重要な課題である。例えば脳外科病理の診断に関しては専門性が高くなれば高くなるほど正確な診断ができる病理医が少ない。しかし、一方で緊急で手術をしないと危険な場合も存在する。そのため、がん以外を専門としている脳外科医に緊急を要する手術が入った場合、すぐに相談できるようなシステムやネットワークが存在しないと集約化は実現できない。

長期のフォローアップやターミナルの患者さんを地域で受け入れてもらう場合、地域の医療施設との連携が重要となるが、現在の連携パスは術後のフォローアップのパスがメインで、診療の連携、診療のネットワークを支えるようなパスが少ない。これでは連携がうまくいかずに患者さんが困る。何らかの工夫をして現在よりも地域との診療連携を強化する必要がある。

集約化によりアウトカムの向上、ひいては国の全体的な経済的な意味での貢献があれ

ば、集約化は良いという意見に反対する人はあまりいない。しかし、現時点ではキャパシティーの問題があるとの指摘もあった。現在の診療体制のままで集約化を推し進めるようなことがあると日常診療をまわせないと思う。既にある参加者の施設では肉腫手術は2ヶ月の待ち時間があり、病理医も1名という状態である。このような限界の中で患者が増えても受け入れられるのかは難しく、解決のためには行政側から何らかのインセンティブがなければ不可能との声も聞かれた。集約化した後にその集約化した施設の医療従事者がバーンアウトしたら、その集約化した拠点が崩れ、日本全体で希少がんの診療が止まるという話になりかねない。集約化も慎重に行う必要がある。

引用文献

1. Allison DC, Carney SC, Ahlmann ER, et al. A meta-analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era. *Sarcoma*. 2012;2012:704872.
2. 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会編. 平成 22 年度全国軟部腫瘍登録一覧表. 2010.
3. 脳腫瘍全国統計委員会. 脳腫瘍全国集計調査報告. 2014.
4. JCOG 日本臨床腫瘍研究グループ. <http://www.jcog.jp/basic/org/group/btsg.html>. Accessed March 20, 2014.
5. Barker FG, 2nd, Curry WT, Jr., Carter BS. Surgery for primary supratentorial brain tumors in the United States, 1988 to 2000: the effect of provider caseload and centralization of care. *Neuro-oncology*. Jan 2005;7(1):49-63.
6. Smith ER, Butler WE, Barker FG, 2nd. Craniotomy for resection of pediatric brain tumors in the United States, 1988 to 2000: effects of provider caseloads and progressive centralization and specialization of care. *Neurosurgery*. Mar 2004;54(3):553-563; discussion 563-555.
7. Solheim O, Salvesen O, Cappelen J, Johannesen TB. The impact of provider surgical volumes on survival in children with primary tumors of the central nervous system--a population-based study. *Acta neurochirurgica*. Jun 2011;153(6):1219-1229; discussion 1229.
8. RARECARE. Surveillance of Rare Cancers in Europe. <http://www.rarecare.eu/rarecancers/rarecancers.asp>. Accessed March 20, 2014.
9. Ke KM, Hollingworth W, Ness AR. The costs of centralisation: a systematic review of the economic impact of the centralisation of cancer services. *European journal of cancer care*. Mar 2012;21(2):158-168.
10. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *The New England journal of medicine*. Apr 11 2002;346(15):1128-1137.
11. Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *The New England journal of medicine*. Jun 2 2011;364(22):2128-2137.
12. General Medical Council. <http://www.gmc-uk.org/>. Accessed March 20, 2014.
13. 厚生労働省. 小児がん拠点病院の指定について. Accessed March 25, 2014.
14. 佐賀県庁. 九州国際重粒子線がん治療センタープロジェクト. https://www.pref.saga.lg.jp/web/kurashi/_1019/ryushisen.html. Accessed March 25, 2014.

4. 研究技術開発

4-1. 基礎研究から臨床へ望むこと

国立がん研究センター研究所創薬プロテオーム研究分野
近藤 格

我々は臨床に役立つ成果をめざしてがんの研究を行っている。国立がん研究センターの研究環境の特徴は質の高い臨床情報が付加された臨床検体がたくさん使えるということであり、この研究環境を活かしてバイオマーカーの開発を行っている¹。私自身は基礎の研究者であり、特定のがんについての専門家ではなく、新しいプロテオミクスの手法の開発や応用を得意としている。臨床の場で起きている問題に即した研究を行うためには臨床医の方々との共同研究が必要であるとの認識から、過去 14 年間に 27 名の臨床医を研究室に迎えて研究を進めてきた。その中では肉腫を専門とする医師が最も多く、結果的に肉腫の研究により注力することになった。本日は肉腫における網羅的な発現解析の研究例を紹介し、基礎研究者が臨床の方に期待することについてお話しする。

まず、バイオマーカーの開発に関する二つの実例を挙げる。

① 骨肉腫の術前化学療法の効果を予測する診断技術

骨肉腫の治療成績は化学療法の導入により著しく向上し、術前化学療法が非常に良く効いた症例の術後 5 年生存率は 8 割にも及ぶようになった。一方、術前化学療法が効かない症例については術後 5 年生存率は 3-4 割にとどまっている。現在のところ治療前に奏効性を予測する手段はないため、画一的な治療を行わざるを得ない状況である。治療前に効果を予測して治療法をより最適化する診断技術を開発するために、奏効性を予測するためのバイオマーカーを探索した。

化学療法施行前の生検サンプルを用いて micro-RNA を網羅的に調べ、後の化学療法に抵抗性を示した症例で治療前から発現が高い micro-RNA が存在することがわかった。生物学的な意義について培養細胞を用いて様々な角度から検討した結果、ある micro-RNA は確かに化学療法剤への抵抗性に機能的に寄与することがわかった。さらに過去 12 年分の 20 症例で術前化学療法前のパラフィン標本を用いて検証実験を行うと、極めて高い感度・特異度でもって奏効・非奏効の区別が可能だった。このような micro-RNA は奏効性予測診断の有望なバイオマーカーである。

基礎実験は順調にいったのだが、肉腫の研究成果の実用化は非常に困難である。症例が少なく事業化による利益がほとんど見込めないこともあり、特許を出願するための資金すら調達が困難なことが多い。幸運なことに、国立がん研究センターがシスメックスという検査

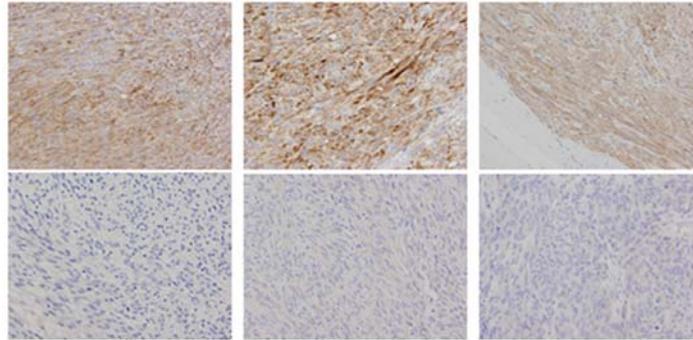
会社と包括的共同研究を行っていくタイミングに本件が重なり、共同研究の第 1 弾としてこの骨肉腫のバイオマーカーを事業化しようということになった。多くの新聞で報道され、患者家族から問い合わせを受けるなど注目されている。ここ 1~2 年で臨床検査として実用化することを目標として共同研究を進めている。

② 消化管間質腫瘍の予後予測

消化管間質腫瘍 (GIST) は消化管に発生する最も頻度が高い肉腫である。ほとんどの症例で、イマチニブが標的とする *c-kit* 遺伝子または血小板由来増殖因子受容体 α (PDGFRA) 遺伝子に変異があり、イマチニブが抗腫瘍効果があることがわかった。GIST は、イマチニブが術後の再発を抑制する固形がんとして注目されている²。しかし、イマチニブは非常に高価 (注: 2013 年現在、先発品薬価 100mg 錠で 27490 円、後発品薬価 18424 円。4 錠毎日が標準用量) であり、服用を中止すると再発すること、一定の変異タイプでは 2 倍用量が効果的であるなどの報告もあり³、高額な医療費が問題となっている。一方で、GIST 症例の 6 割は術後に再発しないこともわかっており^{4,5}、術後の再発・非再発を予測できればイマチニブの適応を最適化できる。病理学的に著しく悪性度が高い症例については、再発が予測されることから術後にイマチニブが処方されている。一方、病理学的に低リスク群や中間リスク群に分類された症例については、再発を予測する手段は今のところ存在しない。そこで、再発・非再発を予測する診断技術を開発するためにバイオマーカー探索を行った。

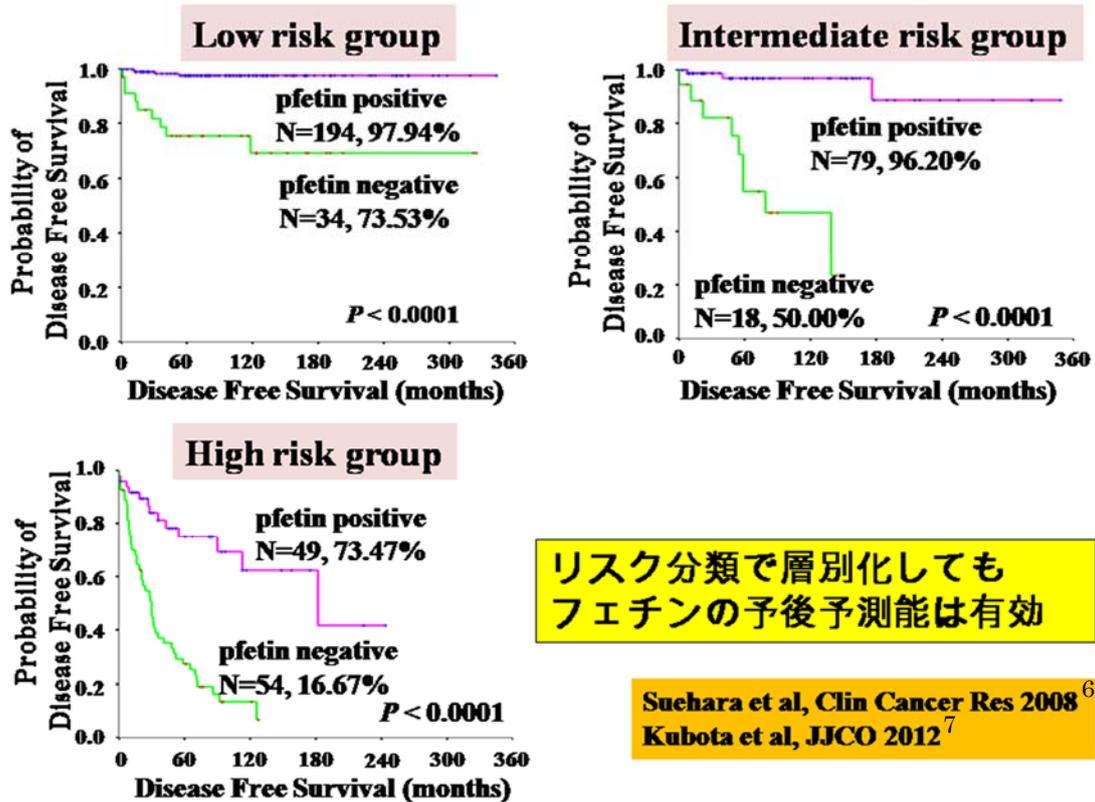
補助療法を施行しなかった GIST 症例を対象として、手術時に得られた原発腫瘍組織を用いてプロテオーム解析を行った。完全切除術を施行して 1 年以内に再発した症例と、2 年以上の観察期間中に無再発であった症例のプロテオームを比較すると、フェチンというタンパクが無再発症例で高発現であった⁶。フェチンはもともと先天性難聴の研究で発見されたタンパク質で (後に難聴と無関係であることが判明)、胎児の蝸牛神経で高発現するタンパクである。我々の研究以前はがんとの関係は報告されていなかった。検証実験のために国立がん研究センターを含む 4 つの病院の合計 400 例以上において免疫染色したところ、フェチン陽性症例では 9 割以上が術後 5 年間に再発しなかったこと、逆に陰性症例では 6 割が再発していたことがわかった。多変量解析も行い、フェチンは独立した再発・予後因子であることを確認した。前述のように病理学的観察から GIST は、高・中・低リスクに分類されるが、層別化してもフェチンの発現の有無は術後の再発と強く関連していた⁷。他の研究グループも追試によって同じ結果を報告している⁸。検査用に我々が作製したモノクローナル抗体を⁹、どこの病院でも免疫染色できるように医学生物学研究所より市販化した⁷。国立がん研究センター東病院が中心となっている臨床試験ではフェチンの測定を予定しており、臨床実用化に向けたさらに検証が進むと考えられる。

免疫染色によるフェチンの検証実験
無再発症例で高発現することを確認



上段: 予後良好群(2年以上の経過観察中に無再発)
下段: 予後不良群(1年以内再発)

(Suehara et al Clin Cancer Res 2008⁶)



リスク分類で層別化しても
フェチンの予後予測能は有効

Suehara et al, Clin Cancer Res 2008⁶
Kubota et al, JJCO 2012⁷

<臨床と基礎との連携>

今までの研究を通じて感じることは、基礎研究者と臨床医の相互理解の重要性である。基礎研究者はともすると個人的な興味を追求しがちである。また、一般に基礎研究者は、がん患者がどのように治療されていて臨床で何が問題になっているのかを知る機会はほとんどなく、その種の研究テーマが存在することすら知らない。培養したがん細胞が死んだ、ある

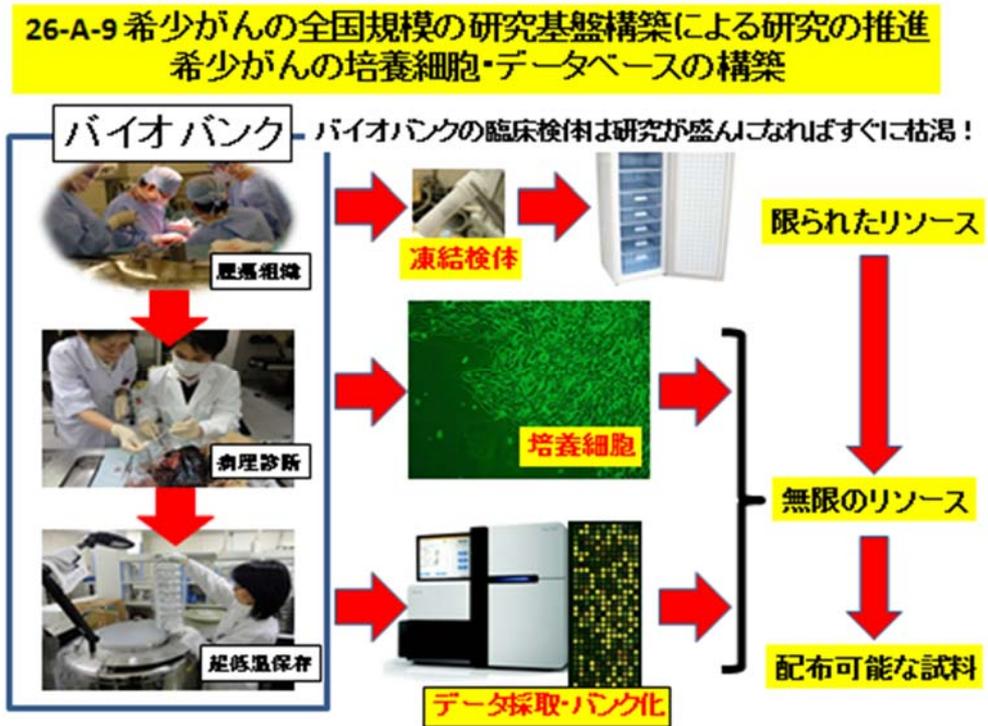
いは動物のがんが小さくなった、ということで満足していることも多い。一方、臨床医は最先端の基礎研究の可能性と限界を理解していることは希である。目の前の問題を基礎研究で解決可能な形に分解したり、臨床の課題を基礎研究者にうまく伝えたりできないことが多い。臨床と基礎の双方向の理解が、臨床応用を指向する基礎研究には必要である。そのためには、臨床医であっても基礎研究がある程度わかる、基礎の研究者であっても論文レベルなら臨床のこともわかる、という人材が必要である。これまで 27 名の医師と一緒に研究をし、お互いの分野の論文を定期的と一緒に読んだり、学会に出てみたりということをしてきたが、日々のやりとりを通じて双方向に理解が進むことを実感している。今後もこのような方針を継続していきたい。基礎研究者が診断や治療ができるようになることはないと思うが、逆に臨床の医師が 3～4 年研究に集中するとかなり高いレベルの基礎研究ができると思う。そういう臨床医を増やすことが医学の発展には必要である。

国立がん研究センターのバイオバンクには肉腫の臨床検体がたくさん保管されているが、検体一つ一つの量には限りがある。肉腫の研究が盛んになることは喜ばしいのだが、もともと検体の数や量が少ないので、皆がバイオバンクの試料を使い始めると試料はすぐに枯渇してしまう。何かしらの工夫が必要である。例えば、網羅的な解析のデータについては、どこかの研究機関が一括してデータを採取して公開することで、実験の無駄な重複を避けることができる。また、検体から細胞株を作って培養することで有限の資源を無限の資源に変換することも可能である。現状では肉腫の培養細胞は極めて限られており、これから取り組むべき課題である。ここで問題になるのは、細胞株の樹立には膨大な手間やコストがかかり成功率も低い一方で、細胞株を樹立しただけでは良い論文にならないということである。業績を絶えず求められる基礎研究者が取り組むにはリスクが高く、競争的資金も得られず、モチベーションも一般にはわからない。平成 26 年度は国立がん研究センターのがん研究開発費のサポートを得て、希少がんの網羅的解析データの採取と培養細胞株の樹立に着手することができたことになった。しかし 1 年ではとても完結しない仕事なので、複数年度・長期間にわたり、安定してこのような研究基盤の構築に取り組める仕組みが必要である。

国立がん研究センターだけでは、肉腫の多くの組織型を広く網羅できないし、検体の数も足りない。本日も紹介した骨肉腫の研究でも、過去 12 年分の症例を見ても治療内容で層別化すると検証実験に使えるサンプルはたかだか 20 例分しかなかった。GIST では 400 症例以上の検証実験を行うのに 7 年もかかった。一つ一つ共同研究を立ち上げていくと検証実験だけで 10 年近い年月がかかるということである。臨床検体を有効に使うための連携は、希少がんではとりわけ重要である。病院をつなぐ共同研究のネットワークを構築するのは基礎研究者よりも臨床医、病理医の方が適任だろう。臨床医、病理医の方々には、希少な検体を有効に活用するための全国組織を作っていきたい。

以上、臨床の先生方には、基礎研究に参加して基礎研究に臨床のアイデアを持ち込んで頂きたいし、全国レベルで検体を共有できる仕組みを構築して頂きたい。それが肉腫の研究を発展させるために必要不可欠である。同様のことは、悪性脳腫瘍など他の希少がんの研究に

ついてもあてはまるだろう。



4-2. 希少がん治療薬開発の問題点

ノーベルファーマ株式会社

塩村 仁

<ノーベルファーマ社とは>

ノーベルファーマでは「必要なのに顧みられない医薬品の提供を通して、医療に貢献する」ことを使命と考え、2003年に会社を創設し、昨年10周年を迎えた¹⁰。私たちの会社の行動基準は、「判断に迷ったら、患者さんの利益を優先する」ことで、これを非常に大切にしている。開発あるいは承継した薬剤は月経困難症、ウィルソン病、てんかん重積状態、サイトメガロウイルスの網膜炎、特殊ながん、未熟児の医薬品、悪性神経膠腫の治療薬、悪性胸水再貯留抑制薬などのアンメットメディカルニーズの製品である。実はほとんどの薬が赤字なのが実情である。

<オーファン薬開発の実態>

希少疾患用医薬品、いわゆる「オーファン薬」の指定を受けると開発補助金をはじめとして、試験・研究に関する指導・助言が受けられる、税制の優遇措置、優先審査、再審査期間の延長などが得られる。再審査期間の延長というのは、具体的には独占的販売期間が通常の医薬品が8年のところを10年まで延長されるということである。オーファン薬に指定されるためには、患者数5万人がまず条件になる。人口1億人として、有病率でいうと0.05%。また、必要性が高い、つまり治療法がなくて、死亡あるいは重篤な後遺症が生ずる可能性が高いことも条件である。さらに、開発可能性が高いということが要求される。これは、治験が実施されているということとほぼ同義ととらえられている。逆にいうと治験が開始されないことには、オーファンの指定が得られないということになる。

オーファン薬の開発では、大学や研究機関との提携をすることも頻繁にある。ここでは研究機関が独自に研究費を取り一緒に開発の手伝いをさせて頂くというのが主である。数の多いがんに対して主な製薬企業が資金も出して手続きも全て行うという状況とは様相が異なる。

わが国におけるオーファン薬の指定の平成5年～25年の実績を次ページ表に示す。上位に来るのはグラクソ・スミスクライン、ノバルティスといった欧米の外資であり、国内企業は血液製剤を扱う関係から田辺三菱が入っており、その次はノーベルファーマが8位となっている。我々のような小さな新興の会社でもオーファン薬の開発実績となるとこのような位置を占めている。最も希少疾患対象薬は様々な援助が得られるのでアメリカなどではバイオベンチャーが参入しやすい分野であるが、日本で少ないのは原因を検討する必要があるかもしれない。

また下図からわかる様に助成金が厚生労働省や経済産業省からかなりの額が補助される。

これらの助成金があるから希少疾患でも開発が成り立つ。科研費など厚労省の助成は基本的に全額補助であることが多いが、経産省はマッチングファンドという仕組みで、会社が出す資金に定比率で同額とか2倍額などの補助が出る。2倍額出れば開発経費が3分の1となる。

オーファン指定

Nobelpharma

(平成5年11月～平成25年9月10日)

指定数	会社名	指定数	会社名
18	ゲラクソ・ズスクライン	6	MSD
16	ノバルティス		協和発酵キリン
15	田辺三菱		サノフィ
11	ファイザー	5	アステラス
	アステラス		ファイエル
10	化学及血清療法研究所	5	日本たばこ
	中外		武田薬品
8	ジェンザイム・ジヤパン	4	第一三共
	ヤンセンファーマ		5社
7	ノーベルファーマ	3	6社
	塩野義	2	16社
		1	56社

内資、バイオベンチャーが少ない

指定取り附し、販売中止品を除く計260品目、延べ会社数288社の指定の内訳

NEDO助成金の例(NPC-09)

Nobelpharma
ノーベルファーマ株式会社

項目	22年度まで	23年度以降	21年度後	22年度前	22年度後	23年度前	23年度後
原薬・製剤の製造法開発							
原薬	21,700	1,650					
製剤	36,417	3,600					
薬物濃度測定法の確立	11,350	330					
毒性試験用原薬	16,650	6,140					
ラット26週試験	36,510	100					
イヌ39週試験	25,000	36,000					
ラット生殖毒性試験	7,000						
安全性薬理試験	11,970						
薬物動態試験	5,000						
医師主導治験	23,765	9,945					
共同研究、他	3,034						
当社労務費	40,635	22,959					
合計	239,031	57,765					
NEDO助成金	150,322	0					
当社負担	88,709	57,765					

■ :NEDO助成事業

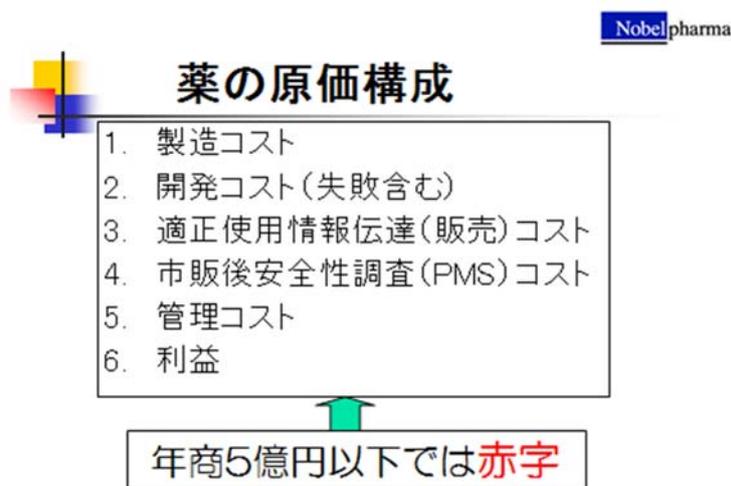
→ 当社負担 約1.4億円

* 緑取り空胞を伴う遊位型ミオパチーの治療薬として開発中

＜薬価決定の問題点＞

開発が終わってから実際に市場に出る時には薬価を決めなければならない。薬価は認可の最終段階、内定がおりた段階で厚生労働省との交渉で決まる。その際に基準となるのは類似した薬効のある薬物の薬価である。しかし、オーファン薬などは、当然類似した薬剤がなく原価計算方式となることが多い。この場合、何が原価に含まれるのかは明瞭ではないため交渉は困難となる。以前は緩やかに算定されていたのが段々厳しくなっている。厚労省が医薬品の購入をいわば独占しているため、弱小企業にとっては交渉力もない。薬九層倍という言葉があり、これは薬を原価の 9 倍の値段で売って暴利をむさぼっているという慣用句である。ここで念頭に置いている原価は製造コストを指していると思われるが、実際には開発コストもあり、失敗した薬の開発コストや適正使用のための情報伝達コスト、さらに市販後安全性確保に関わるコストもある。それらを積み上げると決して不当な値段がつけられているわけではない。

市販後安全性確保について、オーファン薬などについては全症例についてデータを集めることが要求され、脳腫瘍薬のギリアデルも全症例のデータを集めている。データ収集についても病院との契約で支払いが生ずるし、不明点の照会などの作業も含めるとこれがコストとなる。総合すると、年商 5 億円以下の医薬品は赤字になってしまう。



この年商を考える際には当然、薬価に投与日数をかけ算したものが売り上げになるわけだが、投与日数をかけ算というのがなかなか直感的に理解されない。例えば、悪性神経膠腫の医薬品の代表例にテモダールがあり、薬価 4 万円。また当社の開発したギリアデルは薬価 120 万円強がある。どちらが高い薬かを考えると、後者という印象になる。実際にはテモダールは 100 日間使うのが標準のため一人の患者さんに 400 万円の薬剤費がかかる。一方ギリアデルは、手術時に脳内に埋め込んで使うため一人に使うのは基本 1 度だけである。前者の方が薬剤費は圧倒的にかかるのは一目瞭然である。が、1 度に 120 万円というのが車一台を埋め込むのか、手術の手技料が数十万なのにそれよりも薬の方が高価なのか、といっ

た感覚的な議論が本当になされてしまう。結果、テモダールの売り上げは 100 億、ギリアデルの売り上げは総患者数の半分に使われていると推定するが 13 億ということになる。投与期間は短い方が患者のためには良いはずなのに、薬価を決める上で標準投与日数という変数が考慮されがたいために、薬価では評価されないことになってしまう。

<希少がんの開発の課題>

希少がんに限らず、がんの薬の開発で特徴的なのは、有害事象の頻度が非常に多いということが挙げられる。因果関係の有無に関わらず全部収集することが要求され処理をしないといけない。また、薬の他の、手術、放射線などの既存治療が通常は存在することも特徴的である。既存治療が存在するという事は、新薬の開発はそれを十分に上回った結果を出さなければならない。また上回る差が数ヶ月の寿命延長、多少の QOL の改善では社会的に意味を問われることになる。

新薬の開発において、二重盲検試験で差を出すというのが医薬品の評価の原則だが、症例数が少ないと、十分な検出力が得られないので国際共同試験が必要ということになる。しかし、国際共同試験では、各国で標準療法が共通ではないことがある。上述の脳腫瘍治療薬などは海外では行われていないことも多く、そうすると比較対象となる標準がバラバラとなってしまう、容易にはできない。また、各国における、承認や算定される薬価の見通しなどが異なるとやる気も異なってくる。例えば、脳外科領域で、Toca511 という薬物があるが、これは CD という酵素遺伝子をレトロウイルスに載せて脳に注入する。CD は脳血液関門 (Blood-Brain Barrier) を通過し髄液移行性の良い抗真菌薬である 5-FC を 5-FU に変換するので、この抗真菌薬を投与すると脳内で抗がん剤に変化して効果があるというものである。海外では注目されているが、脳内に生きたウイルスを注入する抵抗感や厳しい市販後調査が要求されること予想されること、また、薬価をアメリカの薬価からの見通しで 1000 万円として、日本の患者数で売り上げ算定すると 110 億円だが、500 万円とすると 55 億、先ほどのギリアデルのように 120 万円とすると 13 億になってしまう。そうするとむしろ赤字リスクの方が見えてくる。

また、薬品を開発して、少なくとも半年ぐらいは全ての症例で処方された病院・医師を追跡しなければならない。例えば、先ほどの脳腫瘍治療薬であるギリアデルでも昨年の発売後注意深く観察していたが、大学病院や地域のがんセンターだけではなく 200 床以下の病院でのご使用が結構あることが判明した。これらの全ての病院において、我々の社員が先生方に使用方法を示して情報提供を行うとともに、各病院と市販後の安全性データ提供の契約をしている。薬は開発して認可を取って売ったら終わりではなくその後のフォローなどにもコストがかかる。希少がんの場合には予想よりも使用施設が分散していることもコスト増につながる。

<研究開発に関わる医師や政府に望むこと>

医師に望むことは3点：①Proof of Concept (POC) をとること、②結果を一流ジャーナルに発表すること、③患者の悉皆レジストリーを作ること、である。POCはプラセボ対象で臨床試験を行えば、エンドポイントを数多くでもかまわない。また最終的に統計的有意差を追求する必要はなく、まずは有効性を示唆する方向に結果が出ていれば十分である。そうすれば、その後の検証試験がスタートでき、開発を引き受ける会社も出てくる。また用量を変えた試験をしてもらえると用量反応性を推定できるので尚良い。患者悉皆レジストリーは希少がんの時には非常に重要。これは治験の被験者候補の同定につながるし、非介入の自然経過のデータがそこでとらえられれば、臨床試験でたとえ対象者数が足りずにRCTができない場合でもヒストリカルコントロールとして使える。

政府に望むことは臨床試験に対する予算の増額と、薬価算定に技術革新の評価をきちんとすることである。薬価の算定は政府にいる医師が大きく関与する仕事でもあるが、開発コストや投与日数なども考慮に入れた算定を期待したい。

Nobelpharma

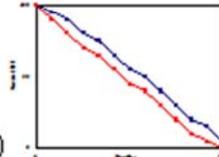
希少がん治療薬開発の難しさ

> 希少がん特有の難しさ

- ◆有害事象の多さ
- ◆既存治療への上乗せ効果
- ◆治療効果の医学・社会的意味(認可、保険適応)
 - ex. 2カ月の延命

> 希少疾病であるための難しさ

- ◆低い事業性 売上高(<5億円?)
- ◆診断の難しさ
- ◆臨床評価の難しさ(対象患者わずか⇒比較試験 難)



4-3. 希少疾病用医薬品開発に対する取り組み

日本医薬品医療機器総合機構審査第五部

野中 孝浩

<制度からみた希少疾患用医薬品開発支援>

希少疾患に対する医薬品開発は患者数が少ないことから開発を行うインセンティブが小さく、そのままではなかなか進まない。そこで平成5年に薬事法の改正が行われ、希少疾病用医薬品や医療機器の試験・研究を促すための特別な支援措置等を講じることになった。

「希少疾病用医薬品」とは法的には薬事法第七十七条の二第一項の規定による指定を受けた医薬品ということで、厚生労働大臣から指定を受けた医薬品を希少疾病用医薬品と呼ぶ。

指定の条件は、同条に「その用途に係る対象の数が、本邦において厚生労働省令で定める人数に達しないこと（政令では5万人）。申請に係る医薬品・医療機器について製造販売の承認が与えられるとしたならば、その用途に関し特に優れた使用価値を有することとなるもの」とされている。このような条件を満たして希少疾病用医薬品と認められれば、製薬企業に対する助成金の交付や税制上の措置により優遇をはかるということが定められている。

希少疾病用医薬品の指定について特徴的なことに「開発の可能性」が挙げられる。規定上は「対象疾病に対して当該医薬品等を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当であると認められること」とされ、原則として臨床試験、臨床開発が進められているものに指定なされるということが多い。

PMDAの行う業務は製薬企業と厚生労働省の間にたって申請内容の科学的妥当性について議論をすることにある。希少がんに関連する支援としては大きく分けて、「相談・指導」に関するものと「優先審査」に関するものがある。「相談・指導」については、薬事戦略相談というシーズ発見から承認審査に向け、どのようなPOC試験をすれば良いか、臨床試験の計画をたてたら良いのかといった、具体的相談・指導助言を行うものを例にとると、ここで希少疾患分野もがん分野も優先分野に指定されている。これらの分野では、相談手数料も希少疾病用医薬品に指定された医薬品では費用が減額され、また相談受付のタイミングも通常は月1度のみでの申し込みであるところを、随時受付となる。23年7月から25年8月までのデータで、103件中、22件が希少疾病用医薬品となっている。

「優先審査」では、審査順位が優先され、また目標審査期間も短縮されている。通常承認申請がなされてから12ヶ月で承認することが目標となっているところを、希少疾病用医薬品の場合には、9ヶ月をスケジュールとするものである。さらに再審査期間の延長もあり、後発品が出るまで独占的に販売できる期間が通常は8年のところ10年になる。

さらに審査の面から、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」¹¹では、通常の患者数が多いがん種を対象とした抗悪性腫瘍薬では、延命効果等の明確な臨床的有用性の検証が必須とされているが、III 4)「臨床開発計画を立案するために従うべき指針につ

いて」という章で、希少疾病用医薬品に該当する疾患の場合は、収集可能な症例数を用いて臨床試験を行うことが可能であるとされており、柔軟な対応に道を開いている。

<希少がん治療薬の実例に見る希少疾病用医薬品承認審査>

一つ目は、パゾパニブは悪性軟部腫瘍の治療薬である。承認申請自体には国内第 I 相試験、海外の第 II 相試験、日本を含む国際共同試験の第 III 相試験が使われた例です。Progression-free survival が主要評価項目とされ、プラセボ群に対するパゾパニブ群のハザード比は 0.35 であり、第 III 相試験の結果をもとに現在臨床の現場で使われている。一方、モガムリズマブは CCR4 陽性の成人 T 細胞性白血病 (ATL) に対する治療薬である。これは、承認申請時点において国内で実施された第 I 相試験 16 例、第 II 相試験 28 例、合わせても 44 例の試験成績をもとに承認申請がなされ、奏効率の結果をもとに承認された。このように希少がんに対しては柔軟な審査も可能であり、個別に相談しながら進めていく。

<今後の方向性>

平成 25 年 6 月に閣議決定された日本再興戦略と関係閣僚による「健康・医療戦略」¹²では、難病や希少疾病用治療薬については、希少疾病用医薬品指定の早期化や審査ガイドラインの整備、PMDA の相談体制の充実等、実用化を迅速に進めるための取り組みを推進するということが記載されている¹²。

また、オーファンワーキンググループというものが PMDA 内にあり、希少疾病用医薬品の開発振興など、部横断的に議論し様々な取り組みを行っている。現在までの活動としては、海外の規制当局間でもオーファン制度については若干違いがあるので、欧州医薬品調 (European Medicines Agency, EMA)¹³ とオーファン指定の情報交換・議論をし、主要文書の翻訳、国際希少疾患医薬品会議 (International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs)¹⁴ に参加するなど、規制当局間で統一した考え方で進められるような調整等を行っている。

4-4. 臨床試験のデザイン

国立がん研究センター他施設臨床試験支援センター

福田 治彦

誤解があると議論の混乱の元となるのでまず、3点の確認が必要と思う。

1点目は、「検証的」研究と「探索的」研究を区別して考えることである。検証的研究は標準治療を決めるものであり、探索的研究は次の試験で検証すべき有望な治療を決めるなどの研究である。検証的研究は通常十分なサンプルサイズのランダム化第III相試験であり、探索的研究はそれ以外の全ての研究があてはまる。検証的研究で得られたエビデンスは一般診療に適用すべきものであるが、探索的研究の結果は適用すべきではない。この区別がまず重要である。

2点目は標準治療についてである。JCOGの基本規約¹⁵では、標準治療を「科学的証拠に基づいて患者に第一選択として推奨すべき治療」と定義している。標準治療の科学的根拠（エビデンス）にはレベルがあって、JCOGでは、最上位レベルはメタアナリシスではなく、結論の同じ複数のランダム化第III相試験であると考えている。次が結論の異なる他の第III相試験がない場合の1つの第III相試験、その次は結論が異なる他の試験がある場合の自施設で行った試験の結果と続く。これは自施設で治療する場合には、他の場所での試験結果よりも自施設の試験結果の方が当然あてはまりは良いと考えられるためである。さらに続いて、非ランダム化比較試験や海外のみで行われた第III相試験、コミュニティでのコンセンサスと続く。このようなエビデンスレベルの区別が有用なのは、新しい臨床試験が計画された時に対照群が受けるべき治療を決める際である。誤解があるのは、ランダム化比較試験の結果のみがエビデンスであり、それが無ければ標準治療がない、だから何をしても良い、という思考だが、それは「試験参加患者には **best proven method** を提供すべし」という倫理原則に反するため倫理的でなく、最低限、コミュニティにおける標準治療を議論して決めたから治療開発を行わなければならない。

3点目は結果に基づく判断である。製造販売承認のための判断と、標準治療を決めるための判断は異なって然るべきである。前者は治療オプションとして世に出ることを認めるというものであり、後者は第一推奨の治療を決めるものである。販売承認のための試験であれば、標準薬と新薬を比較していても、治療が無効になったらクロスオーバーを認めることは許容されて良い。病状悪化後のクロスオーバーが多いと、**Progression-free survival** では新薬が優位になるが、結果的な全生存期間は重なってしまうこともしばしば実際に起きる。このような試験結果が得られた新薬は、選択肢の一つとして世に出すことは適切であり得るため薬事承認では認められて良いが、標準薬としての第一選択にはなり得ない。全生存期間が重なっているのであれば、「従来の標準薬を先に使っても新薬を先に使っても良い」が結論であるべきだからである。これらを見捨て **Progression-free survival** と **Overall**

survival のどちらを使うべきかという議論がなされるが、それは意味がなく、目的によって分けて考える必要がある。

関連して、統計学的有意差の有無を判断する上での α 、 β の水準である。 α エラーとは、真実は差が無いものが差があるとされる状況であるため、本当は効果が無いものが売られることになる。これは国民、世の中の損失である。一方、 β エラーは真実は差(効果)があるのに、それを見逃している状況であり、生産者(製薬企業)にとって本来売れるものが売れないという生産者の損失となる。そう考えると、 α エラーの水準は「世の中が決める」もの、 β エラーの水準は生産者(研究実施者側)が決めると良いことになる。

以上を踏まえた上で、希少がんの臨床試験を考える。まずは、精度を犠牲にするアプローチと犠牲にしないアプローチがある。精度を犠牲にしないアプローチとは、被験者数を増やすということであり、例えば単純には参加施設を増やすことが考えられる。JCOG のグループでは希少がんのグループは現在 17~20 施設ぐらいが参加しているがこれをもっと増やして、例えばがん診療連携拠点病院全部(370 強)に参加してもらうことなどが考えられる。しかし、多施設共同研究グループの組織化というのは簡単ではない。一定の経験を踏まないと健全な議論ができないことも多いし、施設も 50 ぐらいを超えると管理が行き届かなくなり、会議に来なかったり患者登録をしなかったりする施設(いわゆる“幽霊部員”)が必ず出てくる。そのため、施設は広げれば良いというものでもない。

そうすると現実的には、精度を犠牲にするアプローチも採らざるを得ないことになる。その一つが α レベルを緩めるということである。 α レベルは通常は 0.05 が慣例となっているが、これは 20 回に 1 度の間違いを許容するということである。これを緩めて例えば 0.1 とすることは、10 回に 1 度、間違っても効果の無い薬(治療)が効果があると判断されるということであり、規制当局や世の中、その領域の医師のコミュニティが許容してくれればそれは可能である。

一方で、ベイズ流の統計手法を用いて、つまり事前情報を入れてサンプルサイズの小ささを補うというアプローチもある。しかしベイズ流の手法では、結論の正しさが事前情報に左右されるため、その点である意味精度を犠牲にしているとい、 α を緩めることと本質的には変わらない。ベイズ流手法を用いれば常に精度を犠牲にすることなく被験者数を減らすことができると思うのは正しいとはいえない。FDA は、医療機器の試験についてベイズ流手法を用いることを容認するガイダンスを発行しているが、逆にそれ以外の試験での使用を容認しているわけではないので、検証的研究におけるベイズ流手法は定着しているとはいえない。医療機器においては、効果の推定値の事前分布を割と正しく設定することができるため、FDA も容認しているわけだが、薬物一般についてそれがあてはまるとは限らない。

JCOG での希少がんに対する試験の実例をいくつか挙げる。一つは骨肉腫の術前化学療法(メトトレキサート、アドリアマイシン、シスプラチン)を行い、効果が不十分な例をランダム化してイフォスファミドを加えるかどうかをランダム化する RCT (JCOG0905)

である。計画では 200 例を 6 年で登録するが、基本的に小児の患者が多いので、二次がんも重要であり、二次がんもイベントに含める無病生存期間 (Disease-free survival) を primary endpoint として 10 年間追跡する。3 年無病生存割合を標準治療群で 50%、検出すべき上乗せ効果を 15%、検出力 70%、片側 α 10%としてサンプルサイズを算定した。

もう一つは、過去の患者集団を対照とした、上咽頭がんに対する IMRT の試験 (JCOG1015) である。国内年間発症数が 500 例ぐらいとされる希少がんであるため、予定登録数 75 名の単アームの試験で、過去の通常照射の 3 年生存割合から、JCOG1015 に登録された患者のステージ分布で重み付け平均を求めた 3 年生存割合を算出し、それよりも JCOG1015 に登録されて IMRT を受けた患者群の 3 年生存率が勝っていれば効果があると判断するという decision rule とした。このような単アームの試験のデザインも考えられる。

以上のように、希少がんの臨床試験は α エラーの許容値を上げることが最も妥当であるし、健全な議論ができると思う。患者数が少ない以上、何かを犠牲にしなければならないが、 α を緩める方法の最大のメリットは何を犠牲にしているのかが明確である点である。逆にベイズ流手法だと何をどれだけ犠牲にしているのかがほとんどの研究者や社会には理解できないというのが最大の欠点であり、同じように精度を犠牲にせざるを得ないのであれば、万人にわかりやすいシンプルな手法を用いることが優先されるべきと JCOG は考える。また、過去の対照群のデータがしっかりしていれば、単群の試験でも妥当な結論を得ることができると考えられる。

さて希少がんの治療開発・・・

- **アプローチ1：精度/結論の信頼性を犠牲にしない**
 - より多くの施設の多施設共同試験
 - がん診療連携拠点病院ぜんぶをネットワーク化?
 - JCOGの臓器グループ (18~60施設/グループ) のさらなる拡大?
 - ただし、多施設共同研究グループの組織化は一朝一夕にはいかない
 - JCOGでもグループが成熟するには概ね10年、RCTを2本くらい完遂?
 - 50施設を超えると管理が行き届かなくなる・・・必ず歯車部員が出てくる
- **アプローチ2：精度/結論の信頼性を犠牲にする**
 - **2A：有意水準 (α) を緩める (0.05 → 0.1)**
 - 20分の1の誤りの確率を許容 → 10分の1の誤りの確率を許容
 - コミュニティが α 0.1 を受け容れればよい
 - JCOG骨軟部腫瘍グループの試験に実例あり：JCOG0905、JCOG1306
 - **2B：頻度論 (仮説検定に基づく) ではなくベイズ流の手法?**
 - 数の不足を事前分布 (prior distribution) を使うことで補う・・・最近流行?
 - FDAガイダンス：Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials
 - 結論の正しさは事前分布の正しさに依存・・・Device の効果は予測しやすい

“打出の小槌”ではありません

会費に足りない患者を登録しない登録してもCRFを送ってこない

6

4-5. ディスカッション

<研究開発>

基礎研究を支えるためには、有限の検体を有効に使うためにバイオ細胞バンクを構築することの必要性は多くの人々が認めるところである。しかし問題は、それが科学的に新しいことではないため論文にならず、個人にそれを行う動機付けがないことである。現在、個々の基礎研究者は自分の興味を元にして研究をするのが基本であるし、また最近では研究者も任期付が多くて競争に生き残るためには良い雑誌に論文を書かないといけない。その状況下で論文にならない仕事をするのは自殺行為ともいえる。また、研究費もデータベースのためにはとりづらい。国立がん研究センターでは内部資金でそのような公益のために研究費がおりる可能性はある。企業と協力して事業として行うことも考えられるが、培養の成功率も考えるとひとつの細胞株が高価になってしまうので現実的ではない。誰がやるのか、どのような動機付けが可能なのかといったところについては今後も検討が必要である。

<薬価算定に費用対効果分析は有用か>

薬価を正しく算定するために、昨今議論が盛んな医療技術評価、費用対効果分析が使えるかどうかとの質問があったが、演者からは否定的な意見が聞かれた。技術が既にあってどちらが比較的優位であるかという比較は費用対効果で可能であるが、絶対値として薬価を算定するためには、高価を金銭換算することが困難である、算定のための前提が複雑で、現実を反映しない可能性が高いことから、弊害が多いと予想された。また同時に薬価破壊呈されることから試行錯誤が可能であり最初は高めにつけておいて、利益が大きすぎるようであれば下げことも現実に行われておりそれも考えて薬価を考えて良いかもしれない、という意見が聞かれた。

<希少がん臨床試験における妥協点>

α レベルをゆるめるという考え方を採用して検証的な臨床試験を行っているグループはまだ無い。しかしこれは慣用がどのようになっているということよりも、社会として過誤のリスクがどこまで受け入れられるかが基準となるべきでありそのコンセンサスが得られるかを探っていかなければならない。また、これは PMDA が一方的に決めるのではなく、社会が決めることであり、それを医師、研究者がリードしていく必要がある。PMDA はそのような意見を見ながら判断をしていくのが本筋という。

ベイズ統計学に関する欠点は、何よりもわかりづらいということである。わかりづらいことは正しい判断をしているようにごまかされてしまうリスクがあるということである。そうならないように知識を普及することも重要であるが、そうでないわかりやすい方法でも同じレベルの精度の妥協であるならばわかりやすい方が良いだろう。

<国際共同試験での日本人割合>

国際共同試験のエビデンスをもって薬剤承認が得られるかについて、具体的に何%以上日本人が含まれていればその試験の結果で承認が取れるのかという質問が出された。しかし、これは基本的に日本人に使う薬として承認するのに説得力のある有効性と安全性がデータで示されると判断されれば承認されるという考え方であり、PMDAの野中氏からは個別薬剤の事情によるため単純な回答はできないという回答であった。しかし一方でその判断は研究者が考えて薬事承認の仮定においてその考えを主張すべき問題であり規制当局にお伺いをたてる問題ではないとの意見も見られた。一定の経験のある研究者の中で明確なラインがないことというのは、規制当局にとってもラインがないことなのだから何が適切かを考える姿勢を研究者が捨てないことが重要である。

<集約化は必要か>

研究開発についても臨床試験の参加施設が多くなると管理が不可能になるということは、ある程度の集約化が必要になる。しかし、一方で臨床試験を中央施設に集めてしまうと、患者にとって不便になるばかりでなく、患者が地元に戻ってしまった時に必然的に遠方に帰るということで現実的に追跡不可能となるリスクが増す。そのため集約化といえども管理と追跡のバランスをとった施設数への集約を考えないといけない。それが地域ブロックなのか、都道府県なのかについては、引き続き検討の余地がある。

どの施設を核として集約するかは大きな問題である。希少がんの場合には大学病院の参加施設が多い。関連病院が歴史的に存在するので患者を紹介してもらって集めることが容易な体制になっている。都道府県のがん診療連携拠点病院を中心に臨床試験を拠点化しようとする動きもあるが、都道府県拠点は大学病院ではないこともあり、数の多いがんの臨床試験と違って、希少がんについては少し別個に考えた方がよい。

<その他>

医師が学位取得のために中途半端に基礎研究をしている現実には集約が進まない一因かもしれないとの意見もあった。皆がそれぞれの大学で少しだけ基礎研究をしてもそれが臨床の発展につながることはまず無いが、一方で研究することによって希少がんをある程度は知る機会ができ、また、少し知識のある珍しい症例の診療が面白いと思ってしまう。そうすると希少がん患者が来た時に専門施設に送らずに自分で治療もしたくなる。このような構造は、皆にとって良くないので、近藤先生の研究室のような場所で臨床に役に立つ基礎研究をする体制を整備して、興味のある臨床家はそのような臨床に貢献できる研究室で基礎研究を行うことで有効に資源を使うことを考えた方がよいと考えられる。最近の臨床医は専門医指向で基礎研究をかじることはしない傾向にあるのでその状態は自然解消するのかもしれない。

引用文献

1. 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター. 分子診断・個別化医療開発グループ創薬プロテオーム研究分野.
<http://www.ncc.go.jp/jp/nccri/divisions/p09prote/index.html>. Accessed March 25, 2014.
2. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *The Lancet*. 2001;358(9291):1421-1423.
3. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Feb 1 2008;26(4):626-632.
4. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery*. Jan 2000;231(1):51-58.
5. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Archives of surgery*. Apr 2001;136(4):383-389.
6. Suehara Y, Kondo T, Seki K, et al. Pfetin as a prognostic biomarker of gastrointestinal stromal tumors revealed by proteomics. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(6):1707-1717.
7. Kubota D, Okubo T, Saito T, et al. Validation Study on Pfetin and ATP-dependent RNA Helicase DDX39 as Prognostic Biomarkers in Gastrointestinal Stromal Tumour. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. August 1, 2012 2012;42(8):730-741.
8. Hasegawa T, Asanuma H, Ogino J, et al. Use of potassium channel tetramerization domain-containing 12 as a biomarker for diagnosis and prognosis of gastrointestinal stromal tumor. *Human pathology*. Jul 2013;44(7):1271-1277.
9. Kikuta K, Gotoh M, Kanda T, et al. Pfetin as a prognostic biomarker in gastrointestinal stromal tumor: novel monoclonal antibody and external validation study in multiple clinical facilities. *Japanese journal of clinical oncology*. Jan 2010;40(1):60-72.
10. Nobelpharma. <http://www.nobelpharma.co.jp/>. Accessed March 25, 2014.
11. 厚生労働省. 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン.
<http://www.pref.wakayama.lg.jp/prefg/050400/seizou/tuti/pdf/1101001.pdf>. Accessed

March 25, 2014.

12. 首相官邸. 健康・医療戦略推進本部.
<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouryou/index.html>. Accessed March 25, 2014
13. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Accessed March 25, 2014.
14. International Conferences for Rare Diseases and Orphan Drugs. <http://icord.se/>. Accessed March 25, 2014.
15. JCOG 日本臨床腫瘍研究グループ. <http://www.jcog.jp/basic/org/group/btsg.html>. Accessed March 20, 2014.

5. 希少がん情報提供

5-1. 情報提供活動

(HTLV-1 感染症/成人 T 細胞白血病 (ATL) の場合)

東京大学医科学研究所附属病院

内丸 薫

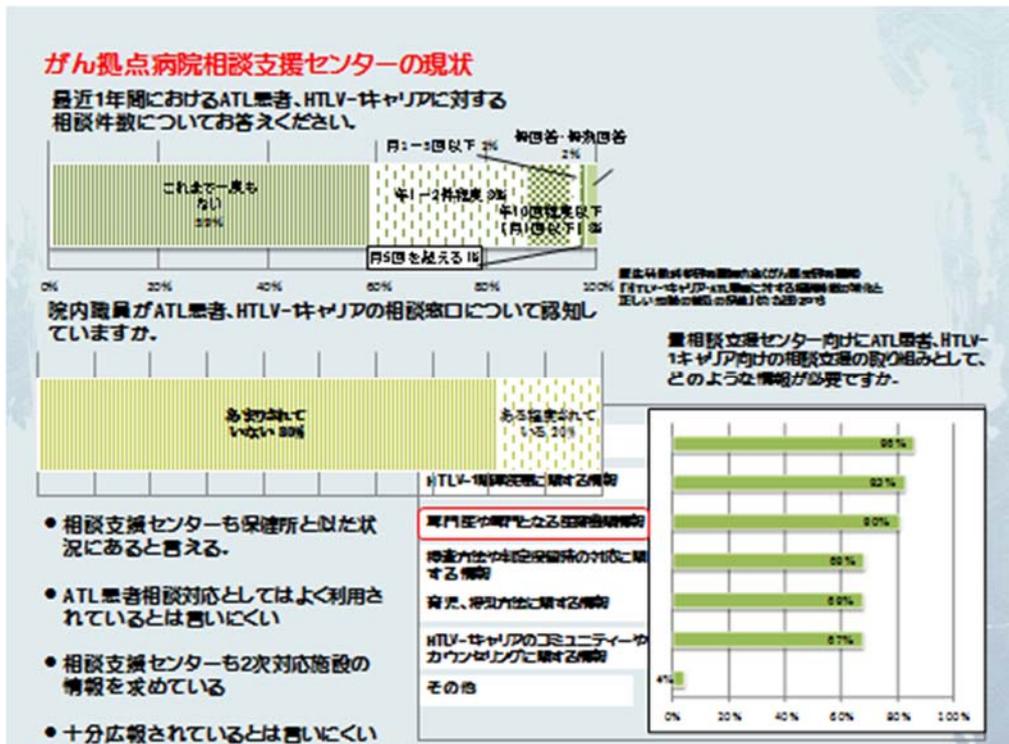
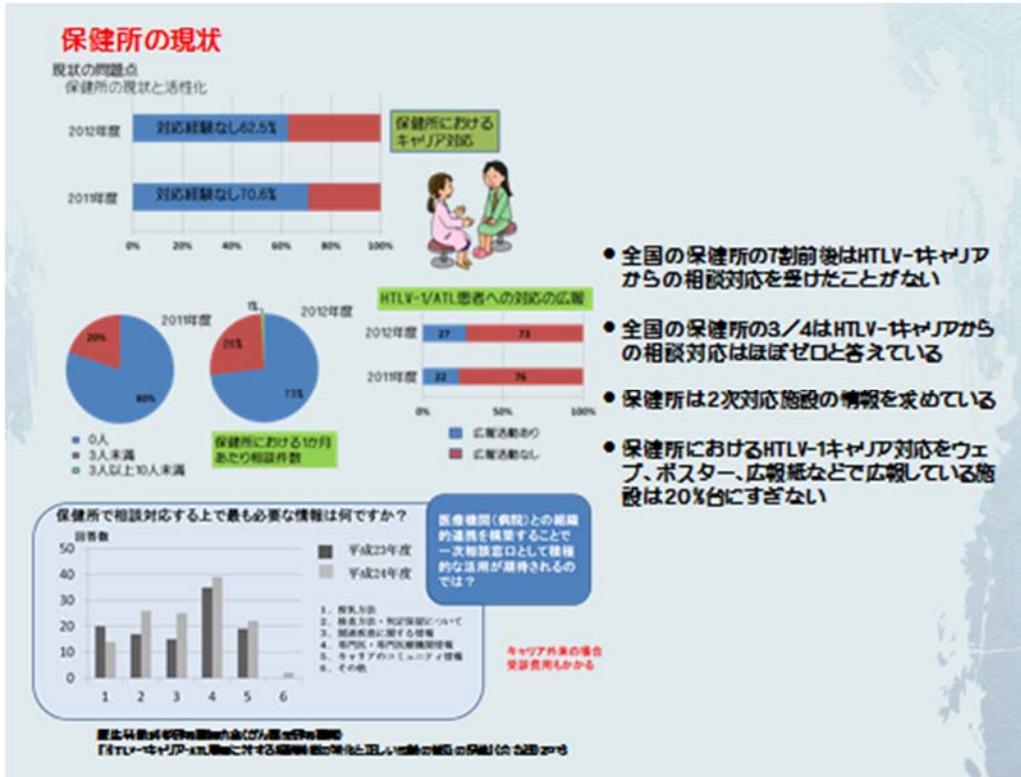
成人 T 細胞白血病 (ATL) については、悪性腫瘍としての希少がんの側面とともに HTLV 感染症としての側面があり、総合的な対策がとられてきた¹。その一つが情報提供でありここではその情報提供活動の現状について紹介する。2007 年の調査では HTLV-1 (ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型) 感染者は推定全国で 108 万人、だいたい全人口の 1% ぐらいが感染者と考えられている²。母乳を介した母子感染 (キャリアの約 6 割)、夫婦間感染の二つの感染経路が存在するが、のちに説明する ATL については夫婦間感染者からの発症はないと考えられており、母子感染を防げば良いとされている。HTLV-1 感染はほとんどのケースは無症候性キャリアである。関連した疾患として成人 T 細胞白血病 (ATL) と神経疾患である HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) があり、それぞれ年間 1100 名 (キャリア全体の生涯発症率 5%)、30-40 名 (生涯発症率 0.3%) 程度の新規発症がある。ATL は 60 年程度かけて HTLV-1 キャリア→慢性型 (無治療経過観察)→急性転化し、アグレッシブタイプになると化学療法・造血幹細胞移植を含めた治療が必要になるが、生存期間は中央値 13 ヶ月、3 年生存率 24% と予後不良な疾患である。

以前は感染者の半数以上が九州沖縄地方に在住し HTLV-1 感染は「地域の問題」であったが、大都市への人口流入に伴って 2007 年の実態調査では大都市圏にキャリアの分布が拡散しており、全国的な問題になってきた。加えて HAM の患者会が厚労省に働きかけ、2011 年から国の HTLV-1 総合対策が策定されたという経緯があり、2011 年に厚労科研「HTLV-1 キャリア ATL 患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及と促進」研究班が設置され、相談体制の実態調査と情報提供のウェブサイトの運営やその方向性への提言、普及程度の検証を行っている¹。

HTLV-1 総合対策の重点施策の一つは母子感染を防ぐことである。このために全国一律で妊婦に HTLV-1 抗体をチェックしており、保健所が保健指導の役割を担っている。しかし実際のところは 4 分の 3 の保健所が「事実上キャリアからの相談はゼロ」というのが実情であり、また「実際の相談が来た時に二次相談ができるような専門医・医療機関の情報がほしい」と回答している。(次ページ図)

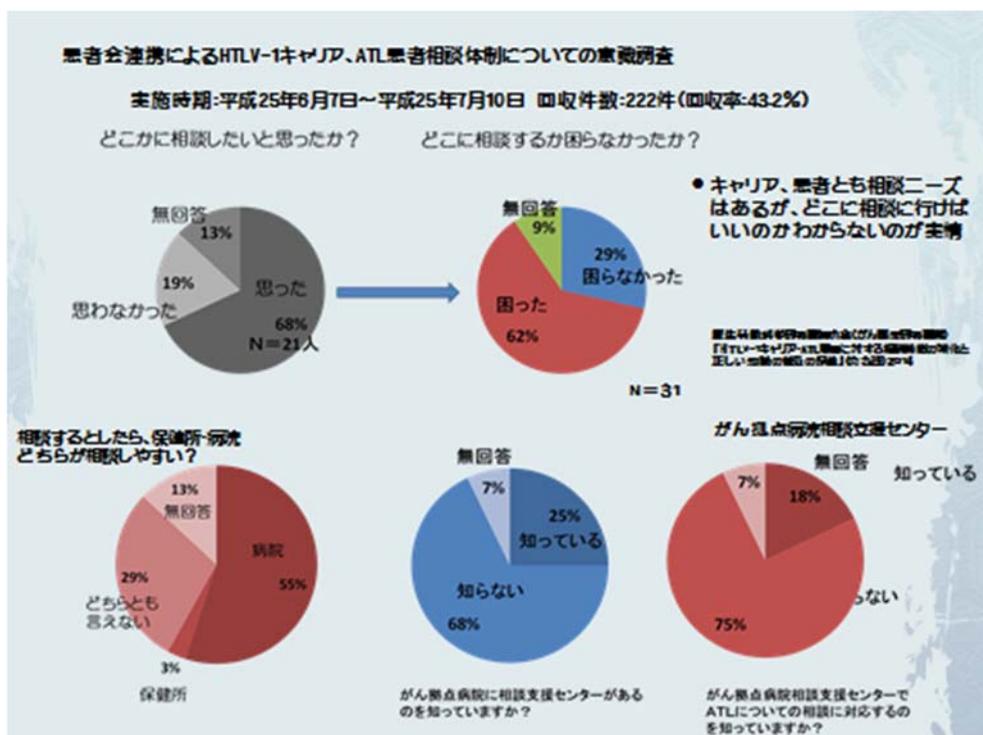
また医療機関であるがん診療連携拠点病院の相談支援センターでの実態調査でも 9 割が ATL 患者からの相談をほとんど受けていないと回答し、今後の取り組みの上で「専門医・専門医療機関の情報がほしい」という同様の回答が得られている。このように体制整備はま

だまだこれからであるのが実情である。(次ページ図)



その他には研究班や厚労省の HTLV-1 に関する情報提供ウェブサイト¹、紙媒体などのツール、全国の血液内科、その他イベントで情報提供している。さらに、HAM 患者に対する情報提供としては、患者登録システム「HAM ネット」でネットワーク化し³、患者に対して情報発信している。

これらのホームページのアクセス解析や患者会連携による意識調査をしたところ、情報を求めてホームページにアクセスするのは特に non-endemic area の大都市で高いことが判明し、いわゆる endemic area 以上に、non-endemic area 大都市が情報提供の焦点であると考えられた。しかし、意識調査においては、しかし診断時に「どこかに相談に行きたいと思った」が「どこにいけばいいのかわからずに困った」と回答する人が 6 割以上存在し、保健所に相談に行く人はわずか 3% であり、また相談支援センターで ATL の情報提供をしていることを知っている人も、相談支援センターがあるということも知らない人が大多数である。また、医療機関情報、新規治療に関する情報などのニーズが大きいことがわかった。



つまり相談・情報に関するニーズに対して、存在が周知されていないことにより保健所や相談支援センターの利用が少ないという実態が推定される。今後情報提供体制を均てん化していくためには標準的なキャリア対応モデルを作る必要があり、都道府県単位で組織的体制を整える、医療者側にも Q&A 集などの手引きやマニュアルを準備する、キャリア外来で相談されることをまとめて一次対応する施設の人向けの講習会を開催していくなどの体制の整備と周知が必要であり、また現実的な課題としては研究としてではなく行政の事業として続けていく必要がある。

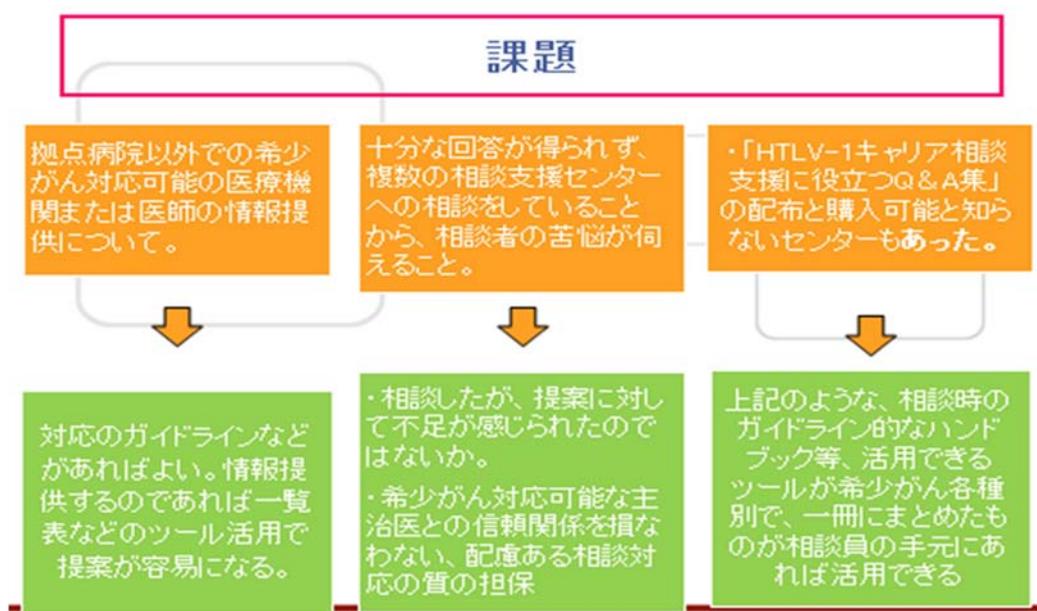
5-2. 情報を探す・相談支援

佐賀県医療センター好生館

大石 美穂

医療ソーシャルワーカーは相談支援センターで、生活の支援、家族やこころの支え、理解の支えとなるような相談体制をめざしている。好生館は総合病院であり⁴、がん専門病院ではないことから総合相談の中ではがんの相談は平均 32%となっている。ATLについても相談支援センターで対応することになっていることから少し過去の相談を調べたところ、母乳に関するものなどの比較的回答が容易なものから、データを求められたり、他の疾患を持っているけれども大丈夫かといった医療に近い相談があったりしてなかなか千差万別である。集約化ということが話題になっていたが、時に「できれば近くで受診したいので ATL の診断と治療ができる専門医がいるか」という相談もある。しかし、これは専門医のリストなどは学会の資料などから知ることはできても、主治医との関係に悪い影響を与えないように常々気をつけなければならず、相談者の主治医の方針や現在の関係が不明だと苦勞することもある。当院へ転院の受け入れなどの相談については医師と相談しながら対応している。

好生館では医師等から相談支援のオーダーが来た場合、充実した地域医療福祉連携をはかるために、相談支援センターや院内の多職種、地域のクリニックや訪問看護や行政などを交えた症例検討会も行っている。実際に情報提供をしている中では、希少がん患者で他の慢性疾患の合併があったり、社会適応上の困難があったりすると、希少がんの一般的な内容のみを伝えることでは対応できず、相当な相談対応スキルが必要である。



今後の課題としては、主治医との信頼関係を損ねないように配慮ある相談対応の質を担保しつつ、マニュアル化された Q&A 集や医療機関・専門医の情報提供については対応のガイドラインや一覧表などのツールががん種別にあれば有効である。地理的に集約化が難しいところでは、拠点病院で治療をしつつ、専門医の近医がいるのが理想であると思う。

5-3. 情報を探す・がん情報サービスサポートセンター

国立がん研究センターがん対策情報センター

櫻井 雅代

がん情報サービスサポートセンターでは、がん専門相談員の教育を受けた医療福祉等の専門職が全国一律の電話料金であるナビダイヤルで対応し、治療や療養の相談を受けてがん情報の案内をしたり、全国のがん診療連携拠点病院やがん相談支援センターを案内したりしている⁵。

全体の相談件数は月に130件～160件であり、希少がんに関する相談は、全体の相談の約7%（2日に1回くらい）程度である。希少がんの相談内容は、がんの治療、臨床試験、医療機関の紹介、症状緩和の方法、不安・精神的苦痛など多岐にわたり、全がん種と比べ診療実績とセカンドオピニオン先の紹介を希望する相談が多い傾向であった（具体的な相談例は「希少がん相談の現状1・2」を参照）。また、患者本人ではなく家族から寄せられる相談も多い傾向にあった。相談者は、既にインターネットなどで入手可能な情報は収集済みであり、さらに詳細な情報を得たいと希望していた。さらに、希少がんに関するネットワークを持たない医師にかかっている患者が、「紹介状は書くので、病院を自分で探すように」といわれ、困っているという状況を紹介した。電話相談には即応性が要求される。そのため、希少がんに関する信頼できる情報の収集、整理をしていくことが課題である。

希少がんに関しては、医師の方も限られたネットワークの中で専門医がわからない場合が多いのも自然なことであり、情報を得る体制を構築することが重要である。がん対策情報センターでは、院内がん登録を情報源とし、情報提供に同意をしている拠点病院の中で、直近3年間で登録患者数が5名以上ある施設名を提供するという体制を整備中である。今後は、相談者の同意を得た上で紹介可能な施設のがん相談支援センターと連携をとるなどして、希少がん診療施設に関する情報提供体制について経験を蓄積しているところである。

希少がん相談の現状 1



がん種	相談者	相談内容
多発性髄膜腫	本人	効果のある 抗がん剤 を知りたい 募集中の 臨床試験 を知りたい
悪性髄膜腫	娘	手術以外の 治療法（免疫療法など） を知りたい
膠芽腫	妻	放射線治療 について、医療費について、
膠芽腫	姉	膠芽腫の余後、発生原因、 抗がん剤、放射線 の副作用 受診中の病院、他の病院の 診療実績
脳腫瘍	妻	抗がん剤の副作用で高次機能障害、出血あり。治療を 継続するかが判断できない。
脳腫瘍	息子	主治医とセカンドオピニオン先の意見が異なる。 診療実績 のある病院、 サードオピニオン先 を知りたい
軟部肉腫	妻	痛み、浮腫、しびれの対処方法、緩和ケアを知りたい
子宮肉腫	夫	妻の不安感が強く、どこに相談した良いのか知りたい
GIST	娘	主治医との関係、 セカンドオピニオン の方法について
悪性黒色腫	妻	治療を受けられる 病院を紹介 してほしい
悪性黒色腫	息子	腫内の悪性黒色腫の 診療実績 のある病院
後縦線腫瘍	不明	医療費について
精巣がん	家族	近隣の相談支援センターを知りたい
中皮腫	本人	免疫療法 について、 治験 について
中皮腫	家族	陽子線 を行っている 病院名、セカンドオピニオン先
胸腺腫	息子	IV期で手術不可、 どこの病院なら治療が可能か
多発性内分泌症	本人	疾患の知識、治療方法、患者の心構え などを知りたい

希少がん相談の現状 2 詳細



がん種	相談者	相談内容
悪性黒色腫 (婦人科領域)	息子	主治医が「初めての症例でこれから治療法を考えます」 家族として困惑 症例数の多い病院の話を知りたい。転院したい。
眼部腫瘍	本人	眼の腫瘍を得意としている病院を知りたい。 主治医が「精査が必要。病院を自分で探して欲しい」
多発性 髄膜腫	本人	再発を繰り返し、病院を転々。 腫瘍が再度増大。これ以上、手術はできないと。 主治医という主治医がいない。 効果がある抗がん剤や臨床試験を知りたい。
GIST	母	主治医はGISTの症例が少ない。 症例の多い病院を知りたい。 GISTの基本的な情報を教えて欲しい。
多発性 内分泌症	本人	この疾患の冊子作成の計画はあるか。 疾患の知識、治療方法、患者の心構えを知りたい。 セカンドオピニオン先のA病院の紹介で、B大学で治療。 胸腺、脾などに腫瘍。その都度異なる診療科で治療。 主治医がいない。

5-4. ディスカッション

<HTLV 対策から学ぶこと>

HTLV に関しては、キャリア対策も重要である。無症状で特に健康に影響がない人々に対して啓発を行うのは、興味を引き起こすことから始めないとならないが、興味が無い人にはシンポジウムをしても参加するとは思えない。これは研究班での今後の課題とされている。ATL 以外の希少がんについてはあまりそのようなキャリアが、ということは珍しいかもしれない。HTLV のもう一つの特徴は、疾患ががんだけでなく神経疾患もあり、眼科疾患もあり、感染防止には妊婦へのアプローチが必要であるなど、とても多くの分野の専門家が関わらなくてはならない。情報を関係者の間でシェアするということの重要性はここでは認識されているので、今後のいろいろな対策に関するモデルになるかもしれない。

<国立がん研究センターの電話窓口>

国立がん研究センターの中では、がん情報サービスサポートセンター以外にも希少がんホットラインというものを設けており、こちらも専任の看護師が対応するようにしている。支援内容については重なることも多いのではないかと予想するが、おそらくがん情報サービスサポートセンターは全国向けであるのに対して、希少がんホットラインは国立がん研究センターへ受診する希望がある場合に使ってもらうようにすれば良い。しかし、患者さんの側から見るとわかりづらいこともあるだろうから、その交通整理をしつつ連携も密にとることで患者さんが困ることがないようにしないといけない。

<全国的な受診先サポートについて>

対応できる専門医の情報問い合わせに対応できるよう、各希少がんにつき全国で 10 名ぐらいずつ学会等からリストアップしてもらおうと役立つ。さらにその下にその希少がんについて詳しい相談支援員を養成するなど体制を整えると窓口の対応がしやすいと思う。地理によらない疾患別のバーチャル特区を作って、公的研究費の優先的配分、未承認薬、患者負担の軽減等優遇扱いをすることで集約化がはかるのではないか。希少がんもエンドステージは 5 大がんと変わらないので、集約化は「集約化することで治療効果を上げられる時期にとにかく集約化する」ことが必要である。地域の医療機関が診療サポートを専門医療機関から受けられるように、集約化と反対のベクトルを充実させることも必要だと思う。治療の面では必要なくても、研究開発のブレイクスルーのために集約化が必要な側面もある（例えば骨肉腫などは治療方法が標準化されており治療としては各大学病院レベルで対応できるため、集約化の必要がないと考えられていたために、新しい薬物の研究開発などの点で進歩がないという現状がある）。都道府県診療拠点病院協議会と学会とが同意のもとに中心となって話し合えば集約化の話がまとまりやすいのではないかと、などの意見が出た。

引用文献

1. 厚生労働省. HTLV-1 総合対策. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou29/taisaku.html>. Accessed March 25, 2014.
2. 山口一成. 厚生労働科学研究費補助金疾病・障害対策研究分野新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究「本邦における HTLV-1 感染および関連疾患の実態調査と総合対策」2008～2010 年報告書.
3. HAM ネット : HAM (HTLV-1 関連脊髄症) 患者登録サイト. <http://hamtsp-net.com/>. Accessed March 25, 2014.
4. 地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館. <http://www.koseikan.jp/>. Accessed March 25, 2014.
5. 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター. 「国立がん研究センターがん情報サービスサポートセンター」のご案内. http://ganjoho.jp/support_center.html. Accessed March 25, 2014.

6. まとめと今後の方向性

国立がん研究センターがん対策情報センターがん政策科学研究部
東 尚弘

各分野の演者の発表や参加者の活発な議論により様々な論点が抽出され、そのうちのいくつかに関しては課題解決に向けた提案がなされた。以下に各分野の要点をまとめる。

まとめ

(1) 定義

希少性の基準に関しては特にワークショップ内での合意をめざした議論は困難と考えられたため、アンケートで意見の明確化をはかるとしたが、アンケートの結果はおおむね欧州 RARECARE の基準（年間 10 万人あたり 6 例未満）が最多であり特に別の基準を設けなければならないという意見は強くないように思われた。

しかし、一方、希少性だけで制度的な対策の対象としなければならないことも意見は一致していた。他の条件についてそれぞれの重要性については、治療法が未確立であることが最も重視されることが多く、次に診断困難、生命予後の要素が続く形となった。数が極めて少ない希少がんについて、ある程度の数がある希少がんと別に扱うべきではないかという意見もあったが、どのように扱うかについては時間の関係もあり議論は十分でない印象もあり、今後引き続き検討する必要がある。

特に対策の対象とする希少がんについては、代表的希少がんで、何か例をとって集約化などの対応を進めてみるのが良いかもしれない、という提案も聞かれた。難病のように一定の基準を元に「対策対象希少がん」を個別に指定する方法も検討に値するかもしれない。

(2) 診療の現状と集約化

<全般>

集約化が不十分であるという認識は一致しており、集約化に対する反対意見は少ない。しかし、どの程度まで集約化するかについては今後の検討に残されている。患者のアクセスの問題や臨床試験の追跡や参加の確保に鑑みて各地域には診療可能な施設があった方が良さだろうという意見がワークショップでは指摘された。また、集約化は診断直後で動ける患者へ対応としては良いが、そうでない患者もいることから地域へノウハウを広めるベクトルも確保すべきという意見が聞かれ、集約化・均てん化すべき、それぞれの事項の整理が必要である。このような議論を受け、集約化程度に関する回答は非常に多彩であった。

<集約化の方法>

どのように集約化するかも課題である。

- 医師のコミュニティの中で自発的に集約化の方法を探る必要があること、
- 大学病院を中心とした方が、拠点病院を中心とするよりも現実的であること

にという議論がなされ、この点については意見の一致があるように見受けられた。

医療コミュニティへのアプローチとしては、

- 各学会へのアプローチ
- がん診療連携拠点病院へのアプローチ

を両方使っていくことが、うまくいくかもしれないので今後検討する。

おそらく沖縄で集約化を達成するためにキーパーソンが何度も集まって検討したということを見ると、時間はかかると考えられるがこのプロセスは重要であろう。また、施設への質問紙調査などにより自発的に受け入れる希少がんを挙げてもらってそれを公表することも方法として提案された。

<集約化の効果に関する検証の必要性>

集約化をすれば治療成績、予後が良くなるといったエビデンスがないことは問題である。簡単にできる研究ではないが、横断研究に始まり、施策が行われれば、集約化前後での影響の検証というように、段階的に進めることを考えるのが良いだろう。今後、全国がん登録の開始、整備に伴いそのような研究も可能になると期待される。

(3) 研究開発

<基礎研究>

基礎研究では臨床家と基礎研究者の交流の重要性については意見が一致しているが、一方で臨床家がどこでも基礎研究に触れば良いというものではなく臨床に貢献する研究室に行くことが重要との指摘もあった。

組織検体をそのまま蓄積しても資源は有限なままであるので培養細胞とすることで無限に使える資源に転換できることが提言されたが、基礎研究者にそれを管理するメリットが薄い懸念が示された。全国の臨床家の協力とともに、そのメリットに関する検討も必要である。

<製薬企業>

製薬企業による研究開発は、補助金は手厚いが、開発後にもコストが続くこと、薬価算定で現実的にコストの回収が可能な薬価がつくかどうかの懸念が示された。これらの見通しがないことには、企業側に参入するのは抵抗感が残る可能性が高い。薬価は定期的に改定さ

れることからとりあえず、最初は高くつけるのもインセンティブになるのではないかという意見も聞かれた

<薬事承認>

薬事承認については、希少疾病に関しては、助言その他の優遇措置があることに加え、ヒストリカルコントロールや国際共同研究をもって承認の検討ができるよう柔軟な対応をしている。しかし、一律の基準をもって国際共同研究に何%日本人が入っているべきといったことを決めるのは難しく、個別に相談が必要である。また、研究者側でも行政にお伺いをたてるだけでなく、自ら何が妥当なのかを考えていかなければならないという指摘もあった。

<臨床試験のデザイン>

臨床試験のデザインにおける希少がんに関する特徴としては、症例数がなかなか集まりづらいということから、一定の精度を犠牲にしなければならないとされた。その一つとして、 α レベルを 0.05 ではなく 0.1 とすれば良いとの提案がなされた。ベイズ統計を使って研究外から情報を入れるという手法に関しては、その情報の確からしさが不明瞭であるとの懸念が示された。

(4) 患者情報提供

HTLV に関する情報提供活動は先行している。しかし、制度的にその中核として位置づけられている保健所とがん診療連携拠点病院の相談支援センターは、認知が十分ではなく、より広い広報が必要と考えられた。また、そのような検証は継続的に行い、施策の軌道修正も必要である。

相談支援センターにおける相談は、様々なものが持ち込まれるが、何よりも気を遣うのが主治医との関係に悪い影響を与えないことである、集約化も良いが、近所に主治医がいるということも非常に重要と思われる。

今後の方向性

厚生労働省委託事業としての「希少がん対策推進事業」は平成 25 年度の単年で終了である。今後、どのような主体が中心となってどのように希少がん対策を進めていくのかはまだはっきりとしたものは定まっていないが、国立がん研究センターがん対策情報センターでは、ここで得られた意見を元に今後のがん対策に関連して情報収集と発信を行っていく予定である。特に集約化の関連事項については、何らかの形でがん診療連携拠点病院や各学会と協働して情報収集・発信し、希少がん患者の役に立つように貢献していく。その他の施策の遂行や検証研究については、本報告書を手がかりとし、それぞれ厚生労働省をはじめとするがん対策関係各者、研究者や研究機関との連携により解決をめざしていくことになろう。

巻末資料

巻末資料 1： 院内がん登録を使ったがん種別の頻度

巻末資料 2： 各国の診療の集約化対策

巻末資料 3： 参加者アンケート結果

巻末資料 4： 国立がん研究センター希少がん対策室発足時アンケートの論点のまとめ

巻末資料1 院内がん登録を使ったがん種別の頻度

表1. 院内がん登録件数を用いて推定したRareCare分類Layer1 (大分類) による全国推定罹患率

RareCareの分類を院内がん登録に適用。

患者数は2008年～2011年の院内がん登録の患者数（登録施設で初回治療をしたもののみ、上皮内癌は除く）

推定罹患率は各年の拠点病院登録割合から全国の患者数を推計して計算

粗罹患率はすべての患者が拠点病院を受診した場合の罹患率

人口はH22国勢調査（128,057,352人）を使用した

Layer1 (大分類) のみ表示。青い数字はTable2のLayer1の順序番号に相応。

	部位、組織名	推定罹患率 (1/10万人年)	粗罹患率 (1/10万人年)	4年 登録数 (人)	診療実績施 設数	一施設あた りの 最大症例数 (人)	一施設あた りの 最小症例数 (人)	
1	末梢神経、脳神経、自律神経のグリオーマ	52	0.01	0.01	26	21	3	1
2	中耳の上皮性腫瘍	34	0.03	0.02	84	64	5	1
3	カボジ肉腫	46	0.03	0.02	89	47	15	1
4	胎盤のトロホプラスト性腫瘍	26	0.03	0.02	111	74	7	1
5	組織球、樹状細胞性腫瘍	59	0.04	0.02	128	94	4	1
6	悪性髄膜腫	51	0.04	0.03	145	93	6	1
7	ぶどう膜のメラノーマ	38	0.05	0.03	168	58	36	1
8	気管の上皮性腫瘍	16	0.05	0.03	178	119	5	1
9	末梢神経、脳神経、自律神経、傍神経節の非グリオーマ	53	0.07	0.04	228	128	9	1
10	眼と付属器の上皮性腫瘍	33	0.07	0.05	242	104	11	1
11	中枢神経、松果体の非グリオーマ	50	0.12	0.07	377	144	15	1
12	骨髄異形成/骨髄増殖性疾患	58	0.17	0.11	563	225	12	1
13	粘膜のメラノーマ	37	0.25	0.16	830	248	26	1
14	胎芽性腫瘍	41	0.26	0.17	847	129	53	1
15	性腺外胚細胞腫瘍	42	0.28	0.18	930	216	30	1
16	陰茎の上皮性腫瘍	29	0.30	0.19	991	305	23	1
17	卵巣の非上皮性腫瘍	24	0.33	0.21	1089	303	23	1
18	子宮の上皮間葉系の混合性腫瘍	22	0.39	0.25	1287	289	40	1
19	肛門の上皮性腫瘍	12	0.46	0.3	1520	358	26	1
20	骨肉腫	44	0.59	0.38	1938	214	76	1
21	鼻咽頭の上皮性腫瘍	2	0.59	0.38	1947	295	66	1
22	胸腺の上皮性腫瘍	18	0.68	0.44	2246	328	49	1
23	外陰、陰の上皮性腫瘍	25	0.70	0.45	2292	317	37	1
24	GIST	45	0.72	0.46	2368	326	66	1
25	悪性中皮腫	35	0.75	0.48	2454	355	158	1
26	皮膚付属器腫瘍	40	0.88	0.57	2901	322	67	1
27	鼻腔、副鼻腔の上皮性腫瘍	1	0.89	0.57	2910	317	70	1
28	小腸の上皮性腫瘍	9	0.98	0.63	3226	384	56	1
29	皮膚メラノーマ	36	1.13	0.72	3709	305	86	1
30	精巣、精巣上体の腫瘍	28	1.21	0.77	3964	367	51	1
31	大唾液腺の上皮性腫瘍	3	1.37	0.88	4509	344	75	1
32	骨髄増殖性腫瘍	56	1.68	1.08	5555	339	137	1
33	中咽頭の上皮性腫瘍	5	2.47	1.58	8100	349	240	1
34	中枢神経のグリオーマ	49	2.47	1.58	8118	352	188	1
35	骨髄異形成症候群	57	2.62	1.69	8661	347	202	1
36	神経内分泌細胞腫瘍	47	2.97	1.91	9766	395	213	1
37	急性骨髄性白血病	55	3.16	2.02	10352	347	190	1
38	軟部肉腫	43	3.60	2.31	11846	388	322	1
39	腎盂、尿管、尿道の上皮性腫瘍	31	3.80	2.44	12487	394	112	1
40	卵巣、卵管の上皮性腫瘍	23	4.64	2.97	15198	386	266	1
41	口腔、口唇の上皮性腫瘍	6	6.06	3.88	19884	373	418	1
42	下咽頭、喉頭の上皮性腫瘍	4	7.42	4.76	24363	373	583	1
43	子宮頸部の上皮性腫瘍	21	8.19	5.25	26891	383	565	1
44	子宮体部の上皮性腫瘍	20	8.29	5.32	27254	378	590	1
45	内分泌臓器の癌	48	8.62	5.52	28283	399	810	1
46	皮膚の上皮性腫瘍	39	9.09	5.83	29850	390	382	1
47	腎臓の上皮性腫瘍	30	9.67	6.2	31752	399	433	1
48	膀胱の上皮性腫瘍	32	9.69	6.2	31779	398	264	1
49	胆嚢、肝外胆管の上皮性腫瘍	15	9.90	6.34	32481	404	403	2
50	直腸の上皮性腫瘍	11	14.25	9.12	46732	404	544	8
51	膵臓の上皮性腫瘍	13	14.61	9.38	48022	404	639	3
52	食道の上皮性腫瘍	7	15.29	9.81	50249	404	1184	1
53	肝臓、肝内胆管の上皮性腫瘍	14	21.90	14	71722	404	964	2
54	リンパ性腫瘍	54	21.94	14.07	72060	402	801	1
55	前立腺の上皮性腫瘍	27	37.12	23.89	122352	400	1605	2
56	乳房の上皮性腫瘍	19	40.17	25.74	131866	404	3429	1
57	結腸の上皮性腫瘍	10	41.55	26.62	136369	404	1593	17
58	肺の上皮性腫瘍	17	57.54	36.9	189014	404	2474	1
59	胃の上皮性腫瘍	8	67.14	42.98	220156	404	3301	11

巻末資料1 院内がん登録を使ったがん種別の頻度

表2. 院内がん登録件数を用いて推定したRareCare分類Layer1, 2 (大分類, および中分類) による全国推定罹患率

RareCareの分類を院内がん登録に適用。

患者数は2008年～2011年の院内がん登録の患者数(登録施設で初回治療をしたもののみ、上皮内癌は除く)

推定罹患率は各年の拠点病院登録割合から全国の患者数を推計して計算。粗罹患率はすべての患者が拠点病院を受診したと場合の罹患率。

人口は122国勢調査(128,057,352人)を使用した

茶文字はLayer1 (大分類)、黒文字はLayer2 (中分類) に相応する

Tumour	推定罹患率 (1/10万人年)	粗罹患率 (1/10万人年)	4年登録数 (人)	診療実績 施設数	一施設あたりの最大 症例数(人)	一施設あたりの 最小症例数(人)
1 鼻腔、副鼻腔の上皮性腫瘍						
Squamous cell carcinoma with variants of nasal cavity and sinuses	0.89	0.57	2910	317	70	1
Lymphoepithelial carcinoma of nasal cavity and sinuses	0.80	0.52	2639	309	63	1
Undifferentiated carcinoma of nasal cavity and sinuses	<0.01	<0.01	8	8	1	1
Intestinal type adenocarcinoma of nasal cavity and sinuses	0.02	0.02	77	66	3	1
	<0.01	<0.01	5	5	1	1
2 鼻咽頭の上皮性腫瘍						
Squamous cell carcinoma with variants of nasopharynx	0.59	0.38	1947	295	66	1
Papillary adenocarcinoma of nasopharynx	0.52	0.33	1699	286	66	1
	<0.01	<0.01	3	3	1	1
3 大唾液腺の上皮性腫瘍						
Epithelial tumours of major salivary glands	1.37	0.88	4509	344	75	1
Salivary gland type tumours of head and neck	0.37	0.24	1223	291	20	1
	0.44	0.28	1432	274	38	1
4 下咽頭、喉頭の上皮性腫瘍						
Squamous cell carcinoma with variants of hypopharynx	7.42	4.76	24363	373	583	1
Squamous cell carcinoma with variants of larynx	3.04	1.95	9985	344	344	1
	4.24	2.72	13913	361	258	1
5 中咽頭の上皮性腫瘍						
Squamous cell carcinoma with variants of oropharynx	2.47	1.58	8100	349	240	1
	2.40	1.54	7876	342	235	1
6 口腔、口唇の上皮性腫瘍						
Squamous cell carcinoma with variants of oral cavity	6.06	3.88	19884	373	418	1
Squamous cell carcinoma with variants of lip	5.84	3.75	19187	363	406	1
	0.12	0.07	378	185	21	1
7 食道の上皮性腫瘍						
Squamous cell carcinoma with variants of oesophagus	15.29	9.81	50249	404	1184	1
Adenocarcinoma with variants of oesophagus	14.18	9.10	46589	404	1138	1
Salivary gland type tumours of oesophagus	0.63	0.41	2075	354	45	1
Undifferentiated carcinoma of oesophagus	0.01	0.01	36	34	2	1
	0.02	0.01	71	62	5	1
8 胃の上皮性腫瘍						
Adenocarcinoma with variants of stomach	67.14	42.98	220156	404	3301	11
Squamous cell carcinoma with variants of stomach	66.24	42.41	217221	404	3296	11
Salivary gland-type tumours of stomach	0.10	0.06	330	192	8	1
Undifferentiated carcinoma of stomach	<0.01	<0.01	5	4	2	1
	0.04	0.03	132	82	11	1
9 小腸の上皮性腫瘍						
Adenocarcinoma with variants of small intestine	0.98	0.63	3226	384	56	1
Squamous cell carcinoma with variants of small intestine	0.94	0.60	3096	382	56	1
	0.01	<0.01	19	19	1	1
10 結腸の上皮性腫瘍						
Adenocarcinoma with variants of colon	41.55	26.62	136369	404	1593	17
Squamous cell carcinoma with variants of colon	40.64	26.04	133383	404	1572	17
	0.02	0.01	53	36	8	1
11 直腸の上皮性腫瘍						
Adenocarcinoma with variants of rectum	14.25	9.12	46732	404	544	8
Squamous cell carcinoma with variants of rectum	13.95	8.93	45746	404	540	8
Basaloid carcinoma of rectum	0.02	0.01	67	59	3	1
			0			

Tumour	推定罹患率 (1/10万人年)	粗罹患率 (1/10万人年)	4年登録数 (人)	診療実績 施設数	一施設あたりの最大 症例数 (人)	一施設あたりの 最小症例数 (人)
12 肛門の上皮性腫瘍						
Squamous cell carcinoma with variants of anal canal	0.46	0.30	1520	358	26	1
Adenocarcinoma with variants of anal canal	0.16	0.10	525	235	15	1
Paget's disease of anal canal	0.29	0.18	946	322	18	1
	<0.01	<0.01	13	12	2	1
13 膵臓の上皮性腫瘍						
Adenocarcinoma with variants of pancreas	14.61	9.38	48022	404	639	3
Squamous cell carcinoma with variants of pancreas	8.62	5.53	28348	403	608	1
Acinar cell carcinoma of pancreas	0.02	0.01	69	54	5	1
Mucinous cystadenocarcinoma of pancreas	0.06	0.04	186	117	7	1
Intraductal papillary mucinous carcinoma invasive of pancreas	0.03	0.02	88	74	3	1
Solid pseudopapillary carcinoma of pancreas	0.30	0.19	990	260	44	1
Serous cystadenocarcinoma of pancreas	0.01	0.01	27	25	2	1
Carcinoma with osteoclast-like giant cells of pancreas	<0.01	<0.01	3	3	1	1
	<0.01	<0.01	6	5	2	1
14 肝臓、肝内胆管の上皮性腫瘍						
Hepatocellular carcinoma of Liver and IBT	21.90	14.00	71722	404	964	2
Cholangiocarcinoma of IBT	19.21	12.28	62910	403	883	1
Adenocarcinoma with variants of liver and IBT	1.02	0.66	3371	365	48	1
Undifferentiated carcinoma of liver and IBT	0.71	0.46	2335	363	99	1
Squamous cell carcinoma with variants of liver and IBT	0.01	0.01	47	34	5	1
Bile duct cystadenocarcinoma of IBT	0.02	0.01	54	45	3	1
	0.03	0.02	97	76	4	1
15 胆嚢、肝外胆管の上皮性腫瘍						
Adenocarcinoma with variants of gallbladder and EBT	9.90	6.34	32481	404	403	2
Squamous cell carcinoma of gallbladder and EBT	7.13	4.57	23403	404	377	1
	0.04	0.03	134	106	4	1
16 気管の上皮性腫瘍						
Squamous cell carcinoma with variants of trachea	0.05	0.03	178	119	5	1
Adenocarcinoma with variants of trachea	0.02	0.02	82	63	4	1
Salivary gland type tumours of trachea	<0.01	<0.01	16	16	1	1
	0.02	0.01	66	54	3	1
17 肺の上皮性腫瘍						
Squamous cell carcinoma with variants of lung	57.54	36.90	189014	404	2474	1
Adenocarcinoma with variants of lung	11.96	7.67	39267	403	476	1
Large cell carcinoma of lung	28.36	18.20	93210	403	1569	3
Well differentiated endocrine carcinoma of lung	0.90	0.57	2927	350	66	1
Poorly differentiated endocrine carcinoma of lung	0.03	0.02	107	78	4	1
Bronchiole-alveolar carcinoma of lung	7.86	5.03	25780	400	476	1
Salivary gland type tumours of lung	3.19	2.04	10475	370	250	1
Sarcomatoid carcinoma of lung	0.07	0.04	228	142	5	1
Undifferentiated carcinoma of lung	0.49	0.32	1621	303	35	1
	0.04	0.03	145	90	8	1
18 胸腺の上皮性腫瘍						
Malignant thymoma	0.68	0.44	2246	328	49	1
Squamous cell carcinoma of thymus	0.48	0.31	1591	287	45	1
Undifferentiated carcinoma of thymus	0.14	0.09	450	206	13	1
Lymphoepithelial carcinoma of thymus	0.01	0.01	26	25	2	1
Adenocarcinoma with variants of thymus	<0.01	<0.01	8	8	1	1
	0.02	0.01	51	48	3	1
19 乳房の上皮性腫瘍						
Invasive ductal carcinoma of breast	40.17	25.74	131866	404	3429	1
Invasive lobular carcinoma of breast	35.51	22.75	116536	403	3105	4
Mammary Paget's disease of breast	1.60	1.03	5270	373	92	1
	0.08	0.05	258	148	9	1

Tumour	推定罹患率 (1/10万人年)	粗罹患率 (1/10万人年)	4年登録数 (人)	診療実績 施設数	一施設あたりの最大 症例数 (人)	一施設あたりの 最小症例数 (人)
Special types of adenocarcinoma of breast	2.04	1.31	6708	388	173	1
Metaplastic carcinoma of breast	0.16	0.10	535	227	20	1
Salivary gland type tumours of breast	0.04	0.02	124	81	5	1
Epithelial tumour of male breast	0.25	0.16	836	312	23	1
20 子宮体部の上皮性腫瘍						
Adenocarcinoma with variants of corpus uteri	8.29	5.32	27254	378	590	1
Squamous cell carcinoma with variants of corpus uteri	8.17	5.24	26845	377	582	1
Squamous cell carcinoma with variants of corpus uteri	0.03	0.02	113	88	3	1
Adenoid cystic carcinoma of corpus uteri	<0.01	<0.01	1	1	1	1
Transitional cell carcinoma of corpus uteri	<0.01	<0.01	1	1	1	1
21 子宮頸部の上皮性腫瘍						
Squamous cell carcinoma with variants of cervix uteri	8.19	5.25	26891	383	565	1
Squamous cell carcinoma with variants of cervix uteri	6.21	3.98	20388	381	343	1
Adenocarcinoma with variants of cervix uteri	1.57	1.01	5150	342	92	1
Undifferentiated carcinoma of cervix uteri	0.01	0.01	48	40	4	1
22 子宮の上皮間葉系の混合性腫瘍	0.39	0.25	1287	289	40	1
23 卵巣、卵管の上皮性腫瘍						
Adenocarcinoma with variants of ovary	4.64	2.97	15198	386	266	1
Mucinous adenocarcinoma of ovary	3.45	2.21	11311	378	212	1
Mucinous adenocarcinoma of ovary	0.74	0.47	2419	343	72	1
Clear cell adenocarcinoma of ovary	1.27	0.81	4174	350	74	1
Adenocarcinoma with variants of fallopian tube	0.19	0.12	638	231	21	1
24 卵巣の非上皮性腫瘍	0.33	0.21	1089	303	23	1
Mixed epithelial/mesenchymal tumours of ovary	0.09	0.06	308	163	13	1
Sex cord tumours of ovary	0.03	0.02	102	8	79	1
Malignant/immature teratomas of ovary	0.13	0.09	436	209	10	1
Germ cell tumour of ovary	0.11	0.07	347	189	8	1
25 外陰、膣の上皮性腫瘍	0.70	0.45	2292	317	37	1
Squamous cell carcinoma with variants of vulva and vagina	0.45	0.29	1489	285	23	1
Adenocarcinoma with variants of vulva and vagina	0.05	0.03	167	112	4	1
Paget's disease of vulva and vagina	0.18	0.12	602	189	18	1
Undifferentiated carcinoma of vulva and vagina	<0.01	<0.01	2	2	1	1
26 胎盤のトロホプラスト性腫瘍	0.03	0.02	111	74	7	1
Choriocarcinoma of placenta	0.03	0.02	110	73	7	1
27 前立腺の上皮性腫瘍	37.12	23.89	122352	400	1605	2
Adenocarcinoma with variants of prostate	35.97	23.14	118538	400	1511	1
Squamous cell carcinoma with variants of prostate	0.01	0.01	30	29	2	1
Infiltrating duct carcinoma of prostate	0.04	0.03	137	98	5	1
Transitional cell carcinoma of prostate	0.03	0.02	85	58	8	1
Salivary gland type tumours of prostate			0			
28 精巣、精巣上体の腫瘍	1.21	0.77	3964	367	51	1
Adenocarcinoma with variants of paratestis	<0.01	<0.01	3	3	1	1
Germ cell non seminomatous tumours of testis	0.36	0.23	1168	314	21	1
Germ cell seminomatous tumours of testis	0.80	0.51	2612	357	30	1
Spermatocytic seminoma	0.01	<0.01	25	20	3	1
Teratoma with malignant transformation	<0.01	<0.01	5	5	1	1
Sex cord tumours of testis	<0.01	<0.01	3	3	1	1
29 陰茎の上皮性腫瘍	0.30	0.19	991	305	23	1
Squamous cell carcinoma with variants of penis	0.21	0.14	701	283	9	1
Adenocarcinoma with variants of penis	0.07	0.05	241	120	19	1

Tumour	推定罹患率 (1/10万人年)	粗罹患率 (1/10万人年)	4年登録数 (人)	診療実績 施設数	一施設あたりの最大 症例数 (人)	一施設あたりの 最小症例数 (人)
30 腎臓の上皮性腫瘍						
Renal cell carcinoma with variants	9.67	6.20	31752	399	433	1
Renal cell carcinoma spindle cell type of kidney	8.65	5.54	28381	390	408	1
Squamous cell carcinoma with variants of kidney	0.02	0.01	55	42	7	1
Squamous cell carcinoma with variants of kidney	0.01	0.01	44	34	3	1
31 腎盂、尿管、尿道の上皮性腫瘍						
Transitional cell carcinoma of pelvis, ureter and urethra	3.80	2.44	12487	394	112	1
Squamous cell carcinoma with variants of pelvis, ureter and urethra	3.17	2.03	10419	390	108	1
Adenocarcinoma with variants of pelvis, ureter and urethra	0.12	0.08	394	224	7	1
Salivary gland-type tumours of pelvis, ureter and urethra	0.06	0.04	207	143	5	1
			0			
32 膀胱の上皮性腫瘍						
Transitional cell carcinoma of bladder	9.69	6.20	31779	398	264	1
Squamous cell carcinoma with variants of bladder	8.88	5.68	29109	395	248	1
Adenocarcinoma with variants of bladder	0.24	0.15	793	285	27	1
Salivary gland type tumours of bladder	0.23	0.15	757	294	11	1
			0			
33 眼と付属器の上皮性腫瘍						
Squamous cell carcinoma with variants of eye and adnexa	0.07	0.05	242	104	11	1
Adenocarcinoma with variants of eye and adnexa	0.04	0.02	126	69	8	1
	0.02	0.02	80	57	4	1
34 中耳の上皮性腫瘍						
Squamous cell carcinoma with variants middle ear	0.03	0.02	84	64	5	1
Adenocarcinoma with variants of middle ear	0.02	0.02	78	61	5	1
	<0.01	<0.01	4	4	1	1
35 悪性中皮腫						
Mesothelioma of pleura and pericardium	0.75	0.48	2454	355	158	1
Mesothelioma of peritoneum and tunica vaginalis	0.66	0.43	2180	343	144	1
	0.07	0.05	242	148	15	1
36 皮膚メラノーマ						
皮膚メラノーマ	1.13	0.72	3709	305	86	1
37 粘膜のメラノーマ						
粘膜のメラノーマ	0.25	0.16	830	248	26	1
38 ぶどう膜のメラノーマ						
ぶどう膜のメラノーマ	0.05	0.03	168	58	36	1
39 皮膚の上皮性腫瘍						
Basal cell carcinoma of skin	9.09	5.83	29850	390	382	1
Squamous cell carcinoma with variants of skin	5.36	3.44	17611	380	240	1
	3.73	2.39	12239	378	201	1
40 皮膚付属器腫瘍						
皮膚付属器腫瘍	0.88	0.57	2901	322	67	1
41 胎芽性腫瘍						
Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma	0.26	0.17	847	129	53	1
Nephroblastoma	0.11	0.07	365	96	19	1
Retinoblastoma	0.04	0.02	115	63	10	1
Hepatoblastoma	0.06	0.04	199	51	40	1
Pulmonary blastoma	0.04	0.03	129	70	6	1
Pancreatoblastoma	0.01	<0.01	19	19	1	1
	<0.01	<0.01	9	9	1	1
42 性腺外胚細胞腫瘍						
Extragenital malignant/immature teratomas	0.28	0.18	930	216	30	1
Extragenital germ cell tumours	0.05	0.03	152	97	7	1
	0.24	0.16	800	208	27	1
43 軟部肉腫						
Soft tissue sarcoma of head and neck	3.60	2.31	11846	388	322	1
Soft tissue sarcoma of limbs *	0.22	0.14	736	219	19	1
Soft tissue sarcoma of superficial trunk *	1.03	0.66	3395	263	169	1
Soft tissue sarcoma of mediastinum *	0.30	0.19	990	249	36	1
Soft tissue sarcoma of heart *	0.04	0.03	138	106	4	1
	0.02	0.02	81	62	4	1

Tumour	推定罹患率 (1/10万人年)	粗罹患率 (1/10万人年)	4年登録数 (人)	診療実績 施設数	一施設あたりの最大 症例数 (人)	一施設あたりの 最小症例数 (人)
Soft tissue sarcoma of breast *	0.10	0.06	318	173	9	1
Soft tissue sarcoma of uterus *	0.39	0.25	1295	309	18	1
Other soft tissue sarcomas of genitourinary tract	0.10	0.06	328	173	7	1
Soft tissue sarcoma of viscera *	0.16	0.10	528	245	9	1
Soft tissue sarcoma of paratestis *	0.02	0.01	65	59	3	1
Soft tissue sarcoma of retroperitoneum and peritoneum *	0.36	0.23	1189	296	62	1
Soft tissue sarcoma of pelvis *	<0.01	<0.01	10	10	1	1
Soft tissue sarcoma of skin *	0.31	0.20	1003	257	27	1
Soft tissue sarcoma of paraorbit*	<0.01	<0.01	8	8	1	1
Soft tissue sarcoma of brain and other parts of nervous system *	0.12	0.08	401	165	11	1
* includes all the entities listed for the soft tissue of the Head and Neck			0			
Embryonal rhabdomyosarcoma of soft tissue	0.03	0.02	111	63	8	1
Alveolar rhabdomyosarcoma of soft tissue	0.03	0.02	97	50	19	1
Ewing's family tumours of soft tissue	0.06	0.04	192	98	12	1
44 骨肉腫	0.59	0.38	1938	214	76	1
Osteogenic sarcoma	0.20	0.13	667	126	30	1
Chondrogenic sarcomas	0.16	0.10	523	130	19	1
Notochordal sarcomas, chordoma	0.04	0.02	117	69	9	1
Vascular sarcomas	0.01	<0.01	22	21	2	1
Ewing's family of tumours	0.04	0.03	146	67	6	1
Epithelial tumours, adamantinoma	<0.01	<0.01	12	12	1	1
Other high grade sarcomas (fibrosarcoma, malignant fibrous histiocytoma)	0.03	0.02	103	53	6	1
45 G I S T	0.72	0.46	2368	326	66	1
46 カポジ肉腫	0.03	0.02	89	47	15	1
47 神経内分泌細胞腫瘍	2.97	1.91	9766	395	213	1
Well differentiated endocrine tumours, carcinoid	0.50	0.32	1648	314	63	1
Well differentiated endocrine tumours, atypical carcinoid	0.02	0.01	63	49	4	1
Poorly differentiated endocrine carcinoma (lung small cell carcinoma and skin excluded)	0.51	0.33	1668	344	32	1
Mixed endocrine-exocrine carcinoma	0.02	0.01	71	59	3	1
Endocrine carcinoma of thyroid gland	0.11	0.07	358	164	13	1
Well differentiated not functioning endocrine carcinoma of pancreas and digestive tract	1.88	1.21	6194	389	164	1
Well differentiated functioning endocrine carcinoma of pancreas and digestive tract	0.02	0.01	60	52	2	1
Endocrine carcinoma of skin	0.11	0.07	356	175	9	1
48 内分泌臓器の癌	8.62	5.52	28263	399	810	1
Carcinomas of pituitary gland	0.03	0.02	93	50	8	1
Carcinomas of thyroid gland	8.38	5.37	27513	399	800	1
Carcinomas of parathyroid gland	0.01	0.01	43	39	2	1
Carcinoma of adrenal gland	0.08	0.05	268	161	7	1
49 中枢神経のグリオーマ	2.47	1.58	8118	352	188	1
Astrocytic tumours of CNS	2.14	1.38	7047	349	147	1
Oligodendroglial tumours of CNS	0.21	0.14	704	177	31	1
Ependymal tumours of CNS	0.11	0.07	367	143	17	1
50 中枢神経、松果体のグリオーマ	0.12	0.07	377	144	15	1
Embryonal tumours of CNS	0.11	0.07	365	141	15	1
Choroid plexus carcinoma of CNS	<0.01	<0.01	7	6	2	1
51 悪性髄膜腫	0.04	0.03	145	93	6	1

Tumour	推定罹患率 (1/10万人年)	粗罹患率 (1/10万人年)	4年登録数 (人)	診療実績 施設数	一施設あたりの最大 症例数 (人)	一施設あたりの 最小症例数 (人)
52 末梢神経、脳神経、自律神経のグリオーマ Astrocytic tumours of cranial and peripheral nerves, autonomic nervous system Ependymal tumours of cranial and peripheral nerves and autonomic nervous system	0.01 0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	26 18 8	21 16 8	3 2 1	1 1 1
53 末梢神経、脳神経、自律神経、傍神経節の非グリオーマ Embryonal tumours of cranial and peripheral nerves, autonomic nervous system Paraganglioma	0.07 0.05 0.01	0.04 0.04 0.01	228 182 46	128 107 40	9 7 3	1 1 1
54 リンパ性腫瘍 Classical Hodgkin lymphoma Hodgkin lymphoma nodular lymphocyte predominance Composite Hodgkin and Non Hodgkin lymphoma Precursor B/T lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma Non Hodgkin Mature T cell and NK-cell neoplasms Non Hodgkin, Mature B cell lymphoma	21.94 0.79 0.04 <0.01 1.06 2.45 16.41	14.07 0.51 0.03 <0.01 0.68 1.57 10.53	72060 2598 139 14 3485 8036 53952	402 340 105 13 298 373 400	801 46 4 2 59 118 638	1 1 1 1 1 1 1
55 急性骨髄性白血病 AML with recurrent genetic abnormalities AML NOS (FAB or WHO type) AML with myelodysplasia-related changes plus RAEB-T Therapy-related myeloid neoplasms Other AML Myeloid sarcoma Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	3.16 0.52 0.86 0.14 0.06 1.52 0.02	2.02 0.33 0.55 0.09 0.04 0.98 0.01	10352 1695 2831 445 216 4996 65 0	347 280 310 160 95 308 55	190 47 76 15 14 121 3	1 1 1 1 1 1 1
56 骨髄増殖性腫瘍 Chronic myeloid leukemia Myeloclerosis with myeloid metaplasia Essential thrombocythemia Polycythemia vera Mast cell tumour Myeloproliferative diseases other	1.68 0.95 0.05 0.36 0.18 <0.01 0.13	1.08 0.61 0.04 0.23 0.12 <0.01 0.09	5555 3144 180 1179 597 9 446	339 326 101 216 146 9 170	137 56 8 47 22 1 18	1 1 1 1 1 1 1
57 骨髄異形成症候群 58 骨髄異形成/骨髄増殖性疾患 Chronic myelomonocytic leukemia NOS Juvenile myelomonocytic leukemia Atypical chronic myeloid leukemia BCR/ABL negative	2.62 0.17 0.15 0.01 0.01	1.69 0.11 0.10 0.01 0.01	8661 563 491 30 42	347 225 215 24 32	202 12 12 3 3	1 1 1 1 1
59 組織球、樹状細胞性腫瘍	0.04	0.02	128	94	4	1

巻末資料 2：各国の診療の集約化対策

希少がんに関する各国の診療体制（個人へのメールによる情報収集）

	イギリス（婦人科がん）	イタリア（サルコーマ）	フランス
強制的集約化の有無・仕組み	<p>Yes 1999年に集約化が義務化、その後徐々に厳格化されている。婦人科がん治療を許可されていない病院は患者に対して「専門家の不在」を開示し、がんセンターに紹介をしないといけない。緩和治療しか選択肢のないときが唯一の例外ではあるが、中央の多職種カンファレンスで治療経過の同意が得られることが必要である。</p> <p>No これに従わない場合は懲戒処分や、患者に損害が及んだときにはGMC (General Medical Council) の査察や訴訟の対象となる。</p>	<p>No 希少がん患者はhigh-volume centerに紹介されることが多いが、義務化はされおらず、それ以外の病院でもどんな疾患でも治療することが可能。ただし希少がんネットワークが、紹介システムや患者がより自宅から近い場所での治療を受けられるような支援の役割を果たしている。</p>	<p>No ただし国全体で23のがん種ごとで、希少がんに対するnational clinical expert center（ネットワーク）がある。これらが中心となって、国家レベルで臨床医のコーディネイトが行われ、それぞれの地域のexpert centerでlocal cancer teamとの連携のもと治療が行われる。また病理では独立した枠組みとしてnational pathological networkが4つあり、必要に応じて国家レベルで病理再診断が行われる。expert centerの主導のもとReferral RCP（コンサルテーション）によるキヤンサーボード（主にウェアブ）が地域および国家レベルで（主にウェアブカンファレンス）行われ、患者のケースについて議論がされる。</p> <p>例えばサルコーマに関しては、High-volume centerでの治療方針レビューおよびキヤンサーボードでの患者レビューが義務化されている。（90%の患者がすでにカバーされている）。今後は患者紹介システムの義務化が計画中。</p>
集約化における問題点・利点	<p>当初は年長の婦人科医の反対があった。臨床試験や社会的・精神的サポートへの適切なアクセスへとつながる。プライマリケア医の疑診症例に対する紹介閾値を下げ、初期診断の遅れを減らすことにつながる。</p>		<p>生検をせずに腫瘍を先に切除してしまつてから、診断される症例における診断の遅れ方針レビューに関わるコスト。方針レビューで初診の病理医が間違いの指摘をされる可能性への抵抗感。医師の間での、初回手術前に患者を他人に見せることへの抵抗感。</p>

巻末資料 3 : 参加者アンケート結果

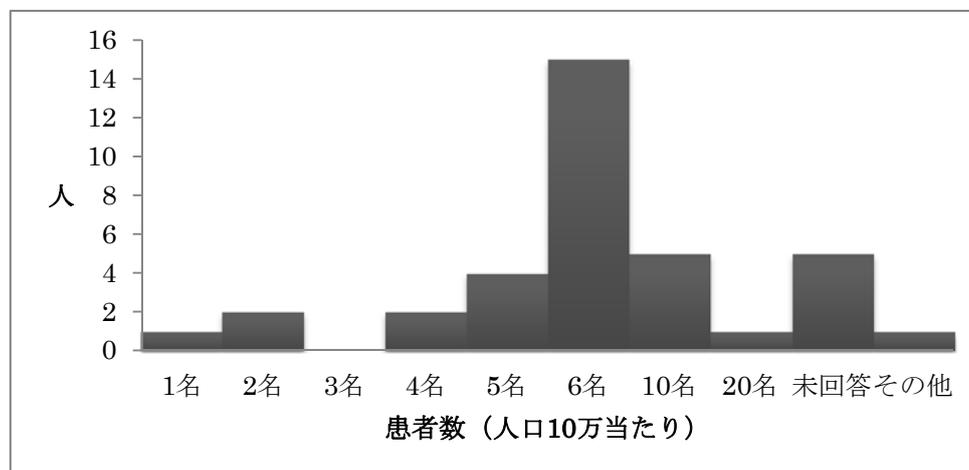
希少がん対策ワークショップ参加者アンケート集計結果

2014年2月16日開催

希少がん対策ワークショップ参加者 67 名に配布し、36 名から回答を得た（回収率 53.7%）。

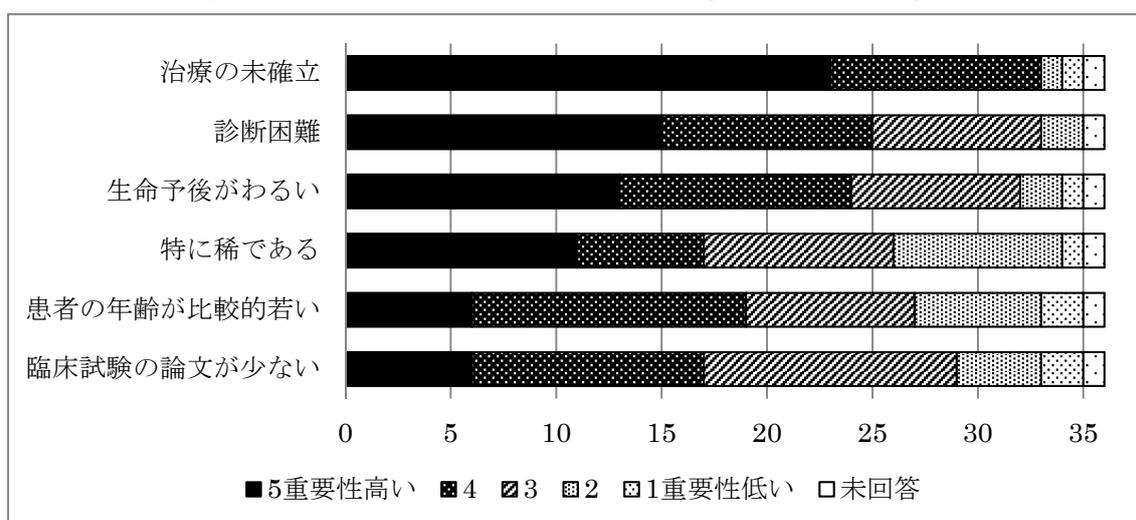
1. 「希少がん」の条件

「希少がん」を決める際の患者数の条件として罹患率（人口 10 万当たり 1 年間に新規診断される患者数）が、6 名程度（15 名、41.7%）、10 名程度（5 名、13.9%）、5 名程度（4 名、11.1%）と多かった。



2. 希少がんの対策を考える際の重要な要素

希少がんの対策を考える際には、治療が未確立であること、診断が困難であること、生命予後がわるいことが重要と回答した者が多くなっていた。



3. 特に対策が必要と考えられる希少がん（回答として1人当たり最大5つまで）

回答者の診療科において、特に対策が必要と考えられる希少がんとしては、下記の52種が上げられた。（敢えて微妙に違うだけのものもそのままにしてあります）

希少がん	人数	希少がん	人数
肉腫	5	有棘細胞癌	2
軟部肉腫（腫瘍）	6	皮膚付属器癌	1
横紋筋肉腫	2	口腔癌（舌、歯肉、口腔底）	2
平滑筋肉腫	1	唾液腺癌（耳下腺、顎下腺、小唾液腺）	2
後腹膜腫瘍（肉腫）	2	大唾液腺の上皮性腫瘍	1
子宮肉腫	2	歯原性癌（エナメル上皮、歯原性線維肉腫）	1
子宮癌肉腫	1	外陰癌	2
血管肉腫	2	膣癌	2
口腔肉腫（口腔粘膜悪性黒色腫、顎骨骨肉腫）	1	骨髄異形成症候群	1
悪性骨腫瘍	1	慢性リンパ性白血病	1
骨肉腫	2	成人T細胞白血病	3
骨軟部肉腫（腫瘍）	2	ランゲルハンス細胞組織球症	2
ユーイング肉腫	1	形質細胞様樹状細胞性腫瘍	1
（原発性）脳腫瘍	2	神経内分泌腫瘍	1
神経膠腫・膠芽腫	3	膵臓以外のNETs（神経内分泌腫瘍）	1
脳リンパ腫	1	小細胞癌（肺以外）	1
眼内リンパ腫	1	嗅神経芽細胞腫	2
中枢神経原発悪性リンパ腫・中枢神経リンパ腫	3	鼻腔・副鼻腔の上皮性腫瘍	1
網膜芽細胞腫	1	乳房外Paget病	2
眼窩（涙腺）腫瘍	1	虫垂癌・肛門管癌	1
甲状腺がん	2	小腸癌	1
胸腺がん	1	GIST	2
メラノーマ（ぶどう膜・鼻腔等含む）	6	難治性良性腫瘍	1
中皮腫・悪性中皮腫	2	小児がん全体	1
腹膜中皮腫	1	未分化癌	1
Merkel細胞癌	1	原発不明癌	2

4. 設問3で対策が必要と考えられる希少がんの診療の集約化の必要性

設問3で特に対策が必要と考えられる希少がんの診療の集約化について、ほとんどの回答者が集約化することが必要と捉えていた（30名、83.3%）。種類によると回答した者は、4名（11.1%）おり、子宮肉腫、鼻腔メラノーマの診療を集約化すべきとしていた。

集約化を推進する方法案としては、下記のような意見があった。

方法	具体的意見
学会主導	対応学会が主体性をもって決める 関連学会のがん専門医、指定研修施設の web 上での公表と情報の提供を行う 学会内で WG などを作る
インセンティブの設定	希少がんごとの診療・治療ネットワークをつくり、グループに対して、診療のインセンティブを与えることで、集約化が促進される インセンティブの設定、病院アクセスの助成、広報 スタッフ不足、施設のキャパシティ不足、インセンティブをつける 診断したら本部に連絡し、しかるべき施設に紹介。
各医療機関での対応可能な希少癌の提示	各施設からの申告による希少がん拠点の設定、重点的に取り組む癌の公表、キャンペーン等 テレパソロジー、化学療法は治験や臨床試験を扱う施設を絞り込み、それを周知する 対応可能な医療機関の開示 広報の徹底
施設・スタッフの資格認定	コーディネートの養成、施設・スタッフの資格認定 施設・スタッフの規定を決め、申請してもらい承認・定期的な見直し。 集約化施設での実施には追加の保険点数を与える。紹介施設にも紹介料を与えるなど保険上のメリット
症例数	取扱い症例数の多い施設に集約する。登録データの活用。病理診断の難しいケースをコンサルトできる体制。診療科の連携。放射線治療施設を中心に 症例数を示す、治験施設を集約する
自己推薦	関わっている医師が集約化する施設を決める リスクとベネフィットからベネフィットを洗い出して集約化に対する啓発をすすめ、立候補する 各病院からの自己推薦
その他	データの集約化、国際共同研究に参加する仕組みが必要、高度治療の集約化 各都道府県に少なくとも 1~2、がん診療連携拠点病院を集約施設にしてほしい web によるコンサルテーション

6. 集約化が必要でない場合（設問 4 で「いいえ」又は「種類による」と答えた方）、集約化以外に必要と考えられる対策

集約化以外の対策
<p>集約化するのであれば、適切な時期に治療していく 医師の教育 センター病院を設定し、そこで方針決定等の振り分けを行い、どこでも治療してよい・臨床試験にエントリー・集学的治療、とわける司令塔が全国で 10 施設程度あるとよい 現在の病院・スタッフ・予算などでは、物理的に無理。 整形外科の肉腫に関しては、すでにごんセンター、大学病院に集約が進んでいる。JCOG、JMOG で連携できている。問題は整形外科以外の肉腫。グループを作ることが必要。 治療方針の周知徹底、ガイドラインの作成 都道府県で 1 つは必要。がんセンターでの研修。</p>

巻末資料4：国立がん研究センター希少がん対策室発足時アンケートの論点まとめ

国立がん研究センター中央病院・東病院 希少がん対策室（希少がんセンター）アンケート調査

国立がん研究センターで平成25年12月に発足した希少がんセンターの関係者に対し、センター長より、希少がんにおける課題を探る目的で、

- ① 希少がんの診療・研究・臨床開発の上で最も大きな問題（obstacle）は何か。
- ② その解決のためにどのような方策がのぞましいか。

というアンケート調査が実施された。

アンケートはメールにて、2013年12月6日～12月12日に実施され、19名（医師16名、研究者2名、作業療法士1名）より返答があった。挙げられた意見に関してトピックごとにいくつかの意見を抽出し、課題毎に整理した。希少がん対策を考える上で、日々希少がん患者の診療にあたる医療従事者からの意見が集約されており、貴重な基礎資料となるため掲載する。

<希少がんの定義に関して>

現状希少がんの定義がはっきりしていない。肺癌や乳がんなど5大がんでも、遺伝子などによる分類が進み、個別のサブタイプが希少がんのように扱われることがあるが、しかし、（回答者の）私見ではそれらはあくまで乳がんや肺がんであり、希少がんとして定義するのが適切かどうかは検討の余地がある。いくらサブタイプの分類が進んだとしても、それらのメジャーながんは、肺がんや乳がんとしての大きな枠組みで臨床試験が実施され、薬剤供給がされやすいからである。更に、数は少ないが治療法が確立されているものについても希少がんに含まれるべきかどうかは人によって意見が分かれると思う。もっとも対策が必要な希少がんに焦点を当てるため、治療方針が確立していない希ながん種であると定義されるべきではないだろうか。

<基礎研究における課題>

希少がんは希少ゆえにサンプルそのものが少なく、臨床検体の量に限界があることから、基礎研究を行うこと、そして研究結果のValidationを行うことが難しい。そのため、腫瘍組織に関しては、細胞株、ゼノグラフト株などを作製することで無限に供給できる研究リソースを作る必要がある。肉腫については細胞株が公的バンクにまったくない組織型が多くあり、新たな樹立が必要となっている。検体が希少であるため、全国のバイオバンクの検体をバーチャルに連結・集約化させ、海外の研究機関との連携も強化する必要

がある。

<新薬開発の課題>

EBMの論理や開発プロセス（および承認プロセス）は5大がんやcommon diseaseなどを対象としているため、症例数が少ない希少がんの新薬開発には非常に時間がかかる。新薬開発においては小数例でもエビデンスとして認められるようなstudy designや統計解析方法開発するなど、患者数が多い病気とは根本的にアプローチの仕方を変える必要があるのではないだろうか。

脳外科では、悪性脳腫瘍の手術は緊急で施行されるものが多く、診療報酬が高いことから腫瘍専門ではない施設で治療が開始されてしまうことが多い。そのことで症例が分散し、新薬開発において患者のリクルートが困難になっている。

構造的に症例が分散しやすいのは婦人科領域でもある。子宮筋腫や子宮腺筋症といった良性疾患と思って手術してみたら肉腫と診断された、というケースが多い。術前診断が難しいためではあるが、そのまま経過観察／化学療法施行の後、再発した時点で初めて紹介されてくることが多い。これは初回治療の時点での臨床データの収集が不十分になることにもつながり、国内のデータベースを構築するのも困難である。

希少がんでは、診療だけでなく研究においても病理診断の精度も重要な課題となっている。特に肉腫の病理診断は特殊で、この20年組織型の見直しが繰り返し行われてきた。そのため、5年、10年前の肉腫に対する薬物奏功性の研究結果は参考程度の情報ばかりとなっている。研究においては病理診断の確認が実施される必要があり、正確な診断に基づいた薬物奏功の生物学的プロファイリングを行い、その情報の集積を続け、データベースを構築することが必要である。

<希少がん診療の課題>

希少がんはエビデンスが乏しいことから標準薬物療法やガイドラインの整備が十分ではなく、施設間で診療内容にばらつきが存在する。更に、再発を3回も繰り返すとレジメンが枯渇してしまうようなこともあり、治療の余地がない状況になることがある。海外で使用されている薬剤が国内で使用できない場合、保険適応外の薬剤の使用をどう提供するのかという問題も未解決である。分子標的薬などは高価であることから、適応外薬品としての使用もできず、医師主導治験を行うにしても、未承認の高価な薬剤は研究費で購入するのは不可能であり、試験設定でも使用することが困難な状況となっている。

更に希少がんは集学的治療を要するが、希少がん診療の臨床的知識や経験は各医師や各診療科で蓄積されてしまい、診療科間や医師間でその共有が円滑に行われていない現状がある。患者数が少ない希少がんでは、知識や技術の共有のための医療従事者の交流や、多職種カンファレンスを重点的に行うべきではないだろうか。

小児の希少がんにおいては長期フォローアップも問題となっている。小児の希少がんに

関する疫学研究も少ないため、長期フォローに関しては、臨床科ではなく疫学研究センターなどとチームとしてサバイバーコホートの維持が望まれる。

< 専門家育成における課題 >

例えば小児がんの場合、造血器から固形腫瘍、脳腫瘍と幅広い疾患群であるため、診療・研究・開発いずれにおいても成人に比べ専門的な人材が乏しい状況がある。眼科などでは、診療報酬が高くより common な疾患を中心に診療する医療機関が多く、希少がんを診るインセンティブが低いことから、専門家不足となっている。皮膚科でも生死に関わる悪性腫瘍に興味を持つ皮膚科医が少ない傾向にあるため、真のスペシャリストが少ない状況である。そのため、地域を代表する基幹病院、中心施設であっても診療レベルに施設間の格差が大きく、診療が均てん化されていない。

放射線治療科などの臓器横断的な診療科においても同様の問題が存在する。希少がんに対する治療経験を積む機会が少ないため、治療内容やその経過を含めた情報の集積と整備を行い、エビデンスを共有していく必要がある。

外科においても「希少がんに対する外科治療の意義・手術方針の確定」をサポートするエビデンスが不足しているため、手術症例のデータベース化と治療成績など、診療科の枠組みを超えデータを集積し、治療統計を出す必要がある。

治療だけでなく診断においてもこれは問題である。病理診断における専門性、制度の問題は先述の通りであるが、放射線診断についても肉腫（or 肉腫を疑う）診断のできる医師の養成が必要である。例えば婦人科領域では先述の通り、筋腫との診断で治療を進めてしまうことが多くある。これを少しでも減らすには画像診断のレポートでの「肉腫疑います」という警告が重要と考えられる。実際に当院で初回から手術できた患者さんの多くは「MRI を撮ったら肉腫疑いとされた」といって紹介されるパターンが多い。

< 情報提供における課題 >

希少がんにおいては、めずらしい病気をどこで診断して、どこで治療を受けられるかその情報を患者さんが簡単に得られるように、そして得られた情報通りの治療を受けられる環境整備が必要とされている。施設により、できる治療とできない治療があり、新薬開発という面でも他施設で行われている治験情報を知らない場合、円滑に患者の紹介がされないことがある。自施設で治療が行えない際には、すぐに治療できる施設を紹介する体制が必要とされている。

稀ながんは病理診断が難しく、時に専門医の間でも意見が異なる場合がある。そのため、臨床医から治療の内容も含めた相談ができる病理相談外来を展開するのは希少がん患者にとってはニーズが高いのではないだろうか。

また、数の集まらない希少がんは患者会を作ることが難しく、患者さん達が孤独に不安を抱えている状況があるため、アメリカの Patient Like Me のようなインターネットのサ

ービスがあれば、ネット上などで希望する患者さんをマッチすることで、患者会を形成することも可能だ。同じ境遇や同じ障害を持つ患者同意が出会い、相談できる環境が整備されることが期待される。

希少がん対策ワークショップ・報告書作成グループ

- 東 尚弘 国立がん研究センターがん対策情報センターがん政策科学研究部
- 岩本 桃子 国立がん研究センターがん対策情報センターがん政策科学研究部
- 奥山 絢子 国立がん研究センターがん対策情報センターがん政策科学研究部
- 神谷 泉 国立がん研究センターがん対策情報センターがん政策科学研究部
- 今埜 薫 国立がん研究センターがん対策情報センターがん政策科学研究部
- 塚田 庸一郎 東邦大学医療センター大森病院放射線科／
国立がん研究センターがん対策情報センターがん政策科学研究部
- 中村 文明 東京大学医学系研究科公衆衛生学／
国立がん研究センターがん対策情報センターがん政策科学研究部

平成 26 年 3 月 26 日発行

発行：独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターがん政策科学研究部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: (03) 3542-2511 (代) FAX : (03) 5565-2322

