

ガイドラインの基本的事項

1 はじめに

小児およびAYA（Adolescent and young adult）世代のがんに対する集学的治療の中で、放射線治療は重要な局所療法としての役割を担っているが、二次がんを含む長期の有害事象と密接な関係があることが示唆されている。陽子線治療は、その線量分布上の特性により、腫瘍への効果を保ちつつ、正常臓器への線量および照射体積を減らすことで、小児およびAYA世代の患者の成長/発達障害、認知機能低下、内分泌機能障害、妊孕性低下、二次がんなどのリスク軽減が期待されている放射線治療である。

本邦においては、陽子線治療が2016年4月から保険収載された初めての疾患が小児がんであり、成人のがんよりも優先的に保険収載された背景がある。しかし、小児がんという稀少疾患に対して、特殊な放射線治療法が保険収載されたため、本領域について専門性の高い知識と経験を有する医療者は限られていると考えられる。また、小児がんに対する陽子線治療は、施設間の連携を進め広域でセンター化すべき医療であるが、どのような患者に優先的に陽子線治療を勧めるべきかを明らかにした指針も認められない。

そこで、小児がんに対する陽子線治療の特徴とこれまでの治療結果を科学的手法で集積し、関係する医療者および患者家族へわかりやすい形で示すことが重要と考えられたため、日本放射線腫瘍学会および日本小児血液・がん学会から推薦された委員会を組織し、本ガイドラインの作成に至った。

2 ガイドラインの目的と対象

①目的

本ガイドラインの目的は、稀少疾患である小児がんに対する陽子線治療についての科学的データを集積し、示すことである。これらのデータを示すことによって、医療者と患者・家族の情報共有を深め、十分な情報のもとに意思決定するた

めの資料とする。小児がんは、多岐にわたる疾患、病態、患者環境があるため、本ガイドラインの記載内容と異なる診療行為を制限するものではなく、個々の患者の損益を考慮し、最適な治療法の選択が行われることが重要である。

②対象

本ガイドラインは、小児およびAYA世代のがんの診療に携わる医療者を主な対象とするが、医療を受ける患者や家族の医療の理解のための資料としても利用されることを期待している。疾患や治療法に関して、患者・家族と医療者の間の理解を深め、十分な納得のうえに、個々の患者にとって最適な治療が実施されることを期待している。また、医療者の教育に利用されることも想定される。対象とする疾患は、小児およびAYA世代のがんとしたが、クリニカルクエストには小児特有のがんを中心に取り上げることとした。

3 ガイドライン作成の経緯

本ガイドラインは、日本放射線腫瘍学会および日本小児血液・がん学会により、共同で作成されたものである。両学会から推薦された脳腫瘍を含む小児固形腫瘍の診療に携わっている会員による作成委員会を組織した。2016年6月18日に第1回作成会議を行い、委員によりシステムティックレビューのテーマや各疾患におけるクリニカルクエスト（CQ）を決定するとともに、各項目について2名以上の作成担当者を決定した。その際、放射線腫瘍医、小児科腫瘍医、小児脳神経外科医などの複数の専門領域の担当者を、各項目にバランスよく配置した。すなわち、単一の専門領域の担当者のみでの作業にならないように、委員を配置した。

4 ガイドライン作成方法

①作成形式

本ガイドラインは、小児がんと陽子線治療についての総論部分と、代表的疾患に特化した各論部分から構成した。

総論部分では、小児がんの特徴、陽子線治療の特徴、小児がんに関し陽子線治療を実施するうえでの問題点などを記載した。また、陽子線治療の利点と考えられる線量分布の改善、二次がん発症率の低減について、システムティックレビューの

手法を用いて論文を抽出し、その結果を提示した。陽子線治療では、費用対効果について疑問を持つ医療者も多いと考えられたため、同様にシステマティックレビューの手法を用いてその結果を提示した。これらの総論部分のシステマティックレビューは、臨床的アウトカムに基づく解析ではないため、エビデンスレベルの等級および推奨の強さを明示しなかった。

各論部分は、脳腫瘍を含む代表的小児固形がんを対象とした陽子線治療の研究状況について、CQを設定し、システマティックレビューを実施した。Mindsからの提言¹⁾では、稀少疾患などのエビデンスが少ない領域での診療ガイドラインの作成にあたっては、バイアスリスクの評価などに努力を傾けず、全体としてどこまでのエビデンスが得られているかについて、定性的なシステマティックレビューを行う方法が提案されている。各論部分では、CQごとに行われた定性的システマティックレビューをもとに、CQに対する全体的なエビデンスレベルの評価を行い、ガイドライン作成委員会における合議により推奨の程度を決定した。

②文献検索

各CQについて2名以上のシステマティックレビュー担当者が決定された。CQごとに文献検索式が決定され、文献データベースであるPubMedを用いて検索式を用いて文献検索が行われた。検索式から得られた文献の表題と抄録内容から、2名以上の担当者が独立して一次文献選択を実施した。1名の担当者のみで抽出された文献は再評価が行われ、担当者間で協議し最終的に統一された一次選択文献が決定された。その後、一次選択文献の本文の内容を検討し、二次選択文献が決定され、回答を作成する資料とした。

③エビデンスレベルの等級と推奨の強さの決定

本ガイドラインでは、個々の文献のエビデンスレベルの評価は実施せず、患者にとっての重要なアウトカム（生存、有害事象、QOLなど）に対して、エビデンス総体に基づいてエビデンスレベルの等級を決定した。評価基準は、Minds2014の指針²⁾に基づき4段階評価とした。

エビデンスレベルの等級

- A（強）：効果の推定値に強く確信がある。
- B（中）：効果の推定値に中等度の確信がある。
- C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である。
- D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない。

本ガイドラインで扱う疾患は、小児疾患であるという特殊性とその稀少性のため、陽子線治療とX線治療とのランダム化比較試験は存在せず、また、倫理的・社会的側面から今後も行われる可能性は低いと考えられる。このため、エビデンスの評価は、研究デザインを尊重した評価ではあるが、研究デザインによる評価の限界性を考慮し、Minds2014の指針²⁾をもとにエビデンスレベルを判断した。

また、等級を下げる要因として挙げられたのは、①バイアスリスク、②非直接性、③非一貫性、④不精確、⑤出版（報告）バイアス、等級を上げる要因として、①介入による大きな効果、②容量—反応勾配、③可能性のある交絡因子による効果の減弱、について会議で議論した後に等級を決定した。

推奨の強さについては、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスレベル、益と害のバランス、患者の価値観や希望、負担、およびコストや資源を考慮し総合的に判断すべきであるが、小児腫瘍という疾患特異性を考慮して、特に有害事象を重要視して推奨の強さを決定した。

推奨の強さは、基本的に4つのカテゴリー（強く推奨、弱く推奨、弱く推奨しない、強く推奨しない）のいずれかに決定した。推奨の強さを決められないときは「なし」を選択することとした。

委員による推奨決定会議にて、システマティックレビューの結果と推奨文案が提示され、文言の訂正と推奨の程度を合議した後に、アウトカム全般にわたる全体的なエビデンスレベルの等級および推奨の強さを委員の挙手により決定した。一度目の挙手で2/3を超えた場合は決定とするが、満たなかった場合は、再度議論した後に挙手を行い、1/2を超える場合に決定とした。結論に至らない場合には、無記名投票も想定していたが、最終的に実施されたCQはなかった。

推奨会議

- 小児・AYA世代の陽子線治療ガイドライン第3回委員会
(2017年7月15日, 於 フクラシア東京ステーション)
- 小児・AYA世代の陽子線治療ガイドライン第4回委員会
(2018年4月13日, 於 TKPガーデンシティ PREMIUM横浜ランドマークタワー)

5 ガイドラインの外部評価とパブリックコメント

本ガイドラインは、日本放射線腫瘍学会および日本小児血液・がん学会により、共同で作成されたものであるが、代表的疾患として、脳腫瘍および骨軟部腫瘍を含むため、両学会のガイドライン委員会とともに、日本脳神経外科学会、および日本整形外科学会から外部評価を受けた。また、日本放射線腫瘍学会では2018年7月20日から8月15日の間、日本小児血液・がん学会では2018年8月4日から8月10日の間、学会のホームページを通じて、学会会員および患者、市民から意見公募が行われた。これらの外部評価による意見をもとに最終稿が作成され、日本放射線腫瘍学会および日本小児血液・がん学会の承認を経て発刊に至った。

6 ガイドラインの公開と改訂

本ガイドラインは出版1年後、日本放射線腫瘍学会、日本小児血液・がん学会のホームページに公開予定とする。改訂は5年後に行う予定である。推奨が大きく変更になるような研究成果が公表された時には、そのつど改訂を検討する。

7 資金と利益相反

本ガイドラインの作成のため、公益財団法人がんの子供を守る会による研究助成を受けた。また、国立研究法人日本医療研究開発機構における革新的がん医療実用化研究事業「小児がん、AYA世代のがんの標準的治療法の開発に関する臨床研究（領域6-1）」研究開発課題名：小児およびAYA世代の横紋筋肉腫およびユーイング肉腫患者に対するリスク層別化臨床試験実施による標準的治療法の開

発（研究代表者，細井創）による研究助成を受けた。

日本放射線腫瘍学会の利益相反に関する指針に従って，作成委員，専門委員，実務協力者について利益相反の申告を得たので下記に示す。ただし，本ガイドラインの作成は，医療および関連領域の専門家が，科学的に公平な立場で実施したものであり，特定の団体や医薬品，医療用装置等との利害関係により影響を受けたものではない。

①経済的COI

1. 役員・顧問職：なし
2. 株：なし
3. 会議出席・講演料など：なし
4. 原稿料など：なし
5. 研究費：味の素株式会社，株式会社日立製作所，立山マシン株式会社
6. 奨学（奨励）寄附金：大塚製薬株式会社，バイエル薬品株式会社，ファイザー株式会社，サノフィ株式会社
7. 寄附講座への所属：なし
8. その他の報酬：旭化成ファーマ，デロイト・トーマツ・コンサルティング，武田薬品工業，アステラス・アムジェン・バイオフーマ

②アカデミックCOI

1. 自らの学術論文を引用している。
 - SR-3 費用対効果：（文献9）藤 浩
 - CQ-2 上衣腫：（文献2）水本齊志，山本哲哉，櫻井英幸
 - CQ-5 横紋筋肉腫：（文献8）福島 敬，櫻井英幸
 - CQ-6 神経芽腫：（文献1）藤 浩，石田裕二，（文献5）水本齊志，福島 敬，櫻井英幸
2. 所属機関は粒子線治療施設である。

櫻井英幸，秋元哲夫，石田裕二，岩田宏満，大島淳二郎，河村淳史，小阪嘉之，副島俊典，出水祐介，中尾朋平，橋本孝之，原田英幸，福島 敬，細野亜古，水本齊志，茂木 厚，松村 明，高橋 満，斉藤 高，鈴木涼子，福島紘子

参考文献

- 1) Mindsからの提言 希少疾患など，エビデンスが少ない領域での診療ガイドライン作成。
<http://minds4.jcqhcc.or.jp/minds/guideline/pdf/Proposal2.pdf>
(公益財団法人日本医療機能評価機構ウェブサイト，2016年7月12日掲載)
- 2) 福井次矢，山口直人（監），森實敏夫，吉田雅博，小島原典子（編）：Minds診療ガイドライン作成の手引き2014，日本医療機能評価機構，医学書院，2014