

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

小児期に発症する遺伝性腫瘍の診療ガイドラインの整備に関する研究
/ガイドラインの作成指導

研究分担者 濱島ちさと 国立がん研究センター検診研究部室長

研究要旨

本研究では、国際標準のガイドライン(GL)作成方法をベースとして、希少疾患のGL作成方法を確立するため、Li-Fraumeni症候群の診断とサーベイランスに関する診療GLを作成する。このため、小児がん専門医や遺伝子カウンセラーへのヒアリングを行い、Systematic Reviewに用いる小児がん患者と患者家族を対象としたAnalytic Framework (AF)に対応するClinical Questionを作成した。このAFに基づき文献レビューを開始した。

A. 研究目的

小児遺伝性腫瘍は、生涯にわたるがん発症のリスクがあり、その疾病負担は極めて大きい。しかし、罹患率は低く、科学的根拠が乏しいことから、専門家の意見や経験に基づく医療が提供されてきた。近年、米国で専門家の意見を集約し、その成果をまとめた結果が公表されたが、エビデンスレポートとしても科学的根拠の評価は不十分である。

希少疾患は罹患率が低く、評価研究の実施が困難な希少疾患の科学的根拠は不十分であり、ガイドライン(GL)作成は進んでいない。しかし、診療GLの普及に伴い、希少疾患についても科学的根拠に基づくGLの必要性が認識されつつある。小児遺伝性腫瘍についても、その重要性から、科学的根拠のみならず多面的視野からの診療GL作成が検討され始めている。

我が国においても遺伝子検査の普及に伴い、リスクとなる遺伝子は発見される機会が増加しているが、その後の経過観察には必ずしも統一見解はなく、各専門家の判断に委ねられている。特に、小児遺伝性腫瘍は、我が国において罹患率が低く、学会ではGL作成の優先順位が低い。しかし、小児遺伝性腫瘍の経過観察は、小児期のみならず成人以降にも継続するために、小児科のみならず横断的な診療GLを作成が必要である。さらに、長期に渡る経過観察を可能とする経済的支援のため医療経済学的検討も求められている。こうした状況にあって、小児遺伝性腫瘍の診療GLの作成することにより、診断・サーベイランスの標準化とともに、小児科以外の関連の専門科との連携・協調を進めることができる。また、科学的根拠に基づくGLに基づく医療を提供し、次なる研究課題を提示することは、今後の小児遺伝性腫瘍の医療の展開の基盤となりうる。

そこで、本研究では、国際標準のGL作成方法をベースとして、専門家の意見や我が国における疾病負担、不利益、社会的経済的要因、患者の価値観(value)に配慮した希少疾患のGL作成方法を確立し、小児遺伝性腫瘍への適応を目的とする。

B. 研究方法

国際標準のGL作成方法をベースとして、希少疾患のGL作成方法を確立するため、遺伝性腫瘍のプロトタイプであるLi-Fraumeni症候群(LFS)の診断とサーベイランスに関する診療GLの作成から開始する。

- 1) LFSを対象として、Systematic Review (SR)を行う。その準備として、LFSの遺伝学的検査、サーベイランスに至る流れ図Analytic Framework (AF)を作成し、各段階におけるClinical Question (CQ)を設定する。
- 2) PubMedを始めとする複数の検索エンジンを用いて、CQに対応する文献を検索し、2段階レビュー(Abstract、本文)を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は文献レビューに基づく検討であり、個人情報を取り扱っていない。

C. 研究結果

- 1) SRを行うため、小児がん専門医や遺伝子カウンセラーへのヒアリングを行い、小児がん患者と患者家族を対象としたAFに対応するCQを作成した(図1、図2)。AFに基づき、文献レビューを開始した。また、サーベイランスの判断基準となる、LFSにおけるがん種別の発症率については、AF外のCQとして、検討することとした(表1)。
- 2) CQに対応してSRを開始した。

D. 考察

我が国においても遺伝子検査の普及に伴い、リスクとなる遺伝子は発見される機会が増加しているが、その後の経過観察には必ずしも統一見解はなく、各専門家の判断に委ねられている。特に、小児遺伝性腫瘍は、我が国において罹患率が低く、学会では診療GL作成の優先順位が低い。しかし、小児遺伝性腫瘍の経過観察は、小児期のみならず成人以降にも継続するため、小児科のみならず横断的な診療GLの作成が必要である。さらに、長期に渡る経過観察を可能とする経済的支援のため医療経済学的検討も求められている。

小児遺伝性腫瘍の診療GLを作成することにより、診断・サーベイランスの標準化とともに、小児科以外の関連の専門科との連携・協調を進めることができる。また、科学的根拠に基づくGLに基づく医療を提供し、次なる研究課題を提示することは、今後の小児遺伝性腫瘍の医療の展開の基盤となりうる。

小児遺伝性腫瘍については、これまで科学的根拠に基づくGLは作成されていない。また、小児疾患全体から見ても、罹患率が低く、科学的根拠も乏しいことから、学術団体が作成する診療GLでは優先度も高くない。しかし、生涯にわたる疾病負担が極めて大きい小児遺伝性腫瘍は、医療保険の枠組みを超えた継続的支援が求められている。

本研究では、国際標準に基づくSRに基づき、小児遺伝性腫瘍の科学的根拠を評価し、専門家の意見と調整しつつ、小児遺伝性腫瘍サーベイランスの利益と不利益を検討する。さらに、社会的経済的要因、患者の価値観(value)を含め、多面的視野を考慮する。この成果は、これまでの単なる専門家偏重の意見集約から、科学的根拠と専門家の意見の両者を勘案し、さらに患者の視点を加えることで、現段階でベストアベイラブルな医療を提示することができる。さらに、医療経済学的検討を行い、現在、医療保険でカバーされていないサーベイランスの保険適応の可否を検討することで、小児遺伝性腫瘍患者への継続支援の根拠とそれに要する費用負担を明確にする。

最終的には、小児遺伝性腫瘍の医療の質改善に向けて、その政策決定プロセスを明確にすることにより、希少疾患への継続的支援の必然性を明らかにし、遺伝性小児がんの医療サービス改善とQuality of Lifeの向上を目指す。

E. 結論

本研究では、国際標準のGL作成方法をベースとして、希少疾患のGL作成方法を確立

するため、LFSの診断とサーベイランスに関する診療GLを作成する。このため、小児がん専門医や遺伝子カウンセラーへのヒアリングを行い、SRに用いる小児がん患者と患者家族を対象としたAFと対応するCQを作成した。AFに基づき、文献レビューを開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sano H, Goto R, Hamashima C: Does lack of resources impair access to breast and cervical cancer screening in Japan? PLoS ONE. 12(7):e0180819. (2017.7.13)
- 2) Hamashima C, Narisawa R, Ogoshi K, Kato T, Fujita K: Optimal interval of endoscopic screening based on stage distributions of detected gastric cancers. BMC Cancer. 17:740, (2017.11.9.)
- 3) Hamashima C, Sano H: Association between age factors and strategies for promoting participation in gastric and colorectal cancer screenings. BMC Cancer. 18:345, (2018.03.27.)
- 4) Hosono S, Terasawa T, Katayama T, Sasaki S, Hoshi K, Hamashima C: Frequency of unsatisfactory cervical cytology smears in cancer screening of Japanese woman: A systematic review and meta-analysis. Cancer Science. (2018.03.31.) doi: 10.1111/cas.13549
- 5) Hamashima C: Cancer screening guidelines and policy making: 15 years of experience in cancer screening guideline development in Japan. Jpn J Clin Oncol. 48(3):278-286 (2018.1.5.) doi: 10.1093/jjco/hyx190.

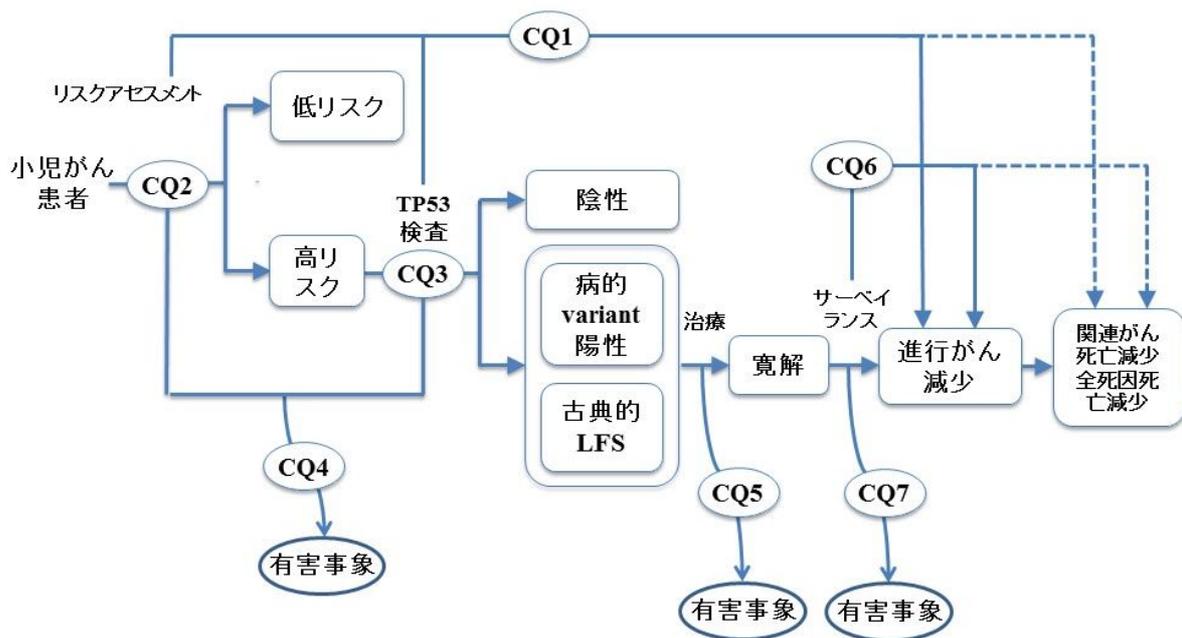
2. 学会発表 なし

- 1) Hamashima C: Quality assurance of evidence-based gastric cancer screening in Japanese communities. The Cancer and Primary Care Research International Network. (2017.4.19) Edinburgh, England
- 2) Hamashima C: Oversupply of CT and MRI equipment, but undersupply of mammography equipment in Japan. In International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 22nd Annual International Meeting. (2017.5.23.) Boston, USA
- 3) Hamashima C, Goto R: Potential cap

- acity of endoscopic screening for gastric cancer in Japan. International Cancer Screening Network 2017. (2017.6.20.) Bethesda, USA
- 4) Hamashima C, Shabana M, Osaki Y, Okada K: Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening: 6-years follow-up of a population-based cohort study. International Cancer Screening Network 2017. (2017.6.20.) Bethesda, USA
 - 5) Hamashima C, Narisawa R: Overdiagnosis on endoscopic screening for gastric cancer in Japan. International Cancer Screening Network 2017. (2017.6.20.) Bethesda, USA.
 - 6) Hamashima C: Potential capacity of endoscopic screening for gastric cancer in Japan. 12th World Congress of the International Health Economics Association. (2017.7.7-11.) Boston, USA
 - 7) Hamashima C: Rapid dissemination of *H. pylori* eradication for chronic gastritis among asymptomatic people. 5th International Preventing Overdiagnosis Conference. (2017.8.17) Quebec, Canada.
 - 8) Hamashima C: The policy of HPV Vaccine in Japan. HPV Vaccine and Cervical Cancer Prevention Control Forum. (2017.9.9) Tainan, Taiwan.
 - 9) Hamashima C: ROC analysis of prediction for gastric cancer development using serum pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody tests. 2017 Global Evidence Summit. (2017.9.13-16), Cape Town, South Africa
 - 10) Hamashima C: Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening based on a population-based cohort study. 2017 Global Evidence Summit. (2017.9.13-16), Cape Town, South Africa
 - 11) Hamashima C: Screening Strategies for NCDs in Japan: New screening system for gastric cancer screening. 2017 Global Health Forum in Taiwan. (2017.10.22.), Taipei, Taiwan
 - 12) Hamashima C: Optimal interval of endoscopic screening based on stage distribution of detected gastric cancer. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 20th Annual European Congress. (2017.11.6.), Glasgow, Scotland
 - 13) 濱島ちさと: Gastric cancer screening: Current issues and future perspective. 教育講演3「胃癌の予防と検診：現状と展望」、第90回日本胃癌学会総会 (2018.3.8)、東京
3. 知的財産権の出願・登録状況
 1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし

図1 Analytic Framework: 小児がん患者 (A)

Analytic Framework: 小児がん患者 (A)

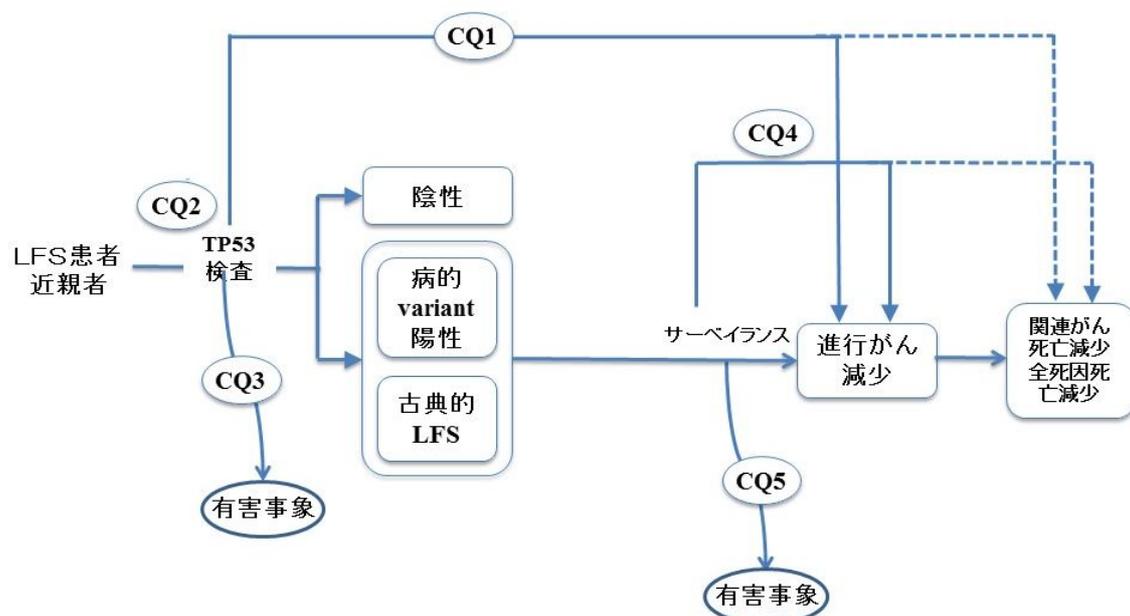


Clinical Questions

- CQ1. 小児がん患者にLFSスクリーニング（リスクアセスメント、TP53）を行うことにより、進行がん罹患率（がん死亡率・全死因死亡率）を減らせるか
- CQ2. 小児がん患者にリスクアセスメント(Chompret基準など)を行うことにより、LFSリスクを識別できるか
- CQ3. 小児がん患者にTP53検査を行うことにより、LFS関連がん発症を予測できるか（感度・特異度・発見率・相対リスクなど）
- CQ3_1. 病的variant別にLFS関連がん発症を予測できるか（発見率・相対リスクなど）
- CQ3_2. 発症するがんを予測できるか（発見率・相対リスクなど）
- CQ3_3. がん発症年齢を予測できるか（発見率・相対リスクなど）
- CQ4. 小児がん患者に遺伝子スクリーニング（リスクアセスメント、TP53）による有害事象はあるか（偽陰性・偽陽性、心理的不安）
- CQ5. 治療の有害事象
- CQ5_1. 放射線療法により二次がんの発症が増えるか
- CQ5_2. 特定の抗がん剤（エトポシド、アルキル化剤など）により二次がんの発症が増えるか
- CQ6. 小児がん寛解した患者を対象としたサーベイランスを行うことにより、全部位あるいは特定部位進行がん罹患率（全がん死亡率・特定部位がん死亡率・全死因死亡率）を減らせるか）
- CQ7. 小児がん寛解した患者を対象としたサーベイランスによる有害事象はあるか（偽陰性、偽陽性、過剰診断、心理的不安）

図2 Analytic Framework: LSF患者近親者(B)

Analytic Framework: LSF患者近親者(B)



Clinical Questions

- CQ1. LSF 患者近親者にLSFスクリーニング (TP53) を行うことにより、進行がん罹患率 (がん死亡率・全死因死亡率) を減らせるか
- CQ2. LSF 患者近親者にTP53検査を行うことにより、LSF関連がん発症を予測できるか (感度・特異度・発見率・相対リスクなど)
 CQ2_1. 病的variant別にLSF関連がん発症を予測できるか (発見率・相対リスクなど)
 CQ2_2. 発症するがんを予測できるか (発見率・相対リスクなど)
 CQ2_3. CQ2_3. がん発症年齢を予測できるか (発見率・相対リスクなど)
- CQ3. LSF 患者近親者にTP53検査を行うことによる有害事象はあるか (偽陰性・偽陽性、心理的不安)
- CQ4. TP53検査陽性のLSF 患者近親者にサーベイランスを行うことにより、全部位あるいは特定部位進行がん罹患率 (全がん死亡率・特定部位がん死亡率・全死因死亡率) を減らせるか
- CQ5. TP53検査陽性のLSF 患者近親者にサーベイランスによる有害事象はあるか (偽陰性、偽陽性、過剰診断、心理的不安)

表1. 番外のClinical Questions

LSF 患者からがん発症例
 1) がんの種類
 2) がん罹患率
 3) がん発症時期

研究方法
 1) 介入なし
 2) 前向き：コホート、ケースシリーズ
 2) 前向き：コホート、ケースシリーズ