

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 帝京大学医療技術部看護学科教授

研究要旨

我が国におけるリー・フラウメニ症候群（LFS）のサーベイランスシステムの構築のために、診断・がん発症予測・サーベイランスの有効性に関するシステムティック・レビューを行い、エビデンスレポートを作成した。さらに、ガイドライン作成の可能性や評価研究の方向性を検討した。

A. 研究目的

リー・フラウメニ症候群(Li-Fraumeni syndrome, LFS)小児遺伝性腫瘍は、は乳がん、骨・軟部肉腫、副腎皮質がん、脳腫瘍といったコア腫瘍の他、多岐にわたるがん種の高い発症リスクを有する遺伝性腫瘍症候群である。TP53が唯一責任遺伝子として知られ、浸透率の高い常染色体優性遺伝形式をとる。LFS関連がんは小児期あるいは若年成人期に発症することが多く、同時性・異時性に重複がんが高頻度に発症する。本疾患の有病率に関しては確実なデータはないが、英国の地域がん登録からの30歳以下の若年乳がんのコホートで、2~3%にTP53病的バリエーションが認められたとするデータから、5,000人に1人の発症を推計した報告がある。一方で、近年がん遺伝子パネル検査などにおいて二次的所見としてTP53病的バリエーションを有する例もしばしば認められる。

LFSについて、諸外国ではサーベイランスプログラムの検討が始まっている。一方、我が国では一定数の患者・家族があるものの、初発がん治療後あるいは家族への経過観察について標準的サーベイランスは確立していない。がんの早期発見および治療関連障害・死亡率低減を目的にTP53病的バリエーション保有者に対するがんサーベイランスの成果が、いくつかの前向き研究において報告されてきており、近年着目されている。特に「トロント・プロトコル」はその代表的なものの一つで、全身MRIや脳MRIを中心とするがんサーベイランスである。American Association for Cancer Researchからはこのプロトコルを改訂したサーベイランスプログラムがコンセンサス・レポートとして報告されている。また、National Comprehensive Cancer Networkも全身MRIを中心とするサーベイランスをガイドラインとして提示している。

現在、本邦においては、本疾患の診療ガイドラインはなく、臨床的対応も一貫した方針は示されていない。LFSは生涯に亘る疾病負担が極めて重いにもかかわらず、希少疾患であるがゆえに、研究が滞りがちであった。しかし、近年、諸外国においてLFSに関連する臨床研究が進んできたことから、我が国においてもサーベイランスの確立が期待されている。そこで、我が国におけるLFSのサーベイランスシステムの構築のために、LFSの診断・がん発症予測・サーベイランスの有効性に関する科学的根拠についてのシステムティック・レビューを行い診療ガイドライン作成の可能性や評価研究の方向性を検討した。

B. 研究方法

LFSのサーベイランスに関する診療ガイドラインを作成するため、システムティック・レビューを行った。

- 1) LFS症候群を対象として、システムティック・レビューを行う。その準備として、LFS症候群の遺伝子検査、サーベイランスに至る流れ図Analytic Frameworkを作成し、各段階におけるクリニカルクエスチョンを設定した。
- 2) PubMedを始めとする複数の検索エンジンを用いて、クリニカルクエスチョンに対応する文献を検索し、2段階レビュー（アブストラクト、本文）を行う。
- 3) 検索結果から得られた研究成果のエビデンスをエビデンスマップやサマリーテーブルにまとめた。さらに、抽出された研究データをもとに再解析を行った。

（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

- Chompret基準では感度・特異度ともに50%を超えていたが、古典的LFS診断基準は特異度が非常に高いものの、感度が50%を下回っていた。Chompret基準は、感度・特異度のバランスがよい。
- TP53病的バリエーション保有者はTP53病的バリエーション非保有者と比較し、がん発症（全がん種を合同）のリスクが高い証拠があった。特定のLFSコア腫瘍（閉経前乳がん、軟部肉腫、骨肉腫、脳腫瘍、副腎皮質がん）ではリスクが高い証拠があったが、それ以外のがん種は有意なリスク上昇を示唆する報告は限られていた。
- がん罹患をアウトカムとしたサーベイランス評価研究は行われていなかった。断面的あるいは短期サーベイランスの結果として、がん発見数、要精検者数を示した研究は、個別研究6件、メタ・アナリシス1件であった。
- がん検出率はおおむね高く、10%を上回る場合も多いが、陽性率にはばらつきがあり、20～30%が最も多い。
- 悪性病変に限定した場合、発見症例の80%以上を捕捉するためのサーベイランスの検査方法は、20歳未満では全身MRIに、脳MRIと腹部超音波を併用することであった。一方、20歳以上では、全身MRIに、脳MRIと乳房MRIを併用することであった。

D. 考察

トロントを始めとして、世界各国でLFSサーベイランスプログラムが検討されつつある。しかし、多くの研究はベースラインの報告に留まっており、プログラムの評価には至っていない。そもそも、LFSの発端者・血縁者に対する計画的な検査の提供と追跡をスクリーニングとするか、サーベイランスとするかも一定でなく、用語も混乱している。

サーベイランスの対象はTP53変異のある者を対象とするところは一致しているが、発端者を原病変経過観察中に対象とするかは研究により異なる。NCI Dictionary of Cancer Termsでは、サーベイランスはハイリスク者を対象とし、疾患の早期発見を目的として定期的な検査を行うとしている。一方、経過観察（follow-up care）は治療が完治されるまで、観察期間内に発症する原病変以外の病変も含む、健康上のすべての課題への対処が含まれている。初期の研究では診療と研究の識別が曖昧であり、サーベイランスと経過観察（follow-up care）が混在している。この結果、研究間の対象者には相違があり、一律の比較や結果

の統合を困難にしている。

現段階では、LFSのサーベイランス研究では悪性病変の検出率や陽性率が報告されている。これらの指標はサーベイランスやスクリーニングの精度を検討する上で第1段階の指標に過ぎず、この結果をもって有効性を判断することはできない。一方、トロント研究では生存率が報告されている。非介入群から介入群へのクロスオーバーという問題もあるが、介入群の成績はlead time bias, length bias, self-selection biasの影響が大きく、サーベイランスの有効性を示す証拠としては不十分である。また、偽陽性については独自の定義を用いている研究もある。サーベイランスの有効性評価を正確に行うためには、疾患特異的な定義ではなく標準的な方法に準拠すべきである。

スクリーニングやサーベイランスの評価の過程は一定のプロセスがある。また、その中で適切なアウトカムを設定し、信頼性の高い研究を行うことが基本である。対象を患者に限定した診療現場からスクリーニングやサーベイランスに拡大するための第1段階となるのは感度・特異度の算出である。感度はサーベイランスの効果（利益）を、特異度は不利益の代替指標となる。両者を正しく算出することで、サーベイランス実施の可否の可能性が予測できる。今後、サーベイランスの有効性を正しく評価するためには、対象と至適基準（ゴールドスタンダード）、検査間隔等を明確にしたうえで、感度・特異度を算出することが必要である。

E. 結論

我が国におけるリー・フラウメニ症候群（LFS）のサーベイランスシステムの構築のために、診断・がん発症予測・サーベイランスの有効性に関するシステムティック・レビューを行い、エビデンスレポートを作成した。さらに、ガイドライン作成の可能性や評価研究の方向性を検討した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamashima C, on behalf of the systematic review group and guideline development group for gastric cancer screening guidelines : Update version of the Japanese guidelines for gastric cancer screening. Jpn J Clin Oncol. 48(7):673-683 (2018).

- 6.8.) doi: 10.1093/jjco/hvy077.
- 2) Lopes G, Stern MC, Temin S, Sharara AI, Cervantes A, Costas-Chavarri A, Engineer R, Hamashima C, Ho GF, Huitzil FD, Moghani MM, Nandakumar G, Shah MA, Teh C, Manjarrez SE, Verjee A, Yantiss R, and Correa MC: Early Detection for colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. *Journal of Global Oncol.* 5: 1-22 (2019.02.25.) doi: 10.1200/JGO.18.00213.
 - 3) Costas-Chavarri A, Nandakumar G, Temin S, Lopes G, Cervantes A, Correa MC, Engineer R, Hamashima C, Ho GF, Huitzil FD, Moghani MM, Sharara AI, Stern MC, Teh C, Vázquez Manjarrez SE, Verjee A, Yantiss R, and Shah MA: Treatment of patients with early-stage colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. *Journal of Global Oncol.* 5: 1-19 (2019.02.25.) doi: 10.1200/JGO.18.00214.
 - 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. *Japan J Clin Oncol.* 48(3):278-286 (2018.1.5.) doi: 10.1093/jjco/hyx190.
2. 学会発表
 - 1) Hamashima C: Systematic review of overdiagnosis in cervical cancer screening: How should we define overdiagnosis in cervical cancer screening? Preventing Overdiagnosis Conference 2018. (2018.8.21) Copenhagen, Denmark
 - 2) Hamashima C, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S: ROC analysis of prediction for gastric cancer development using serum pepsinogen and Helicobacter pylori antibody tests. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Asia Pacific 2018. (2018.9.8-11.) Tokyo, Japan
 - 3) Hamashima C: Overdiagnosis and its excess cost for cancer screening. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Asia Pacific 2018. (2018.9.11.) Tokyo, Japan
 - 4) 濱島ちさと: システマティックレビュー. 国際医薬経済・アウトカム研究学会 (ISPOR) 日本部会第14回学術集会. (2018.12.25)、東京
- H. 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
 3. その他 なし

