

別紙 3

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  
/小児遺伝性腫瘍診療に関する実態調査

研究分担者	中野嘉子	大阪市立大学 ゲノム免疫学 病院講師 /国立がん研究センター特任研究員
研究代表者	熊本忠史	国立がん研究センター中央病院医長
研究分担者	恒松由記子	順天堂大学特任教授
	真部淳	北海道大学小児科 教授
	中川原章	佐賀医療センター好生館 理事長
研究協力者	山崎文登	慶応大学病院小児科 助教/国立がん研究センター外来研究員

研究要旨

小児遺伝性腫瘍についての診療状況や現場のニーズを明らかにすることを目的として、小児血液がん学会認定の専門医研修施設を対象にアンケート調査を行った。82施設（回収率 76.6%）から回答を得た。2017年の1年間での診療された症例数は合計937例であった。遺伝子解析により診断がついてる症例は約30%であり、多くは研究室レベルの解析として行われていた。遺伝子解析やフォローアップの体制が十分ではないこと、未発症者の診察には保険診療で行われないこと、遺伝カウンセリング体制の不足、成人期への移行の問題などが課題として挙げられた。本結果は、今後の診療体制の整備として取り組むべき課題を示唆する重要な資料となる。

A. 研究目的

最近の欧米の研究結果では、小児がん患者の5～10%が生殖細胞系列の変異をもつとされている。小児遺伝性腫瘍には様々な疾患、症候群が含まれ、原因遺伝子やがんの発症のリスクに応じた情報提供、診断、フォローアップが重要である。本邦では、それらの症例数や診療実態に関するデータは殆どなく、医療体制、診療体制は十分に整備されていない中で、その対応は各施設に委ねられているのが現状と推定される。今回は本邦の小児遺伝性腫瘍に関する診療実態や問題点を明らかにすることを目的としてアンケート調査を行った。本研究の成果は、今後、現場のニーズに応じた小児遺伝性腫瘍の医療体制の整備を進める上での有用な根拠、資料となることが期待される。

B. 研究方法

小児血液がん学会の理事長の承認を経て、学会認定の小児血液がん専門医研修施設（107施設）の代表者にメールまたは郵送でアンケートを配布、回収した。

（倫理面への配慮）

本研究は医療機関を対象として、個人情報

報を取り扱わず統計的数値を扱うアンケート調査であるため人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の対象外である。

C. 研究結果（アンケート結果）

82施設（76.6%）から回答を得た。2017年1月から12月に対応した小児遺伝性腫瘍の症例数は937例であった。そのうち451例はがんの既往があり、486例は未発症であった。そのうち、遺伝子解析により確定診断がついている症例は、それぞれ155例（33.9%）、193例（39.7%）であった（図1A,B）。病名が得られた915例の内訳は39疾患で、がん既発症の症例のうち網膜芽細胞腫、神経線維腫症1型、Li-Fraumeni症候群の順に多かった。年齢分布は15歳以上のAYA世代が28%を占めた（図2）。施設毎の1年の症例数（2017年）は10例未満が64%であった。遺伝子解析を施行した場所（複数回答可）は、施設内や大学の研究室が63施設、検査会社に委託が10施設であった。また費用負担に関しては54例が自施設または解析を依頼した研究費であり、患者負担はなし、6例が自費

診療、1例が保険診療（RB遺伝子の解析）であった。

遺伝性腫瘍の診療における課題やニーズに関する自由記載では下記のような意見が挙げられた。

診断体制について 検査可能な施設についての情報が少ない。遺伝学的検査が保険適応でない場合が多いため診断がされていない。（解析するためには）疾患毎に倫理申請が必要で煩雑。遺伝カウンセリングが出来る専門家の不足、人件費の不足。資格取得者はいるが体制が整っていない。

診療体制について 全身評価のために診療科を超えた診療体制の構築が必要。成人以降のトランジションの問題。疾患ごとの専門機関が決まっていない。長期フォローアップする上での適切な検査方法、検査間隔の確立。がん未発症の同胞のフォローについては保険診療の範囲外になる（実際は疑い病名で保険診療対応している）。生殖細胞系列の遺伝子異常の結果をどこに記録、保存するのか、閲覧できる権限をどうするかなどの遺伝カルテの整備がされていない。

その他 患者や家族、医療者に対するゲノム医療や遺伝学に関する教育啓蒙活動が必要。日本にあったガイドラインの作成が求められる。

#### D. 考察

今回のアンケート調査対象は、小児血液学会認定の研修施設に限られたものではあるが、年間に少なくとも1000例近く、診療を要する遺伝性腫瘍の小児・AYAの症例が存在することが明らかになり、現場の課題やニーズについて拾い上げることが出来た。

遺伝学的解析が実施されていた症例は約30%にとどまり、ほとんどの遺伝子については臨床検査体制が整っていないため研究レベルの解析として行われていた。臨床診

断だけでなく遺伝子レベルでの診断をつけることは、類似した表現型をとる場合でも原因遺伝子が異なれば、治療や発がんのリスクが変わる場合があること、家族のサーベイランスにもつながり得るなどのメリットがある。また医療法の改正に伴い遺伝子関連検査については精度管理が求められることから、診断に必要な遺伝子検査についての診療体制の整備も求められる。

また6割以上の施設で年間の症例数が10例未満であり、その疾患は多岐に渡ることから、患者への医療ケアや情報提供のレベルを担保するため、指針等の作成による体制整備が重要であると考えられた。また他科や成人科との連携も求められる。

また遺伝子解析にあたり、インフォームドアセントや代諾者の同意に基づいて行われる小児期においては、それらも十分に考慮した倫理的配慮が必要である。専門家の育成や医療者、社会への啓蒙も重要であろう。

本調査の結果を、論文として公表し、広く共有し、今後の本研究班の取り組みに役立てる。

#### E. 結論

小児遺伝性腫瘍の診療実態と現場のニーズに関するアンケート調査を行った。今回明らかになった点を踏まえた取り組みと、これらの結果を公表することにより、今後の診療体制の整備に役立てる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

学会発表 なし

#### 2. 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 2017年1年間で診療した小児遺伝性腫瘍症例の数の合計数と遺伝子解析により診断がついている症例の割合。がん既発症(A),がん未発症(B)

RB, hereditary retinoblastoma; NF1, neurofibromatosis1; LFS, Li-Fraumeni syndrome; FA, Fanconi anemia; NS, Noonan syndrome; vHL, von Hippel-Lindau syndrome; FAP, familial adenomatous polyposis; RTPS, malignant rhabdoid tumor syndrome; MEN1, multiple endocrine neoplasia; BWS, Beckwith-Wiedemann Syndrome/hemihypertrophy; DBS, Diamond-Blackfan syndrome; MEN2A, multiple endocrine neoplasia 2A; Gorlin syndrome; WT1, Wilms tumor-aniridia-GU anomaly-retardation, WAGR syndrome; DICER1, pleuropulmonary blastoma/Dicer1 syndrome; GATA2, GATA2-associated predisposition to myelodysplasia/AML, NF2, neurofibromatosis type II; Drash Denys-Drash and Frasier syndromes; DKC, dyskeratosis congenita, Sotos, Sotos syndrome; CMMRD, constitutional mismatch repair deficiency; FPDMM, familial platelet disorder with associated myeloid malignancy; LS, Lynch syndrome; nonsyndromic WT, non-syndromic hereditary Wilms tumor; PJS, Peutz-Jeghers syndrome; SGBS, Simpson-Golabi-Behmel syndrome, PAX5, susceptibility to ALL 3; RTS, Rubenstein-Taybi syndrome; AT, ataxia telangiectasia; Bloom, Bloom syndrome; Costello, Costello syndrome; PGL/PCC, hereditary paraganglioma/pheochromocytoma syndrome; MEN2B, multiple endocrine neoplasia 2B; PS, Perlman syndrome; SGS, Schinzel-Giedion syndrome; XP, xeroderma pigmentosum; PTEN, PTEN hamartoma tumor syndrome; RTS, Rubenstein-Taybi syndrome; WAGR, Wilms tumor, aniridia, genitourinary abnormalities, and mental retardation; TRIM37, Mulibrey Nanism; HPPS, hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndrome

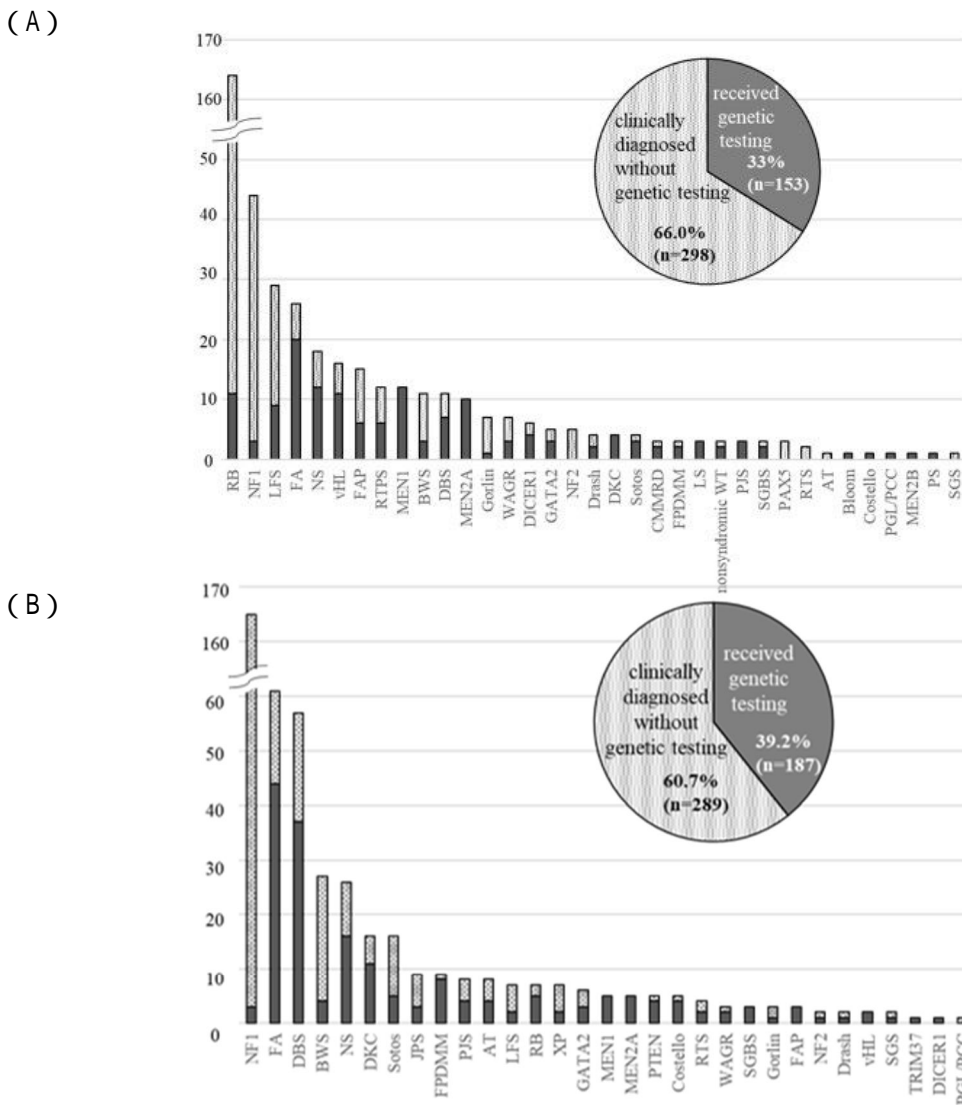
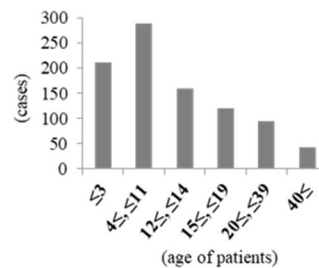


図2 1年間で診療した患者の年齢分布



施設名	
診療科	
回答者のお名前	
E-mail	

※ 連絡先は出来るだけ 2018 年 4 月以降も勤務されている先生にお願い致します。

#### 📌 はじめに

- 1) 本アンケートにおける遺伝子腫瘍とは、別紙のリストに記載されている疾患(Cancer predisposition)をさします。①遺伝子解析により診断されている症例および ②遺伝子解析が行われていなくても臨床診断されている症例(NF1、両側性 RB、など) を含みます。
- 2) 変異 (mutation) という語句は、単なる変化 (change) と disease causing change の両者に使用されうること、さらに mutation が否定的な意味(negative connotation)を含むことから使用しないことが推奨されているため、“病的バリエーション”としました (Hum Mutat 37:564.2016)。
- 3) 質問 #1 には別表の疾患リストに直接ご記入下さい。それ以外については該当箇所の□をクリックしてください (紙の場合はチェックを入れて下さい)。
- 4) アンケート〆切：2018 年 4 月 30 日 (これ以降でも回答頂けると有難いです)

#### 📌 遺伝性腫瘍の診療、患者数について

# 1 2017 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日までに、貴科では遺伝性腫瘍の症例の診療 (フォローアップ中も含む) にあたりましたか。

別紙の疾患リスト (excel) の列 F.G.H.I の該当するところに(およその)症例数をご記入下さい。  
疾患名に該当するものがない場合は、Others のところにご記入下さい。

(注 1： 1 家系の複数例の場合は延べ人数でお答えください。例：発端者、兄、妹の場合 3 例とします。)

(注 2： がん未発症の症例も含みます。)

# 2 #1 の症例について年齢別におよその症例数を記入して下さい。

3 歳未満 /就学前	4 歳以上 11 歳 以下 or 小学生	12 歳以上 14 歳 以下 or 中学生	15 歳以上 19 歳 以下 or 高校生	20 歳以上 39 歳 以下	40 歳以上

#3 # 1 のうち、既治療の小児がん患者さんに対して、一般の小児がん患者に対するフォローアップとは異なる対応をされている症例はありますか (新たな腫瘍の早期発見を目的とした画像検査など)。  
ある場合には具体的にご記入下さい。

A なし

B あり ⇒具体的に

#4 #1の既治療の小児がん患者さんのうち、初発時には遺伝性腫瘍を疑わず、治療後のフォローアップ中に（新たながんの発症や、家族内の若年性がんの発症などを契機に）診断された症例はありますか。ある場合は症例数をご記入下さい。

- A なし
- B あり（ \_\_\_\_例）

#5 #1のうち、がん未発症の患者さんに対して、実際にはどのような対応をされていますか。

- A 未発症者の症例がない
- B 定期的な診察を行っている。
- C 定期的な診察と検査を行っている。
- D その他（具体的に \_\_\_\_\_）

#### ✦ 遺伝子解析について

#8 これまで遺伝性腫瘍を疑い生殖細胞系列（germline）の解析を行った症例はありますか。解析はどこで行いましたか。（複数選択可） 可能であれば具体的な解析施設をご記入下さい。

- A 解析を行った症例はない
- B 自施設で施行
- C 検査会社に委託⇒委託先 FALCO SRL その他⇒具体的に
- D 国内の他施設 ⇒具体的に
- E 国外の施設 ⇒具体的に
- F その他 ⇒具体的に

#9 #8でA以外の回答をされた先生のみお答えください。

上記の検査においては、患者さんの費用負担はどうされましたか。（複数選択可）

- A 自費
- B 外部の研究機関に委託し自施設や患者への負担はなかった
- C 貴科の研究費等で施行
- D その他（ \_\_\_\_\_ ）

#10 #8でA以外の回答をされた先生のみお答えください。

上記の検査前や結果について患者や家族への説明はどうされていますか。（複数選択可）

- A 主治医
- B 貴科に所属する遺伝専門医に依頼
- C 遺伝外来（遺伝子診療部等）への紹介 ※家族性腫瘍に特化されている場合はDを選択して下さい
- D 家族性腫瘍外来（あるいは医療チーム等）への紹介
- E その他（ \_\_\_\_\_ ）

# 11, # 12 は、遺伝性腫瘍の小児の診療を円滑に行うため、遺伝子解析が可能な施設のリスト、また、診療におけるコンサルトが可能な施設のリストを作成することを目的とした質問です。

# 11 貴院（貴科及び貴院の他科を含む）で、他院からの患者検体の遺伝子解析が可能な遺伝性腫瘍（あるいは関連する遺伝子）がありますか。ありましたら、科名および、疾患名あるいは遺伝子名をご記入下さい。

なし

次世代シーケンサーなどを用いるため疾患や遺伝子を特定せずに検索が可能。

（診療科名： \_\_\_\_\_ ）

下記について可能。（別表の疾患リストの番号で記入して頂いても構いません）

疾患名 or リストの番号	遺伝子	診療科

【コメント（あればご記入下さい）】

[ \_\_\_\_\_ ]

# 12 貴院（貴科及び貴院の他科を含む）で、他院からのコンサルトに対応可能な遺伝性腫瘍はありますか。ありましたら、科名、及び、疾患名あるいは遺伝子名をご記入下さい。

なし

疾患や遺伝子異常に関わらず、コンサルト可能。 診療科名： \_\_\_\_\_

下記について可能。（別表の疾患リストの番号で記入して頂いても構いません）

疾患名	遺伝子	診療科

【コメント（あればご記入下さい）】

[ \_\_\_\_\_ ]

# 13 貴院において小児（やAYA）の遺伝性腫瘍の診療において困っていること、課題やニーズ等があれば記載して下さい。

【自由記載】

# 14 自施設で小児（やAYAの）がんに対する次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析を施行されていますか。

- A いいえ  
B はい

# 15 は貴施設の実態を伺うものでも、何かを決定することを目的としたものでもありません。差支えなければご自身のお考えをご回答ください。

# 15 現在、クリニカルシーケンスにおける網羅的な解析においては、二次的所見/偶発的所見として、検査前に被験者の疾患からは疑っていなかった生殖細胞系列の病的バリエーションが検出される可能性があります。これらにどう対応するかはクリニカルシーケンスに伴う新たな課題の一つです。

小児がん患者を対象としたクリニカルシーケンスにおいてこのような遺伝子異常が検出された場合、同意や理解がまだ難しい低年齢の小児がん患者への返却についてどう考えられますか。またコメントがありましたらご記入下さい。

- A 基本的には返却した方が良い。  
B 特定の遺伝子については返却した方が良い  
⇒ 特定の遺伝子とは具体的には右記の  
どのような遺伝子を想定されますか。  
C 基本的には返却しない方が良い  
D 代諾者（両親）の意向による。  
E その他（コメント欄にご記入下さい）  
F 分からない。回答できない。

（複数回答可）

- 1) 患者本人のがんの治療方針に影響する。  
2) 小児期発症のがんのリスクが高い。（がんのリスクが高まるのが成人期以降であれば本人の意思が確認できる年齢まで待つ）  
3) 患者本人には直ちに影響しないが家族や兄弟が保因者であった場合に発がんのリスクが高い遺伝子。

【コメント】

- # 14 で A と回答された先生方へのアンケートは以上になります。お忙しい中ご協力有難うございました。
- # 14 で B と回答をされた先生方はお手数ですが、第二部 NGS に関するアンケート調査にもご回答下さい。



Pediatric Cancer susceptibility disorders リスト 参考 Clin Cancer Res. 2017;23(11):e1-e5				列F,G,H,Iに対応する人数をご記入下さい（ゼロの場合は記入不要）。				
疾患番号	Predisposition group	Specific disorders	主な原因遺伝子	(1)がん既発症 (人)	(1)のうち遺伝子解析で 確定診断(人)	(2)がん未発症 (人)	(2)のうち遺伝子解析 で確定診断(人)	何かコメントがあればご記入下さい。
A1	Li-Fraumeni syndrome (LFS)	LFS	TP53					
A2	Neurofibromatosis	Neurofibromatosis type I	NF1					
A3		Neurofibromatosis type II	NF2					
A4		Schwannomatosis	SMARCB1, LZTR1					
A5		Meningioma predisposition	SMARCE1					
B1	Overgrowth syndromes, Wilms tumor	BWS/hemihypertrophy	11p15.5					
B2		Wilms tumor-aniridia-GU anomaly-retardation, WAGR syndrome	11p13					
B3		Denys-Drash and Frasier syndromes	WT1					
B4		Perleman syndrome	DIS3L2					
B5		Mulibrey Nanism	TRIM37					
B6		Bohring-Opiz syndrome	ASXL1					
B7		Simpson-Golabi-Behmel syndrome	GPC3, GPC4					
B8		Non-syndromic hereditary Wilms tumor						
C1	Neural tumor syndromes	Hereditary retinoblastoma	RB1					
C2		Hereditary neuroblastoma	ALK, PHOX2B					
C3		Gorlin syndrome	PTCH1, SUFU					
C4		Malignant rhabdoid tumor syndrome	SMARCB1, SMARCA4					
D1	GI cancer syndromes	Familial adenomatous polyposis	APC, MUTYH					
D2		Juvenile polyposis syndrome	SMAD4, BMPR1A					
D3		Peutz-Jeghers syndrome	STK11					
D4		Lynch syndrome	MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, EPCAM					
D5		Constitutional mismatch repair deficiency, CMMRD	MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, EPCAM					
E1	Neuroendocrine syndromes	Multiple endocrine neoplasia	MEN1					
E2		MEN2A	RET					
E3		MEN2B	RET					
E4		MEN4	CDKN1B					
E5		von Hippel-Lindau	VHL					
E6		Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma syndrome	SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, TMEM127, MAX					
E7		Familial thyroid cancer	RET, NTRK1					
E8		Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome	CDC73					
F1	Leukemia predisposition syndromes	Susceptibility to ALL 3	PAX5					
F2		GATA2-associated predisposition to myelodysplasia/AML	GATA2					
F3		CEBPA-associated predisposition to AML	CEBPA					
F4		Thrombocytopenia, type 5	ETV6					
F5		Familial platelet disorder with associated myeloid malignancy	RUNX1					
F6		Ataxia-pancytopenia syndrome	SAMD9L					
F7		Myelodysplasia, infection, restriction of growth, adrenal hypoplasia, genital phenotypes, and enteropathy: MIRAGE syndrome	SMAD9					
F8		Ataxia telangiectasia	ATM					
G1	DNA instability syndromes	Bloom syndrome	BLM					
G2		Fanconi anemia	FANCA-V, RAD51C					
G3		Xeroderma pigmentosum	XPA, XPC, ERCC2, POLH, DDB2					
G4		Nijmegen breakage syndrome	NBN					
G5		Diamond-Blackfan syndrome	RPS7, -10, -17, -19, -24, -26; RPL5, -11, -19, -35A					
G6		Dyskeratosis congenita	DKC1, TIN2, TERC, TERT, NHP2, NOP10, WRAP53					
G7		Rothmund-Thompson syndrome	RECQL4					
G8		PTEN hamartoma tumor syndrome	PTEN					
G9	Miscellaneous syndromes	Pleuropulmonary blastoma syndrome	DICER1					
G10		Noonan syndrome	PTPN1, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, othes					
G11		Costello syndrome	HRAS					
G12		Sotos syndrome	NSD1					
G13		Weaver syndrome	E2H2					
G14		Rubenstein-Taybi syndrome	CREBBP, EP300					
G15		Schinz-Giedion syndrome	SETBP1					
G16		NKX2-1 syndrome	NKX2-1					
G17		hereditary leiomyomatosis and renal cancer syndrome	FH					
G18		metabolic disorders	L2HGA, FAH					
H1	Others 上記に該当する疾患がない場合							
H2	H以降に直接ご記入下さい。							
H3								

小児がんの症例について次世代シーケンサー(NGS)を用いた解析が行われている施設の先生のみ  
ご回答ください。

Q1 NGSの使用を開始された時期はいつですか。

年から開始。

Q2 これまでのNGS解析症例数をお答えください。可能であれば年齢別をお願い致します。

累積症例数  例 (そのうち16歳未満… 例、16歳以上40歳未満… 例)

Q3 NGSを用いた解析の目的は何ですか？(複数回答可能)

- A 腫瘍の確定診断の補助
- B 分子標的薬の検索
- C 遺伝性腫瘍のスクリーニング、診断
- D 探索的研究
- E その他 ( )

Q4 上記の結果を臨床に用いられていますか。

- A 研究目的で臨床には用いていない
- B 臨床に用いる事もある。あるいは臨床に用いる前提で行っている。

Q6 これまで、何らかの遺伝子異常が検出された症例は何例ありますか。そのうち、診断や治療標  
的など何らかの目的となる所見が得られたのは何例ありますか。

- 陽性例：  例 ⇒ 目的の所見が得られた症例  例。
- 回答できない

Q7 Expert panel など複数の専門家によるディスカッションやミーティングが行なわれています  
か。

- A 行われていない
- B 行われている

Q8 腫瘍検体 (somatic) の異常を検出する目的の解析を行う場合、コントロールとして非腫瘍検  
体の解析 (生殖細胞系列の解析) もされていますか？

- A 腫瘍検体に限定して解析
- B 非腫瘍検体の解析をすることもある

Q9 患者さんへの結果開示についてはどのような方針で行われていますか？

- A 結果開示はしていない。
- B 開示希望がある場合は腫瘍検体の解析結果のみを返却
- C 開示希望がある場合は腫瘍検体および生殖細胞系列の解析結果を返却。

□D その他〔自由記載：〕

Q10 腫瘍検体の異常を検索する目的の解析で、コントロールとして用いた非腫瘍検体（血液、唾液など）から遺伝性腫瘍に関する病的バリエーションが検出された症例はありますか。

□A なし。

□B あり。（\_\_例）

Q11 腫瘍検体のみの解析を行った結果から、（非腫瘍検体は解析していないが）遺伝性腫瘍である可能性が疑われた症例はありますか。

□A なし。

□B あり。（\_\_例）

Q12 NGS を用いた診療や研究における課題やニーズ、あるいは研究班や関連する学会に求めることがあれば記載して下さい。

〔 〕

アンケートは以上になります。お忙しい中ご協力誠に有難うございました。

