

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
/小児遺伝性腫瘍のサーベイランスに関する支援体制整備のためのガイドライン作成方法の検討

研究分担者 濱島ちさと 帝京大学教授
山崎文登 慶應義塾大学助教
寺澤晃彦 藤田医科大学教授
研究協力者 片山貴文 兵庫県立大学教授

研究要旨

リー・フラウメニ症候群(LFS)のサーベイランスの効果と不利益に関するシステマティックレビューを行った。サーベイランスに関する科学的根拠は十分ではなく、利益である有効性は不明だが、不利益は確実に存在する。不利益を最小化するためには複数検査ではなく単独検査によるサーベイランスが望ましい。現段階で検討されている検査方法では、全身MRIが最も可能性が高い。システマティックレビューの成果を踏まえ、我が国におけるLFSサーベイランス評価研究を国際標準に基づいた正しい方法により推進すべきである。

A. 研究目的

リー・フラウメニ症候群(Li-Fraumeni syndrome, LFS)発端者およびその近親者に適切な遺伝カウンセリングを行うと共に、病変の治療のみならず、生殖細胞系列TP53病的バリエントを保持する者(TP53病的バリエント保持者)を対象としたサーベイランスが期待されている。諸外国ではLFSサーベイランスプログラムの検討が始まっており、その成果が順次報告されている。「トロント・プロトコル」はその代表例であり、全身MRIや脳MRIを中心とするがんサーベイランスである。これらの成果を参照し、American Association for Cancer ResearchやNational Comprehensive Cancer Networkでは、全身MRIを中心とするサーベイランスを推奨している。

一方、我が国では一定数の患者・家族があるものの、初発がん治癒後の患者を含むTP53病的バリエント保持者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。しかし、遺伝子パネル検査の保険適用に伴い、今後、LFS診断例が増加する可能性がある。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と不利益に関する科学的根拠についてのシステマティックレビューを行った。

B. 研究方法

LFS症候群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、システマティックレビューを行った。

- 1) LFS症候群を対象として、システマ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(図1)を作成し、各段階における臨床的・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、臨床的・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まとめた。

(倫理面への配慮)

本研究は統計資料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) サーベイランスの有効性

【クリニカル・クエスチョン】 発端者と近親者にサーベイランスを行うことにより、がん罹患率・がん死亡率・全死因死亡率を減らせるか

- サーベイランスの有効性を示す証拠はなく、がん検出率、検査陽性率などの証拠のレベルの低い報告に留まっていた。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なかった。
- サーベイランスの主たる方法は、全身MRIを含む項目の検査、単独・全身MRI検査、腹部超音波検査、PET/CTがあった。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、検査陽性者数を示した研究は、個別研究10件、メタアナリシス1件であった。
- 最も汎用されている方法は全身MRI検査であった。全身MRI検査のがん検出率は10%を上回っているものが多いが、検査陽性率にはばらつきがあり、おおむね20~30%である

2) サーベイランスの不利益

【クリニカル・クエスチョン】 発端者と近親者にサーベイランスによる不利益はあるか

- サーベイランスの不利益には、偽陽性、過剰診断、小児鎮静による有害事象、心理的影響がある。偽陽性率の代替指標である検査陽性率は高く、偽陽性による不利益は確実にある。心理的影響にはサーベイランスに関するポジティブ・ネガティブの両者がある。
- LFSサーベイランスには複数検査の同時併用が行われているが、全身MRIをベースとして検査を増やしても、検査の増加に伴うがんの検出増加よりも低悪性度や良性の腫瘍の検出が増加した。すなわち、複数検査の同時併用は、サーベイランスの不利益を増加させる。

3) サーベイランス評価のまとめ (表1)

- サーベイランスに関する科学的根拠は十分ではなく、利益である有効性は不明だが、不利益は確実に存在する。不利益を最小化

するためには複数検査ではなく単独検査によるサーベイランスが望ましい。現段階で検討されている検査方法では、全身MRIが最も可能性が高い。

- システマティックレビューの成果を踏まえ、我が国におけるLFSサーベイランス評価研究を国際標準に基づいた正しい方法により推進すべきである。

D. 考察

LFSサーベイランスについて、現段階で明確な科学的根拠はない。しかし、一方で、不利益は確実に存在する。

検査方法として主として検討されているのは、全身MRI、乳房MRI、脳MRI、PET/CT、腹部超音波、さらにこれらを併用した複合検査である。複合検査は当然のことながら感度は増加し、特異度が下がる。複合検査を行った4施設の研究から、発見がんの60%は全身MRIにより捕捉されている。他の検査を追加することで検出がんは増加するが、低悪性度や良性病変が増加する。全身MRIの検査陽性率は平均30%だが、全身MRIを含む複数検査の併用法ではさらに検査陽性率は高くなる。各検査の診断能には限界があり、Prevalence screenとIncidence screenでは感度・特異度にほとんど差がない。従って、特異度の低い検査を繰り返すことで、対象者全員が偽陽性を経験し、膨大な追加検査をもたらすことになる。

AACRやNCCNのコンセンサス・レポートでは、多臓器を標的とした複数検査によるサーベイランスが推奨されている。しかし、利益の不明な段階では、不利益を増加させるばかりの複数検査によるサーベイランスは適切ではない。対象や標的病変を限定し、利益と不利益のバランス、それに伴う医療費の観点からサーベイランスの妥当性を検証すべきである。

E. 結論

LFS症候群のサーベイランスに関する科学的根拠は十分ではなく、利益である有効性は不明だが、不利益は確実に存在する。不利益を最小化するためには複数検査ではなく単独検査によるサーベイランスが望ましい。現段階で検討さ

れている検査方法では、全身MRIが最も可能性が高い。システマティックレビューの成果を踏まえ、我が国におけるLFSサーベイランス評価研究を国際標準に基づいた正しい方法により推進すべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 濱島ちさと：胃癌検診のエビデンスと展望、癌検診の展望。臨床雑誌外科。南江堂。81(8):857-860。(2019.7.1)
- 2) Terasawa T, Hamashima C, Kato K, Miyashiro I, Yoshikawa T, Takaku R, Nishida H: Helicobacter pylori eradication treatment for gastric carcinoma prevention in asymptomatic or dyspeptic adults: systematic review and Bayesian meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2019;9(9):e026002. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026002.
- 3) 濱島ちさと：「胃内視鏡検診におけるABCリスク層別化の可能性について」。臨床医に必要な対策型胃内視鏡検診の知識。消化器内視鏡。東京医学社。31(12):1873-1875。(2019.12)

2. 学会発表

分担研究者 濱島ちさと

- 1) Hamashima C: Systematic review of overdiagnosis and cost-effectiveness analysis in cervical cancer screening: How can overdiagnosis be included in cost-effectiveness analysis? International Health Economics

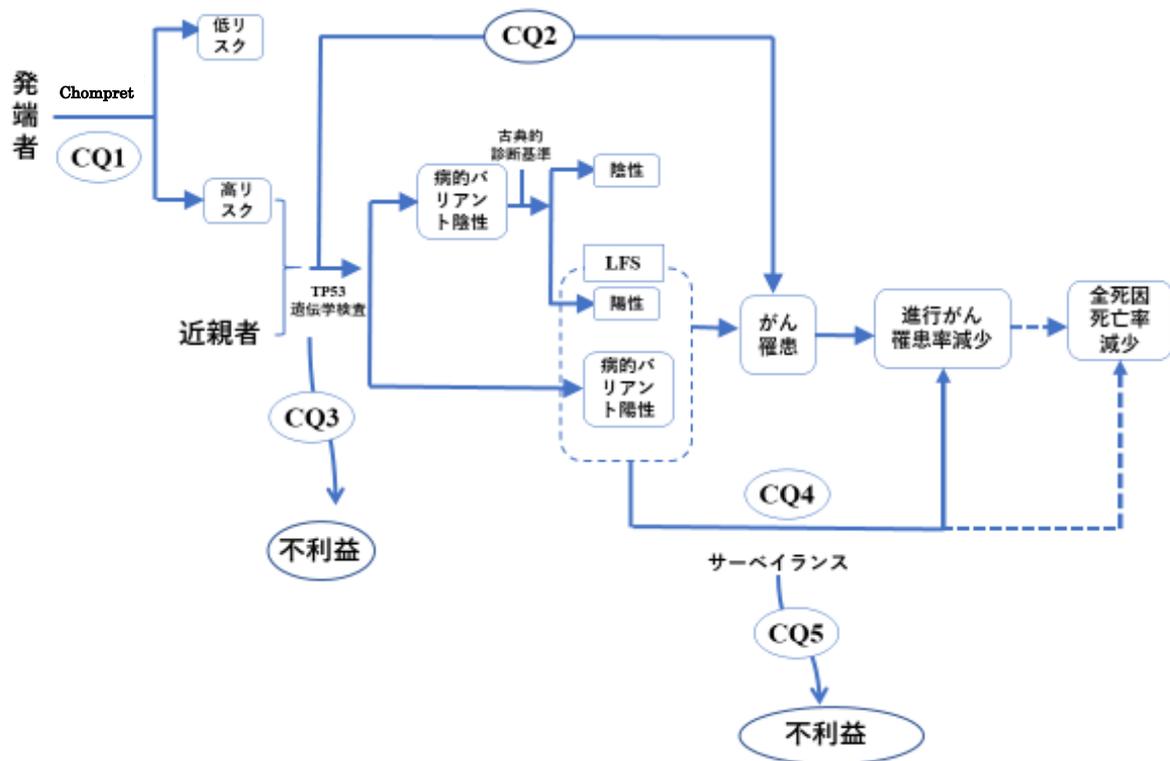
Association. (2019.7.17). Basel, Australia.

- 2) Hamashima C: Cervical Cancer screening Program in Japan. The 11th International Asian Conference on Cancer Screening. (2019.11.19). Khon Kaen, Thailand.
- 3) Hamashima C: A systematic review of cost-effectiveness analysis in cervical cancer screening: How can overdiagnosis be included in cost-effectiveness analysis? Preventing overdiagnosis Conference 2019. (2019.12.5). Sydney, Australia.
- 4) Hamashima C: Should we accept an intensive surveillance for patients with Li-fraumeni syndrome? Preventing overdiagnosis Conference 2019. (2019.12.5). Sydney, Australia.
- 5) Hamashima C: Gastric cancer screening program in Japan. Gastric Cancer Summit 2020. The Stanford Center for Asian Health Research and Education (CARE) and the Stanford Division of Gastroenterology and Hepatology. (2020.3.5) California, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし



- CQ1. Chompret 基準により、発端者と近親者から TP53 病的バリエーション保持者が識別できるか
- CQ2. 発端者と近親者に TP53 遺伝学的検査を行うことにより、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. 発症するがんを予測できるか(発見率・相対リスクなど)
- CQ2_2. がん発症年齢を予測できるか(発見率・相対リスクなど)
- CQ2_3. 病的バリエーション別にごがん発症を予測できるか(発見率・相対リスクなど)
- CQ3. 発端者と近親者に TP53 遺伝学的検査を行う不利益はあるか
- CQ3_1. 偽陰性、偽陽性
- CQ3_2. 心理的影響
- CQ4. 発端者と近親者にサーベイランスを行うことにより、がん罹患率・がん死亡率・全死因死亡率を減らせるか
- CQ4_1. がんに対するサーベイランスの精度は測定できるか (感度・特異度、あるいは代替指標としてがん検出率、検査陽性率、陽性反応率)
- CQ5. 発端者と近親者にサーベイランスによる不利益はあるか
- CQ5_1. 偽陽性
- CQ5_2. 過剰診断
- CQ5_3. 有害事象
- CQ5_4. 心理的影響
- CQ6. 放射線療法より、二次がん発症は増えるか。(AF 上に記載なし)

図 1. LFS の Analytic Framework と対応する臨床的・クエスチョン

表1 LFS サーベイランスの利益と不利益

利益/不利益	多項目検査	全身 MRI	脳 MRI	乳房 MRI	腹部超音波	PET/CT
<u>利益</u>						
全がん 死亡率減少効果	不明	不明	不明	不明	不明 (副腎腫瘍)	不明
進行がん 罹患率減少効果	不明	不明	不明	不明	不明 (副腎腫瘍)	不明
<u>不利益</u>						
偽陽性	あり(最も大きい)	あり	あり	あり	不明(あり)	不明(あり)
過剰診断	不明(あり)	不明(あり)	不明(あり)	不明(あり)	不明(あり)	不明(あり)
有害事象 被ばく	なし	なし	なし	なし	なし	あり
(MRI 鎮静)成人	-	-	-	-	-	-
(MRI 鎮静)小児	あり	あり	あり	-	-	?
心理的影響	あり	あり	あり	あり	あり	不明(あり)

