

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
/Li-Fraumeni症候群診療ガイドラインの作成

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
	中野嘉子	大阪市立大学講師
	服部浩佳	名古屋医療センター室長
	田村智英子	FMC東京クリニック部長
	山崎文登	慶應義塾大学助教
	田代志門	東北大学准教授

研究要旨

ガイドライン作成委員会にて作成したCQに基づいて、文献レビュー委員会がリー・フラウメニ症候群に関する約10,000件の文献のシステマティックレビューを行い、エビデンスを抽出・統合し、エビデンスレポートを作成した。ガイドライン作成委員会はエビデンスレポートに基づき、臨床的疑問に対する推奨、および政策提言を含む「リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン」を作成し、研究分担者・研究協力者およびがんの子どもを守る会による合意形成を投票にて行なった。さらに同ガイドラインは日本小児血液・がん学会と日本遺伝性腫瘍学会のパブリックコメントを経て2019年度第1.0版を作成し成果物とした。

A. 研究目的

リー・フラウメニ症候群(Li-Fraumeni syndrome, LFS)は、生涯にわたり高率にがんを発症する遺伝性腫瘍(症)である。重複がんの発生頻度も高く、長年恐れられてきたが、一方で、がんはあらゆる年齢層に発症し、また、発症するがん種も多岐にわたるため、LFSが背景にあることに気づかれないことも多い。これまでLFSは、がんの既往歴や家族歴などから疑われ、TP53遺伝学的検査を経て診断されてきたが、がんゲノム医療が普及しつつある昨今では、がん遺伝子パネル検査の二次的所見として診断されるケースも増えてきている。しかし本邦におけるLFS診療体制は未整備であり、臨床現場は混乱している。

2016年、米国がん学会(American Association of Cancer Research, AACR)の分科会として開催されたChildhood Cancer Predisposition Workshopでは、LFSを含む遺伝性腫瘍のエキスパートが一堂に会し、Precision geneticsに基づく小児遺伝性腫瘍の至適なサーベイランスとケアの基準を策定し、2017年にClinical Cancer Research誌に17件の論文として報告した¹⁻¹⁷。本邦においてもこれを期に小児期・AYA世代に発症する遺伝性腫瘍の包括的診療体制を構築する必要があると考へ、2017年、厚労科研「小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療体制実装のための研究」班を結成し、LFS診療ガイド

ラインの作成を研究目標の一つとした。

B. 研究方法

1) 臨床的疑問(クリニカル・クエスチョン, clinical question, CQ)の作成
研究班内に、遺伝性腫瘍を専門とする医師・遺伝カウンセラーおよび倫理学者からなる「ガイドライン作成委員会」を結成し、LFSの診断、予防・治療、フォローアップからなる診療行為とCQからなるアナリティック・フレームワークを作成した。LFSの臨床像についてはアナリティック・フレームワーク外にCQを作成した。CQはPICO(P: patients, problem, population, I: interventions, C: comparisons, controls, comparators, O: outcomes)に基づいて原案を作成し、全体会議での議論を経て、同委員会がCQを決定した。

2) システマティック・レビューとエビデンス・レポートの作成
研究班内に、ガイドライン作成委員会とは独立した遺伝性腫瘍を専門としない医師からなる「文献レビュー委員会」を結成した。PubMed、Embase、医中誌Webを用いて文献を検索し、約10,000件の文献をCQごとに分類し、抄録レビュー、さらに全文レビューを行い、評価論文を決定した。さらに、評価論文からエビデンスを抽出・統合し、エビデンス・レポートを作成した。

3) 推奨の作成

研究開始当初エビデンス・レポートに基づいて、ガイドライン作成委員会が、利益・不利益などを評価しCQに対する推奨を作成する予定であったが、エビデンス・レポートの作成過程において、LFSが希少疾患であることから多数例を対象とした報告が少なく、また、研究方法の標準化や再現性の確認がなされている報告も限られており、エビデンスの統合、さらには、利益・不利益の判定が困難なCQが多いことがわかった。このため本診療ガイドラインでは、エビデンス・レポートに極力基づきつつ、随所にエキスパート・オピニオンを採用し推奨とした。推奨への合意の可否は、遺伝性腫瘍を専門とする医師・遺伝カウンセラー、専門ではない医師（小児科医、小児外科医、放射線診断医、整形外科医など）、倫理学者、患者会代表者など多職種からなる研究班員（研究分担者および研究協力者）26名による投票により判定した。投票数は23であった。なお、ガイドライン作成委員会、および、文献レビュー委員会の委員は投票者から除外した。推奨の度合いについてはエキスパートオピニオンを採用したことからこれを特定せず、投票から算出した合意率を記載することとした。

4) 外部評価

「LFS診療ガイドライン」第0.3版は以下の外部評価を受けた。

- ・ 日本小児血液・がん学会のパブリック・コメント
- ・ 日本遺伝性腫瘍学会のパブリック・コメント

なお、本ガイドラインはエキスパート・オピニオンを随所に採用したため、AGREE IIによる評価は困難と判断した。

C. 研究結果

1) CQの作成

以下のCQを作成した

CQ1. 発端者と近親者にChompret基準を行うことにより、TP53病的バリエント保持者を識別できるか

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

CQ2. 1. 発症するがんを予測できるか

CQ2. 2. がん発症年齢を予測できるか

CQ2. 3. 病的バリエント別にがん発症を予測できるか

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制度は予測できるか

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. 放射線療法により、二次がん発症は増えるか

2) システマティック・レビューとエビデンス・レポートの作成

分担研究報告書「ガイドラインの作成指導（濱島ら）」を参照

3) 推奨の作成

ガイドライン作成委員会において、CQを以下のように平易な文章に置換し、推奨を含む「LFS診療ガイドライン」第0.1版を作成した。同委員会にて改訂を加えたのちに、全体会議にて評価を受け第0.2版を作成した。CQと推奨についてガイドライン作成委員会と文献レビュー委員会の委員を除く研究分担者・研究協力者（25名とがんの子どもを守る会）に対して合意の可否について投票を行った。22名と1団体より投票があり、3名は白票とした。合意率を推奨の末尾に記載し、第0.3版とした。

CQ1. LFSを疑いTP53遺伝学的検査^注を実施する基準としてChompret基準は有用か？

推奨：Chompret基準により多くのTP53病的バリエント保持者を検出することが可能であり有用であるが、本基準を満たさないLFS患者も少なくはないため、LFSを疑う基準として本基準のみにとられる必要はない（合意率96%，22/23）。

CQ2. TP53遺伝学的検査を実施する時期は？

推奨：TP53遺伝学的検査はLFSを疑ったら速やかにこれを実施する。ただし、LFS患者を取り巻く環境には様々な倫理的・法的・社会的課題（Ethical, legal, and social issues, ELSI）があり、被検者やその家族とよく話し合った上で実施することが望ましい（合意率96%，22/23）。

CQ3) TP53病的バリエント保持者に対する放射線被ばく・照射は回避すべきか？

推奨：TP53病的バリエント保持者に対する放射線被ばく・照射により二次がんが増加するという疫学上の報告は限定的である。しかし、理論上がん発症を誘発する可能性があり、他に選択肢がある場合は放射線照射を回避することが望ましい（合意率91%，21/23）。

CQ4. *TP53*病的バリエント保持者にはがんサーベイランスを実行すべきか？

推奨：がんサーベイランスを推奨する。ただし、がんサーベイランスの有効性については未だ研究段階にあり、選択肢の一つとして対象者に提示すべきである（合意率96%, 22/23）。

CQ5. がんサーベイランスの対象者は？

推奨：*TP53*生殖細胞系列病的バリエント保持者、および、古典的LFS診断基準を満たす人を対象とする（合意率100%, 23/23）。

CQ6. *TP53*病的バリエント保持者に対するがんサーベイランスの開始時期は？

推奨：LFSと診断したら速やかにがんサーベイランスを開始する。ただし、鎮静を要する小児の検査には呼吸・循環抑制などの有害事象への十分な

配慮が必要である。副腎皮質がんのサーベイランスは小児期から、乳がん、消化管がんは、成人期からサーベイランスを開始する（合意率100%, 23/23）。

4) 外部評価

日本小児血液・がん学会、および、日本遺伝性腫瘍学会にパブリックコメントを公募し、計19のコメントを受理した。ガイドライン作成委員会はこれに基づき「LFS診療ガイドライン」を改訂し、最終版である2019年度第1.0版を作成した。

D. 考察

小児がん患者において、その1-2%が*TP53*病的バリエント保持者と推定される。本邦では年間約2,000人が小児がんを発症するので、このうち20-40人がLFSとして毎年がんを発症することになる。一方、本研究班のアンケート調査では、2017年の1年間に小児がん診療施設で診療を受けていたLFSはわずか36名であり、相当数のLFSが見逃されている可能性がある。あるいは、*TP53*病的バリエント保持者のほとんど全てが生涯に1度はがんになるとされているが、実際の生涯がん発症率はもう少し低いのかもかもしれない。この様にLFSの臨床像は未だ解明されているとは言えない。LFSの臨床像（発症するがん種など）には遺伝子型など分子生物学的影響が示唆されているが、一方で人種差があることもまた示唆されており、本邦におけるLFSの臨床像を明らかにすることが、LFS患者自身の健康管理やがんサーベイランスの簡略化・個別化にもつながる。レジストリなど*TP53*病的バリエント保持者の登録・追跡システムを構築し、適切なフォローアップ・ケアを提供することを前提に、情報を収集・更新し、登録者へ還元、さらには、世界へ情報発信していくことが重要である。LFS患者を取り巻く環境には様々な倫理的・法的・社会的課題（Ethical, legal, and s

ocial issues, ELSI)があり（表5）¹¹⁸、LFSをあえて診断すべきではないとの意見も少なくはない。しかし、ゲノム医療の時代となりつつある現代においてLFSの診断はもはや回避できない。ゲノム医療の有用性は明らかであり、LFSの診断が不利益となつてはならない。LFSの心理的影響はネガティブなものばかりではない。自身の遺伝学的背景を知ること、自身やその子供・親族の健康を守り、また、将来設計に繋げる意欲をもつことができる。我々はこのようなLFS患者の「受け皿」を準備しておかなければならない。海外では遺伝学的検査の正確性を担保した上で、放射線照射やアルキル化剤からの回避、がんサーベイランスなど、がん予防・治療、がん早期発見につながる対処法や、遺伝カウンセリングでの情報更新、心のケアなど、LFSの包括的診療法が着々と策定・構築されつつある。この様な海外動向の下、LFSを診断しない、また、LFSであることを告知しないという選択肢は倫理的にも問題であり、早急に診療体制を整備し、対処しなければならない。

本研究班が実施したシステムティック・レビューでは、がんサーベイランスを実施することにより*TP53*病的バリエント保持者の生命予後が改善するといった証拠は得られなかったが、がんサーベイランスのがん検出率は高く、また、検出されるがんに移転を伴わないものが多いことがわかった。早期がんを発見すること、イコール、がん死亡の減少ではないが、少なくともがんが周囲組織に浸潤する前に、あるいは、転移する前に発見することにより、放射線療法回避などの治療軽減が図られ、治療合併症の軽減、QOLの向上、二次がんの発症予防につながることを示唆される。LFSコア腫瘍である横紋筋肉腫や骨肉腫などの肉腫は発症時の病期が明確に予後を左右することから、がんサーベイランスが生命予後の改善につながりうることを示唆される。がんサーベイランスには偽陽性、過剰診断、鎮静時の有害事象など不利益も多いが、画像診断装置の性能はAI技術の導入などにより飛躍的に向上しつつあり、近未来にはより短時間に、より正確な診断が可能となろう。また、昨今のNext-generation sequencing (NGS)技術の発展は、リキッド・バイオプシーなど分子生物学的検査の精密性を押し上げ、画像検査の補助的検査、あるいは、代替検査として、より簡便に、正確に、早期にがんを発見することにつながりうる。このような将来性を見据え、現時点でできることは、LFS患者が選択することができる診療の一つとして、がんサーベイランスが実行できる診療体制を構築しておくことである。しかし、遺伝学的検査やサーベイランスに要する被検者の経済的負担は膨大であり、公的補助の下で臨床研究を行い、この結果に基づいてLF

S患者、ひいては、遺伝性腫瘍患者の包括的診療体制構築の礎とすべきである。

E. 結論（政策提言）

ゲノム医療の時代においてLFSをはじめとする遺伝性腫瘍の診断は回避できない。遺伝性腫瘍診断の影響は発症者のみならず近親者へも波及する。がん発症の有無に関わらず、遺伝性腫瘍と診断された人がいつでも受けることができる臨床研究を準備し、この結果に基づいて包括的診療体制を整備していく。臨床研究を実施するために、以下を政策提言する。

- 1) 遺伝性腫瘍レジストリの構築
- 2) 遺伝性腫瘍を専門とする遺伝カウンセラーの育成
- 3) TP53をはじめとするがん易罹患性遺伝子の遺伝学的検査、がんサーベイランスに要する費用に対する公的補助

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 熊本忠史. 小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療実装のための研究. 家族性腫瘍. 2019; 19(1); 19-23

2. 学会発表

- 1) 熊本忠史, 中川原章, 恒松由記子, 他. 小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療体制実装のための研究. 第61回日本小児血液・がん学会. 2019年11月. 広島
- 2) 熊本忠史. 家族性腫瘍の取り扱い: Li-Fraumeni症候群. 第25回日本癌治療学会教育セミナー. 2019年11月. 福岡

G. 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