

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されている症例は約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。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知見が得られたため、論文化し、Pediatric Blood & Cancer誌、および、小児科診療誌に投稿し、掲載された。

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されている症例は、それぞれ155例 (33.9%)、193例 (39.7%) であった (図1 A, 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5

4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。長期に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診断することは、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。

本調査の結果を今後の小児遺伝性腫瘍診療体制構築に役立てるため、論文化し公表した。論文はPediatric Blood & Cancer誌、および、小児科診療誌に掲載された。また、日本小児血液・がん学会、日本遺伝カウンセリング学会等で発表した。

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

- 1) Nakano Y, Tsunematsu Y, Yamazaki F, Manabe A, Nakagawara A, Hiyama E, et al. Pediatric patients with cancer predisposition in Japan: Results of a questionnaire survey. *Pediatr Blood Cancer*. 2019:e27937.
- 2) 熊本忠史. 遺伝性腫瘍に対するゲノム医療体制. *小児科診療*. 83巻. 2020年

学会発表

- 1) 熊本忠史. 第60回日本小児血液・がん学会. 平成30年11月14日. 京都
- 2) Kumamoto, T. International Meeting of Cancer Predispositions. 2018. 11. 16. Kyoto
- 3) 熊本忠史. 第122回日本小児科学会. 平成31年2月. 金沢
- 4) 中野嘉子. 第25回日本家族性腫瘍学会. 令和元年7月
- 5) 熊本忠史. 第25回日本癌治療学会教育セミナー. 令和元年10月. 福岡
- 6) 中野嘉子. 第61回日本小児血液・がん学会. 平成31年11月. 広島.

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; 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

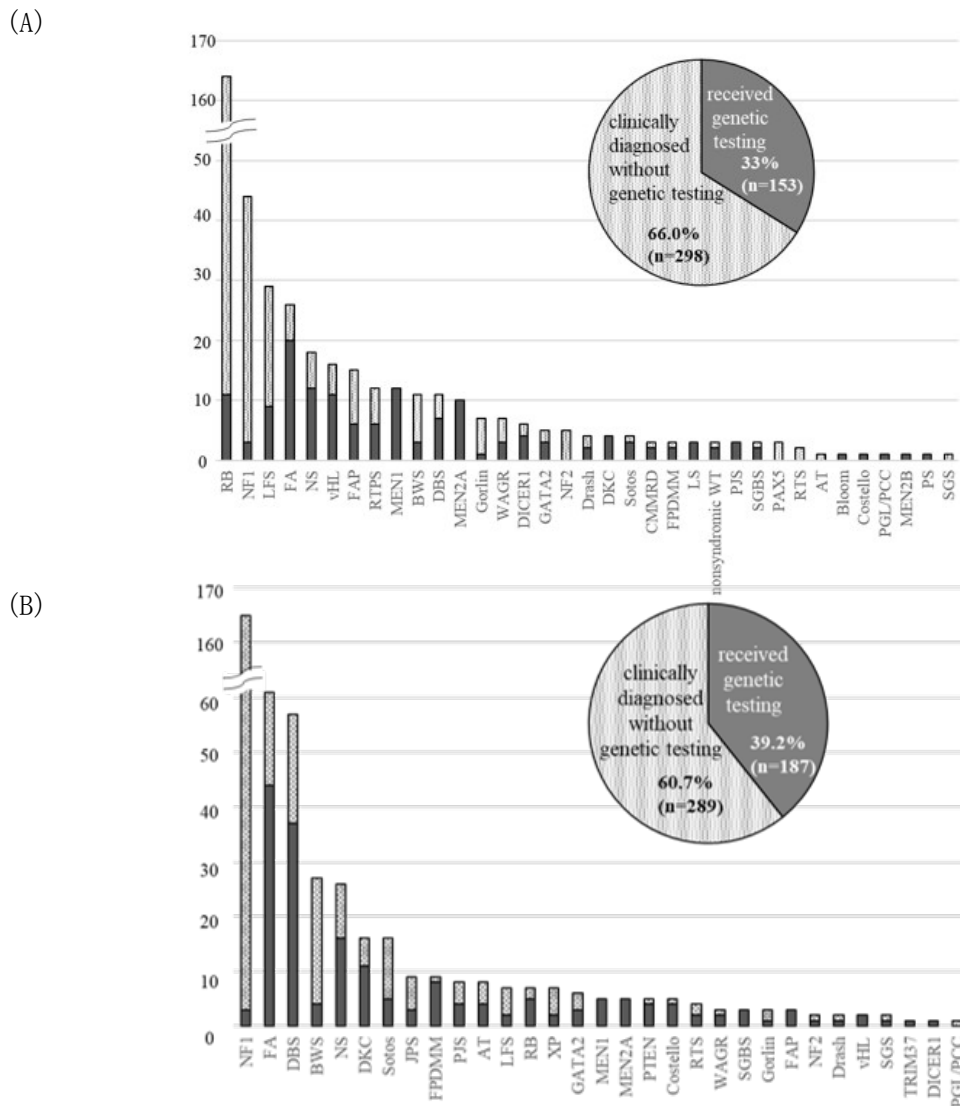


図2 1年間で診療した患者の年齢分布

