

別紙 1

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業

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

総合研究報告書

研究代表者 熊本 忠史

令和2年5月

別紙2

目 次

I. 総合研究報告書 -----	1
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 ----	3
熊本忠史	
(資料)	
1) リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリング -----	9
2) リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングの手引き -----	31
3) リー・フラウメニサーベイランスのためのエビデンス・レポート -----	43
4) リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン -----	217
5) 小児期に発症する遺伝性腫瘍診療ガイドランス -----	247
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	307

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
総括研究報告書

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

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

研究要旨

本研究の目的は、我が国においてがんゲノム医療提供体制を実装するために、特に小児期およびAYA世代に発症する遺伝性腫瘍に焦点を当て、それらを横断的に扱う診療ガイドライン(GL)を整備し、政策として提言することである。これを達成するため、(1)小児に遺伝学的検査を実施する際の小児およびその家族に対する遺伝カウンセリングを横断的に扱ったGL、(2)多岐に渡る遺伝性腫瘍を個別に扱ったGLの整備を主要研究目標とした。(1)はLi-Fraumeni症候群(LFS)患者に対する遺伝カウンセリングの要点をまとめた「リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングの手引き」とLFS患者およびその家族への説明文書「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」を作成した。(2)はLFSに関連する文献のシステマティックレビューからエビデンスレポートを作成し、これに基づいて「リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン」を作成した。一方各小児遺伝性腫瘍については、米国がん学会がClinical Cancer Research誌に公表した、推奨がんサーベイランス法を中心とした小児遺伝性腫瘍のフォローアップとケアの基準に関する17件の論文についてのレビューワークを行い、「小児遺伝性腫瘍診療ガイドライン」を作成した。また、本邦における小児遺伝性腫瘍診療の実態調査を行い論文化した。

研究分担者：

中川原章	佐賀国際重粒子線がん治療財団理事長
恒松由記子	順天堂大学特任教授
金子安比古	埼玉県立がんセンター非常勤医員
鈴木茂伸	国立がん研究センター科長
川井章	国立がん研究センター科長
田尻達郎	京都府立医科大学教授
中野嘉子	大阪市立大学講師
真部淳	聖路加国際病院医長
高木正稔	東京医科歯科大学教授
服部浩佳	名古屋医療センター室長
宮坂実木子	国立成育医療センター医長
野崎太希	聖路加国際大学臨床准教授
滝田順子	京都大学教授
船戸道德	長良医療センター医長
伊藤道哉	東北医科薬科大学准教授
田村智英子	FMC東京クリニック部長
田代志門	国立がん研究センター室長
掛江直子	国立成育医療研究センター室長
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	藤田保健衛生大学

A. 研究目的

我が国においてがんゲノム医療提供体制を実装するために、特に小児期およびAYA世代に発症する遺伝性腫瘍に焦点を当て、それらを横断的に扱う診療ガイドライン(GL)

を整備し、政策として提言することである。これを達成するため、(1)小児に遺伝学的検査を実施する際の小児およびその家族に対する遺伝カウンセリングを横断的に扱ったGL、(2)多岐に渡る遺伝性腫瘍を個別に扱ったGLの整備を主要研究目標とした。

B. 研究方法

(1)小児に遺伝学的検査を実施する際の小児およびその家族に対する遺伝カウンセリングを横断的に扱ったGLの整備：

本邦、および、米国の遺伝カウンセラーの資格を持つ田村を主研究担当者としたLFSグループ(熊本、恒松、中野、田代、掛江、山崎)会議において、LFS患者・家族に対する遺伝カウンセリングで使用するLFSの説明文書、また、医療者用SOPを作成する。国内外の遺伝性腫瘍の指針、研究などを吟味して、遺伝カウンセリングの要点をまとめるとともに、(2)の結果と統合する。

(2)多岐に渡る遺伝性腫瘍を個別に扱ったGLの整備：

(2-1)LFSの診療GLの作成：GL作成のエキスパートである濱島の指導の下、LFS班グループ会議でAnalytic Framework (AF)およびClinical Question (CQ)を作成し、有識者会議(全体会議)での評価を経たのちに、Systematic Review (SR)班(濱島他研究協力者3名)においてSRを行い、Evidence Reportを作成する。これに基づいてCQに対する推奨・GLを作成する。

(2-2) 遺伝性網膜芽細胞腫(RB)のGL作成：LFSのGL作成手順を参考に(RB)班(鈴木、服部、熊本)グループ会議にてAFとCQを作成、SR班によるSRの後に、GLを作成する。

(2-3) 多岐にわたる遺伝性腫瘍のGLの整備：米国がん学会がH29年6、7月にClinical Cancer Research誌に公表した小児期/AYA世代に発症する遺伝性腫瘍の推奨サーベイランス法を中心とした、フォローアップとケアの基準に関する17件の論文のうち15件について、研究協力者を含め26名を担当者として配置し、レビューワークを行い論文文化した。日本小児血液・がん学会でのレビューを経て公表する。

### (3) 遺伝性腫瘍診療の実態調査：

当初の研究項目にはあげなかったが、本邦における小児遺伝性腫瘍診療の実態を明らかにし、今後の研究課題を探索することを目的に、中野、恒松、熊本を主研究担当者として、小児がん診療施設を対象にアンケート調査を行い、結果を論文文化した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は主として公開されている既存の文献・web・データベース等の情報の収集・分析と、内外の有識者からの意見・情報聴取、その他、研究代表者・分担者・協力者のexpert opinionに基づいて、小児ならびにAYA世代の遺伝性腫瘍患者および家族を支援するGLを整備することを目的としており、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針等の医学研究の各種倫理指針等の適用対象外である。

## C. 研究結果

(1) LFSの遺伝カウンセリングの留意事項をまとめた「リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングの手引き」、および、患者およびその家族への説明文書「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」を作成した。後者はがんの子どもを守る会のレビューを受けた。

(2-1) ガイドライン作成班(GL班)によりAFとCQを作成し、SR班にて10,000件を超える文献のSystematic Reviewを行い、Evidenceを抽出・統合したEvidence Report作成した。GL班はこれに基づいて、「リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン」を作成した。CQに対する推奨に対する合意形成は研究分担者・研究協力者による投票にて行い、GLの外部評価は日本小児血液・がん学会および日本遺伝性腫瘍学会のパブリックコメント公募により実施した。

(2-2) (2-1)の作成が遅れたため研究を実施

できなかった。

(2-3) 15件の論文のレビューワークを実施し、有識者会議での評価後、論文文化した。日本小児血液・がん学会でのレビューを受け、「小児遺伝性腫瘍診療ガイドライン」とした。

(3) 中野、恒松、熊本によりアンケート(資料)を作成し、日本小児血液・がん学会理事会の承認を得た上で、同学会112研修施設施設長に対してアンケート用紙をメール配信した。82施設より返信があり、結果を本研究班主催の国際会議'International Meeting of Pediatric Cancer Predispositions'(資料)にて発表し、また、英文雑誌Pediatric Blood & Cancerに投稿し掲載された。

## D. 考察

がんゲノム医療の普及に伴い、クリニカルシークエンスなどの網羅的遺伝学的検査の二次的所見として遺伝性腫瘍と診断される患者の増加が見込まれている。最近の遺伝子パネル検査の報告では小児がん患者の10%弱が遺伝的背景を有することがわかってきている。しかし、本研究で行なった実態調査によると、本邦には遺伝学的検査やがんサーベイランスが保険適用になく、また小児遺伝性腫瘍患者やその家族への遺伝カウンセリング、心理学的ケアなどの指針がないので、遺伝性腫瘍と診断されても、その対応に苦慮していることがわかった。このような現状に対し、本研究班が遺伝性腫瘍のプロトタイプであるLFSを対象に作成した「リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングの手引き」および「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」は遺伝性腫瘍患者への遺伝カウンセリング、心理学的ケアに役立つものと考えられる。

小児遺伝性腫瘍のフォローアップ法として、がんサーベイランスが重要である。米国がん学会では小児期に5%以上の確率でがんを発症する約60種の遺伝性腫瘍について、推奨がんサーベイランス法を策定した。今後、海外ではこれらが小児遺伝性腫瘍のフォローアップ法の基準となることが示唆される。本研究班ではこれらを和訳して紹介する「小児遺伝性腫瘍診療ガイドライン」を作成した。加えてLFSについては、厳密なシステマティックレビューを行なった後に、Evidence Report、さらには、「リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン」を作成した。これらは本邦における小児遺伝性腫瘍の包括的診療体制整備の第一歩として役立つものと考えられる。

各々の小児遺伝性腫瘍は希少疾患である。実態調査では、本邦にはそれぞれの遺伝性腫瘍の専門家は限られており、多くの



施設では少数の遺伝性腫瘍患者を施設独自の方法で診療していることがわかった。今後より良い診療体制を整備するためには、前方視的に遺伝性腫瘍発端者およびその血縁者の遺伝学的情報、および、臨床情報を定期的に収集し、専門家による解析結果を担当医療者や患者にフィードバックすることが可能なシステムの構築が必要である。また、遺伝性腫瘍の基礎医学的研究の拡充も必要である。このような情報の収集先となる患者登録システムや検体保存システムを構築した上で、遺伝学的検査、遺伝カウンセリング、がんサーベイランスを小児遺伝性腫瘍診療の骨格として、前方視的に実行していくことが必要である。

#### E. 結論

LFSの遺伝カウンセリングの留意事項をまとめた「リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングの手引き」、および、LFS患者およびその家族への説明文書「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」を作成した。

診療GLの整備研究では、「小児遺伝性腫瘍診療ガイドランス」および「リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン」を作成した。

本邦における小児遺伝性腫瘍診療の実態を明らかにし、今後の研究課題を探索する目的で、小児がん診療施設に対してアンケート調査を実施し、結果を英語論文にて公表した。

以上の研究は我が国のゲノム医療診療体制を実装するための基盤整備につながる。また、以下を政策提言する。

#### 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端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. 健康危険情報 該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 熊本忠史. 偶発的/二次的所見の展望 Li-Fraumeni症候群を見逃さないために. 医学の歩み. 260巻. 973-976. 2017
- 2) Sano H, Goto R, Hamashima C: Does lack of resources impair access to breast and cervical cancer screening in Japan? PLoS ONE. 12(7):e0180819. (2017.7.13)
- 3) Hamashima C, Narisawa R, Ogoshi K, Kato T, Fujita K: Optimal interval of endoscopic screening based on stage distributions of detected gastric cancers. BMC Cancer. 17:740, (2017.11.9.)
- 4) Hamashima C, Sano H: Association between age factors and strategies for promoting participation in gastric and colorectal cancer screening. BMC Cancer. 18:345, (2018.03.27.)
- 5) 熊本忠史. 遺伝性腫瘍(Li-Fraumeni症候群). 小児内科. 50巻増刊. 640-641. 2018
- 6) 熊本忠史. 遺伝性腫瘍の診断とフォローアップ. 臨床血液. 59巻. 2451-2458. 2018
- 7) Kumamoto T, Aoki Y, Sonoda T, Tamamishi M, Arakawa A, et al. A case of recurrent histiocytic sarcoma with MAP2K1 pathogenic variant treated with the MEK inhibitor trametinib. Int J Hematology. 2018;109:228
- 8) Hamashima C: Cancer screening guidelines and policy making: 15 years of experience in cancer screening guideline development in Japan. Jpn J Clin Oncol. 48(3):278-286 (2018.1.5.) doi: 10.1093/jjco/hyx190.
- 9) 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
- 10) 熊本忠史. 小児がんの素因となる遺伝性腫瘍. がん分子標的治療. 17巻. 25-30. 2019
- 11) 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. 19巻. 19-23. 2019
- 12) 熊本忠史. リー・フラウメニ症候群に対するがんサーベイランス. 日本小児血液・がん学会雑誌. 56巻118-125. 2019
- 13) 服部浩佳. Li-Fraumeni症候群 臨床的側面からみた現況と展望. 癌と化学療法. 46巻. 1103-1108
- 14) 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.
- 15) Lopes G, Stern MC, Temin S, Sharara AI, Cervantes A, Costas-Chavarri A, Engineer R, Hamashima C, Ho G F, Huitzil FD, Moghani MM, Nandakumar G, Shah MA, Teh C, Manjarrez S E, 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.
- 16) Costas-Chavarri A, Nandakumar G, Temin S, Lopes G, Cervantes A, Correa MC, Engineer R, Hamashima C, Ho G F, 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.
- 17) 金子安比古, 春田雅之. WT1 生殖細胞変異型 Wilms 腫瘍患者の晩期障害と治療後長期フォローアップ. *日本小児血液がん学会雑誌*. 2019;56(3):334
- 18) Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, et al. A germline HLTF mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination. *Leukemia*. 2019;33:1773
- 19) 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)
- 20) 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.
- 21) 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)
- 22) 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
2. 学会発表
- 1) 熊本忠史. 第23回日本家族性腫瘍学会学術集会. 平成29年8月4日. 札幌
- 2) Hamashima C: Quality assurance of evidence-based gastric cancer screening in Japanese communities. The Cancer and Primary Care Research International Network. (2017.4.19) Edinburgh, England
- 3) Hamashima C: Oversupply of CT and MRI equipment, but undersupply of mammography equipment in Japan. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 22<sup>nd</sup> Annual International Meeting. (2017.5.23.) Boston, USA
- 4) Hamashima C, Goto R: Potential capacity of endoscopic screening for gastric cancer in Japan. International Cancer Screening Network 2017. (2017.6.20.) Bethesda, USA
- 5) Hamashima C, Shabana M, Osaki Y, Okada K: Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening: 6-years follow-up of a population-based cohort study. International Cancer Screening Network 2017. (2017.6.20.) Bethesda, USA
- 6) Hamashima C, Narisawa R: Overdiagnosis on endoscopic screening for gastric cancer in Japan. International Cancer Screening Network 2017. (2017.6.20.) Bethesda, USA.
- 7) Hamashima C: Potential capacity of endoscopic screening for gastric cancer in Japan. 12<sup>th</sup> World Congress of the International Health Economics Association. (2017.7.7-11.) Boston, USA
- 8) Hamashima C: Rapid dissemination of H. pylori eradication for chronic gastritis among asymptomatic people. 5<sup>th</sup> International Preventing Overdiagnosis Conference. (2017.8.17) Quebec, Canada.

- 9) Hamashima C: The policy of HPV Vaccine in Japan. HPV Vaccine and Cervical Cancer Prevention Control Forum. (2017.9.9) Tainan, Taiwan.
  - 10) Hamashima C: ROC analysis of prediction for gastric cancer development using serum pepsinogen and Helicobacter pylori antibody tests. 2017 Global Evidence Summit. (2017.9.13-16), Cape Town, South Africa
  - 11) Hamashima C: Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening based on a population-based cohort study. 2017 Global Evidence Summit. (2017.9.13-16), Cape Town, South Africa
  - 12) Hamashima C: Screening Strategies for NCDs in Japan: New screening system for gastric cancer screening. 2017 Global Health Forum in Taiwan. (2017.10.22.), Taipei, Taiwan
  - 13) Hamashima C: Optimal interval of endoscopic screening based on stage distribution of detected gastric cancer. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 20<sup>th</sup> Annual European Congress. (2017.11.6.), Glasgow, Scotland
  - 14) 濱島ちさと: Gastric cancer screening: Current issues and future perspective、教育講演3「胃癌の予防と検診：現状と展望」、第90回日本胃癌学会総会 (2018.3.8)、東京
  - 15) Tamura, C. 4<sup>th</sup> International LFS Association Symposium. 2018.4.26. Toronto, Canada
  - 16) Funato, M. 4<sup>th</sup> International LFS Association Symposium. 2018.4.26. Toronto, Canada
  - 17) Yamazaki, F. 4<sup>th</sup> International LFS Association Symposium. 2018.4.26. Toronto, Canada
  - 18) 熊本忠史. 第24回日本家族性腫瘍学会. 平成30年6月8日. 神戸
  - 19) 熊本忠史. JCCG総会. 平成30年6月15日. 名古屋
  - 20) 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
  - 21) 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
  - 22) 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
  - 23) 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
  - 24) Kumamoto, T. International Meeting of Cancer Predispositions. 2018.11.16. Kyoto
  - 25) 濱島ちさと: システムティックレビュー. 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
  - 26) 熊本忠史. 第122回日本小児科学会. 平成31年2月. 金沢
  - 27) 中野嘉子. 第25回日本家族性腫瘍学会. 令和元年7月
  - 28) 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
  - 29) 田村智英子. 第57回日本癌治療学会. 令和元年10月. 福岡
  - 30) 熊本忠史. 第61回日本小児血液・がん学会. 平成31年11月. 広島.
  - 31) 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.
  - 32) 田村智英子. 第61回日本小児血液・がん学会. 平成31年11月. 広島.
- 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



厚生労働省科学研究費補助金（がん政策研究事業）  
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

リー・フラウメニ症候群患者への遺伝カウンセリング  
説明文書「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」  
Ver. 1.0

2020年3月12日 ver.1.0



リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために

Understanding Li-Fraumeni Syndrome

## 目次

1.	この資料をお読み頂きたい方.....	1
2.	がんの原因と遺伝のかかわり.....	1
3.	遺伝性のがん.....	1
4.	リーフラウメニ症候群とその遺伝形式.....	3
5.	リー・フラウメニ症候群の遺伝学的検査.....	5
6.	TP53 遺伝子の遺伝学的検査を実施する状況と予想される結果.....	5
7.	TP53 遺伝子の病的バリエーションがある方の血縁者の遺伝学的検査.....	7
	コラム①：リーフラウメニ症候群が偶然見つかることがある。.....	7
8.	遺伝学的検査を受ける前に考えておきたいこと.....	8
9.	リーフラウメニ症候群の治療.....	9
10.	リー・フラウメニ症候群を有する方における健康管理.....	10
	コラム②：海外で提案されている健康管理の方法.....	11
11.	遺伝学的検査を受けない場合には.....	12
	コラム③：患者・家族の気持ち.....	12
	コラム④：出生前診断、着床前診断.....	13
12.	問い合わせ先.....	14
13.	用語集.....	14



## 1. この資料をお読み頂きたい方

本資料は主に以下のような方々にお渡ししています。

リー・フラウメニ症候群と診断されていない方であっても、必要に応じてお渡ししている場合があります。

- ✓ ご自身やご家族が、がんと診断されており、ご家族の病歴やがんの種類などから遺伝性のがんである可能性があると考えられる状況の方
- ✓ ご自身やご家族が何らかの理由で遺伝学的検査を受けた結果、TP53 遺伝子の変化が見つかった方
- ✓ リー・フラウメニ症候群やがんの遺伝学的検査について知りたいとお考えの方

## 2. がんの原因と遺伝のかかわり

現在、日本人の2人に1人が「がん」と診断されています。がんは誰でもかかる疾患ですが、がんの発症しやすさには、タバコや環境中の発がん物質、食生活、生活習慣など、様々な要因が影響します。また、がんは、身体のいろいろな臓器に発生します。

私たちの身体の細胞は、多数の遺伝子の情報にもとづき設計され増殖がコントロールされていますが、遺伝子にはときどき後天的な変化が生じることがあります。人間の身体には変化した遺伝子を修復して元に戻す仕組みもありますが、修復できなかった様々な遺伝子の変化が蓄積すると細胞増殖のコントロールがきかなくなります。これが、がんです。

がんの90%以上は遺伝的なものではなく、後天的な遺伝子の変化の積み重ねによって発症しています。一方で、患者さんの中には、変化した遺伝子を生まれつきもっているために遺伝的にがんを発症しやすい状況の人もあります。乳がん、胃がん、大腸がん、子宮体がん、甲状腺がんなど、ほとんど全ての種類のがんにおいて、遺伝的な背景があってがんを発症しているケースが全体の約5~10%を占めると推測されています。しかし、一部の特殊ながんを除いては、遺伝的な背景があって発症したがんと他のがんは区別が付きません。それぞれの患者さんのがんが遺伝性のものであるかどうかは、家族や血縁者の病歴や遺伝子の解析結果により専門的に判断する必要があります。

## 3. 遺伝性のがん

前項で説明したように、がんの一部には遺伝的な背景がある場合があります。これらを総称して、「遺伝性腫瘍」あるいは「遺伝性のがん」と言います。

代表的な遺伝性腫瘍を以下に示します。がんを発症しやすい遺伝的背景があっても、すべてのがんが生じるわけではありません。生まれつき特定の遺伝子の変化をもっている場合、変化している遺伝子の種類によって、発症しやすくなるがんの種類が

ある程度決まっています。また、同じ遺伝子の変化をもっている人であっても、発症するがんの種類や時期は人によって異なり、中にはがんを発症しない人もいます。

主な遺伝性腫瘍	見られる可能性のある主ながん	変化している遺伝子
遺伝性乳がん 卵巣がん	乳がん、卵巣がん、 (すい臓がん、前立腺がん)	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>
リー・フラウメニ 症候群	乳がん、骨肉腫、軟部肉腫、脳腫瘍、 副腎皮質がん、白血病、肺がん、 その他いろいろながん	<i>TP53</i>
遺伝性びまん性 胃がん	胃がん、乳がん	<i>CDH1</i>
カウデン症候群	乳がん、子宮体がん、甲状腺癌など（消 化管ポリープ、大頭症、皮膚症状も）	<i>PTEN</i>
リンチ症候群	大腸がん、子宮体がん、小腸がん、 泌尿器のがん、胃がん、卵巣がんなど	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>PMS2</i> <i>MSH6</i>
ポイツ・イエガース 症候群	大腸がん、胃がん、乳がん、卵巣がん、 すい臓癌など（消化管ポリープも）	<i>STK1</i>
家族性大腸	大腸ポリープ、大腸がんなど	<i>APC</i> <i>MUTYH</i>
多発性内分泌腫瘍症 2型	甲状腺髄様がん、副腎の褐色細胞腫など	<i>RET</i>

\*この他にも、いくつかの遺伝性腫瘍が知られています。

上記の表にあるような遺伝子の変化をもっていると、特定のがんを発症しやすくなるため、①若年発症、②同時または異なる時期に何度もがんを発症、③家系内で同じ遺伝性腫瘍に属するがんを経験した人が複数いる、④一般的になりにくいがんがみられる（副腎皮質腫瘍、20代女性の乳がん、男性乳がん、脈絡叢腫瘍など）といった状況がみられます。家系内でこのような状況がみられた場合には、遺伝的ながんを発症しやすい体質があることを疑い、採血により遺伝子を調べる遺伝学的検査を実施することがあります。また、他の理由で遺伝学的検査を受けて、偶然、遺伝性腫瘍に関連した遺伝子の変化がみつかることもあります。

#### 4. リーフラウメニ症候群とその遺伝形式

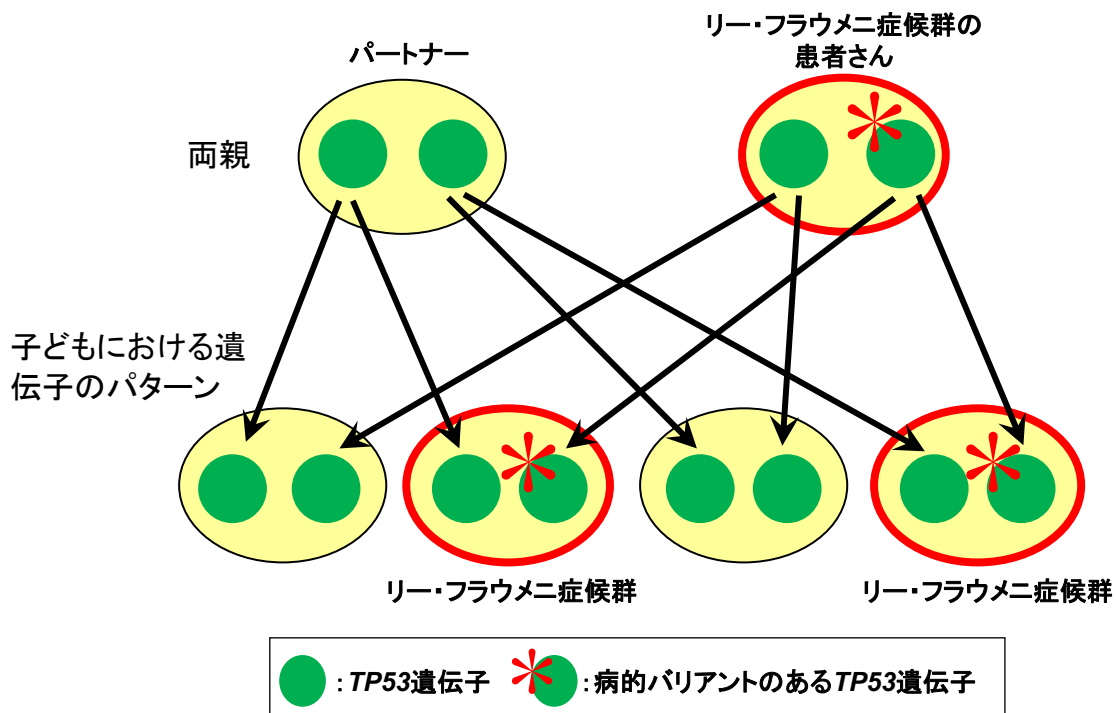
前項で説明した遺伝性腫瘍のひとつに、リー・フラウメニ症候群があります。リー・フラウメニ症候群は、この疾患をみつけたフレドリック・リー医師とジョゼフ・フラウメニ医師の名前を取って命名されました。

リー・フラウメニ症候群は、前ページの表にあるように TP53 と呼ばれる遺伝子の変化を生まれつきもっていることによって、様々な種類のがんを発症しやすくなる疾患です。 TP53 遺伝子は、ヒトがもっている2万数千種類の遺伝子のひとつで、私たちの身体の中でがん発症を抑える働きをしている大事な遺伝子ですが、この遺伝子が増殖してうまく働かなくなることにより、がんを発症しやすくなると考えられています。

リーフラウメニ症候群によって生じるがんは、軟部肉腫や骨肉腫、乳がん、脳腫瘍、副腎皮質がん、白血病、肺がん、消化器のがん、その他、子どもから大人まで様々な種類におよび、中には非常にまれな種類のがんも含まれます。 こうした様々な子どもや大人のがんが家系内でみられた場合には、リー・フラウメニ症候群の可能性を疑い、TP53 遺伝子の変化があるかどうか調べる遺伝学的検査が行われ、がん発症につながるような TP53 遺伝子の変化が認められた場合に、リー・フラウメニ症候群と診断されます。

ヒトがもつ遺伝子は、父親と母親から受け継いだものがそれぞれひとつずつ、2つ1組になっています。TP53 遺伝子も、2つ1組の状態が存在します。リー・フラウメニ症候群の患者さんは、TP53 遺伝子において、2つ1組の遺伝子のうちどちらか1つにがんを発症しやすくなるような変化をもっています（このような遺伝子の変化を、病的バリエーション、または病的変異と呼びます）。

遺伝子が子ども（次世代）に伝えられる際には、それぞれの遺伝子において、2つ1組のうち片方が子どもに受け渡されます。どちらの遺伝子が子どもに引き継がれるかは偶然によって決まります。リー・フラウメニ症候群の患者さんのお子さんは、患者さんの遺伝子2つ1組のうちどちらか一方を受け継ぐので、それぞれのお子さんにリー・フラウメニ症候群が遺伝する確率は1/2（50%）です（次ページの図参照）。この遺伝形式は、常染色体優性遺伝形式と呼ばれます。なお、リー・フラウメニ症候群をもっているのがんを発症しない人もいますが、がんを発症しなかったとしても、リー・フラウメニ症候群をもっている人の子どものには1/2（50%）の確率でリー・フラウメニ症候群が伝わります。



また、親がリー・フラウメニ症候群でなくても、その両親から生まれた子どもの世代において新たに *TP53* 遺伝子の変化（病的バリエーション）が生じることがあります（これは、新生（突然）変異、あるいは *de novo*（デ・ノボ）変異と呼ばれます）。リー・フラウメニ症候群の患者さんの7~20%は、こうした親からの遺伝ではないケースだと考えられています。しかし、いったん *TP53* 遺伝子の病的バリエーションが生じると、その人の子どもには、リー・フラウメニ症候群が1/2（50%）の確率で伝わります。

リー・フラウメニ症候群は、これまでかなりまれな疾患だと考えられてきましたが、最近の統計では5000人に1人くらいの頻度で見られる可能性があることがわかってきました。

リー・フラウメニ症候群をもっている人は、いろいろながんを発症するリスクが高くなります。すべての人ががんを発症するわけではなく、同じ遺伝子の変化をもつ家族の中でも発症するがんの種類や発症年齢は異なりますが、過去の統計によると、40歳までに約40%、60歳までに約90%（女性の場合は100%近く）の人が、がんを発症すると考えられています。ひとりの人が、2回以上がんを経験することもあります。そこで近年、リー・フラウメニ症候群と診断された方やリー・フラウメニ症候群の可能性があると考えられる人において、適切な形で情報をお伝えし、リー・フラウメニ症候群によって生じる様々ながんのリスクを想定した健康管理を行っていくことが積極的に行われるようになってきました。

## 5. リー・フラウメニ症候群の遺伝学的検査

リー・フラウメニ症候群の遺伝子を調べる「遺伝学的検査」は、通常、少量の採血により行い、血液中の白血球のDNAを取り出して、TP53遺伝子の塩基配列（遺伝子の暗号となる文字の配列）を調べることにより解析します。また、手術で摘出した臓器や組織の細胞を用いた遺伝子解析が行われて、それによりリー・フラウメニ症候群が疑われる状態が判明する場合があります。

ちなみに、私たちの多くは自分の遺伝子がどのような状況であるか知らずに生活していますが、誰でも、何らかの病気になりやすい様々な遺伝子の病的バリエーションを数十個以上もっているといわれています。

遺伝子の解析方法は、近年の技術開発によりかなり進歩し、より簡便に調べられるようになってきました。しかし、遺伝子の塩基配列が判明しても、その解析結果が、がん発症とどの程度関連があるのか解釈するためには専門的な知識や判断が必要ですので、遺伝学的検査の最終的な結果を得るにはしばしば時間がかかりますし、解釈の難しい結果が得られる場合もあります。したがって、遺伝性腫瘍の遺伝学的検査は、誰でも受けられる検査ではなく、多くの場合、専門家の判断のもとに、遺伝子の病的バリエーションをもつ可能性が高いと推測される方を対象として行われます。

なお、TP53遺伝子の遺伝学的検査は、日本では健康保険診療の対象となりません（2020年3月現在）。遺伝学的検査の料金は、医療機関によって異なりますが、10万円以上かかる場合もあります（血縁者の検査が済んでいる場合は、数万円程度の場合もあります）。検査結果が出るまでには1～2ヶ月前後、ときにはそれ以上かかります。

検査の結果は、通常、ご本人に直接お伝えします。また、検査結果の取り扱いには十分配慮しており、プライバシーを保護する意味で、原則として、ご家族であってもご本人の承諾なしに結果をお伝えすることはありません。

子どもにおいて検査を行う場合は、検査前後の説明は、そのお子さんの理解の程度に応じて行います。検査結果はお子さんの親御さんなどに伝えられますが、お子さんが大きくなったときに自分自身の健康管理にかかわる情報として知ることができるように、お子さんへの情報の伝え方についてご家族と相談させていただきます。

## 6. TP53遺伝子の遺伝学的検査を実施する状況と予想される結果

TP53遺伝子の遺伝学的検査は、様々な状況で実施され、その結果は下記のような形で報告されます。ご自身の結果がどれにあてはまるか、担当医とよく話し合いましょう。

### ① TP53遺伝子の病的バリエーションあり（陽性）

TP53遺伝子の病的バリエーションが認められた場合、リー・フラウメニ症候群と

診断されます。リー・フラウメニ症候群において生じやすいがんを発症する可能性が一般の方々より高くなりますので、専門家と相談しながら、その後の健康管理の計画を立てます。詳しくは、「9. リー・フラウメニ症候群を有する方における健康管理」を参照してください。

また、見つかった *TP53* 遺伝子の病的バリエーションの情報を利用して、血縁者に同じ *TP53* 遺伝子の病的バリエーションがあるかどうか、遺伝学的検査で調べることができるようになります（「7. *TP53* 遺伝子の病的バリエーションがある方の血縁者の遺伝学的検査」を参照してください）。

## ② TP53 遺伝子の病的バリエーションなし（陰性）

通常は、リー・フラウメニ症候群ではないと考えられます。ただし、ご本人や家族のがんの病歴が濃厚な家系では、*TP53* 遺伝子の病的バリエーションが見つからなくても遺伝性のがんである疑いは残ります。遺伝学的検査の技術的限界や *TP53* 遺伝子の以外の別の遺伝子に原因がある可能性も考えられるため、すべてのケースでがんの遺伝性が完全に否定できるわけではありません。

特に、リー・フラウメニ症候群の古典的な診断基準（下記）に当てはまる家系の場合は、*TP53* 遺伝子の病的バリエーションが認められなくても、リー・フラウメニ症候群と考えます。

また、遺伝性のがんが否定された場合でも、誰もがかかる一般のがんリスクは残りますので、一般的ながん検診は、しっかり受けましょう。

### リー・フラウメニ症候群の古典的診断基準

- ・ 発端者（注）が45歳未満で肉腫と診断され かつ、
- ・ 第1度近親者（親、子、兄弟姉妹など）に45歳未満で悪性腫瘍と診断された人がいて かつ、
- ・ 第1度・第2度近親者（親、子、兄弟姉妹、祖父母、孫、異父母兄弟姉妹、おじ、おば、姪、甥など）に45歳未満で悪性腫瘍と診断されたか、年齢を問わず肉腫と診断された人がいる

## ③ 検査結果が判定不能(VUS)の場合

遺伝学的検査の結果、「*TP53* 遺伝子の配列において標準的な配列とは異なる場所が見つかったが、それががん発症と関係のある病的バリエーションなのか、がん発症と関係ないバリエーションなのか、現在の科学的知識では判別できない」という結果が得られることがあります。このような判定不能のバリエーションは、病的意義不明バリエーション（VUS）と呼ばれます。VUSの評価は現段階では不可能ですので、その後のご本人やご家族の健康管理については、VUSの情報を用いずに、他の病的バリエーションの有無の状況や家族歴、個人の病歴を考慮して判断します。



## 7. TP53 遺伝子の病的バリエーションがある方の血縁者の遺伝学的検査

遺伝学的検査を受けた方において TP53 遺伝子の病的バリエーションが見つかり、リー・フラウメニ症候群と診断されている場合は、その人の血縁者の方々も同じ病的バリエーションをもつ可能性がありますので、血縁者の方々に採血を行い、TP53 遺伝子の病的バリエーションの有無を調べることができます。その場合は通常、TP53 遺伝子全体を調べるのではなく、血縁者の方がもっているのと同じ病的バリエーションの箇所のみ調べます。そして、血縁者と同じ病的バリエーションが存在すれば、病的バリエーションあり（陽性）と判断します。

一方、血縁者と同じ病的バリエーションが見つからなかった場合には、その方は通常、TP53 遺伝子の病的バリエーションをもたない（陰性）、リー・フラウメニ症候群ではないと診断されます。ただし、誰もがかかる一般のがんリスクは残りますので、一般的ながん検診は必要です。

リー・フラウメニ症候群とわかっている方にお子さんが生まれた場合、あるいは既にお子さんがいらっしゃる場合には、そのお子さんがリー・フラウメニ症候群である可能性が 50%あります（「4. リー・フラウメニ症候群とその遺伝形式」を参照してください）。リー・フラウメニ症候群は子どもの頃からがんを発症する可能性のある疾患ですので、お子さんにおいて適切な健康管理を行っていくために、子どもにおいてもなるべく早く遺伝学的検査を行い、お子さんにリー・フラウメニ症候群が遺伝していた場合には適切な対策を立てていくことが望ましいと考えられるようになってきました。お子さんの遺伝学的検査については、担当医とよく相談しましょう。なお、遺伝子検査を行わずにリー・フラウメニ症候群が遺伝しているかわからない状態のまま幼少時からがんのチェックのための沢山の検査を行うことは子どもにとって負担が大きいため、リー・フラウメニ症候群を考慮した小児におけるがんのチェックは、お子さんにおいて遺伝学的検査を行い、家系内に伝わる TP53 遺伝子の病的バリエーションがあった場合にのみ行われます。

### コラム①：リー・フラウメニ症候群が偶然見つかることがある。

近年、がんの詳細な診断や治療方針の選択を行う際に、がんの手術で摘出した臓器や組織の細胞の様々な遺伝子の状況を調べるようになってきました。そうした遺伝子解析を通じて、TP53 遺伝子の病的バリエーションが見つかり、リー・フラウメニ症候群かもしれないという話が出てくる場合があります。しかし、がんの細胞では後天的に TP53 遺伝子が増殖していることが珍しくありませんので、その方がもともと TP53 遺伝子の病的バリエーションをもっている、すなわち、リー・フラウメニ症候群なのか、それともがん発症にともなって後天的に TP53 遺伝子が増殖したただけなのかを確認するために、採血などを行って TP53 遺伝子の検査を行う場合もあります。

また、がん以外の疾患の遺伝学的検査で、TP53 遺伝子の病的バリエーションがみつかる場合もあります。これからの時代、様々な場面でリー・フラウメニ症候群と判明するケースが増えてくるかもしれませんが、もしもリー・フラウメニ症候群とわかった場合には、その情報を活かして、その方や血縁者の方々の健康管理につなげていくことが大切です。

## 8. 遺伝学的検査を受ける前に考えておきたいこと

遺伝学的検査などにより、リー・フラウメニ症候群かどうか診断することには、メリットとともにデメリットもあります。

ご自身やご自身のお子さんにおいて遺伝学的検査を行うかどうか、医療者からたずねられることがあります。その際には、以下のような考え方を参考にして、ご検討ください。

**リー・フラウメニ症候群の遺伝学的な診断を行うことのメリット**は、遺伝子の状況を把握することにより、より適切な健康管理ができるようになることです。リー・フラウメニ症候群であるとはっきりすれば、その方が一般の人よりもいろいろながんを発症するリスクが高いことがわかりますので、そうしたがんリスクを念頭においたがんの予防策を検討することができるようになります。たばこや不必要な放射線被ばくを避けるなど、がんを減らすための対策を立てることもできますし、がんを発症していない方だけでなく、既にごがんを発症している方においても、今後様々ながんを発症する可能性を考慮して、がんを早期に発見するための検査を検討します。詳細は、「10. リー・フラウメニ症候群を有する方における健康管理」を参照してください。

また、リー・フラウメニ症候群と診断された方におけるがん治療は、基本的に通常のがん治療と変わりませんが、がんを発症しやすいことを考慮して、より適切な治療法を選ぶことが可能になる場合があります。たとえば、リー・フラウメニ症候群の方は、放射線照射によりがんが発生するリスクが少し高くなるので、温存療法可能な乳がん患者さんにおいて、温存療法にて必須となる術後の放射線照射を避けるために、最初から乳房全摘手術を選ぶといったことも選択できるようになります。具体的な治療法の選択に関しては、担当医とよく相談してください。

さらに、リー・フラウメニ症候群と診断された場合、その方の血縁者の方々にもリー・フラウメニ症候群が遺伝している可能性があることがわかりますので、血縁者の方々に、がんの発症リスクが一般よりも高い可能性があることを伝えて、遺伝学的検査を受けていただき、遺伝しているかどうか調べることができます。そして、血縁者の方々にリー・フラウメニ症候群が遺伝している場合には、がんリスクを考慮した健康管理を計画することができるようになります（詳しくは、「9. リー・フラウメニ症候群」を参照してください）。



候群を有する方における健康管理」を参照してください)。血縁者の方々に役立ててもらうために、ご自身の遺伝学的検査を希望される方もいらっしゃいます。

一方、ご家族において TP53 遺伝子の病的バリエーションが見つかっていても、血縁者全員が同じ病的バリエーションを受け継いでいるわけではありませんので、血縁者の方々が遺伝学的検査を受けて、自分は TP53 遺伝子の病的バリエーションを受け継いでいなかった、リー・フラウメニ症候群ではなかったとわかった場合には、心配から解放されて安心できるメリットもあります。がん家系だと考えて定期的にいろいろな検査を受けていた方々において、家系内に伝わる病的バリエーションを受け継いでいないことがわかれば、不要な検査を受ける必要がなくなり、精神的なことだけでなく、経済的、身体的な負担が減る場合もあります。

同様に、既にごがんを発症した人においても、そのがんがリー・フラウメニ症候群によるものではなかったとわかることで、現在のがん以外のことを心配する必要がなくなるメリットもあります。

**リー・フラウメニ症候群と診断することのデメリット**としては、リー・フラウメニ症候群と診断がつき、遺伝的にがんを発症しやすいことが分かった場合、精神的な負担につながる可能性があることがあげられます。ご本人のみでなく、血縁者の方々においても、同様の可能性が出てくるため、心配や不安が増すこともあります。(リー・フラウメニ症候群が遺伝する確率は、それぞれのお子さんで 50%です。) 血縁者に遺伝性のがんの存在を伝える際に、気遣いが必要であったり、気持ちのすれ違いが生じたりすることもあります。

遺伝学的検査を行ってリー・フラウメニ症候群と診断された場合、その後の人生設計、特に妊娠、出産や就学、就労などの選択に影響することもあります。また、がん発症前に遺伝学的検査などでリー・フラウメニ症候群と診断がついている場合、任意加入の医療保険などにおいて、保険に入れないなどの問題が生じる可能性があります。

また、遺伝学的検査を受けられた方においては、検査の結果が判定不能である場合など、すっきりしない状況に終わる場合があることも問題点のひとつです。家族歴などからがんの遺伝性を否定できない状況で遺伝子の病的バリエーションが見つからないと、不確かな状況が続くことになる場合もあります。ご本人のがん履歴や家族歴から遺伝的ながん体質が存在する可能性を否定できない場合には、遺伝学的検査の結果が陽性でなくとも、がんを早期発見するために定期的に検査を受ける必要が出てくることもあります。

## 9. リー・フラウメニ症候群の治療

リー・フラウメニ症候群と診断された方におけるがん治療は、基本的に通常のがん

治療と同じです。ただし、複数の治療法があるときには、放射線照射を避ける方法を選ぶ場合があります。リー・フラウメニ症候群という体質を治すことは、現在のところできません。また、遺伝子治療はできません。

## 10. リー・フラウメニ症候群を有する方における健康管理

リー・フラウメニ症候群は、子どもから大人まで様々ながんを発症する可能性のある疾患ですが、このリー・フラウメニ症候群の特徴を考慮したがんの予防策が、現在、研究されています。

まず、たばこを吸わないことは重要です。また、不必要な放射線被ばくを避けることも検討します。レントゲン検査やCT、がん治療における放射線療法などは、他の方法で置き換えることができる場合には、そうした方法を考慮します。

さらに、リー・フラウメニ症候群を有する方々においては、極端に神経質になる必要はありませんが、身体の調子が悪かったり、何か気になることがあったりしたときには、すみやかに受診して医学的なチェックを受けることも大切です。普段から、リー・フラウメニ症候群に詳しい医療者につながっておき、何か気になることがあったら相談できるようにしておくことが役立ちます。

また、リー・フラウメニ症候群で生じるがんの種類や発症年齢を考慮し、なるべく負担の少ない形で、かつ、いろいろな種類のがんを最大限発見できる方法として、どのような検査をどのくらいの頻度で行うのが適切か、患者さん、ご家族の協力のもとに、世界各国でデータが集められています。リー・フラウメニ症候群を有する方々においてがんを早期に発見するために確実に有効な方法は確立していませんが、担当医とよく相談しながら計画を立て、それぞれの方の状況に合った形で健康管理を行っていきましょう。なお、こうしたがんのチェックのための検査は通常、健康保険適用外（私費負担）となります。

なお、欧米では、リー・フラウメニ症候群を有する方々において、乳房など、がんになりやすい臓器をがんになる前に予防的に摘出する外科手術の選択肢も考慮されています。日本においても今後、そうした選択肢が提示される場合も出てくると考えられますが、当面は、最新の情報を集めながら、それぞれの方に適した方策を検討していくことが大切です。

## コラム②：海外で提案されている健康管理の方法

以下は、北米を中心に練られてきたリー・フラウメニ症候群の健康管理方法（サーベイランス）の一例です（AACR 指針と呼ばれています）。

### 子ども（出生後、18歳まで）

- ・ 全体的な身体の診察（3～4ヶ月に1回）：血圧、身体測定（急な身長体重の増加に留意）、クッシング症候群に特徴的な外見の変化、男性化兆候（恥毛、わきの下の湿気、成人のような体臭、男性型の脱毛、陰核肥大、陰茎成長）、神経学的評価
- ・ 何か医学的に気になることがあれば、いつでも出来るだけ早めに相談する
- ・ 副腎皮質がん：腹部骨盤超音波検査（エコー）を3～4ヶ月に1回、超音波検査ができない場合は3～4ヶ月に1回、血液検査で総テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステジオンを測定（本法の有効性は不明なのでなるべく超音波検査を優先し、本法を用いる場合は毎回同時刻に採血、同じ検査機関で測定する）
- ・ 脳腫瘍：脳MRI（年1回）（最初は造影MRI、以降、前回のMRIが正常でその後新たな異常を認めない限り、造影は不要）
- ・ 骨軟部腫瘍：全身MRI（年1回）

### 成人（18歳以降）

- ・ 全体的な身体の診察（6ヶ月に1回）
- ・ 何か医学的に気になることがあれば、いつでも出来るだけ早めに相談する
- ・ 乳がん：自己検診して意識を高める、乳房診察（年2回、20歳から）、乳房MRI（年1回、20～75歳）、および両側リスク低減乳房切除術（予防的手術）を考慮
- ・ 脳腫瘍：脳MRI（年1回）、（最初は造影MRI、以後、前回のMRIが正常なら造影は不要）
- ・ 骨軟部腫瘍：全身MRI（年1回）、腹部骨盤超音波検査（エコー）（年1回）
- ・ 消化管腫瘍：上部・下部消化管内視鏡検査（2～5年に1回、25歳から）
- ・ 悪性黒色腫：皮膚科的診察（年1回）

（注）全身MRIは、頭部から足先まで、手足すべてを含む。腹部骨盤超音波検査／成人における乳房MRIは全身MRIと交互に行ってもよいが、必ず半年に1度は全身MRIか腹部／乳房の検査のどちらかが行われるようにする

これらの方法がどのくらい役に立つか、患者さんのご協力を得ながら、現在データが集められています。

（参考文献）

Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Kratz CP, et al. *Clin Cancer Res* 2017; 23: e38-e45

## 11. 遺伝学的検査を受けない場合には

リー・フラウメニ症候群の可能性が考えられても、あるいは、血縁者がリー・フラウメニ症候群と診断されていて自身にも遺伝している可能性があっても、リー・フラウメニ症候群と診断されることを希望しない、遺伝学的検査を受けないことを選択される方もいらっしゃいます。こうしたことに関しては、個人によって様々な考え方がありますので、医療者側が遺伝学的検査を強制することはありません。

がんの患者さんにおいて、リー・フラウメニ症候群であるかどうかにより治療方針が異なる可能性のある場合などでは、できれば遺伝学的検査を行いたいと医療者が提案する場合があります。その方その方において、遺伝学的検査を行う意義がどのくらいあるか、担当医とよく話し合うことが有意義です。

また、遺伝性のがんの可能性が高いと推測される場合、遺伝学的検査は行わなくても、がんを早期に発見するための検査を定期的に行うことが提案される場合もあります。

遺伝学的検査が役に立つかどうかは、それぞれの患者さんや血縁者の方々の状況によって異なります。おひとりおひとりが、遺伝学的検査を行うかどうか、遺伝学的検査がどのくらい役に立つのか、遺伝学的検査の結果によってどのようなことを考えて行けばよいのかなど、担当医とよく相談し、話し合っていくことが大切です。

### コラム③：患者・家族の気持ち

がんの遺伝性について知っておくことは、がんの早期発見を目指して定期的に検査を受けたり、遺伝性のがんの性質を理解した上で適切な治療を行ったりするために重要です。しかし、ご自身やご家族ががんと診断されたことだけでも大きなショックを受けていらっしゃる方が多い中、それが遺伝性のものだとわかったときには、さらに心理的負担が増える可能性があります。兄弟姉妹やお子さんへの遺伝を心配する方もいらっしゃるでしょうし、自分自身についても将来の不安が増すかもしれません。なぜ自分たちにこのようなことが起きたのかと、怒りや悲しみや困惑など様々な感情が出てくることもあるでしょう。

また、リー・フラウメニ症候群など多くの遺伝性腫瘍は、親から子どもに1/2(50%)の確率で遺伝するため、兄弟姉妹や家族の中で、疾患が遺伝した人と遺伝しなかった人が出てきます。遺伝した人は遺伝しなかった人をうらやむ気持ちになるかもしれませんし、遺伝しなかった人は「自分だけ助かってしまって申し訳ない」と思うかもしれません。そうした状況で、家族や親族の関係がぎくしゃくしたり、気を使ってしまって話がしづらくなったりすることもあります。親族にがんやがんの遺伝性について話をするのが難しいと感じたり、知らせるべきかどうか迷ったり、知らせるとしてもいつどのように話せばよいかわからないという方もいらっしゃるでしょう。

こうした様々なお気持ちは、いずれも自然な感情です。人の心がきちんと機能しているからこそ、不安に感じたり心配になったり、怒りや悲しみがわいてきたりすると考えられています。がん患者さんの病状も少しずつ変化していく中で、あらたにショックを受ける出来事がある場合もあるでしょう。そして、気持ちの整理には時間がかかります。したがって、まず、そうした様々な感情は当然と考えて自分の気持ちを自分自身で認めることが大切です。

気持ちを整理する際に、人に話をしたり、人の話を聞いたりすることが役に立つ方もいらっしゃいますし、ひとりでゆっくり考えたり、日記をつけたり絵を描いたり、音楽や工芸などのものづくりが役立つ場合もあります。臨床心理士や心理カウンセラーなどの心理支援の専門家と話をしたり、医師、看護師、遺伝カウンセラー、医療ソーシャルワーカーなどと話をすることが役に立つ場合もあります。

あわてずゆっくりでよいので、皆様が自分なりの気持ちの整理の仕方を工夫しながら、少しずつ前に進んでいかれることを願っています。

#### コラム④：出生前診断、着床前診断

親の立場になられる方が、自分の子どもに遺伝性の疾患を伝えたくないと思う気持ちは自然なことです。現在、様々な遺伝性疾患において、出生前診断（妊娠後の胎児の検査）や、着床前診断（体外受精によって得られた胚（受精卵を数日培養したもの）の遺伝子を調べて疾患が遺伝していないと確認したものを子宮に戻す方法）が実施できるようになってきました。しかし、こうした出生前診断、着床前診断についてはいろいろな意見があり、遺伝性腫瘍家系の方々の間でも意見が異なります。自分と同じ思いは子どもにさせたくない、着床前診断を利用したいという方もいらっしゃれば、がんを発症しやすい体質だというだけで受精卵を選別するのは行き過ぎだと思う方もいらっしゃいます。欧米では、こうした考え方をひとつに統一することは難しいと考え、これらの診断が選択肢として提示され希望者が利用できる仕組みがつけられてきました。リー・フラウメニ症候群のような遺伝性腫瘍に対して、着床前診断を利用する人も増えてきています。一方日本では、こうした議論が十分になされていないことから日本産科婦人科学会が指針を定めており、現状ではリー・フラウメニ症候群をはじめとする遺伝性腫瘍の出生前診断、着床前診断は一般的に実施されていない状況です。こうした状況は今後変化する可能性もありますので、詳しい情報を入手したいとお思いの方は、担当医や遺伝医療の専門家に相談してみることが一つの方法です。



## 12. 問い合わせ先

これらのわからないことや相談したいことがあれば、いつでも遠慮なく、担当医や遺伝性腫瘍について相談できる外来の担当者にご相談ください。

医学的に正確な情報をお伝えし、皆様の疑問や心配事の相談に対応し、それぞれの方々の選択に役立てていただくことが私たちの願いです。堅苦しくない、気軽に相談できる雰囲気、大切にしていますので、気軽にご相談ください。

当院における相談・連絡先 / 外来日 / 場所 / 料金 / 予約の仕方

## 13. 用語集

**遺伝子**：人間の身体や機能の設計図、プログラムとなる情報です。DNA という物質からできています。ヒトの遺伝子は、約2万数千種類あるといわれています。私たちの遺伝子は通常、その人の両親から1つずつ受け取る形で、2つ1組のペアになっています。

**TP53 遺伝子**：約2万数千種類あるヒトの遺伝子の中で、重要な遺伝子のひとつです。TP53 遺伝子は、ヒトの身体の中でがんが生じないようにする働きをしています。

**遺伝子のバリエーション**：ヒトの身体の設計図である遺伝情報は遺伝子によって担われていますが、遺伝子の本体は、A・T・C・G という4つの塩基の配列からなるDNA という物質です。遺伝子の配列が標準的なものと異なっている部位を「バリエーション」と呼びます。バリエーションは、遺伝子の配列状況が変化している部分のことですので、遺伝子の変化、あるいは、変異という呼び方をされる場合もあります。

**病的バリエーション**：私たちの遺伝子には多様性がありますので、遺伝子のバリエーションがあっても必ずしも病気と関係があるわけではありません。バリエーションの中でも、病気の発症に関係しているものを「病的バリエーション」と呼びます。リー・フラウメニ症候群の遺伝学的検査では、TP53 遺伝子の塩基配列上に病的バリエーションが存在するかどうかを調べます。なお、以前は「病的変異」という言葉がよくつかわれていました。「病的バリエーション」と「病的変異」は同じ意味の言葉です。

遺伝子検査：遺伝子を調べて、標準的な配列と異なる部分（バリエーション）があるかどうか解析し、さらにそのバリエーションが病気と関係ある「病的バリエーション」であるかどうか検討します。遺伝子検査は、がんの手術で採った細胞や、採血などの検体を使って行われます。最近では、一度にたくさんの遺伝子を解析する方法も確立しています。

**遺伝学的検査**：遺伝子の検査には、遺伝と関係なく後天的に変化した遺伝子の状況を調べる検査もありますが、親から子に受け継がれていく遺伝性にかかわる遺伝子の状況を調べる遺伝子検査を、日本では特に区別して「遺伝学的検査」と呼びます。TP53 遺伝子の解析は、がんの手術でとった細胞において後天的に変化した遺伝子を調べる検査と、血液などを用いてもともと持っている遺伝的な体質を調べるために行う「遺伝学的検査」、両方の形態で行われています。リー・フラウメニ症候群に関係するのは、後者の遺伝学的検査であり、前者のがん細胞を用いた遺伝子検査では通常、がんの遺伝性やリー・フラウメニ症候群はわかりません。

**新生突然変異、新生変異、*de novo* (デ・ノボ) 変異**：親にはない遺伝子の配列の変化が、子どもの世代において新たに生じている現象を、新生突然変異または、新生変異、あるいは、*de novo* (デ・ノボ) 変異と呼びます。新生突然変異をもつ人の子ども、およびその先の世代には、変化した遺伝子が伝わる可能性があります。通常、この部分の変化は親にはないので、新生突然変異をもつ人の兄弟姉妹に同じ遺伝子の変化がみられている可能性は、一部の例外を除き、非常に低いと考えられます。

**常染色体優性遺伝**：遺伝形式のひとつ。遺伝子の状態や遺伝性疾患が、親から子へ  $1/2$  (50%) の確率で伝わります。それぞれの子どもにおいて  $1/2$  の確率で伝わるのであって、子どもが2人いたらそのうち1人に伝わるという意味ではありません。

**発端者**：家系内でリー・フラウメニ症候群などの遺伝性腫瘍などがあるかもしれないと気づくきっかけになった、最初の患者さん（既に症状のある方）のことを、「発端者」と呼びます。リー・フラウメニ症候群の遺伝学的検査は通常、発端者から実施し、発端者でリー・フラウメニ症候群の診断がついた場合には、発端者の血縁者の検査を検討します。発端者の検査を行うことが難しい場合には、他の方から検査することを検討する場合があります。

**出生前診断**：妊娠後の胎児の検査。いろいろな方法がありますが、遺伝性疾患に関しては、絨毛検査、羊水検査などで得られた細胞の遺伝子を解析します。

**着床前診断**：体外受精や顕微授精によって得られた胚（受精卵を数日培養したもの）から数個の細胞を採取し、遺伝子や染色体の状況を調べて、疾患が遺伝していないと確認した胚を子宮に戻す方法）

「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」 ver. 1.0

この説明文書は、厚生労働省 がん対策推進総合研究事業「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」の活動の一環として、日本遺伝性腫瘍学会リー・フラウメニ症候群部会の協力も得て、作成しています。

また、本資料作成にあたり、「がんの子どもを守る会」の皆様には、何度も貴重なご意見をいただきましたこと、感謝申し上げます。

この説明文書に関するご意見、ご質問は、下記までお寄せください。

研究代表者：熊本忠史（国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍科）

本冊子作成責任者：田村智英子（FMC 東京クリニック 医療情報・遺伝カウンセリング部）

連絡先：田村智英子 FMC 東京クリニック 03-3221-0333

ctamura@t3.rim.or.jp



「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」作成・編集

LFS 委員会

田村智英子

FMC 東京クリニック 医療情報・遺伝カウンセリング部

順天堂大学医学部附属順天堂医院 遺伝相談外来

熊本 忠史

国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍科

恒松由記子

順天堂大学医学部 小児科学講座

田代 志門

東北大学大学院文学研究科 社会学研究室

掛江 直子

国立成育医療研究センター 臨床研究センター生命倫理研究室・小児慢性特定疾病情報室



厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
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

リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングの手引き  
「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」のご利用に当たって  
Ver. 1.0

2020年3月12日 ver.1.0



# 「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」

## のご利用に当たって

### 目次

1. はじめに.....	1
2. LFS 診療の流れ.....	1
3. がん診療における情報提供および遺伝カウンセリングの利用の仕方.....	1
4. 患者・家族向け LFS 説明文書.....	2
5. LFS のがんサーベイランス.....	2
6. LFS について患者・家族と話し合う際の留意点.....	2
① 多様ながん発症リスクを抱えた人々の気持ちを理解しようとする必要性.....	3
② 小児期発症のがんを扱うことの特異性に配慮.....	3
③ 遺伝学的検査をどの程度積極的に行うか.....	3
④ 子どもにおける遺伝学的検査.....	3
⑤ 子どもにいつ伝えるか話し合い、実行につなげる.....	4
⑥ 遺伝学的検査結果の報告書を渡しておくことの重要性.....	5
⑦ 生命保険等の問題.....	5
⑧ 家族歴が顕著でない状況での配慮.....	5
⑨ TP53 遺伝子の遺伝学的検査の結果ががん患者の治療方針に影響する場合.....	5
⑩ グリーフ過程の支援.....	6
7. 今後の計画.....	6



## 1. はじめに

Li-Fraumeni 症候群（以下 LFS）は、発症するがんの種類が多岐にわたり発症年齢も小児から大人まで幅広い疾患であり、LFS 家系を的確に診断し、がんリスクに留意すべき人々に情報を伝え、サーベイランスなどの予防策につなげていくことは重要である。これまでは、家族歴や個人の病歴から LFS と気づくことが多かったが、近年は、LFS を必ずしも主眼としない形での遺伝子解析を行った際に、偶発的に／二次的に／予期せぬ形で *TP53* 遺伝子の病的バリエーションが見つかる場合もあり、そうした人々に、後からでもきちんと LFS の情報を伝え、最初から LFS を疑って診断した人々と同様にサーベイランスなどのがん予防策につなげていくことが大切である。

確実に有用性が認められたサーベイランスのプロトコールが存在しない、海外で提唱されているサーベイランスのプロトコールを日本で実行するのが容易でないなど、LFS 診療には限界があるが、LFS の情報が人々の適切な健康管理につながるよう、充実した LFS 診療を目指すことが望まれる。

## 2. LFS 診療の流れ

LFS 診療の流れは、一般的に、以下のような形で行われる。

- A) LFS が疑われる症例を見つける
- B) 家族歴や個人の病歴を聴取し、LFS の可能性を詳細に評価する
- C) 患者・家族への情報提供（LFS が疑われること、*TP53* 遺伝子の遺伝学的検査、および周辺事項に関して）と話し合い
- D) 遺伝学的検査結果の伝達とその後の方針の話し合い
- E) LFS 家系の人々におけるリスク・マネージメント（サーベイランスなど）

欧米の遺伝カウンセリング担当者は、B) ～ D) を遺伝カウンセリングの中で行うとともに、院内外において A) が十分実施されるように現場の医療者の教育・啓発活動を行い、また、E) の実施におけるコーディネートをを行う場合もある。

また、LFS を必ずしも主眼としない形での遺伝子解析を行った際に、偶発的に／二次的に／予期せぬ形で、*TP53* 遺伝子の病的バリエーションが見つかった場合は、D) が先行することになるが、その後、C) と E) を実施する流れに乗せることが重要である。また、B) の家族歴の評価などを遺伝子解析の後に行い、LFS としての評価を検討する場合や、遺伝子のバリエーションの病的意義の解釈に用いる場合もある。

## 3. がん診療における情報提供および遺伝カウンセリングの利用の仕方

LFS の話し合いは、様々な場面で行われる。多くの大学病院やがん専門病院には臨床遺伝の専門家が在る遺伝カウンセリング専門外来があり、LFS が疑われたり診断がついたりした際には、臨床遺伝の専門家がそうした外来での遺伝カウンセリングを利用することが望ましい。自施設内に遺伝カウンセリング

外来がない場合は、患者・家族の要望を聞きつつ、近隣の遺伝カウンセリング外来を紹介することも検討するとよいが、患者・家族にとってそこまでのモチベーションがなければ、別途作成されている説明文書「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」を利用するなどして自施設内で担当医が話し合いの機会をもうけることも有意義である。

また、遺伝カウンセリング外来と並行して、がん患者と日常的に接するがん診療担当者が、LFSの可能性に気づいたり、LFSが疑われたり診断がついた患者・家族に情報提供を行ったり、サーベイランスを実施する役割を果たすことも重要である。

LFSは比較的頻度の低い疾患であり、LFS診療経験の豊富な医療者は決して多くないと考えられるため、医療機関においては、がん診療に従事する医師や看護職、遺伝カウンセリング担当者などがLFSに関する情報を互いに共有し連携していくことが望ましい。今後、LFSに詳しい有識者グループが中心となって、患者・家族向け説明文書を作成し、医療者向けの診療上のコンサルテーションなどを提供したいと考えている。

#### 4. 患者・家族向け LFS 説明文書

今回、LFSを考慮する段階で、あるいはLFSと診断がついた段階で、患者さんやご家族に読んでいただく説明文書を作成したので参照されたい。

#### 5. LFS のがんサーベイランス

LFSと診断された人々においては、年齢や性別に応じて生じやすいがんの種類を考慮したサーベイランスを計画することが必要である。現在、2011年にトロント小児病院から発表されたLFSのサーベイランス・プロトコルをベースとし、その後出てきた他の複数の指針の内容も統合する形で練られたサーベイランスの方法(AACR指針)がClinical Cancer Researchに発表されており(Kratz CP, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Clin Cancer Res 2017; 23: e38-e45)、欧米ではこのプロトコルを軸としたサーベイランスが実行されている。AACR指針のサーベイランス内容は「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」13ページを参照されたい。

この欧米のプロトコルを参考にしながら日本の現状にあったサーベイランス方針が検討されているが、現状では、LFSに詳しい有識者のコンサルテーションを得つつ、AACR指針に沿う形で、かつ、患者・血縁者の病歴、家族歴や現状を加味して現実的な範囲で方針検討していくことが望まれる。

#### 6. LFS について患者・家族と話し合う際の留意点

LFSについて遺伝カウンセリング、あるいはその他の場面で患者・家族と話し合う際には、他の遺伝性腫瘍のケースにはない留意点が存在する。以下、そうした留意点について解説する。LFSについて話し合う機会のある医療者は、こうした疾患特有の配慮事項を念頭におき、相手の様々な心情に配慮しつつ、わかりやすく十分な情報提供を行い、サーベイランスの計画、実施につなげることを目指して、話し合いを重ねていくことが有用である。



### ① 多様ながん発症リスクを抱えた人々の気持ちを理解しようとする必要性

LFSでは、ゲノムの守護神とも称される *TP53* 遺伝子がうまく働かなくなるため、発症する可能性のあるがんの種類が全身にわたる。人々は、いつどこのがんが出てくるかわからない状況で不安や恐怖をかかえながら日々過ごすことになる。多岐にわたるがんすべてを早期発見できる方法は存在せず、毎年様々な検査を受けても完璧なサーベイランスは不可能なのが現実である。しかも、検査のたびに、何か見つかるのではないかと怖い思いにかられる。さらには、乳房など予防的切除手術の対象となる臓器もあるが、サーベイランスも難しく予防的手術もできない臓器のがんのリスクもあり、*TP53* 遺伝子の病的バリエーションをもっていることがわかった人の心中が穏やかではないことは、想像に余りある。「お気持ちは私たちの想像をはるかに超えていると思いますが」といった言葉を用いながら、気持ちを理解しようとする姿勢を示すことが重要。

### ② 小児期発症のがんを扱うことの特殊性に配慮

遺伝性腫瘍診療で日常的に接する機会が多いリンチ症候群や遺伝性乳がん卵巣がんと異なり、LFSではがんが小児期に発症する可能性が高い。そのため、LFSを扱う医療者は、状況によって、子どもの親や未成年の子ども自身と話をする必要がある。がんと診断された子どもの親の心情はがん患者本人とは異なる場合があることに配慮しながら、あるいは、未成年の子どもの年齢に応じてわかりやすい説明をしながら、そして、思春期の子どもなどの複雑な心情にも配慮しながら、患者・家族と話し合う技術が求められる。同時に、小児科医、特に小児がんの専門家との連携が重要である。

### ③ 遺伝学的検査をどの程度積極的に行うか

LFSは様々ながんリスクをとともなう疾患である。遺伝学的検査によりLFSと診断することにより積極的にサーベイランスを行ってがんを早期発見、早期治療につなげることを目指して、欧米では、LFSが疑われる子ども、成人において、積極的に遺伝学的検査を行うことが推奨されている。遺伝学的検査によるLFSの診断は、がん患者において放射線照射をできるだけ避けるといった治療方針決定にも関係してくるため、検査を受ける人の自由な選択ではなく、医学的に推奨される事項と考えられている。日本でも今後、こうした方向性が推奨されるようになっていくと思われるが、現状では、LFSの遺伝学的検査は私費負担であり標準診療と位置付けられていない。同時に、様々ながんリスクに直面するLFSの診断は、人々にとってできれば避けたい状況であり、そうした感情から検査を希望しない人も少なくない。LFSの遺伝学的検査について話し合う医療者は、検査のメリット、調べないでいることの不利益を伝えつつ、LFSと診断されることを怖いと感じて避けたいと思う人々の気持ちも認めながら、個人やその人の家族の状況を勘案して、遺伝学的検査を行っていくプランを練ることが望ましい。

なお、家系内の複数のがん患者からLFSが疑われる状況で遺伝学的検査を行う際には、若年発症、あるいはLFS特有のがん種など、LFSの疑いがもっとも高いがん罹患者から遺伝学的検査を行うことが望ましいが、既に亡くなっている患者が多いなど必ずしも望ましい人から遺伝学的検査ができないときには、家系図を眺めながら検査を行う人を選択する。

### ④ 子どもにおける遺伝学的検査

一般的に遺伝性腫瘍の遺伝学的検査は未成年では行わないことが多いが、LFSではがんが小児期に発症する可能性が高く、小児がんが治療によく反応することから、遺伝学的検査を成人まで持ち越すより、

早く行った方が子どもの利益になる場合が多い。また、LFS が背景にある小児がんの既発症者では、二次がんの発症リスクが高い。したがって、がん既発症・未発症の子どもにおける生殖細胞系列の *TP53* 遺伝子の遺伝学的検査実施の意義は大きいと考えられるが、実際の検査実施に関しては様々な意見があり、現状ではケースバイケースで状況を考慮しながら子どもにおける生殖細胞系列の *TP53* 遺伝子の遺伝学的検査を実施していることが多い。海外では、親が LFS と診断されている場合に出生した子どもにおいて、出生直後に遺伝学的検査を実施することが推奨されている (Kratz CP, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Clin Cancer Res 2017; 23: e38-e45)。LFS のサーベイランスは全身 MRI など大がかりな検査が多く、遺伝学的検査をせずに一応サーベイランスを行っておくことは現実的ではないため、今後は日本においても、小児において LFS のサーベイランス実施を念頭において遺伝学的検査を行うことが望ましいと考えられる。

最終的に未成年の遺伝学的検査を行うかどうかの決断は、子どもの最善の利益を考慮しつつ親が決めることになるが、ある程度大きくなった子どもには、子どもにも説明して同意 (インフォームド・アセント) を得る。

なお、子どものがんの診断を知らされた親は、子どもの遺伝学的検査によって *TP53* 遺伝子の病的バリエーションがあると判明した後に確実に有効な予防・サーベイランスの手段がまだないことを知っても、子どもの遺伝学的検査を希望することが多いことは、複数の論文により報告されている。

## ⑤ 子どもにいつ伝えるか話し合い、実行につなげる

*TP53* 遺伝子の病的バリエーションをもっていることが幼少時に判明している場合、こうした事実を子どもにいつどのように伝えるかを親と相談しておくことは重要である。親にとってこうした事実を子どもに伝えることは容易ではないが、子どもには、自分の身体に起きていることや将来のがんリスクなど自分の健康管理上重要な情報を知る権利がある。何歳になったら話すべきという共通見解はないが、多くの子どもは、小学校にあがる前頃までには、遺伝子や遺伝という概念が理解できなくても自分の体質や病気について漠然と理解することができるようになり、小学校高学年頃までには遺伝的な体質や予防・治療法についてもある程度理解できるようになる。

親が子どもに秘密にしていることがあると、それを敏感に感じ取った子どもが、大人が想像し得ないようなことを考えて苦悩していたり、不登校などの心理的不適応につながったりする場合もあり、親が LFS の情報を子どもにいつまでも隠していることは望ましくない。子どもの精神的発達、知的発達の程度や性格などをいちばん把握しているのは親なので、親が考える伝え方を尊重しながら、何歳頃までどの程度まで話すか話し合っておき、その年齢になったら子どもに伝えたかどうかを親に確認し、詳しい説明を医療者が行ったり伝えた後の子どもに継続的なサポートが提供される場を紹介したりするなど、必要な支援を行っていくことが有意義である。

なお、LFS 家系の親ががんなどで死亡した後、残されたもう一方の親などが子どもに対して、亡くなった親の家系が LFS 家系であることを伝えそびれているケースが散見される。残されているほうの親やその親族は自身が LFS によるがんリスクに直面していない中、子どもに LFS のことを伝えないでおきたい、子どもに亡くなった親と同じ体質があると言にくいといった気持ちがあり、LFS 家系の親が子に話をするのは違った心理的な難しさがあることを理解し、子どもの健康管理上 LFS に関する情報を子ども自身がある程度理解しておくことが重要であることを伝え、子どもに情報を伝える過程を支援していくことが望ましい。

## ⑥ 遺伝学的検査結果の報告書を渡しておくことの重要性

LFSに限ったことではないが、遺伝性腫瘍の遺伝学的検査結果の情報は、異なる地域に住み受診する病院や診療科も異なる可能性がある多くの血縁者が代々、長い年月の間、利用していくものである。多くの血縁者がその情報を健康管理に活かしていくことができるように親族に情報を伝えていくためには、検査を受けた人自身が、病的バリエーションの遺伝子上の位置などの情報も含まれた遺伝学的検査結果報告書をもつことが重要である。子どもの頃に検査した場合は、子どもが成人する前に、子ども自身に親から結果の紙が渡されていることを確認する。また、LFSを疑って検査をしたがTP53遺伝子の病的バリエーションは見つからなかったという情報も親族にとって役立つ場合があるので、陰性の結果もきちんと渡しておきたい。

## ⑦ 生命保険等の問題

遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングでは、「がんを発症していないが遺伝子の病的バリエーションをもちがんを発症するリスクが高い人が、任意加入の生命保険や医療保険、学資保険などにおいて、病気がなくても遺伝子の病的バリエーションをもつことを理由に加入時や将来の保険金支払い時の差別に直面する可能性がある」という話をする人が多い。実際にそうした差別が生じた事例は今までほとんど報告されていないが、保険会社が遺伝子情報を当面使わない取り決めがある英国などと異なり、日本ではそうした差別防止策が存在しないため、加入時の告知事項に家族歴や遺伝学的検査を受けたかどうかなどの項目が将来盛り込まれる可能性も完全に否定はできない。既に様々な保険に入っている大人の場合と異なり、子どもは今後の人生の中で徐々に保険加入を検討するようになることが予想され、TP53遺伝子の病的バリエーションをもつことが幼少時に判明した場合の将来の保険加入時、保険金支払い時の差別の可能性について、遺伝学的検査の前に丁寧に説明しておくことが望ましい。

## ⑧ 家族歴が顕著でない状況での配慮

副腎皮質腫瘍や脈絡叢腫瘍、若い年齢での乳がんなどの事例においては、がんの家族歴が顕著でなく人々ががんの遺伝性を意識していない状況であっても、LFSについて話をしなければならない。また、欧米では近年、遺伝性腫瘍に関する多数の遺伝子を一度に調べる遺伝子パネルを利用した検査の結果、特徴的な家族歴がなくてもTP53遺伝子の病的バリエーションが見つかるケースがあることが経験されるようになってきた。こうした場合には、発端者のがんが遺伝性のものであり、しかも、LFSという多様ながん発症リスクを考慮せねばならないという状況は、人々にとってにはわかには信じがたいものであることが多いため、相手の情報の受け止め方をよく確認しながら話を進めることが肝要である。

## ⑨ TP53遺伝子の遺伝学的検査の結果ががん患者の治療方針に影響する場合

当該がん患者においてTP53遺伝子の病的バリエーションの存在が認められた場合、がん易罹患性を考慮して、他の治療法があれば放射線治療を回避するなど、がんの治療方針が変わる場合がある。放射線治療の有益性が上回れば実施することもあるが、その場合は、治療が奏功しても二次がんのリスクが出てくる。がん患者にとって、治療方針が変わったり選ばざるを得ない治療による二次がんのリスクを告げられたりすることは、新たな不安につながる可能性がある。TP53遺伝子の遺伝学的検査に関する遺伝カウンセリングの担当者は、当該患者の治療を受け持つ主治医と密にコンタクトをとりながら、TP53遺伝子の状態を踏まえて選択された治療を患者が納得して受けることができるよう支援することが重要である。

## ⑩ グリーフ過程の支援

肉親を亡くした人は、2～3年かけてグリーフ（近い人を亡くした際の悲嘆、悲哀）の過程を経験するとされているが、LFS 家系では、多くの人が次々と亡くなっていく状況に直面することがあり、グリーフ過程が複雑化する場合がある。そのため、心理専門職などと連携しながら、複数の肉親の死に直面した人々のグリーフ過程、心理的適応過程の支援のあり方を考える必要がある。

## 7. 今後の計画

こどもへの説明、こどもの親への説明のポイント、こども向け説明資料やインフォームド・アセントの手引きを今後作成していく予定。

現在、LFS と診断されておりサーベイランスを受けている子どもとその母親が一緒になって作成した絵本（Amy Peasgood、Ruby Peasgood 著、Robot Music: A Story for Kids with Li-Fraumeni Syndrome and Other Cancer Predispositions. Tellwell Talent 2019 年 3 月 19 日出版、日本でも購入可能）も出ており、こうした書籍も日本で活用できる方向を検討していきたい。

この手引きは、厚生労働省がん対策推進総合研究事業「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」の活動の一環として、日本遺伝性腫瘍学会リー・フラウメニ症候群部会の協力も得て、作成しています。この説明文書に関するご意見、ご質問は、下記までお寄せください。

研究代表者：熊本忠史（国立研究開発法人 国立がん研究センター 中央病院 小児腫瘍科）

本手引き作成責任者：田村智英子（FMC 東京クリニック 医療情報・遺伝カウンセリング部）

連絡先（田村）：FMC 東京クリニック 03-3221-0333 c\_tamura@t3.rim.or.jp

「リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングの手引き」作成・編集

LFS 委員会

田村智英子	FMC 東京クリニック 医療情報・遺伝カウンセリング部 順天堂大学医学部附属順天堂医院 遺伝相談外来
熊本 忠史	国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍科
恒松由記子	順天堂大学医学部 小児科学講座
田代 志門	東北大学大学院文学研究科 社会学研究室
掛江 直子	国立成育医療研究センター 臨床研究センター 生命倫理研究室・小児慢性特定疾病情報室



# LFS サーベイランスのための エビデンス・レポート

2019 年度版

2020 年 3 月 31 日

平成 29～令和元年度(2017-2019)厚生労働科学研究費補助金  
「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  
文献レビュー委員会





## 目 次

要旨	1
I. 背景と目的	3
II. システマティックレビューの方法	
1. 対象	5
2. Analytic Framework(AF)の設定	5
3. 評価論文の抽出	5
4. 採用基準	7
5. エビデンスの統合	8
6. 結果のまとめ	11
III. 検索結果	12
IV. Analytic Framework とクリニカル・クエスチョン: 結果	
1. CQ1.	13
2. CQ2.	24
3. CQ3.	39
4. CQ4.	43
5. CQ5.	55
6. CQ6.	65
V. サーベイランスの費用効果分析	
1. 目的	66
2. 方法	66
3. 検索結果	66
4. 結果	67
VI. 証拠のまとめ	70
VII. 考察	
1. 診断基準の精度(CQ2)	73
2. 発症予測(CQ2)	74
3. サーベイランスの定義	75
4. サーベイランスの評価	76
5. サーベイランスの不利益	77
6. サーベイランスの利益・不利益バランス	79
VIII. 研究への提言	81
文献レビュー委員会委員名簿	83
謝辞	84
APPENDIX	
1. 文献検索式	86
2. 構造化要約 CQ1, CQ2, CQ3, CQ4	90



## 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・サーベイランスに関するシステマティックレビューを行った。

**【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**

- Chompret 基準は古典的基準に比べ感度は高いが、特異度は低い。
- 遺伝性乳がんにおいて、31 歳未満を基準とする十分な証拠は得られなかった。

**【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**

- TP53 病的バリエント保持者は、TP53 病的バリエント非保持者と比較し、がん発症(全がん種)のリスクが高い証拠があった。特定の LFS コア腫瘍(乳がん、軟部肉腫、骨肉腫、脳腫瘍、副腎皮質がん)のリスクが高いが、それ以外のがん種は有意なリスク増加を示唆する報告は限られていた。

**【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**

- Chompret 基準の偽陰性率、偽陽性率共に 50%以下であった。
- TP53 遺伝学的検査の心理的影響は、陽性判定に対する負の感情(恐れ、不安、悩み、心配、うつ状態)、血液検査に伴う肉体的苦痛、検査に伴う時間的負担、保険加入のしにくさ、高額な検査費用の負担、ローンの借りにくさ、がんに対する負の感情(苦悩、不安、心配、未経験のこと)であった。

**【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**

- 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。

**【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**

- 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。

【サーベイランス評価のまとめ】

- 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。

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
<b>利益</b>						
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
<b>不利益</b>						
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 (MRI 鎮静)成人	なし	なし	なし	なし	なし	あり
(MRI 鎮静)小児	-	-	-	-	-	-
心理的影響	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)

## I. 背景と目的

リー・フラウメニ症候群(Li-Fraumeni syndrome、LFS)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<sup>1)</sup>。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保持者を認め、5,000人に1人の発症を推計した報告がある<sup>2)</sup>。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生殖細胞系列*TP53* 病的バリエーション保持例もしばしば認められる。

本疾患が報告された当初から用いられている古典型 LFS 診断基準<sup>3)</sup>や、それより緩い基準である LFL(Li-Fraumeni like)症候群の基準<sup>4,5)</sup>などが臨床診断に用いられてきたが、これらの基準では感度が低いことから、*TP53* 遺伝学的検査の実施基準として Chompret の基準が考案された<sup>6)</sup>。現在、この概念を拡大した改正基準が広く用いられている<sup>7)</sup>。LFS は生殖細胞系列*TP53* 病的バリエーションの検出により診断されるが、古典型 LFS 診断基準を満たす場合は、*TP53* 病的バリエーションが陰性でも LFS と診断される。

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* 病的バリエーションを保持する者(*TP53* 病的バリエーション保持者)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<sup>8)</sup>。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<sup>9,10)</sup>。

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* 病的バリエーション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。

## 文献

1. Malkin D. Li-Fraumeni syndrome. *Genes Cancer*. 2011; 2:475–84.
2. Lalloo F, Varley J, Ellis D, Moran A, O’Dair L, Pharoah P, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. *Lancet*. 2003; 361:1101–2.
3. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, Miller RW. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988; 48:5358–62.
4. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res*. 1994; 54:1298–304.
5. Eeles RA. Germline mutations in the *TP53* gene. *Cancer Surv*. 1995; 25:101–24.
6. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugieres L, Pages S, Feunteun J, Bonaiti-Pellie C. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet*. 2001; 38:43–7.
7. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome from *TP53* Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2015; 33:2345-52.

8. Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, Novokmet A, Finlay J, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: A prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2011; 12:559–67.
9. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res.* 2017 Jun 1;23: e38–45.
10. NCCN. The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines® in Oncology: Li-Fraumeni syndrome (Version 1.2012). ©2009 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012.

## II. システマティックレビューの方法

### 1. 対象

TP53 病的バリエーション保持者、特に初発がん発症時 LFS と診断された患者および近親者を対象とする。ただし、サーベイランスと初発がん発症後のフォローアップケアとは National Cancer Institute(NCI)の定義に基づき区別する<sup>1)</sup>。

サーベイランスの対象は、開始時点で疾病リスクはあるが、無症状の者である。従って、フォローアップケアの対象である治療中あるいは経過観察中の者は含まない。ただし、がんの治療終了後はサーベイランス対象となりうる。治療終了の定義はがん種あるいは研究により異なる。

### 2. Analytic Framework(AF)の設定

#### 1) AF と対応する臨床的・クエスチョン

TP53 病的バリエーション保持者のリスクアセスメントとサーベイランスについてシステマティックレビューを行うため、Analytic Framework(AF)と対応する臨床的・クエスチョンを作成した[図 1]。アウトカム指標は、臨床的・クエスチョンごとに設定した。最終的なアウトカムである全死因死亡あるいはがん死亡とした研究はないことから、結果的に、検査精度(感度・特異度、がん検出率、検査陽性率など)を検討することとなった。

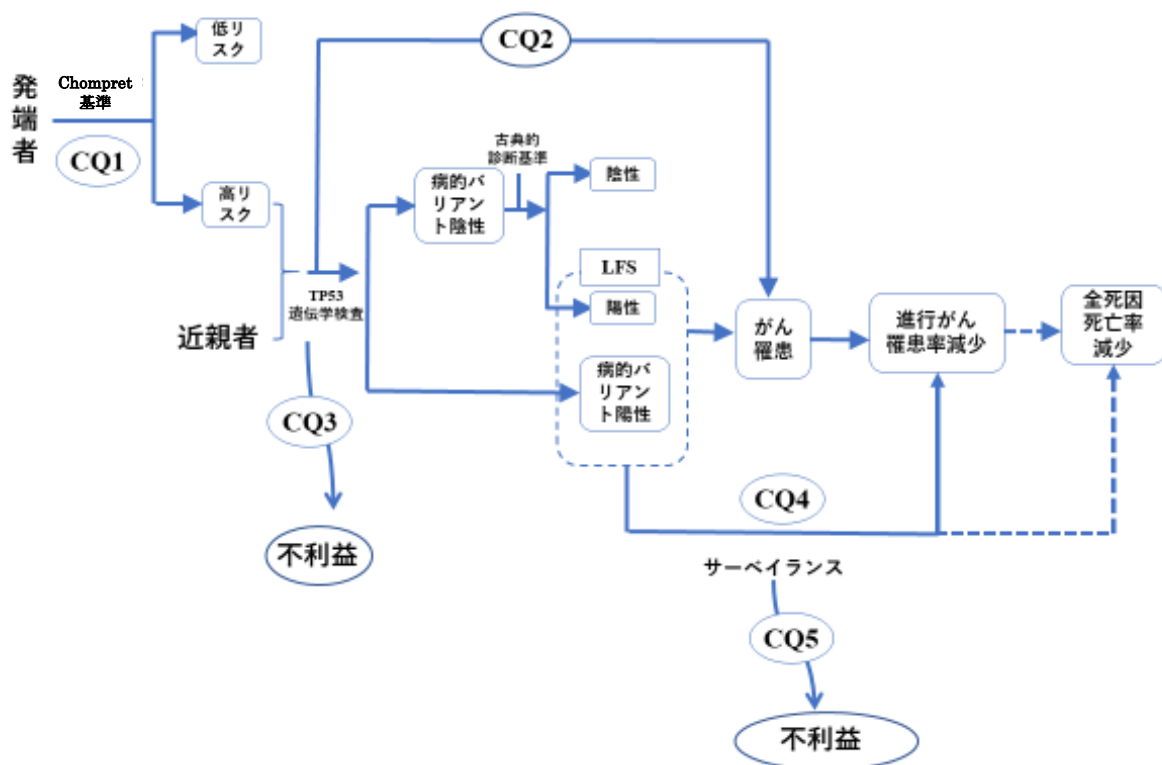
#### 2) Analytic Framework(AF)以外の検討

Analytic Framework(AF)以外の課題として、TP53 病的バリエーション保持者の放射線治療後のがん発症について検討した。

### 3. 評価論文の抽出

PubMed、Embase、医中誌 Web、Medline を用いて検索を行った。検索データベース、検索日、検索式を記録し、アブストラクトを含む書誌情報をダウンロードした。文献検索により抽出した候補文献の抄録を文献レビュー委員会のメンバーが 2 人 1 組、または、1 人で検討し、採否の判定や評価内容の不一致例は、文献レビュー委員会の合議にて最終的決定を行った。

抄録レビューにより抽出した文献を、文献レビュー委員会のメンバーが同様に 2 人 1 組となり、研究方法別チェックリストを用いて論文フルレビューを行い、証拠として採用可能なものを絞り込んだ。定量的なアウトカムデータの抽出は 2 人以上が独立して実施した。結果に齟齬がある場合は、文献レビュー委員会での討議で最終的に確定した。エキスパートから得られた情報に基づき、システマティックレビューの過程で公表された論文も必要に応じ採用したが、可能な限り検索期間を延長して検討した。



- 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



#### 4. 採用基準

文献抽出の採用・除外基準は以下を原則とした。

- 1) ヒトを対象とし、原則的に LFS の発端者と近親者について検討した研究を抽出した。従って、動物を用いた基礎実験は除外した。また、対象が 10 人以下の研究は除外した。
- 2) 原則的に原著論文を採用した。ただし、短報などはこれに準じるとし、採用可とした。症例報告あるいは 10 人以下の症例の経過をまとめた報告は除外した。
- 3) 研究デザインは特定しない。比較対照のないワンアームの観察研究でも採用可とした。
- 4) ガイドライン、エビデンス・レポート、コンセンサス・レポート、解説、症例報告、抄録のみの報告(会議録など)、レターは除外した。ただし、抽出論文の確認のために参照資料とした場合もある。
- 5) *TP53* 遺伝学的検査結果をアウトカムとして Chompret 基準を評価した(CQ1)。ただし、比較対照として古典的 LFS 診断基準についても検討した。なお、Chompret 基準としては[表 1]の 2015 年版、古典的 LFS 診断基準は[表 2]を用いた。対象が LFS の発端者と近親者以外の場合でも、LFS コア腫瘍(乳がん、脳腫瘍、骨肉腫、軟部肉腫、副腎皮質がん)について網羅的な遺伝子検索を行った研究を採用した。
- 6) 発端者および近親者に *TP53* 遺伝学的検査を行い、その結果に関わらず、一定期間追跡調査を行い、がん罹患を把握した研究を抽出した(CQ2)。対象となるがん種は特に規定せず、複数の報告があるがん種について検討した。
- 7) サバイランスの検査方法は限定しなかったが、単独での評価が困難な方法は除外した(CQ4)。
- 8) 最終アウトカムであるがん・肉腫による死亡、全死因死亡以外にも、中間アウトカムであるがん罹患を原則として使用する方針をとった(CQ4)。ただし、最終アウトカムを検討した研究がなく、結果的に代替指標を用いたがん検出率、検査陽性率、陽性反応率を含む研究を抽出した[表 3]。
- 9) 小児鎮静に伴う有害事象は、薬剤は限定せずに、1 剤あたりの対象数が 300 件以上の報告が確認できる研究を抽出した。

表 1. Chompret 基準(2015 年版)<sup>2, 3)</sup>

---

以下のいずれかに当てはまる場合、*TP53* 遺伝学的検査を実施する。

- 1) 発端者が 46 歳未満で LFS コア腫瘍(乳がん、脳腫瘍、骨肉腫、軟部肉腫、副腎皮質がん)と診断され、かつ少なくとも第一度(親、子、兄弟姉妹)、もしくは第二度近親者(祖父母、おじ、おば、おい、めい、孫)に 56 歳未満で上記の LFS 関連腫瘍(発端者が乳がんの場合は乳がんを除く)を有する患者がある。
  - 2) 発端者が多重がん(多発乳がんを除く)と診断され、そのうちの二つが LFS 関連腫瘍であり、最初の発症が 46 歳未満である。
  - 3) 発端者が副腎皮質がん、脈絡叢がんないし、胎児型退形成亜型横紋筋肉腫と診断されている。
  - 4) 31 歳以下の乳がんを診断している。
-

表 2. 古典的 LFS 診断基準<sup>3,4)</sup>

古典的 LFS は以下の基準を全て満たすものと定義される。

- 1) 発端者は 45 歳未満と肉腫と診断されたものとする
- 2) 第一度近親者が 45 歳未満で診断されたがん患者がある
- 3) 第一度もしくは第二度近親者に 45 歳未満のがん患者あるいは年齢を問わない肉腫患者がある

表 3. 研究の適応・除外基準

CQ	1	2	4
内容	Chompret 基準	<i>TP53</i> 遺伝学的検査	サーベイランス
研究デザイン	断面調査	コホート研究 (ワンアーム含む) 断面調査	コホート研究 (ワンアーム含む) 断面調査
対象	LFS 発端者と近親者	LFS 発端者と近親者	LFS 発端者と近親者
アウトカム	<i>TP53</i> 陽性・陰性	がん発症	がん発見
評価指標	感度・特異度	発見率 相対リスク・オッズ比	がん発見率 陽性率

## 文献

1. National Cancer Institute. NCI of Cancer Dictionary Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
2. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From *TP53* Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2015;33:2345–52.
3. 日本家族性腫瘍学会編集. 遺伝性腫瘍ハンドブック. 金原出版. 東京. 2019.
4. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, Miller RW. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988;48:5358–62.

## 5. エビデンスの統合

### 1) 研究デザイン

European commission が作成した子宮頸がん検診精度管理ガイドライン第 2 版(Arbyn et al. 2010)<sup>1)</sup> に従い、ケースシリーズを追加し、研究デザインの序列は下記とした[表 4]。スクリーニングやサーベイランスの評価は国際的にはランク 1 を最高レベルの証拠とみなすことが一般的であるが、研究の実現性からランク 2~3 に相当する証拠が複数あり、証拠の一致性を認めた場合、許容される場合がある。ただし、ランク 3~4 のアウトカムを用いた研究は脆弱であり、単独で有効性を確定することはできない。

表 4. 研究デザインの信頼性ランキング

信頼性	研究デザイン	比較対照
ランク 1	無作為化比較対照試験	あり
ランク 2	コホート試験	あり
ランク 3	症例対照研究	あり
ランク 4	時系列研究、地域相関研究	あり/なし
ランク 5	ケースシリーズ	なし

## 2) サーベイランスのアウトカム

European commission が作成した子宮頸がん検診精度管理ガイドライン第 2 版(Arbyn et al. 2010)<sup>1)</sup> および米国予防医療専門委員会のエビデンス・レポート 2017(A Systematic Evidence Review for the USPSTF 2018)<sup>2)</sup>では子宮頸がんスクリーニングによる効果を示すアウトカムとして、浸潤がん発症減少(証拠のレベル・ランク 3)獲得に至る下位中間アウトカムとして CIN3+(高度異形成病変以上の病変)の減少(証拠のレベル・ランク 4)、CIN2+(中等度異形成病変以上の病変)または 3+の検出率上昇(レベル 5)を提唱している[表 5]。国際的にはランク 1~3 を介入研究で検証可能な最高レベルの証拠とみなすことが一般的であるが、研究の実現性からランク 4~6 に相当する証拠も許容されているが<sup>2)</sup>、きわめて脆弱な証拠であり、複数の研究があっても有効性を確定することはできない<sup>2)</sup>。

表 5. 子宮頸がん検診によるアウトカム減少の効果を示すランキング<sup>1)</sup>

証拠のレベル	アウトカム
ランク 1	子宮頸がん死亡の減少
ランク 2	子宮頸がん罹患(病期 1B+の発症)の減少
ランク 3	子宮頸がん罹患(微小浸潤がんを含む)の減少
ランク 4	CIN3+病変罹患の減少
ランク 5	CIN3+病変(または CIN2+病変)の検出率の増加 ① 累積 CIN3+病変検出率の増加 ② CIN2 病変検出率の増加確認後の検診で CIN3+病変検出率の減少
ランク 6	スクリーニング陽性数の増加(陽性適中率の増加または不変を必要とするが、わずかの減少まで許容する)

これらのレポートは、すべてのがん検診にほぼ共通して用いられている。本レポートのアウトカム評価もこれらのレポートに倣い、下記とした[表 6]。

表 6. サーベイランスの有効性評価アウトカムの信頼性ランキング

証拠のレベル	アウトカム	評価時期
ランク 1	がん死亡の減少	2 ラウンド以降
ランク 2	進行がん罹患の減少	2 ラウンド以降
ランク 3	がん罹患の減少	2 ラウンド以降
ランク 4	前がん病変およびがん罹患の減少	2 ラウンド以降
ランク 5	累積がん検出増加	2 ラウンド以降
ランク 6	スクリーニング陽性数の増加(陽性適中率の増加または不変を必要とするが、わずかの減少まで許容する)	ベースライン

## 文献

1. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Ann Oncol*. 2010 Mar;21(3):448-58.
2. Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Synthesis Number 158. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Task Force. Rockville, MD. 2017.

### 3) エビデンスマップの作成

システマティックレビューの方法論を踏まえ、今後の研究の可能性や方向性を迅速に評価する方法としてエビデンスマップの構築が提唱されてきている<sup>1,2)</sup>。具体的には、比較的広範囲にわたる一連の臨床課題について、研究デザイン、参加者の特性と参加人数、介入の特性と実施内容、評価アウトカム等をクリニカル・クエスチョン毎に、どれほどのエビデンス量が存在するかを提示することを指す。エビデンスマップの作成は、臨床分野におけるエビデンスギャップや将来に必要な研究の同定に利用される。今回のシステマティックレビューでは、必要に応じエビデンスマップを作成し、クリニカル・クエスチョンに関する現存のエビデンスの所在と結果の再現状況等を示した。

### 4) がん発症頻度および精度データの統合

今回評価した研究については全体的に臨床的な異質性が高く、精度およびがん発症頻度についてメタアナリシスは実施しなかった。頻度データの結果が適切な場合に限り各研究のイベント率と95%信頼区間をフォレスト・プロットで図示し、全体の傾向を検討した。

## 文献

1. Pham MT, et al. A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency. *Res Synthesis Method* (2014): 371-385.
2. Miake-Lye IM, et al. What is an evidence map? A systematic review of published evidence maps and their definitions, methods, and products. *Systematic Rev* (2016): 1.

## 6. 結果のまとめ

Analytic Framework に対応するクリニカル・クエスチョン毎に証拠をまとめ、その結果を記述した。

LFS は希少疾患であり、研究対象数も少なく観察研究が主体である。限定された観察研究の結果を有効に活用し、今後の研究の方針を明確化するために、クリニカル・クエスチョン毎に研究を俯瞰するためのエビデンスマップを作成した。

観察研究の多くは断面研究であり、追跡研究であってもその期間は極めて短い研究が主であった。多くの研究は、通常のがん検診やサーベイランスに関する観察研究と比べて、研究の質の点ではかなり問題があることから、本レポートでは汎用されている研究の質評価は行わず、アウトカムに関する情報を含み、適応基準に合致すると判断された研究の成果をまとめ、その成果を記述するに留めた。最終的に、サーベイランスの利益と不利益に関する証拠の有無のみを表に示した。ここで言う利益とは、がんの死亡あるいは進行がんの減少、不利益は偽陽性、過剰診断、有害事象(被ばく、鎮静合併症)、心理的影響である。標準的な方法を用いないなど、研究結果の信頼性に影響する問題については個別に詳述した。

### Ⅲ. 検索結果

CQ 毎に対象論文を集約することが困難なことから、すべての CQ を一括し、PubMed、Embase、MEDLINE、医中誌 web を用いて、10 回に亘り検索した[図 2]。

検索結果総数は 7,806 文献であった。初めにタイトルと抄録について 5,143 文献を 2 人の委員が独立してレビューし、不一致例については委員会で検討した。この結果、4,096 文献が除外された。この段階で、CQ の回答となりうる 1,057 文献について論文フルレビューを行い、962 文献を除外した。主たる除外理由は、基礎実験、10 人以下の症例報告であった。

抽出された論文を CQ 別に分類し、論文をレビューした。最終検索が終了した後に公表された 3 論文を追加した。最終的に 97 文献を選択し、CQ 毎に採用論文を示した。各検索式は Appendix に示した。

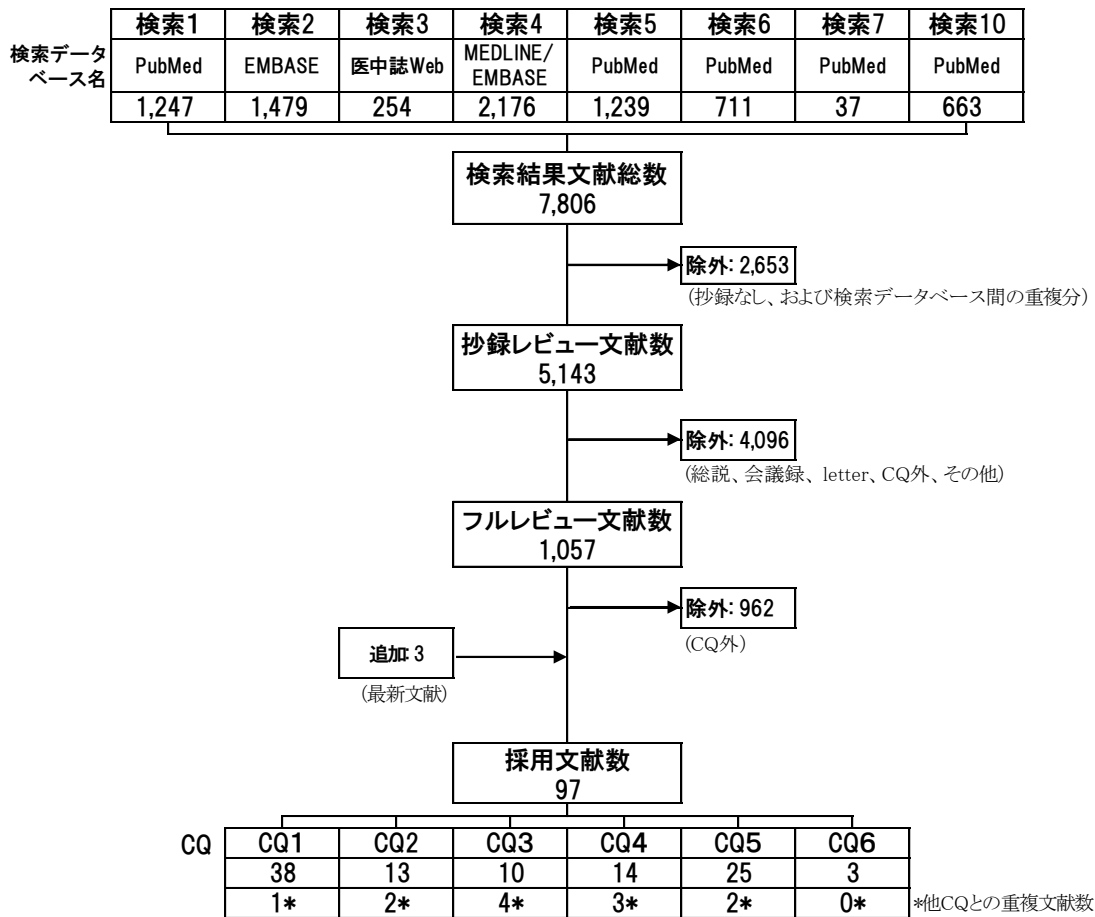


図 2. 文献抽出過程

## IV. Analytic Framework とクリニカル・クエスチョン: 結果

### 1. CQ1.

**Chompret 基準により、発端者と近親者から TP53 病的バリエント保持者が識別できるか**

#### 1) 研究の概要

古典型 LFS 診断基準、Li-Freumani like(LFL)症候群の基準および Chompret 基準と同一集団に TP53 遺伝学的検査が実施された研究を抽出した。対象集団は様々であり、(1)何らかの理由で TP53 遺伝学的検査を受けた者(データベースを含む)、(2)LFS/LFL の基準を満たす発端者やその家系、(3)小児がんの生存者、(4)閉経前乳がん患者、(5)肉腫患者、(6)副腎皮質がん患者など、一般集団に近い群からハイリスク群まで潜在的リスクが異なっていた。

上記の基準の他に、独自の基準(家系情報と TP53 遺伝学的検査結果の蓄積から予測ツールを開発し用いた研究など)を用いた論文が散見されたが、除外した。

Chompret 基準は、2009 年および 2015 年の改訂において基準が拡大されている経緯を踏まえ、どの段階の基準を用いた研究であるかに留意して検討した。また、2009 年の改訂では、家族歴を問わず希少がんや乳がんにおける基準が設定されたことを考慮し、該当する腫瘍に関しての TP53 遺伝学的検査を行っている論文を選択した。

#### 2) Chompret 基準の妥当性

##### i) Chompret 基準と古典的 LFS 診断基準の妥当性

検査対象は LFS の疑い、または何らかの遺伝性疾患の疑いで TP53 遺伝学的検査を実施した場合に限定した。TP53 遺伝学的検査結果をゴールドスタンダードとして検査精度が算出できた論文は古典的 LFS 診断基準 3 件、Chompret 基準 4 件であった[表 7]。

古典的基準は 3 研究共に感度は低く、特異度が高いが傾向であった[表 8]。感度は 25.0~40.0%、特異度は 90%以上であった。

一方、Chompret 基準による感度・特異度は version によって異なっていた[表 9]。2001 年版を用いた 2 研究の感度は 81.7~92.0%、特異度 52.6~57.9%であった。2009 年版の研究を用いた研究は 1 研究であり、感度・特異度はほぼ 2001 年版とほぼ同様であった一方、2015 年版では感度 75.0%、特異度 64.5%と、2001 年版、2009 年に比べ、感度はやや減少したが、特異度が増加した。ただし、2015 年版を採用した研究はサンプル数が小さく、精度の変化については不確実である。

古典的基準に比べ、全体として Chompret 基準では感度は高いが、特異度は減少していた。その結果、偽陽性を含む多くが TP53 遺伝子的検査を受け、その結果で LFS 診断が確定する。

表 7. LFS 診断基準の妥当性に関する研究

著者 発行年	研究対象者	症例数	研究 デザイン	国 場所	時期	診断基準	TP53 病的 バリエント 保持者
Ruijs MW, et al. 2010 <sup>1)</sup>	LFS 関連がんのため TP53 遺伝学的検査が実施された者	180	断面調査	オランダ アムステルダム、 フローニンゲン	1995- 2008 年	Chompret (2009) Classic	13%
Gonzalez KD, et al. 2009 <sup>2)</sup>	Clinical Molecular Diagnostic Laboratory に送付された 525 人の DNA サンプルを解析。そのうち十分な家族歴が把握できた者	341	断面調査	Clinical Molecular Diagnostic Laboratory	不明	Chompret (2001) Classic	22%
Andrade RC, et al. 2017 <sup>3)</sup>	LFS/LFL の基準を満たす発端者家系	39	断面調査	ブラジル Instituto Nacional de Cancer 他 4 施設	詳細不明	Chompret (2015) Classic	21%
Bougeard G, et al. 2008 <sup>4)</sup>	French LFS network からリクルートした者	474	断面調査	French LFS network	不明	Chompret (2001)	17%

表 8. 古典的 LFS 診断基準の精度

(TP53 遺伝学的検査結果に対する古典的 LFS 診断基準の感度、特異度)

著者 発行年	TP53 病的バリエント 保持者の割合	古典的 LFS 診断基準 該当者の割合	感度	特異度	偽陰性	偽陽性
Ruijs MW, et al. 2010 <sup>7)</sup>	13% (24/180)	6.1% (11/180)	33% (8/24)	98.1% (153/156)	67% (16/24)	1.9% (3/156)
Gonzalez KD, et al. 2009 <sup>8)</sup>	22% (75/341)	15.8% (54/341)	40% (30/75)	99.2% (264/266)	60% (45/75)	0.8% (2/266)
Andrade RC, et al. 2017 <sup>9)</sup>	20.5% (8/39)	7.7% (3/39)	25% (2/8)	96.8% (30/31)	75% (6/8)	3.2% (1/31)

表 9. Chompret 基準の精度 (TP53 遺伝学的検査結果に対する Chompret 基準の感度、特異度)

著者 発表年	TP53 病的バリエント 保持者の割合	Chompret 基準 該当者の割合	感度	特異度	偽陰性	偽陽性
Ruijs MW, et al. 2010 <sup>7)</sup>	13% (24/180)	58.3% (105/180)	92% (22/24)	46.8% (73/156)	8% (2/24)	53.2% (83/156)
Gonzalez KD, et al. 2009 <sup>8)</sup>	22% (75/341)	57.2% (195/341)	92% (69/75)	52.6% (140/266)	8% (6/75)	47.4% (126/266)
Andrade RC, et al. 2017 <sup>9)</sup>	20.5% (8/39)	43.6% (17/39)	75% (6/8)	64.5% (20/31)	25% (2/8)	35.5% (11/31)
Bougeard G, et al. 2008 <sup>10)</sup>	17.3% (82/474)	48.9% (232/474)	81.7% (67/82)	57.9% (227/392)	18.3% (15/82)	31.0% (165/392)



ii) 遺伝性乳がんの疑い群における Chompret 基準の年齢カットオフ値の妥当性

遺伝性乳がんの疑いで TP53 遺伝学的検査を行った結果をゴールドスタンダードとして、30 歳前後および 40 歳前後の年齢を基準に検査精度が算出できる論文は、30 歳前後を対象とした 5 件、40 歳前後を対象とした 4 件の研究があった[表 10]。

誤差が大きいため分母が 30 人未満の数値を除外すると、31 歳未満～35 歳未満発症を早期乳がんとした研究で、感度は特定できず、特異度は 74.3%～96.2%、陽性的中率は 0.8%～21.4%、陰性的中率は 98.8%～100%であった。同様に、41 歳未満～50 歳未満発症を閉経前乳がんとした研究で、感度は特定できず、特異度は 33.2%～88.4%、陽性的中率は 2.0%～3.8%、陰性的中率は 100%であった[表 11]。

表 10. Chompret 基準の閉経前乳がん年齢区分に関する研究

著者 発行年	研究対象者 1	研究対象者 2	症例数	研究 デザイン	国	場所	時期 (年)
Cao AY, et al. 2010 <sup>5)</sup>	第 2 度近親者以内に乳がんか卵巣がんの家族歴のある 35 歳未満発症者 240 人	がんの既往・明確な家族歴のない者 768 人	1,008	断面調査	中国	4 つの施設	2002-2007
Børresen AL, et al. 1992 <sup>6)</sup>	35 歳未満発症乳がん 40 人	unselected の乳がん 167 人	207	断面調査	ノルウェー	Oslo, 35 歳未満発症の症例群は Dana Faber Cancer Institute	不明
Walsh T, et al. 2006 <sup>7)</sup>	発症者が浸潤性乳がんの家系内に 4 人以上乳がん卵巣がん、BRCA 陰性のがん。30 歳未満 14 人	同一条件の集団。30 歳以上 277 人	291	断面調査	アメリカ	アメリカ、一部テュクスロバキアの症例	2002-2005
Li JY, et al. 2019 <sup>8)</sup>	中国の 26 センターから収集した遺伝的リスクの高い一連の乳がん患者。31 歳未満 246 人	同一条件の集団。31 歳以上 691 人	937	断面調査	中国	中国の 26 のセンター病院	2015-2016
Arcand SL, et al. 2008 <sup>9)</sup>	HBOC の基準を満たし BRCA1/2 陰性者 52 人	50 歳未満の家族歴・BRCA1/2 問わない乳がん 381 人	433	断面調査	カナダ	Quebec	不明
Lolas Hamameh S, et al. 2017 <sup>10)</sup>	41 歳未満乳がん or 2 親等以内に乳がん卵巣がんの家族歴のある浸潤性乳がん 453 人	左記の条件を満たさない浸潤性乳がん 422 人	875	断面調査	パレスチナ	複数施設	2008-2016
Pelttari LM, et al. 2018 <sup>11)</sup>	乳がんと卵巣がん患者で遺伝学的検査受診者。41 歳未満 18 人	同一条件の集団。41 歳以上 77 人	95	断面調査	フィンランド	Helsinki University Hospital	不明

表 11. TP53 遺伝学的検査結果に対する Chompret 基準の閉経前乳がん年齢区分の感度、特異度

著者 発行年	TP53 病的 バリエント 保持者の 割合	閉経前 乳がん 該当者の 割合	閉経前乳 がん年齢	感度	特異度	陽性的中 率	陰性的中率
<b>31-36 歳未満発症を閉経前乳がんとした場合</b>							
Cao AY, et al. 2010 <sup>5)</sup>	0.2% (2/1008)	23.8% (240/1008)	35 歳未満	100% (2/2)	76.3% (768/1006)	0.8% (2/240)	100% (768/768)
Børresen AL, et al. 1992 <sup>6)</sup>	1.0% (2/207)	19.3% (40/207)	35 歳未満	50% (1/2)	80.9% (166/205)	2.5% (1/40)	99.4% (166/167)
Walsh T, et al. 2006 <sup>7)</sup>	1.0% (3/291)	4.8% (14/291)	35 歳未満	100% (3/3)	96.2% (277/288)	21.4% (3/14)	100% (277/277)
Li JY, et al. 2019 <sup>8)</sup>	1.9% (18/937)	26.3% (246/937)	31 歳未満	55.6% (10/18)	74.3% (683/919)	4.1% (10/246)	98.8% (683/691)
<b>41-50 歳未満発症を閉経前乳がんとした場合</b>							
Arcand SL, et al. 2008 <sup>9)</sup>	0.5% (2/433)	12.0% (52/433)	50 歳未満	100% (2/2)	88.4% (381/431)	3.8% (2/52)	100% (381/381)
Lolas Hamameh S, et al. 2017 <sup>10)</sup>	1.0% (9/875)	51.8% (453/875)	41 歳未満	100% (9/9)	48.7% (422/866)	2.0% (9/453)	100% (422/422)
Pelttari LM, et al. 2018 <sup>11)</sup>	4.2% (4/95)	19.0% (18/95)	41 歳未満	100% (4/4)	84.6% (77/91)	22.2% (4/18)	100% (77/77)
Li JY, et al. 2019 <sup>8)</sup>	1.9% (18/937)	67.5% (632/937)	41 歳未満	100% (18/18)	33.2% (305/919)	2.8% (18/632)	100% (305/305)

iii) 遺伝性乳がん疑い群における TP53 病的バリエント保持者の割合

遺伝性乳がんの疑いで遺伝学的検査を実施した研究において、対象者が 50 人以上で、年齢階層別に TP53 病的バリエント保持者の割合が特定できる 13 研究の TP53 病的バリエント保持者の割合から、年齢階層別、および、家族歴の有無によるリスクの違いを検討した[表 12]。

一般の乳がん群で、幅広い年齢を対象に遺伝学的検査を実施した場合、TP53 病的バリエント保持者の割合は 0%~1.0%の範囲であった。一方、家族歴を問わない閉経前乳がん患者を対象に遺伝学的検査を実施した場合、TP53 病的バリエント保持者の割合は 0%~3.8%の範囲であった。家族歴がある乳がん患者で幅広い年齢を対象に遺伝学的検査を実施した場合、TP53 病的バリエント保持者の割合は 1.0%~2.9%の範囲であった[表 12]。

次に、年齢階層別の TP53 病的バリエント保持者の割合は、誤差が大きいため分母が 30 人未満の数値を除外すると、46 歳以上~51 歳以上で 0%~0.2%、41 歳~50 歳(一部、46 歳未満や、51 歳以上を含む)で 0%~0.8%、31 歳~40 歳(31 歳未満を含まない)で 0%~2.6%、31 歳未満(一部、30 歳未満)で 0%~3.8%であった[表 13]。

表 12. 閉経前乳がん年齢階層別の TP53 病的バリエーション保持者の研究

著者 発行年	対象者	TP53 病的バリエーション保持者数	総数	TP53 病的バリエーション保持者の割合	家族歴
<b>1. 乳がん患者、一般集団(家族歴を問わない乳がん患者、幅広い年齢を対象とした研究)</b>					
Tung N, et al. 2016 <sup>12)</sup>	米国(28 歳～88 歳)	0	488	0.00%	
Momozawa Y, et al. 2018 <sup>13)</sup>	日本	16	7,051	0.20%	
Yang XR, et al. 2017 <sup>14)</sup>	マレーシア(20 歳～60 歳以上)	2	465	0.40%	
Gomes MC, et al. 2012 <sup>15)</sup>	ブラジル (20 歳～60 歳)R337H のみ	2	390	0.50%	
Sidransky D, et al. 1992 <sup>16)</sup>	米国	1	126	0.80%	
Lolas Hamameh S, et al. 2017 <sup>10)</sup>	パレスチナ	9	875	1.00%	
<b>2. 閉経前乳がん患者(家族歴を問わない乳がん患者、閉経前乳がんに限定した研究)</b>					
Giacomazzi J, et al. 2009 <sup>17)</sup>	ポルトガル(45 歳以下)	0	100	0.00%	
Tung N, et al. 2016 <sup>12)</sup>	米国(45 歳以下)	0	180	0.00%	
Ginsburg OM, et al. 2009 <sup>18)</sup>	カナダ(20 歳～29 歳)	0	95	0.00%	
Rummel SK, et al. 2017 <sup>19)</sup>	米国(18 歳～39 歳)	1	118	0.80%	
Carraro DM, et al. 2013 <sup>20)</sup>	ブラジル(22 歳～35 歳)	1	54	1.90%	
Mouchawar J, et al. 2010 <sup>21)</sup>	オーストラリア(29 歳以下)	2	52	3.80%	
<b>3. 乳がん患者で、かつ家族歴あり</b>					
Walsh T, et al. 2006 <sup>7)</sup>	米国	3	291	1.00%	乳がん患者で、家系内に 4 人以上乳がん卵巣がん
Yang X, et al. 2015 <sup>22)</sup>	中国(35 歳以下から 50 歳以上) 家族歴あり	3	102	2.90%	(1) 35 歳以下の患者で少なくとも近親者に 1 人がん患者がいる、 (2) 36～50 歳の患者で少なくとも近親者に 2 人がん患者がいる、 (3) 51 歳以上の患者で少なくとも近親者に 3 人がん患者がいる

表 13. 閉経前乳がん年齢階層別の TP53 病的バリエント保持者の割合

著者 発行年	51 歳以上				41 歳～50 歳 (一部、46 歳未満、51 歳以上を含む)				31 歳～40 歳 (多くは 31 歳未満を含む)				31 歳未満			
	TP53 病的 バリエ ント保 持者 数	総数	TP53 病的 バリエ ント保 持者 の割 合 (%)	備考	TP53 病的 バリエ ント保 持者 数	総数	TP53 病的 バリエ ント保 持者 の割 合 (%)	備考	TP53 病的 バリエ ント保 持者 数	総数	TP53 病的 バリエ ント保 持者 の割 合 (%)	備考	TP53 病的 バリエ ント保 持者 数	総数	TP53 病的 バリエ ント保 持者 の割 合 (%)	備考
<b>1. 乳がん患者、一般集団(家族歴を問わない乳がん患者、幅広い年齢を対象とした研究)</b>																
Tung N, et al. 2016 <sup>(2)</sup>	0	308	0.0	46 歳以上	0	180	0.0	46 歳未満								
Momozawa, et al. 2018 <sup>(3)</sup>	8	4,416	0.2	50 歳以上	4	1,711	0.2	40-49 歳	4	506	0.8	19-39 歳				
Yang XR, et al. 2017 <sup>(4)</sup>	0	248	0.0	50 歳以上	1	152	0.7	40-49 歳	1	64	1.6	20-39 歳				
Gomes MC, et al. 2012 <sup>(5)</sup>					0	301	0.0	40 歳以上	2	89	2.2	40 歳未満				
Sidransky D, et al. 1992 <sup>(6)</sup>									1	110	0.9	31-40 歳	0	17	0.0	
Lolas Hamameh S, et al. 2017 <sup>(10)</sup>					5	610	0.8	41 歳以上	4	265	1.5	41 歳未満				
<b>2. 閉経前乳がん患者(家族歴を問わない乳がん患者、閉経前乳がんに限定した研究)</b>																
Giacomazzi J, et al. 2014 <sup>(17)</sup>					0	100	0.0	46 歳未満								
Tung N, et al. 2016 <sup>(2)</sup>					0	180	0.0	46 歳未満								
Ginsburg OM, et al. 2009 <sup>(18)</sup>													0	95	0.0	30 歳未満
Rummel SK, et al. 2017 <sup>(19)</sup>									1	118	0.8	40 歳未満				
Carraro DM, et al. 2013 <sup>(20)</sup>									1	54	1.9	22-35 歳				
Mouchawar J, et al. 2010 <sup>(21)</sup>													2	52	3.8	30 歳未満
<b>3. 乳がん患者で、かつ家族歴あり</b>																
Walsh T, et al. 2006 <sup>(7)</sup>	0	73	0.0	50 歳以上	0	127	0.0	40-49 歳	0	77	0.0	30-39 歳	3	14	21.4	30 歳未満
Yang X, et al. 2015 <sup>(22)</sup>	0	16	0.0	51 歳以上	0	45	0.0	36-50 歳	1	38	2.6	35 歳未満	2	20	10.0	31 歳未満

文献

- Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, Pruntel R, van der Hout AH, Hogervorst FB, Kluijt I, Sijmons RH, Aalfs CM, Wagner A, Ausems MG, Hoogerbrugge N, van Asperen CJ, Gomez Garcia EB, Meijers-Heijboer H, Ten Kate LP, Menko FH, van 't Veer LJ. TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. J Med Genet. 2010 Jun;47(6):421-8.
- Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, Han JH, Lowstuter K, Longmate J, Sommer SS, Weitzel JN. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1250-6.
- Andrade RC, Dos Santos AC, de Aguirre Neto JC, Nevado J, Lapunzina P, Vargas FR. TP53 and CDKN1A mutation analysis in families with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni like syndromes. Fam Cancer. 2017 Apr;16(2):243-248.
- Bougeard G, Sesboué R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Tinat J, Brugières L, Chompret A,

- de Paillerets BB, Stoppa-Lyonnet D, Bonaïti-Pellié C, Frébourg T; French LFS working group. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet*. 2008 Aug;45(8):535-8.
5. Cao AY, Jin W, Shi PC, Di GH, Shen ZZ, Shao ZM. Identification and characterization of two novel germ line p53 mutations in the non-LFS/non-LFL breast cancer families in Chinese population. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jan;119(2):295-303.
  6. Børresen AL, Andersen TI, Garber J, Barbier-Piroux N, Thorlacius S, Eyfjörd J, Ottestad L, Smith-Sørensen B, Hovig E, Malkin D, et al. Screening for germ line *TP53* mutations in breast cancer patients. *Cancer Res*. 1992 Jun 1;52(11):3234-6.
  7. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, Roach KC, Mandell J, Lee MK, Ciernikova S, Foretova L, Soucek P, King MC. Spectrum of mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *TP53* in families at high risk of breast cancer. *JAMA*. 2006 Mar 22;295(12):1379-88.
  8. Li JY, Jing R, Wei H, Wang M, Xiaowei Q, Liu H, Jian L, Ou JH, Jiang WH, Tian FG, Sheng Y, Li HY, Xu H, Zhang RS, Guan AH, Liu K, Jiang HC, Ren Y, He JJ, Huang W, Liao N, Cai X, Ming J, Ling R, Xu Y, Hu CY, Zhang J, Guo B, Ouyang L, Shuai P, Liu Z, Zhong L, Zeng Z, Zhang T, Xuan Z, Tan X, Liang J, Pan Q, Chen L, Zhang F, Fan LJ, Zhang Y, Yang X, BoLi J, Chen C, Jiang J. Germline mutations in 40 cancer susceptibility genes among Chinese patients with high hereditary risk breast cancer. *Int J Cancer*. 2019 Jan 15;144(2):281-289.
  9. Arcand SL, Maugard CM, Ghadirian P, Robidoux A, Perret C, Zhang P, Fafard E, Mes-Masson AM, Foulkes WD, Provencher D, Narod SA, Tonin PN. Germline *TP53* mutations in *BRCA1* and *BRCA2* mutation-negative French Canadian breast cancer families. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Apr;108(3):399-408.
  10. Lolas Hamameh S, Renbaum P, Kamal L, Dweik D, Salahat M, Jaraysa T, Abu Rayyan A, Casadei S, Mandell JB, Gulsuner S, Lee MK, Walsh T, King MC, Levy-Lahad E, Kanaan M. Genomic analysis of inherited breast cancer among Palestinian women: Genetic heterogeneity and a founder mutation in *TP53*. *Int J Cancer*. 2017 Aug 15;141(4):750-756.
  11. Pelttari LM, Shimelis H, Toiminen H, Kvist A, Törngren T, Borg Å, Blomqvist C, Bützow R, Couch F, Aittomäki K, Nevanlinna H. Gene-panel testing of breast and ovarian cancer patients identifies a recurrent *RAD51C* duplication. *Clin Genet*. 2018 Mar;93(3):595-602.
  12. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, Hartman AR, Winer EP, Garber JE. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 May 1;34(13):1460-8.
  13. Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, Kamatani Y, Takahashi A, Tamura C, Katagiri T, Yoshida T, Nakamura S, Sugano K, Miki Y, Hirata M, Matsuda K, Spurdle AB, Kubo M. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun*. 2018 Oct 4;9(1):4083. doi: 10.1038/s41467-018-06581-8.
  14. Yang XR, Devi BCR, Sung H, Guida J, Mucaki EJ, Xiao Y, Best A, Garland L, Xie Y, Hu N, Rodriguez-Herrera M, Wang C, Jones K, Luo W, Hicks B, Tang TS, Moitra K, Rogan PK, Dean M. Prevalence and spectrum of germline rare variants in *BRCA1/2* and *PALB2* among breast cancer cases in Sarawak, Malaysia. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Oct;165(3):687-697.
  15. Gomes MC, Kotsopoulos J, de Almeida GL, Costa MM, Vieira R, Filho Fde A, Pitombo MB, F Leal PR, Royer R, Zhang P, Narod SA. The R337H mutation in *TP53* and breast cancer in Brazil. *Hered Cancer Clin Pract*. 2012 Mar 28;10(1):3.
  16. Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, Zehnbauser B, Rausch G, Shelton B, Prestigiacomo L, Vogelstein B, Davidson N. Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res*. 1992 May 15;52(10):2984-6.
  17. Giacomazzi J, Correia RL, Palmero EI, Gaspar JF, Almeida M, Portela C, Camey SA, Monteiro A, Pinheiro M, Peixoto A, Teixeira MR, Reis RM, Ashton-Prolla P. The Brazilian founder mutation *TP53* p.R337H is uncommon in Portuguese women diagnosed with breast cancer. *Breast J*. 2014 Sep-Oct;20(5):534-6.
  18. Ginsburg OM, Akbari MR, Aziz Z, Young R, Lynch H, Ghadirian P, Robidoux A, Londono J, Vasquez G, Gomes M, Costa MM, Dimitrakakis C, Gutierrez G, Pilarski R, Royer R, Narod SA. The prevalence of germ-line *TP53* mutations in women diagnosed with breast cancer before age 30. *Fam Cancer*. 2009;8(4):563-7.
  19. Rummel SK, Lovejoy L, Shriver CD, Ellsworth RE. Contribution of germline mutations in cancer

- predisposition genes to tumor etiology in young women diagnosed with invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Aug;164(3):593-601.
20. Carraro DM, Koike Folgueira MA, Garcia Lisboa BC, Ribeiro Olivieri EH, Vitorino Krepschi AC, de Carvalho AF, de Carvalho Mota LD, Puga RD, do Socorro Maciel M, Michelli RA, de Lyra EC, Grosso SH, Soares FA, Achatz MI, Brentani H, Moreira-Filho CA, Brentani MM. Comprehensive analysis of *BRCAl*, *BRCa2* and *TP53* germline mutation and tumor characterization: a portrait of early-onset breast cancer in Brazil. *PLoS One.* 2013;8(3):e57581.
  21. Mouchawar J, Korch C, Byers T, Pitts TM, Li E, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, Southey MC. Population-based estimate of the contribution of *TP53* mutations to subgroups of early-onset breast cancer: Australian Breast Cancer Family Study. *Cancer Res.* 2010 Jun 15;70(12):4795-800.
  22. Yang X, Wu J, Lu J, Liu G, Di G, Chen C, Hou Y, Sun M, Yang W, Xu X, Zhao Y, Hu X, Li D, Cao Z, Zhou X, Huang X, Liu Z, Chen H, Gu Y, Chi Y, Yan X, Han Q, Shen Z, Shao Z, Hu Z. Identification of a comprehensive spectrum of genetic factors for hereditary breast cancer in a Chinese population by next-generation sequencing. *PLoS One.* 2015 Apr 30;10(4):e0125571.

## 2) 多重がんに関する基準

二次がんを発症した患者の *TP53* 遺伝学的検査陽性症例に関する 6 文献からは Chompret 基準に該当する情報は得られなかった。

## 3) 希少がんに関する基準

### i) 副腎皮質腫瘍

米国、カナダ、ドイツ、イギリス、ブラジル(*TP53* R337H 高頻度地区)、EU 諸国のデータベースから 10 件の研究が小児・成人の副腎皮質腫瘍患者の *TP53* 病的バリエーション保持者に関する結果を報告していた。調査方法はすべて断面調査である。*TP53* 病的バリエーションの同定は DNA シークエンシングを主として実施された。ブラジルの 2 つの研究は p.R337H のみを対象領域としていた [表 14]。

*TP53* 病的バリエーション保持率は 4%~100%(中央値 64%)と大きな幅があった [表 14]。発症年齢 18 歳未満と 18 歳以上(一部、20 歳未満と 20 歳以上)の検討で、*TP53* 病的バリエーション保持率は、18 歳未満の保持率は 9 つの研究で 50%~100%(中央値 75%)と高かった。一方で、18 歳以上の保持率は 4 つの研究で 4%~33%(中央値 13%)であった [表 14]。

副腎皮質腺腫・診断不能例と副腎皮質がんの検討では、副腎皮質腺腫も対象としている研究が 4 件(その内 2 件はブラジルの p.R337H 高頻度地区の研究)に留まり、症例数も 2 人~9 人と少なく十分な評価が行えなかったが、p.R337H は副腎皮質腺腫でも高頻度に認められた [表 15]。

表 14. 副腎皮質腫瘍の年齢別 TP53 病的バリエント保持率

著者	発行年	対象数 (人)	国	TP53 保持率(R337H 含む) (%)		P53 保持率(R337H 含まない) (%)	
				<18 歳	≥18 歳	<18 歳	≥18 歳
Wasserman JD, et al. <sup>1)</sup>	2015	88	USA, Canada	61	—	50	—
Raymond VM, et al. <sup>2)</sup>	2013	53	USA	100	6	100	6
Pinto EM, et al. <sup>4)</sup>	2015	37	USA	68	—	52	—
Hermann LJ, et al. <sup>5)</sup>	2012	103	Germany	—	4	—	3
Varley JM, et al. <sup>6)</sup>	1999	13	UK	85	—	85	—
Gonzalez KD, et al. <sup>8)</sup>	2009	21	USA	80	33	80	33
Gröbner SN, et al. <sup>9)</sup>	2018	8	Germany など複数国	50	—	50	—
Zhang J, et al. <sup>10)</sup>	2015	39	USA 中心、 複数国あり	69	—	52	—
Sandrini F, et al. <sup>3)</sup>	2005	21	Sao Paulo, Brazil	75	20	—	—
Mastellaro MJ, et al. <sup>7)</sup>	2017	55	Campinas, Brazil	100	—	—	—

表 15. 副腎皮質がん・腺腫の TP53 病的バリエント保持率

著者 発行年	対象数 (人)			TP53 保持率(R337H 含む) (%)			TP53 保持率(R337H 含まない) (%)		
	総数	がん	腺腫	総数	がん	腺腫	総数	がん	腺腫
Wasserman JD, et al. 2015 <sup>1)</sup>	88	68	—	61	61	—	39	50	—
Raymond VM, et al. 2013 <sup>2)</sup>	53	53	0	8	8	—	8	8	—
Pinto EM, et al. 2015 <sup>4)</sup>	37	17	8	68	79	75	62	65	25
Hermann LJ, et al. 2012 <sup>5)</sup>	103	103	0	4	4	—	3	3	—
Varley JM, et al. 1999 <sup>6)</sup>	13	11	2	85	91	59	85	91	25
Gonzalez KD, et al. 2009 <sup>8)</sup>	21	21	0	67	67	—	67	67	—
Gröbner SN, et al. 2018 <sup>9)</sup>	8	8	0	50	50	—	50	50	—
Zhang J, et al. 2015 <sup>10)</sup>	39	39	0	69	69	—	52	52	—
Sandrini F, et al. 2005 <sup>3)</sup>	21	10	9	62	80	50	—	—	—
Mastellaro MJ, et al. 2017 <sup>7)</sup>	55	48	7	100	100	0	—	—	—

## ii) 脈絡叢腫瘍

米国、カナダ、ブラジル(*TP53* R337H 高頻度地区)のデータベースから 6 件の研究が小児の脈絡叢腫瘍患者の *TP53* 病的バリエーション保持者に関する結果を報告していた[表 16]。研究デザインはいずれも断面調査であった。*TP53* 病的バリエーションの同定は DNA シークエンシングが主として実施された。ブラジルの 2 研究は p.R337H のみを対象領域としていた。

*TP53* 病的バリエーション保持率は 17%~100%(中央値 31%)と大きな幅があった。脈絡叢がん和脈絡叢乳頭腫・非定型脈絡叢乳頭腫の検討では、*TP53* 病的バリエーション保持率は脈絡叢がんでは 6 つの研究で 25%~100%(中央値 45%)と高かった。一方で 18 歳以上の保持率は 4 つの研究で 0%であった。今回の検討では非定型脈絡叢乳頭腫は脈絡叢乳頭腫と同じ集団として検討したが、数が極めて少なく、その分類が適切であったかは明らかでない。

表 16. 脈絡叢腫瘍の *TP53* 病的バリエーション保持率(R337H 含む)

著者 発行年	地域	アウトカム	対象数			<i>TP53</i> 保持率 (R337H 含む)(%)		
			総数	がん	乳頭腫	総数	がん	乳頭腫
Gonzalez KD, et al. 2009 <sup>8)</sup>	USA	<i>TP53</i>	9	9	—	100	100	—
Gonzali AE, et al. 2012 <sup>13)</sup>	Los Angeles, USA	<i>TP53</i>	23	11	12	17	36	0
Tobori U, et al. 2010 <sup>14)</sup>	Toronto, Canada and Los Angeles, Columbus, USA	<i>TP53</i>	24	18	6	33	44	0
Zhang J, et al. 2015 <sup>10)</sup>	大部分 USA、 複数国あり	<i>TP53</i>	4	4	—	25	25	—
Seidinger AL, et al. 2011 <sup>11)</sup>	Campinas, Brazil	<i>TP53</i> R337H	21	13	8	29	46	0
Custodio G, et al. 2011 <sup>12)</sup>	Curitiba, Brazil	<i>TP53</i> R337H	29	22	7	48	64	0

## iii) 胎児型退形成型横紋筋肉腫

米国・カナダからの 1 件の研究が胎児型退形成型横紋筋肉腫患者の *TP53* 病的バリエーション保持者に関する結果を報告していた。*TP53* 病的バリエーションの検索は DNA シークエンシングと MLPA 法が実施され、15 人中 11 人(73%)に *TP53* 病的バリエーション保持を認めた<sup>15)</sup>。

退形成型型の病理型に関しての情報はないものの、横紋筋肉腫自体の *TP53* 病的バリエーション保持者に関する 1 件の報告があった。IARC *TP53* database の肉腫の *TP53* 病的バリエーション保持者を SEER database を対照として比較したところ、特に 5 歳未満の *TP53* 病的バリエーション保持者は横紋筋肉腫が OR=11.6(95%CI: 6.1-21.9)と高値であった<sup>16)</sup>。

## 文献

1. Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, et al. Prevalence and functional consequence of *TP53* mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):602-9.
2. Raymond VM, Else T, Everett JN, et al. Prevalence of germline *TP53* mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):E119-25.



3. Sandrini F, Villani DP, Tucci S, et al. Inheritance of R337H p53 gene mutation in children with sporadic adrenocortical tumor. *Horm Metab Res.* 2005;37(4):231-235.
4. Pinto EM, X. Chen, J. Easton, D. et al. Genomic landscape of pediatric adrenocortical tumors. *Nat Commun.* 2015;6:6302.
5. Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, et al. *TP53* germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):E476-85.
6. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, et al. Are there low-penetrance *TP53* Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors. *Am J Hum Genet.* 1999;65(4):995-1006.
7. Mastellaro MJ, Seidinger AL, Kang G, et al. Contribution of the *TP53* R337H mutation to the cancer burden in southern Brazil: Insights from the study of 55 families of children with adrenocortical tumors. *Cancer.* 2017;123(16):3150-3158.
8. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1250-6.
9. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature.* 2018;555(7696):321-327.
10. Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2336-2346.
11. Seidinger AL, Mastellaro MJ, Paschoal Fortes F, et al. Association of the highly prevalent *TP53* R337H mutation with pediatric choroid plexus carcinoma and osteosarcoma in southeast Brazil. *Cancer.* 2011;117(10):2228-35.
12. Custodio G, Taques GR, Figueiredo BC, et al. Increased incidence of choroid plexus carcinoma due to the germline *TP53* R337H mutation in southern Brazil. *PLoSOne.* 2011;6(3):e18015.
13. Gozali AE, Britt B, Shane L, et al. Choroid plexus tumors; management, outcome, and association with the Li-Fraumeni syndrome: the Children's Hospital Los Angeles (CHLA) experience, 1991-2010. *PediatrBloodCancer.* 2012;58(6):905-9.
14. Tabori U, Shlien A, Baskin B, et al. *TP53* alterations determine clinical subgroups and survival of patients with choroid plexus tumors. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):1995-2001.
15. Gozali Hettmer S, Archer NM, Somers GR, et al. Anaplastic rhabdomyosarcoma in *TP53* germline mutation carriers. *Cancer.* 2014;120(7):1068-75.
16. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in *TP53* germline mutation carriers: a review of the IARC *TP53* database. *Cancer.* 2012;118(5):1387-96.

## 2. CQ2.

発端者と近親者に *TP53* 遺伝学的検査を行うことにより、LFS 関連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がん発症を予測できるか(発見率・相対リスクなど)

### 研究の概要

米国(MDACC<sup>1,5</sup>、NCI<sup>6</sup>)、フランス<sup>7,8</sup>、IARC データベース<sup>9,10</sup>、オランダ<sup>11</sup>、ブラジル(*TP53* p.R337H 高頻度地区)<sup>12</sup>、デンマーク<sup>13</sup>の 7 データベースから 13 件の研究ががん発症リスクに関する結果を報告していた[表 17]。コホートにおける *TP53* 病的バリエーション保持者(ブラジルのみ *TP53* R337H 陽性者)は、50 人から 1,219 人(平均 266、中央値 195)で、小児軟部肉腫および多重がん患者、あるいは古典診断基準、Chompret 基準、LFS-Like 基準を満たす患者家系から保持者が同定され、データベースに登録されていた。*TP53* 病的バリエーションの同定には、主としてサンガー法による DNA シークエンシングが実施された。

対象患者の経過観察期間、観察開始や終了等の定義の記載は全体的に不十分であった。3 件の研究のみ「患者登録後前向きに追跡した」と記載し、観察期間を 6.7~20 年以上と報告していた<sup>3,8,12</sup>。また、定義の十分な記載なく「60 年以上」とした報告<sup>2</sup>や、定義の記載なく生存曲線を提示している研究があった。これらの研究では対象患者から病歴聴取を行い、過去の情報も加味して経過観察期間を推定評価した可能性が推察された。

*TP53* 病的バリエーション保持の有無によるがん発症リスクの検討では、4 件の研究で同一コホート内の *TP53* 病的バリエーション非保持者を対照群として使用<sup>1,3,4,12</sup>、別の 3 件では、公的がんデータベースを利用した一般集団を病的バリエーション非保持者として比較していた<sup>2,10,11</sup>。

アウトカムの把握方法は一部の研究では記載が不十分だったが、概ね診療記録、がん登録、死亡登録など既存のデータを利用して判断し、研究独自の調査は行っていなかった。ブラジルの新生児スクリーニングのコホート研究では<sup>12</sup>、*TP53* p.R337H 保持者を研究独自のプロトコールに基づいて臨床的に診断していた。

表 17. CQ2 の評価対象となった研究のデザイン

著者 発表年	研究国 (機関)	コホートおよび サンプルサイズ	比較対照	経過観察 期間	アウトカムの 把握	CQ2_1	CQ2_2	CQ2_3
Hwang 2003 <sup>1)</sup>	米国(MDACC)	小児軟部肉腫患者 107 人と近親者 3,257 人(陽 性者 63 人; うち発端者 7人)	コホート内 TP53 病 的バリエント非保 持者	不明	診療記録、死亡登 録	✓	✓	✓
Brown 2005 <sup>2)</sup>	米国(MDACC)	小児軟部肉腫患者家族 (保持者 145 人、非保持 者 689 人)	年齢・人種をマッチ した SEER1980(一 般集団)のデータ	患者世代 44.6 年、 親世代 68.8 年、祖 父母世代 67.2 年 (前向きか不明)	診療記録、死亡登 録、電話・郵便通 信	✓	✓	✓
Wu 2006 <sup>3)</sup>	米国(MDACC)	小児軟部肉腫患者家族 (保持者 63 人、非保持者 1813 人、不明 938 人)	コホート内 TP53 病 的バリエント陰性 者	≥20 年(具体的な 記載なし。データ ベース登録開始 後からの示唆的 記載による)	診療記録、死亡登 録	✓		
Wu 2011 <sup>4)</sup>	米国(MDACC)	小児軟部肉腫患者・重複 がん・遺伝カウンセリング 対象者と家族(保持 者 63 人、非保持者 169 人、 不明 165 人)	コホート内 TP53 病 的バリエント非保 持者	不明	診療記録、死亡登 録	✓		
Fang 2011 <sup>5)</sup>	米国(MDACC)	早期発症肉腫患者・多重 がん象者とその家族か ら保持者 213 人	コホート内 TP53 PIN3 多型による比 較	不明	不明			✓
Mai 2016 <sup>6)</sup>	米国(NCI)	LFS や LFL などの患者 家系からの保持者 286 人	なし	不明	診療記録、死亡記 録	✓	✓	
Renax- Petel 2014 <sup>7)</sup>	フランス (NCI LFS)	Chompret 基準を満たす 等のがん家系が疑われ る患者家系からの保持 者 195 人	なし	不明	不明	✓		
Bougeard 2015 <sup>8)</sup>	フランス (大学/専門病院)	LFS が疑われる患者家 系からの保持者 415 人	なし	~20 年(前向き経 過観察期間のみ)		✓	✓	✓
Monti 2007 <sup>9)</sup>	多国籍(IARC)	データベースに登録さ れた保持者 1,219 人	コホート内発がん 抑制メカニズムに 基づく TP53 病的バ リエント部位によ る比較	不明	データベースで の ICD コード認 識			✓
Ognjanovic 2012 <sup>10)</sup>	多国籍(IARC)	IARC データベースに登 録された保持者がいる 531 家系から抽出した 保持者(肉腫患者)236 人	SEER(一般集団)の データ	不明	各データベース での ICD コード 認識	✓		✓
Ruijs 2010 <sup>11)</sup>	オランダ	TP53 スクリーニング基 準を満たす 180 家系(陽 性者 52 例)	オランダがん登録 (一般集団)のデー タ	不明	がん登録	✓	✓	
Custodio 2013 <sup>12)</sup>	ブラジル、 パラナ地区	高頻度地域の新生児ス クリーニング対象者 171,649 人(陽性者 461 人; TP53 R337H)	コホート内 TP53 病 的バリエント非保 持者	最大 6.7 年(陽性 者のみ前向き)	定期診察・ホルモ ン・超音波検査	✓	✓	
Stoltze 2018 <sup>13)</sup>	デンマーク	デンマークの全遺伝子 研究部門から集められ た保持者 50 人	なし	不明	診療記録、国の病 理登録、国のがん 登録、国の死亡記 録			✓

注釈：関連するデータが報告されている場合はチェックマーク(✓)にて示した

## 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)

MDACC(米国)<sup>1-4)</sup>、NCI(米国)<sup>6)</sup>、IARC<sup>9,10)</sup>、フランス<sup>7,8)</sup>、オランダ<sup>11)</sup>、ブラジル(高頻度地域の新生児スクリーニング)<sup>12)</sup>の6コホートから報告された10文献がTP53病的バリエーション陽性者のがん発症のリスクを検討していた[表18]。

LFS コア腫瘍に限定して発症率および一般集団を比較対象としたリスクを検討した結果が最も多く、累積発症率および有意なリスク上昇について同様の結果が複数の研究から報告されていた。一方、LFS コア腫瘍以外のがん種については全体的にデータが不足しており、結果の再現性は低いと判断した。例えば、消化器がん、泌尿生殖器腫瘍、血液腫瘍、肺腫瘍の一部のがん種では有意なリスク上昇を示唆する報告があったが、再現性は低く、データは限られていた。その他、小児悪性腫瘍、皮膚悪性腫瘍についても報告はあったが、データは限られていた。

対象集団、解析方法、さらには効果指標の定義には異質性があり、累積発症率(絶対指標)については経過観察期間の違いも認められた。報告されたTP53病的バリエーション保持者のがん累積発症率(時間に関する情報が含まれない点推定値のみ)、相対リスク(報告された相対指標での点推定値と信頼区間)を下記に記載する。相対リスクは追加記載がなければ、一般集団をTP53病的バリエーション非保持者の比較対象として推定した。

### 1. 全がん

平均経過観察期間約28年で、TP53病的バリエーション保持者のがん累積発症率(経過観察期間中に最低1種何らかのがんを発症する比率)は73.8%であった<sup>6)</sup>。

各研究では異なる解析方法と相対指標が混在し、統一性に欠いたが、TP53病的バリエーション保持者のがん発症リスク増加はての研究で有意な結果が報告されていた。一般集団との比較ではSIR=41.1(95%CI: 29.9-55.0)<sup>1)</sup>、RR=4.0(95%CI: 3.3-4.8)<sup>11)</sup>とTP53病的バリエーション保持者の有意なリスク増加が報告された。家系内コホートでのTP53病的バリエーションの有無ではRR=43.8(95%CI: 18.5-103.5)<sup>4)</sup>(女性)、RR=18.5(95%CI: 8.3-41.3)<sup>4)</sup>(男性)と有意な結果が報告され、さらに多変量解析ではOR=1075(95%CI: 358-3299)<sup>3)</sup>(女性)、OR=151(95%CI: 60-380)<sup>3)</sup>(男性)と女性のTP53病的バリエーション保持者により高いリスクが報告された。

### 2. LFS コア腫瘍

#### 2.1. 軟部肉腫

TP53病的バリエーション保持者の軟部肉腫の累積発症率は14.3%<sup>6)</sup>、19.0%<sup>7)</sup>、19.6%<sup>1)</sup>、26.7%<sup>8)</sup>と約2割程度の発症率が報告された。

一般集団との比較ではSIR=302.8(95%CI: 130.4-596.8)<sup>1)</sup>、RR=61(95%CI: 33-102)<sup>11)</sup>、OR=1.69(95%CI: 1.01-2.80)<sup>10)</sup>(ただし骨軟部肉腫合同での解析)と解析方法によりリスクの程度は異なるが、TP53病的バリエーション保持者の有意なリスク増加が報告された。また家系内コホートにおけるTP53病的バリエーション保持の有無による解析でもHR=15.7(p<0.0001)<sup>2)</sup>(ただし骨軟部肉腫合同での解析)と有意な結果が報告された。

#### 2.2. 骨肉腫

TP53病的バリエーション保持者の骨肉腫の累積発症率は6.3%<sup>6)</sup>、8.9%<sup>1)</sup>、11.8%<sup>7)</sup>、15.5%<sup>8)</sup>と約10%の発症率が報告された。

一般集団との比較では SIR=289.0(95%CI: 93.1-674.4)<sup>1)</sup>、RR=107(95%CI: 49-203)<sup>11)</sup>と TP53 病的バリエント保持者の有意なリスク増加が報告された。上記軟部肉腫との合同解析で同一のデータではあるが、骨軟部肉腫合同で一般集団と比し OR=1.69(95%CI: 1.01-2.80)<sup>10)</sup>、家系内コホートでの TP53 病的バリエント保持の有無による解析で HR=15.7(p<0.0001)<sup>2)</sup>と有意なリスク増加が報告された。

### 2.3. 閉経前乳がん

TP53 病的バリエント保持者の閉経前乳がんの累積発症率は高く、25.0%<sup>1)</sup>、31.3%<sup>7)</sup>、40.9%<sup>6)</sup>、59.6%<sup>8)</sup>と報告された。

一般集団との比較では SIR=105.1(95%CI: 55.9-179.8)<sup>1)</sup>、RR=6.4(95%CI: 4.3-9.3)<sup>11)</sup>と TP53 病的バリエント保持者の有意なリスク増加が報告された。

### 2.4. 脳腫瘍

TP53 病的バリエント保持者の脳腫瘍の累積発症率は 5.4%<sup>1)</sup>、9.7%<sup>7)</sup>、13.0%<sup>8)</sup>と約 10%までが報告された。

一般集団との比較では SIR=45.0(95%CI: 9.0-131.5)<sup>1)</sup>、RR=35(95%CI: 19-60)<sup>11)</sup>と TP53 病的バリエント保持者の有意なリスク増加が報告された。

### 2.5. 副腎皮質がん

TP53 病的バリエント保持者の副腎皮質がんの累積発症率は 1.7%<sup>6)</sup>、8.0%<sup>6)</sup>、12.3%<sup>7)</sup>、13.0%<sup>8)</sup>と約 10%までと報告された。

ブラジルの TP53 p.R337H 病的バリエント高頻度地域での新生児を対象とした TP53 遺伝学的検査で RR=2047(95%CI: 455-9212)<sup>12)</sup>(ただし論文では P<0.001 のみ報告)と TP53 病的バリエント保持者の有意なリスク増加が報告された。TP53 病的バリエント保持の有無による副腎皮質がん発症予測精度は、感度=84.6%(95%CI: 54.6-98.1%)<sup>12)</sup>、特異度=99.7%(95%CI: 99.7-99.8%)<sup>12)</sup>であった。

## 3. その他の腫瘍

### 3.1. 消化器がん

TP53 病的バリエント保持者の消化器がん全体の累積発症率は 12.5%<sup>1)</sup>と報告された。

#### 3.1.1. 大腸

TP53 病的バリエント保持者の大腸がん累積発症率は 3.1%<sup>6)</sup>、3.4%<sup>8)</sup>と約 3%と報告された。

一般集団との比較では SIR=18.1(95%CI: 2.0-65.6)<sup>1)</sup>(大腸のみ);SIR=45.5(9.1-133.1)<sup>1)</sup>(直腸のみ)、RR=2.8(95%CI: 1-6)<sup>11)</sup>と TP53 病的バリエント保持者の有意なリスク増加が報告された。

#### 3.1.2. 食道

TP53 病的バリエント保持者の食道がん累積発症率は 0.6%<sup>8)</sup>と報告され、一般集団との比較では SIR=46.6(95%CI: 0.6-259.6)<sup>1)</sup>と TP53 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

#### 3.1.3. 膵臓

TP53 病的バリエント保持者の膵臓がん累積発症率は 1.9%<sup>8)</sup>と報告され、一般集団との比較では SIR=30.5(95%CI: 0.4-170.1)<sup>1)</sup>、RR=7.3(95%CI: 2-19)<sup>11)</sup>と TP53 病的バリエント保

持者のリスク増加傾向が報告された。

#### 3.1.4. 肝臓

*TP53* 病的バリエント保持者の肝臓がん累積発症率を検討した報告はなかった。一般集団との比較では  $SIR=60.7(95\%CI: 0.7-337.9)^{1)}$ 、 $RR=18(95\%CI: 2.1-64)^{11)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向が報告された。

#### 3.1.5. 口腔

*TP53* 病的バリエント保持者の口腔がん累積発症率を検討した報告はなかった。一般集団との比較では  $SIR=12.8(95\%CI: 0.1-71.2)^{1)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

#### 3.1.6. 肛門

*TP53* 病的バリエント保持者の肛門がんの累積発症率は  $0.3\%^{8)}$ と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

#### 3.1.7. 虫垂

*TP53* 病的バリエント保持者の虫垂がんの累積発症率は  $0.3\%^{8)}$ と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

#### 3.1.8. 胃

*TP53* 病的バリエント保持者の胃がんの累積発症率は  $2.2\%^{8)}$ と報告された。一般集団との比較では  $RR=2.6(95\%CI: 0.5-7.7)^{11)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

### 3.2. 泌尿生殖器がん

*TP53* 病的バリエント保持者の泌尿生殖器がん全体の累積発症率は  $12.5\%^{1)}$ と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

#### 3.2.1. 腎細胞

*TP53* 病的バリエント保持者の腎細胞がんの累積発症率は  $2.8\%^{8)}$ と報告された。一般集団との比較では  $RR=4.4(95\%CI: 0.9-13)^{11)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

#### 3.2.2. 子宮体部(内膜)

*TP53* 病的バリエント保持者の子宮内膜がんの累積発症率は  $0.9\%^{8)}$ と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

#### 3.2.3. 子宮頸部

*TP53* 病的バリエント保持者の子宮頸がんの累積発症率は  $0.5\%^{8)}$ と報告された。一般集団との比較では  $RR=2.6(95\%CI: 0.07-15)^{11)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

#### 3.2.4. 卵巣

*TP53* 病的バリエント保持者の卵巣がんの累積発症率は  $0.9\%^{8)}$ と報告されている。一般集団との比較では、 $SIR=120.5(95\%CI: 32.4-308.5)^{1)}$ 、 $RR=1.6(95\%CI: 0.04-8.7)^{11)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向が報告された。

#### 3.2.5. 前立腺

*TP53* 病的バリエント保持者の前立腺がんの累積発症率は  $2.0\%^{6)}$ 、 $3.7\%^{8)}$ と約 3%と報告

された。

一般集団との比較では  $SIR=52.2(95\%CI: 5.8-188.7)^{1)}$ 、 $RR=0.5(95\%CI: 0.01-3)^{11)}$ とリスク増加には一定の傾向は認められなかった。

### 3.2.6. 膀胱

*TP53* 病的バリエント保持者の膀胱がんの累積発症率は 0.6%<sup>8)</sup>と報告された。一般集団との比較では、 $RR=1.1(95\%CI: 0.03-6.1)^{11)}$ とリスク増加には一定の傾向は認められなかった。

### 3.2.7. 精巣

*TP53* 病的バリエント保持者の膀胱がんの累積発症率は 0.9%<sup>8)</sup>と報告されている。一般集団との比較では、 $SIR=23.2(95\%CI: 0.3-129.1)^{1)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

## 3.3. 血液腫瘍

*TP53* 病的バリエント保持者の血液腫瘍全体の累積発症率は 4.6%<sup>7)</sup>と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

### 3.3.1. 白血病

*TP53* 病的バリエント保持者の白血病の累積発症率は 1.7%<sup>6)</sup>、4.3%<sup>8)</sup>と報告された。一般集団との比較では、 $SIR=47.3(95\%CI: 12.7-121.1)^{1)}$ 、 $RR=3.2(95\%CI: 0.4-12)^{11)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

### 3.3.2. 悪性リンパ腫

*TP53* 病的バリエント保持者の悪性リンパ腫の累積発症率は 2.2%<sup>8)</sup>と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

#### 3.3.2.1. 非ホジキンリンパ腫

*TP53* 病的バリエント保持者の非ホジキンリンパ腫に限定した累積発症率を検討した報告はなかった。一般集団との比較では  $RR=1.3(95\%CI: 0.03-7.1)^{11)}$ とリスク上昇については一定の傾向は認められなかった。

### 3.3.3. 多発性骨髄腫

*TP53* 病的バリエント保持者の多発性骨髄腫の累積発症率は 0.3%<sup>8)</sup>と報告された。一般集団との比較では、 $SIR=171.6(19.2-619.6)^{1)}$ と有意なリスク上昇が報告された。

### 3.3.4. 肺がん

*TP53* 病的バリエント保持者の多発性骨髄腫の累積発症率は 1.4%<sup>6)</sup>、5.6%<sup>8)</sup>、16.1%<sup>1)</sup>と多様な結果が報告された。一般集団との比較では、 $SIR=38.5(95\%CI: 16.6-76.0)^{1)}$ 、 $RR=1.5(95\%CI: 0.6-3.4)^{11)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

## 3.4. 小児がん

### 3.4.1. 神経芽腫

*TP53* 病的バリエント保持者の神経芽腫の累積発症率は 0.3%<sup>8)</sup>と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

### 3.4.2. その他の小児がん

*TP53* 病的バリエント保持者の腎芽腫の累積発症率は 0.9%<sup>8)</sup>と報告された。一般集団と

比較した報告はなかった。

### 3.5. 皮膚悪性腫瘍

#### 3.5.1. メラノーマ

*TP53* 病的バリエント保持者のメラノーマの累積発症率は 2.5%<sup>8)</sup>と報告された。一般集団との比較では、 $SIR=11.0(95\%CI: 0.1-61.6)^{1)}$ 、 $RR = 1.4(95\%CI: 0.03-7.6)^{11)}$ とリスク増加については一定の傾向は認められなかった。

#### 3.5.2. 皮膚がん

*TP53* 病的バリエント保持者の皮膚がんの累積発症率は 1.6%<sup>8)</sup>と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

### 3.6. 甲状腺がん

*TP53* 病的バリエント保持者の甲状腺がんの累積発症率は 0.9%<sup>8)</sup>と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

### 3.7. 中皮腫

*TP53* 病的バリエント保持者の中皮腫の累積発症率は 0.3%<sup>8)</sup>と報告された。一般集団との比較では、 $RR=9.6(95\%CI: 0.2-53)^{11)}$ とリスク上昇については一定の傾向は認められなかった。

### 3.8. 頭頸部がん

*TP53* 病的バリエント保持者の頭頸部がんの累積発症率は 1.9%<sup>8)</sup>と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

### 3.9. 胸腺腫

*TP53* 病的バリエント保持者の胸腺腫の累積発症率は 0.3%<sup>8)</sup>と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。



表 18. TP53 遺伝学的検査によるがん発症リスクのエビデンスマップ\*

グループ	Prop/Rate	RR/HR/OR	SIR	記述・グラフ	コア腫瘍該当の有無	細分類	Prop/Rate	RR/HR/OR	SIR	Sens/Spec	細分類 さらに詳細な	Prop/Rate	RR/HR/OR	SIR	細分類 さらに詳細な	Prop/Rate	RR/HR/OR	SIR											
全がん	1	3	1	1	LFS コア腫瘍	軟部肉腫	4	3	1																				
						骨肉腫	4	3	1																				
						閉経前乳がん	4	1	1																				
						脳腫瘍	3	1	1																				
						副腎皮質がん	4	1		1																			
						非 LFS コア腫瘍	1	3	1	1	消化器がん	大腸					2	1	1										
					食道										1			1											
					膵臓										1	1	1												
					肝臓											1	1												
					口腔																				1				
					肛門										1														
					虫垂										1														
					泌尿生殖器がん						腎細胞				1	1													
											子宮内膜				1														
											子宮頸				1	1													
											卵巣				1	1	1												
											前立腺				2	1	1												
											膀胱				1	1													
					血液腫瘍						精巣				1										1				
											白血病				2	1	1												
											ML				1													HL	
					肺がん						MM				1										1				NHL
															3	1	1												
					小児がん																								
					皮膚悪性腫瘍																								
甲状腺がん					1																								
中皮腫					1	1																							
頭頸部がん					1																								
胸腺腫					1																								

\* セル内の数字は研究数を示す。グレーのセルは統計学的に有意な発症リスクが報告されていることを示す。

HR=ハザード比; MM=多発性骨髄腫; ML=悪性リンパ腫; NB=神経芽腫; OR=オッズ比; Prop=浸透率(発症率); Rate=累積浸透率(累積発症率); RR=リスク比; SIR=標準化罹患比

## 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)

全がん合同での解析と、LFS コア腫瘍を中心に MDACC(米国)<sup>1, 2)</sup>、NCI(米国)<sup>6)</sup>、オランダ<sup>11)</sup>、ブラジル<sup>12)</sup>、フランス<sup>8)</sup>から 6 件の研究が TP53 病的バリエーションの有無と初発がんの発症年齢の関係について報告をした[表 19]。TP53 病的バリエーション非保持者と比し保持者は有意に若年齢にて初発がんを発症したとの結果は 1 つの研究に依存し、エビデンスとしては不足しており、結果の再現性は低いと判断した。

### 1. TP53 病的バリエーション保持者の年代別累積発症率

#### 1.1. 2 歳以下

ブラジルの TP53 p.R337H 病的バリエーション高頻度地域での新生児を対象とした TP53 遺伝学的検査で、2 歳までの副腎皮質腫瘍の累積発症率は 0.7%<sup>12)</sup>と報告された。

#### 1.2. 5 歳以下

ブラジルの TP53 p.R337H 病的バリエーション高頻度地域での新生児を対象とした TP53 遺伝学的検査で、5 歳までの副腎皮質腫瘍の累積発症率は 2.2%<sup>12)</sup>と報告された。

#### 1.3. 20-29 歳

全がん合同での累積発症率は 12%(発症率のみで比較・検定データなし)<sup>1)</sup>と報告された。

#### 1.4. 30-39 歳

全がん合同での累積発症率は 35%(発症率のみで比較・検定データなし)<sup>1)</sup>と報告された。

#### 1.5. 40-49 歳

全がん合同での累積発症率は 52%(発症率のみで比較・検定データなし)<sup>1)</sup>と報告された。

#### 1.6. 50-59 歳

全がん合同での累積発症率は 80%(発症率のみで比較・検定データなし)<sup>1)</sup>と報告された。

#### 1.7. 累積 50%発症年齢

全がん合同で男性 46 歳、女性 31 歳(比較・検定データなし)<sup>a)6)</sup>と報告された。

#### 1.8. 累積 100%発症年齢

全がん合同で男女ともに 70 歳(比較・検定データなし)<sup>a)6)</sup>と報告された。

#### 1.9. 時間生存曲線解析

全がん合同による解析で TP53 病的バリエーション非保持者と比し、保持者の初発がん発症年齢は有意に低かった(数量的報告なし)。SEER による一般集団との比較では、男性では若年者<sup>b)</sup>のキャリアでは最高 133 倍のリスク増、高齢者のキャリアでは 15 倍のリスク増、女性では若年者では 165 倍のリスク増、高齢者では 26 倍のリスク増と報告された<sup>2)</sup>。

ブラジルの TP53 p.R337H 病的バリエーション高頻度地域での新生児を対象とした TP53 遺伝学的検査で、副腎皮質腫瘍の発症率は病的バリエーション非保持者と比し、保持者の発症が有意に高いと報告された<sup>12)</sup>。

Kaplan-Meier 曲線にて女性乳がん(40 歳のハザードが最高で 70 歳での累積発症が 85%)、軟部肉腫(70 歳での累積発症率が女性で 30%、男性で 40%)、脳腫瘍(70 歳での累積発症率が女性

a: LFS 関連がん 9 種類および全がん合計の 17 歳まで、18~29 歳まで、30~44 歳まで、45 歳以降の発症数が報告されている。また、2 番目に発症するがんの年齢も追加的に検討した。

b: 「発端者、その父母・祖父母世代を相対リスクが最大になるように分割して若年・高齢と定義した」と報告あり。

で 20%、男性で 30%)、骨肉腫(0 歳での累積発症率が男女ともに 10%)と報告された<sup>6)</sup>。

## 2. 発症年齢

### 2.1. TP53 病的バリエント保持者の初発がん発症平均年齢

TP53 病的バリエント保持者は全がん合同解析で 34.2 歳(範囲：11 か月～69 歳、比較・検定データなし)<sup>11)</sup>と報告された。

TP53 病的バリエント保持者は全がん合同解析で 24.9 歳(中央値 27 歳、比較・検定データなし)<sup>8)</sup>と報告された。

表 19. TP53 遺伝学的検査によるがん発症年齢の予測\*

がん分類	累積発症率									発症年齢 平均年齢
	2歳以下	5歳以下	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	累積50%発症	累積100%発症	時間生存曲線解析	
全がん			1	1	1	1	1	1	1	2
副腎皮質がん	1#	1#							1#	
女性乳がん									1	
軟部肉腫									1	
脳腫瘍									1	
骨肉腫									1	

\*：数字は研究数を示す。グレーのセルは統計学的に有意な結果が報告されていることを示す。

#：ブラジルの TP53 p.R337H 病的バリエント高頻度地域での新生児を対象とした TP53 遺伝学的検査からの結果。

## CQ2\_3 : TP53 遺伝学的検査による病的バリエーション別の LFS 関連がんの発症予測

米国 MDACC<sup>1,2,5</sup>、IARC<sup>9,10</sup>、フランス<sup>8</sup>、デンマーク<sup>13</sup>の4データベースを使用した7件の研究で病的バリエーション別(遺伝子型と表現型)に関する検討が報告された。結果は後方視的な検討であり、事後的・網羅的解析等から得られる陽性所見選択報告の可能性にも注意が必要である。ミスセンスバリエーションの有無、ドミナントネガティブの有無が主に検討されたが、定義・解析方法は多様であり、エビデンスの集中度・再現性の評価は難しい。下記の統計学的に有意と報告された結果は単一の研究に依存しており、いずれのエビデンスも不足しており、結果の再現性は低いと判断した。

### 1. がん発症率[表 20]

#### 1.1. バリエーション別

##### 1.1.1. ミスセンスバリエーション対ナンセンスバリエーション

全がん発症率では発症率の違いは観察されなかった<sup>1,2)</sup>。

各種がんの発症率に違いは観察されなかった(詳細データ報告なし)<sup>1)</sup>。

##### 1.1.2. DNA 結合部位のミスセンスバリエーション

横紋筋肉腫・骨肉腫が(他の肉腫と比較して)高頻度だった<sup>10)</sup>。

##### 1.1.3. DNA 結合部位以外のミスセンスバリエーション

横紋筋肉腫が(他の肉腫と比較して)低頻度だった(統計学的有意性は報告なし)<sup>10)</sup>。

平滑筋肉腫、脂肪肉腫が(他の肉腫と比較して)高頻度だった(統計学的有意性は報告なし)<sup>10)</sup>。

##### 1.1.4. 発がん抑制機能<sup>c)</sup>に対するバリエーションに着目したグルーピング

軟部肉腫、骨肉腫、乳がんではグループ間に統計学的に有意な発症率の差が観察されたが、副腎皮質がん、血液腫瘍、肺気管支がん脳腫瘍では差は観察されなかった<sup>9)</sup>。

#### 1.2. 特異的なもの

##### 1.2.1. TP53 PIN3 多型(欠失、挿入)<sup>d)</sup>

発症がんの種類に違いは観察されなかった<sup>5)</sup>。

#### 1.3. コドンの異常

##### 1.3.1. コドン 273 の異常

横紋筋肉腫の発症が(他の肉腫と比較して)高い傾向が観察されたが統計学的に有意な結果ではなかった<sup>10)</sup>。

##### 1.3.2. コドン 245 の異常

脂肪肉腫の発症が(他の肉腫と比較して)高い傾向が観察された(統計学的有意性は報告なし)<sup>10)</sup>。

##### 1.3.3. コドン 282 の異常

脂肪肉腫が(他の肉腫と比較して)高頻度に発症する傾向が観察された(統計学的有意性は報告なし)<sup>10)</sup>。

c: p21/WAF1、MDM2、BAX、14-3-3j、p53AIP1、GADD45、NOXA、p53R2 の 87 つの機能に着目。ミスセンスバリエーションで機能の「重症欠損」(正常型の<25%)、機能の「部分欠損」(正常型の≥25%)、ミスセンス以外のバリエーションは「その他欠損」の3つにグループ分けされた。

d: 欠失型ホモ接合とそれ以外(欠失型と挿入型のヘテロ接合または挿入型のホモ接合)の2グループに分類された。

### 1.3.4. コドン 337 または 344 のどちらかの異常

平滑筋肉腫が(他の肉腫と比較して)統計学的に有意に高頻度で発症した(OR=10.1; CI: 2.4-29.9; P=0.00003)<sup>10)</sup>。

### 1.3.5. コドン 220、275、282、334 を合同解析<sup>e)</sup>

肉腫が(他のがんと比較して)統計学的に有意に高頻度で発症した(OR=3.1; CI: 1.5-6.4; P=0.00003)<sup>10)</sup>。

表 20. TP53 遺伝学的検査による病的バリエント別の LFS 関連がんの発症予測\*

がん分類	バリエント別				コドン別バリエント					その他
	ミスセンス変異対ナンセンスバリエント	DNA 結合部位のミスセンスバリエント	DNA 結合部位以外のミスセンスバリエント	発がん抑制機能グルーピング	273	245	282	337 ~ 334	220' 275' 282' 334	
“全がん”	1									
“各種がん”	1									1
軟部肉腫				1						
骨肉腫				1						
乳がん				1						
副腎皮質がん				1						
血液腫瘍				1						
肺・気管支がん				1						
脳腫瘍				1						
肉腫組織別詳細		1	1		1	1	1	1	1	

\* 数字は研究数を示す。詳細な分類の定義については本文参照。グレーのセルは統計学的に有意な結果が報告されていることを示す。

## 2. 初発がん発症年齢[表 21]

### 2.1. バリエント別

#### 2.1.1. ミスセンスバリエントとその他のバリエント

全がん種を合同して発症年齢(23.8 歳 対 27.0 歳)に統計学的に有意な差は観察されなかった<sup>8)</sup>。

#### 2.1.2. ミスセンスバリエントと機能欠失となるバリエント<sup>f)</sup>

全がん種を合同して発症年齢(23.8 歳 対 28.5 歳)に統計学的に有意な差が観察された(P=0.0354)<sup>8)</sup>。

e: 全コドンに変異がある場合かどれか最低 1 つのコドンの変異かなど検討された詳細不明。

f: フレームシフト、欠失挿入、ナンセンス、ゲノム再編成

### 2.1.3. ミスセンスバリエーションとゲノム再編成

全がん種を合同して発症年齢(23.8歳 対35.8歳)に統計学的に有意な差が観察された(P=0.0042)<sup>8)</sup>。

### 2.1.4. ドミナントネガティブミスセンスバリエーションとその他のバリエーション

全がん種を合同して発症年齢(21.3歳 対27.0歳)に統計学的に有意な差が観察された(P=0.0121)<sup>8)</sup>。

ドミナントネガティブの有(DBD 内のミスセンス変異)と無(DBD 外のミスセンス変異またはミスセンス変異以外の変異)では発症年齢に差がある証拠はなかった(平均 25.9歳 対28.7歳、p=0.65 (Log-rank 検定か?))<sup>13)</sup>。

### 2.1.5. ドミナントネガティブミスセンスバリエーションと機能欠失となるバリエーション<sup>o)</sup>

全がん種を合同して発症年齢(21.3歳 対28.5歳)では統計学的に有意な差が観察された(P=0.0042)<sup>8)</sup>。

### 2.1.6. ドミナントネガティブミスセンスバリエーションとゲノム再編成

全がん種を合同して発症年齢(21.3歳 対35.8歳)に統計学的に有意な差が観察された(P=0.0008)<sup>8)</sup>。

### 2.1.7. バリエーションの種類<sup>g)</sup>

肉腫の発症年齢に違いは観察されなかった<sup>10)</sup>。

## 2.2. 特異的なもの

### 2.2.1. TP53DNA 結合部位内と部位外のバリエーション

全がん種を合同して発症年齢に統計学的に有意な差は観察されなかった<sup>8)</sup>。

### 2.2.2. TP53 PIN3 多型(欠失、挿入)<sup>b)</sup>

全がん種を合同して初発平均年齢に違いは観察されなかったが、時間生存解析では欠失型ホモ接合の初発がん発症が遅くなる傾向(性に関する層別化解析では男性のみ同様の結果)が観察された<sup>5)</sup>。

## 2.3. コドン別バリエーション<sup>h)</sup>

### 2.3.1. コドン 175 のバリエーション

肉腫発症年齢の若年化と関連があった<sup>10)</sup>。

### 2.3.2. コドン 220 のバリエーション

肉腫発症年齢の若年化と関連があった<sup>10)</sup>。

g: ミスセンス、ナンセンス、フレームシフト等

h: 肉腫の「ホットスポット」(5%以上の頻度が確認されたバリエーション)はコドン 273-248-282-175 の4か所であった。結果の報告は175と220のみ。

表 21. TP53 遺伝学的検査による病的バリエント別の LFS 関連がん(初発がん)の発症年齢予測\*

がん分類	バリエント別							コドン別バリエント		その他	
	ミスセンスバリエントとその他のバリエント	ミスセンスバリエントと機能欠失となるバリエント	ミスセンスバリエントとゲノム再編成	DNミスセンスバリエントとその他のバリエント	DNミスセンスバリエントと機能欠失	DNミスセンスバリエントとゲノム再編成	バリエントの種類	175	220	TP53DNA 結合部位内と部位外	TP53 PIN3 多型
“全がん”	1	1	1	2	1	1				1	1
肉腫組織別詳細							1	1	1		

\* 数字は研究数を示す。詳細な定義については本文参照。グレーのセルは統計学的に有意な結果が報告されていることを示す。

DN=ドミナントネガティブ

## 文献

1. Hwang SJ, Lozano G, Amos CI, Strong LC. Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *American journal of human genetics*. 2003;72(4):975-983.
2. Brown BW, Costello TJ, Hwang SJ, Strong LC. Generation or birth cohort effect on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Human genetics*. 2005;118(3-4):489-498.
3. Wu CC, Shete S, Amos CI, Strong LC. Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer research*. 2006;66(16):8287-8292.
4. Wu CC, Krahe R, Lozano G, et al. Joint effects of germ-line *TP53* mutation, MDM2 SNP309, and gender on cancer risk in family studies of Li-Fraumeni syndrome. *Human genetics*. 2011;129(6):663-673.
5. Fang S, Krahe R, Bachinski LL, Zhang B, Amos CI, Strong LC. Sex-specific effect of the *TP53* PIN3 polymorphism on cancer risk in a cohort study of *TP53* germline mutation carriers. *Human genetics*. 2011;130(6):789-794.
6. Mai PL, Best AF, Peters JA, et al. Risks of first and subsequent cancers among *TP53* mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*. 2016;122(23):3673-3681.
7. Renaux-Petel M, Sesboue R, Baert-Desurmont S, et al. The MDM2 285G-309G haplotype is associated with an earlier age of tumour onset in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Familial cancer*. 2014;13(1):127-130.
8. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From *TP53* Mutation Carriers. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(21):2345-2352.
9. Monti P, Ciribilli Y, Jordan J, et al. Transcriptional functionality of germ line p53 mutants influences cancer phenotype. *Clinical cancer research*. 2007;13(13):3789-3795.
10. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in *TP53* germline mutation carriers: a review of the IARC *TP53* database. *Cancer*. 2012;118(5):1387-1396.
11. Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, et al. *TP53* germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *Journal of medical genetics*. 2010;47(6):421-428.
12. Custodio G, Parise GA, Kiesel Filho N, et al. Impact of neonatal screening and surveillance for the *TP53* R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(20):2619-2626.
13. Stoltze U, Skytte AB, Roed H, et al. Clinical characteristics and registry-validated extended pedigrees of germline *TP53* mutation carriers in Denmark. *PloS one*. 2018;13(1):e0190050.



### 3. 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

#### CQ3\_1. 偽陰性、偽陽性

CQ2 で検討した検査精度に基づくと、同様に、古典的 LFS 診断基準の偽陰性(TP53 病的バリエーション保持者の見逃しリスク)は 60~75%程度、偽陽性(TP53 病気バリエーション非保持者への不要な TP53 遺伝学的検査の実施)は 5%以下であった[表 8]。一方、Chompret 基準の偽陰性、偽陽性は version により異なる[表 8]。偽陽性はいずれの version でも、30%以上であった。2015 年版では、偽陰性が改善し、偽陽性 35.5%となった。

#### CQ3\_2. 心理的影響

TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響について、TP53 病的バリエーション保持者本人、またはその家族・親類を対象とした研究が 6 件あった[表 22]。5 件は心理的影響に対する断面調査であり、1 件は、TP53 遺伝学的検査に対する不安解消の判断支援ツールの効果を検証するための調査であった。

代表的な欠点・否定的な内容としては、陽性判定に対する負の感情(恐れ、不安、悩み、心配、うつ状態)、血液検査に伴う肉体的苦痛、検査に伴う時間的負担、保険加入のしにくさ、高額な検査費用の負担、ローンの借りにくさ、がんに対する負の感情(苦悩、不安、心配、未経験のこと)があった[表 23]。

同様に、代表的な利点・肯定的な内容としては、自分の遺伝子に対する理解深まる(知る必要性がある、なぜがんになったか理解が深まる)、疾病の予防に対して努力に向かう、不安が軽減する、生きる力が増してくる、家族に対して利点がある(他の親族にもリスクを伝えられる)、医学研究に貢献できることがあった[表 23]。

なお、遺伝的カウンセリングを受けた者は、大半が満足していた。また、映像教材を用いた判断支援ツールを利用することで、TP53 遺伝学的検査に対して、知識の向上や、がんを発症することへの心配が減少することが示された。

表 22. TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響の研究の概要

著者 発行年	研究対象者・募集など	対象者数	主な項目	研究デザイン	国	場所	時期
Alderfer MA, et al. 2017 <sup>1)</sup>	小児のための遺伝学的検査に関する親の意志決定を調べるより大きな研究に参加した家系から募集(親研究では、少なくとも家族の1人に22歳より前にTP53遺伝学的検査を求められた家系を対象→親研究の終了後、12歳～25歳に成長した子がいる家系に参加依頼)	LFS 本人 12人	検査の利益、不利益	インタビュー、質的記述的研究	米国	1. The Children's Hospital of Philadelphia, 2. The Hospital for Sick Children, 3. Dana-Farber Cancer Institute, 4. Huntsman Cancer Institute, 5. The National Cancer Institute Clinical Genetics Branch, 6. Texas Children's Hospital, 7. Stanford University	2012年～2013年にかけて7施設から収集(親研究参加者の一部)
Lammens CR, et al. 2010 <sup>2)</sup>	9つの family cancer clinic、DNA laboratory of the Netherlands Cancer Instituteの大きな断面調査研究の一部から、TP53変異がある18家系を選択(兆候出現前のリスクが50%以上の者)	LFS 家系・親族 142人	苦悩(distress)、心配(worry)、遺伝子カウンセリング受診率、遺伝学的検査受診率	自記式の質問票	オランダ	9つの family cancer clinic、DNA laboratory of the Netherlands Cancer Instituteの大きな断面調査研究の一部	2006年8月～2008年2月に家族の人々を募集
Peterson SK, et al. 2008 <sup>3)</sup>	以前にM.D.アンダーソンがんセンターのLFSの遺伝学的検査に関する研究に参加した15家系、135人。適格基準は、18歳以上で英語を話し、p53変異のリスクが25%か50%の人々。135人のうち、遺伝子カウンセリング・遺伝学的検査の研究に参加した群92人、参加しなかった群43人。	LFS 家系・親族 92人	苦悩(distress)、自己効力感の低さ	アンケート調査、断面調査	米国	The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center	不明
Peters JA, et al. 2016 <sup>4)</sup>	LFS本人、およびその家族を登録。参加者66人がベラスライン調査 Colored Eco-Genetic Relationship Map (CEGRM)を完了、59人がBSI-18を完了した。	LFS 本人とその家系・親族 66人/59人	社会支援、うつ、不安、	アンケート調査、CEGRMインタビュー調査、ミックス法	米国	The National Cancer Institute - LFS study	ベラスライン調査 2011年～2014年8月
Alderfer MA, et al. 2015 <sup>5)</sup>	TP53遺伝学的検査対象となる小児(22歳未満)がいる親を調査(子供に遺伝学的検査を受けさせるか親の判断に伴う調査)	調査母数は172家系、インタビュー回答は27人	診断目的(本人症状あり)、予測目的(家族歴のみで本人症状なし)の検査の受け入れ	アンケート調査、インタビュー調査	米国	1. The Children's Hospital of Philadelphia(CHOP), 2. The Hospital for Sick Children at the University of Toronto, 3. Dana-Farber Cancer Institute, 4. Huntsman Cancer Institute, 5. the National Cancer Institute Clinical Genetics Branch, 6. Texas Children's Hospital, 7. Stanford University	不明
Peterson SK, et al. 2006 <sup>6)</sup>	以前にM.D.アンダーソンがんセンターのLFSの遺伝学的検査に関する研究に参加した13家系57人の成人(18歳以上で、英語を話し、25%以上のリスクがある者)	LFS 家系・親族 57人	検査の受け入れ、うつ、心配、リスク認知、自己効力感	映像教材による判断支援ツールの使用前後で心理的影響を調査	米国	University of Texas M. D. Anderson Cancer Center (MDACC)	不明

表 23. TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響

著者 発行年	調査の概要	肯定的内容	否定的内容
Alderfer MA, et al. 2017 <sup>1)</sup>	LFS 家系で TP53 遺伝学的検査を求められた子(本人が成長して12歳~25歳になった者)12人を対象にインタビューを実施	1. 小児に検査を実施すべき 12/12(100%)、 2. 厳格な基準の基で実施すべき 6/12(50%)、 3. リスクステータス/遺伝子傾向の理解 12/12(100%)、 4. 疾病予防の努力に向かう 11/12(92%)、 5. 不安の軽減/(生きる)力の増加 6/12(50%)、 6. 家族の利点のため 4/12(33%)、 7. 医学研究への寄与 2/12(17%)	1. 陽性判定に伴う負の感情 7/11(64%)、 2. 血液検査に伴う肉体的苦痛 4/11(36%)、 3. 時間の消費 1/11(9%)、 4. 保険加入のしにくさ 1/11(9%)、 5. 高額である 1/11(9%)
Lammens CR, et al. 2010 <sup>2)</sup>	TP53 変異がある 18 家系(検査前・兆候出現前 50%以上のリスク)142人のカウンセリング受診率、検査受診率、不安、苦悩、生活の質を調査。	1. 事前確率 50%と推定された 119 人(キャリアと推定された 23 人を除外)のうち、71/119 人(60%)は遺伝的カウンセリングを受診、65/71 人(92%)は遺伝学的検査を受診した。 2. 遺伝的カウンセリングと遺伝学的検査を受けた 52 人において、遺伝的カウンセリングに対して、44%は満足、54%は大変満足と回答した。	1. 遺伝学的検査を受けなかった(まだ受けていない)理由は、ローン担保や生命保険の加入(24%)、結果に対する恐れ(24%)、遺伝学的検査の利益を見出せない(18%)だった。22%(4/18人)は、未来に近い将来遺伝学的検査を受けるつもり、45%は未定、33%は受けないと回答した。 2. LFS に関する苦悩(distress)では、女性(オッズ比 4.3; 95% CI, 1.1 to 17.0)、社会的支援の不足(オッズ比 1.3; 95% CI, 1.0 to 1.5)が関連していた。 3. LFS に関する心配(worry)では、がんになるという高いリスク認識が関連していた。 4. SF-36 では、肉体的苦痛以外では、キャリア群、リスク 50%群、非キャリア群に有意差はみられなかった。
Peterson SK, et al. 2008 <sup>3)</sup>	遺伝子カウンセリング・遺伝学的検査の研究に参加した群 92 人で、心理・社会的指標を調査	記載なし	不利益の関連要因を解析。がん特異的な苦悩(distress)と関連した要因は、生活の質の低さ、p53 変異があることに由来するリスクの認識(perceived risk)、がん罹患の経験の無さ(no personal history)、がんが影響する 1 親等の人数であった。陽性判定に対する対処における自己効力感の低さと関連した要因は、がんに対する大きな心配(worry)、p53 検査の判断の葛藤(conflict)、がん罹患の経験の無さ(no personal history)であった。
Peters JA, et al. 2016 <sup>4)</sup>	BSI-18、Individual Information Questionnaires(HQ)、社会的支援とうつ(depression)、不安(anxiety) ※ BSI-18 は、高得点ほど悩みが多い(more distress)	記載なし	1. 家族と友人の感情への支援と身体化・具現化(somatization)には負の相関があった( $r=-0.90$ , $p=0.016$ , $n=36$ )。 2. 高齢(年齢)とうつ状態(depression)には負の相関があった( $r=0.25$ , $p=0.05$ , $n=59$ )。 3. TP53 変異の有無で不安(anxiety)に有意差があった( $p=0.029$ )。 4. TP53 変異者では、有意差はないが、友人からの 4 つの支援(宗教、情報、触知、感情)と不安には正の相関があった( $r=0.32$ , $p=0.059$ )。
Alderfer MA, et al. 2015 <sup>5)</sup>	診断的検査と予測的検査を受け入れる割合を調査。(診断的検査: 小児に遺伝的症候・兆候がみられる場合に検査、予測的検査: 小児は無症状で家族に特異的な症状がみられる場合に検査)	(1)検査の受け入れについて、159/172 家系(92%)が TP53 遺伝学的検査を受入れると回答した。種類別では、TP53 遺伝学的検査を受入れる割合は、診断目的の検査では 137/144 家系(95%)で、予測目的の検査 22/28 家系(79%)よりも優位に高かった( $P=0.008$ )。 (2)インタビューに参加した 39 家系の結果による検査の利益に該当するものは、 1.「小児の健康増進」予測検査:11/12(92%) 診断検査:17/27 (63%) ( $p=0.12$ )、 2.「知る必要性がある」予測検査: 11/12(92%) 診断検査:17/27(63%)( $p=0.12$ )、 3.「なぜがんになったかを理解」予測検査: 1/12 (8%) 診断検査:22/27(81%)( $p<.001$ )、 4.「他の親族にリスクを示す」予測検査: 4/12 (33%) 診断検査:18/27(67%)( $p=.08$ )、 5.「研究で他の人のためになる」予測検査: 2/12(17%) 診断検査:10/27(37%)( $p=.28$ )。	検査の不利益に該当するものは、 1. 「心理社会的な関心」予測検査: 9/12(75%)診断検査:14/27(52%)( $p=0.29$ )、 2. 「プライバシー/保険会社」予測検査: 8/12(67%) 診断検査:7/27(26%)( $p=.03$ )
Peterson SK, et al. 2006 <sup>6)</sup>	映像教材の判断支援ツールを利用することで、遺伝子カウンセリングや遺伝学的検査を受けるかどうか(心理的影響)を評価	ロジスティクス回帰分析の結果より、映像教材の判断支援ツールを利用する前後で、「検査の受け入れの葛藤(受けるかどうか)」は、オッズ比 0.17(0.04-0.65, $P=0.01$ )と有意に減少した。同様に、「がんを発症する心配」、「知識」の平均スコアは男女とも改善し( $p<0.001$ )、「うつ状態」の平均スコアは男性で有意に改善した( $p<0.05$ )。	記載なし

## 文献

1. Alderfer MA, Lindell RB, Viadro CI, Zellely K, Valdez J, Mandrell B, Ford CA, Nichols KE. Should Genetic Testing be Offered for Children? The Perspectives of Adolescents and Emerging Adults in Families with Li-Fraumeni Syndrome. *J Genet Couns.* 2017 Oct;26(5):1106-1115.
2. Lammens CR, Aaronson NK, Wagner A, Sijmons RH, Ausems MG, Vriends AH, Ruijs MW, van Os TA, Spruijt L, Gómez García EB, Kluijdt I, Nagtegaal T, Verhoef S, Bleiker EM. Genetic testing in Li-Fraumeni syndrome: uptake and psychosocial consequences. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 20;28(18):3008-14.
3. Peterson SK, Pentz RD, Marani SK, Ward PA, Blanco AM, LaRue D, Vogel K, Solomon T, Strong LC. Psychological functioning in persons considering genetic counseling and testing for Li-Fraumeni syndrome. *Psychooncology.* 2008 Aug;17(8):783-9.
4. Peters JA, Kenen R, Bremer R, Givens S, Savage SA, Mai PL. Easing the Burden: Describing the Role of Social, Emotional and Spiritual Support in Research Families with Li-Fraumeni Syndrome. *Genet Couns.* 2016 Jun;25(3):529-42.
5. Alderfer MA, Zellely K, Lindell RB, Novokmet A, Mai PL, Garber JE, Nathan D, Scollon S, Chun NM, Patenaude AF, Ford JM, Plon SE, Schiffman JD, Diller LR, Savage SA, Malkin D, Ford CA, Nichols KE. Parent decision-making around the genetic testing of children for germline *TP53* mutations. *Cancer.* 2015 Jan 15;121(2):286-93.
6. Peterson SK, Pentz RD, Blanco AM, Ward PA, Watts BG, Marani SK, James LC, Strong LC. Evaluation of a decision aid for families considering p53 genetic counseling and testing. *Genet Med.* 2006 Apr;8(4):226-33.
7. Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, Pruntel R, van der Hout AH, Hogervorst FB, Kluijdt I, Sijmons RH, Aalfs CM, Wagner A, Ausems MG, Hoogerbrugge N, van Asperen CJ, Gomez Garcia EB, Meijers-Heijboer H, Ten Kate LP, Menko FH, van 't Veer LJ. *TP53* germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *J Med Genet.* 2010 Jun;47(6):421-8.
8. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, Han JH, Lowstuter K, Longmate J, Sommer SS, Weitzel JN. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1250-6.
9. Andrade RC, Dos Santos AC, de Aguirre Neto JC, Nevado J, Lapunzina P, Vargas FR. *TP53* and *CDKN1A* mutation analysis in families with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni like syndromes. *Fam Cancer.* 2017 Apr;16(2):243-248.
10. Bougeard G, Sesboue R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Tinat J, Brugieres L, Chompret A, de Paillerets BB, Stoppa-Lyonnet D, Bonaiti-Pellie C, Frebourg T; French LFS working group. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet.* 2008 Aug;45(8):535-8.

#### 4. 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・特異度の代替指標としてがん検出率、陽性率、陽性反応率)

##### 1) 研究の概要

全部位あるいは特定部位の進行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。ベースライン報告あるいは短期サーベイランスの結果として、がん検出数、要精検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[図 3]。この他、オランダやカリフォルニア州立大学からのサーベイランス報告であったが、詳細情報は不明なことから除外した。

各研究のデザインおよびアウトカムを[表 24]に示した。サーベイランスの方法は施設ごとに異なり、単一の検査だけではなく、複数の臓器をターゲットとした複数の検査が併用して行われている。多くの機関が主として行っているのは、全身 MRI であり、メタアナリシスの対象も全身 MRI に限定している。この他、脳 MRI、乳房 MRI、PET/CT、腹部超音波が行われていた。多くの研究は、サンプルサイズは 50 人以下であり、追跡期間も 2 年以下に留まっている。対象者は TP53 病的バリエーション保持者が条件であり、一部の研究では治療中あるいは経過観察中の悪性病変を有する患者を含んでいた。対象年齢は研究により異なり、未成年に限らず高齢者も含む成人も対象としていた。TP53 病的バリエーション保持者は一般の健常集団に比べがん有病率が高いことから、がん検出率、検査陽性率も高い。しかし、報告はそこに留まり、有効性評価について信頼性にある研究結果は得られていない。

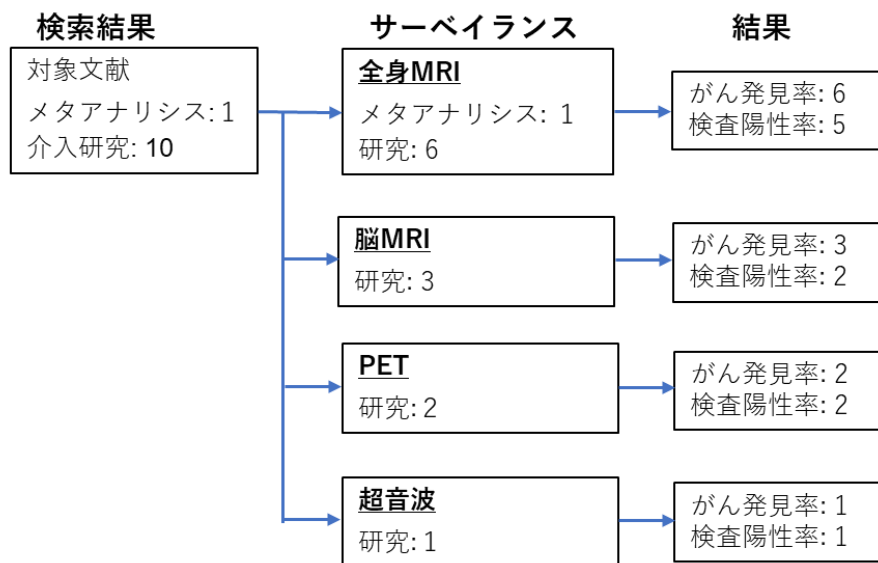


図 3. LFS サーベイランスのエビデンスマップ

表 24. サーベイランス研究の概要(PET/CT を除く)

著者、発行年	Villani 2016 <sup>2)</sup>	Mai 2017 <sup>3)</sup>	Bojadzieva 2018 <sup>4)</sup>	O'Neill 2017 <sup>5)</sup>	Saya 2017 <sup>6)</sup>	Paixão 2018 <sup>8)</sup>	Ballinger 2017 <sup>7)</sup>	Custódio 2013 <sup>9)</sup>
国	カナダ (トロント)	米国 (NCI)	米国 (MD Anderson)	米国 (Dana-Farber Institute)	英国	ブラジル	6 か国 13 施設	ブラジル
対象数(人)	59	116	53/35	20	44	59	578	346
方法	多項目 (含全身 MRI)	多項目 (含全身 MRI)	全身 MRI, 脳 MRI	全身 MRI + 臨床検査	全身 MRI	全身 MRI	全身 MRI	腹部超音波
研究デザイン	ランク 2	ランク 5	ランク 5	ランク 5	ランク 5	ランク 5	—	ランク 2
アウトカム	ランク 5	ランク 5	ランク 5	ランク 5	ランク 5	ランク 5	ランク 5	ランク 5
Screening round	Prevalence screen/ Incidence screen(識別不可)	Prevalence screen	Prevalence screen	Prevalence screen/ Incidence screen(識別不可)	Prevalence screen	Prevalence screen/ Incidence screen(識別不可)	Prevalence screen	Prevalence screen/ Incidence screen(識別不可)
比較対照	あり (サーベイランス非参加)	なし	なし	なし	あり (健常者)	なし	なし	あり (サーベイランス非参加)
対象年齢	最終フォローアップ時年齢 (死亡時年齢) サーベイランス参加群 (10.9-30.0)	中央値 37.6 歳 (3-68)	全年齢	平均 11 歳 (1-15)	平均 38 歳 (19-58)	38 歳(2-71)	平均 33.2 歳	新生児~15 歳 未満
対象 (既発症がんの除外条件)	除外規定なし	6 か月以上前にがんの治療を完了している場合は適応	1)積極的治療から少なくとも 1 年以上経過 2)手術から 6 か月経過	治療後少なくとも 6 か月の寛解状態	過去 5 年間以内の発症は除外	過去 4 か月以内治療あり	除外規定なし (10/14 規定なし、4 件規定あり)	R337H 陰性
既発症がんの割合 (%)	サーベイランス参加群: 13%(5/40) サーベイランス非参加群: 20%(10/49)	61.2% (71/116)	68% (43/53)	20%(5/20)	41%(18/44)	45%(27/59)	—	—
追跡期間	中央値 32 か月 (12-87)	中央値 3.8 年 (6 か月-54 年)	中央値 16 か月 (5.5-24.5)	3 年(0.08-4 年)	不明	最大 55 か月	—	—
検査陽性率 (%)	不明	全身 MRI: 27.5% (32/116)	全身 MRI: 58.5% (31/53) 脳 MRI: 28.6% (10/35)	全身 MRI: 37.8% (20 人 45 回検査 17 件陽性)臨床検査 0	36.4	Prevalence screen 11.8% Incidence screen 6.7%	29.9	不明
がん発見率 (%)	13.6%	4.3%	全身 MRI: 15.1%(8/53) 脳 MRI: 8.6%(3/35)	2.2%(1/45)	9.1%	Prevalence screen 3.4% Incidence screen 1.7%	6.7%	2.0%(7/346)
鎮静	記載なし	記載なし	記載なし	55%(11/20)	なし (成人対象)	5.1%(3/59) 初回のみ	—	記載なし
鎮静合併症	記載なし	記載なし	記載なし	5%(1/20) paresthesia	—	なし	—	記載なし
備考	PM1124_79	PM1124_6	PM112_13	PM112_63	PM1124_50	追加	PM112_10	追加

## 2) 多項目検査

トロント研究、NCI 研究は複数検査を行っているが、米国の Dana Faber と MD Aderson の研究では一部の検査を追加していた。また、letter で除外したブラジル研究でも複数検査を行っていた。

### i) トロント研究<sup>1,2)</sup>

TP53 病的バリエーション保持者を対象とした研究の中でも最も追跡期間が長い。また、多くの研究はサーベイランスを行うワンアームの研究だが、サーベイランス非参加群を比較対照とし、がん検出率、生存率を報告している。

本研究は、リクルートの対象病院とリクルートと追跡の時期は示されているが、適応・除外基準は明確に示されていない。発端者と近親者が対象に含まれているが、発端者の治療経過との関連は不明であり、原疾患治療中の患者が含まれている可能性が高い。また、サーベイランス参加群とサーベイランス非参加群の振り分けは、患者本人がサーベイランスに参加するか否かによる。当初のサーベイランス非参加群 49 人のうち、19 人(38.8%)がサーベイランス参加群に移行している。

トロント研究の複数検査によるがん検出率は 13.6%と高い。がん検出率は、全追跡期間を含んでおり、Prevalence Screen と Incidence Screen は識別されておらず、がん検出率は追跡期間の累積がん検出率となっている。累積がん検出率が高い原因は、複数検査を行っていることと追跡期間が長いことの両者が影響している。しかし、ベースラインの結果を対象としているメタアナリシス研究をみても、トロント研究のがん検出率は平均よりも高い。従って、有病率そのものも高い集団を対等としている可能性もある。一方、複数検査の検査陽性率、個別検査の受診者数・検査陽性率・がん検出率は報告されていない。教科書的には、複数検査を行うことにより検査陽性率は増加する。本研究では複数検査を行っており、検出された病変がどの検査で発見されたか提示されているが、各検査の検査陽性率も同様に示されていない。悪性病変の約 30%は全身 MRI、約 20%は脳 MRI により検出されている。一方、良性病変は脳 MRI、診察、血液検査により発見されている。

サーベイランス参加群 40 人から 8 人(17.5%)、サーベイランス非参加群 49 人からは 43 人(87.8%)に悪性病変が検出されている。サーベイランス参加群の悪性病変検出はサーベイランス非参加群に比べてかなり低く、悪性病変検出の相対リスクは 0.30(95%CI:0.17-0.56)である。一方、サーベイランス参加群のがん死亡の相対リスク 0.11(95%CI:0.03-0.45)であった。本来であれば、サーベイランスを行うことで、サーベイランス非参加群に比べより多くのがんが早期に見つかりがん死亡が回避されることが期待される。しかし、本研究ではサーベイランス参加群からのがん検出はサーベイランス非参加群より低く、その結果、がん死亡が少ない。サーベイランス参加群により健康状態の良好な TP53 病的バリエーション保持者が、サーベイランス非参加群より重症度が高い病変が含まれている可能性を示している[表 25]<sup>1)</sup>。すなわち、サーベイランス参加は任意であることから、self-selection bias の影響が大きいと考えられる。

表 25. トロント研究の結果

ITT	サーベイランス参加群	サーベイランス非参加群
総数	40	49
病変保有者総数	12	43
悪性病変保有数(%)	8(17.5)	43(87.8)
相対リスク(95%CI)	0.30(0.17-0.56)	1(reference)
悪性以外の病変のみ保有数(%)	4(10.0)	1(2.0)
死亡数(%)	2(5.0)	22(44.9)
相対リスク(95%CI)	0.11(0.03-0.45)	1(reference)

\*ITT 分類による相対リスクの算出は、本レポートのために再解析として行ったものであり、論文中には記載はない。

本研究では、比較的对象数が多く、また追跡期間も長いことから、さらに生存率解析を行っている。途中でスイッチした対象者を含め、5年生存率はサーベイランス参加群(59人)88.8%(95%CI:78.7-100)、サーベイランス非参加群 59.6%(95%CI:47.2-75.2)であった。サーベイランスを行うことで、がんの先取り効果があること(lead-time bias)、サーベイランスでは比較的ゆっくりと成長するがんを検出しやすいこと(length bias)があることに留意すべきである。また、前述のとおり、サーベイランス参加群とサーベイランス非参加群の対象は大きく異なっている。従って、本研究の成果からはサーベイランスを行うことにより、がん検出率が改善し、生存率が向上しているとは必ずしも言えない。さらに、本研究では、生存率解析に結果的にサーベイランスを受けた否かで分類された群間のパープロトコル解析を用いている。本来は、当初の分類を用いたITT解析を行うか、サーベイランス参加群に移行後の補正を行うIPCW(inverse probability of censoring weighting)法などを用いることが望ましい<sup>2)</sup>。本研究では、パープロトコル解析を用いることで、サーベイランス参加群の生存率を過大評価している可能性がある。

本研究はLFSのサーベイランスの先鞭をつけた研究であり、対象数も多く、追跡期間も長い。しかし、サーベイランス参加群・サーベイランス非参加群の識別が不明確であり、本来サーベイランスにより期待される成果が確認できないことから、各群の対象者の選定、研究デザインに問題がある。従って、本研究から得られた結果はLFS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。

#### 参考文献(採用分に含まず)

1. Raskind WH, Hisama FM, Bennett RL. Biochemical and imaging surveillance in Li-Fraumeni syndrome. *Lancet Oncol.* 2016 Nov;17(11):e472.
2. Jönsson L, Sandin R, Ekman M, Ramsberg J, Charbonneau C, Huang X, Jönsson B, Weinstein MC, Drummond M. Analyzing overall survival in randomized controlled trials with crossover and implications for economic evaluation. *Value Health.* 2014 Sep;17(6):707-13.

#### ii) NCI研究<sup>3)</sup>

本研究は、トロント研究と同様に、複数検査を行っているが、比較対照を置かないワンアームの研究であり、ベースラインの報告である。対象数はサーベイランス研究の中では116人と最も多く、既発症のTP53病的バリエーション保持者が61.2%(71/116)含まれている。悪性病変が発見され



た検査は、全身 MRI、脳 MRI、乳房 MRI に限られており、マンモグラフィ、全大腸内視鏡、超音波検査、臨床検査による悪性病変の発見はなかった。すべての検査を統合した悪性病変検出率は 6.9%(8/116)、検査陽性率は 33.6%(39/116)であった。

### iii) LEAD 研究<sup>4)</sup>

本研究は、全身 MRI、脳 MRI を行った、比較対照を置かないワンアームの研究であり、ベースラインの報告である。対象は 63 人である。全身 MRI から 8 人、脳 MRI から 3 人の悪性病変が検出されたが、脳 MRI で検出された病変は全身 MRI でも検出が可能であった。

### iv) Dana-Faber 研究<sup>5)</sup>

本研究は、全身 MRI と臨床検査を行った、比較対照を置かないワンアームの研究であり、全追跡期間を含んだ累積がん検出率である。このため、Prevalence Screen と Incidence Screen は識別されない。5 年間に亘り 20 人 45 回検査を行っている。全身 MRI による悪性病変の検出はあったが、臨床検査による検出はなかった。検査陽性率、悪性病変検出率の全身 MRI のみの報告となっている。

## 文献

1. Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, Novokmet A, Finlay J, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumenis syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2011 Jun;12(6):559-67.
2. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, Gallinger B, Naumer A, Kohlmann W, Novokmet A, Tabori U, Tijerin M, Greer ML, Finlay JL, Schiffman JD, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumenis syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1295-305.
3. Mai PL, Khincha PP, Loud JT, DeCastro RM, Bremer RC, Peters JA, Liu CY, Bluemke DA, Malayeri AA, Savage SA. Prevalence of Cancer at Baseline Screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1640-1645.
4. Bojadzieva J, Amini B, Day SF, Jackson TL, Thomas PS, Willis BJ, Throckmorton WR, Daw NC, Bevers TB, Strong LC. Whole body magnetic resonance imaging (WB-MRI) and brain MRI baseline surveillance in *TP53* germline mutation carriers: experience from the Li-Fraumeni Syndrome Education and Early Detection (LEAD) clinic. *Fam Cancer.* 2018 Apr;17(2):287-294.
5. O'Neill AF, Voss SD, Jagannathan JP, Kamihara J, Nibecker C, Itriago-Araujo E, Masciari S, Parker E, Barreto M, London WB, Garber JE, Diller L. Screening with whole-body magnetic resonance imaging in pediatric subjects with Li-Fraumeni syndrome: A single institution pilot study. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Feb;65(2).
6. Saya S, Killick E, Thomas S, Taylor N, Bancroft EK, Rothwell J, Benafif S, Dias A, Mikropoulos C, Pope J, Chamberlain A, Gunapala R; SIGNIFY Study Steering Committee, Izatt L, Side L, Walker L, Tomkins S, Cook J, Barwell J, Wiles V, Limb L, Eccles D, Leach MO, Shanley S, Gilbert FJ, Hanson H, Gallagher D, Rajashanker B, Whitehouse RW, Koh DM, Sohaib SA, Evans DG, Eeles RA. Baseline results from the UK SIGNIFY study: a whole-body MRI screening study in *TP53* mutation carriers and matched controls. *Fam Cancer.* 2017 Jul;16(3):433-440.
7. Ballinger ML, Best A, Mai PL, Khincha PP, Loud JT, Peters JA, Achatz MI, Chojniak R, Balieiro da Costa A, Santiago KM, Garber J, O'Neill AF, Eeles RA, Evans DG, Bleiker E, Sonke GS, Ruijs M, Loo C, Schiffman J, Naumer A, Kohlmann W, Strong LC, Bojadzieva J, Malkin D, Rednam SP, Stoffel EM, Koeppe E, Weitzel JN, Slaviv TP, Nehoray B, Robson M, Walsh M, Manelli L, Villani A, Thomas DM, Savage SA. Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1634-1639.
8. Paixão D, Guimarães MD, de Andrade KC, Nóbrega AF, Chojniak R, Achatz MI. Whole-body magnetic resonance imaging of Li-Fraumeni syndrome patients: observations from a two rounds screening of

Brazilian patients. *Cancer Imaging*. 2018 Aug 14;18(1):27.

9. Custódio G, Parise GA, Kiesel Filho N, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, Grisa L, Parise IZ, Pianovski MA, Fiori CM, Ledesma JA, Barbosa JR, Figueiredo FR, Sade ER, Ibañez H, Arram SB, Stingen ST, Mengarelli LR, Figueiredo MM, Carvalho DC, Avilla SG, Woiski TD, Poncio LC, Lima GF, Pontarolo R, Lalli E, Zhou Y, Zambetti GP, Ribeiro RC, Figueiredo BC. Impact of neonatal screening and surveillance for the *TP53* R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2619-26.

### 3) 全身 MRI

全身 MRI の結果を報告しているのは、米国 3 件、カナダ 1 件、英国 1 件、ブラジル 1 件あり、関連施設からの情報収集に基づくメタアナリシスが 1 件ある[表 24]<sup>6-13)</sup>。

[表 26]に示した通り、全身 MRI はサーベイランスの方法として、悪性病変の検出割合が最も高いが、同時に多くの良性病変を検出する。英国 SIGNIFY 研究は、健常者を比較対照としたコホート研究だが、この比較対照から悪性病変の発見はなく、15.9%(7/44)の良性病変が検出されている。また、NCI 研究では、全身 MRI による悪性病変以外の病変検出は 22.4%(26/116)であった。

#### i) 個別研究<sup>6-13)</sup>

LFS サーベイランスの概要を[表 26]に示した。がん検出率は多くはベースライン(Preverence Screen)の報告だが、確定診断までの追跡期間は研究間で異なっている。また、トロントと Dana Faber 研究ではすべてのラウンドが合算されており、Preverence Screen と Incidence Screen は識別されていない[表 26]。NCI 研究を除き、すべて 100 人以下のいずれも小規模サンプルというだけでなく、対象年齢、追跡期間も著しく異なる

全身 MRI の累積がん検出率を[表 26]に示した。がん検出率は 4.3~13.6%であり、トロント研究が最も高い。ブラジル研究は p.R337H 症例に限定している。がん検出率は Preverence Screen 3.4%から、Incidence Screen 1.7%と減少している。異質性の極めて大きくことから対象集団の有病率そのものが異なっており、類似の検査方法を用いてもがん検出率に差が出ている。

表 26. LFS サーベイランス概要

著者、発行年	検査方法	国	研究名	追跡期間(年)	ラウンド	総数(人)	累積がん検出率(%)
Mai 2017 <sup>9)</sup>	脳 RI	USA	NCI	3.8	1st	116	1.72
Villani 2016 <sup>11)</sup>	脳 RI	Canada/ USA	Toronto	2.7	all rounds	59	8.57
Bojadzieva 2018 <sup>7)</sup>	脳 RI	USA	MDACC	1.3	1st	35	13.56
Mai 2017 <sup>9)</sup>	乳房 RI	USA	NCI	3.8	1st	22	9.09
Villani 2016 <sup>11)</sup>	乳房 RI	Canada/ USA	Toronto	2.7	all rounds	26	0.00
Evans 2009 <sup>14)</sup>	乳房 RI	UK	MARIBS	1.9	1st	36	11.11
Saya 2017 <sup>12)</sup>	全身 MRI	UK	SIGNIFY	ND	1st	44	9.09
Mai 2017 <sup>9)</sup>	全身 MRI	USA	NCI	3.8	1st	116	4.31
Villani 2016 <sup>11)</sup>	全身 MRI	Canada/ USA	Toronto	2.7	all rounds	59	13.56
O'Neil 2018 <sup>8)</sup>	全身 MRI	USA	DFCI	3.0	all rounds	19	5.26
Bojadzieva 2017 <sup>7)</sup>	全身 MRI	USA	MDACC	1.3	1st	53	13.21
Paixão 2018 <sup>13)</sup>	全身 MRI	Brazil	AC Camargo	4.0	1st	55	3.4
Paixão 2018 <sup>13)</sup>	全身 MRI	Brazil	AC Camargo	4.0	2nd	55	1.7
Nogueira 2015 <sup>15)</sup>	FDG-PET/CT	Brazil	AC Camargo	1.0	1st	30	10.00
Masciari 2008 <sup>16)</sup>	FDG-PET/CT	USA	DFCI	3.0	1st	15	20.00

## ii) メタアナリシス

全身 MRI によるサーベイランスのメタアナリシスに含まれる各施設の概要を[表 27]に示した。メタアナリシスはベースラインの結果に限定されている。検査の対象は 40 歳以下が主体ではあるが、40 歳以上を含む研究もあり、トロント研究の最高齢は 87 歳である。対象数は、NCI 以外は 100 人以下であるが、国際共同研究では関連施設からの情報を収集し、対象数は 500 人以上である。各施設の対象が異なることから、がん検出率を一概には比較できないが、がん検出率は 2.1%~31.3%とばらつきが大きく、対象数が 50 人以上の施設に限定すると、がん検出率は 27~30%であった。がん検出率の開きが大きいのは、いずれも研究のサンプルサイズが小さいだけでなく、対象集団の有病率にばらつきがあることが推測される。全身 MRI を行っている対象集団は極めて異質性の強い集団である。

メタアナリシスの対象は、13 コホートの男性 202 人、女性 376 人の計 578 人である。このうち、何らかの病変が疑われ、追加的検査が必要と判断されたのは 173 人であり、検査陽性率は 29.9%であった。年齢別に見ると 40 歳以上でやや増加する女性では年齢に関わらず、がん検出率はほぼ一定だが、男性で加齢によりがん検出率は増加する。さらに、新規の原発がんは 35 人に発見された。同様の個人レベルのメタアナリシスでは、がん検出率は 6.1%であった。年齢別のがん検出率については男女により年齢別がん検出率の傾向は異なっていた。男性は 40 歳以上で増加する傾向があるが、女性は 0~17 歳で最も高く、18~40 歳で減少、40 歳以上で再び増加する傾向がみられた。

表 27. 13 コホート研究の成績(メタアナリシス研究の対象コホート)

Cohort	参加者 (人)	全がん (人)	全がん検出率 (%)	新規原発がん 発見数(人)	新規原発がん 発見率(%)	既発症がん 条件
SMOC	30	14	46.7	3	10.0	あり
MDACC	52	16	30.8	5	9.6	あり
NCI LFS	116	32	27.6	5	4.3	あり
SIGNIFY	52	16	30.8	4	7.7	あり
COHR	11	1	9.1	0	0.0	なし
TXCH	19	3	15.8	1	5.3	なし
ACCCC	68	20	29.4	2	2.9	なし
MSKCC	8	1	12.5	1	12.5	なし
DFCI	60	20	33.3	3	5.0	なし
U-MHS	16	8	50.0	0	0.0	なし
Life-Guard	56	21	37.5	1	1.8	なし
TP-HSC & CHILA	36	6	16.7	4	11.1	なし
TP-HCI	54	15	27.8	5	9.3	なし

## 文献

6. Ballinger ML, Best A, Mai PL, Khincha PP, Loud JT, Peters JA, Achatz MI, Chojniak R, Balieiro da Costa A, Santiago KM, Garber J, O'Neill AF, Eeles RA, Evans DG, Bleiker E, Sonke GS, Ruijs M, Loo C, Schiffman J, Naumer A, Kohlmann W, Strong LC, Bojadziewa J, Malkin D, Rednam SP, Stoffel EM, Koepe E, Weitzel JN, Slavin TP, Nehoray B, Robson M, Walsh M, Manelli L, Villani A, Thomas DM, Savage SA. Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1634-1639
7. Bojadziewa J, Amini B, Day SF, Jackson TL, Thomas PS, Willis BJ, Throckmorton WR, Daw NC, Bevers TB, Strong LC. Whole body magnetic resonance imaging (WB-MRI) and brain MRI baseline surveillance in *TP53* germline mutation carriers: experience from the Li-Fraumeni Syndrome Education and Early Detection (LEAD) clinic. *Fam Cancer.* 2018 Apr;17(2):287-294
8. O'Neill AF, Voss SD, Jagannathan JP, Kamihara J, Nibecker C, Itriago-Araujo E, Masciari S, Parker E, Barreto M, London WB, Garber JE, Diller L. Screening with whole-body magnetic resonance imaging in pediatric subjects with Li-Fraumeni syndrome: A single institution pilot study. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Feb;65(2).
9. Mai PL, Khincha PP, Loud JT, DeCastro RM, Bremer RC, Peters JA, Liu CY, Bluemke DA, Malayeri AA, Savage SA. Prevalence of Cancer at Baseline Screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1640-1645
10. Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, Novokmet A, Finlay J, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2011 Jun;12(6):559-67.
11. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, Gallinger B, Naumer A, Kohlmann W, Novokmet A, Tabori U, Tijerin M, Greer ML, Finlay JL, Schiffman JD, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1295-305.
12. Saya S, Killick E, Thomas S, Taylor N, Bancroft EK, Rothwell J, Benafif S, Dias A, Mikropoulos C, Pope J, Chamberlain A, Gunapala R; SIGNIFY Study Steering Committee, Izatt L, Side L, Walker L, Tomkins S, Cook J, Barwell J, Wiles V, Limb L, Eccles D, Leach MO, Shanley S, Gilbert FJ, Hanson H, Gallagher D, Rajashanker B, Whitehouse RW, Koh DM, Sohaib SA, Evans DG, Eeles RA. Baseline results from the UK SIGNIFY study: a whole-body MRI screening study in *TP53* mutation carriers and matched controls. *Fam Cancer.* 2017 Jul;16(3):433-440.
13. Paixão D, Guimarães MD, de Andrade KC, Nóbrega AF, Chojniak R, Achatz MI. Whole-body magnetic resonance imaging of Li-Fraumeni syndrome patients: observations from a two rounds screening of Brazilian patients. *Cancer Imaging.* 2018 Aug 14;18(1):27.
14. Evans DG, Lennard F, Pointon LJ, Ramus SJ, Gayther SA, Sodha N, Kwan-Lim GE, Leach MO, Warren R, Thompson D, Easton DF, Eeles R; UK Study of MRI Screening for Breast Cancer in Women at High Risk (MARIBS). Eligibility for magnetic resonance imaging screening in the United Kingdom: effect of strict selection criteria and anonymous DNA testing on breast cancer incidence in the MARIBS Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(7):2123-31.
15. Nogueira ST, Lima EN, Nóbrega AF, Torres Ido C, Cavicchioli M, Hainaut P, Achatz MI. <sup>18</sup>F-FDG PET-CT for Surveillance of Brazilian Patients with Li-Fraumeni Syndrome. *Front Oncol.* 2015 Feb 19;5:38.
16. Masciari S, Van den Abbeele AD, Diller LR, Rastarhuyeva I, Yap J, Schneider K, Digianni L, Li FP, Fraumeni JF Jr, Syngal S, Garber JE. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome. *JAMA.* 2008 Mar 19;299(11):1315-9.

#### 4) 脳 MRI

脳 MRI 検査の結果を報告しているのは、米国<sup>1,2)</sup> 2 件、カナダ<sup>3,4)</sup> 1 件の報告がある。いずれの施設も全身 MRI のサーベイランスも行っている。検査の対象は 40 歳以下が主体ではあるが、40 歳以上を含む研究もある[表 28]。トロント研究<sup>3,4)</sup> のプロトコルには、未成年、成人共に毎年の脳 MRI が含まれている。

検査陽性率は米国 NCI では 4.3%と低い、MD アンダーソンでは 30%近い。がん検出率は 1.7~13.6%と各施設で大きく異なっている。[表 28]。全身 MRI と同様に、対象は施設により著しく異なっていることを示している。

表 28. 脳 MRI の検査成績

研究国	年齢(歳)	総数	追跡期間(中央値)	検査陽性者数	検査陽性率(%)	脳腫瘍患者数	脳腫瘍発見率(%)
NCI <sup>2)</sup> 米国	3-68	116	3.8 年 (6 か月-54 年)	5	4.3	2	1.7
MD Anderson <sup>1)</sup> 米国	全年齢	35	16 か月 (5.5-24.5)	10	28.6	3	8.6
トロント <sup>4)</sup> カナダ	10.9-30.0	59	32 か月 (12-87)			8	13.6

#### 文献

1. Bojadzieva J, Amini B, Day SF, Jackson TL, Thomas PS, Willis BJ, Throckmorton WR, Daw NC, Bevers TB, Strong LC. Whole body magnetic resonance imaging (WB-MRI) and brain MRI baseline surveillance in *TP53* germline mutation carriers: experience from the Li-Fraumeni Syndrome Education and Early Detection (LEAD) clinic. *Fam Cancer*. 2018 Apr;17(2):287-294.
2. Mai PL, Khincha PP, Loud JT, DeCastro RM, Bremer RC, Peters JA, Liu CY, Bluemke DA, Malayeri AA, Savage SA. Prevalence of Cancer at Baseline Screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):1640-1645.
3. Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, Novokmet A, Finlay J, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2011 Jun;12(6):559-67.
4. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, Gallinger B, Naumer A, Kohlmann W, Novokmet A, Tabori U, Tijerin M, Greer ML, Finlay JL, Schiffman JD, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2016 Sep; 17(9):1295-305.

#### 5) 乳房 MRI

乳房 MRI によるスクリーニング、サーベイランスに関する検討は、英国、カナダ、米国の報告がある[表 29]<sup>1-3)</sup>。このうち、英国の MARIBS study は *BRCA1/2* および *TP53* 変異の対象者へのスクリーニングであり、乳がん発症後のサーベイランスが主たる目的ではない。一方、カナダ、米国の研究は、LFS 家系のがん既発症者・未発症者を対象としたサーベイランスプログラムとなっている。この 2 つの研究は、全がんがサーベイランスの対象であることから、全身 MRI を始めとする総合的プログラムの中で成人女性に乳がん MRI やマンモグラフィを追加している。

対象数も限定されており、がん検出率のみ報告されている。しかし、カナダ、米国のサーベイランスでは乳がん以外の病変が発見されている<sup>1,2)</sup>。英国の研究については、*TP53* 病的バリエント保持者に限定した結果は報告されていない<sup>3)</sup>。この結果から、乳房 MRI では偶発的な良性病変の検出があることが示されている。MARIBS study では、対象を *BRCA1/2* に限定して乳房 MRI とマンモグラフィの感度、特異度を算出し、比較検討している<sup>4)</sup>。乳房 MRI はマンモグラフィに比べ感度は高いが、特異度が低いことが指摘されている。

表 29. 乳房 MRI の報告

研究	NCI(米国)	トロント(カナダ)		MARIBS(英国)	
著者、発行年	Mai 2017 <sup>2)</sup>	Villani 2016 <sup>1)</sup>		Evans 2009 <sup>3)</sup>	
研究デザイン	one-arm cohort	non-surveillance	surveillance	one-arm cohort	
対象年齢	22-26		20-75	25-49	
方法	MMG、 乳房 MRI	なし	MMG、 乳房 MRI	乳房 MRI	
検診間隔	毎年			毎年	
対象数(人)	22	25?	26?	36	36
追跡期間	なし (Baseline)		中央値 32 か月 (12~87 か月)	52~120 か月 (累積)	Baseline
発見病変	2BC 1cyst 1nodule	2BC	1 Breast fibroadenoma	4	2
がん発見率(%)	9.1	—	0	11.1	5.6

## 文献

1. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, Gallinger B, Naumer A, Kohlmann W, Novokmet A, Tabori U, Tijerin M, Greer ML, Finlay JL, Schiffman JD, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(9):1295-305.
2. Mai PL, Khincha PP, Loud JT, DeCastro RM, Bremer RC, Peters JA, Liu CY, Bluemke DA, Malayeri AA, Savage SA. Prevalence of Cancer at Baseline Screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1640-1645.
3. Evans DG, Lennard F, Pointon LJ, Ramus SJ, Gayther SA, Sodha N, Kwan-Lim GE, Leach MO, Warren R, Thompson D, Easton DF, Eeles R; UK Study of MRI Screening for Breast Cancer in Women at High Risk (MARIBS). Eligibility for magnetic resonance imaging screening in the United Kingdom: effect of strict selection criteria and anonymous DNA testing on breast cancer incidence in the MARIBS Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(7):2123-31.
4. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, Gilbert FJ, Griebisch I, Hoff RJ, Kessar P, Lakhani SR, Moss SM, Nerurkar A, Padhani AR, Pointon LJ, Thompson D, Warren RM; MARIBS study group. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet.* 2005May 21-27;365(9473):1769-78.

## 6) 腹部超音波

新生児を対象としたスクリーニングは *TP53* 病的バリエント保持者の多いブラジル南東部の地域で行われた<sup>1)</sup>。新生児を対象に最初に遺伝学的検査を行い、*TP53* p.R337H の新生児と 15 歳未満の近親者へ、副腎皮質がんを標的としたサーベイランスを行ったコホート研究である。提供され

るプログラムは年齢により異なっており、低年齢の児には短期間で検査を頻回に繰り返す内容であった。ただし、各群の対象者すべてが追跡されているわけではなく、腫瘍患者のみ6.7年追跡されており、腫瘍の認められなかった個々のケースも含めて、検査頻度や追跡期間は不明である。

サーベイランス参加群 346 人から 7 人、サーベイランス非参加群 391 人から 8 人の副腎皮質がんが検出された。コホート全体の追跡期間は不明であるが、相対リスクは 0.989(95%CI: 0.362-2.699)で有意差はなかった。しかし、サーベイランス非参加群から副腎皮質腫瘍による死亡 1 人が確認されている。検出された副腎皮質がんについて、ステージシフトが認められ、サーベイランス参加群は全例ステージ I であった。ステージシフトはサーベイランスによる先取り効果の可能性を示しているが、有効性を証明する証拠としては十分ではない。また、サーベイランス参加群からは神経芽種など副腎皮質がん以外の腫瘍も検出されている。対象集団全例の転帰は把握されていないが、全例を長期にわたって追跡できれば、進行がんの発症率や死亡率の減少が認められかもしれない。2020 年 3 月現在、本研究について続報はでていない。

## 文献

1. Custódio G, Parise GA, Kiesel Filho N, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, Grisa L, Parise IZ, Pianovski MA, Fiori CM, Ledesma JA, Barbosa JR, Figueiredo FR, Sade ER, Ibañez H, Arram SB, Stingen ST, Mengarelli LR, Figueiredo MM, Carvalho DC, Avilla SG, Woiski TD, Poncio LC, Lima GF, Pontarolo R, Lalli E, Zhou Y, Zambetti GP, Ribeiro RC, Figueiredo BC. Impact of neonatal screening and surveillance for the *TP53* R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2619-26.

## 7) PET/CT

PET/CT について結果を報告しているのは、米国 1 件、ブラジル 1 件の報告がある[表 30]。PET/CT のサーベイランスは、MRI よりの早期に報告されているが、*TP53* 病的バリエーション保持者の放射線感受性が強く、二次がん発症の可能性があることから、近年のサーベイランスプログラムには含まれていない。2 施設からの報告は対象の違いもあるが、検査陽性率は 20%以上、がん検出率は 10%以上である[表 30]。後述する放射線ひばくによる二次がんの発症を回避するために、サーベイランスの方法として一般化していない。

表 30. PET/CT の成績

国	対象者数 (人)	年齢 (歳)	検査陽性 者数	検査陽性率 (%)	悪性腫瘍患者数					がん 発見率(%)	
					肉腫	脳腫瘍	乳がん	肺がん	その他		総数
米国 (Dana-Faber Cancer Institute) <sup>1)</sup>	15	19-76	5	33.3	0	0	0	0	3	3	20.0
ブラジル <sup>2)</sup>	30	全年齢	6	20.0	0	0	1	1	1	3	10.0

## 文献

1. Masciari S, Van den Abbeele AD, Diller LR, Rastarhuyeva I, Yap J, Schneider K, Digianni L, Li FP, Fraumeni JF Jr, Syngal S, Garber JE. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome. *JAMA*. 2008 Mar 19;299(11):1315-9.
2. Nogueira ST, Lima EN, Nóbrega AF, Torres Ido C, Cavicchioli M, Hainaut P, Achatz MI. <sup>18</sup>F-FDG PET-CT for Surveillance of Brazilian Patients with Li-Fraumeni Syndrome. *Front Oncol*. 2015 Feb 19;5:38.



## 5. CQ5.

発端者と近親者にサーベイランスによる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

### CQ5\_1. 偽陽性

#### i) 全身 MRI

サーベイランスとして、がん検出率や検査陽性率が報告されているのは、全身 MRI、脳 MRI、乳房 MRI にほぼ限定されている。これらの検査により、経過観察を行っているものは少なく、また検査の間隔も一定ではないことから、偽陰性、偽陽性の算出は困難である。偽陽性の代替指標である陽性率は非常に高く、全身 MRI の検査陽性率はおおむね 20～30%である。

#### ii) 多種併用検査

American Association for Cancer Research のコンセンサス・レポートでは、トロント・プロトコルに基づくサーベイランスが推奨されている。この中には、全身 MRI に加え、脳 MRI、乳房 MRI、腹部超音波検査、大腸内視鏡など多臓器をターゲットした多数の検査が含まれている。

全臓器サーベイランスを行っている 4 研究では、発見腫瘍とその発見経緯が示されている。悪性病変は報告されているが、トロント研究以外では良性病変の報告はない。そこで、4 研究における発見腫瘍をトロント研究を参照し、悪性病変(malignant)、低悪性度病変(low grade)、良性病変(benign)の 3 群に分類し、20 歳未満と以上で発見経緯を比較した。上記のメタアナリシスに従い、low grade glioma は悪性病変(malignant)に分類した。

研究のうち報告のあった腫瘍は 65 病変、このうち、悪性病変(malignant)は 40 病変(61.5%)、低悪性度病変(low grade)は 22 病変(33.8%)、良性病変(benign)は 3 病変(4.6%)であった。悪性病変のうち 67.5%(27/40)は全身 MRI で捕捉可能であった。年齢別に見ると、20 歳未満では全身 MRI で 60%捕捉可能だが、20 歳以上では 72%と増加した。

複数の研究を行っている 4 研究に限定して、全身 MRI に追加的な検査を行った場合を検討した。ベースとなる全身 MRI で 59.4%のがんの捕捉は可能である。しかし、低悪性度病変は 3 倍に増加する。乳房 MRI では腹部超音波を加えることでさらに広くがん検出はできるが、悪性病変に比べて低悪性度病変の検出の増加が著しい。

## CQ5\_2. 過剰診断

サーベイランスを行うことにより、がん検出率が増加する。しかし、一方この中には真に命に影響するがんあるいは肉腫、それらに準ずる腫瘍病変、命には影響しないがんや肉腫(過剰診断)、境界病変・良性病変を含む偽陽性が含まれている。発見がんのうち低悪性度の占める割合は 40.6% であり、小児で高い。しかし、小児腫瘍では低悪性度であっても、治療は悪性度の高い病変に準じる場合もあり、一概に過剰診断とみなすことはできない。一方、成人の場合には、甲状腺がんや DCIS などが検出される可能性が高いが、悪性度の高い病変でもすべてが進行し死亡に至るとは限らない。

境界病変・良性病変の検出が増加することにより、経過観察や追加的な検査の増加も予想される。これらの病変はサーベイランスを行わなければ本来は発見されることのない incidentaloma であり、サーベイランスの継続により増加が予想される。

LFS サーベイランスは全がんを対象としているが、個別のがんの自然史は異なっている。サーベイランスの実施により、悪性病変のみならず、境界病変・良性病変の過剰診断が増加することは予測されるが、サーベイランスの方法や頻度に合わせた対応を検討する必要がある。

## CQ5\_3. 有害事象

### 1) 研究の概要[表 31]

小児の鎮静による副作用に関して、特定の薬剤について 300 人以上の患者を評価している研究は全 15 件(抱水クロラル 9<sup>1-9)</sup>、チオペンタール 2 件<sup>10,11)</sup>、ペントバルビタール 2 件<sup>5,6)</sup>、デクスメトミン 2 件<sup>12,13)</sup>、プロポフォール 2 件<sup>14,15)</sup>であった。全 15 件とも小児専門医療機関単施設で実施された後方視的研究であり、副作用の定義と詳細は全体として十分記載されていなかった。

1 件の研究あたりの鎮静薬単剤に対する評価患児数(最少～最大)は 300～9052 人で、詳細な記載がある研究では、2～3 歳のてんかんや発達遅滞がある患児の頭部 MRI 撮像時の鎮静が評価されていた。評価された患児の状態の記載があるものでは、米国麻酔学会術前状態分類(ASA PS)で class 1～2(手術となる原因以外は健康あるいは軽度の全身疾患をもつ患者)と報告されていた。目標とした鎮静の程度について具体的な記載があった研究は、デクスメトミジンを経口投与したもののみで、Ramsay 鎮静指標 4 度(眉間への軽い刺激や大声で即座に反応するレベル)であった<sup>12,13)</sup>。

鎮静に使用された薬剤は概ね標準的な投与量で使用されており、抱水クロラル(初回投与 20～75mg/kg で適宜追加、最大 100mg/kg)、チオペンタール(25mg/kg 経直腸投与、追加投与 15mg/kg で最大 40mg/kg)、ペントバルビタール(4～8mg/kg、最大 150mg)、デクスメトミン(3 μg/kg 静注後 2 μg/kg/時で維持)、プロポフォール(1～2mg/kg ボーラス静注後 80～150 μg/kg/分で維持)と報告されていた。3 件の研究では予防的な酸素投与がルチーンで実施されていた<sup>3,14,15)</sup>。

### 2) 副作用[表 32]

副作用の報告は系統的ではなく、重症度についても詳細な定義不明確であったが、全体として軽微と判断される副作用が報告されていた。

抱水クロラルの総副作用発現率は 0.3～12.5%と幅広く、頻度が多い副作用には吐気・嘔吐が最大 6.9%、過鎮静が最大 6.0%、酸素濃度低下が最大 3.1%に認められたが、報告された頻度の幅

は広く、ほぼ 0%に近いものも見られた。このほか、さらに低頻度で興奮や不穏・せん妄、震え、発疹、吃逆、胃痛、発疹が報告された。

チオペンタールの副作用報告は同施設から 2 件と限られていた<sup>5,6)</sup>。副作用発現の詳細な状況と経過は十分な記載がないが、帰宅後まで遅延する副作用も含めて報告した研究の副作用発現頻度は全体的に高く<sup>10)</sup>、酸素濃度低下が 11.2%、肛門症状が 33.8%、鎮静遷延が 13.6%と報告された。

デクスメトミジンの副作用はほとんど報告されておらず、記載があった限りでは高血圧が 4.9%<sup>12)</sup>、徐脈が 7.6%と報告された<sup>13)</sup>。

プロポフォールについては呼吸抑制、消化管症状(嘔吐・下痢)、痙攣、死亡、経過観察を注目すべき副作用と定義して観察した 1 件の 1990 年代に報告された研究からは 1 例の合併症もなく<sup>14)</sup>、最近の報告では酸素濃度低下が 0.3%、徐脈が 3.4%と報告された<sup>15)</sup>。

### 3) 副作用に伴う医療介入[表 33]

前述の如く、3 件の研究では予防的な酸素投与がルチーンで実施されていた<sup>3,14,15)</sup>。この予防的介入を除き、鎮静開始後に実施された新たな介入としては、気道確保や酸素化維持に必要な軽微な介入が報告された程度であった。入院経過観察を必要とした患児の報告は極めて少なく、抱水クロラールを使用した研究 1 件のみ 2 例(0.3%)あった<sup>8)</sup>。

表 31. 鎮静の副作用を報告した研究

著者(発行年) PMID	国	デザイン	副作用の定義	鎮静方法	副作用の対応	鎮静程度	n	年齢	全身状態	検査目的
<b>抱水クロラール</b>										
Hubbard AM (1992); 1729302 <sup>1)</sup>	PA, USA	後方視的; 単施設 (小児専門病院)	なし	抱水クロラール経口(全体の91%); 60-75 mg/kg 必要に応じて30-40 mg/kg 追加(代替法としてネンプターール+モルヒネ併用(43人)、ミダゾラム(10人)、モルヒネ+ペチジン併用(47人)、ジアゼパム(8人)	SpO <sub>2</sub> <94%で頭部の体位変換、回復なければマスクまたは経鼻で酸素投与	ND	407	<18歳	ND	CT
Hubbard AM (1992); 1729302 <sup>1)</sup>	PA, USA	後方視的; 単施設 (小児専門病院)	なし	抱水クロラール経口(全体の91%); 60-75 mg/kg 必要に応じて30-40 mg/kg 追加(代替法としてネンプターール+モルヒネ併用(43人)、ミダゾラム(10人)、モルヒネ+ペチジン併用(47人)、ジアゼパム(8人)	SpO <sub>2</sub> <94%で頭部の体位変換、回復なければマスクまたは経鼻で酸素投与	ND	751	<18歳	ND	MRI
Greenberg SB (1993); 8352124 <sup>2)</sup>	PA, USA	後方視的; 単施設 (小児専門病院)	なし	抱水クロラールシロップ経口 100mg/kg	ND	ND	300	0-11歳 (平均3歳)	ND	MRI
Ronchera-Oms CL (1994); 7989402 <sup>3)</sup>	スペイン	後方視的; 単施設 (大学病院)	なし	抱水クロラールシロップ経口; 総投与量 64±1mg/kg (初回投与 64±1mg/kg; 129人は追加投与あり);	酸素のルチーン予防投与	ND	596	1-15歳 (平均3歳)	21%抗てんかん薬服用中	MRI
Malviya S (2000); 10895749 <sup>4)</sup>	MI, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	酸素濃度低下(↓≥10%; 30秒以上継続)	抱水クロラールシロップ経口; 総投与量 69±9.9mg/kg	SpO <sub>2</sub> モニター	ND	679	0-18歳 (平均4歳)	ASA I-IIが大多数	CTまたはMRI
Bluemke DA (2000); 10966690 <sup>5)</sup>	MD, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	酸素濃度低下(↓≥5%)	抱水クロラールシロップ経口 80-100mg/kg(最小50mg/kg; 最大2000mg)	SpO <sub>2</sub> モニター; 血圧モニター; 観察	ND	2081	0-3歳	ND	MR
Sanborn PA (2005); 16183936 <sup>6)</sup>	MA, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	Mason 2005 の定義	抱水クロラールシロップ経口 20-50mg/kg (最大2000mg) 追加可能で最大100mg/kg まで	SpO <sub>2</sub> モニター; 呼吸数・心拍数	ND	645	平均4.8歳	ND	MRI・核医学検査・CT
Lee YJ (2012); 22424999 <sup>7)</sup>	Korea	後方視的; 単施設 (大学病院)	なし*	抱水クロラールシロップ経口(初回50mg/kg、追加1回); 総投与量 62±22mg/kg (34人は2回以上の追加必要)	ND	ND	399	<6歳 (平均2歳)	てんかんと発達障害が41%	MRI(80%頭部、10%四肢、10%脊髄)
Bracken J (2012); 22246409 <sup>8)</sup>	Ireland	後方視的; 単施設 (大学病院)	なし	抱水クロラールシロップ経口(乳児50mg/kg、小児>1y 75mg/kg)の標準量 365人、80%未満の減量 275人、多い量が13人。70人が追加投与。	ND	ND	653	1か月-3歳 10か月	ND	MRI・核医学検査・CT・超音波
Delgado J (2015); 25142238 <sup>9)</sup>	Colombia	後方視的; 単施設 (大学病院)	なし	抱水クロラールシロップ経口 40-60mg/kg、15分後不十分なら10-20mg/kg 追加、最大100mg/kg まで	ND	ND	1703	日齢4-9.91歳	ND	MRI

著者(発行年) PMID	国	デザイン	副作用の定義	鎮静方法	副作用の対応	鎮静程度	n	年齢	全身状態	検査目的
<b>チオペンタール</b>										
Glasier CM (1995) 7900578 <sup>10)</sup>	AR, USA	後方視的; 単施設 (小児専門病院)	なし	チオペンタール 25mg/kg 経直腸投与 (追加投与 15mg/kg で最大 40mg/kg)	酸素飽和度低下時には 酸素投与と体位変換	ND	462	3~12 歳	ND	MRI、CT、核医学検査
Nguyen MT (2001) 11719673 <sup>11)</sup>	AR, USA	後方視的; 単施設 (小児専門病院)	なし	チオペンタール 25mg/kg 経直腸投与 (追加投与 15mg/kg で最大 40mg/kg)	ND	ND	525	3~14 歳(平均 2.7 歳)	ND	MRI、CT、核医学検査
<b>ペントバルビタール</b>										
Bluemke DA (2000) 10966690 <sup>5)</sup>	MD, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	酸素濃度低下 ( $\downarrow \geq 5\%$ )	投与ルート不明のペントバルビタール 4- 6mg/kg(最大 150mg)	SpO <sub>2</sub> モニター; 血圧モ ニター; 観察	ND	1498	3~7 歳	ND	MR
Sanborn PA (2005) 16183936 <sup>6)</sup>	MA, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	Mason 2005 の定義	ペントバルビターシロップ 4mg/kg、 2mg/kg ずつ追加(最大 8mg/kg)	SpO <sub>2</sub> モニター; 呼吸数・ 心拍数	ND	9052	平均 4.8 歳	ND	MRI・核医学検査・ CT
Sanborn PA (2005) 16183936 <sup>6)</sup>	MA, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	Mason 2005 の定義	ペントバルビタール静注 4-6mg/kg (最大 150mg)	SpO <sub>2</sub> モニター; 呼吸数・ 心拍数	ND	2183	平均 4.8 歳	ND	MRI・核医学検査・ CT
<b>デクスメドミジン</b>										
Mason KP (2010) 20412458 <sup>12)</sup>	MA, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	高血圧のみ評価**	デクスメドミジン 3 $\mu$ g/kg を 10 分で静 注(同量を 2 回まで追加可)後 2 $\mu$ g/kg/時で RSS 4***を維持	ND	RSS 4***	3522	2 週~18 歳 (中央値 3.6 歳)	ASA PS 1-3 (88%は 1 ま たは 2)	MRI(62%頭部、 12%脊髄、11%頭部 と脊髄)
Mason KP (2014) 24848852 <sup>13)</sup>	MA, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	徐脈・低血圧のみ、 他はなかったと言 記載あり	デクスメドミジン 3 $\mu$ g/kg を 10 分で静 注(同量を 2 回まで追加可)後 2 $\mu$ g/kg/時で RSS 4*を維持	ND	RSS 4****	1692	0-25.2 歳	ASA PS 1-3 (88.2%は 1 または 2)	MRI
<b>プロポフォール</b>										
Merola C (1995) 8597970 <sup>14)</sup>	NY, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	なし	プロポフォール 2mg/kg ボーラス静注後 80-140 $\mu$ g/kg/分で維持	経鼻酸素(2L/分)の ルチーン予防投与	ND	324	1 歳以上 15 歳未満(大多 数は 1~7 歳)	大多数は ASA PS 1-2	MRI または CT
Kang R (2017) 29020926 <sup>15)</sup>	Korea	後方視的; 単施設 (大学病院)	なし	プロポフォール 1-2mg/kg ボーラス静注後 150 $\mu$ g/kg/分(調節あり)で維持	フェイスマスク酸素 (4L/分)のルチーン投与	ND	356	6.1 $\pm$ 2.6(SD) 歳	ASA PS 1-2 100(28.0%)	MRI

\* 呼吸抑制、消化管症状(嘔吐・下痢)、痙攣、死亡、経過観察を必要としたイベントを副作用としてカウントした

\*\* MAP >78mmHg(0~3 か月)、>88mmHg(3~6 か月)、>90 mmHg(6~12 か月)、>98mmHg(1~3 歳)、>104mmHg(3~6 歳)、>108mmHg(6~12 歳)、>122mmHg(12 歳以上)

\*\*\* 軽い眉間への刺激あるいは大声に即座に反応するレベル

\*\*\*\* 軽い眉間への刺激あるいは大声に即座に反応するレベル

MAP = mean atrial blood pressure; MRI = magnetic resonance imaging; ND = no data; RSS = Ramsay sedation scale

表 32. 報告された副作用

著者(発行年) PMID	n	合併症	重度 合併症	気道 閉塞	過鎮静	酸素濃度 低下	不穏 せん妄	部分的な 気道閉塞	高血圧	吐気 嘔吐	その他
<b>■抱水クロラル</b>											
Hubbard AM (1992) 1729302 <sup>1)</sup>	407		0**		17 (4.1%)	11 (2.7%)				2***	
Hubbard AM (1992) 1729302 <sup>1)</sup>	751		0**		45 (6.0%)	23 (3.1%)				2***	
Greenberg SB (1993) 8352124 <sup>2)</sup>	300					1 (0.3%)	19 (6.3%)			13(1.3%)	呼吸抑制 11(3.6%) 鎮静の遷延 0(0%)
Ronchera-Oms CL (1994) 7989402 <sup>3)</sup>	596	49 (9.9%)				0 (0%)*	6 (1.0%)			41(6.9%)	興奮 4(0.7%); 胃痛 2(0.3%); 発疹 2(0.3%); 吃逆 1(0.2%); ふるえ 1(0.2%)
Malviya S (2000) 10895749 <sup>4)</sup>	679					21 (3.1%)					鎮静の遷延 4(0.6%)
Bluemke DA (2000) 10966690 <sup>5)</sup>	2,081					5 (0.2%)	0(0%)			1(0.05%)	喘鳴 1(0.05%); 咳 鼻水 1(0.05%); 低 血圧 0(0%); 痙攣 1(0.05%)
Sanborn PA (2005) 16183936 <sup>6)</sup>	645	8 (1.2%)				7 (1.1%)					誤嚥 0(0%)
Lee YJ (2012) 22424999 <sup>7)</sup>	399	50 (12.5%)								27(6.8%)	何らかの経過観察 を要した 21(5.3%)
Bracken J (2012) 22246409 <sup>8)</sup>	653	2 (0.3%)	0			1 (0.2%)				1(0.2%)	
Delgado J (2015) 25142238 <sup>9)</sup>	1,703	31 (1.8%)	3 (0.2%)		3 (0.2%)	3 (0.2%)*	10 (0.6%)			15(0.9%)	
<b>■チオベンタール</b>											
Glasier CM (1995) 7900578 <sup>10)</sup>	462					52 (11.2%)				17/110 (15.5%)	肛門症状 110/325(33.8%); 鎮静の遷延 15/110 (13.6%) 失調 14/110(12.7%)
Nguyen MT (2001) 11719673 <sup>11)</sup>	525					10 (1.9%)	0 (0%)			0(0%)	肛門症状 0(0%); 鎮静の遷延 0(0%)
<b>■ペントバルピタール</b>											
Bluemke DA (2000) 10966690 <sup>5)</sup>	1,498					3 (0.2%)	2 (0.1%)			0(0%)	喘鳴 2(0.1%); 咳鼻水 3(0.2%); 低血圧 0(0%); 痙攣 0(0%)
Sanborn PA (2005) 16183936 <sup>6)</sup>	9,052	21 (0.2%)				19 (0.2%)					誤嚥 1(0.01%)
Sanborn PA (2005) 16183936 <sup>6)</sup>	2,183	2 (0.1%)				2 (0.1%)					誤嚥 0(0%)
<b>■デクスメドミジン</b>											
Mason KP (2010) 20412458 <sup>12)</sup>	3,522								172 (4.9%)		
Mason KP (2014) 24848852 <sup>13)</sup>	1,692										徐脈 105(6.2%); 徐脈と低血圧 24(1.4%)
<b>■プロポフォール</b>											
Merola C (1995) 8597970 <sup>14)</sup>	324	0(0)		0(0%)		0(0%)		0(0%)		0(0%)	
Kang R (2017) 29020926 <sup>15)</sup>	356			*		1 (0.3%)*					徐脈のみ 12(3.4%)

\* 全員に SpO<sub>2</sub> が測定されなかった。

\*\* いずれの群にもネンブタール使用者に 1 例ずつ合併(SpO<sub>2</sub> が 70%未満に低下 1 例と喘鳴・気管攣縮 1 例)

\*\*\* 2 例嘔吐だがどちらのグループか不詳

\*\*\* 10 秒以上の無呼吸・SpO<sub>2</sub> < 90%・気道閉塞に下顎挙上・バッグ換気で改善乏しいとき、気道介入あり。1 例は呼吸停止あり。

表 33. 副作用のために必要となった介入

著者(発行年) PMID	n	要介入	要体位 変換	要強制 換気	要経鼻 エアウェイ	要酸素 投与	要気管 内挿管	要吸引	要気管支 拡張薬	入院
<b>■抱水クロラール</b>										
Hubbard AM(1992) 1729302 <sup>1)</sup>	407		11(3%)		0*	11(3%)				
Hubbard AM(1992) 1729302 <sup>1)</sup>	751		23(3%)			23(3%)			0(0%)*	
Greenberg SB(1993) 8352124 <sup>2)</sup>	300					9(3.0%)		2(0.7%)		0(0%)
Ronchera-Oms CL (1994)7989402 <sup>3)</sup>	596	ND				全員				
Malviya S(2000) 10895749 <sup>4)</sup>	679	酸度・体位変換の報告あるが数字データなし								
Bluemke DA(2000) 10966690 <sup>5)</sup>	2081	ND								
Sanborn PA(2005) 16183936 <sup>6)</sup>	645			0(0%)						
Lee YJ(2012) 22424999 <sup>7)</sup>	399	ND								
Bracken J(2012) 22246409 <sup>8)</sup>	653	1(0.2%)				1(0.2%)				2(0.3%)
Delgado J(2015) 25142238 <sup>9)</sup>	1703	記載なし								
<b>■チオペンタール</b>										
Glasier CM(1995) 7900578 <sup>10)</sup>	462							0(0%)		
Nguyen MT	525							0(0%)		0(0%)
<b>■ペントバルビタール</b>										
Bluemke DA(2000) 10966690 <sup>5)</sup>	1,498	ND								
Sanborn PA(2005) 16183936 <sup>6)</sup>	9,052			1(0.01%)						
Sanborn PA(2005) 16183936 <sup>6)</sup>	2,183			0(0%)						
<b>■デクスメトミジン</b>										
Mason KP(2010) 20412458 <sup>12)</sup>	3,522	ND								
Mason KP(2014) 24848852 <sup>13)</sup>	1,692	ND								
<b>■プロポフォール</b>										
Merola C(1995) 8597970 <sup>14)</sup>	324			0(0%)		全員 2L/分	0(0%)			0(0%)
Kang R(2017) 29020926 <sup>15)</sup>	356	25			14(3.9%)	全員 4L/分	0(0%)**			

\*ネンブタール使用者に経鼻エアウェイ1例(0.2%)と気管支拡張剤使用1例(0.1%)が報告された。

\*\*11人(3.1%)がラリンジアルマスクを要した。

## 文献

1. Hubbard AM, Markowitz RI, Kimmel B, Kroger M, Bartko MB. Sedation for pediatric patients undergoing CT and MRI. *J Comput Assist Tomogr.* 1992;16(1):3-6.
2. Greenberg SB, Faerber EN, Aspinall CL, Adams RC. High-dose chloral hydrate sedation for children undergoing MR imaging: safety and efficacy in relation to age. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161(3):639-641.
3. Ronchera-Oms CL, Casillas C, Marti-Bonmati L, et al. Oral chloral hydrate provides effective and safe sedation in paediatric magnetic resonance imaging. *J Clin Pharm Ther.* 1994;19(4):239-243.
4. Malviya S, Voepel-Lewis T, Eldevik OP, Rockwell DT, Wong JH, Tait AR. Sedation and general anaesthesia in children undergoing MRI and CT: adverse events and outcomes. *Br J Anaesth.* 2000;84(6):743-748.
5. Bluemke DA, Breiter SN. Sedation procedures in MR imaging: safety, effectiveness, and nursing effect on examinations. *Radiology.* 2000;216(3):645-652.
6. Sanborn PA, Michna E, Zurakowski D, et al. Adverse cardiovascular and respiratory events during sedation of pediatric patients for imaging examinations. *Radiology.* 2005;237(1):288-294.
7. Lee YJ, Kim DK, Kwak YH, Kim HB, Park JH, Jung JH. Analysis of the appropriate age and weight for pediatric patient sedation for magnetic resonance imaging. *Am J Emerg Med.* 2012;30(7):1189-1195.
8. Bracken J, Heaslip I, Ryan S. Chloral hydrate sedation in radiology: retrospective audit of reduced dose. *Pediatr Radiol.* 2012;42(3):349-354.
9. Delgado J, Toro R, Rascovsky S, et al. Chloral hydrate in pediatric magnetic resonance imaging: evaluation of a 10-year sedation experience administered by radiologists. *Pediatr Radiol.* 2015;45(1):108-114.
10. Glasier CM, Stark JE, Brown R, James CA, Allison JW. Rectal thiopental sodium for sedation of pediatric patients undergoing MR and other imaging studies. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(1):111-114.
11. Nguyen MT, Greenberg SB, Fitzhugh KR, Glasier CM. Pediatric imaging: sedation with an injection formulation modified for rectal administration. *Radiology.* 2001;221(3):760-762.
12. Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski S, Prescilla R, Fontaine PJ, Dinardo JA. Incidence and predictors of hypertension during high-dose dexmedetomidine sedation for pediatric MRI. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(6):516-523.
13. Mason KP, Turner DP, Houle TT, Fontaine PJ, Lerman J. Hemodynamic response to fluid management in children undergoing dexmedetomidine sedation for MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 202(6):W574-579.
14. Merola C, Albarracin C, Lebowitz P, Bienkowski RS, Barst SM. An audit of adverse events in children sedated with chloral hydrate or propofol during imaging studies. *Paediatr Anaesth.* 1995;5(6):375-378.
15. Kang R, Shin YH, Gil NS, Kim KY, Yeo H, Jeong JS. A comparison of the use of propofol alone and propofol with midazolam for pediatric magnetic resonance imaging sedation - a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1):138.

## 4) 国内の状況

2013年に日本小児科学会・日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会から「MRI検査時の鎮静に関する共同宣言」が提示された<sup>1)</sup>。この提言のきっかけとなったのは2010年に日本小児科学会医療安全委員会が小児科専門医研究施設520施設を対象とした調査である。回答のあった416施設中、147施設(35%)で有害事象の経験ありとの回答であった<sup>2)</sup>。呼吸抑制・チアノーゼ、呼吸停止が大半を占めていたが、心停止を経験した施設も3施設あった。この結果を踏まえ、小児患者のMRI検査の鎮静を安全に行うための実施マニュアルが作成された。この中には、インフォームド・コンセント、鎮静前の準備、緊急時対応、検査後のケア等が具体的に提示されている。その後、2017年に同様の調査が行われ、回答のあった341施設のうち85施設(25%)で有害事象の経験があった<sup>3)</sup>。有害事象の内容は前回と同様の傾向を示しており、呼吸抑制・チアノーゼ22%、呼吸停止7%、徐脈2%、心停止0.6%であった。上記2調査は個別患者を対象としておらず、施設における経験を聴取していることから、患者レベルでの有害事象発症率は不明である。

共同提言の公開後、我が国のMRI検査時の鎮静に関する提言は改善されつつあり、入院での実施、モニタリングや帰宅許可基準の作成は進んでいる。一方で、監視の人員や記録、スキルアッ



プなど人的資源に関する問題が十分対応できていなかった。使用する薬剤は、トリクロホスナトリウム、抱水クロラル、バルビツール酸系、ミダゾラムの使用頻度が高かった。初回調査で使用頻度の多かったトリクロホスナトリウムについて推奨量を厳守しているのは9%の施設に過ぎなかった。生後1か月から7歳未満の小児患者223人に対してトリクロホスナトリウムを投与した調査でも、単独投与群に比べ、追加的な投与を行った複数薬剤群では酸素投与例が増加したことが報告されていた<sup>4)</sup>。

## 文献

1. 日本小児科学会・日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会. MRI検査時の鎮静に関する共同宣言. 2013. <https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20150129.pdf>
2. 勝盛宏、他. MRI検査を行う小児患者の鎮静管理に関する実態調査. 日本小児科学会雑誌. 2013; 117:1167-1171.
3. 山本岳、他. 小児専門医研修施設におけるMRI検査時鎮静の現状. 日本小児科学会雑誌. 2017; 121:1920-1929.
4. 加久翔太郎、他. 乳幼児のMRI検査における鎮静薬の有用性と安全性. 聖マリアンナ医誌. 2019; 46:231-237.

## CQ5\_4. 心理的影響

TP53病的バリエント保持者45人を対象としたサーベイランスの心理的影響に関する調査がオランダで行われていた<sup>1)</sup>。オランダでは20~25歳から乳がんのサーベイランスが行われている。対象者の71%(32人)がサーベイランスのアドバイスを受けられ、25人がサーベイランスを受診していた。サーベイランスを受けなかった理由は、症状がないので必要性を認めない、腫瘍検出の不安、時間がない等であった。サーベイランスの利点は早期発見が最も多く(90%)自己管理や安全性などがあった。一方、サーベイランスの障害は、住宅ローンや保険加入への影響、不要な心配、不快の原因などであった。サーベイランスを受ける、受けないにかかわらず、LFS関連の心配や不安については両者の差はなかった。

オーストラリア研究では、サーベイランス参加者17人を対象とし、全身MRI受診後の心理的影響を質問票を用いて、検査後も継続して調査していた<sup>2)</sup>。不安(Anxiety)、うつ(Depression)のスコアは平均的でそれほど高くないが、がんの悩み(cancer worry)は約半数でハイスコアとなった。検査後の調査では、プログラム参加者の不安は全身MRI後改善したが、うつは検査前後に変化は見られなかった。がんの悩みは短期的にも長期的にもわずかな減少が見られたが、有意な結果ではなかった。インタビュー調査では、サーベイランスを煩わしく悩みが増すととらえており、リマインダーは不安をもたらすと考える者もいた。TP53病的バリエント保持者は罪の意識や子への遺伝に不安があるが、がんのリスクと子供への影響がサーベイランス参加の動機づけになっていた。しかし、おおむね、サーベイランスを受けることをポジティブにとらえ、リスクに前向きに取り組んでいた。

米国(MD Anderson Cancer Center)のLFSサーベイランスプログラム参加者を対象とした調査では、受診者は早期発見(65%)、心の平安(60%)、集中管理されたプログラム(50%)、知識が得られる(80%)、LFSであっても生きられる(80%)ということに利点を見出していた<sup>3)</sup>。一方、ほとんど

の回答者はネガティブな感情も持っており、なかでも不安は70%と高かった。また、お金・時間・保険適応範囲には半数が不満を持っていた。

サーベイランスの受診者は限定的で少数だが、その継続性は高く、トロントやブラジルの研究では100%である<sup>4,5)</sup>。オーストラリアの研究で示されているように、検査後に不安が減少していることも継続の一因かもしれない<sup>2)</sup>。しかし、サーベイランスを受け続ける患者であっても、心身の消耗や限界を感じていることが報告されている<sup>6)</sup>。米国研究でもサーベイランスの中止理由に身体的精神的疲弊がみられる。

サーベイランスの心理的影響としてLFSそのものに関するネガティブ感情やサーベイランスに関する前向きな姿勢の他に、医療保険などの金銭的な問題が共通の課題となっていた。

## 文献

1. Lammens CR, Bleiker EM, Aaronson NK, Wagner A, Sijmons RH, Ausems MG, Vriends AH, Ruijs MW, van Os TA, Spruijt L, Gómez García EB, Cats A, Nagtegaal T, Verhoef S. Regular surveillance for Li-Fraumeni Syndrome: advice, adherence and perceived benefits. *Fam Cancer*. 2010 Dec;9(4):647-54.
2. McBride KA, M. L. Ballinger, T. E. Schlub, M. A. Young, M. H. N. Tattersall, J. Kirk, R. Eeles, E. Killick, L. G. Walker, S. Shanley, D. M. Thomas and G. Mitchell. Psychosocial morbidity in *TP53* mutation carriers: is whole-body cancer screening beneficial? *Fam Cancer*. 2017 Jan.; 16(3):423-32.
3. Ross J, Bojadzieva J, Peterson S, Noblin SJ, Yzquierdo R, Askins M, Strong L. The psychosocial effects of the Li-Fraumeni Education and Early Detection (LEAD) program on individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med*. 2017; 19(9):1064-70.
4. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, Gallinger B, Naumer A, Kohlmann W, Novokmet A, Tabori U, Tijerin M, Greer ML, Finlay JL, Schiffman JD, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(9):1295-305.
5. Paixão D, Guimarães MD, de Andrade KC, Nóbrega AF, Chojniak R, Achatz MI. Whole-body magnetic resonance imaging of Li-Fraumeni syndrome patients: observations from a two rounds screening of Brazilian patients. *Cancer Imaging*. 2018 Aug 14;18(1):27.
6. Jhaveri AP, Bale A, Lovick N, Zuckerman K, Deshpande H, Rath K, Schwartz P, Hofstatter EW. The benefit and burden of cancer screening in Li-Fraumeni syndrome: a case report. *Yale J Biol Med*. 2015 Jun 1;88(2):181-5.

## 6. CQ6.

### 放射線療法により二次がんの発症が増えるか

放射線被ばくに関する文献を3論文抽出した。TP53病的バリエント保持者のがんに対しての放射線療法により二次がんが増えるという明確な根拠はなかった。

オランダの小児がんコホート(DCOG LATER study cohort)(n=6,165)における二次がんとしてのがん発症頻度を、一般集団のがんコホートと比較した<sup>1)</sup>。この解析の中で、初発がんがLFS関連腫瘍(白血病、脳腫瘍、Ewing肉腫以外の肉腫と定義)であった場合の検討が行われており、全身照射を受けた場合の女性乳がん・他の固形腫瘍の二次がんとしての発症リスクは受けなかった場合に比べて有意に高い結果であった(各々RR 23.3、5.0)。しかし、本研究では初発がんがLFS関連腫瘍であったとしても実際にTP53病的バリエント保持者とは限らないこと、初発がんがLFS関連腫瘍以外の腫瘍であった場合の全身照射を受けた例が非常に少ないことから、放射線療法がTP53病的バリエント保持者の二次がんの発症リスクを上げることに関しては直接的に示されていない。

脈絡叢がんを発症したTP53病的バリエント保持者において、放射線治療を受けた11人中3人が、受けなかった17人中1人が二次がんを発症した<sup>2)</sup>。二次がんには血液腫瘍や照射部位外の固形腫瘍も含まれていた。

初発がんから5年以上経過したSt Jude小児病院の症例コホート(SJLIFE study cohort)で全ゲノム解析を受けた3,006例の解析である<sup>3)</sup>。放射線療法を受けた症例において、常染色体優性遺伝の家族性腫瘍症候群に関係する60遺伝子のpathogenic/likely pathogenicバリエント保持者は、非保持者に比べて有意に乳がんおよび肉腫の二次がん発症リスクが高かった(乳がん RR=13.9(95%CI: 6.0-32.2、肉腫 RR=10.6(95%CI: 4.3-26.3))。なお、175人に60遺伝子のpathogenic/likely pathogenicバリエントが認められたが、TP53のバリエント保持者は10人に限られていた。

### 文献

1. Teepen JC, van Leeuwen FE, Tissing WJ, et al. Long-Term Risk of Subsequent Malignant Neoplasms After Treatment of Childhood Cancer in the DCOG LATER Study Cohort: Role of Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(20):2288-98.
2. Bahar M1, Kordes U, Tekautz T, Wolff J. Radiation therapy for choroid plexus carcinoma patients with Li-Fraumeni syndrome: advantageous or detrimental? *Anticancer Res.* 2015;35(5):3013-7.
3. Wang Z, Wilson CL, Easton J, et al. Genetic Risk for Subsequent Neoplasms Among Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2078-87.

## V. サーベイランスの費用効果分析

### 1. 目的

LFS サーベイランスは複数の検査を用い、さらにサーベイランス期間も小児から高齢者までが対象となる可能性がある。政策導入には、サーベイランスの有効性評価と同時に医療経済的観点から受容の可能性を検討する必要がある。そこで、LFS サーベイランスの費用効果分析についてシステマティックレビューを行い、政策導入の可能性を検討する。

### 2. 方法

PubMed および医中誌 web を用いて検索を行った。検索データベース、検索日、検索式を記録し、アブストラクトを含む書誌情報をダウンロードした。文献検索により抽出した候補文献の抄録について検討し、採否の判定や評価内容の不一致例は、文献レビュー委員会の合議にて最終的決定を行った。

### 3. 検索結果

PubMed および医中誌 Web を用いた検索結果は[図 4]に示した。医中誌 Web については費用効果分析に限定せず、Appendix 検索 8、9 の検索式を用いて検索した。その結果、費用効果分析はなかった。一方、PubMed については LFS と家族性乳がんの各々のサーベイランスの費用効果分析を検索した。その結果、LFS について 1 件、TP53 病的バリエーション保持者を含む家族性乳がんについて 2 件の費用効果分析論文を抽出した。

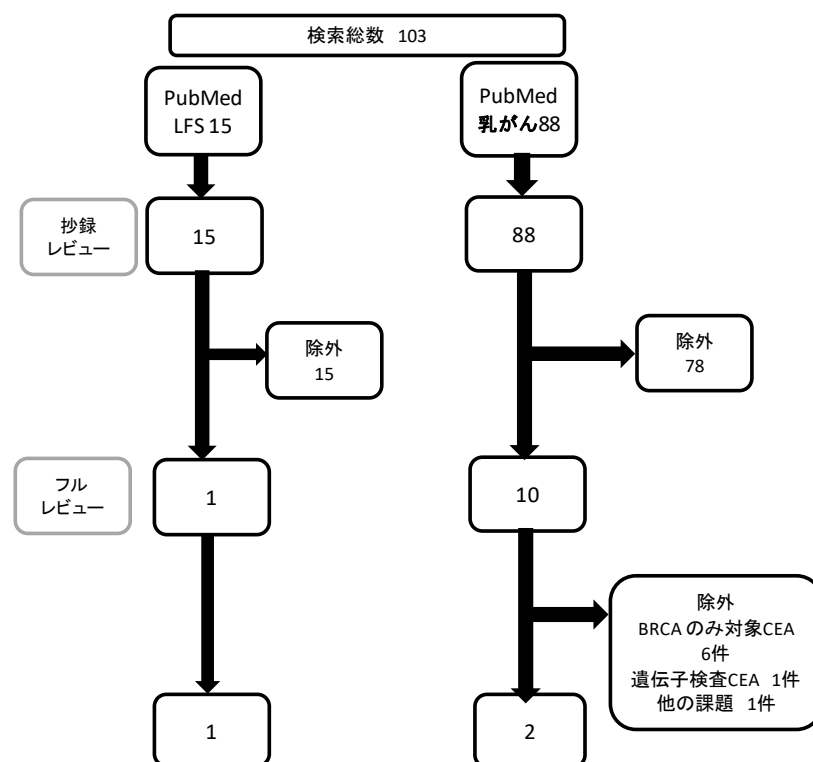


図 4. 費用効果分析文献抽出過程

#### 4. 結果

抽出された3件のCEAについて[表 34]に示した。LFS サーベイランスに関する有効性が不明なことから、費用効果分析に用いるデータもいずれも限定的であった。1例目はトロント研究のデータを用いていた。アウトカムは全死因死亡であり、個別のがん・肉腫発症や診断・治療を考慮せず、一律としている。全身サーベイランスは費用効果的と結論づけている。しかし、初回の治療以降、特に再発転移の治療費用は考慮されていない。LFS サーベイランスの過程は一律に評価され、現実のサーベイランスとは乖離しており、研究の信頼性には欠ける。

一方、主として*BRCA*を対象とし、一部*TP53*変異を含む家族性乳がんのサーベイランスについてはMARIBS studyをベースとした英国研究<sup>2)</sup>とMRISC studyをベースとしたオランダ研究<sup>3)</sup>があった。前者は発見がんをエンドポイントした中間結果を用いており、家族性乳がんサーベイランスは費用効果的と結論付けている。後者は、乳がん死亡をエンドポイントし、MRISC studyで用いた方法は必ずしも費用効果的ではないことを指摘していた。両者とも研究対象には*TP53*病的バリエーション保持者を含んでいるが、対象を限定した解析は行われていない。このため、同様のサーベイランスが*TP53*病的バリエーション保持者に限定した場合に費用効果的であるかは不明である。

表 34. TP53 病的バリエーション保持者を対象として含むサーベイランスの費用効果分析

著者、発行年	Tak 2019 <sup>1)</sup>	Griebsh 2006 <sup>2)</sup>	Saadatmand 2013 <sup>3)</sup>
サーベイランス方法	トロント・プロトコル (全身 MRI を含む複数検査併用)	コントラスト強調 MRI	MRI+MMG(毎年)+ CBE(6 か月)
比較対照	サーベイランスなし	マンモグラフィ	マンモグラフィ(2 年)
標的疾患	全がん・肉腫	乳がん	乳がん
対象	・全年齢 ・LFS	・35~49 歳 ・BRCA1、BRCA2、TP53 変異 あるいは家族性乳がんの 可能性 ≥ 50%	・50~70 歳 ・家族性乳がん (BRCA1、 BRCA2、TP53、PTEN あるいは 生涯発症 15%以上)
対象数(人)	1,000	648	1,597
モデル	Markov decision analysis	Markov Chain Monte Carlo	MISCAN
分析の立場	支払者(US)	支払者(UK)	支払者(オランダ)
時間地平	生涯	7 年間	生涯
割引率	3%	3.5%	3.5%
主たるデータソース	トロント研究	MARIBS study	MRISC(オランダ)
アウトカム	全死因死亡	サーベイランスによる 発見乳がん	乳がん死亡
費用	・文献レビュー(米国研究引用) ・治療費用はがんの初回治療と 死亡費用のみカウント。転移・ 再発の費用は考慮されていない。 ・個別の治療費は実測ではなく、 がん種別の費用は IARC データ ベースのがん種別頻度で重み づけ、進行と早期は分離。	直接費用(MARIBS study/ NHS)	直接費用(オランダ)
結果概要	Positive	Positive	MRI+MMG(毎年)+CBE(6 か 月) Negative (MRI+MMG(毎 年) \$134932/LY(死亡率減少 21%)
ICER	\$17,125/LY	£28,284/発見がん	MRI 2 年+MMG 毎年が最適 \$79,654/LY(死亡率減少 21%)
サーベイランス方法に 関する感度分析	なし	あり(MMG+MRI)	あり(対象者、検診間隔、触診と の組合せなど)
備考	・個別のがんは規定せず、全がん 一律に第 1~5 がんまでの発症 確率を設定している ・個別のがん罹患・死亡は考慮し ていない	・アウトカムは中間指標で ある発見がん ・TP53 病的バリエーション保持 者のみを対象とした解析 なし	・TP53 病的バリエーション保持者の みを対象とした解析なし ・MRISC の原法は費用効果的 ではない
文献 ID	CEA1PM15-1	CEA2PM88_24	CEA2PM88_3

## 文献

1. Tak CR, Biltaji E, Kohlmann W, Maese L, Hainaut P, Villani A, Malkin D, Sherwin CMT, Brixner DI, Schiffman JD. Cost-effectiveness of early cancer surveillance for patients with Li-Fraumeni syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 May;66(5):e27629.
2. Griebisch I, Brown J, Boggis C, Dixon A, Dixon M, Easton D, Eeles R, Evans DG, Gilbert FJ, Hawnaur J, Kessar P, Lakhani SR, Moss SM, Nerurkar A, Padhani AR, Pointon LJ, Potterton J, Thompson D, Turnbull LW, Walker LG, Warren R, Leach MO; UK Magnetic Resonance Imaging in Breast Screening (MARIBS) Study Group. Cost-effectiveness of screening with contrast enhanced magnetic resonance imaging vs X-ray mammography of women at a high familial risk of breast cancer. *Br J Cancer*. 2006 Oct 9;95(7):801-10.
3. Saadatmand S, Tilanus-Linthorst MM, Rutgers EJ, Hoogerbrugge N, Oosterwijk JC, Tollenaar RA, Hooning M, Loo CE, Obdeijn IM, Heijnsdijk EA, de Koning. Cost-effectiveness of screening women with familial risk for breast cancer with magnetic resonance imaging. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Sep 4;105(17):1314-21.

## VI. 証拠のまとめ

### 1. 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

- Chompret 基準は古典的基準に比べ感度は高いが、特異度は低い。
- 遺伝性乳がんにおいて、31 歳未満を基準とする十分な証拠は得られなかった。

### 2. 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(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. 病的バリエント別にがん発症を予測できるか(発見率・相対リスクなど)

- **TP53 病的バリエント保持者**は陰性者と比較し、がん発症(全がん種を合同)のリスクが高い証拠があった。LFS コア腫瘍(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、それ以外のがん種については有意なリスク増加を示唆する報告は限られていた。研究には重大な異質性が存在し、リスクの定量的な統合は困難であった。
- **TP53 病的バリエント保持の有無**とがん発症年齢のデータは限られていた。
- 病的バリエントの遺伝子型と表現型の違いに関するデータも限られていた。

### 3. 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

- Chompret 基準の偽陰性率、偽陽性率共に 50%以下であった。
- **TP53 遺伝学的検査**の不利益は、陽性判定に対する負の感情(恐れ、不安、悩み、心配、うつ状態)、血液検査に伴う肉体的苦痛、検査に伴う時間的負担、保険加入のしにくさ、高額な検査費用の負担、ローンの借りにくさ、がんに対する負の感情(苦悩、不安、心配、未経験のこと)であった。
- **TP53 遺伝学的検査**の利点は、自分の遺伝子に対する理解深まる(知る必要性がある、なぜがんになったか理解が深まる)、疾病の予防に対して努力に向かう、不安が軽減する、生きる力が増してくる、家族に対して利点がある(他の親族にもリスクを伝えられる)、医学研究に貢献できることであった。



#### 4. 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

- サーベイランスの検査方法は全身 MRI、脳 MRI、乳房 MRI、PET/CT、腹部超音波であった。いずれかの方法によるサーベイランスの有効性を示す証拠はない[表 35]。
- 全部位あるいは特定部位の進行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。
- サーベイランス研究は主としてベースラインの報告に留まっている。全身 MRI のベースラインのがん検出率はおおむね高く 10%を上回る場合も多いが、検査陽性率にはばらつきがあり、20~30%が最も多い。

#### 5. CQ5.

発端者と近親者にサーベイランスによる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、鎮静による有害事象、心理的影響がある[表 35]。
- 偽陽性の代替指標である検査陽性率が高いことから、偽陽性を示す証拠は確実にある。
- 全身 MRI 検査による陽性率はベースラインに限定すれば 30%前後、継続しても 20~30%の陽性率となり、偽陽性率は無視できないほど大きい。
- 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 をベースに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。
- 過剰診断についての検討はなかった。
- 小児においては MRI 検査に伴い、鎮静が必要となる。文献レビューでは、300 件以上の専門病院を主体とした報告を取り上げたが、重篤な副作用はなかった。
- 小児 MRI 検査には鎮静が必要となるが、鎮静による有害事象発症率は高く、呼吸停止、心停止、死亡などの重篤な有害事象が含まれている。我が国では小児専門施設の 25%で有害事象の経験を報告しているが、個別レベルでの頻度は不明である。
- サーベイランス受診者は受診に前向きであるが、負の感情が残っている。未受診者はサーベイランスに関する誤解や負の感情が見られた。サーベイランスの心理的影響として、医療保険などの金銭的な問題があった。

表 35. 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
<b>利益</b>						
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
<b>不利益</b>						
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)

## 6. 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)

- LFS 有するがん患者に対しての放射線療法により、二次がんが増えるという根拠は明確ではなかった。

## Ⅶ. 考察

### 1. 診断基準の精度(CQ2)

#### 1) 遺伝学的検査対象群における Chompret 基準の感度・特異度

LFS の疑い、または何らかの遺伝性腫瘍の疑いで遺伝学的検査を実施した群において、*TP53* 病的バリエントをゴールドスタンダードとして、古典的 LFS 診断基準と Chompret 基準の感度・特異度を算出した。古典的 LFS 診断基準は特異度が高いが、感度が低い点に難があった。Chompret 基準は古典的基準と比較して、全体として感度が重視されていたが、年齢や疾患などの追加修正を加えた 2 回の改訂に伴う診断精度の変化については十分な証拠がなかった。2015 年度版では、特異度は回復したが、感度は低下している。遺伝学的検査の実施がしやすい状況であれば、感度を上げて特異度を低くすることで、*TP53* 病的バリエント保持の疑いのある者を多数検査することができる。一方、遺伝学的検査の実施に制限がある場合は、特異度を高くした方が望ましい。感度と特異度のバランスという観点からは、最新の 2015 年版が 2001 年版や 2009 年版より優れている。

#### 2) 遺伝性乳がん疑い群における年齢カットオフ値の妥当性

遺伝性乳がんの疑いで遺伝学的検査を実施した群において、*TP53* 病的バリエントをゴールドスタンダードとして、年齢を基準に検査精度が算出できる論文が 8 件(30 歳前後 5 件、40 歳前後 4 件)みられた。ただし、分母が 30 人未満の数値を除外すると、感度が算出できる論文はなかった。特異度は、カットオフ値が 31 歳前後で 34.3%~96.2%、41 歳前後で 33.2%~88.4%で、カットオフ値の影響よりも研究による差異の影響の方が大きかった。以上より、遺伝性乳がんの年齢カットオフ値の妥当性について十分な証拠は得られなかった。

#### 3) 遺伝性乳がん疑い群における *TP53* 病的バリエント

遺伝性乳がんの疑いで遺伝学的検査を実施した群において、対象者が 50 人以上で年齢階層別に *TP53* 病的バリエント保持者の割合が特定できる 13 研究に基づいて、*TP53* 病的バリエント保持者の割合から、年齢、および家族歴の有無によるリスクの違いを検討した。

*TP53* 病的バリエント保持者の割合は、幅広い年齢を対象とした一般の乳がん群で 0%~1.0%、家族歴を問わない閉経前の早期乳がん群で 0%~3.8%、幅広い年齢を対象とした家族歴がある乳がん群で 1.0%~2.9%であった。おおむね、一般の乳がん群よりも、早期乳がん群、家族歴がある乳がん群で、*TP53* 病的バリエント保持者の割合が高い傾向がみられたことから、対象者を閉経前早期乳がんの者、または、家族歴がある者に限定することが望ましい。

#### 4) 希少がんに関する基準の妥当性

副腎皮質腫瘍に関して Chompret の基準では、2009 年版より、副腎皮質がん症例は家族歴に関わらず *TP53* 遺伝学的検査の検査基準に該当する、となっている<sup>1)</sup>。この基準の妥当性を検討した。副腎皮質腫瘍における *TP53* 病的バリエント保持率は大きな幅があるが、18 歳未満において高く(50%~100%、中央値 75%)、18 歳以上で低い傾向(4%~33%、中央値 13%)があった。しかし 18 歳以上であっても *TP53* 病的バリエントの保持率は一般集団より明らかに高いと考えられるため、年齢における基準を設定することは妥当ではない。副腎皮質腫瘍は p.R337H と強い関係があ

るが、このバリエーションを評価した研究を除外しても上記の傾向は同様であった。また、腺腫に関しては研究数が少ないが、陽性例も存在し、これを基準から除くべきかは明確ではなかった。

脈絡叢腫瘍に関しては Chompret 基準では、2009 年版より、脈絡叢がんは家族歴に関わらず *TP53* の検査基準に該当する<sup>1)</sup>。脈絡叢がんで *TP53* 病的バリエーション保持率が高い(25%~100%、中央値 45%)一方で、乳頭腫では陽性例はなかった。一方、非定型脈絡叢乳頭腫は対象数が少なく、Chompret 基準に含めるべきかについては不明であった。

胎児型退形成亜型横紋筋肉腫に関しては Chompret 基準では、2015 年版より、家族歴に関わらず *TP53* 遺伝学的検査の検査基準に該当する、となっている<sup>2)</sup>。この基準の根拠となった報告では、*TP53* 遺伝学的検査の病的バリエーション保持率が高い。また、胎児型横紋筋肉腫は、特に若年発症で病的バリエーションを保持する可能性が高いとする報告<sup>3)</sup>があり、退形成性成分の病理所見ではなく、年齢を考慮する基準も今後検討すべきである。

## 文献

1. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, et al. 2009 Version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol.* 2009;27:e108-9.
2. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2015;33:2345-52.
3. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in *TP53* germline mutation carriers: a review of the IARC *TP53* database. *Cancer.* 2012;118:1387-96.

## 2. 発症予測(CQ2)

CQ2 では、*TP53* 病的バリエーション保持の有無と、がん発症との関連を検討し、本検査によるがん発症予測能をみた研究を評価した。対象患者の希少性から研究のソースは *TP53* 病的バリエーション保持者の家系(発端者である患者およびその近親者)、*TP53* 病的バリエーション保持者、ハイリスク地域の新生児スクリーニング対象者を集めた 7 データベースに限定されており、*TP53* 病的バリエーション保持者をワンアームとして追跡して評価したがん発症率、*TP53* 病的バリエーション非保持対照者(家系内の陰性者、一般集団等)を比較群として設定し、がん発症との関連を検討していた。

すべてのがんを合同して評価した場合(全がん)、*TP53* 病的バリエーション保持者は非保持者と比較し、がん発症リスクが増加する証拠があった。個々のがん種に注目するとリスク増加に再現性が認められるものは LFS コア腫瘍に限られ、それ以外のがん種については消化器がん、泌尿生殖器腫瘍、血液腫瘍、肺腫瘍の一部では有意なリスク増加を示唆する報告があったが、データは限られていた。研究には重大で臨床的な異質性が存在し、具体的なリスクの定量的な統合は困難と判断した。*TP53* 病的バリエーション保持者の方が非保持者と比較して、がん発症年齢が低いとする報告が散見されたが、データは限られていた。また、*TP53* 病的バリエーション保持者のうち、ミスセンスバリエーションの有無、ドミナントネガティブの有無といった病的バリエーションの遺伝子型と表現型の違いとしてがん発症を検討している研究もあったが、これもデータは限られていた。

対象となる *TP53* 病的バリエーション保持者は稀であり、さらに、主に遺伝子の塩基配列同定法が実施される *TP53* 遺伝学的検査も一般的な検査ではない。故に、検査対象者は *TP53* 病的バリエーション保持者および類似の状況が強く疑われる患者家系あるいは、*TP53* 病的バリエーション高頻度地域集団

といったハイリスクグループのみに限定される。拠って、この状況から系統的に構築され、二次的に研究目的として利用可能なデータベースが限定されるのは必然である。また、今回採用された研究が、データベースから得ている *TP53* 病的バリエント保持者のサンプル数は、1 件の研究を除き 500 人未満であり、検討するがん種およびそのイベント数も必然的に限定されてくる。すべてのがん種を合同した解析(全がん)や、特に頻度が高い LFS コア腫瘍に限定した解析を除き、これ以外の腫瘍が包括的に検討できないのも当然であり、むしろこれらの腫瘍について十分なデータが得られる可能性は当面考えにくいと予測される。病的バリエントの遺伝子型別の解析については、理論的な背景の有無は別として、標準的な検討方法すら確立しておらず、現時点としては探索的な検討が一部の腫瘍に限定的に行われている状況と推測される。

このレビューでは明らかにできない問題点がいくつか認められた。第一に、複数の独立した研究で評価がなされており、定量的にも評価されているすべてのがんを合同した解析(全がん)や LFS コア腫瘍においてさえ、研究間に多くの異質性があり、特定の時点(例えば XX 歳)あるいは累積としての発症率や、*TP53* 病的バリエント保持者と非保持者の間に、どれほどのリスクの違いがあるかを数量的に具体的に統合して示せない点である。各研究間の異質性で、特に問題となるものには経過観察期間の違い、アウトカムの指標(メトリック)やその定義の違い、*TP53* 遺伝学的検査の結果以外のがん危険因子の調整が標準的な方法で実施されていない点などがあつた。これらの問題点については、レビューの段階で対処する方法はない。

第二に、該当する研究を包括的に採用できていない可能性がある。複数のデータベースが検索されており、*TP53* 病的バリエント保持者や *TP53* 遺伝学的検査、あるいはその関連語が明らかにタイトルや抄録に含まれている研究は、高確率に採用できているはずだが、そもそも標準的なインデックスや抄録記載法が統一されておらず、抄録の記載が不十分な研究、とりわけがん関連遺伝子の網羅的解析の 1 つとして、*TP53* 遺伝学的検査が採用された場合等は、今回の検索アルゴリズムでは捉えきれない可能性が残る。

第三に、採用された研究は全て海外のデータベースに基づいたものである。特にブラジルからのデータは *TP53* p.R337H に関するものであり、本邦における適用性は限定的なものとなる可能性がある。我が国において、今回得られた結果の再現性・妥当性を評価できるデータベースの早期確立とそれに基づいた研究の実施が重要と考えられる。

### 3. サーベイランスの定義

NCI Dictionary of Cancer Terms<sup>1)</sup>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が行う、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対処が含まれている。サーベイランスとスクリーニングの相違は、後者が無症状の健常者であるのに対して、前者は明確なリスク要因を有するという点である。サーベイランスの対象は、リスクはあっても、観察開始時には治療や経過観察を行っていない健常者である。両者の有効性評価の研究方法は同一であり、死亡率あるいは罹患率をエンドポイントし、介入群と非介入群の死亡率あるいは罹患率の相対的なリスク比あるいはリスク差を観察することによって評価できる。

LFS サーベイランスの問題点は、サーベイランスの対象が本来の定義とは異なり、本来であれ

ば、経過観察中の患者を含んでいることにある。そもそも、発端者となる LFS 患者・近親者に対する定期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、用語も混乱していた。

サーベイランスの対象は TP53 病的バリエーション保持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の患者に対象とするかは研究により異なる。サーベイランス研究の代表とされるトロント研究では、サーベイランス参加群とサーベイランス非参加群では明らかに背景要因が異なっており、本来のサーベイランスの評価はできていなかった。一方、英国 SIGNIFY 研究は、原病変経過観察中の患者を除外し、サーベイランスの原則に基づいた評価を行っている数少ない研究である。

特に、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。LFS サーベイランスのメタアナリシスではベースライン成績を収集している。未発症・既往歴に条件を設定した場合、がん発見率にも差異が見られた。今後のサーベイランス評価を行う上では、その目的は本来のサーベイランスなのか経過観察 (follow-up care) を明確にし、対象を限定すべきである。

## 文献

1. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms.  
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>

## 4. サーベイランスの評価

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、プログラムの有効性評価には至っていない。LFS が希少疾患であることから、多くの研究は対象数は少なく、対象者の背景要因も異なり、当然、有病率も異なる。有病率の違いは、検査陽性率やがん検出率の差異に直接反映されている。ベースラインに限定した場合でも、LFS サーベイランスのメタアナリシスで、がん発見率も著しい差が確認され、対象者の異質性が高いことを反映している。

現段階の LFS サーベイランス研究では、悪性病変の検出率や検査陽性率の報告が主である。これらの指標は、サーベイランスの有効性を検討する上で初歩的な指標に過ぎない。がん検出率が高いことは、LFS のがん有病率が高いことを示しており、有効性や精度そのものを示していない。トロントおよびブラジルの研究では、サーベイランス参加群・非参加群を比較検討していたが、対象の選定、追跡、解析方法に問題があり、信頼性のある結果は得られなかった。

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国際標準に基づく定型的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には一定のプロセスがある<sup>1)</sup>。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標準である。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。今回、一部の研究で試みに両者を算出しているが、検査の間隔や偽陽性の設定など不明確な点があった。偽陽性については独自の定義が用いられている研究もあるが、不利益の大きさを明確にするためには、標準的な定義を用いるべきである。サーベイランスの有効性を正しく評価していくための第1歩として、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。

## 文献

1. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 1054-1061.

## 5. サーベイランスの不利益

サーベイランス評価研究の多くは検査陽性率を報告している。その割合はおおむね 20~30%と極めて高い。その要因としては複数の検査を併用して行っていることと、全身 MRI 自体の問題がある。

MRI の普及により、予期せぬ病変(Incidentaloma)の発見が報告されている<sup>1,2)</sup>。なかには生命にかかわる重篤な病変が見つかる場合もあるが、生命に影響のない病変も多数発見されている。この結果、過剰な検査や治療を誘発することになり、患者にとっては精神的・身体的負担、さらには経済的負担が生じる<sup>3)</sup>。Incidentaloma の管理についてのガイドラインはあるものの、管理方法が標準化されているわけではない<sup>4,9)</sup>。

最近のレビューでは、重篤な病変の発見は、脳と体幹の MRI では 3.9%、脳 MRI では 1.4%、腹部 MRI では 1.9%と報告されている<sup>1)</sup>。しかし、不確実な病変を含むと、12.8%、1.7%、3.0%となった。Incidentaloma の定義が明確でないことから、脳 MRI では 22%との報告もある<sup>2)</sup>。いずれにせよ、MRI により標的病変以外の予期せぬ病変が見つかること、その多く生命に関わる重篤な疾患ではないことが示されている。

これまでの LFS サーベイランス研究においても、MRI により低悪性度病変と良性病変が多数発見されている。これらの病変は前がん病変とみなされる場合もあるが、すべての病変が悪性病変に移行するわけではない。生涯に亘る頻回な検査を行った場合には高頻度で Incidentaloma が検出される。現在、サーベイランスの「光」の部分である、より早期の発見に期待が大きいのが、LFS サーベイランスの導入は同時に新たな問題を生み出す可能性がある。

LFS サーベイランスに関する期待は発端者、近親者に大きく、参加者への QOL 調査の結果は良好であり、検査に前向きとあってよい。しかしながら、サーベイランスへの参加拒否者への調査は行われておらず、また参加者に対して Incidentaloma による不利益が十分に伝えられたかどうかは定かではない。非参加者がサーベイランスをどのように受け止めているか、また非参加理由の調査も必要である。その上で、Shared Decision Making を推進するためには、利益と不利益の両者が公平に情報提供されなくてはならない。

小児 MRI 検査では鎮静が行われているが、それに伴い、呼吸停止や心停止、死亡を含む有害事象が認められている。LFS サーベイランスには鎮静の必要な小児が含まれているが、サーベイレ

ンスを推奨する AACR レポート<sup>15)</sup>や NCCN ガイドライン<sup>16)</sup>では、小児の鎮静に関する有害事象が不利益としての記載が不十分であり、利益・不利益バランスは全く考慮されていない。

英国や米国ではすでに小児 MRI の鎮静に関するマニュアル・手引きやガイドラインが公表されている<sup>11,12,13)</sup>。これらのガイドラインでは、鎮静剤の選択についても科学的根拠に基づいて推奨されている。一方、我が国でも 2013 年に日本小児科学会・日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会から「MRI 検査時の鎮静に関する共同宣言」が提示された<sup>10)</sup>。しかし、上記の提言は、特定の薬剤は推奨されておらず、むしろ小児 MRI 検査の実施の手引きとして具体的に示されている。共同宣言後、MRI 検査時の監視体制は改善されてはいるが、重篤な有害事象は依然報告されている。改善が困難な点は人的資源の問題が多いことから、LFS サーベイランス実施にも直接かかわってくる。有害事象については、LFS サーベイランス導入を検討する上で無視できない問題であり、さらに詳細な調査が必要である。

LFS サーベイランスのもう一つの問題は、複数の検査を併用するかという問題である。英国やブラジルでは全身 MRI に限定した検討が行われているが、北米では複数検査を用いた *intensive* なサーベイランスが行われている。複数の検査を併用することは、がん検出を増加させるよりも偽陽性者を増加させ、追加的な検査や治療も必要になる。さらには嚢胞や腺腫の発見が増加するだけでなく、甲状腺がんや DCIS 等の命に影響のないものを多く含むがんの検出が増加する。ごく一部の患者は早期発見の恩恵を被るが、このためには、多くの患者が偽陽性や過剰診断という不利益を受けることが避けられない。さらに、小児の検査には鎮静による有害事象があり、学会調査でも心停止の報告もあり、無視できるものではない。

現在は少数例を対象とした研究が、特殊な専門病院を中心に行われているが、スクリーニングやサーベイランスの普及により利益は増大するが、ある一定の段階に達すると、その利益は増加せず不利益や費用のみが増大してしまう<sup>14)</sup>。こうした現象は、*TP53* 病的バリエーション保持者のようなハイリスク者においても同様である。従って、検診の不利益を差し引いて検診の利益を最大化するには、必要な検診を適切な対象に過不足なく行うことが望ましい。サーベイランスの利益と不利益のバランスを考えるのであれば、複数検査を併用したインテンシブな検査だけではなく、単独検査により不利益を最小化できるプログラムを検討すべきであろう。

## 文献

1. O'Sullivan JW, Muntinga T, Grigg S, Ioannidis JPA. Prevalence and outcomes of incidental imaging findings: umbrella review. *BMJ*. 2018 Jun 18;361: k2387
2. Gibson LM, Paul L, Chappell FM, Macleod M, Whiteley WN, Salman RA, Wardlaw JM, Sudlow CLM. Potentially serious incidental findings on brain and body magnetic resonance imaging of apparently asymptomatic adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Nov 22;363: k4577.
3. Powell DK. Patient explanation guidelines for incidentalomas: helping patients not to fear the delayed surveillance. *AJR Am J Roentgenol*2014;202: W602.
4. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al., Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:894-904.
5. Zeiger MA, Thompson GB, Duh Q-Y, et al., American Association of Clinical Endocrinologists, American Association of Endocrine Surgeons. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2009; 15:4503.



6. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: G1-34.
7. Patel MD, Ascher SM, Paspulati RM, et al. Managing incidental findings on abdominal and pelvic CT and MRI, part 1: white paper of the ACR Incidental Findings Committee II on adnexal findings. *J Am Coll Radiol* 2013; 10:675-81.
8. Hoang JK, Langer JE, Middleton WD, et al. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *J Am Coll Radiol* 2015; 12:143-50.
9. Smith AD, Remer EM, Cox KL, et al. Bosniak category IIF and III cystic renal lesions: outcomes and associations. *Radiology* 2012; 262:152-60.
10. 日本小児科学会・日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会. MRI 検査時の鎮静に関する共同宣言. 2013. <https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20150129.pdf>
11. National Institute of Health and Care Excellence. Sedation in under 19s: using sedation for diagnostic and therapeutic procedures. 2010. [nice.org.uk/guidance/cg112](http://nice.org.uk/guidance/cg112)
12. National Institute of Health and Care Excellence. 2018 surveillance of sedation in under 19s: using sedation for diagnostic and therapeutic procedures (NICE guideline CG112). 2018. [nice.org.uk](http://nice.org.uk)
13. Coté CJ, Wilson S; American Academy of Pediatrics; American Academy of Pediatric Dentistry. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Update 2016. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1). pii: e20161212
14. Harris RP, Wilt TJ, Qaseem A. A value framework for cancer screening: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2015; 162: 712-717
15. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 1;23: e38-45.
16. NCCN. The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines® in Oncology: Li-Fraumeni syndrome (Version 1.2012). ©2009 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012.

## 6. サーベイランスの利益・不利益バランス

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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>や NCCN<sup>3)</sup>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。

## 文献

1. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Muller SH, Zonderland HM, Obdeijn IM, Manoliu RA, Kok T, Rutgers EJ, de Koning HJ, Klijn JG; Dutch MRI Screening (MRISC) Study Group. Differences between first and subsequent rounds of the MRISC breast cancer screening program for women with a familial or genetic predisposition. *Cancer*. 2006 Jun 1;106(11):2318-26.
2. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 1;23:e38-45.
3. NCCN. The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines® in Oncology: Li-Fraumeni syndrome (Version 1.2012). ©2009 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012.

## Ⅷ. 研究への提言

LFS サーベイランスの導入には、当該患者のがん発症率の高さと、これに対して早期発見・早期治療介入により進行がんやがん死亡を減少できるという理論的仮説に基づいている。Analytic Framework においてモデル化した ①TP53 病的バリエーション保持者を診断する診断基準(リスクスコア)の診断精度、②TP53 病的バリエーション保持者に関連する各がん種の発症リスク、③各がん種に対する種々のサーベイランスの有効性、という複数の核となる要素から得られる総合的な効果によって、最終的なアウトカムの改善がもたらされる。これは TP53 遺伝学的検査から始まる一連の介入であり、この効果を証明するには、究極的には一連の介入をランダムに割り付け、全体の効果として長期予後と比較する無作為化比較試験が最も望ましい。しかし、LFS は稀な病態であり、最終的な長期アウトカムが評価可能で十分な統計学的パワーを有する大規模な無作為化比較試験の実施は現実的ではない。そこで次善的には核となる要素について実施する観察研究が第一の代替案となり、これをもとに二次的な検討(モデル研究など)を加えることとなる。

英国では、遺伝性乳がんについては *BRCA1/2*、*TP53* などのハイリスク者に対するサーベイランスを行っている<sup>1)</sup>。標的臓器に限定し、検査方法や対象年齢を明確にすることで、不利益をできるだけ抑えたサーベイランスを確立し、国家プログラムの導入を可能とした。そのために科学的根拠を作るために行われた MARIBS study ではハイリスク者の乳房 MRI、マンモグラフィの感度・特異度が計測され、引き続き生存率解析<sup>2)</sup>や費用効果分析<sup>3)</sup>が行われた。こうした段階的評価を経て、乳がんサーベイランスの NHS 導入が実現している。

遺伝学的検査の急速な普及に伴い、今後 LFS と診断される者が増加する可能性が見込まれる。がん発症リスクの極めて高い TP53 病的バリエーション保持者を今後どのように管理していくかが喫緊の課題となっている。現段階で LFS サーベイランスに関する科学的根拠はないが、システマティックレビューの成果を踏まえ、我が国における評価研究の実施を見据え、下記のプランを提言する。

今後、我が国の診療における発端者である LFS を有するがん患者・近親者への LFS サーベイランス導入を検討する上で、以下の評価を検討すべきである。

- 1) TP53 遺伝学的検査の病的バリエーション保持者は全例登録し、前向きに予後調査する。
- 2) TP53 遺伝学的検査を実施する際には、結果に拘わらず全例臨床研究として前方視的に登録し、最新の Chompret 基準のリスク評価を評価項目に加える。
- 3) 不利益の大きい複合検査ではなく、疾病負担やがん検出の効率を考慮して単独の検査によるサーベイランスを信頼性の高い方法で評価すべきである。第 1 段階として、LFS コア腫瘍を標的とした全身 MRI の感度・特異度を算出することが望ましい。
- 4) サーベイランスの不利益には、偽陽性、過剰診断、小児の鎮静による偶発症を含む有害事象、心理的影響について調査を行う。

## 文献

1. National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: classification, care, and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. 2013.
2. Evans DG, Kesavan N, Lim Y, Gadde S, Hurley E, Massat NJ, Maxwell AJ, Ingham S, Eeles R, Leach MO; MARIBS Group, Howell A, Duffy SW. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection

- and survival analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jun;145(3):663-72.
3. Griebisch I, Brown J, Boggis C, Dixon A, Dixon M, Easton D, Eeles R, Evans DG, Gilbert FJ, Hawnaur J, Kessar P, Lakhani SR, Moss SM, Nerurkar A, Padhani AR, Pointon LJ, Potterton J, Thompson D, Turnbull LW, Walker LG, Warren R, Leach MO; UK Magnetic Resonance Imaging in Breast Screening (MARIBS) Study Group. Cost-effectiveness of screening with contrast enhanced magnetic resonance imaging vs X-ray mammography of women at a high familial risk of breast cancer. *Br J Cancer.* 2006 Oct 9;95(7):801-10.

## 文献レビュー委員会委員名簿

委員長	濱島ちさと (医療技術評価、がん検診) 帝京大学 医療技術学部 看護学科 保健政策分野 教授
委員	寺澤 晃彦 (総合内科診療、臨床疫学) 藤田医科大学 医学部 救急総合内科 教授
	片山 貴文 (医療技術評価) 兵庫県立大学 看護学部 統計・情報系 教授
	山崎 文登 (小児科) 慶應義塾大学 医学部 小児科 助教
オブザーバー	熊本 忠史 (小児科) 国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍科 医長

\* ( )内は主たる専門分野

## 文献レビュー委員会メンバーの利益相反

- ・ ガイドラインの作成に関わるその他の委員は、特定の企業からの研究費などの支援を受けていない。

## 本レポート作成のための研究費

平成29ー平成元(2017-2019)年度 厚生労働省科学研究費補助金(がん政策研究事業)「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(研究代表者 熊本忠史)に基づく。

## 謝辞

以下の方々には、「LFS サーベイランスのためのエビデンス・レポート」作成に関わる関連業務などを担当していただきましたことに感謝いたします。(敬称略)。

浅井 淳子 帝京大学 医療技術学部 看護学科 保健医療政策研究室  
冨永 育子 帝京大学 医療技術学部 看護学科 保健医療政策研究室  
樋田 記子 帝京大学 医療技術学部 看護学科 保健医療政策研究室  
中川由美子 帝京大学 医療技術学部 看護学科 保健医療政策研究室  
松島佳乃子 国立研究開発法人国立がん研究センター 検診研究部

## Appendix

1. 文献検索式 検索 1、2、3、4、5、6、7、10
2. 構造化要約 CQ1、CQ2、CQ3、CQ4

## 1. 文献検索式

検索1	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed?	2017/8/23	PM1124_
<b>検索式</b>			
#1	li-fraumeni syndrome [MeSH]		
#2	#1 AND hasabstract [text]		

検索 1.1	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2018/1/4	PM1124+_
<b>検索式</b>			
#1	li-fraumeni syndrome [MeSH]		
#2	li-fraumeni [All Fields] AND syndrome [All Field]		
#3	li-fraumeni syndrome [All Field]		
#4	li [All Field] AND fraoumeni [All Field] AND syndrome [All Field]		
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4		

検索 1.2	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2018/6/9	PM112_
<b>検索式</b>			
#1	li-fraumeni syndrome [MeSH]		
#2	li-fraumeni [All Fields] AND syndrome [All Field]		
#3	li-fraumeni syndrome [All Field]		
#4	li [All Field] AND fraoumeni [All Field] AND syndrome [All Field]		
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4		
#6	#5 AND “2017/01/01”[PDAT]:”2018/05/31[PDAT]		

検索 2	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	EMBASE	2017/11/21	EB570_
<b>検索式</b>			
#1	‘li-fraumeni syndrome[MeSH] OR ‘li-fraumeni syndrome[All Fields]		
#2	#1 AND ”1991/01/01”[PDAT]:”2017/12/31”[PDAT]		

検索 3	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	医中誌 web	2017/12/5	ichu_254_
<b>検索式</b>			
#1	Li-Fraumeni 症候群/TH		
#2	LI-Fraumeni 症候群/AL		
#3	#1 OR #2		
#4	li-fraumeni/AL		
#5	症候群/TH OR syndrome/AL		
#6	#4 AND #5		



検索 4	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	EMBASE	2018/1/4	T3EB2176_
<b>検索式</b>			
#1	'li-fraumeni syndrome'[MeSH] OR 'li-fraumeni syndrome'[All Fields]		
#2	#1 AND "1991/01/01"[PDAT]:"2017/12/31"[PDAT]		
#3	'li-fraumeni' AND "1991/01/01"[PDAT]:"2017/12/31"[PDAT]		
#4	#2 OR #3		
#5	TP53		
#6	p53		
#7	germline		
#8	(#5 OR #6 ) AND #7 AND "1991/01/01"[PDAT]:"2017/12/31"[PDAT]		
#9	#8 NOT #4		

検索 5	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2018/1/22	T3PM1083_
<b>検索式</b>			
#1	li-fraumeni syndrome		
#2	li-fraumeni		
#3	#1 OR #2		
#4	TP53		
#5	p53		
#6	germline		
#7	#4 OR #5		
#8	#7 AND #6		
#9	#8 NOT #3		

検索 5.1	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2018/6/9	TP53PM156
<b>検索式</b>			
#1	li-fraumeni syndrome		
#2	li-fraumeni		
#3	(#1 OR #2) AND ("2017/01/01"[Date - Publication] : "2018/05/31"[Date - Publication])		
#4	TP53		
#5	p53		
#6	(#4 OR #5) ("2017/01/01"[Date - Publication] : "2018/05/31"[Date - Publication])		
#7	germline		
#8	(#6 OR #7) AND ("2017/01/01"[Date - Publication] : "2018/05/31"[Date - Publication])		

検索 6	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	EMBASE	2018/7/11	LFS+TP53
検索式			
#1	'li-fraumeni syndrome'[MeSH] OR 'li-fraumeni syndrome'[All Fields]		
#2	#1 AND "2017/01/01"[PDAT]:"2018/7/11"[PDAT]		
#3	'li-fraumeni' AND "2017/01/01"[PDAT]:"2018/7/11"[PDAT]		
#4	#2 OR #3		
#5	TP53		
#6	p53		
#7	germline		
#8	(#5 OR #6) AND #7 AND "2017/01/01"[PDAT]:"2018/7/11"[PDAT]		
#9	#4 OR #8		

検索 7	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2018/10/26	PM24
検索式			
#1	breast [MeSH] OR breast [All Fields]		
#2	"magnetic resonance imaging" [MeSH]		
#3	magnetic [All Fields] AND resonance [All Fields] AND imaging [All Fields]		
#4	"magnetic resonance imaging" [All Fields] OR mri[All Fields]		
#5	#3 OR #4		
#6	#2 OR #5		
#7	#1 AND #6		
#8	TP53 [All Fields]		
#9	#7 AND #8		

検索 7	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2018/10/26	PM13
検索式			
#1	li[All Fields] AND fraumeni[All Fields]		
#2	"breast"[MeSH Terms] OR "breast"[All Fields]		
#3	"magnetic resonance imaging"[MeSH Terms] OR ("magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields] AND "imaging"[All Fields])		
#4	"magnetic resonance imaging"[All Fields] OR "mri"[All Fields]		
#5	#3 OR #4		
#6	#1 AND #2 AND #5		

検索 8	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2019/4/22	CEA_PM15
検索式			
#1	li-fraumeni syndrome[MeSH]		
#2	li-fraumeni[All Fields] AND syndrome[All Fields]		
#3	li-fraumeni syndrome[All Fields]		
#4	li [All Fields] AND fraoumeni All Fields] AND syndrome[All Fields]		
#5	li-fraumeni syndrome TP53[All Fields]		
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5		
#7	economics[subheading]		
#8	economics[All Fields]		
#9	cost[All Fields]		
#10	“cost and cost analysis”[MeSH]		
#11	costs [All Fields] AND cost[All Fields] AND analysis[All Fields]		
#12	“cost and cost analysis” [All Fields]		
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12		
#14	#6 AND #13		

検索 9	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2019/4/22	CEA2_PM88
検索式			
#1	family[MeSH] OR family[All Fields] OR familial[All Fields]		
#2	risk[MeSH] OR risk[All Fields]		
#3	breast[All Fields] AND neoplasms[All Fields]		
#4	breast[All Fields] AND cancer[All Fields]		
#5	“breast neoplasms” [MeSH] OR #3 OR “breast neoplasms” [All Fields] OR #4		
#6	cost-benefit”[All Fields] AND analysis[All Fields]		
#7	cost[All Fields] AND effectiveness[All Fields]		
#8	“cost-benefit analysis” [MeSH] OR #6 OR “cost-benefit analysis” [All Fields]		
#9	diagnosis[Subheadings] OR diagnosis[All Fields]		
#10	mass[All Fields] AND screening[All Fields]		
#11	early[All Fields] AND detection[All Fields] AND cancer[All Fields]		
#12	“early detection cancer”[All Fields] OR “early detection cancer”[MeSH]		
#13	“mass screening” [All Fields] OR “mass screening”[MeSH]		
#14	screening[All Fields] OR screening[MeSH]		
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14		
#16	#1 AND #2 AND #5 AND #8 AND #15		

検索 10	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2019/5/29	PM663_
検索式			
#1	"magnetic resonance imaging"[MeSH Terms]		
#2	"magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]		
#3	"magnetic resonance imaging"[All Fields] OR "mri"[All Fields]		
#4	"child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields]		
#5	sedation[All Fields]		
#6	#1 OR #2 OR #3		
#7	#6 AND #4 AND #5		

## 2. 構造化要約 CQ1, CQ2, CQ3, CQ4

CQ1. Champret 基準 .....	P91
CQ2. 発症予測 .....	P131
CQ3. 心理的影響 .....	P145
CQ4. サーベイランス .....	P157

**CQ1**

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性
著者	Marielle W G Ruijs, Senno Verhoef, Matti A Rookus, Roelof Pruntel, Annemarie H van der Hout, Frans B L Hogervorst, I Kluijt, Rolf H Sijmons, Cora M Aalfs, Anja Wagner, Margreet G E M Ausems, Nicoline Hoogerbrugge, Christi J van Asperen, Encarna B Gomez Garcia, Hanne Meijers-Heijboer, Leo P Ten Kate, Fred H Menko, Laura J van 't Veer.
題名	<i>TP53</i> germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes
雑誌	J Med Genet 2010; 47(6): 421-8
発行年	2010
地域	オランダ(アムステルダム、フローニンゲン)
研究デザイン	断面調査
目的	<i>TP53</i> 病的バリエント保持者の発見をもたらす効果的な基準の探索
スクリーニング方法	Chompret(2009)、古典的基準
対象抽出要件	LFS 関連がんのため <i>TP53</i> 遺伝学的検査が実施された者
対象数	180 家系
対象年齢	11 か月～69 歳、平均 34.2 歳(最初の腫瘍発見時の年齢)
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 13%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA シーケンス解析、MLPA、DGGE
結果	Chompret 基準該当者の割合 58.3% (105/180)、 Chompret 基準の感度 92% (22/24)、特異度 46.8% (73/156)。 古典的 LFS 診断基準該当者の割合 6.1% (11/180)、 古典的 LFS 診断基準の感度 33% (8/24)、特異度 98.1% (153/156)。
文献番号	PM1124_364

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性
著者	Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, Han JH, Lowstuter K, Longmate J, Sommer SS, Weitzel JN.
題名	Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations.
雑誌	J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1250-6.
発行年	2009
地域	カナダ (Clinical Molecular Diagnostic Laboratory)
研究デザイン	断面調査
目的	TP53 病的バリエント保持者家系の臨床的特徴の探索
スクリーニング方法	Chompret (2001)、古典的基準
対象抽出要件	Clinical Molecular Diagnostic Laboratory に送付された 525 人の DNA サンプルを解析。そのうち十分な家族歴が把握できた者
対象数	341 人
対象年齢	平均 29.7 歳 (最初の腫瘍発見時の年齢)
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持割合 22%
アウトカム	TP53 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA シーケンス解析
結果	Chompret 基準該当者の割合 57.2% (195/341)、 Chompret 基準の感度 92% (69/75)、特異度 52.6% (140/266)。 古典的 LFS 診断基準該当者の割合 15.8% (54/341)、 古典的 LFS 診断基準の感度 40% (30/75)、特異度 99.2% (264/266)。
文献番号	PM1124_424

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性
著者	Andrade RC, Dos Santos AC, de Aguirre Neto JC, Nevado J, Lapunzina P, Vargas FR.
題名	<i>TP53</i> and <i>CDKN1A</i> mutation analysis in families with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni like syndromes.
雑誌	Fam Cancer. 2017 Apr;16(2):243-248.
発行年	2017
地域	ブラジル(Instituto Nacional de Cancer、他 4 施設)
研究デザイン	断面調査
目的	LFS/LFL の基準を満たす発端者家系で <i>TP53</i> 病的バリエント保持者を発見すること
スクリーニング方法	Chompret (2015)、古典的基準
対象抽出要件	LFS/LFL の基準を満たす発端者家系
対象数	39 家系
対象年齢	
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 21%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	Sanger sequencing、MLPA
結果	Chompret 基準該当者の割合 43.6% (17/39)、Chompret 基準の感度 75% (6/8)、特異度 64.5% (20/31)。古典的 LFS 診断基準該当者の割合 7.7% (3/39)、古典的 LFS 診断基準の感度 25% (2/8)、特異度 96.8% (30/31)。
文献番号	EB570_531



CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性
著者	Bougeard G, Sesboüé R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Tinat J, Brugières L, Chompret A, de Paillerets BB, Stoppa-Lyonnet D, Bonaïti-Pellié C, Frébourg T; French LFS working group.
題名	Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families.
雑誌	J Med Genet. 2008 Aug;45(8):535-8.
発行年	2008
地域	フランス(French LFS network)
研究デザイン	断面調査
目的	LFS 疑い家系における <i>TP53</i> 病的バリエント保持を大規模に調査すること
スクリーニング方法	Chompret(2001)
対象抽出要件	French LFS network からリクルートした者
対象数	474 人
対象年齢	平均 20～30 歳(最初の腫瘍発見時の年齢)
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 17%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	automated sequencer (PE Applied Biosystems)
結果	Chompret 基準該当者の割合 48.9%(232/474)、感度 81.7%(67/82)、特異度 57.9%(227/392)。
文献番号	PM1124_453

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Cao AY, Jin W, Shi PC, Di GH, Shen ZZ, Shao ZM.
題名	Identification and characterization of two novel germ line p53 mutations in the non-LFS/non-LFL breast cancer families in Chinese population.
雑誌	Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan;119(2):295-303.
発行年	2010
地域	中国(breast disease clinical center、4 施設)
研究デザイン	断面調査
目的	遺伝性乳がん者の TP53 病的バリエント保持を特定すること
スクリーニング方法	35 歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	第 2 度近親者以内に乳がんか卵巣がんの家族歴のある 35 歳未満発症者(がんの既往・明確な家族歴のない者と比較)
対象数	1,008 人
対象年齢	35 歳未満
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持割合 0.2%
アウトカム	TP53 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA シーケンシング
結果	35 歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 23.8% (240/1,008)、感度 100% (2/2)、特異度 76.3% (768/1,006)。
文献番号	PM1124_423

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Børresen AL, Andersen TI, Garber J, Barbier-Piroux N, Thorlacius S, Eyfjörd J, Ottestad L, Smith-Sørensen B, Hovig E, Malkin D, et al.
題名	Screening for germ line <i>TP53</i> mutations in breast cancer patients.
雑誌	Cancer Res. 1992 Jun 1;52(11):3234-6.
発行年	1992
地域	ノルウェー(Oslo)
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持を調査すること
スクリーニング方法	35 歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	35 歳未満発症乳がん患者(それ以外の乳がん患者)
対象数	207 人
対象年齢	35 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 1%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	CDGE
結果	35 歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 19.3%(40/207)、感度 50%(1/2)、特異度 80.9%(166/205)。
文献番号	PM1124_1063

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, Roach KC, Mandell J, Lee MK, Ciernikova S, Foretova L, Soucek P, King MC.
題名	Spectrum of mutations in <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CHEK2</i> , and <i>TP53</i> in families at high risk of breast cancer.
雑誌	JAMA. 2006 Mar 22;295(12):1379-88.
発行年	2006
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	乳がんリスクが高い家族における <i>TP53</i> 病的バリエント保持を調査
スクリーニング方法	30 歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	発端者が浸潤性乳がんて家系内に 4 人以上乳がん卵巣がん、 <i>BRCA</i> 陰性のがん。30 歳未満の者。(同一条件で 30 歳以上の者と比較)
対象数	291 人
対象年齢	50 歳以上、40~49 歳、30~39 歳、30 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 1%
アウトカム	1) <i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度 2) 年齢別バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析、MLPA
結果	1) 30 歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 4.8% (14/291)、感度 100% (3/3)、特異度 96.2% (277/288)。 2) <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、50 歳以上で 0% (0/73)、40~49 歳で 0% (0/127)、30~39 歳で 0% (0/77)、30 歳未満で 21.4% (3/14)
文献番号	PM1124_540

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Li JY, Jing R, Wei H, Wang M, Xiaowei Q, Liu H, Jian L, Ou JH, Jiang WH, Tian FG, Sheng Y, Li HY, Xu H, Zhang RS, Guan AH, Liu K, Jiang HC, Ren Y, He JJ, Huang W, Liao N, Cai X, Ming J, Ling R, Xu Y, Hu CY, Zhang J, Guo B, Ouyang L, Shuai P, Liu Z, Zhong L, Zeng Z, Zhang T, Xuan Z, Tan X, Liang J, Pan Q, Chen L, Zhang F, Fan LJ, Zhang Y, Yang X, BoLi J, Chen C, Jiang J.
題名	Germline mutations in 40 cancer susceptibility genes among Chinese patients with high hereditary risk breast cancer.
雑誌	Int J Cancer. 2019 Jan 15;144(2):281-289.
発行年	2019
地域	中国(26 のセンター病院)
研究デザイン	断面調査
目的	遺伝性乳がんリスクが高い患者大規模集団で <i>TP53</i> 病的バリエント保持を調査
スクリーニング方法	31 歳未満の遺伝性乳がん疑い、41 歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	中国の 26 センターから収集した遺伝的リスクの高い一連の乳がん患者。31 歳未満の者。(同一条件で 31 歳以上の者と比較)
対象数	937 人
対象年齢	31 歳未満、41 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 1.9%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA シーケンス解析、NGS
結果	31 歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 26.3% (246/937)、感度 55.6% (10/18)、特異度 74.3% (683/919)。41 歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 67.5% (632/937)、感度 100% (18/18)、特異度 33.2% (305/919)。

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Arcand SL, Maugard CM, Ghadirian P, Robidoux A, Perret C, Zhang P, Fafard E, Mes-Masson AM, Foulkes WD, Provencher D, Narod SA, Tonin PN.
題名	Germline <i>TP53</i> mutations in <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation-negative French Canadian breast cancer families.
雑誌	Breast Cancer Res Treat. 2008 Apr;108(3):399-408.
発行年	2008
地域	カナダ (Quebec)
研究デザイン	断面調査
目的	<i>BRCA1/2</i> 陰性の乳がん家系における <i>TP53</i> 病的バリエント保持を調査
スクリーニング方法	50 歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	50 歳未満の者で HBOC の基準を満たした <i>BRCA1/2</i> 陰性者(家族歴・ <i>BRCA1/2</i> 陽性・陰性を問わない乳がんの者と比較)
対象数	937 人
対象年齢	50 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 0.5%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA シーケンス解析
結果	50 歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 12.0% (52/433)、感度 100% (2/2)、特異度 88.4% (381/431)。
文献番号	PM1124_489

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Lolas Hamameh S, Renbaum P, Kamal L, Dweik D, Salahat M, Jaraysa T, Abu Rayyan A, Casadei S, Mandell JB, Gulsuner S, Lee MK, Walsh T, King MC, Levy-Lahad E, Kanaan M.
題名	Genomic analysis of inherited breast cancer among Palestinian women: Genetic heterogeneity and a founder mutation in <i>TP53</i> .
雑誌	Int J Cancer. 2017 Aug 15;141(4):750-756.
発行年	2017
地域	パレスチナ(4つの施設)
研究デザイン	断面調査
目的	原発性乳がん治療を受けた者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持を調査
スクリーニング方法	41歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	41歳未満乳がん または 2親等以内に乳がん卵巣がんの家族歴のある浸潤性乳がんの者(それ以外の浸潤性乳がんの者と比較)
対象数	875人
対象年齢	41歳以上、41歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 1%
アウトカム	1) <i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度 2) 年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	1) 41歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 51.8%(453/875)、感度 100%(9/9)、特異度 48.7%(422/866)。 2) 年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Pelttari LM, Shimelis H, Toiminen H, Kvist A, Törngren T, Borg Å, Blomqvist C, Bützow R, Couch F, Aittomäki K, Nevanlinna H.
題名	Gene-panel testing of breast and ovarian cancer patients identifies a recurrent RAD51C duplication.
雑誌	Clin Genet. 2018 Mar;93(3):595-602.
発行年	2018
地域	フィンランド(Helsinki University Hospital)
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん卵巣がん患者への遺伝子パネル検査による <i>TP53</i> 病的バリエント保持を調査
スクリーニング方法	41 歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	乳がんと卵巣がん患者で遺伝学的検査受診者。41 歳未満の者 (それ以外の 41 歳以上の者と比較)
対象数	95 人
対象年齢	41 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 4.2%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA パネルシーケンス解析
結果	41 歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 19.0% (18/95)、感度 100% (4/4)、特異度 84.6% (77/91)。
文献番号	LFS+ <i>TP53</i> _111



CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, Hartman AR, Winer EP, Garber JE.
題名	Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer.
雑誌	J Clin Oncol. 2016 May 1;34(13):1460-8.
発行年	2016
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の 25 種類のがん感受性遺伝子変異を調査
スクリーニング方法	乳がん患者全般
対象抽出要件	46 歳未満
対象数	488 人
対象年齢	28 歳～88 歳
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持割合 0%
アウトカム	年齢階層別の TP53 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析、NGS
結果	TP53 病的バリエント保持割合は、 46 歳以上で 0%(0/308)、46 歳未満で 0%(0/180)
文献番号	T3EB2176_1870

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, Kamatani Y, Takahashi A, Tamura C, Katagiri T, Yoshida T, Nakamura S, Sugano K, Miki Y, Hirata M, Matsuda K, Spurdle AB, Kubo M.
題名	Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls.
雑誌	Nat Commun. 2018; Oct 4;9(1):4083.
発行年	2018
地域	日本
研究デザイン	断面調査
目的	11 種類の乳がん感受性遺伝子変異を調査
スクリーニング方法	乳がん患者と一般女性
対象抽出要件	50 歳以上、40~49 歳、19~39 歳
対象数	7,051 人
対象年齢	19 歳~70 歳以上
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持割合 0.2%
アウトカム	年齢階層別の TP53 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	TP53 病的バリエント保持割合は、50 歳以上で 0.2% (8/4416)、40~49 歳で 0.2% (4/1711)、19~39 歳で 0.8% (4/506)

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Yang XR, Devi BCR, Sung H, Guida J, Mucaki EJ, Xiao Y, Best A, Garland L, Xie Y, Hu N, Rodriguez-Herrera M, Wang C, Jones K, Luo W, Hicks B, Tang TS, Moitra K, Rogan PK, Dean M.
題名	Prevalence and spectrum of germline rare variants in <i>BRCA1/2</i> and <i>PALB2</i> among breast cancer cases in Sarawak, Malaysia.
雑誌	Breast Cancer Res Treat. 2017 Oct;165(3):687-697.
発行年	2017
地域	マレーシア
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の複数のがん感受性遺伝子変異を調査
スクリーニング方法	乳がん患者全般
対象抽出要件	50歳以上、40~49歳、20~39歳
対象数	465人
対象年齢	20歳~60歳以上
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 0.4%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、50歳以上で 0%(0/248)、40~49歳で 0.7%(1/152)、20~39歳で 1.6%(1/64)
文献番号	T3EB2176_2059

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Gomes MC, Kotsopoulos J, de Almeida GL, Costa MM, Vieira R, Filho Fde A, Pitombo MB, F Leal PR, Royer R, Zhang P, Narod SA.
題名	The R337H mutation in <i>TP53</i> and breast cancer in Brazil.
雑誌	Hered Cancer Clin Pract. 2012 Mar 28;10(1):3.
発行年	2012
地域	ブラジル
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	乳がん患者全般(AC Camargo Cancer Center Oncogenetics Department のデータベース)
対象抽出要件	40 歳以上、40 歳未満
対象数	390 人
対象年齢	20 歳～60 歳
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 0.5%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 保持バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、40 歳以上で 0%(0/301)、40 歳未満で 2.2%(2/89)
文献番号	PM1124_286

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, Zehnbaauer B, Rausch G, Shelton B, Prestigiacomo L, Vogelstein B, Davidson N.
題名	Inherited p53 gene mutations in breast cancer.
雑誌	Cancer Res. 1992 May 15;52(10):2984-6.
発行年	1992
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	40 歳未満の乳がん患者全般
対象抽出要件	40 歳未満
対象数	126 人
対象年齢	31-40 歳、31 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 0.8%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、31~40 歳 0.9%(1/110)、31 歳未満で 0%(0/17)
文献番号	PM1124_1066

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Giacomazzi J, Correia RL, Palmero EI, Gaspar JF, Almeida M, Portela C, Camey SA, Monteiro A, Pinheiro M, Peixoto A, Teixeira MR, Reis RM, Ashton-Prolla P.
題名	The Brazilian founder mutation <i>TP53</i> p.R337H is uncommon in Portuguese women diagnosed with breast cancer.
雑誌	Breast J. 2014 Sep-Oct;20(5):534-6.
発行年	2014
地域	ポルトガル
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	46 歳未満の乳がん患者全般
対象抽出要件	46 歳未満
対象数	100 人
対象年齢	46 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 0%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、46 歳未満で 0% (0/100)
文献番号	PM1124_178

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Ginsburg OM, Akbari MR, Aziz Z, Young R, Lynch H, Ghadirian P, Robidoux A, Londono J, Vasquez G, Gomes M, Costa MM, Dimitrakakis C, Gutierrez G, Pilarski R, Royer R, Narod SA.
題名	The prevalence of germ-line <i>TP53</i> mutations in women diagnosed with breast cancer before age 30.
雑誌	Fam Cancer. 2009;8(4):563-7.
発行年	2009
地域	カナダ
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	30 歳未満の乳がん患者全般
対象抽出要件	30 歳未満
対象数	95 人
対象年齢	30 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 0%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、30 歳未満で 0%(0/95)
文献番号	PM1124_398

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Rummel SK, Lovejoy L, Shriver CD, Ellsworth RE.
題名	Contribution of germline mutations in cancer predisposition genes to tumor etiology in young women diagnosed with invasive breast cancer.
雑誌	Breast Cancer Res Treat. 2017 Aug;164(3):593-601.
発行年	2017
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	40 歳未満の浸潤性乳がん患者全般
対象抽出要件	40 歳未満
対象数	118 人
対象年齢	40 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 0.8%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、40 歳未満で 0.8% (1/118)
文献番号	T3EB2176_1581



CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Carraro DM, Koike Folgueira MA, Garcia Lisboa BC, Ribeiro Olivieri EH, Vitorino Krepischi AC, de Carvalho AF, de Carvalho Mota LD, Puga RD, do Socorro Maciel M, Michelli RA, de Lyra EC, Grosso SH, Soares FA, Achatz MI, Brentani H, Moreira-Filho CA, Brentani MM.
題名	Comprehensive analysis of <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> and <i>TP53</i> germline mutation and tumor characterization: a portrait of early-onset breast cancer in Brazil.
雑誌	PLoS One. 2013;8(3):e57581.
発行年	2013
地域	ブラジル
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	36 歳未満の浸潤性乳がん患者全般
対象抽出要件	36 歳未満
対象数	54 人
対象年齢	22~35 歳
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 1.9%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、22~35 歳で 1.9% (1/54)
文献番号	T3EB2176_254

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Mouchawar J, Korch C, Byers T, Pitts TM, Li E, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, Southey MC.
題名	Population-based estimate of the contribution of <i>TP53</i> mutations to subgroups of early-onset breast cancer: Australian Breast Cancer Family Study.
雑誌	Cancer Res. 2010 Jun 15;70(12):4795-800.
発行年	2010
地域	オーストラリア
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	30 歳未満の浸潤性乳がん患者全般
対象抽出要件	30 歳未満
対象数	52 人
対象年齢	30 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 3.8%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、30 歳未満で 3.8%(2/52)
文献番号	PM1124_365

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Yang X, Wu J, Lu J, Liu G, Di G, Chen C, Hou Y, Sun M, Yang W, Xu X, Zhao Y, Hu X, Li D, Cao Z, Zhou X, Huang X, Liu Z, Chen H, Gu Y, Chi Y, Yan X, Han Q, Shen Z, Shao Z, Hu Z.
題名	Identification of a comprehensive spectrum of genetic factors for hereditary breast cancer in a Chinese population by next-generation sequencing.
雑誌	PLoS One. 2015 Apr 30;10(4):e0125571.
発行年	2015
地域	中国(26 のセンター病院)
研究デザイン	断面調査
目的	遺伝性乳がんリスクが高い患者大規模集団で <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	31 歳未満の遺伝性乳がん疑い、41 歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	中国の 26 センターから収集した遺伝的リスクの高い一連の乳がん患者
対象数	102 人
対象年齢	51 歳以上、36~50 歳、35 歳未満、31 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 2.9%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析、NGS
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、51 歳以上で 0%(0/16)、36~50 歳で 0%(0/45)、35 歳未満で 2.6%(1/38)、31 歳未満で 10%(2/20)
文献番号	T3EB2176_2057

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (副腎皮質腫瘍)
著者	Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, et al.
題名	Prevalence and functional consequence of <i>TP53</i> mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: A children's oncology group study.
雑誌	J Clin Oncol. 2015;33(6):602-9.
発行年	2015
地域	カナダ、米国
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	Children's Oncology Group study から小児の副腎皮質腫瘍患者 55 人、および、The Hospital for Sick Children にて 20 歳未満の副腎皮質腫瘍で血液サンプルを提供するよう求められた 34 人を対象
対象数	88 人
対象年齢	20 歳未満
対象者の特徴	小児の副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	
結果	小児の副腎皮質腫瘍の <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 61%、異型接合 R337H を除外すると <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 50% であった。
文献番号	PM1124_159

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Raymond VM, Else T, Everett JN, et al.
題名	Prevalence of germline <i>TP53</i> mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma.
雑誌	J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(1):E119-25.
発行年	2013
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	University of Michigan Endocrine Oncology Program にて、2009年12月1日から2011年10月31日に、副腎皮質腫瘍と診断された患者
対象数	114人
対象年齢	3~82歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	
結果	副腎皮質腫瘍の <i>TP53</i> 病的バリエント保持者は18歳未満で100%、18歳以上で6%であった。異型接合 R337H を除外しても同様であった。
文献番号	PM1124_258

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Sandrini F, Villani DP, Tucci S, et al.
題名	Inheritance of R337H p53gene mutation in childrenwith sporadic adrenocorticaltumor.
雑誌	Horm Metab Res. 2005;37(4):231-235.
発行年	2005
地域	ブラジル
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	Division of Endocrinology of the School of Medicine of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo にて、副腎皮質腫瘍(ACT)と診断された小児および成人患者
対象数	26 人
対象年齢	0~71 歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	
結果	副腎皮質腫瘍の <i>TP53</i> 異型接合 R337H 病的バリエント保持者は小児で 12/16 人 (75%)、成人で 1/5 人(20%)であった。
文献番号	T3EB2176_1613

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Pinto EM, Chen X, Easton J, Finkelstein D, et al.
題名	Genomic landscape of pediatric adrenocortical tumors.
雑誌	Nat Commun. 2015;6:6302.
発行年	2015
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	St Jude Children's Research Hospital International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry にて、副腎皮質腫瘍(ACT)として診断・登録された患者
対象数	37 人
対象年齢	0~15 歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	副腎皮質腫瘍の <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 68%、異型接合 R337H を除外すると <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 52% であった。
文献番号	EB570_235

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, et al.
題名	<i>TP53</i> germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma.
雑誌	J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(3):E476-85.
発行年	2012
地域	ドイツ
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	German Adrenocortical Carcinoma Registry (2003 年開始)に登録された成人を含む副腎皮質がん患者
対象数	103 人
対象年齢	18~78 歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	成人を含む副腎皮質腫瘍患者 103 人の <i>TP53</i> 病的バリエント保持者は 4 人であった。40 歳未満の副腎皮質腫瘍患者 23 人では、 <i>TP53</i> 病的バリエント保持者は 3 人であった。
文献番号	PM1124_297



CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Varley JM, McGown G, Thorncroft M, et al.
題名	Are there low-penetrance <i>TP53</i> Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors.
雑誌	Am J Hum Genet. 1999;65(4):995-1006.
発行年	1999
地域	英国
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	Manchester Children's Tumor Registry に登録された小児の副腎皮質がん患者。病院に紹介された登録外の3人を含む。
対象数	13人
対象年齢	0~27歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	副腎皮質腫瘍患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 85%であった。異型接合 R337H を除外しても同様であった。
文献番号	PM1124_779

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Mastellaro MJ, Seidinger AL, Kang G, et al.
題名	Contribution of the <i>TP53</i> R337H mutation to the cancer burden in southern Brazil: Insights from the study of 55 families of children with adrenocortical tumors.
雑誌	Cancer. 2017;123(16):3150-3158.
発行年	2017
地域	ブラジル
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	1980年12月から2014年12月に the Boldrini Children's Center で副腎皮質腫瘍と診断された患者で、少なくとも3年間追跡調査が行われた者。
対象数	55人
対象年齢	3~32歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	副腎皮質腫瘍患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 100%であった。

CQ	<b>CQ1</b>
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al.
題名	Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations.
雑誌	J Clin Oncol. 2009;27(8):1250-6.
発行年	2009
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	Clinical Molecular Diagnostic Laboratory に送付された DNA サンプル
対象数	21 人
対象年齢	0~38 歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	副腎皮質腫瘍患者における全対象で <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 67%であった。年齢別では 18 歳未満で 80%、18 歳以上で 33%であった。異型接合 R337H を除外しても同様であった。
文献番号	PM1124_424

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (副腎皮質腫瘍)
著者	Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al.
題名	The landscape of genomic alterations across childhood cancers.
雑誌	Nature. 2018;555(7696):321-327.
発行年	2018
地域	ドイツ、デンマーク
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	International Cancer Genome Consortium PedBrain Project
対象数	8 人
対象年齢	18 歳未満
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	18 歳未満の副腎皮質腫瘍患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 50% であった。異型接合 R337H を除外しても同様であった。
文献番号	LFS+ <i>TP53</i> _94

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al.
題名	Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer.
雑誌	N Engl J Med. 2015;373(24):2336-2346.
発行年	2015
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	the St. Jude Washington University Pediatric Cancer Genome Project
対象数	39 人
対象年齢	20 歳未満
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	18 歳未満の副腎皮質腫瘍患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 69%であった。異型接合 R337H を除外すると 18 歳未満の副腎皮質腫瘍患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 52%であった。
文献番号	T3EB2176 / T3PM1083

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質がん、腺腫)
著者	Seidinger AL, Mastellaro MJ, Paschoal Fortes F, et al.
題名	Association of the highly prevalent <i>TP53</i> R337H mutation with pediatric choroid plexus carcinoma and osteosarcoma in southeast Brazil.
雑誌	Cancer. 2011;117(10):2228-35.
発行年	2011
地域	ブラジル
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	Boldrini Children's Center にて 2002 年以降に診断された小児
対象数	21 人
対象年齢	0~7 歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	副腎皮質腫瘍患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 62% であった。副腎皮質がんでは 80%、副腎皮質腺腫では 50% であった。
文献番号	PM1124_343

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(脈絡叢がん、乳頭腫)
著者	Custodio G, Taques GR, Figueiredo BC, et al.
題名	Increased incidence of choroid plexus carcinoma due to the germline <i>TP53</i> R337H mutation in southern Brazil.
雑誌	PLoSOne. 2011;6(3):e18015.
発行年	2011
地域	ブラジル
研究デザイン	断面調査
目的	脈絡叢腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	Pequeno Principe Hospital にて 1992 年から 2010 年に脈絡叢腫瘍と診断された者
対象数	29 人
対象年齢	0~13 歳
対象者の特徴	脈絡叢腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	脈絡叢腫瘍患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 48%であった。脈絡叢がんでは 64%、乳頭腫では 0%であった。
文献番号	PM1124_325

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(脈絡叢がん、乳頭腫)
著者	Gozali AE, Britt B, Shane L, et al.
題名	Choroid plexus tumors; management, outcome, and association with the Li-Fraumeni syndrome: the Children's Hospital Los Angeles (CHLA) experience, 1991-2010.
雑誌	PediatrBloodCancer. 2012;58(6):905-9.
発行年	2012
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	脈絡叢腫瘍における TP53 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	The Children's Hospital Los Angeles にて 1991 年から 2010 年に脈絡叢腫瘍と診断された者
対象数	23 人
対象年齢	0~16 歳
対象者の特徴	脈絡叢腫瘍患者
アウトカム	TP53 病的バリエント保持割合
方法	
結果	脈絡叢腫瘍患者における TP53 病的バリエント保持率は 17%であった。脈絡叢がんでは 36%、乳頭腫では 0%であった。
文献番号	PM1124_302



CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(脈絡叢がん、乳頭腫)
著者	Tabori U, Shlien A, Baskin B, et al.
題名	<i>TP53</i> alterations determine clinical subgroups and survival of patients with choroid plexus tumors.
雑誌	J Clin Oncol. 2010;28(12):1995-2001.
発行年	2010
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	脈絡叢腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	Hospital for Sick Children、Children's Hospital of Los Angeles、Collaborative Human Tissue Network にて脈絡叢腫瘍と診断された者
対象数	24 人
対象年齢	
対象者の特徴	脈絡叢腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	脈絡叢腫瘍患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 33%であった。脈絡叢がんでは 44%、乳頭腫では 0%であった。
文献番号	PM1124_373

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(横紋筋肉腫)
著者	Gozali Hettmer S, Archer NM, Somers GR, et al.
題名	Anaplastic rhabdomyosarcoma in <i>TP53</i> germline mutation carriers.
雑誌	Cancer. 2014;120(7):1068-75.
発行年	2014
地域	カナダ、米国
研究デザイン	断面調査
目的	横紋筋肉腫における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	1985 年より Boston Children's Hospital、Hospital for Sick Children から横紋筋肉腫で抽出した小児。および、拡大コホートから抽出した横紋筋肉腫の小児
対象数	15 人
対象年齢	1~12 歳
対象者の特徴	横紋筋肉腫患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	横紋筋肉腫患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 73%であった。
文献番号	PM1124_207

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(横紋筋肉腫)
著者	Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P.
題名	Sarcomas in <i>TP53</i> germline mutation carriers: a review of the IARC <i>TP53</i> database.
雑誌	Cancer. 2012;118(5):1387-96.
発行年	2012
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	横紋筋肉腫における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program のデータと、the International Agency for Research on Cancer <i>TP53</i> database のデータから肉腫を抽出し比較
対象数	1362 人(横紋筋肉腫)
対象年齢	5 歳未満～50 歳以上
対象者の特徴	横紋筋肉腫患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持者の腫瘍の 25%を肉腫が占めていた。5 歳未満では横紋筋肉腫が多く見られた OR 11.6(95%CI: 6.1-21.9)。
文献番号	PM1124_302 /PM1124_306



**CQ2**

<b>CQ</b>	<b>CQ2</b>
国	米国
タイトル	Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk.
著者	Hwang SJ, Lozano G, Amos CI, Strong LC.
雑誌	Am J Hum Genet. 2003 Apr;72(4):975-83.
目的	小児軟部肉腫患者家系のがんリスク調査(p53 変異、性)
デザイン	対象家系の観察研究(コホート様デザイン)
対象集団	米国テキサス MDACC で診療を受けた小児軟部肉腫患者で $\geq 3$ 年生存した患者とその近親者(159 家系→遺伝子検査を受けたのは 107 家系(発端者 107 人、近親者 3257 人のみ)
検査	生殖系列細胞の p53 変異 <ul style="list-style-type: none"> <li>末梢血由来 DNA で Ex 8 - cod 298(I); Ex 10 - cod 363(II); Ex 5 - cod 175(III); Ex 5 - cod 184(IV); Ex 5 - cod 133; Int 9; Ex 7 - cod 248 を検討</li> <li>上記 I-IV については Ex 2-11 に対する SSCP 法+直接塩基配列決定法+出芽酵母を用いた機能的変異検出法</li> <li>107 家系: 92 家系は発端者のみ、3 家系は近親者のみ、12 家系は発端者と家族両者が検査を受けた</li> <li>親 1 人、子孫に 1 人遺伝子変異が同定された場合、未検査でも変異陽性とした</li> </ul>
アウトカム	発症がん(除非メラノーマ皮膚がん)の種類と頻度(発見率)、コネクティカット州がん登録を利用した標準化罹患比(SIR)
アウトカムの確認方法	診療記録と死亡登録、フォローアップ期間不明
結果	<p><b>CQ3</b> : 56 例が p53 変異キャリアの診断(p53 変異なし 3,201 人)</p> <p><b>CQ3-1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TP53 キャリア 56 人(発端者除く)では乳がん 14 例、軟部肉腫 11 例、肺がん 9 例、消化器がん 7 例、婦人科がん 7 例、骨肉腫 5 例、脳腫瘍 3 例が観察された。</li> <li>TP53 キャリア 63 人(発端者含む)では肉腫 28 例、乳がん 17 例、脳腫瘍 3 例、白血病 4 例、肺がん 9 例、大腸がん 5 例、前立腺がん 2 例が観察された。</li> <li>TP53 キャリア 56 人(発端者除く)の一般集団との比較(SIR)では全がん 41.1(29.9–55.0)の他、軟部肉腫 302.8(130.4–596.8)、骨肉腫 289.0(93.1–674.4)、乳がん 105.1(55.9–179.8)、脳腫瘍 45.0(9.0–131.5)、白血病 47.3(12.7–121.1)、多発性骨髄腫 171.6(19.2–619.6)、卵巣がん がん 120.5(32.4–308.5)、肺がん 38.5(16.6–76.0)、前立腺がん 52.2(5.8–188.7)にて有意差があった。</li> </ul> <p><b>CQ3-2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>p53 変異陽性者の年代別がん発症率 12%(20 代), 35%(30 代), 52%(40 代), 80%(50 代)(p53 変異陰性者 3201 人ではそれぞれの年代で 0.7%, 1.0%, 2.2%, 5.1% ; 統計学的検定なし)</li> </ul> <p><b>CQ3-3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>truncating mutation 35 人とミスセンス mutation 21 人では累積がん発症率(p=0.84)および部位別がん発症率(データ発表なし)に差がある証拠はなかった。</li> </ul>
備考	発端者については陽性者 7 人と少なく検討無し。このほかに、発端者と近親者全てを含めた合同解析が報告あるが CQ には当てはまらない。

<b>CQ</b>	<b>CQ2</b>
国	米国
タイトル	Generation or birth cohort effect on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome.
著者	Brown BW, Costello TJ, Hwang SJ, Strong LC.
雑誌	Hum Genet. 2005 Dec;118(3-4):489-98.
目的	小児軟部あるいは骨肉腫患者家系のがんリスクが世代で変わるか
デザイン	対象家系の観察研究(コホート様デザイン)
対象集団	米国テキサス MDACC で診療を受けた小児軟部肉腫(≧3 年生存者のみ)あるいは骨肉腫患者の近親者 10 家系(1 家系より必ず p53 陽性者が含まれる)
検査	生殖系細胞の p53 変異 ・末梢血由来 DNA で Ex 2-11 に対する SSCP 法+直接塩基配列決定法+出芽酵母を用いた機能的変異検出法
アウトカム	世代・性別のがん発症率(あるいは無がん生存率)(除非メラノーマ皮膚がん)、コネクティカット州がん登録を利用した対照群との比較検討
アウトカムの確認方法	はがき・電話での調査+診療記録と死亡登録で確認、フォローアップ期間 44.6 年
結果	<p><b>CQ3</b> : 145 例が p53 変異キャリアの診断(p53 変異なし 689 人)</p> <p><b>CQ3-1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ p53 変異陽性は陰性に対して(HR=)15.7 倍の発症率であった(p&lt;0.0001)。</li> <li>・ コネクティカット州対照群データと比し、変異キャリアは若年世代・高齢世代ともに男性で一貫してがん発症率が高い傾向にあった(具体的な数字データなし、p&lt;0.001)が、女性では若年世代のみ有意な結果であった(p&lt;0.001)</li> </ul> <p><b>CQ3-2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ p53 変異陽性者は陰性者と同じがん発症が多い KM 曲線が提示されるが、具体的な数字データや統計学的検定は実施なし。</li> <li>・ SEER の一般集団を比較対象として解析データでは HR でリスクを示し、最高 HR は若年者世代男は 133.3、高齢者世代男は 15.1、若年者世代女は 165.4、高齢者世代女は 26.4 であった。</li> </ul> <p><b>CQ3-3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 累積がん発症率の予測モデルに truncating mutation とミスセンス mutation の情報を加えてもイベント予測能が改善する証拠はなかった。</li> </ul>
備考	若年世代(発端者と同世代)・高齢世代(親世代、祖父母世代)での比較に焦点を当てた研究。P53 陽性者(キャリア)の数が少なく、研究焦点に変異の有無を含めた検討は実施せず。

CQ	CQ2
国	米国
タイトル	Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome.
著者	Wu CC, Shete S, Amos CI, Strong LC.
雑誌	Cancer Res. 2006 Aug 15;66(16):8287-92.
目的	小児軟部肉腫患者家系のがん発症リスク因子モデルの構築(p53 変異、性、p53 以外の観察されていない因子)
デザイン	対象家系の観察研究(コホート様デザイン)
対象集団	米国テキサス MDACC で診療を受けた小児軟部肉腫患者で $\geq 3$ 年生存した患者の近親者 3,034 人から選ばれた 63 人 TP52 変異キャリアと 223 人陰性者(陽性患者家系より)、1,813 人陰性者(陰性患者家系より)、938 人変異について不明者(不明の患者家系より)
検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>発端者は全員 p53 検索<math>\rightarrow</math>陽性であれば親族(第 1 親等から遠方にリスクに応じて展開)、陰性であれば検索中断</li> <li>詳細は MDACC b の同様研究参照(既報)</li> </ul>
アウトカム	がん(除非メラノーマ皮膚がんおよび CIS)発症について予測モデルの構築
アウトカムの確認方法	診療記録と死亡登録、フォローアップ期間不明
結果	<p>CQ3-1(全がん)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>p53 変異と性の interaction を考慮したモデルが最適と考えられた</li> <li>男性では p53 変異を有すると(変異無の男性を比較対象として)で(OR=)151(95%信頼区間 60-380)倍オッズが上がる</li> <li>女性では p53 変異を有すると(変異無の女性を比較対象として)で(OR=)1075(95%信頼区間 358-3299)倍オッズが上がる</li> </ul>
備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>p53 変異を有する場合、女性は男性と比し 7.1(95%信頼区間 2.5-20.3)倍オッズが上がる(CQ 外)</li> <li>p53 以外の観測されていないがん発症リスク因子をモデルで仮定し、この仮想因子も組み込んだリスクモデルも提唱(CQ 外)</li> </ul>



<b>CQ</b>	<b>CQ2</b>
国	米国
タイトル	Joint effects of germ-line <i>TP53</i> mutation, MDM2 SNP309, and gender on cancer risk in family studies of Li-Fraumeni syndrome.
著者	Wu CC, Krahe R, Lozano G, Zhang B, Wilson CD, Jo EJ, Amos CI, Shete S, Strong LC.
雑誌	Hum Genet. 2011 Jun;129(6):663-73.
目的	小児軟部肉腫患者家系のがん発症リスク因子モデルの構築(p53 変異、性、MDM2 SNP309)
デザイン	対象家系の観察研究(コホート様デザイン)
対象集団	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ p53 変異を 1 人以上含む 19 家系(MDACC で治療を受けた小児軟部肉腫(≧3 年生存者のみ)6 人、骨肉腫患者 5 人)、MDACC に研究目的で紹介された重複がん 2 人、遺伝子カウンセリング 5 人、副腎がん 1 人)</li> <li>・ 全 463 人(p53 陽性 129 人、陰性 169 人、165 人不明)</li> </ul>
検査	詳細は MDACC b の同様研究参照(既報)
アウトカム	がん(除非メラノーマ皮膚がんおよび CIS)発症について予測モデルの構築
アウトカムの確認方法	診療記録と死亡登録、フォローアップ期間不明
結果	<p><b>CQ3-1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ p53 変異と性の interaction に MDM2 SNP309 を考慮したモデルが最適と考えられた</li> <li>・ 男性では p53 変異を有すると(変異無の男性を比較対象として)で 18.5(95%信頼区間 8.3-41.3 倍 risk が上がる</li> <li>・ 女性では p53 変異を有すると(変異無の女性を比較対象として)で 43.8(95%信頼区間 18.5-103.5)倍 risk が上がる</li> </ul>
備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ p53 変異を有する場合、女性は男性と比し 2.4(95%信頼区間 1.3-4.4)倍 risk が上がる(CQ 外)</li> <li>・ p53 と MDM2 SNP309 を同時に考慮したリスクも報告している(CQ 外)</li> </ul>

<b>CQ</b>	<b>CQ2</b>
国	米国
タイトル	Sex-specific effect of the <i>TP53</i> PIN3 polymorphism on cancer risk in a cohort study of <i>TP53</i> germline mutation carriers.
著者	Fang S, Krahe R, Bachinski LL, Zhang B, Amos CI, Strong LC.
雑誌	Hum Genet. 2011 Dec;130(6):789-94.
目的	<i>TP53</i> キャリアで <i>TP53</i> PIN3 多型(欠失 D、挿入 I、ホモ型 II)によるがん発症パターンの違い
デザイン	対象家系の観察研究(コホート様デザイン)
対象集団	<ul style="list-style-type: none"> <li>・早期発症肉腫あるいは多重がん患者で p53 変異を含む家系(詳細は既報 Fang 2010)</li> <li>・<i>TP53</i> キャリア 213 人と非キャリア 399 人(257 野生型、不明 133 人、コントロール 9 人)</li> </ul>
検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<i>TP53</i> キャリア 213 人中 152 PIN3 多型検査、非キャリア 399 人全員多型検査を実施</li> <li>・多型検査は Bachinski 2003 の方法で評価した</li> </ul>
アウトカム	がん発症
アウトカムの確認方法	記載なし
結果	<p><b>CQ3-3(全がんでバリエーション別のがん発症)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<i>TP53</i> キャリアで <i>TP53</i> PIN3 多型(欠失 D 対挿入 I またはホモ型 II)により発症がんのタイプが違う証拠はない(p=0.300)</li> </ul>
備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<i>TP53</i> キャリアで <i>TP53</i> PIN3 多型(欠失 D 対挿入 I またはホモ型 II)によりがん発症年齢が異なる証拠はなく(21.1 歳対 24.0 歳、p=0.4847)(CQ 外)</li> <li>・<i>TP53</i> PIN3 多型(欠失 D 対挿入 I またはホモ型 II)によりがん発症年齢が異なる証拠は <i>TP53</i> 非キャリアにもなかった(51.0 歳対 39.5 歳、p=0.2546)(CQ 外)</li> </ul>

CQ	CQ2
国	オランダ
タイトル	<i>TP53</i> germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes.
著者	Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, Pruntel R, van der Hout AH, Hogervorst FB, Kluijdt I, Sijmons RH, Aalfs CM, Wagner A, Ausems MG, Hoogerbrugge N, van Asperen CJ, Gomez Garcia EB, Meijers-Heijboer H, Ten Kate LP, Menko FH, van 't Veer LJ. <i>TP53</i> germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. <i>J Med Genet.</i> 2010 Jun;47(6):421-8.
雑誌	<i>J Med Genet.</i> 2010 Jun;47(6):421-8.
目的	(がん患者の遺伝子検査のスクリーニング基準の感度・特異度)、 <i>TP53</i> 陽性家系の特定癌発症リスク
デザイン	対象家系の観察研究(コホート様デザイン)
対象集団	<ul style="list-style-type: none"> <li>・元集団は <i>TP53</i> 変異のスクリーニング基準を満たす患者からの 180 家系</li> <li>・<i>TP53</i> 陽性者がいる家系(24 家系)からキャリアとその 1 親等親族(発端者も含まれたか記載が不明確)</li> <li>・<i>TP53</i> 陰性 LFL 家系から <i>TP53</i> 検査を受けたがん患者とその 1 親等親族</li> </ul>
検査	<p>生殖系列細胞の p53 変異</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・末梢血由来 DNA で直接塩基配列決定法(エクソン 2-11 と近傍のイントロン-エクソン領域)あるいは DGGE で評価</li> <li>・107 家系：92 家系は発端者のみ、3 家系は近親者のみ、12 家系は発端者と家族両者が検査を受けた</li> <li>・親 1 人、子孫に 1 人遺伝子変異が同定された場合、未検査でも変異陽性とした</li> </ul>
経過観察期間	
アウトカム	がん発症を一般集団のがん発症率(がん登録から利用)と比較
アウトカムの確認方法	診療記録と病理レポート
結果	<p><b>CQ3</b> : 52 例(24 家系より)の p53 変異キャリア</p> <p><b>CQ3-1(対照群は一般集団)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・がん全体 RR=4 (95%CI: 2.2-4.8); 有意にリスクが上昇した特定癌は骨肉腫 107 倍、軟部腫瘍 61 倍、乳がん 6.4 倍、脳腫瘍 35 倍、大腸がん 2.8 倍、肝癌 18 倍、すい臓がん 7.3 倍</li> </ul> <p><b>CQ3-2</b></p> <p>初めての腫瘍発症年齢は平均 34.2 歳(範囲：11 か月～69 歳)</p>
備考	LFL 基準を満たす患者からの家系で <i>TP53</i> 陽性者のリスクもサブ解析データであり：人数など詳細は不明(0 家系より由来)。がん全体、結合織腫瘍、乳がん、脳腫瘍、大腸がん、肝癌、腎がんにて一般集団と比し有意な発症率上昇があった。

<b>CQ</b>	<b>CQ2</b>
国	ブラジル
タイトル	Impact of neonatal screening and surveillance for the <i>TP53</i> R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors.
著者	Custódio G, Parise GA, Kiesel Filho N, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, Grisa L, Parise IZ, Pianovski MA, Fiori CM, Ledesma JA, Barbosa JR, Figueiredo FR, Sade ER, Ibañez H, Arram SB, Stinghen ST, Mengarelli LR, Figueiredo MM, Carvalho DC, Avilla SG, Woiski TD, Poncio LC, Lima GF, Pontarolo R, Lalli E, Zhou Y, Zambetti GP, Ribeiro RC, Figueiredo BC.
雑誌	J Clin Oncol. 2013 Jul 10;31(20):2619-26.
目的	新生児 <i>TP53</i> R337H mutation スクリーニング+サーベイランス
デザイン	新生児コホート
対象集団	ブラジル小児副腎皮質腫瘍の多発地域の新生児(対象 18 万人→171649 人参加)
検査	生殖系列細胞の p53 R337H mutation <ul style="list-style-type: none"> <li>・エクソン 10 を含めた領域の PCR 産物が HhaI エンドヌクレアーゼ処理にて 2 分しなければ変異陽性</li> <li>・陽性者のみ直接塩基配列同定法で確認</li> </ul>
経過観察期間	フォローアップ期間 3~6.7 年
アウトカム	小児副腎皮質腫瘍の発症を観察
アウトカムの確認方法	変異陽性者は定期診察、ホルモン測定(DHEAS)、超音波にて 15 歳までサーベイランス
結果	<b>CQ3</b> : 461 例(0.27%)の p53 R337H 変異キャリア  <b>CQ3-1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・変異陽性者における副腎皮質腫瘍 2 年累積発症率 <math>0.7 \pm 0.49</math> (平均<math>\pm</math>標準誤差)%、5 年累積発症率 <math>2.21 \pm 0.9</math> (平均<math>\pm</math>標準誤差)%</li> <li>・変異の有無での副腎皮質腫瘍発症リスク : 変異陽性(11/461)対陰性(2/171631)で有意差あり(指標の報告なし : <math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>・変異検出の副腎皮質腫瘍発症予測精度 : 感度 84.6%、特異度 99.7%</li> </ul> <b>CQ3-2</b> 上記 B2-2 のデータがそれぞれ 2 歳、5 歳までの累積発症率(浸透率)
備考	腫瘍発症前検査のため、B2-like だが、結果は小児のみ。変異の頻度は男女差がなかったが、副腎皮質腫瘍発症頻度は女兒に多い傾向があった(P=0.06)

CQ	CQ2
国	IARC データベース(白人主要居住国 92.5%)
タイトル	Sarcomas in <i>TP53</i> germline mutation carriers: a review of the IARC <i>TP53</i> database.
著者	Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P.
雑誌	Cancer. 2012 Mar 1;118(5):1387-96
目的	<i>TP53</i> 変異陽性者の肉腫の特徴(文献に基づくデータベースのため発端者かキャリアか不明)
デザイン	<i>TP53</i> 陽性者の肉腫発症と一般集団の肉腫(コントロール)との違いの検討
対象集団	<i>TP53</i> 変異陽性がん発症患者または陽性キャリア(陽性者がいる家系(531 家系)から抽出)
検査	詳細記載なし
経過観察期間	
アウトカム	肉腫発症率、肉腫別発症率、一般集団(米国 SEER の白人データ)での肉腫発症との違い
アウトカムの確認方法	データベースに登録された ICD コード第 3 版
結果	<p><b>CQ3-1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・純粋な肉腫発症率のデータは記載なし。全発症癌の 17.4%が肉腫であった。<i>TP53</i> 変異陽性の女性については一般集団と比し肉腫の発症率が高かった(OR=1.69; 95%CI: 1.01-2.80; p=0.04)。両性・男性についてはデータなし</li> <li>・肉腫全体では、一般集団と比し <i>TP53</i> 陽性者が骨肉腫であることが多い (P=0.0002)これは小児でも成人でも同様</li> <li>・5 歳未満(さらに 3 歳未満)では <i>TP53</i> 陽性者は横紋筋肉腫であることが多い (P&lt;0.0001)</li> </ul> <p><b>CQ3-3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・コドン 273 の変異では横紋筋肉腫が起りやすい傾向(OR=2.5; 95%CI= 0.9-7.2; P 報告なし)</li> <li>・コドン 245 と 282 の変異では脂肪肉腫が高頻度(具体的な統計学的データなし)</li> <li>・DNA 結合部位外の変異は平滑筋肉腫と関連(OR=10.1; 95%CI: 3.4-29.9; P=0.0003)</li> <li>・コドン 220/275/282/334 の変異をまとめると肉腫以外のがんより肉腫の頻度が高い(OR=3.1; 95%CI: 1.5-6.4; P=0.001)</li> <li>・DNA 結合部位のミスセンス変異は横紋筋肉腫・骨肉腫の頻度が高く、DNA 結合部位以外のミスセンス変異はこれらが低い</li> <li>・その他の肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫ではミスセンス以外の変異が多い</li> </ul>
備考	・コドン 273 の変異では横紋筋肉腫が起りやすい傾向(OR=2.5; 95%CI= 0.9-7.2; P 報告なし)

<b>CQ</b>	<b>CQ2</b>
国	IARC データベース(特定地域なし)
タイトル	Transcriptional functionality of germ line p53 mutants influences cancer phenotype.
著者	Monti P, Ciribilli Y, Jordan J, Menichini P, Umbach DM, Resnick MA, Luzzatto L, Inga A, Fronza G.
雑誌	Clin Cancer Res. 2007 Jul 1;13(13):3789-95
目的	TP53 変異陽性者で 8 つの発がん抑制メカニズムに対する機能の低下程度から発症年齢を予測
デザイン	TP53 変異陽性キャリアコホート
対象集団	TP53 変異陽性キャリアのがん発症患者
検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>TP53 変異陽性者で 8 つの発がん抑制メカニズム(p21/WAF1、MDM2、BAX、14-3-3j、p53AIP1、GADD45、NOXA、p53R2)に対する機能の低下程度から 3 群に分類、発症年齢を予測</li> <li>ミスセンス変異は機能の「重症欠損」(正常型の&lt;25%)、機能の「部分欠損」(正常型の≥25%)、ミスセンス以外の変異は「その他欠損」と TP53 変異陽性を 3 つにグループ化。</li> </ul>
経過観察期間	
アウトカム	発症がん全体の 72%を占める軟部肉腫、骨肉腫、乳がん、脳腫瘍、血液腫瘍(白血病とリンパ腫)、副腎がん、肺がんに限定して発症年齢
アウトカムの確認方法	データベースに登録された ICD コード第 3 版
結果	<b>CQ3-3</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>特記されているがん種に関するリスクは、部分欠損が乳がんが高率(P=0.05)、軟部肉腫が低率(P=0.0006)、骨肉腫が低率(0.07)</li> </ul>
備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>発症年齢は部分欠損は 31 歳、重症欠損は 15 歳(P=0.0007)、その他欠損は 25 歳であった(CQ 外)。</li> </ul>

CQ	CQ2
国	フランス(the French LFS network)
タイトル	The MDM2 285G-309G haplotype is associated with an earlier age of tumor onset in patients with Li-Fraumeni syndrome.
著者	Renaux-Petel M, Sesboüé R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Fourneaux S, Bessenay E, Frébourg T, Bougeard G.
雑誌	Fam Cancer. 2014 Mar;13(1):127-30.
目的	TP53 変異陽性のがん発症者における MDM2 SNP 285-309 のがん早期発症における役割
デザイン	TP53 変異陽性者コホート
対象集団	TP53 変異陽性(ほとんどは Chompret 基準を満たす)キャリア
検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>TP53 変異については直接塩基配列同定法と Quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments</li> <li>MDM2 SNP309(T/T vs. G/T G/G)、SNP285(G/G vs. C/G)と SNP285-309(G-T vs. G-G vs. C-G)の多型解析</li> </ul>
経過観察期間	記載なし
アウトカム	初発がんの発症年齢
アウトカムの確認方法	記載なし
結果	<p><b>CQ3-1</b>(195 人(173 家系)で検討)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>発症率：乳がん(61; 31.3%)、軟部肉腫(37; 19%)、副腎皮質癌(24; 12.3%)、骨肉腫(23; 11.8%)、脳腫瘍(19; 9.7%)、血液腫瘍(9; 4.6%)、その他(22; 11.3%)；陰性群の比較データなし</li> </ul>
備考	<p>TP53 自体のバリエーションではないため直接 CQ には当てはまらないが、関連因子による検討</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MDM2 SNP309：T/T 27.3 歳 vs. G/T または G/G 23.1 歳(P=0.093)</li> <li>SNP285：G/G 23.5 歳 vs. C/G 24.9 歳(P=0.943)</li> <li>SNP285-309：G-G を含むもの 22.6 歳 vs. それ以外 27.5 歳 (P=0.044)；サブ解析では女性は有意差あったが男性ではなかった</li> </ul>
	PM1124_223

CQ	CQ2
国	フランス (the French LFS network)
タイトル	Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From <i>TP53</i> Mutation Carriers.
著者	Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, Consolino E, Brugières L, Caron O, Benusiglio PR, Bressac-de Paillerets B, Bonadona V, Bonaïti-Pellié C, Tinat J, Baert-Desurmont S, Frebourg T.
雑誌	J Clin Oncol. 2015 Jul 20;33(21):2345-52.
目的	<i>TP53</i> 変異キャリアのがん発症疫学
デザイン	<i>TP53</i> 変異キャリアのコホート様研究
対象集団	1730 人の LFS を示唆する患者家系の <i>TP53</i> 変異キャリア(つまり患者の親族 415 人)
検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>末梢血由来 DNA の <i>TP53</i> エクソン 11 を PCR で増幅、サンガー法シーケンシングで <i>TP53</i> 変異同定</li> <li>上記で同定できない場合は Quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments を実施</li> </ul>
経過観察期間	約 20 年
アウトカム	発症癌の種類と頻度(B2-2)、変異の種類に伴う発症年齢(CQ 外)
アウトカムの確認方法	詳細は不明だが、医学遺伝情報士がフォローアップ内容を統一フォームに記載
結果	<p>がん発症対象者 322 人(<i>TP53</i> 陽性キャリアは 415 人)</p> <p><b>CQ3-1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>キャリア全体としては 5%を超える腫瘍は乳がん(60%(女性のみ))、軟部肉腫(27%)、骨肉腫(16%)、脳腫瘍(13%)、副腎皮質癌(13%)、肺がん(6%)</li> <li>小児キャリアでは 5%を超える腫瘍は骨肉腫(30%)、副腎皮質癌(27%)、脳腫瘍(26%)、軟部肉腫(23%)、白血病(9%)</li> </ul> <p><b>CQ3-2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>初発がんの発症年齢平均 24.9 歳(中央値 27 歳 ; 女性の方が 11 歳高い(17 歳対 28 歳))</li> <li>乳がんを除けば男性 17 歳対女性 13 歳</li> </ul> <p><b>CQ3-3(変異のバリエーションで年齢差検討)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ミスセンス 23.8 歳 対 その他 27.0 歳 (差なし)</li> <li>ミスセンス 23.8 歳 対 機能欠失 28.5 歳 (P=0.0354)</li> <li>ミスセンス 23.8 歳 対 ゲノム再編成 35.8 歳 (P=0.0042)</li> <li>ドミナントネガティブミスセンス 21.3 歳 対 その他 27.0 歳 (P=0.0121)</li> <li>ドミナントネガティブミスセンス 21.3 歳 対 機能欠失 28.5 歳 (P=0.0042)</li> <li>ドミナントネガティブミスセンス 21.3 歳 対 ゲノム再編成 35.8 歳 (P=0.0008)</li> <li>変異位置が <i>TP53</i> DNA 結合部位の内対外(差なし)</li> </ul>
備考	PM1124_134



<b>CQ</b>	<b>CQ2</b>
国	USA (NCI)
タイトル	Risks of first and subsequent cancers among <i>TP53</i> mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort.
著者	Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, Bremer RC, Rosenberg PS, Savage SA.
雑誌	Cancer. 2016 Dec 1;122(23):3673-3681.
目的	<i>TP53</i> 変異キャリアのがん発症疫学
デザイン	<i>TP53</i> 変異キャリアのコホート様研究
対象集団	<i>TP53</i> 変異を有する 107 家系(発端者は LFS、LFL、 <i>TP53</i> 変異陽性者またはその 1-2 親等、脈絡叢がん、副腎皮質がん、3 重複がん)、1,269 人に由来する <i>TP53</i> 変異キャリア 286 人、そのうち、すでに何らかのがん発症者(第 1 がん発症者)191 人
検査	詳細は不明
経過観察期間	平均 28.2 年(キャリア全体)、平均 7.3 年(第 1 がん発症者)
アウトカム	発症癌の種類と頻度(B2-2)、発症年齢(B2-3)
アウトカムの確認方法	病理レポート、手術記録、コンサルテーション受診録、診療録、死亡記録
結果	<p><i>TP53</i> 変異キャリア 286 人</p> <p><b>CQ3-1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初発がん発症者全体(193 人)で<math>\geq 10</math> 件：乳がん(76)、軟部肉腫(41)、脳腫瘍(23)、骨肉腫(18)</li> <li>・初発がん 0~17 歳で<math>\geq 10</math> 件：軟部肉腫(12)、骨肉腫(11)、脳腫瘍(10)</li> <li>・初発がん 18~29 歳で<math>\geq 10</math> 件：乳がん(26)、軟部肉腫(10)</li> <li>・初発がん 30~44 歳で<math>\geq 10</math> 件：乳がん(42)、軟部肉腫(10)</li> <li>・続発がん発症者全体(95 人)で<math>\geq 10</math> 件：乳がん(42)、軟部肉腫(16)</li> </ul> <p><b>CQ3-2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・累積 50% 発症率：女性 31 歳、男性 46 歳</li> <li>・累積 100% 発症率：男女ともに 70 歳</li> </ul>
備考	陰性者との比較データなし

<b>CQ</b>	<b>CQ2</b>
国	デンマーク
タイトル	Clinical characteristics and registry-validated extended pedigrees of germline <i>TP53</i> mutation carriers in Denmark.
著者	Stoltze U, Skytte AB, Roed H, Hasle H, Ejlersen B, Overeem Hansen TV, Schmiegelow K, Gerdes AM, Wadt K.
雑誌	PLoS ONE, 2018 Jan 11;13(1): e0190050.
目的	デンマークの <i>TP53</i> 陽性家全例のまとめ
デザイン	コホート様研究
対象集団	<i>TP53</i> mutation 陽性者とその親族をデンマーク王国のすべての遺伝子研究部門から収集して陽性者のみ(可能性例まで含む)で検討(15 家系 {このうち 1 家系は IARC データベースから発見}、50 人 {遺伝子検査にて確定者 30 人、遺伝歴より確実 6 人、可能性あり 14 人}、悪性疾患発症 50 イベント)
検査	2012 年までは <i>TP53</i> の PCR と Sanger direct sequencing、2012 年からは次世代シーケンシング法(Roche NimbleGen : <i>TP53</i> の全エクソン(NM_000546)および他の 5 遺伝子)
観察期間期間	記載なし
アウトカム	<i>TP53</i> の病的バリエーション(ドミナントネガティブ : DNA 結合部位 DBD 内のミスセンス変異有)の有無と初発がん発症年齢の関連(解析単位 : 個人)
アウトカムの確認方法	電子カルテ、病理および検査データ、デンマークがん登録、デンマーク死亡登録、デンマーク病理登録
結果	<b>CQ3-3</b> 15 家系に 14 種類の異なる <i>TP53</i> 病的バリエーションが認められた。ドミナントネガティブの有(DBD 内のミスセンス変異)と無(DBD 外のミスセンス変異またはミスセンス変異以外の変異)では発症年齢に差がある証拠なし(平均 25.9 歳 対 28.7 歳, Log-rank? p = 0.65)。CQ には関係ないが世代間での初発年齢の差もなかった。
備考	公表された KM 曲線では 41 イベントしか観察されず、available-case analysis と予測される。
Ref. ID	LFS+ <i>TP53</i> _171

**CQ3**

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響
著者	Alderfer MA, Lindell RB, Viadro CI, Zelley K, Valdez J, Mandrell B, Ford CA, Nichols KE.
題名	Should Genetic Testing be Offered for Children? The Perspectives of Adolescents and Emerging Adults in Families with Li-Fraumeni Syndrome.
雑誌	J Genet Couns. 2017 Oct;26(5):1106-1115.
発行年	2017
地域	米国(The Children's Hospital of Philadelphia 他、計 7 施設)
研究デザイン	断面調査
目的	遺伝学的検査に対して LFS 本人がどのように考えているかを明らかにすること
対象抽出要件	小児のための遺伝学的検査に関する親の意志決定を調べるより大きな研究に参加した家系から募集（親研究では、少なくとも家族の 1 人に 22 歳より前に TP53 遺伝学的検査を求められた家系を対象 → 親研究の終了後、12 歳～25 歳に成長した子がいる家系に参加依頼）
対象数	12 人
対象年齢	12~25 歳
対象者の特徴	LFS 家系で TP53 遺伝学的検査を求められた子(本人が成長して 12 歳～25 歳になった者)
アウトカム	遺伝学的検査の利益、不利益
方法	インタビュー、質的記述的研究
結果	<p>利点:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 小児に検査を実施すべき 12/12(100%)、</li> <li>2. 厳格な基準の基で実施すべき 6/12(50%)、</li> <li>3. リスクステータス/遺伝子傾向の理解 12/12(100%)、</li> <li>4. 疾病予防の努力に向かう 11/12(92%)、</li> <li>5. 不安の軽減/(生きる)力の増加 6/12(50%)、</li> <li>6. 家族の利点のため 4/12(33%)、</li> <li>7. 医学研究への寄与 2/12(17%)。</li> </ol> <p>欠点:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 陽性判定に伴う負の感情 7/11(64%)、</li> <li>2. 血液検査に伴う肉体的苦痛 4/11(36%)、</li> <li>3. 時間の消費 1/11(9%)、</li> <li>4. 保険加入のしにくさ 1/11(9%)、</li> <li>5. 高額である 1/11(9%)。</li> </ol>
文献番号	PM1124_37

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響
著者	Lammens CR, Aaronson NK, Wagner A, Sijmons RH, Ausems MG, Vriends AH, Ruijs MW, van Os TA, Spruijt L, Gómez García EB, Kluijdt I, Nagtegaal T, Verhoef S, Bleiker EM.
題名	Genetic testing in Li-Fraumeni syndrome: uptake and psychosocial consequences.
雑誌	J Clin Oncol. 2010 Jun 20;28(18):3008-14.
発行年	2010
地域	オランダ(9つの family cancer clinic。DNA laboratory of the Netherlands Cancer Institute の大きな断面調査研究の一部)
研究デザイン	断面調査
目的	遺伝学的検査に対する受容・社会心理的影響を明らかにすること
対象抽出要件	DNA laboratory of the Netherlands Cancer Institute の大規模断面調査研究の一部から、TP53 病的バリエント保持の 18 家系を選択
対象数	142 人
対象年齢	17~75 歳
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持者
アウトカム	苦悩(distress)、心配(worry)、遺伝学的カウンセリング受診率、遺伝学的検査受診率
方法	自記式の質問票
結果	<p>肯定的側面:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>事前確率 50%と推定された 119 人(キャリアと推定された 23 人を除外)のうち、71/119 人(60%)は遺伝学的カウンセリングを受診、65/71 人(92%)は遺伝学的検査を受診した。</li> <li>遺伝学的カウンセリングと遺伝学的検査を受けた 52 人において、遺伝的カウンセリングに対して、44%は満足、54%は大変満足と回答。</li> </ol> <p>否定的側面:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>遺伝学的検査を受けなかった(まだ受けていない)理由は、ローン担保や生命保険の加入(24%)、結果に対する恐れ(24%)、遺伝学的検査の利点を見出せない(18%)だった。22%(4/18 人)は、未来か近い将来遺伝学的検査を受けるつもり、45%は未定、33%は受けないと回答した。</li> <li>LFS に関する苦悩(distress)では、女性(オッズ比 4.3; 95% CI, 1.1 to 17.0)、社会的支援の不足(オッズ比 1.3; 95% CI, 1.0 to 1.5)が関連していた。</li> <li>LFS に関する心配(worry)では、がんになるという高いリスク認識が関連していた。</li> <li>SF-36 では、肉体的苦痛以外では、キャリア群、リスク 50%群、非キャリア群に有意差はみられなかった。</li> </ol>
文献番号	PM1124_368

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響
著者	Peterson SK, Pentz RD, Marani SK, Ward PA, Blanco AM, LaRue D, Vogel K, Solomon T, Strong LC.
題名	Psychological functioning in persons considering genetic counseling and testing for Li-Fraumeni syndrome.
雑誌	Psychooncology. 2008 Aug;17(8):783-9.
発行年	2008
地域	米国 (The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center)
研究デザイン	断面調査
目的	遺伝学的カウンセリング・遺伝学的検査に対する心理・社会的指標を調査
対象抽出要件	以前に M.D.アンダーソンがんセンターの LFS の遺伝学的検査に関する研究に参加した 18 歳以上の者
対象数	92 人
対象年齢	18~81 歳
対象者の特徴	LFS 家系・親族
アウトカム	苦悩(distress)、自己効力感の低さ
方法	アンケート調査、断面調査
結果	欠点の関連要因を解析。がん特異的な苦悩(distress)と関連した要因は、生活の質の低さ、TP53 病的バリエーション保持に由来するリスクの認識(perceived risk)、がん罹患の経験の無さ(no personal history)、がんが影響する 1 親等の人数であった。陽性判定に対する対処における自己効力感の低さと関連した要因は、がんに対する大きな心配(worry)、TP53 遺伝学的検査の判断の葛藤(conflict)、がん罹患の経験の無さ(no personal history)であった。
文献番号	PM1124_445

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響
著者	Peters JA, Kenen R, Bremer R, Givens S, Savage SA, Mai PL.
題名	Easing the Burden: Describing the Role of Social, Emotional and Spiritual Support in Research Families with Li-Fraumeni Syndrome.
雑誌	Genet Couns. 2016 Jun;25(3):529-42.
発行年	2016
地域	米国 (The National Cancer Institute - LFS study)
研究デザイン	断面調査
目的	LFS 本人とその家系・親族の心理的側面・社会的支援(友人とのつながり)を調査
対象抽出要件	LFS/LFL で、がん治療中の者を除外
対象数	66 人
対象年齢	12~60 歳以上
対象者の特徴	LFS 家系・親族
アウトカム	BSI-18、Individual Information Questionnaires (IQ)、社会的支援とうつ (depression)、不安(anxiety)
方法	アンケート調査、インタビュー調査
結果	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 家族と友人の感情への支援と身体化・具現化(somatization)には負の相関があった(<math>r = -0.90, p = 0.016, n=36</math>)。</li> <li>2. 高齢(年齢)とうつ状態(depression)には負の相関があった(<math>r = 0.25, p = 0.05, n= 59</math>)。</li> <li>3. TP53 変異の有無で不安(anxiety)に有意差があった(<math>p = 0.029</math>)。</li> <li>4. TP53 変異者では、有意差はないが、友人からの 4 つの支援(宗教、情報、触知、感情)と不安には正の相関があった(<math>r = 0.32, p = 0.059</math>)。</li> </ol>
文献番号	PM1124_113

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響
著者	Alderfer MA, Zelle K, Lindell RB, Novokmet A, Mai PL, Garber JE, Nathan D, Scollon S, Chun NM, Patenaude AF, Ford JM, Plon SE, Schiffman JD, Diller LR, Savage SA, Malkin D, Ford CA, Nichols KE.
題名	Parent decision-making around the genetic testing of children for germline TP53 mutations.
雑誌	Cancer. 2015 Jan 15;121(2):286-93.
発行年	2015
地域	米国(The Children's Hospital of Philadelphia 他、計7施設)
研究デザイン	断面調査
目的	子供に遺伝学的検査を受けさせるかどうか親の検査受容を明らかにすること
対象抽出要件	以前に M.D.アンダーソンがんセンターの LFS の遺伝学的検査に関する研究に参加した者で TP53 遺伝学的検査の対象となる小児(22 歳未満)がいる親
対象数	172 家系
対象年齢	29~68 歳
対象者の特徴	LFS の子どもがいる親
アウトカム	診断検査(有症状時)の受容、予防検査(無症状時)の受容
方法	アンケート調査、インタビュー調査
結果	<p>(1)159/172 家系(92%)が TP53 遺伝学的検査を受入れると回答。診断検査は 137/144 家系(95%)、予防検査 22/28 家系(79%)よりも優位に高かった (P= .008)。</p> <p>(2)インタビューした 39 家系による検査の利点は、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.「小児の健康増進」 予測検査:11/12(92%) 診断検査:17/27(63%)(p=0.12)、</li> <li>2.「知る必要性がある」 予測検査: 11/12(92%) 診断検査:17/27(63%)(p=0.12)、</li> <li>3.「なぜがんになったかを理解」 予測検査: 1/12(8%) 診断検査:22/27(81%) (p&lt;.001)、</li> <li>4.「他の親族にリスクを示す」 予測検査: 4/12(33%) 診断検査:18/27 (67%)(p=.08)、</li> <li>5.「研究で他の人のためになる」 予測検査: 2/12(17%) 診断検査:10/27(37%)(p=.28)。</li> </ol> <p>(3)検査の欠点は、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.「心理社会的な関心」 予測検査:9/12(75%) 診断検査:14/27(52%)(p=0.29)、</li> <li>2.「プライバシー/保険会社」 予測検査:8/12(67%) 診断検査:7/27(26%)(p=.03)</li> </ol>
文献番号	PM1124_174



CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響
著者	Peterson SK, Pentz RD, Blanco AM, Ward PA, Watts BG, Marani SK, James LC, Strong LC.
題名	Evaluation of a decision aid for families considering p53 genetic counseling and testing.
雑誌	Genet Med. 2006 Apr;8(4):226-33.
発行年	2006
地域	米国 (The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center)
研究デザイン	断面調査
目的	映像教材の判断支援ツールを利用することで遺伝学的カウンセリング・遺伝学的検査を受けようとするかを調査すること
対象抽出要件	以前に M.D.アンダーソンがんセンターの LFS の遺伝学的検査に関する研究に参加した 18 歳以上の者
対象数	57 家系
対象年齢	18~75 歳
対象者の特徴	LFS 家系・親族
アウトカム	検査の受け入れ、うつ、心配、リスク認知、自己効力感
方法	アンケート調査、インタビュー調査
結果	ロジスティクス回帰分析の結果より、映像教材の判断支援ツールを利用する前後で、「検査の受け入れの葛藤(受けるかどうか)」は、オッズ比 0.17(0.04-0.65、P = 0.01)と有意に減少した。同様に、「がんを発症する心配」、「知識」の平均スコアは男女とも改善し(p<0.001)、「うつ状態」の平均スコアは男性で有意に改善した(p<0.05)。
文献番号	PM1124_535

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う不利益(偽陰性、偽陽性)
著者	Marielle W G Ruijs, Senno Verhoef, Matti A Rookus, Roelof Pruntel, Annemarie H van der Hout, Frans B L Hogervorst, I Kluijdt, Rolf H Sijmons, Cora M Aalfs, Anja Wagner, Margreet G E M Ausems, Nicoline Hoogerbrugge, Christi J van Asperen, Encarna B Gomez Garcia, Hanne Meijers-Heijboer, Leo P Ten Kate, Fred H Menko, Laura J van 't Veer.
題名	TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes
雑誌	J Med Genet 2010; 47(6): 421-8
発行年	2010
地域	オランダ(アムステルダム、フローニンゲン)
研究デザイン	断面調査
目的	TP53 病的バリエント保持者の発見をもちらす効果的な基準の探索
スクリーニング方法	Chompret (2009)、古典的基準
対象抽出要件	LFS 関連がんのため TP53 遺伝学的検査が実施された者
対象数	180 家系
対象年齢	11 か月～69 歳、平均 34.2 歳(最初の腫瘍発見時の年齢)
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持割合 13%
アウトカム	TP53 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA シーケンス解析、MLPA、DGGE
結果	Chompret 基準の偽陰性 8%(2/24)、偽陽性 53.2%(83/156)。古典的 LFS 診断基準の偽陰性 67%(16/24)、偽陽性 1.9%(3/156)。
文献番号	PM1124_364

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う不利益(偽陰性、偽陽性)
著者	Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, Han JH, Lowstuter K, Longmate J, Sommer SS, Weitzel JN.
題名	Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations.
雑誌	J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1250-6.
発行年	2009
地域	カナダ(Clinical Molecular Diagnostic Laboratory)
研究デザイン	断面調査
目的	TP53 病的バリエント保持者家系の臨床的特徴の探索
スクリーニング方法	Chompret(2001)、古典的基準
対象抽出要件	Clinical Molecular Diagnostic Laboratory に送付された 525 人の DNA サンプルを解析。そのうち十分な家族歴が把握できた者
対象数	341 人
対象年齢	平均 29.7 歳(最初の腫瘍発見時の年齢)
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持割合 22%
アウトカム	TP53 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA シーケンス解析
結果	Chompret 基準の偽陰性 8%(6/75)、偽陽性 47.4%(126/266)。古典的 LFS 診断基準の偽陰性 60%(45/75)、偽陽性 0.8%(2/266)。
文献番号	PM1124_424

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う不利益(偽陰性、偽陽性)
著者	Andrade RC, Dos Santos AC, de Aguirre Neto JC, Nevado J, Lapunzina P, Vargas FR.
題名	TP53 and CDKN1A mutation analysis in families with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni like syndromes.
雑誌	Fam Cancer. 2017 Apr;16(2):243-248.
発行年	2017
地域	ブラジル (Instituto Nacional de Cancer、他 4 施設)
研究デザイン	断面調査
目的	LFS/LFL の基準を満たす発端者家系で TP53 病的バリエント保持者を発見すること
スクリーニング方法	Chompret(2015)、古典的基準
対象抽出要件	LFS/LFL の基準を満たす発端者家系
対象数	39 家系
対象年齢	
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持割合 21%
アウトカム	TP53 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	Sanger sequencing、MLPA
結果	Chompret 基準の偽陰性 25%(2/8)、偽陽性 35.5%(11/31)。古典的 LFS 診断基準の偽陰性 75%(6/8)、偽陽性 3.2%(1/31)。
文献番号	EB570_531

CQ	CQ3
内容	<i>TP53</i> 遺伝学的検査に伴う不利益(偽陰性、偽陽性)
著者	Bougeard G, Sesboue R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Tinat J, Brugieres L, Chompret A, de Pailletets BB, Stoppa-Lyonnet D, Bonaiti-Pellie C, Frebourg T; French LFS working group.
題名	Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families.
雑誌	J Med Genet. 2008 Aug;45(8):535-8.
発行年	2008
地域	フランス(French LFS network)
研究デザイン	断面調査
目的	LFS 疑い家系における <i>TP53</i> 病的バリエント保持を大規模に調査すること
スクリーニング方法	Chompret (2001)
対象抽出要件	French LFS network からリクルートした者
対象数	474 人
対象年齢	平均 20～30 歳 (最初の腫瘍発見時の年齢)
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 17%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	automated sequencer (PE Applied Biosystems)
結果	Chompret 基準の偽陰性 18.3% (15/82)、偽陽性 31.0% (165/392)。
文献番号	PM1124_453



**CQ4**

CQ	CQ4
目的	サーベイランス評価
著者	Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, Novokmet A, Finlay J, Malkin D.
題名	Biochemical and imaging surveillance in germline <i>TP53</i> mutation carriers with Li-Fraumenisindrome: a prospective observational study.
雑誌	Lancet Oncol. 2011 Jun;12(6):559-67.
発行年	2011
地域	カナダ
研究デザイン	前向きコホート研究(ツーマーム)
スクリーニング方法	全身がんサーベイランスプログラム 小児：腹部超音波検査、尿検査、血液検査、脳 MRI、全身 MRI 成人；マンモグラフィ、乳房触診、脳 MRI、全身 MRI、腹部超音波検査、皮膚科診察、下部内視鏡検査、血液検査
対象抽出要件	リフラメニ症候群の家系
対象数	8 家族のうち 33 名 (サーベイランス参加群 18 名、非参加群 16 名)
対象年齢	平均初回診断年齢 16.6 歳(サーベイランス参加群) 12.9 歳(非参加群)
対象者の特徴	遺伝子検査にて <i>TP53</i> 病的バリエント保持を確認済み
追跡期間	不明
アウトカム	がん発見率
方法	LFS のサーベイランス実施
結果	サーベイランス参加群 18 名中 7 名の無症候性がん 10 件を発見(低悪性神経膠腫 3 件、副腎皮質腫瘍 2 件、脈絡叢腫瘍 2 件) 低悪性神経膠腫 3 件、副腎皮質腫瘍 2 件、脈絡叢腫瘍 2 件
	3 年間の総生存率：サーベイランス参加群 100%、サーベイランス非参加群 21%
コメント	参加者の希望によりサーベイランス参加群あるいは非参加群への振り分けを実施 参加者のうち 1 名は悪性腫瘍の発見後にサーベイランス非参加群から参加群へ移行しており、解析時には両群に重複して含まれている。



CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, Gallinger B, Naumer A, Kohlmann W, Novokmet A, Tabori U, Tijerin M, Greer ML, Finlay JL, Schiffman JD, Malkin D.
題名	Biochemical and imaging surveillance in germline <i>TP53</i> mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study.
雑誌	Lancet Oncol. 2016; 17(9):1295-305.
発行年	2016
地域	カナダ(トロント)、米国
研究デザイン	コホート研究
目的	サーベイランスプログラムの評価
スクリーニング方法	包括的がんサーベイランスプログラム(全身 MRI、脳 MRI、乳房 MRI、マンモグラフィ、腹部超音波および骨盤超音波、大腸内視鏡検査)
対象抽出要件	1) <i>TP53</i> mutation carrier 2) 北米の 3 病院で登録あり
対象数	サーベイランス参加群 40 人 サーベイランス非参加群 49 人(ただし、19 人はクロスオーバー)
対象年齢	最終フォローアップ時年齢(死亡時年齢)サーベイランス参加群 18 歳(10.9-30.0) サーベイランス非参加群 23 歳(10.9-30.0)
対象者の特徴	サーベイランス参加群 40 人 サーベイランス非参加群 49 人(ただし、19 人はクロスオーバー)
追跡期間	中央値 32 か月(12~87)
アウトカム	がん発見率、生存率
方法	LFS のサーベイランス実施、成績把握
結果	1)がん発見率；サーベイランス参加群 32%(19/59) サーベイランス非参加群 87%(43/49) 2)5 年生存率：サーベイランス参加群 88.8(95%CI 78.7-100) サーベイランス非参加群 59.6%(47.2-75.2)
コメント	1)ゴールドスタンダードは規定なし。偽陽性の定義不適切。 2)サーベイランス参加群の年齢が若い。重症度については不明。サーベイランス群に入るかどうかは本人意思。必ずしも、サーベイランス参加群の生存率がたかいとはいえない。 3)良性病変の発見が多い。これが偽陽性に含まれていない。
文献番号	PM1124_79 PM1124_315 更新版

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Mai PL, Khincha PP, Loud JT, DeCastro RM, Bremer RC, Peters JA, Liu CY, Bluemke DA, Malayeri AA, Savage SA
題名	Prevalence of cancer at baseline screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort
雑誌	JAMA Oncol. 2017 Dec 1;3(12):1640-5
発行年	2017
地域	米国(NCI)
研究デザイン	ケースシリーズ
目的	ベースライン検査の報告
スクリーニング方法	全身MRI、脳MRI、診察、超音波、マンモグラフィ、コロノスコピー、血液検査
対象抽出要件	1) TP53 変異あり 2) 3 歳以上 3) がんの既往があっても 6 か月以前に治療が完全に行われている 4) 既往のがんが治癒切除されていれば、手術回復後であること
対象数	LFS 116 人
対象年齢	中央値 37.6 歳(3~68)
対象者の特徴	がん既往は 61.2%(71 人)、診断時年齢の中央値 28 歳(6 か月~61 歳)
がん診断から初回サーベイランスまでの期間	中央値 3.8 年(6 か月~54 年)
アウトカム	がん発見率
方法	ベースライン検査の成績把握
結果	1) がん発見率は 6.9%(8 人)ですべて MRI による。他の方法では発見されなかった。 2) 追加的検査の割合(要精検率)34.5%(40 人)
コメント	偽陽性の定義が不明確。ゴールドスタンダードは規定なし。断面的検査の結果のみであっても、29.6%は高い。
文献番号	PM1124_6

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Bojadzieva J, Amini B, Day SF, Jackson TL, Thomas PS, Willis BJ, Throckmorton WR, Daw NC, Bevers TB, Strong LC.
題名	Whole body magnetic resonance imaging (WB-MRI) and brain MRI baseline surveillance in <i>TP53</i> germline mutation carriers: experience from the Li-Fraumeni Syndrome Education and Early Detection (LEAD) clinic.
雑誌	Fam Cancer. 2018 Apr;17(2):287-294.
発行年	2017
地域	米国(MD Anderson Cancer Center)
研究デザイン	コホート研究(ワンアーム)
目的	サーベイランスプログラムの評価
スクリーニング方法	全身 MRI(53 人)、脳 MRI(35 人)
対象抽出要件	1) T 遺伝子検査により <i>TP53</i> 確認済み 2) がんの既往なし
対象数	21 歳以下 40 人 サーベイランス非参加群 49 人(ただし、19 人はクロスオーバー)
対象年齢	0~20 歳 : 14 人(22%) 21~40 歳 : 26 人(41%) 41~60 歳 : 16 人(26%) 60 歳以上 : 7 人(11%)
対象者の特徴	48 家族うち 63 人
追跡期間	中央値 16 か月(5.5~24.5)
アウトカム	がん発見率
方法	LFS のサーベイランス実施、成績把握
結果	1) がん発見率 13%(がん/肉腫 6 例、再発 1 例) 2) 全身 MRI 偽陰性は胃がん 1 例、甲状腺がん 1 例 軟部肉腫 1 例→30%(3/10)
コメント	1) 偽陽性の定義不明、トロント定義に基づけば偽陽性なしとしている 2) 全身 MRI 良性病変 14 人(22 病変)、がん疑い後異常なし 16 人(22 病変)→偽陽性率 54.8%(23/42) 3) 脳 MRI 良性病変 2 人(3 病変)、がん疑い後異常なし 5 人(5 病変)→偽陽性率 16.7%(5/30) 4) がん発見のみ意義を見出しており、偽陽性、偽陰性という不利益に配慮なし 5) 14 人小児からは甲状腺がん 1 例と、Low grade glioma 4 例発見あり 6) 68%(43 人)にがん既往歴あり
備考	全身 MRI 検査参加率 84%、脳 MRI は 56%
文献番号	PM112_13

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	O'Neill AF, Voss SD, Jagannathan JP, Kamihara J, Nibecker C, Itriago-Araujo E, Masciari S, Parker E, Barreto M, London WB, Garber JE, Diller L.
題名	Screening with whole-body magnetic resonance imaging in pediatric subjects with Li-Fraumeni syndrome: A single institution pilot study.
雑誌	Pediatr Blood Cancer. 2018 Feb;65(2).
発行年	2017
地域	米国(Dana -Farber Institute)
研究デザイン	ケースシリーズ
目的	全身 MRI の精度評価
スクリーニング方法	全身 MRI
対象抽出要件	18 歳未満小児で TP53 mutation carrier 減殺がんなしあるいは治療後 6 か月以上の状態
対象数	19 人
対象年齢	平均 11 歳(1~15 歳)
対象者の特徴	女性 55% がん既往 3 例
追跡期間	3 年(0.5~4 年)
アウトカム	がん発見率
方法	LFS のサーベイランス実施、成績把握
結果	1) がん発見率 5%(ただし、low-grade glioma)
コメント	1) Figure(19 人)と Table(20 人)の対象数にずれあり。 2) パイロットスタディ
文献番号	PM112_63

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Saya S, Killick E, Thomas S, Taylor N, Bancroft EK, Rothwell J, Benafif S, Dias A, Mikropoulos C, Pope J, Chamberlain A, Gunapala R; SIGNIFY Study Steering Committee, Izatt L, Side L, Walker L, Tomkins S, Cook J, Barwell J, Wiles V, Limb L, Eccles D, Leach MO, Shanley S, Gilbert FJ, Hanson H, Gallagher D, Rajashanker B, Whitehouse RW, Koh DM, Sohaib SA, Evans DG, Eeles RA.
題名	Baseline results from the UK SIGNIFY study: a whole-body MRI screening study in <i>TP53</i> mutation carriers and matched controls
雑誌	Fam Cancer. 2017; 16(3):433-40.
発行年	2017
地域	英国
研究デザイン	cross sectional(cases, control の比較)
目的	健常対照者と比較した <i>TP53</i> mutation キャリアの全身単純 MRI による検診結果の比較
スクリーニング方法	全身 MRI
対象抽出要件	症例群:英国内の genetics service からのリクルート 対照群: 年齢(±5 歳)、性をマッチ、がん既往なし、がんの家族歴なし、がん関連の症状なし
対象数	44 人の <i>TP53</i> mutation キャリア(症例群)と 44 人の地域住民(対照群)
対象年齢	年齢中央値 症例群:38 歳(19~58) 対照群 : 38 歳(22~59)
対象者の特徴	女性割合 症例群 61%(27 人) 対照群 61%(27 人) がん既往 症例群 41%(18 人) 対照群 0%
アウトカム	全身単純 MRI 1 回法によるがん発見率
方法	症例群・対照群のがん発見率、検査陽性率に比較
結果	がん発見率は症例群 9.0% 対照群 0%。追加的検査が必要になったのは 36.3%(16 人)、対照群 15.9%(7 人)
コメント	1)偽陽性の定義があいまい。ゴールドスタンダードは規定なし。 2)健常者であっても要精検率は 15%と高いが、 <i>TP53</i> mutation キャリアではさらに倍になる。
備考	健常者と比較したのは、本研究のみ。
文献番号	PM1124_50

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Ballinger ML, Best A, Mai PL, Khincha PP, Loud JT, Peters JA, Achatz MI, Chojniak R, Balieiro da Costa A, Santiago KM, Garber J, O'Neill AF, Eeles RA, Evans DG, Bleiker E, Sonke GS, Ruijs M, Loo C, Schiffman J, Naumer A, Kohlmann W, Strong LC, Bojadzieva J, Malkin D, Rednam SP, Stoffel EM, Koeppe E, Weitzel JN, Slavin TP, Nehoray B, Robson M, Walsh M, Manelli L, Villani A, Thomas DM, Savage SA.
題名	Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis.
雑誌	JAMA Oncol. 2017 Dec 1;3(12):1634-1639.
発行年	2017
地域	規定なし
研究デザイン	メタアナリシス
目的	全身 MRI の精度評価
スクリーニング方法	全身 MRI
対象抽出要件	6 か国 13 施設で行われている全身 MRI によるサーベイランスデータを研究者より収集
対象数	578 人(女性 376 人 男性 202 人)
対象年齢	平均 33.2 歳
対象者の特徴	1) TP56 mutation 2)48.4%はがん既往あり
追跡期間	不明
アウトカム	がん発見率
方法	メタアナリシス(random effect)
結果	1) がん発見率 7%(95%CI:5-9%) 2) 男女差なし(M9% F7%, P=0.40) 3) 男女ともに加齢により発見率は増加する
コメント	1) 偽陽性は新生物の疑いあり、その後の精検などで良性、再発、転移などが見つかったものとしている。本来の偽陽性の定義ではない。この定義では 42.5%としている。 2) 母数は不明で、検査参加率不明。 3) 追跡期間不明
備考	メタアナリシスの詳細は本文中に記載なし。以前、抄録レビュー段階で落としている。
文献番号	PM112_10

CQ	<b>CQ4</b>
目的	サーベイランス評価
著者	Paixão D, Guimarães MD, de Andrade KC, Nóbrega AF, Chojniak R, Achatz MI.
題名	Whole-body magnetic resonance imaging of Li-Fraumeni syndrome patients: observations from a two rounds screening of Brazilian patients.
雑誌	Cancer Imaging. 2018 Aug 14;18(1):27.
発行年	2018
地域	ブラジル
研究デザイン	コホート研究（ワンアーム）
スクリーニング方法	全身MRIを1年以内の間隔で2回実施
対象抽出要件	1) <i>TP53</i> バリエント保持が確認されたLFS患者 2) 過去4か月以内に化学療法及び手術を受けておらず、抽出時に活動性のあるがんを有さない
対象数	23家族から59名（女性35名、男性24名）
対象年齢	年齢中間値38歳（2～71歳）
対象者の特徴	<i>TP53</i> バリエント保持者のうち50名（85%）でR337H変異を保有 27名（45%）にがんの既往あり、うち12名は原発性多発がんの既往
追跡期間	不明
アウトカム	がん発見率
方法	LFSサーベイランス
結果	がん発見率 2.5%（3件）
コメント	初回MRI施行後から1年間以内に2回目のMRIを実施 初回のMRI後7例で陽性、2回目のMRI後4例で陽性の判定。最終的に組織学的検査で初回2例、2回目1例のがんを診断。MRIで陽性となった他8例は追加画像検査で除外。

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Custódio G, Parise GA, Kiesel Filho N, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, Grisa L, Parise IZ, Pianovski MA, Fiori CM, Ledesma JA, Barbosa JR, Figueiredo FR, Sade ER, Ibañez H, Arram SB, Stinghen ST, Mengarelli LR, Figueiredo MM, Carvalho DC, Avilla SG, Woiski TD, Poncio LC, Lima GF, Pontarolo R, Lalli E, Zhou Y, Zambetti GP, Ribeiro RC, Figueiredo BC.
題名	Impact of neonatal screening and surveillance for the <i>TP53</i> R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors.
雑誌	J Clin Oncol. 2013 Jul 10;31(20):2619-26.
発行年	2013
地域	ブラジル
研究デザイン	コホート研究(ツーマーム)
目的	サーベイランスプログラムの評価
スクリーニング方法	腹部超音波+DHAAS
対象抽出要件	<i>TP53</i> R337H 新生児・近親者
対象数	サーベイランス参加群 346 人/サーベイランス非参加群 351 人
対象年齢	0~15 歳
対象者の特徴	<i>TP53</i> R337H キャリア
追跡期間	悪性腫瘍発見例のみ サーベイランス参加群 31-78 か月/サーベイランス非参加群 29-70 か月
アウトカム	がん発見率、発見がんのステージ分布
方法	LFS のサーベイランス実施、成績把握、発見がんの追跡調査
結果	1) がん発見率 サーベイランス参加群 2.0%(7/346) サーベイランス非参加群 2.3%(8/351) 2) サーベイランス参加群の発見がんはステージIのみ、サーベイランス非参加群はステージI(4)ステージII(2)ステージIII(2)、死亡 1 人
コメント	1) 全例の追跡調査行われておらず、悪性腫瘍発見例のみ追跡しているため、各群の死亡率は算出できない 2) がん検出の相対リスク 0.989(95%CI: 0.362-2.699)と両群に差なし 3) ステージシフトが認められ、サーベイランス参加群発見がんのステージ低い
備考	追跡調査の延長なし(Personal comments, Dr. Tsunematsu)
文献番号	T3EB2176_367



CQ	CQ4
目的	サーベイランス
著者	Evans DG, Lennard F, Pointon LJ, Ramus SJ, Gayther SA, Sodha N, Kwan-Lim GE, Leach MO, Warren R, Thompson D, Easton DF, Eeles R; UK Study of MRI Screening for Breast Cancer in Women at High Risk (MARIBS).
題名	Eligibility for magnetic resonance imaging screening in the United Kingdom: effect of strict selection criteria and anonymous DNA testing on breast cancer incidence in the MARIBS Study.
雑誌	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(7):2123-31.
発行年	2009
地域	イギリス
研究デザイン	コホート研究
スクリーニング方法	マンモグラフィ MRI
対象抽出要件	<i>BRCA1</i> または <i>BRCA2</i> 保有者高確率で <i>BRCA1</i> 、 <i>BRCA2</i> または <i>TP53</i> の変異が疑われる例 (3) 乳がんまたは卵巣がんの濃厚な家族歴、あるいはリフラメニ症候群の家族歴(1)～(3)のいずれかを満たし 2 年以内に卵巣がん及び乳がんの既往がない場合
対象数	759 名
対象年齢	25～49 歳
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエーション保持例または 50%の保持高リスク例 21 名、リフラメニ症候群の家族歴 15 名
追跡期間	中間値 7 年
アウトカム	がん発症率
方法	造影 MRI およびマンモグラフィを毎年施行。
結果	検診 2 回目までの期間中(in study)1,869 人年あたり 39 例の乳がん検出。3 回目以降の観察期間 (in follow-up)では 3561 人年中 28 例の乳がん検出。乳がん発症率 22/1,000 (in study)、13/1,000 (follow-up)。
コメント	遺伝性乳がんの高リスク群および匿名の遺伝子検査の実施による対象の選定で乳がんの発症率は上昇するか検討した。
備考	造影 MRI とマンモグラフィによる毎年の乳がん検診の効果を評価した MARIBS 研究 (Leach 2005) から対象者を選定した。

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Nogueira ST, Lima EN, Nóbrega AF, Torres Ido C, Cavicchioli M, Hainaut P, Achatz MI
題名	<sup>18</sup> F-FDG PET-CT for Surveillance of Brazilian Patients with Li-Fraumeni Syndrome
雑誌	Front Oncol 2015; 5:38
発行年	2015
地域	ブラジル
研究デザイン	ケースシリーズ
目的	<sup>18</sup> F-FDG PET-CT によるベースライン調査
スクリーニング方法	<sup>18</sup> F-FDG PET-CT
対象抽出要件	1) <i>TP53</i> germline mutation 2) LFS あるいは LFL の基準を満たす 3) 過去 2 年間にがんの既往なし 4) 18 歳以上
対象数	30 人
対象年齢	平均年齢 43±16.5 歳(19~76)
対象者の特徴	p.R337H、 <i>TP53</i> mutation あるものが 90% 女性 18 人男性 12 人 6 家族よりの抽出
アウトカム	がん発見率
追跡期間	12 か月
方法	ベースライン検査の成績把握
結果	がん発見率 10%(3/30) 要精検率(追加的な検査を必要とした)20%(6/30)
コメント	ゴールドスタンダードは規定なし。
文献番号	PM1124_151

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Masciari S, Van den Abbeele AD, Diller LR, Rastarhuyeva I, Yap J, Schneider K, Digianni L, Li FP, Fraumeni JF Jr, Syngal S, Garber JE.
題名	F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome
雑誌	Jama 2008; 299(11):1315-9
発行年	2008
地域	米国(Dana-Faber Cancer Institute)
研究デザイン	ケースシリーズ
目的	FDG-PET/CTによるベースライン調査
スクリーニング方法	FDG-PET/CT
対象抽出要件	1) <i>TP53</i> mutation carrier 2) がんサバイバーあるいはがんの既往あり 3) 転移がん、5年のがん既往は除外
対象数	15人
対象年齢	不明
対象者の特徴	Dana-Faber Cancer Instituteに登録された60家系
アウトカム	がん発見率
方法	ベースライン検査の成績把握
結果	がん発見率 20%(3/15) 要精検率 33.3%(5/15)
コメント	ゴールドスタンダードは規定なし。
文献番号	PM1124_461

CQ	CQ4
目的	遺伝性乳がんに対するスクリーニング評価
著者	Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, Gilbert FJ, Griebisch I, Hoff RJ, Kessar P, Lakhani SR, Moss SM, Nerurkar A, Padhani AR, Pointon LJ, Thompson D, Warren RM; MARIBS study group.
題名	Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS).
雑誌	Lancet. 2005-27;365(9473):1769-78
発行年	2005
地域	イギリス
研究デザイン	コホート研究
スクリーニング方法	マンモグラフィによる乳がん検診に造影 MRI を併用
対象抽出要件	(1)-(3)いずれかを満たす (1) 本人または一親等内における <i>BRCA1</i> または <i>BRCA2</i> あるいは <i>TP53</i> 病的バリエーションの保持 (2) 乳がんまたは卵巣がん、あるいはその両方の濃厚な家族歴 (3) 典型的リフラメニ症候群の家族歴 乳がんあるいは予後 5 年以内のがんの既往がある場合、遺伝子検査で上記の異常が陰性だった場合は除外
対象数	649 人
対象年齢	35~49 歳
対象者の特徴	<i>BRCA1</i> 陽性 82 名 (13%)、 <i>BRCA2</i> 陽性 38 名 (6%) 既知の <i>TP53</i> 変異陽性のリフラメニ症候群 1 名、リフラメニ症候群の家族歴 4 名
追跡期間	スクリーニング間隔中間値 12 か月 (6~54 か月)
アウトカム	感度、特異度
方法	毎年の乳がん検診受診者に造影 MRI を併用、成績把握
結果	造影 MRI: 感度 77% 特異度 81%、マンモグラフィ: 感度 40% 特異度 93%、両検査併用; 感度 94% 特異度 77%
コメント	リコール率: 造影 MRI 10.7% 人年、マンモグラフィ 3.7% 人年



厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
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

## リー・フラウメニ症候群の診療ガイドライン

2019 年度版

ver. 1.1

2020 年 2 月 25 日 ver. 1.0（パブリックコメント用）

2020 年 3 月 12 日 ver. 1.1



## 目次

要旨	1
はじめに	2
1. 基本的事項	2
1.1. LFS とは	2
1.2. 疫学	2
1.3. 診断	3
1.3.1. 遺伝学的診断と古典的LFS	3
1.3.2. Chompret (シヨンプル) の基準	3
1.3.3. 二次的所見	3
1.4. 臨床像	4
1.4.1. がん浸透率、LFS コア腫瘍	4
1.4.2. TP53病的バリエント遺伝子型と臨床像、および、臨床像に影響を及ぼす因子	5
1.5. 予防・治療	6
1.6. がんサーベイランス	6
1.6.1. がんサーベイランス・プロトコール	6
1.6.2. サーベイランスの有効性・不利益	7
1.6.3. サーベイランスで用いられる各種検査法の精度	8
1.7. 心理学的問題	9
2. LFS 診療ガイドライン	11
CQ1) LFS を疑い TP53 遺伝学的検査 <sup>注</sup> を実施する基準として Chompret 基準は有用か?	11
CQ2) TP53 遺伝学的検査を実施する時期は?	11
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?	12
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?	12
CQ5) がんサーベイランスの対象者は?	13
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?	13
考案	14
政策提言	15
本診療ガイドラインの作成方法	16
臨床的疑問 (クリニカル・クエスチョン, clinical question, CQ) の作成	16
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	16
推奨の作成	16



外部評価.....	16
資金源と班員の利益相反関係.....	16
改定.....	17
研究組織.....	18
ガイドライン作成委員会.....	18
文献レビュー委員会.....	18
ガイドライン作成協力者・合意投票者（一部を除く）.....	18
参考文献.....	20

## 要旨

- ・リー・フラウメニ症候群(Li-Fraumeni syndrome, LFS)は、がん抑制遺伝子である *TP53* の生殖細胞系列病的バリエントを保持する人 (*TP53* 病的バリエント保持者) に発症する、常染色体優性遺伝形式を呈する遺伝性腫瘍である。
- ・一般人口における *TP53* 病的バリエント保持者の頻度については、500-20,000 人に 1 人との報告がある。一方、小児がん患者では 1.6% (中央値、0-6.7%)、成人がん患者では 0.2% との報告がある。
- ・LFS は *TP53* 生殖細胞系列病的バリエントにより診断するが、*TP53* 病的バリエントを保持してなくても古典的 LFS 診断基準に合致する場合も LFS と診断する。LFS を疑ったら早々に *TP53* 遺伝学的検査を行うことが推奨されている。
- ・*TP53* 遺伝学的検査を受ける基準として Chompret の基準が広く用いられている。しかし、本基準に合致しない LFS も多いため、LFS が疑われる場合は本基準にとらわれることなく、*TP53* 遺伝学的検査を行う。
- ・*TP53* 病的バリエント保持者が生涯がんを発症する確率(浸透率)は男性で約 75%、女性でほぼ 100% である。LFS コア腫瘍(乳がん、骨肉腫、軟部肉腫、脳腫瘍、副腎皮質がん)を高頻度に発症するが、血液腫瘍、上皮性がん、神経芽腫などの小児がんなどあらゆる種類のがんを発症する。また約半数が同時/異時性に複数のがんを発症する。
- ・*TP53* 病的バリエントの種類や *TP53* の機能を修飾する因子が臨床像に影響することが示唆されているが、現時点では確実に言及できない。
- ・*TP53* 病的バリエント保持者に対するがん発症予防薬はない。リスク低減乳房切除術などの外科療法は今後の検討課題である。
- ・理論上、放射線への曝露が二次がん発症を誘導する可能性があり、可能な限り放射線を用いた検査や治療を回避することが推奨されている。
- ・LFS のフォローアップ法として、定期的な全身 MRI、脳 MRI、乳房 MRI、腹部超音波検査などからなるがんサーベイランスを、診断後早々に実施することが推奨されている。しかし、その有効性は未確定であり、高偽陽性率、過剰診断、画像検査時の鎮静に伴う有害事象、ネガティブな心理的影響など不利益も多い。
- ・がんサーベイランスによるがん検出率は極めて高い。早期がんとして検出され、低強度の治療が行われていることが多いため、少なくとも治療合併症の軽減、QOL の向上に寄与する可能性がある。
- ・ゲノム医療の普及に伴う LFS の診断は回避できない。LFS の包括的診療体制を構築する必要があり、そのためには、LFS レジストリや遺伝カウンセリング、がんサーベイランスからなるプログラムの実行可能性や有効性を検証する臨床研究を準備する必要がある。

## はじめに

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<sup>1-17</sup>。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え、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。

## 1. 基本的事項

### 1.1. LFSとは

LFSとは、がん抑制遺伝子であるTP53の生殖細胞系列病的バリエーションに起因する、生涯に渡り高率にがんを発症する遺伝性腫瘍である。LFSは1969年にFrederic LiとJoseph Fraumeniにより、横紋筋肉腫を発端者とする4家系に独特なスペクトラムを持つがん種が発症していることが観察されたことに基づいて報告され<sup>18</sup>、1988年に同氏らにより、若年発症のがんを常染色体優性遺伝形式で遺伝している24家系の解析から、古典的LFS診断基準として定義された(表1)<sup>19</sup>。さらに1990年にはDavid Malkinらにより、LFSの原因遺伝子がTP53の生殖細胞系列病的バリエーションであることが示された<sup>20</sup>。

### 1.2. 疫学

一般人におけるTP53生殖細胞系列病的バリエーションを保持する人(以下、TP53病的バリエーション保持者)の頻度は、約5,000人、あるいは、約20,000人に1人との報告がある<sup>21,22</sup>。最近では米国National Cancer Instituteにおいて3つのデータベースから約64,000人を無作為に抽出し調査した結果、131人(0.2%、約500人に1人)がTP53病的バリエーション保持者であったと報告している<sup>23</sup>。本邦では、東北メディカル・メガバンクのデータベース(2KJPN)においてTP53病的バリエーション保持者は0.27%との報告がある<sup>24</sup>。

がん患者におけるTP53病的バリエーション保持者の頻度について、小児がんについては2つの大規模研

表1. 古典的LFS診断基準とChompretの基準

古典的LFS診断基準
(以下の全てを満たす)
・発端者が45才未満で肉腫を発症
・第1度近親者が45才未満でがんを発症
・第1、第2度近親者が45才未満でがんを診断、あるいは、年齢を問わず肉腫を発症

ChompretのTP53スクリーニングの基準
【家族歴】
(以下の全てを満たす)
・発端者が46才未満でLFSコア腫瘍(乳がん、骨軟部肉腫、副腎皮質がん、脳腫瘍)に罹患
・第1度あるいは第2度近親者の少なくとも一人が56才未満でLFSコア腫瘍の既往を有する。
・発端者が乳がんの場合は乳がんを発症した近親者を除外する。
【多重がん】
・発端者が多重がん(両側乳がんを除く)に罹患し、そのうち2種類がLFSコア腫瘍で、46才未満で最初のLFSコア腫瘍を発症
【稀少がん】
・副腎皮質がん、脈絡叢がん、退形成亜型横紋筋肉腫の患者
・家族歴は問わない
【若年乳がん】
・31才以下の乳がん患者

究<sup>25,26</sup>と、4つのがんクリニカルシーケンス研究の報告があり<sup>27-30</sup>、これらからは約2%であることが示唆される。成人がん患者については米国 Memorial Sloan Kettering Cancer Center が行なったがんクリニカルシーケンスでは、1,566人中4人(0.2%)に *TP53* 生殖細胞系列病的バリエントが検出されている<sup>31</sup>。

### 1.3. 診断

#### 1.3.1. 遺伝学的診断と古典的 LFS

LFS の唯一の原因遺伝子は *TP53* であり、*TP53* の生殖細胞系列病的バリエントの検出を持って LFS と診断する<sup>20</sup>。また、*TP53* 病的バリエントを保持していなくとも古典的 LFS 診断基準を満たす人もあり、このような人も LFS と診断される<sup>19</sup>。

#### 1.3.2. Chompret (シヨンプレ) の基準

LFS を疑い *TP53* の遺伝学的検査を受ける基準として Chompret 基準 (表 1) が広く用いられている。これは LFS の原因遺伝子が *TP53* であることが報告されてから、古典的 LFS 診断基準を満たさないが *TP53* 生殖細胞系列病的バリエントが検出されるがん患者が多数いることがわかり、LFS を見逃さないようにするために提唱されるようになった基準である。Chompret 基準は LFS の臨床データに基づいて、家族歴、多重がん、希少がん、若年乳がんの項目からなるが、2001年に提唱されて以降<sup>32</sup>、2009年<sup>33</sup>と2015年<sup>34</sup>に改訂されており、今後も LFS の臨床像の解明とともに適宜改定されていくことになる。

**解説:** Chompret 基準の項目「希少がん」について、副腎皮質がん、および、脈絡叢がん患者における *TP53* 病的バリエント保持率は高いが、胎児型退形成亜型横紋筋肉腫における *TP53* 病的バリエント保持率については再現性が確認されていない。副腎皮質がん患者における *TP53* 病的バリエント保持者の割合は 18 才未満で 50–100% (中央値 75%)、18 才以上で 4–33% (中央値 13%) であり<sup>21,25,26,35-41</sup>、年齢によらず副腎皮質がんは LFS を疑う腫瘍と言える。脈絡叢がん患者における *TP53* 病的バリエント保持者の割合は 25–100% (中央値 45%) で、全患者が 18 才未満であった<sup>21,25,42-45</sup>。胎児型退形成亜型横紋筋肉腫は 15 例中 11 例 (73%) が *TP53* 病的バリエント保持者であったが<sup>46</sup>、報告が 1 件のみであり今後の検討課題である。

Chompret 基準の項目「若年乳がん」について、一般の乳がん患者、閉経前発症の乳がん患者、および、乳がんの家族歴がある乳がん患者の *TP53* 病的バリエント保持率は、それぞれ、0–1.0%<sup>47-52</sup>、0–3.8%<sup>50,53-57</sup>、1.0–2.9%<sup>58,59</sup> で、後二者で有意に高い。一方、31 才未満、31–40 才、41–50 才、および、51 才以上の乳がん患者の *TP53* 保持率は、それぞれ、0–3.8%、0–2.6%、0–0.8%、0–0.2% で、前 2 者に有意差は認められない。以上から閉経前発症、あるいは、乳がんの家族歴がある乳がん患者の場合、一般の乳がん患者と比較して *TP53* 保持率は高いが、年齢を下げて 31 才をカットオフ値とする証拠は明白ではない。

#### 1.3.3. 二次的所見

ゲノム医療の普及により、遺伝子パネル検査の二次的所見として *TP53* 生殖細胞系列病的バリエントが検出される場合があるが、体細胞系列のみの解析で *TP53* の病的バリエントが検出されたときに、そうした病的バリエントの多くは後天的な変化で生殖細胞系列には存在しないが、一部、生殖細胞系列にも存在することがあり、生殖細胞系列での検査を追加することが望ましい場合がある。生殖

細胞系列にも体細胞系列の解析で見つかったものと同じ病的バリエーションがみつかる可能性がどの程度あるか、本人の病的や家族歴から慎重に判断した上で、必要に応じて生殖細胞系列の解析を行って確認する。

がん遺伝子パネル検査の二次的所見の解釈については「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言-その1：癌遺伝子パネル検査を中心に（改訂第2版）」AMED ゲノム創薬推進研究事業（研究代表者：小杉真司、<https://www.amed.go.jp/content/000056785.pdf>）を参照されたい。

## 1.4. 臨床像

### 1.4.1. がん浸透率、LFS コア腫瘍

*TP53*病的バリエーション保持者が生涯がんを発症する確率（浸透率）は著明に高く、男性で約75%、女性でほぼ100%であることが知られている<sup>34,60</sup>。がんの若年発症や、一人のLFS患者が同時に、あるいは、何度も異なるがん種のがんを発症する多重がんもまたLFSの特徴の一つである。乳がん、骨肉腫、軟部肉腫、脳腫瘍、副腎皮質がんをLFS コアがんと呼び、LFSではこれらのがんを高率に発症することが知られている。乳がんは上述のように閉経前の発症も多く、軟部肉腫は小児では横紋筋肉腫、成人では平滑筋肉腫が多い。脳腫瘍は乳児期から小児期早期に発症する脈絡叢がんの他、髄芽腫、神経膠腫が多い。一方、LFSでは胃がん・大腸がんなどの上皮性癌、白血病・リンパ腫などの血液悪性腫瘍、神経芽腫などの小児がんなど、あらゆる種類のがんを発症することが報告されている。

Chompret 基準にもあるが、副腎皮質がん、脈絡叢がん、退形成亜型横紋筋肉腫は高率に *TP53*病的バリエーションを保持する。最近ではSHH (sonic hedgehog)型髄芽腫や低二倍体急性リンパ性白血病もまたLFSである可能性が高いことが示唆されている。

**解説：**がん浸透率：*TP53*病的バリエーション保持者のがん浸透率は、平均経過観察期間約28年で、73.8%であった<sup>60</sup>。一般集団との比較では、SIR=41.1 (95%CI: 29.9-55.0)<sup>61</sup>、RR=4.0 (95%CI: 3.3-4.8)<sup>62</sup>と *TP53*病的バリエーション保持者でがん発症のリスクが有意に高い。同一家系内においても *TP53*病的バリエーション保持者のがん発症のリスクは高く、女性、男性のRRはそれぞれ、43.8 (95%CI: 18.5-103.5)、18.5 (95%CI: 8.3-41.3)<sup>63</sup>、多変量解析でもORはそれぞれ、1,075 (95%CI: 358-3,299)、151 (95%CI: 60-380)<sup>64</sup>であった。

*TP53*病的バリエーション保持者におけるLFS コア腫瘍の浸透率、一般集団との比較を表2に示す。骨軟部肉腫を統一して解析した場合、一般集団と比較してOR=1.69 (95%CI: 1.01-2.80)<sup>65</sup>、家系内でもHR=15.7 ( $P < 0.0001$ )<sup>66</sup>と *TP53*病的バリエーション保持者では骨軟部肉腫の浸透率が有意に高かった。また、ブラジル南東部には *TP53* p.R337H を保持するLFSが集積しているが、この地域における副腎

表2. LFSのがん浸透率、一般人との比較

	浸透率(%)	一般人との比較	
		SIR (95%CI)	RR (95%CI)
全がん	73.8	41.1 (29.9-55.0)	4.0 (3.3-4.8)
コアがん			
乳がん	25.0-59.6	105.1 (55.9-179.8)	6.4 (4.3-9.3)
骨肉腫	6.3-15.5	289.0 (93.1-674.4)	107 (49-203)
軟部肉腫	14.3-26.7	302.8 (130.4-596.8)	61 (33-102)
脳腫瘍	5.4-13.0	45.0 (9.0-131.5)	35 (19-60)
副腎皮質がん	1.7-13.0		2047(455-9212)*

\* *TP53* p.R337Hが対象、SIR standardized incidence ratio, 標準化罹患比, RR relative risk, 相対危険度

皮膚がんの発症リスクは、一般集団と比較して、RR = 2047 (95%CI: 455-9212)との報告がある<sup>67</sup>。また、副腎皮質がんの発症予測精度については、感度 84.6% (95%CI: 54.6-98.1)、特異度 99.7% (95%CI: 99.7-99.8%)と報告されている。

LFS コアがん以外の腫瘍については、消化管がん、泌尿生殖器がん、血液腫瘍、肺がん、皮膚悪性腫瘍など *TP53* 病的バリエント保持者が発症するがん種は多彩であるが、一般集団と比較してそれぞれのがん浸透率が高いという証拠は限られている<sup>34,60-62,68</sup>。

**解説：**がん発症年齢：フランスの LFS の 214 家系における *TP53* 病的バリエント保持者 415 人の解析では、0 才児のがん浸透率が 4%、5 才、18 才までの浸透率はそれぞれ 22%、41%であった<sup>34</sup>。また米国 National Cancer Institute による LFS の 107 家系 *TP53* 病的バリエント保持者 286 人の解析では、50%ががん累積発症年齢は男性で 46 才、女性で 31 才であった。米国 MD Anderson Cancer Center (MDACC) による 10 家系 *TP53* 病的バリエント保持者 145 人の解析においても、発端者・両親・祖母を相対リスクが最大になるように若年・高齢者に分割した場合、若年 *TP53* 病的バリエント保持者のがん発症リスクは一般集団と比較して、男性で 133 倍、女性で 165 倍のリスク増があった (高齢 *TP53* 病的バリエント保持者では男性 15 倍、女性 26 倍)<sup>66</sup>。

#### 1.4.2. *TP53* 病的バリエント遺伝子型と臨床像、および、臨床像に影響を及ぼす因子

これまでに 250 種類以上の *TP53* 生殖細胞系列病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic variant) が報告されているが、*TP53* 遺伝子のバリエントには、ミスセンス・バリエントが多く、病的意義の解釈が必ずしも容易ではないことが少なくない。したがって、病的意義の解釈は専門家により慎重に行われる必要がある。また、医療者や施設によって病的意義の解釈が異ならないように、米国 ACMG などの病的意義の解釈の標準化指針ののっとり解釈を行っている検査機関を利用し、また *TP53* 遺伝子の病的バリエントの解釈に詳しい専門家のコンサルテーションも利用することが望ましい。

*TP53* 病的バリエントの約 7 割はミスセンスバリエントである<sup>35,69</sup>。スプライシングの異常、遺伝子内欠失、フレームシフト、ナンセンスバリエント、インフレーム挿入・欠失、イントロン欠失も報告されている<sup>35</sup>。*TP53* 病的バリエントには 6 つのホットスポット (p.R175H, p.G245S, p.R248Q, p.R248W, p.R273H, および p.R282W) があり、LFS 家系の約 2 割がいずれかのホットスポットの生殖細胞系列病的バリエントを保持する<sup>35</sup>。生殖細胞系列病的バリエントの種類は、*TP53* 病的バリエント非保持者に発症するがんの体細胞系列病的バリエントのそれと似通っているが、同一部位の異常であっても発症する、あるいは、発症したがん種は大きく異なる<sup>70</sup>。*TP53* の DNA 結合部位のミスセンスバリエント保持者が比較的悪性度の高いがん種に、DNA 非結合部位のミスセンスバリエント保持者が低悪性度のがん種に罹患する傾向にあるが<sup>34,71</sup>、現時点では遺伝子型から臨床像を予測することはできない。一方、*TP53* の機能を修飾する因子ががん種、がんの発症年齢に影響を及ぼす可能性が示唆されている。

**解説：***TP53* DNA 結合部位のミスセンスバリエント保持者が横紋筋肉腫、骨肉腫を高頻度に発症すること<sup>65</sup>、*TP53* codon 337 または 344 などの 4 量体形成ドメイン上に変化がある場合に平滑筋肉腫を高頻度に発症すること<sup>65</sup>などで有意差が認められているが、再現性は確認されていない。一方、ブラジル南東部に集積が見られる *TP53* p.R337H の保持者には副腎皮質がんが多いことが報告されている。がん発症年齢については、ミスセンスバリエント、特に DNA 結合部位におけるミスセンスバリエント保持者のがん発症早期化が見られるが、やはり再現性は確認されていない<sup>34</sup>。

p53 の分解を調節する *MDM2* の SNP (single nucleotide polymorphism, rs2279744, SNP309) が、軟部肉腫、乳がんの若年発症や、多重がん発症に関与していることについては複数の報告がある<sup>72</sup>。また、

TP53病的バリエーション保持者において TP53 codon 72 が Arg アリルを有する場合に、同部位が Pro をホモで有する場合に比べて有意にがん発症年齢が低く、特に MDM2SNP309 G アリルと TP53 codon 72 Arg アリルを有する場合は MDM2SNP309 T をホモで有しかつ TP53 codon 72 Pro がホモである場合よりも明らかに発症年齢が低いとする報告がある<sup>73</sup>。一方、TP53 intron 3 の polymorphism (PIN3)ががん若年発症を惹起すること<sup>74,75</sup>、がん発症者のテロメア長は短く、また、TP53病的バリエーション保持者のテロメア短縮速度が速いこと<sup>76</sup>、miR-34A の高メチル化が生存率を低下させることなどの報告<sup>77-79</sup>があるが、再現性は確認されていない。TP53の機能を修飾する因子がLFSの臨床像と関連していることが示唆されており、多遺伝子解析など基礎医学的研究が必要である。

## 1.5. 予防・治療

TP53病的バリエーション保持者に対するがん発症予防薬としてメトホルミンなどの化学予防の臨床研究が進められているが、有効性が確認された薬剤はない。したがって、禁酒、禁煙、紫外線・放射線・発がん性物質への曝露からの回避など、通常のがん発症予防策のもと、乳房などLFS標的臓器のリスク低減外科療法やがんサーベイランスによるがん早期発見・早期治療が主体となる。一方、発症したがんに対する治療は、TP53やTP53 pathwayを標的とした分子標的薬などの臨床研究が進行中であるが、現時点で有効性は証明されていない。Bリンパ芽球性急性リンパ性白血病においてTP53の生殖細胞系列病的バリエーションが予後不良因子になるとの報告はあるが<sup>80</sup>、LFSに発症するがんが治療抵抗性を示すといった明らかな証拠は乏しく、各々のがんに対する標準的治療を優先する。二次がんの発生を回避するため、可能な限り放射線被ばく・照射やアルキル化剤を避けることが推奨されているが、横紋筋肉腫など治療上不可欠と判断される場合はこれらを使用する<sup>6</sup>。また、LFSの特徴の一つが多重がんであり、病期が低い段階に外科療法のみで治療することが、度重なる治療後遺症を避けることにつながる。この意味でもがんサーベイランスによるがん早期発見が重要となる。

## 1.6. がんサーベイランス

### 1.6.1. がんサーベイランス・プロトコール

TP53病的バリエーション保持者に対するがんサーベイランスは、カナダ、米国で実施された「トロント・プロトコール」に始まる<sup>81,82</sup>。LFSに発症するがん種が多彩かつ全身を侵すことから、全身

表3. LFSの推奨サーベイランス

小児（出生時から18才）
<p>【全身評価】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・完全な身体診察 3～4か月毎 血圧、成長曲線（特に急速な身長体重の増加に留意）、クッシング様顔貌、男性化（恥毛、腋下の湿気、成人の体臭、男性型脱毛、陰核肥大、陰茎成長）と神経学的評価</li> <li>・かかりつけ医との連携</li> </ul> <p>【副腎皮質がん】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腹部骨盤エコー 3～4か月毎</li> <li>・エコーが不可の場合は血液検査<sup>a,b</sup> 3～4か月毎 総テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステジオン</li> </ul> <p>【脳腫瘍】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・脳MRI 毎年 最初は造影MRI、以後、前のMRIで正常か、新たな異常を認めない場合は造影は不要</li> </ul> <p>【骨軟部腫瘍】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・全身MRI<sup>c</sup> 毎年</li> </ul>
成人
<p>【全身評価】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・完全な身体診察 6か月毎</li> <li>・いかなる医学的事象に対しても、かかりつけ医とともに迅速に評価</li> </ul> <p>【乳がん】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・乳房に留意: 18才から</li> <li>・乳房診察 年2回: 20才から</li> <li>・乳房MRI<sup>d</sup> 毎年: 20～75才</li> <li>・リスク低減乳房切除を考慮</li> </ul> <p>【脳腫瘍】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・脳MRI<sup>e</sup> 毎年 最初は造影MRI、以後、前のMRIで正常の場合は造影は不要</li> </ul> <p>【骨軟部腫瘍】 18才から</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・全身MRI<sup>d</sup> 毎年</li> <li>・腹部骨盤エコー 12か月毎</li> </ul> <p>【消化管がん】 25才から</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・上部及び下部消化管内視鏡 2～5年毎</li> </ul> <p>【悪性黒色腫】 18才から</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚科的診察 毎年</li> </ul>

a 常に1日の同じ時間に採血し、同じラボで検査する。b 副腎皮質がん発見のための生化学的検査の有用性は定まっていない。c 全身MRIは頭部から足先まで、四肢を含める。d 乳房MRIと腹部骨盤エコーは、全身MRIと交互に行う（少なくとも6か月に1回検査）。

MRI を中心に脳 MRI、乳房 MRI（成人女性のみ）、超音波検査、内視鏡検査（成人のみ）などを密なスケジュールで行っている。トロント・プロトコルの成果は 2011 年と 2016 年に報告され、サーベイランスにより *TP53* 病的バリエント保持者の生存率が改善するとの示唆は、生涯にわたって高確率にがんを発症する *TP53* 病的バリエント保持者に大きな希望を与えた。その後各国でがんサーベイランス・プログラムが開始されることとなり、現在、6 カ国で 12 のがんサーベイランスプログラムが進行中であり<sup>83</sup>、米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインにおいても、同様のがんサーベイランスを行うことが記載されている (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Ver 1. 2020 – December 4, 2019 (NCCN のサイトからダウンロード可能)。LFS はがん浸透率が高く、また多重がんを呈することも多いため、サーベイランスによるがん検出率は高く、また、観察期間に比例して増加する。

2016 年、AACR の分科会 Childhood Cancer Predisposition Workshop では、世界各国、多職種のエキスパートたちが一同に会し、小児期に発症する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た。これらは 17 件の論文として 2017 年に Clinical Cancer Research 誌に掲載された。LFS もこれに含まれており<sup>6</sup>、推奨がんサーベイランス法はトロント・プロトコルを基本骨格として策定されており、今後のサーベイランス・プロトコルの雛形となる (表 3)。

### 1.6.2. サーベイランスの有効性・不利益

サーベイランスの有効性を示す絶対的指標は「がん死亡率の低下」、「進行がん罹患率の低下」、相対的指標は「感度と特異度」であるが、これまでにこれらの有効性を証明するには至っていない。一方、不利益として偽陽性、過剰診断、検査時鎮静に伴う有害事象、心理的影響があげられる。

**解説：**サーベイランスの有効性について、最も観察期間が長いトロント・プロトコルでは、対象者である *TP53* 病的バリエント保持者をサーベイランス群 40 人と非サーベイランス群 49 人に分けて観察されている<sup>82</sup>。報告では非サーベイランス群からサーベイランス群への移行が許容されているが、intention to treat analysis によると、がん検出率はサーベイランス群で著明に低率と算出される (17.5% vs 87.8%、相対リスク 0.30, 95%CI: 0.17-0.56)。このため、サーベイランス群のがん死亡の相対リスクが 0.11 (95%CI: 0.03-0.45) となっており、サーベイランスの有効性を支持するには至っていない。

英国では遺伝性乳がんについては *BRCA1/2*、*TP53* 病的バリエント保持者などハイリスク者を対象に、乳がんサーベイランスを行なっている<sup>84</sup>。本法は有効性の代替指標である感度と特異度を短期的に評価したのちに、国家プログラムとして行われている。標的臓器と対象年齢、性別（女性のみ）を限定することにより不利益を出来るだけ抑えたサーベイランス法として確立されつつある。

**解説：**以下にサーベイランスの不利益について記載する。

**偽陽性：**正確な数値の算出は困難であったが、代替指標である陽性率は、全身 MRI において概ね 20-30% である (表 4)<sup>82,85-89</sup>。後述の全身 MRI メタアナリシス研究では陽性者の 78.7% が異常なし、あるいは、良性腫瘍であった<sup>83</sup>。サーベイランス法として MRI、超音波検査など複数の検査を行っている 4 研究<sup>81,82,85-87</sup> をまとめると、全身 MRI で全体の 59.4%、これに脳 MRI、乳房 MRI、腹部超音波を加えることにより約 90% のがんの検出が可能となるが、検査項目と比例して偽陽性者も増加する。

**過剰診断：**上述の 4 研究の解析から、検出されたがんのうち、低悪性度病変の占める割合は 40.6% であり、小児で高い。小児の場合低悪性度であっても治療は高悪性度に準じる場合があり、一概に過剰診断とは断定できないが、成人の場合には甲状腺がんや非浸潤性乳管がんなどが検出される。サーベイランスにより過剰診断例が増加するものと予測される。



検査時鎮静に伴う有害事象：呼吸器・循環器系の有害事象が予測されるが、TP53病的バリエント保持者を対象とした研究報告はなく、今後の検討課題である。

心理的影響：1.7 に記載

### 1.6.3. サーベイランスで用いられる各種検査法の精度

LFS はがん浸透率が高く、多重がんを呈することも多いため、各種検査法によるがん検出率は高い。概ね初回検査におけるがん検出率が高く、2回目以降も初回検査よりは減少するが一定の高さのがん検出率を維持するものと予測される。一方、偽陽性率も高いが、それまでの画像との比較、画像診断医の慣れにより、検査回数を重ねるごとに減少していくものと予測される。

**解説：**TP53やBRCA1/2病的バリエント保持者など乳がん高リスクの人を対象として乳がんサーベイランスを実施したオランダの多施設研究（MRISC, Dutch MRI Screening）<sup>90</sup>では、初回と2回目の乳房MRI のがん検出率はそれぞれ9.6%、12.1%と高く、3回目以降も6.7%、3.4%、4.1%と高率を維持している。一方、偽陽性率の代替指標である陽性率（要精査率）は、初回から3回目までの12%前後であったが、4回目以降は9.3%、6.9%と漸減している。LFS に対するがんサーベイランスにおいても同様の傾向を呈することが示唆され、一定のがん検出率を維持しつつ、サーベイランスの不利益の一つである偽陽性は検査回数を重ねるに従い減少していくことが予測される。以下に各種検査法の精度について記載する。

全身MRI：撮像時間を短縮した全身MRI が行われている。画像解像度は低いが、他の検査法と比較してがん検出率が高い。初回全身MRI 検査に限定するとがん検出率は3.6-13.6%であった<sup>82,85-89</sup>。一方全身MRI は多くの良性病変を検出する。英国SIGNIFY 研究では、TP53病的バリエント保持者の対照として健常者をおいているが、初回全身MRI 検査においてこの健常者44人中7人（15.9%）に良性病変が検出されている<sup>89</sup>。全身MRI の感度・特異度について、SIGNIFY 研究と米国MDACC の研究<sup>85</sup>から、特異度の判定は困難であったが、感度は約70%と算出された。

全身MRI については12研究の初回全身MRI の結果を収集しメタアナリシスを行った報告がある<sup>83</sup>。TP53病的バリエント保持者573人のうち、173人が要精査（陽性率29.9%）と判定され、34人から35の限局性の新たながんが検出され（がん検出率5.9%、陽性的中率19.7%）、全て治癒的治療がなされている。偽陽性者の内訳は、異常なし119人（68.8%）、良性腫瘍19人（9.8%）、既発症がんの再発・転移7人（4.0%）であった。偽陰性者についての記載がなく、感度・特異度は算出されていない。な

表4. 海外のサーベイランスの陽性率とがん検出率

	Toronto	NCI	MDACC	DFCI	SIGNIFY	Brazil	Meta-analysis
N	59	116	53/35	20	44	59	578
検査項目	WB-MRIを含む 複数検査	WB-MRIを含む 複数検査	WB-MRI/ BrainMRI	WB-MRIと 臨床検査	WB-MRI	WB-MRI	WM-MRI
追跡期間	中央値32月 (12-87月)	中央値3.8年 (6月-54年)	中央値16月 (5.5-24.5月)	中央値3年 (1月-4年)	不明	最大55月	-
陽性率							
WB-MRI	不明	初回27.5%	初回58.5%	累積37.8%	初回36.4%	初回: 11.8% 2回目: 6.7%	初回29.9%
その他	不明	不明	初回Brain MRI: 28.6%	臨床検査: 0%	-	-	-
がん検出率							
	累積13.6%	初回4.3%	初回WB-MRI: 15.1% 初回Brain MRI: 8.6%	累積2.2%	初回9.1%	初回: 3.4% 2回目: 1.7%	初回6.7%

NCI National Cancer Institute, MDA MD Anderson Cancer Center, DFCI Dana-Faber Cancer Institute, WB Whole body

お、陽性率は高いが、上述のように前回画像との比較により、また、放射線診断医の「慣れ」により、サーベイランスの回数を重ねるごとに低下していくものと予測される<sup>90</sup>。

脳MRI：脳腫瘍の検出は全身MRIでは代用できないとされている。3研究の報告があるが<sup>82,85,86</sup>、1件はトロント・プロトコールで脳MRIによる累積がん検出率は13.6%（観察期間中央値32ヶ月、12-87ヶ月）であった。初回脳MRIに限定すると、陽性率は4.3%（5/116人）、22.9%（10/35人）、がん検出率は1.7%（2/116人）、8.6%（3/35人）であった。MDACCの報告からは、感度約60%、特異度約80%と算出された。

乳房MRI：3研究の報告があり、このうちトロント・プロトコールでは乳がんは検出されていない（観察期間中央値32ヶ月、12-87ヶ月）<sup>82</sup>。米国National Cancer Institute (NCI)からの報告では、初回乳房MRIのがん検出率は9.1%（2/22人）であった<sup>86</sup>。英国ではBRCA1/2保持者やTP53病的バリエーション保持者など乳がんハイリスク者を対象とした乳がんサーベイランス（MARIBS study）が行われており、初回乳房MRIのがん検出率は5.6%、累積がん検出率は11.1%（観察期間52-120ヶ月）であった<sup>84</sup>。陽性率は特定できなかったが、良性病変も検出されている。感度・特異度の報告もなく、今後の研究課題である。

腹部超音波検査：TP53病的バリエーション保持者の頻度が高いブラジル南東部において、約18万人の新生児およびその近親者に対してTP53遺伝学的検査が行われ、TP53病的バリエーション保持者をサーベイランス群346人、非サーベイランス群391人に分け、前者には定期的に腹部超音波検査が行われている<sup>67</sup>。サーベイランス群から7人、非サーベイランス群から8人の副腎皮質がんが検出され、相対リスクは0.989（95%CI:0.362-2.699）で有意差はなかった。サーベイランスの先取り効果のため、サーベイランス群で発見された副腎皮質がん全例がstage Iで、外科的摘出術のみで治療が可能であった。一方、非サーベイランス群では進行がん例が多く、外科的治療に加え化学療法を要し、死亡例が1例あった。サーベイランス群では神経芽腫などの腫瘍も検出されており、長期追跡により腹部進行がんの発症率や死亡率の低下が期待できるかも知れない。

PET/CT：TP53病的バリエーション保持者に対する放射線照射は二次がんを誘発する可能性が否定できないため推奨されていないが、2件の報告がある<sup>91,92</sup>。陽性率はそれぞれ20.0%（6/30人）、33.3%（5/15人）、がん検出率は10%（3/30人）、20%（3/15人）であった。

## 1.7. 心理学的問題

LFSを疑う状況における話し合い、TP53遺伝学的検査、LFSと診断がついた後の治療や予防のためのサーベイランスなどをめぐって、患者・家族には様々な思いや気持ちが生じる。遺伝学的検査結果が陰性であることやサーベイランスで問題がないことを期待する気持ちもあれば、悪い結果が出たらという不安もある。悪いことでもはっきりさせたい、状況を知って予防に役立てたい、家族の役に立ちたいといった前向きな気持ちもあれば、絶望や恐怖、血縁者と話すことの心理的負担、その他様々な気持ちが語られることが多い。また、こうした心理的な状況は、その人が既にがんを発症しているか否か、自身や家族のがんの種類や治療状況、がんの診断がついたばかりなのか長年闘病しているのかといったことによっても異なるし、年齢や性別、その人の性格、あるいは検査を受けるのが自身なのか子どもなのかといったことによっても異なっている。さらには、こうした思いや気持ちを修飾する因子として、医学的状況に加えて、費用負担、生命保険の加入に影響するかもしれない懸念、経済的な状況、学校や仕事の状況、結婚や育児、家族との同居などの状況もからんでくる。

個人個人の複雑に絡み合った思いや気持ちを他人が理解することは容易ではないが、医療者が適宜機

会をもうけてこうした人々の様々な思いや気持ちを傾聴し、共感的理解を示すことは、心理支援上有意義である。健康上重大な状況に直面した人々が不安、心配、悲嘆、怒り、絶望、苦悩などを抱くのは自然なことだと理解し、否定せずに認めることが重要である。多くの人は、時間の経過とともに自ら事実に向き合い気持ちを整理していく力をもっているが、状況に心理的に適応するには時間がかかるため、医療者は、人々の不安や心痛の軽減や解消を早急に目指すのではなく、人々の心理的適応過程を理解し、人々の気持ちを否定せずに聴き、落ち着いて見守ることが肝要である。

また、LFS に関連した正確で、最新、十分な情報をわかりやすく何度でも被検者やその家族に伝え、人々の疑問に丁寧に答えていくことは、心理的な落ち着きにつながり、大きな支援になる。

## 2. LFS 診療ガイドライン

### CQ1) LFS を疑い TP53 遺伝学的検査<sup>2)</sup>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 病的バリエーション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われる必要はない。(合意率 96%, 22/23)。

**解説:** 最新の Chompret 基準 (2015 年度版) についての報告は 1 件あり<sup>93)</sup>、感度 (TP53 病的バリエーション保持者を見逃さない確率) は 75% であった。特異度 (TP53 病的バリエーション保持者ではないことを正しく診断する確率) は 64.5% と高くはないが、LFS の診断に際しては TP53 病的バリエーション保持者を見逃さないことが重要であり、この意味では Chompret 基準は TP53 病的バリエーション保持者を拾い上げる基準として有用であると言える。

一方、Chompret 基準を満たさない TP53 病的バリエーション保持者も少なくはない (偽陰性率 25%)。小児がん患者では、近親者もまた若年のためがん未発症であるなど、家族歴が不明瞭である場合も想定される。de novo の LFS も 25% ほどいることが報告されている。従って若年発症がんの既往・家族歴、あるいは、多重がんなどから LFS を疑った際には、TP53 遺伝学的検査を実施する。なお、古典的 LFS 基準の特異度は 91.0-98.1% と高いが、感度は約 25.0-40.0% と低い<sup>21,62,93)</sup>。

注: TP53 遺伝学的検査は保険適用にないが、検査会社で自費診療で実施することができる。

### 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)。

**解説:** TP53 遺伝学的検査をいつ実施すべきかについて、AACR では LFS を疑ったら速やかに実施することを推奨しているが<sup>6)</sup>、検査を行うにあたり、遺伝カウンセリングを行い、LFS と診断する (される) ことにより、その影響が近親者にも及ぶこと、遺伝学的検査やその後のがんサーベイランスは保険適用にないことなど、様々な ELSI

表5. 倫理的・法的・心理的課題

遺伝情報の性質に由来する問題
<ul style="list-style-type: none"> <li>ゲノム研究と人権保護: 個人の遺伝的特質を許可なく調べることは基本的人権に反する。</li> <li>発病前の遺伝情報: 知る権利と知らないでいる権利</li> <li>遺伝情報へのアクセス権: プライバシー権と守秘義務</li> <li>血縁者との遺伝情報の共有:               <ol style="list-style-type: none"> <li>血縁者への検査の強要 (coercion) を避け自律性を尊重すること</li> <li>検査陽性者の不安に加えて陰性者の survivor's guilt に配慮すること</li> <li>血縁者に遺伝することを警告 (warning of risk to others) する 必要性と遺伝情報をクライアントに許可なく開示する要件 (守秘義務解除要件)</li> </ol> </li> <li>子どもに遺伝することに由来する倫理問題:               <ol style="list-style-type: none"> <li>reproductive decision making</li> <li>パートナーへの開示</li> <li>出生前診断, 着床前診断の技術的・倫理的問題</li> </ol> </li> </ul>
子どもや同意能力がない者への検査
<ul style="list-style-type: none"> <li>早期診断の必要性の判断: 小児期の発病, 意義が確立している検査</li> <li>子ども本人への説明の必要性和子どもへの支援</li> <li>保護者としての責任を持たせることと家族全体への支援</li> <li>代議で行われた子どもの検査結果には, 同意可能な年齢になれば子ども自身がアクセスする権利があることの明示</li> </ul>
遺伝病へ偏見・差別
<ul style="list-style-type: none"> <li>社会的差別: 結婚, 就職</li> <li>自己イメージの低下, 親の過保護 (fragile child syndrome) によるスポイル</li> </ul>
DNA, 遺伝情報の保存と利用
<ul style="list-style-type: none"> <li>病歴, 家系の登録, 遺伝子バンクの追跡調査のあり方と共同利用のあり方</li> <li>第三者のアクセスとデータの保護</li> <li>材料の ownership と他の研究利用のあり方</li> <li>検査の結果と自然史の記録の蓄積</li> </ul>
検査の有効性と安全性の倫理
<ul style="list-style-type: none"> <li>検査の精度・特異度</li> <li>検査結果, 特にバリエーションの標準的記載<sup>5)</sup></li> <li>検査結果に対応した予防, 治療とサーベイランスの有効性の限界</li> <li>検査・治療・サーベイランスの費用の負担</li> <li>発症リスクアセスメントの不確実性と複雑性による心理的不安</li> <li>検査結果の漏洩による差別: 雇用, 保険加入</li> </ul>
健康政策提言へ向けて
<ul style="list-style-type: none"> <li>遺伝子関連検査を実施する検査施設の質保証制度の検討</li> <li>がんの二次予防のリスク分け: 遺伝的ハイリスク者のがん検診を一般集団と分けて実施することによる検診費用の削減効果の研究</li> <li>遺伝的ハイリスク者の一次予防研究: 生活習慣改善の指導, 化学予防による一次予防の臨床試験</li> <li>長期にわたる心理・社会的な調査が及ぼす諸問題</li> <li>将来的な住民レベルの全ゲノム検査の方向性と倫理的課題の検討</li> </ul>

(表5)があることを被検者に説明することが必須である。また、*TP53*生殖細胞系列バリエーションにはミスセンスバリエーションが多く、病的意義の解釈が困難な場合があることを合わせて説明する。LFSでは放射線療法やアルキル化剤などDNAを損傷しうる治療により、二次がん発症のリスクが高くなることが示唆されている。このため、がん患者などにおいて、LFSが疑われた場合に*TP53*生殖細胞系列病的バリエーション保持の有無を確認する意義は大きいと考えられている<sup>6</sup>。LFSでは乳児期に副腎皮質がんや脈絡叢がんの発症のピークがある<sup>35,94</sup>。特に脳腫瘍である後者は診断の遅れにより重大な後遺症をもたらす。従って、*TP53*病的バリエーション保持者あるいはその配偶者が出産する場合は、出生後速やかに遺伝学的検査を実施し、LFSであることを知ることが、これら乳児期に発症するがんへの対策につながりうる。

### CQ3) *TP53*病的バリエーション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*病的バリエーション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)。

**解説：***TP53*はDNA損傷をもたらす細胞ストレスなどに反応して誘導される。*TP53*は「ゲノムの守護神」と呼ばれ、DNA修復、細胞分化・増殖の停止、細胞の老化、細胞死などを誘導する経路の中心に位置する<sup>95</sup>。従って、理論上*TP53*の活性が減弱・消失した細胞ではこれらの経路が不全状態に陥入り、細胞のがん化を誘導するものと示唆されている。*TP53*病的バリエーション保持者に対する放射線被ばく・照射が二次がんを誘発するといった報告は限られているが、CT、PET-CTなど画像検査で用いる放射線被ばくや、治療のための放射線照射は、可能な限り回避することが推奨されている<sup>6</sup>。しかし、日常診療においては、他に選択肢がないことも多く、リスク・ベネフィットバランスについて検討した上で照射が行われることは許容される。

脈絡叢がんを発症した*TP53*病的バリエーション保持者において、放射線療法を受けた11人中3人が別のがんを発症した一方で、放射線療法を受けなかった17人のうちがんを発症したのは1人であった<sup>96</sup>。放射線療法後に発症したがんには血液腫瘍や照射部位以外の固形腫瘍が認められたとの報告がある。米国St. Jude Children's Hospitalでは、初発がんから5年以上経過し全ゲノム検査を受けた3,006人について解析した<sup>97</sup>。*TP53*を含む60種類のがん易罹患性遺伝子のいずれかの生殖細胞系列病的バリエーションを保持する遺伝性腫瘍患者は、非保持者と比較して、放射線療法により有意に乳がん、および、肉腫発症のリスクが高かった(乳がん RR13.9;95%CI: 6.0-32.2、肉腫 RR10.6;95%CI: 4.3-26.3)。しかし、この報告において175人が遺伝性腫瘍と診断されているが、*TP53*病的バリエーション保持者はこのうち10人であり、*TP53*病的バリエーション保持者に対する放射線療法の影響を分類して解析されてはいない。

### CQ4) *TP53*病的バリエーション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)。

**解説：**海外で進行中のがんサーベイランスプログラムのほとんどは観察期間が短く、また、LFSは希少疾患であり被検者数も少ないことから、がんサーベイランスの有効性(死亡率の低下、進行がん罹患率の低下)を証明するには至っていない<sup>67,82,83,85-89</sup>。しかし、がんサーベイランスにより検出されるがんのほとんどが限局性で治療的治療がなされており<sup>83</sup>、治療強度の低減により治療合併症の軽減、QOLの改善につながる可能性は高い。一方、がんサーベイランスで主に用いられている全身MRI検査は国内

では実施可能な施設は限られている。MRI 検査の偽陽性率は高く、過剰診断も少なくはない。また、幼小児では鎮静に伴う有害事象<sup>98-112</sup>など、不利益も多い（「1.6.2. サーベイランスの有効性・不利益」、  
「1.6.3. サーベイランスで用いられる各種検査法の制度」参照）。がんサーベイランスが被験者に及ぼす心理的影響はポジティブなものばかりではない（「1.7. 心理学的問題」参照）<sup>82,88,113-116</sup>。以上から、患者やその家族の希望に応じ、選択肢の一つとしてがんサーベイランスを提示し、実行することを推奨する。その際には、可能な限り臨床研究として実施し、今後国内における標準的なサーベイランスプログラムの確立に向けて全国的な情報の集約を行うことが望ましい。

#### 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ーション保持者、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）。

**解説：**トロント・プロトコールではがん発症の有無を問わず全ての TP53 病的バリエーション保持者としていますが<sup>81,82</sup>、AACR の推奨プロトコール（AACR プロトコール）ではがん未発症の TP53 病的バリエーション保持者、および、TP53 病的バリエーションを保持していなくても古典的 LFS 診断基準を満たす場合は対象者としている<sup>6</sup>。後者の血縁者もまた、TP53 遺伝学的検査を受けた上で、対象者となる。未発症者に加え、がん治療後一定期間寛解を維持している人を対象者としているプロトコールも多い<sup>85-89</sup>。これは既発症のがんの再発や転移を検出することが、がんサーベイランスの効果判定に影響するためである。しかし、LFS では次のがんの約半数が 5 年以内に発症することが示唆されているため<sup>34</sup>、がん治療中、あるいは、治療直後であってもサーベイランスを行うことの妥当性は否定できない。臨床研究ではこれらを分類して解析する必要がある。

#### CQ6) TP53 病的バリエーション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）。

**解説：**AACR プロトコールでは、がんサーベイ

ランスの開始時期を診断後すぐに開始することを推奨しているが<sup>6</sup>、海外のサーベイランスプログラムには鎮静が不要となってから開始しているものもあり、鎮静が困難な場合は鎮静が不要となるまでは診察や他の検査でサーベイランスの代替とすることを考慮して良い。特に幼少期に発症することが多い副腎皮質がんや脳腫瘍、軟部肉腫を念頭に置いて密に観察する必要があるが、診察や血液検査のみのサーベイランスには限界があることも周知しておく。鎮静にあたっては、呼吸・循環抑制など有害事象について家族と十分に話し合い、厳密な管理のもとで行われるべきである。

AACR プロトコールでは、副腎皮質がんは小児期に浸透率が高いことから 18 才以下の小児に頻回に腹部超音波検査を行い、乳がん、消化管がんのサーベイランスはそれぞれ 18 才（女性）、25 才からサーベイランスを開始する<sup>6</sup>。一方で、他の LFS コア腫瘍である骨肉腫、軟部肉腫、脳腫瘍（特に神経膠腫）は好発年齢や好発部位を特定するには至っていないので、LFS と診断したら速やかにサーベイランスを開始し、生涯に渡って継続する。

## 考案

小児がん患者において、その 1-2%が *TP53* 病的バリエーション保持者と推定される<sup>25-30</sup>。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<sup>117</sup>、相当数の LFS が見逃されている可能性がある。あるいは、*TP53* 病的バリエーション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* 病的バリエーション保持者の登録・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 social issues, ELSI）があり（表 5）<sup>118</sup>、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<sup>82,88,113-116</sup>。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<sup>6</sup>。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マティック・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* 病的バリエーション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、放射線療法や化学療法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で、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 LFS 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。

## 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端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



## 本診療ガイドラインの作成方法

### 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。

### 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。

### 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。

### 外部評価

本ガイドラインは以下の評価を受けた。

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。

### 資金源と班員の利益相反関係

本ガイドラインの資金源は、厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するゲノム医療体制実装のための研究」（研究代表者、熊本忠史）による。

利益相反については、本研究班の研究分担者より自己申告を集め、その作成と利益相反に問題のないことを確認した。

## 改定

3年ごとの改定を行う予定である（次回2022年度内の予定）。

## 研究組織

### ガイドライン作成委員会

熊本 忠史	国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍科 日本遺伝性腫瘍学会 LFS 部会
恒松 由記子	順天堂大学医学部 小児科学講座 日本遺伝性腫瘍学会 LFS 部会
中野 嘉子	大阪市立大学大学院医学系研究科 医学部ゲノム免疫学
服部 浩佳	名古屋医療センター 臨床研究センター
田村 智英子	FMC 東京クリニック 医療情報遺伝カウンセリング部 日本遺伝性腫瘍学会 LFS 部会
田代 志門	東北大学大学院文学研究科 社会学研究室

### 文献レビュー委員会

濱島 ちさと	帝京大学 医療技術学部看護学科
寺澤 晃彦	藤田医科大学医学部 救急総合内科
山崎 文登	慶應義塾大学医学部 小児科
片山 貴文	兵庫県立大学 看護学部統計・情報科

### ガイドライン作成協力者・合意投票者（一部を除く）

中川原 章	佐賀国際重粒子線がん治療財団
金子 安比古	埼玉県立がんセンター 血液内科
鈴木 茂伸	国立がん研究センター 中央病院眼腫瘍科
川井 章	国立がん研究センター 骨軟部腫瘍科
田尻 達郎	京都府立医科大学医学（系）研究科（研究院）
真部 淳	北海道大学医学部 小児科
高木 正稔	東京医科歯科大学大学院医歯薬総合研究科 発生発達病態学講座
宮坂 実木子	国立成育医療研究センター 小児放射線診断科
野崎 太希	聖路加国際大学 聖路加国際病院 放射線診断科
滝田 順子	京都大学大学院医学研究科 発達小児科学
船戸 道徳	長良医療センター 第二小児科・再生医療研究室
伊藤 道哉	東北医科薬科大学医学部 医療管理学教室
掛江 直子	国立成育医療研究センター 臨床研究センター生命倫理研究室・小児慢性特定 疾病情報室
菱木 知郎	千葉大学大学院医学研究院 小児外科学
平林 真介	北海道大学医学部 小児科
森 智章	国立がん研究センター 中央病院骨軟部腫瘍科
櫻井 晃洋	札幌医科大学 遺伝医学
藤井 克則	千葉大学大学院医学研究院 小児病態学
矢形 寛（故人）	埼玉医科大学 総合医療センター プレストケア科
嶋田 明	岡山大学大学院医歯薬総合研究科 小児医科学

檜山 英三	広島大学大学院医系科学研究科 外科学
村松 秀城	名古屋大学医学部 小児科
矢尾 正祐	横浜市立大学大学院医学研究科 泌尿器科学
堤 正好	エスアールエル
川久保 尚徳	国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍外科
吉田輝彦	国立がん研究センター 中央病院遺伝診療部
中島 健	がん研有明病院 遺伝診療部
中山 佳子	信州大学医学部 小児医学教室
樋口 明子	がんの子どもを守る会
近藤 博子	がんの子どもを守る会
片山 麻子	がんの子どもを守る会

## 参考文献

1. Brodeur GM, Nichols KE, Plon SE, Schiffman JD, Malkin D. Pediatric Cancer Predisposition and Surveillance: An Overview, and a Tribute to Alfred G. Knudson Jr. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e1-e5.
2. Greer M-LC, Voss SD, States LJ. Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e6-e13.
3. Porter CC, Druley TE, Erez A, et al. Recommendations for Surveillance for Children with Leukemia-Predisposing Conditions. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e14-e22.
4. Walsh MF, Chang VY, Kohlmann WK, et al. Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e23-e31.
5. Tabori U, Hansford JR, Achatz MI, et al. Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e32-e7.
6. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e38-e45.
7. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e46-e53.
8. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e54-e61.
9. Foulkes WD, Kamihara J, Evans DGR, et al. Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e62-e7.
10. Rednam SP, Erez A, Druker H, et al. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e68-e75.
11. Schultz KAP, Rednam SP, Kamihara J, et al. PTEN, DICER1, FH, and Their Associated Tumor Susceptibility Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e76-e82.
12. Villani A, Greer MC, Kalish JM, et al. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e83-e90.
13. Druker H, Zelle K, McGee RB, et al. Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e91-e7.
14. Kamihara J, Bourdeaut F, Foulkes WD, et al. Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e98-e106.
15. Achatz MI, Porter CC, Brugières L, et al. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e107-e14.
16. Kalish JM, Doros L, Helman LJ, et al. Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma. *Clinical Cancer Research*

- 2017;23:e115-e22.
17. Wasserman JD, Tomlinson GE, Druker H, et al. Multiple Endocrine Neoplasia and Hyperparathyroid-Jaw Tumor Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clinical Cancer Research* 2017;23:e123-e32.
  18. Li FP, Fraumeni JF, Jr. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1969;43:1365-73.
  19. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988;48:5358-62.
  20. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990;250:1233-8.
  21. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 2009;27:1250-6.
  22. Laloo F, Varley J, Ellis D, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. *The Lancet* 2003;361:1101-2.
  23. de Andrade KC, Mirabello L, Stewart DR, et al. Higher-than-expected population prevalence of potentially pathogenic germline *TP53* variants in individuals unselected for cancer history. *Human Mutation* 2017;38:1723-30.
  24. Yamaguchi-Kabata Y, Yasuda J, Tanabe O, et al. Evaluation of reported pathogenic variants and their frequencies in a Japanese population based on a whole-genome reference panel of 2049 individuals. *J Hum Genet* 2018;63:213-30.
  25. Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2336-46.
  26. Grobner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 2018;555:321-7.
  27. Parsons DW, Roy A, Yang Y, et al. Diagnostic Yield of Clinical Tumor and Germline Whole-Exome Sequencing for Children With Solid Tumors. *JAMA Oncology* 2016;2:616 - 24.
  28. Harris MH, DuBois SG, Glade Bender JL, et al. Multicenter Feasibility Study of Tumor Molecular Profiling to Inform Therapeutic Decisions in Advanced Pediatric Solid Tumors: The Individualized Cancer Therapy (iCat) Study. *JAMA Oncol* 2016;2:608-15.
  29. Worst BC, van Tilburg CM, Balasubramanian GP, et al. Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients - The INFORM pilot study. *Eur J Cancer* 2016;65:91-101.
  30. Mody RJ, Wu YM, Lonigro RJ, et al. Integrative Clinical Sequencing in the Management of Refractory or Relapsed Cancer in Youth. *JAMA* 2015;314:913-25.
  31. Schrader KA, Cheng DT, Joseph V, et al. Germline Variants in Targeted Tumor Sequencing Using Matched Normal DNA. *JAMA Oncol* 2016;2:104-11.
  32. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet* 2001;38:43-7.
  33. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009;27:e108-9; author reply e10.
  34. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From *TP53*

- Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:2345-52.
35. Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, et al. Prevalence and functional consequence of *TP53* mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33:602-9.
  36. Raymond VM, Else T, Everett JN, Long JM, Gruber SB, Hammer GD. Prevalence of germline *TP53* mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E119-25.
  37. Sandrini F, Villani DP, Tucci S, Moreira AC, de Castro M, Elias LL. Inheritance of R337H p53 gene mutation in children with sporadic adrenocortical tumor. *Horm Metab Res* 2005;37:231-5.
  38. Pinto EM, Chen X, Easton J, et al. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. *Nat Commun* 2015;6:6302.
  39. Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, et al. *TP53* germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E476-85.
  40. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, et al. Are there low-penetrance *TP53* Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors. *Am J Hum Genet* 1999;65:995-1006.
  41. Mastellaro MJ, Seidinger AL, Kang G, et al. Contribution of the *TP53*R337H mutation to the cancer burden in southern Brazil: Insights from the study of 55 families of children with adrenocortical tumors. *Cancer* 2017;123:3150-8.
  42. Seidinger AL, Mastellaro MJ, Paschoal Fortes F, et al. Association of the highly prevalent *TP53*R337H mutation with pediatric choroid plexus carcinoma and osteosarcoma in southeast Brazil. *Cancer* 2011;117:2228-35.
  43. Custodio G, Taques GR, Figueiredo BC, et al. Increased incidence of choroid plexus carcinoma due to the germline *TP53*R337H mutation in southern Brazil. *PLoS One* 2011;6:e18015.
  44. Gozali AE, Britt B, Shane L, et al. Choroid plexus tumors; management, outcome, and association with the Li-Fraumeni syndrome: the Children's Hospital Los Angeles (CHLA) experience, 1991-2010. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:905-9.
  45. Tabori U, Shlien A, Baskin B, et al. *TP53* alterations determine clinical subgroups and survival of patients with choroid plexus tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:1995-2001.
  46. Hettmer S, Archer NM, Somers GR, et al. Anaplastic rhabdomyosarcoma in *TP53* germline mutation carriers. *Cancer* 2014;120:1068-75.
  47. Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun* 2018;9:4083.
  48. Yang XR, Devi BCR, Sung H, et al. Prevalence and spectrum of germline rare variants in *BRCA1/2* and *PALB2* among breast cancer cases in Sarawak, Malaysia. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:687-97.
  49. Lolas Hamameh S, Renbaum P, Kamal L, et al. Genomic analysis of inherited breast cancer among Palestinian women: Genetic heterogeneity and a founder mutation in *TP53*. *Int J Cancer* 2017;141:750-6.
  50. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1460-8.

51. Gomes MC, Kotsopoulos J, de Almeida GL, et al. The R337H mutation in *TP53* and breast cancer in Brazil. *Hered Cancer Clin Pract* 2012;10:3.
52. Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, et al. Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res* 1992;52:2984-6.
53. Rummel SK, Lovejoy L, Shriver CD, Ellsworth RE. Contribution of germline mutations in cancer predisposition genes to tumor etiology in young women diagnosed with invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;164:593-601.
54. Giacomazzi J, Correia RL, Palmero EI, et al. The Brazilian founder mutation *TP53* p.R337H is uncommon in Portuguese women diagnosed with breast cancer. *Breast J* 2014;20:534-6.
55. Carraro DM, Koike Folgueira MA, Garcia Lisboa BC, et al. Comprehensive analysis of *BRCA1*, *BRCA2* and *TP53* germline mutation and tumor characterization: a portrait of early-onset breast cancer in Brazil. *PLoS One* 2013;8:e57581.
56. Mouchawar J, Korch C, Byers T, et al. Population-based estimate of the contribution of *TP53* mutations to subgroups of early-onset breast cancer: Australian Breast Cancer Family Study. *Cancer Res* 2010;70:4795-800.
57. Ginsburg OM, Akbari MR, Aziz Z, et al. The prevalence of germ-line *TP53* mutations in women diagnosed with breast cancer before age 30. *Fam Cancer* 2009;8:563-7.
58. Yang X, Wu J, Lu J, et al. Identification of a comprehensive spectrum of genetic factors for hereditary breast cancer in a Chinese population by next-generation sequencing. *PLoS One* 2015;10:e0125571.
59. Walsh T, Casadei S, Coats KH, et al. Spectrum of mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *TP53* in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006;295:1379-88.
60. Mai PL, Best AF, Peters JA, et al. Risks of first and subsequent cancers among *TP53* mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 2016;122:3673-81.
61. Hwang SJ, Lozano G, Amos CI, Strong LC. Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *Am J Hum Genet* 2003;72:975-83.
62. Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, et al. *TP53* germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *J Med Genet* 2010;47:421-8.
63. Wu CC, Krahe R, Lozano G, et al. Joint effects of germ-line *TP53* mutation, *MDM2* SNP309, and gender on cancer risk in family studies of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Genet* 2011;129:663-73.
64. Wu CC, Shete S, Amos CI, Strong LC. Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 2006;66:8287-92.
65. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in *TP53* germline mutation carriers: a review of the IARC *TP53* database. *Cancer* 2012;118:1387-96.
66. Brown BW, Costello TJ, Hwang SJ, Strong LC. Generation or birth cohort effect on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Hum Genet* 2005;118:489-98.
67. Custodio G, Parise GA, Kiesel Filho N, et al. Impact of neonatal screening and surveillance for the *TP53* R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. *J Clin Oncol* 2013;31:2619-26.
68. Renaux-Petel M, Sesboue R, Baert-Desurmont S, et al. The *MDM2* 285G-309G haplotype is



- associated with an earlier age of tumour onset in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Fam Cancer* 2014;13:127-30.
69. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and *TP53* genotype. *Cancer Res* 2003;63:6643-50.
  70. Zhou R, Xu A, Gingold J, Strong LC, Zhao R, Lee DF. Li-Fraumeni Syndrome Disease Model: A Platform to Develop Precision Cancer Therapy Targeting Oncogenic p53. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38:908-27.
  71. Nichols KE, Malkin D. Genotype Versus Phenotype: The Yin and Yang of Germline *TP53* Mutations in Li-Fraumeni Syndrome. *J Clin Oncol* 2015;33:2331-3.
  72. Bond GL, Hu W, Bond EE, et al. A single nucleotide polymorphism in the *MDM2* promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans. *Cell* 2004;119:591-602.
  73. Bougeard G, Baert-Desurmont S, Tournier I, et al. Impact of the *MDM2*SNP309 and p53 Arg72Pro polymorphism on age of tumour onset in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet* 2006;43:531-3.
  74. Sagne C, Marcel V, Bota M, et al. Age at cancer onset in germline *TP53* mutation carriers: association with polymorphisms in predicted G-quadruplex structures. *Carcinogenesis* 2014;35:807-15.
  75. Gemignani F, Moreno V, Landi S, et al. A *TP53* polymorphism is associated with increased risk of colorectal cancer and with reduced levels of *TP53* mRNA. *Oncogene* 2004;23:1954-6.
  76. Tabori U, Nanda S, Druker H, Lees J, Malkin D. Younger age of cancer initiation is associated with shorter telomere length in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 2007;67:1415-8.
  77. Id Said B, Kim H, Tran J, Novokmet A, Malkin D. Super-Transactivation *TP53* Variant in the Germline of a Family with Li-Fraumeni Syndrome. *Hum Mutat* 2016;37:889-92.
  78. Samuel N, Wilson G, Lemire M, et al. Genome-Wide DNA Methylation Analysis Reveals Epigenetic Dysregulation of MicroRNA-34A in *TP53*-Associated Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2016.
  79. Samuel N, Wilson G, Id Said B, et al. Transcriptome-wide characterization of the endogenous miR-34A-p53 tumor suppressor network. *Oncotarget* 2016;7:49611-22.
  80. Qian M, Cao X, Devidas M, et al. *TP53* Germline Variations Influence the Predisposition and Prognosis of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *J Clin Oncol* 2018;36:591-9.
  81. Villani A, Tabori U, Schiffman J, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2011;12:559-67.
  82. Villani A, Shore A, Wasserman JD, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2016;17:1295-305.
  83. Ballinger ML, Best A, Mai PL, et al. Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:1634-9.
  84. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365:1769-78.
  85. Bojadzieva J, Amini B, Day SF, et al. Whole body magnetic resonance imaging (WB-MRI) and brain

- MRI baseline surveillance in *TP53* germline mutation carriers: experience from the Li-Fraumeni Syndrome Education and Early Detection (LEAD) clinic. *Fam Cancer* 2018;17:287-94.
86. Mai PL, Khincha PP, Loud JT, et al. Prevalence of Cancer at Baseline Screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort. *JAMA Oncol* 2017.
  87. O'Neill AF, Voss SD, Jagannathan JP, et al. Screening with whole-body magnetic resonance imaging in pediatric subjects with Li-Fraumeni syndrome: A single institution pilot study. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65.
  88. Paixao D, Guimaraes MD, de Andrade KC, Nobrega AF, Chojniak R, Achatz MI. Whole-body magnetic resonance imaging of Li-Fraumeni syndrome patients: observations from a two rounds screening of Brazilian patients. *Cancer Imaging* 2018;18:27.
  89. Saya S, Killick E, Thomas S, et al. Baseline results from the UK SIGNIFY study: a whole-body MRI screening study in *TP53* mutation carriers and matched controls. *Fam Cancer* 2017;16:433-40.
  90. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Differences between first and subsequent rounds of the MRISC breast cancer screening program for women with a familial or genetic predisposition. *Cancer* 2006;106:2318-26.
  91. Nogueira ST, Lima EN, Nobrega AF, et al. (18)F-FDG PET-CT for Surveillance of Brazilian Patients with Li-Fraumeni Syndrome. *Front Oncol* 2015;5:38.
  92. Masciari S, Van den Abbeele AD, Diller LR, et al. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome. *JAMA* 2008;299:1315-9.
  93. Andrade RC, Dos Santos AC, de Aguirre Neto JC, Nevado J, Lapunzina P, Vargas FR. *TP53* and *CDKN1A* mutation analysis in families with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni like syndromes. *Fam Cancer* 2017;16:243-8.
  94. Orr BA, Clay MR, Pinto EM, Kesserwan C. An update on the central nervous system manifestations of Li-Fraumeni syndrome. *Acta Neuropathol* 2019.
  95. Aubrey BJ, Strasser A, Kelly GL. Tumor-Suppressor Functions of the *TP53* Pathway. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6.
  96. Bahar M, Kordes U, Tekautz T, Wolff J. Radiation therapy for choroid plexus carcinoma patients with Li-Fraumeni syndrome: advantageous or detrimental? *Anticancer Res* 2015;35:3013-7.
  97. Wang Z, Wilson CL, Easton J, et al. Genetic Risk for Subsequent Neoplasms Among Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2078-87.
  98. Bluemke DA, Breiter SN. Sedation procedures in MR imaging: safety, effectiveness, and nursing effect on examinations. *Radiology* 2000;216:645-52.
  99. Bracken J, Heaslip I, Ryan S. Chloral hydrate sedation in radiology: retrospective audit of reduced dose. *Pediatr Radiol* 2012;42:349-54.
  100. Delgado J, Toro R, Rascovsky S, et al. Chloral hydrate in pediatric magnetic resonance imaging: evaluation of a 10-year sedation experience administered by radiologists. *Pediatr Radiol* 2015;45:108-14.
  101. Glasier CM, Stark JE, Brown R, James CA, Allison JW. Rectal thiopental sodium for sedation of pediatric patients undergoing MR and other imaging studies. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:111-4.

102. Greenberg SB, Faerber EN, Aspinall CL, Adams RC. High-dose chloral hydrate sedation for children undergoing MR imaging: safety and efficacy in relation to age. *AJR American journal of roentgenology* 1993;161:639-41.
103. Hubbard AM, Markowitz RI, Kimmel B, Kroger M, Bartko MB. Sedation for pediatric patients undergoing CT and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:3-6.
104. Kang R, Shin YH, Gil NS, Kim KY, Yeo H, Jeong JS. A comparison of the use of propofol alone and propofol with midazolam for pediatric magnetic resonance imaging sedation - a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol* 2017;17:138.
105. Lee YJ, Kim DK, Kwak YH, Kim HB, Park JH, Jung JH. Analysis of the appropriate age and weight for pediatric patient sedation for magnetic resonance imaging. *Am J Emerg Med* 2012;30:1189-95.
106. Malviya S, Voepel-Lewis T, Eldevik OP, Rockwell DT, Wong JH, Tait AR. Sedation and general anaesthesia in children undergoing MRI and CT: adverse events and outcomes. *Br J Anaesth* 2000;84:743-8.
107. Mason KP, Turner DP, Houle TT, Fontaine PJ, Lerman J. Hemodynamic response to fluid management in children undergoing dexmedetomidine sedation for MRI. *AJR American journal of roentgenology* 2014;202:W574-9.
108. Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski S, Prescilla R, Fontaine PJ, Dinardo JA. Incidence and predictors of hypertension during high-dose dexmedetomidine sedation for pediatric MRI. *Paediatr Anaesth* 2010;20:516-23.
109. Merola C, Albarracin C, Lebowitz P, Bienkowski RS, Barst SM. An audit of adverse events in children sedated with chloral hydrate or propofol during imaging studies. *Paediatr Anaesth* 1995;5:375-8.
110. Nguyen MT, Greenberg SB, Fitzhugh KR, Glasier CM. Pediatric imaging: sedation with an injection formulation modified for rectal administration. *Radiology* 2001;221:760-2.
111. Ronchera-Oms CL, Casillas C, Marti-Bonmati L, et al. Oral chloral hydrate provides effective and safe sedation in paediatric magnetic resonance imaging. *J Clin Pharm Ther* 1994;19:239-43.
112. Sanborn PA, Michna E, Zurakowski D, et al. Adverse cardiovascular and respiratory events during sedation of pediatric patients for imaging examinations. *Radiology* 2005;237:288-94.
113. Jhaveri AP, Bale A, Lovick N, et al. The benefit and burden of cancer screening in Li-Fraumeni syndrome: a case report. *Yale J Biol Med* 2015;88:181-5.
114. Lammens CR, Bleiker EM, Aaronson NK, et al. Regular surveillance for Li-Fraumeni Syndrome: advice, adherence and perceived benefits. *Fam Cancer* 2010;9:647-54.
115. McBride KA, Ballinger ML, Schlub TE, et al. Psychosocial morbidity in *TP53* mutation carriers: is whole-body cancer screening beneficial? *Fam Cancer* 2017;16:423-32.
116. Ross J, Bojadzieva J, Peterson S, et al. The psychosocial effects of the Li-Fraumeni Education and Early Detection (LEAD) program on individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med* 2017;19:1064-70.
117. Nakano Y, Tsunematsu Y, Yamazaki F, et al. Pediatric patients with cancer predisposition in Japan: Results of a questionnaire survey. *Pediatr Blood Cancer* 2019:e27937.
118. Tsunematsu Y. Ethical legal and social implication of familial tumor. *Nippon Rinsho* 2015;73:594-600.

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
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

## 小児期に発症する遺伝性腫瘍の診療ガイドンス



## 目次

はじめに.....	1
どのような時に遺伝性腫瘍を疑うか.....	1
小児がん患者における遺伝性腫瘍の頻度.....	1
がんサーベイランスの有用性.....	4
本総説論文について.....	4
1. リー・フラウメニ症候群 (Li-Fraumeni syndrome, LFS) .....	7
2. 神経線維腫症1型 (Neurofibromatosis type 1, NF1) .....	10
3. 遺伝性Wilms腫瘍 (Wilms tumor, WT)・遺伝性肝芽腫 (hepatoblastoma, HB) .....	12
4. 遺伝性網膜芽細胞腫 (Retinoblastoma, RB) .....	14
5. 遺伝性神経芽腫 (Neuroblastoma) .....	17
6. Gorlin 症候群 (Gorlin syndrome) .....	19
7. ラブドイド腫瘍好発症候群 (Rhabdoid tumor predisposition syndrome 1, RTPS1, Rhabdoid tumor predisposition syndrome 2, RTPS2) .....	21
8. 遺伝性消化管がん症候群 (Inherited gastrointestinal cancer syndromes) .....	23
8-1. 家族性腺腫性ポリポーシス (家族性大腸腺腫症) (Familial adenomatous polyposis, FAP) .....	23
8-2. <i>MUTYH</i> 関連ポリポーシス ( <i>MUTYH</i> -associated polyposis, MAP) .....	23
8-3. Peutz-Jeghers 症候群 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS) .....	24
8-4. 若年性ポリポーシス症候群 (Juvenile polyposis syndrome, JPS) .....	25
9. 体質性ミスマッチ修復欠損症候群 (Constitutional mismatch repair deficiency Syndrome, CMMRD) .....	26
10. 多発性内分泌腫瘍症1型 (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1) .....	29
11. 多発性内分泌腫瘍症2型 (multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2) .....	31
12. フォン・ヒッペル・リンドウ病 (症候群) (von Hippel-Lindau disease (syndrome), VHL) ....	33
13. 遺伝性褐色細胞腫/傍神経節腫症候群 (hereditary pheochromocytoma / paraganglioma syndrome, HPPS) .....	35
14. 副甲状腺機能亢進症 - 顎腫瘍症候群 (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT) ...	37
15. 白血病素因症候群 (Leukemia-predisposing conditions) .....	38
16. DNA 修復異常症 .....	41

16-1. 毛細血管拡張性小脳失調症 (Ataxia Telangiectasia, AT) .....	41
16-2. Nijmegen 断裂症候群 (Nijmegen breakage syndrome, NBS) .....	41
16-3. Bloom 症候群 (Bloom syndrome, BS) .....	43
16-4. Rothmund-Thomson 症候群 (Rothmund-Thomson syndrome, RTS) .....	43
16-5. 先天性角化異常症 (Dyskeratosis congenita, DKC) .....	44
16-6. ファンconi貧血 (Fanconi anemia, FA) .....	44
16-7. 色素性乾皮症 (Xeroderma pigmentosa, XP) .....	45
17. DICER1 症候群 (DICER1 syndrome) ・ 胸膜肺芽腫 (Pleuropulmonary blastoma, PPB) .....	46
18. RASopathy .....	49
18-1. Noonan 症候群 (Noonan syndrome, NS) .....	49
18-2. NS-like with loose anagen hair.....	49
18-3. NS syndrome with multiple lentigines (Leopard syndrome) .....	49
18-4. Cardiofaciocutaneous 症候群 .....	49
18-5. Costello 症候群 (Costello syndrome) .....	49
18-6. Legius 症候群 (Legius syndrome) .....	50
18-7. CBL 症候群 .....	50
18-8. Schinzel-Giedion 症候群 (Schinzel-Giedion syndrome) .....	51
18-9. 稀な RASopathy.....	51
19. 小児遺伝性腫瘍のスクリーニング用全身 MRI (Whole body MRI, WB-MRI) .....	52

## はじめに

昨今の遺伝子解析技術の進歩、および、がんクリニカルシーケンスなど網羅的多遺伝子検査の普及により、がん易罹患性遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションを有する、すなわち、遺伝性腫瘍と診断される小児の増加が予測される。一部の遺伝性腫瘍において、がんサーベイランスは早期がん発見、さらには、生命予後の改善に繋がることが報告されているが、その方法は実施施設により異なっていることが多く、がんサーベイランス法の真の有用性は未だ明らかにされていない。2016年10月、米国がん学会の分科会として開催された Childhood Cancer Predisposition Workshop に、医師、遺伝カウンセラーなど多職種に及ぶ遺伝性腫瘍のエキスパートが一堂に会し、がん易罹患性遺伝子スクリーニング、診断、治療、フォローアップ、ケアなどを網羅した国際基準を策定した。それらは2017年6、7月に Clinical Cancer Research 誌の Pediatric Oncology Series に17本の総説論文として公開された。これらにはがん易罹患性遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションの保有者かつがん未発症者の5%以上が小児期にがんを発症すると予測される遺伝性腫瘍について、その推奨がんサーベイランス法などが提起されている。本邦においても、これらの国際基準を吟味し国内小児遺伝性腫瘍診療ガイドラインを整備する必要がありと考え、2017年4月に「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」班を結成した。現在、診療ガイドラインの作成、遺伝カウンセリング法の整備に取り組んでいるが、本研究の一端として、上述の17本の総説論文について、各遺伝性腫瘍における国内エキスパートたちによるレビューワークを行い、推奨がんサーベイランス法を中心にまとめたので報告する。小児期に発症する遺伝性腫瘍診療の一助となることを期待する。

## どのような時に遺伝性腫瘍を疑うか

遺伝性腫瘍には Li-Fraumeni 症候群や体質性

ミスマッチ修復欠損症候群などのように放射線照射により二次がんを発症する疾患や、遺伝性白血病のように強力な化学療法を避け、同種造血細胞移植ドナーの早急な探索を要する疾患などがある。また、がんサーベイランスによる早期がん発見が当該患者のみならずその血縁者の生命予後を左右する可能性もあり、小児がん診療に当たる医師は常に遺伝性腫瘍を念頭に置く必要がある。

遺伝性腫瘍の多くは、①同じあるいは同系統のがんの家族歴を有する、②両側性、多巣性、あるいは重複がんを有する、③通常より早い年齢にがんを発症する、④遺伝性症候群に特徴的な身体所見を持つ、⑤家族歴がなくても発症する特徴的な腫瘍を有する、といった背景がある。身体的特徴として、神経線維腫症1型におけるカフェオレ斑、Beckwith-Wiedemann 症候群における巨舌症、PTEN 過剰腫症候群の巨頭症などがあげられる。表0-1にがんの家族歴がなくても遺伝性腫瘍が疑うがん種を示す。DICER1 症候群における胸膜肺芽腫、ラブドイド腫瘍症候群における悪性ラブドイド腫瘍、Li-Fraumeni 症候群における副腎皮質がんなどがある。

## 小児がん患者における遺伝性腫瘍の頻度

St. Jude-Washington University Pediatric Cancer Genome Project では1,120例の20才未満の小児がん患者を対象に、全ゲノム、または・および、全エクソームシーケンスを行い、常染色体優勢遺伝を呈する遺伝性腫瘍の責任遺伝子60を含む565遺伝子について検討された。95例(8.5%)にがん易罹患性遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションが検出され、*TP53*(50例)、*APC*(6例)、*BRCA2*(6例)、*NFI*(4例)、*PMS2*(4例)、*RBI*(3例)、*RUNX1*(3例)の順に頻度が高かった。このうち58例については家族歴が解析されたが、がんの家族歴を有する者は23例(40%)であった。一方、欧州では914例の小児・AYA (Adolescents and young adults) がん患者を対象に、全ゲノム、または・および、全エク



表0-1. 家族歴がなくても遺伝性腫瘍を疑う固形腫瘍

中枢神経・末梢神経系腫瘍		
腫瘍	疾患	責任遺伝子
聴/前庭神経鞘腫	神経線維腫症2型 Legius症候群	<i>NF2</i> <i>SPRED1</i>
非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍	ラブドイド腫瘍好発症候群	<i>SMARCB1, SMARCA4</i>
脈絡叢がん	Li-Fraumeni症候群	<i>TP53</i>
中枢神経血管芽腫	von Hippel-Lindau病	<i>VHL</i>
悪性末梢神経鞘腫瘍	神経線維腫症1型 ラブドイド腫瘍好発症候群	<i>NF1</i> <i>SMARCB1</i>
髄芽腫 (sonic hedgehog)	Li-Fraumeni症候群	<i>TP53</i>
髄芽腫 (desmoplastic, nodular)	Gorlin症候群	<i>SUFU</i>
神経線維腫	神経線維腫症1型 神経線維腫症2型	<i>NF1</i> <i>NF2</i>
視神経膠腫	神経線維腫症1型	<i>NF1</i>
松果体芽腫	網膜芽細胞腫 DICER1症候群	<i>RB1</i> <i>DICER1</i>
下垂体芽腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
上衣下巨細胞性星細胞腫	結節性硬化症	<i>TSC1, TSC2</i>
非中枢神経系固形腫瘍		
腫瘍	疾患	責任遺伝子
副腎皮質がん	Li-Fraumeni症候群 Beckwith-Wiedemann症候群	<i>TP53</i> ch.11p15.5
退形成性横紋筋肉腫	Li-Fraumeni症候群	<i>TP53</i>
基底細胞がん	Gorlin症候群 色素性乾皮症	<i>PTCH1, SUFU</i> <i>DDB2, ERCC1-5, POLH, XPA, XPC</i>
カルシノイド腫瘍	von Hippel-Lindau病 多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)	<i>VHL</i> <i>MEN1</i>
心臓横紋筋腫瘍	結節性硬化症	<i>TSC1, TSC2</i>
毛様体髄上皮腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
消化管がん	家族性大腸ポリポーシス(FAP) MUTYH関連ポリポーシス Peutz-Jeghers症候群 若年性ポリポーシス 体質性ミスマッチ修復欠損症候群 PTEN過誤腫症候群(Cowden症候群他)	<i>APC</i> <i>MUTYH</i> <i>STK11</i> <i>BMPR1A, SMAD4</i> <i>MSH2, MSH6, MLH1, PMS2</i> <i>PTEN</i>
	毛細血管拡張性運動失調症 Bloom症候群 Sotos症候群 Cowden症候群2型	<i>ATM</i> <i>BLM</i> <i>NSD1</i> <i>SDHB</i>
篩型乳頭様甲状腺がん (桑実化生)	家族性大腸ポリポーシス(FAP)	<i>APC</i>
デスモイド腫瘍	家族性大腸ポリポーシス(FAP) Legius症候群	<i>APC</i> <i>SPRED1</i>
内リンパ嚢腫瘍	von Hippel-Lindau病	<i>VHL</i>
消化管間質腫瘍 (GIST)	遺伝性褐色細胞腫/傍神経節腫症候群 神経線維腫症1型	<i>SDHA-D, SDHAF2, MAX, TMEM127</i> <i>NF1</i>
肝芽腫	家族性大腸ポリポーシス Beckwith-Wiedemann症候群 18トリソミー Sotos症候群 Rubinstein-Taybi症候群 Schinzel-Giedion症候群 Cardio-facio-cutaneous症候群	<i>APC</i> ch.11p ch.18 <i>NSD1</i> <i>CREBBP, EP300</i> <i>SETBP1</i> <i>KRAS, MAP2K1, MAP2K2, BRAF</i>
悪性ラブドイド腫瘍	ラブドイド腫瘍好発症候群	<i>SMARCB1, SMARCA4+E33</i>
甲状腺髄様がん	多発性内分泌腫瘍症2型(MEN2) Mulibery低身長症	<i>RET</i> <i>TRIM37</i>
悪性黒色腫	PTEN過誤腫症候群(Cowden症候群他) 毛細血管拡張性運動失調症 遺伝性網膜芽細胞腫 色素性乾皮症	<i>PTEN</i> <i>ATM</i> <i>RB1</i> <i>DDB2, ERCC1-5, POLH, XPA, XPC</i>

(continued)

多結節性甲状腺腫	PTEN過誤腫症候群(Cowden症候群他)	<i>PTEN</i>
	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
粘液腫	Carney複合	<i>PRKAR1A, ch.2p16</i>
鼻軟骨間葉系過誤腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
骨肉腫 (10才未満)	Li-Fraumeni症候群	<i>TP53</i>
	遺伝性網膜芽細胞腫	<i>RBI</i>
	体質性ミスマッチ修復欠損症候群	<i>MSH2, MSH6, MLH1, PMS2</i>
	Rothmund-Thomson症候群	<i>RECQL4</i>
副甲状腺がん	副甲状腺機能亢進症・顎腫瘍症候群	<i>CDC73</i>
褐色細胞腫/傍神経節腫	遺伝性褐色細胞腫/傍神経節腫症候群	<i>SDHA-D, SDHAF2, MAX, TMEM127</i>
	von Hippel-Lindau病	<i>VHL</i>
	多発性内分泌腫瘍症2型(MEN2)	<i>RET</i>
	遺伝性神経芽腫	<i>ALK, PHOX2B</i>
	Rubinstein-Taybi症候群	<i>CREBBP, EP300</i>
	神経線維腫症1型	<i>NF1</i>
	Beckwith-Wiedemann症候群	<i>ch.11p15.5</i>
	Mulibery低身長症	<i>TRIM37</i>
	遺伝性平滑筋腫症/腎細胞がん	<i>FH</i>
胸膜肺芽腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
網膜血管芽腫	von Hippel-Lindau病	<i>VHL</i>
網膜芽細胞腫	遺伝性網膜芽細胞腫	<i>RBI</i>
	Bloom症候群	<i>BLM</i>
腎泌尿生殖器腫瘍 (非ラブドイド)		
腫瘍	疾患	責任遺伝子
ブドウ房型胎児性横紋筋肉腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
嚢胞状腎腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
性腺芽腫	WT1関連症候群(WAGR症候群他)	<i>WT1</i>
半陰陽性卵巣腫瘍	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
若年型顆粒膜細胞腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
精巣大細胞性石灰化Sertoli-Leydig細胞腫	Peutz-Jeghers症候群	<i>STK11</i>
卵巣Sertoli-Leydig細胞腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
腎血管筋脂肪腫	結節性硬化症	<i>TSC1, TSC2</i>
	Mulibery低身長症	<i>TRIM37</i>
腎細胞がん	von Hippel-Lindau病	<i>VHL</i>
	PTEN過誤腫症候群	<i>PTEN</i>
	遺伝性平滑筋腫症/腎細胞がん	<i>FH</i>
腎肉腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
尿路上皮細胞がん	結節性硬化症	<i>TSC1, TSC2</i>
Wilms腫瘍 (両側性/多巣性)	Beckwith-Wiedemann症候群	<i>ch.11p15.5</i>
	WT1関連症候群	<i>WT1</i>
	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
	体質性ミスマッチ修復欠損症候群	<i>MSH2, MSH6, MLH1, PMS2</i>
	Bohring-Opitz症候群	<i>ASXL1</i>
	Mulibery低身長症	<i>TRIM37</i>
	Perlman症候群	<i>DIS3L2</i>
	Simpson-Golabi-Behmel症候群	<i>GPC3, GPC4</i>
	18トリソミー	<i>ch.18</i>
	Bloom症候群	<i>BLM</i>
	Hyperparathyroid-Jaw-Tumor症候群	<i>CDC73</i>
	Legius症候群	<i>SPRED1</i>

ソームシーケンスを行い、常染色体優勢遺伝責任遺伝子 110 を含む 162 遺伝子について検討され、がん種別の発症率で Normalization を行い、小児・AYA がん患者の約 6%が遺伝性腫瘍であることを示唆した。これらにはやはり *TP53* が

最も高頻度に認められ *BRCA2*, *RBI*, *NF1*, *LZTR1*, *ALK*などがこれに続いた。以上に加え、遺伝性腫瘍の責任遺伝子としてまだ同定されていない遺伝子の存在が示唆されている。また、エピジェネティックな異常などもあり、小児がん

患者にしめる遺伝性腫瘍の割合は少なくとも10%はあることが示唆されている。

善しうることを示唆している。

### がんサーベイランスの有用性

大腸がん、乳がん、前立腺がんなどの成人がんにおいて、がん検診による早期がん発見がその予後を改善することは周知の通りであるが、小児やAYA世代のがんに対するがんサーベイランスの有用性に関する報告はほとんどない。しかし、Li-Fraumeni 症候群に対する「トロントプロトコル」がんサーベイランスが、早期がん発見、さらには、生命予後を改善しうることを示唆したことは、*TP53* 生殖細胞系列病的バリエーション保有者、ひいては、遺伝性腫瘍患者に大きなインパクトを与えた。Beckwith-Wiedemann 症候群患者に対する腹部超音波検査による Wilms 腫瘍と肝芽腫のサーベイランスが医療経済学的にも有用であることが報告されている。これらはがんサーベイランスにより、浸潤性の低いうちに、また、転移する前にがんを発見することが、侵襲性の低い化学療法・手術、放射線照射の回避に繋がりを、ひいては治療後遺症を低減し、生命予後を改

### 本総説論文について

Genetic medicine の発展に伴い遺伝性腫瘍診断と診断される小児の増加が見込まれるが、本邦では小児遺伝性腫瘍患者のフォローアップ、ケアなどの「アウトプット」が整備されていない。実際、小児がん患者に対してクリニカルシーケンスを行い、incidental/secondary finding としてがん易罹患者性遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションが検出された時に、当該患者およびその血縁者に対してどのように診療に当たれば良いか困惑する場面が増えてくるものと思われる。

2016 年米国がん学会分科会 Childhood Cancer Predisposition Workshop では小児期に発症する遺伝性腫瘍を表0-2のように分類し、小児期におよそ5%以上の確率でがんを発症する可能性のある遺伝性腫瘍について、どのような診察・検査を、何才から、どのような頻度で、いつまで行うか、に焦点を当て推奨がんサーベイランス法を策定し、2017年6、7月に17本の総説論文として公開された。本稿はこのうち15本の

表0-2. 小児期に5%以上の確率でがんを発症する遺伝性腫瘍の分類

分類	疾患	責任遺伝子
Li-Fraumeni症候群	Li-Fraumeni症候群	<i>TP53</i>
神経線維腫	神経線維腫症I型	<i>NF1</i>
	神経線維腫症II型	<i>NF2</i>
	神経鞘腫症	<i>SMARCB1, LZTR1</i>
	髄膜腫易罹患者性症候群	<i>SMARCE1</i>
過成長症候群	Beckwith-Wiedemann症候群/片側肥大症	11p15.5
Wilms腫瘍	WAGR症候群	<i>WT1</i>
	Denys-Drash and Frasier症候群	<i>WT1</i>
	Perlman症候群	<i>DIS3L2</i>
	Bohring-Opiz症候群	<i>ASXL1</i>
	Mulibrey低身長症	<i>TRIM37</i>
	Simpson-Golabi-Behmel症候群 非症候性遺伝性Wilms腫瘍	<i>GPC3, GPC4</i>
神経性腫瘍症候群	遺伝性網膜芽細胞腫	<i>RBI</i>
	遺伝性神経芽腫	<i>ALK, PHOX2B</i>
	Gorlin症候群	<i>PTCH1, SUFU</i>
	悪性ラブドイド腫瘍症候群	<i>SMARCB1, SMARCA4</i>
消化管がん症候群	家族性大腸ポリポーシス	<i>APC, MUTYH</i>
	若年性ポリポーシス症候群	<i>SMAD4, BMPR1A</i>
	Peutz-Jeghers症候群	<i>STK11</i>
	Lynch症候群	<i>MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, EPCAM</i>
	体質性ミスマッチ修復欠損症候群	<i>MSH2, MSH6, MLH1, PMS2</i>

(continued)

神経内分泌症候群	多発性内分泌腫瘍症1型	<i>MEN1</i>
	多発性内分泌腫瘍症2A型	<i>RET</i>
	多発性内分泌腫瘍症2B型	<i>RET</i>
	多発性内分泌腫瘍症4型	<i>CDKN1B</i>
	von Hippel-Lindau病	<i>VHL</i>
	遺伝性傍神経節腫/褐色細胞腫症候群	<i>SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, TMEM127, MAX</i>
	家族性甲状腺がん	<i>RET, NTRK1</i>
副甲状腺機能亢進-顎腫瘍症候群	<i>CDC73</i>	
白血病易罹患性症候群	Li-Fraumeni症候群	<i>TP53</i>
	体質性ミスマッチ修復欠損症候群	<i>MSH2, MSH6, MLH1, PMS2</i>
	susceptibility to ALL 3	<i>PAX5</i>
	GATA2関連骨髄性腫瘍	<i>GATA2</i>
	CEBPA関連急性骨髄性白血病	<i>CEBPA</i>
	血小板減少症 5型	<i>ETV6</i>
	RUNX1関連骨髄性腫瘍	<i>RUNX1</i>
	運動失調-汎血球減少症候群	<i>SAMD9L</i>
MIRAGE症候群	<i>SAMD9</i>	
DNA不安定症候群	毛細血管拡張性小脳失調症	<i>ATM</i>
	Bloom症候群	<i>BLM</i>
	Fanconi貧血	<i>FANCA-V, RAD51C, others</i>
	色素性乾皮症	<i>XPA, XPC, ERCC2, POLH, DDB2</i>
	Nijmegen染色体不安定症候群	<i>NBN</i>
	Diamond-Blackfan症候群	<i>RPS7, -10, -17, -19, -24, -26; RPL5, -11, -19, -35A</i>
	先天性角化不全症	<i>DKC1, TINF2, TERC, TERT, NHP2, NOP10, WRAP53</i>
Rothmund-Thompson症候群	<i>RECQL4</i>	
その他	PTEN過誤腫症候群	<i>PTEN</i>
	胸膜肺芽腫症候群	<i>DICER1</i>
	Noonan症候群	<i>PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, others</i>
	Costello症候群	<i>HRAS</i>
	Sotos症候群	<i>NSD1</i>
	Weaver症候群	<i>EZH2</i>
	Rubenstein-Taybi症候群	<i>CREBBP, EP300</i>
	Schinzel-Giedion症候群	<i>SETBP1</i>
	NKX2-1症候群	<i>NKX2-1</i>
	遺伝性平滑筋腫症腎癌症候群	<i>FH</i>
	代謝性疾患	<i>L2HGA, FAH</i>

論文、および、DICER1 症候群については同著者らが2018年にClinical Cancer Research誌に発表した論文について、本邦の各遺伝性腫瘍のエキスパートたちによるレビューワークを経て要約したものである(表0-3)。Whole-Body MRIの

実臨床応用の未整備、未発症の血縁者に対するがんサーベイランスの保険適用など、本邦においてこれらがんサーベイランス法の臨床応用は未だ困難であると言わざるを得ないが、今後の遺伝性腫瘍患者診療の一助となることを期待する。

表0-3. Clinical Cancer Reserch誌のPediatric Oncology Seriesの論文と本総説論文における本邦担当者

論文タイトル	筆頭著者	担当者
Pediatric Cancer Predisposition and Surveillance: An Overview, and a Tribute to Alfred G. Knudson Jr	Brodeur, GM	熊本忠史
Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI	Greer, MC	宮坂実木子 野崎太希
Recommendations for Surveillance for Children with Leukemia-Predisposing Conditions	Porter, CC	真部淳 平林真介
Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders	Wlash, MF	高木正稔
Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood	Tabori, U	中島健
Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome	Kratz, CP	熊本忠史 恒松由記子 川井章 船戸道德 矢形寛
Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1	Evans, DGR	嶋田明
Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders	Evans, DGR	
Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome	Foulkes, WD	藤井克則 金子安比古
Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood	Rednam, SP	矢尾正祐 櫻井晃洋
PTEN, DICER1, FH and their Associated Tumor Susceptibility Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood	Schultz, KAP	滝田純子 中野嘉子
Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk	Villani, A	村松秀城
Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient	Druker, H	田村智英子
Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance	Kamihara, J	鈴木茂伸 服部浩佳 中川原章 田尻達郎 川久保尚徳
Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood	Achatz, MI	中山佳子 中島健
Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma	Kalish, JM	金子安比古 田尻達郎 菱木知郎
Multiple Endocrine Neoplasia and Hyperparathyroid-Jaw Tumor Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood	Wasserman, JD	櫻井晃洋

## 1. リー・フラウメニ症候群 (Li-Fraumeni syndrome, LFS)

### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

TP53, 常染色体優性遺伝、約 25%は de novo

### 2) 診断

LFS は高い浸透率で若年から多岐にわたるがん種の発症リスクを有する、また、同時性・異時性の重複がんが高頻度に発生する。LFS の診断には TP53 の生殖細胞系列病的バリエーションの検出が必須であるが、LFS を疑い、TP53 の遺伝学的検査を行う基準として Chompret 基準 (表 1-1) が広く使用されており、適宜更新されている。本基準に記載されている LFS コア腫瘍の家族歴、また、家族歴の有無を問わない希少がんを常に念頭に置く必要がある。

### 3) 小児期に発症するがん種

小児期の発症リスク (浸透率) は 0 才児が 4%、5 才までに 21%、18 才までに 41%との報告がある。

小児期には、骨肉腫 (30%)、副腎皮質がん (27%)、脳腫瘍 (25%)、軟部肉腫 (23%) が多い。IARC database R18 に登録されている 20 才未満の全 570 腫瘍において、脳腫瘍では脈絡叢がん (42/111 腫瘍) や髄芽腫 (24/111 腫瘍) が、軟部肉腫では横紋筋肉腫 (68/102 腫瘍) が多い。白血病 (25 腫瘍)、神経芽腫 (13 腫瘍) も見られる。また、小児期に乳がんを発症することはまれだが、発症した乳腺腫瘍 11 のうち 4 腫瘍が悪性葉状腫瘍とされている。

一方、退形成亜型横紋筋肉腫の 80%、副腎皮質がんの 50%、脈絡叢がんの 40%、低 2 倍体急性リンパ性白血病の 40%、SHH 型髄芽腫の 10% 以上、骨肉腫の 10%、再発 ALL の 1-2%に、明らかな家族歴がなくても生殖細胞系列 TP53 病的バリエーションが検出されるとの報告があり注意を要する。

### 4) 遺伝学的特徴

これまで 250 種類以上の生殖細胞系列 TP53 病的バリエーションが報告されており、明らかに病的とされる病的バリエーションから、VUS (variant of

表1-1. 古典的LFS診断基準とChompretの基準

古典的LFS診断基準
(以下の全てを満たす)
・発端者が45才未満で肉腫を発症
・第1度近親者が45才未満でがんを発症
・第1、第2度近親者が45才未満でがんと診断、あるいは、年齢を問わず肉腫を発症
ChompretのTP53スクリーニングの基準
【家族歴】
(以下の全てを満たす)
・発端者が46才未満でLFSコア腫瘍 (乳がん、骨軟部肉腫、副腎皮質がん、脳腫瘍) に罹患
・第1度あるいは第2度近親者の少なくとも一人が56才未満でLFSコア腫瘍の既往を有する。
・発端者が乳がんの場合は乳がんを発症した近親者を除外する。
【多重がん】
・発端者が多重がん (両側乳がんを除く) に罹患し、そのうち2種類がLFSコア腫瘍で、46才未満で最初のLFSコア腫瘍を発症
【稀少がん】
・副腎皮質がん、脈絡叢がん、退形成亜型横紋筋肉腫の患者
・家族歴は問わない
【若年乳がん】
・31才以下の乳がん患者

uncertain significance)、非病的バリエーションなどに分類されているが、これらは現時点での評価であり、今後の症例の蓄積により変わりうることに注意が必要である。

TP53-DNA 結合領域のドミナントネガティブ型ミスセンス病的バリエーションの場合は、高侵襲的で早期発症の表現型を呈し、その他の遺伝子型は低浸透性で遅発性の表現型を呈する傾向がある。MDM2 多型や TP53 イントロン 3 内の重複 (PIN3) 多型、テロメア長など、TP53 の修飾因子もまた LFS の表現型に影響を与えることが示唆されている。

### 5) 推奨サーベイランス (表 1-2)

近年、がん早期発見、および治療関連障害・死亡の低減を目的に TP53 病的バリエーション保有者のがんサーベイランスの有用性が示唆されている。特に「トロント・プロトコール」では、全身 MRI や脳 MRI を含むがんサーベイランスを行い、追跡期間中央値 32 か月中に、サーベイランス群 59 人中 19 人に 40 の腫瘍が見つかった。一方、非サーベイランス群では 49 人中 43 人に 61 の腫瘍が発症した。サーベイランス群の 40 腫瘍のうち 25 腫瘍は発見時低グレードあるいは前がん病変であり、サーベイランスにより悪性転化

する前に腫瘍を発見できることが示唆された。5年生存率はサーベイランス群 88.8%、非サーベイランス群 59.6%で有意差を認めた。全身MRIや脳MRIは早期がん発見に有用な検査法ではあった。全身MRIにより発見された腫瘍は全体の20%に過ぎず、発見した病変のうち2病変は非腫瘍性病変(偽陽性)であり、偽陰性も2件あったことから、診察、血液検査など他の検査法と合わせて行うことが重要であることが示唆された。AACRからは、「トロント・プロトコール」を改訂したサーベイランスが推奨されている。TP53保因者のみならず、古典的LFS(表1-1)の範疇に入る家系に属する者に対しても本サーベイランスを行うこととなっている。サーベイランスはLFSと診断され次第開始するが、TP53病的バリエント保有者の親ないし同胞を持つ子は出生まもなく検査を行い1か月以内にサーベイランスを開始することが推奨されている。上述のTP53バリエントの種類に合わせたサーベイランスは時期尚早である。サーベイランスでは、定期受診の際に病歴や家族歴を更新すること、また、糖質コルチコイドや性ホルモンの過剰分泌、神経系の変化などLFSで起こりうる兆候を熟知した上で身体診察に当たることが重要である。

副腎皮質がんのサーベイランスは小児に対して行う。腹部・骨盤超音波検査が推奨されているが、技術的に困難な場合は血液ホルモン検査で代替する。

脳MRIと全身MRIは生涯、半年ごとに交互に行うこととされているが、小児においてはガドリニウムの蓄積を最小限とすること、また、麻酔を要する乳児や小児に対しては、両方のMRI検査を同時に年1回行うことが推奨されている。

乳がんは小児期に発症することは少ないが、18才からの自己認識と自己検診が、また、家族内に若年性乳がんの発症者がいるならばその発症年齢の5-10年前から自己検診とMRI検査が推奨されている。リスク低減両側乳房切除術についても考慮すべきであろう。消化器がんに対しては25才からの内視鏡検査を、悪性黒色腫に

表1-2. LFSの推奨サーベイランス

小児 (出生時から18才)	
<b>【全身評価】</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・完全な身体診察 3~4か月毎 血圧、成長曲線(特に急速な身長体重の増加に留意)、クッシング様顔貌、男性化(恥毛、腋下の湿気、成人の体臭、男性型脱毛、陰核肥大、陰茎成長)と神経学的評価</li> <li>・かかりつけ医との連携</li> </ul>
<b>【副腎皮質がん】</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腹部骨盤エコー 3~4か月毎</li> <li>・エコーが不可の場合は血液検査<sup>a, b</sup> 3~4か月毎 総テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステジオン</li> </ul>
<b>【脳腫瘍】</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脳MRI 毎年 最初は造影MRI、以後、前のMRIで正常か、新たな異常を認めない場合は造影は不要</li> </ul>
<b>【骨軟部腫瘍】</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全身MRI<sup>d</sup> 毎年</li> </ul>
成人	
<b>【全身評価】</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・完全な身体診察 6か月毎</li> <li>・いかなる医学的事象に対しても、かかりつけ医とともに迅速に評価</li> </ul>
<b>【乳がん】</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乳房に留意: 18才から</li> <li>・乳房診察 年2回: 20才から</li> <li>・乳房MRI<sup>d</sup> 毎年: 20~75才</li> <li>・リスク低減乳房切除を考慮</li> </ul>
<b>【脳腫瘍】</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脳MRI<sup>d</sup> 毎年 最初は造影MRI、以後、前のMRIで正常の場合は造影は不要</li> </ul>
<b>【骨軟部腫瘍】</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18才から</li> <li>・全身MRI<sup>c, d</sup> 毎年</li> <li>・腹部骨盤エコー 12か月毎</li> </ul>
<b>【消化管がん】</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・25才から</li> <li>・上部及び下部消化管内視鏡 2~5年毎</li> </ul>
<b>【悪性黒色腫】</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18才から</li> <li>・皮膚科的診察 毎年</li> </ul>

a 常に1日の同じ時間に採血し、同じラボで検査する。b 副腎皮質がん発見のための生化学的検査の有用性は定まっていない。c 全身MRIは頭部から足先まで、四肢を含める。d 乳房MRIと腹部骨盤エコーは、全身MRIと交互に行う(少なくとも6か月に1回検査)。

対しては18才からの皮膚科診察を受けることとされている。白血病については、無症状期の診断が生存率の向上につながるとのデータがないのでサーベイランスには含まれていないが、第一のがんに対して白血病の原因となる薬剤を投与された患者に対しては、骨髄異形性を検出するための定期的なCBC検査は考慮すべきであろう。

## 6) サーベイランスの心理社会的影響

サーベイランスを受ける小児における心理社会的影響に関する研究は少なく、サーベイランスと並行した前方視的な研究が必要である。これまで、がん多発の家族歴を持つLFSの家族は、死別や健康に対する恐れなどの多くの経験から、顕著な重荷をずっと感じていとされてきた。

サーベイランスにより早期に腫瘍を発見できると信じている家族は多く、サーベイランスはコントロール感が増強され、安心、活力を与えられている。しかし、過密なスケジュールのサーベイランスを受ける家族にはそれ自体が精神的、心理社会的重荷となり、さらには金銭的負担も大きくのしかかる。Scanxiety と称される画像診断に対する不安にも留意する必要がある。次世

代シークエンサーなど遺伝学的検査法の発達、普及に伴い *TP53* 保因者は増えており、新たな心理社会的問題が生じている。これらは医師や看護師、精神科医、遺伝カウンセラーなどからなる包括的ケアチームが、家族や患者の代弁者や利害関係者らとともに、探索し解決していかなければならない。



## 2. 神経線維腫症1型 (Neurofibromatosis type 1, NF1)

### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*NF1*, 17q11.2, 常染色体優性遺伝

### 2) 診断

臨床的診断基準：以下の項目中2項目以上でNF1と診断する。

- ・ 6個以上のカフェ・オ・レ斑 (CAL macules)
- ・ 2個以上の神経線維腫 (皮膚の神経線維腫や神経の神経線維腫など) またはびまん性神経線維腫
- ・ 腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色素斑 (freckling)
- ・ 視神経膠腫 (optic glioma, OPG)
- ・ 2個以上の虹彩小結節 (Lisch nodule)
- ・ 特徴的な骨病変の存在 (脊柱・胸郭の変形, 四肢骨の変形, 頭蓋骨・顔面骨の骨欠損)
- ・ 家系内 (第一度近親者) に同症

### 3) 小児期に発症するがん種

NF1はカフェ・オ・レ斑と神経線維腫を主徴とし、その他骨、眼、神経系、副腎、消化管などに多彩な症候を呈する母斑症であり、常染色体優性の遺伝性疾患である。

小児期みられる腫瘍では中枢神経系腫瘍が有名で、OPGが5-6%、brain stem gliomaなどのその他の脳腫瘍が1%、spinal neurofibromaが0.2%にみられる。OPGに関しては、MRIのスクリーニング検査では15%の小児NF1患者で少なくとも1個以上の片側のOPGが見られたとの報告もある。NF1にみられる症候性OPGは0才から6才(3-4才がピーク)でみられ、NF1以外の特発性OPG患者よりも予後は一般的に良いとされている。

Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)は一般人口100万人のうち年1人にみられる非常にまれな疾患であるが、NF1では一生涯で8-12%にみられるとされる。小児期では0.2%と極めてまれに見られる。FDG-PETが診断に有用である。atypical neurofibromaは良性のplexiform neurofibromaからMPNSTの中間

的な前がん病変である。

若年性骨髄単球性白血病 (Juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)はNF1300人中一人の割合で発症するといわれている。

胎児型横紋筋肉腫 (Embryonic rhabdomyosarcoma)はNF1の1%以下に合併するが、一般人口より高率で、0-5才、男児、部位は泌尿器生殖器に多いとされている。予後は非NF1患者とほぼ同等とされる。

褐色細胞腫などの内分泌系腫瘍はNF1の1%にみられるが小児では極めてまれである。Glomus腫瘍、Gastrointestinal stromal tumor (GIST)はNF1の2%でみられるが、小児では極めてまれ(0.1~0.2%)である。

### 4) 遺伝学的特徴

がん抑制遺伝子である*NF1*は62個のexon、全長282kbに及び、2,839アミノ酸からなるNeurofibrominをコードしている。短縮型バリエーションと全ゲノム欠失が有名で、RAS/ERK/MAPKシグナルに関与する。*NF1*の両アリル欠失はRASシグナル活性の抑制を欠如するため、腫瘍細胞の増生をきたす。全ゲノム欠失が2-7%のNF1患者でみられ、MPNSTのリスクが2-3倍増加する。In-frame deletion(c.2970\_2972 delAAT)はカフェ・オ・レ斑のみで、腫瘍の報告はなく、*SPRED1*遺伝子変異によるLegius症候群に類似している。

### 5) 推奨サーベイランス (表2)

#### 5-1) 遺伝学的検査

臨床的にNF1が疑われる患者では、*NF1*のsequencing, deletion/duplication解析が推奨されるが、遺伝子診断の結果がNF1の臨床診断を変えるものではない。*NF1*のほかに、カフェ・オ・レ斑のみの場合は*SPRED1*の解析が推奨される。これらの病的バリエーションが陰性の場合、次世代シーケンサーによるパネル解析 (*GNAS*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *NF2*, *PMS2*, *PTPN11*, *SOS1*)が考慮されるべきである。

#### 5-2) サーベイランス

OPGは小児NF1の粗生存率に影響しないが、

表2. NF1の遺伝学的検査とサーベイランス

遺伝学的検査
カフェオレ斑が6個以上ある、あるいは、NIHクライテリアでNF1と診断された小児は、RNAベースの <i>NF1</i> 遺伝子検査が、皮膚病変のみの場合は <i>SPRED1</i> 遺伝子検査が推奨される。
サーベイランス
<ul style="list-style-type: none"> <li>年1回の病歴と身体所見（皮膚、神経学的検査、血圧、身長、体重、思春期発達）</li> </ul> <p><b>【OPG】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>生後から8才までは6-12か月毎に眼科的評価。</li> <li>検査可能な年齢になったら、色覚や視野の評価も必要。</li> </ul> <p><b>【MPNST】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>年1回の病歴と身体所見：皮膚以外の部位の神経線維腫の増大、神経学的欠損、痛みの増強、意識レベルの変化</li> </ul> <p><b>【JMML】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>若年性黄色腫を持つNF1小児のJMML発症リスクの評価</li> </ul> <p><b>【Internal burden】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>16才から20才までの間に一度、成人期のフォローアップを決めるため、全身MRI検査を行う</li> </ul> <p><b>【定期的MRI】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>現段階では、症候性でない、あるいは、腫瘍が同定されていない患者に対する定期的MRI検査は推奨されない。</li> <li>1%以下の小児期の発症リスクと考えられている褐色細胞腫、神経内分泌腫瘍、MPNSTや非OPGに対する特異的バイオマーカーや画像のサーベイランスも推奨されない。</li> </ul>

OPG 視神経膠腫, MPNST 悪性末梢神経鞘腫瘍, JMML 若年性骨髄単球性白血病

生後から8才までは6-12か月毎にあるいは小児期を通して年1回眼科的評価を受けるべきで、同時に視野狭窄や欠損を早期に発見するというメリットもある。非症候性のOPGの発見にはMRIが有用であるが、頻回なルーチンの検査は推奨されていない。これは撮像に鎮静が必要であったり、2/3のOPGは症候性とならないとされているためである。化学療法は必要な場合もあるが、放射線治療は推奨されない。一方、NF1患者のOPG以外の中枢神経腫瘍の発症率は

1-2%と低いものの、一般人口よりは高率であることは留意すべきである。

MPNSTのサインを見つけるため、年1回の病歴と臨床的検査が推奨される。皮膚以外の部位の神経線維腫の増大、神経学的欠損、痛みの増強、意識レベルの変化に注意が必要で、以下に挙げるような場合はMPNSTを強く疑う：全身MRIで神経線維腫の急速な増大がある、痛みの増強がある、放射線照射を受けた部位、遺伝子検査でSUZ12を含む生殖細胞系列の*NF1* microdeletionがある場合、以前生検でatypical neurofibromaと診断された部位。

また現段階では、症候性でない、あるいは腫瘍が既に同定されていない患者に対するルーチンのMRI検査は推奨されない。1%以下の小児期の発症リスクと考えられている褐色細胞腫、神経内分泌腫瘍、MPNSTや非OPGに対する特異的バイオマーカーや画像のサーベイランスも推奨されない。

#### 6) 成人期への移行に関する推奨事項

NF1の若年成人は将来的なMPNSTの主徴やリスクに関するカウンセリングを受けるべきである。30-50才の女性は、乳がんのリスクが4-5倍となることを知らされておくべきである。MPNSTに関しては、16才以上20才までのNF1患者で、成人期のフォローアップを決めるため、全身MRIを撮影することが推奨される。

### 3. 遺伝性 Wilms 腫瘍 (Wilms tumor, WT) ・ 遺伝性肝芽腫 (hepatoblastoma, HB)

#### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

##### 1-1) 過成長症候群

- ・ Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) : 11p15.5 領域のゲノム・エピゲノム異常により発生、15%に家族性発症がみられる。
- ・ 半身過形成: 一部は 11p15.5 領域ゲノム・エピゲノム異常を示し、WT・HB など胎児性腫瘍を発生するので、BWS と同じスペクトルに属する疾患と考えられる。
- ・ Simpson-Golabi-Behmel 症候群 1 型 (SGBS1): 責任遺伝子は *GCP3*、性染色体劣性遺伝
- ・ Perlman 症候群: 責任遺伝子は *DIS3L2*、常染色体劣性遺伝

##### 1-2) *WT1* 関連症候群

- ・ WAGR 症候群 (Wilms 腫瘍-無虹彩症-泌尿生殖器奇形-精神遅滞症候群) : *WT1* と *PAX6* を含む 11p13 欠失、常染色体優性遺伝
- ・ Denys-Drash 症候群: 責任遺伝子は *WT1*、常染色体優性遺伝
- ・ Frasier 症候群: 責任遺伝子は *WT1*、常染色体優性遺伝
- ・ 家族性 Wilms 腫瘍: 責任遺伝子は *WT1*、常染色体優性遺伝

##### 1-3) その他の症候群

- ・ Bohring-Optiz 症候群: 責任遺伝子は *ASXL1*、常染色体優性遺伝
- ・ Mulibrey 低身長症: 責任遺伝子は *TRIM37*、常染色体劣性遺伝
- ・ 多彩異数性モザイク症候群: 責任遺伝子は *BUB1B*、常染色体劣性遺伝
- ・ 18 トリソミー: 染色体異常

#### 2) 診断

2-1) 過成長症候群: BWS は巨大児、巨舌、内臓肥大、臍帯ヘルニア、新生児低血糖、耳介溝/小孔、副腎皮質細胞腫大腎異常などを特徴とし、11p15.5 領域ゲノム、エピゲノム異常を証明でき

れば、診断は確定する。半身過形成は、出生時/その後発症し、全体/部分/分節性/交叉性に生じる。一部に 11p15.5 ゲノム、エピゲノム異常が報告されている。Simpson-Golabi-Behmel 症候群 1 型は、出生前後の巨軀、特異顔貌 (大頭、粗な顔貌、大口、巨舌、口蓋異常)、知能障害、脳の構造異常を特徴とする。Perlman 症候群は、出生時過成長、筋緊張低下、内臓肥大、特異顔貌、腎奇形、神経発達遅滞、高い新生児期死亡率を特徴とする。

2-2) *WT1* 関連症候群: WAGR 症候群は、無虹彩症、泌尿生殖器奇形と精神遅滞を特徴とし、50%の患者に WT が発生する。Denys-Drash 症候群は、性腺異発生、仮性半陰陽、腎症を特徴とする。Frasier 症候群は、索状性腺、男性仮性半陰陽、腎不全を特徴とし、索状性腺に性腺芽腫が発生する。

2-3) その他の症候群: Bohring-Optiz 症候群は、重度の成長遅滞、食餌摂取障害、重度精神遅滞、三角頭蓋、前頭縫合、眼球突出、顔火炎状母斑、眼瞼裂斜上、肘/手関節屈曲を特徴とする。Mulibrey 低身長症は、成長遅滞、短く幅広い頸部、胸骨形態異常、小さな胸郭、四角い肩、三角顔、異常な声、肝腫、眼底黄色斑点を特徴とする。多彩異数性モザイク症候群は発育遅滞と小頭症を特徴とし、患者細胞に染色体早期解離と多彩異数性モザイクを高頻度に示す。最近、*BUB1B* と同様に、染色体分離を制御する *TRIP13* を責任遺伝子とする MVA 症候群が報告され、6 例全例に WT が発生している。18 trisomy は、小顎症、耳介奇形、後頭部突出など特徴的な顔貌、短い首、胸骨が小さいなど発育不全あり、90%の胎児は先天性心疾患を合併する。

#### 3) 小児期に発症するがん種

WT と HB は胎児性がんであり小児期に発症する。BWS や多彩異数性モザイク症候群に発生する胎児型横紋筋肉腫も小児期に発症する。

#### 4) 遺伝学的特徴

BWS は 11p15.5 領域のゲノム・エピゲノム異常で発生する。いくつかのサブタイプに分類さ

表3. WT・HBを発症する遺伝性疾患

疾患	サーベイランス対象腫瘍	WTのリスク	WT発症年齢中央値
過成長症候群			
BWS	WT, HB	4.1%	24ヶ月
半身過形成	WT, HB	3-4%	37ヶ月
SGBS1	WT, HB	8%	未決定
Perlman症候群	WT	75%	<24ヶ月
その他の症候群			
Bohring-Optiz症候群	WT	6.9%	24ヶ月
Mulibrey低身長症	WT	6.7%	30ヶ月
MVA1	WT		
Trisomy 18	WT, HB	>1%	68ヶ月 多くは5-9才
WT1関連症候群			
WAGR症候群	WT	50%	22ヶ月 多くは<8才
Denys-Drash 症候群	WT	>90%	12ヶ月 多くは<3才
Frasier症候群	WT	数例の報告	未決定

BWS Beckwith-Wiedemann 症候群, HB 肝芽腫, MVA1 多彩異数性モザイク症候群, SGBS1 Simpson-Golabi-Behmel 症候群1型, WT Wilms腫瘍

れ、腫瘍発生リスクは、IC1 (imprint control region 1) 高メチル化群 (28%) と父方アレルの uniparental disomy (UPD) 群(16%) に高く、IC2 低メチル化群 (2.6%)、CDKN1C 遺伝子病的バリエーション群 (6.9%)、ゲノム・エピゲノム異常なし群(6.7%)で低い。一方、11p15.5 ゲノム・エピゲノム異常の分布は人種により差があり、本邦では IC1 高メチル化群が少ないので、腫瘍発生頻度も低く、BWS47 例中 3 例に HB が報告されているのみである。

WT1 関連症候群の中で、WAGR 症候群は WT1 と PAX6 を含む 11p13 の染色体欠失が原因であり、Denys-Drash 症候群は、WT1 の exon 8,9 に限局したミスセンスバリエーションが、Frasier 症候群は WT1,intron 9 にスプライトサイト異常を示す。家族性両側性 WT は、生殖細胞系列病的バリエーションにより生じると考えられる。日本人 WT の 9%は両側性に発生する。その 80%に

WT1 異常が認められ、その半数以上は非症候性である。また、WT1 病的バリエーションによる家族性非症候性 WT が 4 家系、報告されている。この様に、特定の症候を示さない WT1 病的バリエーション保有者がいることを、認識する必要がある。最近、次世代シーケンサーにより、新たに CTR9 と REST が家族性非症候性 WT の責任遺伝子として報告された。

#### 5) 推奨サーベイランス(表3)

WT、HB と関連する症候群と、腫瘍発生リスク、腫瘍発生年齢中央値を示す。WT 発生リスクのある症候群については、出生時または、診断時より 7 才の誕生日まで、腹部超音波検査を 3 カ月毎に行う。HB については、出生時または、診断時より 4 才の誕生日まで、腹部超音波検査と血清  $\alpha$  フェトプロテイン測定を 3 カ月毎に行う。早期発見により、WT・HB とも高リスク群では、生存率の向上を、低、中リスク群では、治療強度の軽減により、化学療法、放射線療法、手術により発生する有害事象の防止が期待される。WT の治療成績の進歩により、スクリーニングの対象になる WT1 生殖細胞系列病的バリエーション保有者が増加している。

#### 6) サーベイランスの心理社会的影響

WT、HB サーベイランスの対象者が 7 才未満であること、またスクリーニング法に侵襲性が少なく、早期発見の効果が期待されるので、現在のところ心理社会的影響に関する問題はないことが示唆されている。

#### 4. 遺伝性網膜芽細胞腫 (Retinoblastoma, RB)

##### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*RBI*、常染色体優性遺伝、約40%の網膜芽細胞腫は遺伝性である。両眼性のほとんどと片眼性の10~15%が遺伝性である。

##### 2) 診断と疫学

年齢調整発症率は3~5人/100万人であり、約2/3は2才前に、95%は5才までに診断される。眼球内網膜芽細胞腫の95%以上が生存する。

##### 3) 小児期に発症するがん種

両眼性網膜芽細胞腫と片眼性の診断時の年齢の中央値はそれぞれおよそ10か月と24か月である。遺伝性の場合には片眼あるいは両眼性の網膜芽細胞腫に加えて正中頭蓋内腫瘍(三側性網膜芽細胞腫)を発症するリスクが高まる。二次がんとして、骨肉腫、軟部肉腫、鼻腔、眼、眼窩腫瘍、脳腫瘍、皮膚がん(特に悪性黒色腫)のリスクが増加することが報告されており、発症の中央値年齢は15~17才である。日本人では、皮膚がんは悪性黒色腫が少なく、脂腺癌の頻度が高い(Araki Y. PMID: 21051531)。一方で、肺、膀胱、乳房などの上皮系のがんや、子宮の肉腫のリスクが成人で増加することが報告されている。

##### 4) 遺伝学的特徴

1971年にKnudsonが、遺伝性と非遺伝性の網膜芽細胞腫の発症年齢の解析から2-hit仮説を導き出し、両アレルにおける体細胞*RBI*不活化が網膜芽細胞腫の発症に必要な十分であることを示した。*RBI*生殖細胞系列病的バリエーションのほとんどは90~95%の浸透率でたいてい両眼性か多源性腫瘍を発症する。exon2-25のナンセンスおよびフレームシフトバリエーションは、ほとんどが高浸透率両眼性網膜芽細胞腫となり、これらは家族例で最も高頻度にみられる病的バリエーションである。ミスセンスバリエーションやプロモーター領域のバリエーション、スプライスサイトのバリエーションは低浸透率の病的バリエーションとして報告されており、これらの患者では二次がんの頻度も低かった。

生殖細胞系列13番染色体長腕の欠失により網膜芽細胞腫を発症する場合がある。これらの患者は顔貌に特徴があり(前傾した耳、広い前額、長い人中)、同時に様々な程度の神経学的障害を伴う。また*RBI*病的バリエーションの生殖細胞系列モザイクがおよそ6%の片眼性症例に存在すると推測された。次世代シーケンシングの普及により生殖細胞系列モザイクの発見率が上昇すると思われる。

##### 5) 推奨サーベイランス (表4-1)

病的バリエーションをもつキャリアは眼腫瘍発症の高リスクであり、早期発見が視力温存のために重要で、眼球内スクリーニングが推奨される。Abramsonらは家族歴を持つ患者に出生時から重点的なサーベイランスを行うことで、スクリーニングを受けない場合に比べて有意に眼球温存率が上昇した(67.7% VS. 38.2% 5年;  $P < 0.001$ )と報告しており、オランダのコホートでは早期診断と集中的スクリーニングによって90%近くの患者が視力を維持した。年少児の網膜芽細胞腫は網膜中心窩や黄斑部近くに発症し、中心視力により明らかな影響を及ぼし、一方年長児では周辺部に発症することが多いため、早期発見は特に幼少乳児で重要である。

表4-1. 遺伝性網膜芽細胞腫の推奨サーベイランス

眼球内RBのサーベイランス (眼底検査)	
年齢	頻度
出生から8週	無麻酔下で2-4週毎
8週から12ヶ月	麻酔下で1ヶ月毎
12から24ヶ月	麻酔下で2ヶ月毎
24から36ヶ月	麻酔下で3ヶ月毎
36から48ヶ月	麻酔下で4ヶ月毎
48から60ヶ月	麻酔下で6ヶ月毎
5から7才 <sup>a</sup>	無麻酔下で6ヶ月毎
三側性RBのサーベイランス	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・RB診断時の全脳MRI</li> <li>・5才まで6ヶ月毎の全脳MRIを推奨している施設もある</li> </ul>	
二次がん (二次性発がん) のサーベイランス	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・二次がんリスクについての教育を行い、新たな兆候・症状に対し十分に注意を払う。</li> <li>・外来受診時に小児科医による皮膚診察。18才以降はメラノーマを念頭にプライマリケア医か皮膚科医による年1回の診察を継続するb。</li> <li>・8才以降は年1回の全身MRIを考慮しても良いがコンセンサスは得られていないc。</li> </ul>	
<p>a 7才以降も1-2年毎継続する施設もある。b 日本人の場合はメラノーマではなく眼瞼の脂腺がんが報告されている。眼科診察で発見が可能である。c もっと後から子供が全身MRIを無麻酔で施行可能となつてからでも良い。RB 網膜芽細胞腫</p>	

眼球内腫瘍特異的なサーベイランスは、出生時あるいは1~2週以内の眼科検査であり通常麻酔なしで行われる。眼科検査は少なくとも3か月までは2~4週毎でしばしば麻酔なしで行われる。その後は麻酔下検査を3か月前後で開始し、徐々に間隔をあけていく。眼底検査の終了時期は様々ではあるが、通常は5才まで継続する。American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists (AAOOP)の眼科サーベイランス推奨コンセンサス<sup>3)</sup>に基づき、表4-1を示す。

(注：わが国では外来全身麻酔が一般的ではないため、検査方法は施設により異なる)

網膜芽細胞腫の出生前診断として母親の超音波検査および胎児MRIについての報告があるが、小さな病変は出生前画像診断では検出が難しい。早期分娩を推奨する意見もあるが現状では結論は出ていない。出産可能となった成人網膜芽細胞腫経験者に対する遺伝カウンセリングを行うことで遺伝学的検査と眼科サーベイランスを適切な計画に従って迅速に遂行可能である。50%の確率で遺伝性網膜芽細胞腫を発症する胎児や生殖細胞系列 *RBI* 病的バリエントが明らかな胎児では、施設によっては胎児超音波あるいはMRIを34週から38週の時期に推奨している。もし腫瘍が見つければ早期分娩を考慮するが、そのリスクを最小限にし、かつ中心視力を温存できる可能性の最も高いベストのタイミングを決定するために、多くの専門家による検討を行う。もし腫瘍が出生前に見つからない、あるいは出生前サーベイランスを行わない場合には、初回の眼科的検査は出生後24時間以内に行うことが推奨されている。

遺伝性網膜芽細胞腫の三側性網膜芽細胞腫(松果体芽腫)のリスクは2~5%以下であり、頭部MRI検査は、診断時の単回スクリーニングから5才まで6か月毎のスクリーニングと推奨に幅がある。合衆国では定期的MRIは6か月毎5才まで撮影するが、ヨーロッパでは診断時だけの1回で患者が以前に放射線外照射を受けていない限りサーベイランスMRIは施行していない。

50才までの2次がん発症リスクは、遺伝性網膜芽細胞腫患者の追跡調査から放射線治療ありで38%、なしで21%であった。二次がん発症の年齢の中央値は15-17才であり、小児期からのスクリーニングの開始が必要であるが、スクリーニングプログラムはまだ確立していない。ある研究では病的バリエントを持つ488名の経験者の、累積二次がん発症率は10年で5.2%、標準化罹患比は肉腫で147、白血病で41であったとされている。

小児科医は遺伝性網膜芽細胞腫の皮膚がんのリスクを知っておき、普段の診察で皮膚観察を行うことが推奨される。またメラノーマの発症年齢である18才からは年1回、プリマリーケア医あるいは皮膚科医によって観察する。(注：日本人の皮膚がんは悪性黒色腫が少なく、脂腺癌の頻度が高い)

骨軟部肉腫のリスクが上昇する時期は、可能であれば長期フォローアップ外来での年一回の身体診察、徴候、症状についての教育が推奨される。全身麻酔が不要でエキスパートパネルが適切と考える場合は、8-10才から年1回の全身MRIが推奨される場合もある。網膜芽細胞腫経験者における全身MRIの有用性は小規模の後方視的研究で示されているが、有用性を判断するためにはさらなるデータが必要なため、前方視的研究など検討の必要性が残されている。

#### 6) 非発症血縁者に対するサーベイランス

AAOOPの推奨では遺伝性網膜芽細胞腫患者の血縁者に対し、*RBI* 遺伝学的検査を行う前の推定発症率を7.5%以上の高リスク、7.5%未満1%以上の中間リスク、1%未満の低リスクと3つに層別化(表4-2)し、すべてを7才までの定

表4-2. *RBI* 病的バリエント保有者の血縁者におけるリスク

発端者との関係	病的バリエントを保有するリスク(%)	
	発端者が両眼性(100)	発端者が片眼性(15)
子(乳児)	50	7.5
親	5	0.8
きょうだい	2.5	0.4
めい・おい	1.3	0.2
おば・おじ	0.1	0.007 <sup>a</sup>
最初のいとこ	0.05	0.007 <sup>a</sup>
一般人口	0.007	

a 計算上は0.001%となるが一般人口のリスクと同一とした。

期の眼科的検査の対象としている(Skalet AH. PMID: 29056300)。本邦では非発症血縁者に対する *RBI* 遺伝学的検査の保険未適応等社会的状況が異なるが、まず発端者に対する遺伝学的評価を行い at risk の血縁者のサーベイランスへ繋げていく努力は必要であろう。

#### 7) 今後の方向性

現在の網膜芽細胞腫治療の焦点は、早期発見による視力温存、毒性の最小化、二次がんリスクの低減化にある。遺伝学的検査と遺伝カウンセリングを患者とその家族のケアの組み入れるこ

とで、再発リスク評価、早期の検査と診断の重要性、患者とその家族に対する推奨スクリーニングの提供が可能となる。遺伝性の患者にとって、網膜芽細胞腫の発症は始まりにすぎず生涯にわたり高い二次がん発症リスクを背負っており、適切なサーベイランスの手法・時期について未解決の問題が多く残っている。リスク修飾因子のさらなる理解、画像診断の進歩、国際共同研究により、最良のサーベイランス方法の確立が遺伝性網膜芽細胞腫患者の将来のケアに重要である。

## 5. 遺伝性神経芽腫 (Neuroblastoma)

1) 神経芽腫の発症が報告されている疾患・症候群

1-1) 神経堤発生異常と関連する疾患

- ・先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hyperventilation syndrome, CCHS)
- ・Hirschsprung 病
- ・ROHHAD 症候群 (急性発症肥満、低換気、視床下部・自律神経機能障害症候群)

1-2) RASopathy

- ・Costello 症候群
- ・Noonan 症候群
- ・神経線維腫症 1 型

1-3) その他

- ・Beckwith-Wiedemann 症候群
- ・Li-Fraumeni 症候群
- ・遺伝性褐色細胞腫/傍神経節腫症候群

2) 遺伝学的特徴

神経芽腫患者において、神経芽腫の家族歴を有する・両側性/同時多発性・低年齢発症などの遺伝的素因を有すると思われる特徴を有する患者は約 1-2% である。遺伝性神経芽腫の遺伝形式は常染色体優性遺伝、浸透率は約 63% と推定されている。以下に神経芽腫発症と関連する遺伝子について記述するが、遺伝性神経芽腫の遺伝学的研究は十分になされておらず、未知の責任遺伝子も多いことが示唆されている。

2-1) *ALK*: インスリン受容体ファミリーに属する膜貫通型チロシンキナーゼであり、活性化バリエーションにより下流の遺伝子カスケードが活性化し細胞増殖を促進する。*ALK* の生殖系列病的バリエーションを有する者の神経芽腫の浸透率は 50% 程度である。

2-2) *PHOX2B*: CCHS や Hirschsprung 病の発症に関与する遺伝子として知られている。CCHS の 90% 以上の症例にポリアラニン鎖伸長変異 (polyalanine repeat expansion mutation: PARM) が、約 10% には非ポリアラニン鎖伸長変異 (NPARM) が検出される。神経堤腫瘍発生リスクは NPARM を有する CCHS 患者で 45%

を有する患者で 1% 程度である。

2-3) RAS 経路の遺伝子: *HRAS* 病的バリエーションを有する Costello 症候群、*PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *NRAS*, *RAF1*, *BRAF*, *MEK1*, *RIT1* の病的バリエーションを有する Noonan 症候群が挙げられている。

2-4) *TP53*: Li-Fraumeni 症候群では神経芽腫の発症は稀とされているが、p.R337H の病的バリエーションを有する患者は神経芽腫発症リスクが高いことが示唆されている。

2-5) *CDKN1C*: Beckwith-Wiedemann 症候群患者の 2-5% に神経芽腫発症のリスクがあることが示唆されている。

3) 推奨サーベイランス

神経芽腫サーベイランスは、① *ALK* の病的バリエーションを有する者、② *PHOX2B* (NPARM) の病的バリエーションを有する CCHS、③ *TP53* p.R337H の病的バリエーションを有する Li-Fraumeni 症候群、④ *CDKN1C* の病的バリエーションを有する Beckwith-Wiedemann 症候群、⑤ *HRAS* の病的バリエーションを有する Costello 症候群、⑥ その他遺伝的素因を有することが示唆される濃厚な神経芽腫家族歴のある神経芽腫や両側/多発性神経芽腫の患者の近親者 (特に第 1 度近親者: 兄弟/姉妹/子供) を対象として行うことを推奨する。

米国 Children's Oncology Group の報告では 3,666 例の神経芽腫患者の診断年齢の中央値は 20 ヶ月であり、80% が 6 才までに診断され、98% が 10 才までに診断されていた。この報告をふまえて、6 才までは頻回 (3 ヶ月に 1 回程度) に検査を行い、6-10 才の間はフォロー期間をあけて (6 ヶ月に 1 回程度) 検索を行うことを推奨する。全神経芽腫の 80% は腹腔内病変で発症していることから腹部エコーは必須であり、縦隔病変 (20%) の検索には胸部レントゲンを行うことを推奨する。また、神経芽腫腫瘍マーカーとして血清 NSE・尿中 VMA/HVA の測定を同時に行う事も推奨されるが、Costello 症候群において尿中 VMA/HVA は神経芽腫の有無に関わらず高値に



なることがあるため結果の解釈に注意が必要である。

## 6. Gorlin 症候群 (Gorlin syndrome)

### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*PTCHI*, *SUFU*、常染色体優性遺伝、約 25%が de novo

ヘッジホッグ経路はリガンドのヘッジホッグ、受容体の *PTCHI*、隣接タンパクの *SMO*、転写因子の *GLII* と *SUFU* からなり、細胞の増殖とアポトーシス抑制に関与している。従ってこれら責任遺伝子の病的バリエーションにより、細胞の過増殖から身体奇形と発癌を来すと考えられている。

### 2) 診断

臨床症状として (1) 若年発症の基底細胞癌、(2) 顎骨嚢胞、(3) 足底と手掌小陥凹、(4) 大脳鎌の石灰化、(5) 1 親等以内の Gorlin 症候群患者の大症状を認める。また、約 50%の患者は粗い顔貌、大頭症、両眼解離を呈する。Gorlin 症候群は臨床症状でも診断されるが、*PTCHI* や *SUFU* の生殖細胞系列病的バリエーションの検出は遺伝学的診断になる。また Gorlin 症候群は髄芽腫など致死的な腫瘍を発症することがあり、Gorlin 症候群患者の家族は (特に乳児) は同定されていれば生殖細胞系列の遺伝学的検査を行うことが望ましい。

新規の小児髄芽腫患者では皮膚所見と全身所見をとり、家族にも同様の所見がないか検査する。特に 3 才以下の髄芽腫患者で病理像が結節性 (nodular) ないし線維形成性 (desmoplastic) の場合には、*PTCHI* や *SUFU* の遺伝学的検査を行う。

### 3) 小児期に発症するがん種

Gorlin 症候群の 5%の患者が 2 才までに髄芽腫を来し、病理組織は結節性ないし線維形成性である。散発性の髄芽腫より発症年齢は早いことが特徴であり、Gorlin 症候群の診断契機になりうる。髄芽腫に対する放射線療法により、照射野に多数の基底細胞癌が発生することが報告されており臨床的に注意が必要である。

Gorlin 症候群は多種の良性・悪性腫瘍を発症するが、多発性基底細胞癌が本症候群に特徴的

表6. Gorlin症候群の推奨サーベイランス

<i>PTCHI</i> 病的バリエーション保有者
<ul style="list-style-type: none"><li>基底細胞がんのスクリーニングを10才までに開始し、毎年行う。発見後は頻度を増やす。</li><li>乳児期に基本的エコー検査、8才から12-18か月ごとの顎骨レントゲン検査、18才までに卵巣エコー検査</li><li>髄芽腫は低リスクなので、神経学的異常、頭囲変化、その他の変化がなければ検査は必要でない。</li><li>髄芽腫では放射線照射部位の皮膚に腫瘍が発生しやすいため配慮が必要である。</li></ul>
<i>SUFU</i> 病的バリエーション保有者
<ul style="list-style-type: none"><li>基本的に <i>PTCHI</i> 病的バリエーション保持者と同様だが、顎骨病変がなければ定期的なレントゲン検査は不要。</li><li>髄芽腫の追加検査：3才までは4か月ごと、5才までは6か月ごとの脳MRI検査が必要。</li></ul>

で、顔、背部、頸部に多く、男女差はなく、10才代から若年成人に好発するが、2才での発症の報告もある。

このほか、乳児期に心臓線維腫、青年期以降の女性に卵巣線維腫を呈することがある。横紋筋肉腫や致死横紋筋腫の報告があるが稀である。

### 4) 遺伝学的特徴

Gorlin 症候群の多くは *PTCHI* 病的バリエーションを有するが、基底細胞癌を呈する患者には *PTCHI* 病的バリエーションが、髄芽腫を呈する患者には *SUFU* 病的バリエーションが比較的高頻度に検出される。Kool らは SHH 型髄芽腫 133 例 (小児 83 例) の遺伝子プロファイリングを行い、*PTCHI* 病的バリエーションが検出された 60 例中 2 例が生殖細胞系列病的バリエーションであったのに対し、*SUFU* 病的バリエーションが検出された 10 例中 6 例が生殖細胞系列病的バリエーションであったと報告している。

### 5) 推奨サーベイランス (表6)

5-1) *PTCHI* 病的バリエーション保有者: 10 才を過ぎたら 1 年に 1 回基底細胞癌の観察目的に皮膚科を受診する。基底細胞癌が観察されたらより頻回に皮膚科の診察を受ける。保因者は幼児期に心臓エコー検査を受ける。8 才には顎骨レントゲン検査を受け、18 才になれば卵巣エコー検査の検査を行う。脳画像検査は必須ではないが、神経学的異常や頭囲変化、その他異常所見があれば頭蓋窩腫瘍を考慮して適切な画像検査を行う。もし髄芽腫が見つければ放射線照射に由来する

皮膚腫瘍を回避するため放射線療法は避けるべきである。

5-2) *SUFU*病的バリエント保有者：現時点では髄芽腫のスクリーニングに関して頻度や方法は確立していない。しかし若年発症の髄芽腫では頻回のMRIを取ることが一部の施設で推奨され

ている。3才までは4か月おきにMRIをとり、5才までは6か月おきに撮影することを推奨する。*PTCHI*病的バリエントで髄芽腫が発生した場合は、放射線誘発性皮膚癌を避けるために、放射線照射を伴わない治療法を考慮すべきである。

## 7. ラブドイド腫瘍好発症候群 (Rhabdoid tumor predisposition syndrome 1, RTPS1, Rhabdoid tumor predisposition syndrome 2, RTPS2)

### 1) 責任遺伝子

*SMARCB1* (RTPS1)、*SMARCA4* (RTPS2)、共に常染色体優性遺伝

### 2) 診断

小児腎腫瘍の中に病理組織検査により、横紋筋芽細胞に類似した細胞を示す一群があることがわかり、ラブドイド腫瘍と命名された。ラブドイド腫瘍と関連する腫瘍を好発する症候群である。RTPS1とRTPS2の責任遺伝子は異なるが、両遺伝子は同じクロマチン・リモデリングに関わる複合体の異なる構成因子をコードする。RTPS1とRTPS2は、同じいくつかの腫瘍病型を示すが、それぞれの病型の頻度は異なる(表7-1)。発症部位は、中枢神経 72%、腎 16%、軟部組織 12%、その他ほとんどの臓器に発生しうる。腎に発生すると腎ラブドイド腫瘍 (Rhabdoid tumor of kidney, RTK)、脳に発生すると非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍 (Atypical teratoid/rhabdoid tumor, AT/RT) と呼ばれる。ラブドイド腫瘍は 12 か月未満の軟部腫瘍の 14%を占める。また、乳児腎腫瘍の 18%を占めるが、小児腎腫瘍(1-14才)における比率は2%に下がる。AT/RTの頻度は他部位の腫瘍より高く、7才以下の脳腫瘍の6-7%を占め、やはり乳児に多い。ラブドイド腫瘍とAT/RTsの責任遺伝子は *SMARCB1* が98%、*SMARCA4* が2%である。ラブドイド腫瘍 100例の *SMARCB1* 遺伝子解析

表7-1. ラブドイド腫瘍好発症候群のスペクトラム腫瘍

	悪性ラブドイド腫瘍	SCCOHT
発症年齢中央値	20ヶ月 (出生から成人まで、多くは幼児期)	24才 (14ヶ月から56才)
5年生存率	10-30%	33%以下
細胞種類	通常ラブドイド細胞優位。小細胞成分の混在によりラブドイド細胞の同定が困難なこともある。	小細胞が50%、ラブドイド細胞類似の大細胞が50%
生殖細胞系列病的バリエーション保有	35%	43%
責任遺伝子/蛋白	<i>SMARCB1</i> >98%	<i>SMARCB1</i> <1%
発現消失	<i>SMARCA4</i> <2%	<i>SMARCA4</i> >98%

SCCOHT 卵巣小細胞癌高カルシウム型

表7-2. *SMARCB1*, *SMARCA4* 生殖細胞系列病的バリエーションの関連疾患

<i>SMARCB1</i> 保有者	遺伝子型
悪性ラブドイド腫瘍	機能消失バリエーション*
神経鞘腫症	機能消失/ミスセンスバリエーション
多発性髄膜腫	ミスセンスバリエーション
Nicolaides-Baraitser症候群	ミスセンスバリエーション
Coffin-Siris症候群	ミスセンスバリエーション
悪性末梢神経鞘腫症	機能消失バリエーション
<i>SMARCA4</i> 保有者	遺伝子型
悪性ラブドイド腫瘍	機能消失バリエーション
AT/RT	機能消失バリエーション
SCCOHT	機能消失バリエーション
Coffin-Siris症候群	ミスセンスバリエーション

機能消失バリエーション: ナンセンス、フレームシフト、欠失、a ミスセンスバリエーションが1例報告されている。AT/RT 非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、SCCOHT 卵巣小細胞癌高カルシウム型

の結果、35%が生殖細胞系列病的バリエーション、65%が体細胞病的バリエーションであった。生殖細胞系列バリエーションの内訳は、de novo 59%、性腺モザイク 9%、親より継承 32%であった。家族性腫瘍の場合、親に神経鞘腫症、子にAT/RTが発生することが多い。RTK、AT/RTの生存率は10-30%で、現在でも極めて予後不良な疾患である。ラブドイド腫瘍全体、及び、生殖細胞系列病的バリエーションを有するラブドイド腫瘍はともに12か月未満の乳児に多く、その生存率は他年齢に比して悪い。*SMARCA4* 病的バリエーションは卵巣小細胞癌高カルシウム型 (Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, SCCOHT) との関連が強い。

### 3) 小児期に発症するがん種

ほとんどのラブドイド腫瘍とAT/RTは小児期、特に乳児期に発症するが、神経鞘腫と卵巣小細胞癌高カルシウム型は成人に多い。

### 4) 遺伝学的特徴

ラブドイド腫瘍とAT/RTは *SMARCB1* および *SMARCA4* 機能消失型バリエーション (ナンセンス、フレームシフト、欠失) 保有者に発症する(表7-2)。神経鞘腫症は *SMARCB1* の機能消失型バリエーション/ミスセンスバリエーションのどちらかの保有者にも発症する。*SMARCB1* ミスセンスバリエーション保有者には、多発性髄膜腫、Nicolaides-Baraitser症候群 (薄毛、特異的顔貌、遠位四肢奇形および知的障害を特徴とする) が発症する。*SMARCB1* および *SMARCA4* ミスセンスバリエーション

表7-3. ラブドイド腫瘍の推奨サーベイランス

遺伝子	発生臓器	短縮型バリエント	ミスセンスバリエント
SMARCB1	脳	MRIを3カ月毎、5才まで	サーベイランス不要、発生リスクはないか極まれ
	腹部	全身MRIを5才まで実施、頻度は未決定、腹部超音波を3カ月毎、5才まで	サーベイランス不要、発生リスクはないか極まれ <sup>a</sup>
SMARCA4	脳	利用可能なデータなし、リスクは非常に低い	
	腹部	利用可能なデータなし、リスクは低いか非常に低い	
	卵巣	利用可能なデータなし、6カ月毎の腹部超音波を実施してよい。MRIの役割は不明、小児期以外では予防的卵巣切除術を考慮する。	

a 神経鞘腫がミスセンスバリエントにより発生する可能性がありMRIを実施してよい。

アント保有者には、Coffin-Siris 症候群（重度の知的障害、成長障害、特徴的な顔貌（疎な頭髮、濃い眉と睫毛、厚い口唇など）、手足の第5指の爪及び末節骨の無～低形成を特徴とする）が発症する。SMARCA4 機能消失型バリエント保有者には、SCCOHTが発症する。

#### 5) 推奨サーベイランス（表7-3）

SMARCB1/SMARCA4 生殖細胞系列病的バリエント保有者は乳児期に発症することが多く、予後不良なので、サーベイランスの効果は不明である。一方、早期に治療された腎ラブドイド腫瘍は治癒しやすいというデータが報告されているので、効果があるかもしれない、欧米ではサーベイランス実施に向けた研究が始まっている。SMARCB1短縮型生殖細胞系列病的バリエント

の保有者に対しては、脳を対象にMRIを3カ月毎、5才まで実施する。また、腹部を対象に全身MRIを5才までに数回、超音波検査を3カ月毎に5才まで実施する。またSMARCB1ミスセンス生殖細胞系列バリエントの保有者は、腫瘍を発生しないか、ごくまれに発生するので、スクリーニングは不要である。SMARCA4短縮型生殖細胞系病的バリエント保有者の脳や腹部腫瘍リスクは非常に低いらしく、スクリーニングに利用可能なデータはないが、SCCOHT発生のリスクがあるので、6カ月毎の腹部超音波検査を実施してよい。MRIによるスクリーニングの役割は不明である。小児期以外の保有者に対しては、予防的卵巣切除術を実施してよい。RTPSの知名度が低く、広報活動が重要である。

## 8. 遺伝性消化管がん症候群 (Inherited gastrointestinal cancer syndromes)

### 8-1. 家族性腺腫性ポリポーシス (家族性大腸腺腫症) (Familial adenomatous polyposis, FAP)

#### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

APC、常染色体優性遺伝、古典的 FAP の 90% は遺伝性である。

20~25% は de novo、de novo 症例では体細胞モザイクを認めることがある。

#### 2) 診断と疫学

有病率は 1/9,000~18,000。小児期後期から 10 才代 (最年少 8 か月) で多数の腺腫が大腸に発生する。大腸全摘術を行わないと平均 39 才で大腸がんを発症する。本症では大腸のみならず、十二指腸・空腸・胃のポリープ、また十二指腸がん (大腸がんに次いで多い消化管がん) などを合併する。

消化管外病変として肝芽腫 (小児)、デスマイド腫瘍、甲状腺乳頭がん (生涯リスク 2-7%、若年成人、女性に多い)、骨腫、軟部腫瘍、中枢神経腫瘍 (<1%、特に髄芽腫) などがみられる。

#### 3) 小児期に発症するがん種

大腸がんは、極めて希に小児、思春期に発症することがある。

肝芽腫を 0.3~1.6% に伴い、その多くは 3 才までに発症する。小児の肝芽腫の 10% に APC 病的バリエーションを認め、FAP の家族歴を認めない de novo 症例も含まれる。一方、デスマイド腫瘍は、良性の腫瘍であるが大腸がんに次ぐ死因となる。好発部位は腹腔で、腹部手術を契機に発症しやすく、術後再発率が高い。肝芽腫とデスマイド腫瘍は、腫瘍の CTNNB1 体細胞系列病的バリエーションが孤発例に多く認められ、FAP に合併した腫瘍との鑑別に有用とされる。

そのほか先天性網膜色素上皮腫大 (congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: CHRPE)、骨腫、皮膚嚢胞、軟部腫瘍が合併することがある。骨腫、軟部腫瘍とくに項部型線維腫と FAP の合併は Gardner 症候群 (Gardner-associated fibroma: GAF)、中枢神経

系腫瘍と FAP の合併は Turcot 症候群と呼ばれ、いずれも小児の発症例がある。

#### 4) 遺伝学的特徴

APC 遺伝子の 5' または遠位 3' 末端あるいはエクソン 9 の病的バリエーションは、古典的 FAP に比較して消化管ポリポーシスの発症年齢が高く、また軽症である attenuated FAP (AFAP) の表現型を呈する。

APC 生殖細胞系列のコドン 543-713 または 1310-2011 領域の病的バリエーションでは、デスマイド腫瘍のリスクが高く、大腸全摘術の時期を可能な限り遅らせる、一期的手術を行なうことが理想である。一方、肝芽腫の発症と関連する遺伝子型の報告は、現在のところない。

#### 5) 推奨サーベイランス (表 8)

American College of Gastroenterology の診療ガイドラインでは、デスマイド腫瘍のスクリーニングとして画像検査を推奨していない。本ワークショップの委員のコンセンサスとして、デスマイド腫瘍の家族歴のある症例において、大腸全摘術などの術後は 1~3 年毎、その後 5~10 年毎に腹部 MRI を提案する。

遺伝子型に基づく推奨サーベイランスは一定の見解に至っていない。

#### 6) サーベイランスの心理社会的影響

FAP のリスクを有する小児期の血縁者に対する、遺伝学的検査のタイミングは議論があるものの、検査や治療など医療的介入への直接的な影響 (例: 肝芽腫のスクリーニング)、家族の希望などを考慮のうえで 10 才前の遺伝学的検査を検討する。FAP と共に生きることは心理社会的負担が大きく、包括的な遺伝カウンセリングが必要であり、遺伝カウンセラーとメンタルヘルスカウンセラーによる長期フォローが前提となる。

### 8-2. MUTYH 関連ポリポーシス (MUTYH-associated polyposis, MAP)

#### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

MUTYH、常染色体劣性遺伝

表8. 遺伝性消化器がん症候群の推奨サーベイランス（小児期）

対象臓器・腫瘍	診察・検査	検査時期と頻度
家族性腺腫性ポリポーシス (FAP)		
大腸	S状結腸鏡または全大腸内視鏡	10-15才から大腸全摘術まで、1年に1回
上部消化管	上部消化管内視鏡	大腸全摘術後あるいは20-15才から、1年に1回
甲状腺	甲状腺の触診と超音波 <sup>a</sup>	15-19才から、1年に1回
肝芽腫	腹部超音波と血清AFP	乳児期早期から7才まで、4-6ヶ月に1回
デスマイド腫瘍	腹部触診、腹部MRI <sup>b</sup>	大腸全摘術後あるいは他の手術後、1-3年に1回、その後5-10年に1回
髄芽腫	診察	小児期から、1年に1回
Attenuated FAP (AFAP)		
大腸	大腸内視鏡	15-19才から、3年に1回、腺腫検出後は1年に1回
Peutz-Jeghers症候群 (PJS)		
消化管	上部消化管内視鏡、カプセル内視鏡、および、大腸内視鏡	8才、もしくは、症状があればさらに低年齢で実施。ポリープがあれば3年に1回、なければ18才で再検査
精巣、卵巣と子宮頸部	診察	小児期から、1年に1回
若年性ポリポーシス症候群 (JPS)		
大腸	大腸内視鏡	12-15才から、1年に1回、ポリープが検出されなくなるまで、その後は3年に1回
上部消化管	上部消化管内視鏡	15才から、1-2年に1回
小腸	カプセル内視鏡	15才から、1-2年に1回

a 甲状腺超音波検査を1年に1回考慮する。b デスマイド腫瘍の家族歴がある場合。

## 2) 診断

AFAP (10~100 個の腺腫) の表現型を示す。

## 3) 推奨サーベイランス

小児期に大腸がんを合併することは極めて希であり、18 才から 2 年に 1 回のコロノスコーピーを推奨する。大腸がんの生涯リスクは 60%である。

### 8-3. Peutz-Jeghers 症候群 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS)

#### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*STK11/LKB1*、常染色体優性遺伝、約 90%の症例に病的バリエーションを認め、約 25%は de novo

#### 2) 診断

小腸を好発部位とする全消化管の過誤腫性ポリポーシス、口唇など粘膜の色素斑を特徴とする。本症では、病理学的に平滑筋の樹枝状増生を伴う PJS type ポリープを呈する。色素斑は本疾患の小児の 90%に認め、年齢とともに退色していく。消化管ポリポーシスは、小児期に腸重積 (10 才までに 15%、20 才までに 50%が合併)、消化管出血、貧血、腹痛、消化管通過障害で発症する。

本症は、(i)PJS type ポリープが 2 個以上、(ii)

数に関係なく PJS type ポリープがあり、PJS の家族歴を有する、(iii) PJS の家族歴を有し、粘膜の色素斑を伴う、(iv) 数に関係なく PJS type ポリープがあり、粘膜の色素斑を伴う、以上のいずれかを満たし、若年性ポリポーシス症候群、遺伝性混合性ポリポーシス症候群、*PTEN* 過誤腫症候群 (*PTEN* hamartoma tumor syndrome, PHTS)、Camey complex を鑑別することで診断される。

#### 3) 小児期に発症するがん種

生涯にわたり消化管、膵臓、乳腺、精巣、卵巣にがん種の発症リスクがあり、その頻度は 20 才までに 1-2%、50 才までに 30%以上、70 才までに 80%以上とされる。女性では、卵巣の輪状細管を伴う性索腫瘍 (ovarian sex cord tumors with annular tubules, SCTAT) あるいは粘液性腫瘍、子宮頸部の高分化型腺癌など希な腫瘍を合併し、SCTAT は最年少で 4 才の症例が報告されている。男児では、精巣の large-cell calcifying Sertoli cell tumors(LCCSCT)を両側性に認めることがある。性腺腫瘍は思春期早発症や早発女性化乳房を伴うことがある。

#### 4) 推奨サーベイランス (表 8)

本症においては、小児期の消化管がん種の合

併は希であり、サーベイランスの主な目的は消化管の通過障害や腸重積の予防である。各種サーベイランスに際しては、被曝を最低限にする配慮が必要である。成人期には消化器に加えて、25才から乳腺と女性生殖器、30才から膵臓のスクリーニングを行なう。遺伝子型に基づく推奨サーベイランスは一定の見解に至っていない。

#### 5) サーベイランスの心理社会的影響

パネルを用いた遺伝性腫瘍の遺伝学的検査が普及するに伴い、*STK11* の病的バリエーションが同定される機会が増え、JPS の疾患概念が広がる可能性がある。本症の色素斑は年齢とともに退色し、成人では明らかでないことに注意が必要である。十分な遺伝子型に基づく発がんのリスクの機序が解明されるまでは、すべての PJS 症例がサーベイランスの適応と考え対応する必要がある。

### 8-4. 若年性ポリポシス症候群 (Juvenile polyposis syndrome, JPS)

#### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*BMPRIA* または *SMAD4*、常染色体優性遺伝、20-40%の症例にいずれかの遺伝子の病的バリエーションを認め、約25%は *de novo*

#### 2) 診断

家族性に消化管の若年性ポリポシスを呈し、ポリープは病理学的に過誤腫の特徴を有する。小児期発症例では、血便、貧血、腹痛、腸重積を契機に診断される。

5 個以上の若年性ポリープを大腸に認める、大腸以外の消化管の若年性ポリープあるいは数に関係なく若年性ポリープを大腸に認め JPS の家族歴を有する、のいずれかを満たし、その他の消化管ポリポシスを鑑別することで診断される。30%の症例で、心臓または血管系 (中枢神経

など) の先天異常を合併する。

#### 3) 小児期に発症するがん種

小児に多い孤発の若年性ポリープは、がんのリスクは高くないとされる。一方、本症では大腸がんを代表とする消化管がんのリスクが高い。小規模研究に基づくデータであるものの、大腸がんの相対危険度 34% (95%CI:14.4-65.7) また大腸がんの生涯リスクは 39%、胃型では胃がんを 21%に合併する。

#### 4) 遺伝学的特徴

遺伝子型と表現型の関連は十分には解明されていないものの、*SMAD4* 病的バリエーション症例では遺伝性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)、全身の心血管病変を伴いやすいとされる。

#### 5) 推奨サーベイランス (表 8)

JPS における推奨サーベイランスを表 1 に示す。本症においては、若年性ポリープが腺腫性の変化をきたし、がんに進展すると考えられる。ポリープ切除術は、出血や消化管閉塞に対する治療であるばかりでなく、がんのリスクを軽減する。*SMAD4* 病的バリエーション例では、頭部 MRI で中枢神経系の血管病変の評価、SpO2 が低ければ肺の血管病変を評価する。動静脈奇形は年齢とともに進行するため、思春期後、結婚前、出産後、あるいは 5-10 年毎のサーベイランスを予定する。

#### 6) サーベイランスの心理社会的影響

過誤腫性ポリポシスには JPS 以外に PJS や PHTS といった複数の疾患があり、各疾患後に合併しやすいがん種が異なることから、的確な診断が重要である。JPS と診断された小児患者の無症状の兄弟については、12-15 才までにサーベイランスを開始する。



## 9. 体質性ミスマッチ修復欠損症候群

### (Constitutional mismatch repair deficiency Syndrome, CMMRD)

#### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*MSH2, MSH6, MLH1, PMS2*、常染色体劣性遺伝

#### 2) 診断

CMMRD に比較的好くみられるがん腫(高悪性度神経膠腫、Tリンパ芽球性リンパ腫、大腸がん)を発症した患者に、カフェオレ班を認めた場合などは本疾患を疑う。European "Care for CMMRD (C4CMMRD)" consortium はスコアリングシステムを策定しており、3点以上の患者はCMMRDを疑い遺伝学的検査の実施を推奨している(表9-1)。遺伝学的検査でミスマッチ修復(mismatch repair, MMR)遺伝子(*MSH2, MSH6, MLH1, PMS2*)のうち一つに両アリの病的バリエントを認めた場合、CMMRDが強く疑われるが、これらの遺伝子のバリエントには病的意義が不明なバリエント(variant of uncertain significance, VUS)も多く、CMMRDの診断は慎重になされるべきである。このため遺伝学的検査を実施するにあたり、いくつかのスクリーニングテストが開発されている。

MMR タンパクの腫瘍組織免疫組織染色

(Immunohistochemistry, IHC) は大腸がんの診断時検査として広く行われており、スクリーニングテストとして最初に行われるべき検査である。IHCで正常組織と腫瘍細胞双方のMMRタンパクの発現が欠損している場合、CMMRDが強く疑われる。*PMS2*や*MSH6*の両アリル短縮型病的バリエントの場合、それぞれのタンパクは欠損するが、*MLH1*や*MSH2*の場合、それぞれ*PMS2*や*MSH6*の同時欠損を伴う。ミスセンスバリエントの場合はタンパクの欠損を伴わないこともあるので注意が必要であり、陽性であったとしてもCMMRDを完全に否定することはできない。血液腫瘍患者やがん未発症の場合は皮膚生検組織を用いてIHCを行う。

リンチ症候群において感度、特異度ともに非常に高いマイクロサテライト不安定性(microsatellites instability, MSI)検査は、CMMRDの腫瘍、特に非消化器がんでは陰性になりうるため、CMMRDの診断ツールの一つとはしない。最近、多くの小児がん患者の腫瘍細胞の変異率が<10/MBであるのに対し、CMMRD患者では100/MBであることが証明された。このようなCMMRDに非常に特異的な所見が今後の診断アルゴリズムにおいて重要な位置を占めることになるかもしれない。

表9-1. がん患者においてCMMRDを疑うC4CMMRDスコアリングシステム(3点以上の場合、遺伝学的検査を行う)

がん/前がん病変：以下の病変を少なくとも1病変有する(必須)	
リンチ症候群スペクトラムのがん <sup>a</sup> を25才未満で発症	3
多発性消化管腺腫症を25才未満で発症、かつ、APC/MUTYHの病的バリエントを有しない、あるいは、単発の高悪性度異形成性腺腫を25才未満で発症	3
WHO grade IIIあるいはIVの神経膠腫を25才未満で発症	2
T細胞性非ホジキンリンパ腫、あるいは、テント上PNETを18才未満で発症	2
がんを18才未満で発症	1
以下の特徴を有する(非必須)	
1型神経線維腫症の臨床所見、および/あるいは、直径1cmを超える低色素性、および/あるいは、高色素性皮膚病編	2
第一度、あるいは、第二度近親者がリンチ症候群	2
第一、第二、あるいは、第三度近親者がリンチ症候群スペクトラムのがん <sup>a</sup> を発症	1
同胞がリンチ症候群スペクトラムのがん <sup>a</sup> 、高悪性度神経膠腫、テント上PNET、あるいは、非ホジキンリンパ腫を発症	2
同胞が小児がんを発症	1
多発性毛母腫	2
単発性毛母腫	1
脳梁欠損、あるいは、非治療関連海綿腫	1
両親が近親結婚	1
IgG2/4、あるいは、IgAの欠損/低下	1

a 子宮内膜がん、小腸がん、尿管がん、腎盂がん、胆管がん、胃がん、膀胱がん。PNET 原始神経外胚葉性腫瘍

### 3) 小児期に発症するがん種

CMMRD のがん発症年齢の中央値は 7.5 才だが、0.4-39 才の広範囲に及ぶ。発症するがん種は多岐に渡るが、最もよく見られるのは脳腫瘍で、消化管がんと血液腫瘍がこれに続く。血液腫瘍と脳腫瘍の発症年齢の中央値は、それぞれ 6.6 才、10.3 才である。脳腫瘍のほとんどは悪性神経膠腫だが、低悪性度の部位を伴うこともある。中枢神経系の胚細胞種や髄芽腫の発症もまた報告されている。最も頻度の高い血液腫瘍は非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) で、特に T 細胞性 NHL が多い。T 細胞性急性リンパ性白血病や急性骨髄性白血病もまた見られる。

CMMRD ではリンチ症候群関連悪性腫瘍もみられ、多くは大腸がんであるが、小腸や子宮内膜、卵巣、尿路系のがんもまた見られる。CMMRD 患者のほとんどが、attenuated 家族性大腸腺腫症に類似した、100 以下のポリープからなる多発同時腺腫を呈し、全ての患者が 30 才までにポリポーシスと診断される。この他にも多岐にわたるがん種の発症や、多臓器からのがんの発症が報告されており、骨肉腫や横紋筋肉腫といった小児肉腫、神経芽腫やウイルス腫瘍などの小児がんが含まれる。これらの腫瘍は 10 才までに発症することが多いが、ほとんどの CMMRD 患者は小児期にがんを発症し、第一のがんの発症後の生存期間の中央値は 30 ヶ月未満である。

### 4) 遺伝学的特徴

CMMRD では全ての MMR 遺伝子の両アレル病的バリエーションが報告されているが、頻度は

リンチ症候群とは全く異なり、*PMS2* と *MSH6* の頻度が高く、*MSH2* と *MLH* の病的バリエーションが検出されることは稀である。これは *PMS2* や *MSH6* のヘテロ接合性病的バリエーション保有者のがん浸透率や侵襲性が低い一方で、*MSH2* のホモ接合性ヌルバリエーション保有者の致死率が高いことが原因であると示唆されている。CMMRD が非常に稀な疾患であり、遺伝子型と表現系の関連を示唆することは困難である。

両親は MMR 遺伝子病的バリエーションの保有者であるはずだが、*PMS2* や *MSH6* のヘテロ接合性病的バリエーション保有者の浸透率が *MSH2* や *MLH1* より低いため、がんを発症した CMMRD の小児の両親のがんに罹患していないことも多い。しかし、CMMRD の小児のがん発症のリスクは、他のどのがん易罹患性症候群のそれよりも高い。

### 5) 推奨サーベイランス (表 9-2)

C4CMMRD と国際 CMMRD Consortium は、年齢に応じた腫瘍発生率に基づいたサーベイランス法を提唱しており、消化管、中枢神経系、および、血液腫瘍に焦点を当てたサーベイランスは小児期早期に開始し、泌尿生殖器系腫瘍のサーベイランスはより遅くに開始することとしている。AACR Childhood Cancer Predisposition Workshop では、これらを一歩修正した推奨サーベイランスを策定した。

CMMRD 患者において脳腫瘍は乳児期にも見られるため、0 才児であっても診断後すぐに適切な画像検査がなされるべきであるとした。経泉門超音波検査は、特異性、有効性ともに低いことが指摘されたため、診断時、診断後は 6 ヶ月ご

表9-2. CMMRDの推奨サーベイランス

検査	開始年齢	頻度	対象腫瘍	備考
脳MRI	診断時	6ヶ月毎	脳腫瘍	全身MRIとの置き換えは不可
全身MRI	6才	1年毎	全腫瘍	脳MRIは別途実施する
血算	1才	6ヶ月毎	白血病	考慮する
腹部超音波	1才	6ヶ月毎	リンパ腫	考慮するが、全身MRIで代替可能
上部消化管内視鏡、カプセル内視鏡、回腸大腸内視鏡	4から6才	1年毎	胃消化管腫瘍	ポリープを検出した場合、頻度を上げる
婦人科診、経膈超音波、子宮内膜掻爬診 (pipelleを用いる)、尿細胞診、検尿	20才	1年毎	泌尿生殖器腫瘍	リンチ症候群にならう

と、また、有症状時は脳MRI検査を実施することを推奨する。消化管のサーベイランスには、ポリープ発見時に切除術を合わせて行うことが可能な内視鏡検査が有用である。6才で大腸ポリープが発見されたとの報告があり、回腸大腸内視鏡は6才時から開始し、ポリープが発見されるまでは内視鏡検査を1年ごとに行う。一旦ポリープを認めたら、6ヶ月ごとに内視鏡検査を実施する。高度な異形成を呈するポリープはがんへの高リスクであり、高度異形成ポリープを有する患者、あるいは、非常に多くのポリープを有する患者には、大腸切除術を考慮すべきである。CMMRDでは、小腸ポリープの発症年齢は大腸ポリープより遅いことが知られているが、小腸ポリープは10才代から認められるようになるため、上部消化管内視鏡やカプセル内視鏡を8才時に開始することを推奨する。

悪性リンパ腫や白血病などの血液腫瘍は3番目に多い悪性腫瘍だが、これを早期に発見する有効な検査法がなくサーベイランスを推奨しない。しかし、6ヶ月ごとの血算、腹部超音波検査をサーベイランスとして考慮しても良い。幼少期にWilms腫瘍や神経芽腫が発症したとの報告から、将来的には幼少期の超音波検査の有効性が示唆されることになるかもしれない。患児の両親に腹部腫瘍や血液腫瘍の早期症状について教育し、これらを疑った場合は早急に検査を受ける様に促すことが重要である。

本推奨プロトコールで修正した最も重要な点は、全身MRIを採用したことである。これはいくつかのエビデンスに基づいており、第一にCMMRDの10-15%に予測困難な腫瘍が発生す

ることである。これらには骨軟部腫瘍や、泌尿生殖器系がん、また、0-10才の後半によく発症するがんが含まれる。第二に、Li-Fraumeni症候群において全身MRIが、特に鎮静を必要としない小児に対する適切な検査法として有用であったことである。このため、現時点では、6才から、あるいは、鎮静を要しない小児に対して、年1回の全身MRIを推奨する。全身MRIは超音波検査や脳MRIの代替ではないことに留意する。脳MRIは中枢神経系腫瘍を検出するため、全身MRIとは別に6ヶ月ごとに実施すべきである。

CMMRD患者の泌尿生殖器系がんは、リンチ症候群と比較して、より低年齢で発生するので、泌尿生殖器系がんは10才代にも発症することがあるので、泌尿生殖器系がんの検出には全身MRIと腹部超音波検査を用いるが、20才を超えてからは、経膈超音波検査やPipelleを用いた子宮内膜掻爬診、尿細胞診、検尿を1年ごとに合わせて行うことを推奨する。

#### 6) 治療上の留意点

化学療法や放射線照射によりCMMRD患者が重篤な有害事象を呈したとの報告はないが、DNA修復機構が破綻していることを考慮すると、遺伝毒性を有する薬剤や放射線照射は極力回避すべきであろう。

CMMRDのがんが治療抵抗性であることはよく知られている。特にDNA修復機構を介して抗腫瘍効果を発揮するメルカプトプリンやテモゾロミドに対する抵抗性は高い。一方でアルキル化剤やアントラサイクリンの効果には問題がないことがわかっている。

## 10. 多発性内分泌腫瘍症1型 (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)

### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*MEN1*、常染色体優性遺伝、約10%は de novo *MEN1* は細胞周期制御、転写制御、ゲノム安定性などに関与する核タンパクである *menin* をコードしており、臨床的に MEN1 と診断される患者のうち家族例の80-95%、散发例の65-70%で病的バリエーションが認められる。MEN1 の臨床診断基準を満たすものの *MEN1* 病的バリエーションを認めない患者は腫瘍発生年齢が高い傾向があるが、これらの患者の一部では *CDKN1B* の病的バリエーションが認められ、“MEN4”と呼ばれることがあるが、きわめてまれである。

### 2) 診断

わが国では表10-1の診断基準が公表されている。一般集団における原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT)、膵消化管神経内分泌腫瘍 (GEPNET)、下垂体腫瘍のうち、MEN1 はそれぞれ1-3%、6-10%、最大1%、を占める。以下のような条件を呈する患者ではMEN1を積極的に疑い、*MEN1* の遺伝学的検査が推奨される。

- ・ 複数の MEN1 関連腫瘍を有する患者
- ・ MEN1 関連腫瘍を有し、MEN1 と診断された一度近親者がいる患者
- ・ 30才以前の若年性 PHPT
- ・ 複数腺が腫大する PHPT
- ・ PHPT の再発
- ・ ガストリノーマ
- ・ 若年発症 (30才以前) のインスリノーマ
- ・ 多発性 GEPNET
- ・ 関連病変の既往歴、家族歴

下垂体腫瘍では、30才以下の発症でも *MEN1* 病的バリエーション保有率は低いいため、単発性下垂体腫瘍患者に対する *MEN1* 遺伝学的検査の有用性は明らかではない。

### 3) 小児期に発症する腫瘍

MEN1 の関連腫瘍の浸透率と好発年齢は以下の通り。小児期ではインスリノーマや下垂体腫

表10-1. MEN1の診断基準

以下のうちいずれかを満たすものをMEN1と診断する。

【複数腫瘍】 原発性副甲状腺機能亢進症、膵消化管内分泌腫瘍、下垂体腫瘍のうち2つ以上を有する。

【家族歴】 上記3病変のうち1つを有し、一度近親者にMEN1と診断された者がいる。

【遺伝子】 上記3病変のうち1つを有し、*MEN1* の病的バリエーションが確認されている。

患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で病的バリエーションが同定されたが、まだいずれの病変も発症していない者は「未発症*MEN1* 病的バリエーション保有者 (キャリア)」とよぶ。

MEN1 多発性内分泌腫瘍症1型

瘍が臨床的に問題になりうる。PHPT は小児期に発症したとしても軽症にとどまり、問題になることは少ない。

3-1) PHPT: ほぼ完全浸透。病理学的には過形成。20才代なかばまでに約半数が発症するが、比較的軽症であるため気づかれぬことが多く、発症者の平均診断時年齢は40才代。

3-2) GEPNET: 浸透率約60%。好発年齢は30-50才代でほとんどは20才代以降に発症するが、インスリノーマは約1/4が20才以前に発症する。機能性腫瘍ではガストリノーマ (十二指腸粘膜に多発) とインスリノーマが多い。GEPNET を発症した症例の75%は診断時に複数腫瘍を認める。

3-3) 下垂体腫瘍: 浸透率約50%。好発年齢は散发例とほぼ同様で臨床的にも特徴的な所見はないため、下垂体腫瘍を契機にMEN1が診断されることは少ない。機能性腫瘍ではプロラクチノーマが最も多く、次いでGH産生腫瘍が多い。

3-4) 副腎皮質腫瘍: 浸透率約20-40%。小児期の発症はほとんどない。ほぼすべて非機能性で進行も遅いので、手術を要する例は少ない。

3-5) 胸腺NET: 浸透率約5%。小児期の発症はほとんどない。頻度は低いが悪性度が高く、10年生存率は30%程度。

3-6) 皮膚腫瘍: 顔面血管線維腫や脂肪腫、結合組織母斑を40-80%に認める。

### 4) 遺伝学的特徴

*MEN1* のコード領域に広く病的バリエーションが分布しており、明らかな遺伝型-表現型の相関はない。病的バリエーションの部位や種類 (たとえばナンセンス/フレームシフトバリエーション vs. ミス

表10-2. MEN1病的バリエント保有者に対する推奨サーベイランス

病変	開始年齢	毎年の生化学検査	画像検査
インスリノーマ	5才	空腹時血糖、インスリン	なし
下垂体腫瘍	5才	プロラクチン、IGF-1	頭部MRI
PHPT	8才	血清カルシウム、リン、PTH	なし
膵NET	10才	クロモグラニンA、膵ポリペプチド <sup>a</sup>	腹部MRI
副腎皮質腫瘍	10才	なし	腹部MRI
消化管・気管支・胸腺NET	20才	なし	胸腹部CT/MRI
ガストリノーマ	20才	空腹時ガストリン	なし

a クロモグラニンA、膵ポリペプチドは国内では測定されていない。NET 内分泌腫瘍, PHPT 原発性副甲状腺機能亢進症

センスバリエント) による個々の病変の浸透率の違いについての報告はあるが、患者の臨床マネジメントに反映できるような差はない。

## 5) 推奨サーベイランス (表 10-2)

MEN1病的バリエント保有者に対するサーベイランスは、個々の病変を発症した最若年の報告に基づいて開始時期が推奨されている。ただし、若年で発症する病変は頻度が少なくかつ臨床的にも軽症のものが多いため、状況によってサーベイランス開始を16才まで遅らせることを提案している報告もある。日本において、発端者である親がMEN1と診断されたあとの子どもの発症前診断が実施されている時期についてのデータはないが、学童期以前に行っている施設は少ないものと考えられる。

## 11. 多発性内分泌腫瘍症2型 (multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2)

### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*RET*、常染色体優性遺伝、臨床像および遺伝型に基づいてMEN2A とMEN2B に分類される。

MEN2A の5%、MEN2B の50–75%はde novo。

### 2) 診断

わが国では表 11 の診断基準が公表されている。甲状腺髄様癌のうち約30%はMEN2によるものであり、すべての甲状腺髄様癌患者に対する*RET*遺伝学的検査(保険適用)が推奨されている。以前は甲状腺髄様癌のみを発症する家系を家族性甲状腺髄様癌 (familial medullary thyroid carcinoma, FMTC) として第3の病型に位置付けていたが、2015年の米国甲状腺学会による改訂ガイドラインではFMTCはMEN2Aの亜型に分類された。MEN2全体のうちMEN2Aが約95%を占める。

MEN2A とMEN2Bは臨床像により分類されている。MEN2Aでは甲状腺髄様癌(100%)の他、褐色細胞腫(60%)、原発性副甲状腺機能亢進症(10%)を認める。一部の症例ではヒルシュスプルング病や上背部のアミロイド苔癬を合併する。MEN2Bでは甲状腺髄様癌(100%)、褐色細胞腫(80%)に加え、眼瞼、口唇、舌の粘膜神経腫(100%)やマルファン様体型(80%)が特徴的である。後述のようにMEN2AとMEN2Bは遺伝型によって明確に区別できる。

### 3) 小児期に発症するがん種

MEN2では甲状腺髄様癌の浸透率は100%であり、大多数の症例は成人前に発症しているが、進行が緩徐であることや自覚症状に乏しいことから、発端者の診断時年齢は40才代である。褐色細胞腫は思春期以降に発症する。MEN2Bに伴う眼瞼、口唇、舌の粘膜神経腫は幼児期から発生し、次第に数が増える。悪性ではなく、腫瘍としての治療は必要としないが、顔面に発生するために整容上の問題を生じたり、咀嚼に支障をきたしたりすることがある。

### 4) 遺伝学的特徴

表11. MEN2の診断基準

1) 以下のうちいずれかを満たすものをMEN2 (MEN2AまたはMEN2B) と診断する。  
**【複数腫瘍】** 甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する。  
**【家族歴】** 上記2病変のいずれかを有し、一度近親者にMEN2と診断された者がいる。  
**【遺伝子】** 上記2病変のいずれかを有し、*RET*の病的バリエントが確認されている。

2) 以下を満たすものを家族性甲状腺髄様癌 (FMTC) と診断する。FMTCはMEN2Aの亜型と位置付けられる。  
 ・甲状腺髄様癌を有する。  
 ・甲状腺髄様癌の家族歴がある。  
 ・それらの者のすべてが他のMEN2病変 (褐色細胞腫、原発性副甲状腺機能亢進症、粘膜神経腫など) を有していない。

患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で病的バリエントが同定されたが、まだいずれの病変も発症していない者は「未発症*RET*病的バリエント保有者 (キャリア)」とよぶ。

a 1名の患者の臨床像をもとにFMTCの診断はできない。MEN2Aにおける甲状腺髄様癌以外の病変の浸透率が100%ではないため、血縁者数が少ない場合には、MEN2AとFMTCの厳密な区別は不可能である。MEN2Bは身体的な特徴からMEN2AやFMTCと区別できる。MEN2多発性内分泌腫瘍症2型

*RET*は癌遺伝子であり、MEN2の原因となる病的バリエントは機能獲得型ミスセンス塩基置換である。アミノ酸置換を生じたコドンと病型には強い相関があり、米国甲状腺学会は既知の病的バリエントを甲状腺髄様癌リスクに基づいて、“HST” (highest、コドン918)、“H” (high、コドン634および883)、“MOD” (moderate、その他のコドン) に分類している。MEN2B患者はほぼすべてp.M918Tバリエントを有している。MEN2A患者の約半数はp.C634F/G/R/S/W/Yバリエントを認める。

HSTバリエントでは小児期に、Hバリエントも20才までに甲状腺髄様癌を発症する。MODバリエントでは10才以降に発症するが、青年期まで発症しない例も多く、個人差が大きい。甲状腺髄様癌の悪性度もHST>H>MODの順である。

一般に褐色細胞腫は約10%が悪性、約10%が異所性に発生すると言われているが、MEN2に伴う褐色細胞腫はほぼ全例が副腎発生で、悪性(遠隔転移)例も極めて少ないのが特徴である。MEN2発端者全体の約1/3は診断時に両側副腎に発生しており、1/3は異時性に両側に発症する。

原発性副甲状腺機能亢進症は浸透率も低く、かつ比較的軽症にとどまることが多い。MEN2A

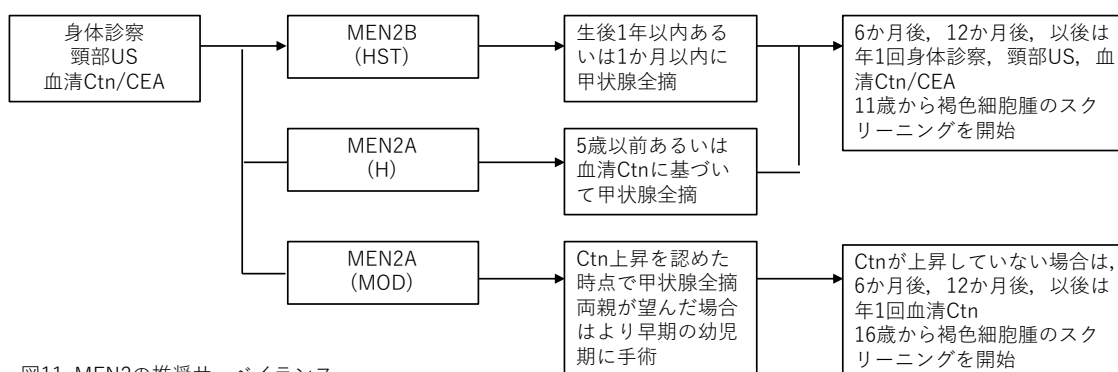


図11. MEN2の推奨サーベイランス

の中でも原発性副甲状腺機能亢進症の浸透率は遺伝型によって異なる。

### 5) 推奨サーベイランス (図 11)

小児に対して推奨されているサーベイランスと治療を図 11 に示す。MEN2 と診断された発端者の子に対しては乳幼児期に発症前遺伝学的検査を行い、遺伝型に基づいたサーベイランスと予防的 (早期) 手術を検討する。

5-1) 甲状腺髄様癌: 甲状腺髄様癌のサーベイランスは頸部超音波検査と血清カルシトニン (Ctn) 濃度の測定によって行う。図 11 に示すように、米国甲状腺学会ガイドラインでは、HST および H バリエント保持者に対しては、遺伝型に基づいて発症前 (乳幼児期) の甲状腺全摘術を推奨しているが、わが国では Ctn 値の上昇 (基礎値もしくはカルシウム負荷試験での陽性反応) を認めた時点で手術に踏み切るのが普通である。Ctn は乳児では高値を示し、3 才ごろまで徐々に低下するので、この年齢では発症の確認や病勢判断における Ctn の有用性は限定的であることに注意を要する。

HST バリエントを有する MEN2B 患者の多くは de novo 症例であり、これらの症例が診断されるのは通常 5 才以降になってからである。MEN2B の甲状腺髄様癌は MEN2A のそれに比べて発症が早く、かつ悪性度も高いため、発端者の場合は診断時にすでに所属リンパ節転移や遠隔転移をきたしていることが多い。

H バリエントを有する MEN2A 患者の手術は、外科手術のリスクとのバランスで遅らせることもできる。この場合は 3 才以降毎年の頸部

超音波検査と Ctn 測定を行う。血中 Ctn が 40 pg/mL 未満の時は転移を伴うことはまれであり、画像検査や触診で異常所見がなければ頸部リンパ節郭清はしばしば省略される。

MOD バリエントを有する MEN2A 患者の発症時期は遺伝型によっても、また同じ遺伝型でも個人によってばらつきが大きいため、手術時期の決定はより難しい。米国甲状腺学会ガイドラインでは、血清 Ctn の上昇を認めた時点や吸引細胞診で病理学的に発症を示唆する所見を得た時点での手術を推奨している。患者や家族に定期的サーベイランスの意義を理解させることが重要である。

頸部超音波検査による甲状腺髄様癌の検出感度は血清 Ctn に劣るので、超音波所見で癌の存在を否定したり手術を延期する根拠とししてはならない。

5-2) 褐色細胞腫: HST バリエント、H バリエント陽性の場合には 11 才から、MOD バリエントでは 16 才から開始する。検査は血漿遊離メタネフリン/ノルメタネフリン (日本では測定できない) または 24 時間蓄尿によるカテコラミン分画測定が推奨され、高値を示す場合は副腎の画像検査を追加する。手術の予定や妊娠の場合には、年齢にかかわらずスクリーニングを行う。

5-3) 副甲状腺機能亢進症: H バリエントでは 11 才から、MOD バリエントでは 16 才から血清カルシウム濃度およびインタクト PTH の測定を開始する。MEN2B では副甲状腺機能亢進症を発症しないので、HST バリエントでは検査は不要である。

## 12. フォン・ヒッペル・リンドウ病 (症候群) (von Hippel-Lindau disease (syndrome), VHL)

### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

VHL、常染色体優性遺伝、約20%は de novo

### 2) 診断

VHL は中枢神経系および腹部の複数臓器を中心に、血管に富むあるいは嚢胞を伴う腫瘍性病変を多発する。主な病変は、中枢神経・網膜の血管芽腫、淡明細胞型腎がん、褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍、膵・腎の嚢胞、内耳リンパ嚢腫、精巣上体・子宮広間膜の嚢胞腺腫等で、成人のみでなく小児や青年期から発症する病変もあり早期の診断が重要である。VHL の発生率は出生約36,000 人に1名、浸透率は75才までにほぼ100%である。VHL の診断は、表12-1のように行われており、VHL 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションの検出は85%程度である。

### 3) 病変の特徴

合併病変の発症年齢の幅がかなり広いという特徴がみられるが、その中で中枢神経・網膜の血管芽腫、褐色細胞腫などが若年層から発症し、しかも初期では無症状である為、小児では特に注

VHLの家族歴がある場合 (第1度近親者がVHL)
以下の一病変以上を発症 中枢神経血管芽腫、網膜血管腫、腎がん、褐色細胞腫、膵病変 (嚢胞、神経内分泌腫瘍)、精巣上体嚢胞腺腫
VHLの家族歴がない場合 <sup>a</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>中枢神経血管芽腫/網膜血管腫を2病変以上発症</li> <li>中枢神経血管芽腫/網膜血管腫を1病変と以下の一病変を合併 腎がん、褐色細胞腫、膵病変 (嚢胞、神経内分泌腫瘍)、精巣上体嚢胞腺腫、内耳リンパ嚢腫</li> <li>上記の一病変と遺伝学的検査でVHL 病的バリエーションを認める<sup>b</sup>。</li> </ul>

a VHLでは新生病的バリエーションでの発症を20%程度認める。b 本邦ではVHL 遺伝学的検査は保険収載されていない。VHL フォン・ヒッペル・リンドウ病

意が必要である。病変の多くは良性の組織型を示すものの、網膜血管芽腫による視力喪失、中枢神経血管芽腫の出血や手術とその後の後遺症、また他の病変についても複数回の手術介入によるQOLの低下は大きな問題となる。歴史的には、中枢神経血管芽腫、腎がん、膵神経内分泌腫瘍が生命予後を規定する主要な病変であったが、近年包括的なサーベイランス法が提唱・導入され、各病変の早期の検出とともにそれらの適切な管理と、さらに予後の改善にも結び付いているものと考えられる。

### 4) 遺伝学的特徴

疾患の責任遺伝子はVHL 遺伝子単独であり、約80%の患者では家族歴が認められ、残りの

表12-2. VHLの推奨サーベイランス (本邦ガイドラインとの比較)

病変	推奨サーベイランス	本邦ガイドライン		
		9才以下	10-19才	20才以上
網膜血管腫	0才～ 1年に1回 眼底検査	0才～ 眼底検査 病変なし：2年に1回 病変あり：1年に1回		
中枢神経血管芽腫	8才～ 2年に1回 脳MRI (単純または造影) 脊髄造影MRI		11才～ 脳・脊髄造影MRI 病変なし：2年に1回 病変あり：1年に1回	
褐色細胞腫 <sup>a</sup>	2才～ 受診毎 血圧測定 2才～ 1年に1回 血液または24時間蓄尿のメタネフリン、ノルメタネフリン	2才～ 1年に1回 問診・生化学検査	1年に1回 問診・生化学検査 腹部超音波とMRIを交互に施行	1年に1回 問診・生化学検査 腹部超音波とMRIを交互に施行。腹部CTが施行されていれば、それで評価
腎がん <sup>a</sup>	10才～ 1年に1回 MRI		15才～ 病変なし：1年に1回、腹部超音波とMRIを交互に施行 病変あり：1年に1-2回、腹部造影CT <sup>b</sup>	
膵神経内分泌腫瘍 (嚢胞) <sup>a</sup>	10才～ 1年に1回 MRI		15才～ 病変なし：1年に1回、腹部超音波とMRIを交互に施行 病変あり：1年に1-2回、腹部造影CT <sup>b</sup>	
内耳リンパ嚢腫	5才～ 2年に1回 聴力検査		中枢神経血管芽腫と同時にMRIで評価	

a 腎臓、副腎、膵臓の画像評価は同時にできるため、診療科の強力によりできる限り少ない回数で行う。b 腎機能障害がある場合は腹部MRI。



20%が de novo 発症である。VHL では遺伝子型・表現型の相関が観察され、褐色細胞腫を好発する2型家系(患者全体の約20%を占める)では、VHL タンパク質の特定の位置のアミノ酸におけるミスセンスバリエーションが多く検出される。一方褐色細胞腫を発症しない1型家系(全体の約80%)では、切断型バリエーションやエキソンの欠失など、タンパク質が大きく破壊される病的バリエーションが多い。また多血症のみ、あるいは多血症と褐色細胞腫のみの発症と関連するような特定の位置のミスセンスバリエーションも見出だされている。

#### 5) 推奨サーベイランス (表 12-2)

リスクのある者を早期に検出しその後の臨床的検査を導入すること、その為には遺伝学的検査が有用であり VHL 家系内でリスクのある児を特定し、また de novo 発症では確定診断をつけることが重要であることを情報提供し相談する必要がある。さらに、生涯にわたるサーベイランスは病変の早期の発見とそれにより死亡のリスクも低減し得る可能性がある。病変の発症年齢

とリスクの後方視的データに基づいて、専門家の合意による複数のガイドラインがこれまでに提案されている。ここでは小児期～青年期のリスクに重きを置いたサーベイランスプロトコルを新たに提案する。

#### 6) まとめ

病変の最も早い発症年齢、潜在的な腫瘍の成長率、およびこれらの病変の検出遅延による臨床的影響を最優先にした小児期～青年期の VHL 患者のサーベイランスプロトコルを新たに提案した。これは過去の報告と専門家の意見に基づいたプロトコルであり、今後の課題としては、i) 本サーベイランス法を用いた場合の合併病変の転帰の改善に関する前向き評価、ii) 病変の検出に有用な (異常な血管増殖を捕捉するような) biomarker の開発、iii) 異常な血管増殖を抑制するような治療法の新たな開発、が上げられる。また疾患が稀で経過が長いという特性があるので、多施設の協力のもとに十分な患者数を集積していくことも重要である。

### 13. 遺伝性褐色細胞腫/傍神経節腫症候群 (hereditary pheochromocytoma / paraganglioma syndrome, HPPS)

#### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, MAX, TMEM127*, 常染色体優性遺伝

*SDHD, SDHAF2, MAX*の3遺伝子はインプリンティングにより父親からのみ遺伝する。したがって、母親から病的バリエーションを受け継いだ場合には発症しないが、父親から受け継いだ場合には子もそれぞれの遺伝子の浸透率にしたがって発生する。母親から病的バリエーションを受け継いだ男性は発症しないが、その子が病的バリエーションを受け継いだ場合は発症する可能性があるため、遺伝カウンセリングに際しては注意を要する。

#### 2) 診断

褐色細胞腫の最大 35%は単一遺伝子疾患と言われており、最近になって *HIF2α, EGLN1, KIF1β* など新たな原因遺伝子が同定されており、そのリストは現在も増え続けている。遺伝性褐色細胞腫の一部は他の病変も伴う遺伝性疾患の一病変として発症する (von Hippel-Lindau 病、多発性内分泌腫瘍症 2 型、神経線維腫症 1 型) ので、これらの疾患では褐色細胞腫以外の病変によって診断されることが多いが、それ以外は褐色細胞腫もしくは傍神経節腫が唯一の関連病変である。HPPS の代表的な原因遺伝子は *SDHx* と総称される、ミトコンドリア内膜に存在するコハク酸脱水素酵素のサブユニットをコードする遺伝子群である。

褐色細胞腫の好発年齢は 30–50 才代であるが、10 才以前、10 才代の発症では遺伝性である

可能性がより高い。若年発症例 (おおむね 40 才以下)、家族歴、両側発症例、悪性例、多発例、腹部および頭頸部傍神経節腫などは遺伝性を疑う根拠となり、遺伝学的な原因検索が推奨される。臨床所見によって疑われる原因遺伝子が異なるため、これまでは可能性の高い遺伝子から順に検索が行われていたが、今後は多遺伝子パネルを用いた網羅的検索が主体になっていくと考えられる。

#### 3) 小児期に発症するがん種

2002 年に報告された、褐色細胞腫患者を対象とした遺伝学的解析では、10 才以下の患者の 70%、11–20 才の患者の 51%に *VHL, SDHD, SDHB* のいずれか生殖細胞系列病的バリエーションが同定されている。ただしこの研究では上記に *RET*を加えた 4 遺伝子のみの解析であるため、実際に遺伝性である確率はさらに高い可能性がある。いずれの遺伝子の場合も、小児期からの発症がある一方、年齢が高くなってからも新たな発症がみられる。*SDHB*病的バリエーション保有者は 30 才までに 29%、50 才までに 50–77%が褐色細胞腫/傍神経節腫を発症するとされていたが、最近の報告では浸透率はより低い可能性が報告されている。*SDHD*病的バリエーション保有者では 30 才までに 48%、50 才までに 86%が発症する。*SDHA, SDHAF2, SDHC*は頻度も低く、現在のところ浸透率は明らかではない。

#### 4) 遺伝学的特徴

表 13-1 に示すように、原因遺伝子によって腫瘍の好発部位や悪性度が異なる。

表13-1. HPPSの主な責任遺伝子と臨床像

遺伝子	遺伝形式	悪性P/P	単発性P/P	両側性P/P	胸腹部PGL	頭頸部PGL	多発PGL
<i>SDHA</i>	AD	?	-	-	+	+	-
<i>SDHB</i>	AD	+++	++	+	+++	++	++
<i>SDHC</i>	AD	±	±	-	+	++	+
<i>SDHD</i>	AD, PE	+	+	+	++	+++	+++
<i>SDHAF2</i>	AD, PE	?	-	-	-	+++	+++
<i>MAX</i>	AD, PE	+	++	++	-	-	-
<i>TMEM127</i>	AD	±	+++	++	±	±	±

AD 常染色体優性遺伝, HPPS 遺伝性褐色細胞腫/傍神経節腫症候群, PE 父性発現, P/P 褐色細胞腫/傍神経節腫, PGL 傍神経節腫

表13-2. 病的バリエント保有者に対する推奨サーベイランス

検査項目	開始年齢	年齢
診察時の血圧測定	6-8才	年1回
血中メトキシチラミン	6-8才	年1回
血中遊離メタネフリンまたは 24時間蓄尿メタネフリン	6-8才	年1回
オプション：血中クロモグラニンA	6-8才	年1回
全身MRI	6-8才	2年ごと
オプション：頸部MRI	6-8才	2年ごと

副腎髄質以外に発生する異所性傍神経節腫の原因遺伝子としては、20才未満では *VHL*, *SDHB*, *SDHD* が、成人では *SDHB*, *VHL*, *SDHD*, *RET*, *SDHC*が多い。

*SDHB*病的バリエントは腹部の副腎外傍神経節腫との関連が深く、他の *SDHx* 遺伝子群に比べて悪性の頻度が高い(40%以上)。逆に初発が副腎外の悪性褐色細胞腫全体の30-50%は *SDHB*病的バリエントを保有している。*SDHD*, *SDHC*, *SDHAF2*は頭頸部副交感神経節由来の傍神経節腫を好発する。

頭頸部、上縦郭に発生する腫瘍は副交感神経系に由来するため、通常ホルモン産生はない一方、下縦郭、腹部、骨盤腔に発生する腫瘍は交感神経系由来であり、通常カテコラミンの過剰分泌を伴う。

日本人患者を対象とした研究では、前述の条件を満たした患者の34.3%に病的バリエントを認め、そのうちの47.1%が *SDHB*であった。以下、*VHL* (21.4%)、*SDHD* (11.4%)、*TMEM127* および *MAX* (それぞれ7.1%)、*RET* (5.7%)の順で病的バリエントが同定されている。

それぞれの遺伝子における病的バリエントの部位と表現型との関連は明らかではない。

#### 5) 推奨サーベイランス (表13-2)

HPPSのサーベイランスの開始時期、検査項目、検査頻度に関するコンセンサスはまだ存在しないが、10才未満の発症はまれであり、文献

表13-3. 褐色細胞腫診断における生化学マーカーの感度と特異度

生化学マーカー	感度 (%)	特異度 (%)
血中遊離メタネフリン	99	89
血中カテコラミン	84	81
尿中メタネフリン2分画	97	69
尿中カテコラミン	86	88
尿中総メタネフリン	77	93
尿中VMA	64	95

的に最も早い発症が6才であることから、Rednamらは病的バリエント保有者に対しては6-8才からサーベイランスを開始することを推奨した。原因遺伝子ごとに別個のサーベイランスプログラムを提唱するほどにはエビデンスは蓄積されていない。他に定期的(1-4年ごと)なMIBGシンチグラフィの実施を推奨している論文もあるが、その有用性の検証はまだなされていない。

HPPSでは頭頸部を中心にホルモン症状を呈さない腫瘍が好発するため、生化学検査のみではなく画像検査の実施が重要である。

わが国においては、現時点で血中メトキシチラミン、血中遊離メタネフリン、血中クロモグラニンの測定はできないため、生化学検査は24時間蓄尿メタネフリンおよび血中カテコラミン測定に頼らざるを得ない。褐色細胞腫に関連する生化学マーカーの感度と特異度を表13-3に示す。

またHPPSの一部の患者では消化管(大部分は胃)GISTを発症する。これに対するサーベイランスの必要性についてはコンセンサスは得られていない。

#### 6) サーベイランスにおける注意

褐色細胞腫/傍神経節腫を合併した妊娠・分娩は高リスクであるため、妊娠を計画している場合は事前に腫瘍が存在しないことを確認する必要がある。

#### 14. 副甲状腺機能亢進症 - 顎腫瘍症候群 (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT)

##### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*CDC73*、常染色体優性遺伝

*CDC73*は *HRPT2*とも呼ばれ、Wnt シグナル経路を制御する核タンパクである parafibromin をコードしている。*CDC73*の病的バリエーションは HPT-JT 患者の 50-75%、家族性副甲状腺機能亢進症（家系内に副甲状腺機能亢進症が集積するが他の内分泌病変は伴わない）患者の 14%に認められる。Parafibromin の免疫染色所見が副甲状腺腺腫と副甲状腺癌の鑑別あるいは予後の予測に有用とする報告もあるが、議論がありコンセンサスは得られていない。

##### 2) 診断

HPT-JT：以下の条件を満たす患者では HPT-JT を疑う。

- ・ 原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) と顎骨腫瘍の合併
- ・ 嚢胞形成、非典型的あるいは悪性所見を示す若年性 (45 才未満) の PHPT
- ・ 小児期・思春期発症の PHPT
- ・ 小児期発症の顎骨腫瘍
- ・ 関連病変の家族歴

##### 3) 小児期に発症するがん種

HPT-JT の関連腫瘍の浸透率と好発年齢は以下の通り。PHPT は MEN1 に比べて早期に発症

し、かつ重度の高 Ca 血症を引き起こしうる。

3-1) PHPT：浸透率 70-90%。早ければ 10 才以前に発症する。多くは単発性の腺腫だが、一部 (約 15%) は副甲状腺癌を発症する。高 Ca 血症は MEN1 に比べて発症が早くかつ重度であることが多い。

3-2) 顎骨腫瘍：浸透率 20-50%。10 才以降に上顎骨または下顎骨の骨形成線維腫を生じる。

3-3) 子宮腫瘍：浸透率 75%。20-50 才代に好発し、腺筋症、線維腺腫、平滑筋肉腫などを発症する。

3-4) 腎病変：浸透率約 20%。腎嚢胞、過剰腫、まれに Wilms 腫瘍を伴う。

##### 4) 遺伝学的特徴

*CDC73* のコード領域に広く病的バリエーションが分布しており、明らかな遺伝型 - 表現型の相関はない。病的バリエーションの部位や種類 (たとえばナンセンス/フレームシフトバリエーション vs. ミスセンスバリエーション) による個々の病変の浸透率の違いについての報告はあるが、患者の臨床マネジメントに反映できるような差はない。

##### 5) 推奨サーベイランス

5-10 才から年 1 回の生化学スクリーニング (血清カルシウム、PTH)、5 年ごとの歯科パノラマ撮影、5 年ごとの腎超音波検査を行う。生殖可能年齢の女性は必要に応じて子宮超音波検査による婦人科的評価を受けることが勧められる。

## 15. 白血病素因症候群 (Leukemia-predisposing conditions)

### 1) 白血病素因症候群

白血病は小児がんの約40%を占め最も頻度が高い。白血病の多くが造血細胞に生じた体細胞系列の病的バリエーションにより発症すると考えられていた。しかし一部では生殖細胞系列の病的バリエーションが白血病素因となり、体細胞系列の病的バリエーションが加わることで発症することが解明されてきた。こうした白血病素因について十分な情報はまだ得られておらず、臨床判断はまだ定まっていない。

生殖細胞系列の病的バリエーションに起因して白血病を発症する疾患について全体像を表15-1に示した。成人白血病でのみ報告されるものを除いても、希少で多様な疾患が存在する。

1-1) がん素因症候群として多種のがんを発症する中で白血病を発症するもの

- ・ Li-Fraumeni 症候群: *TP53* 遺伝子の病的バリエーションが原因で、白血病は3-5%に生じる。特に染色体数 32-39 本の低二倍体急性リンパ性白血病 (ALL) では、約40%に *TP53* 病的バリエーションを持つ。造血細胞移植の際に全身放射線照射を避けるなどの注意を要する。
- ・ ミスマッチ修復遺伝子異常: *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM* 遺伝子の両アレルに生じた病的バリエーションによる。3分の1がリンパ腫・白血病を発症する。
- ・ RAS 経路の活性化による症候群: *NF1, PTPN11, KRAS, SOS1, CBL* の病的バリエーションにより RAS 経路の活性化が生じ、特に

表15-1. 小児期に造血器腫瘍を発症する素因をもつ疾患群

責任遺伝子	疾患	遺伝形式	造血器腫瘍	随伴症状
<i>TP53</i>	Li-Fraumeni症候群	AD	Low hypodiploid B-ALL, tMDS/AML	他のがん
<i>PAX5</i>		AD	B-ALL	
<i>CEBPA</i>		AD	AML	
<i>ETV6</i>		AD	B-ALL, MDS, AML, MM	血小板減少
<i>RUNX1</i>		AD	AML, T-ALL	血小板減少
<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	ミスマッチ修復遺伝子異常	AR	NHL, T-ALL, B-ALL, AML	親に大腸癌のリスク
<i>BLM</i>	Bloom症候群	AR	NHL, AML, MDS, ALL	低身長、日光過敏、免疫不全、他のがん
<i>NBN</i>	Nijmegen断裂症候群	AR	NHL, T-ALL	小脳失調、骨格異常、免疫不全、他のがん
<i>ATM</i>	毛細血管拡張性小脳失調症	AR	T-ALL, NHL, HL, AML	小脳失調、免疫不全、眼の毛細血管拡張
<i>NF1, PTPN11, CBL, others</i>	RAS活性化症候群	AD	JMML, tMPN, AML, MDS	カフェオレ斑、神経線維腫 ( <i>NF1</i> )、顔面形態異常、先天性心疾患、低身長 ( <i>PTPN11</i> )
<i>FANCA-E, BRCA, RAD51D, others</i>	Fanconi貧血	AD, AR, XLR	AML, MDS, ALL	低身長、骨格異常、他の奇形、頭頸部がん、骨髄不全
<i>TERT, TERC, DKC1, others</i>	先天性角化不全症	AD, AR, XLR	AML, MDS	爪形成異常、皮膚色素沈着、口腔白板、骨髄不全、頭頸部がん
<i>ELANE, HAX1, others</i>	重症好中球減少症	AD, AR, XLR	AML, MDS	好中球減少、頻回の感染症
<i>RPS19, RPL5, RPL11, others</i>	Diamond-Blackfan貧血	AD, AR	MDS, AML	貧血、低身長、先天形態異常
<i>SBDS</i>	Shwachman-Diamond症候群	AR	MDS, AML	低身長、膵外分泌不全、骨髄不全
<i>GATA2</i>		AD	MDS, AML	免疫不全、リンパ浮腫、難聴
<i>SAMD9</i>	MIRAGE症候群	AD	MDS	副腎低形成、重度感染症、発達遅滞、慢性下痢、肺機能障害、血小板減少、貧血
<i>SAMD9L</i>	ataxia-pancytopenia症候群	AD	MDS, AML	小脳失調、骨髄不全

AD 常染色体優性遺伝, AML 急性骨髄性白血病, AR 常染色体劣勢遺伝, B-ALL B細胞性急性リンパ性白血病, BMF 骨髄不全 HL ホジキンリンパ腫, JMML 若年性骨髄単球性白血病, MIRAGE myelodysplasia (造血異常), infection (易感染性), restriction of growth (成長障害), adrenal hypoplasia (先天性副腎低形成症), genital phenotypes (性腺症状), and enteropathy (消化器症状); MM 多発性骨髄腫, NHL 非ホジキンリンパ腫, T-ALL T細胞性急性リンパ性白血病, tMDS 治療関連二次性骨髄異形成症候群, tMPN 一過性骨髄増殖性疾患, XLR X染色体劣勢遺伝

若年性骨髄単球性白血病のリスクが上昇する。

- ・ Fanconi 貧血: DNA 損傷修復の欠陥で染色体脆弱性をもつ。骨髄機能不全とがん化が特徴で、DNA 修復に関わる 19 の原因遺伝子が知られている。

1-2) 白血病を主疾患として発症するもの

- ・ *PAX5*: B 細胞の分化に重要な転写因子をコードするが、病的バリエーションは precursor B 細胞性 ALL のリスクを増加させる。これまで 3 家系報告されている。
- ・ *GATA2*: 造血転写因子をコードするが、免疫不全と家族性骨髄異型性症候群 (MDS) / 急性骨髄性白血病 (AML) の発症を特徴とする MonoMAC (monocytopenia and mycobacterial infection) 症候群、DCML (dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid) 欠損症、リンパ管浮腫や難聴を有

し MDS を発症する Emberger 症候群の原因遺伝子として同定された。

- ・ *CEBPA*: 骨髄系の分化を促す造血転写因子をコードする。家族性 AML から同定された。Syndromal な症状を特に呈さずに AML を発症する。

1-3) 血小板減少が先行し白血病を主疾患として発症するもの

- ・ *ETV6*: 血小板減少と悪性腫瘍を多発する家系の解析から病的バリエーションが同定された。大腸癌、皮膚癌、MDS、AML、mixed phenotype leukemiaなどを発症する。小児 ALL コホートの約 1% で病的バリエーションが見られた。
- ・ *RUNX1*: 家族性血小板減少から骨髄系腫瘍にいたる familial platelet disorder with associated myeloid malignancy (FPDMM) として病的バリエーションが同定された。

表15-2. 白血病素因を有する小児の推奨サーベイランス

診断時	フォローアップ時 <sup>a</sup>
<p>【患者と家族の遺伝カウンセリング/遺伝学的検査】</p> <p>【既往歴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血球減少、出血傾向、非腫瘍性症候の既往</li> </ul> <p>【家族歴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ がん、白血病の種類と発症年齢をレビューする</li> <li>・ 先行する血球減少、出血傾向も含む</li> </ul> <p>【身体所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 白血病、リンパ腫の徴候</li> <li>・ 固形腫瘍の徴候や症候群特異的な所見</li> </ul> <p>【血算】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 分画</li> <li>・ 網状赤血球数</li> <li>・ 末梢血形態</li> </ul> <p>【骨髄評価】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 穿刺と生検</li> <li>・ 形態</li> <li>・ 細胞遺伝学的検査</li> </ul> <p>【がん、白血病の症候についての患者/家族教育】</p> <p>【HSCTコンサルテーション】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ HLAタイピングと家族ドナーに対する遺伝学的検査</li> </ul> <p>【疾患登録や臨床研究に対する登録の相談】</p>	<p>【患者のカウンセリングと教育】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 再発リスクのレビュー</li> <li>・ 思春期、若年成人に達した患者の家族計画の相談</li> <li>・ 白血病の徴候に対するレビュー</li> <li>・ 新知見についての相談</li> </ul> <p>【病歴の間隔】</p> <p>【家族歴の更新】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ がん、白血病の新しい罹患者をレビューし記述する</li> <li>・ がん、白血病の種類と発症年齢を記載する</li> </ul> <p>【身体所見】</p> <p>【血算】<sup>b</sup></p> <p>【骨髄評価】<sup>c</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 穿刺と生検</li> <li>・ 形態</li> <li>・ 細胞遺伝学的検査</li> </ul> <p>【疾患登録や臨床研究に対する登録の相談】</p>

a MDS/AMLに至る可能性が低い患者で無症状の場合は12か月を越えない間隔。MDS/AMLに至る可能性が高い患者は3-6か月の間隔。血球減少が進行、他の注意が必要な徴候がある場合はさらに必要とする短い間隔。b 正常な血算または安定している一系統の血球減少では少なくとも年1回の検査をする。MDS/AMLに至る可能性が高い患者は血算の推移をみるために3-4か月ごとに検査し、安定している場合は間隔をのばすことは可能である。遺伝学的検査に関わらず、血算や分画が悪化する場合は、2-4週後に検査を繰り返し、骨髄検査を行う。c MDS/AMLに至る可能性が高い患者では血算が安定しても年1回の骨髄検査を推奨する。血算が正常でMDS/AMLに至る可能性が低く、無症候の小児においては骨髄検査は省略できる。これらの患者では自然歴を理解する研究目的で骨髄評価を行うことは考慮される。血球減少が進行する場合は、頻回の骨髄検査は推奨される。AML 急性骨髄性白血病, MDS 骨髄異形成症候群

#### 1-4) ごく最近確立された白血病素因症候群

Ataxia-pancytopenia 症候群は、進行性運動失調、骨髄不全、AML を特徴とすることが知られていた。2016 年、SAM9L 遺伝子の病的バリエーションが明らかになった。同 2016 年、本邦において副腎低形成、重度感染症、発達遅滞、慢性下痢、肺機能障害、血小板減少、貧血を呈し、monosomy7 を有する MDS を発症する複数の症例から SAM9 遺伝子の病的バリエーションが同定され、各症状の頭文字をとり MIRAGE 症候群が確立された。

#### 2) 推奨サーベイランス (表 15-2)

急激に発症する非ホジキンリンパ腫 (NHL) や ALL では、サーベイランスで早期発見や治療効果の向上を目指すのは難しい。一方、数ヶ月・数年をかけて徐々に進行していく AML、MDS、骨髄不全では進行する血球減少、骨髄異形成、細胞遺伝学的異常などを早期に検出できる可能性があり、白血病化する前に同種造血細胞移植を受けることで、強力な化学療法に伴う感染、再発、二次がん、そして治療死を避けることができる。

サーベイランスを行っていくうえで患者と家族が、病因、病態、受けるべき検査など適切に提示を受け、選択することが大切である。白血病素因を持つことでの心理社会的な問題とどう向き合っていくかについても傾聴し、適切なサポートを行う。受診をするたびに、最新の疾患情報を患者に伝えるとともに、臨床的な変化や家族歴などを聴取し更新する。患者と家族に、白血病

発症早期の臨床症状などの教育を行うことも大切である。将来的な治療として造血細胞移植の選択される可能性がある場合、診断確定後、予め患者、家族の HLA 検査を進める。家族がドナー候補となる場合は、家族ドナーにも疾患の遺伝子検査が必要となり、十分なカウンセリングが必要である。

実際に行う検査としては血液と骨髄検査であるが、サーベイランスとしての限界を理解し、患者の状況に合わせて時期の決定が必要である。血液検査では血算と血液像を確認し、芽球や異形成の出現、血小板数、平均赤血球容積 (MCV) を評価する。血小板の低下や MCV の増加は、骨髄異形成の進行や骨髄不全を示唆する。ALL、NHL のスクリーニングとしては、血液検査の頻度は定まっておらず症状がある時でよい。MDS、AML のスクリーニングとしては、ファンconi 貧血など高リスクでは 3~4 か月おき、その他の場合では初期には 3~4 か月おきに行い、安定していれば 6~12 か月おきに行う。骨髄 1~2 系統で血球減少を認めたら 2~4 週間おきに行う。血球減少の進行や血算の異常が 2-3 回以上の検査で続く場合は、骨髄穿刺・生検と核型検査を考慮する。骨髄検査と細胞遺伝学的検査では、細胞密度、異形成、芽球、核型、体細胞系列の病的バリエーションの検出などを評価する。骨髄不全、MDS、AML の高リスク患者では、年 1 回の骨髄検査が推奨される。病状の進行や輸血依存などに陥るようであれば同種造血細胞移植を考慮する。

## 16. DNA 修復異常症

### 16-1. 毛細血管拡張性小脳失調症 (Ataxia Telangiectasia, AT)

- 1) 責任遺伝子と遺伝形式  
ATM、常染色体劣性遺伝
- 2) 診断

歩行開始と共に明らかになる失調症状を認める。小脳性構語障害、流涎、眼球運動失行、眼振、不随意運動、低緊張性顔貌などがみられる。眼球結膜の毛細血管拡張が6才までに50%、8才時点で90%が出現する。免疫不全を様々な程度で認める。感染部位は呼吸器、副鼻腔、中耳などが多い。30%の症例では明らかな免疫不全症状を認めない。15-30%に悪性腫瘍の発生を認め、リンパ系腫瘍の発生頻度が高い。男女とも原発性性腺機能不全を認める。また14%の患者で耐糖能の低下が認められ、骨粗鬆なども報告されている。MRIによる小脳萎縮の証明。血清IgG(IgG2)、IgA、IgEの低下、T細胞数低下、CD4陽性ナイーブT細胞の比率の低下がある。末梢血PHA刺激染色体検査でT細胞受容体(7番)や免疫グロブリン遺伝子領域(14番)を含む転座をもつリンパ球の出現も特徴的である。95%で血清αフェトプロテイン(AFP)の上昇を認める。研究検査として行われる、培養細胞における放射線感受性の亢進、ウェスタンブロット法によるATMタ

ンパク質の発現量低下で確定診断が行われる。また最終診断は遺伝子診断による。

- 3) 小児期に発症するがん種  
リンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)が多い、乳癌や肝臓癌、胃癌、食道癌などの報告もある。
- 4) 遺伝学的特徴  
コーディング領域全長にわたり様々な部位に病的バリエーションがみられる。90%の症例はナンセンスやフレームシフトタイプの病的バリエーション。
- 5) 推奨サーベイランス (表16)  
エビデンスに基づく推奨サーベイランスはない。病歴の聴取、診察、血算、LDHの測定が考慮される。放射線の検査は避ける。保因者も乳癌、前立腺癌、膵癌など発がんのリスクがあることを知られている。保因者に対するサーベイランスの意義は未確定。

### 16-2. Nijmegen 断裂症候群 (Nijmegen breakage syndrome, NBS)

- 1) 責任遺伝子と遺伝形式  
NBN、常染色体劣性遺伝
- 2) 診断  
小頭症、低身長、免疫不全、性腺機能障害を伴い、易発がん性がある疾患で、ATと異なり特徴的な顔貌を呈する。鳥様顔貌と呼ばれ、前額と顎

表16. DNA修復異常症の推奨サーベイランス

疾患	悪性腫瘍	推奨サーベイランス
毛細血管拡張性運動失調症	リンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血液腫瘍科：家族歴/既往歴、毎年の血算・代謝系検査・LDH、過度の放射線照射の回避</li> <li>・免疫：免疫学者による免疫グロブリンのモニタリング</li> <li>・皮膚科：毎年の診察</li> <li>・呼吸器：診断時および必要時呼吸機能検査</li> <li>・消化器/栄養：診断時および必要時嚥下機能評価、栄養指導</li> <li>・内分泌：毎年の糖尿病スクリーニング</li> <li>・神経科：支持療法</li> <li>・整形外科：毎年の脊髄側弯症の評価</li> <li>・歯科：年2回の診察</li> </ul>
	MB	
	神経膠腫	
	RMS	
Bloom症候群	リンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血液腫瘍科：3-4ヶ月毎の血算、放射線照射の回避、18才から乳房MRI/エコー、15才から毎年大腸内視鏡、診断時から3ヶ月毎に8才まで腎エコー、HPVワクチン接種</li> <li>・皮膚科：毎年の診察、可能な限り日光暴露を回避</li> <li>・呼吸器：呼吸機能検査</li> <li>・消化器/栄養：診断時および必要時嚥下機能評価、栄養指導</li> <li>・内分泌：毎年の空腹時血糖とTSH測定</li> <li>・整形外科：毎年の脊髄側弯症の評価</li> <li>・歯科：年2回の診察</li> </ul>
	AML	
	肉腫	
	泌尿生殖器がん	
	MB	
	RB	



(continued)

先天性角化異常症	頭頸部SCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>血液腫瘍科：毎年の血算、年1回までの骨髄検査（臨床所見に基づいて）、造血細胞移植科への早期コンサルト、HPVワクチン接種、思春期から毎年の耳鼻咽喉科的評価</li> <li>免疫：免疫学者による免疫グロブリンのモニタリング</li> <li>皮膚科：毎年の診察</li> <li>呼吸器：定期的に呼吸機能検査</li> <li>消化器/栄養：少なくとも年1回肝機能検査、アンドロゲン投与中はより頻回に</li> <li>内分泌：毎年の糖尿病スクリーニング</li> <li>神経科：診断時小脳低形成のMRI評価、発達遅滞には早期介入</li> <li>眼科：毎年の診察、涙腺狭窄のモニタリングと早期治療</li> <li>整形外科：症状に基づき股関節・肩関節の無血管性壊死の評価</li> <li>歯科：年2回の診察</li> <li>耳鼻咽喉科：診断時聴力検査</li> <li>循環器科：診断時動脈奇形と心奇形の評価</li> <li>泌尿生殖器：診断時泌尿生殖器異常の評価</li> </ul>
	AML	
	MDS	
	肛門生殖器がん	
Fanconi貧血	頭頸部SCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>血液腫瘍科：毎年の血算、年1回までの骨髄検査（臨床所見に基づいて）、造血細胞移植科への早期コンサルト、HPVワクチン接種、思春期から毎年の耳鼻咽喉科的評価</li> <li>免疫：免疫学者による免疫グロブリンのモニタリング</li> <li>皮膚科：毎年の診察</li> <li>呼吸器：診断時呼吸機能検査、必要時にはフォローアップ</li> <li>消化器/栄養：毎年の肝機能検査、アンドロゲン投与中はより頻回に</li> <li>内分泌：毎年の糖尿病スクリーニング、成長曲線をフォロー</li> <li>眼科：毎年の診察、涙腺狭窄のモニタリングと早期治療</li> <li>整形外科：橈骨異常（母指異常も含む）の評価、必要時には治療</li> <li>泌尿生殖器：診断時腎奇形の評価</li> <li>循環器科：診断時心奇形の評価</li> <li>耳鼻咽喉科：毎年の聴力検査、10才代から毎年のがんスクリーニング</li> <li>歯科：年2回の診察</li> </ul>
	AML	
	MDS	
	肛門生殖器がん	
Nijmegen断裂症候群	リンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>血液腫瘍科：家族歴/既往歴、毎年の血算・代謝系検査・LDH、過度の放射線照射の回避、HPVワクチン接種</li> <li>皮膚科：毎年の診察</li> <li>呼吸器：診断時呼吸機能検査、必要時にはフォローアップ、頻発する感染症には積極的治療</li> <li>消化器/栄養：診断時および必要時嚥下機能評価、栄養指導</li> <li>内分泌：成長評価、女性は卵巣機能不全の評価</li> <li>神経科：発達評価、必要時には早期介入</li> <li>眼科：毎年の診察</li> <li>整形外科：診断時および必要時異常の評価</li> <li>歯科：年2回の診察</li> </ul>
	MB	
	神経膠腫	
	RMS	
Rothmund-Thomson症候群	OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>腫瘍科：放射線照射の回避、OSのリスクを考慮、HPVワクチン接種</li> <li>皮膚科：過度の紫外線暴露を回避、遮光剤の使用、毎年の診察、日焼けの早期治療</li> <li>眼科：毎年の診察、必要時には白内障の治療</li> <li>内分泌：骨減少症の治療</li> <li>整形外科：診断時骨格の評価</li> <li>歯科：年2回の診察と低形成歯やエナメル欠損の治療</li> </ul>
	基底細胞がん	
	皮膚SCC	
色素性乾皮症	悪性黒色腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>腫瘍科：診断時より過度な日光暴露や放射線照射の回避、皮膚病変の早期発見・早期治療、6-12ヶ月毎に眼・耳鼻咽喉部腫瘍の評価</li> <li>皮膚科：3ヶ月毎の徹底的な皮膚診察</li> <li>消化器/栄養：嚥下機能評価、必要時には栄養指導</li> <li>眼科：6-12ヶ月毎の診察</li> <li>神経科：発達遅滞、あるいは、進行性神経学的変化の評価</li> <li>整形外科：毎年の脊椎側湾症の評価</li> <li>耳鼻咽喉科：診断時の聴力検査、必要時には6-12ヶ月毎にがんスクリーニング</li> </ul>
	基底細胞がん	
	皮膚SCC	
	白血病	
	脳脊髄腫瘍	

AML 急性骨髄性白血病, MB 髄芽腫, MDS 骨髄異形成症候群, OS 骨肉腫, RMS 横紋筋肉腫, RB 網膜芽細胞腫, SCC 扁平上皮がん

が後退し、中心が飛び出た形となる。また内眼角贅皮、大きな耳、薄い髪なども特徴的である。精

神発達遅滞は軽度である。免疫異常としては無ガンマグロブリン血症や、IgG4 や IgA の減少が

1/3程の症例で見られる。リンパ球数の減少が認められる。CD8陽性細胞は比較的保たれるようだが、CD4陽性細胞の減少が見られる。ATと同様に7番や14番染色体の転座を伴ったリンパ球が認められる。

### 3) 小児期に発症するがん種

リンパ腫、髄芽腫、膠芽腫、横紋筋肉腫などの合併が報告されている。

### 4) 遺伝学的特徴

ほとんどの例でスラブ人に由来するとされる共通の病的バリエーション c.657\_661del5 をホモ接合体として持つ。

### 5) 推奨サーベイランス (表16)

エビデンスに基づく推奨サーベイランスはない。病歴の聴取、診察、血算、LDHの測定が考慮される。放射線の検査は避ける。保因者も乳癌、前立腺癌など発がんのリスクがあることを知られている。保因者に対するサーベイランスの意義は未確定。

## 16-3. Bloom 症候群 (Bloom syndrome, BS)

### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*BLM*、常染色体劣性遺伝

### 2) 診断

胎児期および出生後の成長障害、低身長、日光過敏症、胃食道逆流現象、易感染性、易発がん性を特徴とする。検査所見としては抗体産生不全を示し、血清IgM 50 mg/dLが半数以上に認められる。diepoxybutane (DEB) またはmitomycin C (MMC) による染色体断裂の亢進があり。研究検査として行われる、姉妹染色分体交換 (SCE:sister chromatid exchange) を特徴とする。最終診断は遺伝子検査による。

### 3) 小児期に発症するがん種

リンパ腫や白血病などの血液腫瘍を高頻度に発症する。成人以降は大腸癌、肺癌などの上皮系腫瘍が見られる。

### 4) 遺伝学的特徴

創始者効果をもつ病的バリエーションが知られる。ユダヤ人ではBLMashとして知られる c.2207-

2212 delATCTGA insTAGATTC が、日本人では557\_559delCAAがよく知られる。

### 5) 推奨サーベイランス (表16)

エビデンスに基づく推奨サーベイランスはない。血液腫瘍を念頭に置いた、サーベイランス3~4か月毎に行われるべき、2番に多い腫瘍は大腸癌なので、15才から毎年の便潜血や内視鏡検査が推奨される。乳癌の発症に関しては18才から毎年のMRI検査が推奨される。腎芽腫を同定するための腎超音波検査を診断から8才まで、3~4か月毎に推奨。放射線被ばくによる発がんを避ける意味で、CTやX線検査にかわり、超音波やMRIの検査を用いるべき。

## 16-4. Rothmund-Thomson 症候群 (Rothmund-Thomson syndrome, RTS)

### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*RECQL4*、常染色体劣性遺伝

### 2) 診断

多型皮膚萎縮症(高色素斑、低色素斑、萎縮、毛細血管拡張)、薄毛、角化増殖、低身長、骨粗しょう症を含む骨格異常、歯の形成異常、白内障を特徴とする。診断は遺伝子診断による。*RECQL4*の遺伝子異常により発症する類縁疾患フィンランド人に見られるRAPADILINO症候群は小柄な体格、カフェオレ斑、橈骨欠損・低形成、口蓋の欠損・低形成、膝蓋骨低形成、消化器症状を特徴とする。Baller-Gerold症候群は小柄な体格、橈骨欠損・低形成、骨格異常、頭蓋骨早期融合症を特徴とする

### 3) 小児期に発症するがん種

骨肉腫の発症が約30%に見られ、その平均発症年齢は10才前後。少数例で皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、RAPADILINO症候群ではリンパ腫のリスクが高い、骨髄不全や骨髄異形成症候群(MDS)、白血病の報告もある。

### 4) 遺伝学的特徴

コーディング領域全長にわたり様々な部位に病的バリエーションがみられる。RAPADILINO症候群はc.1432+2delTの病的バリエーションをホモ接合

性に持つ。

#### 5) 推奨サーベイランス (表 16)

骨格の異常を特定するために5才前に骨格の検査を受けることが推奨され、骨肉腫の合併リスクに対するカウンセリングを受け、骨肉腫の徴候および症状に注意すること。症状が見られた場合ベースライン骨格の検査と比較することが重要であるが、骨肉腫発症のモニタリングのためのルチーンの検査の有用性は不明。しかし骨肉腫の合併リスクに対するカウンセリングを受け、骨肉腫の徴候および症状に注意すること。

### 16-5. 先天性角化異常症 (Dyskeratosis congenita, DKC)

#### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*DKC1*、X連鎖性劣性遺伝

*TERC*, *TERT*, *TINF2*, *RTEL1*, *PARN*, *NAF1*、

常染色体優性遺伝

*NOPI10*, *NHP2*, *TERT*, *RTEL1*, *PARN*, *CTC1*, *STN1*, *POT1*, *WRAP53*, *ACD*、常染色体劣性遺伝

#### 2) 診断

爪形成不全、口内白斑、皮膚萎縮に再生不良性貧血を合併する。重症例では脳形成不全をともしない精神発達遅滞がみられる。また、身体的特徴はみられず、特発性再生不良性貧血や特発性肺線維症と診断されている不全型もみられる。in situ ハイブリダイゼーションを使ったフローサイトメトリーによる白血球のテロメア長測定や遺伝子診断による。

#### 3) 小児期に発症するがん種

10%程度に発がんをみとめる。急性骨髄性白血病(AML)、MDSの発症が多いが、消化器の腺癌、扁平上皮癌が見られる。

#### 4) 遺伝学的特徴

*DKC1*の異常が30%、*TINF2*の異常が11%、*TERC*、*TERT*の異常が5%程度に見られ、その他の分子の異常は稀である。

#### 5) 推奨サーベイランス (表 16)

毎年の血算と骨髄検査、及び臨床所見に応じた追加検査が推奨される。アンドロゲンを用いた治療が行われている場合は2年に1回の肝臓の超音波検査が必要。頭頸部癌のリスクが高いため、口腔の自己チェック、2年に1回の歯科受診、16才からは1年に一回の頭頸部の専門家による診察が必要。女性は年一回の婦人科受診が推奨される。呼吸機能検査ができる年齢になったらベースラインの呼吸機能検査が必要。またアンドロゲン療法がおこなわれている場合、成長に対する毎年の評価が必要。

### 16-6. ファンconi貧血 (Fanconi anemia, FA)

#### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

常染色体劣性遺伝：*FANCA*, *FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCJ/BRIP1/BACH1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCI*, *FANCJ/BRIP1/BACH1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCN/PALB2*, *FANCP/SLX4*, *FANCQ/XPF/ERCC4*, *FANCR/RAD51*, *FANCES/BRCA1*, *FANCT/UBE2T*, *FANCU/XRCC2*, *REV7/MAD2L2*

X連鎖性劣性遺伝：*FANCB*

#### 2) 診断

皮膚の色素沈着、身体奇形、低身長、性腺機能不全を伴うが、その表現型は多様である。小児期に進行性の汎血球減少症を発症する。MMC処理により、染色体不安定性を示す。

#### 3) 小児期に発症するがん種

AML、MDSが多いが、頭頸部扁平上皮癌や食道癌、肛門生殖器癌、肝細胞癌などが見られる。*FANCD1* や *FANCN* のケースは小児期に腎芽腫、神経芽腫などの小児がんや白血病を高率に合併し予後不良である。

#### 4) 遺伝学的特徴

*FANCA* の異常によるものが半数をしめ、その他 *FANCC*、*FANCG* の異常が10%程度、そ

の他の分子の異常は稀である。

#### 5) 推奨サーベイランス (表 16)

血算と年に1回の骨髄検査、及び臨床所見に応じた追加検査が推奨される。毎月の口腔の自己チェック、2年に1回の歯科受診、思春期からは1年に一回の頭頸部の専門家による診察が必要。女性は年一回の婦人科受診が推奨される。*FANCD1/BRCA2*, *FANCI/BRIP1/BACH1*, *FANCN/PALB2*, *FANCN/PALB2*, *FANCES/BRCA1*, *FANCU/XRCC2*の病的バリエーションのヘテロ接合体の保因者は成人になっての乳癌、卵巣癌のリスクが高いため、スクリーニングや予防的介入は利益があると考えられる。

### 16-7. 色素性乾皮症 (Xeroderma pigmentosa, XP)

#### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*DDB2*, *ERCC1*, *ERCC2*, *ERCC3*, *ERCC4*, *ERCC5*, *POLH*, *XPA*, *XPC*、常染色体劣性遺伝

#### 2) 診断

乳児期より高度の日光過敏性があり、成長に伴い露光部皮膚の乾燥、雀卵斑様色素斑が目立ち、早い例では10才頃から皮膚がんの発生がみ

られる。神経症状は、3才頃から出現し、20才ごろには高度の歩行障害、誤嚥等が頻発する。聴力障害も5~6才ころから現れる。皮膚症状のみの皮膚型XP、皮膚症状に神経症状を伴う神経型XP、皮膚症状にコケイン症候群を合併するコケイン症候群合併型がある。研究的検査で行われる紫外線感受性試験で高感受性を示し、紫外線照射後の不定期DNA合成能の低下がみられる。

#### 3) 小児期に発症するがん種

基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、悪性黒色腫を好発し、まれに白血病、脳腫瘍、脊髄腫瘍などの固形腫瘍を合併する。

#### 4) 遺伝学的特徴

*XPA* が55%を占め、皮膚症状のみのXPV型が25%でこれに次ぐ。その他、*XPD* が8%、*XPF* が7%、*XPC* が4vであり、*XPE* は稀、日本人では患者の80%に*XPA* 遺伝子 c.390-1G>C のホモ接合体の病的バリエーションがみられる。

#### 5) 推奨サーベイランス (表 16)

3か月毎の皮膚の検診、眼科医によるモニタリング、聴覚喪失に対する耳鼻科でのフォロー、内分泌学的な評価が必要。

## 17. DICER1 症候群 (DICER1 syndrome)・胸膜肺芽腫 (Pleuropulmonary blastoma, PPB)

### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*DICER1*、常染色体優性遺伝、約 10%はモザイク

### 2) 診断

乳児期および早期小児期発症の胸膜肺芽腫 (PPB) は、多結節性甲状腺腫、嚢胞性腎腫瘍、卵巣セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍 (Sertoli-Leydig cell tumor, SLTC) など多種の良性・悪性腫瘍を発症する DICER1 症候群の第 1 の腫瘍であることを示唆する。表 17-1 に示した腫瘍兆候 (疾患) が 1 つ、あるいは、副兆候 (疾患) が 2 つある場合、*DICER1* の遺伝学的検査が推奨される。また、病的バリエーションをもつ人の第一度近親者、特に PPB のリスクがある 7 才未満の子どもは優先的に遺伝学的検査を受けるべきである。第二度、第三度近親者の場合も特に低年齢の子どもがいる場合には検査を受けた方がよいかもしれない。

### 3) 遺伝学的特徴

DICER1 症候群は不完全浸透を呈する。PPB 患者の 70%以上は生殖細胞系列に *DICER1* の機能喪失型病的バリエーションをもつ。腫瘍細胞には体細胞系列病的バリエーションとして *DICER1* の RNaseIIIb 領域のミスセンスバリエーション (hotspot は E1705, D1709, G1809, D1810 および E1813) を認める。体細胞系列病的バリエーションのみを有する PPB 症例が複数のがんを発症するリスクはないが、モザイクを念頭におく必要がある。

非腫瘍検体 (血液、唾液あるいは皮膚繊維芽細胞) を用いた遺伝学的検査で病的バリエーションが認められなかった場合、欠失や重複の可能性があり、それらについても検索すべきである。また、出来る限り腫瘍検体も解析することが好ましい。腫瘍の *DICER1* 検査は、組織学的な診断が難しい症例や、さらには新たな病変が転移/再発なのか異時性腫瘍か判断するのに有用であ

表17-1. DICER1遺伝学的検査を実施する基準

主要項目
以下の腫瘍のうちを1つ有する。
・胸膜肺芽腫
・小児の肺嚢胞 (特に分画がみられるもの、複数や両側のもの)
・胸部胎児型横紋筋肉腫
・嚢胞性腎腫
・泌尿生殖器の肉腫、未分化肉腫など
・卵巣Sertoli-Leydig細胞腫
・Gynandroblastoma
・子宮頸部/卵巣 胎児型横紋筋肉腫
・泌尿生殖器の神経内分泌腫瘍
・多結節甲状腺腫あるいは甲状腺がんが第一度近親者に二人以上いる、あるいは、その患者にDICER1症候群の家族歴がある
・小児期発症の多結節性甲状腺腫あるいは分化型甲状腺がん
・毛様体腫上皮腫
・鼻腔軟骨中皮性過誤腫
・松果体芽腫
・神経下垂体芽腫
副項目
以下の腫瘍や疾患を複数認める。
・成人の肺嚢胞
・腎嚢胞
・Wilms腫瘍
・多結節性甲状腺腫あるいは分化型甲状腺がん
・胸部あるいは女性生殖器を除く胎児型横紋筋肉腫
・未分化神経内分泌腫瘍
・未分化肉腫
・巨頭症

ろう。

### 4) 推奨サーベイランス (表 17-2)

サーベイランスは、腫瘍の好発年齢、早期発見がもたらし得るメリット、利用できる検査とそのリスク (医療被曝や鎮静の必要性、偽陽性の可能性など) を熟慮した上で施行されるべきである。そして、患者と家族への教育、また各腫瘍を示唆する症状や所見がないかを診察の毎に確認することが重要である。

5-1) 胸部: PPB は cystic type の I 型、solid type の III 型、およびそれらが混在する II 型に分類される。PPB のリスクが高いのは 7 才までで、最も早期に見つかった症例は 31 週である。*DICER1* の病的バリエーションのリスクがある場合は、胸部の嚢胞性病変の有無について、妊娠第三期に胎児超音波検査を受けることが推奨される。肺の嚢胞性病変を検出するには新生児期の胸部レントゲンよりも胎児超音波検査の方が感度が良い。出生時には胸部レントゲン検査、生後 3 か月までに *DICER1* の遺伝学的検査を受けること

表17-2. DICER1症候群の推奨サーベイランス

臓器	症状や所見	関連する疾患	スクリーニング (診察、画像検査)
肺	呼吸困難、咳嗽、熱、痛み (気胸)	胸膜肺芽腫 肺嚢胞 肺芽腫	・胸部レントゲン：出生時および7才までは4~6カ月に1回、8才から12才は年に1回行う。 ・胸部CT：生後3~6ヶ月の時に初回、初回のCTに異常がない場合、2才半から3才までの間に2回を行う。 ※DICER1の病的バリエーションを12才以降に認めた場合、ベースラインとして胸部レントゲンあるいはCT検査を検討する。
甲状腺	甲状腺結節、頸部リンパ節腫脹、嚔声、嚥下困難、頸部痛、咳嗽	多結節性甲状腺腫 分化型甲状腺がん	・8才までにベースラインの甲状腺エコーを行い3年毎に繰り返すか、症状や所見があれば行う。 ・化学療法や放射線治療を行った場合、ベースラインの超音波の検査を行い5年間は毎年、異常がない場合には2-3年毎と間隔をあけていく。
女性生殖器	多毛 (男性化)、腹部膨満、腹痛、腹部腫瘤	Sertoli-Leydig細胞腫 Gynandroblastoma 子宮頸部横紋筋肉腫	・骨盤部および腹部超音波：8才から10才の間に開始し、40才までの間半年から1年毎に行う。 ※いつまで行うかは規定しないが、SLCTの最高齢の患者は61才というデータがあり患者教育の重要である。
腎臓	腹部腫瘤、腹痛、血尿	Wilms腫瘍 腎肉腫 嚢胞性腎腫	・腹部超音波：8才までは6カ月毎に、12才までは1年毎に行う。 ※DICER1の病的バリエーションが認められたのが12才以降であればベースラインとなる腹部超音波を行っておく。
消化管	消化管閉塞の症状	小腸ポリープ	・症状に関する患者教育。
中枢神経 頭頸部 (甲状腺を除く)	頭痛、嘔気、複視、上方注視障害、歩行障害 [松果体芽腫]、思春期早発症、クッシング症候群 (下垂体芽腫)、白色瞳孔 (網様体髄上皮腫)、鼻閉 (鼻腔軟骨中皮性過誤腫)	大頭症 松果体芽腫 下垂体芽腫 網様体髄上皮腫 鼻腔軟骨中皮性過誤腫	・身体所見：毎年眼科診察と視力検査を受ける。3才から少なくとも10才になるまでの間。何らかの症状があれば、緊急MRIを施行する。

が推奨される。1才以降になると、I型よりも悪性度の高いII型、III型PPBのリスクが上がるので、病的バリエーションを持つ場合には生後9か月まで (理想的には3から6カ月) の間に胸部CT検査を受けることが望ましい。最初に異常がなければ以降のCT検査は初回および2才半の2回に限られ、0才から7才までは6か月毎、8才から12才までは年に1回の胸部レントゲンのフォローが勧められる。CT検査では、被曝の量が最小限になるように行われることが望ましい。病的バリエーションをもつ児に嚢胞性病変が認められた場合、否定されるまではI型PPB疑いとして扱われるべきである。嚢胞切除か経過観察にするかは、児の年齢など様々な臨床の状況を考慮すべきである。もし手術を行う場合には嚢胞が破けないよう境界を明確に切除すること、そして経験のある各科の専門医にコンサルトすることが重要である。

5-2) 腎臓：嚢胞性腎腫瘍や未分化肉腫、Wilms腫瘍が関連する。嚢胞性腎腫瘍は肉腫へ進行する場合があります、切除術で治療する場合でも早期の発見と介入により、残存の腎機能がより保たれる可能性がある。腹部超音波検査の時期は、初回の胸部CT検査を行う頃には行い、少なくとも

も8才までは6~12か月毎に行うことを推奨する。検査頻度については、他の生殖細胞系列の病的バリエーションを持ちWilms腫瘍のリスクがある疾患の場合には3~4か月毎が推奨されていることから、今後検討の余地はある。

5-3) 女性生殖器：SLCTやgynandroblastomaが関連する。初期の段階でみつければ外科手術のみで治療できるが、進行すると術後化学療法が必要にもなる。子宮頸部の胎児型横紋筋肉腫は小児期に小さいポリープとして見つかることもあれば、SLCTが認められた時に検出されることもある。SLCTやGynandroblastomaのほとんどが40才以下に発症 (中央値16.9) するが、報告例は4才から61才と幅広い。したがって、注意すべき症状についての患者教育が重要である。また、女性の場合、前述の腹部超音波検査と同時に骨盤部の超音波検査も行い、成人になっても骨盤部超音波検査を続けるべきである。

5-4) 甲状腺：疫学的な調査から病的バリエーションをもつ女性の32%、男性の13%に多結節性甲状腺腫や甲状腺摘出の既往があり、甲状腺がんのリスクもコントロール群に比べると16~24倍高いことが示されている。サーベイランスをどうすべきかに関する前向きな研究はないが、こ

ここでは、8才頃までは超音波検査を行い、以降は2~3年毎、あるいは症状に応じて行うことを推奨する。また既に化学療法や放射線治療を受けた患者では、初回の甲状腺超音波検査を腫瘍の診断時に行い、5年間は毎年、その後は回数を減らしていく。甲状腺結節がある場合には必ず針生検を行う。

5-5) 眼：関連するのは網様体髄上皮腫であり、PPB registry ではこれまで4例(4~9才)を把握している。これを示唆する症状(斜視、視力障害、視力低下)に注意し、3才から少なくとも10才

5-6) 頃までは毎年眼科検査を受けることが推奨される。

5-7) その他：頭頸部では良性鼻腔軟骨中皮性過誤腫、中枢病変としては下垂体芽腫や松果体芽腫などの悪性腫瘍、さらには巨頭症との関連、消化管では、若年型ポリープのリスクやその関連性が報告されているが、これらについては、画像検査による早期発見の有用性が明らかではないか、少なくとも議論の分かれるところで、ここでは推奨していない。患者教育とこれらの初期症状や所見に留意することが重要である。

## 18. RASopathy

RASopathy とは (1) 「Ras シグナル経路の先天的な異常」(2) 「Noonan 症候群に類似した臨床症状」を特徴とする疾患群である。「Noonan 症候群に類似した臨床症状」には、成長障害(低身長および相対的大頭症)、先天性心疾患(肺動脈狭窄症、拡張型心筋症など)、特徴的顔貌(眼間開離、眼瞼下垂、耳介低位など)が含まれる。

### 18-1. Noonan 症候群 (Noonan syndrome, NS)

- 1) 責任遺伝子と遺伝形式
- 2) *PTPN11*(50%), *SOS1*(13%), *RAF1*(5%), *RIT1*(5%), 稀に *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *MAP2K1*, *RRAS*, *RASA2*, *A2ML1*, *SOS2*, *LZTR1*, 常染色体優性遺伝

- 3) 小児期に発症するがん種

NS は健常人と比較して約 8 倍のがん発症リスクがあるとされ、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、急性リンパ性白血病、神経芽腫、横紋筋肉腫などの様々ながん腫の合併が報告されている。*PTPN11* (主にコドン 61 変異・T73I 変異)、*KRAS* (T58I 変異) は、若年性骨髄単球性白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia; JMML) に類似した骨髄増殖性疾患 (Noonan syndrome associated with a myeloproliferative disorders; NS/MPD) の発症と関連している。NS/MPD は新生児期・乳幼児期に発症し、典型的には自然寛解が得られるが、一部の患者は重症化し致死的である。

- 4) 推奨サーベイランス (表 18)

*PTPN11* および *KRAS* の病的バリエーションを有する NS は MPD/JMML 発症のリスクが高く、生後から 5 才まで、3-6 か月ごとに脾臓サイズの確認を含めた身体診察および末梢血血球数および白血球分画の評価を検討するべきである。このサーベイランスが患者の生命予後を改善させるかのデータは存在しないが、RASopathy の患者のなかには MPD/JMML による急速な病状悪化を認める症例があることから、この推奨は正当化されるものと考えられる。血液学的な合併症による症状を認める患者においては治療

が必要であり、JMML の専門家への相談が必要である。

### 18-2. NS-like with loose anagen hair

- 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*SHOC2*, *PPP1CB* (稀)、常染色体優性遺伝

- 2) 小児期に発症するがん種

皮膚の色素沈着、外胚葉異常を呈する NS に類似した症候群である。骨髄繊維症、神経芽腫などの発がんリスクが軽度上昇することが少数であるが報告されている。

### 18-3. NS syndrome with multiple lentiginos (Leopard syndrome)

- 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*PTPN11* (T468M, Y279C など)、常染色体優勢遺伝

- 2) 小児期に発症するがん種

NS に類似した症状に加え、多発性の黒子症、拡張型心筋症、難聴などが特徴である。古典的な NS と同様に、発がんリスクの軽度上昇が認められ、急性リンパ性白血病などの悪性疾患が 2% 程度の症例で認められると報告されている。

### 18-4. Cardiofaciocutaneous 症候群

- 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *BRAF*, 常染色体優性遺伝

- 2) 小児期に発症するがん種

NS に類似した臨床症状に加えて、精神神経発達遅滞、外胚葉異常、特徴的な顔貌を示す。小児がん合併例の報告が複数あり、発がんリスクがやや高いものと考えられる。

### 18-5. Costello 症候群 (Costello syndrome)

- 1) 責任遺伝子と遺伝形式

*HRAS*, de novo、常染色体優勢遺伝

- 2) 小児期に発症するがん種

NS に類似した臨床症状に加えて、明らかな精神発達遅滞、哺乳不良、拡張型心筋症、頻脈、特



表18. Rathopathyの推奨サーベイランス

症候群	小児がんリスク	推奨サーベイランス
サーベイランスを推奨		
Costello症候群	20才までに15%: ERMS、NB、膀胱がん	・0才から8-10才: 診察、腹部骨盤腔内エコー ±胸部レントゲンを3-4ヶ月毎 ・10才から検尿を年1回
Noonan症候群 (PTPN11、KRAS 病的バリエーション)	高リスク: MPD/JMML	・0才から5才: 診察 (特に脾腫)、血算、白血球分画を3-6ヶ月毎
CBL症候群	明らかではないが高リスク: JMML 他のがんは稀	・0才から5才: 診察 (特に脾腫)、血算、白血球分画を3-6ヶ月毎
Schinzle-Giedion 症候群 (軽症)	明らかではないが約10-15%: 仙尾部GCT、仙尾部PNET、HB	・診断時の画像検査で先天性腫瘍に留意、定期的な腹部骨盤腔内エコー・AFP/ $\beta$ HCG検査を考慮
診断時のみサーベイランス		
Schinzle-Giedion 症候群 (重症)	明らかではないが約10-15%: 仙尾部GCT、仙尾部PNET、HB	・診断時の画像検査で先天性腫瘍に留意、腹部骨盤腔内エコー、AFP/ $\beta$ HCG検査を考慮
サーベイランスを推奨しない		
以下のすべての症候群	頻度は5%未満かごく稀	・定期的なサーベイランスを推奨しないが、腫瘍を疑う症状に常に注意を払う
Noonan症候群 (上記以外)	胚芽異形成性神経上皮腫瘍、ALL、NB、RMS、他	
NS-like with loose anagen hair	NB、骨髄線維症	
NS with multiple lentiginos	急性白血病	
Cardio-facio-cutaneous症候群	ALL、NHL	
Legius症候群	数種のがんの報告がある	
Sotos症候群	NB、ALL、AML、HB、仙尾部奇形腫など	
Weaver症候群	NB、悪性血液腫瘍など	
Rubinstein-Taybi症候群	HB、NB、RMS、中枢神経腫瘍、がんなど	
NKX2-1症候群	がん易罹患者の根拠なし	

ALL 急性リンパ性白血病, AML 急性骨髄性白血病, ERMS 胎児型横紋筋肉腫, GCT 胚細胞性腫瘍, HB 肝芽腫, JMML 若年性骨髄単球性白血病, MPD 骨髄増殖性疾患, NB 神経芽腫, NHL 非ホジキンリンパ腫, PNET 原始神経外胚葉腫瘍, RMS 横紋筋肉腫

微的な皮膚/毛髪、粗造な顔貌、高い小児がん発症リスクなどが特徴である。特に、胎児型横紋筋肉腫、神経芽腫、早期発症の膀胱がんなどが知られている。HRASG12A 変異を有する患者は、特に発がんのリスクが高い。

### 3) 推奨サーベイランス (表 18)

サーベイランスの治療上の利益は証明はされていないが、3-4 か月ごとの身体診察、横紋筋肉腫および神経芽腫のスクリーニング目的の腹部/骨盤腔内超音波検査を8-10才まで実施することを推奨する。10才以降では、膀胱がんによる血尿のスクリーニング目的で年1回の尿検査実施を推奨する。特記すべきこととして、神経芽腫のスクリーニング目的の尿中VMA/HVA測定は擬陽性率が高いため推奨しない。神経芽腫のリスクが高い患者におけるサーベイランスとして胸部レントゲン実施が推奨されており、家

族と相談して実施を検討してもよい。

### 18-6. Legius 症候群 (Legius syndrome)

#### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

SPRED1、常染色体優勢遺伝

#### 2) 小児期に発症するがん種

カフェオレ斑を認める一方、神経線維腫やNF1 関連腫瘍は合併しない。NS に類似した顔貌、学習障害を合併することがある。小児がん発症のリスクは不明であるが、合併例の報告が散見される。

### 18-7. CBL 症候群

#### 1) 責任遺伝子と遺伝形式

CBL、常染色体優勢遺伝

#### 2) 小児期に発症するがん種

比較的高頻度に神経学的合併症・血管炎、軽

度の Noonan 症候群様顔貌、JMML 発症リスクが知られている。急性骨髄性白血病、膠芽腫などのがん種を合併した症例も報告されている。

3) 推奨サーベイランス (表 18)

NS 同様の JMML のサーベイランスが推奨される。

### 18-8. Schinzel-Giedion 症候群 (Schinzel-Giedion syndrome)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

*SETBP1*、de novo、常染色体優勢遺伝

2) 小児期に発症するがん種

重度の精神発達遅滞、特徴的な顔貌、先天性多発奇形(骨・泌尿器・心臓など)を合併により、多くの患者は生後10年以内に死亡する。仙尾部胚細胞腫瘍、仙尾部原始神経外胚葉性腫瘍、上衣腫、肝芽腫など、様々な小児がんの合併が報告されている。正確な発がんリスクは不明であるが、これまでの報告数からは、相当程度高いと考えられる。

3) 推奨サーベイランス (表 18)

がんサーベイランスの必要性については、患

者の臨床的重症度と比較して考える必要がある。本疾患診断時の画像検査において、先天性腫瘍の有無について注意を払うとともに、胚細胞腫瘍や肝芽腫の腫瘍マーカーとして、AFP・ $\beta$ HCGの測定を行う。軽症例においては、定期的な腹部・骨盤部の超音波検査、腫瘍マーカー(AFP・ $\beta$ HCG)の測定が考慮される。

### 18-9. 稀な RASopathy

発がんリスクが高いことが知られている稀な RASopathy として、Sotos 症候群 (Sotos syndrome、(責任遺伝子 *NSD1*)、Weaver 症候群 (Weaver syndrome、*EZH2*)、Rubinstein-Taybi 症候群 (Rubinstein-Taybi syndrome、*CREBBP*、*EP300*)、NKX 2-1 症候群 (*NKX2-1*) などが知られており、様々ながん腫の発症リスクが高まることが報告されているが、いずれも5%未満と見積もられがんサーベイランスは推奨されない。しかし悪性腫瘍以外の合併症(心奇形、血管炎、内分泌異常など)のサーベイランスは必要である。

## 19. 小児遺伝性腫瘍のスクリーニング用全身MRI (Whole body MRI, WB-MRI)

### 1) 背景

遺伝性腫瘍症候群の患児は、1. 小児期からの長期にわたる定期的な画像スクリーニングの必要性があること、2. がん遺伝子・がん抑制遺伝子異常による放射線感受性の問題があることにより、なるべく放射線被曝を避けるため、超音波検査またはMRIが画像スクリーニングの中心となる。WB-MRIのメリットは放射線被曝がないことに加えて、撮像範囲が広く一度に全身を撮像できることにある(Nievelstein RA. PMID: 26631075)。

### 2) WB-MRIの撮像と適応疾患

WB-MRIは局所領域をターゲットとする通常のMRIと比べて空間分解能は低下するが、必要に応じて頭部や脊椎など局所領域のMRIと組み合わせることで遺伝性腫瘍症候群の患児のスクリーニングに用いることが可能である。WB-

MRIという“頭～足先”までを意味することが一般的であるが、各施設のMRI装置のスペック、コイルの種類などハードウェアの状況、また施設の撮像可能な時間、技師などの人的問題、患者の体格、遺伝性腫瘍症候群の種類などに応じて、適宜、撮像範囲や撮像条件について変更・検討を加える必要がある。MRIは一般的にトレードオフの関係で成り立っているため、撮像範囲を広くすることは、空間分解能の低下と撮像時間の延長につながる。一方、撮像範囲を狭くすることは、空間分解能の向上と撮像時間の短縮につながる。また、撮像時間の短縮は、空間分解能が低下するものの、小児の場合には体動によるモーションアーチファクトが低減でき、逆に画質が上昇するということが経験される。表19-1に各遺伝性腫瘍症候群のWB-MRIによるサーベイランスについての適応および推奨撮像間隔について示すが、現時点ではすべての遺伝性腫瘍症候群にWB-MRIが推奨されるわけではないことに

表19-1. 小児遺伝性腫瘍におけるWB-MRIによるサーベイランス

疾患	WB-MRI	脳MRI	脊髄MRI	頸～骨盤部-WB	胸～骨盤部-WB +頸部MRI
LFS	診断時から12か月毎	診断時から12か月毎(あるいは全身麻酔下でなければ、WB-MRIと共に6か月毎)			
NF1	16-20歳でベースライン撮像				
NF2と神経鞘腫症	症状と部位によって適宜	内耳道撮像を追加。6-24か月毎。所見があれば6か月毎	24-36か月毎。所見があれば6か月毎		
RB	8歳から12か月毎	5歳から6か月毎			
CMMRD±LS	6-8歳から12か月毎(全身麻酔なし)	診断時から6か月毎			
DICER1症候群	適宜考慮	診断時から6か月毎			
Rothmund-Thomson症候群	適宜考慮	症状による			
HPPS				6-8歳から24か月毎	*状況によって6-8歳から24か月毎
適応なし	腺腫性ポリポシス症候群( <i>APC</i> , <i>MUTYH</i> )、若年性ポリポシス( <i>BMPRIA</i> , <i>SMAD4</i> , <i>PTEN</i> )、ポイツェガース症候群( <i>STK11/LKB1</i> )、RASopathies、Noonan症候群とその関連症候群、cardio-facio-cutaneous症候群、Costello症候群、Legius症候群、CBL症候群、Sotos症候群、Weaver症候群、Rubinstein-Taybi症候群、Schinzel-Giedion症候群、NKX-2-1症候群、小児腫瘍に関連する代謝性疾患、まれなDNA損傷修復異常症、(毛細血管拡張性運動失調症、Bloom症候群、Fanconi貧血、先天性角化不全症、Nijmegen断裂症候群、色素性乾皮症)、PTEN hamartoma tumor症候群、遺伝性平滑筋腫症・腎細胞がん症候群(HLRCC)、Gorlin症候群、白血病/リンパ腫に関連する一部の症候群(LFSやCMMRDなどを除く)、腎腫瘍に関連する過成長症候群(Beckwith-Wiedemann症候群、Bohring-Optiz症候群、Denys-Drash症候群、Frasier症候群、半身肥大、Simpson-Golabi-Behmel症候群、PIK3CA関連過成長症候群、Perlman症候群、Wilms腫瘍)、遺伝性神経芽腫、多発性内分泌腫瘍症候群、(MEN1, MEN2A, MEN2B, MEN4, Hyperparathyroid-jaw 腫瘍症候群)、Von Hippel-Lindau病				

CMMRD 遺伝性ミスマッチ修復欠損症候群, HPPS 遺伝性褐色細胞腫/傍神経節腫症候群, LFS Li-Fraumeni症候群, NF1 神経線維腫症1型, NF2 神経線維腫症2型, RB 遺伝性網膜芽細胞腫

注意を払う必要がある。

撮像シーケンスと撮像断面については“標準的プロトコール”とされるものは現時点では存在しないが、近年の論文に示されているものを表19-2に示す。一般的に、冠状断の fluid-sensitive 2D シーケンス(STIR 像や脂肪抑制 T2 強調画像など)を中心に設定されることが多い。また、WB-DWI(拡散強調画像)を軸位断で撮像し、冠状断に再構成する撮像法も組み込まれることが多い。拡散強調画像を用いることにより病変の細胞密度や治療反応性を評価することも可能である。また同時に算出される拡散係数 (ADC) も治療反応をみるバイオマーカーとして用いることが可能である。

MRI 装置の磁場強度について、現在は 1.5T または 3.0T が用いられるが、後者は一般的には拡散強調画像で磁化率アーチファクトが生じやすいという欠点もある。しかし、小児の WB-MRI において 1.5T と 3.0T の装置間で病変の拾い上げに差はなかったとする報告もある。WB-MRI の撮像体位は臥位で上肢は体幹部の横に置いて撮像する。造影剤の使用は基本的に不要である。一般的に、6 才未満の小児において鎮静剤あるいは全身麻酔が必要になるが、低酸素血症や誤嚥などのリスクもある。そのため、明確な腫瘍リスクや検査の必要性がある場合を除き、WB-MRI での腫瘍スクリーニングのプロトコールに 6 才未満の年齢群は含まれていない。学童期の小児においてはチャイルドライフスペシャリストやアニメ・動画の視聴できるモニターなどにより鎮静薬の使用を減らすことが可能となる。

体動によるモーションアーチファクトを軽減する手法として、呼吸同期を用いた撮像法などもあるが、撮像時間が長くなるので、使用する際には患児の状況なども踏まえて総合的に判断する必要がある。他にも K 空間の埋め方に特色のある撮像シーケンス等を用いてモーションアーチファクトと撮像時間を軽減する方法もあり、それらの使用についても検討が必要である。MRI 撮像のリスクについては、WB-MRI では造

表19-2. 小児腫瘍に対するWB-MRIプロトコール

著者	撮像断面	シーケンス	撮像時間
Davis et al.	冠状断	STIR, HASTE, T1強調 (オプションでMRA-TWIST)	N/A
	軸位断	HASTE, STIR	
Eutsler et al.	冠状断	STIR	40分
	軸位断	STIR, HASTE, DWI(b=50, 400-500, 800-1000s/mm <sup>2</sup> )	
Nievalstein et	冠状断	STIR, T1強調	32分
	軸位断	DWI-STIR(b=0, 100, 800-1000s/mm <sup>2</sup> ), 脂肪抑制T2強調	
Villani et al.	冠状断	STIR	18分
Anupindi et al.	冠状断	STIR, T1強調, HASTE	72分
	軸位断	STIR(頭部, 頸部, 下肢), 脂肪抑制 T2強調(胸部, 腹部±骨盤), HASTE	
	矢状断	HASTE	
Jasperson et al.	軸位断	HASTE	60分未満
	冠状断	HASTE	

STIR short tau inversion recovery, HASTE ultrafast half-Fourier-acquired single-shot turbo spin echo, MRA MR angiography, TWIST dynamic time-resolved MRA, DWI 拡散強調画像

影剤使用をしないためほとんどないが、心臓ペースメーカーや脳動脈瘤クリップ、迷走神経刺激装置などの一般的MRIの禁忌項目については注意しないとイケない。

### 3) WB-MRI の読影とレポート

WB-MRI の読影において必要なこととして、遺伝性腫瘍症候群ごとに、発生しやすい腫瘍の種類と解剖学的好発部位を知る必要がある。それぞれの各論に目を通しておく必要があるが、好発部位を念頭において注意深く読影するように心がけなければならない。また、どこまで小さな病変を検出できるかという点については、今後も考えていくべき重要な課題である。現時点で、WB-MRI による腫瘍スクリーニングの検出率についての論文は非常に少ないため厳密なことはいえないが、Nievalstein らは小児の WB-MRI と PET-CT を比較検討して、12 mm未満の骨病変の検出にはMRIの方が優れているという報告をしている(Smith EA. PMID: 27229504)。肺結節の検出は、CTがGold standardではあるが、WB-MRIでも4-10 mmのものを高い感度で検出できたとする論文がある(Anupindi SA. PMID: 26204294)。しかし、偽陽性の問題もある。WB-MRIは腫瘍スクリーニングのひとつの手法ではあるが、他の臨床所見や血液検査などのデータと合わせて総合的に解釈する必要がある。

WB-MRI の読影を誰が行うのが適切かという点について、Anupindi らは WB-MRI に精通し、小児遺伝性腫瘍症候群についての知識を持つ放射線診断医が望ましいとしている (Villani A. PMID: 27501770)。しかし、そのように精通した放射線科医は少ないため、施設の状態により適宜、最適な放射線科医が読影する必要がある。一方で、小児遺伝性腫瘍症候群の患児の全体数は多くはないため、中央に集約して中央読影を行うというのも方法論としてはある。撮像した施設の放射線診断医 1 人と中央診断の放射線診断医 1 人で読影する方法、一般放射線科医 1 人が読影した後に、各領域(頭部、腹部、胸部、骨関節など・・・)の専門領域を持つ放射線科医 1 人がそれぞれダブルチェックをする方法などいろいろと読影法が考えられるが、議論のあるところであり決まった方法は現時点ではない。いずれにしろ一定のフォーマットおよびチェックリストを使って、読影レポートを作成するのが望ましい。

#### 4) 本邦における WB-MRI の現状

本邦では放射線診断医のマンパワーが足りないことや小児領域の画像診断を専門にする放射線診断医が少ないこともあり、WB-MRI の撮像

が行われている施設は多くないと思われる。また診療報酬の問題や検査予約の過密スケジュールのために撮像時間の制約も多い。このような状況のなかで、小児患児に対する鎮静下 MRI の体制も含めた WB-MRI の施行について、可能な施設の検討や各施設の放射線診断医との協議が必要となると考えられる。

#### 5) 今後の WB-MRI の方向性

小児遺伝性腫瘍症候群の WB-MRI によるサーベイランスの有用性については、まだデータが少なく、今後調査していくべき課題であるが、近年、Villani らにより 11 年の前向き研究において Li-Fraumeni 症候群の患者で、WB-MRI を用いた腫瘍の早期診断により予後の改善に寄与したという報告がなされた(5)。しかし、骨肉腫や他の腫瘍スクリーニングにおいては中等度の感度しかなかったとの報告もある。今後の、全世界的な遺伝性腫瘍症候群のレジストリーが、MRI シーケンスの最適化や推奨プロトコールを作成するのに有用となる。MRI 装置は今後ますます進歩すると思われるので、WB-MRI のスクリーニングによる腫瘍検出技術はさらなる改善が見込まれるであろう

## ガイドライン作成者

熊本 忠史	国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍科	野崎 太希	聖路加国際大学 聖路加国際病院 放射線診断科
恒松 由記子	順天堂大学医学部 小児科学講座	滝田 順子	京都大学大学院医学研究 科 発達小児科学
中野 嘉子	大阪市立大学大学院 医学系研究科 医学部ゲノム免疫学	船戸 道德	長良医療センター 第二小児科・ 再生医療研究室
田村 智英子	FMC 東京クリニック 医療情報遺伝カウンセリ ング部	菱木 知郎	千葉大学大学院医学研究 院 小児外科学
山崎 文登	慶應義塾大学医学部 小児科	平林 真介	北海道大学医学部 小児科
中川原 章	佐賀国際重粒子線がん治 療財団	櫻井 晃洋 藤井 克則	札幌医科大学 遺伝医学 千葉大学大学院医学研究 院 小児病態学
金子 安比古	埼玉県立がんセンター 血液内科	矢形 寛	埼玉医科大学総合医療セ ンター ブレストケア科
鈴木 茂伸	国立がん研究センター 中央病院眼腫瘍科	嶋田 明	岡山大学大学院医歯薬総 合研究科 小児医科学
川井 章	国立がん研究センター 骨軟部腫瘍科	檜山 英三	広島大学大学院医系科学 研究科 外科学
田尻 達郎	京都府立医科大学 医学(系)研究科(研究院)	村松 秀城	名古屋大学医学部 小児科
真部 淳	北海道大学医学部 小児科	矢尾 正祐	横浜市立大学大学院医学 研究科 泌尿器科学
高木 正稔	東京医科歯科大学大学院 医歯薬総合研究科 発生発達病態学講座	川久保 尚徳	国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍外科
服部 浩佳	名古屋医療センター 臨床研究センター	中島 健	がん研有明病院 臨床遺伝医療部
宮坂 実木子	国立成育医療研究センタ ー 小児放射線診断科	中山 佳子	信州大学医学部 小児医学教室



## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
熊本忠史	偶発的/二次的所見の展望 Li-Fraumeni症候群を見逃さないために	医学の歩み	260	973-976	2017
Sano H, Goto R, <u>Hamashima C</u>	Does lack of resources impair access to breast and cervical cancer screening in Japan?	PLoS ONE	12(7)	e0180819 doi: 10.1371/journal.pone.0180819.	2017
<u>Hamashima C</u> , Narisawa R, Ogoshi K, Kato T, Fujita K	Optimal interval of endoscopic screening based on stage distributions of detected gastric cancers	BMC Cancer.	17	740 doi: 10.1186/s12885-017-3710-x	2017
<u>Hamashima C</u> , Sano H	Association between age factors and strategies for promoting participation in gastric and colorectal cancer screenings	BMC Cancer	18	345 doi: 10.1186/s12885-018-4244-6	2017
熊本忠史	遺伝性腫瘍(Li-Fraumeni症候群)	小児内科	50(増刊)	640-641	2018
<u>熊本忠史</u>	遺伝性血液腫瘍の診断とフォローアップ	臨床血液	59(11)	2451-2458 doi: 10.11406/rinketsu.59.2451	2018
<u>Kumamoto T</u> , Aoki Y, Sonoda T, Tamanishi M, Arakawa A, Sugiyama M, Shirakawa N, Ishimaru S, Saito Y, Maeshima A, Maeda M, Ogawa C	A case of recurrent histiocytic sarcoma with MAP2K1 pathogenic variant treated with the MEK inhibitor trametinib	International Journal of Hematology	109	228-232 doi: 10.1007/s12185-018-2553-9	2018
<u>Hamashima C</u>	Cancer screening guidelines and policy making: 15 years of experience in cancer screening guideline development in Japan	Jpn J Clin Oncol	48(3)	278-286 doi: 10.1093/jjco/hyx190.	2018



Hosono S, Terasawa T, Katayama T, Sasaki S, Hoshiki K, <u>Hamashima C</u>	Frequency of unsatisfactory cervical cytology smears in cancer screening of Japanese woman: A systematic review and meta-analysis	Cancer Sci.	109(4)	934-943 doi: 10.1111/cas.13549	2018
<u>Hamashima C</u> , 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 doi: 10.1093/jjco/hyy077.	2018
熊本忠史	小児がんの素因となる遺伝性腫瘍	がん分子標的治療	17	25-30	2019
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	19	19-23	2019
熊本忠史	リー・フラウメニ症候群に対するがんサーベイランス	日本小児血液・がん学会雑誌	56	118-125	2019
服部浩佳	Li-Fraumeni症候群 臨床的側面からみた現況と展望	癌と化学療法	46	1103-1108	2019
Nakano Y, Tsunematsu Y, Yamazaki F, Manabe A, Nakagawara A, Hiyanuma E, et al.	Pediatric patients with cancer predisposition in Japan: Results of a questionnaire survey	Pediatr Blood Cancer	66(10)	e27937	2019
Lopes G, Stern MC, Temin S, Sharara AI, Cervantes A, Costas-Chavarri A, Engineer R, <u>Hamashima C</u> , 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 doi: 10.1200/JGO.18.00213.	2019
Costas-Chavarri A, Nandakumar G, Temin S, Lopes G, Cervantes A, Correa MC, Engineer R, <u>Hamashima C</u> , 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 doi: 10.1200/JGO.18.00214.	2019

金子安比古, 春田雅之	WT1生殖細胞変異型Wilms 腫瘍患者の晩期障害と治療後長期フォローアップ	日本小児血液がん学会雑誌	56(3)	334-337	2019
Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, Maki H, Toyota T, Kobayashi T, Nannya Y, Arai S, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M	A germline HLTF mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination	Leukemia	33	1773-1782	2019
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	消化器内視鏡	31(12)	1873-1875	2019
Terasawa T, Hamashima C, Kato K, Miyashiro I, Yoshikawa T, Takakura 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	9(9)	e026002 doi: 10.1136/bmjopen-2018-026002.	2019
濱島ちさと	胃癌検診のエビデンスと展望	外科	81(8)	857-860	2019
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	In press	2020

<p>Takaoka K, Koya J, Yoshimi A, Toyota T, Kobayashi T, Nannya Y, Nakazaki K, Arai S, Ueno H, Usuki K, Yamashita T, Imanishi D, Sato S, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Miyazaki Y, Kurokawa M</p>	<p>Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: A multicenter retrospective study.</p>	<p>Leukemia Lymphoma</p>	<p>in press</p>		
---	--	------------------------------	-----------------	--	--