

厚生労働科学研究費補助金（がん対策総合研究事業）
総括研究報告書

小児がんの統合病理診断体制に関する研究

研究代表者 義岡 孝子
国立研究開発法人国立成育医療研究センター病理診断部

（研究要旨）小児がんの病理診断体制の現状は、専門性を有する病理医不足や、中央病理診断にかかる経費など、様々な問題を抱えており、質の高い病理診断を元に治療を行う体制の持続可能性が危ぶまれている。本研究では、JCCG で構築された中央病理診断システムを医療経済的な観点を含めて見直し、より効率的な精度の高い統合的な病理診断ができる具体的な体制を提案することを目的とする。

昨年度に引きつづき、現状把握として中央病理診断にかかる費用を算出した。2019年（令和元年）より、中央病理診断依頼数は年間1,000件を越え、概ね年間1,200件である。消耗品にかかる費用は、2021年は約15,000,000円、2022年は約15,700,000円であった。アンケート調査については、がんゲノムパネル検査の有用性についての項目を含めて再作成した。

A. 研究目的

小児がんの病理診断では、十分な経験と専門的知識を有する病理診断医に限られているため、大学病院やがんセンターなどの専門医療施設であっても、迅速な病理診断とそれに基づく最適かつ早期の治療開始が困難な状況にある。現状では、日本小児がん研究グループ（JCCG）の研究として行われている中央診断が、小児がんのエキスパート病理医による質の高い病理診断として、治療方針の決定に役立っている。しかし、研究として行われている中央病理診断の制度には、様々な問題があり、質の高い小児がん病理診断をもとに治療を行う体制の持続可能性が危ぶまれている。

本研究では、JCCG で構築された中央病理診断システムを医療経済的な観点を含めて見直し、より効率的で精度の高い統合的な病理診断に向けた具体的な体制を提案し、「がん診療提供体制のあり方に関する検討会」にエビデンスを提供して

小児がん拠点病院等の整備指針の策定や小児がん中央機関機能強化事業等に活用することを目的とする。

B. 研究方法

1) 小児がんの病理診断の現状を把握するため、小児がん中央機関・拠点病院・連携病院の実務責任者（臨床医）と病理診断責任者（病理医）に対する無記名の Web アンケート（Google form）を作成した。

2) JCCG 中央病理診断に係る経費、診断の迅速性の調査および中央化することの利点と問題点の検討を行った。JCCG 小児固形

腫瘍観察研究に登録された症例を対象とし、腫瘍グループ別に件数、JCCG 中央病理診断に係る経費（免疫染色、RT-PCR、FISH）を求めた。

3) 国立がん研究センター中央病院にて、次世代シーケンサーを用いた診断用小型ホットスポットパネルを用いた小児がんの病理診断について検討した。

4) 小児脳腫瘍の病理診断（統合診断）のあり方について、JCCG 中央病理診断における遺伝子検査について検討した。

5) 日本病理学会小児腫瘍組織分類小委員会、JCCG 病理診断委員会の委員を中心に、必ずしも小児がんを専門としない病理医にも利用可能な、小児がん病理診断ガイドラインとも言うべき「小児腫瘍病理診断の手引き」を作成した。

6) 現行の JCCG 中央病理診断の利点と問題点を検討し、分担研究者からがんゲノムプロファイリング検査と中央病理診断の連携、日本病理学会と国立がん研究センターが共同で行っている病理診断コンサルテーションシステムの現状、小児がん中央機関としての病理診断支援についての情報・コメントを収集した。診療施設が求めている診療に必要な病理診断を迅速かつ効率的に行うことを目的とした、病理診断支援システムの原案を作成し、診療施設、中央機関、拠点病院の役割、行政に相談すべきことなどについて検討するため、関係者とのミーティング、面談を開始した。

（倫理面の配慮）

本研究は、国立成育医療研究センターで倫理審査されている小児固形腫瘍観察研究

に登録された症例を用いており、すべての症例はすでに匿名化されている。アンケート調査については国立成育医療研究センター倫理審査委員会で審査中である。

C. 研究成果

- 1) アンケート項目を資料1 (1-1、1-2、1-3) に示す。
- 2) JCCG中央病理診断の対象腫瘍は小児腫瘍全般で、リンパ腫・組織球症、横紋筋肉腫、神経芽腫、腎腫瘍、脳腫瘍、肝腫瘍、ユーイング肉腫、胚細胞腫瘍、上記に属さない骨軟部腫瘍や網膜芽腫などである。経費については、試薬代などの消耗品費と事務員の人件費は公的研究費および中央機関機能強化事業費で賄っているものの、医師、臨床検査技師、研究補助員の人件費や機器の購入費・保守料などは補填されていない。2021年の中央病理診断総数は1,174例で、腫瘍別では、リンパ腫193例、横紋筋肉腫53例、神経芽腫134例、腎腫瘍63例、脳腫瘍376例、肝腫瘍72例、ユーイング肉腫27例、胚細胞腫瘍83例、その他の骨軟部腫瘍は173例であった。免疫染色、RT-PCR、FISHといった検査に係る経費は消耗品費のみで総額は15,013,500円であった(資料2)。
- 3) 保険診療で認められているがんゲノムプロファイリング検査は、小児がんにおいては診断に有用なゲノム異常も含まれているが、欧米では診断に有用な遺伝子パネル(小型ホットスポットパネル)が免疫染色と同様に病理診断に活用されている。国立がん研究センター中央病院で行った小型ホットスポットパネルは、検体提出から結果返却まで(TAT)は約7営業日であり、パラフィン切片でも検査が可能であること、費用は6万円程度であることは、大きな利点であった。小型ホットスポットパネルは、がんゲノムプロファイリング検査と比較し、TAT、費用の面で優れていた。
- 4) 脳腫瘍の中央病理診断数は年間350例前後で、中央病理診断数全体の約30%を占めていた。遺伝子検査は、髄芽腫の4型分類が年間40例~50例、髄芽腫以外の遺伝子検査は約250例であった。中央病理診断では、組織診断と遺伝子検査結果を合わせて統合診断を行っているが、WHO分類に沿った確定診断が困難な症例もあり、DNAメチル化解析で追加検討をしている。DNAメ

チル化解析を2022年は34例(うちFFPEで4例)、2023年は46例(うちFFPEで5例)行った。DNAメチル化解析を行うことで確定診断に至った症例が散見され、その有用性が期待

5) 本年度は、代表的な小児がんである、造血器腫瘍、脳腫瘍、神経芽腫群腫瘍、胚細胞腫瘍、骨軟部腫瘍、ユーイング肉腫、腎腫瘍、肝腫瘍について分子遺伝学的所見を含めて、各領域の病理診断のエキスパートに執筆を依頼した。提出された原稿を編集後、日本小児病理研究会のホームページに格納した。

6) 診療施設が求めている診療に必要な病理診断を迅速かつ効率的に行うため、研究と診療を区別し、現行のJCCG中央病理診断システム(研究)とは別に、診療としてのエキスパートによる病理診断をコンサルテーション(診療)として行う病理診断支援システムについて草案を作成した(資料4)。

D. 考察

2019年以降は概ね1200例前後の中央病理診断依頼があり、各腫瘍が占める割合も概ね同様であった(資料2)。1件あたりに係る試薬等の消耗品費は腫瘍によって異なり、RT-PCRがほぼ全例に行われる横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、骨軟部腫瘍や、FISHを行う脳腫瘍、リンパ腫では試薬等の消耗品費が高くなっている。試薬等の消耗品費と事務員の人件費は公的研究費および中央機関機能強化事業費で賄っているものの、医師、臨床検査技師、研究補助員の人件費や機器の購入費・保守料などは補填されていない。中央化により、全国レベルのレジストリー研究には貢献しているが、もともと研究における中央病理診断であり、病理医にとっては診療行為ではないため、業務として認められていない。さらに深刻な病理医不足もあり、診療に必要な病理診断を速やかに診療施設に返すことが十分にできていないのが現状である。エキスパートによる精度の高いかつ迅速な病理診断を実現するためには、診療としての病理診断をエキスパート病理医が業務として行える体制、エキスパートの育成などの病理医の問題と保険収載されていない遺伝子検査などの分子診断をどこでどのように行うかという問題の解決が喫緊の課題と考えられた。精度の高い統合

病理診断のために、従来の HE 染色、免疫染色、FISH 検査に加えて、病理医による小型ホットスポットパネルの活用が望まれる。

病理診断支援は小児がん中央機関の機能としてあげられており、小児がん中央機関、拠点病院、連携病院といった小児がん対策の一環として、病理診断支援を充実させていくことが望まれる。

E. 結論

質の高い小児がんの病理診断は、小児がん専門病理医が免疫染色・RT-PCR・FISH・小型ホットスポットパネルなどの分子診断の結果を併せた統合診断を行うことで、効率的に行うことができる。現状の JCCG 中央病理診断は研究であり、診療行為ではないことが専門病理医などの人的資源の不足に繋がっており、継続性が危ぶまれている。持続可能な小児がんの統合病理診断体制を構築するためには、小児がん中央機関の機能強化、拠点病院整備といった行政による病理診断支援の強化が望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshida M, Nakabayashi K, Yang W, Sato-Otsubo A, Tsujimoto SI, Ogata-Kawata H, Kawai T, Ishiwata K, Sakamoto M, Okamura K, Yoshida K, Shirai R, Osumi T, Kiyotani C, Shioda Y, Terashima K, Ishimaru S, Yuza Y, Takagi M, Arakawa Y, Inamura T, Hasegawa D, Inoue A, Yoshioka T, Ito S, Tomizawa D, Koh K, Matsumoto K, Kiyokawa N, Ogawa S, Manabe A, Niwa A, Hata K, Yang JJ, Kato M. Prevalence of pathogenic variants in cancer-predisposing genes in second cancer after childhood solid cancers. *Cancer Med* 12(10): 11264-11273, 2023

Tao K, Yamazaki F, Kubo T, Sunami K, Kumamoto T, Arakawa A, Sugiyama M, Watanabe Y, Nakajima M, Shirakawa N, Tanimura K, Koyama T, Hirata M, Sudo K, Tanabe N, Watanabe T, Yoshida T, Kitami M, Yoshida A, Yatabe Y, Nakano Y, Ohira M, Kamiyo T, Nakazawa A, Kato M, Ichimura K, Kohno T, Yamamoto N, Hishiki T, Ichikawa H, Ogawa C. Pediatric Precision Medicine at the National Cancer Center Japan: Prospective Genomic Study of Pediatric Patients with Cancer as Part of the TOP-GEAR Project. *JCO Precis Oncol* Jul;7:e2200266, 2023

Fukuoka K, Nakazawa A, Hirato J, Nobusawa S, Itabashi T, Arakawa Y, Mori M, Matsushita Y, Honda S, Tanami Y, Ichimura K, Kurihara J, Koh K. An infantile pineal embryonal tumor showing pathological features of a CNS ganglioneuroblastoma and the methylation profiling of an atypical teratoid/rhabdoid tumor and SMARCA4 mutation. *J Neuropathol Exp Neurol* 82(7):664-667, 2023

Fukuoka K, Kurihara J, Shofuda T, Kagawa N, Yamasaki K, Ando R, Ishida J, Kanamori M, Kawamura A, Park YS, Kiyotani C, Akai T, Keino D, Miyairi Y, Sasaki A, Hirato J, Inoue T, Nakazawa A, Koh K, Nishikawa R, Date I, Nagane M, Ichimura K, Kanemura Y.: Subtyping of Group 3/4 medulloblastoma as a potential prognostic biomarker among patients treated with reduced dose of craniospinal irradiation: a Japanese Pediatric Molecular Neuro-Oncology Group study. *Acta Neuropathol Commun* 2023;11:153

Cho SJ, Ranganathan S, Alaggio R, Maibach R, Tanaka Y, Inoue T, Leuschner I, de Krijger R, Vokuhl C, Krailo M, Malogolowkin M, Meyers R, Czauderna P, Hiyama E, Ansari M, Morland B, Trobaugh-Lotrario A, O'Neill A F, Rangaswami A, Häberle B, López-Terrada D.: Consensus classification of pediatric hepatocellular tumors: A report from the Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC). *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Jun 29:e30505. doi: 10.1002/pbc.30505

坂井田美穂、加藤雅大、清水祐里、石井真美、福島裕子、井上健: Epithelioid glioblastoma の 1 例. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2023; 60(1): 91

加藤雅大、坂井田美穂、清水祐里、石井真美、福島裕子、井上健: 舌に発生した GLI1-altered soft tissue tumor の 1 例 *日本小児血液・がん学会雑誌* 2023; 60(1): 94

福島裕子、井上健: 【病理診断クイックリファレンス 2023】(第19章)神経 網膜芽細胞腫 病理と臨床(臨増) 2023;41:327

福島裕子、井上健: 【病理診断クイックリファレンス 2023】(第19章)神経 胚芽異形成性神経上皮腫瘍 病理と臨床(臨増) 2023;41:328

福島裕子、井上健: 【病理診断クイックリファレンス 2023】(第19章)神経 乳児黒色性神経外胚葉性腫瘍 病理と臨床(臨増) 2023;41:329

三藤賢志、池田修斗、佐々木航、橋本拓朗、銭谷成剛、高間勇一、藤崎弘之、井上健、佐々木隆士: 【希少固形がんの診断と治療】胸膜肺芽腫 小児外科 2023;55:871-874

9) 井上健: 腎ラブドイド腫瘍 -腫瘍鑑別診断アトラス 腎癌 第2版 大江知里、長嶋洋治(編) 文光堂 2023; pp148-151

2. 学会発表

田尾佳代子, 義岡孝子, 加藤実穂, 久保崇, 高阪真路, 谷田部恭, 瀧本哲也, 市村幸一, 望月慎史, 七野浩之, 油谷浩幸, 小川千登世, 鈴木達也, 松本公一, 市川仁, 加藤元博. JCCG-TOP2 小児固形腫瘍における包括的がんゲノムプロファイリング検査の実行可能性と臨床的有用性の評価. 第82回日本癌学会総会 (2023. 09)

北野貴暉, 荒川芳輝, 竹内康英, 丹治正大, 峰晴陽平, 平戸純子, 義岡孝子, 市村幸一, 羽賀博典, 宮本享. 小児のNF1患者に合併したメチル化分類に一致しないHigh grade gliomaの一例. 第41回日本脳腫瘍病理学会 (2023. 05)

隈部俊宏, 柴原一陽, 犬飼円, 上升康平, 豊田茉莉子, 眞野唯, 市村幸一, 平戸純子, 義岡孝子, 秀拓一郎. 脳腫瘍中央診断体制の現状と課題 上衣腫診断における困難さ. 第41回日本脳腫瘍病理学会 (2023. 05)

加藤雅大, 坂井田美穂, 清水祐里, 石井真美, 福島裕, 井上健: アンドロゲン不応症の2例 第112回日本病理学会総会 下関市 2023. 04. 14

坂井田美穂, 清水祐里, 加藤雅大, 石井真美, 福島裕子, 井上健: 間葉性異形成胎盤に合併した肝間葉性過誤腫の一例 第83回 関西小児病理研究会 2023. 06. 17

坂井田美穂, 清水祐里, 加藤雅大, 石井真美, 福島裕子, 井上健: 間葉性異形成胎盤に合併した肝間葉性過誤腫の一例 第43回日本小児病理研究会学術集会 2023. 09. 09

福島裕子, 坂井田美穂, 清水祐里, 石井真美, 井上健: High grade glioneuronal tumor with ATRX alteration, kinase fusion and anaplastic features (GTAKA) の一例 2023年度小児腫瘍症例検討会 さいたま市 2023. 09. 09

井上健, 坂井田美穂, 清水祐里, 石井真美, 福島裕子: 小児腎腫瘍の一例 2023年度小児腫瘍症例検討会 さいたま市 2023. 09. 09

Sakaida M, Shimizu Y, Ishii N, Fukushima H, Inoue T: A case of renal tumor

Umbrella-Japan Pathology Review Meeting
2023 Nishinomiya city, JAPAN 2023. 10. 20

津田義格, 大瀬香菜, 畑中麻友子, 木村美穂, 山畑翔, 世古裕里, 毛利衣子, 横田裕香, 内山勲, 石井真美, 福島裕子, 井上健: 耳下腺分泌癌の小児例 第62回日本臨床細胞学会秋期大会 2023. 11. 04

坂井田美穂, 清水祐里, 石井真美, 福島裕子, 井上健: 若年男性に見られた気管腫瘍の一例 第103回日本病理学会近畿支部学術集会 2023. 12. 16

福島裕子, 坂井田美穂, 清水祐里, 石井真美, 井上健: 脛骨遠位骨腫瘍の1例 第84回関西小児病理研究会 2023. 12. 23

坂井田美穂, 清水祐里, 石井真美, 福島裕子, 井上健: Fontan術後に発生した肝細胞癌の2例 第84回関西小児病理研究会 2023. 12. 23

井上健, 坂井田美穂, 清水祐里, 石井真美, 福島裕子: 小児・AYA世代の卵巣腫瘍の病理 自験例を中心に 第84回関西小児病理研究会 2023. 12. 23

Inoue T, Tanaka Y, Yoshioka T, Fukushima H, Tanaka M, Hishiki T and Hiyama E: Pathology/Biology subgroup meetings: JP Pathology PHITT update SIOPEL Annual Meeting Gdansk, Poland 2024. 03. 14

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし