

# 小児がん 中央機関の行うべき業務について 診断支援

国立成育医療研究センター

小児血液・腫瘍研究部 清河 信敬

小児がん中央機関の役割

H24年9月7日(H26年2月5日最終改正)厚生労働省健康局長通知

- (1) 小児がんに関する相談支援の向上に関する体制整備を行うこと。  
また、小児がん患者・経験者の発達段階に応じた長期的な支援のあり方について検討すること。
- (2) 小児がんに関する情報を収集し、広く国民に提供すること。
- (3) 全国の小児がんに関する臨床試験の支援を行うこと。
- (4) 小児がん拠点病院等に対する診断、治療などの診療支援を行うこと。
- (5) 小児がん診療に携わる者の育成に関する国内の体制整備を行うこと。
- (6) 小児がんの登録の体制の整備を行うこと。
- (7) (1)から(6)の業務にあたっては、患者、家族及び外部有職者等による検討を踏まえて行うこと。

# 診断支援の必要性

- ✓ 特に、病理診断、放射線診断は、高度な専門性が必要で、小児がん専門の診断医でないと正しい診断が難しい場合が多い(病理医、放射線医なら誰でもできるわけではない)
- ✓ 臨床研究の質を担保するレベルの細胞マーカー検査、遺伝子検査は、高度な専門性が要求され、どこでもできるわけではない
- ✓ 正確な診断は臨床上欠くべからざるものであるが、そのために必要なエレメント(WHO分類に準ずる検査項目、MRDなど)が現状の臨床面ではまったくカバーされていない
- ✓ 診断の標準化、均てん化、精度の維持には、中央診断が不可欠

# (4)小児がん拠点病院等に対する診断、治療などの診療支援。



病理診断

放射線診断

分子生物学的診断

体系的な診断体制で稀少疾患・診断困難例に対しても正確な診断を目指す

小児がん拠点病院

週末・時間外の診断依頼にも適宜迅速に対応!

診断用検体のアーカイブシステムを構築中

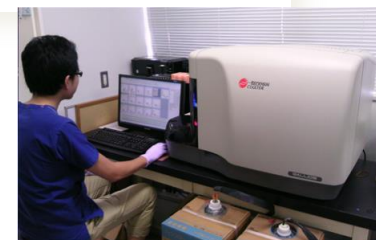
稀少疾患・診断困難例などの相談

地域小児がん医療機関

地域小児がん医療機関

地域小児がん医療機関

地域小児がん医療機関



# 成育医療研究開発費26-20 と中央機関機能

成育医療研究センター  
小児がん中央機関・小児がん拠点病院

小児がんの登録・中央診断の推進を基盤とする病態解明と先駆的診断法開発

成育バイオバンク

研究的・開発的な中央診断  
臨床部門の視点による評価と改善  
シーズ探索と新規診断法開発

研究として実施し中央機関事業を支援

成育医療研究センター  
検体保存センター

日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会  
との共同研究

研究開発費26-20でサポート

BBJ

余剰検体保存

中澤温子  
大喜多肇  
(成育)

他の施設の  
専門医と連携

宮寄治  
(成育)

臨床的視点による  
評価とシーズ探索  
松本公一(成育)

細胞マーカー  
遺伝子診断

病理診断

放射線診断

瀧本哲也(成育)

症例登録  
臨床情報収集

白血病マーカー遺伝子  
中央診断ネットワーク

細胞マーカー	キメラ遺伝子
成育	筑波大学
三重大学	PCR-MRD, 他
大阪大学	愛知医科大学
京都大学	名古屋医療センター

遺伝子診断

出口隆生(三重)  
橋井佳子(大阪)  
福島敬(筑波)  
堀壽成(愛知)  
真田昌(名古屋)  
清河信敬(成育)

中央診断

名古屋  
データセンター

臨床情報  
管理

中央診断

一部、埼玉がん  
センター、他

小児がん臨床試験実施の支援  
(各研究グループと連携)

臨床情報  
管理

小児固形がん臨床試験共同機構

JPLSG 日本小児リンパ腫治 療研究グループ	日本神経芽腫 研究グループ JNBSG	日本ウィルムス 腫瘍 研究グループ JWITS	日本ユーイング 肉腫 研究グループ JESS	日本小児肝癌 研究グループ JPLT	日本小児脳腫瘍 コンソーシアム JPBTC	日本横紋筋肉腫 研究グループ JRSG
-------------------------------	---------------------------	----------------------------------	---------------------------------	--------------------------	-----------------------------	---------------------------

日本小児がん研究グループJCCG

# 小児がんの病理診断-症例数

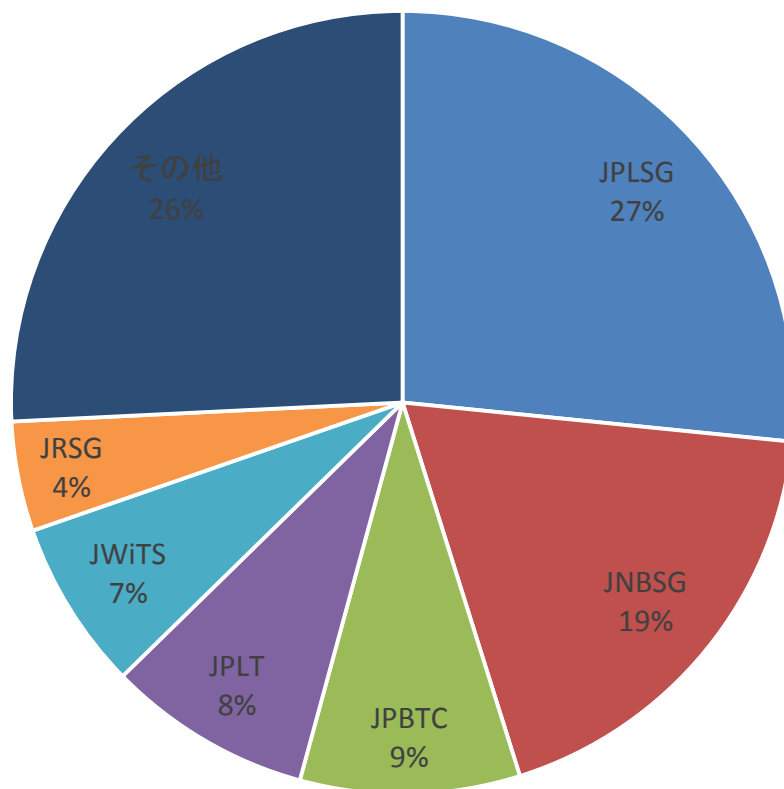
中澤 (病理診断部)  
大喜多 (小児血液・腫瘍研究部)

	2013年	2014年
JPLSG	144	129
JNBSG	84	90
JPBTC	34	44
JPLT	28	41
JWiTS	24	34
JRSG	18	22
その他	159	125
計	491	485

→血液腫瘍

固形腫瘍

2014年 485症例



2013年:凍結検体提出 127例

病理学的に必要とされた54例で遺伝子診断

横紋筋肉腫(疑い) PAX3/7-FKHR 25例

Ewing肉腫(疑い) EWS-FLI1/ERG 12例

2014年度:凍結検体提出 109例

病理学的に必要とされた30例で遺伝子診断

横紋筋肉腫(疑い) PAX3/7-FKHR 12例

Ewing肉腫(疑い) EWS-FLI1/ERG 8例

# 成育医療研究センターで検査可能な小児固形腫瘍の遺伝子診断と

## その対象疾患（診断確定に有用な染色体転座と融合遺伝子）

検査会社に依頼可能な項目は1項目のみ

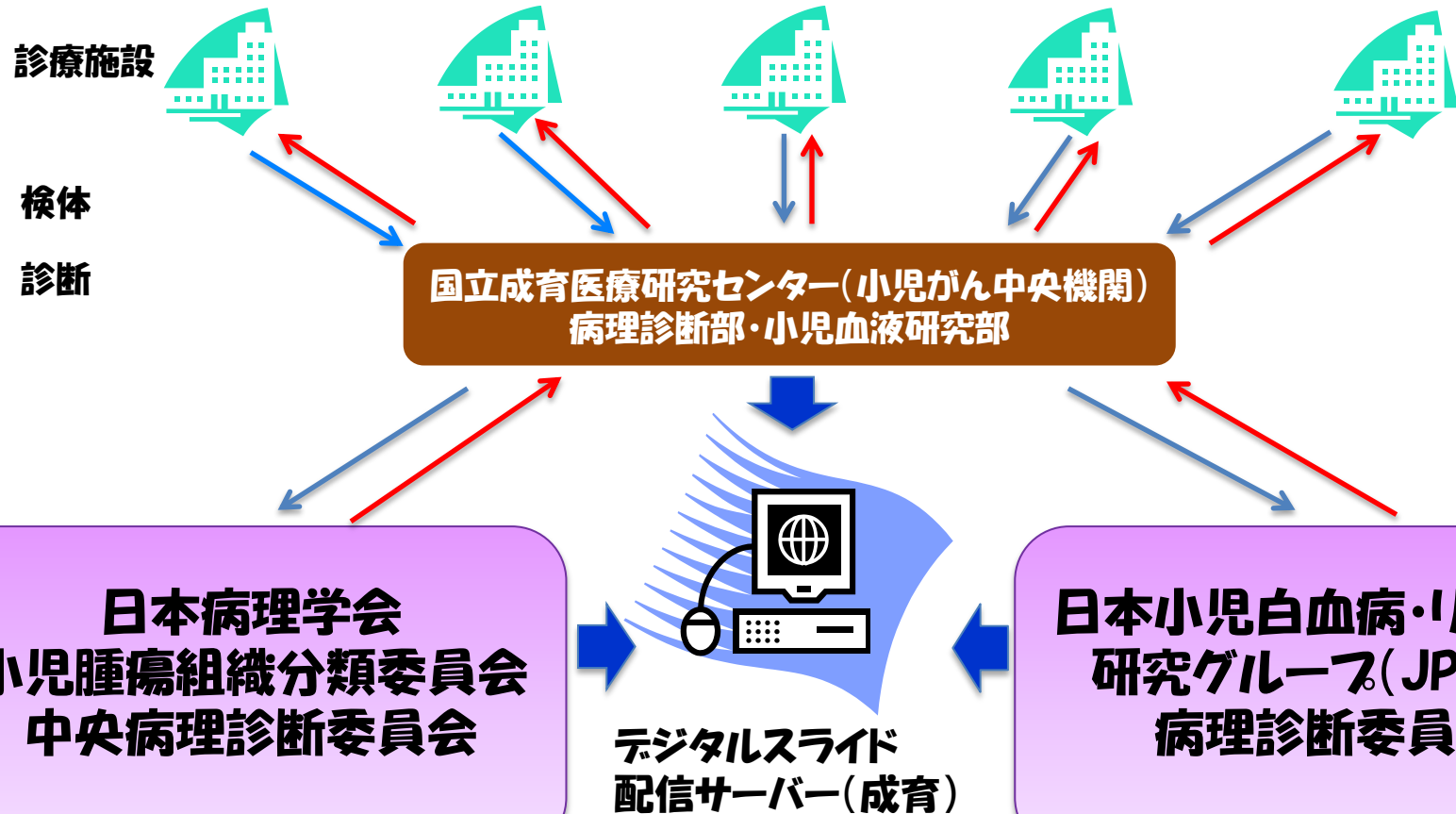
腫瘍名	転座	融合遺伝子	RT-PCR	FISH	特異性
Ewing肉腫ファミリー腫瘍	t(11;22)(q24;q12)	<i>EWS-FLI1</i>	○	○ <i>EWS</i>	○
	t(21;22)(q22;q12)	<i>EWS-ERG</i>	○	○ <i>EWS</i>	○
	t(7;22)(p24;q12)	<i>EWS-ETV1</i>	○	○ <i>EWS</i>	○
	t(17;22)(q12;q12)	<i>EWS-E1AF</i>	○	○ <i>EWS</i>	○
	t(2;22)(q33;q12)	<i>EWS-FEV</i>	○	○ <i>EWS</i>	○
	t(16;21)(p11;q22)	<i>FUS-ERG</i>	○	○ <i>FUS</i>	△
	t(2;16)(q33;p11)	<i>FUS-FEV</i>	○	○ <i>FUS</i>	○
胞巣型横紋筋肉腫	t(2;13)(q35;q14)	<i>PAX3-FKHR</i>	○	○ <i>FKHR</i>	○
	t(1;13)(p36;q12)	<i>PAX7-FKHR</i>	○	○ <i>FKHR</i>	○
小児腎細胞癌	t(X;1)(p11.2;q25)	<i>ASPL-TFE3</i>	○	○ <i>TFE3</i>	△
	t(X;1)(p11.2;q21)	<i>PRCC-TFE3</i>	○	○ <i>TFE3</i>	○
	t(X;1)(p11.2;p21)	<i>PSF-TFE3</i>	○	○ <i>TFE3</i>	○
	Inv(X)(p11;q12)	<i>NonO-TFE3</i>	○	○ <i>TFE3</i>	○
	t(X;17)(p11.2;q23)	<i>CLTC-TFE3</i>	○	○ <i>TFE3</i>	○
	t(6;11)(p21;q13)	<i>Alpha-TFEB</i>	○		○
先天性・乳児線維肉腫	t(12;15)(p13;q25)	<i>ETV6-NTRK3</i>	○	○	○
先天性間葉芽腎腫	t(12;15)(p13;q25)	<i>ETV6-NTRK3</i>	○	○	○
線維形成小細胞腫瘍	t(11;22)(p13;q12)	<i>EWS-WT1</i>	○	○	○
滑膜肉腫	t(X;18)(p11;q11)	<i>SYT-SSX1</i>	○	○	○
	t(X;18)(p11;q11)	<i>SYT-SSX2</i>	○	○	○
胞巣状軟部肉腫	t(X;17)(p11;q12)	<i>ASPL-TFE3</i>	○	○ <i>TFE3</i>	△

病理所見に応じて、テーラーメイド的に必要な検査を実施

先行研究の成果として、2012年から運用

# 小児がんの病理診断支援ネットワーク

## 臨床研究における中央病理診断体制の活用



# 小児がん中央放射線診断の進捗 **宮寄** (放射線診療部)

## インターネット利用の遠隔診断

1) 実施中:

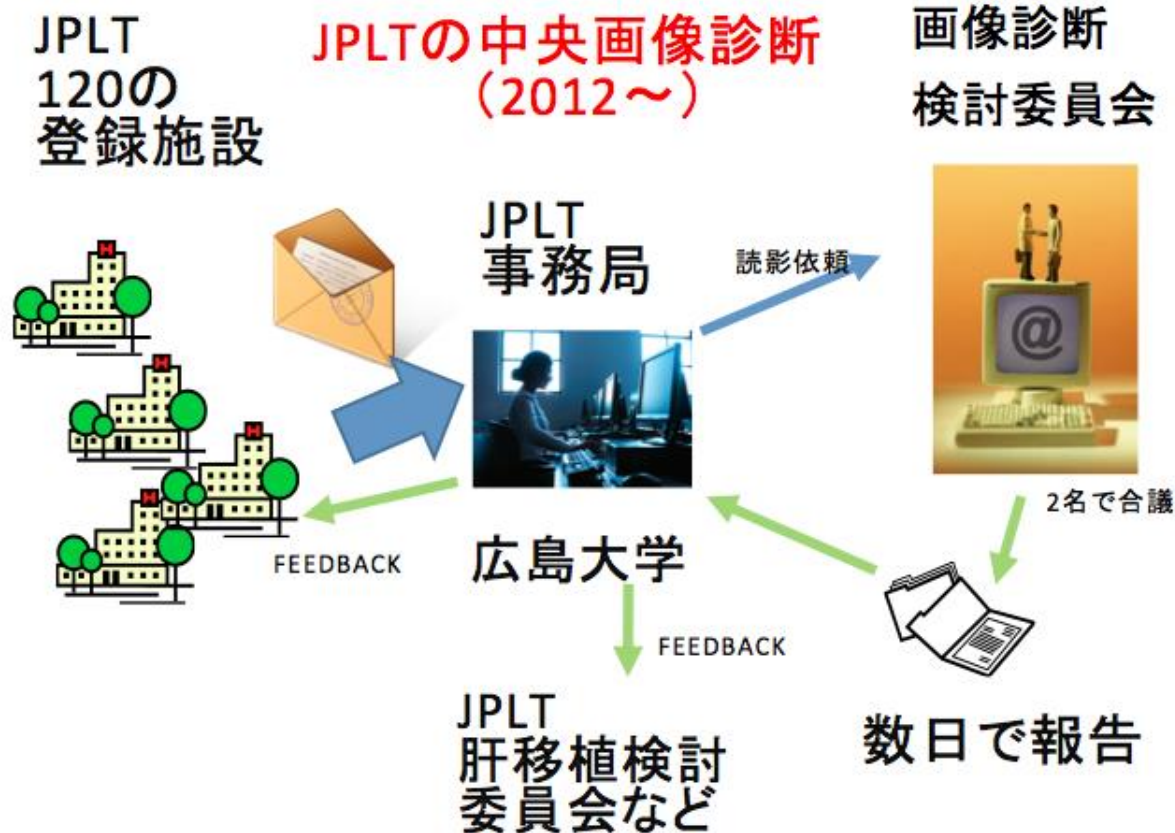
日本小児肝腫瘍スタディグループ (JPLT)

日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) 低リスク群

2) 準備中:

日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) 高リスク群

日本横紋筋肉腫スタディグループ (JRSG)





# JPLT

## 肝芽腫の中央放射線診断

2012年に発足：今年で3年目

4名が読影に従事してきた

⇒ 2014年10月より6名に増員

インターネットによる遠隔読影

2014年上半期の症例数； 11症例・22回

(年間読影依頼 40例/程度の読影依頼)



約1回 / 10日

# 日本神経芽腫スタディーグループ(JNBSG) 低リスク群 ネット回線による遠隔カンファレンス

5名の小児放射  
線科医でネット  
会議

愛知こども

金川先生

神奈川こども

野澤先生

大阪母子

西川先生

成育医療

北村、宮崎



# 小児白血病・リンパ腫の全国統一中央分子診断

## 成育医療研究開発費26-20

小児がんの登録・中央診断の推進を基盤とする病態解明と先駆的診断法開発

22指-5: 小児がん分子診断の標準化、均てん化(清河)

25-2: 小児がんのQOL向上を目指した分子中央診断の推進を基盤とする高度先駆的診断法開発及び心理社会的評価法確立(清河)

## 血液腫瘍

小児白血病(推定)年間約750例 発症

**連携** JPLSG疫学研究と  
全国統一治療プロトコール

リンパ腫  
病理/分子中央診断

細胞マーカー  
中央診断

PCRによるALL  
キメラ遺伝子診断

成育  
中澤  
JPLSGすべて

三重大学  
出口  
JACLS, CCLSG  
岩本 AML-D11

JPLSG免疫診断  
委員会

筑波大学  
福島

PCR-MRD  
(微小残存病変)、他  
中央診断

成育  
清河  
TCCSG, KYCCSG

大阪大学  
橋井  
JACLS

*MLL-AF4, MLL-AF6, MLL-AF9, MLL-ENL, ETV6-AML1, E2A-PBX, BCR-ABL, bcr-abl, SIL-TAL1*

愛知医大  
堀  
ALL/LBL PCR-MRD

名古屋医療センター  
眞田、山下  
ALL PCR-MRD, AML遺伝子診断

京都大学  
平松  
AML-D11

# 小児白血病・リンパ腫の全国統一中央分子診断 (2012.11～)

細胞マーカー標準54項目 診断に必須の項目=JPLSG診断基準やWHO分類に対応  
 + 新規予後因子候補等研究的項目 ⇒ (検査会社の保険診療では20項目=診断基準やWHO分類には不足)

## 3施設で完全に統一された検査法による診断

分子診断内訳	細胞マーカー					遺伝子		
	2013				2014	2013	2014 4-11	
	三重大学	大阪大学	成育	合計	成育	筑波大学	筑波大学	
施設								
ALL	210	86	221	517	234	387	335	
NHL	18	0	10	28	24	58	43	TEL-AML1
AML	73	22	63	158	54	14	39	E2A-PBX1
MDS	1	1	6	8	7	1	0	E2A-HLF
CML	0		21	21	20	14	20	
その他*	2	0	16	18	12	18	16	BCR-ABL
診断不能-非腫瘍	37	7	74	118	19	4	7	MLL-AF4
再発 ALL			21		31	3	9	MLL-AF9
再発 NHL			1		3	0	3	MLL-ENL
再発 AML			5		5	8	3	SIL-TAL1
TAM	97		2	99	7			
MRD	1,004		791		1,110			
合計	1,442	116	1,231	2,789	1,516	401		

国内発症の  
 ほぼ全ての  
 症例が網羅  
 されていると  
 考えられる

治療や臨床試験の精度を高める上で、正確な診断が必須  
 これまで統一された中央診断は行なわれていなかったため、  
 発症の実態を正確に把握するために必要

# 中央診断、診断支援の問題点

- ✓ 正確な診断は臨床上欠くべからざるものであり、誰もが必要だと考えているが、継続して実施するには財源が必要
  - ✓ 研究として継続するには財源の継続性が保証されず無理があるが、事業として実施するともっとコストがかかる
  - ✓ 得られた知見をいかした中央診断を臨床場面で「粛々と」継続して行っていける体制も必要
- 継続のため工夫が必要→先進医療？保険収載？検査会社への技術移転？
- ✓ 次世代を担う人材の育成が急務
- ☆ 今後の方向性を示すことが、小児がん中央機関の診断支援の役割の1つだと考えている