

中央機関事業（診断支援） 造血器腫瘍マーカー中央診断報告



国立成育医療研究センター

小児がんセンター 小児がん免疫診断科 出口 隆生

研究所小児血液・腫瘍研究部 大木 健太郎、清河 信敬

細胞マーカー診断支援のあゆみ

- 1996年頃～：各々の研究グループで中央診断を実施
- 2006年：AML-05臨床試験でJPLSGとしての中央診断を開始
- 2011年：臨床試験に参加しないすべての造血器腫瘍（白血病・リンパ腫）細胞マーカー診断を開始 → 成育医療研究開発費
- 2013年1月：小児がん拠点病院の指定
- **2013年12月：小児がん中央機関の指定**
診断支援：分子生物学的診断、放射線、病理
→ 成育医療研究開発費と中央機関事業費により実施
- 2018年4月：細胞マーカー診断の成育への一本化
- 2019年3月：成育衛生検査センター設置
保険診療による細胞マーカー検査・キメラスクリーニングを併用
中央機関事業費と保険診療収入により診断支援を継続
- 2021年：細胞マーカー検査（診断・微小残存病変）・ALLキメラスクリーニングに加えて、AMLキメラスクリーニング、FISH検査も追加 → 診断以外は原則的に保険診療/臨床試験のみ

細胞マーカー検査における診断支援

- 造血器悪性腫瘍検査（1,940点）で一般的に実施される細胞マーカー検査での解析抗原数は18抗原程度でしかない
→ 細胞質内抗原や、免疫グロブリンを含むいくつかの抗原まで含めることが出来ない
- 実際の臨床場面における一般的な細胞マーカー検査では、おおよその症例でリンパ性なのか骨髄性なのかという大まかな診断は付けられるが、ごく基本的な病型分類（B前駆細胞性とプレB細胞性、 $\gamma\delta$ -T細胞性、TAM：新生児一過性骨髄増殖症や巨核芽球性等）さえも不可能
- 臨床試験などで予後解析を行う際に必要な病型分類（稀な病態を含む）や国際的な分類（WHO分類）には全く対応できない
- 通常の細胞マーカー検査では陽性率の数字しか返却されない
→ 診断は各々の施設が付けることとなり、質が担保されない
- 診断支援事業における細胞マーカー検査では、稀な病態や国際的な分類に対応できる診断項目数（パネル）を用い、エキスパートによる診断を行うことで、質の高い診断と臨床試験実施環境を提供
- 遺伝子パネル検査結果の解釈や妥当性判断に必須のデータとなる？

細胞マーカー診断の推移

	2018		うち拠点病院症例 件数 %		2019	うち拠点病院症例 件数 %		2020	うち拠点病院症例 件数 %		2021	うち拠点病院症例 件数 %	
	全国	成育											
	全国	成育			成育			成育			成育		
ALL	485	453	98	21.6	481	121	25.2	474	135	28.5	510	133	26.1
リンパ腫	86	86	26	30.2	69	24	34.8	62	14	22.6	67	22	32.8
AML/MDS	175	164	42	25.6	173	47	27.2	160	44	27.5	188	55	29.3
CML	13	13	3	23.1	10	2	20.0	13	6	46.2	13	1	7.7
TAM	20	20	3	15	29	9	31.0	57	16	28.1	64	19	29.7
その他	173	165	50	30.3	177	58	32.8	154	43	27.9	119	39	32.8
新規合計	952	901	222	24.6	939	261	27.8	920	258	28.0	961	269	28.0
成育割合		94.6			100			100			100		
再発ALL	68	62	17	27.4	48	18	37.5	74	31	41.9	76	29	38.2
再発リンパ腫	5	5	0	0	13	6	46.2	9	2	22.2	7	2	28.6
再発AML	11	10	2	20	35	8	22.9	10	3	30.0	21	10	47.6
再発その他					11	1	9.1	6	3	50.0	2	0	0.0
再発合計	84	77	19	22.6	107	33	30.8	99		28.0	106	269	28.0
微小残存病変		269	94	34.9	331	135	40.8	674	292	43.3	1079	410	38.0
合計		1247	316	27.0	1377	429	31.3	1693	550	34.5	2146	679	33.3

※ 2018年度（平成30年度）からすべてのマーカー診断を成育で実施中

2021年マーカー診断集計

202032	初発例	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	合計	拠点病院	割合%	
白血病	BCP-ALL	30	25	30	35	26	33	32	20	31	33	32	33	360	95	26.4	
	Pre-B ALL	5	5	7	10	3	6	12	11	10	5	10	9	93	25	26.9	
	T-ALL	4	4	2	3	4	4	4	6	4	9	7	6	57	13	22.8	
	MPAL/AUL		2			1					1	1		5	1	20.0	
	AML	21	18	12	14	16	20	21	9	16	16	5	6	174	49	28.2	
	MDS/MPN	1		1	2	4					3	2	1	14	6	42.9	
	CML	3	1	1	2	1	2			3				13	1	7.7	
	JMML							3	4	1	1		2	2	13	2	15.4
	BPDCN				1					1					2	1	50.0
	リンパ腫	B-ALL/NHL	2	1	7		3	5	3	6	1	2	3	3	36	13	36.1
		T-NHL	1	1	1	1		4	3	2	3			1	17	5	29.4
B-LBL		1			2		1							4	0	0.0	
PTCL					1									1	1	100.0	
ALCL		1		3		2	1						1	8	2	25.0	
HD etc								1						1	1	100.0	
その他	顆粒球肉腫													0			
	TAM	5	3	6	7	4	5	5	2	4	6	7	10	64	19	29.7	
	診断不明/その他	11	14	11	7	7	6	5	9	8	5	6	10	99	35	35.4	
	合計	85	74	81	85	71	90	90	67	81	80	75	82	961	269	28.0	
	再発例																
白血病	BCP-ALL	4	4	8	5	3	1	4	7	1	9	7	6	59	25	42.4	
	Pre-B ALL			1	1	3		1	2	1			1	10	3	30.0	
	T-ALL			1		3	1				1	1		7	1	14.3	
	MPAL/AUL					1					1			2	0	0.0	
	AML/MDS	1	3	1		2	5	2	1		1	2	3	21	10	47.6	
	BPDCN													0	0		
リンパ腫	B-ALL/NHL													0	0		
	B-LBL													0	0		
	T-NHL								1	2		1		4	1	25.0	
	PTCL													0	0		
	ALCL			1	1									2	1	50.0	
	HD etc							1						1	0	0.0	
その他	顆粒球肉腫													0	0		
	合計	5	7	12	7	12	7	8	11	4	12	11	10	106	41	38.7	

成育衛生検査センター検体受託

- JPLSG A会員施設の90%以上が既契約となっている
→ 細胞マーカー診断においては、検査実数でも90%程度が保険診療に基づく検査となってきた
- A.細胞性免疫検査/マーカー解析
A-001 白血病・リンパ腫解析検査（1,000例/年）
A-002 白血病微小残存病変解析（約700件/年）
→ 臨床試験（500件/年），院内検査と併せて約1,200件/年
受託のキャパシティが小さいので受託を制限している状況
- B.体細胞遺伝子検査/造血器腫瘍遺伝子検査
B-001/002/003 造血器腫瘍キメラ遺伝子スクリーニング（約500件/年）：ALL (BCP-ALL/T-ALL), AML
- C.研究検査：A-001 でBCP-ALLの場合追加
C-001 DNA aneuploidy 解析
- D-001 FISH/染色体検査（白血病染色体異常FISH検査）
- 検査受託件数・項目数の増加によりマンパワーやスペースの問題