■診療ガイドライン

リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン　2026

一般社団法人日本遺伝性腫瘍学会
リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン　2026　作成委員会

山本弥寿子[1]　石岡宏太[2]　加藤元博[3]　金子景香[2]
髙柳俊作[4]　垂野香苗[5]　中田英二[6]　中野嘉子[7]
野崎太希[8]　舩戸道徳[9]　宮坂実木子[10]　山崎文登[11]
新川裕美[2]　生田国大[12]　卜部祐司[13]　小野林太郎[14]
久我亜沙美[2]　河内麻里子[15]　上月稔幸[16]　髙雄暁成[17]
髙見浩数[18]　谷村一輝[19]　幅野愛理[2]　平田　真[11]
藤澤文絵[20]　細永真理[21]　箕浦祐子[2]　大住省三[22]
田村智英子[23]　山口達郎[24]　服部浩佳[25]

「リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン2019年度版 ver.1.1」の刊行から6年が経過した．この間，本邦ではがんゲノム医療の普及と*TP53*遺伝学的検査の実施機会の増加により，リー・フラウメニ症候群（LFS）への認識が高まり，海外ではサーベイランス等の診療指針の更新が進んだ. 今回，ガイドライン作成の主体を日本遺伝性腫瘍学会に移行し，第1版の基本方針を継承しつつ，乳癌，消化管腫瘍，肺癌，悪性骨軟部腫瘍，脳腫瘍に関するCQおよび遺伝カウンセリングに関するBQを新設した. 希少疾患ゆえにエビデンスに限界はあるが，国際的指針と国内での実装可能性を踏まえ，臨床判断に資する推奨と解説を提示した. 本ガイドラインが，患者・家族への説明と診療方針の検討に活用され，LFSにおけるがん予防医療の実装に寄与することを期待する．

キーワード：リー・フラウメニ症候群，*TP53*，小児，成人，サーベイランス，全身MRI

[1] 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター　遺伝性がん診療科
[2] 公益財団法人がん研究会有明病院　臨床遺伝医療部
[3] 東京大学医学部附属病院　小児科
[4] 埼玉医科大学国際医療センター　脳脊髄腫瘍科
[5] 昭和医科大学外科学講座乳腺外科学部門
[6] 岡山大学学術研究院医歯薬学域　運動器先端リハビリテーション講座
[7] Division of Haematology/Oncology, The Hospital for Sick Children
[8] 防衛医科大学校　放射線医学講座
[9] 独立行政法人国立病院機構長良医療センター　神経小児科
[10] 国立成育医療研究センター　放射線診療部診断科
[11] 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院　遺伝子診療部門
[12] 名古屋大学医学部附属病院　整形外科
[13] 広島大学病院　消化器内科
[14] 聖路加国際病院　小児科
[15] 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター　乳腺外科
[16] 高知大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座
[17] 地方独立行政法人東京都立病院機構　がん・感染症センター都立駒込病院　消化器内科
[18] 東京大学医学部附属病院　脳神経外科
[19] 大阪市立総合医療センター　小児血液・腫瘍内科／遺伝子診療部
[20] 滋賀県立総合病院　腫瘍内科／遺伝子診療センター
[21] 公益財団法人がん研究会有明病院　乳腺センター
[22] 松山市民病院　外科
[23] FMC東京クリニック　医療情報・遺伝カウンセリング部
[24] 地方独立行政法人東京都立病院機構　がん・感染症センター都立駒込病院　遺伝子診療科
[25] 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター　遺伝診療科

連絡先：山本弥寿子　独立行政法人国立病院機構　四国がんセンター　遺伝性がん診療科
TEL：0899-99-1111　FAX：0899-99-1100
E-mail：yamamoto.yasuko.rv@mail.hosp.go.jp
2026年6月4日受付　2026年7月4日受理
遺伝性腫瘍　第26巻2号（2026年）p.1 〜 49

内　容

本ガイドライン改訂の趣旨……2
主な改訂点……3
リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン2026作成委員…4
I. 本ガイドラインの基本事項……5
1. 背景……5
2. 目的……5
3. 本ガイドラインがカバーする視点……5
4. 想定される利用者，利用施設……5
5. 本ガイドラインがカバーする範囲……5
6. 重要臨床課題……5
7. 作成体制……5
8. エビデンス検索方法……5
9. エビデンスの評価とエビデンス総体，SRレポートの作成……9
10. 推奨決定会議と推奨作成……9
11. 推奨提示にあたっての考慮……9
12. 外部評価……9
13. 公開・更新方針……9
14. 資金……9
15. 利益相反……9
Ⅱ. 総論……13
【総論1：リー・フラウメニ症候群とは】……13
【総論2：リー・フラウメニ症候群の疫学】……14
【総論3：リー・フラウメニ症候群の臨床像】……14
【総論4-1：リー・フラウメニ症候群の診断 - 診断基準】……18
【総論4-2：リー・フラウメニ症候群の診断 - バリアント評価】……20
【総論5：リー・フラウメニ症候群の予防・治療】……24
【総論6：リー・フラウメニ症候群のサーベイランス】……25
Ⅲ. BQ（Background Question）……27
【BQ1：どのような対象者に*TP53*遺伝学的検査が推奨されるか？】……27
【BQ2：リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングにおけるポイントは？】……31
【BQ3：リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングのタイミングは？】……35
Ⅳ. CQ（Clinical Question）……37
【CQ1-1：*TP53*病的バリアント保持者に対し，全身MRIを用いたサーベイランスは推奨されるか？】……37
【CQ1-2：*TP53*病的バリアント保持者に対し，消化管腫瘍サーベイランスは推奨されるか？】……38
【CQ1-3：*TP53*病的バリアント保持者に対し，肺癌サーベイランスは推奨されるか？】……39
【CQ2-1：*TP53*病的バリアントを保持する女性乳癌患者に対し，乳房全切除術は推奨されるか？】……41
【CQ2-2：*TP53*病的バリアントを保持する悪性骨・軟部腫瘍患者に対し，散発性と同様の治療は推奨されるか？】……42
【CQ2-3：*TP53*病的バリアントを保持する脳腫瘍患者に対し，散発性の脳腫瘍と同様の治療は推奨されるか？】……43
V. FQ（Future Question）……44
【FQ1：*TP53*病的バリアントを保持する女性に対するサーベイランスで，マンモグラフィは推奨されるか？】……44
【FQ2：がん既発症の*TP53*病的バリアント保持者に対して，放射線被ばくを伴う検査は回避すべきか？】…45
【FQ3：*TP53*病的バリアントを有するクライエントに着床前遺伝学的検査（PGT-M）の情報提供は推奨されるか？】……46

本ガイドライン改訂の趣旨

「リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン2019年度版ver.1.1」が小児遺伝性腫瘍班ガイドライン作成委員会により刊行されてから，約6年が経過しました．この間，本邦においては，がんゲノム医療の普及や*TP53*遺伝学的検査の実施機会の増加に伴い，LFSに対する認識が，医療者のみならずLFS当事者や家族の間でも高まってきました．一方，海外ではサーベイランスに関する知見の蓄積や新技術の発展を背景に，健康管理や診療方針に関する指針の更新が進んでいます．

第1版は，厚生労働省科学研究費補助金（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」班を母体として，遺伝性腫瘍を専門とする医師，遺伝カウンセラー，倫理学者らによる委員会で作成されました．今回の改訂にあたっては，その作成主体を一般社団法人 日本遺伝性腫瘍学会に移行しました．LFSは，出生直後から成人期まで幅広い年齢層で発症し，多種多様ながんを対象とする疾患です．そのため，LFS診療の実装には，年齢や診療領域を横断した継続的な取り組みが必要となります．また，診療ガイドラインには定期的な改訂が求められることから，一時的な研究班ではなく，継続性と専門性を有し，幅広い診療領域に関わる学会組織が中心となることが望ましいと考えました．その意味で，日本遺伝性腫瘍学会は本ガイドラインの母体としてふさわしい存在であると考えています．

「リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン2026」（以下，本ガイドライン）では，第1版の基本方針を継承しつつ，新たに乳癌，消化管腫瘍，肺癌，悪性骨・軟部腫瘍，脳腫瘍に関するClinical Question（CQ）を追加し，それぞれの専門領域の医師に参画いただきました．また，遺伝カウンセリングに関するBackground Question（BQ）も新設しました．実際にLFS患者さんやご家族と向き合う場面を意識し，遺伝学的検査，遺伝カウンセリング，サーベイランス，治療，家系内検索など，臨床現場で実際に判断が求められる事項を幅広く取り扱い，より実臨床に即したガイドラインになったと考えています．

ただし，LFSは希少疾患であり，多数例を対象とした質の高い研究には限界があります．そのため，エビデンス

の統合や利益・不利益の評価が困難な課題も少なくありませんでした. 本ガイドラインでは，可能な限りエビデンスレポートに基づいて推奨を作成しつつ，必要に応じてエキスパート・オピニオンも取り入れました. 限られたエビデンスであることを認識しながらも，国際的な診療指針に遅れることなく，同時に国内での実装可能性にも配慮した記載を心がけました.

本ガイドラインは成書や総説を目的としたものではありません．しかしながら，LFSに関して実際に診療現場で活用できる国内資料が限られている現状を踏まえ，本邦における実臨床での実行可能性に加え，将来的な保険診療での活用も視野に入れながら，一定の先進性にも配慮して記載しました．そのため，背景説明や推奨根拠に関する記載は比較的詳細となっています．LFS診療に不慣れな医療者や，まず臨床上の疑問に対する結論を確認したい場合には，まずCQ，BQ，Future Question（FQ）の該当箇所をご参照ください．その後，時間的余裕がある場合や，推奨の背景・疾患理解についてさらに詳しく知りたい場合には，解説をご覧いただければと思います.

本ガイドラインが，患者さんやご家族への説明，診療方針の検討に活用され，近い将来のLFSにおけるがん予防医療の臨床実装につながることを期待しています.

2026年6月
リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン
2026作成委員会　統括委員　服部　浩佳

主な改訂点

該当する章	改訂箇所	改訂内容の要旨
総論1 ～ 6	総論の章立て	旧版で「基本的事項」に集約されていた内容を，総論1 ～ 6に分け，疾患概念から診断，対応・サーベイランスへと理解しやすいように，全体を通して参照しやすい流れを意識して章立てを見直した.
総論4	臨床診断と遺伝学的検査の章を分離	「診断」を①臨床診断の章と，②遺伝学的検査の評価・解釈の章に分け，②では検体選択や*de novo* ／受精後モザイク／クローン性造血などの鑑別も記載した.
総論6	サーベイランスのエビデンス提示	トロントプロトコールや全身MRIの新規知見を踏まえ，初回全身MRIでの異常所見の頻度，精査に進む割合，がん確定に至る割合などを数値で示し，実臨床での運用に有用な記載に更新した.
総論6	サーベイランスの不利益・限界	サーベイランスの結果，追加検査や生検が生じる負担に加え，全身MRIで検出されないがんが一定数あることも含めて，意思決定に必要な情報として，その限界や心身の負担を整理した．また，本邦での医療事情として費用・通院負担などの実装上の課題も記載した.
BQ1	*TP53*遺伝学的検査の対象	LFSにおいて診断がすべての診療のスタート地点であることを前提に，どのようなクライエントに遺伝学的検査が推奨されるか（臨床診断基準に該当しない場合等）を提示し，総論4（診断）と接続しやすい配置にした.
BQ2 BQ3	遺伝カウンセリング	遺伝カウンセリングについて，タイミングとポイントの章を独立させ，心理社会的影響や家系内情報共有，社会的影響などを，診療場面での説明・対応に生かせるよう整理した.
CQ1-1 CQ1-2 CQ1-3 FQ1	臓器別のサーベイランス	サーベイランスに関し，全身MRIを中心とするCQに加え，近年リー・フラウメニ症候群で悪性腫瘍発生リスクが指摘されている消化管・肺に関する臓器別のCQを作成，またエビデンスに基づく推奨が難しいマンモグラフィはFQとした.
CQ2-1 CQ2-2 CQ2-3	治療（がん種別）	乳癌，骨・軟部肉腫，脳腫瘍について，リー・フラウメニ症候群における二次悪性腫瘍のリスクを考慮した治療方針をがん種別のCQとして整理した.
FQ2	放射線被ばくを伴う検査	放射線関連の論点のうち，「放射線被ばくを伴う検査」はFQとして独立させ，必要時に放射線被ばくを伴う検査を行うリスク・ベネフィットを記載した.
FQ3	生殖医療（PGT-M）	近年の臨床課題としてPGT-Mについて独立したFQとして提示. 実臨床での情報提供の必要性，その内容を整理した.

リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン2026作成委員

統括委員長

服部　浩佳　独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター　遺伝診療科

統括委員

大住　省三　松山市民病院　外科

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

山口　達郎　地方独立行政法人東京都立病院機構　がん・感染症センター都立駒込病院　遺伝子診療科

編集責任者

山本弥寿子　独立行政法人国立病院機構四国がんセンター　遺伝性がん診療科

作成委員

石岡　宏太　公益財団法人がん研究会有明病院　臨床遺伝医療部

加藤　元博　東京大学医学部附属病院　小児科

金子　景香　公益財団法人がん研究会有明病院　臨床遺伝医療部

髙柳　俊作　埼玉医科大学国際医療センター　脳脊髄腫瘍科

垂野　香苗　昭和医科大学外科学講座乳腺外科学部門

中田　英二　岡山大学学術研究院医歯薬学域　運動器先端リハビリテーション講座

中野　嘉子　Division of Haematology/Oncology, The Hospital for Sick Children

野崎　太希　防衛医科大学校　放射線医学講座

舩戸　道徳　独立行政法人国立病院機構長良医療センター　神経小児科

宮坂実木子　国立成育医療研究センター　放射線診療部診断科

山崎　文登　国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院　遺伝子診療部門

システマティックレビュー委員

新川　裕美　公益財団法人がん研究会有明病院　臨床遺伝医療部

生田　国大　名古屋大学医学部附属病院　整形外科

卜部　祐司　広島大学病院　消化器内科

小野林太郎　聖路加国際病院　小児科

久我亜沙美　公益財団法人がん研究会有明病院　臨床遺伝医療部

河内麻里子　独立行政法人国立病院機構四国がんセンター　乳腺外科

上月　稔幸　高知大学医学部　呼吸器・アレルギー内科学講座

髙雄　暁成　地方独立行政法人東京都立病院機構　がん・感染症センター都立駒込病院　消化器内科

髙見　浩数　東京大学医学部附属病院　脳神経外科

谷村　一輝　大阪市立総合医療センター　小児血液・腫瘍内科／遺伝子診療部

幅野　愛理　公益財団法人がん研究会有明病院　臨床遺伝医療部

平田　　真　国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院　遺伝子診療部門

藤澤　文絵　滋賀県立総合病院　腫瘍内科／遺伝子診療センター

細永　真理　公益財団法人がん研究会有明病院　乳腺センター

箕浦　祐子　公益財団法人がん研究会有明病院　臨床遺伝医療部

外部評価委員

織田　信弥　独立行政法人国立病院機構　九州がんセンター　腫瘍遺伝学研究室

片山　麻子　公益財団法人がんの子どもを守る会

田代　志門　東北大学大学院文学研究科　社会学専攻分野

I. 本ガイドラインの基本事項

1. 背景

本ガイドラインは，「リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン 2019 ver.1.1」を継承しつつ，最新の知見および本邦の診療実態を踏まえて，内容の更新を目的に改訂したものである. 初版公表以降，リー・フラウメニ症候群（Li-Fraumeni syndrome；LFS）に対するサーベイランスの有用性に関する知見の蓄積，がんゲノム医療や多遺伝子パネル検査の普及による診断機会の増加，また，それらに伴い体細胞モザイクやクローン性造血等の鑑別を要する所見の増加，さらに小児期に診断された症例の移行期医療の重要性および成人疾患としての視点の必要性など，課題が明確となってきた.

しかし，本邦では，遺伝診療体制やサーベイランス実施環境，保険診療上の制約により，LFS 診療の提供体制は依然として充足しているとは言えない. これらを踏まえ，本ガイドラインでは，初版で提示した基本方針を継承しつつ，重要臨床課題を見直した.

2. 目的

本ガイドラインの目的は，LFS に対する診断（臨床診断および遺伝学的検査），サーベイランス，放射線被ばく回避など治療に関連する注意点，遺伝カウンセリング，家族支援，生殖に関する情報提供に加え，小児期から成人期への移行期における診療継続の支援および成人期以降の継続的サーベイランスと治療後の経過管理を含む，生涯にわたる診療の在り方について，最新のエビデンスと国内の実装条件を踏まえた推奨，ステートメント，および解説を提示することである.

3. 本ガイドラインがカバーする視点

本ガイドラインは，個人視点（individual perspective）で作成する．LFS 当事者本人（必要に応じて家系員を含む）の意思決定支援を目的とし，心理社会的影響や負担も考慮して記載する. 社会集団としての視点（population perspective）を主目的とはしないが，実装可能性については推奨を臨床現場で実際に運用する際の障壁や留意点として，必要に応じて記載する.

4. 想定される利用者，利用施設

本ガイドラインは，国内の病院・診療所において，LFS および関連する疾患の診療に従事する医師，看護師，認定遺伝カウンセラー，家族性腫瘍カウンセラー，心理職，ソーシャルワーカー，診療放射線技師，検査部門の担当者を対象とする.

5. 本ガイドラインがカバーする範囲

対象集団：LFS が疑われる者，*TP53* 遺伝学的検査の適用を検討する者，*TP53* 病的バリアント保持者（がん既発症・未発症を問わない），およびその血縁者である.

カバーしない事項：各がん種の標準治療の詳細

6. 重要臨床課題

LFS について，診療アルゴリズムを作成して診療の流れを整理し，基本的特徴を整理したうえで，議論の余地がある課題を重要臨床課題として抽出した（**図 1**）. 抽出にあたっては，診療方針のばらつき，意思決定の困難さ，当事者および家族の負担，国内実装課題の大きさ等を基準とした.

本ガイドラインでは，課題の性質に応じて以下の区分を用いる.

BQ（Background Question）：診療の前提となる基礎事項・共通理解（定義，診断の考え方，情報提供の基本，実装上の一般原則等）を整理する. 原則として推奨の強さを付与せず，臨床でとくに強調して伝えるべき論点について，ステートメント・解説として提示する.

CQ（Clinical Question）：検査・サーベイランス・治療選択等について，複数の選択肢の益と害を比較しながら意思決定することが重要な課題を扱う．システマティックレビューにより整理したエビデンスを踏まえて推奨を提示し，推奨の強さ・エビデンスレベル・合意率を併記する.

FQ（Future Question）：現時点でエビデンスが十分でないが臨床的重要性が高い課題を扱う. 推奨として断定することは避け，現状の整理，判断の分かれる論点，今後の研究課題を提示する.

7. 作成体制

統括委員会，作成委員，システマティックレビュー担当班，外部評価体制を設けた. 各委員の氏名は巻頭に掲載する.

8. エビデンス検索方法

＜文献検索＞

文献検索は一般財団法人 国際医学情報センターに委託して実施した. 検索データベースおよび遡及検索年代は PubMed（2000 年 1 月～ 2025 年 2 月），医学中央雑誌（2000 年 1 月～ 2025 年 2 月），The Cochrane Library（2000 年 1 月～ 2025 年 2 月）を用いた（**検索式参照**）. 第 1 版で採用した文献は重要文献として位置づけ，必要に応じて本ガイドラインにおいても採用した.

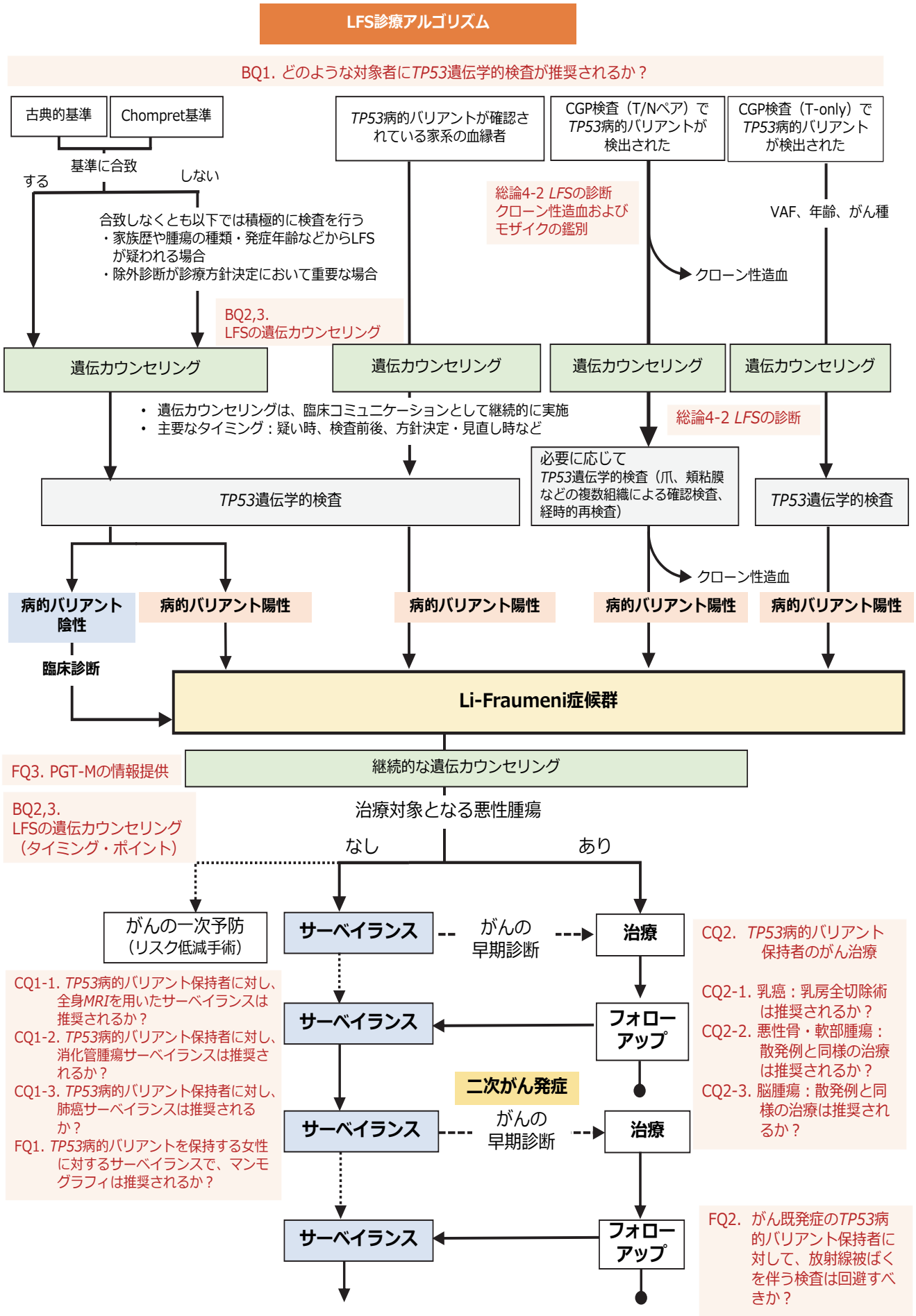
＜一次スクリーニング＞

一つの CQ に対し，2 名のシステマティックレビュー委員が独立して一次スクリーニングを行った. 一次スクリーニングではタイトル，抄録から CQ 内容に合致しないものを除外した．2 名の結果を照合し，二次スクリーニング用データセットを作成し，文献を収集した.

＜二次スクリーニング＞

二次スクリーニングも 2 名のシステマティックレビュー委員が独立してフルテキストを読み，採否判定を行った. なお，フルテキストを読む過程で遭遇した重要な論文や 2025 年 3 月以降に出版された論文もハンドサーチで追加した.

図1　LFS診療アルゴリズム



検索式

◆ Cochrane			
#1	[mh "Li-Fraumeni Syndrome"] OR (Li NEXT Fraumeni):TI,AB,KW OR (Li:TI,AB,KW,AU AND Fraumeni:TI,AB,KW,AU AND Syndrom*:TI,AB,KW)	20	リー・フラウメニ症候群
#2	#1 with Cochrane Library publication date Between Jan 2000 and Jan 2025, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Clinical Answers, Editorials, Special Collections	0	年代限定
#3	#1 with Publication Year from 2000 to 2025, in Trials	20	
#4	#2 OR #3	20	

◆ PubMed			
#1	"Li-Fraumeni Syndrome"[MeSH] OR "Li Fraumeni"[All Fields] OR "Li-Fraumeni"[All Fields] OR ("Li"[All Fields] AND "Fraumeni"[All Fields] AND "Syndrom*"[All Fields])	1,886	リー・フラウメニ症候群（疾患名）
#2	#1 AND ("English"[Language] OR "Japanese"[Language])	1,809	言語限定
#3	#2 AND (2000/1/1:2025/1/31[dp])	1,456	年代限定
#4	"Li-Fraumeni Syndrome"[MeSH] OR "Li Fraumeni"[Title] OR "Li-Fraumeni "[Title] OR ("Li"[Title] AND "Fraumeni"[Title] AND "Syndrom*"[Title])	1,126	疾患名の索引またはタイトル記載に限定
#5	#3 AND #4	879	
#6	META-ANALYSIS[PT] OR "SYSTEMATIC REVIEW"[PT] OR "SCOPING REVIEW"[PT] OR "GUIDELINE"[PT] OR "PRACTICE GUIDELINE"[PT] OR "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"[PT] OR "PRAGMATIC CLINICAL TRIAL"[PT] OR "RANDOM ALLOCATION"[MeSH] OR "SINGLE-BLIND METHOD"[MeSH] OR "DOUBLE-BLIND METHOD"[MeSH] OR "COMPARATIVE STUDY"[PT] OR "CONTROLLED CLINICAL TRIAL"[PT] OR "CROSS-OVER STUDIES"[MeSH] OR "MATCHED-PAIR ANALYSIS"[MeSH] OR "CLINICAL TRIAL, PHASE I"[PT] OR "CLINICAL TRIAL, PHASE II"[PT] OR "CLINICAL TRIAL, PHASE III"[PT] OR "EPIDEMIOLOGIC STUDIES"[MeSH] OR "CLINICAL STUDY"[PT] OR "CLINICAL TRIAL"[PT] OR "EVALUATION STUDY"[PT] OR "MULTICENTER STUDY"[PT] OR "VALIDATION STUDY"[PT] OR "META ANAL*"[All Fields] OR "META-ANAL*"[All Fields] OR "METAANAL*"[All Fields] OR "METANAL*"[All Fields] OR "SYSTEMATIC REVIEW*"[All Fields] OR "SYSTEMATIC OVERVIEW*"[All Fields] OR "INTEGRATIVE RESEARCH REVIEW*"[All Fields] OR "RESEARCH INTEGRATION*"[All Fields] OR "GUIDELINE*"[All Fields] OR "SINGLE BLIND*"[All Fields] OR "DOUBLE BLIND*"[All Fields] OR "TREBLE BLIND*"[All Fields] OR "TRIPLE BLIND*"[All Fields] OR "SINGLE MASK*"[All Fields] OR "DOUBLE MASK*"[All Fields] OR "TREBLE MASK*"[All Fields] OR "TRIPLE MASK*"[All Fields] OR "RANDOM*"[All Fields] OR "PRAGMATIC STUD*"[All Fields] OR "PRAGMATIC TRIAL*"[All Fields] OR "PRAGMATIC TEST*"[All Fields] OR "PLACEBO*"[All Fields] OR "COMPARATIVE STUD*"[All Fields] OR "COMPARISON STUD*"[All Fields] OR "CONTROLLED STUD*"[All Fields] OR "CROSS OVER STUD*"[All Fields] OR "CROSSOVER STUD*"[All Fields] OR "MATCHED PAIR STUD*"[All Fields] OR "COMPARATIVE TRIAL*"[All Fields] OR "COMPARISON TRIAL*"[All Fields] OR "CONTROLLED TRIAL*"[All Fields] OR "CROSS OVER TRIAL*"[All Fields] OR "CROSSOVER TRIAL*"[All Fields] OR "MATCHED PAIR TRIAL*"[All Fields] OR "COMPARATIVE ANALYS*"[All Fields] OR "COMPARISON ANALYS*"[All Fields] OR "CONTROLLED ANALYS*"[All Fields] OR "CROSS OVER ANALYS*"[All Fields] OR "CROSSOVER ANALYS*"[All Fields] OR "MATCHED PAIR ANALYS*"[All Fields] OR "PHASE 1"[All Fields] OR "PHASE I"[All Fields] OR "PHASE 2"[All Fields]	8,551,734	①メタアナリシス，システマティックレビュー，ガイドライン，RCT，臨床試験，疫学研究，比較・多施設試験

	OR "PHASE II"[All Fields] OR "PHASE 3"[All Fields] OR "PHASE III"[All Fields] OR "PHASE1"[All Fields] OR "PHASEI"[All Fields] OR "PHASE2"[All Fields] OR "PHASEII"[All Fields] OR "PHASE3"[All Fields] OR "PHASEIII"[All Fields] OR "ANALYTIC STUD*"[All Fields] OR "CLINICAL STUD*"[All Fields] OR "ANALYTIC RESEARCH*"[All Fields] OR "CLINICAL RESEARCH*"[All Fields] OR "CLINICAL STUD*"[All Fields] OR "EVALUATION STUD*"[All Fields] OR "MULTICENTER STUD*"[All Fields] OR "MULTI CENTER STUD*"[All Fields] OR "LARGE SCALE STUD*"[All Fields] OR "VALIDATION STUD*"[All Fields] OR "CLINICAL TRIAL*"[All Fields] OR "EVALUATION TRIAL*"[All Fields] OR "MULTICENTER TRIAL*"[All Fields] OR "MULTI CENTER TRIAL*"[All Fields] OR "LARGE SCALE TRIAL*"[All Fields] OR "VALIDATION TRIAL*"[All Fields] OR "CLINICAL SURVEY*"[All Fields] OR "EVALUATION SURVEY*"[All Fields] OR "MULTICENTER SURVEY*"[All Fields] OR "MULTI CENTER SURVEY*"[All Fields] OR "LARGE SCALE SURVEY*"[All Fields] OR "VALIDATION SURVEY*"[All Fields] OR "CLINICAL RESEARCH*"[All Fields] OR "EVALUATION RESEARCH*"[All Fields] OR "MULTICENTER RESEARCH*"[All Fields] OR "MULTI CENTER RESEARCH*"[All Fields] OR "LARGE SCALE RESEARCH*"[All Fields] OR "VALIDATION RESEARCH*"[All Fields] OR "MEGA STUD*"[All Fields] OR "MEGA TRIAL*"[All Fields] OR "MEGASTUD*"[All Fields] OR "MEGATRIAL*"[All Fields]		
#7	"COHORT STUDIES"[MeSH] OR "CASE-CONTROL STUDIES"[MeSH] OR "OBSERVATIONAL STUDY"[PT] OR "CROSS-SECTIONAL STUDIES"[MeSH] OR "CASE SERIES"[All Fields] OR "COHORT*"[All Fields] OR "CASE CONTROL*"[All Fields] OR "CASE BASE*"[All Fields] OR "CASE COMPAR*"[All Fields] OR "CASE REFER*"[All Fields] OR "OBSERVATIONAL STUD*"[All Fields] OR "OBSERVATION STUD*"[All Fields] OR "CROSS SECTIONAL STUD*"[All Fields] OR "CROSS-SECTIONAL STUD*"[All Fields] OR "LONGITUDINAL STUD*"[All Fields] OR "PROSPECTIVE STUD*"[All Fields] OR "RETROSPECTIVE STUD*"[All Fields] OR "OBSERVATIONAL TRIAL*"[All Fields] OR "OBSERVATION TRIAL*"[All Fields] OR "CROSS SECTIONAL TRIAL*"[All Fields] OR "CROSS-SECTIONAL TRIAL*"[All Fields] OR "LONGITUDINAL TRIAL*"[All Fields] OR "PROSPECTIVE TRIAL*"[All Fields] OR "RETROSPECTIVE TRIAL*"[All Fields] OR "OBSERVATIONAL SURVEY*"[All Fields] OR "OBSERVATION SURVEY*"[All Fields] OR "CROSS SECTIONAL SURVEY*"[All Fields] OR "CROSS-SECTIONAL SURVEY*"[All Fields] OR "LONGITUDINAL SURVEY*"[All Fields] OR "PROSPECTIVE SURVEY*"[All Fields] OR "RETROSPECTIVE SURVEY*"[All Fields] OR "OBSERVATIONAL RESEARCH*"[All Fields] OR "OBSERVATION RESEARCH*"[All Fields] OR "CROSS SECTIONAL RESEARCH*"[All Fields] OR "CROSS-SECTIONAL RESEARCH*"[All Fields] OR "LONGITUDINAL RESEARCH*"[All Fields] OR "PROSPECTIVE RESEARCH*"[All Fields] OR "RETROSPECTIVE RESEARCH*"[All Fields]	4,300,895	②ケースシリーズ，コホート研究，観察研究
#8	#5 AND (#6 OR #7)	244	研究デザイン（①＋②）限定

◆ 医中誌Web			
#1	Li-Fraumeni症候群/TH or "Li Fraumeni"/AL or Li-Fraumeni/AL or リー・フラウメニ/AL or ((Li/AL or リー/AL or リ・/AL) and (Fraumeni/AL or フラウメニ/AL or フローメニ/AL) and (Syndrome/AL or 症候群/AL or シンドローム/AL))	486	リー・フラウメニ症候群
#2	#1 and (LA=日本語,英語)	486	言語限定
#3	#2 and (DT=2000:2025) and (PDAT=2000/1/1:2025/1/31)	429	年代限定

9. エビデンスの評価とエビデンス総体，SRレポートの作成

各CQにおいて，採用文献のバイアスリスク等を評価した上で，アウトカムごとに結果を整理し，エビデンス総体を作成した．エビデンス総体の確実性の評価には，GRADE（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation）アプローチに基づき，可能な範囲で研究デザイン，バイアスリスク，不一致，間接性，不精確さ，出版バイアス等を考慮して総合判断した. 各CQについてシステマティックレビュー（systematic review；SR）レポートを作成した. エビデンスの選択からSRレポート作成に至る一連の作業はSR担当班が独立して実施し，ガイドライン作成チームは採否判定および評価作業に関与しなかった.

エビデンス総体の確実性（強さ）

A（強）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある

B（中）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある

C（弱い）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である

D（非常に弱い）：効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

10. 推奨決定会議と推奨作成

上記の作業により作成されたSRレポートで整理されたアウトカムおよびエビデンス総体をもとに，推奨文草案を作成した. 推奨文草案の作成にあたっては，GRADEアプローチのEvidence to Decision（EtD）フレームワークの考え方に沿い，望ましい効果と望ましくない効果，価値観，実装可能性，費用等を総合的に検討した．なお，LFSではエビデンスが限定的なCQが多いため，可能な限りエビデンスに基づきつつ，必要に応じて専門家合意を併用して推奨（またはステートメント）を作成するという第1版の基本姿勢を踏襲した.

推奨決定会議では，推奨文草案をもとに推奨の強さを決定するための投票を行い，合意率を算出して推奨末尾に記載した. 投票を行うCQに関連するCOIを有する委員は投票を棄権することを事前に取り決めた．また，推奨決定会議ではCQに加えて，BQ・FQについても内容の妥当性，記載の整合性，研究課題の整理等を議論した.

推奨のタイプ

・当該介入に反対する強い推奨
・当該介入に反対する条件付きの推奨
・当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨
・当該介入の条件付きの推奨
・当該介入の強い推奨

対照，介入の双方が推奨される場合にのみ「当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨」は選択可能である.

11. 推奨提示にあたっての考慮

LFSは希少疾患であり表現型の幅が広い．さらに遺伝性という特性上，その影響は患者本人にとどまらず血縁者を含む家族にも及び, 生涯にわたる管理を要する. したがって推奨提示にあたっては，不確実性の明示とともに，心理社会的負担を具体的に見通せる形で示すこと，国内での実装可能性に加え，患者ごとの価値観の多様性を前提とした協働意思決定が可能となることを重視した.

本ガイドラインでは，多くのCQが「条件付き推奨」となることを踏まえ，エビデンスの限界と解釈の幅を解説で示すとともに, 条件と代替案を可能な限り具体化することを目指した.

12. 外部評価

外部評価委員による評価を受けた．また, 日本小児血液・がん学会および日本遺伝性腫瘍学会ホームページ上でパブリックコメントを募集した．これらで指摘された内容は，適宜，修正・加筆を行い本文へ反映した.

13. 公開・更新方針

本ガイドラインはWebで公開する. 改訂は5年ごとを目途に予定する.

14. 資金

本ガイドライン作成に要した資金は，一般社団法人日本遺伝性腫瘍学会，公益財団法人がんの子どもを守る会2023年度治療研究助成「Li-Fraumeni症候群診療ガイドラインの評価及び改訂に関する研究」（研究代表者：国立病院機構長良医療センター 舩戸道徳）および国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）令和6年度革新的がん医療実用化研究事業「がん遺伝的素因を有する小児・AYA期の先制医療体制構築を目指したLi-Fraumeni症候群におけるがんサーベイランスの実用化のためのイメージング方法および新規バイオマーカーの開発に関する研究」（研究代表者：国立病院機構名古屋医療センター 服部浩佳）による．その他の組織や企業からの支援は一切受けていない.

15. 利益相反

本ガイドライン作成に関与するすべての参加者（統括委員会，作成委員，SR担当班，外部評価委員）について，2022年1月から2024年12月までの利益相反（COI）を自己申告により収集し確認した.

経済的COIは，企業・営利団体との関係について，役員・顧問，株式，特許使用料，講演料，原稿料，研究費，奨学（奨励）寄付金，寄付講座，その他の報酬等を対象とした. 加えて，配偶者・一親等内の親族，または収入・財産を共有する者についても，様式に基づき申告を求めた. 経済的COI以外のCOIについても，様式に基づき申告を求めた.

推奨に影響しうるCOIを有する委員は，当該CQの議論および推奨の強さを決定する投票を棄権することを原則とし，その対応を議事録等に記録した.

以下に，本ガイドラインの作成に関わった委員の利益相反関連状況を開示する.

利益相反状況の開示項目

		区 分		
	利益相反状態の開示項目	研究費区分	金額区分	金額区分 内訳
A	企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額 （100–<500万円）	1	①	100–<500万円
B	企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額 （500万円以上）	1	②	500万円以上
C	株の保有と，その株式から得られる利益（直近の暦年3年間の本株式による利益）（100–<500万円）	2	①	100–<500万円
D	株の保有と，その株式から得られる利益（直近の暦年3年間の本株式による利益）（500万円以上）	2	②	500万円以上
E	企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 （100–<500万円）	3	①	100–<500万円
F	企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 （500万円以上）	3	②	500万円以上
G	企業や営利を目的とした団体より，会議の出席（発表）に対し，研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当，講演料などの報酬 （50万円以上100万円未満）	4	①	50万円以上 100万円未満
H	企業や営利を目的とした団体より，会議の出席（発表）に対し，研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当，講演料などの報酬 （100万円以上）	4	②	100万円以上
I	企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料（50万円以上100万円未満）	5	①	50万円以上 100万円未満
J	企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料（100万円以上）	5	②	100万円以上
K	企業や営利を目的とした団体が提供する研究費： ①治験（100万円以上 1000万円未満）	6-①	①	100万円以上 1000万円未満
L	企業や営利を目的とした団体が提供する研究費： ①治験（1000万円以上）	6-①	②	1000万円以上
M	企業や営利を目的とした団体が提供する研究費： ②産学共同研究（100万円以上1000万円未満）	6-②	①	100万円以上 1000万円未満
N	企業や営利を目的とした団体が提供する研究費： ②産学共同研究（1000万円以上）	6-②	②	1000万円以上
O	企業や営利を目的とした団体が提供する研究費： ③受託研究（100万円以上 1000万円未満）	6-③	①	100万円以上 1000万円未満
P	企業や営利を目的とした団体が提供する研究費： ③受託研究（1000万円以上）	6-③	②	1000万円以上
Q	企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄付金 （100万円以上1000万円未満）	7	①	100万円以上 1000万円未満
R	企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄付金 （1000万円以上）	7	②	1000万円以上
S	企業などが提供する寄付講座	8		
T	その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行，贈答品など）	9	①	5万円以上 20万円未満
U	申告者の配偶者，一親等内の親族，または収入・財産を共有する者の申告事項	10	②	20万円以上
V	経済的COI以外のCOI申告書	11		

開示報告のあった企業一覧

企業コード	企業・団体名
1	コニカ ミノルタ REALM 株式会社
2	ノバルティス ファーマ株式会社
3	第一三共株式会社
4	アムジェン株式会社
5	中外製薬株式会社
6	グローバスメディカル株式会社
7	株式会社メニコン
8	ニューベイシブジャパン株式会社
9	帝人ナカシマメディカル
10	ビー・ブラウンエースクラップ株式会社
11	ジンマー・バイオメット合同会社
12	旭化成ファーマ株式会社
13	メドトロニックソファモアダネック株式会社
14	アイスリーメディカル株式会社
15	大正製薬株式会社
16	京セラ株式会社
17	ファイザー株式会社
18	エーザイ株式会社
19	日本ストライカー株式会社
20	日本イーライリリー株式会社
21	小野薬品工業株式会社
22	アストラゼネカ株式会社
23	MSD 株式会社
24	アッヴィ合同会社
25	ギリアド・サイエンシズ株式会社
26	ラボコープ
27	大鵬薬品工業株式会社
28	IQVIA
29	バイエル薬品株式会社
30	ブリストル・マイヤーズスクイブ薬品株式会社

経済的 COI 以外の COI

本ガイドライン統括委員長の服部浩佳は LFS を対象とした臨床研究の主任研究者である．ただし，本研究から個人的な経済的利益は得ていない．

利益相反状態の開示

※ 2022 年 1 月 1 日～ 2024 年 12 月 31 日までの利益相反状況を開示する．

※ 該当する開示項目と企業名（団体名）は，前述の開示項目の記号（A ～ V）と企業一覧の番号（1 ～ 30）を組み合わせて記載する．

謝　辞

本ガイドラインの外部評価にあたり、外部評価委員として織田信弥氏、片山麻子氏、田代志門氏に貴重なご意見をいただいた。ここに深謝する。

役割（五十音順）	氏　名	所　属	利益相反状態の開示項目および企業		
			2022	2023	2024
統括委員長	服部　浩佳	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター　遺伝診療科	該当なし	V	
統括委員	大住　省三	松山市民病院　外科	G-22	該当なし	
	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	該当なし		
	山口　達郎	地方独立行政法人東京都立病院機構がん・感染症センター都立駒込病院遺伝子診療科	該当なし		
編集責任者	山本　弥寿子	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター遺伝性がん診療科	該当なし		
作成委員	石岡　宏太	公益財団法人がん研究会有明病院臨床遺伝医療部	該当なし		
	加藤　元博	東京大学医学部附属病院　小児科	G-4, G-5, M-3	G-1, G-4, G-5	G-1, G-2
	金子　景香	公益財団法人がん研究会有明病院臨床遺伝医療部	該当なし		
	髙柳　俊作	埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科	該当なし		

	垂野 香苗	昭和医科大学外科学講座乳腺外科学部門	該当なし		
	中田 英二	岡山大学学術研究院医歯薬学域 運動器先端リハビリテーション講座	該当なし		
	中野 嘉子	Division of Haematology/Oncology, The Hospital for Sick Children	該当なし		
	野崎 太希	防衛医科大学校 放射線医学講座	該当なし		
	舩戸 道徳	独立行政法人国立病院機構長良医療センター 神経小児科	該当なし		
	宮坂 実木子	国立成育医療研究センター 放射線診療部診断科	該当なし		
	山崎 文登	国立研究開発法人国立がん研究センター中央 病院 遺伝子診療部門	該当なし		
システマティックレビュー委員	新川 裕美	公益財団法人がん研究会有明病院 臨床遺伝医療部	該当なし		
	生田 国大	名古屋大学医学部附属病院 整形外科	Q-5, Q-6, Q-7, Q-8, Q-9, Q-10, Q-11, Q-12, Q-13, Q-14, Q-15, Q-16	Q-5, Q-6, Q-7, Q-9, Q-10, Q-11, Q-12, Q-13, Q-17, Q-18, Q-19	Q-9, Q-11, Q-12, Q-16
	卜部 祐司	広島大学病院 消化器内科	該当なし		
	小野 林太郎	聖路加国際病院 小児科	該当なし		
	久我 亜沙美	公益財団法人がん研究会有明病院 臨床遺伝医療部	該当なし		
	河内 麻里子	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 乳腺外科	該当なし		
	上月 稔幸	高知大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座	G-5, G-21, G-22, G-30, L-3, L-21, K-5, K-18, K-22, K-23, K-24, K-25, K-26	G-22, G-23, L-3, L-27, K-17, K-21, K-22, K-23, K-28, K-29	G-20, G-22, G-23, G-30
	髙雄 暁成	地方独立行政法人東京都立病院機構 がん・感染症センター都立駒込病院 消化器内科	該当なし		
	髙見 浩数	東京大学医学部附属病院 脳神経外科	該当なし		
	谷村 一輝	大阪市立総合医療センター 小児血液・腫瘍内科／遺伝子診療部	該当なし		
	幅野 愛理	公益財団法人がん研究会有明病院 臨床遺伝医療部	該当なし		
	平田 真	国立研究開発法人国立がん研究センター中央 病院 遺伝子診療部門	該当なし		
	藤澤 文絵	滋賀県立総合病院 腫瘍内科／遺伝子診療センター	該当なし		
	細永 真理	公益財団法人がん研究会有明病院 乳腺センター	該当なし		
	箕浦 祐子	公益財団法人がん研究会有明病院 臨床遺伝医療部	該当なし		
外部評価委員	織田 信弥	独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター 腫瘍遺伝学研究室	該当なし		
	片山 麻子	公益財団法人がんの子どもを守る会	該当なし		
	田代 志門	東北大学大学院文学研究科 社会学専攻分野	該当なし		

Ⅱ．総　論

【総論1：リー・フラウメニ症候群とは】
【総論2：リー・フラウメニ症候群の疫学】
【総論3：リー・フラウメニ症候群の臨床像】
【総論4-1：リー・フラウメニ症候群の診断 - 診断基準】
【総論4-2：リー・フラウメニ症候群の診断 - バリアント評価】
【総論5：リー・フラウメニ症候群の予防・治療】
【総論6：リー・フラウメニ症候群のサーベイランス】

【総論1：リー・フラウメニ症候群とは】

LFSは，がん抑制遺伝子の一つである*TP53*の生殖細胞系列病的バリアントによって，小児期あるいは若年成人期からの高い発がんリスクを特徴とする遺伝性腫瘍の一つである[1-4]. 本症候群は常染色体顕性遺伝形式で伝えられ，浸透率が高い[1-4]. 最近のコホート研究からは，LFSの生涯がん発症率は男女ともに一般集団の24倍と高く[5]，がんの累積発生率は，女性は31歳，男性は46歳までに50%に達し，70歳までに男女ともにほぼ100%に達することが報告されている[6]．また，1つのがんを発症した患者の半数が中央値10年で少なくとも2つ目のがんを発症することも報告されている[6]. 高頻度に発症するコア腫瘍には軟部肉腫や骨肉腫，閉経前乳癌，脳腫瘍，副腎皮質癌（adrenocortical carcinoma；ACC）が含まれるが，さまざまながんが発生する可能性がある[1, 3, 4]. 発がんに至るメカニズムとして，*TP53*の生殖細胞系列病的バリアントによる細胞内のゲノム修復機構や細胞増殖制御機構の破綻が知られている[2-4].

現在までのところ，確立した治療戦略はなく，散発性に発症するがんと同様の治療マネジメントを実施するが，二次悪性腫瘍の発症リスクを抑えるために放射線治療は可能な限り回避し，女性の乳癌リスクに対してはリスク低減乳房切除術が検討されている[4, 7].

2017年に設立された日本小児遺伝性腫瘍研究グループによる調査では診療体制の不十分さなど課題が多く，適切な情報提供の重要性が報告されている[8]．LFSの患者および家族は医学的，心理社会的，倫理的問題など，多岐にわたる問題を抱えていることが多いため，確かな情報を基にした遺伝カウンセリングが極めて大切である[4].

LFSの歴史は，1969年にLiとFraumeniが全米の小児横紋筋肉腫の死亡調査票をもとに4家系のがん多発家系を報告したことに始まる[1]．1982年には症例報告において「Li-Fraumeni症候群」という言葉が初めて用いられ[9]，1988年にはLiらが古典的な診断基準を示した[10]．その後，1990年にMalkinらが，*TP53*が原因遺伝子であることを報告し[2]，2001年にフランスのグループが*TP53*生殖細胞系列病的バリアントを広く拾い上げることを目的として，Chompretの*TP53*検査基準を提唱した[11]．その検査基準は，2009年と2015年に改定されている[12, 13]．また，2011年にはトロント小児病院から約6年間の前向き観察研究により，LFSのサーベイランスの臨床的意義が報告され[14]，2017年にはPediatric Cancer Working GroupがLFSに対するサーベイランスの推奨を発表している[15].

本邦からは1992年に2家系が初めて報告され[16]，2021年には48家系68例の後方視的検討によってわが国のLFSの特徴が報告された[17]．また，2020年には「リー・フラウメニ症候群の診療ガイドライン」[18]や「LFSサーベイランスのエビデンスレポート」が刊行され，小児・AYA期のLFSを対象にした全身MRIを含めたサーベイランスの実行可能性を検討する研究につながっている.

文　献

1) Li FP, Fraumeni JF Jr: Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? Ann Intern Med 1969; 71: 747–752.
2) 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: 1233–1238.
3) Malkin D : Li-fraumeni syndrome. Genes Cancer 2011; 2: 475–484.
4) Schneider K, Zelley K, Nichols KE, et al.: Li-Fraumeni Syndrome. 1999 Jan 19 [Updated 2025 May 1]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026.
5) de Andrade KC, Khincha PP, Hatton JN, et al.: Cancer incidence, patterns, and genotype-phenotype associations in individuals with pathogenic or likely pathogenic germline *TP53* variants: an observational cohort study. Lancet Oncol 2021; 22: 1787–1798.
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: 3673–3681.
7) Schon K, Tischkowitz M. Clinical implications of germline mutations in breast cancer: *TP53*. Breast Cancer Res Treat. 2018; 167:417–423.
8) Nakano Y, Tsunematsu Y, Yamazaki F, et al.: Pediatric patients with cancer predisposition in Japan: Results of a questionnaire survey. Pediatr Blood Cancer 2019; 66: e27937.
9) Pearson AD, Craft AW, Ratcliffe JM, et al.: Two families with the Li-Fraumeni cancer family syndrome. J Med Genet 1982; 19: 362–365.
10) Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, et al.: A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Res 1988; 48: 5358–5362.
11) 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: 43–47.
12) 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–e109; author reply e110.
13) Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al.: Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From *TP53* Mutation Carriers. J Clin Oncol 2015; 33: 2345–

2352.
14) 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: 559–567.
15) Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, et al.: Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Clin Cancer Res 2017; 23: e38–e45.
16) Sameshima Y, Tsunematsu Y, Watanabe S, et al.: Detection of novel germ-line p53 mutations in diverse-cancer-prone families identified by selecting patients with childhood adrenocortical carcinoma. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 703–707.
17) Funato M, Tsunematsu Y, Yamazaki F, et al.: Characteristics of Li-Fraumeni Syndrome in Japan; A Review Study by the Special Committee of JSHT. Cancer Sci 2021; 112: 2821–2834.
18) Kumamoto T, Yamazaki F, Nakano Y, et al.: Medical guidelines for Li-Fraumeni syndrome 2019, version 1.1. Int J Clin Oncol 2021; 26: 2161–2178.

【総論2：リー・フラウメニ症候群の疫学】

がんやその他の疾患を持つ個人に対するがん遺伝子パネル検査や全エクソーム解析の普及により，古典的なLFSの表現型やChompretの*TP53*検査基準に合致しない個人にも，*TP53*生殖細胞系列病的バリアントの保持が同定されたり，その存在が疑われたりするようになっている[1, 2]．これは，*TP53*生殖細胞系列病的バリアント保持者の表現型が従来考えられている以上に多様であることを示唆している[1]．これまでの研究では，*TP53*生殖細胞系列病的バリアントの一般集団における保持者の頻度は，約3,500人から約20,000人に1人と推定されている[1, 3-6]．最近，米国国立がん研究所から，英国および米国の3つのデータベース全体の約415,000人を対象とした大規模なゲノムファースト研究で109人（0.026%），つまり約3,800人に1人が*TP53*生殖細胞系列病的バリアント保持者であったことが報告された[1]．本邦からは日本人ゲノム多様性統合データベース[7]において，計24,998名のゲノム解析により，*TP53*生殖細胞系列病的バリアント保持者の頻度は約0.25%と報告されている．

また，包括的がんゲノムプロファイリング検査(Comprehensive genomic profiling；CGP）においても，二次的所見として生殖細胞系列病的バリアントが同定されることがある．小児がんに限定したCGPは海外から報告され，*TP53*生殖細胞系列病的バリアントは約1～4%見つかることが報告されている[8-12]．本邦からも全年齢の固形がんの患者3,739人を対象にしたリアルワールドデータの解析から，25名（0.67%）に*TP53*生殖細胞系列病的バリアントが確認されている[13]．

文　献

1) de Andrade KC, Strande NT, Kim J, et al.: Genome-first approach of the prevalence and cancer phenotypes of pathogenic or likely pathogenic germline *TP53* variants. HGG Adv 2024; 5: 100242.
2) Kratz CP, Freycon C, Maxwell KN, et al.: Analysis of the Li-Fraumeni Spectrum Based on an International Germline *TP53* Variant Data Set: An International Agency for Research on Cancer *TP53* Database Analysis. JAMA Oncol 2021; 7: 1800–1805.
3) 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: 1250–1256.
4) Lalloo F, Varley J, Ellis D, et al.: Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. Lancet 2003; 361: 1101–1102.
5) 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. Hum Mutat 2017; 38: 1723–1730.
6) de Andrade KC, Frone MN, Wegman-Ostrosky T, et al.: Variable population prevalence estimates of germline *TP53* variants: A gnomAD-based analysis. Hum Mutat 2019; 40: 97–105.
7) Mitsuhashi N, Toyo-Oka L, Katayama T, et al.: TogoVar: A comprehensive Japanese genetic variation database. Hum Genome Var 2022; 9: 44.
8) Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al.: Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 2336–2346.
9) Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al.: The landscape of genomic alterations across childhood cancers. Nature 2018; 555: 321–327.
10) Parsons DW, Roy A, Yang Y, et al.: Diagnostic Yield of Clinical Tumor and Germline Whole-Exome Sequencing for Children With Solid Tumors. JAMA Oncol 2016; 2: 616–624.
11) Mody RJ, Wu YM, Lonigro RJ, et al.: Integrative Clinical Sequencing in the Management of Refractory or Relapsed Cancer in Youth. JAMA 2015; 314: 913–925.
12) Schrader KA, Cheng DT, Joseph V, et al.: Germline Variants in Targeted Tumor Sequencing Using Matched Normal DNA. JAMA Oncol 2016; 2: 104–111.
13) Satake T, Kondo S, Tanabe N, et al.: Pathogenic Germline Variants in BRCA1/2 and p53 Identified by Real-world Comprehensive Cancer Genome Profiling Tests in Asian Patients. Cancer Res Commun 2023; 3: 2302–2311.

【総論3：リー・フラウメニ症候群の臨床像】

ここでは，LFSに関連する主な腫瘍について概説する．近年の遺伝性腫瘍症候群に対する認識の高まりや，がんゲノム検査の普及により，これまでLFSに強く関連する腫瘍とは認識されていなかった腫瘍を発症した症例や，病歴や家族歴にLFSを疑うような要素がない症例においてもLFSと診断される場合がある．また，小児・AYA期のが

ん治療における予後の改善や，サーベイランスの普及による早期発見により，LFS関連腫瘍に関する知見は今後も変化していく可能性がある. 以下に，LFSに関連する主な腫瘍の頻度と特徴を概説する. 治療については，各CQを参照されたい.

1. 乳癌

LFSの女性においてもっとも頻度が高い悪性腫瘍で，生涯で乳癌を発症するリスクは80 ～ 90%と報告されている[1, 2]. 発症年齢の中央値は30歳代である. 男性乳癌の報告はあるものの，現時点では，LFSの場合に有意にリスクが高くなるとは認識されていない[1]. *TP53*生殖細胞系列病的バリアントが検出される頻度は乳癌患者全体では0.5%未満であるが，若年発症の患者に限ると，約5%程度と報告されている[2-4]. 組織学的診断としては，浸潤性乳管癌（Invasive ductal carcinoma；IDC）がもっとも多く，約25%が非浸潤性乳管癌（ductal carcinoma in situ；DCIS）と報告されているが，DCISの割合はサーベイランスの普及につれて増加する可能性がある[5, 6]. 分子サブタイプとしては，約半数かそれ以上（34 ～ 83%）でHER2陽性，また3 ～ 5割前後がHER2陽性，ER陽性である[2, 6, 7]. また，希少腫瘍である乳房葉状腫瘍 (phyllodes tumor of the breast) も，LFSとの関連が複数の研究で報告されている[2, 8, 9].

2. 副腎皮質癌

副腎皮質癌（adrenocortical carcinoma；ACC）は，LFS患者の4 ～ 13%に発症すると報告されており，小児から成人までの発症例が認められるが，多くの場合低年齢の小児期に発症する[1, 10-12]. 12歳以下に診断されたACC症例の半数以上には*TP53*生殖細胞系列病的バリアントが認められるが，成人例では5 ～ 10%以下である[13-15]. また，ブラジルのfounder variantとして知られる*TP53* R337Hは，同地域の小児ACCで高頻度に検出される[16]. 小児期に発症するACCではホルモン症状を伴うことが多く，男性化徴候やクッシング症候群の症状がみられた場合には，ACCを鑑別に挙げて精査することが重要である.

3. 脳腫瘍

LFS患者の約9 ～ 15%に脳腫瘍が認められ，関連の強い脳腫瘍として脈絡叢乳頭癌（choroid plexus carcinoma；CPC），SHH型髄芽腫*TP53*変異陽性（Medulloblastoma, SHH-activated and *TP53*-mutant），神経膠腫が挙げられる[1, 10, 17].

CPC（CNS WHO grade 3）は, choroid plexus papilloma（CPP），CNS WHO grade 1，atypical choroid plexus papilloma（aCPP），CNS WHO grade 2とともに脈絡叢腫瘍（choroid plexus tumor；CPT）に含まれる脳腫瘍で，これらの中でもっとも悪性度が高い. CPCは，きわめて稀な原発性脳腫瘍で小児から成人期まで発症する. とくに乳幼児期に頻度が高く，乳児期の脳腫瘍の12 ～ 20%を占め，その約40%がLFSである[17-19]. LFSの鑑別が必要になるのは，原則としてCPCであるが，稀にaCPPの報告例もある[20, 21].

神経膠腫は，LFSの10歳前後からAYA期を中心に診断されることが多い[17]. 小児脳腫瘍において悪性転化は稀であるが，LFSの神経膠腫では悪性転化することがあり，診断時は低悪性度と診断されたうちの25%が5年後の時点では高悪性度と診断されたことが報告されている[22]. また，LFSを背景に発症する神経膠腫は，分子生物学的には*IDH1*変異や*NF1*変異が認められることが多く，それらが相互排他的であると報告されている[23, 24]. また，*IDH1*変異は，典型的な*IDH1* R132H（canonical IDH1変異）ではなく，noncanonical *IDH1*変異の頻度が高い. noncanonicalな*IDH1*変異は通常用いられるIDH1の免疫組織学的検査では検出されないため，LFSを背景とした神経膠腫の診断の際には，シーケンス解析の実施が重要である.

髄芽腫は，小児期に発症する胎児型腫瘍の一つで，現在の脳腫瘍WHO分類（CNS 5）では，4つの診断名に分かれ, その一つがMedulloblastoma, SHH-activated and *TP53*-mutantである[25]. 10歳前後に好発する髄芽腫で，その20 ～ 56%がLFSである[26, 27]. したがって, Chompret基準（2015年版）には含まれていないものの，LFSを疑うきっかけとなる診断名である[11, 20, 28].

4. 骨肉腫

骨肉腫（osteosarcoma）は, LFSの小児からAYA期を中心に10 ～ 16%に認められ，骨肉腫症例の3 ～ 7%に*TP53*生殖細胞系列病的バリアントが検出されると報告されている[11, 12, 29]. LFSで発症した骨肉腫は顎骨部（15%, n=10/65）に多い傾向にあるとする報告もある[30].

5. 軟部肉腫

LFS患者の17 ～ 27%に軟部肉腫が認められる[1]. 横紋筋肉腫（rhabdomyosarcoma；RMS）は, Chompret基準（2015年版）にも含まれているように，anaplastic embryonal RMS（退形成を伴う胎児型横紋筋肉腫）ではとくにLFSの頻度が高く11 ～ 75%と報告されている[11, 31, 32]. また，RMS以外にもliposarcomaやleiomyosarcomaなど，さまざまな稀な軟部肉腫が報告されている[11, 33]. 骨肉腫や胎児型横紋筋肉腫（Embryonal Rhabdomyosarcoma；eRMS）が小児期に多いのに対して，それ以外の稀な軟部肉腫は，AYA期から成人期以降に発症しやすい傾向にある.

6. 消化器腫瘍

LFSの患者では，大腸癌と診断される頻度が約3 ～ 5%であり，大規模なデータは限られているものの，診断例のうち，25歳前の発症が16 ～ 70%で，また高異形成を伴うポリープが若年から認められると報告されている[34-36]. 一方で，上部消化器癌は大腸癌より頻度が低い傾向にあり，約1 ～ 4%と報告されており，胃癌の方が食道癌より頻度が高い[36, 37]. ただし，文献検索や施設症例を統合した後方視的調査による日本人のLFS患者を対象にした報告では大腸癌が13%（n=9/68），胃癌が15%（n=10/68）と，海外の報告に比べるとこれらの頻度が高い傾向にある[38].

7. 血液腫瘍

LFS患者の約4～5%に血液悪性疾患が発症すると報告されている[10-12]. 小児期にもっとも多いB細胞性急性リンパ性白血病において, *TP53*生殖細胞系列病的バリアントが認められる頻度は1%以下である[39]．しかし，小児の低二倍体急性リンパ性白血病（hypodiploid acute lymphoblastic leukemia）のうち，とくにlow-hypodiploidタイプにおいては，その約40%がLFSであり，LFSを鑑別診断として挙げるべき血液悪性疾患と認識されている[20, 28, 40]．これ以外にも，小児期以降，とくにAYA期や成人期以降のLFSでは，骨髄性白血病やリンパ腫も報告されている[39, 41-43]．

8. 肺癌

肺癌は，LFS患者の2～7%に認められる[10, 44]．また，40歳以下に発症した肺腺癌の日本人症例のうち2.9%（n=10）に*TP53*生殖細胞系列病的バリアントが認められたと報告されている[45]．LFS患者における肺癌について大規模な解析例の報告は限られているが，診断時の年齢の中央値は40～50歳頃，喫煙歴とは関係なく発症し，組織学的には，腺癌が典型的であり，*EGFR*体細胞バリアントを有する割合が高い[46, 47]. 肺癌についても胃癌，大腸癌と同様に，日本人のLFS症例を対象とした後方視的検討では68例中10例に認められ，比較的高頻度に認められたと報告されている[38]．

9. 前立腺癌

前立腺癌は，LFSのコア腫瘍には含まれておらず，LFS全体では1%以下であり，男性患者に限ると4%と報告されている[11]．しかし，LFSの18歳以上の男性を対象に解析すると19%，50歳以上では48%に認められ，LFSとの関連が示唆され，複数のサーベイランスプロトコールにおいて，若年（35～40歳）からのPSA測定が含まれている[48-50]．

10. 二次悪性腫瘍

細胞や動物を用いた基礎研究において*TP53*の機能不全状態では，照射やDNA障害性のある薬剤による腫瘍化のリスクが増加することが示されている. 放射線治療歴のあるLFS患者の30%（n=19/64）に照射野内に腫瘍が発症したという報告もある[11, 51, 52]．しかしながら，もともと肉腫や脳腫瘍などの発症リスクが高いLFSにおいて，実際にそのような治療歴がどの程度の発がんリスクを高めているのか正確なデータは十分に示されていない[51, 52]．LFSで乳癌と診断された症例69例のうち，放射線治療を受けた28例では，3例に照射野内肉腫の発症が認められた. 一方，LFSでない対照群（n=420）では照射野内肉腫の発症は認められなかった．なお, 10年間における新規がん発症率は，放射線照射例と非照射例の間で差を認めなかった（22.5% vs 38%）[53]．また, 別の報告では, LFS患者（診断は乳癌，脳腫瘍，骨・軟部肉腫などさまざまな原発腫瘍を含む）の照射症例と非照射症例で，その後の新たな腫瘍の発症の頻度は変わらず（50%[n=7/14]）vs 46%[n=11/24]），照射野内に生じた腫瘍の全例（n=5）が組織所見から新たな腫瘍ではなく再発と考えられたと報告されている[54]．また，LFSにおいて発症した急性骨髄性白血病の報告例も必ずしも化学療法歴があるとは限らない[41]. 現在，北米を中心にこれらのリスクを明らかにするための多施設共同後方視的研究が行われており，その結果が待たれる．

文　献

1) Schneider K, Zelley K, Nichols KE, et al.: Li-Fraumeni Syndrome. 1999 Jan 19 [Updated 2025 May 1]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026.
2) Blondeaux E, Arecco L, Punie K, et al.: Germline *TP53* pathogenic variants and breast cancer: A narrative review. Cancer Treat Rev 2023; 114: 102522.
3) 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.
4) Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al.: A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. N Engl J Med 2021; 384: 440–451.
5) Masciari S, Dillon DA, Rath M, et al.: Breast cancer phenotype in women with *TP53* germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. Breast Cancer Res Treat 2012; 133: 1125–1130.
6) Kuba MG, Lester SC, Bowman T, et al.: Histopathologic features of breast cancer in Li-Fraumeni syndrome. Mod Pathol 2021; 34: 542–548.
7) Evans DG, Woodward ER, Bajalica-Lagercrantz S, et al.: Germline *TP53* testing in breast cancers: Why, when and how? Cancers (Basel) 2020; 12: 3762.
8) Rosenberger LH, Thomas SM, Nimbkar SN, et al.: Germline genetic mutations in a multi-center contemporary cohort of 550 Phyllodes tumors: An opportunity for expanded multi-gene panel testing. Ann Surg Oncol 2020; 27: 3633–3640.
9) Kasper E, Boulouard F, Basset N, et al.: Deciphering dual clinical entities associated with *TP53* pathogenic variants: Insights from 53,085 HBOC panel analyses in French laboratories. Int J Cancer 2025; 157: 897–907.
10) McBride KA, Ballinger ML, Killick E, et al.: Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. Nat Rev Clin Oncol 2014; 11: 260–271.
11) Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J-M, et al.: Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From *TP53* Mutation Carriers. J Clin Oncol 2015; 33: 2345–2352.
12) Kratz CP, Freycon C, Maxwell KN, et al.: Analysis of the Li-Fraumeni Spectrum Based on an International Germline *TP53* Variant Data Set: An International Agency for Research on Cancer *TP53* Database Analysis. JAMA Oncol 2021; 7: 1800–1805.
13) 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: 602–609.
14) Herrmann LJM, Heinze B, Fassnacht M, et al.: *TP53* germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E476–E485.
15) 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: 1250–1256.
16) Pinto EM, Zambetti GP: What 20 years of research has taught us about the *TP53* p.R337H mutation. Cancer 2020; 126: 4678–4686.
17) Orr BA, Clay MR, Pinto EM, et al.: An update on the central nervous system manifestations of Li-Fraumeni syndrome. Acta Neuropathol 2020; 139: 669–687.
18) Mallik D, Gopal S, Scalia G, et al.: Correlation between choroid plexus carcinoma and Li-Fraumeni syndrome: implications of *TP53* mutations and management strategies-a case-based narrative review. Childs Nerv Syst 2024; 40: 1699–1705.
19) 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.
20) Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, et al.: Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. Am J Med Genet A 2017; 173: 1017–1037.
21) Yankelevich M, Finlay JL, Gorsi H, et al.: Molecular insights into malignant progression of atypical choroid plexus papilloma. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2021; 7: a005272.
22) Michaeli O, Tabori U, Schiffman JD, et al.: Gliomas in the context of Li-Fraumeni syndrome: An international cohort. J Clin Oncol 2019; 37: 1517–1517.
23) Sumerauer D, Krskova L, Vicha A, et al.: Rare IDH1 variants are common in pediatric hemispheric diffuse astrocytomas and frequently associated with Li-Fraumeni syndrome. Acta Neuropathol 2020; 139: 795–797.
24) Sloan EA, Hilz S, Gupta R, et al.: Gliomas arising in the setting of Li-Fraumeni syndrome stratify into two molecular subgroups with divergent clinicopathologic features. Acta Neuropathol 2020; 139: 953–957.
25) Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al.: The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol 2021; 23: 1231–1251.
26) Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, et al.: Subgroup-specific prognostic implications of *TP53* mutation in medulloblastoma. J Clin Oncol 2013; 31: 2927–2935.
27) Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, et al.: Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. Lancet Oncol 2018; 19: 785–798.
28) Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, et al.: Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. Eur J Hum Genet 2020; 28: 1379–1386.
29) Gianferante DM, Mirabello L, Savage SA: Germline and somatic genetics of osteosarcoma - connecting aetiology, biology and therapy. Nat Rev Endocrinol 2017; 13: 480–491.
30) Saucier E, Bougeard G, Gomez-Mascard A, et al.: Li-Fraumeni-associated osteosarcomas: The French experience. Pediatr Blood Cancer 2024; 71: e31362.
31) Fair D, Maese L, Chi Y-Y, et al.: *TP53* germline pathogenic variant frequency in anaplastic rhabdo myosarcoma: A Children's Oncology Group report. Pediatr Blood Cancer 2023; e30413.
32) Hettmer S, Archer NM, Somers GR, et al.: Anaplastic rhabdomyosarcoma in *TP53* germline mutation carriers. Cancer 2014; 120: 1068–1075.
33) Brockman KJ, Thompson MB, Mirabello L, et al.: Characterization of sarcoma topography in Li-Fraumeni syndrome. Front Oncol 2024; 14: 1415636.
34) MacFarland SP, Zelley K, Long JM, et al.: Earlier colorectal cancer screening may be necessary in patients with Li-fraumeni syndrome. Gastroenterology 2019; 156: 273–274.
35) Formiga MNC, Ashton-Prolla P, Achatz MI, et al.: Early-onset colorectal cancer in patients with Li fraumeni syndrome: Is it really enough to justify early colon cancer screening? Gastroenterology 2019; 157: 264.
36) Hatton JN, de Andrade KC, Frone MN, et al.: Spectrum and excess risk of gastrointestinal tumors in Li-Fraumeni syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2024; 22: 662–665.e1.
37) Katona BW, Powers J, McKenna DB, et al.: Upper gastrointestinal cancer risk and surveillance outcomes in Li-Fraumeni syndrome. Am J Gastroenterol 2020; 115: 2095–2097.
38) Funato M, Tsunematsu Y, Yamazaki F, et al.: Characteristics of Li-Fraumeni Syndrome in Japan; A Review Study by the Special Committee of JSHT. Cancer Sci 2021; 112: 2821–2834.
39) 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: 591–599.
40) Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al.: The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet 2013; 45: 242–252.
41) Vagher J, Zakas A, Donovan L, et al.: Hematologic malignancy frequency, phenotypes, and outcomes in Li-Fraumeni syndrome. JCO Precis Oncol 2025; 9: e2400860.
42) Swaminathan M, Bannon SA, Routbort M, et al.: Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2019; 5: a003210.
43) Winter G, Kirschner-Schwabe R, Groeneveld-Krentz S, et al.: Clinical and genetic characteristics of

children with acute lymphoblastic leukemia and Li-Fraumeni syndrome. Leukemia 2021; 35: 1475–1479.
44) Kerrigan K, Chan J, Vagher J, et al.: Lung cancer in Li-fraumeni syndrome. JCO Precis Oncol 2021; 5: 552–556.
45) Cho H, Shiraishi K, Sunami K, et al.: Genomic Profiles of Pathogenic and Moderate-Penetrance Germline Variants Associated With Risk of Early-Onset Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2025; 20: 1626–1638.
46) Hatton JN, Kucera J, Seastedt KP, et al.: Characterizing lung cancer in Li-fraumeni syndrome. JAMA Oncol 2024; 10: 1284–1287.
47) Vieira IA, Andreis TF, Fernandes BV, et al.: Prevalence of the Brazilian *TP53* founder c.1010G>A (p.Arg337His) in lung adenocarcinoma: Is genotyping warranted in all Brazilian patients? Front Genet 2021; 12: 606537.
48) Maxwell KN, Cheng HH, Powers J, et al.: Inherited *TP53* variants and risk of prostate cancer. Eur Urol 2022; 81: 243–250.
49) Achatz MI, Villani A, Bertuch AA, et al.: Update on cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome. Clin Cancer Res 2025; 31: 1831–1840.
50) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. Version 1.2026. 2025.
51) Kasper E, Angot E, Colasse E, et al.: Contribution of genotoxic anticancer treatments to the development of multiple primary tumours in the context of germline *TP53* mutations. Eur J Cancer 2018; 101: 254–262.
52) Thariat J, Chevalier F, Orbach D, et al.: Avoidance or adaptation of radiotherapy in patients with cancer with Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. Lancet Oncol 2021; 22: e562–e574.
53) Cederquist GY, Boe LA, Walsh M, et al.: Radiation-associated secondary cancer in patients with breast cancer harboring *TP53* germline variants. JAMA Oncol 2024; 10: 1588–1590.
54) Hendrickson PG, Luo Y, Kohlmann W, et al.: Radiation therapy and secondary malignancy in Li-Fraumeni syndrome: A hereditary cancer registry study. Cancer Med 2020; 9: 7954–7963.

【総論4-1：リー・フラウメニ症候群の診断 - 診断基準】

LFSは，*TP53*生殖細胞系列病的バリアント（以下，*TP53* GPV）が同定された場合，または古典的LFS診断基準を満たす場合に診断される．古典的LFS診断基準を満たす場合には，*TP53* GPVが同定されていなくても臨床的にLFSと診断しうるが，診断の確実性を高め，血縁者診断に結び付けるためにも，*TP53*遺伝学的検査を積極的に検討することが重要である．

LFSの可能性が高い個人を特定するため，これまで複数の基準が提案されてきた．なかでも，感度が比較的高いChompret基準（2015年版）は，現在，*TP53*遺伝学的検査の対象を検討する際の標準的な基準として広く用いられている．ただし，Chompret基準を満たさない*TP53* GPV保持者も少なくないことが明らかになっており，本基準のみに依拠せず，臨床的にLFSを疑う場合には*TP53*遺伝学的検査を考慮することが重要である．Chompret基準以外でも検査を考慮すべき対象として，低二倍体急性リンパ芽球性白血病や medulloblastoma，SHH-activated and *TP53*-mutant などが知られている．

1. 古典基準

LiとFraumeniが提案した臨床的な診断基準（**表1**）である[1]．この古典的LFS診断基準は高い特異度（90%以上）を有するとされているが，感度は比較的低い（25 ～ 40%程度）[2-4]．本基準を満たす家系では*TP53* GPVが検出されなくてもLFSとしての対応が必要とされている．

2. Chompret基準

LFSが疑われる場合に*TP53*遺伝学的検査を検討する基準としてChompret基準（**表2**）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た後[5]，古典的LFS診断基準を満たさないものの*TP53* GPVが検出されるがん患者が少なくないことが明らかとなり，LFSを見逃さないために2001年に提唱された基準[6]であり，これまでに2009年と2015年の2回改訂されている．当初は，古典的LFSに類似した家族歴や多重がんに基づく基準のみであったが，2009年の改訂で希少がんに関する項目が追加された[2, 7, 8]．この基準に含まれる副腎皮質癌では*TP53* GPVの保持率が高く，約50%と報告されている．一方で，18歳以上では陽性率が低いとする報告もある[2, 9-18]．脈絡叢癌も半数近くで陽性とする報告が多い[2, 10, 19-23]．ただしこれらのがん種ではR337Hを高頻度に認める地域の研究とその他の研究で陽性率が大きく異なる点に注意が必要である．

2015年の改訂版は現在も使用されている最新版である[19]．この改訂版ではChompret基準の希少がんの基準に胎児型退形成亜型横紋筋肉腫が追加された．なお基準採用時の根拠論文で11/15例（73%）で*TP53* GPVが認められていたが[24]，その後，5/46例（11%）と報告されている[25]．また，家族歴を問わず31歳未満の若年乳癌女性の基準が新たに設けられた．この集団における*TP53* GPVの陽性率は約3 ～ 8%である[2, 26-30]．家族歴や多重がんの基準で用いられる「LFSコア腫瘍」には，閉経前乳癌，軟部肉腫，骨肉腫，中枢神経腫瘍，副腎皮質癌が含まれる．2009年の基準までは白血病と細気管支肺胞上皮癌が含まれていたが，その後の再分類により廃止され，現在は上皮内腺癌や微小浸潤性腺癌などに該当している．2015年版では白血病と細気管支肺胞上皮癌はいずれもLFSコア腫瘍から除外された．

Chompret基準（2015年版）は古典基準よりも感度が高くスクリーニングに適するが，特異度は古典基準より低く，感度75%，特異度64.5%とする報告がある[4]．なお，Chompretの希少がんや若年乳癌の基準は家族歴を必須とせず，家族歴を伴わない*de novo*症例や，受精後モザイク（postzygotic

mosaicism；PZM）症例も拾い上げやすくなっている．*TP53* GPVの*de novo*頻度は7～20%と推定されている[31]．また，次世代シーケンサーを用いた解析によりPZMの検出例も増えており[32]，8.3%に認めたとする報告がある[33]．

表 1. 古典的リー・フラウメニ症候群診断基準

以下の全てを満たす場合に古典的LFSと診断する
・発端者が45歳未満で肉腫を発症
・第1度近親者が45歳未満でがんを発症
・第1，第2度近親者が45歳未満でがんと診断，あるいは，年齢を問わず肉腫を発症

表 2. Chompret の *TP53* 検査基準　2015 年版

以下のいずれかを満たす場合が*TP53*検査基準に該当する
【家族歴】
・発端者が46歳未満でLFSコア腫瘍（乳がん，骨軟部肉腫，副腎皮質がん，脳腫瘍）に罹患しており，かつ第1度あるいは第2度近親者の少なくとも一人が56歳未満で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歳未満で最初のLFSコア腫瘍を発症
【希少がん】
・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歳未満の乳がん患者

3. その他の基準

前述のChompret基準に加えて，*TP53* GPVが高率に認められることが明らかになっているいくつかの疾患の亜型においては，海外のガイドラインで検査の推奨となっている場合がある．低二倍体急性リンパ芽球性白血病の小児および青年[34-38]，Medulloblastoma，SHH-activated and *TP53*-mutant[35, 36, 39]が挙げられる．また，顎骨骨肉腫および46歳未満で発症した初発の*TP53*コア腫瘍の放射線照射野内に第2原発腫瘍を発症した患者も，検査を考慮すべき対象として記載されている[35, 36]．

このような基準が整備されている一方で，Chompret基準を満たさない*TP53*病的バリアント保持者が少なくないことが，とくに多遺伝子パネル検査の普及により明らかになっている[40]．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．また各種の検査基準に該当しにくい*de novo*やPZMの症例もいる[31-33]．したがって若年発症がんの既往歴・家族歴，あるいは多重がんなどからLFSを疑った際には，基準を満たさなくても*TP53*遺伝学的検査を考慮すべきとされている[41]．詳細についてはBQ1を参照されたい．

文　献

1) Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, et al.: A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Res 1988; 48: 5358–5362.
2) 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: 1250–1256.
3) 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: 421–428.
4) Andrade RC, Dos Santos AC, de Aguirre Neto JC, et al.: *TP53* and CDKN1A mutation analysis in families with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni like syndromes. Fam Cancer 2017; 16: 243–248.
5) 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: 1233–1238.
6) 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: 43–47.
7) Krutilkova V, Trkova M, Fleitz J, et al.: Identification of five new families strengthens the link between childhood choroid plexus carcinoma and germline *TP53* mutations. Eur J Cancer 2005; 41: 1597–1603.
8) 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–e109; author reply e110.
9) Wagner J, Portwine C, Rabin K, et al.: High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1707–1710.
10) Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al.: Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 2336–2346.
11) Grobner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al.: The landscape of genomic alterations across childhood cancers. Nature 2018; 555: 321–327.
12) 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: 602–609.
13) 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: E119–E125.
14) 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: 231–235.
15) Pinto EM, Chen X, Easton J, et al.: Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. Nat Commun 2015; 6: 6302.
16) Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, et al.: *TP53* germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E476–E485.
17) 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.
18) 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: 3150–3158.
19) Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al.: Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From *TP53* Mutation Carriers. J Clin Oncol 2015; 33: 2345–2352.
20) 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.
21) 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: 2228–2235.
22) 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.
23) 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: 905–909.
24) Hettmer S, Archer NM, Somers GR, et al.: Anaplastic rhabdomyosarcoma in *TP53* germline mutation carriers. Cancer 2014; 120: 1068–1075.
25) Fair DC, Maese L, Chi YY, et al.: *TP53* germline pathogenic variant frequency in anaplastic rhabdo myosarcoma: A Children's Oncology Group report. Pediatr Blood Cancer 2023; e30413.
26) Lalloo F, Varley J, Moran A, et al.: BRCA1, BRCA2 and *TP53* mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. Eur J Cancer 2006; 42: 1143–1150.
27) Lee DS, Yoon SY, Looi LM, et al.: Comparable frequency of BRCA1, BRCA2 and *TP53* germline mutations in a multi-ethnic Asian cohort suggests *TP53* screening should be offered together with BRCA1/2 screening to early-onset breast cancer patients. Breast Cancer Res 2012; 14: R66.
28) 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: 4795–4800.
29) McCuaig JM, Armel SR, Novokmet A, et al.: Routine *TP53* testing for breast cancer under age 30: ready for prime time? Fam Cancer 2012; 11: 607–613.
30) Fortuno C, James PA, Spurdle AB : Current review of *TP53* pathogenic germline variants in breast cancer patients outside Li-Fraumeni syndrome. Hum Mutat 2018; 39: 1764–1773.
31) Gonzalez KD, Buzin CH, Noltner KA, et al.: High frequency of de novo mutations in Li-Fraumeni syndrome. J Med Genet 2009; 46: 689–693.
32) Renaux-Petel M, Charbonnier F, Théry JC, et al.: Contribution of de novo and mosaic *TP53* mutations to Li-Fraumeni syndrome. J Med Genet 2018; 55: 173–180.
33) Schwartz AN, Hyman SR, Stokes SM, et al.: Evaluation of *TP53* variants detected on peripheral blood or saliva testing: discerning germline from somatic *TP53* variants. JCO Precis Oncol 2021; 5: 1677–1686.
34) National Comprehensive Cancer Network : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. Version 1.2026 (July 10, 2025). Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network, 2025.
35) Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, et al.: Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. Eur J Hum Genet 2020; 28: 1379–1386.
36) Sánchez-Heras AB, Ramon Y Cajal T, et al.: SEOM clinical guideline on heritable *TP53*-related cancer syndrome (2022). Clin Transl Oncol 2023; 25: 2627–2633.
37) Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al.: The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet 2013; 45: 242–252.
38) 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: 591–599.
39) Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, et al.: Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. Lancet Oncol 2018; 19: 785–798.
40) Rana HQ, Gelman R, LaDuca H, et al.: Differences in *TP53* mutation carrier phenotypes emerge from panel-based testing. JNCI J Natl Cancer Inst 2018; 110: 863–870.
41) Kumamoto T, Yamazaki F, Nakano Y, et al.: Medical guidelines for Li-Fraumeni syndrome 2019, version 1.1. Int J Clin Oncol 2021; 26: 2161–2178.

【総論4-2：リー・フラウメニ症候群の診断 - バリアント評価】

1. バリアントの解釈

*TP53*はミスセンスバリアントが多く，とくにホットスポット以外では慎重な検討が必要な場合がある．検出

された*TP53*バリアントは，ClinGen（Clinical Genome Resource）*TP53* Variant Curation Expert Panel（VCEP）によって提唱された*TP53*に特化したACMG/AMPガイドラインを用いて，その病的意義を評価することも有用である[1]．ここでは一般集団におけるバリアント頻度[2]（地域のデータベースも有用），表現型に関する情報，機能解析データ[3-7]，体細胞ホットスポットに関する情報[8]，バイオインフォマティクス予測[9, 10]など，異なる角度の情報に基づいて総合的な評価を行う．なお，短縮型バリアントの解釈については以下のガイダンス[11]も用いることとされる．またClinVar（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/）やThe *TP53* Database[12]（https://TP53.cancer.gov/）も意義付けのための情報収集に有用である．

*TP53*病的バリアントの種類と修飾因子によってその浸透率は異なるとされているが，現時点で管理方針を明確に変える根拠はない．優性阻害効果を示すとされるミスセンスバリアントは，初発がんの発症年齢が低いとされる[13]が，一貫した結論は得られていない[14]．ある研究では，*TP53*病的バリアントを持つがChompret基準などを満たさず，若年がんの発症がない場合をAttenuated LFSと称し，全体を遺伝性*TP53*関連がん（Heritable *TP53*-related cancer；h*TP53*rc）症候群やLFSスペクトラムなどと呼ぶ幅広い概念が提唱されており，遺伝型と表現型の検討で病型ごとのバリアントの偏りを報告している[15]．また，各バリアントの機能解析の結果に基づき，表現型に違いが生じているとする報告もある[16, 17]．また，LFSの表現型に関連する要因として，*TP53*の遺伝型だけでなく，*MDM2* SNP309，*TP53*コドン72，miR-605などの修飾因子や，テロメア短縮やメチル化といったより広範なゲノム変化によっても影響を受ける可能性が示唆されている[18]．今後，遺伝型やその他の要因についてさらなる検討が期待される．

2. 検出された病的バリアントの由来組織・バリアントアリル頻度（variant allele frequency；VAF）に応じた評価と対応

遺伝学的検査には通常血液または頬粘膜から抽出したDNAを用いるが，活動性の血液腫瘍がある場合や造血幹細胞移植後の患者では，血液は不適切な検体となり得る．頬粘膜検体についてもリンパ球混入の可能性があり注意を要する．そのような場合には爪，毛根，初代培養線維芽細胞などを用いたDNA検査も考慮する[19]．

本人の病歴または家族歴がLFSの各種基準（Chompret基準2015年版など）を満たし，血液や頬粘膜の遺伝学的検査で*TP53*病的バリアントがVAF 40 ～ 60%程度で同定された場合は，生殖細胞系列病的バリアント（germline pathogenic variant；GPV）であると判断し，通常はLFSと診断する．LFSの臨床的な各種基準を満たしていない場合には，検体の種類と検査精度を確認し，必要に応じて追加の組織や近親者の検査を行い，*de novo*，受精後モザイク（postzygotic mosaicism；PZM），クローン性造血（clonal hematopoiesis；CH），腫瘍混入などの可能性を評価する（**図2**）[19-21]．

血液検体や頬粘膜で低いVAF（30%未満）で*TP53*病的バリアントが検出された場合は，主にPZM，CH，腫瘍混入，検査上のエラーを鑑別する必要があり，他の組織で同様のバリアントが認められるかを確認する[19, 20, 22, 23]．

3. *de novo*，受精後モザイク（PZM）について

家系内で初めて*TP53* GPVが検出された場合，両親・同胞の検査により*de novo*か遺伝性かを区別できる．とくに小児例では，親がまだ発症していない可能性があり，家族歴だけでは判別できない場合がある．他の遺伝性腫瘍症候群と同様に，生殖細胞モザイクによる次子での再発も知られているため，両親が陰性であっても同胞や将来の子どもに対する遺伝学的検査が推奨される[19]．

なお，血液検体における高深度の次世代シーケンサー解析で*TP53*病的バリアントが検出されない場合でも，血液以外の組織に限定される可能性のあるPZMがあり得るため，臨床的に疑わしい状況では他の部位における検査も考慮する[24]．なおPZMの管理方針に関するエビデンスはほとんどなく，現時点においてはLFSとして対応すべきとされる[19]．

4. クローン性造血（CH）について

PZMとの鑑別が必要なものの一つに，後天的に生じた造血幹細胞クローンの増殖であるCHがある．この場合，CHに由来する*TP53*バリアントが検出されることがある．高齢者に多いが，30歳頃からみられる．加齢，喫煙，化学療法・放射線療法への曝露により増加する[23, 25-27]．CHをLFSと誤って解釈しないことは重要である一方で，CHには未診断の血液疾患が潜在している場合や，将来的な血液腫瘍の発症リスク上昇や非血液腫瘍性死亡の増加と関連しうるという報告もあり注意を要する[28, 29]．

5. その他に考慮すべき要因について

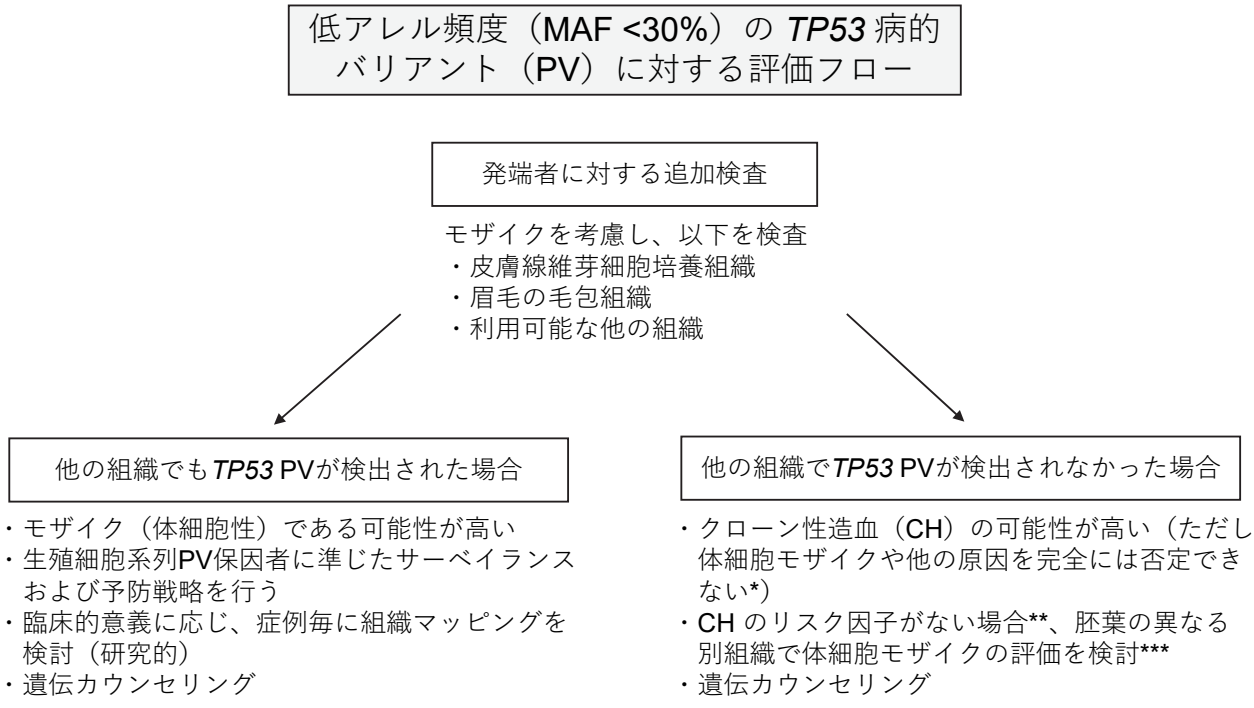
腫瘍に限局した*TP53*バリアントが，血中循環腫瘍DNAや腫瘍細胞混入により血液検体で検出されることがある．腫瘍量が多い場合，転移性腫瘍，血液腫瘍などでとくに注意が必要とされる．また，検査上の問題として，次世代シーケンサーの検査で（とくにInDelなどの場合は）VAF < 30%は検査上のエラーである可能性もある．そのため，別の検査手法による確認（例えば，一塩基置換バリアントに対するサンガーシーケンスや，コピー数バリアントに対するマイクロアレイなど）も考慮される[19]．

6. がん遺伝子パネル検査におけるGPV/PGPVとしての対応について

がん遺伝子パネル検査に関して，本邦の現在の指針では，腫瘍細胞と血液細胞を対象とする検査において血液細胞で*TP53*の病的バリアントが50%程度で認められた場合は，GPVとして開示が推奨される（開示推奨レベルA）[30]．VAFが低い場合はCHやPZMの可能性を考慮する必要がある．なお，*TP53*のCHでは高いVAFを示すこともあり注意を要する．血中循環腫瘍DNAを対象とした検

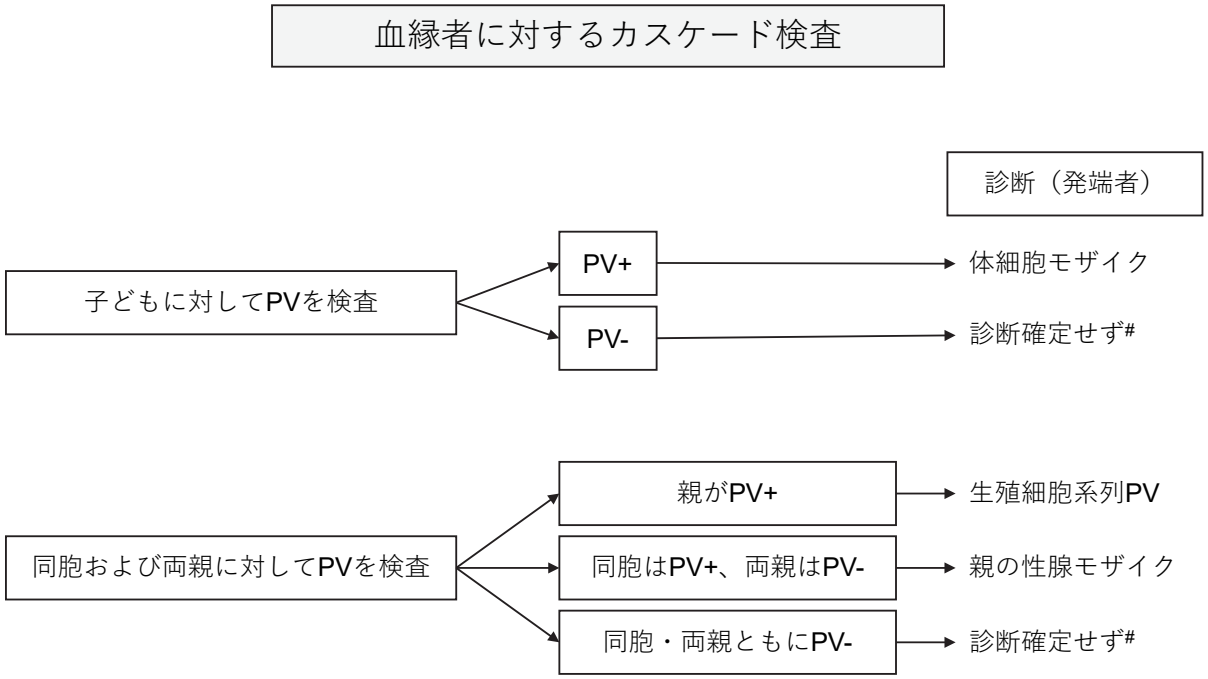
図2　低マイナーアレル頻度（MAF）の*TP53* pathogenic/likely pathogenic variant（PV）に対する推奨検査

①体細胞モザイクとクローン性造血（CH）を鑑別するためのワークアップ



* 他の原因の例：血液悪性腫瘍、技術的問題
** クローン性造血のリスク因子：高齢、化学療法歴、放射線治療歴、喫煙歴
*** モザイクを示唆する所見：40歳未満、乳がん、その他の Li–Fraumeni コア腫瘍

② 血縁者における遺伝学的検査結果の解釈



常に Li–Fraumeni 症候群の関連がんの家族歴を評価する
#クローン性造血と整合的だが、モザイクを否定できない

Batalini ら[20] をもとに改変，作成

査でもCHは考慮する必要がある. 腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査では，*TP53*病的バリアントが検出された場合にGPVである確率（germline conversion rate；GCR）は低い（約1%）が，30歳未満の乳癌，軟部肉腫，骨肉腫などでは高いことが報告されている（10%以上）[31]．この報告に沿って腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査では，*TP53*の病的バリアントが高いVAF（SNV≧30%, InDel≧20%）で検出された場合は（原則30歳未満で）PGPV（presumed germline pathogenic variant）として開示推奨とされ，必要な情報提供と遺伝カウンセリングを提供した上でGPVの確認のための遺伝学的検査を提示する[30]．

文　献

1) Fortuno C, Frone MN, Mester J, et al.: A quantitative, Bayesian-informed approach to gene-specific variant classification: Updated Expert Panel recommendations improve classification of *TP53* germline variants for Li-Fraumeni syndrome. Genome Med. 2025; 17: 128.
2) Chen S, Francioli LC, Goodrich JK, et al.: A genomic mutational constraint map using variation in 76,156 human genomes. Nature 2024; 625: 92–100.
3) Giacomelli AO, Yang X, Lintner RE, et al.: Mutational processes shape the landscape of *TP53* mutations in human cancer. Nat Genet 2018; 50: 1381–1387.
4) Kato S, Han S-Y, Liu W, et al.: Understanding the function–structure and function–mutation relationships of p53 tumor suppressor protein by high-resolution missense mutation analysis. Proc Natl Acad Sci 2003; 100: 8424–8429.
5) Kotler E, Shani O, Goldfeld G, et al.: A systematic p53 mutation library links differential functional impact to cancer mutation pattern and evolutionary conservation. Mol Cell 2018; 71: 178–190.e8.
6) Raad S, Rolain M, Coutant S, et al.: Blood functional assay for rapid clinical interpretation of germline *TP53* variants. J Med Genet 2021; 58: 796–805.
7) Zerdoumi Y, Lanos R, Raad S, et al.: Germline *TP53* mutations result into a constitutive defect of p53 DNA binding and transcriptional response to DNA damage. Hum Mol Genet 2017; 26: 2591–2602.
8) Chang MT, Bhattarai TS, Schram AM, et al.: Accelerating Discovery of Functional Mutant Alleles in Cancer. Cancer Discov 2018; 8: 174–183.
9) Mathe E, Olivier M, Kato S, et al.: Computational approaches for predicting the biological effect of p53 missense mutations: a comparison of three sequence analysis based methods. Nucleic Acids Res 2006; 34: 1317–1325.
10) Feng BJ: PERCH: A Unified Framework for Disease Gene Prioritization. Hum Mutat 2017; 38: 243–251.
11) Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, et al.: Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. Hum Mutat 2018; 39: 1517–1524.
12) de Andrade KC, Lee EE, Tookmanian EM, et al.: The *TP53* Database: transition from the International Agency for Research on Cancer to the US National Cancer Institute. Cell Death Differ 2022 ; 29 : 1071–1073.
13) Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J-M, et al.: Revisiting Li-Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. J Clin Oncol 2015; 33: 2345–2352.
14) Rana HQ, Gelman R, LaDuca H, et al.: Differences in *TP53* mutation carrier phenotypes emerge from panel-based testing. J Natl Cancer Inst 2018; 110: 863–870.
15) Kratz CP, Freycon C, Maxwell KN, et al.: Analysis of the Li-Fraumeni spectrum based on an international germline *TP53* variant data set: an international agency for research on cancer *TP53* database analysis. JAMA Oncol 2021; 7: 1800–1805.
16) Penkert J, Strüwe FJ, Dutzmann CM, et al.: Genotype-phenotype associations within the Li-Fraumeni spectrum: a report from the German Registry. J Hematol Oncol 2022; 15: 107.
17) Montellier E, Lemonnier N, Penkert J, et al.: Clustering of *TP53* variants into functional classes correlates with cancer risk and identifies different phenotypes of Li-Fraumeni syndrome. iScience 2024; 27: 111296.
18) Giovino C, Subasri V, Telfer F, et al.: New Paradigms in the Clinical Management of Li-Fraumeni Syndrome. Cold Spring Harb Perspect Med 2024; 14: a041584.
19) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network, 2025. Version 1.2026 (July 10, 2025).
20) Batalini F, Peacock EG, Stobie L, et al.: Li-Fraumeni syndrome: not a straightforward diagnosis anymore-the interpretation of pathogenic variants of low allele frequency and the differences between germline PVs, mosaicism, and clonal hematopoiesis. Breast Cancer Res 2019; 21: 107.
21) Coffee B, Cox HC, Bernhisel R, et al.: A substantial proportion of apparently heterozygous *TP53* pathogenic variants detected with a next-generation sequencing hereditary pan-cancer panel are acquired somatically. Hum Mutat 2020; 41 : 203–211.
22) Sánchez-Heras AB, Ramon Y Cajal T, Pineda M, et al.: SEOM clinical guideline on heritable *TP53*-related cancer syndrome (2022). Clin Transl Oncol 2023; 25: 2627–2633.
23) Weitzel JN, Chao EC, Nehoray B, et al.: Somatic *TP53* variants frequently confound germ-line testing results. Genet Med 2018; 20: 809–816.
24) Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, et al.: Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. Eur J Hum Genet 2020; 28: 1379–1386.
25) Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, et al.: Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with nonhematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. Cell Stem Cell 2017;

21: 374–382.e4.
26）Weber-Lassalle K, Harter P, Hauke J, et al.: Diagnosis of Li-Fraumeni syndrome: differentiating *TP53* germline mutations from clonal hematopoiesis: results of the observational AGO-TR1 trial. Hum Mutat 2018; 39: 2040–2046.
27）Chen S, Liu Y : p53 involvement in clonal hematopoiesis of indeterminate potential. Curr Opin Hematol 2019; 26: 235–240.
28）Weeks LD, Niroula A, Neuberg D, et al.: Prediction of risk for myeloid malignancy in clonal hematopoiesis. NEJM Evid 2023; 2: 10.1056/evidoa2200310.
29）Abelson S, Collord G, Ng SWK, et al.: Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. Nature 2018; 559: 400–404.
30）厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業「ゲノム情報に応じたがん予防にかかる指針の策定と遺伝性腫瘍に関する医療・社会体制の整備および国民の理解と参画に関する研究」班：がん遺伝子パネル検査におけるGPV/PGPV対応手順に関する指針（2025年版）．2025.
31）Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, et al.: Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol 2019; 30: 1221–1231.

【総論5：リー・フラウメニ症候群の予防・治療】

1. 概要

LFSにおける発症予防では，禁煙・節酒・バランスの良い食事など一般的ながん予防策に加え，放射線曝露やDNA障害性化学療法剤による影響を念頭に置いた診療が重要である．とくに，二次悪性腫瘍の発症を避ける観点から，放射線曝露を可能な範囲で避けることの重要性が強調されている．*TP53*病的バリアント保持者に対するがん発症予防薬として欧米では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，現時点で有効性が確立された化学予防薬はなく，発症予防として実臨床で検討される対策は，主としてリスク低減乳房全切除術である．したがって，LFSにおける発症予防・リスク低減は，放射線やDNA障害性治療の影響を踏まえた個別化治療と，サーベイランスによる早期発見・早期治療を基本としつつ，一部では予防的外科介入も検討される．一方，発症したがんに対する治療については，*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，現時点で実臨床で使用可能な薬剤はない．

2. 放射線・化学療法の影響

基礎的知見として，*TP53*はDNA損傷をもたらす細胞ストレスなどに応答して誘導され，DNA修復，細胞分化・増殖の停止，細胞老化，細胞死などを制御する経路の中心に位置する[1]．*TP53*は「ゲノムの守護神」とも呼ばれ，その活性が減弱・消失した細胞では，これらの経路が不全となり，細胞のがん化が促進されると考えられている[1]．*TP53*バリアントマウスモデルでは，放射線療法とDNA障害性化学療法により腫瘍形成が加速することが示されている[2]．また，化学療法歴のあるLFS患者の二次がん組織において，プラチナ系薬剤により誘発された腫瘍に特徴的なゲノムシグネチャが観察されたとの報告もある[3]．

臨床的にも，LFS患者コホートにおいて，初発腫瘍に対する化学療法・放射線療法後に複数の二次悪性腫瘍が連続して発生した症例や，照射野内に二次悪性腫瘍が発生した症例が報告されている[4]．乳癌の補助放射線療法後に照射野内に発生する二次悪性腫瘍については，報告によりばらつきはあるものの，一般集団より明らかに高いと考えられた[5]．また，16歳未満でがんを発症した症例では，初発がんに対して放射線照射を用いた群は，用いなかった群に比べて二次悪性腫瘍発症までの期間が有意に短く，生存率も低かった．この報告では，放射線を用いた群22人中12人に二次悪性腫瘍が確認され，そのうち9人は照射野内に発生した悪性腫瘍で，いずれも骨・軟部肉腫であった[6]．これらの知見は，LFSにおいてDNA損傷を介する治療が二次悪性腫瘍の発生に関与し得ることを示唆する．

3. 二次悪性腫瘍のリスクを踏まえた放射線回避

LFS患者では二次悪性腫瘍のリスクが高いため，可能な範囲で放射線を用いた検査や治療は回避すべきとされる[4, 7, 8]．一方，検査や治療に伴う放射線被ばくが悪性腫瘍の発生にどの程度関与するかについては，いまだ十分には解明されていない．実際には，放射線の種類・線量・照射部位，被ばく時年齢，*TP53*病的バリアントの種類など複数の要因が影響すると考えられるが，LFS患者では可能な範囲で放射線被ばくを避ける努力が必要である[9–12]．

したがって，LFSが疑われるがん患者では，放射線治療を実施する前に遺伝学的評価を行うことが重要である[11]．とくに，早期乳癌患者の一部では，乳房全摘術を選択することで補助放射線療法を回避できる可能性があり，その意義は考慮すべきである[13]．ただし，現在のがんの診断・治療として必要な放射線を用いた検査・治療まで一律に制限するものではなく，必要性と不利益を慎重に見極めたうえで適切に実施すべきである[4, 9, 12]．

放射線治療については，LFS患者の正常組織に生じる急性障害は一般集団と差がないとされる[13]が，腫瘍によっては放射線抵抗性を示しやすい可能性も報告されている[13–15]．また，正常組織への影響軽減を目的として放射線療法の分割回数の変更については十分なデータがなく，そのような変更を支持する根拠はない[13]．LFS関連がん患者で最終的にどのような治療計画が採用される場合であっても，二次悪性腫瘍のリスクがあることは，患者・家族に共有すべき重要な情報であり，その後の健康管理を考えるうえでも重要である[9]．

4. 二次悪性腫瘍のリスクを踏まえた化学療法の選択

DNA障害性の化学療法については放射線ほど臨床的根拠が十分ではないものの，可能な範囲で回避すべきとされている[9]．ただし，必要な治療を制限するものではなく，がん種や病期，代替治療の有無を踏まえて総合的に判断すべきである[9]．DNA障害性の強い治療の必要性を個別に

吟味し，代替可能な治療選択肢がある場合にはそれを検討することが重要である．

5. リスク低減外科療法

LFS成人女性では乳癌に対するサーベイランスが推奨されるとともに，複数のガイドライン等[9–11, 16]においてリスク低減乳房全切除術が検討され，個々の患者の状況を踏まえて話し合うべきであると記載されているが，本邦では現時点で保険適用外である．乳癌と診断された患者では，乳房全摘術に加え，対側リスク低減乳房切除術の選択肢についても話し合う必要がある[17]．

6. 化学予防

*TP53*病的バリアント保持者に対するがん発症予防薬として，欧米ではメトホルミンなどを用いた化学予防の臨床研究が進められているが，現時点で有効性が確立された薬剤はない．したがって，現時点でLFSに対して標準診療として推奨できる化学予防は存在しない．化学予防は今後の研究課題であり，現時点では研究的な位置づけにとどまる．

文　献

1）Aubrey BJ, Strasser A, Kelly GL: Tumor-Suppressor Functions of the *TP53* Pathway. Cold Spring Harb Perspect Med 2016; 6: a026062.
2）Kasper E, Angot E, Colasse E, et al.: Contribution of genotoxic anticancer treatments to the development of multiple primary tumours in the context of germline *TP53* mutations. Eur J Cancer 2018; 101: 254–262.
3）Light N, Layeghifard M, Attery A, et al.: Germline *TP53* mutations undergo copy number gain years prior to tumor diagnosis. Nat Commun 2023; 14: 77.
4）Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al.: Revisiting Li-Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. J Clin Oncol 2015; 33: 2345–2352.
5）Shrebati A, Loap P, Kirova Y: Adjuvant Radiotherapy and Breast Cancer in Patients with Li-Fraumeni Syndrome: A Critical Review. Cancers (Basel) 2025; 17: 1206.
6）Woodward ER, Kilday JP, Ng S, et al. : Radiotherapy results in decreased time to second cancer in children with Li Fraumeni syndrome. J Natl Cancer Inst. 2025; 117 : 2120–2123.
7）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: 3673–3681.
8）Shin SJ, Dodd-Eaton EB, Gao F, et al.: Penetrance estimates over time to first and second primary cancer diagnosis in families with Li-Fraumeni syndrome: a single institution perspective. Cancer Res 2020; 80: 347–353.
9）Achatz MI, Villani A, Bertuch AA, et al.: Update on Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Clin Cancer Res 2025; 31: 1831–1840.
10）National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. Version 1.2026. 2025.
11）Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, et al.: Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. Eur J Hum Genet 2020; 28: 1379–1386.
12）Kumamoto T, Yamazaki F, Nakano Y, et al.: Medical guidelines for Li-Fraumeni syndrome 2019, version 1.1. Int J Clin Oncol 2021; 26: 2161–2178.
13）Thariat J, Chevalier F, Orbach D, et al.: Avoidance or adaptation of radiotherapy in patients with cancer with Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. Lancet Oncol 2021; 22: e562–e574.
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: 1995–2001.
15）Kappel S, Janschek E, Wolf B, et al.: *TP53* germline mutation may affect response to anticancer treatments: analysis of an intensively treated Li-Fraumeni family. Breast Cancer Res Treat 2015; 151: 671–678.
16）Sessa C, Balmaña J, Bober SL, et al.: Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol 2023; 34: 33–47.
17）Siegel A, Bremer RC, Klein WMP, et al.: Uptake and timing of bilateral and contralateral risk-reducing mastectomy in women with Li-Fraumeni syndrome. Breast Cancer Res Treat 2022; 191: 159–167.

【総論6：リー・フラウメニ症候群のサーベイランス】

2011年に，LFSサーベイランスプロトコール（トロントプロトコール）の実行可能性および早期発見への有用性を示唆する最初の報告がなされ，2016年の続報では，サーベイランス実施群と非実施群における5年生存率は，それぞれ88.8%と59.6%（*P*=0.0132）であり，サーベイランスが予後改善に寄与することが示された[1, 2]．サーベイランスの画像検査の一つとして採用されている全身MRIについては，2017年に初回の全身MRIに関するメタアナリシスの結果が示され[3]，2025年には新たな報告例も含めたアップデートが公表された[4]．2025年の報告では，初回全身MRIにより無症状のLFS患者の約31%に何らかの異常所見が認められ，その後の精査により277病変のうち46病変が39人の患者でがんと診断された．疑い病変のうちがんと診断される率は18%と算出され，初回全身MRIの新規がん検出率は6%で，その多く（n=41/46）は早期病期で検出された[4]．また，1回の全身MRIでがんが検出される推定頻度は2%で，その頻度は初回MRIでもそれ以降のサーベイランス全身MRIにおいても同様と算出された．また，LFS患者162例を含む前向き研究（一人当たりの全身MRIの実施回数の中央値は3回）においては，56%の患者が全身MRIの結果を受けて何らかの追加検査を要しており，18%の患者に生検が実施されていた．そして，生検された38病変のうち39.5%はがんと確定診断されてい

た．なお，22病変は全身MRIでは検出されておらず，その一部は全身MRIでの検出が想定されていないがんも含まれた[5]．

現在，LFSのサーベイランスに関しては複数の研究グループから推奨プロトコールが提案されているが，基本的な構成はトロントプロトコールに準じている[6–13]．American Association for Cancer Research (AACR) のChildhood Cancer Predisposition Workshopからは2017年の初版が発表され(Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome)，2025年にアップデートされた[6, 11]．大きな変更はないものの，35歳からの前立腺癌に対するサーベイランスが明記されたことや，肺癌や膵癌についても，LFSでリスク上昇が示唆される腫瘍として，本文中の記載がより具体化された．サーベイランスにおいては，定期的な血液検査や画像検査だけでなく，身体診察や注意すべき症状，受診のタイミングを患者や家族が理解しておくことも重要である．

サーベイランスには心理的影響を及ぼす可能性があるほか，限界や課題もあり，身体的・心理的・経済的・社会的負担などさまざまな潜在的な不利益もある．サーベイランスは「がんのリスクを管理している」という安心感をもたらし得る半面，「がんが見つかるかもしれない」という不安にもつながり得る[12, 14–16]．質問票やインタビュー形式などでそれらを評価した報告は複数あるが，どのような負担がいつ生じるかは，患者本人や血縁者のがん既往の有無，家族背景や社会背景，医療環境など多くの要因に左右されると考えられ，これらから一概に負担の程度を推定することは困難である．また，前述したように全身MRIで悪性腫瘍が疑われ，生検も含めた追加検査が必要になる場合がある．その結果，悪性腫瘍が認められなかった場合には，この過程が過剰な負担であったと受け止められることもあり，サーベイランスに伴う心理的な不安を増やす可能性もある．このような状況は，他の遺伝性腫瘍症候群に対するサーベイランスや一般的ながん検診にも共通する側面である．また，小児患者ではMRI等の検査に鎮静が必要となる場合もあり，それに伴う精神的な負担や，悪心や一時的な低酸素血症などの副作用の可能性もある[17, 18]．そして，これらの負担を軽減するためには，小児患者への検査前のプレパレーションやチャイルドライフスペシャリストやホスピタルプレイスペシャリスト（医療環境にある子どもや家族に，心理社会的支援を提供する専門職）の関わり，患者・家族への心理支援，社会的支援の専門家を含めた医療者との継続的な関わりが有効であり，重要とされている[13, 16, 19]．さらに，LFSに対するサーベイランスは現時点（2025年12月時点）で日本の保険診療の対象外であり，高額な費用負担につながる可能性がある．通院日程の調整や通院そのものも，患者・家族にとって負担となり得る．

LFS症例に対して早期発見を目的としたサーベイランスの実施を推奨することは，国際的なコンセンサスとなっている．しかし，その有効性について，サーベイランス実施群と非実施群を直接比較するランダム化比較試験はこれまで実施されていない．倫理的配慮に加え，本疾患が希少であること，年齢層に応じて多様ながん種のリスクを有するという特性から，十分なエビデンスを確保できる規模の比較試験を実施することは現実的には困難であると考えられ，本疾患においてエビデンスに基づくサーベイランスを進めるうえでの重要な課題の一つである．また，全身MRIの撮像方法による検出率の検証や検査モダリティの変更，また新たな手法としてサーベイランスにliquid biopsyを組み込んだ臨床試験（NCT06726642）も実施されている[20, 21]．これらの結果が，今後，患者の負担軽減と，より効果的なLFSサーベイランスプロトコールの最適化に寄与することが期待される．

文　献

1) 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: 559–567.
2) 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: 1295–1305.
3) 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: 1634–1639.
4) Dacoregio MI, Abrahão Reis PC, Gonçalves Celso DS, et al.: Baseline surveillance in Li Fraumeni syndrome using whole-body MRI: a systematic review and updated meta-analysis. Eur Radiol 2025; 35: 643–651.
5) Maoz A, Chen N, Umaretiya P, et al.: Prospective study of annual whole-body magnetic resonance imaging as part of a multimodality screening program for individuals with Li-Fraumeni syndrome. JCO Precis Oncol 2025; 9: e2500264.
6) Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, et al.: Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Clin Cancer Res 2017; 23: e38–e45.
7) Hanson H, Brady AF, Crawford G, et al.: UKCGG Consensus Group guidelines for the management of patients with constitutional *TP53* pathogenic variants. J Med Genet 2020; 58: 135–139.
8) Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, et al.: Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. Eur J Hum Genet 2020; 28: 1379–1386.
9) Daly MB, Pal T, Maxwell KN, et al.: NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. J Natl Compr Canc Netw 2023; 21: 1000–1010.
10) Sánchez-Heras AB, Ramon Y Cajal T, Pineda M, et al.: SEOM clinical guideline on heritable *TP53*-related cancer syndrome (2022). Clin Transl Oncol 2023; 25: 2627–2633.

11）Achatz MI, Villani A, Bertuch AA, et al.: Update on cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome. Clin Cancer Res 2025; 31: 1831–1840.
12）Omran M, Malkin D: The argument for screening programs in previvors with Li-Fraumeni syndrome. Expert Rev Anticancer Ther 2025; 25: 1065–1074.
13）中野嘉子，服部浩佳：Li-Fraumeni症候群の臨床の動向：7th International LFS Association Symposium参加報告を中心に．J Hered Tumors 2025; 25: 73–78.
14）Lammens CRM, Bleiker EMA, Aaronson NK, et al.: Regular surveillance for Li-Fraumeni Syndrome: advice, adherence and perceived benefits. Fam Cancer 2010; 9: 647–654.
15）McBride KA, Ballinger ML, Schlub TE, et al.: Psychosocial morbidity in *TP53* mutation carriers: is whole-body cancer screening beneficial? Fam Cancer 2017; 16: 423–432.
16）van Engelen K, Barrera M, Wasserman JD, et al.: Tumor surveillance for children and adolescents with cancer predisposition syndromes: The psychosocial impact reported by adolescents and caregivers. Pediatr Blood Cancer 2021; 68: e29021.
17）Greer M-LC, States LJ, Malkin D, et al.: Update on whole-body MRI surveillance for pediatric cancer predisposition syndromes. Clin Cancer Res 2024; 30: 5021–5033.
18）日本小児科学会：MRI検査時の鎮静に関する共同提言. 日小児会誌 2020；124：771–805.
19）Zelley K, Schienda J, Gallinger B, et al.: Update on Genetic Counselor Practice and Recommendations for Pediatric Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance. Clin Cancer Res 2024; 30: 3983–3989.
20）Keymling MM, Kurz FT, Kuder TA, et al.: Optimizing whole-body MRI for early cancer detection in Li-Fraumeni syndrome: a prospective bicentric study. Eur Radiol 2025; 35: 6901–6914.
21）Caron O, Frebourg T, Benusiglio PR, et al.: Lung Adenocarcinoma as Part of the Li-Fraumeni Syndrome Spectrum: Preliminary Data of the LIFSCREEN Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017; 3: 1736–1737.

Ⅲ．BQ（Background Question）

【BQ1：どのような対象者に*TP53*遺伝学的検査が推奨されるか？】

【BQ2：リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングにおけるポイントは？】

【BQ3：リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングのタイミングは？】

【BQ1：どのような対象者に*TP53*遺伝学的検査が推奨されるか？】

ステートメント

以下に記載する臨床的背景に基づいて*TP53*遺伝学的検査を推奨する．

（1）古典的LFS診断基準またはChompret基準（2015年版）に該当する者
（2）*TP53*生殖細胞系列病的バリアントが確認されたLFS確定家系の血縁者
（3）Chompret基準に非該当であっても，家族歴や腫瘍の種類・発症年齢などからLFSが疑われる者，またはLFS群の除外診断が診療方針決定において重要と判断される者

また，血縁者診断はがんの既発症・未発症を問わず，新生児・小児期を含む全年齢で推奨する．ただし，提供可能な医療内容についての丁寧な説明，遺伝カウンセリング（小児の場合は年齢に応じた対応）を行うことを必須とする．

＜解説＞

■本BQの背景

上述のとおり，LFSは，生涯にわたる広範な腫瘍リスクと若年発症・多重がんの傾向を特徴とする常染色体顕性遺伝性疾患である．*TP53* GPVの同定は，がんサーベイランスの実施，乳癌をはじめとする放射線治療が選択肢となりうる一部のがん種における放射線回避を考慮した治療方針の決定，ならびに血縁者診断に直結し，予後改善に寄与しうる．そのため，がんの既発症・未発症を問わず，LFSの可能性が高いと考えられる対象には*TP53*遺伝学的検査が推奨される．実際に選択可能な医学的対応について適切に説明し，遺伝カウンセリングを行う．小児期からの対応が望まれるが，サーベイランスに鎮静を要する場合があることにも留意が必要である（詳細は各項を参照）．

*TP53*遺伝学的検査の推奨基準は複数存在するが，その多くは限定的なエビデンスに基づいて構築されている．現在一般的に用いられているChompret基準（2015年版）も家族歴・多重がん・希少がん・若年乳癌といった臨床的特徴を段階的に加えて形成されたものであり，それぞれのエビデンスは断片的である．そのような中でも，今回のガイドライン改訂に際して実施したシステマティックレビューにより，これらの基準に含まれるものを中心として陽性率の高い集団を一定程度同定できており，それに基づいて検査を推奨する対象集団を列挙した．

1. 検査を勧める対象

1-1）古典的リー・フラウメニ診断基準に該当する者

基準に該当する場合の遺伝学的検査の陽性（GPV検出）確率が高く，基準として高い特異度（90%以上）を有するが，感度は低い（25 ～ 40%程度）[1-3]．海外のガイドラインでも推奨されている[4-7]．

1-2）Chompret基準（2015年版）に該当する者

*TP53*遺伝学的検査のスクリーニングに関して国際的基準として妥当性が確立しており，海外のガイドラインでも推奨されている[4-7]．感度は75%，特異度は64.5%と報告されている[2, 3]．この基準には，家族歴や多重がんに関する基準および*TP53* GPV陽性率が高い集団として副腎皮質癌（陽性率：小児45 ～ 69%，成人3.9 ～ 5.8%）[2, 8-11]，脈

絡叢癌（陽性率：25 ～ 44%）[9, 10, 12, 13] に加えて，新たに退形成性亜型横紋筋肉腫（陽性率:11 ～ 73%）[14, 15] といった希少がんおよび若年（31歳未満）乳癌（陽性率：3.8 ～ 7.7%）[16] が家族歴を問わない基準として追加されている．

1-3）Chompret基準に非該当でも高リスク臨床背景を有する者

古典的基準やChompret基準に該当しなくても，特定の腫瘍・状況におけるがん患者では高率に*TP53* GPVが確認されており，遺伝学的検査を考慮すべきである．近年普及している多遺伝子パネル検査で*TP53* GPVが認められた例では，単一遺伝子の検査で認められた例よりも，Chompret基準（2015年版）を満たす例がかなり少なかったことが明らかになっている（35.4% vs 73.8%）[17]．以下に代表的なものを示すが，実際の遺伝学的検査はこれらの対象に限らず，LFSが疑われる場合は考慮してよい．

1-3-1）Low-hypodiploid急性リンパ性白血病の患者

小児では*TP53* GPVが高率（陽性率：19 ～ 43%）に見られる[9, 10, 18]．海外のガイドラインでも推奨されているものがある[4, 5, 7]．

1-3-2）Medulloblastoma, SHH-activated and *TP53*-mutantの患者

小児のMedulloblastoma, SHH-activatedでは*TP53*変異を約21%に認め，Medulloblastoma, SHH-activated and *TP53*-mutant症例の56%は*TP53* GPVを有していたと報告されている[19]．また，*TP53* GPVは小児のMedulloblastoma, SHH-activatedの約8%に認められ，とくに5 ～ 16歳では約20%に認められたと報告されている[20]．これらを踏まえ，海外のガイドラインでは，Medulloblastoma, SHH-activated and *TP53*-mutantを呈する小児は*TP53*遺伝学的検査の対象として扱われている[4, 5]．

1-3-3）若年乳癌（*BRCA1/2* GPV陰性や悪性葉状腫瘍等）の患者

発症年齢がもっとも*TP53* GPV陽性率に影響することが知られる[16]．Chompret基準（2015年版）に該当しない31歳以上の乳癌症例であっても，*BRCA1/2* GPVが陰性で家族歴や既往歴から遺伝性腫瘍症候群が疑われる場合には，他の感受性遺伝子も含めて遺伝学的検査を個別に検討する．

BRCA1/2 GPV陰性の36歳未満発症乳癌では*TP53* GPVが2.3 ～ 4.2%，31 ～ 40歳発症乳癌では3.4%に認められたとの報告もあり，Chompret基準の年齢設定（31歳未満）は根拠に乏しいとする意見もある[16]．また，悪性葉状腫瘍は*TP53* GPVとの関連が示されている特徴的な病型であり，IARC *TP53* DatabaseではLFS症例の乳腺腫瘍の2.4%を占めると報告されていることから，注意が必要である[21, 22]．

1-3-4）多重がんの患者

Chompretの多重がんの基準（多発性乳腺腫瘍を除く2つ以上のコア腫瘍，最初のコア腫瘍が46歳未満）を満たさない場合でも，LFSコア腫瘍を含む症例や，若年発症例ではとくに注意する．LFS症例を対象とした症例集積研究において，Chompret基準を満たさない多重がん症例は少なくないことが知られている（多重がん症例の9/32例でChompret多重がんの基準を満たす）[23]．

1-3-5）若年骨肉腫（とくに顎骨骨肉腫）の患者

若年骨肉腫では*TP53* GPVの陽性率が4.4 ～ 8.1%と高いことが報告されている[24-26]．中でもLFSと関連が強い顎骨骨肉腫[27] は一部の海外ガイドラインで*TP53*遺伝学的検査が推奨されている[4, 5]．

1-3-6）若年（40歳未満）発症の肺腺癌の患者・家系

本邦の40歳未満発症の肺腺癌では，*TP53* GPVは2.9%に認められ，検出された遺伝子の中でもっとも高頻度であった[28]．Chompret基準では，2009年版までは細気管支肺胞上皮癌がコア腫瘍に含まれていたが，2015年版では除外されている．この細気管支肺胞上皮癌はその後の再分類により廃止され，現在は上皮内腺癌や微小浸潤性腺癌などに相当する．なお，コア腫瘍以外ではあるもののLFS家系で肺癌（肺腺癌）は頻度が高いものと認識されている[29, 30]．とくに本邦ではフランスと比べてより多い傾向があることも指摘されている[23]．これらのことから若年肺腺癌をコア腫瘍に準じて扱うのは妥当であり，LFSを疑う家族歴・多重がんがある若年肺腺癌患者家系では*TP53*遺伝学的検査を考慮する．

1-3-7）若年発症胃癌の患者・家系

LFSにおける胃癌は，アジアでは欧米より有意に高頻度に認められ[31]，本邦でもフランスより高頻度で，報告頻度はそれぞれ7.8%と1.3%であった[23]．この差には地域ごとの胃癌罹患頻度の違いが関与している可能性があるが，本邦では平均発症年齢が38.8歳と若年発症の傾向も示されている[23]．これらを踏まえると，LFSを疑う家族歴や多重がんを有する若年胃癌患者の家系では，*TP53*遺伝学的検査を考慮する．

1-3-8）がん遺伝子パネル検査で*TP53*病的バリアントが検出された場合

国内の指針[32, 33] に沿って対応することが基本となる．腫瘍細胞のみの検査ではバリアントアリル頻度（variant allele frequency；VAF）が，一塩基置換では30%以上，挿入／欠失では20%以上の場合に，PGPVとして確認検査を検討する．ただし腫瘍細胞で検出される*TP53*バリアントの大多数は体細胞バリアントであり，生殖細胞系列バリアントである頻度は低く，germline conversion rateは2%未満と報告されている[34]．このため，確認検査の検討は原則として30歳以下で，腫瘍型・既往歴・家族歴がLFSを示唆する際に考慮される．さらに，小児がんでは，腫瘍細胞で*TP53*バリアントが検出された症例の10.4%に*TP53* GPVが認められたとの報告があり[35]，とくに注意

を要する対象集団である.

マッチドペア検査で血液（造血器腫瘍のがん遺伝子パネル検査では口腔粘膜や爪）DNA で *TP53* GPV が検出された場合，結果開示（開示推奨度レベル A）が推奨される. 血液検体において VAF が低い場合はクローン性造血（CH）・受精後モザイク（PZM）の可能性を考慮する必要がある．なお，*TP53* の CH では高い VAF を示すこともあり注意を要する. 血中循環腫瘍 DNA を対象とした検査でも CH は考慮する必要がある.

1-3-9）上記のような LFS 疑い家系におけるがん既発症者・未発症者

家系内の *TP53* 遺伝学的検査は上記に該当する対象（小児例も含む）に行うことが望ましい．しかし実際には対象となる者がすでに死亡している，来院が困難である，検査を希望しない，あるいは来談者との関係から現実的に検査の実施が難しい場合もある．このような場合，LFS ではがんスペクトラムが広範囲であることを踏まえると，コア腫瘍に該当しない場合であっても，がん既発症者，とくに若年発症例に検査を実施するのは現実的な対応である．なお，状況によってはがん未発症者に対して実施する場合もある. 血縁者診断はがん既発症・未発症を問わず小児期から推奨されるが，実際に提供可能な医療について適切に説明したうえで，遺伝カウンセリングを経て実施される必要がある.

2. 対象者の意向

TP53 遺伝学的検査は LFS が疑われた段階で検討され，とくにがんの治療選択に影響しうる場合など必要な時期に適切に実施することが推奨される[4, 36, 37]．その際には，検査後に生じうる心理的影響，保険・就労等の社会的影響，家系内での情報共有の課題等を踏まえ，事前に遺伝カウンセリングを行う[38]．また遺伝学的検査を受検した小児へのインタビューでは，対象者全員（n=12）が「すべての子どもが意思決定に関与すべき」と回答しており[39]，対象となる小児を適切な年齢，概ね 10 ～ 15 歳で意思決定に関与させることは重要である.

3. 対象者の満足度

確定診断によりサーベイランス計画や治療選択が明確となり，安心感と納得感が得られる反面，社会的不利益や心理的負担, 将来の不安が生じることも報告されている[39]. 対象者の満足度を向上させるためには，検査結果がもたらす精神的・身体的影響について，長期的な視点も含めて十分に説明するとともに，心理士やソーシャルワーカーなど遺伝医療専門職以外からの適切なサポートを提供することが重要である[38].

4. 費用対効果

小児のコア腫瘍，若年乳癌，ACC，脈絡叢癌等では検査前確率が高く，家系全体の早期発見・予防につながるため，医療経済学的にも合理的である可能性がある．モデル解析では，LFS 患者に対する早期がんサーベイランスが生存および生活の質の改善に寄与し，費用対効果の観点からも妥当であることが示されている[40]．さらに，18 歳未満で骨肉腫を発症した女性を対象に，異なる基準で *TP53* 遺伝学的検査を行った場合の費用対効果を，続発乳癌診療も含めて評価した報告もある[41]. 本邦での費用対効果の報告はまだなく，費用対効果の検証には診療に対する保険制度の違い等を考慮する必要があるため，本項目についての議論は容易ではない．なお，現時点で *TP53* 遺伝学的検査そのものに保険適用はない.

5. 検査を受けることの不利益

遺伝学的検査は多くの場合，血液検査であり有害事象となる身体的侵襲は軽微であるが，小児においては採血の身体的不快感の報告がある．また，結果を知ることに伴う本人・家族の心理的負担，家系内での情報共有や意思決定の負担，ならびに誤判定リスク（CH を誤って GPV と判断する等）にも留意が必要である[38, 39]. 詳細は BQ2 を参照のこと.

文　献

1) 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: 1250–1256.
2) 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: 421–428.
3) Andrade RC, Dos Santos AC, de Aguirre Neto JC, et al.: *TP53* and CDKN1A mutation analysis in families with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni like syndromes. Fam Cancer 2017; 16: 243–248.
4) Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, et al.: Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. Eur J Hum Genet 2020; 28: 1379–1386.
5) Sánchez-Heras AB, Ramon Y Cajal T, Pineda M, et al.: SEOM clinical guideline on heritable *TP53*-related cancer syndrome (2022). Clin Transl Oncol 2023; 25: 2627–2633.
6) Hanson H, Brady AF, Crawford G, et al.: UKCGG Consensus Group guidelines for the management of patients with constitutional *TP53* pathogenic variants. J Med Genet 2020; 58: 135–139.
7) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. Version 1.2026 (July 10, 2025). 2025.
8) Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, et al.: *TP53* germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E476–E485.

9) Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al.: Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 2336–2346.
10) Grobner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al.: The landscape of genomic alterations across childhood cancers. Nature 2018; 555: 321–327.
11) 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: 602–609.
12) 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: 905–909.
13) 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.
14) Hettmer S, Archer NM, Somers GR, et al.: Anaplastic rhabdomyosarcoma in *TP53* germline mutation carriers. Cancer 2014; 120: 1068–1075.
15) Fair D, Maese L, Chi YY, et al.: *TP53* germline pathogenic variant frequency in anaplastic rhabdomyo sarcoma: A Children's Oncology Group report. Pediatr Blood Cancer 2023: e30413.
16) Fortuno C, James PA, Spurdle AB: Current review of *TP53* pathogenic germline variants in breast cancer patients outside Li-Fraumeni syndrome. Hum Mutat 2018; 39: 1764–1773.
17) Rana HQ, Gelman R, LaDuca H, et al.: Differences in *TP53* Mutation Carrier Phenotypes Emerge From Panel-Based Testing. J Natl Cancer Inst 2018; 110: 863–870.
18) Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al.: The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet 2013; 45: 242–252.
19) Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, et al.: Subgroup-specific prognostic implications of *TP53* mutation in medulloblastoma. J Clin Oncol 2013; 31: 2927–2935.
20) Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, et al.: Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. Lancet Oncol 2018; 19: 785–798.
21) 熊本忠史：【ゲノム医療時代に突入した遺伝性腫瘍診療】偶発的・二次的所見の展望 Li-Fraumeni症候群を見落とさないために. 医学のあゆみ 2017; 260: 973–976.
22) Bishr MK, Humphreys A, Ahmed M, et al.: Contemporary management of phyllodes tumours of the breast: recommendations from the UK Association of Breast Surgery. Br J Surg 2025; 112: znaf152.
23) Funato M, Tsunematsu Y, Yamazaki F, et al.: Characteristics of Li-Fraumeni Syndrome in Japan; A Review Study by the Special Committee of JSHT. Cancer Sci 2021; 112: 2821–2834.
24) Mirabello L, Yeager M, Mai PL, et al.: Germline *TP53* variants and susceptibility to osteosarcoma. J Natl Cancer Inst 2015; 107: djv101.
25) Mirabello L, Zhu B, Koster R, et al.: Frequency of Pathogenic Germline Variants in Cancer-Susceptibility Genes in Patients With Osteosarcoma. JAMA Oncol 2020; 6: 724–734.
26) Diessner BJ, Pankratz N, Hooten AJ, et al.: Nearly Half of *TP53* Germline Variants Predicted To Be Pathogenic in Patients With Osteosarcoma Are De Novo: A Report From the Children's Oncology Group. JCO Precis Oncol 2020; 4: PO.20.00087.
27) Saucier E, Bougeard G, Gomez-Mascard A, et al.: Li-Fraumeni-associated osteosarcomas: The French experience. Pediatr Blood Cancer 2024; 71: e31362.
28) Cho H, Shiraishi K, Sunami K, et al.: Genomic Profiles of Pathogenic and Moderate-Penetrance Germline Variants Associated With Risk of Early-Onset Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2025; 20: 1626–1638.
29) Hatton JN, Kucera J, Seastedt KP, et al.: Characterizing Lung Cancer in Li-Fraumeni Syndrome. JAMA Oncol 2024; 10: 1284–1287.
30) Caron O, Frebourg T, Benusiglio PR, et al.: Lung Adenocarcinoma as Part of the Li-Fraumeni Syndrome Spectrum: Preliminary Data of the LIFSCREEN Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017; 3: 1736–1737.
31) Ariffin H, Chan AS, Oh L, et al.: Frequent occurrence of gastric cancer in Asian kindreds with Li-Fraumeni syndrome. Clin Genet 2015; 88: 450–455.
32) 厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業「ゲノム情報に応じたがん予防にかかる指針の策定と遺伝性腫瘍に関する医療・社会体制の整備および国民の理解と参画に関する研究」班：がん遺伝子パネル検査におけるGPV/PGPV対応手順に関する指針（2025年版）. 2025.
33) 日本血液学会 ゲノム医療委員会: 造血器腫瘍におけるgermline findingsの取り扱いガイド 1.0版. 2025.
34) Kuzbari Z, Bandlamudi C, Loveday C, et al.: Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer patients: ESMO Precision Medicine Working Group recommendations. Ann Oncol 2023; 34: 215–227.
35) Luo M, Wong D, Zelley K, et al.: Identification of *TP53* germline variants in pediatric patients undergoing tumor testing: strategy and prevalence. J Natl Cancer Inst 2024; 116: 1356–1365.
36) Kumamoto T, Yamazaki F, Nakano Y, et al.: Medical guidelines for Li-Fraumeni syndrome 2019, version 1.1. Int J Clin Oncol 2021; 26: 2161–2178.
37) Achatz MI, Villani A, Bertuch AA, et al.: Update on Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Clin Cancer Res 2025; 31: 1831–1840.
38) Zelley K, Schienda J, Gallinger B, et al.: Update on Genetic Counselor Practice and Recommendations for Pediatric Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance. Clin Cancer Res 2024; 30: 3983–3989.
39) Warby M, Wakefield CE, Vetsch J, et al.: Families' and health care professionals' attitudes towards Li-

Fraumeni syndrome testing in children: A systematic review. Clin Genet 2019; 95: 140–150.
40）Tak CR, Biltaji E, Kohlmann W, et al.: Cost-effectiveness of early cancer surveillance for patients with Li-Fraumeni syndrome. Pediatr Blood Cancer 2019; 66: e27629.
41）Rios JD, Simbulan F, Reichman L, et al.: Cost-effectiveness of the McGill interactive pediatric oncogenetic guidelines in identifying Li-Fraumeni syndrome in female patients with osteosarcoma. Pediatr Blood Cancer 2024; 71: e31077.

【BQ2：リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングにおけるポイントは？】

ステートメント

LFSにおける遺伝カウンセリングでは，①その担い手を特定の職種に固定せず，診療に関連する職種が役割分担して一貫した情報提供と支援を行うこと，②当事者（患者・未発症血縁者）と家族が抱える不安，喪失，治療選択の葛藤などの心理社会的負担を理解し，必要に応じて適切な支援につなげること，③小児・AYA期を含むライフステージに応じた説明と支援（小児から成人への移行を含む）を継続的に行うことが重要である．

なお本ガイドラインにおける「遺伝カウンセリング」とは，遺伝医療専門職（臨床遺伝専門医，認定遺伝カウンセラー等）による面談に限定されるものではない．LFSに関する情報提供と理解の促進，遺伝学的検査に伴う同意取得と結果説明，結果に基づく治療方針・サーベイランス計画の話し合いと実行に向けた調整，血縁者への情報共有の意思決定に関する相談，心理社会的支援，ならびに診療科間・施設間連携や社会資源への橋渡しを含む，日常診療における広義の臨床コミュニケーションを指す．

＜解説＞

■本BQの背景

LFSは新生児期から成人まで多臓器にわたる多様ながん発症リスクを伴い，生涯にわたる医学的管理を要する．遺伝学的検査の説明・同意取得・結果説明に加え，サーベイランスの継続，がん治療方針の調整，生殖・家族計画，血縁者への情報共有など，扱うテーマは多岐にわたる．本BQではLFSに固有の事情を踏まえ，情報提供の内容と診療体制，結果解釈の要点，心理社会的支援，家族内コミュニケーションのポイントを整理する．なお遺伝カウンセリングの実施タイミングについてはBQ3に詳述した．

1. LFSに関する情報提供（表3）

LFSに関する情報提供は遺伝医療専門職に限らず，主治医，関連診療科，看護部門，相談支援部門のスタッフ等がそれぞれの場面で担う．重要なのは，どの職種が説明しても内容に齟齬がなく，最新の知見が反映されていることである．説明文書やチェックリストを整備して施設内で共通のツールとして活用し，新たな知見が得られた際には情報を最新のものに更新できる運用が望ましい．なおLFSに関する説明文書の雛形を小児遺伝性腫瘍研究班LFS委員会が作成しており，日本小児血液・がん学会のホームページ（https://www.jspho.org/）で公開されている．

表 3. LFS に関する情報提供で扱う基本項目

項　目	内　容	参照章
遺伝性腫瘍症候群の疾患概念	遺伝性腫瘍症候群の基本概念（家族性・多臓器・生涯管理）	総論1
LFSの臨床像	新生児期から成人まで，多臓器に多様ながん発症リスクを伴い，生涯にわたり医学的管理が必要となること．また，遺伝学的検査，サーベイランス，治療方針の調整，家族計画，血縁者への情報共有などについて．	総論1
LFSの可能性を考える場面	表現型からLFSを考慮する状況．古典的臨床診断基準や*TP53*遺伝学的検査を考慮するChompret基準などを用いたリスク評価を行う．	BQ1
原因遺伝子	*TP53*	総論1
遺伝形式と血縁者への影響	常染色体顕性遺伝形式，血縁者が同じ病的バリアントを有する可能性，誰がat riskになりうるか．	総論1
関連するがん種の多様性	コア腫瘍に限らず多様ながんを発症する可能性がある．同じバリアントであっても家系内で表現型（発症するがん種や発症年齢）が異なる場合がある．	総論3
発症年齢	新生児期から発症する可能性あり．一方，個人ごとの発症時期や発症するがん種を事前に特定することは難しい．	総論6
医学的管理の基本方針	がん早期発見のためのサーベイランスの推奨，二次悪性腫瘍リスクを考慮して治療方針を検討する．	総論5, 6
放射線への配慮	放射線被ばくによる二次悪性腫瘍発症の可能性を考慮し，可能な限り不要な被ばくを避ける．	CQ1-1, FQ2
がん治療の基本方針	原則は散発性と同様であるが，二次悪性腫瘍等を踏まえ治療選択において配慮が必要となる．	CQ2-1 ～ 3

遺伝学的検査の位置づけ	・LFSを疑う状況，あるいは，治療選択上除外診断が必要な状況であれば遅滞なく*TP53*を含む遺伝学的検査を実施する. ・*TP53*の病的バリアントが判明している家系においては，血縁者はなるべく早く遺伝学的検査を実施し，適切なサーベイランスへつなげる.	総論2, 4
遺伝学的検査の選択肢／費用	・家系で既知のバリアントがある場合はシングルサイト検査を検討する. 状況により，単一遺伝学的検査や多遺伝子パネル検査が選択肢となる. ・検査の種類や検査会社により費用が異なる. 健康保険適用の有無は制度改定により変わる可能性がある.	総論2, 4
遺伝学的検査の結果	病的バリアントあり／病的バリアントなし／VUS（病的意義不明）	総論4-2
遺伝学的検査の限界・不確実性	・病的バリアントを検出しても，発症時期や発症するがん種の予測は困難. ・*TP53*バリアントは病的意義の解釈が難しい場合がある点，また病的意義の解釈が変わりうる点.	総論4-2
病的バリアントが検出されない場合	病的バリアントが検出されなくても，臨床像からLFSとして管理する場合がある. 家系内で既知の*TP53*病的バリアントを対象とした遺伝学的検査が陰性の場合，その家系で確認されているLFSに関連するリスクは原則として否定的と考えられるが，一般集団と同等のがんリスクは残る.	総論4-2
VUSの場合	VUSは，将来，病的意義の解釈が変更されることがあり，再評価や再連絡が必要になる場合があるため，連絡先に変更があれば，受検施設へ伝える.	
遺伝学的検査を受けない選択	・がん既発症者においては，治療方針決定のため遺伝学的検査実施が推奨される. 検査を受けることの有益性と受けない場合の不利益について情報を整理する. ・LFSと診断されている人の未発症血縁者においても，サーベイランスを検討するために，遺伝学的検査実施が推奨される（遺伝学的検査を受けずに全身MRIによるサーベイランスを行うことは現実的ではない）.	BQ2
小児の遺伝学的検査	・新生児期からがんを発症する可能性があるため，小児期に遺伝学的検査を行い，サーベイランス導入を検討する意義がある.	総論
	・遺伝学的検査にあたっては発達段階に応じた説明を行い，可能な範囲でアセントを得るように努める.	
	・未成年のうちに遺伝学的検査を行った場合は，後に発達段階に応じた説明を行う.	BQ2
	・成長とともに就学・就労などの生活環境の変化に加え，小児から成人診療への移行が重なる. 医学的管理を継続するため，節目ごとに情報を見直す機会を設けるなどの工夫が必要である.	BQ2, BQ3
家族・血縁者への情報共有	誰に，何を，どのように伝えるかを検討する. 話題の内容や関係性，年齢段階により情報共有の範囲は変化する可能性がある.	BQ2
パートナーへの影響	LFS当事者だけでなくパートナーにおいても，心理的負担や実務面の負担を抱く場合があるため，パートナーも支援の対象である.	BQ2
心理社会的影響	遺伝学的検査に伴う心理的影響，高いがん発症リスクの中で生活すること自体の精神的負担，サーベイランスを継続する負担，サバイバーズ・ギルトなど．またサーベイランスは安心感や自己コントロール感につながる場合がある一方，サーベイランス前後に生じる強い不安（scanxiety）は心理面だけでなく身体症状を伴うこともある.	BQ2
支援の方向性	当事者と家族の状況，生活環境，心情等を踏まえ，必要に応じて医療ソーシャルワーカーや心理専門職等も含む多職種による支援につなぐ.	BQ2
生殖・家族計画	出生前診断，着床前診断（PGT-M）等の選択肢（本邦での最新の実施状況も踏まえて）.	FQ2
費用・保険・社会的影響	遺伝学的検査やサーベイランスの費用，任意加入の生命保険やがん保険の加入・支払い時の差別の可能性，雇用等に関する差別の可能性，学校や職場の健康診断時の胸部X線検査を避ける工夫など	
患者・家族当事者会	Li-Fraumeni Syndrome Association（LFSA）の日本支部（事務局は日本遺伝性腫瘍学会LFS部会に設置）など	
相談窓口（医療機関）の連絡先	相談先（遺伝医療部門やがん相談支援センター等）の連絡方法	

2. 遺伝学的検査の結果の解釈における留意点

遺伝学的検査の結果開示前に，検出バリアントの病的意義の解釈と根拠を確認する．*TP53* はミスセンスバリアントが多く判定が困難な場合もあるため，検査会社の判定のみに依拠せず，公的データベース等も参照しながら根拠を確認する．疑義があれば検査会社へ照会し，自施設で判断が難しい場合は遺伝性腫瘍診療に習熟した専門家・研究グループへの相談も選択肢となる．解釈は変更されることがあるため，院内でのデータ管理を行い，解釈が変更された場合の再連絡の方針をあらかじめ定めておく．

TP53 において病的バリアントが検出されない場合でも，古典的臨床診断基準に合致する場合はLFSとして医学的管理を行う．基準を満たさなくてもがん素因が示唆される場合は，既往歴･家族歴に基づき個別にリスク評価し，第1度近親などat riskの血縁者にも必要に応じてがん発症リスクとサーベイランスを説明する．家族歴に新たな情報が加わったり，医学技術が進歩したりすることにより，その後の遺伝学的検査の方針が変わる可能性があることも共有しておく．

3. LFS家系構成員が抱える心情への理解

LFS当事者は，高いがん発症リスクの中で生活すること自体が大きなストレスとなり得る．いつ，どのようながんに罹患するかわからない状態でサーベイランスを継続する負担は大きく，がんと診断されるまでの待ち時間は「終わりがない」と表現されることもある[1]．サーベイランス検査の前後やその結果を待っている間の強い不安は scanxiety という言葉で表され，心理面に加えて身体症状を伴う場合もある．加えて，個人が複数回のがん罹患を経験したり，同時期に家族内の複数の人ががんと診断されたりすることもあり，家族全体としての心理的負担が増大する場合もある．*TP53* 病的バリアントを受け継がなかった家系員の抱くサバイバーズ･ギルトや，LFS当事者ではなくても，パートナーや子どもがLFSと診断された立場での心理的負担も無視できない．

LFS診療に携わる医療者には，このような当事者と家族の心情を理解しようとする姿勢が求められる．主治医を含む医療チームとして一貫性のある情報提供を行いつつ，支援が遺伝医療専門職の枠を超えると判断される場合には，腫瘍精神科医，心理専門職，グリーフ支援に詳しい専門家等と連携できる体制が必要である．

海外の報告では，LFS家系において社会的支援の不足が抑うつと関連する可能性が示唆されている[2]．本邦でも医療制度や助成制度，社会的支援の整備は課題であり，現状で利用可能な社会資源へ適切につなぐ姿勢が重要である．

4. 遺伝学的検査に伴う心理社会的側面への配慮

遺伝学的検査は治療選択やサーベイランス方針の決定など医学的管理に貢献する．また自身の遺伝情報を知ることが不確実性の低下や不安の軽減，将来への準備，自己コントロール感の向上につながることが示されている[3-6]．一方でLFSと診断されることは，ショック，怒り，失望，不安や恐怖など多様な感情を伴う可能性がある．

遺伝学的検査に伴う心理社会的困難さとしては，がんの発症に対する持続的な不安，サーベイランス継続に伴う心理的・経済的負担，家系内のがん経験や死別経験といった背景が挙げられる．これらは，遺伝学的検査の意思決定だけでなく，結果の受けとめやその後の医学的管理を継続する過程にも影響する可能性がある．

LFS診療において *TP53* 遺伝学的検査は，「受けなくてもよい」という選択肢が許容できない場合も多い．遺伝学的検査の結果が，がん既発症者では治療方針や放射線被ばくを伴う画像検査の選択に影響し，また未発症血縁者でもサーベイランスの要否を検討する上で必要となるため，遺伝学的検査実施が推奨される．こうした状況では，医療者は，遺伝学的検査を勧めながらも，検査の医学的意義のみを前面に出すのではなく，当事者と家族が抱える心情と生活背景を踏まえ，納得して検査に進めるよう支援する必要がある．個々の性格，リスクの受けとめ方や不安の程度，生活背景や社会的支援の状況を踏まえ，継続的に支援し，必要に応じて腫瘍精神科医や心理専門職等へつなぐ．

5. 小児期における遺伝学的検査の留意点

5-1）がんと診断された小児に対する遺伝学的検査

小児がん診療では，子どものがん発症の原因を明らかにしたい，できることはすべて行いたい，という親の思いから，子どもの遺伝学的検査に前向きである場合が多い．遺伝学的検査は結果にかかわらず安心につながることがあるとの報告[4]がある一方で，結果は同胞を含む血縁者への対応，次子を含む将来の家族形成に関する選択，親自身の遺伝学的検査などに波及する可能性がある．したがって，子どもの遺伝学的検査を行う前後に，結果が家族に及ぼす影響を具体的に話し合っておく必要がある[7, 8]．

5-2）がんと診断されていない小児に対する遺伝学的検査

成人発症の遺伝性腫瘍症候群では未成年期の遺伝学的検査は一般に推奨されないが，LFSのように新生児期からがんを発症しうる場合には，遺伝情報に基づく適切なサーベイランスの検討が可能となる．海外の報告では，がんに罹患した子どもを持つ親の多くが，遺伝学的検査は子どもにとって医療上の利点が懸念を上回ると受け止めていることが示唆されている[7]．海外の指針では，LFS家系の子どもに対する早期の遺伝学的検査とサーベイランス導入が推奨されている[9]．一方で本邦では，健康保険適用の制約等も背景に，未発症小児に対する遺伝学的検査が十分に普及しているとは言い難い．遺伝学的検査を検討する際には，小児期の検査に関して報告されている主な利点と懸念（**表4**）を整理した上で，親の気持ちを尊重するとともに，本人の理解や受け止め方にも目を向けながら，子どもの最善の利益につながる方針を検討することが求められる．

5-3）小児に対する遺伝学的検査に共通する留意点

未成年に対する遺伝学的検査では，保護者の同意に加

表 4. 小児期の *TP53* 遺伝学的検査に関して認識されている主な利点と懸念

対　象	利　点	懸　念
親の視点	・子どものがん発症リスクについて，理解が深まる ・「知りたい」というニーズが満たされる ・健康管理や医療方針の検討に役立つ ・不安の軽減につながる場合がある ・家族計画を考える際の参考になる ・陰性結果で不要または過剰なサーベイランスや受診を避けられる可能性がある	・保険加入や就職への影響への懸念が生じうる ・心理的負担が生じる可能性がある ・子ども自身が将来，自分で検査を受けるかどうかを判断する機会が狭まる可能性がある
子どもの視点	・自身のがん発症リスクについて，理解が深まる ・必要な医学的介入につながる可能性がある ・不安の軽減につながる可能性がある ・家族全体の健康管理に役立つ場合がある	・結果を知ることで不安や恐怖などの否定的な感情が生じる可能性がある ・将来の保険加入への影響が懸念される ・採血に伴う身体的苦痛や不快感がある

注：Warby ら[4] の systematic review に基づき，小児期の *TP53* 遺伝学的検査に関する主な利点と懸念を示した．

え，本人の年齢や理解度に応じた説明を行い，可能な範囲で本人のアセントを得ることが望ましい．AACR の小児遺伝性腫瘍に関する推奨（2017）でも，年齢や理解度に応じて検査前の話し合いに参加させることが勧められている[8]．若年で遺伝学的検査を受けた当事者を対象とした調査でも，子どもであっても話し合いに参加することの意義が示されている[3, 4]．

結果説明にあたっては，本人の理解度や性格，家族関係，感情面に配慮しながら進める必要がある．陰性結果を含め，結果の受け止め方は一様ではないため，保護者とあらかじめ説明の進め方を共有しておくことが重要である[10-13]．さらに，将来は本人が自ら健康管理を担うことも見据え，成長に応じて理解を支える姿勢が求められる．

また，未成年期の遺伝学的検査や早期サーベイランスに関連して，任意加入保険の加入や雇用等への影響を懸念する声も報告されている[7]．本邦においても日本医学会の指針等を踏まえ[14]，こうした社会生活上の影響に対する不安に配慮した情報提供と支援が求められる．

6. サーベイランスに伴う心理社会的な支援

LFS では全身 MRI を含むサーベイランスが推奨されている．サーベイランスは医学的意義に加え，早期発見への期待，安心感，自己コントロール感につながると感じる当事者がいることが報告されている[15-17]．また，全身 MRI 前後の心理的影響に関する研究では不安や抑うつが増悪しないことが示されているが[18]，その継続には負担も伴う．サーベイランスを受けること自体や結果を待つ時間が不安を増幅させることに加え，偶発的所見への対応や追加検査が生じる場合があり，それ自体が心理的負担となる．また，定期受診にあたり通院やサーベイランス検査に要する時間の確保，費用負担といった点が障壁となりうる．さらに，生命保険や住宅ローン等に関する懸念が受診行動に影響する場合がある[16-18]．当事者の生活背景を踏まえ，検査内容，間隔，実施方法を可能な範囲で調整し，継続を支える工夫が必要である．加えて，サーベイランスの目的と限界を共有し，本人が主体的に取り組めるよう情報整理と理解の促進も支援の一部として位置づける必要がある[15-18]．とくに AYA 期は就学・就労等の生活環境の変化に加え，小児から成人診療への移行，診療科や医療機関の変更に伴う引き継ぎが重なり，受診継続が揺らぎやすい[19]．したがって，相談窓口の明確化，情報の引き継ぎ，必要時の心理社会的支援を含む連携体制を整備する．

7. 家族内のコミュニケーション

LFS の影響は当事者だけでなくパートナーにも及び，パートナーが家族内のがん発症リスクに対して苦痛や不安を抱くことが報告されている[20]．パートナーは，当事者の治療やサーベイランスに伴う生活調整や看病を担うほか，子どもがいる場合には子どもへの説明や養育にも関与することになり，実務面・心理面の負担は少なくない．カップルによっては絆が深まると捉えることもあるが，話し合いが難しくなったりカップル間の関係性に影響が及んだりする場合もある[20]．したがって，医療者は，当事者とパートナーの双方を支援の対象として，家族内で共有すべき情報の整理を支援し，必要に応じてパンフレットや動画等のツールも活用しながら，当事者とパートナー，親子，きょうだいなど，家族関係に応じた情報共有を支える工夫を行うことが望ましい[20]．

家族内コミュニケーションのあり方は時間や周辺状況とともに変化する．また死別，再発，遺伝学的検査，サーベイランス，挙児計画といった話題を誰とどの程度共有するかは，話題の性質，家族関係，年齢段階によって異な

る[21]．とくにAYA期は親からの自立，社会での役割の確立，家族形成などのライフイベントがあり，家族との距離を取る場合がある．移行期医療の時期と重なりやすいため，本人が必要な情報と支援に主体的にアクセスできるよう，相談窓口の明確化を図るなど体制を整備することが重要である[21]．

文　献

1) Werner-Lin A, Young JL, Wilsnack C, et al.: Waiting and “weighted down”: the challenge of anticipatory loss for individuals and families with Li-Fraumeni syndrome. Fam Cancer 2020; 19: 259–268.
2) Mai PL, Malkin D, Garber JE, et al.: Li-Fraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. Cancer Genet 2012; 205: 479–487.
3) Alderfer MA, Lindell RB, Viadro CI, et al.: Should Genetic Testing be Offered for Children? The Perspectives of Adolescents and Emerging Adults in Families with Li-Fraumeni Syndrome. J Genet Couns 2017; 26: 1106–1115.
4) Warby M, Wakefield CE, Vetsch J, et al.: Families’ and health care professionals’ attitudes towards Li-Fraumeni syndrome testing in children: A systematic review. Clin Genet 2019; 95: 140–150.
5) Lammens CR, Bleiker EM, Aaronson NK, et al.: Regular surveillance for Li-Fraumeni syndrome: advice, adherence and perceived benefits. Fam Cancer 2010; 9: 647–654.
6) Barnett M, Breen KE, Kennedy JA, et al.: Psychosocial interventions and needs among individuals and families with Li-Fraumeni syndrome: A scoping review. Clin Genet 2022; 101: 161–182.
7) Alderfer MA, Zelley K, Lindell RB, et al.: Parent Decision-Making Around the Genetic Testing of Children for Germline *TP53* Mutations. Cancer 2015; 121: 286–293.
8) Druker H, Zelley K, McGee RB, et al.: Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient. Clin Cancer Res 2017; 23: e91–e97.
9) Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, et al.: Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. Eur J Hum Genet 2020; 28: 1379–1386.
10) American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics, Committee on Genetics, et al.: Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. Pediatrics 2013; 131: 620–622.
11) Ross LF, Saal HM, David KL, et al.: Technical report: ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. Genet Med 2013; 15: 234–245.
12) Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, et al.: Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG recommendations. Eur J Hum Genet 2009; 17: 711–719.
13) Cornel M, Evers-Kiebooms G, Ayme S, et al.: Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet 2009; 17: 720–721.
14) 日本医学会：医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（2022年3月改定）．日本医学会，2022.
15) McBride KA, Ballinger ML, Schlub TE, et al.: Psychosocial morbidity in *TP53* mutation carriers: is whole-body cancer screening beneficial? Fam Cancer 2017; 16: 423–432.
16) 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: 1064–1070.
17) Achatz MI, Villani A, Bertuch AA, et al.: Update on Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li–Fraumeni Syndrome. Clin Cancer Res 2025; 31: 1831–1840.
18) Bancroft EK, Saya S, Brown E, et al.: Psychosocial effects of whole-body MRI screening in adult high-risk pathogenic *TP53* mutation carriers: a case-controlled study (SIGNIFY). J Med Genet 2020; 57: 226–236.
19) Zelley K, Schienda J, Gallinger B, et al.: Update on Genetic Counselor Practice and Recommendations for Pediatric Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance. Clin Cancer Res 2024; 30: 3983–3989.
20) Lammens CRM, Bleiker EMA, Verhoef S, et al.: Distress in partners of individuals diagnosed with or at high risk of developing tumors due to rare hereditary cancer syndromes. Psychooncology 2011; 20: 631–638.
21) Rising CJ, Wilsnack C, Boyd P, et al.: Family communication challenges of adolescents and young adults with Li-Fraumeni syndrome: Implications for psychosocial care. Patient Educ Couns 2022; 105: 3259–3266.

【BQ3：リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングのタイミングは？】

ステートメント

LFSにおける遺伝カウンセリングは，患者・家族のニーズに応じていずれの時点でも実施しうるが，とくに，LFSが疑われる，または除外診断が必要となった時点，遺伝学的検査の同意取得時，結果開示時，結果に基づく治療方針・サーベイランス計画の検討時，血縁者への対応を検討する時，および発達段階・ライフステージの節目に行うことが重要である．

治療方針の決定を急ぐ際など，時間的な制約がある場合には，遺伝医療専門職による面談が未実施であっても，主治医が適切な情報提供を行い，患者本人から同意を得た上で，遺伝学的検査を遅らせることなく実施する．未成年者では保護者の同意に加え，年齢・発達段階に応じて，可能な限り本人の理解を促し，アセントを得るよう努める．その場合は，検査後に遺伝医療専門職と連携し，結果に基づく医学的管理，血縁者への対応を含めた心理社会的支援につなげる．

＜解説＞

■本BQの背景

LFSは*TP53*生殖細胞系列病的バリアントを原因とする常染色体顕性遺伝の遺伝性腫瘍症候群であり[1, 2]，新生児期から成人期に至るまで多様ながんの発症リスクが高い[1, 2]．*TP53*遺伝学的検査の結果は，放射線治療の回避や画像モダリティ選択を含む治療方針，およびサーベイランス計画に直結する[1, 3]．ただし，サーベイランスには心理的利益が報告される一方，過剰な心配などの心理的負担や経済的負担も生じ得るため[1, 4, 5]，患者・家族の状況に応じた継続的で柔軟な支援体制が重要となる[1, 3, 4]．

遺伝カウンセリングで扱う具体的な内容（情報提供項目，心理社会的支援の論点，血縁者対応の支援の要点など）はBQ2を参照のこと．

1. 遺伝カウンセリングを行うべき主要なタイミング

遺伝カウンセリングはニーズに応じていつでも実施しうるが，医学的管理の方針変更やそれに伴う意思決定に関わる局面では，適切な時期に情報提供や意思決定支援がなされることが望ましい．

1-1）LFSが疑われた時点～遺伝学的検査の実施まで

LFSが疑われる，または除外診断が必要となった時点では，遺伝学的検査が治療方針・管理方針に影響しうるため，適切な情報提供と同意のもとで速やかな検査実施が求められる[1, 3, 4]．AACRの小児遺伝性腫瘍診療における推奨（2024）では，小児がん診断後１～２カ月以内の遺伝学的検査が理想とされ，遺伝医療専門職との事前面談が未実施であっても検査を進め得るとされている[4]．

治療方針の決定を急ぐ際など，時間的な制約がある場合は，主治医が情報提供と同意取得を行い，遺伝学的検査を実施してよい[3, 4]．ただしその場合でも，結果開示時（またはその前後）に遺伝医療専門職等に紹介し，結果の理解確認とその後の管理方針の整理につなげる[1, 3, 4]．

1-2）結果開示時および結果に基づく方針決定や方針見直しを検討する時

遺伝学的検査結果は，治療方針，サーベイランス計画，血縁者の健康管理の意思決定に直結しうるため，結果に基づいて遺伝カウンセリングを行うことは重要である[1, 3]．結果開示に際しては，バリアントの病的意義の解釈や検査の限界を踏まえ，結果に基づく医学的管理の意義を十分に理解した上で方針を選択できるようにする必要がある．併せて，血縁者への情報共有および血縁者診断について意思決定を支援する必要があるため，遅滞なく遺伝カウンセリングを行うことが望ましい．

陰性またはVUSの結果であっても，既往歴・家族歴等を踏まえて医学的管理を検討する必要があり，検査後の遺伝カウンセリングは推奨される[1, 3, 4]．VUSについては，その病的意義が更新された場合には医学的管理が変わりうるため，再説明の場を設け，方針をあらためて確認する[1, 3, 4]．

また，ガイドライン改訂や新たな知見の公表，再発・新規腫瘍の出現，家族歴の変化等に応じて管理方針の見直しが必要になることがある[1, 3, 4]．このような方針を再検討する局面では，遺伝カウンセリングを行い，方針変更について情報提供する[1, 3, 4]．

1-3）発達段階・ライフステージの節目

LFSは腫瘍スペクトラムと発症年齢が多様であり，生涯を通じて疾患への理解や考え方が変化し得る[1, 2, 3]．進学・就職・結婚・妊娠出産などのライフイベントは，リスク認識やサーベイランスの受け止め方に影響する可能性があるため，節目での情報提供と意思決定支援の機会設定を検討する[5, 6]．

小児期に遺伝学的検査を行った場合，その後の成長に応じて段階的な説明が重要である．遺伝学的検査結果が陰性であった場合も含め，本人に伝える時期や方法をあらかじめ保護者と相談し，その時期が近づいた段階で，本人の状況に応じて結果を再説明できるよう支援する[7-10]．

また，若年者を対象とした研究では，結果説明時よりもサーベイランス計画の詳細を知った後にLFSの深刻さを実感する可能性が示されており，単回ではなく継続的な情報提供が重要となる[6]．

2. LFSの遺伝カウンセリングのタイミングを確保するための診療体制

LFSでは，関与する診療科･医療機関が多岐に及ぶため，シームレスな診療体制が必要である[1, 3, 4]．遺伝カウンセリングは遺伝医療専門職の面談に限定されるものではなく，日常診療で関わる医療者が遺伝情報を適切に扱い，必要時に専門職と適切に連携する体制が現実的である[3, 4]．海外では多職種がん診療の中で遺伝情報を扱う柔軟な体制が整備されている[4]．

本邦の遺伝医療は，施設や地域により遺伝医療専門職の配置や診療体制に差があり，均てん化されているとは言い難い[1]．そのためLFS診療では，治療方針検討と並行して主治医が，遺伝学的検査の実施にとどまらず，LFSに関する適切な情報提供など，その時点で可能な対応を行い，タイムリーな意思決定を支えることが重要である．

一方で，遺伝学的検査の結果解釈や管理方針の選択，血縁者への情報共有や生殖に関する意思決定支援など複雑な心理社会的課題への対応を要する場合には，円滑に臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラー等を含む遺伝医療専門職と連携することが求められる[1, 3, 4]．また，LFSでは新生児期から成人期にわたり長期フォローを要するため，小児科から成人科への診療移行を見据え，診療科や施設を越えて検査結果や管理方針，意思決定の経過が途切れなく共有されることが肝要である[1, 3]．

この「主治医が担う一般診療の中での遺伝医療」と「専門職との連携」を両立させ，かつ継続的な診療を提供するためには，地域の遺伝診療部門，遠隔診療，患者会，信頼できるウェブ情報等の外部資源も活用しつつ，診療科間・施設間で情報を共有する仕組みを整備することが不可欠で

ある[1, 3, 4]．

文　献

1）Kumamoto T, Yamazaki F, Nakano Y, et al.: Medical guidelines for Li–Fraumeni syndrome 2019, version 1.1. Int J Clin Oncol 2021; 26: 2161–2178.
2）Mai PL, Best AF, Peters JA, et al.: Risks of first and subsequent cancers among *TP53* mutation-carriers in the NCI LFS cohort. Cancer 2016; 122: 3673–3681.
3）National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic and Prostate. Version 2.2026. 2026.
4）Zelley K, Schienda J, Gallinger B, et al.: Update on Genetic Counselor Practice and Recommendations for Pediatric Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance. Clin Cancer Res 2024; 30: 3983–3989.
5）Lammens CR, Bleiker EM, Verhoef S, et al.: Regular surveillance for Li-Fraumeni syndrome: advice, adherence and perceived benefits. Fam Cancer 2010; 9: 647–654.
6）Alderfer MA, Lindell RB, Viadro CI, et al.: Should Genetic Testing be Offered for Children? The Perspectives of Adolescents and Emerging Adults in Families with Li-Fraumeni Syndrome. J Genet Couns 2017; 26: 1106–1115.
7）American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics, Committee on Genetics, et al.: Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. Pediatrics 2013; 131: 620–622.
8）Ross LF, Saal HM, David KL, et al.: Technical report: ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. Genet Med 2013; 15: 234–245.
9）Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, et al.: Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG recommendations. Eur J Hum Genet 2009; 17: 711–719.
10）Cornel M, Evers-Kiebooms G, Ayme S, et al.: Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet 2009; 17: 720–721.

Ⅳ．CQ（Clinical Question）

【CQ1-1：*TP53* 病的バリアント保持者に対し，全身 MRI を用いたサーベイランスは推奨されるか？】

【CQ1-2：*TP53* 病的バリアント保持者に対し，消化管腫瘍サーベイランスは推奨されるか？】

【CQ1-3：*TP53* 病的バリアント保持者に対し，肺癌サーベイランスは推奨されるか？】

【CQ2-1：*TP53* 病的バリアントを保持する女性乳癌患者に対し，乳房全切除術は推奨されるか？】

【CQ2-2：*TP53* 病的バリアントを保持する悪性骨・軟部腫瘍患者に対し，散発性と同様の治療は推奨されるか？】

【CQ2-3：*TP53* 病的バリアントを保持する脳腫瘍患者に対し，散発性の脳腫瘍と同様の治療は推奨されるか？】

【CQ1-1：*TP53* 病的バリアント保持者に対し，全身 MRI を用いたサーベイランスは推奨されるか？】

推　奨

TP53 病的バリアント保持者に対する全身 MRI を用いた腫瘍サーベイランスに関するエビデンスは限定的で不均一性が大きいが，*TP53* 病的バリアント保持者は，1 年に 1 回の全身 MRI によるサーベイランスを弱く推奨する．

推奨の強さ：弱い推奨（条件付き推奨），エビデンスレベル：C（弱い），合意率 100%

＜解説＞

■推奨の根拠

TP53 病的バリアント保持者における全身 MRI を用いた腫瘍サーベイランスに関して文献検索を行った．特定のバリアントを対象とした研究や，対象が小児のみである研究も含まれ，選択バイアスの影響もあるものの，すべて前向き観察研究として実施されたコホート研究 9 報を抽出した．全体としてサーベイランス（初回全身検索のみの研究を含む）を受けた 472 例のうち 43 例（9.1%）で何らかのがんが検出された．サーベイランスによって発見されたがんの多くは無症状であり，かつ外科的切除のみで治療終了となった非進行がんであった[1, 2]．

また，早期がんか否かが明記されていた症例に限定すると，15 例中 14 例で早期がんとして発見されており，全身 MRI によるサーベイランスによりがんの早期発見につながることが示唆された．なお，全身 MRI の定義については今回検討した論文には詳細な記述はないが，一般的に定義されている頭部から下肢（足趾）までの撮像範囲の MRI と考えるのが妥当である[3]．サーベイランス開始時期についても今回検討した論文には詳細な記述はないが，米国癌学会の総説論文では出生時（あるいは診断時）からと報告されており参考にできる[4]．

1．望ましい効果と望ましくない効果のバランス

サーベイランスを受けないことを選択した群（非実施群）のデータを報告した研究は 2 報のみであり，それらの報告によると，サーベイランスを受けなかった 65 例中 42 例が観察期間中にがんを発症し，その大部分が進行がんであった[1, 5]．

一方，サーベイランスによる偽陽性は 6 報で報告があり，サーベイランスを受けた 371 例中 9 例（2.4%）において結果的に不要な生検が行われていた[1, 2, 6-9]．サーベイランスによる他の有害事象はほとんど認めなかった[8]．

費用対効果については，これを検討した 2 報があり，いずれもサーベイランスは費用対効果に優れると報告されていた[13, 14]．

2. 個人の価値観

患者の意向そのものを検討した報告はなかったが，満

足度に関しては3報で報告されていた[10-12]．いずれもアンケート調査など記述的な報告が中心であり，定量的な根拠は乏しいものの，全身MRIによるサーベイランスに対する満足度は高く，心理的負担感は少ないとの結果であった．ただし，価値観の多様性や施設毎の支援体制の違いは，全身MRIによるサーベイランスを受けるかどうかの判断に影響しうる．したがって，臨床現場においては，各患者の価値観や心理的負担等を考慮した個別の意思決定支援が重要である．

3. 費用・資源および体制の課題

費用および医療資源には限りがあり，保険診療上の制約に加え，MRI検査枠の不足や待機期間の長期化も課題である．また施設ごとにMRIの性能が異なるため，撮像時間やシーケンスを含め，現時点では撮像プロトコールを統一するのは難しい状況であり，今後，標準化を含めた検討を行う必要がある．したがって，各施設においては，MRIの撮像条件や対応・読影体制を適切に整備し，状況に応じた適切な対応を行う必要がある．

4. エビデンスの限界と今後の課題

全生存期間，サーベイランス継続率についても検討を行ったが，いずれも報告が少数であり，評価できないと判断した．今回検討した文献は，現時点ではいずれも全身MRIによるサーベイランスを支持する結果であったが，採用した文献はすべてコホート研究（前向きおよび後向き研究）であり，対象や介入の不均一性が大きかった．

以上より，*TP53*病的バリアント保持者を対象とした全身MRIによるサーベイランスに関するエビデンスレベルは「低い」から「非常に低い」と評価され，エビデンス総体の確実性は低い．

今後は，前向きコホート研究を用いた全身MRIによるサーベイランスによるがん検出率上昇からの全生存期間への寄与に関する検討が求められる．

文　献

1) 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: 1295–1305.
2) 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; 3: 1640–1645.
3) Greer M-LC, Voss SD, States LJ: Pediatric cancer predisposition imaging: Focus on whole-body MRI. Clin Cancer Res 2017; 23: e6–e13.
4) Greer M-LC, States LJ, Malkin D, et al.: Update on whole-body MRI surveillance for pediatric cancer predisposition syndromes. Clin Cancer Res 2024; 30: 5021–5033.
5) 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: 559–567.
6) Omran M, Tham E, Brandberg Y, et al.: Whole-Body MRI Surveillance-Baseline Findings in the Swedish Multicentre Hereditary *TP53*-Related Cancer Syndrome Study (SWEP53). Cancers (Basel) 2022; 14: 380.
7) 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: e26822.
8) Ruijs MWG, Loo CE, van Buchem CAJM, et al.: Surveillance of Dutch Patients With Li-Fraumeni Syndrome: The LiFe-Guard Study. JAMA Oncol 2017; 3: 1733–1734.
9) Paixão D, Guimarães MD, de Andrade KC, et al.: Whole-body magnetic resonance imaging of Li-Fraumeni syndrome patients: observations from a two rounds screening of Brazilian patients. Cancer Imaging 2018; 18: 27.
10) Omran M, Johansson H, Lundgren C, et al.: Whole-body MRI surveillance in *TP53* carriers is perceived as beneficial with no increase in cancer worry regardless of previous cancer: Data from the Swedish *TP53* Study. Cancer 2023; 129: 946–955.
11) Bancroft EK, Saya S, Brown E, et al.: Psychosocial effects of whole-body MRI screening in adult high-risk pathogenic *TP53* mutation carriers: a case-controlled study (SIGNIFY). J Med Genet 2020; 57: 226–236.
12) Lammens CR, Bleiker EM, Aaronson NK, et al.: Regular surveillance for Li-Fraumeni syndrome: advice, adherence and perceived benefits. Fam Cancer 2010; 9: 647–654.
13) Frankenthal IA, Alves MC, Tak C, et al.: Cancer surveillance for patients with Li-Fraumeni syndrome in Brazil: A cost-effectiveness analysis. Lancet Reg Health Am 2022; 12: 100265.
14) Tak CR, Biltaji E, Kohlmann W, et al.: Cost-effectiveness of early cancer surveillance for patients with Li-Fraumeni syndrome. Pediatr Blood Cancer 2019; 66: e27629.

【CQ1-2：*TP53*病的バリアント保持者に対し，消化管腫瘍サーベイランスは推奨されるか？】

推　奨

*TP53*病的バリアント保持者に対する消化管内視鏡を用いた消化管腫瘍サーベイランスに関するエビデンスは限定的であるが，消化管腫瘍の発生率や発症年齢に基づいて，*TP53*病的バリアント保持者は，上部消化管内視鏡検査および大腸内視鏡検査によるサーベイランスを20～25歳時から，2～5年ごとに実施することを提案する．

推奨の強さ：弱い推奨（条件付き推奨），エビデンスレベル：D（非常に弱い），合意率100%

＜解説＞

■推奨の根拠（エビデンスの要約）

322 名の *TP53* 病的バリアント保持者における消化管腫瘍の発生について検討したフランスからの報告によれば，発生率は大腸癌 3%，胃癌 2% で，平均発症年齢はそれぞれ 40 歳，41 歳であった[1]．また，単施設ではあるものの 62 家系 429 名の *TP53* 病的バリアント保持者を後方視的解析したところ，胃癌の発症率は 4.9% で，発症年齢の中央値は 36 歳であったと報告されている[2]．一方，*TP53* 病的バリアント保持者では消化管腫瘍の発症リスクは極めて低いとする報告もあり[3]，一貫した見解は得られていない．ただし，これまでに *TP53* 病的バリアント保持者において，若年発症の消化管腫瘍も報告されており，15 ～ 20 歳で大腸癌を発症した症例も報告されているが[4]，発症リスクの一貫した上昇は確認されていない．

なお，1 編の前向き観察研究において，消化管腫瘍サーベイランスを含めた全身的ながんサーベイランスによる生存率改善の可能性が示されているが[5]，消化管腫瘍は認められておらず，消化管腫瘍サーベイランスによる早期発見の有効性を直接示すものではない．また，症例数が限られており確実性は依然として低い．さらに消化管腫瘍発症の家族歴がある *TP53* 病的バリアント保持者で，消化管腫瘍の発生リスクが高くなるとする報告はない．

以上，*TP53* 病的バリアント保持者における消化管腫瘍サーベイランスの有用性を直接示すエビデンス，患者の意向や満足度，QOL，消化管腫瘍サーベイランスに伴う有害事象や費用対効果について検討した報告はないが，*TP53* 病的バリアント保持者の消化管腫瘍の発生率や発症年齢に基づいて，上部消化管内視鏡検査，大腸内視鏡検査によるサーベイランスは，20 ～ 25 歳時から，2 ～ 5 年ごとに実施することが提案されている[6]．

1. 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

上記に対しては，該当するデータ / エビデンスは限られている．

2. 個人の価値観

上記に対しては，該当するデータ / エビデンスは限られている．

3. 費用・資源および体制の課題

上記に対しては，該当するデータ / エビデンスは限られている．

4. エビデンスの限界と今後の課題

TP53 病的バリアント保持者における消化管腫瘍サーベイランス方法は，内視鏡検査を対象として文献検索を行ったが，すべての報告で盲検化が行われていないため，実施バイアスの影響が認められた．また，得られたエビデンスの大部分は観察研究であったことから交絡や選択バイアスの関与も危惧される．加えて，実施バイアス・検出バイアス・追跡バイアスの影響が避けられない．さらに，多くの総説は系統的検索や選択基準を十分に明示しておらず，その推奨の根拠は専門家コンセンサスに依存していた．したがって，*TP53* 病的バリアント保持者における消化管腫瘍サーベイランスの有効性を直接裏付ける高質なエビデンスは存在せず，エビデンス総体の確実性は低いと評価される．国際的にも推奨される消化管腫瘍サーベイランス開始年齢や実施間隔は統一されていない．

以上のような背景があるものの，6 編の報告を抽出した．抽出された 6 編の報告のうち，介入を伴う前向きコホート研究が 1 編，後向きコホート研究が 5 編あった．ただし，前向き研究の介入内容は，いずれも全身的なサーベイランスの介入であり，消化管腫瘍サーベイランスに限定したものではない．今後は，前向きコホート研究による消化管腫瘍の発症リスクや消化管腫瘍サーベイランス効果の定量的評価に加え，患者の意向や満足度，QOL，有害事象，費用対効果に関する検討が求められる．

文　献

1) Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al.: Revisiting Li-Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. J Clin Oncol 2015; 33: 2345–2352.
2) Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, et al.: Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. Genet Med 2011; 13: 651–657.
3) Birch JM, Alston RD, McNally RJ, et al.: Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline *TP53* mutations. Oncogene 2001; 20: 4621–4628.
4) MacFarland SP, Zelley K, Long JM, et al.: Earlier colorectal cancer screening may be necessary in patients with Li-Fraumeni syndrome. Gastroenterology 2019; 156: 273–274.
5) 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: 559–567.
6) Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, et al.: Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Clin Cancer Res 2017; 23: e38–e45.

【CQ1-3：*TP53* 病的バリアント保持者に対し，肺癌サーベイランスは推奨されるか？】

推　奨

TP53 病的バリアント保持者に対して，20 ～ 25 歳から年 1 回の全身 MRI による肺癌サーベイランスを実施することを，弱く推奨する．

推奨の強さ：弱い推奨（条件付き推奨），エビデンスレベル：C（弱い），合意率 100%

＜解説＞

■推奨の根拠（エビデンスの要約）

TP53 病的バリアント保持者における肺癌サーベイランス方法について文献検索を行い，トランスレーショナル研

究，症例報告，後向き解析研究や介入のないコホート研究を除外し，7文献を抽出した．

*TP53*病的バリアント保持者の肺癌リスクについては複数の報告がある．フランスからの報告によれば，322名の*TP53*病的バリアント保持者における腫瘍の発生について検討した研究で肺癌発生率は6%とされ，平均発症年齢は42歳（14 ～ 58）であった[1]．一方，米国国立がん研究所（National Cancer Institute；NCI）の*TP53*病的バリアント保持者の縦断研究コホートにおいては，肺癌の罹患リスクは一般集団の14.7倍と高く，とくに女性でそのリスクが顕著であり（標準化罹患比：26.53，男性 3.86），累積罹患率は40歳までで1.3%，60歳までで13.2%と報告されている[2]．

前向き観察研究では，胸郭内病変のスクリーニングにより*TP53*病的バリアント保持者の0.43 ～ 3.3%に肺癌が検出されており[3-7]，これらスクリーニング検査を定期的に実施することは有用である可能性がある．無作為化比較試験は1件の限定的なデータの報告にとどまり，今後の結果報告が待たれる[8]．18F-FDG-PET/CTにより肺癌を検出した報告はあるものの[9]，定期サーベイランスとしての有効性，安全性，費用面から有用性を支持するエビデンスは不足している．現在，本邦で広く実施されている胸部単純X線による定期検診との有効性，安全性，費用面における比較はなく今後の検討課題である．

以上より，*TP53*病的バリアント保持者に対する肺癌サーベイランスの有効性を直接裏付ける質の高いエビデンスは存在しないが，全身MRIによるサーベイランスは被ばくがなく反復可能であり，胸部悪性腫瘍を含む早期検出の可能性が示唆される．したがって，20歳もしくは25歳からの年1回の全身MRIを行うことが提案される．

なお，英国で行われた全身MRIによる肺癌ステージングの正確性を評価するStreamline L試験では，所属リンパ節（N分類）における感度は標準的な診断方法よりやや劣るものの，原発腫瘍（T分類）に関しては，全身MRIを用いた病期診断は標準的な方法と同等の精度を有することが報告された[10]．これはあくまで診断確定例における評価であるが，全身MRIが肺野病変の描出において一定の能力を有することを示唆している．

LFSにおいては被ばく回避の観点から全身MRIが推奨されるため，肺癌サーベイランスもその一環として行われることが現実的であるが，微小な早期癌の検出においてはCT等と比較して感度が劣る可能性がある点には留意が必要である．

1. 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

全身MRIによる胸郭内病変のスクリーニングでは，肺癌を早期に検出できる可能性があり，被ばくを避けられる点も利点である．このため，定期的に実施することには一定の有用性があると考えられる．

2. 個人の価値観

肺癌サーベイランスに関して，該当するデータは現時点では存在しない．

3. 費用・資源および体制の課題

肺癌サーベイランスに関して，該当するデータは現時点では明らかではないが，費用・資源および体制の点からは，全身MRIの一環として行うことが望ましいと考えられる．

4. エビデンスの限界と今後の課題

いずれの文献においても盲検化はされておらず，実施バイアスの影響が避けられないこと，エビデンスの大部分が観察研究に依拠していることから，交絡や選択バイアス，さらに検出バイアス，追跡バイアスの関与が懸念された．また，得られた前向き研究の介入内容は全身MRIを核とする包括的サーベイランスであり，肺癌の検出のみを目的とした介入ではない点にも留意を要する．

患者の意向や満足度，心理的影響，費用対効果を肺領域に特化して検討した報告はなく，今後は，日本人集団を対象とした前向き多施設研究により，肺癌検出率や転帰，偽陽性・追加検査率，患者の意向・満足度，費用対効果を含む定量的評価を行い，至適な開始年齢・頻度・撮像プロトコール（全身MRIと他モダリティの役割分担を含む）を検証することが必要である．

文　献

1) Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al.: Revisiting Li-Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. J Clin Oncol 2015; 33: 2345–2352.
2) Hatton JN, Kucera J, Seastedt KP, et al.: Characterizing Lung Cancer in Li-Fraumeni Syndrome. JAMA Oncol 2024; 10: 1284–1287.
3) 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: 1634–1639.
4) Dacoregio MI, Abrahão Reis PC, Gonçalves Celso DS, et al.: Baseline surveillance in Li Fraumeni syndrome using whole-body MRI: a systematic review and updated meta-analysis. Eur Radiol 2025; 35: 643–651.
5) 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: 559–567.
6) 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: 1295–1305.
7) 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; 3: 1640–1645.
8) Caron O, Frebourg T, Benusiglio PR, et al.: Lung Adenocarcinoma as Part of the Li-Fraumeni Syndrome

Spectrum: Preliminary Data of the LIFSCREEN Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017; 3: 1736–1737.
9) Nogueira STS, Lima ENP, Nobrega AF, et al.: 18F-FDG PET-CT for Surveillance of Brazilian Patients with Li-Fraumeni Syndrome. Front Oncol 2015; 5: 38.
10) Taylor SA, Mallett S, Ball S, et al.: Diagnostic accuracy of whole-body MRI versus standard imaging pathways for metastatic disease in newly diagnosed non-small-cell lung cancer: the prospective Streamline L trial. Lancet Respir Med 2019; 7: 523–532.

【CQ2-1：*TP53*病的バリアントを保持する女性乳癌患者に対し，乳房全切除術は推奨されるか？】

推　奨

*TP53*病的バリアントを保持する女性乳癌患者では，放射線誘発性二次悪性腫瘍および温存乳房内における新規原発乳癌（または局所再発）のリスクを考慮し，放射線療法を前提とする乳房温存手術は原則として回避し，乳房全切除術を選択することを推奨する．

推奨の強さ：強い推奨，エビデンスレベル：C（弱い），合意率 100%

背景／目的

LFSにおける乳癌では，放射線照射後の照射野内二次悪性腫瘍リスクの上昇が報告されている[1, 2]．LFS関連乳癌を対象とした報告では，放射線治療後の照射野内肉腫の5年累積発症率は4.8%とされ，一般の乳癌集団で報告される照射後肉腫リスク（10年0.1 ～ 0.2%）より高い[2]．また，頻回の放射線被ばくを伴う検査も避けるべきとされている（FQ2参照）．加えて，温存乳房内再発や対側乳癌のリスクも高く，複数の後方視的研究で乳房温存術後の再発までの期間が乳房全切除術より短いことが示されている[1-3]．本CQでは，日本における*TP53*病的バリアント保持女性乳癌患者を対象として，乳房全切除術の実施が第二原発乳癌リスクの低減に寄与するかを検討する．

本CQのエビデンスレベルはC（弱い）であるが，乳房温存手術では通常，術後放射線療法を前提とすること，*TP53*病的バリアント保持者では放射線誘発性二次悪性腫瘍が生命予後に関わる重大なアウトカムであること，乳房全切除術により術後放射線療法を回避し得ることを重視し，強い推奨とした．放射線誘発性二次悪性腫瘍リスクの生物学的背景および放射線被ばく回避の考え方については総論およびFQ2に記載した．

本CQは，遺伝性乳癌を扱う専門施設での診療を想定する．意思決定にあたっては，患者のQOL，臨床的合理性，社会的支援体制を含む多面的な観点から評価する．国内の保険診療で提供される標準的な外科手術，再建術，心理社会的支援を前提とする．なお，現在の日本では，*TP53*病的バリアント保持者に対する対側乳房および温存乳房のサーベイランスとしての乳房造影MRI，ならびに対側リスク低減乳房切除術（contralateral risk-reducing mastectomy；CRRM）や両側リスク低減乳房切除術（bilateral risk-reducing mastectomy；BRRM）はいずれも保険適用ではない点に留意が必要である．

＜解説＞

■推奨の根拠（エビデンスの要約）

*TP53*病的バリアントを保持する女性乳癌患者に対して乳房全切除術を推奨する根拠となる前向き比較試験は存在せず，現時点のエビデンスは症例集積および後方視的解析に依存している．乳房全切除術は，放射線療法を前提とする乳房温存手術と比較し，望ましい効果（第二原発乳癌，局所断端再発，放射線誘発がんの低減）が望ましくない効果（乳房喪失による心理的影響・身体的侵襲・QOL低下）を上回る可能性が高いと考えられる．ただし，若年発症であること，整容性や妊孕性に関する考慮，腫瘍生物学的特徴などを踏まえ，症例ごとの価値観や希望を踏まえた治療選択も考慮する必要がある．対側リスク低減手術の有用性についても，今後の検証が望まれる．

1. 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

乳房全切除術の望ましい効果（第二原発乳癌，放射線誘発腫瘍のリスク低減）と，望ましくない効果（乳房喪失による心理的影響，身体的侵襲，QOL低下）とのバランスは明らかではない．後方視的研究では乳房全切除術による再発と新たな腫瘍発生の抑制効果が示唆されるが，症例数が少なく，選択バイアスや観察期間の違いによる不確実性が大きい．

2. 個人の価値観

患者の意向や満足度に関する報告は確認されなかった．価値観の多様性や施設間での支援体制の差も，臨床判断に影響しうる．臨床現場では，患者の価値観，心理的負担，再建の希望を考慮した個別の意思決定が必要である．

3. 費用・資源および体制の課題

費用対効果に関する報告は確認されなかった．LFS乳癌に対して乳房温存手術を行った場合は，通常の乳癌術後の経過観察に加え，長期的な第二原発乳癌や放射線誘発腫瘍の発生を継続的に監視することが重要である．対側乳房ならびに乳房温存術後であれば同側残存乳房に対する乳房MRIサーベイランスが必要であるが，現在は保険適用がなく，実施には経済面，施設面での課題がある．

4. エビデンスの限界と今後の課題

症例数が限られた後方視的観察研究や症例報告に基づいており，前向きコホート研究やランダム化比較試験はない．各研究では症例集積方法や追跡期間，放射線治療や再建術の有無などが異なり，選択バイアスや交絡の影響を十分に除外できない．また，LFSは希少疾患であるため，症例規模が小さく信頼区間も広い．アウトカム（第二原発乳癌，放射線誘発腫瘍，QOLなど）の定義や評価法にもばらつ

きがあり，一貫した効果推定を得るには至っていない．

LFS乳癌における外科的治療の最適化には，症例数の少なさを克服するための多施設共同研究や国際共同レジストリの構築が必要である．乳房全切除術と乳房温存手術について，二次悪性腫瘍を含む長期予後やQOLを比較する研究が求められる．また，年齢，バリアント型，照射歴，再建の有無などを考慮した層別解析により，個別化治療の根拠を明確にする必要がある．さらに，心理的支援や意思決定支援の効果を含めた患者中心のアウトカム評価を進めることも課題である．

また，*TP53*病的バリアント保持者に対するCRRMやBRRMは現在日本国内では保険適用ではないが，今後はそれらに関するエビデンスに基づき，患者の希望に応じた選択が可能となるような体制整備を検討する必要がある．

文　献

1) Heymann S, Delaloge S, Rahal A, et al.: Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. Radiat Oncol 2010; 5: 104.
2) Sandoval RL, Bottosso M, Tianyu L, et al.: *TP53*-associated early breast cancer: new observations from a large cohort. J Natl Cancer Inst 2024; 116: 1246–1254.
3) Rippinger N, Fischer C, Sinn HP, et al.: Breast cancer characteristics and surgery among women with Li-Fraumeni syndrome in Germany-A retrospective cohort study. Cancer Med 2021; 10: 7747–7758.

【CQ2-2：*TP53*病的バリアントを保持する悪性骨・軟部腫瘍患者に対し，散発性と同様の治療は推奨されるか？】

推　奨

*TP53*病的バリアントを有する悪性骨・軟部腫瘍患者に対する標準治療（化学療法，放射線治療）の有効性に関するエビデンスは限定的であるが，治療関連の二次悪性腫瘍リスクを慎重に考慮した上で，散発性症例と同様の治療を行うことを提案する．

推奨の強さ：弱い推奨（条件付き推奨），エビデンスレベル：D（非常に弱い），合意率100%

＜解説＞

■推奨の根拠（エビデンスの要約）

LFSに発症した悪性骨・軟部腫瘍に対して，散発性の悪性骨・軟部腫瘍と同様の治療（化学療法，放射線療法）を実施することが推奨されるか否かを検討した．文献検索の結果，直接比較を可能とする前向きランダム化比較試験は存在せず，後方視的コホート研究が3編抽出された．これらは観察研究であり，選択バイアスや交絡の影響が避けられない．これらの研究はいずれもLFS患者を対象としているが，対象となった悪性骨・軟部腫瘍の組織亜型が横紋筋肉腫や骨肉腫など一部に限られている．また，施行された化学療法や放射線療法の内容も統一されていない．そのため，得られた結果を悪性骨・軟部腫瘍全体に一般化して解釈することには限界がある．なお，患者のQOLや満足度，費用対効果について検討した報告はない．

抽出された文献には，LFS患者に発生した肉腫（横紋筋肉腫，骨肉腫）において，標準的な多剤併用化学療法や放射線療法を含む集学的治療により，寛解率や全生存率は散発性症例と同等である可能性が報告されている．

Rouen University Hospital の French Li–Fraumeni databaseを用いたLFS関連骨肉腫52例に関する研究では，無作為抽出された骨肉腫と比較し，LFS関連骨肉腫は10歳未満の患者でより多く発生し（23% vs 9%），25歳未満の患者では，体軸性骨肉腫（16% vs 10%）および顎骨性骨肉腫（15% vs 3%）の発生率が高かった[1]．標準治療は有効で，組織学的奏効率62%，5年全生存率72.5%，5年無増悪生存率55%，転移発生率25%で通常の骨肉腫と同等であった[1]．一方，二次悪性腫瘍の発生率が高く，10年累積リスクは43.4%であり，5年無イベント生存率は36.5%であった[1]．

Rouen University Hospital の French Li–Fraumeni databaseとFrench Society of Pediatric Oncology（SFCE）networkを用いたLFS関連横紋筋肉腫31例に関する研究では一次治療として，手術（n=27），化学療法（n=30），放射線療法（n=14）を併用した[2]．1例を除く全例で病変の制御が得られたが，11例が再発し，18例に二次悪性腫瘍が発生した．10年無イベント生存率36%，無増悪生存率62%，全生存率76%であった．また，二次悪性腫瘍の10年累積リスクは40%であった．

LFS患者40例の小規模研究では，放射線治療野内に発生した悪性腫瘍の多くが再発であり，放射線誘発がんとの鑑別が困難である点も指摘されているが，エビデンスに乏しい[3]．

1. 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

該当するデータは存在しない

2. 個人の価値観

該当するデータは存在しない

3. 費用・資源および体制の課題

該当するデータは存在しない

4. エビデンスの限界と今後の課題

現時点では，散発性肉腫と比較してLFS関連肉腫の治療成績が明らかに劣るという明確なエビデンスは存在しないため，原発腫瘍の根治を目指した標準治療の実施は支持される．しかし，その実施に際しては二次悪性腫瘍リスクの軽減を考慮した個別化が必須である．今後は，治療法の選択が長期予後やQOLに与える影響を評価する研究が求められる．

文　献

1）Saucier E, Bougeard G, Gomez-Mascard A, et al.: Li-Fraumeni-associated osteosarcomas: The French experience. Pediatr Blood Cancer 2024; 71: e31362.
2）Pondrom M, Bougeard G, Karanian M, et al.: Rhabdomyosarcoma associated with germline *TP53* alteration in children and adolescents: The French experience. Pediatr Blood Cancer 2020; 67: e28486.
3）Hendrickson PG, Luo Y, Kohlmann W, et al.: Radiation therapy and secondary malignancy in Li-Fraumeni syndrome: A hereditary cancer registry study. Cancer Med 2020; 9: 7954–7963.

【CQ2-3：*TP53*病的バリアントを保持する脳腫瘍患者に対し，散発性の脳腫瘍と同様の治療は推奨されるか？】

推　奨

*TP53*病的バリアントを保持する脳腫瘍患者に対して，通常患者に対する標準治療を行うことを条件付きで推奨する．

推奨の強さ：弱い推奨（条件付き推奨），エビデンスレベル：D（非常に弱い），合意率：100%

背景／目的

LFSにおける脳腫瘍では，標準治療とLFSを考慮して変更した治療方針を直接比較したエビデンスは乏しい．LFSを背景に発症した脳腫瘍に対して，散発性の脳腫瘍と同様の治療が推奨されるか否かを検討する．

＜解説＞

■推奨の根拠（エビデンスの要約）

LFSを背景に発症した脳腫瘍の患者に対して，散発性の脳腫瘍と同様の治療戦略を実施することが推奨されるか否かを検討した．文献検索の結果，直接比較を可能とする前向きランダム化比較試験は存在せず，後方視的コホート研究を含む観察研究が7編抽出された．これらには，LFS患者のみを対象にした報告，あるいはLFSの診断が確定しておらず腫瘍解析の*TP53*バリアントを指標にした報告も含まれていた．LFSを背景に発症した脳腫瘍には，髄芽腫（とくにMedulloblastoma, SHH-activated and *TP53*-mutant），脈絡叢癌（choroid plexus carcinoma；CPC），神経膠腫などがあるが，とくに小児・AYA期に発症するこれらの腫瘍型においては，散発性症例に対しても標準治療が十分に定まっていないものがあるのが実情である．

Kolodziejczakらは，31施設が参加した後方視的国際多施設共同研究（参加国:ドイツ，フランス，イギリス，米国，ギリシア，オーストラリア，台湾など）として，1987年から2022年に21歳以下で髄芽腫と診断され，かつLFSが生殖細胞系列の遺伝学的検査で確定している47例の解析結果を報告している[1]．全集団においては，2年無再発生存率（progression-free survival；PFS）は35.5%，5年PFSは20.3%，2年全生存率（overall survival；OS）は52.6%，5年OSは22.6%であった．放射線治療（radiation therapy；RT）を受けた患者（術後RT：n=26，化学療法後RT：n=16）は，受けなかった患者（n=4）に比べて有意に良好な転帰を示した．RTを受けた患者の2年PFSは39.3%，2年OSは55.5%であったのに対して，RTを受けなかった患者の2年PFSは推定不能（事実上0%），2年OSは25%であった．化学療法については，化学療法なし（n=5），大量化学療法を含まないプロトコール（n=30），大量化学療法を含むプロトコール（n=11）において，全生存期間の中央値はそれぞれ8カ月，15カ月，33カ月であった．化学療法を受けた患者において，大量化学療法の有無による予後の有意差は認めなかった（大量化学療法あり，なしで，それぞれ2年PFS：42.4% vs 35.2%，2年OS：67.5% vs 53.1%）．

CPCとLFSに関連した文献は4編抽出された[2-5]．Baharらは，1990年から2013年の報告を後方視的にまとめた研究によれば，CPCかつLFSと診断された症例28例（*TP53*の生殖細胞系列バリアントが確定されていない4例を含む）のRTの有無について調べた結果を報告している[2]．初発あるいは再発時にRTを実施した症例（n=11）の2年OSは18%，RTを実施していない症例（n=17）の2年OSは58%（p=0.056）であった．

Liらは，北京の単施設において2017年から2021年に診断されたCPC12例の報告を行っている[3]．そのうち8例が生殖細胞系列の解析によりLFS症例と確定されていた．LFS症例は，LFSでない症例に比べてPFSが不良の傾向にあった（p=0.063）．またLFS症例のRTの実施に着目すると，実施例が5例，非実施例が3例であり，実施例はPFSが不良の傾向にあった（p=0.028）．

Taboriらは，CPC42例，脈絡叢乳頭腫（choroid plexus papilloma；CPP）22例を含む脈絡叢腫瘍64例の解析結果を報告している[4]．*TP53*の生殖細胞系列の解析が行われたCPC18例，CPP6例のうち，CPCの8例，CPPの0例において病的バリアントが検出された．また，*TP53*の腫瘍解析が行われたCPC36例，CPP18例において，病的バリアントが検出された例はそれぞれ18例，1例であった．予後が解析できた症例のうち，腫瘍の*TP53*解析において変異が陽性であった症例（n=9）は，検出されなかった症例（n=11）に比べて予後が不良であった（5年OS：22% vs 100%，p<0.001）．

Custodioらは，南ブラジルの単施設で経験した29例の脈絡叢腫瘍（CPC22例, CPP7例）に関して報告している[5]．ブラジルのfounder variantとして知られるR337Hについて解析したところ，CPCの63%（n=14/22）において陽性であり，CPPでは検出されなかった（n=0/7）．5年無再発生存が観察できたのは，バリアント陽性例のうち18.1%（n=2/11），陰性例の25%（n=2/8）であった．

Kiteらは，文献的検索により収集した，臨床診断または遺伝学的診断によりLFSと診断された症例に発症した高悪性度神経膠腫として12例の解析結果を報告している[6]．このうち，治療法および予後に関する情報の記載がなく，診断名がgliosarcomaであった1例を除く11例の高悪性度神経膠腫では，可及的摘出が9例に行われ（生検のみが2例），化学療法は9例に実施され，そのうち6例でテ

モゾロミドが使用されていた. 放射線治療は10例に実施されていた．7例が死亡の転帰をとっており，それらの全生存期間の中央値は17カ月であった.

Patelらは，LFSの脳腫瘍患者に対する画像サーベイランスと早期介入の有用性に関して報告している[7]. 自験例およびLFSに発症した脳腫瘍とサーベイランスに関する既報例を含んだ56病変（低悪性度24例，高悪性度22例，6例は悪性度不明または非腫瘍性変化）について解析している. 低悪性度の92%（n=22）はサーベイランスを契機に無症状で検出されており，高悪性度の85%（n=22）はサーベイランス以外（すなわち症状を契機に）診断されていた. サーベイランスで検出された腫瘍は，そうでない腫瘍に比べて予後が良かった（50カ月時点のOS：100% vs 40%, p=0.0051）．21歳未満の症例（n=26）にかぎると，低悪性度神経膠腫（n=10）の予後は30カ月時点のOSが100%であった.

以上より，LFSにおける脳腫瘍では，標準治療と代替治療を直接比較した質の高いエビデンスは乏しく，腫瘍型・年齢差などの多様性と交絡が大きい.

1. 利益と害のバランス

上記に対しては，該当するデータ/エビデンスは限られている.

2. 患者の価値観・希望

上記に対しては，該当するデータ/エビデンスは限られている.

3. 費用・資源および体制面の課題

上記に対しては，該当するデータ/エビデンスは限られている.

4. エビデンスの限界と今後の課題

LFSに発症した脳腫瘍では，二次悪性腫瘍リスクを考慮して放射線治療の回避が検討されるが，既報の後方視的研究は摘出度や化学療法の内容が統一されておらず，交絡因子を十分に調整できていないため，その有効性を判断する根拠は限定的である．LFS関連脳腫瘍は希少であり，治療条件を統一した比較研究で十分な症例数を確保することは困難である．さらに，脳腫瘍治療においてDNA障害性化学療法の回避について検討した研究はなく，他腫瘍に対する治療との関係も含め，二次悪性腫瘍の回避に有効な治療戦略を検証することは今後の課題である.

文　献

1) Kolodziejczak AS, Guerrini-Rousseau L, Planchon JM, et al.: Clinical outcome of pediatric medulloblastoma patients with Li-Fraumeni syndrome. Neuro Oncol 2023; 25: 2273–2286.
2) Bahar M, Kordes U, Tekautz T, et al.: Radiation therapy for choroid plexus carcinoma patients with Li-Fraumeni syndrome: advantageous or detrimental? Anticancer Res 2015; 35: 3013–3017.
3) Li Y, Liu H, Li T, et al.: Choroid Plexus Carcinomas With *TP53* Germline Mutations: Management and Outcome. Front Oncol 2021; 11: 751784.
4) 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.
5) 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.
6) Kite T, Yadlapalli V, Verma R, et al.: A systematic review of high-grade glioma associated with Li-Fraumeni syndrome. Neurosurg Rev 2025; 48: 290.
7) Patel N, Felton K, Bhattacharya S, et al.: Surveillance imaging and early surgical intervention for improved CNS tumor outcomes in children with Li-Fraumeni syndrome: Children's National Hospital experience and literature review. J Neurosurg Pediatr 2023; 31: 258–267.

V. FQ（Future Question）

【FQ1：*TP53*病的バリアントを保持する女性に対するサーベイランスで，マンモグラフィは推奨されるか？】

【FQ2：がん既発症の*TP53*病的バリアント保持者に対して，放射線被ばくを伴う検査は回避すべきか？】

【FQ3：*TP53*病的バリアントを有するクライエントに着床前遺伝学的検査（PGT-M）の情報提供は推奨されるか？】

【FQ1：*TP53*病的バリアントを保持する女性に対するサーベイランスで，マンモグラフィは推奨されるか？】

ステートメント

*TP53*病的バリアントを保持する女性に対しては，マンモグラフィによるサーベイランスは推奨しない.

＜解説＞

*TP53*病的バリアントを保持する女性は，若年発症乳癌を含む多臓器がんの発症リスクが極めて高く，かつ放射線感受性が高いという特性を有する．この集団の乳房サーベイランスでは，高い検出能を確保しつつ，放射線被ばくを最小限に抑えることが重要である.

がん検出率の観点から，遺伝性乳癌を含む高リスク群において，乳房MRIは初回検査および追跡検査のいずれにおいてもマンモグラフィを上回る高い感度を示すことが報告されている[1]．NCIによる前向きコホート研究では，全身MRI・脳MRI・乳房MRIを組み合わせた包括的サーベイランスにより検出された乳癌はすべて根治切除可能な早期段階で診断された. 一方，マンモグラフィは新規がんの検出に寄与しなかった[2]．さらに，LFS集団において，乳房MRIにマンモグラフィを追加する意義を示す前向きデータは乏しく，追加検査としての診断上の寄与は明らか

でない.

一方，放射線誘発二次悪性腫瘍のリスクは，本集団において重要な懸念である．*TP53*病的バリアント保持者では，低線量放射線であっても二次悪性腫瘍リスクが上昇することが複数の研究で示されており[3, 4]，乳腺サーベイランスにおける放射線曝露の回避は国際的な共通認識となっている．Spanish Society of Medical Oncology（SEOM）のガイドライン2022年版[1]をはじめとする国際ガイドラインやコンセンサスでは，放射線を用いないMRIを基本とする方針が示されている．Maiらの前向き研究においても，20 〜 40歳におけるマンモグラフィは「任意」と位置づけられ，「利益がリスクを明確に上回る証拠はない」と結論づけられている[2]．

以上より，*TP53*病的バリアントを保持する女性に対する乳房サーベイランスとして，マンモグラフィは原則として推奨されない．乳房MRIの施行が困難な場合は，実施可能施設への紹介を検討する．乳房MRIを主体とした放射線を用いないサーベイランスが現時点で有効かつ安全な標準戦略であり，複数の国際ガイドラインにより支持されているが，乳房MRIの費用対効果に関する報告はない．

*TP53*病的バリアントを保持する女性に対する乳房MRIによるサーベイランスは，現在日本国内では保険適用がないため，対象者のアクセスや実施可能施設の整備が課題である．

文　献

1）Sánchez-Heras AB, Ramon Y Cajal T, Pineda M, et al.: SEOM clinical guideline on heritable *TP53*-related cancer syndrome (2022). Clin Transl Oncol 2023; 25: 2627–2633.
2）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; 3: 1640–1645.
3）Heymann S, Delaloge S, Rahal A, et al.: Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. Radiat Oncol 2010; 5: 104.
4）Sandoval RL, Bottosso M, Tianyu L, et al.: *TP53*-associated early breast cancer: new observations from a large cohort. J Natl Cancer Inst 2024; 116: 1246–1254.

【FQ2：がん既発症の*TP53*病的バリアント保持者に対して，放射線被ばくを伴う検査は回避すべきか？】

ステートメント

がん既発症の*TP53*病的バリアント保持者における定期的ながんサーベイランスにおいては，MRI検査（とくに全身MRI）および超音波検査など放射線被ばくのない検査手法を選択すべきである．

特定の状況において診断精度が不十分であることが予測される場合には，リスクとベネフィットを検討し患者・家族とも情報共有したうえで，放射線被ばくを伴う検査を使用してもよい．

＜解説＞

がん既発症の*TP53*病的バリアント保持者に対して，放射線被ばくを伴う検査は回避すべきか？という重要臨床課題に対して，システマティックレビューを試みたが，ハンドサーチを含め該当する内容についての報告は認めなかった．

このような現状を踏まえたうえで，国内外のLFS診療ガイドラインにおける状況を以下に述べる．まず本ガイドライン初版では，「*TP53*病的バリアント保持者に対する放射線被ばく・照射により二次悪性腫瘍が増加するという疫学上の報告は限定的であるが，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」と結論づけており，放射線検査についても放射線治療と同様，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としている[1]．海外のガイドラインでも放射線治療と放射線検査は，diagnostic or therapeutic radiationとまとめて記載されており，原則としてその両方を避けることが望ましいとされている[2-4]．

一方，既に発症したがんの治療効果判定などの特定の状況において，放射線検査を除外することで診断精度が不十分な場合も生じ得るため，一部のガイドラインにおいては具体的な記述がみられる．AACRのガイドラインでは，肺癌のスクリーニング検査としての胸部CT検査は，LFSキャリアに対しては行うべきでないと述べたうえで，肺病変検出後の特定状況においてのみ，低線量および超低線量CTが許容されるとしている[2]．ガイドラインに記載はないものの，骨肉腫発症後の肺転移検索目的の胸部CT撮影については，肺転移が予後を左右する因子であり5mm以下の早期の結節はMRIでは検出が困難であることから[5]，胸部CTを撮影することが望ましい．このようにがん治療中の検査については，がんを見つけるためのサーベイランス検査とは分けて考える必要がある．まだ発症していないがんのリスクを恐れるあまり，目の前のがん治療や，転移および再発の評価が不十分になることは避けるべきであろう[6]．

特定の状況にはがん治療とは無関係の場合もあり得る．*TP53*病的バリアント保持者に肺炎を疑う症状があり，診断確定のためには胸部単純X線検査が必要な場合などである．肺炎の診断が優先されるが，検査による発がんのリスクと肺炎を診断することのベネフィットを患者・家族と共有したうえで，可能であればX線を2方向ではなく1方向とするなど，被ばく量を減らす工夫を行うことが望ましい[6]．また，職場・学校における健康診断の検査としてX線検査などの放射線検査が義務化されている場合がある．LFSであることを申告し当該検査を省略してもらうことも選択肢であるが，さまざまな社会的・心理的状況からそれができない場合もあり得る．胸部単純X線検査の実効線量は0.007–0.03mSvであり，歯科X線検査（0.005–0.01mSv）と並び，一般集団に対してではあるもののいわゆる発がんの寄与リスクとしては「無視し得る」レベルである[7]．このような客観的なデータに基づき，検査で得られるベネ

フィットと発がんの寄与リスクをケースバイケースで勘案し，患者・家族と共有することが，がんがいつ発見されてもおかしくないという知識と不安を有するLFSの患者・家族に何らかの安心感をもたらすうえでも有用であろうと考えられる．

なお，*TP53*病的バリアント保持者に対する放射線検査の回避は既にガイドラインに明記され，実臨床でも実践されている．そのため，放射線検査の影響を検証する新たな臨床データの蓄積は今後も限定的であると考えられる．以上を踏まえ，本解説で示した指針は，エキスパート・パネルによる best clinical opinion に基づくものであることを付記する．

文　献

1) 小児遺伝性腫瘍研究班ガイドライン作成委員会：リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン．2020. https://www.jspho.org/pdf/journal/li-fraumeni/li-fraumeni_1.pdf
2) Achatz MI, Villani A, Bertuch AA, et al.: Update on cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome. Clin Cancer Res 2025; 31: 1831–1840.
3) Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, et al.: Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. Eur J Hum Genet 2020; 28: 1379–1386.
4) Hanson H, Brady AF, Crawford G, et al.: UKCGG Consensus Group guidelines for the management of patients with constitutional *TP53* pathogenic variants. J Med Genet 2020; 58: 135–139.
5) Cieszanowski A, Lisowska A, Dabrowska M, et al.: MR imaging of pulmonary nodules: Detection rate and accuracy of size estimation in comparison to computed tomography. PLoS One 2016; 11: e0156272.
6) Voss SD, Greer MLC, Doria AS, et al.: Radiation concepts and considerations for pediatric cancer predisposition syndrome surveillance: A report from the 2023 AACR childhood cancer predisposition workshop. Clin Cancer Res 2025; 31: 3638–3643.
7) Earl VJ, Potter AOG, Perdomo AA: Effective doses for common paediatric diagnostic general radiography examinations at a major Australian paediatric hospital and the communication of associated radiation risks. J Med Radiat Sci 2023; 70: 30–39.

【FQ3：*TP53*病的バリアントを有するクライエントに着床前遺伝学的検査（PGT-M）の情報提供は推奨されるか？】

ステートメント

*TP53*病的バリアントを有するクライエントに対して，挙児希望や現在のライフステージにかかわらず，PGT-M（Preimplantation Genetic Testing for Monogenic disorders；着床前遺伝学的検査）が生殖に関する選択肢の一つとして存在することを説明し，希望と状況に応じて段階的に詳細情報を提供することが推奨される．

情報提供はPGT-Mの利用を誘導するものではなく，LFS当事者およびパートナーが，自らの価値観に基づいて生殖に関する意思決定を行えるよう支援することを目的とする．

背　景

LFSでは，次世代への遺伝は重要なテーマの一つであり，遺伝カウンセリングにおいては，がんリスク管理に加えて家族計画に関する意思決定支援も重要となる．生殖に関する選択肢にはPGT-Mに限らず複数あり，当事者が自らの価値観に沿って検討するためには，それらの選択肢の存在を知ることが前提となる．一方，本邦では，PGT-Mは制度上・実務上の制約により実施のハードルが高いのが現状である．したがって本FQでは，PGT-Mの利用を促すのではなく，PGT-Mを含む生殖医療に関する情報提供の位置付けと進め方を整理する．

＜解説＞

1. PGT-Mの概要

PGT-Mは，体外受精によって得られた胚の遺伝学的情報を確認し，発症要因となる遺伝子の変化（バリアント）を有さない胚を選択することで遺伝性疾患の伝達を回避する技術である．こうした選択により，その遺伝性疾患を有さない子どもを得る可能性があることから，当事者とそのパートナーの「性と生殖に関する権利：セクシュアル・リプロダクティブ・ヘルス／ライツ（Sexual and Reproductive Health and Rights；SRHR）」が重視されるようになるにつれて，生殖に関する選択肢の一つとしてPGT-Mへの関心も高まっている．海外では，遺伝性腫瘍症候群として最初にPGT-Mが適用されたのがLFSの症例1)であり，生殖医療の選択肢として一定の議論が蓄積されてきた．本邦でも*RB1*および*TP53*を対象としたPGT-M症例の承認例が公表されている（2026年3月時点）ことから，遺伝性腫瘍症候群におけるPGT-Mの位置付けや運用が注目されている．

2. PGT-Mに関する情報提供の意義

*TP53*病的バリアントを有する個人にとって，PGT-Mは挙児計画における選択肢の一つとなるが，その利用は強制されるものではない．したがって，意思決定は当事者およびパートナーの自律性を前提として，十分な情報に基づき自由意思で行われるべきである．

この情報提供の目的は，PGT-Mを当事者の意思決定の俎上に載せ，自らの価値観に沿って比較検討できる「検討可能な選択肢」とすることにある．PGT-Mは一般に広く知られた選択肢ではなく，当事者がその存在自体を知らなければ検討の対象にならない．そのため情報提供の有無が選択肢の幅を左右し得る．また医療者側においても認知や知識にばらつきがあり，結果として適切な情報提供や紹介につながりにくいという課題がある[2, 3]．したがって，まず「PGT-Mという選択肢がある」ことを提示し，希望や状況に応じて段階的に詳細な情報を提供しながら，必要時には生殖医療およびPGT-Mに精通した専門家へ確実につ

なぐことが，当事者が納得して意思決定するうえで重要である．

3. LFSの医学的特徴と生殖への影響

LFSは高い浸透率を背景に，若年から多岐にわたるがん種の発症リスクを有することを特徴とし，同時性・異時性の多重がんの頻度も高い．そのため，生涯にわたるリスク管理が必要となるとともに，人生の多くを治療とともに歩む可能性があり，当事者および家族に重大な影響を及ぼしうる．そのため，挙児を考える際に，次世代への遺伝を回避するという選択肢を検討したいという心情は理解可能なものである．

ただ，LFSは小児期に診断されるケースもあり，診断時点には生殖が差し迫った課題ではない場合も多い．さらにLFSでは，ライフステージの変化に加えて，がんの発症や治療の経験が家族計画の見通しや意思決定の前提を変えうるため，生殖に関して検討すべき事項は時間とともに変化する．したがって，単回の説明で完結させるのではなく，状況に応じて繰り返し情報提供を行い，必要時には生殖医療の専門家へ紹介できる体制が求められる．

なお，妊孕性に影響し得るがん治療を予定しているLFS患者では，治療開始前に，妊孕性温存に関する情報提供，生殖医療機関への紹介，がん生殖医療の専門家との連携を適切に行うとともに，PGT-Mが将来の生殖に関する選択肢の一つとなり得ることを説明することが重要である．LFSと診断され，遺伝性疾患であることを理由として将来の挙児を諦めようとしている患者であっても，PGT-Mの存在を知ることで妊孕性温存を検討する可能性がある．したがって，PGT-Mに関する詳細な情報提供や意思決定は後から行うとしても，妊孕性温存について検討する際に，PGT-Mという選択肢の存在を伝えることは重要である．

4. PGT-Mの国際的な動向

PGT-Mに関する海外の動向としては，適応を一律に線引きするよりも，当事者の自律性を尊重しつつ意思決定を支える考え方が重視されている．成人期発症疾患や，不完全浸透を示すことのある遺伝性腫瘍症候群であっても，疾患の重篤性や介入可能性等を踏まえつつPGT-Mが倫理的に許容され得ることが，American Society for Reproductive Medicine（ASRM）で示されているほか[4]，英国の政府機関であるHuman Fertilisation & Embryology Authority（HFEA）でも多数の遺伝性腫瘍症候群のPGT-M実施を承認している[5]など，複数の国において遺伝性腫瘍症候群のPGT-Mが実施されるようになってきている[6, 7]．また，このような意思決定支援においては，PGT-Mと生殖医療の双方に精通した遺伝医療専門職の関与が重要とされている．

ただし，各国の法的規制，審査体制，公的保険の扱いなど運用は一様ではなく，規制の厳格さや実施要件の差が生じている[7]．こうした規制の違いは，より実施が容易な国・地域へ渡航して治療を受ける「reproductive tourism」とも呼ばれる一種のメディカルツーリズムを助長する懸念が指摘されている[7-9]．欧州では，PGT-Mの実施や品質担保に関するgood practiceが提示され，標準化に向けた取り組みも進んでいる[10]．

5. 国内での制度と課題

本邦でPGT-Mを提供するには，日本産科婦人科学会の見解に沿って，症例ごとの申請と審査を経る必要がある．申請は所定の方法に基づいて行われ，遺伝カウンセリングの内容やPGT-Mを希望するに至った経緯等に関する資料の提出が求められる．さらに，審査の過程では，対象疾患の重篤性に加えて，胚の解析方法の妥当性や，当該バリアントの検出が技術的に可能かといった点も確認される．審査後には実施施設の倫理委員会における最終承認を要する．

また，PGT-Mは日本産科婦人科学会が認定した施設でのみ実施されるため，認定施設が少ない現状では実施施設へのアクセスの地域格差があることも課題である．

6. 情報提供の対象者とタイミング

情報提供の対象は，挙児希望のある個人や生殖年齢にある個人に限定せず，現時点で生殖年齢に達していない個人やパートナーのいない個人も含まれる．現時点で挙児を検討していない場合やパートナーがいない場合であっても，将来的に生殖に関する選択肢の検討が必要となる可能性があるためである．また，既に生殖年齢を過ぎた人であっても，その血縁者が将来挙児を検討する可能性がある．PGT-Mという選択肢の存在を知っていることは，LFSに関する情報を家系内で共有する際に，生殖に関する話題も含めて血縁者へ伝えやすくする可能性がある．

PGT-Mに関する情報提供のタイミングとしては，遺伝性について話し合う早い段階，あるいは*TP53*遺伝学的検査で病的バリアントが判明した時点から，診断が生殖に関する意思決定に関わりうることを踏まえ，当事者の希望と状況に応じて段階的に情報を提供していくのが現実的である．また，遺伝学的検査を検討する段階からPGT-Mという選択肢の存在を知ることで遺伝学的検査を希望する動機につながる場合もあるため，LFSと確定していなくても，PGT-Mの存在について言及しておくことは有用である．なお，小児期に診断された場合には，将来の本人への説明の時期や伝え方について，あらかじめ保護者と相談しておくことが望ましい．

7. 情報提供に含める内容

PGT-Mに関する情報提供にあたっては，当事者の意思決定に必要な情報を，希望や状況に応じて段階的に提示する．内容としては，①PGT-Mという選択肢が存在すること，②PGT-Mの概要，③国内での実施体制と手続き，費用などが挙げられる．以下にそれぞれの要点を示す．

まず，次世代への遺伝を回避する手段としてPGT-Mという方法があることを伝える．PGT-M実施には手続きや費用負担などのハードルがあるが，将来的には制度が変

更される可能性もあること，PGT-Mを希望するかどうかは個人の選択であり希望する人もしない人もいることを伝え，PGT-Mを検討したい場合には詳細について情報提供できることを伝えておく．

次に，PGT-Mの概要について伝える段階では，体外受精や顕微授精で得た胚から細胞を生検して遺伝学的検査を行い，LFSが遺伝していない胚を選択して子宮に移植するまでの流れを説明する．また，体外受精や顕微授精を前提とすること，そのため一般的な不妊治療と同様の通院や採卵などの負担があること，高額な費用がかかり健康保険適用がないことなども伝える．

さらに具体的な流れとして，現在国内での実施には，日本産科婦人科学会の見解に沿った症例ごとの申請・審査が必要であり，日本産科婦人科学会に認定された生殖医療専門施設での実施が前提となることを説明し，そうした生殖医療施設で詳細な説明を受けることを希望される場合は紹介が可能であることを伝える．また，相談開始から妊娠成立までの期間は症例や実施施設の状況によって異なるが，複数回の遺伝カウンセリング，学会への申請・審査，施設内での倫理審査などの手続きが必要なことを示し，所要期間の目安を可能な範囲で伝える．併せて，体外受精・顕微授精を含む生殖医療の費用，PGT-Mの検査費用についてもおよその目安を示す．

8. PGT-M以外の生殖に関する選択肢

PGT-M以外の選択肢についても併せて提示する．具体的には，妊娠後の出生前遺伝学的検査，本邦では容易ではないが第三者からの精子や卵子の提供，養子，子どもをもうけない選択などがある．それぞれの人がどの選択肢を選ぶかは，パートナーの有無，すでに子どもがいるかどうか，子どもをもうけることや家族のあり方に関する当事者とパートナーの価値観，年齢や既往歴，がん治療歴など妊孕性に影響しうる要因，利用可能な支援体制などによって異なるが，基本的に当事者の意思にもとづく選択を尊重する．各選択肢の利点と限界を整理し，必要に応じて専門家につなぐことが有用である．

文　献

1) Verlinsky Y, et al.: Preimplantation diagnosis for p53 tumour suppressor gene mutations. Reprod Biomed Online 2001; 2: 102–105.
2) Julian-Reynier C, Chabal F, Frebourg T, et al.: Professionals Assess the Acceptability of Preimplantation Genetic Diagnosis and Prenatal Diagnosis for Managing Inherited Predisposition to Cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 4475–4480.
3) Gietel-Habets JJG, de Die-Smulders CEM, Tjan-Heijnen VCG, et al.: Professionals' knowledge, attitude and referral behaviour of preimplantation genetic diagnosis for hereditary breast and ovarian cancer. Reprod Biomed Online 2018; 36: 137–144.
4) Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Use of preimplantation genetic testing for monogenic adult-onset conditions: an Ethics Committee opinion. Fertil Steril 2024; 122: 607–611.
5) 英国 Human Fertilisation & Embryology Authority (HFEA)でPGT-M実施を認めている疾患リスト https://www.hfea.gov.uk/treatments/embryo-testing-and-treatments-for-disease/approved-pgt-m-and-ptt-conditions/
6) Mohammed H Albujja, et al.: Preimplantation genetic testing for embryos predisposed to hereditary cancer: Possibilities and challenges. Cancer Pathog Ther 2024; 2(1): 1–14.
7) Ginoza MEC, Isasi R: Regulating Preimplantation Genetic Testing across the World: A Comparison of International Policy and Ethical Perspectives. Cold Spring Harb Perspect Med 2020; 10: a036681.
8) Bayefsky MJ: Comparative preimplantation genetic diagnosis policy in Europe and the USA and its implications for reproductive tourism. Reprod Biomed Soc Online 2016; 3: 41–47.
9) Shenfield F, de Mouzon J, Pennings G, et al.: Cross border reproductive care in six European countries. Hum Reprod 2010; 25: 1361–1368.
10) Carvalho F, Moutou C, Dimitriadou E, et al.: ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa018.

Li-Fraumeni Syndrome Clinical Practice Guidelines 2026

The Japanese Society for Hereditary Tumors (JSHT) Li-Fraumeni Syndrome Clinical Practice Guidelines 2026 Committee

Yasuko Yamamoto[1], Kota Ishioka[2], Motohiro Kato[3], Keika Kaneko[2], Shunsaku Takayanagi[4], Kanae Taruno[5], Eiji Nakata[6], Yoshiko Nakano[7], Taiki Nozaki[8], Michinori Funado[9], Mikiko Miyasaka[10], Fumito Yamazaki[11], Hiromi Arakawa[2], Kunihiro Ikuta[12], Yuji Urabe[13], Rintaro Ono[14], Asami Kuga[2], Mariko Kawauchi[15], Toshiyuki Kozuki[16], Akinari Takao[17], Hirokazu Takami[18], Kazuki Tanimura[19], Eri Habano[2], Makoto Hirata[11], Fumie Fujisawa[20], Mari Hosonaga[21], Yuko Minoura[2], Shozo Oosumi[22], Chieko Tamura[23], Tatsuro Yamaguchi[24], Hiroyoshi Hattori[25]

[1] *Department of Hereditary Tumors, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center*
[2] *Department of Clinical Genetic Oncology, Cancer Institute Hospital of the Japanese Foundation for Cancer Research*
[3] *Department of Pediatrics, The University of Tokyo Hospital*
[4] *Department of Neuro-Oncology, International Medical Center, Saitama Medical University*
[5] *Division of Breast Surgery, Department of Surgery, Showa Medical University*
[6] *Department of Advanced Rehabilitation Medicine for the*

Musculoskeletal System, Faculty of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University
[7] *Division of Haematology / Oncology, The Hospital for Sick Children*
[8] *Department of Radiology, National Defense Medical College*
[9] *Department of Pediatric Neurology, National Hospital Organization NAGARA Medical Center*
[10] *Division of Diagnostic Radiology, National Center for Child Health and Development*
[11] *Department of Genetic Medicine and Services, National Cancer Center Hospital*
[12] *Department of Orthopaedic Surgery, Nagoya University Hospital*
[13] *Department of Gastroenterology and Metabolism, Hiroshima University Hospital*
[14] *Department of Pediatrics, St. Luke's International Hospital*
[15] *Department of Breast Surgery, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center*
[16] *Department of Respiratory Medicine and Allergology, Kochi Medical School, Kochi University*
[17] *Department of Gastroenterology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital*
[18] *Department of Neurosurgery, The University of Tokyo Hospital*
[19] *Department of Pediatric Hematology and Oncology / Department of Genetic Medicine, Osaka City General Hospital*
[20] *Department of Medical Oncology / Center for Genetic Medicine, Shiga General Hospital*
[21] *Breast Center, Cancer Institute Hospital of the Japanese Foundation for Cancer Research*
[22] *Department of Surgery, Matsuyama City Hospital*
[23] *Medical Information and Genetic Counseling Division, FMC Tokyo Clinic*
[24] *Department of Clinical Genetics, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital*
[25] *Department of Clinical Genetics, National Hospital Organization Nagoya Medical Center*

Six years have passed since the publication of the “2019 Clinical Practice Guidelines for Li-Fraumeni Syndrome, Version 1.1.” During this period, awareness of Li-Fraumeni syndrome (LFS) has increased in Japan, partly due to the expansion of cancer genomic medicine and improved access to *TP53* genetic testing. Internationally, clinical guidelines, including those addressing surveillance, have also been updated. In this revision, the Japanese Society for Hereditary Tumors has assumed the lead role in developing the guidelines. While retaining the basic principles of the first edition, we added new Clinical Questions (CQs) on breast cancer, gastrointestinal tumors, lung cancer, malignant bone and soft tissue tumors, and brain tumors, as well as new Background Questions (BQs) on genetic counseling. Although the rarity of LFS limits the available evidence, we provide recommendations and explanatory text to support clinical decision-making, with consideration of international guidelines and the feasibility of implementation in Japan. We hope that these guidelines will be used to explain LFS to patients and their families, guide treatment planning, and contribute to the implementation of preventive oncology for individuals with LFS.

Key Words : Li-Fraumeni syndrome, *TP53*, children, adults, surveillance, whole-body MRI