

Table 1. 当院の家族性腫瘍の拾い上げ基準

家族性乳癌

- A 第1度近親者に発端者を認め、3人以上の乳癌患者がいる場合
- B 第1度近親者に発端者を認め、2人以上の乳癌患者があり、いずれかの乳癌が次のいずれかを満たす場合
 - 1) 40歳未満の若年者乳癌
 - 2) 同時性あるいは異時性両側乳癌
 - 3) 同時性あるいは異時性多臓器重複癌
- C 第1度近親者に乳癌患者と卵巣癌患者がそれぞれ1人以上いる。
- D 患者が1人っ子あるいは同胞がすべて男性であり、かつ母親が乳癌と診断されている。

遺伝性非ポリポージス大腸癌

【古典的 Amsterdam 診断基準】(ICG-HNPNN in 1990)

- 1 第1度近親者(親・子・同胞)を含む3名以上の血縁者が大腸癌である(FAP除く)
- 2 少なくとも継続する2世代にわたり罹患者がいる
- 3 罹患者の1名は50歳以下で診断されている

の3項目を満たすもの。

【改訂 Amsterdam 診断基準】(ICG-HNPCC in 1999)

3名以上の血縁者がHNPCC関連癌(大腸癌・子宮内膜癌・小腸癌・腎盂癌・尿管癌)に罹患しており、かつ以下の全ての条件に合致する

- 1) 罹患者の1名は他の2名の第1度近親者である
- 2) 少なくとも継続する2世代にわたり罹患者がいる
- 3) 罹患者の1名は50歳未満で診断されている
- 4) FAPが除外されている
- 5) 癌の診断が組織学的に確認されている

【Japanese Clinical Criteria】(日本大腸癌研究会, 1991)

- A群 第1度近親者(親子同胞)に発端者を含む3例以上の大腸癌患者を認める大腸癌

あるいは

- B群 第1度近親者に発端者を含む2例以上の大腸癌患者を認め、なおかつ
 - a 50歳以下の若年性大腸癌
 - b 脾湾曲部より近位の右側大腸癌
 - c 同時性あるいは異時性大腸癌
 - d 同時性あるいは異時性の他臓器重複癌、いずれかの条件を満たす。

【HNPCC-variant】

- 1 40歳以下の若年発症大腸癌である。
- 2 大腸癌を含む胃、子宮体癌、卵巣癌などの多臓器多発である。

(check)：調査時点において家族性腫瘍の可能性がないことをチェックしたものの、の3つのカテゴリーに分類している。カテゴリーGとPの家族歴調査票は定期カンファレンスで提示、確認し、家系図作成ソフト Progeny (Progeny Software, LLC) に入力する。家族歴調査票はカテゴリー別にファイルし、鍵がかかるロッカーに保管する。家族歴を入力したコンピューターはネットワークに接続せず、パスワード管理し、鍵のかかる部屋に設置している。

4. カウンセリング

カテゴリーGの患者に対し、一般診療の主治医からカウンセリング受診を勧めてもらう。カウンセリング担当医はあらかじめカンファレンスにおいて決めておく。これは相談室を運営している医師は、一般診療と遺伝カウンセリングを兼任しているので、主治医と遺伝カウンセリング担当医が重複することを避けるためである。カウンセリングは5人の医師で分担して行い、全員が家族性腫瘍研究会などの主催する研修会に参加した経験を持つ。カウンセリングルームは外来診療部門とは独立した個室を設けて、原則として予約制で行っている。遺伝子診断は必要に応じて行っている。家族性大腸癌の遺伝子診断は、厚生労働省がん研究助成金による研究班に参加して行っている。同意が得られた患者については、大腸癌研究会の遺伝性非ポリポージス大腸癌の全国調査に情報を登録している。また、入院を介さない、カウンセリング外来も行っている。カウンセリング受診以降の記録は別カルテを作り、鍵がかかるロッカーに保管している。

5. ホームページとパンフレット作成

米国国立癌研究所(National Cancer Institute: NCI)で作製された小冊子『遺伝子診断の理解のために(Understanding Gene Testing)』を米国国立癌研究所の許可を得て翻訳し、日本語版の小冊子を作成した。これは家族性腫瘍相談室の紹介のパンフレットとともに院内の総合受付に設置している。また、当院のホームページ内に当相談室のホームページを設置し、一般に公開している(http://ky.ws5.arena.ne.jp/NSCC_HP/kazoku/)。ここに上述の『遺伝子診断の理解のために』も掲載している。ホームページの作成、運営は厚生労働科学研究費補助金・がん予防等健康科学総合研究事業の支援を受けて行っている。

不備がないかをチェックする。患者氏名、ID番号、患者の主病名や年齢などの単純な記載漏れは病歴管理者が補足する。これを毎月当番医師が目を通し、当院の拾い上げ基準(Table 1)に照合して、家族性腫瘍の可能性のあるものとそうでないものに分類する。追加調査、追加聴取が必要な場合は当番医師が調査あるいは主治医に依頼する。家族歴調査票は、G (gene counseling)：家族性腫瘍と考えられ相談医によるカウンセリングが必要と判断されるもの、P (progeny)：確定的ではないが家族性腫瘍の可能性があるため、データベースへの登録を行うもの、C

III. 成績

1. 入院患者

2000年11月から2004年1月までに回収した入院患者の家族歴調査票は、2,448件であり、そのうち悪性疾患は2,117名であった。罹患疾患は大腸癌252名、乳癌610名であった。このうち家族性大腸腺腫症は2人、遺伝性非ポリポージス大腸癌は17人、当院の家族性乳癌の拾い上げ基準を満たすものは30人、合計49名であった。これらのうち15人に対して家族性腫瘍カウンセリングが行われた

Table 2. 家族歴からピックアップされた家族性腫瘍とカウンセリングの件数

疾患クライテリア	拾い上げ	カウンセリング	遺伝子診断	病的変異
家族性大腸腺腫症	9	9	4	2
未発症者	3	3	2	0
既発症者	6	6	2	2
遺伝性非ポリポージス大腸癌	19	12	6	3
Amsterdam criteria	6	6	4	2
revised Amsterdam criteria	1	0	0	0
JCC-A	4	2	1	1
JCC-B	0	0	0	0
Variant	8	4	1	0
家族性乳癌	30	3	0	0
多発性内分泌腫瘍症1型	1	1	0	0
計	59	25	10	5

JCC-A, JCC-B 日本大腸癌研究会の遺伝性非ポリポージス大腸癌診断基準 A 群, B 群

(家族性大腸腺腫症 2 人, 遺伝性非ポリポージス大腸癌 10 人, 家族性乳癌 3 人). これらのうち 6 人に対して遺伝子診断が行われ (家族性大腸腺腫症 1 人, 遺伝性非ポリポージス大腸癌 5 人), 病的変異は 3 人で検出された (遺伝性非ポリポージス大腸癌 3 人) (Table 2).

2. 外来患者

同期間にカウンセリング外来に 19 人の受診があり, 家族性腫瘍あるいは家族性腫瘍の未発症者の可能性があると判断された症例は 11 人であった (家族性大腸腺腫症 3 人, 家族性大腸腺腫症の未発症者の可能性のある者 5 人, 遺伝性非ポリポージス大腸癌 1 人, 家族性乳癌 2 人).

遺伝子診断は家族性大腸腺腫症 3 人, 遺伝性非ポリポージス大腸癌 1 人で行われた. 病的変異は家族性大腸腺腫症の 2 人で検出された (Table 2). 家族性大腸腺腫症の未発症者の可能性のある者 5 人のうち 3 人は, 当相談室を受診した発症者に勧められたことがカウンセリング受診の動機であった. その他の動機は, 新聞・テレビのローカルニュース報道 3 名, 当院の一般診療外来経由 2 名, 他院からの紹介 2 名であった.

IV. 考 察

家族性腫瘍相談室の運営の目的は, 臨床的目的と研究的目的に分けられる. 臨床的には癌罹患の高危険群を効率良く抽出し, 発端者本人とその近親者に注意喚起を行い, 精神的支援をすることである. 研究的には, 検体を家族性腫瘍の分子生物学的研究に役立て, データを疫学研究に用いることなどである. 我々は前者を出発点とし, 両者を円滑に連携させることに視点を置いている. 当院では家族歴調査をシステム化することにより, 家族性腫瘍相談室の運営は現在順調に行われている.

当院で入院患者の悪性腫瘍の家族歴調査 2,117 件から家族性腫瘍として拾い上げられたのは 49 人であり, 2.3 パーセントに相当した. 家族性腫瘍が悪性腫瘍全体に占める割合として妥当な値と考えられる. 我々のシステムは全診療

科で家族歴を調査しているため, 多臓器に悪性腫瘍が発生する疾患の拾い上げにおいて有用である. その例として, 婦人科疾患から拾い上げる遺伝性非ポリポージス大腸癌や, 家族性乳癌がある. 阪埜らの調査によると子宮内膜癌における改訂 Amsterdam criteria を満たす症例は 0.6% であったという^{2,3)}. 我々の家系調査でも, 子宮内膜癌を発端者とする改訂 Amsterdam criteria を満たす症例が 1 例存在する. しかし, いくつかの改善を要する点があるので, 以下に述べる.

1. 家族歴調査票の記入

当院の家族歴調査は一般診療の主治医が行っている. 疾患の発症年齢あるいは死亡年齢などの情報の欠落は完全には防げていないが, 年々減少している. 人事異動があるため医師間でも家族歴調査票記入の知識に差がある. また, 診療科によって家族歴への関心の程度に差がある. これらを解決するために, 機会があれば相談室から各診療科に家族歴調査票の記載の説明を行い, 協力を要請している. また, 院内発表会などで当相談室の活動内容を発表している.

2. カウンセリングの体制と診療報酬

当相談室の専属医師はなく, 病歴管理者も他の業務を兼任している. 専属担当者が常在する事は諸事情により困難である. 医師も一般診療の合間をカウンセリングにあてているのが現状である. 家族性腫瘍カウンセリングには 1 面接あたり 1 時間程度を費やしているが, 現行の保険診療報酬制度では指導管理料の算定は設けられていない. 外来カウンセリングでは一般診療として算定しているが, 入院中の患者のカウンセリングでは追加算定はしていない. 日本では, 家族性腫瘍相談自体が臨床研究的な扱いである. 米国臨床癌学会は家族性腫瘍に対する遺伝子診断の分類を提言しており, 責任遺伝子が明確に同定されており検査の結果によって医療方針を決めることができるような疾患を Group 1 として, 家族性大腸腺腫症や網膜芽細胞腫などを挙げている⁴⁾. 遺伝子の解析が進むと Group 1 と認識される疾患は今後増える可能性があり, マンパワーの面か

らも認定施設での臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーなどが行う診療行為が将来診療報酬制度に盛り込まれることが望まれる。

3. 受動的カウンセリングと能動的カウンセリング

当相談室のカウンセリング経路は2つあり、大部分を占める入院経由と少数の外来経由である。前者は受動的なカウンセリング、後者は能動的なカウンセリングといえる。受動的カウンセリングでは、拾い上げられた患者全員がカウンセリングを受けていない。その理由は調査できていないが、家族歴調査や家族性腫瘍に対する否定的な考えの影響が少なからずあると考えられる。家族歴の聴取を拒否する患者も存在する。相談室側は、患者からの情報により近親者に福音がもたらされるゆえ、家族歴聴取に協力的であって当然と考えがちであるが、患者の受けとめかたは必ずしもそうではないことを想定しなくてはならない。

V. 結 語

現時点での当相談室の目的は、癌の高危険群を効率よく抽出し、対象者に情報提供を行うことである。ポストゲノム時代、オーダーメイド医療、遺伝子治療などといった華やかな言葉は流布しているが、遺伝子と癌の関係を正しく理解できる病院受診者は稀有であり、ともすると遺伝子という言葉自体が差別的に受け止められる。今後の医療・科学において遺伝子情報を扱う分野は非常に重要であるのは間違いない。文部科学省、厚生労働省、経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」にも遺伝カウンセリングの必要性が述べられている^{5, 6)}。しかし、実際の医療の現場でリスクのある患者が遺伝子に関する知識を理解し、恩恵を受ける体制は日本では未発達である。当相談室の取り組みが将来の遺伝子医療の一助になれば幸いである。

本研究は、厚生労働省がん研究助成金「遺伝性腫瘍の遺伝子診断の実施の方法と評価に関する研究」(吉田輝彦班)ならびに厚生労働科学研究費補助金・がん予防等健康科学総合研究事業「患者の視点を重視したネットワークによる在宅がん患者支援システムの開発」(谷水正人班)の援助を受けて行った。

本稿の要旨は第41回日本癌治療学会総会(札幌)にて発表した。

文 献

- 1) 平家勇司, 佐々木晴子, 福岡しのぶ, 他: 家族歴調査のシステム化・家系情報を含む医療情報データベースの構築. 家族性腫瘍 2002; 2: 37-44.
- 2) 阪笠浩司, 進伸幸, 平尾健, 他: 遺伝性非腫瘍性大腸癌と子宮内膜癌. 家族性腫瘍 2003; 3: 62-67.
- 3) 宇田川康博: 婦人科癌患者家系内における癌集積性一子宮体癌を中心に. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 1999; 17: 109-115.
- 4) Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. Adopted on February 20, 1996. J Clin Oncol 1996; 14: 1730-1736.
- 5) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省: ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針. 2001: <http://www.mhlw.go.jp/houdou/0103/h0329-3.html>
- 6) 玉田愛子, 小杉真司: ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針と倫理審査. 日本遺伝カウンセリング学会誌 2003; 23: 205-207.

The Management of Familial Tumors: a Counseling Service Based on a Systematized Surveillance of Family History

Junichirou Nasu*, Yuji Heike**, Masahito Tanimizu*, Haruko Sasaki*, Sumiko Yamada*, Shinobu Fukuoka*, Syozo Osumi*, Yoshiro Kubo*, Kenjiro Aogi*, Tetsu Shinkai*, Shigemitsu Takashima*

* Familial Tumor Counseling Service, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

** Pharmacology Division, National Cancer Center Research Institute

We developed a systematized surveillance system of family history for every inpatient. Physicians obtain a family history from all inpatients. Investigators in the familial tumor counseling service review survey sheets of family history. Patients who meet the diagnostic criteria for familial tumors are registered in the database. They are then referred to our service and provided with familial tumor counseling. We carry out gene testing if necessary. Between November 2000 and January 2004, we obtained 2,448 pedigrees and recorded 59 cases. In these 59 cases, counseling was performed in 25 cases, and gene testing was performed in 10 cases. Mutations were detected in 5 cases. We are also managing a web page at the National Shikoku Cancer Center, and we have created a patient brochure that address familial tumors. We hope this new system will contribute to the development of services for patients with familial tumors.

Key words: familial tumor counseling service, family history, counseling, gene test

(J Fam Tumor 2005; 5: 57-60)