

【本研修会の主旨】

遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer、以下 HBOC) は、わが国では一般市民はもちろんのこと、医療従事者にも認識が普及していない。したがって、実際の臨床の中では見過ごされることが多く、HBOC 患者に適切なマネジメントがなされていないのが現状である。日常診療において、癌家系を心配している患者さんから対策を問われる機会も少なくない。

今回の研修会は、まずわが国の HBOC の診療について最先端の医療を行っている聖路加国際病院乳癌外科からその現状をお話しいただくこととする。HBOC の診断から予防的手術に至るまで実際の臨床の中で遺伝情報がどのように活用されているのかをご講演いただく。後半では今年度から始まった HBOC の厚生労働省の班研究の取り組みを概説して、乳癌や卵巣癌などのハイリスク者へのマネジメントや体制づくりについてがん医療従事者の方を対象にご紹介させていただくことを本研修会の目的とする。

遺伝性乳癌診療の最前線

聖路加国際病院乳腺外科

山内 英子

昨年、米国の人気女優アンジェリーナ・ジョリーさんがご自身の遺伝的背景から未発症の両側乳房を予防的に切除したことから、遺伝性乳癌・卵巣癌症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome : HBOC) について多くの関心が高まり、それと同時に遺伝性腫瘍という存在、遺伝子検査での癌のリスクの予測、またその予防と言ったことに社会が考えさせられることになった。

日本でも、乳癌、卵巣癌の家族歴がある対象者において、約 30%に *BRCA1* または *BRCA2* に遺伝子変異が認められている。家族歴から HBOC が強く疑われたり、家族歴がなくても若年のトリプルネガティブ乳癌の場合は遺伝カウンセリングにて、その気持ちに寄り添うように、反応を見ながら話して行くことである。*BRCA1/2* 遺伝子変異をもつ患者さんに対し、まず私たち医療従事者ができることは、検診を勧奨することである。薬物によるリスク低減手段として、タモキシフェンによる乳癌予防効果また、卵巣癌に対しては経口避妊薬による予防効果が認められているが、これらによる低減効果は高くても 50%程度であり、リスク低減の手術という手段が論じられるようになる。リスク軽減乳房切除術 (Risk Reducing Mastectomy: RRM) は乳癌発症リスクの 90%近くの低減効果が認められている。卵巣癌に対しては、有意義な検診や薬物によるリスク軽減の効果が明らかではなく、リスク軽減卵巣卵管切除術 (Risk Reducing Salpingo-Oophorectomy: RRSO) は RRM より推奨されることが多い。予後に対する効果をも検討する更なる研究では、乳癌、卵巣癌のリスクを減らすのみでなく、死亡率の減少にも寄与することが報告された。

HBOC の診療から、予防医療の新たな展開を我々の日常診療の中でも考えざるを得ない。2008 年にアメリカの NIH のディレクターは既に、医療の将来戦略として、“Curative-疾病に対する治療 “から” Preemptive-疾病に対する先制医療” へと謳っている。さらには、遺伝子検査も Direct To Customer の検査として、医療現場を経ないでも、簡単にネットなどを通じてできる社会になっている。少なくとも臨床の現場では、情報をしっかりと伝え、その不安を乗り越えて、目の前の患者がそのひとらしい選択をしていくことを支援するのが我々の役目と思われる。

班研究でのわれわれの取り組み

がん研有明病院遺伝子診療部

新井 正美

乳癌や卵巣癌の一部は遺伝的な素因をもとに発症する。欧米では癌の遺伝医療は予防医学の一環としてすでに日常診療の中で認識され、遺伝子の情報も活用されている。一方、わが国では体系的な癌の遺伝医療が実践されているとは言い難く、このような予防医療への取り組みは今後の課題である。

われわれは、平成 26 年度より厚生労働科学研究（がん政策研究）推進事業として「わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究」班を組織して、日常の診療における遺伝性乳癌卵巣癌の認識を普及し、実践できるようにすることを目指している。そして、以下のような遺伝性乳癌卵巣癌の診療における現在の課題に対して、その対策を検討することとした。

1. 【わが国の臨床的なデータは不十分である】われわれが現在、遺伝カウンセリングの場で用いているデータのほとんどは欧米のデータである。*BRCA1/2* 遺伝子変異保有者の乳癌や卵巣癌の発症リスク、これらの癌の治療成績はどうか、わが国の基礎データを作成する必要がある。そこで、現在、日本 HBOC コンソーシアムの登録事業を開始するべく 2013 年より準備を進めている。
2. 【サーベイランスにおける MRI の導入や予防的卵巣切除術の有用性に関する検討】MRI や予防的卵巣切除術の意義について評価を行う。
3. 【変異保有者が安心してケアを受けるために】日本乳癌学会、日本婦人科腫瘍学会、日本人類遺伝学会が連携して、施設認定を検討している。多くのがん医療従事者の方に HBOC の認識や遺伝医療への理解を普及することを目的としている。

まだ今年度に組織が立ち上がったばかりで、成果が出るのはこれからだが、多くのがん医療関係者の方に HBOC の概要を知っていただき、今後の診療の一助としていただければ幸いである。

遺伝性乳癌卵巣癌

診療の最前線と班研究からの提言

日時 平成27年 **1月16日** **金** 19:30~20:30

場所 **江東区医師会館 4階講堂** 江東区東陽5-31-18
(江東区役所向側)

参加費 **無料** (事前申込が必要です。
当日は軽食をご用意しております。)

日本医師会生涯教育講座：1.0単位 カリキュラムコード：9、11

演者



遺伝性乳癌診療の最前線

聖路加国際病院 乳腺外科 部長

山内 英子 先生



班研究でのわれわれの取り組み

がん研有明病院 遺伝子診療部 部長

新井 正美 先生

定員：100名(先着順)

●お申し込み方法●

下記の申し込み用紙に必要事項をご記入のうえ、FAXにてお送りください。

お問い合わせ・連絡先

がん研有明病院 遺伝子診療部

03-3520-0111

(内線7560)

FAX **03-3649-1631** 江東区医師会事務局

締切り：2015年1月13日(火) (切り取らず、このまま送信してください)

厚生労働科学研究(がん政策研究)推進事業 がん医療従事者向け研修会

御出席 ・ 御欠席

■医療機関名

■御氏名

■ご連絡先(下記のいずれかに印をつけ、ご連絡先をご記入ください)

- 電話
 ケータイ
 メールアドレス



<http://www.jfcr.or.jp/hospital/lecture/3401.html>

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
新井正美	癌診療における遺伝学的アプローチの意義	新井正美編著	癌の遺伝医療	南江堂	東京	2015	28-33
新井正美	遺伝性乳癌卵巣癌 1. 概要	新井正美編著	癌の遺伝医療	南江堂	東京	2015	48-53
新井正美	遺伝性乳癌卵巣癌 4. 病理学的特徴 a. 乳癌	新井正美編著	癌の遺伝医療	南江堂	東京	2015	69-74

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
新井正美	遺伝性腫瘍診療の現状	医学のあゆみ	250	353-358	2014
新井正美、岩瀬拓士、高澤豊、竹島信宏	わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の診療上の課題と最近の動向	癌と化学療法	41	1333-1339	2014
中村清吾	我が国における遺伝性乳がん卵巣がん(HBO C)の現状と今後の対策	日本遺伝カウンセリング学会誌	36	29-31	2015
新井正美、芦原有美、喜多瑞穂他	がん専門病院における遺伝性乳がん卵巣がんへの取り組み	日本遺伝カウンセリング学会誌	36	43-47	2015

研究成果の刊行物・別刷

B 癌診療における遺伝学的アプローチの意義

癌の遺伝医療の意義

癌の遺伝医療の意義は、ハイリスクの人に適切な医療が介入して、可及的にQOLを維持しつつ生命予後を改善することにある。今までは、癌は主に自覚症状を伴って発症してからでないとその対策を立てることはできなかった。その後、スクリーニングとしての癌検診が胃癌、乳癌、大腸癌などの癌を対象として、自治体が主体となって原則として40歳以上の一般住民を対象として行われるようになった。しかし、検診の受診率は多くの自治体において20～35%程度で、特に若い世代での受診率は低い¹⁾。40歳前後の世代は働き盛りであり多忙である、女性も仕事や子育てで自分の時間がなかなか確保できない、特に大きな健康障害が出る年代ではないため健康の重要性を認識することが少ないなど、諸般の事情があることも事実である。しかし、遺伝性腫瘍の多くは若年発症であり、「自分をよく知ること」によって回避できるリスクは少なくない。

図1は、FAPの生存率の変遷をみたものである。1980年代にはFAPの平均寿命は40歳代であった。その後、原因遺伝子APCが同定され、登録事業による症例の集積とともにFAPの自然史とそれに応じた対策も明らかになってきた(たとえば、デスマイドは可及的に外科治療を回避する、甲状腺癌にも特徴的な病理所見があるが、FAPでの甲状腺癌死亡例はきわめてまれである、など)。一方、術式の進歩もあり、現在では一般日本人の平均寿命にほぼ近い年齢まで改善することができた²⁾。ただ、APC遺伝子検査が可能になる以前から、FAPと診断された時点で、その血縁者に大腸検査の呼びかけを行って、未発症保因者に対するケアに取り組んできた先達の努力も忘れてはならない。

図2は、Lynch症候群(HNPCC)のサーベイランスとして大腸内視鏡を行うことにより生存率を改善できたというデータである。大腸スクリーニングの都度、腺腫があればこれを摘除しておくことにより大腸癌の発症を60%抑制したという報告がある³⁾(Lynch症候群でも腺腫は重要な前癌病変であると考えられる)。

表1は、BRCA1/2変異陽性者にリスク低減卵巣卵管切除術(RRSO)を実施することにより総死亡率を0.4に減少させることができたというデータである⁴⁾。

遺伝性腫瘍の遺伝医療では、癌のハイリスク者があらかじめ医療者と一揃に具体的な対策を考えて、実践していくことが重要である。ただ、現在、EBM(evidence-based medicine)の時代になり、エビデンスに乏しい医療は実臨床では尊重されない傾向にある。遺伝性腫瘍の臨床研究では、対象症例が少ないこと、またランダム化試験が倫理面からも実施が難しいこと、前向き試験を行うにしてもそれに見合う経済的な支援を得るのが難しいことなどから、エビデンスレベルの高い知見を得るのがなかなか難しい状況である。

しかし、日常の診療業務は常にongoingである。遺伝子検査を行うか、遺伝医療を行うか否かにかかわらず、癌のハイリスク者が日常診療の中にいることは事実なので、わが国の医療

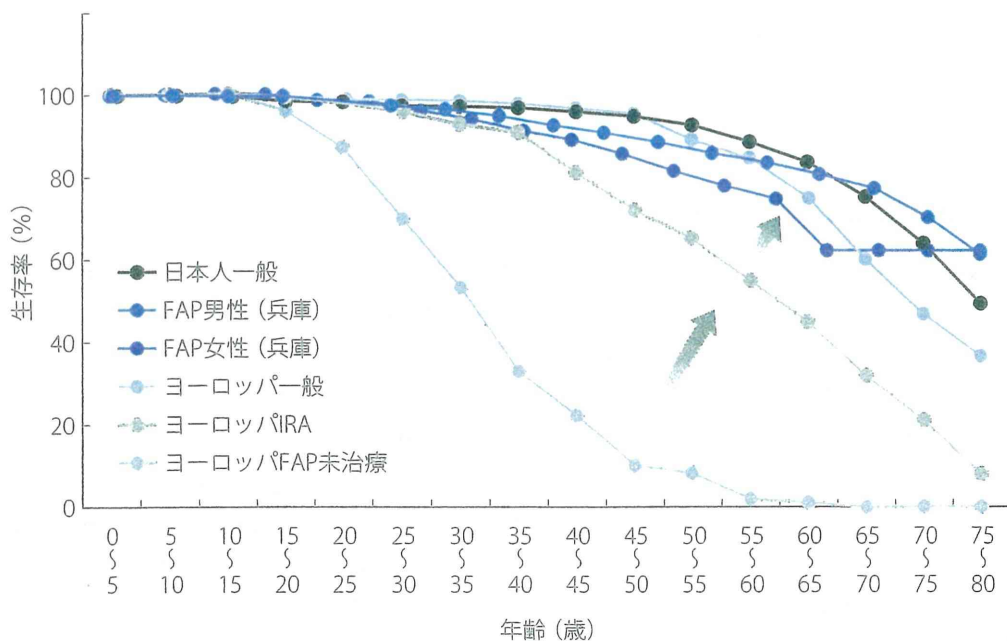


図1 FAPにおける患者の生命予後の改善(文献2より)

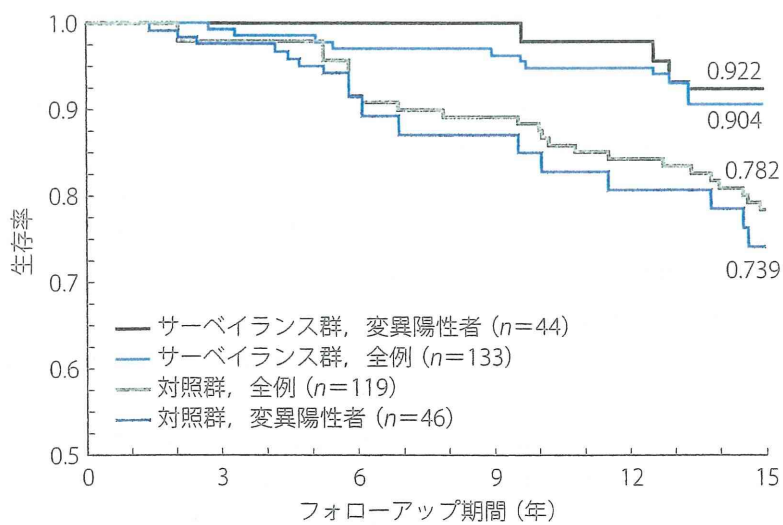


図2 Lynch 症候群における大腸内視鏡サーベイランスの有用性(文献3より)

表 1 リスク低減手術による総死亡率の低下

	すべての対象女性		
	全例 (n=2,482)	BRCA1 (n=1,587)	BRCA2 (n=895)
リスク低減卵巣卵管切除例			
受けている群	993 (40.0)	706 (44.5)	287 (32.1)
死亡	31 (3.1)	25 (3.5)	6 (2.1)
受けていない群	1,489 (60.0)	881 (55.5)	608 (67.9)
死亡	146 (9.8)	93 (10.6)	53 (8.7)
リスク低減卵巣卵管切除術後の総死亡率, ハザード比(95%CI)	0.40 (0.26-0.61)	0.38 (0.24-0.62)	0.52 (0.22-1.23)

(文献4より)

多施設共同コホート研究(n=2,482), RRSOによる総死亡リスクのハザード比は0.40(95%CI:0.26-0.61)

体制という与えられた制約の中で、まずできることからハイリスク者へのマネジメントを実践して、1例ずつその成果を評価、反省していくことが大切であろう。

2 癌の予防医療としての遺伝医療そして個別化医療へ

したがって、癌の遺伝医療は純粋な遺伝医学の面ももちろん有するが、癌のハイリスク者のマネジメント、リスク評価という点から、癌の予防疫学、あるいは公衆衛生に近い面もある。実際、筆者が以前短期研修に伺ったMD アンダーソンがんセンターでは、癌の遺伝カウンセリングは cancer prevention center(がん予防センター)の中でも行われていた⁵⁾。

これは個別化医療にもつながる。personalized medicineのNCIの定義では、「疾患を予防、診断、治療するために個人の遺伝子、蛋白質そして環境に関する情報を用いる医療の1つの形態」とされる⁶⁾。すなわちゲノム情報のみならず、生活習慣、ライフスタイルなど個々の生活環境に関する情報を包括的に含めた「情報」を重視した医療である。

遺伝医療は癌の領域でも genetics(遺伝学)から genomics(ゲノム学)へと着実にその対象は広がりを見せている。扱う内容は遺伝性疾患そのものの重要性は変わらないが、さらに遺伝医療に関わる情報を適切に扱うことが求められる。今までは遺伝子検査の結果は疾患の診断に用いられることが多かったが、今後、診断、治療、予防など医療のすべての面で遺伝情報は活用されるようになるであろう(表2)⁷⁾。

3 Personalized medicine のさきがけとしての癌の遺伝医療

遺伝子解析技術が飛躍的に進歩し、全ゲノム解析に要する費用軽減と時間短縮は予想をはるかに超えて進んでいる。個人の全ゲノム情報を1,000ドルで解析するいわゆる“1,000ドルゲノム”の時代が近い将来に現実のものとなる可能性がある。全ゲノムの情報を持参して医療機関

表2 遺伝学からゲノム学へ

	遺伝学 (genetics)	ゲノム学 (genomics)
扱う内容	遺伝疾患 (genetic disease)	遺伝情報 (genetic information)
対象疾患	単一遺伝子疾患, 染色体異常	すべての疾患
頻度	5%	100%
遺伝子の関与	生殖細胞系列変異 (mutation)	生殖細胞系列の変化 (variation) 体細胞における後天的変化 遺伝子産物, 遺伝子発現
研究	単一遺伝子とその影響に関する研究	単一遺伝子だけではなく, ゲノム上のすべての遺伝子の機能と相互作用に関する研究
医療対応	遺伝サービス (遺伝カウンセリング, 遺伝学的検査)	診断, 治療, 予防, 予知 遺伝サービス

(文献7より, 信州大学福嶋義光教授作成)

を受診する時代がくるかもしれない。ただ、まだ遺伝子の情報によって予測できることは限られている。遺伝性腫瘍の遺伝子診断は中でも予測性の高い検査であり、それにより癌のハイリスク者のリスクをどれだけ軽減できるか、遺伝性腫瘍の医療は、個別化医療のさきがけであるといえる。

BRCA1/2 変異を保有しているという情報は手術術式、術後のマネジメント血縁者の健康管理にも有用な情報を提供する。また、Li-Fraumeni 症候群の患者であれば放射線治療をできるだけ避けるなど、治療方針に関係してくることもある⁸⁾。欧米では HBOC や Lynch 症候群を全体のスクリーニングの一環として考えている。Lynch 症候群のスクリーニングにおいて、70歳未満の大腸癌および70歳以上でもベセスダガイドラインを満たしている大腸癌患者は対象となっている⁹⁾。これらの遺伝性腫瘍において、浸透率が低い変異を有する家系を家族歴のある家系と同様に扱う意義は不明であるが、欧米の方向性はこのガイドラインをみても推察することができる。

さらにこれから遺伝子検査の実施件数が増えるにつれて予期せぬ問題が生じる可能性がある。米国臨床遺伝・ゲノム学会 (ACMG) は、遺伝学的検査を実施した際に、たまたまみつかった遺伝子変異を被験者に伝えるかについてガイドラインを出している¹⁰⁾。それによると24疾患56遺伝子について開示の対象としているが、24疾患のうち16疾患は遺伝性腫瘍である(表3)[残り7疾患は不整脈などの心疾患、1つは悪性化高熱症]。incidental findings に関してはわが国でも議論が必要であるが、上記の ACMG の見解は、多くの遺伝性腫瘍は遺伝子変異の結果を知ることにより働き盛りの癌死亡のリスクを軽減し、生命予後を改善する医療介入の可能性を考慮したものといえる。

文献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス。〈<http://ganjoho.jp>〉
- 2) 家族性腫瘍—基礎と臨床の接点、文部科学省特定領域研究「応用ゲノム」、トータルマップ、