

別刷

癌と化学療法

VOL.41(2014)

株式会社 癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

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 —遺伝子検査と予防手術を中心に—

新井 正美^{*1} 岩瀬 拓士^{*2} 高澤 豊^{*3} 竹島 信宏^{*4}

[*Jpn J Cancer Chemother* 41(11): 1333-1339, November, 2014]

Current Clinical Issues and Recent Trends in Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Japan—Genetic Testing for HBOC and Risk-Reducing Surgery: Masami Arai^{*1}, Takuji Iwase^{*2}, Yutaka Takazawa^{*3} and Nobuhiro Takeshima^{*4} (*¹Dept. of Clinical Genetic Oncology, and ^{*2}Breast Oncology Center, Cancer Institute Hospital, ^{*3}Dept. of Pathology, The Cancer Institute, ^{*4}Dept. of Gynecology Oncology, Cancer Institute Hospital)

Summary

The recognition of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) is gradually spreading in Japan after a famous American actress made it public that she underwent risk-reducing mastectomy (RRM) based on mutation of *BRCA1*.

HBOC is a cancer susceptibility syndrome involving breast, ovarian, or prostate cancers due to germline mutation of *BRCA1* or *BRCA2*. Although the frequency is low, genomic rearrangement is also found in Japan; therefore, in addition to PCR-direct sequencing, multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) should be performed in genetic testing for HBOC. Recently, candidate genes other than *BRCA1/2*, such as *RAD51C*, *PALB2*, and *BRIP1*, have been identified for hereditary breast cancers. Variants of uncertain significance are seen in approximately 4-6% of all genetic testing reports for *BRCA1/2*. ACMG recommends the use of the term “variant” in addition to a modifier such as pathogenic, benign, and so on, instead of terms such as mutation or polymorphism. The incidence of ovarian cancer is not increased in women from breast cancer-only families that test negative for *BRCA1/2* mutations. Therefore, intensive gynecological surveillance may not be needed for these clients.

Basic data such as penetrance and cumulative risks of HBOC in Japanese populations are insufficient for risk assessment in genetic counseling. The Japanese HBOC consortium was established, and as one of the activities of the consortium, the registration project will start to provide essential genetic information in clinical practice.

In Japan risk-reducing surgeries are, albeit gradually, increasingly being performed to potentially protect mutation carriers against HBOC. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) is effective in the reduction of the incidence of breast cancer, as well as of ovarian cancer. Furthermore, RRSO is associated with improved overall survival in *BRCA1/2* mutation carriers. RRM also reduces the risk of breast cancer by more than 90%, but the survival benefit remains unknown. Recently, contralateral RRM has shown improved overall survival in a prospective analysis.

Pathological examination of resected surgical specimens from RRSO revealed that some serous ovarian carcinomas originated from fimbriae of the uterine tube, showing focal p53 overexpression (p53 signature) in the tubal epithelium. Therefore, initial bilateral salpingectomy followed by a delayed oophorectomy may be a proposed alternative to RRSO, but there is no prospective evidence on the efficacy of bilateral salpingectomy. **Key words:** Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC), *BRCA1*, *BRCA2*, The Japanese HBOC consortium, Risk-reducing mastectomy (RRM), Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO), **Corresponding author:** Masami Arai, Department of Clinical Genetic Oncology, Cancer Institute Hospital, 3-8-31 Ariake, Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan

要旨 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) は、2013年に米国の女優が *BRCA1* の遺伝子変異によりリスク低減乳房切除術 (RRM) を受けたことを自ら公開したことから、わが国でも広く知られるようになった。HBOCは *BRCA1* あるいは *BRCA2* の病的変異に基づく乳癌、卵巣癌をはじめとする癌の易罹患性症候群である。HBOCの *BRCA1/2* 遺伝学的検査に際して、わが国でも遺伝子の再構成 (exon 単位の欠失、重複) が認められるので、通常の PCR-direct sequence で変異を認めない症例では MLPA 法も実施しておく必要がある。近年、*BRCA1/2* 以外にも遺伝性乳癌の原因遺伝子が同定された。将来は遺伝性乳癌

*1 がん研有明病院・遺伝子診療部

*2 同 乳腺センター

*3 がん研究所・病理部

*4 がん研有明病院・婦人科

の原因遺伝子がさらに明らかになり、HBOCの遺伝子検査の内容やHBOCの概念は変わってくる可能性がある。*BRCA1/2*に変異を認めない場合、乳癌のみの家族歴であれば卵巣癌の発症リスクは高くはないので、intensiveな婦人科検診の適応はないと考えられる。また、遺伝子検査実施例の約4~6%で病的意義が不明なuncertain variantsを認める。日本人全体を対象としたHBOCに関する基礎データがないので、現在、日本HBOCコンソーシアムの登録事業によりわが国のHBOCのデータベースを作成して、日常の遺伝カウンセリングで有用な情報を提供できるように準備を進めている。リスク低減手術もわが国で徐々に認識が広まり実施されるようになってきた。リスク低減卵巣卵管切除術(RRSO)は癌の発症率の低下、生存率の改善ともにエビデンスが示されており、米国のガイドラインでは*BRCA1/2*変異陽性者にRRSOを推奨している。一方、RRMは乳癌の発症リスクを下げるのは確実であるが、これまで生存率を改善しているデータは乏しかった。しかし最近、乳癌と反対側の乳房を切除することが生存率の改善に寄与しているというデータが示されている。

はじめに

2013年、米国女優が自ら*BRCA1*変異保有者であり、リスク低減乳房切除術(risk-reducing mastectomy: RRM)を受けたことを告白して大きな話題になった。これにより遺伝的に癌に罹患しやすい体質というのが特別なことではなく身近に感じられるようになり、遺伝性乳癌卵巣癌(hereditary breast and ovarian cancer: HBOC)という概念は少しずつ普及したように思われる。

一方、その受け皿である医療者側の遺伝医療への関心も高まった。日本人類遺伝学会などが認定する臨床遺伝専門医の認定試験は、HBOCだけではなく非侵襲的出生前遺伝学的検査(NIPT)も大きな話題になったことから、2013年10月の臨床遺伝専門医の受験者は675人(合格率29%)と、前年度の約2倍の受験者数であった。

本稿ではHBOCの診療上の課題と最近の動向について述べる。

I. HBOCの診断

1. HBOCの概要

HBOCは*BRCA1*あるいは*BRCA2*の生殖細胞系列変異に基づく乳癌や卵巣癌などの易罹患性腫瘍症候群である。一般集団における*BRCA1/2*変異保有者は欧米では400名に1名程度と推定されている¹⁾。わが国での一般集団のデータでは、*BRCA2*の変異は第二度近親者まで乳癌および卵巣癌の家族歴がない健常者255名中3名(1.2%)の頻度で認められた²⁾。*BRCA1/2*変異保有者が70歳の時点で乳癌を発症する累積罹患リスクは、欧米のメタ解析の結果では*BRCA1*、*BRCA2*でそれぞれ57%、49%、同様に70歳時に卵巣癌を発症するリスクはそれぞれ40%、18%とされる³⁾。

診断は原因遺伝子に変異があるか、末梢血を用いて*BRCA1/2*のPCR-direct sequenceおよびMLPAを行う。現在では家族歴に基づく臨床診断基準を満たす症例を家族性乳癌として臨床的に扱うことは少ない。ただ、現在、*BRCA1/2*遺伝子検査で「遺伝性の」乳癌のすべ

てが診断できるわけではなく、知見が集積することにより、将来はHBOCの定義が変わる可能性もある。現在の遺伝性乳癌の概念を表1に示す。

2. MLPA検査の必要性

これまで、日本人はMLPAで見つかるような*BRCA1/2*遺伝子の再構成(exon単位の重複、欠失)はほとんど報告がなかった。Suganoらによると家族性の乳癌あるいは卵巣癌患者135名中36名で*BRCA1/2*に変異を認めたが、遺伝子の再構成の変異は認めなかった⁵⁾。一方、Nakamuraらは日本乳癌学会班研究(「我が国における遺伝性乳癌患者及び未発症者への対策に関する研究」として数施設における遺伝子検査の結果をまとめている。これによると、HBOCが疑われる260名のうち*BRCA1*46名(17.7%)、*BRCA2*に35名(13.5%)の病的変異を認めたが、このうち*BRCA1*に2名(exon 1a-9 del, exon 20 del)で再構成を認めている⁶⁾。当院でも1例経験があり、直接塩基配列決定法で明らかな病的変異を認めない場合は、わが国でもMLPAを追加して遺伝子の再構成の可能性を検討しておく必要がある。*BRCA1/2*遺伝子変異全体のなかで、MLPA法により見つかるような遺伝子の再構成の頻度は国によって大きく異なる。フィンランドやカナダは*BRCA1/2*において、遺伝子の再構成による変異がすべての病的変異のなかで認められていないが、オランダやイタリアのように30~40%を占める国もある⁷⁾。

3. *BRCA1/2*以外の遺伝子変異

遺伝性の乳癌が*BRCA1/2*の遺伝子変異ですべて説明できるわけではない。血縁者に4人以上乳癌患者がいる家系のリンケージ解析の結果、*BRCA1*、*BRCA2*が原因遺伝子と考えられる症例はそれぞれ52%、32%で、20%弱はその他の原因が示唆されていた⁸⁾。したがって、家族性乳癌の20%弱はその他の原因で家族に複数の乳癌が発症している。ここ数年で、いくつかの候補遺伝子が同定されている。

Meindlらは、*BRCA1/2*に変異を認めないドイツの家族性乳癌卵巣癌家系480名のうち、6名(1.3%)に

表1 遺伝性乳癌の概要

家族性乳癌	遺伝性乳癌	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) { <i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> ・ 新規の遺伝性乳癌 (卵巣癌) { <i>RAD51C</i> <i>PALB2</i> <i>BRIP1</i> など ・ 乳癌を発症しやすい遺伝性腫瘍 { Li-Fraumeni 症候群 (<i>TP53</i>) Cowden 病 (<i>PTEN</i>) など ・ 浸透率の低い原因遺伝子や SNP (1塩基多型) の複合的影響による乳癌の遺伝
	非遺伝性乳癌 (環境要因など)	

(野水らの「家族性乳癌の分類」⁴⁾を基に一部改変して作表)

RAD51C の病的変異を認めた。この病的変異は乳癌および卵巣癌ともに発症している家系に認められており、癌の発症年齢は *BRCA1/2* に変異を有する症例よりも高いが、散発性の乳癌よりは低い傾向があるという⁹⁾。さらに *RAD51D* の変異も *BRCA1/2* に変異が認められない家系の 0.9% と頻度は低いですが、卵巣癌の相対リスクを 6.3 に上げることが示された。一方でこの変異は、乳癌については有意な相対リスクの上昇は認められなかった¹⁰⁾。

PALB2 もまた遺伝性乳癌の原因遺伝子であり、乳癌の家族歴がある症例の 0.6~3.9% の変異保有率であるとされている。欧米の多施設共同研究では、*PALB2* に変異がある 154 家系の変異陽性女性 311 名の乳癌累積罹患リスクは 50 歳で 14%、70 歳で 35% であった。この乳癌罹患リスクは家族歴がない症例では 70 歳時点で 33% であるのに対して、第一度近親者に 2 人以上 50 歳までに乳癌に罹患している場合は 58% と上昇している。これは他の遺伝的素因やライフスタイルなどの要因も大きいと考えられる¹¹⁾。また *BRCA1* と結合能をもたない *PALB2* 蛋白をコードする変異 *PALB2* をマウスに導入したところ、オスの減数分裂に異常が起こり不妊となったという¹²⁾。その他、*BRIP1* は浸透率の低い遺伝性乳癌の原因となり得る¹³⁾。また、*BRCA2*、*PALB2*、*BRIP1* は、両アレルに病的変異を有すると Fanconi 貧血の原因ともなり得る。

また、乳癌の家族歴のみの家系においては、*BRCA1/2* に変異が認められなければ卵巣癌の発症リスクの有意な増加は認められていないので、intensive な卵巣がん検診の適応はないと考えられる¹⁴⁾。

4. Uncertain variant の取り扱い

生殖細胞系列の遺伝子検査を遺伝学的検査とも称する。この遺伝学的検査の結果で、病的意義が不明な uncertain variant (s) (UV) がある。Nakamura らの報告で

は遺伝学的検査の 6.2% に UVs を認めた⁶⁾。当院でもこれまで表 2 のような UVs を経験しており、*in vitro* の機能解析や家系解析 (variant をもつ血縁者が乳癌を発症し、wild type の血縁者が癌を発症していないなど variant の有無で表現型が分離できるかを調べる segregation study ともいう) のデータの集積により数年後に解釈が変更になる場合がある。このなかで Y1853C は複数の若年乳癌患者にみられること、C 末端は BRCT ドメインであり、種によって保存されている部位にあるアミノ酸置換であること、複数の患者で HBOC 関連腫瘍の家族歴があることから病的変異の可能性が高いのではないかと考えている。このような症例がリスク低減手術を希望している場合には実施してよいか判断が難しいが、基本的には各医療機関の倫理審査委員会の見解に基づいて対応することになる。

最近の遺伝子検査の動向として、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム時代になり、病的変異と正常範囲内での個人差としての多型の区別があいまいになっており、米国臨床遺伝・ゲノム学会 (ACMG) の遺伝子変異の解釈に関する標準化ガイドラインでは mutation や polymorphism という用語は用いずに variant に統一することを提唱している¹⁵⁾。そして現在の改訂案ではメンデル遺伝性疾患の variant を記載する場合には、pathogenic, likely pathogenic, uncertain significance, likely benign, benign の五つの分類に従い解釈を明記すること、またその根拠を明確にすること (たとえば population data, segregation data, functional data など) などが示されている (福嶋教授私信)。

II. 日本人の HBOC の臨床データ

1. 日本人の正確なデータの必要性

HBOC の遺伝カウンセリング業務のなかで、クライアントに疾患の説明を行う際の累積罹患率や遺伝子変異の

表 2 BRCA1/2 遺伝子の uncertain significance の例

Variation	既往歴	家族歴
<i>BRCA1</i>		
1 D1337G	30代 左乳癌	母: 左乳癌 曾祖母: 子宮癌
2 Y1853C	30代 左乳癌	母: 卵巣癌 母方祖母: 卵巣癌 母方従姉妹: 乳癌 母の弟: 大腸癌 父方従姉妹: 乳癌
3 Y1853C	30代 右乳癌 40代 左乳癌	母: 卵巣癌 母の姉: 乳癌
<i>BRCA2</i>		
4 I1770V	40代 右乳癌 50代 左乳癌	母: 卵巣癌 母方祖父: 前立腺癌
5 V917A	50代 左乳癌	妹: 卵巣癌 父の姉: 乳癌
6 F1273Y	50代 同時両側男性乳癌	(同時に <i>BRCA1</i> 変異あり)
7 D1618E	50代 左乳癌	父の妹: 乳癌 母方祖父: 食道癌
8 T2517A	50代 同時両側乳癌	母の妹: 卵巣癌 母方従姉妹: 卵巣癌 父方従姉妹: 乳癌
9 M2831L	30代 左乳癌	父: 胃癌, 前立腺癌, 皮膚癌

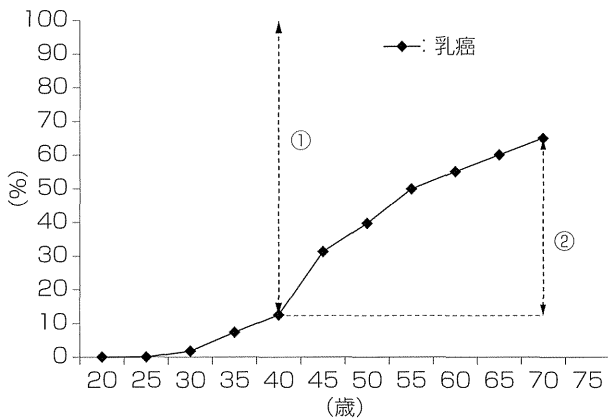


図 1 BRCA1 変異保有者の乳癌累積罹患率 (文献⁶⁾などを参考に作図)

頻度などは多くが欧米のデータに基づいている。

たとえば、図 1 の累積罹患リスクのグラフに基づいてクライアントは *BRCA1* 変異保有者であり、40 歳では乳癌に罹患していないが、70 歳までに乳癌に罹患するリスクはどのくらいあるかを考える (*BRCA1* 変異保有者の乳癌罹患リスクは 40 歳で 12%、70 歳で 65%とする)。40 歳の時点で乳癌に罹患していないので、該当者はこのグラフでは $100 - 12 = 88$ (%) ①の部分にいることになる。一方、今後 30 年間に乳癌に罹患するリスクは $65 - 12 = 53$ (%) ②である。したがって、 $②/① = 60.2\%$ であり、40 歳の時点で乳癌に罹患していなくても 70 歳時点での乳癌の罹患リスクは 5%程度しか下がらない。

ただし、このようなリスク計算は対象集団に正確な累積罹患リスクのデータがあって初めて成り立つものであり、この累積リスクは文献 16 の欧米のデータに基づいて計算している。*BRCA1/2* 遺伝子変異検出率や変異陽性者の癌の罹患リスクは人種や国によって違いがある可能性がある。したがって日本人全体を対象とした *BRCA1/2* 変異保有者のより正確なデータが必要である。

2. 全国登録事業と日本 HBOC コンソーシアム

かつてはわが国では、家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP) を対象とした世界で三番目の登録センターとして家族性ポリポーシス解析センターが設立され、900 家系以上が登録された¹⁷⁾。その結果、日本人の FAP の臨床的な特徴が明らかになり、日常診療に重要な知見をもたらした。HBOC においては日本 HBOC コンソーシアムが 2012 年 10 月に発足し、わが国における HBOC の実態を明らかにして、HBOC の患者およびその家族に対する効果的な医療システムを提供することを目的としている (理事長: 昭和大学医学部乳腺外科 中村清吾教授)。この主な活動として、わが国における HBOC データベースの構築、HBOC 診療ガイドライン策定のための研究、HBOC の認識普及のための啓発活動の三つを大きなテーマとして掲げている¹⁸⁾。現在、登録委員会により全国登録の準備が進められている。

表3 RRSO 実施症例のまとめ (～2014年8月)

実施症例数	18
平均年齢	48.4 (43～59) 歳
閉経状態	閉経前: 8, 閉経後: 10
<i>BRCA</i> 変異	<i>BRCA1</i> : 12, <i>BRCA2</i> : 6
術式 (開腹/腹腔鏡)	開腹: 8, 腹腔鏡: 10
術式 (子宮の合併切除/温存)	合併切除: 17, 温存: 1
乳癌の既往歴	あり: 17
子どもの有無	あり: 13
卵巣癌の家族歴	あり: 15 (うち9名が母が卵巣癌)
平均入院期間	開腹: 10.9日, 腹腔鏡: 7.6日
平均退院日数	開腹: 8 POD, 腹腔鏡: 5.5 POD
平均コスト (外来+入院)	開腹: 908,379円 腹腔鏡 (子宮切除): 1,052,049円

III. 予防的手術に伴う課題

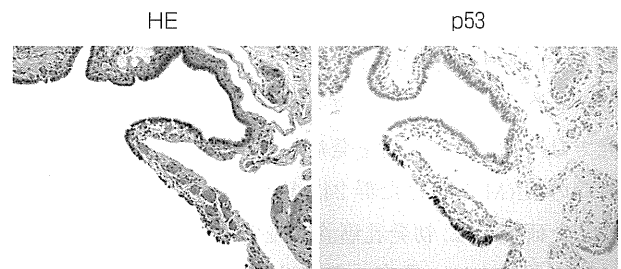
予防的手術 (prophylactic surgery) は、最近ではリスク低減手術 (risk-reducing surgery) と称されることが多い。リスク低減手術は画像診断やマーカーによる診断で異常を認めない臓器を切除することになるので、実施する場合には各医療機関の倫理委員会あるいは IRB などで承認を受けた上で実施する必要がある。

また、これらの手術は現在、保険適用になっていないため自費診療であり、これまで RRSO の実施経験では腹腔鏡下に子宮も合併切除した場合、90～110万円程度を要している (表3)¹⁹⁾。

1. リスク低減卵巣卵管切除術 (RRSO)

卵巣癌は早期発見が難しく、有効なサーベイランスの方法も確立していないことから、出産が終了した段階で RRSO を考慮することは卵巣癌のリスクを回避する上で首肯できる選択肢の一つといえる。NCCN ガイドラインでは理想的には 35～40 歳の間に RRSO を受けることを推奨している²⁰⁾。実際、RRSO により卵巣癌、卵管癌のリスクは大幅に減少し、メタ解析の結果ではハザード比 (HR) が 0.21 まで減少し、RRSO 後に発症する癌はいずれも腹膜癌であり、RRSO 術後 20 年で 4.3% であった²¹⁾。

ところで、卵巣癌の組織型は多くが漿液癌である。これは排卵に伴う腹膜の損傷修復が関与すると考えられてきたが、RRSO の切除標本の検討から卵管采にすでに *in situ* の前癌病変が存在し、これが連続的に上皮内癌に進展し卵管采から脱落することが卵巣癌や腹膜癌の原因となっている可能性が提唱された²²⁾。卵管采の上皮に異型性はないが、核が腫大して focal に p53 が過剰発現している p53 signature が卵管采に認められる (図2)²³⁾。したがって、このような病態を根拠にまず予防的卵管切除術 (risk-reducing bilateral salpingectomy: RRBS) を先



(子宮内膜癌症例の卵管采部)

図2 卵管采に認められた p53 signature

行させて、挙児を終えた後に二期的に卵巣を切除する術式も考案されている²⁴⁾。ただ、*BRCA* 変異陽性例においても排卵を抑制することは卵巣癌のリスク低減と関連していることから、卵巣の漿液癌がすべて卵管采由来ではないと思われる。RRBS の死亡率減少などの前向き研究のデータはまだない。

当院の RRSO 症例を表3にまとめた。卵巣癌の家族歴を有する症例が多いことから、家族に卵巣癌の罹患者がいることが RRSO を受ける一つの動機になっていると思われる。

2. リスク低減乳房切除術 (RRM)

RRM は乳癌のリスクを 90% 以上減少させるという複数の報告がある²⁵⁾。また、RRM により、乳癌に罹患することへの不安や抑うつを軽減する効果も認められる²⁶⁾。一方、これまで RRM を受けている群のほうが生存率は高い傾向にあるが、有意に生命予後を改善しているというデータが十分ではなかった²⁷⁾。すなわち乳癌が発症した場合、その時点で治療を行った場合と生存率が変わらなければ、100%癌を発症するわけではないので臨床的にはそれでも十分なはずである。これに対して最近、乳癌と反対側の RRM が生命予後を改善しているとする報告が複数みられる。Metcalf らは *BRCA1/2* 変異陽性者で stage I または stage II の乳癌患者 390 名において、

表 4 リスク低減手術の有効性

	RRM (乳房切除)	RRSO (卵巣卵管切除術)
発症率の減少効果	HR: 0.05-0.09 (確実)	HR: 0.2 卵巣癌 (腹膜癌のリスクが残る) HR: 0.5 乳癌 (確実)
生命予後の改善	最近, 対側の RRM が生存率を改善しているという報告が複数みられるが, 両側の RRM については十分なエビデンスがない (可能性あり)	総死亡率を低下させる報告がある HR: 0.4 (ほぼ確実)

両側乳房を切除した群 181 名と患側乳房を切除した群との生存を後ろ向き解析で比較した (平均観察期間 14.6 年)。その結果, 対側の RRM を行った群では, 生存率が 88%であったのに対して患側のみの切除群では 66%であった。対側の RRM は乳癌による死亡リスクを 48%減少させた (HR: 0.52)²⁸⁾。また, オランダの多施設共同研究では, 583 名の乳癌を発症した変異保有者を対象に反対側の RRM を受けた群 242 名とサーベイランス群を比較した研究では, 初発乳癌診断後平均 11.4 年のフォローアップ期間中に, 乳癌の発症は RRM 群で有意に抑制され (2% vs 19%), また死亡率の減少効果もみられた (HR: 0.49)²⁹⁾。一方, 乳癌のない両側の RRM に関しては乳癌発症率の減少効果を示す報告が同様にみられる³⁰⁾。これによると, 両側の RRM を受けた 76 名と RRM を受けなかった 63 名の前向き比較が行われており, RRM 群では 2.9 年の観察期間に乳癌の発症を認めず, 非 RRM 群では 3.0 年の観察期間で 8 名が乳癌を発症し 1 名が死亡しているが, 生存率の改善に関してはもう少しデータの集積が必要と考えられる。

RRM, RRSO の有用性について表 4 にまとめた。

おわりに

わが国における HBOC 診療の課題と最近の動向を述べた。われわれが HBOC の遺伝医療を始めたころは, 変異陽性者には計画的なサーベイランスを行うことが唯一の対策であった。しかし最近, HBOC の診療はようやく動きだし多くの医療者が真剣に取り組むようになってきた。現在の医療体制という与えられた制約のなかで, 予防医療の一環である癌の遺伝医療をさらに発展させることは, われわれの世代に課せられた責務である。

謝辞 遺伝子検査におけるバリエーションの ACMG の標準化ガイドラインについて貴重な情報を提供していただきました信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座 福嶋義光教授に深謝申し上げます。

文 献

- 疾患別情報>BRCA1/BRCA2 Hereditary Breast/Ovarian Cancer: Gene Reviews 日本語版. <http://grj.umin.jp/>
- 新井正美, 三木義男, 小路 滋・他: 健常日本人における BRCA1 および BRCA2 の遺伝子多型の解析. 家族性腫瘍 4(2):5037, 2004.
- Chen S and Parmigiani G: Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 25(11):1329-1333, 2007.
- 野水 整, 土屋敦雄, 渡辺文明・他: 家族性乳癌の臨床. 家族性乳癌 (阿部力哉・監, 野水 整, 土屋敦雄・編), 篠原出版新社, 東京, 1996, pp7-16.
- Sugano K, Nakamura S, Ando J, *et al*: Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. *Cancer Sci* 99(10):1967-1976, 2008.
- Nakamura S, Takahashi M, Tozaki M, *et al*: Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Breast Cancer* : 2013. [Epub ahead of print]
- Ewald IP, Ribeiro PL, Palmero EI, *et al*: Genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2 : a literature review. *Genet Mol Biol* 32(3): 437-446, 2009.
- Ford D, Easton DF, Stratton M, *et al*: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 62(3): 676-689, 1998.
- Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, *et al*: Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility genes. *Nat Genet* 42(5): 410-414, 2010.
- Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, *et al*: Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 43(9): 879-882, 2011.
- Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, *et al*: Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 371(6): 497-506, 2014.
- Simhadri S, Peterson S, Patel DS, *et al*: Male fertility defect associated with disrupted BRCA1-PALB2 interaction in mice. *J Biol Chem* 289(35): 24617-24629, 2014.
- Seal S, Thompson D, Renwick A, *et al*: Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 38(11): 1239-1241, 2006.
- Ingham SL, Warwick J, Buchan I, *et al*: Ovarian cancer among 8,005 women from a breast cancer family history clinic: no increased risk of invasive ovarian cancer in families testing negative for BRCA1 and BRCA2. *J Med Genet* 50(6): 368-372, 2013.
- Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, *et al*: ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: revisions 2007. *Genet Med* 10(4): 294-300, 2008.
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, *et al*: Average risks of

- breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* **72**(5):1117-1130, 2003.
- 17) 宇都宮譲二, 田村和朗, 新井正美: わが国のがん遺伝子診療インフラ整備について NCI Cancer Family Registry に学ぶ. *医療* **57**(6):367-375, 2004.
 - 18) 日本 HBOC コンソーシアム. <http://hboc.jp/>
 - 19) 新井正美, 岩瀬春子, 岩瀬拓士・他: BRCA1/2 遺伝子変異保有者におけるリスク低減両側卵巣卵管切除術の実施(第1報). *家族性腫瘍* **13**(2):52-58, 2013.
 - 20) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, ver. 1, 2014.
 - 21) Finch A, Beiner M, Lubinski J, *et al*: Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *JAMA* **296**(2):185-192, 2006.
 - 22) Crum CP, Drapkin P, Kindelberger D, *et al*: Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res* **5**(1):35-44, 2007.
 - 23) Medeiros F, Muto MG, Lee Y, *et al*: The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* **30**(2):230-236, 2006.
 - 24) Leblanc E, Narducci F, Farre I, *et al*: Radical fimbriectomy: a reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of *BRCA1* or 2 genes? Rationale and preliminary development. *Gynecol Oncol* **121**(3):472-476, 2011.
 - 25) Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, *et al*: Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE study group. *J Clin Oncol* **22**(6):1055-1062, 2004.
 - 26) Brandberg Y, Sandelin K, Erikson S, *et al*: Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study. *J Clin Oncol* **26**(24):3943-3949, 2008.
 - 27) Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, *et al*: Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a prospective analysis. *Ann Oncol* **24**(8):2029-2035, 2013.
 - 28) Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, *et al*: Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutations: retrospective analysis. *BMJ*: 348, 2014.
 - 29) A M Heemskerk-Gerritsen B, Rookus MA, Aalfs CM, *et al*: Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in *BRCA1/2* mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer* : 2014. [Epub ahead of print]
 - 30) Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, *et al*: Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* **345**(3):159-164, 2001.

我が国における遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC) の現状と今後の対策

中村清吾

The current status and the strategy for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC)

Seigo Nakamura

【要旨】

遺伝性乳がん卵巣がん (hereditary breast and ovarian cancer : HBOC) は、我が国においても、欧米諸国とはほぼ同様の割合で存在し、BRCA の病的変異を有する場合は、①サーベイランス (年 1 回のマンモグラフィ+ MRI 検診等)、②化学予防 (リスク低減薬物療法)、③リスク低減乳房切除術や卵巣卵管切除術等が対策として挙げられる。乳腺専門医、婦人科腫瘍専門医、臨床遺伝専門医並びに遺伝カウンセラーにおいては、各選択肢のメリット・デメリットに対する十分な理解と、相互の緊密な連携体制を構築することが重要である。

キーワード：遺伝性乳がん卵巣がん hereditary breast and ovarian cancer : HBOC, BRCA, 先制医療 preemptive medicine

はじめに

遺伝性乳がん卵巣がん (hereditary breast and ovarian cancer : HBOC) は、診療体制が確立している欧米のデータによれば、乳がん全体の中で 5 ~ 10% を占めると推定されている^{1) 2)}。我が国でも、乳がんの年次乳がん罹患患者数が 8 万人を超えるといわれる中で、乳がんの診断を受けた患者の背景因子 (年齢、乳がんや卵巣がんの既往)、家族歴、組織型 (特にトリプルネガティブ乳がんか否か) 等から、治療方針の決定前に HBOC の可能性を推定することは、適切な術式や薬物療法を選択するう

えで近年ますます重要となりつつある³⁾。仮に、NCCN の遺伝カウンセリングの適応基準を用いた場合、該当者は乳がん罹患患者の 25% を超え、一時拾い上げは乳腺専門医にとって必須の診療要素である (図 1)。

その際、遺伝カウンセラーや臨床遺伝専門医が、チーム医療の輪の中にいることが望ましく、特に BRCA1/2 の病的変異が認められた場合は、その後の予防的対策として NCCN ガイドライン⁴⁾ で謳われている、①サーベイランス (年 1 回のマンモグラフィ+ MRI 検診等)、②化学予防 (リスク低減薬物療法)、③リスク低減 (予防的) 外科治療 (乳房切除術、卵巣/卵管切除術、もしくは両方) が選択肢として挙げられ、患者個々にとってふさわしい治療の選択肢が複数提示できるような各診療科との連携体制を整えることが肝要である。

昭和大学医学部外科学講座乳腺外科学部門

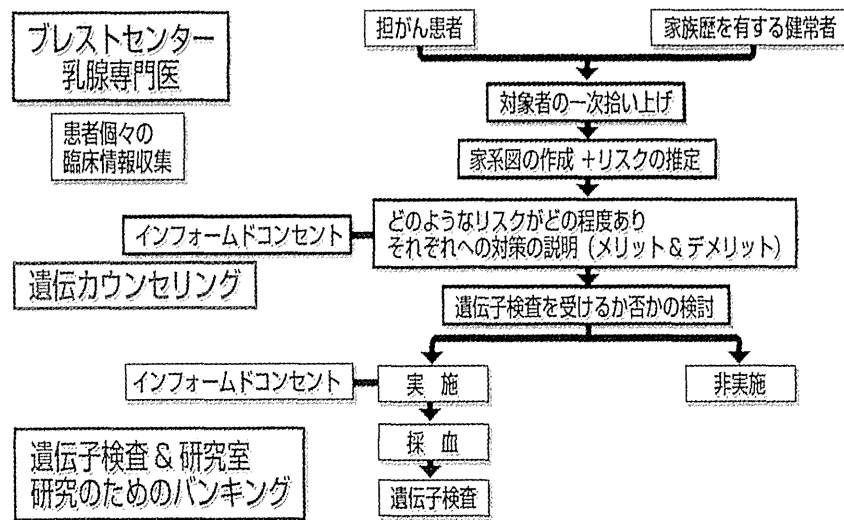
Department of Surgery, Division of Breast Surgical
Oncology, Showa University School of Medicine

平成 27 年 4 月 17 日受付

平成 27 年 4 月 20 日受理

1. 乳腺専門医および婦人科腫瘍専門医の役割
まず最初に問診を取る医師あるいは看護師は、HBOC

図1 遺伝カウンセリングの第一ステップ



Palma et al., Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2006 改変

に関する基本的な知識を有し、なるべく正確な家族歴の聴取が大切である。近年、少子化・核家族化の傾向が一段と強まり、祖父母あるいは叔父叔母の正確な病歴を知らないことも多い。また、卵巣がんの腹膜転移によるイレウスであったにもかかわらず、正しく病名が知らされずに、単に食欲が急に低下し「老衰」で亡くなったという方もいる。したがって家族歴が不明瞭な場合は、その場で終わりにせず、二度・三度近親者の概念を正確に伝え、次回までに他の家族からよく聞いてくるように指示をすると、遺伝カウンセリングの際の手間が省ける。また乳腺専門医は、検査結果が治療方針の選択に重要と判断した場合は、1週間程度で検査結果が届くクイック検査の必要性をカウンセラーに伝えることも重要である。乳腺専門医は、必要に応じて婦人科腫瘍専門医に紹介し、婦人科腫瘍専門医もサーベイランスや卵巣卵管切除術（リスク低減手術）のメリット・デメリットについてわかりやすく説明できることが求められる。HBOCに由来する卵巣がんでは、ハイグレードの漿液性腺がんが多くを占める⁹⁾。また有効な検診手段がなく、発見時には既がんに性腹膜炎を起こし、根治を目指すことが難しいことも多い。したがって、卵巣卵管に対するリスク低減手術が第一義的に勧められている。しかしながら、特に若年者の妊孕性温存や卵巣欠落症候群にも配慮が必要で、婦人科腫瘍専門医や妊孕性温存について専門性の高い産婦人科医との連携も重要である^{6) 7)}。また治療方針の選択において、精神心理面を含む遺伝カウンセラーのサポートも重要となる。

さらに閉経前の女性では、卵巣摘出術によってホルモン受容体陽性の乳がんの発症を約半減させるとの報告もあり、欧米では乳がん手術と同時に腹腔鏡

下の卵巣卵管切除術が行われることも多い⁸⁾。

2. 臨床遺伝専門医の役割

遺伝性乳がんの関連遺伝子は、BRCA1/2のみならず表1に掲げるもの等があり、それぞれ異なる疾病群を呈する。近年パネル検査と称して、遺伝性乳がんが疑われた場合に関連遺伝子を同時に調べることができるようになってきている^{9) 10)}。時に、消化器外科専門医や脳外科専門医など、他領域の専門医との連携を図ることも必要となることがある。そこで、遺伝性腫瘍全般に対して造詣の深い遺伝カウンセラーあるいは臨床遺伝専門医の果たす役割も重要である。また家系員のカウンセリングでは、十分な時間を取る必要があるとあたり複数回に渡ることがあるため、専任体制とともに専用のカウンセリングルームがあることが望ましい。

3. 我が国における HBOC の現状

我が国では、BRCA1/2の遺伝子検査が保険適用でないために20～30万円の個人負担となり、遺伝カウンセ

表1 遺伝性乳がんの原因遺伝子と代表的な病態

BRCA1/2	乳がん, 卵巣がん, 膵がん, 前立腺がん	乳がん卵巣がん症候群
TP53	乳がん, 骨肉腫, 脳腫瘍, 副腎皮質がん, 白血病	リ・フラウメニ症候群
PTEN	乳がん, 甲状腺がん, 胃・腸管過誤腫性ポリポージス, 顔面に小丘疹	カウデン症候群
CDH1	乳がん (特に小葉がん), び漫性胃がん	び漫性胃がん症候群
STK11	乳がん, 膵がん, 子宮がん, 胃・腸管過誤腫性ポリポージス, 手足色素沈着	ポイツ・イェーガー症候群

リングまでは受けても遺伝子検査を受ける人はごく少数であり、その実態が明らかでなかった。また、遺伝子検査陽性者に対する対策（たとえばMRI検診やリスク低減手術等）は、いずれも保険適用外であることが、なお一層、本疾患に対する遺伝カウンセリング体制導入の遅延につながった。しかし近年、若年性乳がんや、いわゆるトリプルネガティブ乳がんが注目され、その要因として、特にBRCA1変異陽性との関連が取りざたされることが多くなった。そこで2011年度から2年に渡り、日本乳癌学会班研究として、「我が国における遺伝性乳癌・卵巣癌（BRCA陽性患者）及び未発症陽性者への対策に関する研究」が行われた。その結果、遺伝子検査が行われた260名中、BRCA1陽性は46名（17.3%）、BRCA2陽性は35名（13.1%）、合わせて30.3%に病的変異を認めた¹¹⁾。また欧米の報告と同様に、BRCA1陽性の62.2%がトリプルネガティブであり、BRCA2陽性は非遺伝性の乳がんと同様のサブタイプであることが判明した。今後は、さらなるデータ蓄積のもとに、欧米のBRCAPROのような日本人におけるリスクを予測するモデルを作成することが望まれる。

さいごに

近年、次世代シーケンサーの活用により、他の遺伝性疾患の特定や未知の原因遺伝子の発見に結び付けていくことが課題となっている。この目標を達成するため、2012年10月に日本HBOCコンソーシアム (<http://hboc.jp/index.html>) が設立され、臨床遺伝専門医や婦人科腫瘍専門医と共同でHBOCデータベースの構築がスタートした。現在は、厚労科研「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」（新井班）の一部として行われている。本領域は、BRCA検査に始まり、MRI検診、卵巣卵管や乳房のリスク低減切除手術、人工乳房による再建手術等、保険適用ではないことが欧米に比べて著しく診療水準の遅滞をもたらした。したがって、いわゆるpreemptive medicine（先制医療）という概念のもとに、何らかの公的補助が得られるような対策が急務である。

文献

- 1) Ford D, Easton DF, Stratton M, et al : Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*, 62: 676-689, 1998.
- 2) Diez O, Osorio A, Duran M, et al : Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat*, 22: 301-312, 2003.
- 3) Peterlongo P, Chang-Claude J, Moysich KB, et al : Candidate genetic modifiers for breast and ovarian cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Oct 21. [Epub ahead of print] PubMed PMID:25336561.
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2013 ver.1. Breast Cancer Risk Reduction
- 5) Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al : Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21: 134-147, 2012.
- 6) Lambertini M, Ginsburg ES, Partridge AH : Update on fertility preservation in young women undergoing breast cancer and ovarian cancer therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 27: 98-107, 2015.
- 7) Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K : Fertility preservation and pregnancy in women with and without BRCA mutation-positive breast cancer. *Oncologist*, 17: 1409-1417, 2012.
- 8) Fakkert IE, Mourits MJ, Jansen L, et al : Breast cancer incidence after risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Prev Res (Phila)*, 5: 1291-1297, 2012.
- 9) Gage M, Wattendorf D, Henry LR : Translational advances regarding hereditary breast cancer syndromes. *J Surg Oncol*, 105: 444-451, 2012.
- 10) Al Bakir M, Gabra H : The molecular genetics of hereditary and sporadic ovarian cancer: implications for the future. *Br Med Bull*, 112: 57-69, 2014.
- 11) Nakamura S, Takahashi M, Tozaki M, et al : Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Breast*, 2013 Nov 19. [Epub ahead of print]

日本遺伝カウンセリング学会誌
第36巻1号 2015年4月

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

新井正美, 芦原有美, 喜多瑞穂, 岩瀬拓土, 蒔田益次郎, 中島絵里, 竹島信宏, 谷口智子

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

新井正美¹⁾, 芦原有美¹⁾, 喜多瑞穂¹⁾, 岩瀬拓士²⁾, 蒔田益次郎^{2)*},
中島絵里²⁾, 竹島信宏³⁾, 谷口智子^{3)**}

Clinical practice for hereditary breast and ovarian cancer at our hospital specialized in oncological medicine

Masami Arai¹⁾, Yuumi Ashihara¹⁾, Mizuho Kita¹⁾, Takuji Iwase²⁾, Masujiro Makita^{2)*},
Eri Nakajima²⁾, Nobuhiro Takeshima³⁾, Tomoko Taniguchi^{3)**}

【要旨】

遺伝性乳がん卵巣がん (hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) は *BRCA1/2* 遺伝子の生殖細胞系列変異に基づく乳がんや卵巣がん等のがんの易罹患性症候群である。HBOC のケアを考える場合に、複数の診療科の連携が必要となる。

当院はがんの専門病院として真摯に数多くの臨床症例に取り組んできた伝統を持ち、遺伝性腫瘍に関する関心も高く、HBOC の医療を行う環境も整ってきたといえる。当院では遺伝カウンセリングは遺伝子診療の専門部門が担当し、他診療科と当科を円滑につなぐため、プレカウンセリングを試行している。また、リスク低減卵巣卵管切除術も臨床試験として実施する体制を整えて、既に婦人科にて 18 例の経験がある。さらに、HBOC の患者会も立ち上がり、交流や情報共有の機会も着実に増加している。

今後、遺伝情報が増加するにつれて、がんの領域も遺伝カウンセリングは日常診療に不可欠となる。各医療機関の特色に応じた遺伝医療を提供することも1つの方法である。

キーワード: 遺伝カウンセリング genetic counseling, がん専門病院 hospital specialized in oncological medicine, 遺伝性乳がん卵巣がん hereditary breast and ovarian cancer (HBOC), プレカウンセリング precounseling, リスク低減手術 risk-reducing surgery

1) がん研有明病院遺伝子診療部

Cancer Institute Hospital, Clinical Genetic Oncology

2) 同乳腺科 (*現日本医科大学武蔵小杉病院乳腺外科)

Cancer Institute Hospital, Department of Breast Surgical
Oncology (* Nippon Medical School Musashikosugi
Hospital, Department of Breast surgery)

3) 同婦人科 (**現東邦大学産婦人科)

Cancer Institute Hospital, Department of Gynecology

(* ** Toho University Ohmori Hospital, Department of
Obstetrics and Gynecology)

はじめに

遺伝性乳がん卵巣がん (hereditary breast and ovarian cancer : HBOC) は、*BRCA1* あるいは *BRCA2* の生殖細胞系列変異に基づく乳がんや卵巣がんなどのがんの易罹患性症候群である。HBOC は臨床的に特異的な所見はないので、最終診断は *BRCA1* および *BRCA2* の遺伝学的検査により行う。

HBOC の診断に至らなくても乳がんや卵巣がんの診断があれば、日常のがんの診療業務は成り立つ。しかし、当面の治療対象だけにとどまらず、この機会を活かして、本人の体質やそれを踏まえた今後のマネジメントについても有用な情報が提供できれば、また患者のその後のトータルなケアまで関わることであれば、その医学的な意義は大きい。

HBOC 診療は、遺伝性腫瘍症候群のケアとして考えた場合、1つの診療科で完結できるわけではなく、乳腺科、婦人科、遺伝子診断部門、さらには消化器や泌尿器などの複数の関連部門との連携が必要である。

本稿ではがん専門病院として、あるいは当院独自の特色とそれに基づいた当院の遺伝性乳がん卵巣がんに対する取り組みを述べる。

1. がん専門病院としての当院の特色

当院は1934年に設立されたわが国で最初のがん専門病院である。現在は病床数700床、約1750名の職員（うち医師321名：2015年4月現在）が勤務している。当遺伝子診療部は2000年1月に家族性腫瘍センターとして家族性腫瘍の遺伝カウンセリングと遺伝学的検査を担当する部門として設立された。がん専門病院の遺伝子診療部門として、また当院独自の特色として以下があげられる。

- 1) 歴史があり、各領域の医療の発展に貢献してきた。また、多くの先達が残してくれた病院への信頼は最も大きな財産である。3世代にわたって当院の受診者であったり、術後フォローアップ終了後も当院の健診センターで人間ドックを受診している患者も多い。当院は多忙な日常業務の中で、1例ずつ丁寧に医療に取り組んできた。2004年までの紙カルテでは全てのがん患者の第2度近親者までの家族歴が整備されており、臨床基準を満たす症例の拾い上げに大きな情報となった。野水、土屋らの家族性乳がんの臨床的定義を満たしている症例は、当院の集計では8079家系中161家系で全体の2.0%であった¹⁾。むしろ最近電子カルテに移行してから家族歴等の情報収集が乏しくなっているように思う。このように古くから家族歴や家族性腫瘍の診療の重要性について認識しており、正確な記録を残してきたことは家族性腫瘍の診療を行う上で大き

な利点であった。

- 2) 症例数が多いので、日常の診療業務の中で医療者が遺伝性腫瘍を疑う症例に遭遇することが稀ではなく、臨床的にも身近に感じて、関心をもてる機会が多い。すなわち日常診療の中で遺伝性腫瘍の諸問題を避けて通ることは難しい。
- 3) 診療の対象疾患が悪性腫瘍に限られているため、医療者の関心の方向が同じであり、スタッフ間で価値観を共有しやすい。スタッフは基本的な oncology の知識と医療経験を有する。すなわち、臓器別に開催される cancer board (症例検討会) にて、方針決定に悩むような症例の相談において、多くの領域の医師に有益な意見を伺うことができる。
- 4) 遺伝子診療部は診療科と独立しており、実際に診断や治療を担当する診療科医師以外の臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーが遺伝カウンセリングを行うために、診療科と異なった立場からのクライアントへの情報提供やリスク評価が可能である。
- 5) 各診療科間で交流しやすい。医局も大部屋で共通であり、他診療科との交流を持ちやすい。筆者も以前は消化器外科に在籍していたため、Lynch 症候群の術後長期経過例では、サーベイランスを担当している患者もいる。

がんの遺伝医療は単科で完結することはまずない。HBOC だけではなく、Li-Fraumeni 症候群や Cowden 病など乳がんの好発症候群まで拡大して取り扱うのであれば、整形外科、血液科、消化器科など広範な連携が必要である。またサーベイランスでも放射線科の理解も必要であろう。このように他診療科間の交流がスムーズであることは遺伝性腫瘍の診療にとっても重要なことである。

2. 当院での遺伝性腫瘍への取り組み

前章で述べたような当院の特色をふまえて、当科の遺伝性乳がん卵巣がんに関連する取り組みを紹介する。

(1) 早くからがんの遺伝医療に取り組んできた

当院は、各診療科で活躍した多くの人材を輩出している。以前より研究所も含めて遺伝性腫瘍の臨床応用への関心は高く、また将来の個別化医療の先駆けとしての遺伝子医療を予見して、先達がこのような家族性腫瘍部門を設立したことは先見の明があった。当科を新設された武藤徹一郎先生は対談の中で、当科が非常に意義のある部門になるはずである、とした上で、遺伝子医療に対して「こうした医療も将来的に日本のがん医療の中心になるはずで、体系的な意味での治療の新しいスタイルとして定着させる必要がある」と述べている²⁾。院内の体制も試行錯誤を繰り返して長い期間をかけて醸成されたものである。海外での遺伝カウンセリングの実際を参考に

しつつ、わが国の与えられた医療体制の中で何ができるのか、真剣に考えてきた。家族性大腸ポリポシスにおいて世界的な業績を残された宇都宮譲二先生の貢献も大きかった。遺伝性腫瘍の患者へのアプローチや登録事業の重要性など多くのことを教えていただいた³⁾。

遺伝子診療部の概要を示す。現在は、医師1名、認定遺伝カウンセラー3名、看護師1名、研究員（期限付きを含む）2名、助手1名よりなる（2015年4月）。

遺伝カウンセリング回数（フォローアップ例を含む）は増加傾向にある。2013年には、いわゆるアンジー効果があり特に外来が多かったが、2014年はこれに比べて減少した（図1）。一方、最近の傾向として、例えばリスク低減卵巣卵管切除術（risk-reducing salpingo-oophorectomy：RRSO）のセカンドオピニオンや「オスラー病を合併する消化管ポリポシスの症例なので、SMAD4を解析してほしい」など、受診の目的が明確にかつ専門科として要求度が高くなってきている印象を持つ。当科が扱う疾患はほぼすべての診療科の領域にわたるが、HBOCの頻度が高くなってきている（図2）。

(2) プレカウセリングと拾い上げの課題

遺伝子診療部が独立していることの難点もある。すなわち、臨床診療科が遺伝カウンセリングを担当すれば、手術などの治療と家族歴聴取や遺伝カウンセリングを同

じ担当者が併行して進められる利点がある。当院では遺伝子診療部の外来が自費診療でもあり、当人の希望がなければHBOCの詳しい情報を得る機会は少ない。

そこで、1つの試みとして、乳腺科と連携してプレカウセリングのシステムを導入した。これは乳腺科でHBOCを考慮したり本人が希望した場合に、まず認定遺伝カウンセラーが、遺伝子診療部を受診する前に独自の外来で、家族歴を聴取して遺伝カウンセリング外来ではどのようなことをするのか、カウンセリングや遺伝子検査にはどのくらい費用がかかるのか、といった概要を説明している。また当科受診の目的や現在の問題点を明らかにして、当科受診の際に医師に事前に伝え、対策を考える。診療科と遺伝子診療部の間をつなぐ1つの試みとして2014年7月から実施している。試験的な段階であり、費用は徴収していない。

その結果、これまで半年間に56名が受診して（平均カウンセリング時間40分）、そのうち1/4が当科を受診している。このうち14人中12人は遺伝子検査を受けているが、この中で病的変異が見つかったのは2名である。当科を受診する意向のある患者の多くは直接に当科を受診していることから、受診を決めかねている、あるいはとりあえず話だけでも聞いてみようという症例の1/4が当科を受診したことになる。1つの試行であるが、これから症例を重ねて、この遺伝カウンセリング受診率の変化や患者の満足度を明らかにしたいと考えている。

これまで当科を受診したクライアントの遺伝学的検査の受診状況を総括すると、約50%が遺伝子検査を受けており、その中で約30%に病的変異が認められている（図3）。

HBOCを疑う患者の拾い上げは診療科で行われているが、多くの症例から既往歴・家族歴のある症例を拾い上げることは容易ではない。

VasenらによるLynch症候群のガイドラインでは、70歳未満の大腸がんあるいは70歳以上でもベセスダガイドラインを満たしている症例に免疫組織化学あるいは

図1 当科における遺伝カウンセリング回数の年次推移

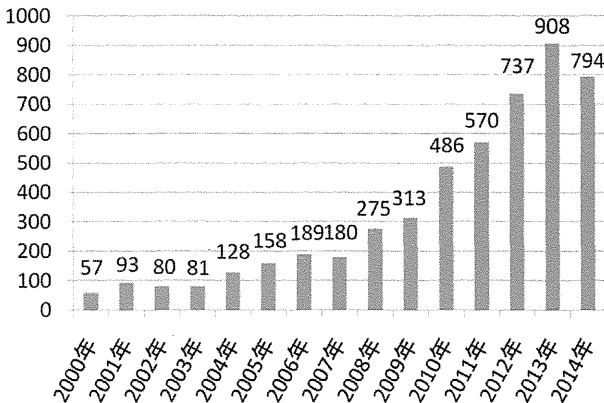


図2 当科で取り扱う疾患の内訳（2000-2014年）

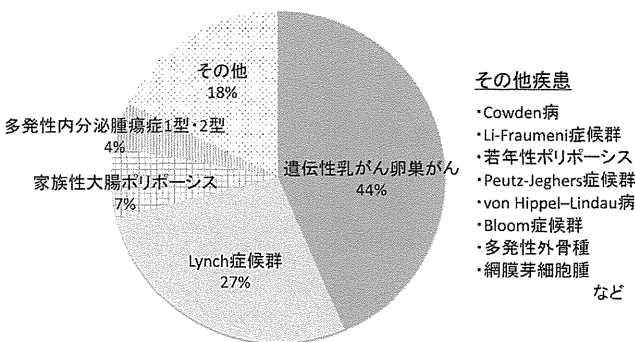
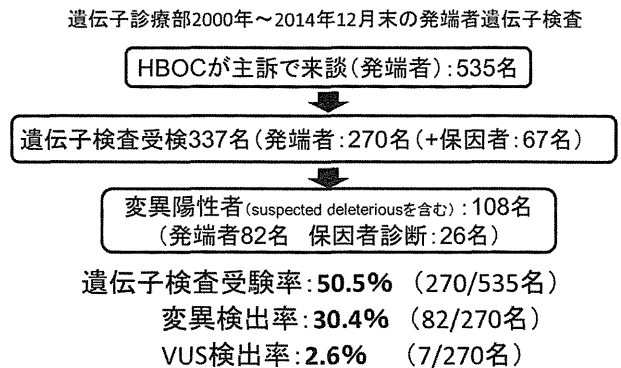


図3 遺伝子検査の受検率・変異陽性率



マイクロサテライト不安定性検査のスクリーニング検査を行うことが提唱されている⁴⁾。しかし HBOC では感度の高い簡便なスクリーニング検査がないことから、臨床所見により 1 次スクリーニングを行わなければならない。

2010 年版の NCCN のガイドラインにおいて 1 次拾い上げの対象項目を満たす症例は乳がん手術症例の半数を超えることになり、わが国の拾い上げとしてさらにもう少し絞り込む必要がある(表 1)⁵⁾。拾い漏れを懸念するより、既往歴・家族歴から明らかな HBOC が放置されている現状をまず改善しなくてはならない。浸透率が低い変異を有する一見臨床的には潜在的な患者もいる可能性があるが、患者のニーズから考えて、まず自分のがん家系だと心配している患者にケアを実践するところから段階的に始めてもよいと思われる。

(3) リスク低減手術への取り組み

サーベイランスについては、2003 年に BRCA 遺伝子

表 1 NCCN ガイドライン (V.1. 2010) における 1 次拾い上げ対象者

1. 若年性乳がん (50 歳以下発症) (483 例)
2. 近縁の血縁者に、2 つ / 2 人以上の原発性乳がん、または乳がん症例が卵巣がん・卵管がん・原発性腹膜がんのいずれかを合併 (209 例)
3. 家系に乳がん以下のがん症例を 1 つ以上認める (9 例) 甲状腺がん、肉腫、副腎皮質がん、子宮内膜がん、膵臓がん、脳腫瘍、びまん性胃がん、皮膚症状、白血病・リンパ腫
4. 血縁者に乳がんの易罹患性遺伝子の既知の病的変異が存在する
5. 遺伝的リスクが高い集団 (Ashkenazi 系ユダヤ人)
6. 男性乳がん (1 例)
7. 卵巣がん・卵管がん・原発性腹膜がん

このままだと 588 例 (重複除く, 55%) が対象になる。

解析研究の実施を倫理審査委員会に申請した際に、具体的な対策を提示するよう要請があり、現在のプランの原型ができた。現在ではこれを一部修正して実施している。

このサーベイランスプランに基づいたがん検診を行ってきたが、卵巣がんの 1 例は腹膜播種を伴い、進行がんで見発されている。これを契機に当院でも RRSO を実施できる体制を整えることとした⁶⁾。関係者のワーキンググループでの議論では、わが国には臨床データがほとんどないので臨床試験として実施することが提唱された。2011 年 9 月より 2014 年末までに 18 例を実施している (表 2)。RRSO を受けた方の多くは 45 歳前後で卵巣がんの家族歴があり、卵巣がんへの対策は切実なものがあつたと思われる。現在は自費診療であり、費用は入院や術前検査を含めて 110 万円程度である。

一方、リスク低減乳房切除術 (risk-reducing mastectomy: RRM) も同様に臨床試験として実施することで 2014 年 12 月にがん研究会の倫理審査委員会で承認を得て、実施が可能になった。RRM について、これまでは発症頻度 (incidence) を下げることは明らかであったが、生命予後を改善するデータは乏しかった。しかし最近、特に一側乳がんの際に反対側乳房切除術 (contralateral risk-reducing mastectomy: CRRM) においてコホート研究で死亡率の低下が示されている⁷⁾。

(4) 生涯にわたるケアを実践する

病的変異が確認された場合、検査の結果開示後も年に 1 回は当科を受診してもらい、短期的には遺伝子変異の結果を知ってから特に気分の変化はないのか、また長期には検診が計画通り受けられているかなどのチェックや血縁者のがんの罹患状況を確認している。

HBOC の場合、血縁者が来談するのは、発端者の初診後、平均約 1 年である。なかには 9 年後に娘を連れて

表 2 当院における RRSO 症例のまとめ

RRSO 実施症例 (2011 年 9 月 - 2014 年 12 月)	
実施症例数	18
平均年齢	48.4 歳 (43-59 歳)
閉経状態	閉経前: 8 閉経後: 10
BRCA 変異	BRCA1: 12 BRCA2: 6
術式 (開腹 / 腹腔鏡)	開腹: 8 腹腔鏡: 10
術式 (子宮の合併切除 / 温存)	合併切除: 17 温存: 1
乳がんの既往歴	有り: 17 無し: 1
子どもの有無	有り: 13 無し: 5
卵巣がんの家族歴	有り: 15 (うち 9 名が母が卵巣がん) 無し: 3
病理結果 (悪性所見の有無)	悪性所見有り: 0 無し: 18
平均入院期間	開腹: 10.9 日 腹腔鏡: 7.6 日
平均退院日数	開腹: 8POD 腹腔鏡: 5.5POD
平均コスト (外来 + 入院)	開腹: 908,379 円 腹腔鏡 (子宮切除): 1,052,049 円 腹腔鏡 (子宮温存): 709,820 円

受診した例もあり、やはり継続したクライアントとの対話の機会を確保しておくことは重要である。Lynch 症候群の場合には、発端者が診断後、血縁者が保因者診断などのために来談するのは平均3年後であり、診療科で術後フォローアップ期間中は少なくとも血縁者の予防対策や保因者診断を説明することは重要であると考えられる。

(5) 患者会の支援

第38回遺伝カウンセリング学会において、当科を受診された患者さんをお願いして遺伝性乳がん卵巣がんの体験者としてのお話をいただいた。これを機に、彼女から患者会を作って他の HBOC の患者さんの力になりたいという提案があった。そして半年後に彼女の努力で、患者会が設立された(図4)。現在、会員は13名とのことだが、今後、患者さん同士の交流の場として貴重な機会であり、リスク低減手術を受けるか、あるいは遺伝子検査を受けるかなど意思決定に苦慮している方にも参考になる話がうかがえるものと考えている。患者会の活動自体は会員が主体となって自主的に行うが、当科も要請に応じてできる限りこの活動を支援していきたいと考えている。

図4 患者会のお知らせ

HBOCの患者、BRCA1/2変異陽性、またそのご家族の皆様へ
HBOC患者会発足のお知らせ
 ~遺伝性乳がん卵巣がん症候群に関わる当事者の会です~
 HBOCの患者さま、ご家族同士の交流の場として、同じような体験をされている方とお話ししてみませんか?
 私たちはHBOCについての情報交換や、理解ある社会づくりを目指し活動しています。

会名称: クラヴィス アルクス
 Find us on Facebook
<https://www.facebook.com/hbocpatients>
 お問い合わせメール: info@hboc.tokyo
 (お問い合わせはメールまたは、FDダイレクトメールよりお願いします)

Clavis Arcus

当会は、HBOCの理解を深めること、患者とご家族の交流を目的としております。治療や医学的質問に関しては、主治医にご相談下さい。

おわりに

当院の遺伝子診療部は、がん専門病院としての特長あるいは当院独自の特色を生かして遺伝性乳がん卵巣がんの診療に取り組んできた。遺伝性腫瘍の原因遺伝子の同定にも当院の先達は貢献しており、遺伝性腫瘍の診療は将来の個別化医療の先駆けになりうるものであること、また遺伝子医療や予防医療の重要性を早くから認識していたといえる。

一方で、取り扱える遺伝の領域が限られている、慢性的に多忙であり多数の診療科が一堂に集まって症例検討会等の開催がなかなか難しい、新しいことに取り組む際にflexibleな対応が難しい場合がある、など課題は多いが、与えられた環境の中でクライアントに意義のある

遺伝カウンセリングが提供できるようスタッフが工夫しながら日常の臨床業務に携わっている。当院の使命(mission)は、「がん克服をもって人類の福祉に貢献する」である。そのために共有する価値観(core values)として「創造・革新・高質・親切・協調」があげられている。最新の遺伝子医療に対応して、がんのハイリスク者の生命予後の改善のためにスタッフが価値観を共有して連携して取り組む必要がある。

今後、遺伝子情報が増加するにつれて、がんの領域も遺伝カウンセリングが日常の医療に不可欠なものとなるであろう。さらに家系単位でのケアを考えた場合、血縁者のマネジメントのために、診療科だけではなくがんの遺伝医療のネットワーク作りも大切である。

各医療機関で実施する治療内容はガイドラインにより標準化されてきているが、受診する医療機関によって、提供される遺伝サービスは大きな違いがあるように思われる。患者のニーズを見極めながら、診療としてわれわれができることを各医療機関の特色に応じて追求していくことがもう1つの方法であると思われる。

謝辞

本稿は、第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会の市民公開シンポジウムで講演した内容をもとに原稿を作成した。講演の機会を与えていただきました近畿大学藤川和男先生(大会長)、同田村和朗先生に深謝申し上げます。

文献

- 1) 多田隆士, 震富士雄: 家族性腫瘍の臨床的特徴. 日本臨床, 58: 45-48, 2000.
- 2) 財団法人癌研究会: がん医療ルネサンス 癌研有明病院の選択. 初版, 177-231, 医療タイムス社, 東京, 2005.
- 3) 宇都宮謙二, 新井正美: わが国における家族性腫瘍診療の歴史. 編集: 新井正美, 癌の遺伝医療, 初版, 132-136, 南江堂, 東京, 2015.
- 4) Vasen HFA, Blanco I, Atlán-Collan K: Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Genet. Med.* 62: 812-823, 2013.
- 5) 米倉利香, 西村誠一郎, 萩谷朗子, 他: 家族性乳癌の診断と治療 当院における家族性乳癌の診療の現状について. *日臨外会誌*, 73: 384, 2012.
- 6) 新井正美, 岩瀬春子, 岩瀬拓司, 他: BRCA1/2 遺伝子変異保有者におけるリスク低減両側卵巣卵管切除術の実施. *家族性腫瘍*, 13: 52-58, 2013.
- 7) Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, et al: Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer*. 136: 668-677, 2015.

