

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

BRCA遺伝子検査の全国登録データベース構築に関する研究

研究分担者 新井正美，中村清吾，櫻井晃洋

研究要旨：わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の診療は未だ歴史が浅く，日本人独自の臨床遺伝学的データは少ない．そこでNPO法人日本HBOCコンソーシアムの登録事業として，HBOC症例の全国登録を開始した．日本HBOCコンソーシアムに登録委員会を組織して，登録システムを構築した．

A. 研究目的

わが国には，BRCA1/2 変異陽性者における乳癌・卵巣癌の累積罹患リスク（浸透率），遺伝子変異予測アルゴリズム，家族性乳癌におけるBRCA1/2の罹患リスク等（prevalence table）の基礎データは存在しない．従って，現状では日常の遺伝カウンセリングにおいて欧米のデータを用いてクライアントに説明を行っている．しかし，より適切な意思決定のためには日本人のデータが必要であり，わが国のHBOCの実態を把握することは臨床的にも急務である．

欧米では，すでに各国にHBOCデータベースが構築されており，わが国でも登録システムの整備が望まれる．今後のHBOCに関する臨床研究の基盤を整備する面からもわが国のHBOCデータベース作成のシステムを構築し，症例の収集とその解析を行うことによって日本人HBOCの臨床的特徴を明らかにする．

B. 研究方法

先行研究（平成26-28年度厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業「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」）では，日本HBOCコンソーシアムが主体となり，2015年より全国登録事業を開始した．以後，年1回の集計作業を行っている．登録対象はBRCA遺伝学的検査を受けた人（対象者）及びその第2度血縁者あ

るいはいここで癌を発症した人である．

本研究ではさらにこれを発展させ，2019年より日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構（JOHBOC）の事業として発展，普及させることとし，これまで昭和大学にあったデータセンターをNational Clinical Database（NCD）に移転した．これまで昭和大学データセンターに登録されている症例のうち，将来の登録事業に同意が得られている症例はNCDにデータを移行した．分担研究者である新井は日本HBOCコンソーシアム及びJOHBOC登録委員会の委員長として実際の登録事業を行った．登録対象者には，いわゆる典型的なHBOCの遺伝カウンセリングを受けているクライアントのみならず，2018年からはCDX（コンパニオン診断）CLS（クリニカルシーケンス）でBRCA遺伝学的検査を受けた人も含んでいる．

（倫理面への配慮）

本登録事業を研究として実施するにあたり，遺伝情報を扱うため，データの登録は匿名化にて行う．生年月日は全て15日として登録する．「ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針」，「医療における遺伝学的検査・診療に関するガイドライン」を遵守した上で実施する．

登録参加施設は，全て当該医療機関の倫理審査委員会で本研究計画の承認を得た上で実施する．

C. 研究結果

2019年8月の登録では、62の医療機関が本登録事業に参加した。対象者3929人、登録者15,612人、3629家系の登録を行った。この中でBRCA1変異陽性者は398人、BRCA2変異陽性者は299人、BRCA1及びBRCA2の両方に変異を有する人は6人であった。

全体のBRCA遺伝学的検査変異陽性率は19.9%、VUSは6.9%であったが、過去3年間のVUSの経時的な陽性率は漸減傾向にあり、2019年の検査実施例に限ると5.3%であった。また、PARP阻害薬の適用を判断するためにコンパニオン診断としてBRCA遺伝学的検査を受けた人は298例、またパネル検査でHBOCの診断がついていた症例は3例あった。

2019年に「HBOC診療の手引き」のBRCA遺伝学的検査の項目を改訂したのに伴い、この検査基準の各項目を検討した(表1)。その結果、卵巣癌の既往歴、および乳癌あるいは卵巣癌の家族歴の2項目は単独でも変異陽性率は10%を超えていたが、その他は単項目では変異陽性率は10%以下であった。一方、これらの2項目以上を満たしている場合には変異陽性率は20%を超えていた(表2)。

登録された症例のうち、RRSOは184例、RRMは90例で実施されていた。術後の腹膜癌あるいは遺残乳腺からの乳癌は、それぞれ1例、2例で認められている。

D. 考察

エビデンス構築にあたっては患者情報の集積が不可欠であり、これは一研究班の取り組みでは限界があるが、HBOCにおいては日本HBOCコンソーシアムやJOHBOCとの連携により、比較的短期間に解析に耐える十分な症例数の登録を得ることができた。今後はさらに一般社団法人National Clinical Databaseの乳癌登録、NPO法人婦人科悪性腫瘍研究機構の症例登録などとの連携・データ共有を進めることでより汎用性が高くデータが有効

活用されるような体制強化をはかっていく必要がある。

E. 結論

BRCA遺伝子検査を受けた人を対象としたHBOCデータベースの基盤を整備し、改良を加えた上で、症例の収集と解析を継続した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nomura H, Sekine M, Yokoyama S, Arai M, Enomoto T, Takeshima N, Nakamura S. Clinical background and outcomes of risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *International J Clin Oncol* 24: 1105-1110, 2019.
2. Yoshida Y, Watanabe C, Yokoyama S, Inuzuka M, Yotsumoto J, Arai M, Nakamura S, Registration Committee of the Japanese HBOC Consortium. Analysis of clinical characteristics of breast cancer patients with the Japanese founder mutation BRCA1 L63X. *Oncotarget* 10: 3276-3284, 2019.
3. Shimada S, Yoshida R, Nakashima E, Kitagawa D, Gomi N, Horii R, Takeuchi S, Ashihara Y, Kita M, Akiyama F, Ohno S, Saito M, Arai M. Five screening-detected breast cancer cases in initially disease-free BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer*. 26: 846-851, 2019.

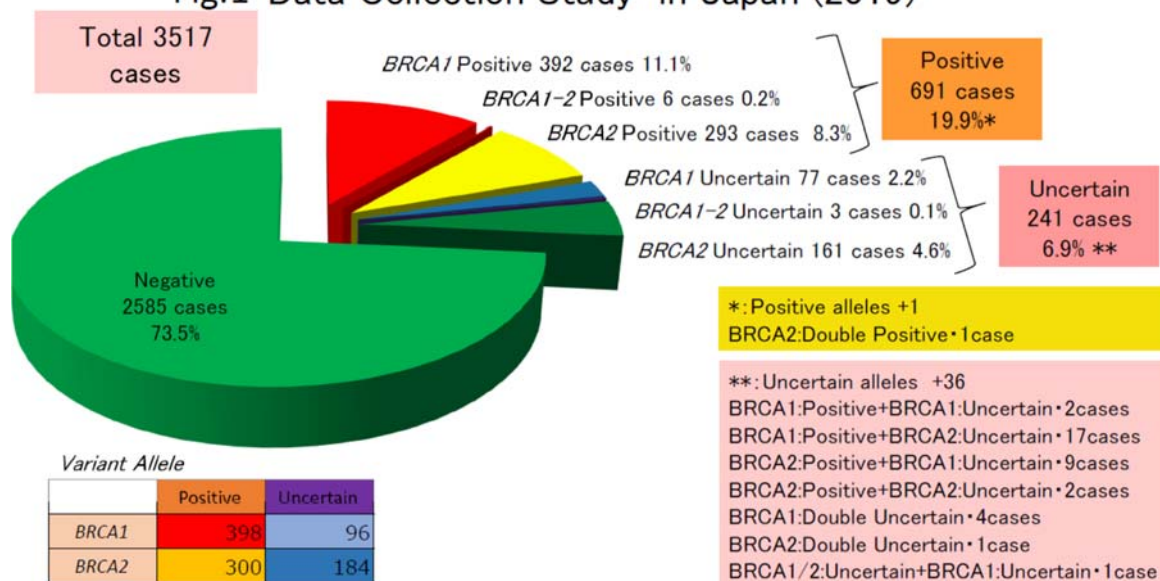
H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

資料1 登録症例数の推移

() : 前年比

| | 2015.2 (試験登録) | 2016.8 (第1回全国登録) | 2017.8 (第2回全国登録) | 2018.8 (第3回全国登録) |
|-----------------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 参加施設 | 4 | 7 | 35 | 69 |
| 登録者 | 3935 | 7118 (×1.8) | 11711 (×1.6) | 16530 (×1.4) |
| 対象者 | 965 | 1718 (×1.8) | 2747 (×1.6) | 3994 (×1.5) |
| 家系 | 846 | 1557 (×1.8) | 2433 (×1.6) | 3586 (×1.5) |
| BRCA1 | 135 | 218 (×1.6) | 265 (×1.2) | 429 (×1.6) |
| BRCA2 | 119 | 197 (×1.7) | 214 (×1.1) | 319 (×1.5) |
| BRCA1+BR CA2 | 1 | 1 | 3 | 6 |

Fig.1 Data Collection Study in Japan (2019)



厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

研究分担者 中村清吾，福嶋義光，高田史男，櫻井晃洋

研究要旨：わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の診療は未だ歴史が浅く，日本人独自の臨床遺伝学的データは少ない．そこでNPO法人日本HBOCコンソーシアムの登録事業として，HBOC症例の全国登録を開始した．日本HBOCコンソーシアムに登録委員会を組織して，登録システムを構築した．

A. 研究目的

欧米では，すでに各国にHBOCデータベースが構築されており，わが国でも登録システムの整備が望まれる．今後のHBOCに関する臨床研究の基盤を整備する面からもわが国のHBOCデータベース作成のシステムを構築し，症例の収集とその解析を行うことによって日本人HBOCの臨床的特徴を明らかにする．

B. 研究方法

全国どこに居住していても質の高いHBOC診療を受けることができるよう，全国を網羅するHBOC診療ネットワークを構築するため，JOHBOCとの連携のもと，全国のHBOC診療に従事可能な医療機関をその機能によって「基幹施設」「連携施設」「協力施設」という3カテゴリーに分け，それぞれが密に地域で連携するハブ&スポーク型の連携体制体系を構築し，全国の医療機関に参加を募った．毎年11月に施設認定申請を締め切り，その後申請内容を審査し，翌年4月に認定施設をJOHBOCのホームページで公開した．

（倫理面への配慮）

本登録事業を研究として実施するにあたり，遺伝情報を扱うため，データの登録は匿名化にて行う．「ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針」，「医療における遺伝学的検査・診療に関するガイドライン」を遵守した上で実施する．

登録参加施設は，全て当該医療機関の倫

理審査委員会で本研究計画の承認を得た上で実施する．

C. 研究結果

2017年10月からJOHBOCと協同で基幹施設申請の受付を行っている．2018年3月時点では基幹23施設，連携13施設，協力24施設であったが，2019年3月にはそれぞれ31施設，16施設，70施設に増加した．2020年4月より，基幹施設45，連携施設18，協力施設69を認定し，ホームページ上に公表した．

傾向としては，基幹施設と協力施設は順調に増加したが連携施設が少ないことがあげられる．理由としては遺伝診療体制の整備が進まないために基幹施設の要件を満たさない施設が多いためと考えられた．

また，最終年度終了時においても，いずれの施設も存在しない県が13県あった．たとえば九州では福岡，長崎，鹿児島以外の件には認定施設がなく，全般に首都圏や中京，関西圏などの人口集中地と地方との格差は残っている．2020年4月からHBOCに関する診療の一部が保険償還されることになったこととあわせ，さらなる医療ネットワークの普及・均てん化が今後の課題として残されている．

D. 考察

エビデンス構築にあたっては患者情報の集積が不可欠であり，これは一研究班の取り組みでは限界があるが，HBOCにおいては日本HBOCコンソーシアムやJOHBOCとの連携により，比較的短期間に解析に耐える十分な症例数の登録を得ることができた．今後

はさらに一般社団法人National Clinical Databaseの乳癌登録, NPO法人婦人科悪性腫瘍研究機構の症例登録などとの連携・データ共有を進めることでより汎用性が高くデータが有効活用されることが期待される。

E. 結論

国内のHBOC診療の普及・均てん化を目的とした施設認定制度を構築, 運営することができた。研究班終了後もJOHBOCやNCDの機能を活用する形で制度を維持していく。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Namura M, Tsunoda H, Kobayashi D, Enokido K, Yoshida A, Watanabe T, Suzuki K, Nakamura S, Yamauchi H, Hayashi N, The Loss of lymph node metastases after neoadjuvant chemotherapy in patients with cytology-proven axillary node-positive primary breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 19: 278-285, 2019.
2. Fushimi A, Yoshida A, Yagata H, Takahashi O, Hayashi N, Suzuki K, Tsunoda H, Nakamura S, Yamauchi H. Prognostic impact of multifocal and multicentric breast cancer versus unifocal breast cancer. *Surg Today*. 49: 224-230, 2019.
3. Hayashi N, Tsunoda H, Namura M, Ochi T, Suzuki K, Yamauchi H, Nakamura S. Magnetic Resonance Imaging Combined With Second-look Ultrasonography in Predicting Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy in Primary Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 19: 71-77, 2019.
4. Low SK, Chin YM, Ito H, Matsuo K, Tanikawa C, Matsuda K, Saito H, Sakurai-Yageta M, Nakaya N, Shimizu A, Nishizuka SS, Yamaji T, Sawada N, Iwasaki M, Tsugane S, Takezaki T, Suzuki S, Naito M, Wakai K, Kamatani Y, Momozawa Y, Murakami Y, Inazawa J, Nakamura Y, Kubo M, Katagiri T, Miki Y. Identification of two novel breast cancer loci through large-scale genome-wide association study in the Japanese population. *Sci Rep*. 9:17332, 2019.
5. Nomura H, Sekine M, Yokoyama S, Arai M, Enomoto T, Takeshima N, Nakamura S. Clinical background and outcomes of risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *International J Clin Oncol* 24: 1105-1110, 2019.
6. Yoshida Y, Watanabe C, Yokoyama S, Inuzuka M, Yotsumoto J, Arai M, Nakamura S, Registration Committee of the Japanese HBOC Consortium. Analysis of clinical characteristics of breast cancer patients with the Japanese founder mutation BRCA1 L63X. *Oncotarget* 10: 3276-3284, 2019.
7. Shimada S, Yoshida R, Nakashima E, Kitagawa D, Gomi N, Horii R, Takeuchi S, Ashihara Y, Kita M, Akiyama F, Ohno S, Saito M, Arai M. Five screening-detected breast cancer cases in initially disease-free BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer*. 26: 846-851, 2019.
8. Liu Y, Ide Y, Inuzuka M, Tazawa S, Kanada Y, Matsunaga Y, Kuwayama T, Sawada T, Akashi-Tanaka S, Nakamura S. BRCA1/BRCA2 mutations in Japanese women with ductal carcinoma in situ. *Mol Genet Genomic Med* 7: e493, 2019.
9. Murakami W, Tozaki M, Nakamura S, Ide Y, Inuzuka M, Hirota Y, Murakami K, Takahama N, Ohgiya Y, Gokan T. The clinical impact of MRI screening for BRCA mutation carriers: the first report in Japan. *Breast Cancer* 26: 552-561, 2019.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

資料2 JOHBOC施設認定要件

| | 基幹施設 | 連携施設 | 協力施設 |
|--------------|------|------|------|
| 臨床遺伝専門医 | ◎ | ○ | |
| 認定遺伝カウンセラー | △ | | |
| 乳腺専門医 | ◎ | ○ | ○ |
| 婦人科腫瘍専門医 | ◎ | | |
| HBOC遺伝学的検査実施 | ◎ | ◎ | |
| 乳癌MRIサーベイランス | ◎ | ○ | ○ |
| 婦人科サーベイランス | ◎ | | |
| RRM | ◎ | ○ | |
| RRSO | ◎ | | |
| HBOC講習会 | ◎ | ◎ | ◎ |
| HBOCカンファレンス | ◎ | ◎ | |
| 患者登録 | ◎ | ◎ | |
| 総合診療基幹施設連携 | | ◎ | ◎ |

| | |
|---|--------|
| ◎ | 必須 |
| △ | 望ましい |
| ○ | いずれか必須 |

資料3 JOHBOC認定施設

(基幹施設)

| 都道府県 | 施設名 | 認定日 | 認定期限 | 診療責任者所属科 |
|------|--------------------------|----------|-----------|---------------|
| 東京都 | 聖路加国際病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 遺伝診療部 |
| 岡山県 | 川崎医科大学附属病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 遺伝診療部 |
| 神奈川県 | 神奈川県立がんセンター | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 遺伝診療科 |
| 長崎県 | 長崎大学病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 産婦人科 |
| 東京都 | 独立行政法人国立病院機構 東京医療センター | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺科 |
| 福岡県 | 国立病院機構 小倉医療センター | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 産婦人科 |
| 岡山県 | 岡山大学病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 臨床遺伝子診療科 |
| 奈良県 | 奈良県立医科大学病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 産婦人科 |
| 愛知県 | 名古屋市立大学病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 産婦人科 |
| 神奈川県 | 北里大学病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 遺伝診療部 |
| 神奈川県 | 聖マリアンナ医科大学病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺内分泌外科 |
| 岐阜県 | 岐阜大学医学部附属病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 成育医療・女性科 |
| 長野県 | 信州大学医学部附属病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 遺伝子医療研究センター |
| 東京都 | がん研究会 有明病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 遺伝子診療部 |
| 愛媛県 | 愛媛大学医学部附属病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 臨床遺伝医療部 |
| 東京都 | 昭和大学病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 臨床遺伝医療センター／乳癌 |
| 愛媛県 | 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター | 2018/4/1 | 2021/3/31 | がん診断・治療開発部 |
| 兵庫県 | 関西労災病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 産婦人科 |
| 新潟県 | 新潟大学医学部附属病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 産婦人科 |
| 愛知県 | 藤田医科大学病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 臨床遺伝科 |
| 愛知県 | 愛知県がんセンター 病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺科 |
| 東京都 | 順天堂大学附属順天堂医院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | ゲノム診療センター |
| 静岡県 | 静岡県立総合病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 広島県 | 広島大学病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 産婦人科 |
| 京都府 | 独立行政法人国立病院機構 京都医療センター | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 外科 |
| 広島県 | 県立広島病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 生殖医療科 |
| 京都府 | 京都大学医学部附属病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 遺伝子診療部 |
| 埼玉県 | 埼玉医科大学国際医療センター | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺腫瘍科 |
| 東京都 | 慶應義塾大学病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 産婦人科 |
| 茨城県 | 筑波大学附属病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 遺伝診療部 |
| 北海道 | 札幌医科大学附属病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 遺伝子診療科 |
| 山梨県 | 地方独立行政法人 山梨県立病院機構 山梨県立中央 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 岩手県 | 岩手医科大学附属病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 臨床遺伝学 |
| 北海道 | 旭川医科大学病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺疾患センター |
| 兵庫県 | 兵庫医科大学病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 乳腺・内分泌外科 |
| 大阪府 | 地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪国際がん | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 乳腺・内分泌外科 |
| 福島県 | 福島県立医科大学附属病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 産婦人科 |
| 静岡県 | 聖隷浜松病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 乳腺科 |
| 山口県 | 山口大学医学部附属病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 遺伝・ゲノム診療部 |
| 北海道 | 北海道がんセンター | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 乳腺外科 |
| 北海道 | 北海道大学病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 乳腺外科 |
| 茨城県 | 茨城県立中央病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 遺伝子診療部 |
| 石川県 | 金沢大学附属病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 遺伝診療部 |
| 東京都 | 東京慈恵会医科大学附属病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 産婦人科・遺伝診療部 |
| 愛知県 | 名古屋第二赤十字病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 産婦人科 |

(
連携施設)

| 都道府県 | 施設名 | 認定日 | 認定期限 | 診療責任者所属科 |
|------|------------------------|----------|-----------|---------------|
| 福島県 | 公益財団法人星総合病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 外科 |
| 高知県 | 高知大学医学部附属病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺センター |
| 大阪府 | 光栄財団法人 田附興風会 医学研究所北野病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺外科 |
| 愛知県 | 名古屋大学医学部附属病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 産婦人科 |
| 鳥取県 | 鳥取大学医学部附属病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 女性診療科 |
| 大阪府 | 大阪大学医学部附属病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺・内分泌外科 |
| 大阪府 | 春秋会 城山病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺センター外科 |
| 宮城県 | 石巻赤十字病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | プレストセンター |
| 愛知県 | 名古屋第一赤十字病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 産婦人科 |
| 神奈川県 | 横浜市立大学附属病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 遺伝子診療部 |
| 山口県 | 総合病院 山口赤十字病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 第一産婦人科 |
| 山口県 | JCHO徳山中央病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 産婦人科 |
| 埼玉県 | 埼玉県立がんセンター | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 腫瘍診断・予防科 |
| 鹿児島県 | 社会医療法人博愛会 相良病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 福岡県 | 北九州市立医療センター | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 外科 |
| 神奈川県 | 医療法人湘和会 湘南記念病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳がんセンター |
| 山形県 | 山形県立中央病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 乳腺外科 |
| 長野県 | 社会医療法人財団慈泉会 相澤病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 外科センター乳腺甲状腺外科 |

(協力施設)

| 都道府県 | 施設名 | 認定日 | 認定期限 | 診療責任者所属科 |
|------|---------------------------------|----------|-----------|----------|
| 神奈川県 | 独立行政法人地域医療推進機関相模野病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 外科 |
| 兵庫県 | 姫路赤十字病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺外科 |
| 香川県 | 香川県立中央病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺・内分泌外科 |
| 愛知県 | 愛知県厚生農業協同組合連合会 安城更生病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺センター |
| 岡山県 | 川崎医科大学総合医療センター | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 産婦人科 |
| 神奈川県 | よこはま乳腺・胃腸クリニック | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺外科 |
| 岐阜県 | 大垣市民病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺外科 |
| 愛知県 | 豊橋市民病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 一般外科 |
| 神奈川県 | 聖マリアンナ医科大学附属研究所 プレスト&イメージングセンター | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺外科 |
| 広島県 | 福山市民病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺甲状腺外科 |
| 岡山県 | 岡山済生会総合病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺内分泌外科 |
| 愛知県 | 総合上飯田第一病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺センター |
| 愛知県 | 常滑市民病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 外科 |
| 宮城県 | 独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺外科 |
| 新潟県 | 新潟県立がんセンター新潟病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 院長 |
| 奈良県 | 近畿大学医学部奈良病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | がんセンター外科 |
| 奈良県 | 社会医療法人高清会 高井病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺外科 |
| 奈良県 | 社会福祉法人恩賜財団 済生会中和病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺外科 |
| 奈良県 | 市立奈良病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺センター |
| 奈良県 | 奈良県西和医療センター | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 産婦人科 |
| 奈良県 | 公益財団法人 天理よろづ相談所病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺外科 |
| 奈良県 | 大和高田市立病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 外科 |

(協力施設つづき)

| 都道府県 | 施設名 | 認定日 | 認定期限 | 診療責任者所属科 |
|------|-------------------------|----------|-----------|------------|
| 三重県 | 名張市立病院 | 2018/4/1 | 2021/3/31 | 乳腺外科 |
| 香川県 | 多度津三宅病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺甲状腺外科 |
| 京都府 | 三菱京都病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 岡山県 | 独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 外科 |
| 京都府 | 医療法人財団今井会足立病院京都プレストセンター | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺診療科 |
| 愛知県 | 公立陶生病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 外科 |
| 神奈川県 | 大和市立病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 副院長 |
| 千葉県 | 順天堂大学医学部附属浦安病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺・内分泌外科 |
| 兵庫県 | 市立伊丹病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 静岡県 | 地方独立行政法人 静岡市立静岡病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 外科 |
| 高知県 | 高知医療センター | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺甲状腺外科 |
| 静岡県 | 静岡済生会総合病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 外科 |
| 大阪府 | 社会医療法人愛仁会高槻病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 埼玉県 | 社会医療法人社団尚徳会 赤心堂病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 静岡県 | 順天堂大学医学部附属静岡病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 外科 |
| 北海道 | 札幌徳洲会病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 外科・乳腺外科 |
| 山形県 | 地方独立行政法人 山形県・酒田市病院機構 日本 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 広島県 | JA広島総合病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 和歌山県 | 南労会 紀和病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | プレストセンター |
| 徳島県 | 徳島大学病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 食道・乳腺甲状腺外科 |
| 大阪府 | 大阪鉄道病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 婦人科 |
| 福井県 | 福井赤十字病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 外科 |
| 東京都 | 東京警察病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 外科 |
| 静岡県 | 藤枝市立総合病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 広島県 | 香川乳腺クリニック | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 院長 |
| 埼玉県 | さいたま赤十字病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 広島県 | 医療法人 秋本クリニック | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 福岡県 | 産業医科大学病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 消化器・内分泌外科 |
| 愛知県 | 名古屋掖済会病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 外科 |
| 東京都 | 吉林大学医学部附属病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 長野県 | 長野赤十字病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺内分泌外科 |
| 広島県 | 広島市立安佐市民病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 愛知県 | 小牧市民病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 外科 |
| 福岡県 | 福岡和白病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 東京都 | 虎の門病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺・内分泌外科 |
| 愛知県 | ゆうこ乳腺クリニック名駅 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 院長 |
| 愛知県 | 江南厚生病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺・内分泌外科 |
| 神奈川県 | 横浜鶴ヶ峰病院付属予防医療クリニック | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 広島県 | 広島市立広島市民病院 | 2019/4/1 | 2022/3/31 | 乳腺外科 |
| 愛媛県 | 市立宇和島病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 乳腺外科 |
| 岡山県 | 医療法人緑風会 三宅おおふくクリニック | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 婦人科 |
| 京都府 | 公益社団法人 京都保健会 京都民医連中央病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 乳腺外科 |
| 長野県 | 長野市民病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 乳腺外科 |
| 長野県 | 伊那中央病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 産婦人科 |
| 長野県 | 国立病院機構 信州上田医療センター | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 乳腺内分泌外科 |
| 埼玉県 | 医療法人慈正会 丸山記念総合病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 外科 |
| 愛知県 | トヨタ記念病院 | 2020/4/1 | 2023/3/31 | 産婦人科 |

研究分担者 青木大輔，平沢 晃

研究要旨：わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の診療は未だ歴史が浅く、日本人独自の臨床遺伝学的データは少ない。そこでNPO法人日本HBOCコンソーシアムの登録事業として、HBOC症例の全国登録を開始した。日本HBOCコンソーシアムに登録委員会を組織して、登録システムを構築した。

A. 研究目的

海外の報告ではRRSOは卵巣癌、卵管癌および腹膜癌の発症リスクを確実に低減するのみならず、がん死低減効果も示すことが判明している。本邦では、日本産科婦人科学会腫瘍委員会の全国調査では65施設でRRSOが施行可能である。そこで本研究では、平成29年度より全国的な臨床試験を介してリスク低減手術をとりまく基盤整備の構築と観察・治療効果および安全性の評価などを目的として症例が蓄積されつつある。具体的にはNPO法人婦人科悪性腫瘍研究機構（JGOG）で臨床試験を構築し、参加各施設の介入や観察の均てん化に結びつけることをめざす。またRRSO後の女性QOLについても評価する。

B. 研究方法

リスク低減治療・サーベイランスの効果を評価するため、新たな臨床試験としてJGOG(婦人科悪性腫瘍研究機構)において臨床試験JGOG3024「BRCA1/2遺伝子バリエーションとがん発症・臨床病理学的特徴および発症リスク因子を明らかにするための卵巣がん未発例を対象としたバイオバンク・コホート研究」を構築した。BRCA1/2遺伝子(BRCA1及びBRCA2のいずれか一方又は両方)の病的バリエーション例、及びvariant of uncertain significance (VUS)の女性を対象に、本邦のBRCA1/2病的バリエーション保持女性における卵巣癌、卵管癌及び腹膜癌の発症率と発症リスク因子を明らかにすることを主目的とした。その他にリスク低減卵管卵巣摘出術

(RRSO)のリスク低減効果や適切なサーベイランスの間隔や内容を明らかにすることも目的とし、目標症例数は600例と設定して登録を開始した。

C. 研究結果

JGOG(婦人科悪性腫瘍研究機構)において臨床試験JGOG3024「BRCA1/2遺伝子バリエーションとがん発症・臨床病理学的特徴および発症リスク因子を明らかにするための卵巣がん未発例を対象としたバイオバンク・コホート研究」への登録受付を開始した。2019年8月末で91例の症例が登録済みとなっており、予定登録ペースよりやや遅れているものの堅実に登録を得ている。本研究の主要評価項目である卵巣癌、卵管癌および腹膜癌の発生について、副次評価項目であるRRSO施行者における病理組織学的評価によるオカルト癌の発生や、RRSO施行後の期間も含めた卵巣癌、卵管癌及び腹膜癌の発生ならびにあらゆる原因における死亡などについてデータを集積中であり、今後はRRSO施行例が75例に達した時点又は登録開始後5年のいずれか早いほうの時点で中間解析を行う。

D. 考察

本研究で構築した臨床試験JGOG3024「BRCA1/2遺伝子バリエーションとがん発症・臨床病理学的特徴および発症リスク因子を明らかにするための卵巣がん未発例を対象としたバイオバンク・コホート研究」は、登録症例の追跡期間が登録開始後15年間という長期にわたる観察研究である。

そのため本研究期間中での結果報告には至らないが、全国的な臨床試験を介してリスク低減手術をとりまく基盤整備の構築と観察・治療効果および安全性の評価体制を構築できた。また、臨床試験の構築により参加各施設の介入や観察の均てん化に結びつけることができた。一方で、本邦でのBRCA遺伝子変異保持者に対するRRSO実施率は31.4%に留まっており、また実施年齢分布もNCCNガイドラインで推奨されている最後の出産が終わった35-40歳という年代からは大きくずれているのが現状である。RRSOの本来の目的であるリスク低減を達成するには施行年齢層を現状より若年にシフトさせる必要があり、そのためには健康保険などの経済的支援が必要であると考えられる。また、ゲノム医療として普及しつつあるFoundationOneや今後の導入が確実視されているHRD検査では発症者のgermline検査ならびに家系員への経済的支援が必要であり、これらの支援を診療基盤として確立できればRRSOの普及に繋がると思われる。

E. 結論

HBOCにおけるRRSOの実施は今後一部が保険収載されたことから実施数はさらに増えていくと考えられる。継続的にデータを収集、解析していくことが必要である。

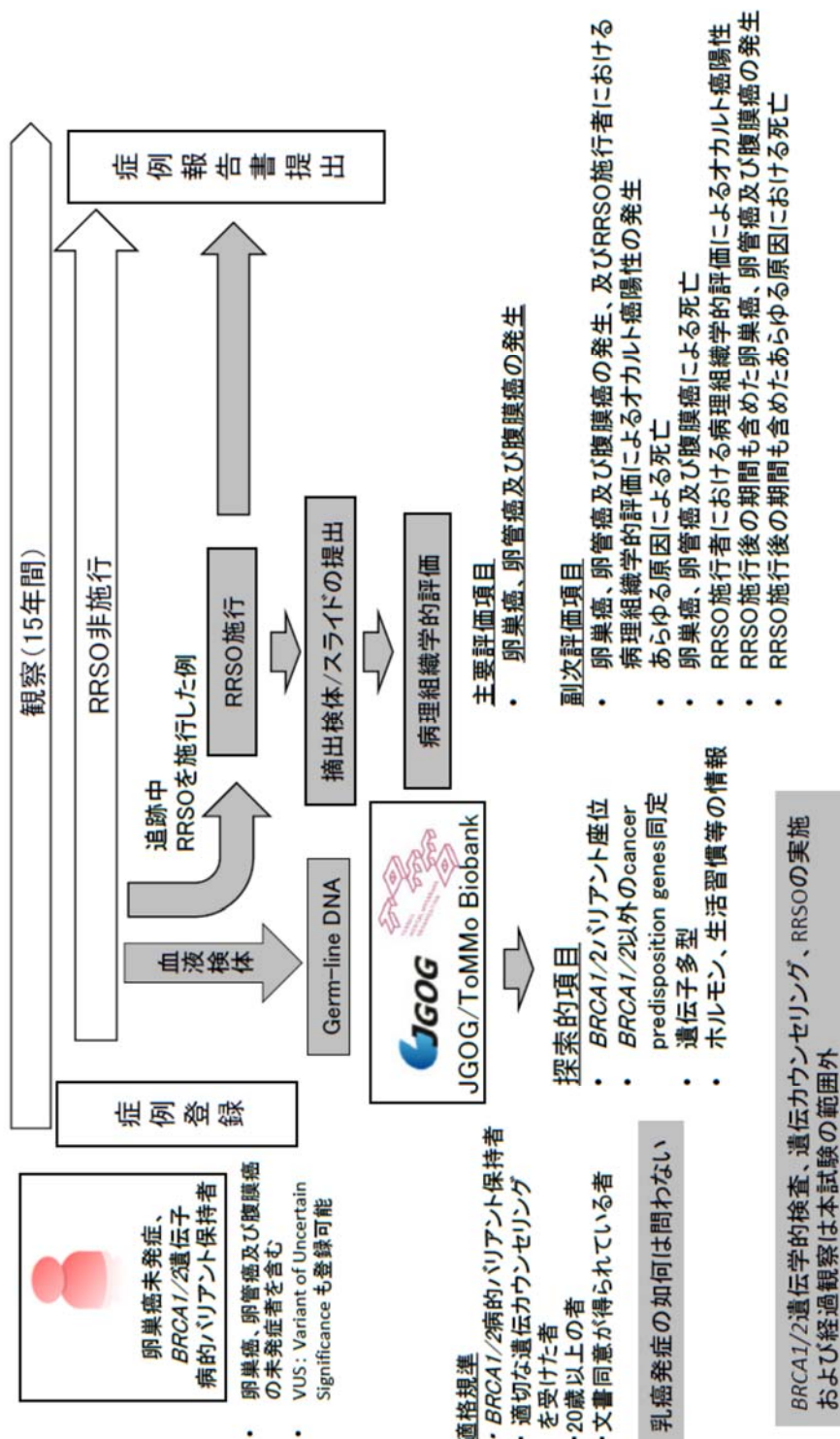
G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Nomura H, Masuda K, Susumu N, Tsuda H, Aoki D. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget*. 8: 112258-112267, 2017.

2. Yoshihama T, Nomura H, Iwasa N, Kataoka F, Hashimoto S, Nanki Y, Hirano T, Makabe T, Sakai K, Yamagami W, Hirasawa A, Aoki D. Efficacy and safety of dose-dense paclitaxel plus carboplatin as neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 47: 1019-1023, 2017.
3. Masuda K, Hirasawa A, Irie-Kunitomi H, Akahane T, Ueki A, Kobayashi Y, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Tominaga E, Banno K, Susumu N, Aoki D. Clinical utility of a self-administered questionnaire for assessment of hereditary gynecologic cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 47: 401-406, 2017.
4. Yoshihama T, Hirasawa A, Nomura H, Akahane T, Nanki Y, Yamagami W, Kataoka F, Tominaga E, Susumu N, Mushiroda T, Aoki D. UGT1A1 polymorphism as a prognostic indicator of stage I ovarian clear cell carcinoma patients treated with irinotecan. *Jpn J Clin Oncol* 47: 170-174, 2017.
5. Adachi M, Banno K, Masuda K, Yanokura M, Iijima M, Takeda T, Kunitomi H, Kobayashi Y, Yamagami W, Hirasawa A, Kameyama K, Sugano K, Aoki D. Carcinoma of the lower uterine segment diagnosed with Lynch syndrome based on MSH6 germline mutation: A case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 43: 416-420, 2017.

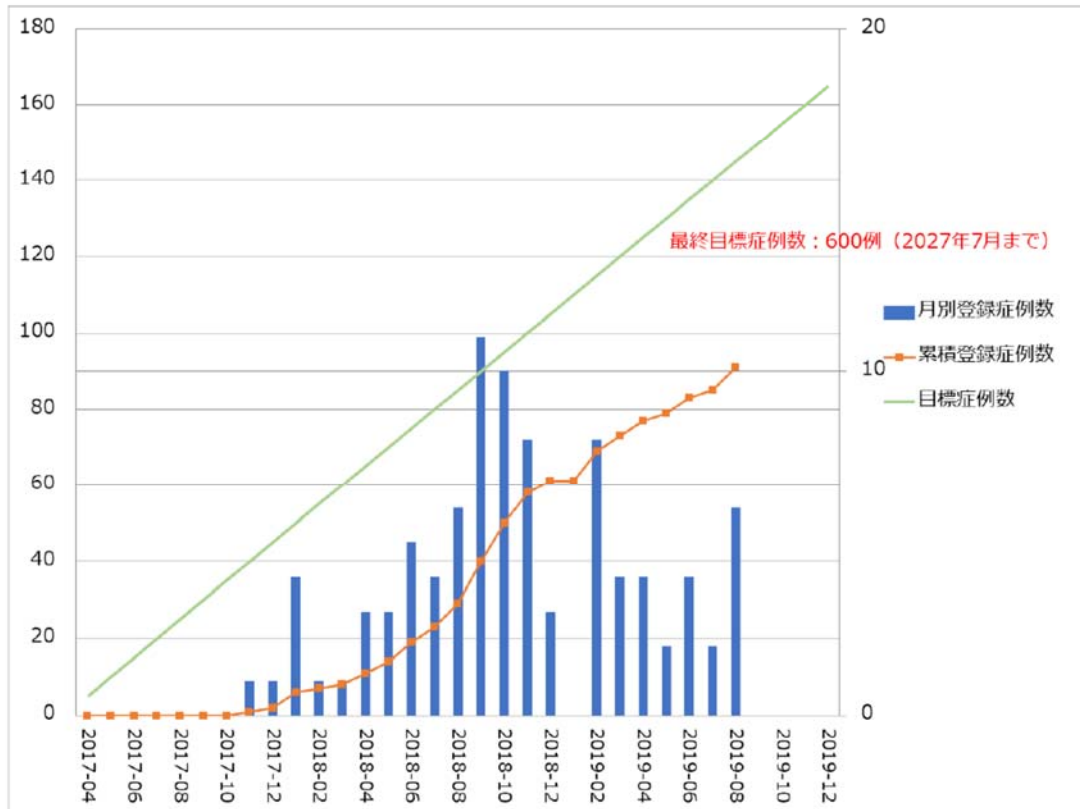
H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。



2019年8月31日

卵巣がん研究JGOG3024進捗状況

| No. (登録数の多い順) | 施設名 | 登録症例数 |
|------------------|--------------|-------|
| 1 | 四国がんセンター | 28 |
| 2 | 慶應義塾大学病院 | 19 |
| 3 | 大阪国際がんセンター | 10 |
| 4 | 群馬県立がんセンター | 6 |
| 5 | 岩手医科大学附属病院 | 5 |
| 6 | 聖マリアンナ医科大学病院 | 4 |
| 7 | 徳島大学病院 | 3 |
| 7 | 岡山大学病院 | 3 |
| 7 | 愛媛大学医学部附属病院 | 3 |
| 10 | 札幌医科大学附属病院 | 2 |
| 10 | 茨城県立中央病院 | 2 |
| 10 | 奈良県総合医療センター | 2 |
| 10 | 東京医療センター | 2 |
| 14 | 小倉医療センター | 1 |
| 14 | 長崎大学病院 | 1 |
| 合計 | | 91 |



厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

MRIを用いた乳癌サーベイランスの有用性の検討

研究分担者 戸崎光宏，中村清吾

研究要旨：HBOCと診断された患者に対するMRIによる乳癌サーベイランスの有用性について検討し，経過中に早期乳癌を発見した．またMRIガイド下生検の普及を目的とした教育用ビデオを作成した．

A. 研究目的

海外の報告ではRRSOは卵巣癌，卵管癌および腹膜癌の発症リスクを確実に低減するのみならず，がん死低減効果も示すことが判明している．本邦では，日本産科婦人科学会腫瘍委員会の全国調査では65施設でRRSOが施行可能である．そこで本研究では，平成29年度より全国的な臨床試験を介してリスク低減手術をとりまく基盤整備の構築と観察・治療効果および安全性の評価などを目的として症例が蓄積されつつある．具体的にはNPO法人婦人科悪性腫瘍研究機構（JGOG）で臨床試験を構築し，参加各施設の介入や観察の均てん化に結びつけることをめざす．またRRSO後の女性QOLについても評価する．

B. 研究方法

先行研究で登録されたBRCA1/2変異保有者22名を，平成29年度および平成30年度は研究機関を通じて乳房MRIサーベイランスを継続している（実施場所：AIC八重洲クリニック）．今年度は，2年間の観察期間を終えた時点で最終調査を行い，その結果を論文化する．

研究1で作成されるデータベースにサーベイランス情報を付加し，平成30年度に登録されたデータをHBOCコンソーシアムで回収し集計している．平成31年度には解析を行う．

平成30年4月にMRIガイド下生検が保険収載されたことで，全国でそのインフラ

整備や技術指導が求められている．MRIガイド下生検は乳房MRIサーベイランスに必須の手技であるため，本事業の一環として平成30年度および平成31年度にMRIガイド下生検の教育用の資料や動画作成を行う．

C. 研究結果

これまでに2年間の経過観察期間を終えたBRCA1/2変異保持者22症例（BRCA1:18名，BRCA2:4名）において，2例（9%）がMRIを契機に乳癌と診断されて手術を施行した．現在Breast Cancer誌に投稿中である．この研究からも，海外と同様に乳房MRI検診ならびにMRIガイド下生検は必須であると考えられた．2018年の4月にMRIガイド下生検が保険収載されたが，手技が浸透していない為に施行出来る施設が少なく，啓発を目的としたCG動画を作成した．

検診学会で3回目となるアンケート調査を行い，今回はいくつか項目を追加した．ハイリスクグループ対象の乳房MRI検診ガイドラインについての認知度は例年と横ばいで，普及度には明らかな進展はなかった．そこで，今年度から新たなガイドラインの作成を行っており，このガイドラインに本研究の結果およびMRIガイド下生検の必要性を記述する予定である．

D. 考察

これまでの研究成果の結果，HBOCの発症者に対する乳癌サーベイランスが保険

収載された。今後は未発症者に対しても保険適用となるよう、データの蓄積と働きかけが重要である。

E. 結論

HBOCにおけるMRIによるサーベイランスは今後一部が保険収載されたことから実施数はさらに増えていくと考えられる。継続的にデータを収集、解析していくことが必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Murakami W, Tozaki M, Nakamura S, Ide Y, Inuzuka M, Hirota Y, Murakami K, Takahama N, Ohgiya Y, Gokan T. The clinical impact of MRI screening for BRCA mutation carriers: the first report in Japan. *Breast Cancer* 26: 552-561, 2019.
2. Kamitani T, Yabuuchi H, Kanemaki Y, Tozaki M, Sonomura T, Mizukoshi W, Nakata W, Shimono T, Urano M, Yamano T, Kato F, Kuchiki M, Shiraga N, Yanagita H, Katsuda E, Kataoka M, Yamaguchi K, Horikoshi T, Gomi T, Nozaki M, Shiotani M, Amano M, Saigusa H, Sadaoka S, Kamiya H, Kubo M, Yamashita N, Yamamoto H, Honda H. Effects of menstrual cycle on background parenchymal enhancement and detectability of breast cancer on dynamic contrast-enhanced breast MRI: A multicenter study of an Asian

population. *Eur J Radiol* 110: 130-135, 2019.

3. Machida Y, Shimauchi A, Okuma H, Tozaki M, Isobe S, Fukuma E. Shear Wave Speed of the Lesion in Preoperative Breast Ultrasonography: Association with Disease-free Survival of Patients with Primary Operable Invasive Breast Cancer. *Acad Radiol* 25: 1003-1009, 2018.
4. Shimauchi A, Machida Y, Maeda I, Fukuma E, Hoshi K, Tozaki M. Breast MRI as a Problem-solving Study in the Evaluation of BI-RADS Categories 3 and 4 Microcalcifications: Is it Worth Performing? *Acad Radiol*. 25: 288-296, 2018.
5. Sasaki M, Tozaki M, Kubota K, Murakami W, Yotsumoto D, Sagara Y, Ohi Y, Oosako S, Sagara Y. Simultaneous whole-body and breast 18F-FDG PET/MRI examinations in patients with breast cancer: a comparison of apparent diffusion coefficients and maximum standardized uptake values. *Jpn J Radiol*. 36: 122-133, 2018.

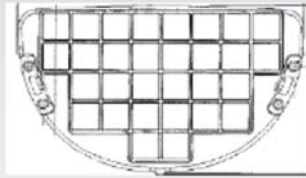
H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

資料5 MRIガイド下生検の啓発動画 (<https://www.bcin.jp/topics/49.html/>) 部分

MRIガイド下吸引式組織生検について
—SIGNA™ シリーズ1.5T/3.0T・EnCor ENSPIRE®システム—



はじめに、MRIガイド下生検で使用する機器について紹介いたします

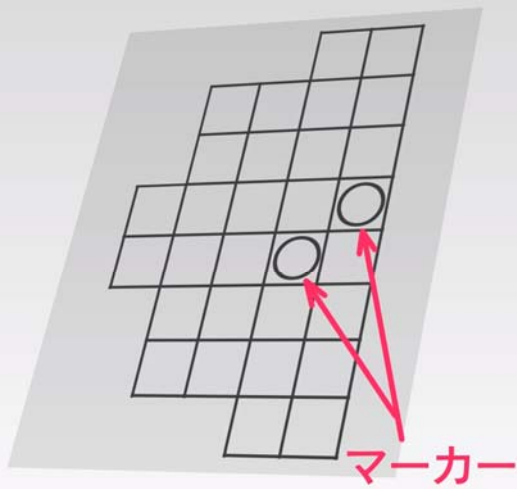


8ch Breast Coil用

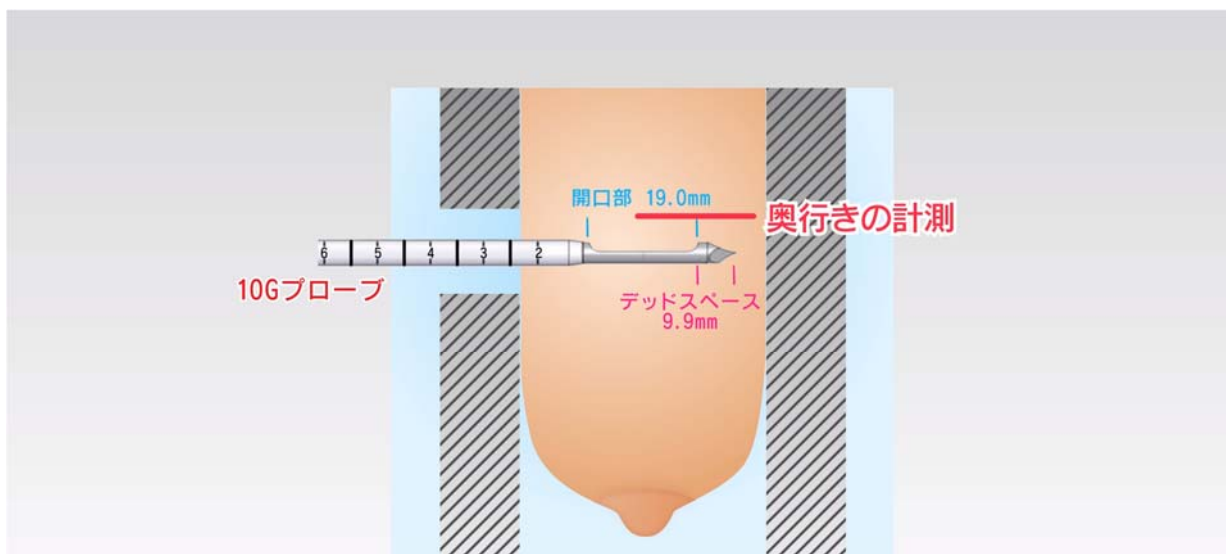


16ch Breast Coil用

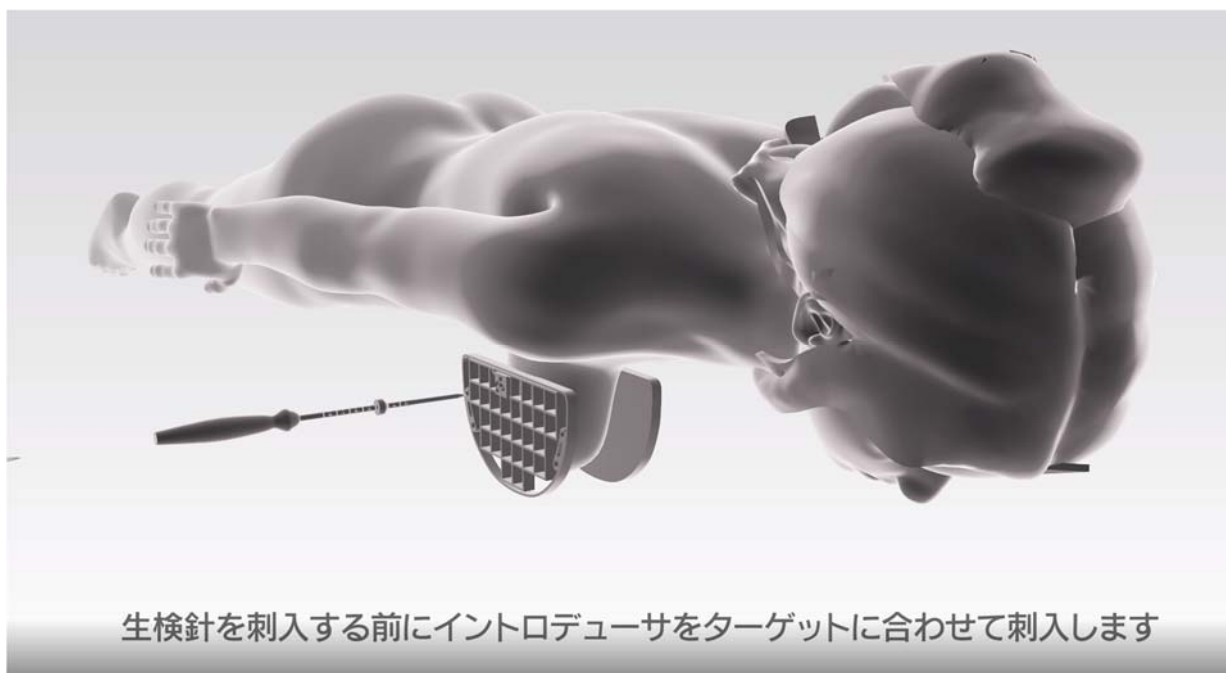
コイルのタイプによってアプローチ法が異なる場合があります



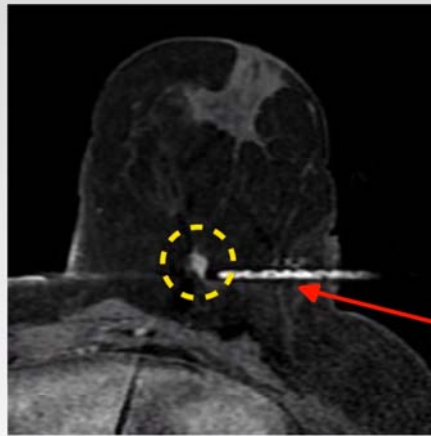
まず、透明のシートにGridを模した図を描き、マーカーが置かれている位置に印をつけます



病変の位置の計測と併せて、奥行きが生検針のデッドスペースをカバーしているか、生検針の開口部で皮膚を欠損しないかなど、判断した上で刺入する深さを決めます



生検針を刺入する前にイントロデューサをターゲットに合わせて刺入します



オブチュレータ

オブチュレータ挿入後

イントロデューサ、オブチュレータの挿入前後で
ターゲット部位が移動することがあるため、入念な確認を行ないます

本動画は、ハイリスク女性の乳房MRI検診の検出病変に必須の検査である
MRIガイド下乳房吸引式組織生検について、安全かつ確実な手技を啓発するために、
厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業
「ゲノム情報を活用した遺伝性乳癌卵巣癌診療の標準化と
先制医療実装におけたエビデンス構築に関する研究」
の一環で制作されたものです

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

BRCA遺伝子の意義不明のバリエーションの機能評価に関する研究

研究分担者 三木義男

研究要旨：BRCA遺伝子解析でVUSと判定されるバリエーションの生理機能を評価する系を構築し、日本人で同定されたVUSを中心にその機能解析を行った。これにより、相同組み換え能が低いと考えられるいくつかのバリエーションを同定した。

A. 研究目的

HBOC診断目的あるいは薬剤適用の判断の目的でBRCA1/2遺伝学的検査が実施されるが、その約7%は意義不明のバリエーションと判定され、診断や薬剤判定につなげることができない。本研究ではこうしたバリエーションの相同組み換え能を解析することで、機能を評価することを目的とした。

B. 研究方法

日本人特有の意義不明のバリエーションの病原性を明らかにするためのin vitroの検討系の構築を進めた。BRCA1/2のコーディング領域に存在するVUSで、HBOCコンソーシアムの登録事業で報告され、海外で報告されていない日本人特有のVUSを優先的に選択した。

C. 研究結果

BRCA1/2遺伝子のVUSの機能解析について説明。日本人登録症例の中でVUSの症例は6.5%ほどで、アメリカなどでは3%ほどであるのに比べて高いレベルにとどまっており、これらのVUSの機能を解析するとともに、その病的意義を解明するためのシステムを構築している。

解析対象VUSは、BRCA1/2のコーディング領域に存在するVUSで日本HBOCコンソーシアムに登録され、ClinVarやBICに登録されていない日本人特有と考えられるバリエーションを優先度の高いものとした。最初BRCA1の相同組換え修復能（HR）解析のため構築したCRISPR-Cas9による

方法では、BRCA2のHR測定は、非常に不安定で精度が低いいため、DR-GFP、フローサイトメトリーを用いたHR活性の測定法に変更した。VUSのHR機能測定により、機能が正常に維持されているか、または、低下しているか判断できれば、PARP阻害剤やDNA障害型抗がん剤に対する感受性診断が可能である。VUSが病的バリエーションであるかは、機能解析の結果を中心に、in silico機能予測プログラム、population databaseなど、種々の情報から総合的に評価し、その意義を判定する必要がある。そこで、本研究では、第1段階として、BRCA2のDNA二本鎖切断相同組換え修復（HR）活性の、フローサイトメトリー法によるハイスループットなアッセイ法を構築し、評価した。本法では、バリエーションを導入したBRCA2発現ベクターを作製、BRCA2欠損細胞にトランスフェクションする機能レスキュー法を使用した。

これまでに、JOHBOCに登録されているBRCA2のVUSは約80種、その大部分のVUS導入BRCA2発現ベクター構築は終了し、現在、38種のVUSのHR活性測定スクリーニングが終了している。病的バリエーションと報告済のW31RのHR活性0.24を閾値とし、それ以下で病的の可能性が高い3種バリエーション、0.5以下でHR機能低下と考えられる6種バリエーション、合計9種バリエーションを同定した。本法により、JOHBOCに登録されているBRCA1、BRCA2の約150種のVUSのHR活性を評価する予定である。

D. 考察

現状BRCA2のVUS100種類のうち80種類がコーディング領域のミスセンス変異である。すでにこれらの発現ベクターは構築済みであり、現在40種類の評価がほぼ終了している。BRCA1は約69種類で今年度内に構築終了予定である。BRCA1/2の評価細胞はBRCA2が欠損している細胞あるいはBRCA1が欠損している細胞で評価していく予定にしている。

Pathogenicと報告されている細胞がほぼ正常であったものに対しては、VUSを持った細胞を作ろうと計画している。Base editing技術を用いてVUSが導入された遺伝的変化が伴わない細胞を作り、長期観察、機能解析を考えている。この班で行ってきたVUSの解析の成果を以て今年度よりAMEDに採択されたので、さらに発展させていきたい。

E. 結論

HBOCにおけるMRIによるサーベイランスは今後一部が保険収載されたことから実施数はさらに増えていくと考えられる。継続的にデータを収集、解析していくことが必要である。

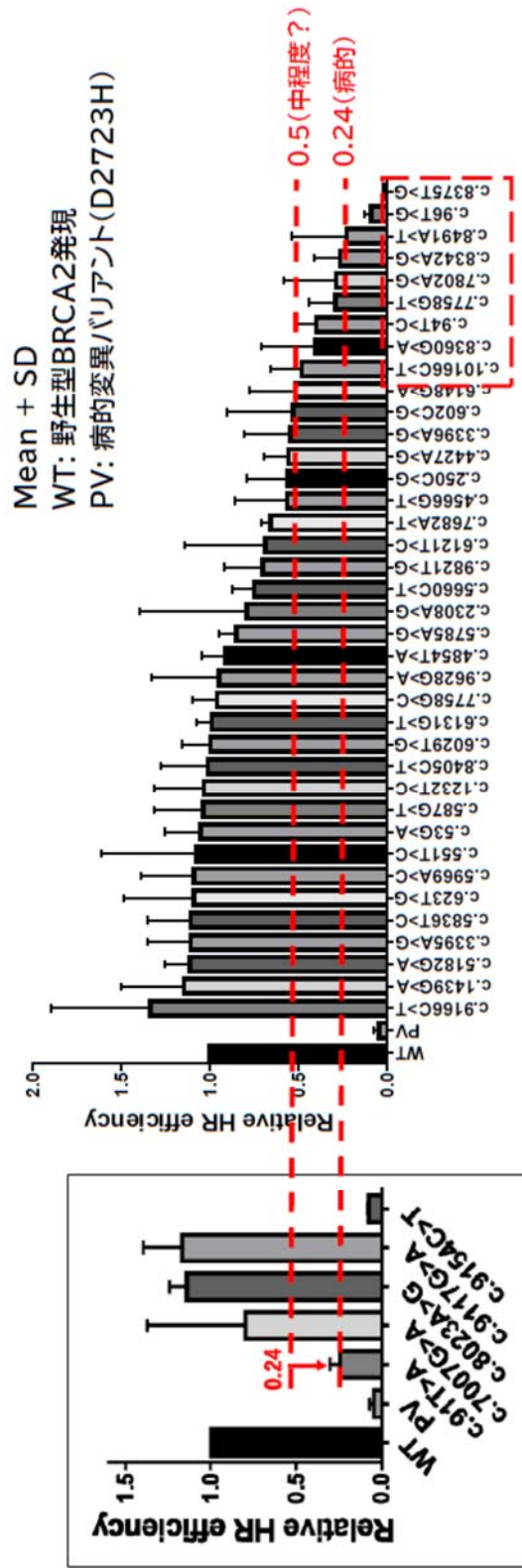
G. 研究発表

1. 論文発表

1. Deng Y, Miki Y, Nakanishi A. Estradiol/GPER affects the integrity of mammary duct-like structures in vitro. *Sci Rep.* 10:1386, 2020.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

BRCA2VUSのHR活性評価スクリーニング



◆ W31R | c.91T>A (病的バリアントとして報告済)の相対HR効率0.24を閾値として、それ以下をHR活性が低いバリアント、0.5以下を中程度のHR活性バリアントとした。

◆ HR活性の低下が予想される9種類のバリアントを同定

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

HBOC診療の標準化のためのガイドライン作成に関する研究

研究分担者 山内英子，中村清吾

研究要旨：先行研究班によって2017年にHBOC診療の手引きが刊行されたが，その後，日本乳癌学会による乳癌診療ガイドラインの公開，コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査やがん遺伝子パネル検査の保険収載，本研究班による日本人HBOC患者のデータの蓄積と解析など，状況は急速に変化している．このため，あらたにMindsにのっとった診療ガイドラインを作成する方針とし，その準備を進めた．

A. 研究目的

より現状に即した診療の指標となるべく，MindsにのっとったHBOC診療ガイドラインを作成する．

B. 研究方法

HBOCの診療の手引きは先行研究班によって2017年に刊行されたが，HBOC診療における急速な進歩にかんがみ，改訂版の作成を急ぐ必要があることから，重要性の高いクリニカルクエスションから順次改訂することとし，そのための資料収集と執筆を行い，一部を改訂するとともに，全文をオンライン上で参照できるようにした．

C. 研究結果

2017年10月にHBOC診療の手引きを刊行したところであるが，乳癌学会の診療ガイドラインが刊行されたり，コンパニオン診断が始まったりしたのを受けて改訂版を作っていくこととした．また先行研究班で刊行したガイドラインを電子化し，iPad，iPhone，アンドロイド，PCということで金原出版の臓器別のガイドラインと同様に，電子的に見ることが可能になった．

改訂する項目には1番に必要なのは，今BRCAについて保険診療などを踏まえた上で一体どのような人に遺伝カウンセリングと検査の適応があるか（手引きCQ-1）を練り直した．桃沢らの論文に基づいて，資

料に示す条件を満たすクライアントに対して，BRCAの遺伝学的検査を提供することが推奨されるとした．

オラパリブの治療の適応基準のガイドラインについて関連学会と情報共有していく．また，RRM，RRSOの切り出しについて，MRIガイド下生検のガイドラインについても改訂の方針とし，MIND2017ガイドラインの作成マニュアルにのっとった体制を構築し，56名の改訂ガイドライン制作委員を選んだのちに，2020年3月28日にWebによる会議を開催した．

E. 結論

HBOC診療ガイドラインを新たに作成するための作業を開始した．最終的には2021年夏までに執筆，査読，パブリックコメントに基づく修正を経て公開することを目指している．

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki H, Seki A, Hosaka T, Matsumoto N, Tomita M, Takahashi M, Yamauchi H. Effects of a structured group intervention on obesity among breast cancer survivors. *Breast Cancer*. 27: 236-242, 2020.
2. Kawase K, Yamashita H, Iwase H, Akashi-Tanaka S, Iijima K, Ishida T, Takeishi Y, Tanaka F, Doihara H, Nakano S, Yamauchi H, Masuda S.

- Current conditions and issues of physicians and working conditions at institutions accredited by the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer*. 27: 159-165, 2020.
3. Iioka Y, Iwata T, Yamauchi H. Developing a checklist for breast cancer patients receiving endocrine therapy-examining reliability and validity. *Breast Cancer*. 27: 100-110, 2020.
 4. Nagura N, Hayashi N, Takei J, Yoshida A, Ochi T, Iwahira Y, Yamauchi H. Breast reconstruction after risk-reducing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Breast Cancer*. 27: 70-76, 2020.
 5. Iioka Y, Iwata T, Yamauchi H. Symptoms and QOL in breast cancer patients receiving hormone therapy in Japan. *Breast Cancer*. 27: 62-69, 2020.
 6. 大川恵, 横山士郎, 渡邊知映, 金井久子, 青木美紀子, 竹井淳子, 吉田敦, 山内英子, 日本HBOCコンソーシアム登録委員会. 遺伝性乳がん卵巣がんにおける家系員の遺伝学的検査受検率および背景因子に関する分析 日本HBOCコンソーシアム登録事業における試験登録データより. *家族性腫瘍* 19: 61-65, 2020.
 7. Komatsu H, Yagasaki K, Komatsu Y, Yamauchi H, Yamauchi T, Shimokawa T, Doorenbos AZ. Falls and Functional Impairments in Breast Cancer Patients with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 6: 253-260, 2019.
 8. Kitano A, Shimizu C, Yamauchi H, Akitani F, Shiota K, Miyoshi Y, Ohde S. Factors associated with treatment delay in women with primary breast cancer who were referred to reproductive specialists *ESMO open* 4: e000459, 2019.
 9. Namura M, Tsunoda H, Kobayashi D, Enokido K, Yoshida A, Watanabe T, Suzuki K, Nakamura S, Yamauchi H, Hayashi N. The Loss of lymph node metastases after neoadjuvant chemotherapy in patients with cytology-proven axillary node-positive primary breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 19: 278-285, 2019.
 10. Fushimi A, Yoshida A, Yagata H, Takahashi O, Hayashi N, Suzuki K, Tsunoda H, Nakamura S, Yamauchi H. Prognostic impact of multifocal and multicentric breast cancer versus unifocal breast cancer. *Surg Today*. 49: 224-230, 2019.
 11. Hayashi N, Tsunoda H, Namura M, Ochi T, Suzuki K, Yamauchi H, Nakamura S. Magnetic Resonance Imaging Combined With Second-look Ultrasonography in Predicting Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy in Primary Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 19: 71-77, 2019.
 12. Ochi T, Bianchini G, Ando M, Nozaki F, Kobayashi D, Criscitiello C, Curigliano G, Iwamoto T, Niikura N, Takei H, Yoshida A, Takei J, Suzuki K, Yamauchi H, Hayashi N. Predictive and prognostic value of stromal tumour-infiltrating lymphocytes before and after neoadjuvant therapy in triple negative and HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer*. 118: 41-48, 2019.
 - 13.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

資料7 HBOC診療の手引き 改訂CQ1

以下の条件を満たすクライアントに対して、BRCAの遺伝学的検査を提供することが推奨される。

- 発症、未発症に関わらず（本人以外に）すでに家系内でBRCA1または/かつBRCA2の病的バリエーション保持が確認されている
- 乳癌を発症しており、以下のいずれかに当てはまる
 - 45歳以下の乳癌発症
 - 60歳以下のトリプルネガティブ乳癌発症
 - 2個以上の原発性乳癌発症
 - 第3度近親者内に乳癌または卵巣癌発症者が1名以上がいる
- 卵巣癌、卵管癌および腹膜癌を発症
- 男性乳癌を発症
- がん発症者でPARP阻害薬に対するコンパニオン診断の適格基準を満たす場合腫瘍組織プロファイリング検査で、BRCA1または/かつBRCA2の生殖細胞系列の病的バリエーション保持が疑われる

<http://johboc.jp/guidebook2017/toc/2-1index/cq1/>

資料8 改訂CQ1要件での登録症例における変異陽性率

| 下記要件の単独該当クライアントの検査結果 | | BRCA1、2 陽性 | BRCA1 陽性 | BRCA2 陽性 | BRCA1、2 陰性 | 合計 | 変異 検出率 |
|---------------------------------------|-----------------------------|---------------|-------------|-------------|---------------|------|-----------|
| 乳癌を発症し | 45歳以下の乳癌発症 | 0 | 6 | 17 | 309 | 332 | 6.9 |
| ており、以下 | 60歳以下のトリプルネガティブ乳癌発症 | 0 | 9 | 4 | 125 | 138 | 9.4 |
| のいずれかに | 2個以上の原発性乳癌発症 | 0 | 2 | 2 | 72 | 76 | 5.3 |
| 当てはまる | 第3度近親者内に乳癌または卵巣癌発症者が1名以上がいる | 1 | 21 | 47 | 550 | 619 | 11.1 |
| 卵巣癌、卵管癌および腹膜癌を発症 | | 0 | 25 | 12 | 154 | 191 | 19.4 |
| 男性乳癌を発症 | | 0 | 0 | 0 | 10 | 10 | 0.0 |
| 全ての要件に該当しないクライアント* | | 0 | 11 | 19 | 393 | 423 | 7.1 |
| 要件の2項が該当するクライアント** | | 4 | 173 | 136 | 975 | 1288 | 24.3 |
| 要件の3項以上が該当するクライアント | | 1 | 145 | 56 | 238 | 440 | 45.9 |
| *全ての要件に該当しないクライアントの内訳 | | | | | | | |
| 上記要件外の乳癌のコンパニオン診断 | | 0 | 1 | 4 | 75 | 80 | 6.3 |
| 上記要件以外の乳癌発症者 | | 0 | 5 | 4 | 206 | 215 | 4.2 |
| 乳癌、卵巣癌の未発症者 | | 0 | 5 | 11 | 112 | 128 | 12.5 |
| **要件の2項目該当の検出率が低いトップ3の組み合わせ | | | | | | | |
| (45歳以下の乳癌発症) + (男性乳癌を発症) | | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0.0 |
| (2個以上の原発性乳癌発症) + (第3度近親者内に乳癌または卵巣癌発症) | | 0 | 2 | 7 | 131 | 140 | 6.4 |
| (45歳以下の乳癌発症) + (2個以上の原発性乳癌発症) | | 0 | 2 | 10 | 62 | 74 | 16.2 |

資料9 HBOC診療ガイドライン作成委員名簿

| 分野 | | 氏名 (敬称略) | 施設 | 所属 | 備考 |
|-----------------|----------|----------------|---------------|---------------|--------------|
| ー | 委員長 | 山内英子 | 聖路加国際病院 | 乳腺外科 | |
| ー | 編集委員 | 北野敦子 | 聖路加国際病院 | | |
| 遺伝診断・遺伝カウンセリング | 統括 | 櫻井晃洋 | 札幌医科大学 | | |
| | リーダー | 平沢晃 | 岡山大学 | 臨床遺伝子医療学 | |
| | 作成 | 杉本健樹 | 高知大学医学部附属病院 | 乳腺センター | |
| | | 吉田玲子 | がん研有明病院 | | |
| | | 植木有紗 | 慶應義塾大学 | | |
| | | 小川千加子 | 岡山大学 | 産科婦人科 | |
| | SR取りまとめ役 | 渡邊尚文 | 福島県立医科大学 | 遺伝診療部 | |
| | SR | 山本英喜 | 岡山大学 | 臨床遺伝子医療学 | |
| | | 西垣昌和 | 国際医療福祉大学 | | |
| | | 浦川優作 | 岡山大学 | 臨床遺伝子医療学 | 認定遺伝カウンセラー |
| 赤間孝典 | | 福島県立医科大学 | | 認定遺伝カウンセラー | |
| | 田辺記子 | 国立がん研究センター中央病院 | | 認定遺伝カウンセラー | |
| 乳癌領域 | 統括 | 中村清吾 | 昭和大学 | | |
| | リーダー | 有賀智之 | 都立駒込病院 | 外科(乳腺)・遺伝子診療科 | |
| | 作成 | 鶴谷純司 | 昭和大学 | 腫瘍内科 | |
| | | 田村宜子 | 虎ノ門病院 | | |
| | | 北川大 | 国立国際医療研究センター | | 現時点では、がん研の所属 |
| | | 下村昭彦 | 国立国際医療研究センター | 乳腺腫瘍内科 | |
| | | 久保田一徳 | 獨協大学 | 放射線科教授 | |
| | | 鹿股直樹 | 聖路加国際病院 | 病理診断科 | |
| | | 竹井淳子 | 聖路加国際病院 | 乳腺外科 | |
| | | 鈴木美慧 | 聖路加国際病院 | | 認定遺伝カウンセラー |
| | SR | 森弘樹 | 東京医科歯科大学 | 形成・再建外科 | |
| | | 固武利奈 | 聖路加国際大学 | 公衆衛生大学院 | |
| | | 喜多久美子 | 聖路加国際病院 | 乳腺外科 | |
| | | 犬塚真由子 | 昭和大学 | | 認定遺伝カウンセラー |
| | | 金子景香 | がん研有明病院 | | 認定遺伝カウンセラー |
| | | 村上和香奈 | UCLA, 防衛医科大学 | 放射線科乳腺画像診断部 | |
| | | 佐々木律子 | 順天堂大学 | 乳腺科 | |
| | | 仙波遼子 | 順天堂大学 | 乳腺科 | |
| | 石塚由美子 | 順天堂大学 | 乳腺科 | | |
| | 婦人科癌領域 | 統括 | 青木大輔 | 慶應義塾大学 | |
| リーダー | | 岡本愛光 | 東京慈恵会医科大学 | 産婦人科学講座 | |
| 作成 | | 織田克利 | 東京大学総合ゲノム分野 | 産婦人科 | |
| | | 小林佑介 | 慶應義塾大学 | 産婦人科 | |
| | | 矢内原臨 | 東京慈恵会医科大学 | 産婦人科 | |
| | | 竹原和宏 | 四国がんセンター | 婦人科 | アドレス変更済み |
| | | 原野謙一 | 国立がん研究センター東病院 | 先端医療科・乳腺腫瘍内科 | |
| | | 横山良仁 | 弘前大学 | 産婦人科 | |
| SR取りまとめ役 | | 吉原弘祐 | 新潟大学 | 産婦人科 | |
| | | 関根正幸 | 新潟大学 | 産婦人科 | |
| | SR | 飯田泰志 | 東京慈恵会医科大学 | 産婦人科 | |
| | | 坂井美佳 | 四国がんセンター | 婦人科 | アドレス変更済み |
| 増田健太 | | 慶應義塾大学 | 産婦人科 | | |
| | 大澤有姫 | 弘前大学 | 産婦人科 | | |
| その他(泌尿器癌・膵癌・疫学) | 統括/リーダー | 新井正美 | 順天堂大学 | | |
| | 作成 | 小坂威雄 | 慶應義塾大学 | | 泌尿器癌 |
| | | 岩崎基 | 国立がん研究センター | | 疫学 |
| | | 尾坂将人 | がん研有明病院 | 肝胆膵内科 | 膵癌 |
| | SR | 春日章良 | がん研有明病院 | | 膵癌 |
| | | 藤川葵 | 聖路加国際病院 | | 膵癌 |
| | | 安水洋太 | 慶應義塾大学 | | 診断 |
| | | 松本一宏 | 慶應義塾大学 | | 治療 |
| | 大家基嗣 | 慶應義塾大学 | | 診断・治療 | |

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

わが国における遺伝性乳癌卵巣癌総合診療の標準化へ向けた実態調査研究

研究分担者 高田史男
研究協力者 石川亜希子
研究協力者 川口莉佳
研究協力者 小峯真理子

研究要旨：遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）総合診療の標準化に向けて、2017年度から2019年度のHBOC診療実態及び乳癌・卵巣癌を対象とするコンパニオン診断としての*BRCA*遺伝学的検査に関する全国アンケート調査を実施した。HBOC疑いとして拾い上げられた件数に対して二次評価に至った割合は7～8割、遺伝学的検査実施に至った割合は5割、*BRCA*遺伝子（*BRCA*）変異陽性率は20.2～24.9%、HBOC診断後のサーベイランス実施率は70%程度であった。コンパニオン診断としての*BRCA*遺伝学的検査の*BRCA*変異陽性率は14.4～14.5%であった。HBOC診療拡大に伴う遺伝医療専門職の人材確保、包括的なHBOC診療に向けた施設内外の体制構築が必要である。

A. 研究目的

遺伝性乳癌卵巣癌症候群（Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome, HBOC）は、*BRCA1* または *BRCA2* の生殖細胞系列の変異を主な原因とする常染色体優性遺伝性の症候群で、主に乳癌や卵巣癌を高率に発症する。乳癌患者の約5%、卵巣癌患者の約15%に *BRCA* 変異が認められ¹⁾、乳癌・卵巣癌罹患者数の年次推移は共に増加傾向である²⁾ことから、今後の HBOC 患者及び疑い者の増加が予測される。

HBOC は遺伝学的検査により診断が確定する。したがって、どのような人に遺伝学的検査を受ける機会を提供するかは重要な課題である。しかし HBOC では簡便なスクリーニング方法はなく、臨床情報から HBOC の可能性のある患者を拾い上げる「HBOC 拾い上げ」が重要となる²⁾。「一次拾い上げ」として、日常診療において主に主治医が、既往歴や家族歴から HBOC が疑われる症例を拾い上げる。

「二次評価」として、遺伝医療専門職である臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー®（Certified Genetic Counselor: CGC）が、HBOC に関する詳細情報、具体的な対策、遺伝学的検査で変異の見つか

るリスク評価、血縁者の遺伝に関わる諸問題などを検討する。遺伝学的検査により遺伝子変異が認められた場合には、具体的な対策のマネジメントや、血縁者の遺伝学的検査の検討へと進む³⁾。適正な HBOC 拾い上げにより、HBOC の診断、疾患の予防及び早期発見早期治療、発症前の家族に対するリスク管理につなげることができると、HBOC 診療には、乳腺外科や婦人科、遺伝診療部門等が協力・連携してネットワーク型診療を行う「総合診療」体制が必要である。

HBOC に関するわが国の医療体制は、2017年時点では *BRCA1/2* の遺伝学的検査および遺伝カウンセリング Genetic Counseling (GC) への公的保険が適用されておらず、医療関係者の中でも HBOC の認識が不十分であった⁴⁾。しかし、2018年3月に第3期がん対策推進基本計画の取り組みがスタートし、がんゲノム医療中核拠点病院及び連携病院が指定され⁵⁾、同年6月より、*BRCA1/2* 変異陽性の手術不能または再発乳癌患者を対象とした PARP 阻害薬の適応判定のためのコンパニオン診断プログラム「BRCAAnalysis 診断システム」が保険収載された⁶⁾。1年後の2019年6月には、PARP 阻害薬の適

応症が拡大され、BRCA1/2 変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法もコンパニオン診断システムとして、「BRCA1/2 遺伝子検査」が保険収載されるようになった⁷⁾。このように、生殖細胞系列の遺伝子情報を元に、がん予防、サーベイランスが実施される時代が到来し、更には治療薬などの治療方針の選択に役立てるがんゲノム医療の提供体制の構築により、遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) を取り巻く医療の整備が急務となっている。

そこで本研究においては、わが国の HBOC 総合診療体制の拡充と標準診療提供の均てん化を目指して、HBOC 診療体制の実態およびその変遷の把握を目的とした全国アンケート調査を実施した。

B. 研究方法

がんゲノム施策本格始動前から、始動後の激化する HBOC 診療の変遷を捉えるため、2017 年 4 月から 2019 年 9 月を調査対象期間とした。第 1 回アンケート調査は 2017 年度 (2017 年 4 月～2018 年 3 月) を対象とし、2018 年 7 月にアンケートを対象施設に送付し、同年 8 月までの返信を研究対象とした。第 2 回アンケート調査は 2018 年度・2019 年度 (2018 年 4 月～2019 年 9 月) を対象とし、2019 年 11 月にアンケートを対象施設に送付し、同年 12 月までの返信を研究対象とした。この第 2 回アンケート調査については、2018 年 6 月より乳癌を対象とした BRACAnalysis 診断システムが保険適用となり、2019 年 6 月より対象が卵巣癌にも拡大され、同年同月よりがん遺伝子パネル検査の保険適用も開始されるなど、大きな医療政策上の変更が組み入れられたため、2018 年 4 月～2019 年 3 月の 1 年間 (2018 年度) と、2019 年 4 月～同年 9 月までの半年間 (2019 年度) の 2 期間に分けての調査・分析とした。アンケート調査紙は第 1 回を資料 1、第 2 回を資料 2 に示す。

アンケート送付施設は、乳癌及び卵巣癌診療施設または HBOC に対する診療を実施する施設として、以下の施設認定をもつ施設とした: がん診療連携拠点病院 (国

立がん研究センター、都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、特定領域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院)、全国遺伝子医療部門連絡会議 維持機関会員施設、日本 HBOC コンソーシアム カウンセリング・検査施設、がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC) 認定施設。第 1 回は 502 施設、第 2 回は 533 施設にアンケートを送付した。回答対象者は、臨床遺伝専門医、CGC、もしくは資格を有さないが HBOC 診療に従事している者とした。

C. 研究結果

(1) 回答施設の基本属性について

第 1 回アンケート調査では 155 施設、第 2 回アンケート調査では 130 施設より回答を得た (回収率はそれぞれ 30.1%、24.4%)。回答施設の基本属性を表 1 に示す。回答施設のうち、がん診療連携拠点病院は、第 1 回 141 施設 (91.0%)、第 2 回 102 施設 (78.5%) であった。また 2018 年以降に指定された、がんゲノム医療中核拠点病院・がんゲノム医療拠点病院・がんゲノム医療連携病院は、第 1 回 49 施設 (31.6%)、第 2 回 2018 年度: 48 施設 (36.9%)、2019 年度: 54 施設 (41.5%) であった。JOHBOC 認定施設は、第 1 回 38 施設 (24.5%)、第 2 回 2018 年度: 25 施設 (19.2%)、2019 年度: 35 施設 (26.9%) であった。

(2) 新規癌患者数と遺伝医療専門職の在籍状況

回答施設にて診断された新規乳癌患者合計数は 2017 年度 13,563 名、2018 年度 16,707 名、新規卵巣癌患者合計数は 2017 年度 2,678 名、2018 年度 3,053 名であった (表 2)。遺伝診療部門のある施設が 2017 年度 67 施設 (43.2%)、2018 年度 49 施設 (37.7%)、2019 年度 58 施設 (44.6%)、遺伝診療部門のない施設が 86 施設 (55.5%)、2018 年度 81 施設 (62.3%)、2019 年度 72 施設 (55.4%) であった。

HBOC 関連診療科の設置状況を表 3 に示す。乳腺科・婦人科共に開設している施

設が2017年度101施設(65.2%)、2018年度101施設(77.7%)、2019年度103施設(79.2%)であった。

遺伝医療専門職の在籍状況を表4に示す。臨床遺伝専門医が在籍する施設は2017年度96施設(63.2%)、2018年度74施設(60.2%)、2019年度76施設(61.8%)であった。CGCが在籍する施設は2017年度59施設(38.8%)、2018年度45施設(36.3%)、2019年度52施設(41.9%)であった。CGCについては、遺伝科所属が約7割で、その半数は非常勤勤務であった。乳腺科・婦人科に所属するCGCは1割未満であり、大半が非常勤勤務であった。

(3) HBOCに関する拾い上げと遺伝学的検査の実施状況

HBOCに関する拾い上げと遺伝学的検査の状況を表5に示す。HBOC拾い上げ件数の合計数は2017年度1,232件、2018年度977件であった。また年間のBRCA1/2遺伝学的検査の初回遺伝カウンセリング(GC)の実施件数は2017年度1,014件、2018年度677件であり、HBOC拾い上げ合計件数に対する初回GCの割合はそれぞれ82.3%、69.3%であった。一次拾い上げにより、遺伝診療部門に紹介されても受診されない理由には、受診にかかる費用が高額、原疾患憎悪のため、本人がHBOCに関心がないなどの回答があった。

年間のBRCA1/2遺伝学的検査の実施件数の合計数は2017年度708件、2018年度478件であった。結果の内訳は、2017年度陽性143件(20.2%)、陰性530件(74.9%)、VUS35件(4.9%)、2018年度陽性119件(24.9%)、陰性344件(72.0%)、VUS15件(3.1%)であった。HBOC拾い上げ合計件数に対する遺伝学的検査実施合計数の割合はそれぞれ57.5%、48.9%であった。GC後に検査を受けないことを選択した理由には、「高額な検査費用」、「遺伝リスクを知ることの抵抗感」、「HBOCのリスクが低いと感じた」、「コンパニオン診断システム開始を待つ」等の回答があった。

(4) HBOCに関するサーベイランス状況

HBOCのサーベイランス状況を表6に示す。BRCA1/2遺伝学的検査で陽性であつ

たHBOC者のうち、サーベイランスへ移行または実施が行われていたのは、2018年度88件、2019年度55件であり、サーベイランス実施率はそれぞれ73.9%、70.0%であった。また、VUSのうち、サーベイランスへ移行または実施が行われていたのは、2018年度10件、2019年度4件であり、サーベイランス実施率はそれぞれ66.7%、66.7%であった。

(5) コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査の実施体制の状況

コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査が2018年6月から保険診療となったことを受け、第2回アンケート調査にて2018年度(2018年4月-2019年3月)と2019年度(2019年4月-9月)のコンパニオン診断の実施状況を130施設から回答を得た。

コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査を実施している施設は、2018年度88施設、2019年度は107施設、実施していない施設は2018年度37施設、2019年度19施設であった。未実施施設において、実施していない理由は、サーベイランス・予防切除等の実施施設との連携ができていないという回答が最も多く、続いて乳腺や婦人科腫瘍の専門医がいない、臨床遺伝専門医がいない、CGCがいないなどが続いた。また、実施に向けて準備中であるという回答もあった。未実施施設において、コンパニオン診断システム適応患者がいた場合、実施施設へ紹介していると回答した施設は2018年度19施設(51.4%)、2019年度16施設(84.2%)であった。

(6) コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査の実施状況

コンパニオン診断の検査前説明を、乳腺科・婦人科の各診療科で実施していると回答した施設が2018年度92.0%、2019年度91.5%、遺伝診療部門で実施していると回答した施設が2018年度19.3%、2019年度17.9%であった。その他に、遺伝相談外来で実施しているなどの回答があった。

検査前説明を行っている職種は、乳腺科主治医(87.7%)、婦人科主治医(59.4%)、臨床遺伝専門医(20.8%)、

CGC (22.6%), 乳がん看護認定看護師 (5.7%), がん看護専門看護師 (3.8%), 遺伝看護専門看護師 (0.9%), その他に遺伝性腫瘍専門医, がん薬物療法専門医, 看護師であった。

コンパニオン診断の *BRCA* 遺伝学的検査状況を表 7 に示す。*BRCA* 遺伝学的検査の実施件数の合計数は 2018 年度 667 件, 2019 年度 998 件であった。2018 年度の結果の内訳は, 陽性 97 件 (14.5%), 陰性 538 件 (80.7%), VUS 32 件 (4.8%), 2019 年度の結果の内訳は, 陽性 144 件 (14.4%), 陰性 826 件 (82.8%), VUS 28 件 (2.8%) であった。

陽性の結果開示について表 8 に示す。遺伝診療部門で結果開示をした施設が 2018 年度 7 施設 11 件 (11.3%), 2019 年度 10 施設 17 件 (11.8%), 自科で HBOC の告知をし, 遺伝診療部門へ紹介した施設が 2018 年度 22 施設 43 件 (44.3%), 2019 年度 35 施設 84 件 (58.3%) であった。また自科で HBOC 告知をしたが, 遺伝診療部門へ未紹介となっている件数が 2018 年度 15 施設 29 件 (29.9%), 2019 年度 19 施設 39 件 (27.1%) であった。

遺伝診療部門へ未紹介となっている件数のうち, 検査実施施設内に遺伝診療部門を持つ施設での未紹介件数は 2018 年度 46 件中 12 件 (26.1%), 2019 年度 96 件中 20 件 (20.8%) であり, 検査実施施設内に遺伝診療部門を持たない施設での未紹介件数は 2018 年度 51 件中 17 件 (33.3%), 2019 年度 48 件中 19 件 (39.6%) であった。

陽性であった患者の血縁者に対し, 遺伝診療部門への紹介などの対応が行われた件数は, 2018 年度 26 件 (26.8%), 2019 年度 39 件 (27.7%) であり, 血縁者はいるが未対応の件数は, 2018 年度 26 件 (26.8%), 2019 年度 39 件 (27.7%) であった。

D. 考察

1. HBOC 診療体制の状況

(1) 施設の基本属性

回答施設は, 関東地方と近畿地方を合わせて約半数を占めた (表 1) が, 地方別人口⁸⁾の割合と同様であり, 全国に適

正に分布していることを示している。

全 2 回のアンケート調査において, 回答施設の約 8~9 割にあたる施設 (第 1 回 142 施設, 第 2 回 102 施設) ががん診療連携拠点病院及び地域がん診療病院であった。2020 年 2 月現在, わが国ではがん診療連携拠点病院が 393 施設, 地域がん診療病院が 43 施設指定されている⁹⁾。したがって, 本研究の回答施設はわが国のがん診療連携拠点病院及び地域がん診療病院全体のそれぞれ 32.6%, 23.4% を占めた。また回答施設の約 3~4 割が, がんゲノム医療または JOHBOC の施設認定を得ていた。2018 年度から 2019 年度の期間を対象とした第 2 回アンケート調査では, 130 施設中 6 施設が 2019 年度に新たにがんゲノム医療の施設認定を, 10 施設が新たに JOHBOC の施設認定を得ていた。がん遺伝子パネル検査の普及や, コンパニオン診断としての *BRCA* 遺伝学的検査が保険収載された影響を反映した結果であると考えられる。コンパニオン診断やがん遺伝子パネル検査実施施設の拡大に伴い, がんゲノム医療に関連する認定施設の更なる増加が予測される。これにより, 全国各地で一律な HBOC 診療体制が整備されることが期待できる。

(2) 乳癌及び卵巣癌患者数

回答施設にて診断された新規乳癌患者合計数は 2017 年度 13,563 名, 2018 年度 16,707 名, 新規卵巣癌患者合計数は 2017 年度 2,678 名, 2018 年度 3,053 名であった。

2016 年度におけるわが国の乳癌罹患者は 95,525 名, 卵巣癌罹患者は 13,388 名と報告されている¹⁰⁾。このことから, 単純計算であるが, 本研究の乳癌及び卵巣癌患者は全国患者数のそれぞれ 15%程度, 20%程度を占めたことが示された。

(3) HBOC 拾い上げの体制

HBOC の主な拾い上げは, 乳腺科・婦人科における「一次拾い上げ」から, 「二次評価」としての遺伝診療部門への紹介・受診が重要である。乳癌患者の 5%程度, 卵巣癌患者の 15%程度に HBOC 患者が含まれる¹⁾ことから, 本研究に含まれる HBOC 患者数は 2017 年度 1,080 名, 2018

年度 1,293 名と推定される。

初回遺伝カウンセリングの実施数を二次評価に至った件数と捉え、HBOC 疑いで拾い上げられた件数に対する二次評価に至った件数の割合は、2017 年度 82.3%、2018 年度 69.3%であった。一次拾い上げから 7~8 割が二次評価としての遺伝診療部門へ繋がっていることが示された。二次評価へ繋がらなかった理由としては、受診にかかる費用が高額であること、原疾患増悪、本人に HBOC への関心がないこと、などの回答があった。患者にとっては原疾患の治療が最優先であり、不要に心理的負担を与えてはいけませんが、主に一次拾い上げが実施される乳腺科・婦人科において、HBOC 診断の有用性を正しく伝え、遺伝学的診断を促すことは重要である。今後の HBOC 診療の更なる拡大を考慮すると、臨床遺伝専門医や CGC などの遺伝医療専門職が乳腺科・婦人科に在籍する、若しくは常時協力連携体制をとることが望まれる。また、HBOC 疑いで拾い上げられた件数に対する二次評価に至った件数の割合は、2017 年度よりも 2018 年度で減少していた。これは、HBOC 疑いの患者のうち、コンパニオン診断としての *BRCA* 遺伝学的検査の対象に該当する患者が、保険診療で BRACAnalysis 診断システムを受けたことによる減少と考える。実際に、BRACAnalysis 診断システムの開始を待たために、HBOC の遺伝学的検査を控えたという回答もあった。コンパニオン診断の普及により、医療者の HBOC 認知がより広まり、今度 HBOC 拾い上げが増加することが期待できる。

(4) 遺伝医療専門職の在籍

本研究の回答施設における臨床遺伝専門医合計数は、わが国の臨床遺伝専門医全体の 21~32% を占め、CGC 合計数はわが国の CGC 全体の 25~39% を占めた。一施設に所属する人数は、施設の規模により大きく異なるが、臨床遺伝専門医が在籍しない施設がおよそ 3 割、CGC が在籍しない施設はおよそ 6 割であった。HBOC 診療科における臨床遺伝専門医在籍人数は、遺伝科・乳腺科・婦人科それぞれ増加しているが、婦人科においては

産科領域の臨床遺伝専門医人数が含まれると思われ、ゲノム医療推進の影響から、今後婦人科腫瘍領域の臨床遺伝専門医の増加が期待される。

がんゲノム医療提供機関の指定要件に、遺伝医学に関する専門的な知識及び技能を有する医師と専門的な GC 技術を有する者の配置が示されており¹¹⁾、がんゲノム医療提供機関での遺伝医療専門職の需要は今後さらに増加すると予測される。一方で、HBOC 診療においては、一次拾い上げが重要であり、実臨床の HBOC 関連科における遺伝医療専門職の配置が推進されることも望まれる。

2. HBOC の遺伝学的検査とサーベイランス状況

(1) *BRCA1/2* 遺伝学的検査の実施状況

BRCA1/2 遺伝学的検査の実施合計件数は、2017 年度 708 件、2018 年度 478 件、そのうち陽性件数は 2017 年度 143 件、2018 年度 119 件であり、陽性率はそれぞれ 20.2%、24.9%であった。家族歴が認められた乳癌患者を対象に行った国内の報告では、*BRCA* 遺伝子変異陽性率は 30.7%であった¹²⁾。本研究では、前述した報告よりやや低い *BRCA* 遺伝子変異陽性率となった。本研究に含まれると推定される HBOC 患者は 2017 年度 1,080 名、2018 年度 1,293 名であり、診断率は 2017 年度 13.2%、2018 年度 9.2%となる。2018 年度は HBOC のリスクがより高い患者ほどコンパニオン診断を受けていることで、診断率が低下していると考えられる。このことから、実臨床の一次拾い上げから診断に至る HBOC は、実際の HBOC 患者数の 1 割程度に留まると推定され、今後の HBOC 診療の拡大に伴う一次拾い上げの底上げが期待される。また、遺伝性癌のその他の原因遺伝子を含めた遺伝子パネル検査の普及が進めば、総じて HBOC の診断数も増えることが見込まれる。

遺伝カウンセリングを受けた後、遺伝学的検査を希望しなかった症例が 2018 年度合計 359 件あり、約半数の 169 件が「検査費用が高額であるため」であった。HBOC 診断のための *BRCA1/2* 遺伝学的検査

は、コンパニオン診断としての検査以外は自費診療（2020年2月現在）となっており、20万円を超える検査費用は、患者にとって原疾患治療に加え相当な経済的負担となる。HBOC診療の拡大には、遺伝カウンセリングを含めたBRCA遺伝子検査及び診断の過程が、一刻も早く保険適用となることが望まれる。

（2）サーベイランスの実施状況

第2回アンケート調査においてHBOCのサーベイランスは、BRCA遺伝学的検査陽性及びVUS症例の約7割が実施されていた。しかし、サーベイランスシステムが構築されていないと回答した施設が35.9%であったことから、HBOC診断後のサーベイランス体制の均質化が不十分であることが示唆される。HBOC診断後も、原疾患治療が最優先ではあるが、HBOC関連がんのサーベイランス、リスク低減手術に関する情報を提供し、継続的な支援が必要であり、遺伝学的検査実施施設におけるサーベイランスシステム構築を整え、HBOC関連がんの包括的サポートのためHBOC診療施設間の連携協力体制を整備することが急務であると考えられる。

3. コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査実施状況

（1）コンパニオン診断実施状況

2018年度と2019年度は第2回アンケート調査で同施設からの回答である。2018年度はコンパニオン診断としてのBRCA1/2遺伝学的検査を実施していないが、2019年度から実施を開始した施設が130施設中19施設あった。未実施施設の中にも、検査実施に向けて準備中であるという回答があり、今後も検査実施施設が増加することが見込まれる。

検査前説明は、9割を超える施設が各診療科で実施しており、主に主治医によって行われていた。分子標的薬の適応を決めるための検査ではあるが、遺伝学的検査の特性を踏まえて、結果は自身だけではなく血縁者にも関係があり、血縁者も乳癌や卵巣癌のハイリスク者であることが予想される場合があること、などを検査前に説明する必要がある¹³⁾。今後

コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査は益々増加すると予測される中、実診療の中で前述した遺伝学的検査の特性を踏まえた説明を十分に提供するためには、主治医だけでは診療時間的限界があり、CGC、乳がん看護認定看護師、がん看護専門看護師などの分担協力が必要と考えられる。このことから、各HBOC関連科の医療従事者への遺伝教育及び遺伝医療専門職の人員確保が重要である。

（2）遺伝学的検査陽性時の対応について

コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査におけるBRCA遺伝子変異陽性率は約14%であった。

陽性の結果開示は、乳腺科及び婦人科外来で行い、HBOC告知を行った上で、遺伝診療部門へ紹介している施設が多い一方で、告知後遺伝診療部門へ未紹介となっている症例が約30%あることが明らかになった。検査実施施設内に遺伝診療部門を持つ施設での未紹介件数の割合は、2018年度から2019年度にかけて減少(26.1%→20.8%)している。コンパニオン診断のためのBRCA遺伝学的検査が保険収載された2018年度から、乳腺科・婦人科と遺伝診療部門の連携協力が推進され、陽性時の対応等が施設内で整備されつつあることが伺える。一方で、検査実施施設内に遺伝診療部門を持たない施設での未紹介件数の割合は、2018年度から2019年度にかけて増加(33.3%→39.6%)している。コンパニオン診断の適応症が卵巣癌にも拡大され、急速に検査数が増えたが、陽性時の対応について整備が追いついていないことが推測される。

検査陽性患者の血縁者への対応について、医療者側から対応はしているが、陽性患者から血縁者へ繋がらない、血縁者の希望がない、家系内関係不良なため血縁者へ繋がらない、血縁者が遠方である、など血縁者の拾い上げに難渋しているという回答があった。検査陽性時は、分子標的薬が適応となる一方で、HBOCとしての継続的サポートが必要であり、また血縁者への対応を構築するなど、遺伝

医療専門職による対応が必要となる。そのためにも、遺伝診療部門との連携協力体制を確立しておくことが不可欠であり、施設内外の体制構築が急務である。

E. 結論

本研究において、実臨床における HBOC の一次拾い上げの 7~8 割が、遺伝診療部門等による二次評価へと至っており、*BRCA* 遺伝子変異陽性率はおよそ 20~25%であった。本研究に含まれると推定される HBOC 患者数のおよそ 1 割が一次拾い上げから HBOC 診断に至っていた。乳腺科・婦人科に在籍する臨床遺伝専門医は増加傾向であり、HBOC 診療の拡大に伴う一次拾い上げの底上げが期待される。

2019 年 12 月 13 日、HBOC を疑う乳癌や卵巣・卵管癌患者について、*BRCA* 検査及び診断の過程を通じた遺伝カウンセリングを含めて、対側乳房切除や卵巣・卵管切除等を保険適用とする旨が、中央社会保険医療協議会にて了承された¹⁴⁾。このことから、今後 HBOC の遺伝カウンセリング及び遺伝学的検査は益々増加すると予想され、拾い上げから診断、更にはサーベイランス・リスク低減手術等までの一連の HBOC ネットワーク型診療について、乳腺科・婦人科・遺伝診療部門間での早急な体制構築が課題と考える。これにより、わが国全体の HBOC 診療

体制の均てん化につながることを期待できる。

コンパニオン診断としての *BRCA* 遺伝学的検査は、2018 年度の開始から検査実施施設数、実施件数共に急速に増加していた。検査前説明はほとんどの施設が各診療科で主治医によって行われており、検査陽性患者に対しては、HBOC としての対応整備に施設間のばらつきが見られた。今後益々増加すると予測されるコンパニオン診断について、適切な検査前説明が実施されるよう、主治医をサポートできる遺伝医療専門職の人員確保及び陽性時の HBOC としての支援に向けた施設内外の体制構築が急務の課題と考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 小峯真理子, 川口莉佳, 高田史男: わが国における遺伝性乳癌卵巣癌総合診療の標準化へ向けた実態調査研究. 日本遺伝カウンセリング学会誌, 40: 173-181, 2019.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

資料10 アンケート調査票

平成31年度厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業
「ゲノム情報を活用した遺伝性乳癌卵巣癌診療の標準化と先制医療実装にむけたエビデンス構築に関する研究」
分担研究
「わが国における遺伝性乳癌卵巣癌総合診療の標準化へ向けた実態調査研究」質問紙

1.本アンケートの構成

・本アンケートは第1群から第5群まで、質問数は合計26問です。（貴施設が該当する質問にご回答ください。）

2.本アンケートを回答いただくにあたってのお願い

- ・貴施設で遺伝性乳癌卵巣癌の遺伝診療に携わる臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー[®]、または当該遺伝診療に主として携わっている方（例：乳腺外科医、婦人科医等）にご回答ください。
- ・2つの期間に分けて質問している項目があります。「2018年度」は同年4月1日から2019年3月31日まで、「2019年度」は同年4月1日から9月30日までの期間についてお答えください。

3.本アンケートにおける用語の定義

- ・HBOC：BRCA1またはBRCA2の生殖細胞系列における病的バリエーションが原因の遺伝性乳癌卵巣癌（未発症のBRCA変異保有者を含む）
- ・VUS：Variant of uncertain significance 病的意義の不明なバリエーション
- ・遺伝診療部門：中央診療部門の一診療単位、または独立した診療部門として専ら遺伝診療を実施している部署を指します。乳腺科や婦人科等、一診療科の外に「遺伝外来」等の形で設置、運営するものは含めません。
- ・乳腺科：一義的には乳腺外科を指しますが、乳癌診療に携わる乳腺内科等があれば、それらも含めます。
- ・コンパニオン診断：分子標的薬を使用する前に遺伝子診断を行い、対象患者に治療の適応があるかを調べる検査（BRCA Analysis 診断システム・OncoGuideTM NCCオンコパネルシステム等）
- ・サーベイランス：BRCA変異保有者のHBOCに好発するがんの早期発見を目的としたがん検診

第1群：貴施設の基本情報について

1-1 所在する都道府県を教えてください。

() 都・道・府・県

1-2 病床数を教えてください。

() 床

1-3 本アンケートに回答した方が所属する部署名・職種名を教えてください。

(部署：) 職種：)

1-4 各年度において、開設している診療科を全て記入してください。

a. 遺伝診療部門 b. 乳腺科 c. 婦人科 d. a～cのいずれも開設していない

2018年度 () 2019年度 ()

1-5 各年度において、貴施設が該当するもの全て記入してください。

- | | |
|----------------------|-------------------------------|
| a. 都道府県がん診療連携拠点病院 | e. 特定領域がん診療連携拠点病院 |
| b. 地域がん診療連携拠点病院（高度型） | f. 地域がん診療病院 |
| c. 地域がん診療連携拠点病院 | g. 全国遺伝子医療部門連絡会議 維持機関会員施設 |
| d. 国立がん研究センター | h. 日本HBOCコンソーシアム カウンセリング・検査施設 |
- 2018年度（ ） 2019年度（ ）
-

1-6 各年度において、貴施設が該当するもの全て記入してください。

- がんゲノム医療中核拠点病院・がんゲノム医療連携病院 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構（JOHBOC）認定施設
- | | |
|----------------------------|---------------------|
| a. がんゲノム医療中核拠点病院 | d. 遺伝性乳癌卵巣癌総合診療基幹施設 |
| b. がんゲノム医療連携病院 | e. 遺伝性乳癌卵巣癌総合診療連携施設 |
| c. がんゲノム医療拠点病院(令和元年9月19日～) | f. 遺伝性乳癌卵巣癌総合診療協力施設 |
- 2018年度（ ） 2019年度（ ）
-

1-7 貴施設で各年度中に新規に診断された乳癌・卵巣癌患者数をそれぞれ教えてください。

| | 2018年度 | 2019年度 |
|---------|--------|--------|
| 新規乳癌患者 | 名 | 名 |
| 新規卵巣癌患者 | 名 | 名 |

1-8 貴施設に所属する臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラー®の人数・勤務形態・所属科を年度別に教えてください。

※一人が複数の科を兼務している場合、主たる所属科1科を選択してください。

※「常勤」とは、常勤としての雇用契約を結んでいることとします。

| 臨床遺伝専門医 | 乳腺科 | 婦人科 | 遺伝診療部門 | その他 |
|---------|-----|-----|--------|-----|
| 2018年度 | 常勤 | 名 | 名 | 名 |
| | 非常勤 | 名 | 名 | 名 |
| 2019年度 | 常勤 | 名 | 名 | 名 |
| | 非常勤 | 名 | 名 | 名 |

| 認定遺伝カウンセラー® | 乳腺科 | 婦人科 | 遺伝診療部門 | その他 |
|-------------|-----|-----|--------|-----|
| 2018年度 | 常勤 | 名 | 名 | 名 |
| | 非常勤 | 名 | 名 | 名 |
| 2019年度 | 常勤 | 名 | 名 | 名 |
| | 非常勤 | 名 | 名 | 名 |

第2群：貴施設のHBOC診療の実施体制について

2-1 遺伝診療部門（冒頭の用語の定義を参照）がある施設の方に伺います。

院内の乳腺科・婦人科から遺伝診療部門へ紹介されたHBOC疑い者の人数を、各年度別に記入してください。
 （紹介された後、対象者が受診したかどうかは問いません。）

| 2018年度 | | 2019年度 | |
|--|---|--|---|
| 乳癌患者： | 名 | 乳癌患者： | 名 |
| 卵巣癌患者： | 名 | 卵巣癌患者： | 名 |
| ※上記のうちコンパニオン診断で BRCA1/2陽性のため紹介された人数 (乳癌： 名・卵巣癌： 名) | | ※上記のうちコンパニオン診断で BRCA1/2陽性のため紹介された人数 (乳癌： 名・卵巣癌： 名) | |
| BRCA変異保有者の血縁者： | 名 | BRCA変異保有者の血縁者： | 名 |

2-2 遺伝診療部門がない施設の方に伺います。

HBOCを疑う患者、又はBRCA変異保有者の血縁者に対し、どのように対応したか教えてください。
 （コンパニオン診断適応症例は除く）

| 2018年度 | | 2019年度 | |
|-----------------|---|-----------------|---|
| 院内の臨床遺伝専門医が対応した | 名 | 院内の臨床遺伝専門医が対応した | 名 |
| 他院の遺伝診療部門に紹介した | 名 | 他院の遺伝診療部門に紹介した | 名 |
| その他 () | 名 | その他 () | 名 |

第3・4群はコンパニオン診断(BRCAAnalysis等)を除く、HBOCに関する遺伝学的検査(外注含む)を実施している施設の方のみお答えください。それ以外の方は第5群にお進みください。

**第3群：貴施設で実施されたHBOCに関する遺伝カウンセリングと
BRCA1/2の遺伝学的検査(生殖細胞系列)の実施状況について
(コンパニオン診断症例を除く)**

3-1 初回遺伝カウンセリングに至った経緯について、件数を教えてください。

| | 2018年度 | 2019年度 |
|------------------|--------|--------|
| 院内の乳腺科からの紹介 | 件 | 件 |
| 院内の婦人科からの紹介 | 件 | 件 |
| 他院(乳腺科・婦人科)からの紹介 | 件 | 件 |
| 患者・家族の受診希望 | 件 | 件 |
| その他 () | 件 | 件 |

コンパニオン診断症例を除いてお答えください。

3-2 遺伝カウンセリングの件数と1回あたりの平均時間を教えてください。

なお、初回遺伝カウンセリングが各年度内に実施されたケースでお答えください。

| 検査前 | 2018年度 | | | 2019年度 | | |
|----------|--------|----|---|--------|----|---|
| | 件 | 時間 | 分 | 件 | 時間 | 分 |
| 陽性の結果開示 | 件 | 時間 | 分 | 件 | 時間 | 分 |
| 陰性の結果開示 | 件 | 時間 | 分 | 件 | 時間 | 分 |
| VUSの結果開示 | 件 | 時間 | 分 | 件 | 時間 | 分 |

3-3 遺伝診療部門に紹介されたが遺伝カウンセリングを受けなかった症例はありましたか。

その理由としてわかるものがあれば○をつけてください。(複数可)

2018年度： あり (件) ・ なし

2019年度： あり (件) ・ なし

[理由]

- a. 自身が遺伝カウンセリングを受けることに抵抗があった
- b. 身近な人から遺伝カウンセリングを受けることを反対された
- c. 受診にかかる費用に抵抗があった
- d. 原疾患の増悪のため受診できなかった
- e. その他 ()

3-4 *BRCA 1 / 2* 遺伝学的検査結果の内訳を教えてください。

なお、初回遺伝カウンセリングが各年度内に実施されたケースでお答えください。

| | 2018年度 | 2019年度 |
|-----|--------|--------|
| 陽性 | 件 | 件 |
| VUS | 件 | 件 |
| 陰性 | 件 | 件 |

3-5 遺伝カウンセリングを受けたが、遺伝学的検査を受けなかった症例はありましたか。

検査を受けなかった理由の件数を教えてください。

2018年度： あり (件) ・ なし

2019年度： あり (件) ・ なし

| 理由 | 2018年度 | 2019年度 |
|-------------------------|--------|--------|
| a. 遺伝リスクを知ることに抵抗があった | 件 | 件 |
| b. 高額な検査費用に抵抗があった | 件 | 件 |
| c. 結果が出るまでの時間に抵抗があった | 件 | 件 |
| d. 原疾患の増悪のため検査を受けられなかった | 件 | 件 |
| e. HBOCに関することに関心がなかった | 件 | 件 |
| f. その他 () | 件 | 件 |

コンパニオン診断症例を除いてお答えください。

第4群：貴施設のHBOCに関するフォローアップ体制について

4-1 A) 3-4の遺伝学的検査陽性症例の、サーベイランス（冒頭の用語の定義を参照）への移行・実施状況について伺います。

| | 2018年度 | 2019年度 |
|-----------------|--------|--------|
| a. 自施設でのサーベイランス | 件 | 件 |
| b. 他施設でのサーベイランス | 件 | 件 |
| c. サーベイランス未実施 | 件 | 件 |

B) 3-4の遺伝学的検査VUS症例の、サーベイランスへの移行・実施状況について伺います。

| | 2018年度 | 2019年度 |
|-----------------|--------|--------|
| a. 自施設でのサーベイランス | 件 | 件 |
| b. 他施設でのサーベイランス | 件 | 件 |
| c. サーベイランス未実施 | 件 | 件 |

4-2 貴施設のサーベイランスシステムについて、下記のうち最もあてはまるもの1つを記入してください。

- a. BRCA1/2変異保有者に対する乳癌・卵巣癌のサーベイランスシステムが構築されている
- b. BRCA1/2変異保有者に対する乳癌のサーベイランスシステムのみが構築されている
- c. BRCA1/2変異保有者に対する卵巣癌のサーベイランスシステムのみが構築されている
- d. 乳癌・卵巣癌両方とも構築されていない

2018年度（ ） 2019年度（ ）

4-3 患者に検出されたVUSについて、(HBOC診療に携わる医療者が)データベース等で定期的に情報収集をしていますか。

はい（職種： ） ・ いいえ ・ わからない

4-4 貴施設はリスク低減乳房切除術(RRM)・リスク低減卵巣卵管切除術(RRSO)実施施設ですか。実施施設は年度ごとの件数を教えてください。

2018年度（ 実施施設 ・ 実施施設ではない ）

2019年度（ 実施施設 ・ 実施施設ではない ）

| | | 2018年度 | 2019年度 |
|---------------------|------------------------|--------|--------|
| リスク低減 乳房切除術(RRM) | 対側リスク低減乳房 切除術(CRRM) | 件 | 件 |
| | 両側リスク低減乳房 切除術(BRRM) | 件 | 件 |
| リスク低減卵巣卵管切除術(RRSO) | | 件 | 件 |

5-5 コンパニオン診断陽性患者のHBOC患者としての対応状況について教えてください。

| | 2018年度 | 2019年度 |
|-------------------------------|--------|--------|
| a. 遺伝診療部門で検査結果開示・HBOC診断の告知をした | 件 | 件 |
| b. 自科でHBOCの告知をし、遺伝診療部門へ紹介した | 件 | 件 |
| c. 自科でHBOCの告知をしたが、遺伝診療部門へ未紹介 | 件 | 件 |
| d. 自科でHBOCの告知をせず、遺伝診療部門へ未紹介 | 件 | 件 |
| e. その他（ ） | 件 | 件 |

5-6 コンパニオン診断結果がVUSであった患者への対応状況について教えてください。

| | 2018年度 | 2019年度 |
|-----------------------------|--------|--------|
| a. 遺伝診療部門で結果開示・VUSの告知をした | 件 | 件 |
| b. 自科でVUSの告知をし、遺伝診療部門へ紹介した | 件 | 件 |
| c. 自科でVUSの告知をしたが、遺伝診療部門へ未紹介 | 件 | 件 |
| d. 自科でVUSの告知をせず、遺伝診療部門へ未紹介 | 件 | 件 |
| e. その他（ ） | 件 | 件 |

5-7 コンパニオン診断結果が陽性であった患者の血縁者への対応(遺伝カウンセリング・遺伝学的検査等)状況について教えてください。

| | 2018年度 | 2019年度 |
|--|--------|--------|
| a. 1人以上の血縁者を遺伝診療部門で対応した、または遺伝診療部門へ紹介した | 件 | 件 |
| b. 血縁者がいないため対応せず | 件 | 件 |
| c. 血縁者はいるが未対応 | 件 | 件 |
| d. その他（ ） | 件 | 件 |

以上でアンケート内容は全て終了となります。ご協力いただき誠にありがとうございました。

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

HBOCに関する市民の認識の向上に関する研究

研究分担者 平沢 晃，櫻井晃洋

研究要旨：先行研究班によって2017年にHBOC診療の手引きが刊行されたが、その後、日本乳癌学会による乳癌診療ガイドラインの公開，コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査やがん遺伝子パネル検査の保険収載，本研究班による日本人HBOC患者のデータの蓄積と解析など，状況は急速に変化している．このため，あらたにMindsにのっとり診療ガイドラインを作成する方針とし，その準備を進めた．

A．研究目的

より現状に即した診療の指標となるべく，MindsにのっとりHBOC診療ガイドラインを作成する．

B．研究方法

HBOCおよび遺伝性腫瘍について，一般市民の認識を高め，正しい知識を広める目的で，市民公開講座を開催した．

2018年度までは，より多数の市民を対象に市民公開講座を行ってきた．一方で2019年度より50名程度からなる「中規模で参加者と会話ができる」公開講座を，同じ場所で同様のメンバーで繰り返し行うことで，双方向対話型による，課題提案と課題解決を目指した．

C．研究結果

2020年2月（高松市）に市民啓発を目的とした公開講座を開催した．2018年度までは多人数の市民に参加してもらうことを目指したが，2019年度より50名程度からなる「中規模で参加者と会話ができる」公開講座を同じ場所（香川県立中央病院）・同様のメンバーで繰り返し行うことで，双方向対話型による課題提案と課題解決を目指した．

岡山大学病院では2019年度よりHBOC当事者会特定非営利活動法人クラヴィスアルクスに依頼してPPI活動を実践して，その成果をHBOC診療に反映した．ほぼ毎月

のPPI活動を通して，臨床研究のデザインのみならず，「伝える」のではなく「伝わる」HBOC関連の説明・同意文書を作成した．このようなPPI活動を通してHBOC診療に携わる医療者と市民の双方向型の人材育成を行った．

香川県立中央病院（高松市）は2018年度より同病院スタッフが一丸となって県民のゲノムリテラシーの向上に尽力しており，遺伝性腫瘍に関する市民公開講座を定期的実施している．医師，認定遺伝カウンセラー，遺伝性腫瘍当事者会代表らが繰り返し講演を行ってきた．令和元年度は本科研費主催となり，事前に現地患者会との十分な意見交換会を行うことで，県内におけるHBOC診療に関する問題点，患者会の活動について情報交換を実施した．令和2年2月11日の市民公開講座実施前に前回参加者のアンケート，患者会に公開質問をもとに香川県立中央病院のスタッフ，医療者，患者会，演者合同での会議を行い，公開講座で丁寧に県民に伝えた（予定）．

さらに近年患者・市民参画（Patient and Public Involvement：PPI）はプロトコル型の治験・臨床試験から導入されてきているが，当事者の意志決定が大切となるゲノム医療でも重要となる．本研究ではPPI活動を通してHBOC診療に携わる医療者と市民の，双方向型の人材育成を目指した．

D. 考察

これまでも本研究班で市民公開講座を開催してきたが、なかなか診療につながらないという現状があった。市民公開講座などの啓発事業を診療につなげるには、市民公開講座において小規模で顔が見える関係を構築することや、当事者会の参画、さらには一回のみではなく同一地点で継続的に開催することが重要と考え、これまでのような大都市ではなく地方都市での開催を試みた。今後こうした活動は継続していく必要がある。

E. 結論

毎年度開催している市民公開講座を高松市で開催した。それとともに、当事者会とのPPI活動も展開した。

G. 研究発表

1. 論文発表

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

がんゲノム市民公開講座(シリーズ第3回)

みんなで考えよう!

事前申込不要 参加無料

遺伝性乳がん卵巣がん

香川県立中央病院 1階 講堂

2020年2月11日 火曜祝

13:00~16:30

マイチャレガガわ!「ボーナスポイント対象イベント」です



開会挨拶

香川県立中央病院 院長 河内 正光

13:00

1

司会 香川県立中央病院 産婦人科 部長 中西 美恵

がんと遺伝について

13:10 ~ 13:30

札幌医科大学 医学部 遺伝医学 教授 櫻井 晃洋

2

遺伝性乳がん卵巣がん当事者より
『乳がん発症から卵巣がん発見まで』

13:30 ~ 14:20

遺伝性乳がん卵巣がん当事者会 NPO 法人クラヴィスアルクス 理事長
一般社団法人ゲノム医療当事者団体連合会 代表理事 太宰 牧子

休憩 14:20 ~ 14:50

3

司会 香川県立中央病院 乳腺・内分泌外科 部長 小笠原 豊

遺伝カウンセリングってなに?
遺伝子検査はうけたほうがいい?

14:50 ~ 15:40

岡山大学病院 臨床遺伝子診療科/兵庫県立がんセンター
認定遺伝カウンセラー 浦川 優作

4

せとうち地域医療を見据えた遺伝性腫瘍への対応

15:45 ~ 16:05

香川県立中央病院 がんゲノム医療センター ディレクター 平沢 晃
岡山大学病院 臨床遺伝子診療科 教授

5

司会 香川県立中央病院 がんゲノム医療センター長 副院長 川上 公宏

質疑応答(公開質問)

16:10 ~ 16:30

閉会挨拶

香川県立中央病院 がんゲノム医療センター長 副院長 川上 公宏

16:30

主催 香川県立中央病院 お問い合わせ: 地域医療連携課 (山本 087-811-3333)

厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業「ゲノム情報を活用した遺伝性乳癌卵巣癌診療の標準化と先制医療実装にむけたエビデンス構築に関する研究」班

共催 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 腫瘍制御学講座 (臨床遺伝子医療学分野)

第3回 市民公開講座

令和2年2月11日(火・祝)に シリーズ第3回目の市民公開講座 「みんなで考えよう! 遺伝性乳がん卵巣がん」 を開催しました。

シリーズ第3回目となった今回の市民公開講座は、患者さんや県内のがん患者会3団体、がん患者会ネットワーク香川事務局も参加し、活発な質疑応答が繰り広げられるなど、回を重ねることにより双方向型・市民参加型の講座になってきました。参加できなかった皆様にもぜひ内容を知っていただきたく当日の様子をご紹介します。

がんと遺伝について

河内正光院長による開会の挨拶に続き、まず初めに、札幌医科大学医学部遺伝医学教授の櫻井晃洋先生より、「がんと遺伝について」の基礎知識を分かりやすく解説頂きました。

がんは「遺伝子」の病気であること、がんを抑制する遺伝子の機能が失われたり、がん遺伝子の機能が強まったりして発症すること、生まれた後で細胞内の遺伝子が変化しがん化する「非遺伝性のがん」は、変化した遺伝子が存在するのはがん細胞だけであるが、生まれつき遺伝的な特徴で、がんがでやすい体質になる「遺伝性のがん」は、その特徴を持った遺伝子が全身の細胞に存在することなどを、一つひとつ説明されました。

【先手必勝!】

櫻井晃洋先生

自分の遺伝的な特徴を知ることで、どこに注意を向けなければならないのか、どういう手を先に打つことで将来の健康を手に入れるのかということをお伝えしたい。



遺伝性乳がん卵巣がん当事者より「乳がん発症から卵巣がん発見まで」

続いて、遺伝性乳がん卵巣がん当事者会NPO法人クラヴィスアルクス理事長、一般社団法人ゲノム医療当事者団体連合会代表理事の太宰牧子様が「乳がん発症から卵巣がん発見まで」と題し、ご自身の経験をもとに、ご家族とのエピソードや治療のこと、当事者会を立ち上げた経緯、患者・市民参画の大切さなど今必要な取り組みのことまで多岐に渡りお話くださいました。

太宰様はがんの治療が続く中、最近のテレビや新聞でも報道されているとおり、遺伝性のがんの当事者として赤裸々に語り、同じがん患者さんを励ますだけでなく、現在の医療における課題を指摘し、そして未来に向かっての希望と取り組みを余すところなく一杯お話しされました。

講演の冒頭で流れた取材映像を観て、参加者の方の中には思わずグッとときて涙ぐむ方もいらっしゃいました。映像の中には、当事者の一人として、国への要望を行うなどの活動を続けて来られた姿もありました。

本年4月からは、遺伝性乳がん卵巣がん発症者の再発防止のためのリスク低減手術（予防的切除手術）や検査など、一部が保険適用になるなど国を挙げての取り組みが進みつつありますが、一方で未発症者や遺伝子変異を持った家族のリスク低減手術、検査などは自費診療であり、今後に課題を残しています。

太宰様は、差別禁止、心理的支援、経済的支援、遺伝教育、情報共有など、それぞれの分野の専門家と現実には抱えている問題や課題について検討し、当事者だけではなく、力を合わせて社会を変えて行くことが必要であることを会場に語りかけました。



【遺伝は悪いことじゃない！】

太宰牧子様

お父さんに似ているね。お母さんに似ているね。これと同じように病気になりやすい体質も似るといこともご家庭で楽しく話して欲しい。ちゃんと伝えれば分かるんです。それを伝えることができないなら遺伝医療なんか知らない。自分の体質を知り、がんのなりやすさを知る。そしてリスクを軽減する対策があることを知っていただきたい。

遺伝カウンセリングってなに？ 遺伝子検査はうけたほうがいい？

後半、兵庫県立がんセンターの浦川優作認定遺伝カウンセラーは、「遺伝カウンセリングってなに？ 遺伝子検査はうけたほうがいい？」と題し、遺伝カウンセリングではどのようなことをするのか、家族歴、遺伝子検査のこと、遺伝的な背景を知ることによって対策をとることができること、遺伝かどうかを知ることや遺伝子検査について相談できる場所があることなどを丁寧に説明されました。

遺伝カウンセリングでは、遺伝に関わる悩みや不安、疑問を持たれている方々に、科学的根拠に基づく正確な医学的情報を分かりやすく伝える、適切な情報提供を行い、問題点の整理をし、今後について一緒に考えていきます。遺伝カウンセリングの流れや家系図の例を示しながら実際に行う具体的な内容を教えてくださいました。

【遺伝性のがんは特徴にあった適切な対応が可能！】

浦川優作様

遺伝性のがんは、ある程度なりやすい特定の臓器の組合せが決まっている。そういうことを知って目の細かい検診やリスク低減手術などの適切な対応を取ることが自分の遺伝を知るメリットでもある。



せとうち地域医療を見据えた遺伝性腫瘍への対応

そして、当院、香川県立中央病院がんゲノム医療センターディレクターで、岡山大学臨床遺伝子診療科教授の平沢晃先生による「せとうち地域医療を見据えた遺伝性腫瘍への対応」についてのお話がありました。

遺伝性のがんを知るメリットは、本人のがん予防、血縁者のがん予防、がんを発症している人では治療法の選択や他の部位に発症する二次がんの予防など。乳がん卵巣がんの発症リスクが高いBRCA1又はBRCA2の遺伝子の病的バリエーション（変異）を保持している人は約400人に1人といわれており、計算上は香川県内でも約2,500の方が該当すると推定されます。遺伝情報は当事者と家族、医療者、地域や医療圏、更には国際的に共有することが大切で、これらの推定2,500人のBRCA1又はBRCA2の香川県民に声を届けることが大事であると、参加者の皆様に伝えました。

【遺伝情報を地域医療の

ために！】

平沢晃先生

遺伝情報は血縁者で共有していること、家族の問題、家系の問題、そして地域の問題として考えていただきたい。遺伝情報について地域で暮らす人々が家庭や地域で話し合うことで、せとうち地域のがん予防に繋がって行くことが大事である。



質疑応答（公開質問）

県内で活動している各がん患者会の紹介コーナーを挟み、プログラムの最後の質疑応答では、検査の費用がどれくらいかかるのか、遺伝性がんが疑われた時、どこまでの範囲の家族を検査対象とすればいいのか、保険適用対象外でリスク低減手術を行い、術後の検査で切除した組織からがん細胞が見つかった場合は結果的に保険適用対象となるのかななどの具体的な質問があり、患者会の方や参加者の方など会場の皆さんと直接制度を説明したり、意見を交わしたりしながら理解を深めて行きました。

【市民の参画が大事！】

地域の患者会の皆さんを交えた熱い討論が繰り広げられました。

「今回、公開質問という形で直接対話ができただけには進歩があった。この会は市民の参画により、いつかは公開講座ではなくてワークショップという形で一緒になっていろいろと考えられるようにしていきたい。」



今回の市民公開講座は参加者が100人を超え、盛況のうちに幕を閉じました。ご参加くださった皆様はもとより、広く地域の皆様方にとって、今後も涙と笑いと希望に溢れた時間を共有できる場になって行くことを目指し、続けて行きたいと思えます。

熱心に話に耳を傾け、共に考え、意見を交わしてくださった参加の皆様方、香川に新しい風を吹き込んでくださった講演者の皆様方に感謝申し上げます。

(※本市民公開講座は、当院と厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業「ゲノム情報を活用した遺伝性乳癌卵巣癌診療の標準化と先制医療実装に向けたエビデンス構築に関する研究」班との共同主催、岡山大学大学院医歯薬学研究所病態制御科学専攻腫瘍制御学講座（臨床遺伝子医療学分野）との共催により開催しました。)