

Ⅱ. 原 著

Ⅱ. 神戸市立医療センター中央市民病院における 家族性腫瘍相談外来の立ち上げについて

－ 遺伝性腫瘍に対する診療体制構築の取り組み－

林 信孝¹⁾ 吉岡信也¹⁾ 吉田晶子^{2,3)} 平見恭彦³⁾ 安井久晃²⁾ 加藤大典⁴⁾

神戸市立医療センター中央市民病院 ¹⁾産婦人科 ²⁾腫瘍内科

³⁾神戸市立神戸アイセンター病院 眼科

⁴⁾神戸市立医療センター中央市民病院 乳腺外科

要 旨

本邦におけるがんゲノム医療の急速な発展とともに、遺伝診療が注目を集め、医療者および一般市民それぞれからのニーズが増加しているが、遺伝診療における遺伝カウンセリングなどの実施体制の整備は、大学病院やがんセンターなどの大規模病院に留まっている。中央市民病院においても2017年までは遺伝カウンセリングを含めた遺伝診療の実施体制は未整備であったが、産婦人科における遺伝学的検査を含んだ臨床試験の受託を契機に、診療体制の構築を行った。遺伝性乳癌卵巣癌症候群を対象疾患として診療を開始し、悪性腫瘍に対する治療薬でPD-1抗体薬であるペンブロリズマブ（キイトルーダ®）のコンパニオン診断としてMSI検査が導入されたことから、リンチ症候群に対しての遺伝カウンセリングも行っている。保険適応となるがん遺伝子パネル検査などにより、今後二次的所見として遺伝性腫瘍の原因遺伝子が同定される可能性もあることから、対象疾患の拡大が見込まれる。

キーワード：がんゲノム医療、遺伝性腫瘍、遺伝性乳癌卵巣癌症候群、遺伝カウンセリング、リスク低減手術

(神戸市立病院紀要 58：9 - 19, 2019)

Establishment of hereditary tumor counseling office in Kobe City Medical Center General Hospital － Progress status of a new medical service －

Nobutaka Hayashi¹⁾, Shinya Yoshioka¹⁾, Akiko Yoshida^{2, 3)}, Yasuhiko Hirami³⁾, Hisateru Yasui²⁾,
Hironori Kato⁴⁾

¹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

²⁾ Department of Medical Oncology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

³⁾ Department of Ophthalmology, Kobe City Eye Hospital, Kobe, Japan

⁴⁾ Department of Breast Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

Abstract

With rapid progress in the understanding of cancer genomics, the need for cancer genetic services has been increasing from both public populations and medical providers. However, the availability of such referrals is limited at the University hospitals and large cancer centers in Japan. Since October 2017, we have established a hereditary tumor counseling office at the Kobe City Medical Center General Hospital, where genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer and Lynch syndrome is being done. This new establishment was facilitated by the introduction of genetic testing for the *BRCA1/2* gene as a companion diagnostic tool for olaparib and the microsatellite instability test as a companion diagnostic tool for pembrolizumab. The target diseases are expected to expand according to the increase of genetic testing panels in the near future. Great effort must be employed to make genetic counseling easily accessible to patients with hereditary tumors so that they can receive appropriate medical care, such as appropriate surveillance and risk reductive surgery.

Keywords: cancer genomics, hereditary tumors, hereditary breast and ovarian cancer syndrome, genetic counseling, risk reductive surgery

(Kobe City Hosp Bull 58：9 - 19, 2019)

はじめに

本稿執筆中の2019年6月現在、本邦におけるがんゲノム医療は大きな変革期を迎えている。がん遺伝子パネル検査の導入によるがんの遺伝子診断に基づいた治療方針の選択や、治療薬剤の選択においてのコンパニオン診断に遺伝学的検査が導入されるなど、遺伝学的検査が日常診療の中で行われるようになってきている。これらの検査では、治療方針決定に必要な遺伝学的情報が得られるだけでなく、遺伝性乳癌卵巣癌症候群（Hereditary Breast and Ovarian Cancer ; HBOC）やリンチ症候群などの遺伝性腫瘍の原因遺伝子が同定される可能性や遺伝性腫瘍のスクリーニング検査としての側面がある。こうした状況の中で、遺伝性腫瘍に関して個々の症例に応じた適切な情報提供を行い、患者や家族の意思決定支援を行う遺伝カウンセリングの重要性が増してきている。一般市民における、がんゲノム医療や遺伝性腫瘍に対する認知は徐々に進み、遺伝学的情報にもとづいたがん発症者に対する医療の提供のみならず、遺伝学的情報にもとづいたがん発症前の遺伝子変異保持者に対する早期発見のための医療介入が有用と考えられるようになってきている。本邦における遺伝診療体制の整備は大学病院やがんセンターなどの大規模病院に留まっているが、遺伝カウンセリングを含めた遺伝診療体制の整備はがんゲノム医療を実践していくにあたり必要不可欠なものとなっている。このような背景から、地域がん診療連携拠点病院である神戸市立医療センター中央市民病院においても遺伝診療体制の構築が必要と考えられた。当院における「家族性腫瘍相談外来」の立ち上げの経緯、外来の概要、診療実績、体制の整備、対象疾患、今後の課題に関して報告する。

I. 遺伝カウンセリングと「家族性腫瘍相談外来」の開設の経緯

1. 家族性腫瘍における遺伝カウンセリング

家族性腫瘍とは、家系内に同一のがんの発生が累積している状態を指している。遺伝性腫瘍とは、家族性腫瘍とほぼ同義であるが、遺伝的因子（遺伝子の生殖細胞系列の変化）が、がんの発生に決定的あるいは大きな影響を与えている事が明らかな腫瘍を指しており、原因遺伝子が明らかになっている。

遺伝性腫瘍における遺伝カウンセリングの役割として、遺伝性腫瘍に関する適切な情報提供に加え、遺伝性腫瘍の確定診断のための遺伝学的検査の実施、血縁者に対するカウンセリングや遺伝学的検査

の実施、がん発症前の早期発見を目指したサーベイランスやがん発症前の予防的手術などの情報提供、などがある。遺伝性腫瘍の診療を行うにあたっては、遺伝性腫瘍が疑われる患者が遺伝子検査を受けるべきか、検査結果の解釈に対する情報提供、家族の検査が必要か、がんの早期発見や治療法などの医学的問題、検査費用の問題、家族関係・結婚・出産などの諸問題を整理し理解するために、遺伝カウンセリングが必須である。一般診療の中で、既往歴や家族歴といった問診聴取の際に、遺伝性腫瘍を疑うような内容があった際に、これまで当院では近隣の医療機関に遺伝カウンセリングを含め紹介となるケースが多かったが、院内でこのようなカウンセリング体制が整備されていれば、遺伝性腫瘍に対して適切な対応を行う事ができると考えられた。がんゲノム医療の急速な拡大とともに遺伝カウンセリングの提供体制の整備が急務となっていた。

2. 「家族性腫瘍相談外来」の開設の経緯

卵巣がんおよび乳がんに対する新たな治療薬であるPARP阻害剤のオラパリブ（リムパーザ[®]）が本邦で承認となる見込みである事、オラパリブのコンパニオン診断としてHBOCの原因遺伝子である*BRCAl/2*遺伝子の遺伝学的検査の導入が見込まれる事から、卵巣がん、乳がん診療を行う医療機関での遺伝診療体制の構築が急務となっており、がん診療拠点病院である当院においても遺伝診療体制の構築が必要と考えられた。このような背景の中で、産婦人科において*BRCAl/2*遺伝子の遺伝学的検査が含まれる臨床試験の受託を契機に、2017年5月より家族性腫瘍相談外来の開設準備に着手した。病院幹部、乳腺外科医、腫瘍内科医、産婦人科医、臨床遺伝専門医、事務職員でワーキンググループを立ち上げ、遺伝診療体制の具体的な運用を検討した。

3. 開設準備

2017年6月の当院倫理委員会において、産婦人科の受託研究である「Japan CHARLOTTE：卵巣がんに対する横断研究：BRCA遺伝学検査に関する研究」を申請した。この研究は、わが国の新規診断上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、又は卵管がん症例における生殖細胞系列での*BRCAl/2*遺伝子の変異保有率を特定するべく計画された多施設共同研究であった。この臨床研究の倫理委員会での承認を受けて、遺伝カウンセリングの実施体制を病院幹部、腫

瘍内科医師、乳腺外科医師、産婦人科医師、薬剤部、看護部、検査部、医事課、総務課、地域医療推進課で打ち合わせを行い、遺伝カウンセリングに必要な人材の確保、遺伝カウンセリングを含めた自費診療の料金設定や遺伝学的検査の費用設定を検討した。遺伝カウンセリングにおいては、遺伝の専門家としての認定資格を有する臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーの参画が必須であり、臨床遺伝専門医である眼科医師と認定遺伝カウンセラーに上記の検討への参加と診療への協力を要請した。また、臨床試験以外でも *BRCAl/2* 遺伝子の遺伝学的検査を実施する可能性があるため、ファルコバイオシステムズ社と *BRCAl/2* 遺伝子の遺伝学的検査の受託契約を締結し、自費での検査費用の設定を行った。前述の打ち合わせでの検討内容を踏まえ、2017年7月の管理部長会、外来調整会議で自費診療の実施および外来開設の審議・承認を経て、2017年10月に「家族性腫瘍相談外来」開設となった。

II. 「家族性腫瘍相談外来」の概要

1. 「家族性腫瘍相談外来」の概要

「家族性腫瘍相談外来」は、毎週金曜日に半日枠を設け、臨床遺伝専門医1名、認定遺伝カウンセラー1名、診療科担当医で構成されたメンバーで、遺伝カウンセリングを実施している。1症例あたり1時間の枠で遺伝カウンセリングを実施し、1日あたり2から3症例に対応している。遺伝カウンセリングには発端者である患者本人に加え、その配偶者や血縁関係にある子どもなどが同席する場合が多い。遺伝カウンセリングは自費診療で実施し、料金設定は初回のカウンセリングは60分で6,480円、2回目以降30分毎に3,240円としている。対象疾患は当初は新規に診断された初発の卵巣がん症例を対象としていたが、2019年6月時点ではHBOCが疑われる乳がんや卵巣がん患者、乳がん治療におけるオラパリブ（リムパーザ®）のコンパニオン診断（SRL社のBRACAnalysis CDx®）で *BRCAl/2* 遺伝子の変異保持が判明した患者、リンチ症候群が疑われる患者も対象になっている。現在のところ他院からの紹介による遺伝カウンセリングは実施しておらず、院内の担当医からの紹介症例に限り対応している。

2. 「家族性腫瘍相談外来」での診療の流れ

「家族性腫瘍相談外来」へは各診療科の主治医が家族歴や病歴、コンパニオン診断の結果により遺伝

性腫瘍が疑われる場合などに紹介となる。各診療科主治医が「家族性腫瘍相談外来」の予約を取得し、自費での遺伝カウンセリング同意書にもとづき説明し同意が得られた場合に来談となる。

紹介症例に対して、まず「家族性腫瘍相談外来」の来談予定日までに、遺伝カウンセラーによるプレカウンセリングを実施し、本人の病歴や既往歴、家族歴を聴取し、家系図を作成する。来談当日は事前に作成した家系図をもとに、対象疾患に対する遺伝カウンセリングを実施する。カウンセリングの内容は遺伝性腫瘍の特徴、対象疾患の概要、遺伝形式、遺伝学的検査の意義、結果の解釈、血縁者への影響、がん未発症者に対するがん早期発見のためのサーベイランスなどについて説明する。カウンセリングを受け、遺伝学的検査を希望した場合に、自費でHBOCの原因遺伝子である *BRCAl/2* 遺伝子検査やリンチ症候群の原因遺伝子である *MMR* 遺伝子の遺伝学的検査を実施する。検査結果により遺伝子の病的変異を保有している事が判明した場合には再度遺伝カウンセリングを実施し、その後の対応や血縁者への影響などについて再度説明を行う。変異判明者の血縁者に遺伝学的検査の希望があれば、再度その血縁者に対しての遺伝カウンセリングを行った上で、検査を実施している。遺伝カウンセリングの内容や遺伝学的検査の流れは発端者と同様であるが、血縁者はがん未発症者であり、特段の配慮が必要とされる。

3. 対象疾患の拡大と変遷

2017年10月の外来開設当初は産婦人科での臨床試験での対象となる初発卵巣がん患者に限り、遺伝カウンセリングを実施した上で *BRCAl/2* 遺伝子の遺伝学的検査を実施していた。2018年6月からは、再発乳がんにおいてオラパリブのコンパニオン診断として、SRL社の *BRCAl/2* 遺伝子の遺伝学的検査（BRACAnalysis CDx®）が保険承認となり、2017年10月から対象疾患を乳がんに拡大し診療を継続した。また2018年12月にはペンブロリズマブ（キイトルーダ®）のコンパニオン診断としてMSI検査（マイクロサテライト不安定検査）が保険承認となった。MSI検査は遺伝性腫瘍であるリンチ症候群のスクリーニングとなる検査であり、MSI検査でMSI-High（陽性）の結果となった場合は遺伝カウンセリングを実施した上で、患者の希望があれば、リンチ症候群の原因遺伝子である *MMR* 遺伝子の遺伝学的検査を行う必要がある。2019年6月現在、家族性

腫瘍相談外来ではリンチ症候群の遺伝カウンセリングにも対応を開始している。

4. 実施可能な検査

当院の家族性腫瘍相談外来で実施可能な遺伝学的検査を表1に示す。遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)の原因遺伝子として知られるBRCA1/2遺伝子の遺伝学的検査、リンチ症候群の原因遺伝子であるMMR遺伝子の遺伝学的検査を自費で実施可能である。遺伝学的検査には発端者向けの検査と血縁者向けの検査が存在する。発端者向け検査には、検査依頼から結果報告まで3週間程度の期間を要するHBOCスクリーニング検査、5営業日程度で迅速に結果報告のあるクイックHBOCスクリーニング検査の2種類、血縁者向けとしてあらかじめ発端者の検査で判明している遺伝子の変異部位のみ検査を行うHBOCシングルサイト検査がある。リンチ症候群の原因遺伝子であるMMR遺伝子に関しては、発端者向け検査としてMMRスクリーニング検査、血縁者向け検査はHBOCと同様にMMRシングルサイト検査を実施可能である。

Ⅲ. 対象疾患について

1. 遺伝性腫瘍とは

遺伝的因子が腫瘍発生に強く影響するものを遺伝性腫瘍といい、一般集団に比較してがん発症のリスクが何倍も高い事が知られている。全悪性腫瘍の5～10%存在するとされ、遺伝性腫瘍の多くは遺伝子の生殖細胞変異(germline mutation)が原因とされている。ほとんどの遺伝性腫瘍が常染色体優性遺伝形式で遺伝し、次世代へ遺伝する確率は二分の一である。若年発症、多発がん、両側がんなどが遺伝性腫瘍の特徴として挙げられ、現在までに①がん抑制遺伝子、②がん遺伝子、③DNA修復遺伝子が遺伝性腫瘍の原因遺伝子として判明している。おもな遺伝性腫瘍およびその原因遺伝子、頻度を表2に示す。遺伝性腫瘍の中でも、遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)、リンチ症候群は比較的頻度の高い疾患であり、日常診療でこれらの疾患が疑われる場合は、詳細な家族歴の聴取などが必要となる。

2. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群(Hereditary Breast and Ovarian Cancer ; HBOC)

表1 当院で実施可能な遺伝学的検査

自費診療	対象疾患	対象遺伝子	自費料金(円)
HBOCスクリーニング	HBOC	BRCA1/2遺伝子	235,911
HBOCクイック	HBOC	BRCA1/2遺伝子	268,311
HBOCシングルサイト	HBOC	BRCA1/2遺伝子	49,503
MMRスクリーニング	リンチ症候群	MMR遺伝子	160,311
MMRシングルサイト	リンチ症候群	MMR遺伝子	49,503
保険診療 (コンパニオン診断)	対象疾患	対象遺伝子	保険点数(点)
BRACAnalysis CDx®	乳癌、卵巣癌	BRCA1/2遺伝子	20,200
MSI検査	がん化学療法後に増悪した進行・再発の固形癌	マイクロサテライト不安定性を検査	2,100

表2 おもな遺伝性腫瘍の原因遺伝子と頻度

遺伝性腫瘍の病名	原因遺伝子	主な腫瘍と罹患しやすい腫瘍	有病率
リンチ症候群	MLH1, MLH2, MSH6, PMS2, (EPCAM)	大腸がん、子宮体がん、卵巣がん、胃がん、小腸がん、腎盂・尿管がん	1/300-400
遺伝性乳がん卵巣がん症候群	BRCA1, BRCA2	乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん	1/500-1,000
若年性ポリポージス	BMP1A, SMAD4	消化管に過誤腫性ポリプ、乳がん、大腸がんなど	1/100,000
家族性大腸腺腫症	APC	大腸がん、胃がん、胃底腺ポリポージス、十二指腸がん、テスモイド腫瘍	1/17,400
リ・フラウメニ症候群	TP53	骨肉腫、軟部肉腫、乳がん、白血病、脳腫瘍、副腎皮質がんなど	稀
カウデン症候群	PTEN	乳がん、甲状腺がん、子宮内膜がん、消化管の過誤腫、特徴的な粘膜皮膚病変など	1/200,000
フォン・ヒッペル・リンドウ病	VHL	小脳・脊髄・網膜の血管芽腫、腎がん、褐色細胞腫、内耳内リンパ嚢胞腺腫、腎・脾・肝・副腎等の嚢胞・腫瘍など	1/36,000
遺伝性網膜芽細胞腫	RB1	網膜芽細胞腫、肉腫	1/13,500-25,000
多発性内分泌腫瘍症Ⅰ型	MEN1	副甲状腺腫、膵消化管神経内分泌系腫瘍、下垂体前葉腺腫、副腎皮質腫瘍、胸腺腫、皮膚結合組織腫瘍など	1/100,000
多発性内分泌腫瘍症Ⅱ型	RET	甲状腺髄様がん、副甲状腺腫、褐色細胞腫、粘膜神経腫など	1/30,000
遺伝性びまん性胃がん	CDH1	胃がん(びまん型)、乳腺小葉がん	不明、稀

日本家族性腫瘍学会: 遺伝性腫瘍ハンドブック, 金原出版, 東京, 2019 より改変して引用¹⁾

遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）は、米国の女優の予防的手術施行の報道²⁾ などにより一般市民においても認知されるようになった疾患であり、がん発症前のリスク低減手術を含めた早期からの医療介入が関心を集めている。HBOCは *BRCA1/2* 遺伝子の生殖細胞系列の変異に起因する乳がんおよび卵巣がんをはじめとするがんの易罹患性症候群であり、常染色体優性遺伝形式を示す。*BRCA1/2* 遺伝子はDNAの修復機構に関与するがん抑制遺伝子であり、遺伝子の変異による機能不全は遺伝子不安定性を生じ、最終的に細胞のがん化を引き起こす。日本人の一般集団における頻度は不明であるが、英国および米国（non-Ashkenazi白人）のデータでは300-800人に1人と推定され^{3, 4)}、Ashkenaziユダヤ人では40人に1人と高率である。がん抑制遺伝子である *BRCA1/2* 遺伝子はそれぞれ17番染色体、13番染色体に存在し、2本鎖DNA切断部位に直接作用して相同組み換え修復に関与している。全乳がんの5%、全卵巣がんの10%程度で検出されると報告されている。当院が研究に参加したJapan CHARLOTTE studyでは、日本人のI-IV期の上皮性卵巣がんを診断した633名の解析から、*BRCA1/2* 遺伝子の変異保有率は14.7%と示され、卵巣がんの組織型別の変異保有率は高異型度漿液がんが28.5%、低異型度漿液がんが20.0%、類内膜がんが6.7%、明細胞がんが2.1%、粘液がんが0%と、漿液がんが変異保有率が高かった⁵⁾。

HBOCにおける乳がんの累積罹患リスクは70歳で、*BRCA1* 遺伝子変異保持者で57%、*BRCA2* 遺伝子変異保持者で40%、卵巣がんの累積罹患リスクは70歳で、*BRCA1* 遺伝子変異保持者で40%、*BRCA2* 遺伝子変異保持者で18%と非常に高率にこれらののが

んに罹患する⁶⁾。*BRCA* 遺伝子変異に関連するがんを表3に示す⁷⁾。乳がん、卵巣がんのほか、2回目の原発乳がん、男性乳がん、前立腺がん、膵臓がんやメラノーマのリスクが上昇するとされ、*BRCA1/2* のどちらの遺伝子変異かにより、がん発症のリスクが異なる。どのがん腫においても一般集団と比較し、非常に高率にがんを発症するリスクを有しており、男性では前立腺がんの罹患リスクが高く、特に *BRCA2* 遺伝子変異保持者では一般の2~6倍の罹患リスクを有している。膵臓がんに関しても、一般集団と比較して2.4~6倍の罹患リスクを有している。

BRCA1/2 遺伝子変異を有する卵巣がんは、通常の卵巣がん症例と比較すると予後がよいとされおり、卵巣がん全体の5年生存率が36%程度であるのに対し、*BRCA1* 遺伝子変異による卵巣がんは44%、*BRCA2* 遺伝子変異の場合は52%とされる⁸⁾。*BRCA1/2* 遺伝子変異を有する場合は、遺伝子の相同組み換え修復異常をきたしているため、DNA合成阻害作用を有するプラチナ製剤が奏功し、変異を持たない場合より予後がよいとされている。

発症者の医学的な管理において、*BRCA1/2* 遺伝学的検査を行う事は、術式の決定支援（乳房切除術式の決定など）に役立ち、また薬剤選択のための参考情報となる。さらに、乳がん、卵巣がんのいずれかの発症を契機にHBOCと診断された場合に他方のがんに対する予防的な処置を講じる事ができる。未発症者に対する医学的管理としては、サーベイランス（早期発見のための定期的な経過観察）、化学予防、リスク低減乳房切除術（risk-reducing mastectomy：RRM）やリスク低減卵巣卵管切除術（risk-reducing salpingo-oophorectomy：RRSO）がある。

表3 BRCA 遺伝子変異に関連するがん

癌の種類	一般集団の発症リスク	遺伝子バリエントを有する場合のリスク	
		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
乳がん	12%	46-87%	38-84%
乳がん既発症者の異時性原発乳がん	5年以内に2%	10年以内に21.1%	10年以内に10.8%
		70歳までに83%	70歳までに62%
卵巣がん	1-2%	39-63%	16.5-27%
男性乳がん	0.10%	1.20%	8.9%
前立腺がん	69歳までに6%	65歳までに8.6%	65歳までに15%
			生涯で20%
膵臓がん	0.50%	1-3%	2-7%
悪性黒色腫	1.60%		リスク上昇あり

Nancie Petrucelli et al. GeneReviews®, 2016⁷⁾

乳がんの予防として、MRIによるサーベイランス、タモキシフェン内服による化学予防、RRMがあげられる。乳がんのサーベイランスとして、25歳以上の *BRCA1/2* 遺伝子変異を有する女性に対して、1年に1回の乳房造影MRI検査が推奨されている⁹⁾。タモキシフェンの内服に関しては、化学予防を行う十分な根拠が示されておらず、推奨されるに至っていない。未発症者に対するRRMは乳がんの発症リスクを9割以上低下させるが¹⁰⁾、総死亡率の低減効果は示されていない¹¹⁾。乳がん罹患した *BRCA* 変異保有者に対する対側リスク低減乳房切除術 (CRRM) は、乳癌発症リスクおよび総死亡率を低下させ、生命予後の改善につながる事が示されており、推奨されている。海外の報告では *BRCA* 変異保有者の10～40%がRRMを受けているとされている。

卵巣がんの予防として、検診によるサーベイランス、低用量経口避妊薬 (OC) や低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬 (LEP) 内服による化学予防、RRSOがあげられる。経膈超音波検査とCA125測定による卵巣がん検診の有効性が検討されたが、有用性は証明されていない。化学予防に関しては卵巣がん発症リスクの低減する事が示されているが、乳がん発症リスクを軽度増加させるという報告があり、慎重な判断が必要である。HBOCに対する卵巣がん、卵管がんの予防として最も有効な対策はRRSOである¹²⁾。RRSOは卵巣がん、卵管がんの発症率を低減するとともに総死亡率の低減効

果も示されており、ガイドラインにおいても推奨されている⁸⁾。35-40歳で、出産が終了し次第の手術が推奨されており、海外の報告では *BRCA* 変異保持者の30～70%がRRSOを受けている。しかしながら、RRSOを行っても腹膜がんのリスクは残る (1-4.3%程度) とされており、注意が必要である。

その他の *BRCA1/2* 遺伝子変異に関連するがんに対しての対策として、男性乳がんでは35歳以降の自己触診、*BRCA2* 変異保持者では45歳から前立腺がんのスクリーニングが必要とされている⁸⁾。

3. リンチ症候群 (Lynch Syndrome)

リンチ症候群は、大腸がんや子宮内膜がんなど種々のがんを好発する遺伝性腫瘍症候群で、常染色体優性遺伝形式を示す。原因遺伝子は、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* の4つのDNAミスマッチ修復遺伝子 (*MMR* 遺伝子) が同定されている。またミスマッチ修復遺伝子ではないが、*MSH2* の上流に隣接する *EPCAM* 遺伝子の変異により *MSH2* 遺伝子が不活化され、リンチ症候群の原因となる場合がある。リンチ症候群関連がんの70歳での発症リスクを表4に示す¹³⁾。原因遺伝子の種類により発症リスクが異なるが、大腸がん、子宮内膜がんをはじめとして、胃がん、卵巣がんなど様々ながんの発症に関わっている。

リンチ症候群では、病歴や家族歴、腫瘍の病理学的特徴による1次スクリーニングを行い、腫瘍組織を用いた検査により2次スクリーニングを行い、症

表4 リンチ症候群関連がんの生涯 (70歳) 発症リスク

がんの部位	一般人口での発症率 (%)	原因遺伝子					
		<i>MLH1</i> と <i>MSH2</i>		<i>MSH6</i>		<i>PMS2</i>	
		がん発症率 (%)	年齢 (歳)	がん発症率 (%)	年齢 (歳)	がん発症率 (%)	年齢 (歳)
結腸	5.5	52~82	44~61	10~22	54	15~20	61~66
子宮内膜	2.7	25~60	48~62	16~26	55	15	49
胃	<1	6~13	56	≤3	63	+	70~78
卵巣	1.6	20~24	42.5	1	46	NR	NR
胆道系	<1	1~4	50~57	NR	NR	+	NR
尿路系	<1	1~7	54~60	<1	65	+	NR
小腸	<1	3~6	47~49	NR	54	+	59
脳/中枢神経	<1	1~3	~50	NR	NR	+	45
皮脂腺	<1	1~9	NR	NR	NR	NR	NR
膵臓	<1	1~6	NR	NR	NR	NR	NR

Mary B. Daly et al: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 1, 2018⁹⁾より改変して引用

表5 アムステルダム基準Ⅱ

<p>【アムステルダム基準Ⅱ】 血縁者に3名以上のHNPCC*1関連がん(大腸がん、子宮内臓がん、小腸がん、腎盂・尿管がん)に罹患しており、かつ、以下のすべての条件に合致していること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 罹患者の1名は他の2名の第1度近親者であること 2) 少なくとも継続する2世代にわたり罹患者がいること 3) 罹患者の1名は50歳未満で診断されていること 4) 家族性大腸腺腫症が除外されていること 5) がんが、病理検査により確認されていること <p><small>*1 HNPCC(遺伝性非ポリポシス大腸がん:hereditary non-polyposis colorectal cancer) リンチ症候群と同義</small></p>

Vasen HF, et al. Gastroenterology, 1999¹⁴⁾

表6 改訂ベセスダ基準

<p>【改訂ベセスダ基準】 以下が1つでも当てはまる症例の腫瘍は、MSI検査をするべきである</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 50歳未満で診断された大腸がん ● 年齢に関わらず、大腸がんおよびリンチ症候群関連腫瘍*の同時性・異時性重複がんがある症例 ● 60歳未満で診断され、MSI-Hの病理所見**を呈する大腸がん ● 第1度近親者が1人以上50歳未満でリンチ症候群関連腫瘍と診断されている患者の大腸がん ● 年齢に関わらず、第2度近親以内の血縁者が2人以上リンチ症候群関連腫瘍と診断されている患者の大腸がん <p><small>*リンチ症候群関連腫瘍：直腸結腸がん、子宮内臓がん、胃がん、卵巣がん、膀胱がん、尿管・腎盂がん、胆道がん、脳腫瘍（通常はTurcot症候群で見られる膠芽腫）、Muir-Torre症候群における皮脂腺腫や角化棘細胞腫、小腸がん **浸潤リンパ球、クローン様リンパ球反応、粘液性/印環細胞がん様分化、あるいは嚢様増殖</small></p>

Umar A, et al. J Natl Cancer Inst, 2004¹⁵⁾

表7 リンチ症候群におけるサーベイランス

臓器	検査開始年齢	検査	間隔(年)
大腸	20~25歳	大腸内視鏡検査	1~2年
子宮・卵巣	30~35歳	婦人科診察、経腔超音波検査、吸引生検、CA125測定	1~2年
胃・十二指腸	30~35歳	胃・十二指腸内視鏡検査	1~2年
尿路系	30~35歳	腹部超音波検査、尿検査、尿細胞診	1~2年

遺伝子医学MOOK別冊 最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリングより引用¹⁷⁾

例の絞り込みを行う。1次スクリーニングとして改訂アムステルダム基準(アムステルダム基準Ⅱ:表5)¹⁴⁾や改訂ベセスダガイドライン(表6)¹⁵⁾を用いる事が多い。2次スクリーニングとして腫瘍組織を用いてMSI検査(マイクロサテライト不安定性検査)またはIHC検査(免疫組織化学的検査)を行う。マイクロサテライトとは、ゲノム中に存在する1~数塩基単位の繰り返し配列で、ヒトゲノムの中に多数存在する。ミスマッチ修復機構が破綻すると、この配列の反復回数が増加しやすくなり、この変化をマイクロサテライト不安定性といい、リンチ症候群に起因する腫瘍では、ゲノムの中に存在する多数のマイクロサテライトに不安定性が起こる。このようにマイクロサテライトに高頻度の不安定性が起こる現象をhigh level of microsatellite instability (MSI-H)と呼ぶ。IHC検査では、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*の4つのMMR遺伝子の産物に対する抗体を用いて、腫瘍組織におけるMMRタンパク発現を検出する。腫瘍細胞でいずれかのタンパク発現が消失している場合、そのタンパクをコードしている遺伝子が原因遺伝子の候補として考えられる。このように、1次スクリーニング、2次スクリーニングで症例を拾い上げ、絞り込みを行い、最

終的な確定診断は、リンチ症候群の原因遺伝子として同定されているMMR遺伝子の遺伝学的検査を行うことになる。

2018年12月より抗PD-1抗体薬であるペンプロリズマブ(キイトルーダ[®])の適応が、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形がんに拡大され、そのコンパニオン診断としてMSI検査が導入された。当院でも2019年5月までに87例にコンパニオン診断としてMSI検査を実施しており、MSI-H症例を2例認めている。そのうち1例に対しては、当院家族性腫瘍相談外来で遺伝カウンセリングを実施した。今後もMSI検査の実施件数の増加が見込まれ、MSI-H患者に対する遺伝カウンセリングやリンチ症候群の確定診断検査であるMMR遺伝子検査の実施件数が増加する可能性がある。また未発症の血縁者へのカウンセリングやMMR遺伝子検査、サーベイランス(表7)などを行う体制の整備も求められている。

IV. 診療実績

1. 家族性腫瘍相談外来の遺伝カウンセリング実績

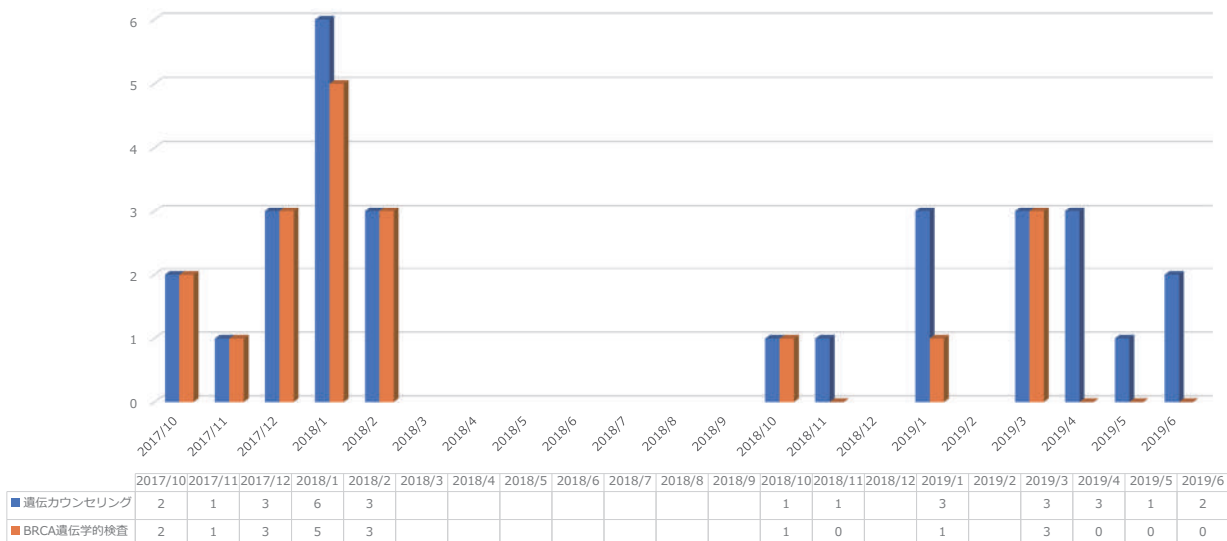
家族性腫瘍相談外来開設からの来談件数の推移を表8に示す。2017年10月の家族性腫瘍相談外来開設から2019年6月までに28件の遺伝カウンセリングを実施し、19件のBRCA1/2遺伝子の遺伝学的検査を実施した。2018年3月までの期間は産婦人科において臨床試験を実施した期間であり、2018年7月のBRCA1/2遺伝学的検査(BRACAnalysis CDx[®])が再発乳がんに対して保険適用となり、来談件数が増加した。また2018年12月には抗PD-1抗体薬のコンパニオン診断としてMSI検査が導入され、HBOCに加えてリンチ症候群に関する遺伝カウンセリングにも対応している。HBOCやリンチ症候群に加え、がん遺伝子パネル検査の結果で生殖細胞系列の変異が疑われる症例の相談もあり、カウンセリングには至っていないものの、これまで自費診療や臨床試験で行われていたがん遺伝子パネル検査の一部が2019年6月には保険適用となり、実施件数の増加が見込まれている。がん遺伝子パネル検査の実施により、二次的所見として遺伝性腫瘍の原因遺伝子の生殖細胞系列の変異が同定される可能性もあり、遺伝カウンセリングを実施する対象疾患がHBOCやリンチ症候群以外に拡大する可能性が考えられている。

産婦人科での臨床試験の期間は14家系14人の来談者すべてが遺伝学的検査を受けていた。これは患者のHBOCに対する関心に加え、20万円以上の費用を要する遺伝学的検査が患者の費用負担なく行え

ていた事も影響していると考えている。2018年10月以降のカウンセリング症例は当院乳腺外科および産婦人科主治医からの紹介症例であった。病歴や発症年齢、組織型、家族歴などによりHBOCが疑われる症例に対してカウンセリングを実施した。来談件数は8家系11人であり、そのうち5件の遺伝学的検査を実施した。これまで血縁者の遺伝学的検査実施に至った家系が1家系ある。若年女性のトリプルネガティブ乳がんの症例に対して、遺伝カウンセリングを実施し、遺伝学的検査を実施したところ、BRCA1遺伝子において病的変異が判明した。これを契機に、両親および同胞に遺伝カウンセリングを実施し、遺伝学的検査を実施した。このうち父親にBRCA1遺伝子の病的変異が判明し、当院乳腺外科において男性乳がんのサーベイランス、またPSAによる前立腺がんのサーベイランスを開始している。膵臓がんに対するサーベイランスに関しては第一度近親者に膵臓がん罹患者がいないため、現時点では行っていない。患者本人に対しては、卵巣がんのサーベイランスを産婦人科にて開始し、採血にてCA125の測定と経膈超音波検査を半年ごとに実施していく方針である。今後、RRSOについても時期および患者の希望も考慮しながら検討していく必要がある。

リンチ症候群に対する遺伝カウンセリングは1家系1人に実施し、遺伝学的検査には至らなかったが、今後も経過をフォローしていく必要があると考えている。

表8 家族性腫瘍相談外来の来談件数の推移



2. リスク低減卵巣卵管切除術（RRSO）の実績

卵巣がん、卵管がんの発症率を低減するとともに総死亡率の低減効果も示されているRRSOはHBOCに対する卵巣がん、卵管がんの予防として最も有効な対策であり、ガイドラインにおいても推奨されている。これまでに4名の患者にRRSOを腹腔鏡手術にて実施しており（表9）、いずれの症例も乳がんの診断を契機に遺伝学的検査を受け、*BRCA1/2* 遺伝子の病的変異が判明した患者であった。症例に応じて腹腔鏡下両側付属器切除術、またそれに加えて腹腔鏡下子宮全摘術を追加しており、4例中3例についてはRRSOの際に子宮全摘術を併施した。卵巣癌の発症予防という目的では子宮摘出を必要としないが、乳癌に対する薬物療法による子宮内膜への影響、卵巣欠落症状に対するホルモン補充療法の子宮内膜に対する影響、*BRCA1/2* 遺伝子変異保持者で子宮体癌のリスクが増加するという報告¹⁶⁾もあることから、子宮全摘を同時に行うのがよいという意見があり、今後は同時摘出が標準となる可能性がある。RRSOは自費診療で実施しており、腹腔鏡下両側付属器切除術の場合の入院期間は5日間、費用は70万円程度、両側付属器切除術に加え子宮全摘術を行う場合の入院期間は6日間、費用は120万円程度である。現在までのところ大きな合併症なく実施できており、術後の病理学的検索においても、卵管の上皮内病変や悪性腫瘍が判明した症例は認めていない。

今後もHBOCの認知の拡大やコンパニオン診断の対象症例の増加などにより、未発症BRCA変異

保持者が判明するケースが増え、予防手術実施件数の増加が予測される。高額な手術費用となり患者負担が大きいため、関連学会より厚生労働省に対して予防的手術を保険診療で行えるよう要望書の提出が行われている。また確定申告における医療費控除の適用が予防手術においても可能である事などの周知を行い、少しでも負担を軽減できるよう配慮していく必要がある。

V. 今後の課題と展望

現時点で当院の家族性腫瘍相談外来は、院内の担当医からの紹介となった症例に対してのみ対応しており、院外からの紹介や病院ホームページでの一般市民への公示などは行っていない。しかしながら、コンパニオン診断での遺伝学的検査の増加や遺伝性腫瘍に対する一般市民の意識の高まりから、院外の症例への対応も必要となる可能性があり、この点に関しては今後の検討課題と考えている。また、サーベイランスにおいては、HBOCであれば、前立腺がんや膵臓癌、リンチ症候群においては大腸がん、その他の消化器がん、尿路系がんなど、乳腺外科や産婦人科以外の領域でのサーベイランスも必要とされる。HBOCの対応から開始したため、現在、家族性腫瘍相談外来では乳腺外科、腫瘍内科、産婦人科のみが関わっているが、消化器内科や泌尿器科など他科との連携も必要とされており、院内での認知向上を目指していく必要があると考えている。

我が国におけるがんゲノム医療は大きな変革期を迎えており、治療薬剤の選択においてのコンパニ

表9 当院のRRSO実施症例

	乳癌診断	乳癌組織型	家族歴	遺伝子変異	リスク低減手術
症例1	47歳	浸潤性乳管癌 ER,PgR,HER2陰性	母：乳癌・卵巣癌 叔母：乳癌	<i>BRCA1</i>	2012/12(48歳) TLH+LBSO
症例2	50歳	浸潤性乳管癌 ER,PgR陰性 HER2陽性	母：乳癌 43歳発症・49歳原癌死	<i>BRCA2</i>	2018/04(51歳) TLH+LBSO
症例3	55歳	浸潤性乳管癌 ER陽性 PgR,HER2陰性	叔母：乳癌・卵巣癌 祖母：膵臓癌 叔父：前立腺癌	<i>BRCA2</i>	2018/05(59歳) LBSO
症例4	34歳(右) 64歳(左)	浸潤性乳管癌 ER,PgR,HER2陰性	母：卵巣癌、乳癌	<i>BRCA1</i>	2019/01(66歳) TLH+LBSO

TLH：腹腔鏡下子宮全摘術，LBSO：腹腔鏡下両側付属器切除術

オン診断に遺伝学的検査が導入され、OncoGuide™ NCC オンコパネルシステムや FoundationOne® CDx などの、がん遺伝子パネル検査が保険適応になり、遺伝学的検査ががん診療における日常診療で実施されるようになってきている。現在、家族性腫瘍相談外来での来談の契機となる疾患は HBOC やリンチ症候群に限られているが、今後遺伝子パネル検査の二次的所見としてそれ以外の遺伝性腫瘍の原因遺伝子が同定される可能性がある。こうした状況の中で、遺伝性腫瘍に関して個々の症例に応じた適切な情報提供を行い、患者や家族の意思決定支援を行う遺伝カウンセリングを実施し、地域がん診療連携拠点病院、がんゲノム医療連携病院としての役割を果たしていきたいと考えている。

おわりに

一般市民における HBOC や遺伝性腫瘍に対する意識の高まりや、産婦人科において *BRCA1/2* 遺伝学的検査を実施する臨床試験の受託を契機に、神戸市立医療センター中央市民病院において、家族性腫瘍相談外来の立ち上げを行い、遺伝カウンセリング体制や HBOC 診療に関する診療体制の構築、整備を行った。がんゲノム医療の発展とともに、家族性腫瘍相談外来に求められる診療内容はますます拡大しており、今後も情勢に応じて診療内容の拡充を図り、当院通院中のがん患者やその家族、一般市民や近隣医療機関の期待に応えていきたいと考えている。

文 献

- 1) 日本家族性腫瘍学会：遺伝性腫瘍ハンドブック，金原出版，東京，2019
- 2) Angelina Jolie: My Medical Choice. The New York Times, 2013 (<https://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html>)
- 3) American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology, ACOG Committee on Genetics, et al: ACOG Practice Bulletin No.103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Obstet Gynecol. 113: 957-966, 2009
- 4) Whittemore AS: Risk of breast cancer in carriers of BRCA gene mutations. N Engl J Med. 337: 788-789, 1997
- 5) Enomoto T, Aoki D, Hattori K, et al: The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer: CHARacterizing the cross-

sectional approach to Ovarian cancer genetic Testing of BRCA (CHARLOTTE) . Int J Gynecol Cancer. 29: 1043-1049, 2019

- 6) 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: 1117-1130, 2003
- 7) Petrucelli N, Daly MB, Pal T: *BRCA1*- and *BRCA2*-associated hereditary breast and ovarian cancer. GeneReviews. 2016
- 8) Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al: Association between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. JAMA. 307: 382-390, 2012
- 9) Daly MB, Pilarski R, Berry M, et al: Genetic/familial high-risk assessment: Breast and Ovarian. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) . Version 1, 2018
- 10) 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: 1055-1062, 2004
- 11) Heemskerk-Gemitsen 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: 2029-2035, 2013
- 12) Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM, et al: Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 101: 80-87, 2009
- 13) Provenzale D, Gupta S, Dennis J, et al: Genetic/familial high-risk assessment: Colorectal version 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) , 2017
- 14) Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. Gastroenterology. 116: 1453-1456, 1999
- 15) Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al: Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis

colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst. 96: 261-268, 2004

- 16) Laitman Y, Michaelson-Cohen R, Levi E, et al: Uterine cancer in Jewish Israeli *BRCA1/2* mutation carriers. Cancer. 125: 698-703, 2019
- 17) 赤木 究：リンチ症候群. 遺伝子医学MOOK (1349-2527) 別冊 最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング, 三木義男 編集, メディカルドゥ, 大阪, 66-72, 2016

(受付 2019年7月12日、採択 2019年12月20日)