

— 実践報告 —

当院における遺伝性乳癌診療の取り組みと現況
～HBOCの診療体制と今後の展望について～

河合 由紀¹⁾, 北村 美奈¹⁾, 木村 由梨²⁾, 勝元 さえこ³⁾, 佐藤 智佳³⁾,
茶野 徳宏³⁾, 冨田 香¹⁾²⁾, 森 毅⁴⁾, 梅田 朋子⁵⁾, 清水 智治¹⁾, 谷 眞至¹⁾

- 1) 滋賀医科大学 外科学講座 乳腺・一般外科
2) 滋賀医科大学医学部附属病院 腫瘍センター, 3) 同 臨床遺伝相談科
4) 公立甲賀病院 外科, 5) 地域医療機能推進機構 滋賀病院 乳腺センター

Clinical Practice of Hereditary Breast Cancer

Current States and Future Prospects of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome

Yuki KAWAI¹⁾, Mina KITAMURA¹⁾, Yuri KIMURA²⁾, Saeko KATSUMOTO³⁾, Chika SATO³⁾,
Tokuhiko CHANO³⁾, Kaori TOMIDA¹⁾²⁾, Tsuyoshi MORI⁴⁾, Tomoko UMEDA⁵⁾,
Tomoharu SHIMIZU¹⁾ and Masaji TANI¹⁾

- 1) Division of Breast and General Surgery, Department of Surgery, Shiga University of Medical Science
2) Cancer Center, Shiga University of Medical Science Hospital
3) Division of Medical Genetics, Shiga University of Medical Science Hospital
4) Department of Surgery, Kohka Public Hospital
5) Breast Center, Japan Community Health care Organization Shiga Hospital

要旨 本邦において乳癌は女性の癌罹患第1位であり、そのうち約5～10%が遺伝性乳癌といわれている。遺伝性乳癌の約半数以上を占めるBRCA1, BRCA2 遺伝子を原因遺伝子とする場合、遺伝性乳癌卵巣癌症候群(Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome: HBOC)という。遺伝性乳癌を疑う場合に行う遺伝学的検査として、当院では2015年にBRCA1/2 遺伝子検査と遺伝カウンセリング体制を自費診療として導入した。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインを基準とし、遺伝カウンセリングは研修を修了した乳腺専門医や認定遺伝カウンセラーが協力して担当することとしている。2018年には本邦でも転移・再発乳がんの一部に対しPARP阻害薬のコンパニオン診断としてBRCA1/2 遺伝子検査が保険承認され、当院は遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行なっている医療機関として、近隣の医療機関と連携し積極的にこれを支援している。乳腺診療の現場では遺伝性乳癌に対して自費診療と保険診療が混在しているが、BRCA1/2 遺伝子検査としての内容に実質的な変化はなく、結果の解釈や血縁者に与える影響に対しては専門的知識が要求される。当院におけるBRCA1/2 遺伝子検査と遺伝カウンセリングの体制は、自費診療で培った体制を活かしながら、HBOC診療に有効に機能している。また、マルチプレックス遺伝子パネル検査の普及により、今後、二次的所見としてHBOC以外の稀な遺伝性乳癌への対応が増えることも予測される。遺伝医学に関わる多職種でのチーム医療として乳癌を含む遺伝性腫瘍の診療に取り組み、それぞれのリスクに応じた医学的管理体制の充実などが望まれている。

キーワード : 遺伝性乳癌. HBOC. BRCA. 遺伝子検査. 遺伝カウンセリング.

Received: January 15, 2019. Accepted: March 15, 2019.

Correspondence: 滋賀医科大学 外科学講座乳腺・一般外科 河合 由紀

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 yuki9560@belle.shiga-med.ac.jp

はじめに

本邦では新たに乳癌と診断される女性は年間約 8 万人を越え、乳癌は女性のがん罹患の第 1 位となっている^[1]。乳癌の多くは環境要因からなる散発性乳癌（いわゆる一般の乳癌）であるが、15~20%は家族歴を持つ家族性乳癌であり、遺伝性要因からなる遺伝性乳癌（5~10%）を含む。遺伝性乳癌の原因遺伝子のうち、BRCA1 遺伝子が 30~35%、BRCA2 が 20~25% と BRCA1/2 がおよそ半分以上を占めており^[2]、この BRCA1/2 遺伝子の生殖細胞系列変異に起因する易罹患性腫瘍症候群を遺伝性乳癌卵巣癌症候群（Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome：HBOC）という。遺伝性乳癌を疑う場合に行う遺伝学的検査は長らく自費診療として行われてきたが、2018 年 6 月に本邦でも転移・再発乳癌の一部に対する治療薬のコンパニオン診断として BRCA1/2 遺伝子検査が保険承認された。それに伴い乳腺診療の現場では遺伝性乳癌に対して自費診療と保険診療が混在することとなった。それぞれに対する当院での取り組みと現況について述べる。

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) の遺伝診療

1. HBOC の特徴と対策

HBOC を疑う特徴を表 1 に示す^[3]。BRCA1 変異保持者、BRCA2 変異保持者とも乳癌、卵巣癌の生涯罹患リスクは高く^[4]、2 色（ピンク、ティール）使いのリボンの由来となっている。乳癌の生涯リスクは 41~90% と一般集団より 6~12 倍高く、両側乳癌のリスクが高いことも特徴である。特に、BRCA1 変異保持者の乳癌は、若年発症のホルモン受容体および HER2 陰性のトリプルネガティブ乳癌が多くを占め、BRCA2 変異保持者の乳癌は通常の乳癌と同様にホルモン受容体陽性 HER2 陰性の Luminal タイプが多い^[5]。卵巣癌の生涯リスクは調査集団によりばらつきがあるが、8~62% と一般集団より 8~60 倍高く^[4]、ほとんどが漿液性腺癌で III 期、IV 期の進行症例である^[6]。また、BRCA2 変異保持者では男性乳癌や前立腺癌、膵臓癌の罹患リスクが高くなることがわかっており^[4,7,8]、特に前立腺癌では

表 1 HBOC の特徴

<ul style="list-style-type: none"> ● 若年で乳癌を発症する ● トリプルネガティブ（エストロゲン・プロゲステロン受容体、HER2 全て陰性）の乳癌を発症する ● 両側、あるいは片側の乳房に、複数回の乳癌を発症する ● 乳癌だけでなく、卵巣癌（卵管癌、腹膜癌）も発症する ● 男性で乳癌を発症することがある ● 家系内に、膵臓癌や前立腺癌になった人がいる乳癌や卵巣癌になった人がいる
--

✓ 上記の特徴のうちいずれかまたは複数見られる
 ✓ 全ての人に見られるとは限らない

表 2 HBOC への対策

女性での対策
<ul style="list-style-type: none"> ● 自己乳房について意識する：18歳から開始 ● 医療機関での乳房検診：25歳から6~12ヶ月ごと <ul style="list-style-type: none"> — 25~29歳：年1回のMRI(できなければマンモグラフィ) — 30~75歳：年1回のMRIとマンモグラフィ — 乳癌治療後：残存乳房に対して、年1回のMRIとマンモグラフィを継続 ● リスク低減乳房切除術(RRM)の選択について、カウンセリングを含めて話し合う ● 出産完了後、リスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)を推奨する
※RRSOを選択しないときは； 経膈超音波検査、腫瘍マーカー(CA125)の測定
男性での対策
<ul style="list-style-type: none"> ● 自己乳房触診：35歳から開始 ● 医療機関での乳房検診：35歳から12ヶ月毎 ● 45歳からの前立腺癌スクリーニングについて <ul style="list-style-type: none"> — BRCA2に変異がある場合：推奨する — BRCA1に変異がある場合：考慮する

若年発症、進行性で予後は不良とする報告もある^[9]。

HBOC への対策として、NCCN ガイドラインに詳細なサーベイランスや予防策が示されており^[4]、それらの概略を表 2 に示す。女性のリスク低減卵管卵巣摘出術は全死亡率を減少させることも報告されている^[10]。本邦においても 2017 年に『遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 診療の手引き』^[11] が発刊され、リスク低減卵管卵巣摘出術は「推奨」されている。本邦では、リスク低減予防切除術を含む医学的管理は全て自費診療にて行われており、当院でもリスク低減予防切除術についての倫理審査への準備を進めている。

2. 遺伝学的検査と遺伝カウンセリング体制

現在、HBOC の診断および診療体系は、自費診療と保険診療の二通りある（図 1）。

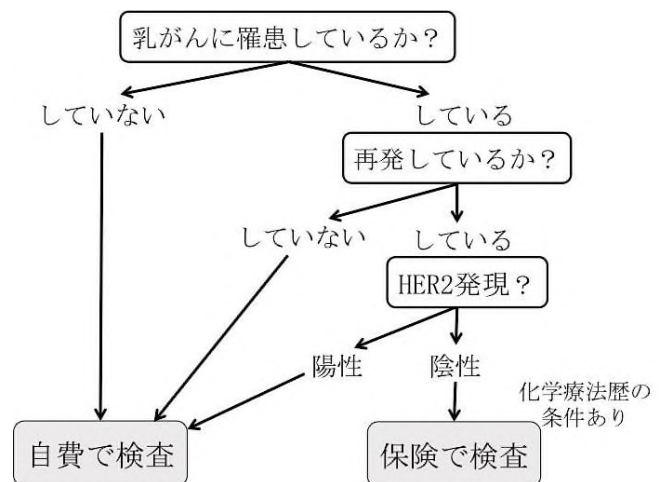


図 1 HBOC 診断の自費診療と保険診療の違い

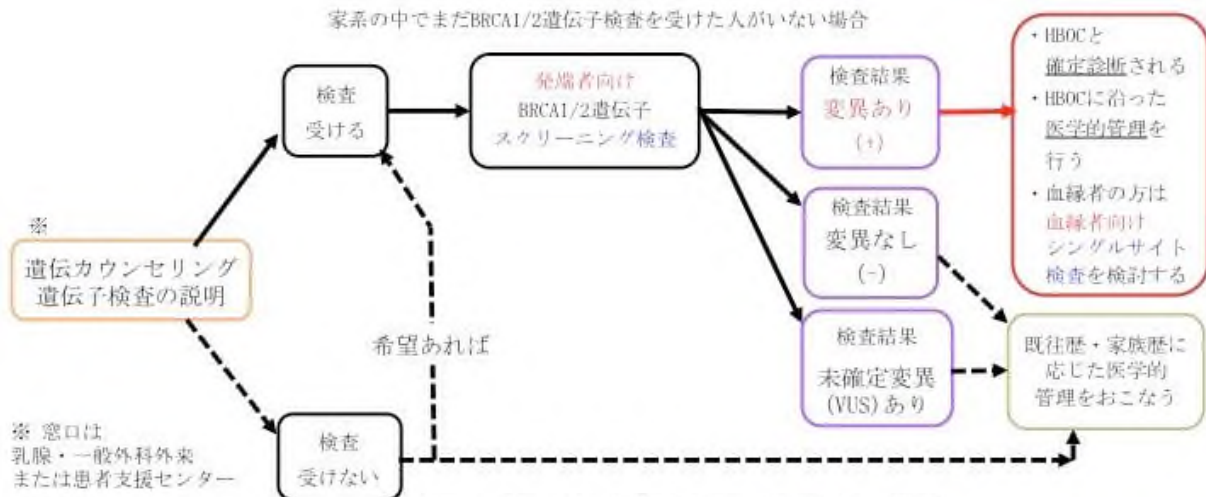


図2 当院での自費診療でのBRCA遺伝子検査

(1) 自費診療の体制 (図 2)

当院は滋賀県内でいち早く、自費診療での BRCA1/2 遺伝子検査 (米ミリアド社, ファルコパイオシステムズが受託) および遺伝性乳癌を含む家族性腫瘍に対する遺伝カウンセリング体制について、倫理審査を経て 2015 年 1 月より開始した。当院では、表 1 および NCCN ガイドライン^[4] の基準に準じて担当医からの拾い上げ、または患者および家族の希望により、まずは「家族性腫瘍外来」にて遺伝カウンセリングを行う。HBOC を含む遺伝性乳癌についての遺伝カウンセリングは、カリキュラムの基準を満たした研修を修了した乳腺専門医、がん看護専門看護師、もしくは臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーが担当することとしている。遺伝カウンセリングでは、疑われる症候群の詳細と推奨される医学的管理、遺伝学的検査の内容とその結果の解釈、検査がもたらすメリットとデメリット、病的変異が見つかった場合の家系員への影響など、がんの遺伝に関する情報提供と心理社会的影響について話し合いが行われる。十分理解を得た後、クライアント本人 (発端者) が BRCA1/2 遺伝子検査を希望した場合にのみ血液検査で生殖細胞系列変異についてスクリーニング検査を実施する。結果説明と今後の対応についても遺伝カウンセリングの中で話し合っており、当院での流れを図 2 に示す。スクリーニング検査の結果で「(病的) 変異あり」の場合のみ HBOC と診断され、血縁者の遺伝学的検査も可能となる。血縁者からの希望があれば、血縁者に対する遺伝カウンセリングおよび変異部位のみを調べるシングルサイト検査についても対応している。「変異なし」(遺伝子多型のみを含む)、「VUS」 (= Variant of Uncertain Significance, 変異はあるが臨床的意義は不明) の場合は HBOC と診断されず、家族性腫瘍に準じたサーベイランス等について言及することとどめている。

(2) 保険診療での体制 (図 3)

保険診療での BRCA1/2 遺伝子検査はあくまでも PARP (poly-ADP ribose polymerase, ポリアデノシン 5'

ニリン酸リボースポリメラーゼ) 阻害薬のコンパニオン診断であり、2018 年 1 月再発卵巣癌への保険収載に引き続き 7 月に再発乳癌に対し効能追加されたオラパリブ (リムパーザTM錠, アストラゼネカ) の適応を判断するのが目的である。HER2 陰性転移再発乳癌のうちある一定の化学療法歴をもつ場合、保険診療での BRCA 1/2 遺伝子検査「BRACAnalysisTM診断システム」 (米ミリアド社, 国内窓口は SRL) にて生殖細胞系列変異があるかどうかのスクリーニング検査を行い、検査結果が「病的変異あり」であればオラパリブの処方が可能となる。しかしコンパニオン診断と言っても、BRCA1/2 遺伝子を網羅的に検索することは自費診療で行う検査と内容に変わりはない。よって、当院では検査前でもより専門的な説明を求められる場合に備え、認定遺伝カウンセラーによるプレカウンセリング介入が可能な体制を整えている。「病的変異あり」の結果は再発乳癌患者本人にとって治療選択肢を一つ増やすことになるが、一方で HBOC の家系であることを意味するためこの先は自費診療での遺伝カウンセリングへと移行し、①と同様、今後の医学的管理の対応と血縁者検査について話し合うことになる (図 3)

「BRACAnalysisTM診断システム」が保険診療で行われるためには、化学療法および乳腺科の常勤医師配置のほか、これらの遺伝カウンセリング体制が十分整い

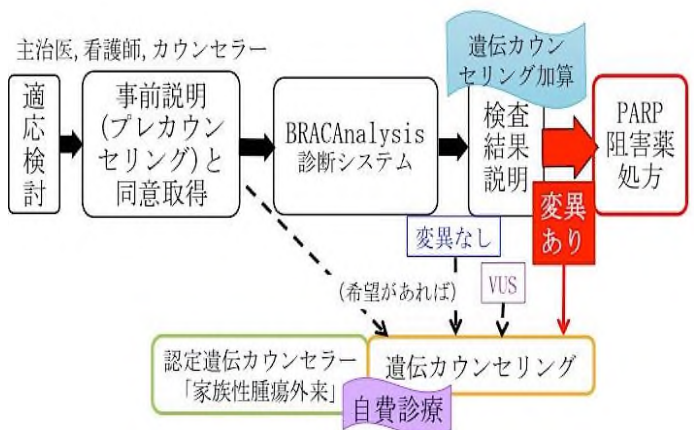


図3 当院での保険診療でのBRCA遺伝子検査

表3 その他の遺伝性乳癌

原因遺伝子	相対危険率 [95%信頼区間]	生涯 罹患率 (%)	他のがん	表現型
TP53	105 [62-165]		肉腫, 副腎皮質, 肺, 白血病, 中枢神経系	Li-Fraumeni症候群
PTEN	[2.0-5.0]		消化管過誤腫性ポリポーシス, 甲状腺, 脳	Cowden症候群
CDH1	6.6 [2.2-19.9]	53	びまん性胃がん	遺伝性びまん性胃癌症候群 (HDGC)
STK11	[2.0-4.0]		大腸, 膵, 卵巣	Peutz-Jeghers症候群
NF1	2.6 [2.1-3.2]	26	末梢神経鞘の悪性腫瘍, 中枢神経系	神経線維腫症
ATM	2.8 [2.2-3.7]	27	膵	毛細血管拡張性失調症
CHEK2	3.0 [2.6-3.5]	29	大腸, 前立腺, 肺	Li-Fraumeni亜型症候群
NBN	2.7 [1.9-3.7]	23	Unknown	Nijmegen症候群

「遺伝カウンセリング加算」の施設基準に係る届出を行っている保険医療機関であることが条件とされている。「遺伝カウンセリング加算」の施設基準を満たす医療機関は決して多くなく、そのほかの医療機関では届出を行っている医療機関との連携体制のもと行うこととされている^[12]。当院は届出を行っている保険医療機関であり、県内外を問わず要請があった医療機関とは積極的に連携し、遺伝カウンセリングの提供や遺伝学的検査についての支援を行っている。

(3) 当院での遺伝子検査と遺伝カウンセリングの現況

2018年12月現在、①②合わせて20件のBRCA1/2遺伝子検査を施行しており、うち3件で病的変異が認められ、血縁者への対応を必要とした。1件目は、クライアント本人（発端者）が情報共有を行いたい血縁者がまだ未成年であったため、将来的に情報提供し遺伝カウンセリングを受けることを勧めた。2件目は、結果開示後に発端者と血縁者が一緒に遺伝カウンセリングを受け、現在血縁者検査について検討中である。3件目は、成人した血縁者がおり遺伝カウンセリングの対象ではあるが未婚のため、発端者の結果を血縁者に情報提供するかどうかをクライアント自身が思案中である。発端者検査で変異を認めても、実臨床の現場では一概にシェーマ通りの対応が進むとは限らず、その症例の環境に応じた対応が求められているのが実情である。そのほか、遺伝子検査は検査代金が高額などの理由から希望されなかったが、がんの家系内集積について遺伝カウンセリングで相談を受けることが5件あった。

また、当院では2016年からLynch症候群の遺伝学的検査も採用しており、「家族性腫瘍外来」での遺伝カウンセリングの対象も広がっている。

がんゲノム医療と遺伝性乳癌～今後の展望

昨今、個別化医療としてがんゲノム医療が唱えられ、

がん組織において約100～400種類の遺伝子を一度に検査できるマルチプレックス遺伝子パネル検査（マルチパネル検査）が本邦でも行われるようになり、当院でも導入された。がん細胞の体細胞変異を調べると同時に患者の血液から生殖細胞系列変異について並行して調べられた場合、病的変異として両方から一致した変異が認められれば遺伝性腫瘍であったと診断される。また発症していなくても、二次的所見として病的変異になりうる生殖細胞系列変異が見つかる場合もある。このような遺伝学的検査技術の進歩により、HBOCだけでなく、今まで頻度が低いとされ遺伝子検査による診断がほとんど行われてこなかったHBOC以外の遺伝性乳癌家系^[13,14]が診断される機会が増えると考えられる（表3）。

当院ではさらに、BRCA1/2遺伝子検査単独では遺伝性乳癌家系の約半数しか診断に至らないことに対し、その他の遺伝性乳癌の原因遺伝子を含めた約20種類程度の生殖細胞系列パネル検査の導入も準備中である。今後多様な遺伝性腫瘍に対応するために、2018年1月から多診療科、多職種による遺伝カンファレンスを開催し、チーム医療として取り組むようにしている。

結語

当院における遺伝性乳癌、特にHBOCについての診療体制と現況について述べた。HBOCではすでに生殖細胞系列遺伝子変異に基づいた治療薬が保険承認されており、当院では自費診療で培った体制を活かして遺伝診療に取り組んでいる。また今後マルチパネル検査の普及によりHBOC以外の遺伝性乳癌にも対応すべく、遺伝カウンセリングや医学的管理の体制を充実させることが望まれている。

文献

- [1]公益財団法人 がん研究振興財団 がんの統計編集委員会編. がんの統計 (2017年版), 東京, 公益財団法人 がん研究振興財団, 2018.

- [2] ND Kauff. Management of BRCA-negative hereditary breast cancer families. *Hereditary Breast Cancer*. New York, Isaacs C, CRC Press., 311-318, 2007.
- [3] 特定非営利活動法人 日本 HBOC コンソーシアム 広報委員会編. 遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC)をご理解いただくために Ver3, 特定非営利活動法人日本 HBOC コンソーシアム, 2015.
- [4] Network National Comprehensive Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, ver2 2019, July 30, 2018.
- [5] Nakamura S, Takahashi M, Tozaki M, Nakayama T, Nomizu T, Miki Y, Murakami Y, Aoki D, Iwase T, Nishimura S, Yamauchi H, Ohsumi S, Baba S, Shimizu T. Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Breast Cancer*, 22 : 462-468, 2015.
- [6] Sekine M, Nagata H, Tsuji S, Hirai Y, Fujimoto S, Hatae M, Kobayashi I, Fujii T, Nagata I, Ushijima K, Obata K, Suzuki M, Yoshinaga M, Umesaki N, Satoh S, Enomoto T, Motoyama S, Tanaka K, Group Japanese Familial Ovarian Cancer Study. Localization of a novel susceptibility gene for familial ovarian cancer to chromosome 3p22-p25. *Hum Mol Genet*, 10 : 1421-1429, 2001.
- [7] Mitra A. V, Bancroft EK, Barbachano Y, Page EC, Foster CS, Jameson C, Mitchell G, Lindeman GJ, Stapleton A, Suthers G, Evans DG, Cruger D, Blanco I, Mercer C, Kirk J, Maehle L, Hodgson S, Walker L, Izatt L, Douglas F, Tucker K, Dorkins H, Clowes V, Male A, Donaldson A, Brewer C, Doherty R, Bulman B, Osther PJ, Salinas M, Eccles D, Axcrone K, Jobson I, Newcombe B, Cybulski C, Rubinstein WS, Buys S, Townshend S, Friedman E, Domchek S, Ramon Y, Cajal T, Spigelman A, Teo SH, Nicolai N, Aaronson N, Ardern-Jones A, Bangma C, Dearnaley D, Eyfjord J, Falconer A, Grönberg H, Hamdy F, Johannsson O, Khoo V, Kote-Jarai Z, Lilja H, Lubinski J, Melia J, Moynihan C, Peock S, Rennert G, Schröder F, Sibley P, Suri M, Wilson P, Bignon YJ, Strom S, Tischkowitz M, Liljegren A, Ilencikova D, Abele A, Kyriacou K, van Asperen C, Kiemeny L, Easton DF, Eeles RA, Collaborators IMPACT Study. Targeted prostate cancer screening in men with mutations in BRCA1 and BRCA2 detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study. *BJU Int*, 107 : 28-39, 2011.
- [8] Mersch J Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, Arun BK and Litton JK. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian.. *Cancer*, 121 : 269-275, 2015.
- [9] Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Ardern-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*, 31 : 1748-1757, 2013.
- [10] Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, Neuhausen SL, Matloff E, Eeles R, Pichert G, Van t'veer L, Tung N, Weitzel JN, Couch FJ, Rubinstein WS, Ganz PA, Daly MB, Olopade OI, Tomlinson G, Schildkraut J, Blum JL, Rebbeck TR. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*, 304 : 967-975, 2010.
- [11] 厚生労働科学研究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」班編. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 診療の手引き 2017 年版, 東京, 金原出版, 2017.
- [12] 中央社会保険医療協議会. 第 394 回 (平成 30 年 5 月 23 日) 1 医療機器及び臨床検査の保険適用について (総-1-1), 2018.
- [13] Kurian AW, Hare EE, Mills MA, Kingham KE, McPherson L, Whittemore AS, McGuire V, Ladabaum U, Kobayashi Y, Lincoln SE, Cargill M, Ford JM. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol*, 32 : 2001-2009, 2014.
- [14] Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, Devilee P, Meindl A, Couch FJ, Southey M, Goldgar DE, Evans DG, Chenevix-Trench G, Rahman N, Robson M, Domchek SM, Foulkes WD. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*, 372 : 2243-2257, 2015.