

遺伝性乳がん卵巣がん診療の実際

高知大学医学部 外科学講座外科1
同 附属病院 乳腺内分泌外科部門
臨床遺伝診療部
杉本 健樹

2013年10月19日(土) 第13回浜松オンコロジーセミナー
アクトシティ浜松コンgresセンター5階

遺伝性乳がん卵巣がんに深く関わるようになったきっかけ

- 2007年 TBSのドキュメンタリーで「余命1か月の花嫁」が放映された
- 2008年 さくらパンダキャンペーン「余命1か月の花嫁」乳がん検診キャラバン開始 20-30歳代の女性にマンモグラフィ検診を推進する(1人1000円で検診体験)
- 2009年4月20日 TBS系の地方局KUTV(テレビ高知)で特集があり、出演とコメントを依頼された
- 2009年5月 映画「余命1か月の花嫁」封切り

「余命1ヶ月の花嫁」乳がん検診キャラバン —スタッフより—

「乳がんは本当に早いうちに防ぐのが大事。特に若いヒトは進行が早い。若い人ほど健康に気をつけて欲しい……」

- これは、乳がんのため24歳で亡くなった長島千恵さんが、生前、私たちの取材で語った言葉です。私たちは……と、「余命1ヶ月の花嫁・乳がん検診キャラバン」を2008年3月よりスタートさせました。**20代・30代の女性が対象**で、……、一人1000円で乳がん検診を受けることができます。また、……、や定期的な検査の重要性などを伝えています。
- **検診はマンモグラフィで行ないます。**

HPより抜粋

若い女性の乳癌検診について考える

- マンモグラフィ検診の妥当性(例:20歳代前半)
 - 罹患率は人口10万人対0.3人(事前確率)
 - 高濃度乳房が多く、感度が低い(50%と仮定する)
 - 同じく、要精査率も高くなる(10%と仮定する)
 ⇒60万人に検診を行い、6万人が精密検査を受け乳がんが1人発見され、1人見逃される検診
 - * 死亡率減少効果のエビデンスがあるのは40歳以上
 - * 20歳代からマンモグラフィ検診を開始すると、放射線暴露による発癌率(不利益)が、早期発見による死亡率減少効果を上回るとの試算がある

テレビ局のディレクター・アナウンサーを4時間説得

- 若い女性のマンモグラフィ検診には死亡率減少効果はない。莫大な数の若い女性が放射線暴露を受けて発癌の危険にさらされる。たくさんの女性が不必要な精密検査を受けて不安に苛まれ、不快な思いをする。ことを理解してもらった
- ディレクター(男性)「地方局なので、必ずしもキー局の言う通りに放映する必要はありません。」
- 放映の内容
 - TBSの行うマンモグラフィ検診は事前登録なので行いが、番組では若い女性のマンモグラフィ検診を推奨しない
 - ただし、若年女性も乳がん罹患することがあるので、自分の乳房に関心を持ち、腫瘍等の症状がある場合は必ず病院を受診するように奨める
- アナウンサー(女性)「**でも、主人公のように若い女性でも乳がんになることはあるんですね?**」

「余命1ヶ月の花嫁・乳がん検診キャラバン」の 内容見直しを求める要望書

2010年6月9日

株式会社東京放送ホールディングス
代表取締役社長 財津 敬三 様

向暑の候、貴社ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。貴社の乳がん・若年性乳がんに対する継続的な啓発活動への取り組みに、深い敬意を表します。

さて、貴社が2008年から開始した「余命1ヶ月の花嫁・乳がん検診キャラバン」が、2010年も実施されると、キャラバン事務局のホームページに掲載されています。

キャラバンの開始以来、対象は20代・30代の女性限定とされ、**2008年・2009年のマンモグラフィ検診に続いて、今年は超音波(エコー)検診が行われるとのこと**。その内容に、われわれ、乳がん経験者、患者支援団体、医療関係者などからなる有志一同は深い懸念を抱いています。

20代・30代の若年者を対象とした検診目的のマンモグラフィ検査および超音波検査には、有効性を示す科学的根拠がありません。また、検診は必ずなんらかの不利益を伴うため、有効性が不明な検診は不利益だけを増大させる恐れがあります。科学的根拠のないこうした医療活動を、本来視聴者、ならびに国民に対する正しい情報の発信を責務としているはずのテレビ局が行うことは、倫理上きわめて問題が大きいと考えます。

若年性乳がんに対する有効性の確認された検診方法はいまだなく、乳がんの治療方法についてもさらなる進歩が期待されるなか、研究開発の推進が今後不可欠です。貴社の乳がん啓発プログラムがこれらに一層貢献、寄与されることをわれわれ一同は切に望んでおり、そのための協力は惜しまない所存です。

つきましては貴社が行う乳がん検診キャラバンの内容を見直し、検診実施の中止を含め、活動内容を再検討いただきたく、ここに強く要望いたします。また、別紙に質問状を添付いたしますので、ご回答をたまりたく、よろしく願い申し上げます。

豆知識 (検査の精度と事前確率)

- 新型出生前診断「無侵襲的出生前遺伝学的検査」って知っていますか？
- 報道によると母体の採血だけで精度99%以上 (感度 99.1% 特異度 99.9%) でダウン症の出生を予測できる検査
 - 感度 検査が陽性で胎児がダウン症である確率
 - 特異度 検査が陰性で胎児がダウン症でない確率

⇒99%以上当たるのなら、検査が陽性に出たら流産率0.3%の羊水穿刺を受ける
 ⇒99%以上当たるのなら、検査が陽性に出たら妊娠中絶を希望する

感度 99.1%, 特異度 99.9%の意味 (事前確率を考慮すると)

40歳の妊婦 ダウン症の確率 1/100

	検査陽性	検査陰性	合計
ダウン症	991人	9人	1,000人
ダウン症でない	99人	98,901人	99,000人
合計	1,090人	98,910人	100,000人

陽性的中率: 991/1090 (90.9%)

25歳の妊婦 ダウン症の確率 1/1,000

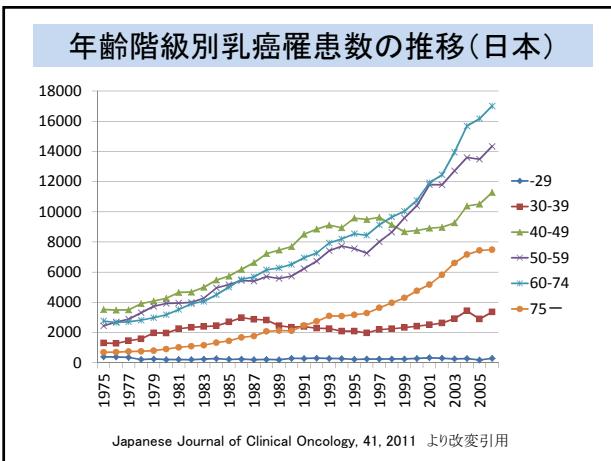
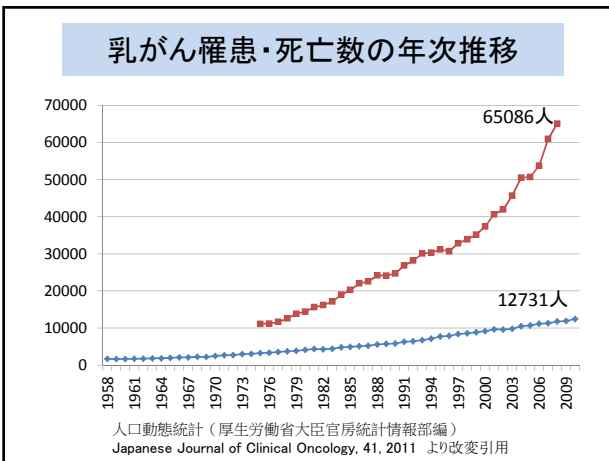
	検査陽性	検査陰性	合計
ダウン症	99人	1人	100人
ダウン症でない	100人	99,800人	99,900人
合計	199人	99,801人	100,000人

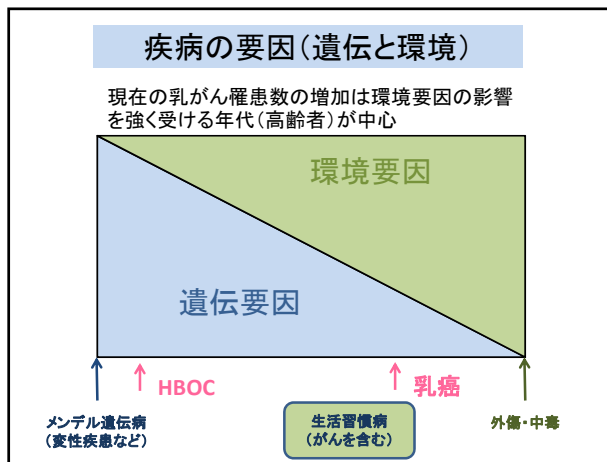
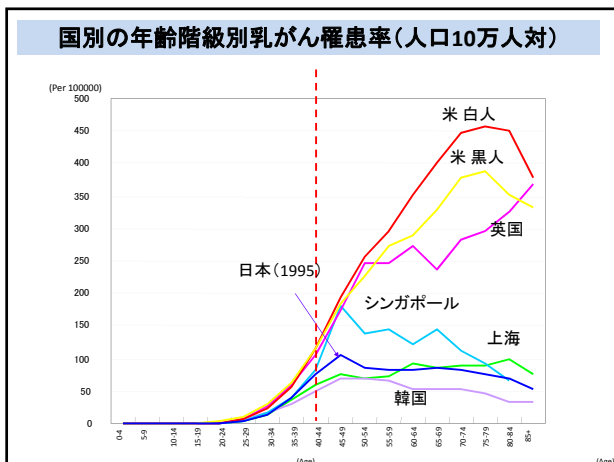
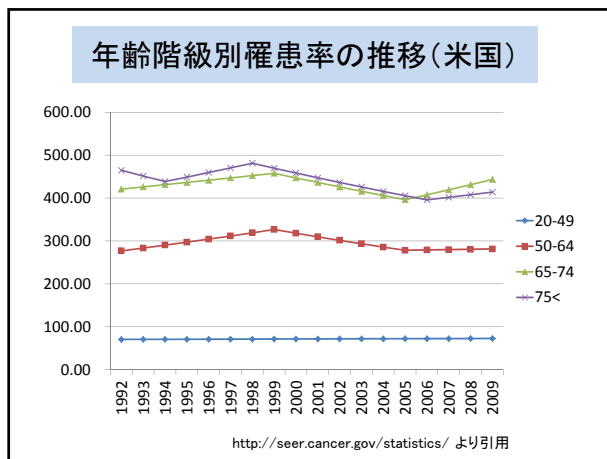
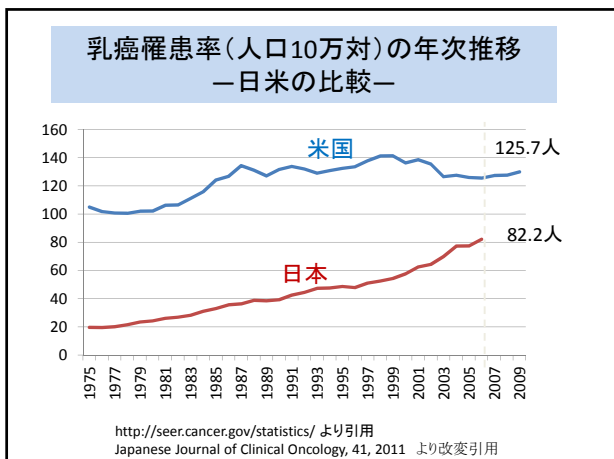
陽性的中率: 99/199 (49.7%)

櫻井晃洋著「そなんだ遺伝子検査と病気の疑問」より抜粋

乳がんは増え続けている

若い女性の乳癌も増えている?





症例報告

遺伝性疾患の重要性に目を向けさせられた2例

症例1(39歳、女性)

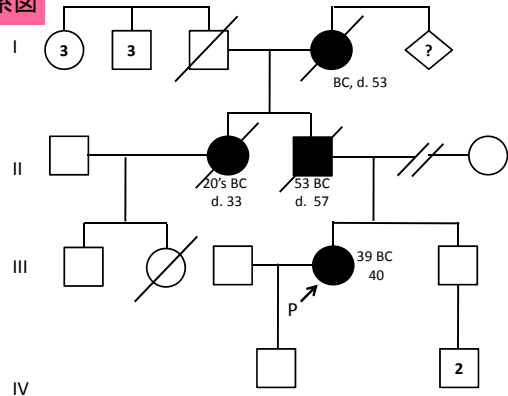
- 左炎症性乳癌(ER陰性, PgR陰性, HER2陽性)にて、前医でEC (epirubicin 100mg/m², CPA 600mg/m², q3w) × 4 cycles ⇒ DTX (Docetaxel 75mg/m², q3w) × 4 cyclesの術前化学療法を受けた
- 化学療法の評価のためのCTで多発肝転移・骨転移を認め、当科に紹介された
- 転院と同時にHerceptin + VRBを開始し、肝転移はCRとなった
- その後、脳転移(後頭葉)を来しLapatinib + Xelodaに変更し治療中である
- 脳転移は定位脳照射に抵抗性で、脳外科手術を受けた

家族歴

父親 53歳で乳癌(56歳で死亡)
 父方の叔母 20歳代前半で乳癌(33歳で死亡)
 父方の祖母 乳癌(53歳で死亡)

* 10年前、父親は再発時に紹介され、診療を担当した

家系図



遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)の可能性
 —Myriad Table—

<http://www.myriadtests.com/provider/brca-mutation-prevalence.htm>

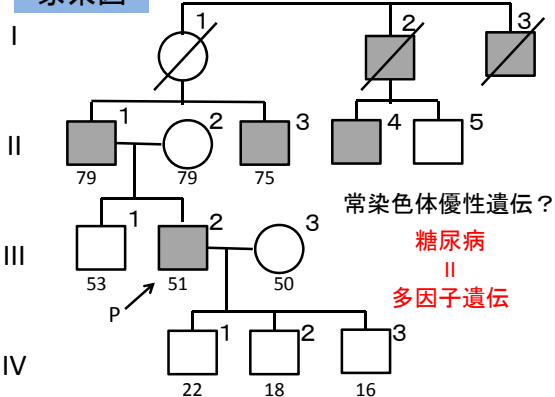
本人	乳癌(<50) 卵巣癌なし	乳癌(≥50) 1人	乳癌(<50) 1人以上	卵巣癌あり 乳癌(<50) なし	卵巣癌 乳癌(≥50) 1人以上	卵巣癌 乳癌(<50)
乳癌・卵巣癌なし	1.5%	2.8%	5.6%	3.0%	5.3%	7.2%
乳癌(≥50歳)	2.2%	3.8%	8.0%	4.9%	9.5%	10.8%
乳癌(<50歳)	4.7%	10.4%	21.2%	10.3%	21.9%	26.6%
男性乳癌	6.9%	17.4%	36.6%	15.9%	33.3%	26.3%
卵巣癌(乳癌なし)	7.7%	14.3%	27.4%	14.7%	22.7%	34.4%
卵巣癌+乳癌(≥50歳)	12.1%	23.6%	50.0%	23.6%	44.2%	39.4%
卵巣癌+乳癌(<50歳)	26.3%	40.0%	64.5%	41.2%	45.5%	57.4%

父親がHBOCである可能性は最低でも36.6%、母親も53歳で乳癌死その後、娘が30歳代で発症⇒60-70%以上と推定できる

症例2(51歳、男性)

- 主訴: 全身倦怠、口渴
- 家族歴: 父親・父方の叔父に糖尿病、父方祖父肝癌
- 現病歴: 33歳の検診で耐糖能異常を指摘された。40歳より体重が増加し、47歳で糖尿病(HbA1c 7.2%)と診断された。最近、夜間の喉の強い渇きと、起床時の全身倦怠を感じるようになった。
- 現症: 身長170cm 体重92kg (BMI 31.8)
 体脂肪率 35% 血圧 134/95
 深部知覚の軽度鈍麻を認める
- 検査結果: 空腹時血糖 240mg/dl HbA1c 8.0%
 アルブミン尿(+)

家系図



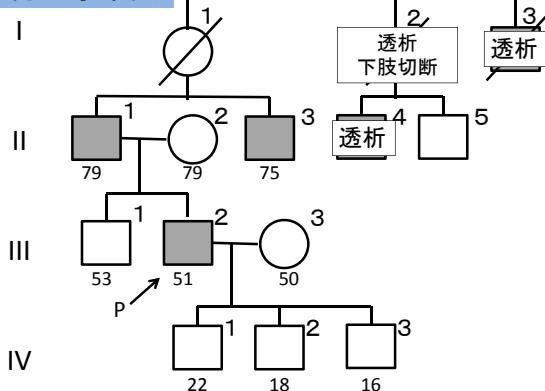
ダイエットの秘訣=血糖値を下げる秘策

- 主治医からの指導
 - 下半身の筋肉の強化(大きな筋肉を鍛える)
 - 1日20分以上の有酸素運動を2回以上(脂肪の燃焼のため。長期に継続できるレベルで)
 - 総カロリー数 1日1760Cal (〇〇定食を食べると、一食で800~1200Calはある)
- 栄養士からの指導
 - 野菜をたくさん、最初に食べる(できれば毎食サラダ。野菜ジュースを活用)
 - 不溶性ファイバーを取る(1日1~2回はイーージーファイバー)
- 環境因子の改善

環境の改善(運動+食事制限)で得られたもの

- 身体所見
 - 身長 170 cm 体重 92 kg ⇒ 72 kg (BMI 31.8 ⇒ 24.9)
 - 体脂肪率 35% ⇒ 21%
 - 血圧 134/95 ⇒ 100/64
 - 深部知覚の改善 ⇒ 外科医の寿命が延長
- 検査結果
 - 空腹時血糖 240 mg/dl ⇒ 106 mg/dl
 - HbA1c 8.0% ⇒ 5.2%
 - アルブミン尿の消失 ⇒ 透析の回避
- 脂肪肝・高脂血症

再び家系図



なぜダイエット(=環境因子の改善)を決意したのか?

- 家系図を作成して気付いたこと (遺伝カウンセリング)
 - 家系内で糖尿病が多発していた(6人) ⇒ 糖尿病の強い遺伝性を認識した
 - 内、3人が透析を受けていた ⇒ 糖尿病性腎症の発症の高さを知った
 - 内、1人が下肢切断を受けた ⇒ 糖尿病の末期症状(壊疽)の恐ろしさを感じた
- 自分の症状を省みて感じたこと
 - 深部知覚の鈍麻=末梢神経障害の予兆
 - アルブミン尿=糖尿病性腎症の予兆
- 主治医の説明よりも強いインパクトが強かった

て、何かと話題の

「遺伝性乳がん卵巣がん」ですが・・・

第21回日本乳癌学会総会 in 浜松

検診診断プレナリーセッション5 DPS-2-05 13:50-14:50
 遺伝性乳がんをめぐる諸問題
 司会: 山内 英子(聖路加国際病院 乳腺外科)
 玉木 康博(大阪府立成人病センター 乳腺内分泌外科)
 DPS-2-05-01 米国におけるHBOCの取り組みについて 一診療体制を中心にー
 順天堂大学医学部附属順天堂医院 遺伝相談外来/木場公園クリニック 田村智英子
 DPS-2-05-02 我が国におけるHBOCの取り組み
 国立病院機構四国がんセンター 乳腺科 大住 省三
 DPS-2-05-03 癌研有明病院におけるHBOCへの取り組み
 がん研究所有明病院 遺伝子診療部 新井 正美
 DPS-2-05-04 日本乳癌学会HBOC遊研究の結果及びData registryの必要性について
 昭和大学医学部 乳腺外科 中村 清吾

Angelina Jolieさん

- 遺伝性乳がん卵巣がんの原因遺伝子であるBRCA1に病的変異を認め、リスク低減のため(乳房再建を伴う)両側乳房全摘を受け話題を集めました。

My Medical Choice

NY Times,
May 14, 2013

私の母はほぼ10年に渡りがんと闘い、56歳で亡くなりました。……

私たちはよく「ママのママ」のことを話します。そして、おばあちゃんを連れ去った病気について説明しようとしている自分に気づきます。子どもたちは同じことが私の身にも起こるのではと問いかけてますが、私はいつも心配しなくていいのと説明していました。でも、実際は私のBRCA1という遺伝子に病気になりやすい変異がありました。この変異は、私が乳がんと卵巣がんになる危険を急激に高めます。

私の主治医は、それぞれの女性によって異なるものの、私が乳がんになる危険性を87%、そして卵巣がんになる危険性を50%と試算しました。……

My Medical Choice

私は、自分の真実を知り、病気になる前にしっかりと考え、可能な限り危険性を減らそうと決意しました。私は予防的に両方の乳房を取る手術を受けることを決めました。乳房を先にしたのは、乳がんの危険性が卵巣がんの危険性よりも高く、手術も複雑なためです。

私はこの文章を書き、乳房を取る決断をすることは容易ではなかったことを女性たちに伝えたいと思いました。でも、私はこの決断したことで、今はとても幸せです。私が乳がんになる機会は87%から5%になりました。私は子供たちに母親を乳がんです。失うことを恐れる必要はないと云ってあげることができず。

子供たちが不快に感じるものを見る必要がないことも改めて確信しました。子供たちには私の小さな傷痕が見えるだけです。他はすべていつもと変わらない母親なのです。

My Medical Choice

そして、子供たちは私が子供たちを愛し、できるだけ長く一緒に生きるために私がどんなことでもできることを知りました。個人的には女性としてなにも失ったとは感じていません。

女性らしさを失うことのない方法で、しっかりとした選択ができたことが私を力づけてくれたと感じています……

これを読んでいるすべての女性にこのようなオプション(選択肢)が存在することを知ってもらいたいと思います。私はすべての女性、特に、家族に乳がんや卵巣がんの患者を持つ女性に、正しい情報とあなたの人生という視点であなたを助け、そして、情報を知った上であなた自身の選択 **“your own informed choice”** を助けてくれる専門家を探すことを強く奨めたいと思っています。

33

日本の若年性乳がんを考える
—「余命1か月の花嫁」に戻って—

- 主人公 長島千恵さんのお母さんは卵巣癌で亡くなっています。同じ頃、38歳の若さで乳癌で亡くなったロック歌手の川村かおりさんのお母さんはやはり乳癌で亡くなっています。
- **テレビ高知の女性アナウンサーへの回答**
「高リスクの女性を選び出して検診の徹底や予防的治療を行えるようにすることが若い女性の乳癌死亡を減らすための唯一の方策である」
＝遺伝性乳がん卵巣がんの診療を普及することが必須である


- もし、彼女たちがAngellina Jolieのように、遺伝情報を正確に伝える医療者がいて、検診行動の強化や予防的治療を受けることの国(日本以外の多くの先進国)に住んでいたら、彼女たちの人生は大きく違っていたかもしれない

Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC)

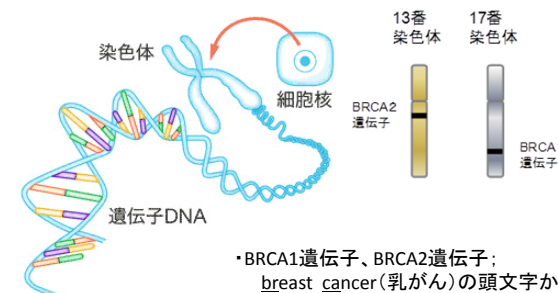
遺伝性乳がん卵巣がん

遺伝性乳癌卵巣癌症候群
遺伝性乳がん卵巣がん
Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC)

- 原因遺伝子)BRCA1/BRCA2 遺伝子 癌抑制遺伝子
 ケアテイカー遺伝子
- 常染色体優性遺伝
- 乳癌・卵巣癌の易罹患性
- 男性乳癌・前立腺癌・睪癌のリスクも上昇



遺伝子の構造

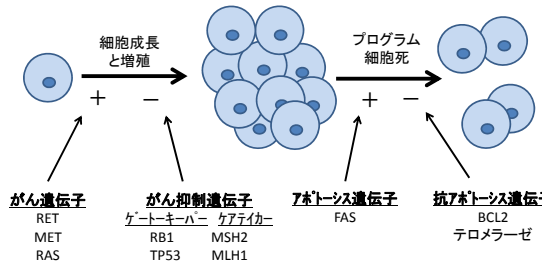


・BRCA1遺伝子、BRCA2遺伝子;
 breast cancer(乳がん)の頭文字からつけられた、遺伝子の名前。

遺伝カウンセリングでの説明

- BRCA1遺伝子、BRCA2遺伝子は、どなたも持っている遺伝子です。
- 本来、これらの遺伝子は、細胞に含まれる遺伝子が傷ついたときに正常に修復する働きをもっています。この「BRCA1遺伝子」あるいは「BRCA2遺伝子」に生まれつき変異があり、さらに本来の機能が失われると、乳がんだけではなく卵巣がんなどにもかかりやすいことがわかっています。
- これらの遺伝子のどちらかに病的変異がある場合に、“遺伝性乳がん・卵巣がん”と診断されます。

豆知識(がん遺伝子の活性化とがん抑制遺伝子発現の消失)



がん遺伝子: RET, MET, RAS
 がん抑制遺伝子: ゲートキーパー, RB1, TP53, MSH2, MLH1
 7ホトシス遺伝子: FAS
 抗7ホトシス遺伝子: BCL2, テロメラーゼ

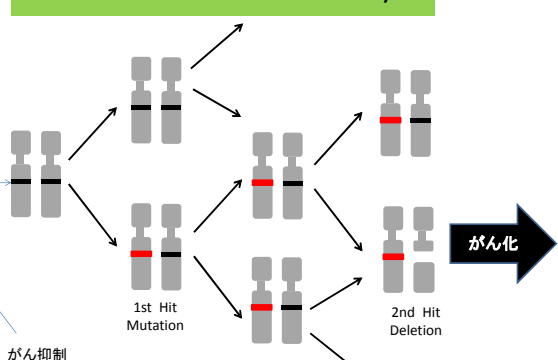
Thmoson & Thompson GENETICS IN MEDICINE 7th ed.より改変引用

代表的ながん抑制遺伝子と家族性腫瘍

	遺伝子	遺伝子産物と機能	家族性腫瘍
ゲートキーパー	RB1	P110 細胞周期抑制	網膜芽細胞腫
	TP53	P53 細胞周期	Li-Fraumeni症候群
	VHL	Vhl	Von Heppel-Lindau病
ケアテイカー	BRCA1, BRCA2	Brca1, Brca2 DNA二本鎖切断修復	遺伝性乳がん卵巣がん
	MLH1, MSH2	Mlh1, Msh2 ミスマッチ修復	遺伝性非ホリホーシス大腸がん (Rinsh症候群)

Thmoson & Thompson GENETICS IN MEDICINE 7th ed.より改変引用

KunudsonのTwo Hit Theory

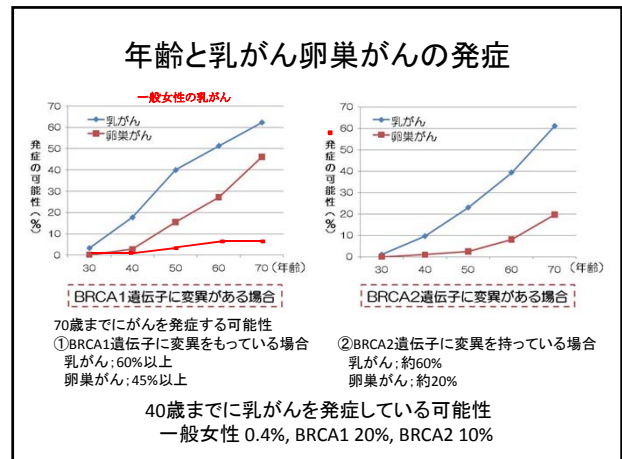
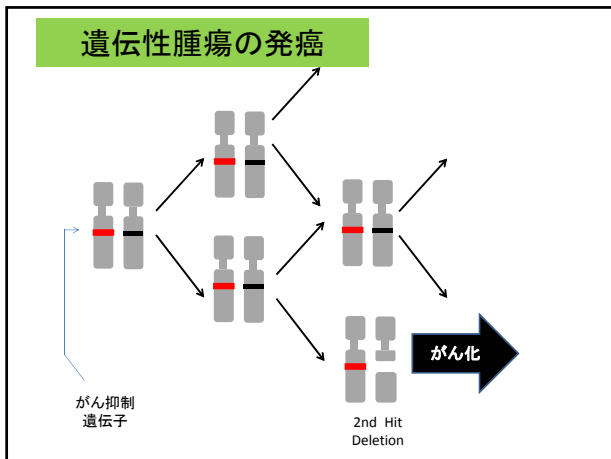


がん抑制遺伝子

1st Hit Mutation

2nd Hit Deletion

がん化



乳癌診療ガイドライン 2013年版 —日本乳癌学会編—

科学的根拠に基づく
乳癌診療ガイドライン
① 治療編
2013年版
日本乳癌学会編

- 総説: 遺伝性乳癌と遺伝子検査、
遺伝カウンセリング
(2011年版より掲載)

解説

- 乳癌の5~10%は遺伝性、すなわち乳癌の発症に関係する遺伝子の生殖細胞系列変異を有していると考えられている。癌の二次予防の観点から、遺伝的な乳癌発症リスクを評価し、リスクが高い人に対して早期の医療介入を実施して、生命予後を改善することができればその意義は大きい。
- 欧米では、乳癌既発症者を対象に遺伝性乳癌の可能性を評価し、遺伝学的検査や遺伝カウンセリングを実施している。遺伝的要因が存在する可能性が高いと評価された場合には、それに基づいて、家系内の既発症者および未発症高リスク者を対象とした検診サーベイランス、リスク低減手術、薬物による化学予防などを行うことが標準医療となりつつある。

- 日本では、癌の遺伝学的検査および遺伝カウンセリングに公的保険が適用されないこと、医療関係者の中でも遺伝性乳癌卵巣癌に関する認識が十分ではないこと、リスク低減手術が一般には実施されておらず、対策としての選択肢に限界があることなどから、癌の遺伝医療を実施している医療施設や専門家が少ないのが現状である。しかし、日本の乳癌患者の中にもBRCA1あるいはBRCA2に変異を有する遺伝性乳癌患者が少なくないことが明らかになってきた。
- わが国でも家族性乳癌への関心は決して低いものではなく、HBOCの原因遺伝子が同定される以前から独自の臨床診断基準を設けて検討されてきた。野水らの家族性乳癌の定義(表1)を満たす症例は、乳癌症例の約2.0%であることが報告されている。

表1. 野水らによる家族性乳癌の臨床的定義

A. 第1度近親者に発症者を含め3人以上の乳癌患者がいる場合

B. 第1度近親者に帆単車を含め2人以上の乳癌患者があり、いずれかの乳癌が次のいずれかを満たす場合

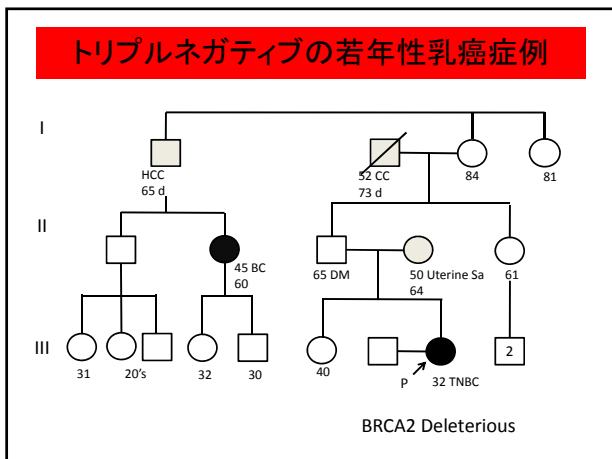
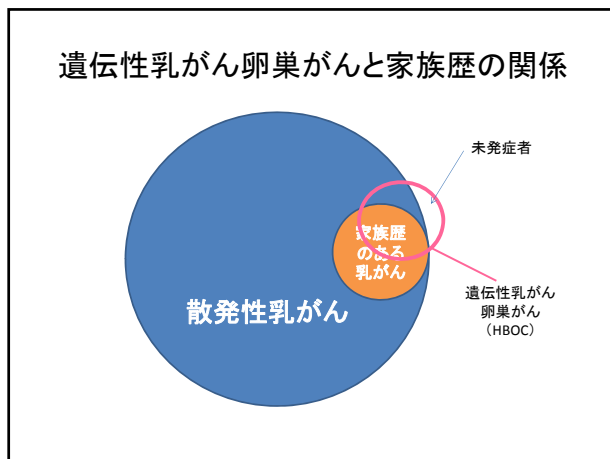
- 40歳未満の若年者乳癌
- 同時性あるいは異時性両側乳癌
- 同時性あるいは異時性他臓器重複癌

既発症者の乳癌が遺伝性である可能性を考慮すべき状況

表2 遺伝性乳癌家系である可能性を考慮すべき状況(一次拾いあげ)

- 若年発症性乳癌(50歳以下が目安)
- トリプルネガティブ(ER, PgR, HER2陰性)乳癌
- 同一患者における2つの原発乳癌(両側性あるいは同側の複数の原発癌)。
- 年齢にかかわらず以下の乳癌患者
 - 50歳以下の乳癌に罹患した近親者(第1~3度近親者)が1人以上
 - 上皮性卵巣癌に罹患した近親者が1人以上
 - 乳癌および/あるいは膵癌に罹患した近親者が2人以上

- 乳癌と以下の1つ以上の悪性疾患(特に若年発症)とを併発している家系員がいる乳癌患者: 膀胱癌、前立腺癌(Gleason score 7以上): 肉腫、副腎皮質癌、脳腫瘍、子宮内膜癌、白血病/リンパ腫: 甲状腺癌、皮膚症状、大頭症、消化管過誤腫: びまん性胃癌(Cowden病、Li Fraumeni症候群等)
- 卵巣癌/卵管癌/原発性腹膜癌
- 男性乳癌



(2) 遺伝性乳癌家系の可能性がある場合に推奨される詳細な評価(二次詳細評価)

表2の項目に該当する場合は、遺伝性腫瘍の専門家に紹介する。そこでは、患者(場合によっては未発症者)のニーズや心配な点を尋ねるとともに、家族歴や既往歴の十分な聴取を行って、遺伝性乳癌卵巣癌、Li-Fraumeni症候群、Cowden症候群などを念頭において、対象家系の詳細な評価を行い、遺伝子検査の選択肢を考慮すべきかどうかを判断する(評価手順はNCCNガイドライン参照)。



「先生、がんで遺伝するんですか?」

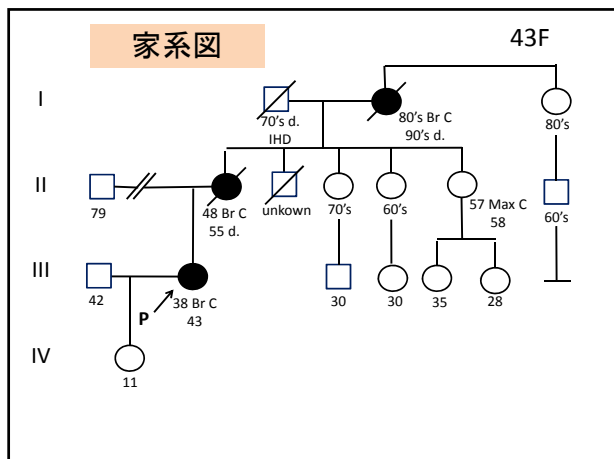
- 43歳の女性が来談されました。

「38歳のときに右乳房で乳房全摘を受けました。現在は再発はありません。」

「母と祖母が乳がんで亡くなりました。」

「先生、私の家は乳がんの家系です。がんで遺伝するんですか?」

「11歳の娘がいるんですが、その子も将来乳がんになるんでしょうか?」



遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)の可能性
—Myriad Table—
<http://www.myriadtests.com/provider/brca-mutation-prevalence.htm>

本人	乳癌(<50) 卵巣癌なし	乳癌(≥50) 1人	乳癌(<50) 1人以上	卵巣癌あり 乳癌(<50) なし	卵巣癌 乳癌(≥50) 1人以上	卵巣癌 乳癌(<50)
乳癌・ 卵巣癌なし	1.5%	2.8%	5.6%	3.0%	5.3%	7.2%
乳癌 (≥50歳)	2.2%	3.8%	8.0%	4.9%	9.5%	10.8%
乳癌 (<50歳)	4.7%	10.4%	21.2%	10.3%	21.9%	26.6%
男性乳癌	6.9%	17.4%	36.6%	15.9%	33.3%	26.3%
卵巣癌 (乳癌なし)	7.7%	14.3%	27.4%	14.7%	22.7%	34.4%
卵巣癌+ 乳癌(≥50歳)	12.1%	23.6%	50.0%	23.6%	44.2%	39.4%
卵巣癌+ 乳癌(<50歳)	26.3%	40.0%	64.5%	41.2%	45.5%	57.4%

BRCA1/2遺伝子の病的変異が見られる確率

ミリアド・モデル: 21.2%
(以前のデータでは17.4%)

菅野先生論文: 36.4%
(Sugano K, et al. Cancer Sci. 2008; 99(10): 1967-1976)

- 提供されるべき情報**
- どのような選択肢があるのか?
⇒ 遺伝子検査を含む正確な情報提供
 - どのような医学管理が必要か?
⇒ 治療法に与える影響(特になし)
サーベイランスの必要性
家族内の再発率を考える
 - Informed Choice 娘がもっと成長してから遺伝子検査を受けたい。

付録

2013年度版で消えた記述

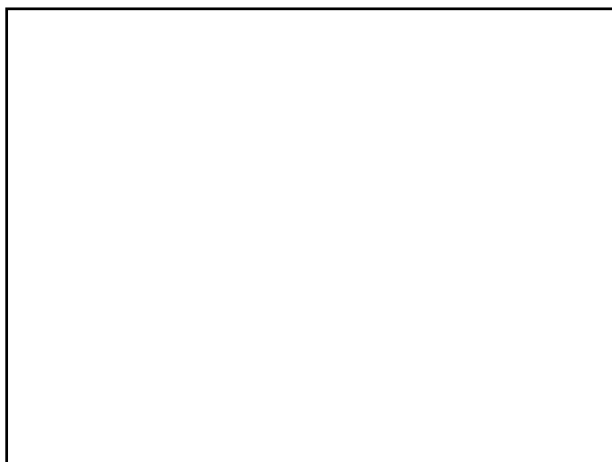
詳細な評価を行う専門家としては、NCCNガイドラインでは**遺伝カウンセラー**や**遺伝専門医**を挙げているが、米国と異なり、**日本の遺伝カウンセラーや臨床遺伝専門医は必ずしも遺伝性腫瘍の詳細な評価に慣れていない**ことへの認識も必要である。ASCOでは、癌専門医の腫瘍遺伝学教育に力を入れており、今後、日本においても癌診療に従事する医師は腫瘍遺伝学に関する基礎的な知識の習得が望まれる。さらに、**遺伝性腫瘍の詳細な評価を行う専門家へ容易に紹介できるシステムの整備が急務**である



3-1) すでに発症している患者の診断を目的として行われる遺伝学的検査

すでに発症している患者を対象とした遺伝学的検査は、……………その意義や目的の説明を行うことに加えて、結果が得られた後の状況、および検査結果が血縁者に影響を与える可能性があること等についても説明し、被検者がそれらを十分に理解した上で検査を受けるか受けないかについて本人が自律的に意思決定できるように支援する必要がある。……………これら遺伝学的検査の事前の説明と同意・了解(成人におけるインフォームド・コンセント、……………)の確認は、原則として主治医が行う。

また、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリングや意思決定のための支援を受けられるように配慮する。



(3) 遺伝性乳癌を考慮する場合の選択肢としての遺伝子検査

- 遺伝性乳癌家系の可能性が疑われ、遺伝子検査を考慮すべきと判断された個人やその血縁者に対しては、遺伝子検査の選択肢を提示することを推奨している。ここで注意すべき点は、「遺伝子検査実施」を推奨しているわけではなく、「遺伝子検査が選択肢であることの提示」を推奨していることである。
- 代表的な遺伝性乳癌は「遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)」である。HBOCが疑われる場合は、その主たる原因として知られている2つの遺伝子、BRCA1、BRCA2の病的変異の有無を調べる遺伝子検査の選択肢を提示する。状況により他の遺伝性腫瘍症候群の可能性が考えられる場合は、……………

- これらの遺伝子検査は、癌細胞において変化した遺伝子の検査ではなく、先天的な遺伝子変異の有無を調べる検査であり、生殖細胞系列の遺伝子検査と呼ばれる。
- 遺伝子検査を受けるかどうかは、個人の自由意志に基づく選択である。遺伝子検査の選択肢を提示する際には、表2の事項について話し合い、インフォームドコンセントを取得した後、検査を実施する。

遺伝子検査について話し合う際に提示すべき項目

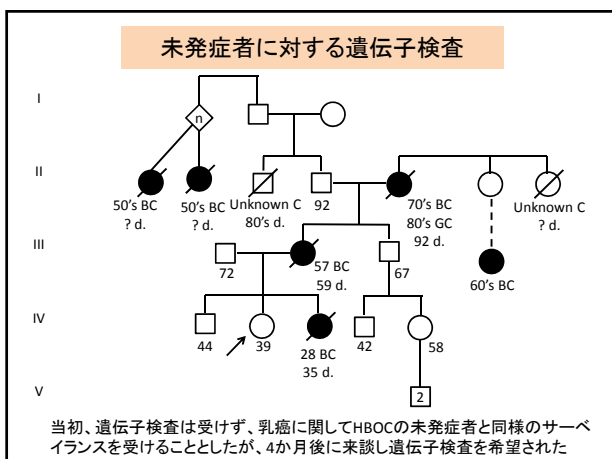
- 個人・家系において予想される**遺伝性腫瘍症候群**とその**原因遺伝子**
- **遺伝形式**(通常は常染色体優性遺伝)、病的変異を有する人からその**子供に当該病的変異が伝わる確率、家系内で遺伝している可能性のある血縁者**
- 個人において遺伝子の病的変異が存在する可能性の**予想確率**
- 病的変異をもつ人において**100%癌が発症するわけではないこと、および、発症する可能性のある各種癌の発症頻度とそれぞれの癌の自然歴、診断、治療**
- **遺伝子検査の方法**

- 遺伝子検査の**目的**、期待される**利益**、予想される**不利益**
 - 遺伝子の病的変異の有無を調べることで、当該家系が**遺伝性腫瘍家系**であるかどうか**評価**するための情報が得られる
 - 家系に伝わる遺伝子の病的変異が特定されれば、家系内の**血縁者**においてその**病的変異の有無**を調べることで、各家系員の**癌易罹患性体質**を受け継いだか否かがわかる
 - 遺伝子検査により個人の癌易罹患性リスクが判明すれば、**リスクに基づき予防策が考慮**できる
 - 検査結果の本人や家族にもたらす**心理的影響**
 - 遺伝子の病的変異を有する未発症者に対して、生命保険や任意加入の医療保険などへの加入・支払拒否などの**差別問題が生じる可能性**がある

- 遺伝子検査の**限界**、**不確実性**
 - 遺伝子の病的変異が**見つかった**も必ずしも発症するとは限らず、実際に**発症するか否かや、具体的な発症時期**を予想することはできない。
 - 家族歴などから**遺伝性が強く示唆される家系**においても、病的変異が**見つからない**場合があり、そうした場合にはたとえ病的変異が認められなくても、**遺伝性腫瘍の存在は完全には否定**できない
- 病的変異が見つかった場合、**血縁者が病的変異を有している可能性**があること
- **プライバシーの保護**
- 遺伝的な癌易罹患性が否定されても、一般のひとにみられる癌リスクは存在すること

- **遺伝子の状態は生活習慣などを変えても一生不変であること**
- **検査費用**
- **日本においてこれらの遺伝子検査は健康保険適応でない**
- 遺伝子検査の結果に基づいて、**既発症者および未発症者に考慮される対策の概要と限界**
- 遺伝子検査を受けなかった場合の今後の対策、選択肢
- **今すぐに遺伝子検査を受けなくても、後から気持ちが変わった時点でいつでも受けられること**
- 病的変異が見つかった場合、血縁者が同じ病的変異を有している可能性があるため、血縁者との間で検査結果を共有し、**癌の遺伝性や病的変異の存在の可能性について知らせることが重要**であること

- ### 検査費用
- 当院の遺伝カウンセリング
 - 初回 5千円(約1時間半)
 - 2回目以降 3千500円(約1時間)
 - 遺伝子検査
(ファルコバイオシステムズ社に依頼)
 - BRCA1, BRCA2 全ゲノムシーケンス 20万円
 - MLPA法によるExon欠失の確認 3万円
 - + 消費税



- ### 未罹患の来談者に対する対応
- 親族に既知の遺伝子変異がある場合は、通常のカounselingを行い遺伝子検査を行う。
 - 罹患親族が来談できない場合でも、存命であれば罹患親族に遺伝カウンセリングを受けるように勧奨する
 - 罹患親族が死亡している場合は、通常のカounselingに加え、**遺伝子変異が陰性の場合の解釈**について十分な理解を得た上で、要望に応じて遺伝子検査を施行する
(陰性であった場合、HBOC家系で変異を受け継いでいないのか、多因子などでハイリスクなのかかわからない。
ただし、陰性であれば卵巣癌リスクは問題にならない場合が多い)

BRCA1/2遺伝子検査

- BRCA1遺伝子あるいはBRCA2遺伝子検査は、一般的な採血(約7ml)により行われます。血液中に含まれる細胞(白血球)の中からDNAを取り出し、BRCA1遺伝子やBRCA2遺伝子に変異があるかどうかを調べます。
- この遺伝子検査は、あなたの意思で受けるかどうかを決める検査です。今は検査を受けないことに決めても、将来、考えが変わったときには、いつでも受けることができます。

遺伝子検査という言葉から受ける印象は？

遺伝子検査？

遺伝子は生涯変わらないので、検査は一生に一度でOK!

最先端 ダイエット!

かしく 楽しく

何をやっても全然やせない!! 失敗だらけのダイエットに、あなただけの結果があります。

最新技術にもとづき、あなたの肥満関連遺伝子調べます。体質に合った効率的なダイエット方法を見つけましょう!

DHCの遺伝子検査はココがすごい! | ダイエット対策キット | みんなの体験談 | Q&A | ご購入はコチラ

DHCの遺伝子検査 あなたに最適な対策をご提案します。 | DHCの遺伝子検査 | 肥満関連遺伝子検査 | 体質に合った効率的なダイエット方法

DHCの遺伝子検査 ダイエット対策キット ¥5,250(税込) | ご購入はコチラ

YAHOO! JAPAN ヘルプ

デジタル大集合! お支払いにYahoo!アレットで

遺伝子検査キットで、かかりやすい病気を知ら

三井住友VISAカード

年会費永年無料!

タダのクレジットカードです。でも、タダモノではありません。

その実力をご確認ください。

三井住友カード エブリパス

ヘルスケア ログイン | ログアウト | ヘルプ

最新の技術でかかりやすい病気を知らう!

遺伝子検査が始める健康管理

2013年8月26日 ウールドヒジネスサテライトで紹介されました! (03:40:25) NHK

2013年7月7日 NHKスペシャルで紹介されました!

5.50 | ツイート | 1,081

遺伝子検査でわかる病気のリスクと予防方法とは

2003年、ヒトは約2万6000個の遺伝子で構成されていることが明らかになりました。2012年10月現在、約80%の遺伝子の機能は解明済みであり、残りもあと数年で解明されると言われています。遺伝子検査で何がわかるのか?自分が生まれながらに持っている体質や、将来どんな病気を発症しやすいかなどの発症リスクを知る事ができます。また、将来的には、医療現場ではその人に最適な治療法を選択できたり、副作用が少なく治療効果の高い薬剤を効率的に処方される事が期待されています。

遺伝子検査は2型糖尿病、脳卒中、肥満などの生活習慣病の

GeneLife (オンライン) シリーズ | 肥満関連遺伝子検査キット | 効率的に痩せたい!人のための詳しくはこちら | 高齢化遺伝子検査キット | いつまでも美肌を享受したい!人のための

スマートフォンアプリ | Yahoo! 家庭の医学 | 肥満関連遺伝子検査キット | 効率的に痩せたい!人のための詳しくはこちら | 健康セルフチェック | 健康セルフチェック | 健康セルフチェック | 健康セルフチェック

れながら持っている体質や、将来どんな病気を発症しやすいかなどの発症リスクを知る事ができます。また、将来的には、医療現場ではその人に最適な治療法を選択できたり、副作用が少なく治療効果の高い薬剤を効率的に処方される事が期待されています。

遺伝子検査は2型糖尿病、脳卒中、肥満などの生活習慣病の予防にも活用できます。かかりやすい病気がわかっていれば、食事、サプリメントの選択、運動などのライフスタイルの改善とストレスの管理を十分に行う事で、病気の発症をある程度遅らせる事が可能になると考えられるからです。特定の遺伝子と病気の関係が解明されつつある今、個人の遺伝子情報に基づいた予防医療が当たり前となっています。

自分の遺伝子のリスクを知り、ライフスタイルを見直そう。

これからは自分の遺伝的リスクを知り、食事、運動、などのライフスタイルを見直す事で、今からあなたにあった予防を実践しましょう。

自宅で簡単! 唾液を採って送るだけ!

遺伝子検査キット GeneLife 2012

健康セルフチェック

健康セルフチェック

健康セルフチェック

健康セルフチェック

遺伝子検査

- 遺伝子検査はすでに身近な存在になっている
- プライバシーの保護や遺伝子変異(多型)の意義が十分でないブラックマーケットの遺伝子検査はマスコミが賞賛する
- 本当に疾患リスクに関わり、発症予防やサーベイランスのできる疾患の遺伝子検査は、「遺伝病」という偏見の下に白眼視される
- 何故？

日本の遺伝教育は？

- 種子学(植物学)のメンデル遺伝を中心に説明している(収穫率の観点からは変異はないほうがよい)
- 遺伝子については遺伝(受け継がれるもの)のみが強調され、遺伝子の変異こそが多様性(進化や個性)の源であることの視点到欠ける
- 遺伝性疾患に対する偏見が払拭されていない

遺伝医学の基礎

多様性を作る遺伝子の分子機構

遺伝子の(突然)変異

- 人間の体は60兆個の細胞からできている
- 個々の細胞が核の中に、30億文字(塩基)からなる遺伝子(DNA)を持っている
- 働いている遺伝子は2万か所である
- その内、個人間の違いは約0.1%(300万文字) ⇒ 多様性(個性)の源
- この違いを生むのは遺伝子の(突然)変異で、100万回に1回の確立で起きる

遺伝病に対する偏見を捨てよう

- 300万文字中、働いている遺伝子内には約60万文字がある
- この違いが多様性を生む
- 最も多いものを野生型と呼び、1%以上のヒトにあれば多型と呼ぶ。そして、1%未満なら(病的)変異と呼ぶ。何故？
⇒たぶん、生きていきにくい遺伝子だから
- 背が高い、頭がいいなど有利な性質も親から受け継ぐが、足が遅い、ある病気になりやすいなどの不利な性質も受け継ぐ
⇒残念ながら、病気になりやすさも個性の内
- 遺伝子の病的変異は誰でも持っている

遺伝的多様性は「ヒト」という種の保存に必須

- 何故、糖尿病が激増したのか？
- 栄養を得ることが困難な環境ではエネルギー節約型の遺伝子型が有利だが、飽食の時代では病気の元となっている
- 鎌形赤血球症(常染色体劣性遺伝、致死的貧血)
- 保因者(対立遺伝子の片方だけ変異がある)はマラリアに感染しても重症化しない。しかし、マラリア流行地でなければ一定の頻度で致死的な貧血を発症する子供が生まれる

(4) 遺伝的に乳癌発症リスクが高いと考えられる人々に対する検診などの対策

- 遺伝的に乳癌発症リスクが高いと考えられる人に対しては、リスク状況に応じて適切な対策を考慮し、その情報を当人に伝え、それらの対策を実施することが推奨されている。
たとえば、BRCA1、BRCA2遺伝子のいずれかに病的変異が存在する場合、乳癌および卵巣癌の発症リスクが一般集団より高くなり、乳癌の生涯発症リスクは65~74%、卵巣癌については、BRCA1遺伝子変異を持つ場合39~46%、BRCA2遺伝子変異を持つ場合12~20%とされている。したがって、高リスクを前提とした乳癌検診サーベイランスによる二次予防をはじめ、リスク軽減手術(乳房切除術)や、薬物による化学予防などが考慮される。表3に、NCCNガイドラインの推奨事項を示す。

乳がんの検診方法

乳がん検診の例

ご家族のどなたかが、BRCA1/2遺伝子に変異を持っている場合

- 自己検診: 18歳から、毎月1回
- 医師による視触診: 25歳から6カ月~1年に1回
- マンモグラフィとMRI: 25歳から、あるいは家族の中で最も早い発症年齢に基づいて、年1回

卵巣がんの検診方法

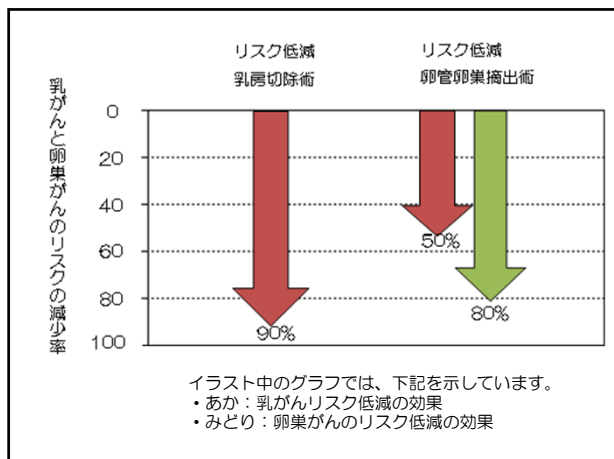
卵巣がん検診の例

ご家族のどなたかが、BRCA1/2遺伝子に変異を持っている場合

- 経膈超音波検査
- 腫瘍マーカー(CA-125)の測定
- 35歳から、あるいは家族の中で最も早い発症年齢の5~10歳若い年齢から開始。6カ月に1回、同時に検査。

「癌遺伝子診断と予防」のCQより

- 「BRCA1あるいはBRCA2遺伝子変異をもつ女性に対する乳房MRIスクリーニングは早期発見に有効か」 Probable(ほぼ確実)
- 「BRCA1あるいはBRCA2遺伝子変異をもつ女性に対するリスク軽減乳房切除術は有効か」
乳癌発症リスク Convincing(確実)
生命予後の改善 Limited suggestive(可能性あり)
- 「BRCA1あるいはBRCA2遺伝子変異をもつ女性に対する予防的内分泌療法は有効か」 limited suggestive(可能性あり)
- 「BRCA1あるいはBRCA2遺伝子変異をもつ女性に対するリスク軽減卵巣卵管切除術は有効か」
卵巣癌・乳癌発症リスク Convincing(確実)
死亡率の減少 Probable(ほぼ確実)



リスク低減卵巣卵管摘出術

- この手術は、卵巣がんを発症する前に卵巣を摘出し、卵巣がんの発症の可能性を軽減する方法です。また、卵巣がんだけではなく、乳がんの可能性を下げることもわかっています。
 - 理想的には35～40歳または出産終了時
 - 家族の中で卵巣がんが発現した最も若い年齢

に基づいて、個々に手術を受ける時期が決められます。

(5) 乳癌の遺伝カウンセリング

— 乳癌の遺伝性を考慮した診療の中で実施されるべき事項 —

1. 遺伝性乳癌家系である可能性を考慮すべき状況にある人々を **拾いあげる**
2. それらの人々を対象にした **詳細な評価** を実施する
3. 個人・家系の **遺伝的評価の結果** および関連する事項の **最新で正確、十分な情報を提供する**
4. 必要に応じて、**遺伝子検査の選択肢** について話し合い、**遺伝子検査を実施した場合は、その結果と解釈について説明** する
5. 家系内の **遺伝的要因の存在状況** に基づいて、**既発症者・未発症者の将来の癌リスクを考慮した癌検診サーベイランスなどの予防策について情報提供** し、そうした検診などを受けられるように適切な機関に紹介したりコーディネートを行ったりする

乳腺内分泌外科と臨床遺伝診療部の協調
 チーム医療としての取り組み

高知大学医学部附属病院のHBOC診療体制作り

- 2009年8月 日本家族性腫瘍学会主催の家族性腫瘍カウンセラー養成セミナー(HBOC)に初参加
HBOC診療体制の整備が急務であると再認識
- 11月 四国がんセンター遺伝診療部のスタッフを招き医療者のための講演会と一般女性を対象とした市民公開講座を開催
ともかくHBOCに興味を持つ仲間を増やす

- 2010年4月 当院遺伝相談外来カンファレンス(月1回)に参加
遺伝カウンセリングを実践し、他領域の遺伝に関わる医師と協力体制を作る
- 8月 乳腺外科医師3名が家族性腫瘍セミナー(FAP)に参加
乳腺外科スタッフに遺伝への興味を喚起
- 9月 乳癌学会中国四国地方会でHBOCセミナーを開催
地域の医療者への啓蒙と中国四国地方での協調の模索

- 2011年4月 遺伝子検査が倫理委員会を通過
- 8月 乳腺外科医師3名が家族性腫瘍セミナー(HBOC)に参加
乳腺外科スタッフの啓蒙の継続
- 10月 遺伝子検査の契約が成立
BRCA 1/2の検査体制の確立
- 11月 乳腺外科医が臨床遺伝専門医を取得し、臨床遺伝診療部の兼務となった
遺伝カウンセリング体制の確立と本格的稼働
- 11月 遺伝カウンセラー田村智英子先生を招き医療者向けのHBOC講演会(院内+県内)を開催
医師以外のスタッフへの啓蒙の強化
外来看護師による家系図作成を開始

- 2012年1月 がん患者会
- 3月 県保健師会
- 4月 乳がん患者会
- 7月 泌尿器科医(日本腎泌尿器予防医学会)
- 8月 乳癌診療に関わる医療者
- 11月 癌看護に関わる看護師
- 11月 徳島県の乳がん患者会
HBOCに関わる勉強会の開催
医療者にHBOCの啓蒙を繰り返す
患者・一般女性に乳がん発症リスクを知るために家系情報が重要であることを伝える

当院のHBOC診療の現状

- 乳腺外来で乳癌家族歴、若年発症、両側乳癌、男性乳癌患者などに詳細な家系図を作成している(主に外科**外来看護師**)。
(2年間で作成した家系図が200件を超えた)
- 遺伝リスクありと判断した場合は、積極的に遺伝カウンセリングを受けるよう促している。
- 現在まで53人がカウンセリングを受けた。
- **他施設の乳腺外科・産婦人科**からカウンセリングを紹介(6人)されるようになった
- 遺伝子検査は既発症者10人と未発症者5人が受けた。
(内4人は**術前の検査**で2人に病的変異を認め、術式決定の参考とした)

乳腺内分泌外科と臨床遺伝診療部の協調

- 婦人科との連携
 - BRCA 1/2の病的変異保有者の卵巣がんサーベイランス ⇒婦人科医2人(臨床遺伝専門医)が担当
 - リスク低減付属器切除、乳がん既発症者に対してはホルモン療法として保険適応で行う
 - 未発症者に対して私費で行えるように倫理委員会申請の準備中
- 泌尿器科との連携
 - 前立腺癌患者に対する乳癌・卵巣癌家族歴の聴取を開始
 - Klinefelter患者の乳がんスクリーニングでの紹介

今後の課題

- 遺伝カウンセラーの雇用
- 臨床遺伝専門医の増員(学内3人、県内2人受験)
- MRIガイド下乳房針生検の導入
- 検査費用の軽減
⇒若年者乳癌のサーベイランスとして県に提言を行っている
- 遺伝医療に抵抗感を持つ医療者に対するさらなる啓蒙
- 四国地区での連携(近傍でHBOC診療を完結)来週、四国遺伝性乳癌研究会を立ち上げた

HBOC診療に関する私見

- 医療者が遺伝疾患に対する偏見をなくしないとHBOC診療は進まない(変異は多様性を生む源です)
- HBOCの危険性のある患者を拾い上げることができるのは乳癌と卵巣癌診療に関わる医療者だけ
- HBOCの可能性のある乳癌患者に遺伝子検査を含む情報提供を行うのは主治医の責務
- HBOC家系の未発症者の乳癌・卵巣癌の対策(サーベイランスおよびリスク低減)を行うことが若年者乳癌の死亡を減らす唯一の道
- 乳癌の遺伝について悩んでいる人がぜひ遺伝カウンセリングを受けれる環境整備が必要

日本のHBOC診療の将来(希望)

- 遺伝性乳癌卵巣癌の存在を多くの女性に知ってもらう
- 遺伝診療(カウンセリング、遺伝子検査など)の重要性を認識できる医療者を増やす
- 遺伝診療が行える施設を増やす
- HBOCのデータを集積(コンソーシアム)し、日本人の発症リスクを正確に知る
- 遺伝子検査・検診サーベイランス・予防的治療を日本人女性がOptionとして選べる時代になる
- 情報を知り、そのひとらしい選択(Informed Choice)ができる時代になる