

遺伝診療部の取り組み - HBOCワーキンググループの立ち上げから現在まで -

小西陽介^{†1)} 浅原哲子¹⁾²⁾ 飛驒美希¹⁾³⁾ 和田美智子¹⁾ 橋本有紀子¹⁾⁴⁾
 北 誠¹⁾⁴⁾ 日下部 徹¹⁾²⁾ 荒木由香里⁵⁾⁶⁾ 江本郁子¹⁾⁷⁾
 山賀 郁⁵⁾ 山口 建¹⁾⁷⁾ 安彦 郁¹⁾⁷⁾ 荒田 順⁸⁾ 第72回国立病院総合医学会
 山崎 誠二⁵⁾ 三宅秀彦¹⁾⁹⁾ 高倉賢二¹⁾⁷⁾ 小西郁生⁷⁾ (2018年11月10日 於 神戸)

IRYO Vol. 74 No. 3 (116-119) 2020

要旨

近年本邦では、遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) が広く認知され、実診療での対応に迫られている。家族性腫瘍における遺伝診療は、患者とその家族に効率的なサーベイランスを提示することで予防医療として寄与する点で重要である。京都医療センター (当院) では2016年度に乳腺外科、産科婦人科、遺伝診療部合同でHBOCワーキンググループを立ち上げ、HBOC診療体制を構築した。当時、遺伝診療部は医師5人 (臨床遺伝専門医2人)、認定遺伝カウンセラー1人が在籍していた。一方で乳腺外科は医師2人、乳がん看護認定看護師1人で構成されていたが、発足直後の遺伝診療部との連携が難しく、HBOC疑い例に対する遺伝診療の提供が難しい状況であった。そこで、HBOCワーキンググループの会議で、乳癌患者を対象とした遺伝診療を必要とする乳癌患者に対する遺伝診療受診基準を、乳癌診療ガイドラインおよびNCCNガイドラインを参考に設定し、乳腺外科外来でハイリスク例のリクルートを開始した。2017年度に遺伝診療部では医師2人 (臨床遺伝専門医1人)、認定遺伝カウンセラー1人が増員された。また、新規卵巣癌患者へのBRCA1/2の解析を含む臨床試験への参加をきっかけに、卵巣癌患者のリクルートも開始された。2018年度にはBRCA Analysis診断システムによるコンパニオン診断が保険適用となり、乳癌の治療選択においても遺伝医療として対応する必要が生じた。2016年の開始から2019年3月現在までで計20人の来談者があり、うち臨床試験参加者が10人であった。臨床試験参加者以外で遺伝学的検査を受けたものはなく、来談者の関心は高いものの、検査が自費で高額のため、遺伝学的検査の受検には至らないことが明らかとなった。HBOCにおける遺伝診療は、コンパニオン診断の出現により、より重要な位置づけへと変化した。今後、オラパリブの適応拡大や他の分子標的薬の開発も推測されるため、BRCA遺伝学的検査や遺伝カウンセリングの需要も増大すると予想される。

キーワード 遺伝性乳癌卵巣癌症候群, 遺伝診療, 連携

1) 国立病院機構京都医療センター 遺伝診療部, 2) 臨床研究センター 内分泌代謝高血圧研究部, 3) 臨床検査科, 4) 小児科, 5) 乳腺外科, 6) 看護部, 7) 産科婦人科, 8) 形成外科, 9) お茶の水女子大学大学院 人間文化創成科学研究科 ライフサイエンス専攻 遺伝カウンセリングコース †医師
 著者連絡先: 小西陽介 国立病院機構京都医療センター 遺伝診療部 〒612-8555 京都府京都市伏見区深草向畑町1-1
 e-mail: sukesaru_mountain@yahoo.co.jp
 (2019年3月15日受付, 2019年10月11日受理)

Efforts on the Establishment of Clinical Genetics Service: From the Start to the Present of HBOC Working Group
 Yousuke Konishi¹⁾, Noriko Satoh-Asahara¹⁾²⁾, Miki Hida¹⁾³⁾, Michiko Wada¹⁾, Yukiko Hashimoto¹⁾⁴⁾, Makoto Kita¹⁾⁴⁾, Toru Kusakabe¹⁾²⁾, Yukari Araki⁵⁾⁶⁾, Ikuko Emoto¹⁾⁷⁾, Iku Yamaga⁵⁾, Ken Yamaguchi¹⁾⁷⁾, Kaoru Abiko¹⁾⁷⁾, Jun Arata⁸⁾, Seiji Yamasaki⁵⁾, Hidehiko Miyake¹⁾⁹⁾, Kenji Takakura¹⁾⁷⁾ and Ikuo Konishi⁷⁾, 1) Department of Clinical Genetics, 2) Department of Endocrinology, Metabolism and Hypertension, Clinical Research Institute, 3) Department of Clinical Laboratory, 4) Department of Pediatrics, 5) Department of Breast Surgery, 6) Department of Nursing, 7) Department of Obstetrics and Gynecology, 8) Department of Plastic Surgery, NHO Kyoto Medical Center, 9) Department of Genetic Counseling Graduate School of Humanities and Sciences, Ochanomizu University

(Received Mar.15, 2019, Accepted Oct.11, 2019)

Key Words : hereditary breast and ovarian cancer syndrome : HBOC, genetic counseling, cooperation

- ・既知の病的変異が家系内に同定されている者
- ・腫瘍の遺伝子解析で既知の病的変異が家系内に同定されている者
- ・以下の癌に罹患した者(年齢不問)
 - ・卵巣癌
 - ・膵癌
 - ・転移性前立腺癌
- ・アッシュケナー・ジュダヤ人を先祖にもつ者の乳癌または高悪性度前立腺癌(GS \geq 7)
- ・以下のいずれかに該当する乳癌
 - ・50歳以下の乳癌
 - ・60歳以下のトリプルネガティブ乳癌
 - ・2つ以上の原発乳癌
 - ・年齢を問わない乳癌+以下のいずれか
 - *以下を満たす3度近親以内の血縁者が1名以上
 - 50歳以下の乳癌
 - 浸潤性卵巣癌
 - 男性乳癌
 - 膵癌
 - 高悪性度(GS \geq 7)または転移性前立腺癌
 - *3度近親以内の2名以上に乳癌

図 1-1 乳癌の遺伝学的評価実施のクライテリア 1

- ・図1-1の条件を満たさないが2度近親以内に以下のいずれかを満たす場合
 - ・45歳以下の乳癌
 - ・卵巣癌
 - ・男性乳癌
 - ・膵癌
 - ・転移性前立腺癌
- ・ひとりに2つ以上の原発乳癌
- ・父方もしくは母方の血縁者に2人以上の原発乳癌で、少なくとも1人は50歳以下で診断
- ・父方もしくは母方の血縁者の既往歴または家族歴で以下の3つ以上が該当
 - ・乳癌、肉腫、副腎皮質癌、脳腫瘍、白血病(リ・フラウメニ関連)
 - ・大腸癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、腎癌、皮膚病変、大頭症、消化管過誤腫性ポリープ(カウデン関連)
 - ・小葉癌、びまん性胃癌(遺伝性びまん性胃がん関連)
 - ・乳癌、胃癌または過誤腫性ポリープ、卵巣性索腫瘍、膵癌、精巢セルトリ細胞腫瘍、小児皮膚色素沈着(ポイツ・イエーガー関連)

図 1-2 乳癌の遺伝学的評価実施のクライテリア 2

はじめに

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer : HBOC) における遺伝診療は、患者とその家族に効率的なサーベイランスや予防的切除を提示し、予防医療として寄与する点で重要である。さらに、2018年にBRCAAnalysis[®] (BRCA1/2 遺伝子検査) がオラパリブのコンパニオン診断として保険適用され、治療選択においても遺伝診療が関わるようになってきている。HBOC診療においては多診療科間の連携が重要となるが、本稿では国立病院機構京都医療センター (当院) のHBOCワーキンググループの立ち上げから現在までの経過を振り返り、HBOC診療の連携のあり方について、考察を試みる。

1. HBOCの遺伝診療における多診療科間連携の重要性

HBOC は、BRCAの生殖細胞系列の変異に起因する乳癌および卵巣癌をはじめとするがんの易罹患性症候群であり、常染色体優性遺伝を示す。米国では乳癌発症症例の約5%¹⁾、卵巣癌においては約15%²⁾にBRCAの変異を認めたとする報告がある。HBOCの診断は、BRCA1/2の遺伝学的検査にて変異を同定することにより確定する。

HBOCの遺伝カウンセリングでは、疾患の概要、個々に応じたHBOCの推定リスク、サーベイランスなどの情報提供や、遺伝学的検査のリスクとベネ

フィットの検討、検査受検やリスク低減手術などに対する意思決定の支援などを行う。HBOCの遺伝学的検査を主科の医師が検討する場合は、遺伝子診療部門と連携をとり、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーによる専門的な遺伝カウンセリングに繋げることが望ましい。

HBOCは変異陽性者への適切な健康管理を行うことで生命予後を改善することができる疾患であるため、患者自身がHBOCであることを理解することは、健康管理の点で意義がある。NCCNガイドライン³⁾ (図1-1, 1-2)などを参考にし、主科にてHBOCの候補患者を拾い上げ、該当する患者には遺伝子診療部門を紹介する等の連携が遺伝診療部と、乳腺外科・産科婦人科・腫瘍内科・形成外科などの間で必要となってくる。

2. HBOCワーキンググループ立ち上げのきっかけ

HBOCは2013年にメディアに大きく取り上げられ一般にも認知されるようになった。前述したように、HBOCは遺伝学的検査により診断され、その診断により早期発見・予防的介入が可能になる。またBRCA変異は400-500人に1人 [GeneReviews] (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>) という高頻度でみられることから、当院にもHBOCを有する患者が一定数いることが想定された。

京都医療センターの遺伝診療部では2016年に、HBOC診療の一般化を求める声が多く上がったこと

遺伝性乳がん卵巣がん症候群 チェックリスト

- 乳がん発症時の年齢が 45 歳未満
- 両側乳がん
- 男性乳がん
- 以前に卵巣がん（卵管癌・腹膜癌含む）を診断
- 60 歳以下のトリプルネガティブ乳がん

様は上記項目に当てはまります。
上記項目に全く当てはまらない方と比べ、遺伝性乳がん卵巣がん症候群の可能性が高くなります。
遺伝子検査について詳しい説明をご希望の場合、外科担当医または受付までお申し出ください。
遺伝診療部の受診手続きをおこないます。

図2 遺伝性乳がん卵巣がん症候群チェックリスト

トリプルネガティブ乳がん：エストロゲン受容体・プロゲステロン受容体・HER2が発現していない乳がん

を契機に、乳腺外科・産科婦人科・形成外科・遺伝診療部から成るHBOCワーキンググループを立ち上げるようになった。

3. HBOCワーキング会議での取り組み

当院のHBOC診療の足掛かりとなった2016年度のHBOCワーキング会議の概要を以下にまとめる。

第1回会議にて、まず、乳癌患者からの遺伝診療対象者のリクルートについての検討を行い、患者カルテ（既往歴）から拾い上げを行う方針とした。この拾い上げ基準については、「乳がんガイドライン診断編・治療編」⁴⁾⁵⁾(当時の最新版)のQ&A等を参考に、乳腺外科の医師とともに作成した。

第2回会議で、外来配布用のHBOCパンフレットの選定を行い、BRCA遺伝子解析を依頼していたA社が作成したパンフレットを使用することとした。また、乳腺外科外来の看護師が行う家族歴問診票の内容検討を行い、当時HBOC診療を実施していた施設の間診表を参考に、さらに詳細な癌の既往歴を加

えて作成した。HBOC候補患者を遺伝診療部に紹介してもらう際には、これらの問診内容を乳腺外科から遺伝診療部に提供してもらうこととした。これらの問診票をふまえて、当院独自に作成したチェックリスト（図2）に該当する患者については、乳腺外科医師よりA社のHBOCパンフレットを渡してもらい遺伝診療部の受診を促してもらうこととした。

第3回会議では、乳腺外科および産科婦人科のスタッフに遺伝カウンセリングの現場をイメージしてもらうことと、スタッフの研修を目的としてHBOCの遺伝カウンセリングロールプレイを行った。

第4回会議では、今までに実施してきたHBOCの遺伝カウンセリング症例をカンファレンス形式で報告し、これらの症例の経験を元に運営方針の再検討を行い、遺伝診療の対象とする患者を拡大する方針とした。さらに、HBOCの遺伝カウンセリング症例について、HBOCワーキング会議にて報告を行うこととした。

第5回会議でもHBOC遺伝カウンセリング症例のカンファレンスを行い、新たな課題として、BRCAの検査費用（約20万円）を理由に、遺伝カウンセリングの受診も躊躇される症例が散見されることがあった。この対策として、遺伝カウンセリングは、検査受検の相談を目的とするのではなく、検査以外にどのような対応ができるかという検討も行える場であるという認識を共有した。

HBOCワーキンググループ関係各科の協力により、2015年は0件だったHBOC遺伝カウンセリング件数が2016年度は7件にまで増加し、HBOC診療体制の土台を整えることができた。

4. HBOC診療のさらなる発展

2017年8月より、新規診断上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、または卵管癌症例の日本人のBRCA遺伝子変異の保有率の評価を目的としたHBOCに関わる臨床研究に参加し10人の遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査を行った。

2018年度には、リスク低減卵管卵巣摘出術（Risk-Reducing Salpingo Oophorectomy：RRSO）とリスク低減乳房切除術（Risk Reducing Mastectomy：RRM）の院内承認を得て、一般社団法人日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構（Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer：JOHBOC）の基幹施設の申請も行った。現在注目

を集めているBRACAnalysis[®]については、検査前後に遺伝カウンセリングを行うことを条件にして運用を開始している。

当院のHBOC診療の充実の土台となったのは2016年度に発足したHBOCワーキンググループの影響が大きく、今後も活動を継続していきたい。

5. 今後の展望

オラパリブの適応拡大や他の分子標的薬の開発も推測されるため、BRCA遺伝学的検査の対象となる患者の増加が見込まれる。これにともない、遺伝カウンセリングの需要も増大することが予想される。

〈本論文は第72回国立病院総合医学会シンポジウム「がんゲノム医療の新たな展開」において「遺伝診療部の取り組み－HBOCワーキンググループの立ち上げから現在まで－」として発表した内容に加筆したものである。〉

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告な

し。

[文献]

- 1) Malone KE, Daling JR, Doody DR et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years, *Cancer Res* 2006 ; **66**(16) : 8297-308.
- 2) Norquist BM, Harrell MI, Brady MF et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma, *JAMA Oncol* 2015 ; **2** : 482-90.
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment : Breast and Ovarian. Ver. 2 2019.
- 4) 日本乳癌学会. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2 治療編 2015年版. 第1版. 東京：金原出版；2015.
- 5) 日本乳癌学会. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2 疫学・診断編 2015年版. 第1版. 東京：金原出版；2015.