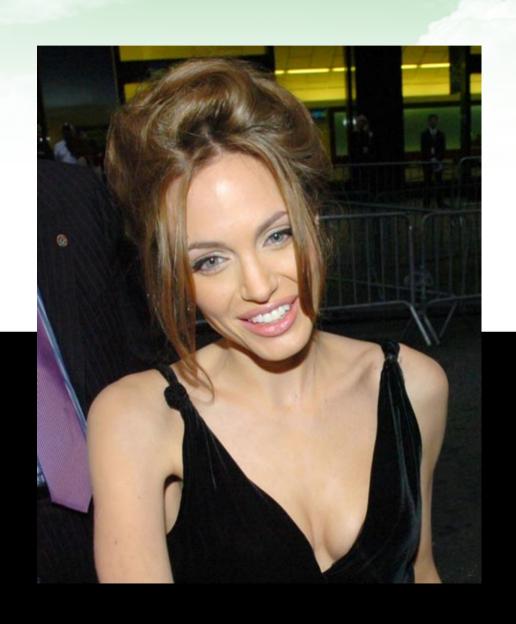




# 家族性乳がんと遺伝性乳がん



#### My Medical Choice

MY MOTHER fought cancer for almost a decade and died at 56.

She held out long enough to meet the first of her grandchildren and to hold them in her arms.

But my other children will never have the chance to know her and experience how loving and gracious she was.

We often speak of "Mommy's mommy," and I find myself trying to explain the illness that took her away from us. They have asked if the same could happen to me. I have always told them not to worry, but the truth is I carry a "faulty" gene, BRCA1, which sharply increases my risk of developing breast cancer and ovarian cancer.

My doctors estimated that I had an 87 percent risk of breast cancer and a 50 percent risk of ovarian cancer, although the risk is different in the case of each woman......

**New York Times** 

### 癌の発症には、遺伝と環境が関係する

・ 一般的に遺伝性腫瘍症候群の家系には、次の 三つの特徴がある

> 若くしてがんに罹患した方がいる 家系内に何回もがんに罹患した方がいる 家系内に特定のがんが多く発生している

BRCA1-2 遺伝子の変異があると、 乳がん・卵巣がんのリスクが高くなる

これはがん抑制遺伝子の異常である

日本では、家族歴の濃厚な乳がんは 全乳がんのうち15~20% そのうち、27%にBRCA遺伝子の異常

#### BRCA 1/2 遺伝子の異常は 性別に関係なく 50% の確率で受け継がれる

BRCA1の異常:悪性度の高い乳がんが 若いうちにできる傾向

BRCA2の異常:いろいろなタイプの乳がんがある

トリプルネガティブ浸潤性乳癌(アメリカ) 変異検出率 11%

表 1 がん罹患危険度に関連する遺伝子変異と遺伝子バリアントの例

浸透率	がん腫	頻度	相対危険度	インターベンション
高浸透率遺伝子変異				
BRCA1	乳がん	1/166~1/1,000; 1/82 (AJ)	32 倍 (40~49 歳)	マンモグラフィ・MRI スク リーニング・リスク低減手術
MSH2	大腸がん	1/5,800	13.1 倍 (30 歳まで) 9.3 倍 (50 歳まで)	内視鏡検査·悪性腫瘍診断後予 防的大腸切除術
APC	大腸がん	1/13,000	19倍(生涯)	内視鏡検查·予防的大腸切除術
RET	甲状腺髄様がん	1/200,000	125 倍 (生涯)	予防的甲状腺全摘出術
中浸透率遺伝子変異				
APC*I1307K	大腸がん	6/100 (アシュケ ナジ系ユダヤ人)	1.5~1.7 倍 (生涯)	証明されているものなし
CHEK2*1100delC	乳がん	1/100~1/500	1.2~2.5 倍 (生涯)	証明されているものなし
低浸透率遺伝子バリ アント(SNPs)				
rs10505477 at 8q24	大腸がん・前立 腺がん	1/2	1.27 倍(生涯·大腸癌) 1.43 倍(生涯·前立腺癌)	証明されているものなし
rs13281615 at 8q24	乳がん	2/5	1.21 倍 (生涯)	証明されているものなし
<i>rs1219648</i> at FGFR	乳がん	2/5	1.23 倍 (生涯)	証明されているものなし

[Robson ME, Storm CD, Weitzel J, et al: Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol 28: 893–901, 2010 より改変]

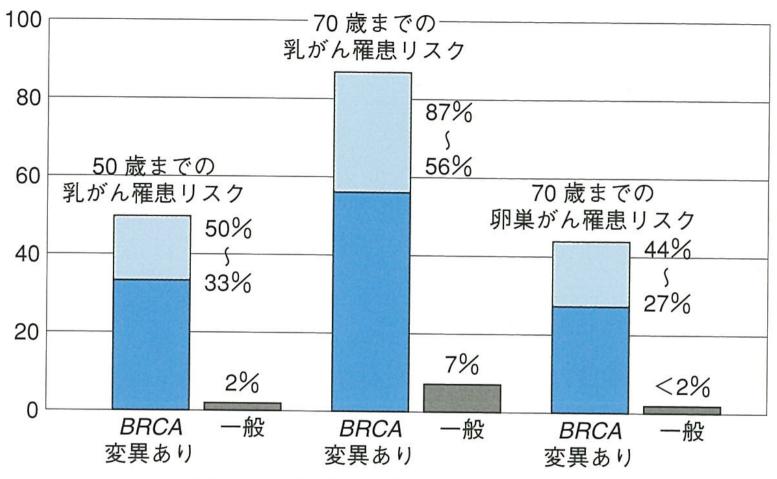


図 1 BRCA1/2 遺伝子変異陽性者のがん罹患リスク

遺伝性乳がん・卵巣がんの基礎と臨床 より

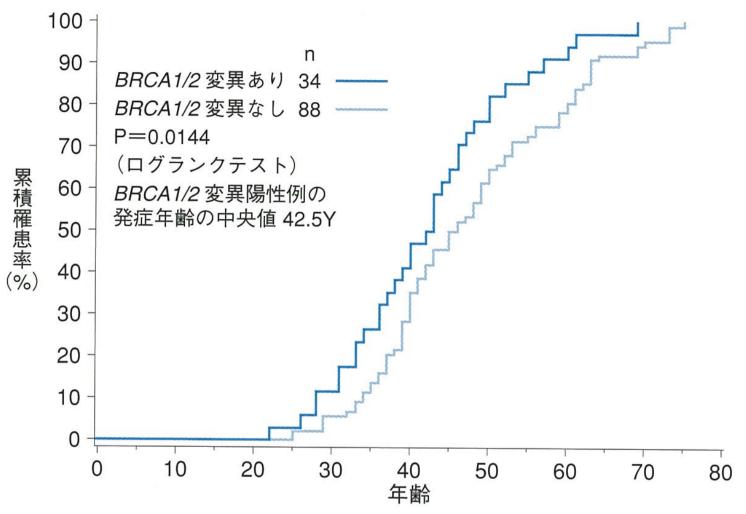


図 乳がん罹患例の BRCA1/2 遺伝子変異の有無と累積罹患率

遺伝性乳がん・卵巣がんの基礎と臨床 より

表 1 遺伝性乳がん・卵巣がん―欧米と日本の現状数字にみる違い

	US	Japan
乳癌罹患率	8人に1人	18人に1人
BRCA 陽性率*	20.6%	26.7%
遺伝カウンセラー	>2,000	104
大学院プログラム	29	9
検査費用	\$3,000 (保険でカバーされ個人負担は \$300 程度)	20~30万円(個人負担)
年間検査数	約 10 万	約 200

表 2 遺伝性乳がん・卵巣がん―欧米と日本の現状医療対策にみる違い

	US	Japan
法的保護	遺伝子情報差別禁止法案 GINA の制定	個人情報保護のみ だたし公的医療保険加入の差別はなし
変異陽性者への検診の ガイドライン	設定されている	とくに設定はされていない
術前のカウンセリング	一般的	まだ、ほとんど行われていない

## 遺伝性乳がんに対する取り組みの歴史

- 1994 アメリカで BRCA1 遺伝子の同定
- 1995 日本で BRCA2 遺伝子の同定 家系調査:東ヨーロッパ系ユダヤ人に多い etc.
- 1996 アメリカで
   医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律 HIPAA (個人情報保護)
- 2008 アメリカで遺伝情報差別禁止法案 GINA(遺伝子差別禁止)

この法律制定後、検査代金も保険でカバーされ、多くの人が検査を受けるようになってきた

#### BRCA1・2遺伝子の変異をもつ女性の場合

乳がんの生涯発症リスクは65~74%

卵巣がんについては

BRCA1遺伝子変異をもつ場合は39~46%

BRCA2遺伝子変異をもつ場合は12~20%

#### BRCA1・2遺伝子の変異をもつ男性の場合

乳がんのリスクは6%程度

前立腺癌のリスクあり

BRCA1/2遺伝子の異常は、採血検査でわかる

異常があっても必ずしも発症するわけではない

いつ発症するかもわからない

遺伝子検査が常に確実な答えが得られるわけではない

日本では現時点で保険の適応になっていない

#### 表 2 遺伝性乳癌家系である可能性を考慮すべき状況(一次拾い上げ)

NCCN ガイドライン<sup>3)</sup>では、以下のうち1項目以上に当てはまる乳癌患者の場合は、いったん拾い上げて、詳細な 評価を実施すべきとしている。

- 若年発症性乳癌(50歳以下が目安。浸潤性および非浸潤性乳管癌を含む)
- ◆ トリプルネガティブ(ER 陰性、PgR 陰性、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明らかに別の複数の原発癌を含む)
- 毎齢にかかわらず以下の乳癌患者
  - 1) 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
  - 2) 上皮性卵巣癌に罹患した近親者が1人以上
  - 3) 乳癌および/あるいは膵癌の近親者が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: 膵癌, 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, 消化管の過誤腫; びまん性胃癌
- 卵巣癌/卵管癌/原発性腹膜癌
- 男性乳癌

## 遺伝性乳がんを考慮すべき状況 ①~⑤

- ① 乳がんと診断された年齢が若い(50歳以下が目安)
- ② 一人の患者さんが同時にまたは異なる時期に、 2つ以上の原発性乳がんを発症した場合

(両側の乳房にて乳がんが認められた場合や、 同じ側の乳房内に明らかに別の複数の原発がんが ある場合を含む)

- ③ 一人の患者さんが、乳がんと同時にまたは異なる時期に、卵巣がん、卵管がん、原発性腹膜がんのいずれかを発症している場合
- ④ 乳がん患者さんの父方母方どちらか一方の家系の近縁の血縁者の中に、乳がんと診断された人が2人以上いる場合、または、近縁の血縁者の中に、乳がんと診断された人が1人しかいなくても、ほかに卵巣がん、卵管がん、原発性腹膜がんのいずれかの患者さんがいる場合
- ⑤ 乳がん患者さんが男性である場合

### もし遺伝子の異常があるとわかれば

リスク軽減乳房切除術(+再建術)

リスク軽減卵巣卵管切除術

☆日本では保険の適応でない

20才から自己検診

25才からマンモグラフィやMRIによる検診

# すでに乳がんを発症している方で 遺伝子異常があるとわかった場合

対側乳房に対する予防的切除術?

患側乳房の乳房切除術推奨?

PARP阻害剤による治療戦略の検討

# 参考サイト

日本乳癌学会 ホームページ 患者さん用乳がん診療の手引き → 患者さんのための乳がん診療ガイドライン → 乳がんの原因と予防

日本乳癌学会 ホームページ 遺伝性乳がん卵巣癌研究班ホームページ

日本HBOC コンソーシアム ホームページ

NCCNガイドライン 日本語版(婦人科癌) ホームページ

遺伝子検査を受けなくても

遺伝子の異常がなくても

病気を知り 検診を受けることが大切



ご清聴ありがとうございました