



第13回ももはな会



- 日時：2020年10月24日（土）14：00～15：15
- 講演：遺伝性乳がん卵巣がん症候群
- 講師：井上記念病院 乳腺外科部長 椎名伸充先生

講演は、4つの内容に分けてお話いただきました。

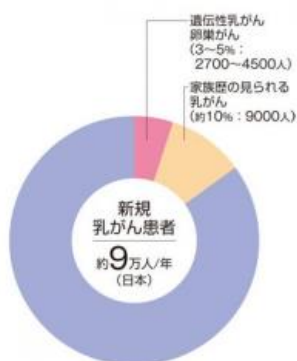
- ①遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）ってなに？
- ②HBOCの検査はどのようなもの？
- ③遺伝子検査をするメリットは？何ができるの？
- ④遺伝子検査をするデメリットは？困ることはある？



1. 遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）ってなに？

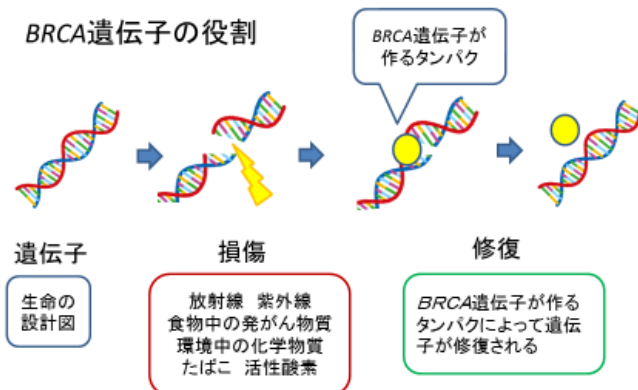
遺伝性乳がん卵巣がん症候群とは

- ・遺伝性が原因の乳がんは乳がん全体の5-10%。
- ・なかでも**BRCA1**、**BRCA2**遺伝子変異が原因とされる乳がんは卵巣がんも高率に合併することが知られ、「**遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）**」と言われております。



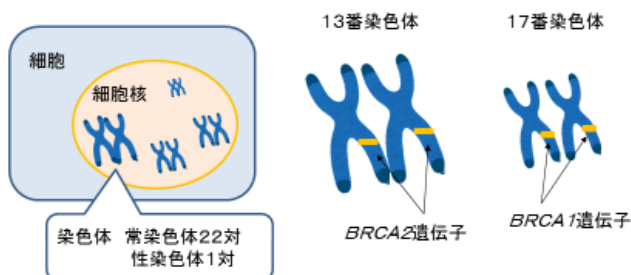
出典：日本HBOCコンソーシアムホームページ

BRCA遺伝子の役割



BRCA1、BRCA2はいずれもDNAの修復に携わる「がん抑制遺伝子」。

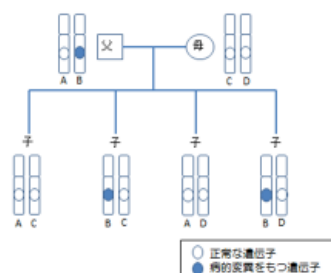
BRCA遺伝子は通常どのように存在しているか。



BRCA1遺伝子は17番染色体に、BRCA2遺伝子は13番染色体に存在し、両親よりひとつずつ受け継ぎ、それぞれセットで保有している。

BRCA遺伝子変異はどのように遺伝するか。

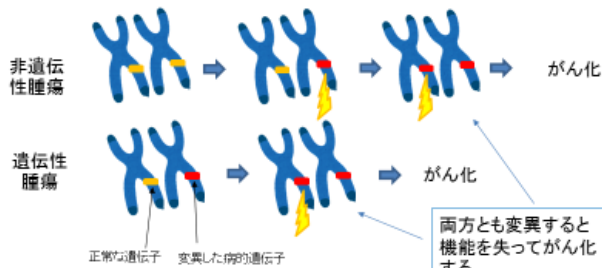
遺伝子が親から子へ受け継がれる組み合わせ



日本HBOCコンソーシアムホームページ

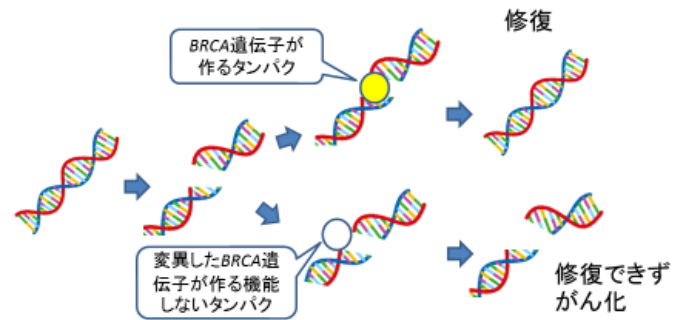
BRCA遺伝子変異は性別に関わらず、子供一人一人に50%の確率で遺伝する。

生まれつきBRCA遺伝子変異があるとどうしてがんを発症しやすいか。



変異のある遺伝子を受け継ぎ、環境的な因子（感染、発がん物質、放射線、ライフスタイル）によりペアになる遺伝子が発変を起こすとがん化する、「2ヒット理論」が考えられている。

BRCA遺伝子の機能喪失とがん化

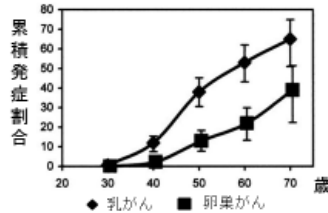


変異が起こると遺伝子修復がうまくいかず、がん化を誘発する。

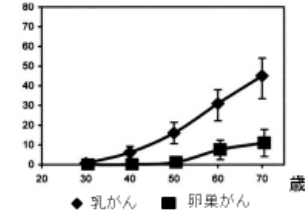
BRCA遺伝子変異があると何のがんにどれくらいかかりやすいのか。

生涯罹患率	日本人一般	BRCA1遺伝子変異	BRCA2遺伝子変異
乳がん	10.3%	46~87%	38~84%
卵巣がん	1.3%	39~63%	16.5~27%
前立腺がん	9.7%	8.6%	20%
膵がん	2.5%	1~3%	2~7%

＜BRCA1遺伝子病的変異あり＞



＜BRCA2遺伝子病的変異あり＞



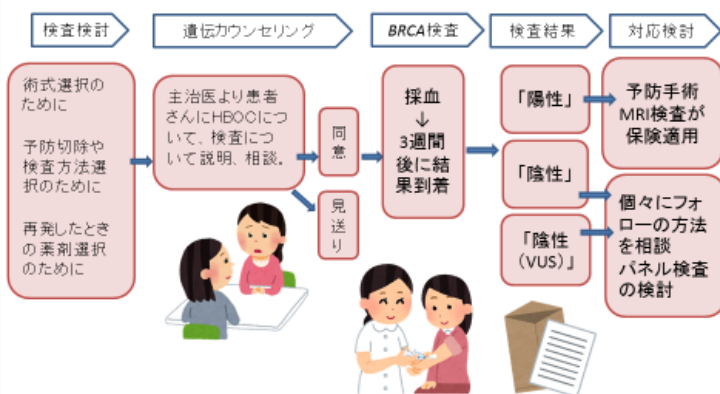
まとめ①

- 遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)は乳がん全体の5%程度にみられる。
- HBOCはBRCA1、BRCA2遺伝子の変異が原因。
- BRCAは遺伝子を修復する遺伝子である。
- BRCA1、BRCA2の変異は50%の確率で親から受け継がれる。
- HBOCは乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵がんにかかりやすい。



2. HBOC の検査はどのようなもの？

BRCA遺伝子検査のながれ



遺伝カウンセリング

- 検査の前に遺伝カウンセリングを受けます。
- 遺伝カウンセリングの内容

- HBOCとは何かを説明します。
- 家族の病歴、血縁者との関係性について聴取します。
- 検査を行う意義について説明します。
- 家族とご本人の状況から陽性率を算出してみます。
- 陽性になった場合と一緒に想像してみます。
- 予防切除を行うか、血縁者への伝え方を想像します。
- 検査を行うことによるデメリットを考えます。
- 実際の検査内容や個人情報保護について確認します。



BRCA遺伝子検査の保険適用

- 2020年4月から以下の乳がん患者さんで測定することが保険適用となりました。

- ◆ 45歳以下で乳がんと診断された
 - ◆ 60歳以下でトリプルネガティブ乳がんと診断された
 - ◆ 両側の乳がんと診断された
 - ◆ 片方の乳房に複数回乳がん(原発性)を診断された
 - ◆ 男性で乳がんと診断された
 - ◆ 卵巣がん・卵管がん・腹膜がんと診断された
 - ◆ ご自身が乳がんと診断され、血縁者*に乳がんまたは卵巣がん発症者がいる
 - ◆ ご本人が乳がん、卵巣がん、腹膜がんのいずれかを診断されていて、かつ血縁者がすでにBRCA1,2遺伝子に病的バリエーションをもっていることが分かっている場合
- 血縁者*: 父母、兄弟姉妹、子、孫、甥姪、おじおば、祖父母、大おじおば、いとこなど

BRCA遺伝子検査

- BRCA遺伝子の検査は採血でわかります。
- 結果は3週間ほどかかります。



<結果>

- ・「陽性」→病的遺伝子変異あり(HBOC)
- ・「陰性」→病的な遺伝子変異はない
- ・「陰性(VUS)」→遺伝子変異がみられたが現時点では病的なものかわからないもの。(後に病的なものと変わることがあるので、病院と連絡がつくようにしましょう。)

まとめ②

遺伝子検査とはどのようなもの？

- 検査の前に遺伝カウンセリングを受ける。
- 検査は採血で結果は約3週間かかる。
- 保険の対象は限られる。3割でも約6万円。
- 結果は「陽性」「陰性」「陰性(VUS)」で出る。

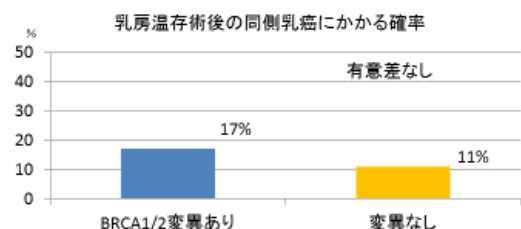


3. 遺伝子検査をするメリットは？

遺伝子検査をするメリットとは

1. 乳がんの術式選択ができる。(温存、全摘)
2. 予防切除やMRI検査を行うことができる。
3. 再発時にPARP阻害剤を使用できる。

遺伝子検査をするメリット → 術式選択できる

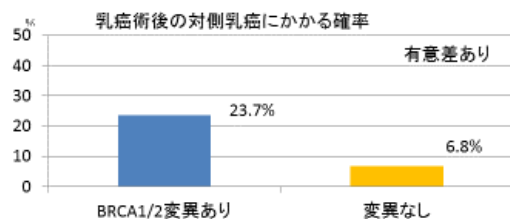


長期的なデータでは残存した乳腺に新出と思われる乳がんの発生が多いという結果があり、乳癌ガイドラインではBRCA変異保持者の乳房温存療法は推奨されていない。

術前にBRCA遺伝子検査を行ってから術式選択をすることができる。

遺伝子検査をするメリット

→ 対側乳房の予防切除ができる

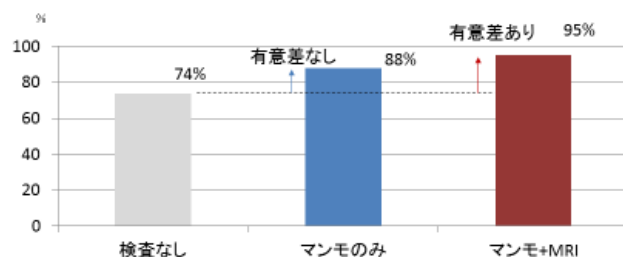


対側のリスク低減乳房切除は91%乳がんの発症を抑え、死亡率も51%抑える効果がある。

対側のリスク低減乳房切除と乳房再建が保険適用で受けられる。

遺伝子検査をするメリット → MRI検査ができる

BRCA変異保持者のサーベイランス方法と10年生存率



BRCA変異保持者の10年生存率はマンモグラフィにMRIが追加された場合は95%まで改善される。

遺伝子検査をするメリット

→ 卵巣卵管の予防切除ができる

卵巣がんは6~8割の方が診断時にすでにⅢ期やⅣ期である。

リスク低減卵巣卵管摘出術は卵巣がんの発症を79%減少させ、全死亡リスクも60%減少させます。

サーベイランスとして採血で腫瘍マーカーを計る方法や経膈超音波を行う方法もあるが、予後改善効果はまだ十分に証明されていない。



遺伝子検査をするメリット

→ 再発後にPARP阻害剤が使える

PARP阻害剤はがんの進行を平均約7ヶ月抑えられました。これは従来の抗がん剤より約3ヶ月間長いものでした。

PARP阻害剤は合併症として嘔気や貧血があります。



まとめ③

遺伝子検査をするメリットは...

- 術式選択の一助になる。
- 対側乳房や卵巣卵管のリスク低減予防切除が行える。
- MRI検査を行うことができる。
- 再発したときにPARP阻害剤が使える。



4. 遺伝子検査をするデメリットは？困ることはある？

遺伝子検査をする前の注意

→ 血縁者への影響を考えましょう。

- *BRCA*遺伝子変異は性別に関係なく親から子へ**50%**の確率で受け継がれます。
- もし結果が「陽性」だった場合、血縁者の方にも同様の変異が存在する可能性が生じます。
- もちろん、血縁者も検査をしてみなければ変異があるかどうかは分かりませんが、**未発症の場合は検査、検診、手術も自費**になります。
- 遺伝的な体質がわかることで心配事が増えてしまうかもしれません。

参考 米国女性のデータ

*BRCA*変異保持者の未婚女性の22%が結婚に対し、41%が拳児に関する決断に影響を与えた。

遺伝子検査をする前の注意

→ 血縁者への影響を考えましょう。

- 遺伝的な情報がわかることで自身の健康管理に前向きに対応していく子も多いといわれています。
- 特にHBOCは医学的管理方法が比較的明確です。
- あらかじめ誰と検査結果を共有するか考えておくといでしょう。

乳癌のサーベイランス

18歳～ 乳房の自己検診を行う
25歳～ 医療機関で半年～1年に1回の頻度で視触診を受ける
25～29歳 年に1回の頻度でMRI検査を行う
30歳～75歳 年に1回のMRI検査とマンモグラフィ検査を行う
75歳～ 個別対応
乳がん治療後は、残っている乳房組織に対して1年に1回のマンモグラフィとMRI検査を継続する
「リスク低減手術」について検討し、医療者と話し合う



遺伝子検査をする前の注意

→ マルチ遺伝子パネル検査もあります。

- *BRCA*遺伝子検査についてお話してきましたが、乳がんを発症する遺伝性腫瘍症候群はHBOCだけではありません。
- がんの発症に関わる複数の遺伝子を一度に調べる検査(マルチ遺伝子パネル検査)があります。
- 自費であることや診断されても対処法がまだ定まっていなかったことが多いのが課題です。

乳がんに関わる
遺伝性腫瘍症候群

	遺伝子	関連するがん
リンチ症候群	<i>MSH</i> など	大腸がん、子宮体がん、胃がん
リー・フラウメニ症候群	<i>TP53</i>	肉腫、脳腫瘍、副腎がん
カウデン症候群	<i>PTEN</i>	子宮体がん、甲状腺がん、大腸がん、腎細胞がん
遺伝性びまん性胃がん	<i>CDH1</i>	びまん性胃がん

遺伝子検査をする前の注意

→ 個人情報の保護に気をつけましょう。

- 遺伝子検査の結果は究極的な個人情報といっても過言ではありません。
- 遺伝子検査の結果説明にはご自身の遺伝子情報についてのお話をしますので、ご自身のみか情報を共有してもよい方とご来院ください。
- 米国では法律により遺伝学的情報による雇用や保険における差別を禁止しているが、日本ではまだこれらに該当する法律はなく、保険への加入や支払いの拒否が発生する可能性は否定できない。



まとめ④

*BRCA*遺伝子検査をする際の注意点は...

- 血縁者への影響をあらかじめ考えましょう。
- 情報を誰と共有するか決めておきましょう。
- マルチ遺伝子パネル検査もあります。
- 遺伝子結果は個人情報であり自身でもしっかり守りましょう。



さいごに

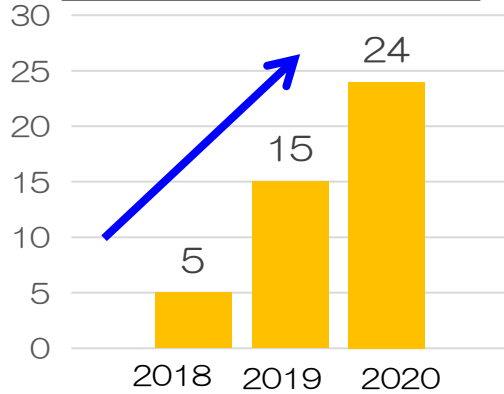
- 本邦では*BRCA*遺伝子検査だけではなくリスク低減手術も保険適用となり、HBOCに対して積極的に向き合っていく環境が整いつつあります。
- 遺伝子検査を行う意義や問題は個々人で異なるため、検査を行う前にあらためて自身をみつめなおし考えることが重要です。
- あなたがよりよい選択ができるように遺伝カウンセリングでサポートしていきたいと思います。



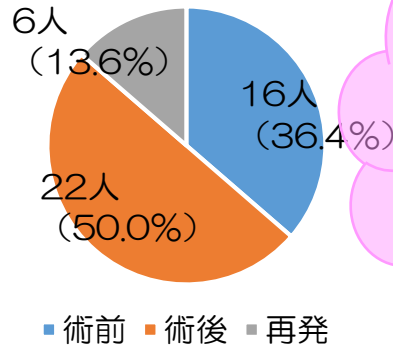
当院のカウンセリング状況



遺伝カウンセリング施行者数



カウンセリングの時期

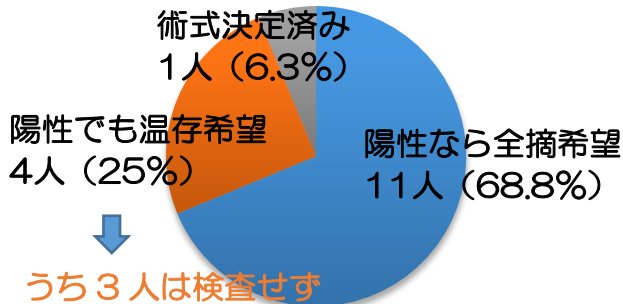


遺伝カウンセリング
施行者は年々増加傾向。
術前にカウンセリングを
行う患者さんが増えてい
ます。

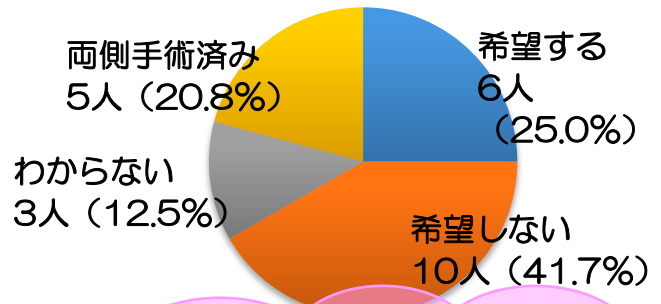


☆当院でアンケート調査実施 「もし陽性なら・・・」

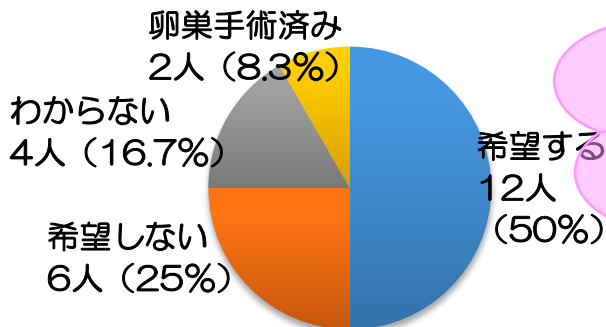
乳がん手術方法について



対側リスク低減乳房切除について



リスク低減卵巣卵管切除について



☆もし陽性なら・・・

- ・術式選択にて全摘にする人は 68.8%
 - ・対側乳房切除を希望する人は 25%
 - ・卵巣卵管切除を希望する人は 50%
- 当院のアンケート調査ではこのような結果でした



当院でのBRCA遺伝子検査結果

