

# 2016年3月度キャンサーボード教育講演トピックス

慶應義塾大学看護医療学部/

大学院健康マネジメント研究科 武田 祐子 教授

## 家族性腫瘍診療の実際と課題

2016 年  
先進医療→保険収載

### 家族性腫瘍の診療

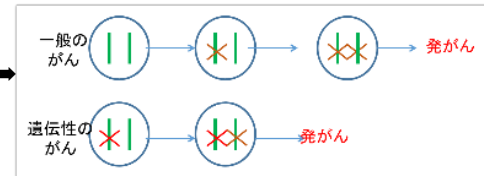
#### 家族性腫瘍と遺伝性腫瘍(遺伝性のがん)

- \* がんの発症は遺伝要因と環境要因が関与(偶発がん、環境性がん、多因子遺伝性がん、単一遺伝子がん)
- \* 一部のがんは、生まれつき胚細胞(系列)遺伝子変異(germline mutation)があり、発がんの最初の引き金となり卵・精子を経て次世代にも受け継がれる。

\* 遺伝性のがんの特徴:若年性、多発性、両側性、多重性(重複がん)、症候群を示す

\* 発がんの機序(Knudson の 2hit theory)

もともと一側の遺伝子変異があるため、片方がダメージを受ければ発がんする→



#### 遺伝性のがんに対する対策

\* 遺伝性のがんにおける早期発見・予防のための対策

・若年発症が多いため気づかれずに手遅れになる危険

・一般的ながん対策は有効ではない

・遺伝性のがん患者を特定し、その血縁者を含めてがんの発症予防と早期発見のための働きかけが必要

→早期発見・予防のための対策とし、定期検査、ライフスタイルの修正、化学予防、予防的手術などの対応

※遺伝性腫瘍は不完全浸透(遺伝子に異常があっても発症しないこともある)(浸透率は疾患により異なる)。

遺伝情報の不変性、予測性、共有性などの特殊性→専門的対応が必要となる。

### がんの遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリング:疾患の遺伝的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセス

1)疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈

2)遺伝現象、検査、マネジメント、予防、資源および研究についての教育

3)インフォームド・チョイス(十分な情報を得たうえでの自律的選択)、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング などが含まれる。

#### 日本における遺伝医療(カウンセリング)にかかわる職種

2002 年:臨床遺伝専門医制度(約 1500 人)

2005 年:認定遺伝カウンセラー(182 名 2015.2)(日本遺伝カウンセリング学会、人類遺伝学会の共同)

2005 年:看護系大学院に遺伝看護学の専門分野の設置

2013 年:遺伝看護専門看護師の分野特定

\* 遺伝性のがんの遺伝カウンセリングとは

・遺伝性であるか否かを判断する。

・遺伝性であればそれはどのようなことを意味するかについて正しく理解できるように情報を提供する。

・今後どうしたらよいのかについて決定していく上での支援を行う。

\* 遺伝情報の 4 段階の活用

1. 遺伝性の腫瘍について知る段階←遺伝性のがんに関する知識の提供
2. 家系内の遺伝的素因をしる段階←家系図の作成、リスクの推定、
3. 個人の遺伝情報を知る段階←遺伝学的検査
4. 家系内に遺伝情報を広める段階←家族内コミュニケーションの促進

#### 遺伝情報を活用した診療の発展

1996 年の ASCO のカテゴリ(Clin. Oncol 14:1730-6)

#### 20年前の遺伝学的検査の扱い

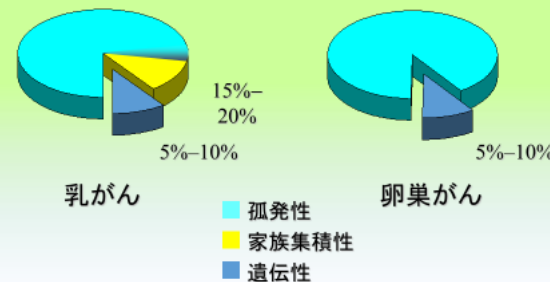
(アメリカ臨床がん学会(ASCO)のカテゴリ Clin Oncol 14:1730-6;1996)

Group1	責任遺伝子が明確に同定されており、検査の結果によって医療方針を決めることができるような疾患	家族性大腸腺腫症---APC 多発性内分泌腫瘍症2型---RET 網膜芽細胞腫---RB1 von Hippel-Lindou病---VHLなど
Group2	責任遺伝子と特定のがんへの易罹患性との関連がかなりの程度明らかになっているが、研究的側面を残す	Lynch症候群---MSH2, MLH1, PMS1, PMS2など 遺伝性乳がん卵巣がん症候群---BRCA1, BRCA2 Li-Fraumeni症候群---p53など
Group3	疾患と責任遺伝子との関係がごくわずかな家族でしか分かっていない	末梢血管拡張性運動失調症---ATM 家族性黒色腫---p16など

・HBOC(遺伝性乳がん卵巣がん症候群)

#### 遺伝性乳がん卵巣がん症候群

HBOC: Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome



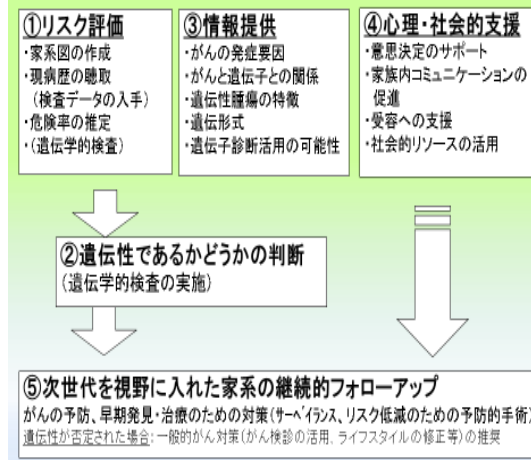
#### HBOC遺伝学的検査実施基準①

- ・ 家族にBRCA1/2の変異あり
- ・ 本人に乳がんの既往があり、以下のうちひとつ以上に該当する
  - ▶45歳以下での診断
  - ▶50歳以下での診断かつ、
    - ・ 別の原発性乳がん(同側・対側を問わない)
    - ・ 第3度近親以内の血縁者に乳がん罹患者(年齢は問わない)or膀胱がん罹患患者or前立腺がん罹患患者
    - ・ 家族歴が不明もしくは情報不十分
  - ▶60歳以下で診断されたトリプルネガティブ乳がん
  - ▶年齢を問わない乳がんがあり、以下のいずれかに該当
    - ・ 第3度近親以内に50歳以下の乳がんor2人以上の乳がん(年齢は問わない)or卵巣がんor2人以上の膀胱がん、前立腺がんor男性乳がん
    - ・ リスクの高い民族集団(アッシュケナージ系ユダヤ人など)

#### HBOC遺伝学的検査実施基準②

- ・ 卵巣がんの既往
- ・ 男性乳がんの既往
- ・ 前立腺がん(Gleason score7以上)の既往があり、第3度近親以内に50歳以下の乳がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん(Gleason score7以上)がいる(年齢は問わない)
- ・ 膀胱がんの既往があり、第3度近親以内に50歳以下の乳がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん(Gleason score7以上)がいる(年齢は問わない)
- ・ 家族歴のみ
  - ▶第1度または第2度近親者に上記のいずれか該当
  - ▶第3度近親者に乳がん、卵巣がん罹患患者がおり、かつ、第3度近親以内に2人以上の乳がん(50歳以下)、卵巣がん罹患患者

#### 遺伝カウンセリングのプロセス



\* 遺伝的変異(バリエント)が見つからない場合:遺伝性乳がん卵巣がん症候群を否定するものではなく、既往歴や家族歴に応じて自身と血縁者の今後の予防方法について医師や遺伝カウンセラーと話しあうことが勧められている。

\* BRCA 遺伝子変異を認めた場合:

乳がん:18 歳から自己検診、25 歳から医師による視触診・スクリーニング、リスク低減乳房切除術を検討。

卵巣がん:確立された検診方法はなく、リスク低減卵管卵巣切除術(RRSO)を 35 歳~40 歳(BRCA2 は 40 歳~45 歳)で推奨。

RRSO を選択しない場合は 35 歳から経腔超音波検査+腫瘍

マーカー(CA-125)の測定。

\* BRCA1/2 遺伝子変異を認めた患者 170 例に対し、卵巣卵管切除術を行った群(98 例)と経過観察を行った群(72 例)を比較観察したところ(観察期間 24.2 カ月)、がん発症リスクを、乳がんを含め 75%減少(米国スローンケタリングがんセンター KuffND et al. Engl J Med 2002)



＊治療法の研究:BRCA 遺伝子変異のリスクとされる Triple negative 乳癌の治療として PARP 阻害剤の研究

### 遺伝性のがんの遺伝カウンセリングの特徴

発端者が、遺伝学的検査の意義(家系員に関する利益)について十分理解している場合、家系員の遺伝学的検査が有効に活用される。遺伝学的検査の活用には年月を要する。

がんの病態、診療(検査・治療)、症状コントロール、予防方法、検診に関する相談が多くあり、それに対応できることが継続的な活用につながる。

子どもへの対応:配偶者との関係を考慮し、長期に支援ができる対応、子ども自身の理解を促す支援

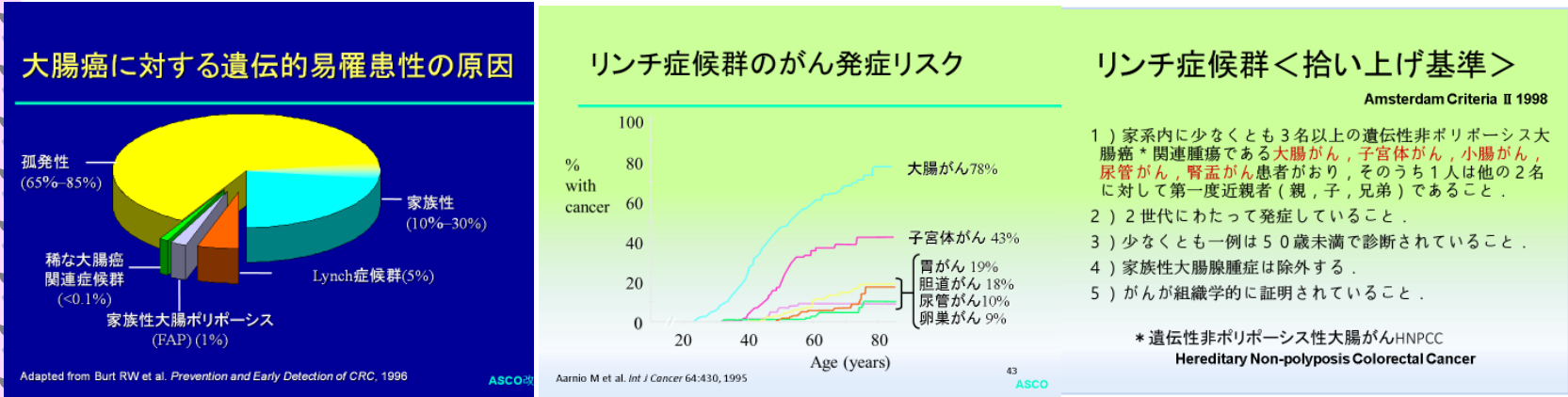
＊家族のコミュニケーション

・配偶者との疾患に関するオープンなコミュニケーションが遺伝性のがんに対する苦悩の重要な緩衝材(van Oostrom, et al., 2007)

・未成年の子を持つ親として、緊密な関係にある父親は、母親の遺伝カウンセリングに同席し遺伝子検査に関する知識を持っていた(DeMarco T.A., et al., 2009)

・遺伝情報の共有は、子供の年齢が高く、親子間のオープンなコミュニケーションスタイルにより行われていた(Tercyak K.P., et al., 2002)

Lynch 症候群 リンチ症候群(HNPCC: Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer )



### 家族性腫瘍診療の課題

・大腸以外の好発部位:

直腸結腸がん、子宮内膜がん、胃がん、卵巣がん、膵臓がん、尿管・腎盂がん、胆道がん、脳腫瘍

・若くして発症した大腸がんや関連するがんが繰り返し発症する。

・大腸がんの5~10%を占めると推定。

・ミスマッチ修復遺伝子である MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 の変異によりミスマッチ修復異常を示す。

ミスマッチ修復機構:DNA 複製時に生じた塩基の誤りの修復に関わり、4 つの遺伝子は修復複合体を構成する蛋白質をコードしている。

MLH1, MSH2 はミスマッチ修復複合体の構成に必須の要素であり、MSH6, PMS2 はその機能のある程度代替する蛋白質が存在する(これらの変異を原因とする場合は浸透率が低い)。腫瘍罹患リスクは遺伝子変異により異なる。

MSI 検査(マイクロサテライト不安定検査):リンチ症候群の補助的診断に用いられ、大腸がん組織を調べる。ベセスダガイドラインでは症例により MSI 検査をすべきとされており、保険適応である。

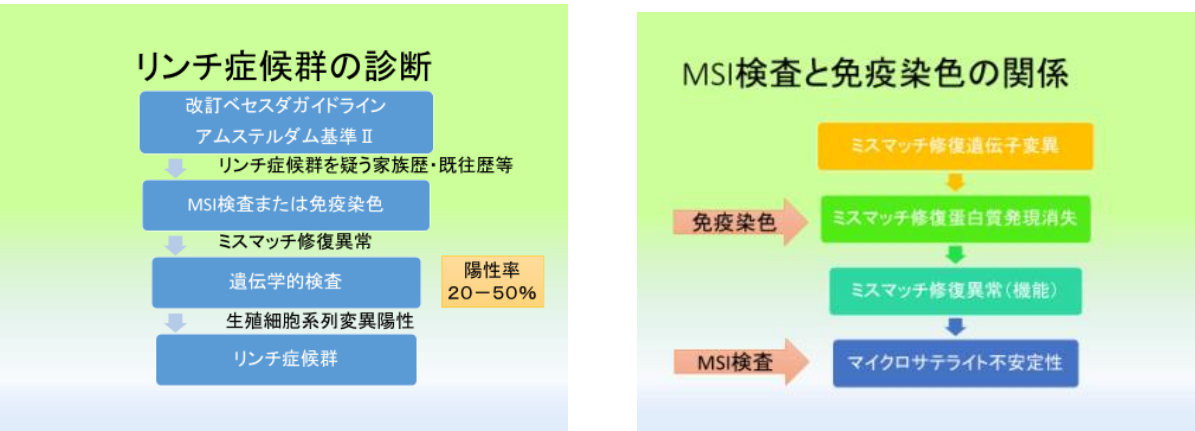
### ミスマッチ修復蛋白質に対する免疫染色

ミスマッチ修復異常の原因となるミスマッチ修復蛋白質の発現異常を確認する検査。

ミスマッチ修復異常を MSI 検査と同等の感度で検出できる。

病理診断に用いた腫瘍組織があれば施行可能。

異常のあるミスマッチ修復遺伝子を推定できる。



Universal Tumor Screening: UTS NCCN で以下のように示された。

①大腸がん患者全員、または

②70 歳未満で診断された大腸がん患者全員と、70 歳以上でベセスダ基準に当てはまる患者全員

①・②を対象として、がん摘出組織を用いた免疫組織化学検査またはマイクロサテライト不安定検査を行う。

### 家族性腫瘍診療の課題

がんと診断され、さらに遺伝性と診断された患者は「初めて遺伝性のがんと向き合う」

→患者の様々な不安と疑問に対し、病気や遺伝に関する適切な情報が提供されることが必要

患者が診断、治療、フォローアップをする中で家族も同様の経過を追う可能性があり、検査や治療を活用していくこと、家族内で情報を共有していくことが必要となる。

→実施に伴う負担の存在を明確にし、その負担を可能な限り軽減していく

→就職、結婚、出産などのライフステージに対応すべく、必要な情報を提供、意思決定を支えていく。

次世代を視野にいた長期的支援が必要になる。

### 患者会によるピアサポート

共通の経験:同様の危機に建設的に対処し、乗り越えた人が経験を活かして援助する。

仲間としての援助は、専門家による援助にとってかわることはできない。

一人一人の医学的ニーズはそれぞれ異なっている。

患者会が存在することの自分自身にとっての意味:同じ病気をもっているというつながり、一体感・安心感を感じることができる場所・存在としての意味が大きい。子供の将来的なことを考えて、あるいは何かあったときに頼れる場所としてつながりを保っておく場所として必要という意見もある。

家族性腫瘍患者・家族交流会、HBOC、FAP、MEN、VHL、リンチ症候群、網膜が細胞腫などの患者会が存在し、互いに話をすることで情報交換、連携をとることができている。

### 家族性腫瘍診療の課題

＊遺伝性のがんの拾い上げと対応→がんの診療にかかわる全ての医療者の責務

⇒がん医療・遺伝医療における人材育成

＊生涯にわたるがんの遺伝カウンセリングの充実

＊社会的支援の基盤形成

⇒患者・家族の体験の蓄積、生涯にわたる医療費負担の軽減、ライフステージに応じた QOL の向上、社会的不利益の排除