

# ●認定遺伝カウンセラーから見た、癌未発症 $BRCA1/2$ 病的バリアント保持者へのサーベイランスの現状と今後の課題

公益財団法人がん研究会有明病院 臨床遺伝医療部

新川裕美、金子景香、幅野愛理、箕浦祐子、高津美月、植木有紗

遺伝性乳癌卵巣癌では、関連癌既発症・未発症に関わらず、サーベイランス等の対策が重要であるが、現在、本邦における癌未発症者への遺伝医療は全てにおいて保険未収載である。そのことが癌未発症者の遺伝医療受診を妨げる一因となりうるため、癌既発症者と同等の体制構築が急務である。

Surveillance and other managements are important for hereditary breast and ovarian cancer, regardless of whether affected or not affected the related cancer. Currently, Japanese medical insurance doesn't cover for unaffected  $BRCA1/2$  pathogenic variant carriers. This situation may be one of the negative factors that they don't decide to undergo genetic testing. So, it is urgent to establish an equivalent system regardless of affected cancers.

## ●はじめに

遺伝性乳癌卵巣癌 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer : HBOC) は、 $BRCA1$ あるいは $BRCA2$ 遺伝子のいずれかに病的バリアントを有することで乳癌や卵巣癌などに易罹患性を示す遺伝性腫瘍の1つである。遺伝学的検査によって家系内の遺伝情報が明らかになることは、癌既発症者のみならず、癌を発症していない血縁者にとっても将来にわたる癌対策に有用な情報となるが、癌未発症者も受診しやすい遺伝医療の実現には、解決すべき課題がある。

## ●HBOCと癌発症リスク

HBOCにてリスクが高まる癌とその生涯発症リスクを表1に示した。本邦からは、乳癌既発症者の約4%<sup>1)</sup>、卵巣癌既発症者の10~15%がHBOCであるとの報告がある<sup>2,3)</sup>。 $BRCA1/2$ 遺伝子の病的バリアントは、常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式で次世代に受け継がれるため、HBOCと診断された者の両親、子ども、兄弟姉妹は同じ病的バリアントを50%の確率で保持している(図1)。家系内の遺伝的背景がわかつることで、血縁者はそのリスクに応じた対策を講じることが可能となる。

なる。

ちなみに、一般集団では、癌未発症者の0.21%、468人に1人が、 $BRCA1$ あるいは $BRCA2$ に病的バリアント保持しているとの報告があり<sup>1)</sup>、おそらく日常の乳癌診療の中で遭遇する可能性がある、あるいはすでに遭遇している可能性が高い遺伝性腫瘍と考えられる。

## ●HBOC診療の流れ

家系内でのHBOCの診断過程を、乳癌既発症者を起点とし図示した(図2)。多くの場合、まず癌既発症者にて $BRCA1/2$ 遺伝学的検査を実施し、生殖細胞系列病

的バリアントが検出されることでHBOCと診断される。

当院では、癌既発症者においては、*BRCA1/2*遺伝学的検査前説明から結果報告までの多くの症例を、HBOC関連癌の診断・治療を担当する診療科の医師が担当している。病的バリアントを有することが判明した場合には、全例で遺伝専門部門である当部の遺伝カウンセリングが紹介され、HBOCについての情報提供と関連診療科受診のコーディネートならびに血縁者との情報共有等の心理社会的

な内容についての相談を実施している。

癌既発症者のHBOC診断を契機に、家系内の癌未発症血縁者が遺伝カウンセリング・遺伝学的検査を希望された場合、当部にてHBOCに関連した情報提供と共に心理社会的な点も話し合う。なお、血縁者に実施する遺伝学的検査は、通常は家系内ですでに判明している病的バリアントの有無を調べる“シングルサイト検査”を実施しHBOCか否かを診断する。

## HBOCにおける乳癌対策

HBOCに対しては、国内外のガイドラインにて、癌の既往歴の有無に関わらず、そのリスクに応じたサーベイランスやリスク低減手術が推奨されている<sup>4,5)</sup>。

HBOCは若年発症の特徴があり、仮に癌を発症しても可能な限りの早期介入を目的に、25歳より年に1回の造影乳房MRIの実施が推奨されている(表2)。また、乳癌発症リスクをさらに低減させる方法として、リスク低減乳房切除術も選択肢とされている。

当院では、年に1回の造影乳房MRI検査とともに、マンモグラフィーと乳腺超音波検査も組み合わせ、半年に1回の検査スケジュールを実施している例が多い。

## 遺伝カウンセラーから見た癌未発症者へのサーベイランスの現状

癌未発症*BRCA1/2*病的バリアント保持者に適切なサーベイランスを提供するために、まずはHBOCと診断された方の血縁者に対し、病的バリアントの有無を知ることの医学的メリットを含めた適切な情報提供の実施が肝要となる。

表1 HBOC関連がんの発症リスク

*BRCA1*あるいは*BRCA2*に病的バリアントを保持している場合のHBOC関連癌について、欧米から報告された発症リスクをまとめてある。

一般	欧米	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
乳癌	10.9%	12%	55~72% (~70歳)
男性乳癌	-	0.1%	1~2%
卵巣癌	1.6%	1~2%	39~44%
肺腺癌	男性2.6% 女性2.6%	0.5%	1~3%
前立腺癌	10.8%	6% (~69歳)	8.6% (~65歳)
皮膚癌 (皮膚・眼)	-	1.6%	-
			リスク上昇

✓ 国立がん研究センターがん情報サービス、最新がん統計、[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html#anchor2](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html#anchor2)Accessed July 28th, 2022.

✓ GeneReviews, *BRCA1*-and *BRCA2*-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle, 1997-2015. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247>Accessed July 28th, 2022.

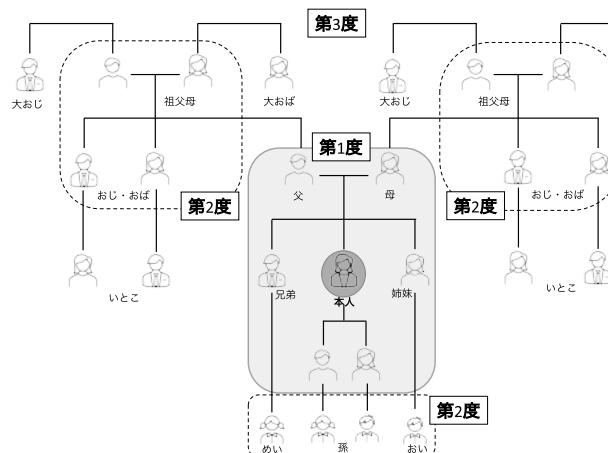


図1 家系内での遺伝情報の共有の度合い

第1度近親（子ども、親、兄弟・姉妹）は遺伝情報を50%共有。  
第2度近親（祖父母、孫、異父母きょうだい、おじ・おば）は遺伝情報を25%共有。  
第3度近親（曾祖父母、いとこ、大おじ・大おばなど）は遺伝情報を12.5%共有している。

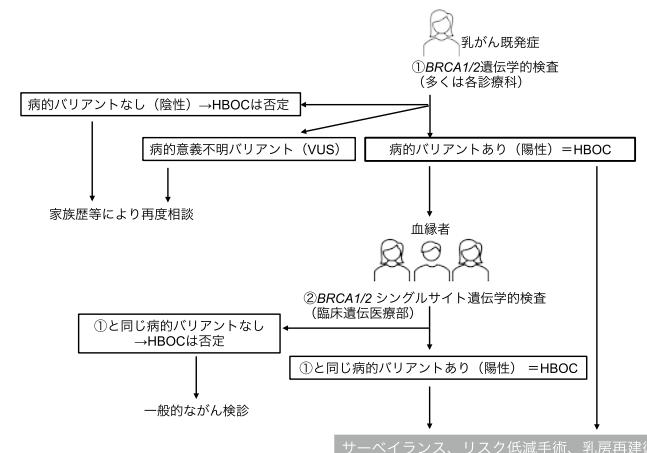


図2 当院でのHBOC診断の流れ(乳癌既発症者から血縁者へ)

がん既発症者から血縁者への*BRCA1/2*遺伝学的検査の流れを示した。  
癌既発症者にて病的バリアントが検出された場合、血縁者は同じバリアントを保持している可能性があるため、シングルサイト検査（癌既発症者で検出されたバリアントのみを検査する）を実施し、確認する。  
病的バリアントが検出されると、その対策は癌既発症・未発症ともに同じである。