

特集：これからの遺伝診療を考える

遺伝性乳がんについて

丹 黒 章<sup>1)</sup>, 田 所 由紀子<sup>1)</sup>, 武 知 浩 和<sup>1)</sup>, 鳥 羽 博 明<sup>1)</sup>, 中 川 美砂子<sup>1)</sup>,  
森 本 雅 美<sup>1)</sup>, 橋 本 一 郎<sup>2)</sup>, 安 倍 吉 郎<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院食道乳腺甲状腺外科

<sup>2)</sup>同 形成外科

(平成27年11月13日受付) (平成27年11月25日受理)

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 Hereditary breast cancer and/or ovarian cancer (HBOC) が日本でも話題になっている。乳がんの家族歴のある家族性乳がんは日本でも10~20%に認め、そのうち HBOC が3~5%存在すると考えられている。家族歴を有する乳がん患者には詳細な家族歴聴取と遺伝カウンセリングを行い、保険適応外であるが遺伝子検査も行うことができる。遺伝子キャリアに対してはNCCNのガイドラインでは予防的切除が推奨されているが、保険適応ではない。タモキシフェンなどの薬剤による予防, MRIを用いた検診も推奨されている。

徳島大学病院でも乳腺専門医, 臨床遺伝専門医とカウンセラーによる HBOC に対する対応を開始しており, 私費診療ではあるが遺伝子検査も受けることができる。

現在, 世界で年間100万人以上が乳がん と診断され, 40万人以上が乳がんで亡くなっている。乳がんは女性のがんの23%を占め, 女性のがんの中で罹患はトップである。日本でも乳がんは徐々に増加しており, 年間8万人が罹患し, 1万4千人が乳がんで死亡していると推測される<sup>1)</sup>。日本人の乳がんの特徴は40歳代に罹患のピークがあり働き盛り, 子育て中の女性がかかるがんであることで, 乳がん死亡年齢も他のがんに比べて若く, 50歳代にピークがあり, 34-44歳までの死亡原因の第一位である<sup>1)</sup> (図1)。

乳がんは女性ホルモン (エストロゲン) によって発育

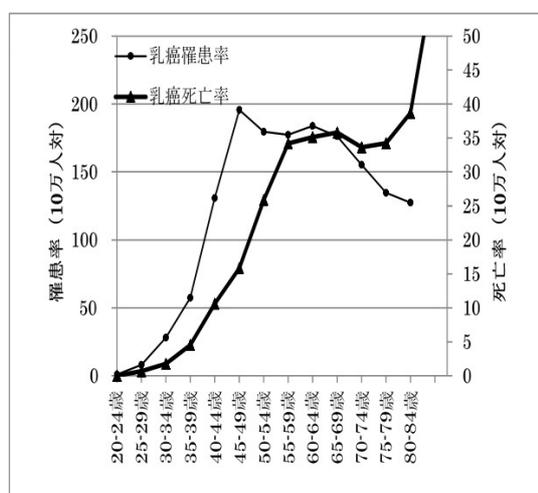


図1) 日本人の年代別にみた乳がん罹患率と死亡率<sup>1),2)</sup>  
日本でも乳がんは徐々に増加しており, 年間8万人が罹患し, 1万4千人が乳がんで死亡していると推測される<sup>1)</sup>。日本人の乳がんの特徴は40歳代に罹患のピークがあり働き盛り, 子育て中の女性がかかるがんであることで, 乳がん死亡年齢も他のがんに比べて若く, 50歳代にピークがあり, 34-44歳までの死亡原因の第一位である<sup>1)</sup>。  
※罹患率は2008年 (非浸潤がんを含む), 死亡率は2012年の数値  
1) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 地域がん登録全国推計値.  
<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>  
(2014. 2. 11.)

し, 初潮年齢の低下と閉経の高齢化, すなわち女性ホルモンの暴露期間が長いことや, 閉経女性のホルモンに影響する肥満やホルモン補充療法も発症に関与している。もう一つの重要なリスク因子として遺伝性乳がんがある。遺伝性乳がんにはゆっくり発育するホルモン感受性のも

のが少なく、成長が早くて若年発症することも相まって性質（たち）が悪いことがわかっているが、日本ではそれほど多くないと信じられ、あまり関心を持たれていなかった。母親と叔母が乳がんを発症した女優が遺伝子検査で乳がん発症の遺伝子 BRCA の異常を持つことが判明し、予防的乳房切除と乳房再建術を行ったことが報道され、遺伝性乳がんに対する関心が高まっている。

### 家族性乳がんと遺伝性乳がん

乳がん患者のほとんどは家族歴に関係なく発症する。しかし、血縁者に乳がん、卵巣がん患者が複数人いる場合、乳がんにかかりやすい体質を受け継いでいる可能性があり「家族性乳がん」と呼ばれる。家族性乳がんのうち遺伝子の異常が判明しているものを「遺伝性乳がん」と呼ぶ。遺伝性乳がんの患者のほとんどは BRCA1か BRCA2の遺伝子異常を持っているが、未だ同定できていない遺伝子もある<sup>2)</sup> (図2)。

### 日本における遺伝性乳がんの現状

本邦における遺伝性の頻度はそれほど多くないものと

## 家族性乳がんと遺伝性乳がん

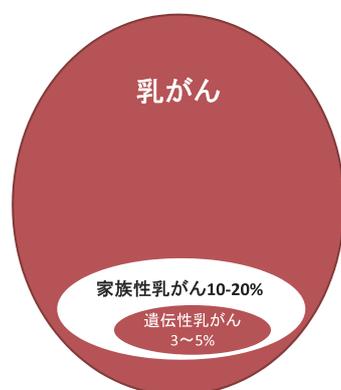


図2) 家族歴のある家族性乳がんは日本でも10~20%に認め、そのうち HBOC が3~5%存在すると考えられている。

考えられ、あまり関心が払われていなかった。近年の研究により、日本においても東アジア諸国でも欧米と同程度の遺伝性乳がんが存在することが次第に明らかになってきた<sup>2-4)</sup>。本邦では年間8万人が乳がん罹患すると推計されており、そのうち10~20%が家族性乳がん、3~5%が遺伝性乳がんの可能性があると考えられており、年間2,000~4,000人の遺伝性乳がんが発症している可能性がある。

BRCA の変異を持つ未発症のキャリアが発症する可能性は50歳までに33~50% (一般人は2%)、70歳までに56~87% (一般人は7%) と推計されており、70歳までに卵巣がんを発症する可能性は27~44% (一般人は2%) とされている<sup>2)</sup>。日本でも HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome) (遺伝性乳がん卵巣がん症候群) コンソーシアム (<http://hboc.jp/>) が創設され、整備の遅れている遺伝性乳がんに対処するシステム構築のための活動が始まっている。

### HBOC が疑われる場合の対処方法

遺伝子検査は、本人が45歳以下で発症した乳がんの場合、50歳以下の発症でも両側性乳がんか卵巣/卵管/腹膜がん、近親者が2名以上乳がんまたは卵巣/卵管/腹膜がん、近親者が男性乳がん本人が卵巣/卵管/腹膜がんの既往があるなどに危険因子がそろっていれば検査することが薦められている。NCCN ガイドラインで HBOC 検査が推奨される基準を表1に示す<sup>5)</sup>。

しかし、この検査も保険の適応ではなく、日本での費用は患者本人で21万円、血縁者3万5千円と高額である。異常が見つかった場合の対処に関しても専門的な知識や精神的なサポートが必須であるので、検査を受ける前には必ず遺伝カウンセラーによるコーディネートを受けることが薦められる。

表1 HBOC 検査基準

- \* 乳がん感受性遺伝子変異が家系内で確認されている
- \* 本人が乳がん発症者でかつ以下の項目に1つ以上該当する場合
  - 本人が45歳以下の乳がん
  - 本人が2つの原発性乳がん第1がんの診断が50歳以下
  - 本人が50歳以下（診断時）でかつ第3度近親者内に年齢を問わない乳がん
  - 本人が60歳以下のトリプルネガティブ乳がん
  - 第3度近親者内に年齢を問わない乳がんが2人以上
  - 第3度近親者内に卵巣がんが1人以上
  - 第3度近親者内に年齢を問わない膵がんまたは進行性前立腺がんが2人以上
  - 第3度近親者内に男性乳がん
- \* 本人が卵巣がん/卵管がん/原発性腹膜がん
- \* 本人が男性乳がん
- \* 本人が年齢を問わない膵臓がん・進行性前立腺がんかつ第3度近親者内に2人以上の乳がん・卵巣がん・膵臓がん・進行性前立腺がん
- \* 本人が未発症で第1度/第2度近親者が上記の基準にあてはまる

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. (Ver 2.2015) より改変

### 遺伝子異常が発見された場合の対応

もし、遺伝子の異常が見つかった場合の対処法としては欧米のガイドラインでは予防的乳房切除が推奨されている。現在、日本 HBOC コンソーシアムの登録事業によりわが国の HBOC のデータベースを作成して、日常の遺伝カウンセリングで有用な情報を提供できるよう準備が進められている。リスク低減手術もわが国で徐々に認識が広まり実施されるようになっており、卵巣卵管切除術が、卵巣がんの発症率低下だけでなく生存率を改善することが示され、NCCN のガイドラインでは BRCA 1/2 変異陽性者に予防的卵巣切除が推奨されている。予防的乳房切除が乳がんの発症リスクを下げるのは確実であるが、これまで生存率を改善しているデータは乏しかった。しかし、近年は罹患側と反対側の乳房を切除することが生存率の改善に寄与しているというデータが示

されている<sup>5,6)</sup>。化学予防すなわちホルモン剤（タモキシフェン）服用による発症予防も選択肢の一つであるが、ホルモン非感受性乳がんが多い遺伝性乳がんでは効果は期待できない。マンモグラフィや超音波検査、MRI による密度の濃い検診を定期的に行うことがもう一つの選択肢になる。MRI スクリーニングは有用性を示すデータもあり、日本乳癌検診学会から乳がん発症ハイリスクグループに対する MRI スクリーニングに関するガイドラインが出されている<sup>7)</sup>。

### 徳島大学病院における乳腺外来、遺伝相談室での対応

徳島大学病院では発症した患者さんに対する切除手術を行っており、希望があれば形成外科の協力のもと乳房再建術も一般診療として行っている。しかし、現時点では保険適応がない対側乳房に対する予防的乳房切除は行っていない。

2007年1月から2013年10月までに当科で治療し、情報を入力し得た乳がん患者598例を対象として、NCCN ガイドラインで推奨される遺伝性乳がんを考慮すべき項目（家族歴、45歳以下、両側乳がん、男性乳がん、卵巣がんの既往）を用いて検討した結果、家族歴を有する症例は98例（16.4%）であり、第1度近親者74.4%、第2度22.4%、第3度3.6%であった。45歳以下は99例（16.5%）、両側乳がんは19例（3.2%）、男性乳がんは5例（5.1%）、卵巣がんの既往は1例であった。1項目以上該当したものは194例（32.4%）、2項目以上該当したものは27例（4.5%）であった。すなわち、当院における遺伝性乳がん「一次拾い上げ」の対象となる患者は32.4%であり、既往歴や家族歴をより詳細に聴取すると対象はさらに増えると予想される。

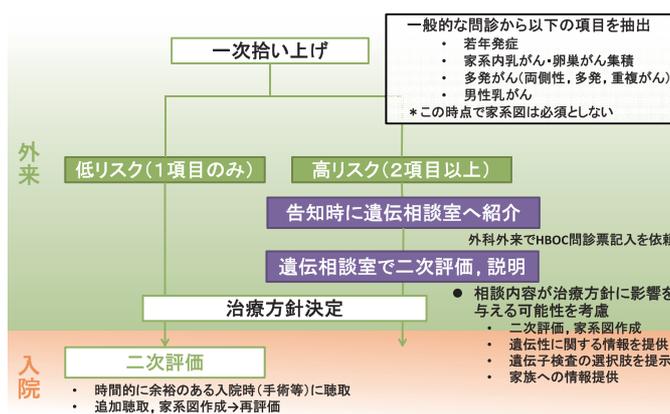
徳島大学病院には県下唯一の遺伝相談室があり、臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラーが乳腺専門医と共に対応している（図3）。また、検査手順（図4 AB）や遺伝子検査の料金設定（図5）などの整備を他施設にさきがけて整えている。

遺伝子検査・遺伝カウンセリング実施施設 (31施設)

秋田大学医学部呼吸器乳腺内分泌外科	聖路加国際病院	岡山大学病院
東北大学病院乳腺外科	東京女子医大東医療センター	広島市立安佐市民病院外科
星総合病院外科	新宿プレストセンタークサマクリニック	山口大学消火器・腫瘍外科
信州大学医学部附属病院乳腺内分泌外科	横浜市立大学センター病院	四国がんセンター
群馬県立がんセンター	埼玉社会保険病院	高知大学外科
栃木県立がんセンター	聖隷浜松病院	徳島大学食道乳腺甲状腺外科
東京医科大学茨城医療センター	三重大学乳腺センター	九州医療センター
昭和大学病院乳腺外科	名古屋市立大学病院	九州がんセンター乳腺科
癌研究会有明病院	大阪大学乳腺内分泌外科	相良病院
日本大学医学部附属板橋病院	京都第一赤十字病院	
順天堂大学病院	兵庫医科大学乳腺内分泌外科	

図3) 遺伝子検査・遺伝カウンセリング実施施設

A 徳島大学 スクリーニングの流れ



B 徳島大学 スクリーニングの流れ

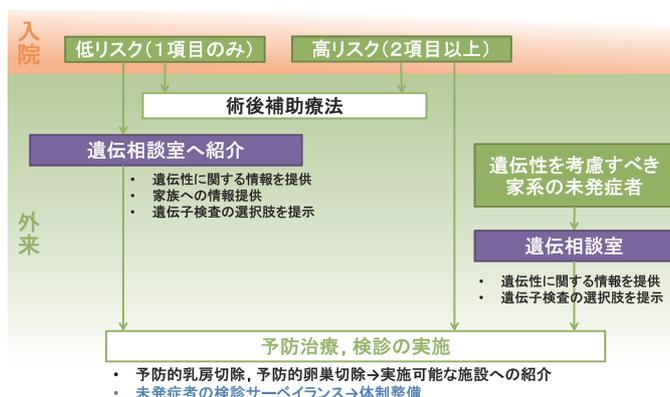


図4 AB) 徳島大学病院における遺伝カウンセリングの流れ  
 遺伝性に関する情報提供と遺伝子検査の選択肢の提示  
 遺伝性を考慮すべき患者、同家系の未発症者が対象  
 遺伝性に関連する情報を提供  
 遺伝子検査の選択肢があることを提示

遺伝子検査料金設定

No	対象疾患	検査項目	徳島大学	京都大学		大分大学	
			料金	料金 (比較)	料金 (比較)	料金 (比較)	
1	遺伝子乳がん・卵巣がん	HBOCスクリーニング	207,910	244,300 (▼36,390)	201,495 (△6,415)		
2		BRCA MLPA	35,110	44,400 (▼9,290)	33,495 (△1,615)		
3		クイックHBOC	272,710	×	×		
4		HBOCシングルサイト	35,110	46,700 (▼11,590)	33,495 (△1,615)		
5	リンチ症候群	MLH1/MSH2/MSH6フルシーケエンシング	164,710	×	159,600 (△5,110)		
6		MLH1/MSH2フルシーケエンシング	110,710	発端者 210,000円×			
7		MLH1フルシーケエンシング	78,310	家族 35,000円×			
8		MSH2フルシーケエンシング	67,510	×			
9		MSH6フルシーケエンシング	56,710	×			
10		PMS2フルシーケエンシング	78,310	×			
11		MLH1/MSH2 MLPA	35,110	×	33,600 (△1,510)		
12		追加MLH1/MSH2 MLPA	24,310	×	×		
13		MMRシングルサイト	35,110	×	33,600 (△1,510)		
14		APCフルシーケエンシング	89,110	×	×		
15	家族性大腸腺腫瘍	APC MLPA	35,110	×	×		
16		追加APC MLPA	24,310	×	×		
17		APCシングルサイト	35,110	×	×		
18	Li-Fraumeni症候群	TP53 フルシーケエンシング	89,110	×	×		
19		TP53 MLPA	89,110	×	×		
20		TP53 シングルサイト	35,110	×	×		
21	Cowden症候群	PTEN フルシーケエンシング	89,110	×	×		
22		PTEN MLPA	89,110	×	×		
23		PTEN シングルサイト	35,110	×	×		
24	多発性内分泌腫瘍型1型	MEN1 フルシーケエンシング	67,510	×	×		
25		クイックMEN1 フルシーケエンシング	89,110	×	×		
26		MEN1 MLPA	89,110	×	×		
27		MEN1 シングルサイト	24,310	×	×		

図5) 遺伝子検査料金表

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 地域がん登録全国推計値 [http://www.ncc.go.jp/jp/information/press\\_release\\_20150428.html](http://www.ncc.go.jp/jp/information/press_release_20150428.html)
- 2) 山内英子: 乳癌と遺伝 検診と予防という考え方. 日本がん検診・診断学雑誌, 22(2): 126-131, 2014
- 3) Park, B., Dowty, J. G., Ahn, C., Win, A. K., et al.: Breast cancer risk for Korean women with germline mutations in BRCA1 and BRCA2. Breast Cancer Res. Treat., 152(3): 659-665, 2015
- 4) Sugano, K., Nakamura, S., Ando, J., Takayama, S., et al.: Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected

- to have hereditary breast/ovarian cancer. Cancer Science, 99: 1967-1976, 2008
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. "Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian". Ver 2.2015. Accessed 11/11/2015 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf)
- 6) 橋本梨佳子, 明石定子, 吉田玲子, 沢田晃暢 他: BRCA 遺伝子変異乳癌における乳房内再発と至適手術マネージメント. 日本臨床外科学会雑誌, 75(7): 1772-1776, 2014
- 7) 戸崎光宏: ハイリスク女性に対する検診をどうするか ハイリスクグループのMRI 乳癌検診に関して. 日本乳癌検診学会誌, 24(2): 254-259, 2015

## *Hereditary breast cancer*

*Akira Tangoku<sup>1)</sup>, Yukiko Tadokoro<sup>1)</sup>, Hirokazu Takechi<sup>1)</sup>, Hiroaki Toba<sup>1)</sup>, Misako Nakagawa<sup>1)</sup>, Masami Morimoto<sup>1)</sup>, Ichiro Hashimoto<sup>2)</sup>, and Yoshiro Abe<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Esophagus, Breast and Thyroid Surgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Plastic Surgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### **SUMMARY**

Hereditary breast cancer and/or ovarian cancer (HBOC) has been closed up in Japan. But few were known about the disease. HBOC is known as a syndrome that causes breast and ovarian cancer at exceptionally high rate in patients who have genetic mutations in BRCA 1 or 2. The population of the Genetic/familial high risk breast and/or ovarian cancer is not low rate even in Japan if compared with the Western population. Important thing is recognize the fact that HBOC is not rare in Japan and perform a screening detailed family history if the patient has family history. We can evaluate the risk by genetic test and offer the preventive strategies like an intensive screening with MRI, chemoprevention and prophylactic mastectomy before the occurrence of cancer for the carrier. Genetic counseling service by the authorized doctor and counselor has been started in our institute. Genetic screening of BRCA 1/2 mutation can be taken in Tokushima University Hospital.

Key words : Hereditary breast cancer and/or ovarian cancer (HBOC), familial breast cancer, BRCA 1, 2