



Title	乳癌は遺伝性腫瘍か? : 遺伝子検査の利点と欠点、カウンセリングの問題点を含む
Author(s)	佐川, 正
Citation	看護総合科学研究会誌, 3(3), 38-45
Issue Date	2001-01-25
DOI	https://doi.org/10.14943/37423
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/38733
Type	journal article
File Information	3-3_p38-45.pdf



乳癌は遺伝性腫瘍か？

—遺伝子検査の利点と欠点、カウンセリングの問題点を含む—

佐川 正

(北海道大学医療技術短期大学部看護学科)

Is Breast Cancer a Hereditary Tumor?

—Including the Merits and Demerits of Genetic Testing and the Problems of Counseling—

Tadashi SAGAWA

(Department of Nursing, College of Medical Technology, Hokkaido University)

1. はじめに

わが国における乳癌の罹患率・死亡率は際立って増加している。日本人女性の乳癌の年齢調整罹患率は1994年には38.0(人口10万人対)で胃癌と同率の1位であったが、1995年には39.8と遂に胃癌(37.9)を抜いて単独の1位となり、さらに上昇し続けている。

乳癌発症のリスク因子としては、内分泌学的因子(生殖、妊娠・月経周期の変化・ホルモン剤の服用など)の他に多数の因子が知られている。その中でも、乳癌の家族歴が最も強力なリスク因子であることが疫学的調査により判明している。欧米の疫学的研究では乳癌に遺伝的素因が存在することが明らかにされており、実際に乳癌に罹患した女性の5-10%が遺伝的素因によって発症したものと推定されている^{1,2)}。一方、わが国では乳癌の遺伝性に関する十分な疫学調査はなされていない状態であり、日本人女性における乳癌の遺伝性については十分に解明されていないのが現状である。この理由としては、わが国の乳癌の罹患率が欧米諸国と比べると低いことや少子化の影響による家系

構成員数の減少などが挙げられている。

本稿では欧米の文献を中心に遺伝性乳癌について記述するとともに、遺伝性乳癌の代表である乳癌卵巣癌症候群における遺伝子検査の利点・欠点とカウンセリングの問題点、キャリアーに対する対応の方法などについて、我々の経験した症例を呈示しながら解説する。なお、次号では最近、婦人科領域の家族性腫瘍としても注目されているHNPCC(遺伝性非ポリポーシス大腸癌、hereditary nonpolyposis colorectal cancer)³⁾と遺伝性乳癌との関連について述べる予定である。

2. 遺伝性乳癌について

遺伝性乳癌は幾つかの臨床的に異なった症候群から構成されており、単一の疾患ではない(表1)。遺伝性乳癌の大部分を占める乳癌卵巣癌症候群は同一家系内に乳癌と卵巣癌が多発し、主にBRCA1とBRCA2の生殖細胞性変異により生じ、遺伝形式は浸透率の異なる常染色体優性遺伝であることなどを特徴とする。同一家系に乳癌のみが多発する部位特異的乳癌は最も一般的にみられる

表 1 遺伝性乳癌に関連する遺伝子

遺伝子	遺伝性乳癌に 占める比率(%)	乳癌になる危険率	関連する症候群
BRCA1	20-40	56-87%(70歳までに)	乳癌卵巣癌症候群
BRCA2	10-30	37-84%(70歳までに)	乳癌卵巣癌症候群
p53	< 1	50-89%(50歳までに)	Li-Fraumeni症候群
PTEN	< 1	30-40%(50歳までに)	Cowden症候群
MSH2,MLH1	< 1	12%(生涯で)	Muir-Torre症候群

(文献1, 2より改変して引用)

病態であるが、乳癌卵巣癌症候群と同様に BRCA1 と BRCA2 の生殖細胞性変異により生じるため、現在では乳癌卵巣癌症候群の 1 亜型と考えられている。

Li-Fraumeni 症候群は p53 の生殖細胞性変異が原因で発症するが、遺伝性乳癌全体に占める割合は 1%未満と頻度は少ない。遺伝形式は常染色体優性遺伝であり、骨肉腫、軟部組織肉腫、乳癌、脳腫瘍、白血病、副腎癌が若年者に多発・重複して発生する。乳癌の発生率は 50 歳までに 50-89% と報告されている。Cowden 症候群は PTEN の変異で起こり、遺伝性乳癌全体に占める割合は 1%未満と稀なタイプである。乳癌の他に皮膚の過誤腫、口腔の線維腫、良性または悪性の甲状腺腫瘍が家系内に発生する。乳癌の発生率は 50 歳までに 30-40%とされている。

Muir-Torre 症候群は MSH2, MLH1 の生殖細胞性変異により生じ、遺伝性乳癌全体に占める割合は 1%未満と稀である。遺伝形式は常染色体優性遺伝であり、皮脂腺腫瘍 (adenoma,

epithelioma, carcinoma) と内臓悪性腫瘍とが合併して家系内に多発する。内臓悪性腫瘍の中では大腸癌と尿路生殖器系癌が高率で、次いで乳癌、血液系悪性疾患が多く発症する。乳癌の発生率は一生で 12%とされている。Muir-Torre 症候群には遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer: HNPCC) と臨床・病理学的所見において多くの類似点が存在するため、現在では HNPCC の一亜型と推定されている。

若年発症で両側性乳癌が多く、予後は非遺伝性 (散発性) 乳癌と比べて同じかそれ以上に良好であることが遺伝性乳癌の臨床的特徴とされている。BRCA1 変異により発症した遺伝性乳癌の組織学的特徴としては、散発性乳癌と比較して分化度が高く、多型性が強く、有糸分裂像が多く、細管形成の少ない症例が多いと報告されている。また、ステロイドレセプター陰性例、DNA 異数体を示す症例、S 期分画が高い症例が多くみられるとされている。

3. 乳癌卵巣癌症候群について

卵巣癌(表層上皮性・間質性腫瘍)全体の約5-10%は、浸透率の異なる常染色体優性遺伝形式を示す家族性卵巣癌であると報告されている^{4,5,6)}。家系内に乳癌・卵巣癌が多発する乳癌卵巣癌症候群は家族性卵巣癌全体の約85~90%を占め、その約90%にBRCA1、一部にBRCA2の生殖細胞性変異が関与するとされている。BRCA1変異の86%は蛋白中断型のナンセンスまたはフレームシフト変異で、一般的にはBRCA1遺伝子上に広く分布する。また、BRCA1変異のキャリアーが70歳までに乳癌・卵巣癌になる累積危険率は各々、87%・44%であるとの報告がある^{7,8)}。

我々は教室の乳房外来で乳癌検診を受けた116例の卵巣癌(表層上皮性・間質性腫瘍)患者に対し、癌に関する家族歴を面接により調査し、1)第1度・第2度近親者に患者を含めて2例以上の卵巣癌がいる患者、2)第1度・第2度近親者に3例以上の乳癌または卵巣癌がいる患者を乳癌卵巣癌症候群と診断した。また、家族性腫瘍遺伝子診断ガイドライン(図1)に基づいてインフォームドコンセントを得て、その後採血して末梢血リンパ球から抽出したゲノムDNAを検査材料とした。BRCA1のexon 11の変異をSCアッセイによりスクリーニングし、DNAシーケンス分析で変異を同定した。

11例(9.5%, 11/116)の患者が乳癌卵巣癌症候群と診断され、そのうち6例(4家系)にBRCA1変異が検出された。家系A(図2)、家系B(図3)、家系C(図4左)の3家系の5例の患者は、血縁者のBRCA1変異の検索に協力的で、これらの家系では変異型対立遺伝子(2508delGA:家系A, Leu1216ter:家系B, 1275insT:家系C)と野生型対立遺伝子のヘテロ接合体が5例の患者を含む14例で確認された。家系D(図4右, 2508delGA)の患者は、血縁者にキャリアーが見つかった場合のショックと罪悪感に耐えられないという理由で、血

縁者のBRCA1変異の検索を拒否した。家系Aには2例の卵巣癌患者(1例は乳癌も重複)、家系Bでは3例の卵巣癌患者(1例は乳癌も重複)、家系Cでは2例の卵巣癌患者、家系Dでは2例の卵巣癌患者1例は乳癌も重複)がみられた。

a. 遺伝子検査の利点・欠点とカウンセリングの問題点

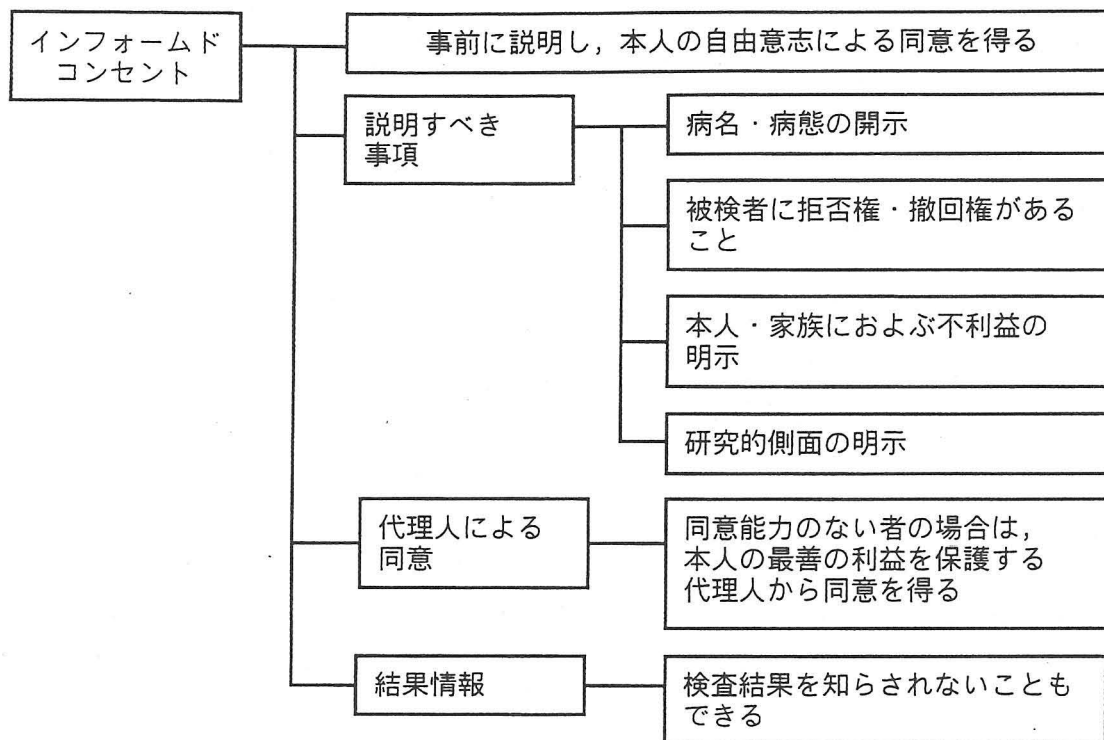
BRCA1, 2変異の検索などの遺伝子検査の利点と欠点としては、表2のような点が挙げられている。我々の検討において、キャリアーであることが判明した患者の血縁者(未成年を除く)が、BRCA1変異の検索を受けなかった理由を表3に示した。遺伝子検査の問題点としてはプライバシーの侵害、雇用・生命保険・結婚における遺伝的差別の危険性、自分の遺伝情報を知ることにより生じる心理的悪影響、変異が見つかることへの恐怖感などが従来より指摘されているが、これらのほとんどが我々の検討でも認められた。

現在のところ、BRCA1変異のキャリアーに対するカウンセリングは、外来で乳癌・卵巣癌検診を行う際に我々産婦人科医が行っている。しかし、キャリアーが有する精神的・社会的問題点を見出し、話し合いの中から解決するというきめ細かい対応を我々医師が外来診療中に行うことは、時間的制約により困難な場合が多い。遺伝的・医学的・分子生物学的知識をもつ看護スタッフがカウンセリングの場に積極的に参加することが、将来的には是非とも必要であろう。

b. 監視の強化(increased surveillance)と予防的手術

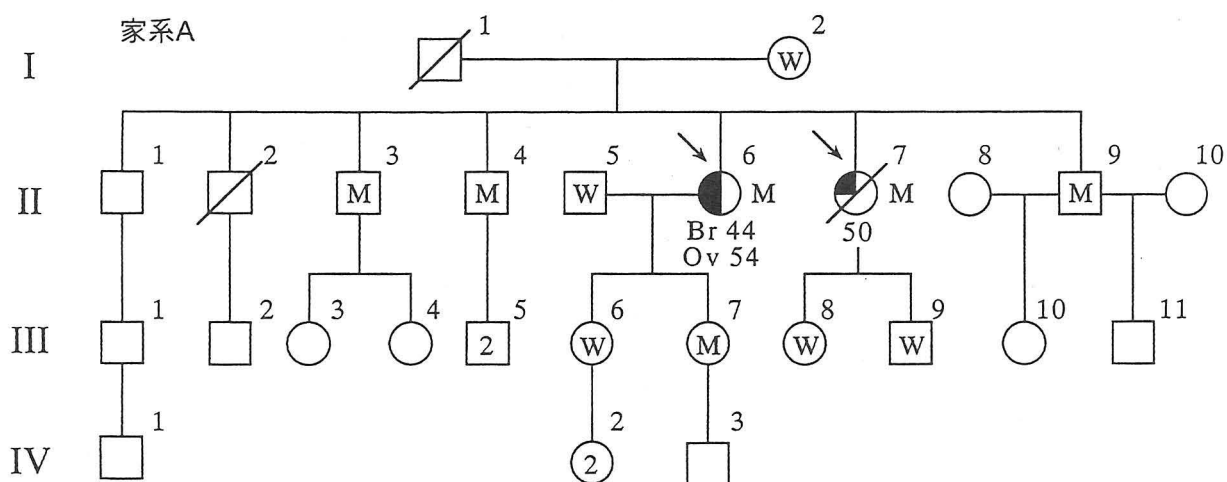
乳癌・卵巣癌などの早期発見のための監視の強化(表4)と乳癌・卵巣癌の予防的手術(乳房切除術・卵巣摘出術)をBRCA1, 2変異のキャリアーに説明することが必要である。予想される検診の効果に関する専門家の意見に基づき、Burke et al.⁹⁾

図1 インフォームドコンセントについて



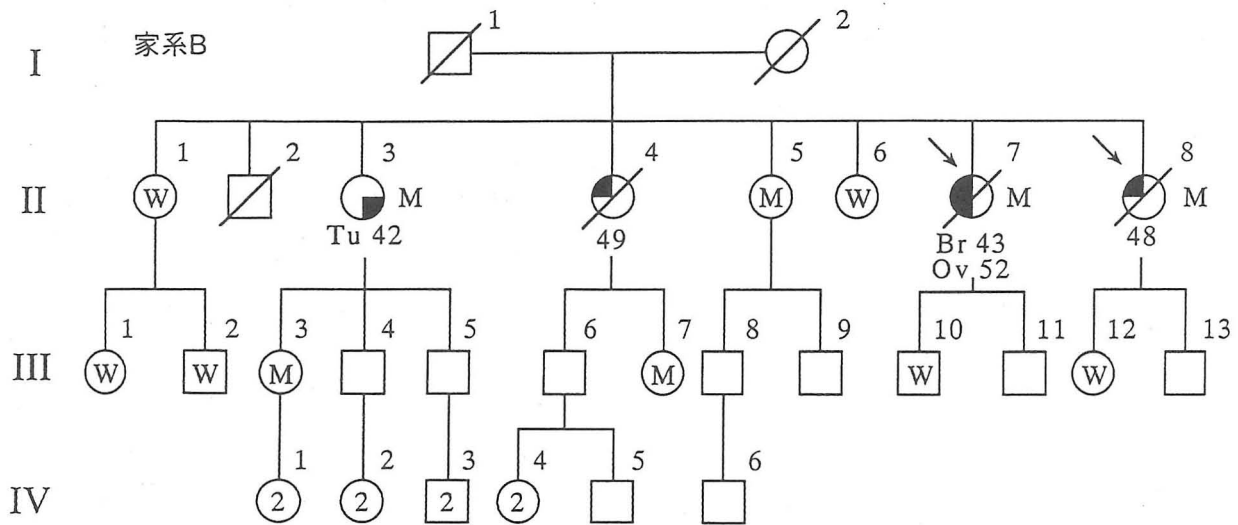
(家族性腫瘍遺伝子診断ガイドライン, 1998)

図2 変異が確認された乳癌卵巣癌症候群の家系図とBRCA1変異の検索



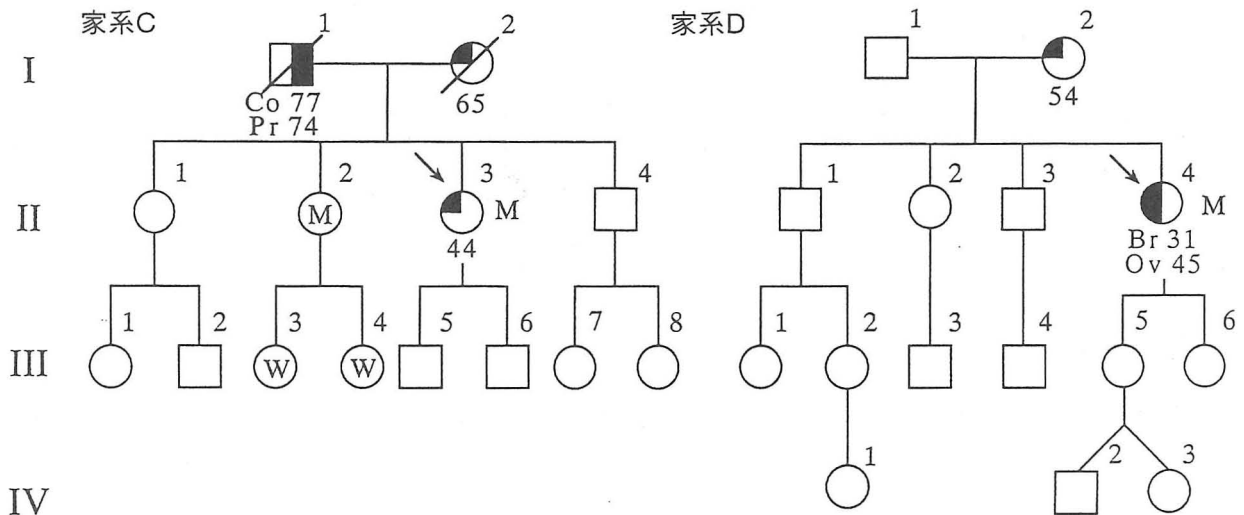
M: 変異型対立遺伝子と野生型対立遺伝子のヘテロ接合体, W: 野生型対立遺伝子のホモ接合体,
 ● Ov: 卵巣癌, ● Br: 乳癌, \: 本研究に登録された患者, 記号の下の数字は診断時年齢,
 斜線は死亡した個体を表す。

図3 変異が確認された乳癌卵巣癌症候群の家系図とBRCA1変異の検索



M: 変異型対立遺伝子と野生型対立遺伝子のヘテロ接合体, W: 野生型対立遺伝子のホモ接合体,
 ● Ov: 卵巣癌, ● Br: 乳癌, ●: 他臓器の癌 (Tu: 卵管癌), \: 本研究に登録された患者,
 記号の下に数字は診断時年齢, 斜線は死亡した個体を表す。

図4 変異が確認された乳癌卵巣癌症候群の家系図とBRCA1変異の検索



M: 変異型対立遺伝子と野生型対立遺伝子のヘテロ接合体, W: 野生型対立遺伝子のホモ接合体,
 ● Ov: 卵巣癌, ● Br: 乳癌, ● Co: 大腸癌, ●: 他臓器の癌 (Pr: 前立腺癌), \: 本研究に登録された患者,
 記号の下に数字は診断時年齢, 斜線は死亡した個体を表す。

表2 *BRCA1, 2* 変異の検索などの遺伝子検査の利点と欠点

利 点	欠 点
*キャリアーであると判明した場合、ハイリスクであると確認できる。	*すべての変異を検出できるわけではない。
*変異が同定されている家系では、キャリアーか否かを確認できる。	*散発性の癌のリスクは依然として存在する。
*キャリアーには早期発見と予防の手段をとれる。	*早期発見・予防などの手段の効果が証明されていない。
*キャリアーでないと分れば、心配する必要がなくなる。	*キャリアーと分れば、心理的、経済的な悪影響が生じる可能性がある。

(文献1より引用)

表3 キャリアーであることが判明した患者の血縁者
(未成年を除く) が*BRCA1*変異の検索を受けなかった理由

血 縁 者	理 由
家系A, II-1	患者 (II-6) が連絡せず
家系A, III-3, III-5	不明
家系A, III-4	キャリアーであれば結婚の障害になる
家系A, III-10	父 (II-9) が複雑な家庭環境を理由に検索を拒否
家系B, III-4, III-6	自分がキャリアーと分れば、娘に社会的問題が起きるかも知れない
家系B, III-5, III-8, III-9	不明
家系C, II-1	不明
家系C, II-4	変異が見つかることへの恐怖
家系Dの血縁者	血縁者にキャリアーが見つかった場合のショックと罪悪感に耐えられないため、患者 (II-4) が拒否
患者106の血縁者	結果の判明前に患者が腫瘍死し、キーパーソンを失う

表4 BRCA1, 2 変異のキャリアーにおける乳癌・卵巣癌・前立腺癌・大腸癌に対する監視の強化について

乳癌	
自己検診	月に一度, 20歳で開始
視診, 触診	年または半年に一度, 25-35歳で開始
マンモグラフィー	年に一度, 25-35歳で開始
乳腺超音波検査	年に一度, 25歳で開始
卵巣癌	
経膣超音波検査 (カラードップラーを併用)	年または半年に一度, 25-35歳で開始
血清CA-125値	年または半年に一度, 25-35歳で開始
前立腺癌	
触診	年に一度
血清前立腺特異的抗原値	年に一度
大腸癌	
便潜血試験	年に一度, 50歳で開始
軟性S状結腸検査	3-5年毎, 50歳で開始

(文献10より改変して引用)

は若年からの監視の強化を勧めているが、実際にキャリアーの予後が改善するかどうかについては今後のデータの蓄積が必要である。

予防的乳房切除術は1970年代から1980年代にかけ、乳癌のハイリスク婦人によく行われた術式であるが、マンモグラフィーを主体とした精密な乳癌検診の登場のため最近では行われない傾向にある。しかし、予防的乳房切除術はBRCA1, 2変異のキャリアーの平均余命を2.9~5.3年増加させるため、極めて不安の強いキャリアーにとってはこの術式は選択肢の一つとなりえる¹⁰⁾。なお、乳腺組織は胸壁・腋窩・腹部にかけて広く分布しており、予防的乳房切除術を行ってもその後1~9%の患者に乳癌が発生するとされている。したがって、本手術を希望する婦人には予防的乳房切除術を行っても、その効果は完全ではないことを理解してもらう必要がある。一方、BRCA1, 2変異のキャリアーにおける予防的卵巣摘出術については報告が少ないため、その効果は不明である。また、予防的卵巣摘出術を受けた患者の2~10%に卵巣癌と病理組織学的に区別のつかない腹膜原発癌が発生することが報告されており、予防的乳

房切除術と同様に予防的卵巣摘出術の効果は完全ではないことを本手術を希望する婦人には十分に理解してもらうことが必要である。

我々の検討では、16例(7例の卵巣癌患者を含む)のBRCA1変異のキャリアーが発見された。この中で卵巣癌で既に死亡した4例の患者と男性のキャリアー3例を除いた9例の女性のキャリアーに対し、監視の強化と予防的手術(乳房切除術・卵巣摘出術)について説明したが、予防的手術を希望する者はなく、全員が監視の強化を選択した。なお、男性のキャリアーでは前立腺癌と大腸癌のリスクが増大することと、乳癌・卵巣癌の罹病性が娘に遺伝する可能性があることを希望により説明した。また、患者には今回の検索の結果が陰性でも、癌の発生における遺伝的素因の関与は否定できないことも説明した。我々は1998年4月以後6ヶ月毎に乳癌検診(視診・触診、超音波断層法、マンモグラフィー)と卵巣癌検診(内診、経膣超音波断層法、CA125などの腫瘍マーカー検査)を上記の女性のキャリアーに対して行っているが、現在まで乳癌・卵巣癌は新たに発見されていない。

c. 化学予防

BRCA1, 2 変異のキャリアーに対し、tamoxifen, raloxifene を用いた乳癌の化学予防が予防的乳房切除術に代わる選択肢として提唱されている。NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) の大規模な検討では、tamoxifen は乳癌のリスクの高い婦人における乳癌の発症を約半分に減少させたと報告している¹¹⁾。しかし、tamoxifen による化学予防には、「乳癌の発症を遅らせるだけではないか」、「最終的に死亡率を改善するかどうか」、「どのような対象に投与すべきなのか」、「コストの問題」、「tamoxifen による子宮内膜癌の誘発」などのように解決すべき問題が多い。さらに、化学予防を行っていても乳癌・卵巣癌に対する監視の強化はやはり必要であることや、tamoxifen により乳癌は予防できても卵巣癌は予防できないことも問題の一つである。

4. おわりに

遺伝性乳癌は単一の疾患ではなく、幾つかの臨床的に異なった病態から成り、乳癌卵巣癌症候群はその代表的疾患であることを述べた。さらに、乳癌卵巣癌症候群における遺伝子検査の利点・欠点とカウンセリングの問題点に加え、監視の強化・予防的手術・化学予防などのキャリアーに対する対応の方法について、我々の経験した症例を呈示しながら解説した。

文献

- 1) Holli K. Hereditary breast cancer. *Acta Oncologica Suppl* 13, 29-32, 1999
- 2) Rebbeck TR. Inherited genetic predisposition in breast cancer. A population based perspective. *Cancer Suppl* 86, 2493-2501, 1999
- 3) Sagawa T. Two cases of endometrial cancer meeting new clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 79, 327-331, 2000
- 4) 佐川 正, 山下陽一郎, 藤本俊郎ほか. 家族性卵巣癌の臨床像, 遺伝子変異と遺伝子検査. *産婦人科の世界* 50, 971-983, 1998
- 5) Sagawa T, Yamashita Y, Fujimoto T et al. Clinicopathological comparisons of familial and sporadic cases in 219 consecutive Japanese epithelial ovarian cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 29:556-561, 1999
- 6) Yamashita Y, Sagawa T, Fujimoto T et al. BRCA1 mutation testing for Japanese patients with ovarian cancer in breast cancer screening. *Breast Cancer Res Tr* 58:11-17, 1999
- 7) Easton DF, Ford D, Bishop DT, Breast Cancer Linkage Consortium. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation. *Am J Hum Genet* 56:265-271, 1995
- 8) Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE, Breast Cancer Linkage Consortium. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 343:692-695, 1994
- 9) Burke W, Daly M, Garber J et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. *JAMA* 277:997-1003, 1997
- 10) Sakorafas GH, Tsiotou AG. Genetic predisposition to breast cancer: a surgical perspective. *Br J Surg* 87:149-162, 2000
- 11) Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 90:1371-1388, 1998