



Title	家族性乳癌の遺伝子診断と予防
Author(s)	野口, 真三郎
Citation	癌と人. 2002, 29, p. 28-29
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23719
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

家族性乳癌の遺伝子診断と予防

野口 真三郎*

はじめに

乳癌患者の5～10%では、その血縁者（母、姉妹）にも乳癌患者が存在することが知られています。このように同一家系内に多発する乳癌を家族性乳癌と呼んでいます。家族性乳癌では、単一の遺伝子の異常が乳癌の発生に強く関与していると考えられています（遺伝性乳癌）。そして、近年、家族性乳癌の原因遺伝子としてBRCA1とBRCA2が相次いでクローニングされ、家族性乳癌の遺伝子診断が実施可能となりました。本稿では、日本に於ける家族性乳癌の遺伝子診断の結果、及び、家族性乳癌の特徴、更には、予防的な処置（予防的乳房切除等）に関するアンケート調査の結果を中心に解説します。

1. 家族性乳癌の遺伝子診断と臨床的特徴

乳癌患者の第1度近親者（母、姉妹、娘）に1人以上の乳癌あるいは卵巣癌患者が存在する家系を家族性乳癌（卵巣癌）家系と定義し、全国より113家系を調査集積して遺伝子診断を実施しました。即ち、乳癌患者より採血してBRCA1及びBRCA2の変異の有無を解析した結果、BRCA1の変異を15家系（13.3%）、BRCA2の変異を21家系（18.6%）に同定しました。BRCA1あるいはBRCA2に変異を有する女性に発生した乳癌（以下、それぞれ、BRCA1乳癌、BRCA2乳癌と略）の平均発症年齢はいずれも46才であり、血縁者に乳癌患者を有さない散発性乳癌（54才）に比して、有意に若年発症でした（ $p < 0.05$ ）。また、両側性乳癌の頻度は、BRCA1乳癌で32%，BRCA2乳癌は29%であり、散発性乳癌の6%に比べ、有意に高率でした（ $p < 0.05$ ）。このように、若年発症かつ両側性は

遺伝性乳癌の特徴です。また、BRCA1乳癌は、悪性度が高く散発性乳癌に比して予後が不良であるのに対して、BRCA2乳癌の予後は散発性乳癌と同等です。

BRCA1あるいはBRCA2に変異を有する女性が70才までに乳癌を発症する確率は、いずれも約80%と非常に高率です。また、70才までに卵巣癌を発症する確率はBRCA1に変異を有する女性で約40%と推測されます。

2. BRCA1, BRCA2変異保因者の管理方法

遺伝子診断でBRCA1あるいはBRCA2に変異があると診断された場合、この変異保因者の管理方法としては主に以下の3つの方法があります。

1) 検診

欧米のガイドラインによると、20歳ないし25歳より乳癌検診（視触診）を年に1～3回の頻度で開始し、かつ、年1回のマンモグラフィーを併用していることが多いようです。但し、BRCA1, BRCA2の変異保因者に対する検診が、どの程度有用であるかは今のところは不明です。現状では通常の視触診とマンモグラフィーに加え、エコーやMRIを積極的に取り入れて頻回なスクリーニングを行っていく必要があると考えられます。また、BRCA1, BRCA2の変異保因者は、乳癌のリスクを有すると同時に、卵巣癌のリスクも有している点に注意する必要があります。従って、30代後半より経臓エコーや血清腫瘍マーカー（CA125）の測定など卵巣癌の検診も行う必要があります。

2) 化学予防（薬剤による乳癌の予防）

乳癌の罹患リスクが高い女性に対してタモキシフェン（エストロゲンの作用を抑制する薬剤

* 大阪大学大学院医学系研究科腫瘍外科学講座

で乳癌治療に用いられる) を予防的に投与する臨床試験がアメリカで行われ、その結果が1998年に発表されました。発表によると、タモキシフェンによって乳癌の発生数を半減する(予防する)ことができたとされています。この臨床試験には乳癌家族歴を有する女性が多数含まれているので、BRCA1乳癌、BRCA2乳癌の予防にもタモキシフェンが有効である可能性があります。現在、この臨床試験に参加した女性についてBRCA1、BRCA2の遺伝子解析が進行中です。

3) 予防的乳房・卵巣切除術

検診や化学予防に比べ、最も予防効果が期待されるのが予防的乳房切除術です。既に、欧米では予防的乳房切除術が可成り実施されています。予防的乳房切除によって乳癌の発生率は約90%抑制され、乳癌による死亡も90%回避されると報告されています。予防的乳房切除といつても決して乳房を全て切除するわけではありません。手術方法としては、乳頭、乳輪、及び、乳房の皮膚を温存し、乳房の皮下に存在する乳腺組織のみを切除する皮下乳腺全切除術が一般的で、通常、シリコンバッグ等による乳房再建も実施されますので、決して乳房を失うわけではありません。また、欧米では変異保因者に対しては、予防的卵巣切除も可成り実施されています。卵巣癌は早期発見が難しく予後不良なので、予防的乳房切除よりもより積極的に行われているようです。

3. 家族性乳癌の遺伝子診断と予防法に関するアンケート調査

最近の欧米の報告では、家族性乳癌家系に属する女性のうち48%が遺伝子診断を希望し、変異保因者と診断された女性の51%が予防的乳房切除を、そして、64%が予防的卵巣切除を受けていると報告されています。このように欧米ではほぼ日常診療に近いかたちで遺伝子診断や予防的手術が実施されているわけです。それで

は、日本では、どれくらいの女性が遺伝子診断や予防的治療を希望しているのでしょうか? 私たちは、医療従事者の女性126人(主に、外科系の看護婦)を対象にアンケート調査を実施しました。あなたが家族性乳癌家系の一員であると仮定した場合(例えば、あなたの母と姉が乳癌)、あなたは遺伝子診断を受けますかという問い合わせに対しては、103人(82%)が遺伝子診断を考慮あるいは希望すると回答されました。また、もし遺伝子診断の結果、変異保因者と診断された場合どのような予防法を選択しますか? という問い合わせに対しては、33人(32%)が化学予防(タモキシフェンの内服)を希望し、26人(25%)が予防的乳房切除を考慮あるいは希望すると回答されました。このアンケート調査の結果は、日本の女性は、欧米の女性に比べて予防的手術に対してやや消極的であることを示していると思われます。今回の調査は医療従事者を対象としたものですので、一般女性の見解を反映していない可能性があります。今後は一般女性、乳癌患者、更には、乳癌患者の家族に対しても調査を実施して行く予定です。

おわりに

BRCA1、BRCA2の遺伝子解析は高額(30~40万円)で、かつ、化学予防あるいは予防的手術といった予防的処置が保険でカバーされない等の問題のために、家族性乳癌の遺伝子診断は日本ではまだ普及していません。しかし、家族性乳癌家系に生まれ、いつ自分が乳癌に罹患するかもしれないと思い悩み、不安な日々を送る女性が日本にも多数存在することは事実です。そのような女性に対して遺伝子診断や予防的処置のオプションを提供することは我々乳癌専門医の義務であると思われます。今後、この領域の研究が発展し、かつ、遺伝子医療のインフラストラクチャーが整備され、家族性乳癌の遺伝子診断が日本に於いても日常診療として実施されることを期待します。