

遺伝性乳癌卵巣癌 HBOCの現状

柏崎総合医療センター 外科

植木 匡



はじめに

誰もが持つBRCA1, BRCA2遺伝子に生まれつき変化した状態（病的バリエーション）があると、特定のがんを発症しやすい体質であることがわかってきた。

遺伝性乳癌卵巣癌(Hereditary Breast and ovarian cancer : HBOC)は、遺伝性がんの一つであり、検査や治療の保険適応が広がっている。

BRCA遺伝子

1) DNAの二本鎖切断の相同組み換え修復に関わる遺伝子

2) 優勢遺伝
子供が受け継ぐ可能性は2分の1

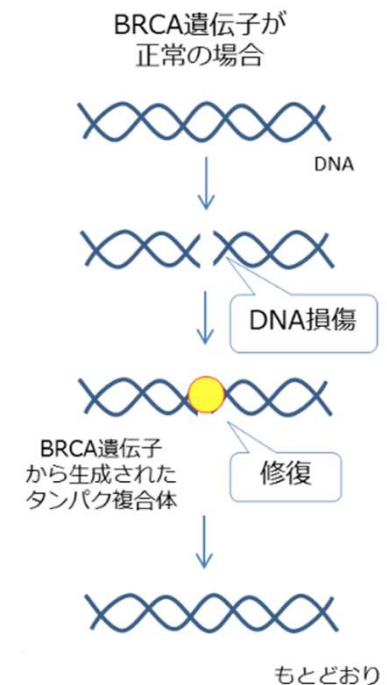
3) 種類

①BRCA1：第17番染色体

②BRCA2：第13番染色体

4) 治療薬：PERP (poly ADP-ribose polymerase)阻害薬

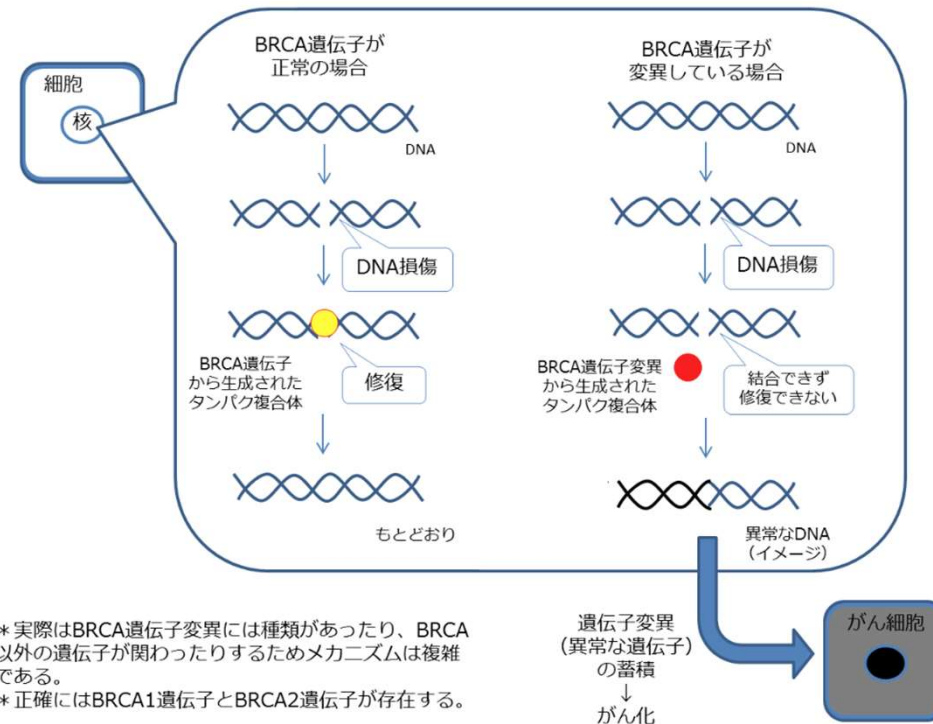
PERP は1本鎖切断の修復, BRCAは2本鎖切断の修復に関与



がん化の仕組み

- 人体ではDNA損傷が日常的におきている。
- BRCA変異では異常な修復が増加し、がん化の可能性が高くなる

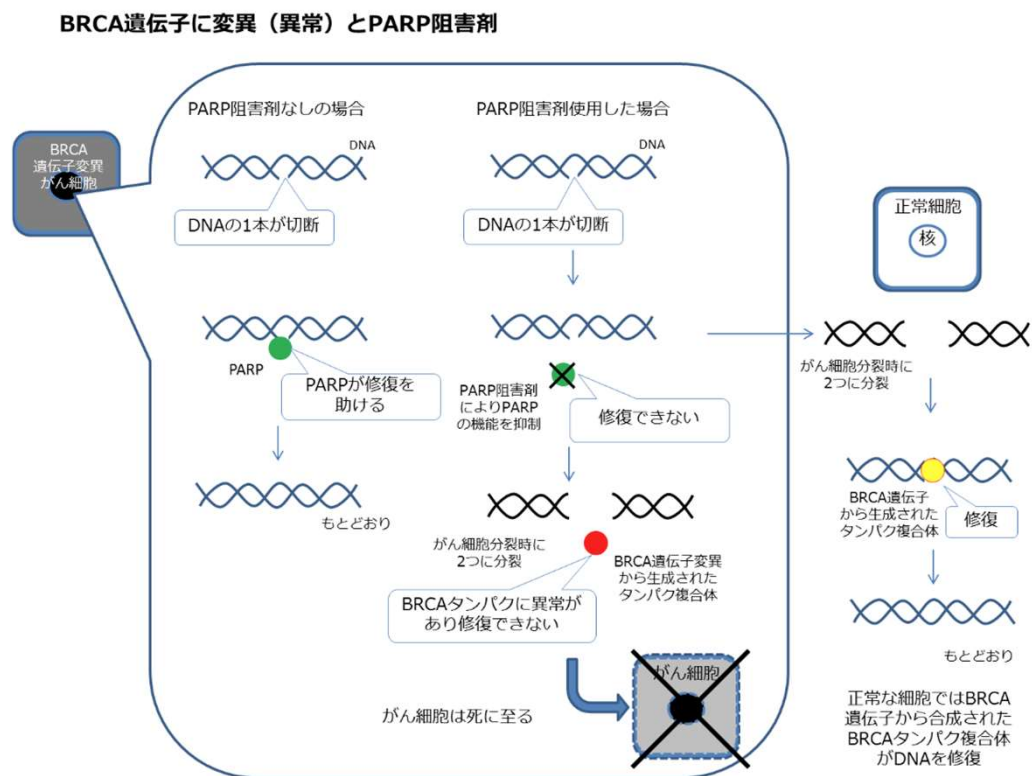
BRCA遺伝子に変異（異常）→損傷したDNAが修復できず、がん化する確率が高くなる



*実際はBRCA遺伝子変異には種類があったり、BRCA以外の遺伝子が関わったりするためメカニズムは複雑である。
*正確にはBRCA1遺伝子とBRCA2遺伝子が存在する。

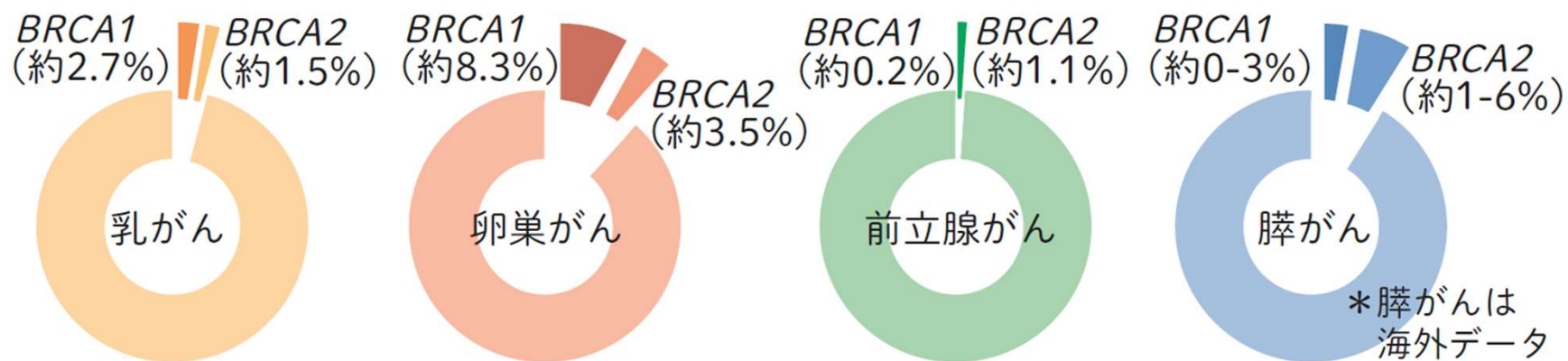
治療薬・PARP阻害薬の仕組み

- BRCAが正常ならPARP阻害しても修復可能
- BRCA変異があるとPARP阻害でアポトーシスを起こす



BRCAバリエント保持率

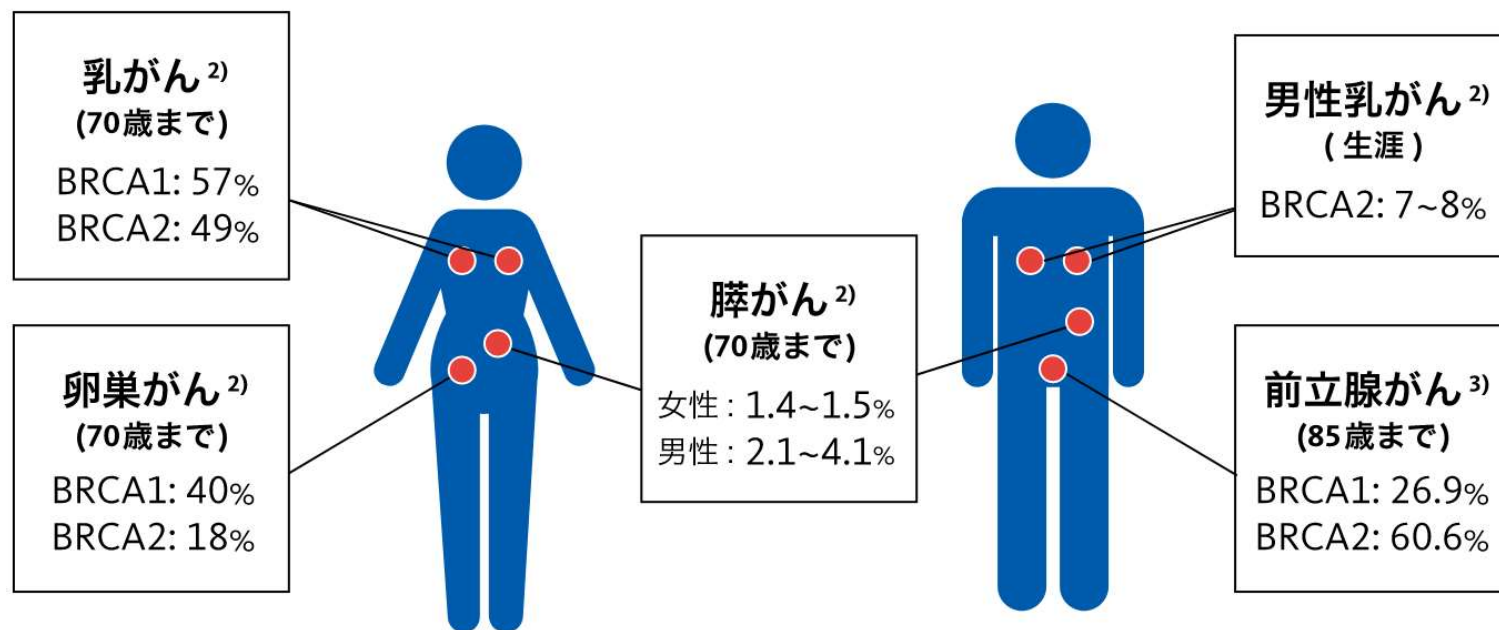
● 図2 がんの種類によるBRCA1またはBRCA2遺伝子の病的バリエントを保持する割合



平沢 晃. Urology Today Vol. 27, No1, 2020 より作成

HBOC関連がんと臓器

図1. HBOC 関連がんの発症リスク (海外データ)



※記載がない部位のがんのリスクがないというわけではありません。

2) 「遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2021 年版」日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構

3) Barnes DR, et al : Natl Cancer Inst 114(1): 109-122,2022

一般的頻度

乳がん・女	卵巣がん	膵がん	乳がん・男	前立腺がん
10.9%	1.6%	2.6%	0.6%	10.8%

PERP阻害薬

①オラパリブ（ゼネカ/MSD）

- 2018年承認：乳がん、卵巣がん、膵がん、前立腺がん

②ニラパリブ（武田）

- 2020年：卵巣がん

③タラゾパリブトシル酸塩（ファイザー）

- 2024年4月23日発売：前立腺がん, 再発乳がん

④ルパカリブ（未承認）

⑤ベリパリブ（未承認）

Olaparib

1) コンパニオン診断

①BRCA Analysis診断システム

- ・ミリアド社：ユタ， UAS. 検体：血液

②FoundationOne®CDx：Olaparibでは診断に使えない

- ・中外，検体：腫瘍臓器，厚労省指定病院のみで測定

2) 効果または効能：添付文書，2023年8月改定

2018年，卵巣がん，乳がん，前立腺がん，2020年：膵がん

- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法
- BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法
- 相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベパシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法
- がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
- BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法
- BRCA遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌
- BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法

BRCAs Analysis 診断システム

- 1) 測定臓器：血液
- 2) 金額：3割負担で約6万円
- 3) 結果
 - ①変異あり， ②変異なし， ③意義不明な変異(VUS)
- 4) 測定の施設基準
 - 認定施設としての登録が必要
 - 当院は，新潟大学に遺伝子相談を依頼する関連施設
- 5) 検査結果の管理
 - 電子カルテ上に記載，パスワードなどの閲覧規制などなし

検査対象（保険適応・乳がん）

- ①本人の乳がん罹患に関わらず，血縁者がすでに
BRCA1/2の病的バリエーション保持が確認されている
- ②45歳以下の乳癌発症
- ③60歳以下のTN乳癌発症
- ④両側もしくは片側の2個以上の原発性乳癌発症
- ⑤男性乳癌を発症
- ⑥第3度近親者内に乳癌または卵巣癌，膵癌がいる
- ⑦オラパリブの適応で投与が検討されている
- ⑧がんゲノムプロファイリング検査で，BRCA1/2の
病的バリエーション保持が疑われる

検査場所・乳がん

当院で測定

⇒陽性者の遺伝相談希望時は大学遺伝医療センターへ紹介

進行・再発癌治療例（HER2陰性乳がん）

根治的治療後の術後治療対象者

上記以外の保険対象者

⇒当院で測定できるか確認中

新潟大学遺伝医療センターへ案内

非乳がんの検査希望者

患者さんへの説明

- 1) 生殖細胞系列の変異により、乳がんおよび卵巣がんをはじめとするがんに罹りやすくなる状態です。
- 2) 家族性乳がんは乳がん全体の**10-15%**といわれています。
- 3) 原因遺伝子の約**50%**が**BRCA1**と**2**で、遺伝子検査でわかります。
- 4) 検査により常に確実な答えが得られるわけではありません。
- 5) 変異があっても全員が発症するわけではありません。
- 6) 変異は親から子に男女関係なく**2分の1**の確立で伝わります。
- 7) 遺伝するの可能性を知っておくことは、患者さんだけでなく血縁者にとっても、健康管理上有用なことがあります。

サーベイランスと予防的切除・女性

GL2022：NCCNガイドラインより抜粋

対象（乳癌，卵巣癌）

1)18歳から

定期的自己乳房検診

2)25歳から

- ①医師による乳房視触診，
- ②MRIやトモシンセス（乳房スクリーニング）
- ③リスク低減乳房切除術の検討

- a) 乳がん未発症者：両側リスク低減乳房切除術(BRRM)
- b) 乳がん既発症者：対側リスク低減乳房切除術(CRRM)

3)35から40歳の間かつ出産の完了

リスク低減卵巣卵管摘出術(RRSO)の検討

4)リスク低減手術をしなかった場合の対応

乳癌，卵巣癌，膵癌のスクリーニング



*当院ではリスク低減手術を行っていない

サーベイランス・男性

GL2022：NCCNガイドラインより抜粋

対象：乳癌，前立腺癌，膵臓癌

1)35歳から

- ①自己乳房検診の訓練と教育
- ②乳房検診

2)40歳から

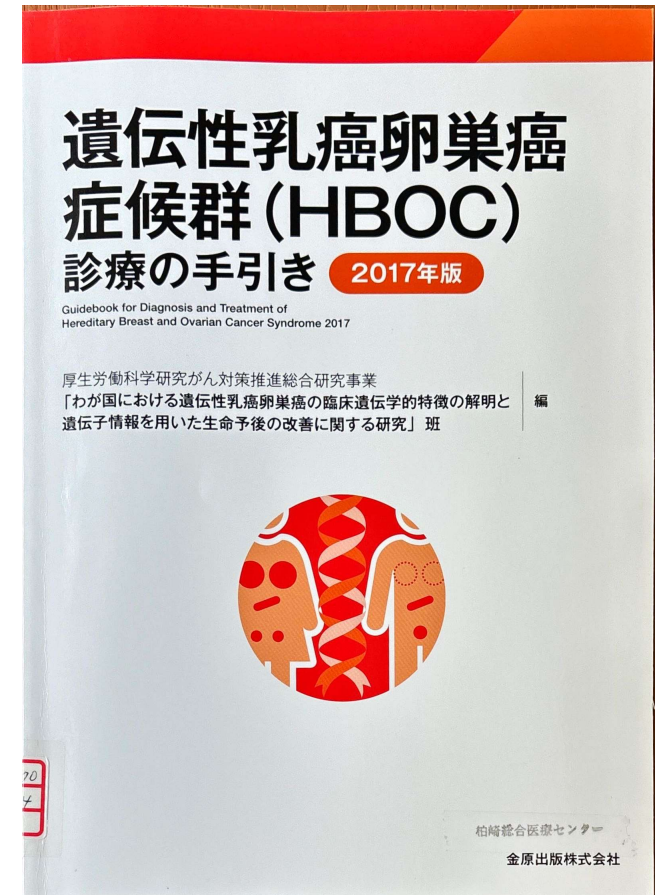
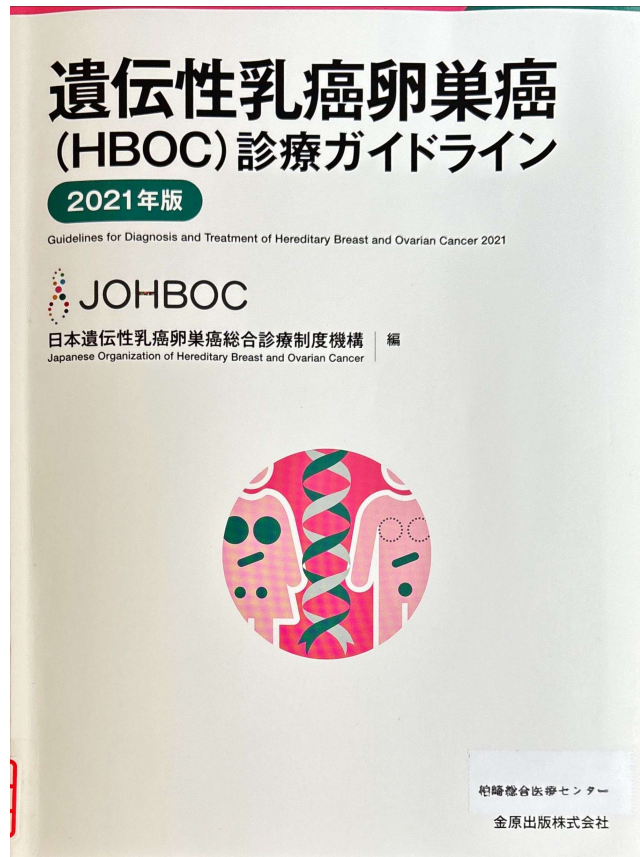
年1回のPSA検査

3)膵がんのスクリーニング

定まったものなし



参考文献



当院の図書コーナーにあり

結語

- HBOCは，乳がん以外の発がんに関わる．
- 当院は，新潟大学の関連施設として保険の範囲内で測定や薬物治療は可能である．しかし，遺伝子相談は新潟大学，予防的切除は指定機関への依頼となる．



THE★ALL
かしわざき