

## V 乳がん診療における新たな診断技術を理解する

1. 乳がん診療における  
遺伝学的検査の役割才田 千晶 / 有賀 智之 がん・感染症センター都立駒込病院外科 (乳腺)

1994～95年に*BRCA1*、*BRCA2*と乳がんの原因遺伝子が相次いで同定され、特に欧米においては、遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC) の臨床的特徴が急速に解明された。日本での研究は限定的であったものの、*BRCA* 遺伝学的検査の受検者の全国登録が始まり、日本における遺伝子変異保持者の臨床的・遺伝学的特徴が明らかになってきている。日本においては2020年4月の診療報酬改定で*BRCA1/2*遺伝学的検査の一部、また、一定の条件下での*BRCA* 遺伝子変異保持者へのサーベイランスとしての乳房造影MRI検査、さらに、リスク低減乳房切除術およびリスク低減卵管卵巣摘出術が保険収載され、ようやく医療関係者の間でもHBOCに関する認識が普及してきたところである。しかしながら、がん未発症者の血縁者を対象とした*BRCA* 遺伝学的検査および未発症*BRCA* 遺伝子変異保持者のサーベイランスやリスク低減手術は自費診療のみであり、課題は多い。がん診療と遺伝子診療は切り離せない関係であり、個別化医療が進むにつれ、今後も多数の遺伝学的検査を行う機会が生じると思われるが、遺伝学的検査を実施することに意義があるのではなく、その後の診療連携やフォローアップ体制が機能して、がんの二次予防や再発症例のマネジメントに貢献することが、遺伝子診療の大きな目的の一つである。そのため、複数の診療科やスタッフが連携できるような体制を整備し、必要時には他施設とも連携しながら適切な医療が受けられるようにマネジメントすることが重要である。

遺伝性乳がんの  
日本における疫学

乳がんの5～10%は遺伝性、すなわち乳がんの発症に関係する遺伝子の生殖細胞系列変異を有していると考えられており、そのうち最も多いのが*BRCA1/2* 遺伝子変異を持つHBOCである。日本人においては2020年8月時点でHBOCと診断されているのは1371名 (*BRCA1* 遺伝子 726名、*BRCA2* 遺伝子 645名) というデータがあるが<sup>1)</sup>、一部の登録施設による報告であり、実際には日本人の0.2～0.5%、およそ25万～62万人に病的変異があると推定されている。生涯で乳がんを発症するリスクは日本人の一般集団で10.6%と報告されているが、*BRCA1* に病的変異がある場合は46～87%、*BRCA2* に病的変異がある場合は38～84%と発症リスクが上昇し<sup>2)～4)</sup>、病的変異保持者には適切な予防切除の提案や画像スクリーニング検査によるフォローアップが重要となる。

遺伝学的検査の対象となる  
乳がん症例

現在、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC) のHBOCガイドライン2021年版<sup>5)</sup> においては、以下に当てはまる乳がん患者に対して*BRCA* 遺伝学的検査を行うことが推奨され、健康保険が適用されている。

・45歳以下で診断された乳がん

- ・60歳以下でサブタイプがトリプルネガティブと診断された乳がん (TNBC)
- ・両側または片側に2個以上の原発性乳がんを診断された。
- ・男性で乳がんと診断された。
- ・卵巣がん、卵管がん、腹膜がんと診断された。
- ・血縁者 (第三度近親者以内) に乳がんまたは卵巣がん、膵がん患者がいる。
- ・HER2陰性の手術不能または転移・再発乳がんではオラパリブの投与が検討されている。

NCCN乳がんおよび卵巣がんにおける遺伝学的/家族性リスク評価ガイドライン最新版<sup>6)</sup> では、対象年齢がJOHBOCよりさらに拡大し、50歳以下のすべての乳がんが対象、また、TNBCの場合は年齢によらない、といった違いがあるほか、血縁者の家族歴で転移性・もしくはハイリスクの前立腺がんが含まれている。

昨今では、*BRCA1/2* 遺伝子変異のほか、*CDH1* や*PALB2*、*TP53*、*PTEN* といった乳がんの原因となる高い浸透率を持つ遺伝子変異の報告も集積され、Yadavらの報告によると<sup>7)</sup>、従来のクライテリアでは拾い上げの際に20～29%程度の取りこぼしが起きていることも示唆されている。2024年に公表された米国臨床腫瘍学会 (ASCO) のガイドラインにおいては<sup>8)</sup>、乳がん患者における遺伝学的検査の対象年齢上限が65歳以下と大幅に引き上がり、その結果、遺伝子変異の検出感度は90%以上 (*BRCA1/2*に限っては98%以上) へと上昇し、従来の拾い上げ基準から取り