



A patient counseling aid for health care professionals
MYRIAD GENETIC LABORATORIES, 3700 SUTHERLAND AVENUE, MENLO PARK, CA 94025, USA

このフリップチャートをご覧になる際のご注意

このフリップチャートは、米国Myriad Genetic Laboratories社が、自社の提供する遺伝子検査を実施する際のカウンセリング用に作成したものを、株式会社ファルコバイオシステムズが許可を得て翻訳したものです。

したがって、内容は米国におけるデータや社会状況などに基づいて作成されておりますので、日本で報告されているデータとは異なるものや、日本の社会状況においては適切でない場合がございます。その点をご理解の上、ご覧いただきますようお願い申し上げます。

また、このフリップチャートの著作権は、Myriad Genetic Laboratories社が保有していますので、内容の一部、または全部を著作権者の許可なく複写・転載しないでください。

(このフリップチャートに関するお問い合わせは、株式会社ファルコバイオシステムズ 遺伝子事業部へお願いいたします)

株式会社ファルコバイオシステムズ 遺伝子事業部
〒604-0911 京都市中京区河原町通二条上る清水町346
TEL: 075-257-8541 FAX 075-257-8544
E-mail: identshi@falco-genetics.com

はじめに

- 一般的な遺伝学について
- 遺伝性がん症候群の特徴
- 遺伝性がん症候群に関するリスク
- 保険の適用範囲について

※米国においてのみ適用されるものであり、日本の状況とは異なります。

はじめに

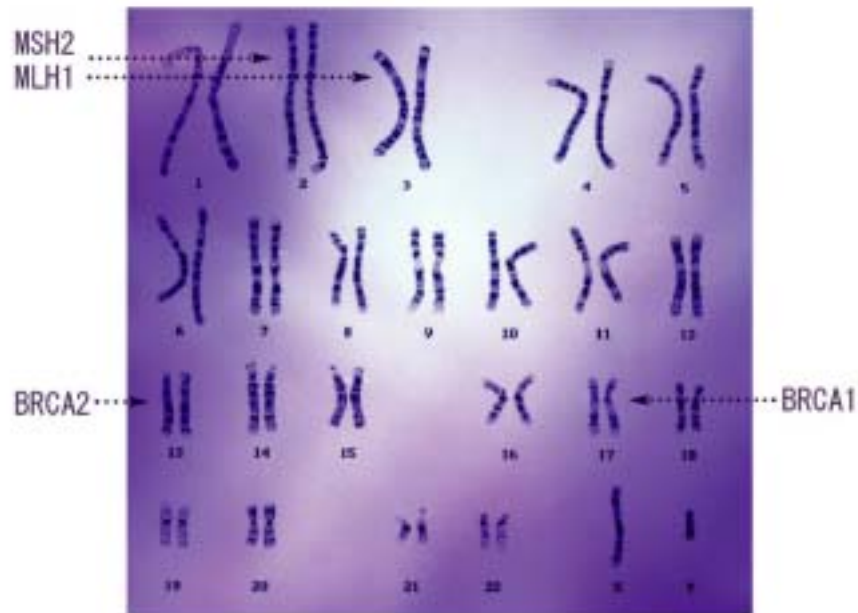
このカウンセリングの手引きは、医療専門家と患者の間でなされる遺伝性がんのリスクについての話し合いがスムーズに行くように作られています。この手引きで取りあげている遺伝性がん症候群は、遺伝性乳がん・卵巣がん (BRCA1とBRCA2遺伝子) と、遺伝性非ポリポーシス性大腸がん (MLH1とMSH2遺伝子) です。最初の5枚のパネルは遺伝学についての大まかな説明です。次の5枚のパネルは遺伝性乳がん・卵巣がん、その次の5枚のパネルは遺伝性非ポリポーシス性大腸がんの特徴と、このがんに関するリスクについての記述です。最後の6枚のパネルは、遺伝性がんのリスクを決定する、遺伝子検査についてです。通常は、患者さんの状況によってパネル6～10の遺伝性乳がん・卵巣がん、パネル11～15の遺伝性非ポリポーシス性大腸がんのどちらかを使って説明を行います。どちらの場合でも、このカウンセリングの手引きで情報を提示すれば、患者さんたちは積極的に質問をしてくるはずですので、説明には概ね1時間はかかるでしょう。

情報は専門家でない人にもできる限り分かりやすく記載してあります。加えて、いくつかのパネルには医療専門家のために詳しい「カウンセリングのヒント」を載せています。例えば、このカウンセリングの手引きを使って説明を始める前に、患者さんがこの診察を受けた動機や、患者さんの一般的な遺伝性がんのリスクについての理解度を確認しておくことが望ましいというようなことです。適切な質問は以下のようなものです。「今日はどのようなことで来られたのですか?」、「あなたの主治医は今日あなたがここに来られる理由について、なんと断っていましたか?」または「今日はどのような情報を求めていらしたのですか?」などです。

まず、三世代に渡る家族歴を取ることをお勧めします。家族歴を手に入れるのは、母方と父方の両方の家系を確実に評価するためです。家系の中に、例えば近親者が「女性のがん」で死亡したといったように、何のがんだったのかが曖昧な場合には、そのがんをできるだけ明らかにして下さい。また、がんの診断を受けた年齢や、最初のがんが発症した部位などもできる限り知っておくことが大切です。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を榎ファルコバイオシステムズが翻訳したものです。

一般的な遺伝学について

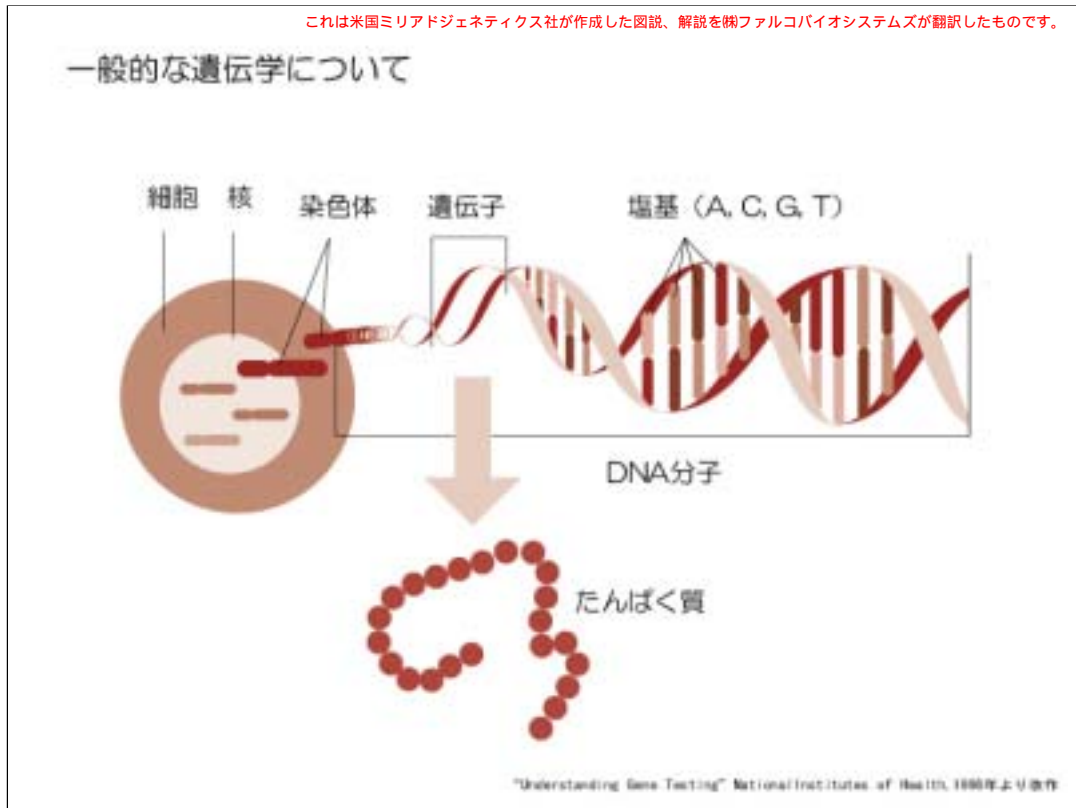


一般的な遺伝学について

染色体は私たちの肉体的な特徴などを決定する遺伝子情報の束であり、それによって私たちの体は成長し、機能しています。人間の体の中にある細胞の大半には46本の染色体があり、それが2本ずつセットになり23対になっています。一对の染色体のうち1本は父親から、もう1本は母親から受け継いだものです。

染色体には遺伝の基となる個々の遺伝子が含まれています。一つの染色体に何千という遺伝子がありますので、一人の人間はおよそ100,000個ほどの種々の遺伝子を持っていることになります。多くの遺伝性乳がん・卵巣がんの原因となっている遺伝子は、BRCA1(第17染色体)とBRCA2(第13染色体)です。遺伝性の大腸がんや子宮内膜がんの原因となっている二つの重要な遺伝子はMLH1(第3染色体)とMSH2(第2染色体)です。人はそれぞれこうした遺伝子を二つずつ持っていて、一つは母親から、もう一つは父親から受け継いでいます。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を榎ワルコバイオシステムズが翻訳したものです。



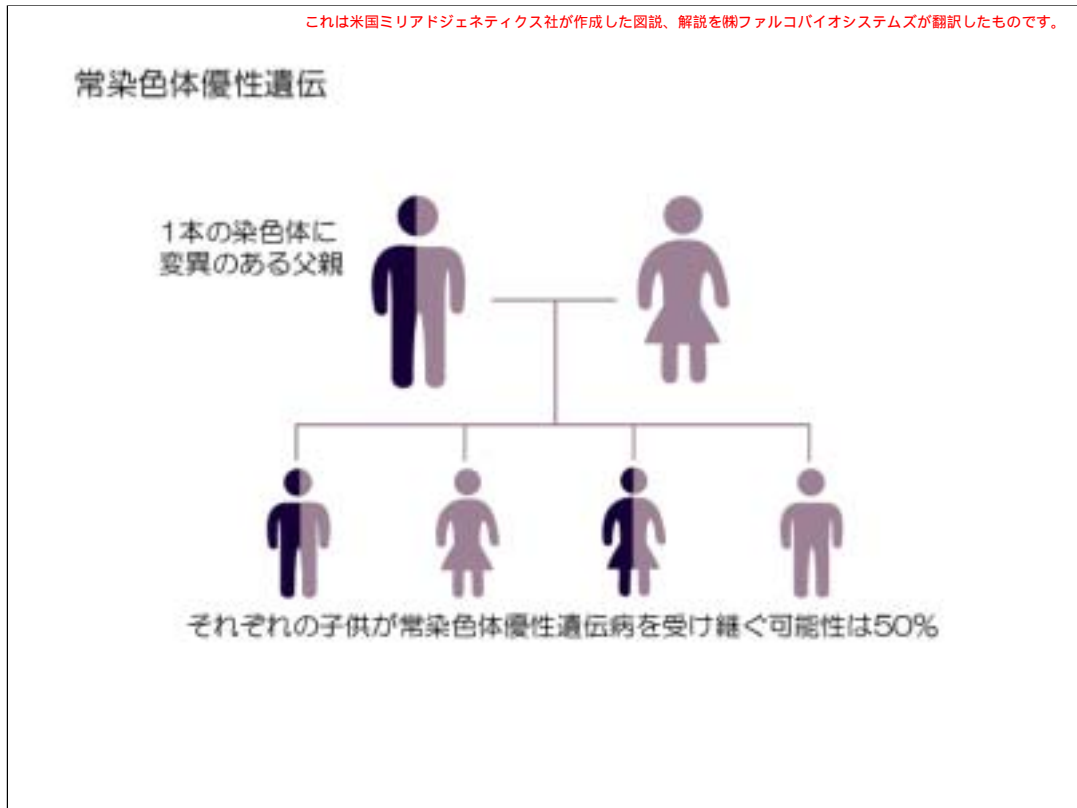
一般的な遺伝学について

遺伝子はDNAと呼ばれる化学物質からなり、細胞の基礎単位であるたんぱく質を作るための詳細な設計図です。細胞がきちんと機能するためにはこうしたたんぱく質が必要なのです。DNAは2本の長いDNA鎖がらせん状にねじれて2重らせんをつくっているので、らせん階段のような構造になっています。それぞれのDNA鎖は塩基と呼ばれる4つの異なる化学物質であるアデニン(A)、シトシン(C)、グアニン(G)、チミン(T)で出来ています。遺伝子の中のこうしたA、C、G、Tの連続が「遺伝暗号」を形成し、細胞にどのようなたんぱく質をつくるかという指令を出します。ちょうどアルファベットの文字が連なって単語や文章になるようなものです。これらの塩基の一つが変化、つまり「変異」を起こすと暗号が変わってしまうので、遺伝子によって暗号化されるたんぱく質には大きな変化が起こるのです。

いくつかの遺伝子は細胞ががんになるのを防ぐようなたんぱく質を作る指令を出しています。そうした遺伝子は「がん抑制遺伝子」と呼ばれています。がん抑制遺伝子に変異が起こると、がんを抑制するたんぱく質の働きが変化してしまうのでがんを防げなくなります。遺伝性がんの主な原因となる遺伝子はがん抑制遺伝子なのです。

カウンセリングのヒント: がん抑制遺伝子の働きを車のブレーキに例えて、「細胞増殖のスピードを減速させる」というように説明するとよいでしょう。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を榎ファルコバイオシステムズが翻訳したものです。



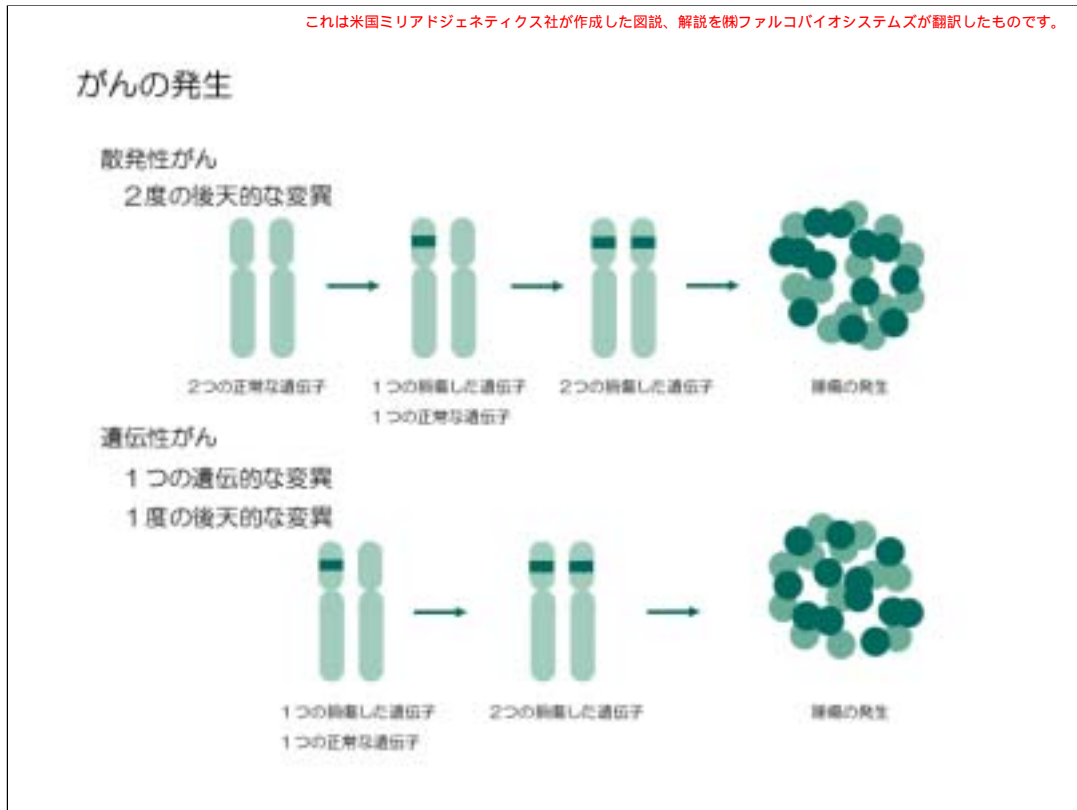
常染色体優性遺伝

がん抑制遺伝子の変異は一般に両親のどちらか一方から受け継がれます。こういう家系では、高いがんのリスクは常染色体優性の形で受け継がれます。常染色体優性遺伝の場合、子供は両親のどちらか一方から受け継いだ遺伝形質を発現します。常染色体優性遺伝の場合、子供が母親か父親かどちらか一方の遺伝形質を受け継ぐ確率は50%になります。こうした遺伝学における「コインの裏表」的な確率は受胎の時に起こります。

常染色体優性遺伝において、母親か父親のどちらかからがん抑制遺伝子の変異を受け継いでしまった人は、高いがんのリスクも受け継いでいます。両親から遺伝子の変異を受け継いでいない人は、がんになる人がたくさんいる家系であっても、がんのリスクは高くありませんし、その人は自分の子供に高いがんのリスクを受け継がせることもありません。

カウンセリングのヒント: 全ての人がBRCA1、BRCA2、MLH1、MSH2などのようながん抑制遺伝子を持っているということを強調することが大事です。これらの遺伝子に変異がある場合にのみがんを防ぐことができなくなり、その結果がんのリスクが高くなるのです。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を榎ファルコバイオシステムズが翻訳したものです。

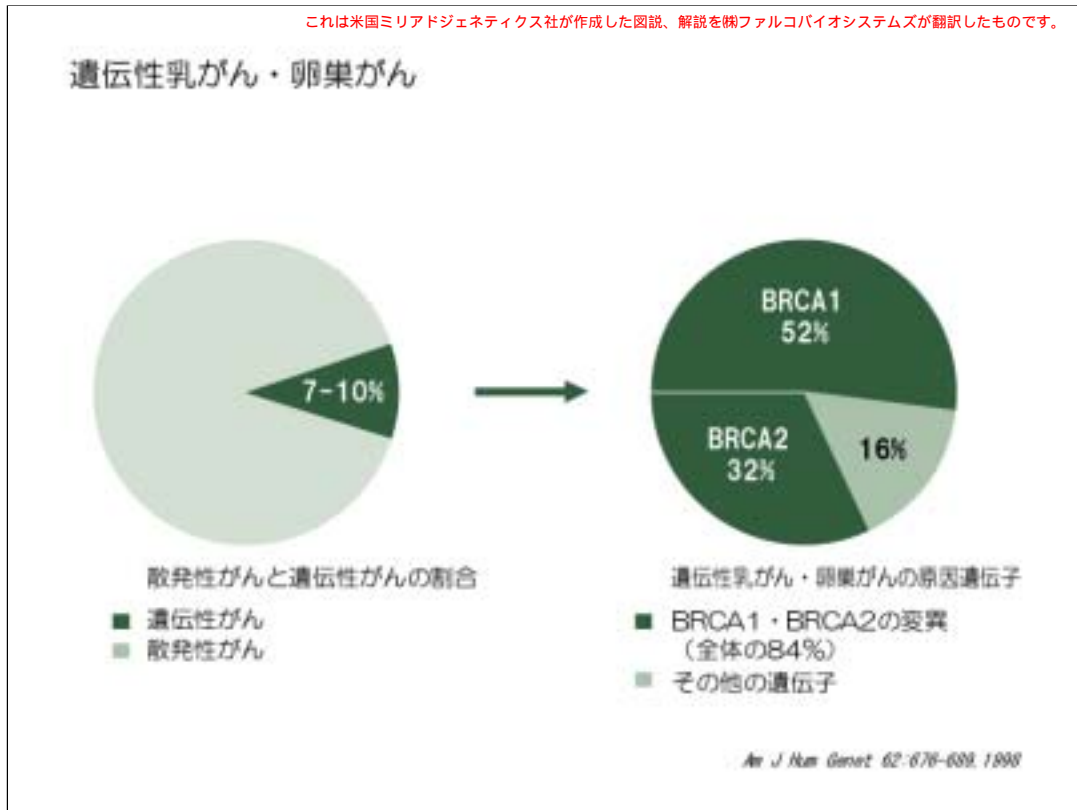


がんの発生

全てのがんは遺伝子の変異によって生じるので、がんは遺伝子の病気と言えます。そうした変異の多くは人の生涯の間に、体の細胞内で無作為に起こります。変異は細胞分裂時のミスによって起こる場合もあれば、発癌物質や環境的要因が原因で起こることもあります。こうした無作為的な変異は子供には遺伝しません。遺伝性でない(つまり「散発的」な)がんはそのような無作為的な変異によって起こるのです。

ある少数の人々の間では、がんになる変異が、両親の内のどちらか一方から子供へと遺伝します。がん抑制遺伝子に変異を受け継いでしまった人の場合、変異のないもう一つの遺伝子に損傷が生じた時、代わりとなる正常な遺伝子がありません。それによって細胞はがんになるのを防ぐ機能を失うという、リスクが非常に高い状態になります。このためBRCA1、BRCA2、MLH1、MSH2などのようながん抑制遺伝子に変異を受け継いでしまった人はがんになるリスクが非常に高いのです。こうした細胞は「がんになりやすい」ので、変異を持つ人は若い時にがんが発症したり、がんが多発したりしやすいのです。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を榎ファルコバイオシステムズが翻訳したものです。



遺伝性乳がん・卵巣がん

乳がんは最も発症率の高いがんの一つです。毎年180,000人以上の女性が乳がんと診断されていて、その数は女性に起こるどのタイプのがんよりも多いのです。卵巣がんはそれほど多くはありませんが、これも女性の健康にとって非常に重要な問題です。アメリカの女性が70歳までに乳がんになる確率は7%、卵巣がんになる確率はおよそ2%です。

ほとんどの乳がんや卵巣がんは散発性(つまり非遺伝性)ですが、乳がんのうちの7%、卵巣がんのうちの10%は、がんの原因遺伝子に変異を受け継いだことによって発生します。遺伝性乳がん・卵巣がんのほとんどは、BRCA1・BRCA2という二つの遺伝子の変異によるものです。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を株式会社ファルコバイオシステムズが翻訳したものです。

遺伝性がんと散発性がんの特徴



遺伝性

- ・50歳未満の乳がんの発症、または年齢を問わず卵巣がんの発症がある変異型
- ・同じ人に乳がんと卵巣がんが発症している
- ・男性の乳がん発症がある



散発性

- ・60歳未満で乳がんと診断された人がいない
- ・卵巣がんになった人がいない
- ・母方にも父方にもはっきりしたがんのパターンがない

遺伝性がんと散発性がんの特徴

ある人が遺伝的に乳がんや卵巣がんになるリスクがあるかどうかを確かめるには、家族歴を調べるのが最も有効な方法です。遺伝性がんのリスクを見るために家族歴を調べる場合、家系内の何世代かで乳がんに加えて卵巣がんに罹患した人がいるかどうかを調べるのが重要になります。乳がんや卵巣がんは女性の病気(まれに男性にも乳がんの発症が見られます)ですが、男性も女性と同じ確率で変異を受け継ぎますので、母方と父方の両方の家族歴を調べなければなりません。

左は典型的な遺伝性乳がん・卵巣がん家系の家系図です。家系図は四角が男性、丸が女性を表します。がんを罹患した人(影つき)のところには、がんのタイプとがんと診断された年齢が表示されています。遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の顕著な特徴は、50歳になる前に乳がんと診断されることや、年齢を問わず卵巣がんと診断されることが挙げられます。卵巣がんは遺伝性乳がん・卵巣がんの家系に必ず見られるという訳ではありませんが、卵巣がんがある場合は、遺伝性がん症候群である可能性は高まります。遺伝性であるリスクは、同じ人が乳がんと卵巣がんの両方に罹患したというような多発性がんが見られる個人の罹患歴や家族歴によっても示唆されます。その他、男性の乳がんも遺伝性がんのリスクの存在を示しますが、男性の場合は変異のキャリアであっても乳がんには罹患することはまれです。この家系図はたくさんの遺伝性乳がんと卵巣がんの特徴を表していますが、遺伝性乳がん・卵巣がんの多くの家系では、こうした特徴のうち、いくつかしか持っていないかもしれません。

BRCA1・BRCA2遺伝子の中で特定の3カ所に見られる変異は、アッシュケナジー系ユダヤ人の家系の中で特によく見られます。それは、アッシュケナジー系ユダヤ人集団だけの間で何世代にも遺伝子変異が受け継がれてきたからです。50歳になる前に乳がんと診断されるか、年齢に関係なく卵巣がんを罹患したアッシュケナジー系ユダヤ人の女性は、家族歴に関わらず、遺伝子検査を考慮されるべきです。

右側は散発性乳がんを罹患した人のいる家族の家系図です。乳がんは比較的発症率が高いため、乳がんを罹患した血縁者を持つ女性はたくさんいます。しかし散発性がんの場合、通常閉経後などの高齢期に入ってから発症が多く、遺伝のパターンも母方の家系からか父方の家系からかがはっきりしないのです。

カウンセリングのヒント: 患者さんの家系図とこの二つの家系図を比べてみて、類似点と相違点を指摘しましょう。BRCA1やBRCA2遺伝子の変異の可能性を判断するために家族歴を使ういいチャンスです。(例えばミリアド・スライド・ルールなどを使いながら)

BRCA1やBRCA2遺伝子の変異はアッシュケナジー系ユダヤ人の家系によく見られるので、ミリアド・スライド・ルールで示したように、こうした人たちは変異を持っている可能性が高いのです。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を榎ファルコバイオシステムズが翻訳したものです。



遺伝性乳がんと卵巣がんのリスク

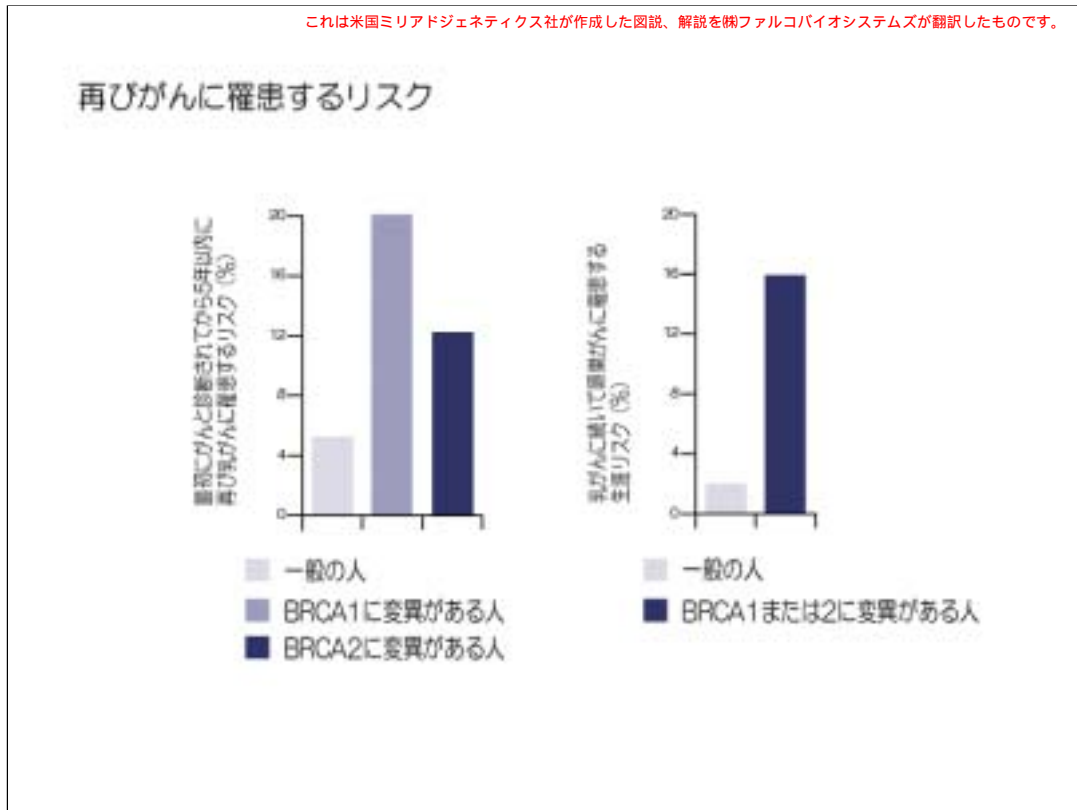
ほとんどの女性にとって70歳までに乳がんにかかるリスクは7%ですが、BRCA1やBRCA2に遺伝子変異がある女性の場合、乳がんのリスクは最も高く87%にまでなります。もっとも重要なことは、遺伝性乳がんは非遺伝性(散発性)のものに比べて非常に若いうちに発症するという事です。普通、女性が50歳になる前に乳がんになるリスクは2%ほどですが、BRCA1かBRCA2に変異を受け継いでいる女性の場合は33%から50%とリスクが増加します。

BRCA1やBRCA2に変異を持つ女性は、乳がんと同様に卵巣がんにかかるリスクも非常に高くなります。実際、BRCA1かBRCA2に変異のある女性が卵巣がんにかかるリスクは、30年の間毎日タバコを4箱ずつ吸い続けた人が死ぬまでに肺がんにかかるリスクよりもずっと高いのです。一般の人が70歳までに卵巣がんにかかるリスクが2%未満であるのに対して、BRCA1に変異を受け継いでいる人が70歳までに卵巣がんにかかるリスクは28%から44%です。BRCA2に変異がある場合は、70歳までに卵巣がんにかかるリスクがおおよそ27%で、これは普通の人がかかる卵巣がんのリスクの15倍の高さです。

BRCA1やBRCA2に変異を受け継ぐと、女性と同様に男性もなんらかのがんにかかるリスクが高くなります。例えば、BRCA2に変異があることによって、男性の乳がんの生涯リスクは約6%になります。BRCA1の変異によるリスクはまだ特徴的なものはありませんが、男性乳がんはBRCA1の変異にも関係がないというわけではありません。BRCA2に変異がある男性は、前立腺がんにかかるリスクが高くなりますが、発症する年齢は一般の人より早いということはありませんので、変異保因者には前立腺がんの集団検診のガイドラインが勧められています。

カウンセリングのヒント: 患者さんが自分のがんになるリスクについて考えていることと、そう考えた理由を明確にしましょう。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を榎ファルコバイオシステムズが翻訳したものです。

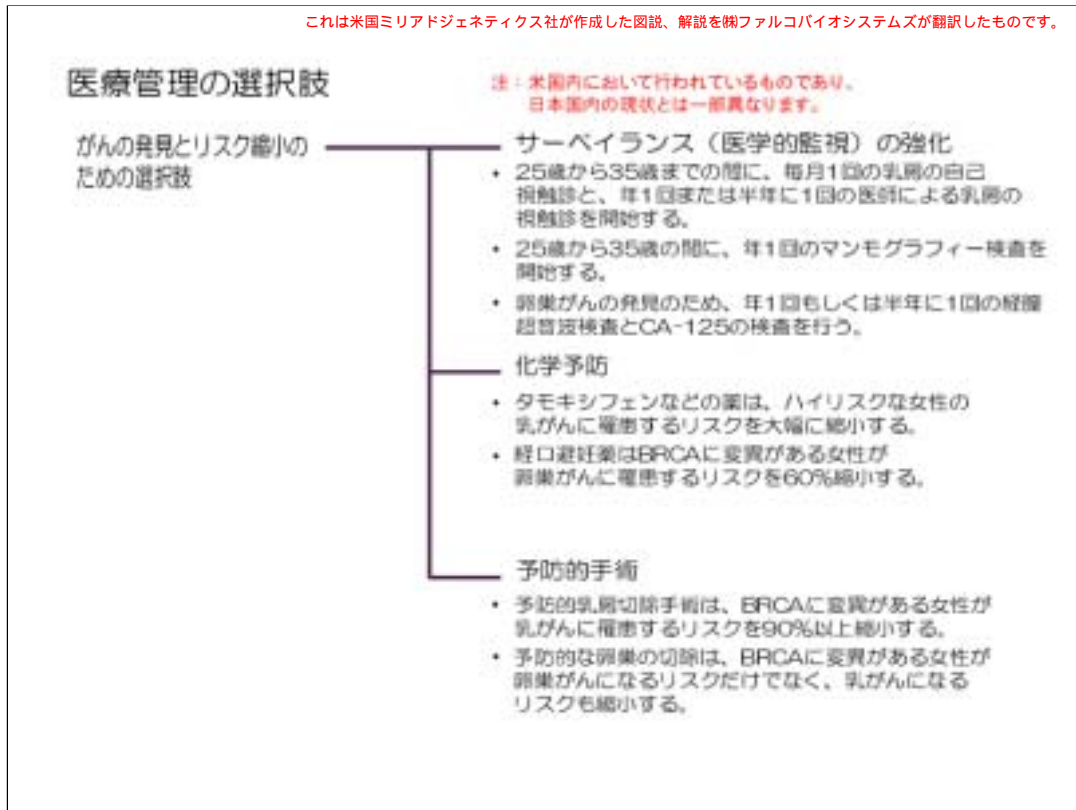


がんが再発するリスク

乳がん罹患したことのある女性がBRCA1またはBRCA2に変異を持っている場合、再びがん罹患するリスクが非常に高くなります。BRCA1に変異のある女性の場合、70歳までにもう一方の乳房にもがんが発症するリスクは64%、最初にがん診断されてから5年以内にもう一方の乳房にがんが発症するリスクは20%です。BRCA2に変異がある場合は、70歳までに再発するリスクは約50%、最初にがん診断されてから5年以内では12%のリスクです。さらに、乳がんの後に卵巣がんになるリスクは、変異のない女性の10倍も高く、生涯リスクは16%を下りません。

二度目のがんのリスクを知ることは、BRCA1やBRCA2に変異を持つ女性がん患者の管理において、重要な意味を持つでしょう。がん罹患した女性の検査結果は、その女性の血縁者にも有益な情報をもたらしてくれます。もしもがん罹患した人の遺伝子にがんになりやすい変異が見つければ、遺伝子検査はその人の血縁者の方たちにとって決定的な答えを与えてくれます。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を榎ファルコバイオシステムズが翻訳したものです。



治療法を選択肢

BRCA1やBRCA2の変異に関係するがんのリスクについての話し合いをする時は、乳がん罹患したことのある女性はがんが再発するリスク(卵巣がんか乳がんの)があるということを含めて、こうしたリスクに対応するために有効な医療的な介入策についての説明も同時に行うべきです。がんのリスクを縮小するためのサーベイランス(医学的監視)の強化や薬物療法(「化学予防」と呼ばれる)や予防的な手術などの利点と限界を慎重に考慮すべきです。

サーベイランス(医学的監視)の強化: 遺伝性乳がんを初期段階で発見するには、医師や自己による乳房の視触診やマンモグラフィーが勧められています。遺伝性乳がんは若いうちに発症するので、25歳から35歳くらいまでにはじめます。卵巣がんを発見するには、年1回の内診や卵巣の経膈超音波検査、CA-125と呼ばれる卵巣がんマーカーを調べるための血液検査などが勧められています。変異のある男性で、特にBRCA2に変異がある人は、乳がんになるリスクが高いので適切な検査を受けることを考慮した方がよいでしょう。

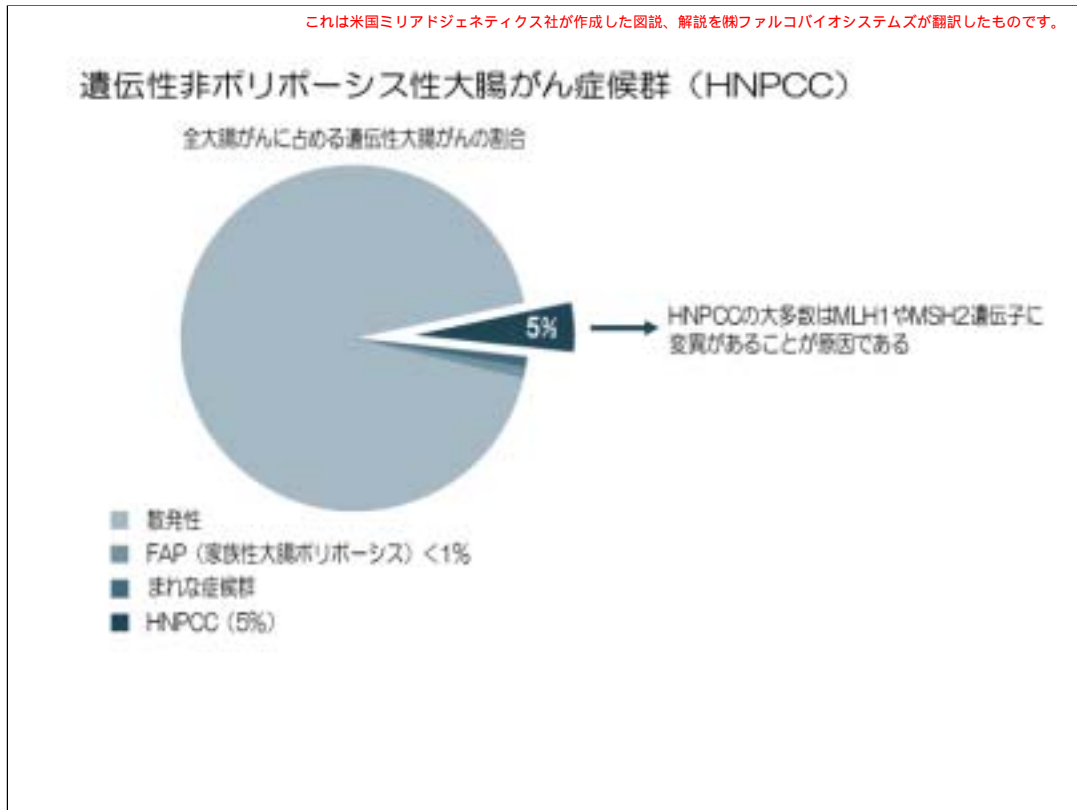
化学予防: 遺伝性がんのリスクのある女性には、「化学予防」と呼ばれる薬を使ったがん予防法も選択肢としてあげられます。タモキシフェンと呼ばれる抗エストロゲン剤は、乳がんの家族歴の強い家系の女性を含む、乳がんリスクの高い女性の乳がんリスクを縮小することが知られています。まだその利点は具体的に確認されていませんが、この薬物療法はBRCA1やBRCA2に変異を持つ多くの女性にとって有効です。さらに、BRCA1やBRCA2に変異のある女性が経口避妊薬を6年以上使用すると、卵巣がんのリスクを60%縮小することができます。

予防的手術: がんになる前に乳房や卵巣を摘出することを「予防的手術」といいます。予防的な乳房の摘出(乳房切除手術)は、BRCA1とBRCA2に変異のある女性の乳がんになるリスクを90%縮小することが分かっています。卵巣がんの検診は、しばしば効果的でないため、遺伝性のリスクのある女性には、子供を産み終えた後、予防的に卵巣を摘出(卵巣摘出手術)することを選択肢の一つとして勧められてきました。卵巣で作られる女性ホルモンのエストロゲンの量が減ることになるので、この処置によって卵巣がんだけでなく乳がんのリスクも縮小することが分かっています。

これらの選択肢の利点と限界を慎重に考慮し、医療専門家と十分検討することが大切です。

カウンセリングのヒント: この検査から得た情報で何をすればよいかを患者さんに尋ねてみましょう。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を株式会社ファルコバイオシステムズが翻訳したものです。



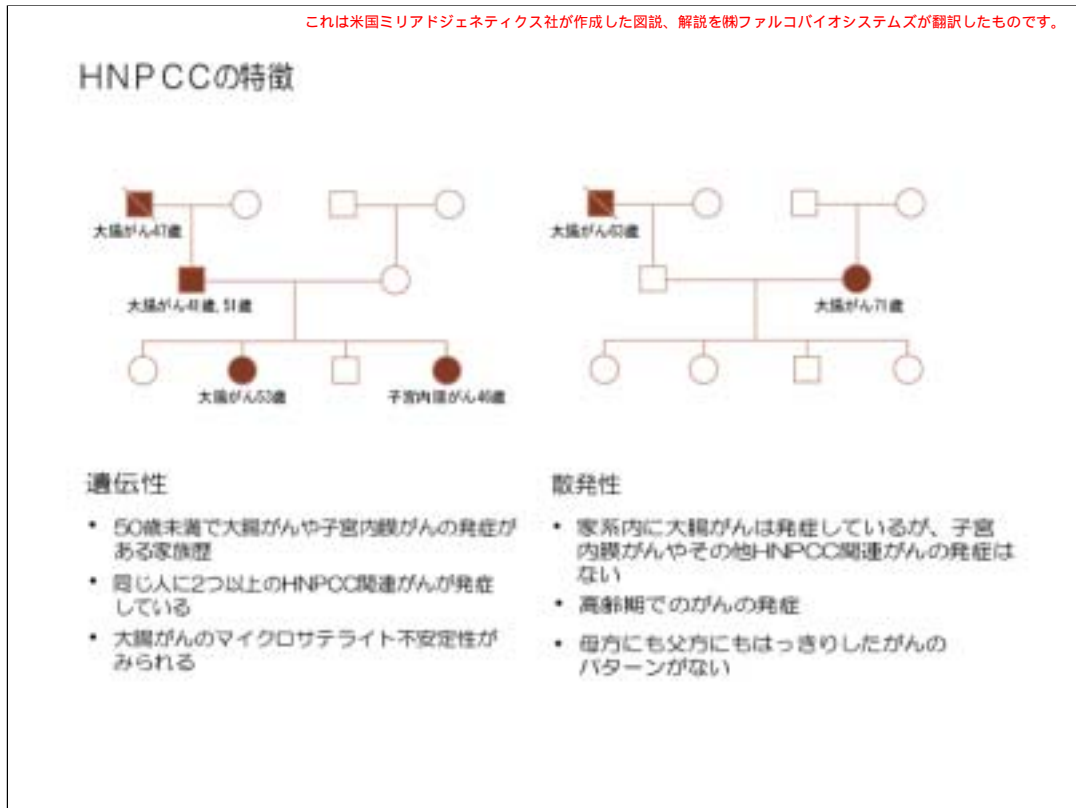
遺伝性非ポリポーシス性大腸がん症候群

大腸がんも発症率の高いがんの一つです。毎年130,000人以上の人が結腸がん、あるいは直腸がんと診断されています。ほとんどの大腸がんは非遺伝性(散発性)ですが、大腸がんのうちの約5%はがん感受性遺伝子の変異を受け継いだことが原因で起こります。多くの遺伝性大腸がんは遺伝性非ポリポーシス性大腸がん(英語の頭文字をとって「HNPCC」と呼ばれる)症候群に起因しています。

HNPCC症候群に関係するその他のがん、「子宮内膜がん」と呼ばれる子宮の内壁にできるがんがあります。子宮内膜がんは発症率の高い女性のがんの一つで、アメリカでは毎年35,000人以上の女性が子宮内膜がんとして診断されています。

HNPCCに罹患した人の大多数は、MLH1とMSH2と呼ばれる二つの遺伝子のどちらかに変異を持っています。その他、HNPCCに罹患している人たちのうち、ほんのわずかな人たちは、PMS1、PMS2、MSH6という三つの遺伝子のいずれかで見られる変異が関係していると言われていました。そのためHNPCCの検査を受ける人たちは、通常MLH1とMSH2の検査だけを受けることが多いのです。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を榎ファルコバイオシステムズが翻訳したものです。



HNPCCの特徴

ある人がHNPCCになるリスクがあるかどうかを判断するには、家族歴を調べるのが最も有力な方法の一つです。HNPCCかどうかを家族歴で評価する場合、何世代もの中から大腸がんか子宮内臓がん罹患した人を探ることが大切です。母方と父方の両方の家系を調べる必要があります。

左側は典型的なHNPCCの家系図です。家系図では四角が男性、丸が女性を表しています。がん罹患した人(影つき)のところには、がんのタイプとがんと診断された年齢が表示されています。HNPCCの顕著な特徴は50歳になる前に大腸がんや子宮内臓がんと診断されることや、ある場合には2つの腫瘍(大腸が子宮内臓、あるいは両方)が同じ人に発症することが挙げられます。この家系図には遺伝性がんの多くの特徴が見られますが、HNPCCの多くの家系ではこうした特徴のうち、いくつかしか持っていないかもしれません。

さらに、マイクロサテライト不安定性(略してMSI)として知られている独特の変化は、HNPCCが原因で発症する大腸がんに見られる特徴です。この変化はがん細胞の中にのみ特定されるもので、また特別な研究室での解析によってのみ同定できるものです。MSI検査で陽性だった大腸がんの人は、HNPCCの可能性があるかどうか評価されるべきです。

遺伝子検査が可能になる以前には、HNPCCの同定は厳密な基準(いわゆる「アムステルダム クライテリア」)によってなされていました。現在ではHNPCCの人はこうした基準には当てはまらないと認識されています。実際、HNPCCの可能性の評価は、45歳になる前に大腸がんか子宮内臓がんになった人が第一度近親者にいる人や、二つ以上のHNPCC関連がん(結腸がん、直腸がん、子宮内臓がんなど)に罹患した人に勧められています。

カウンセリングのヒント:「アムステルダム クライテリア」とは、大腸がんになった親戚が3人いて、その3人のうちの1人が他の2人の第一度近親者であること、少なくとも二世代に渡っていること、少なくとも1人は50歳になる前に発症していることが挙げられています。MSI検査の結果がなくても、こうした基準に当てはまる人、もしくは上に挙げた基準に当てはまる人はHNPCCの可能性を提示されるべきです。

(J Med Genet 2000年37号p.641-645より)

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を榎ファルコバイオシステムズが翻訳したものです。



大腸がんと子宮内膜がんのリスク

医療的介入がなければ、MLH1やMSH2に変異のある人の大多数はがんを発症するでしょう。HNPCCの大腸がんのリスクは50歳までに少なくとも25%、70歳までではおよそ80%になります。これらの統計が示すように、この遺伝性症候群に關係する大腸がんは、一般の人々と比べて非常に若い年齢、しばしば45歳未満で発症します。

HNPCCの女性は大腸がんだけでなく子宮内膜がんのリスクも非常に高くなります。HNPCCによる子宮内膜がんのリスクは、50歳までに少なくとも20%、70歳までではおよそ60%です。HNPCCに關係する大腸がんと同じように、子宮内膜がんも非常に若い年齢、たいてい50歳未満で発症します。いくつかの研究でMLH1かMSH2には変異がある女性は大腸がんよりも子宮内膜がんになるリスクの方が高い可能性があるということを示すことが大切です。

HNPCCは胃がんや卵巣がんのリスクの増加とも關係があり、70歳までにおよそ12%のリスクになると推定されています。生涯のうち5%未満ではありますが、HNPCCの人は様々なまれながん(胆道、小腸、肝臓、脳など)のリスクも増加します。

二つのHNPCC特有の異型は、家族歴を基準として考慮されるべきです。Turcot's syndromeはHNPCC関連腫瘍や脳腫瘍(特にglioblastomaとmedulloblastoma)と關係があります。Muir-Torre syndromeはHNPCCの異型であり、皮膚の腫瘍、特にケラトアカントーマ(角化棘細胞腫)や脂腺腺腫とともに、HNPCC関連腫瘍が見られます。

カウンセリングのヒント:患者さんが自分のがんになるリスクについて考えていること、そう考えた理由を明確にしましょう。

再びがんに罹患するリスク

HNPCCで大腸がん罹患した人は以下のリスクが増加する

大腸がんを再び罹患

- ・10年以内に30%
- ・15年以内に50%

大腸がんが続いて子宮内膜がんを罹患（逆もまた同様）

再びがんに罹患するリスク

大腸がんを罹患した人は、もしその人がHNPCCである場合、再びがんを罹患するリスクは大いに高くなります。結腸がんや直腸がんを再び罹患するリスクは最初にごんと罹患してから10年以内に30%、15年以内に50%と推定されています。従って、HNPCCに関連する大腸がんを罹患している人の場合は、外科的な治療が大腸がんを再び罹患するのを防ぐのに最適であるかもしれません。

さらに、HNPCCで大腸がんを罹患している女性は子宮内膜がんのリスクも大いに高くなります。同じように、HNPCCに関連する子宮内膜がんを罹患した女性は、大腸がんのリスクが高くなります。これらのリスクはMLH1かMSH2に変異がある女性に対するがんの治療を変えていくかもしれません。

HNPCCに関連するがんを再び罹患するリスクを知ることは大腸がんや子宮内膜がんを診断されたことのある人の健康管理に重要な意味があります。大腸がんか子宮内膜がんを罹患した人に対する遺伝子検査は、その人の血縁者にとっても価値のある情報を提供してくれます。もしがんを罹患した人の中にごんになりやすい変異が見つければ、その遺伝子検査は血縁者にとって決定的な答えをもたらしてくれるのです。

医療管理の選択肢



注：米国内において行われているものであり、日本国内の現状とは一部異なります。

がんの発見とリスク縮小のための選択肢

サーベイランス（医学的監視）の強化

大腸

- ・大腸内視鏡検査を、20歳から25歳の間、または家系内で最も若く大腸がんと診断された人の年齢より10年早くに開始し、1～3年毎に受ける（どちらか早いほうの年齢で）

子宮内膜

- ・年1回の経膈超音波検査と子宮内膜吸引検査を25歳から35歳までの間に開始する

予防的手術

大腸

- ・定期的な大腸内視鏡検査を受けたくない、または受けることができない人や、HNPCCの前がんポリープができた人の結腸の予防的摘出

子宮内膜

- ・特に以前大腸がんと診断された女性にとっての出産終了後に行う子宮、卵管、卵巣の予防的摘出

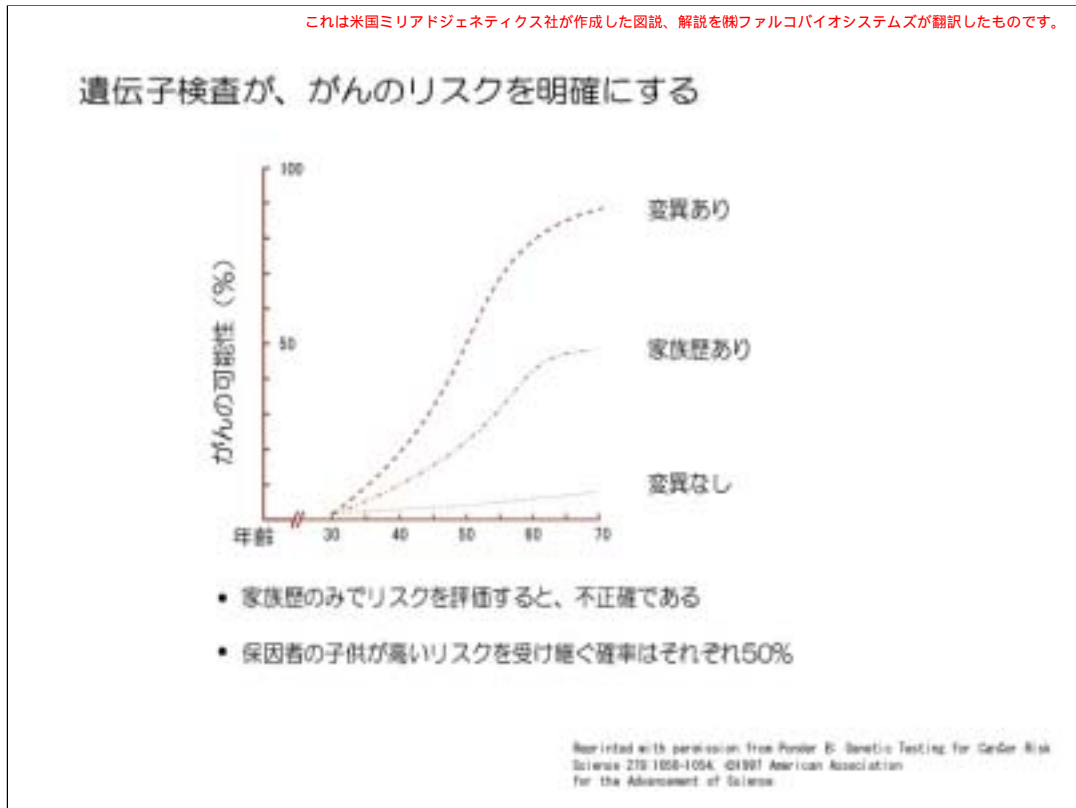
医療管理の選択肢

遺伝子に変異を保有している可能性や、変異に関連するがんのリスクについての話し合いは、それらのリスクに対処するのに有効な医療的介入策の説明とともにすべきです。遺伝性リスクのある人には、サーベイランス（医学的監視）の強化や予防的手術の利点と限界をあわせて考慮すべきです。HNPCCの人には、20歳から25歳までに、またはがんが発症すると思われる最も若い年齢よりも10年早くから、1年から3年ごとの大腸内視鏡検査による大腸がんの検診が勧められています。大腸内視鏡検査は前がん状態（腺腫性ポリープと呼ばれる）をがんになる前に取り除くことができるということを指摘してください。HNPCCの人への大腸がんのスクリーニングによって、実際にはがんを防ぎ、患者さんの平均寿命を伸ばすことが実証されています。効果はまだ証明されていませんが、経膈超音波検査や子宮内膜の穿刺吸引による検査などの子宮内膜がん検査もHNPCCの女性に勧められています。

がんになるリスクのある組織の予防的な摘出手術も、遺伝性がんのリスクを持つ人にとって選択肢の一つです。とりわけ、HNPCCによる原因や遺伝性リスクだけによって前がん状態の腺腫性ポリープができた人や、定期的に大腸内視鏡検査を受けたくない、もしくは受けることが出来ない人には、結腸の予防的摘出の適用が考慮されるかもしれません。遺伝性大腸がんの外科手術を受けている女性もまた、子宮や卵管、卵巣の予防的摘出が考慮されるかもしれません。

現在進行中の薬物療法（アスピリンなど）の臨床試験は、遺伝性大腸がんの発症を防いでくれるかもしれません（化学予防“chemoprevention”）。こうした試験の有効性についての情報はNational Cancer Institute（1-800-4 CANCER）から入手することができます。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を榎ワルコバイオシステムズが翻訳したものです。



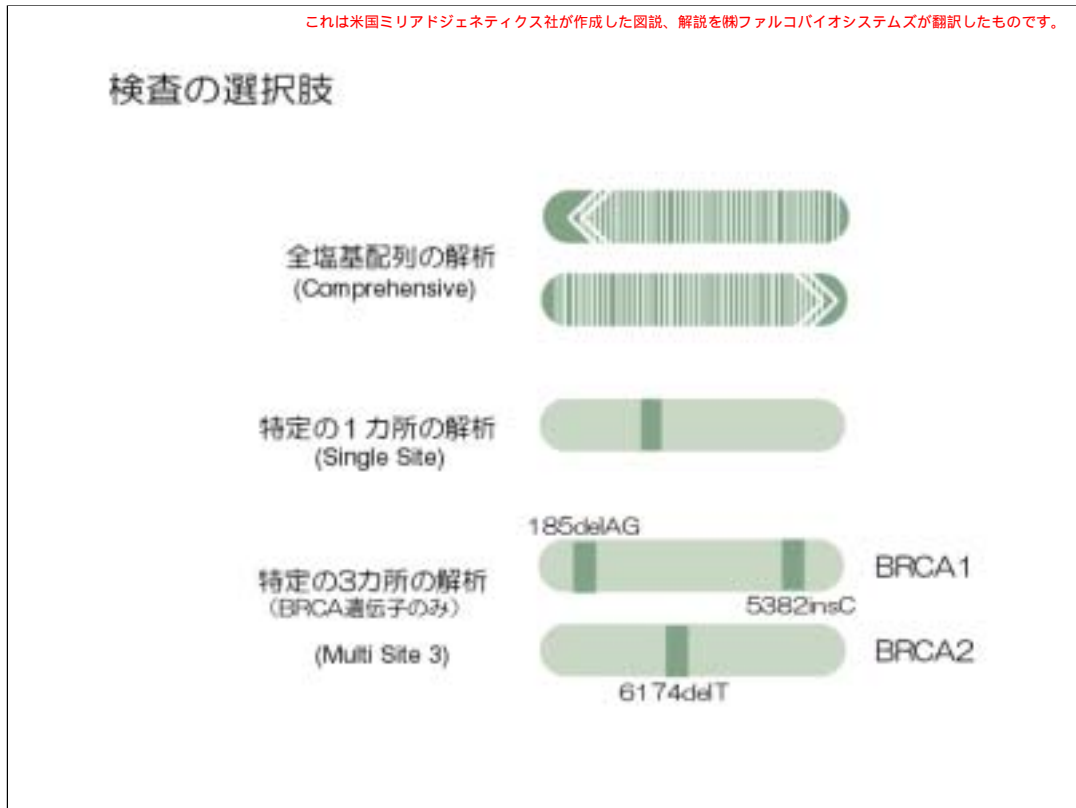
遺伝子検査はがんのリスクを明確にする

ある人のがんリスクを明確にするには、遺伝子検査がどのように使われるべきかを考えることが大切です。かつては、がんに罹患した人が家系内に多数いる人は、がんになるリスクが高いと考えられていました。遺伝性がんの原因遺伝子が発見されたことで、個々の遺伝性がんのリスクを明確にするために遺伝子検査を行うことができるようになりました。

遺伝性乳がん・卵巣がん、HNPCCなどのような遺伝性がん症候群では、がんのリスクの高さは常染色体優性遺伝の形式で受け継がれます。このことは、ある家系の中でそれぞれの人が高がんのリスクを持つ確率はみな平等に50%であって、彼または彼女ががんのリスクの原因となる遺伝子を受け継いでいるかどうか次第であることを意味しています。従って、がんのリスクが高い同一の家族歴を持つ兄弟姉妹一人一人のがんのリスクは、それぞれ大きく異なることとなります。

家族歴を調べることで遺伝性がんのリスクの可能性を明確にすることはできますが、彼または彼女が実際ががんの原因となる変異を受け継いでいるかどうかを見分けることはできません。その遺伝子に関する情報がなければ、家族歴に基づいてがんのリスクが高いかどうかを評価するしかないのですが、そういった場合変異を受け継いでいない人のがんのリスクが過大評価されたり、変異を受け継いでいる人のがんのリスクが過小評価されたりすることになります。家系内でリスクの高い人とそうでない人を見分けることは、遺伝子検査による変異の同定によってのみ可能になります。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を株式会社コバルトが翻訳したものです。



検査の選択肢

遺伝性乳がん・卵巣がんの原因となる何百個もの遺伝子変異はBRCA1とBRCA2という大きな遺伝子の中に同定されています。同じように、HNPCCの原因となる何百個もの様々な変異は、MLH1とMSH2遺伝子の中に発見されています。従って、遺伝子検査での遺伝性がんのリスクの同定は、遺伝性がん症候群の原因と考えられる遺伝子を解読する(遺伝子配列解析)という非常に手間のかかる作業が必要となります。

Myriad Genetic Laboratories (以下ミリアド社)は遺伝性がんのリスクを評価する様々な検査の選択肢を提供しています。

Comprehensive BRACAnalysis[®]とCOLARIS[®]は、遺伝性乳がん・卵巣がん、HNPCCの原因遺伝子の異常を発見するために最も網羅的で精密な方法を使用しています。この方法は「遺伝子の全塩基配列解析法」と呼ばれ、遺伝性がんのリスクの原因となる遺伝子の異常を発見するために、BRCA1、BRCA2遺伝子(BRACAnalysis[®])やMLH1、MSH2遺伝子(COLARIS[®])の全長を解析します。このような解析は遺伝子検査の一番基準となる方法であると考えられています。しかし、この方法では大きな欠失やタンパク翻訳領域から遠く離れたところにある変異などのようなまれなタイプの変異を見つけることができません。

Single Site BRACAnalysis[®]とCOLARIS[®]は、ある人の血縁者が以前に遺伝子検査を受けて発見された特定の变異を、その人も受け継いでいるかどうかを判定します。この検査は家系内の既知の遺伝子変異だけを調べるものです。

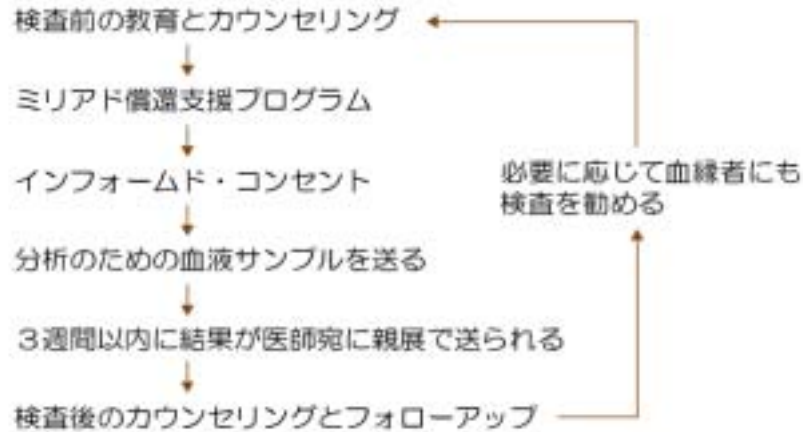
Multi Site 3 BRACAnalysis[®]はアシュケナジー系ユダヤ人家系の女性が罹患する多くの遺伝性乳がん・卵巣がんの原因である三つの特定の变異を見つけるのに有効です。この検査はこれらの特定の变異を含むBRCA1とBRCA2遺伝子のほんの一部のみを調べるものです。

カウンセリングのヒント:「ミリアド社で一般的に用いている“185 del AG”と“5382 inc C”は、より正確には“187delAG”と“5385incC”であることを言及しておきます。

現時点ではアシュケナジー系ユダヤ人に見られるHNPCCの原因となる再発性の「創始者変異」の証拠は見つかっていません。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を榎ファルコバイオシステムズが翻訳したものです。

検査の過程



※この過程は米国においてのみ適用されるものであり、日本における現状とは異なります。

検査の過程

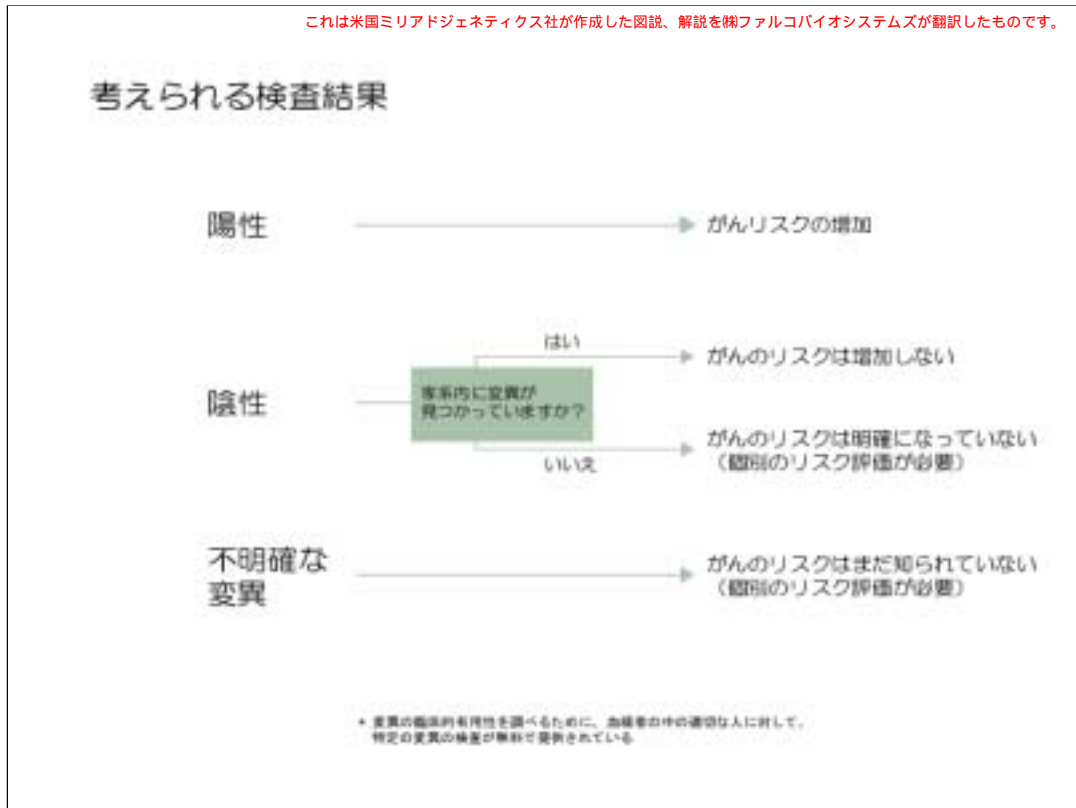
遺伝性がんのリスクを調べる遺伝子検査はいくつかの過程を経て行われます。まず遺伝性がんになりやすいリスクがあるかどうかを見るために、家族歴を念入りに調べます。次に遺伝性リスクの評価の利点と限界も含めた教育とカウンセリングが行われ、その人が遺伝子検査について説明を受けた上で納得のいく決断をしてもらえるようにします。検査後のカウンセリングでは、特に検査結果が陽性だった場合、血縁者の方たちとも話し合いをするべきです。ミリアド社の償還支援プログラム(MRAP)によって、自分の保険会社が検査に対して支払う保険の保障限度額を知りたいと望む人がいるかもしれません。

検査を受けるには、これから受ける検査の利益と限界を理解したことを示すためにインフォームド・コンセントの用紙(ミリアド社の見本を参照)にサインする必要があります。検査に必要なのは7ccほどの血液だけで、それがユタ州のソルトレーク・シティにあるミリアド社に送られます。

陽性の検査結果は、確認のためにすべて再検査されており、分析が始まってから3週間以内に検査結果を知ることができます(事情によっては7日から10日で結果を出すことも可能です)。全ての検査結果は書面で検査を受けた方にも分かりやすいように書かれています。検査結果は検査を受けた方本人に直接知らせ、その際には検査結果に関する情報提供やカウンセリングも一緒に実施して下さい。フォローアップでは個人に適したリスク管理計画や、必要に応じて家族の方たちも交えて検査についての話し合いをします。

カウンセリングのヒント: 検査の過程に関する話し合いは、受けようと考えている検査を特定してから話を進めましょう。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を株式会社ファルコバイオシステムズが翻訳したものです。



考えられる検査結果

遺伝子検査によって遺伝性がんのリスクの原因となる変異を持っているかどうか分かります。

検査結果が陽性だった場合は、遺伝性がんのリスクの原因となる有害な変異が見つかったということの意味しています。有害な変異とは、その遺伝子によってコードされているたんぱく質のがんを抑制する機能を妨げることによってがんのリスクを増加させるものです。たんぱく質の機能を抑制する変異は、たとえそれが以前には見られなかったものでも、臨床的に非常に重要なものです。まれに例外として、単一遺伝子の特定の変異から遺伝性がんのリスクが生じることもあります。

検査結果が陰性の場合、変異が見つからなかったということです。もし特定の変異が彼または彼女の家族に検出されていたら、検査結果が陰性ならば、その人はがん家系であっても一般の人に比べてがんのリスクが高くはないことを示しています。その場合、その人のリスクはゼロということではなく、一般の人と同じ程度のリスクであることに注意してください。

血縁者に変異が検出された人がいなくて、検査結果が陰性なら、遺伝性がんのリスクの可能性は減りますが、すべての可能性がなくなる訳ではありません。めったにはありませんが、遺伝性がんに関係する別の遺伝子に変異があるかも知れませんし、現在の遺伝子検査ではまだ発見することができない特異なタイプの変異があるかも知れないからです。

意義の不確かな遺伝子変化は、臨床的意義がまだ知られていない遺伝子の変化です。この場合、ある特定の遺伝子変化ががんの原因かどうか調べるために、家系内の他の人にその変化の検査をすることで意義が明確になるかも知れません。こうした調査のための研究をミリアド社では無料で提供しています。今までにわかっていなかったいくつかの遺伝子変化の臨床的意義は、こうした調査によって明らかにされてきました。不明確な遺伝子変化が十分なデータによって、有害か無害か分類できれば、ミリアド社はその変化についての情報を待っている全ての医療専門家に最新の情報を追加報告します。

カウンセリングのヒント: 患者さんに検査結果に対してどう臨むかを聞くとともに、いろいろな可能性のある検査結果の受け止め方についての予想を尋ねてみましょう。

これは米国ミリアドジェネティクス社が作成した図説、解説を榎ファルコバイオシステムズが翻訳したものです。

検査の利益と限界



利益

- 個人のリスク評価によって詳しい情報に基づく医療管理の選択ができる
- 血縁者にとって重要な情報となる
- 不安やストレスを軽くする

限界

- 陰性という結果は家系内に変異が見つかっている場合にのみ確定できる
- 臨床的意義が不明な遺伝子変化もある

検査の利益と限界

遺伝子検査は、がんのリスクの高い家系の人たちにとって重要な利益があります。遺伝子検査はリスクを明確にし、より情報に基づいた健康管理をする手助けになることができます。例えば、がんが多く見られる家系の人は、どういった医療管理を受けるべきかを選択する際に検査結果を情報として使うことができます。

変異の保因者であるけれどまだ発病していない健康な人はがんになるのを防ぐための対策を立てることができますし、また定期的な検診を早くから始めることによって、初期の段階でがんを発見することができる可能性があります。すでにがんと診断された人は、治療法を選ぶ際に情報を役立てることができます。例えば、大腸がんと診断された人はどのようながん治療を受けるべきか決めるために遺伝子検査を受けようとするかもしれませんし、女性の場合なら子宮や卵巣の予防的な摘出手術を受けるべきかどうか判断するために遺伝子検査を受けることも考えられます。検査の結果(陽性でも陰性でも)を知ることは、その人だけでなくその人の血縁者全員の将来に関する不安を取り除いてくれるかもしれません。例えば、がんと診断され、血縁者にもがんの罹患者が多い人は、自分が兄弟姉妹と同じ遺伝子の変異を持っているかどうか、またその変異を自分の子供に受け継がせているかどうかを知りたいと思うかもしれません。

遺伝子検査の限界について考えることも大切です。現行の検査では、がんの原因遺伝子の大きな欠失やこれらの遺伝子の制御領域にある変異などは見つけることができませんし、そうした検査できない遺伝子の変異に起因しているがんのリスクも予測することができません。従って、既知の変異を持っている血縁者がいない人の陰性という結果は慎重に解釈しなければなりません。検査によってがんのリスクがまだはっきり分かっていない意義の不確実な遺伝子変化を見つける可能性はあります。

最後に、検査結果は個人や血縁者の精神状態に大きな影響を与えます。検査で陽性だった人は自分の健康についてだけでなく、血縁者の健康についても心配することになるかもしれません。

カウンセリングのヒント: 検査の利益についての話し合いをする時には、話す内容を具体的にはっきりとしましょう。

保険について

注：この制度の適用範囲は米国内のみで、日本国内では適用されません。

- 多くの保険会社はカウンセリングや検査の適格性を決定するためのガイドラインを定めています
- MRAPは検査を受ける方が保険補償を最大限に受けられるようお手伝いします（1-800-725-2722）
- 保険会社は遺伝子情報によって保険料率を変えたり、適格性を決定したりはしません

保険について

検査を受ける方の人数は増え続け、遺伝性がんのリスクを検査する費用が保険の適用範囲になることが求められています。1998年に行われた研究では、そのような検査に対して請求された全ての保険料の内94.3%が支払われました。何百もの保険会社は遺伝性がんのリスクを調べる検査の費用を払っていますし、また多くの保険会社はカウンセリングや検査の適格性を決定するためのガイドラインを定めています。これらの検査に対する保険の適用範囲についての情報や援助を求める人は、ミリアド償還支援プログラムに電話(800-725-2722)していただくことが出来ます。

中にはがんの遺伝性リスクが同定されることによって、保障額の低い医療保険にしか入れなくなるのではと心配する人もいます。「遺伝子差別」という言葉は特に「遺伝子に変異があるということだけを理由に、その人や血縁者を普通の遺伝子型の人々と差別する」ことを意味しています。そのため、この言葉は遺伝病の兆候のある人ではなく、健康な人だけに向けられることとなります。アメリカでは、「保険差別」という言葉は、個人が自分の健康管理のために支払う代表的な方法である医療保険について言及しているものだと一般的に理解されています。

1996年の「医療保険の携行性と責任に関する法律」は、アメリカにおける団体医療保険に対して遺伝子情報を保険加入時の条件として考慮し、そのことによって保険料の支払いを拒否または制限することを法律によって禁じました。大多数の州で遺伝による差別を禁止する法律が可決されています。

遺伝性がんのリスクに対する遺伝子検査が数年前から受けられるようになってから、何千人もの人が検査を受けています。もしも遺伝性乳がん・卵巣がんや、HNPCCの検査による「遺伝子差別」の事例が報告されていたら、検査を受ける人はずっと少なかったでしょう。一つの研究の結論として、「差別という認識は現実を大きく越える」ということが明らかになっています。

カウンセリングのヒント: 遺伝子差別の定義を強調することが重要です。これは「普通」の人と異なる遺伝子を持っているけれどもまだ無症候の人を、今現在遺伝病に罹患していて医療介入が必要な人と同じように扱う差別なのです。