

先進医療の名称	遺伝性乳がん・卵巣がん症候群におけるBRCA1/2遺伝子診断
適応症	遺伝性が疑われる乳がんまたは卵巣がん
内容	<p>【先進性】</p> <p>乳がん及び卵巣がんは、それぞれ全症例の5~10%が遺伝的要因により発症する遺伝性乳がん・卵巣がん症候群と言われており、遺伝性の場合、同時性・異時性に乳がんと卵巣がんを重複発症する確率が高いことが知られている。遺伝子乳がん・卵巣がんは、家族歴、発症年齢や両側性等の臨床所見から推定されてきたが、原因遺伝子として、BRCA1、BRCA2の2つの遺伝子が同定され、遺伝子診断により、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の確定診断が出来るようになった。欧米では既に医療保険で当該遺伝子検査を認める国もあり、遺伝子検査の結果に基づく治療法の選択が広く実施されている。</p> <p>本遺伝子診断ではシーケンシング法及びMLPA法を用いる。シーケンシング及びMLPAに関わる試薬には薬事法で認可された診断薬はないが、既に先進医療技術として実施されている遺伝子診断や保険収載されている遺伝子診断においても全く同様の手法が用いられている。</p> <p>【概要】</p> <p>発端者診断として、臨床所見から遺伝性乳がん・卵巣がんの疑われる患者に対して、遺伝カウンセリングを実施し患者の同意を得た後に採血を行い、末梢血よりDNAを抽出する。BRCA1遺伝子とBRCA2遺伝子の全コーディング領域を含むゲノムの解析をダイレクトシーケンシング法及びMLPA法により解析する。変異が認められた場合は、両側の乳房と卵巣の精密検査を行う。また、原発がんのステージ分類による治療法の選択に捕らわれずに、再発のリスクを考慮した術式の選択肢を提示する。また、術後のフォローアップにおいても、遺伝性乳がん・卵巣がんの特徴を考慮し、乳房と卵巣の綿密な検査(サーベイランス)を指導する。</p> <p>保因者診断として、遺伝性家系の血縁者に対して上記と同様の手順を行うが、既知の遺伝子変異部位のみのシーケンシングを行い、変異を認めた場合は、遺伝性乳がん・卵巣がんと診断し、若年からの乳がんのサーベイランス及び卵巣がんの定期的な検査を推奨する。変異を認められない場合は、遺伝性乳がん・卵巣がんの血縁者であっても、一般集団と同じ乳がん及び卵巣がんの発症リスクであることを説明し、一般の健診に準じる。</p> <p>【効果】</p> <p>遺伝子検査により遺伝性乳がん・卵巣がん症候群に応じた治療法選択及びフォローアップの設計が可能になる。遺伝性乳がんの場合、乳房全摘手術を選択すれば、温存手術をした場合に生じる再発のリスクは低減され、複数回の乳房手術を実施する必要がなくなり、患者の肉体的・経済的負担を大幅に軽減できる。また、血縁者にも遺伝子検査を実施することで、遺伝性と判明した患者に対し若年からの綿密な検診を提供することで、早期診断・早期治療が可能となり、治癒率の飛躍的向上が期待できる。</p> <p>【先進医療に係る費用】</p> <p>発端者診断：250,000円、保因者診断： 40,000円</p>

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 藤原 康弘 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	遺伝性乳がん・卵巣がん症候群におけるBRCA1/2遺伝子診断
適 応 症	A. 妥当である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案：日本人でのリスクのデータが乏しい。また、膵がん、男性乳がんについては、エビデンスが示されていないため、添付が必要である。保因者診断は、医療保険下で実施することは妥当でないと考えられる。）
有 効 性	A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安 全 性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技 術 的 成 熟 度	A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性 （社会的倫理的 問題等）	A. 倫理的問題等はない。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現 時 点 で の 普 及 性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 <u>類似の匹敵する技術はない</u> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適 ・ 条件付き適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 否 コメント：当検査は、相当数の症例で実施されることが見込まれるため、薬事承認を取得することが望ましいと思います。将来的に先進医療Bへの申請を経て、評価を行うことが妥当だと考えます。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： _____

技術委員： 村田 満

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	遺伝性乳がん・卵巣がん症候群におけるBRCA1/2遺伝子診断
適 応 症	A. 妥当である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案：保因者診断については、保険適用は不適当と考える。男性乳がん、膵がんについては、エビデンスの提示が求められる。）
有 効 性	A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安 全 性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技 術 的 成 熟 度	A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性 （社会的倫理的 問題等）	A. 倫理的問題等はない。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。 <u>施設の倫理体制、情報管理体制と適切な説明・同意と十分なカウンセリングの整備により解決可能</u>
現 時 点 で の 普 及 性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 B. やや効率的。 <u>類似の匹敵する技術はない</u> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適 ・ 条件付き適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> （申請内容が訂正されれば、再考の余地あり） コメント： ● 欧米のデータに加えて、我国でのデータ、特に意志決定における有用性の提示が望まれる。 ● 方法の標準化、キット化による薬事法承認の取得へ向けた努力も期待される

【遺伝性乳がん・卵巣がん症候群における BRCA1/2 遺伝子診断の有用性について】

Abstract: The prevalence of BRCA1/2 germline mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer was examined by a multi-institutional study, aiming at the clinical application of total sequencing analysis and validation of assay sensitivity in Japanese people using a cross-sectional approach based on genetic factors estimated from personal and family histories. One hundred and thirty-five subjects were referred to the genetic counseling clinics and enrolled in the study. Full sequencing analysis of the BRCA1/2 gene showed 28 types of deleterious mutations in 36 subjects (26.7%), including 13 types of BRCA1 mutations in 17 subjects (12.6%) and 15 types of BRCA2 mutations in 19 subjects (14.1%). Subjects were classified into five groups and 22 subgroups according to their personal and family history of breast and/or ovarian cancer, and the prevalence of deleterious mutations was compared with previously reported data in non-Ashkenazi individuals. Statistical analysis using the Mantel-Haenszel test for groups I through IV revealed that the prevalence of Japanese subjects was significantly higher than that of non-Ashkenazi individuals ($P = 0.005$, odds ratio 1.87, 95% confidence interval 1.22–2.88). Family history of the probands suffering from breast cancer indicated risk factors for the presence of deleterious mutations of BRCA1/2 as follows: (1) families with breast cancer before age 40 within second degree relatives ($P = 0.0265$, odds ratio 2.833, 95% confidence interval 1.165–7.136) and (2) families with bilateral breast cancer and/or ovarian cancer within second degree relatives ($P = 0.0151$, odds ratio 2.88, 95% confidence interval 1.25–6.64).

Family history within second-degree relatives						
Breast and/or ovarian cancer at any age		Yes				No
Breast cancer <50 years of age in ≥ one relative		No	Yes	No	Yes	
Ovarian cancer at any age		No	No	Yes	Yes	
Proband's personal history	Breast cancer ≥50 years of age	I-1	II-1	II-4	II-7	
	Breast cancer <50 years of age	I-2	II-2	II-5	IV-3	
	Ovarian cancer at any age, No breast cancer	I-3	II-3	II-6	IV-4	
	Breast cancer and ovarian cancer at any age	III	IV-1	IV-2	IV-5	
	Male breast cancer at any age	V-1	V-2	V-3	V-4	V-6

Group I (64/828 7.7%)* Group II (364/1709 21.3%)
 Group III (10/52 19.2%) Group IV (205/421 48.7%) Group V

Fig.1. Classification and grouping of the enrolled subjects. *Numbers in parentheses indicate prevalence of BRCA1/2 mutations.

遺伝性乳がん・卵巣がんを疑われた日本人患者において、BRCA1/2 生殖細胞系列変異を解析した。135 人の塩基配列決定法による解析の結果、17 人(12.6%)に 13 種 BRCA1 変異、19 人(14.1%)に 15 種 BRCA2 変異、合計 36 人(26.7%)に 28 種の突然変異を同定した。また、対象者を Fig.1 のように 5 グループに分類し、変異頻度を非アッシュケナージのデータと比較し、日本人における変異頻度は非アッシュケナージより優位に高いことを明らかにした($P=0.005$ 、オッズ比 1.87)。また、本研究の結果から遺伝性乳がん・卵巣がんの遺伝子変異が存在するリスクは以下の通りであることを示した。

- (1) 40 歳以下の乳がん患者の第 2 度近親者までの家族($P=0.0265$ 、オッズ比 2.833)
- (2) 両側乳がん患者または卵巣がん患者の第 2 度近親者までの家族($P=0.0151$ 、オッズ比 2.88) (出典①)

さらに、BRCA1/2 変異を持った女性 2482 人の前向きコホート研究でリスク軽減手術の有効性評価が行われ、リスク軽減乳房切除術は乳がんの発症リスク軽減に寄与し、リスク軽減卵巣卵管摘出術は卵巣がん発症リスクと乳がん発症リスクの軽減、乳がん死亡率と卵巣がん死亡率の改善に寄与することが明らかになった。(出典②)

出典：①Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. Kokichi Sugano, et al. Cancer Sci (2008) 99:1967–1976

②Association of Risk-Reducing Surgery in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers With Cancer Risk and Mortality. Susan M. Domchek, et al. JAMA (2010) 304:967–975

先進医療の名称： 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群における BRCA1/2 遺伝子診断

(先進性)

乳がん、卵巣がんの 5～10%が遺伝性であるといわれている。そのうち、BRCA1 と BRCA2 の二つの遺伝子を原因とする遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 (HBOC) の場合、乳がんの生涯発症率が 56～84%、卵巣がんが BRCA1 で 36～63%、BRCA2 で 10～27%と極めて高いリスクを示す。また、若年発症傾向や両側・多発の発症も認められ、これまで、家族歴やこれらの臨床所見からリスクが推定されてきたが、**BRCA1/2 の遺伝子診断により HBOC と確定診断**できるようになった。欧米では既に医療保険で遺伝子診断が行われ、診断に基づきハイリスクに対応する検診法や治療法の選択が広く実施されて、乳がん卵巣がんの早期発見や、発症予防がなされている。**遺伝子診断により HBOC と診断し、明らかにされたハイリスクに基づき手術術式やサーベイランスプランを選択するという医療**であり、先進性は極めて高い。

(概要)

・発端者診断 臨床所見からHBOCが疑われる患者(発端者)に対して、図1のような流れで遺伝子診断を行う。末梢血よりDNAを抽出し、BRCA1 遺伝子とBRCA2 遺伝子をPCR法で増幅する。遺伝子の配列をシークエンシング法で解析し、遺伝子の大規模再構成をMLPA法により検出する。正常な配列と比較して、変異が認められた場合および大規模再構成が認められた場合はHBOCと確定診断する。

・保因者診断 上記発端者診断でHBOCと診断された発端者の血縁者に対して、図2ような流れで遺伝子診断を行う。発端者診断で検出された既知の変異部位のみのシークエンシング、または大規模再構成のMLPA法での検出のみを行う。変異を認めた場合は、HBOCと確定診断し、変異が認められない場合は、HBOCが除外診断される。

図1 BRCA1/2 遺伝子診断の流れ(発端者)

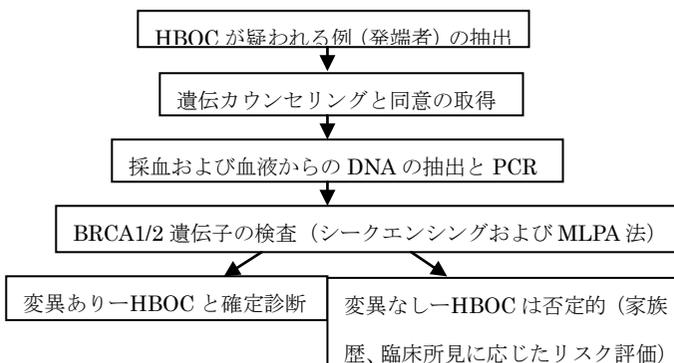
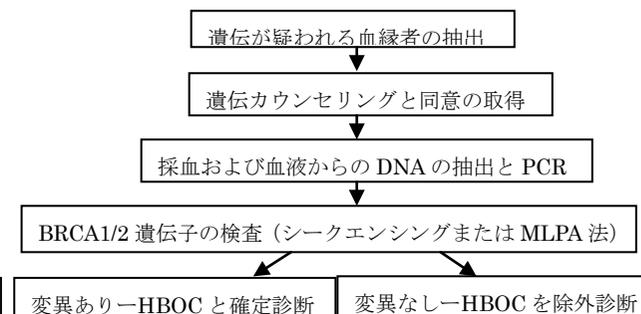


図2 BRCA1/2 遺伝子診断の流れ(保因者)



効果 HBOCを疑う患者での診断陽性率は、日本人における研究では26.7%であった。本遺伝子診断により、ハイリスクに応じた検査サーベイランスおよび治療法の選択が可能となる。例えば、乳がん発症者で術前にHBOCと診断された場合、乳房切除術を選択すれば、乳房温存術の場合に生じる再発のリスクは低減され、患者の肉体的・経済的負担を大幅に軽減できる。術後のフォローアップにおいても、また未発症者においても、ハイリスクに応じた乳房の綿密な検査(サーベイランス)を行うことで、早期診断・早期治療が可能となり、治癒率の飛躍的向上が期待できる。卵巣がんに対しては有効な検診早期発見の方法が確立されていないので、出産を終えるなど適切な時期での予防的卵巣卵管切除術の選択肢が提示される。これにより卵巣がん発症リスクを約80%低減させるのみならず、乳がん発症リスクをも約50%低減できる。また、特に血縁者の中でも一般にはまだ乳癌検診を受けない若年者に遺伝子診断を実施することで、若年からの綿密な検診を提供する根拠となり、若年者乳がんを早期発見できることとなる。