

がん県民公開セミナー

i n み と

日時：平成28年11月23日（水）
13：30～16：00

場所：常陽藝文センター7階
常陽藝文ホール

プ ロ グ ラ ム

13:30 開 会

13:30~13:35 あいさつ
茨城県がん診療連携協議会会長
茨城県立中央病院
病院長 吉川 裕之



協議会会長 吉川先生あいさつ

13:35~15:20 講 演

司 会 筑波大学附属病院 茨城県地域臨床教育センター 教授
茨城県立中央病院 産婦人科部長
沖 明典 先生

講演1 (13:35 ~ 14:10)

テーマ 「女性における遺伝性腫瘍」

講 師 筑波大学附属病院 茨城県地域臨床教育センター 准教授
茨城県立中央病院 小児科部長兼遺伝診療部長
齋藤 誠 先生

講演2 (14:10 ~ 14:45)

テーマ 「遺伝する卵巣がん、子宮体がんについて」

講 師 筑波大学 医学医療系 産科婦人科学 講師
志鎌 あゆみ 先生

司 会 筑波大学附属病院 茨城県地域臨床教育センター 教授
茨城県立中央病院 女性腫瘍統括局長
穂積 康夫 先生

講演3 (14:45 ~ 15:20)

テーマ 「遺伝性乳がんと乳がんの診断・治療」

講 師 (株)日立製作所日立総合病院
乳腺甲状腺外科 主任医長
伊藤 吾子 先生

休 憩 (15:20 ~ 15:30)

15:30~16:00 質疑応答

16:00 閉 会



会場の様子

【講演 1】

「女性における遺伝性腫瘍」

筑波大学附属病院

茨城県地域臨床教育センター 准教授
茨城県立中央病院 小児科部長兼遺伝診療部長
齋藤 誠 先生

皆さんこんにちは、茨城県立中央病院の齋藤と申します。本日は女性における遺伝性腫瘍についてお話をさせていただきます。この後の2人の先生から、遺伝する乳がんと卵巣がんのお話があると思いますので、私は、遺伝についての簡単な話をさせていただくとともに、遺伝性腫瘍の全体的な特徴と、茨城県立中央病院でこの4月から始まった遺伝外来のことをお話をさせていただきます。

本日のテーマ

・遺伝とは？

・意外と知らない遺伝の知識

・女性における遺伝性腫瘍について

・遺伝外来の紹介

スライド 1

遺伝とは？

親から子に受け継がれるもの

顔が似ている、同じ病気になりやすい・・・

日本ではこれが遺伝と言われていますが、
本当の意味の遺伝はこれだけではありません

スライド 2

【スライド 1・2】

まず、遺伝というのはどういうものをいうのでしょうか？遺伝というのは親から子に受け継がれるもので、顔が似ていたり、同じ病気になりやす



かったりするものと、よく言われますが、正確にはこれだけではありません。

遺伝とは？

遺伝(genetics)

1905年に英国の遺伝学者ベートソンが講座を開くときに

「"heredity"と"variation"を意味する"genetics"という名前に
したらどうか」

と提案したのが最初

⇒遺伝(genetics)とは「heredityとvariationの科学」

スライド 3

【スライド 3】

すこし難しい話になりますが、1905年にイギリスの遺伝学者が遺伝学の講座を開くときに、heredityとvariationを意味するgeneticsというものを遺伝学と定義しました。ですので、遺伝というのはheredityとvariationの科学ということになります。

遺伝とは？

heredity

親から子どもに引き継がれるもの



variation

多様性(例:一人一人の顔が違うこと)

スライド 4

【スライド 4】

heredityとvariationの意味ですが、heredityが先ほどお話した、親から子に引き継がれるものという意味で、variationは多様性という意味にな

ります。多様性とは、同じ人間なのに顔が違ったり、皮膚の色が違うことを表し、多様性も遺伝学の中に含まれます。我々遺伝を専門にしている人間には、親から子に引き継がれるものも大事なんですけれども、人同士が違うということも対象になってきます。

本日のテーマ

・遺伝とは？

・意外と知らない遺伝の知識

・女性における遺伝性腫瘍について

・遺伝外来の紹介

スライド 5

血族間での遺伝的な近さについて

皆さんに質問です

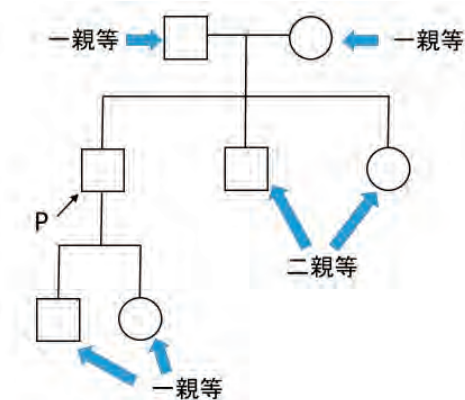
親子の関係と兄弟の関係とではどちらが遺伝的に近いと思いますか？

1. 親子
2. 兄弟
3. 同じ

スライド 6

【スライド 5・6】

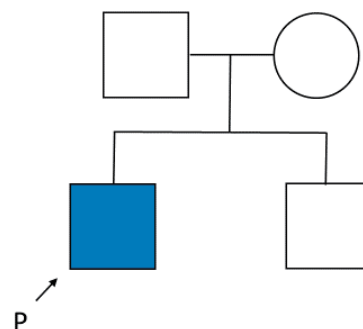
次は意外と皆さんが知らない遺伝の知識のお話をさせていただきます。皆さん考えてみてください。親と子の関係と兄弟の関係、どちらが遺伝的に近いと思いますか。まず親子のほうが兄弟より近いと思う人、たくさんいらっしゃいますね。兄弟のほうが近いだろうという人、いらっしゃいますね。親子と兄弟は同じじゃないかなと思う人、いらっしゃらないですね。答えは後で言いますが、この問題は医学部の学生さんに出しても4割以上間違えると言われています。では、説明させていただきます。



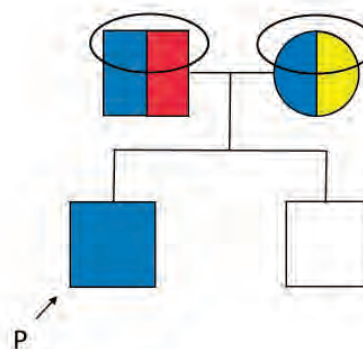
スライド 7

【スライド 7】

これは家系図と言われるもので、四角が男性、丸が女性で、横線が結婚している、縦線が親子の関係になります。「P」が相談に来た患者さんという意味になります。法律では、親と子は1親等、兄弟は2親等と言います。それから考えると、何か親子のほうが近いような気がします。



スライド 8

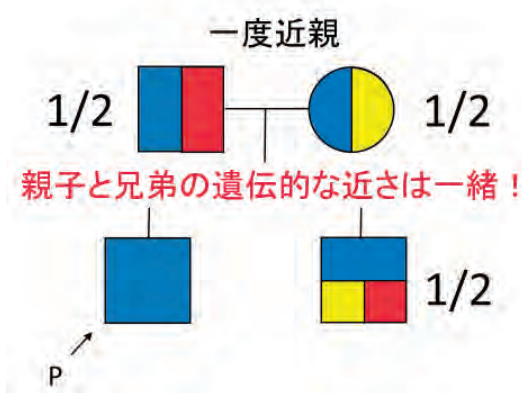


スライド 9

【スライド 8・9】

実際に遺伝的に考えてみましょう。まず「P」の人が青い遺伝子を持っていたとすると、その青い遺伝子の半分は父親、半分は母親から由来します。

父親・母親の残りの遺伝子をそれぞれ赤色・黄色とします。「P」の人の弟さんがどうなるかという、父親・母親から半分ずつ遺伝子が由来します。それぞれ上の半分が由来したとすると・・・。



スライド10

【スライド10】

このように、弟さんの半分は青色になりますので、親子と兄弟の遺伝的な近さは、半分一緒で同じということになります。ただ、親子は必ず半分、50%が一緒ですけど、兄弟はランダムに遺伝しますので、兄弟によっては半分かもしれないし、48%かもしれないし、52%かもしれないが、確率的には半分になります。

遺伝学的な用語について

また皆さんに質問です

下にあげる用語の正確な意味がわかりますか？

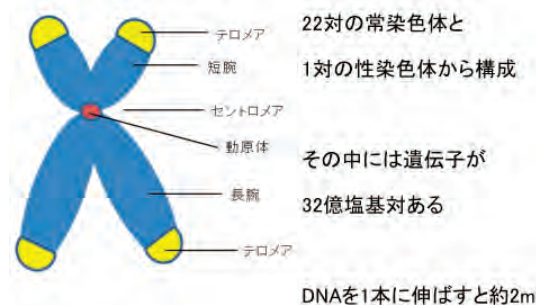
1. 染色体
2. DNA
3. 遺伝子

スライド11

【スライド11】

もう一つ、染色体・DNA・遺伝子について説明します。いろいろなところでこれらの言葉が出てきますし、この後の講演でもこれらの言葉が出てくると思いますので、ちょっと難しいんですけども、説明したいと思います。

染色体とは

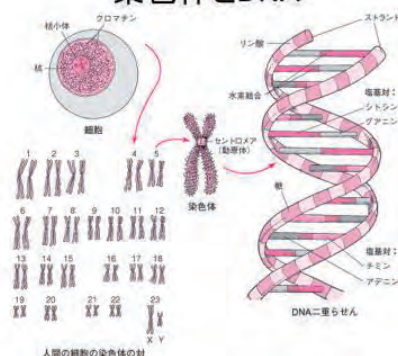


スライド12

【スライド12】

まず、人間は細胞が集まってできています。この細胞の中に核というものがあって、この中に染色体というものがあります。人間は、父親と母親から染色体を1本ずつもらってきています。この染色体は23対あり、最後23番目がこのXとYという性染色体で、男性だとXY、女性だとXXになります。染色体の端っこにはテロメアというものがついていて、人間の細胞が分裂するごとに、このテロメアの長さが短くなっていきます。ある程度の長さまでテロメアが短くなると、それ以上分裂できなくなって寿命が来ると言われています。

染色体とDNA



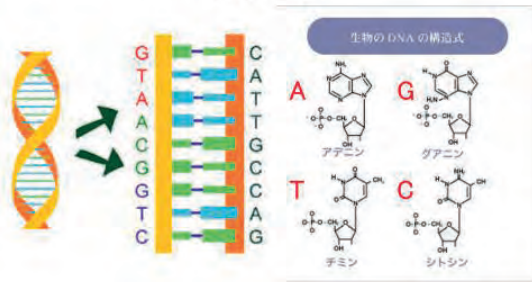
スライド13

【スライド13】

この染色体をものすごく細かくばらしていくと、DNAというものになります。DNAの集まりが染色体ということになります。

このDNAは伸ばすと2メートルぐらいになります。DNAは図のように二重らせんという構造になっていて、これを見つけた人はノーベル賞をとっています。

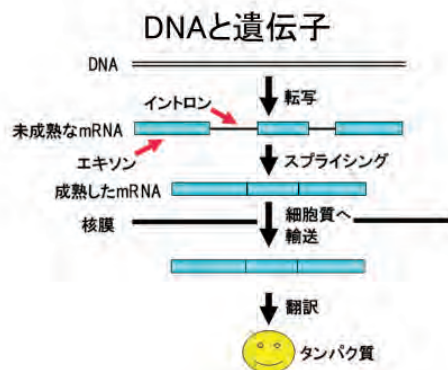
DNAとは



スライド14

【スライド14】

このDNAはアデニン、グアニン、チミン、シトシンという4つの塩基だけでできています。この4種類の塩基だけで、DNAは成り立っていて、この次にお話する人間の設計図である遺伝子もDNAの中にありますので、人間はこの4つの複雑な組み合わせで出来上がっています。



スライド15

【スライド15】

このDNAの中に、遺伝子があります。図のようにDNAの中の一部分が切り取られて、この部分をエクソンと言うんですけども、それが集まって遺伝子となって、それを元にたんぱく質を作っています。

染色体とDNAと遺伝子の関係

染色体: 細胞の核の中にありDNAが集まったもの

DNA: アデニン・チミン・シトシン・グアニンからできていて二重らせん構造をとっている

遺伝子: DNAの中でタンパク質を形成する部分

スライド16

【スライド16】

まとめますと、染色体は細胞の核の中にあってDNAが集まったものです。DNAは、4つの塩基からできていて二重らせん構造をとっています。このDNAの中でたんぱく質をつくる部分を遺伝子と言っています。

優性遺伝と劣性遺伝

遺伝の形にはさまざまなものがありますが、

ここでは簡単に

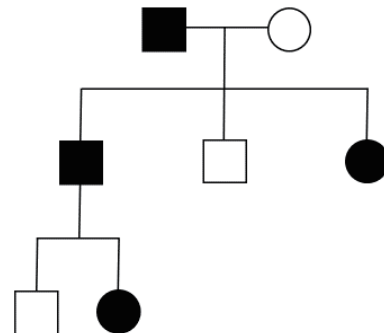
優性遺伝(常染色体優性遺伝)と

劣性遺伝(常染色体劣性遺伝)

についてお話します

スライド17

(常染色体)優性遺伝



スライド18

(常染色体)優性遺伝

- ・疾患の遺伝子を1つ保有していると発症する
- ・**遺伝性腫瘍**やハンチントン舞踏病など
- ・出生時から重篤なものは少ない
- ・保有しているからといって発症するわけではない
- ・同じ遺伝子であっても重症度が異なることが多い
- ・年齢を経ってから発症するものも多い

スライド19

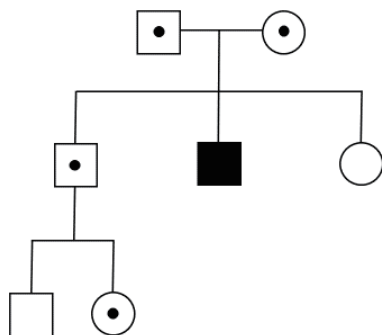
【スライド17・18・19】

最後に遺伝の形式について、お話させていただきます。遺伝の形式にはいろいろなものがありますが、本日は優性遺伝と劣性遺伝についてお話させていただきます。正確に言いますと常染色体の

優性遺伝、常染色体の劣性遺伝と言います。優性遺伝については図の家系図で説明します。黒くなっている人が病気を発症した人です。家系図から見ると父親・兄・妹・娘も病気になっています。優性遺伝は病気の遺伝子を持つと発症する病気です。ですので、父親が病気だと2分の1の可能性で遺伝します。優性遺伝として有名なものは、今日の話の一つであります遺伝性腫瘍や神経の病気でハンチントン舞踏病などが有名ですね。

優性遺伝の病気の特徴としては、生まれたときから重篤なものは少なく、生まれたときは元気なことが多いです。理由としては、生まれたときから重篤ですと、生まれてすぐになくなったり、子孫を残せないなのでその遺伝子を引き継がないためと言われていています。あとは、その遺伝子を持っているからといって100%発症するというわけではありません。遺伝性腫瘍でもこのお話があると思います。また同じ遺伝子であっても重症度が異なることが多いです。最後に年をとってから発症するものが多いという特徴があります。

(常染色体)劣性遺伝



スライド20

【スライド20】

その次に劣性遺伝ですが、真ん中だけで黒いのは、病気の遺伝子を持っているということです。劣性遺伝は病気の遺伝子を1個持っているだけでは発症せず、二つあると初めて発症します。なので父親と母親の両方が病気の遺伝子を持っている、これは保因者と言うんですけども、こういう状況でないと発症しません。ですから父親と母親が保因者で、その両方の遺伝子を受け継ぐと発症します。ですので発症しなかったときには保因者もしくは正常であるということになります。

(常染色体)劣性遺伝

- ・疾患の遺伝子を2つ保有していると発症する
- ・先天性代謝異常症や鎌状赤血球症など
- ・出生時から重篤なことが多く、ほぼ100%発症する
- ・血族結婚が認められる家系に多い
- ・発病者のこどもであっても発症しないことが多い
- ・1万人に一人しか発症しない病気であっても

50人に一人は疾患の遺伝子を保有する

スライド21

【スライド21】

劣性遺伝の病気の特徴としては、その疾患の遺伝子を二つ持っているとは発症します。代謝異常とか鎌状赤血球症だとか重症な病気が多いです。特徴としては出生時から重篤なことが多いです。また優性遺伝と違って、ほぼ100%発症します。こういう遺伝子を持っている人たちは、余り多くないので、血族結婚、親戚同士で結婚すると発症する可能性が高くなります。病気の人のお子さんであっても発症しないことが多い。奥さんの人が保因者でなければ、発症しません。

ただ保因者である可能性は計算上結構高く、1万人に1人の割合で発症する病気、大体、茨城県内の出生数が年間2万人弱ですので、茨城県内で年間2人しか発症しない病気であっても、50人に1人の割合で保因者になります。保因者の頻度としては高いですが、50分の1同士が結婚をして子供を生む可能性というのはかなり低いので、発症率は1万人に一人ということになります。

本日のテーマ

- ・遺伝とは？
- ・意外と知らない遺伝の知識
- ・女性における遺伝性腫瘍について

・遺伝外来の紹介

スライド22

遺伝性(家族性)腫瘍(がん)とは

腫瘍≡がん

遺伝性腫瘍≡or≠家族性腫瘍

遺伝性腫瘍: 遺伝子が原因でがんになること

家族で発症している人がいないかもしれない

家族性腫瘍: 家族内に同じがんの人がいること

がんの原因は遺伝子でないかもしれない

スライド23

【スライド22・23】

きょうの本題の女性における遺伝性腫瘍についてお話をさせていただきます。医学的には腫瘍とがんというのは、大体ほとんど同じようなものです。しかし、正確な意味では遺伝性腫瘍と家族性腫瘍は全く別なものになります。ただ臨床の現場では、ほぼ一緒の意味でつかわれることも多いのですけど……。どう違うかと言いますと、遺伝性腫瘍というのは、遺伝子が原因でがんになることを遺伝性の腫瘍と言います。ですので、家族内にがんの人が一人しかいなくても、原因が遺伝子でがんになっている時には、遺伝性腫瘍と言います。家族性腫瘍というのは、家族内に同じがんの人がいるときに言う言葉ですので、がんの原因が遺伝子でない可能性もあります。ですので、これからお話するのは、正確に言うと遺伝性腫瘍の話になります。

遺伝性腫瘍とは

あるハリウッド女優の場合

2013年2月両側乳腺切除

2013年4月両側乳房再建

2015年5月両側卵巣・卵管切除

その背景として

母: 49歳卵巣がん、その後乳癌

叔母: 乳癌

祖母: 40代で卵巣がん

スライド24

遺伝性腫瘍とは

その原因は

BRCA1遺伝子の変異

この変異があると70歳までに

乳がん70~80%

卵巣がん約40%

罹患する

ただし

BRCA1が原因の乳癌は5~10%

卵巣癌は10~15%ほど

スライド25

【スライド24・25】

遺伝性腫瘍では、最近離婚しましたハリウッド女優さんが有名です。この人は2013年2月に両側の乳腺を予防的に切除して、さらに約2か月後に乳房再建術を行い、さらに2年後に両側の卵巣と卵管を切除しています。切除した部位はがんではありませんので正常な部分を切除したわけです。

なぜかと言いますと、その理由が家族歴にあります。母親が49歳で卵巣がんになり、その後乳がんになる、母方の叔母が乳がんになる、母方祖母も40代で卵巣がんになるという家族歴があります。これだけで、周りにそのような家族歴の人がいそうですが、実はBRCA1という遺伝子の異常が、母親・母方叔母・母方祖母のがんの原因でした。この人も同じ遺伝子の変異があったため、予防的に乳房と卵巣を切除したというわけです。

この変異があると70歳までに大体乳がん70から80%、卵巣がん約40%罹患するといわれています。ただ、この遺伝子が原因の乳がんは大体、乳がん全体の5~10%ぐらいですし、卵巣がんについても10~15%ぐらいなので、乳がんや卵巣がんになられたからと言っても、確率的には遺伝子が原因でない可能性のほうが高いです。

といっても、家族に同じ乳がんになった人がいるとか卵巣がんになった人がいると、遺伝性の腫瘍ではないかと考えてしまいがちですが、遺伝性腫瘍の特徴としては、以下のようなものがあります。

遺伝性腫瘍の特徴

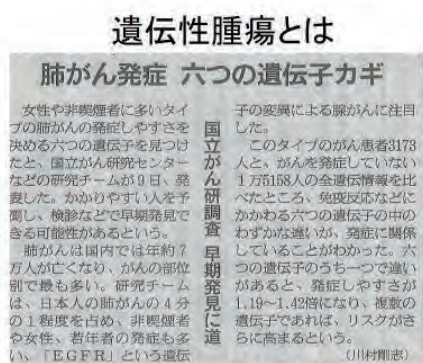
- ・家系内で同じがんが多発している
- ・比較的若年で発症する(30～40歳代)
- ・複数のがんを発症する(乳がんと卵巣がんなど)
- ・珍しいがんを発症する(男性の乳がんなど)
- ・何回もがん罹患する

スライド26

【スライド26】

まず一つ目が、家系内、家族内で同じがんが多発している。遺伝性の乳がん卵巣がん症候群ですと乳がんとか卵巣がんとかが多発しているというのが特徴です。二つ目が比較的若年で発症している。普通あまりがんにならない30代、40代ぐらいで発症しているというのが特徴です。三つ目が複数のがん、先ほども出てきましたが、例えば乳がんになって卵巣がんになるというのが特徴です。四つ目が男性で乳がんになるなど特殊がんになるというのが特徴です。ただこれらが当てはまるからと言って、必ず遺伝性腫瘍というわけじゃなくて、最終的には検査してみないとわかりません。

茨城県立中央病院の遺伝外来でも、そのようなことを中心にお話を聞いて、その上で、遺伝性腫瘍の可能性は何パーセントぐらいありますよということをお伝えさせていただいています。



2016年8月10日朝日新聞

スライド27



スライド28

【スライド27・28】

これは8月の朝日新聞に載っていた記事です。EGFRという遺伝子の変異によって肺がんが起きやすいと報道している記事なんですが、これは今までお話していた遺伝性腫瘍の原因の遺伝子とは少し違ってくるのですね。まずこれらの遺伝子の変化は、普通の人でも起きている変化で、だいたい人口の1%以上の人に認められる変化なんです。またこれらの変化があったとしても、BRCA1の変異と異なり、高確率でがんになるわけではなく、1.19～1.42倍と少しだけ上がるだけなんです。肺がんは近年日本人の中でも増えてきていますが、それでもがんの中の一部ですので、この変化があるからと言って、肺がんにならずに済むわけではなく、むしろ一生の間に肺がんにならない人のほうが多いのです。このような変化を遺伝子多型と言い、最近問題になってきています。ご存知の方がいるかもしれませんが、民間の会社でこれらの遺伝子多型を調べることができるようになり、高血圧や糖尿病などのメタボリックシンドロームになりやすいとか、このような性格ですよというビジネスが始まってきています。遺伝子自体は頬の内側をこすれば、採取することができますので、医療機関を介さず検査することができます。ただこれらはあくまでそうなる可能性が少しだけ上昇するとか、まだまだ確立したものではないのに、かなり断定的に言うてしまう会社もあり、我々専門家から言わせると、かなり怪しげな検査と言えます。ですので海外ではこのような会社には厳しい規制がかかっている国もありますし、日本でもそのような動きになってきています。

また最近ではがんとか、いろいろ難病について、国が遺伝情報などを集めようというふうな動きもあります。その様なことが10月の朝日新聞に掲載

されていました。ただ遺伝情報は、かなりナイーブな問題をたくさん含んでいますので、慎重に進めていかななくてはならず、どう進んでいくかは今後きちんと観察していかななくてははいけません。また先ほどお話した、民間の遺伝子検査に関しても、業界とか国がきちんと決まりを作った上で進んでいます。ただこの記事のコメントを東京女子医大の先生がおっしゃっているのですが、この先生自身、実は東京女子医大の客員教授でありながら、こういう遺伝子を扱う民間企業の社長さんでもあるのですが・・・。

本日のテーマ

- ・遺伝とは？
- ・意外と知らない遺伝の知識
- ・女性における遺伝性腫瘍について
- ・遺伝外来の紹介

スライド29

遺伝外来とは？

遺伝性腫瘍や遺伝病、染色体異常症などといわれた人、それらの不安がある人、出生前診断を希望する人などに、遺伝や遺伝子に関する適切な情報を提供するとともに、不安に思っていることに相談に応じる外来。

必要に応じて**遺伝学的検査**を行ったり、適切な施設を紹介する。
またその家族にも対応する。

=遺伝カウンセリング



スライド30

【スライド29・30】

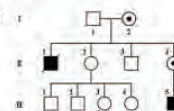
最後に、県立中央病院でこの4月から始まった遺伝外来の紹介です。遺伝外来で何を行うかというと、遺伝性腫瘍などの遺伝の病気、ダウン症候群などの染色体の病気、出生前診断を希望する人たちに、遺伝や遺伝子に関する適切な情報を提供して、遺伝に関して不安に思っていることの相談に応じる外来です。そのうえで、いろいろな検査を行ったり、適切な施設を紹介します。これらを、遺伝カウンセリングと言います。

遺伝カウンセリングとは？

患者(クライアント)・家族のニーズに対応する遺伝学的情報およびすべての関連情報を提供し、患者・家族がそのニーズ・価値・予想などを理解した上で意志決定ができるように援助する医療行為(自費診療)。

臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーが行う。

単に遺伝医学情報の提供だけではなく、クライアントの立場から問題解決を援助したり、心理的な対応も行う。



スライド31

【スライド31】

遺伝カウンセリングは、遺伝的な不安がある患者さんや家族のニーズに応じて、必要な遺伝学的な情報を提供して、患者さんやご家族がそういったものを全部理解した上で、自分の意思で検査を行うかどうかを決定できるように援助する医療行為です。

臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーの2つの職種が遺伝カウンセリングを行ないます。現在、茨城県立中央病院には、常勤で臨床遺伝専門医が勤務し、非常勤で認定遺伝カウンセラーが勤務しております。認定遺伝カウンセラーは来年から常勤になることが決定しており、この2職種で遺伝外来を担当しています。茨城県内で臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーの2職種で遺伝外来を行っているのは、茨城県立中央病院と筑波大学の2か所しかありません。県内の他の施設の遺伝外来は臨床遺伝専門医のみで行っておりますが、この2施設では認定遺伝カウンセラーも遺伝外来を担当することにより、遺伝の医学情報の提供だけではなく、患者さんの立場になって問題の解決を援助したり、心理的な対応も行っています。

遺伝学的検査の特徴

変化しない

遺伝情報は変化しない

予後を予測できる

今後の疾患予測ができる

血縁者に影響を与える

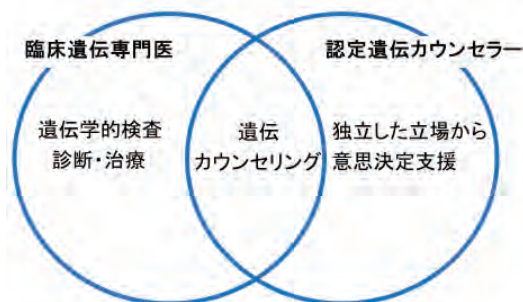
家族も同じ遺伝情報の可能性

スライド32

【スライド32】

遺伝学的検査には三つの特徴があって、まず一つ目が遺伝情報は変化しない、ということです。今の医療では、遺伝子の異常について治療することができません。将来はわかりませんが、現時点では治療を行うことができませんので、情報は変化しません。二つ目は予後を予測できるということです。先ほどもお話しましたが、BRCA1の変異があると70歳までに乳がんが70%から80%に罹患するという予測をすることができます、そういう予測ができる。三つめは、これが一番大事なんですけれども、血縁者にも影響を与える、ということです。例えば、自分が遺伝学的検査をしてBRCA1という遺伝子が陽性だったとしますと、お子さんも2分の1の可能性で変異を引き継いでいます。自分が検査をすることにより、もしかすると自分以外の人にも影響をあたえる可能性があります。簡単に言うと自分の血縁者に同じ遺伝情報がある可能性が出てきてしまいますし、そのことをどこまで伝えるのか？という問題になってきてしまいます。ですので、遺伝学検査を行うときには、このようなことをお話し、十分にそれを理解していただいた上で検査を受けてもらうようにしております。

臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラー



スライド33

【スライド33】

臨床遺伝専門医はその名のとおりに医師しかおりませんので、どうしても検査の話や診断とか治療の話をメインで行う傾向にあります。認定遺伝カウンセラーは、看護師や助産師などの医療者であれば、純粋に認定遺伝カウンセラーの方もいます。認定遺伝カウンセラーは検査や治療、診断の話もちろんできますが、患者さんの立場に立っているいろいろな相談にのってくれますので、臨床遺伝専門

医と認定遺伝カウンセラーの両者で行う遺伝カウンセリングが、理想的な遺伝カウンセリングです。

県立中央病院での遺伝外来

2016年4月に開設

常勤の臨床遺伝専門医 : 1人

非常勤の臨床遺伝カウンセラー : 1人

⇒遺伝外来開設日は月2回

院内診療科からの紹介のみ

対象疾患も遺伝性腫瘍がメイン

スライド34

【スライド34】

県立中央病院での遺伝外来ですが、2016年4月に開設して、常勤の臨床遺伝専門医1人と非常勤の認定遺伝カウンセラーの1人で行っております。認定遺伝カウンセラーがまだ非常勤ですので外来開設日は月2回です。また院外から遺伝外来への直接の紹介は、まだ受け付けておりません。また対象疾患も、現在は遺伝性腫瘍がメインになっています。

県立中央病院での遺伝外来

2017年度 臨床遺伝カウンセラー常勤予定

⇒開設日の拡大

院外からの直接の紹介も可能に

臨床遺伝専門医の養成開始

2016年度中に遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングを希望されるときには、かかりつけの診療機関から県立中央病院の該当診療科に紹介してもらってください

スライド35

【スライド35】

ただ、2017年度から、吉川先生のご尽力により、認定遺伝カウンセラーが常勤になることが決定しています。そうになりましたら毎日遺伝外来を開設し、院外からの紹介患者さんも受け付ける予定です。また将来的には、臨床遺伝の専門家の養成も行っていく予定です。

2016年度中に遺伝カウンセリングを受けたいと思ったときには、かかりつけの診療機関から県立中央病院の担当診療科に紹介してもらって、その

先生から遺伝外来を受診していただければ、遺伝外来を受診していただくことは可能です。その際にはまず皆さんの家族の家族歴をお聞きし、その上で、これは遺伝性腫瘍が強く疑われるから検査をおすすめしますとか、あまり疑われないので必ずしも検査は必要ないのでは、などのアドバイスをさせていただきます。乳がんの方でしたら、穂積先生に紹介していただければいいですし、卵巣がんの方でしたら、沖先生のところに紹介していただければ、と思います。

それでは、これで私の話を終わらせていただきます。

【講演2】

「遺伝する卵巣がん、子宮体がんについて」

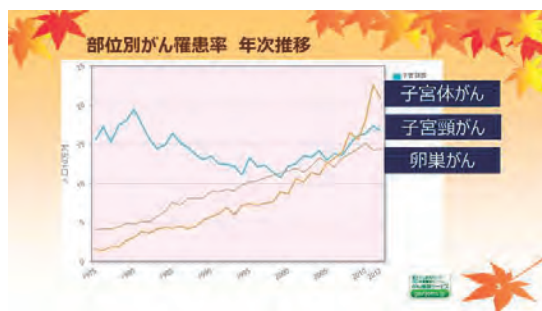
筑波大学 医学医療系 産科婦人科学
講師 志鎌 あゆみ 先生



皆さん、こんにちは。秋なので、もみじにしたんですけれども、明日は雪が降るかもしれないというぐらい水戸に来てみたらすごく寒いなと思いました。今日来られている方々は、恐らくご自身ががんになられている方か、家族の方ががんになっていらっしゃる方が多いのではないかなと思います。そういった方が、恐らくご自身ががんになってお子さんへの影響とか、家族の中にがんがいるので自分もがんになるんじゃないかなというふうに不安になっているのではないかと、そんな不安が少しでも解消されればと思って、きょうはお話させていただきたいと思います。ちょっと内容がたくさんになってしまったので、わかりづらい点がありましたら、後ほど質問していただければと思います。よろしくお願いします。



スライド 1

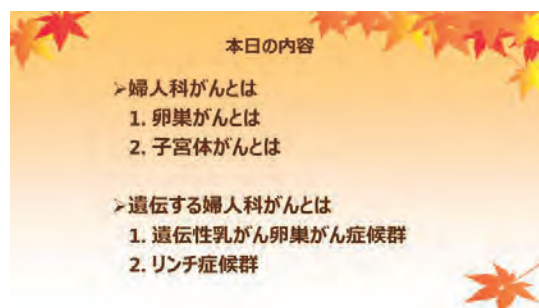


スライド 2

【スライド1・2】

次に乳がんの話がありますけれども、婦人科が

んって、乳がんに比べるとずっと少なくなっています。婦人科がんの中では、現在、子宮体がんがかなりふえてきていて、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がんというような順になっています。きょうは、そのうち子宮体がんと卵巣がんを中心にお話させていただきたいと思います。



スライド 3

【スライド3】

今日の内容としては、遺伝性のがんのお話をする前に、卵巣がんと子宮体がんのことについて、余りご存じない方もいらっしゃると思いますので、そちらの概要をお話させてもらった後に、遺伝する婦人科がんで、主なものとしてよく知られている遺伝性乳がん卵巣がん症候群と、余りご存じではないと思いますが、リンチ症候群といって、子宮体がんと大腸がんをよく起こす遺伝性の腫瘍がありますので、そちらのほうもご紹介できればと思います。



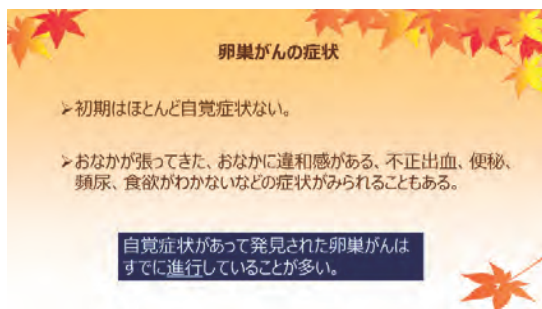
スライド 4



スライド5

【スライド4・5】

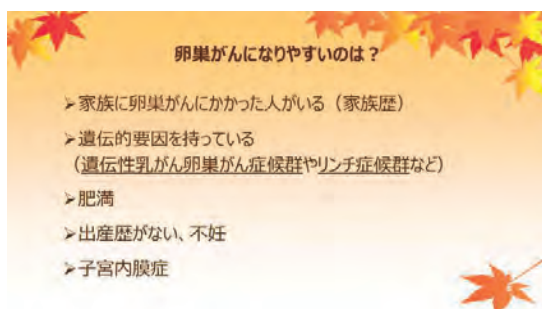
まず、卵巣がんについてです。卵巣というのは、これは婦人科の臓器になります。子宮と卵管というのが子宮のところから両方に出ていて卵巣がついています。卵巣は両方に一つずつありますけれども、ここから発生してくるがんが卵巣がんになります。現在、大体平均40代から増加して、50代が最大で、全年齢で増加傾向にあります。



スライド6

【スライド6】

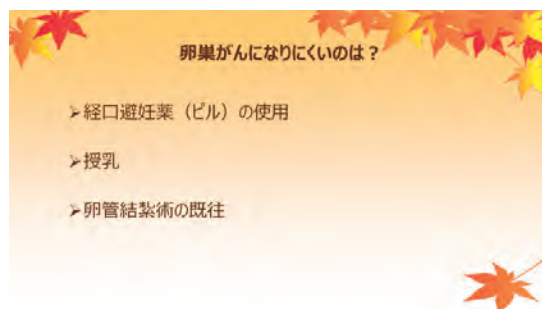
卵巣がんで特徴的なのは、自覚症状がないことです。初期症状はほとんどなく、自覚症状があつて受診されたときには進行がんであるということを、私たちもよく経験します。症状としては、おなかが張ってきた、おなかが出っ張ってきたということがありますが、女性の方はすごく我慢強いので、それでもおうちでかなり我慢して、おなかがパンパンになって外来に来られることが多いです。



スライド7

【スライド7】

どういった方が卵巣がんになりやすいかというと、まず家族歴です。先ほど齋藤先生のお話にもありましたけれども、遺伝性ではなくて家族性、家族の中に卵巣がんがあると卵巣がんになりやすいといわれています。あとは、遺伝子を持っていることですね。乳がん卵巣がん症候群やリンチ症候群です。あと、肥満とか出産歴がない、内膜症なんていうものもあります。



スライド8

【スライド8】

逆に、どういう人がなりにくいかというと、ピルの使用が卵巣がんの発症を低下させるということは、明らかになっています。あとは、授乳とか、こちらもおもしろくて、卵管結紮術といって避妊の手術なんですけれども、既往のある方も卵巣がんになりにくいということが過去の報告でわかっています。



スライド9

【スライド9】

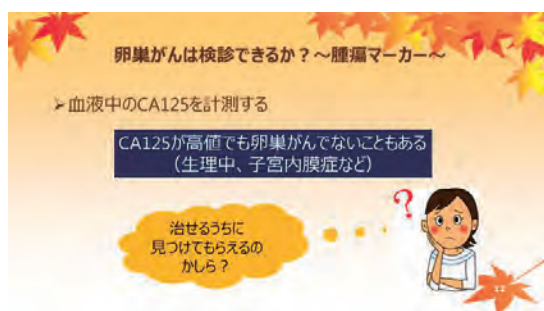
では、卵巣がんの検診はできるかということが気になります。まず内診です。内診台に上がっていただいて診察をしますと、それでわかるようながんというのは、かなり進んでいることが多いです。大抵、触れるとしても子宮だけで、通常の卵巣というのはとても小さいので触れないことが多いです。



スライド10

【スライド10】

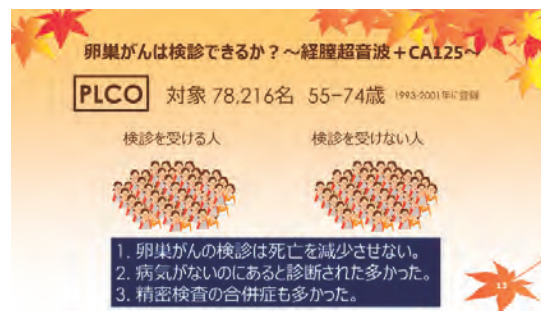
検診を受けていただくと、多分超音波というのもどうしますかというオプション、ドックとかで言われることもあると思うんですけども、超音波で発見するというのも結構難しいです。症状がない段階で、超音波で発見されるがんというのもあるんですけども、3カ月前に正常だった卵巣が、3カ月後におなかの中にお水がたまるような状態になった卵巣がんで見つかるということもあるので、なかなか早くに見つけるということが難しいというふうに考えています。



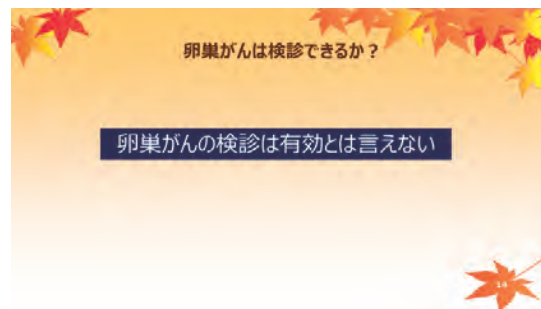
スライド11

【スライド11】

腫瘍マーカーはどうかといいますと、卵巣がんの腫瘍マーカーで有名なものはCA125というものがあります。これは、がんだと上がることはあるんですけども、がんじゃなくても上がります。生理があるとか子宮内膜症といって、良性の、生理痛が重くなるような方でもCA125は上がることがわかっているので、それが高いからといって、それが検診になるかというと、そうではないかなと思います。



スライド12



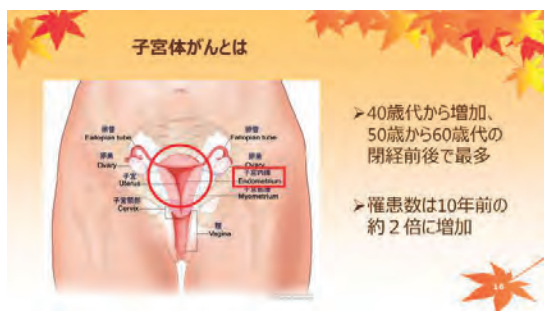
スライド13

【スライド12・13】

ここまでお話してきて、卵巣がんの検診に関しては、やはり現段階では有効ではないというふうに考えます。ですので、先ほどあったように、遺伝的に卵巣がんになるリスクの高い方についてどうしたらいいかということは、この後、遺伝性の乳がん卵巣がん症候群のところでお話させていただきたいと思います。



スライド14

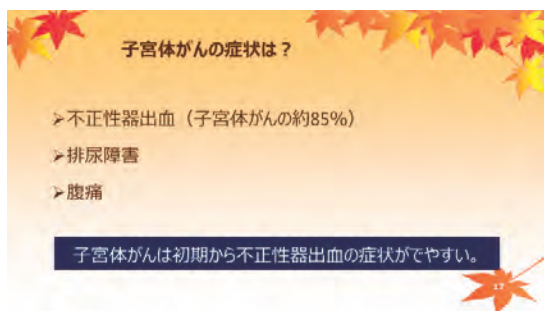


スライド15

【スライド14・15】

子宮体がんはどのようながんになるかといいますと、近年ふえていて、食生活の変化とか、お産をする年齢が高くなったり、お産の回数が減ったり、晩婚化というようなことがかかわっているんだと思うんですけども、10年前の2倍ぐらいに急激にふえてきています。大体、40代以降の発症がほとんどで、多いのは平均の閉経年齢が50になりますけれども、50歳から60歳ぐらいのところで子宮体がんになられる方が多いです。

子宮頸がんとは体がんってありますけれども、頸がんというのはこの下のほうにできるがんで、体がんというのは、妊娠のときに赤ちゃんが着床するようなところですね。ここにできるがんが子宮体がんというふうになります。

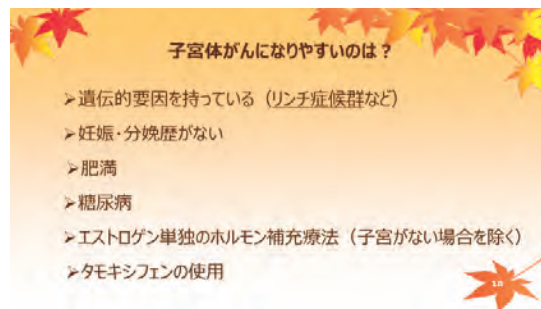


スライド16

【スライド16】

先ほど、卵巣がんは自覚症状がないというふうにお話ししましたが、子宮体がんは自覚症状が起きやすいがんです。不正出血が子宮体がんの約85%、9割近くは不正出血で見つかります。下の排尿障害とか腹痛ということが出ることもありますけれども、大部分は不正出血でかかられて、がんが見つかるということが多いです。不正出血が出て受診されて診断された子宮体がんでも、大体それは初期のがんであることが多いです。ですので、子宮体がんに関しては、不正出血があった

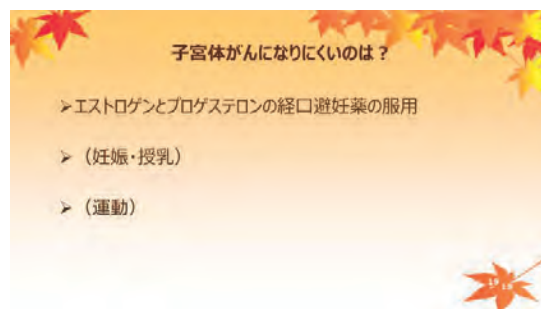
ら、できるだけ速やかに婦人科に受診していただくといいかなと思います。



スライド17

【スライド17】

子宮体がんになりやすいのはどういう人かというと、先ほどと同じように、遺伝性の素因を持っている方です。それは、リンチ症候群、これも後ほど話しますが、やはり子宮体がんに一般の方よりはなりやすいです。妊娠、分娩歴がないとか、太ってらっしゃるとか、糖尿病なんていうのもリスクになります。



スライド18

【スライド18】

どういった方が逆になりにくいかというと、エストロゲンとプロゲステロンの経口避妊薬の服用というのが言われていますが、それ以外のものに関しては括弧で、これをすると、なりにくいかもしれないけれども、まだ確かではないというようなどころかなと思います。



スライド19

【スライド19】

子宮体がんの検診に関しては、超音波の検査と細胞の検査、細胞診という検査があると思います。体がんの検診に関しては、経腔超音波、こちら経腔超音波の写真になりますけれども、生理のある段階で経腔超音波で体がんを見つけるのは非常に難しいかなと思います。ただ、生理があがった後であれば、子宮の内側に厚みが出て、通常ではない状態になります。通常、生理があると、この厚みの部分が出血として出てきますけれども、閉経後の方であれば、ここが厚くなってきたというのは、それだけでやはり正常の状態ではないというふうに考えられるので、精密検査に進んでいくと。そういう意味では、検診としての意味が一部ではあるかもしれないというふうには考えられます。



スライド20

【スライド20】

体がんの検診ですけれども、先ほどの子宮の入り口のところから器具を入れて、グルグルと回して体部の細胞を取ってくるというような検査になります。こちらは、がんがあっても、内膜細胞診、細胞の検査で異常が出ないこともある。がんが出ることもあるんですけれども、がんがあっても出ないことがあるというので、子宮内膜細胞診を子宮体がん検診で行う意味は少ないのではないかと、かつ、結構お受けになったことがある方はわかると思うんですけれども、痛いんですね。奥

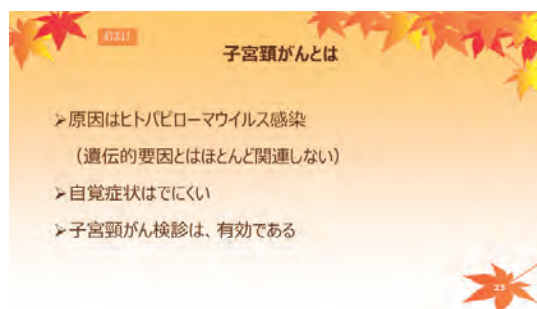
のほうの検査になりますので、子宮頸部の細胞診に比べると少し痛みを伴うので、余り意義がないにもかかわらず、何も症状のない方に、皆様に行うというのは余りお勧めできないのかなというふうに思います。



スライド21

【スライド21】

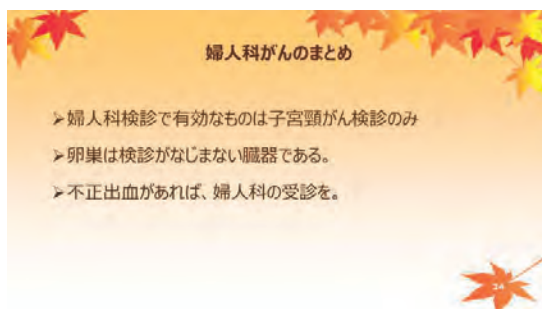
子宮体がんを見つけるためには、とにかく不正出血があつたら、異常を感じたら婦人科に行ってくださいというのが、一番負担のない方法になるかなというふうに考えています。



スライド22

【スライド22】

おまけなんですけれども、よく子宮頸がんの家族がいるということを心配される方がいらっしゃるんですが、子宮頸がんに関しては、少し子宮体がんと卵巣がんと違いまして、原因の大部分はヒトパピローマウイルスの感染ということが知られていますので、大部分は、遺伝的な要因はほとんど関連しないというふうに考えていただいていいと思います。自覚症状は出にくいんですけれども、子宮頸がんの検診は有効でありますので、受けていただいたほうがいいかなというふうに思います。



スライド23

【スライド23】

ここまでのまとめとしては、検診として有効なものは子宮頸がんの検診のみだと思います。卵巣に関しては、検診がなじまないような臓器であると思いますし、あとは体がんに関しては、早くに見つけるためには、不正出血があれば早目に婦人科受診していただくというのがいいのかなというふうに思います。

して診断されている、目安は50歳以下ぐらいですね、というのもポイントの一つになると思います。あとは、1人の方が複数のがんにかかったり、一つの臓器に複数のがんができる、大腸の1カ所ではなくて2カ所、3カ所にできるとか、あとは乳房の両方にできるとか、そういったところが遺伝するがんの家系が疑われるポイントになると思います。

遺伝性腫瘍の病名	遺伝子遺伝子	関連するがん
遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC)	BRCA1 BRCA2	乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん
リンチ症候群 (遺伝性非ポリポーシス大腸がん ; HNPCC)	MLH1 MSH2 MLH6 PMS2	大腸がん、子宮体がん、胃がん、卵巣がん、腎盂尿管癌、小腸がん
Cowden症候群	PTEN	乳がん、甲状腺がん、子宮体がん
Peutz-Jeghers症候群	STK11 LKB1	消化器過剰増殖性ポリープ、子宮頸部腺癌性腫瘍、膵臓がん、卵巣がん、精巣がん、乳がん

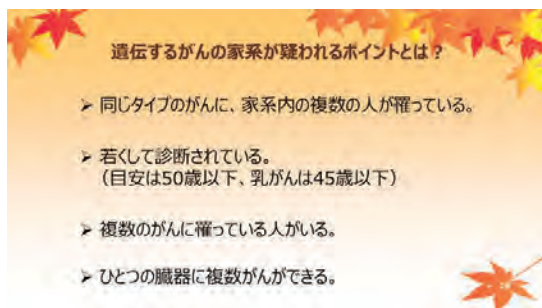
スライド26

【スライド26】

婦人科で関連する遺伝性のがんとしては、一番上の遺伝性乳がん卵巣がん症候群、あとはリンチ症候群が子宮体がん卵巣がんを起こします。下のカウデン症候群というのは、PTEN遺伝子というのを原因にしますが、これは頻度はまれです。一番下のポイツ・ジェガーズ症候群に関しても、卵巣がんと子宮頸部の腺系の悪性腫瘍というものを起こす関連があるというふうに言われていますが、下二つに関しては、かなり頻度は低いので、上二つに関して今回お話していきます。



スライド24



スライド25

【スライド24・25】

では、遺伝するがんとはということで、ここから遺伝性腫瘍のお話をさせていただきたいと思います。先ほど、齋藤先生からもお話ありましたけれども、遺伝するがんの家系が疑われるポイントは、がんの方がいろいろいるというわけではなくて、同じタイプのがんに家系の中で複数の人がかかっているというのが一つのポイントです。若く

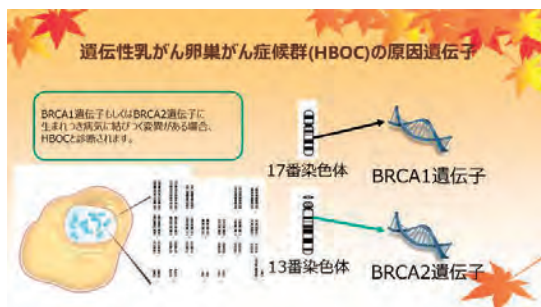


スライド27

【スライド27】

(スライド省略)

まずは、遺伝性乳がん卵巣がん症候群、これはよくご存じの方多いと思うんですけども、齋藤先生のスライドにも出てきましたアンジェリーナ・ジョリーさんが、2013年に遺伝性のがんを予防する措置として両側の乳房を切除するといった手記を出されて、日本でもすごく話題になりました。彼女が遺伝性の乳がん卵巣がん症候群、HBOCというものになります。



スライド28

【スライド28】

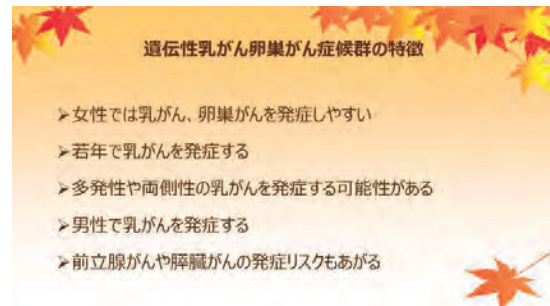
この遺伝性乳がん卵巣がん症候群の原因遺伝子というのは、この染色体の上に乗っている遺伝子のBRCA1とBRCA2に生まれつき病気に結びつく変異がある場合、HBOCというふうに診断されます。ですので、持っている、この症候群ということにはなるんですけども、必ずしも病気を発症するわけではないということになります。

(スライド省略)

これは、アンジェリーナさんの家系を家系図で書いてみたんですけども、お母様が卵巣がん、乳がんになっていて、お母様の妹さん、おばさまが乳がんになって亡くなっていると。先ほどのルールでいきますと、家系の中に同じがんの方が2名いらっしゃる。あとは、1人の方が複数のがんにかかっているということで、遺伝性の腫瘍が疑われる家系だと思います。

多分、日本に比べて、すごく遺伝子検査などが進んでいますので、その段階でお母様とお母様の妹さんが遺伝子検査を受けられて、BRCA1の変異があるということがわかっています。それで、彼女が引き継いでいる可能性は2分の1だったという

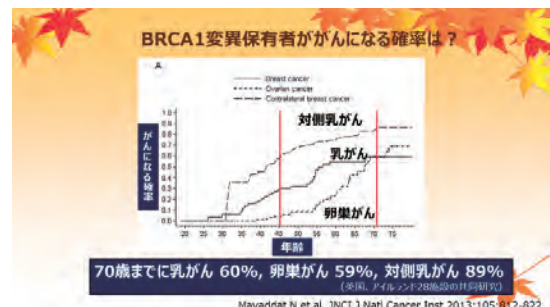
ことです。彼女は未発症ですね。がんに関しては発症していないんですけども、健康管理の目的で、ご自分のがんになりたくないというような、できることをしたいというようなことで、予防的な切除という手段をとられました。



スライド29

【スライド29】

遺伝性乳がん卵巣がんの特徴としては、もちろん乳がん、卵巣がんを発症しやすいこと、若年で発症することなどがあります。あとは、男性で乳がんを発症する、ほかによく起こしてくるがんとしては、前立腺がんや、すい臓がんの発症のリスクも上がるというふうに言われています。

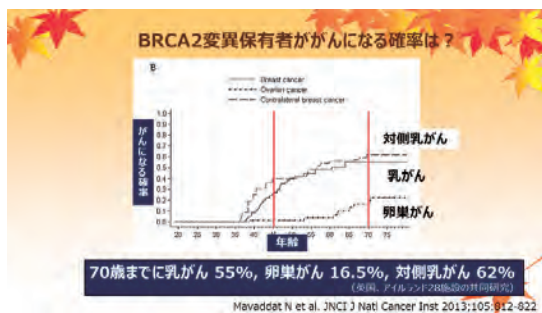


スライド30

【スライド30】

どのくらいの方ががんを発症するかということに関してなんですけれども、これはBRCA1という変異を保有している方が一生のうちでがんになる確率ということで、こちらが年齢が進む、こっちががんになる確率で、だんだん年齢が上がってくると上昇してくるということになります。

70歳までに乳がんになる方と卵巣がんになる方が、大体6割ぐらいということになります。ただ、45歳で見ても、乳がんになる方は3割いるんですね。卵巣がんになる方は5%ぐらいですので、大体、乳がんのほうが卵巣がんよりも早くに発症するということがわかっています。

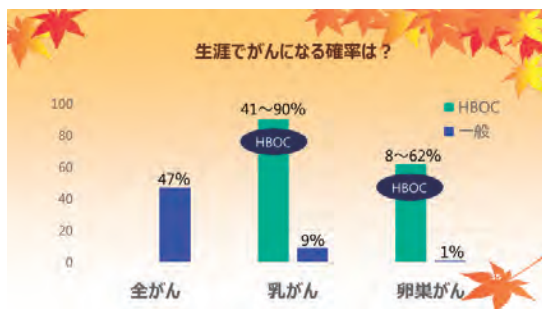


スライド31

【スライド31】

BRCA2という遺伝子を保有している方に関しては、こちらは、同じ年齢とがんになる確率をあらわしていますけれども、卵巣がんになる方は少ないですね。BRCA1に比べると、BRCA2のほうが卵巣がんにはなりにくいと。70歳までに、乳がんが55%で卵巣がんは16.5%です。

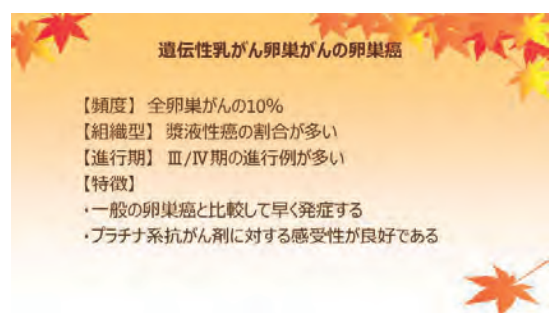
このBRCA2に関しては、45歳で見てみますと、やはり乳がんのほうが多くて卵巣がんが少ないと。発症する方に関しても、やっぱり乳がんのほうが先に罹患されて、その後卵巣がんを発症するということが多いというふうに考えられます。



スライド32

【スライド32】

生涯でがんになる確率ということ、多分、今2人に1人ががんになりますといわれています。大体47%の方が何らかのがんになります。乳がんに関しては、9%ぐらいの人がなるといいうふうに言われていますけれども、これが遺伝性乳がん卵巣がんだと、最大10倍ぐらいに跳ね上がる。41%から90%ぐらいの方がなると。卵巣がんに関しては、一般の方は1%ぐらいなんですけれども、それが8%から62%と、この分跳ね上がるということになります。ただ、決して100%ではないので、この方々は発症しないですね。遺伝子を持っていますが、やはり発症しない方はいらっしゃいます。



スライド33

【スライド33】

遺伝性乳がん卵巣がんの卵巣がんの特徴なんですけれども、卵巣がんの10%ぐらいとされています。なので、頻度はそんなに高くはないんですね。卵巣がんの方自体が、数としてはそんなに乳がんほど多くはないと思うんですけれども、そのうち10%ぐらいです。

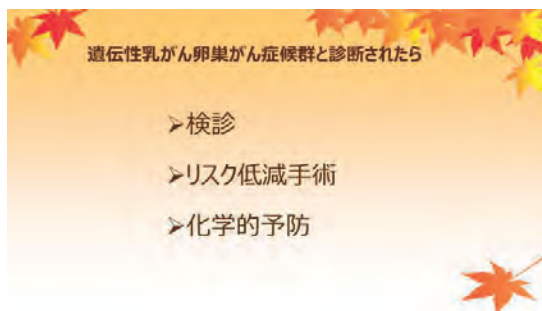
漿液性がんというのは、卵巣がんの中で最も多い形なんですけれども、それが多くて、III、IV期という、進行している症例が多いというふうに言われています。特徴としては、やはり早くに発症するというのと、卵巣がんは非常によく抗がん剤が効きますけれども、特にこの遺伝性乳がん卵巣がんの卵巣がんに関しては、抗がん剤がとてよく効いて、予後が比較的良好であるということが知られています。



スライド34

【スライド34】

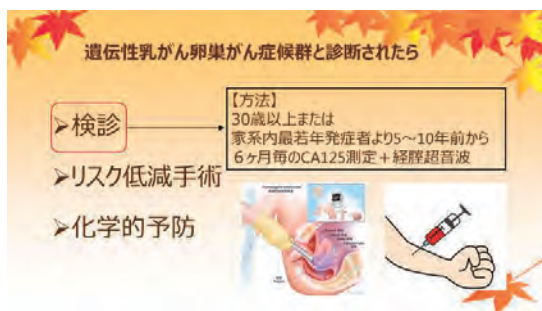
診断としては、遺伝子検査ですね。遺伝子検査の前に遺伝カウンセリングを受けていただいて、BRCA1、2の遺伝子検査、採血になります。これは、保険適用は現在ないので、完全に自費ということになります。この金額が結構高いので、それもネックの一つにはなると思います。



スライド35

【スライド35】

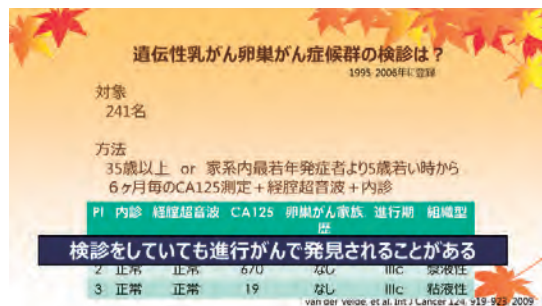
診断された方はどのように管理されていくかということで、検診とリスク低減手術、あと化学的予防ということがあります。



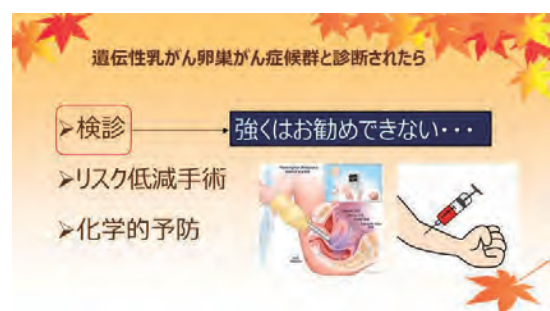
スライド36

【スライド36】

検診ですけれども、方法としては、30歳または家系内で最若年発症者、がんになられた方の年齢よりも5歳から10歳若い、例えばお母様が45歳で卵巣がんになられていたら、その5年か10年前なので35歳くらいからは検診しましょうという方法です。半年に1回の採血時のCA125腫瘍マーカーの測定と経膈超音波の観察というのが推奨されています。



スライド37



スライド38

【スライド37・38】

それで、効果はどうか、意味があるのかということなんですけれども、そういった方々241名を集めて、こういった方法で検診をしてみたところ、6カ月ごとに検診をしているにもかかわらず、がんになった方が3人いらっしゃると。しかも、進行期としてⅠ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳと進んでいきますけれども、いずれもⅢ期だったということが報告されています。

先ほど、卵巣がんの検診は余り意味がないというようなお話をしたんですけれども、こういったハイリスクの方に関しても、検診をしても進行がんで発見されることがあるということで、現段階としては、強くはお勧めできないかなと思います。



スライド39

【スライド39】

リスク低減手術はどうでしょう。病気じゃない臓器を取るといったことは、通常は行われないんですけれども、リスクを考えて予防的に切除をするということで、予防的な卵巣と卵管の摘出術ですね。こちら、卵巣と卵管のところを両方取ってくるというような手術が行われることがあります。

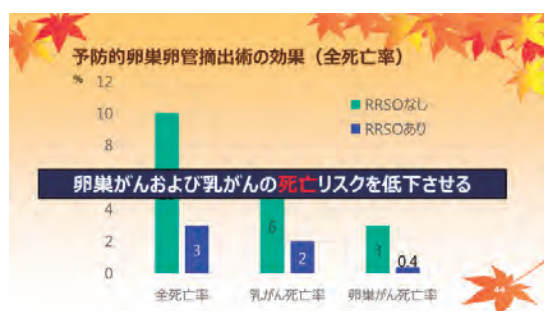


スライド40

【スライド40】

リスク低減手術の効果に関してです。このRRSOというのが予防的な卵巣卵管摘出術になりますけれども、こちらが、乳がん卵巣がん罹患者に占める割合、こちらが時間軸になりますけれども、検診を受けた方は、検診を受けているにもかかわらず、これだけの方はがんが発症してくると。予防的な摘出術を受けた方はこれぐらいで済んでいると。この間分ぐらいの効果、乳がん、卵巣がんになる確率が下がっているということがわかります。この予防的摘出によって、卵巣がん及び乳がんの発症リスクを低下させるということが報告されています。

卵巣を取っているのに、何で乳がんが予防できるのかといいますと、卵巣を取ることで卵巣のホルモンが低下しますので、それによって間接的に乳がんの発症が抑えられているのではないかと考えられます。



スライド41

【スライド41】

がんになること自体も低下させますが、さらに死亡率の低下の効果もあらわされています。この予防的卵巣卵管摘出術をした後の死亡率、したときとしないときの死亡率を見ます。こちらは割合ですね。これが全死亡率になりますけれども、やらない場合は10%の死亡率だったのに対して、やった場合には3%と、これだけ死亡率が低下して

いると。乳がん、卵巣がん、それぞれを見ても、なかった場合に比べて、やった場合が低下しているということが明らかになっています。

ですので、この予防的な摘出によって、ならないだけでなく、死亡するリスク自体も低下させているということが言われています。これは、予防的な乳房摘出というアンジェリーナさんがされているんですけども、乳房摘出に関しては、死亡のリスクまでは証明されていないので、こちらのほうが有効というようなことが報告されています。



スライド42

【スライド42】

効果、もう一つお話ししたいこととしては、実際にがんがない、病気がないとして卵巣と卵管を摘出したにも関わらず、摘出した中に10%ぐらい、たまたまがんが発見されるということがあると言われています。しかも、大きさ、1ミリから11ミリ、2.3ミリ、3ミリと、最大13ミリですね。いずれも小さいと。画像ではなかなか見つけることが難しいような状態で、取ったらたまたま見つかったということが言われています。

ですので、効果の一つとして、小さいがんも発見されることがあるということがあります。これらの結果から、この予防的な摘出というのは、選択肢の一つとしては妥当なものかなというふうに考えられます。



スライド43

予防的卵巣卵管摘出術の
ホルモン補充療法(HRT)と乳がんリスク

RRSO	n	乳がん	H.R.	95%CI
なし	307	65	reference	
あり	155	12	0.40	0.18-0.91

RRSO	HRT	乳がん	H.R.	95%CI
なし	なし	286	reference	
あり	なし	62	0.38	0.09-1.59
あり	あり	93	0.37	0.14-0.96

HRTを行ってもRRSOの乳がんリスク低減効果は保たれる。

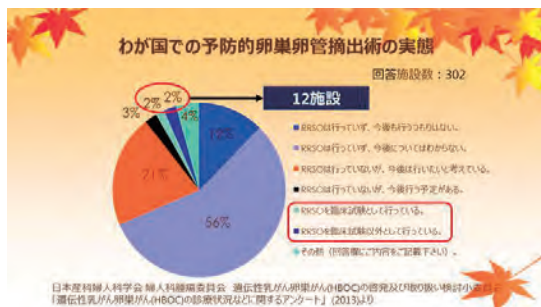
Rebbek TR, et al. J Clin Oncol. 2005;23:7804-7810

スライド44

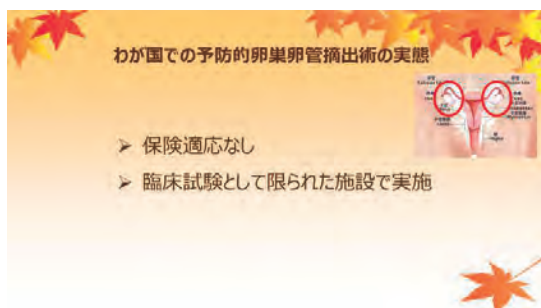
【スライド43・44】

どの時期にやるかということに関しては、35歳か40歳ぐらいの出産終了時、推奨しますとなっています。この手術をすると、妊娠出産はできなくなるということになりますので、出産終了時というふうになっているんですが、計画的に妊娠、出産をするのはなかなか難しいかなと思うので、この時期を決定したり、するかしないかを決めるというのは、とても難しい選択かなと思っています。

また、この手術をしますと卵巣卵管を摘出しますので、人工的に閉経状態になります。その後の症状に関して、更年期症状の問題も出てきますので、施行時期や、するかしないかの選択に関しては、個別によく相談する必要があると考えます。



スライド45



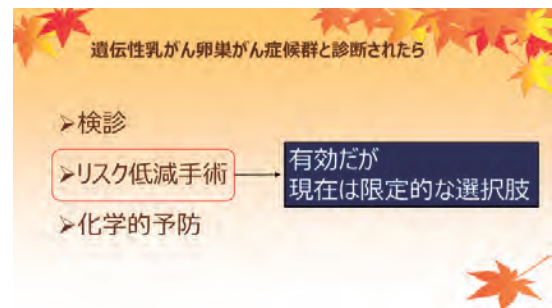
スライド46

【スライド45・46】

問題点のもう一つとして、これはどこでもできるわけではないのです。いいですよ、いいですよというお話をここまで散々してきたのですが、今

できる施設というのは、2013年段階のアンケート調査によると全体の4%、大体全国で12施設です。しかも、保険は効かなくて、臨床試験といって、それぞれの施設で倫理委員会に申請をして許可されたところで行っていると。

現在は、これよりもふえてはいると思いますが、こういった状況は変わっていないと思います。茨城県内でやっている施設は、現在はなくて、筑波大学病院でも準備はしているんですけども、まだできる状態には、体制としてはなっておりません。保険適用がなくて自費になりますので、これもやはり高額になってしまいます。臨床試験として限られた施設で実施されているというのが現状です。



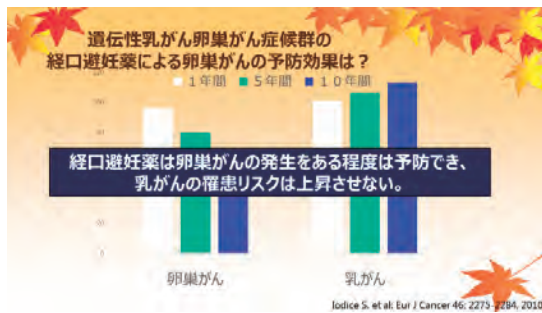
スライド47

【スライド47】

有効なことは、このリスク低減手術に関しては明らかだと思うのですが、どこでもできるわけではないということがありますので、限定的な選択肢というふうになると思います。



スライド48

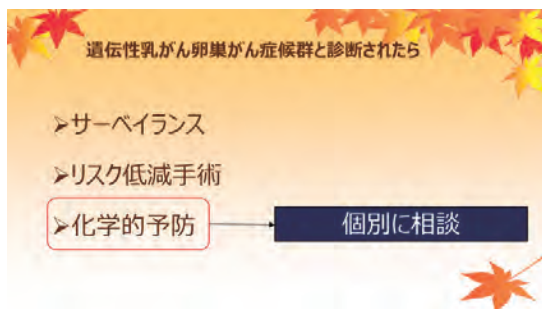


スライド49

【スライド48・49】

化学的予防というのは、内服、ピルになりますね。経口避妊薬の内服になりますが、卵巣がん全体として、経口避妊薬を飲むことで卵巣がんのリスクが低下するということは証明されています。遺伝性乳がん卵巣がんの方に関してはどうかといいますと、経口避妊薬を1年、5年、10年飲むと、卵巣がんになる方が、やはり低下すると。なので、卵巣がんに関しては予防効果があると。ただ、乳がんに関しては、ちょっとグラフにすると増加しているような感じに見えるんですけども、一応余り差はないとなっています。

ですので、希望があれば、経口避妊薬で卵巣がんの発症を予防することはできると思いますが、少なくとも乳がんの予防効果はないです。経口避妊薬は、卵巣がんは予防するけれども、乳がんのリスクに関しては上昇させないというようなことになるかなと思います。



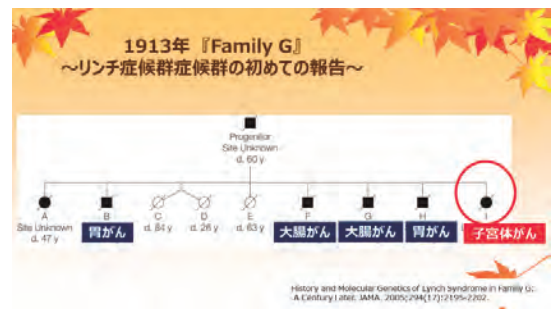
スライド50

【スライド50】

乳がんになったことがある場合は、卵巣がんの発生予防に経口避妊薬というのはなかなか使いにくいと思いますので、それぞれ個別に相談して、状況によって検討していくと思います。



スライド51

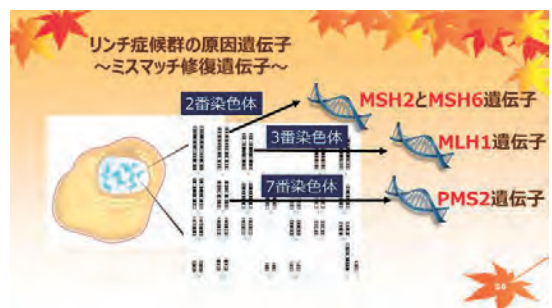


スライド52

【スライド51・52】

次に、リンチ症候群ということで、多分聞かれたことない方も多いと思うんですけども、100年ぐらい前に初めて報告された家系になります。遺伝性腫瘍、大体こんながんが家系によく起っているよというのが先にわかって、その後にどんな遺伝子が原因になっているかというのが判明することが多いんですけども、家系自体が初めてわかったのは100年ぐらい前になります。

すごく子たくさんの方系ですけども、その中に胃がん、大腸がん、子宮体がんとかがんが多発していて、同じようながんが一つの家系にたくさんいるということで、遺伝性腫瘍が疑われました。



スライド53

【スライド53】

その後、家系が追跡されて原因遺伝子というのがわかってきています。これは、四つ原因の遺伝子が大体あるんですけども、それはミスマッチ

リンチ症候群の特徴

- 大腸がん、子宮体がん、小腸がん、尿路系がんが多い。
- 若年で発症する。
- 同時性、異時性の重複癌がある。
- リンチ症候群の大腸癌がんは、全大腸がんの5%で、右側結腸に好発する。

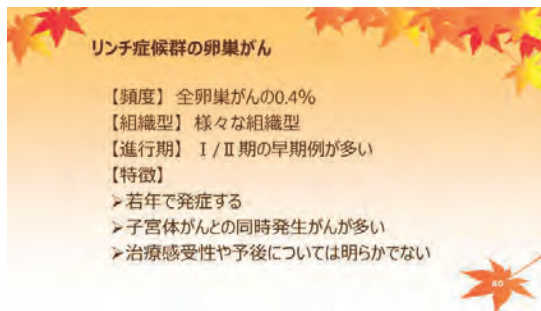
リンチ症候群で発症しやすいがん？							
部位	一般	MLH1 and MSH2		MSH6		PMS2	
		リスク	年齢 (中央値)	リスク	年齢 (中央値)	リスク	年齢 (中央値)
大腸	5.5%	40-80%	44-61 years	10-22%	54 years	15-20%	61-66 years
子宮体部	2.7%	25-60%	49-62 years	16-26%	55 years	15%	49 years
胃	<1%	1-13%	56 years	<3%	63 years	-	70-78 years
胆嚢	1.6%	4-24%	42.5 years	1-11%	46 years	-	42 years
胆道系	<1%	1.4-4%	50-57 years	-	-	-	-
膵臓癌	<1%	1-4%	54-60 years	<1%	65 years	-	-
小腸	<1%	3-6%	47-49 years	-	54 years	-	59 years
中脳神経系	<1%	1-3%	~ 50 years	-	-	-	45 years
皮膚癌	<1%	1-9%	-	-	-	-	-
膀胱	<1%	1-6%	-	-	-	-	-

リン症候群の子宮体がん

【頻度】全子宮体がんの3~8%
【組織型】類内膜腺癌の割合が多い
【進行期】Ⅰ期の早期例が多い
【特徴】

- 若年で発症する
- 約半数は大腸がんより先に発症する
- 子宮体下部にがんができることがある

55

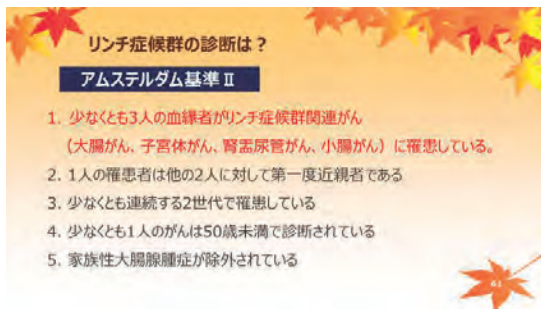


スライド57

【スライド57】

リンチ症候群の卵巣がんに関してですが、リンチ症候群の卵巣がん自体は、頻度は低いです。全卵巣がんの0.4%です。先ほどの遺伝性乳がん卵巣がんは、卵巣がんの10%というふうにお話ししましたが、それに比べるとかなり頻度は低いです。いろいろな顔つきのものがありまして、Ⅰ、Ⅱ期の早期例が多いということが知られています。

特徴としては、若くしてなる方が多いこと。あとは、子宮体がんと卵巣がん、両方同時になることが多い。大体20%ぐらいですかね。同時発生があるというふうに言われています。治療感受性や予後、治療が効くかとか、どのくらいお元気でいらっしゃるかということについては、わかっていないところが大いだと思います。

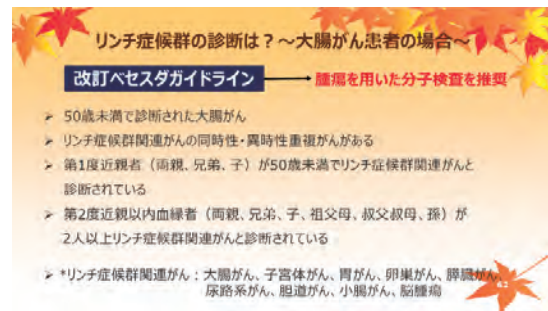


スライド58

【スライド58】

もともとリンチ症候群というのは、家族歴やご本人のがんの既往などから診断されていました。それはアムステルダム基準Ⅱというふうに言いますが、少なくとも3人の家系の方がリンチ症候群の関連がん、これは大腸がん、子宮体がん、尿路系のがん、小腸がんに関連しているということが必要でした。あとは、3人が第一度近親者、先ほどのお話の第一度近親となりますが、第一度近親、親とか子とか兄弟になりますけれども、その方々に罹患者がいるということなどがなくて、

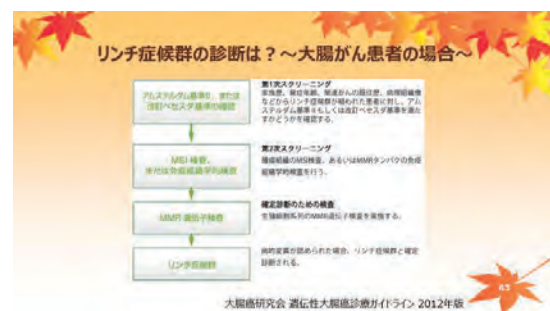
この基準をすべて満たすようなリンチ症候群というのは、比較的少ないです。



スライド59

【スライド59】

今、大腸がんのほうでは、リンチ症候群を診断するためにこのようなことが推奨されています。先ほどのアムステルダム基準を、満たすような症例というのは少ないので、もうちょっと緩くしてやっています。ご自分が大腸がんになることがまず大前提なんです、50歳未満の大腸がんとか、あとは大腸がん以外にリンチ症候群の関連がんがあること。あとは、第一度近親者、両親、兄弟、お子さんが50歳未満でリンチ症候群の関連がんを診断されている。あとは、第二度近親になりますと、先ほどの両親、兄弟、子に加えて、祖父母やおじ、おば、孫というのが入ってきますけれども、2人以上リンチ症候群の関連がんを診断されているということ。そのときのリンチ症候群の関連がんというのは、先ほどよりも少し増えまして、例えば胃がんとか卵巣がん、すい臓がんなんというのも入ってきます。これらの関連がんがある場合には、腫瘍組織の検査、大腸がんの組織を用いた次のステップに進むことを考えましょうということが推奨されています。子宮体がんの場合には、ちょっとまだルールが決まっていないので、これは今、大腸がんの患者さんのお話をしています。



スライド60



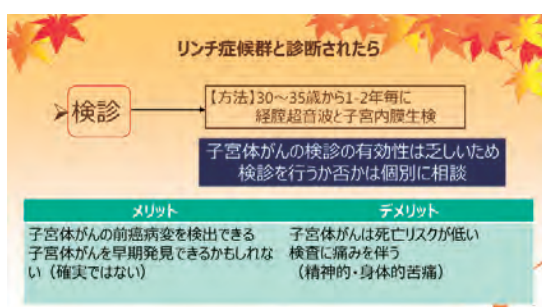
スライド61

【スライド60・61】

先ほどのように、この基準を満たした場合には、腫瘍を使った検査を受けていただいて、それでもやはり疑われるという場合には、遺伝子検査をお勧めしましょうというようなことが大腸がんのほうでは行われています。診断は、最終的には遺伝カウンセリングを受けていただいて、ミスマッチ修復遺伝子検査を受けていただくと。それも、やはり採血で自費になるということで、そこで診断が確定します。



スライド62



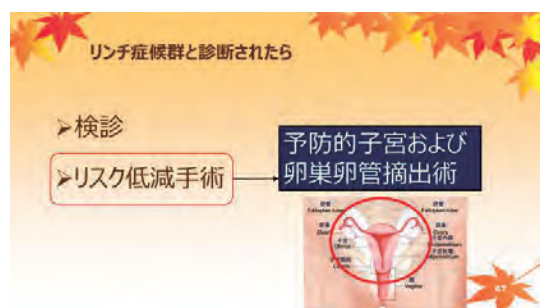
スライド63

【スライド62・63】

リンチ症候群と診断されたらということになりますけれども、検診とリスク低減手術があります。検診に関しては、方法としては、30から35歳で、1から2年ごとに経腹超音波と内膜生検というのが方法として提案されています。ただ、先ほどもお話したように、子宮体がんの場合にはやはり不

正出血の自覚症状が出ることが多いので、必ずしも強く推奨されているわけではないと思いますので、個別に相談して、やるかやらないかというのは決定していくべきかなと思います。

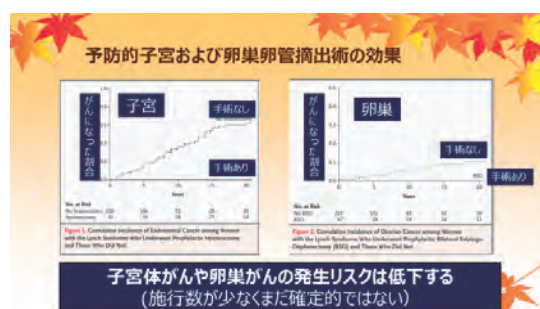
メリットとしては、前がん病変を見つけることができるかもしれない。早期発見に関しては、確実性はないので、ご希望があればやるということになると思います。デメリットとしては、もともと子宮体がん自体が死亡リスクの低い、予後はいいがんというふうに言われていますし、この検査は痛みを伴いますので、そういったメリットとデメリットをよくお話して、相談して決めていくことになるかなと思います。



スライド64

【スライド64】

リンチ症候群の場合のリスク低減手術に関しては、子宮体がんと卵巣がんの発症がありますので、子宮及び卵巣卵管摘出術というような提案になると思います。

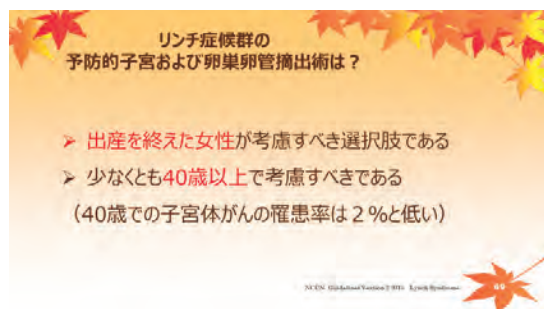


スライド65

【スライド65】

予防的な子宮及び卵巣卵管摘出術の効果をお示しします。ちょっと症例数は少ないんですが、右が20年ぐらいを追跡していて、上ががんになった割合になりますけれども、予防的な子宮及び卵巣卵管摘出術をした後に子宮体がんになった方、卵巣がんになった方を見ていくと、手術をやった方

はいらっしゃらなくて、手術をやっていない方がこのくらい子宮体がんになっていると。卵巣に関しても、手術をやった方に関しては、なった方はいらっしゃらなくて、手術をやっていない方はこのくらい卵巣がんになっているということで、子宮体がんや卵巣がんの発生リスクを低下させるのではないかなというように報告されていますが、実施された数が少ないので、こちらに関しては、まだ確定できる状況ではないかなというふうに考えています。



スライド66

【スライド66】

時期としてはどうかというと、先ほど乳がん卵巣がんの場合には35から40歳というのが推奨されていたんですけれども、こちらやはり出産を終えるということが大前提だと思います。予防的な手術の後には妊娠出産ができないので、出産を終えているというのが大前提で、その上で考慮すべき選択肢であるということです。少なくとも、やるとしても40歳以上でということで、なぜかというと、40歳で子宮体がん罹患するのは2%というふうに低いので、早々にというよりは、好発してくるような年齢までにご希望があればすると。

あと、提案するタイミングとしては、もしリンチ症候群で大腸がんになった方がいらっしゃったら、大腸がんの手術のときには、こういった提案を同時にすることを考えてもいいのではないかなということは推奨されています。ただ、こちらも保険適用でもないですし、多分、日本でやっている施設はごくごく一部だと思います。



スライド67

【スライド67】

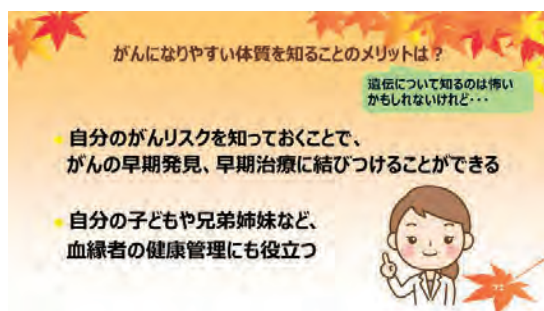
遺伝性のがんに関する診療の流れは、やはり遺伝性のがんが疑われる方をまず見つけるということですね。主治医とよく相談して、疑われる方を見つけて、その後、こちらは遺伝の専門家、先ほど提案がありました遺伝外来のほうで担当になりますけれども、カウンセリング、遺伝子検査となります。とても大事なものは、やはりフォローアップでして、その情報をどういうふうに伝えていくかということで、ご本人さんへの説明と、新しいがんの早期発見や予防の方法を提案すると。あとは、家族の方への情報提供に関しては、どういうふうに進めていくか、あとお子さんが小さい場合とか、疎遠の方に関しての情報提供をどうしていくかというような、このことは、フォローアップはすごく大事なかなと思います。



スライド68

【スライド68】

筑波大学での現状ですけれども、私たちも、臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーで実際に診療に当たっています。月曜日と水曜日で、一応乳がん卵巣がんの特化した外来もやっています。自費になっていますけれども、1時間ぐらいしっかりお話を聞かせていただいて、リスク評価をさせてもらっているということになります。



スライド69

【スライド69】

遺伝については、多分怖いというようなイメージがあると思いますし、がんになるかもしれないというリスクを知るというのはすごく怖いということをおっしゃることが多いと思います。ただ、がんになりやすい体質を知るということのメリットとしては、ご自分にとっても、やはりがんの早期発見、早期治療に結びつけることができるかもしれない、もしくは、子供や兄弟など、家系の方にもメリットがあるかもしれないというふうに考えられます。

(スライド省略)

この方、最後、予防的卵巣卵管摘出を受けられましたけれども、お母様を早くに亡くしていられしやるので、ご自分のお子さんに対してはお母さんがいないような状況にはしたくないという思いでそういった措置をとられました。どんな健康問題に対しても、選択肢をご自分で知って、自分に合った方策をとるということ、そういうことの重要性をおっしゃっています。

私たちも、それぞれの方が適切な選択肢をできるように体制を整えたりということ、あとは、こういうようにお知らせしたりということも大事だと思うので、今後もやっていきたいと思います。

ご清聴ありがとうございました。

【講演 3】

「遺伝性乳がんと乳がんの 診断・治療」

(株) 日立製作所日立総合病院 乳腺甲状腺外科
主任医長 伊藤 吾子 先生

私からは、遺伝性の乳がんについてと、一般的な乳がんの診断と治療についてお話ししたいと思います。

はじめに



- 乳がんは女性の罹患率第1位のがんです。
- 遺伝性に限らず、現在日本で乳がん罹患する人は年間7万人以上、一生涯では12-16人に1人の割合となっています。
- また、他のがんに比べて40-60代の若い世代に多いことも特徴です。

スライド 1

【スライド 1】

初めに、乳がんは今、女性のがんの中では一番多くなっています。遺伝性に限らず、日本で乳がん罹患する人は、今や年間7万人以上、一生涯に換算すると、大体14人に1人ぐらいの割合です。また、他のがんに比べて、40代から60代と比較的若い方に多いということも特徴的です。

まずは、2分でわかる乳がん診断

- 乳がん＝乳管(ミルクの通り道)からできた悪性腫瘍
- 自分でしこりを触れる、触れないにかかわらずマンモグラフィ、超音波などで乳房内に「あやしいもの」(しこり、石灰化)が見えれば針を刺して組織を採ります。
- 顕微鏡で見て、がん細胞があれば乳がんの診断となります。



スライド 2

【スライド 2】

まず一般的な診断と治療について簡単にお話し



したいと思います。乳がんというのは、主にミルクの通り道である乳管からできる悪性の腫瘍です。患者さんは「自分でしこりを触れる」とか、もしくは「しこりは触れないけれど検診でひっかった」といった理由で来院されます。いずれにしても診断に必要な検査としてまず行うのはマンモグラフィと超音波の二つです。これらで何か見つければ、そこから針を刺して組織を取ります。採った組織を顕微鏡等で見て、がん細胞であれば乳がんという診断になります。非常にシンプルですね。

乳がんの治療の基本



- 手術でがんを取る
- 進行度と性質にあった薬で再発予防をする

がんが取りきれて

- ・乳房の形がきれいに残る→乳房部分切除+放射線
- ・乳房の変形がかなり強くなる→乳房切除+再建手術

or

進行した乳がん、悪性度の高い乳がん

- ・手術の前に抗がん剤治療などをしてから手術する。
- ・早期乳がんでおとなしい性質
- ・手術の後にホルモン剤治療を行う。



スライド 3

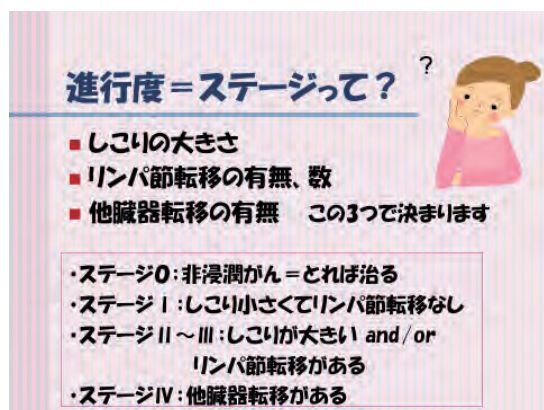
【スライド 3】

治療もシンプルにまとめてみました。原則として乳がんを手術で取るというのと、そのがんの性質に合った薬で再発の予防をする、の二つです。手術の方法や使う薬はいろいろありますが、簡単にまとめると手術とお薬の治療です。

手術の方法としては、乳房を部分的に取る温存手術と、乳房を全部取る全摘があります。がんが取り切れた状態で、形がきれいに残るようであれば温存手術を提案しますし、がんを取り切ったら乳房がきれいな形に残らないときには、全体を取る手術を提案します。今は乳房再建手術も保険適用になりましたので、全部取らなくてはいけな

場合には、オプションとして乳房をつくる手術も選択することができます。

お薬の治療は、進行した乳がん、または悪性の高いがんには、抗がん剤の治療を先にお勧めすることもあります。おとなしい性質のがんであれば、まず取ってから、飲み薬のホルモン剤による治療をします。治療については、どのくらいの進行度のどんな性質の乳がんかによって決まります。皆さんがもし乳がんになってしまったら、そのときに主治医の先生とよく相談してください。



進行度＝ステージって？

- しこりの大きさ
- リンパ節転移の有無、数
- 他臓器転移の有無 この3つで決まります

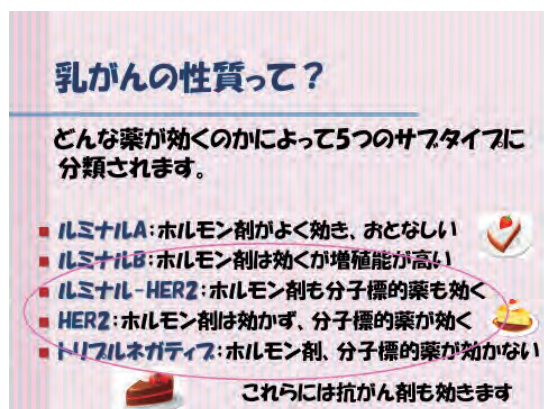
・ステージ0: 非浸潤がん＝とれば治る
・ステージⅠ: しこり小さくてリンパ節転移なし
・ステージⅡ～Ⅲ: しこりが大きい and/or リンパ節転移がある
・ステージⅣ: 他臓器転移がある

スライド 4

【スライド 4】

ステージというのは、がんの進行度のことです。乳がんの場合は、しこりの大きさと、リンパの転移があるかないかとその程度、他の臓器に転移があるか、という3点で決まります。

ステージ0 といって、乳管の中にとどまっている超早期のがんもあります。これは手術で取りきれば治るものです。あとは、しこりの大きさ、リンパ節の転移があると進行していった、見つかった時点で他の臓器に転移があるのがステージⅣという状態です。



乳がんの性質って？

どんな薬が効くのかによって5つのサブタイプに分類されます。

- ルミノールA: ホルモン剤がよく効き、おとなしい
- ルミノールB: ホルモン剤は効くが増殖能が高い
- ルミノール-HER2: ホルモン剤も分子標的薬も効く
- HER2: ホルモン剤は効かず、分子標的薬が効く
- トリプルネガティブ: ホルモン剤、分子標的薬が効かない

これらには抗がん剤も効きます

スライド 5

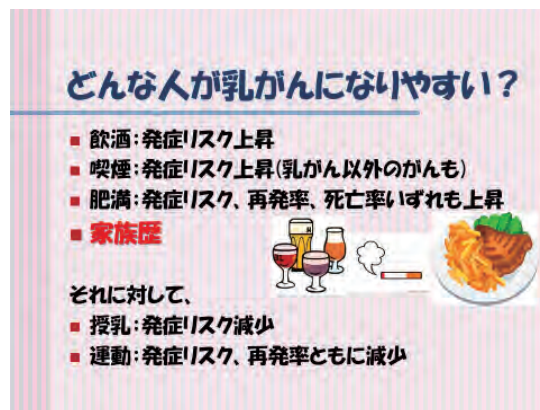
【スライド 5】

進行度の他に、もう一つ乳がんの治療をするときに考えなくてはいけないことがあります。性質、サブタイプと呼ばれていて、どんな薬が効くタイプかによって、現時点ではだいたい5つの性質に分かれています。

ホルモン剤がよく効いておとなしいもの、ホルモン剤も効くけれど増殖能が高いもの、ホルモン剤と分子標的薬の両方が効くもの、ホルモン剤は効かないけれど、分子標的薬が効くもの、最後はトリプルネガティブといってホルモン剤も分子標的薬も効かないもの、この5つに分かれます。分子標的薬とは、ちょっと難しいのですが、がんの増殖因子を抑える薬と思ってください。この5つのサブタイプのうち、下4つは抗がん剤も効きます。

これらは全部乳がんですが、性質が違います。ケーキはケーキでも、いろいろな種類のケーキがあるのと同じです。

乳がんは多様で、治療について全てを短時間で理解するのは非常に難しいのです。全てを説明しようとすると、それだけで今日の講演が終わってしまいます。実際に乳がんになってしまったときに、主治医の先生とよく相談してくださいね。



どんな人が乳がんになりやすい？

- 飲酒: 発症リスク上昇
- 喫煙: 発症リスク上昇(乳がん以外のがんも)
- 肥満: 発症リスク、再発率、死亡率いずれも上昇
- 家族歴

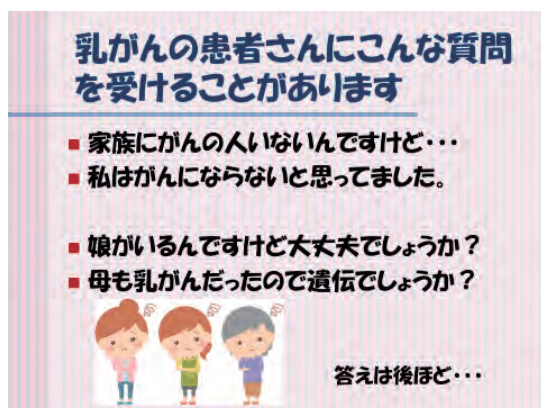
それに対して、

- 授乳: 発症リスク減少
- 運動: 発症リスク、再発率ともに減少

スライド 6

【スライド 6】

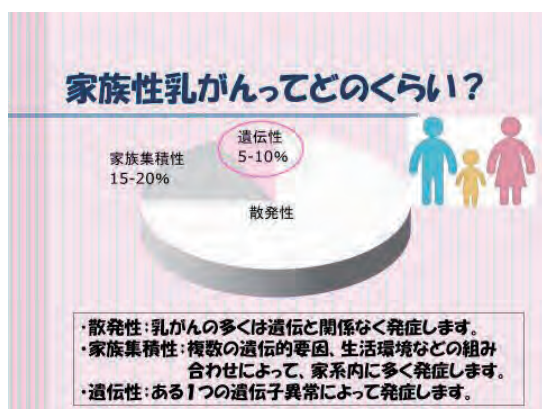
ここから先が、今日のメインの家族性乳がんの話です。「どんな人が乳がんになりやすいのですか?」「どうしたら乳がんにならないのですか?」という質問が市民講座では必ず出ます。リスクとしてはっきりわかっているのが、飲酒、喫煙、肥満、そしてもう一つは家族歴です。それに対して、授乳と運動は、発症リスクを下げることがわかっています。



スライド7

【スライド7】

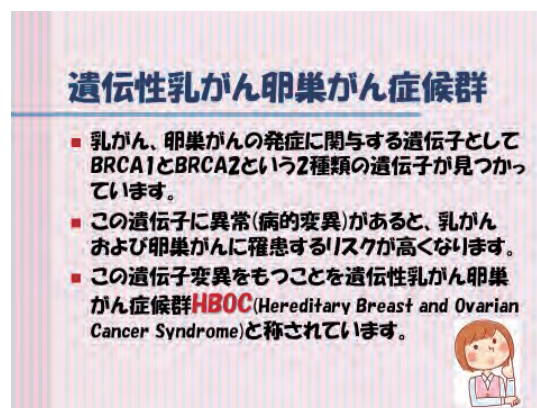
私が外来をやっている、乳がんの患者さんにお話をしていると、こういう質問を受けることがよくあります。「家族にがんのいないので私はならないと思っていました。私、本当にがんなんですか？」というパターンと、「母も乳がんだったんです、遺伝でしょうか？娘がいるんですけど大丈夫でしょうか？」というパターンです。質問の答えは、後ほどお話しします。



スライド8

【スライド8】

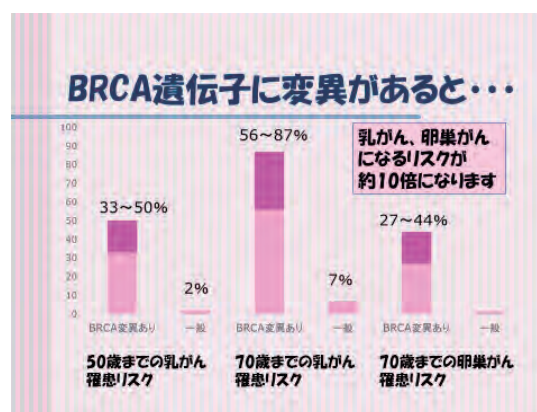
実際に、乳がんの中で家族性の乳がんというのはどのくらいなのかということです。乳がんの多くは散发性です。家族歴と関係ない乳がんのほうが圧倒的に多く、7割以上といわれています。次に多いのが、特定の遺伝子の異常はなく、生活環境や複数の遺伝要因によって、ある家系内に多く発症するのが家族集積性と言われるものです。何か1つの遺伝子異常がある「本当の意味での遺伝子性乳がん」というのは、実際には、全乳がんの中の5～10%で、それほど多いものではありません。



スライド9

【スライド9】

この遺伝性乳がんの原因としてBRCA1、BRCA2という二つの遺伝子がわかっています。これに病的変異があると、乳がんや卵巣がんにかかるリスクが高くなります。この遺伝性乳がん卵巣がん症候群という名前が長いので、英語を略してHBOCと称しています。



スライド10

【スライド10】

この遺伝子に変異があると、乳がんの発症リスクは50歳までに30-50%、70歳までに50-80%、卵巣がんの発症リスクが20-40%とされています。データによって多少幅がありますが、一般の人の約10倍になるとされています。

BRCA1とBRCA2はどう違う？ (33か国3万人以上の観察研究JAMA:2015)

- BRCA1の変異を持つ人(トリプルネガティブ乳がん多い)
 - ・乳がん: 46%
 - ・卵巣がん: 12%
 - ・乳がんと卵巣がん: 5%
- BRCA2の変異を持つ人(ホルモン陽性乳がん6-7割)
 - ・乳がん: 52%
 - ・卵巣がん: 6%
 - ・乳がんと卵巣がん: 2%

37%はがんを発症しませんでした

40%はがんを発症しませんでした

スライド11

【スライド11】

では、原因遺伝子のBRCA1とBRCA2はどう違うのかということです。BRCA1の変異を持つ方は、卵巣がんのリスクが少し高く、乳がんのサブタイプとしてはトリプルネガティブタイプが比較的多いとされています。

BRCA2の変異は、卵巣がんのリスクが少し低く、サブタイプに関しては普通の乳がんと同様で、ホルモン剤の効く乳がんも多いとされています。

また、遺伝子異常を持っていても、3割から4割の方は、がんが発症しなかったということです。「遺伝子異常＝必ず乳がんになる」というわけではないということも覚えておいていただきたいことです。

遺伝性乳がんの可能性のある方

- 近い血縁内に本人を含め3人以上の乳がん患者がいる場合。
- 近い血縁内に本人を含め2人以上の乳がん患者がいて、そのうち1人が以下のいずれかを満たす場合
 - ・40歳未満の若年性乳がん
 - ・両側乳がん
 - ・乳がん、卵巣がんの両方を発症
 - ・男性乳がん
 - ・乳がんと他臓器のがんを重複

スライド12

【スライド12】

遺伝性乳がんの可能性のある方は以下の方です。近い血縁内に本人を含めて3人以上の乳がん患者がいる場合、本人を含めて2人以上の乳がん患者がいてそのうち1人が40歳未満での発症や両側乳がん、乳がんと卵巣がん両方を発症した、または男性乳がんの方がいる場合は、遺伝性乳がんの可能性があります。

遺伝性乳がんを疑ったら…

遺伝カウンセリングを受けるかどうか決めます。そこで、その後の決定をサポートするための以下のような情報提供をうけます。

- 遺伝とは？遺伝性腫瘍とは？
- BRCA1/2遺伝子変異がある場合の乳がん、卵巣がんの発症割合。
- 遺伝子検査のメリットとデメリット
- 遺伝子変異が検出された場合、されなかった場合の以降の検診について
- 家系内での情報共有のあり方

スライド13

【スライド13】

遺伝性の乳がんを疑った場合にも、いきなり遺伝子検査をしましょうということではありません。まず、遺伝カウンセリングを受けるかどうかを決めます。遺伝カウンセリングでは、遺伝子検査を受けるメリットやデメリット、結果の扱いをどうするかという情報提供を受けることになります。

(スライド省略)

茨城県内の遺伝相談外来は筑波大学附属病院、県立中央病院をはじめとていくつかあります。

そのうえで、遺伝子検査を受けるかどうかを本人が決めます

- まずは発端者(乳がんにかかった患者さん)が検査を受けます。
- 健康保険の適応ではないため費用は自費で20-30万円かかります。
- 家系内の未発症者が検査を受けるかどうかは、その本人が遺伝カウンセリングを受けたうえで決めます。
- 親の判断で子供に検査を受けさせることはできません。
- 「遺伝子検査を受けない」という選択もあります。

スライド14

【スライド14】

カウンセリングを受けた上で遺伝子検査を受けるかどうかを、最終的には本人が決めます。まずは、乳がんを発症したご本人が検査を受けることになります。費用は自費で、20万から30万円です。家系内の他の家族の人が受ける場合には、その方が遺伝カウンセリングを受けて、ご自身が検査を受けるかどうかを決めます。遺伝子検査を受ける理由として、お子さんの発症リスクを知りたいというのが結構多いのかもしれませんが、親の判断

で子供に検査を受けさせることというのはできません。ある程度の年齢になって、お子さんが自分で判断できるようになってからになります。遺伝子検査を受けないという選択肢ももちろんあります。

HBOCと診断された場合の対処 (NCCN(米国がんセンター)ガイドライン)

- 20代からの定期的な自己触診を勧める。
- 25歳からの定期的な乳がん検診を勧める。
- 30歳からの定期的な卵巣がん検診を勧める。
- 予防的ホルモン療法を検討する。
- リスク低減手術を検討する。
 - ・リスク低減両側乳房切除術±再建術
 - ・リスク低減卵巣卵管切除術



最後の項目はけっこう過激です・・・

スライド15

【スライド15】

遺伝子異常がありと診断された場合の対処法ですが、提示したのはNCCNという米国がんセンターのガイドラインです。乳房に関しては、20歳からの定期的な乳房の自己触診を勧める、25歳からの乳がん検診を勧める、30歳からの卵巣がん検診を勧める、となっています。まずは検診を頑張りましょうというところです。次に、がんにならない、予防という意味では、予防的ホルモン療法とリスク低減手術があります。私は結構、過激だなと思いますが・・・。

遺伝性乳がんに対する検診

- NCCNのガイドラインでは毎年の乳房造影MRI(できない場合はマンモグラフィ)が推奨されています。日本の乳癌ガイドラインでも推奨グレードBです。
- しかし、日本では乳房MRI検診の体制は整っておらず、自費で4~5万円/回かかります。
- 若年者や乳腺濃度の濃い人では、マンモグラフィで乳がんが発見できないこともあります。頻回のマンモグラフィによる被爆の心配もあります。
- 高濃度乳房に対しては、超音波の併用が有用な可能性があります。



スライド16

【スライド16】

遺伝子異常ありと診断された場合に、まずできることは検診ですが、乳がん検診としてどんな検査をするのがいいのかという疑問が出てきます。これについて米国がんセンターのガイドラインで

は、毎年、乳房の造影MRIを推奨しています。日本の乳癌診療ガイドラインでも、推奨グレードBとなっていて、行うことを推奨しています。ただし、未発症者に対しては、保険診療ではなく自費での検診になります。乳房のMRIで、しかも造影剤を使うと、自費で1回4~5万円かかります。これを毎年となると、かなりの額がかかります。更にこれを検診施設として今やっているのは日本ではかなり少なくなります。

ガイドラインではMRIが無理な場合は、マンモグラフィとなっています。しかしこれも日本人は乳腺密度が濃く、欧米人のような脂肪性の大きい乳房ではないので、マンモグラフィだけでは、乳がんが発見できないこともあり得ます。若い時から毎年受けるということになると、多少被爆という問題も出てきます。これを補うために、超音波検診という方法もあります。現時点では、難しいMRI検診を目指している間は、マンモグラフィや超音波という今できる検診をうけるのが現実的な対策なのではないかと思います。茨城県では、超音波の検診というのもすでにやられているので、現時点での一つの方法ではないでしょうか。

HBOCに対する予防的手術



日本のガイドラインにおいて

- リスク低減乳房切除術の推奨グレードはC1(行うことを考慮してもよい)となっています。
→乳がんのリスク減少率は90%(乳腺組織が少し残ることがあり、100%にはならない)です。
- リスク低減卵巣卵管手術の推奨グレードはB(行うことを推奨)となっています。
→卵巣がんに対する有効な検診がないため、乳がんのリスクも下げるため。

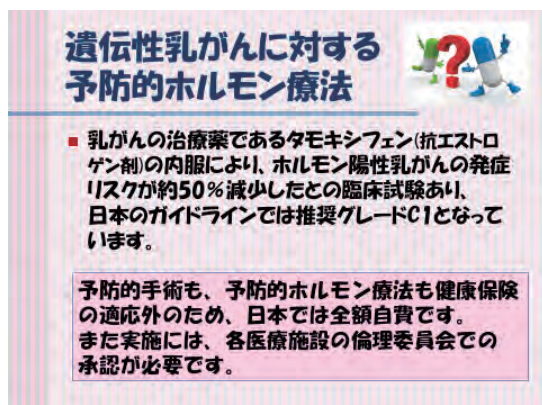
スライド17

【スライド17】

予防的な手術に関して、卵巣卵管の切除は、日本のガイドラインでも推奨されています。これは、卵巣がんを早期に見つけるのが難しいことと、更に卵巣を取ることによって乳がんのリスクも下げるという点からです。

それに対して予防的乳房切除は、ちょっと推奨グレードが下がります、考えてもいいというぐらいいになります。その理由として一つは、皮膚を残して乳腺を取ると、乳腺組織がちょっと残ることがあって、100%のリスク軽減にはならないことと、

もう一つは両方の乳腺を全部取って再建するのは、手術の負担も大きいからだと思います。更に、乳がんに関しては、有効な検診があるというのも、リスク低減手術の推奨グレードが下がっている理由の一つではないかと思います。



遺伝性乳がんに対する予防的ホルモン療法

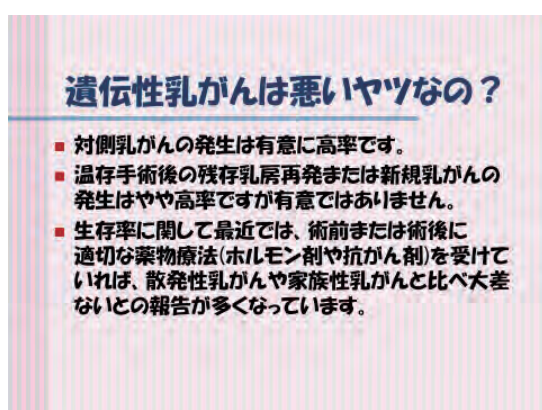
- 乳がんの治療薬であるタモキシフェン(抗エストロゲン剤)の内服により、ホルモン陽性乳がんの発症リスクが約50%減少したとの臨床試験あり、日本のガイドラインでは推奨グレードC1となっています。

予防的手術も、予防的ホルモン療法も健康保険の適応外のため、日本では全額自費です。また実施には、各医療施設の倫理委員会での承認が必要です。

スライド18

【スライド18】

検診と予防的手術の間をとって、薬はどうでしょう？予防的なホルモン療法として、乳がんの治療薬であるタモキシフェンというお薬を予防的に飲むと、乳がんの発症リスクが下がったという臨床試験があります。それを踏まえて、日本のガイドラインでは考慮してもよい、になっています。ただし、予防的な手術も予防的なホルモン療法も日本では保険の適用外ですので、全額自費になります。また、どの病院でもできるわけではなくて、各医療施設の倫理委員会を通して個別に対応というような形になります。



遺伝性乳がんは悪いヤツなの？

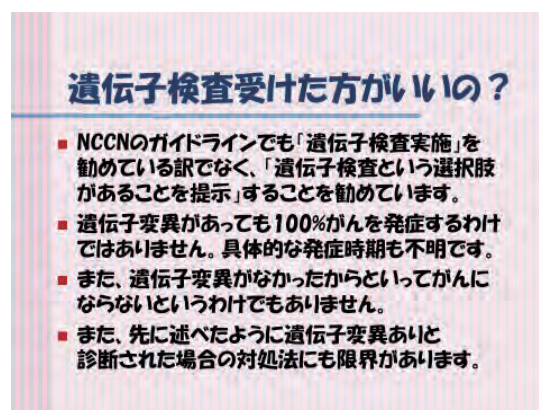
- 対側乳がんの発生は有意に高率です。
- 温存手術後の残存乳房再発または新規乳がんの発生はやや高率ですが有意ではありません。
- 生存率に関して最近では、術前または術後に適切な薬物療法(ホルモン剤や抗がん剤)を受けていれば、散発性乳がんや家族性乳がんとは比べ大差ないとの報告が多くなっています。

スライド19

【スライド19】

ここまでくると、遺伝性乳がんがすごく悪い病気なのかということが問題になります。片側の乳がんになった場合には、対側乳がんの発生は有意

に高率です。また、乳房温存手術をした場合の、残った乳房からの乳がん発生や、局所再発に関してはやや高率ですが、有意に高いわけではなさそうです。更に、生存率に関して、以前は遺伝性乳がんの予後は悪いとされていましたが、最近はお薬がかなりよくなっているせいか、通常の乳がんとは大きな差はないという報告が多くなっています。



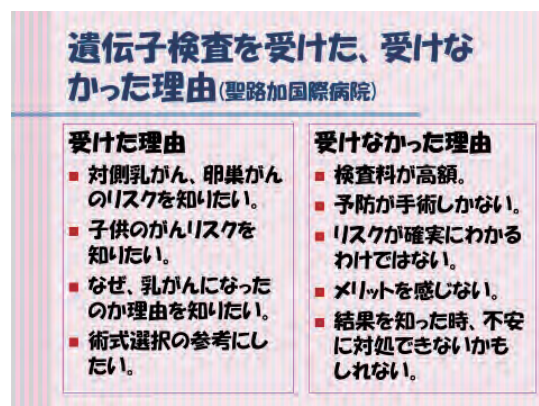
遺伝子検査受けた方がいいの？

- NCCNのガイドラインでも「遺伝子検査実施」を勧めている訳でなく、「遺伝子検査という選択肢があることを提示」することを勧めています。
- 遺伝子変異があっても100%がんを発症するわけではありません。具体的な発症時期も不明です。
- また、遺伝子変異がなかったからといってがんにならないというわけでもありません。
- また、先に述べたように遺伝子変異ありと診断された場合の対処法にも限界があります。

スライド20

【スライド20】

今までの話を踏まえて、遺伝子検査を受けたほうがいいのかというのは難しいところです。米国のガイドラインでも、遺伝子検査を受けなさいと勧めているわけではなくて、検査をするという選択肢があることを提示しなさいとされています。また、変異があっても100%がんを発症するわけではありませんし、いつなるのかということもわからないですね。遺伝子変異がなかったからといって、がんにならないかということ、そうでもないということもわかっています。更に遺伝子変異があるとわかった場合に、少なくとも今日本でできることは限界があります。



遺伝子検査を受けた、受けなかった理由(聖路加国際病院)

受けた理由	受けなかった理由
■ 対側乳がん、卵巣がんのリスクを知りたい。	■ 検査料が高額。
■ 子供のがんリスクを知りたい。	■ 予防が手術しかない。
■ なぜ、乳がんになったのか理由を知りたい。	■ リスクが確実にわかるわけではない。
■ 術式選択の参考にした。	■ メリットを感じない。
	■ 結果を知った時、不安に対処できないかもしれない。

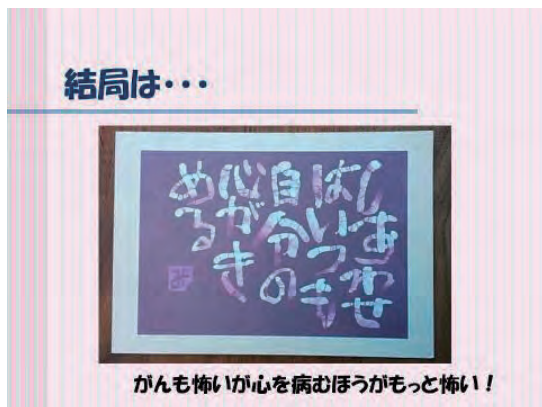
スライド21

【スライド21】

これは、聖路加国際病院の患者さんが、遺伝子検査を受けた理由、受けなかった理由です。受けた理由としては、自分や子供のがん発症リスクを知りたい、なぜがんになったのか理由を知りたい、現実的なところでは、温存にするか全摘にするか術式選択の参考にしたいというものがあります。受けなかった理由としては、費用が高いの他に、予防の方法がない、検査を受けるメリットを感じない、自分が不安に対処できないかもしれないというものです。皆さんもこういったことを、考えるのではないかと思います。

(スライド省略)

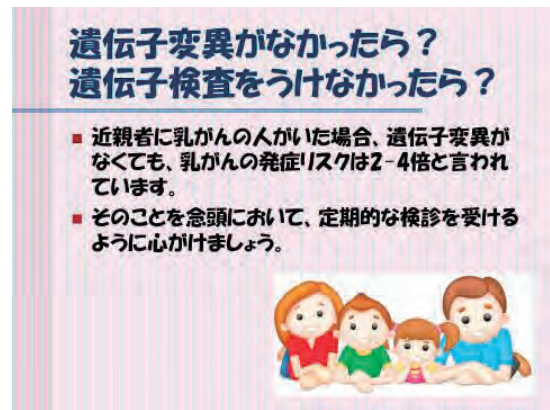
きょう3回目登場、アンジェリーナ・ジョリーさんです。この方はBRCA1の変異ありということで、予防的な乳房、卵巣切除を受けています。これが発表されたときには、非常に勇気ある行動として取り上げられました。私の個人的な感想ですが、その後なんとなく健康的でないように見えます。確かに乳がんにも卵巣がんにもならないけれど、健康や幸せとは何だろうと考えさせられます。



スライド22

【スライド22】

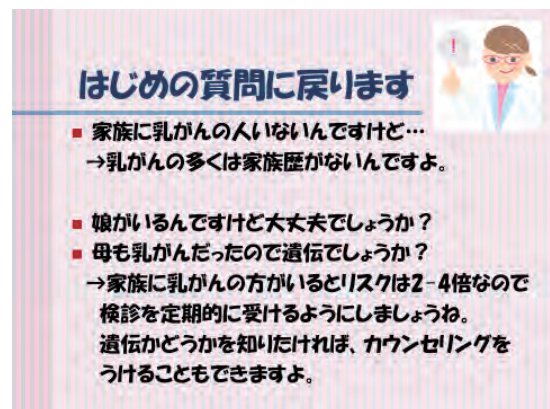
結局、「幸せはいつも自分の心が決める」と思うのです。これは相田みつをさんの詩ですが。がんも怖いけれど、心をも病むほうがもっと怖いのではないかと思います。なので、ご自身が心も体もすこやかでいられるような選択をするのが一番なのではないかと私は思っています。



スライド23

【スライド23】

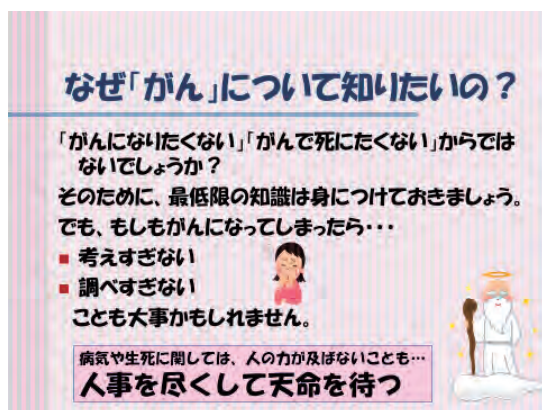
遺伝子検査を受けたら、遺伝子変異がなかった場合、または受けないという選択をした場合です。そうであったとしても、近親者に乳がんの人がいた場合というのは発症リスク2倍から4倍とされていますし、片方乳がんになった方というのは、対側乳がんの発症率が高いのも事実なので、そういったことを念頭に置いて定期的に検診を受けることは、必要です。



スライド24

【スライド24】

初めの質問に戻ります。「家族に乳がんの人がいないんですが・・・」と言われたときには、「乳がんの多くは家族歴がないんですよ」と答えます。「遺伝でしょうか、娘は大丈夫でしょうか？」と聞かれた時には、「ご家族に乳がんの方がいるとリスクは高いので、娘さんにも検診を受けさせるようにしましょうね」「遺伝かどうかをもし知りたければ、カウンセリングを受けるということもできますよ」と答えています。



スライド25

【スライド25】

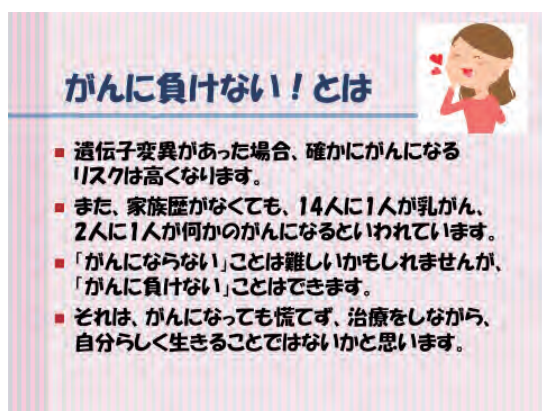
そろそろ終わりです。皆さん、こういうセミナーに来られるのは、がんについて知りたいからだと思います。その理由としては、がんになりたくない、がんで死にたくない、この2点なのではないかと思います。

そのためには、最低限の知識として、どこで治療をするか、自分が受ける治療はどういうものなのかというのは調べた方がいいと思います。ただ、インターネットで調べだすと、どんどん変な方向に進むことがあります。目的を決めた検索はよいですが、ネットサーフィンほど勝手にしたほうがいいと思います。

医者がこんなことを言うてしまうのは情けないのですが、経験を重ねるほど病気とか生死に関しては、どうしても人の力が及ばないことというのはあると思うのです。治療は何もしないということではなくて、人がやることはちゃんとやって、あとは神様にお願いする「人事を尽くして天命を待つ」考えも大事ではないかと思います。

についてです。遺伝子変異がある場合というのは、やはりがんになるリスクは高くなります。家族歴がなくても、乳がんになる人というのは今や14人に1人です。その他のがんを入れると、2人に1人が一生のうち何らかのがんにはなると言われています。一生何のがんにも絶対にならないことはなかなか難しいかもしれませんが、がんになっても慌てず、ちゃんと治療をしながら、ちゃんと生活していくことが「がんに負けない」ということではないかなと思っています。

以上です。ご清聴ありがとうございました。



スライド26

【スライド26】

最後に、「がんには負けない」とはどういうことか

◎質疑応答（敬称略）

司 会 筑波大学附属病院 茨城県地域臨床教育センター 教授

茨城県立中央病院 女性腫瘍統括局長 穂積 康夫

筑波大学附属病院 茨城県地域臨床教育センター 教授

茨城県立中央病院 産婦人科部長 沖 明典

回 答 筑波大学附属病院 茨城県地域臨床教育センター 准教授

（順不同） 茨城県立中央病院 小児科部長兼遺伝診療部長 齋藤 誠

筑波大学 医学医療系 産科婦人科学 講師 志鎌 あゆみ

（株）日立製作所日立総合病院 乳腺甲状腺外科 主任医長 伊藤 吾子

（※一部個人的な質問に関しましては、質問を要約、または掲載を割愛させていただいておりますので、ご了承下さい。）

○司会（沖）

それでは、事前に質問をいただいた項目から、質疑応答をさせていただきます。

まず、婦人科のがんに関するものと思われる質問について。第一に、子宮頸がんの検査について、60歳を過ぎても検査が必要かどうか、今まで異常がない場合という点につきまして、志鎌先生、何かご意見。

○志鎌

子宮頸がんに関しては、先ほどお話ししたように自覚症状がなく、子宮頸がんの検診が非常に有効であるということがありますので、行うことは推奨されているんですけれども、上限というか、何歳までは検診に行ったほうがいいということに関しては、正確には取り決めがないです。ですが、正常が続いている場合には、通常、日本では1年に1回受けに来てくださいというふうにお話するんですけれども、ご自分で婦人科の外来に歩いていけるうちは行っていただいたほうがいいかなと思います。正常が続く場合には、主治医と相談しながら、2年とか間をあけることも考えてもいいと思うんですけれども、行っていただける間は行っていただいたほうがいいかなと思います。

○司会（沖）

補足させていただきますと、厚生労働省は2年に1遍、検診と言っているんですけれども、茨城県では、茨城県独自の判断で毎年検診を受けていただいたほうが、特に若い方で2年あけたときに進んだがんの患者さんがいらっしゃったことがあるということで、1年に1遍ということだったんですけれども、来年以降は2年に1遍にしようかという話が出ております。ですから、2年に1遍ぐらい毎年受けていただければということと、水戸の方は、もしかすると来年HPV検査というのも同時にできるように、今産婦人科のほうで、少し市に働きかけをしておりますので、もしかしたら新しい検査をお受けになることができるようになるかもしれません。追加です。

続きまして、第2問。内膜ポリープを2回経験していますが、将来、子宮体がんなどになりやすいのでしょうかという質問ですが、いかがでしょう。

○志鎌

内膜ポリープ自体は、がんではなくて良性のものなので、がんとは違うものなんですけれども、内膜ポリープもいろいろなものがあるので、実際には、かかっている主治医の先生とよく相談して、その後どういった検診、体がんの検診などを行うかというのは、決めていただいたほうがいいかなと思います。継続的に婦人科にかかっているというのがいいのかなというところに、ちょっと個別に相談ということになると思います。



○司会（穂積）

では、乳がんに関するものの事前質問が三つほどあります。まず一つ目は、乳がんと卵巣がんは、これ先ほどもお話があったんですけども、関係がありますか。

あとは、これはちょっと全然関係ない質問なんですけれども、石灰化とはどういうことですか、ということなんですけれども、伊藤先生よろしくお願いします。

○伊藤

乳がんと卵巣がんの関係は、今日の今までの講演の内容で十分ですね。

石灰化については、マンモグラフィーの検診をすると、乳房に石灰化(カルシウムの沈着)が見えることがあります。石灰化が全部がんというわけではなくて、多くは良性の石灰化です。ただし、しこりはつくらず石灰化のみで見つかる乳がんや、乳がんのしこりの中の石灰化もあります。検診で石灰化があって要精査となった場合には、病院に行ってよく調べてもらってください。

○司会（穂積）

ちょっとこれ、質問の意図が多少わかりにくいんですけども、左側の乳房のところが少々しわが寄って、年とったからだと思うんですが、一応話を聞きたいと。よく外来にも、格好がおかしくなったとか、左右が違うとか、そういうことでいらっしゃる方がいるんですけども、確かに左右差があればということは、よくがんの要注意といいますが、何か先生、コメントありますか。

○伊藤

何とも言えませんね。そこにしこりがあって、引き込んでえくぼのようになっていることもありますので、近くの乳腺外科、早めの乳がん検診などで調べるしかないと思います。この場で、大丈夫ですとか、がんですとは言えません。

○司会（穂積）

ありがとうございます。

では、乳がんに関しての最後の事前質問ですけども、健康診断で、乳がん再検査でオーケーだったと。引き続き様子を経過観察ということで、半年後の再院、普段の食生活などの注意点や生活の注意などございますかということなんですけれども。

○伊藤

今の状態で、食生活を気をつけたらがんにならないということはありません。半年後と言われたのであれば、定期的に受診していただくのが大事だと思います。

超音波の検査では、がんではないしこりも写りますので、大きさや形の経過を見ましようと言われることもあります。その場合は経過を見ていただくのがいいと思います。

○司会（穂積）

どうもありがとうございました。

あと、四つほど事前の質問があったんですけれども、乳がんか卵巣がんかちょっと不明だということで、一つ一つ答えていきたいと思います。

まず、現在、抗がん剤治療中、どっちの抗がん剤かわかりませんけれども、免疫療法について知りたいのですが、どのようにお考えでしょうか。

はっきり言って、免疫療法というのは、最近、免疫チェックポイントといって、新しい薬の、いわゆる抗がん剤の新しいもので、オプジーボという高い薬ということで問題になった、あれは免疫療法の新しいものでいいんですけれども、従来よく一般の人が言われている免疫療法に関して、科学的な根拠のあるものは一切ございません。ですから、臨床的に人に対して効果が認められたものは皆無です。動物実験レベルとか細胞レベルではありますけれども、人に対してそれを行ったことで、そのがんに対しての効果が認められているものは一切ございません。はっきり言えば、金もうけの一手段だと思ってください。確かに、患者さんの中には、できることは何でもやりたいと思う気持ちは、皆さんおっしゃるんですけれども、そういう気持ちにつけ込んだ悪徳商法と考えてください。

○司会（沖）

続きまして、術後18年で、今は転移なく元気ですが（54歳）、今後、高齢に伴い、アルツハイマー型認知症と女性ホルモンの減少と関連があると聞きましたが、いかがでしょうか、個人的にお聞きしたい質問ですというのですが、志鎌先生、何か、これについてコメントは。

○志鎌

済みません、不勉強で、関連があるということは知らないんですけれども、沖先生、ご存じでしょうか。

○司会（沖）

これ、私もちょっと不勉強で、アルツハイマー型認知症と女性ホルモンが減ることによってなるということがきちんと、そういう方がいらっしまったということはあるかもしれませんが、関連があるとなると、閉経された方皆さん、アルツハイマー型の認知症になってしまうということになりますので、基本的には、これがすごく大きな原因になっているのではないということが言えるのではないかと思います。

○司会（穂積）

補足ですけれども、いろいろ健康番組が山ほどあって、あれを一々みんなが気にしていると、言っていることが真逆のことがよくありますから、先ほど伊藤先生の講演にもありましたけれども、知り過ぎるというのも問題かなと思います。

○司会（沖）

続きまして、遺伝性腫瘍と食物との関係はということをお願いしていますが、これ、齋藤先生で何か。

平成28年度 がん県民公開セミナーinみと

主催 茨城県がん診療連携協議会・茨城県立中央病院



○齋藤

遺伝性腫瘍には、遺伝性の乳がん卵巣がん症候群とか、リンチ症候群とか、リ・フラウメニ (Li-Fraumeni) 症候群など何種類か存在しています。それらに関しては、食物の影響はほとんどないと思います。食物で発がん性があるものもありますが、これらの症候群は、食物による発がん性よりも圧倒的に遺伝子の影響のほうが大きいです。

ただ、先ほどお話しましたように、がんと遺伝の関係につきましては、一つ一つの遺伝子の影響は少ないですが、その遺伝子が複数存在することにより、がんのリスクが上昇するといったものもあります。その時には、多少発がん性のある食物の影響はあるかもしれません。本日お話した遺伝性の乳がん卵巣がんとかリンチ症候群に関しは、その影響が圧倒的に大きいので、何を食べなかったからとか食べたからがんになるということはないと思います。

○司会（沖）

講演を聞いていただいたので、もう回答はおわかりになるのかもしれませんが、兄と姉ががんです。がんは、やはり遺伝性の要因が大でしょうかということについてですが、これについて一言。

○齋藤

これだけですとわかりませんというのが正直なところです。お姉さんとお兄さんが何のがんなのか、何歳でがんになったのかによって、全然変わってきます。例えば、お兄さんが乳がんで、お姉さんが30代で乳がんといったら、遺伝する乳がんの疑いがかなり高いかなと思いますし、お兄さんが80歳で胃がん罹患し、お姉さんは70歳で乳がんと言われるとちょっと違うかなと思います。そこに関しては、実際に県立中央病院の遺伝外来受診してもらい、家族歴を詳しくお聞きしないと何とも言えません。遺伝外来では家族歴をお聞きした上で、遺伝性腫瘍のリスクがどれくらいかなというのをお答えさせていただいております。

○司会（沖）

ありがとうございました。

さて、場が和んだところで、そろそろ講演をお聞きになったフロアの皆様からご質問をお受けしたいと思いますが、どなたかご質問何かありませんでしょうか。せっかくの機会ですので、恥ずかしがらずに挙手していただければと思います。どうぞ。

○会場

乳がんなんですけれども、五つのタイプがあると教えていただいたんですが、親と娘は同じタイプを受け継ぐということでしょうか。

○伊藤

そうとも限りません。BRCA1変異陽性の場合、トリプルネガティブ乳がんが多いとは言われていますが、BRCA2の変異陽性の場合、いろいろなタイプがあります。どちらにしてもお母さんと娘さんが同じタイプの乳がんとは限らないので、各々そのしこりに針を刺して、どのタイプか調べて治療方針を決める必要があります。

○会場

どうもありがとうございます。

○司会（沖）

ありがとうございました。

続きまして、ほかに何かご質問はありませんか。どうぞ。

○会場

（質問の要約）遺伝性がんについて質問です。私自身が乳がんとなり、親類のなかでも複数名が乳がんとなりました。今初めて遺伝性がんのことを聞き、うちはそうなのか、検査を受けるまではいかにしても、相談をするべきなのかなと今すごく不安に感じています。

また伊藤先生の話で、マンモを毎年受けるということは被爆にかかってくるというお話ですが、自分自身が罹患してすごく不安に感じているので、娘にいつもマンモを受けなさいと、つい言ってしまう。私自身、乳がんになる前は、マンモは受けたことがなかったが、エコー検査はいつもやっていました。でも、見つからず、見つかったときは進行していたので、マンモではなくエコー検査で本当に大丈夫なのか不安もあります。

○司会（沖）

では、伊藤先生と齋藤先生、順にお願いいたします。

○齋藤

まず、遺伝的なことに関しては、確定的なことは言えませんが、お聞きした限りでは、遺伝性がんの可能性もあるのではないかと思います。そちらに関しましては、先ほどお話ししました通り、心配でしたら県立中央病院の遺伝外来を受診していただければと思います。そこでは遺伝カウンセラーが大体30分から1時間ぐらいかけて詳しく家系図をお聞きして、遺伝性の腫瘍の割合が何パーセントぐらいというのを計算します。その上で検査をするかしないかを考えていただいています。ただ実際には、遺伝子の検査は20万以上しますので、値段が高いからやらないという方が結構いらして、その時には検診を定期的に受診してくださいとお伝えしています。おそらく主治医の先生いらっしゃると思いますので、そこから穂積先生の外来に紹介していただければ、いつでもご相談にのらせていただきます。

○伊藤

マンモグラフィとエコーは相補的と私たちは言っていて、一長一短があります。例えば、石灰化は、超音波では見つかりにくくて、マンモグラフィのほうがよくわかりますし、若い方や乳腺密度が濃い方では、超音波のほうがしこりを見つけやすいです。特に20～30代ではマンモグラフィだけを毎年受けていても、真っ白い乳腺だけが写ってしこりは全く見えずに被爆だけが繰り返されると思いま

すので、お勧めしません。どちらがすぐれているということではなく、各々いいところ、悪いところがあり、「相補的」なのです。茨城県では若い世代の検診にはマンモグラフィとエコー交互とか、両方できる市町村も多くあります。どっちだけを受ければ完璧ということではありません。娘さんがお若い場合には、超音波のほうがお勧めなのではないかと思います。

○司会（沖）

よろしいでしょうか。

○会場

あともう一つ、マンモグラフィーを例えば受けたときの被ばく量というのは、どのぐらいになるのでしょうか。

○伊藤

実際の被ばく量は今ここではわからないんですが、40歳から年1回、2年に1回受ける分には、それでがんになる量ではありません。

○司会（穂積）

補足ですけれども、うちでいろいろ調べたことがあるんですけれども、マンモグラフィーは非常に少ないですね。胸のレントゲンも非常に少ないですね。それと比べると、念のためにCTを撮るとか何とかいうときに、時々救急外来とかであるんですけれども、あれのほうがはるかに被爆量は高いですね。ですから、一般の撮影のマンモグラフィーは、通常年に1回程度やるのではそれほどじゃないと思います。ただ、心配だから、患者さんによっては数カ月おきにやってくれと言う人いますけれども、それは逆に、先ほど伊藤先生が言うように、無意味な被爆がふえるだけだということだと思います。

○司会（沖）

ほかにどなたか。どうぞ。

○会場

（質問の要約）近親者が若くして乳がんになりました。手術をして、抗がん剤をし、ホルモン療法も5年間行いました。先生によっては、子宮がんの検査をしたほうがいいと言う先生と、別にじゃあやったらいいんですよ、と言う先生と、いらっしゃるんですけれども、一般的に乳がんになった人は、やっぱり子宮がんのほうも、同じホルモン系統なので、検査をやったほうがいいのでしょうか。

○司会（沖）

ホルモンのお薬をお使いということですか。

○会場

そうです。もう終わってますが。

○司会（沖）

志鎌先生、何か。

○志鎌

乳がんの治療にも、ホルモン剤多数あると思うんですけれども、タモキシフェンというものに関しては、子宮体がんのリスクが少し上がるというふうに言われていますので、タモキシフェン内服中の

方に関しては、通常だと子宮頸がん、多分お若い方だと子宮頸がんの検診しかしないと思うんですけども、内服しているのではというふうに婦人科で言ってもらくと、じゃあ体がんの検査をしましょうというふうに言われることが多いかなと思うので、そちらはそういう意味だと思います。

あとは、ご家族の方に乳がんの方がたくさんいらっしゃるって、卵巣がんのほうもということであれば、それはまた別に卵巣がん、超音波で、検診はそんなに有効ではないですけども、確認しておきましょうというような話は出るかもしれないですけども、そのホルモン剤を内服している間は子宮体がんのリスクはやはり少し上がりますので、体がんの検査もしっかり受けたほうがいいかもしれないというようなことだと思います。

○会場

じゃあ、使う薬によって違うということですか。

○志鎌

そうですね。

○会場

わかりました。ありがとうございます。

○司会（沖）

ありがとうございました。

ほかに何かご質問はありませんでしょうか。

○司会（穂積）

いろいろな質問があるんですけども、私共は、まず、うちの外来に来た患者さんには、全部勧められているんですけども、我々が専門にやっている乳癌学会で、患者さん向けのガイドラインというのを2年に1遍発行しています。「患者さんのための乳がん診療ガイドライン」というもので、2016年版が金原出版から出ております。二千円ちょっとの値段ですので、今だったらネットで簡単に取れる、先ほど、本会に出たような質問に関しては、68項目について、日本中のエキスパートが患者さん向けにわかりやすく書いてありますので、ぜひ一読してください。

じゃあ、これで、きょうのセミナーは終わりたいと思います。皆様ご苦労さまでした。