

4. 乳癌既発症者への保険適用 BRCA1/2 遺伝子検査の体制整備

加古川中央市民病院 看護部 森永 尚子

【要旨】

2020年4月より乳癌既発症者の一部でBRCA1/2遺伝子検査が保険適用となったことを受け、遺伝学的検査の院内体制の整備を行った。乳腺外科医師、がん看護専門看護師、外来看護師、認定遺伝カウンセラー、医師事務作業補助者、医事課職員で定期的に検討の機会を持ち、各職種の役割を明確にして2020年7月より運用を開始した。運用開始後の1年間で167名に対して検査説明を行い、そのうち157名(94%)が受検に関する意思決定支援を希望した。支援の結果、85名(54%)が遺伝学的検査を受け、72名(46%)が検査を受けないという意思決定を行った。検査を実施した85名のうち12名(14%)が陽性となり、遺伝外来と連携してフォローアップを行っている。今後の課題としては、検査対象者が多いため動画説明の併用など意思決定支援の在り方の再検討が挙げられる。また遺伝外来だけでなく乳腺外科チーム全体での病的バリエーション保有者に対するサポート体制の整備が課題である。

【はじめに】

遺伝子診断やがんゲノム医療の急速な発展に伴って、がん医療では遺伝性腫瘍に対する関心が高まっている。遺伝性乳癌卵巣癌症候群(Hereditary Breast and Ovarian Cancer; HBOC)は、BRCA1遺伝子あるいはBRCA2遺伝子の生殖細胞系列バリエーションに起因する乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵癌等の関連がんの易罹患性腫瘍症候群である。がん罹患歴に関わらず200~500名に1人が該当し、本邦では乳癌患者の1.45%にBRCA1病的バリエーションが、2.71%にBRCA2病的バリエーションが認められたという報告がある²⁾。BRCA1およびBRCA2病的バリエーション保有者の乳癌における累積罹患リスクは、それぞれ70歳で57%、49%³⁾であり、一般集団の累積罹患リスクの10.9%⁴⁾と比べて非常に高い。特徴としては若年発症、両側乳癌の頻度の高さ、トリプルネガティブ乳癌が多い等が示されている⁵⁾。常染色体顕性(優性)遺伝形式を示し、親から子へは50%の確率で継承される。

HBOC診療においては乳癌患者に適切な遺伝学的アセスメントを行って遺伝学的検査対象者を拾い上げ、HBOCに関する情報提供を行うこと、病的バリエーション

保有者に対して計画的なサーベイランスや予防的介入などの健康管理を行うことは生命予後の改善に重要である。

これまでHBOC診療は遺伝学的検査を含めて自費診療で行われていたが、2018年1月にBRCA遺伝子変異陽性のプラチナ製剤感受性再発卵巣癌の維持療法としてPARP阻害剤のオラパリブが国内承認され、BRCAAnsis診断システム(BRCA1/2遺伝子検査)がコンパニオン診断として保険適用の対象となった。その後も、進行再発乳癌や去勢抵抗性前立腺癌、切除不能膵癌に対しても適応拡大し、続々と遺伝子医療が臨床導入されている。

さらに2020年4月の診療報酬改定では、一部の乳癌患者とすべての卵巣癌患者に対してBRCA1/2遺伝子検査および遺伝カウンセリングが保険適用となり、BRCA遺伝子病的バリエーション保有者におけるリスク低減卵巣卵管摘出術(Risk Reducing Salpingo-Oophorectomy; RRSO)やリスク低減乳房切除術(Risk Reducing Mastectomy; RRM)、またサーベイランス目的の乳房造影MRIも保険適用となった。このことは、乳癌患者が抱きやすい血縁者への遺伝への不安や今後の健康への不安に対して、また病的バリエーション保有者の経済的負担や長期的な健康管理に対する精神的負担の軽減に寄与することとなった。この診療報酬改定を受けて乳癌診療を行っている病院においては、本邦の女性のがん罹患数の1位であり年間新規罹患数が約9.3万人⁶⁾である多数の乳癌患者に対し、どのようにHBOC診療のマネジメントを行っていくかということが喫緊の課題となった。

今回、当院乳腺外科における適切なHBOC診療を目指して、多職種で乳癌患者の遺伝学的アセスメント、遺伝学的検査の意思決定支援、検査実施体制の整備、陽性者のフォローアップ等についての体制整備を行ったので報告する。

【経過】

<保険適用の流れ>

BRCA1/2遺伝子検査は、乳癌または卵巣癌既発症者のうち、表1に示される項目に1つでも当てはまる場合に保険適用となる。

表 1. 保険適用 BRCA1/2 遺伝子検査の対象

<ul style="list-style-type: none"> ●乳癌と診断された患者のうち、 <ul style="list-style-type: none"> ・45歳以下の発症 ・60歳以下のトリプルネガティブ乳癌発症 ・両側または片側に2個以上の原発性乳癌発症 ・第3度近親者内※に乳癌または卵巣癌が1名以上いる ※曾祖母、大おじおば、いとこまで
●男性乳癌の発症
●卵巣癌・卵管癌または腹膜癌の発症

遺伝学的検査を希望した対象者に対して検査を実施し、その結果について患者または家族等に対して遺伝カウンセリングを行った場合に、患者 1 人につき月 1 回まで遺伝カウンセリング加算 (1000 点) を算定できる。また 2020 年 4 月の診療報酬改定ではがん患者指導管理料 (二) (300 点) が新設され、遺伝学的検査を実施する前に、その必要性や診療方針について医師が文書を用いて説明を行った場合に診療報酬が算定できるようになった。尚、遺伝カウンセリング加算を算定する場合はがん患者指導管理料 (二) は算定不可となるため、がん患者指導管理料 (二) は遺伝学的検査の説明を受けたが検査を希望されない患者への適用となる。その後、遺伝学的検査を実施して陽性であった場合は、発症している乳癌治療を進めながら RRM、RRSO、サーベイランス目的のフォローアップ検査、また血縁者の遺伝学的検査について検討する流れとなる。一方で陰性であった場合は、従来通りの乳癌治療を行っていくこととなる (図 1)。

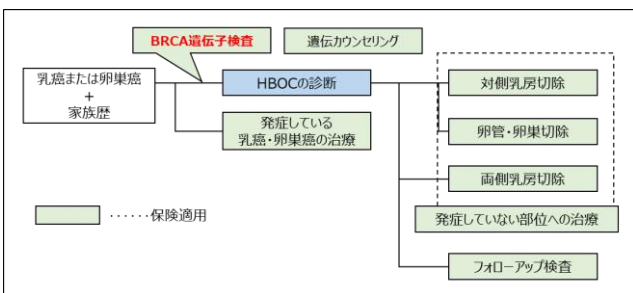


図 1 : HBOC 保険診療の流れ

<体制整備の実際>

この保険適用の BRCA1/2 遺伝子検査の一連の体制整備を行うに当たり、対象患者の拾い上げ、遺伝学的検査受検の意思決定支援、陽性後のフォローアップ、保険点数の確実な算定を院内で体系的に行うため、ワーキンググループを立ち上げた。ワーキンググループには、乳腺外科医師、がん看護専門看護師、外来看護師、認定遺伝カウンセラー、医師事務作業補助者、医事課職員が参加し、定期的に検討の機会を持った。ま

ずは診療報酬改定の内容についてグループメンバー全員で共通理解を行った。その後、各職種毎の役割分担を行ったうえで HBOC 診断フローチャート (図 2) を作成し、2020 年 7 月より運用を開始した。

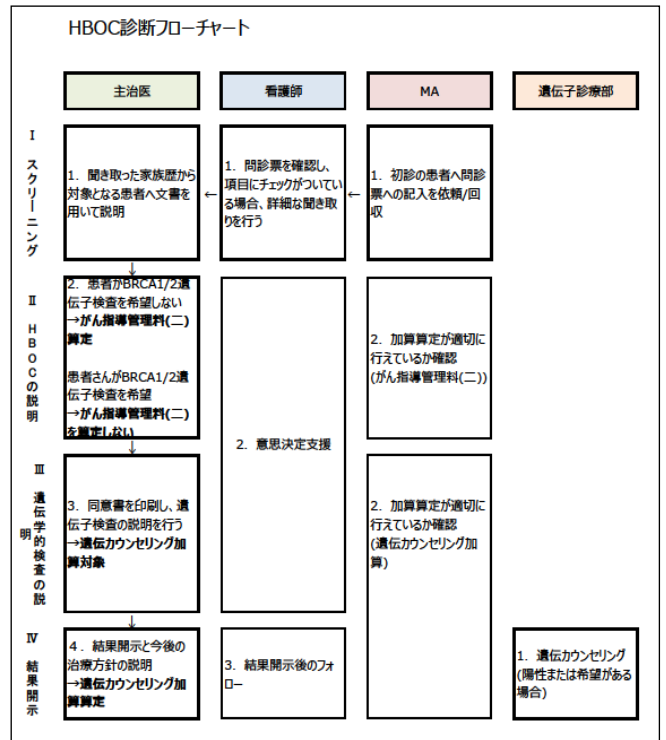


図 2 : HBOC 診断フローチャート

<フローチャートに沿った運用>

「I 対象患者のスクリーニング」では、乳腺外科問診票で「家族歴あり」にチェックが入った患者について、医師事務作業補助者が外来看護師に情報提供する。情報提供を受けた外来看護師が、家族歴調査票 (図 3)

家族歴調査票

氏名 _____ 年齢 _____ ご記入日 _____

当院乳腺外科ではご自身やご家族の病気について詳しくお伺いするために家族歴の調査票の記入をお願いしています。必要に応じてご記入いただいた内容に関して担当看護師や担当医師が直接お問い合わせいただけます。

	父親/ 父親側の家系	診断時の 年齢	母親/ 母親側の家系	診断時の 年齢	兄弟(姉妹)/ 子ども	診断時の 年齢
(記入例) 乳がん	なし		おば いとこ	35 歳 42 歳	姉	50 歳
乳がん						
卵巣がん (原発性・二次性)						
膵臓がん						
前立腺がん						
がん						

図 3 : 家族歴調査票

を用いて詳細な家族歴を聴取する。問診された家族歴を参考に、医師が対象患者に対して BRCA1/2 遺伝子検査の説明を行う。

「II HBOC の説明」では、医師から説明を受けた検査対象者のうち、希望者に対してがん看護専門看護師もしくは遺伝カウンセラーが別室にて遺伝学的検査受検の意思決定支援を行う。HBOC の概要や術式選択への影響、今後のサーベイランスや予防的介入、血縁者の検査などについて補足で説明し、検査を受けることのメリット・デメリットを患者や家族とともに整理しながら意思決定できるように支援する。遺伝学的検査を希望されなかった場合、医師事務作業補助者ががん患者指導料(二)を算定する。

「III 遺伝学的検査の説明」では、遺伝学的検査を希望した場合に、乳腺外科医師が同意説明文書を用いて同意を取得し、BRCA1/2 遺伝子検査をオーダーする。

「IV 結果開示」では、主治医から遺伝学的検査の結果の開示を行い、その結果に応じて今後の治療方針について患者・家族と検討する。外来看護師またはがん看護専門看護師は、主治医と共に結果開示時における患者と家族のサポートを行う。医師事務作業補助者は遺伝カウンセリング加算を算定する。結果が陽性や意義不明のバリエーション (Variants of Uncertain Significance; VUS) であった場合、遺伝外来にて RRM や RRSO などの予防的介入や今後のサーベイランスについて、また血縁者の検査などについて臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングを行い、乳腺外科と協働して対応する。また、結果が陰性であっても癌の家族歴が濃厚である患者など、患者の希望があれば遺伝外来で臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングを行う。

<啓発活動>

乳癌の手術治療がすでに終了しており再発予防目的のホルモン療法患者や経過観察中の再診患者に対しては、BRCA1/2 遺伝子検査についてのポスターを作成し診察室前に掲示することで啓発を行った (図 4)。

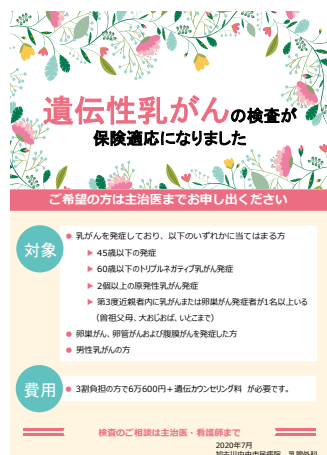


図 4 : HBOC 啓発ポスター

【結果】

運用開始後の 2020 年 7 月から 2021 年 6 月末までの 1 年間で 167 名の対象者を拾い上げ、BRCA1/2 遺伝子検査の説明を行った。そのうち 157 名 (94%) が受検に関する意思決定支援を希望し、がん看護専門看護師もしくは遺伝カウンセラーの支援を受けた。支援の結果、85 名 (54%) が遺伝学的検査を受け、72 名 (46%) が検査を受けないという意思決定を行った (表 2)。

表 2. BRCA1/2 遺伝子検査の意思決定の状況

検査対象者	167名	
意思決定支援希望者	157名 (94%)	
意思決定の結果	受検する	85名 (54%)
	受検しない	72名 (46%)

BRCA1/2 遺伝子検査の結果は、検査を実施した患者 85 名のうち 12 名 (14%) が陽性となり、内訳として BRCA1 遺伝子が 1 名、BRCA2 遺伝子が 11 名であった。尚、2 名が BRCA1 遺伝子において VUS の結果となり、その 2 名とも BRCA2 遺伝子が陽性であった。また、検体不良で解析不可となった事例が 1 件あり、さらに BRCA1 の exon13 が解析不能 (inconclusive) となった事例が 1 件あった (表 3)。

表 3. BRCA1/2 遺伝子検査の結果

	BRCA1	BRCA2
陽性	1	11
VUS	2	0
陰性	79	72
解析不可	1	
inconclusive	1	

陽性者の背景を表 4 に示す。乳癌の発症年齢は 20 歳代 2 名、30 歳代 1 名、40 歳代 6 名、50 歳代 1 名、60 歳代 1 名、70 歳代が 1 名であった。保険適用に当てはまった項目は、45 歳以下の発症が 6 名、60 歳以下のトリプルネガティブ乳癌発症が 2 名、2 個以上の原発性乳癌発症が 2 名、第 3 度近親者内に乳癌または卵巣癌が 9 名であった。男性乳癌のなかで受検者はいなかった。陽性判明後の予防的介入としては、他院紹介後に RRM を受けた患者が 2 名、RRSO を受けた患者が 4 名であった。予防的介入を受けていない患者に関しては、乳房造影 MRI や、院内もしくはかかりつけ婦人科での卵巣サーベイランスを行っている。

表 4. 陽性者の背景

	背景	対象者	受検者	陽性者
乳癌発症 年齢	20歳代	6	4	2
	30歳代	30	14	1
	40歳代	77	39	6
	50歳代	25	10	1
	60歳代	13	6	1
	70歳代	14	10	1
	80歳代	2	2	0
保険適用の 項目 (重複あり)	45歳以下の発症	97	49	6
	60歳以下のTN乳癌	14	8	2
	2個以上の 原発性乳癌	46	26	2
	第3度近親者内に 乳癌または卵巣癌 男性乳癌	80 1	38 0	9 0
予防的介入 (重複あり)	RRM			2
	RRSO			4

また、血縁者への遺伝情報の共有についての相談や血縁者向け検査（シングルサイト検査）の実施についても、遺伝外来で臨床遺伝専門医と乳腺外科が連携しながら相談対応を行っている。

【考察】

多職種からなるワーキンググループを立ち上げ、体系的な HBOC 診療の体制を整備し、多くの検査対象者の拾い上げと遺伝学的検査受検の意思決定支援を行った。また、陽性となった患者に対しては、遺伝外来において臨床遺伝専門医が乳腺外科医師と協働しながら対応することが出来ている。

今後の課題としては、検査対象者が多いため全例に時間をかけて意思決定支援を行うことへの困難があり、HBOC や遺伝学的検査の概要などの知識提供について患者が自宅で何度も見ることが出来る動画説明を併用するなど、支援の在り方を再検討することが挙げられる。また、今回作成した HBOC 診断フローチャートでは、陽性者のフォローアップは乳腺外科医師と臨床遺伝専門医が行うこととなっている。今後は医師だけでなく、多職種が参加する乳腺外科チーム全体で陽性となった患者に関するカンファレンス等を実施し、多面的なサポートを充実させる必要がある。

そして現在、RRM や RRSO などの予防的介入や血縁者向け検査（シングルサイト検査）については他院へ紹介することで対応している。今後、乳癌患者だけでなくその血縁者も含めて、ますます増えていくであろう BRCA 遺伝子病的バリエーション保有者の健康増進に寄与するためには、院内でこれら予防的介入や血縁者へのサポートを行う体制を質・量ともに整備する必要が見込まれる。

【文献】

- 1) 遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)をご理解頂くために(ver.2022_1):一般社団法人 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構広報部会,http://johboc.jp (2022年4月28日閲覧)
- 2) 一般社団法人 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構:総論 1 遺伝性乳癌卵巣癌の概要(HBOC), 遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)診療ガイドライン 2021年版,第2版,金原出版,東京,p22,2021
- 3) 一般社団法人 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構:総論 1 遺伝性乳癌卵巣癌の概要(HBOC), 遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)診療ガイドライン 2021年版,第2版,金原出版,東京,p27,2021
- 4) がんの統計編集委員会:16 累積がん罹患・死亡リスク,がんの統計〈2022年版〉.公益財団法人がん研究振興財団,東京,2022年,p38,2022
- 5) 一般社団法人 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構:総論 1 遺伝性乳癌卵巣癌の概要(HBOC), 遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)診療ガイドライン 2021年版,第2版,金原出版,東京,p27,2021
- 6) がんの統計編集委員会:6 部位別がん罹患数(2018年),がんの統計〈2022年版〉.公益財団法人がん研究振興財団,東京,2022年,p23, 2022

【Keyword】

遺伝性乳癌卵巣癌症候群, HBOC, BRCA1/2 遺伝子検査