

悪性腫瘍に対するマイクロサテライト不安定性検査およびミスマッチ修復タンパク質に対する免疫組織化学検査の利用に関する見解 ver.1

悪性腫瘍に対するマイクロサテライト不安定性(MSI)検査とミスマッチ修復タンパク質に対する免疫組織化学(MMR-IHC)検査の現状

以前より MSI 検査は遺伝性腫瘍のひとつであるリンチ症候群の補助診断を目的として用いられてきた。その後、免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子としての有用性が示され、2018 年からコンパニオン診断として利用されている。さらに、2020 年には大腸癌の術後補助化学療法を選択を目的とした利用が保険診療で可能となったことで、MSI 検査は悪性腫瘍に対する治療選択に資することを目的として実施する機会が増加している。

MMR-IHC 検査は MSI 検査とともに、腫瘍におけるミスマッチ修復機能欠損(dMMR)を判定する検査であり、特に大腸癌ではこれら 2 つの検査の高い一致率が示されている。MSI 検査は既に多くのがん種で使用されてきた実績があるが、最近、MMR-IHC 検査が免疫チェックポイント阻害剤のコンパニオン診断として認可されたことから今後使用が広がる可能性がある。

悪性腫瘍に対する MSI 検査および MMR-IHC 検査施行における同意書取得の必要性

MSI 検査および MMR-IHC 検査をリンチ症候群の補助診断目的で用いる場合、事前にリンチ症候群に関する十分な説明を行い、同意を得ることが推奨されてきた。特に、MMR-IHC 検査はリンチ症候群の 4 つの原因遺伝子(ミスマッチ修復遺伝子：*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*)のうち、どの遺伝子に病的バリエーションが存在するかを推定可能であり、*MLH1* 以外の病的バリエーションが推定される場合はリンチ症候群に関連する腫瘍である可能性が高いと考えられることから、より慎重に行うべきとの見解もある。しかしながら、近年、後天的なミスマッチ修復遺伝子不活化が両アリルに起きることで発症する dMMR 腫瘍が少なからず存在することが明らかにされた。これは MSI 検査、MMR-IHC 検査、およびこれらに加えて散発性 MSI-high 大腸癌の除外を目的として行

う *BRAF* V600E 遺伝子検査、*BRAF* V600E 免疫組織化学検査がリンチ症候群の確定診断とはなり得ないこと、さらに、確定診断には生殖細胞系列の病的バリエーションの同定が必須であることを示すものである。

現在、悪性腫瘍の治療選択を目的とした MSI 検査や MMR-IHC 検査の実施が増加しているが、リンチ症候群に伴う腫瘍が悪性腫瘍全体に占める割合は高くなく、本邦では大腸癌で 1%程度と報告されている。この点からも、臨床所見などからリンチ症候群が積極的に疑われない場合、MSI 検査や MMR-IHC 検査を行うにあたって、リンチ症候群に関する詳細な理解を求めることは患者にとって過剰な負担とも考えられる。

以上より、腫瘍組織を用いた MSI 検査や MMR-IHC 検査を行う場合、臨床的にリンチ症候群の可能性を積極的に疑わない患者に対して、検査前にリンチ症候群に関する詳細な理解や、遺伝性腫瘍の診断を前提とした同意書を取得する特別な必要性は認められない。ただし、これらの検査についても通常の医療行為として必要な説明を行い、同意を得て、診療録に記載すべきものである。

MSI 検査および MMR-IHC 検査においてミスマッチ修復欠損が示唆される場合の対応について

MSI 検査および MMR-IHC 検査が悪性腫瘍に対する治療選択を目的として行われる場合であっても、その結果はリンチ症候群診断のきっかけとなりうる。従ってこれらの検査を行うにあたっては、その結果と臨床的な必要性に応じてリンチ症候群に関する情報提供を行い、患者が希望する場合は、他の医療機関への紹介を含め、適切な遺伝カウンセリングおよび遺伝診療の機会を提供する。

2022.1.6