

遺伝性腫瘍症候群に関する多遺伝子パネル検査 (MGPT)の手引き 2025 年版【案】

編集:

日本遺伝性腫瘍学会

厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業

「ゲノム情報に応じたがん予防にかかる指針の策定と遺伝性腫瘍に関する医療・

社会体制の整備および国民の理解と参画に関する研究」班

作成日:2024年 8 月

目次

ページ番号

本手引き作成にあたって	5
用語集	10
略語集	16
第 1 章. 遺伝性腫瘍症候群の総論	
総論 1 遺伝性腫瘍症候群の概要	19
総論 2 遺伝性腫瘍症候群における MGPT	26
第 2 章. 遺伝性腫瘍症候群の確定診断に係る遺伝学的検査と診療体制	
診療アルゴリズム	29
BQ1 どのようなクライアントが遺伝性腫瘍症候群の確定診断のための MGPT の対象となるか?	30
BQ2 特定の遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査はどのような場合に検討するか?	33
BQ3 MGPT の特徴と臨床的有用性は?	36
BQ4 遺伝性腫瘍症候群の遺伝カウンセリングで留意すべき事は?	43
BQ5 バリエントの病原性解釈はどのように行うか?	48
BQ6 腫瘍組織を用いた遺伝子検査と MGPT の違いは?	57
BQ7 エビデンスが不十分な遺伝子にバリエントが認められた場合の対応は?	62
BQ8 遺伝性腫瘍症候群の確定診断に係る精度管理で留意すべきことは?	64
BQ9 遺伝情報の取り扱いに関して注意事項は?	69
FQ1 全エクソーム解析 (WES)・全ゲノム解析 (WGS) と MGPT の違いは?	72
第 3 章. 遺伝性腫瘍症候群の臓器別マネジメント	
脳・神経	75
下垂体	78
眼	80
甲状腺、副甲状腺	83
乳腺	86
肺	90
胃・十二指腸	92
膵臓	96
胆道	99
大腸	101
腎臓	105
副腎	107
上部尿路	109
前立腺	110
子宮頸部	112
子宮体部	114
卵巣・卵管・腹膜	118

皮膚	122
骨軟部腫瘍	124
小児	127

第 4 章. 遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子とマネジメント

第 4 章の作成にあたり	131
<i>APC</i>	133
<i>ATM</i>	135
<i>AXIN2</i>	136
<i>BAP1</i>	137
<i>BARD1</i>	138
<i>BLM</i>	139
<i>BMPR1A</i>	140
<i>BRCA1</i>	141
<i>BRCA2</i>	143
<i>BRIP1</i>	145
<i>CDH1</i>	146
<i>CDK4</i>	148
<i>CDKN2A</i>	149
<i>CHEK2</i>	150
<i>DICER1</i>	151
<i>EPCAM</i>	153
<i>FH</i>	154
<i>FLCN</i>	155
<i>GALNT12</i>	156
<i>GREM1</i>	157
<i>HOXB13</i>	158
<i>MAX</i>	159
<i>MEN1</i>	160
<i>MET</i>	162
<i>MLH1</i>	163
<i>MSH2</i>	165
<i>MSH3</i>	167
<i>MSH6</i>	168
<i>MUTYH</i>	170
<i>NBN</i>	172
<i>NF1</i>	173
<i>NF2</i>	174
<i>NTHL1</i>	175
<i>PALB2</i>	176
<i>PMS2</i>	177
<i>POLD1</i>	179
<i>POLE</i>	180

<i>PTEN</i>	181
<i>RAD51C</i>	182
<i>RAD51D</i>	183
<i>RB1</i>	184
<i>RET</i>	186
<i>RNF43</i>	188
<i>PRS20</i>	189
<i>SDHA</i>	190
<i>SDHAF2</i>	192
<i>SDHB</i>	193
<i>SDHC</i>	195
<i>SDHD</i>	197
<i>SMAD4</i>	199
<i>STK11</i>	200
<i>TMEM127</i>	202
<i>TP53</i>	203
<i>TSC1</i>	204
<i>TSC2</i>	205
<i>VHL</i>	206
<i>WT1</i>	207

第5章. 資料

家族歴聴取と家系図記載法	223
ゲノムバリエーションの記載法	229
ClinVar の使い方	233
遺伝性腫瘍症候群の診療に関わる専門職制度	235
遺伝性腫瘍症候群診断を目的とした多遺伝子パネル検査 (MGPT) に関する 説明書・同意書 (モデル文書) について	238
各遺伝子の国内外のガイドラインへの掲載状況	239
遺伝性腫瘍症候群に関する多遺伝子パネル検査(MGPT)の手引き 2025 年版 作成メンバー	241

本手引き作成にあたって

1. 本手引きの目的

本手引きは、遺伝性腫瘍症候群の診療に際して、多遺伝子パネルを用いた遺伝学的検査（多遺伝子パネル検査）を実施する医療者と、受検する当事者もしくはその血縁者とが、検査実施、診断後の対応について協働で意思決定を行う際の支援を目的に作成された。また、がん薬物療法の選択を目的とした遺伝子関連検査から遺伝性腫瘍症候群を疑われる、あるいは診断された当事者への対応や、国策である「全ゲノム解析等実行計画 2022」と遺伝性腫瘍症候群診断に関する課題についても触れている。

遺伝子配列解析技術開発の進展と価格の低下から、欧米諸国では特定の遺伝性腫瘍症候群の原因となるがん易罹患性遺伝子を対象とした遺伝学的検査 (syndrome specific genetic testing: SSGT) よりも、複数のがん易罹患性遺伝子を一度に調べる多遺伝子パネル検査 (multigene panel testing : MGPT) が選択されることが主流となっている。日本の実地診療においても、遺伝性腫瘍症候群の診断目的に MGPT を提供する機会が漸増しているが、リスク管理の診療基準がない遺伝子が含まれていることが MGPT 診療の障壁の一つとなっていた。

このような背景のもと、MGPT に含まれるがん易罹患性遺伝子・遺伝性腫瘍症候群を取り扱う臓器および診療科横断的な管理指針の必要程度が高まり、本手引きの作成に至った。遺伝性疾患という特性上、遺伝性腫瘍症候群の診断は当事者だけでなく、がん既発症未発症を含めた血縁者への対応も含まれる。なお、現時点で国内医療実装の医学的なエビデンスやコンセンサスが不足している内容については、臨床対応の指標または参考として用いるものとする。

2. 本手引きの内容（本手引きが取り扱う健康上の問題）

遺伝性腫瘍症候群は、がんを発症しやすい遺伝的素因を生来保持していることを示す。複数の臓器における腫瘍性病変や表現型を呈する“症候群”であることが多い。遺伝性腫瘍症候群の原因となるがん易罹患性遺伝子は数十種類知られており、それぞれに臓器特異性や浸透率が異なる。本手引きでは、現在までのエビデンスの既報を基礎に各遺伝性腫瘍症候群を俯瞰するとともに、各遺伝性腫瘍症候群によって発症するがんについて概説する。これにより、特定のがんの未発症者および既発症者の区別なく遺伝性腫瘍症候群診療を包含することが要点となり、本手引きは下記の5つの章から構成されている。

第1章「遺伝性腫瘍症候群の総論」

第2章「遺伝性腫瘍症候群の確定診断に係る遺伝学的検査と診療体制」

第3章「遺伝性腫瘍症候群の臓器別マネジメント」

第4章「遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子とマネジメント」

第5章「資料」

また、現時点のわが国の医療実施に至ってはいないが、今後想定される課題と思われる項目については、簡潔にコラムにまとめた。

3. 本手引きの作成過程

本手引きの作成は、一般社団法人日本遺伝性腫瘍学会 学術・教育委員会が中心となり活動を開始した。本手引き作成に係る統括委員長および統括委員、領域リーダー（各章の責任者）、編集委員が任命され、

1 2023 年 5 月に統括会議を開催した。統括会議後に、専門性を考慮の上、作成メンバー（執筆担当者等）
2 が任命され（作成メンバー：巻末参照）、同月には各キックオフ会議を開催した。キックオフ会議では、
3 本手引きの全体像を確定し、内容に応じてさらなる作成メンバーを任命した。2023 年 6 月には全体会議
4 を開催、本手引きの作成が開始された。さらに 2023 年 11 月からは厚生労働科学研究費補助金 がん対策
5 推進総合研究事業「ゲノム情報に応じたがん予防にかかる指針の策定と遺伝性腫瘍に関する医療・社会体
6 制の整備および国民の理解と参画に関する研究」班が発足し、作成の共同作業を行い、関連学会・団体
7 や当局との連携を進めてきた。

8

9 4. 第 2 章の BQ 設定過程

10 MGPT を用いた遺伝性腫瘍症候群の診療・管理において、重要と思われる課題のうち第 2 章作成委員
11 で最重要課題を選出し、BQ を設定した。BQ はいずれも以下の体制にかかわる課題である。

- 12 ・遺伝性腫瘍症候群にかかわる MGPT をはじめとする遺伝学的検査体制
- 13 ・遺伝カウンセリングを通じたクライアントの意思決定支援体制
- 14 ・遺伝学的検査に基づく遺伝性腫瘍症候群のリスク管理体制
- 15 ・遺伝情報の管理体制

16 各 BQ の設定を MGPT 診療のアルゴリズムに記載した（アルゴリズム参照）。

17 また、網羅的遺伝子解析における将来的な課題を見据え、遺伝性腫瘍症候群診断に関する課題につい
18 て FQ を 1 項目設定した。

19

20 5. 第 3 章におけるリスク管理のエビデンス収集

21 本手引き第 3 章では、各臓器におけるがんおよび腫瘍の易罹患性に関連する遺伝子に着目し、生殖細
22 胞系列に病的バリエーション (germline pathogenic variant: GPV) が認められた場合の医学的管理（リスク
23 低減のための手法やサーベイランスの方法など）について、臨床医による実装を想定し解説した。成人
24 前よりアセスメントが必要な遺伝子（症候群）については、小児の項にて医学的管理を解説した。エビ
25 デンスは、国内ガイドライン／ガイドブックや海外ガイドライン、各種文献より収集し、ファクトシー
26 トを作成した。

27

28 6. 第 4 章におけるリスク管理のエビデンス収集

29 本手引き第 4 章では、遺伝性腫瘍症候群に関連するとされるがん易罹患性遺伝子のエビデンス検証を
30 目的として、作成を開始した。エビデンス検証を行う遺伝子は、エビデンスや推奨度に関わらず以下
31 （2023 年 6 月末時点）を参照し選出した。

- 32 ・保険診療として遺伝性腫瘍症候群の診断目的で遺伝学的検査が実施可能な遺伝子
- 33 ・国内の診療ガイドライン／ガイドブックで診療指針（下記）が策定されている遺伝性腫瘍症候群の原
34 因遺伝子

35 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版（2024）

36 遺伝性乳癌卵巣癌診療ガイドライン 2024 年版（2024）

37 褐色細胞腫・パラングリオーマ診療ガイドライン 2018（2018）

38 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック（2013）

39 リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン 2019 年度版（2019）

40 神経線維腫症 1 型（レックリングハウゼン病）診療ガイドライン 2018（2018）

41 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン—改訂版—（2018）

- 1 フォン・ヒッペル・リンドウ病 (VHL) 診療ガイドライン 2017 年版 (2017)
- 2 小児・成人のための Cowden 症候群/PTEN 過誤腫症候群診療ガイドライン (2020 年版) (2020)
- 3 小児・成人のための Peutz-Jeghers 症候群診療ガイドライン (2020 年版) (2020)
- 4 小児・成人のための若年性ポリポシス症候群診療ガイドライン (2020 年版) (2020)
- 5 ・ ACMG SF v3.2 list (ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome
- 6 sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).
- 7 Genet Med. 2023 Aug;25(8):100866 [Epub 2023 Jun 22.]) において、クリニカル全エクソーム/全ゲノ
- 8 ム解析で GPV が認められた際に臨床医への報告が推奨される 81 遺伝子のうち、遺伝性腫瘍症候群に関
- 9 連する 28 遺伝子
- 10 ・ ESMO Precision Medicine Working Group (Germline-focused analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2019 Aug
- 11 1;30(8):1221-1231) において、網羅的腫瘍組織遺伝子解析で病的バリエーションが認められた際に生殖細胞
- 12 系列での確認解析を推奨している遺伝子
- 13 ・ 以下の海外診療ガイドライン (但し、Version は最終確認時点の最新を記載[2024 年 7 月]) に掲載さ
- 14 れている遺伝子
- 15 NCCN guidelines® Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic
- 16 (Version3.2024)
- 17 NCCN guidelines® Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric
- 18 (Version 1.2024)
- 19 NCCN guidelines® Prostate Cancer (Version 4.2024)
- 20 NCCN guidelines® Melanoma: Cutaneous (Version 2.2024)
- 21 ・ 本手引きの全メンバーによって構成される全体会議にて、遺伝性腫瘍症候群に関連する遺伝子として
- 22 推奨された下記遺伝子
- 23 *DICER1* (*DICER1* 症候群の原因遺伝子)
- 24
- 25

26 抽出された遺伝子について、遺伝子ごとに背景情報と遺伝性腫瘍症候群の原因となる GPV が検出さ

27 れた場合に国内外のガイドラインで推奨・考慮される予防介入等に関する医学的管理情報をまとめた。

28

29 7. 本手引きの適応が想定される対象集団

30 遺伝性腫瘍症候群 (遺伝性造血器疾患を除く) が疑われ遺伝診療のアセスメントを行う集団、および、

31 MGPT を始めとする遺伝学的検査で遺伝性腫瘍症候群の GPV が確定された集団を主に想定している。

32

33 8. 本手引きの想定される利用者

34 国内の医療機関において、MGPT を始めとする遺伝性腫瘍症候群の診療に関わる全ての医療スタッフ

35 を想定している。

36

37 9. 外部評価

38 遺伝性腫瘍診療に関わる医療者・関係者・当事者および市民の意見を求めるために、作成・執筆者と

39 利益相反を認めない下記の関連学会・団体と外部評価委員から外部評価を受けた。評価方法は自由回答

40 形式の方法で行った。また、日本遺伝性腫瘍学会のホームページでパブリックコメントを募集した。

41 外部評価で指摘された内容は、作成グループメンバーで検討を行い、適宜修正・加筆等を行い本文に反

42 映した。外部評価に対する対応は、日本遺伝性腫瘍学会のホームページに対応表を掲載する (【対応表

1 掲載 URL を記載】)。

2 ●外部評価にご協力いただいた関連学会・団体 (五十音順: 2024 年 8 月現在の予定)

3 日本遺伝カウンセリング学会

4 日本遺伝看護学会

5 日本遺伝子診療学会

6 日本癌学会

7 日本がん看護学会

8 日本癌治療学会

9 日本人類遺伝学会

10 日本認定遺伝カウンセラー協会

11 日本臨床検査医学会

12 日本臨床腫瘍学会

13

14 ●外部評価にご協力いただいた方 (2024 年 8 月現在の予定)

15 【Aug.15 時点で記載未整備: 外部評価者を記載】

16

17 10. 今後の予定 (英語版の作成および改訂)

18 本手引きの日本語版を発刊後、遺伝性腫瘍症候群の臨床により広く活用される事を目的に、英語版を
19 作成・刊行予定である。また、遺伝診療・ゲノム医療の進歩の速さは目覚ましく、新たな知見が日々集
20 積されている。エビデンスの更新と共に改訂版の作成と、対象となる遺伝性症候群を拡大した診療ガイ
21 ドラインの作成が必要となると思われる。

22

23 11. 資金源

24 本手引きの作成に要した資金は、日本遺伝性腫瘍学会および厚生労働科学研究費補助金 がん対策推
25 進総合研究事業「ゲノム情報に応じたがん予防にかかる指針の策定と遺伝性腫瘍に関する医療・社会体
26 制の整備および国民の理解と参画に関する研究」(研究代表者: 平沢晃) の支援による。その他の組織
27 や企業からの支援は一切受けていない。

28

29 12. 利益相反

30 本手引き作成メンバーの経済的な利益相反、および学術的な利益相反を調査した。経済的な利益相反
31 については、日本遺伝性腫瘍学会の規則に則り集約した。

32 【Aug.15 時点で記載未整備: 作成担当者 COI を記載】

33

34 【謝辞】

35 本手引きを作成するにあたり、各章統括委員長、リーダーの先生、分担執筆者には大変な労をおとりに
36 いただいた。また、金原出版の中川氏には作成過程・原稿取り纏め・製本化の工程まで様々なサポートし
37 ていただいた。ここに改めて謝意を表する次第である。

用語集

ACMG/AMP 2015 ガイドライン

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) が Association for Molecular Pathology (AMP) 及び College of American Pathologists (CAP) と合同で作成した、用語の定義や詳細なバリエーション分類の指針を含む、以下のガイドライン。

Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015; 17:405-24.

Comprehensive genomic profiling (CGP : 包括的がんゲノムプロファイリング検査)

がん細胞に生じる遺伝子の変化を網羅的に解析し、そのがんの遺伝子異常に対する治療薬や臨床試験の情報を得ることを目的とする検査。腫瘍組織のみまたは血液中の腫瘍由来 DNA を用いる検査や、腫瘍組織と正常部位（血液を含む）を同時に調べる matched-pair 検査がある。包括的を省略してがんゲノムプロファイリング検査、がん遺伝子パネル検査とも呼ばれることもある。

DNA ミスマッチ修復 (DNA mismatch repair: MMR)

DNA の複製エラーを修復する機構のなかで、特に相補的ではない塩基の組み合わせ (DNA ミスマッチ) を修復する機構のこと。DNA ミスマッチ修復には、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*、*MLH3*、*MSH3* の少なくとも 6 つの遺伝子が関与することが知られている。また DNA 複製エラーは、マイクロサテライトと呼ばれる DNA の 1~数塩基の繰り返し配列の部分で起こりやすく、ミスマッチ修復機能欠損 (deficient MMR: dMMR) によりマイクロサテライトの反復回数異常が生じ、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability: MSI) を引き起こす。ミスマッチ修復機能が保たれている状態を proficient MMR (pMMR) と称することもある。

GPV (germline pathogenic variant)

生殖細胞系列に認められる病的バリエーション。がん易罹患性遺伝子に GPV を認める場合は、該当遺伝子に関連する特定の臓器の発がんリスクが高くなる状態・体質を示す“遺伝性腫瘍症候群”となる。CGP において正常部位をコントロールに用いる Tumor-Normal ペア検査で生殖細胞系列に検出された病的バリエーションは GPV である。【参照 : PGPV (presumed germline pathogenic variant)】

HGVS Nomenclature

DNA、RNA、およびタンパク質の配列バリエーションを記述するための国際的に認知された標準記載様式。HGVS Nomenclature は、臨床報告でバリエーションを伝えるため、また出版物やデータベースでバリエーションを共有するために使用される。HGVS Nomenclature は、Human Genome Organization (HUGO) の後援の下、HGVS Variant Nomenclature Committee (HVNC) によって運営されている。

1 **LDT (laboratory development test)**

2 FDA (アメリカ食品医薬品局: Food and Drug Administration) では、“臨床使用を目的に 1988 年
3 の臨床検査室改善修正法 (Clinical Laboratory Improvement Amendments: CLIA) の下で認証され、
4 CLIA の下で高度に複雑な検査を行う規制要件を満たしている単一の検査室内で設計、製造、使用さ
5 れる体外診断用医薬品 (In Vitro Diagnostics: IVD)”と定義される。

6
7 **MINAS (multi-locus inherited neoplasia allele syndrome)**

8 2 つ以上のがん易罹患性遺伝子に GPV を持つ個人。SSGT に比べて、MGPT では MINAS と診断
9 される頻度が増加する。

10
11 **PGPV (presumed germline pathogenic variant)**

12 腫瘍組織のみや血中遊離 DNA を解析する CGP において、生殖細胞系列が疑われる病的バリアン
13 ト。[参照: GPV (germline pathogenic variant)]

14
15 **SNV (single nucleotide variant)**

16 ゲノム DNA の一塩基が他の塩基に変化したもの。SNV の中で、ある集団内での頻度が 1%以上の
17 頻度で認められるものを一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) と呼ぶ。

18
19 **Structural variation (SV)**

20 一般的に約 1kb 以上の領域に認める構造の変化。コピー数バリエーション (copy number variation:
21 CNV) や、逆位、均衡転座、ゲノムの不均衡 (挿入や欠失) などを含む遺伝子変化の総称。

22
23 **VUS (variant of uncertain significance)**

24 バリエーションの病原性を評価する情報の蓄積が不十分なために、病原性との関係が未確定なバリアン
25 ト。

26
27 **X連鎖潜性遺伝 (劣性遺伝) 性疾患 (X-linked recessive inheritance disease)**

28 X 染色体上の遺伝子の GPV が原因で発症する遺伝性疾患。X 染色体上に GPV が 1 コピーある場
29 合、X 染色体が 1 本しかない男性は発症者となり、X 染色体を 2 本もつ女性は発症しないか軽症とな
30 る。

31
32 **アクセッション番号**

33 塩基配列やアミノ酸配列データを識別するために用いられる固有の番号。例えば NCBI の
34 GenBank ではメッセンジャーRNA (messenger RNA: mRNA) の特定の参照配列 (リファレンス配
35 列) 情報を示す番号としては NM_xxx 表記などが用いられる。

36
37 **アレル (allele)**

38 同じ遺伝子座に存在する父由来あるいは母由来の遺伝子またはバリエーション。通常、それぞれの遺伝
39 子座に親から一つずつのアレルを受け継ぐ。アレルの組み合わせが遺伝型となる。

40
41 **アレル頻度 (allele frequency)**

42 ある集団の中で特定のアレルがどれくらいの頻度で存在するかを示す割合。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42

遺伝カウンセリング

疾患への遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセス。

遺伝学的検査

核およびミトコンドリアゲノム内の、原則的に生涯変化しない、その個体が生来的に保有する遺伝情報（生殖細胞系列の遺伝子解析より明らかにされる情報）を明らかにする検査。

遺伝型 (genotype)

個体を持つ遺伝的特性としての遺伝情報。DNA の塩基配列として表され、一般に両親から受け継いだ、1 つまたは複数の遺伝子座における塩基配列（アレル）の組み合わせによって決定される。二つのアレルが同じ場合を「ホモ接合型」、異なる場合を「ヘテロ接合型」と呼ぶ。【参照：表現型 (phenotype)】

遺伝子スクリーニング検査

検査対象遺伝子全体を解析対象とするスクリーニング検査。対象とする領域が、単一遺伝子あるいは遺伝子群全体となる検査を指す。【参照：シングルサイト検査】

がん易罹患性遺伝子 (cancer predisposition gene もしくは cancer susceptibility gene)

GPV を認めた場合、がん罹患するリスクが高まる遺伝子。

がんゲノム医療

がん患者の腫瘍部および正常部のゲノム情報（ゲノム以外のマルチオミックス情報も含める）を用いて治療の最適化・予後予測・発症予防をおこなう医療。未発症者も対象とすることがあるが、現状の我が国のがんゲノム医療は、未発症者を対象とした発症予防はなされていない。

クライアント

遺伝カウンセリングを受ける個人や家族。来談者とも称される。疾患に罹患していない場合もあり、患者ではなくクライアントと呼ばれる。

クローン性造血 (clonal hematopoiesis of indeterminate potential: CHIP)

骨髄内で特定の突然変異を持つ単一の造血幹細胞から発生した細胞群が増殖し、血液細胞の一部または全体を構成する状態。特に高齢者において自然に発生することがあり、多くの場合は無症状である。一部の個体では白血病やその他の造血系の異常へと進行するリスクが高まるとともに、固形がんや生活習慣病といった多くの疾病の素地となることが明らかとなっている。

ゲノム医療推進法

ゲノム医療の推進に関する基本的な方針を定め、ゲノム医療の安全な実施とその普及を目指す法律。正式名称は”良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律”として 2023 年 6 月 16 日に交付・施行された。本法律は、ゲノム情報の適切な取扱い、個人のプライバシー保護、遺伝情報に基づく差別の防止を含む、ゲノム医療にお

ける患者の権利を保障するほか、研究開発の推進、人材育成、国民への情報提供と理解促進など、ゲノム医療の基盤整備にも焦点を当てている。日本におけるゲノム医療の質の向上と、医療サービスの効率化を図ることを目的としている。

ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS)

疾患や特定の形質と統計学的に関連する SNP を同定するために、ゲノム全体に分布する数十万～数百万の SNP を網羅的に解析する研究手法。

コンパニオン診断 (companion diagnostics)

分子標的医薬品が投薬対象者に有効かどうかを投与前に予測するために用いられる診断技術。標的分子の発現量や関連遺伝子変異、遺伝子多型などのバイオマーカーを検査し診断する手法が用いられる。コンパニオン診断は、精密医療 (precision medicine) の核となる概念であり、患者に最も適した治療法を選択するために不可欠である。

サーベイランス

がん易罹患性遺伝子の GPV 保持者に対し、発がんが高いと推定される臓器について、がんの早期発見を目的にきめ細かく計画的に行われる検査。

参照配列 (リファレンス配列)

シーケンス解析の際に基準となる塩基配列。参照配列は、2003 年のヒトゲノムプロジェクトで解読されたゲノム配列 (参照配列、リファレンス配列と呼ぶ) を基準とする。有名なものとして、Genome Reference Consortium(GRC)の GRCh38/hg38 や GRCh37/hg19 などが知られている。リファレンスが異なると、coding DNA が同じでも genome DNA の位置が異なる。

次世代シーケンサー (next generation sequencer: NGS)

DNA や RNA の塩基配列を高速かつ大量に同時に解読できる次世代シーケンズ技術を活用した解析機器。従来の解析技術と比較し、コストと時間を大幅に削減しながら、遺伝子のバリエーション、発現パターン、遺伝子組み換えなどを詳細に分析できる。がん研究、遺伝性疾患の診断、個別化医療など、幅広い分野で応用される。

常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 性疾患 (autosomal recessive inheritance disease: ARD)

常染色体上に存在する 1 遺伝子の両アレルに GPV がある場合に発症する遺伝性疾患。基本的に両親は非発症 GPV 保持者 (保因者) である。両親から 1 つずつ GPV を受け継いだ場合に発症する。保因者の両親からの児が両アレルに GPV を有し発症する可能性は 25% である。

常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 性疾患 (autosomal dominant inheritance disease: ADD)

常染色体上に存在する 1 遺伝子の片方のアレルに GPV がある場合に発症する遺伝性疾患。両親のどちらかが GPV 保持者であることが多い。片親が GPV を有し児に引き継ぐ可能性は 50% である。

シングルサイト検査

ある遺伝性疾患の発端者で同定された特定部位の GPV のみを解析対象とする検査。[参照：遺伝子スクリーニング検査]

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

浸透率

遺伝性疾患における原因遺伝子の遺伝型 (genotype) の保有者において、表現型 (phenotype) が発症する確率。100%の確率で発症する場合を完全浸透という。

生殖細胞系列所見 (germline findings)

本来の検査目的に関わらず、様々な検査・解析で検出された生殖細胞系列に関連する情報。CGP などから検出された生殖細胞系列病的バリエントは GPV、生殖細胞系列が疑われる病的バリエントは PGPV と呼ばれ、germline findings には両者が含まれる。[参照：二次的所見 (secondary findings)]

生殖細胞系列バリエント (germline variant)

精子あるいは卵子を経由して受け継がれる DNA の塩基配列変化。生殖細胞 (germ cell) とは、精子あるいは卵子を指す。あわせて配偶子とも呼ばれ、次世代に遺伝情報を伝える役割を持つ細胞である。受精卵の段階で生殖細胞系列バリエントは存在するため、全身のすべての細胞に同じ変化が存在する。[参照：体細胞バリエント (somatic variant)]

相同組換え修復 (homologous recombination repair: HRR)

DNA 損傷修復機構の一つで DNA 二本鎖切断を修復する仕組み。対立アレルの相同な配列を持つ DNA を鋳型として損傷部位の修復を行う。相同組み換え修復に関わる遺伝子を総称して HRR 遺伝子と呼ぶ。[参照：相同組換え修復欠損 (homologous recombination deficiency: HRD)]

相同組換え修復欠損 (homologous recombination deficiency: HRD)

HRR 遺伝子の機能に異常が生じている状態を HRD と呼ぶ。HRD の評価には、腫瘍ゲノム不安定性 (Genomic Instability Status: GIS) スコアの算出、BRCA1、BRCA2 のバリエント解析 (大規模再構成を含む) が利用されることが多い。[参照：相同組換え修復 (homologous recombination repair: HRR)]

体細胞バリエント (somatic variant)

身体を構成する生殖細胞以外の細胞 (体細胞 somatic cell) に後天的に生じた塩基配列の変化。体細胞の遺伝情報は次世代には受け継がれない。[参照：生殖細胞系列バリエント (germline variant)]

多遺伝子パネル検査 (multigene panel testing: MGPT)

特定の疾患や状態に関連する複数の遺伝子を同時に検査する方法。この手法は、がん、心血管疾患、希少疾患などの遺伝性リスクや原因を評価するために使用される。

特定の遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査 (syndrome specific genetic testing: SSGT)

特定の遺伝性腫瘍症候群に対する遺伝学的検査。調べる遺伝子は 1～数個であることが多い。

二次的所見 (secondary findings)

「がんの診断及び治療、予後予測のために、がん細胞の体細胞バリエント (体細胞変異*) を検出

1 する目的で実施されるいわゆるがん遺伝子パネル検査において、生殖細胞系列に病的と確定できるバ
2 リアント (遺伝子変異*) が見出されること」(*原文の表記) と、「ゲノム医療における情報伝達プ
3 ロセスに関する提言—その1:がん遺伝子パネル検査を中心に (改定第2版) ”において定義されてい
4 る。近年では国際的に二次的所見 (secondary findings) より生殖細胞系列所見 (germline findings)
5 の呼称が用いられる傾向がある。【参照:生殖細胞系列所見(germline findings)】

7 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」

8 遺伝情報の特性に十分留意し配慮した上で、適切かつ効果的に遺伝学的検査・診断を実施するた
9 めに、医療従事者が留意すべき基本的事項と原則をまとめたガイドライン (2022年3月改定)。

11 バリエーション(variant)

12 ゲノム情報の多様性を示す用語。主に DNA の塩基配列において基準となるゲノム配列 (参照配列)
13 と異なる塩基配列を指す。バリエーションに病原性などの臨床的意義の評価を付加する場合、
14 ACMG/AMP2015 ガイドラインでは、「病的意義あり (pathogenic)」、「おそらく病的意義あり (likely
15 pathogenic)」、「病的意義不明 (uncertain significance)」、「おそらく病的意義なし (likely benign)」、
16 「病的意義なし (benign)」の5つに分類している。【参照:変異 (mutation)】

18 表現型 (phenotype)

19 遺伝型の影響を受けて実際に観察される個体の形質や特性。同じ遺伝型を有する個人であっても、
20 同じ表現型を示すとは限らない。【参照:遺伝型 (genotype)】

22 病原性解釈

23 バリエーションに対して、その病原性について評価を行う作業。病原性評価の基準には、ACMG/AMP
24 2015 ガイドラインを参照することが推奨されている。また近年、遺伝子ごとやバリエーションの特徴ご
25 とにあらたな病原性の評価方法も個別に提案されている。

27 分析的妥当性 (Analytic validity)

28 検査の精確性と信頼性の指標。analytic sensitivity (検査感度)、analytic specificity (検査特異度)、
29 laboratory quality control (精度管理)、robustness (頑健性) の4つの要素で構成される。

31 ヘテロ接合型

32 遺伝性疾患の原因となる GPV を片方のアレルのみ保持している個人。常染色体顕性遺伝 (優性遺
33 伝) 形式の場合は発症者か未発症 GPV 保持者となり、常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 形式の場合は
34 保因者となる。【参照:ホモ接合型】

36 ホモ接合型

37 ある遺伝性疾患の原因となる遺伝子に対し、GPV を両アレルに保持している個人。同じ遺伝子座に
38 おいて、同じアレルを有している状態。常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 形式の場合は疾患発症リス
39 クが高い。常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 形式の場合は胎生致死や、ヘテロ接合型よりも重症化や発症
40 年齢が早い傾向がある。【参照:ヘテロ接合型】

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

変異 (mutation)

バリエントと同様な意味をもつ言葉。変異は病原性を持つ際に限定されるなど使い方に混乱があるため、近年はバリエント (variant) を用いることが多い。【参照：バリエント (variant)】

ポリジェニックリスクスコア (polygenic risk score: PRS)

多遺伝子性を持つ疾患・体質を、多数の遺伝子を考慮して評価したスコア、および評価の方法。単一遺伝子が関与するモノジェニックと比較し、ポリジェニックとは、多数の遺伝子が関与する多遺伝子性を示す。

未発症者

特定の遺伝性疾患の GPV 保持者で、その時点では発症していない個人。発症リスクを有する未発症者のサーベイランスは、予防医療や早期診断の観点から重要である。

網羅的ゲノム解析 (whole genome sequencing: WGS/ whole exome sequencing: WES)

網羅的ゲノム解析手法。WGS はゲノム全体をシーケンスし塩基配列を決定する。WES はゲノム内のエクソンのみを対象としシーケンシングを行う。

モザイク (mosaicism)

ひとつの胚細胞由来ではあるが、細胞分裂の過程で突然変異などにより、バリエントを有する細胞とない細胞が混在している状態。胚発生段階で体細胞に遺伝子の変化が起こる「体細胞」モザイクと、性腺 (精巣や卵巣) の一部にのみバリエントを持つ「性腺」モザイクがある。胚発生の早い段階に生じた「体細胞」モザイクでは性腺にもバリエントを有することがある。性腺モザイクを持つ親からは、GPV を次世代に引き継ぐ可能性がある。

臨床的妥当性 (Clinical validity)

遺伝子関連検査においては検査結果に対する意味付けを示す指標。「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン 2022 年 3 月改定」において、“感度 (疾患があるときの陽性率)、特異度 (疾患がないときの陰性率)、疾患の罹患率、陽性適中率、陰性適中率、遺伝型と表現型の関係などの情報に基づいて評価される”と記載されている。

臨床的有用性 (Clinical utility)

遺伝子関連検査を日常診療に導入する場合の功罪を評価する際に考慮すべき指標。対象疾患の自然歴、有効な治療法の有無、精度保証、パイロット試験、健康への危険、経済的評価、施設、教育、モニタリングと評価を含むすべての要素が含まれる。

略語集

ACCE	analytic validity、 clinical validity、 clinical utility、 ELSI の頭文字
ACGS	Association for Clinical Genomic Science
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AD	autosomal dominant
AFAP	attenuated FAP
AMP	Association for Molecular Pathology
AR	autosomal recessive
array CGH	array comparative genomic hybridization
BHD	Birt-Hogg-Dubé
CAP	College of American Pathologists
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CGP	comprehensive genomic profiling
CHIP	clonal hematopoiesis of indeterminate potential
CHRPE	congenital hypertrophy of the retinal pigmented epithelium
ClinGen	Clinical Genome Resource
CMMRD	constitutional mismatch repair deficiency
CNV	copy number variation
COSMIC	Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer
ctDNA	circulating tumor DNA
dMMR	MMR deficient
ELSI	Ethical, Legal, Social Issues
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUA	examination under general anesthesia
EUS	endoscopic ultrasound
FAP	familial adenomatous polyposis
GAPPS	gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach
GIST	gastrointestinal stromal tumor
GPV	germline pathogenic variant
GRJ	GeneReviews Japan
GUS	gene of uncertain significance
HBOC	hereditary breast and ovarian cancer
HDGC	hereditary diffuse gastric cancer

HGVS	Human Genome Variation Society
HLRCC	hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer
HRD	homologous recombination deficiency
HRR	homologous recombination repair
ICGC	International Cancer Genome Consortium
IDP	intensive downstaging polypectomy
IHC	immunohistochemistry
LAM	lymphangioliomyomatosis
MAP	<i>MUTYH</i> associated polyposis
MGPT	multigene panel testing
MINAS	multi-locus inherited neoplasia allele syndrome
MLPA	multiplex ligation-dependent probe amplification
MMR	mismatch repair
Mondo	Mondo Disease Ontology
MRCP	magnetic resonance cholangiopancreatography
MSI	microsatellite instability
MSK- IMPACT	Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets
NBS	Nijmegen breakage syndrome
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	next-generation sequencer
NIH	National Institutes of Health
NLM	United States National Library of Medicine
NSGC	National Society of Genetic Counselors
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man®
PGPV	presumed germline pathogenic variant
PJS	Peutz-Jeghers syndrome
PMI	Precision Medicine Initiative
pMMR	MMR proficient
PPI	public and patient involvement
PRS	polygenic risk score
RCV	Reference ClinVar accession
RRM	risk reducing mastectomy
RRSO	risk reducing salpingo-oophorectomy
SCTAT	sex cord tumor with annular tubules
SFWG	secondary findings working group

SNV	single nucleotide variant
SSGT	syndrome specific genetic testing
SV	structural variation
SVI	Sequence Variant Interpretation Working Group
T/N	tumor-normal
TAT	turnaround time
TMB	tumor mutation burden
T-only	tumor only
VAF	variant allele frequency
VCEP	Variant Curation Expert Panels
VUS	variant of uncertain significance
WES	whole exome sequencing
WGS	whole genome sequencing
WTS	whole transcriptome sequencing

1
2
3

第 1 章. 遺伝性腫瘍症候群の総論

総論 1

遺伝性腫瘍症候群の概要

1. 遺伝性腫瘍症候群の基礎的事項

①名称の変遷

100 年以上前から悪性腫瘍が血縁者内あるいは家族内に多発すること（家族集積性）が知られていた。これらの腫瘍を総括して家族性腫瘍（familial tumor）あるいは家族性がん（familial cancer）と呼称されていた。家族集積性腫瘍の原因となるがん易罹患性遺伝子が 1990 年代から相次いで同定され、家族集積性や遺伝形式にかかわらず、腫瘍の発症にがん易罹患性遺伝子が強く関与することが明らかな疾患ないし腫瘍自体を遺伝性腫瘍（hereditary tumor, hereditary cancer）と呼称するようになった。しかしながら、現在においても家族性腫瘍と遺伝性腫瘍の明確な区別はされず、日常診療では両者の呼称が用いられている。分子遺伝学的研究の進歩により、がん易罹患遺伝子（cancer predisposition gene）の概念が広まり、近年では海外を中心に遺伝性腫瘍の名称よりも、遺伝性がん易罹患症候群（hereditary cancer predisposition syndrome）あるいは遺伝性腫瘍症候群（hereditary cancer syndrome）が用いられることが多くなった。これらの用語の相違には専門家によってもさまざまな見解があり、明確な鑑別基準は設けられてはいない。こういった背景を考慮し、本手引きではがん易罹患遺伝子異常を原因とする疾患・病態を示す用語として、遺伝性腫瘍症候群を用いることにした。

②遺伝性腫瘍症候群の原因としてのがん易罹患性遺伝子

がん易罹患性遺伝子（cancer predisposition gene もしくは cancer susceptibility gene）は、生殖細胞系列病的バリエーション（germline pathogenic variant: GPV）を有する個人において、該当遺伝子に関連する特定の臓器の発がんリスクが高くなる。

③遺伝性腫瘍症候群の特徴

遺伝性腫瘍症候群は、特定の複数の臓器にがんを発症し易い傾向があり（表 1-1）、ときにがんではない症候も有する。また、特定の臓器に関連するがん易罹患性遺伝子は、がん種により異なる。遺伝性腫瘍症候群の疾患概念の中には、原因となる GPV を有していても、疾患に関連する腫瘍を発生していない、いわゆるがん未発症状態（未発症者）も含まれる。

遺伝性腫瘍症候群の特徴として現病歴・既往歴では、①若年（一般の好発年齢より有意に若く発症）でのがん発症、②多重性、重複性、あるいは両側性のがん、③特徴的な組織型のがん、④特徴的な身体所見、⑤希少がんなどが挙げられる。また、家族歴では特定のがんの家系内集積が挙げられる。現病歴・既往歴および家族歴の聴取から特定のがんの集積情報を得て、遺伝性腫瘍症候群を想定できることがある。

1 表 1-1 代表的な遺伝性腫瘍症候群の種類、遺伝形式、原因となるがん易罹患性遺伝子および腫瘍性病変

疾患名	遺伝形式	がん易罹患性遺伝子	主な腫瘍発生臓器・腫瘍
Lynch 症候群	AD	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、腎盂・尿管癌、卵巣癌
家族性大腸腺腫症	AD	<i>APC</i>	大腸腺腫、胃・小腸ポリープ、軟部腫瘍
<i>MUTYH</i> 関連ポリポーシス	AR	<i>MUTYH</i>	大腸腺腫、大腸癌
遺伝性びまん性胃癌	AD	<i>CDH1</i>	胃癌、乳癌（小葉癌）
若年性ポリポーシス症候群	AD	<i>SMAD4, BMPRIA</i>	消化管ポリープ、大腸癌、胃癌
Peutz-Jeghers 症候群	AD	<i>STK11</i>	消化管過誤腫、消化管腫瘍、乳癌、子宮頸部腺癌、膀胱癌
Cowden 症候群/ <i>PTEN</i> 過誤腫症候群	AD	<i>PTEN</i>	消化管ポリープ、甲状腺腫瘍、乳癌、子宮内膜癌
遺伝性乳癌卵巣癌	AD	<i>BRCA1, BRCA2</i>	乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膀胱癌
Li-Fraumeni 症候群	AD	<i>TP53</i>	乳癌、軟部肉腫・骨肉腫、副腎皮質癌
von Hippel-Lindau 病	AD	<i>VHL</i>	中枢神経・網膜血管芽腫、腎癌、褐色細胞腫
遺伝性網膜芽細胞腫	AD	<i>RB1</i>	網膜芽細胞腫、骨肉腫、軟部肉腫
結節性硬化症	AD	<i>TSC1, TSC2</i>	中枢神経腫瘍、腎血管筋脂肪腫、肺リンパ管筋腫症
<i>WT1</i> 関連ウィルムス腫瘍	AD	<i>WT1</i>	ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）
多発性内分泌腫瘍症 1 型	AD	<i>MEN1</i>	副甲状腺過形成、膵・消化管神経内分泌腫瘍、下垂体腫瘍
多発性内分泌腫瘍症 2 型	AD	<i>RET</i>	甲状腺髄様癌、褐色細胞腫
遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群	AD	<i>SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, MAX, TMEM127</i>	頭頸部パラガングリオーマ、褐色細胞腫
神経線維腫症 1 型	AD	<i>NF1</i>	神経線維腫症、線維肉腫、白血病、乳癌
神経線維腫症 2 型	AD	<i>NF2</i>	前庭神経鞘腫、脊髄腫瘍、髄膜腫

AD:常染色体顕性遺伝（優性遺伝）、AR:常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）

2

3

4 ④GPV の有する遺伝情報

5 GPV はがん患者の 10%前後に存在すると推定されている。GPV は、①本人にとって不変性、②血縁
6 者との共有性、③予見性・予測性、④あいま性といった遺伝情報の 4 つの特性を有する医療情報である（表 1-2）。

7

8 表 1-2 遺伝情報の 4 つの特性

① 不変性	<ul style="list-style-type: none"> 本人において遺伝情報は生涯変化しない 同じ遺伝子であれば、検査は 1 度でよい
② 共有性（継承性、遺伝性）	<ul style="list-style-type: none"> 家系内で遺伝情報は一部共有する 同定された生殖細胞系列バリエーションと、血縁者間で共有するバリエーション部位は同一である 家系内で 1 人の情報がわかれば、血縁者の検査は容易となる ⇒発症前診断、出生前診断
③ 予見性・予測性	<ul style="list-style-type: none"> 将来の発症を予測することがある
④ あいま性	<ul style="list-style-type: none"> バリエーションの病的意義の判断が変わりうる 病的バリエーションから予測される発症の有無、発症時期や症状、重症度に個人差がありうる 医学・医療の進歩とともに臨床的有用性が変わりうる

9

10

1 ⑤発症リスクによる遺伝子の分類 (参照: 第 2 章 BQ7、第 4 章)

2 遺伝性腫瘍症候群では、どの遺伝子に GPV があるかによって、発症し易いがんの種類や、がんの発
3 症リスク (浸透率) は異なる。

4 がん易罹患性遺伝子は遺伝子により浸透率は異なり、がん易罹患性遺伝子の GPV を有している遺伝
5 性腫瘍症候群の個人が必ずがんを発症するわけではない (不完全浸透)。また、浸透率は同じ遺伝子で
6 も、年齢依存的、性、臓器 (がん種) により発症が異なる場合もある。がん易罹患性遺伝子のがん発症
7 リスク (浸透率) への寄与は、高浸透度・中浸透度・低浸透度、あるいは遺伝性乳がんの関連では高リ
8 スク・中リスク・低リスクに大別される。中浸透度/中リスク以下のものはその管理指針が確立してい
9 ないことが多い。

10 遺伝性腫瘍症候群の多くは常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) の遺伝形式 (autosomal dominant
11 inheritance : AD) をとる。典型例では、患者の片親が遺伝性腫瘍症候群に関連する GPV を有する。そ
12 の場合、その子には 50% の確率でその GPV が引き継がれる。原因となるがん易罹患性遺伝子のがん抑
13 制遺伝子である際には、GPV は片方のアレルのみであり、もう片方のアレルは後天的に機能喪失型の病的
14 バリエーションが生じ、がんを発症する (two-hit theory)。AD 形式をとる GPV が de novo で発生した場合、
15 あたかも孤発例のようにみえることがある。

16 第 4 章では、遺伝子ごとにがん発症リスクが記載されている。

17

18 2. 遺伝性腫瘍症候群が疑われる際の遺伝学的検査

19 ①発端者における確定診断 (参照: 第 2 章 BQ1、BQ3、FQ1)

20 遺伝性腫瘍症候群が疑われる際の遺伝学的検査は、昨今は次世代シーケンサー (next-generation
21 sequencer : NGS) を用いた解析技術が可能となり、検査項目に幅が広がっている (図 1-1)。すなわち、
22 特定の遺伝性腫瘍症候群に対応する遺伝子のみを解析する遺伝学的検査 (syndrome specific genetic
23 testing: SSGT) と、必ずしも特定の疾患を想定せず、一度に多くの候補遺伝子を解析する MGPT に大
24 別される。一部の遺伝性腫瘍に対する SSGT は保険収載されている。MGPT は複数のがん易罹患性遺伝
25 子を一括して解析するもので、cancer-specific panel (がん種別パネル) と comprehensive cancer panel
26 (包括的がんパネル) に大別される。さらに、網羅的遺伝学的検査として、全エクソーム解析 (whole
27 exome sequencing: WES) や全ゲノム解析 (whole genome sequencing: WGS) がある。現在医療実装され
28 ている遺伝性腫瘍症候群の SSGT も、将来的には MGPT から WES、WGS などの網羅的解析に移行す
29 る可能性も想定される。また、包括的がんパネルや WES/WGS といった網羅的遺伝学的検査の解析結果
30 として、疾患の表現型から予想していない遺伝子に臨床的有用性のある GPV が検出される可能性があ
31 り、対応を要する場面が想定される。

※サイドメモ 1-1

がん種別 MGPT では、各臓器におけるがん発症リスクを考慮して対象遺伝子が選定され、通常 10 - 20
個程度のことが多い。包括的がんパネルでは、通常数十以上の遺伝子を対象にすることが多い。いずれ
の MGPT も、各検査機関が独自の選定基準で解析対象遺伝子を選定していることに留意し、遺伝学的検
査の選択肢を十分に吟味する必要がある。

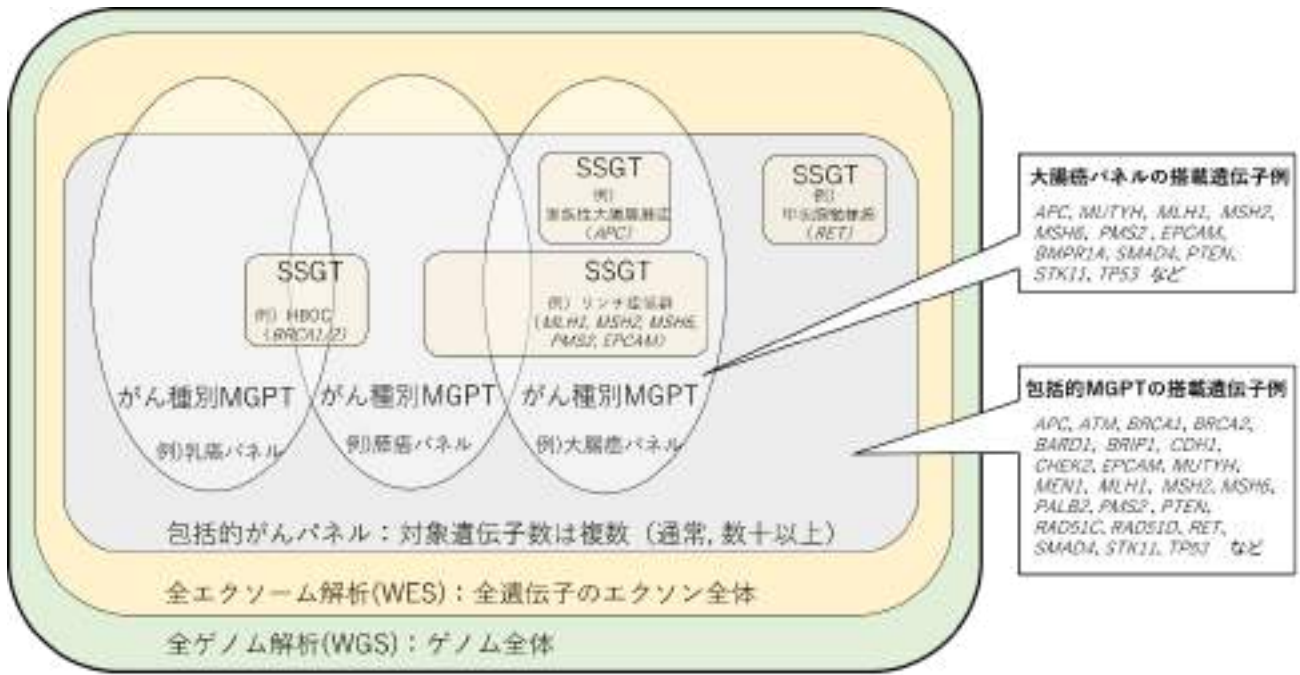


図 1-1 遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査の例

NGS により検出されるバリエーションは、一塩基の変化 (single nucleotide variant: SNV) が主体である。Structural variation (SV) は欠失、重複、挿入、逆位、転座や複雑な再構成を含む 1kb 以上の大きな遺伝子の構造変化の総称と定義される。SV のような高次構造異常の検出は、MLPA 法 (multiplex ligation-dependent probe amplification: MLPA) やアレイ CGH 法 (array comparative genomic hybridization: array CGH) 等の併用が必要となることがある (第 2 章 BQ3 参照)。

②包括的がんゲノムプロファイリング検査 (comprehensive genomic profiling: CGP) の結果に基づく germline findings (参照：第 2 章 BQ6)

腫瘍組織で認めるがん関連遺伝子の病的バリエーションの多くは、腫瘍細胞の分裂時に生じる。また、遺伝性腫瘍症候群に GPV を有する個人のがん細胞においては、GPV が身体のすべての細胞、すなわちがん細胞にも検出される。したがって、包括的がんゲノムプロファイリング検査 (CGP) は、腫瘍組織における体細胞遺伝子の検査の位置づけではあるが、GPV が同定されるもしくは疑われる (presumed germline pathogenic variant: PGPV) ことがある。これらの所見は、本来の CGP の目的である「一次的所見」と区別して germline findings (いわゆる二次的所見: secondary findings) として取り扱われる。腫瘍組織のみを調べる CGP (tumor only: T-only) では PGPV が認められ、遺伝性腫瘍症候群であるかどうかを確かめるためには、腫瘍組織以外の検体 (多くは血液) による検査が必要となる。

③シングルサイト検査 (参照：第 2 章 BQ1、BQ2)

シングルサイト検査は、以下の二つの目的で行われる。

- 1) 既に家系内に GPV が同定されている個人 (発端者) がいる場合、その個人の血縁者に同じ GPV があるかどうかを調べる検査。
- 2) CGP で検出された PGPV が GPV であるかどうか確認する検査。

④遺伝学的検査を実施するにあたっての精度管理 (参照: 第 2 章 BQ8)

遺伝性腫瘍症候群の的確な遺伝学的診断のためには、検体検査の品質・精度の確保は重要である。近年、遺伝子関連検査が臨床検査として広く利用されるようになり、日本では平成 30 年(2018 年)12 月に施行された医療法等の一部を改正する法律:改正医療法(法律第 57 号)で、新たに「遺伝子関連・染色体検査」の分類が検体検査の中に独立して設けられ、その実施に係る精度管理基準と規制が定められた。

3. バリエントとその解釈

①バリエントの記載法 (参照: 第 5 章)

ヒトの参照ゲノム (標準ゲノム塩基配列) からの変化 (バリエント) を表記する場合には、Human Genome Variation Society (HGVS) [<http://varnomen.hgvs.org/>]による記載法を用いることが一般的である。通常、参照配列情報、位置情報、変化の情報の順に記載する。一般的にはコーディング DNA (c.) やタンパク (p.) レベルで記載されることが多い。

②バリエントの病原性解釈 (参照: 第 2 章 BQ5)

バリエントごとに病原性 (病的意義) は異なり、全てのバリエントに対してその病原性について評価を行う必要がある。近年、シーケンス技術の進歩と共に遺伝性疾患に関連する解析対象遺伝子数が増え、検査によって検出されるバリエントの数は飛躍的に増加している。この背景から、American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)は Association for Molecular Pathology (AMP)及び College of American Pathologists (CAP)と合同でワーキンググループを立ち上げ、用語の定義や詳細なバリエント分類の指針を含む、ACMG/AMP ガイドライン 2015 を作成した。

ACMG/AMP ガイドライン 2015 では、バリエントの病原性を以下の 5 つに分類している。

- ・病的意義あり (pathogenic)
- ・おそらく病的意義あり (likely pathogenic)
- ・病的意義不明 (variant of uncertain significance: VUS)
- ・おそらく病的意義なし (likely benign)
- ・病的意義なし (benign)

ACMG/AMP ガイドライン 2015 は、策定後も様々に議論されており、その特徴や限界、遺伝子特異的な評価法が存在することに留意したい。

③体細胞モザイクバリエントが疑われた際には?

GPV では、血液を解析した際のバリエントアレル頻度 (variant allele frequency: VAF) は通常おおよそ 50%となる。VAF が低値になるときは、体細胞モザイクの可能性を考慮する必要がある。AD 形式単一遺伝子疾患の体細胞モザイクを有する場合、該当 GPV による疾患よりも一般的な臨床症状は軽いことが多いといわれるが、体細胞モザイクを持つ親から出生し、該当遺伝子に GPV を持つ子は、典型的な遺伝性腫瘍症候群としての臨床経過をとる。遺伝性腫瘍症候群関連遺伝子に体細胞モザイク病的バリエントを保持しているがん患者は、少なくとも 1000 人当たり 1 人以上と推測される。TSC1/2や APC では比較的高い頻度で同定されるとの報告もある。正常検体において検出されたバリエントの中にも、加齢や治療経過等に伴うクローン性造血 (clonal hematopoiesis of indeterminate potential: CHIP) に起因するものが含まれることにも留意が必要である。ときに、GPV と体細胞モザイク、CHIP や循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA: ctDNA) との鑑別が困難なこともある。

4. 遺伝学的アセスメントから遺伝子情報に基づいたマネジメントまで (参照: 第3章)

GPV が確定した場合には、医学的観点からの健康管理への有効性 (actionability) が重要になり、遺伝子ごとに提案されるマネジメントは異なる。

近年、がん易罹患性遺伝子によっては、未発症者を含むサーベイランスやがん発症リスク低減について対応方針が記載された診療ガイドラインが国内外で発信されつつある。国内においては遺伝性腫瘍症候群に関連する診療ガイドラインが増えてきた。国外では、米国の NCCN (National Comprehensive Cancer Network) が作成したガイドラインが活用されることが多い。

MGPT の解析対象遺伝子であるがん易罹患性遺伝子には、①一定のエビデンスがある (国内外のガイドライン等)、②エビデンスが不十分である (ガイドラインやエビデンスレベルの高い論文が存在しない等) の 2 種類がある。腫瘍発生リスクの程度についてもまだエビデンスが不十分な遺伝子が含まれることもある。

CGP で検討されているがんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議 二次的所見ワーキンググループ (SFWG) 「がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver4.2_20231003)」では、腫瘍部組織のみを調べるがん遺伝子パネル検査 CGP(T-only)において PGPV を検出した場合に生殖細胞系列確認検査を実施する判断基準・実施推奨度と、GPV が確定した場合の医学的観点 (actionability) からの開示推奨度の 2 つが挙げられ、遺伝子毎に Grade が示されている。後者の医学的観点 (actionability) からの開示推奨度のうち Grade AAA は、わが国で GPV 保持者に対する診療方針のガイドラインが存在する、あるいはそれに準じる遺伝子とされる。Grade AA は NCCN ガイドライン掲載遺伝子でサーベイランスが開示推奨されている遺伝子であり、一定のエビデンスがあるがん易罹患性遺伝子群に該当する。

5. 遺伝カウンセリング (参照: 第2章 BQ4)

①遺伝カウンセリングとは

遺伝カウンセリングとは、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (2022 年改訂)」の中で、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し適応していくことを助けていくプロセスであるとされる。このプロセスには、①疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈、② 遺伝現象、検査、マネジメント、予防、資源、および研究についての教育、③ インフォームドチョイス (情報を得たうえでの自律的選択)、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング、等が含まれる。これは米国遺伝カウンセラー協会 (National Society of Genetic Counselors : NSGC) の定義を踏襲している。遺伝カウンセリングは単なる情報提供の場ではなく、クライアントの自律的選択が可能となるような心理的社会的支援を行う場である。

②遺伝性腫瘍症候群が疑われるクライアントに対する遺伝カウンセリング

遺伝性腫瘍症候群が疑われる際にも、患者もしくはクライアントの遺伝的リスクを含めた医学的状況の確認と評価、遺伝学的検査を含むリスク評価法の検討と選択肢の提示、リスクに基づく今後の健康管理法の検討と選択肢の提示、心理社会的な支援等は関連診療科、各部署との連携を取りつつ進められる。

がん診療における遺伝カウンセリングでは基本的な心理面への配慮を行いつつ、遺伝性の評価と情報提供を適切に行うことが求められる。また、遺伝情報は、血縁者・家系で共有されるが、それについて

1 の一人一人の理解、解釈、思い、あるいは考え方は、それぞれ異なる。がんや遺伝に伴う心配や不安、
2 悩みがあることや、家族の間でも意見の不一致等がみられることは自然なことである。多くの人は、時
3 間の経過とともに自分で気持ちを整理したり家族の問題に対応したりすることができると思われる。
4 医療者は患者や家族を落ち着いて見守りながら、即座に悩んだり決断できないことは普通であることを
5 認め、悩んだり不安を感じたりすることができる環境を保証することが重要である。

6 通常のがん診療の中においても遺伝や遺伝学的検査に関わる場面が増えてきており、主治医や看護師
7 により別途面談時間を設ける等して、十分な時間を確保し実践されているのが現状である。実際、遺伝
8 カウンセリングという言葉にこだわるよりも、遺伝カウンセリングに含まれる内容が何らかの形で医療
9 として実施されるよう体制を整えることが最優先されるべきである。しかしながら、遺伝カウンセリング
10 グは専門的な知識と時間を要し、主治医や現存の医療スタッフがすべてを実施することは容易でない。
11 遺伝医学に関する教育や研修の機会が十分に整備されていなかったわが国においては、必ずしも医師や
12 看護師が遺伝医学的問題について十分に対応できるとは限らない。それゆえに、がん診療に従事するす
13 べての医療者が基本的な遺伝医学の知識を習得する研修体制を整備するとともに、遺伝カウンセリング
14 を専門的に担当し、医師や看護師と適切な連携を取って包括的な医療の実践に貢献する遺伝医療部門の
15 充実が強く求められている。

16

17 ③遺伝情報の取り扱い、データ共有 (参照: BQ9)

18 遺伝性腫瘍症候群は、がんが複数の臓器に生じ得るため、サーベイランスに關与する診療科は 1 つで
19 はない。遺伝学的検査で得られた GPV 情報は、関連する診療科、医療者間で共有することが、診療を
20 円滑に進めるためにも重要となる。2022 年に改定された日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断
21 に関するガイドライン」においても、遺伝学的検査の結果、遺伝情報を含む全ての診療記録を医療安全
22 の観点からも、チーム医療の推進に必要となる患者の診療に關係する医療従事者で共有できるよう電子
23 カルテに記載することが必要であると述べられている。診療記録に記載された遺伝学的検査の情報につ
24 いて適切に取り扱うことができるように、医療機関においては、遺伝情報にアクセスできる医療従事者
25 に対して、遺伝医学の基本的知識、および個人の遺伝情報の適切な取扱いに關する事項について十分な
26 教育・研修を行う事が求められる。他の医療機関に結果を提供する場合には、提供する内容と範囲につ
27 いて個別に検討することが望ましい。

28 わが国においてもゲノム医療を推進し、同時に遺伝的特徴・ゲノム情報に基づく差別や不利益を禁止
29 する法律として、2023 年 6 月に「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするた
30 めの施策の総合的かつ計画的な推進に關する法律」(ゲノム医療法) が制定され施行された。今後本法
31 の実効性を確保し行政化していくためには、充実したゲノム医療施策に關する具体的な計画が策定され
32 ることになる。

1 総論 2

2 遺伝性腫瘍症候群における MGPT

1. 遺伝性腫瘍症候群に対する MGPT 概要

①対象 (参照：第 2 章 BQ1)

遺伝性腫瘍症候群が疑われる対象は、「表現型から遺伝性腫瘍症候群が疑われるクライアント」、「予防介入を検討するクライアント」や「薬剤感受性予測が必要なクライアント」などが挙げられる。MGPT により遺伝性腫瘍の確定診断が適切な医学的介入につながる可能性があり、MGPT の対象者はがん発症の有無に関わらず、必ずしも特定の年齢や集団に限定されない。

②意義 (参照：第 2 章 BQ1、BQ2)

MGPT は必ずしも特定の疾患を想定せず、一度に多くの候補遺伝子を解析することで、幅広く遺伝性腫瘍症候群のリスク評価と確定診断が可能となる。このため、既往歴・家族歴から疑われなかった遺伝性腫瘍症候群の診断が得られることもある。特定の遺伝性腫瘍症候群に対応する遺伝子のみを解析する遺伝学的検査 (SSGT) では見逃される症例が一定割合見込まれ、MGPT がそれを減らす可能性がある。

さらにはがん易罹患性遺伝子を SSGT として複数回調べるよりも、MGPT はより安価に短期間で、効率的な遺伝学的診断に寄与することが期待される。米国では 2014 年ごろから乳がん患者・卵巣がん患者への遺伝学的検査は *BRCA1/2* の SSGT より MGPT が大きく上回っている¹⁾。

③臨床的有用性 (参照：第 2 章 BQ3)

MGPT は、解析対象遺伝子が広範であるため、MGPT を実施した個人の遺伝的リスクを包括的に評価でき、個人の遺伝的リスクに基づいた個別化医療の提供促進につながることは臨床的に有用である。また、SSGT よりも遺伝性腫瘍症候群診断は効率的となり、時間と費用の削減もできる。

④運用と課題 (参照：第 2 章 BQ3、BQ4、BQ7、第 3 章、第 4 章)

国内外に個別のがん易罹患性遺伝子を対象とした管理指針がない場合でも、MGPT による遺伝性腫瘍症候群の確定診断は有用な情報となることがある。遺伝性腫瘍症候群の診断は、がん易罹患性遺伝子ごとに関連する各診療科と連携した、リスク低減策や早期発見に向けた対応が提案可能となる。一方、MGPT で解析したがん易罹患性遺伝子に GPV が検出されなかった場合には不必要な検査を行わず、個人に適した新たなリスク管理が提案可能となる。

MGPT の課題としては、VUS の増加と臨床的有用性が明らかではないがん易罹患性遺伝子が解析に含まれることなどがある。さらに日本特有の課題としては、2024 年 8 月現在で薬機法 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律) の承認を得た MGPT が存在しないこと、保険診療として未記載であるため自費診療で高額であることなどが挙げられる。MGPT は遺伝学的診断だけが目的ではなく、その後の出口戦略を含めた事前の体制整備が求められ、日本における社会実装が追い付いていない現状がある。

⑤ MGPT 実施施設における体制整備 (参照：第 2 章 BQ9、第 5 章モデル文書)

MGPT を新規に導入する医療機関では、以下の体制整備を行うことになる。

- ① 検査会社との契約：検査対象となるがん易罹患性遺伝子の種類と数、MGPT の種類、血縁者診断の対応の可否、修正報告に対する方針（どのくらいの間隔でバリエーションの評価を確認しているのか、修正報告書(amended report)を発行するのか）などの把握
- ② 検体提出作業の流れの整備と確認：出検に際するフロー作成
- ③ 検査の説明文書と同意書の作成：各医療機関の裁量で必要な記載を整備
- ④ 結果の開示方法：結果の解釈や今後の健康管理の方法についての情報提供資料作成
- ⑤ サーベイランス体制の構築：多診療科、多施設との連携体制整備（今後更新される情報を連携先と共有する仕組み）

求められる体制は各医療機関の規模によって異なるが、原則として MGPT 実施医療機関では結果に応じた出口戦略までの役割を担う体制が期待される。

⑥ MGPT 報告書の記載内容

MGPT の報告書の記載内容と形式は、各検査会社により統一されていない。共通する代表的な記載内容について、以下に列挙する。(表 1-3)

表 1-3 MGPT 報告書の記載例

Original text	日本語解釈	補助情報
Reporting No.	レポート番号	各検査施設用
<Patient/ordering physician >	<患者/医療機関等の背景情報>	
Patient ID	患者ID	氏名記載の報告書も一部あり
Date of birth	生年月日	
Gender	性別	
Reason for testing (indication)	検査の理由(適応)	家族歴など
Ordering physician	依頼医師名	
Facility	施設名	
<Sample/specimen >	<検体情報>	
Sample ID	検体ID	
Sample type (collection site)	検体の種類	血液や唾液など
Date collected	検体採取日	
Date received (accession)	検体受理日	
Date reported	結果報告日	POSITIVE/NEGATIVE/UNCERTAIN
<Testing results>	<検査結果>	
Variant details (summary)	Pathogenic/likely pathogenic variants (Result)	病的/病的疑いのバリエーションの有無(結果)
	Genomic alterations (Gene + variant detected+amino acid change)	ゲノムの変異 (遺伝子名+バリエーションの詳細+アミノ酸の変化)
	Transcript	mRNA のアクセッション番号
	Zygosity	接合性
	Classification	区分
clinical summary	Cancer risk evaluation	がん発症リスク評価
	Management recommendation	医学的管理の推奨
	Methodology	検査方法
Test details	Limitation	検査の限界
	Database used	評価に用いたデータベース
Gene list	検査を行った遺伝子のリスト	
Disclaimer	免責事項	
References	参考文献	
Labo	検査会社の住所や連絡先	

MGPT 報告書に記載されている事項について各検査会社の特徴を把握し、適切な検査運用と結果に基づいた報告書管理について、各医療機関が取り組むべきである。

- 1) レポート番号：各検査会社が出検を管理するための番号
- 2) 患者/医療機関等の背景情報：遺伝学的検査の出検に際しては、クライアント情報を取り違え

1 **ない運用が医療安全上、必須である。**日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関する
2 ガイドライン」は 2022 年に改定され、Q&A の中で出検時に匿名化が必須ではないと明記され
3 個人情報保護法等を遵守するよう求められるようになった。匿名化 ID で運用する際には、生
4 年月日や性別、提出担当医師名などの複数の患者情報や、検体採取日などの検体情報によって
5 確認し、患者情報を取り違えない配慮が医療安全の観点から必要である。

6 3) 検体情報：MGPT に使用される検体情報

7 4) 検査結果（表 1-4）：結果の概要、バリエーションの詳細、臨床的情報、検査方法の詳細に大別され
8 る。

10 **表 1-4 MGPT 検査結果の内容**

結果の概要	陽性（positive）か陰性(negative)のどちらかが記載されている場合がある。この際、陽性/陰性の定義に注意する。がん易罹患性遺伝子に複数個のバリエーションが報告された際、GPV がひとつでも含まれれば、他に VUS があっても陽性（positive）と記載される。一方で VUS のみが複数個検出された場合は陰性（negative）と記載される。結果の概要だけで検査結果を判断せず、バリエーションの詳細を十分に確認すべきである。
バリエーションの詳細	検出されたバリエーションの詳細と、検査会社で付帯したバリエーションの病的意義の評価が記載される。
臨床関連情報	結果の概要が positive と報告された場合、各臓器におけるがん発症リスクや推奨される医学的管理について記載される。また多くの検査会社では結果の概要が positive と報告されたクライアントに対し、遺伝情報を血縁者と情報共有してサーベイランスに繋げることを推奨する文言が入る。
検査方法の詳細	NGS の説明や、検査の限界、評価に用いたデータベースなどが記載される。

11 5) 検査を行った遺伝子のリスト：用いた MGPT の解析対象となったがん易罹患性遺伝子

12 6) 免責事項

13 7) 参考文献

14 8) 検査会社の住所や連絡先

15
16
17
18 **【参考文献】**

19 1) Kurian AW, Ward KC, Hamilton AS, et al. Uptake, results, and outcomes of germline multiple-gene sequencing after
20 diagnosis of breast cancer. JAMA Oncol. 2018; 4 (8) : 1066–72.

第 2 章. 遺伝性腫瘍症候群の確定診断に係る 遺伝学的検査と診療体制

診療アルゴリズム

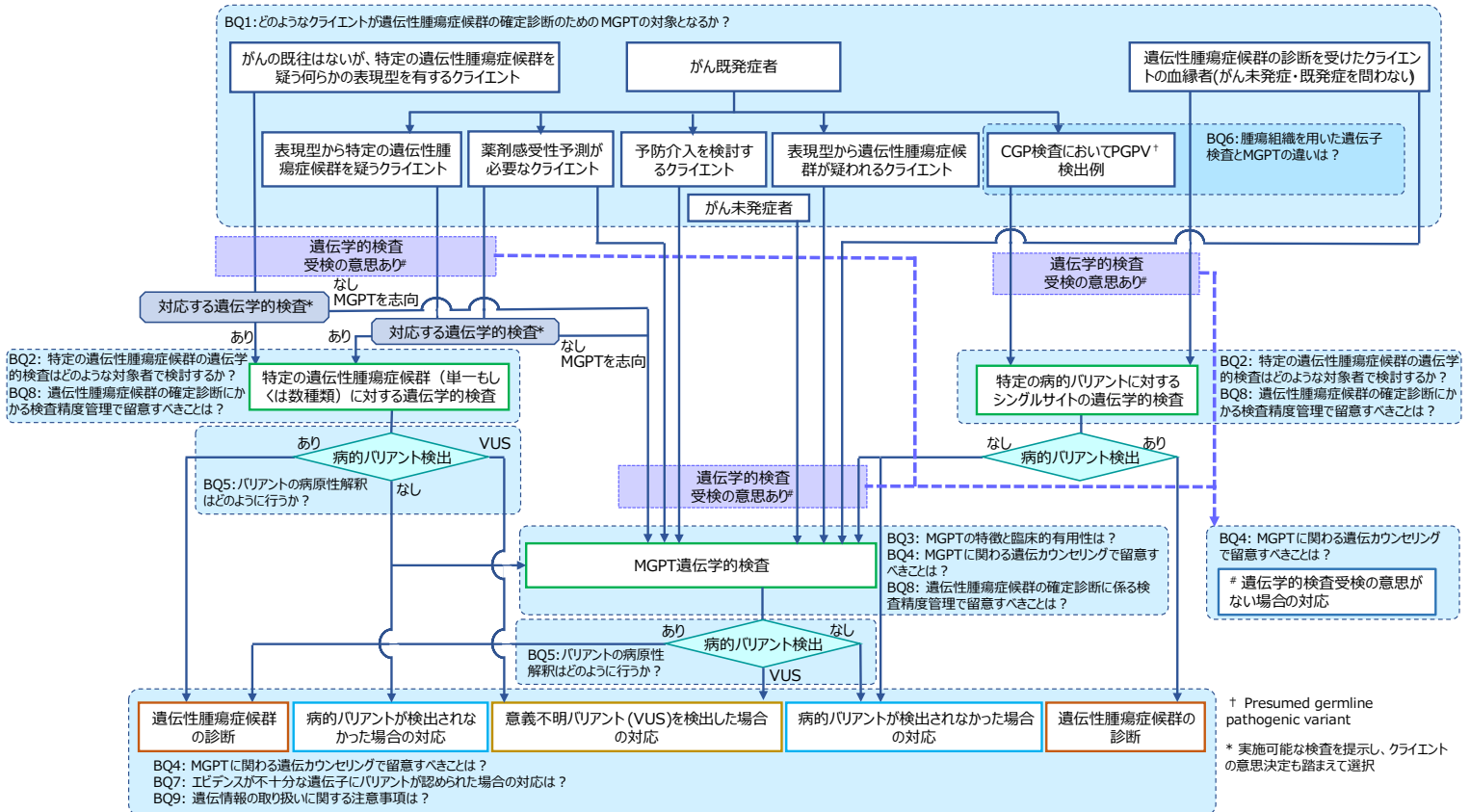


図 2-1 遺伝性腫瘍症候群診断に係る MGPT と診療アルゴリズム

1 BQ1

2 どのようなクライアントが遺伝性腫瘍症候群の確定診断のための 3 MGPT の対象となるか？

4 ◎ステートメント

6 MGPT の対象は必ずしも特定の集団に限定されるものではなく、がん発症の有無を問わず検査の意義
7 (利点と留意点) を理解し受検を希望する者が対象であるといえる。特に、「表現型から遺伝性腫瘍症
8 候群が疑われるクライアント」、「予防介入を検討するクライアント」、「薬剤感受性予測が必要なクラ
9 イアント」には MGPT を強く推奨する。「遺伝性腫瘍症候群と診断された者の血縁者 (がん未発症、がん
10 既発症共に)」にも MGPT の実施が考慮される。

11

12 ◎背景

13 一般的に遺伝性腫瘍症候群を疑う表現型として、

- 14 ・多発・多重がんの既往がある
- 15 ・特徴的な組織型のがん既往がある
- 16 ・希少がんの既往がある
- 17 ・若年発症がんの既往がある
- 18 ・特定のがんの家系内集積がある (家族歴がある)

19 などが挙げられ、遺伝学的検査による確定診断が考慮される。近年、海外では遺伝性腫瘍症候群の遺
20 伝学的診断には、様々な浸透率のがん易罹患性遺伝子を含む MGPT を用いる手法が増加している。

21

22 ◎解説

23 MGPT は、がん発症者、未発症者の区別なく、既往歴や家族の病歴などの表現型からでは予測しえ
24 ない遺伝性腫瘍症候群を検出する効率的な遺伝学的検査の手法と考えられる。MGPT の実施にあた
25 っては、検出されるバリエーションがリスク因子かどうかを検討できる確立された評価系のもとでの実施
26 が考慮される。

27

28 1. 「遺伝性腫瘍症候群家系を疑う表現型を有するがん罹患者」を対象にした MGPT による 29 遺伝性腫瘍症候群の診断

30 既往歴や家族歴などの表現型 から遺伝性腫瘍症候群家系を疑うがん罹患者における遺伝学的検査と
31 して MGPT を選択することで、遺伝性腫瘍症候群検出の可能性は向上する。MGPT による GPV の検
32 出率は、日本でのがん種ごとの大規模症例対象研究・コホート研究から各種報告がされている¹⁻⁸ (表
33 2-1)。

1 表 2-1 日本の MGPT 研究

	対象	人数	MGPT種類	MGPTに含まれる遺伝子数	MGPTに含まれる遺伝子	全体:病的バリエーション検出率(%)	BRCA1/2:病的バリエーション検出率(%)
Kaneyasu ¹	BRCA1/2 陰性家族性乳がん	568	がん種別	28	STK11, PTEN, CDH1, NF1, TP53, NBN, ATM, CHEK2, PALB2, BRIP1, BARD1, RAD51C, RAD51D, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, RAD50, XRCC2, RAD51B, MRE11A, FANCC, BLM, FAM175A, RINT1, FANCM, RECQL	6.6	—
Inagaki ²	乳がん	1995	がん種別		BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, PTEN, CHEK2, NF1, ATM, CDH1, NBN, STK11	5.1	3.9
Hirasawa ³	卵巣がん	230	がん種別	11	BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, RAD51D, ATM, MRE11A, FANCC, GABRA2	17.8	11.8
Momozawa ⁴	乳がん	7051	がん種別	11	BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, PTEN, CHEK2, NF1, ATM, CDH1, NBN, STK11	5.7	4.2
Momozawa ⁵	前立腺がん	7636	がん種別	8	BRCA1, BRCA2, HOXB13, PALB2, CHEK2, ATM, NBN, STK11	5.1	1.3
Fujita ⁶	大腸がん	12503	がん包括的	27	APC, ATM, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK4, CDKN2A, CDH1, CHEK2, EPCAM, HOXB13, NBN, NF1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53	3.3	0.5
Mizukami ⁷	膵がん	1005	がん包括的	27	APC, ATM, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK4, CDKN2A, CDH1, CHEK2, EPCAM, HOXB13, NBN, NF1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53	6.7	3.4
Usui ⁸	胃がん	10426	がん包括的	27	APC, ATM, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK4, CDKN2A, CDH1, CHEK2, EPCAM, HOXB13, NBN, NF1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53	3.7	1.3

2 「薬剤感受性の検出やリスク低減手術など医療介入のために必要な例（がん未発症、がん既発症共に）」での MGPT による遺伝性腫瘍症候群の診断

MGPT の結果が、がん治療方針に影響するという米国の報告によると、がん種や進行期を加味せず MGPT を実施する Universal Genetic Testing の結果、2,984 例のがん患者の 397 例 (13.3%) に GPV を認め、そのうち高浸透率遺伝子の GPV 保持が 149 例 (38%)、最終的に 23 例 (全体の 0.7%、高浸透率遺伝子の 28%) がその結果に基づいて治療方針を変更していた⁹。また進行再発がん患者 9,079 例を対象とした研究では、710 例 (7.8%) に治療バイオマーカーとなる GPV が判明し、そのうち 289 例 (3.2%) がその情報を基にした薬剤治療を受けていた¹⁰。

3 「遺伝性腫瘍症候群に関連した GPV を有するクライアントの血縁者（がん未発症、がん既発症共に）」を対象とした MGPT による遺伝性腫瘍症候群の診断

遺伝性腫瘍症候群に関連した GPV が検出された家系であっても、血縁者に対して MGPT を実施することで、予期しない遺伝学的診断が得られることがある。家系内で判明している GPV の有無を調べる検査に比べ、MGPT を実施することで遺伝性腫瘍症候群の診断が幅広く正確に得られ、MGPT を受検した個人の健康管理に役立てることができ、臨床的に有用である。がん未発症血縁者(n=3,696)を対象に MGPT (47 遺伝子) を用いた血縁者の遺伝学的診断を実施した米国での調査では、発端者と異なる

1 る GPV が血縁者の 6.2%(230/3696)で検出され、2%の血縁者では複数の遺伝子に GPV が検出された
2 と報告されている¹¹。

3 上記以外にも、MGPT の利用方法として、遺伝性腫瘍症候群を疑わない家系での使用、住民健康診
4 査や各種法体系での健康診査での使用の可能性も挙げられる。バイオバンク・ジャパンにより収集さ
5 れ MGPT が実施された「がん未発症で第 2 度近親者内のがんの家族歴がない個人 (症例対照研究にお
6 けるコントロール群)」^{4 5} や、東北メディカル・メガバンク計画に参加し生殖細胞系列全ゲノム解析が
7 実施された「健常地域住民コホート」¹²、遺伝性腫瘍症候群であることが判明する個人が一定数存在す
8 ることがわかっている。遺伝性腫瘍症候群の診断は、リスクを層別化した健康管理に役立つ情報とな
9 る可能性がある。

10

11 【参考文献】

- 12 1 Kaneyasu T, Mori S, Yamauchi H et al. Prevalence of disease-causing genes in Japanese patients with BRCA1/2-wildtype
13 hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *NPJ Breast Cancer* 2020; 6: 25.
- 14 2 Inagaki-Kawata Y, Yoshida K, Kawaguchi-Sakita N et al. Genetic and clinical landscape of breast cancers with germline
15 BRCA1/2 variants. *Commun Biol* 2020; 3 (1): 578.
- 16 3 Hirasawa A, Imoto I, Naruto T et al. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in
17 unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget* 2017; 8 (68): 112258-112267.
- 18 4 Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese
19 patients and 11,241 controls. *Nature communications* 2018; 9 (1): 4083.
- 20 5 Momozawa Y, Iwasaki Y, Hirata M et al. Germline Pathogenic Variants in 7636 Japanese Patients With Prostate Cancer and
21 12 366 Controls. *Journal of the National Cancer Institute* 2020; 112 (4): 369-376.
- 22 6 Fujita M, Liu X, Iwasaki Y et al. Population-based Screening for Hereditary Colorectal Cancer Variants in Japan. *Clin*
23 *Gastroenterol Hepatol* 2020.
- 24 7 Mizukami K, Iwasaki Y, Kawakami E et al. Genetic characterization of pancreatic cancer patients and prediction of carrier
25 status of germline pathogenic variants in cancer-predisposing genes. *EBioMedicine* 2020; 60: 103033.
- 26 8 Usui Y, Taniyama Y, Endo M et al. *Helicobacter pylori*, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer. *The New*
27 *England journal of medicine* 2023; 388 (13): 1181-1190.
- 28 9 Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L et al. Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed
29 Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome. *JAMA oncology* 2021; 7 (2): 230-237.
- 30 10 Stadler ZK, Maio A, Chakravarty D et al. Therapeutic Implications of Germline Testing in Patients With Advanced
31 Cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2021; 39 (24): 2698-
32 2709.
- 33 11 Heald B, Pirzadeh-Miller S, Ellsworth RE et al. Cascade testing for hereditary cancer: comprehensive multigene panels
34 identify unexpected actionable findings in relatives. *Journal of the National Cancer Institute* 2024; 116 (2): 334-337.
- 35 12 Yamaguchi-Kabata Y, Yasuda J, Tanabe O et al. Evaluation of reported pathogenic variants and their frequencies in a
36 Japanese population based on a whole-genome reference panel of 2049 individuals. *Journal of human genetics* 2018; 63
37 (2): 213-230.
- 38

1 BQ2

2 特定の遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査はどのような対象者で検討 3 するか？

4 ◎ステートメント

6 特定の遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査 (SSGT) を検討する対象者として、(1) 表現型から特定の
7 遺伝性腫瘍症候群を疑う者、もしくは (2) がん治療方針 (コンパニオン診断等) 決定のために、特
8 定の遺伝性腫瘍症候群の診断を必要とする者があげられる。

9 ◎背景

11 遺伝性腫瘍症候群の診断は、がん予防医療やがん治療薬の選択の指標として重要である。日本では
12 一部の遺伝学的検査が保険適用となっている¹⁾。今後さらに、先制医療・個別化医療の拡大と共に遺伝
13 学的検査の需要が大きくなることが想定される。遺伝医療体制が発展していく中で、今後 MGPT も検
14 討されることが予想されるが、現状では保険適用、コンパニオン診断の対象、費用負担等の状況から、
15 特定の遺伝性腫瘍症候群の診断のために単一もしくは複数の限定された原因遺伝子の遺伝学的検査
16 (SSGT) が選択されることが多い。

17 ◎解説

19 SSGT の対象者は大きく分けて 1. 表現型から特定の遺伝性腫瘍症候群を疑う者、もしくは 2. 現在、
20 がん治療中で特定の遺伝性腫瘍症候群と診断することが治療方針に関わる者 (患者) があげられる。
21 医療現場において遺伝性腫瘍症候群を疑う場面はさまざまである。クライアントが自身の現病歴・既
22 往歴や家族歴から自身の遺伝に関する体質について疑う場合、または検診やがん治療以外の一般診療
23 においても医療者が特定の遺伝性腫瘍症候群を疑う場合がある。医療者は遺伝に関する基本的な知識
24 を備え、クライアントに対して適切な健康管理や治療を提供する必要がある。クライアントの希望に
25 あわせて、遺伝医療の専門家による診察、遺伝カウンセリングへの紹介を検討する。遺伝性腫瘍症候
26 群の GPV 保持が確認されている家系の血縁者は 1. の場合に合致すると考えられる。

27 1. 特定の遺伝性腫瘍症候群を疑う対象者

29 現病歴・既往歴や詳細な家族歴の聴取から、特定の遺伝性腫瘍症候群に特有の臨床所見が認められ、
30 その他の遺伝性腫瘍症候群の可能性がない、もしくは低いと考えられる場合に当該遺伝性腫瘍症候群
31 の臨床診断がされることがある。臨床診断基準は複数の臨床所見の項目化と、該当する項目数によっ
32 て判断されることが多い。遺伝学的診断により、クライアントおよび血縁者に対し疾患発症の正確な
33 リスク評価やサーベイランスの提供など、より確実な情報が得られる可能性があり、遺伝学的検査に
34 よる確定診断も考慮される。この場合は原因と考えられる遺伝子の SSGT を行い、GPV が検出される

1 かどうかを判定する。

2 また表現型から複数の遺伝性腫瘍症候群の可能性があげられる場合は MGPT の選択肢について情報
3 提供をする必要がある。それぞれのがん種や、個別の遺伝性腫瘍症候群の診療ガイドラインで特定の
4 遺伝性腫瘍症候群に関する臨床診断項目および遺伝学的検査の適応について記載がある場合は、それ
5 らが参考になる。近年、日本でもがんゲノム医療が推進される中で、特定の遺伝性腫瘍症候群の確定
6 診断につながりうる遺伝子関連検査のうち、保険診療で行うことが可能なものを表で示す (表 2-2)。

7

8 表 2-2 日本における遺伝性腫瘍症候群に関連する保険既収載の検査 (2024 年 8 月現在)

がん種	対象	目的	検査	会社	保険点数	検体	開始
乳がん	転移再発乳がん	コンパニオン診断(オラパリブ)	BRCA1/2遺伝子検査	SRL	20,200	血液	2018
	再発高リスク乳がん	コンパニオン診断(オラパリブ)	BRCA1/2遺伝子検査	SRL	20,200	血液	2022
	HER2陽性乳がん	診断、術式選択、予防医療	BRCA1/2遺伝子検査	SRL	20,200	血液	2020
卵巣がん	進行卵巣がん	コンパニオン診断(オラパリブ)	BRCA1/2遺伝子検査	SRL	20,200	血液	2019
	進行再発卵巣がん	コンパニオン診断(オラパリブ)	MyChoice	SRL	32,200	組織	2020
	卵巣がん	診断、術式選択、予防医療	BRCA1/2遺伝子検査	SRL	20,200	血液	2020
前立腺がん	転移性前立腺がん	コンパニオン診断(オラパリブ)	BRCA1/2遺伝子検査	SRL	20,200	血液	2021
肺がん	治癒切除非転移がん	コンパニオン診断(オラパリブ)	BRCA1/2遺伝子検査	SRL	20,200	血液	2021
大腸がん	大腸がん	コンパニオン診断(ベンプロリズマブ)	ミスマッチ修復タンパク質免疫相関化学検査	Roche	2,700	組織	2022
		リンパ症候群スクリーニング	ミスマッチ修復タンパク質免疫相関化学検査	Roche	2,700	組織	2022
甲状腺がん	甲状腺癌がん	診断、術式選択、予防医療	RET	複数	5,000	血液	2016
顎関節症	顎関節症	診断、術式選択、予防医療	R31	複数	5,000	血液	2016
固形がん	固形がん	コンパニオン診断(ベンプロリズマブ/ニボルマブ)	マイクロサテライト不安定性検査	FALCO	2,500	組織	2018
		リンパ症候群スクリーニング	マイクロサテライト不安定性検査	FALCO	2,500	組織	2022
MEN1関連疾患	MEN1陽性	診断、術式選択、予防医療	MEN1	複数	5,000	血液	2020
神経線維腫症	神経線維腫症陽性	診断	NF1, NF2	かずき	3,800	血液	2024

血液(生体組織系列)の検査

腫瘍組織の検査

9

10 家系内に遺伝性腫瘍症候群の診断を受けた人がおり、GPV が既知の場合、その血縁者も当該遺伝性
11 腫瘍症候群の確定診断のための遺伝学的検査の対象となる。血縁者が遺伝学的検査を施行する際には、
12 発端者の詳細な遺伝学的検査情報を参照にシングルサイト検査 (発端者で検出されたバリエーションのみ
13 を対象とする検査) を行うことが可能である。SSGT とシングルサイト検査では検査費用が異なるので、
14 家系内の遺伝学的情報の有無には留意する。

15 また、遺伝学的検査を検討している血縁者が、がん (表現型) を発症している場合、血縁者自身が
16 SSGT の保険適用の対象となる場合がある。このような場合には、治療状況 (本人が薬事承認と保険収
17 載された遺伝学的検査が治療選択のために必要かどうか)、費用、クライアントの家族歴、医療負担な
18 どを総合的に考慮して決定する。また、血縁者であっても発端者と異なる別の遺伝性腫瘍症候群の可
19 能性が示唆される場合には、MGPT 選択が考慮される場合もある。

20

21

22

2. がん治療中で遺伝性腫瘍症候群の診断が治療方針決定のために必要となる対象者

がん治療中のクライアントに対してはがん治療担当医が遺伝学的検査の実施を検討し、検査に関する詳細な説明を行うことが多い。特に、2024年現在では、BRCA1/2遺伝学的検査は保険適用であるとともに治療方針に影響を与えるため、がん治療担当医による検査が広く行われている。治療方針決定を目的とした場合であっても、特定の遺伝性腫瘍症候群を疑う場合には遺伝医学に精通している専門家による診察や遺伝カウンセリング等を考慮する。特定の治療薬や適切な手術法の選択の適用判断が目的であっても、遺伝学的検査の結果 GPV が認められた場合は遺伝医療の専門家に相談し、患者だけでなく血縁者の今後の対応について検討する必要があることも受検前に患者本人と家族に説明しておく。

がん治療の現場でよく行われる遺伝学的検査はコンパニオン診断である。提出検体として非腫瘍組織（血液中の白血球細胞（造血器腫瘍に罹患していない、もしくは過去に骨髄移植を受けていない場合））と、腫瘍組織が挙げられる。前者で検出された GPV は遺伝性腫瘍症候群の確定診断となるが、後者の場合には遺伝性腫瘍症候群の可能性を示唆するにとどまるため、確定診断として、SSGT またはシングルサイト検査を提供することが多い（表 2-2）。

【参考文献】

1. 一般社団法人日本人類遺伝学会. 保険収載されている遺伝学的検査. <http://www.kentaikensa.jp/> (参照 2024-08-26)

BQ3

MGPT の特徴と臨床的有用性は？

◎ステートメント

MGPT は解析対象に多くのがん易罹患性遺伝子が含まれており、MGPT を実施することで遺伝性腫瘍症候群の診断率が向上することが特徴である。同時に、病的意義不明のバリエーションの検出率も上昇する。

遺伝性腫瘍症候群の診断率が向上することにより、GPV 保持者への適切なリスク管理の提供とがん治療選択の機会の増加が見込まれ、臨床的有用性が高い。

VUS 検出の増加や臨床対応が明らかではない遺伝子が解析に含まれることには留意が必要である。

◎背景

全がんの 10%が遺伝性である¹というのが従来からの定説であったが、MGPT の普及に伴いそれを裏打ちするような報告が増えている。がん罹患歴に関して選択バイアスのない集団を対象とした MGPT の報告によると、がん易罹患性遺伝子における GPV 検出率は 5.5%~17.5%であり、概ね 10%程度にがん易罹患性遺伝子の GPV を認めるという結果であった。がん罹患患者では 9.7%~17.5%、未発症者に限ると 4.7%~10.2%^{2,6}であった。また同定された GPV は相同組換え修復 (homologous recombination repair : HRR) 関連遺伝子や DNA ミスマッチ修復 (DNA mismatch repair: MMR) 遺伝子の割合が高かった。海外では遺伝性腫瘍症候群の診断に MGPT を行うことが主流となっている。

◎解説

MGPT は複数のがん易罹患性遺伝子をまとめて解析する遺伝学的検査で、がん種別パネル (Cancer-specific panel) と包括的がんパネル (Comprehensive cancer panel) の二つに大別される。

がん種別パネルは特定のがん罹患リスクに関連する複数の遺伝子を搭載しており、乳癌パネルや大腸癌パネルに代表される。検査機関によって搭載される遺伝子は異なるが、例えば大腸癌リスク関連遺伝子は、NCCN ガイドライン¹では少なくとも *APC*、*MUTYH*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*、*BMPRIA*、*SMAD4*、*PTEN*、*STK11*、*TP53* を含むべきとしており、症例の臨床背景によってパネルの種類を選択する必要がある。

包括的がんパネルは、がん易罹患性遺伝子を網羅的に解析するもので、含まれる遺伝子は 20~100 種類以上と幅がある。解析する遺伝子数の増加に伴い、検出される GPV と VUS は増えるが、両者の検出率は解析遺伝子数に正比例して上昇するわけではない。また、解析遺伝子数増加により検出率が上昇する割合は GPV よりも VUS の方が高い²。

なお、MGPT に搭載されるがん易罹患性遺伝子は、がん発症リスクへの寄与により高浸透度・中浸透度・低浸透度もしくは高リスク (絶対リスク 4 倍以上)・中リスク (2~4 倍)・低リスク (2 倍以下)³ に大別されることが多い。後者の分類は具体的な数字によりリスクが捉えやすい点から用いられるこ

- 1 とが多いが、元々は乳がん関連遺伝子の報告で用いられるようになった用語であり、全がん種を対象
2 とした報告ではない。解析遺伝子数の差はあるが、いずれのパネルにおいても臨床的有用性が明確に
3 示されていない遺伝子が含まれていることには留意する必要がある。
- 4 以下に SSGT、シングルサイト検査と比較した場合の MGPT の特徴と留意点 (表 2-3 参照) を示し、
5 その詳細を解説する。

6

7 表 2-3 SSGT、シングルサイト検査と比較した場合の MGPT の特徴

	多遺伝子パネル検査 (Multi-gene panel testing: MGPT)	特定の遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査 (Syndrome specific genetic testing; SSGT)	特定部位のみの遺伝学的検査 [シングルサイト検査] (Single site analysis)
概念	がん発症リスクに関連する複数の遺伝子を一度に調べる遺伝学的検査 (がん種別MGPTや、包括的MGPT)	がん種や家族歴などから予測される遺伝子を調べる遺伝学的検査	ある遺伝子の特定のバリエーションの有無を調べる遺伝学的検査
解析対象	数十～数百個の遺伝子	1～数個の遺伝子	遺伝子の特定のバリエーション (遺伝子数に制限はない)
特性	・一度に多数のがん易罹患性遺伝子の解析を行う。	・特定の (一つのみ) の遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子の解析を行う。	・他の検査 (がんゲノムプロファイリング検査など) や血縁者の遺伝学的検査で検出されたバリエーションの有無を解析する。
特徴	<ul style="list-style-type: none"> 一度に多数の遺伝性腫瘍症候群の評価が可能であるため、【i】～【vi】のGPV検出率が向上する。 【i】 表現型と一致する遺伝子のGPV 【ii】 表現型と一致しない遺伝子のGPV 【iii】 2つ以上の遺伝子のGPV 【iv】 がん治療に有益な情報となるGPV 【v】 (MGPT搭載遺伝子によっては) 常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 性疾患の原因遺伝子のGPV 【vi】 がん発症リスクとの関連性や管理指針が不明確な遺伝子のGPV ・【ix】 保険適用外 (2024年8月現在) の検査である。 ・単独の遺伝子を複数回調べるより安価であり、かつ TAT(turn around time) が短縮される。 ・病的バリエーションが同定されなかった場合、必要以上に追加の遺伝学的検査を行う根拠はない。 	<ul style="list-style-type: none"> 臨床的に重要度の高い特定の遺伝性腫瘍症候群の診断が可能。 解析対象領域が限定されるため、費用が比較的安価。 	<ul style="list-style-type: none"> 臨床的に重要度の高い特定の遺伝性腫瘍症候群の診断が可能。 検査実施に際し、事前確率が高い。 特定箇所の解析のため、費用が安価。
解析結果に関して注意が必要な点	<ul style="list-style-type: none"> 【vii】 VUSの検出率が上がる (あいまいな検査結果が得られる可能性が上がる)。 【viii】 Structural Variation (SV) の検出精度 	<ul style="list-style-type: none"> 特定の遺伝性腫瘍症候群以外の遺伝学的情報が得られない。 同様の表現型を示す遺伝性腫瘍症候群がある場合、追加検査を行う場合に費用が高む。 	<ul style="list-style-type: none"> 他の部位の解析は行わないため、陰性結果であっても遺伝性腫瘍症候群が否定できるわけではない。

8

9

1. GPV 検出率が高い

①表現型と一致する遺伝子の GPV【i】、表現型と一致しない遺伝子の GPV【ii】

MGPT は一度に多数の遺伝子を解析するため、GPV 検出率が高く、特定の遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査 (SSGT) に比較し効率の良い診断手法となる。

その効果を示す根拠として、target genetic testing (NCCN ガイドライン等の基準をもとにしたスクリーニングにより、解析遺伝子もしくは受検者を絞り込む方法) との比較で示されることが多い。がん種や進行期、診断年齢など選択バイアスのないがん罹患者集団を対象とした MGPT の報告によると、target genetic testing では受検対象とならない症例、もしくは表現型から予測される遺伝子とは異なる遺伝子に GPV が検出された症例が、GPV 保持者の約 30% に認められ、これは受検者全体の 3.9-6.4% に相当する⁴⁻⁷。さらに、165,000 例を対象とした MGPT の報告では、*BRCA1/2* 検査基準のみを満たすコホートで検出された GPV の 67% が *BRCA1/2* 以外の遺伝子であり、その中には Lynch 症候群の原因である MMR 遺伝子が 5.2% 含まれていた。また Lynch 症候群の検査基準のみを満たした患者における GPV の半数以上 (53.8%) は MMR 遺伝子以外で同定され、その中には *BRCA1/2* の 8.8% も含まれており⁸、target genetic testing による限界を示している。

②2 つ以上の遺伝子の GPV【iii】

MGPT により複数の遺伝子の GPV が判明することがある。Whitworth らは 2 つ以上のがん易罹患者性遺伝子に GPV を持つ個体を、Multi-locus Inherited Neoplasia Allele Syndrome (MINAS) と称している⁹。これまでも *BRCA1* と *BRCA2* の両遺伝子に GPV が同定されることは知られており、32,295 例の HBOC 女性の報告ではその頻度は 0.3%¹⁰ であった。MGPT の普及により MINAS の報告数は 2016 年以降、漸増している¹¹。

MINAS の頻度は、10,000 例以上を対象 (がん非罹患者含む) とした MGPT の報告によると GPV 保持者のうち約 3% 程度である^{4,7,8,12}。また、その遺伝子の組み合わせとしては *BRCA1* もしくは *BRCA2* を含むものが 71.4~74.5% と最多であった^{11,13}。遺伝性乳癌ハイリスク者 1,156 例を対象とした報告では全集団のうち狭義の HBOC が 88 例、そのうち MINAS が 10 例¹³ であり、HBOC のうち約 11% が *BRCA1/2* 以外に GPV を保持し、*BRCA1/2* のみの SSGT では遺伝性腫瘍症候群の診断に至らない症例があることがわかる。

臨床対応の問題となるのは MINAS では表現型 (発症年齢や重症度) に影響があるのか、相加的もしくは相乗的な影響があるのか等、諸説あるがデータが少なく不明である。現状では検出されたそれぞれの GPV に対し推奨される対策を行っていくのが妥当と考えられる。

③がん治療に有益な情報が得られる可能性【iv】

MGPT で同定される遺伝子は HRR や MMR に関連するがん易罹患者性遺伝子が多い。相同組換え修復欠損 (homologous recombination deficiency: HRD) は PARP 阻害薬やプラチナ製剤感受性の、dMMR (MMR deficient) は免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子となることが分かっており、がん易罹患者性遺伝子保持の情報は、がん治療においても薬剤選択のバイオマーカーとして有用な情報となりうる。ただし、保険適用外検査の結果情報は治療選択には即座には利用できないことに留意す

1 る。

2 1990 年以降に登録された 84,297 件の臨床試験のうちバイオマーカーとして GPV が利用されたのは
3 887 件 (1.1%) で、最も頻度の高いのは *BRCA2* (228 試験: 25.7%) と *BRCA1* (224 試験: 25.3%)
4 であった。HRR に関与するバイオマーカーが多く利用され、*BRCA1/2* 以外では、HRD (測定方法問
5 わず) (80 試験: 9.0%)、*PALB2* (59 試験: 6.7%)、*ATM* (55 試験: 6.2%) と続いている¹⁴。

6 MGPT で検出頻度の高い HRR 関連遺伝子の *ATM* や *CHEK2* は、*BRCA1/2* と同等の PARP 阻害薬奏
7 効が期待できるとは限らないが¹⁵、少なくとも GPV の情報は臨床試験探索のカギとなりうる。

8 がん患者の 10% 程度ががん易罹患性遺伝子の GPV を保持しており、それらは治療効果予測因子とな
9 りうること、また表現型とは関連しない遺伝子の GPV が一定の割合で検出されることを加味すると、
10 がん診断時に MGPT を実施することは、その後の治療戦略に有益な情報を得られる可能性がある。た
11 だし、薬剤投与には別途コンパニオン診断が必要となる場合もある。

12

13 ④常染色体潜性遺伝性疾患 (Autosomal Recessive Disease(ARD)) の原因遺伝子の GPV 14 【v】:ARD の保因者診断

15 MGPT には ARD の原因となる遺伝子が複数含まれていることが多いが、それらの中には、その
16 GPV をヘテロ接合体で保持する場合にがん発症リスクが上昇する遺伝子がある。

17 惹起する病態によって大別すると、*BRCA1/2* のようにヘテロ接合体の状態でがん発症リスクが上昇、
18 さらにホモ接合体の状態だと Fanconi 貧血のような重篤な病態を引き起こす遺伝子と、*MUTYH* のよ
19 うにヘテロ接合体の状態ではがん発症リスクへの影響に対する明確なエビデンスがないが、ホモ接合
20 体の状態だと *MUTYH* 関連ポリポシス (*MUTYH* associated polyposis: MAP) の原因となるような遺
21 伝子がある。これらの GPV 保持者は ARD の保因者 (将来的に GPV に起因する疾患を発症する可能性
22 はほとんどないが、当該 GPV を有しており、次世代に伝える可能性のある者) であり、NCCN ガイド
23 ライン¹⁶ ではこれら遺伝子に関する遺伝カウンセリングには生殖の問題も含めるべきとしている。

24

25 ⑤がん発症リスクとの関連性や管理指針が不明確な遺伝子の GPV 【vi】

26 MGPT に搭載される遺伝子は管理指針に関するエビデンスが明確でないものが含まれており、その
27 臨床的有用性が MGPT における課題の一つである。国内のガイドラインや指針がない遺伝子に関して
28 参考にされることが多い NCCN ガイドライン¹⁶ には高~中等度リスクの 20 遺伝子に関する記載があ
29 るが、推奨される医学的管理が確立していない、もしくは日本の医療事情に即していないものが含ま
30 れる。そのため MGPT 実施にあたっては、その特性と限界について習熟しておくことが望ましく、遺
31 伝専門部門での実施と検査前後の遺伝カウンセリングが理想的とされている¹。リスク管理の提供に関
32 しては、最新エビデンスの収集と関連する診療科での方針検討が望まれる。

33

34 2. 解析結果に関し注意が必要な事項

35 ①VUS (Variant of uncertain significance) の増加 【vii】

36 MGPT では VUS 検出数も増加する^{2, 17, 18}。母集団や解析遺伝子数が一致していないため、正確な
37 VUS 検出頻度の同定は困難であるが、既存の報告によると MGPT における VUS の頻度は概ね 30% 程

1 度：平均中央値 32.6%(10.5-47.4%)^{6-8, 17, 19-21} である。

2 なお VUS 検出頻度には人種差があることも知られており、非白人の方が白人よりも頻度が高く、非
3 白人の中ではアジア人に多い²。これは、バリエントの病原性判定に用いる参照データベースに含まれ
4 る集団の差によるものと考えられる。

6 ②Structural Variation (SV) の検出精度【viii】

7 SV は、DNA の大きさが約 1kb 以上の領域の変化を指し、逆位や均衡型転座、ゲノムの不均衡（挿
8 入や欠失：一般にコピー数バリエント [Copy Number Variation: CNV] と呼ばれる）を含む、大きな遺
9 伝子変化の総称である。遺伝子発現量や遺伝子機能に変化を来すと GPV に分類されることがある。
10 MGPT で検出されるがん易罹患性遺伝子の GPV のうち約 7-10%がこのような高次構造異常といわれ
11 る²²⁻²⁴。一方、選択する MGPT の種類によっては、SV のような高次構造異常の検出能力は高くないこ
12 ともある。その場合には Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) やアレイ CGH
13 (comparative genomic hybridization) 等の併用が判定に必要となるが、検査会社によって SV 解析の手
14 法は異なる。

15 また遺伝子によって検出される GPV に占める SV の割合が異なることが知られており、SV の頻度が
16 高い遺伝子として *STK11*、*MSH2*、*BMPRI1A*、*PMS2*、*RAD51C*、*CDKN2A*、*CDH1*、*BRCA1* 等が
17 あげられ、これらの遺伝子では GPV のうち SV の占める割合が 10%以上であることが示されている²⁴。
18 MGPT 実施にあたり、遺伝子によっては SV の十分な解析が行われないことが原因で偽陰性となる可
19 能性があることは知っておく必要がある。

21 3. その他

22 保険適用(ix)

23 2024 年 8 月現在、日本では MGPT は保険適用外である。さらに MGPT で判明した結果をサーベイ
24 ランスやリスク低減手術といった医学的管理に用いる際、患者および血縁者ともに保険外診療の対応
25 となる場合がある。費用および保険外診療までを含めた遺伝診療が可能な医療機関も限られている。

27 4. MGPT の臨床的有用性

28 ①多数遺伝子の同時解析

29 MGPT は複数の遺伝子を広範にカバーするとともに同時に解析することが可能である。これによ
30 り、個人のがん易罹患性に関するリスクを包括的に評価するとともに、遺伝性腫瘍症候群の診断率を
31 向上させる。GPV を保持する個人を特定することで、サーベイランスやがん発症リスク低減のための
32 対策を効果的に講じることができる。また、広範な遺伝子を同時に解析できることは、SSGT に比べて
33 効率的であり、時間と費用の節約になる。

1 ②個別化予防の促進

2 GPV 保持者のそれぞれの遺伝的リスクに基づき、個別化されたサーベイランスやリスク低減手法と
3 いったがん一次予防・二次予防を選択することが可能となる。

4

5 海外では、診断効率やコスト、臨床的有用性の点から逐次的な SSGT よりも実用的な MGPT の方が
6 主流になりつつあるなか、日本でも MGPT の臨床実装は喫緊の課題である。

7

8 【参考文献】

- 9 1 National Comprehensive Cancer NetworkN Clinical Practice Guidelines in Oncology
10 (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version2, 2023. Oct 30, 2023. (accessed 2024-
11 08-26)
- 12 2 Caswell-Jin JL, Gupta T, Hall E et al. Racial/ethnic differences in multiple-gene sequencing results for hereditary cancer
13 risk. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2018; 20 (2): 234-239.
- 14 3 Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *The New
15 England journal of medicine* 2015; 372 (23): 2243-2257.
- 16 4 Neben CL, Zimmer AD, Stedden W et al. Multi-Gene Panel Testing of 23,179 Individuals for Hereditary Cancer Risk
17 Identifies Pathogenic Variant Carriers Missed by Current Genetic Testing Guidelines. *The Journal of molecular
18 diagnostics : JMD* 2019; 21 (4): 646-657.
- 19 5 Mandelker D, Zhang L, Kemel Y et al. Mutation Detection in Patients With Advanced Cancer by Universal Sequencing of
20 Cancer-Related Genes in Tumor and Normal DNA vs Guideline-Based Germline Testing. *Jama* 2017; 318 (9): 825-835.
- 21 6 Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L et al. Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed
22 Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome. *JAMA oncology* 2021; 7 (2): 230-237.
- 23 7 Rosenthal ET, Bernhisel R, Brown K et al. Clinical testing with a panel of 25 genes associated with increased cancer risk
24 results in a significant increase in clinically significant findings across a broad range of cancer histories. *Cancer genetics*
25 2017; 218-219: 58-68.
- 26 8 LaDuca H, Polley EC, Yussuf A et al. A clinical guide to hereditary cancer panel testing: evaluation of gene-specific cancer
27 associations and sensitivity of genetic testing criteria in a cohort of 165,000 high-risk patients. *Genetics in medicine :
28 official journal of the American College of Medical Genetics* 2020; 22 (2): 407-415.
- 29 9 Whitworth J, Skytte AB, Sunde L et al. Multilocus Inherited Neoplasia Alleles Syndrome: A Case Series and Review.
30 *JAMA oncology* 2016; 2 (3): 373-379.
- 31 10 Rebbeck TR, Friebel TM, Mitra N et al. Inheritance of deleterious mutations at both BRCA1 and BRCA2 in an
32 international sample of 32,295 women. *Breast cancer research : BCR* 2016; 18 (1): 112.
- 33 11 McGuigan A, Whitworth J, Andreou A et al. Multilocus Inherited Neoplasia Allele Syndrome (MINAS): an update.
34 *European journal of human genetics : EJHG* 2022; 30 (3): 265-270.
- 35 12 Susswein LR, Marshall ML, Nusbaum R et al. Pathogenic and likely pathogenic variant prevalence among the first 10,000
36 patients referred for next-generation cancer panel testing. *Genetics in medicine : official journal of the American College of*

- 1 Medical Genetics 2016; 18 (8): 823-832.
- 2 13 Megid TBC, Barros-Filho MC, Pisani JP et al. Double heterozygous pathogenic variants prevalence in a cohort of patients
3 with hereditary breast cancer. *Front Oncol* 2022; 12: 873395.
- 4 14 Kammula AV, Schaffer AA, Rajagopal PS. Characterization of Oncology Clinical Trials Using Germline Genetic Data.
5 *JAMA Netw Open* 2022; 5 (11): e2242370.
- 6 15 Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer:
7 ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020; 38
8 (11): 1222-1245.
- 9 16 National Comprehensive Cancer National Comprehensive Cancer NetworkN Clinical Practice Guidelines in Oncology
10 (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 3.2024. Feb 12,
11 2024. (accessed 2024-08-26)
- 12 17 Rehm HL, Alaimo JT, Aradhya S et al. The landscape of reported VUS in multi-gene panel and genomic testing: Time for a
13 change. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2023; 25 (12): 100947.
- 14 18 Ricker C, Culver JO, Lowstuter K et al. Increased yield of actionable mutations using multi-gene panels to assess
15 hereditary cancer susceptibility in an ethnically diverse clinical cohort. *Cancer genetics* 2016; 209 (4): 130-137.
- 16 19 Shirts BH, Casadei S, Jacobson AL et al. Improving performance of multigene panels for genomic analysis of cancer
17 predisposition. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2016; 18 (10): 974-
18 981.
- 19 20 Idos GE, Kurian AW, Ricker C et al. Multicenter Prospective Cohort Study of the Diagnostic Yield and Patient Experience
20 of Multiplex Gene Panel Testing For Hereditary Cancer Risk. *JCO precision oncology* 2019; 3.
- 21 21 Tsaousis GN, Papadopoulou E, Apeessos A et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel
22 and multiple pathogenic mutations. *BMC cancer* 2019; 19 (1): 535.
- 23 22 Agiannitopoulos K, Pepe G, Tsaousis GN et al. Copy Number Variations (CNVs) Account for 10.8% of Pathogenic
24 Variants in Patients Referred for Hereditary Cancer Testing. *Cancer Genomics Proteomics* 2023; 20 (5): 448-455.
- 25 23 Bowles KR, Mancini-DiNardo D, Coffee B et al. Hereditary cancer testing challenges: assembling the analytical pieces to
26 solve the patient clinical puzzle. *Future oncology* 2019; 15 (1): 65-79.
- 27 24 Mancini-DiNardo D, Judkins T, Kidd J et al. Detection of large rearrangements in a hereditary pan-cancer panel using next-
28 generation sequencing. *BMC medical genomics* 2019; 12 (1): 138.

29

1 BQ4

2 MGPT に関わる遺伝カウンセリングで留意すべきことは？

3 ◎ステートメント

5 遺伝性腫瘍症候群の遺伝カウンセリングの基本的事項（第 1 章）に加え、MGPT の実施前後の遺伝カ
6 ウンセリングでは、MGPT の特徴及び搭載されている遺伝子ごとのエビデンスを理解した上で、クライ
7 エントと以下の点について特に十分に話し合うことが求められる。

- 8 ・リスク管理方法や浸透率が不明な遺伝子の GPV が検出される可能性
- 9 ・想定外の GPV が検出される可能性
- 10 ・VUS 検出が高いこととその場合の対応
- 11 ・保険適用外であること

12 2024 年 8 月現在 MGPT は保険適用外であり、コンパニオン診断ではないため、実施時期についても個
13 別に検討が必要である。

14 ◎背景

16 MGPT で解析される遺伝子の中には、推奨されるリスク管理方法が明らかになっていない、あるい
17 はがん発症リスクに関するエビデンスが不足している遺伝子も含まれている。2024 年 8 月現在、日本
18 で実施する MGPT は全て保険適用外であり、検査に搭載されている遺伝子の分野及び遺伝子数の違い
19 が存在する。その中で、どの検査を選択するか「どこまで知るか・知らないでおくか」、検査時期とし
20 て「いつ行うか」、クライアントの自律的選択が可能となる心理社会的支援を行うことが必要であり、
21 SSGT とは異なる留意点が存在する。

22 ◎解説

24 遺伝性腫瘍症候群の原因となるがん易罹患性遺伝子に GPV を有する個人には、遺伝学的診断に基づ
25 いた適切な医学的管理を提供することが求められる。遺伝性腫瘍症候群の診療の際に医療者は、本人
26 及び血縁者に必要な医学的管理を継続できるように支援していくことが重要である。遺伝性腫瘍症候
27 群の遺伝カウンセリングの要素は実施を検討する遺伝学的検査の種類に関係なく共通するが、MGPT
28 実施検討の際には特有のポイントがある。

29 1. 検査実施前の遺伝カウンセリング

30 ① 家族歴の評価（参照：第 5 章 家系図の記載方法）

32 MGPT では特定の疾患を想定せずとも実施可能であり、遺伝学的検査の際にがん易罹患性遺伝子を
33 絞り込むための家族歴評価を検査前に行う重み付けは SSGT に比して高くない。しかしながら、医学
34 的管理のエビデンスが十分ではないがん易罹患性遺伝子の GPV が報告された際は、バリエーションの解釈
35 を吟味するとともに臨床的対応について検討する必要がある。この時、発端者における発症年齢や
36 該当がん易罹患性遺伝子に特有な臨床情報（がん以外の良性疾患を含めた既往歴）、家族歴（家族内集

1 積性など) を考慮し臨床的意義を評価することから、検査前の家族歴情報は重要である。

2

3 ②疾患に関連する情報提供

4 MGPT では複数のがん易罹患性遺伝子が解析対象になり、全ての疾患概要を SSGT と同様に遺伝学
5 的検査前に説明することは難しい。クライアントの臨床背景から特定の遺伝性腫瘍症候群を絞り込め
6 る場合には、該当疾患について情報提供する。一方で特定の疾患を想定できない場合には、遺伝性腫
7 瘍症候群の概要と、MGPT 結果を受けて医学的管理を検討することが現実的である。

8

9 ③MGPT の特徴に関する情報提供

10 MGPT は得られる情報量が多いため、それによる利点と留意点が生じてくることに注意し、事前の
11 情報提供で言及すべきである。(表 2-4)

12

表 2-4 MGPT 検査の利点・留意点

利点	・多くのがん易罹患性遺伝子が解析対象に含まれるため、GPV を見逃さない可能性が高い ・陰性の結果では、現時点でのおおまかな遺伝性腫瘍症候群に関するリスクをある程度除外できる
留意点	・医学的リスク管理方法や浸透率が不明な低～中リスク遺伝子の GPV が検出される可能性がある[次項 1]) ・想定外の GPV が検出される可能性がある[次項 2]) ・VUS の検出率が上がる[次項 3])

13

14 1) リスク管理方法や浸透率が不明な遺伝子の GPV が検出される可能性

15 MGPT の解析対象遺伝子は、①医学的なエビデンスやコンセンサスがありリスク管理方法が明示さ
16 れている (国内外の診療ガイドライン等の既報がある)、②エビデンスやコンセンサスが不十分であり
17 リスク管理方法が不明である (診療ガイドラインやエビデンスレベルの高い論文が存在しない等)、の
18 2 種類に大別される。腫瘍発生リスクの程度についてもまだエビデンスが不十分な遺伝子が含まれるこ
19 ともある。クライアントに、上記②のエビデンスが十分ではない遺伝子が解析対象として含まれてい
20 ることを、事前に充分伝えることが必要である。国内外の診療ガイドライン等を参考に、GPV が検出
21 された場合の対応が取れるような体制を、自施設あるいは他施設と協働して構築しておくことが求め
22 られる。国内での診療ガイドライン等が存在する遺伝性腫瘍症候群では、診療ガイドライン等を参照
23 した対応が望まれる。国内診療ガイドライン等が存在しない遺伝性腫瘍症候群では、第 3 章および第 4
24 章の記載を参照しつつ、施設での実施体制について検討し、診療科間での情報共有・連携を持ちなが
25 ら、クライアント個別の状況に応じた最適な医学的管理提供を行っていくことが求められる。

26 2) 想定外の GPV が検出される可能性

27 BQ1 および BQ3 でも記載の通り、MGPT の場合、複数の遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子に GPV が
28 認められること (MINAS) や、個人の既往歴や家族歴から想定されない GPV が検出される場合があるこ
29 とも情報提供する。MINAS の場合、表現型 (浸透率、発症年齢、重症度) への相互の影響については
30 データが少なく不明である。現状では検出されたそれぞれの GPV に対し推奨される対策を行っていく

1 のが妥当と考えられる。また、血縁者への GPV の伝達はそれぞれの GPV が存在する遺伝子座の位置
2 関係により異なるため、個々に検査前 GPV 予測確率の説明を行う必要がある。

3) VUS 検出が高いこととその場合の対応

4 MGPT では、SSGT に比較し VUS 検出率が増加する (BQ3 参照)。MGPT を提案されたクライエン
5 トのうち 4.8% は、より少数の遺伝子を対象とした遺伝学的検査を選択したという海外の報告がある¹。
6 シンガポールで乳癌/卵巣癌患者を対象に行われた研究² では、2 種類のパネル検査 (乳癌パネル:
7 *BRCA1/2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11, TP53* を含む 7-11 遺伝子、包括的がんパネル: 19-80 遺伝
8 子) を提示した場合、検査の種類を決定するまでに遺伝カウンセリングを受けた回数は平均 1.5 回であ
9 った。57.4% (152/265 人) は初回の遺伝カウンセリングで遺伝学的検査の種類を決定し、38.1%
10 (101/265 人) は 2 回目、4.5% (12/265 人) は 3 回目で決定していた。民族・罹患したがんの種類は、
11 遺伝学的検査の種類選択に影響を与えた一方で、家族歴は影響を与えていなかった。罹患したがんの
12 種類に関して、乳癌患者の 1/3 は、検査を受検してから結果が返却されるまでの期間が短い乳癌パネル
13 の受検を選択していた。これは、乳癌治療方針決定に関する患者の意向が、どちらの検査を選択する
14 かの意思決定に影響を与えていることが示唆されるものである。VUS が検出された場合は、クライエ
15 ントの結果解釈や記憶が誤ったものとなりやすい³ が、これを避ける対策として、検査前の遺伝カウ
16 セリングで VUS が検出される可能性について十分説明することや、検査結果は形に残るものとして渡
17 すことが挙げられる。

18

19 ④MGPT の選択に関する意思決定支援

20 MGPT は cancer-specific panel (がん種別パネル) と comprehensive cancer panel (包括的がんパネ
21 ル) の二つに大別される。対象となる臓器や遺伝性腫瘍症候群が想定できる場合には cancer-specific
22 panel を選択することができるが (例えば乳癌パネルや大腸癌パネルなど)、対象が絞りにくい場合に
23 はより包括的に多くの遺伝子を検査する comprehensive cancer panel を選択することになる。どちらの
24 パネルにも当てはまることとして、医学的管理が推奨されている遺伝子以外の管理方法が不明な低〜
25 中リスクの遺伝子が含まれたり、更に comprehensive cancer panel においては想定していない臓器に遺
26 伝性腫瘍症候群との関連が判明する可能性もある。このような MGPT の特徴について予めクライエン
27 トと共有し、たくさんの情報を知ること・知らないでおくことのそれぞれの状況を整理し、費用のこ
28 とを加味しつつ、選択肢がある場合はどの MGPT を実施するのか、また遺伝学的検査を実施しないの
29 かを含め、検査に対する考えや疾患に対する考え・気持ちを確認する。

30 2024 年 8 月現在日本では MGPT は保険未収載であり、MGPT から得られた GPV の結果はコンパ
31 ニオン診断としては使用できない。治療に関連する遺伝学的検査の優先や、費用負担など「何のため
32 に、いつ、どこまでの」遺伝学的検査を受検するかについて、クライエントの個々の状況を考慮する
33 必要がある。また、すでに SSGT を受けて GPV が検出されなかったクライエントに、更に MGPT を
34 受検することによって新たに得られる有用な情報がある可能性について、リコンタクトが取れるよう
35 な体制整備が求められる。

36

37

1 以上より検査前の遺伝カウンセリングでは、検査の特性及び検査対象の遺伝子ごとのエビデンスを
2 理解した上で、クライアントと以下の点について十分に話し合うことが求められる (表 2-5)。

3 **表 2-5 MGPT 検査前遺伝カウンセリングのポイント**

検査の目的	遺伝学的診断の意義と留意点
検査の内容	検査対象遺伝子、得られる検査結果、検査の限界、検査開示方法、料金など
結果に応じた医学的 管理方法	クライアント及び血縁者におけるリスクや医学的管理方法など (詳細は疾患が絞り込める場合に限られる)
血縁者との情報共有	適切なタイミングや血縁者診断の方法など

4
5 遺伝学的検査を実施しない選択をしたクライアントに対しては、個々のリスク評価に応じた医学的
6 管理を提案するとともに、生涯を通して遺伝カウンセリングを継続して受けられることを伝えること
7 も重要である。

8

9 **2. 検査結果開示時の遺伝カウンセリング**

10 GPV が検出された場合には、診療ガイドライン等に応じたサーベイランス計画の提示と他科紹介の
11 調整が行われる。GPV 結果が臨床症状からは想定されなかった遺伝子に検出された場合には、詳細な
12 疾患説明とともに、結果の受容の状況を確認しつつ、適切な健康行動を促す支援がなされなければな
13 らない。エビデンスの蓄積のある遺伝性腫瘍症候群と診断された個人には、疾患のガイドライン等に
14 基づいたフォローアップについて相談していく。

15 GPV を有するクライアント、あるいは GPV を有していなくても遺伝に関する懸念を感じているク
16 ライアントについては、継続的な遺伝カウンセリングが必要である。231 名の MGPT 受検者を含む解
17 析では、6 ヶ月後あるいは 12 ヶ月後の心理的变化は認められなかった一方で、以前に *BRCA1/2* 遺
18 学的検査を受検し GPV が検出されなかった 249 名が MGPT を受検した場合の心理的变化を解析した
19 報告では、検査結果開示から 12 ヶ月後の時点で検査結果によらず、検査前に比較してがん特有の苦痛
20 や抑うつ気分が上昇している傾向が認められた⁴。このように長期的心理変化は、クライアントの背景
21 によっても異なり、検査前と結果説明時だけでなく、生涯にわたって遺伝カウンセリングにクライエ
22 ントがアクセスできるような窓口を設けることも必要である。

23

24 クライアントの社会的背景や家族間の関係なども時間経過とともに変化し、クライアントが持つ心
25 配事も変化しうる。また、エビデンスの集積に伴い、推奨されるリスク管理も変化しうる。検査を受
26 けた個々のクライアントに最適な医学的管理を提供するためには、継続的なクライアントのフォロー
27 が必要であり、診療に限定した体制ではなく心理社会的支援を含めた包括的な支援体制の構築が求め
28 られる。

29

30 **【参考文献】**

31 1 Hall MJ, Patrick-Miller LJ, Egleston BL et al. Use and Patient-Reported Outcomes of Clinical Multigene Panel Testing for
32 Cancer Susceptibility in the Multicenter Communication of Genetic Test Results by Telephone Study. JCO precision

- 1 oncology 2018; 2.
- 2 2 Courtney E, Li ST, Shaw T et al. Predictors of next-generation sequencing panel selection using a shared decision-making
3 approach. NPJ Genom Med 2018; 3: 11.
- 4 3 Gould D, Walker R, Makari-Judson G et al. Experiences of individuals with a variant of uncertain significance on genetic
5 testing for hereditary cancer risks: a mixed method systematic review. J Community Genet 2022; 13 (4): 371-379.
- 6 4 Kilbride MK, Egleston BL, Hall MJ et al. Longitudinal follow-up after telephone disclosure in the randomized COGENT
7 study. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2020; 22 (8): 1401-1406.
8

1 BQ5

2 バリアントの病原性解釈はどのように行うか？

3 ◎ステートメント

5 MGPT により検出された全てのバリアントに対して、その病原性について評価を行う必要がある。評
6 価の基準として ACMG/AMP ガイドライン 2015 を参照することを推奨する。個々の遺伝子について、米
7 国 Clinical Genome Resource (ClinGen)^{#01} に遺伝子特異的な評価基準が登録されている場合はそちら
8 を使用するのが望ましい。手順としては、バリアントの表記と位置を確認し、バリアントについてデ
9 ータベースや文献を用いた情報収集をおこない、基準に照らし合わせて解釈・評価する。

10 ClinVar の該当する表現型 (RCV) に対する review status^{#02} が 3 stars 以上のバリアントについて
11 は、疾患との関連性について確認した上で ClinVar の分類を評価として利用してもよい。gnomAD^{#3}、
12 ToMMo^{#3} 等の Population database^{#3} を使用するとき、日本人に特徴的なバリアントが存在することに
13 十分注意する。

14 病原性解釈には、DNA の情報だけでは不十分な場合があり、RNA スプライシングへの影響などは RNA
15 の情報を利用することも検討すべきである。(コラム参照)

16 ◎背景

17 バリアントの病原性解釈については、以前に American College of Medical Genetics and Genomics
18 (ACMG) から recommendation¹ が出され、利用されてきた。しかし塩基配列解析技術の進歩と共に遺
19 伝性疾患との関連が報告される遺伝子数が増加し、検出されるバリアントの数は飛躍的に増加した。
20 このような背景から、ACMG は Association for Molecular Pathology (AMP) 及び College of American
21 Pathologists (CAP) と合同でワーキンググループを立ち上げ、用語の定義や詳細なバリアント分類の指
22 針を含む、アップデートされた ACMG/AMP ガイドライン 2015 を作成した²。しかしこの
23 ACMG/AMP ガイドライン 2015 は、広くメンデル遺伝病とミトコンドリア病の原因遺伝子バリアント
24 を対象としており、個々の疾患の特徴を踏まえた評価基準については評価者の判断に委ねられている
25 部分が大きい。

26 ClinVar に登録されているバリアントも、評価者によって評価方法が異なり、1 つのバリアントに異
27 なった解釈がなされていることも少なくない³。また、ClinGen の Sequence Variant Interpretation
28 Working Group (SVI)^{#4} から ACMG/AMP ガイドライン 2015 の使用に関して多くの Recommendations
29 が出され⁴、複雑さを増してきているのが現状である。いくつかの遺伝子については、Variant Curation
30 Expert Panels (VCEP)^{#5} によって作成された遺伝子特異的なバリアント評価基準を用いて、その遺伝子
31 のバリアントの特徴や表現型に則した評価が可能である⁵⁻⁸。その反面、バリアント評価に必要な情報
32 も細分化され、評価に必要な情報を十分に得ることができないケースも想定される。特異的な評価方
33 法の無い遺伝子バリアントについては評価の精度の差も生じやすく、解釈・評価から報告に至るまで
34 のプロセスについてある程度統一された手順を踏むことは再現性の高い解釈をおこなうために重要で
35 ある。
36

1 ◎解説

2 1. ACMG/AMP ガイドライン 2015 に基づくバリアントの病原性評価は？

3 ACMG/AMP ガイドライン 2015 では、バリアントの病原性を「病的意義あり (pathogenic)」、「おそらく病的意義あり (likely pathogenic)」、「病的意義不明 (uncertain significance)」、「おそらく病的意義なし (likely benign)」、「病的意義なし (benign)」の 5 つに分類している (図 2-2)。病原性の解釈は、それぞれのバリアントが満たすクライテリア#6 のエビデンスを組み合わせることで行われる (図 2-2)。クライテリアは、エビデンスの種類に基づき「病的」と「良性」に分けて設定されており、それぞれはエビデンスの強さによって「非常に強い」、「強い」、「中等度」、「弱い」に分類されている。クライテリアの使用法や適用するエビデンスの強さについては、ACMG/AMP ガイドライン 2015 の出版後に SVI から多くの推奨事項が示され、使用方法が変更されたクライテリアや「信頼できるデータベースの病原性解釈 (PP5/BP6)」のように使用が推奨されなくなったクライテリアがあることに注意する。



13 図 2-2 ACMG/AMP ガイドラインによる 5 つの病原性分類 (①~⑤)

14

15 2. ACMG/AMP ガイドライン 2015 を用いたバリアントの病原性解釈の限界・留意点は？

16 ACMG/AMP ガイドライン 2015 における非常に強いエビデンスは、「機能喪失が疾患のメカニズム
17 となる遺伝子における null バリアント」であるため、他のメカニズムを疾患の原因とする遺伝子 (例
18 えば特定の機能ドメインの異常が疾患と関連する *POLE* や機能獲得が関連する多発性内分泌腫瘍症 2
19 型における *RET* など) のバリアント評価においてクライテリアの使用が制限され、解釈の精度に影響
20 する。また、ミスセンスバリアントなどの短縮型 (truncate) ではないバリアントの解釈は、家系内での
21 バリアントと表現型の一致 (co-segregation) や同一バリアントの症例報告、機能解析データなどが

1 無い場合に困難となることが多く、さらには評価者によって判断の分かれるクライテリアが存在する
2 ため、ClinVar では 1 つのバリエントに対して異なった解釈がされることも多い^{3,10}。

3 スプライシング異常や構造バリエント、非翻訳領域のバリエントなどは、DNA を用いた 1 つの手法
4 だけでは十分評価できないことがある^{11,12}。NGS のプラットフォームによっては検出困難あるいは検
5 出できないバリエントがあること、使用するリファレンス配列によって得られる情報が異なる場合が
6 あることも理解しておく。Varsome^{#7} (<https://varsome.com/>) や Franklin^{#8}
7 (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>)などのサイトでは ACMG/AMP ガイドライン 2015 に
8 基づいたバリエントの評価を行うことができるが、それぞれのサイトの独自基準が存在することに留
9 意する。

10

11 3. 遺伝子特異的なクライテリアを使用する場合の留意点は？

12 2024 年 4 月現在、遺伝性腫瘍症候群に関連するいくつかの遺伝子 (表 2-6) において、VCEP の作
13 成した遺伝子特異的なクライテリアが存在する⁵⁻⁸。

14

15 表 2-6 VCEP により遺伝子特異的な病原性解釈のクライテリアが設置されている遺伝子

遺伝子名	
第 4 章「遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子と マネジメント」に掲載 ([]内は本書のページ数)	<i>APC</i> [P.*]、 <i>ATM</i> [P.*]、 <i>BRCA1/2</i> [P.*]、 <i>CDH1</i> [P.*]、 <i>DICER1</i> [P.*]、 <i>PALB2</i> [P.*]、 <i>PTEN</i> [P.*]、 <i>RAD51C</i> [P.*]、 <i>TP53</i> [P.*]
本手引きで取り上げていない	<i>RUNX1</i>

16

17 既報のバリエントについて新しいクライテリアで再評価を行った結果も公開されており、これらの
18 遺伝子については遺伝子特異的なクライテリアを使用することが推奨される¹³。しかし、個々の疾患に
19 特異的な臨床情報を必要とする場合が多く、精密な評価が可能となる反面、後述するように情報不足
20 により解釈が困難になることもある。また、Mutational Signature^{#9}、マイクロサテライト不安定性
21 (MSI) など腫瘍の解析情報を使用するクライテリアも検討されている¹⁴。

22

23 4. 病原性解釈が VUS となった場合の対応は？

24 バリエントが満たしているクライテリアのエビデンスが、病的意義の有無を判断する基準に達して
25 いない場合、そのバリエントは VUS と解釈される (図 2-2)。ミスセンスバリエントや短い in-frame の
26 挿入/欠失バリエント、あるいはイントロン深部のバリエントが VUS と解釈されることが多い¹³。しか
27 し、RNA を用いたスプライシング異常の解析など、実験的な検証によってこれらのバリエントを病的
28 意義あり (あるいはなし) と解釈できる可能性がある¹²。また、遺伝子特異的なクライテリアにおい
29 て、クライテリアを満たす情報が不十分、あるいはクライテリアの変更により一部の情報が使用でき
30 ないことが VUS の原因となっている場合がある。さらに日本人を含むアジア系人種のアレル頻度情報
31 がクライテリアに含まれず、日本人だけに多く登録されているバリエントが評価できないことがあ

1 る。病原性解釈が VUS となった場合には、解釈が十分な情報を用いてなされているか、追加検証を行
2 う必要があるかどうか、クライテリアに含まれない情報をどのように評価するかについて検討を行う
3 場合がある。

5. バリエント評価に使用するデータベース・ツールは？

4
5
6 現在、ACMG/AMP ガイドライン 2015 では、データベースに掲載されているバリエントの病原性解
7 釈そのものを評価に用いること (PP5/BP6) を推奨していない⁴。しかし前述のように、情報不足の問
8 題や日本人のアレル頻度情報の限界により、病原性解釈に十分な評価を行えないことも想定される。
9 したがって、ClinVar に登録されているバリエントのうち、VCEP のキュレーター^{#10}によってレビュー
10 されているバリエント (該当する RCV の review status が 3 stars 以上) についてはその病原性解釈を
11 そのまま利用してもよい。その他、世界規模あるいは日本における一般集団のバリエント頻度を集約
12 したデータベースや、遺伝子特異的なデータベースが使用されており、日本人を中心としたバリエ
13 ント情報と疾患との関連性情報を集約するデータベースも存在している。

14 また、ツールとして、塩基配列の変化がスプライシングや遺伝子の機能に与える影響を予測するツ
15 ールや、特定の表現型をスコア化するツールなどが使用されている。データベースやツールを使用す
16 る際には、そのバージョンや特性の理解が必要である。クライテリアによっては、バリエントの機能
17 評価研究¹⁵や Case-control study のデータ¹⁶を使用する場合もあり、最新の情報を把握しておくこと
18 が重要である。

6. バリエントの病原性解釈が困難な場合の対応は？

19
20
21 バリエントの病原性解釈は位置や変化などの普遍的な情報とデータベースの情報や、表現型など多
22 くの情報を組み合わせて確定される。従って、前述の如くクライテリアに従った情報が十分得られて
23 ない場合やクライテリアに含まれていない情報が解釈をサポートしている場合など、病原性解釈の確
24 定に悩む状況が存在しうる。また VUS については、そのバリエントに関する情報や評価方法により、
25 完全に意義不明ではなくいずれかに偏った解釈を想定した対応が必要となることや、特定の民族集団
26 に特異的な GPV が VUS と報告されることがある¹⁷。このように病原性解釈が困難な場合には、複数
27 の専門家によって最終的な解釈や臨床対応について議論することが望ましい (コラム「バリエント解
28 釈のための協議体制」参照)。

29 しかし施設ごとに議論の結果が異なる可能性があるため、議論を行う場の拠点化やリアルタイムの
30 情報共有などが重要になる。また、専門家による議論をスムーズにおこなうために、より日本人に適
31 したクライテリアや、VUS に対する Actionability についての適切な指針¹⁸⁻²⁰が必要と思われる。実
32 際、英国では、Association for Clinical Genomic Science (ACGS)が ACMG/AMP ガイドライン 2015 を
33 ベースに独自の基準を推奨し、VUS についても病的となりうるポテンシャルによって分類している
34 ²¹。また、遺伝子特異的なクライテリアに関しては Cancer Variant Interpretation Group UK から英国独
35 自の Recommendations が出されている²²。既存のクライテリア以外の情報を用いて解釈を行う基準や
36 日本での独自の解釈基準については、今後議論の必要がある。

7. バリエントの再評価の必要性について

バリエントは、臨床所見、データベースの情報の更新、遺伝子特異的なクライテリアの利用、新たな文献などにより、病原性解釈が確定された後であっても解釈が変わる可能性がある。一般的には VUS の解釈が Benign/Likely benign へと変わるケースが多いとされているが、Pathogenic/Likely pathogenic へ変わることや、VUS 以外の解釈が変わることもあり、定期的に再評価を行う体制を構築することは重要である²³。

8. 低浸透率のバリエントやリスクアレルへの対応は？

ClinGen Low Penetrance/Risk Allele Working Group^{#11} から推奨事項が公開されつつあるが、未だ検討段階である²⁴。

9. 評価の過程や病原性解釈の結果はデータベースへ登録すべきか？

バリエントの病原性解釈精度向上に、データベースを用いたバリエントの情報共有は重要である¹⁸。特に病原性解釈が困難なバリエントについては、その解釈結果をエビデンスと共に ClinVar、MGeND²⁵ などの公共のデータベースへ速やかに登録することを推奨する²⁶。

10. 報告書に評価・解釈の過程について記載すべきか？

例えば *RET* のバリエントによる Hirschsprung 病と多発性内分泌腫瘍症 2 型のような、同一遺伝子のバリエントが異なる表現型を呈する表現型異質性の問題や、遺伝子特異的クライテリアを用いた評価が臨床所見によって大きく変わることを踏まえ、報告書には、OMIM^{#12} や Mondo^{#13} などの疾患分類を用いて、どの疾患に対して、どのようなエビデンスを用いて評価・解釈を行ったかについて記載する必要がある²⁶。解釈に影響のある新しい情報が得られた場合には、速やかに再評価を行う。

#1: Clinical Genome Resource (ClinGen)

米国国立衛生研究所 (NIH) の資金により運営されている機関。遺伝子及びそのバリエントの臨床的意義を明らかにし、精密医療や研究に利用できるデータベースを構築している。

#2: ClinVar の review status

ClinVar に登録された情報は、バリエントの登録単位でのアクセッション番号 (SCV)、登録されたバリエント情報が表現型単位で集計されたアクセッション番号 (RCV)、バリエント全体で集計されたアクセッション番号 (VCV) の 3 つの番号で管理されている。アクセッション番号ごとに登録されている解釈がどのくらいのレベルで評価されているかを示す review status が 0 から 4 つの星の数で示されており、星の数が多いほど登録されている情報が確からしいことを示している。

#3: Population database

一般集団中のバリエントのアレル頻度やジェノタイプ頻度情報からなるデータベース。

1 ToMMo のデータには東北メディカル・メガバンク機構が解析した、日本人一般住民集団（第三度以内の近親者および性
2 染色体の核型異常を除く）のゲノム情報が含まれている。
3 米国ブロード研究所が提供している gnomAD のデータには国際コンソーシアムによって集約された様々な遺伝的祖先
4 （人種）グループのゲノム情報が含まれているが、日本人のデータは少ない。小児疾患のコホートは含まれていない
5 が、バイオバンクのようなデータセットには、頻度は低いものの重篤な疾患を持つ個人も含まれている可能性がある。
6 また、gnomAD ではがん研究においてがんであることが確認されなかった集団だけのデータセットも参照できる。
7 いずれのデータベースにおいても、一定数の遺伝性腫瘍症候群の原因となるバリエントが含まれている可能性を十分考
8 慮する。

9 10 #4: Sequence Variant Interpretation Working Group (SVI)

11 遺伝子あるいは疾患に特化した ACMG ガイドラインの改良を行っている各エキスパートパネルグループ間の均一性・一
12 貫性向上を目的とした支援を行っており、それぞれのグループの代表者から構成されているワーキンググループ。

13 14 #5: Variant Curation Expert Panels (VCEP)

15 ClinGen 内に組織されているワーキンググループの一つで、特定の疾患の遺伝子バリエントについて病原性の有無を分
16 類するためのエビデンスを評価する専門家集団。

17 18 #6: クライテリア (PVS, BS, PM, BP, PP など)

19 ACMG ガイドラインにおいて、バリエントの病原性解釈に用いる評価基準。病的の根拠となる基準と良性の根拠となる
20 基準に分かれており、基準のエビデンスレベルや種類によって分類されている。適用された基準の組み合わせによって
21 バリエントの病原性解釈が決定される。

22 23 #7: VarSome

24 コミュニティ主導型の知識データベース。バリエントを入力すると、ACMG ガイドラインのクライテリアに基づいた情
25 報を自動で収集し、独自の方法でクライテリアを適用した解釈結果を表示する。またコミュニティメンバーによって付
26 与された情報も見ることができる。

27 28 #8: Franklin

29 Varsome と類似したデータベースだが、収集する情報が若干異なる。

30 31 #9: Mutational Signature

32 がん細胞のゲノムに発生した変異パターン。変異が発生する原因によってそのパターンが異なることが分かっている。
33 COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer)のサイトにパターンが掲載されており、1 塩基置換だけでも 50 種
34 類以上存在する。

35
36

- 1 #10: キュレーター
2 指定されたトレーニングコースを受講した ClinGen の Biocurator であり、バリエーションのキュレーションを行う。各
3 VCEP に所属し、VCEP 内でキュレーターが評価・解釈を行ったバリエーションは ClinVar の review status が 3 stars にな
4 る。
5
6 #11: ClinGen Low Penetrance/Risk Allele Working Group
7 ClinGen 内に組織されているワーキンググループの一つで、Low penetrance variants と Risk alleles の用語の定義及びこ
8 れららを評価し分類するための枠組みの作成を行っている。
9
10 #12: OMIM®
11 Online Mendelian Inheritance in Man®の略称。ヒトの遺伝子と遺伝的表現型に関する包括的なカタログであり、ほぼ毎
12 日更新されている。既知の全てのメンデル遺伝疾患と 16000 以上の遺伝子に関する情報を含んでいる。
13
14 #13: Mondo
15 Mondo Disease Ontology の略称。複数の疾患オントロジーを統合している。
16

17 【参考文献】

- 18 1 Richards CS, Bale S, Bellissimo DB et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of
19 sequence variations: Revisions 2007. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics
20 2008; 10 (4): 294-300.
- 21 2 Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus
22 recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.
23 Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2015; 17 (5): 405-424.
- 24 3 Harrison SM, Dolinsky JS, Knight Johnson AE et al. Clinical laboratories collaborate to resolve differences in variant
25 interpretations submitted to ClinVar. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics
26 2017; 19 (10): 1096-1104.
- 27 4 ClinGen. SVI General Recommendations for Using ACMG/AMP Criteria. [https://clinicalgenome.org/working-](https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/)
28 [groups/sequence-variant-interpretation/](https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/) (accessed 2024-08-26)
- 29 5 Lee K, Krempley K, Roberts ME et al. Specifications of the ACMG/AMP variant curation guidelines for the analysis of
30 germline CDH1 sequence variants. Human mutation 2018; 39 (11): 1553-1568.
- 31 6 Mester JL, Ghosh R, Pesaran T et al. Gene-specific criteria for PTEN variant curation: Recommendations from the
32 ClinGen PTEN Expert Panel. Human mutation 2018; 39 (11): 1581-1592.
- 33 7 Fortuno C, Lee K, Olivier M et al. Specifications of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for germline TP53
34 variants. Human mutation 2021; 42 (3): 223-236.
- 35 8 Spier I, Yin X, Richardson M et al. Gene-specific ACMG/AMP classification criteria for germline APC variants:
36 Recommendations from the ClinGen InSiGHT Hereditary Colorectal Cancer/Polyposis Variant Curation Expert Panel.

- 1 Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2024; 26 (2): 100992.
- 2 9 Mur P, Viana-Errasti J, Garcia-Mulero S et al. Recommendations for the classification of germline variants in the
3 exonuclease domain of POLE and POLD1. Genome medicine 2023; 15 (1): 85.
- 4 10 Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC et al. Performance of ACMG-AMP Variant-Interpretation Guidelines among Nine
5 Laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium. American journal of human genetics 2016; 98
6 (6): 1067-1076.
- 7 11 Thibodeau ML, O'Neill K, Dixon K et al. Improved structural variant interpretation for hereditary cancer susceptibility
8 using long-read sequencing. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2020; 22
9 (11): 1892-1897.
- 10 12 Truty R, Ouyang K, Rojahn S et al. Spectrum of splicing variants in disease genes and the ability of RNA analysis to
11 reduce uncertainty in clinical interpretation. American journal of human genetics 2021; 108 (4): 696-708.
- 12 13 Lucci-Cordisco E, Amenta S, Panfili A et al. Variants of uncertain significance (VUS) in cancer predisposing genes: What
13 are we learning from multigene panels? Eur J Med Genet 2022; 65 (1): 104400.
- 14 14 Walsh MF, Ritter DI, Kesslerwan C et al. Integrating somatic variant data and biomarkers for germline variant classification
15 in cancer predisposition genes. Human mutation 2018; 39 (11): 1542-1552.
- 16 15 Rayner E, Tiersma Y, Fortunato C et al. Predictive functional assay-based classification of PMS2 variants in Lynch
17 syndrome. Human mutation 2022; 43 (9): 1249-1258.
- 18 16 Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese
19 patients and 11,241 controls. Nature communications 2018; 9 (1): 4083.
- 20 17 Yamazawa K, Sugano K, Tanakaya K et al. The pathogenic role of the BRCA2 c.7847C>T (p.Ser2616Phe) variant in breast
21 and ovarian cancer predisposition. Cancer science 2023; 114 (7): 2993-3002.
- 22 18 Mighton C, Shickh S, Uleryk E et al. Clinical and psychological outcomes of receiving a variant of uncertain significance
23 from multigene panel testing or genomic sequencing: a systematic review and meta-analysis. Genetics in medicine : official
24 journal of the American College of Medical Genetics 2021; 23 (1): 22-33.
- 25 19 Chang EY, Solomon I, Culver JO et al. Clinical and laboratory genetic counselor attitudes on the reporting of variants of
26 uncertain significance for multigene cancer panels. Journal of genetic counseling 2023; 32 (3): 706-716.
- 27 20 Burke W, Parens E, Chung WK et al. The Challenge of Genetic Variants of Uncertain Clinical Significance : A Narrative
28 Review. Ann Intern Med 2022; 175 (7): 994-1000.
- 29 21 The Association for Clinical Genomic Science. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease
30 2024 v1.2. <https://www.acgs.uk.com/quality/best-practice-guidelines/> (accessed 2024-08-26)
- 31 22 The Institute of Cancer Research. CanVIG-UK Gene Specific Recommendations. <https://www.cangene-canvaruk.org/gene-specific-recommendations> (accessed 2024-08-26)
- 32
- 33 23 Makhnoon S, Levin B, Ensinger M et al. A multicenter study of clinical impact of variant of uncertain significance
34 reclassification in breast, ovarian and colorectal cancer susceptibility genes. Cancer medicine 2023; 12 (3): 2875-2884.
- 35 24 Schmidt RJ, Steeves M, Bayrak-Toydemir P et al. Recommendations for risk allele evidence curation, classification, and
36 reporting from the ClinGen Low Penetrance/Risk Allele Working Group. Genetics in medicine : official journal of the

- 1 American College of Medical Genetics 2024; 26 (3): 101036.
2 25 Kamada M, Nakatsui M, Kojima R et al. MGeND: an integrated database for Japanese clinical and genomic information.
3 Hum Genome Var 2019; 6: 53.
4 26 Rehder C, Bean LJH, Bick D et al. Next-generation sequencing for constitutional variants in the clinical laboratory, 2021
5 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in medicine :
6 official journal of the American College of Medical Genetics 2021.
7
8

9 コラム：バリエント解釈のための協議体制

11 国や地域により異なるが、MGPT が汎用されている海外の遺伝診療では、各施設または検査会社内
12 にバリエント解釈のための協議体制を構築し、MGPT に基づくゲノム医療が実装されている。

13 バリエント解釈のための協議体制は、検査企業の病原性解釈に疑義のある場合、病原性解釈と表現
14 型に乖離がみられる場合、今後の医学的管理について議論の必要がある場合などに、専門家によって
15 バリエント評価の過程を再度検証し、適切な病原性解釈と今後の対応について決定をおこなうことが
16 想定される。生殖細胞系列の遺伝情報がコンパニオン診断となる治療薬の適応については CGP 検査の
17 エキスパートパネルとの連携のもとで検討されることが望ましい。必要であれば、施設内だけでなく
18 複数の施設、あるいは全国的な規模での検討も必要と思われる。本協議体制には遺伝医学、臨床検査、
19 データ解析、分子生物学、関連する疾患の専門家などが含まれることが理想である。本協議体制での
20 検討結果は、バリエントに対する対応の施設間不一致を防ぐため、速やかにデータベース等で情報共
21 有されることが望ましい。
22

1 BQ6

2 腫瘍組織を用いた遺伝子検査と MGPT の違いは？

4 ◎ステートメント

5 腫瘍組織を用いる遺伝子検査は、腫瘍組織のゲノムプロファイルから治療選択に有用な情報を得る
6 ことを目的に行う検査であり、MGPT のように遺伝性腫瘍症候群の診断を目的とした検査ではない。包
7 括的がんゲノムプロファイリング (CGP) として行われる検査では、germline findings として、T/N ペ
8 ア検査では GPV を、T-only 検査では PGPV を検出することがあり、germline findings の開示希望に即
9 して適切な遺伝カウンセリングを行い、適切に遺伝医療を提供することが求められる。PGPV では、生
10 殖細胞系列由来か体細胞由来かの診断を確定するうえで、別途遺伝学的検査（主にシングルサイト検
11 査）が必要である。CGP ではレポート記載対象遺伝子であっても Structural Variation (SV) などの病的
12 的な構造異常を検出できない（偽陰性）場合があり、遺伝性腫瘍症候群を否定できないことに留意す
13 る必要がある。

14 遺伝性腫瘍症候群を疑う表現型を有するものの、CGP で germline findings が得られない場合におい
15 ては、MGPT の選択肢の提示を含めた遺伝カウンセリングの実施が望ましい。

16 ◎背景

17 CGP が保険診療において広く実施されるようになり、Germline findings として GPV や PGPV が検
18 出され、遺伝性腫瘍症候群の診断につながる例が飛躍的に増加している。CGP における germline
19 findings の開示対象遺伝子は、ACMG Recommendations で指定されている遺伝子が参考となる¹。日
20 本では、ACMG の Recommendations を踏まえ、「ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに
21 関するガイドライン」の資料が広く活用されている（2017-2019 年度 AMED ゲノム創薬基盤推進研究
22 事業「ゲノム情報研究の医療への実利用を促進する研究」、2020-2022 年度 厚生労働科学研究費補助金
23 「国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた倫理社会的課題抽出と社会環境整備」、
24 2023 年度～ がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議 SFWG）²⁻⁴。日本で保険適用となっている CGP
25 は 2024 年 8 月時点で 5 種類あるが、検体の種類により germline findings の対応が異なる点に留意が必
26 要である。

27 腫瘍部組織のみを用いた (T-Only) 検査、血液検体により循環腫瘍 DNA (ctDNA) を用いる検査
28 (Liquid Biopsy)、腫瘍部組織と非腫瘍検体（主に血液検体）を同時に調べる (T/N ペア) 検査がある
29 ²。T-Only や Liquid biopsy を用いた CGP において、開示対象遺伝子に PGPV が認められた際には、
30 当該バリエーションを確認するための検査（シングルサイト検査）が必要となる。腫瘍部組織のみを用い
31 たコンパニオン診断 (MyChoice[®]診断システム等) において、遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子に GPV
32 が同定された場合も同様である。また、CGP は遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子を網羅的に検索する目
33 的で設計されたものではないため、ACMG で開示が推奨されている対象遺伝子を網羅しているわけ
34 ではない。正常組織において検出された遺伝性腫瘍症候群関連遺伝子の GPV の一部はクローン性造血
35 (CHIP) や接合後に発生した体細胞モザイク状態に由来すると考えられることも報告されている⁵。

1 そのため T/N ペア検体を用いる CGP においても、germline findings としての開示対象遺伝子の種類を
2 理解するとともに、検出された場合には病歴や家族歴を含む臨床情報と当該バリエーションの T/N での検
3 出状況を再確認し、必要に応じて確認検査を実施するのが望ましい。加えて、CGP は次世代シーケン
4 ンサーを用いた解析で短い DNA 配列しか得られないため、検査精度上、エクソン単位の欠失などの
5 SV が検出されない（もしくは報告対象とされない）場合が多い。検査前に遺伝性腫瘍症候群を疑う表
6 現型の確認をしておくことを含め、CGP における検査の限界を踏まえた対応が必要である。

7 ◎解説

8 1. GPV の検出率とその対応

9 国内の CGP における GPV 検出率としては、T/N ペア検査における C-CAT データベースが有用で
10 ある。OncoGuide™ NCC オンコパネルシステムにおける 886 症例のうちエキスパートパネルにより
11 GPV と判断されたものは 36 例(4.1%)であった⁶。なお同検査では、2021 年 2 月のバージョンアップ
12 まで、解析対象遺伝子数 114 のうち、生殖細胞系列バリエーションの報告遺伝子数が 13（シーケンシング
13 レポート）に限定されていたこと（現在は解析対象 124 遺伝子すべてで生殖細胞系列バリエーションの情
14 報を得ることが可能）に留意が必要である。ESMO Precision Medicine Working Group からの報告で
15 は、T/N ペアの CGP として MSK-IMPACT（解析対象 468 遺伝子）を実施した 45,472 例の固形がん
16 において、3,627 種類の GPV が検出された（8.0%に相当）⁷。WES や RNA シーケンスを含む解析
17 では、ARD 疾患の原因遺伝子の GPV（*MUTYH* など）まで含めた場合に、15.8%に GPV が検出され
18 たとの報告もある⁸。MGPT を基準に考えると、GPV は(AD 遺伝形式に限っても) がん患者の 10%前
19 後に存在すると見込まれる。なお正常検体において検出されたバリエーションの中にも、加齢や治療経過
20 等に伴う CHIP に起因するものが含まれることにも留意が必要である。GPV が認められた場合には、
21 germline findings の開示希望に即して、本人ならびに血縁者への遺伝カウンセリングを可及的速やかに
22 進めていくことが重要である。

24 2. PGPV の検出率とその対応

25 国内の CGP (T-Only または Liquid biopsy) における PGPV 検出率は、FoundationOne® CDx およ
26 び FoundationOne® Liquid CDx がンゲノムプロファイルにおいて、2,396 例中 229 例 (9.6%) であっ
27 た。診断確定のための遺伝学的検査施行例 49 例のうち、GPV は 15 例 (30.6%) であった⁶。計算上
28 3.0%にしか GPV が検出されないこととなるが、*TP53* をはじめ腫瘍組織部において病的バリエーション陽
29 性率が高く、germline conversion rate*が低い遺伝子では、多くの場合 PGPV として開示推奨に至らな
30 い点に留意が必要である^{2,7}。海外からの 125,000 例以上の解析においても、PGPV 検出例は 9.7%と報
31 告されている⁹。PGPV に対する遺伝学的確認検査は通常シングルサイト検査が用いられる。シングル
32 サイト検査の対象遺伝子は検査会社によって異なり、MGPT を契機とした血縁者の遺伝学的検査を含
33 めて、多様な遺伝子のシングルサイト検査に対応できるようにしておく必要がある。本人のシングル
34 サイト検査、血縁者対応に至るプロセスまで考慮の上で、CGP 検査を行うタイミングが遅くならない
35 ように留意することも重要である。

3. 腫瘍組織を用いたコンパニオン診断

初回進行卵巣癌を中心に T-Only のコンパニオン診断として、MyChoice®診断システム（腫瘍組織部における *BRCA1/2* 病的バリエーションと HRD を評価する）が広く用いられている。国内の解析では、腫瘍組織部における *BRCA1/2* 病的バリエーション陽性 55 例のうち、42 例において BRACAnalysis®診断システムにより GPV の結果が得られていた (germline conversion rate: 76.3%)¹⁰。また、MyChoice®診断システムで *BRCA1/2* 病的バリエーション陰性（または VUS）と診断された 150 例のうち 2 例 [1.3%]は、BRACAnalysis®診断システムで陽性と診断されていた¹⁰。MyChoice®診断システムではゲノム不安定性スコアにより HRD の有無も判定するため、腫瘍組織部における *BRCA1/2* 病的バリエーション陰性かつ HRD 陽性例においては、HRD 関連遺伝子を念頭に MGPT の実施も考慮される。MMR 関連では MLH1、MSH2、PMS2、MSH6 に対する免疫組織化学検査も、コンパニオン診断として用いられるようになったが、本検査が陰性であっても Lynch 症候群を完全には否定できないことに留意が必要である。

4. 患者の意向

CGP において患者が germline findings の開示を希望しない頻度は日本では約 2%であり⁶、germline findings が治療に直結する可能性への期待も含まれていると推察される。一方で、標準治療終了後のがん患者においては、身体的な苦痛や精神的な葛藤も大きく、自らの意向を伝えにくい場合や、治療が優先されるために遺伝カウンセリング対応が後手に回る場合もありうる¹¹。CGP においては、従来の（家族歴・既往歴にもとづいた）遺伝カウンセリングや遺伝学的検査とは異なる過程、動機で検査を受ける方が多いことに配慮が必要である。関連がん (on-tumor) のみならず非関連がん (off-tumor) にも多くの germline findings が検出されることより⁷、CGP 検査前に germline findings について十分な説明の時間を取り、患者の意思決定を支援していくことが求められる。

5. 患者満足度

CGP の場合、治療につながったか否かで検査に対する満足度は大きく異なる¹²。一方で、germline findings を知ることが患者満足度を下げることにつながるわけではない。日本における全国規模の患者実態調査では、CGP 検査を受けた満足度として、0-10 の 11 段階評価で 7 以上が 64.6%を占めており、満足度が高い理由の中で「家族のがんのリスクについて考えられた」の回答が 45%と最も多かった（複数回答）¹³。CGP における germline findings の開示が患者満足度の向上につながることを期待される。

6. 費用

日本では国民皆保険制度のもとで CGP 検査を受けることができ、高額療養費制度の対象となる点でも費用面でのメリットがある。しかし、検査費用全体の保険点数が 56,000 点であり、負担が大きいのが実情である。加えて、PGPV に対する確定診断のための遺伝学的検査、血縁者に対する遺伝カウンセリングは保険適用となっておらず、患者および家族の経済的負担増につながっている。CGP に基づ

いた遺伝医療全般において費用面での負担軽減が望まれる。

Germline Conversion Rate* : 腫瘍組織において検出されたバリエーションのうち生殖細胞系列バリエーションが占める比率。

【参考文献】

- 1 Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS et al. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2023; 25 (8): 100866.
- 2 厚生労働科学研究費倫理的法的社会的課題研究事業「国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた倫理社会的課題抽出と社会環境整備」(研究代表者: 京都大学 小杉真司). ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関するガイドライン その2: 次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針【改訂第2版】20210908.(参照 2024-08-26)
- 3 厚生労働科学研究費倫理的法的社会的課題研究事業「国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた倫理社会的課題抽出と社会環境整備」(研究代表者: 京都大学 小杉真司). ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関するガイドライン その1: がんゲノム検査を中心に【改訂第3版】20210908.(参照 2024-08-26)
- 4 がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議 二次的所見ワーキンググループ (SFWG). がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver4.2_20231003). 2023.
https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/jitsumushya/030/Potentially_Actionable_SF_Gene_List_Ver4.2_20231003.pdf (参照 2024-08-26)
- 5 Minamoto A, Yamada T, Shimada S et al. Current status and issues related to secondary findings in the first public insurance covered tumor genomic profiling in Japan: multi-site questionnaire survey. *Journal of human genetics* 2022; 67 (10): 557-563.
- 6 Satake T, Kondo S, Tanabe N et al. Pathogenic Germline Variants in BRCA1/2 and p53 Identified by Real-world Comprehensive Cancer Genome Profiling Tests in Asian Patients. *Cancer Res Commun* 2023; 3 (11): 2302-2311.
- 7 Kuzbari Z, Bandlamudi C, Loveday C et al. Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer patients: ESMO Precision Medicine Working Group recommendations. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2023; 34 (3): 215-227.
- 8 Cobain EF, Wu YM, Vats P et al. Assessment of Clinical Benefit of Integrative Genomic Profiling in Advanced Solid Tumors. *JAMA oncology* 2021; 7 (4): 525-533.
- 9 Tung N, Dougherty KC, Gatof ES et al. Potential pathogenic germline variant reporting from tumor comprehensive genomic profiling complements classic approaches to germline testing. *NPJ Precis Oncol* 2023; 7 (1): 76.
- 10 Oda K, Aoki D, Tsuda H et al. Japanese nationwide observational multicenter study of tumor BRCA1/2 variant testing in advanced ovarian cancer. *Cancer science* 2023; 114 (1): 271-280.

- 1 11 Nagai A, Ri I, Muto K. Attitudes toward genomic tumor profiling tests in Japan: patients, family members, and the public.
2 Journal of human genetics 2019; 64 (5): 481-485.
- 3 12 Meiser B, Butow P, Davies G et al. Psychological predictors of advanced cancer patients' preferences for return of results
4 from comprehensive tumor genomic profiling. American journal of medical genetics Part A 2022; 188 (3): 725-734.
- 5 13 Kage H, Akiyama N, Chang H et al. Patient survey on cancer genomic medicine in Japan under the national health
6 insurance system. Cancer science 2024; 115 (3): 954-962.
- 7

1 BQ7

2 エビデンスが不十分な遺伝子にバリエントが認められた場合の対応 3 は？

4 ◎ステートメント

6 MGPT および全ゲノム解析などの網羅的ゲノム解析を実施した場合には、検査（解析）対象とする遺
7 伝子の中に、疾患(がん)発症リスクとの関連性についてのエビデンスが不十分な遺伝子に検出された
8 バリエント情報がレポートに記載されることがある。このような所見は、基本的にその後のサーベイ
9 ランスや先制医療などの医学的管理につながる情報にならない。しかし、将来的には、エビデンスの
10 蓄積により、医学的管理の対象となり得る疾患発症リスクとの関連性が示される可能性がある。改め
11 て当該遺伝子のバリエント保持者に健康管理のための対応について情報を提供し、サーベイランスや
12 先制医療等を提案する必要性が生ずることも想定される。このため、こうした遺伝子についてはエビ
13 デンスの確認を定期的に行うと共に、結果開示時点でのエビデンスの情報整理と対応、将来的な追加
14 報告の可能性を受検者に説明しておくことが必要である。

15 ◎背景

17 第3章、第4章ではエビデンスの比較的集積した遺伝子、疾患についての情報をまとめている。し
18 かし、各検査会社の提供する MGPT や全ゲノム解析などの網羅的ゲノム解析では、第3章、第4章
19 に掲載していない遺伝子も解析対象に含まれている（2024年8月現在）。これらの遺伝子は機能に影
20 響し得ると考えられるバリエントが検出されても、疾患発症リスクとの関連についてのエビデンスが
21 不十分であることが多い。また、将来的に疾患発症リスクとの関連性の評価が変わる可能性もある。

22 ◎解説

23 1. エビデンスが不十分な遺伝子の範囲

24 第3章では臓器別に、第4章では遺伝性疾患ごとに、がん発症リスクに関連する遺伝子のエビデンス
25 をまとめている。第3章、第4章に掲載されている遺伝子のがん発症リスクについては、比較的多く
26 の臨床研究、基礎研究が行われ、ある一定の確からしきをもって説明、対応できると現時点で評価し
27 たものである。しかし、第3章、第4章に掲載されていない遺伝子が、各検査会社の提供する MGPT
28 において解析対象となっていることがある。これらには、ゲノムワイド関連解析（genome-wide
29 association study：GWAS）などの大規模解析によって疾患発症リスクが統計的に示される（わずかな
30 発症リスク上昇に関わる）遺伝子や、症例報告等で疾患発症との関連が示される遺伝子なども含まれ
31 る。これらは機能に影響し得ると考えられるバリエントが検出されても、医学的管理の対象として臨
32 床的に有用な遺伝子であることを示すエビデンスが不十分であり、“gene of uncertain significance
33 (GUS)”とも表現される。検査会社から返却されるレポートにこれに相当する遺伝子の結果が報告さ

1 れた場合には、記載された解説をよく確認すると共に、検査提出者自身でもその時点での当該遺伝子
2 について最新の疾患発症リスクのエビデンスの確認が必要である。

3

4 2. エビデンスが不十分な遺伝子に対する対応

5 GUS の可能性がある遺伝子にバリエーションが検出された旨の報告がレポートに記載された場合、BQ5
6 に記載したバリエーションの病原性解釈の手順に基づいて、改めて検出バリエーションの評価を行う。その結
7 果、遺伝子機能に影響を及ぼしうることが予測された場合には、次に、当該遺伝子と疾患発症リスク
8 の上昇との関連性に関するエビデンスを確認する。疾患発症リスクの上昇についての十分なエビデン
9 スがあった場合には、リスクに関して受検者に説明し、その対応方針について検討する。一方、報告
10 された遺伝子が GUS と判断される場合、結果開示時の遺伝カウンセリングにおいては BQ4 に記載し
11 たように、VUS が検出された場合の留意点に準じた説明、対応を検討する。受検者はあいまいな結果
12 を開示された場合、追加の情報収集や臨床研究への参加、血縁者に遺伝学的検査を推奨するなど、
13 あいまいさを減らそうとする対応をとることが報告されている¹。一方、結果返却時にエビデンスが不
14 十分であっても、将来的にエビデンスの集積が進み、疾患発症リスクに応じた医学的管理が検討され
15 る状況になることも想定される。このため、受検者には将来的な追加報告の可能性を説明することも
16 必要である。こうした点から、BQ3 に記載の通り、MGPT はその特性と限界について習熟した臨床遺
17 伝学に関する十分な知識を有する者が、検査前後に適切な遺伝カウンセリングを行ったうえで実施す
18 ることが望ましい。

19

20 3. エビデンスの蓄積に伴う MGPT 搭載遺伝子の変化

21 エビデンスの蓄積に伴い、MGPT に搭載される遺伝子についても変化する。すなわち、GUS の可能
22 性のある遺伝子を中心に、将来、遺伝性腫瘍症候群との関連が明らかになるものもあれば、逆に遺伝
23 性腫瘍症候群との関連が否定されるものも考えられる。第4章には遺伝子と遺伝性腫瘍症候群の関連
24 についてまとめているが、これらは現時点でのエビデンスに過ぎないことに留意する。

25

26 【参考文献】

27 1 Scherr CL, Ramesh S, Getachew-Smith H et al. How patients deal with an ambiguous medical test: Decision-making after
28 genetic testing. Patient education and counseling 2021; 104 (5): 953-959.

29

1 BQ8

2 遺伝性腫瘍症候群の確定診断に係る検査精度管理で留意すべきこと 3 は？

5 ◎ステートメント

6 遺伝学的検査を実施するにあたっては、その検査を実施することの意義を個別に十分に検討し必要
7 性を決定すること、そして行われた検査の精度がどのように確保されているか常に意識しながら、診
8 療上の判断に用いることが必要である。そのための基本的考え方として、米国疾病予防管理センター
9 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)の提唱する ACCE モデル(解説 1)、および日本臨
10 床検査振興協議会の示す「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方」、および
11 「遺伝子関連検査の質保証に関する基本的考え方、特に外部精度評価に関して」等を参考にする(解説
12 2)。国内では網羅的な遺伝子関連検査の精度を保証する体制作りが進められている段階であるが、試
13 料の採取や保管から測定、結果の解釈に至るあらゆるプロセスが正しい検査結果の提供につながるこ
14 とに留意する必要がある(解説 3)。

16 ◎背景

17 がんゲノム医療をはじめとして、ゲノム医療の実用化が今後さらに飛躍的に進んでいくこと、そし
18 てそのために必要な遺伝子関連検査の精度を確保することの必要性が高まったことを受け、平成 30 年
19 (2018 年)12 月に医療法等の一部を改正する法律(法律第 57 号)が施行された^{1,2}。本改正医療法では、
20 新たに「遺伝子関連・染色体検査」の分類が検体検査の中に独立して設けられ、その実施に係る基準
21 と規制が定められた(解説 ③)。

22 一方で、難病領域に代表される、遺伝学的検査が診断に必須となる疾患領域においては、精度を確保
23 したうえで検査を実施できる体制の整備が十分に追いついていない場合があり、医療機関内で行われ
24 る検査ではその精度管理が不明確なケースが見受けられるなど、実態が法改正に伴っていない状況が
25 あった。

26 このような現状を踏まえ、厚労省・宮地班研究(地域医療基盤開発推進研究事業、「遺伝子関連・染
27 色体検査の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究」)³では、現在の遺伝子関連・染色体検査に
28 おける諸課題が整理され、外部精度管理調査の実施などに関する手法が提示された。また、厚労省・
29 難波班研究(難治性疾患政策研究事業、「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研
30 究」)⁴は、難病領域における国内の遺伝学的検査の実態を調査し、2021 年 3 月に、「難病領域の診療
31 における遺伝学的検査の指針」⁵を策定した。従来、希少難病に対する遺伝学的検査は、これを提供で
32 きる検査施設が無いなどの理由で、大学の研究室などにおいて研究の延長線上で実施されてきた経緯
33 があるが、本指針では、診療に用いる遺伝学的検査では検査の品質・精度を確保する必要があるこ

とを踏まえ、診療と研究とを明確に分けて実施しなくてはならないことが示された。

◎解説

1. ACCE モデル

信頼性の高い遺伝学的検査を提供するために考慮すべき基本的な考え方として、米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) は、ACCE モデルを提唱している⁶。

ACCE とは、

- Analytic validity (分析的妥当性：何回測定しても、またどの施設で測定しても同じ結果が得られるなど、検査として確立しているか)
- Clinical validity (臨床的妥当性：ある検査の結果と疾患との関連性が確立しているか)
- Clinical utility (臨床的有用性：検査により疾患の診断がなされた患者になんらかの対処法があるか)
- ELSI (Ethical, Legal, Social Issues：倫理的・法的・社会的課題について考慮されているか)

の頭文字をとったものである。遺伝学的検査を実施するにあたって、これらを考慮することの必要性が示されている。原則として疾患概念が明確な疾患において、病原性が明らかな遺伝子(およびそのバリエーション)を対象として確立された方法で検査を実施すること、および遺伝形式・浸透率などを考慮の上で血縁者を検査対象に含むか検討することなどが含まれる。患者に遺伝学的検査を実施するにあたっては、ACCE の各項目について考慮し、必要な患者に適切な検査を提供する必要がある。

2. 遺伝学的検査の精度保証(医療法に関連)

2018 年の医療法改正において、遺伝子関連・染色体検査を実施するうえで遵守すべき事項が以下(表 2-7)の通り定められた(抜粋)^{1,2}。

表 2-7 遺伝子関連・染色体検査実施の際に遵守すべき事項

項目	内容
責任者の配置	遺伝子関連検査・染色体検査を行う場合の制度の確保に係る責任者を定めること
標準手順書等の整備	検査機器の保守や測定手順に関する標準作業書、および作業日誌や各種台帳を整備すること
内部精度管理の実施	日々の検査・測定において機器及び試薬に必要な較正を行うこと、また定期的に管理試料等を用いてばらつきの記録・確認を行うこと
外部精度管理調査への参加	各種の団体が行う外部精度管理調査を受けるよう努めること

現状では、(登録衛生検査所として認められたもの、および病院内の臨床検査室を除き)大学の研究室等で行われる測定は医療としての質が確保されたものとして位置づけることはできない。「背景」に示した厚労省・難波班による指針⁴を参考に、本医療法に適合した施設内での検査を実施するなどの対応

をとる。研究室等で実施する遺伝子解析結果を開示する場合には、当該結果が研究として実施された結果であり、参考情報として扱うものであることを明確に通知する^{5,7}。

3. 実施プロセス別に整理した遺伝子関連検査の精度管理

日本臨床検査振興協議会は、「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方」⁸、および「遺伝子関連検査の質保証に関する基本的考え方、特に外部精度評価に関して」⁹という提言により、遺伝子関連検査における精度管理の考え方を示している。これらのなかで、検査は一般に、「分析前プロセス」、「分析プロセス」、「分析後プロセス」に分けられ、それぞれのプロセスごとに検査の妥当性を確認し、精度管理を行うべきことを示している。

自施設で MGPT を含む遺伝学的検査を実施(測定)する場合には、ACMG テクニカルスタンダードが参考になる¹⁰。本 BQ は、必ずしも自施設で MGPT の全工程を行うことを想定したものではなく、主に外部委託検査として、登録衛生検査所等に検査を依頼することを念頭に置いたものである。しかしながら、精確な検査結果を得るうえでは、検査を提出する医療機関においても「分析前プロセス」や「分析後プロセス」が重要な役割を担う。

①分析前プロセス

「分析前プロセス」では、まず疾患表現型や家族歴などを参考に、検査対象者および対象遺伝子を決定する。ここで例えば、GPV の存在頻度 0.2%の遺伝子を対象に、感度・特異度がそれぞれ 99%の検査を行ったとする。この際、GPV が検出された場合の的中率は約 17%と計算される。一方で、家族歴などから対象者を限定し、GPV の存在頻度が 10%の集団に同じ検査を行えば、陽性的中率を約 92%にまで向上できる。このことは、MGPT を行う際の対象遺伝子を検討するうえでも重要で、一度に検索する遺伝子数が多いほど偽陽性率は増加する。

また、過去に造血幹細胞移植を受けた患者では、ドナー由来、レシピエント由来の血球が混在する場合があります。遺伝学的検査の正確性が保証されないため、多くの場合検査対象外となる。さらに採血管の種類、採血後の検体保管および輸送方法(温度・時間)なども手順を定め、常に良質の核酸が抽出できるように努めなくてはならない。何らかの理由でホルマリン固定パラフィン包埋組織標本を検査に用いる場合には、ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程に則って作成された標本を用いることが原則である。

②分析後プロセス

「分析後プロセス」では、測定実施機関から返却されたレポートに記載された各種の品質指標(次世代シーケンサーによる測定では総リード数、カバレッジ均一性、平均深度など)を参照し、実際に検査が適正に行われたか確認する。また、返却されたバリエーション情報に的確なアノテーションを付与し、疾患との関連性の有無について、一貫した報告書を作成することが必要である。そのため、各種の疾患関連データベースを参照し、関連文献を解釈できる能力が求められる。

一方で、国内では遺伝子関連検査に対する外部精度管理の体制が十分に構築されていないという課題がある。米国では、臨床検査室改善法 (Clinical Laboratory Improvement Amendments: CLIA) の下

1 で全ての検査室が認定を受け、実施する検査の内容に応じて認定範囲が示されている。また、College
2 of American Pathologist (CAP)をはじめとする連邦政府の承認を受けた認証機関が、検査の品質や実施
3 体制を評価している。現状では自施設で開発された試薬や測定系を用い、診療に用いるための検査
4 (いわゆる laboratory developed test : LDT)も、こうした制度の下で成立している。他方、国内では臨
5 床検査室の認定制度として国際規格 ISO 15189 が広く浸透しているものの、網羅的な遺伝子関連検査
6 に対する外部精度管理調査プログラムは定まったものがなく、CAP サーベイランスなど、主に海外の
7 機関が実施するものに参加する形で行われている。LDT 自体も明確に定義がなされておらず、保険診
8 療として行う仕組みについても検討が始まった段階である。したがって、遺伝学的検査の精度を保証
9 する明確な枠組みはまだ確立されていないのが現状であり、早急に、関係するステークホルダーが結
10 集して体制構築を行う必要がある。

11

12 【参考文献】

- 13 1 医療法等の一部を改正する法律（平成二十九年法律第五十七号）. 平成 29 年 6 月 14 日.
14 https://www.shugiin.go.jp/internet/itdb_housei.nsf/html/housei/19320170614057.htm
- 15 2 厚生労働省. 医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令の施行
16 について〔臨床検査技師等に関する法律〕（医政発 0810 第 1 号）. 平成 30 年 8 月 10 日.
17 https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3586&dataType=1&pageNo=1 (参照 2024-08-26)
- 18 3 厚生労働科学研究費補助金 地域医療基盤開発推進研究事業 『「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る
19 基準の明確化に関する研究』（研究代表者：宮地勇人）. 「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る 基準
20 の明確化に関する研究 研究報告書. 2023. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/164772> (参照 2024-08-26)
- 21 4 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患政策研究「難病領域における検体検査の精度管
22 理体制の整備に資する研究」（研究代表者：難波栄二）. 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資
23 する研究 研究報告書. 2021. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/147124> (参照 2024-08-26)
- 24 5 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する
25 研究班. 難病領域の診療における遺伝学的検査の指針. 2021 年 3 月 31 日. <http://www.kentaikensa.jp/files/35773.pdf>
26 (参照 2024-08-26)
- 27 6 (CDC) Cfdcap. ACCE Model Process for Evaluating Genetic Tests.
28 <https://archive.cdc.gov/#/details?q=ACCE&start=0&rows=10&url=https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/index.htm>
- 29 7 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（2022 年 3 月改訂）. 2022.
30 https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf (参照 2024-08-26)
- 31 8 一般社団法人日本臨床検査振興協議会. がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方（第
32 2.0 版）. 2019 年 5 月 31 日. https://www.jamt.or.jp/data/asset/docs/20190531_ver2.0.pdf (参照 2024-08-26)
- 33 9 一般社団法人日本臨床検査振興協議会 遺伝子関連検査に関する小委員会. 遺伝子関連検査の質保証に関する基
34 本的考え方、特に外部精度評価に関して. 2023 年 3 月 24 日. <https://www.jpclt.org/news/detail/20230327092844/> (参
35 照 2024-08-26)
- 36 10 Rehder C, Bean LJH, Bick D et al. Next-generation sequencing for constitutional variants in the clinical laboratory, 2021

- 1 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in medicine :
- 2 official journal of the American College of Medical Genetics 2021.
- 3

1 BQ9

2 遺伝情報の取り扱いに関する注意事項は？

4 ◎ステートメント

5 MGPT の結果は、本人のみならず、現在および将来の血縁者にも活用しうる情報である。さまざまな
6 専門領域の医療者が共有することによって、良質なチーム医療に反映させることができる。これらの
7 遺伝情報の診療における重要性から、遺伝情報の取り扱いに関して以下の点に注意する。

- 8 ・得られた遺伝学的検査結果は、報告されたすべての情報を診療録に記録する。
- 9 ・医療施設内では、情報の共有と被検者の不利益回避の両者を担保するため、施設内のすべての職員
10 を対象に、遺伝情報の特性とその取扱いについての教育・啓発活動（人的安全管理措置）を講じるこ
11 とが求められる。
- 12 ・他の医療機関に結果を提供する際には、提供する内容と範囲について、提供する医療機関で個別に
13 検討することが望まれる。
- 14 ・医療機関以外に患者の遺伝情報を提供する必要が生じる機会はほとんどないと考えられるが、その
15 ような状況が生じた場合には、遺伝情報の特性と情報提供の意義と被検者の利益・不利益を慎重に検
16 討して判断する。

18 ◎背景

19 本 BQ で検討する「取り扱い」は、診療録上の取り扱いとそれ以外の場面での取り扱いの両方を含
20 む。

21 1. 診療録上の取り扱い

22 医師法で規定されているにもかかわらず、遺伝学的検査結果の診療録への記載についていまだに混
23 乱や躊躇がみられる背景には、20 世紀末に端を発する遺伝子例外主義的な考え方がある¹。1990 年代
24 には遺伝学的検査はまだ研究的側面が強く、社会においても不適切な遺伝情報の扱いにより被検者が
25 不利益を被る事態が生じていたことなどを受け、当時は、遺伝情報は他の医療情報とは異なる特別な
26 地位が与えられるものであるという考えが主流であった。2003 年のユネスコ「ヒト遺伝情報に関する
27 国際宣言」や、同年に公表されたわが国の遺伝関連 10 学会による「遺伝学的検査におけるガイドライ
28 ン」（2022 年廃止）もこの考えを踏襲していた。

29 しかしながら、遺伝学的検査が徐々に研究から一般診療に用いられる医療情報へとその位置づけが
30 変わり、さらに一部の検査が保険収載されるようになると、かつての考え方では診療における遺伝情
31 報の活用にむしろ弊害となる状況を生じるようになった。また遺伝医療の進歩や医療者のみならず一
32 般市民の遺伝医療に関する認知度の高まりもあり、現状に即した指針が示される必要が生じてきた。
33 こうした背景であらたに策定されたのが日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイ

1 ドライン」である (2011 年)。このガイドラインでは、発症者を対象とした遺伝学的検査の結果は、他
2 の医療情報と同様に診療録に記載すべきことを明記している。このガイドラインは 2022 年に改訂され
3 ている²が、そこではさらに遺伝情報に加えて遺伝カウンセリングの記録も原則として診療録に記載す
4 べきこととしている。遺伝情報を広く活用することが可能になった現在においては、遺伝情報の漏洩
5 や誤った利用による被検者の不利を必要以上に意識して萎縮した医療を行うことなく、診断治療に有
6 用な多くの医療情報の一つとして扱い、むしろ適切に情報を共有できないことによる血縁者のリスク
7 を強く意識する必要がある。

9 2. 診療録上以外の場面での取り扱い：

10 東京大学の武藤らによる一般市民を対象とした調査^{3,4}によれば、遺伝情報に関連する差別・不利益
11 を経験した回答者が一定数存在することが示されている。遺伝性腫瘍の当事者の間でも、民間医療保
12 険・生命保険などの加入・支払い時に不利益な扱いを受ける可能性についての不安がしばしば話題と
13 なっていた^{5,6}。

15 ◎解説

16 1. 検査結果の診療録への記載

17 医師法第 24 条では、「医師は、診療をしたときは、遅滞なく診療に関する事項を診療録に記載しな
18 ければならない。」と定められている。遺伝学的検査は診療に関する事項であり、本条が適用されるこ
19 とは言うまでもない。さらに、現行の保険診療における「診療録管理体制加算」は、すべての診療記
20 録の中央管理を条件としているため、一部の診療記録を別管理にしたままの加算請求は、不正請求と
21 みなされる可能性を否定できない。

22 現在わが国で用いられている多くの電子カルテでは、検査結果は特定のフォルダに収納されて経時的
23 的に経過を追跡できる仕様になっているが、生涯変わることがない遺伝学的検査結果が多くの情報の
24 中で埋没し、検索を困難にする状況も生じうる。遺伝情報を医療従事者間で適切に共有し、円滑に診
25 療に活用できるようにするために、遺伝学的検査の情報を検索しやすい形で記載・記録する工夫が必要
26 と考えられる。

27 また、遺伝医療においては血縁者の遺伝学的検査結果が紹介状などとともに提供され、これが電子
28 カルテに記録される状況も生じうるが、本人の検査結果と血縁者の検査結果の混同を防止するための
29 対策は、リスクマネジメントの観点からも必須である。

31 2. 遺伝子例外主義

32 遺伝子例外主義は、1993 年に生命倫理学者の George Annas が提唱したことに端を発する考え方
33 ある。遺伝情報は生涯変わらず (不変性)、血縁者も一定の確率で共有しうる (共有性) という特性に
34 加え、優生学など社会的に悪用されうる、社会心理的な危害をもたらしうる、といった「有害性」を
35 も備えることから、遺伝情報は「特別な情報であり、特別な保護・規制が必要である」と主張した。
36 彼はまた DNA バンクにおける遺伝情報を「将来の日記 (future diaries)」であるともみなしていた。

1 この考えには当時から、①遺伝情報は本人の利益を侵害しうる医療センシティブ情報の一部に過ぎない、②遺伝情報と他の医療情報は実質的に区別できない、③遺伝情報と他の臨床検査の情報には道徳的に重要な差異はない、といった反論も展開されていた。

3. 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」

6 2011 年に公開された最初の版では、すでに発症している患者を対象とした遺伝学的検査の説明と同意取得の主体は主治医であり、発症している患者の遺伝学的検査結果は、他の検査結果と同様、原則として診療録に記載する必要がある、としている。一方で、非発症保因者診断、発症前診断、出生前診断に関しては、実施前に遺伝カウンセリングが必要であることの記載はあるが、結果の診療録への記載については触れられていない。

11 2022 年の改訂版では、遺伝医療の進展の沿った記載の修正・更新がなされており、遺伝学的検査の結果に加えて遺伝カウンセリングの内容も原則として診療記録に記載すべきことが示されている。一方でこれを実現すると同時に被検者保護が不十分になることがないように、遺伝医学の基本的知識、および個人の遺伝情報の適切な取扱いに関する事項について十分な教育・研修を行う事の重要性も強調されている。

4. 良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律

19 わが国においてゲノム医療を推進し、同時に遺伝情報に基づく差別や不利益を禁止する法律の制定に向けて、長らく関係者の努力が続けられてきた結果、2023 年 6 月に成立に至った。本法は基本理念として①世界最高水準のゲノム医療の実現、②研究開発・提供の各段階における生命倫理への適切な配慮、③ゲノム情報による不当な差別の防止、を掲げている。

【参考文献】

- 1 額賀 淑, 津谷 喜. 「遺伝子例外主義」問題の動向. 日本医師会雑誌 2006; 134 (12): 2385-2390.
- 2 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (2022 年 3 月改訂) . 2022. https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf (参照 2024-08-26)
- 3 厚生労働科学研究費補助金 行政政策研究分野 厚生労働科学特別研究「社会における個人遺伝情報利用の実態とゲノムリテラシーに関する調査研究」(研究代表者: 武藤香織) . 社会における個人遺伝情報利用の実態とゲノムリテラシーに関する調査研究 研究報告書. 2017. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/25825> (参照 2024-08-26)
- 4 Uchiyama M, Nagai A, Muto K. Survey on the perception of germline genome editing among the general public in Japan. *Journal of human genetics* 2018; 63 (6): 745-748.
- 5 宮地 朋. 日本における保険会社と遺伝子差別をめぐる一考察. 生命保険論集 2019; 2019 (209): 33-50.
- 6 三重野 雄. 保険領域における遺伝情報の利用をめぐる諸問題. 生命保険論集 2020; 2020 (210): 155-194.

FQ1

全エクソーム解析 (WES)・全ゲノム解析 (WGS) と MGPT の違いは？

◎ステートメント

MGPT と比較し、WES や WGS のような網羅的ゲノム解析は対象となる解析領域が広範であり、遺伝性腫瘍症候群の診断につながる GPV の検出割合の向上が期待される。また全ゲノム解析では、疾患発症に関連する遺伝的素因として、ゲノムワイド関連解析 (GWAS 解析) 等で示された疾患関連バリエーションに基づく polygenic risk score (PRS) による評価等も同時に可能である。

一方で、網羅的ゲノム解析について検査精度 (分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性) の検証は、MGPT に比べて十分ではない。網羅的ゲノム解析により MGPT では検出できない遺伝性疾患の診断に至る可能性や、多数の VUS を検出する可能性、SV が明らかとなる可能性などもある。ゲノムデータの解析方法やバリエーション解釈、解析結果の開示や管理などについて、さらなる検討が必要である。

◎背景

ゲノム解析技術の進歩により、比較的安価に短時間でヒトの WGS データを取得することが可能となっている。現在、Genomics England (イギリス)¹、German Cancer Consortium (ドイツ)²、Hartwig Medical Foundation (オランダ)³ などではがん領域の WGS の医療実装に向けた検討が進められている。日本においても全ゲノム解析等実行計画 2022⁴ に基づいて、がん領域と難病領域において WGS、RNA シークエンス解析などの網羅的ゲノムデータ取得と、その解析結果の患者還元に向けた検討が進められている。

現在、医療実装されている CGP に加えて、将来的には WES/ WGS などの網羅的ゲノム解析も保険収載される可能性も想定される。しかし今後の医療実装のためには、網羅的ゲノム解析における分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性等の確認・評価は十分ではない。腫瘍領域に限らない遺伝性疾患の診断につながる所見が得られる可能性もあり、検査前の同意説明、開示希望の確認、開示後の疾患別のリスク評価、マネジメント、データ管理、再アクセス等を検討する体制整備が必要である。

◎解説

1. 網羅的ゲノム解析の医療実装の現状 (各国の進捗)

がんの網羅的ゲノム解析研究は NGS の普及とともに様々な研究機関で進められてきた。代表例は国際がんゲノムコンソーシアム (International Cancer Genome Consortium: ICGC) による WGS 研究である。ICGC は国際協力のもと網羅的ながんゲノム解析を実施し、研究者間で共有、公開することにより、がんの研究・治療を推進することを目的として 2008 年に発足した。日本もこのプロジェクトに参加し、一部のがん種で解析を担当している。成果は 2020 年に Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes として

1 発表された⁵。

2

3 2. 網羅的ゲノム解析の特徴、有用性、対象

4 現在保険収載されている CGP は 1,000 未満の遺伝子を標的として解析しているにすぎない。また、
5 遺伝性腫瘍症候群の MGPT の解析対象遺伝子数も 100 に満たない検査が中心である。WES では全遺
6 伝子についてコード領域のバリエーションを評価できる。加えて WGS では非コード領域に存在するバリア
7 ントも評価することが可能である。ただ、非コード領域で検出されたバリエーションは、遺伝子機能への
8 影響を予測することが難しく、遺伝子機能への影響を予測する上で、転写産物 (mRNA) の情報も重要
9 になることがある。WTS (Whole Transcriptome Sequencing) を並行して実施する WGTS により、バ
10 リアント解釈も進むことが期待されている (表 2-8)⁶。

11

12 表 2-8 網羅的ゲノム解析の特徴

	MGPT	WES	WGS	WGTS
解析対象範囲	～数百遺伝子 (～2 M bp 程度)	全遺伝子 (45M～bp)	全ゲノム (3G bp)	全ゲノム (3G bp)
SNVs/indels	標的領域	エクソン領域	ゲノム全域	ゲノム全域
コピー数変化	－/限定的 [†]	エクソン領域	ゲノム全域*	ゲノム全域*
構造変化	－/限定的 [†]	限定的	ゲノム全域	ゲノム全域
融合遺伝子	－/限定的 [†]	限定的	ゲノム全域	ゲノム全域
遺伝子発現	－	－	－	＋
転写産物変化	－	－	－	＋
解析コスト	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋＋
読み取り深度 [‡]	＋＋＋	＋＋	＋	＋

13 † 標的領域のデザインや解析パイプラインに依存する, ‡ 同一コスト当たりの読み取り深度

14 * 読み取り深度が浅い場合、評価困難な領域も存在

15

16 また、近年 GWAS の成果から PRS による疾患発症リスクの予測可能性についても研究が進められて
17 いる⁷。PRS は高いものでは、遺伝性腫瘍症候群と同等のリスク比を示す結果も報告されている。WGS
18 では PRS の算出も可能である。今後のエビデンスの蓄積によって、PRS によるリスク評価や GPV に
19 併存する修飾因子によるリスク層別化等が WGS によって可能になることが期待される。

20 こうした網羅的ゲノム解析により解析対象となるゲノム領域が増えるため、得られる遺伝情報も増
21 加するが以下に示す課題もあり、現時点ではあくまで研究として対象者を限定しながら実施すべきと
22 考えられる。今後、網羅的ゲノム解析やその後のデータ管理についての基盤が整備され、妥当性・有
23 用性が示された場合、患者市民参画 (PPI) や倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) の十分な検討を経て
24 提供体制が整えば、網羅的ゲノム解析の対象者はより拡大されることも想定される。

25

26

3. 分析的妥当性についての課題

分析的妥当性にかかる網羅的ゲノム解析特有の課題がある。まず網羅的ゲノム解析では、より広範なゲノム領域をシーケンスするため、MGPT と比較してコスト当たりの読み取り深度は浅い。このため、読み取り深度として十分な精度を確保できないゲノム領域が存在しうる。

またゲノム上には、非コード領域を中心にリピート配列も多数存在する。加えて複雑な構造異常を有する場合も、解析結果から実際の構造異常を完全に再現することが難しい。網羅的ゲノム解析においては、少なくとも原理の異なる複数のゲノム解析手法の組み合わせによる分析的妥当性の確認が求められている。

4. 臨床的妥当性についての課題

網羅的ゲノム解析の結果、臨床的意義付けの困難なバリエーションが多数検出される。また MGPT に比較して、より浸透率の低い (リスクの低い) 疾患への対応も検討されるが、そのアクションビリティについて明確なエビデンスや指針は乏しい。また、想定外の所見、エビデンスが不十分な所見が得られる可能性を踏まえた解析前からの遺伝カウンセリングやあらゆる遺伝学的所見を想定した対応体制の構築も重要である。

【参考文献】

- 1 Turnbull C. Introducing whole-genome sequencing into routine cancer care: the Genomics England 100 000 Genomes Project. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018; 29 (4): 784-787.
- 2 Horak P, Heining C, Kreutzfeldt S et al. Comprehensive Genomic and Transcriptomic Analysis for Guiding Therapeutic Decisions in Patients with Rare Cancers. *Cancer Discov* 2021; 11 (11): 2780-2795.
- 3 Samsom KG, Bosch LJW, Schipper LJ et al. Study protocol: Whole genome sequencing Implementation in standard Diagnostics for Every cancer patient (WIDE). *BMC medical genomics* 2020; 13 (1): 169.
- 4 厚生労働省. 全ゲノム解析等実行計画 2022. 令和 4 年 9 月 30 日.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001071539.pdf> (参照 2024-08-26)
- 5 ICGC TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature* 2020; 578 (7793): 82-93.
- 6 Cuppen E, Elemento O, Rosenquist R et al. Implementation of Whole-Genome and Transcriptome Sequencing Into Clinical Cancer Care. *JCO precision oncology* 2022; 6: e2200245.
- 7 Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet* 2018; 19 (9): 581-590.

第3章. 遺伝性腫瘍症候群の臓器別マネジメント

脳・神経

遺伝性脳腫瘍に関わる主な遺伝性腫瘍症候群（もしくは遺伝子）として、神経線維種 1 型及び 2 型 (*NF1, NF2*)、Lynch 症候群 (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*)、家族性大腸腺腫症 (*APC*)、Li-Fraumeni 症候群 (*TP53*)、遺伝性乳癌卵巣癌 (*BRCA1, BRCA2*)、Cowden 症候群/ PTEN 過誤腫症候群 (*PTEN*)、網膜芽細胞腫 (*RBI*)、von Hippel-Lindau 病 (*VHL*)、多発性内分泌腫瘍症 1 型 (*MEN1*)、遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群 (*SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, MAX, TMED127*)、結節性硬化症 (*TSC1/TSC2*)、DICER1 症候群 (*DICER1*)、Nijmegen 染色体不安定症候群 (*NBN*)、*BAP1*、*PALB2*、*CDKN2A* が挙げられる。

1. 概要

最新の WHO 分類（脳腫瘍 WHO 分類第 5 版 (2021)）によると、脳・神経腫瘍には 100 種類以上の type（組織型）がある。そのため、脳・神経腫瘍を好発するとされる遺伝性腫瘍疾患においても、さまざまな type の腫瘍が発生する。また、1 つの疾患・原因遺伝子において 1 つの type の腫瘍だけが好発するわけではなく、複数の type の腫瘍が発生する可能性があり、その浸透率も疾患・原因遺伝子ごとに異なることが報告されている。そのため、疾患・原因遺伝子ごとにサーベイランス方法や開始年齢、間隔、治療方法が少しずつ異なっている。

2. サーベイランス方法

遺伝性腫瘍症候群患者における脳・神経腫瘍のサーベイランスは、主に頭部、脊髄 MRI（1～2（3）年間隔）によって行われる。造影剤を使用することで小さい腫瘍を同定できる確率が上がる事が多いので、造影 MRI を行う事が多い。しかし、Li-Fraumeni 症候群では、最初に造影 MRI を施行して特に腫瘍を認めなかった場合、次回からは造影検査は不要とされる¹。また、NF1（神経線維腫症 1 型）では、脳腫瘍の発症頻度が他遺伝性腫瘍と比べて低いため一律に MRI 検査を行うことを薦めておらず、定期的な経過観察を行い、疑わしい症状が出現した際に MRI 検査を行うことを薦めている²。脳・神経腫瘍が好発する遺伝性腫瘍症候群は最近多く知られるようになってきたが、多くの疾患ではその頻度や経過がまだまだ不明瞭のために、サーベイランス方法が定まっていない疾患も少なくない。遺伝子ごとの対応については、第 4 章を参照。

3. サーベイランス開始（・終了）年齢

サーベイランス開始（場合によっては終了）年齢は遺伝性腫瘍症候群の種類に依存する。NF2（神経線維腫症 2 型）では 10～12 歳で³、von Hippel-Lindau (VHL) 病では 11 歳から⁴、Li-Fraumeni 症候群では診断された時点から速やかに開始することが推奨されている¹。結節性硬化症でも、年齢に関係なく

1 診断時に MRI 検査を行い、25 歳までに上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) の新規発症がなければ、そ
2 こでサーベイランスを終了としてもよいとしている⁵。VHL 病でも、特に病変がなければ、65 歳でサ
3 ーベイランスを終了してもよいとしている⁴。

4. サーベイランス間隔

6 遺伝性腫瘍症候群患者における脳・神経腫瘍の MRI サーベイランスの間隔は、一般的に 1～2 (3)
7 年であるが、病変の有無やその増大傾向の有無に応じて、適宜サーベイランス間隔を考慮する。

5. 化学予防

10 脳・神経腫瘍を好発する遺伝性腫瘍症候群において、有用性が期待される化学予防法をもつ疾患は
11 まだない。

6. 外科治療

14 遺伝性腫瘍症候群患者における脳・神経腫瘍の外科治療は、その腫瘍の type や疾患によって、適応
15 が異なっている。例えば、髄芽腫、膠芽腫などの予後不良な組織型においては診断の時点で摘出術を
16 考慮する。しかし、VHL 病における hemangioblastoma など、本来は予後が良好である良性腫瘍にお
17 いては、診断の時点でも無症候性である事も多く、経過観察することも多い (詳細な適応に関して
18 は、『VHL 病診療の手引き』参照⁶)。NF2 において神経鞘腫が同定されたとしても、それに伴う臨床
19 症状 (聴力低下など) や増大傾向の有無などを鑑みて摘出術を考慮する。(詳細は、『神経線維腫症 II
20 型治療指針』⁷ 参照)。

7. 放射線治療

23 遺伝性腫瘍症候群患者における脳・神経腫瘍の放射線治療の有用性は疾患によって異なる。VHL 病
24 における hemangioblastoma や NF2 における神経鞘腫などは、ガンマナイフなどの放射線治療が有用
25 である事もある^{6,7}。しかし、結節性硬化症における SEGA などは、放射線治療の有用性は必ずしもわ
26 かっていない⁸。また、Li-Fraumeni 症候群などでは放射線照射が避けられるのであれば、可能な限り
27 避けた方がよいとされる⁹。

8. 薬物療法

30 遺伝性腫瘍症候群患者における脳・神経腫瘍に対して、最近、有用とされる分子標的治療薬がいく
31 つか報告されている。mTOR 阻害薬である everolimus (アフィニトール) は、35% の TSC 患者におい
32 て、SEGA の 50% 以上の腫瘍縮小を認めた¹⁰。この結果を受けて、2012 年に日本でも保険承認され
33 た。抗 VEGF 抗体である bevasizumab (アバスタチン) は、NF2 患者 10 人に投与して、6 人の患者で聴
34 神経鞘腫にて 20% 以上の腫瘍縮小を認め、さらに、聴力測定した 7 人のうち 4 人で聴力の改善を認め
35 た¹¹。HIF2 α 阻害剤である belzutifan は VHL 病患者に投与して、hemangioblastoma では 30% の腫瘍
36 奏効率を示した¹²。MEK 阻害剤である selumetinib は、50 人の小児 NF1 患者に投与され、手術困難

1 な plexiform neurofibroma においては 70 %の腫瘍奏効率を示した¹³。2024 年 8 月現在では、日本では
2 上記の 4 つの薬剤のうち、everolimus と selumetinib のみ保険適用されている。

3

4 【参考文献】

5 1 Kratz CP, Achatz MI, Brugieres L et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome.
6 Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2017; 23 (11): e38-e45.

7 2 神経線維腫症 1 型診療ガイドライン改定委員会, 吉田 雄, 倉持 朗 et al. 神経線維腫症 1 型 (レックリングハウゼ
8 ン病) 診療ガイドライン 2018. 日本皮膚科学会雑誌 2018; 128 (1): 17-34.

9 3 Halliday D, Emmanouil B, Evans DGR. Updated protocol for genetic testing, screening and clinical management of
10 individuals at risk of NF2-related schwannomatosis. Clinical genetics 2023; 103 (5): 540-552.

11 4 Daniels AB, Tirosh A, Huntoon K et al. Guidelines for surveillance of patients with von Hippel-Lindau disease: Consensus
12 statement of the International VHL Surveillance Guidelines Consortium and VHL Alliance. Cancer 2023; 129 (19): 2927-
13 2940.

14 5 Northrup H, Aronow ME, Bebin EM et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and
15 Surveillance and Management Recommendations. Pediatr Neurol 2021; 123: 50-66.

16 6 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「フォン・ヒッペル・リンドウ病における実態調査・診療
17 体制構築と QOL 向上のための総合的研究班」.フォン・ヒッペル・リンドウ病診療の手引き (2024 年版) .
18 2024 年 2 月 16 日.

19 7 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学
20 的根拠に基づいた診療指針の確立」研究班. 神経線維腫症 2 型 (NF2) 治療指針 (2016 年 10 月改訂) . 2016.

21 8 上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) 診療ガイドライン作成グループ. 2. 小児脳腫瘍編 上衣下巨細胞性星細胞
22 腫 (SEGA) . In 日本脳腫瘍学会, 日本脳神経外科学会 (ed) 脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版 第 2 版, 2019.

23 9 小児遺伝性腫瘍班ガイドライン作成委員会. リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン 2019 年度版 ver. 1.1.

24 2020. [https://minds.jcqhc.or.jp/common/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-
25 shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=https://minds.jcqhc.or.jp/common/summary/pdf/c00607.pdf&dButton=false&pButton
26 =false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none& wponce=3b871a512b](https://minds.jcqhc.or.jp/common/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=https://minds.jcqhc.or.jp/common/summary/pdf/c00607.pdf&dButton=false&pButton=false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none&wponce=3b871a512b) (参照 2024-08-26)

27 10 Franz DN, Belousova E, Sparagana S et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas
28 associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet
29 2013; 381 (9861): 125-132.

30 11 Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG, 2nd et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with
31 neurofibromatosis type 2. The New England journal of medicine 2009; 361 (4): 358-367.

32 12 Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. The New
33 England journal of medicine 2021; 385 (22): 2036-2046.

34 13 Gross AM, Wolters PL, Dombi E et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. The New
35 England journal of medicine 2020; 382 (15): 1430-1442.

36

1 下垂体

下垂体腫瘍に関わる遺伝性腫瘍症候群として多発性内分泌腫瘍症 1 型 (*MEN1*) がある。

1. 概要

下垂体腫瘍を発症する遺伝性腫瘍症候群で臨床的に重要な疾患として多発性内分泌腫瘍症 1 型 (*MEN1*) があげられる。*MEN1* 以外にも遺伝性下垂体腫瘍の原因となる遺伝子が知られているが (*AIP, GPR101, CDH23*)、いずれもごくまれである。

2. サーベイランス方法

MEN1 に伴う下垂体腫瘍のサーベイランスはホルモンの測定と下垂体 MRI により行う。*MEN1* に伴う機能性下垂体腫瘍はプロラクチン (PRL) 産生腫瘍と成長ホルモン (GH) 産生腫瘍が多い。血中 GH 濃度は日内変動が大きいため、サーベイランスでは、PRL と GH 産生量を反映する IGF-1 (ソマトメジン C) を測定する。

3. サーベイランス開始年齢

MEN1 の下垂体サーベイランスは 5 歳からの開始が推奨されているが¹、一方で思春期以前では発症頻度も低くまた発症してもほぼ無症状であることから、サーベイランスを 10 歳代なかばまで遅らせてもよいと提案する報告もある²。

4. サーベイランス間隔

ホルモン測定は 1 年ごと、MRI 検査は腫瘍が認められなければ 3 年ごとに行う。

5. 化学予防

下垂体腫瘍の発症を予防する効果が認められる薬剤は知られていない。

6. 外科治療

GH 産生腫瘍は経蝶骨洞下垂体腫瘍摘出術が行われる。非機能性腫瘍では、頭痛や視野狭窄などの症状があれば手術適応となるが無症状の小腫瘍 (径 < 1cm) では経過観察が推奨される。

7. 薬物療法

PRL 産生腫瘍の治療はドパミン作動薬であるカベルゴリンが第一選択である。薬物治療で制御できない場合は外科治療の適応となる。手術により完治に至らなかった GH 産生腫瘍に対しては、ホルモン産生を抑制する目的でソマトスタチン誘導体 (オクトレオチド、ランレオチド、パシレオチド) が用いられる。

1

2 **【参考文献】**

- 3 1 Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin
4 Endocrinol Metab 2012; 97 (9): 2990-3011.
- 5 2 Manoharan J, Raue F, Lopez CL et al. Is Routine Screening of Young Asymptomatic MEN1 Patients Necessary? World J
6 Surg 2017; 41 (8): 2026-2032.

7

1 眼

2
3 遺伝性眼腫瘍にかかわる遺伝性腫瘍症候群（もしくは原因遺伝子）としては、遺伝性網膜芽細胞腫
4 (*RBI*)、von Hippel-Lindau 病 (*VHL*)、結節性硬化症 (*TSC1/TSC2*)、神経線維腫症 1 型 (*NF1*)、
5 Lynch 症候群 (*MSH2/MLH1*)、*BAP1*がある。

7 ◎網膜芽細胞腫

8 1. 概要

9 遺伝性網膜芽細胞腫は、*RBI*の GPV で発症する。バリエーションのタイプにより浸透率（発病確率・腫
10 瘍発生数）は異なるが、発症した腫瘍自体の表現型（悪性度、治療反応性など）に明らかな差はな
11 い。

13 2. サーベイランス方法

14 眼底検査により網膜腫瘍を発見する¹。両眼とも周辺部網膜まで観察する必要があり、海外では全身
15 麻酔下眼底検査 (examination under general anesthesia: EUA) が広く行われている。国内では保険制
16 度、医療体制の制約もあり、多くの施設で麻酔なしの眼底検査が行われている。

17 関連腫瘍である三側性網膜芽細胞腫のサーベイランスに脳 MRI を行う²。

18 二次がんのサーベイランスは海外の一部施設で全身 MRI を行っているが確立していない³。

20 3. サーベイランス開始年齢

21 眼腫瘍と三側性網膜芽細胞腫は、出生時、もしくは GPV 保有が判明した時点で開始する。

22 二次がんに対する MRI は鎮静なしで検査できる 8 歳以降とする意見がある³。

24 4. サーベイランス間隔

25 眼底検査は、生後 8 週までは 2-4 週ごとに鎮静なしで検査する。1 歳までは月 1 回、2 歳までは 2 か
26 月に 1 回、3 歳までは 3 か月に 1 回、4 歳までは 4 か月に 1 回、5 歳までは 6 か月に 1 回、EUA を行
27 う。7 歳までは 6 か月に 1 回鎮静なしで検査を行う³。

28 三側性網膜芽細胞腫は、眼腫瘍診断時と、5 歳まで半年ごとの検査が推奨される²。

29 二次がんに対する MRI はコンセンサスがないが、行う場合は年 1 回の施設が多い³。

31 5. 予防

32 眼腫瘍発症の予防法はない。二次がん発生予防として、眼腫瘍治療に放射線外照射を用いないこ
33 と、禁煙が推奨されている⁴。

1 ◎von Hippel-Lindau (VHL) 病

1. 概要

VHL 病の 40-70%に網膜血管腫を生じ、約半数で両眼に発症する⁵。

2. サーベイランス

0 歳から眼底検査を開始し、年 1 回の定期検査の継続が推奨される⁶。予防法は確立していない。

◎その他の遺伝性腫瘍症候群に関連する眼腫瘍と眼所見

1. 結節性硬化症 (*TSC1*, *TSC2*) の 40%程度に網膜星細胞過誤腫を生じ、時に網膜芽細胞腫との鑑別が問題となる。眼底検査で診断する。増大しないことが多く長期経過観察の必要性は高くない⁷。

2. Lynch 症候群の数%で眼瞼脂腺系腫瘍を生じ、Muir-Torre 症候群と呼ばれる。細隙灯顕微鏡検査で診断し、病理で確定診断する。Lynch 症候群の 9.2%に皮膚腫瘍を生じたと報告されている⁸。

1. 家族性大腸腺腫症の一部に、先天性網膜色素上皮肥大 (congenital hypertrophy of the retinal pigmented epithelium: CHRPE)が複数見られる⁹。

2. *BAP1*GPV 保持者では、ぶどう膜悪性黒色腫を生じるリスクがある¹⁰。

【参考文献】

1 鈴木 茂, 柳澤 隆. 網膜芽細胞腫. In 一般社団法人日本小児血液・がん学会 (ed) 小児がん診療ガイドライン 2016 年版: 金原出版株式会社 2016; pp.153-197.

2 Rodjan F, de Graaf P, Brisse HJ et al. Trilateral retinoblastoma: neuroimaging characteristics and value of routine brain screening on admission. *J Neurooncol* 2012; 109 (3): 535-544.

3 Skalet AH, Gombos DS, Gallie BL et al. Screening Children at Risk for Retinoblastoma: Consensus Report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists. *Ophthalmology* 2018; 125 (3): 453-458.

4 Foster MC, Kleinerman RA, Abramson DH et al. Tobacco use in adult long-term survivors of retinoblastoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006; 15 (8): 1464-1468.

5 van Leeuwen RS, Ahmad S, van Nesselrooij B et al. von Hippel-Lindau Syndrome. In Adam MP et al. (eds): GeneReviews® [Internet], Seattle (WA): University of Washington May 17, 2000 [Last revision: Feb 29, 2024]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/> (accessed 2024-08-26)

6 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「フォン・ヒッペル・リンドウ病における実態調査・診療体制構築と QOL 向上のための総合的研究班」.フォン・ヒッペル・リンドウ病診療の手引き (2024 年版) . 2024 年 2 月 16 日.

7 Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J*

- 1 Ophthalmol 2001; 85 (4): 420-423.
- 2 8 Zhong CS, Horiguchi M, Uno H et al. Clinical factors associated with skin neoplasms in individuals with Lynch syndrome
3 in a longitudinal observational cohort. J Am Acad Dermatol 2023; 88 (6): 1282-1290.
- 4 9 Bisgaard ML, Bulow S. Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and
5 sebaceous cysts. American journal of medical genetics Part A 2006; 140 (3): 200-204.
- 6 10 Rai K, Pilarski R, Cebulla CM et al. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two
7 new cases. Clinical genetics 2016; 89 (3): 285-294.
- 8

1 甲状腺、副甲状腺

2
3 遺伝性甲状腺癌に関わる遺伝性腫瘍症候群（もしくは遺伝子）として、多発性内分泌腫瘍症 2 型
4 (*RET*)、家族性大腸腺腫症 (*APC*)、Cowden 症候群/*PTEN* 過誤腫症候群 (*PTEN*)、*DICER1* 腫瘍
5 易罹患性 (*DICER1*) がある。また遺伝性副甲状腺腫瘍（主に過形成）に関わるものとして、多発性内
6 分泌腫瘍症 1 型及び 2 型 (*MEN1*, *RET*) がある。

8 1. 概要

9 遺伝性甲状腺癌のうち臨床的に重要な疾患として、多発性内分泌腫瘍症 2 型 (*MEN2*) に伴う甲状
10 腺髄様癌がある。*MEN2* では甲状腺髄様癌は必発であり、全甲状腺髄様癌の約 30% は *MEN2* に伴う
11 ものである。*MEN2* の原因遺伝子の *RET* は癌遺伝子であり、明確な遺伝型-表現型連関を示す。その
12 ため、バリエーションごとの対応が必要である。

13 遺伝性腫瘍症候群の部分症として甲状腺癌を伴うものとしては、家族性大腸腺腫症や Cowden 症候群
14 /*PTEN* 過誤腫症候群がある。

15 遺伝性副甲状腺機能亢進症は *MEN1* および *MEN2A* に合併する。過形成が大部分で癌は少ない。
16 *MEN1* ではほぼ必発で初発病変であることが多い。*MEN2A* での浸透率は 10% 程度と高くない。この
17 他副甲状腺機能亢進症と顎腫瘍を合併する副甲状腺機能亢進症-顎腫瘍症候群 (*HPT-JT*) が知られて
18 いる。*HPT-JT* に伴う副甲状腺病変は約 15% が癌である。

20 2. サーベイランス方法

21 遺伝性甲状腺癌のサーベイランスは甲状腺超音波検査と触診が主体となる。甲状腺髄様癌について
22 は血清カルシトニンと CEA が腫瘍マーカーとして有用である。

23 副甲状腺のサーベイランスは血清カルシウムと副甲状腺ホルモン (intact PTH) の測定によって行
24 う。画像診断は発症後に手術を検討する際に行うが、サーベイランス手段としての有用性は低い。

26 3. サーベイランス開始年齢

27 米国甲状腺学会のガイドラインでは、*RET* のアミノ酸コドン 918 の GPV 例 (*MEN2B* のほぼ全
28 例) では乳児期、コドン 634 の GPV (*MEN2A* の約 50%) では 5 歳前の予防的甲状腺全摘術が推奨さ
29 れているため¹、サーベイランスは出生後ただちに開始する。その他のコドンに GPV を有する場合で
30 は、甲状腺髄様癌の発症は幼児期以降であることが多いため、保護者との話し合いの上で、サーベ
31 イランスの開始を学童期以降に先延ばしすることも許容される。

32 *MEN1* における副甲状腺機能亢進症のサーベイランスは 5-8 歳からの開始を推奨する指針が多いが
33 ²、一方で思春期以前では発症頻度も低くまた発症してもほぼ無症状であることから、サーベイランス
34 を 10 歳代なかばまで遅らせてもよいと提案する報告もある³。*MEN2A* の副甲状腺サーベイランスは
35 学童期以降に開始する。

1 家族性大腸腺腫症 (APC) の女性では、10 歳代後半にベースライン超音波検査を開始 (正常であれば 2-5 年間隔)、甲状腺癌の家族歴があれば検査間隔を短縮する。

3 その他の遺伝子ごとの対応については第 4 章を参照。

4. サーベイランス間隔

6 サーベイランスは超音波検査や生化学検査が主体で患者への侵襲も少ないことから、基本的には 1
7 年ごとの検査が推奨されている。家族性大腸腺腫症に伴う甲状腺乳頭癌は悪性度も低く自然消退もみ
8 られることから⁴、思春期後期以降の超音波検査は 2-5 年ごとでよいとされている。

5. 化学予防

11 甲状腺癌や副甲状腺機能亢進症の発症を予防する効果が認められる薬剤は知られていない。

6. 外科治療

14 MEN2 に伴う甲状腺髄様癌では、たとえ微小病変であっても甲状腺全摘術の絶対適応となる¹。海外
15 のガイドラインでは小児に対する予防的甲状腺全摘術が推奨されているが、わが国では RETGPDV が
16 認められた小児に対しては定期サーベイランスを行い、画像検査や血清カルシトニン値の所見から発
17 症を認めた段階で甲状腺全摘術が行われている。

18 MEN1 に伴う副甲状腺機能亢進症では、正常腺を含めた全腺を摘出し、一部を前腕などに自家移植
19 する方法または最小腺の一部を残す副甲状腺亜全摘術が行われる。前者では再発率は低いが永続的副
20 甲状腺機能低下症のリスクがあり、後者では再発率が高い。MEN2 に伴う副甲状腺機能亢進症は浸透
21 率が低いため、手術を行う場合は腫大腺のみの摘出を行う。

7. 薬物療法

24 血縁者の発症前診断によって小児期に診断される例を除けば、MEN2 の発端者では多くの例で甲状
25 腺髄様癌の診断時にすでに所属リンパ節転移や遠隔転移をきたしているが、RET の GPDV によっては
26 進行が比較的緩徐であるため、無治療で経過観察を行う場合も多い。進行例に対しては現在バンデタ
27 ニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、セルペルカチニブの 4 剤が保険適用となっている。

28 MEN1 の副甲状腺機能に対する手術を希望しないもしくはリスクが高い場合に、カルシウム受容体
29 作動薬 (シナカルセット、エボカルセット) の投与が考慮される場合がある⁵。

【参考文献】

- 32 1 Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary
33 thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25 (6): 567-610.
- 34 2 Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin*
35 *Endocrinol Metab* 2012; 97 (9): 2990-3011.
- 36 3 Manoharan J, Raue F, Lopez CL et al. Is Routine Screening of Young Asymptomatic MEN1 Patients Necessary? *World J*

- 1 Surg 2017; 41 (8): 2026-2032.
- 2 4 Uchino S, Ishikawa H, Miyauchi A et al. Age- and Gender-Specific Risk of Thyroid Cancer in Patients With Familial
- 3 Adenomatous Polyposis. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101 (12): 4611-4617.
- 4 5 Moyes VJ, Monson JP, Chew SL et al. Clinical Use of Cinacalcet in MEN1 Hyperparathyroidism. Int J Endocrinol 2010;
- 5 2010: 906163.
- 6

1 乳腺

乳がんの生涯発症リスクが高い遺伝性腫瘍症候群（もしくは原因遺伝子）としては、狭義の遺伝性乳癌卵巣癌(*BRCA1, BRCA2*)、遺伝性びまん性胃がん (*CDH1*)、Li-Fraumeni 症候群 (*TP53*)、Cowden 症候群/ PTEN 過誤腫症候群(*PTEN*)、Peutz-Jeghers 症候群 (*STK11*)、神経線維腫症 1 型 (*NF1*)、毛細血管拡張性運動失調症 (*ATM*)、*PALB2, BARD1, BRIP1, CHEK2, RAD51C, RAD51D* が挙げられる。わが国ではこれらのうち *BRCA1, BRCA2 (BRCA1/2)*のみを対象とした遺伝学的検査が薬機法上の機器承認を受けている。

1. 概要

*BRCA1/2*の GPV 保持者（遺伝性乳癌卵巣癌、Hereditary Breast and Ovarian Cancer : HBOC）の乳癌手術では、患側乳房の術式（全切除術か部分切除術か）、および、対側のリスク低減乳房切除術を検討する。乳癌未発症者の場合、推奨年齢からサーベイランスを開始し、両側リスク低減乳房切除術を考慮する。抗エストロゲン薬などによる乳癌発生予防のエビデンスは十分ではなく、かつ、現段階では保険診療では実施できない。*PALB2*は *BRCA1/2*に次いで乳癌罹患リスクが高いため HBOC に準じた対応を考慮するが、日本では保険診療でのリスク低減手術の実施体制は整備されていない。乳癌患者において *TP53*に GPV が確認された場合には温存乳房照射に伴う 2 次発癌を避けることを目的として乳房全切除術を推奨する。乳癌発症リスクのあるがん易罹患性遺伝子群 (*CDH1, NF1, PTEN, STK11*)、および、中～低浸透率で乳癌発症リスクのあるがん易罹患性遺伝子群 (*ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, RAD51C, RAD51D*) においては、リスク低減手術を推奨する根拠は十分ではなく、各遺伝子に応じた推奨年齢からサーベイランスを開始することがマネジメントの基本となる。日本人乳癌患者を対象にした研究から上記各遺伝子の GPV 頻度はそれぞれ *BRCA1*: 1.45%, *BRCA2*: 2.71%, *PALB2*: 0.40%, *CHEK2*: 0.37%, *CDH1*: 0.03%, *NF1*: 0.11%, *PTEN*: 0.16%, *TP53*: 0.23 %, *ATM*: 0.31%,と報告されている¹。

2. サーベイランス方法

ガイドラインに明記されている乳房サーベイランス方法はマンモグラフィと造影乳房 MRI である²。³。日本国内に普及している乳房超音波検査は安全で簡便であるが、サーベイランスとして有用であるというエビデンスはない。年齢に応じてマンモグラフィや乳房超音波検査で 1 年ごとの造影乳房 MRI 検査を補うとよい⁴。男性の *BRCA1/2*の GPV 保持者に対しても乳癌の早期発見を目的とした二次予防の効果が期待され、特に *BRCA2*では、男性乳癌の既往歴がある場合、女性化乳房症を合併している場合などには MMG,US などの画像評価によるサーベイランスが考慮される。また、ブレスト・アウェアネス(breast awareness)という、女性自身が自分の乳房の状態を意識する生活習慣も推奨される。

3. サーベイランス開始年齢と頻度 (間隔)

サーベイランス開始推奨年齢は、遺伝子によって違いがある²。遺伝子ごとのサーベイランスの詳細は第4章を参照。

4. 化学予防

乳癌未発症の *BRCA1/2* GPV 保持者に対し、乳癌発症リスク低減を目的として予防的内分泌療法を推奨するエビデンスは現時点ではない⁵。*BRCA1/2* に GPV を保持する乳癌既発症者の場合には術後治療のタモキシフェンが対側乳癌発生を抑制する可能性はあるが、対側リスク低減乳房切除術によるリスク低減効果の方がより確実である⁶。*BRCA1/2* の GPV 保持者に対するラロキシフェン、アロマトラーゼ阻害薬の予防効果のエビデンスは明らかではない⁷。*BRCA1* の GPV 保持者に対するデノスマブの予防効果を検証する臨床研究が行われているが、現段階では新規乳癌発生予防薬としての投与を推奨できるエビデンスはない^{3,7}。

5. 外科治療 (リスク低減手術)

BRCA1/2 に GPV を保持する乳癌既発症者の乳房切除術式については、部分切除術における温存乳房内乳癌新発生リスクを念頭に、部分切除術よりも全切除術が推奨される³。ただし、部分切除術を強く希望する場合には、温存乳房の新規乳癌発症リスクや継続的サーベイランスの必要性等を理解した上で、部分切除術を選択することも許容される^{3,8}。対側リスク低減乳房切除術による対側乳房の乳癌発症リスク低減効果は確実だが、生存率改善効果について十分なエビデンスはない。既発症乳癌の治療や予後、妊娠出産後の授乳の希望、心理的效果、リスク低減卵管卵巣摘出術 (生存率改善効果が明らかである) などを総合的に勘案して実施を検討する。対側リスク低減乳房切除術を提案する際はエビデンスの不確実性を考慮するとともに、価値観の多様性に配慮する。対側リスク低減乳房切除術の実施に際して医療者は、患者本人だけでなく家族も交えて相談し、協働的に意思決定を支援する。対側リスク低減乳房切除術は、このような遺伝カウンセリングを実践できるチーム医療体制が整っており、かつ、保険診療での実施基準を満たす施設で行うべきである。HBOC で乳癌未発症者に対する両側リスク低減乳房切除術においても、両側乳房の乳癌発症リスク低減効果は確実だが、生存率改善効果についてはリスク低減卵管卵巣摘出術の影響を受けたエビデンスが多く不確実性が残るため、環境が整った施設において十分に相談することが肝要である。

PALB2 は *BRCA1/2* に次いで乳癌罹患リスクが高く⁹、海外の各ガイドラインにおいては、リスク低減手術を推奨するものとサーベイランスを推奨するものに分かれる¹⁰が、日本国内ではいずれも保険診療で行うことはできず早期の保険承認が期待される。

30 歳より若く発症した乳癌で *BRCA1/2* に GPV が検出されなかった場合は、Li-Fraumeni 症候群 (*TP53*) の可能性を念頭に遺伝学的検査を検討する^{11,12}。*TP53* に GPV が確認された場合には温存乳房照射に伴う 2 次発癌を避けるために乳房全切除術を推奨する^{8,13}。海外のガイドラインでは対側リスク低減手術を相談すべき選択肢の一つとして挙げているが²、日本の現状では保険診療で行うことはできず早期の保険承認が期待される。

1 遺伝性乳癌に関連する遺伝子群 (*CDH1*, *NF1*, *PTEN*, *STK11*)、および、中～低浸透率の遺伝子群
2 (*ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*) においては、リスク低減手術を推奨するエビ
3 デンスは乏しい。また、国内では保険診療下で実施できる手術ではないため、ガイドライン推奨年齢
4 からサーベイランスを開始することが現実的な対応策である²。

6. 薬物療法

7 *BRCA1/2* に GPV を有する HER2 陰性乳癌患者においては、再発高リスク乳癌術後治療であれば
8 PARP 阻害剤であるオラパリブが、転移再発乳癌治療において適格要件を満たす場合には PARP 阻害
9 剤であるオラパリブまたはタラゾパリブが性別を問わず保険適用で投与可能である。白金製剤である
10 カルボプラチンもその作用機序から奏効が見込まれるが、臨床試験はサブグループ解析のみでエビデ
11 ンスが十分とはいえず、また日本国内での単剤投与は保険適用となっていない。乳癌発症リスクが
12 中～低浸透率のがん易罹患者性遺伝子群 (*ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*) は、
13 *BRCA1/2* と同様に DNA2 本鎖損傷の HRR に関わる因子群 (タンパク質) をコードしている。このた
14 め、乳癌組織において HRD 状態にあれば、PARP 阻害剤が奏効する可能性があり、これらの GPV 保
15 持者を対象とした臨床試験が行われている¹⁴。これらの遺伝子群は、CGP で検出された場合に治療標
16 的となる可能性を検討すると同時に、germline findings (GPV/PGPV) であった場合には、その開示
17 についてエキスパートパネルで議論する。状況に応じて遺伝カウンセリングの場で血縁者を含めた健
18 康管理対策や遺伝学的検査について情報提供し実施を検討する。

【参考文献】

- 21 1 Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese
22 patients and 11,241 controls. *Nature communications* 2018; 9 (1): 4083.
- 23 2 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology
24 (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 3.2024. Feb 12,
25 2024. (accessed 2024-08-26)
- 26 3 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構作成部会. 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2024 年版:
27 金原出版株式会社 2024.
- 28 4 Sessa C, Balmana J, Bober SL et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes:
29 ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*
30 2023; 34 (1): 33-47.
- 31 5 日本乳癌学会診療ガイドライン委員会 一. 乳癌診療ガイドライン 2022 年版 疫学・診断編. 2022.
32 <https://jbcx.xsrv.jp/guideline/2022/t/>
- 33 6 Baildam AD. Current knowledge of risk reducing mastectomy: Indications, techniques, results, benefits, harms. *Breast*
34 2019; 46: 48-51.
- 35 7 Singer CF. Nonsurgical Prevention Strategies in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Breast Care (Basel)* 2021; 16 (2):
36 144-148.

- 1 8 Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology,
2 American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. Journal of clinical oncology :
3 official journal of the American Society of Clinical Oncology 2020; 38 (18): 2080-2106.
- 4 9 Breast Cancer Association C, Dorling L, Carvalho S et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than
5 113,000 Women. The New England journal of medicine 2021; 384 (5): 428-439.
- 6 10 Corso G, Robson ME, Sacchini V. Points to Consider Regarding Risk-Reducing Mastectomy in High-, Moderate-, and
7 Low-Penetrance Gene Carriers. Annals of surgical oncology 2022; 29 (9): 5821-5825.
- 8 11 McCuaig JM, Armel SR, Novokmet A et al. Routine TP53 testing for breast cancer under age 30: ready for prime time?
9 Familial cancer 2012; 11 (4): 607-613.
- 10 12 小児遺伝性腫瘍班ガイドライン作成委員会. リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン 2019 年度版 ver. 1.1.
11 2020. [https://minds.jcqh.or.jp/common/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-](https://minds.jcqh.or.jp/common/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=https://minds.jcqh.or.jp/common/summary/pdf/c00607.pdf&dButton=false&pButton=false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none&wponce=3b871a512b)
12 [shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=https://minds.jcqh.or.jp/common/summary/pdf/c00607.pdf&dButton=false&pButton](https://minds.jcqh.or.jp/common/summary/pdf/c00607.pdf&dButton=false&pButton=false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none&wponce=3b871a512b)
13 [=false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none& wponce=3b871a512b](https://minds.jcqh.or.jp/common/summary/pdf/c00607.pdf&dButton=false&pButton=false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none&wponce=3b871a512b) (参照 2024-08-26)
- 14 13 日本乳癌学会診療ガイドライン委員会. 総説 2 乳房手術後に放射線療法が勧められない場合. In 一般社団法人
15 日本乳癌学会 (ed) 乳癌診療ガイドライン 2022 年版 治療編, 2022; https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/h_index/s2/
16 (参照 2024-08-26)
- 17 14 Graffeo R, Rana HQ, Conforti F et al. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis:
18 ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. Breast 2022; 65: 32-40.
- 19

1 肺

肺癌の生涯発症リスクが高い遺伝性腫瘍症候群（もしくは原因遺伝子）としては、Li-Fraumeni 症候群 (*TP53*)、DICER1 症候群 (*DICER1*)、Peutz-Jeghers 症候群 (*STK11*)、*EGFR* に GPV を保持する者が挙げられる。また悪性腫瘍ではないものの、Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群 (*FLCN*) では、肺嚢胞、自然気胸のリスクが高い。結節性硬化症 (*TSC1/TSC2*) ではリンパ脈管筋腫症 (LAM) のリスクが高まる。

1. 概要

肺癌は Li-Fraumeni 症候群のコア腫瘍ではないが、Li-Fraumeni 症候群における肺癌の生涯発症リスクは 2%–7% と見積もられている¹。また、107 名の Li-Fraumeni 症候群患者を対象とした前向き観察研究において、5 年の研究期間のうちに 5 名 (4.7%) が肺腺癌を発症した²。したがって、Li-Fraumeni 症候群では肺癌に対するサーベイランスも必要となる。

EGFR ではチロシンキナーゼドメイン (コドン 685–953) に生殖細胞系列の活性型バリエントを保持する者は肺癌の発症リスクが高い。*EGFR* T790M を保持する家系を 5 世代に渡って調査したところ、29 名の GPV 保持者のうち 19 名 (65.5%) が肺癌を発症していた³。なお、*EGFR* T790M の GPV 保持者は、非扁平上皮非小細胞肺癌の 0.3%–0.9% と報告されている⁴。前向き観察研究では、*EGFR* T790M、R776H、G724S の GPV 保持者の 55% が肺癌を発症し、その腫瘍細胞の 95% に second hit が認められたことが報告されている³。すなわち、*EGFR* はがん遺伝子であるが、肺癌発症にはがん抑制遺伝子のように second hit が必要なことが示唆される。

肺癌患者を対象に遺伝学的検査をおこなったところ、14.9% に何らかの GPV が認められ、原因遺伝子別では *BRCA2* (2.8%)、*CHEK2* (2.1%)、*ATM* (1.9%)、*TP53* (1.3%)、*BRCA1* (1.25%)、*EGFR* (1%) であった⁵。また、小細胞肺癌患者では、87 名に生殖細胞系列の WES を行った結果、その 43.7% が *RAD51D*、*CHEK1*、*BRCA2*、*MUTYH* など 35 のがん易罹患性遺伝子を含む 42 の GPV を保持していた⁶。

DICER1 症候群 (*DICER1*) では、乳幼児期にみられる胸膜肺芽腫の生涯発症リスクが高い (本章「小児」参照)。

2. サーベイランス方法

一方、一般的な肺癌のサーベイランスは胸部 CT 検査で行われ、薄切 (thin slice) で実施するのが望ましい。しかし、Li-Fraumeni 症候群では放射線照射による腫瘍発症リスクが高くなる可能性があるため、できる限り診断用および治療用放射線を避けるか暴露を最小限にするべきである。したがって、Li-Fraumeni 症候群では、全身 MRI 検査によるサーベイランスが推奨される。

3. サーベイランス開始年齢およびサーベイランス間隔

1 Li-Fraumeni 症候群では、全年齢において毎年全身 MRI 検査を実施することが推奨されている⁷。
2 *EGFR* T790M 保持者では 20 歳から血縁者診断と肺サーベイランスも提案されているが、確立され
3 たサーベイランス方法はない。なお、*EGFR* GPV 保持者を対象とした前向き観察研究では、CT 検査
4 を受けた 15 名のうち、9 名 (60%) に肺結節が指摘され、早ければ生後 3 年目に肺結節が発見され、
5 *in situ* adenocarcinoma の可能性がある。

6

7 4. 化学予防

8 肺がんの発症を予防する効果が認められる薬剤は知られておらず、喫煙が生活習慣のなかではリス
9 クとなる。

10

11 5. 外科治療

12 臨床病期に沿って、治療方針を作成する。Stage I-II については、呼吸機能や全身状態が良好であれ
13 ば外科手術の適応となる。事前に気管支鏡を実施していることが望ましいが、大きさや部位によって
14 術中迅速診断を行うため、胸腔鏡下生検 (VATS) 生検を実施し、肺癌だった場合に定型的な手術を行
15 う場合もある。Stage IIIA についての治療方針は、呼吸器外科医、内科医、放射線治療医を含めた集学
16 的治療グループで検討を行うよう推奨されている。小細胞肺癌については、臨床病期 I - II A 期 (第 8
17 版) に対しては外科療法が推奨されている。

18

19 6. 薬物療法

20 切除不能局所進行非小細胞肺癌および限局型小細胞肺癌については、根治照射可能であれば化学放
21 射線療法を、または転移性の Stage IV についてはがん薬物療法を選択するが、Li-Fraumeni 症候群で
22 は注意を要する。なお、治療内容については、肺癌診療ガイドライン¹を基に実施する。

23

24 【参考文献】

- 25 1 肺癌診療ガイドライン—悪性悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む—2022 年版 第 7 版 2023.
26 2 Gazdar A, Robinson L, Oliver D et al. Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene
27 T790M mutations. J Thorac Oncol 2014; 9 (4): 456-463.
28 3 Oxnard GR, Chen R, Pharr JC et al. Germline EGFR Mutations and Familial Lung Cancer. Journal of clinical oncology :
29 official journal of the American Society of Clinical Oncology 2023; 41 (34): 5274-5284.
30 4 Benusiglio PR, Fallet V, Sanchis-Borja M et al. Lung cancer is also a hereditary disease. Eur Respir Rev 2021; 30 (162).
31 5 Sorscher S, LoPiccolo J, Heald B et al. Rate of Pathogenic Germline Variants in Patients With Lung Cancer. JCO precision
32 oncology 2023; 7: e2300190.
33 6 Tlemsani C, Takahashi N, Pongor L et al. Whole-exome sequencing reveals germline-mutated small cell lung cancer
34 subtype with favorable response to DNA repair-targeted therapies. Science translational medicine 2021; 13 (578).
35 7 Schneider K, Zelle K, Nichols KE et al. Li-Fraumeni Syndrome. In Adam MP et al. (eds): GeneReviews® [Internet],
36 Seattle (WA): University of Washington Jan 19, 1999 [Last update: Nov 21, 2019]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>

37

1 胃・十二指腸

胃癌の生涯発症リスクが高い遺伝性腫瘍症候群（もしくは原因遺伝子）としては、遺伝性びまん性胃癌（*CDH1*）、Lynch 症候群（*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*）、家族性大腸腺腫症（*APC*）、Peutz-Jeghers 症候群（*STK11*）、若年性ポリポシス症候群（*SMAD4*, *BMPR1A*）、Cowden 症候群/*PTEN* 過誤腫症候群（*PTEN*）、Li-Fraumeni 症候群（*TP53*）、遺伝性乳癌卵巣癌（*BRCA1*, *BRCA2*）もしくは *ATM*, *PALB2* に GPV を保持する者が挙げられる。また、Lynch 症候群と家族性大腸腺腫症では胃癌に加えて十二指腸癌の生涯発症リスクも高い。

1. 概要

遺伝性胃癌では、原因遺伝子により発生する胃癌の組織型に特徴がある。遺伝性びまん性胃癌（*CDH1* GPV 保持者）では印環細胞癌が多発するが、Lynch 症候群では腸型（分化型）胃癌の発生が多く、特に *MLH1* と *MSH2* の GPV 保持者で発生するが高い。日本を含む東アジアでは欧米と比較して Lynch 症候群の胃癌発症リスクが高く、その理由のひとつとして散発性胃癌と同様に *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染の関与が考えられている。日本の Lynch 症候群の胃癌発症者では *H. pylori* 感染率も高いことが報告されており、胃癌のリスク低減を目的として、Lynch 症候群では *H. pylori* 感染のスクリーニング検査が推奨されている。また、*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2* などの HRR 遺伝子の GPV 保持者でも胃癌発症における *H. pylori* 感染の関与が報告されており、*H. pylori* 感染による DNA 損傷に対する修復障害が胃癌リスクを上昇させると考えられている¹。一方、家族性大腸腺腫症では胃底腺ポリポシスの発生と *H. pylori* 感染は負の相関を示すが、胃底腺ポリポシスの有無にかかわらず腺腫や癌などの腫瘍性病変が発生することがある。なお、胃底腺ポリポシスを主徴とする GAPPS (Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach) は報告例が少ないため上部消化管サーベイランス法は確立されていないが、胃癌の発症リスクが高いため上部消化管サーベイランスは重要である。

Lynch 症候群や家族性大腸腺腫症では十二指腸癌の発症リスクが高い。特に、家族性大腸腺腫症では、前がん病変である十二指腸腺腫が多発する傾向があり、乳頭部にも発生する。

2. サーベイランス方法

遺伝性胃癌および十二指腸癌関連遺伝子の GPV 保持者における上部消化管サーベイランスは上部消化管内視鏡検査によって行われる。十二指腸水平部より肛門側を観察する必要がある場合には、細径の大腸内視鏡やカプセル内視鏡やバルーン内視鏡の使用も検討する。家族性大腸腺腫症や若年性ポリポシス症候群では背景胃粘膜にポリポシスが併存することがあるため、癌の見落としに注意し慎重に観察する。遺伝性びまん性胃癌（*CDH1* GPV 保持者）や Li-Fraumeni 症候群に発生する胃癌の内視鏡所見はわずかな色調の変化のみであることがあるため、白色光観察に加えて狭帯域光観察も併用

1 する。上部消化管内視鏡検査で発見された腺腫や粘膜内癌は内視鏡的に切除（摘除・摘出）すること
2 が推奨される²。また、十二指腸癌の発症リスクが高い Lynch 症候群や家族性大腸腺腫症では可能な限
3 り深部十二指腸観察を行う。なお、病変の内視鏡治療が困難な場合や十二指腸腺腫に対する内視鏡治
4 療が考慮される場合には、専門施設への紹介も検討する。

6 3. *Helicobacter pylori* 感染のスクリーニング検査と除菌療法

7 20 歳代での予防的胃全摘術を希望されない遺伝性びまん性胃癌（*CDHI* の GPV 保持者）で *H.*
8 *pylori* 感染が認められる場合には除菌することが推奨されている³。

9 日本の Lynch 症候群の胃癌発症者では *H. pylori* 感染率が高いことが報告されており、Lynch 症候群
10 では胃癌のリスク低減を目的として *H. pylori* 感染のスクリーニング検査が推奨されており、*H. pylori*
11 感染が認められれば除菌も考慮する^{2,4}。

12 HRR 関連遺伝子の GPV 保持者でも胃癌発症における *H. pylori* 感染の関与が報告されており、*H.*
13 *pylori* 感染による DNA 損傷に対する修復障害が胃癌リスクを上昇させると考えられている¹。

15 4. サーベイランス開始年齢

16 遺伝性胃癌および十二指腸癌関連遺伝子の GPV 保持者では、胃癌および十二指腸癌の発症リスクに
17 応じて上部消化管サーベイランスの開始年齢が提案されている。

18 遺伝性びまん性胃癌（*CDHI* GPV 保持者）では 10 歳代から、あるいは、同一家系内の最年少発症
19 者の年齢より 5-10 年早く上部消化管サーベイランスを開始する（後述する予防的胃全摘術を参照）。

20 Lynch 症候群では 30 歳～35 歳から上部消化管サーベイランスを開始することが推奨されている⁵。特
21 に、*H. pylori* 既感染者など胃癌発症リスクの高い者や胃・十二指腸癌の家族歴がある場合に考慮され
22 る。家族性大腸腺腫症では 20 歳～25 歳から上部消化管サーベイランスを開始するが、家族性大腸腺
23 腫症診断時あるいは大腸手術前に上部消化管内視鏡検査を行うことも考慮する。Peutz-Jeghers 症候群
24 では 8 歳時に上部消化管内視鏡検査を実施することが推奨されている^{6,7}。若年性ポリポシス症候群
25 では 10 歳代から⁸、Cowden 症候群/PTEN 過誤腫症候群では 15 歳から上部消化管サーベイランスを
26 開始する⁹。Li-Fraumeni 症候群では 20 歳代から上部消化管サーベイランスを開始するが、同一家系
27 内の最年少発症者の年齢より 5-10 年早く上部消化管サーベイランスを開始することも考慮する。

29 5. サーベイランス間隔

30 遺伝性胃癌および十二指腸癌関連遺伝子の GPV 保持者では、上部消化管サーベイランスの間隔は 1
31 ～2 (3)年ごとに実施する。

32 遺伝性びまん性胃癌（*CDHI* GPV 保持者）では、胃全摘術を選択しない場合には、6～12 ヶ月毎の
33 上部消化管内視鏡による上部消化管サーベイランス（ランダム生検を含む）が勧められる^{3,10-13}。ま
34 た、Lynch 症候群では 1～3 年毎に上部消化管サーベイランスを実施する。

1 家族性大腸腺腫症では、十二指腸腺腫・癌の修正 Spigelman 分類に準じて上部消化管サーベイラン
2 ス間隔が提案されている。すなわち、Stage 0～III では 2～5 年ごとであるが、Stage IV では専門家に
3 よる半年～1 年ごとの上部消化管サーベイランスが推奨されている。

4 若年性ポリポーシス症候群では、ポリープの数や表現型によって対応は異なり、上部・下部消化管
5 内視鏡検査とも 1～3 年ごとに実施することが推奨されている。

6. 予防的胃全摘術

8 遺伝性びまん性胃癌 (*CDHI* の GPV 保持者) に対する予防的胃全摘術については、ガイドラインに
9 より対応が異なる。胃全摘術と内視鏡的サーベイランスの選択肢を提示して患者の嗜好を考慮した上
10 で、意思決定を支援するべきであるとするガイドライン²、上部消化管内視鏡検査の所見に関わらず全
11 例に胃全摘術を推奨するガイドライン¹⁰、遺伝性びまん性胃癌の家族歴を有する場合に胃全摘術を推
12 奨するガイドライン³があり、慎重な検討を要する。若年性ポリポーシス症候群では、ポリープに関連
13 する症状 (貧血、嘔吐や低蛋白血症など) や悪性所見を内視鏡的にコントロールできない場合に胃切
14 除を考慮する⁵。その他の遺伝性胃癌関連遺伝子の GPV 保持者に対し予防的胃全摘術の実施を支持す
15 るエビデンスはない。

【参考文献】

- 1 Usui Y, Taniyama Y, Endo M et al. Helicobacter pylori, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer. The New
2 England journal of medicine 2023; 388 (13): 1181-1190.
- 3 National Comprehensive Cancer NetworkN Clinical Practice Guidelines in Oncology
4 (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric. Version 1, 2024. Aug
5 8, 2024. (accessed 2024-08-26)
- 6 Blair VR, McLeod M, Carneiro F et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. The Lancet
7 Oncology 2020; 21 (8): e386-e397.
- 8 遺伝性大腸癌診療ガイドライン作成委員会. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版 2024.
- 9 National Comprehensive Cancer NetworkN Clinical Practice Guidelines in Oncology
10 (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 3.2024. Feb 12,
11 2024. (accessed 2024-08-26)
- 12 山本 博, 阿部 孝, 石黒 信 et al. 小児・成人のための Peutz-Jeghers 症候群診療ガイドライン(2020 年版). 遺伝性腫
13 瘍 2020; 20 (2): 59-78.
- 14 McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. In Adam MP et al. (eds): GeneReviews® [Internet], Seattle
15 (WA): University of Washington Feb 23, 2001 [Last update: Sep 2, 2021]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>
16 (accessed 2024-08-26)
- 17 松本 主, 新井 正, 岩間 達 et al. 小児・成人のための若年性ポリポーシス症候群診療ガイドライン(2020 年版). 遺
18 伝性腫瘍 2020; 20 (2): 79-92.
- 19 高山 哲, 五十嵐 正, 大住 省 et al. 小児・成人のための Cowden 症候群/PTEN 過誤腫症候群診療ガイドライン(2020

- 1 年版). 遺伝性腫瘍 2020; 20 (2): 93-114.
- 2 10 National Comprehensive Cancer NetworkN Clinical Practice Guidelines in Oncology
3 (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer Version 2.2023. 2023.
- 4 11 Syngal S, Brand RE, Church JM et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary
5 gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015; 110 (2): 223-262; quiz 263.
- 6 12 Kaurah P, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. In Adam MP et al. (eds): GeneReviews® [Internet], Seattle
7 (WA): University of Washington Nov 4, 2002 [Last Update: Mar 22, 2018];
8 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/> (accessed 2024-08-26)
- 9 13 Vangala DB, Cauchin E, Balmana J et al. Screening and surveillance in hereditary gastrointestinal cancers:
10 Recommendations from the European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion at the 20th European
11 Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, June 2018. European
12 journal of cancer 2018; 104: 91-103.
- 13

膵臓

膵癌の生涯発症リスクが高い遺伝性腫瘍症候群（もしくは原因遺伝子）としては、遺伝性乳癌卵巣癌 (*BRCA1*, *BRCA2*)、Lynch 症候群 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*)、Peutz-Jeghers 症候群 (*STK11*)、膵臓がん・悪性黒色腫症候群（家族性多発異型母斑黒色腫, *CDKN2A*)、遺伝性膵炎 (*PRSS1*)、もしくは *ATM*, *PALB2* に GPV を保持する者が挙げられる¹⁻⁹。また、多発性内分泌腫瘍症 1 型 (*MEN1*)、von Hippel-Lindau 病 (*VHL*) は、膵・消化管神経内分泌腫瘍を発症するリスクが高い。

1. 概要

膵癌症例では MGPT で 11~15%^{10,11} に GPV を認めることから、米国 NCCN ガイドライン¹² と国内膵癌診療ガイドラインでは、全ての膵癌症例に MGPT を行うことを推奨している。日本では、治癒切除不能な膵癌患者の血液を検体とし、PARP 阻害剤による治療法の選択を目的とする場合に、保険診療内で *BRCA1/2* 遺伝子検査を実施することができる。

遺伝性膵癌関連遺伝子の GPV 保持者における、膵癌の生涯発症リスクは Peutz-Jeghers 症候群で 36%、遺伝性膵炎で 25%-40%、*CDKN2A* PGV 保持者で 10%-17%、遺伝性乳癌卵巣癌で 5%、Lynch 症候群で 3.7% と報告されている¹³。なお、遺伝性乳癌卵巣癌では、特に *BRCA2* の GPV 保持者において膵癌の発症リスクが高い。

遺伝性膵癌の発症年齢や臨床病理学的特徴は散発性膵癌とほぼ同等であると報告されており、外見上の特徴に乏しい場合には遺伝性膵癌と散発性膵癌を鑑別することは困難である。

2. サーベイランス方法

国内外の多くのガイドラインにおいて生涯膵癌発生リスクが 5% 以上、あるいは相対リスクが 5 倍以上のものがサーベイランス対象とされている¹⁻⁹。遺伝性乳癌卵巣癌、Lynch 症候群、*ATM*, *PALB2* の GPV 保持者に関しては第 1 (~2) 度近親者に膵癌を有するものを対象とし、Peutz-Jeghers 症候群、遺伝性膵炎、*CDKN2A* PGV 保持者では家族歴を問わない。サーベイランスに用いる画像検査としては、海外では超音波内視鏡 (EUS) 検査と MRI/MRCP (MR 胆管膵管撮影) 検査を用いることが推奨されている^{1,2,5,7}。汎用性や日本人の体型面の特徴も踏まえて国内では造影 CT 検査や腹部超音波

(US) 検査も含まれているが⁹、小型膵腫瘍の描出能力が高い EUS 検査や放射線被曝なく膵管系の描出に長けている MRI/MRCP 検査がより推奨される⁹。他臓器観察目的の造影 CT などで代用することも可能であるが、膵癌のリスクが高い場合やすでに膵に異常所見を認める場合には薄切撮影 (スライス厚: 1-2 mm) を行うことが望ましい。遺伝性膵炎では膵に多発する石灰化や瘢痕が多く、音響陰影を伴うため EUS (US) 検査での観察は困難であると考えられており、エキスパートの間でもサーベイランスに用いる画像のコンセンサスが得られていない¹⁰。また、画像検査とともに腫瘍マーカー (CEA、CA19-9 など) と膵癌分泌酵素を含めた血液検査を行うことが推奨されている。経過観察中に画像の変

1 化を認めた場合や、膵癌を疑う腫瘤を認めた際には、必要に応じて内視鏡的逆行性胆管膵管造影
2 (ERCP) / 内視鏡的経鼻膵管ドレナージ (ENPD) 留置による膵液細胞診や超音波内視鏡下穿刺吸引
3 法 (EUS-FNA) による組織検査などが推奨されている⁹。以前は、不要な膵切除例が切除例の約半数
4 を占め、進行癌で見つかり切除不能の症例も含まれていたが^{11,14}、近年の米国での前向き研究ではサ
5 ーベイランス群の膵癌の5年生存率と生存期間中央値が73.3%と9.8年に対して、非サーベイランス
6 群では0%と1.5年と、サーベイランスの良好な成績が示されている³。

7 また、膵・消化管神経内分泌腫瘍に対するサーベイランスについては、第4章 *MEN1*, *VHL* の項目
8 を参照。

9

10 3. サーベイランス開始年齢

11 サーベイランスの開始年齢は、第1(~2)度近親者に膵癌を有する遺伝性乳癌卵巣癌、Lynch症候群、
12 *ATM*, *PALB2*のGPV保持者に関しては50歳から、膵癌の家族歴にかかわらず、Peutz-Jeghers症候群
13 では30歳、遺伝性膵炎では40歳から、*CDKN2A* PGV保持者では家系内で最も発症が早い膵癌罹患者
14 より10歳若い年齢、もしくは40歳のいずれか若い年齢からのサーベイランスを推奨している^{1,2,5,7}。

15

16 4. サーベイランス間隔

17 膵癌のリスク因子には家族歴や遺伝要因意外にも、喫煙歴や飲酒歴、糖尿病や膵炎の既往歴、肥
18 満、膵所見 (IPMN など) なども含まれる¹⁴。サーベイランス間隔はこれらのリスク因子も含めた評
19 価によって6-12ヶ月の範囲で変えることが推奨されている⁹。海外では、膵に異常所見がない場合は
20 12ヶ月、異常所見がある場合はその所見の種類によってサーベイランス間隔を短くすることが推奨さ
21 れている^{1,5,7}。

22

23 5. 外科治療

24 遺伝性のリスクを有する膵癌と散発性膵癌で外科切除の基準や方法を変えるという報告はまだな
25 い。ただし、遺伝性膵炎の場合、若年期から疼痛発作を伴うことが多く、疼痛緩和目的で膵切除を選
26 択する事がある¹⁰。

27

28 6. 薬物療法

29 遺伝性乳癌卵巣癌の膵癌症例では、乳癌や卵巣癌と同様にプラチナ製剤やPARP阻害剤の奏効性が
30 高いことが報告されている¹⁵。

31

32 【参考文献】

- 33 1 Goggins M, Overbeek KA, Brand R et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer:
34 updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 2020; 69 (1):
35 7-17.
- 36 2 Daly MB, Pal T, Maxwell KN et al. NCCN Guidelines(R) Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast,

- 1 Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. J Natl Compr Canc Netw 2023; 21 (10): 1000-1010.
- 2 3 Dbouk M, Katona BW, Brand RE et al. The Multicenter Cancer of Pancreas Screening Study: Impact on Stage and
3 Survival. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2022; 40 (28): 3257-
4 3266.
- 5 4 Canto MI. Screening and surveillance approaches in familial pancreatic cancer. Gastrointest Endosc Clin N Am 2008; 18
6 (3): 535-553, x.
- 7 5 Sawhney MS, Calderwood AH, Thosani NC et al. ASGE guideline on screening for pancreatic cancer in individuals with
8 genetic susceptibility: summary and recommendations. Gastrointest Endosc 2022; 95 (5): 817-826.
- 9 6 Casolino R, Paiella S, Azzolina D et al. Homologous Recombination Deficiency in Pancreatic Cancer: A Systematic
10 Review and Prevalence Meta-Analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical
11 Oncology 2021; 39 (23): 2617-2631.
- 12 7 Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals:
13 Expert Review. Gastroenterology 2020; 159 (1): 358-362.
- 14 8 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構作成部会. 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2024 年版:
15 金原出版株式会社 2024.
- 16 9 北野 雅, 森実 千, 脇岡 範 et al. 家族性膵癌高危険群のサーベイランス法(エキスパート・コンセンサス) 日本膵
17 臓学会家族性膵癌レジストリ委員会・家族性膵癌に関する小班会議. 膵臓 2020; 35 (4): 322-330.
- 18 10 Greenhalf W, Levy P, Gress T et al. International consensus guidelines on surveillance for pancreatic cancer in chronic
19 pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis
20 in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan
21 Pancreas Society, and European Pancreatic Club. Pancreatology 2020; 20 (5): 910-918.
- 22 11 Signoretti M, Bruno MJ, Zerboni G et al. Results of surveillance in individuals at high-risk of pancreatic cancer: A
23 systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterol J 2018; 6 (4): 489-499.
- 24 12 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
25 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 3.2024. Feb 12, 2024. (accessed 2024-08-
26 26)
- 27 13 脇岡 範, 森実 千, 斎藤 豊. 家族性膵癌家系ならびに遺伝性膵癌症候群に対する早期膵癌発見を目指したサーベイ
28 ランス 世界の動向. Gastroenterological Endoscopy 2022; 64 (5): 1089-1098.
- 29 14 Paiella S, Salvia R, De Pastena M et al. Screening/surveillance programs for pancreatic cancer in familial high-risk
30 individuals: A systematic review and proportion meta-analysis of screening results. Pancreatology 2018; 18 (4): 420-428.
- 31 15 Golan T, Hammel P, Reni M et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. The
32 New England journal of medicine 2019; 381 (4): 317-327.
- 33

胆道

胆道癌の生涯発症リスクが高い遺伝性腫瘍症候群（もしくは原因遺伝子）としては、遺伝性乳癌卵巣癌 (*BRCA1*, *BRCA2*)、Lynch 症候群 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*)、家族性大腸腺腫症 (*APC*)、Peutz-Jeghers 症候群 (*STK11*)、もしくは *PALB2* に GPV を保持する者が挙げられる¹。その他、転移性胆道癌の患者において、*ATM*、*BAP1*、*PALB2* にも GPV が同定されたことが報告されている²。

1. 概要

遺伝性胆道癌は胆道癌家族歴のある胆道癌患者の 5.5%-16.0% と報告されている^{1,2}。特に、遺伝性乳癌卵巣癌では *BRCA2* に、Lynch 症候群では *MLH1* に GPV を保持する者で胆道癌の発症リスクが高いが²、国内では *MSH6* の GPV 保持者で胆道癌の発症リスクが高いことが報告されている¹。家族性大腸腺腫症では、胆道癌の中でも十二指腸乳頭部癌の発症する割合が多い。

2. サーベイランス方法

遺伝性胆道癌関連遺伝子の GPV 保持者において、胆道サーベイランスを推奨できるだけの十分なエビデンスはない。しかし、膵サーベイランス（腹部 MRI 検査）や十二指腸サーベイランス（上部消化管内視鏡検査）、その他の腹部サーベイランス（腹部超音波検査）の際に可能な限り胆道の異常所見の有無を確認する。なお、家族性大腸腺腫症患者に発生した乳頭部腫瘍に対しては、内視鏡的乳頭切除術の際に内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) を行い、胆管または膵管への進展の有無を評価することが推奨されている³。

3. サーベイランス開始年齢および間隔

がん易罹患性疾患ごとに推奨されている膵サーベイランス、十二指腸サーベイランス、腹部サーベイランスの開始年齢および間隔については、第 4 章を参照。

4. 治療

遺伝性胆道癌に対する外科治療および薬物療法は、散発性胆道癌と同様に行う。

【参考文献】

- 1 Maynard H, Stadler ZK, Berger MF et al. Germline alterations in patients with biliary tract cancers: A spectrum of significant and previously underappreciated findings. *Cancer* 2020; 126 (9): 1995-2002.
- 2 Okawa Y, Iwasaki Y, Johnson TA et al. Hereditary cancer variants and homologous recombination deficiency in biliary tract cancer. *J Hepatol* 2023; 78 (2): 333-342.
- 3 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

- 1 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric. Version1, 2024. Aug 8, 2024. (accessed
- 2 2024-08-26)
- 3

大腸

大腸癌の生涯発症リスクが高い遺伝性腫瘍症候群（もしくは原因遺伝子）は、大腸ポリポシスを認めるものと認めないものとに大別できる。さらに、大腸ポリポシスを認める場合には、その組織型により腺腫性ポリポシス、過誤腫性ポリポシス、鋸歯状ポリポシスに分けられる。腺腫性ポリポシスには、家族性大腸腺腫症 (*APC*)、*MUTYH* 関連ポリポシス (*MUTYH*)、ポリメラーゼ校正関連ポリポシス (*POLE*, *POLD1*) があるが、*AXIN2*, *MLH3*, *MSH3*, *NTHL1* を原因とする場合にも腺腫性ポリポシスが発生する。過誤腫性ポリポシスには、Peutz-Jeghers 症候群 (*STK11*)、若年性ポリポシス症候群 (*SMAD4*, *BMPRIA*)、Cowden 症候群/ PTEN 過誤腫症候群 (*PTEN*) がある。鋸歯状ポリポシスでは、一部の患者に *RNF43* や *GREM1* の GPV が同定されたことが報告されているが、環境因子の関与も考えられている。大腸ポリポシスを認めないものとしては、Lynch 症候群 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*)、Li-Fraumeni 症候群 (*TP53*)、Birt-Hogg-Dube 症候群 (*FLCN*) がある。ただし、先天性ミスマッチ修復欠損 (constitutional mismatch repair deficiency : CMMRD) 症候群 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) では、小児期から腺腫性ポリポシスを認める。また、片アレルに *MUTYH* の GPV を認めるヘテロ接合性の場合でも大腸癌発症リスクが高くなることが報告されている。その他、*BLM*, *CHEK2*, *GALNT12*, *RPS20* に GPV を保持する者も大腸癌発症リスクが高い。

1. 概要

遺伝性大腸癌の診断では、臨床情報によるリスク評価 (STEP 1)、病理組織学的評価/分子病理学的評価 (STEP 2)、遺伝学的検査 (STEP 3) の3つのステップで行われる。STEP 1 で大腸ポリポシスを認めた場合には、生検を実施し組織型を確認する。ポリープ数が少ない場合には、マイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査やミスマッチ修復タンパクの免疫組織化学 (MMR-IHC) 検査を実施する。以上の STEP を踏んでも、遺伝性大腸癌の診断において鑑別すべき疾患は複数あるため、遺伝性大腸癌が疑われる症例に対しては MGPT による遺伝学的検査を実施することが推奨される。なお、STEP 1 および STEP 2 で Lynch 症候群が疑われても両アレルにおける MMR 遺伝子の体細胞病的バリエーションを主な原因とする Lynch-like 症候群であることがあるため、遺伝学的検査による診断は必須である。また、Lynch 症候群では原因遺伝子により大腸癌を含めた Lynch 症候群関連腫瘍の生涯発症リスクは異なるため、適切なサーベイランスを提供するために原因遺伝子を明らかにする必要がある。

2. サーベイランス方法

遺伝性大腸癌関連遺伝子の GPV 保持者における大腸サーベイランスは大腸内視鏡検査によって行われる。近年の内視鏡検査機器の進歩により拡大観察や狭帯域光観察の有用性が報告されているが、遺伝性大腸癌関連遺伝子の GPV 保持者の大腸サーベイランスにおいて、これらの観察方法を併用した大腸内視鏡検査が有用であるとする報告はない。遺伝性大腸癌関連遺伝子の GPV 保持者の大腸内視鏡検

1 査では、5mm 以上のポリープはすべて摘除するのが望ましい¹。これまで、遺伝性大腸癌関連遺伝子
2 の GPV 保持者の大腸内視鏡検査において指摘されたポリープの内視鏡的摘除が大腸癌の発生を予防す
3 るとする報告はなかったが、密生型を除く家族性大腸腺腫症における積極的大腸ポリープ切除術
4 (intensive downstaging polypectomy : IDP) は、大腸全摘術を実施することなく大腸癌を予防する有
5 用な手段となる可能性が報告され、2022 年度に保険収載された²。ただし、IDP を長期間継続した場
6 合の大腸手術の必要性については不明であるため、実施する場合には注意が必要である。Peutz-
7 Jeghers 症候群や若年性ポリポーシス症候群、Cowden 症候群/ PTEN 過誤腫症候群などの過誤腫性ポ
8 リポーシスでは空腸・回腸にもポリープや癌が発生することがあり、特に Peutz-Jeghers 症候群では定
9 期的なサーベイランス内視鏡検査あるいは画像検査が推奨されている。家族性大腸腺腫症でも空腸・
10 回腸のポリープや癌の発生が報告されているが、小腸癌の累積発生リスクは<1%と報告されており、
11 定期的なサーベイランス内視鏡検査は勧められていない。Lynch 症候群患者では、大腸内視鏡サー
12 ベイランスにより大腸癌の死亡率を 60%–72%減少させることが示されており³、大腸内視鏡検査が強く
13 推奨される。

14

15 3. サーベイランス開始年齢

16 遺伝性大腸癌関連遺伝子の GPV 保持者では、大腸癌の発症リスクやポリープによる症状の出現リス
17 クに応じて大腸サーベイランスの開始年齢が提案されている。

18 家族性大腸腺腫症では腺腫密度により大腸サーベイランス開始年齢が異なる。古典的 FAP では 10
19 歳を過ぎた頃から、AFAP(attenuated FAP)の場合には 10 歳代後半(18~20 歳)から大腸サーベイラン
20 スを開始する。また、大腸ポリープ数が 100 個未満であることが多い *MUTYH* 関連ポリポーシスでも
21 10 歳代から大腸サーベイランスを開始することが推奨される。

22 ポリープによる腸重積や腸閉塞が比較的若年で発症することが知られている Peutz-Jeghers 症候群で
23 は、8 歳時に大腸内視鏡検査を実施することが推奨され、8 歳から MR エンテログラフィーあるいは小
24 腸カプセル内視鏡検査による空腸・回腸のサーベイランスも推奨されている。同じく過誤腫性ポリポ
25 ーシスである若年性ポリポーシス症候群は 10 歳代から大腸サーベイランスを開始することが推奨され
26 る。

27 Lynch 症候群では原因遺伝子ごとに推奨される大腸サーベイランス開始年齢が異なる。*MLH1* ある
28 いは *MSH2/EPCAM* を原因遺伝子とする場合には 20 歳~25 歳、*MSH6* あるいは *PMS2* を原因遺伝子
29 とする場合には 30 歳~35 歳で大腸サーベイランスを開始することが推奨される。ただし、同一家系
30 内の最年少発症者の年齢より 2-5 年早く大腸サーベイランスを開始することも考慮する。また、Li-
31 Fraumeni 症候群では 25 歳からサーベイランス大腸内視鏡検査を開始することが推奨されている。

32 その他、遺伝子ごとの対応については、第 4 章を参照。

33

34

35

36

1 4. サーベイランス間隔

2 遺伝性大腸癌関連遺伝子の GPV 保持者における大腸サーベイランスの間隔は、一般的に 1 年～2(3)
3 年であるが、ポリープの有無や密度に応じて大腸サーベイランス間隔を考慮する。遺伝子ごとの対応
4 については、第 4 章を参照。

5 なお、至適大腸サーベイランス間隔が推奨されていない場合でも、遺伝性大腸癌関連遺伝子の GPV
6 保持者では、ポリープの有無や密度を考慮して 1 年～2(3)年間隔で大腸サーベイランスを実施する。

8 5. 化学予防

9 家族性大腸腺腫症において、非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) の sulindac 投与による大腸腺腫
10 の数とサイズの増大を抑制する効果が示されているが⁴、大腸癌の発生リスクを低下させるエビデンス
11 はなく⁵、sulindac 中止後の増大や長期投与による粘膜障害も指摘されている。COX-2 選択的阻害剤で
12 あるセレコキシブの投与では、大腸腺腫数とサイズの減少が認められたが⁶、心血管イベントのリスク
13 増加が問題となる⁷。低用量アスピリン (100 mg/日, 8 カ月間投与) の投与は、ポリープの増大を有
14 意に抑制することが示されているが、長期投与による効果は不明である⁸。Lynch 症候群では、2 年以
15 上のアスピリン (600 mg/日) 投与による大腸癌発生の減少が報告されているが、研究期間中の脱落者
16 が多く、データの解釈には慎重さが求められる⁹。また、アスピリンの投与量が高用量であるため、胃
17 腸障害や出血のリスクがある。

19 6. 外科治療

20 家族性大腸腺腫症では、内視鏡治療による管理が不可能となる、もしくは腺腫密度の進行が認めら
21 れたなどの場合には予防的大腸手術について検討する¹⁰。100 個以上の腺腫を認める場合や、直腸に
22 20 個以上の腺腫を認める場合には大腸全摘術が標準術式となるが、腺腫の数が少ない場合には結腸全
23 摘術も選択肢となる。根治不可能な大腸癌が発生した場合には、部分切除術を選択することもある。

24 Lynch 症候群では拡大手術により異時性大腸癌の発症リスクが低下することが報告されているが、
25 散発性大腸癌と同等の切除範囲でも良好な予後が報告されている。

27 7. 薬物療法

28 遺伝性大腸癌患者に発生した大腸癌に対する薬物療法は、散発性大腸癌に準じて行う。なお、Lynch
29 症候群に発生した大腸癌のほとんどはマイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を示すことが知られ
30 ており、MSI-High であることが確認された場合には免疫チェックポイント阻害薬の投与について考慮
31 する¹¹。

33 【参考文献】

34 1 Yen T, Stanich PP, Axell L et al. APC-Associated Polyposis Conditions. In Adam MP et al. (eds): GeneReviews®
35 [Internet], Seattle (WA): University of Washington Dec 18, 1998 [Last update: May 12, 2022];
36 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/> (accessed 2024-08-26)

- 1 2 Ishikawa H, Yamada M, Sato Y et al. Intensive endoscopic resection for downstaging of polyp burden in patients with
2 familial adenomatous polyposis (J-FAPP Study III): a multicenter prospective interventional study. *Endoscopy* 2023; 55
3 (4): 344-352.
- 4 3 Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with
5 hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118 (5): 829-834.
- 6 4 Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial
7 adenomatous polyposis. *The New England journal of medicine* 1993; 328 (18): 1313-1316.
- 8 5 Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac.
9 *The New England journal of medicine* 2002; 346 (14): 1054-1059.
- 10 6 Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous
11 polyposis. *The New England journal of medicine* 2000; 342 (26): 1946-1952.
- 12 7 Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal
13 adenoma prevention. *The New England journal of medicine* 2005; 352 (11): 1071-1080.
- 14 8 Ishikawa H, Mutoh M, Sato Y et al. Chemoprevention with low-dose aspirin, mesalazine, or both in patients with familial
15 adenomatous polyposis without previous colectomy (J-FAPP Study IV): a multicentre, double-blind, randomised, two-by-
16 two factorial design trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6 (6): 474-481.
- 17 9 Burn J, Sheth H, Elliott F et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year
18 follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*
19 2020; 395 (10240): 1855-1863.
- 20 10 Lynch PM, Morris JS, Wen S et al. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous
21 polyposis. *Gastrointest Endosc* 2016; 84 (1): 115-125 e114.
- 22 11 Andre T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *The New*
23 *England journal of medicine* 2020; 383 (23): 2207-2218.
- 24

腎臓

腎癌の生涯発症リスクが高い遺伝性腫瘍症候群（もしくは原因遺伝子）としては、von-Hippel Lindau 病 (*VHL*)、Birt-Hogg-Dubé 症候群 (*FLCN*)、遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌症候群 (*FH*)、遺伝性乳頭状腎細胞癌 (*MET*)、遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群 (*SDHB, SDHC, SDHD*)、Cowden 症候群/*PTEN* 過誤腫症候群 (*PTEN*)、結節性硬化症 (*TSC1, TSC2*)、Lynch 症候群 (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*)、*WT1* 関連 Wilms 腫瘍 (*WT1*) もしくは *BAP1*、*CHEK2*、*PBRM1* に GPV を保持する者が挙げられる。*DICER1* 症候群 (*DICER1*) では、嚢胞性腎腫の発症リスクがある。

1. 概要

遺伝性腎腫瘍は原因遺伝子毎に腫瘍特性が異なり、それぞれ経過観察法や治療法が異なる¹。腫瘍の発生前から、遺伝性腎腫瘍の家系を発見し、GPV 保持者を適切な時期からのサーベイランスへと導くことが重要である。

2. サーベイランス方法

GPV 保持者の腎サーベイランスの開始時期は遺伝性腎腫瘍毎に異なり、それぞれの遺伝性腎腫瘍における最年少報告例の発症年齢より前に腎サーベイランスを開始する。方法としては、腹部超音波検査、腹部 CT 検査、腹部 MRI 検査などの画像検査を半年～3 年毎に行うが、検査の間隔は発生しうる遺伝性腎腫瘍の腫瘍特性に応じて設定する¹。

3. 外科治療

遺伝性腎腫瘍は原因遺伝子毎に腫瘍特性が異なり、監視療法が可能な遺伝性腎腫瘍と、即時手術を検討する遺伝性腎腫瘍に大別される。監視療法が可能な遺伝性腎腫瘍としては、von Hippel-Lindau (*VHL*) 病、Birt-Hogg-Dubé (*BHD*) 症候群、遺伝性乳頭状腎細胞癌 (*HPRC*)、*BAP1* 腫瘍易罹患者症候群が挙げられ、これらは両側多発性、異時性に発生するため、制癌と腎機能温存のバランスに配慮して、最大腫瘍の径が 2cm に達したところで外科治療を考慮する²。*VHL* 関連腎癌、*BHD* 関連腎癌、*HPRC*、*BAP1* 関連腎癌は、それぞれ年間に 0.37cm、0.1cm、0.15cm、0.6cm ずつ増大することが報告されているが、*BAP1* 関連腎癌は比較的増大速度が速いため厳重監視の上、早期の介入を検討する³。即時手術を検討する遺伝性腎腫瘍としては、遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌症候群 (*HLRCC*) や遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群 (*PGL/PCC*) があり、これらは小径でもリンパ節転移を伴うことがあり悪性度が非常に高い²。

手術方法は *VHL* 関連腎癌、*BHD* 関連腎癌、*HPRC* は最小の切除断端での核出術を行い腎摘除は回避する。*BAP1* 関連腎癌、*HLRCC*、*PGL/PCC* 関連腎癌では、切除断端を大きく確保し、切除断端が確保できない時は腎摘を行うが、*HLRCC* では術後の局所再発が問題となることがしばしばあり、必要

1 に応じて開腹手術と大量の生理食塩水による創洗浄を組み合わせる^{2,3}。上記以外の遺伝性腎腫瘍につ
2 いては、原則として孤発例に準じて治療を行うが、遺伝性腎腫瘍の中でも特に頻度が低いものについ
3 ては、日々、経過観察方法や治療法についての情報が更新されることに留意されたい。

4. 薬物療法

6 有転移症例では、原則として保険適用となっている腎癌治療薬を用いるが、それぞれの原因遺伝子
7 の機能への理解が重要である²。現在、保険適用となっている腎癌薬物療法において標的となっている
8 経路は、低酸素応答、mTOR 経路、免疫チェックポイントであり、低酸素応答に関連する遺伝子とし
9 て *VHL*, *FH*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* が、mTOR 経路に関連する遺伝子として *FLCN*, *PTEN*, *TSC1*,
10 *TSC2* が挙げられる²。また *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* などの MMR 遺伝子は腫瘍遺伝子
11 変異量 (TMB) に関連するため、免疫チェックポイント阻害剤の効果と相関する。今後も腎癌関連遺
12 伝子の機能解析から、腎癌薬物療法の効果を予測する方法や効果を高める方法の開発を進める必要が
13 ある。

【参考文献】

- 16 1 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney
17 Cancer Version 3.2024. Mar 11, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
- 18 2 Hasumi H, Yao M. Hereditary kidney cancer syndromes: Genetic disorders driven by alterations in metabolism and
19 epigenome regulation. *Cancer science* 2018; 109 (3): 581-586.
- 20 3 Ball MW, An JY, Gomella PT et al. Growth Rates of Genetically Defined Renal Tumors: Implications for Active
21 Surveillance and Intervention. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*
22 2020; 38 (11): 1146-1153.

1 副腎

遺伝性褐色細胞腫・パラグングリオーマ (PPGL) に関わる遺伝性腫瘍症候群 (もしくは原因遺伝子) としては、多発性内分泌腫瘍症 2 型 (*RET*)、Von Hippel-Lindau 病 (*VHL*)、遺伝性パラグングリオーマ・褐色細胞腫症候群 (*SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *MAX*, *TMEM127*) が、遺伝性副腎皮質癌に関わるものとしては、Li-Fraumeni 症候群 (*TP53*) がある。また、良性の副腎皮質腫瘍に関わるものとして多発性内分泌腫瘍症 1 型 (*MEN1*) がある。

1. 概要

副腎髄質もしくは全身の傍神経節腫から発生する PPGL については、現在 10 種類以上の原因遺伝子が知られており、PPGL 全体の 30-40% が遺伝性と考えられている¹。浸透率や好発部位、好発年齢、悪性度は原因遺伝子により異なる。多くの原因遺伝子は PPGL のみを発症するが、*RET* と *VHL* はそれぞれ多発性内分泌腫瘍症 2 型 (*MEN2*)、von Hippel-Lindau 病の部分症として PPGL (ほとんどが副腎褐色細胞腫) を発症する。

TP53 の GPV に起因する Li-Fraumeni 症候群に伴う副腎皮質癌の多くは 5 歳未満で診断される²。20 歳未満に発症する副腎皮質癌の約 70% は Li-Fraumeni 症候群によるものである³。多発性内分泌腫瘍症 1 型 (*MEN1*) では約 20% に副腎皮質腫瘍を発症するが、多くは非機能性の良性腫瘍で増殖傾向を示さず、経過観察のみが行われる。

2. サーベイランス方法

褐色細胞腫のサーベイランスはカテコラミンの定量と画像診断が主体となる。カテコラミンの測定はこれまでは血漿アドレナリン・ノルアドレナリンや 24 時間尿中メタネフリン・ノルメタネフリン分画の測定が行われていたが、最近はより簡便で感度・特異度が高い血漿遊離メタネフリン・ノルメタネフリンの測定が保険収載されている (ただし、適用は褐色細胞腫の鑑別診断を行った場合に 1 回のみ算定する、とされている)。画像診断は MRI が主に用いられる。

Li-Fraumeni 症候群では、副腎皮質癌診断目的の腹部超音波検査と副腎皮質ホルモンの測定が行われるほか、全身 MRI によるサーベイランスでも確認できる。放射線感受性が高いため CT 撮像は回避する。

MEN1 では、膵消化管神経内分泌腫瘍のサーベイランス目的で腹部 CT/MRI 撮像が行われ、この時に同時に副腎も評価可能である。

3. サーベイランス開始年齢

PPGL のサーベイランス開始年齢は原因遺伝子により異なるが、基本的に小児期から開始される。*MEN2* では GPV のコドンによって PPGL の浸透率が異なるため⁴、リスクが低い GPV 保持者の場合には高リスク GPV 保持者より遅い時期からのサーベイランス開始が考慮される。

1 Li-Fraumeni 症候群の副腎サーベイランスは生下時から行う。
2

3 4. サーベイランス間隔

4 PPGL のサーベイランスはおおむね 1-2 年ごとの間隔で行われる。Li-Fraumeni 症候群の副腎皮質
5 癌サーベイランスは少なくとも小児期には 3-4 か月ごとの間隔で行う。遺伝子ごとの対応については
6 第 4 章を参照。
7

8 5. 化学予防

9 PPGL や副腎皮質腫瘍の発症を予防する効果が認められる薬剤は知られていない。
10

11 6. 外科治療

12 すべての PPGL は外科手術の適応となる。副腎髄質に発生した腫瘍は腹腔鏡下腫瘍摘出術が行われ
13 る。頸動脈などに発生した場合は、手術による神経損傷などの合併症リスクと、原因遺伝子による悪
14 性度のリスクから個別に検討する。

15 Li-Fraumeni 症候群の副腎皮質癌に対しては通常の外科学治療を行う。MEN1 の副腎皮質腫瘍は非機
16 能性で増大傾向に乏しいため、多くは経過観察のみでよい。
17

18 7. 薬物療法

19 カテコラミン産生性の褐色細胞腫では術前に十分な α 遮断薬もしくは $\alpha\beta$ 遮断薬を投与して、循環
20 血漿量を増加させる必要がある。

21 切除不能または転移性の褐色細胞腫では、カテコラミン分泌過剰状態を改善する薬剤として、チロ
22 シン水酸化酵素阻害薬のメチロシンが保険収載されている。カテコラミン過剰による症状を軽減する
23 ため必要に応じて α 遮断薬もしくは $\alpha\beta$ 遮断薬も併用する。

24 切除不能または転移性の副腎皮質癌にはミトタンが投与される。また、コルチゾール生合成抑制目
25 的の経口薬としてミトタンの他にトリロスタン、メチラポン、オシドロスタットが保険収載されて
26 いる。
27

28 【参考文献】

- 29 1 Neumann HPH, Young WF, Jr., Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. The New England journal of medicine
30 2019; 381 (6): 552-565.
- 31 2 Mai PL, Best AF, Peters JA et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National
32 Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. Cancer 2016; 122 (23): 3673-3681.
- 33 3 Zhang J, Walsh MF, Wu G et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. The New England
34 journal of medicine 2015; 373 (24): 2336-2346.
- 35 4 Imai T, Uchino S, Okamoto T et al. High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by
36 germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. Eur J Endocrinol 2013; 168 (5): 683-687.
37

1 上部尿路

2
3 上部尿路上皮腫瘍の生涯発症リスクが高い遺伝性腫瘍症候群としては、Lynch 症候群 (*MLH1*,
4 *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*) が挙げられる。

5 6 1. 概要

7 尿路は腎、腎盂、尿管、膀胱、尿道に分けられるが、Lynch 症候群では腎盂・尿管で構成される上
8 部尿路上皮における腫瘍の生涯発症リスクが高い^{1,2}。特に、*MSH2*, *EPCAM* に GPV を保持する
9 Lynch 症候群患者では、上部尿路上皮腫瘍の 80 歳までの累積発症リスクは 2.8%–28% と³、他の原因
10 遺伝子を持つ患者と比較して上部尿路上皮腫瘍の発症リスクが高い。

11 12 2. サーベイランス方法

13 30 歳から毎年、尿検査や尿細胞診を行い²、*MSH2*, *EPCAM* に GPV を保持する Lynch 症候群患者
14 ではこれに加えて超音波検査を行う¹。

15 16 3. 治療法

17 遺伝性腫瘍症候群患者に発生した上部尿路上皮癌は、孤発例 (散発例) に準じて行う。すなわち、
18 画像検査や臨床病期などをもとに手術適応を判断し、根治可能と判断された場合には、腎尿管全摘
19 術、尿管部分切除術、尿管鏡下レーザー焼却術などの外科的治療を行う。一方、根治切除が不能であ
20 ったり遠隔転移を認めたりする場合には化学療法を行うが、化学療法を行っても増悪するようであれば
21 免疫チェックポイント阻害薬による薬物療法を考慮する。

22 23 【参考文献】

- 24 1 Hasumi H, Yao M. Lynch Syndrome-Associated Urological Malignancies. In Tomita N (ed) Lynch Syndrome: Springer
25 Singapore 2020; pp.79-83.
- 26 2 遺伝性大腸癌診療ガイドライン作成委員会. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版 2024.
- 27 3 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
28 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric. Version 1, 2024. Aug 8, 2024. (accessed
29 2024-08-26)

1 前立腺

前立腺癌の生涯発症リスクが高い遺伝性腫瘍症候群（もしくは原因遺伝子）としては、遺伝性乳癌卵巣癌 (*BRCA1*, *BRCA2*)、Lynch 症候群 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*)、*HOXB13* に GPV を保持する者が挙げられる。その他、転移性前立腺癌の患者において、*ATM*, *ATR*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FAM125A*, *GEN1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D* にも GPV が同定されたことが報告されている¹。

1. 概要

遺伝性前立腺癌は、転移性前立腺癌患者の 12%~17% と見積もられており、原因となるがん易罹患性遺伝子は *BRCA2*, *BRCA1* の順に頻度が高い¹。また、*BRCA2* の GPV を伴う前立腺癌では診断時の進行度や悪性度が高いことが報告されている²。

NCCN ガイドラインでは、転移性前立腺癌、高リスク前立腺癌、遺伝性乳癌卵巣癌関連腫瘍の家族歴がある前立腺癌患者において MGPT を実施することが推奨されている³。日本では、転移性去勢抵抗性前立腺癌患者の血液を検体とし、PARP 阻害剤による治療法の選択を目的とする場合に、保険診療内で *BRCA1/2* 遺伝子検査を実施することができる。

HOXB13 では、特に、p.G84E や p.X285K が遺伝性前立腺癌の発症リスクと関連していることが報告されている^{4,5}。*NBN* は AR 遺伝形式の Nijmegen 染色体不安定症候群の原因遺伝子であるが、片アレルに GPV を保持する者でも前立腺癌の発症リスクが高まる。

2. サーベイランス方法

一般人口における PSA 測定を含めた前立腺のサーベイランスは 50 歳で開始されることが多い。しかし、*BRCA1* または *BRCA2* に GPV を保持する男性では、75 歳までの累積罹患率は、*BRCA2* で 27%、*BRCA1* で 21% と若年発症の頻度が高い。このため、40 歳もしくは家系内の最年少前立腺癌患者の発症年齢より 10 歳若い年齢で前立腺検診を開始することが推奨されている²。なお、PSA サーベイランスにおけるカットオフ値は 3.0ng/mL が推奨される。Lynch 症候群では、家族歴等に応じて検討とされている^{6,7}。その他の遺伝子に GPV を保持する男性でも、40 歳もしくは家系内の最も若い前立腺癌患者の発症年齢より 10 歳若い年齢で前立腺サーベイランス開始することが推奨されている²。

3. 治療法

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者において PARP 阻害剤による治療法の選択を目的とする場合に、BRACAnalysis 診断システムを実施することができ、*BRCA1* または *BRCA2* に GPV を認めた場合には、オラパリブを使用することができる (2024 年 8 月末現在)⁸。また、標準治療が終了した (修了見込みを含む) 転移性前立腺癌患者では CGP として FoundationOne CDx または FoundationOne Liquid CDx を実施し、*BRCA1* または *BRCA2* に病的バリエーションを認めた場合には、オラパリブまたはタラゾ

1 パリブを使用することができる (2024 年 8 月末現在)。ただし、PARP 阻害薬に対するコンパニオン
2 診断薬として承認されていない CGP ではエキスパートパネルの推奨に基づいて PARP 阻害薬を使用
3 する。

4 なお、遺伝性乳癌卵巣癌以外の前立腺癌患者に対する薬物療法は孤発性前立腺癌患者と同様に行
5 う。

6

7 【参考文献】

- 8 1 Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer.
9 The New England journal of medicine 2016; 375 (5): 443-453.
- 10 2 Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate
11 Cancer Consensus Conference 2019. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical
12 Oncology 2020; 38 (24): 2798-2811.
- 13 3 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
14 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 3.2024. Feb 12, 2024. (accessed 2024-08-
15 26)
- 16 4 Ewing CM, Ray AM, Lange EM et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. The New England journal
17 of medicine 2012; 366 (2): 141-149.
- 18 5 Darst BF, Hughley R, Pfennig A et al. A Rare Germline HOXB13 Variant Contributes to Risk of Prostate Cancer in Men of
19 African Ancestry. European urology 2022; 81 (5): 458-462.
- 20 6 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
21 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric. Version1, 2024. Aug 8, 2024. (accessed
22 2024-08-26)
- 23 7 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate
24 Cancer Early Detection Version 2.2024. Mar 6, 2024.
- 25 8 一般社団法人日本泌尿器科学会. 前立腺癌における PARP 阻害薬のコンパニオン診断を実施する際の考え方 (見
26 解書) . 2024 年 3 月. https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/kenkai_parp_v6.pdf (参照 2024-08-26)

27

子宮頸部

子宮頸がんの生涯発症リスクの高い遺伝性腫瘍症候群としては、Peutz-Jeghers 症候群 (*STK11*) が挙げられる。DICER1 症候群 (*DICER1*) では、稀に子宮頸部に胎児型横紋筋肉腫を発症することがある。

1. 概要

遺伝性の子宮頸癌としては、Peutz-Jeghers 症候群に発生する、ヒトパピローマウイルス (HPV) に関連しない子宮頸癌がある。組織型は、子宮頸がんの大半を占める扁平上皮癌とは異なり、胃型 HPV 非依存性腺癌や最小偏奇腺癌 (胃型 HPV 非依存性腺癌の亜型) が発生する可能性がある。Peutz-Jeghers 症候群における子宮頸癌の累積リスクは 10-23%とされる¹。比較的若年に発症することから、若年からの適切なサーベイランスが必要となる。

2. サーベイランス

Peutz-Jeghers 症候群に対する子宮頸部サーベイランスは、侵襲が少ない子宮頸部細胞診によって行われる²⁻⁶。しかし、通常の HPV 関連子宮頸癌と異なり細胞診の感度が低く、胃型腺癌の発生母地とされる分葉状頸管線腺過形成 (lobular endocervical glandular hyperplasia : LEGH) もしくは胃型腺癌が存在していた場合にも 50%は正常と判定されたとの報告もある⁷。そのため、必要に応じて頸部組織診、経膈超音波断層法、骨盤造影 MRI などを考慮する必要があるが、頸部組織診を実施しても LEGH と胃型腺癌の診断は容易ではない。

Peutz-Jeghers 症候群における子宮頸癌発症の中央値は 30-40 歳であることから、サーベイランスは 25 歳時より 1 年毎に施行することが考慮されるが²⁻⁵、さらにより早期の 18-20 歳に開始することを推奨するガイドラインもある^{3,4,6}。細胞診の感度が低いことより、対策型検診における細胞診のみでは不十分であり、Peutz-Jeghers 症候群に対してはサーベイランスが必要である。

DICER1 症候群 (*DICER1*) では、卵巣腫瘍 (セルトリ・ライディッヒ細胞腫) を発症することもあり、骨盤および腹部超音波を 8-10 歳から少なくとも 40 歳まで 6-12 か月に 1 回推奨されている^{8,9}。

3. 化学予防

一般的な子宮頸癌の原因となる HPV の感染予防にはワクチンが有効であるが、Peutz-Jeghers 症候群における子宮頸癌は HPV に依存しないため、子宮頸癌の発症を予防する効果が認められる薬剤は知られていない。

4. 外科治療

Peutz-Jeghers 症候群に関連した子宮頸癌に対するリスク低減を目的とした子宮全摘出術は現時点で十分なエビデンスが示されていない。しかしながら、出産の希望がなくなった時点で子宮全摘出は考

1 慮できる¹⁰。Peutz-Jeghers 症候群に発生した子宮頸癌に対する外科治療は、散発性子宮頸癌に準じて
2 行う。

3

4 【参考文献】

- 5 1 van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and
6 surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (6): 1258-1264; author reply 1265.
- 7 2 Syngal S, Brand RE, Church JM et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary
8 gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110 (2): 223-262; quiz 263.
- 9 3 Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for
10 management. *Gut* 2010; 59 (7): 975-986.
- 11 4 Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ et al. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018. *J Natl*
12 *Compr Canc Netw* 2018; 16 (8): 939-949.
- 13 5 McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. In Adam MP et al. (eds): GeneReviews® [Internet], Seattle
14 (WA): University of Washington Feb 23, 2001 [Last update: Sep 2, 2021]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>
15 (accessed 2024-08-26)
- 16 6 山本 博, 阿部 孝, 石黒 信 et al. 小児・成人のための Peutz-Jeghers 症候群診療ガイドライン(2020 年版). *遺伝性腫*
17 *瘍* 2020; 20 (2): 59-78.
- 18 7 Gordhandas SB, Kahn R, Sassine D et al. Gastric-type adenocarcinoma of the cervix in patients with Peutz-Jeghers
19 syndrome: a systematic review of the literature with proposed screening guidelines. *International journal of gynecological*
20 *cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2022; 32 (1): 79-88.
- 21 8 Schultz KAP, Williams GM, Kamihara J et al. DICER1 and Associated Conditions: Identification of At-risk Individuals and
22 Recommended Surveillance Strategies. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for*
23 *Cancer Research* 2018; 24 (10): 2251-2261.
- 24 9 Bakhuizen JJ, Hanson H, van der Tuin K et al. Surveillance recommendations for DICER1 pathogenic variant carriers: a
25 report from the SIOPE Host Genome Working Group and CanGene-CanVar Clinical Guideline Working Group. *Familial*
26 *cancer* 2021; 20 (4): 337-348.
- 27 10 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
28 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric. Version1, 2024. Aug 8, 2024. (accessed
29 2024-08-26)
- 30

1 子宮体部

子宮体癌の生涯発症リスクが高い遺伝性腫瘍症候群（もしくは原因遺伝子）としては、Lynch 症候群 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*)、Cowden 症候群/ *PTEN* 過誤腫症候群 (*PTEN*)、Peutz-Jeghers 症候群 (*STK11*)、もしくは *MUTYH2*, *MTHL1*, *POLE*, *POLD1* に GPV を保持する者が挙げられる。

1. 概要

MLH1, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* の GPV に起因する Lynch 症候群では子宮体癌が好発する。比較的若年に発症することから、Lynch 症候群の女性において最初に罹患する悪性腫瘍として発症する可能性がある。そのため、子宮体癌は Lynch 症候群のセンチネル癌と呼ばれることがある。Lynch 症候群では原因遺伝子により浸透率が異なることが報告されている^{1,2}。遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版では、子宮体癌に対してマイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査やミスマッチ修復タンパクの免疫組織化学 (MMR-IHC) 検査を用いた Lynch 症候群のユニバーサルスクリーニングを推奨している³。Lynch 症候群以外にも *PTEN* の GPV に起因する Cowden 症候群/ *PTEN* 過誤腫症候群、*STK11* の GPV に起因する Peutz-Jeghers 症候群、*MUTYH*, *MTHL1*、ポリメラーゼ校正関連ポリロースである *POLE* や *POLD1* に GPV を保持する場合においても子宮体癌を発症する可能性がある。以上より、遺伝性子宮体癌の診断には MGPT を用いることが推奨される。

2. サーベイランス

遺伝性子宮体癌関連遺伝子の GPV 保持者に対する子宮内膜サーベイランスは子宮内膜組織診によって行われる³⁻⁹。子宮内膜細胞診は正診率が高くないことから、一般的に子宮内膜組織診に代わるものではないが、生検と比較して検査時の侵襲が少ないため担当医の裁量で考慮される。経膈超音波断層法によるサーベイランスについては感度と特異度が示されていない。特に閉経前の女性では月経周期に応じて子宮内膜の厚さが大きく変動するため、経膈超音波断層法によるサーベイランスは推奨されない¹⁰。

サーベイランス開始年齢は遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子によって異なるが、最も若い年齢でサーベイランスを開始することが推奨されているのは Peutz-Jeghers 症候群で、18-25 歳時にサーベイランスを実施することが推奨される⁹⁻¹³。Lynch 症候群、Cowden 症候群/ *PTEN* 過誤腫症候群では 30-35 歳でサーベイランスを開始することが推奨されている^{3-9, 14, 15}。*MUTYH*, *MTHL1*, *POLE*, *POLD1* の GPV 保持者に対してのサーベイランスについてはエビデンスに乏しい。不正性器出血、閉経後出血の出現時には医療機関で検査を受けることを教育することは重要である。

サーベイランスの検査間隔については原因遺伝子に関わらず 1～2 年での検査が考慮される³⁻¹⁶。

3. 化学予防

遺伝性子宮体癌を対象とした大規模な報告はないものの、子宮体癌においては低用量経口避妊薬 (OC)/低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬 (LEP) の投与により発症リスクが低下すると報告されている¹⁶。

Lynch 症候群では、2 年以上のアスピリン (600 mg/日) 投与による大腸癌発生の減少が報告されているが、子宮体癌をはじめとした Lynch 関連癌に関しては有意差が認められていない。また、アスピリンの投与量が高用量であるため、胃腸障害や出血のリスクがある¹⁷。レジスタントスターチが Lynch 関連癌を減少させる可能性があるが研究期間中の脱落者が多く、データの解釈には慎重さが求められる¹⁸。

10

4. 外科治療

遺伝性子宮体癌関連遺伝子における GPV 保持者に対するリスク低減手術として子宮全摘出術と両側付属器摘出術が考慮される。遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版では子宮全摘出術は子宮体癌の発生を防ぐことができるが死亡率の低減効果は示されていないため、挙児希望などの家族計画、併存疾患 (大腸癌などの Lynch 症候群関連腫瘍のほか全身性疾患)、MMR 遺伝子の種類によって個別に対応することが求められている。Lynch 症候群で大腸癌の手術が必要な患者では、子宮全摘出術、両側付属器摘出術の同時施行を考慮とされている^{3, 5, 7-9, 19}。MMR 遺伝子ごとの具体的な対応については、第 4 章を参照。

子宮体癌を発症した場合は、散発性子宮体癌に準じた手術を行う。

20

5. 薬物療法

遺伝性子宮体癌関連遺伝子における GPV 保持者に発生した子宮体癌に対する薬物療法は、散発性子宮体癌に準じて行う。なお、Lynch 症候群に発生した子宮体癌は MSI-High を示すことが知られており、MSI-High を示す腫瘍は免疫チェックポイント阻害薬に対して高感受性を示す²⁰。

25

【参考文献】

- 1 Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppala TT et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2020; 22 (1): 15-25.
- 2 Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *The Lancet Oncology* 2011; 12 (1): 49-55.
- 3 遺伝性大腸癌診療ガイドライン作成委員会. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版 2024.
- 4 Weiss JM, Gupta S, Burke CA et al. NCCN Guidelines(R) Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19 (10): 1122-1132.
- 5 Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. In Adam MP et al. (eds): *GeneReviews*® [Internet], Seattle (WA): University of Washington Feb 5, 2004 [Last update: Feb 4, 2021]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/> (accessed 2024-08-

- 1 26)
- 2 6 Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for
3 diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*
4 2019; 30 (10): 1558-1571.
- 5 7 Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology
6 Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology
7 Clinical Practice Guidelines. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*
8 2015; 33 (2): 209-217.
- 9 8 Vangala DB, Cauchin E, Balmana J et al. Screening and surveillance in hereditary gastrointestinal cancers:
10 Recommendations from the European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion at the 20th European
11 Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, June 2018. *European*
12 *journal of cancer* 2018; 104: 91-103.
- 13 9 Syngal S, Brand RE, Church JM et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary
14 gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110 (2): 223-262; quiz 263.
- 15 10 Dove-Edwin I, Boks D, Goff S et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at
16 risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 94 (6): 1708-1712.
- 17 11 Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ et al. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018. *J Natl*
18 *Compr Canc Netw* 2018; 16 (8): 939-949.
- 19 12 McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. In Adam MP et al. (eds): GeneReviews® [Internet], Seattle
20 (WA): University of Washington Feb 23, 2001 [Last update: Sep 2, 2021]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>
21 (accessed 2024-08-26)
- 22 13 山本 博, 阿部 孝, 石黒 信 et al. 小児・成人のための Peutz-Jeghers 症候群診療ガイドライン(2020 年版). *遺伝性腫*
23 *瘍* 2020; 20 (2): 59-78.
- 24 14 Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. In Adam MP et al. (eds): GeneReviews® [Internet], Seattle (WA):
25 University of Washington Nov 29, 2001 [Last update: Feb 11, 2021]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
26 (accessed 2024-08-26)
- 27 15 高山 哲, 五十嵐 正, 大住 省 et al. 小児・成人のための Cowden 症候群/PTEN 過誤腫症候群診療ガイドライン(2020
28 年版). *遺伝性腫瘍* 2020; 20 (2): 93-114.
- 29 16 Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial
30 cancers: a systematic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association*
31 *for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2013; 22 (11): 1931-1943.
- 32 17 Burn J, Sheth H, Elliott F et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year
33 follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*
34 2020; 395 (10240): 1855-1863.
- 35 18 Mathers JC, Elliott F, Macrae F et al. Cancer Prevention with Resistant Starch in Lynch Syndrome Patients in the CAPP2-
36 Randomized Placebo Controlled Trial: Planned 10-Year Follow-up. *Cancer Prev Res (Phila)* 2022; 15 (9): 623-634.

- 1 19 Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch
2 syndrome. The New England journal of medicine 2006; 354 (3): 261-269.
- 3 20 O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced
4 Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. Journal of clinical oncology : official journal of the
5 American Society of Clinical Oncology 2022; 40 (7): 752-761.
- 6

1 卵巣・卵管・腹膜

卵巣癌（卵管癌、腹膜癌を含む）の生涯発症リスクが高い遺伝性腫瘍症候群（もしくは原因遺伝子）としては、狭義の遺伝性乳癌卵巣癌(*BRCA1*, *BRCA2*)、Lynch 症候群(*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*)、もしくは *ATM*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D* に GPV を保持する者が挙げられる。遺伝性卵巣癌の診断の目的としては、卵巣癌患者全例に MGPT を施行することが推奨される。非上皮性卵巣腫瘍に関連する遺伝子も判明しており、Peutz-Jeghers 症候群 (*STK11*) においては輪状細管を伴う卵巣性索腫瘍(sex cord tumor with annular tubules : SCTAT)、*DICER1* 症候群 (*DICER1*) ではセルトリ・ライディッヒ細胞腫と、いずれも稀な性索間質性腫瘍の発症に関連すると報告されている。

1. 概要

卵巣・卵管・腹膜癌(以下卵巣癌)の約 15%が上述の GPV を有すると報告されている^{1,2}。各がん易罹患性遺伝子における卵巣癌の累積罹患リスク³は、*BRCA1*:39-58%、*BRCA2*:13-29%、*RAD51C*:10-15%、*RAD51D*:10-20%、*BRIP1*:5-15%、*ATM*:2-3%、*PALB2*:3-5%、*MLH1*:4-20%、*MSH2/EPCAM*:8-38%、*MSH6*:≤1-13%、*PMS2*:1.3-3%程度であり(一般集団では 1-2%)、遺伝性卵巣癌の診断の目的として卵巣癌全例に MGPT を施行することが推奨されるが、これらの遺伝子のうちわが国で薬機法承認を受けている遺伝子は *BRCA1* および *BRCA2* (*BRCA1/2*) のみである(2024 年 8 月時点)。

遺伝性卵巣癌において、現状では死亡率を有意に低下させることが示された有効な卵巣のサーベイランス方法はなく、リスク低減卵巣卵管摘出術(risk reducing salpingo-oophorectomy : RRSO)が最も生命予後を改善する。RRSO が選択されない場合、あるいは RRSO が実施されるまでの期間、経膈超音波断層法および CA125 によるサーベイランスが考慮される。

なお、遺伝性乳癌卵巣癌および Lynch 症候群の管理についてはわが国のガイドラインが発刊されていることからそちらを参照されたい^{4,5}。

2. サーベイランス方法・開始年齢・間隔

現状では卵巣サーベイランスによる卵巣癌死亡率の有意な低下は認められていない。クライアントには、RRSO の代替とはならないことを理解してもらったうえで、経膈超音波断層法および腫瘍マーカーである CA125 検査等が実施される^{3,7}。ただしサーベイランスにより、限定的な効果として、早期発見の割合が増加する可能性も報告されていることより、RRSO をクライアントの意思により実施されない場合にはサーベイランスによる対応をおこなう⁸。

サーベイランス開始年齢については定まった推奨年齢はない。RRSO 推奨年齢から、あるいは家系員の発症年齢や各遺伝子の罹患リスクなども考慮して、医師の判断において開始する^{3,7}。サーベイランス間隔についても一定した見解が得られていないが、一般的に 4 カ月-1 年毎のサーベイランスが提

1 案される。なお、サーベイランスにより卵巣癌を疑う場合には、骨盤部造影 MRI 検査が質的診断に優
2 れており、検査を考慮する。

3 DICER1 症候群 (*DICER1*) では、セルトリ・ライディッヒ細胞腫を発症することもあり、骨盤およ
4 び腹部超音波を 8~10 歳から少なくとも 40 歳まで 6-12 か月に 1 回推奨されている^{9,10}。

5 遺伝子ごとの対応については、第 4 章を参照。
6

7 3. 化学予防

8 一般的に低用量経口避妊薬(OC)/低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬(LEP)の服用によって卵
9 巣癌のリスクが低下すると報告されているが、*BRCA1/2* の GPV 保持者においても卵巣癌のリスク低
10 減効果があることが複数の報告で一致している¹¹。ただし、化学予防の目的で RRSO の推奨年齢を過
11 ぎても OC/LEP を服用し続けることは推奨されない。なお、長期間の OC/LEP の服用が乳癌発症リ
12 スクを上昇させる可能性については、まだ見解が一致していない⁴。
13

14 4. 外科治療

15 遺伝性卵巣癌の原因遺伝子の GPV 保持者に対する最も有効な対策は RRSO であると考えられてい
16 る。

17 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2024 年版においては、RRSO は原則鏡視下に行い、
18 切除範囲を意識し、かつ術中播種を予防する手術操作を行うこととされており⁵、また RRSO 摘出検体
19 の病理組織学的診断に関しては SEE-FIM プロトコルに準じて標本を作成し診断することが望ましいと
20 される^{12,13}。このため、遺伝カウンセリング体制ならびに病理医の協力体制が整っている施設におい
21 て、婦人科腫瘍専門医が臨床遺伝専門医と連携して RRSO を実施することが求められており、一定の
22 施設基準が設けられている。*BRCA1* では 35-40 歳で出産完了時、*BRCA2* では家系内で早期に卵巣癌
23 と診断された者がいなければ 40-45 歳での施行が推奨されている^{3,7}。

24 また、*RAD51C*、*RAD51D*、*BRIP1*、*PALB2* の GPV 保持者については 50 歳以降に卵巣癌発症リ
25 スクが上昇するため、欧米のガイドラインでは 45-50 歳での施行が推奨されている^{3,8}。

26 ATM の GPV 保持者については RRSO のエビデンスは十分ではなく、家族歴に基づいて管理すると
27 されている³。

28 Lynch 症候群においては、遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版では、子宮内膜癌および卵巣癌
29 の発症リスク低減のためのリスク低減手術 (子宮全摘出術、両側付属器摘出術) は、併存疾患や挙児
30 希望などの状況を十分に検討した上で考慮される選択肢とされている。また、大腸癌の手術が必要な
31 患者では、子宮全摘出術、両側付属器摘出術の同時施行を考慮とされている⁵。NCCN Guideline¹⁴ で
32 も子宮全摘出術+両側卵管摘出術を考慮とされている。遺伝子ごとの対応については、第 4 章を参
33 照。

34 わが国では令和 2 年度診療報酬改定で遺伝性卵巣癌のうち *BRCA1/2* の GPV 保持者に対しする
35 RRSO が乳癌既発症者限定として一部保険収載された (2024 年 6 月時点)。
36

5. 薬物療法

HBOC に発症した悪性腫瘍では DNA 二本鎖切断修復機構のうち HRR が破綻している (HRD) ため、一本鎖修復を含む修復経路を不能とする PARP 阻害薬によって細胞死を生じさせることができる (合成致死)。そのため、初回・再発時の化学療法後維持療法として PARP 阻害薬が考慮される^{4,6}。さらに *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *ATM*, *PALB2* 等も HRR 関連遺伝子であり、PARP 阻害薬の高感受性に関連することが示されている¹⁵。

また、卵巣癌の初回化学療法において一般的に使用される白金製剤についても、DNA 鎖内に架橋を形成することでがん細胞の複製を阻害するため、HRD の腫瘍では DNA 修復が行われず致死となることが考えられ、HRD に関連する遺伝性卵巣癌患者においては高感受性である可能性が示されている¹⁶。

一方で、MMR 遺伝子の GPV 保持者に発生した卵巣癌では、腫瘍組織においても MSI-High を示す場合、免疫チェックポイント阻害薬に対して高感受性が示されている¹⁷。

【参考文献】

- 1 Norquist BM, Harrell MI, Brady MF et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA oncology* 2016; 2 (4): 482-490.
- 2 Hirasawa A, Imoto I, Naruto T et al. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget* 2017; 8 (68): 112258-112267.
- 3 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 3.2024. Feb 12, 2024. (accessed 2024-08-26)
- 4 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構作成部会. 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2024 年版: 金原出版株式会社 2024.
- 5 遺伝性大腸癌診療ガイドライン作成委員会. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版 2024.
- 6 Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA-1 and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In Adam MP et al. (eds): GeneReviews® [Internet], Seattle (WA): University of Washington Sep 4, 1998 [Last revision: Sep 21, 2023]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/> (accessed 2024-08-26)
- 7 Sessa C, Balmana J, Bober SL et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2023; 34 (1): 33-47.
- 8 Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S et al. Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017; 35 (13): 1411-1420.
- 9 Schultz KAP, Williams GM, Kamihara J et al. DICER1 and Associated Conditions: Identification of At-risk Individuals and Recommended Surveillance Strategies. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2018; 24 (10): 2251-2261.

- 1 10 Bakhuizen JJ, Hanson H, van der Tuin K et al. Surveillance recommendations for DICER1 pathogenic variant carriers: a
2 report from the SIOPE Host Genome Working Group and CanGene-CanVar Clinical Guideline Working Group. *Familial*
3 *cancer* 2021; 20 (4): 337-348.
- 4 11 Huber D, Seitz S, Kast K et al. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast
5 cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 301 (4): 875-884.
- 6 12 Cheng A, Li L, Wu M et al. Pathological findings following risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation
7 carriers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46 (1): 139-147.
- 8 13 公益社団法人日本婦人科腫瘍学会 がんゲノム医療、HBOC 診療の適正化に関するワーキンググループ. 産婦人
9 科における遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する保険診療についての考え方. 2021 年 6 月 11 日改訂.
10 <https://jsgo.or.jp/opinion/05.html> (参照 2024-08-26)
- 11 14 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
12 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric. Version1, 2024. Aug 8, 2024. (accessed
13 2024-08-26)
- 14 15 McCabe N, Turner NC, Lord CJ et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and
15 sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer research* 2006; 66 (16): 8109-8115.
- 16 16 Norquist BM, Brady MF, Harrell MI et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian
17 Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clinical cancer research : an*
18 *official journal of the American Association for Cancer Research* 2018; 24 (4): 777-783.
- 19 17 Rasmussen M, Lim K, Ramech E et al. Lynch syndrome-associated epithelial ovarian cancer and its immunological
20 profile. *Gynecologic oncology* 2021; 162 (3): 686-693.
- 21

1 皮膚

皮膚腫瘍に関わる主な遺伝性腫瘍症候群（もしくは原因遺伝子）として Lynch 症候群（*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*）、色素性乾皮症（*XPA*, *XPB (ERCC3)*, *XPC*, *XPB (ERCC2)*, *XPE (DDB2)*, *XPF*, *XPG (ERCC5)*, *XPV (POLH)*）、Li-Fraumeni 症候群（*TP53*）、Cowden 症候群/*PTEN* 過誤腫症候群（*PTEN*）、*CDK4*, *CDKN2A*, *PTCH1*, *SUFU*, *FH*）があげられる。

1. 概要

遺伝性皮膚腫瘍としては悪性黒色腫、基底細胞癌、有棘細胞癌（前駆病変としての光線角化症、ボーエン病を含む）、脂腺癌などが発生する。発生しやすい癌腫は遺伝性腫瘍症候群の種類により特徴があり、基底細胞母斑症候群では基底細胞癌、家族性異型多発母斑黒色腫症候群では悪性黒色腫が、色素性乾皮症や Li-Fraumeni 症候群では悪性黒色腫、基底細胞癌、有棘細胞癌が好発する。癌以外の良性腫瘍・過誤腫として Lynch 症候群ではケラトアkantoma や脂腺腺腫が、Cowden 症候群/*PTEN* 過誤腫症候群では外毛根鞘腫や肢端角化症、口腔粘膜の乳頭状病変などがみられる。

2. サーベイランス方法

遺伝性腫瘍症候群患者における皮膚のサーベイランスは主に視診で行われる。疑わしい病変のうち特に色素性病変はダーモスコピー検査が良悪の診断に有用である。これらの検査で悪性が疑われる場合は生検で確定診断が行われる。皮膚腫瘍のサーベイランスは外来にて短時間で行えることから患者負担が極めて少ないことが特徴である。

3. サーベイランス開始年齢

遺伝性腫瘍症候群の種類にもよるが、色素性乾皮症の A 群では乳児期の診断時から徹底した紫外線対策とともにサーベイランスを開始する必要がある¹。また、基底細胞母斑症候群も幼児期に診断されることが多く、10 歳時からのサーベイランスが推奨されている²。それ以外の疾患で開始年齢が明記されているものは少ないが、Li-Fraumeni 症候群では 18 歳、*CDKN2A* の GPV 保持者では 10 歳を推奨している^{3,4}。

4. サーベイランス間隔

色素性乾皮症や基底細胞母斑症候群のような皮膚腫瘍が好発する疾患では 3-6 ヶ月毎のサーベイランスが推奨されているが^{1,2}、それ以外のがん易罹患性遺伝子における皮膚サーベイランスの間隔は一般的に 1 年である³。

1 5. 外科治療

2 サーベイランスで発見された早期の皮膚腫瘍は通常局所麻酔での切除で治療可能である。また、凍
3 結外科療法も姑息的治療として考慮される。

5 6. 薬物療法

6 皮膚腫瘍治療の第一選択は外科的切除であるが、光線角化症や基底細胞癌に対してはイミキモド外
7 用の有効性が示されている⁵。SMO 阻害薬である vismodegib は基底細胞母斑症候群患者の基底細胞癌
8 発生抑制効果が示されているが⁶、副作用などの問題があり臨床応用はされていない。

10 7. 紫外線対策

11 紫外線は皮膚癌の代表的なリスク因子であり、欧米では一般人に対しても適切な紫外線対策が啓蒙
12 されている。徹底した対策の必要な色素性乾皮症は別としても、遺伝性腫瘍症候群患者においても健
13 常人以上の紫外線対策を行う必要がある³。

15 【参考文献】

- 16 1 森脇 真, 荻田 典, 林 雅 et al. 日本皮膚科学会ガイドライン 色素性乾皮症診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑
17 誌 2015; 125 (11): 2013-2022.
- 18 2 Fernandez LT, Ocampo-Garza SS, Elizondo-Riojas G et al. Basal cell nevus syndrome: an update on clinical findings. Int J
19 Dermatol 2022; 61 (9): 1047-1055.
- 20 3 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
21 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 3.2024. Feb 12, 2024. (accessed 2024-08-
22 26)
- 23 4 Center USHCSCC. CDKN2A Mutations: Cancer Risk and Management Recommendations 2020. Last update: Mar, 2020.
24 [https://s3-us-west-2.amazonaws.com/utsw-patientcare-web-
25 production/documents/Familial Atypical Mole Melanoma CDKN2A.pdf](https://s3-us-west-2.amazonaws.com/utsw-patientcare-web-production/documents/Familial_Atypical_Mole_Melanoma_CDKN2A.pdf) (accessed 2024-08-26)
- 26 5 Tran H, Moreno G, Shumack S. Imiquimod as a dermatological therapy. Expert Opin Pharmacother 2004; 5 (2): 427-438.
- 27 6 Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus
28 syndrome. The New England journal of medicine 2012; 366 (23): 2180-2188.

29

骨軟部腫瘍

骨軟部腫瘍の生涯リスクが高い遺伝性腫瘍症候群（もしくは原因遺伝子）は、遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群（*SDHB, SDHC, SDHD*）、Lynch 症候群（*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*）、結節性硬化症（*TSC1, TSC2*）、DICER1 症候群（*DICER1*）、Li-Fraumeni 症候群（*TP53*）、家族性大腸腺腫症（*APC*）、神経線維種 1 型及び 2 型（*NF1, NF2*）、網膜芽細胞腫（*RBI*）、遺伝性多発性骨軟骨腫（*EXT1, EXT2*）、*FH* が代表的である。

1. 概要

骨軟部腫瘍は 100 種類以上の亜分類からなる希少癌である。遺伝性腫瘍症候群として生じる骨軟部腫瘍は骨肉腫や胎児型横紋筋肉腫といった小児がんが多く、原因疾患は Carney-Stratakis 症候群、体質性ミスマッチ修復欠損症候群、DICER1 症候群、家族性大腸腺腫症、遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌症候群（HLRCC）、Li-Fraumeni 症候群、神経線維腫症 1 型、神経線維腫症 2 型、遺伝性網膜芽細胞腫、結節性硬化症、遺伝性多発性骨軟骨腫症など多岐にわたる。このため原因遺伝子の検索として MGPT が推奨される。全身の様々な部位の結合組織から生じるため、サーベイランスを行う場合には全身 MRI での検索が必要となる場合が多い。一方で種々の遺伝性腫瘍症候群における骨軟部腫瘍の発生率はまれであることが多く、積極的なサーベイランスが推奨される状況は悪性所見を疑う所見がある場合や腫瘍の好発年齢である場合に限定されている。なお、遺伝子の体細胞モザイク変異によって多発性に骨軟部腫瘍が生じる疾患として神経線維腫症（*NF1*）、多発性内軟骨腫症（*IDH1, IDH2*）、McCune-Albright 症候群（*GNAS*）などがあるが、これらに遺伝性はないことに注意が必要である。

2. サーベイランス方法

骨軟部腫瘍に関連するがん易罹患性遺伝子に GPV を保持する場合のサーベイランスは年に 1 回の問診と全身の診察が基本となり、悪性腫瘍を疑う所見がみられた場合に精査が追加される¹。特に体表から触知可能な前駆病変が多発する遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌症候群（HLRCC）や神経線維腫症 1 型では触診が重要であり、あわせて病変の増大を自覚した場合に速やかに受診するよう患者教育を行うことが重要となる^{1,2}。

多くの遺伝性腫瘍症候群で DNA 損傷修復経路が障害されていることから、画像検査は放射線被曝を避けた MRI 検査が望ましいが¹、検索範囲や部位によって適切なモダリティを選択する。駆幹部に消化管間質腫瘍や傍神経節腫が生じる Carney-Stratakis 症候群では駆幹部 MRI²、中枢神経病変が多くみられる神経線維腫症 2 型では頭部および脊椎 MRI が推奨されるが³、四肢駆幹部に骨軟部肉腫が生じる体質性ミスマッチ修復欠損症候群、Li-Fraumeni 症候群、神経線維腫症 1 型では四肢を含めた全身 MRI が望ましい^{1,4,5}。ただし、全身 MRI 検査は国内で実施可能な施設は限られていること、偽陽性による過剰診断が生じること、安静が維持できない小児では鎮静が必要となることに注意が必要である¹。また、遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌症候群（HLRCC）では子宮平滑筋肉腫の早期発見のための婦人

1 科診察と経膈超音波検査が⁵、家族性大腸腺腫症では腹部手術後から5年以内に腹腔内デスマイド腫瘍
2 が生じやすいため腹部の診察および腹部・骨盤部のCTまたはMRI検査が推奨される⁶。骨軟部腫瘍
3 を生じる頻度の低いDICER1症候群および結節性硬化症では適切なサーベイランス方法は提唱されて
4 いない。

6 3. サーベイランス開始年齢

7 全身の診察や問診によるサーベイランスはGPV保持判明時から開始するが、侵襲性のある検査は遺
8 伝性腫瘍症候群の好発年齢を考慮して開始する¹。MRI検査はGPV保持判明時の検査が推奨される
9 が、発がんリスクが高くなければ、鎮静せずに撮影できる年齢になるまで待機してから開始すること
10 も許容される^{1,4}。大人になってからも長期的なサーベイランスが必要である神経線維腫症1型では、
11 16-20歳ころに全身MRIを撮影したうえで成人期のサーベイランス方法を検討することが推奨されて
12 いる¹。

14 4. サーベイランス間隔

15 遺伝性腫瘍症候群患者におけるサーベイランスの間隔は、一般的に1年おきであるが、発生が予想
16 される腫瘍の増殖速度に応じてサーベイランス間隔を考慮する。一方、遺伝性網膜芽細胞腫患者では
17 50歳までに二次がんが21-38%で生じ¹、Li-Fraumeni症候群では50%と高リスクであり、がん累積発
18 症年齢が男性では46歳、女性では31歳とされ⁴、生涯にわたって二次がん発症リスクがある。その他
19 のがん易罹患性遺伝子を含め、サーベイランスをいつまで続けるかは明確な基準はない。

21 5. 化学予防

22 遺伝性腫瘍症候群として生じる骨軟部腫瘍の化学予防の有効性は知られていない。二次がんをさけ
23 るためCT検査などでの医療被曝は最小限にすることが望ましい。

25 6. 外科治療

26 遺伝性腫瘍症候群患者に発生した骨軟部腫瘍に対する薬物療法は、散発性骨軟部腫瘍に準じて行
27 う。Li-Fraumeni症候群においては多重癌が多くみられること、化学療法に伴う二次がんの発生リスク
28 があることから、早期発見し、外科治療のみでの根治を目指すことが望ましい⁴。

30 7. 薬物療法

31 遺伝性腫瘍症候群患者に発生した骨軟部腫瘍に対する薬物療法は、散発性骨軟部腫瘍に準じて行
32 う。なお、体質性ミスマッチ修復欠損症候群により生じた腫瘍ではマイクロサテライト不安定性
33 (MSI-High)を示すことあるため¹、適応があれば免疫チェックポイント阻害薬の投与について考慮
34 する。一般に体質性ミスマッチ修復欠損症候群のがんは治療抵抗性であるが、骨軟部腫瘍に主に使用
35 されるアルキル化剤やアントラサイクリンの効果は保たれている¹。

36

1 **【参考文献】**

- 2 1 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 がん対策推進総合研究「小児期に発症する遺伝性腫瘍に対
3 するがんゲノム医療体制実装のための研究」班（研究代表者：熊本忠史）. 小児期に発症する遺伝性腫瘍の診療
4 ガイダンス. https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2019/192021/201908002B_upload/201908002B0008.pdf.
5 (accessed 2024-08-26)
- 6 2 Tufton N, Shapiro L, Srirangalingam U et al. Outcomes of annual surveillance imaging in an adult and paediatric cohort of
7 succinate dehydrogenase B mutation carriers. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 86 (2): 286-296.
- 8 3 GENTURIS) ERNorgtrsE. Care pathway - NF2-related schwannomatosis (NF2) version1.4. accepted Dec 14, 2021.
9 [https://www.genturis.eu/l=eng/Assets/20211214_ERN_GENTURIS_Care_Pathway_NF2_v1.4_accepted_disclaimer_new-](https://www.genturis.eu/l=eng/Assets/20211214_ERN_GENTURIS_Care_Pathway_NF2_v1.4_accepted_disclaimer_new-nomenclature-Version10514.pdf)
10 [nomenclature-Version10514.pdf](https://www.genturis.eu/l=eng/Assets/20211214_ERN_GENTURIS_Care_Pathway_NF2_v1.4_accepted_disclaimer_new-nomenclature-Version10514.pdf) (accessed 2024-08-26)
- 11 4 小児遺伝性腫瘍班ガイドライン作成委員会. リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン 2019 年度版 ver. 1.1.
12 2020. [https://minds.jcqhc.or.jp/common/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-](https://minds.jcqhc.or.jp/common/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=https://minds.jcqhc.or.jp/common/summary/pdf/c00607.pdf&dButton=false&pButton=false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none&wponce=3b871a512b)
13 [shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=https://minds.jcqhc.or.jp/common/summary/pdf/c00607.pdf&dButton=false&pButton](https://minds.jcqhc.or.jp/common/summary/pdf/c00607.pdf&dButton=false&pButton=false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none&wponce=3b871a512b)
14 [=false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none& wponce=3b871a512b](https://minds.jcqhc.or.jp/common/summary/pdf/c00607.pdf&dButton=false&pButton=false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none&wponce=3b871a512b) (参照 2024-08-26)
- 15 5 Patel VM, Handler MZ, Schwartz RA et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome: An update and
16 review. J Am Acad Dermatol 2017; 77 (1): 149-158.
- 17 6 Tomita N, Ishida H, Tanakaya K et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2020 for
18 the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer. International journal of clinical oncology 2021; 26 (8): 1353-1419.
19

小児

小児期に発症するリスクが高い遺伝性腫瘍症候群（もしくは原因遺伝子）は、Li-Fraumeni 症候群（*TP53*）、神経線維腫症 1 型（*NF1*）、網膜芽細胞腫（*RBI*）、Wilms 腫瘍（*WT1*）、家族性大腸腺腫症（*APC*）、*MUTYH* 関連ポリポーシス（*MUTYH*）、Peutz-Jeghers 症候群（*STK11*）、若年性ポリポーシス症候群（*SMAD4*, *BMPRIA*）、体質性ミスマッチ修復欠損（constitutional mismatch repair deficiency : CMMRD）症候群（*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*）、多発性内分泌腫瘍症 1 型（*MEN1*）、多発性内分泌腫瘍症 2 型（*RET*）、von Hippel-Lindau 病（*VHL*）、結節性硬化症（*SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TMEM127*, *MAX*）、Nijmegen 染色体不安定症候群（*NBN*）、Bloom 症候群（*RECQL3/BLM*）、DICER1 症候群（*DICER1*）、Beckwith-Wiedemann 症候群（11p15.5）、もしくは *ATM* に GPV を保持する者である。上記の内、*MUTYH* 関連ポリポーシス、CMMRD 症候群、Nijmegen 染色体不安定症候群、Bloom 症候群は AR 遺伝形式をとり、Beckwith-Wiedemann 症候群は 11p15.5 の刷り込み異常によって生じる。

これらの疾患の多くは成人期の遺伝性腫瘍症候群の原因でもあるが、本稿では成人との違いに留意しながら小児におけるマネジメントについて述べる。

1. 概要

20 歳未満に発症した小児がん患者のおよそ 8.5%においてがん易罹患性遺伝子の GPV が同定されるが、同定された症例の 4.2%は体細胞モザイクであり、家族歴がある割合も 40%にとどまる¹。したがって、小児がん患者では *de novo* 発症である可能性を考慮する必要がある。

小児における遺伝性腫瘍症候群の臓器別マネジメントを計画する際には、同一遺伝子の GPV であっても年齢によって発生するがん種が変化することに注意を要する。例えば、DICER1 症候群では、乳幼児期は胸膜肺芽腫を好発するが、学童から思春期・若年成人においては、多発甲状腺結節や甲状腺癌が多くなるように、がん種も発生臓器も変化する²。Li-Fraumeni 症候群では乳幼児期には脈絡叢癌や副腎皮質癌が特徴的であるが、思春期には骨肉腫が多発する³。さらに小児の発達過程におけるもとの個人差に加え、個々のがん治療による思春期発来への遅延などを含む発達過程の修飾も考慮する必要がある。

小児遺伝性腫瘍症候群では幼少期から長期にわたって検査を何度も継続する必要があるため、出来得る限り負担の少ない検査方法が望ましい。負担軽減の観点からは、検査方法の選択の際には、二次的発がんのリスクおよび全身麻酔（鎮静）の負担（リスク）を考慮する必要がある⁴。

遺伝性腫瘍症候群では DNA 損傷修復に関する遺伝子機能異常を伴うことが多いため、理論的には放射線被ばくによる二次的発がんリスクの増加が懸念される。小児がん患者において、放射線検査により二次がんが増加したという明確なエビデンスはないものの、既に小児一般集団において頭部 CT による脳腫瘍リスクの増加が示されていることから、小児においては被ばくのない検査手法である MRI および超音波検査が好まれる⁵。

1 MRI 撮像においては、8 歳未満の幼小児では鎮静（麻酔）を要することが多い。日本小児科学会・
2 日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会より MRI 検査時の鎮静に関する共同提言（2020 年 2 月 23 日
3 改訂版）が示されている⁶。これらを参照し、症例毎にリスクとベネフィットを勘案しマネージメント
4 プログラムを決定する必要がある。

5 以上のことから、本稿では小児特有の背景を考慮して、臓器別マネージメントの代わりに、検査方法
6 別のマネージメントの視点をとった。MRI 検査および超音波検査を中心に診察を含むその他の検査につ
7 いて概説する。なお、8-10 歳以降の小児においては、成人同様の検査も可能な場合が多くなるので、
8 本ガイドラインの臓器別マネージメント項目に準じて検査を行っていくことが勧められる。

9 10 2. サーベイランス方法

11 小児遺伝性腫瘍症候群におけるサーベイランスは、幼少期からの長期にわたる定期的な画像スクリ
12 ーニングの必要性があること、癌遺伝子・癌抑制遺伝子異常による放射線感受性の問題からなるべく
13 放射線被ばくを避けるため、MRI または超音波検査が画像スクリーニングの中心となる。

14 Li-Fraumeni 症候群のように発症するがん種・および部位が特定できない場合は全身 MRI が用いら
15 れる。全身 MRI のメリットは放射線被ばくがないことと撮像範囲が広く一度に全身を撮影できること
16 にある。

17 現在までに、比較的大規模な臨床研究で全身 MRI を含むサーベイランスが全生存率の改善に有効で
18 あったとの報告がなされているのは、Li-Fraumeni 症候群と CMMRD 症候群である^{7,8}。また、
19 Beckwith-Wiedemann 症候群では小児期に腎芽腫、肝芽腫、横紋筋肉腫のリスクが高いことが知られ
20 ている。特に腎芽腫と肝芽腫については 7 歳までがサーベイランス対象とされており、Beckwith-
21 Wiedemann 症候群において腹部超音波検査による腎芽腫サーベイランスの費用対効果に関する報告が
22 ある⁹。

23 24 3. サーベイランス開始年齢

25 サーベイランス開始年齢は遺伝性腫瘍の種類に依存する。がん種およびがん発生臓器毎の年齢から
26 サーベイランスを開始する。また家系内に GPV を共有している者がいる場合は、当該がん種を家系内
27 において最年少で発症した年齢以前からサーベイランスを開始する。

28 29 4. サーベイランス間隔

30 全身 MRI および腹部 MRI によるサーベイランスの間隔は、一般的に 1~2 年毎と設定されているこ
31 とが多い。網膜芽細胞腫、体質性ミスマッチ修復欠損症候群における脳腫瘍スクリーニングのための
32 頭部 MRI 検査は、乳幼児を対象としており、間隔を狭めて 6 か月毎とされている。DICER1 症候群に
33 おける胸膜肺芽腫のサーベイランスは幼小児であることから 4-6 か月毎とされている。Li-Fraumeni 症
34 候群では 18 歳未満の小児では身体診察および、副腎皮質癌を念頭に置いた腹部超音波検査は 3-4 か月
35 毎とされている。

1 5. 化学予防

2 現在までに小児遺伝性腫瘍症候群において実用化された化学予防はない。研究段階のものとして、
3 Li-Fraumeni 症候群患者におけるメトミンの発がん予防効果を検証するランダム化比較試験が米英加独
4 の4か国において開始予定である¹⁰。

6 6. 治療

7 小児遺伝性腫瘍症候群における特異的な治療法はない。一部では放射線による二次がんリスクの増
8 加が知られている。Li-Fraumeni 症候群では放射線治療により二次がんが増加することが懸念されてお
9 り、治療成績を損なわない代替治療方法が存在する場合は、放射線治療を避けることが望ましい²。例
10 として Li-Fraumeni 症候群の白血病患者における造血細胞移植時の全身放射線照射は避けることが望
11 ましい。また乳癌診療ガイドラインにおいても乳癌手術後の放射線療法は出来るだけ避けるべきとさ
12 れている¹¹。脈絡叢癌等でも放射線治療による二次がんリスクの増加が示唆されているため、可能で
13 あれば手術あるいは抗がん剤治療を選択する¹²。高リスク横紋筋肉腫における術後放射線治療など代
14 替法のない場合は、二次がんリスクを最小化する工夫として、陽子線による照射体積減少などを考慮
15 する¹³。

17 【参考文献】

- 18 1 Zhang J, Walsh MF, Wu G et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. The New England
19 journal of medicine 2015; 373 (24): 2336-2346.
- 20 2 中野 嘉, 加藤 元. Dicer1 症候群に対する遺伝学的検査とサーベイランス. 遺伝性腫瘍 2023; 22 (3): 61-67.
- 21 3 小児遺伝性腫瘍班ガイドライン作成委員会. リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン 2019 年度版 ver. 1.1.
22 2020. [https://minds.jcqhc.or.jp/common/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-](https://minds.jcqhc.or.jp/common/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=https://minds.jcqhc.or.jp/common/summary/pdf/c00607.pdf&dButton=false&pButton=false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none&wponce=3b871a512b)
23 [shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=https://minds.jcqhc.or.jp/common/summary/pdf/c00607.pdf&dButton=false&pButton](https://minds.jcqhc.or.jp/common/summary/pdf/c00607.pdf&dButton=false&pButton=false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none&wponce=3b871a512b)
24 [=false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none& wponce=3b871a512b](https://minds.jcqhc.or.jp/common/summary/pdf/c00607.pdf&dButton=false&pButton=false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none&wponce=3b871a512b) (参照 2024-08-26)
- 25 4 服部 浩. 遺伝性腫瘍とサーベイランス. 日本小児科学会雑誌 2023; 127 (4): 557-566.
- 26 5 Hauptmann M, Byrnes G, Cardis E et al. Brain cancer after radiation exposure from CT examinations of children and
27 young adults: results from the EPI-CT cohort study. The Lancet Oncology 2023; 24 (1): 45-53.
- 28 6 日本小児科学会, 日本小児麻酔学会 日本小児放射線学会. MRI 検査時の鎮静に関する共同提言. 日本小児科学会
29 雑誌 2020; 124 (4): 771-805.
- 30 7 Villani A, Shore A, Wasserman JD et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-
31 Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. The Lancet Oncology 2016; 17 (9): 1295-
32 1305.
- 33 8 Durno C, Ercan AB, Bianchi V et al. Survival Benefit for Individuals With Constitutional Mismatch Repair Deficiency
34 Undergoing Surveillance. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology
35 2021; 39 (25): 2779-2790.
- 36 9 Mussa A, Duffy KA, Carli D et al. The effectiveness of Wilms tumor screening in Beckwith-Wiedemann spectrum. J

- 1 Cancer Res Clin Oncol 2019; 145 (12): 3115-3123.
- 2 10 Dixon-Zegeye M, Shaw R, Collins L et al. Cancer Precision-Prevention trial of Metformin in adults with Li Fraumeni
3 syndrome (MILI) undergoing yearly MRI surveillance: a randomised controlled trial protocol. Trials 2024; 25 (1): 103.
- 4 11 日本乳癌学会診療ガイドライン委員会. 総説 2 乳房手術後に放射線療法が勧められない場合. In 一般社団法人
5 日本乳癌学会 (ed) 乳癌診療ガイドライン 2022 年版 治療編, 2022; https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/h_index/s2/
6 (参照 2024-08-26)
- 7 12 Bahar M, Kordes U, Tekautz T et al. Radiation therapy for choroid plexus carcinoma patients with Li-Fraumeni syndrome:
8 advantageous or detrimental? Anticancer Res 2015; 35 (5): 3013-3017.
- 9 13 Thariat J, Chevalier F, Orbach D et al. Avoidance or adaptation of radiotherapy in patients with cancer with Li-Fraumeni
10 and heritable TP53-related cancer syndromes. The Lancet Oncology 2021; 22 (12): e562-e574.
- 11

第 4 章. 遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子とマネジメント

第 4 章の作成にあたり

第 3 章は、MGPT の臨床実装に際し必要となる各遺伝性腫瘍症候群の原因となるがん易罹患性遺伝子の GPV が検出された場合の予防介入に関する医学的管理情報を、遺伝子ごとに基本的に 1 ページのファクトシート形式として提示することを目的としている。

対象遺伝子：

国内外の診療ガイドラインでの掲載状況などを鑑み、遺伝性腫瘍症候群関連 57 遺伝子を選択した。がん発症リスクやサーベイランス・予防的リスク低減手術の臨床的有用性などに関するエビデンスが今後集積されていくことを踏まえ、継続的に遺伝子の追加・削除を行う。

対象遺伝子 (57 遺伝子、アルファベット順)

APC, ATM, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPRIA, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, DICER1, EPCAM, FCLN, FH, GALNT12, GREM1, HOXB13, MAX, MEN1, MET, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NTHL1, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, RET, RNF43, RPS20, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD4, STK11, TEM127, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WT1

記載：

遺伝子名：

National Center for Biotechnology Information (NCBI) による Gene Name (Symbol) を原則とする。

疾患名：

GPV 保持によるがん発症リスクに関わる表現型に対応する名称として、OMIM (www.OMIM.org) における Phenotype (OMIM number) の記載を原則とする。

例として、*ATM* 遺伝子では、潜性遺伝形式を示す "Ataxia-telangiectasia(208900)" ではなく、がん罹患に関して顕性遺伝形式を示す "Breast cancer, susceptibility to (114480)" の表現型 を記載する。GeneReviews 日本語版 (<http://grj.umin.jp>) に日本語疾患名が存在するものは併記する。

遺伝形式：

がん発症リスクに関わる表現型に対応する遺伝形式の記載とする。

GPV 頻度 (病的バリエーション頻度)：

Population cohort (がん発症の有無を考慮しない) における GPV 頻度とする。このため、原則として一般化できる集団数 (たとえば健常人一万例以上) に基づくデータのみを採用し、日本人コホートのデータが利用可能な場合にはそのデータを優先する。日本人コホートのデータが利用できない場合は、海外の報告データを用いる。コホート集団の情報 (例：日本、英国、海外など) を記載する。

1 **がん発症リスク：**

2 発症頻度として絶対リスク (%) が報告されたもののみを採用する。Odds 比のみや男女別に分けた
3 記載が行われているデータは原則採用しない。GPV に関して一般化できると考えられる症例数 (たと
4 えば 100 例以上) を対象とした報告のみを採用し、利用可能な範囲で発症頻度の評価時期 (たとえば
5 70 歳までに) を記載する。ケーススタディなど少数例での検討データは補足欄に記載する。ガイドラ
6 インなどで記載がある場合も、原著論文で確認できないものは採用しない。また、良性腫瘍の発生の
7 リスクについても必要な場合には記載している。

8 **国内診療ガイドライン：**

9 ガイドライン名、発行元学会名、発行年度を記載する。

10 (国内診療ガイドラインについては、Ref を枠内に記載し、枠外への記載を省略する)

11 **国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント：**

12 推奨される項目の記載を原則とする。条件付き考慮など、推奨以外の内容についてはその旨を追記
13 する。

14 **海外ガイドラインで推奨されるマネジメント：**

15 海外ガイドラインがある場合に記載する。国内診療ガイドラインが存在するものについては、国内
16 診療ガイドラインにて記載されていない内容についてのみ追加記載し、必要と思われる項目にはその
17 旨も記載している。国内診療ガイドラインと同様 (追加なし) の場合には、ガイドライン名と、追加
18 推奨項目がない旨を記載する。

19

1 **APC**

2

遺伝子名	APC
疾患名	(Familial adenomatous polyposis 1 (FAP1、OMIM 175100) (GRJ 家族性大腸ポリポーシス、APC 関連ポリポーシス)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.01 (3/37592 人 ¹)・0.004 (1 : 23,705 人 ²) ~0.006% (1 : 17,400 人 ³) (日本)
がん発症リスク (浸透率)	大腸癌：100% (40 歳代中頃で約 50%、60 歳以上でほぼ 100%) ⁴ 。 十二指腸癌：7.7%程度 ⁵ 、<1%~10% ^{6,7} 。胃癌：3.1~4.2% ⁷ 、0.1%~7.1% ^{6,8-14} 。デスモイド腫瘍：10~15% ¹⁵ 、10%~24% ¹⁶⁻²¹ 。甲状腺癌：2.6~11.8% (ほとんどが女性) ^{7,22,23} 、1.2%~12% ²²⁻³¹ 。副腎腫瘍：7.4~16% ³²⁻³⁴ 。脳腫瘍 (髄芽腫が最多)：1% ^{35,36} 。肝芽腫：0.4%~2.5% ³⁷⁻⁴¹ 。
国内診療ガイドライン	有：遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年度版 (大腸癌研究会編)
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	大腸腺腫・癌：古典的 FAP* ¹ では 10 歳を過ぎた頃から 1~2 年に 1 回、attenuated FAP (AFAP)* ² では 10 歳代後半 (18-20 歳) から 2~3 年に 1 回大腸内視鏡検査。確実な治療法は大腸癌発生前での予防的大腸切除。 残存直腸腺腫：大腸全摘・回腸囊肛門 (管) 吻合術術後は年 1 回、結腸全摘・回腸直腸吻合術 術後は半年に 1 回 (年齢と腺腫密度に応じる) の、大腸内視鏡検査と腺腫の摘除あるいは焼灼。 十二指腸腺腫・癌 (乳頭部含む)：大腸切除時又は 20~25 歳時のどちらか早い時期に、上部消化管内視鏡検査。以降、腺腫の重症度に応じて定期的に繰り返す。 胃腺腫・癌：上部消化管内視鏡検査を年 1 回 (または十二指腸の検査と同時)。 甲状腺癌：女性は、10 歳代後半にベースライン超音波検査を開始 (正常であれば 2-5 年間隔)、甲状腺癌の家族歴があれば検査間隔を短縮。 腹腔内デスモイド腫瘍：年 1 回の腹部触診。大腸切除後、特にデスモイド腫瘍の家族歴があれば 3 年に 1 回腹部/骨盤の CT/MRI。 空・回腸腺腫・癌：デスモイド腫瘍の画像検査 (CT/MRI) の際に可及的観察。
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント (国内ガイドラインにて記載されていない内容のみ記載)	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² 腹腔内デスモイド腫瘍：腹部症状があれば、早急な腹部画像。症候性のデスモイドは、毎年でなくてもいいので腹部 CT/MRI (単純・造影) を考慮。 脳腫瘍：神経症状の兆候があれば、早急にかかりつけ医に報告。 空・回腸腺腫・癌：進行性の十二指腸ポリポーシスがあれば、小腸カプセル/内視鏡を検討。

	肝芽腫：肝触診、腹部超音波検査、AFP 測定を 5 歳まで 3-6 か月に 1 回継続して行うことを考慮。
補足	<i>APC</i> 遺伝子プロモーター1B 領域の GPV は胃底腺ポリポシスを背景とした胃癌を呈する Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS、常染色体顕性遺伝) の原因となる。十二指腸・大腸のポリポシスを生じない。海外から予防的胃切除術の報告もあるが、家系レベルでの検討にとどまる ⁴³ 。

1 用語注釈

2 *1 典型的 (古典的) FAP：大腸腺腫個数にて密生型>1,000 個(or 2,000 個)、非密生型 100~1,000
3 個 (または 2,000 個) に分類。2 つを合わせた呼称。

4 *2 attenuated FAP (AFAP)：腺腫数が、およそ 10 個以上 100 個未満の場合。軽症型 FAP、希薄型
5 FAP、散発型 FAP など定訳はない。

6

1 **ATM**

2

遺伝子名	ATM
疾患名	Breast cancer, susceptibility to (OMIM 114480) (GRJ ATM関連癌易罹病性)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.3~0.41% (日本 ^{1,44}) 0.3% (海外 ⁴⁵)
がん発症リスク (浸透率)	乳癌：乳癌：17%-30% ^{45 46} 、卵巣癌 2-3%、膵癌：9.5%
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2024 - February 12, 2024 ⁴⁷ 乳癌：マンモグラフィを 40 才から開始し年 1 回 単純または造影乳房 MRI 検査を 30-35 才から開始し年 1 回 (考慮) (補足(3)~(6)参照)
補足	(1) ホモ接合では常染色体潜性遺伝形式を取って毛細血管拡張性運動失調症 (Ataxia Telangiectasia)を発症する (2)c.7271T>G の GPV を有する場合には 70 才未満での乳癌発症リスクは 69%と の報告がある ⁴⁸ 。 (3)乳癌に対する RRM のエビデンスは十分ではなく家族歴に基づいて管理する。 (4)卵巣癌に対する RRSO のエビデンスは十分ではなく家族歴に基づいて管理す る。 (5)膵癌のサーベイランスは家族歴がある場合に行う。 (6)前立腺癌のサーベイランスは 40 才から行う。(考慮)

3

1 AXIN2

2

遺伝子名	AXIN2
疾患名	OLIGODONTIA-COLORECTAL CANCER SYNDROME (OMIM 608615) (GRJ AXIN2 関連ポリポシス)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝 ⁴⁹
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	不明
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² 大腸癌：大腸内視鏡検査を 25-30 歳から開始。ポリープなしの場合 2-3 年に 1 回、ポリープありの場合 1-2 年に 1 回。大腸内視鏡検査でポリープが管理不能となった場合は手術を考慮。
補足	全固形癌 3,009 例に対して Germline testing を行い、AXIN2 GPV 保持者は 1 例 (0.03%) ⁵⁰ との報告もあるが、一般集団での GPV 保持者の頻度は不明。

3

1 *BAP1*

2

遺伝子名	<i>BAP1</i>
疾患名	TUMOR PREDISPOSITION SYNDROME 1; TPDS1 (OMIM 614327) (GRJ <i>BAP1</i> 腫瘍易罹病性症候群、BAP1 tumor predisposition syndrome)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	1:26,837 ⁵¹
がん発症リスク (浸透率)	BAP1 不活化メラノサイト腫瘍 ³ 9.0%、ぶどう膜悪性黒色腫 33.1~28.0% ⁵²⁻⁵⁴ 、 悪性中皮腫 22.6~22.0% ⁵²⁻⁵⁴ 、皮膚悪性黒色腫 28.7~13.0% ⁵²⁻⁵⁴ 、腎細胞癌 10.3 ~5.7% ⁵²⁻⁵⁴ 、基底細胞癌 6.5% ⁵²
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	NCCN Guidelines®, Kidney Cancer Version 3.2024-Mar 11, 2024 ⁵⁵ 腎細胞癌：造影および非造影の腹部 MRI (推奨) もしくは CT を 30 歳から 2 年 に 1 回
補足	Rai らの論文では以下が推奨される ⁴ ぶどう膜悪性黒色腫：散瞳検査、眼底検査を 11 才から開始し年 1 回 皮膚悪性黒色腫：皮膚科医による全身皮膚検索を 20 才から開始し年 1 回 Star らの論文では以下が推奨される ⁵⁶ ぶどう膜悪性黒色腫：専門医による診察 16 才から開始し年 1 回 悪性中皮腫：腹部および胸部診察を 30 才から開始し年 1 回 皮膚悪性黒色腫：皮膚科医による全身皮膚検索を 18 才から開始し 6 ヶ月に 1 回

3

1 *BARD1*

2

遺伝子名	<i>BARD1</i>
疾患名	BREAST CANCER, FAMILIAL (<u>OMIM</u> 114480) (GRJ <i>BARD1</i> 関連癌易罹患性)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.05% (日本 ¹) 0.11% (海外 ⁵⁷)
がん発症リスク (浸透率)	不明 (補足参照)
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2024 - February 12, 2024 ⁴⁷ 乳癌：マンモグラフィを 40 歳から開始し年 1 回 造影乳房 MRI を 40 歳から開始し年 1 回[consider] ※MRI 開始年齢はリスク因子 (家族歴、年齢、乳房濃度) やバリエント保持者の 希望に応じて考慮
補足	卵巣癌との関連が報告されているが、発症リスクに関するエビデンスは不十分で ある。 <i>ATM</i> 、 <i>BARD1</i> 、 <i>CHEK2</i> 、 <i>RAD51C</i> 、 <i>RAD51D</i> の遺伝子をまとめた 80 歳まで の乳癌の推定浸透率 (絶対リスク) は 17~30%で中程度のリスクとする報告があ る ⁴⁵ 。

3

1 **BLM**

2

遺伝子名	<i>BLM</i>
疾患名	該当なし
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	<i>BLM</i> ヘテロ接合体の大腸癌発症リスク 5~10% ⁴²
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² <i>BLM</i> ヘテロ接合体では、大腸癌サーベイランスに関するエビデンスが不十分であり、家族歴に基づいたマネジメントが実施されるべきである。
補足	

3

1 **BMPR1A**

2

遺伝子名	<i>BMPR1A</i>
疾患名	JUVENILE POLYPOSIS SYNDROME (OMIM 174900) (GRJ 若年性ポリポシス症候群、Juvenile Polyposis Syndrome)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	若年性ポリポシス症候群全体でがん発症リスクは 86.2% (胃がん 73.0%、大腸がん 51.1%、希に小腸がん、膵がん) ⁵⁸ ACG ガイドライン, NCCN ガイドラインでの JP における胃癌発症リスクは 21% ⁵⁹ . <i>SMAD4</i> の GPV 保持者と比較して、胃がんの発症リスクは低い ⁶⁰ .
国内診療ガイドライン	小児・成人のための若年性ポリポシス症候群診療ガイドライン (2020 年版). 遺伝性腫瘍. 2020.
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	消化管 (悪性) 腫瘍: 若年性ポリポシス症候群が疑われる症例では 12~15 歳時に消化管内視鏡検査。確定診断後はポリープの数や、胃限局型・大腸限局型などの表現型によって対応は異なり、上部・下部消化管内視鏡検査とも 1~3 年に 1 回。ポリープによる症状がある症例では、より早期にサーベイランスを開始。小腸出血や蛋白漏出性胃腸症が疑われた場合は、バルーン小腸内視鏡やカプセル内視鏡, CT enterography。5mm 以上のポリープは内視鏡的切除術を行い、内視鏡治療でコントロールできないポリープ多発例では腸管部分切除を検討。
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes (2015) ⁵⁹ 国内診療ガイドラインと同じ
補足	・ <i>PTEN</i> と <i>BMPR1A</i> を含む 10q22-23 部分欠失では、Cowden 症候群/ <i>PTEN</i> 過誤腫症候群と JPS の両者の臨床的特徴を併発し、重度の早期発症型若年性ポリポシス症候群の臨床像を呈することがある ⁶¹ 。 文献 1 は JPS としての国内ケースレポートレビュー

3

1 **BRCA1**

2

遺伝子名	<i>BRCA1</i>
疾患名	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1; BROVCA1 (OMIM 604370) (GRJ <i>BRCA1</i> 関連遺伝性乳癌卵巣癌)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.07%(日本) ¹ 0.11~0.12%(海外) ^{45 62}
がん発症リスク (浸透率)	乳癌: >60% ^{46, 63-68} 卵巣癌: 39%~58% ⁶⁸ 膵癌: ≤5% ⁶⁹ 前立腺癌: 7%~26% ⁷⁰
国内診療ガイドライン	遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)診療ガイドライン(2024 年版)・日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	乳癌: (既発症) 対側リスク低減乳房切除術 (CRRM)・開始年齢記載なし、造影乳房 MRI を用いたサーベイランス・開始年齢記載なし (未発症)両側リスク低減乳房切除術 (BRRM)・開始年齢記載なし、造影乳房 MRI を用いたサーベイランス・開始年齢記載なしで年 1 回を想定 卵巣癌: リスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO)・開始年齢記載なし、低用量経口避妊薬(OC)あるいは低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬内服・開始時期記載なし (条件付き推奨) 膵癌: MRI/MRCP または超音波内視鏡を用いた膵サーベイランス (リスクに応じて 50 歳未満でも考慮・6 から 12 ヶ月) 前立腺癌: PSA サーベイランスを 40 才から開始・実施頻度記載なし
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント (国内ガイドラインにて記載されていない内容のみ記載)	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2024 - February 12, 2024 ⁴⁷ 乳癌: ブレスト・アウェアネスを 18 才から、乳房診察を 25 才から開始し 6-12 ヶ月に 1 回、造影/単純乳房 MRI を 25-29 才で年 1 回、マンモグラフィと造影/単純乳房 MRI を 30-75 才で年 1 回、75 才以上では個々の症例を考慮してサーベイランス。RRM 相談 (開始時期記載なし・実施頻度記載なし) 男性の場合、自己検診訓練と教育を 35 才から、乳房診察を 35 才から開始し年 1 回。卵巣癌: RRSO を 35-40 才で。排卵抑制目的のエストロゲン・プロゲスチン配合薬内服(経口避妊薬など)。(考慮) 膵癌: 少なくとも 1 人以上の第 1 度 (または第 2 度) 近親者に膵癌の家族歴のあ

	るバリエント保持者に対し、サーベイランス(造影 MRI/MRCP and/or EUS)を 50 才から(or 家系内最年少発症者の発症時より 10 年早く)開始し年 1 回。(考慮) 前立腺癌：サーベイランス(PSA 検査・直腸診)を 40 才から開始し年 1 回。(考慮)
補足	

1

1 **BRCA2**

2

遺伝子名	<i>BRCA2</i>
疾患名	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 2; BROVCA2 (OMIM 612555) (GRJ <i>BRCA2</i> 関連遺伝性乳癌卵巣癌)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.21%(日本) ¹ 0.14%~0.27%(海外) ^{45, 62}
がん発症リスク (浸透率)	乳癌: >60% ^{46 63-68} 卵巣癌: 13%~29% ⁶² 膵癌 5~10% ⁶⁹ 前立腺癌: 19%~61% ^{70, 71}
国内診療ガイド ライン	遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)診療ガイドライン(2024 年版)・日本遺伝性乳癌卵巣癌 総合診療制度機構
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	乳癌: (既発症) 対側リスク低減乳房切除術 (CRRM)・開始年齢記載なし、造影乳 房 MRI を用いたサーベイランス・開始年齢記載なし (未発症)両側リスク低減乳房切除術 (BRRM)・開始年齢記載なし、造影乳房 MRI を用いたサーベイランス・開始年齢記載なし、撮像頻度は通常は年 1 回を想定 卵巣癌: リスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO)・開始年齢記載なし、低用量経口避 妊薬(OC)あるいは低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬内服・開始時期記載 なし (条件付き推奨) 膵癌: MRI/MRCP または超音波内視鏡を用いた膵サーベイランス (リスクに応じ て 50 歳未満でも考慮・6 から 12 ヶ月) 前立腺癌: PSA サーベイランスを 40 才から開始・実施頻度記載なし
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント (国内ガイドラ インにて記載さ れていない内容 のみ記載)	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2024 - February 12, 2024 ⁴⁷ 乳癌: ブレスト・アウェアネスを 18 才から、乳房診察を 25 才から開始し 6-12 ヶ月に 1 回、造影/単純乳房 MRI を 25-29 才で年 1 回、マンモグラフィと造影/単純乳房 MRI を 30-75 才で年 1 回、75 才以上では個々の症例を考慮してサーベイランス。 RRM 相談 (開始時期記載なし・実施頻度記載なし)。 男性の場合、自己検診訓練と教育を 35 才から、乳房診察を 35 才から開始し年 1 回。マンモグラフィを 50 才(または家系内最年少発症者の発症時より 10 年早く) から年 1 回。(考慮)

	卵巣癌：RRSO を 40-45 才までに。排卵抑制目的のエストロゲン・プロゲステロン配合薬内服(経口避妊薬など)。(考慮) 膵癌：少なくとも 1 人以上の第 1 度 (または第 2 度) 近親者に膵癌の家族歴のあるバリエーション保持者に対し、サーベイランス(造影 MRI/MRCP and/or EUS)を 50 歳 (または家系内最年少発症者の発症時より 10 年早く) から年 1 回 前立腺癌：サーベイランス(PSA 検査・直腸診)を 40 才から開始し年 1 回。
補足	

1

1 **BRIP1**

2

遺伝子名	<i>BRIP1</i>
疾患名	Breast cancer, early-onset, susceptibility to (OMIM 114480) (GRJ <i>BRIP1</i> 関連癌易罹患性)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.13% (日本人非がん対照群) ¹ 0.15% (海外) ⁴⁵
がん発症リスク (浸透率)	乳癌：データ不十分 卵巣癌：5-15% ^{72, 73}
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2024 - February 12, 2024 ⁴⁷ 乳癌：データ不十分 卵巣癌：リスク低減卵管卵巣摘出術を 45-50 歳から推奨
補足	

3

1 **CDH1**

2

遺伝子名	<i>CDH1</i>
疾患名	DIFFUSE GASTRIC AND LOBULAR BREAST CANCER SYNDROME; DGLBC (OMIM 137215) (GRJ 遺伝性びまん性胃癌、Hereditary Diffuse Gastric Cancer, HDGC)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.01% (日本) ¹
がん発症リスク (浸透率)	胃癌：男性 42-67%、女性 33-83% ^{74, 75} 乳腺小葉癌：女性 39-55% ^{74, 75}
国内診療ガイドライン	無
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	無
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	<ol style="list-style-type: none"> NCCN Guidelines® Gastric Cancer version 1.2024 - March 7, 2024 ⁷⁶ NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2024 - February 12, 2024 ⁴⁷ NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² <p>胃癌：18-40 才までに予防的胃全摘術。 予防的胃全摘術前にベースラインの内視鏡が必要。 近位・遠位迅速凍結組織診断を実施すべき。 予防的胃全摘術を思考しない場合、上部消化管内視鏡検査とランダム生検を 6-12 ヶ月に 1 回。 25 才未満で胃癌に罹患した家族歴を有する場合、18 才未満でも予防的胃切除術。 胃全摘術と内視鏡的サーベイランスの選択肢を提示して、pros/cons、患者の嗜好など考慮した上で、多方面の専門家を含め意思決定を支援する。</p> <p>乳癌：マンモグラフィを 30 才から開始し年 1 回。 造影および単純乳房 MRI 検査を 30 才から開始し年 1 回。(考慮)</p> <ol style="list-style-type: none"> Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. <i>Lancet Oncol.</i> 2020;21:e386-e397. <p>胃癌：HDGC の家族歴を有する場合、20～30 歳での予防的胃全摘術。予防的胃全</p>

	<p>摘術を行えない場合、上部消化管内視鏡検査を年 1 回。 ピロリ菌感染があれば除菌。 乳癌：造影乳房 MRI 検査を 30 歳から開始し年 1 回。40 歳以上ではマンモグラフィ。30～59 才では両側リスク低減乳房切除。(考慮) <i>CDH1</i> の遺伝学的検査で VUS であった場合や HDGC-like と臨床診断されている場合には、患者と第 1 度近親者に対して、上部消化管内視鏡検査を最低 2 年に 1 回。(考慮)</p>
補足	予防的胃全摘術については、ガイドラインにより対応が異なる。

1 **CDK4**

2

遺伝子名	<i>CDK4</i>
疾患名	CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA, SUSCEPTIBILITY TO, 3 (OMIM 609048)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	<0.01% ¹
がん発症リスク (浸透率)	<i>CDK4</i> GPV を有する個人における悪性黒色腫の生涯リスクは 74% ^{77, 78} 。
国内診療ガイドライン	無。
国内診療ガイドラインと推奨される臨床マネジメント	無。
海外ガイドラインで推奨されるマネジメント	無。
補足	家族性黒色腫の 5%前後に <i>CDK4</i> の生殖細胞系列バリエーションがみつかることと推測される ^{79, 80} 。これまでの報告は 20 家系以下 ^{77, 78, 81} 。 膀胱癌、乳癌、肺癌、大腸癌、リンパ腫、子宮頸癌、胃癌等も発生することが報告されている ^{78, 81} 。 これまで GPV としては、p16 ^{INK4A} の結合ドメインに位置する R24 の変化(R24C、R24H、R24L)のみが報告されている ^{77, 78} 。

3

1 *CDKN2A*

2

遺伝子名	<i>CDKN2A</i>
疾患名	MELANOMA-PANCREATIC CANCER SYNFROME (OMIM 606719) (GRJ 膵臓がん・悪性黒色腫症候群)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.01% ¹
がん発症リスク (浸透率)	生涯リスクは、悪性黒色腫 30~70%、膵癌 5~24% ⁸⁰ 。
国内診療ガイドライン	無。
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	無。
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	<p>1. <i>CDKN2A</i> Mutations: Cancer Risk and Management Recommendations 2020. UT Southwestern Harold C. Simmons Comprehensive Cancer Center. at: https://s3-us-west-2.amazonaws.com/utsw-patientcare-webproduction/documents/Familial_Atypical_Mole_Melanoma_CDKN2A.pdf</p> <p>悪性黒色腫：全身皮膚の皮膚科医による診察を 10 歳から 1~2 年に 1 回。母斑は 6 ヶ月~1 年に 1 回フォローし、必要に応じて生検、切除。患者にも母斑の性状変化に留意するよう指導⁸⁰。</p> <p>2. NCCN Guidelines® Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2024 - February 12, 2024⁴⁷</p> <p>膵癌：家系内で最も発症が早い膵癌罹患者より 10 歳若い年齢、もしくは 40 歳のいずれか若い年齢からのサーベイランス（年 1 回の EUS と/もしくは MRI/MRCP を症例経験の豊富な施設で実施）生物学的意義の明確なアイソフォームに対する GPV は隔年での皮膚科医による全身検索（photography と dermoscopy）を推奨。</p>
補足	<i>CDKN2A</i> の GPV は、家族性黒色腫の 20 - 40%にみつき ⁸⁰ 、悪性黒色腫症例の 7~15%が家族性であるため、全黒色腫の 1.5~6%みつかる ⁸⁰ と推測される。膵癌症例では 0.3% ⁸² にみつかる。肉腫、乳癌、肺癌、頭頸部扁平上皮癌、神経系腫瘍(星状細胞腫含む)等でもみつかるという報告がある ^{77,83} 。 <i>CDKN2A</i> において、p14 ^{ARF} と p16 ^{INK4A} をそれぞれコードする 2 つの Exon 1 のうち、後者をコードする 1β の欠失や <i>CDKN2A</i> 全体の欠失は、神経系腫瘍(星状細胞腫含む)の発症と関連するとされる ^{77,83} 。

1 CHEK2

2

遺伝子名	<i>CHEK2</i>
疾患名	TUMOR PREDISPOSITION SYNDROME 4 (OMIM 609265) (GRJ <i>CHEK2</i> 関連癌易罹病性)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.09~0.12% (日本) ^{1,8485} 0.42% (米国) ⁵⁷
がん発症リスク (浸透率)	乳癌 20 - 44% ^{57,86-88} 、大腸癌 6.0-7.2 % (~80 歳) ⁸⁹
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	1. NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2024 - February 12, 2024 ⁴⁷ 2. NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² 3. NCCN Guidelines®, Prostate Cancer Early Detection Version 2.2024 - Mar 6, 2024 ⁹⁰ 乳癌：マンモグラフィを40歳から年1回。 乳房MRIを30-35歳から年1回行うことを考慮[consider] 前立腺癌：PSA測定を40歳から開始し年1回を考慮[consider]
補足	バリエーション間での発症リスクの相違が報告されている。ほとんどの研究は c.1100delC (p.T367fs) と c.470T > C (p.I157T) に焦点を当てており、乳癌発症リスクは各々中等度と低度である。医学管理方針は、個々のバリエーションの関連癌発症リスクに基づいて選択する必要がある ^{89,91} 。

3

1 *DICER1*

2

遺伝子名	<i>DICER1</i>
疾患名	DICER1 腫瘍易罹患性 (GRJ <i>DICER1</i> 腫瘍易罹患性) (OMIM は補足欄参照)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	1/3700 ⁹² ~1/10,600 ⁹³ (海外)
がん発症リスク (浸透率)	胸膜肺芽腫 (pleuropulmonary blastoma (PPB)) : 15-28% ^{94,95} 、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍 : <10% ⁹⁴ 、甲状腺癌 : 2-4% ^{95,96} 、嚢胞性腎腫 : 6-10% ⁹⁴ 、毛様体髄芽腫 : ~3% ⁹⁷ 、その他 : 子宮頸部胎児型横紋筋肉腫、松果体芽腫、下垂体芽腫、intracranial sarcoma with <i>DICER1</i> -mt ⁹⁸ 、毛様体髄上上皮腫、鼻腔軟骨中皮過誤腫など。
国内診療ガイドライン	無
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	無
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	a. <i>DICER1</i> and Associated Conditions: Identification of At-risk Individuals and Recommended Surveillance Strategies (2018) ⁹⁹ b. Surveillance recommendations for <i>DICER1</i> pathogenic variant carriers: a report from the SIOPE Host Genome Working Group and CanGene-CanVar Clinical Guideline Working Group (2021) ¹⁰⁰ 患者や家族の <i>DICER1</i> に関連する症状に対する理解の促進、 <i>DICER1</i> 関連腫瘍に関する診察と問診 ^{a,b} [0~20 歳まで少なくとも年に 1 回] ^b 。 胸部 : 0 歳から 6~8 歳で 4~6 か月に 1 回の胸部 X 線 ^{a,b} 、妊娠第 3 期の胎児エコー ^b 甲状腺 : 甲状腺超音波を 8 歳から 40 歳 [または上限年齢なし] で 3 年に 1 回 (または症状や所見に応じて) ^{a,b} 、[妊娠時の甲状腺機能評価 ^b] 腎臓 : 腹部超音波を 0 から 6~8 歳まで 6 か月に 1 回、9 歳以降は 12 歳まで年 1 回 ^a (6 歳以降に診断された場合は超音波検査を 1 回 ^b) 女性生殖器 : 骨盤および腹部超音波を 8~10 歳から少なくとも 40 歳まで 6-12 か月に 1 回 ^{a,b}
補足	関連腫瘍を発症した場合には <i>DICER1</i> の遺伝学的検査が推奨される ⁹⁹ 。胸膜肺芽腫は、I 型は外科的切除のみで良好な予後が期待できるが、II 型、III 型は化学療法を行っても予後不良である。I 型から II 型、III 型に進行する場合があります早期発

	見により予後改善が期待される ^{99,101} 。 OMIM エントリーとして、FAMILIAL TUMOR AND DYSPLASIA SYNDROME; PPBFTDS (601200) がある
--	--

1

1 **EPCAM**

2

遺伝子名	<i>EPCAM</i>
疾患名	LYNCH SYNDROME 8; LYNCH8 (OMIM 610997) (GRJ Lynch 症候群、Lynch Syndrome)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.02% (日本) ^{1,102}
がん発症リスク (浸透率)	<i>MSH2</i> に準ずる (補足参照)
国内診療ガイド ライン	遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版 大腸癌研究会
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	大腸：大腸内視鏡を 20～25 歳から開始し 1～2 年に 1 回 子宮：子宮内膜組織診を 30～35 歳から開始し 1～2 年に 1 回 卵巣：経膈 US、血清 CA125 を考慮 リスク低減手術 (子宮全摘出術、両側付属器摘出術) を考慮。大腸癌の手術が必要 な患者では、子宮全摘出術、両側付属器摘出術の同時施行を考慮。 胃・十二指腸：上部消化管内視鏡を 30～35 歳から開始し 1～3 年に 1 回 (ピロリ 菌感染があれば除菌) 腎盂・尿管 (<i>MSH2</i> バリエーションまたは尿路上皮癌の家族歴がある場合に考慮)： 検尿 (または尿細胞診) を 30～35 歳から開始し 1 年に 1 回 膵臓：膵癌の家族歴がある場合に EUS または MRI・MRCP を 50 歳から考慮
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント (国内ガイドラ インにて記載さ れていない内容 のみ記載)	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² 大腸癌リスクに対しアスピリン内服を考慮 [Consider]。 子宮内膜癌に対しリスク低減子宮全摘を考慮できる [can be considered]。 子宮内膜癌・卵巣癌に対するリスク低減薬剤を検討する [Consider]。 GPV 保持者を有する側の家系の第一度もしくは第二度近親者に膵癌を認める場 合、50 歳もしくは家系員の最も若い膵癌年齢より 10 歳若い年齢での膵癌サーベイ ランスを考慮 [Consider]。
補足	<i>MSH2</i> の上流に位置する <i>EPCAM</i> の 3'側の欠失が、 <i>MSH2</i> のプロモーター領域を 高度にメチル化することで <i>MSH2</i> の転写抑制に働くために Lynch 症候群の病態を 示すと考えられている。子宮体癌では <i>EPCAM</i> の欠失範囲 (<i>MSH2</i> 領域を含む か) により発症リスクが異なることも報告されている ¹⁰³ 。

3

1 **FH**

2

遺伝子名	<i>FH</i>
疾患名	HEREDITARY LEIOMYOMATOSIS AND RENAL CELL CANCER; HLRCC (OMIM 150800) (GRJ <i>FH</i> 腫瘍易罹患性症候群、 <i>FH</i> Tumor Predisposition Syndrome)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	腎細胞癌 10-16% ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	NCCN Guidelines®, Kidney Cancer Version 3.2024 - Mar 11, 2024 ⁵⁵ 腎細胞癌：造影および非造影の腹部 MRI (推奨) もしくは CT を 8-10 歳から 1 年 に 1 回
補足	[Synonyms: 遺伝性平滑筋腫症および腎細胞癌症候群(HLRCC), 多発性皮膚・子宮平滑筋腫症(MCL/MCUL), Reed 症候群] 最も早期から開始する腎サーベイランス法として、年 1 回の MRI 検査を 8 歳から開始する方法が挙げられる ¹⁰⁷ 。腎細胞癌は小径から転移をきたすなど悪性度が非常に高いため、監視療法は行わずに即時外科的介入を行う ^{104, 107} 。腎部分切除術は局所再発を来しやすく原則として推奨されないが、小径腫瘍に行う際には慎重にその適応を検討する ¹⁰⁸ 。積極的に開腹腎摘除術を行い、これにリンパ節郭清や大量の生理食塩水による創洗浄を組み合わせる ¹⁰⁸ 。化学療法は散発性腎癌に対する標準レジメンを用いるが、その効果は限定的である ¹⁰⁹ 。 腎細胞癌以外の全身徴候として、皮膚平滑筋腫 (50%以下) と子宮筋腫 (女性の 90%以下) が見られるが、一般人口における子宮筋腫の頻度の高さなどから、腎癌発生前から家系を同定することは難しい ^{107, 108} 。

3

1 **FLCN**

2

遺伝子名	<i>FLCN</i>
疾患名	BIRT-HOGG-DUBE SYNDROME 1; BHD1 (OMIM 135150) (GRJ Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	腎細胞癌 16-34%程度 ¹¹⁰
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	NCCN Guidelines®, Kidney Cancer Version 3.2024 - Mar 11, 2024 ⁵⁵ 腎細胞癌：造影および非造影の腹部 MRI (推奨) もしくは CT を 20 歳から 3 年に 1 回
補足	BHD 症候群に発生する腎細胞癌は、基本的には成長速度が緩徐であるが異時性・ 多発性に発生するため、制癌と腎機能温存のバランスに配慮して、最大腫瘍の径 が 2cm に到達したところで腎温存手術を考慮する ¹¹⁰ 。BHD 症候群に発生する腎 細胞癌は転移は稀であるが、転移例に対してはその腫瘍特性から mTOR 阻害剤を 始めとする腎癌治療薬の投与が考慮される ^{111,112} 。 腎細胞癌以外の全身徴候として、肺嚢胞 (90%)、自然気胸、皮膚線維性毛包腫 (20-29%) の他、発症頻度が低いながらも唾液腺腫瘍や甲状腺腫瘍などが見られ る ^{110,113} 。

3

1 GALNT12

2

遺伝子名	<i>GALNT12</i>
疾患名	COLORECTAL CANCER, SUSCEPTIBILITY TO, 1 (OMIM 608812)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	不明
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインと推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² 個別のマネジメントは未確立で、家族歴に応じたサーベイランスを検討。
補足	大腸がん患者での GPV 検出率：1.7-3.4% ¹¹⁴⁻¹¹⁶ GPV 保持者の頻度、ならびに大腸がん発症の浸透率は moderate として報告されており ¹¹⁵ 、NCCN ガイドラインでは 大腸癌発症リスク (浸透率) は 5-10%(出典不明の推定値)と記載。

3

1 ***GREM1***

2

遺伝子名	<i>GREM1</i>
疾患名	COLORECTAL CANCER, SUSCEPTIBILITY TO, 4, INCLUDED; CRCS4, INCLUDED (OMIM 601228)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	不明 (数家系のための報告) ¹¹⁷
がん発症リスク (浸透率)	大腸癌: 11%-20% ¹¹⁷
国内診療ガイドライン	無
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	無
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² 大腸癌: 大腸内視鏡検査を 25-30 歳から開始。ポリープがなければ 2-3 年に 1 回。ポリープを認めた場合は、1-2 年に 1 回。大腸内視鏡検査でポリープが管理不能となった場合は手術を考慮。
補足	家族性大腸腺腫症 (FAP) や Lynch 症候群とオーバーラップするような臨床像を呈する症例も散見される ¹¹⁸ 。

3

1 *HOXB13*

2

遺伝子名	<i>HOXB13</i>
疾患名	該当なし
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.2 - 0.02% ^{1,85} (日本) 0.1% (G84E、1/1401 欧州由来対照集団) ¹¹⁹
がん発症リスク (浸透率)	不明
国内診療ガイド ライン	無：
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無：
海外診療ガイド ラインと推奨さ れる臨床マネジ メント	Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019 ¹²⁰ 遺伝性前立腺癌クライテリアを満たす症例を対象とする遺伝学的検査に含めるこ とを推奨。結果を早期発見に向けた議論において考慮する。前立腺癌サーベイラ ンスを、40 歳もしくは家系内で最も若い前立腺癌症例の発症年齢よりも 10 歳若い 年齢から考慮する。
補足	Ewing らは <i>HOXB13</i> G84E 変異が対象群に比して前立腺癌で有意に高い頻度で認 められ (1.4%vs 0.1%, $p<0.01$)、特に早期発症 家族性前立腺癌家系で高い数字 (3.1%) を示すと報告している ¹¹⁹ 。Momozawa らは日本人コホートにおいて、 <i>HOXB13</i> の GPV が前立腺癌症例において有意に高い頻度で検出される (OR=4.73, $p<0.01$) と報告している ⁸⁵ 。NCCN ガイドラインでは、現状では治 療的意義はないと記載されている ¹²¹ 。

3

1 **MAX**

2

遺伝子名	MAX
疾患名	PHEOCHROMOCYTOMA (OMIM 171300) (GRJ 遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝 (父性遺伝の可能性 ¹²²)
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	褐色細胞腫・パラガングリオーマ (不明; 補足 1 参照) ¹²³ 、下垂体腺腫 (不明) ¹²⁴
国内診療ガイド ライン	褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018 日本内分泌学会
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	家系内の最も若年発症者の発症時から 10 年を引いた年から以下の内容でフォロー する ・内科的診察と年 1 回の血中遊離 (もしくは尿中) メタネフリン測定、年 1 回の CT もしくは MRI、3 年に 1 回の ¹²³ I-MIBG シンチグラフィ (注: 前向きな検討に基づくものでなく、あくまで暫定的)
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	1. NCCN Guidelines®, Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 1.2024 - Jun 20, 2024 ¹²⁵ 10-15 歳から褐色細胞腫・パラガングリオーマのサーベイランスを開始。すべての 診察時に血圧を測定。年 1 回の血漿中の遊離メタネフリン分画または 24 時間尿中 メタネフリン分画を測定。2-3 年に 1 回の全身 MRI。全身 MRI ができない場合 は、腹部 MRI、頭蓋底～頸部の MRI、胸部 CT を考慮) 2. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma (2022) ¹²⁶ 褐色細胞腫の既往がある場合、年に 1 回の臨床評価および生化学検査、5 年に 1 回 の腹部～骨盤 MRI。
補足	1. 褐色細胞腫の浸透率が高いバリエーション (c.200C>A, p.Ala67Asp) の報告がある ¹²⁴ 2. MAX 関連遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群の大部分は褐色細胞 腫 (両側性や多発性も少なくない) で発症する ¹²² 。そのため、副腎に特化した画 像検査も考慮される (NCCN Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 1.2023)。また、 ¹⁸ F-FDOPA PET/CT が MAX 関連褐色細胞腫の検出感度が高い報 告があるが ¹²⁷ 、日本では未承認。

3

1 **MEN1**

2

遺伝子名	<i>MEN1</i>
疾患名	MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1(OMIM 131100) (GRJ 多発性内分泌腫瘍症 1 型)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	3.7 万人に 1 人(日本)。 3 万人に 1 人(海外) ¹²⁸
がん発症リスク (浸透率)	膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 58.6%(海外：>80%) ^{129, 130} 、下垂体腫瘍 49.6%(海外：30~60%) ^{131, 132} 、副腎皮質腫瘍 20%(海外：25~40%) ^{132, 133} 、胸腺気管支 NET5~10%(海外：2~8%) ^{133, 134}
国内診療ガイド ライン	有： 1. 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック・多発性内分泌腫瘍床診療ガイドブック 編集委員会編 2. 膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン・日本神経内分泌腫瘍研究 会(JNETS)/膵・消化管神経内分泌腫瘍/診療ガイドライン第 2 版作成委員会編
国内診療ガイド ラインと推奨さ れる臨床マネジ メント	膵・消化管 NET：[機能性]空腹時血糖、インスリンを 5 歳から年 1 回、ガストリ ンを 20 歳から年 1 回、CT/MRI を 10 歳から 2~3 年に 1 回、[非機能性]CT/MRI を年 1 回 下垂体腫瘍：プロラクチン、インスリン様成長因子(IGF-1)を 5 歳から年 1 回、 MRI を 3~5 年に 1 回、 副腎腫瘍：MRI/CT を 10 歳から 2~3 年に 1 回 胸腺 NET：CT/MRI を 2~3 年に 1 回
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	1. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type1 (MEN1) (2012) ¹³² 膵 NET：ガストリン、グルカゴン、VIP、膵ポリペプチド、クロモグラニン A、 インスリン、空腹時血糖を年 1 回、CT/MRI/腹部超音波を年 1 回、 胃 NET：高ガストリン血症には上部消化管内視鏡を 3 年に 1 回、 下垂体：プロラクチン、IGF-I を年 1 回、MRI を 3~5 年に 1 回、 胸腺・気管支：CT/MRI を 1~2 年に 1 回、 副腎：CT/MRI を 3 年に 1 回 2. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2 (2001) ¹³³ 国内診療ガイドラインと同じ
補足	副甲状腺：原発性副甲状腺機能亢進症(良性)も合併する(90%以上)。5-8 歳から の開始を推奨する指針が多いが、一方で思春期以前では発症頻度も低くまた発症

	してもほぼ無症状であることから、サーベイランスを 10 歳代なかばまで遅らせてもよいと提案する報告もある ^{132, 135} 。
--	--

1 **MET**

2

遺伝子名	<i>MET</i>
疾患名	RENAL CELL CARCINOMA, PAPILLARY, 1; RCCP1 (OMIM 605074) (GRJ 遺伝性乳頭状腎細胞癌)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	80 歳までにほぼ 100% ^{136, 137}
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	NCCN Guidelines® Kidney Cancer Version 3.2024 - Mar 11, 2024 ⁵⁵ 造影および非造影の腹部 MRI (推奨) もしくは CT を 30 歳から 1-2 年に 1 回
補足	バリエーション種と発症リスクの相関が報告されている ¹³⁷

3

1 **MLH1**

2

遺伝子名	<i>MLH1</i>
疾患名	LYNCH SYNDROME 2; LYNCH2 (OMIM 609310) (GRJ Lynch 症候群、Lynch Syndrome)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.01-0.03%(日本) ^{1, 102} 1/1946(海外) ¹³⁸
がん発症リスク (浸透率)	大腸癌 41-61% ¹³⁹⁻¹⁴¹ 、子宮体癌 27-57% ¹³⁹⁻¹⁴¹ 、卵巣癌 8-20% ¹³⁹⁻¹⁴² 、腎盂・尿管 0.2-5% ^{139, 141, 143} 、胃癌 6-6.3% ^{139, 141} 、胆道癌 1.9-3.7% ^{139, 141} 、小腸癌 0.4% ¹³⁹ 、膵癌 3.9% ¹⁴¹ 、脳腫瘍 1.0% ¹⁴¹
国内診療ガイド ライン	遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版 大腸癌研究会
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	子宮：子宮内膜組織診を 30～35 歳から開始し 1～2 年に 1 回 卵巣：経膈 US、血清 CA125 を考慮 リスク低減手術（子宮全摘出術、両側付属器摘出術）を考慮。大腸癌の手術が必要 な患者では、子宮全摘出術、両側付属器摘出術の同時施行を考慮。 胃・十二指腸：上部消化管内視鏡を 30～35 歳から開始し 1～3 年に 1 回（ピロリ 菌感染があれば除菌） 腎盂・尿管（MSH2 バリエントまたは尿路上皮癌の家族歴がある場合に考慮）： 検尿（または尿細胞診）を 30～35 歳から開始し 1 年に 1 回 膵臓：膵癌の家族歴がある場合に EUS または MRI・MRCP を 50 歳から考慮
海外診療ガイド ラインと推奨さ れる臨床マネジ メント (国内ガイドラ インにて記載さ れていない内容 のみ記載)	1. NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² 大腸癌リスクに対しアスピリン内服を考慮 [Consider] 子宮内膜癌に対し予防的子宮全摘を考慮できる [can be considered]、 子宮内膜癌・卵巣癌に対するリスク低減薬剤を検討する [Consider] GPV 保持者を有する側の家系の第一度もしくは第二度近親者に膵癌を認める 場合、50 歳もしくは家系員の最も若い膵癌年齢より 10 歳若い年齢での膵癌サ ーベイランスを考慮 [should be considered] 2. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2019) ¹⁴⁴ MRI もしくは EUS によるサーベイランスは、第一度近親者に膵癌家族歴があ る場合に考慮できる [may be considered] 3. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British

	<p>Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer genetics group (UKCGG) (2020) 145</p> <p>大腸癌に対し予防的大腸亜全摘を考慮すべき [should be considered]</p> <p>4. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer (2014) 146</p> <p>国内診療ガイドラインと同じ</p>
補足	-

1 **MSH2**

2

遺伝子名	<i>MSH2</i>
疾患名	LYNCH SYNDROME 1; LYNCH1 (OMIM 120435) (GRJ Lynch 症候群、Lynch Syndrome)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.02% (日本) ^{1, 102} 1/2841 (海外) ¹³⁸
がん発症リスク (浸透率)	大腸癌 42.4-48% ¹³⁹⁻¹⁴¹ 、子宮体癌 21-52.7% ^{139, 141, 147} 、卵巣癌 16.9-24% ^{139, 141, 147} 、腎盂・尿管 2.2-16.0% ^{139, 141, 143} 、胃癌 0.2-4.1% ^{139, 141} 、胆道癌 0.02-1.7% ^{139, 141} 、小腸癌 1.1% ¹³⁹ 、膵癌 0.5% ¹⁴¹ 、脳腫瘍 1.9% ¹⁴¹
国内診療ガイドライン	遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版 大腸癌研究会
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	大腸：大腸内視鏡を 20～25 歳から開始し 1～2 年に 1 回 子宮：子宮内膜組織診を 30～35 歳から開始し 1～2 年に 1 回 卵巣：経膈 US、血清 CA125 を考慮 リスク低減手術（子宮全摘出術、両側付属器摘出術）を考慮。大腸癌の手術が必要な患者では、子宮全摘出術、両側付属器摘出術の同時施行を考慮。 胃・十二指腸：上部消化管内視鏡を 30～35 歳から開始し 1～3 年に 1 回（ピロリ菌感染があれば除菌） 腎盂・尿管（MSH2 バリエントまたは尿路上皮癌の家族歴がある場合に考慮）：検尿（または尿細胞診）を 30～35 歳から開始し 1 年に 1 回 膵臓：膵癌の家族歴がある場合に EUS または MRI・MRCP を 50 歳から考慮
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント (国内ガイドラインにて記載されていない内容のみ記載)	1. NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² 大腸癌リスクに対しアスピリン内服を考慮 [Consider]。 子宮内膜癌に対し予防的子宫全摘を考慮できる [can be considered]。 子宮内膜癌・卵巣癌に対するリスク低減薬剤を検討する [Consider]。 GPV 保持者を有する側の家系の第一度もしくは第二度近親者に膵癌を認める場合、50 歳もしくは家系員の最も若い膵癌年齢より 10 歳若い年齢での膵癌サーベイランスを考慮 [Consider]。 2. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2019) ¹⁴⁴ MRI もしくは EUS によるサーベイランスは、第一度近親者に膵癌家族歴がある場合に考慮できる [may be considered]

	<p>3. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer genetics group (UKCGG) (2020)¹⁴⁵</p> <p>大腸癌に対し予防的大腸亜全摘を考慮すべき [should be considered]</p> <p>4. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer (2014)¹⁴⁶</p>
補足	-

1 **MSH3**

2

遺伝子名	<i>MSH3</i>
疾患名	FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS 4 (OMIM 617100) (GRJ <i>MSH3</i> 関連ポリポーシス)
遺伝形式	常染色体潜性遺伝
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	不明
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² 大腸癌：大腸カメラを 25-30 歳から、ポリープありなら 1-2 年に 1 回のほか手術も検討、ポリープなしなら 2-3 年に 1 回
補足	固形癌発症患者での検出頻度 (homozygous) は 0.009% (海外) ¹⁴⁸ 大腸ポリポーシスに加え十二指腸ポリポーシス、胃癌、星細胞腫を発症した報告もある ¹⁴⁹ 。

3

1 **MSH6**

2

遺伝子名	<i>MSH6</i>
疾患名	LYNCH SYNDROME 5; LYNCH5 (OMIM 614350) (GRJ Lynch 症候群、Lynch Syndrome)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.04 - 0.06% (日本人) ^{1,2} 0.13%(1/758) (海外) ¹³⁸
がん発症リスク (浸透率)	大腸癌 12~33.3% ^{139-141, 150} 、子宮体癌 16~46.2% ^{139-141, 147, 151} 、卵巣癌 1~13.1% ^{139-141, 147} 、腎盂・尿管 0.7~3.0% ^{139, 141} 、胃癌 5.3% ¹⁴¹ 、膵癌 1.4% ¹⁴¹ 、脳腫瘍 1.4% ¹⁴¹
国内診療ガイドライン	遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版 大腸癌研究会
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	大腸：大腸内視鏡を 30~35 歳から開始し 1~2 年に 1 回 子宮：子宮内膜組織診を 30~35 歳から開始し 1~2 年に 1 回 卵巣：経膈 US、血清 CA125 を考慮 リスク低減手術（子宮全摘出術、両側付属器摘出術）を考慮。大腸癌の手術が必要な患者では、子宮全摘出術、両側付属器摘出術の同時施行を考慮。 胃・十二指腸：上部消化管内視鏡を 30~35 歳から開始し 1~3 年に 1 回（ピロリ菌感染があれば除菌） 腎盂・尿管（MSH2 バリエーションまたは尿路上皮癌の家族歴がある場合に考慮）： 検尿（または尿細胞診）を 30~35 歳から開始し 1 年に 1 回 膵臓：膵癌の家族歴がある場合に EUS または MRI・MRCP を 50 歳から考慮
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント (国内ガイドラインにて記載されていない内容のみ記載)	1. NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² 大腸癌リスクに対しアスピリン内服を考慮 [Consider]。 子宮内膜癌に対し予防的子宮全摘を考慮できる [can be considered]、 子宮内膜癌・卵巣癌に対するリスク低減薬剤を検討する [Consider] GPV 保持者を有する側の家系の第一度もしくは第二度近親者に膵癌を認める場合、50 歳もしくは家系員の最も若い膵癌年齢より 10 歳若い年齢での膵癌サーベイランスを考慮[Consider]。 2. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer genetics group (UKCGG) (2020) ¹⁴⁵ 大腸癌に対し予防的大腸全摘を考慮すべき [should be considered]

	3. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer (2014) ¹⁴⁶ 国内診療ガイドラインと同じ
補足	-

1

1 **MUTYH**

2

遺伝子名	<i>MUTYH</i>
疾患名	FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS 2 (OMIM 608456) (GRJ <i>MUTYH</i> ポリポーシス)
遺伝形式	常染色体潜性遺伝
GPV 頻度	Heterozygous 0.12% (日本) ²
がん発症リスク (浸透率)	大腸癌：60 歳まで 43~100% ¹⁵² 十二指腸癌：約 4% ¹⁵³
国内診療ガイド ライン	有：遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版 (大腸癌研究会編)
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	下部消化管内視鏡を 25-30 歳に開始 上部消化管内視鏡を 30-35 歳に開始 大腸腺腫：Attenuated FAP (AFAP) に準じる。
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	1. NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² 大腸癌：25-30 歳から下部消化管内視鏡を開始。内視鏡で腺腫が制御可能なうちは、下部消化管内視鏡とポリペクトミーを 1-2 年に 1 回。内視鏡で腺腫が制御出来ない場合は、結腸全摘・回腸直腸吻合術 (IRA)。さらにポリペクトミーで直腸ポリポーシスを制御出来ない場合は、全大腸切除・回腸囊肛門吻合術 (IPAA)。IRA による大腸切除術を受けた場合は、ポリープの状態に応じて直腸内視鏡を 6-12 か月毎に行う。 胃・十二指腸：上部消化管内視鏡 (Vater 乳頭を目視) を 30-35 歳に開始し、Spigelman score と Spigelman stage の組み合わせによって 3 か月-5 年に 1 回。十二指腸ポリポーシスあるいは十二指腸/乳頭癌に対するポリペクトミーを実施した場合は、年 1 回検査。 消化管外悪性腫瘍：毎年の身体診察 2. European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline ¹⁵⁴ 下部消化管内視鏡検査：18 歳から 1-2 年間隔。>5mm のすべてのポリープを切除。 上部消化管内視鏡検査：35 歳から十二指腸乳頭を Spigelman score で評価。>10 以上の腺腫は内視鏡的切除を考慮。 3. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great

	<p>Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG)¹⁴⁵</p> <p>下部消化管内視鏡検査：18-20 歳 上部消化管内視鏡検査：35 歳より考慮</p> <p>4. American society for gastrointestinal endoscopy¹⁵⁵</p> <p>下部消化管内視鏡検査：18-20 歳より 1-2 年ごと 上部消化管内視鏡検査：30-35 歳もしくは大腸切除前に実施（実施間隔は Spigelman Stage や Grade などで決定）</p>
補足	<p>臨床的に FAP と診断されても <i>APC</i> 遺伝子バリエントが検出されない場合、20-99 個の大腸腺腫を認める患者では 7%に両アレルの <i>MUTYH</i> 遺伝子バリエントを認め、10-19 個の患者では 4%に両アレルの <i>MUTYH</i> 遺伝子バリエントを認めたという報告がある¹⁵⁶。</p> <p>日本で高頻度に検出されるスプライシングバリエント (c.892-2A>G, rs77542170) は homozygous でもポリポーシスは見られないとの報告がある²。</p>

1 **NBN**

2

遺伝子名	<i>NBN</i>
疾患名	該当なし
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	ヘテロ接合の頻度は、0.13% (日本) ¹
がん発症リスク (浸透率)	ヘテロ接合体では、乳癌および前立腺癌が多いとされていたが ¹⁵⁷ 、乳癌の発症リスクは、通常リスクと変わらないことが、集団ベースの研究で示された ^{45, 158} 。
国内診療ガイドライン	無
国内診療ガイドラインと推奨される臨床マネジメント	無
海外ガイドラインで推奨されるマネジメント	無
補足	※ <i>NBN</i> GPV のホモ接合は、Nijmegen 染色体不安定症候群(Nijmegen Breakage Syndrome, NBS)の原因となる。NBSの原因となる GPV としては、c.657_661del5 がこれまで最も多く欧州等で報告されているが ¹⁵⁷ 、同じバリエントは、乳癌、前立腺癌、髄芽腫、黒色腫でもみつかることがある ¹⁵⁷ 。国内におけるがんゲノムプロファイリング検査では、BRCT ドメインに位置するバリエント c.511A>G(p.I171V)がよく観察されるが病的意義は不明である。

3

1 **NF1**

2

遺伝子名	<i>NF1</i>
疾患名	Neurofibromatosis type 1, von Recklinghausen disease(OMIM 162200) (GRJ 神経線維腫症 1 型)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	1/3,000 (日本) ¹⁵⁹ 0.05% ¹
がん発症リスク (浸透率)	神経線維腫 (皮膚 95% ¹⁶⁰ 、神経 20% ¹⁶⁰ 、びまん性 10% ¹⁶⁰)、悪性末梢神経鞘腫瘍 2% ¹⁶⁰ 、視神経膠腫 7-8% ¹⁶⁰ 、消化管間質腫瘍 (GIST) 5-25% ¹⁶⁰ 、乳癌 20-40% ⁴⁷
国内診療ガイド ライン	<ul style="list-style-type: none"> ・ 神経線維腫症 1 型診療ガイドライン改定委員会編：神経線維腫症 1 型 (レックリングハウゼン病) 診療ガイドライン 2018 ・ 日本脳腫瘍学会編：2021 版 脳腫瘍診療ガイドライン 視神経視床下部神経膠腫 (optic pathway/hypothalamic glioma:OPHG) ガイドライン第 1 版 ・ 叢状神経線維腫－悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン作成委員会編：叢状神経線維腫－悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン
国内診療ガイド ラインと推奨さ れる臨床マネジ メント	<p>望ましい事項：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 小児期には半年-1 年に 1 回程度、成人においては 1-数年に 1 回程度の定期的経過観察を行う。 ・ 7 歳以下の小児：視神経膠腫の合併に伴う視力障害の有無に注意。 ・ 褐色細胞腫：高血圧や副腎に腫瘍が見られた場合は泌尿器科専門医に紹介。 ・ 消化管間質腫瘍：下血や腹痛などの症状が出現した場合には消化器外科専門医に紹介。 ・ 叢状神経線維腫のサーベイランスに全身 MRI を用いる (条件付き推奨)
海外ガイドライ ンで推奨される マネジメント	<ol style="list-style-type: none"> 1. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 (2019)¹⁶¹ 2. NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2024 - February 12, 2024⁴⁷ <p>乳癌：マンモグラフィを 30 才から、単純または造影 MRI 検査を 30-50 才から年 1 回考慮する。 悪性末梢神経鞘腫瘍・GIST：評価と管理のために NF1 の専門家に紹介</p>
補足	<i>NF1</i> GPV 保持者のおよそ 50%は de novo 変異

3

1 **NF2**

2

遺伝子名	NF2
疾患名	Schwannomatosis, vestibular (OMIM 101000) (GRJ 神経線維腫 2 型)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	1/28,000 ¹⁶²
がん発症リスク (浸透率)	両側聴神経鞘腫 90~95% ^{163, 164} 、脊髄腫瘍 (脊髄内及び脊髄外) 63~90% ¹⁶³ 、他の 脳神経の神経鞘腫 24~51% ¹⁶³ 、頭蓋内髄膜腫 45~77% ¹⁶⁵ 、皮下腫瘍 43~48% ¹⁶⁶
国内診療ガイド ライン	『神経皮膚症候群に関する研究班』編：神経線維腫症 II 型治療指針 (2016 年 10 月 改訂)
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	望ましい事項 (開始年齢の記載なし) ・聴神経鞘腫:脳 MRI ・脊髄神経鞘腫：脊髄 MRI ・三叉神経鞘腫：脳 MRI・腫瘍があれば半年に 1 回 ・髄膜腫：MRI・腫瘍があれば半年に 1 回
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	Updated protocol for genetic testing, screening and clinical management of individuals at risk of NF2-related Schwannomatosis (2023) ¹⁶⁷ 国内診療ガイドラインと同じ
補足	-

3

1 *NTHL1*

2

遺伝子名	<i>NTHL1</i>
疾患名	Familial adenomatous polyposis 3 (OMIM 602656) (GRJ <i>NTHL1</i> 腫瘍症候群)
遺伝形式	常染色体潜性遺伝 ¹⁶⁸
GPV 頻度	1/114,770 人 (0.0009%、欧州) ¹⁶⁹
がん発症リスク (浸透率)	大腸癌: >20% ⁴² (47% ^{170, 171}) 大腸以外の悪性腫瘍 (~60 歳): 35-78% ¹⁶⁸
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	1. NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² 大腸: 大腸内視鏡検査は 25-30 歳から開始。病変がなければ 2-3 年に 1 回、ポリープがあれば 1-2 年に 1 回。内視鏡的にポリープ摘除困難な場合は手術を検討 (エビデンスの強さは限定的)。 十二指腸: ベースラインの十二指腸内視鏡検査 (Vater 乳頭の十分な観察を含む) は 30-35 歳に開始。以後、家族性大腸腺腫症に準じてサーベイランス。 子宮内膜: 閉経後の経膈超音波検査は医師の裁量で検討してよい。 2. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger (2019) ¹⁴⁴ 定期的な大腸内視鏡検査によるサーベイランスとともに、 <i>MUTYH</i> 関連ポリポーシス同様のアプローチ。
補足	<i>NTHL1</i> Tumor Syndrome, Associated Polyposis ^{169, 172}

3

1 *PALB2*

2

遺伝子名	<i>PALB2</i>
疾患名	Breast-ovarian cancer, familial, susceptibility to, 5; BROVCA5 (OMIM 620442) (GRJ <i>PALB2</i> 関連癌易罹患性)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.05% (日本 ¹) 0.12% (海外 ⁵⁷)
がん発症リスク (浸透率)	乳癌 32-53% ¹⁷³ 、男性乳癌 0.9% ¹⁷⁴ 、卵巣癌 3.2-5% (~80 歳) ^{158, 174} 、膵癌 2-3% (~80 歳) ¹⁷⁴
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2024 - February 12, 2024 ⁴⁷ 乳癌：マンモグラフィ 30 歳から開始し年 1 回 造影乳房 MRI を 30 歳から開始し年 1 回(may be considered) リスク低減乳房切除術について相談(may be considered) 男性乳癌は、 <i>BRCA1</i> に準じる (consider) 卵巣癌：リスク低減卵管卵巣摘出術を 45~50 歳から考慮(consider) 膵癌 (2 度近親者内に膵癌の家族歴がある場合)： MRCP かつ/または EUS を 50 歳または近親者罹患年齢 - 10 歳のいずれか若い方の年齢から開始し年 1 回を考慮(consider)
補足	

3

1 **PMS2**

2

遺伝子名	<i>PMS2</i>
疾患名	LYNCH SYNDROME 4; LYNCH4 (OMIM 614337) (GRJ Lynch 症候群、Lynch Syndrome)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.05 - 0.04% (日本) ^{1,2} 1/714 (海外) ¹³⁸
がん発症リスク (浸透率)	大腸癌 3.4-13-0% ^{147, 150} 、子宮体癌 12.8-26.4% ^{141, 147, 175, 176} 、卵巣癌 3.0% ¹⁴⁷ 、腎 盂・尿管 3.7% ¹⁴⁷
国内診療ガイド ライン	遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020 年版、2024 年版 大腸癌研究会
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	大腸：大腸内視鏡を 30～35 歳から開始し 1～3 年に 1 回 子宮：子宮内膜組織診を 30～35 歳から開始し 1～2 年に 1 回 卵巣：経膈 US、血清 CA125 を考慮 リスク低減手術（子宮全摘出術、両側付属器摘出術）を考慮。大腸癌の手術が必要 な患者では、子宮全摘出術、両側付属器摘出術の同時施行を考慮。 胃・十二指腸：上部消化管内視鏡を 30～35 歳から開始し 1～3 年に 1 回（ピロリ 菌感染があれば除菌） 腎盂・尿管（MSH2 バリエーションまたは尿路上皮癌の家族歴がある場合に考慮）： 検尿（または尿細胞診）を 30～35 歳から開始し 1 年に 1 回 膵臓：膵癌の家族歴がある場合に EUS または MRI・MRCP を 50 歳から考慮
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント (国内ガイドラ インにて記載さ れていない内容 のみ記載)	1. NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² 大腸癌リスクに対しアスピリン内服を考慮 [Consider]。 子宮内膜癌に対し予防的子宮全摘を考慮できる [can be considered] 子宮内膜癌・卵巣癌に対するリスク低減薬剤を検討する [Consider]。 2. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer genetics group (UKCGG) (2020) ¹⁴⁵ 国内診療ガイドラインと同じ 3. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer (2014) ¹⁴⁶

	国内診療ガイドラインと同じ
補足	-

1

1 **POLD1**

2

遺伝子名	<i>POLD1</i>
疾患名	COLORECTAL CANCER, SUSCEPTIBILITY TO, 10; CRCS10 (OMIM 612591) (GRJ <i>POLD1</i> 関連ポリポーシス、ポリメラーゼ校正関連ポリポーシス)
遺伝形式	常染色体性顕性遺伝
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	(エビデンスは限定的) 大腸癌:70 歳までに、男性で 90%、女性で 82% ¹⁷⁷ 、または 50% ¹⁷⁸ 大腸外病変： 子宮内膜癌 70 歳までに 75% ¹⁷⁸ 乳癌 60 歳までに 20% ¹⁷⁸
国内診療ガイドライン	無
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	無
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² (エビデンスは限定的) 下部消化管内視鏡検査は 25 歳から 30 歳または近親者罹患年齢より 2-5 年若い方の年齢から開始の間に開始。ポリープがなければ 2-3 年に 1 回、ポリープがあれば 1-2 年に 1 回。ポリープに対する内視鏡治療による対応が困難な場合は外科的治療を考慮。
補足	大腸外病変：上述の子宮内膜癌、乳癌以外にも、 <i>POLD1</i> GPV 保持者で脳腫瘍のリスクが増加する報告がある ^{177, 179, 180} 。 腫瘍遺伝子変異量 (Tumor Mutation Burden; TMB) との関連：エクソヌクレアーゼドメインの変化は、DNA の結合や活性に影響を与え、多くの体細胞変異 (TMB High) をもたらし、腫瘍形成に関与すると報告されている ^{180, 181} 。 文献 2 での検討対象 132 例中 <i>POLD1</i> は 27 例。

3

1 **POLE**

2

遺伝子名	<i>POLE</i>
疾患名	COLORECTAL CANCER, SUSCEPTIBILITY TO, 12; CRCS12 (OMIM 615083) (GRJ <i>POLE</i> 関連ポリポーシス、ポリメラーゼ校正関連ポリポーシス)
遺伝形式	常染色体性顕性遺伝
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	(エビデンスは限定的) 大腸癌：70 歳に男性で 28%、女性で 21% ¹⁷⁷ 、または 90% ¹⁷⁸ 。 大腸外病変： 子宮内膜癌 70 歳までに 25% ¹⁷⁸ 。 乳癌 60 歳までに 20% ¹⁷⁸ 。
国内診療ガイドライン	無
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	無
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² (エビデンスは限定的) 下部消化管内視鏡検査は 25 歳から 30 歳の間に開始。ポリープがなければ 2-3 年に 1 回、ポリープがあれば 1-2 年に 1 回。ポリープに対する内視鏡治療による対応が困難な場合は外科的治療を考慮。
補足	大腸外病変：上述の子宮内膜癌、乳癌以外にも、卵巣癌、脳腫瘍、膀胱癌、メラノーマのリスクが増加する報告がある ^{177, 182-186} 。 腫瘍遺伝子変異量 (Tumor Mutation Burden; TMB) との関連：エクソヌクレアーゼドメインの変化は、DNA の結合や活性に影響を与え、多くの体細胞変異 (TMB High) をもたらし、腫瘍形成に関与すると報告されている ^{180, 181} 。

3

1 **PTEN**

2

遺伝子名	<i>PTEN</i>
疾患名	COWDEN SYNDROME 1 (158350) (GRJ <i>PTEN</i> 過誤腫症候群)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.02% (日本) ¹
がん発症リスク (浸透率)	女性乳がん 85% (71.4-99.1%) ¹⁸⁷ 、上皮性甲状腺がん 35.2% (19.7-50.7%) ¹⁸⁷ 、子宮内膜がん 28.2%(17.1-39.3%) ¹⁸⁷ 、結腸直腸がん 9.0%(3.8-14.1%) ¹⁸⁷ 、腎臓がん 33.6%(10.4-56.9%) ¹⁸⁷ 、悪性黒色腫 6% (1.6-9.4%) ¹⁸⁷
国内診療ガイドライン	小児・成人のための Cowden 症候群/PTEN 過誤腫症候群診療ガイドライン (2020 年版) .遺伝性腫瘍. 2020.
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	乳がん:18 歳から乳房自己検診、25 歳または家系内で最も低い乳癌発症年齢の 5~10 歳前のいずれか早い方から 6~12 ヶ月に 1 回の問診・視触診、30 歳または家系内で最も低い乳癌発症年齢の 5~10 年前から年 1 回のマンモグラフィまたはガドリニウム造影 MRI 検査。 甲状腺がん: 小児期を含めて診断時から年 1 回の甲状腺超音波検査。 子宮内膜がん : 30 歳から年 1 回の子宮内膜の経膈超音波検査または生検。 大腸がん : 35 歳から 5 年に 1 回の全大腸内視鏡検査 (近親者に 40 歳以下での大腸癌患者がいれば、最も若年での大腸癌発症年齢より 5~10 年早期に開始。症状やポリープの有無に応じてより頻繁に施行)。 腎細胞がん: 40 歳から年 1 回の腎超音波検査。
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2024 - February 12, 2024 ⁴⁷ 国内診療ガイドラインと同じ
補足	<i>PTEN</i> と <i>BMPRIA</i> を含む 10q22-23 部分欠失では、Cowden 症候群/ <i>PTEN</i> 過誤腫症候群と若年性ポリポーシス症候群の両者の臨床的特徴を併発し、重度の早期発症型ポリポーシスの臨床像を呈することがある ⁶¹ 。

3

1 *RAD51C*

2

遺伝子名	<i>RAD51C</i>
疾患名	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 3; BROVCA3 (OMIM 613399) (GRJ <i>RAD51C</i> 関連癌易罹患性)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.04% (日本) ¹ 0.05%(海外) ⁴⁵
がん発症リスク (浸透率)	乳癌：17%–30% ^{45, 46, 158} 卵巣癌：10%-15% ^{72, 188, 189}
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2024 - February 12, 2024 ⁴⁷ 乳癌：マンモグラフィを 40 才から開始し年 1 回 単純または造影乳房 MRI 検査を 40 才から開始し年 1 回 (考慮) 卵巣癌：リスク低減卵管卵巣摘出術を 45-50 才から開始
補足	

3

1 ***RAD51D***

2

遺伝子名	<i>RAD51D</i>
疾患名	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 4; BROVCA4 (OMIM 614291) (GRJ <i>RAD51D</i> 関連癌易罹患性)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.32% (日本) ¹ 0.05%(海外) ⁴⁵
がん発症リスク (浸透率)	乳癌: 17%-30% ^{45, 46, 158} 卵巣癌: 10%-20% ^{72, 188, 189}
国内診療ガイドライン	無
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	無
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2024 - February 12, 2024 ⁴⁷ 乳癌: マンモグラフィを 40 才から開始し年 1 回 単純または造影乳房 MRI 検査を 40 才から開始し年 1 回 (考慮) 卵巣癌: リスク低減卵管卵巣摘出術を 45-50 才から開始
補足	

3

1 **RB1**

2

遺伝子名	<i>RB1</i>
疾患名	RETINOBLASTOMA (180200) (GRJ 網膜芽細胞腫)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	1/38,000-41,000 ¹⁹⁰ (1983-2014 年網膜芽細胞腫全国登録データより、平均発症頻度 1/16,823、両側性の 100%/片側性の 15-20%が遺伝性として算出)
がん発症リスク (浸透率)	バリエントのタイプにより異なる。Nonsense, Frameshift の場合は、ほぼ完全浸透。Missense, In-frame、特定の splicing site、プロモーター部位等の場合には浸透率が低い場合がある ^{191, 192} 。モザイクの場合も、浸透率が低い可能性が報告されている ¹⁹³ 。
国内診療ガイドライン	小児がん診療ガイドライン 2016 年版 > 第 5 章 網膜芽細胞腫・一般社団法人日本小児血液・がん学会 https://www.jspho.org/pdf/journal/2016_guideline/Retinoblastoma.pdf
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	【二次がん】 定期的検査の継続の有用性は確立していない。
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	1. Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance (2017) ¹⁹⁴ 2. Screening Children at Risk for Retinoblastoma: Consensus Report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists (2018) ¹⁹⁵ 【眼】 眼底検査 (網膜芽細胞腫未発症者の場合) 生後 8 週まで; 2-4 週ごと (鎮静なし) 生後 8 週~12 か月まで; 1 か月ごと (全身麻酔下) 生後 12 か月~24 か月まで; 2 か月ごと (全身麻酔下) 生後 24 か月~36 か月まで; 3 か月ごと (全身麻酔下) 生後 36 か月~48 か月まで; 4 か月ごと (全身麻酔下) 生後 48 か月~60 か月; 6 か月ごと (全身麻酔下) 5 歳~7 歳; 6 か月ごと (鎮静なし) 【三側性網膜芽細胞腫】 網膜芽細胞腫診断時に脳 MRI (一部のセンターでは 5 歳までの 6 か月ごとの脳 MRI を推奨) 【二次がん】 二次がんリスクに関する教育を行い、新たな兆候・症状に対し細心の注意を払う。外来受診時の小児科医による皮膚診察、18 歳以降はメラノーマを

	念頭にプライマリケア医または皮膚科医による診察を年 1 回, 8 歳以降で年 1 回の全身 MRI を考慮してもよいが、コンセンサスなし
補足	【家族歴のある未発症者 (発端者の遺伝学的検査結果不明 / 遺伝学的検査未施行の場合)】 出生から 3-4 歳までは 3-4 か月ごと、5-6 歳までは 6 か月ごとの検査を推奨。可能であれば全身麻酔下。

1

1 **RET**

2

遺伝子名	<i>RET</i>
疾患名	MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2 (OMIM 171400, 162300, 155240) (GRJ 多発性内分泌腫瘍症 2 型)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	約 27 万人に 1 人 (日本) (参考: 3 万人に 1 人(海外)) ^{196, 197}
がん発症リスク (浸透率)	甲状腺髄様癌: ほぼ 100%) ¹⁹⁸ 、褐色細胞腫(39.8%) ¹⁹⁹
国内診療ガイド ライン	有: 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック・多発性内分泌腫瘍床診療ガイドブック編集委員会編
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	甲状腺髄様癌: 頸部超音波検査、血中カルシトニンを幼小児期から年 1 回。(予防的甲状腺切除術は国内未承認) 褐色細胞腫: CT/MRI、血中メタネフリン、24 時間尿中メタネフリンはコドン C634 変異の場合 8 歳から、その他の変異は 20 歳頃から年 1 回(異常がなければ 3~5 年に 1 回)。
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	1. NCCN Guidelines®, Thyroid Carcinoma Version 2.2024 ²⁰⁰ MEN2B は、カルシトニン、CEA、超音波検査、CT を施行し生後 1 年以内にリンパ節郭清を伴う予防的甲状腺切除術。MEN2A/FMTC は、M918T は最高リスク、コドン C634、A883 は高リスクだがそれ以外は中等度リスク。高リスクは 5 歳までにリンパ節郭清を伴う予防的甲状腺切除術が望ましい。中等度リスクは年 1 回の血中カルシトニンが正常で年 1 回の超音波検査に異常がなければ手術を遅らせても良い。 2. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma (2015) ¹⁹⁶ 成人でカルシトニンが正常であればカルシトニン測定を年 1 回。カルシトニンが上昇(>150pg/ml)すれば予防的甲状腺切除。 小児で ATA(American Thyroid Association risk categories for aggressive medullary thyroid carcinoma)が最高リスクは生後 1 年以内に予防的甲状腺切除。高リスクは 3 歳からサーベイランスを開始し、カルシトニンの値を見ながら 5 歳までに手術。中等度リスクは 5 歳からサーベイランスを開始し、カルシトニン上昇もしくは家族の希望があれば手術。 3. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2 (2001) ¹³³ 血中メタネフリンと 24 時間蓄尿カテコラミンかメタネフリン測定、CT、MRI

補足	当該遺伝子は、バリエーションごとに評価が必要（遺伝型 - 表現型相関）。 原発性副甲状腺機能亢進症(良性)も合併する(20~30%) ¹³³ 。20 歳から血清カルシウム、副甲状腺ホルモンを測定(コドン 634 変異例では 8 歳からで、その他の変異は 20 歳から)。
----	---

1

1 *RNF43*

2

遺伝子名	<i>RNF43</i>
疾患名	Sessile serrated polyposis cancer syndrome (OMIM 617108) (GRJ 鋸歯状ポリポシス症候群)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝 ²⁰¹
GPV 頻度	不明 ²⁰¹
がん発症リスク (浸透率)	不明 ²⁰¹
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² ・鋸歯状ポリポシスを有する場合は鋸歯状ポリポシス症候群の推奨マネジメントに準じて管理。エビデンスは限定的。 ・大腸内視鏡検査 (High-quality colonoscopy) : 全ての 5mm 以上のポリープ摘除を行った後、1～3年に1回 (ポリープの数と大きさによる)。 ・大腸内視鏡的摘除および/またはヤサーバイランスが不十分な場合、外科への紹介を考慮。
補足	

3

1 **RPS20**

2

遺伝子名	<i>RPS20</i>
疾患名	<i>RPS20</i> -associated hereditary nonpolyposis colorectal cancer ¹ (OMIM 603682) (GRJ <i>RPS20</i> -関連遺伝性非ポリポシス大腸癌)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝 ²⁰²
GPV 頻度	不明 ²⁰¹
がん発症リスク (浸透率)	報告例が少なく大腸癌に関する浸透率の十分なデータはない。
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴² (エビデンスは不十分) 20 歳から 5 年ごとに大腸内視鏡検査(20 歳以前に造血細胞移植を受けた場合は、大腸内視鏡検査を移植の 1 年後から開始) Diamond-Blackfan 貧血 (DBA) の小児で <i>RPS20</i> の PV が同定された報告あり。
補足	NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric (Version 1.2024) では、項目はあるものの、大腸癌の絶対リスク、推奨マネジメントはデータが不十分で、家族歴に基づいて管理する。 <i>RPS20</i> -関連遺伝性非ポリポシス大腸癌は、マイクロサテライト不安定性を示さず、大腸癌以外の悪性腫瘍の易罹病性を示さない ²⁰¹ 。

3

1 **SDHA**

2

遺伝子名	<i>SDHA</i>
疾患名	Pheochromocytoma/paraganglioma syndrome 5 (PPGL5、OMIM 614165) (GRJ 遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	パラガングリオーマ・褐色細胞腫(1.7% ²⁰³)、GIST(不明) ^{204,205} 、腎細胞癌 (不明) ^{204, 205} 、下垂体腺腫(不明) ^{204,205, 206} 、神経芽腫 (不明) ^{207, 208}
国内診療ガイド ライン	褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018 日本内分泌学会
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	家系内の最も若年発症者の発症時から 10 年を引いた年から以下の内容でフォローする ・内科的診察と年 1 回の血中遊離 (もしくは尿中) メタネフリン測定、年 1 回の CT もしくは MRI、3 年に 1 回の ¹²³ I-MIBG シンチグラフィ (注：前向きな検討に基づくものでなく、あくまで暫定的)
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	1. UK recommendations for SDHA germline genetic testing and surveillance in clinical practice ⁶ 褐色細胞腫・パラガングリオーマまたはその他の SDHA 関連腫瘍の既往歴や家族歴ある場合 (補足 1 参照)：サーベイランスは 10 歳から年 1 回の血圧測定・関連症状の問診、血漿中遊離メタネフリン分画測定。15 歳から 3~5 年に 1 回の頸部~骨盤までの画像検索 (MRI が望ましい)。 2. NCCN Guidelines®, Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 1.2024 - Jun 20, 2024 ¹²⁵ 10-15 歳から褐色細胞腫・パラガングリオーマのサーベイランスを開始。すべての診察時に血圧を測定。年 1 回の血漿中遊離メタネフリン分画または 24 時間尿中メタネフリン分画測定。2-3 年に 1 回の全身 MRI。全身 MRI ができない場合は、腹部 MRI、頭蓋底~頸部の MRI、胸部 CT を考慮。浸透率が低いため、サーベイランスの間隔を変更することも考慮。 3. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers (2021) ²⁰⁹ 10-15 歳からサーベイランスを開始。18 歳以上の場合は、初回は血圧測定・PPGL 関連症状の問診、生化学検査 (尿生化学よりも血漿遊離メタネフリン・ノルメタネフリンが好ましい)、MRI (頭頸部、腹部~骨盤)、PET-CT。2 回目以降は年 1 回の血圧測定・関連症状の問診、生化学検査 (尿中よりも血漿中の遊離メタネフ

	リン分画が好ましい), 2~3 年に 1 回の MRI (頭頸部, 胸部~骨盤)。小児では、サーベイランス方法・間隔に違いがあり上記を参照。腎細胞癌や GIST に対しては追加の画像検査は推奨されておらず、PPGL の画像検査で同時に検索すべきとされる。
補足	褐色細胞腫・パラガングリオーマまたは他の <i>SDHA</i> 関連腫瘍 (GIST、腎細胞癌、下垂体腺腫、神経芽腫) の既往歴や家族歴がない場合、サーベイランスは推奨されていない ²⁰⁸ 。

1 SDHAF2

2

遺伝子名	SDHAF2
疾患名	PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA SYNDROME 2; PPGL2 (OMIM 601650) (GRJ 遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝 (父性遺伝 ^{210, 211})
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	パラガングリオーマ・褐色細胞腫 (補足 1 参照) (不明) ²¹²
国内診療ガイドライン	褐色細胞腫・パラガングリオーマ 診療ガイドライン 2018 日本内分泌学会
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	未発症バリエント保持者に対する臨床的対応法 ・家系内の最も若年発症者の発症時から 10 年を引いた年から以下の内容でフォローする ・内科的診察と年 1 回の血中遊離 (もしくは尿中) メタネフリン測定、年 1 回の CT もしくは MRI、年 1 回の ¹²³ I-MIBG シンチグラフィ (注: 前向きな検討に基づくものでないため、あくまで暫定的)
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	1. NCCN Guidelines®, Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 1.2024 - Jun 20, 2024 ¹²⁵ 10-15 歳から褐色細胞腫・パラガングリオーマのサーベイランスを開始。すべての診察時に血圧を測定。年 1 回の血漿中の遊離メタネフリン分画または 24 時間尿中メタネフリン分画測定。2-3 年に 1 回の全身 MRI。全身 MRI ができない場合は、腹部 MRI、頭蓋底～頸部の MRI、胸部 CT を考慮。(補足 1 も参照) 2. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma (2022) ¹²⁶ 褐色細胞腫の既往がある場合、年 1 回の臨床評価および生化学検査、5 年に 1 回の腹部～骨盤 MRI
補足	1. SDHAF2 関連の遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群の多くは、頭頸部パラガングリオーマで発症する ^{210, 213, 214} 。そのため、頭頸部に特化した画像検査も考慮される (NCCN Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 1.2023)。

3

1 **SDHB**

2

遺伝子名	<i>SDHB</i>
疾患名	PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA SYNDROME 4; PPGL4 (OMIM 115310) (GRJ 遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	パラガングリオーマ・褐色細胞腫[補足 1 参照] (22% ²⁰³)、腎細胞癌(60 歳までに 4.7% ²¹⁵)、GIST ²⁰⁹ (不明)、下垂体腺腫(不明) ^{205, 216}
国内診療ガイドライン	褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018 日本内分泌学会
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	未発症バリエント保持者に対する臨床的対応法 ・家系内の最も若年発症者の発症時から 10 年を引いた年から以下の内容でフォローする ・内科的診察と年 1 回の血中遊離 (もしくは尿中) メタネフリン測定、年 1 回の CT もしくは MRI、3 年に 1 回の ¹²³ I-MIBG シンチグラフィ (注: 前向きな検討に基づくものでないため、あくまで暫定的)
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	1. NCCN Guidelines®, Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 1.2024 - Jun 20, 2024 ¹²⁵ 6-10 歳から褐色細胞腫・パラガングリオーマのサーベイランスを開始。すべての診察時に血圧を測定。年 1 回の血漿中の遊離メタネフリン分画または 24 時間尿中メタネフリン分画を測定。2-3 年に 1 回全身 MRI。なお、全身 MRI ができない場合は、腹部 MRI、頭蓋底～頸部の MRI、胸部 CT を考慮。 2. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers (2021) ²⁰⁹ 6-10 歳からサーベイランスを開始。18 歳以上の成人の場合は、初回; 血圧測定・PPGL 関連症状の問診, 生化学検査 (尿生化学よりも血漿遊離メタネフリン・ノルメタネフリンが好ましい), MRI (頭頸部, 腹部～骨盤), PET-CT。次回以降; 年 1 回の血圧測定・関連症状の問診, 生化学検査 (尿中よりも血漿中の遊離メタネフリン分画が好ましい), 2～3 年に 1 回の MRI (頭頸部, 胸部～骨盤)。小児ではサーベイランス方法・間隔に違いがあり上記を参照。腎細胞癌や GIST に対しては追加の画像検査は推奨されておらず、PPGL の画像検査で同時に検索すべきとされる。
補足	1. <i>SDHB</i> 関連の遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫は、褐色細胞腫よりもパ

	<p>ラングリオーマで発症しやすく、遠隔転移リスクが 35-75%と高率である¹²⁶。 2. SDHx (<i>SDHB</i>, <i>SDHD</i>, <i>SDHC</i>) GPV 保持者に対するサーベイランスの有用性を検討した研究では²¹⁷⁻²¹⁹、特に <i>SDHB</i> 関連の遺伝性パラングリオーマ・褐色細胞腫で早期診断による遠隔転移リスクの低下や生存率の向上が報告されている²¹⁷。</p>
--	--

1 **SDHC**

2

遺伝子名	<i>SDHC</i>
疾患名	PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA SYNDROME 3; PPGL3 (OMIM 605373) (GRJ 遺伝性パラングリオーマ・褐色細胞腫症候群)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	パラングリオーマ・褐色細胞腫[補足 1 参照] (8.3% ²⁰³)、腎細胞癌 (不明) ^{205, 220} 、GIST (不明) ^{205, 220, 221}
国内診療ガイドライン	褐色細胞腫・パラングリオーマ 診療ガイドライン 2018 日本内分泌学会
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	未発症バリエーション保持者に対する臨床的対応法 ・家系内の最も若年発症者の発症時から 10 年を引いた年から以下の内容でフォローする ・内科的診察と年 1 回の血中遊離 (もしくは尿中) メタネフリン測定、年 1 回の CT もしくは MRI、3 年に 1 回の ¹²³ I-MIBG シンチグラフィ (注: 前向きな検討に基づくものでないため、あくまで暫定的)
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	1. NCCN Guidelines®, Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 1.2024 - Jun 20, 2024 ¹²⁵ 10-15 歳から褐色細胞腫・パラングリオーマのサーベイランスを開始。すべての診察時に血圧を測定。年 1 回の血漿中遊離メタネフリン分画または 24 時間尿中メタネフリン分画測定。2-3 年に 1 回の全身 MRI。全身 MRI ができない場合は、腹部 MRI、頭蓋底～頸部の MRI、胸部 CT を考慮 2. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers (2021) ²⁰⁹ 10-15 歳からサーベイランスを開始。18 歳以上の成人の場合は、初回; 血圧測定・PPGL 関連症状の問診, 生化学検査 (尿生化学よりも血漿遊離メタネフリン・ノルメタネフリンが好ましい), MRI (頭頸部, 腹部～骨盤), PET-CT。次回以降; 年 1 回の血圧測定・関連症状の問診, 生化学検査 (尿中よりも血漿中の遊離メタネフリン分画が好ましい), 2～3 年に 1 回の MRI (頭頸部, 胸部～骨盤)。小児ではサーベイランス方法・間隔に違いがあり上記を参照。腎細胞癌や GIST に対しては追加の画像検査は推奨されておらず、PPGL の画像検査で同時に検索すべきとされる。
補足	1. <i>SDHC</i> 関連の遺伝性パラングリオーマ・褐色細胞腫の多くは、頭頸部パラ

	<p>ガングリオーマで発症する (65.2%) が、胸腹部パラガングリオーマ (28.2%) や褐色細胞腫 (6.5%) も発症しうる²²²。</p> <p>2. <i>SDHC</i> GPV 保持者の追跡期間中の関連腫瘍の検出率は 3.2% (1/31 例)²¹⁹, 3.6% (1/28 例)²¹⁸ との報告がある。</p>
--	--

1

1 **SDHD**

2

遺伝子名	<i>SDHD</i>
疾患名	PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA SYNDROME 1; PPGL1 (#168000) (GRJ 遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝 (父性遺伝;補足 1 参照)
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	パラガングリオーマ・褐色細胞腫[補足 2 参照] (60 歳で 43.2% ²¹⁵)、腎細胞癌(不明) ^{205, 223} 、GIST (不明) ²⁰⁵ 、下垂体腺腫(不明) ^{205, 216}
国内診療ガイドライン	褐色細胞腫・パラガングリオーマ 診療ガイドライン 2018 日本内分泌学会
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	未発症バリエーション保持者に対する臨床的対応法 ・家系内の最も若年発症者の発症時から 10 年を引いた年から以下の内容でフォローする ・内科的診察と年 1 回の血中遊離 (もしくは尿中) メタネフリン測定、年 1 回の CT もしくは MRI、3 年に 1 回の ¹²³ I-MIBG シンチグラフィ (注: 前向きな検討に基づくものでないため、あくまで暫定的)
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	1. NCCN Guidelines®, Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 1.2024 - Jun 20, 2024 ¹²⁵ 10-15 歳から褐色細胞腫・パラガングリオーマのサーベイランスを開始。すべての診察時に血圧を測定。年 1 回の血漿中の遊離メタネフリン分画または 24 時間尿中メタネフリン分画測定。2-3 年に 1 回の全身 MRI。全身 MRI ができない場合は、腹部 MRI、頭蓋底～頸部の MRI、胸部 CT を考慮 2. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers (2021) ²⁰⁹ 父方から <i>SDHD</i> GPV を引き継いだ場合、10-15 歳からサーベイランスを開始 (母方から引き継いだ場合はサーベイランスのコンセンサスなし)。18 歳以上の成人の場合は、初回; 血圧測定・PPGL 関連症状の問診, 生化学検査 (尿生化学よりも血漿遊離メタネフリン・ノルメタネフリンが好ましい), MRI (頭頸部, 腹部～骨盤), PET-CT。次回以降; 年 1 回の血圧測定・関連症状の問診, 生化学検査 (尿中よりも血漿中の遊離メタネフリン分画が好ましい), 2-3 年に 1 回の MRI (頭頸部, 胸部～骨盤)。小児ではサーベイランス方法・間隔に違いがあり上記を参照。腎細胞癌や GIST に対しては追加の画像検査は推奨されておらず、PPGL の画像検査で同時に検索すべきとされる。

	<p>3. Clinical consensus guideline on the management of pheochromocytoma and paraganglioma in patients harbouring germline SDHD pathogenic variants (2023)¹²⁷</p> <p><i>SDHD</i> GPV を有する褐色細胞腫・パラグングリオーマ (既発症者) の診療に関するコンセンサスガイドライン。生化学的検査として血漿中または尿中のメタネフリンおよび血漿中のメトキシチラミン (国内未承認)。画像検査として、多巣性および腫瘍の進展をサーベイランスするための頭頸部 MRI ならびに全身検索のための PET-CT (可能であればソマトスタチン受容体シンチ)。症例に応じて手術による合併症の危険性を考慮した待機療法 (Watchful waiting) についても記載されている。</p>
補足	<ol style="list-style-type: none">1. 母方由来でも生涯で PPGL を発症するリスクがある (5%以下)^{209, 224}2. <i>SDHD</i> 関連の遺伝性パラグングリオーマ・褐色細胞腫は、頭頸部パラグングリオーマ (同時性・異時性に多発) で発症しやすい²¹¹3. SDHx (SDHB, SDHD, SDHC) GPV 保持者に対する 2 つのサーベイランス研究において、<i>SDHD</i> GPV 保持者の追跡期間中の褐色細胞腫・パラグングリオーマの検出率が 40% (14/35 例)²¹⁸, 57% (27/47 例)²¹⁹ と最も高い。

1 **SMAD4**

2

遺伝子名	<i>SMAD4</i>
疾患名	JUVENILE POLYPOSIS (OMIM 174900) (GRJ 若年性ポリポージス症候群、Juvenile Polyposis Syndrome)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.01% (日本) ¹
がん発症リスク (浸透率)	若年性ポリポージス症候群全体でがん発症リスクは 86.2% (胃がん 73.0%、大腸がん 51.1%、希に小腸がん、膵がん) ⁵⁸ 。 ACG ガイドライン、NCCN ガイドラインで若年性ポリポージス症候群における胃癌発症リスクは 21% ^{42, 59} 。 <i>SMAD4</i> の GPV 保持例は高率に胃病変を合併し、胃限局型の 30%に胃がんを合併するとの報告がある。
国内診療ガイドライン	小児・成人のための若年性ポリポージス症候群診療ガイドライン (2020 年版)
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	消化管 (悪性) 腫瘍: 若年性ポリポージス症候群が疑われる症例では 12~15 歳時に消化管内視鏡検査。確定診断後はポリープ数や胃限局型・大腸限局型などの表現型によって対応は異なり、上部・下部消化管内視鏡検査とも 1~3 年に 1 回を推奨。ポリープによる症状がある症例では、より早期にサーベイランスを開始。小腸出血や蛋白漏出性胃腸症が疑われた場合は、バルーン小腸内視鏡やカプセル内視鏡, CT enterography の施行を推奨。5mm 以上のポリープは内視鏡的切除術を行い、内視鏡治療でコントロールできないポリープ多発例では腸管部分切除を検討。 <i>SMAD4</i> の GPV 保持者で、内科治療無効の鉄欠乏性貧血や低アルブミン血症を呈する胃限局型では、高率に胃癌が発生し癌の術前診断が困難であることから予防的胃切除術を検討。
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes (2015) ⁵⁹ 国内診療ガイドラインと同じ
補足	遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT) による皮膚・鼻粘膜血管病変、肺動静脈奇形、心大血管病変、頭蓋内血管性病変、肝血管病変が 71~81%に合併することが報告されている (JPS/HHT 複合) ^{225, 226} 。1 年に 1 回の心血管系のサーベイランスが提案されているが、サーベイランスの頻度や検査方法については今後の課題 ⁵⁹ 。

3

1 **STK11**

2

遺伝子名	<i>STK11</i>
疾患名	PEUTZ-JEGHERS SYNDROME (OMIM 175200) (GRJ Peutz-Jeghers 症候群、Peutz-Jeghers Syndrome)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	0.01% (日本) ¹
がん発症リスク (浸透率)	胃 24.0% ²²⁷ 、十二指腸 10.3% ²²⁷ 、空腸・回腸 13.8% ²²⁷ 、大腸 36.4% ²²⁷ 、乳房 19.3% ²²⁷ 、子宮 46.5% ²²⁷ 、卵巣 10.1% ²²⁷ 、膵臓 29.4% ²²⁷ 、胆嚢 10.5% ²²⁷ 、肺 7.6% ²²⁷ 、甲状腺 2.7% ²²⁷ 、精巣 9% (15-64 歳累積発症リスク) ²²⁸
国内診療ガイドライン	小児・成人のための Peutz-Jeghers 症候群診療ガイドライン (2020 年版)
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	<p>消化管腫瘍：小腸を含む全消化管内視鏡検査を、無症状であっても 8 歳頃を目安に行い、ポリープがあれば内視鏡検査等を 1~3 年に 1 回。消化管ポリープに起因する症状があれば、8 歳未満でも内視鏡検査。小腸腸重積の原因となる 10~15mm を超える小腸ポリープは、小児期から内視鏡的切除術。胃・大腸の 10mm 以上のポリープは内視鏡的切除術。50 歳以降は 1~2 年に 1 回のサーベイランスを考慮。</p> <p>乳癌：18 歳頃から自己検診、25 歳から乳腺 MRI/超音波、50 歳以降はマンモグラフィを 1 年に 1 回考慮。</p> <p>膵癌：MRCP または EUS を 30 歳から 1~2 年に 1 回考慮。</p> <p>子宮頸部腺癌・子宮体がん：子宮頸部スミア、内診/超音波検査を 18~25 歳から 1~3 年に 1 回考慮。胃型 HPV 非依存性腺癌や最小偏奇腺癌は本症に特徴的。</p> <p>卵巣腫瘍：内診/超音波検査を 18~25 歳から 1 年に 1 回考慮。輪状細管を伴う卵巣性索腫瘍、卵巣粘液腫瘍は本症に特徴的。</p> <p>肺癌：一般的な検診よりも早期の開始を考慮。</p> <p>精巣腫瘍：乳児期から触診、触診の異常または女性化乳房を認める場合は超音波検査を実施する。大細胞性石灰化セルトリ細胞腫は本症に特徴的。</p>
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント (国内ガイドラインにて記載されていない内容のみ記載)	<p>NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1.2024 - August 8, 2024 ⁴²</p> <p>卵巣：思春期早発症の有無を確認 (~8 歳)</p> <p>子宮体部：内診を 1 年に 1 回。異常出血があれば子宮内膜組織診。(~18-20 歳)</p> <p>肺：症状と禁煙に関する教育。</p> <p>ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes (2015) ⁵⁹</p>

	基本的に国内ガイドラインと同じ 【子宮体癌】 25 歳から 1 年間隔で、内診と経膣(経腹)超音波検査 【肺癌】 症状と禁煙に関する教育
補足	Peutz-Jeghers 候群発症者の 29% は家族歴を認めない孤発例 ²²⁹ 。

1

1 **TMEM127**

2

遺伝子名	TMEM127
疾患名	PHEOCHROMOCYTOMA (OMIM 171300) (GRJ 遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	褐色細胞腫・パラガングリオーマ (不明; 補足 1.2 参照) ²³⁰ 、腎細胞癌 (不明) ^{231, 232}
国内診療ガイド ライン	褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018 日本内分泌学会
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	家系内の最も若年発症者の発症時から 10 年を引いた年から以下の内容でフォローする ・内科的診察と年 1 回の血中遊離 (もしくは尿中) メタネフリン測定、年 1 回の CT もしくは MRI、3 年に 1 回の ¹²³ I-MIBG シンチグラフィ (注: 前向きな検討に基づくものでなく、あくまで暫定的)
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	1. NCCN Guidelines®, Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 1.2024 - Jun 20, 2024 ¹²⁵ 10-15 歳から褐色細胞腫・パラガングリオーマのサーベイランスを開始。すべての診察時に血圧を測定。年 1 回の血漿中の遊離メタネフリン分画または 24 時間尿中メタネフリン分画を測定。2-3 年に 1 回の全身 MRI。なお、全身 MRI ができない場合は、腹部 MRI、頭蓋底～頸部の MRI、胸部 CT を考慮。 2. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma (2022) ¹²⁶ 褐色細胞腫の既往がある場合、年に 1 回の臨床評価および生化学検査、5 年に 1 回の腹部～骨盤 MRI。
補足	1. TMEM127 バリエント (c.410-2A>C) 家系 6 世代の観察で褐色細胞腫の浸透率が 0-20 歳で 0%, 21-30 歳で 3%, 31-40 歳で 15%, 41-50 歳で 24%, 51-65 歳で 32% という報告がある ²³⁰ 。 2. TMEM127 関連の遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群の大部分 (85.5%) は褐色細胞腫で発症するが、頭頸部・後腹膜パラガングリオーマの発症も確認されている ²³² 。

3

1 **TP53**

2

遺伝子名	TP53
疾患名	LI-FRAUMENI SYNDROME; LFS (OMIM 151623) (GRJ リー・フラウメニ症候群、Li-Fraumeni 症候群)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	1/3333 (日本) ¹ 1/500~1/20,000 (海外) ²³³⁻²³⁶
がん発症リスク (浸透率)	全がん種：男性で約 75%、女性でほぼ 100% ²³⁷ 乳癌：25.0-59.6% ²³⁷ 、脳腫瘍：5.4~13.0% ²³⁷ 、軟部肉腫：14.3~26.7% ²³⁷ 、骨肉腫：6.3~15.5% ²³⁷ 、副腎皮質癌：1.7~13.0% ²³⁷
国内診療ガイドライン	有 「リー・フラウメニ症候群の診療ガイドライン」 2019 年度版 「小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するゲノム医療体制実装のための研究」 班編集 https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0447/G0001233
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	全身評価：小児（出生時~18 歳）で 3~4 か月に 1 回、成人で 6 か月に 1 回 副腎皮質癌：腹部骨盤エコーを出生時~18 歳で 3~4 か月に 1 回 脳腫瘍：MRI（初回は造影 MRI）を出生時から年 1 回 骨軟部腫瘍：全身 MRI を出生時から年 1 回、腹部骨盤エコーを 3~4 か月に 1 回（成人以降は 12 か月に 1 回、全身 MRI と交互で） 乳がん：乳房診察を 20 歳から 6 か月に 1 回、乳房 MRI を 20~75 歳で年 1 回（全身 MRI と交互で） 消化器がん：上部および下部消化管内視鏡を 25 歳から 2~5 年に 1 回 悪性黒色腫：皮膚科的診察を 18 歳から年 1 回
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	1. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes (2020) ²³⁸ 2. UKCGG Consensus Group guidelines for the management of patients with constitutional TP53 pathogenic variants (2020) ²³⁹ 定期的な大腸内視鏡は大腸がんやポリポシスの家族歴がある場合に考慮。 3. NCCN Guidelines®, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2024 - February 12, 2024 ⁴⁷ 4. SEOM clinical guideline on heritable TP53-related cancer syndrome [2022] (2023) ²⁴⁰ 白血病発症のリスクのある薬剤の使用歴がある場合には年 1 回の血算検査
補足	

3

1 **TSC1**

2

遺伝子名	<i>TSC1</i>
疾患名	Tuberous sclerosis 1 (Tuberous sclerosis complex) (OMIM 191100) (GRJ 結節性硬化症)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝 (罹患者の 3 分の 2 は新生突然変異 ¹⁾)
GPV 頻度	不明 <i>TSC1</i> /2 GPV 検出中 1/4 が <i>TSC1</i> ²⁴¹
がん発症リスク (浸透率)	心横紋筋腫 50% (胎児期から乳幼児期) ²⁴² 、顔面血管線維腫 80% (5 歳以下) ²⁴² 、中枢神経系病変 (上衣下巨細胞性星細胞腫) 5-15% ²⁴² 、腎病変 (血管筋脂肪腫) 60-80% ²⁴² 、肺病変 (リンパ脈管筋腫症): 女性で 40 歳までに 80%、男性で 10-12% ²⁴²
国内診療ガイド ライン	<ul style="list-style-type: none"> ・「結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン」改訂委員会編: 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン—改訂版— ・日本脳腫瘍学会編: 脳腫瘍診療ガイドライン: 小児脳腫瘍『上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA)』 ・日本泌尿器学会・日本結節性硬化症学会編: 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン (2016 年版)
国内診療ガイド ラインと推奨さ れる臨床マネジ メント	<ul style="list-style-type: none"> ・心横紋筋腫 3 歳未満: 心エコー・心電図 (特に 12 誘導の心電図推奨) 小児: 心エコー・年 1 回 ・腎病変 (血管筋脂肪腫) 病変を合併する場合は超音波検査・年 1 回 ・中枢神経系病変 (上衣下巨細胞性星細胞腫) 25 歳まで: 脳 MRI 検査・1-3 年に 1 回が望ましい
海外ガイドライ ンで推奨される マネジメント	<ol style="list-style-type: none"> 1. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations (2021)²⁴³ 国内診療ガイドラインと同じ 2. NCCN Guidelines® Kidney Cancer Version 3.2024 - Mar 11, 2024⁵⁵ 腎病変: 造影および非造影の腹部 MRI (推奨) もしくは CT を 12 歳から 1-3 年に 1 回
補足	推定 TSC 患者頻度は 1/6,760-13,520 出生 ^{244, 245}

3

1 **TSC2**

2

遺伝子名	<i>TSC2</i>
疾患名	Tuberous sclerosis 2 (OMIM 613254) (GRJ 結節性硬化症)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝 (罹患者の 3 分の 2 は新生突然変異 ²⁴¹)
GPV 頻度	不明 <i>TSC1/2</i> GPV 検出中 3/4 が <i>TSC2</i> ²⁴¹
がん発症リスク (浸透率)	心横紋筋腫 50% (胎児期から乳幼児期) ²⁴² 、顔面血管線維腫 80% (5 歳以下) ²⁴² 、中枢神経系病変 (上衣下巨細胞性星細胞腫) 5-15% ²⁴² 、腎病変 (血管筋脂肪腫) 60-80% ²⁴² 、肺病変 (リンパ脈管筋腫症): 女性で 40 歳までに 80%、男性で 10-12% ²⁴²
国内診療ガイドライン	<ul style="list-style-type: none"> ・「結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン」改訂委員会編: 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン—改訂版— ・日本脳腫瘍学会編: 脳腫瘍診療ガイドライン: 小児脳腫瘍『上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA)』 ・日本泌尿器学会・日本結節性硬化症学会編: 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン (2016 年版)
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	<ul style="list-style-type: none"> ・心横紋筋腫 3 歳未満: 心エコー・心電図 (特に 12 誘導の心電図推奨) 小児: 心エコー・年 1 回 ・腎病変 (血管筋脂肪腫) 病変を合併する場合は超音波検査・年 1 回 ・中枢神経系病変 (上衣下巨細胞性星細胞腫) 25 歳まで: 脳 MRI 検査・1-3 年に 1 回が望ましい
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	<ol style="list-style-type: none"> 1. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations (2021)²⁴³ 国内診療ガイドラインと同じ 2. NCCN Guidelines® Kidney Cancer Version 3.2024 - Mar 11, 2024⁵⁵ 腎病変: 造影および非造影の腹部 MRI (推奨) もしくは CT を 12 歳から 1-3 年に 1 回
補足	TSC 患者には、 <i>TSC2</i> の欠失により生じた TSC と、 <i>PKD1</i> の欠失により引き起こされた常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) の両方の特徴を認める場合がある (<i>TSC2/PKD1</i> 隣接遺伝子欠失症候群) 推定 TSC 患者頻度は 1/6,760-13,520 出生 ^{244, 245}

3

1 **VHL**

2

遺伝子名	VHL
疾患名	von Hippel-Lindau syndrome (OMIM 193300) (GRJ フォン・ヒッペル・リンドウ病)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	1/36,000 ²⁴⁶
がん発症リスク (浸透率)	中枢神経系血管芽腫 44 - 72% (小脳) ²⁴⁶ 、10 - 25% (脳幹) ²⁴⁶ 、13-50% (脊髄) ²⁴⁶ 、内リンパ嚢腫瘍 10% ²⁴⁶ 、網膜血管腫 25-60% ²⁴⁶ 、腭腫瘍・嚢胞 35-70% ²⁴⁶ 、腎細胞癌・嚢胞 25-60% ²⁴⁶ 、褐色細胞腫/パラガングリオーマ 10-20% ²⁴⁶ 、精巣上体嚢胞腺腫 25-60% ²⁴⁶
国内診療ガイドライン	1. フォン・ヒッペル・リンドウ (von Hippel-Lindau) 病診療ガイドライン 2017 年版 「多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患(多発性内分泌腫瘍症およびフォンヒッペル・リンドウ病)の実態把握と診療標準化の研究」班 2. VHL 病診療の手引き (2024) 「フォン・ヒッペル・リンドウ病における実態調査・診療体制構築と QOL 向上のための総合的研究」班
国内診療ガイドラインで推奨される臨床マネジメント	<ul style="list-style-type: none"> ・中枢神経系血管芽腫：脳脊髄 MRI を 11 歳で開始し 1-2 年に 1 回 ・網膜血管腫：眼底検査を 0 歳で開始し年 1 回 ・腭神経内分泌腫瘍：腹部造影 CT (Dynamic CT) を 15 歳で開始し 2-3 年に 1 回 ・腎細胞癌：超音波/MRI を 15 歳開始・年 1 回 ・褐色細胞腫/パラガングリオーマ：問診、血圧、心拍測定を 2 歳で開始し年 1 回 生化学検査 (血中遊離メタネフリン分画、24 時間尿中メタネフリン) を 5 歳で開始し・年 1 回画像検査 (腹部造影 MRI) を 15 歳で開始し 2 年に 1 回 ・精巣上体嚢胞腺腫：陰嚢触診を 10 歳代で開始し 2-3 年に 1 回
海外ガイドラインと推奨されるマネジメント	<p>Guidelines for surveillance of patients with von Hippel - Lindau disease : :Consensus statement of the International VHL Surveillance Guidelines Consortium and VHL Alliance (2023)²⁴⁷</p> <p>眼底検査を 1 歳未満で開始し 6-12 か月に 1 回 血圧・脈拍測定を 2 歳開始 遊離メタネフリン測定を 5 歳開始 脳脊髄 MRI を 11 歳で開始し 2 年に 1 回、聴力検査を 2 年に 1 回、 腹部 MRI を 15 歳で開始し 2 年に 1 回、内耳道 MRI</p> <p>65 歳までに VHL に特徴的な所見がない場合、それ以降の身体所見および眼底検査以外のサーベイランス項目は継続しないこともできる。</p>
補足	-

1 **WT1**

2

遺伝子名	WT1
疾患名	Wilms tumor (OMIM 194070) (GRJ ウィルムス腫瘍易罹患性)
遺伝形式	常染色体顕性遺伝
GPV 頻度	不明
がん発症リスク (浸透率)	ウィルムス腫瘍：35.8-37.7% ^{248, 249} [Tumor risks: Truncation mutants > intronic mutation (intron 9 mutation)] 性腺芽腫瘍：4.9% ²⁴⁸
国内診療ガイド ライン	無
国内診療ガイド ラインで推奨さ れる臨床マネジ メント	無
海外ガイドライ ンと推奨される マネジメント	Wilms tumour surveillance in at-risk children: Literature review and recommendations from the SIOP-Europe Host Genome Working Group and SIOP Renal Tumour Study Group (2021) ²⁵⁰ 高リスクバリエーション保持者は、腹部超音波検査を診断後（または生後 3 ヶ月）から 7 歳まで、推奨。
補足	～500 例の報告あり (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556455/) 非腫瘍性臨床所見 <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulopathy • Disorder of testicular development • Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT)

3

4

5 **【参考文献】**

- 6 1 Usui Y, Taniyama Y, Endo M et al. Helicobacter pylori, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer. The New
7 England journal of medicine 2023; 388 (13): 1181-1190.
- 8 2 Fujita M, Liu X, Iwasaki Y et al. Population-based Screening for Hereditary Colorectal Cancer Variants in Japan. Clin
9 Gastroenterol Hepatol 2020.
- 10 3 Murata M, Utsunomiya J, Iwama T et al. Frequency of adenomatosis coli in Japan. Jinrui Idengaku Zasshi 1981; 26 (1): 19-

- 1 30.
- 2 4 Bussey HJR. Familial polyposis coli : family studies, histopathology, differential diagnosis, and results of treatment: Johns
3 Hopkins University Press, Baltimore, 1975.
- 4 5 Yamaguchi T, Ishida H, Ueno H et al. Upper gastrointestinal tumours in Japanese familial adenomatous polyposis patients.
5 Japanese journal of clinical oncology 2016; 46 (4): 310-315.
- 6 6 Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. Lancet 1988; 1
7 (8595): 1149-1151.
- 8 7 Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at
9 the several organs. Its rational treatment. Ann Surg 1993; 217 (2): 101-108.
- 10 8 Offerhaus GJ, Entius MM, Giardiello FM. Upper gastrointestinal polyps in familial adenomatous polyposis.
11 Hepatogastroenterology 1999; 46 (26): 667-669.
- 12 9 Mankaney G, Leone P, Cruise M et al. Gastric cancer in FAP: a concerning rise in incidence. Familial cancer 2017; 16 (3):
13 371-376.
- 14 10 Park SY, Ryu JK, Park JH et al. Prevalence of gastric and duodenal polyps and risk factors for duodenal neoplasm in
15 korean patients with familial adenomatous polyposis. Gut Liver 2011; 5 (1): 46-51.
- 16 11 Park JG, Park KJ, Ahn YO et al. Risk of gastric cancer among Korean familial adenomatous polyposis patients. Report of
17 three cases. Diseases of the colon and rectum 1992; 35 (10): 996-998.
- 18 12 Shibata C, Ogawa H, Miura K et al. Clinical characteristics of gastric cancer in patients with familial adenomatous
19 polyposis. The Tohoku journal of experimental medicine 2013; 229 (2): 143-146.
- 20 13 Maehata Y, Esaki M, Hirahashi M et al. Duodenal adenomatosis in Japanese patients with familial adenomatous polyposis.
21 Dig Endosc 2014; 26 Suppl 2: 30-34.
- 22 14 Wood LD, Salaria SN, Cruise MW et al. Upper GI tract lesions in familial adenomatous polyposis (FAP): enrichment of
23 pyloric gland adenomas and other gastric and duodenal neoplasms. Am J Surg Pathol 2014; 38 (3): 389-393.
- 24 15 Saito Y, Hinoi T, Ueno H et al. Risk Factors for the Development of Desmoid Tumor After Colectomy in Patients with
25 Familial Adenomatous Polyposis: Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan. Annals of surgical oncology 2016; 23
26 (Suppl 4): 559-565.
- 27 16 Church J, Xhaja X, LaGuardia L et al. Desmoids and genotype in familial adenomatous polyposis. Diseases of the colon
28 and rectum 2015; 58 (4): 444-448.
- 29 17 Hartley JE, Church JM, Gupta S et al. Significance of incidental desmoids identified during surgery for familial
30 adenomatous polyposis. Diseases of the colon and rectum 2004; 47 (3): 334-338; discussion 339-340.
- 31 18 Schiessling S, Kihm M, Ganschow P et al. Desmoid tumour biology in patients with familial adenomatous polyposis coli.
32 Br J Surg 2013; 100 (5): 694-703.
- 33 19 Friedl W, Aretz S. Familial adenomatous polyposis: experience from a study of 1164 unrelated german polyposis patients.
34 Hereditary cancer in clinical practice 2005; 3 (3): 95-114.
- 35 20 Nieuwenhuis MH, Lefevre JH, Bulow S et al. Family history, surgery, and APC mutation are risk factors for desmoid
36 tumors in familial adenomatous polyposis: an international cohort study. Diseases of the colon and rectum 2011; 54 (10):

- 1 1229-1234.
- 2 21 Walter T, Zhenzhen Wang C, Guillaud O et al. Management of desmoid tumours: A large national database of familial
3 adenomatous patients shows a link to colectomy modalities and low efficacy of medical treatments. *United European*
4 *Gastroenterol J* 2017; 5 (5): 735-741.
- 5 22 Herraiz M, Barbesino G, Faquin W et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the
6 role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (3): 367-373.
- 7 23 Steinhagen E, Guillem JG, Chang G et al. The prevalence of thyroid cancer and benign thyroid disease in patients with
8 familial adenomatous polyposis may be higher than previously recognized. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11 (4): 304-308.
- 9 24 Bulow C, Bulow S. Is screening for thyroid carcinoma indicated in familial adenomatous polyposis? The Leeds Castle
10 Polyposis Group. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12 (4): 240-242.
- 11 25 Casellas-Cabrera N, Diaz-Algorri Y, Carlo-Chevere VJ et al. Risk of thyroid cancer among Caribbean Hispanic patients
12 with familial adenomatous polyposis. *Familial cancer* 2016; 15 (2): 267-274.
- 13 26 Feng X, Milas M, O'Malley M et al. Characteristics of benign and malignant thyroid disease in familial adenomatous
14 polyposis patients and recommendations for disease surveillance. *Thyroid* 2015; 25 (3): 325-332.
- 15 27 Jarrar AM, Milas M, Mitchell J et al. Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Ann*
16 *Surg* 2011; 253 (3): 515-521.
- 17 28 Sada H, Hinoi T, Ueno H et al. Prevalence of and risk factors for thyroid carcinoma in patients with familial adenomatous
18 polyposis: results of a multicenter study in Japan and a systematic review. *Surgery today* 2019; 49 (1): 72-81.
- 19 29 Steinhagen E, Hui VW, Levy RA et al. Results of a prospective thyroid ultrasound screening program in adenomatous
20 polyposis patients. *Am J Surg* 2014; 208 (5): 764-769.
- 21 30 Truta B, Allen BA, Conrad PG et al. Genotype and phenotype of patients with both familial adenomatous polyposis and
22 thyroid carcinoma. *Familial cancer* 2003; 2 (2): 95-99.
- 23 31 Chenbhanich J, Atsawarungruangkit A, Korpaisarn S et al. Prevalence of thyroid diseases in familial adenomatous
24 polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Familial cancer* 2019; 18 (1): 53-62.
- 25 32 Shiroky JS, Lerner-Ellis JP, Govindarajan A et al. Characteristics of Adrenal Masses in Familial Adenomatous Polyposis.
26 *Diseases of the colon and rectum* 2018; 61 (6): 679-685.
- 27 33 Smith TG, Clark SK, Katz DE et al. Adrenal masses are associated with familial adenomatous polyposis. *Diseases of the*
28 *colon and rectum* 2000; 43 (12): 1739-1742.
- 29 34 Marchesa P, Fazio VW, Church JM et al. Adrenal masses in patients with familial adenomatous polyposis. *Diseases of the*
30 *colon and rectum* 1997; 40 (9): 1023-1028.
- 31 35 Attard TM, Giglio P, Koppula S et al. Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis: a cancer registry
32 experience and pooled case report analysis. *Cancer* 2007; 109 (4): 761-766.
- 33 36 de Oliveira JC, Viana DV, Zanardo C et al. Genotype-phenotype correlation in 99 familial adenomatous polyposis patients:
34 A prospective prevention protocol. *Cancer medicine* 2019; 8 (5): 2114-2122.
- 35 37 Trobaugh-Lotrario AD, Lopez-Terrada D, Li P et al. Hepatoblastoma in patients with molecularly proven familial
36 adenomatous polyposis: Clinical characteristics and rationale for surveillance screening. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65

- 1 (8): e27103.
- 2 38 Aretz S, Koch A, Uhlhaas S et al. Should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for
3 hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutations? *Pediatr*
4 *Blood Cancer* 2006; 47 (6): 811-818.
- 5 39 Kennedy RD, Potter DD, Moir CR et al. The natural history of familial adenomatous polyposis syndrome: a 24 year review
6 of a single center experience in screening, diagnosis, and outcomes. *J Pediatr Surg* 2014; 49 (1): 82-86.
- 7 40 Giardiello FM, Offerhaus GJ, Krush AJ et al. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr* 1991;
8 119 (5): 766-768.
- 9 41 Hughes LJ, Michels VV. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *Am J Med Genet* 1992; 43 (6): 1023-
10 1025.
- 11 42 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
12 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric. Version1, 2024. Aug 8, 2024. (accessed
13 2024-08-26)
- 14 43 Repak R, Kohoutova D, Podhola M et al. The first European family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis
15 of the stomach: case report and review of the literature. *Gastrointest Endosc* 2016; 84 (4): 718-725.
- 16 44 Kasugai Y, Kohmoto T, Taniyama Y et al. Association between germline pathogenic variants and breast cancer risk in
17 Japanese women: The HERPACC study. *Cancer science* 2022; 113 (4): 1451-1462.
- 18 45 Breast Cancer Association C, Dorling L, Carvalho S et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than
19 113,000 Women. *The New England journal of medicine* 2021; 384 (5): 428-439.
- 20 46 Breast Cancer Association C, Mavaddat N, Dorling L et al. Pathology of Tumors Associated With Pathogenic Germline
21 Variants in 9 Breast Cancer Susceptibility Genes. *JAMA oncology* 2022; 8 (3): e216744.
- 22 47 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
23 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 3.2024. Feb 12, 2024. (accessed 2024-08-
24 26)
- 25 48 Bernstein JL, Teraoka S, Southey MC et al. Population-based estimates of breast cancer risks associated with ATM gene
26 variants c.7271T>G and c.1066-6T>G (IVS10-6T>G) from the Breast Cancer Family Registry. *Human mutation* 2006; 27
27 (11): 1122-1128.
- 28 49 Marvin ML, Mazzoni SM, Herron CM et al. AXIN2-associated autosomal dominant ectodermal dysplasia and neoplastic
29 syndrome. *American journal of medical genetics Part A* 2011; 155A (4): 898-902.
- 30 50 Macklin-Mantia SK, Hines SL, Chaichana KL et al. Case report expanding the germline AXIN2- related phenotype to
31 include olfactory neuroblastoma and gastric adenoma. *BMC Med Genet* 2020; 21 (1): 161.
- 32 51 Pilarski R, Carlo MI, Cebulla C et al. BAP1 Tumor Predisposition Syndrome. In Adam MP et al. (eds): *GeneReviews®*
33 [Internet], Seattle (WA): University of Washington Oct 13, 2016 [Last revision: March 24, 2022];
34 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390611/> (accessed 2024-08-26)
- 35 52 Haugh AM, Njauw CN, Bublely JA et al. Genotypic and Phenotypic Features of BAP1 Cancer Syndrome: A Report of 8
36 New Families and Review of Cases in the Literature. *JAMA Dermatol* 2017; 153 (10): 999-1006.

- 1 53 Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM et al. Comprehensive Study of the Clinical Phenotype of Germline BAP1 Variant-
2 Carrying Families Worldwide. *Journal of the National Cancer Institute* 2018; 110 (12): 1328-1341.
- 3 54 Rai K, Pilarski R, Cebulla CM et al. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two
4 new cases. *Clinical genetics* 2016; 89 (3): 285-294.
- 5 55 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney
6 Cancer Version 3.2024. Mar 11, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
- 7 56 Star P, Goodwin A, Kapoor R et al. Germline BAP1-positive patients: the dilemmas of cancer surveillance and a proposed
8 interdisciplinary consensus monitoring strategy. *European journal of cancer* 2018; 92: 48-53.
- 9 57 Hu C, Polley EC, Yadav S et al. The Contribution of Germline Predisposition Gene Mutations to Clinical Subtypes of
10 Invasive Breast Cancer From a Clinical Genetic Testing Cohort. *Journal of the National Cancer Institute* 2020; 112 (12):
11 1231-1241.
- 12 58 Ishida H, Ishibashi K, Iwama T. Malignant tumors associated with juvenile polyposis syndrome in Japan. *Surgery today*
13 2018; 48 (3): 253-263.
- 14 59 Syngal S, Brand RE, Church JM et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary
15 gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110 (2): 223-262; quiz 263.
- 16 60 Blatter R, Tschupp B, Aretz S et al. Disease expression in juvenile polyposis syndrome: a retrospective survey on a cohort
17 of 221 European patients and comparison with a literature-derived cohort of 473 SMAD4/BMPRI1A pathogenic variant
18 carriers. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2020; 22 (9): 1524-1532.
- 19 61 Dahdaleh FS, Carr JC, Calva D et al. Juvenile polyposis and other intestinal polyposis syndromes with microdeletions of
20 chromosome 10q22-23. *Clinical genetics* 2012; 81 (2): 110-116.
- 21 62 Easton DF, Antoniou AC, Thompson D. The genetic epidemiology of hereditary breast cancer, 1st edition. In Isaacs C,
22 Rebbeck TR (eds): *Hereditary breast cancer*: CRC Press 2008; pp1-17.
- 23 63 Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of clinical oncology : official journal of*
24 *the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25 (11): 1329-1333.
- 25 64 Ford D, Easton DF, Bishop DT et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium.*
26 *Lancet* 1994; 343 (8899): 692-695.
- 27 65 King MC, Marks JH, Mandell JB et al. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2.
28 *Science* 2003; 302 (5645): 643-646.
- 29 66 Mavaddat N, Peock S, Frost D et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective
30 analysis of EMBRACE. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105 (11): 812-822.
- 31 67 van den Broek AJ, van 't Veer LJ, Hoening MJ et al. Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast
32 Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of*
33 *Clinical Oncology* 2016; 34 (5): 409-418.
- 34 68 Chen J, Bae E, Zhang L et al. Penetrance of Breast and Ovarian Cancer in Women Who Carry a BRCA1/2 Mutation and
35 Do Not Use Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: An Updated Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectr* 2020; 4 (4):
36 pkaa029.

- 1 69 Li S, Silvestri V, Leslie G et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *Journal of clinical*
2 *oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2022; 40 (14): 1529-1541.
- 3 70 Lecarpentier J, Silvestri V, Kuchenbaecker KB et al. Prediction of Breast and Prostate Cancer Risks in Male BRCA1 and
4 BRCA2 Mutation Carriers Using Polygenic Risk Scores. *Journal of clinical oncology : official journal of the American*
5 *Society of Clinical Oncology* 2017; 35 (20): 2240-2250.
- 6 71 Nyberg T, Frost D, Barrowdale D et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A
7 Prospective Cohort Study. *European urology* 2020; 77 (1): 24-35.
- 8 72 Norquist BM, Harrell MI, Brady MF et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA oncology* 2016;
9 2 (4): 482-490.
- 10 73 Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J et al. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer,
11 but not familial breast cancer. *Breast cancer research : BCR* 2018; 20 (1): 7.
- 12 74 Roberts ME, Ranola JMO, Marshall ML et al. Comparison of CDH1 Penetrance Estimates in Clinically Ascertained
13 Families vs Families Ascertained for Multiple Gastric Cancers. *JAMA oncology* 2019; 5 (9): 1325-1331.
- 14 75 Pharoah PD, Guilford P, Caldas C et al. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation
15 carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001; 121 (6): 1348-1353.
- 16 76 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric
17 Cancer Version 2.2023. 2023.
- 18 77 Truderung OA, Sagi JC, Semsei AF et al. Melanoma susceptibility: an update on genetic and epigenetic findings. *Int J Mol*
19 *Epidemiol Genet* 2021; 12 (5): 71-89.
- 20 78 Read J, Wadt KA, Hayward NK. Melanoma genetics. *Journal of medical genetics* 2016; 53 (1): 1-14.
- 21 79 Soura E, Eliades PJ, Shannon K et al. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Genetics of familial
22 atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74 (3): 395-407; quiz 408-310.
- 23 80 Pauley K, Khan A, Kohlmann W et al. Considerations for Germline Testing in Melanoma: Updates in Behavioral Change
24 and Pancreatic Surveillance for Carriers of CDKN2A Pathogenic Variants. *Front Oncol* 2022; 12: 837057.
- 25 81 Puntervoll HE, Yang XR, Vetti HH et al. Melanoma prone families with CDK4 germline mutation: phenotypic profile and
26 associations with MC1R variants. *Journal of medical genetics* 2013; 50 (4): 264-270.
- 27 82 Hu C, Hart SN, Polley EC et al. Association Between Inherited Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes and
28 Risk of Pancreatic Cancer. *Jama* 2018; 319 (23): 2401-2409.
- 29 83 Chan SH, Chiang J, Ngeow J. CDKN2A germline alterations and the relevance of genotype-phenotype associations in
30 cancer predisposition. *Hereditary cancer in clinical practice* 2021; 19 (1): 21.
- 31 84 Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese
32 patients and 11,241 controls. *Nature communications* 2018; 9 (1): 4083.
- 33 85 Momozawa Y, Iwasaki Y, Hirata M et al. Germline Pathogenic Variants in 7636 Japanese Patients With Prostate Cancer and
34 12 366 Controls. *Journal of the National Cancer Institute* 2020; 112 (4): 369-376.
- 35 86 Lowry KP, Geuzinge HA, Stout NK et al. Breast Cancer Screening Strategies for Women With ATM, CHEK2, and PALB2
36 Pathogenic Variants: A Comparative Modeling Analysis. *JAMA oncology* 2022; 8 (4): 587-596.

- 1 87 Cybulski C, Wokolorczyk D, Jakubowska A et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and
2 without a family history of breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical*
3 *Oncology* 2011; 29 (28): 3747-3752.
- 4 88 Fan X, Wynn J, Shang N et al. Penetrance of Breast Cancer Susceptibility Genes From the eMERGE III Network. *JNCI*
5 *Cancer Spectr* 2021; 5 (4).
- 6 89 Katona BW, Yurgelun MB, Garber JE et al. A counseling framework for moderate-penetrance colorectal cancer
7 susceptibility genes. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2018; 20 (11):
8 1324-1327.
- 9 90 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate
10 Cancer Early Detection Version 2.2024. Mar 6, 2024.
- 11 91 Hanson H, Astiazaran-Symonds E, Amendola LM et al. Management of individuals with germline pathogenic/likely
12 pathogenic variants in CHEK2: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics
13 (ACMG). *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2023; 25 (10): 100870.
- 14 92 Mirshahi UL, Kim J, Best AF et al. A Genome-First Approach to Characterize DICER1 Pathogenic Variant Prevalence,
15 Penetrance, and Phenotype. *JAMA Netw Open* 2021; 4 (2): e210112.
- 16 93 Kim J, Field A, Schultz KAP et al. The prevalence of DICER1 pathogenic variation in population databases. *International*
17 *journal of cancer* 2017; 141 (10): 2030-2036.
- 18 94 Schultz KAP, Stewart DR, Kamihara J et al. DICER1 Tumor Predisposition. In Adam MP et al. (eds): *GeneReviews®*
19 [Internet], Seattle (WA): University of Washington Apr 24, 2014 [Last update: Apr 30, 2020];
20 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK196157/> (accessed 2024-08-26)
- 21 95 Stewart DR, Best AF, Williams GM et al. Neoplasm Risk Among Individuals With a Pathogenic Germline Variant in
22 DICER1. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2019; 37 (8): 668-
23 676.
- 24 96 Khan NE, Bauer AJ, Schultz KAP et al. Quantification of Thyroid Cancer and Multinodular Goiter Risk in the DICER1
25 Syndrome: A Family-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (5): 1614-1622.
- 26 97 Huryn LA, Turriff A, Harney LA et al. DICER1 Syndrome: Characterization of the Ocular Phenotype in a Family-Based
27 Cohort Study. *Ophthalmology* 2019; 126 (2): 296-304.
- 28 98 Koelsche C, Mynarek M, Schrimpf D et al. Primary intracranial spindle cell sarcoma with rhabdomyosarcoma-like features
29 share a highly distinct methylation profile and DICER1 mutations. *Acta Neuropathol* 2018; 136 (2): 327-337.
- 30 99 Schultz KAP, Williams GM, Kamihara J et al. DICER1 and Associated Conditions: Identification of At-risk Individuals and
31 Recommended Surveillance Strategies. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for*
32 *Cancer Research* 2018; 24 (10): 2251-2261.
- 33 100 Bakhuizen JJ, Hanson H, van der Tuin K et al. Surveillance recommendations for DICER1 pathogenic variant carriers: a
34 report from the SIOPE Host Genome Working Group and CanGene-CanVar Clinical Guideline Working Group. *Familial*
35 *cancer* 2021; 20 (4): 337-348.
- 36 101 Messinger YH, Stewart DR, Priest JR et al. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed

- 1 pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer* 2015; 121 (2): 276-285.
- 2 102 Fujita M, Abe K, Kuroda H et al. Influence of skeletal muscle volume loss during lenvatinib treatment on prognosis in
3 unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter study in Tohoku, Japan. *Scientific reports* 2022; 12 (1): 6479.
- 4 103 Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive
5 Lynch syndrome: a cohort study. *The Lancet Oncology* 2011; 12 (1): 49-55.
- 6 104 Hasumi H, Yao M. Hereditary kidney cancer syndromes: Genetic disorders driven by alterations in metabolism and
7 epigenome regulation. *Cancer science* 2018; 109 (3): 581-586.
- 8 105 Vocke CD, Ricketts CJ, Merino MJ et al. Comprehensive genomic and phenotypic characterization of germline FH deletion
9 in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2017; 56 (6): 484-492.
- 10 106 Muller M, Ferlicot S, Guillaud-Bataille M et al. Reassessing the clinical spectrum associated with hereditary
11 leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome in French FH mutation carriers. *Clinical genetics* 2017; 92 (6): 606-
12 615.
- 13 107 Kamihara J, Schultz KA, Rana HQ. FH Tumor Predisposition Syndrome. In Adam MP et al. (eds): *GeneReviews*®
14 [Internet], Seattle (WA): University of Washington Jul 31, 2006 [Last revision: Aug 13, 2020];
15 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1252/>
- 16 108 蓮見 壽, 矢尾 正. 【Tumor syndromes】 [第 5 章] 遺伝性腎腫瘍 CLINICAL Findings 遺伝性平滑筋腫症 腎細胞
17 癌症候群(HLRCC). *臨床画像* 2015; 31 (10 月増刊): 179-182.
- 18 109 Jikuya R, Murakami K, Nishiyama A et al. Single-cell transcriptomes underscore genetically distinct tumor characteristics
19 and microenvironment for hereditary kidney cancers. *iScience* 2022; 25 (6): 104463.
- 20 110 Hasumi H, Baba M, Hasumi Y et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: Clinical and molecular aspects of recently identified
21 kidney cancer syndrome. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2016; 23
22 (3): 204-210.
- 23 111 Hasumi Y, Baba M, Ajima R et al. Homozygous loss of BHD causes early embryonic lethality and kidney tumor
24 development with activation of mTORC1 and mTORC2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106 (44): 18722-18727.
- 25 112 Hasumi H, Baba M, Hasumi Y et al. Folliculin-interacting proteins Fnip1 and Fnip2 play critical roles in kidney tumor
26 suppression in cooperation with Flcn. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112 (13): E1624-1631.
- 27 113 Isono Y, Furuya M, Kuwahara T et al. FLCN alteration drives metabolic reprogramming towards nucleotide synthesis and
28 cyst formation in salivary gland. *Biochemical and biophysical research communications* 2020; 522 (4): 931-938.
- 29 114 Guda K, Moinova H, He J et al. Inactivating germ-line and somatic mutations in polypeptide N-
30 acetylgalactosaminyltransferase 12 in human colon cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106 (31): 12921-12925.
- 31 115 Evans DR, Venkitachalam S, Revoredo L et al. Evidence for GALNT12 as a moderate penetrance gene for colorectal
32 cancer. *Human mutation* 2018; 39 (8): 1092-1101.
- 33 116 Clarke E, Green RC, Green JS et al. Inherited deleterious variants in GALNT12 are associated with CRC susceptibility.
34 *Human mutation* 2012; 33 (7): 1056-1058.
- 35 117 Rozen P, Samuel Z, Brazowski E. A prospective study of the clinical, genetic, screening, and pathologic features of a
36 family with hereditary mixed polyposis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (10): 2317-2320.

- 1 118 Lieberman S, Walsh T, Schechter M et al. Features of Patients With Hereditary Mixed Polyposis Syndrome Caused by
2 Duplication of GREM1 and Implications for Screening and Surveillance. *Gastroenterology* 2017; 152 (8): 1876-1880
3 e1871.
- 4 119 Ewing CM, Ray AM, Lange EM et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *The New England journal*
5 *of medicine* 2012; 366 (2): 141-149.
- 6 120 Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate
7 Cancer Consensus Conference 2019. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical*
8 *Oncology* 2020; 38 (24): 2798-2811.
- 9 121 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate
10 Cancer Version 4.2024. May 17, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (accessed 2024-
11 08-26)
- 12 122 Burnichon N, Cascon A, Schiavi F et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and
13 paraganglioma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2012; 18
14 (10): 2828-2837.
- 15 123 Comino-Mendez I, Gracia-Aznarez FJ, Schiavi F et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of
16 hereditary pheochromocytoma. *Nature genetics* 2011; 43 (7): 663-667.
- 17 124 Seabrook AJ, Harris JE, Velosa SB et al. Multiple Endocrine Tumors Associated with Germline MAX Mutations: Multiple
18 Endocrine Neoplasia Type 5? *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106 (4): 1163-1182.
- 19 125 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
20 Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 1.2024. Jun 20, 2024.
21 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf (accessed 2024-08-26)
- 22 126 Nolting S, Bechmann N, Taieb D et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev*
23 2022; 43 (2): 199-239.
- 24 127 Taieb D, Jha A, Guerin C et al. 18F-FDOPA PET/CT Imaging of MAX-Related Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol*
25 *Metab* 2018; 103 (4): 1574-1582.
- 26 128 Marini F, Falchetti A, Del Monte F et al. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 38.
- 27 129 de Laat JM, van der Luijt RB, Pieterman CR et al. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and
28 mutation-negative patients. *BMC Med* 2016; 14 (1): 182.
- 29 130 Romanet P, Mohamed A, Giraud S et al. UMD-MEN1 Database: An Overview of the 370 MEN1 Variants Present in 1676
30 Patients From the French Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104 (3): 753-764.
- 31 131 de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR et al. Long-Term Natural Course of Pituitary Tumors in Patients With MEN1:
32 Results From the DutchMEN1 Study Group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (9): 3288-3296.
- 33 132 Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin*
34 *Endocrinol Metab* 2012; 97 (9): 2990-3011.
- 35 133 Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol*
36 *Metab* 2001; 86 (12): 5658-5671.

- 1 134 Pieterman CRC, Valk GD. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol*
2 (Oxf) 2022; 97 (4): 409-423.
- 3 135 Manoharan J, Raue F, Lopez CL et al. Is Routine Screening of Young Asymptomatic MEN1 Patients Necessary? *World J*
4 *Surg* 2017; 41 (8): 2026-2032.
- 5 136 Schmidt L, Junker K, Weirich G et al. Two North American families with hereditary papillary renal carcinoma and identical
6 novel mutations in the MET proto-oncogene. *Cancer research* 1998; 58 (8): 1719-1722.
- 7 137 Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense
8 mutations in the tyrosine kinase domain of the met proto-oncogene. *J Urol* 2004; 172 (4 Pt 1): 1256-1261.
- 9 138 Win AK, Jenkins MA, Dowty JG et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer.
10 *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research,*
11 *cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2017; 26 (3): 404-412.
- 12 139 Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6
13 genes in Lynch syndrome. *Jama* 2011; 305 (22): 2304-2310.
- 14 140 Ryan NAI, Morris J, Green K et al. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch
15 Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies. *JAMA oncology* 2017; 3 (12): 1702-1706.
- 16 141 Moller P, Seppala TT, Bernstein I et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years
17 of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018; 67 (7): 1306-1316.
- 18 142 Engel C, Loeffler M, Steinke V et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome.
19 *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30 (35): 4409-4415.
- 20 143 Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M et al. Urinary Tract Cancer in Lynch Syndrome; Increased Risk in Carriers
21 of MSH2 Mutations. *Urology* 2015; 86 (6): 1212-1217.
- 22 144 Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for
23 diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*
24 2019; 30 (10): 1558-1571.
- 25 145 Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British
26 Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United
27 Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* 2020; 69 (3): 411-444.
- 28 146 Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a
29 consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014; 147 (2): 502-526.
- 30 147 Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppala TT et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of
31 pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genetics in medicine :*
32 *official journal of the American College of Medical Genetics* 2020; 22 (1): 15-25.
- 33 148 Salo-Mullen EE, Maio A, Mukherjee S et al. Prevalence and Characterization of Biallelic and Monoallelic NTHL1 and
34 MSH3 Variant Carriers From a Pan-Cancer Patient Population. *JCO precision oncology* 2021; 5.
- 35 149 Adam R, Spier I, Zhao B et al. Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype
36 of Colorectal Adenomatous Polyposis. *American journal of human genetics* 2016; 99 (2): 337-351.

- 1 150 Suerink M, Rodriguez-Gironde M, van der Klift HM et al. An alternative approach to establishing unbiased colorectal
2 cancer risk estimation in Lynch syndrome. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical*
3 *Genetics* 2019; 21 (12): 2706-2712.
- 4 151 Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *Journal of the*
5 *National Cancer Institute* 2010; 102 (3): 193-201.
- 6 152 Lubbe SJ, Di Bernardo MC, Chandler IP et al. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH
7 mutation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27 (24): 3975-
8 3980.
- 9 153 Vogt S, Jones N, Christian D et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis.
10 *Gastroenterology* 2009; 137 (6): 1976-1985 e1971-1910.
- 11 154 van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of
12 *Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy* 2019; 51 (9): 877-895.
- 13 155 Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy
14 in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc* 2020; 91 (5): 963-982 e962.
- 15 156 Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with
16 multiple colorectal adenomas. *Jama* 2012; 308 (5): 485-492.
- 17 157 Varon R, Demuth I, Chrzanowska KH. Nijmegen Breakage Syndrome. In Adam MP et al. (eds): *GeneReviews® [Internet]*,
18 *Seattle (WA): University of Washington* May 17, 1999 [Last revision: Nov 30, 2023];
19 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1176/> (accessed 2024-08-26)
- 20 158 Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *The New*
21 *England journal of medicine* 2021; 384 (5): 440-451.
- 22 159 高木廣文. レックリングハウゼン病と結節性硬化症の2次調査の重複率と全国患者数. 厚生省特定疾患神経皮膚
23 症候群調査研究 昭和 62 年度研究報告書 1988.
- 24 160 神経線維腫症 1 型診療ガイドライン改定委員会, 吉田 雄, 倉持 朗 et al. 神経線維腫症 1 型 (レックリングハウゼ
25 ン病) 診療ガイドライン 2018. *日本皮膚科学会雑誌* 2018; 128 (1): 17-34.
- 26 161 Miller DT, Freedenberg D, Schorry E et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics*
27 2019; 143 (5).
- 28 162 Evans DG, Bowers NL, Tobi S et al. Schwannomatosis: a genetic and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg*
29 *Psychiatry* 2018; 89 (11): 1215-1219.
- 30 163 Forde C, King AT, Rutherford SA et al. Disease course of neurofibromatosis type 2: a 30-year follow-up study of 353
31 patients seen at a single institution. *Neuro-oncology* 2021; 23 (7): 1113-1124.
- 32 164 Mautner VF, Lindenau M, Baser ME et al. The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2. *Neurosurgery*
33 1996; 38 (5): 880-885; discussion 885-886.
- 34 165 Smith MJ, Higgs JE, Bowers NL et al. Cranial meningiomas in 411 neurofibromatosis type 2 (NF2) patients with proven
35 gene mutations: clear positional effect of mutations, but absence of female severity effect on age at onset. *Journal of*
36 *medical genetics* 2011; 48 (4): 261-265.

- 1 166 Mautner VF, Lindenau M, Baser ME et al. Skin abnormalities in neurofibromatosis 2. *Arch Dermatol* 1997; 133 (12):
2 1539-1543.
- 3 167 Halliday D, Emmanouil B, Evans DGR. Updated protocol for genetic testing, screening and clinical management of
4 individuals at risk of NF2-related schwannomatosis. *Clinical genetics* 2023; 103 (5): 540-552.
- 5 168 Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1
6 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nature genetics* 2015; 47 (6): 668-671.
- 7 169 Weren RD, Ligtenberg MJ, Geurts van Kessel A et al. NTHL1 and MUTYH polyposis syndromes: two sides of the same
8 coin? *The Journal of pathology* 2018; 244 (2): 135-142.
- 9 170 Beck SH, Jelsig AM, Yassin HM et al. Intestinal and extraintestinal neoplasms in patients with NTHL1 tumor syndrome: a
10 systematic review. *Familial cancer* 2022; 21 (4): 453-462.
- 11 171 Weatherill CB, Burke SA, Haskins CG et al. Six case reports of NTHL1-associated tumor syndrome further support it as a
12 multi-tumor predisposition syndrome. *Clinical genetics* 2023; 103 (2): 231-235.
- 13 172 Kuiper RP, Nielsen M, De Voer RM et al. NTHL1 Tumor Syndrome. In Adam MP et al. (eds): *GeneReviews®* [Internet],
14 Seattle (WA): University of Washington Apr 2, 2020; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555473/> (accessed 2024-
15 08-26)
- 16 173 Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *The New England*
17 *journal of medicine* 2014; 371 (6): 497-506.
- 18 174 Yang X, Leslie G, Doroszuk A et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International
19 Study of 524 Families. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020;
20 38 (7): 674-685.
- 21 175 Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. *Journal of*
22 *clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36 (29): 2961-2968.
- 23 176 Senter L, Clendenning M, Sotamaa K et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations.
24 *Gastroenterology* 2008; 135 (2): 419-428.
- 25 177 Buchanan DD, Stewart JR, Clendenning M et al. Risk of colorectal cancer for carriers of a germ-line mutation in POLE or
26 POLD1. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2018; 20 (8): 890-895.
- 27 178 Palles C, Martin L, Domingo E et al. The clinical features of polymerase proof-reading associated polyposis (PPAP) and
28 recommendations for patient management. *Familial cancer* 2022; 21 (2): 197-209.
- 29 179 Valle L, Hernandez-Illan E, Bellido F et al. New insights into POLE and POLD1 germline mutations in familial colorectal
30 cancer and polyposis. *Human molecular genetics* 2014; 23 (13): 3506-3512.
- 31 180 Palles C, Cazier JB, Howarth KM et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1
32 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nature genetics* 2013; 45 (2): 136-144.
- 33 181 Robinson PS, Coorens THH, Palles C et al. Increased somatic mutation burdens in normal human cells due to defective
34 DNA polymerases. *Nature genetics* 2021; 53 (10): 1434-1442.
- 35 182 Aoude LG, Heitzer E, Johansson P et al. POLE mutations in families predisposed to cutaneous melanoma. *Familial cancer*
36 2015; 14 (4): 621-628.

- 1 183 Hansen MF, Johansen J, Bjernevoll I et al. A novel POLE mutation associated with cancers of colon, pancreas, ovaries and
2 small intestine. *Familial cancer* 2015; 14 (3): 437-448.
- 3 184 Spier I, Holzapfel S, Altmuller J et al. Frequency and phenotypic spectrum of germline mutations in POLE and seven other
4 polymerase genes in 266 patients with colorectal adenomas and carcinomas. *International journal of cancer* 2015; 137 (2):
5 320-331.
- 6 185 Rohlin A, Zagoras T, Nilsson S et al. A mutation in POLE predisposing to a multi-tumour phenotype. *Int J Oncol* 2014; 45
7 (1): 77-81.
- 8 186 Mur P, Garcia-Mulero S, Del Valle J et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer. *Genetics in medicine : official
9 journal of the American College of Medical Genetics* 2020; 22 (12): 2089-2100.
- 10 187 Tan MH, Mester JL, Ngeow J et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clinical cancer
11 research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2012; 18 (2): 400-407.
- 12 188 Song H, Dicks E, Ramus SJ et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to
13 Ovarian Cancer in the Population. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical
14 Oncology* 2015; 33 (26): 2901-2907.
- 15 189 Yang X, Song H, Leslie G et al. Ovarian and Breast Cancer Risks Associated With Pathogenic Variants in RAD51C and
16 RAD51D. *Journal of the National Cancer Institute* 2020; 112 (12): 1242-1250.
- 17 190 Committee for the National Registry of R. The National Registry of Retinoblastoma in Japan (1983-2014). *Jpn J
18 Ophthalmol* 2018; 62 (4): 409-423.
- 19 191 Harbour JW. Molecular basis of low-penetrance retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2001; 119 (11): 1699-1704.
- 20 192 Alekseeva EA, Babenko OV, Kozlova VM et al. Parental Origin of the RB1 Gene Mutations in Families with Low
21 Penetrance Hereditary Retinoblastoma. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (20).
- 22 193 Reddy MA, Butt M, Hinds AM et al. Prognostic Information for Known Genetic Carriers of RB1 Pathogenic Variants
23 (Germline and Mosaic). *Ophthalmol Retina* 2021; 5 (4): 381-387.
- 24 194 Kamihara J, Bourdeaut F, Foulkes WD et al. Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance. *Clinical
25 cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2017; 23 (13): e98-e106.
- 26 195 Skalet AH, Gombos DS, Gallie BL et al. Screening Children at Risk for Retinoblastoma: Consensus Report from the
27 American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists. *Ophthalmology* 2018; 125 (3): 453-458.
- 28 196 Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary
29 thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25 (6): 567-610.
- 30 197 Marini F, Falchetti A, Del Monte F et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 45.
- 31 198 Skinner MA, Moley JA, Dilley WG et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *The New
32 England journal of medicine* 2005; 353 (11): 1105-1113.
- 33 199 Casanova S, Rosenberg-Bourgin M, Farkas D et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 A: survey
34 of 100 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38 (5): 531-537.
- 35 200 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid
36 Carcinoma Version 2.2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf

- 1 201 Garutti M, Foffano L, Mazzeo R et al. Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool. *Genes*
2 (Basel) 2023; 14 (5).
- 3 202 Nieminen TT, O'Donohue MF, Wu Y et al. Germline mutation of RPS20, encoding a ribosomal protein, causes
4 predisposition to hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma without DNA mismatch repair deficiency. *Gastroenterology*
5 2014; 147 (3): 595-598 e595.
- 6 203 Benn DE, Zhu Y, Andrews KA et al. Bayesian approach to determining penetrance of pathogenic SDH variants. *Journal of*
7 *medical genetics* 2018; 55 (11): 729-734.
- 8 204 Casey RT, Ascher DB, Rattenberry E et al. SDHA related tumorigenesis: a new case series and literature review for variant
9 interpretation and pathogenicity. *Molecular genetics & genomic medicine* 2017; 5 (3): 237-250.
- 10 205 MacFarlane J, Seong KC, Bisambar C et al. A review of the tumour spectrum of germline succinate dehydrogenase gene
11 mutations: Beyond pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 93 (5): 528-538.
- 12 206 Dwight T, Mann K, Benn DE et al. Familial SDHA mutation associated with pituitary adenoma and
13 pheochromocytoma/paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (6): E1103-1108.
- 14 207 Dubard Gault M, Mandelker D, DeLair D et al. Germline SDHA mutations in children and adults with cancer. *Cold Spring*
15 *Harbor molecular case studies* 2018; 4 (4).
- 16 208 Hanson H, Durkie M, Laloo F et al. UK recommendations for SDHA germline genetic testing and surveillance in clinical
17 practice. *Journal of medical genetics* 2023; 60 (2): 107-111.
- 18 209 Amar L, Pacak K, Steichen O et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx
19 mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17 (7): 435-444.
- 20 210 Kunst HP, Rutten MH, de Monnik JP et al. SDHAF2 (PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paraganglioma. *Clinical*
21 *cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2011; 17 (2): 247-254.
- 22 211 Muth A, Crona J, Gimm O et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and
23 paraganglioma. *J Intern Med* 2019; 285 (2): 187-204.
- 24 212 Bausch B, Schiavi F, Ni Y et al. Clinical Characterization of the Pheochromocytoma and Paraganglioma Susceptibility
25 Genes SDHA, TMEM127, MAX, and SDHAF2 for Gene-Informed Prevention. *JAMA oncology* 2017; 3 (9): 1204-1212.
- 26 213 Bayley JP, Kunst HP, Cascon A et al. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma.
27 *The Lancet Oncology* 2010; 11 (4): 366-372.
- 28 214 Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M et al. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is
29 mutated in paraganglioma. *Science* 2009; 325 (5944): 1139-1142.
- 30 215 Andrews KA, Ascher DB, Pires DEV et al. Tumour risks and genotype-phenotype correlations associated with germline
31 variants in succinate dehydrogenase subunit genes SDHB, SDHC and SDHD. *Journal of medical genetics* 2018; 55 (6):
32 384-394.
- 33 216 Xekouki P, Brennand A, Whitelaw B et al. The 3PAs: An Update on the Association of Pheochromocytomas,
34 Paragangliomas, and Pituitary Tumors. *Horm Metab Res* 2019; 51 (7): 419-436.
- 35 217 Davidoff DF, Benn DE, Field M et al. Surveillance Improves Outcomes for Carriers of SDHB Pathogenic Variants: A
36 Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107 (5): e1907-e1916.

- 1 218 Greenberg SE, Jacobs MF, Wachtel H et al. Tumor detection rates in screening of individuals with SDHx-related hereditary
2 paraganglioma-pheochromocytoma syndrome. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical*
3 *Genetics* 2020; 22 (12): 2101-2107.
- 4 219 Saie C, Buffet A, Abeillon J et al. Screening of a Large Cohort of Asymptomatic SDHx Mutation Carriers in Routine
5 Practice. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106 (3): e1301-e1315.
- 6 220 Gill AJ, Lipton L, Taylor J et al. Germline SDHC mutation presenting as recurrent SDH deficient GIST and renal
7 carcinoma. *Pathology* 2013; 45 (7): 689-691.
- 8 221 Casey RT, Ten Hoopen R, Ochoa E et al. SDHC epi-mutation testing in gastrointestinal stromal tumours and related
9 tumours in clinical practice. *Scientific reports* 2019; 9 (1): 10244.
- 10 222 Williams ST, Chatzikyriakou P, Carroll PV et al. SDHC pheochromocytoma and paraganglioma: A UK-wide case series.
11 *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022; 96 (4): 499-512.
- 12 223 Ricketts CJ, Shuch B, Vocke CD et al. Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg
13 effect in cancer. *J Urol* 2012; 188 (6): 2063-2071.
- 14 224 Burnichon N, Mazzella JM, Drui D et al. Risk assessment of maternally inherited SDHD paraganglioma and
15 pheochromocytoma. *Journal of medical genetics* 2017; 54 (2): 125-133.
- 16 225 O'Malley M, LaGuardia L, Kalady MF et al. The prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in juvenile polyposis
17 syndrome. *Diseases of the colon and rectum* 2012; 55 (8): 886-892.
- 18 226 Schwenter F, Faughnan ME, Gradinger AB et al. Juvenile polyposis, hereditary hemorrhagic telangiectasia, and early onset
19 colorectal cancer in patients with SMAD4 mutation. *J Gastroenterol* 2012; 47 (7): 795-804.
- 20 227 Ishida H, Tajima Y, Gonda T et al. Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz-Jeghers
21 syndrome in Japan. *Surgery today* 2016; 46 (11): 1231-1242.
- 22 228 Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome.
23 *Gastroenterology* 2000; 119 (6): 1447-1453.
- 24 229 Wu BD, Wang YJ, Fan LL et al. Clinical and Genetic Analyses of 38 Chinese Patients with Peutz-Jeghers Syndrome.
25 *Biomed Res Int* 2020; 2020: 9159315.
- 26 230 Toledo SP, Lourenco DM, Jr., Sekiya T et al. Penetrance and clinical features of pheochromocytoma in a six-generation
27 family carrying a germline TMEM127 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (2): E308-318.
- 28 231 Qin Y, Deng Y, Ricketts CJ et al. The tumor susceptibility gene TMEM127 is mutated in renal cell carcinomas and
29 modulates endolysosomal function. *Human molecular genetics* 2014; 23 (9): 2428-2439.
- 30 232 Armaiz-Pena G, Flores SK, Cheng ZM et al. Genotype-Phenotype Features of Germline Variants of the TMEM127
31 Pheochromocytoma Susceptibility Gene: A 10-Year Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106 (1): e350-e364.
- 32 233 de Andrade KC, Mirabello L, Stewart DR et al. Higher-than-expected population prevalence of potentially pathogenic
33 germline TP53 variants in individuals unselected for cancer history. *Human mutation* 2017; 38 (12): 1723-1730.
- 34 234 de Andrade KC, Strande NT, Kim J et al. Genome-first approach of the prevalence and cancer phenotypes of pathogenic or
35 likely pathogenic germline TP53 variants. *HGG Adv* 2024; 5 (1): 100242.
- 36 235 Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53

- 1 germline mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27
2 (8): 1250-1256.
- 3 236 McBride KA, Ballinger ML, Killick E et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management.
4 *Nature reviews Clinical oncology* 2014; 11 (5): 260-271.
- 5 237 Kumamoto T, Yamazaki F, Nakano Y et al. Medical guidelines for Li-Fraumeni syndrome 2019, version 1.1. *International
6 journal of clinical oncology* 2021; 26 (12): 2161-2178.
- 7 238 Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C et al. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer
8 syndromes. *European journal of human genetics : EJHG* 2020; 28 (10): 1379-1386.
- 9 239 Hanson H, Brady AF, Crawford G et al. UKCGG Consensus Group guidelines for the management of patients with
10 constitutional TP53 pathogenic variants. *Journal of medical genetics* 2020; 58 (2): 135-139.
- 11 240 Sanchez-Heras AB, Ramon YCT, Pineda M et al. SEOM clinical guideline on heritable TP53-related cancer syndrome
12 (2022). *Clin Transl Oncol* 2023; 25 (9): 2627-2633.
- 13 241 Sancak O, Nellist M, Goedbloed M et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting:
14 genotype--phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *European
15 journal of human genetics : EJHG* 2005; 13 (6): 731-741.
- 16 242 金田 眞, 水口 雅, 波多野 孝 et al. 日本皮膚科学会ガイドライン 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン
17 改訂版. *日本皮膚科学会雑誌* 2018; 128 (1): 1-16.
- 18 243 Northrup H, Aronow ME, Bebin EM et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and
19 Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021; 123: 50-66.
- 20 244 O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP et al. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis.
21 *Lancet* 1998; 351 (9114): 1490.
- 22 245 Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and
23 emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13 (1): 117.
- 24 246 Lonser RR, Glenn GM, Walther M et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361 (9374): 2059-2067.
- 25 247 Daniels AB, Tirosh A, Huntoon K et al. Guidelines for surveillance of patients with von Hippel-Lindau disease: Consensus
26 statement of the International VHL Surveillance Guidelines Consortium and VHL Alliance. *Cancer* 2023; 129 (19): 2927-
27 2940.
- 28 248 Lipska BS, Ranchin B, Iatropoulos P et al. Genotype-phenotype associations in WT1 glomerulopathy. *Kidney Int* 2014; 85
29 (5): 1169-1178.
- 30 249 Lehnhardt A, Karnatz C, Ahlenstiel-Grunow T et al. Clinical and molecular characterization of patients with heterozygous
31 mutations in wilms tumor suppressor gene 1. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 (5): 825-831.
- 32 250 Hol JA, Jewell R, Chowdhury T et al. Wilms tumour surveillance in at-risk children: Literature review and
33 recommendations from the SIOP-Europe Host Genome Working Group and SIOP Renal Tumour Study Group. *European
34 journal of cancer* 2021; 153: 51-63.
- 35

第 5 章. 資 料

家族歴聴取と家系図記載法

1. 家族歴聴取と家系図作成の意義

家族歴を詳細に聞き取り、家系図を作成することは、遺伝医学的リスク評価と心理社会的支援の両面で有用である。

① 遺伝カウンセリングにおける意義

クライアントの臨床情報と家族歴に基づいた遺伝学的な評価について、遺伝カウンセリングの早い段階で情報整理する。遺伝カウンセリングの場では当該家系において考慮される遺伝性腫瘍症候群や、遺伝学的検査の選択肢、リスク評価の観点から最初に遺伝学的検査を受けることが推奨される対象者などを検討する。最近では腫瘍組織のみを解析する CGP において、がん易罹患性遺伝子に病的バリエーションが検出され PGPV が想起された場合に、生殖細胞系列由来の可能性を検討する上で家族歴や家系図が参考にされることもある。

さらに遺伝カウンセリングでは家族の構成や病歴を確認する家族歴聴取のプロセスが、コミュニケーションを促進する一助となる。例えば家族歴聴取の中で知り得た家系内での人間関係や親密度、血縁者の居住地、疾患に対する受け止め方や理解、死別体験やそのグリーフなどは、遺伝カウンセリング担当者がクライアントの背景を理解することに役立つことがある。このように丁寧な家族歴聴取は、ラポールの形成や心理社会的な支援において有用な一面もある。

※ラポール：遺伝カウンセリング担当者とクライアントとの信頼関係を指す心理学用語。

② 臨床的マネジメントにおける意義

クライアントが遺伝学的検査を受けた結果、GPV が判明した後に家族歴に基づいたサーベイランス計画を検討することがある。がん発症リスクが高く医学的な管理指針が確立しているがん易罹患性遺伝子であっても、家系内で発症したがんの特徴的なパターンを考慮して、医学的管理を個別に検討することがある¹。そして GPV を共有する可能性のある血縁者を同定し、その個人に対する情報共有を検討する際にも家系図が活用される。また遺伝学的検査の結果で GPV が報告されない場合であっても、遺伝学的検査の限界を踏まえ、家系図を参考に臨床背景を考慮し、個別のリスクに応じた医学的管理を計画することもある。

実際に家族歴に基づくリスク評価には限界もある。核家族化によって家系構成員が少ない場合や、家系内で疾患に関する情報共有がされていないなど、情報不足のためにリスク評価が困難なことがある。またクライアントの記憶が曖昧であることなども、正確なリスク評価を妨げる要因となる。詳細な家族歴聴取は遺伝学的なリスク評価を行う際の参考となる一方で、家族歴を認めないことが遺伝性腫瘍症候群を否定する根拠とはならないことに留意する。

1
2
3
4
5
6
7
8

2. 遺伝性腫瘍症候群における情報収集の留意点

①家系図の対象となる範囲

家系図の作成では、通常、少なくとも3世代に渡って、父方、母方それぞれの第1度近親者（父母、きょうだい、子ども）、第2度近親者（祖父母、おじ、おば、異父母のきょうだい、甥、姪、孫）、第3度近親者（曾祖父母、大おじ、大おば、いとこ、甥・姪の子ども、ひ孫など）を目安にがんの診断や治療に関わる情報や現在の健康状態について確認する（図 5-1）。

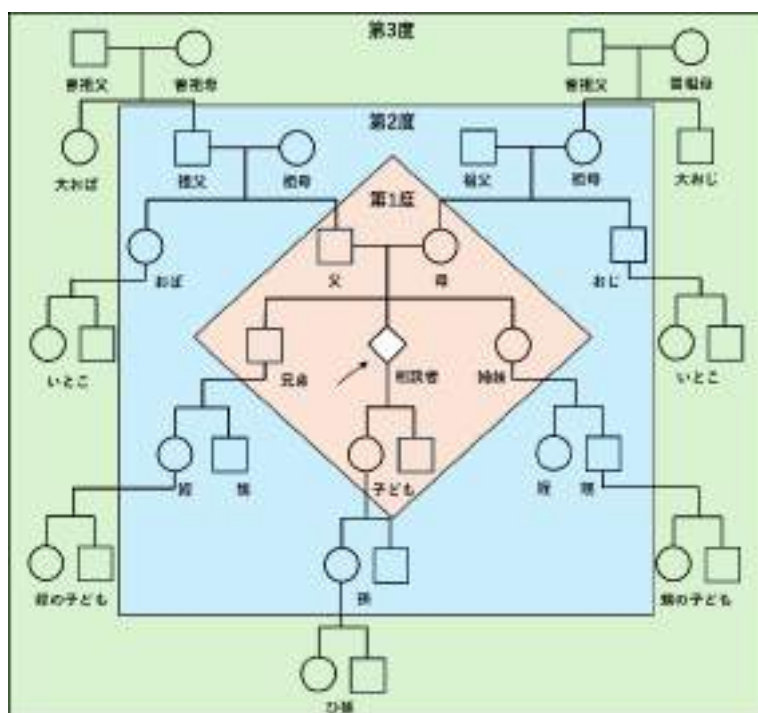


図 5-1 家族歴聴取の対象となる近親度

9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

② 家族歴聴取の内容

家系図作成の際に聞き取る内容は、クライアントを中心とした家系員の構成と年齢、故人は亡くなった年齢、がんの既往歴がある場合はがん種と診断時年齢、病期、タイプ（組織型、サブタイプなど）、単発か多発か、片側か両側か、原発か再発か、治療内容などである。本人の記憶が不正確なことも想定されるため、質問の仕方の工夫や、状況に応じて病理レポートの確認や診療情報提供書の取り寄せを検討する。また血縁者の遺伝学的検査の情報がある場合は、その検査レポートで解析対象遺伝子や解析方法、結果を確認することでより詳細なリスク評価が可能となる。

血縁者についての家族歴聴取ではがん罹患歴のある個人に留まらない。がん罹患歴のない個人も何歳頃まで生存してがんの罹患歴がないのかは、家系図の全体像からリスク評価する上で必要な情報である。また、血縁者について検診等の受診歴（どの検査をいつ受けて、結果はどうであったか）を確認することがある。

1 ③ 家族歴聴取のポイント

2 家族歴を聞き取る順番に法則はないが、クライアントから身近な順に、例えば子ども、兄弟姉妹と
3 その子ども、父親から父方おじ・おばとその子ども、そして父方祖父母、というように近親度のま
4 まりごとに広げていくと確認漏れを防ぐことができ、クライアントも整理して話しやすい。

5 既往歴を聴取する際、実際にはクライアントが家族の疾患について曖昧に記憶している場合も少な
6 くない。例えば子宮癌と卵巣癌の混同や、子宮体癌と子宮頸癌の区別がされておらず子宮癌と記憶さ
7 れていたり、肺転移を肺癌と誤解していることもある。

8 また、がん診断に関わらず良性疾患等に対する治療や検査歴が、がん発症リスクに関係する場合が
9 ある。例えば子宮筋腫などの治療で子宮全摘をしていると、子宮体癌のリスクが低減されていると推
10 察できる。血縁者の情報を収集する際は、疾患の良悪性に関わらず情報収集すべきポイントである。

11 遺伝性腫瘍症候群の中には、腫瘍以外の特徴的な病変を認めることもある。例えば Cowden 症候群/
12 PTEN 過誤腫症候群が鑑別に挙げられる場合、その特徴である皮膚所見や巨頭症の有無を家族歴聴取
13 の際に確認することは有用である。ほかにも家族性大腸腺腫症家系員について下部消化管内視鏡検査
14 の受検歴を確認することは、リスク評価の上も有用であるし、その後の健康管理について話し合うき
15 っかけにもなる。このように家系ごとの状況に応じて必要な情報を選別して聞き取ることも、家族歴
16 聴取のポイントである。










17

18 3. 家系図の作成方法

19 家系図は、個人記号を線でつないで家系内の生物学的関係を示し、年齢や病状などの関連情報を記
20 したものである。いつ誰が見ても一目で理解しやすいように、国際的な標準方法に基づいて記載され
21 る。米国遺伝カウンセラー協会 (NSGC) から、1995 年、2008 年、2022 年に標準的な記載法が発行
22 されていて、社会の変化に合わせて改変されてきた²⁻⁴。今後も議論が重ねられつつ、日本でもこの記
23 載方法が参考にされることが多い。

24 ※サイドメモ 5-1: セックスとジェンダーアイデンティティに基づく個人記号の表記方法

25 NSGC では 2022 年に性の多様性を鑑み、社会的性であるジェンダーと生物学的性であるセックスを
26 区別して、用語体系そのものを再定義し、家系図での記載方法が提案した (図 5-2)^{4,5}。ジェンダー
27 アイデンティティは、自己の内面的な感覚と、ジェンダー
28 の観点から見た外界への適合性に関わるもので、出生時に
29 割り当てられたセックスと一致する場合もあれば一致しな
30 い場合もある^{4,5}。遺伝カウンセリングにおいてもクライ
31 エントや患者のジェンダーを尊重することが大前提である
32 が、出生時に割り当てられたセックスは、がん発症のリス
33 ク、予防、治療法の選択肢の評価に関わる重要な情報であ
34 る。クライアントからの開示があったときにどのように記
35 載するのかは、本邦でも参考にされると思われる。

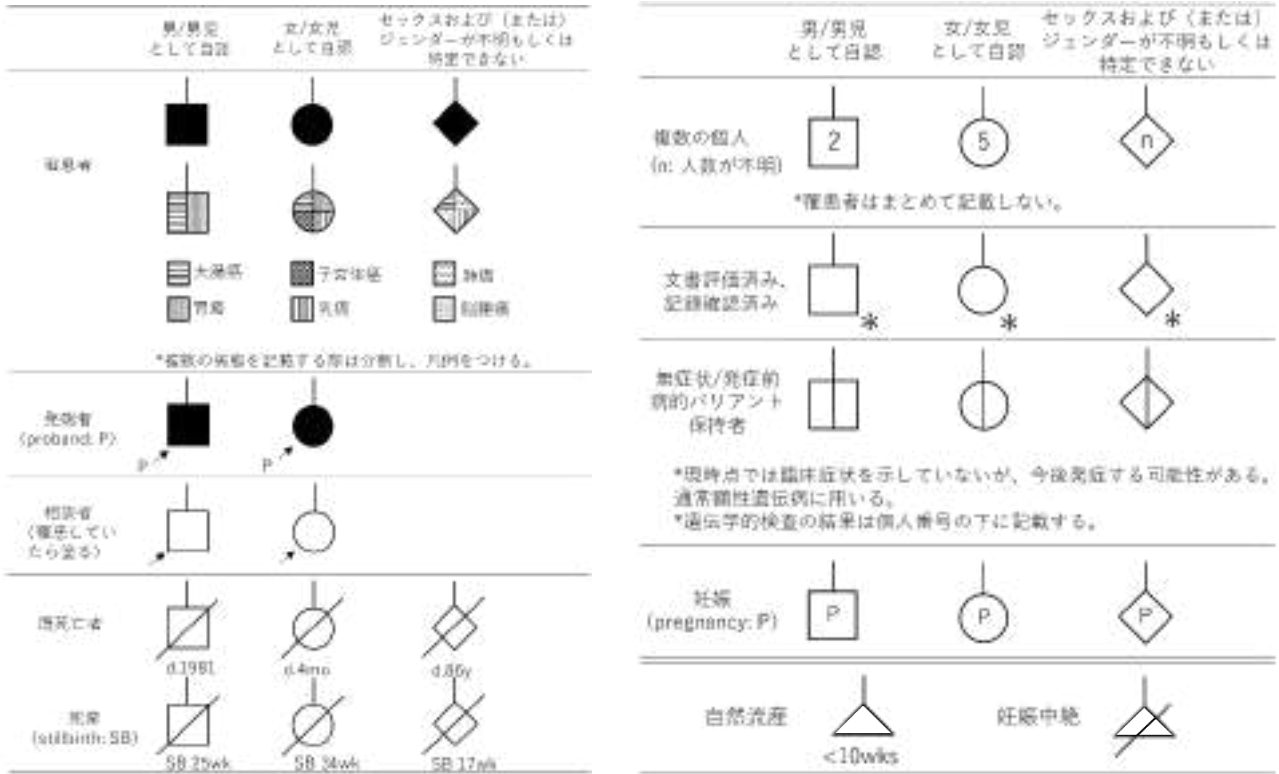
ジェンダー	セックス		
	男	女	出生時の 割り当てなし
男/男性			
女/女性			
ノンバイナリー/ ジェンダー多様性			

AFAB: (assigned male at birth) | 出生時に男と割り当て
AFAB: (assigned female at birth) | 出生時に女と割り当て
UAAB: (unassigned at birth) | 出生時に割り当てなし

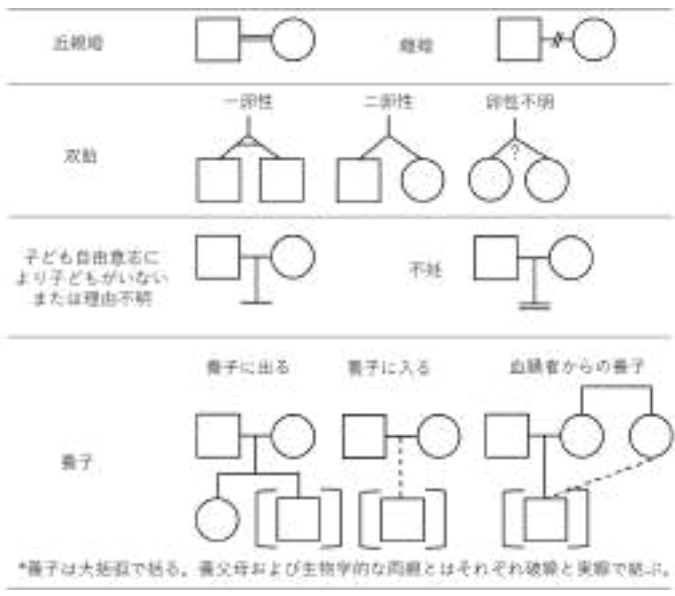
26 図 5-2 個人記号のセックスとジェンダー

1 ①個人記号に関する記載ルール(図 5-3、図 5-4)

2 家系図では、個人記号の下に現年齢あるいは死亡年齢、がんの既往があれば診断時年齢とがん種、
3 遺伝学的検査の結果等、必要な情報を記載する。個人記号どうしを結ぶ関係線の定義やルールを図 5-4
4 に示す。クライアントを中心に家系図を書く時に、父方と母方家系の情報が左右にそれぞれ集約され
5 るため、リスク評価上の視認性が高まる。また家系ごとの状況は異なるため、塗りつぶしあるいは色
6 分けの凡例を示して当該家系図上での意味を規定しておくとう理解しやすい。



7
8 図 5-3 家系図で用いる記号^{4, 5}



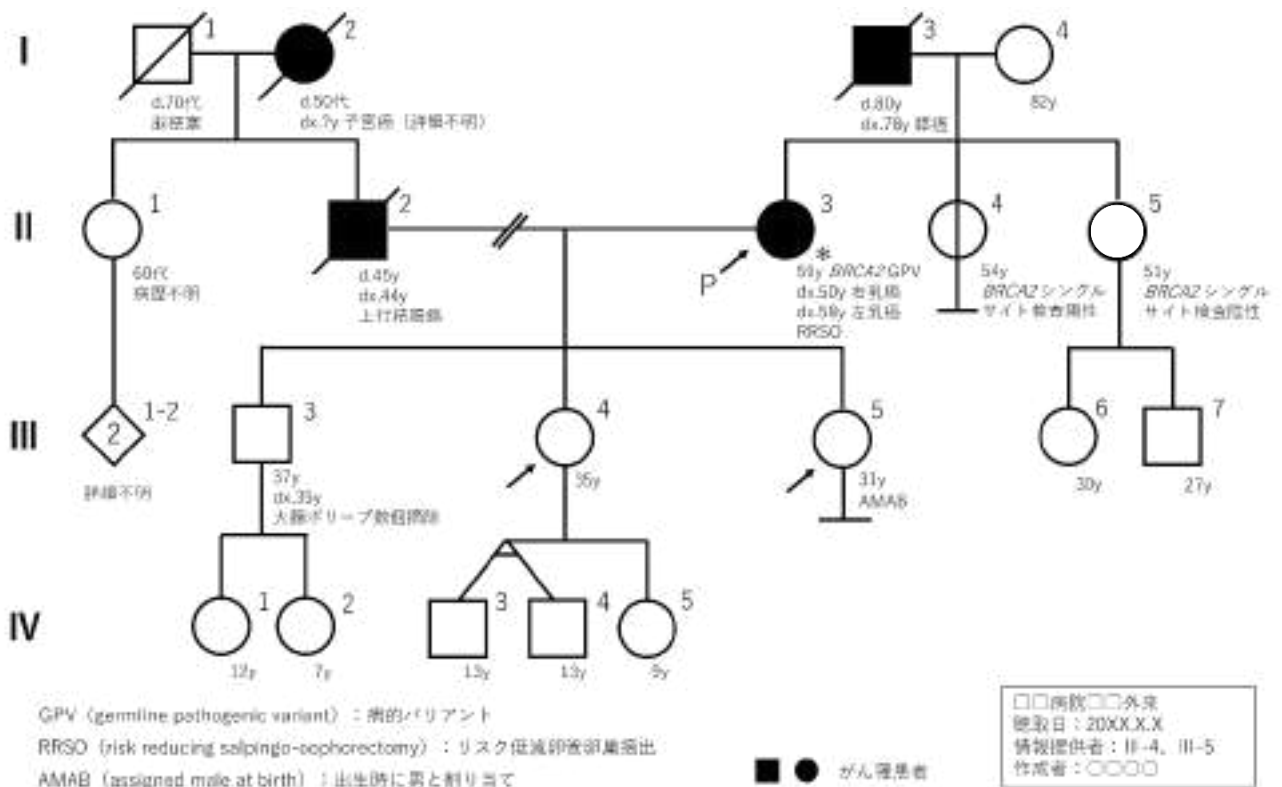
9 図 5-4 関係線の定義^{4, 5}

1 ③ 従来の家系図記載方法からの変更点

2 NSGS の 2022 年の報告では、従来の家系図記載法からの変更点として、ARD または X 連鎖潜性遺
3 伝 (劣性遺伝) 性疾患ヘテロ接合型保因者の記号に、個人記号の中央にドットを使用しないことが推
4 奨された。実臨床においてはそれらの表記が誤解を招く可能性などについて言及されている^{4,5}。その
5 他の変更点として、E (Evaluation: 評価) の表記が削除され、身体所見・検査所見等の評価結果は個
6 人記号の下に記載するとしている^{4,5}。

8 4. 家系図管理と更新における留意点

9 家系図は、診療録の中に適切に保管され、治療などに関与する医療者間で共有する情報である。家
10 系図には、情報提供者、家族歴聴取日/更新日や場所、家系図の作成者を明記して管理する (図 5-5)。
11 新たながん罹患者の発生など、家系情報は時間と共に変化するため、当時の家族歴では考慮していな
12 かったがん易罹患者性遺伝子の関与の可能性や、当時の遺伝子解析技術・対象領域では不十分な可能性
13 などを改めて検討することもある。よって、クライアントが通院中であれば受診のタイミングで家族
14 歴を再度確認することを心がけ、クライアントに対しても家族歴に追加・修正情報があればリスク評
15 価が変わる可能性があるため、その場合は知らせてほしいことを伝えておくことが望ましい。



17 図 5-5 家系図の例

1 家族歴は家系内で共有され得る情報であるが、疾患に関連する情報が血縁者間で、どの程度共有さ
2 れているのかには配慮を要する。クライアントから情報を得て作成した家系図を、その後血縁者が来
3 談する際に供覧する場合は、事前に情報提供者にその旨を伝え、了承を得ておくことが望ましい。

4 プライバシーへの配慮に加え、同じ家系内であっても個々のクライアントを中心とした家系図を作
5 成し直すことは、リスク評価の上でも有意義なことがある。例えば Lynch 症候群と診断された個人の
6 子どもが来談される場合には、もう一方の Lynch 症候群の家系ではない親の家系について、別の視点
7 からリスク評価を行うことで他の遺伝性腫瘍症候群の可能性が考慮されることもあり得る。血縁者の
8 来談ではシングルサイト検査を目的とした相談であっても、対象とするバリエーション以外のがん易罹患
9 性遺伝子に関する遺伝的リスクが関与する可能性について考慮し、必要時は MGPT の選択肢について
10 も検討する必要がある。

11
12

13 【参考文献】

- 14 1 Schneider KA, Chittenden A, Shannon KM. Counseling about cancer: strategies for genetic counseling, 4th
15 edition: Wiley Blackwell 2023.
- 16 2 Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree
17 Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. American journal of human genetics 1995; 56
18 (3): 745-752.
- 19 3 Bennett RL, French KS, Resta RG et al. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the
20 recommendations of the National Society of Genetic Counselors. Journal of genetic counseling 2008; 17 (5): 424-433.
- 21 4 Bennett RL, French KS, Resta RG et al. Practice resource-focused revision: Standardized pedigree nomenclature update
22 centered on sex and gender inclusivity: A practice resource of the National Society of Genetic Counselors. Journal of
23 genetic counseling 2022.
- 24 5 翻訳：日本遺伝カウンセリング学会用語委員会. 実践リソース [重点改訂] セックスとジェンダーインクルーシ
25 ブを中心とした標準家系図用語体系の更新：全米遺伝カウンセラー協会の実践リソース. 日本遺伝カウンセリ
26 グ学会誌 2023; 44 (3): 83-95.

27

ゲノムバリエーションの記載法

ゲノムの変化を表記する場合には、Human Genome Variation Society (HGVS) (<https://hgvs-nomenclature.org>) による記載法を用いることが一般的である。

<ゲノム参照配列>

多くの場合、参照配列そのものは記載されないが、いわゆるゲノムビルドが記載されている。ゲノムビルドは参照配列の構築時に利用可能なすべてのデータに基づいて、ヒトゲノムの全塩基配列を再構築する試みである。ゲノムビルドには2つの形式があり、"hg"と番号 (hg18、hg19、hg38) 表記、または "GRCh/NCBI"と番号 (NCBI35、NCBI36、GRCh37、GRCh38) 表記である。最も頻繁に使用されるゲノムビルドは、hg18/NCBI36 (2006年3月～)、hg19/GRCh37 (2009年2月～)、hg38/GRCh38 (2013年12月～) と呼ばれる。

<参照配列の記号>

DNA レベルで記述されたバリエーションは、ほとんどの場合、いわゆる"coding DNA 参照配列"に基づいた特定の遺伝子に関連して表記される。標準的なバリエーション記述は"接頭辞.position(s)_change"の書式をとる。コーディング DNA 参照配列が使用される場合、バリエーションの記述の接頭辞は"c."が用いられる (例:c.4375C>T)。現在はヒトゲノム全体の信頼できる参照配列があるため、"g."の接頭辞が用いられたゲノム参照配列 (例:g.32407761G>A) に基づいて記述することが一般的になっている。さらに、RNA レベル ("r."の接頭辞) および/またはタンパク質レベル ("p."の接頭辞) の記載方法を用いることもある。

※サイドメモ 5-2

coding DNA 参照配列とは、mRNA の開始コドンと終止コドンに挟まれたタンパク質に翻訳される mRNA の鋳型となる DNA 配列である。ヒトの診断において、最も頻繁に使用される参照配列は「coding DNA 参照配列」("c."の接頭辞で始まる記述、例えば NM_004006.3:c.4375C>T) である。このフォーマットに基づくバリエーション記述は、コードされたタンパク質に直接リンクするため使いやす。

<バリエーションの位置>

(1) ゲノム DNA レベルで変化を表記する場合は接頭辞「g.」で表し、ゲノムの位置は参照する genome 配列の最初を1として数える。

(2) コーディング DNA レベルで変化を表記する場合は接頭辞「c.」で表し、開始コドン ATG の A (翻訳開始点) を1として数える。コーディング DNA とは、タンパク質に翻訳される DNA 配列であり、イントロンは含まれていないので、イントロンの位置を表現する場合は、隣接するエクソンから何番

1 目にあるかを+または-を用いて表記する。

2 (3) RNA レベルの記載は接頭辞「r.」で表し、DNA レベルの記載法に準拠する。ただし、RNA の
3 塩基配列は小文字で記載される。DNA での T は、RNA では u となる。また、r.を使用する例として、
4 スプライシング異常が挙げられる。

5 (4) タンパクレベルの記載は接頭辞「p.」で表し、翻訳開始のメチオニンを 1 として数える。アミ
6 ノ酸表記は 3 文字表記, 1 文字表記いずれでもよい。ナンバリングは終止コドン (TAA、TAG または
7 TGA) の最後の位置である終止トリプレットの最後の位置で終了する。

8

9 (例) NM_004006.3:c.4375C>T(タンパク質レベルでの予測結果 p.(Arg1459*))の場合、4375 を 3 で
10 割るとアミノ酸 1459 となる。

11

12 コーディング DNA とは、タンパクに翻訳される DNA 配列であり、イントロンは含まれていないの
13 で、イントロンの位置を表現する場合は、隣接するエクソンから何番目にあるかを+または-を用い
14 て表記する。タンパク質コード配列の前の位置にはマイナス記号 (例えば"c.-26")、翻訳停止位置の後
15 の位置にはアスタリスク (例えば c.*85) を付ける。イントロン配列の番号は c.530+6 や c.531-23 のよ
16 うな形式をとる。

17

18 付録表 5-1 アミノ酸表記法

一文字表記	日本語表記	三文字表記	一文字表記	日本語表記	三文字表記
A	アラニン	Ala	H	ヒスチジン	His
F	フェニルアラニン	Phe	M	メチオニン	Met
K	リシン	Lys	R	アルギニン	Arg
P	プロリン	Pro	W	トリプトファン	Trp
T	トレオニン	Thr	E	グルタミン酸	Glu
C	システイン	Cys	I	イソロイシン	Ile
G	グリシン	Gly	N	アスパラギン	Asn
L	ロイシン	Leu	S	セリン	Ser
Q	グルタミン	Gln	Y	チロシン	Tyr
V	バリン	Val	*	終止コドン	Ter
D	アスパラギン酸	Asp			

19

1 付録表 5-2 コドン表

1 番目の塩基	2 番目の塩基								3 番目の塩基
	U		C		A		G		
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	* /Ter	UGA	* /Ter	A
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	* /Ter	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A
	AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G

2

3 <バリエーションの種類とその表記>

4 標準的なバリエーション記述方法の例を示す。

5 c.4375C>T の記述では、接頭辞 "c." は使用した参照配列のタイプ ("c." はコーディング DNA 参照配
6 列を示す)、"4375" は影響を受けたヌクレオチドの位置、"C>T" は変化 (C が T に変化) を示す。

7 例として記載されている変異はすべて *DMD* 遺伝子のもので、コーディング DNA 参照配列
8 NM_004006.3 (LRG_199t1) との関連で報告されている。

- 9
- 10 ● 置換: DNA コードの 1 文字 (ヌクレオチド) が他の 1 文字に置き換わる (置換される) こと。
DNA や RNA レベルでは、置換は ">" で示される。
 - 11 ○ c.4375C>T: c.4375 位の C ヌクレオチドが T に変わる。
 - 12 ● 欠失: DNA コードの 1 つ以上の文字が欠けていること。欠失は "del" で示される。
 - 13 ○ c.4375_4379del: c.4375 位から c.4379 位 (CGATT) までのヌクレオチドが欠損 (欠失)
14 している。c.4375_4379delCGATT とも報告されている。
 - 15 ● 重複: DNA コードの 1 つ以上の文字が 2 回存在する (重複)。重複は "dup" で示される。
 - 16 ○ c.4375_4385dup: c.4375 位から c.4385 位 (CGATTATTCCA) までのヌクレオチドが
17 2 回存在する (重複)。c.4375_4385dupCGATTATTCCA または
18 c.4385_4386insCGATTATTCCA として報告されることもあるが、これは HGVS の記

1 述方法としては正しくないが、重複領域を正確に表記する目的で使用されている。

- 2 ● 挿入：DNA コード中の 1 つ以上の文字が新たに挿入されること。挿入は"**ins**"で示される。
- 3 ○ c.4375_4376insACCT：新しい配列 "ACCT" が c.4375 位と c.4376 位の間に挿入されて
- 4 いる。
- 5 ● 欠失／挿入 (delins)：DNA コード中の 1 つ以上の文字が欠失し、いくつかの新しい文字に置き
- 6 換わる。欠失／挿入は"**delins**"で示される。
- 7 ○ c.4375_4376delinsAGTT：位置 c.4375 から c.4376 (CG) までのヌクレオチドが欠失し、
- 8 新しい配列 "AGTT" に置き換わる。c.4375_4376delCGinsAGTT としても報告されてい
- 9 る。

10

11 ほかに多くのバリエーションタイプがあるが、これらの出現頻度は低い。

12

13 **【参考資料】**

14 遺伝性大腸癌研究会：遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版

15 Human Genome Variation Society (HGVS) (<https://hgvs-nomenclature.org>)

1 ClinVar の使い方

2
3 米国の National Institutes of Health (NIH) の下にある United States National Library of Medicine
4 (NLM) の一部門である National Center for Biotechnology Information (NCBI) が、医療に役立つ
5 ことを目的に、疾病に関連するバリエントのデータを収集し、制限なしに公開され遺伝子情報を提供
6 している。この ClinVar は遺伝子名、バリエントの位置、バリエントの意義、疾患との関わりなどを取
7 録している。ClinVar は遺伝学的検査の検査結果のバリエント評価にも活用されている。

8
9 アクセス URL

10 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

11



12
13

14 検索したい遺伝子名とバリエントを記入する。

15 例) BRCA1 c.2800C>T

16

17 検索の結果

18 NM_007294.4(BRCA1):c.2800C>T (p.Gln934Ter) がリストにあることを確認する。

Search results:

Variation	Gene (Protein Change)	Type (Consequence)	Condition	Classification, Review status
<input type="checkbox"/> NM_000029.4(BRCA2):c.3855-23_3855-13del	BRCA2	Deletion (missense)	not specified	Design/Study design
<input type="checkbox"/> NM_001361.4(CDH1):c.2187+37insC	CDH1	Single nucleotide variant (missense)	not specified	Uncertain significance
<input type="checkbox"/> NM_007294.4(BRCA1):c.2800C>T (p.Gln934Ter)	BRCA1	Single nucleotide variant	Breast-ovarian cancer, familial; susceptibility to, 1	Pathogenic
<input type="checkbox"/> NM_007294.4(BRCA1):c.2800C>T (p.Gln934Ter)	BRCA1	Single nucleotide variant (missense)	Breast-ovarian cancer, familial; susceptibility to, 1	Pathogenic

1 このバリエントについて、右側に Classification, Review status の項目があり、Pathogenic★★★が表記され
2 ている。

3 Classification は、ACMG/AMP ガイドライン 2015 に基づくバリエント分類である。

4

5 Review status とは、登録者によって提示された臨床的な重要性の信頼度を示している。

- ★★★★★ ClinGen Steering Committee によって診療ガイドラインとして承認された場合
- ★★★★ エキスパートパネルによってレビュー・承認された場合
- ★★★ 複数の登録者によって臨床的な重要性が提示されており、一致している場合
- ★★ 臨床的な重要性を判定するために用いられた基準（その基準を示した文章）が、1 人の登録者から登録された場合

なし

6

7 該当する項目 (Variation) をクリックすると、詳細な説明のページに移動する。

8



9 以下の項目に詳しい情報が提供されている。

Variant Details	バリエントの詳細で、参照配列ごとのバリエント表記や ClinVar ID、dbSNP へのリンクなど
Genes	遺伝子の詳細で、OMIM へのリンクなど
Conditions - Germline	ClinVar に登録されている疾患の詳細など
Submissions - Germline	ClinVar に登録している登録者の詳細とその判断根拠などの詳細
Germline Functional Evidence	ClinVar が採用した機能解析のエビデンス
Citations for germline classification of this variant	参考文献

10

1 遺伝性腫瘍の診療に関わる専門職制度

2 3 ◎遺伝性腫瘍専門医

4 (https://jsht-info.jp/medical_personnel/specialist/familiar_tumors/)

5 【認定学会・組織】

6 日本遺伝性腫瘍学会

7 【対象】

8 医師

9 【申請資格】

- 10 (1) 日本国の医師免許証を有する者。
11 (2) 専門医制度小委員会が認める基本領域学会の専門医（認定医）である者。
12 (3) 継続して3年以上日本遺伝性腫瘍学会の会員である者。
13 (4) 研修施設において、修練カリキュラムに従って3年以上の修練を行った者。
14 (5) 申請時から遡って過去5年間に遺伝性腫瘍に関する業績を有する者。

15 【役割】

16 腫瘍学と遺伝学に精通し、遺伝性腫瘍に関する適切な医療を推進する。遺伝性腫瘍に関する知識の普
17 及と医療活動の向上により、国民の福祉に貢献する。

18 19 ◎臨床遺伝専門医

20 (<https://www.jbmg.jp/>)

21 【認定学会・組織】

22 臨床遺伝専門医制度委員会（日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会）

23 【対象】

24 医師

25 【申請資格】

- 26 (1) 継続して3年以上、日本人類遺伝学会あるいは日本遺伝カウンセリング学会の会員である者
27 (2) 継続して3年以上、日本専門医機構の定める基本的領域の学会の専門医または制度委員会の認める
28 専門医(認定医)である者
29 (3) 認定研修施設に所属する指導責任医、あるいは認定研修施設外に所属する指導医の指導を受けなが
30 ら、臨床遺伝の研修を3年以上行い、遺伝カウンセリングを含む遺伝医療を実践した者
31 (4) 遺伝医学に関係した学術活動(論文発表、学会発表等)を行っている者
32 (5) 臨床遺伝専門医行動目標に記載されている能力を有する者

33 【役割】

34 質の高い臨床遺伝医療を提供し、臨床遺伝学の一層の発展を図る。患者さんやご家族に適切な遺伝医
35 療を提供し、すべての人々が、その人らしい意思決定のもと、健全にゲノム情報を活用できる社会を
36 築く。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

◎認定遺伝カウンセラー

(<https://plaza.umin.ac.jp/~GC/>)

【認定学会・組織】

認定遺伝カウンセラー制度委員会

【対象】

遺伝カウンセラー認定養成課程修了者

【申請資格】

遺伝カウンセラー認定養成課程を設置した大学院を修了することにより、認定遺伝カウンセラー認定試験の受験資格を得ることができる。また、受験申請時に、日本遺伝カウンセリング学会もしくは日本人類遺伝学会の会員歴が2年以上継続していることが必要となる。

【役割】

遺伝医療を必要としている患者や家族に適切な遺伝情報や社会の支援体勢等を含むさまざまな情報提供を行い、心理的、社会的サポートを通して当事者の自律的な意思決定を支援する。

◎遺伝性腫瘍コーディネーター

(https://jsht-info.jp/medical_personnel/specialist/fcc/coordinator.html)

【認定学会・組織】

日本遺伝性腫瘍学会

【対象】

医師、看護師、助産師、保健師、薬剤師、臨床検査技師など

【申請資格】

- (1) 日本遺伝性腫瘍学会の入会歴が申請時点で3年以上経過していること
- (2) 日本遺伝性腫瘍学会が開催する遺伝性腫瘍セミナーを申請時点で3回以上受講していること
- (3) 医療に関わる職種（医師、看護師、助産師、保健師、薬剤師、臨床検査技師など）の資格を有し、申請時点で2年以上がん医療に関わる医療機関に勤務し、5症例以上の遺伝性腫瘍（がんゲノム医療を一部含んでもよい）の症例に関する実務経験を有する者

【役割】

がん医療に関わる腫瘍学と遺伝学に精通し、遺伝性腫瘍診療およびがんゲノム医療において、患者・家族が適切な医療が受けられるように支援する。遺伝性腫瘍に関する知識の普及と医療活動の向上を行う。

◎遺伝看護専門看護師

(<https://www.nurse.or.jp/nursing/qualification/vision/cns/index.html>)

【認定学会・組織】

日本看護協会

【対象】

- 1 看護師
- 2 【申請資格】
- 3 (1)免許要件：日本国の看護師免許を有すること。
- 4 (2)教育要件：看護系大学大学院修士課程、もしくは関連領域の大学院修士課程を修了していること。
- 5 (3)実務研修要件：専門看護師としての必要な実務研修があること。看護師の資格取得後、実務研修が
- 6 通算 5 年以上であること。そのうち通算 3 年以上は遺伝看護分野の実務研修をしていること。
- 7 【役割】
- 8 対象者の遺伝的課題を見極め、診断・予防・治療に伴う意思決定支援と QOL 向上を目指した生涯にわ
- 9 たる療養生活支援を行い、世代を超えて必要な医療・ケアを受けることができる体制の構築と、ゲノ
- 10 ム医療の発展に貢献する。

1 遺伝性腫瘍診断を目的とした多遺伝子パネル検査 (MGPT)

2 に関する説明書・同意書 (モデル文書) について

3
4 MGPT 導入を検討している医療機関に向けて、「遺伝性腫瘍診断を目的とした多遺伝子パネル検査
5 (MGPT) に関する説明書・同意書 (モデル文書)」が、厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合
6 研究事業 「ゲノム情報に応じたがん予防にかかる指針の策定と遺伝性腫瘍に関する医療・社会体制の整
7 備および国民の理解と参画に関する研究」班により、作成されている。

8 本モデル文書は、各医療施設で内容を確認、修正のうえ、各医療施設の責任において使用すること
9 が必要となる。記載している内容は、現時点での一般的な MGPT に関する内容であり、全ての医療施
10 設にそのまま適用できるものではないことは留意する。なお、本モデル文書中で、各施設の状況によ
11 り追記・修正いただく必要がある部分は、ハイライトして記載されている。

12
13 本モデル文書は、厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業 「ゲノム情報に応じたが
14 ん予防にかかる指針の策定と遺伝性腫瘍に関する医療・社会体制の整備および国民の理解と参画に関す
15 る研究」班のホームページ (<https://www.iden-gan.jp>) に掲載されており、ダウンロード可能である。
16 定期的に改訂予定であるため、使用に際して最新版はホームページより参照されたい。

17
18 【ホームページアドレス】 <https://www.iden-gan.jp>



19

1 各遺伝子の国内外のガイドラインへの掲載状況

2

遺伝子	症候群	国内ガイドライン*	海外ガイドライン**			パリアント 国際基準	
		名称	NCCN Breast, Ovarian, and Rectovaginal 2024 Ver. 3.2024 Ver. 1	NCCN Colorectal, Endometrial, and Gynecic 2024 Ver. 3.2024 Ver. 1	その他、海外で 採り込まれた 海外ガイドライン など		NCIC SP Ver. 5.2
AFC	Familial adenomatous polyposis 1 (FAP) (OMIM 175100) (国内: 遺伝性大腸癌リボ-シス、APC 遺伝子リボ-シス)	遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024年版	○	◎		△	○
ATM	Ataxia-telangiectasia (OMIM 103100) (国内: ATM 遺伝性 放射線過敏症)	無	◎	○			○
AXIN2	Colorectal-choroidal cancer syndrome (OMIM 608615) (国内: AXIN2 遺伝性)	無		◎			
BAP1	Tumor predisposition syndrome 1 (TPDS1) (OMIM 610371) (国内: BAP1 遺伝性 悪性肉腫 膀胱癌、BAP1 tumor predisposition syndrome)	無	○		◎		
BARD1	Predisposition to cancer (OMIM 610372) (国内: BARD1 遺伝性 悪性肉腫)	無	◎				
BLM		無	○	◎			
BMPRT14	juvenile polyposis syndrome (OMIM 148811) (国内: 若年性多発性ポリープ症候群 (Juvenile Polyposis Syndrome))	小児・成人のための若年性多発性ポリープ症候群診療ガイドライン (2022年版)	○		◎	△	
BRECA1	BRCA1-Associated Cancer Predisposition Syndrome 1 (OMIM 600203) (国内: BRCA1 遺伝性 乳癌 卵巣癌)	遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2024年版 第2版	◎			△	○
BRECA2	BRCA2-Associated Cancer Predisposition Syndrome 2 (OMIM 600202) (国内: BRCA2 遺伝性 乳癌 卵巣癌)	遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2024年版 第2版	◎	○		△	○
BRIP1	Brachyury-related susceptibility (OMIM 114400) (国内: BRIP1 遺伝性)	無	◎				
CDH1	Diffuse gastric and colonic epithelial cancer syndrome (OMIM 102716) (国内: CDH1 遺伝性 胃癌 大腸癌)	無	◎	◎	◎		○
CDK4	Cardiac rhabdomyosarcoma susceptibility syndrome 1 (OMIM 600205) (国内: CDK4 遺伝性)	無	○				
CDKN2A	Li-Fraumeni syndrome (OMIM 104000) (国内: CDKN2A 遺伝性 悪性肉腫 白血病、遺伝性悪性肉腫)	無	◎		◎		
CHEK2	Tumor predisposition syndrome 4 (OMIM 600204) (国内: CHEK2 遺伝性 悪性肉腫)	無	◎	◎	◎		
CICP1	CICP1 (OMIM 600206) (国内: CICP1 遺伝性)	無	○		◎		○
EPCAM	Lynch syndrome 5 (OMIM 600207) (国内: EPCAM 遺伝性 大腸癌 卵巣癌)	遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024年版	◎	◎			
PH	Polyposis syndrome 1 (OMIM 104000) (国内: PH 遺伝性 悪性肉腫 5 全癌種、PH tumor predisposition syndrome)	無	○		◎		
FLCN	Fibrous dysplasia syndrome 1 (OMIM 114100) (国内: FLCN 遺伝性 骨腫瘍)	無	○		◎		
GALNT3		無		◎			
GREM1	Colorectal cancer susceptibility 4 (OMIM 600208) (国内: GREM1 遺伝性 大腸癌)	無		◎			
HCVB12		無	○		◎		
MAX	Pheochromocytoma (OMIM 171300) (国内: MAX 遺伝性 副交感神経節腫瘍)	高血圧症候群・アトラングリア・オーラ診療ガイドライン 2015	○		◎	△	
MENT	Multiple endocrine neoplasia type 1 (OMIM 104400) (国内: MENT 遺伝性 内分泌腺腫瘍)	内分泌腺腫瘍診療ガイドライン 2024年版	○		◎	△	
MET	Metaplastic carcinoma (OMIM 600209) (国内: MET 遺伝性 悪性肉腫)	無			◎		
MLH1	Lynch syndrome 1 (OMIM 600201) (国内: MLH1 遺伝性 大腸癌 卵巣癌)	遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024年版	◎	◎	◎	△	
MSH2	Lynch syndrome 2 (OMIM 600202) (国内: MSH2 遺伝性 大腸癌 卵巣癌)	遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024年版	◎	◎	◎	△	
MSH3	Familial adenomatous polyposis 4 (OMIM 610370) (国内: MSH3 遺伝性)	遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024年版		◎			
MSH6	Lynch syndrome 6 (OMIM 600206) (国内: MSH6 遺伝性 大腸癌 卵巣癌)	遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024年版	◎	◎	◎	△	
MUTYH	Familial adenomatous polyposis 3 (OMIM 600203) (国内: MUTYH 遺伝性)	遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024年版	○	◎	◎	△	
NBN		無	○				
NF1	Neurofibromatosis type 1 and Beckwith-Wiedemann (OMIM 104100) (国内: NF1 遺伝性 神経線維肉腫)	神経線維肉腫診療ガイドライン 2024年版	◎		◎		
NF2	Neurofibromatosis 2 (OMIM 104200) (国内: NF2 遺伝性 聴覚神経腫瘍)	神経線維肉腫 2 型 (NF2) 診療ガイドライン (2016年10月改訂)			◎	△	
NTHL1	Familial adenomatous polyposis 2 (OMIM 600204) (国内: NTHL1 遺伝性)	無	○	◎	◎		
PALB2	Pancreatic cancer (OMIM 600210) (国内: PALB2 遺伝性 膵臓癌)	無	◎			△	○
PMS2	Lynch syndrome 3 (OMIM 600203) (国内: PMS2 遺伝性 大腸癌 卵巣癌)	遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024年版	◎	◎	◎	△	
POLD1	Colorectal cancer susceptibility 13 (OMIM 600211) (国内: POLD1 遺伝性 大腸癌)	無		◎			
POLR	Colorectal cancer susceptibility 12 (OMIM 600210) (国内: POLR 遺伝性 大腸癌)	無		◎			
PTEN	Cowden syndrome 1 (PTEN hamartoma tumor syndrome) (OMIM 104000) (国内: PTEN 遺伝性)	小児・成人のための Cowden 症候群/PTEN 遺伝性 悪性肉腫 診療ガイドライン (2020 年版)	◎	◎		△	○

3

4

遺伝性腫瘍に関する多遺伝子パネル検査(MGPT)の手引き

2025 年版 作成メンバー

● ガイドライン統括委員会

委員長	平沢晃	岡山大学学術研究院医歯薬学域 臨床遺伝子医療学分野
副委員長	吉田玲子	埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科
委員	井本逸勢	愛知県がんセンター研究所
	山口達郎	がん・感染症センター都立駒込病院 遺伝子診療科
	隈元謙介	香川大学医学部附属病院 臨床遺伝ゲノム診療科
	荒木もも子	島根大学医学部附属病院 臨床遺伝・ゲノム医療センター

● ガイドライン編集委員

委員長	植木有紗	がん研究会有明病院 臨床遺伝医療部
委員	増田健太	慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室
	浦川優作	藤田医科大学医学部／先端ゲノム医療科
	田辺記子	埼玉医科大学総合医療センター ゲノム診療科

● ガイドライン作成グループ

第1章

【統括委員】

平沢晃 岡山大学学術研究院医歯薬学域 臨床遺伝子医療学分野

【領域リーダー】

渡邊 淳 金沢大学付属病院 遺伝診療部

【作成委員】(五十音順)

金子景香 がん研究会有明病院 臨床遺伝医療部

甲畑宏子 東京医科歯科大学 生命倫理研究センター

松本 恵 日本赤十字社長崎原爆病院 乳腺・内分泌外科

徳富智明 川崎医科大学 小児科学

【作成協力者】(五十音順)

大田浩司 福井県立病院 外科・がん医療センター

川野純子 社会医療法人博愛会 相良病院 乳腺・甲状腺外科/遺伝相談外来

1 第2章

2 【統括委員】

3 吉田玲子 埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科

4 【領域リーダー】

5 平田真 国立がん研究センター中央病院 遺伝子診療部門

6 【作成委員】(五十音順)

7 植野さやか 藤田医科大学医学部 先端ゲノム医療科

8 織田克利 東京大学医学部附属病院 ゲノム診療部

9 小野寿子 京都第二赤十字病院 腫瘍内科

10 櫻井晃洋 札幌医科大学 遺伝医学

11 松井啓隆 国立がん研究センター中央病院 臨床検査科

12 山本剛 埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科

13 山本英喜 岡山大学学術研究院医歯薬学域 臨床遺伝子医療学分野

14 山本弥寿子 四国がんセンター 遺伝性がん診療科

15

16 第3章

17 【統括委員】

18 山口達郎 がん・感染症センター都立駒込病院 遺伝子診療科

19 【領域リーダー】

20 有賀智之 がん・感染症センター都立駒込病院 外科(乳腺)/遺伝子診療科

21 【作成委員】(五十音順)

22 池上政周 がん・感染症センター都立駒込病院 骨軟部腫瘍科

23 大熊裕介 国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科

24 櫻井晃洋 札幌医科大学 遺伝医学

25 鈴木茂伸 国立がん研究センター中央病院 眼腫瘍科

26 高柳俊作 埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科

27 田辺真彦 東京大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科

28 蓮見壽史 横浜市立大学附属病院 泌尿器科

29 八田尚人 富山県立中央病院 皮膚科・遺伝診療科

30 服部浩佳 国立病院機構名古屋医療センター 遺伝診療科

31 松林宏行 静岡県立静岡がんセンター遺伝カウンセリング室/内視鏡科

32 山上 亘 慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室

33 山田真善 国立がん研究センター中央病院 内視鏡科/遺伝子診療部門

34 【作成協力者】(五十音順)

35 佐藤綾花 東京大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科

36 真壁健 国立病院機構東京医療センター 産婦人科

1 吉浜智子 慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室

2

3

4 第4章

5 【統括委員】

6 井本逸勢 愛知県がんセンター研究所

7 【領域リーダー】

8 桑田 健 国立がん研究センター東病院 遺伝子診療部門

9 【作成委員】 (五十音順)

10 大石一行 高知医療センター 乳腺・甲状腺外科

11 岡知美 京都大学医学部附属病院 遺伝子診療部

12 奥川喜永 三重大学医学部附属病院 ゲノム医療部

13 織田信弥 九州がんセンター 臨床遺伝学研究室

14 小林佑介 筑波大学医学医療系 産科婦人科学

15 隈元謙介 香川大学医学部附属病院 臨床遺伝ゲノム診療科

16 鈴木茂伸 国立がん研究センター中央病院 眼腫瘍科

17 高柳俊作 東京大学医学部附属病院 脳神経外科

18 竹越一博 筑波大学 医学医療系 臨床検査医学/スポーツ医学研究室

19 中島健 大阪国際がんセンター 遺伝子診療部遺伝性腫瘍診療科

20 中野嘉子 Division of Haematology/Oncology, The Hospital for Sick Children

21 中山佳子 信州大学医学部保健学科/小児医学教室

22 蓮見壽史 横浜市立大学医学部医学科 泌尿器科学

23 松林宏行 静岡県立静岡がんセンター遺伝カウンセリング室/内視鏡科

24 三浦史晴 岩手県立中央病院 産婦人科

25 宮倉安幸 自治医科大学附属さいたま医療センター 一般・消化器外科

26 母里淑子 埼玉医科大学総合医療センター ゲノム診療科

27 吉村章代 愛知県がんセンター 乳腺科部

28 與那嶺正人 筑波大学 医学医療系 臨床検査医学/スポーツ医学研究室

29 【作成協力者】 (五十音順)

30 四十谷美樹 国立がん研究センター東病院 遺伝子診療部門

31 木村香里 国立がん研究センター東病院 遺伝子診療部門

32 高磯伸枝 愛知県がんセンター ゲノム医療センター リスク評価室

33 友澤周子 国立がん研究センター中央病院 遺伝子診療部門

34 平岡弓枝 国立がん研究センター東病院 遺伝子診療部門

35 松川愛未 国立がん研究センター中央病院 遺伝子診療部門

36

1 第 5 章

2 【統括委員】

3 隈元謙介 香川大学医学部附属病院 臨床遺伝ゲノム診療科

4 【領域リーダー】

5 奥川喜永 三重大学医学部附属病院 ゲノム医療部

6 【作成委員】 (五十音順)

7 重安邦俊 岡山大学 消化器外科

8 藤田裕子 姫路赤十字病院 遺伝子診療科

9 二川摩周 岡山大学病院 臨床遺伝子診療科

10

11

12 ● アドバイザー

13 吉野孝之 国立がん研究センター東病院 副院長 (研究担当)

14 医薬品開発推進部門長 消化管内科医長

15 中村能章 国立がん研究センター 東病院 医薬品開発推進部門 医薬品開発推進部

16 国際研究推進室長 トランスレーショナルリサーチ支援室 消化管内科