

Memorial Sloan Kettering Cancer Centerにおける 遺伝カウンセリングとがんゲノム医療

平岡弓枝¹、松川愛未^{2,3}、高嶺恵理子^{2,4,5}、小杉眞司²

1) 国立がん研究センター東病院 遺伝子診療部門、2) 京都大学大学院医学研究科 医療倫理学・遺伝医療学、
3) 東京都立多摩総合医療センター ゲノム診療部、4) 東京医科歯科大学医学部附属病院 腫瘍センター、
5) 東京医科歯科大学医学部附属病院 遺伝子診療科

背景・目的

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) のがんプロファイリング検査「MSK-IMPACT」(Tumor/Normal matched paired testing) は2017年にFDA承認を得て、これまでに30000人以上が登録されている。①がんゲノム医療の実践に対する二次的所見 (SF) の扱い、②腫瘍専門の遺伝カウンセリング (GC) を行うClinical Genetics Service (CGS) の体制について知見を得て、本邦のGCならびにがんゲノム医療のSF対応に資する情報の検討を行う。

方法

認定遺伝カウンセラー (CGC) 3名がMSKCCを2-6日間訪問した。CGC10名、臨床遺伝専門医1名、病理医2名、CGSアシスタント1名よりインタビューした内容、ならびに陪席したGCについて報告する。

報告

①MSK-IMPACTと二次的所見の取り扱い

- 解析対象者は全固形がん患者であり、同意取得数は月600件、そのうちSFは月70-100件程度報告されている。468遺伝子の解析を行うTumor-testは“Part A”、88遺伝子の遺伝性腫瘍関連遺伝子の解析を行うNormal-test (末梢血) は“Part C”と呼ばれている。

表1. MSK-IMPACTの概要

Called in MSKCC	Lab Name	Sample	Genes	Level/Status	Traits	TAT
MSK-IMPACT (Part A)	MSK-IMPACT	Tumor	Somatic 468 genes	CLIA/ Research	・ Clinical level tumor profiling ・ Report: only somatic	3wk (1.5-6wk)
MSK-IMPACT (Part C)	Secondary-IMPACT	Blood	Germline 88 genes	CLIA/ Research	・ Clinical level ・ germline mutation screening testing ・ Report: Pathogenic / Likely Pathogenic	8wk

- Part A : Annotationのプロセスはほとんど自動化されており、エキスパートパネルは行わない。評価が困難な場合はAmerican Board of Molecular Geneticsのスタッフ数名にて評価が行われる。
- Part C : “SF”と報告されるvariants (MAF25%以上) は、Pathogenic/Likely Pathogenicのみであり、VUSは返却されない。SNVやsmall indelはSanger法にて、CNV, large indelはMLPAにて追加検査が行われる。CurationやAnnotation評価が困難な場合はDiagnostic Molecular Geneticsによる検討が行われる。
- SF返却 : SFが認められた場合、Part C開示に同意している患者および血縁者のGCはCGSで対応する。自動的に臨床医ならびにSF担当のCGCもしくはリサーチアシスタント (RA) にメールが届き、GCがセッティングされる。予約コンタクトを3回回っても連絡がない場合、CGCは“Close-out-Letter” (患者が受け取るとCGSに通知が届く仕組みになっている) 患者に送付する。High/Middleリスクの場合は対面にてGCを行い、電子カルテに記録する。患者は結果共有可能な親族を書類に記載し、CGSは血縁者診断にも対応している。

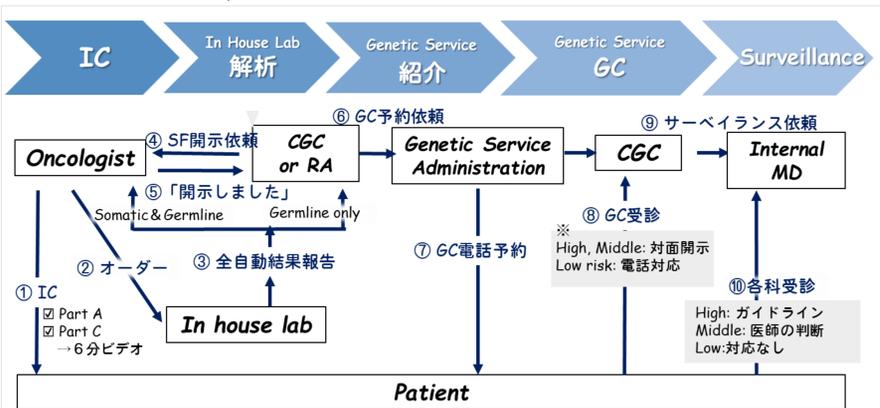


図1. Part Cの同意から結果開示までのフロー

- CGSが考えるGermlineの“Actionability”の解釈例 : 患者の治療に関連、影響する。患者個々が既知のがんリスクを知ることができる。がんの浸透度/遺伝様式がわかる。家族のがんの発症リスク認識に繋がる。生殖への影響を検討できる。保因者であること。

考察

①MSK-IMPACTと二次的所見の取り扱い : システムティックに行われている部分がほとんどであるが、variantsの解釈は一部マニュアルで行われている。SF検出率は15.6%¹⁾と報告があり、遺伝性腫瘍関連遺伝子の解析対象数が88であること、劣性遺伝形式の遺伝子も対象となっていることが考えられる。MSK-IMPACTではLow~Middleリスクの遺伝子についてもSF開示を行い、多くの場合、有用だと医療者側は捉えており、受検者側も積極的かつ前向きに結果説明に臨んでいる姿勢がみられた。一方で、血縁者が検査を行う際に (ガイドラインなどで確立されたサーベイランス基準がないため) 民間保険の適応にならないなど問題点もあるようだ。MSKCCの中ではSFではなく“germline findings”と呼ばれており、本邦とは意識の認識に差があることが考えられる。一方でMSK-IMPACTの知見からESMOのRecommendation¹⁾が報告され、腫瘍組織を解析するがんパネル検査においても遺伝子の種類や患者の発症年齢によっては生殖細胞系列変異である可能性が高く、SFを疑う必要が出てくるかもしれない。本邦におけるSFの対応はSF患者開示ミニマムリスト (暫定案)²⁾を参考とするなど、施設ごとの対応が迫られている。さらに対応については、昨今のがんゲノム医療・遺伝医療・コンパニオン診断薬等の状況変化に合わせ定期的に見直す必要があると考えられる。

②CGSの体制と遺伝カウンセリング : 領域が細分化されたGCでは最新の情報提供とフォローアップが実践されている。CGS内の盛んな情報共有やシステム整備により、GC提供の均質化が垣間見えた。GC件数も整備された体制も驚くべきものであり、また、遺伝性腫瘍の拾い上げや可能な限りのサーベイランスにつなげる、もしくは血縁者診断にまでつなげる意識が高いことを実感した。また本邦とは制度や法律の違いはあるがCGCの裁量範囲が広く、それぞれが各専門を活かした臨床研究に関わっている、もしくは自身の研究活動を行っているとのことだった。腫瘍専門のGC体制の在り方やCGCの働き方・役割の多様化など、本邦でも参考にしていけるべき点が多いように思われる。

参考文献

- 1) Mandelker D. et al. Ann Oncol. 2019
- 2) AMEDゲノム創薬基盤推進研究事業A-②「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」



②CGSの体制と遺伝カウンセリング

- 体制 : CGSには7名の医師、18名のCGCが所属し、小児、婦人科、乳腺、消化器がんなどそれぞれ専門をもっているCGCもいる。臨床症状や家族歴から遺伝性腫瘍を疑う患者やMSK-IMPACTのSF症例、院外からの患者も対応しており、年間初診GC数は3000件以上にのぼる。予約調整、患者受付、検体の出検はCGSのアシスタントが行う。
- 予約 : 患者はMSKCC仕様のPROGENYにて家系図を作成する。アシスタントは家系図を確認し、緊急性の高いもの、家族歴や既往歴が確認済みかどうかによって4段階に分類し、医師やCGCとのスケジュールを調整する。術式検討に関わるような場合はがんと診断されたその日にGCを行うこともある。
- 遺伝カウンセリングの流れ :



図2. 初回遺伝カウンセリング(約60分)の流れ

- MiddleリスクのSFのGC : GCSにて対面で行う。HighリスクのGCと同様の臨床情報の確認や情報提供を行う。確認検査を行う患者は少ないとのこと。サーベイランス項目は各診療科に任せている。
- LowリスクのSFのGC : 在宅勤務のCGCが電話にて対応する (1人30分程度)。患者の費用負担無し。劣性遺伝形式の場合、優性遺伝形式との違いも説明する。自宅にてEMRの記録を行う。