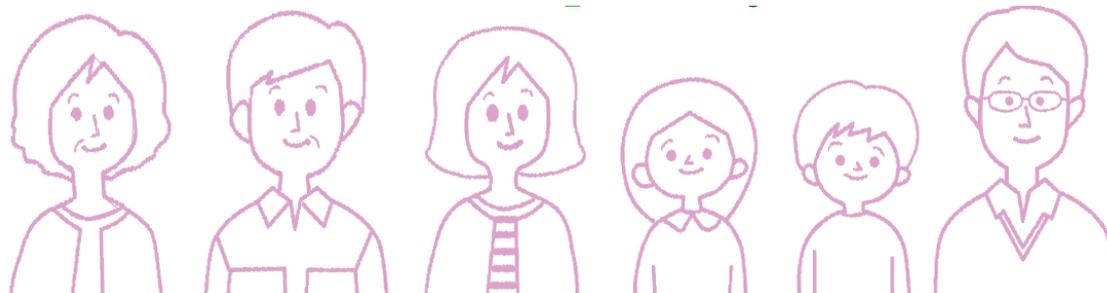


リー・フラウメニ症候群患者への遺伝カウンセリング（説明文書）

リー・フラウメニ症候群について ご理解いただくために 2019

作成：小児遺伝性腫瘍研究班 LFS 委員会

Pediatric
Hereditary
Tumor
Study
Group



PAHTY

目次

1	この資料をお読み頂きたい方	1
2	がんの原因と遺伝のかかわり	1
3	遺伝性のがん	1
4	リーフラウメニ症候群とその遺伝形式	2
5	リー・フラウメニ症候群の遺伝学的検査	4
6	TP53 遺伝子の遺伝学的検査を実施する状況と予想される結果	5
7	TP53 遺伝子の病的バリエントがある方の血縁者の遺伝学的検査	6
	コラム①：リーフラウメニ症候群が偶然見つかることがある。	7
8	遺伝学的検査を受ける前に考えておきたいこと	7
9	リーフラウメニ症候群の治療	9
10	リー・フラウメニ症候群を有する方における健康管理	9
	コラム②：海外で提案されている健康管理の方法	10
11	遺伝学的検査を受けない場合には	11
	コラム③：患者・家族の気持ち	11
	コラム④：出生前診断、着床前診断	12
12	問い合わせ先	13
13	用語集	13

1. この資料をお読み頂きたい方

本資料は主に以下のような方々にお渡ししています。

リー・フラウメニ症候群と診断されていない方であっても、必要に応じてお渡ししている場合があります。

- ✓ ご自身やご家族が、がんと診断されており、ご家族の病歴やがんの種類などから遺伝性のがんである可能性があると考えられる状況の方
- ✓ ご自身やご家族が何らかの理由で遺伝学的検査を受けた結果、TP53 遺伝子の変化が見つかった方
- ✓ リー・フラウメニ症候群やがんの遺伝学的検査について知りたいとお考えの方

2. がんの原因と遺伝のかかわり

現在、日本人の2人に1人が「がん」と診断されています。がんは誰でもかかる疾患ですが、がんの発症しやすさには、タバコや環境中の発がん物質、食生活、生活習慣など、様々な要因が影響します。また、がんは、身体のいろいろな臓器に発生します。

私たちの身体の細胞は、多数の遺伝子の情報にもとづき設計され増殖がコントロールされていますが、遺伝子にはときどき後天的な変化が生じることがあります。人間の身体には変化した遺伝子を修復して元に戻す仕組みもありますが、修復できなかった様々な遺伝子の変化が蓄積すると細胞増殖のコントロールがきかなくなります。これが、がんです。

がんの90%以上は遺伝的なものではなく、後天的な遺伝子の変化の積み重ねによって発症しています。一方で、患者さんの中には、変化した遺伝子を生まれつきもっているために遺伝的にがんを発症しやすい状況の方もいます。乳がん、胃がん、大腸がん、子宮体がん、甲状腺がんなど、ほとんど全ての種類のがんにおいて、遺伝的な背景があつてがんを発症しているケースが全体の約5~10%を占めると推測されています。しかし、一部の特殊ながんを除いては、遺伝的な背景があつて発症したがんと他のがんは区別が付きません。それぞれの患者さんのがんが遺伝性のものであるかどうかは、家族や血縁者の病歴や遺伝子の解析結果により専門的に判断する必要があります。

3. 遺伝性のがん

前項で説明したように、がんの一部には遺伝的な背景がある場合があります。これらを総称して、「遺伝性腫瘍」あるいは「遺伝性のがん」と言います。

代表的な遺伝性腫瘍を以下に示します。がんを発症しやすい遺伝的背景があつても、すべてのがんが生じるわけではありません。生まれつき特定の遺伝子の変化をもっている場合、変化している遺伝子の種類によって、発症しやすくなるがんの種類がある程度決まっています。また、同じ遺伝子の変化をもっている人であっても、発症するがんの種類や時期は人によって異なり、中にはがんを発症しない人もいます。

主な遺伝性腫瘍	見られる可能性のある主ながん	変化している遺伝子
遺伝性乳がん卵巣がん	乳がん、卵巣がん、（すい臓がん、前立腺がん）	<i>BRCA1/2</i>
リー・フラウメニ症候群	乳がん、骨肉腫、軟部肉腫、脳腫瘍、副腎皮質がん、白血病、肺がん、その他いろいろながん	<i>TP53</i>
遺伝性びまん性胃がん	胃がん、乳がん	<i>CDH1</i>
カウデン症候群	乳がん、子宮体がん、甲状腺癌など （消化管ポリープ、大頭症、皮膚症状も）	<i>PTEN</i>
リンチ症候群	大腸がん、子宮体がん、小腸がん、泌尿器のがん、胃がん、卵巣がんなど	<i>MLH1, MSH2</i> <i>PMS2, MSH6</i>
ポイツ・イエガース症候群	大腸がん、胃がん、乳がん、卵巣がん、すい臓癌など（消化管ポリープも）	<i>STK1</i>
家族性大腸	大腸ポリープ、大腸がんなど	<i>APC</i> <i>MUTYH</i>
多発性内分泌腫瘍症2型	甲状腺髄様がん、副腎の褐色細胞腫など	<i>RET</i>

* この他にも、いくつかの遺伝性腫瘍が知られています。

上記の表にあるような遺伝子の変化をもっていると、特定のがんを発症しやすくなるため、①若年発症、②同時または異なる時期に何度もがんを発症、③家系内で同じ遺伝性腫瘍に属するがんを経験した人が複数いる、④一般的になりにくいがんがみられる（副腎皮質腫瘍、20代女性の乳がん、男性乳がん、脈絡叢腫瘍など）といった状況がみられます。家系内でこのような状況がみられた場合には、遺伝的にがんを発症しやすい体質があることを疑い、採血により遺伝子を調べる遺伝学的検査を実施することがあります。また、他の理由で遺伝学的検査を受けて、偶然、遺伝性腫瘍に関連した遺伝子の変化がみつかることもあります。

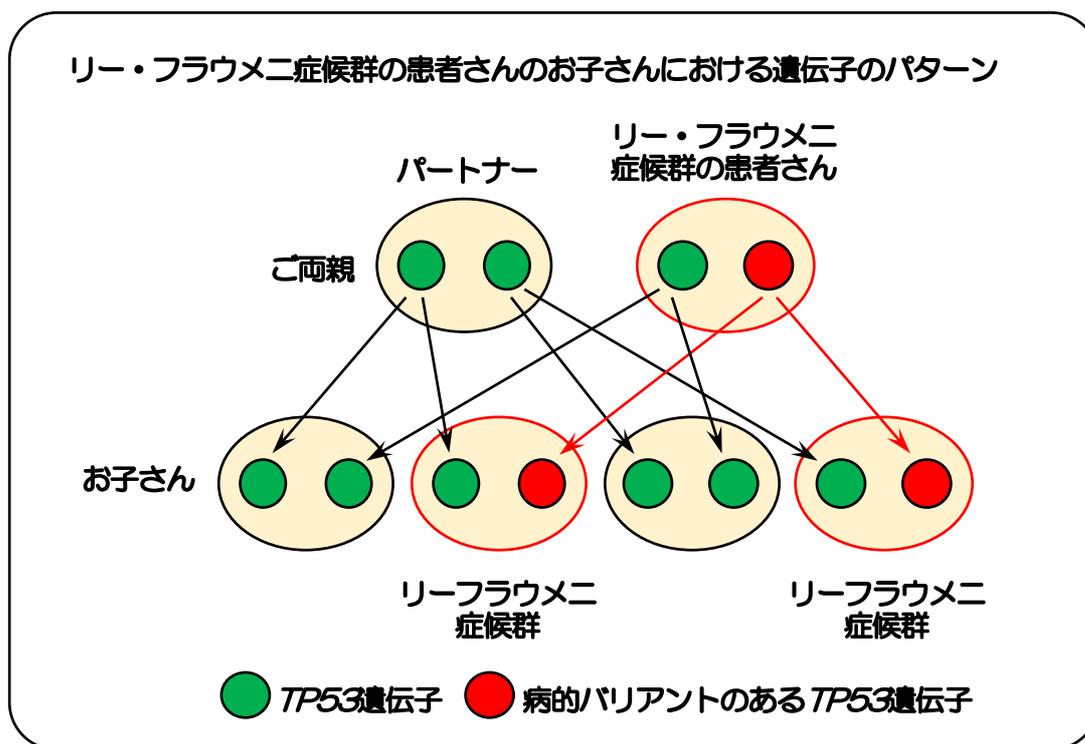
4. リーフラウメニ症候群とその遺伝形式

前項で説明した遺伝性腫瘍のひとつに、リー・フラウメニ症候群があります。リー・フラウメニ症候群は、この疾患をみつけたフレドリック・リー医師とジョゼフ・フラウメニ医師の名前を取って命名されました。

リー・フラウメニ症候群は、本ページの表にあるように *TP53* と呼ばれる遺伝子の変化を生まれつきもっていることによって、様々な種類のがんを発症しやすくなる疾患です。

TP53 遺伝子は、ヒトがもっている2万数千種類の遺伝子のひとつで、私たちの身体の中でがん発症を抑える働きをしている大事な遺伝子ですが、この遺伝子に変化してうまく働かなくなることにより、がんを発症しやすくなると考えられています。

リーフラウメニ症候群によって生じるがんは、軟部肉腫や骨肉腫、乳がん、脳腫瘍、副腎



皮膚がん、白血病、肺がん、消化器のがん、その他、子どもから大人まで様々な種類におよび、中には非常にまれな種類のがんも含まれます。こうした様々な子どもや大人のがんが家系内でみられた場合には、リー・フラウメニ症候群の可能性を疑い、TP53 遺伝子の変化があるかどうか調べる遺伝学的検査が行われ、がん発症につながるような TP53 遺伝子の変化が認められた場合に、リー・フラウメニ症候群と診断されます。

ヒトがもつ遺伝子は、父親と母親から受け継いだものがそれぞれひとつずつ、2つ1組になっています。TP53 遺伝子も、2つ1組の状態が存在します。リー・フラウメニ症候群の患者さんは、TP53 遺伝子において、2つ1組の遺伝子のうちどちらか1つにがんを発症しやすくなるような変化をもっています（このような遺伝子の変化を、病的バリエーション、または病的変異と呼びます）。

遺伝子が子ども（次世代）に伝えられる際には、それぞれの遺伝子において、2つ1組のうち片方が子どもに受け渡されます。どちらの遺伝子が子どもに引き継がれるかは偶然によって決まります。リー・フラウメニ症候群の患者さんのお子さんは、患者さんの遺伝子2つ1組のうちどちらか一方を受け継ぐので、それぞれのお子さんにリー・フラウメニ症候群が遺伝する確率は1/2（50%）です（次ページの図参照）。この遺伝形式は、常染色体優性遺伝形式と呼ばれます。なお、リー・フラウメニ症候群をもっているががんを発症しない人もいますが、がんを発症しなかったとしても、リー・フラウメニ症候群をもっている人の子どもには1/2（50%）の確率でリー・フラウメニ症候群が伝わります。

また、親がリー・フラウメニ症候群でなくても、その両親から生まれた子どもの世代にお

いて新たに TP53 遺伝子の変化（病的バリエーション）が生じることがあります（これは、新生（突然）変異、あるいは *de novo*（デ・ノボ）変異と呼ばれます）。リー・フラウメニ症候群の患者さんの 7~20%は、こうした親からの遺伝ではないケースだと考えられています。しかし、いったん TP53 遺伝子の病的バリエーションが生じると、その人の子どもには、リー・フラウメニ症候群が 1 / 2（50%）の確率で伝わります。

リー・フラウメニ症候群は、これまでかなりまれな疾患だと考えられてきましたが、最近の統計では 5000 人に 1 人くらいの頻度で見られる可能性があることがわかってきました。

リー・フラウメニ症候群をもっている人は、いろいろながんを発症するリスクが高くなります。すべての人ががんを発症するわけではなく、同じ遺伝子の変化をもつ家族の中でも発症するがんの種類や発症年齢は異なりますが、過去の統計によると、40 歳までに約 40%、60 歳までに約 90%（女性の場合は 100% 近く）の人が、がんを発症すると考えられています。ひとりの人が、2 回以上がんを経験することもあります。そこで近年、リー・フラウメニ症候群と診断された方やリー・フラウメニ症候群の可能性があると考えられる人において、適切な形で情報をお伝えし、リー・フラウメニ症候群によって生じる様々ながんのリスクを想定した健康管理を行っていくことが積極的に行われるようになってきました。

5. リー・フラウメニ症候群の遺伝学的検査

リー・フラウメニ症候群の遺伝子を調べる「遺伝学的検査」は、通常、少量の採血により行い、血液中の白血球の DNA を取り出して、TP53 遺伝子の塩基配列（遺伝子の暗号となる文字の配列）を調べることにより解析します。また、手術で摘出した臓器や組織の細胞を用いた遺伝子解析が行われて、それによりリー・フラウメニ症候群が疑われる状態が判明する場合があります。

ちなみに、私たちの多くは自分の遺伝子がどのような状況であるか知らずに生活していますが、誰でも、何らかの病気になりやすい様々な遺伝子の病的バリエーションを数十個以上もっているといわれています。

遺伝子の解析方法は、近年の技術開発によりかなり進歩し、より簡便に調べられるようになってきました。しかし、遺伝子の塩基配列が判明しても、その解析結果が、がん発症とどの程度関連があるのか解釈するためには専門的な知識や判断が必要ですので、遺伝学的検査の最終的な結果を得るにはしばしば時間がかかりますし、解釈の難しい結果が得られる場合もあります。したがって、遺伝性腫瘍の遺伝学的検査は、誰でも受けられる検査ではなく、多くの場合、専門家の判断のもとに、遺伝子の病的バリエーションをもつ可能性が高いと推測される方を対象として行われます。

なお、TP53 遺伝子の遺伝学的検査は、日本では健康保険診療の対象となりません（2020年3月現在）。遺伝学的検査の料金は、医療機関によって異なりますが、10 万円以上かかる場合もあります（血縁者の検査が済んでいる場合は、数万円程度の場合もあります）。検

査結果が出るまでには1～2ヶ月前後、ときにはそれ以上かかります。

検査の結果は、通常、ご本人に直接お伝えします。また、検査結果の取り扱いには十分配慮しており、プライバシーを保護する意味で、原則として、ご家族であってもご本人の承諾なしに結果をお伝えすることはありません。

子どもにおいて検査を行う場合は、検査前後の説明は、そのお子さんの理解の程度に応じて行います。検査結果はお子さんの親御さんなどに伝えられますが、お子さんが大きくなったときに自分自身の健康管理にかかわる情報として知ることができるように、お子さんへの情報の伝え方についてご家族と相談させていただきます。

6. TP53 遺伝子の遺伝学的検査を実施する状況と予想される結果

TP53 遺伝子の遺伝学的検査は、様々な状況で実施され、その結果は下記のような形で報告されます。ご自身の結果がどれにあてはまるか、担当医とよく話し合いましょう。

① TP53 遺伝子の病的バリエーションあり（陽性）

TP53 遺伝子の病的バリエーションが認められた場合、リー・フラウメニ症候群と診断されます。リー・フラウメニ症候群において生じやすいがんを発症する可能性が一般の方々より高くなりますので、専門家と相談しながら、その後の健康管理の計画を立てます。詳しくは、「9. リー・フラウメニ症候群を有する方における健康管理」を参照してください。

また、見つかった TP53 遺伝子の病的バリエーションの情報を利用して、血縁者に同じ TP53 遺伝子の病的バリエーションがあるかどうか、遺伝学的検査で調べることができるようになります（「7. TP53 遺伝子の病的バリエーションがある方の血縁者の遺伝学的検査」を参照してください）。

② TP53 遺伝子の病的バリエーションなし（陰性）

通常は、リー・フラウメニ症候群ではないと考えられます。ただし、ご本人や家族のがんの病歴が濃厚な家系では、TP53 遺伝子の病的バリエーションが見つからなくても遺伝性のがんである疑いは残ります。遺伝学的検査の技術的限界や TP53 遺伝子の以外の別の遺伝子に原因がある可能性も考えられるため、すべてのケースでがんの遺伝性が完全に否定できるわけではありません。

特に、リー・フラウメニ症候群の古典的な診断基準（下記）に当てはまる家系の場合は、TP53 遺伝子の病的バリエーションが認められなくても、リー・フラウメニ症候群と考えます。

また、遺伝性のがんが否定された場合でも、誰もがかかる一般のがんリスクは残りますので、一般的ながん検診は、しっかり受けましょう。

リー・フラウメニ症候群の古典的診断基準

- ・ 発端者（注）が45歳未満で肉腫と診断され かつ、
- ・ 第1度近親者（親、子、兄弟姉妹など）に45歳未満で悪性腫瘍と診断された人がいて かつ、
- ・ 第1度・第2度近親者（親、子、兄弟姉妹、祖父母、孫、異父母兄弟姉妹、おじ、おば、姪、甥など）に45歳未満で悪性腫瘍と診断されたか、年齢を問わず肉腫と診断された人がいる

③ 検査結果が判定不能(VUS)の場合

遺伝学的検査の結果、「TP53 遺伝子の配列において標準的な配列とは異なる場所が見つかったが、それががん発症と関係のある病的バリエーションなのか、がん発症と関係ないバリエーションなのか、現在の科学的知識では判別できない」という結果が得られることがあります。このような判定不能のバリエーションは、病的意義不明バリエーション (VUS) と呼ばれます。VUS の評価は現段階では不可能ですので、その後ご本人やご家族の健康管理については、VUS の情報を用いずに、他の病的バリエーションの有無の状況や家族歴、個人の病歴を考慮して判断します。

7. TP53 遺伝子の病的バリエーションがある方の血縁者の遺伝学的検査

遺伝学的検査を受けた方において TP53 遺伝子の病的バリエーションが見つかり、リー・フラウメニ症候群と診断されている場合は、その人の血縁者の方々も同じ病的バリエーションをもつ可能性がありますので、血縁者の方々で採血を行い、TP53 遺伝子の病的バリエーションの有無を調べることができます。その場合は通常、TP53 遺伝子全体を調べるのではなく、血縁者の方がもっているのと同じ病的バリエーションの箇所のみ調べます。そして、血縁者と同じ病的バリエーションが存在すれば、病的バリエーションあり（陽性）と判断します。

一方、血縁者と同じ病的バリエーションが見つからなかった場合には、その方は通常、TP53 遺伝子の病的バリエーションをもたない（陰性）、リー・フラウメニ症候群ではないと診断されます。ただし、誰もがかかる一般のがんリスクは残りますので、一般的ながん検診は必要です。

リー・フラウメニ症候群とわかっている方にお子さんが生まれた場合、あるいは既にお子さんがいらっしゃる場合には、そのお子さんがリー・フラウメニ症候群である可能性が50%あります（「4. リー・フラウメニ症候群とその遺伝形式」を参照してください）。リー・フラウメニ症候群は子どもの頃からがんを発症する可能性のある疾患ですので、お子さんにおいて適切な健康管理を行っていくために、子どもにおいてもなるべく早く遺伝学的検査を行い、お子さんにリー・フラウメニ症候群が遺伝していた場合には適切な対策を立て

ていくことが望ましいと考えられるようになってきました。お子さんの遺伝学的検査については、担当医とよく相談しましょう。なお、遺伝子検査を行わずにリー・フラウメニ症候群が遺伝しているかわからない状態のまま幼少時からがんのチェックのための沢山の検査を行うことは子どもにとって負担が大きいので、リー・フラウメニ症候群を考慮した小児におけるがんのチェックは、お子さんにおいて遺伝学的検査を行い、家系内に伝わる TP53 遺伝子の病的バリエーションがあった場合にのみ行われます。

コラム①：リー・フラウメニ症候群が偶然見つかることがある。

近年、がんの詳細な診断や治療方針の選択を行う際に、がんの手術で摘出した臓器や組織の細胞の様々な遺伝子の状況を調べることが行われるようになってきました。そうした遺伝子解析を通じて、TP53 遺伝子の病的バリエーションが見つかり、リー・フラウメニ症候群かもしれないという話が出てくる場合があります。しかし、がんの細胞では後天的に TP53 遺伝子が増えていることが珍しくありませんので、その方がもともと TP53 遺伝子の病的バリエーションをもっている、すなわち、リー・フラウメニ症候群なのか、それともがん発症にともなって後天的に TP53 遺伝子が増えただけなのかを確認するために、採血などを行って TP53 遺伝子の検査を行う場合もあります。また、がん以外の疾患の遺伝学的検査で、TP53 遺伝子の病的バリエーションが見つかる場合もあります。これからの時代、様々な場面でリー・フラウメニ症候群と判明するケースが増えてくるかもしれませんが、もしもリー・フラウメニ症候群とわかった場合には、その情報を活かして、その方や血縁者の方々の健康管理につなげていくことが大切です。

8. 遺伝学的検査を受ける前に考えておきたいこと

遺伝学的検査などにより、リー・フラウメニ症候群かどうか診断することには、メリットとともにデメリットもあります。

ご自身やご自身のお子さんにおいて遺伝学的検査を行うかどうか、医療者からたずねられることがあります。その際には、以下のような考え方を参考にして、ご検討ください。

リー・フラウメニ症候群の遺伝学的な診断を行うことのメリットは、遺伝子の状況を把握することにより、より適切な健康管理ができるようになることです。リー・フラウメニ症候群であるとはっきりすれば、その方が一般の人よりもいろいろながんを発症するリスクが高いことがわかりますので、そうしたがんリスクを念頭においたがんの予防策を検討することができるようになります。たばこや不必要な放射線被ばくを避けるなど、がんを減らすための対策を立てることもできますし、がんを発症していない方だけでなく、既にかん

を発症している方においても、今後様々ながんを発症する可能性を考慮して、がんを早期に発見するための検査を検討します。詳細は、「10. リー・フラウメニ症候群を有する方における健康管理」を参照してください。

また、リー・フラウメニ症候群と診断された方におけるがん治療は、基本的に通常のがん治療と変わりませんが、がんを発症しやすいことを考慮して、より適切な治療法を選ぶことが可能になる場合があります。たとえば、リー・フラウメニ症候群の方は、放射線照射によりがんが発生するリスクが少し高くなるので、温存療法可能な乳がん患者さんにおいて、温存療法にて必須となる術後の放射線照射を避けるために、最初から乳房全摘手術を選ぶといったことも選択できるようになります。具体的な治療法の選択に関しては、担当医とよく相談してください。

さらに、リー・フラウメニ症候群と診断された場合、その方の血縁者の方々にもリー・フラウメニ症候群が遺伝している可能性があることがわかりますので、血縁者の方々に、がんの発症リスクが一般よりも高い可能性があることを伝えて、遺伝学的検査を受けていただき、遺伝しているかどうか調べることができます。そして、血縁者の方々にリー・フラウメニ症候群が遺伝している場合には、がんリスクを考慮した健康管理を計画することができます（詳しくは、「9. リー・フラウメニ症候群を有する方における健康管理」を参照してください）。血縁者の方々に役立ててもらうために、ご自身の遺伝学的検査を希望される方もいらっしゃいます。

一方、ご家族において TP53 遺伝子の病的バリエーションが見つかっていても、血縁者全員が同じ病的バリエーションを受け継いでいるわけではありませぬので、血縁者の方々が遺伝学的検査を受けて、自分は TP53 遺伝子の病的バリエーションを受け継いでいなかった、リー・フラウメニ症候群ではなかったとわかった場合には、心配から解放されて安心できるメリットもあります。がん家系だと考えて定期的にいろいろな検査を受けていた方々において、家系内に伝わる病的バリエーションを受け継いでいないことがわかれば、不要な検査を受ける必要がなくなり、精神的なことだけでなく、経済的、身体的な負担が減る場合もあります。

同様に、既にがんを発症した人においても、そのがんがリー・フラウメニ症候群によるものではなかったとわかることで、現在のがん以外のことを心配する必要がなくなるメリットもあります。

リー・フラウメニ症候群と診断することのデメリットとしては、リー・フラウメニ症候群と診断がつき、遺伝的にがんを発症しやすいことが分かった場合、精神的な負担につながる可能性があることがあげられます。ご本人のみでなく、血縁者の方々においても、同様の可能性が出てくるため、心配や不安が増すこともあります。（リー・フラウメニ症候群が遺伝する確率は、それぞれのお子さんで 50%です。）血縁者に遺伝性のがんの存在を伝える際に、気遣いが必要であったり、気持ちのすれ違いが生じたりすることもあります。

遺伝学的検査を行ってリー・フラウメニ症候群と診断された場合、その後の人生設計、特

に妊娠、出産や就学、就労などの選択に影響することもあります。また、がん発症前に遺伝学的検査などでリー・フラウメニ症候群と診断がついている場合、任意加入の医療保険などにおいて、保険に入れないなどの問題が生じる可能性があります。

また、遺伝学的検査を受けられた方においては、検査の結果が判定不能である場合など、すっきりしない状況に終わる場合があることも問題点のひとつです。家族歴などからがんの遺伝性を否定できない状況で遺伝子の病的バリエーションがみつからないと、不確かな状況が続くことになる場合もあります。ご本人のがん履歴や家族歴から遺伝的ながん体質が存在する可能性を否定できない場合には、遺伝学的検査の結果が陽性でなくとも、がんを早期発見するために定期的に検査を受ける必要が出てくることもあります。

9. リー・フラウメニ症候群の治療

リー・フラウメニ症候群と診断された方におけるがん治療は、基本的に通常のがん治療と同じです。ただし、複数の治療法があるときには、放射線照射を避ける方法を選ぶ場合があります。リー・フラウメニ症候群という体質を治すことは、現在のところできません。また、遺伝子治療はできません。

10. リー・フラウメニ症候群を有する方における健康管理

リー・フラウメニ症候群は、子どもから大人まで様々ながんを発症する可能性のある疾患ですが、このリー・フラウメニ症候群の特徴を考慮したがんの予防策が、現在、研究されています。

まず、たばこを吸わないことは重要です。また、不必要な放射線被ばくを避けることも検討します。レントゲン検査やCT、がん治療における放射線療法などは、他の方法で置き換えることができる場合には、そうした方法を考慮します。

さらに、リー・フラウメニ症候群を有する方々においては、極端に神経質になる必要はありませんが、身体の調子が悪かったり、何か気になることがあったりしたときには、すみやかに受診して医学的なチェックを受けることも大切です。普段から、リー・フラウメニ症候群に詳しい医療者とつながっておき、何か気になることがあったら相談できるようにしておくことが役立ちます。

また、リー・フラウメニ症候群で生じるがんの種類や発症年齢を考慮し、なるべく負担の少ない形で、かつ、いろいろな種類のがんを最大限発見できる方法として、どのような検査をどのくらいの頻度で行うのが適切か、患者さん、ご家族の協力のもとに、世界各国でデータが集められています。リー・フラウメニ症候群を有する方々においてがんを早期に発見するために確実に有効な方法は確立していませんが、担当医とよく相談しながら計画を立て、それぞれの方の状況に合った形で健康管理を行っていきましょう。なお、こうしたがんのチ

エックのための検査は通常、健康保険適用外（私費負担）となります。

なお、欧米では、リー・フラウメニ症候群を有する方々において、乳房など、がんになりやすい臓器をがんになる前に予防的に摘出する外科手術の選択肢も考慮されています。日本においても今後、そうした選択肢が提示される場合も出てくると思われますが、当面は、最新の情報を集めながら、それぞれの方に適した方策を検討していくことが大切です。

コラム②：海外で提案されている健康管理の方法

以下は、北米を中心に練られてきたリー・フラウメニ症候群の健康管理方法（サーベイランス）の一例です（AACR 指針と呼ばれています）。

子ども（出生後、18歳まで）

- ・ 全体的な身体の診察（3～4ヶ月に1回）：血圧、身体測定（急な身長体重の増加に留意）、クッシング症候群に特徴的な外見の変化、男性化兆候（恥毛、わきの下の湿気、成人のような体臭、男性型の脱毛、陰核肥大、陰茎成長）、神経学的評価
- ・ 何か医学的に気になることがあれば、いつでも出来るだけ早めに相談する
- ・ 副腎皮質がん：腹部骨盤超音波検査（エコー）を3～4ヶ月に1回、超音波検査ができない場合は3～4ヶ月に1回、血液検査で総テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステジオンを測定（本法の有効性は不明なのでなるべく超音波検査を優先し、本法を用いる場合は毎回同時刻に採血、同じ検査機関で測定する）
- ・ 脳腫瘍：脳MRI（年1回）（最初は造影MRI、以降、前回のMRIが正常でその後新たな異常を認めない限り、造影は不要）
- ・ 骨軟部腫瘍：全身MRI（年1回）

おとな（18歳以降）

- ・ 全体的な身体の診察（6ヶ月に1回）
- ・ 何か医学的に気になることがあれば、いつでも出来るだけ早めに相談する
- ・ 乳がん：自己検診して意識を高める、乳房診察（年2回、20歳から）、乳房MRI（年1回、20～75歳）、および両側リスク低減乳房切除術（予防的手術）を考慮
- ・ 脳腫瘍：脳MRI（年1回）、（最初は造影MRI、以後、前回のMRIが正常なら造影は不要）
- ・ 骨軟部腫瘍：全身MRI（年1回）、腹部骨盤超音波検査（エコー）（年1回）
- ・ 消化管腫瘍：上部・下部消化管内視鏡検査（2～5年に1回、25歳から）
- ・ 悪性黒色腫：皮膚科的診察（年1回）

（注）全身MRIは、頭部から足先まで、手足すべてを含む。腹部骨盤超音波検査／成人における乳房MRIは全身MRIと交互に行ってもよいが、必ず半年に1度は全身MRIか腹部／乳房の検査のどちらかが行われるようにする

これらの方法がどのくらい役に立つか、患者さんのご協力を得ながら、現在データが集められています。

（参考文献）Kratz CP, et al. *Clin Cancer Res* 2017; 23: e38-e45

11. 遺伝学的検査を受けない場合には

リー・フラウメニ症候群の可能性が考えられても、あるいは、血縁者がリー・フラウメニ症候群と診断されていて自身にも遺伝している可能性があっても、リー・フラウメニ症候群と診断されることを希望しない、遺伝学的検査を受けないことを選択される方もいらっしゃいます。こうしたことに関しては、個人によって様々な考え方がありますので、医療者側が遺伝学的検査を強制することはありません。

がんの患者さんにおいて、リー・フラウメニ症候群であるかどうかにより治療方針が異なる可能性のある場合などでは、できれば遺伝学的検査を行いたいと医療者が提案する場合があります。その方その方において、遺伝学的検査を行う意義がどのくらいあるか、担当医とよく話し合うことが有意義です。

また、遺伝性のがんの可能性が高いと推測される場合、遺伝学的検査は行わなくても、がんを早期に発見するための検査を定期的に受けることが提案される場合もあります。

遺伝学的検査が役に立つかどうかは、それぞれの患者さんや血縁者の方々の状況によって異なります。おひとりおひとりが、遺伝学的検査を行うかどうか、遺伝学的検査がどのくらい役に立つのか、遺伝学的検査の結果によってどのようなことを考えて行けばよいのかなど、担当医とよく相談し、話し合っていくことが大切です。

コラム③：患者・家族の気持ち

がんの遺伝性について知っておくことは、がんの早期発見を目指して定期的に検査を受けたり、遺伝性のがんの性質を理解した上で適切な治療を行ったりするために重要です。しかし、ご自身やご家族ががんと診断されたことだけでも大きなショックを受けていらっしゃる方が多い中、それが遺伝性のものだとわかったときには、さらに心理的負担が増える可能性があります。兄弟姉妹やお子さんへの遺伝を心配する方もいらっしゃるでしょうし、自分自身についても将来の不安が増すかもしれません。なぜ自分たちにこのようなことが起きたのかと、怒りや悲しみや困惑など様々な感情が出てくることもあるでしょう。

また、リー・フラウメニ症候群など多くの遺伝性腫瘍は、親から子どもに1/2(50%)の確率で遺伝するため、兄弟姉妹や家族の中で、疾患が遺伝した人と遺伝しなかった人が出てきます。遺伝した人は遺伝しなかった人をうらやむ気持ちになるかもしれませんし、遺伝しなかった人は「自分だけ助かってしまって申し訳ない」と思うかもしれません。そうした状況で、家族や親族の関係がぎくしゃくしたり、気を使ってしまって話がしづらくなったりすることもあります。親族にがんやがんの遺伝性について話をするのが難しいと感じたり、知らせるべきかどうか迷ったり、知らせるとしてもいつどのように話せばよいかわからないという方もいらっしゃるでしょう。こうした様々なお気持ちは、いずれも自然な感情です。人の心がきちんと機能しているからこそ、不安に感じたり心配になったり、怒りや悲しみがわいてきたりすると考えられています。がん患者さんの病状も少しずつ変化していく中で、あらたにショックを受ける出来事がある場合もあるでしょう。そして、気持ちの整理には時間がかかります。したがって、まず、そうした様々な感情は当然と考えて自分の気持ちを自分自身で認めることが大切です。

気持ちを整理する際に、人に話をしたり、人の話を聞いたりすることが役に立つ方もいらっしゃいますし、ひとりでゆっくり考えたり、日記をつけたり絵を描いたり、音楽や工芸などのものづくりが役立つ場合もあります。臨床心理士や心理カウンセラーなどの心理支援の専門家と話をしたり、医師、看護師、遺伝カウンセラー、医療ソーシャルワーカーなどと話をすることが役に立つ場合もあります。

あわてずゆっくりでよいので、皆様が自分なりの気持ちの整理の仕方を工夫しながら、少しずつ前に進んでいかれることを願っています。

コラム④：出生前診断、着床前診断

親の立場になられる方が、自分の子どもに遺伝性の疾患を伝えたくないと思う気持ちは自然なことです。現在、様々な遺伝性疾患において、出生前診断（妊娠後の胎児の検査）や、着床前診断（体外受精によって得られた胚（受精卵を数日培養したもの）の遺伝子を調べて疾患が遺伝していないと確認したものを子宮に戻す方法）が実施できるようになってきました。しかし、こうした出生前診断、着床前診断についてはいろいろな意見があり、遺伝性腫瘍家系の方々の間でも意見が異なります。自分と同じ思いは子どもにさせたくない、着床前診断を利用したいという方もいらっしゃれば、がんを発症しやすい体質だというだけで受精卵を選別するのは行き過ぎだと思ってしまう方もいらっしゃいます。欧米では、こうした考え方をひとつに統一することは難しいと考え、これらの診断が選択肢として提示され希望者が利用できる仕組みがつけられてきました。リー・フラウメニ症候群のような遺伝性腫瘍に対して、着床前診断を利用する人も増えてきています。一方日本では、こうした議論が十分になされていないことから日本産科婦人科学会が指針を定めており、現状ではリー・フラウメニ症候群をはじめとする遺伝性腫瘍の出生前診断、着床前診断は一般的に実施されていない状況です。こうした状況は今後変化する可能性もありますので、詳しい情報を入手したいとお思いの方は、担当医や遺伝医療の専門家に相談してみることも一つの方法です。

12. 問い合わせ先

これらのわからないことや相談したいことがあれば、いつでも遠慮なく、担当医や遺伝性腫瘍について相談できる外来の担当者にご相談ください。

医学的に正確な情報をお伝えし、皆様の疑問や心配事の相談に対応し、それぞれの方々の選択に役立てていただくことが私たちの願いです。堅苦しくない、気軽に相談できる雰囲気、大切にしていますので、気軽にご相談ください。

当院における相談・連絡先 / 外来日 / 場所 / 料金 / 予約の仕方

13. 用語集

遺伝子：人間の身体や機能の設計図、プログラムとなる情報です。DNA という物質からできています。ヒトの遺伝子は、約2万数千種類あるといわれています。私たちの遺伝子は通常、その人の両親から1つずつ受け取る形で、2つ1組のペアになっています。

TP53 遺伝子：約2万数千種類あるヒトの遺伝子の中で、重要な遺伝子のひとつです。TP53 遺伝子は、ヒトの身体の中でがんが生じないようにする働きをしています。

遺伝子のバリエーション：ヒトの身体的设计図である遺伝情報は遺伝子によって担われていますが、遺伝子の本体は、A・T・C・G という4つの塩基の配列からなるDNA という物質です。遺伝子の配列が標準的なものと異なっている部位を「バリエーション」と呼びます。バリエーションは、遺伝子の配列状況が変化している部分のことですので、遺伝子の変化、あるいは、変異という呼び方をされる場合もあります。

病的バリエーション：私たちの遺伝子には多様性がありますので、遺伝子のバリエーションがあっても必ずしも病気と関係があるわけではありません。バリエーションの中でも、病気の発症に関係しているものを「病的バリエーション」と呼びます。リー・フラウメニ症候群の遺伝学的検査では、TP53 遺伝子の塩基配列上に病的バリエーションが存在するかどうかを調べます。なお、以前は「病的変異」という言葉がよくつかわれていました。「病的バリエーション」と「病的変異」は同じ意味の言葉です。

遺伝子検査：遺伝子を調べて、標準的な配列と異なる部分（バリエーション）があるかどうか解析し、さらにそのバリエーションが病気と関係ある「病的バリエーション」であるかどうか検討します。遺伝子検査は、がんの手術で採った細胞や、採血などの検体を使って行われます。最近では、一度にたくさんの遺伝子を解析する方法も確立しています。

遺伝学的検査：遺伝子の検査には、遺伝と関係なく後天的に変化した遺伝子の状況を調べる検査もありますが、親から子に受け継がれていく遺伝性にかかわる遺伝子の状況を調べる遺伝子検査を、日本では特に区別して「遺伝学的検査」と呼びます。TP53遺伝子の解析は、がんの手術でとった細胞において後天的に変化した遺伝子を調べる検査と、血液などを用いてもともと持っている遺伝的な体質を調べるために行う「遺伝学的検査」、両方の形態で行われています。リー・フラウメニ症候群に関係するのは、後者の遺伝学的検査であり、前者のがん細胞を用いた遺伝子検査では通常、がんの遺伝性やリー・フラウメニ症候群はわかりません。

新生突然変異、新生変異、*de novo*（デ・ノボ）変異：親にはない遺伝子の配列の変化が、子どもの世代において新たに生じている現象を、新生突然変異または、新生変異、あるいは、*de novo*（デ・ノボ）変異と呼びます。新生突然変異をもつ人の子ども、およびその先の世代には、変化した遺伝子が伝わる可能性があります。通常、この部分の変化は親にはないので、新生突然変異をもつ人の兄弟姉妹に同じ遺伝子の変化がみられている可能性は、一部の例外を除き、非常に低いと考えられます。

常染色体優性遺伝：遺伝形式のひとつ。遺伝子の状態や遺伝性疾患が、親から子へ1/2（50%）の確率で伝わります。それぞれの子どもにおいて1/2の確率で伝わるのであって、子どもが2人いたらそのうち1人に伝わるという意味ではありません。

発端者：家系内でリー・フラウメニ症候群などの遺伝性腫瘍などがあるかもしれないと気づききっかけになった、最初の患者さん（既に症状のある方）のことを、「発端者」と呼びます。リー・フラウメニ症候群の遺伝学的検査は通常、発端者から実施し、発端者でリー・フラウメニ症候群の診断がついた場合には、発端者の血縁者の検査を検討します。発端者の検査を行うことが難しい場合には、他の方から検査することを検討する場合があります。

出生前診断：妊娠後の胎児の検査。いろいろな方法がありますが、遺伝性疾患に関しては、絨毛検査、羊水検査などで得られた細胞の遺伝子を解析します。

着床前診断：体外受精や顕微授精によって得られた胚（受精卵を数日培養したもの）から数個の細胞を採取し、遺伝子や染色体の状況を調べて、疾患が遺伝していないと確認した胚を子宮に戻す方法）

「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」 ver. 1.0

この説明文書は、厚生労働科学研究費（がん対策推進総合研究事業）「小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療体制実装のための研究」の活動の一環として、日本遺伝性腫瘍学会リー・フラウメニ症候群部会の協力も得て、作成しています。また、本資料作成にあたり、「がんの子どもを守る会」の皆様には、何度も貴重なご意見をいただきましたこと、感謝申し上げます。

この説明文書に関するご意見、ご質問は、下記までお寄せください。

研究代表者：熊本忠史（国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍科）

本冊子作成責任者：田村智英子（FMC 東京クリニック 医療情報・遺伝カウンセリング部）

連絡先：田村智英子 FMC 東京クリニック 03-3221-0333 ctamura@t3.rim.or.jp

資金源

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

「小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療体制実装のための研究」

（研究代表者 熊本忠史）

作成・編集

小児遺伝性腫瘍班 LFS 委員会

田村智英子	FMC 東京クリニック 医療情報・遺伝カウンセリング部 順天堂大学医学部附属順天堂医院 遺伝相談外来
熊本 忠史	国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍科
恒松由記子	順天堂大学医学部 小児科学講座
田代 志門	東北大学大学院文学研究科 社会学研究室
掛江 直子	国立成育医療研究センター 臨床研究センター生命倫理研究室・ 小児慢性特定疾病情報室