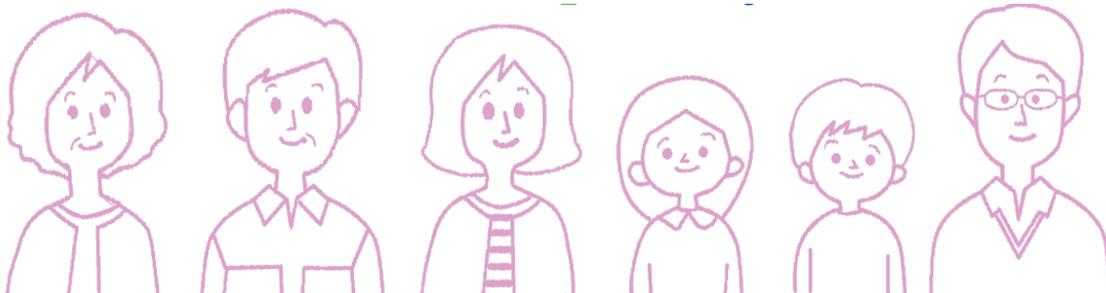


リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングの手引き

リー・フラウメニ症候群について ご理解いただくために のご利用に当たって

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. はじめに	1
2. LFS 診療の流れ.....	1
3. がん診療における情報提供および遺伝カウンセリングの利用の仕方	1
4. 患者・家族向け LFS 説明文書	2
5. LFS のがんサーベイランス.....	2
6. LFS について患者・家族と話し合う際の留意点	2
① 多様ながん発症リスクを抱えた人々の気持ちを理解しようとする必要性	2
② 小児期発症のがんを扱うことの特特殊性に配慮.....	3
③ 遺伝学的検査をどの程度積極的に行うか	3
④ 子どもにおける遺伝学的検査.....	3
⑤ 子どもにいつ伝えるか話し合い、実行につなげる	4
⑥ 遺伝学的検査結果の報告書を渡しておくことの重要性	4
⑦ 生命保険等の問題	5
⑧ 家族歴が顕著でない状況での配慮	5
⑨ TP53 遺伝子の遺伝学的検査の結果ががん患者の治療方針に影響する場合	5
⑩ グリーフ過程の支援	5
7. 今後の計画	6

1. はじめに

Li-Fraumeni 症候群（以下 LFS）は、発症するがんの種類が多岐にわたり発症年齢も小児から大人まで幅広い疾患であり、LFS 家系を的確に診断し、がんリスクに留意すべき人々に情報を伝え、サーベイランスなどの予防策につなげていくことは重要である。これまでは、家族歴や個人の病歴から LFS と気づくことが多かったが、近年は、LFS を必ずしも主眼としない形での遺伝子解析を行った際に、偶発的に／二次的に／予期せぬ形で *TP53* 遺伝子の病的バリエーションが見つかる場合もあり、そうした人々に、後からでもきちんと LFS の情報を伝え、最初から LFS を疑って診断した人々と同様にサーベイランスなどのがん予防策につなげていくことが大切である。

確実に有用性が認められたサーベイランスのプロトコルが存在しない、海外で提唱されているサーベイランスのプロトコルを日本で実行するのが容易でないなど、LFS 診療には限界があるが、LFS の情報が人々の適切な健康管理につながるよう、充実した LFS 診療を目指すことが望まれる。

2. LFS診療の流れ

LFS 診療の流れは、一般的に、以下のような形で行われる。

- A) LFS が疑われる症例を見つける
- B) 家族歴や個人の病歴を聴取し、LFS の可能性を詳細に評価する
- C) 患者・家族への情報提供（LFS が疑われること、*TP53* 遺伝子の遺伝学的検査、および周辺事項に関して）と話し合い
- D) 遺伝学的検査結果の伝達とその後の方針の話し合い
- E) LFS 家系の人々におけるリスク・マネージメント（サーベイランスなど）

欧米の遺伝カウンセリング担当者は、B) ～ D) を遺伝カウンセリングの中で行うとともに、院内外において A) が十分実施されるように現場の医療者の教育・啓発活動を行い、また、E) の実施におけるコーディネートを行う場合もある。

また、LFS を必ずしも主眼としない形での遺伝子解析を行った際に、偶発的に／二次的に／予期せぬ形で、*TP53* 遺伝子の病的バリエーションが見つかった場合は、D) が先行することになるが、その後、C) と E) を実施する流れに乗せることが重要である。また、B) の家族歴の評価などを遺伝子解析の後に行い、LFS としての評価を検討する場合や、遺伝子のバリエーションの病的意義の解釈に用いる場合もある。

3. がん診療における情報提供および遺伝カウンセリングの利用の仕方

LFS の話し合いは、様々な場面で行われる。多くの大学病院やがん専門病院には臨床遺伝の専門家が在る遺伝カウンセリング専門外来があり、LFS が疑われたり診断がついたりした際には、臨床遺伝の専門家がそうした外来での遺伝カウンセリングを利用することが望ましい。自施設内に遺伝カウンセリング外来がない場合は、患者・家族の要望を聞きつつ、近隣の遺伝カウンセリング外来を紹介することも検討するとよいが、患者・家族にとってそこまでのモチベーションがなければ、別途作成されている説明文書「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」を利用するなどして自施設内で担当医が話し合いの機会をもうけることも有意義である。

また、遺伝カウンセリング外来と並行して、がん患者と日常的に接するがん診療担当者が、LFS の可

能性に気づいたり、LFS が疑われたり診断がついた患者・家族に情報提供を行ったり、サーベイランスを実施する役割を果たすことも重要である。

LFS は比較的頻度の低い疾患であり、LFS 診療経験の豊富な医療者は決して多くないと考えられるため、医療機関においては、がん診療に従事する医師や看護職、遺伝カウンセリング担当者などが LFS に関する情報を互いに共有し連携していくことが望ましい。今後、LFS に詳しい有識者グループが中心となって、患者・家族向け説明文書を作成し、医療者向けの診療上のコンサルテーションなどを提供したいと考えている。

4. 患者・家族向けLFS説明文書

今回、LFS を考慮する段階で、あるいは LFS と診断がついた段階で、患者さんやご家族に読んでいただく説明文書を作成したので参照されたい。

5. LFSのがんサーベイランス

LFS と診断された人々においては、年齢や性別に応じて生じやすいがんの種類を考慮したサーベイランスを計画することが必要である。現在、2011年にトロント小児病院から発表された LFS のサーベイランス・プロトコルをベースとし、その後出てきた他の複数の指針の内容も統合する形で練られたサーベイランスの方法（AACR 指針）が Clinical Cancer Research に発表されており（Kratz CP, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Clin Cancer Res 2017; 23: e38-e45）、欧米ではこのプロトコルを軸としたサーベイランスが実行されている。AACR 指針のサーベイランス内容は「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」13ページを参照されたい。

この欧米のプロトコルを参考にしながら日本の現状にあったサーベイランス方針が検討されているが、現状では、LFS に詳しい有識者のコンサルテーションを得つつ、AACR 指針に沿う形で、かつ、患者・血縁者の病歴、家族歴や現状を加味して現実的な範囲で方針検討していくことが望まれる。

6. LFSについて患者・家族と話し合う際の留意点

LFS について遺伝カウンセリング、あるいはその他の場面で患者・家族と話し合う際には、他の遺伝性腫瘍のケースにはない留意点が存在する。以下、そうした留意点について解説する。LFS について話し合う機会のある医療者は、こうした疾患特有の配慮事項を念頭におき、相手の様々な心情に配慮しつつ、わかりやすく十分な情報提供を行い、サーベイランスの計画、実施につなげることを目指して、話し合いを重ねていくことが有用である。

① 多様ながん発症リスクを抱えた人々の気持ちを理解しようとすることの必要性

LFS では、ゲノムの守護神とも称される *TP53* 遺伝子がうまく働かなくなるため、発症する可能性のあるがんの種類が全身にわたる。人々は、いつどこのがんが出てくるかわからない状況で不安や恐怖をかかえながら日々過ごすことになる。多岐にわたるがんすべてを早期発見できる方法は存在せず、毎年様々な検査を受けても完璧なサーベイランスは不可能なのが現実である。しかも、検査のたびに、何か見つかるのではないかと怖い思いにかられる。さらには、乳房など予防的切除手術の対象となる臓器もあるが、サーベイランスも難しく予防的手術もできない臓器のがんのリスクもあり、*TP53* 遺伝子の病的バリエーションをもっていることがわかった人の心中が穏やかではないことは、想像に余りある。「お気

持ちは私たちの想像をはるかに超えていると思いますが」といった言葉を用いながら、気持ちを理解しようとする姿勢を示すことが重要。

② 小児期発症のがんを扱うことの特異性に配慮

遺伝性腫瘍診療で日常的に接する機会が多いリンチ症候群や遺伝性乳がん卵巣がんと異なり、LFS ではがんが小児期に発症する可能性が高い。そのため、LFS を扱う医療者は、状況によって、子どもの親や未成年の子ども自身と話をする必要があり、がんを診断された子どもの親の心情はがん患者本人とは異なる場合があることに配慮しながら、あるいは、未成年の子どもの年齢に応じてわかりやすい説明をしながら、そして、思春期の子どもなどの複雑な心情にも配慮しながら、患者・家族と話し合う技術が求められる。同時に、小児科医、特に小児がんの専門家との連携が重要である。

③ 遺伝学的検査をどの程度積極的に行うか

LFS は様々ながんリスクをとともなう疾患である。遺伝学的検査により LFS と診断することにより積極的にサーベイランスを行ってがんを早期発見、早期治療につなげることを目指して、欧米では、LFS が疑われる子ども、成人において、積極的に遺伝学的検査を行うことが推奨されている。遺伝学的検査による LFS の診断は、がん患者において放射線照射をできるだけ避けるといった治療方針決定にも関係してくるため、検査を受ける人の自由な選択ではなく、医学的に推奨される事項と考えられている。日本でも今後、こうした方向性が推奨されるようになっていくと思われるが、現状では、LFS の遺伝学的検査は私費負担であり標準診療と位置付けられていない。同時に、様々ながんリスクに直面する LFS の診断は、人々にとってできれば避けたい状況であり、そうした感情から検査を希望しない人も少なくない。LFS の遺伝学的検査について話し合う医療者は、検査のメリット、調べないでいることの不利益を伝えつつ、LFS と診断されることを怖く感じて避けたいと思う人々の気持ちも認めながら、個人やその人の家族の状況を勘案して、遺伝学的検査を行っていくプランを練ることが望ましい。

なお、家系内の複数のがん患者から LFS が疑われる状況で遺伝学的検査を行う際には、若年発症、あるいは LFS 特有のがん種など、LFS の疑いが高いために高いがん罹患率から遺伝学的検査を行うことが望ましいが、既に亡くなっている患者が多いなど必ずしも望ましい人から遺伝学的検査ができないときには、家系図を眺めながら検査を行う人を選択する。

④ 子どもにおける遺伝学的検査

一般的に遺伝性腫瘍の遺伝学的検査は未成年では行わないことが多いが、LFS ではがんが小児期に発症する可能性が高く、小児がんが治療によく反応することから、遺伝学的検査を成人まで持ち越すより、早く行った方が子どもの利益になる場合が多い。また、LFS が背景にある小児がんの既発症者では、二次がんの発症リスクが高い。したがって、がん既発症・未発症の子どもにおける生殖細胞系列の TP53 遺伝子の遺伝学的検査実施の意義は大きいと考えられるが、実際の検査実施に関しては様々な意見があり、現状ではケースバイケースで状況を考慮しながら子どもにおける生殖細胞系列の TP53 遺伝子の遺伝学的検査を実施していることが多い。海外では、親が LFS と診断されている場合に出生した子どもにおいて、出生直後に遺伝学的検査を実施することが推奨されている (Kratz CP, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Clin Cancer Res 2017; 23: e38-e45)。LFS のサーベイランスは全身 MRI など大がかりな検査が多く、遺伝学的検査をせずに一応サーベイラ

ンスを行っておくことは現実的ではないため、今後は日本においても、小児においてLFSのサーベイランス実施を念頭において遺伝学的検査を行うことが望ましいと考えられる。

最終的に未成年の遺伝学的検査を行うかどうかの決断は、子どもの最善の利益を考慮しつつ親が決めることになるが、ある程度大きくなった子どもには、子どもにも説明して同意（インフォームド・アセント）を得る。

なお、子どものがんの診断を知らされた親は、子どもの遺伝学的検査によって *TP53* 遺伝子の病的バリエーションがあると判明した後に確実に有効な予防・サーベイランスの手段がまだないことを知っても、子どもの遺伝学的検査を希望することが多いことは、複数の論文により報告されている。

⑤ 子どもにいつ伝えるか話し合い、実行につなげる

TP53 遺伝子の病的バリエーションをもっていることが幼少時に判明している場合、こうした事実を子どもにいつどのように伝えるかを親と相談しておくことは重要である。親にとってこうした事実を子どもに伝えることは容易ではないが、子どもには、自分の身体に起きていることや将来のがんリスクなど自分の健康管理上重要な情報を知る権利がある。何歳になったら話すべきという共通見解はないが、多くの子どもは、小学校にあがる前頃までには、遺伝子や遺伝という概念が理解できなくても自分の体質や病気について漠然と理解することができるようになり、小学校高学年頃までには遺伝的な体質や予防・治療法についてもある程度理解できるようになる。

親が子どもに秘密にしていることがあると、それを敏感に感じ取った子どもが、大人が想像し得ないようなことを考えて苦悩していたり、不登校などの心理的不適応につながったりする場合もあり、親がLFSの情報を子どもにいつまでも隠していることは望ましくない。子どもの精神的発達、知的発達の程度や性格などをいちばん把握しているのは親なので、親が考える伝え方を尊重しながら、何歳頃までどの程度まで話すか話し合っておき、その年齢になったら子どもに伝えたかどうかを親に確認し、詳しい説明を医療者が行ったり伝えた後の子どもに継続的なサポートが提供される場を紹介したりするなど、必要な支援を行っていくことが有意義である。

なお、LFS家系の親ががんなどで死亡した後、残されたもう一方の親などが子どもに対して、亡くなった親の家系がLFS家系であることを伝えそびれているケースが散見される。残されているほうの親やその親族は自身がLFSによるがんリスクに直面していない中、子どもにLFSのことを伝えないでおきたい、子どもに亡くなった親と同じ体質があると言いにくいといった気持ちがあり、LFS家系の親が子に話をするのは違った心理的な難しさがあることを理解し、子どもの健康管理上LFSに関する情報を子ども自身がある程度理解しておくことが重要であることを伝え、子どもに情報を伝える過程を支援していくことが望ましい。

⑥ 遺伝学的検査結果の報告書を渡しておくことの重要性

LFSに限ったことではないが、遺伝性腫瘍の遺伝学的検査結果の情報は、異なる地域に住み受診する病院や診療科も異なる可能性がある多くの血縁者が代々、長い年月の間、利用していくものである。多くの血縁者がその情報を健康管理に活かしていくことができるように親族に情報を伝えていくためには、検査を受けた人自身が、病的バリエーションの遺伝子上の位置などの情報も含まれた遺伝学的検査結果報告書をもつことが重要である。子どもの頃に検査した場合は、子どもが成人する前に、子ども自身に親から結果の紙が渡されていることを確認する。また、LFSを疑って検査をしたが *TP53* 遺伝子の病的バリエーションは見つからなかったという情報も親族にとって役立つ場合があるので、陰性の結果もきちんと渡しておきたい。

⑦ 生命保険等の問題

遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングでは、「がんを発症していないが遺伝子の病的バリエーションをもちがんと発症するリスクが高い人が、任意加入の生命保険や医療保険、学資保険などにおいて、病気がなくても遺伝子の病的バリエーションをもつことを理由に加入時や将来の保険金支払い時の差別に直面する可能性がある」という話をする人が多い。実際にそうした差別が生じた事例は今までほとんど報告されていないが、保険会社が遺伝子情報を当面使わない取り決めがある英国などと異なり、日本ではそうした差別防止策が存在しないため、加入時の告知事項に家族歴や遺伝学的検査を受けたかどうかなどの項目が将来盛り込まれる可能性も完全に否定はできない。既に様々な保険に入っている大人の場合と異なり、子どもは今後の人生の中で徐々に保険加入を検討するようになることが予想され、*TP53* 遺伝子の病的バリエーションをもつことが幼少時に判明した場合の将来の保険加入時、保険金支払い時の差別の可能性について、遺伝学的検査の前に丁寧に説明しておくことが望ましい。

⑧ 家族歴が顕著でない状況での配慮

副腎皮質腫瘍や脈絡叢腫瘍、若い年齢での乳がんなどの事例においては、がんの家族歴が顕著でなく人々ががんの遺伝性を意識していない状況であっても、LFS について話をしなければならない。また、欧米では近年、遺伝性腫瘍に関する多数の遺伝子を一度に調べる遺伝子パネルを利用した検査の結果、特徴的な家族歴がなくても *TP53* 遺伝子の病的バリエーションが見つかるケースがあることが経験されるようになってきた。こうした場合には、発端者のがんが遺伝性のものであり、しかも、LFS という多様ながん発症リスクを考慮せねばならないという状況は、人々にとってには信じがたいものであることが多いため、相手の情報の受け止め方をよく確認しながら話を進めることが肝要である。

⑨ *TP53* 遺伝子の遺伝学的検査の結果ががん患者の治療方針に影響する場合

当該がん患者において *TP53* 遺伝子の病的バリエーションの存在が認められた場合、がん易罹患性を考慮して、他の治療法があれば放射線治療を回避するなど、がんの治療方針が変わる場合がある。放射線治療の有益性が上回れば実施することもあるが、その場合は、治療が奏功しても二次がんのリスクが出てくる。がん患者にとって、治療方針が変わったり選ばざるを得ない治療による二次がんのリスクを告げられたりすることは、新たな不安につながることもある。*TP53* 遺伝子の遺伝学的検査に関する遺伝カウンセリングの担当者は、当該患者の治療を受け持つ主治医と密にコンタクトをとりながら、*TP53* 遺伝子の状態を踏まえて選択された治療を患者が納得して受けることができるよう支援することが重要である。

⑩ グリーフ過程の支援

肉親を亡くした人は、2～3年かけてグリーフ（近しい人を亡くした際の悲嘆、悲哀）の過程を経験するとされているが、LFS 家系では、多くの人々が次々と亡くなっていく状況に直面することがあり、グリーフ過程が複雑化する場合がある。そのため、心理専門職などと連携しながら、複数の肉親の死に直面した人々のグリーフ過程、心理的適応過程の支援のあり方を考える必要がある。

7. 今後の計画

こどもへの説明、こどもの親への説明のポイント、こども向け説明資料やインフォームド・アセントの手引きを今後作成していく予定。

現在、LFS と診断されておりサーベイランスを受けている子どもとその母親が一緒になって作成した絵本（Amy Peasgood、Ruby Peasgood 著、Robot Music: A Story for Kids with Li-Fraumeni Syndrome and Other Cancer Predispositions. Tellwell Talent 2019年3月19日出版、日本でも購入可能）も出ており、こうした書籍も日本で活用できる方向を検討していきたい。

この手引きは、厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「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。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（国立研究開発法人 国立がん研究センター 中央病院 小児腫瘍科）

本手引き作成責任者：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）：FMC 東京クリニック 03-3221-0333 c_tamura@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

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