特集 Breast Imaging Vol. 15

乳がんの個別化医療，ゲノム医療の幕開けと画像診断の展望

企画協力：戸﨑光宏　社会医療法人博愛会相良病院放射線科部長／昭和大学医学部放射線医学講座客員教授

がんゲノム医療が本格的に始まりつつある中，2020年度の診療報酬改定では，遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）患者へのリスク低減乳房切除術・乳房再建術などが保険適用されるなど，乳がん診療において大きな動きがありました。一方で，乳腺画像診断では，リングエコー装置などの新たな技術が登場し，臨床応用への期待も高まっています。そこで，本特集では，HBOCの保険収載を踏まえて，乳がんゲノム医療と乳腺画像診断医の役割について考える座談会のほか，ハイリスク女性に対するサーベイランスや最新の画像診断技術を取り上げます。

特集 Breast Imaging Vol. 15

I 総論

ゲノム情報に基づく予防医学における画像診断の役割について

戸﨑　光宏　相良病院放射線科／昭和大学医学部放射線医学講座

2020年4月から遺伝性乳がん卵巣がん症候群（hereditary breast and ovarian cancer syndrome：HBOC）の既発症者に対するリスク低減乳房切除術（risk-reducing mastectomy：RRM）・乳房再建術ならびにリスク低減卵管卵巣摘出術（risk-reducing salpingo-oophorectomy：RRSO）が保険収載された。がんの原因が明確になることでがんの予防が可能となるわけであり，非常に意義深い保険収載である。また，病気が見つかっていない未発症の臓器の予防切除が認められた画期的な出来事と考えられる。

そして，リスク低減手術を選択しなかった場合には，乳房サーベイランス，卵巣サーベイランスが必須となる。そのため，HBOC既発症者の乳房サーベイランスとして，乳房MRIが保険で施行可能となった。このようなゲノム情報に基づく予防医学は今後急速に発展することは間違いなく，画像診断の役割は非常に重要である。本稿では，今回の保険収載から見えてくる今後の予防医学に対する画像診断の役割について解説したい。

ハイリスクサーベイランスの「ハイリスク」とは

2019年に出版した『乳房MRIを究める！――サーベイランスからMRIガイド下生検まで』[1]において，乳房MRIの適応について記述した項目がある。執筆当時から15年も前の欧米での乳房MRIの適応を，表として提示した。その中には，ハイリスク女性に対するサーベイランスが記述されている。つまり，日本では乳房MRIが術前広がり診断に有用か否かの議論をしている頃，欧米ではすでに予

〈0913-8919/20/￥300/ 論文 /JCOPY〉

防医学として乳房MRIを活用していたのである。

では，現在の日本はどうであろう。実は，ハイリスクサーベイランス，特に欧米のガイドラインで最も重要と考えられている乳房MRIでのサーベイランスはほとんど行われていない。さまざまな理由があるが，大きな要因の一つは「自費診療」だからである。サーベイランスとは，病気が見つかっていない状態の検査であり，検診と同じように自費診療となってしまう。比較的安価なマンモグラフィや超音波と異なり，乳房MRIを自費で行える施設は非常に限られており，しかもかなり高額である。もう一つの重要な要因は，「ハイリスク」の定義である。日本では乳がん発症リスクに関する詳細なリスクモデルが存在しないのである。日本では，この10年間でHBOCに関する研究が盛んに行われてきた。そのため，*BRCA*の病的バリアントを持っている方が，サーベイランスの対象の「ハイリスク」として扱われてきた。すなわち，誰もが理解できる非常に狭い対象であった。

これまでの日本でのHBOCに対する取り組み

上記のように，海外では古くから報告されているハイリスク女性に対するサーベイランスと，日本でのHBOCに限った狭い対象でのサーベイランスとを混同しないように注意していただきたい。ここで，この10年間で整備されてきた日本でのHBOCに対する取り組みについて簡単に説明したい。

まず，2010年度日本乳癌学会班研究「我が国における遺伝性乳がん・卵巣がん患者及び未発症者への対策に関する研究」（中村班）が，日本での乳がん診療において大きな転機となった。この2010年からの班研究の成果として，日本人での*BRCA 1*と*BRCA 2*の臨床病理学的な特徴の相違が報告された[2]。*BRCA 1*の変異保持者ではトリプルネガティブ乳がんが多いこと，一方，*BRCA 2*の変異保持者では，平均リスクの方と同じようにluminal typeの乳がんの頻度が多いことなどが報告された。この班研究は，2012年の日本HBOCコンソーシアムの発足につながった。日本HBOCコンソーシアムでは，学術講演や啓発活動，および日本人のデータを登録することで，HBOC診療を最適化する取り組みがなされてきた。そして，現在の日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構（Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer：JOHBOC）に主な事業を移行して，2020年に活動を終了した。

画像診断の領域では，2012年に日本乳癌検診学会で乳癌MRI検診検討委員会が構成され，「乳がん発症ハイリスクグループに対する乳房MRIスクリーニングに関するガイドライン」が作成された[3]。このガイドラインでは，乳房MRIの撮像法が中心に記述されている。これから増えるスクリーニング目的の乳房MRIの精度管理を念頭に入れたものである。このような背景から，*BRCA 1*あるいは*BRCA 2*遺伝子変異を持つ女性を対象としたbreast MRI surveillance programの策定は急務と考えられ，日本乳癌学会の「乳癌診療ガイドライン2013年版」に，新規の項目として“Breast MRI screening for *BRCA* mutation carriers”が追加された[4]。その後，「乳癌診療ガイドライン2015年版」では“Is breast MRI screening recommended for women with *BRCA 1* or *BRCA 2* mutation?”に対してグレードBとして推奨された[5]。また，2017年に出版された「遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）診療の手引き」でも，*BRCA*変異保持者に対する乳房MRIサーベイランスだけが，乳がん領域の中で唯一の推奨グレードBと記述されることになった[6]。

日本での乳房MRIサーベイランス：「HBOC」サーベイランス

しかし，上記ガイドラインはすべて海外のデータの引用であり，国内でのデータ蓄積が必要と考えられた。そこでわれわれは，2014年より厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業として，「わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究」（新井班）に参加した。筆者らが担当した分担研究は，“*BRCA 1/2*変異保持者のサーベイランスにおけるMRI検診の有用性の検討”である[7)~9)]。すなわち，「HBOC」サーベイランスである。本研究では，症例数は少ないものの，MRIを契機に検出された乳がんの頻度は9％（2/22）であり，Warnerらの論文[10]と同じ頻度（9％：22/236）であった。日本で初めての前向き試験において，MRIサーベイランスの有用性が確認された。今後，さらに症例を増やして検証する必要がある。なお，2017年より厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業「ゲノム情報を活用した遺伝性乳癌卵巣癌診療の標準化と先制医療実装にむけたエビデンス構築に関する研究」（櫻井班）として，これらの未発症者の経過観察を行い，2019年3月までの追加の2年間の追跡調査では，新たな乳がんの発見は認めていない。

また，27％（6/22）の方が，悪性ではないにもかかわらずBI-RADS category 4と過大に評価された。オランダの報告では，ハイリスク女性のMRIの読影を行うと，MRI所見を厳しくオーバーに評価しがちになると報告されている[11]。つまり，positive predictive value（以下，PPV）が下がる傾向になるが，その後の経過観察のMRIでは，過去画像との比較ができるため，PPVが下がることはない。

乳房MRIを用いたHBOCサーベイランスは，今後，保険診療として急速に増えることが予想される。どのような所見にどのようなBI-RADS categoryをつけるか，どのような所見でMRIガイド下生検に踏み切るか，全国で議論されることとなるであろう。日本では，MRIガイド下生検が必要か不要か？　などがいまだに学会などで議論されていることがあるが，MRIガイド下生検なしでは，到底HBOCに対する適切なサーベイランスを行うことはできない。

◎

今回のHBOCの既発症者に対するRRM，RRSOの保険収載により，遺伝学的検査およびHBOC未発症者が増えることが考えられる。さらに，multi

gene panelの導入やがんゲノム医療が発展すれば，HBOC以外の遺伝性腫瘍と診断される方が増えることも推測される。今後，HBOCだけでなく，*BRCA*以外の病的バリアントを持つ方も含めた，「ハイリスク」サーベイランスの研究が重要と考えられる。

2020年度からは，厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業「ゲノム情報を活用した遺伝性腫瘍の先制的医療提供体制の整備に関する研究」(櫻井班)が採択された。まさに，HBOCの未発症者およびHBOC以外の遺伝性腫瘍を対象とした研究であり，サーベイランスの有用性と費用対効果についても研究を開始する。

乳房MRIサーベイランスの対象がHBOCに限られていた日本が，欧米と同様に「ハイリスク」を対象として検証される時期が到来した。日本人の乳がんリスクモデル構築も併せて研究することは重要であり，それに基づく個別化検診や，リスクに基づく乳房MRIの適切な利用方法が，ようやく検証されようとしている。画像診断が，ゲノム情報に基づく予防医学に大きく貢献することを願う。

●参考文献

1）戸崎光宏：乳房MRIを極める！──サーベイランスからMRIガイド下生検まで．インナービジョン，東京，2019.

2）Nakamura, S., Takahashi, M., Tozaki, M., et al.：Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Breast Cancer*, 22：462-468, 2015.

3）乳がん発症ハイリスクグループに対する乳房MRIスクリーニングに関するガイドライン ver.1.2. 日本乳癌検診学会，2013. http://www.jabcs.jp/images/mri_guideline_fix.pdf

4）Taira, N., Arai, M., Ikeda, M., et al.：The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for epidemiology and prevention of breast cancer. *Breast Cancer*, 22：16-27, 2015.

5）Taira, N., Arai, M., Ikeda, M., et al.：The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guidelines for epidemiology and prevention of breast cancer, 2015 edition. *Breast Cancer*, 23：343-356, 2016.

6）厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業「わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究」班：遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）診療の手引き2017年版．pp.87-89, 金原出版，東京，2017.

7）Tozaki, M., Nakamura, S., Kitagawa, D., et al.：Ductal carcinoma in situ detected during prospective MR imaging screening of a woman with a BRCA2 mutation：The first case report in Japan. *Magn. Reson. Med. Sci.*, 16（3）：265-269, 2017.

8）戸崎光宏：ハイリスクグループに対する乳房MRIの位置づけ．日本乳癌検診学会雑誌，29（1）：15-20, 2020.

9）Tozaki, M., Nakamura, S.：Current status of breast cancer screening in high-risk women in Japan. *Breast Cancer*（in press）.

10）Warner, E., Plewes, D.B., Hill, K.A., et al.：Surveillance of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*, 292：1317-1325, 2004.

11）Vreemann, S., Gubern-Mérida, A., Schlooz-Vries, M.S., et al.：Influence of Risk Category and Screening Round on the Performance of an MR Imaging and Mammography Screening Program in Carriers of the *BRCA* Mutation and Other Women at Increased Risk. *Radiology*, 286：443-451, 2018.