

特集 遺伝性乳癌卵巣癌のマネージメント

7. BRCA1/2 遺伝子変異保持者に対する
リスク低減卵管卵巣摘出術とサーベイランス平沢 晃 端田健太 青木大輔
慶應義塾大学医学部産婦人科

要 旨

遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)の原因遺伝子であるBRCA1またはBRCA2(BRCA1/2)の遺伝子変異保持者(mutant carrier)に対する有効な卵巣癌スクリーニング法は確立されていない。BRCA1/2 遺伝子変異保持者に対してリスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)を実施することにより卵巣癌や卵管癌の発症リスクが低減することは確実である。また卵巣癌や乳癌による死亡率を低減することもほぼ確実とされている。RRSOの検体からはoccult cancerが見つかることもあるため病理医との連携が重要である。RRSO施行後は腹膜癌の発症リスクが残るため引き続きサーベイランスが必要であるとともに、卵巣摘出に伴うエストロゲン欠落症状にも対応する。

KeyWords 遺伝性乳癌卵巣癌, リスク低減卵管卵巣摘出術, BRCA1, BRCA2

卵巣癌サーベイランスについて

子宮頸がん検診には細胞診という有効性の確立した手法があるが、卵巣がん検診に対して有効性の確立された手法はない。卵巣癌スクリーニング法としてこれまでに超音波断層法、血清CA125測定などが検討されてきたが、これらは無症状一般女性に対するスクリーニング法としての有用性は示されていない。BRCA1/2 遺伝子変異保持者や関連腫瘍家族歴のあるハイリスク女性に対する超音波断層法や血清CA125測定によるスクリーニングも卵巣癌の早期発見や死亡率低下につながらないとされている^{1)~3)}。近年は英国と米国で、卵巣癌発症リスクの高い女性のスクリーニングの有用性についての前方視的な臨床研究が行われた。英国で行われた

UK FOCSS(United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study)は、臨床進行期IIIc期以上の卵巣癌の発見率は低下させるもののI期がんの発見率は増加しないと結論している⁴⁾。UK FOCSSは今後もサーベイランスの間隔やCA125の有用性について継続的な検討を行うとしている。一方米国では、GOG#199(Ovarian Cancer Prevention and Early Detection Study)が症例集積を終えて解析に入っている。

このようにBRCA1/2 遺伝子変異保持者に対する卵巣癌スクリーニングの有用性は確立されていないが、各種ガイドラインではその他の検査項目がない事情から、超音波断層法・血清CA125測定によるサーベイランスを提示している。NCCNガイドラインでは、妊娠希望などの理由によりリスク低減卵管卵巣摘出術(risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO)まで

の期間が長い患者やRRSOを希望しない患者に対する管理として、30歳もしくは家系の最も早い卵巣癌発症年齢の5~10年前から6カ月ごとの経膈超音波検査および血清CA125を考慮するとしている⁵⁾。

卵巣癌一次予防法としての リスク低減卵管卵巣摘出術

RebbeckらはBRCA1/2遺伝子変異保持者に対してRRSOを施行することにより卵巣癌と卵管癌の発症リスクをハザード比で0.21に減少したというメタアナリシスを報告した⁶⁾。さらにDomchekらは、RRSOが卵巣癌および乳癌発症リスク低減をするのみならず乳癌関連死亡率、卵巣癌関連死亡率、および総死亡率をそれぞれ90%、95%、76%低下させたと報告している⁷⁾。このようにBRCA1/2遺伝子変異保持者に対するRRSOは卵巣癌や乳癌の発症リスクを確実に低減するだけでなく、生命予後を改善することがほぼ確実とされている。

このような結果からNCCNガイドラインでは「RRSOについては、理想的には35~40歳の出席終了時、または家系の最も早い卵巣癌発症年齢に基づき個別に勧める」としている⁵⁾。またわが国の乳癌診療ガイドラインにおいて「リスクRRSOにより卵巣癌卵管癌発症リスクを減少できるだけでなく、乳癌発症リスクが減少することは確実である」「RRSOにより総死亡率を減少させることはほぼ確実である」としている⁸⁾。

RRSOを選択しないBRCA1/2遺伝子変異保持者に対しては、RRSOより卵巣癌発症リスク低減効果が低いものの、経口避妊薬の投与も考慮される。CibulaらはBRCA1/2遺伝子変異保持者女性へ経口避妊薬によるがん発症リスク低減効果に関するメタアナリシスを行った結果、経口避妊薬はBRCA1/2遺伝子変異保持者女性における卵巣癌の発症リスクを低減することを

示した⁹⁾。

一方でリスク低減乳房切除術(risk reducing mastectomy: RRM)は乳癌発症リスクを明らかに低減するものの、乳癌死亡率や総死亡率に及ぼす影響については明らかになっていない。

リスク低減卵管卵巣摘出術の実際 と摘出検体の病理学的検査

RRSOの術式として両側付属器(卵管および卵巣)を摘出することが基本であるが、両側付属器摘出術施行後に子宮は機能的な存在意義を失うため、RRSOと同時に子宮摘出術を行うことは必ずしも必要ではないが合理的であるといえる。また子宮を温存した場合、両側卵巣摘出術後の卵巣欠落症状に対するホルモン補充療法(hormone replacement therapy: HRT)をした場合の子宮内膜増殖作用や、乳癌に対するタモキシフェン療法による子宮体癌発生リスク上昇が問題となる。手術に伴う合併症は子宮摘出術を伴った術式の方が高くなることが考えられるので、カウンセリングにおいてリスクとベネフィットを理解してもらった上で子宮摘出術を同時に行うか否かの決定を行う必要がある。今後RRSOは腹腔鏡下で施行されることが多くなると予測される。

RRSOは卵巣癌発症後の手術と比較して手術侵襲という観点において、明らかに低侵襲である。一般に卵巣癌に対しては子宮と付属器の摘出に加えて、後腹膜リンパ節や大網の摘出を含む根治術が適応となることが多い。進行した場合には、転移巣の切除のために他臓器の合併切除も考慮される。その合併症として出血、臓器損傷、肺血栓塞栓症、リンパ浮腫、腸閉塞、感染、創部離開、末梢神経麻痺等があげられるが、これらは進行癌で手術が拡大すればするほど高頻度に発生し、QOLを低下させる要因となる。

RRSO施行時の検体において卵管癌が高頻度で発見されるとする報告もあり、このようなオ

カルトがん発見のために卵管・卵巣ともに連続切片による病理診断が必要である⁹⁾。そのためRRSO施行医は病理医との連携した対応が必要となる。またRRSOでは骨盤内洗浄液から悪性細胞が見出されることがあり腹腔細胞診を行う必要がある。

ところで*BRCA1/2*遺伝子変異保持者の卵管上皮細胞のp53免疫染色を施行すると、p53陽性細胞を認める例があることが明らかになってきている(p53 signature)。最近の研究で、卵巣漿液性腺癌は卵管上皮より発生すると考えられており、このp53 signatureは*BRCA1/2*遺伝子変異保持者における卵巣癌発癌過程における早期前駆病変であると考えられる。そのため近年はRRSOによる外科的閉経のリスクが受け入れられない*BRCA1/2*遺伝子変異保持者女性に対して、まず40歳頃に両側卵管摘出術を行ったのち、50歳頃に両側卵巣摘出術を行うというprophylactic salpingectomy with delayed oophorectomy (PSDO)あるいはradical fimbriectomyの臨床試験が行われている¹⁰⁾。PSDOやradical fimbriectomyが予後に与える影響についてはまだ報告されておらず、現在、米国やフランスにおいてPSDO、Radical Fimbriectomyの前向き研究が行われている。

RRSOのサーベイランスとQOL

RRSO施行後も腹膜癌の発症リスクは残るためサーベイランスが必要である。これは卵巣表面と腹膜の由来が発生学的に同じ胎児体腔上皮であるためと考えられる。Caseyらは*BRCA1/2*遺伝子変異保持者に対するRRSO後の10年で腹膜癌の発症が3.5%であると報告している¹¹⁾。

RRSOにおいて、特に閉経前に卵巣の摘出をすることにより女性ホルモン欠落に伴ういわゆる卵巣欠落症状を余儀なくされる。また卵巣摘出を施行してから数年~10年以上経ってから

も身体に様々な影響を及ぼすことがある。早期には顔のほてり・のぼせ・疲労感・肩こり・動悸など「狭義」の更年期障害が、さらに性交痛や外陰・膣の不快感(これらは萎縮性〔老人性〕膣炎の主症状)、尿道炎・尿失禁、皮膚の萎縮に伴う肌荒れ・くすみ、肥満などが続いて出現する。閉経前卵巣摘出術のような人工閉経ではこれらの症状は一般的に急激に出現することが多い。また長期的には骨粗鬆症ないし骨量減少症、脂質異常症、動脈硬化症などが出現する。これらの疾患は初期の段階では自覚・他覚症状に乏しいが、その後発症する脳血管疾患や心血管疾患発症の高危険群になるため早期からの管理が必要となる。遺伝カウンセリングにおいては以上のような卵巣ホルモンの欠落に伴う症状とともに、性的問題を含めて伝えるべきである。

卵巣機能低下に関する諸症状の改善のために、一般にHRTが適応となるが、乳癌罹患例に対してはエストロゲンが腫瘍増殖に寄与するため使用することはできない。一方、*BRCA1/2*遺伝子変異保持者で乳癌未発症例に対するHRTについては定説が得られていない。Rebeckらは*BRCA1/2*遺伝子変異保持者女性462症例を対象に両側卵巣卵管摘出術を実施した女性におけるHRTと乳癌発症リスクの関係を検討した。RRSOは従来報告と同様に乳癌発症リスク低減効果を認めた。さらにHRTの有無によって乳癌発症リスクに差は見られなかったことから、RRSO施行例にHRTを行っても乳癌発症リスクは再上昇しないことを示した¹²⁾。ただし本研究のフォローアップ期間は平均3.6年であり、さらなる長期フォローデータが求められる。また2008年には472名の*BRCA1*変異を有する閉経後女性を対象とした症例対照研究の結果、HRT施行例で乳癌リスクが低下したとする報告もあり、引き続き検討を要すると考えられる¹³⁾。なおわが国のRRSO後の実地臨床では更年期症状の改善のため漢方薬にて対処してい

る事例もある¹⁴⁾。

おわりに

現時点で *BRCA1/2* 遺伝子検査にて variant of uncertain significance (VUS: 病的意義が不明な遺伝子変異) という判定がされた遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) 家系, *RAD51C* や *RAD51D* など *BRCA1/2* 以外の遺伝子変異, Lynch 症候群, Li-Fraumeni 症候群, Cowden 症候群など, 他の遺伝性疾患の家系で卵巣癌血縁腫瘍歴がある場合におけるリスク低減手術については現時点で個別の対応になる。ごく最近, 家族歴をもつ高カルシウム血症を伴う40歳未満の女性に多い未分化卵巣悪性腫瘍である卵巣小細胞癌 (small cell carcinoma of the ovary, hypercalcaemic type: SSCOHT) では *SMARCA4* の生殖細胞系列変異が認められることが報告された¹⁵⁾。SSCOHTの発端者とその血縁者DNAの生殖細胞系列変異をエクソームシーケンスにて解析したところ *SMARCA4* の生殖細胞系列変異が同定された。このことは家族歴をきちんと聴取することで, 今後も新規遺伝子の発見につながる可能性を示唆するものである。今後はHBOCのみならずLynch症候群女性や今後新たな遺伝性卵巣癌関連遺伝子の遺伝子変異保持者に対するリスク低減手術の適応が課題となる可能性が高い。

現時点でRRSOを施行する場合は, 未発症者に対する介入という観点から, 現時点では施設内倫理委員会などの承認を得た上での実施が望ましい。またRRSO施行前の十分なカウンセリングの際に同手術が健康保険の適用にならないことも伝えなければならない。

文献

1) Hermesen BB, et al : No efficacy of annual gynaecological

- screening in *BRCA1/2* mutation carriers : an observational follow-up study. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 1335-1342.
- 2) Woodward ER, et al : Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG* 2007 ; 114 : 1500-1509.
- 3) Buys SS, et al : Effect of screening on ovarian cancer mortality : the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011 ; 305 : 2295-2303.
- 4) Rosenthal AN, et al : Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. 2013 ; 31 : 49-57.
- 5) NCCN ガイドライン日本語版. <http://www.nccn.org/nccn/>
- 6) Rebbeck TR, et al : Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 80-87.
- 7) Domchek SM, et al : Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010 ; 304 : 967-975.
- 8) 日本乳癌学会(編): 乳癌診療ガイドライン2 疫学・診断編 2013年版(第2版). 金原出版, 2013.
- 9) Cibula D, et al : Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in *BRCA* mutation carriers : a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011 ; 11 : 1197-1207.
- 10) Leblanc E, et al : Radical fimbriectomy : a reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of *BRCA 1* or *2* genes? Rationale and preliminary development. *Gynecol Oncol* 2011 ; 121 : 472-476.
- 11) Casey MJ, et al : Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97 : 457-467.
- 12) Rebbeck TR, et al : Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers : the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 7804-7810.
- 13) Eisen A, et al : Hormone therapy and the risk of breast cancer in *BRCA1* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 1361-1367.
- 14) Hirasawa A, et al : Experience of risk-reducing salpingo-oophorectomy for a *BRCA1* mutation carrier and establishment of a system performing a preventive surgery for hereditary breast and ovarian cancer syndrome in Japan : our challenges for the future. *Jpn J Clin Oncol* 2013 ; 43 : 515-519.
- 15) Witkowski L, et al : Germline and somatic *SMARCA4* mutations characterize small cell carcinoma of the ovary, hypercalcaemic type. *Nat Genet* 2014 ; 46 : 438-443.

寄者連絡先

〒160-8582

東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部産婦人科

平沢 晃

第2章 婦人科腫瘍分野 C. 卵巣癌

3

遺伝性乳癌卵巣癌の遺伝子検査

平沢 晃 増田健太 青木大輔

慶應義塾大学医学部産婦人科

疾患の概要

遺伝性乳癌卵巣癌(hereditary breast and ovarian cancer: HBOC)は、*BRCA1*または*BRCA2*(*BRCA1/2*)の生殖細胞系列変異が原因の遺伝性疾患である¹⁾²⁾。*BRCA1/2*遺伝子変異保持者(mutant carrier)の家系では乳癌や卵巣癌(卵管癌や原発性腹膜癌を含む)など関連腫瘍への罹患者が複数存在し、膵臓癌、前立腺癌、男性乳癌のリスクも高い。HBOCは常染色体優性遺伝の形式をとり子どもには男女関係なく50%の確立で遺伝し、多くの遺伝性腫瘍と同様に遺伝子変異を有していても浸透率(癌が発症する確率)は100%ではない。米国癌治療学会議(ASCO)は、臨床において第一度近親と第二度近親の範囲で、①がんの種類、②がんを発症した年齢、③母方の家系か父方の家系か、の家族歴を聴取すべきとしている³⁾。また米国予防医学専門委員会(U. S. Preventive Services Task Force: USPSTF)は、がんの未発症者に対して、プライマリケア医が遺伝カウンセリングへ紹介する前に一般外来におけるHBOCのリスク評価を推奨する一方、*BRCA*関連がんの家族歴のない女性に対してルーチンな遺伝カウンセリングや遺伝子検査は推奨しないとしている⁴⁾。

卵巣癌全体の10~15%の例がHBOCであるといわれており、婦人科実地臨床において卵巣

癌の診療中にHBOCの患者が存在している可能性がある。そのため遺伝的リスクを正確に評価するために家族歴の聴取が必要不可欠である。またHBOCにおける卵巣癌の発症率は約15~40%と報告されており、漿液性腺癌やIII期以上の進行例が多いという特徴がある。

わが国では2008年に、日本人を対象とする*BRCA1/2*遺伝子検査の有用性を評価する多施設共同研究が行われ、患者の既往歴と家族歴から推定される変異陽性率が解析された。これにより日本人においても欧米と同等もしくはそれ以上の割合で*BRCA1/2*変異保持者が存在することが明らかとなった⁵⁾。

検査法とその評価

*BRCA1/2*遺伝子検査は、遺伝カウンセリングにおいて*BRCA1/2*遺伝子変異を有する可能性が高いと判断された検査希望者を対象とする。米国产婦人科学(ACOG)と婦人科腫瘍学会(SGO)は乳癌と卵巣癌の病歴がある女性、卵巣癌を発症し第2度近親者以内に卵巣癌もしくは閉経前の乳癌家族歴がある女性、卵巣癌を発症したアッシュケナージ系ユダヤ人の女性、50歳以下で乳癌を発症し、第2度近親以内に卵巣癌もしくは男性乳癌の家族歴がある女性、40歳以下で乳癌を発症したアッシュケナージ系ユダヤ人の女性、第2度近親者以内に*BRCA1/2*変異を有

する家族歴がある女性などの特徴が当てはまる場合には、HBOCの可能性を念頭におき遺伝カウンセリングを推奨するとしている⁶⁾⁷⁾。HBOCの遺伝カウンセリングでは、クライアントの既往歴、家族歴やリスク因子等を詳細に聴取し、乳癌や卵巣癌発症に関するリスク評価を行う。

またHBOCに関する医学的な情報提供を行ったのち、遺伝子検査、がん予防法、クライアントに応じた治療法などについて話し合い、クライアントの自己決定を支援する。

遺伝カウンセリングにおいてはBRCAPRO (<http://bcb.dfc.harvard.edu/bayesmendel/brcapro.php>)、Myriad社提供のリスク評価モデル (<http://www.myriadpro.com/brca-risk-calculator/>)などが参考となる。

BRCA1/2遺伝子検査は家系内の乳癌や卵巣癌を発症した人からまず検査を開始することが望ましい。HBOC家系内未発症者で初回検査を行い病的変異が認められなかった場合、その家系がHBOCでないのか、変異がその人に遺伝していないかの判別が不可能であるからである。

BRCA1/2遺伝子検査は生殖細胞系列の遺伝子変異を調べるものであり、通常と同様に採血を行い、末梢血非病変部の細胞から抽出したDNAを対象とする。わが国におけるBRCA1/2遺伝子検査はファルコバイオシステムズが受託解析を行っている。BRCA1は24エクソン、BRCA2は27エクソンをもつ大きな遺伝子であるが、アシュケナジー系ユダヤ人などの一部の集団を除いてはhot spotが存在しない(特定の塩基において高頻度にBRCA1/2変異を認めない)ため、全コーディングエクソン配列を解析する(スクリーニング検査)。シークエンスによって変異を同定することが不可能であった場合にはMLPA(multiplex ligation-dependent probe amplification)法を併用する。MLPA法を用いることにより通常のシークエンスにより同定することが困難であるエクソンレベルの比較

的大きな欠失や重複を検出することが可能である。スクリーニング検査の結果、発端者にBRCA1/2遺伝子変異が見つかった場合、その血縁者に対しては発端者と同じ部位に変異があるかのみ調べることとなる(シングルサイト検査)。

なおわが国では、遺伝性腫瘍に対する遺伝カウンセリング、BRCA1/2遺伝子検査、リスク低減手術に関する治療費用は保険収載されておらず、自費診療である。

検査に伴う合併症と対処

本検査は通常の静脈採血で可能であり、それに伴う特記すべき合併症は存在しないが、遺伝子検査としての観点からの配慮が必要である。

2011年に日本医学会から「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」が公開された⁸⁾。遺伝情報は、生涯変化しない、血縁者間で一部共有される、がんの発症の予測をすることができる場合がある、不適切に扱われた場合には被検者および被検者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性があるなどの特徴がある。遺伝情報を扱う医療スタッフはこれらを十分考慮する必要がある。

BRCA1/2遺伝子検査に伴う心理的影響についても注意する必要がある。また子どもがいる変異保持者や親族をHBOC関連がんで失った場合で長期に継続する場合もあり、心理社会的側面への配慮が重要である。そのため遺伝子検査施行に際しては当該診療科や遺伝診療部門も含めたチーム医療としてサポートする体制があることが望ましい。

診断とアセスメント

BRCA1/2遺伝子検査の結果として、「陽性」、「陰性」、「病的意義が不明な遺伝子変化」の3通

りが考えられる。

1. 陽性

病的変異が検出された場合であり、HBOCと診断される。引き続き血縁者に対し同変異部位のシングルサイト検査が可能となる。

2. 陰性

変異が検出されないか、病的でないかと判明している変化(遺伝子多型)が検出された場合、BRCA1/2以外の遺伝子変異(RAD51CやRAD51Dなど)が原因となっていることや、Lynch症候群、Li-Fraumeni症候群、Cowden症候群など、他の遺伝性疾患も念頭におく必要がある。他の遺伝性腫瘍症候群以外の原因としては、HBOC関連腫瘍の家系内集積が偶然の集積である、多因子遺伝のがん易罹患性体質である、検出感度の問題である、等が考えられる。

3. Variant of uncertain significance (VUS=病的意義が不明な遺伝子変化)

現時点で結果の解釈が未確定なバリエーションで、その変化が遺伝子の機能に影響するかは不明である。Myriad社の報告ではVUSは2%程度で検出されており、検査を施行前にVUSが検出される可能性など検査の限界について説明しておく必要がある。後日、データの蓄積によって病的意義が不明な変異が病的意義をもつようになる可能性があるので経時的にデータベースをチェックする必要がある。

BRCA1/2遺伝子変異陽性と判定された例に対してはサーベイランスが必要となる。

現在のところ卵巣癌全般に対する有効なスクリーニング方法は示されておらず、経膈超音波検査、血清CA125測定等は卵巣癌スクリーニング方法として感度、特異性とも限界があり、死亡率低下効果は認められていない。なお通常の「がん検診」、いわゆる「婦人科検診」は卵巣癌の発見を念頭においているわけではないことを情報提供する必要がある。

このようにBRCA1/2遺伝子変異保持者に対する二次予防法(がんを早期に発見することより死亡を防ぐ)が確立されていない現時点では、BRCA1/2遺伝子変異保持例に対するがん一次予防法(がんになることを防ぐ)としてリスク低減卵巣卵管摘出術(risk-reducing salpingo-oophorectomy: RRSO)が最も確実性の高い卵巣癌予防策である。

RRSOは卵巣癌発症リスク低減だけではなく、乳癌発症リスク低減としての意義も有する。Domchekらは、RRSOが乳癌死、婦人科癌関連死、および全死亡率をそれぞれ90%、95%、76%低下させたと報告している⁹⁾。米国NCCNの(The National Comprehensive Cancer Network)ガイドラインでもRRSOが推奨されており、わが国でも日本婦人科腫瘍学会と日本乳癌学会監訳による邦訳が上梓された(<http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/index.html>)。

RRSO後のヘルスケアに関する課題についても性的問題を含めて施行前に伝えるべきである。閉経前の両側卵巣摘出術は骨粗鬆症による骨折や脂質異常症に起因する動脈硬化、その後発症する脳血管疾患や心血管疾患発症の高危険群になる。RRSOを選択しない女性では、35歳以降、もしくは家系で最も早い発症年齢に基づいて、おおよそ半年ごとに経膈超音波検査とCA125測定を行うことを考慮する。

一方、RRSOを施行したBRCA1/2遺伝子変異保持者を術後20年間フォローアップしたところintra-abdominal carcinomatosisの発生する累積危険率が3.5%以上であるという報告もあることから、RRSO後もサーベイランスが必要な旨をカウンセリングの段階で伝える必要がある¹⁰⁾。

文 献

- 1) Miki Y, et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 266: 66-71.

- 2) Wooster R, et al : Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science 1994 ; 265 : 2088-2090.
- 3) Lu KH, et al : American Society of Clinical Oncology Expert Statement : collection and use of a cancer family history for oncology providers. J Clin Oncol 2014 ; 32 : 833-840.
- 4) Nelson HD, et al : Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women : A systematic review to update the U. S. preventive services task force recommendation. Ann Intern Med 2014 ; 160 : 255-266.
- 5) Sugano K, et al : Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. Cancer Sci 2008 ; 99 : 1967-1976.
- 6) American College of Obstetricians and Gynecologists : ACOG Practice Bulletin No. 103 : Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Obstet Gynecol 2009 ; 113 : 957-966.
- 7) Lancaster JM, et al : Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. Gynecol Oncol 2007 ; 107 : 159-162
- 8) 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. 2011年2月.
- 9) Domchek SM, et al : Association of Risk-Reducing Surgery in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers With Cancer Risk and Mortality. JAMA 2010 ; 304 : 967-975.
- 10) Casey MJ, et al : Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. Gynecol Oncol 2005 ; 97 : 457-467.

著者連絡先

〒160-8582

東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部産婦人科

平沢 晃

1 遺伝性乳癌・卵巣癌

平沢 晃 増田健太 青木大輔

◎BRCA1/2遺伝子変異と乳癌・卵巣癌発症

遺伝性乳癌・卵巣癌(hereditary breast and ovarian cancer; HBOC)はBRCA1またはBRCA2(BRCA1/2)の生殖細胞系列変異が原因の遺伝性腫瘍である。

BRCA1/2遺伝子変異保持者(mutant carrier)では、家系内に乳癌や卵巣癌(卵管癌・腹膜癌を含む)などが好発する。HBOCは常染色体優性遺伝の形式をとるため、子供が遺伝子変異を受け継ぐ可能性は男女にかかわらず50%であり、常染色体上に存在する一方のアリルに異常があれば易罹患性となり、家系内に関連腫瘍罹患歴が複数世代間で存在する。全乳癌の5~10%、全卵巣癌の10~15%がHBOCであると考えられている。

HBOC家系では非遺伝性(散発性)の乳癌や卵巣癌と比較して若年性発症、重複癌発症、両側乳癌発症などが見られるという特徴がある。

◎遺伝カウンセリングとBRCA1/2遺伝子検査

HBOCの発見にはまず詳細な家族歴の聴取が何よりも重要である。遺伝性腫瘍を疑った場合は遺伝カウンセリングを行う。わが国における関連学会認定制度として臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーがあり、自施設で難しいようであれば、その後のマネジメント体制も考慮して対応可能施設への紹介を勧める。

BRCA1/2遺伝子検査は家系内の乳癌や卵巣癌を発症した人からまず検査を開始することが望ましい。わが国では遺伝性腫瘍に対する遺伝カウンセリング、BRCA1/2遺伝子検査、発症のリスクを低下させるために行われるリスク低

減乳房切除術やリスク低減卵管卵巣摘出術に関する治療費は保険収載されておらず、自費診療である。BRCA1は24エクソン、BRCA2は27エクソンをもつ大きな遺伝子であるが、アッシュケナジー系ユダヤ人などの一部の集団を除いてはhot spotが存在しない(特定の塩基において高頻度にBRCA1/2変異を認めない)ため、全コーディングエクソン配列を解析(スクリーニング検査)する。シーケンスによって変異を同定することが不可能であった場合にはMLPA(multiplex ligation-dependent probe amplification)法を併用する。スクリーニング検査の結果、発端者にBRCA1/2遺伝子変異が見つかった場合、その血縁者に対しては発端者と同じ部位に変異があるかを調べる(シングルサイト検査)。

◎HBOCの管理について

米国National Comprehensive Cancer Network(NCCN)ガイドライン(日本語版:乳癌および卵巣癌における遺伝的/家族性リスク評価)の管理法を表1に示す¹⁾。特に卵巣癌の検診として確立した方法はなく、リスク低減卵管卵巣摘出術が選択されることもある。

◎おわりに

HBOCのサーベイランスに定説が得られておらず、近年は適切な管理法を確立することを目的とした臨床試験が進行している。BRCA1/2遺伝子変異陽性例では手術後も重複癌の発症が見られ、さらにリスク低減卵管卵巣摘出術後も腹膜癌の発症リスクは残るため、画像検査を含

表1 遺伝性乳癌・卵巣癌(HBOC)の管理

<p>女性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・18歳から、乳房自己検診の訓練と教育を開始する。 ・25歳から、6～12カ月ごとの問診・視触診を開始する。 ・25歳、または家系で最も早い発症年齢に基づき、個別に年1回のマンモグラフィおよび乳房MRIスクリーニングを開始する。 ・リスク低減乳房切除術の選択肢について個別に話し合い、リスク低減効果、再建の選択肢、リスクについて助言する。 ・リスク低減卵巣卵管切除術については、理想的には35～40歳の出産終了時、または家系の最も早い卵巣癌発症年齢に基づき個別に勧める。カウンセリングでは、生殖に関する希望、発症リスクの程度、乳癌と卵巣癌からのリスク低減効果、更年期障害の管理と望ましい自然閉経最高年齢までの可能な短期ホルモン補充療法(HRT)、および関連する医学的問題について話し合う。 ・リスク低減卵巣卵管切除術を選択しなかった患者では、30歳、または家系で卵巣癌の最も早い初回診断年齢の5～10年前から、6カ月ごとの同時経膈超音波検査(閉経前女性のできれば月経周期1～10日目に)+CA-125(閉経前女性のできれば月経後5日目に)を考慮する。 ・リスクと利益の話し合いを含め、乳癌と卵巣癌に対する化学予防の選択肢を考慮する。 ・可能であれば、画像診断やスクリーニングを検討する(新しい画像技術やスクリーニング間隔の短縮など)臨床試験への参加を考慮する。
<p>男性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・乳房自己検診の訓練と教育を35歳から開始する。 ・6～12カ月ごとの問診・視触診を35歳から開始する。 ・40歳時にベースラインのマンモグラフィを考慮し、ベースライン検査で、女性化乳房または実質性/腺性の陰影が認められれば年1回のマンモグラフィを実施する。 ・前立腺癌についてはスクリーニングガイドラインを厳守すること。
<p>男性および女性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・癌の徴候と症状に関する教育、特にBRCA遺伝子変異について教育する。 ・ほかの癌のスクリーニングについては適切なNCCNガイドラインを参照のこと。
<p>近親者へのリスク</p> <ul style="list-style-type: none"> ・近親者の遺伝性癌リスクの可能性、リスク評価の選択肢および管理について助言する。 ・遺伝カウンセリングとリスクのある近親者の遺伝子検査を考慮することを勧める。
<p>生殖に関する選択肢</p> <ul style="list-style-type: none"> ・子供が家族性BRCA変異をもたないことを希望するカップルには、出生前診断や着床前遺伝子診断などの生殖補助医療の選択肢について助言する。話し合いには、これらの技術の既知のリスク、限界、利益も含めること。 ・BRCA2変異保持者に対しては、両性ともBRCA2変異を保有する場合に、子供にまれな(劣性)Fanconi貧血/脳腫瘍が現れるリスクを議論しなければならない。

(文献1より引用)

めたサーベイランスが重要である。

HBOCのサーベイランスにおいて画像診断は大事な役割を担っており、放射線科医と乳腺外

科医、婦人科医、臨床遺伝専門医などは協力して各症例の遺伝的・臨床的背景について理解する必要がある。

文献

1) <http://www.tri-kobe.org/nccn/>

