

特集 遺伝性乳がん・卵巣がん

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群

—産婦人科の立場から—

昭和大学医学部産婦人科学講座

飯塚 千祥 森岡 幹 清水 華子
四元 淳子 関沢 明彦

はじめに

最近、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 Hereditary Breast and Ovarian cancer (HBOC) に対する予防的手術（予防的乳房摘出、予防的卵巣摘出）が話題となり、HBOC という疾患は一般にも広く知られるようになった。HBOC は BRCA1 または BRCA2 遺伝子の生殖細胞系列の病的変異によって起こる常染色体優性遺伝性疾患である。BRCA 遺伝子に変異を有する女性では、乳がんに加え、卵巣がん、卵管がん、腹膜がんのリスクも上昇する。ここでは産婦人科の立場から HBOC の臨床と今後の展望、とくにリスク低減予防的両側卵巣卵管切除術について述べる。

HBOC と婦人科がん

一般集団において女性が卵巣がん罹患するリスクは 1.4% と言われている¹⁾。一方、悪性腫瘍の 5～10% は遺伝的要因で発生すると言われているが、卵巣がんにおいても発症のもっとも重要な因子が遺伝的要因である。アメリカでは年間 22,000 人が卵巣がん罹患するが、そのうち 2,000 人以上は遺伝的要因で発症していると考えられている²⁾。遺伝性卵巣がんでは BRCA1 および BRCA2 の遺伝子変異が最も多く、その他、DNA ミスマッチ修復遺伝子 (MLH1, MSH2, MSH6) 変異がもたらす Lynch 症候群などがある。

BRCA1 または BRCA2 遺伝子に生殖細胞変異がある場合、70 歳までに卵巣がんを発症するリスクは BRCA1 変異で 40～50%、BRCA2 では 10～20% と報告されている。BRCA1 または BRCA2 変

異により卵管がんと腹膜原発がんのリスク上昇も指摘されている³⁻⁵⁾。

BRCA1 または BRCA2 の変異は、その他のがん発生とも関連している。BRCA1 の関連癌としては、子宮頸癌、子宮体癌（漿液性腺癌）、膵臓癌、胃癌、前立腺癌があり、BRCA2 の関連癌として胆嚢癌、胆管癌、前立腺癌、膵臓癌、胃癌、メラノーマがある^{6,7)}。HBOC と診断された場合に、乳がん、卵巣がん以外の関連癌についても定期的スクリーニングを実施するかどうか、予防的リスク低減両側卵巣卵管切除術を施行する時に子宮全摘も追加するべきかなど関連癌に対する取り決めは皆無である。子宮がんを含めた関連癌についても、罹患リスクや予防的手術によるリスク低減効果、また、スクリーニング方法やその効果について今後、臨床研究を積み重ねて明らかにしていく必要があり、より適切な早期発見法と予防法の確立に繋げていく必要がある。

卵巣がんのスクリーニング検査

卵巣がんは女性のがん死亡の第 8 位である。診断時点で約 55% がⅢ期、Ⅳ期の進行癌であり、女性生殖器がんにおいてはもっとも予後不良である⁸⁾。近年、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣がんの罹患数はほぼ横並びで年間約 9000 人、死亡数は子宮頸癌、体癌の倍以上で年間約 4700 人が卵巣がん死亡している。(2011 年独立行政法人国立がん研究センター統計)。卵巣は骨盤内深部、子宮の背側に存在し、捻転による血流障害や出血などでない限り、早期に症状が出ることはほとんどない。卵巣がんにおいても、腹部膨満感、腹痛、便秘などの非特異的症状を

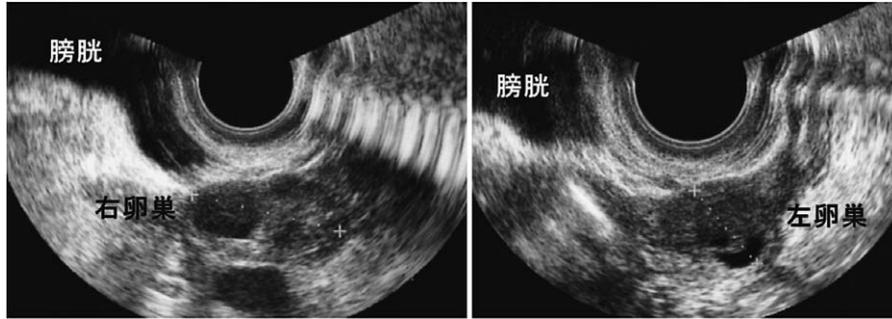


図1 卵巣の経膣超音波画像
左右の卵巣は正常所見であり、周囲に腹水も認めない。

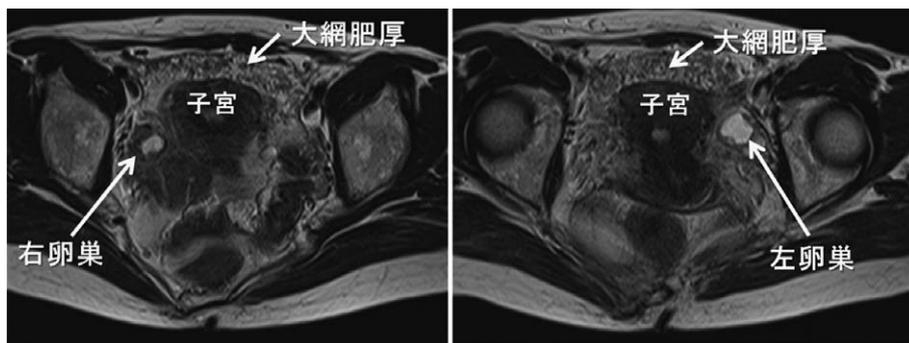


図2 骨盤部MRI, T2強調画像
卵巣には両側とも2 cm以下の嚢胞を認めるが月経のある女性であり正常卵胞との鑑別は困難である。子宮前方にもややとした異常な構造物を認め、肥厚した大網と考えられる。

認めることがあるが、がん性腹膜炎や腹水貯留に起因するものが大部分で進行して初めて自覚することが多い。

卵巣がんのスクリーニング検査としては、内診、経膣超音波検査、血清CA125の測定が行われる。内診や経膣超音波検査はがんによる子宮卵巣周囲の癒着や腫瘍形成、腹水貯留を診断するためには有用である。しかし、一般の卵巣がんの約50～60%、BRCA変異陽性の卵巣がんでは70～80%を占める漿液性腺癌⁹⁾は早期から腹膜播種して進展するため触診や画像検査では診断が難しい。写真は40歳女性、胸水貯留を契機に発見されたIV期卵巣がんの超音波画像(図1)と骨盤内MRI画像(図2)である。経膣超音波では骨盤内に腹水を認めず、両側卵巣は正常大で腫瘍形成も認めない。MRI画像をみても、子宮卵巣に特に異常は認めず、腹水もダグラス窩に少量認めるのみ。唯一異常な所見は子宮腹側のもや

もやとした腫瘤影でOmental cakeを見ているものである。血清CA125が高値であり、胸水の細胞診でclass V adenocarcinomaが推測されたため卵巣がんによる癌性胸腹膜炎を強く疑い、試験開腹を行った。その結果、卵巣とダグラス窩を中心に横隔膜におよぶ癌性腹膜炎を認め、IV期卵巣がんと診断した。このように、漿液性腺癌の大部分では内診と超音波検査で異常と判断することは難しい。

一方、血清CA125はスクリーニングの臨床研究によると感度58%、特異度98.5%と報告されており¹⁰⁾、一次検査としてはある程度有用といえる。しかしながら、血清CA125測定と経膣超音波によるルーチンのスクリーニングでは卵巣がん死亡率は減少しないとのランダム化比較試験の結果もあり¹¹⁾、現状では、卵巣がんのスクリーニング方法は確立していないと言わざるを得ない。

表 1

症例数／研究方法	卵巣がんの OR or HR (95% CI)	文献
2871 / meta-analysis	HR = 0.21 (0.12-0.39)	HR = 0.12 (0.03-0.41)
251 / case control	OR = 0.29 (0.12-0.73)	J National Cancer Institute 95(14): 1072-78, 2003
1828 / retrospective	HR = 0.20 (0.07-0.58)	JAMA 296(2): 185-192, 2006
792 / prospective	HR = 0.12 (0.03-0.41)	J Clin Oncol 26(8): 1331-37, 2008

HBOC 患者の検診 Surveillance

前述のように、卵巣がんをスクリーニング検査によって早期発見することは極めて困難である。しかし、感度・特異度が低い検査であっても、BRCA 遺伝子変異を有するようなハイリスク集団であれば、ある程度高い陽性的中率が期待できる。そのような集団では定期的な Surveillance を行うことで疾患の早期発見に努めることには意味がある。

NCCN ガイドライン 2011「遺伝的要因／家族歴を有する高リスク乳がん卵巣がん症候群」では、遺伝的リスクを有する女性には、35～40歳の出産終了時に RRSO を推奨しており（十分なカウンセリングを行い、生殖に関する希望、リスク低減効果、更年期症状に対する HRT、その他の医学的リスクなどについて個別に相談する）、RRSO を選択しなかった患者では 35 歳から、もしくは家系内の卵巣がんの最も早い診断年齢の 5～10 年前から Surveillance を開始するとしている。Surveillance の方法は、6 か月毎の経膈超音波検査（閉経前女性は月経周期 1～10 日目）と血清 CA125 測定（閉経前女性は月経の 5 日目）を推奨している。しかし、これらの推奨される検査対象と方法は Expert consensus に基づくものであり、明確なエビデンスは示されていない。

当院でも、リスク低減手術を選択しなかった患者に対しては、6 か月毎の内診、経膈超音波検査、血清 CA125 測定、および年 1 回の子宮頸がん検診（PAP スメア）を施行している。

RRSO を施行した患者においても、1～6%の腹膜原発がんのリスクが残るため、年 1 回の PAP スメア時に内診、経膈超音波、血清 CA125 測定をしているが、RRSO 後の患者に対してこの検診間隔が適切かどうかについては今後も検討が必要である。

また、BRCA 変異による関連癌として、子宮頸癌と子宮体癌が指摘されており、スクリーニング検査にルーチンでの子宮頸部・内膜細胞診を加えるべきかどうかについても検討しなければならない。

リスク低減卵巣卵管切除術 risk-reduction salpingo-oophorectomy (RRSO)

HBOC を診断することの目的は、がんによる死亡率を減少させることである。乳がんと卵巣がんの発症年齢を見ると、乳がん発症の平均年齢は BRCA1 が 43 歳、BRCA2 が 47 歳¹²⁾で、卵巣がんでは 52 歳と 62 歳¹³⁾であり、乳がんが卵巣がんより若年で発症している。実際の臨床現場でも、乳がん患者に NCCN ガイドラインに基づく遺伝的ハイリスク因子（発症年齢、家族歴、トリプルネガティブ乳がんなど）を認めた場合に認定遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングを勧めている。遺伝カウンセリングでは遺伝子検査が提示されるが、検査を希望した患者に対しては遺伝子検査が行われる。その結果、遺伝子変異を同定することで HBOC を診断する。このように、乳がん患者の遺伝子検査から HBOC が診断されることが最も多いが、それに続くのは HBOC 患者の家族で遺伝子検査を行い、未発症者で遺伝子変異を認める場合である。いずれにしても卵巣がんは発症していない患者が大部分である。したがって、HBOC 確定後の主な目標は卵巣がんの予防および死亡率の減少といえる。しかし、前述したように、卵巣がんに関しては定期的な Surveillance は死亡率低下に寄与しない。そのため、卵巣がんによる死亡率を低下させる最も有効な手段は、予防的に卵巣卵管を摘除することである。3 つの研究論文の meta-analysis（表 1）から、RRSO を行うことで卵巣がん発症リスクを 85～90%低減さ

表 2

症例	年齢	婚姻	妊娠分娩	遺伝子	乳癌手術	術前化学療法	術式	ポート数	手術時間	出血量 ml	入院日数	術中合併症	術後合併症	病理組織診断	腹水細胞診
1	45	未	2G0P2K	BRCA1	同時	無	L-BSO	3	0:40	30	6	なし	なし	両側卵巣嚢胞	Negative
2	39	既	2G0P1S1K	BRCA1	同時	あり	TLH+BSO	4	1:45	5	5	なし	なし	子宮平滑筋腫	Negative
3	43	未	4G0P4K	BRCA1	同時	あり	L-BSO (SSL)	1	1:00	40	12	インジェクターの子宮損傷	ポート挿入部膿瘍	傍卵管嚢腫	Negative
4	62	既	2G2P	BRCA2	同時	無	L-BSO	4	0:45	55	7	なし	なし	卵巣線維腫	Negative
5	44	既	3G1P2EC	BRCA2	同時	無	LAV+BSO	4	1:20	170	8	なし	なし	子宮内膜ポリープ	Negative

L-BSO: Laparoscopic bilateral salpingo-oophorectomy 腹腔鏡下両側付属器切除

TLH: Total laparoscopic hysterectomy 腹腔鏡下子宮全摘術

LAVH: laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy 腹腔鏡補助下陰式子宮全摘術

せ、乳がん発症のリスクも約40%減少させると報告されている¹⁴⁾。

RRSOはわが国では保険適応はなく、倫理委員会の承認を得た一部の医療機関で臨床研究として施行されているにすぎない。術式（開腹手術か腹腔鏡か、両側付属器切除のみとするか子宮全摘も行うかなど）や摘出検体の取り扱い方法など、今後RRSOを広く施行していくためには引き続き研究を進め、基準づくりが必須である。

当院では、IRBの承認を得て、35歳以上の挙児希望のないHBOC患者に対して、認定遺伝カウンセラーによる十分なカウンセリングを施行した上で同意を取得し、患者負担にてRRSOを施行している。これまで、5人に対してRRSOを施行した（表2）。全例乳がん患者であるが、BRCA1変異陽性が3例、BRCA2が2例であった。手術は全例腹腔鏡下に施行し、1例に腹腔鏡ポート挿入部感染を認めた以外には目立った合併症は認めず、安全に施行可能であった。摘出した卵巣卵管の病理検査と腹腔内の洗浄細胞診の結果、いずれにも悪性所見は認めなかった。術式に関しては、現状、付属器切除（卵巣および卵管）はほぼ腹腔鏡下に施行しているが、保険適応疾患（子宮筋腫など）がある場合には子宮全摘も施行している。358人のHBOC患者に対して腹腔鏡下にRRSOを施行した後方視的検討では、

合併症率3.1%で、際立った術中合併症もなく、安全に施行可能であったと結論付けている¹⁵⁾。腹腔鏡下手術は手術侵襲が少なく術後回復が早いという明らかなメリットがあるため、安全性と低侵襲性をより厳密に求められる予防的手術も腹腔鏡下に施行することが望ましいと考えられ、当院でも、腹腔鏡不適切症例（複数回の開腹歴など）でない限り、腹腔鏡技術認定医の指導の下で腹腔鏡下にRRSOを施行している。

未発症の卵巣卵管を摘出することに対して、倫理的な問題を考慮すると同時に、閉経前に卵巣を摘出することで起こる早発閉経に伴うリスクも十分考慮しなければならない。NCCNガイドラインではRRSOの施行時期について、35～40歳の出産終了時もしくは家系のもっとも早い卵巣がん発症年齢に基づき個別に勧めるとしている。早発閉経のリスクとして骨粗鬆症や心血管系への影響が考えられる。RRSO施行後短期間のホルモン補充療法（HRT）は比較的安全で更年期症状に対する治療の選択肢となりうるが、HRTを行うことによる乳がんへの影響などが十分にはわかっていない。

RRSO施行時、術前の評価では見つからなかったオカルト癌が約5%に発見される。したがって、術中に腹水もしくは腹腔洗浄液の細胞学的検索を施行し、術後に摘出検体の詳細な病理組織学的検索を行

う必要がある。RRSOで摘出した卵巣卵管の病理組織を検討した研究では、4～17%に顕微鏡的オカルト癌が発見された。その43～100%で卵管（卵管采部）に病変を認め、卵管原発と考えられると報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。また、通常卵巣卵管は2～3mmの間隔で標本を作製する（米国病理学会プロトコル卵巣・卵管がん）が、RRSO後の病理検査では1～13mmのオカルト癌が発見されたと報告されており¹⁹⁾、卵巣だけでなく卵管まで含めた全体の詳細な標本の作製が必要である。摘出検体の病理検査についてもRRSOでは特別な対応が重要である。

その他の予防 — 化学的予防 —

一般に、経口避妊薬に卵巣がんのリスクを下げる効果があることは歴史的に多くの研究で示されている。この効果は、経口避妊薬によって排卵回数が減少することによって考えられているが、そのほかにも複雑なメカニズムが示唆されており研究途中である。経口避妊薬の予防効果は使用期間と相関し、6か月～2年の使用期間でもある程度の予防効果は認められる。経口避妊薬の使用をやめると約15年で予防効果はもとのレベルに戻ると言われている²⁰⁾。BRCA変異陽性女性に経口避妊薬を使用した場合、卵巣がんリスク低減効果を認めたとする報告と統計学的有意とはならなかったとする報告²¹⁾があるが、最近の研究ではリスク低減効果を支持するものが大部分である。経口避妊薬使用による乳がんリスク増加についても1996年のmeta-analysisで乳がんリスクが24%増加する²²⁾との報告がなされたが、その後の症例対象研究ではリスクの増加は認めず、低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（日本産科婦人科学会2005年）では乳がんリスクが増加するリスクは小さいと指導してよいとしている。しかし、乳がんをすでに発症している患者やBRCA変異陽性ハイリスク患者に対する使用に関してのエビデンスはなく、慎重に使用するべきである。その他、NSAIDsの予防効果に関する報告も散見されるが十分なエビデンスはない。

おわりに

HBOC患者が卵巣がんを70歳までに発症するリスクはBRCA1変異で40～50%、BRCA2では10～20%である。HBOC患者管理の目標をがんによ

る死亡率の減少とした場合、特に卵巣がん予防に関しては、定期的なスクリーニング検査は死亡率低下に寄与しないと言われており、RRSOが最も有効な手段である。RRSOを施行するにあたっては、十分な情報を提供し患者の自己選択を支持するためにも遺伝カウンセリングを充実させなければならない。また未発症者に対する手術であるため、通常の手術以上に安全性確保が必要である。現在は保険適応がなく患者負担が大きいため敷居の高い治療となっている。患者選択基準、有害事象、合併症などをきちんと検討し基準を設けることで希望する患者が治療を受けられる環境の整備が急がれる。また、出産終了前、予防的手術を希望しない女性に対するスクリーニングの基準づくりや手術以外の予防方法についての研究も続けなければならない。

文 献

- 1) National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: ovary cancer. (accessed 2013 Nov 15) <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
- 2) American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. New York: American Cancer Society; 2007.
- 3) Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, *et al*. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol*. 2010;119:7-17.
- 4) Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, *et al*. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1117-1130.
- 5) Chen S, Iversen ES, Friebel T, *et al*. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol*. 2006;24:863-871.
- 6) Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1358-1365.
- 7) Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, *et al*. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1365-1372.
- 8) 婦人科腫瘍委員会. 2006年度卵巣腫瘍患者年報. 日産婦会誌. 2008;60:1052-1085.
- 9) Werness BA, Ramus SJ, DiCioccio RA, *et al*. Histopathology, FIGO stage, and BRCA muta-

- tion status of ovarian cancers from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Int J Gynecol Pathol.* 2004;23:29-34.
- 10) Jacobs I, Davies AP, Bridges J, *et al.* Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA125 measurement and ultrasonography. *BMJ.* 1993;306:1030-1034.
 - 11) Buys SS, Partridge E, Black A, *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.
 - 12) van der Kolk DM, de Bock GH, Leegte BK, *et al.* Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124:643-651.
 - 13) Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CT, *et al.* Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet.* 2000;355:2015-2020.
 - 14) Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Nat Cancer Inst.* 2009;101:80-87.
 - 15) Shoni M, May T, Vitonis AF, *et al.* Laparoscopic risk-reducing salpingo-oophorectomy: the Brigham and Women's experience. *ISRN Minim Invasive Surg (Internet).* 2012;2012:763290. (accessed 2012 Mar 24) <http://dx.doi.org/10.5402/2012/763290>
 - 16) Finch A, Shaw P, Rosen B, *et al.* Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol.* 2006;100:58-64.
 - 17) Powell CB, Kenley E, Chen LM, *et al.* Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol.* 2005;23:127-132.
 - 18) Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, *et al.* Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol.* 2007;25:3985-3990.
 - 19) Rabban JT, Krasik E, Chen LM, *et al.* Multi-step level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations: implications for defining an optimal specimen dissection protocol. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:1878-1885.
 - 20) Franceschi S, Parazzini F, Negri, *et al.* Pooled analysis of 3 European case control studies of epithelial ovarian cancer: III. Oral contraceptive use. *Int J Cancer.* 1991;49:61-65.
 - 21) Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, *et al.* Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2001;345:235-240.
 - 22) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347:1713-1727.