

【特集】 遺伝性婦人科悪性腫瘍

遺伝性乳癌・卵巣癌

平沢 晃 青木 大輔

慶應義塾大学医学部産婦人科

キーワード：遺伝性乳癌卵巣癌, *BRCA1*, *BRCA2*, 遺伝性腫瘍, リスク低減卵巣卵管摘出術

はじめに

産婦人科領域においても遺伝性腫瘍が存在し、遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer : HBOC) と Lynch 症候群がその代表である。本項では HBOC の特徴を示す。HBOC の診断は家族歴聴取において血縁者に乳癌や卵巣癌が存在することがその端緒となる。

遺伝性腫瘍の扱いは、プライマリ・ケアを含む実地臨床の課題であることを理解していただければ幸いである。

HBOC の原因遺伝子と遺伝形式について

HBOC の原因遺伝子として 1994 年に本邦の三木義男博士らが乳癌家系の遺伝子解析を通して同定した *BRCA1* と、その後に報告された *BRCA2* が知られている¹⁾²⁾。HBOC は常染色体優性遺伝の遺伝形式をとる。そのため子供が親の遺伝子変異を受け継ぐ可能性は 50% であり、血縁者の腫瘍罹患歴を聴取すると乳癌や卵巣癌 (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するという特徴がある。

HBOC の特徴と臨床における家族歴聴取の重要性

来院理由として「家系に乳癌や卵巣癌が多いので来院した」というケースは HBOC の可能性があり、詳細な家族歴聴取を行う必要がある。HBOC は血縁内に関連腫瘍歴の人が複数存在する、若年発症の乳癌や卵巣癌、同時性/異時性の同側/両側の乳癌、同時性/異時性で乳癌と卵巣癌の重複発症、など常染色体優性遺伝の特徴を反映していることが多く、また男性乳癌も伴うこともある。これらの特徴のうちひとつでも当てはまる場合には、HBOC の可能性を念頭に置く必要がある。表 1 は提唱されているプライマリ・ケアの現場から遺伝診療部門へ紹介すべき臨床的パラメーターを示した³⁾¹⁹⁾。

遺伝カウンセリングについて

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ついてのリスク評価を行う。また HBOC に関する医学的な情報提供を行った後、遺伝子検査、がん予防法、クライアントに

表1 HBOC 症候群に対する遺伝性癌リスク評価(hereditary cancer risk assessment)の専門的知識をもつ医療提供者へ照会する際の指標として考慮すべき臨床的パラメーター³⁾¹⁹⁾

次の場合、BRCA1 または BRCA2 遺伝子の突然変異によって引き起こされる HBOC 症候群に対する遺伝性癌リスク評価を考慮すべきである：

罹患した発症者 (affected individual) が以下の項目の少なくともひとつを有していること：

40 歳以下での乳癌

閉経前乳癌 (50 歳以下) および閉経前乳癌 (50 歳以下) を有する近親者*の存在

閉経前乳癌 (50 歳以下) およびあらゆる年齢の卵巣癌、男性乳癌、または膵臓癌を有する近親者*の存在

閉経後乳癌 (50 歳超) および年齢を問わず乳癌と診断された 2 人の近親者*の存在 (特に少なくとも 1 例の癌は 50 歳以下で診断された場合)

50 歳以下での乳癌およびアシュケナージ (Ashkenazi Jewish^{訳注1)})

閉経後乳癌 (50 歳超)、アシュケナージ (Ashkenazi Jewish)、および年齢を問わず乳癌と診断された少なくとも 1 人の近親者*の存在 (特に 50 歳以下で診断された場合)

あらゆる年齢での卵巣癌、卵管癌、または原発性腹膜癌

あらゆる年齢での癌および既知の家族性変異

両側性を含む乳房の 2 つの原発腫瘍

あらゆる年齢での卵巣癌、卵管癌、または原発性腹膜癌および乳癌

以下の非発症者：

いずれかの上記規準に合致した第 1 度または第 2 度近親者

*近親者は第 1 度 [両親、兄弟姉妹、子どもといった家族における特定の個人から一世代 (one meiosis) 離れた人]、第 2 度 [祖父母、孫、おじ、おば、おい、めい、片親が違う兄弟・姉妹といった一家系における特定個人から二世代 (two meiosis) 離れた人]、第 3 度 [曾祖父母、いとこ (biologic first cousin)] として定義。

略語 HBOC : hereditary breast/ovarian cancer (遺伝性乳癌・卵巣癌)

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。さらにサーベイランスや治療のために他の診療科・施設・メディカルスタッフとのコーディネートを行う。

BRCA1/2 遺伝子検査は遺伝子変異を有する可能性が高い例に対して十分な遺伝カウンセリングを行った後に、検査希望者に対して行う。

BRCA1/2 遺伝子検査の実際

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。同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、末梢血由来血液の白血球細胞から DNA を抽出して解析する。

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、全遺伝子を解析しなくてはならない。本邦における

BRCA1/2 遺伝子検査は (株) 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、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は、さらに MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) 法を採用することも考慮に入れる。同法を用いることにより通常のシーケ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 遺伝子変異がみつかった場合、その血縁者に対しては発端者と同じ部位に変異があるのみ調べることとなる (シングルサイト検査)。なお過去の本邦におけるデータ集積結果から、日本人に高頻度に変異が検出されているエクソンを選択した検査セット (N-セット)、および同セットで変異を検出しなかった場合に残りのエクソンを

2012年 4 月

1317

解析するセット(N-Reflex セット)もあり、必要に応じて選択することも可能である。

これらの遺伝子検査は約1カ月で報告され、BRCA1あるいはBRCA2のいずれかに生殖細胞系列の病的変異が検出された場合、HBOCと診断される。

BRCA1/2 遺伝子変異保持者に対する管理およびリスク低減卵巣卵管摘出術について

女性の生涯における卵巣癌発症率は約1.4%であるといわれている⁴⁾。一方、BRCA1/2 遺伝子変異保持者(mutation carrier)では卵巣癌が高率に発生するものの、100% 乳癌や卵巣癌を発症するわけではない(不完全浸透)。BRCA1 遺伝子変異を有する女性の35% から60% は70歳までにBRCA 関連婦人科癌(卵巣癌、卵管癌あるいは原発性腹膜癌)に罹患する可能性があり、これは一般女性母集団と比較し35倍から40倍の相対危険度に相当する^{4)~6)}。

そこでBRCA1/2 遺伝子変異保持者に対しては、その後のがん予防法を伝える必要がある。がん予防法には、がんになることを防ぐ「一次予防」と、癌を早期に発見することより死亡を防ぐ「二次予防」がある。

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CA-125測定等は卵巣がん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⁷⁾。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置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

防法としてリスク低減卵巣卵管摘出術(RRSO: risk-reducing salpingo-oophorectomy)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 et al. 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⁸⁾。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、本邦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⁹⁾。

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。このような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。またRRSOを選択しない女性では、35歳以降、もしくは家系でもっと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CA-125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⁾。

現在、米国GOG(Gynecologic Oncology Group)では、BRCA1/2 遺伝子変異保持者を対象に、長期的な卵巣癌スクリーニング法とリスク低減法について前方視的研究を行っている(GOG#199)¹¹⁾。

HBOC 関連卵巣癌の特徴

一般に遺伝性腫瘍は散発性(sporadic)腫瘍と比較して、若年発症、同時性・異時性の重複癌を伴うほか、乳腺などでは両側性に発症するという特徴がある。HBOC 関連卵巣癌も同様の性格を有す

ることが知られている。BRCA1/2 変異陽性卵巣癌の検討では、同遺伝子変異陰性の卵巣癌と比較し、grade I や I 期のものが有意に少なく、「high-grade, high-stage, serous」が特徴であると報告されている¹²⁾¹³⁾。これらの臨床病理学的因子の特徴を鑑みると、HBOC 関連卵巣癌は aggressive な性質をもつと考えられるものの、散発性卵巣癌と予後を比較した報告は良好、不良、有意差なしとする報告が並立しており定説が得られていない³⁾。

また RRSO を施行された BRCA 遺伝子変異保有者の病理検査において高頻度に occult cancer がみつき、その多くは遠位部卵管であったことが報告されている。このことは、一部の卵巣癌の発生母地が実は卵管であるという最近の議論を裏付ける事実としても重要視されている^{14)~17)}。

HBOC 関連卵巣癌の治療

HBOC 関連卵巣癌に対する治療法は、現在のところ散発性卵巣癌と同様に標準的手術と術後化学療法が基本である。

ごく最近、BRCA1/2 変異陽性の乳癌と卵巣癌に関しては PARP 阻害薬が注目されている。通常、DNA に切断という「傷」が入った場合、BRCA1/2 と PARP-1 (poly-adenosine diphosphate-ribose polymerase 1) が修復を担う。BRCA1/2 変異細胞では二本鎖 DNA の切断を修復する機能が欠損しており、DNA 修復は PARP-1 に依存することになるが、PARP 阻害薬を投与することで PARP-1 が機能せず、選択的に BRCA1/2 変異細胞を傷害することができる。PARP 阻害薬の治験は現在進行中である。

おわりに

HBOC の第一段階として詳細な家族歴の聴取が何より重要である。常染色体優性遺伝性疾患であるということより、時に大きな家系図となる。家族歴聴取は、癌の遺伝リスクを同定するための

基本的なアプローチであり、米国では公衆衛生局長官主導で、米国保健社会福祉省 (HHS) 内の他の部局と協力して、U.S. Surgeon General's Family History Initiative と呼ばれる全国的な公衆衛生キャンペーンを開始し、Web ツールによる家族の既往歴について学習を深めるよう啓発を行っている¹⁸⁾。

現時点で本邦においては HBOC に対して RRSO を施行することはまれであるといえる。その理由として遺伝診療部門を設置している医療機関、および BRCA 遺伝子検査可能施設が限られている、RRSO が保険診療では認められていない、さらに重要なことは婦人科医療スタッフの中で遺伝診療に関する経験が少ないことなどが影響しているためと考えられる。

現時点で RRSO を考慮する場合には十分なカウンセリングの後に倫理委員会の承認を得るなどの適切な手続きを取ることが必要であると考えられ、将来的には実地医療の枠組みの中で行われることが期待される。

最近、筆者らはテキサス大学 MD アンダーソンがんセンター婦人腫瘍学部門の Karen H. Lu 教授によって監修された Hereditary Gynecologic Cancer : Risk, Prevention and Management を翻訳する機会にめぐまれた³⁾¹⁹⁾。本邦と米国とでは医療提供体制が異なるものの婦人科領域の遺伝性腫瘍に関して包括的に述べられているので参考にさせていただければ幸いである。

文献

- 1) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, Bell R, Rosenthal J, Hussey C, Tran T, McClure M, Frye C, Hattier T, Phelps R, Haugen-Strano A, Katcher H, Yakumo K, Gholami Z, Shaffer D, Stone S, Bayer S, Wray C, Bogen R, Dayananth P, Ward J, Tonin P, Narod S, Bristow PK, Norris FH, Helvering L, Morrison P,

- Rosteck P, Lai M, Barrett JC, Lewis C, Neuhausen S, Cannon-Albright L, Goldgar D, Wiseman R, Kamb A, Skolnick MH. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66—71
- 2) Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D, Fields P, Marshall G, Narod S, Lenoir GM, Lynch H, Feunteun J, Devilee P, Cornelisse CJ, Menko FH, Daly PA, Ormiston W, McManus R, Pye C, Lewis CM, Cannon-Albright LA, Peto J, Ponder BJ, Skolnick MH, Easton DF, Goldgar DE, Stratton MR. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088—2090
- 3) Karen H. Lu. *Hereditary Gynecologic Cancer: Risk. Prevention and Management*. New York: Informa Healthcare, 2008
- 4) Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations detected in Series unselected for familial history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117—1130
- 5) Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401—1408
- 6) Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struwing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Zelada-Hedman M, The Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676—689
- 7) Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 170—177
- 8) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, Neuhausen SL, Matloff E, Eeles R, Pichert G, Van t'veer L, Tung N, Weitzel JN, Couch FJ, Rubinstein WS, Ganz PA, Daly MB, Olopade OI, Tomlinson G, Schildkraut J, Blum JL, Rebbeck TR. Association of Risk-Reducing Surgery in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers With Cancer Risk and Mortality. *JAMA* 2010; 304: 967—975
- 9) <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/index.html>
- 10) Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. 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
- 11) <http://ovariancancer.gog199.cancer.gov/index.html>
- 12) Werness BA, Ramus SJ, DiCioccio RA, Whittemore AS, Garlinghouse-Jones K, Oakley-Girvan I, Tsukada Y, Harrington P, Gayther SA, Ponder BA, Piver MS. Histopathology, FIGO stage, and BRCA mutation status of ovarian cancers from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 29—34
- 13) Shaw PA, McLaughlin JR, Zweemer RP, Narod SA, Risch H, Verheijen RH, Ryan A, Menko FH, Kenemans P, Jacobs IJ. Histopathologic features of genetically determined ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21: 407—411
- 14) Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011; 42(7): 918—931
- 15) Hirst JE, Gard GB, McIlroy K, Nevell D, Field M. High rates of occult fallopian tube cancer diagnosed at prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 826—829
- 16) Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, Medeiros

- F, Miron A, Lee Y. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. Clin Med Res 2007; 5: 35—44
- 17) Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, Garber JE, Cramer DW, Crum CP. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006; 30: 230—236
- 18) <https://familyhistory.hhs.gov/>
- 19) 青木大輔監訳. 遺伝性婦人科癌：リスク・予防・マネジメント. 東京：医学書院, 2011

Hereditary Breast and Ovarian Cancer

Akira HIRASAWA, Daisuke AOKI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, Tokyo

Key words: Hereditary breast and ovarian cancer, *BRCA1*, *BRCA2*, Hereditary tumor, Risk-reducing salpingo-oophorectomy: RRSO