

第 66 回日本産科婦人科学会・学術講演会

教育講演 1

遺伝性婦人科腫瘍

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

教授 青木 大輔

Hereditary Gynecologic Cancer

Daisuke AOKI

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

はじめに

一般に癌の発生には遺伝因子と環境因子の両者が関与する。ところが一部の家系では卵巣癌や子宮体癌などの血縁腫瘍歴が多発することが知られている。遺伝性に発生する卵巣癌としては、乳癌や卵巣癌あるいは卵管癌、腹膜癌が血縁者に発生する遺伝性乳癌卵巣癌(hereditary breast and ovarian cancer; HBOC)が代表である。一方、遺伝性の子宮体癌としては子宮体癌や消化器癌ときには卵巣癌が血縁者に多発する Lynch 症候群が代表的である。HBOC あるいは Lynch 症候群は常染色体優性遺伝の遺伝形式をとることから、家系内の複数の世代間で関連癌罹患者が存在し、詳細な家族歴の聴取がその発見の端緒となることが多い。これら遺伝性婦人科腫瘍の取り扱いはプライマリ・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。

遺伝性乳癌卵巣癌の原因遺伝子

HBOC の原因遺伝子としては、1994 年に本邦の

三木らが乳癌家系の遺伝子解析を通して同定した *BRCA1* と¹⁾、その後に報告された *BRCA2* が知られている²⁾。HBOC は *BRCA1* または *BRCA2* (*BRCA1/2*) 遺伝子の生殖細胞系列変異が原因の遺伝性疾患であり、*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、膀胱癌、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% であるが、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。*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^{3)~5)}。

Key Words: Hereditary breast and ovarian cancer, Lynch syndrome, *BRCA1/2*, Mismatch repair genes, Microsatellite instability, Genetic counseling, Risk-reducing salpingo oophorectomy

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

【表 1】 HBOC 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紹介する際の指標として考慮すべき臨床的パラメーター⁶⁾

Consider hereditary cancer risk assessment for HBOC syndrome caused by mutations in BRCA1 or BRCA2 genes, if:

Affected individual with at least one of the following:

Breast cancer at ≤ 40 yr

Premenopausal breast cancer (≤ 50 yr) and a close relative^a with premenopausal breast cancer (≤ 50 yr)

Premenopausal breast cancer (≤ 50 yr) and a close relative^a with ovarian, male breast, or pancreatic cancer at any age

Postmenopausal breast cancer (>50 yr) with two close relatives^a diagnosed with breast cancer at any age (particularly if at least one cancer was diagnosed at ≤ 50 yr)

Breast cancer at ≤ 50 yr and Ashkenazi Jewish descent

Postmenopausal breast cancer (>50 yr), Ashkenazi heritage, and at least one close relative^a diagnosed with breast cancer at any age (particularly if diagnosed at ≤ 50 yr)

Ovarian, fallopian, or primary peritoneal cancer at any age

Cancer at any age and a known familial mutation

Two breast primaries, including bilateral disease

Ovarian, fallopian, or primary peritoneal cancer and breast cancer at any age

Unaffected individual with:

A first- or second-degree relative who meets any of the above criteria

^aA close relative is defined as a first-degree (one who is one meiosis away from a particular individual in a family, such as a parent, sibling, offspring), second-degree (one who is two meioses away from a particular individual in a pedigree, such as a grandparent, grandchild, uncle, aunt, nephew, niece, half-sibling), or third-degree relative (one who is three meioses away from a particular individual in a pedigree, such as a great-grandparent, biologic first cousin).

Abbreviation: HBOC, hereditary breast/ovarian cancer.

遺伝性乳癌卵巣癌における家族歴聴取と リスク評価ならびに遺伝カウンセリング

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い。また男性乳癌も伴うことがある。これらの特徴のうち1つでもあてはまる場合には、HBOC の可能性を念頭に置く必要がある。表 1 に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⁶⁾。

また米国予防医学専門委員会 (U.S. preventive services task force ; USPSTF) は、癌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 (アセスメント) を推奨する一方、BRCA 関連癌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⁷⁾。しかしながら、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は卵巣癌の診療中に HBOC の患者に遭遇している可能性があるともいえる。そのため当該患者の遺伝性癌リスクを正確に評価するために家族歴の聴取が不可欠である。

さらに、遺伝性腫瘍の臨床的特徴としては、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ことがある。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、進行癌で「high-grade serous」が特徴であると報告されている⁸⁾⁹⁾。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になっている¹⁰⁾。

HBOC の遺伝カウンセリングの実際には、上述のような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必要がある。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ことも重要である。このように十分な遺伝カウンセリングを行った後に、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 の変異を認めない)ため、全遺伝子を解析しなくてはならない。エクソンの欠失や重複など大きな変異がある場合には、シーケンスにより変異を同定することができない場合があるので注意が必要である。その場合には、MLPA 法で解析を行う必要がある。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米国 Myriad 社から受託する形で解析を行っている。BRCA1 は 24 エクソン、BRCA2 は 27 エクソンを有する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)。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。スクリーニング検査を行った場合の結果の解釈は、暫定的

な判定も含めると「病的変異(deleterious)」、「病的変異疑い(possibly deleterious)」、「病的意義が未確定な遺伝子変異(uncertain)」、「遺伝子多型と思われる(favor polymorphism)」、「遺伝子変異を認めず」の 5 種類である。「病的変異(deleterious)」あるいは「病的変異疑い(possibly deleterious)」が検出された場合には、HBOC と診断し医学的管理を推奨する根拠となる。「病的意義が未確定な遺伝子変異(uncertain)」は学術的には「variant of uncertain significance: VUS」とされ、Myriad 社の報告では、VUS は 2% 程度で検出されると発表されている。検査を行う前には、VUS が検出される可能性など検査の限界についても説明しておく必要がある¹¹⁾。

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³⁾。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、前述したように、全変異保持者が乳癌や卵巣癌を発症するわけではないが(不完全浸透)、一般女性母集団と比較すると発症リスクははるかに高率である^{3)~5)}。

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、がん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、死亡率減少効果は認められていない¹²⁾。なお通常の婦人科医による「がん検診」は子宮頸癌の早期検出を目的としており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 遺伝子変異保持者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(risk-

reducing salpingo-oophorectomy ; RRSO)が最も確実性の高い卵巣癌予防策である。RRSO は卵巣癌発症のリスク低減だけではなく乳癌の発症リスクも低減する。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% 低下させたことが報告されている¹³⁾。これらの報告から米国 NCCN(The National Comprehensive Cancer Network)のガイドラインでも RRSO が推奨されている¹⁴⁾。

乳癌については RRSO のほかにリスク低減乳房切除術(risk-reducing mastectomy ; RRM)という選択肢がある。しかしながら RRM によって乳癌の発症率を 90% 程度下げるといふ報告があるものの, 生命予後を改善するか否かはいまだ明らかになっておらず, 未発症の HBOC に対して外科的介入を行うとすればまず選択すべきは RRSO であり, すでに本邦の乳癌診療ガイドラインでも 2011 年改訂より HBOC の項目を設けて RRSO について明記されている。2013 年版には RRSO に関して「リスク低減卵巣卵管切除術により卵巣癌卵管癌の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」さらに「リスク低減卵巣卵管切除術により総死亡率を減少させることはほぼ確実である」と記載されている¹⁵⁾。

閉経前に RRSO を実施する場合は, 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施行前に伝えるべきである。また RRSO を施行された BRCA 遺伝子変異保持者の病理検査においては卵管を含めた全割切片による詳細な検索が必要である。その結果, 高頻度に occult cancer がみつかり¹⁶⁾, 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^{17)~20)}。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腹膜癌(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

告がある²¹⁾。したがって RRSO 後の病理検査で occult cancer がみつかることがあること, 将来, 腹膜癌が発生する可能性があることから術後もサーベイランスが必要なこと, などについてカウンセリングの段階で伝えておく必要がある。

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ことになる。

遺伝性乳癌卵巣癌に関連する卵巣癌の治療

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。最近, BRCA1/2 変異陽性の卵巣癌に関しては PARP 阻害薬の有効性が期待されることから注目されている²²⁾。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。BRCA 遺伝子の機能が低下している癌細胞では二本鎖 DNA の切断を修復する機能が欠損しており, DNA 修復はもっぱら PARP-1 に依存することになることから, PARP 阻害薬を投与することで合成致死のメカニズムにより細胞死が引き起こされ, 癌特異的に治療できるという作用機序が明らかにされている²³⁾。したがって, PARP 阻害剤の効果は, BRCA1/2 に生殖細胞変異を有する場合だけでなく, 体細胞変異や BRCA1/2 の発現低下によるいわゆる“BRCAness”の状態を有する癌細胞に対しても効果があると考えられている²⁴⁾。PARP 阻害薬の臨床試験は現在進行中である。

Lynch 症候群の原因遺伝子

Lynch 症候群は, 従来, 家族性非ポリポーシス大腸癌(hereditary non-polyposis colon cancer ; HNPCC)といわれていた疾患で, 若年発症の大腸癌と子宮体癌(子宮内膜癌)に特徴づけられる遺伝性癌症候群である²⁵⁾。Lynch 症候群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, Lynch 症候群家系では, 一般集団と比較して大腸癌や子

【表 2】 Lynch 症候群例の 70 歳までに癌を発症するリスクと一般集団との比較²⁶⁾

Cancer Type	General Population Risk	Lynch Syndrome (<i>MLH1</i> and <i>MSH2</i> heterozygotes)	
		Risk	Mean Age of Onset
Colon	5.50%	52%-82%	44-61 years
Endometrium	2.70%	25%-60%	48-62 years
Stomach	<1%	6%-13%	56 years
Ovary	1.60%	4%-12%	42.5 years
Hepatobiliary tract	<1%	1.4%-4%	Not reported
Urinary tract	<1%	1%-4%	~ 55 years
Small bowel	<1%	3%-6%	49 years
Brain/central nervous system	<1%	1%-3%	~ 50 years
Sebaceous neoplasms	<1%	1%-9%	Not reported

宮体癌の発症リスクが高い。表 2 に Lynch 症候群例の 70 歳までに癌を発症するリスクを一般集団と比較して示した²⁶⁾。Lynch 症候群女性の子宮体癌生涯発症リスクは 25~60% であると報告されており、一般集団における同発症リスクと比較して有意に高い^{27)~29)}。また卵巣癌、胃癌、胆道系癌、腎盂・尿管癌、小腸癌、脳腫瘍も、一般集団と比較して発症リスクが高い。

1990 年代初頭に、Lynch 症候群家系では *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* および *PMS2* 遺伝子等の DNA ミスマッチ修復(DNA mismatch repair gene: MMR)遺伝子に変異を有することが発見された。とくに *MLH1* および *MSH2* 遺伝子変異は Lynch 症候群患者の 90% 以上で認められ³⁰⁾、また *MSH6* 遺伝子変異を有する家系では子宮体癌の発症リスクが高いと報告されている³¹⁾。

Lynch 症候群における家族歴聴取と リスク評価ならびに遺伝カウンセリング

HBOC と同様、Lynch 症候群においても家族歴の聴取は重要である。Lynch 症候群の臨床的なクライテリアとして、アムステルダムクライテリア II が採用されることが多い(表 3)²⁹⁾。改訂前の同基準においては大腸癌にのみ照準を合わせていたが、新基準は大腸癌以外の関連腫瘍(大腸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、小腸癌、胃癌、腎盂・尿管癌、胆道系癌など)もその診断基準に含まれるようになった。臨床診断基準に基づく診断の正確さは家

【表 3】 アムステルダムクライテリア II (以下の項目をすべて満たす必要がある)²⁹⁾

関連腫瘍(大腸・直腸癌、子宮内膜癌、胃癌、小腸癌、肝胆道癌、腎盂癌、尿管癌)を有する家族が 3 名以上あり、そのうち 1 名は他の 2 名の一度近親者である
連続する 2 世代で罹患している
50 歳以前に HNPCC 関連腫瘍と診断された者が 1 名以上いる
家族性大腸ポリポーシスが否定されている

族歴聴取の正確さに依存している。そのため病理診断結果、家族のスクリーニングの状況や手術の既往、さらに大腸ポリープの既往を調査することが診断の精度を高めるのに有用となる。アムステルダムクライテリアに合致しない場合でも、関連癌の若年発症例や多重多発癌を発症している場合には Lynch 症候群の可能性を考慮する必要がある。

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会では「本邦における遺伝性子宮内膜癌の頻度とその病態に関する小委員会」(平成 17~18 年度、委員長：宇田川康博、平成 19~20 年度、委員長：青木大輔)を設置し、本邦における新アムステルダムクライテリアを満たす子宮体癌の頻度を検討した。調査に参加した 10 施設で血縁腫瘍歴調査を継続的に実施した結果、全子宮体癌 2,457 症例中 34 例(1.38%)に新アムステルダムクライテリアを満たす子宮体癌が存在することを明らかにした。さらに Lynch 症候群関連子宮体癌では散発性体癌と比較して、若年発症例、高分化型類内膜腺癌例、I

期例、重複癌存在例が有意に高頻度であることを報告している³²⁾。

2007 年には米国の Society of Gynecologic Oncology により、子宮体癌患者が Lynch 症候群に該当するか否かのリスク評価が推奨される要件としてはどのようなものがあるかについて、委員会声明が提示された³³⁾。プライマリ・ケア医や産婦人科腫瘍医にとって、子宮体癌の患者が Lynch 症候群に該当するかを判断するにあたっては、1) 若年発症、2) 同時性・異時性癌、3) 家族歴等のパラメーターが重要となり、当該例では遺伝診療部門で遺伝的リスク評価を行うことが適切であるとしている。

Lynch 症候群に対する遺伝カウンセリングでは、HBOC の場合と同様に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て、関連癌発症についてのリスク評価を行う。また Lynch 症候群に関する医学的な情報提供を行った後に遺伝子検査やがん予防法、さらにクライアントに応じた治療法などについて話し合いを行うことで、最終的にクライアントの自己決定を支援する。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ことも重要であることは HBOC と同様である。

MMR 遺伝子検査は、癌のリスク評価を行ったうえで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。

Lynch 症候群の診断と MMR 遺伝子検査

MMR 遺伝子変異は生殖細胞系列の遺伝子変異を調べるものであり、末梢血の白血球細胞由来の DNA を解析することによって MMR に属する *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* 遺伝子の変異の有無を明らかとする。

Lynch 症候群関連の遺伝子検査として、腫瘍組織を用いたマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability; MSI) 検査もあげられる。マイクロサテライト領域とは DNA の中で塩基配列が繰り返す領域のことであり、このような領域はミ

スマッチ修復機構の機能低下によって DNA 複製時に反復回数のエラーが生じやすい。同検査では腫瘍部位と非腫瘍部位でマイクロサテライトの反復回数の違いをとらえるものである。MSI 検査は本邦において 2007 年より「悪性腫瘍遺伝子検査 (2,000 点)」として保険収載されている。MSI を検出するための領域 (マイクロサテライトマーカー) として、BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, D17S250 の 5 種が採用されることが多い。なお MSI は MMR 遺伝子の生殖細胞系列の遺伝子変異によるもののほか、MMR 遺伝子のメチル化や体細胞変異によっても陽性を示すことに留意が必要である。

さらにパラフィン包埋切片を対象として *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* および *PMS2* のタンパク発現を免疫組織化学的に検出することも可能である。しかしながらそれらのタンパクの発現低下を認めた場合、MMR 遺伝子の生殖細胞系列の遺伝子変異によるものか、同遺伝子のメチル化による発現低下によるものであるかの区別は、遺伝子検査を行わない限り困難である。

Lynch 症候群の管理とリスク低減手術

表 4 に Lynch 症候群家系のハイリスク例に推奨される管理法を示した³⁴⁾。このように診療科横断的なサーベイランス体制が必要であるが、遵守するためには困難も多いようである。ダナファーマー癌研究所のサーベイランス実態調査は、Lynch 症候群例に経膈超音波法と子宮内膜組織診を毎年受けるように推奨している。しかしながら、半数のみしかこれらの検査を受けていなかったと報告している³⁵⁾。

近年、MMR 遺伝子変異保持者に対して子宮全摘出術と両側付属器切除術を行う、リスク低減手術を推奨する報告がなされた。Schmeler らは *MLH1*, *MSH2* および *MSH6* のいずれかに生殖細胞系列の遺伝子変異を有する女性をリスク低減手術施行例と非施行例に分けて後方視的に検討した結果、リスク低減手術施行例では子宮内膜癌、卵巣癌ともに発生を認めなかったが、リスク低減手術非施行女性の 33% に子宮内膜癌が、5.5% に卵

【表 4】 Lynch 症候群家系のハイリスク例に推奨される管理³⁴⁾

介入	推奨事項
大腸内視鏡検査	20～25 歳から 1～2 年ごと、あるいは家系内で最も若年で診断された年齢より 10 歳若い年齢のうち早く基準を満たした時より始める MSH6 遺伝子異常の家系では 30 歳から開始する
子宮内膜組織診	30～35 歳より毎年施行
経腔超音波検査	30～35 歳より毎年施行
尿細胞診	25～35 歳より 1～2 年ごとに施行
病歴と身体所見検査、指導とカウンセリング	21 歳より毎年施行
大腸切除術	一次予防としては推奨しないが、癌と診断された場合には亜全摘術を行う
子宮全摘出術および卵巣摘出術	出産後のオプションとして話し合う

巣癌が発生したと報告していることから、挙児希望のない Lynch 症候群女性に対して子宮全摘出術および両側卵巣卵管摘出術を推奨している³⁶⁾。

その他の婦人科遺伝性腫瘍

遺伝性腫瘍の多くは多臓器に癌が発生する。したがって、遺伝性腫瘍の一環として婦人科領域の腫瘍が発生することがある。Peutz-Jeghers 症候群は、口唇や頬面膜の色素斑、多発する消化管ポリープを特徴とする *STK11* 遺伝子の変異による常染色体優性遺伝性疾患であり、婦人科関連腫瘍としては、卵巣に性索間質性腫瘍や子宮頸部の最小偏倚型粘液性腺癌あるいは分葉状内頸部腺過形成³⁷⁾が発生する。Cowden 症候群は *PTEN* 遺伝子の変異によって発生する多発性過誤腫症候群であり、乳房、甲状腺などに良性ないし悪性腫瘍が生じる遺伝性疾患で子宮体癌の発生が知られている。

おわりに

米国では *BRCA1/2* 遺伝子変異が認められた 35 歳以上の女性 170 例のうち、98 例 (58%) が RRSO を受けたという報告がある³⁸⁾。一方、本邦においては HBOC に対して RRSO を施行することが多くの施設に普及しているとは言い難い。その理由として遺伝診療部門を設置している医療機関や *BRCA* 遺伝子検査可能施設が限られている、遺伝カウンセリング、遺伝子検査、RRSO が保険診療では認められていない、さらに婦人科医療スタッフが日常診療の中でリスク評価を十分に行っている

とは言い難い状況などが影響していると考えられる。

最近、筆者らはテキサス大学 MD アンダーソン癌センター婦人科腫瘍学部門の Karen H. Lu 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³⁹⁾。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していただければ幸いである。

遺伝性腫瘍に対して、こういった予防的治療は元より、カウンセリングや遺伝子検査などの医療介入がなされた場合でも、当事者やその血縁者には少なからぬ心理的、社会的、および健康上の問題が発生しうると考えられる。しかもそれらは一生に渡る可能性が高い。したがってカウンセリングや遺伝子検査を開始する時点から十分に倫理的配慮が整っていると判断できる施設での実施が要求され、受診開始時から生涯に渡るサポートを可能にする包括的医療体制を確立することは当事者や血縁者のみならず、検査を受診するもの、受診を検討するものにとっても益するところが大であり米国の体制は参考になる。本邦においてもこういった医療基盤の整備の推進は、子宮体癌に加えて卵巣癌、卵管癌、腹膜癌といった現在、早期発見が困難でかつ難治性とされている婦人科悪性疾患に対しても新たな医療的アプローチを展開するために不可避な過程であるといえよう。

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, Bogden 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 BAJ, 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) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Karen H Lu. *Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management*. Informa Healthcare. New York: 2008
- 7) Nelson HD, Pappas M, Zakher B, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Fu R. 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Sugano K, Nakamura S, Ando J, Takayama S, Kamata H, Sekiguchi I, Ubukata M, Kodama T, Arai M, Kasumi F, Hirai Y, Ikeda T, Jinno H, Kitajima M, Aoki D, Hirasawa A, Takeda Y, Yazaki K, Fukutomi T, Kinoshita T, Tsunematsu R, Yoshida T, Izumi M, Umezawa S, Yagata H, Komatsu H, Arimori N, Matoba N, Gondo N, Yokoyama S, Miki Y. 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
- 11) Eggington JM, Bowles KR, Moyes K, Manley S, Esterling L, Sizemore S, Rosenthal E, Theisen A, Saam J, Arnell C, Pruss D, Bennett J, Burbidge LA, Roa B, Wenstrup RJ. A comprehensive laboratory-based program for classification of

- variants of uncertain significance in hereditary cancer genes. *Clin Genet* Nov 8. doi: 10.1111/cge.12315, 2013
- 12) Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 170—177
 - 13) 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
 - 14) NCCN ガイドライン日本語版 <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/index.html>
 - 15) 日本乳癌学会編. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編 2013 年版
 - 16) Hirasawa A, Masuda K, Akahane T, Ueki A, Yokota M, Tsuruta T, Nomura H, Kataoka F, Tominaga E, Banno K, Makita K, Susumu N, Sugano K, Kosaki K, Kameyama K, Aoki D. Family history and BRCA1/BRCA2 status among Japanese ovarian cancer patients and occult cancer in a BRCA1 mutant case. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 49—56
 - 17) Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011; 42: 918—931
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 22) Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 852—861
 - 23) Iglehart JD, Silver DP. Synthetic lethality—a new direction in cancer-drug development. *N Engl J Med* 2009; 361: 189—191
 - 24) Hosoya N, Miyagawa K. Targeting DNA damage response in cancer therapy. *Cancer Sci* 2014; 105: 370—388
 - 25) Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919—932
 - 26) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
 - 27) Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomäki P, Mecklin JP, Järvinen HJ. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214—218
 - 28) Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wylie AH, Sharp L, Burn J, Liu B, Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 105—110
 - 29) Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453—1456
 - 30) Peltomäki P, Vasen HF. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterol-*

- ogy 1997; 113: 1146—1158
- 31) Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Kawaguchi M, Nomura H, Hirasawa A, Susumu N, Aoki D. Endometrial cancer as a familial tumor: pathology and molecular carcinogenesis. *Curr Genomics* 2009; 10: 127—132
 - 32) 婦人科腫瘍委員会. 本邦における遺伝性子宮内膜癌の頻度とその病態に関する小委員会. *日産婦誌* 2009 ; 61 : 1540—1542
 - 33) Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, Cass I, Chen LM, Lu KH, Mutch DG, Berchuck A, Karlan BY, Herzog TJ; Society of Gynecologic Oncologists Education Committee. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 159—162
 - 34) Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, Lynch P, Burke W, Press N. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 296: 1507—1517
 - 35) Stoffel EM, Garber JE, Grover S, Russo L, Johnson J, Syngal S. Cancer surveillance is often inadequate in people at high risk for colorectal cancer. *J Med Genet* 2003; 40: e54
 - 36) Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, Daniels MS, White KG, Boyd-Rogers SG, Conrad PG, Yang KY, Rubin MM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 261—269
 - 37) Hirasawa A, Akahane T, Tsuruta T, Kobayashi Y, Masuda K, Banno K, Fujii T, Susumu N, Itsubo T, Kameyama K, Sugano K, Aoki D. Lobular endocervical glandular hyperplasia and peritoneal pigmentation associated with Peutz-Jeghers syndrome due to a germline mutation of STK11. *Ann Oncol* 2012; 23: 2990—2992
 - 38) Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609—1615
 - 39) 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
-