

腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術により両側卵管采に 漿液性卵管上皮内病変が発見された遺伝性乳癌卵巣癌症候群の1例

鹿島大靖^{1)*} 岡 賢二¹⁾ 品川真奈花¹⁾ 山中 桜¹⁾ 小野元紀¹⁾
 竹内穂高¹⁾ 井田耕一¹⁾ 樋口正太郎¹⁾ 山田 靖¹⁾ 小原久典¹⁾
 菊地範彦¹⁾ 宮本 強¹⁾ 橋 涼太²⁾ 福嶋義光³⁾ 古庄知己³⁾
 家里明日美⁴⁾ 伊藤研一⁴⁾ 浅香志穂⁵⁾ 上原 剛⁵⁾ 塩沢丹里¹⁾

- 1) 信州大学医学部産科婦人科学教室
- 2) 飯田市立病院産婦人科
- 3) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター
- 4) 信州大学医学部外科学第二教室乳腺内分泌・呼吸器外科部門
- 5) 信州大学医学部病態解析診断学教室

A Case of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome with Serous Tubal Intraepithelial Lesions in Bilateral Fimbriae Resected by Laparoscopic Risk-reducing Salpingo-oophorectomy

Hiroyasu KASHIMA¹⁾, Kenji OKA¹⁾, Manaka SHINAGAWA¹⁾, Sakura YAMANAKA¹⁾, Motoki ONO¹⁾
 Hodaka TAKEUCHI¹⁾, Koichi IDA¹⁾, Shotaro HIGUCHI¹⁾, Yasushi YAMADA¹⁾, Hisanori KOBARA¹⁾
 Norihiko KIKUCHI¹⁾, Tsutomu MIYAMOTO¹⁾, Ryota TACHIBANA²⁾, Yoshimitsu FUKUSHIMA³⁾, Tomoki KOSHO³⁾
 Asumi IESATO⁴⁾, Ken-ichi ITO⁴⁾, Shiho ASAKA⁵⁾, Takeshi UEHARA⁵⁾ and Tanri SHIOZAWA¹⁾

- 1) *Department of Obstetrics and Gynecology, Shinshu University School of Medicine*
- 2) *Department of Obstetrics and Gynecology, Iida Municipal Hospital*
- 3) *Center of Medical Genetics, Shinshu University Hospital*
- 4) *Division of Breast, Endocrine and Respiratory Surgery, Department of Surgery (II), Shinshu University School of Medicine*
- 5) *Department of Laboratory Medicine, Shinshu University School of Medicine*

A 42-year-old woman, gravida 1 para 1, was referred to our hospital on suspicion of hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC) due to her medical and family history. Genetic testing revealed a germline BRCA1 mutation. She was diagnosed with HBOC, and decided to undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO). There was no abnormal macroscopic finding in the pelvis and abdomen, and laparoscopic RRSO (LRRSO) was performed uneventfully. Pathological examination revealed mildly atypical epithelium with high p53 and low Ki-67 expression in fimbriae of the bilateral fallopian tubes and a diagnosis of serous tubal intraepithelial lesion (STIL).

Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) is considered to be a premalignant lesion of ovarian serous carcinoma. In the present case, we found STIL, which is presumed to be a precursor lesion of STIC, in bilateral fimbrial epithelia of the fallopian tubes resected by LRRSO. Therefore, LRRSO is considered to be an effective prophylactic treatment for HBOC patients. *Shinshu Med J 67: 209–215, 2019*

(Received for publication January 30, 2019; accepted in revised form February 7, 2019)

Key words: hereditary breast and ovarian cancer syndrome, risk-reducing salpingo-oophorectomy, serous carcinoma, serous tubal intraepithelial carcinoma, serous tubal intraepithelial lesion
 遺伝性乳癌卵巣癌症候群, リスク低減卵管卵巣摘出術, 漿液性癌, 漿液性卵管上皮内癌, 漿液性卵管上皮内病変

* 別刷請求先: 鹿島大靖 〒390-8621
 松本市旭3-1-1 信州大学医学部産科婦人科学教室
 E-mail: kashima@shinshu-u.ac.jp

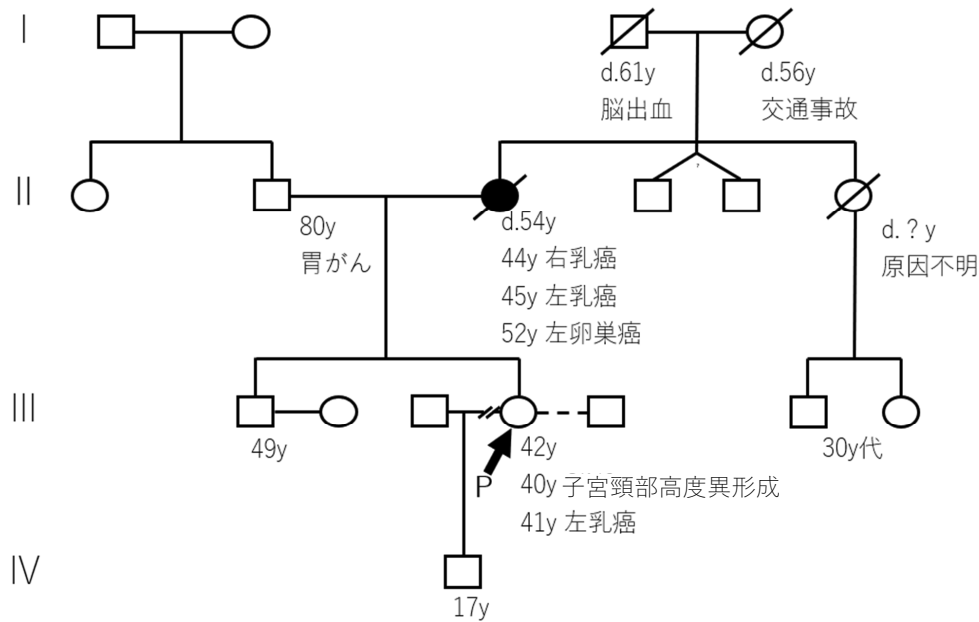


図1 家系図

I 緒 言

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (hereditary breast and ovarian cancer syndrome: HBOC) は, *BRCA1*, *BRCA2* 遺伝子の生殖細胞系列の病的変異に起因する常染色体優性遺伝の易罹患性腫瘍症候群である。*BRCA* 変異保有者の70歳での累積罹患リスクは, *BRCA1* 変異保有者は乳癌57%, 卵巣癌40%, *BRCA2* 変異保有者は乳癌49%, 卵巣癌18%とされる¹⁾。HBOC 患者に対する卵巣癌の発症予防を目的としたリスク低減卵管卵巣摘出術 (risk-reducing salpingo-oophorectomy: RRSO) は卵巣癌, 卵管癌の発症リスクを79%減少させるのみならず²⁾, 全死亡リスクを60%減少させ³⁾, その有効性が示された予防的治療法である。今回, 長野県で初めて施行した腹腔鏡下 RRSO (laparoscopic RRSO: LRRSO) により両側卵管采に漿液性卵管上皮内病変 (serous tubal intraepithelial lesion: STIL) が発見された HBOC の1例を報告し, 本邦での HBOC 診療の問題点について考察する。

II 症 例

患者: 42歳, 女性。

主訴: HBOC の疑い, 卵巣癌サーベイランス希望。

既往歴: 41歳時に左乳癌と診断され, 左乳房全摘術, センチネルリンパ節生検および乳房再建術が行われた。病理診断は浸潤性乳管癌 (硬癌), pT1 pN0 M0, エストロゲン受容体陰性, プロゲステロン受容体陰性,

HER2 (human epidermal growth factor receptor type2) 陰性であり, 術後 FEC (5-Fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) 療法を6コース施行された。

妊娠歴: 1妊1産。

家族歴: 母に44歳で右乳癌, 45歳で左乳癌, 52歳で卵巣癌を認めた (図1)。

現病歴: 家族歴と若年での乳癌発症から HBOC が疑われたため, 当院遺伝子医療研究センターで遺伝カウンセリングが行われたのちに当科へ紹介された。

外来診療経過: 経腔超音波検査, 血清 CA125測定を用いて卵巣癌サーベイランスを施行し, 異常所見は認められなかった。43歳時に遺伝学的検査により *BRCA1* 遺伝子の病的変異「1852delCT」が検出され HBOC と診断された。自費診療で RRSO を希望したため, 当院倫理委員会で承認を得たのちに RRSO を予定した。

術前検査: 超音波検査, MRI 検査および CT 検査では両側付属器, 骨盤内, 腹腔内に腫瘤や腹水貯留は認められず, 血清 CA125 6.0 U/ml と上昇は認められなかった。

入院後経過: RRSO は腹腔鏡下手術で行った。両側卵巣・卵管に異常所見は認められず, 周囲臓器や骨盤腹膜との癒着は認められなかった。子宮, 膀胱子宮窩, ダグラス窩, 骨盤腹膜, 両側傍結腸溝, 大網, 肝表面, 横隔膜下面に異常所見は認められず, 骨盤内から腹腔洗浄細胞診を施行し腫瘍細胞は検出されなかった。付

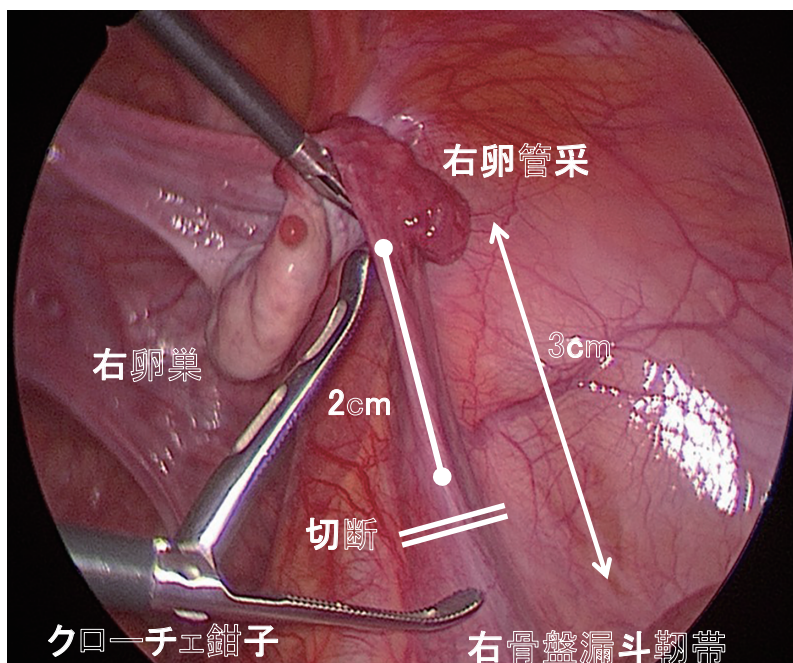


図2 LRRSO の際の骨盤漏斗靭帯切断部位

開いたクローチェ鉗子先端の間隔 3 cm を指標とし、卵巣から 2 cm 以上中枢側で切断する。

属器の摘出はリガシユアー® (コヴィディエン社) を用い、子宮側は子宮角部近傍で切断し、骨盤漏斗靭帯は開いたクローチェ鉗子先端の間隔 3 cm を指標として卵巣から 2 cm 以上離れた位置で切断し (図 2)、切除した付属器はそれぞれ別の EZ パース® (八光メディカル社) に収納して腹腔外に搬出した。術後経過は良好で 2 日目に退院した。RRSO での患者の費用負担は約 80 万円であった。病理検査では SEE-FIM プロトコル (Protocol of Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated end) に準じ 2 ~ 3 mm 間隔で細断し標本作製した⁴⁾。HE 標本では両側の卵管采上皮に細胞の偽重層化した領域を認め、核異型はごく軽度であり、免疫染色では p53 強発現、Ki-67 低陽性率 (右側 1.9 %, 左側 7.1 %) であることから STIL と診断した (表 1, 図 3)。術後 27 か月経過し腹膜癌等の異常は認められていない。

Ⅲ 考 察

本邦における上皮性卵巣癌全般の組織別発生頻度は、漿液性癌 36 %, 粘液性癌 11 %, 類内膜癌 17 %, 明細胞癌 24 % である⁵⁾ のに対し、HBOC 患者に発生する卵巣癌では漿液性癌が 81 % を占めることが大きな特徴である⁶⁾。卵巣漿液性癌は排卵により障害を受けた卵巣表層上皮から発生すると考えられていたが、近年、

卵管采上皮の漿液性卵管上皮内癌 (serous tubal intraepithelial carcinoma: STIC) がその発生母地であるとの説が有力となっている。この仮説では、卵管采に発生した上皮内癌 (STIC) から細胞が脱落し近接する卵巣表面に生着し、STIC 細胞が増殖し腫瘤を形成して卵巣高悪性度漿液性癌となる⁷⁾。本仮説の背景には、卵管癌、卵巣癌、腹膜癌症例の卵管に高頻度に STIC が発見されること⁸⁾⁹⁾、卵管癌、卵巣癌、腹膜癌症例で発見された STIC には同一の TP53 遺伝子変異を認めること⁸⁾⁹⁾、生殖細胞系列の BRCA1/2 遺伝子変異を有する女性に対して施行された RRSO で摘出された卵管に STIC が認められること¹⁰⁾¹¹⁾、RRSO 術後の病理検査で発見されたオカルト癌の 60.5 % は卵管のみに存在していたこと¹²⁾ などが挙げられる。STIC は卵管采に好発し、その病理組織学的特徴は、核の多形性、明瞭な核小体、N/C 比の増加や極性の消失を伴う非線毛細胞の偽重層化、細胞間結合の消失 (内腔への脱落)、p53 過剰発現、Ki-67 陽性率の上昇 (> 15 %) である¹³⁾。STIC の発生過程はいまだに明らかになっておらず、Crum らは HBOC 患者の卵管に、形態的には良性の非線毛細胞であるが p53 過剰発現、Ki-67 低陽性率を呈する病変を発見し、p53 signature と名付け STIC の前駆病変の可能性を報告した¹⁴⁾。Kurman らは、卵管上皮細胞が何らかの原因で DNA

表1 STIC/STIL の診断アルゴリズム (Vinsvanvathan K ら, Am J Surg Pathol, 2011の表を改変)
本症例の所見および診断を下線で示した。

| 形態 (HE 染色) | p53発現 | Ki-67陽性率 | 診断 |
|---------------------|-------|----------|---------------|
| 明らかに STIC である場合 | 陽性 | 高 | STIC |
| | 陽性 | 低 | STIL |
| | 陰性 | 高 | STIL |
| | 陰性 | 低 | STIL |
| <u>STIC が疑われる場合</u> | 陽性 | 高 | STIC |
| | 陽性 | <u>低</u> | <u>STIL</u> |
| | 陰性 | 高 | STIL |
| | 陰性 | 低 | 正常/反応性変化 |
| STIC が疑われない場合 | 陽性 | 高 | STIL |
| | 陽性 | 低 | p53 signature |
| | 陰性 | 高 | 正常/反応性変化 |
| | 陰性 | 低 | 正常/反応性変化 |

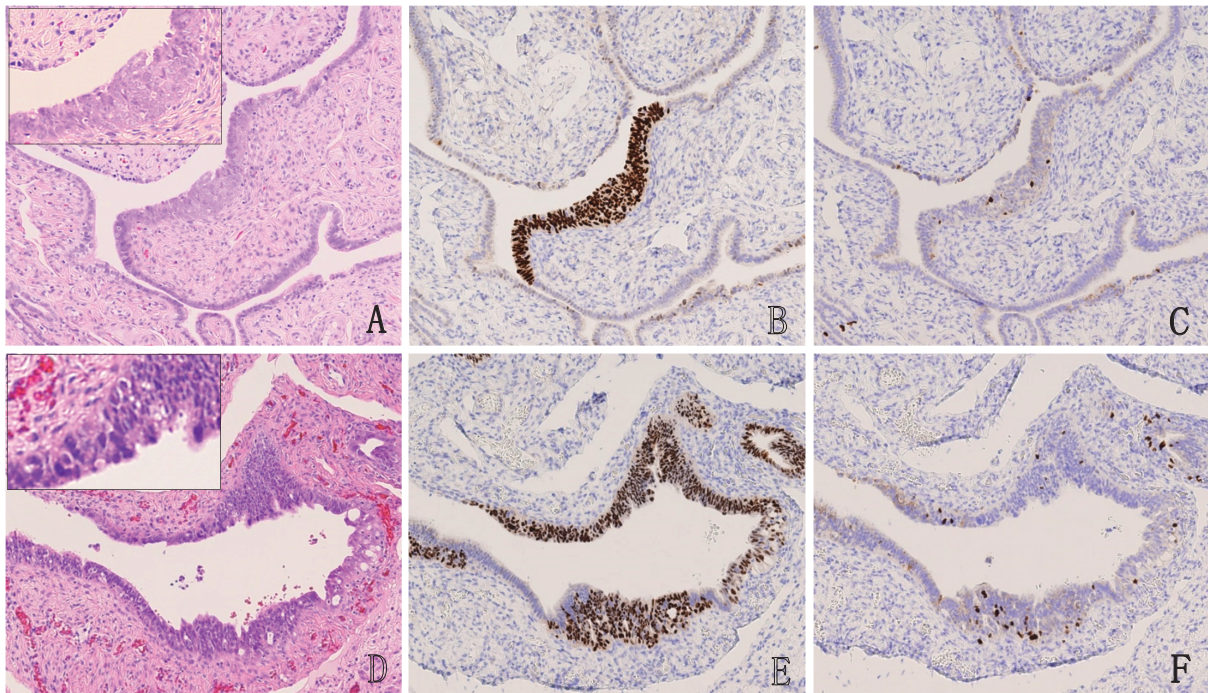


図3 両側卵管采の病理所見 (×100)

左卵管采 (A, B, C) と右卵管采 (D, E, F) の HE 染色 (A, D), p53免疫染色 (B, E) および Ki-67免疫染色 (C, F) を示す。両側卵管采に軽度の核異型のある卵管上皮分泌細胞が偽重層化する部位を認め (A, D拡大図), 同部位は p53強発現, Ki-67低陽性率であった。

損傷を受けて p53発現が増加したごく初期の段階から STIC になるまでの病変を STIC の前駆病変として STIL と名付けた¹⁵⁾。さらに, STIC の診断は形態学的な評価のみでは診断医間の診断一致率が低いことを報告し, 形態学的評価に p53および Ki-67免疫染色の結果を組み合わせた診断アルゴリズム (表1) により, 診断一致率が上昇することを報告した¹⁶⁾。本症例は,

両側卵管采上皮に明らかな STIC を示唆するほどの高度な核異型はないものの非線毛上皮細胞の偽重層化を認め, p53の過剰発現, Ki-67低陽性率であることから (図3), 表中の下線で示した通り STIL と診断した。最近の卵巣癌と卵管病変を対象とした全エクソーム解析では, 同一患者由来の卵巣高悪性度漿液性腺癌と STIC あるいは STIL, p53 signature の卵管病変に

TP53以外にも共通した遺伝子異常が証明されており、この仮説を裏付ける結果となっている¹⁷⁾¹⁸⁾。現在まで本邦で RRSO により STIL が発見されたとの報告はない。本症例では、LRRSO により高悪性度漿液性癌の前癌病変である STIC のさらに前段階と考えられる STIL を摘出できたことから、LRRSO は HBOC 症例の卵巣癌に対する予防的手術として有効な治療と考えられた。

HBOC 患者に対する産婦人科での診療は主に卵巣癌サーベイランスと RRSO の2つである。卵巣癌サーベイランスは予後改善効果は十分とは言えないが、RRSO 未実施の HBOC 患者では考慮すべきである⁴⁾。RRSO は HBOC 患者の卵巣癌リスクを確実に低減する方法として重要である²⁾³⁾。本邦では「遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 診療の手引き 2017年版」においても推奨グレード B で RRSO の施行が推奨されている¹⁹⁾。しかし、現在のところ RRSO は保険適外であり自費診療のもと倫理委員会の承認を得て限られた施設で実施されているのが実情である。LRRSO は下腹部正中切開による付属器摘出術に比べ低侵襲なだけでなく、腹腔内とくに上腹部を広く観察できることが、腹膜播種を特徴的な進展経路とする卵巣癌の検索では大きな利点であると考えられる。RRSO では子宮側は卵管起始部を可能な限り子宮角近傍で切断し、骨盤漏斗靭帯の切断部位は摘出後の卵巣遺残組織から卵巣癌が発生するリスクを避けるために視覚的な卵巣と骨盤漏斗靭帯の境界より 2 cm 以上中枢側で切断することとしている。これは、付属器摘出術を施行した症例の 13.8 % で視覚的な境界より 0.2~1.4 cm 中枢側まで骨盤漏斗靭帯内に卵巣組織が存在していたとの報告があるためである²⁰⁾。RRSO 後にも 4.3 % に腹膜癌が発生することが報告されており²¹⁾、RRSO 後の腹膜癌

発生については術前に十分な説明を行うとともに術後のサーベイランスも必要である。

HBOC は乳癌、卵巣癌等の悪性腫瘍発症に伴う身体的負担、癌発症リスクや遺伝性疾患のための精神的負担と、それらに加え保険適外のため自費診療で行う必要のある遺伝カウンセリングや遺伝学的検査、RRSO による経済的負担があり、わが国では HBOC は患者負担の非常に大きい疾患であると言わざるを得ない。HBOC 診療体制の整備と拡充を図るため、2016年8月に一般社団法人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) が設立された。JOHBOC では、関連診療科の連携および地域医療連携を円滑に行うための施設登録事業が行われており、当院も全国21の遺伝性乳癌卵巣癌総合診療基幹施設の一つとして、遺伝カウンセリング、遺伝学的検査、サーベイランスや予防手術が可能な施設に認定された。当院では「信州 HBOC ワーキング」設立以降、遺伝カウンセリングを受ける HBOC およびその疑い患者は増加しており²²⁾、多科・多職種との連携を強化、継続し、長野県の HBOC 診療のさらなる充実を図りたいと考える。わが国全体では、患者の負担軽減のため遺伝学的検査や RRSO の早急な保険適応が望まれる。

IV 結 語

LRRSO で両側の卵管采上皮に高悪性度漿液性癌の前癌病変である STIC の前駆病変と考えられる STIL が発見されたことから、LRRSO は卵巣癌発生前の予防的手術として有用な方法であると考えられた。本邦では、さらなる HBOC 診療の充実と患者負担軽減が急務である。

文 献

- 1) Chen S, Parmigiani G: Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 25:1329-1333, 2007
- 2) 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 Natl Cancer Inst* 101:80-87, 2009
- 3) Domchek SM1, 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* 304:967-975, 2010
- 4) Medeiros F1, 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* 30:230-236, 2006

- 5) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2012年度患者年報. 日産婦 66 : 1024-1038, 2014
- 6) Sekine MI, Nagata H, Tsuji S, Hirai Y, Fujimoto S, Hatae M, Kobayashi I, Fujii T, Nagata I, Ushijima K, Obata K, Suzuki M, Yoshinaga M, Umesaki N, Satoh S, Enomoto T, Motoyama S, Tanaka K : Japanese Familial Ovarian Cancer Study Group : Mutational Analysis of BRCA1 and BRCA2 and Clinicopathological Analysis of Ovarian Cancer in 82 Ovarian Cancer Families : Two Common Founder Mutation of BRCA1/2 in Japanese Population. Clin Cancer Res 7 : 3144-3150, 2001
- 7) Kurman RJ, Shih IeM : The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer : a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 34 : 433-443, 2010
- 8) Carlson JW1, Miron A, Jarboe EA, Parast MM, Hirsch MS, Lee Y, Muto MG, Kindelberger D, Crum CP : Serous tubal intraepithelial carcinoma : its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. J Clin Oncol 26 : 4160-4165, 2008
- 9) Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, Callahan MJ, Garner EO, Gordon RW, Birch C, Berkowitz RS, Muto MG, Crum CP : Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma : Evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol 31 : 161-169, 2007
- 10) Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff J, Schrag D, Berkowitz RS, Muto MG : Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. J Clin Oncol 18 : 2728-2732, 2000
- 11) Visvanathan K, Shaw P, May BJ, Bahadiri-Talbott A, Kaushiva A, Risch H, Narod S, Wang TL, Parkash V, Vang R, Levine DA, Soslow R, Kurman R, Shih IM : Fallopian Tube Lesions in Women at High Risk for Ovarian Cancer : A Multicenter Study. Cancer Prev Res (Phila) 11 : 697-706, 2018
- 12) Yates MS, Meyer LA, Deavers MT, Daniels MS, Keeler ER, Mok SC, Gershenson DM, Lu KH : Microscopic and early-stage ovarian cancers in BRCA1/2 mutation carriers : building a model for early BRCA-associated tumorigenesis. Cancer Prev Res 4 : 463-470, 2011
- 13) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (eds) : WHO Classification of Tumor of Female Reproductive Organs. IARC : Lyon 2014
- 14) Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, Garber J, Birch C, Mou H, Gordon RW, Cramer DW, McKeon FD, Crum CP : A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. J Pathol 211 : 26-35, 2007
- 15) Gross AL, Kurman RJ, Vang R, Shih IeM, Visvanathan K : Precursor lesions of high-grade serous ovarian carcinoma : morphological and molecular characteristics. J Oncol 2010 : 1-9, 2010
- 16) Visvanathan K, Vang R, Shaw P, Gross A, Soslow R, Parkash V, Shih IeM, Kurman RJ : Diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma based on morphologic and immunohistochemical features : a reproducibility study. Am J Surg Pathol 35 : 1766-1775, 2011
- 17) Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, Niknafs N, Adleff V, Noe M, Bhattacharya R, Novak M, Jones S, Phallen J, Hruban CA, Hirsch MS, Lin DI, Schwartz L, Maire CL, Tille JC, Bowden M, Ayhan A, Wood LD, Scharpf RB, Kurman R, Wang TL, Shih IM, Karchin R, Drapkin R, Velculescu VE : High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. Nat Commun 8 : 1093, 2017
- 18) Wu RC, Wang P, Lin SF, Zhang M, Song Q, Chu T, Wang BG, Kurman RJ, Vang R, Kinzler K, Tomasetti C, Jiao Y, Shih IM, Wang TL : Genomic landscape and evolutionary trajectories of ovarian cancer early precursor lesions. J Pathol. 2018 Dec 17. doi : 10.1002/path.5219. [Epub ahead of print]
- 19) 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年度版. 金原出版, 2017
- 20) Fennimore IA, Simon NL, Bills G, Dryfhout VL, Schniederjan AM : Extension of ovarian tissue into the infundibulopelvic ligament beyond visual margins. Gynecol Oncol 114 : 61-63, 2009

- 21) Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, Murphy J, Ghadirian P, Friedman E, Foulkes WD, Kim-Sing C, Wagner T, Tung N, Couch F, Stoppa-Lyonnet D, Ainsworth P, Daly M, Pasini B, Gershoni-Baruch R, Eng C, Olopade OI, McLennan J, Karlan B, Weitzel J, Sun P, Narod SA : Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation, JAMA 296 : 185-192, 2006
- 22) 家里明日美, 黄瀬恵美子, 石川真澄, 山本佳那, 大場崇旦, 伊藤勅子, 金井敏晴, 前野一真, 山下浩美, 高野亨子, 鹿島大靖, 菊地範彦, 宮本 強, 塩沢丹里, 福嶋義光, 伊藤研一, 古庄知己 : 遺伝性乳がん卵巣がん症候群における遺伝カウンセリング受診者の臨床的特徴 信州大学医学部附属病院における20年間の取り組みから, 日本遺伝カウンセリング学会誌 39 : 53-59, 2018

(H 31. 1. 30 受稿 ; H 31. 2. 7 受理)
