

遺伝性乳がん卵巣がん症候群におけるリスク低減卵巣卵管切除術

信州大学医学部産科婦人科学教室

宮本 強 塩沢丹里

I はじめに

遺伝性乳がん卵巣がん (Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC) 症候群は, BRCA1もしくは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症候群である。BRCA1/2遺伝子はDNA2本鎖切断時に相同染色体のDNA鎖を利用した相同組換え修復に働く遺伝子で, これに変異があると高率に乳癌や卵巣癌が発生し, 70歳でのBRCA1, BRCA2病的変異保有者の累積罹患リスクはそれぞれ, 乳がんで57%と49%, 卵巣がん(本編では卵管がん・原発性腹膜がんを含む)で40%と18%とされる¹⁾。信州大学医学部附属病院(以下, 当院)は日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構により遺伝性乳癌卵巣癌総合診療基幹施設として認定されており, 遺伝子医療研究センター, 乳腺内分泌外科, 産科婦人科をコアとして, 多科・多職種で「信州HBOCワーキング」を立ち上げ, HBOC疑い患者の拾い出し, カウンセリング, 遺伝子検査, サーベイランス(がんのハイリスク臓器に対する検査を定期的に行うこと)からリスク低

減手術に至るまで, HBOC診療に積極的に取り組んでいる。本稿では, HBOCにおけるリスク低減手術のうち, 特にリスク低減卵巣卵管切除術(Risk-Reductive Salpingo-Oophorectomy: RRSO)について我々の経験も含め紹介する。

II HBOCにおける卵巣がん

HBOCで発症する卵巣がんの組織型は, 主に高異型度漿液性癌(high-grade serous carcinoma: HGSC)である。その前駆病変は不明であったが, 近年, HBOC患者の卵管, 特に卵管采上皮に高率にp53変異をもつ腺上皮領域(p53 signature, Serous Tubal Intraepithelial Lesion: STIL), さらに異型度と増殖能が増強した漿液性卵管上皮内癌(Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma: STIC)が認められることが明らかにされ(図1), これらSTILやSTICがHGSCの前駆病変であり, これらの病変の細胞が卵巣や腹膜に生着してHGSCが発症するとする説が広く支持されるに至った²⁾。これらSTILやSTICは卵管切除術検体のp53免疫染色によって同定可能であるが(図1), 細

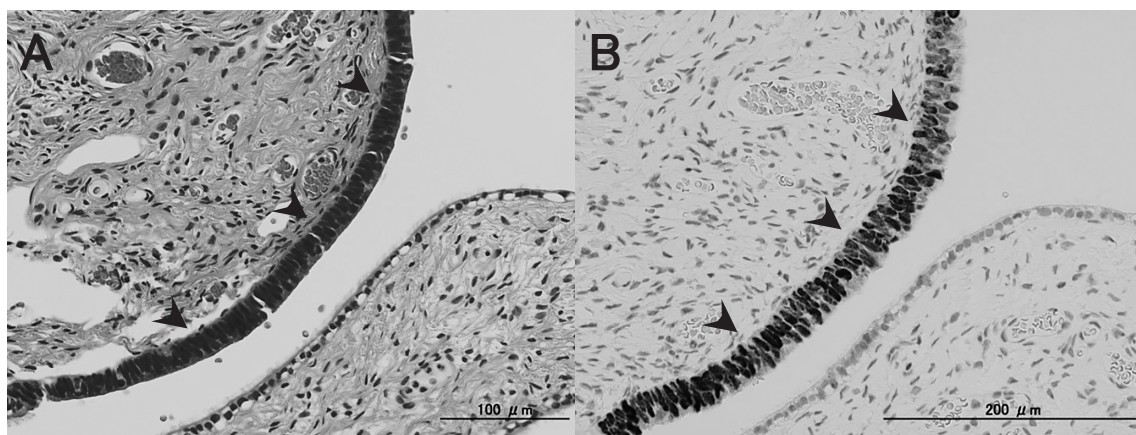


図1 RRSOにより切除された卵管の卵管采部分の上皮に認められたSTIC部分

A: ヘマトキシリン・エオジン染色。STIC部分はN/C比の高い異型細胞が配列している。

B: p53免疫染色。STIC部分はp53強陽性を示している。

胞診や腫瘍マーカーによる血液検査, PET-CT も含めた画像検査を駆使しても術前に同定することは不可能である。さらに HGSC は元来 STIC であった細胞が卵管采から剝脱し腹腔に散布され発症するため, 早期に腹膜播種を起こしやすく, HGSC の早期診断は不可能であるとされる。

Ⅲ HBOC 患者における RRSO の有用性

卵巣癌発症前に卵巣卵管を切除する RRSO は, その後の卵巣がん発症を有意に減少させ, さらに平均 5 年の観察期間で全死亡の相対危険度 (95 % 信頼区間) を 0.40 (0.26-0.61) と有意に低下させることが報告されている³⁾。このように HBOC 患者に対する RRSO は有用性の高い治療であり, 各種ガイドラインでも施行が推奨されている⁴⁾。一方, RRSO を施行していない HBOC 患者に対しては, 経膈超音波断層像および血清 CA125 測定による定期的なサーベイランスが考慮されるが⁴⁾, 前述の理由から, サーベイランスで HGSC を早期診断することは困難であり, HBOC の卵巣癌での死亡率を低下させるという十分な evidence もない。また, サーベイランス間隔は 1 年間隔とより短い間隔で, 発がん時の進行がん頻度などに変わりがないと報告されているが, 我々は定期的に RRSO について相談する場としても重要視しており, 6 か月間隔でサーベイランスを行っている。

Ⅳ RRSO の実際

A 施行時期について

前述のような RRSO の有用性から, HBOC 患者に対しては RRSO の選択肢が提示されるべきであり, 我々は, HBOC と診断され次第, 十分な遺伝カウンセリングとともに RRSO に関する情報提供を開始している。RRSO により妊孕性は喪失するが, 卵巣がん発症前に施行することが重要であることから, RRSO の施行時期は挙児希望がなくなり次第, 早期に施行することが推奨される⁴⁾。特に比較的若年で卵巣がんを発症した血縁者がいる場合には, より強く早期施行を勧めている。

B 当院における RRSO

子宮頸部・子宮内膜細胞診, 経膈超音波断層像や MRI 検査等で子宮・付属器に明らかな疾患・腫瘍がないこと, 腫瘍マーカー CA125 の上昇がないことを確認しておく。RRSO は卵巣がん未発症者に対する予防的治療という観点から, 保険診療での施行が認められ

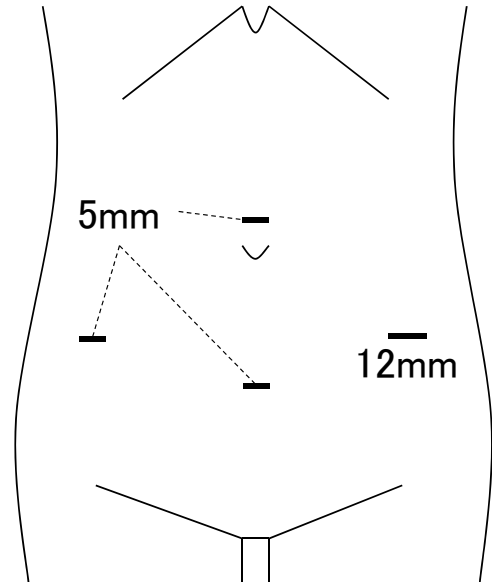


図2 腹腔鏡下 RRSO でのポート配置図
臍上の 5 mm ポートはカメラポートで, 12mm ポートを切除した卵巣・卵管の搬出に用いる。

ていないため, 当院の倫理委員会の承認を得て, 自費診療で施行している。具体的には術前検査より手術入院期間 (4 日間) および術後一回の外来受診経過観察までを自費診療としており, 80 万円以上かかることから, HBOC 患者が RRSO を受けたくても受けられない最大の理由になっている。

我々はこれまでに 4 例に RRSO を試行しているが, 全例を腹腔鏡下手術で施行している⁵⁾。ポート配置はダイヤモンド式 4 ポートとし (図 2), まず子宮・付属器, 骨盤腹膜を観察し, さらに腹腔内を大網, 傍結腸溝, 横隔膜下面, 肝表面, 虫垂, 腸管・腸間膜表面など, できるだけ詳細に観察を行い, 病変が疑われれば組織生検を行う。次に腹腔洗浄液を採取して細胞診に提出し, 最後に, 両側の卵巣卵管切除術に移る。この手術手技は, 良性卵巣腫瘍に対する子宮付属器摘出術と基本的に同一であるが, 卵巣・卵管を完全に切除するために, 卵巣固有靱帯は子宮附着部で切断し, 骨盤漏斗靱帯 (卵巣堤索) は肉眼的な卵巣端より 2 cm 以上遠位で切断し, 骨盤腹膜との癒着がある場合にはその腹膜も含めて切除を行う⁴⁾⁵⁾。

C 病理検体検査

SEE-FIM プロトコル (Protocol of Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated end) に準じて 2 ~ 3 mm ごとに細切して標本を作成し, HE 染色と p53 染色を行い, p53 染色強陽性例では Ki67 免疫染色を加えて評価している。我々の 4 例では, 卵

巢・卵管の浸潤癌は確認されなかったものの、2例(50%)にHGSCの前駆病変と考えられるp53強陽性のSTIL~STIC部位が認められていた(図1)⁵⁾。この結果は従来までの報告と矛盾しない結果であり、RRSOは有用であったと考えられた。

D RRSO後のサーベイランス

RRSOで卵巣・卵管にがんが認められなかった場合でも、約2%に原発性腹膜癌が発生するリスクがあるため³⁾、長期的に腹腔内病変のサーベイランスを続ける必要がある。また卵巣欠落症状が強い場合にはホルモン補充療法を考慮するが、我々のRRSO例は全例乳がん先行でGnRH療法などが施行されていたこともあり、RRSOにより卵巣欠落症状が強くなった症例はない。

V 最後 に

RRSOは、良性卵巣腫瘍に対する手術と同等の術式を腫大のない卵巣・卵管に対して行うため、合併症リスクの非常に低い手術であるが、それでいて卵巣がん発症と全死亡を有意に減少させる、リスク対効果が極めて大きい治療法であり、全てのHBOC患者に保険診療で適用可能となることが望まれる。現在、HBOC自体が疾患であるという観点から、まずはリスク低減乳房切除術を保険適応とすることが検討されており、これが承認されれば、段階的にRRSOも保険適応となることが期待される。

文 献

- 1) Chen S, Parmigiani G: Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 25:1329-1333, 2007
- 2) Kurman RJ, Shih IeM: The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 34: 433-443, 2010
- 3) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al: Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 304: 967-975, 2010
- 4) 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」班編：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
- 5) 鹿島大靖, 岡 賢二, 品川真奈花, 山中 桜, 小野元紀, 竹内穂高, 他: 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 *信州医誌* 67: 209-215, 2019