

公的医療保険適用後に施行した遺伝性乳癌卵巣癌に対する リスク低減卵管卵巣摘出術の1例

高石 清美・元村 衣里・長屋 陽平・内山美穂子
西村 典子・月原 悟・申神 正子・金森 康展

総合病院山口赤十字病院 産婦人科

A case of risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary breast and ovarian cancer performed under public health insurance

Kiyomi Takaishi・Eri Motomura・Yohei Nagaya・Mihoko Uchiyama
Noriko Nishimura・Satoru Tsukihara・Masako Sarugami・Yasunobu Kanamori

Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Yamaguchi Hospital

遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) は、*BRCA1*あるいは*BRCA2*の生殖細胞系列の病的変異に起因する遺伝性腫瘍症候群の1つである。2020年4月より乳癌または卵巣癌の既往があるHBOCに対する診療の一部が保険収載された。これを機に、今回われわれは、公的医療保険適用後に山口県内で初めて、HBOCに対するリスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) を施行したので報告する。症例は44歳、1妊1産女性である。30歳時に左側乳癌、42歳時に右側乳癌、その加療後にアドリマイシン心筋症の既往がある。家族歴は、実妹に乳癌がある。山口へ転居を契機に当院外科で乳癌加療後のfollow upがされていた。今回、若年発症、両側乳癌、家族歴からHBOCが疑われ、当科へ紹介となった。初診時、子宮筋腫が認められたが、付属器に器質的な異常はみられなかった。そこで、臨床遺伝専門医を中心に、本人と夫へHBOCに関する遺伝カウンセリングを行なった。カウンセリング後に本人より*BRCA1/2*遺伝学的検査の希望があり、実施した検査の結果は*BRCA*変異陽性であった。その結果とともに卵巣癌や卵管癌の累積罹患リスクについて説明したところ、RRSOを希望された。そこで、2020年4月からRRSOが保険適用となることから、適用後に行うこととし、今回、腹腔鏡下両側付属器摘出術を施行した。洗浄腹水細胞診は陰性で、子宮には筋腫が認められたが、それ以外に骨盤および腹腔内に明らかな異常所見はみられなかった。術後経過も良好で術後3日目に退院となった。摘出標本はSEE-FIMプロトコールに則り、2-3mm間隔で裁断して標本を作成したが、いずれも病的所見は認められなかった。今回、医療保険適用後に初めてRRSOを施行した。今後はRRSOの需要は増加すると予想され、本人やその家族の意思決定には十分な情報提供と心理社会的支援が重要と考えられる。

We report on performing risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) under public health insurance for the first time in Yamaguchi Prefecture. A 44-year old Japanese woman had history of left-sided breast cancer, aged 30 years, and right-sided breast cancer, aged 42 years. She had a positive family history and her younger sister also had breast cancer. She was followed up after treatment at our hospital. HBOC was suspected due to the early onset and bilateral nature of the breast cancer and positive family history. Therefore, she was referred to our department. No organic abnormalities were found in the appendages. We recommended HBOC genetic counseling for the patient and her husband. She was referred for *BRCA1/2* genetic testing, which produced a positive result for the *BRCA* mutation. Upon explaining the cumulative risk of incidence of ovarian cancer and tubal cancer, she consented to RRSO. RRSO was scheduled in April 2020, once it was covered by public health insurance, after which she underwent laparoscopic bilateral salpingo-oophorectomy. The postoperative course was uneventful. She was discharged on the third postoperative day. The resected specimens were cut according to the SEE-FIM protocol for sample preparation, but no pathological findings were observed.

キーワード：遺伝性乳癌卵巣癌, リスク低減卵管卵巣摘出術, 保険適用

Key words: HBOC, RRSO, public health insurance

緒 言

遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) は*BRCA1*あるいは*BRCA2*に病的変異を有し、常染色体優性の遺伝形式を示す家族性腫瘍で、

乳癌や卵巣癌をはじめとする癌の易罹患性症候群である¹⁾。*BRCA1*あるいは*BRCA2*変異保持者では、乳癌、卵巣癌、卵管癌、ならびに原発性腹膜癌の生涯発症リスクが高率であり、*BRCA*変異者の70歳での卵巣癌累積罹患リスクは*BRCA1*変異例で40%、*BRCA2*変異例で18%

とされる²⁾。BRCA変異を有する場合や、既往歴ならびに家族歴から明らかにHBOCが疑われる場合、患者への遺伝カウンセリングが推奨される。そのうえで方針としては、定期的なサーベイランス、もしくは積極的な治療としてリスク低減手術などの選択肢が挙げられる。

今回、2020年4月より乳癌または卵巣癌の既発症のHBOCに対する診療の一部が保険収載されることとなった。その内容としては、①BRCA1/2遺伝学的検査の必要性を説明するための指導管理料、②血液を検体としたBRCA1/2遺伝学的検査、③乳癌患者のうちHBOCと診断されたものに対するリスク低減卵管卵巣摘出術 (risk-reducing salpingo-oophorectomy: RRSO)、および対側の乳房切除術 (contralateral risk-reducing mastectomy: CRRM)、④卵巣癌患者のうちHBOCと診断されたものに対する両側リスク低減乳房切除術 (bilateral risk-reducing mastectomy: BRRM)、⑤HBOCと診断された患者に対するサーベイランス、⑥BRCA1/2遺伝学的検査の結果についての遺伝カウンセリングである。これらの保険診療を実施するに際しては、それぞれの算定要件ならびに施設基準を満たす必要がある。

今回われわれは、公的医療保険適用後に、山口県内で初めてHBOC症例に対するRRSOを施行したので報告する。

症 例

症例は44歳の1妊1産の既婚女性である。30歳時に左側乳癌T1bN0M0, Stage I, estrogen receptor (ER) -, progesterone receptor (PR) -, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 1+に対して乳房部分切除術、センチネルリンパ節生検を施行後、フルオロウラシル、エピルビシン、シクロフォスファミドによる多剤抗癌化学療法と放射線治療、42歳時に右側乳癌(ER-, PR-, HER2 1+)に対してドセタキセル、ドキソルビシン、ならびにシクロフォスファミドによる術前抗癌化学

療法後、乳房部分切除、センチネルリンパ節生検を施行し、術後に放射線治療が行われた。その加療後にアドリアマイシン心筋症の既往がある。妊娠分娩歴は24歳時に正期産で自然経膣分娩している。家族歴は実妹に乳癌、父に不整脈、母方叔父に胃癌がある(図1)。

今回、他県から山口に転居後、当院の外科に乳癌加療後の定期検診目的に通院中であったところ、両側乳癌、若年発症、家族歴からHBOCが疑われたため、当科へ紹介初診となった。初診時、子宮筋腫が認められたが、子宮付属器には異常はみられなかった。子宮頸部細胞診ならびに内膜細胞診も異常なかった。まず初めに本人のみへHBOCが疑われる根拠ならびに遺伝学的検査の必要性についてお話したところ、発端者である本人とその夫がクライアントとなり、遺伝カウンセリングを希望された。実子へのカウンセリングには同意が得られず、実妹は他県で遠方であり同席ができないことから、妹については本人よりお話することで、一任することになった。臨床遺伝専門医を中心に、発端者である本人とその夫に遺伝カウンセリングを行なったところ、本人のみBRCA遺伝学的検査を希望された。実子への検査は希望されなかった。実施された検査の結果、BRCA1の病的変異「c188T>A (p.Leu63)」が検出され、HBOCの診断に至った。その結果に併せて、日本人に比較的多い病的変異であること、最も有効な予防にはRRSOのみであること、手術のリスクならびにRRSO後のリスクについ

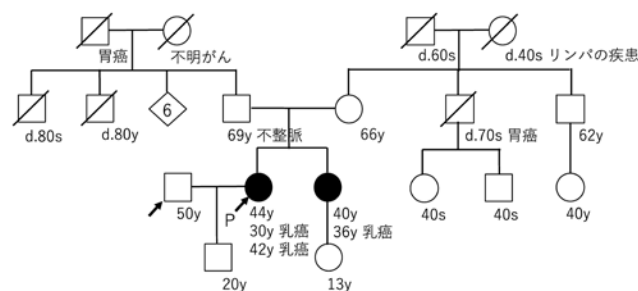


図1 家系図

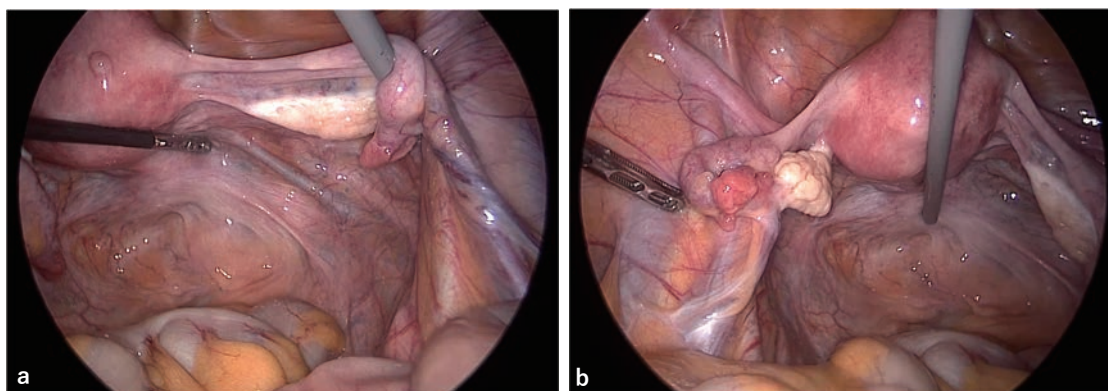


図2 手術所見

a : 右付属器
b : 左付属器

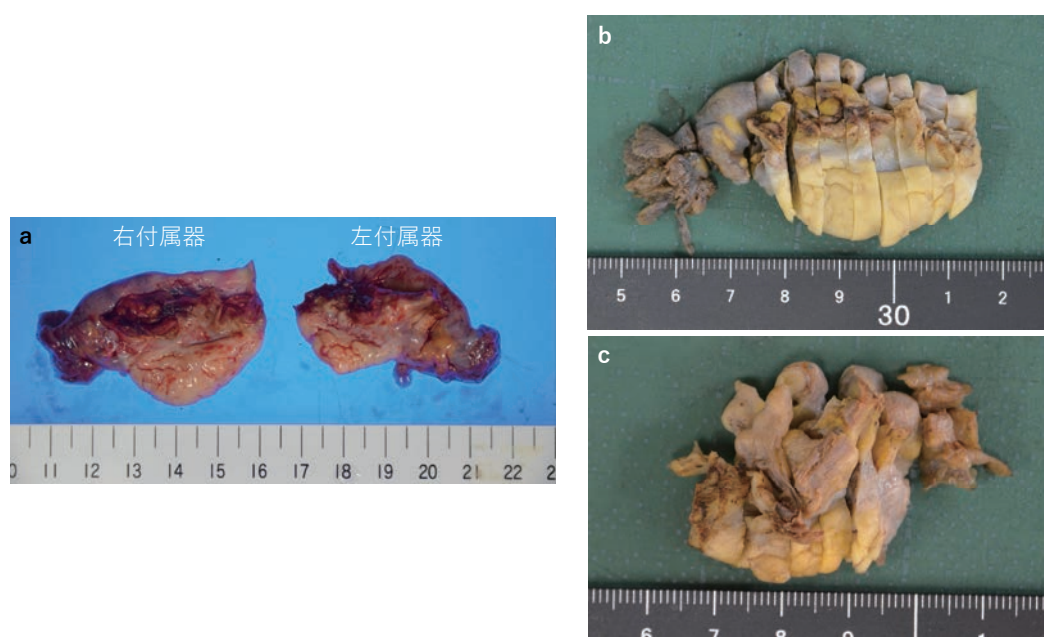


図3 摘出標本

a : 両側付属器の肉眼所見
b : ホルマリン固定後の右付属器
c : ホルマリン固定後の左付属器

て、再度、本人と夫へ説明した。カウンセリング当時、HBOCに対して、条件付きではあるが保険適用となる報道がなされていたことから本人と家族より、保険適用後の手術の希望があった。そこで、計3回の遺伝カウンセリングを経て、2020年4月に公的医療保険適用となった後、腹腔鏡下子宮付属器摘出術を行った。腹腔内ならびに骨盤内を観察したが、異常所見は認められなかった。子宮には筋腫による突出がみられたが、両側付属器に異常は認められなかった（図2）。腹水はなかったため、洗浄腹水を採取し、細胞診に提出したところ、結果はclass Iであった。

広間膜前葉を一部展開し、尿管の走行を確認後、卵巣から2cm以上離れた部位で骨盤漏斗靱帯を2-0バイクリル糸で結紮した。その卵巣側をバイクランプ®（エルベ社）でシーリングし、切断した。卵管起始部と卵巣固有靱帯は子宮角部に沿って、バイクランプ®でシーリングし、切断した。切除した付属器は回収袋（コヴィディエン社）に収納して臍創部より腹腔外へ搬出した。術後経過は良好で術後3日目に退院となった。摘出した付属器はSEE-FIMプロトコル（protocol of sectioning and extensively examining the fimbriated end）に準じて2-3mm間隔、卵管采は長軸方向で裁断して標本を作製した（図3）³⁾。病理組織学的検査の結果、異常所見は認められなかった。術後1か月を経て、特に異常はみられていない。

考 案

産婦人科医が行うHBOCの診療において、リスク評価、遺伝カウンセリング、遺伝学的検査、検査結果の解釈、BRCA1/2変異保持者へのサーベイランスやリスク低減手術などの対応が求められる。HBOCでは卵巣癌、卵管癌への対策が必要であるが、検診の有用性は示されておらず、現在では最も有効な予防策はRRSOであると考えられる⁴⁾。RRSOは卵巣癌、卵管癌の発症率を下げるとともに総死亡率を下げることも示されている⁵⁾。以前はHBOCの診療は自費診療であったが、今回、適応基準の制限があるものの、2020年4月に保険収載されたことによって、患者の経済的負担が大幅に軽減されることになった。

当施設では、医療関係団体が主催するHBOCに関する研修を修了している婦人科腫瘍専門医と臨床遺伝専門医が常勤しており、院内倫理審査委員会の承認を得て、2015年10月より遺伝外来を設置し、HBOCのカウンセリング診療を行なっている。また、自由診療でのRRSOの実施も可能となっている。その際に発生した医療事故に対して損害賠償請求を受けた場合でも、当施設が加入している病院賠償責任保険で保障される。さらに、2016年8月に設立された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）において、全国18の遺伝性乳癌卵巣癌総合診療連携施設に認定されている。現在までRRSOを自費で施行した症例はなく、今

回、当施設で初めてRRSOを施行し、さらに山口県内で初めて保険適用後にRRSOを施行した症例となった。

生殖細胞系列*BRCA1/2*変異を有する症例に対して施行されたRRSOの摘出標本から、卵管采上皮の漿液性卵管上皮内癌 (serous tubal intraepithelial carcinoma: STIC) が認められることが知られており⁶⁾、STICは卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の高異型度漿液性癌の発生母地であると提唱されている。

Blok et al.は、*BRCA1/2*変異を有する女性に対して施行されたRRSO後の摘出標本から、2.3%に高異型度漿液性癌が発見され、それらの59%は卵管原発であったこと、さらにSTICが0.8%に存在しており、*BRCA1*変異陽性を有する症例の0.6%がRRSO後の7年以上を経て腹膜癌に罹患したことを報告している⁷⁾。一方で、RRSO後には4.3%の頻度で腹膜癌が発生することが報告されていることから⁸⁾、RRSOで摘出された標本は詳細に病理組織学的検討を行うことが重要であり、RRSO後もサーベイランスが必要である。

本症例は今後も外科で乳癌の定期検診が継続されることから、外科と協力しながらサーベイランスを行う予定である。さらにRRSO後のホルモン補充療法も検討されるところであるが、本症例は乳癌既発症であるため、ホルモン補充療法は行っていない。

結 語

今回、公的医療保険適用となって初めてHBOC症例に対してRRSOを施行した。保険適用後、RRSOの需要は増加することが予想される。RRSOは異常のない臓器を摘出すること、生殖細胞系列の遺伝子変異が原因の疾患であることから手術の安全性とともに倫理性が要求される。RRSOを行う際には、婦人科腫瘍専門医、臨床遺伝専門医、病理診断医を含めたスタッフ間での十分な検討と共に患者やその家族の意思決定には十分な情報提供と心理社会的支援が重要である。

利益相反

本論文に関連して、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編 産科婦人科用語集・用語解説集 改定第4版. 東京: 杏林舎, 2018; 10.
- 2) Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1329-1333.
- 3) 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.

- 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年版. 東京: 金原出版, 2017; 100-101.
- 5) 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.
- 6) Visvanathan K, Shaw P, May BJ, Bahadiri-Talbot 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)* 2018; 11: 697-706.
- 7) Blok F, Dasgupta S, Dinjens WNM, Rose EM, van Beekhuizen HJ, Ewing-Graham PC. Retrospective study of a 16 year cohort of *BRCA1* and *BRCA2* carriers presenting for RRSO: Prevalence of invasive and in-situ carcinoma, with follow-up. *Gynecol Oncol* 2019; 153: 326-334.
- 8) 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, Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation. *JAMA* 2006; 296: 185-192.

【連絡先】

高石 清美
総合病院山口赤十字病院産婦人科
〒753-8519 山口県山口市八幡馬場 53-1
電話: 083-923-0111 FAX: 083-925-1474
E-mail: kiyobu@yamaguchi-redcross.jp